

筑波大学
博士（医学）学位論文

DA02666

2000

FG

Falot四徴症における各心腔別心肥大の定量的評価と
その成長に伴う変化に関する検討

2000

筑波大学大学院博士課程医学研究科

野間 美緒

寄	贈
野間	平成
美緒	年
氏	月
	日

01003471

目 次

	頁
本研究の目的	4
第 I 章：本研究の背景	5
1. Fallot 四徴症とは	6
1-1. 定義	
1-2. 頻度	
1-3. 発生	
1-4. 形態学的特徴	
1-4-1. 右室流出路狭窄	
1-4-2. 大動脈騎乗	
1-4-3. 心室中隔欠損	
1-4-4. 右心室	
1-4-5. 左心室	
1-4-6. 合併心奇形	
1-5. 血行動態・病態	
1-6. 自然歴・予後	
2. Fallot 四徴症に対する外科治療	10
2-1. 根治手術	
2-1-1. 経右室的アプローチ	
2-1-2. 経右房的アプローチ	
2-2. 姑息手術	
3. 病理標本を用いた心臓形態の定量的評価	12
3-1. 計測法	
3-2. 回帰式	
3-3. Volume Index	
3-4. Mass Index	

3-5. 左室流出路の評価法	
4. 本研究の背景の総括ならびに本研究の意義	19
第Ⅱ章：Fallot四徴症における各心腔別心肥大の定量的評価	20
1. 対象と方法	21
2. 解析	28
3. 結果	28
3-1. 計測値	
3-2. 心腔別 Mass Index の成長曲線	
3-3. Mass ratio Index	
3-4. 肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症	
3-5. 心房中隔欠損を伴うFallot四徴症	
3-6. 姑息手術のみを行ったFallot四徴症	
3-7. 根治手術後のFallot四徴症	
3-8. 外科的治療を行わなかったFallot四徴症	
4. 考察	82
4-1. Fallot四徴症におけるMass Index による心肥大の定量的評価	
4-2. 各心腔別 Mass Index の成長に伴う変化	
4-3. 肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症	
4-4. 心房中隔欠損を伴うFallot四徴症	
4-5. 姑息手術のみを行ったFallot四徴症	
4-6. 根治手術後のFallot四徴症	
4-7. 外科的治療を行わなかったFallot四徴症	
4-8. 本研究の問題点と限界	
4-9. 臨床への応用	
5. 結論	87

第Ⅲ章：総括	89
1. 目的	
2. 対象と方法	
3. 結論	
4. 今後の展望	
5. 学会発表	
謝辞	93
参考文献	94
参考論文	103

本研究の目的

Fallot 四徴症に対する外科治療としてより早期にまた一期的に根治するという方針が定着したため、現在では多くの施設で先行する姑息手術を行わずに一期的根治手術を行っている。しかし近年、術後遠隔期に、QOL (quality of life) に悪影響を与える致死的不整脈や重篤な右心不全を認める症例が報告されるようになり、姑息手術も含めた手術治療戦略や手術を行う至適年齢について再検討を要するとする意見も出てきている。

本研究では、成長・合併する心奇形・施行された外科治療などの影響により、チアノーゼ性 Fallot 四徴症の心臓に起こる形態の変化を、心筋重量の指標を用いて定量的に評価した。本研究の意義は、それぞれ詳細の異なる Fallot 四徴症の患児個々の症例について、年齢・合併する心奇形やその程度などを考慮したそれぞれに至適な治療計画をたてる基礎データを得て、外科治療戦略の実際の一助とすることである。

第 I 章：本研究の背景

1. Fallot四徴症とは

1-1. 定義

本症をチアノーゼを主徴とする一つの疾患として初めて記載したのは、1888年のArthur Etienne - Louis Fallot による解剖所見の報告である。この報告の中で本症の特徴として、

1. 膜様部の大きい心室中隔欠損、
2. 右室流出路（漏斗部と肺動脈弁）の狭窄、
3. 心室中隔欠損への大動脈の騎乗、
4. 右室肥大、

の四徴を挙げており、これが現在まで広く認められ使用されている¹⁻⁴。

1-2. 頻度

Fallot 四徴症は先天性心疾患全体の10%を占め、チアノーゼ型先天性心疾患の60~70%を占める。遺伝学的には、約10%はCATCH22（染色体22番の部分欠損症）に合併して生じることも判明してきた¹⁶。男女比は2:1と男子に多い。

1-3. 発生

発生機序については漏斗部中隔の前方偏位により漏斗部が狭くなり、かつ漏斗部中隔と入口部中隔がずれて形成されて正常に整列せず、隙間として malaligned type（整列異常型）の心室中隔欠損を生じる。この狭い漏斗部と malaligned type の心室中隔欠損の2つがこの疾患を特徴づける本質的な心奇形である⁴。また一部の例 (Di George 症候群、円錐動脈幹顔貌症候群など)で、個体発生初期の神経堤細胞の発生異常と関連性があるともいわれている。

1-4. 形態学的特徴

1-4-1. 右室流出路狭窄

漏斗部中隔の前方への偏位による漏斗部狭窄がこの疾患の本質であるが、右

室流出路狭窄の程度や範囲は症例により様々である。最もよく見られるのは漏斗部と弁の狭窄で74%に認められるとされている。Fallot 四徴症例の75%の肺動脈弁は程度の差はあるものの狭窄をきたしている。そのうち約2/3は2尖弁である^{17, 18}。その狭窄は交連の癒合よりはむしろ弁そのものの変性に起因する。右心室と肺動脈幹の接合部である弁輪部も、大動脈弁輪径より小さいことが多い（正常心では逆）。び漫性の右室流出路狭窄を認める頻度は4%と少ないが、これが存在する症例ではチアノーゼが強く死亡率も高い。右室流出路狭窄の極型としての肺動脈閉鎖例はFallot 四徴症の15~20%に見られる。また、肺動脈の狭窄は肺動脈弁直上、左右肺動脈分岐部、末梢肺動脈などの各部位に見られ、肺動脈全体が低形成の症例も少なくない。

1-4-2. 大動脈騎乗

大動脈騎乗は、大動脈が前方に偏位したため心室中隔にまたがった位置から起始する状態をいう。騎乗の程度は約30%~90%¹⁹で、多くの症例で50%位である。

1-4-3. 心室中隔欠損

本症の心室中隔欠損は malaligned type である。すなわち、心室中隔欠損は一平面上になく、大動脈騎乗のため欠損孔の上縁は前方に偏位しているのが特徴的である。欠損孔の位置は82%が膜様部であり、18%が漏斗部にあるとされている。

1-4-4. 右心室

四徴の1つである右室肥大が認められるが、これは肺動脈狭窄と心室中隔欠損によって生じた二次的な変化である。

1-4-5. 左心室

Fallot四徴症における左心室の容量は正常または正常値をやや下まわることが²⁰、

左室心筋の壁厚は保たれていると言われている。減少した肺血流は左心房・左心室容量の低下をもたらすが、心室中隔欠損を介しての右心室からの血流は左心室容量を増やす方向に働き、これらが相殺され左心室容量が保たれることが多いわけである。ただ少数ではあるが、なかには左心室容量が極端に減少し、根治手術が不可能な症例もある²¹。

1-4-6. 合併心奇形

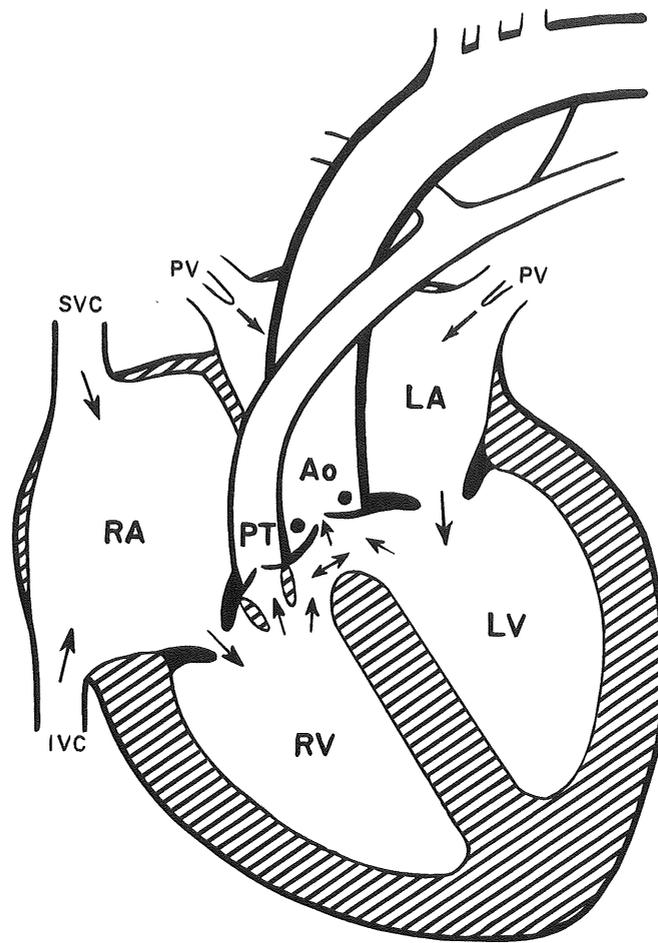
本症には動脈管開存、心房中隔欠損、卵円孔開存、右側大動脈弓を高頻度に合併する²²。その他にも多発性の心室中隔欠損や完全型心内膜床欠損症を合併することがある。

1-5. 血行動態・病態 (Fig. 1)

左右両心室は大きな心室中隔欠損により等圧になっており、右室流出路狭窄の程度によって肺血流量と短絡量が規定される。主な臨床症状はチアノーゼで、機能的な右室流出路狭窄の増悪が起こると、無酸素発作を起こす。

1-6. 自然歴・予後

チアノーゼ性 Fallot 四徴症で外科的治療を行わなかった乳児は、その約25%が生後1年以内に死亡する。また非手術例の40%は3歳までに、70%は10歳までに、そして95%が40歳までに死亡するとされている^{23~25}。死亡原因としては、無酸素発作、脳血栓、脳膿瘍、肺炎などであるが、年齢が進むにつれて心不全、チアノーゼと赤血球増多症に伴う全身合併症が増えてくる。



1. a ventricular septal defect
2. infundibular pulmonary stenosis
3. overriding of the ventricular septum by the aortic valve
4. right ventricular hypertrophy

Fig. 1 Hemodynamics of tetralogy of Fallot

(文献2より引用)

2. Fallot 四徴症に対する外科治療

Fallot 四徴症が初めて外科的に治療されたのは1945年のBlalock と Taussigによる鎖骨下動脈－肺動脈吻合である⁵。その後各種の体－肺動脈短絡手術が続けて報告され (Potts⁶, Waterston⁷ など)、1948年にはSellors⁸ らにより肺動脈狭窄を直接解除する姑息手術が行われた。初めて心内修復術が成功したのは1954年で、Lillehei⁹らによって、患者の親を生きた酸素化装置として行われた。1955年にはKirklin¹⁰らによって初めて人工心肺を使用した手術が成功し、右室流出路の再建法の改善もその後次々と報告された (Warden¹¹, Kirklin¹², Rastelli¹³, Ross¹⁴ など)。当初乳児期における手術死亡率の高さが指摘され、二期的手術が主流であったが、その後手術手技や人工心肺の技術、術前術後の管理などが目覚ましく発達し、手術はより安全に確実に行われるようになった。チアノーゼをはじめとする血行動態の異常による弊害を出来るだけ早く取り除く目的での早期一期根治手術の利点が証明され主流となり¹⁵、多くの施設から良好な中期成績も報告された²⁶⁻³⁶。しかし近年になって、根治手術後の長期遠隔期の成績も概ね良好である一方で、中にはQOL (quality of life) に悪影響を与える致死的不整脈や重篤な右心不全を呈する症例もあることが手術術式と関連して報告されるようになり³⁷⁻⁴⁹、根治手術の術式や姑息手術を取り入れた二期的手術の可能性、手術の至適年齢などが再び検討されるようになってきた⁵⁰⁻⁵⁹。

2-1. 根治手術

心内を修復する根治手術では、心室中隔欠損のパッチ閉鎖と右室流出路狭窄の解除を行う。右室流出路狭窄に対して通常漏斗部の心筋の切除を行い、肺動脈弁狭窄が合併する場合には交連切開を加えるが、これだけで狭窄が十分に解除できない場合にはパッチによる流出路拡大、場合によっては肺動脈弁輪を越えたパッチ (transannular patch) が必要となる。右室流出路狭窄が十分解除されれば、右室－肺動脈間の圧較差はなくなり肺動脈への血流は正常となる。また心室中隔欠損での短絡も消失するので、血行動態は正常化する⁶⁰⁻⁶³。

2-1-1. 経右室的アプローチ

右室流出路前面に切開を置き、そこから心室中隔欠損の閉鎖、右室流出路狭窄の解除を行う術式である。狭窄の程度や範囲にかかわらず行える利点がある。最近では、術後の右心機能障害や不整脈の原因としてこの右室切開を挙げるものが多く、次項で述べる経右房的アプローチを推奨する理由となっている。また右室切開はなるべく小さく、可能な限り transannular patch を避けるなどの手術手技上の工夫がなされてきている。

2-1-2. 経右房的アプローチ

右心室の切開を行わず、右心房経由で心室中隔欠損の閉鎖を行う術式である。右室流出路狭窄の解除は、肺動脈切開から肺動脈弁越しに行うことになる。心室切開を行わないため、右心室の機能障害や不整脈の発生を抑え、また肺動脈弁輪を温存することにより肺動脈閉鎖不全による右心室への悪影響を防ぐことが出来る利点がある。ただし、症例によっては右室流出路狭窄の解除が十分に行えなかったり、低年齢症例では肺動脈弁輪の温存が出来ない場合があることが逆に問題となる。

2-2. 姑息手術

低年齢や全身状態が不良なため一期的修復が困難な場合や、肺動脈が低形成であったり左心室容量が不十分であるために心内修復が適応とならない症例に対して、体一肺動脈吻合術や姑息的右室流出路形成術などが行われる。これにより無酸素血症や高粘稠度症候群の改善や肺動脈、左心室の発育などが期待される⁶⁴⁻⁷⁰。ただもともと大きな動脈管開存がある症例では、短絡手術により血行動態に根本的な変化はないが、動脈管の自然閉鎖による生命の危機を回避する意味がある。Blalock - Taussig 手術（人工血管を使用する変法、または原法）が最も一般的に行われているが、下行大動脈と左肺動脈を吻合する Potts 術⁶、上行大動脈と右肺動脈を吻合する Waterston 術⁷などもまれに選択されることがある。

3. 病理標本を用いた心臓形態の定量的評価

心臓の肥大・拡張や形態とその変化を定量的に表現することは、正常と異常との識別、成長の分析などを行う上で重要である。病理標本を用いた心臓形態の定量的評価に関するLevらの一連の報告がある^{71, 72}。

3-1. 計測法

Levらはまず、生直後から15歳までの症例の正常心について研究した。計測や比較は新鮮な標本を用いて行うのが理想的であるが、使用可能であった標本は既にホルマリン固定されていたものであった⁷³。彼らは、心臓全体や各心腔の大きさや形をできるだけ正確に表現し、これにより正常な心臓と異常な心臓との比較を可能にするために以下の21のmodalities（形態・様式）について計測を行った⁷⁴。この21のmodalitiesの測定を生直後から15歳までの83例の正常な心臓標本について行った。正常な心臓とは高血圧・低血圧、肺高血圧を認めず、組織学的に心筋が正常とみなされたものであった。

Wall thickness

1. RV-P : thickness of the right ventricle below the pulmonic orifice
(entire specimen).
2. RV-T : thickness of the right ventricle distal to the tricuspid orifice
(without trabeculae).
3. RV-A : thickness of the right ventricle at the thinnest part of the myocardium
at the extreme apex (without trabeculae).
4. LV-M : maximum thickness of the left ventricle (without trabeculae).
5. LV-A : thickness of the left ventricle at the thinnest part of myocardium at
the apex (without trabeculae).

Circumference of valve ring (orifice)

6. TV : circumference of the tricuspid orifice at the annulus.
7. PV : circumference of the pulmonic orifice at the annulus.

8. MV : circumference of the mitral orifice at the annulus.
9. AV : circumference of the aortic orifice at the annulus.

Length of inflow and outflow tracts

10. TA : length of the inflow tract of the right ventricle, measured from a point at the tricuspid annulus in the center of the posterior wall to the apex.
11. PA : length of the outflow tract of the right ventricle, measured from a point at the middle of the septal cusp of the pulmonic valve to the apex.
12. MA : length of the inflow tract of the left ventricle, taken from a point at the center of the inferior wall from the mitral valve annulus to the apex.
13. AA : length of the outflow tract of the left ventricle, taken from the base of the right aortic cusp to the apex.

Perimeter of chambers

14. PRVi : partial perimeter of the inflow tract, taken in a plane midway between the apex and the tricuspid annulus, over the inferior and septal walls up to the lower margin of the septal band, and over the anterior wall up to the level of the attachment of the anterolateral papillary muscle.
15. PRVo : perimeter of the outflow tract, measured in a plane parallel to the pulmonic valve and passing through the lower margin of the arch of the crista over the parietal and septal bands.
16. PLV : perimeter of the left ventricle, taken in a plane roughly parallel to the mitral and aortic orifices midway between the apex and these orifices.

Weight of chambers

17. RA : weight of the parietal wall of the right atrium.
18. RV : weight of the parietal wall of the right ventricle.
19. LA : weight of the parietal wall of the left atrium.
20. LV : weight of the parietal wall of the left ventricle.
21. M : weight of the entire heart.

modality 16. PLVを計測した後に大動脈と肺動脈の幹部はvalsalva 洞の約1cm上方で切り落とされ、心臓の総重量 (modality 21)を測り、続いて切片にした modalities 17～20を測定した。

3-2. 回帰式⁷⁵

正常心ではRV-P、RV-T、RV-A、LV-A は15歳までほぼ一定の値を示した。つまり、

$$y = c$$

で表すことができた。

次に、modalities LV-M、TV、PV、MV、AV、TA、PA、MA、AA、PRVi、PRVo、PLVは年齢、体重、あるいは身長を表すx を対数変換すると下記の回帰直線に従った。

$$y = b \log x + a$$

ここでyが求めるmodality、b は直線の傾き、a が切片である。

さらに、modalities RA、RV、LA、LV、Mは年齢、体重、あるいは身長を表すxの指数関数で表され、

$$y = a x^b$$

に従い、これを直線で表すと

$$\log y = b \log x + \log a$$

となることが分かった。但しこれは0～3ヶ月以下のtransitional period の標本については正確ではなかった。これはtransitional periodの特徴として知られる右心室心筋重量の低下と左心室心筋重量の急速な増加が認められたためであった。

それぞれの項目の予測正常値を年齢、体重、身長を用いた下記の多重回帰式で表すことが出来た。

$$X_i^1 = B_A \frac{\sigma_i}{\sigma_A} \cdot X_A + B_W \frac{\sigma_i}{\sigma_W} \cdot X_W + B_L \frac{\sigma_i}{\sigma_L} \cdot X_L +$$

$$M_i - B_A \frac{\sigma_i}{\sigma_A} \cdot M_A - B_W \frac{\sigma_i}{\sigma_W} \cdot M_W - B_L \frac{\sigma_i}{\sigma_L} \cdot M_L$$

ここで、 X_i^1 は*i*に関する予測正常値で肩の1は実測値と異なる予測値であることを表し、 B_A 、 B_W 、 B_L は年齢、体重、身長それぞれの回帰加重係を、 σ_i 、 σ_A 、 σ_W 、 σ_L はそれぞれの標準偏差を、 X_A 、 X_W 、 X_L は年齢、体重、身長の実測値を、 M_i 、 M_A 、 M_W 、 M_L はそれぞれの平均値を表した。

3-3. Volume Index⁷⁴

彼らが前述の modalities を用いて考案したのが volume index であった。これは左心室と右心室の流入路を大まかに逆さにした円錐とみなし、右心室の流出路を円錐の一部と逆さにした円錐様の形に近似して、心室腔の体積は円錐の体積と相関するとしたものであった (Fig. 2)。

円錐の体積 V は、

$$V = 1/3 \cdot \pi r^2 L$$

ここで、 r は円錐の底面の半径、 L は円錐の高さである。心室の周径は円錐の半径に、流入路・流出路の長さは円錐の高さに相関すると考え、

Volume index (crude) of right ventricle (VIRV)

