

● 心臓血管系の発生

- 村上 徹 (器官機能構築学)
 - mura@med.gunma-u.ac.jp
 - <http://anatomy.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

● 学習の目標

- 心臓血管系の発生のしくみを学び、心臓や大血管の主な先天異常と関連付けて説明できるようになること

● なぜこの課題を学ぶのか？

- 様々な先天奇形のうち、心臓に発生するものの頻度は中枢神経系に次いで2番目に高い
- 心臓や大血管の奇形の多くは適切な治療により修正できる

● 念頭に置こう

- 動物の発生が機械の組立と異なる点の一つは、その形成過程にも各々の組織や器官がそれなりに機能しているということ。機械はスイッチを入れるまで機能させる必要はない
- **心臓血管系は、器官系のうちでも最も早くから機能し始める。**胚がごく小さいうちは酸素や栄養の分配は単純な拡散で十分だが、数ミリ以上の大きさになるには循環の仕組みが欠かせない
- 心臓が拍動を始めるのは22日齢。この頃、心臓は0.2ミリくらいの長さのX字形の単純な筒で、体は2ミリくらい。このあと、心臓血管系は簡単な形から、より効率のよい複雑な形に変化する。血流も、二歩進んでは一歩戻るといような流れから、静脈から動脈への一方向の流れに変わる。また、出生児の呼吸開始のときに、それに合わせて循環路が大きく変化する
- 注意！ 発生学では、受精を起点とする受精齢をもとに発生現象が記述される。一方、産科学では最終月経を起点とする月経齢で現象が記述される。このため、発生学の胎齢と産科学の胎齢には約2週間のズレがある

● 原始心筒

- 1. 心臓の原基は、18日齢の臓側中胚葉にできる二本の筒
- 2. 第3週後期に癒合して1本の心内膜筒 heart tube (後の心内膜) になる
- 3. 心内膜筒の周囲の中胚葉が心筋層と心外膜をつくる

ダウンロード用アカウント：

anatomy、パスワード：everyday

重篤な先天奇形の頻度：脳 10、心臓 8、腎臓 4、四肢 2、その他 6、計 30 (出生1,000あたり)

人造人間の製作でも (フランケンシュタインから甲殻機動隊まで) 完成してからスイッチで起こすようだ

たとえば、発生学の第4週は産科学の第6週に相当する

この頃の胚は盤状、神経管は閉鎖過程

- 4. 原始心筒に5つの膨らみができる
 - 動脈幹 truncus arteriosus
 - 将来の大動脈と肺動脈幹
 - 心球 bulbus cordis
 - 右心室のうち内面が平滑な部分 (動脈円錐 conus arteriosus)
 - 左心室のうち内面が平滑な部分 (大動脈前庭 aortic vestibule)
 - 原始心室 primitive ventricle
 - 左右の心室のうち内面に肉柱のある部分
 - 原始心房 primitive atrium
 - 左右の心房のうち内面に肉柱のある部分
 - 静脈洞 sinus venosus
 - 右心房のうち内面が平滑な部分 (大静脈洞 sinus venarum)

 - 冠静脈洞
 - 左心房の斜静脈 (マーシャルの静脈)
- 5. 心筒が伸長して左回りのループをつくりS字型になる。静脈側が背側寄りに、動脈側が腹側寄りに位置する

● 中隔の形成

- 大動脈肺動脈中隔 aorticopulmonary septum
 - 形成
 - 1. 神経堤細胞 neural crest cells が動脈幹隆起 truncal ridge と心球隆起 bulbar ridge に遊走、中隔を形成
 - 2. 中隔は左ねじの向きに約90度ねじれ、螺旋をつくる。そのため、右心室から出る肺動脈幹は左側に、左心室から出る上行大動脈は右側に位置する
 - 臨床
 - 残存動脈幹 persistent truncus arteriosus
 - 神経堤細胞の遊走異常により、大動脈肺動脈中隔が形成されない
 - 右-左短絡、チアノーゼ
 - 大血管転移 transposition of the great vessels
 - 神経堤細胞の遊走異常により、大動脈肺動脈中隔が螺旋にならず、右心室から大動脈が、左心室から肺動脈幹が起こる

