成人期先天性心疾患の病理学的研究

Pathology of Congenital Heart Disease in Adulthood

順天堂大学医学部心臓血管病理学研究室

岡田 了三・河野 靖子

Research Laboratory for Cardiovascular Pathology, Juntendo University

School of Medicine, Ryoza Okada, Yasuko Kawano

〔はじめに〕

先天性心疾患患者の予後は原疾患の重症度によって決まることが多いが、従来から成人期に屡々みられる心房中隔欠損症(ASD)、心室中隔欠損症(VSD)、Fallot 四徴症(TOF)について、治療法の進歩によって現状ではどの程度予後が改善されているか？および、それらの疾患の予後を規定する因子は何であるか？を病理形態学的に検討した。

I. 日本病理剖検輯報からみた ASD, VSD, TOF の予後

1990年1月1日より同年12月31日までの本邦全域に互る病理解剖例が登録されている日本病理剖検輯報第33輯(1991)¹⁾に記載されているASD, VSD, TOFの総数は表1に示すように、各58, 35, 57例である。これは同年の総病理解剖38,526例中それぞれ0.15%, 0.09%, 0.15%に当たる。その平均年齢はASD 41.0歳, VSD 9.4歳, TOF 11.0歳である。手術例はASDで10/58, 17%; VSDで8/35, 23%; TOFで31/57, 54%で、手術(+), (-)群の平均年齢はASDで(+)47.3歳, (-)39.7歳; VSDで(+)16.8歳, (-)7.3歳; TOFで(+)5.1歳, (-)18.1歳である。ASD, VSDでは手術(+)例の方が(-)例をそれぞれ7.6年, 9.5年上廻り、手術による延命効果が評価できるが、TOFでは逆に手術(-)例が13年上廻る予後を示す。

表1 剖検輯報(1990年剖検例)中のASD, VSD, TOF統計

	心房中隔 欠損症		心室中隔 欠損症		ファロー 四徴症	
症例数	58		35		57	
平均年齢(歳)	41.0		9.4		11.0	
手術	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
症例数	10	48	8	27	31	26
平均年齢(歳)	47.3	39.7	16.8	7.3	5.1	18.1
合併症						
肺高血圧症	18 (31%)		13 (37%)		0	
感染性 心内膜炎	1 (2%)		2 (6%)		0	

この手術(-)例を1972年発表のCampbellによる剖検例からみたASD, VSD, TOFの自然歴²⁾; ASD 38歳, VSD (大型)22歳, TOF 12歳と比較すると、輯報例でASDが+2歳, VSDで-15歳, TOFで+4歳という結果になる。ASD, TOFでは輯報例の

予後は僅かによくなっているが、VSDでは手術(+)例ですら-5歳と、より短命である。このVSDにおける相違は如何なる理由によるものであろうか？本邦における新生児期の先天性心疾患剖検例中のVSD頻度は安藤³⁾によれば3.7%でありTOFの2.4%を上廻っている。この出現率は輯報総剖検例中のTOF 0.15%から逆算すれば、VSDで0.23%に当ることになり、今回の0.09%という出現率の少くとも2.6倍存在することになる。この差は生後に発生するVSDの自然閉鎖による減少によって生じる可能性が高い。このデータから逆算すると新生児期のVSDの61%は自然閉鎖するという計算になる。この数値は、著者の経験による無選択的な成人の剖検例中、VSD自然閉鎖所見の発見率が、1/400すなわち0.25%であることから、ほぼ妥当な数字と言える。その点を考慮するとCampbell論文の大型VSDの予後に比して本邦のVSDで手術の有無にかかわらず短命に終る例が存在することの説明は難しい。しかし全身奇形の一部としてのVSDでは予後は心外奇形の重症度で決まる場合もあることなどから本邦人とユーラシア人種間での合併症の出現率の相違などを想定する必要がある。その点を検討するため輯報に記載されている合併症を表1下段に示す。肺高血圧症はASDで31%, VSDで37%であり、手術不能のEisenmenger症候群の予後の悪さが、輯報中のVSDが短命であることの一因を成していると推定できる。合併症としての感染性心内膜炎(IE)が死因につながる率は現在では低く輯報例ではASD 2%, VSD 6%である。