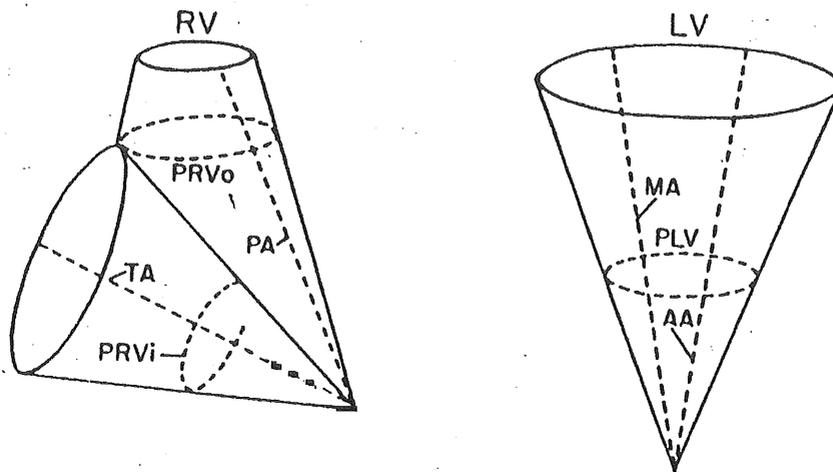
$$= (TA \times PRV_i^2) + (PA \times PRV_o^2)$$

Volume index (crude) of left ventricle (VILV)

$$= ((MA + AA) / 2) \times PLV^2$$

この式により算出された15歳までの心臓標本の volume index は前出の回帰式 $y = a x^b$ すなわち $\log y = b \log x + \log a$ に従った。

この21の modalities を用いた手法で、彼らは cyanotic tetralogy of Fallot⁷⁶、Taussig - Bing heart⁷⁷、simple complete transposition⁷⁸、ventricular septal defect⁷⁹の形態の定量的評価について発表した。



- TA : length of the inflow tract of RV
- PRVi : partial perimeter of the inflow tract of RV
- PA : length of the outflow tract of RV
- PRVo : perimeter of the outflow tract of RV
- MA : length of the inflow tract of LV
- AA : length of the outflow tract of LV
- PLV : perimeter of LV

Fig. 2 Schematic presentation of the shape of the right and left ventricles (RV, LV)

3-4. Mass Index⁸⁰

前述のmodalitiesを用いてさらに彼らが考案したのが、mass indexとその比を表すmass ratio indexであった。その目的は各心室腔の絶対的、相対的肥大の定量的評価を行うことであった。心室の肥大とは、心室の壁が心筋の塊として増加していることを言う。もし仮に心筋の厚さは増加しているがその容積は正常より小さいというような場合、その心室の肥大あるいは萎縮の有無については心室壁の重量を測定してみなければ論ずることはできない。つまり、心肥大について最も重要な唯一の指標は心筋の重量である。しかしながら、この心筋の重量を得るためには心臓を切断し切片にする必要があり、このことはそれ以降の標本の研究や教育への利用を不可能にする。そこでRimoldiとLevら⁸⁰が1971年に考案したのが心臓を切片にすることなく得られ、実測の心筋重量とよく相関するmass indexという指標であった。さらにLevと岡田ら⁸¹は左右の心房についても実測の心筋重量とよく相関するmass indexを考案した。

心筋の体積にその比重を乗ずることによりその心筋の重量を得ることが出来る。開いた心臓標本の内面の面積を直接得ることは出来ないが、常に一定の方法で内面の直交する2つの長さを計測し、その指数を得ることはできる。このように考えて、右心室の場合には、流入経路とその周径の一部、流出経路とその周径を用い、それぞれ同部位の心筋の厚さを乗じて心筋塊の体積の指標を得た。左心室では流入経路と流出経路の平均に左心室の周径と心室壁の厚さを用いた。従ってその計算式は、

Mass index of right ventricle (MIRV)

$$= (TA) (P-RV_i) (RV-T) + PA(RV_o) (RV-P)$$

Mass index of left ventricle (MILV)

$$= ((MA + AA) / 2) \times PLV \times (LV-M)$$

この計算式では、心室中隔は左右両心室に含まれた。両心室のindicesは82の正常心臓標本で計算され、正常心では心筋の比重はほぼ一定なので、右心室・左

心室のmass indexはそれぞれの心室壁の実測心筋重量と比較された。算出されたmass indexと心室壁の実測心筋重量との間にはそれぞれ直線的な相関関係を認め、その相関係数は右心室で0.961、左心室で0.980であった。この後彼らはmass indexと年齢、体重、身長との相関を示したが、年齢では14週、体重では4.750kg、身長では59cmを境に相関を認めるようになり、それ以前（以下）では回帰式を見いだせなかった。3ヶ月を超える症例では、mass indexも前出の回帰式 $y = a x^b$ すなわち $\log y = b \log x + \log a$ に従った。mass indexの右室/左室比であるmass ratio indexは3ヶ月を超える症例ではほぼ一定の値 (=0.548)を示した。

心房の計測は、右心房では卵円窩の前縁を通り三尖弁口と垂直になるように右心房の周径PRAを計り、左心房では中隔鎌の前端を通る僧帽弁口と垂直な周径PLAを計測した。また、それぞれの後壁の厚さをThRA、ThLAとして、球の表面積に近似して下記の式により算出された⁸¹。

Mass index of right atrium (MIRA)

$$= PRA \times TV \times ThRA / 2$$

Mass index of left atrium (MILA)

$$= PLA \times MV \times ThLA / 2$$

3ヶ月を超える症例ではmass indexも前出の回帰式 $y = a x^b$ すなわち $\log y = b \log x + \log a$ に従った。これらのmass indicesは心筋の壁が厚いほど、また心腔の容積が大きいほど大きな値となることから圧と容量を総合した負荷による影響を定量する指標とされてきた。

3-5. 左室流出路の評価法⁸²

最後にLevらが定量的評価を試みたのが左室流出路周径に関するものであった。僧帽弁前尖の後交連側の付着部から始まり心室中隔上を通り、心室中隔と側壁の接合部の心筋壁の一番厚い部分までを計り、さらにそこから僧帽弁前尖

の前交連側の大動脈弁-僧帽弁付着部までを計り、そこから開始点までの3箇所を計測して足し合わせて左室流出路径とした。これを生直後から15歳までの74の正常心で測定した。これより左室流出路周径に関する下記の式を導いた。

$$C = 2.69 \log \text{ weight} + 1.10$$

$$C = 6.00 \log \text{ length} - 7.76$$

$$C = 2.36 \log \text{ age} + 2.74$$

$$C = 1.37 \log \text{ weight} + 3.03 \log \text{ length} - 3.41$$

ここでCは左室流出路周径である。

4. 本研究の背景の総括ならびに本研究の意義

以上、本研究の背景としての Fallot 四徴症の概論と、Lev らによる心疾患の定量的評価法について述べた。Fallot 四徴症における形態の定量的評価については、心臓血管造影検査や超音波検査による右室肥大や左心室容量に関する報告が散見される^{84~85}。しかしながら、心臓標本を用いての正確な各心腔別心肥大の定量的評価を成長に伴う変化を含めて検討した研究は行われていない。本研究では、Lev らの定量的評価法を用いて、Fallot 四徴症の心臓標本で成長に伴う心肥大の変化を明らかにし、本症に対する外科治療戦略確立の一助とすることを目的とした。

第Ⅱ章：Fallot四徴症における各心腔別心肥大の 定量的評価

1. 対象と方法

1966年から1990年の25年間に、国立小児病院で剖検されたチアノーゼ性 Fallot四徴症87例の心臓標本を対象とした(TOF群)。肺動脈狭窄の極型としての肺動脈閉鎖合併症例を26例含んだが、臨床像が異なる肺動脈弁欠損症例は今回の検討から除外した。剖検時年齢は、日齢3から19歳11ヶ月、性別は男児52例・女児35例であった。一方、対照とする正常心臓標本として同時期に心臓病以外で剖検された72例を用いた(Normal群)。Normal群には、死因が神経学的疾患や感染症等の心臓標本を選び、代謝性疾患によるものは除外した。本研究に用いた心臓標本は全てあらかじめ一定の方法で切開され、15%ホルマリンに固定されたものである。

TOF群87例とNormal群72例すべての心臓標本について、下記の如く心臓内面の計測を行った(○数字は Fig.3~Fig.6 に対応)。長さの計測にはスチール性の細い巻尺を、厚さの計測にはステンレス性のノギスを用いた。まず、心臓標本の右側を開いて、右心房内で卵円窩を確認した。卵円窩の前縁を通り三尖弁口と垂直な右心房の周径④を計った。続いて三尖弁口周径⑤を計った。右心室については右室流入路①として後壁で三尖弁口・心尖間の直線距離を、右室流入路周径の一部②として、三尖弁口・心尖間の midpoint で三尖弁口と平行に T 稜より前側乳頭筋基部までの長さを計った。右室流出路⑦として肺動脈弁・心尖間最短距離を、右室流出路周径⑧として肺動脈弁に平行で室上稜下縁を通る周径を計測した。左心房では右心房と同様に中隔鎌の前端を通る僧帽弁口と垂直な左心房周径⑫を計測し、続いて僧帽弁口周径⑬を計った。左心室については大動脈弁・心尖間の midpoint での左心室周径⑪を、左室流入路⑩として後壁での僧帽弁・心尖間距離、左室流出路⑮として大動脈弁・心尖間距離を計測した。心房壁の厚さ⑥⑭はステンレス性のノギスの脚間に両心房とも後壁を広く挟み込み計測した。心室壁の厚さは流入路③⑯では肉柱を除き緻密層のみを、流出路⑨は肉柱を含めて計測した。

以上の計測値を用いて下記の計算式により、各々の心臓標本の各心腔別の Mass Index を求めた。

(○数字は Fig.3～Fig.6 に対応)

Mass Index of right ventricle (MIRV)

$$\begin{aligned} &= (\text{distance between the tricuspid orifice and the apex})^{\textcircled{1}} \\ &\times (\text{partial perimeter of the inlet of the right ventricle})^{\textcircled{2}} \\ &\times (\text{thickness of the wall of the right ventricle in the middle of } \textcircled{1}\text{axis})^{\textcircled{3}} \\ &+ (\text{distance between the pulmonary valve ring and the apex})^{\textcircled{7}} \\ &\times (\text{perimeter of the outlet of the right ventricle})^{\textcircled{8}} \\ &\times (\text{thickness of the wall of the right ventricle in the middle of } \textcircled{7}\text{axis})^{\textcircled{9}} \end{aligned}$$

Mass Index of right atrium (MIRA)

$$\begin{aligned} &= (\text{perimeter of the right atrium})^{\textcircled{4}} / 2 \\ &\times (\text{circumference of the tricuspid orifice})^{\textcircled{5}} \\ &\times (\text{thickness of the posterior wall of the right atrium})^{\textcircled{6}} \end{aligned}$$

Mass Index of left ventricle (MILV)

$$\begin{aligned} &= ((\text{distance between the mitral orifice and the apex})^{\textcircled{10}} \\ &+ (\text{distance between the aortic valve ring and the apex})^{\textcircled{15}}) / 2 \\ &\times (\text{perimeter of the left ventricle})^{\textcircled{11}} \\ &\times (\text{thickness of the wall of the left ventricle in the middle of } \textcircled{10}\text{axis})^{\textcircled{16}} \end{aligned}$$

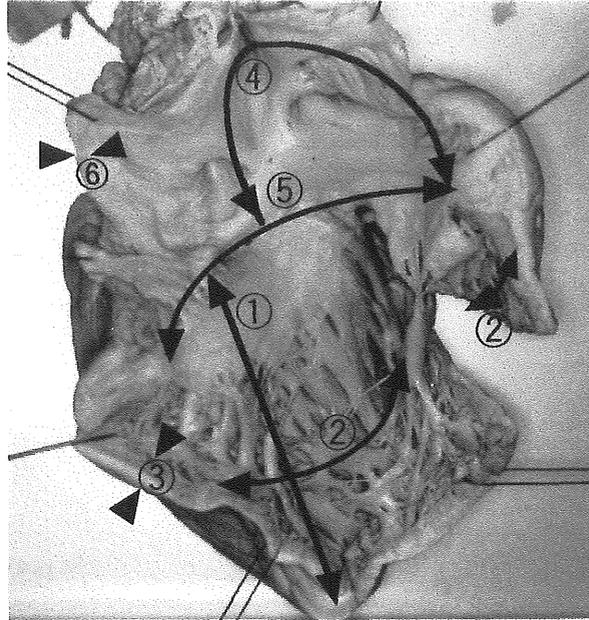
Mass Index of left atrium (MILA)

$$\begin{aligned} &= (\text{perimeter of the left atrium})^{\textcircled{12}} / 2 \\ &\times (\text{circumference of the mitral orifice})^{\textcircled{13}} \\ &\times (\text{thickness of the posterior wall of the left atrium})^{\textcircled{14}} \end{aligned}$$

$$\text{Mass Index of total heart (MItotal)} = \text{MIRV} + \text{MIRA} + \text{MILV} + \text{MILA}$$

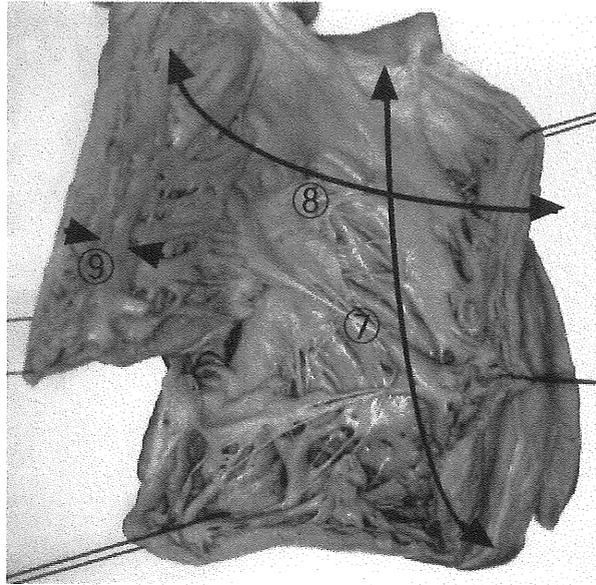
$$\text{Mass ratio Index of ventricle (Index RV/LV)} = \text{MIRV} / \text{MILV}$$

$$\text{Mass ratio Index of atrium (Index RA/LA)} = \text{MIRA} / \text{MILA}$$



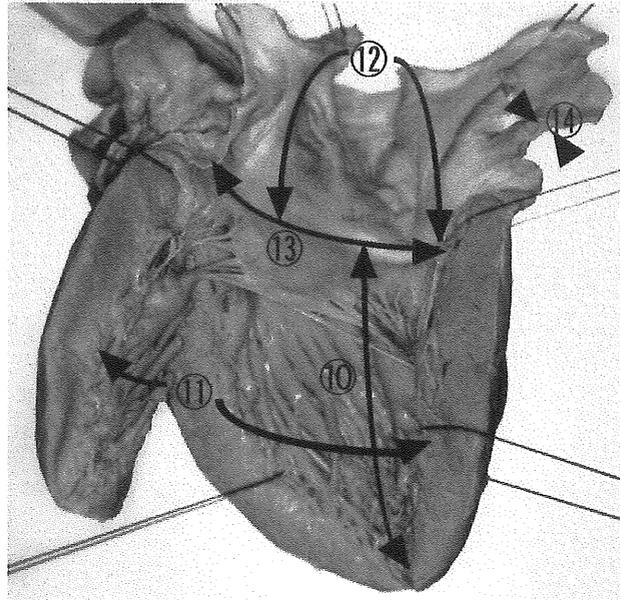
- ① distance between the tricuspid orifice and the apex
- ② partial perimeter of the inlet of the right ventricle
- ③ thickness of the wall of the right ventricle in the middle of ① axis
- ④ perimeter of the right atrium
- ⑤ circumference of the tricuspid orifice
- ⑥ thickness of the posterior wall of the right atrium

Fig. 3 Internal view of right atrium and inflow tract of right ventricle



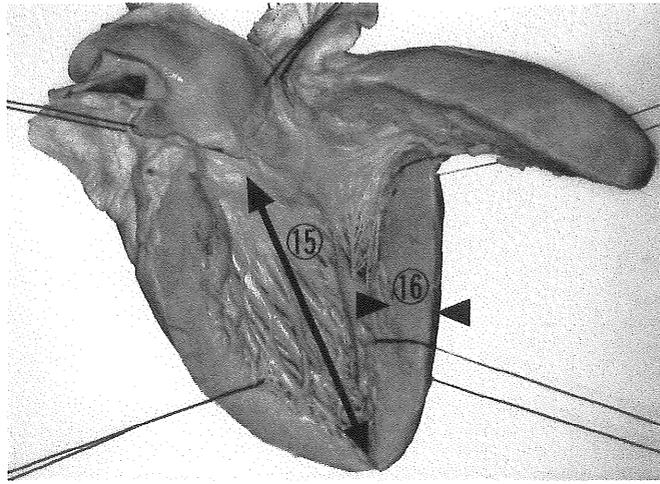
- ⑦ distance between the pulmonary valve ring and the apex
- ⑧ perimeter of the outlet of the right ventricle
- ⑨ thickness of the wall of the right ventricle in the middle of ⑦ axis

Fig. 4 Internal view of outflow tract of right ventricle



- ⑩ distance between the mitral orifice and the apex
- ⑪ perimeter of the left ventricle
- ⑫ perimeter of the left atrium
- ⑬ circumference of the mitral orifice
- ⑭ thickness of the posterior wall of the left atrium

Fig. 5 Internal view of left atrium and inflow tract of left ventricle



- ⑮ distance between the aortic valve ring and the apex
- ⑯ thickness of the wall of the left ventricle in the middle of ⑩ axis

Fig. 6 Internal view of outflow tract of left ventricle

5つの Mass Index (MIRV、MIRA、MILV、MILA、MItotal) と、心室レベル・心房レベルでの右心系と左心系の Mass Index の比をとった 2つの Mass ratio Index (Index RV/LV、Index RA/LA) について、TOF群全例とNormal群全例との比較を行い、成長による影響について検討した。この検討は生後3ヶ月までの症例とそれ以降の症例とに分けて行った。

TOF群についてはさらに、以下の5つの項目について、Mass Index に及ぼす影響を検討した。

1). 肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症

TOF群の中には肺動脈閉鎖を伴う心臓標本が26例(30%)あった。このうち月齢が3ヶ月を越えた18例について検討した。

2). 心房中隔欠損を伴うFallot四徴症

TOF群の中には心房中隔欠損または卵円孔開存を伴う心臓標本が59例(68%)あった。このうち月齢が3ヶ月を越えた49例について検討した。

3). 姑息手術のみを行ったFallot四徴症

TOF群の中の16例(18%)が何らかの体一肺短絡(シャント)手術や右室流出路形成術などの姑息手術のみがなされた症例からの心臓標本であった。姑息手術から剖検までの期間は3日から16ヶ月(中央値:4ヶ月)であった。月齢が3ヶ月を越えた11例について検討した。

4). 根治手術後のFallot四徴症

TOF群の中の53例(61%)が根治手術後の標本であった。そのうち28例は根治手術後48時間以内に死亡、25例は根治手術後4日から9年(中央値:術後9日)に死亡した症例であった。根治手術後48時間以内に死亡した症例の主な死因は低心拍出量症候群であり、48時間以降の症例ではこれに加えて呼吸不全、感染、脳神経障害などによるものであった。48時間以内に死亡し月齢が3ヶ月以下であった1例を除く52例について検討した。

5). 外科的治療を行わなかったFallot四徴症

TOF群の中の18例(21%)は全く外科的治療を行わない(非手術)症例であった。このうち月齢が3ヶ月を越えた12例について検討した。

2. 解析

TOF群全例とNormal群全例との比較は症例の年齢を層別化して、当該年齢どうしの Mass Index を比較した。統計学的解析はMann-Whitney U-testを用いて層別化した年齢毎に行った。肺動脈閉鎖や心房中隔欠損の有無、姑息手術や根治手術の Mass Index に及ぼす影響の検討においては症例数が不十分のため、詳細な統計学的比較は行えなかったが、症例数が不足する年齢層の群間の比較は避けて生データを分布図に示し、情報の損失なく正確に表現することに努めた。

