主要体肺側副血行を有する小児の中長期的予後

伊藤健一郎¹⁾, 青墳 裕¹⁾, 中島 弘道¹⁾, 東 浩二¹⁾,
江畑 亮太¹⁾, 脇口 定衛¹⁾, 藤原 直²⁾, 青木 満²⁾,
萩野 生男²⁾, 山本 昇²⁾, 中村 祐希²⁾, 榎本 吉倫²⁾,
杉村 洋子³⁾

Key words:

major aortopulmonary collateral arteries (MAPCA), pulmonary atresia, spasm, cyanosis

千葉県こども病院循環器科¹⁾, 千葉県こども病院心臓血管外科²⁾,
千葉県こども病院集中治療科³⁾

Mid- and Long-term Prognosis in Children with Major Aortopulmonary Collateral Arteries

Kenichiro Ito¹⁾, Hiroyuki Aotsuka¹⁾, Hiromichi Nakajima¹⁾, Kouji Higashi¹⁾, Ryota Ebata¹⁾, Sadae Wakiguchi¹⁾,
Tadashi Fujiwara²⁾, Mitsuru Aoki²⁾, Ikuo Hagino²⁾, Noboru Yamamoto²⁾, Yuuki Nakamura²⁾, Yoshinori Enomoto²⁾,
Hiroko Sugimura³⁾

¹⁾Department of Cardiology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan.

²⁾Department of Cardiovascular surgery, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan, ³⁾Intensive Care Unit, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

Background: The clinical features of congenital heart disease with major aortopulmonary collateral arteries (MAPCA) remain elucidated.

Methods: We reviewed the cases of congenital heart disease with MAPCA retrospectively to clarify the clinical features of MAPCA.

Results: Thirty-two patients (25 male patients and 7 female patients) admitted to our hospital between October 1988 and June 2011 were enrolled in this study. The mean age was 9.7 ± 7.7 years old. Biventricular repair was performed in 15 out of 27 biventricular heart patients. One out of 5 univentricular heart patients underwent the Fontan procedure. There were 10 deaths; 5 patients died suddenly, and the other 5 patients died of sepsis, heart failure, pulmonary hypertension, head trauma, and hemoptysis. Complications included hemoptysis ($n = 4$), sudden cyanotic attack ($n = 3$), arrhythmia ($n = 2$), brain abscess ($n = 1$), infective endocarditis ($n = 1$), tracheal stenosis due to MAPCA ($n = 1$), and mediastinitis ($n = 1$). Two out of 3 patients with sudden cyanotic attacks died suddenly. The first cyanotic attack occurred at the age of 2-4 months. Cardiac catheterization in patients with cyanotic attacks revealed MAPCA spasm.

Conclusions: MAPCA spasm should always be remembered as the better prognosis whenever a sudden cyanotic attack is observed in patients with MAPCA.

要 旨

背景：主要体肺側副血行(MAPCA)を有する先天性心疾患は多岐にわたり、その臨床経過には不明な点が多い。

方法：1988年10月以降2011年6月までに経験したMAPCAを有する先天性心疾患患者を対象に、その臨床像を後方視的に検討した。

結果：症例は32症例で男25例、女7例、調査時年齢は 9.7 ± 7.7 歳であった。二心室修復対象症例27例のうち二心室修復術到達例が15例であった。単心室修復対象症例5例中1例でFontan型手術を施行した。死亡例は10例で、突然死が5例、敗血症、心不全、肺高血圧、頭部外傷、喀血が各1例であった。非致命的合併症は13例に認められ、喀血4例、発作的チアノーゼ増悪3例、不整脈2例、脳膿瘍、心内膜炎、MAPCAによる気管狭窄、術後縦隔炎が各1例であった。突然死症例のうち2例で発作的チアノーゼ増悪の既往があった。発作的チアノーゼ増悪を起こした患者2例の心臓カテーテル検査中、カテーテル挿入によりMAPCAの攣縮が誘発された。

結論：特に乳児期における状態悪化の際にはMAPCA攣縮を念頭に置いて診療にあたることで、予後改善につながる可能性がある。

2011年12月26日受付 別刷請求先：〒271-8511 千葉県松戸市上本郷4005番地

2012年11月12日受理 松戸市立病院小児科 伊藤健一郎

はじめに

主要体肺側副血行(MAPCA)は胚芽期の節間動脈が遺残したものであり、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損(PA/VSD)のほか、無脾症候群や単心室などに合併する¹⁾。その形態の多様さから、高度のチアノーゼや高肺血流による心不全など、さまざまな症状を呈し、患者の治療にしばしば難渋する。肺動脈統合化手術(unifocalization: UF)やMAPCAへのカテーテル治療を含めた個々の病態に対応した介入により予後改善がみられるものの、二心室修復や単心室血行動態症例でのFontan型手術への到達率や術後の合併症などの課題も残る²⁻⁵⁾。

