

大動脈弓の発生とその分枝 Aortic arch and Brachiocephalic arteries

太田貴裕
Takahiro Ota

東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科
Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

Keywords: aortic arch, axis, remodeling, branch, embryology

はじめに

第4週にbody foldingによって心内膜筒が胸郭の腹側に移動することによって、背側大動脈(dorsal aorta)が腹側方向に引っ張られ背腹側方向のループを作り、1対の大動脈弓ができる。第4-5週のあいだにさらに4対の大動脈弓が頭側から尾側の順序で形成され、大動脈嚢の動脈幹遠位端の部分をdorsal aortaへ連繋する。これらの大動脈弓系は、その後リモデリングを受けて上部胸郭と頸部の大動脈系をつくっていく¹。大動脈弓の発生および奇形に関してはその形成から学んだほうが理解しやすいと思われる。本稿では、体軸の形成、大動脈とその分枝の発生、分枝異常についてレビューする。

1. 体軸の形成^{1, 2}

左右非対称な形態は大きく分けて3つのステップを経て生じる。1. 胚の正中部において対称性が破られる、2. 正中部で生じたシグナルが側方へ伝わり、胚の左側・右側で異なる遺伝子が発現することで、左側と右側の細胞が明確に区別される、3. 臓器の形が非対称になる。

発生15日目ごろに、胚盤が卵形になっているが、その正中矢状面に中心に溝をもった肥厚ができ、この肥厚は原始線条primitive streakと呼ばれる。長軸の正中構造である原始線条 primitive streakが2層性胚盤の上胚盤葉epiblastの尾側端で作られることで始まる。この原始線条の形成により、体軸も決まる。原始線条は胚盤の尾側正中にできるので、これにより頭尾軸と内外側軸が決まる。原始線条の形成は正中で起こるので、羊膜腔の中から上胚葉をみると、原始線条の右にあるのが体の右側で、左にあるのが体の左側である。このようにして原始線条の形成により左右軸も決まる。

- ・頭尾軸 cranial-caudal (head-tail) axis
- ・背腹軸 dorsal-ventral axis
- ・内外側軸 medial-lateral axisと左右軸 left-right axis

平たい胚盤がたたみこまれ、入れ子状の管腔構造 tube-within-a-tube body planになるまではこの軸もまだ完全ではない(図1)

側性(laterality : 左右の非対称性)の確立²

脊椎動物の内臓の左右非対称性は動物種間で高度に保存された遺伝情報によって制御されることが強く疑われていたが、その本態は長年にわたり不明のままであった。1995年から1996年にかけてNodal遺伝子(TGFスーパーファミリーに属する分泌蛋白)及びLefty1/2 遺伝子(NODALのアンタゴニストである分泌蛋白)の胚における左右非対称な発現が発見され(図2)、これを契機に背後にある分子生物学的機構の解析が大きく前進した³。

原始結節(primitive node)の細胞(node cell)は1本の絨毛を持ち、その回転方向が尾側に傾いている。そのため絨毛の上部では左向きに定常流が生じる(nodal flow)。この流れを原始結節周囲の細胞が感知し、カルシウムイオンの上昇を介して nodal, lefty2, Pitx2などの成長因子や転写因子が左側側板中胚葉

に優位に発現し、最終的に左側の心原基（予定心臓領域, cardiogenic region）に伝達される。原始線条が現れると、FGF8が原始結節と原始線条の細胞により分泌され、この増殖因子が nodal の発現を誘発する。Nodal の発現は、胚子の左側にセロトニン (serotonin : 5HT) が蓄積することにより制限される。左側での高濃度セロトニンが転写因子 Mad3 の発現を活性化し、Mad3 は原始線条の左側で nodal の発現を抑制する。Shh, lefty1, zic3 など正中線上に発現する遺伝子が正中線の確立に関与し、また nodal の発現が右側に交差侵入することを妨げている。究極的に左側板中胚葉の Nodal 遺伝子がシグナルカスケードを開始させるが、その過程には pitx2 を upregulate する lefty2 も含まれる。Pitx2 は左側性の確立に重要な「マスター遺伝子」で、心臓、胃、腸原基の左側に繰り返し発現し、体内での正常な非対称性を定める。この遺伝子が異所性に発現すると、内臓逆位、右胸心などの側性異常 (laterality defect) を生じる。(図3)

神経伝達物質であるセロトニンもこの側性確立カスケードに重要な役割を果たしていることに注意すべきである。セロトニンは左側で濃度が高く、Mad3 を活性化し、左側へ Nodal シグナルが及ばないようにしている。セロトニンシグナルを変化させると実験動物で内臓逆位、内臓錯位、右胸心、心臓奇形などさまざまな laterality defect を誘発できる。ヒト疫学調査で、抗うつ薬である SSRI を服用した母親から生まれた児には、多様な心臓異常やそのほかの多発異常の頻度が高いとされる。右側のパターン形成を司る遺伝子は十分に分かっていない。

なぜ片側の鯉弓動脈が消失するのか？³

鯉弓動脈が左右非対称なリモデリングを生じることで左側大動脈が完成する。よく観察すると非対称に消滅する部分は2カ所しかなく、その消滅する部位の左右性はほぼ一致する。しかも、実はこの二つの血管を構成する細胞には、Pitx2 を発現する（すなわち NODAL シグナルの制御を直接受ける）細胞は全く寄与しない。したがって左側大動脈弓の形成は「左右軸の遺伝学的情報」で直接制御されていない。臓器錯位症候群で右側大動脈弓などの動脈弓の左右性に異常を生じ得る事実は、左右軸の情報が動脈弓の左右性に大きな影響を及ぼすことを明示している。

まず Pitx2 に直接形態形成が担われているのは心臓流出路の形態で、Pitx2 の影響に拠ってダイナミックに形を変える。流出路は E11.5 から E12.5 にかけて約 90 度の回旋運動を行い、この動きにより右の第6鯉弓動脈を大きく引っ張り、右第6鯉弓動脈が細長くなる。内径が狭くなった右第6鯉弓動脈の血管抵抗が急激に上昇した結果、血流は左側に奪われ右第6鯉弓動脈の血流が消失する。この血流の消失により Platelet-derived growth factor (PDGF) と Vascular Endothelial growth factor (VEGF) のシグナルの活性化を保てなくなり、右側で廃用性の退縮を起こす。更に、この右第6鯉弓動脈の血流の消失に伴って胚の右側背側大動脈への血流も急激に失われ、第7体節間動脈（将来の鎖骨下動脈）以遠の背側大動脈も廃用性の退縮を起こし、結果として左側大動脈弓が完成することが判明した。この流出路の Pitx2 に拠る形態変化が失われた場合、流出路の漏斗部における螺旋構造が構成されず、その螺旋構造を作り上げる際に生じる第6鯉弓動脈を「引っばる」流出路の回旋運動が起こらないため、胚の左右に供給される血流が両側で保たれたり（重複大動脈弓）、偶発的に左右のどちらかで減少したり（正常の左側大動脈弓、または右側大動脈弓）することになる。

1. 大動脈弓の形成⁴

大動脈弓系は最初5対の籠状の構造をとっており、動脈幹末端の大動脈嚢 aortic sac と呼ばれる構造から伸びてくる。これらの動脈は1対の腹側大動脈を1対の背側大動脈へとつないでいる。これらはリモデリングを受け、胸部の大動脈と頭頸部を栄養する動脈となる。(図4, 5)

心臓ルーピング

主要血管の多くが心内膜筒と時を同じくして発生することを理解しておくことが重要である(図5)。対をなす背側大動脈 dorsal aorta は、原始的な流出路を形成し、胚盤の背側間葉内で脊索の両側に発生し、胚盤 embryonic disc の折れたたまりが開始される前に正中で癒合しつつある心内膜筒（原始心筒となる）と結合する。頭屈が進むにつれて、心内膜筒はまず頸部に、ついで胸部に位置するようになる。背側大動脈の頭

端は前方に引っ張られ、背腹のループ、すなわち第1大動脈弓 first aortic archを形成するようになる。(図5) 残り4対の大動脈弓は、第4-5週にそれぞれの咽頭弓に発生する。さらに頭尾軸に沿った屈曲により心臓ルーピングを助け、収束convergenceと呼ぶ過程で静脈極(静脈洞)と動脈極(動脈幹と大動脈囊)が互いに近くなる。静脈極と動脈極を固定された心臓管は伸長しながら、nodal, Pitx2そのほかの左右軸の情報の影響を受けて右方へ屈曲ループするとともに、左右心室の原基は大きく膨隆し、心臓の外観ができあがる。

大動脈弓の発生

高等脊椎動物の祖先の魚類の無顎類 jawless fishesの呼吸器官は、鰓弓 gill barにあいたいろいろな数の鰓裂 gill slitであった)。口から入ってくる水流は鰓裂から出ていく。それぞれの鰓弓は branchial archとも呼ばれ、大動脈弓動脈 aortic arch arteryによって循環されている。大動脈弓動脈は腹側大動脈(大動脈囊)から分岐して起こる。ヒト胚子では5対の間葉凝縮が咽頭両側に起こるが、それらは我々の祖先である魚類の第1, 2, 3, 4, 6鰓弓に対応する。第5弓は全く形成されないか、わずかに形成されてもすぐ退縮してしまう。各弓には中胚葉・外胚葉・内胚葉の要素があり、進化の過程で修正を受けてヒトでは顔面下部や頸部そして咽頭部前腸 pharyngeal foregutの構造をつくるようになった。これらの構造は鰓弓というより咽頭弓 pharyngeal archと呼ばれることになった。