3. 結果

対象としたTOF群とNormal群は年齢・性別に有意な差を認めなかった。

3-1. 計測値

Normal群72例とTOF群87例全例のmodalities の計測値を Table I、Table IIに示した。

3-2. 各心腔別 Mass Index の成長曲線

出生直後から3ヶ月までの期間のNormal群、TOF群の標本では年齢とMass Indexとの間に相関を認めなかった。3ヶ月を越える症例では両群の心臓標本で各心腔のMass Indexは下記の直線に回帰した。

$$\log Y = b \log X + \log a$$

ここでYは求めるところのMass Index、Xは年齢(ヶ月)、bが直線の傾きでlog aが切片であった(Table III)。

Table I. Modalities for hearts in Normal group (in mm) 1/2

症例 No.	年齡 (月)	右心房周徑	三尖瓣輪徑	右室流入路徑	右室流入路周徑	右室流出路徑	右室流出路周徑	左心房周徑	僧帽瓣輪徑	左室流入路徑	左室流出路徑
1	0.03	35	42	22	42	27	39	33	30	27	27
2	0.1	73	64	39	53	41	56	57	50	39	36
3	0.1	36	30	20	29	21	27	39	29	23	23
4	0.26	45	45	28	32	33	38	38	33	30	29
5	0.42	50	43	23	36	27	34	44	33	23	27
6	0.65	42	34	22	33	26	31	38	30	27	27
7	1	45	42	27	38	31	33	43	30	30	28
8	1	34	32	26	32	26	31	37	26	29	28
9	2	47	36	26	25	37	39	41	36	32	29
10	3	51	38	25	34	28	35	46	33	32	30
11	3	56	61	35	58	45	50	52	43	37	37
12	4	42	34	24	40	32	35	40	28	30	31
13	4	47	37	30	38	32	35	52	39	34	30
14	4	35	31	25	33	27	35	39	33	28	27
15	5	31	42	25	37	25	36	33	37	30	27
16	5	51	46	30	41	34	39	43	37	35	35
17	6	68	50	30	32	33	41	66	48	34	29
18	6	54	42	23	47	33	24	47	34	35	35
19	6	59	51	30	42	33	51	54	44	37	34
20	6	44	40	27	29	30	33	40	31	30	30
21	7	58	50	29	43	31	47	50	43	32	32
22	7	52	41	27	32	30	38	44	37	32	29
23	7	50	37	25	32	29	34	51	40	32	30
24	7	54	44	31	37	37	42	43	42	35	35
25	7	52	43	25	35	33	35	51	39	30	30
26	8	52	43	23	36	29	39	53	35	33	32
27	8	64	41	28	39	37	40	62	39	36	30
28	8	56	40	30	53	35	34	43	37	33	32
29	9	68	50	30	45	37	48	65	39	34	31
30	9	53	46	30	40	33	40	55	40	34	36
31	9	57	47	28	44	30	46	53	42	31	28
32	9	55	41	27	38	40	46	57	39	34	34
33	11	54	56	30	48	36	48	58	39	36	37
34	12	50	46	30	32	33	37	55	37	30	29
35	12	47	54	31	40	38	46	46	46	40	36
36	17	48	49	28	44	37	45	52	44	33	32
37	22	70	55	31	41	38	41	55	50	42	38
38	23	39	42	25	43	27	35	35	30	28	27
39	23	51	43	31	43	36	51	60	33	32	30
40	24	50	48	28	39	40	34	52	43	40	40
41	26	70	57	30	60	39	60	59	45	37	37
42	26	40	57	30	42	39	40	47	43	35	32
43	27	62	64	49	78	54	65	64	52	54	54
44	30	54	42	33	42	33	40	49	42	36	32
45	39	68	75	56	75	55	64	72	71	62	57
46	42	56	59	30	57	43	55	57	47	49	43
47	43	75	67	37	63	48	67	66	52	41	43
48	45	57	51	35	46	39	48	55	50	37	36
49	46	69	67	40	54	43	55	61	59	47	45
50	47	52	67	38	63	46	55	52	53	45	43
51	53	68	65	38	63	48	53	63	60	46	43
52	68	69	75	52	88	52	69	67	63	51	50
53	70	80	55	49	69	60	56	74	55	61	48
54	72	72	71	30	65	43	57	60	55	46	46
55	73	68	70	42	69	47	67	49	54	51	51
56	83	71	77	49	74	56	76	71	60	58	54
57	84	73	75	56	73	58	69	65	66	56	57
58	89	64	79	51	78	58	65	71	61	58	60
59	90	73	74	47	67	49	63	63	63	47	42
60	96	69	68	57	70	67	70	72	67	64	61
61	100	78	70	47	73	53	73	68	61	54	53
62	114	75	73	45	65	63	64	68	54	56	55
63	122	67	67	40	70	43	51	67	65	49	48
64	137	74	75	55	65	62	77	58	66	60	50
65	139	77	77	54	73	70	90	77	65	61	61
66	152	96	72	58	78	76	75	81	72	66	64
67	168	81	85	50	81	68	81	75	73	56	61
68	171	78	93	54	78	66	67	71	72	60	60
69	175	103	90	63	84	80	92	91	85	72	72
70	175	83	95	58	92	84	74	70	92	70	73
71	187	89	105	55	95	66	78	89	83	56	55
72	209	83	81	65	82	76	75	75	77	80	76

Table I. Modalities for hearts in Normal group (in mm) 2/2

左室周径	右心房壁厚	右室流入路壁厚	右室流出路壁厚	左心房壁厚	左室流入路壁厚
35	0.7	2.9	1.8	0.5	2.4
57	0.7	1.6	1.4	0.6	5.8
30	0.5	2.2	2.1	0.9	3.7
32	0.5	2.5	2.4	0.8	3.3
38	0.4	1.7	2.5	0.4	3
30	0.4	2.3	1.8	0.8	3.2
35	0.6	2.8	3.1	0.5	6.1
29	0.8	1.7	1.6	0.9	5.1
35	0.7	2.2	2.1	0.5	4
34	0.3	1.5	1.3	0.5	4.6
50	0.8	2.2	1.7	0.7	5.5
36	0.6	2.3	2.7	1.1	4.5
36	0.7	1.6	2.1	0.7	5.6
32	0.5	1.7	1.5	0.8	4.1
45	0.6	2	1.5	0.8	4.2
43	0.6	1.4	1.5	0.7	5.4
44	0.7	2	1.3	0.6	5.4
43	0.5	2	2.4	0.7	5.3
60	0.6	1.3	1.1	1.2	5.1
25	0.4	2.1	1.6	0.6	4.2
49	0.5	1.4	1.6	0.9	5.2
44	0.4	1.5	1.4	0.5	3.8
37	0.6	1.7	1.5	0.8	4.6
52	0.5	1.5	1.2	0.8	3.8
39	0.4	1.7	2.2	0.6	5.8
42	0.4	1.2	1.2	0.6	4.4
42	0.8	1.4	1.4	1	5.4
34	0.5	2.2	3	0.5	5.2
46	0.5	1.2	1.7	0.5	5.2
56	1	1.7	1.9	0.9	4.8
44	0.4	2	1.5	0.5	5.6
40	0.9	2.5	1.6	0.5	5.1
62	0.8	2	1.5	0.9	5.9
43	0.6	1.4	1.5	0.8	5
46	0.3	1.9	1.8	0.9	5
45	0.6	2.2	1.5	1	6.2
51	0.7	2	2	0.9	6
39	0.5	0.9	1.4	0.8	3
44	0.7	1.8	1.6	1.1	5.6
32	0.6	1.5	2.5	1.3	6.9
58	0.7	1.2	1.4	1.2	5.2
43	0.9	1.4	1.6	0.9	5.3
60	1.2	2	2.3	1.6	8.2
45	0.3	1	2.1	0.8	4.5
64	0.5	1.7	1.5	1	8
61	0.9	2.5	1.8	0.9	6
57	0.7	2.2	2.2	1.2	6.7
56	0.6	2.2	1.5	1.1	5.6
57	0.5	1.5	2	0.7	6.2
56	0.6	1.3	1.7	0.7	5.6
61	0.7	1.5	2.1	1.3	9.2
72	0.3	1.1	1.2	0.7	6.8
51	0.8	2.1	2	1.2	8.2
60	0.6	2.4	1.7	0.8	7.4
62	0.1	2	2.2	0.7	7.8
76	0.7	3.2	3.1	1.9	10.4
66	0.9	2.6	2.1	1.5	9.2
57	0.6	1.2	1.9	0.8	6.9
70	0.7	1.8	1.3	0.3	7.6
77	0.8	0.8	1.8	1.2	5.1
64	1.1	1.4	1.6	0.9	9.3
51	0.4	2.3	2.7	0.8	7.7
60	0.3	2.8	1.6	0.5	8.2
59	0.5	2	2.4	1.2	10.2
52	0.5	3.3	2.7	2	9.3
68	0.8	3.9	2.8	1.5	9
70	1	2	2.1	1.3	7.4
71	1.3	3.4	3.6	1.4	11.6
101	0.9	2.6	3.3	1.4	11.6
102	1.3	1.8	1.7	1.1	9.5
82	0.6	3.3	2.9	0.8	9.8
65	2.6	2.4	2.8	0.9	30

Table II. Modalities for hearts in TOF group (in mm) 1/2

病例 No.	年龄 (月)	右心房周径	三尖瓣口径	右室流入口径	右室流入口径周径	右室流出口径	右室流出口径周径	左心房周径	僧帽瓣口径	左室流入口径	左室流出口径	左室周径	右心房壁厚
1	0.09	40	30	27	26	32	40	35	30	24	27	45	0.6
2	0.13	35	30	23	23	31	24	30	29	23	23	32	0.5
3	0.48	30	30	21	29	26	25	25	22	22	23	24	0.9
4	0.48	44	32	25	20	25	18	45	31	20	24	28	0.6
5	1	39	59	22	23	28	29	34	25	24	28	26	0.6
6	2	54	42	34	35	45	35	51	45	32	33	52	0.7
7	2	50	37	22	27	33	32	58	30	24	27	30	0.8
8	2	48	41	23	41	38	46	50	33	24	27	35	0.6
9	3	53	41	32	41	42	40	26	30	31	31	51	1.2
10	3	55	50	26	42	42	32	53	40	33	38	43	0.3
11	3	41	33	28	28	34	35	43	26	25	25	20	1.1
12	3	48	35	22	32	33	34	42	26	21	23	25	0.3
13	5	50	50	40	58	45	46	38	28	34	32	32	1
14	5	46	46	28	45	43	38	30	28	33	33	40	1.2
15	5	57	37	32	31	40	38	44	38	30	28	33	0.5
16	5	46	44	24	44	41	35	50	31	29	35	42	0.7
17	5	47	37	28	40	37	33	40	35	33	33	36	0.7
18	7	67	44	26	32	37	30	56	40	28	30	49	1
19	8	49	47	30	39	39	40	45	30	29	29	32	1
20	8	61	43	32	37	38	33	53	36	31	33	43	0.8
21	9	52	50	40	33	46	47	32	38	35	36	39	0.8
22	9	53	48	36	42	42	40	42	44	28	33	42	0.7
23	9	59	52	33	40	41	35	31	37	33	32	42	0.8
24	9	57	45	32	34	40	34	44	45	33	39	42	0.9
25	11	70	51	42	70	40	52	45	35	35	35	48	1.5
26	13	46	47	33	38	38	34	33	42	34	35	45	0.6
27	13	57	39	39	35	53	60	53	32	32	38	30	0.5
28	13	51	55	37	45	48	47	43	40	37	37	40	0.6
29	14	54	35	16	27	32	43	28	40	32	33	38	1
30	14	58	55	38	35	39	53	53	39	40	40	49	1.2
31	14	54	57	35	48	35	47	56	40	33	35	38	1
32	17	53	60	38	37	38	45	53	42	36	36	44	0.5
33	19	56	47	35	50	40	50	39	40	38	38	43	1.2
34	22	62	55	37	41	49	32	53	43	37	37	45	2.5
35	23	62	50	42	50	45	50	55	40	38	41	52	0.7
36	23	49	50	33	50	46	42	51	44	35	41	45	0.7
37	26	53	47	29	30	37	53	51	39	30	35	40	0.8
38	29	64	57	43	53	45	60	57	45	37	42	50	1.6
39	32	60	51	38	36	45	54	49	44	34	38	42	0.9
40	35	66	54	33	56	49	57	48	44	33	33	51	1.1
41	38	55	57	31	40	50	55	55	45	33	41	45	0.9
42	42	78	50	43	57	47	45	50	38	43	47	55	1.9
43	42	83	74	47	55	53	50	58	47	45	52	62	0.7
44	48	67	62	40	65	54	60	48	40	45	45	55	1.3
45	48	72	61	52	51	56	51	41	45	44	52	49	1.2
46	49	68	68	41	63	48	65	55	58	39	45	56	1
47	54	66	56	33	55	49	55	52	40	36	36	45	1
48	54	66	55	37	73	47	47	48	45	38	40	63	1.6
49	54	69	56	37	65	45	48	42	55	37	40	59	0.8
50	54	54	62	36	52	48	60	49	60	35	43	58	0.3
51	55	65	57	40	50	49	55	57	52	40	45	50	0.6
52	56	85	80	42	67	46	55	64	48	45	45	53	0.7
53	59	66	67	50	50	53	55	55	55	47	47	46	2.1
54	60	68	55	40	42	50	58	64	47	37	44	50	1.5
55	61	60	67	42	57	58	47	43	52	40	50	50	1.4
56	61	61	66	39	50	46	45	53	43	40	43	47	1.4
57	63	62	55	35	47	49	50	57	46	39	44	43	0.8
58	63	70	45	43	38	55	50	60	31	40	46	41	1.3
59	63	59	57	44	48	42	66	59	51	46	47	65	1.9
60	64	82	58	45	52	48	64	58	45	42	41	45	1
61	67	68	64	45	49	53	58	54	51	41	42	46	1
62	68	72	65	39	56	58	68	52	40	43	35	45	1.7
63	72	78	68	46	63	68	65	71	54	51	57	68	0.7
64	73	60	55	40	53	47	55	52	60	40	40	60	1.4
65	75	62	60	51	53	50	40	56	50	41	42	52	1.5
66	75	66	76	41	52	52	63	57	62	45	48	65	0.8
67	77	75	67	45	68	55	55	80	65	45	55	61	2.1
68	78	76	73	58	64	63	55	69	61	53	62	70	1.1
69	79	61	75	30	60	53	49	78	47	35	42	49	1.1
70	81	71	50	40	60	55	78	48	54	53	53	57	2
71	83	81	72	40	64	51	60	63	53	47	43	53	1.7
72	86	81	70	43	67	58	75	73	67	43	45	66	0.9
73	86	69	58	48	38	47	55	50	68	47	47	45	1
74	86	88	78	47	51	66	75	50	46	45	57	47	0.8
75	92	75	67	45	56	51	58	61	57	48	53	55	2
76	94	74	71	55	82	61	86	62	50	55	62	87	1
77	97	63	65	50	56	55	60	63	54	47	45	52	1.4
78	98	63	69	42	62	54	58	62	67	51	50	56	1.2
79	133	58	57	39	52	47	42	54	42	43	45	47	1.7
80	144	82	93	55	62	63	65	72	75	53	58	75	1.2
81	145	72	74	52	62	61	65	67	50	53	53	51	1
82	147	74	78	51	72	51	68	74	57	45	58	65	1.3
83	156	105	85	72	105	110	80	92	76	75	75	132	2.3
84	174	93	100	65	115	78	90	66	78	68	73	80	2.9
85	181	100	93	55	95	81	70	75	73	73	75	83	2.5
86	224	125	90	58	75	95	90	102	105	77	88	145	2.4
87	239	106	86	65	80	80	70	93	90	73	73	95	3.7

Table II. Modalities for hearts in TOF group (in mm) 2/2

右室流入路壁厚	右室流出路壁厚	左心房壁厚	左室流入路壁厚
3.2	2.4	0.4	3.1
3.5	3.2	0.7	3.6
2.5	2.9	0.8	3.7
2.1	2.2	0.5	7.1
4.5	4.9	0.2	4.8
3.6	4	0.8	5.5
4.7	4.3	0.6	5.5
3.1	3.4	0.8	4.3
4.6	4.4	1	4.4
5.6	8.8	1.3	5.5
3.6	2.9	0.6	3.7
3.1	3.5	0.5	4.5
5	5.9	0.9	5.1
3.4	4.3	1.2	3.7
4.3	3.7	0.5	5.2
4.3	5.5	0.9	5
3.2	3.6	0.7	5.3
6.5	7.8	0.8	5.8
4.4	2.3	1	5.7
4.4	4.4	0.5	5.7
4	6.5	0.5	5.5
5.6	4.4	0.9	5.3
5	7.8	1	4.8
5.5	6.3	1.6	7.8
3.3	4	0.8	5.1
4.7	4.5	0.9	5.6
6.5	5.3	0.7	7.3
4.7	4	0.7	5.2
9.8	5.6	1.1	7.5
4	5.5	0.6	5.7
5.5	5.6	1.3	5.3
5	4.7	1	4.5
4.8	4.4	1	4.7
4.5	6.4	1.2	6.4
2.7	5.4	0.7	3.6
5	5.8	1.9	7.3
4	4.4	1.1	4.2
5.1	7	0.8	4.9
5.7	3.5	0.9	5.9
6.7	6.1	1.2	6.7
5.1	4	1.1	6.8
4.6	4.8	1.3	5.3
6	6.5	1	7.4
5.8	5.5	1.6	6.4
9.5	8.3	1	7.6
4.5	6.2	1.5	6.6
6.7	7	1.1	6.2
4.8	5.1	0.5	7.2
4.1	2.8	0.5	4.5
6	7	1	6.3
5.2	5.8	1.6	6.1
4.8	5.3	0.6	4.3
5.9	5.6	1.8	7.4
7.4	6.2	1.5	7.6
6.2	5.9	1	7.6
5.6	6.2	0.8	5.7
6	6.5	0.7	7.4
6.6	5.6	0.7	7.3
5.1	5.1	1.2	6.1
5.5	5.6	2.1	6.7
6.7	5.6	1.3	5.3
6.6	6.1	0.8	5.8
5.8	6.7	1.3	7.9
6.5	3.5	1.2	5.5
5.5	5.9	1.4	6.6
7.8	8	1	5.2
3.8	5	2.2	9.5
8.7	8.4	1.2	9.3
6.3	6.1	1	8.4
5.5	5.6	1.4	8.2
6	6.2	1.3	7.3
6.4	4.6	1.7	7.7
5.4	6.2	1.1	6.7
6.1	5.6	0.8	5.7
8.2	7	1.1	7.8
4.2	6.9	0.8	8.2
6.5	7	1.3	7.7
7.6	6.2	1.5	8.6
8.3	7.3	0.7	8.4
7.8	7.6	0.7	6.1
6	9	1	8
6.1	7.8	0.7	8.5
7.8	9	1.7	6.3
5.2	5.1	2.4	11.1
10.3	10.7	0.7	11.6
13.6	8.5	2.2	7.3
9.3	10.7	2	9.4

Table III. Regression equations of Mass Indices for hearts in children aged over three months

Normal group (n = 60)	TOF group (n = 75)
log MIRV = 0.537 X + 0.115 r = 0.90	log MIRV = 0.491 X + 0.649 r = 0.844
log MIRA = 0.444 X - 0.61 r = 0.74	log MIRA = 0.561 X - 0.572 r = 0.775
log MILV = 0.572 X + 0.32 r = 0.914	log MILV = 0.521X + 0.311 r = 0.834
log MILA = 0.448 X - 0.544 r = 0.811	log MILA = 0.505 X - 0.687 r = 0.726
log Mltotal= 0.55 X + 0.595 r = 0.921	log Mltotal = 0.503 X + 0.85 r = 0.863

MIRV ; Mass Index of right ventricle, MIRA ; Mass Index of right atrium,
MILV ; Mass Index of left ventricle, MILA ; Mass Index of left atrium,
Mltotal ; Mass Index of total heart, X = log age (in months), r = correlation index

TOF群のMIRVは生後間もなくNormal群を上回るようになり ($p<0.05$)、それは生後3ヶ月以降に顕著となった ($p<0.01$)。回帰直線の傾きはNormal群とほぼ同じであった (Fig.7-1~3)。

TOF群のMIRAは生直後にはNormal群との間に差を認めないが、それ以降次第に増加し、3歳を越える頃には明らかになった ($p<0.05$) (Fig.8-1~3)。

TOF群のMILVは生直後にはNormal群との間に差を認めなかった。双方の回帰直線から見ると、TOF群のMILVはNormal群よりやや小さい値であったが、統計学的に明らかであったのは4歳から10歳までの間だけであった ($p<0.05$)。回帰直線の傾きはNormal群とほぼ同じであった (Fig.9-1~3)。

