

学位論文題名

Extremely Thickened Media of Small Pulmonary
Arteries in Fatal Pulmonary Hypertension
With Congenital Heart Disease

— A Morphometric and Clinicopathological Study —

(先天性心疾患に伴う致死性肺高血圧における著明な肺小動脈中膜の肥厚
— その組織計量学的、臨床病理学的研究 —)

学位論文内容の要旨

先天性心疾患のうち、心室中隔欠損(以下VSD)に代表されるような、肺血流増加を示す疾患群においては、肺動脈壁の機械的ストレスに反応し、肺小動脈の中膜および内膜の変化が生じ、その結果として肺高血圧が進行する。一般にこの肺高血圧の初期には、肺小動脈の中膜平滑筋が肥厚し、通常は筋層の存在しない末梢レベルの細小血管への平滑筋の伸展を認めることが知られているが、これらの変化は致死的な重症の肺高血圧を生じさせることはなく、また可逆的である。進行した肺高血圧においては、中膜はむしろ薄くなる一方、内膜の肥厚性変化が出現し、その進行により、肺動脈内腔の狭窄または閉塞が生じ、不可逆的な重症肺高血圧を起こす。

Yamakiらは、先天性心疾患に、肺小動脈の内膜変化をほとんど伴わないにもかかわらず、中膜の著明な肥厚を呈し、心内修復術の周術期などに肺高血圧危機を引き起こす致死的な肺高血圧を Pulmonary hypertension with extremely thickened media of small pulmonary arteries (以下PH/ETM)として報告した。この肺高血圧の病態生理は不明であるが、その病理組織学的所見は新生児遷延性肺高血圧persistent pulmonary hypertension of the newborn (以下PPHN)のそれと類似していることが指摘されていた。

本研究では、PH/ETMの病態を解明するために、PH/ETMの病理像を組織計量学的に解析し、VSD症例、PPHN症例、正常肺との比較を行った。

(対象および方法) 先天性心疾患を伴い、重度の肺高血圧を呈し、肺生検または剖検を施行し、肺病理組織像からPH/ETMと診断された2歳未満の乳幼児6例を対象とした。比較対照群はVSD群3例、PPHN群3例、正常肺血管群4例であった。これらから採取した肺をホルマリン固定、パラフィン包埋後厚さ3 μ m、50 μ m間隔の連続組織切片を作成し、Goldner法およびWeigert法により染色した。この組織標本を用い、肺動脈中膜厚の測定を行い、さらにindex of pulmonary vascular disease (以下IPVD)、Heath-Edwards分類(以下HE)による内膜病変の評価を行った。IPVDにより、その評点が2.3以上であれば、進行した内膜病変のため肺高血圧は重度であり、心内修復術の適応外と判断される。肺動脈中膜厚の測定にはSuwaraの方法を用い、200から400倍に拡大した肺動脈の短軸断面をトレースし、正円に置き換えた場合の血管外径をexternal diameter, DE、中膜の厚さをmedial thickness, TMとし、この2者の比を%TW(% wall thickness, = (TM/DE)×100)とした。血管外径あたりの%TWを求めるためにDEと%TWの関係を回帰式で表した。外径50 μ m程度の動脈は肺小葉内に分布し、外径200 μ m程度の動脈は肺小葉

外に分布することから血管外径 $50\mu\text{m}$ と $200\mu\text{m}$ の動脈の%TWをそれぞれ%TW(50), %TW(200)として求めた。また、末梢の血管への平滑筋層の進展の程度をみるために、筋層を持つ血管の最小のDEをDE(min)とした。これらの値について臨床データを加味しつつ各群で比較し、検討を加えた。

(結果) PH/ETM群の6例は(大動脈弁狭窄+大動脈縮窄+動脈管開存), (心室中隔欠損+大動脈縮窄+動脈管開存), (筋性部心室中隔欠損+心房中隔欠損), (心室中隔欠損+心房中隔欠損), (心室中隔欠損+動脈管開存), (心房中隔欠損+動脈管開存)で、Turner症候群1例、Down症候群1例、2例が出生時未熟児であった。6例のうち3例が周術期に肺高血圧により死亡、2例が術後肺高血圧が残存、1例が肺生検により心内修復術適応なしとされた。心カテーテル検査を施行した例において、肺体血流比は $0.89\sim 8$ 、肺血管抵抗は $1.5\sim 35$ 単位 $\cdot\text{m}^2$ であった。経過中、全例体重増加不良を認めたが、新生児期から肺高血圧による重篤な症状を示してはなかった。また胎児および新生児仮死、胎便吸引のエピソードや横隔膜ヘルニアの合併などもみられなかった。

PH/ETM群の内膜病変はIPVDは1から1.5でVSD群より若干低く、HEは1度から2度にとどまり、軽度に留まっていた。また、VSD群においても内膜病変は軽度であった。