大動脈弓の最初の対は22-24日目の間に形成される。この発生段階では体の屈曲が起こり、これにより形成中の心内膜筒は予定胸郭へと運ばれ、心臓に連結している大動脈の頭側端を腹背側ループへと変形させる(図6)。腹側では大動脈弓動脈は動脈幹の頭側端の延長にある大動脈囊 aortic sacから出ている(図7)。動脈弓背側でそれらは左右の背側大動脈 dorsal aorta(DA)に接続する。DAは大動脈弓のある領域では別れたままである。しかし、第4週で、第4胸部体節から第4腰部体節にかけての区間は癒合して、正中に位置する1本のDAとなる。

26-29日目の間に第2, 3, 4, 6の大動脈弓がそれぞれの咽頭弓 pharyngeal archの中に、脈管形成 vasculogenesisと血管新生 angiogenesisによって発生してくるが、この脈管形成と血管新生は周囲の中胚葉から移動してくる血管芽細胞を取り込みながら行われる。咽頭弓 pharyngeal archとその血管は頭側から尾側へと順に発現し、全部が同時に存在することはない。Aortic sacは新しく咽頭弓 pharyngeal archができるとそこに枝をだし合計5対の動脈を生じる(第5弓は全く形成されないか、不完全にしか形成されずにやがて退縮する)。

大動脈弓の最初の2つは後方の大動脈弓が形成されるにつれて退行 regressする。第2大動脈弓は26日目までに第2咽頭弓に発生し、aortic sacとDAをつなげている。同じときに第1大動脈弓対は完全に退縮する(ただしmandibular arteryを形成する部分の小部分の遺残は除く)。28日目に第1大動脈弓が退縮しているとき、第3, 第4大動脈弓が現れる。29日目: 第6大動脈弓が最後に形成され、第2大動脈弓はアブミ骨動脈 stapedial arteryになる小部分の遺残を除いて退行する。これは発生期のアブミ骨原基に血流を供給する。

35日目までに第3, 第4大動脈弓をつないでいる背側大動脈の画分が体の両側で消失し、頭部に血液を送る背側大動脈の頭側に伸びた部位は第3大動脈弓を通じて血流を受けるようになる(図8)。第3大動脈弓は左右のCCAと左右のICAの近位部となる。ICAの遠位部はDAの頭側へ伸長した部分から発生し、左右のECAはCCAから出芽したものである。

第7週の終わりまでには、右側DAは癒合した正中DAと右側第6弓とのつながりを失うが、第4弓とのつながりは維持している。一方では右第7頸部節間動脈 right seventh cervical intersegmental artery(ISA)という枝を得るが、これは上肢芽領域で発生するものである。完成した右鎖骨下動脈は上肢を栄養するが、それは(1)右第4大動脈弓、(2)DAの短い部分、(3)第7節間動脈から形成される。Aortic sacの右側第4大動脈弓動脈につながる領域は変形されて発生中の大動脈の枝となり腕頭動脈 brachiocephalic arteryと呼ばれる。

左第4大動脈弓は癒合した背側大動脈部分との連結を維持しており、aortic sacの小部分と合わさって大動脈弓(大動脈弓部と上行部 ascending aorta)と下行大動脈の最頭側部を形成する。第4胸部節より尾側

は、癒合したdorsal aortaによって形成される。左第7 ISAは沿軸中胚葉と肢芽領域で形成されるが、左 subclavian arteryを作る。

左右の第6大動脈弓はaortic sacの近位部から起こるが、その後の発生は非対称になる。第7週までに右第6弓と右DAの遠位結合部は消失する。それと対照的に、左の第6弓は完全に維持され、遠位端は動脈管 ductus arteriosusを形成し、肺動脈幹から下行大動脈への血流シャントを胎生期を通じて維持する。

左右第6大動脈弓の非対称な発生は、迷走神経分枝の反回神経 recurrent laryngeal nerveの奇妙な左右の非対称性を作り出すことになる。

VAの発生 (図9)

7-12mm長stageに、大動脈から分岐して体節方向へ走行するISAが体軸方向に吻合してlongitudinal anastomosesを形成する。VAは32-40daysごろ形成される。7本のISAのうち第6および第7を除いて退縮する。第6 intersegmental arteryが近位部VAの一部を形成し、結果としてVAは第6頸椎の横突起孔から入ることになる。第7 ISAは鎖骨下動脈の一部となる⁵。左側ではVAが第4、第5 ISAから発生するときに、左subclavian Aと左CCAの間の大動脈から直接分岐することになる。右VAは右第7 ISAの枝として発達する。この分枝がdorsal aortaに沿ってmigrationする、あるいは第7ではなく第6、8 arteryから発生することで右VAが右subclavian Aから分離するvariationを説明できる。

VA起始部のvariation

VAが大動脈から直接起始する頻度は2.4-5.8%である。VAが左subclavian Aとaortaの両方から起始する場合、また右側では2本のVAが右subclavian Aから起始する場合に dual originと呼ばれる(図10)⁵。右VAが右CCAから分岐する⁶のは0.18%との報告があるが⁷、Aberrant right subclavian artery (ARSA)の組み合わせでは9.8%と多く報告されている⁸。第3-6 ISAにおいてISAが遺残するとVAは大動脈あるいはCCAから起始することになる⁹。右VAが左CCAと左subclavian Aの間から分岐する例¹⁰、右VAが左subclavian Aより遠位大動脈より分岐する例¹¹、両側VAが左subclavian Aより遠位のarchより分岐する例¹²などが報告されている。

3. 大血管のリモデリングエラーから起こる血管形態異常

初期の左右対称の血管系は複雑な退行・リモデリングを経て、成体の大動脈・大静脈のパターンを形成する。退行は静脈系では主に左側に見られ、逆に動脈系では右側に見られる。結果として静脈の身体循環は右心房に還流し、最初あった左側の第4大動脈弓は最終的な大動脈になる。

3. 1. Double Aortic Arch (DAA)

大動脈弓とDAは最初前腸の食道を、完全に籠状に取り囲んでいる。正常発生では右DAの退行によって食道の右側は大動脈の派生体によって囲まれることはなくなる。しかし、時には右DAが遺残してDAとの結合を維持し、DAAを形成して血管輪 vascular ringを作りそれが食道と気管を取り囲む(図11)。DAAにおいては第4大動脈弓の遺残により気管と食道を囲むように2つのarchが残る。左右archとも同側の主気管支前面を通過し下行大動脈で癒合する。Archのサイズは非対象であり¹³右側archは通常左archより高く幅が広い。CCA, subclavian Aは左右それぞれのarchから分岐することになる。動脈管は肺動脈と遠位大動脈弓との間で片側あるいは両側に存在する。Complete vascular ringでは小児において喘鳴、食事時の呼吸困難、繰り返す呼吸器感染症などの症状を引き起こす。VSD, Tetralogy of Fallot (TOF), conus truncus arteriosus, 大血管転位, pulmonary atresiaなどがDAAに合併することがある。DAAの20%に染色体異常がみられるという報告もある¹⁴。

3. 2. Aberrant right subclavian artery (ARSA)

Dysphagiaやdyspneaを起こす別の形態異常として右側第4大動脈弓の異常な退縮がある。

右第4 aortic archと右DAが第7 ISAより頭側で消退した場合、右subclavian Aは左subclavian Aより尾側の動脈弓より起始し食道後方を通過し、大動脈弓からの最も遠位の分岐となる(図12)。Aberrant subclavian arteryが食道の後ろを通過して食道圧迫する嚥下障害について1794年にBayfordが報告し、dysphasia lusoriaと呼んだ。剖検例以外では1936年Kommerellが初めて報告している。Aberrant right subclavian arteryは0.5%-2.0%の頻度とされ¹⁵、Down syndromeで心奇形を伴う患者の場合は約40%とされている。Kommerell憩室がARSAの起始部にしばしばみられる。この憩室はoriginal dorsal archの遺残と考えられている。

ARSAはhypoplastic left heart syndrome, coarctation of the aorta, atrioventricular canal defectsといった先天異常とよく関連する。動脈瘤、動脈解離、大動脈弓分岐異常のような aortic pathologiesはARSAと報告されることが多い

(図13)

3. 3. Right side aortic arch (RAA)

この異常はファロー四徴症の場合では13-35%の頻度で見られ、大血管転位の患者の約8%で見られる。右大動脈弓の場合には、動脈弓は進展して食道・気管の前方あるいは後方を通して右側へ延びる。もし食道後方を通ったとすれば食道・気管を締め付けることとなり、嚥下困難と(または)呼吸困難を起こす。

右側大動脈弓ではのちに右鎖骨下動脈と胸部大動脈となる右DAの間(つまり右DAの第8節)が遺残し、左第4動脈弓が消失してしまう。右第4大動脈弓が残存し、左第4大動脈弓が消退することにより右大動脈弓(right aortic arch)となる。成人の剖検例では0.04%-0.1%と稀である¹⁶。下行大動脈は右側、左側どちらでも下行するが、右側を下行する場合に心奇形の合併が多い。

右側大動脈弓には食道後大動脈弓の有無と左鎖骨下動脈の走行により区分するKnights & Edwardsの分類¹⁷がある。この分類では、(1) with a retroesophageal aortic segment, (2) without a esophageal aortic segmentに分類され、さらに(2)を1. mirror image branching, 2. aberrant left subclavian artery, 3. isolation of left subclavian arteryに分類されている。以下のように(2)の3種類のタイプのみをRAA Type I, II, IIIと報告しているものが多い¹⁸。

(図14¹⁹)