TOF群のMILAも生直後にはNormal群との間に差を認めなかった。双方の回帰直線から見ると、TOF群のMILAはNormal群をやや下回る値であったが、全ての年齢層において統計学的な有意差は認められなかった (Fig.10-1~3)。

TOF群のMItotalは生直後にはNormal群との間に差を認めなかったが、3ヶ月を過ぎるとNormal群よりも大きい値を示した ($p<0.05$) (Fig.11-1~3)。

3-3. Mass ratio Index

Mass ratio Index (Index RV/LV, Index RA/LA) については、TOF群では1以上、Normal群では1未満の心室・心房それぞれほぼ一定の値を示した (Table IV)。心室レベルでは生直後から、心房レベルでは3ヶ月を越えると両群間の差が有意であった。Mass ratio Indexの値は心室レベルよりも心房レベルで、またNormal群よりもTOF群でのデータのばらつきが大きかった (Fig.12-1~2, Fig.13-1~2)。

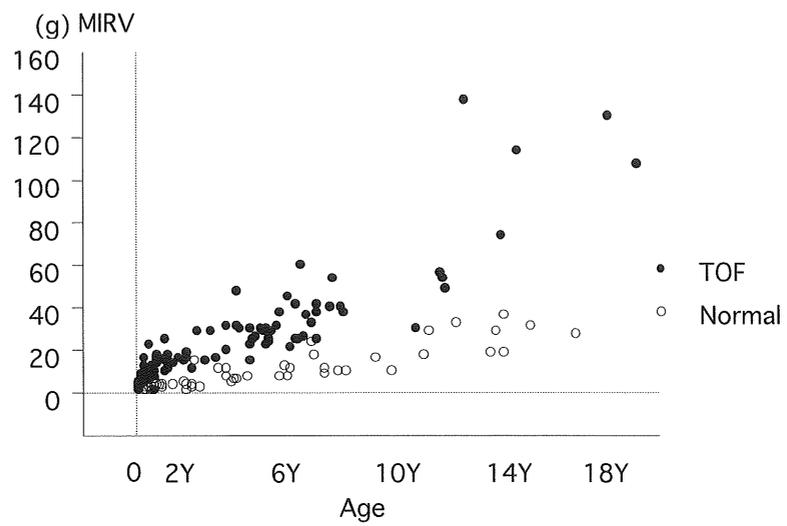


Fig. 7-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) in all children

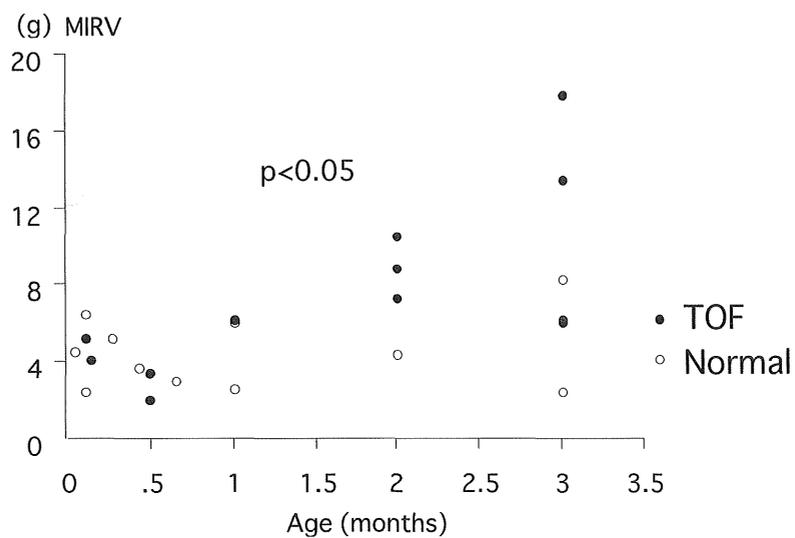
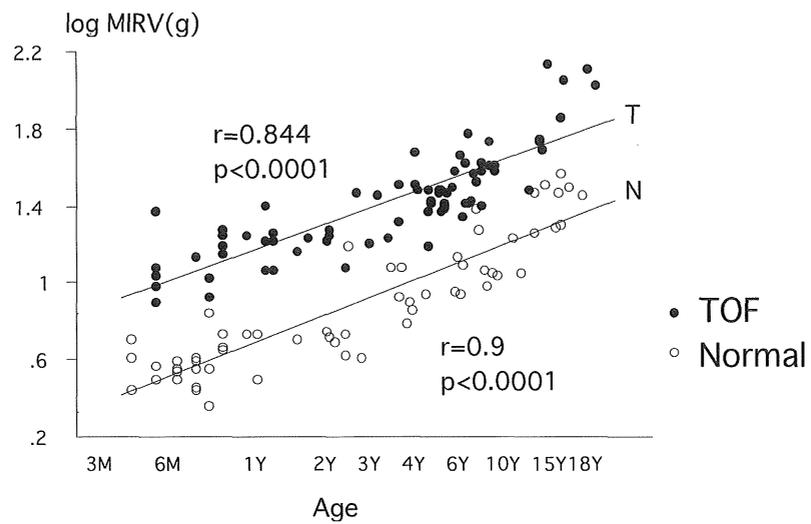


Fig. 7-2 Mass Index of right ventricle (MIRV) in children aged from birth to three months



T : regression line of TOF group

N : regression line of Normal group

Fig. 7-3 Mass Index of right ventricle (MIRV) in children aged over three months

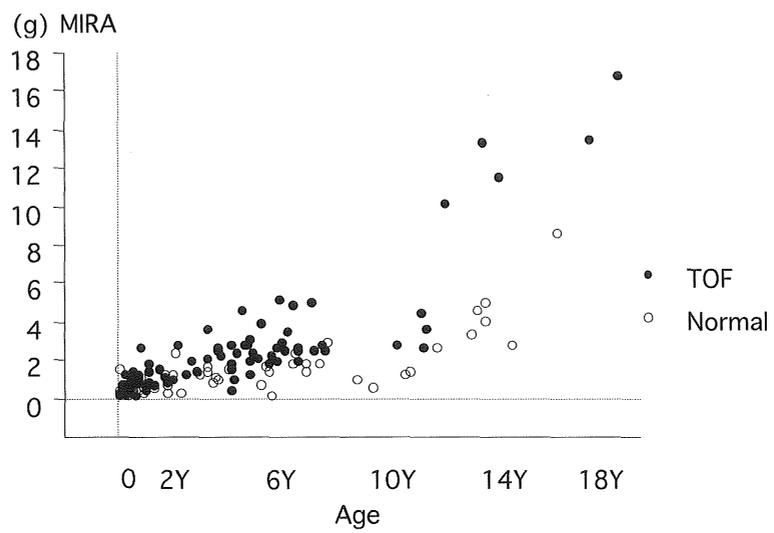


Fig. 8-1 Mass Index of right atrium (MIRA) in all children

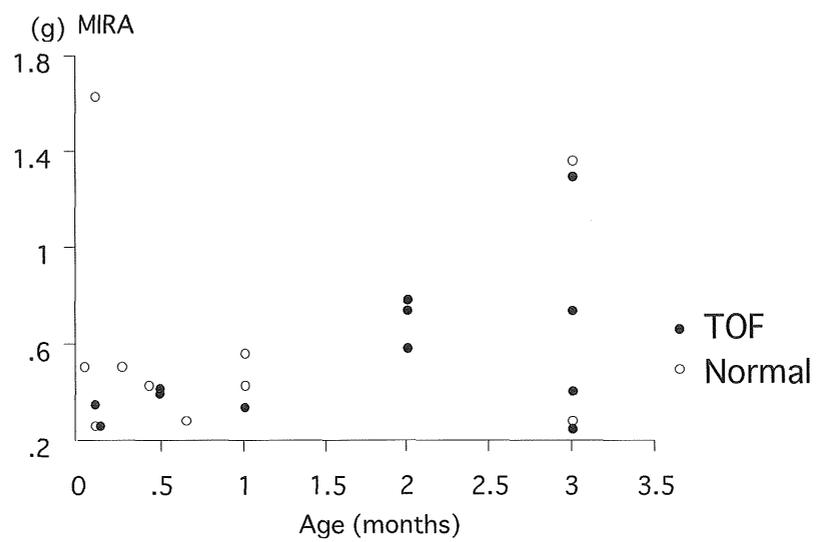
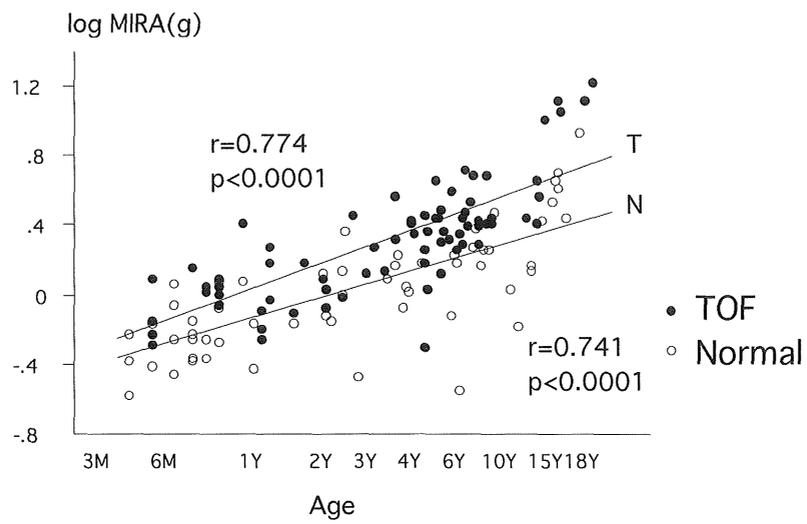


Fig. 8-2 Mass Index of right atrium (MIRA) in children aged from birth to three months



T : regression line of TOF group

N : regression line of Normal group

Fig. 8-3 Mass Index of right atrium (MIRA) in children aged over three months

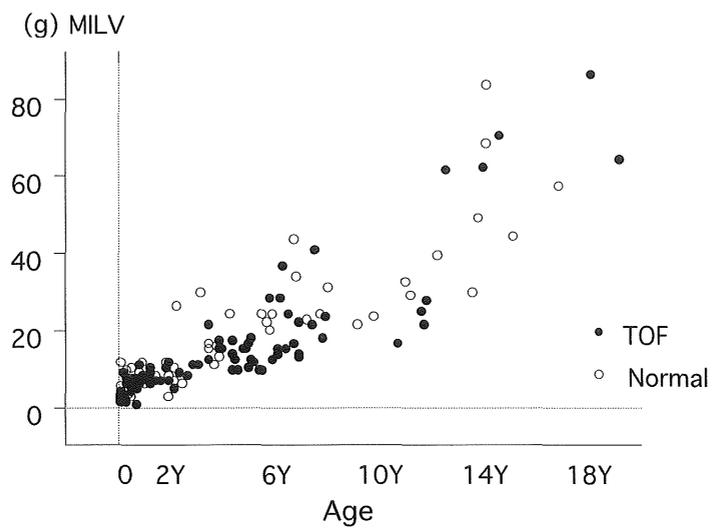


Fig. 9-1 Mass Index of left ventricle (MILV) in all children

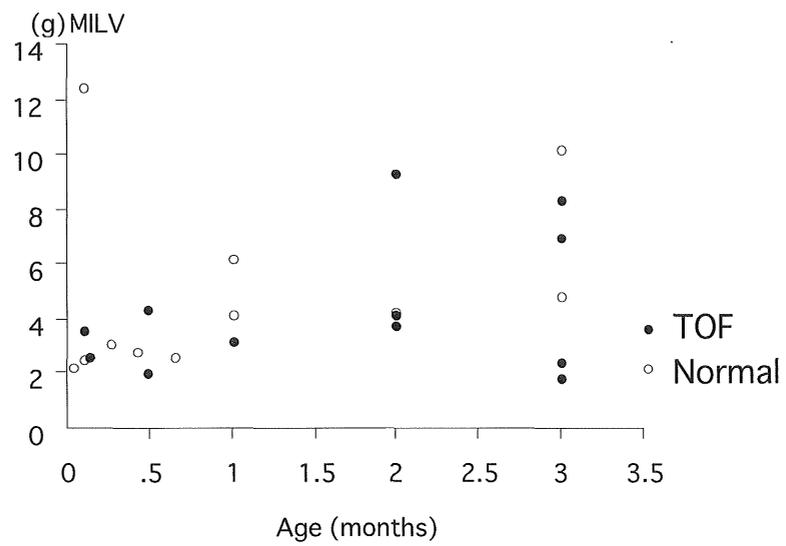
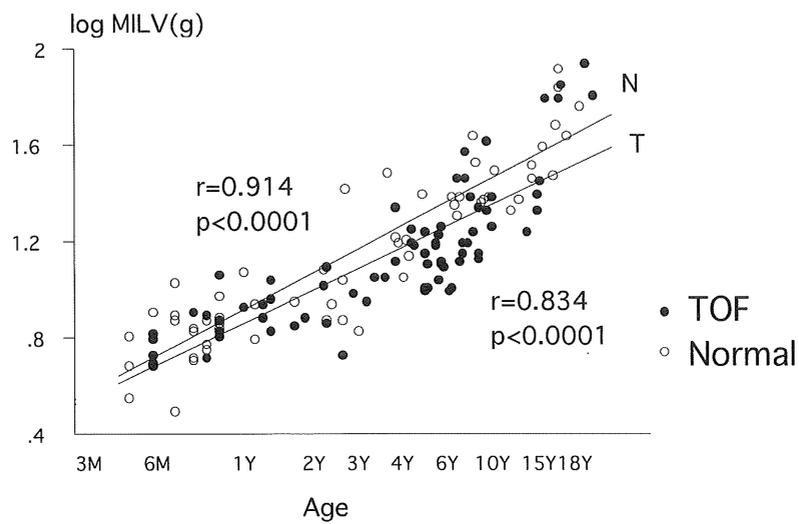


Fig. 9-2 Mass Index of left ventricle (MILV) in children aged from birth to three months



T : regression line of TOF group

N : regression line of Normal group

Fig. 9-3 Mass Index of left ventricle (MILV) in children aged over three months

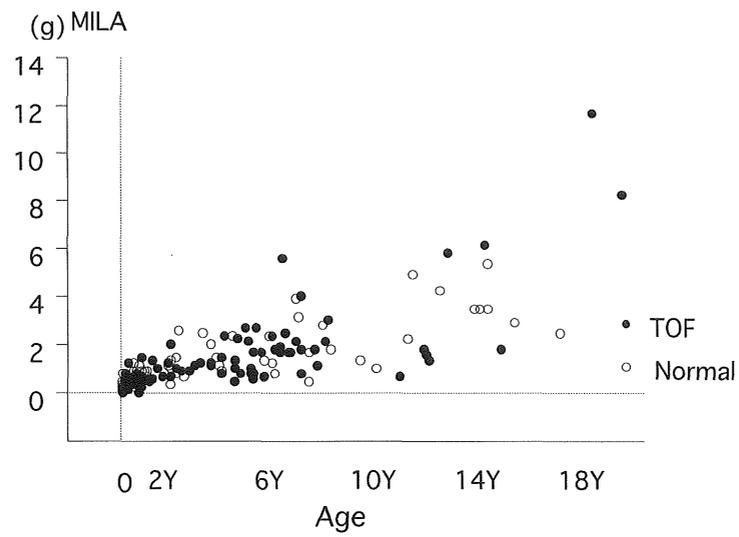


Fig. 10-1 Mass Index of left atrium (MILA) in all children

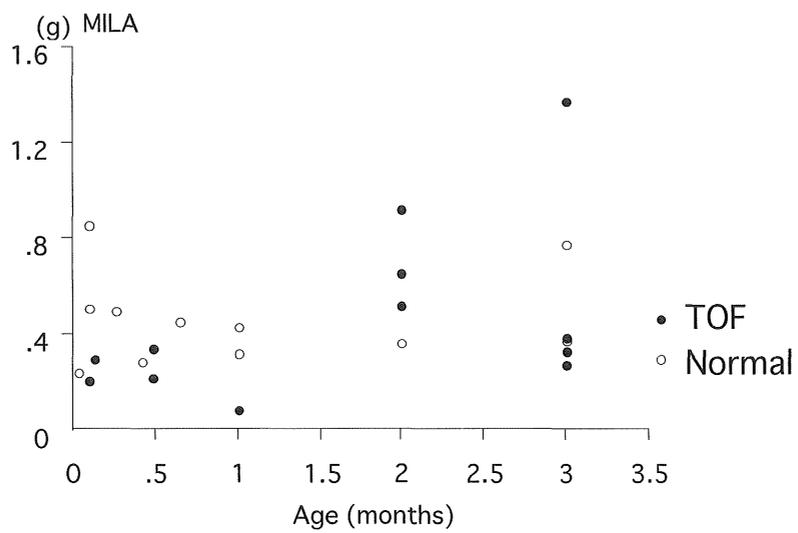


Fig. 10-2 Mass Index of left atrium (MILA) in children aged from birth to three months

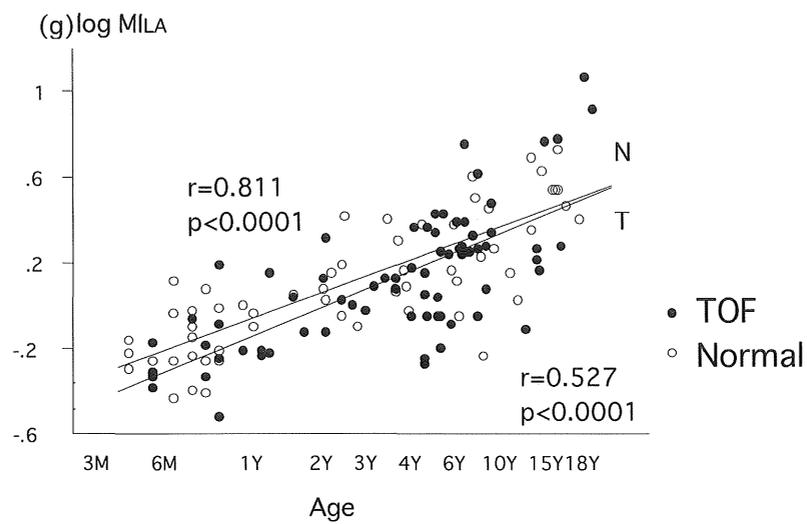


Fig. 10-3 Mass Index of left atrium (M/LA) in children aged over three months

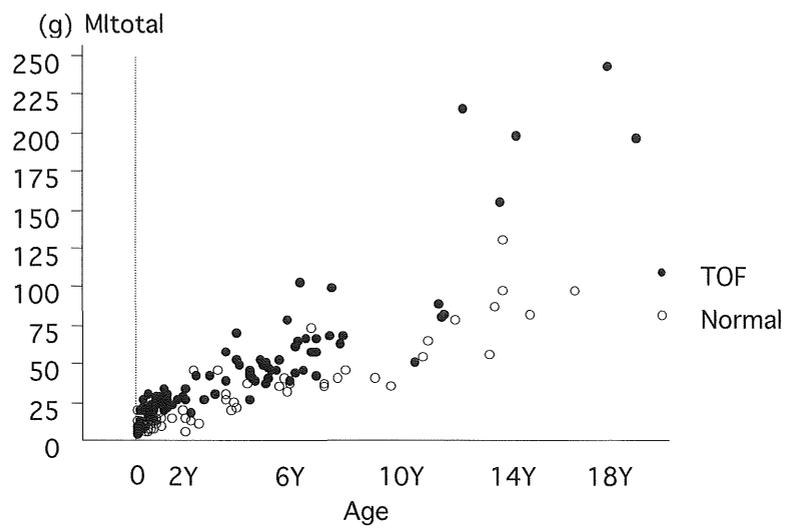


Fig. 11-1 Mass Index of total heart (Mltotal) in all children

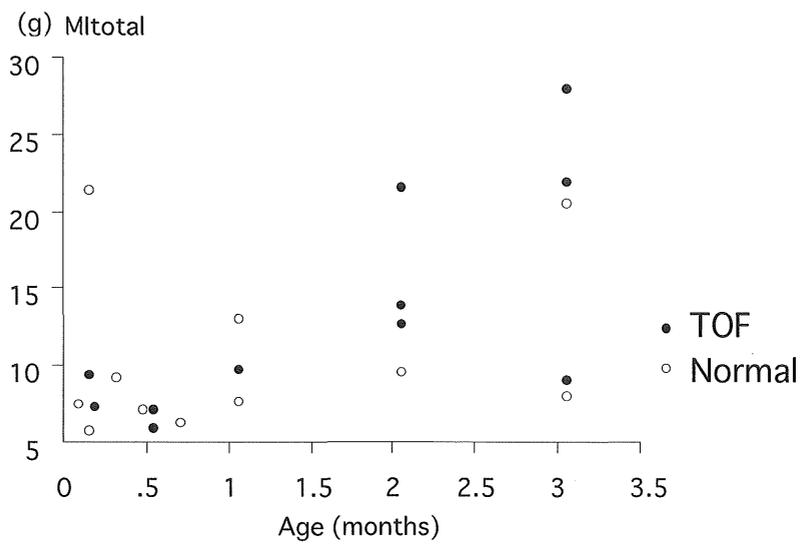


Fig. 11-2 Mass Index of total heart (Mltotal) in children aged from birth to three months

