

15・3. 単純(孤立性 isolated)心室中隔

欠損の成因的異質性について

東京女子医科大学心臓血圧研究所

高尾 篤 良
安藤 正 彦
張 鳳 勲

まえがき

孤立性心室中隔欠損(VSD)の大部分は、(Dトリソミー、Eトリソミーや、上肢心症候群などに伴うものを除いて)、他の心奇形と同様に遺伝と環境要因の相互作用の結果として出現してくると、現在では理解されている。

研究目的

本研究の目的は、congenital heart disease(CHD)の1/4~1/3を占めるVSDの開存部位やその他の所見による形態学的タイプの違いによって、遺伝的、成因的背景に差がないかどうか検討するにある。

対象と方法：心カテーテル、血管心臓造影、心手術、剖検その他心臓病学的検査で診断の確定した症例を選び、遺伝的背景を推定する指標として、①ABO血液型 phenotype の Woolf 相対頻度、②同一家系内で異なるCHDを示す同胞発症の pair、③VSDの形態学的タイプの人種による頻度差を選んだ。

結 果

(1) ABO血液型：円錐部VSD(262名)、膜様部VSD(306名)について、Woolfの相対頻度を求めると、円錐部VSDではA型が有意に高く(A/O 1.4026, x^2 4.9, $p < 0.05$)、膜様部VSDではB型が正常対象に比し有意に増加を示した(B/O 1.4130, x^2 5.4, $p < 0.05$) (表1-3)。

(2) 異なるCHDの出現した同胞発症例150組について、特に高い相関が互に異なるCHD間にはないかどうかを検討した。

VSDを発端者とする群では、どのCHDとも特に相関を示さないが、フ

ロー四徴 (TF), 心房中隔欠損 (ASD II), 肺動脈狭窄 (PS) および動脈管開存 (PDA) を発端者とする群では, 各々 VSD と有意に高い相関 ($p < 0.05$) を示した。いいかえると, VSD の中には TF, ASD (II), PDA と成因的に親密な, (あるいは, 形態形成的に連なる) VSD が存在しているといえるのではないか。ただ色々な成因による (いろいろな形態形成的でき方による) VSD が混然と含まれている VSD を発端者としてしてみると, 有意差がうちけされている可能性がある。

(3) 日本人の VSD 標本 (145 例) と白人のそのシリーズ (Goor 101 例, ボストン小児病院 150 例) について, VSD の形態学的タイプの相対頻度を比較してみた。

日本人では円錐部 VSD が白人の 2 倍に多く, 筋性部 VSD は白人のその 1/2 の頻度であり, $p < 0.02$, 著明な人種差を示している (表 4)。

結 語

以上の data によると, CHD の 1/4 ~ 1/3 を占めている VSD は, 遺伝的背景の異なる (あるいは形態形成的に連った), 幾つかの subtype が含まれていることが示唆される。

臨床病理学的には, VSD を単に VSD として, 1 つの entity として取扱うべきではなく, 円錐部 VSD (これも更に punched out type, Eisenmenger type, coarctation (interruption) type, etc.), 膜様部 VSD, 筋性部 VSD など幾つかに分類されるべきである。遺伝, 形態形成的に眺めれば, TF の component は, 膜様部 VSD, 右室流出路狭窄, 円錐筋の偏位があり, 円錐筋異常 → 流出路狭窄, VSD, TF と developmental に連っているので, 同胞発症があつて, 一方が TF, 一方が VSD のみ, 一方が PS, 一方が TF, 一方が VSD, 一方が PS などの例があつても, その出現に遺伝的背景があることで理解される。

現在我々の, 解剖学的, 生理学的診断能力は著しく前進したので, 環境要因の探究もさることながら, CHD, 心奇形の各実体 (それは成因的にみると, 不十分な区分けである) について, VSD のみならず, PS, PDA, ASD と次々に genetical (etiological) dissection をすすめてゆく必要が

ある。

A B OのみならずH L Aや他の血液型，酵素型なども，人体計測，皮フ紋理などの標識とともに調べてゆきたいと思う。

表1 血液型分布および血液型遺伝子頻度

疾患群	例数	A	B	O	AB	p	q	r	R.I.
健康日本人	1148623	428843 (37.335%)	253342 (22.056%)	361963 (31.513%)	104475 (9.096%)	2.682	1.704	5.614	1.49
円錐部 VSD	262	113 (43.129%)	54 (20.610%)	68 (25.954%)	27 (10.305%)	3.196	1.709	5.095	1.73
膜様部 VSD	309	97 (31.341%)	90 (29.126%)	91 (29.449%)	31 (10.032%)	2.360	2.213	5.427	1.06
円錐部 欠損症	85	36 (42.352%)	19 (22.352%)	25 (29.411%)	5 (5.882%)	2.927	1.650	5.423	1.71
膜様部 欠損症	304	129 (42.434%)	74 (24.342%)	83 (27.302%)	18 (5.921%)	2.970	1.805	5.225	1.59
PDA	257	99 (38.521%)	52 (20.233%)	78 (30.350%)	28 (10.894%)	2.839	1.652	5.509	1.59
PS	144	53 (36.805%)	39 (27.083%)	32 (22.222%)	20 (13.888%)	2.974	2.312	4.714	1.23