対象および方法

1988年10月以降2011年6月までに千葉県こども病院に入院し、MAPCAを有すると診断された先天性心疾患患者32症例を対象として、臨床経過について診療録を基に後方視的に検討した。

結 果

1. 患者背景

性別は、男25例、女7例であった。調査時患者年

齢は、 9.7 ± 7.7 歳(中央値7.0歳, 3カ月～30歳)であった。先天奇形症候群の合併は15例(47%)にみられ、22q11.2欠失症候群9例(28%)、無脾症候群4例(13%)、Alagille症候群、Rubinstein-Taybi症候群が各1例(3%)であった。生存例は22例(69%)、死亡例は10例(31%)であった。

2. 主診断(Table 1A)

主診断は、PA/VSD19例(59%)、ファロー四徴症(TOF)6例(19%)、無脾症候群4例(13%)であり、ほかに両大血管右室起始症(DORV)、修正大血管転位症(cTGA)、総動脈幹遺残症(PTA)が各1例(3%)であった。無脾症候群とcTGAの計5例が単心室血行動態であり、そのほかの27例を二心室修復対象症例とした。

3. 初回心臓カテーテル検査施行時の検査所見

初回心臓カテーテル検査施行時の年齢は、 1.0 ± 2.2 歳(中央値6カ月, 0カ月～12歳)であった。SaO₂は $79.0 \pm 9.0\%$ (中央値80%, 49.9～90.6%)、ヘマトクリット値(Ht)は $46.4 \pm 7.9\%$ (中央値45.5%, 34.4～71.6%)、胸部X線上の心胸郭比は $56.7 \pm 5.1\%$ (中央値57%, 45～65%)であった。Fick法による推定肺体血流比(Qp/Qs)は 1.6 ± 1.1 (中央値1.2, 0.3～3.8)であった。1患者当たりのMAPCAは 3.0 ± 1.3 本(中

Table 1A

main diagnoses	n (%)
PA/VSD	19 (59%)
TOF	6 (19%)
Asplenia	4 (13%)
DORV	1 (3%)
cTGA	1 (3%)
PTA	1 (3%)

PA: pulmonary atresia, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, DORV: double-outlet right ventricle, cTGA: corrected transposition of great arteries, PTA: patent truncus arteriosus

Table 1B Data at the time of the first catheterization: low flow group vs. high flow group

	low flow group (n=13)	high flow group (n=19)	
age	1m-12y (median 4m)	0m-2y (median 3m)	n.s.
SaO ₂ (%)	49.9-79.3 (median 73.6)	68.0-92.0 (median 85.4)	**
Ht (%)	36.7-71.6 (median 42.5)	34.4-53.3 (median 43.4)	*
CTR (%)	45-65 (median 54)	51-67 (median 57)	n.s.
Qp/Qs	0.3-1.0 (median 0.7)	1.0-3.8 (median 2.2)	**
PAI (mm ² /m ²)	24-324 (median 56)	19-496 (median 43)	n.s.

*p<0.05, **p<0.01, n.s.: not significant (Mann-Whitney U test)

Ht: hematocrit, CTR: cardiothoracic ratio, Qp/Qs: pulmonary to systemic flow ratio, PAI: pulmonary artery index

央値 3 本, 1 ~ 7 本)であった。7 例で中心肺動脈欠損を, 1 例で左肺動脈欠損を認めた。初回心臓カテーテル検査時の pulmonary artery index (PAI) は 24 例で得られ, $139.5 \pm 132.8 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ (中央値 79.5, 21 ~ 496 mm^2/m^2)であった。Qp/Qs が 1 未満の症例を肺血流減少群, 1 以上の症例を肺血流増加群とし, Qp/Qs が得られなかった 8 症例に関しては, SaO₂ が 80%未満の症例を肺血流減少群, 80%以上の症例を肺血流増加群

としてそれぞれを比較した (Table 1B)。

4. 手術内容 (Fig. 1)

姑息手術は 24 例に対し計 45 回 (1 症例当たり平均 1.9 回)施行した。二心室修復術対象症例 27 例中, 二心室修復術に到達した症例は 15 例 (56%)であった。5 例は一期的修復術を施行し, そのほかの 10 例は段階的修復術を施行した。二心室修復術後の 3 例で再手術を