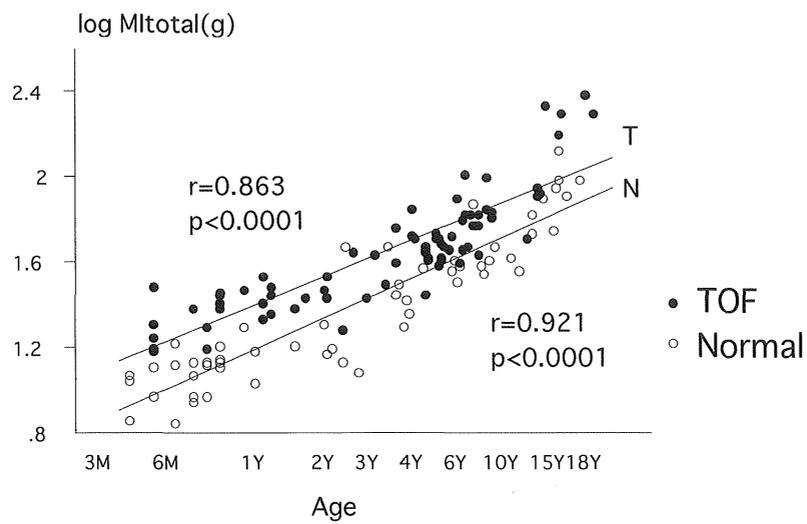


Fig. 11-3 Mass Index of total heart (Mitotal) in children aged over three months

Table IV. Mass ratio Indices for hearts in children aged over three months

	Normal group (n = 60)	TOF group (n = 75)	p value
Index $\frac{RV}{LV}$;	mean = 0.5774	2.03158	<0.0001
	median = 0.54642	1.94227	
	95%CL = 0.52~0.781	1.799~2.859	
Index $\frac{RA}{LA}$;	mean = 0.94911	1.87032	<0.0001
	median = 0.85088	1.57718	
	95%CL = 0.398~1.181	0.448~2.322	

Index RV / LV ; Mass ratio Index of ventricle,
 Index RA / LA ; Mass ratio Index of atrium,
 CL = confidence limits

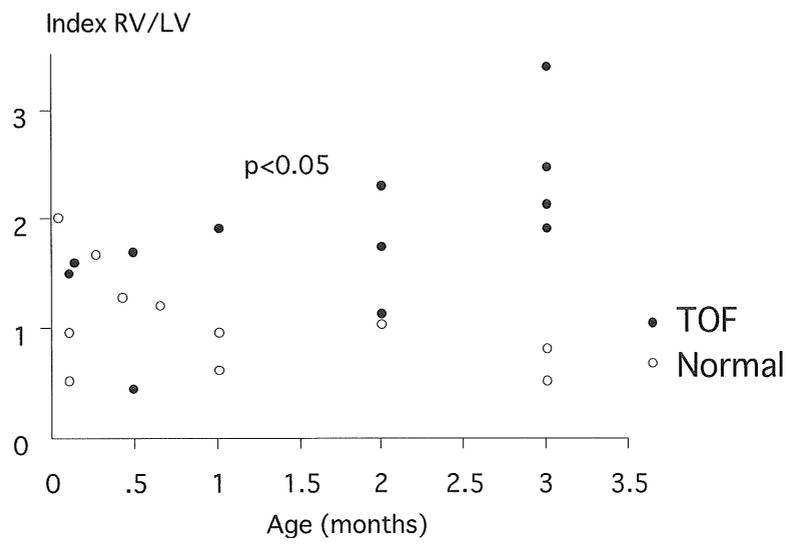


Fig.12-1 Mass ratio Index of ventricle (Index RV/LV) in children aged from birth to three months

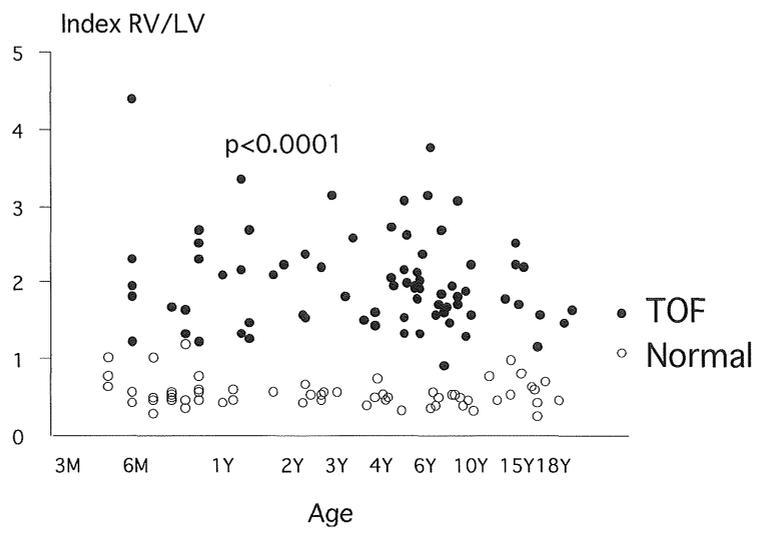


Fig. 12-2 Mass ratio Index of ventricle (Index RV/LV) in children aged over three months

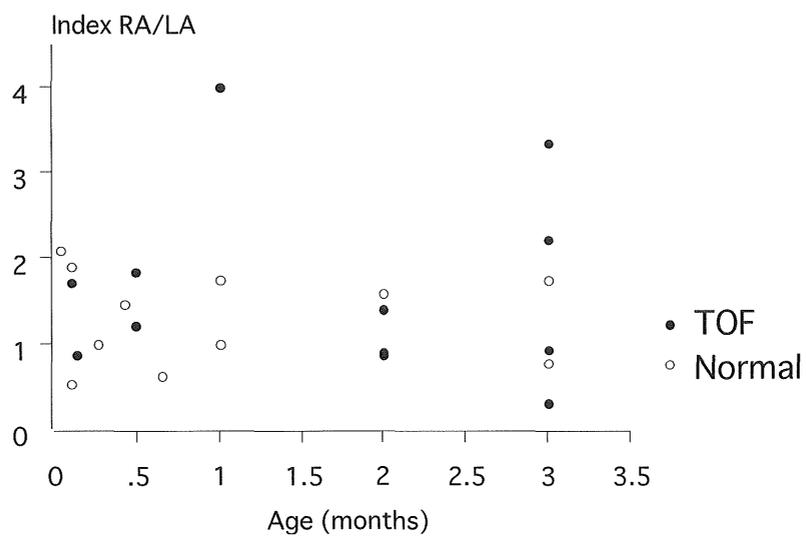


Fig. 13-1 Mass ratio Index of atrium (Index RA/LA) in children aged from birth to three months

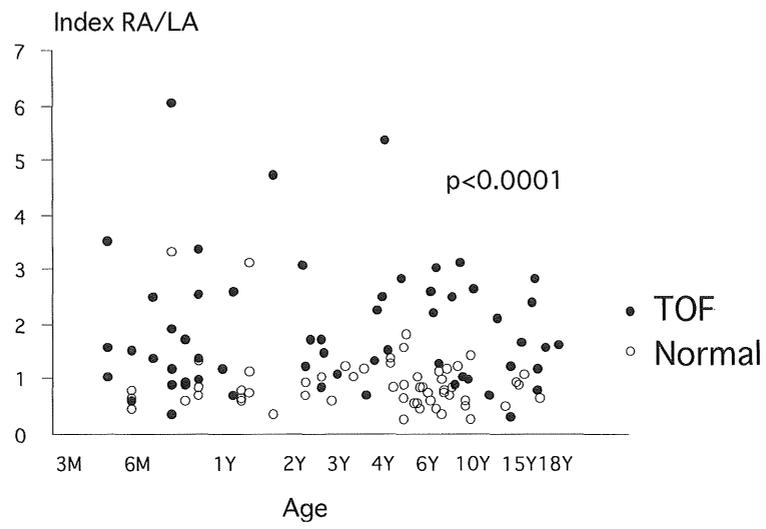


Fig. 13-2 Mass ratio Index of atrium (Index RA/LA) in children aged over three months

3-4. 肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症

肺動脈閉鎖を伴うTOF群の症例では、伴わない群と比較して有意に年齢が低かった ($p=0.04$) にもかかわらず、MIRV、MIRA、MILV、MILA、MItotal全てについて両群間に差がなかった。分布図の回帰直線は4つ全ての心腔において肺動脈閉鎖を伴うTOF群が伴わない群を上回った(Fig.14-1~5)。

Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

3-5. 心房中隔欠損を伴うFallot四徴症

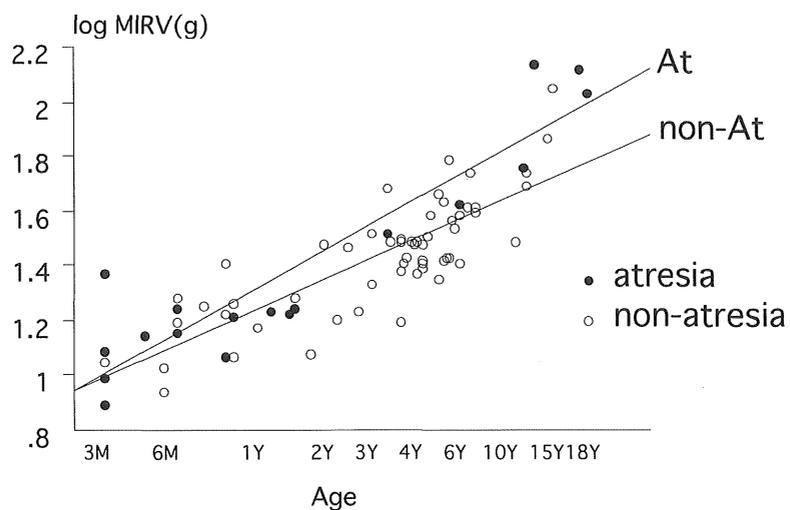
心房中隔欠損を伴うTOF群の症例では、伴わない群と比較して有意に年齢が低かった ($p=0.02$) が、MIRV、MIRA、MILA、については両群間に差がなかった。MILV、MItotalについては、心房中隔欠損を伴うTOF群が伴わない群より有意に小さい値であった ($p=0.02$, $p=0.036$)。分布図では両群間のMass Indexの差は明らかではなかった (Fig.15-1~5)。

Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

3-6. 姑息手術のみを行ったFallot四徴症

姑息手術のみを行ったTOF群の症例では、姑息手術を行わなかった群と比較して年齢に差がなく、4つ全ての心腔のMass Indexにおいても両群間に差がなかった。分布図の回帰直線は4つ全ての心腔において姑息手術のみを行ったTOF群が行わなかった群を上回った(Fig.16-1~5)。

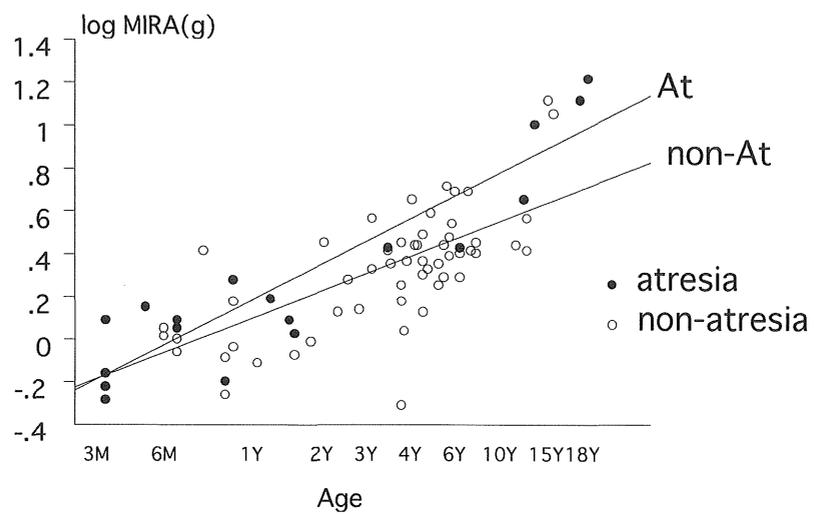
Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。



At : regression line of atresia group

non-At : regression line of non-atresia group

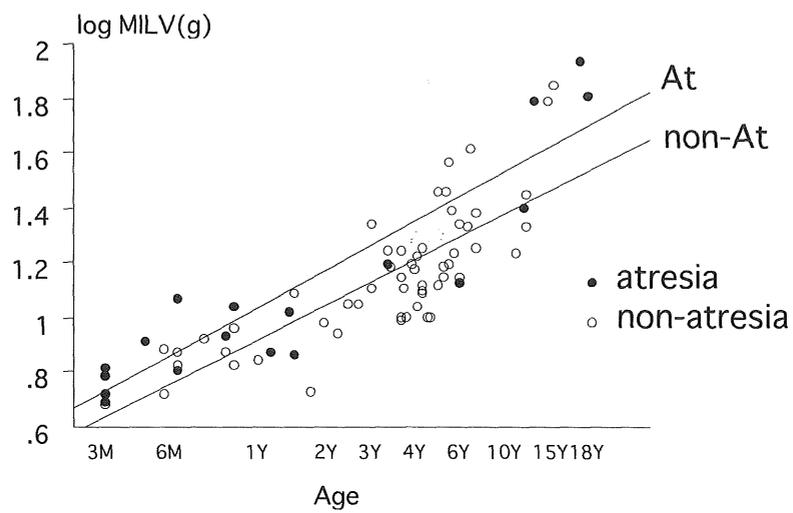
Fig. 14-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) of TOF with atresia in children aged over three months



At : regression line of atresia group

non-At : regression line of non-atresia group

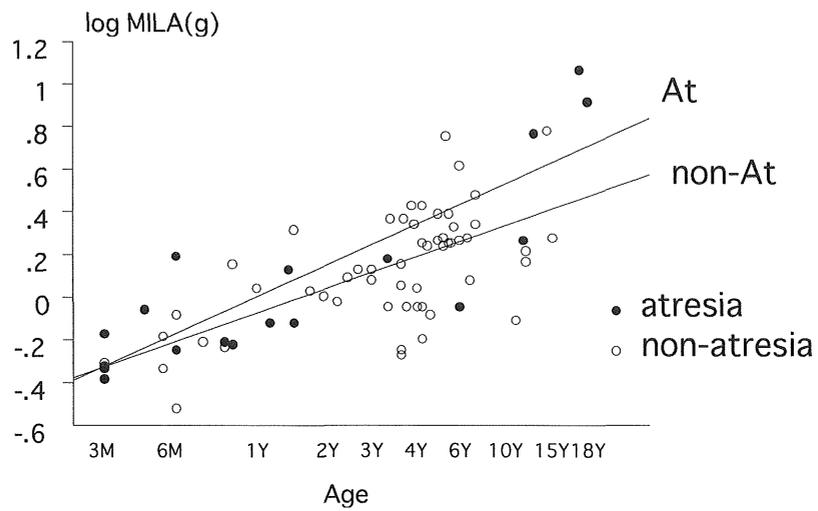
Fig. 14-2 Mass Index of right atrium (MIRA) of TOF with atresia in children aged over three months



At : regression line of atresia group

non-At : regression line of non-atresia group

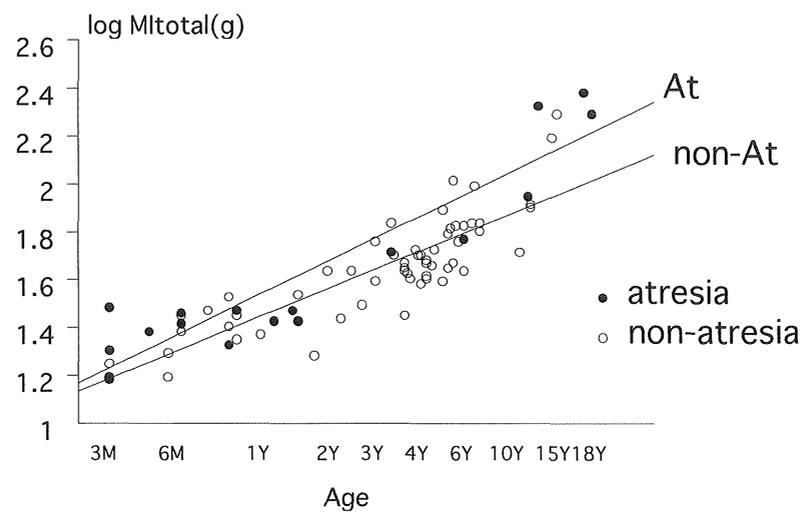
Fig. 14-3 Mass Index of left ventricle (MILV) of TOF with atresia in children aged over three months



At : regression line of atresia group

non-At : regression line of non-atresia group

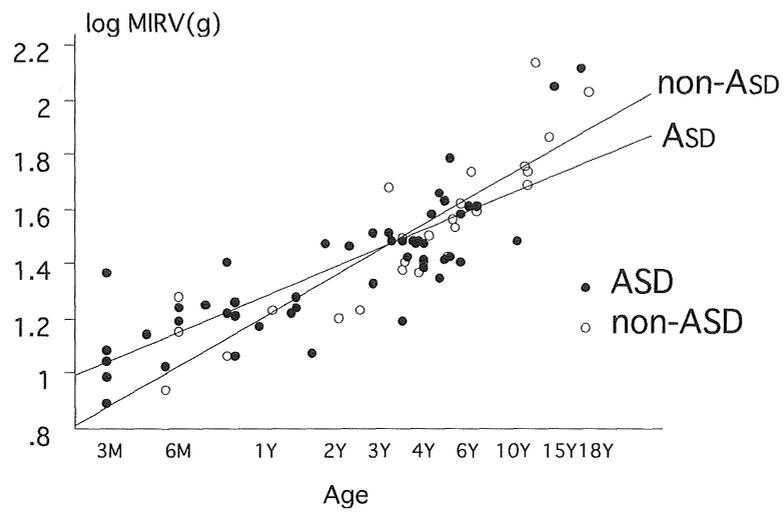
Fig. 14-4 Mass Index of left atrium (MILA) of TOF with atresia in children aged over three months



At : regression line of atresia group

non-At : regression line of non-atresia group

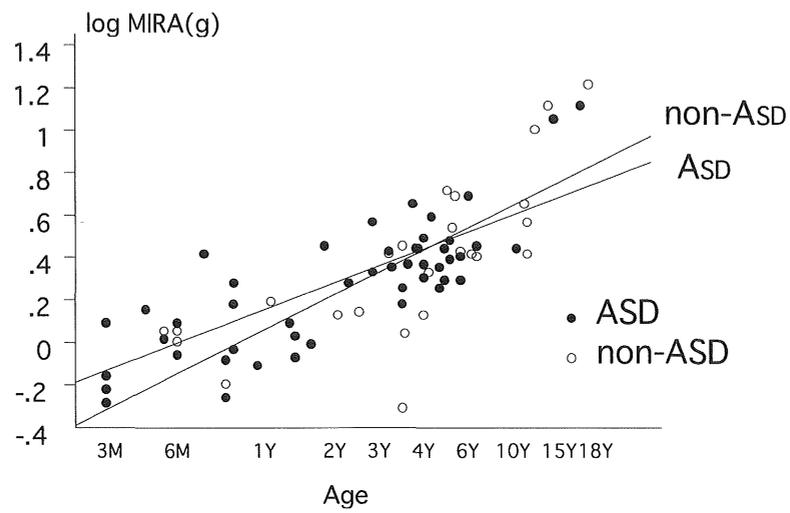
Fig. 14-5 Mass Index of total heart (MItotal) of TOF with atresia in children aged over three months