1) STEFFAN WELLISCH 算式

$$\text{血液A型遺伝子頻度 } p = \frac{1}{2}(1 + \sqrt{O+A} - \sqrt{O+B} - \sqrt{O})$$

$$\text{血液B型遺伝子頻度 } q = \frac{1}{2}(1 + \sqrt{O+B} - \sqrt{O+A} - \sqrt{O})$$

$$\text{血液O型遺伝子頻度 } r = \sqrt{O}$$

2) HIRSFELDの生物化学的民族示数(R.I.) = $\frac{A+AB}{B+AB}$

表2 Statistical computation(WOOLF's method)

1)Relative incidence of conal VSD in groups A and O.

conal VSD		control	
group A (h)	group O (k)	group A (H)	group O (K)
113	68	428843	361963

$$\text{Relative incidence}(x) = \frac{hK}{Hk} = \frac{113 \times 361963}{428843 \times 68} = 1.4026$$

$$y = \log_e x = 0.33832756$$

$$2) \text{Sampling variance} = \frac{1}{113} + \frac{1}{68} + \frac{1}{428843} + \frac{1}{361963} = 0.02356$$

$$3) \chi^2 = y^2/v = 4.8584 \text{ (one degree of freedom)}$$

$$p < 0.05$$

表3 Woolf 相対頻度および χ^2 test 結果

疾患群	例数	血液型 の比較	対照群との 相対頻度	χ^2 値	P
円錐部 VSD	262	A:O	1.4026	4.8584	<u><0.05</u>
		B:O	1.1346	0.4798	>0.05
膜様部型 VSD	309	A:O	0.9096	0.4175	>0.05
		B:O	1.4130	5.4068	<u><0.05</u>
円錐部欠損型 TOF	85	A:O	1.2154	0.5614	>0.05
		B:O	1.0858	0.0731	>0.05
膜様部欠損型 TOF	304	A:O	1.3118	3.7192	>0.05
		B:O	1.2738	2.2905	>0.05
PDA	257	A:O	1.0712	0.2069	>0.05
		B:O	0.9525	0.0737	>0.05
PS	144	A:O	1.3979	2.2386	>0.05
		B:O	1.7413	5.4065	<u><0.05</u>

表 4 Racial comparison in relative frequencies of anatomic type of simple VSD.

	Japanese *1 146 VSD's in 145 Specimens Percent (No of cases)	American *2 112 VSD's in 101 Specimens Percent (No of cases)	American *3 157 VSD's in 150 Specimens Percent (No of cases)
Infundibular VSD	59.6 (87)	27.7 (31)	31.8 (50)
Anterior conus septum defect (Genuine Supra-cristal VSD)	2.1 (3)	0	4.5 (7)
Distal conus septum defect	23.3 (34)	1.8 (2)	1.3 (2)
Mid-conus septum defect	2.1 (3)	4.5 (5)	3.2 (5)
Proximal conus septum defect	28.7 (42)	19.6 (22)	21.5 (34)
Total conus septum defect	3.4 (5)	1.8 (2)	1.3 (2)
Membranous			
canal type VSD	24.7 (36)	19.6 (22)	28.7 (45)
Atrio-ventricular VSD	0	1.8 (2)	0
Membranous VSD	23.3 (34)	16.9 (19)	28.0 (44)
Canal VSD	1.4 (2)	0.9 (1)	0.7 (1)
Muscular VSD	15.7 (23)	52.7 (59)	39.5 (62)
RV inflow VSD (smooth VSD)	14.3 (21)	49.1 (55)	33.8 (53)
Apical VSD (trabeculated VSD)	1.4 (2)	3.6 (4)	5.7 (9)

*1. Japanese series. *2. From literature (Goor, 1973).

*3. Caucasian series at Children's Hospital, Boston.

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

まえがき

孤立性心室中隔欠損(VSD)の大部分は,(Dトリソミー,Eトリソミーや,上肢心症候群などに伴うものを除いて),他の心奇形と同様に遺伝と環境要因の相互作用の結果として出現してくると,現在では理解されている。