図1にASD, VSD, TOF輯報例の年齢分布を男女別に示す。14歳以下, 15~59歳, 60歳以上に3区分するとASDではそれぞれ33%, 31%, 36%; VSDでは83%, 14%, 3%; TOFでは81%, 12%, 7%となり、ASDで高齢者が相対的に多い事実がわかる。その成績はCampbellの1970年の報告⁴⁾とほぼ同じである。また肺高血圧症の合併はASDでは加齢とともに増加し、VSDは年齢と無関係にみられる傾向がある。この点では、VSDの大部分は正常人並のよい自然歴をもち、剖検に顔を出す機会が少ないとみて間違いはないが、意外に短命に終る少数例もあることが注目される。TOFでは30歳以上

図1 剖検輯報(1990年剖検例)中のASD, VSD, TOFの年齢分布

の9例中、手術例は1例のみで、現状では手術による延命効果に限界があることが想像される。

II. 成人期 ASD, VSD, TOF の症例提示

図2例. 58歳, 男. 心不全死に終わった中等大の卵円窩型 ASD 例である. 心重量は 770 g, A のように右房, 右室は著しく拡張し, 三尖弁尖の不規則な線維性肥厚⁵⁾とともに弁口の拡大による三尖弁閉鎖不全が合併している. B に示す心室中間部横断面では右室容積は左室の数倍に達するが, 壁厚は正常範囲内にある. 右室心筋は C にみられる線維症と, 拡張型心筋症を思わせる変性所見を呈する. 長年に互る右室容積負荷が心筋の代償不全を招いたための死亡とみなされる。

図2 卵円窩型 ASD. 58歳, 男.

A. 右側内面. 中等大の卵円窩内欠損 (矢印). 右房・右室の著しい拡張と心内膜の斑状肥厚. 三尖弁口のつよい拡大と弁尖の不規則垂びまん性の線維性肥厚. B. 心室中間部の横断面. 下方が前面. 左方が右室. 右室の著明な拡張とほぼ正常の壁厚. 心室中隔より右室にかけて線状・斑状の線維症の散在. C. 右室心筋. 20×, アザン染色. クモ状の不規則な置換性および間質線維症とその周辺の心筋細胞配列の乱れ. 心筋細胞の肥大, 大小不同, 変性. 間質の開大.

図3例. 74歳, 男. 不整脈死を遂げた中等大の卵円窩型 ASD 例である. 心重量は 390 g, A に示す

ように右房・右室の中等度の拡張と心内膜のびまん性白色肥厚⁶⁾がみられる. B のように左房も拡張して, 心内膜肥厚が目立つ. 僧帽弁尖は逸脱を伴う特有の限局性線維性肥厚⁷⁾を呈する. 右室壁の組織像は C のように心内膜の線維弾性症, 心筋内血管周囲線維症とともに心内膜下より中層に及ぶ脂肪組織の浸潤を示す. 右室心内膜のびまん性肥厚は容積負荷の増大によって生じるが, 進行すると, 成人期に拡張制限とともに拘束型血行力学的異常の一因ともなりうる. また僧帽弁逸脱の合併は逆流による左心不全の原因となる可能性がある。

図3 卵円窩型 ASD. 74歳, 男.

A. 右側内面. 中等大の卵円窩内欠損 (矢印). 右房・右室の中等度拡張と心内膜の白色びまん性肥厚. 三尖弁口の中度拡大と弁尖の不規則垂びまん性の線維性肥厚. B. 左側内面. 左房の中等度の拡張と心内膜の白色びまん性肥厚. 正常大の僧帽弁口と弁尖の後交連を中心とした線維性肥厚 (ASD plaque) と逸脱. C. 右室心筋. 10×, エラスチカ・ワンギーソン染色. 心内膜の線維弾性症. 心筋内血管周囲線維症と広汎な間質脂肪浸潤.