ASD : regression line of ASD group

non-ASD : regression line of non-ASD group

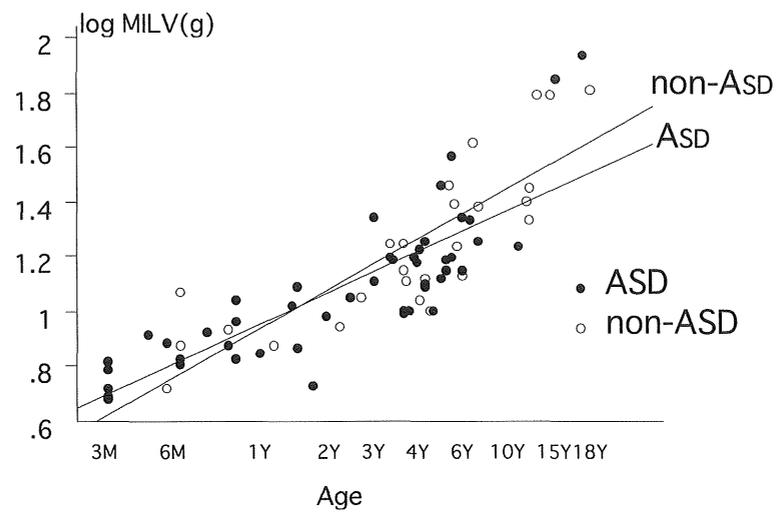
Fig. 15-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) of TOF with ASD in children aged over three months



ASD : regression line of ASD group

non-ASD : regression line of non-ASD group

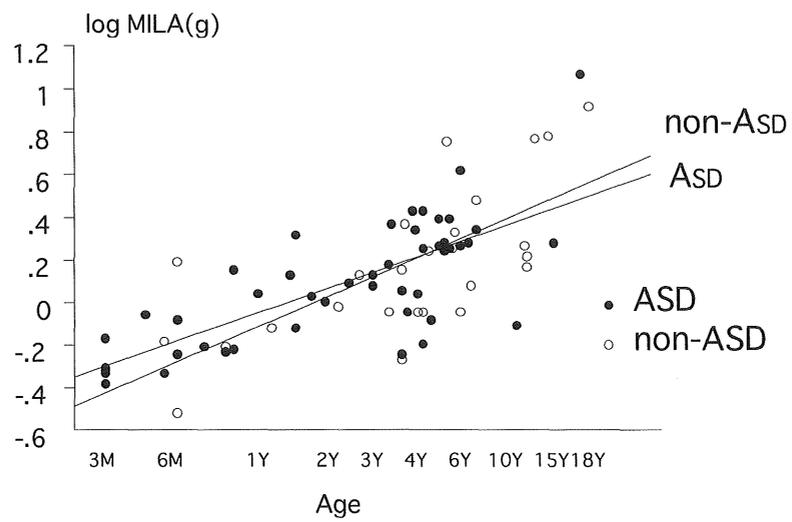
Fig. 15-2 Mass Index of right atrium (MIRA) of TOF with ASD in children aged over three months



ASD : regression line of ASD group

non-ASD : regression line of non-ASD group

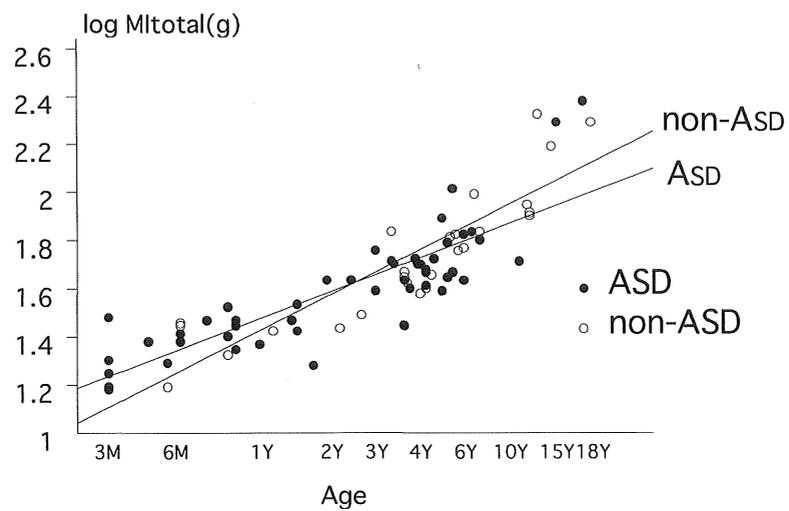
Fig. 15-3 Mass Index of left ventricle (MILV) of TOF with ASD in children aged over three months



ASD : regression line of ASD group

non-ASD : regression line of non-ASD group

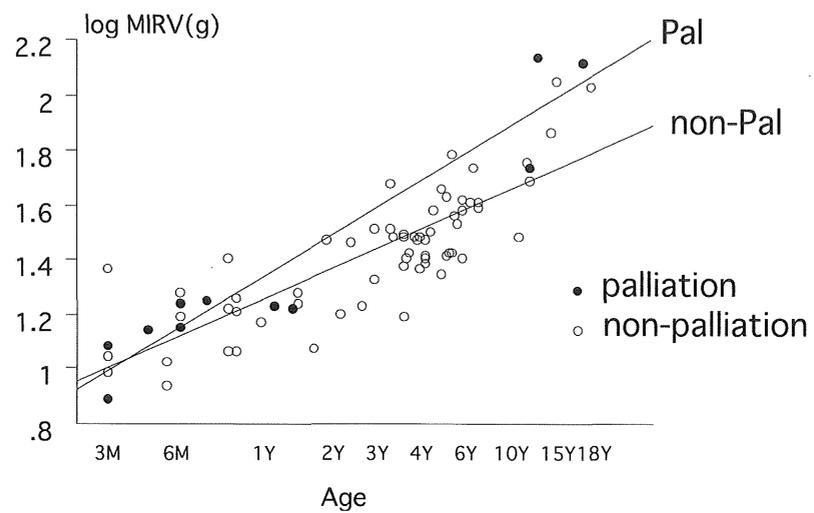
Fig. 15-4 Mass Index of left atrium (MILA) of TOF with ASD in children aged over three months



ASD : regression line of ASD group

non-ASD : regression line of non-ASD group

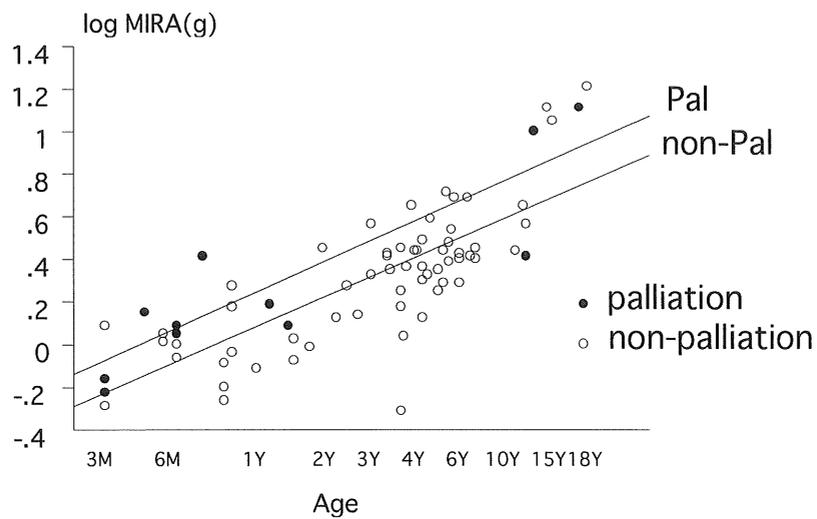
Fig. 15-5 Mass Index of total heart (MItotal) of TOF with ASD in children aged over three months



Pal : regression line of palliation group

non-Pal : regression line of non-palliation group

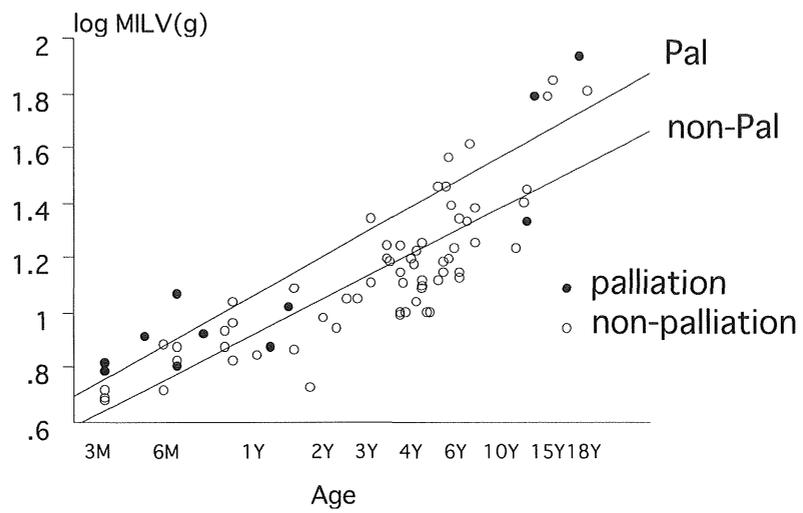
Fig. 16-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) of TOF with palliation in children aged over three months



Pal : regression line of palliation group

non-Pal : regression line of non-palliation group

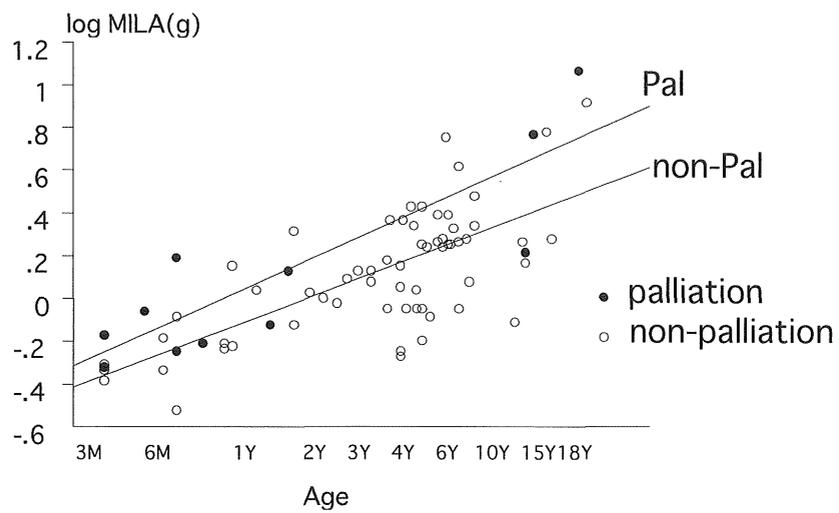
Fig. 16-2 Mass Index of right atrium (MIRA) of TOF with palliation in children aged over three months



Pal : regression line of palliation group

non-Pal : regression line of non-palliation group

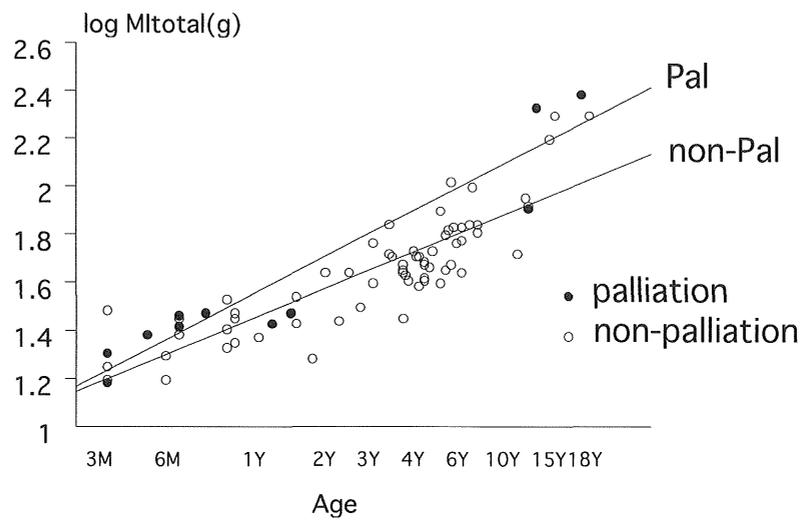
Fig. 16-3 Mass Index of left ventricle (MILV) of TOF with palliation in children aged over three months



Pal : regression line of palliation group

non-Pal : regression line of non-palliation group

Fig. 16-4 Mass Index of left atrium (MILA) of TOF with palliation in children aged over three months



Pal : regression line of palliation group

non-Pal : regression line of non-palliation group

Fig. 16-5 Mass Index of total heart (Mitotal) of TOF with palliation in children aged over three months

3-7. 根治手術後のFallot四徴症

i) 根治手術後のTOF群の症例では、根治手術を行わなかった群と比較して有意に年齢が高く ($p < 0.0001$)、MIRV、MIRA、MILV、MILA、MItotal全てについても根治手術後の群が有意に大きい値であった ($p < 0.0001$, $p = 0.0013$, $p = 0.0003$, $p = 0.0005$, $p < 0.0001$)。分布図では両群間のMass Index の差は明らかではなかった (Fig.17-1~5)。

Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

ii) 根治手術後48時間以内に死亡したTOF群の症例では、48時間以降に死亡した群と比較して年齢に差がなかったが、MILVとMItotalが48時間以内に死亡した群で有意に小さい値であった ($p = 0.0012$, $p = 0.0026$)。分布図でもこの傾向が見られた (Fig.17-3, 5)。

Index RV/LVは48時間以内に死亡した群で有意に大きく ($p = 0.0064$)、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

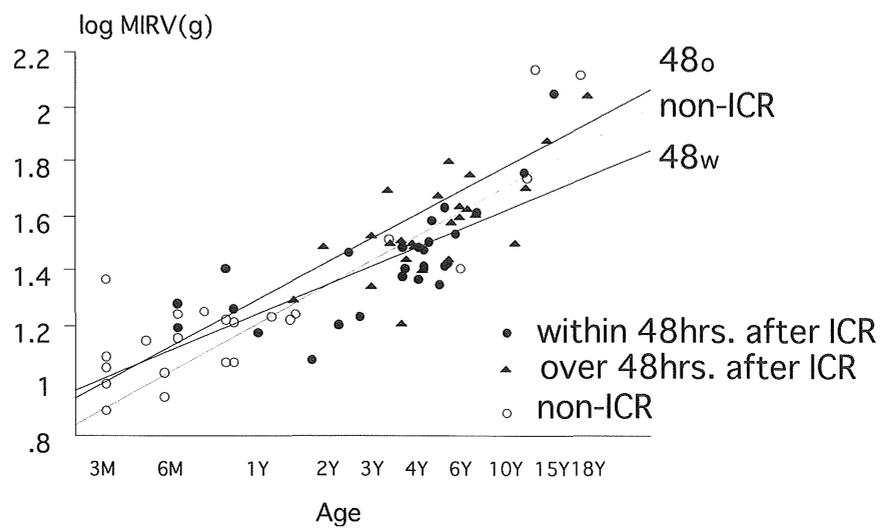
iii) 根治手術後48時間以降に死亡したTOF群の症例では、根治手術を行わなかった群と比較して有意に年齢が高く ($p < 0.0001$)、MIRV、MIRA、MILV、MILA、MItotal全てについても根治手術後48時間以降に死亡した群が有意に大きい値であった ($p < 0.0001$, $p = 0.0005$, $p < 0.0001$, $p = 0.0004$, $p < 0.0001$)。分布図では両群間のMass Index の差は明らかではなかった (Fig.17-1~5)。

Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

3-8. 外科的治療を行わなかったFallot四徴症

外科的治療を行わなかったTOF群の症例では、何らかの外科的治療を行った群と比較して有意に年齢が低かった ($p = 0.0003$) が、MIRV、MIRA、MILV、MILA、MItotal全てについても外科的治療を行わなかった群が有意に小さい値であった ($p = 0.0002$, $p = 0.001$, $p = 0.0006$, $p = 0.0002$, $p = 0.0002$)。分布図では両群間のMass Index の差は明らかではなかった (Fig.18-1~5)。

Index RV/LV、Index RA/LAについては両群間に差はなかった。

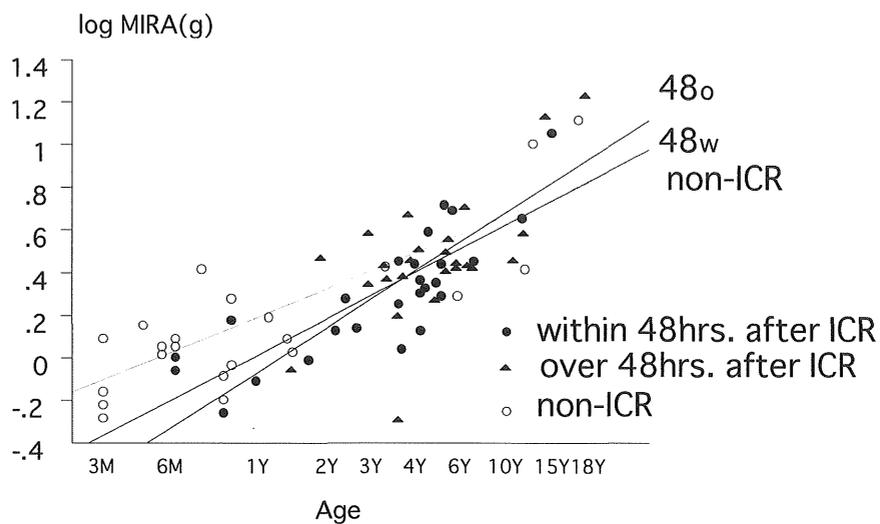


48w : regression line of group within 48hrs. after ICR

48o : regression line of group over 48hrs. after ICR

non-ICR : regression line of group without ICR

Fig. 17-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) of TOF with ICR in children aged over three months

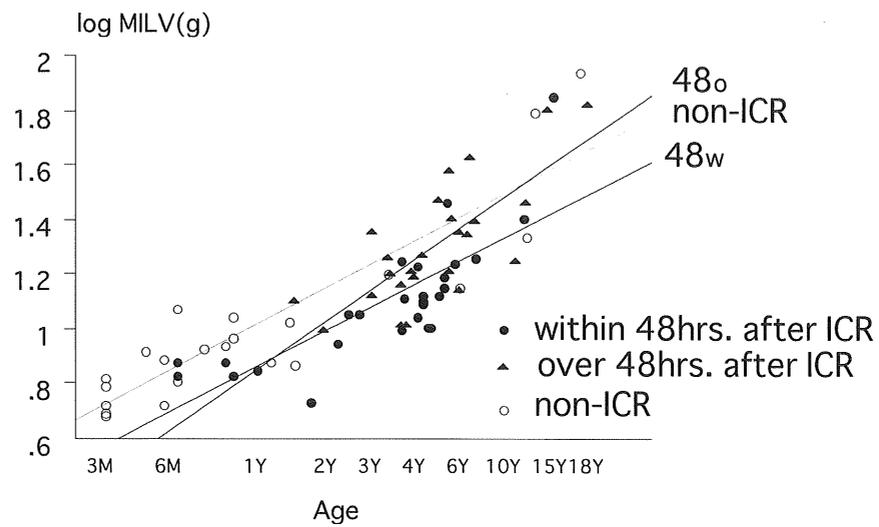


48w: regression line of group within 48hrs. after ICR

48o : regression line of group over 48hrs. after ICR

non-ICR : regression line of group without ICR

Fig. 17-2 Mass Index of right atrium (MIRA) of TOF with ICR in children aged over three months

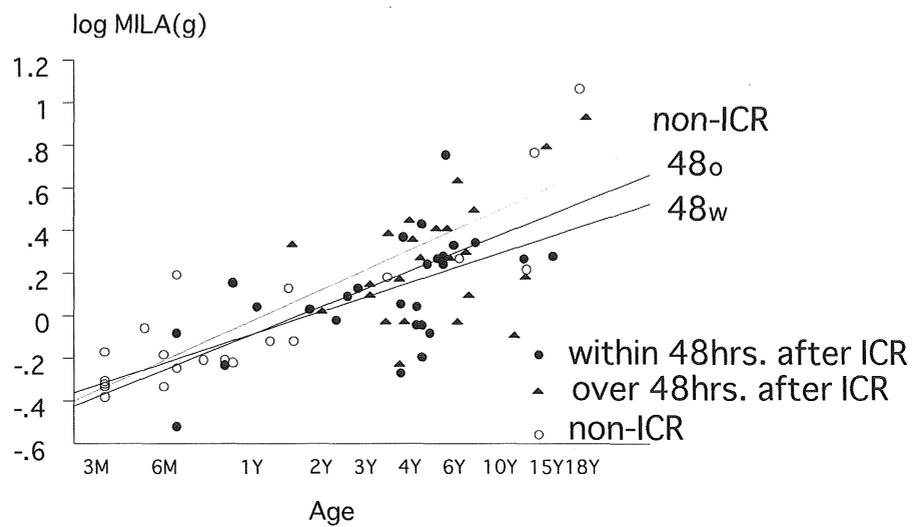


48w: regression line of group within 48hrs. after ICR

48o : regression line of group over 48hrs. after ICR

non-ICR : regression line of group without ICR

Fig. 17-3 Mass Index of left ventricle (MILV) of TOF with ICR in children aged over three months

