

例。試料は連結可能匿名化後に、血球試料から DNA を調製し、*PROS1*、*PROC*、*SERPINC1* の各遺伝子のプロモーター領域と全エクソンおよびその近傍を PCR 法で増幅し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。なお、本研究は倫理委員会で承認の上、書面にてインフォームド・コンセントを得て行った。DVT/PTE 合併妊娠の 21 検体をシーケンスした結果を表 8-1 に示す。アミノ酸配列レベルで変化を伴う変異の数とその保有者数は、プロテイン S が 5/21 人 (23.8%)、プロテイン C が 1/21 人 (4.8%) であった。この集団ではアンチトロンビンの変異は認めなかった。併せると、約 3 割にあたる 6/21 人 (29%) に変異を認めた。変異保有者のうち、5/6 人 (83%) にプロテイン S の遺伝子変異を認めたことから、日本人においては、プロテイン S 遺伝子変異が、血栓症において重要なリスク因子であると考えられた。

なお、一般住民を対象にした吹田研究で、プロテイン S とプロテイン C の活性を測定し、欠損症の頻度を求めた研究がある⁹⁾¹⁰⁾。それぞれ一般住民での欠損症の頻度は、1.1%と 0.1%であった。これらの頻度は、DVT/PTE 合併妊娠例を対象に今回求めた頻度 (23.8%と 4.8%) より低く、DVT/PTE 合併妊娠例では、プロテイン S 欠損症とプロテイン C 欠損症が多い傾向を認めた (表 7-2)。

5. 考察

肺高血圧症 (PH) について

PH には、多彩な疾患を含むが、なかでも、Eisenmenger 症候群や特発性 (旧原発性) 肺高血圧症は、疾患そのものが難治で生命予後不良であり母体死亡率、早産・合併症率はいずれも高く、妊娠は禁忌で中絶の適応とされてきた。PH もしくは Eisenmenger 合併妊娠は、満期産まで妊娠を継続できる症例も散見されるものの、妊産婦死亡率は 30~50%と依然として高く、高度医療機関による集中管理を行っても、管理困難な合併症妊娠の 1 つである¹¹⁾¹²⁾。

確かに、妊娠中は、循環血液量増加に伴う後負荷の増大、肺血流増加による母体低酸素症の増悪や肺出血、産褥期の血行動態の変化など、母体の予後に係わるリスク要因があり、概ね 30 週以降の増悪例が多い。しかしながら、母体循環動態の的確で継続的な評価と管理、胎児の評価と管理、適切な時期での人工早産・新生児管理により対応可能である疾患群も存在すると考えられた。その際には、右心カテーテルや心エコーによる肺動脈圧所見や NYHA 分類が参考になり、母体の予後予測の判断に有用であると思われる。

拡張型心筋症 (DCM) について

DCM の患者は従来、妊娠が禁忌であるといわれてきた。これは周産期心筋症 PPCM (peripartum cardiomyopathy) の自然歴に由来している所が大きい。PPCM は明らかな心疾患の既往のない健康な女性が、妊娠末期から産褥期にかけて原因不明の心臓疾患を発症し、病態として DCM に類似する疾患である。PPCM の定義は、もともと Demakis らにより、①妊娠最後の 1 ヶ月一分娩後 5 ヶ月以内に発症した心筋症 (左心室の拡張と心機能の低下)、②心不全を説明できる他の病態が存在しない、③妊娠最後の 1 ヶ月以前に明らかな心疾患がない、と古典的に定義された¹³⁾。しかし、2000 年、NIH のワークショップにより、さらに心エコーによる左室機能不全の以下の所見つまり、左室駆出率 < 45% かつ、もしくは左室短縮率 < 30%、左室拡張末期径 > 2.7 cm / m² が追加された¹⁴⁾¹⁵⁾。

DCM と PPCM における母児の予後に対する報告として、以下のようなものがある。①母の生命予後に関して、PPCM の患者において次回妊娠時の死亡率は 2~8%¹³⁾ である。②母の産科的予後は PPCM では、DCM に比べて早産となる率が高い (母体の心機能低下の為) ことや、児が低出生体重児となる率も高い。③PPCM は DCM 合併妊娠と比較して産褥期に心機能が悪化する率が高い¹⁶⁾。④PPCM の患者で診断時の心機能が重度に低下している者¹⁶⁾¹⁷⁾、⑤心拡大が PPCM 発症後 6 ヶ月以上続く者はそうでない PPCM 群と比較して心機能、生命予後が不良である¹³⁾、などである。また、⑥Elkayam らは、妊娠初期に発症する心筋症は、妊娠以前から存在し診断されていない心疾患が、妊娠という血行動態負荷により表面化したものであると推察し、PPCM と同様の予後であるとしている¹⁸⁾。