1. Mirror image branching (RAA Type I).

上行大動脈からまず左brachiocephalic trunkが分岐、そこから左鎖骨下Aと左CCAが分岐、次いで右CCA(大動脈弓の2番目の枝として)、右鎖骨下動脈が分岐して下行大動脈となる。したがって正常解剖の"mirror image"である。動脈管は左側にある無名動脈と左肺動脈とを結ぶ。Mirror image RAAは心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症(46.4%)、TOF(32%)に多い²⁰。

2. Aberrant left subclavian artery(ALSA)を合併 (RAA Type II)

このタイプが3つの中では最も多い²¹。Edwardのhypothetical double archにおいて左CCAと左鎖骨下動脈の間で消退する。ALSAが最後の分岐となり食道後方を通過する。Distal primitive left archの遺残であるKommerell憩室から起始することがある。鎖骨下動脈の分岐基部の動脈憩室(Kommerell憩室)は背側大動脈の第3~8分節までの遺残、すなわち背側大動脈弓根部の遺残とされている。Kommerell憩室は正常例でも見られることもあるが、右鎖骨下動脈分岐異常や右側大動脈弓で特に多くみられるとされている。Kommerell憩室の破裂について、BlakeとManion(1962)は動脈瘤様に拡張するが破裂することはないと説明している。しかし、実際にはKommerell憩室の破裂例が報告され、またKommerell憩室は手術加療に伴う合併症率が高く、死亡率は8.3%(解離例では18%)²²と報告されている。ALSAが左側のductus ligamentとcomplete vascular ringを形成することになる。

3. RAA with isolation of the left subclavian artery (RAA Type III)

3タイプの中では最も頻度が低い。左鎖骨下動脈の近位と遠位でAortic arch vascular ringの消退することで起こる。右大動脈弓症例の0.8%のみで観察される稀なanomalyである²³。Isolated LSAは肺動脈に動脈管を介して連続するか左VAと連続する。左LSAはECA, VA, thyrocervical trunk, thyroid artery, internal thoracic artery, costocervical trunk, or axillary arteryから側副血行を受けている。59%で先天性心疾患に合併しており、TOFが最も多い。

3. 4. Interrupted Aortic Arch²⁴

100万出生児に3例と極めてまれな異常で、左右両側の第4大動脈弓の退縮によって形成され、大動脈弓と下行大動脈との間が遮断される。出生後、大動脈は頭部・腕と上部の体幹を栄養するが、下部の体幹と脚は開存した動脈管を経由した肺動脈（酸素飽和度が低い）によって栄養される。遮断部位により3型、すなわちA型（左鎖骨下動脈と下行大動脈の間(30-40%)）、B型(左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間(50-60%))、C型（左右総頸動脈の間(4%)）に分けられる²⁵。この異常は下半身に血液を送るために心室中隔欠損と動脈管開存を伴う。稀ではあるが、この異常はディジョージ症候群(22q11欠失症候群の一部)児の50%に見られる(図15)

3. 5. Double Lumen Aortic Arch

非常にまれな異常で遺残第5大動脈弓と同側第4大動脈弓がbrachiocephalic arteryを分岐した場合に形成される²⁴。遺残第5大動脈弓persistent 5th aortic archは1969年にdouble lumen aortic archとして初めて報告された²⁶。遺残第5大動脈弓は第4大動脈弓から形成される true aortic archの下を走行しinnominate A分岐の対側ascending aortaをsubclavian Aと対側の遠位aortic archへつなげている^{27 28}。Khanらは3例の遺残第5大動脈弓の症例を報告している。1例はcoarctation of the aorta, 1例はチアノーゼ, 1例はpulmonary overcirculationであった。2例目はProstaglandin Eにsensitiveであった²⁹。(図16) 臨床症状としてはsystemic-to-systemicあるいはsystemic-to-pulmonaryへの還流パターンに依存する。1989年以降20例強しか報告されていない。Gerlisらは200検体を調べて遺残第5大動脈弓は認識されているほど珍しくなくしばしばmisdiagnosedされていると述べている³⁰。岩瀬らは術前に動脈管と診断した血管について術中所見にて正常動脈壁の構造を認め5th aortic archの遺残と診断した症例を報告している³¹。

4. 他の血管形態異常

4. 1 誤称としてのBovine Arch

左CCAが無名動脈innominate arteryから起始する場合があります、一般に bovine arch と呼ばれる (bovine; ウシ)。無名動脈と左CCAが共通幹から分岐する場合(13%)と左CCAが無名動脈から起始する場合(9%)がある。しかしウシはこの分岐構造をしていないため、誤った名称 (misnomer)であるので使うべきではないとされている³²。(図17)

4. 2 Cervical Aortic Arch

Cervical archとは、大動脈弓が通常（第4胸椎レベルの縦隔）の高さから鎖骨上まで頭側に変位しているものであり、左右どちら側にでも起こりうる。たいてい無症候性であるが、時に頸部の拍動性腫瘍や気管・食道圧迫の症状を呈することがある。形成については3つの仮説があり、①大動脈弓が第4ではなく第2 or 3大動脈弓から形成される、②第4大動脈弓の尾側へのmigrationがうまくいかなかった、③ 第3大動脈弓

と第4大動脈弓が癒合しcaudal migrationを起こさなかった、と考えられている。Mirror image RAA, aberrant subclavian A with a Kommerell diverticulumなどの分岐異常はよくみられるとされている。(図18) 4

4. 3. 大動脈分枝パターンのvariation

大動脈分枝は IA(innominate A), Lt CCA, Lt subclav Aというnormal configurationが70-80%にみられる。大動脈分枝パターンの数と分岐に関しては以下の表を参照(図19) 33。4-vessel archは5%に見られるが, RCC, LCC, RSA, LSA arrangementは非常に稀である。その他にも, ARSAと左右CCAの共通幹³⁴, ARSAがLVA遠位より分岐, かつ左右CCA共通幹³⁵などの報告が認められる。

5. 染色体22q11. 2欠失症候群³⁶

胸腺欠損に伴う免疫異常に副甲状腺機能低下症が併発した症例が疾患概念として1968年記載され, 報告者の名前にちなんでDiGeorge症候群(DGS)と称されてきた。その後, この症候群が鯉弓の発生の異常で発症することが明らかとなり, 心大血管系の異常や, 特有な顔貌なども共通するスペクトラムの一つとして理解されるようになった。染色体22q11. 2の欠失により発症する免疫不全, 副甲状腺機能低下症, 心血管奇形, 顔貌など所見のうち, DiGeorge症候群は前2者を主徴としたものであり, Conotruncal anomaly face syndrome (CAFS:高尾症候群) は心の流出路系の奇形を主眼とし, Shprintzen症候群は顔貌や口腔の所見に着目している。染色体異常と表現系の差異についてはいまだ完全には明らかにされていない。

出生約5000人に1人認められる。DiGeorge症候群は主として孤発例であり, 22q11.2のde novoの欠失により発症していると考えられる。しかしながら時に家族性と考えられる例が経験され, 常染色体優性の伝達が推定される。これまでの報告からは6~28%が遺伝性である可能性が考えられる。

DGSでは大動脈離断(B型)が最も多く, TOF(CAFSと同様), VSD, 総動脈幹遺残と続く。右側大動脈弓, 高位大動脈弓, 主要大動脈肺動脈側副血行路, 鎖骨下動脈孤立症, 鎖骨下動脈起始異常, 腕頭動脈分離, 動脈管開存, 上大静脈遺残などの合併血管異常も多い(CAFS:75%, DGS:71%)。

臨床的には各種の先天性心疾患それぞれにおける染色体22q11 欠失症の頻度が重要である。Fallot 四徴症の約20%, その肺動脈閉鎖, または肺動脈弁欠損の合併例では30%が欠失症である。大動脈弓離断では50%が欠失症である。総動脈幹遺残では30%が欠失症である³⁷。22q11 欠失症のFallot 四徴症では右側大動脈弓, 鎖骨下動脈レベルに達する高い大動脈弓, 鎖骨下動脈起始異常, 漏斗部心室中隔全欠損の合併が22 欠失を合併しないFallot 四徴症より多い^{38, 39}。

References

1. Schoenwolf GC BS, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology: Elsevier; 2015.
2. Sadler T. Langman's medical Embryology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
3. 八代健太, 宮川繁, 澤芳樹. 臓器錯位症候群の発生機序. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2017;33:349-61
4. Styanovska J CP, Chong S, Quint LE, Sudaram B. Embryology and imaging review of aortic arch anomalies. J Thorac Imaging. 2012;27:73-84
5. Thomas AJ, Germanwala AV, Vora N, et al. Dual origin extracranial vertebral artery: case report and embryology. J Neuroimaging. 2008;18:173-6
6. Nalamada K, Chitravanshi N, Duffis EJ, et al. Anomalous origin of the right vertebral artery from the right common carotid artery associated with an aberrant right subclavian artery. J Neurointerv Surg. 2013;5:e34
7. Palmer J. Anomalous origin of the left vertebral artery and its significance in selective femoro-cerebral catheterisation. Australas Radiol. 1976;20:225-8