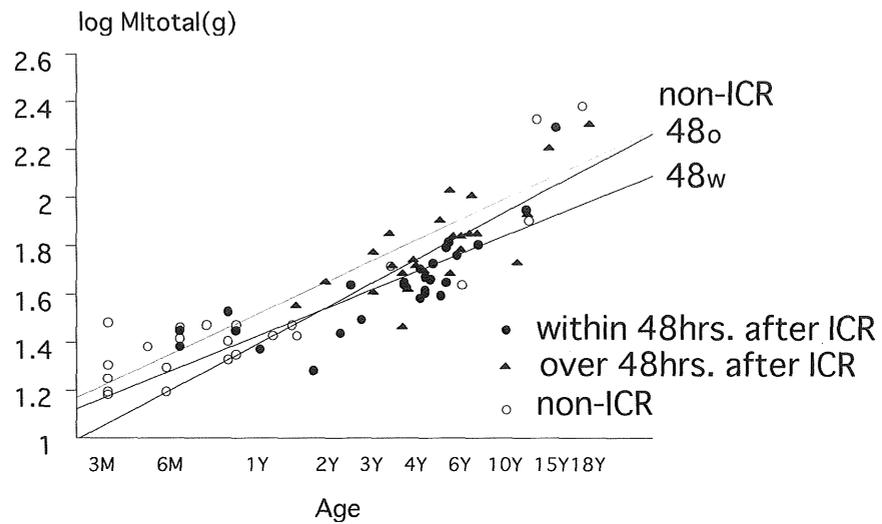


48w : regression line of group within 48hrs. after ICR

48o : regression line of group over 48hrs. after ICR

non-ICR : regression line of group without ICR

Fig. 17-4 Mass Index of left atrium (MILA) of TOF with ICR in children aged over three months

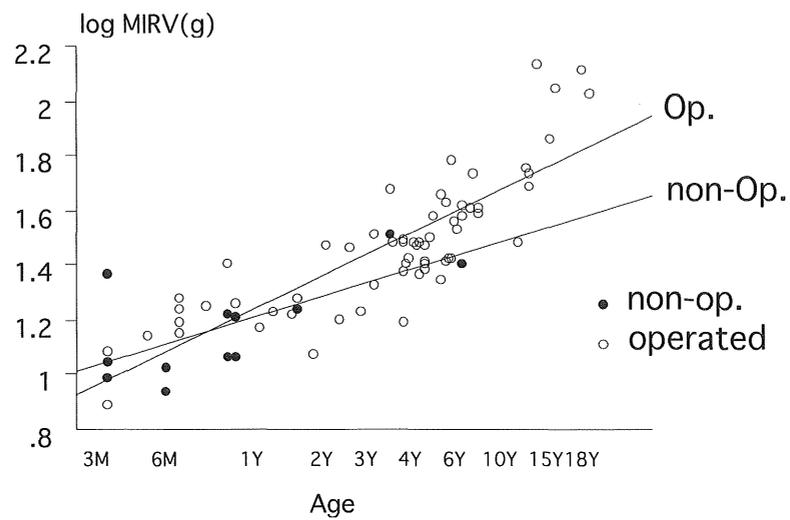


48_w : regression line of group within 48hrs. after ICR

48_o : regression line of group over 48hrs. after ICR

non-ICR : regression line of group without ICR

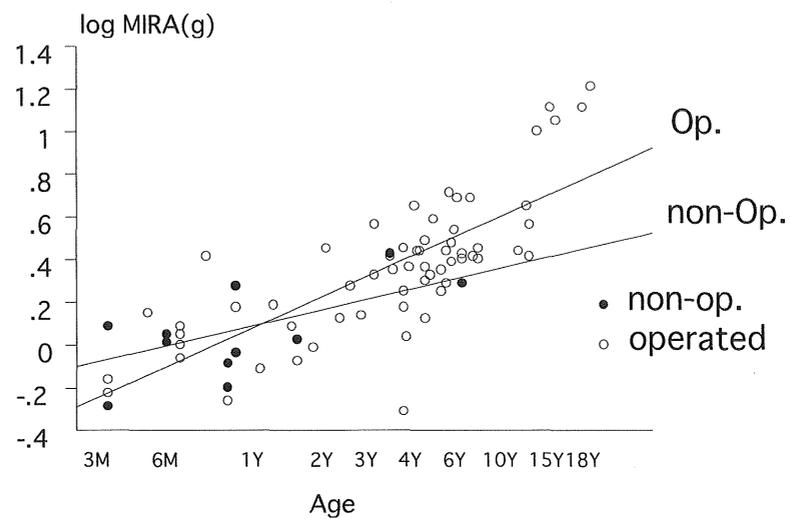
Fig. 17-5 Mass Index of total heart (Mltotal) of TOF with ICR in children aged over three months



Op. : regression line of operated group

non-Op. : regression line of non-operated group

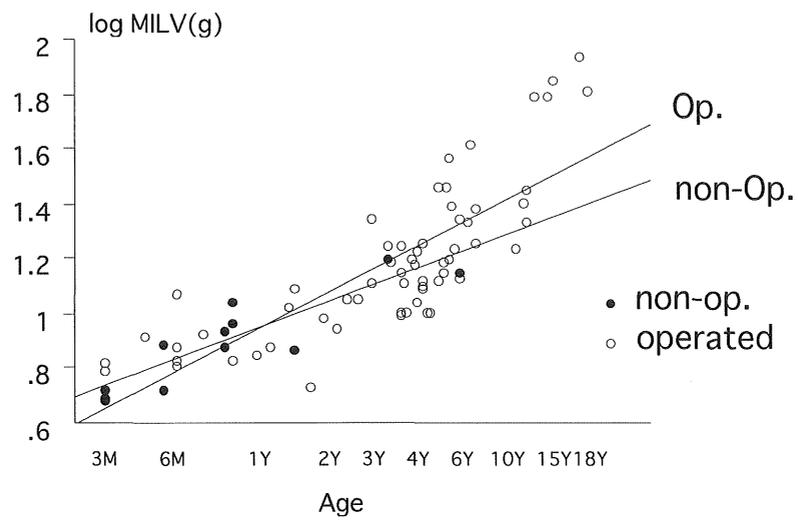
Fig. 18-1 Mass Index of right ventricle (MIRV) of TOF without surgical treatments in children aged over three months



Op. : regression line of operated group

non-Op. : regression line of non-operated group

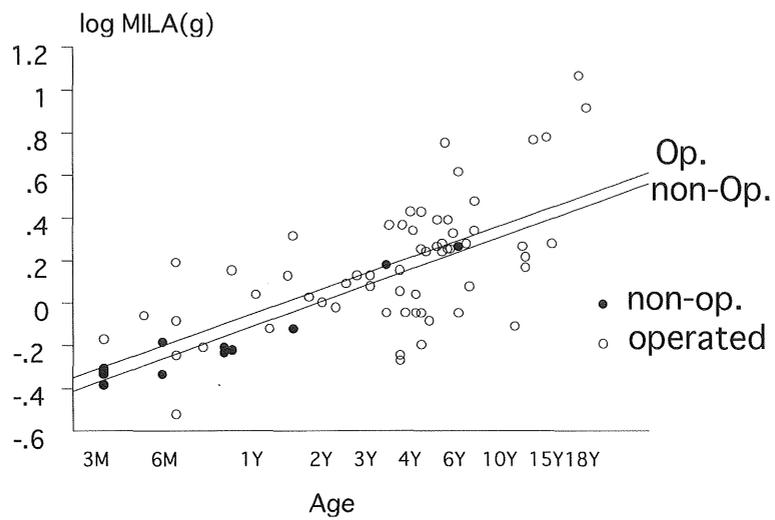
Fig. 18-2 Mass Index of right atrium (MIRA) of TOF without surgical treatments in children aged over three months



Op. : regression line of operated group

non-Op. : regression line of non-operated group

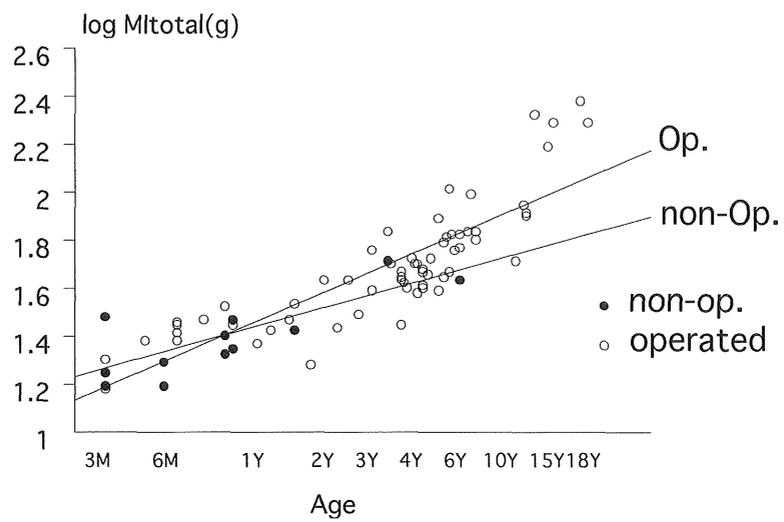
Fig. 18-3 Mass Index of left ventricle (MILV) of TOF without surgical treatments in children aged over three months



Op. : regression line of operated group

non-Op. : regression line of non-operated group

Fig. 18-4 Mass Index of left atrium (MILA) of TOF without surgical treatments in children aged over three months



Op. : regression line of operated group

non-Op. : regression line of non-operated group

Fig. 18-5 Mass Index of total heart (Mltotal) of TOF without surgical treatments in children aged over three months

4. 考察

4-1. Fallot四徴症におけるMass Index による心肥大の定量的評価

右心室の肥大はFallot四徴症の特徴の一つであるが、その定量的な評価に関する報告は少ない^{76, 84}。本研究ではチアノーゼ性Fallot四徴症の4つの心腔それぞれにおける肥大の定量的評価をRimoldiとLev、岡田らが考案した心筋のMass Indexを用いて行い、成長に伴う変化についても検討した。このMass Indexは正常剖検心において心筋重量の実測値とよく合致することがすでに報告されているものである^{80, 81}。

Mass Index による心筋重量の定量について、対象となる疾患の形態が正常とは大きくかけ離れて異なる場合には（単心室、心室の低形成など）、指定のmodalities の測定が困難である。正常の右心室は流入部、肉柱部、流出部の3つの部位に分けることができ、三尖弁と肺動脈弁の間には線維性連続がなく、その間を室上稜が境する。また心尖部から流出路方向へと延びる中隔縁柱体は右心室の構造に特徴的である。本研究の対象であるFallot四徴症については、malaligned type の膜様部心室中隔欠損と大動脈騎乗という形態の異常はあるが、基本的な各心房・心室内の構造は整っており、正常心と同様にMass Indexを心筋重量の指標として心肥大を定量的に評価することに支障はないと考えた。

4-2. 各心腔別 Mass Index の成長に伴う変化

生後3ヶ月を越える剖検心では、Mass Indexと年齢との関係を両対数直線の回帰式で表すことができた。生後3ヶ月までの時期はMass Indexと年齢との間に相関を見いだせなかったが、この時期はtransitional periodと呼ばれており、心筋重量に大きな変化が認められる。正常の心臓では、生直後の左心室と右心室の重量はほぼ等しい、あるいは若干右心室の方が重いといわれている。その後の3ヶ月の間に心臓の総重量は33%も増加するが、この変化は右心室の萎縮と左心室の急速な発育による^{75, 86}。

チアノーゼ性Fallot四徴症における、右心室のMass Index及び右室/左室比の

Mass ratio Indexは正常心と比べて、transitional periodにおいてもすでに増加していた。Fallot四徴症における右心室の肥大は肺血流路の狭窄による二次的なものと言われているが、これは生後かなり早い時期から出現する変化と考えられた。またチアノーゼ性Fallot四徴症の右心室のMass Indexの回帰直線は正常心のそれと平行であり、また右室/左室比のMass ratio Indexが年齢によらず一定であることから、本研究で調べた年齢の範囲では右心室の肥大は加齢に伴い継続すると考えられた。

次に現れてくるのが右心房の肥大で、これは年齢の増加とともに増強した。3歳を越える頃になると正常心との違いが明らかとなり、この時期は加藤らにより右心室心筋の不可逆的な病理学的変化が現れ始める時期として報告されている⁸⁷。このことより、右心房の肥大は右心室の肥大に引き続く必然的な結果と考えられた。

チアノーゼ性Fallot四徴症の左心系については、正常あるいはやや小さいと言われている^{18, 20, 88}。極度に小さい左心室が根治手術後に正常の心拍出量を維持できず、循環が破綻したという報告も散見される^{21, 89}。本研究では左心室のMass Indexは正常下限域まで縮小していた。これは、正常な心筋の壁の厚さとやや減少した心腔の容積からの結果で、従って容量減少による萎縮の存在が示唆され、この左室壁心筋の発育不良は肺血流減少によると考えられた⁹⁰。左心室のMass Indexについて、4歳から10歳の間だけに正常心との間に統計学的有意差を認めたと、これはこの時期の標本数が多いことと関係したかもしれない。またこの時期は身長成長曲線でみると第1発育急進期と第2発育急進期(adolescent growth spurt)の間のコンスタントな成長が見られる時期でもある。左心室の成長に伴う心筋重量の変化はその回帰直線から、チアノーゼ性Fallot四徴症においては正常心の値の下限を、正常心とほぼ同じように成長して行き、萎縮が急速に進行することはないと考えられた。

顕著な右心系の肥大と正常もしくはやや萎縮の認められる左心系をもつチアノーゼ性Fallot四徴症では、心臓の総重量の指標であるMItotalは正常よりも大きい値で、重い心臓であった。Mass ratio Indexからは心室レベルだけでな

く、心房レベルでも右心系の肥大が明らかであった。

4-3. 肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症

肺動脈閉鎖を伴うFallot四徴症のうち8例(31%)が生後3ヶ月以内の症例であったのに対し、肺動脈閉鎖を伴わない症例では4例(7%)が3ヶ月以内に死亡した症例からの心臓標本であった。このことは、極端に減少した肺血流は早期死亡をもたらすことを示唆した。Levらは、肺動脈閉鎖を伴うチアノーゼ性Fallot四徴症では右心房と右心室の肥大が通常の肺動脈閉鎖を伴わないチアノーゼ性Fallot四徴症よりも著しく、また左心房と左心室の萎縮はより強いと報告しているが¹⁷、本研究では分布図からみると右心系の重量の指標であるMIRV、MIRAだけでなく、左心系の重量の指標であるMILV、MILAも大きく、肥大傾向を認めた。この結果から、両心室の心筋重量には肺血流量だけではなく圧負荷も関与している可能性が示唆され⁹¹、肺動脈閉鎖を伴うチアノーゼ性Fallot四徴症では、心室中隔欠損を介してより大きな圧負荷が左心室にかかると考えられた。尚、両心室にかかる圧負荷に関しては、心室中隔欠損の位置や大きさが影響すると考えられるが、その点については今回本研究では検討していない。

4-4. 心房中隔欠損を伴うFallot四徴症

チアノーゼ性Fallot四徴症例の約70%の心臓標本に心房中隔欠損や卵円孔開存など何らかの心房間交通を認めた¹⁷。これは右心系の圧負荷による影響と考えられた。本研究では心房間交通の大きさについては検討していないが、その存在が各心腔の心筋重量に及ぼす影響については見出すことが出来なかった。

4-5. 姑息手術のみを行ったFallot四徴症

大動脈もしくはその主要分枝から肺動脈への体-肺シャント手術は肺血流量を増やし、結果として左心系の容量の増加をもたらす。その左心系の容量と心筋の発育は、シャントの流量に比例すると言われている^{92, 93}。本研究でも症例

数が少なく有意差はなかったが、分布図からは上述のような姑息手術後の心臓の左心系のMass Indexは増加しており、同時に右心系のMass Indexにも増加傾向を認めた。シャントなどの姑息手術により増加した肺血流は左心系や肺動脈を育てるだけでなく、心房及び心室レベルでの両方向性のシャントのバランスを変化させ^{64, 65}、右心系の心筋にも影響を及ぼす可能性が示唆された⁷⁰。

4-6. 根治手術後のFallot四徴症

- i) 本研究では、約60%が根治手術後の症例からの心臓標本であった。根治手術後のTOF群では右室流出路（～肺動脈）狭窄の解除と心室中隔欠損の閉鎖により、相対的な右室肥大の軽減が期待されるが、本研究では明らかではなかった。
- ii) 根治手術による影響の詳細を知るために、根治手術後48時間以内に死亡した群と48時間以降に死亡した群に分けて検討した。Fallot四徴症では根治手術後48時間頃から人工心肺や手術による悪影響を手術効果が上回り、心機能の回復が見られると言われている⁹⁴。根治手術後48時間以内に死亡した群では左心室心筋重量と心総重量が有意に小さく、右室/左室心筋重量比が有意に大きかった。このことから、根治手術後早期に死亡した症例では左心室の萎縮が強く、根治手術後の循環を維持できなかった可能性が示唆された。
- iii) 根治手術後48時間以降に死亡した群の根治手術による効果を根治手術を行わなかった群と比較したが、両群間のMass Index の違いを明らかにできなかった。

根治手術後の右室肥大の軽減についてMitsunoら⁶¹は、手術時年齢にかかわらず適切な根治手術が行われれば認められると報告している。一方、Jonssonら⁴²によれば根治手術後長期遠隔期の心臓超音波検査で、無症状の症例の50%に、正常の右室収縮期圧の症例でも43%に右心室壁の肥厚を認めるという。Seliemら³¹は生後6ヶ月未満で根治手術を行った症例では、1年後には右心室壁の肥厚の軽減を認めるが、6ヶ月以降に根治手術を行った群では同時期に軽減を認めなかったと報告している。また加藤ら⁸⁷は右室心筋の病理学的研究から、右室

心筋の肥厚は3歳以降不可逆的になると報告している。以上より本研究で根治手術による影響を明らかに出来なかった要因としては、根治手術を行った年齢が比較的高い4～6歳に集中していたため心筋の肥大が不可逆的であった可能性と、根治手術後に何らかの遺残症が存在していた可能性が考えられた。

4-7. 外科的治療を行わなかったFallot四徴症

本研究において外科的治療を全く行わなかった症例は20%と少数であった。何らかの外科的治療を行った群との間にMass Indexの差を明らかにできなかったが、症例数の少なさや症例数年齢分布の偏りも関係していると考えられた。

4-8. 本研究の問題点と限界

本研究の問題点と限界について述べる。はじめに、本研究に用いたのは剖検心の標本であり、全ての心臓が何らかの死に至る問題を抱えていたということである。また1例1例をすべての期間追跡して得られたデータではなく、剖検時という一時点でのcross-sectional studyであるということからも、本研究の結果が典型的なチアノーゼ性Fallot四徴症の自然歴を表すとは必ずしも言えない。次に、大部分の心臓標本が古い時代のもので、術前・術中・術後の管理や、手術・人工心肺の技術など全てが現在と単純比較できないものであるという点である。今日では、肺動脈閉鎖を伴う新生児の死亡率は、動脈管を開存させておく薬剤の開発により大きく改善されている。3番目は、本研究においては大動脈-肺動脈側副動脈による肺血流量を評価出来ていないが、これは左心系の発育に影響を及ぼした可能性がある。そして最後に、本研究の対象となった症例の年齢の上限は19歳であり、得られた結果もこの期間に限定されるものである。

4-9. 臨床への応用

心臓超音波検査は低侵襲で多くの情報を得られる優れた検査法の一つである。本研究で得たデータを臨床に応用するためには、対象となった心臓標本の

生前の検査による計測値との比較が必要であるが、当時の心臓超音波検査からは比較に足る十分な情報を得ることができなかった。しかし、剖検心において本研究で行った modalities の計測が心臓超音波検査においても可能であれば、Mass Index に近似した指標を得ることができ、臨床において有用である。Mass Index を求めるために必要な modalities の中で、心臓超音波検査により計測が難しいものの一つが、心房壁の厚さである。これは超音波機器の gain（増幅度）の調節により誤差が大きいため、心房に関しては（現在の機器の精度では）臨床応用は難しいと考える。心室については、いずれの modality についても心臓超音波検査による計測は不可能ではない。症例によっては（年長児など）肋骨弓下から右室流出路（肺動脈弁—心尖間）を同一画面に描出することが難しいと予想されるが、特に臨床例では心筋重量を直接測定する手段がないので、計測を試る価値はあると考える。