われわれのデータからは、母体予後予測因子として、妊娠中の FS あるいは、発症時期が妊娠と関連するか否か、という点が抽出されたが、これらは文献的にも支持されよう。ただし、LVDd に関しては、今回の検討では必ずしも母体の予後予測因子とはなり得なかったが、今後新しい定義を用いた体表面積での検討が必要であると考えられる。

マルファン症候群について

妊娠中は、大動脈壁中膜の線維断裂と配列変化、ムコ多糖体減少、平滑筋細胞の増殖・過形成がおこり、動脈壁のコンプライアンスが上昇し、解離のリスクが高まる。特に、妊娠前の、大動脈弁輪拡張によるバルサルバ洞径が 44mm 以上では、置換術をしないと妊娠は禁忌とされる。しかし、40mm 以上でも解離のリスクは 10% とする報告もあり、慎重な対応

が必要である¹⁹⁾²⁰⁾。われわれの結果でも、妊娠初期にバルサルバ洞径が40mm以上のものは、40mm未満のものに比べ有意に解離のリスクが高かった。また、家族歴における突然死、解離発症の有無も、妊娠中の解離のリスクとなる可能性が示唆された。

BNP について

BNP は1988年に、寒川らにより豚の脳から単離同定された、心筋から分泌されるホルモンである²¹⁾。主に心筋伸展により心室から分泌されることから心負荷の程度を推定できる。BNPの妊娠との関連についての報告は、正常妊婦では妊娠週数による変動はみられないという報告²²⁾や、満期に上昇するという報告²³⁾がみられる。また、産褥期には分娩直後に上昇し(30分以内)、その後もさらに上昇するとしている²³⁾。BNPの産生源は、一般に心筋であるが、amion cellsからの産生の報告がある²⁴⁾。しかし、胎盤剥離後の上昇などを考えると心疾患合併妊娠におけるBNPは主に心臓由来と考えられる。したがって、分娩後は、各個人のベースライン値を把握した上での、心機能のフォローアップには有用であると考えられる。

静脈血栓塞栓症について

これまで、日本人は欧米人に比べ、静脈血栓塞栓症が少ないとされていた。その原因の1つとして、白人種に広くみられる静脈血栓塞栓症のリスクとなる factor V Leiden 変異やプロトロンビン G20210A 多型が、日本人には存在しないことが挙げられていた。しかし、最近の研究から、日本人には protein S Tokushima 変異 (Protein S K196E 変異) が集積し、この変異が静脈血栓塞栓症のリスクを高めることが判明した²⁵⁾²⁶⁾。

また、プロテインS遺伝子の変異という血栓性素因保有者は、妊娠時にプロテインS活性の更なる低下を招き、血栓症を発症するリスクが高いと考えられる。

プロテインSの活性に影響を与える因子として、抗凝固療法、妊娠、年齢²⁷⁾、性差²⁷⁾、経口避妊薬、腎疾患、肝疾患、DIC等が挙げられる。プロテインS活性が妊娠で大きな影響を受けることは、妊娠中は正確な値を得ることができないことを意味する。したがって、妊娠時の血栓性素因の診断として、プロテインS遺伝子の解析は妊娠管理において、重要な情報を与えるものと考えられる。

われわれの研究で、妊娠中にDV/PTETを発症した妊婦の遺伝子解析の結果、約3割にプロテインSとプロテインCの遺伝子変異を認め、さらにそのうちの約8割がプロテインS

欠損症であったことより、妊娠中の血栓塞栓症に対して、欧米の Factor V Leiden 変異に相当するものが、わが国ではプロテインS欠損症であると考えられる²⁸⁾。今後さらに症例数を増やして検討を行い、日本人における凝固関連遺伝子をもとにした妊産婦のテーラーメイド医療が行われることを期待したい。

6. おわりに

心疾患合併妊娠は、レコードリンケージ法によってもクローズアップされた。確かに妊産婦死亡につながるハイリスク心疾患が存在するものの、個別に評価した上、的確な診断と治療により嚴重な医療体制の下に管理を行えば、出産可能な疾患もある。強調したいことは、できる限りこれらハイリスク心疾患は、妊娠前にカウンセリングを受け、妊娠・出産が可能かどうか、家族を交えて、循環器専門医と共に十分な話し合いがもたれることが臨まれる。