Fig. 1 Biventricular and univentricular heart patients

施行した。単心室血行動態5例のうち、Fontan型手術到達例は1例(20%)であった。Fontan型手術に至った1例は合併症なく術後3年が経過している。また、16症例に対して計24回(1症例当たり平均1.5回)のカテーテル治療を施行した。その内訳は経皮的バルーン血管形成術12回、MAPCAコイル塞栓術8回、血管内ステント留置術4回であった。調査時または死亡時に姑息手術後であった症例は13例、手術未施行が3例であった。

5. 死亡例

死亡例10例の死亡時年齢は、 5.0 ± 5.7 歳(中央値2歳, 3カ月~16歳)であった。原因としては、突然死5例、敗血症1例、心不全1例、肺高血圧1例、頭部外傷1例、UF周術期の気道出血1例であった。10例中8例が姑息手術後、1例が手術未施行、1例が二心室修復術後であった。突然死のうち2症例で、過去に発作的チアノーゼ増悪による入院歴があった。頭部外傷の症例はアスピリンを内服中であった。

6. 合併症

非致死の合併症は13例(41%)にみられた。咯血4例、発作的チアノーゼ増悪3例、不整脈2例(完全房室ブロック1例、心房頻拍1例)、脳膿瘍、心内膜炎、MAPCAによる気管狭窄、術後縦隔炎が各1例であった。発作的チアノーゼ増悪を起こした3症例はいずれも生後2~4カ月の乳児であった。この3症例に心臓カテーテル検査を施行したところ、2症例でカテーテル刺激によりMAPCAの攣縮が確認された。

7. 発作的チアノーゼ増悪について(Table 2)

発作的チアノーゼ増悪を認めた3症例を提示する。

症例1: 4カ月男児。PA/VSD, MAPCA, 動脈管開存症(PDA)。

主訴: チアノーゼ増悪, ショック。

現病歴: 在胎37週0日2,020gで出生。心雑音を主訴に日齢12に当院に搬送。PA/VSD, MAPCA, PDAと診断。2カ月時に左modified Blalock-Taussig短絡術

およびPDA結紮術施行。術後高肺血流となり一時低酸素吸入療法を要した。4カ月時の外来受診時、啼泣をきっかけにチアノーゼ増悪, ショックを呈し蘇生。回復後の SpO_2 は80~85%。状態安定後に心臓カテーテル検査を施行したところ、カテーテル刺激に伴うMAPCA攣縮が確認された(Fig. 2)。Qp/Qsは3.3と高肺血流状態であったため、MAPCA結紮術を施行した。6カ月時、自宅で急変し、他院へ搬送。蘇生に反応せず永眠された。

症例2: 2カ月女児。PA/VSD, MAPCA。

主訴: 顔色不良。

現病歴: 在胎35週5日2,050gで出生。生直後からのチアノーゼのため日齢0に当院入院。PA/VSD, MAPCAの診断。染色体検査で22q11.2欠失症候群と診断された。2カ月時、排便時の怒責に伴い、顔色不良、死戦期呼吸となり搬送。気管挿管後もショックは持続した。心臓超音波検査で下行大動脈の拡張期逆行性血流が消失しており、MAPCA血流減少が疑われた。循環作動薬投与、赤血球輸血、一酸化窒素(NO)吸入を開始し状態改善。状態安定後の SpO_2 は80%台であった。肺高血圧増悪による急変と考え、在宅酸素療法導入、シルデナフィル内服を開始し退院。3カ月時に哺乳後に啼泣したところ顔色不良、呼吸停止となったため搬送。蘇生に反応せず永眠された。剖検によるMAPCAの所見では、びまん性の内膜肥厚や一部にはそれに起因する血管内腔の狭小化、内弾性板の部分的断裂が認められた(Fig. 3)。

症例3: 2カ月男児。無脾症候群、右室性単心室、肺動脈閉鎖, MAPCA。

主訴: 顔色不良。

現病歴: 在胎38週1日3,006gで出生。先天性心疾患の胎児診断にて日齢0に当院に入院。無脾症候群、右室性単心室、肺動脈閉鎖, MAPCAの診断。1カ月時の SpO_2 は90%前後であった。2カ月時、入浴中に啼泣したところ顔色不良となり当院へ搬送。気管挿管するも SpO_2 は45~50%と低値であった。人工呼吸

Table 2 Patients with sudden cyanotic attacks

Patient	Diagnosis	operation/intervention	SaO ₂ at 1st cath (%)	Ht (%)	PAI	TNPAl	outcome
1	PA, VSD, PDA, MAPCA	2m; LMBT+PDA ligation, 4m; MAPCA ligation	85	34	43	79	dead
2	PA, VSD, MAPCA, 22q11.2deletion		72	39	33	103	dead
3	Asplenia, SRV, PA, MAPCA, ASD	3m; CS+PDA ligation, 6m; MAPCA coil embolization	82	43	21	71	alive