5. 結論

5-1. チアノーゼ性Fallot 四徴症では生後間もなくから右心室の肥大を認め、引き続いて右心房の肥大が現れた。左心系については、正常あるいは軽度の萎縮が認められた。

5-2. 両心室成長曲線と心筋重量の右室/左室比から、本研究の対象となった年齢の範囲では心筋重量から見ると、両心室とも正常心と同様に成長し、加齢に伴い右心室の肥大は継続すると考えられた。

5-3. 心筋重量からみた年齢のturning point としては、transitional period の終わる3ヶ月、右心房の肥大が明らかになる3歳、そして左心系の低形成が目立つ4～10歳の時期、があげられた。

5-4. 肺動脈閉鎖を伴う心臓標本では右心系だけでなく左心系にも肥大傾向を

認めた。また、姑息術後は左心系のみならず右心系の発育も促す可能性が示唆された。

5-5. 本研究では、心筋重量からみた根治手術による影響は明らかにできなかった。

第Ⅲ章：総括

1. 目的

本研究では、Fallot四徴症における各心腔別心肥大を、心筋重量の指標である Mass Index を用いて定量的に評価し、その成長に伴う変化について明らかにすることを目的とした。

2. 対象と方法

Fallot 四徴症の心臓病理標本の、内面と心筋壁の厚さに関する計測を行い、計算式から Mass Index を算出し、正常心と比較し検討した。

3. 結論

3-1. チアノーゼ性Fallot 四徴症では生後間もなくから右心室の肥大を認め、引き続き右心房の肥大が現れた。左心系については、正常あるいは軽度の萎縮が認められた。

3-2. 両心室成長曲線と心筋重量の右室/左室比から、本研究の対象となった年齢の範囲では心筋重量から見ると、両心室とも正常心と同様に成長し、加齢に伴い右心室の肥大は継続すると考えられた。

3-3. 心筋重量からみた年齢のturning point としては、transitional period の終わる3ヶ月、右心房の肥大が明らかになる3歳、そして左心系の低形成が目立つ4～10歳の時期、があげられた。

3-4. 肺動脈閉鎖を伴う心臓標本では右心系だけでなく左心系にも肥大傾向を認めた。また、姑息術後は左心系のみならず右心系の発育も促す可能性が示唆された。

3-5. 本研究では、心筋重量からみた根治手術による影響は明らかにできなかった。

4. 今後の展望

先天性心疾患は、個々の症例においてそれぞれ異なった様相を呈する。したがって、同じ診断の疾患でもその異常の程度は症例毎に特有・固有のものであり、ゆえに手術治療上の困難を生じることもある。個々の症例において、遺残症のない、機能的に優れた手術をすることは重要である。しかしながら単純と思われるような心室中隔欠損をとってみても完全な手術が難しいこともある。Fallot 四徴症や複雑心奇形といわれる症例において、質の高い手術を行うためには、基本的な解剖学的・形態学的な理解が必須となるが、その定量的な評価はまだ十分になされていない。

本研究では、圧と容量に関してそれぞれプラスとマイナスの負荷が併存する Fallot 四徴症という疾患について、成長や合併する奇形、外科治療などにより、心臓全体がどのような影響を受けるのかを心重量の指標を用いて知り、治療に役立つ情報を得ることを期待した。

根治手術に先行して行われる Fallot 四徴症の姑息術で左心系の発育が促されることが知られている。この右心系に与える影響の有無についてはまだ議論のあるところであるが、本研究から右心系の心筋重量を増やす方向に働く可能性が示唆された。また姑息術が右室流出路狭窄に対しても良い影響を与え、将来右室切開や transannular patch を用いない根治手術を行える症例の割合を増やす可能性があるとしたら、二期的手術が見直されることもあり得る。

本研究の結果が、Fallot 四徴症の形態学的な基礎データの一つとなって個々の症例に対し最適な手術方法と手術時期を決定する一助となれば幸いである。また、本研究で用いた Mass Index の手法を他の疾患群にも応用して、疾患の理解とより良い手術に向けて努力していきたい。

5. 学会発表

本研究の一部は下記の学会において発表した。

Falot四徴症における心肥大の成長に伴う変化について

第35回日本小児循環器学会 1999.7.7 於福岡

Myocardial Mass Indexを用いたFalot四徴症における心肥大の特徴

第30回日本心臓血管外科学会学術総会 2000.2.18 於東京

謝 辞

稿を終えるにあたり本研究の御指導並びに御校閲をたまわりました筑波大学臨床医学系 三井 利夫前教授に深甚なる謝意を表します。また全般にわたり直接御指導頂きました順天堂大学 岡田 了三名誉教授、筑波大学臨床医学系 厚美 直孝講師に深謝いたします。また本研究の機会を与えて下さいました国立小児病院心臓血管外科医長 関口 昭彦先生、同前医長 島田 宗洋先生、同循環器科医長 石澤 瞭先生、同病理科医長 宮内 潤 先生に深謝いたします。多くの御助言を頂きました筑波大学臨床医学系（循環器外科グループ）の諸教官に感謝いたします。

最後に著者の進学に理解を示し研究の機会を与えてくれた家族、本研究を支えてくださった全ての方々に感謝いたします。

参考文献

1. Fallot A : Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). Marseille Med 1888 ; 418 - 420.
2. Bharati S, Lev M : Tetralogy of Fallot. The pathology of congenital heart disease. vol.1 Armonk, NY Futura pub co.1996 ; 67-134.
3. Mathey J : A history of cardiac surgery in children. Eur J Cardiol 1976 ; 4 : 225-234.
4. Vanpraagh R, Vanpraagh S, Nebesar RA, et al.: Tetralogy of Fallot: underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae. Am J Cardiol 1970 ; 26: 25-33.
5. Blalock A, Taussig HB: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA 1945; 128:189.
6. Potts WJ, Smith S, Gibson S : Anastomosis of the aorta to pulmonary artery. JAMA 1946;132:627.
7. Waterston DJ: Treatment of Fallot's tetralogy in children under one year of age. Rozhl Chir 1962;41:181.
8. Sellors TH : Surgery of pulmonary stenosis. A case in which the pulmonary valve was successfully divided. Lancet 1948;1:98.
9. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al.: Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects: Report of first ten cases. Ann Surg 1955;142:418.
10. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, et al.:Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clin Proc 1955;30:201.
11. Warden HE, DeWall RA, Choen M, et al.: A surgical-pathologic classification for isolated ventricular septal defects and for those in Fallot's tetralogy based

- on observations made on 120 patients during repair under direct vision. J Thorac Surg 1957;33:21.
12. Kirklin JW, Ellis FH Jr, McGiidd DC, et al.: Surgical treatment for the tetralogy of Fallot by open intracardiac repair. J Thorac Surg 1959;37:22.
 13. Rastelli GC, Ongley PA, Davis GD, Kirklin JW : Surgical repair for pulmonary valve atresia with coronary-pulmonary artery fistula : Report of case. Mayo Clin Proc 1965;40:521.
 14. Ross DN, Somerville J : Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. Lancet 1966;2:1446.
 15. Kirklin JW, Blackstone EH, Jonas RA, Shimazaki Y, Kirklin JK, Mayer JE Jr, Pacifico AD, Castaneda AR: Morphologic and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis: A two-institution study. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 706.
 16. Momma K, Kondo C, Ando M, et al.: Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. Am J Cardiol 1995; 76: 618-21
 17. Lev M, Eckner FAO : The pathologic anatomy of tetralogy of Fallot and its variations. Dis Chest 1964 ; 45 : 251-261.
 18. Nagao GI, Daoud GI, McAdams AJ, Schwartz DC, Kaplan S: Cardiovascular anomalies associated with tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1967; 20:206-215.
 19. Anderson RH, Allwork SP, Ho SY, et al.: Surgical anatomy of tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg 1981: 81:887.
 20. Miller GAH, Kirklin JW, Rahimtoola S, Swan HFC: Volume of the left ventricle in tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1965; 16: 488-493.
 21. Graham TP Jr, Faulker Scott, Bender H Jr, Wender CM: Hypoplasia of the left ventricle: Rare cause of postoperative mortality in tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1977; 40: 454-457.
 22. 日本小児循環器学会心奇形形態登録委員会編。日本人先天性心疾患形態診

- 断集。1984：261-360.
23. McCord MC, van Elk J, Blount G Jr: Tetralogy of Fallot clinical and hemodynamic spectrum of combined pulmonary stenosis and ventricular septal defects. *Circulation* 1957; 16: 736.
 24. Rygg I H, Olesen K, Boesen I: The life history of tetralogy of Fallot. *Dan Med Bull* 1971;18(suppl II):25.
 25. Bourland BJ, McNamara DG : Tetralogy of Fallot : Natural course, indications for surgery, and results of surgical treatment. *Cardiovasc Clin.* 1970;2:195-209.
 26. Pozzi M, Trivedi DB, Kitchiner D, Arnold RA : Tetralogy of Fallot: what operation, at which age. *Eur J Cardio thorac surg* 2000;17:631-636.
 27. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, Nido PJ, Jonas RA : Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation.*1999;100[suppl II]:II-157-II-161.
 28. Caspi J, Zalstein E, Zucker N, et al.: Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1344-9.
 29. Hennein HA, Mosca RS, Urcelay G, et al.:Intermediate results after complete repair of tetralogy of Fallot in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:332-44.
 30. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, et al.: Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S592-6.
 31. Seliem MA, Wu YT, Glenwright K : Relation between age at surgery and regression of right ventricular hypertrophy in tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 1995;16:53-55.
 32. Starnes VA, Luciani GB, Latter DA Griffin ML : Current surgical management of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1994;58:211-5.
 33. Uva MS, Lacour-Gayet F, Komiya T, et al. Surgery for tetralogy of Fallot at

- less than six months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1291-300.
34. Vobecky SJ, Williams WG, Trusler GA, et al.: Survival analysis of infants under age 18 months presenting with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1993;56:944-50.
35. Munkhammar P, Cullen S, Leval MD, et al.: Early age at repair prevents restrictive right ventricular physiology after surgery for tetralogy of Fallot. Diastolic RV function after TOF repair in infancy. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32:1083-7.
36. Brow KM, Green LH, Castaneda AR : Left ventricular function after repair of tetralogy of Fallot and its relationship to age at surgery. *Circulation* 1980; 61:1150.
37. Norgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Pettersson G : Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for tetralogy of Fallot. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999;16:125-130.
38. Harrison DA, Harris L, Siu SC, et al. : Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1368-73.
39. Nollet G, Fischlein T, Bouterwek S, et al.: Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot : 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1374-834.
40. Norgard G, Gatzoulis MA, Moraes F, et al.: Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in tetralogy of Fallot. Implications for long-term outcome. *Circulation* 1996;94:3276-3280.
41. Meijboom F, Szatmari A, Deckers JW, et al. : Cardiac status and health-related quality of life in the long term after surgical repair of tetralogy of Fallot in infancy and childhood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:883-91.

42. Jonsson H, Ivert T, Brodin LA : Echocardiographic findings in 83 patients 13-26 years after intracardiac repair of tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 1995;16: 1255-1263.
43. 島田宗洋、常本実：Fallot四徴症根治手術後10年以上の長期遠隔成績—外来レベルにおけるQuality of life— *胸部外科* 1990；43：634-639.
44. 宮村治男：ファロー四徴症術後遠隔成績と心機能. *日胸外会誌* 1989；37：1469-1480.
45. Walsh EP, Rockenmacher S, Keane JF, Hougen TJ, et al. : Late results in patients with tetralogy of Fallot repaired during infancy. *Circulation* 1988; 77: 1062-1067.
46. Lillehei CW, Warden HE, Dewall RA et al.: The first open heart corrections of tetralogy of Fallot. A 26-31 year follow-up of 106 patients. *Ann Surg.* 1986;204:490-502.
47. Miyamura H, Kanazawa H, Fukuda J, et al.: Long-term postoperative status of tetralogy of Fallot. *Jpn Circ J* 1986 ; 50:855-858.
48. Rosenthal A, Behrendt D, Sloan H, et al. : Long-term prognosis (15 to 26 years) after repair of tetralogy of Fallot: I. Survival and symptomatic status. *Ann Thorac Surg* 1984;38:151-156.
49. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD, et al.: The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot. Evaluation using radionuclide ventriculography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85:691-696.
50. Rao V, Kadletz M, Hornberger LK, Freedom RM, Black MD : Preservation of the pulmonary valve complex in tetralogy of Fallot : How small is too small? *Ann Thorac Surg* 2000;69:176-80.
51. Eroglu AG, Sarioglu A, Sarioglu T : Right ventricular diastolic function after repair of tetralogy of Fallot :its relationship to the insertion of a 'transannular' patch. *Cardiol Young* 1999;9:384-391.

52. Atallah-Yunes NH, Kavey REW, Bove EL, et al.: Postoperative assessment of a modified surgical approach to repair of tetralogy of Fallot. Long-term follow up. *Circulation* 1996;94[suppl II]:II-22-26.
53. Stellin G, Milanese O, Rubino M, et al. : Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: Transatrial versus transventricular approach. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S588-91.
54. Dietl CA, Cazzaniga ME, Dubner SJ, et al.: Life-threatening arrhythmias and RV dysfunction after surgical repair of tetralogy of Fallot. Comparison between transventricular and transatrial approaches. *Circulation*. 1994;90[part 2]:II-7-12.
55. Dietl CA, Torres AR, Cazzaniga ME, Favaloro RG : Right atrial approach for surgical correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1989;47:546-52.
56. Mc Grath LB, Gonzalez-Lavin L: Determination of the need for a ventriculotomy in the repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:947-51.
57. Coles JG, Kirklin JW, Pacifico AD, Kirklin JK, Blackstone EH ; The relief of pulmonary stenosis by a transatrial versus a transventricular approach to the repair of tetralogy of Fallot *Ann Thorac Surg* 1988 ; 45:7-10.
58. Kawashima Y, Matsuda H, Hirose H, et al.: Ninety consecutive corrective operations for tetralogy of Fallot with or without minimal right ventriculotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90: 856-863.
59. Hammon JW, Henry CL, Merrill WH, Graham TP, Bender HW : Tetralogy of Fallot : Selective surgical management can minimize operative mortality. *Ann Thorac Surg* 40;3:280-284.
60. Wu Q : Indication and technique of total correction of tetralogy of Fallot in 228 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1769-74.
61. Mitsuno M, Nakano S, Shimazaki Y, et al.: Fate of right ventricular hypertrophy in tetralogy of Fallot after corrective surgery. *Am J Cardiol*

- 1993;72:694-698.
62. Naitou Y, Fujita T, Manabe H, Kawashima Y : The criteria for reconstruction of right ventricular outflow tract in total correction of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:574-581.
63. 内藤泰顕 : Fallot 四徴症根治手術に関する研究—手術方法の指針と成績向上のための対策— *日胸外会誌*1972 ; 20 : 131-144.
64. Sabri MR, Sholler G, Hawker R, Nunn G: Branch pulmonary artery growth after Blalock-Taussig shunts in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect : a retrospective, echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:358-363.
65. Jahangiri M, Lincoln C, Shinebourne EA : Does modified Blalock-Taussig shunt cause growth of the contralateral pulmonary artery? *Ann Thorac Surg* 1999;67:1397-9.
66. Gladman G, McCrindle BW, Williams WG, Freedom RM, Benson LN : The modified Blalock-Taussig shunt : Clinical impact and morbidity in Fallot's tetralogy in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:25-30.
67. Pagani FD, Cheatham JP, Beekman III RH, et al.: The management of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and diminutive pulmonary arteries *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1521-33.
68. Moulton AL, Brenner JI, Ringel R, et al.: Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants. *Circulation* 1985;72(suppl II):II-35-44.
69. Laks H, Fagan L, Barner HB, Willman VL : The Blalock -Taussig shunt in the neonate *Ann Thorac Surg* 1978;25:220-224.
70. Jarmakani JM, Nakazawa M, Jones JI, Marks RA: Right ventricular function in children with tetralogy of Fallot before and after aortic-to-pulmonary shunt. *Circulation* 1976; 53: 555-561.
71. Bharati S, Lev M.: Internal examination. In the pathology of congenital heart

- disease. vol.1 Armonk, NY Futura Pub Co.1996:21-28.
72. Lev M: Certain anatomic cardiac data and their functional import. In Clinical cardiopulmonary physiology, edited by Gordon BL, Carleton RA, Faber LP , 3rd edition, Grune & Stratton, NY 1969; Chap.1,3-12
 73. Glagov S, Eckner FAO, Lev M : A controlled pressure fixation apparatus for human hearts. AMA Arch Pathol 1963;76:640-646.
 74. Lev M, Rowlatt UF, Rimoldi HJA: Pathologic methods for study of congenitally malformed hearts: Methods for electrocardiographic and physiologic correlation. AMA Arch Pathol 1961, 72: 193-511.
 75. Rowlatt UF, Rimoldi HJA, Lev M: The quantitative anatomy of the normal child's heart. Ped Clin North Am 1963, 10: 499-588.
 76. Lev M, Rimoldi HJA, Rowlatt UF: The quantitative anatomy of cyanotic tetralogy of Fallot. Circulation 1964, 30: 531-538.
 77. Lev M, et al: The Tassig - Bing heart: Qualitative and quantitative anatomy. Arch Pathol 1966;81:24-35.
 78. Lev M, et al: The quantitative anatomy of simple complete transposition. Am J Cardiol 1969;23:409-416.
 79. Lev M, Joseph RH, Rimoldi HJA, Paiva REA, Arcilla RA : The quantitative anatomy of isolated ventricular septal defect. Am Heart J 1971;81:315-320.
 80. Rimoldi HJA, Paiva REA, McAuley PC, Lev M: Mass indices of the ventricles at autopsy in children. Am Heart J 1971, 81: 770-780.
 81. 岡田了三：心臓の形態学 (11). メデイカルエレクトロタイムス 1970;12 : 93-101.
 82. Ingham R, Paiva REA, Engle MA, HagstormJWC, Bharati S, Lev M:Outflow tract of left ventricle A method for Measurement in children. AMA Arch Pathol 1974;97:239-241.
 83. Rimoldi HJA, Lev M : A note on the concept of normality and abnormality in quantitation of pathologic findings in congenital heart disease. Ped Clin

- North Am 1963;10:589-591.
84. Geva T, Ayres NA, Pac FA, Pignatelli R : Quantitative morphometric analysis of progressive infundibular obstruction in tetralogy of Fallot. A prospective Longitudinal Echocardiographic study. *Circulation*.1995;92:886-892.
 85. Setsuie N : Quantitative analysis of preoperative left heart volume in tetralogy of Fallot. The effect on the results and hemodynamics after total repair. *日外宝* 1981;50:414-425.
 86. 岡田了三、河野靖子：成人期先天性心疾患の病理学的研究. *Jpn Circ J* 1995 ; 58, suppl.IV:1281-1284.
 87. 加藤正明：ファロー四徴症における右室心筋の病理学的研究. *日胸外会誌* 1976 ; 24 : 1436-1445.
 88. Toussaint M, Planche C, Duboc D, Pfister A, DaLage C, Guerin F.: Left ventricular ultrastructure in pulmonary stenosis and in tetralogy of Fallot. *Virchows Arch A* 1987 ; 411:33-38
 89. Naito Y, Fujita T, Yagihara T, Isobe F, Yamamoto F, Tanaka K, et.al. Usefulness of left ventricular volume in assessing tetralogy of Fallot for total correction *Am J Cardiol* 1985;56:356-359
 90. Fukuda J, Izumi T, Matsukawa T, and Eguchi S: Development of left ventricular muscle in tetralogy of Fallot. *Jpn Circ J* 1984, 48: 465-473.
 91. 岡田了三：先天性心疾患 *日本臨床*1973 ;31:182.
 92. Jarmakani JM, Graham TP, Canent RVJr, and Jewett PH: Left heart function in children with tetralogy of Fallot before and after palliative or corrective surgery. *Circulation* 1972, XLVI: 478-490.
 93. Presbitero P, Antonio PD, Brusca A, Morea M: Prognosis of Fallot's tetralogy after palliative operations: 10-25 year follow-up. *Ped Cardiol* 1983 ; 4: 175-182.
 94. Pouleur H, Goenen M, Jaumin PM, et al.: Cardiac function early after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:24-34.