8. Tsai IC, Tzeng WS, Lee T, et al. Vertebral and carotid artery anomalies in patients with aberrant right subclavian arteries. *Pediatr Radiol.* 2007;37:1007-12
9. Chen CJ WL, Wong YC. Abnormal origin of the vertebral artery from the common carotid artery. *AM J Neuroradiol.* 1998;19:1414-6
10. Wasserman BA MD, Manzione JV. Origin of the right vertebral artery from the left side of the aortic arch proximal to the origin of the left subclavian artery. *Am J Neuroradiol.* 1992;13:355-8
11. Lemke AJ BG, Liebig T, Felix R. Anomalous origin of the right vertebral artery: Review of the literature and case report of right vertebral artery origin distal to the left subclavian artery. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1318-21
12. Goray VB JA, Garg A, Merchant S, Yadav B, Maheshwari P. Aortic arch variation: A unique case with anomalous origin of both vertebral arteries as additional branches of the aortic arch distal to left subclavian artery. *Am J Neuroradiol.* 2005;26:93-5
13. Lowe GM, Donaldson JS, Backer CL. Vascular rings: 10-year review of imaging. *Radiographics.* 1991;11:637-46
14. McElhinney DB, Hoydu AK, Gaynor JW, et al. Patterns of right aortic arch and mirror-image branching of the brachiocephalic vessels without associated anomalies. *Pediatr Cardiol.* 2001;22:285-91
15. Ramaswamy P, Lytrivi ID, Thanjan MT, et al. Frequency of aberrant subclavian artery, arch laterality, and associated intracardiac anomalies detected by echocardiography. *Am J Cardiol.* 2008;101:677-82
16. Hastreiter AR, D'Cruz IA, Cantez T, et al. Right-sided aorta. I. Occurrence of right aortic arch in various types of congenital heart disease. II. Right aortic arch, right descending aorta, and associated anomalies. *Br Heart J.* 1966;28:722-39
17. Knight L, Edwards JE. Right aortic arch. Types and associated cardiac anomalies. *Circulation.* 1974;50:1047-51
18. Jadrana S PN, Suzne C, Leslie E, Baskaran S. Embryology and imaging review of aortic arch anomalies. *J Thorac Imaging.* 2012;27:73-84
19. Nomura Y, Yuri K, Kimura N, et al. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysm associated with right-sided aortic arch: report of two cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:552-7
20. Cantinotti M, Hegde S, Bell A, et al. Diagnostic role of magnetic resonance imaging in identifying aortic arch anomalies. *Congenit Heart Dis.* 2008;3:117-23
21. Shuford WH, Sybers RG, Edwards FK. The three types of right aortic arch. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970;109:67-74
22. Cina CS, Althani H, Pasenau J, et al. Kommerell's diverticulum and right-sided aortic arch: a cohort study and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2004;39:131-9
23. Hara M, Kitase M, Satake M, et al. A case of right-sided aortic arch with isolation of the left subclavian artery: CT findings. *Radiat Med.* 2001;19:33-6
24. Kellenberger CJ. Aortic arch malformations. *Pediatr Radiol.* 2010;40:876-84
25. Celonia GC PR. Congenital absence of the aortic arch. *Am Heart J.* 1959;58:407-13
26. Van Praagh R VPS. Persistent fifth arterial arch in man. Congenital Double-Lumen aortic arch. *Am J Cardiol.* 1969;24:279-82
27. Moes CA, Freedom RM. Rare types of aortic arch anomalies. *Pediatr Cardiol.* 1993;14:93-101
28. Yang SG, Fogel MA, Stephens P, Jr., et al. Noninvasive imaging of isolated persistent fifth aortic arch. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:179-81
29. Khan S NM. Clinical presentation of persistent 5th aortic arch. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:361-4
30. Gerlis LM, Ho SY, Anderson RH, et al. Persistent 5th aortic arch--a great pretender: three new covert cases. *Int J Cardiol.* 1989;23:239-47
31. 岩瀬仁一, 前田正信, 鶴飼知彦, 佐々木滋. 発生的に興味ある大動脈弓分岐をしたTOF, PA, PA sling および第5大動脈弓遺残に伴う vascular ring の1例. *Jpn J Cardiovasc Surg.* 2007;36:33-6
32. Layton KF KD, Cloft HJ, Lindell EP, Cox VS. Bovine aortic arch variant in humans: Clarification of a common misnomer. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:1541-2

33. Best IM, Bumpers HL. Anomalous origins of the right vertebral, subclavian, and common carotid arteries in a patient with a four-vessel aortic arch. *Ann Vasc Surg.* 2002;16:231-4
34. Chahwan S, Miller MT, Kim KA, et al. Aberrant right subclavian artery associated with a common origin of carotid arteries. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:809-12
35. Epstein DA DJ. Abnormalities associated with aberrant right subclavian arteries A Case Report. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2002;36:297-303
36. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore).* 2011;90:1-18
37. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105:1617-24
38. Momma K, Kondo C, Ando M, et al. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol.* 1995;76:618-21
39. Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:198-202

Figure Legends

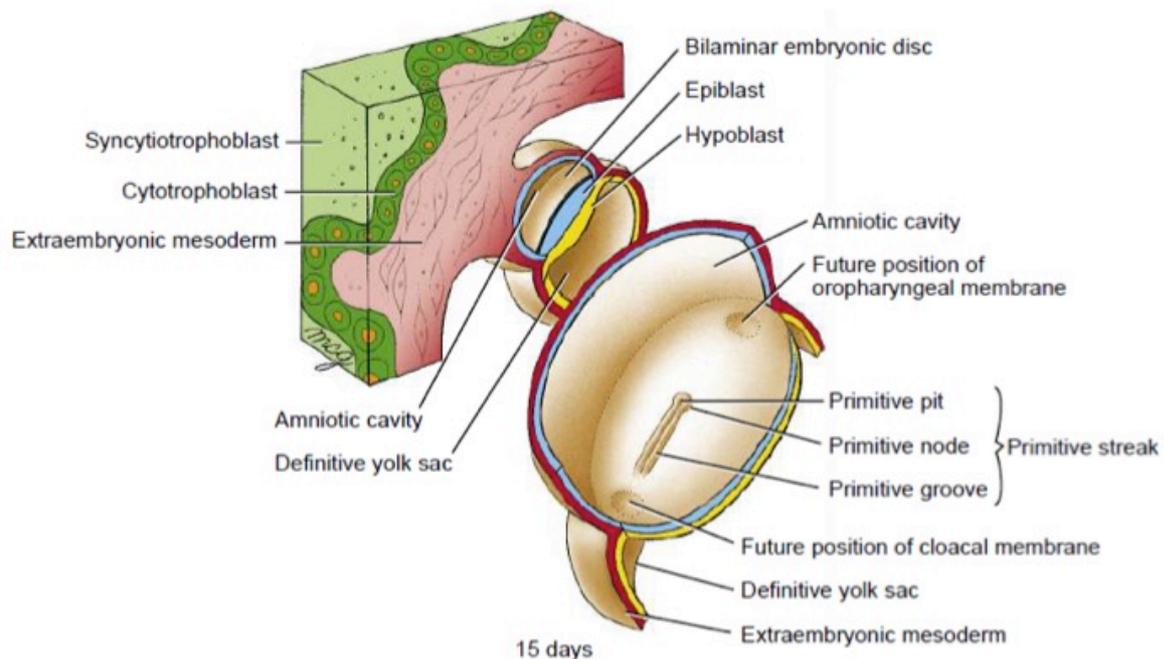


図1: 文献1より引用

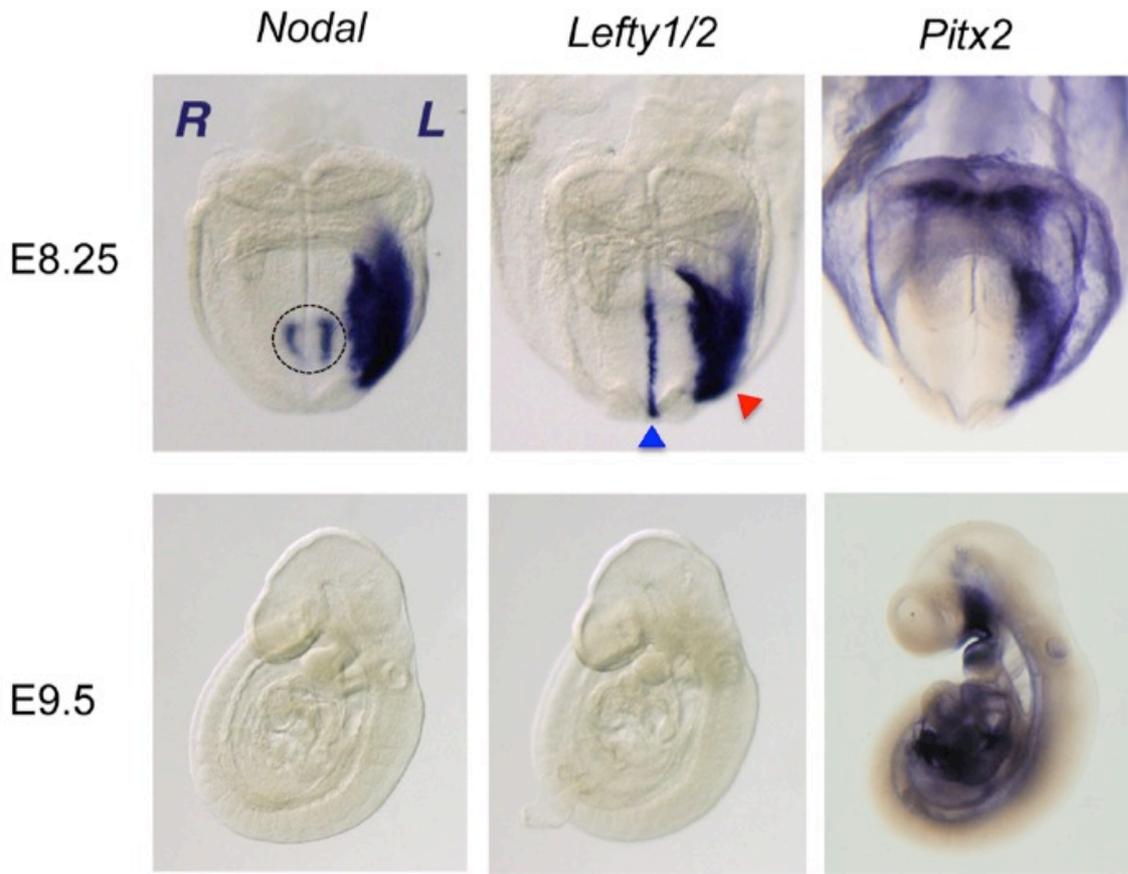


図2: マウス胚における非対称的遺伝子発現. (文献3より)