共同研究者（敬称略）

国立循環器病センター 周産期治療部：根木玲子、神谷千津子、吉松 淳、野澤政代、山中 薫、桂木真司、上田恵子、岩永直子、木村昭子、菅 幸恵、玉田 将、中島裕子、同心臓内科：中谷 敏、同臨床検査部病理：植田初江、同研究所：寒川賢治、宮田敏行、千葉大学 周産期母性科：尾本暁子、千葉県立循環器病センター 小児科：丹羽公一郎、埼玉医科大学総合医療センター 産科麻酔科：照井克生

文献

- 1) 財団法人母子衛生研究会：母子保健の主なる統計。2006:78-80.
- 2) Salanave B, Helene M, Colle B, Varnoux N, Alexander S, Macfarlane A and the MOMS Group. Classification differences and maternal mortality : a European study. *Int J Epidemiol* 1999;28:64-69.
- 3) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, Kubo T, Koyanagi T, Saito Y, Sameshima H, Sugimoto M, Takagi K, Chiba Y, Honda H, Mukubo M, Kawamura M, Satoh S, Neki R. Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA*. 24-31;283(20):2661-2667. 2000
- 4) 委員長：中林正雄、委員：朝倉啓文、久保隆彦、小林隆夫、斉藤 滋、佐藤昌司. 母体死亡および重症管理妊婦調査と検討小委員会 *日産婦誌* 2007;59(6):1222-1224

- 5) Deneux-Tharaux C, Berg C, Bouvier-Colle MH, Gissler M, Harper M, Nannini A, Alexander S, Wildman K, Breart G, Buekens P. Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. *Obstet Gynecol.* 2005 Oct;106(4):684-92. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):209.
- 6) Why Mothers Die 2000-2002 Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom RCOG PRESS 2004
- 7) Matsuda H, Ogino H, Neki R, Kitamura S. Hemiarch replacement during pregnancy (19 weeks) utilizing normothermic selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jun;29(6):1061-3. Epub 2006 May 3.
- 8) Penning S, Robinson KD, Major CA, Garite TJ. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jun;184(7):1568-70.
- 9) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factor for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost,* 2: 528-530, 2004.
- 10) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost,* 2(6): 1012-1013, 2004.
- 11) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1650-7. Review.
- 12) Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, Jaffin H. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1979 Oct;34(10):721-41.
- 13) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR, Gunnar RM. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971 Dec;44(6):1053-61
- 14) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA.* 2000 Mar 1;283(9):1183-8.

- 15) Ray P, Murphy GJ, Shutt LE. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2004 Sep;93(3):428-39. Epub 2004 Jun 11.
- 16) Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1129-32.
- 17) Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, Decara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jun;105(6):1303-8
- 18) Uri Elkayam, Mohammed W. Akhter, Harpreet Singh, Salman Khan, Fahed Bitar, Afshan Hameed and Avraham Shotan Pregnancy-Associated Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and a Comparison Between Early and Late Presentation Circulation 2005;111:2050-2055.
- 19) Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1599-606.
- 20) Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Feb;104(2):201-6.
- 21) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. :A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81.
- 22) Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. : Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):450-4.
- 23) Yoshimura T, Yoshimura M, Yasue H, Ito M, Okamura H, Mukoyama M, Nakao K. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal human pregnancy and the postpartum period. *J Endocrinol.* 1994 Mar;140(3):393-7.
- 24) Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Nanno H, Kobayashi F, Ihara Y, Mori T, Komatsu Y, Suga S, Yoshimasa T, et al. : Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 Aug 30;203(1):602-7.
- 25) Yamazaki T, Sugiura I, Matsushita T, Kojima T, Kagami K, Takamatsu J, Saito H.

A phenotypically neutral dimorphism of protein S: the substitution of Lys155 by Glu in the second EGF domain predicted by an A to G base exchange in the gene. *Thromb Res*, 70(5): 395-403, 1993.