平滑筋層の有する細小動脈の細小径DE(min)はPH/ETM群 $25.9\pm 4.4\mu\text{m}$, VSD群 $30.7\pm 0.5\mu\text{m}$, PPHN群 $27.5\pm 5.2\mu\text{m}$ で、正常群 $46.7\pm 8.6\mu\text{m}$ に比べ低値を示した。このことからPH/ETM群、VSD群、PPHN群ともに、より末梢の小動脈まで平滑筋層が伸展していると考えられた。PH/ETMの中膜は著明に肥厚しており、%TW(50)= $23.2\pm 1.3\%$ と高値を示した。またPPHNにおいても%TW(50)= $22.3\pm 1.8\%$ と同様に高値であった。VSD群では%TW(50)= $18.9\pm 1.6\%$ で正常対照群 ($10.3\pm 1.2\%$)に比べ高いもののPH/ETM群、PPHN群に比べ、低値を示した。またPH/ETM群の%TW(200)は $10.0\pm 4.4\%$ でVSD群 ($8.6\pm 1.7\%$)、PPHN群 ($8.8\pm 1.0\%$)に比べ有意な差を認めなかった。以上のようにPH/ETM群、PPHN群で同様に、肺小葉内に分布する末梢の細小動脈において著明に中膜の肥厚を認めた。

(考察) PH/ETMは、先天性心疾患を持つ患者の、特に乳幼児例で、少数ではあるが不幸な転帰をたどる肺高血圧の症例としてYamakiらにより初めて報告された。これらの症例は、肺小動脈の内膜変化をほとんど伴わないにもかかわらず著明な中膜の肥厚を伴っており、今までの概念にはない肺高血圧の一群と考えられた。しかしながら、その病態生理は不明で、詳細な組織計量学的な検討はなされていなかった。本研究は組織計量学的方法を用いてPH/ETMにおける中膜の肥厚の程度をVSD、PPHNと比較し検討を加えたものである。

PH/ETMの細小動脈レベルでの中膜は、著しく肥厚していた。その一方で内膜変化は極く軽微であり、PH/ETMにおける肺血管抵抗の上昇を生じせしめる主病変は中膜の肥厚にあると考えられた。

肺動脈の中膜の肥厚を起こす原因のひとつに慢性の低酸素環境がある。また妊娠中の母体の低酸素も胎児の肺動脈の肥厚を生じさせる。しかしながらPH/ETMの6例には、胎児期、生後においてそういったエピソードはなかった。

肺血流の増加がPH/ETMの肺小動脈中膜の肥厚にどれ程関与するかについて、Yamakiらは肺動脈バンディング術前後に肺生検を行ったPH/ETMの症例を報告している。彼らはバンディング後においても、肺血流が減少したにもかかわらず中膜の肥厚は変わらなかったとし、PH/ETMにおける中膜肥厚が肺血流の増加による血管へのストレスのみによって生じたわけではないことを指摘した。

PPHNは先天性心疾患を伴わない、新生児期に見られる重篤な肺高血圧であるが、この肺高血圧においても小葉内の肺小動脈の中膜平滑筋層の肥厚および末梢レベルの血管までの平滑筋層の伸展が見られることが知られている。これらは(1)横隔膜ヘルニアに見られるような肺血管床の低形成(2)肺血管床の異常(過剰)発育(3)肺血管の周産期のストレスによる出生後の適応異常の3つの機序のいずれかにより生じるとされている。PH/ETMとPPHNはその臨床経過からは明らかに異なる疾患と言えるが、本研究においてこの両者の組織計量学的所見には類似性を認めた。このことは、PH/ETM発生の機序として、PPHNと同様の機序、とくに肺血管の異常(過剰)発育が存在することが考えられた。

PH/ETMは周術期の死亡を招いたり、術後に肺高血圧を遷延させたりする重篤な肺高血圧であり、本症が疑われた場合、肺生検による病理組織学的検討を考慮し、また周術期における肺高血圧危機の発生に十分注意する必要があると思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 北 畠 顕

副 査 教 授 安 田 慶 秀

学 位 論 文 題 名

Extremely Thickened Media of Small Pulmonary Arteries in Fatal Pulmonary Hypertension With Congenital Heart Disease

— A Morphometric and Clinicopathological Study —

(先天性心疾患に伴う致命的肺高血圧における著明な肺小動脈中膜の肥厚
— その組織計量学的, 臨床病理学的研究 —)