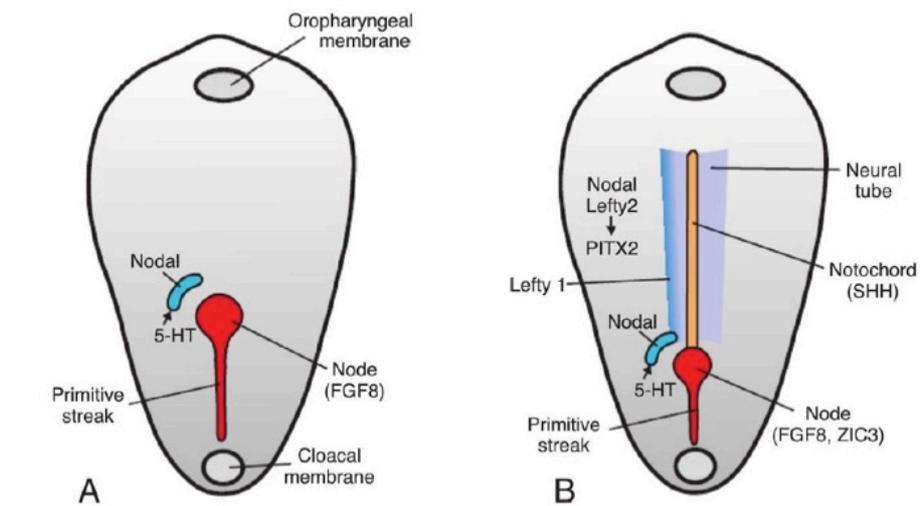


図3: 左右体軸の確立を司る責任遺伝子の発現パターンを示す胚盤の背面像. (文献2より引用)

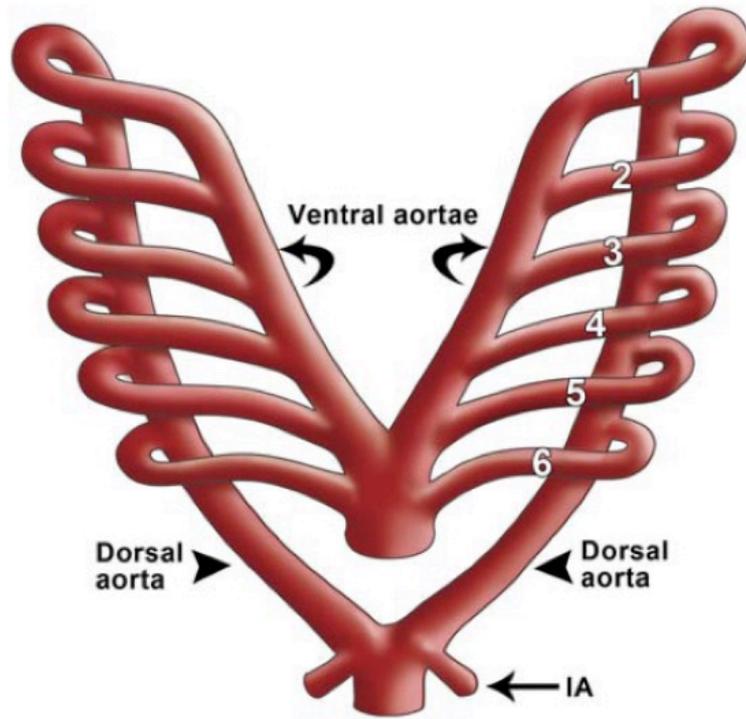


図4：6対のbranchial archを示したRathke diagram. IA: intersegmental artery (文献4より引用)

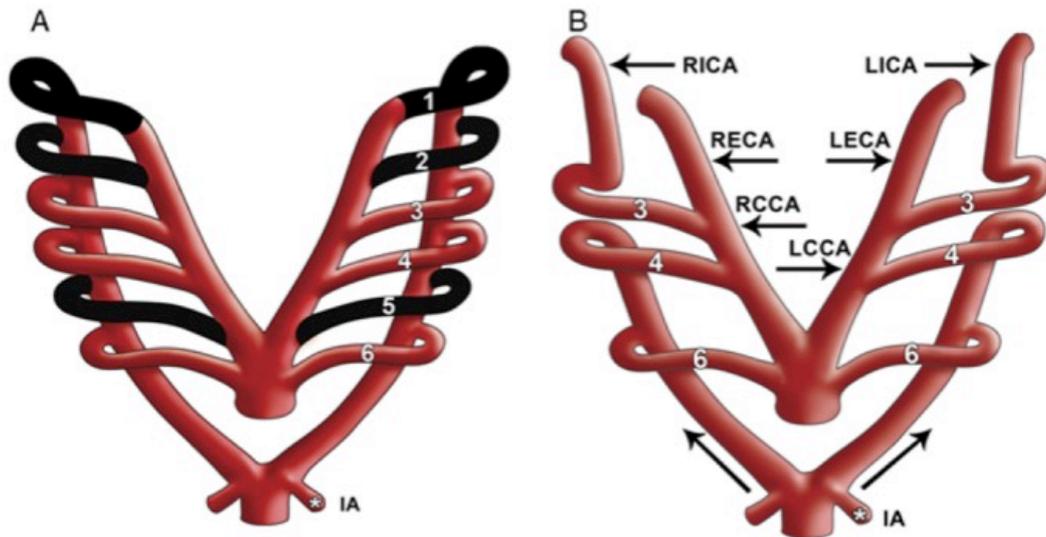


図5：正常大動脈弓とその分枝の発生を示すスキーム(文献4より引用)