- 26) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Ysuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoiike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107: 1737-1738, 2006.
- 27) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*, 83(3): 217-223, 2006.
- 28) 根木玲子、時任ゆり、尾本暁子、山中薫、池田智明、福井温、末原則幸、藤田富雄. 妊産婦における静脈血栓塞栓症および関連周産期疾患と遺伝的素因についての検討. *日産婦誌* 2007;59:358 (S-236)

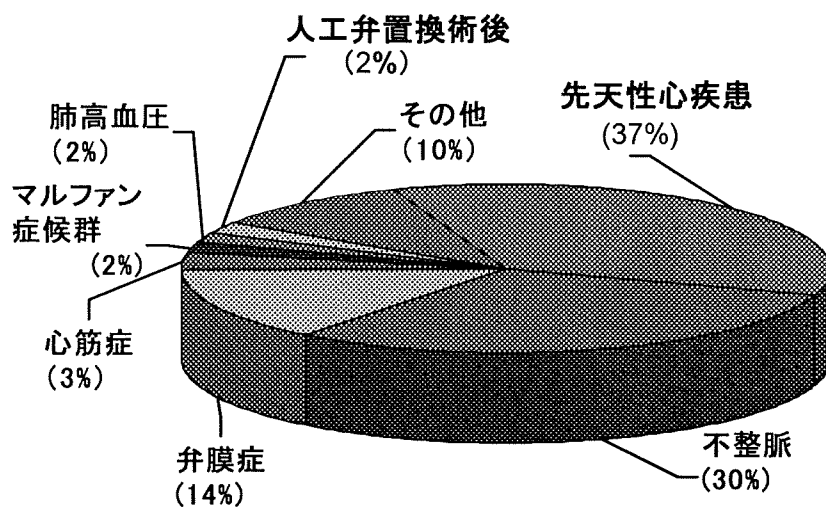


図1 1982～2007年に国立循環器病センターで管理した心疾患合併1,387例の内訳(総分娩数:5,606)

表1 心疾患合併妊娠における妊産婦死亡例
(1982～2007年、国立循環器病センター、分娩後1年以内)

心疾患名	年齢	経産	分娩週数	分娩様式	紹介～分娩	死亡時期	経過
1.原発性肺高血圧症	29	0	32週	帝切	2日	術中死亡	母体心不全による人工早産、麻酔導入時に母体心停止
2.大動脈弁置換後(機械弁)	35	0	30週	帝切	23日	3日	抗凝固薬を自己判断で中止血栓形成のため、緊急で開心術
3.拡張型心筋症	24	1	34週	経産	29日	5ヵ月	不整脈増加のため人工早産
4.拡張型心筋症	27	0	34週	帝切	2時間	3ヵ月	入院直後母体心不全(IUFD)
5.拡張型心筋症	33	4	27週	帝切	1時間	術中死亡	医療機関未受診、甲状腺腫合併(IUFD)
6.完全房室ブロック	36	1	39週	予定帝切	11日	2.5ヵ月	一時ペースメーカー挿入し帝切。分娩後2.5ヵ月でPulseless VF

表2 妊娠中に人工心肺の使用を必要とした症例
(1982～2007年、国立循環器病センター)

心疾患名	紹介前管理	入院週数	入院時症状	人工心肺使用週数	人工心肺使用適応	母体予後	児予後
1. 大動脈弁置換(機械弁)	抗凝固療法なし	27週	動悸 呼吸困難	29週	弁機能不全(血栓弁)	母体死亡 術後3日目	胎児死亡 離脱時
2. 僧帽弁置換後(生体弁)	妊娠7週から管理	20週	動悸	20週	弁機能不全	生存	胎児死亡 離脱時
3. マルファン症候群	妊娠初期にマルファンと診断	19週	無症状	19週	大動脈解離 78mm	生存	生存 37週
4. マルファン症候群	妊娠14週で、大動脈拡大を指摘	15週	無症状	16週	大動脈解離 61mm	生存	生存 37週
5. 肺高血圧症	正常妊婦として管理	30週	失神、喀血 呼吸困難	30週	右心不全	生存	生存 30週

表3 肺高血圧症における母体予後良好群および予後不良群の患者背景

	予後良好群 (Term) (n=9)	予後不良群 (Preterm) (n=16)
分娩時平均年齢(才)	31.7	30.4
平均経妊回数	0.9	1.3
平均経産回数	0.4	0.3
帝王切開 **	3/9	15/16
分娩週数(週) **	37.8	30.5
出生時体重(g) **	2734	1428
母体死亡	0/9	1/16
胎児・新生児死亡	0/9	2/16