TNPAl: total neopulmonary artery index¹⁷⁾, PDA: patent ductus arteriosus, MAPCA: major aortopulmonary collateral arteries, SRV: single right ventricle, ASD: atrial septal defect, LMBT: left modified Blalock-Taussig shunt, CS: central aortopulmonary shunt

Fig. 2 These figures show an anteroposterior view of DSA in patient 1. Each arrow of the two figures indicates the same portion of one MAPCA. The figure on the left shows MAPCAs without vasospasms by aortography. On the other hand, the figure on the right shows the catheter-induced vasospasm of MAPCA indicated by the arrow at the tip of the catheter.

Fig. 3 A hematoxylin-eosin stained section of MAPCA at 3 months (patient 2). It shows intimal proliferation and a rupture of the internal elastic lamina.

管理，酸素投与，赤血球輸血を開始したところ，徐々に状態改善し， SpO_2 は 90% 前後まで上昇した．その後も覚醒に伴い SpO_2 が 60% 以下まで低下するエピソードが数回認められた．入院 18 日目に心臓カテーテル検査を施行． Qp/Qs は 1.2 であった．明らかな MAPCA の狭窄は認めなかったが，カテーテルの物理的刺激によって，MAPCA の攣縮が誘発された (Fig. 4)．マイクロカテーテルを用いて測定した MAPCA 末梢側の圧は 5 ～ 13 mmHg であった．MAPCA の 2 重

支配が確認されたため，3 カ月時に上行大動脈肺動脈短絡術および MAPCA 結紮を施行した．術後経過は良好で 1 歳に至るまで同様の症状は認められていない．

発作的チアノーゼ増悪を認めた 3 症例について Mann-Whitney U 検定を用いてそのほかの症例と比較検討したところ，Ht が低値であり ($p = 0.04$)，PAI が小さい傾向にあった ($p = 0.07$)．

考 察

PA / VSD の自然歴によれば、1 歳時の生存率が約 50% と 1 歳未満の死亡が最も多い⁶⁻⁸⁾。幼児期以降ではチアノーゼに起因する合併症が次第に出現する。死因は心不全、突然死、チアノーゼなどが多く、剖検で死因が判明しない症例も多い。今回の検討では手術未施行例は 3 例で、2 例は生存、死亡した 1 例については MAPCA 攣縮の関与が疑われた。

単心室血行動態患者に関しては、今回の検討では 5 症例中 3 症例が姑息手術後の段階で死亡、1 症例が姑息手術後の状態であり、1 症例で Fontan 型手術後 3 年が経過していた。Reinhartz らによると、MAPCA を合併した単心室血行動態患者 14 例のうち、Fontan 型手術施行例は 3 例 (21%) であり、死亡が 7 例 (50%) であった³⁾。同施設からの報告では、内臓錯位症候群で MAPCA に総肺静脈還流異常を合併した症例に関して、8 例中 3 例は Fontan 型手術に到達したものの、両方向性 Glenn 手術の 5 例中 4 例が Fontan 型手術の適応とならなかった⁹⁾。まだ限られた報告しか認められず、長期予後に関してはまだ不明であり、今後の症例蓄積が待たれる。

MAPCA の攣縮について記述された文献は少ない。MAPCA のバルーン拡張後に攣縮を 2 例で認めたとの報告¹⁰⁾と、UF 術後に判明した 1 例の報告¹¹⁾のみであり、治療介入されていない症例の報告は認められなかった。今回のわれわれの検討では初回の発作的チアノーゼ増悪はいずれも生後 2～4 カ月時に、哺乳後・入浴後・診察時の啼泣や排便時の怒責に引き続いて発症し