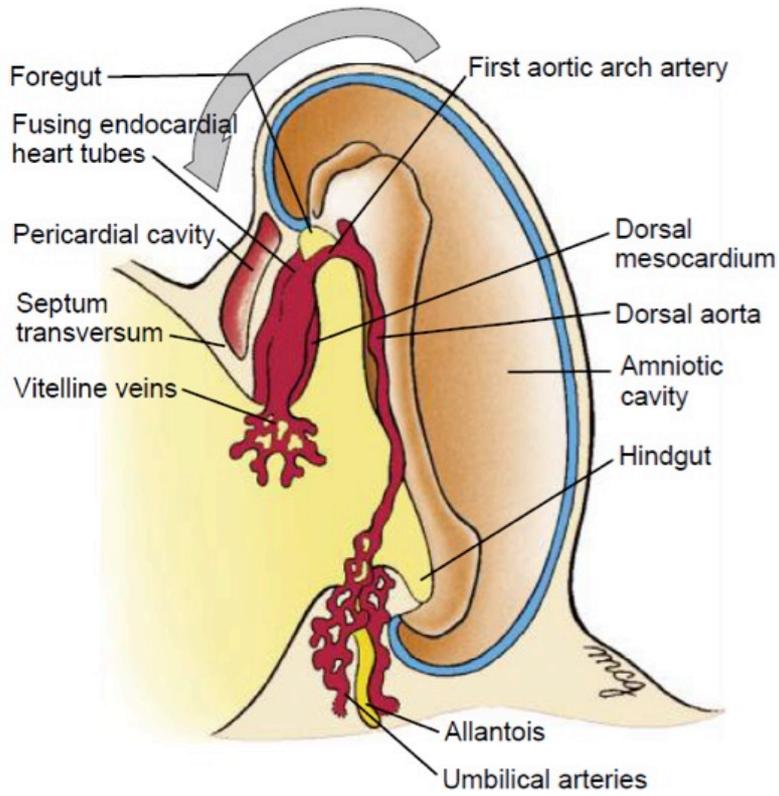


図6：第3週の間に1st aortic arch arteryとdorsal aortaが形成される。（文献1より引用）

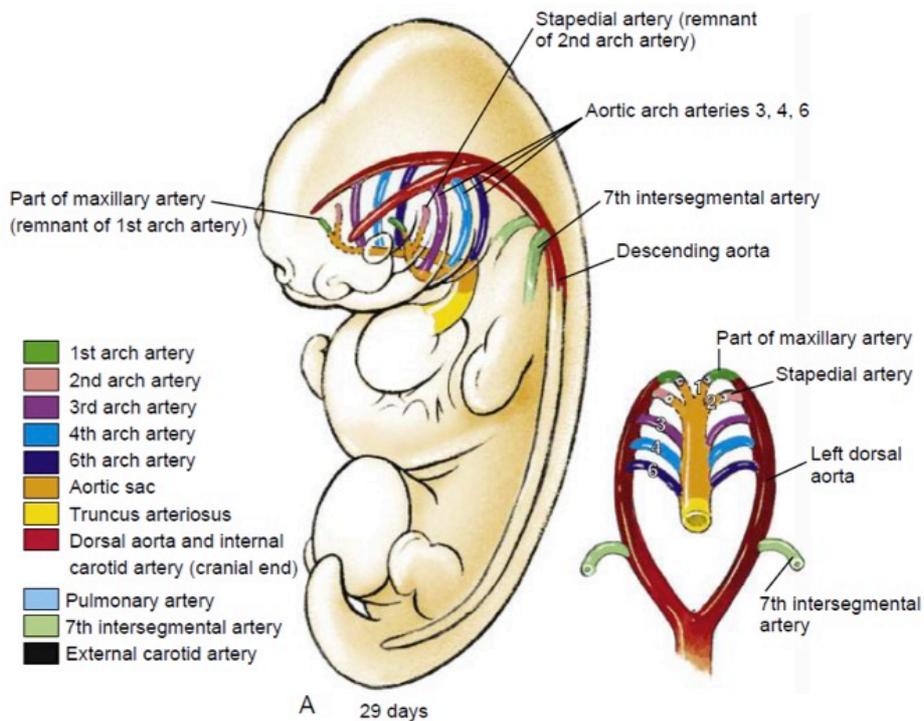


図7：文献1より引用

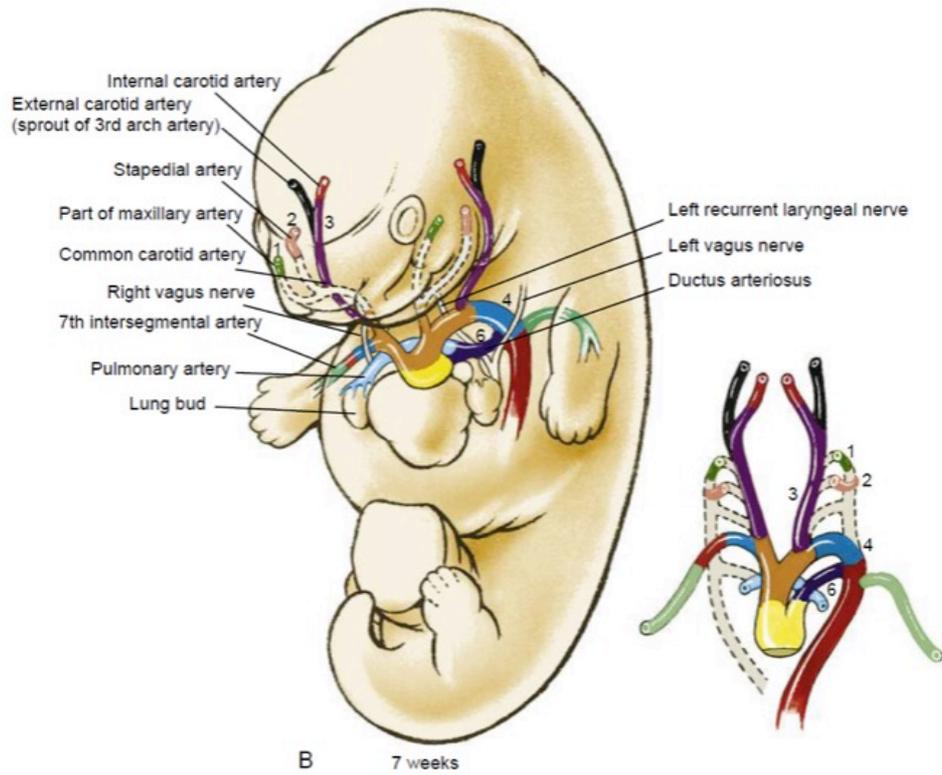


図8：文献1より引用

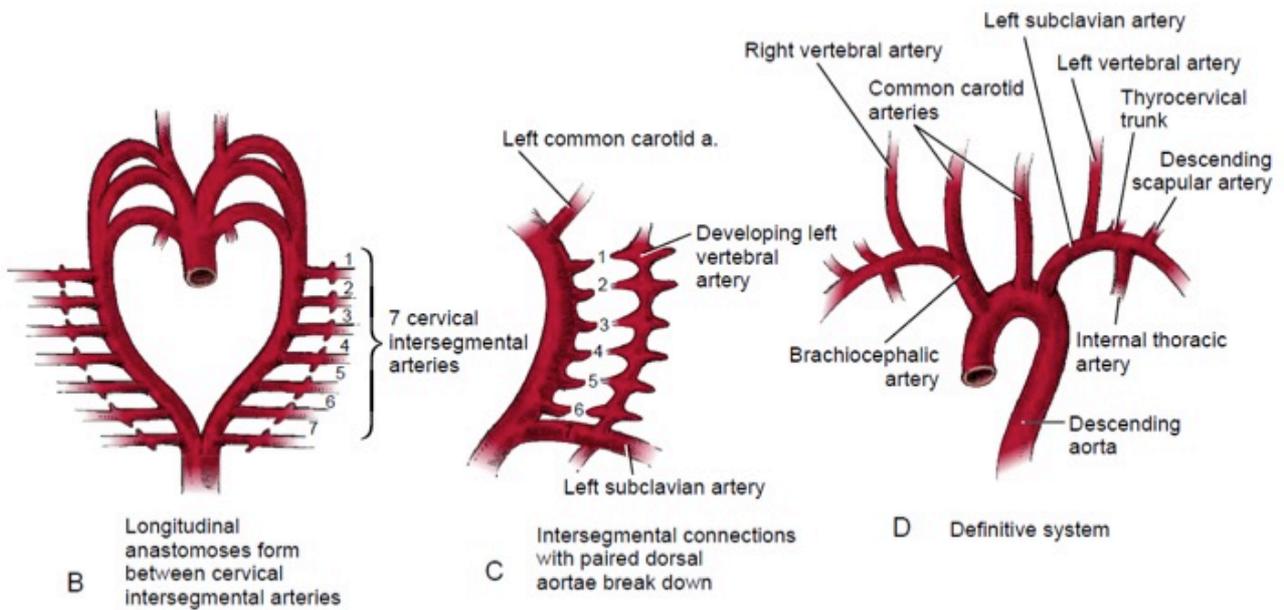


図9：VAの発生（文献1より引用）

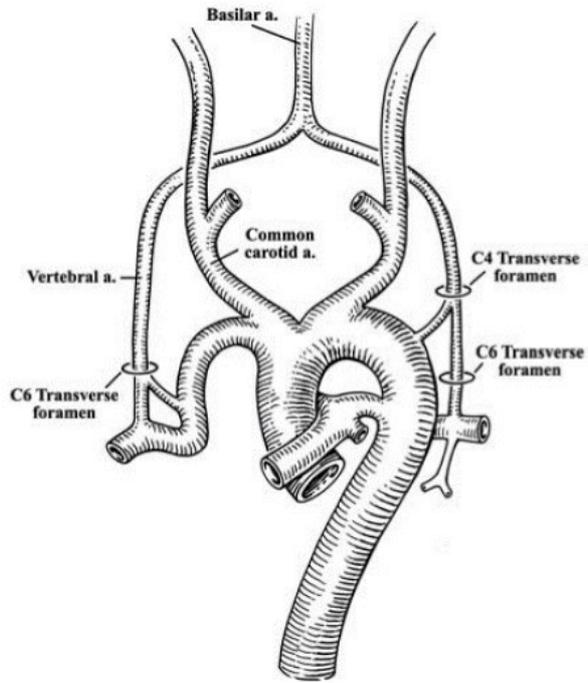


図10 : dual origin of VA

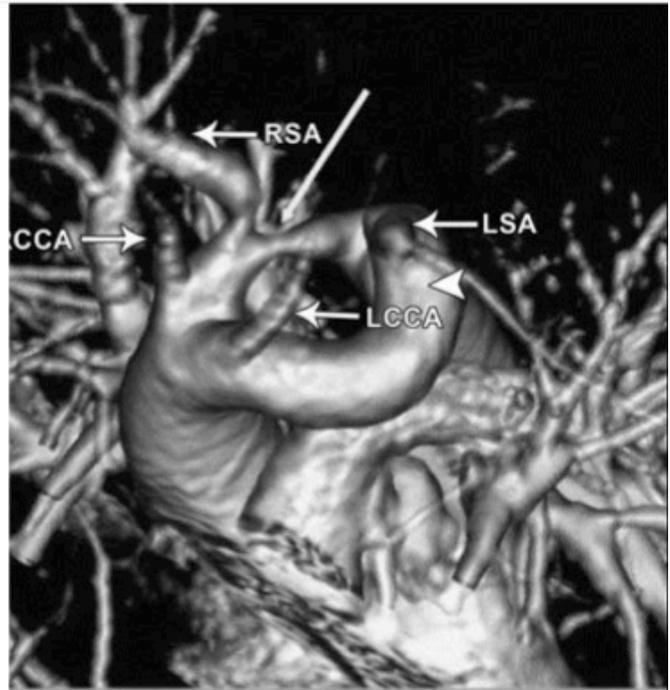
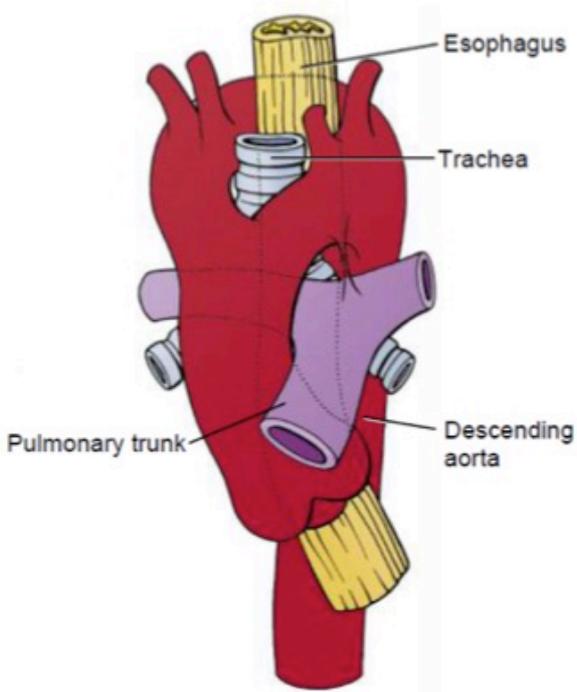


