

氏名(本籍)	野間美緒(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2666号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Fallot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		
主査	筑波大学教授	医学博士	金子道夫
副査	筑波大学助教授	医学博士	岡村健二
副査	筑波大学助教授	医学博士	柴崎正修
副査	筑波大学講師	医学博士	范江霖

論文の内容の要旨

チアノーゼ性Fallot四徴症(以下TOF)に対する外科治療は、より早期に一次的に根治する利点が優先され、その成績も安定しているが、近年になって術後遠隔期のQOL (quality of life) に悪影響を与える右心不全や致死的不整脈が報告されるようになり、姑息手術も含めた手術術式や手術の至適時期について、もう一度見直されてきている。

(目的)

TOFの形態学的な特徴の一つとして右心室の肥大があげられるが、これについての定量的な評価はほとんど報告されていない。本研究では右心室だけでなく、4つの心腔全てについて、心肥大を定量的に評価し、その成長に伴う変化について推察し、また得られた基礎データが外科治療戦略の一助となることを期待した。

(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TOFの87例の心臓標本を対象とした。剖検時年齢は日齢3～19歳1ヶ月、男児52例、女児35例であった。対照群(Normal群)として同時期に心臓病以外で剖検された72例の心臓標本を用いた。

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目的に利用されることを不可能にする。Rimoldi, Levと岡田らは、4つの心腔それぞれについて、心臓を切断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という指標を考案した。心筋の体積に比重を乗ずるとその心筋の重量を得ることが出来る。各心腔を常に一定の方法で開き、その内面をほぼ平らとみなして面積を得、それに心筋の厚さを乗ずることにより、その心筋の体積を得ることが出来る。このような考え方で考案された各心腔のMass Indexの計算式(本文参照)により159例全例の、4つの心腔別Mass Index (MIRV, MIRA, MILV, MILA)と心臓全体のMItotalおよびMass Indexの右室左室比IndexRV/LV, 右房/左房比IndexRA/LAを求めた。

(結果)

MIRVについて: 生後間もなくからTOF群はNormal群より大きく、生後3ヶ月以降に顕著であった。成長曲線

については、Normal群と平行であった。

MIRAについて：生直後にはNormal群との間に差を認めなかったが、その後次第に増加し、3歳を越えるころには有意差をもってNormal群より大きい値を示した。

MILVについて：生直後にはNormal群との間に差を認めなかった。成長曲線から見ると、全体的にNormal群を下回っていたが、有意な差が認められたのは4歳から10歳の間のみであった。

MILAについて：生直後にはNormal群との間に差を認めなかった。成長曲線はNormal群を下回っていたが、全ての年齢層において有意な差ではなかった。

MItotalについて：生直後にはNormal群との間に差を認めなかったが、3ヶ月以降からは有意差をもってNormal群より大きい値を示した。

IndexRV/LVについて：TOF群では1を越える値で、Normalでは1未満で、年齢によらずほぼ一定の値を示した。

IndexRA/LAについて：IndexRV/LVとほぼ同じ結果であるが、値のばらつきが大きい傾向であった。

肺動脈閉鎖を伴うTOFについて：肺動脈を伴わないTOFと比べると右心室だけでなく左心室のMass Indexも大きかった。

心房中隔欠損を伴うTOFについて：Mass Indexからは心房中隔欠損を伴わないTOFとの間に差を認めなかった。

姑息手術後のTOFについて：姑息手術を行わないTOFと比べて左心系だけでなく右心系でもMass Indexの増加が認められた。

根治手術後のTOFについて：根治手術を行わなかったTOFとの間に差を認めなかったが、根治手術後48時間以内に死亡した症例では左心室に萎縮を認めた。

外科治療を行わなかったTOFについて：何らかの外科治療を行ったTOFとの間に差を認めなかった。

(考察と結論)

チアノーゼ性Fallot四徴症では生直後より右心室の肥大を認め、引き続いて右心房の肥大が現れてきた。左心系については、正常あるいは多少の萎縮が認められた。両心室の成長曲線については正常心のものとはほぼ平行であり、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、加齢に伴う病変の増強は明らかではなかった。肺動脈閉鎖、姑息手術はチアノーゼ性Fallot四徴症の形態学的特徴に影響を及ぼすと考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

ファロー四徴症は頻度の高い重要な先天性心疾患で、最近では乳児にも積極的に一期的手術が行われ、その治療成績も向上している。しかし、重症例や低体重例では鎖骨下動脈肺動脈吻合など姑息的手術後、根治手術が行われる。根治手術の適応、施行時期にはなお議論の余地があり、重症度、合併奇形、年齢を考慮した選択が必要である。本研究は本症の成長に伴う各心腔の心肥大の変化について剖検心を用いて計測し、定量的評価を行ったものである。

用いた材料は国立小児病院での剖検材料である。測定法はmorphometryというきわめて古典的な方法で、先駆者のLevらの方法をほぼ踏襲している。ファロー四徴症の最近の治療成績は安定して良好である。これはとりもなおさず、剖検材料がもはや非常に手にいれにくい時代になったということであり、国立小児病院のような施設ならではの貴重な研究材料といえよう。その剖検心の管理の状態、1966年から25年間という長期間にまたがる材料、死亡症例という対象の偏り、測定法とその誤差など問題となるべき事項はあるが、非常に貴重な材料を対象とした対象症例数の多い(TOF87例)研究であると考えられた。また、同時期に心臓病以外で剖検されたほぼ同数の72例の心臓標本を対象例としておいたことも評価された。

まず、四徴の1つである右室については、生後1～2ヶ月から、対照群に比し肥大=MIRVが大きく、生後3ヶ

月以降に顕著となった。しかし、その後のMRIVの成長曲線は正常群と平行であることが示された。右心房については、生直後にはNormal群との間に差を認めなかったが、その後次第にMIRAが増加し、3歳を越えるころには有意差をもってNormal群より大きい値を示した。これに対し、左室に関しては正常群より成長曲線は下回っていたが、有意差があるのは4～10歳の間のみであり、左心房では正常群と差は見られなかった。

IndexRV/LVについて：TOF群では1を越える値で、Normalでは1未満で、年齢によらず、ほぼ一定の値を示した。即ち、TOF群では明らかに右室優位であるが、加齢と共に悪化することはないことが示唆された。

IndexRA/LAについて：IndexRV/LVとほぼ同じ結果であるが、値のばらつきが大きい傾向であった。肺動脈閉鎖を伴うTOFでは、肺動脈を伴わないTOFと比べると右心室だけでなく左心室のMass Indexも大きく、右室により負荷がかかることによると考えられた。心房中隔欠損を伴うTOF（ファロー五徴）ではMass Indexからは心房中隔欠損を伴わないTOFとの間に差を認めなかった。

統計処理、およびその解釈に一部不適切な点が指摘されて、書き換えを求めたが、これにより結果、および統計的有意差が明瞭になった。さらに羅列的であったグラフ表示を適切に組み合わせ、さらに回帰直線を入れることにより、問題点が浮かび上がり、ファロー四徴症の加齢による病態の変化が非常に明確に示された。得られた結果は、1) これまで記述的に述べられたことをevidenceをもって示したこと、2) 成長加齢に伴う各心腔重量の変化をきわめて明瞭に示したことは高く評価される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。