図4例. 36歳, 男. 心不全の治療中急死を遂げた二大血管直下の大 VSD 兼卵円窩型 ASD 例である. 心重量は 980 g, A に示す右室は著しい拡張と比較的軽度の肥厚, B に示す左室は著明な拡張と, ほぼ正常の壁厚を呈する. 両室の心内膜は中等度びまん性に肥厚する. 右室心筋は C のように間質の水腫性開大と線維症, 心筋細胞の肥大・巣状脱落に加えて, 矢印に示す心内膜下の Purkinje 細胞群の急性変性・壊死を示し, それが心室性不整脈源であることが示唆される. VSD の存在による両室負荷の増大が, 代償性肥大の限度を超えて心筋不全を生じたことが推定できる。

図5例. 70歳, 女⁷⁾. VSD に定型的な収縮期雑音あり, 高血圧の治療を受けていた. 発熱一ヶ月後, 全身衰弱で死亡した. 心臓は 420 g で, 右室流入路は正常容積と正常壁厚, 流出路は拡張, 左室は正常容積で肥厚を呈する. 三尖弁の交連尖の裏側に位置する VSD は A 大矢印のように弁尖・腱索の癒合に

図4 大血管下型 VSD. 36 歳, 男.

A. 右室流出路, 肺動脈弁下大型 VSD (矢印). 右室の高度な拡張と軽度の肥厚. 斑状の心内膜肥厚. B. 左室流出路, 大動脈弁下膜性部より前方の VSD (矢印). 左室の著しい拡張とほぼ正常の壁厚. 心内膜の斑状肥厚と大動脈弁逆流による半月状の心内膜ポケット形成. C. 右室心筋. 10×, アザン染色. 間質の水腫状開大と線維症. 心内膜下 Purkinje 細胞の急性変性・壊死 (矢印).

図5 感染性心内膜炎を合併した VSD. 70 歳, 女.

A. 右側内面. 自然閉鎖機転の進行した三尖弁下膜性部小型 VSD (大矢印). 短絡ジェット血流の当たる三尖弁後尖上の増殖物 (小矢印). B. 左室流出路, 膜性部横長の小 VSD (大矢印).

よって, 帽針頭大の大きさに狭められており, 小孔より噴射される左・右短絡ジェット血流が衝突する後尖上に小矢印で示す増殖物がみられ, 感染性心内膜炎の合併が診断できる. VSD の左側は B 図のように大動脈弁下, 膜性部に横長の小型 VSD として開存し, その上下縁には線維組織による土手状の構造物がみられる. VSD の自然閉鎖過程が進行して, 短絡ジェット血流の流速が強まると, その衝突による心内膜の損傷が流血中の微生物の付着を誘発して感染性心内膜炎を発症すると理解できる.

図 6 例. 46 歳, 男. 高血圧を合併し, 労作時息切れあり. 嘔吐・下痢の後突然意識消失して死亡した. 心重量は 480 g, A 図のように右室は著しい肥厚を示し, 流出路は黒矢印の部位で心内膜の帯状肥厚を伴う口部狭窄と弁性狭窄をもち, ゾンデを通した VSD は大動脈下に位置する TOF である. 心室中間部の横断面では B のように両室の著しい肥厚と, それを上廻る心室中隔肥厚がみられ, 肥大型心筋症類似の外観を呈する. 肥厚した心筋中には雲

状・線状の多数の線維症が散在し, 肥大した心筋細胞の配列の乱れもみられる.

図6 TOF. 46 歳, 男.

A. 右側内面. 中等度の右房拡張と高度の右室肥厚. 大動脈弁下 VSD (ゾンデ). 右室流出路 (矢印) と肺動脈弁狭窄. B. 心室中間部横断面. 下方が前面, 左方が右室. 心室中隔の非対称性肥厚と右室の求心性肥厚. 不規則線状・斑状・渦巻き状の心筋線維症

Ⅲ. 形態計測による ASD, VSD, TOF の心室肥大の特徴

心室には容積負荷・圧負荷により異なる特徴を示す拡張・肥厚が発生するが, それが限度を越えると心不全を発症するとみなされる. そこで, ホルマリン固定心を用いて, 右室 (RV) を底辺を上にした逆円錐二個, 左室 (LV) を同一個とみなして, その容積 V_{RV} , V_{LV} を右室流入路周囲長 (中間部) P_{Rvi} , 流出路周囲長 (中間部) P_{Rvo} , 三尖弁・心尖長 TA , 心尖・肺動脈弁口長 PA , 左室周囲長 (中間部) P_{LV} , 僧帽弁・心尖長 MA , 心尖・大動脈弁口長 AA を用いて次のように算定した⁸⁾.

$$V_{RV} = 1/3 \cdot TA (P_{Rvi}/2\pi)^2 + 1/3 \cdot PA (P_{Rvo}/2\pi)^2 \pi$$

$$V_{LV} = 1/3 \cdot (MA + AA) / 2 (P_{LV}/2\pi)^2 \pi$$

また心室壁厚は右室流入路・左室では乳頭筋を避けた側壁中間部で肉柱を除いた緻密層の厚さ, 右室流出路では肺動脈弁下での緻密層の厚さとして計測した.