図11: double aortic arch 左 : 文献1 より改変, 右 : 文献4 より引用

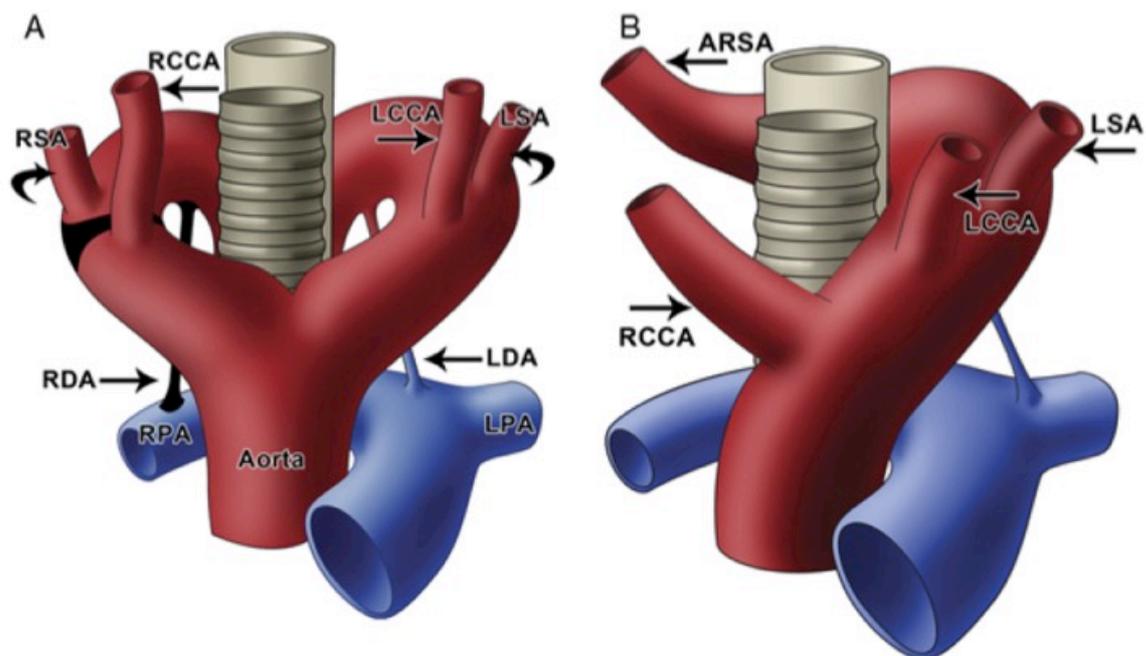


図12: ARSA(文献4より引用)

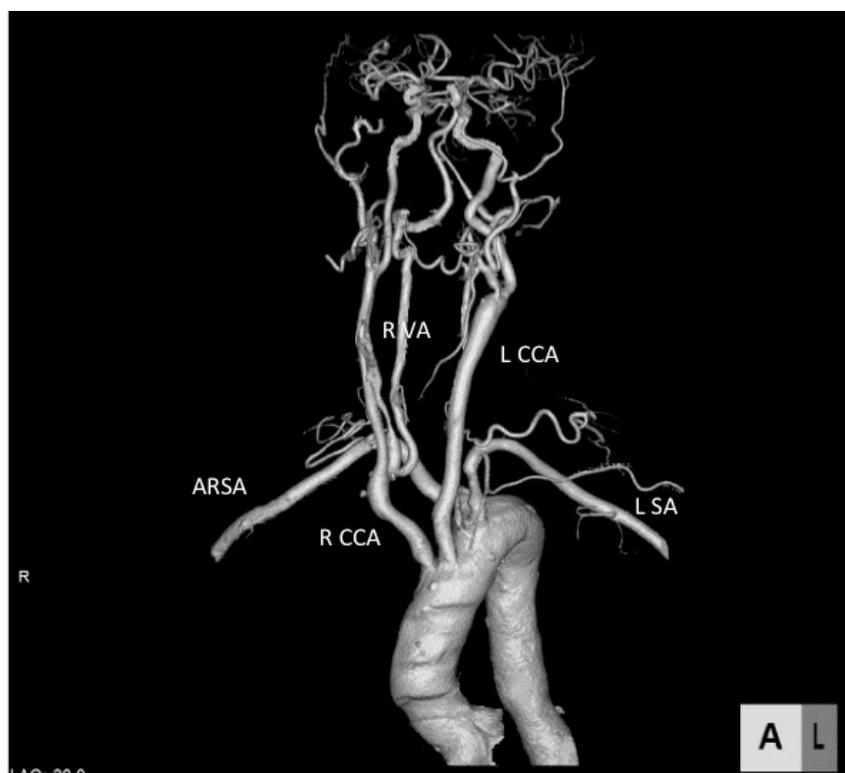


図13: 自験例 ARSA + rt VA from rt ICA

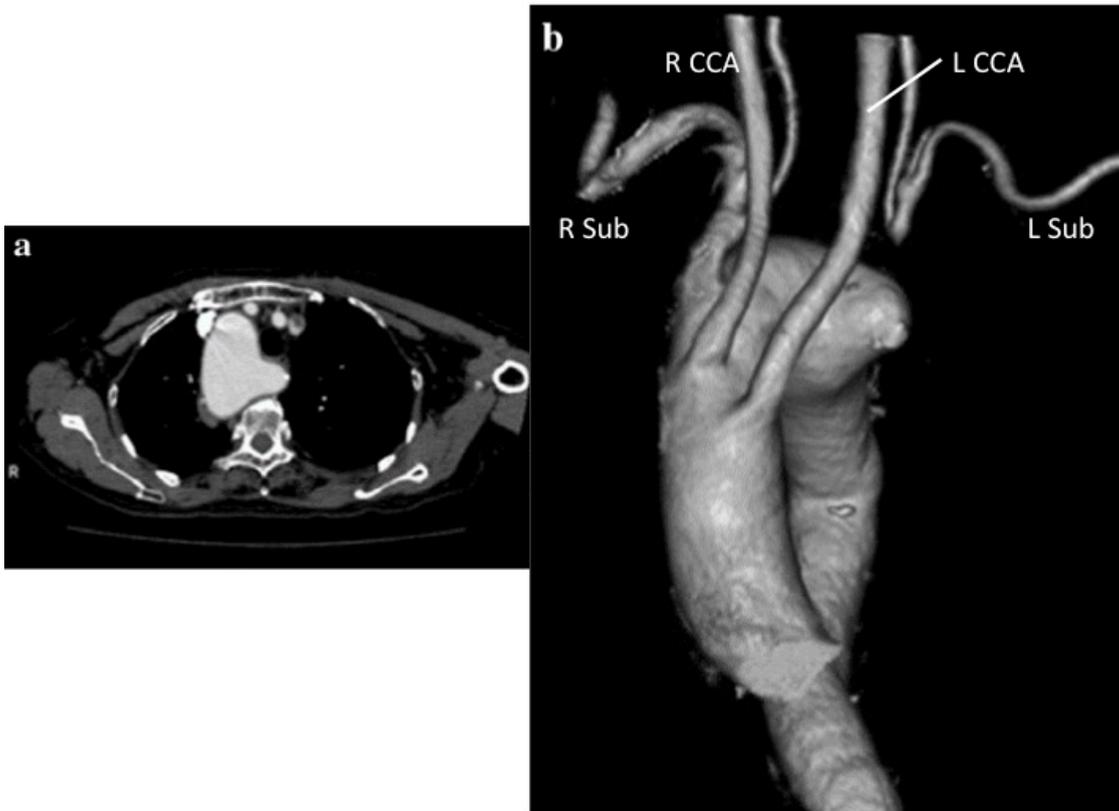


図14: 文献19から引用

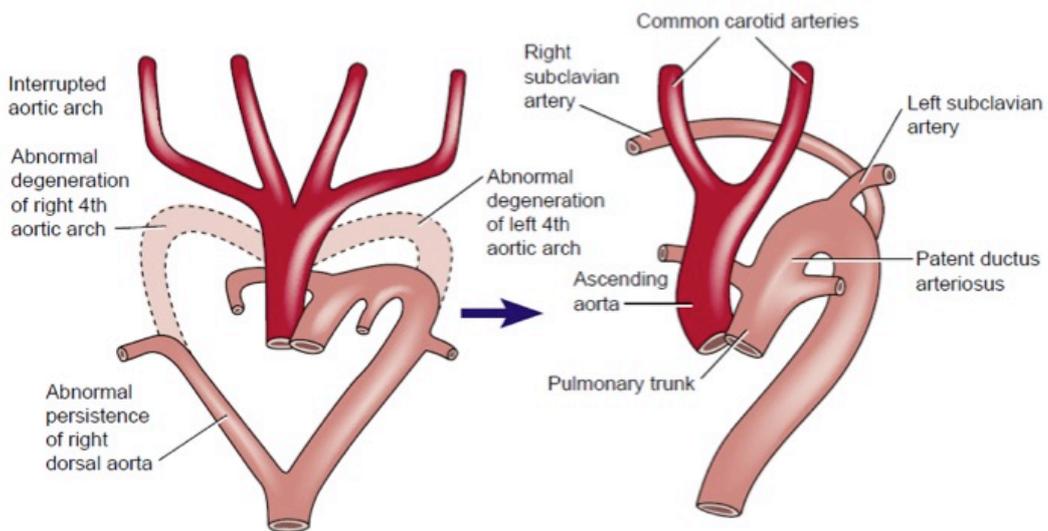


図15: Interrupted aortic arch (文献1より引用)