先天性心疾患のうち、心室中隔欠損（以下 VSD）に代表されるような、肺血流増加を示す疾患群においては、肺動脈壁の機械的ストレスに反応し、肺小動脈の中膜および内膜の変化が生じ、その結果として肺高血圧が進行する。一般にこの肺高血圧の初期には、肺小動脈の中膜平滑筋が肥厚し、通常は筋層の存在しない末梢レベルの細小血管への平滑筋の伸展を認めることが知られているが、これらの変化は致命的な重症の肺高血圧を生じさせることはなく、また可逆的である。進行した肺高血圧においては、中膜はむしろ薄くなる一方、内膜の肥厚性変化が出現し、その進行により、肺動脈内腔の狭窄または閉塞が生じ、不可逆的な重症肺高血圧を起こす。Yamaki らは、先天性心疾患に、肺小動脈の内膜変化をほとんど伴わないにもかかわらず、中膜の著明な肥厚を呈し、心内修復術の周術期などに肺高血圧危機を引き起こす致命的な肺高血圧を Pulmonary hypertension with extremely thickened media of small pulmonary arteries (以下 PH/ETM) として報告し、その病理組織学的所見は新生児遷延性肺高血圧 persistent pulmonary hypertension of the newborn (以下 PPHN) のそれと類似していることを指摘した。しかしながら、その病態生理は不明で、詳細な組織計量学的な検討はなされていない。本研究は PH/ETM の病態を解明するために、PH/ETM と診断された 2 歳未満の乳幼児 6 例についてその病理像を組織計量学的に解析し、VSD 群 3 例、PPHN 群 3 例、正常肺血管群 4 例との比較を行ったものである。

PH/ETM 群の 6 例は全例肺血流増加型の先天性心疾患を持ち、3 例が周術期に肺高血圧に

より死亡、2例が術後肺高血圧が残存、1例が肺生検により心内修復術適応なしとされた。剖検及び生検で採取した肺をホルマリン固定、パラフィン包埋後厚さ $3\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 間隔の連続組織切片を作成し、Goldner 法および Weigert 法により染色し、この組織標本を用い、内膜病変の評価及び肺動脈中膜厚の測定を行った。

内膜病変の評価は index of pulmonary vascular disease (以下 IPVD, 評点が 2.3 以上であれば、心内修復術の適応外)、Heath-Edwards 分類 (以下 HE) により行ったが、PH/ETM 群では IPVD は 1 から 1.5、HE も 1 度から 2 度で、軽度に留まっていた。中膜厚の測定には Suwa らの方法を用い、収縮した肺小動脈を正円に進展したと仮定した場合の血管外径あたりの中膜の厚さを %TW (% wall thickness) とし、血管外径 $50\mu\text{m}$ と $200\mu\text{m}$ の動脈の %TW、%TW(50)、%TW(200) を回帰式から求めた。PH/ETM 群と PPHN 群の %TW(50) はそれぞれ $23.2\pm 1.3\%$ 、 $22.3\pm 1.8\%$ と同様に高値を示した。VSD 群では %TW(50) は $18.9\pm 1.6\%$ で正常対照群 ($10.3\pm 1.2\%$) にくらべ高いものの PH/ETM 群、PPHN 群にくらべ低値を示した。また PH/ETM 群の %TW(200) は $10.0\pm 4.4\%$ で VSD 群 ($8.6\pm 1.7\%$)、PPHN 群 ($8.8\pm 1.0\%$) とくらべ有意な差を認めなかった。以上のように PH/ETM の主病変は、肺小葉内に分布する末梢の細小動脈における著明な中膜の肥厚にあると考えられ、これは PPHN においても同様であった。

PPHN は先天性心疾患を伴わない、新生児期に見られる重篤な肺高血圧であるが、この肺高血圧においても小葉内の肺小動脈の中膜平滑筋層の肥厚が見られることが知られている。これは (1) 横隔膜ヘルニアに見られるような肺血管床の低形成 (2) 肺血管床の異常(過剰)発育 (3) 肺血管の周産期のストレスによる出生後の適応異常の 3 つの機序のいずれかにより生じるとされている。PH/ETM と PPHN はその臨床経過からは明らかに異なる疾患と言えるが、本研究においてこの両者の組織計量学的所見には類似性を認めた。このことは、PH/ETM 発生の機序として、PPHN と同様の機序、とくに肺血管の異常(過剰)発育が存在することが考えられた。PH/ETM は周術期の死亡を招いたり、術後に肺高血圧を遷延させたりする重篤な肺高血圧であり、本症が疑われた場合、肺生検による病理組織学的検討を考慮し、また周術期における肺高血圧危機の発生に十分注意する必要があると思われた。

発表に際して、副査の北畠 顕教授から、研究の対象となった疾患の疫学的背景、診断、治療についての質問があった。次いで副査の安田慶秀教授から肺動脈の内膜、中膜細胞の相互作用や中膜細胞の origin に関する質問があった。最後に主査の小林教授から鑑別診断および今後の研究の方向性についての質問があった。これらの質問に対して、申請者は過去の臨床データや経過を引用し、対象疾患が非常に稀なもので、かつ診断、治療の困難なものである事、本研究が組織形態の計量化に重点を置いたもので組織の発生、分化については検討を行っていない事、疾患概念のスペクトルの overlap による鑑別診断の困難性について答えた。

この論文は、新しい疾患概念である PH/ETM の病態解明の一助として肺小動脈の組織計量的解析を詳細に行ったものである。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程

における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。