図 7 は ASD 右室の計測値を示す. 左側は右室容積で, 年齢・性を一致させた正常対照例と比較すると, 30 歳台後半までは加齢とともに拡張が進行し, 正常値の約 4 倍で頭打ちとなり, 以後は横這いとなる. 中央の流入路の壁厚はバラツキが大きく, 40 歳以後で大部分は正常の 2 倍に達する. 右側の流出路壁厚は更にバラツキが大きく厚い例と薄い例が混在する. ASD 左室容積は 30 歳台後半以後で正常の 2 倍に達する例とほぼ正常の例がそれぞれ半数づつを占める.

VSD では各計測値ともにバラツキが大で左室容

図7 ASDの右室容積と壁厚の加齢変化

積の大きい傾向および肺高血圧例での右室肥大傾向はあるが、加齢による頭打ち現象は明らかでない。

TOFでは右室容積はほぼ正常で壁厚のみ増大する圧負荷型肥大の特徴が明らかである。図8はTOFの右室壁厚の計測値で、左に流入路、右に流出路の厚さを示す。流入路では正常の3倍1.0 cmに達し、以後横這いとなるが、流出路では20歳まで増加傾向が続く。

図8 TOF右室壁厚の加齢変化

以上の事実から ASD では右室の拡張は40歳まで、TOFでは右室肥厚は10歳までで頭打ちとなることが、それ以後の心機能の潜在性代償不全の発生に重要な役割りを演じていると考えられる⁹⁾。VSDでは、血行力学的異常による形態学的変化は一様でなく、成人期の問題は肺高血圧症をはじめ、個々の症例によって異なることが特徴的と言える。

〔まとめ〕

成人期先天性心疾患の形態学的特徴から次の問題が提起される。

ASDでは中年過ぎの右心不全および一部の左心不全の合併、VSDでは肺高血圧症と感染性心内膜炎、TOFでは少年期以後の右室壁厚増加に付随する合併症である。今後は手術例の予後および自然歴の改善のためにこれらの問題の解決を求めて一層の努力が必要であろう。

〔文 献〕

- 1) 日本病理剖検輯報, 第33輯. (平成2年度剖検例収載) 日本病理学会編. pp. 1-1559, 1992. 日本病理剖検輯報刊行会, 東京.
- 2) Campbell M: Natural history of cyanotic malformations and comparison of all common cardiac malformations. *Brit Heart J*, 1972; **34**: 3-8.
- 3) 安藤正彦: 最新内科学大系. 第38巻. 先天性心疾患. I. 発生頻度, 分類, 成因. 杉本恒明, 矢崎義雄, 泰江弘文編. pp. 3-25, 1991. 中山書店, 東京.
- 4) Campbell M: Natural history of atrial septal defect. *Brit Heart J*, 1970; **32**: 820-826.
- 5) Okada R, Glagov S, Lev M: Relation of shunt flow and right ventricular pressure to heart valve structure in atrial septal defect. *Amer Heart J*, 1969; **78**: 781-795.
- 6) Okada R, Glagov S, Lev M: Different effects of increased volume and increased pressure on endocardial structure in hearts with atrial septal defect. *Amer Heart J*, 1968; **75**: 474-486.
- 7) Nakanishi A, Morii T, Okada R, Inoue S, Shimada H: A case report of ventricular septal defect in the aged - Interrelation between its closing process and subacute bacterial endocarditis. *Jpn Heart J*, 1968; **9**: 219-223.
- 8) 岡田了三: 心臓の形態学(11). メデカルエレクトロタイムス, 1970; **12**: 93-101.
- 9) 早河秀治, 門間和夫, 高尾篤良: 肺高血圧症を合併した心房中隔欠損症の自然歴: 16歳以上の内科的治療例における検討. *J Cardiol*, 1994; **24**: 107-113.