ていた。副交感神経優位の状態または不安による血管迷走神経反射に加え、胸腔内圧上昇がきっかけとなって発症したと推察される。症状は可逆的であり、人工呼吸管理、NO 吸入、赤血球輸血、循環作動薬投与などの治療に反応した可能性がある。症例 3 では、PAI が $21 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ と中心肺動脈は高度低形成であった。MAPCA による供給血流の不安定性がチアノーゼ発作の原因となっていると考え、中心肺動脈の成長を期待し^{12, 13)}、上行大動脈肺動脈短絡術を施行した。術後はそれまで頻回に起きていた発作が消失しており、肺血流供給が中心肺動脈優位となって安定したためと思われる。上行大動脈肺動脈短絡術に関して、心内修復術到達率が低いことなどから否定的な意見もある⁵⁾が、MAPCA 攣縮が疑われる症例に関しては検討する余地があると考ええる。症例 2 の病理所見については、MAPCA に関してこれまで報告されている所見と同様に血管内膜の肥厚、内弾性板の部分的断裂が認められた^{14, 15)}。血管病変の進行により生後 1 カ月の間にチアノーゼの悪化を認めることも少なくないとされている¹⁶⁾が、本症例の所見も乳児期早期から血管の高度な障害が起こっていることを示しており、このことが攣縮と関連している可能性がある。いずれの症例も急性期の気管支ファイバースコピーや心臓カテーテル検査は施行できていないため、気管・気管支軟化症の dying spell や肺高血圧の急性増悪が状態悪化の原因であった可能性は否定できない。しかし、症状や治療経過、その後の検査所見から、MAPCA 攣縮が発作的チアノーゼ増悪の原因となっていると考えられた。

Fig. 4 These figures show an anteroposterior view of DSA in patient 3. Each arrow of the two figures indicates the same portion of the MAPCA. They show MAPCA angiograms without vasospasm in the left and with vasospasm in the right.

結 論

死亡症例の大部分を姑息手術後症例が占めており、死亡原因の半数が突然死であった。死亡を回避した発作的チアノーゼ増悪患者の検査所見から、MAPCA 攣縮との関連が疑われた。MAPCA 攣縮が突然死の一因となっているとも考えられ、発作を起こした症例への早期の手術介入をすることで、予後改善につながる可能性がある。

謝 辞

症例の剖検を担当してくださった千葉県こども病院病理科の堀江弘先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, ほか: 肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損. 臨床発達心臓病学. 改訂 3 版, 東京, 中外医学社, 1998, pp.497-502
- 2) d'Udekem Y, Alphonso N, Nørgaard MA, et al: Pulmonary atresia with ventricular septal defects and major aortopulmonary collateral arteries: unifocalization brings no long-term benefits. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 1496-1502
- 3) Reinhartz O, Reddy VM, Petrossian E, et al: Unifocalization of major aortopulmonary collaterals in single-ventricle patients. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 934-938
- 4) Davies B, Mussa S, Davies P, et al: Unifocalization of major aortopulmonary collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect is essential to achieve excellent outcomes irrespective of native pulmonary artery morphology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**: 1269-1275
- 5) Carotti A, Albanese SB, Filippelli S, et al: Determinants of outcome after surgical treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 1092-1103
- 6) Hoffman JJ: Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia. The Natural and Unnnatural History of Congenital Heart Disease, Oxford, Wiley-Blackwell, 2009, pp.437-445
- 7) Leonard H, Derrick G, O'Sullivan J, et al: Natural and unnatural history of pulmonary atresia. *Heart* 2000; **84**: 499-503
- 8) Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, et al: Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1978; **42**: 458-466
- 9) Mainwaring RD, Reddy VM, Reinhartz O, et al: Surgical results in patients with pulmonary atresia-major aortopulmonary collaterals in association with total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 1756-1760
- 10) Brown SC, Eyskens B, Mertens L, et al: Percutaneous treatment of stenosed major aortopulmonary collaterals with balloon dilatation and stenting: what can be achieved? *Heart* 1998; **79**: 24-28
- 11) 藤井智子, 下山裕子, 大江克憲, ほか: 麻酔導入後の致死的低酸素血症が主要大動脈肺動脈側副血行路 (MAPCA) の攣縮によると考えられた PA/VSD の 1 例. 日小児麻酔会誌 2010; **16**: 111
- 12) Watterson KG, Wilkinson JL, Karl TR, et al: Very small pulmonary arteries: central end-to-side shunt. *Ann Thorac Surg* 1991; **52**: 1132-1137
- 13) Mumtaz MA, Rosenthal G, Qureshi A, et al: Melbourne shunt promotes growth of diminutive central pulmonary arteries in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and systemic-to-pulmonary collateral arteries. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 2079-2083
- 14) Daliento L, Stritoni P, Chioin R, et al: Systemic-pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect: postmortem angiograms and histologic survey. *Chest* 1978; **74**: 685-687
- 15) Thiene G, Frescura C, Bini RM, et al: Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation* 1979; **60**: 1066-1074.
- 16) Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, et al: Pulmonary circulation in the setting of congenitally malformed hearts. *Paediatric Cardiology*. 3rd Edition, London, Churchill Livingstone, 2009, pp.125-128
- 17) Reddy VM, Petrossian E, McElhinney DB, et al: One-stage complete unifocalization in infants: when should the ventricular septal defect be closed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; **113**: 858-866