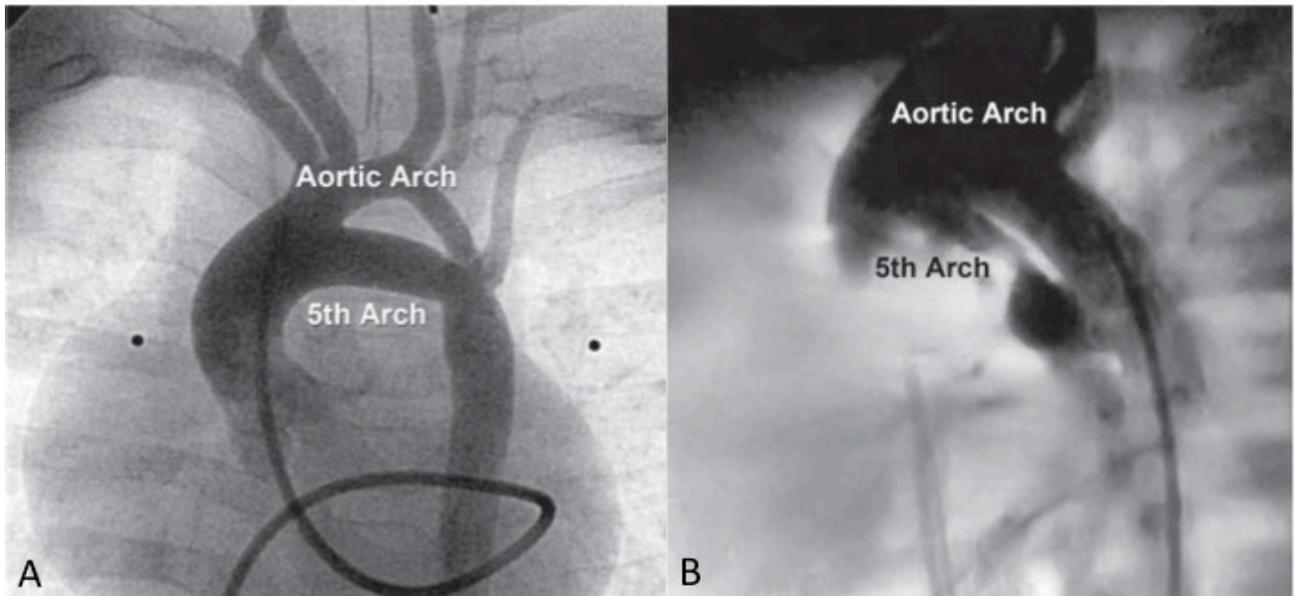


図16:

A: Ascending aortogram (anterior projection). persistent 5th aortic archがbrachiocephalic Aの近位から起始し左subclav Aへ続いている.

B: Aortic arch angiogram (lateral projection) pulmonary confluenceに灌流するsmall 5th aortic arch. (文献29より引用)

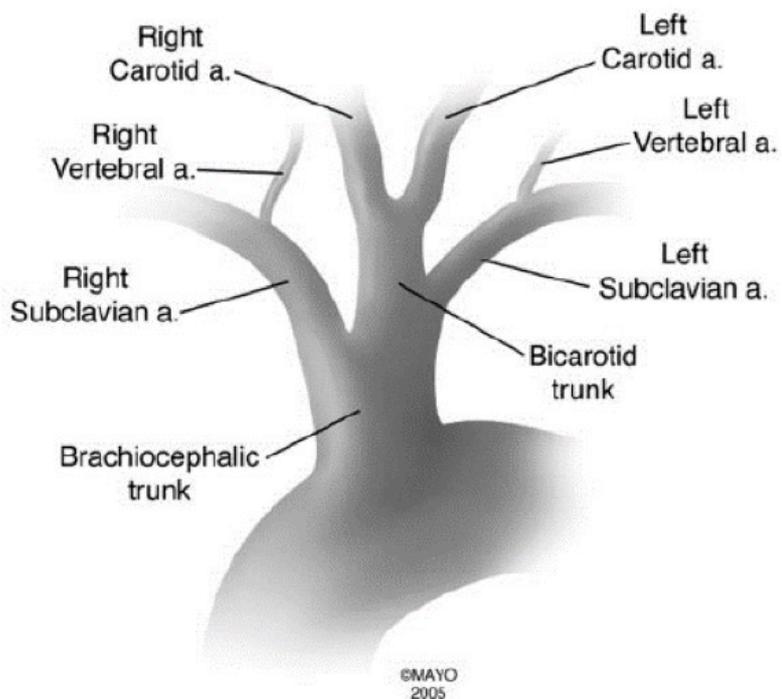


図17 文献32より引用.

ウシでは1本のbrachiocephalic trunkから左右の鎖骨下動脈と両頸動脈bicarotid trunkが分岐する.

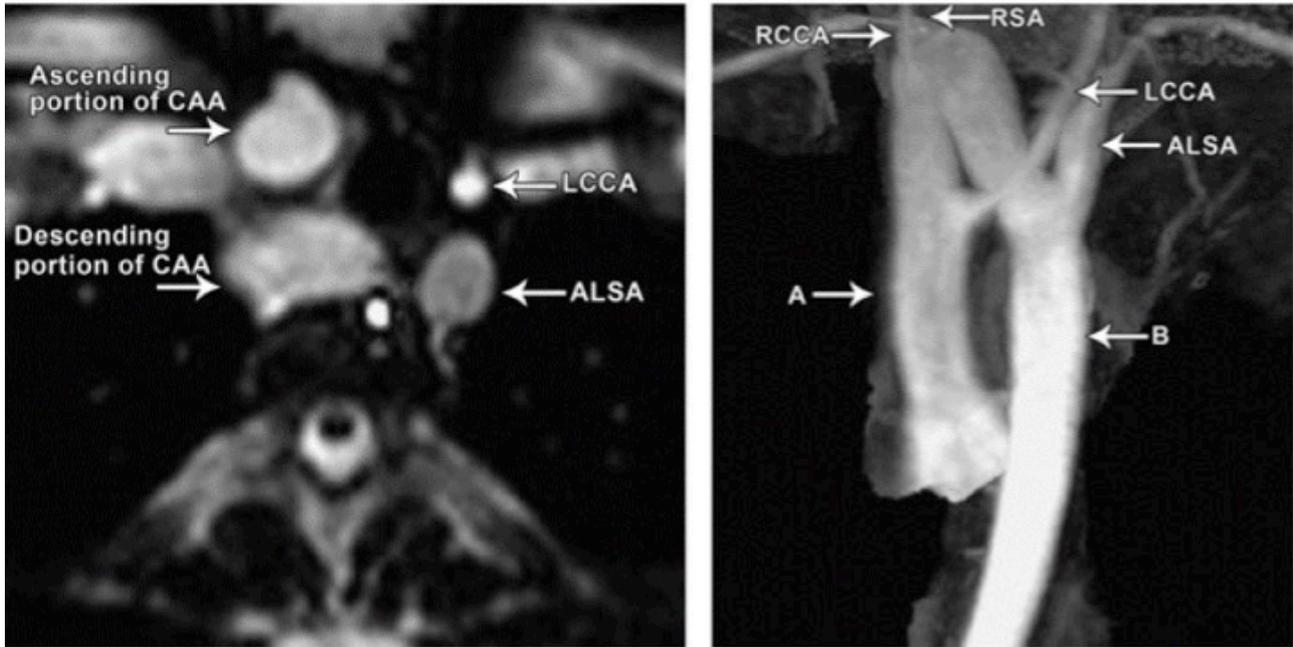


図18：文献4より引用

Table 1. Variation in the number and arrangement of aortic arch branches^a

Six vessels	Five vessels	Four vessels	Three vessels	Two vessels	One vessel
<0.1%	0.1%	3% (RB, LC, LV, LS)	70% (RB, LC, LS)	13% (PRB + LC, LS)	0.1%
(RS, RV, RC, LC, LV, LS)	(RC, LC, LV, LS, RS ^b)	<1% (RB, LC, LS, LV)	<1% (RB + LC, LS, LV)	9% (DRB + LC, LS)	(RS + RC + LC + LS)
		<1% (RS, RC, LC, LS)	<1% (RB, LS, LC)	<0.1% (LB, RB)	
		<1% (RC, RC, LC, LS)	<1% (RB + LC, LV, LS)	<0.1% (RS, PRC + LB)	
		<1% (RC, LC, LS, RS)	<1% (RS, RC, LB)	<0.1% (RS, DRC + LB)	
		<0.1% (RB, RV, LV, LS)	<0.1% (RS, RC + LC, LS)	<0.1% (RB + DLC + LS, LV)	
			<1% (RC + LC, LS, RS ^b)	<0.1% (RC + LC, LS, RS)	
			<1% (LC, LS, RB ^b)		

B, brachiocephalic; C, carotid; B+C, common brachiocephalic and carotid trunk; C+C, fused left and right common carotid trunk; D, distal; L, left; P, proximal; R, right; S, subclavian; V, vertebral; (?) this combination has not been noted in prior reports.

^aBased on the work of Lippert and Pabst.

^bIn nearly all cases when RS is the last branch off the aorta it passes behind the esophagus to reach its usual location at the root of the neck. This occurs in about 1% of the population.

図19：Table1(文献33より)