左心房の平滑部は肺静脈の一部が組み入れられてできる。右心房の平滑部と肉柱部との境は分界稜 crista terminalis と呼ばれる。解剖実習のとき見た？

これも見た？

神経堤細胞は神経ひだの頂部で生まれ、各所に移動し、色素細胞、末梢の神経節細胞など多彩に分化する

心室中隔欠損などの左右の短絡を伴う場合のみ生存可能

- 右-左短絡、チアノーゼ
- フェロー四徴症 tetralogy of Fallot
 - 神経堤細胞の遊走異常により、大動脈肺動脈中隔が肺動脈幹側に偏り非対称になる
 - 肺動脈狭窄 subpulmonic stenosis、大動脈騎乗 overriding aorta、心室中隔欠損 interventricular septal defects、右心室肥大 right ventricular hypertrophy
 - 右-左短絡、チアノーゼ、蹲踞姿勢 squatting
- 房室中隔 atrioventricular (AV) septum
 - 形成
 - 背側と腹側の心内膜枕（心内膜床）endocardial cushion が癒合して房室中隔となり、房室管 AV canal を分画し右房室管と左房室管に分ける
 - 臨床
 - 単心室 univentricular heart
 - 房室中隔が極端に右心側に偏ってでき、単一の心臓に三尖弁と僧帽弁がともに開く
 - 三尖弁閉鎖 tricuspid atresia
 - 心内膜枕の組織の量が不足するため、三尖弁が形成されない
 - 卵円孔開存、心室中隔欠損、左心室の過形成、右心室の低形成
- 心房中隔 atrial septum
 - 形成
 - 1. 一次中隔 septum primum が房室中隔に向かって伸長
 - 2. 一次中隔の縁と房室中隔とのあいだにできた一次孔 foramen primum が閉じる
 - 3. 一次中隔の中央に二次孔 foramen secundum が開く
 - 4. 二次中隔が一次中隔の右側に伸び、卵円孔 foramen ovale を残す
 - 5. 卵円孔を覆う一次中隔が弁として働き、右心房から左心房への血流をつくる
 - 6. 出生後、左心房の血圧の上昇により卵円孔は閉じられる
 - 臨床
 - 二次孔欠損 foramen secundum defect

治療しなければ20歳代後半までに死亡

蹲踞姿勢をとると下肢への血流が抑制されて体血管抵抗が増え、右-左短絡が低減される

枕や床より、クッションのほうが実際に近い

胎児では肺が開いていず血流抵抗が高いため、右心内圧のほうが左心内圧より高い

- 一次孔、二次孔、または両方が大きくでき過ぎるため、卵円孔が開存
- 軽い症状。30歳代になるまで臨床的に見過ごされることも。心房中隔欠損のうち最も多い
- 卵円孔の早期閉鎖 premature closure of foramen ovale
 - 胎内のうちに卵円孔が閉鎖。右心の過形成と左心の低形成

成人以降に初めてみつかる心奇形の約4割が心房中隔欠損

● 心室中隔 interventricular (IV) septum

● 形成

- 1. 心室中隔筋性部 muscular IV septum が心室の底部から房室中隔に向かって伸長。しかし房室中隔には至らず、**室間孔 IV foramen**を残す
- 2. 右心球隆起、左心球隆起、房室中隔が伸長し癒合して室間孔を塞ぎ、心室中隔膜性部 membranous IV septum をつくる

● 臨床

- 心室中隔膜性部欠損 membranous ventricular septal defect (VSD)
 - 右心球隆起、左心球隆起、房室中隔が癒合せず、室間孔を残す
 - 左-右短絡。労作時疲労の過大
 - アイゼンメンゲル複合 Eisenmenger complex
 - 1. 左-右短絡、肺動脈血流の増大、肺高血圧
 - 2. 肺動脈・小動脈の内膜、中膜の肥厚。内腔の狭窄
 - 3. 肺循環抵抗が体循環抵抗を上回り、右-左短絡、チアノーゼ

心臓の奇形で最も多い（半数強）のが心室中隔欠損

この状態では欠損孔の閉鎖術はかえって症状を悪化させる

● 血管系の発生

● 動脈系の発生

● 形成

- 大動脈弓 aortic arches と背側大動脈 dorsal aorta から動脈系が形成される。背側大動脈から後外側、外側、腹側に枝が出る
- 大動脈弓は左右6対。第1、第2、第5大動脈弓は消失。第3、第4、第6大動脈弓と第7節間動脈 intersegmental artery から、左右非対称に一部が残り一部が消えて、大動脈、肺動脈、頭頸部の大きな動脈ができる

第5動脈弓は初めからできないことが多い

● 臨床

- 大動脈狭窄

- 動脈幹と左鎖骨下動脈より末梢側で大動脈が狭窄
- 上肢での高血圧。下肢で脈を触れない。脳出血や細菌感染による心内膜炎の危険増大
- 側副路：内胸動脈、下腹壁動脈、肋間動脈、上腹壁動脈、外腸骨動脈。肋間下縁の溝が増大し、エックス線写真でわかることも
- 動脈管開存
 - 出生後も動脈管が残る
 - 左-右短絡
 - 未熟児 premature infants や、風疹 rubella に感染した妊婦の児にしばしばみられる
 - プロスタグランジンE、胎内・出生時仮死は動脈管の閉鎖を阻害
 - プロスタグランジン阻害剤（インドメタシンなど）、アセチルコリン、ヒスタミン、カテコラミンは動脈管閉鎖を促進
- 静脈系の発生
 - 卵黄嚢静脈、臍静脈、主静脈が静脈洞に注ぐ。これらの静脈は再構築されて右側に偏移するようになり、右心房に注ぐ

静注用インドメタシンナトリウムは動脈管開存の治療薬として認められている。なお、インドメタシンは妊婦には禁忌

● 心奇形の頻度

疾患	出生時 (%)	成人入院例 (%)
心室中隔欠損症	56.0	14.5
肺動脈狭窄症	9.6	1.5
心房中隔欠損症	5.3	40.8
Fallot四徴症	4.5	8.4
動脈管開存症	3.6	5.2

● 用語解説

- 発生 (development) 受精卵から成体までの過程
- 胚 (胚子 embryo) 発生における初期の時代
- 胎児 (fetus) 胚が各器官原基の分化を完了し、成長期に入ったときから出産までの胎内の子。ヒトでは8週以後
- 低酸素発作 (anoxic spell) チアノーゼ性心疾患の児において発作的にチアノーゼが増強し、呼吸促迫 (速く深い)、不穏状態となる状態。啼泣、排便、運動、心臓カテーテル検査などが誘因になる

● 参考図書

- Ducek, RW: High-Yield Embryology, 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia). 2001.