** p<0.01

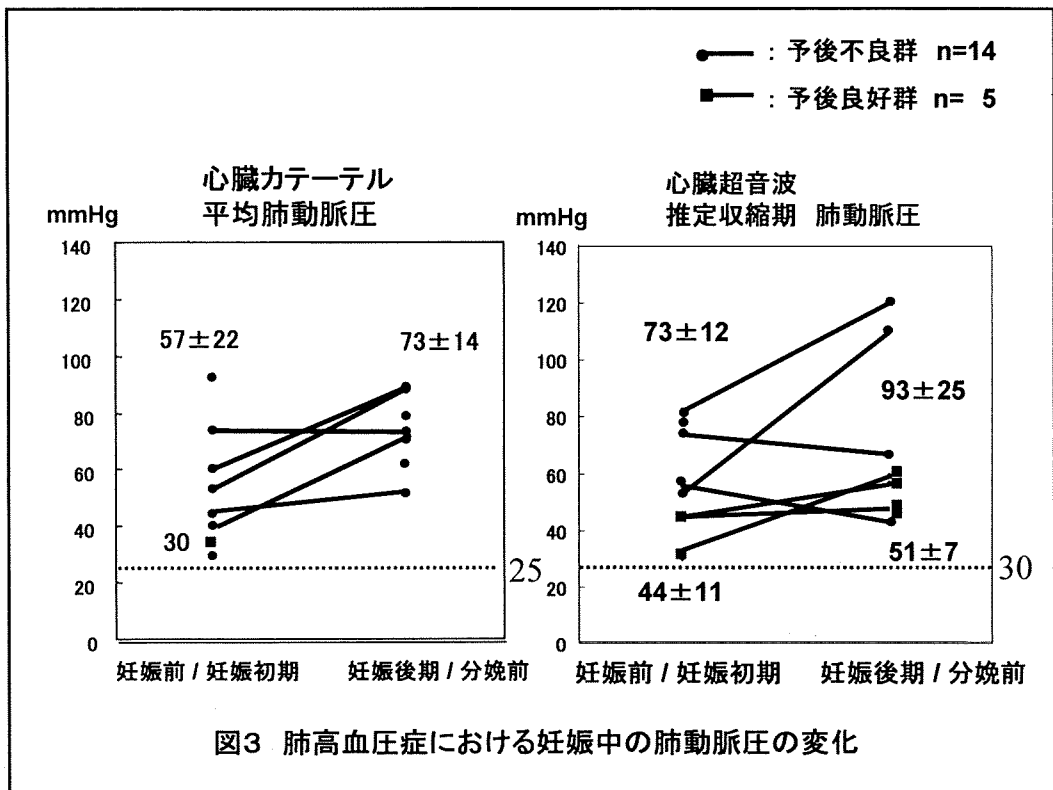
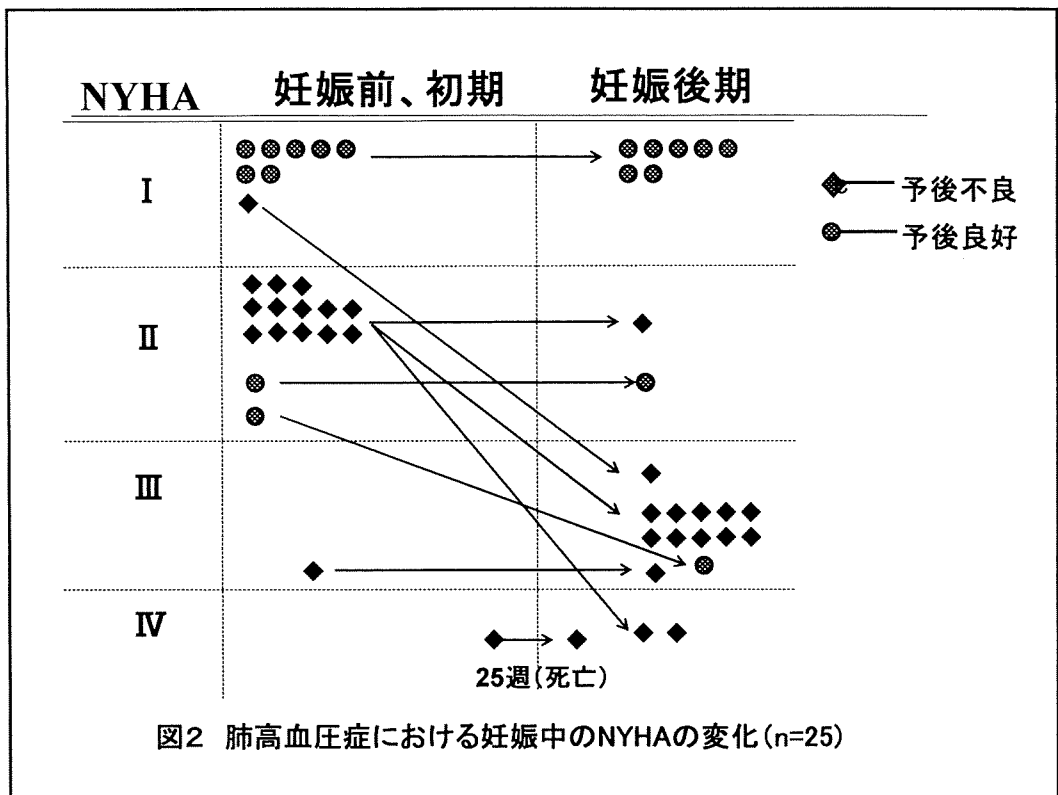
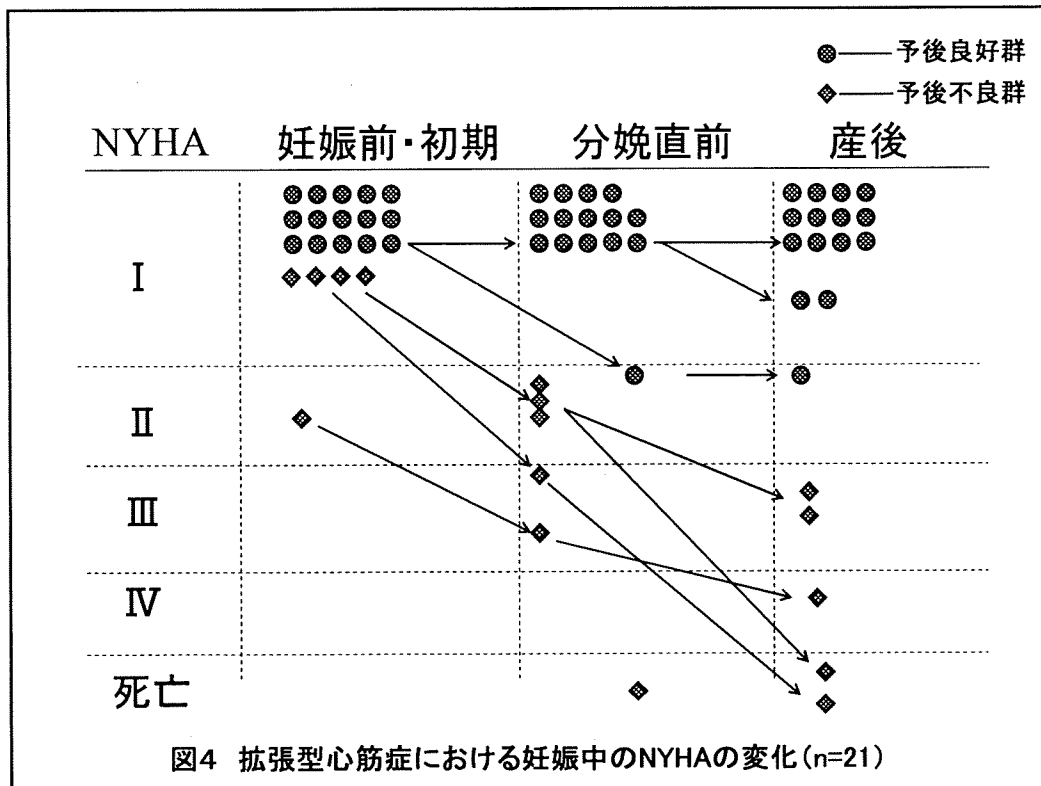


表4 拡張型心筋症における母体予後良好群および予後不良群の患者背景

	予後良好群(n=15)	予後不良群(n=6)
分娩時平均年齢(才)	29.2	29.9
平均経妊回数	0.3	1.7
平均経産回数	0.3	1.3
帝王切開	7/15	4/6
早産**	3/15	6/6
分娩週数(週)**	37.2	32.3
出生時体重(g)*	2634	2023
妊産婦死亡*	0/15	3/6
胎児・新生児死亡	0/15	2/6

*p<0.05, **p<0.01



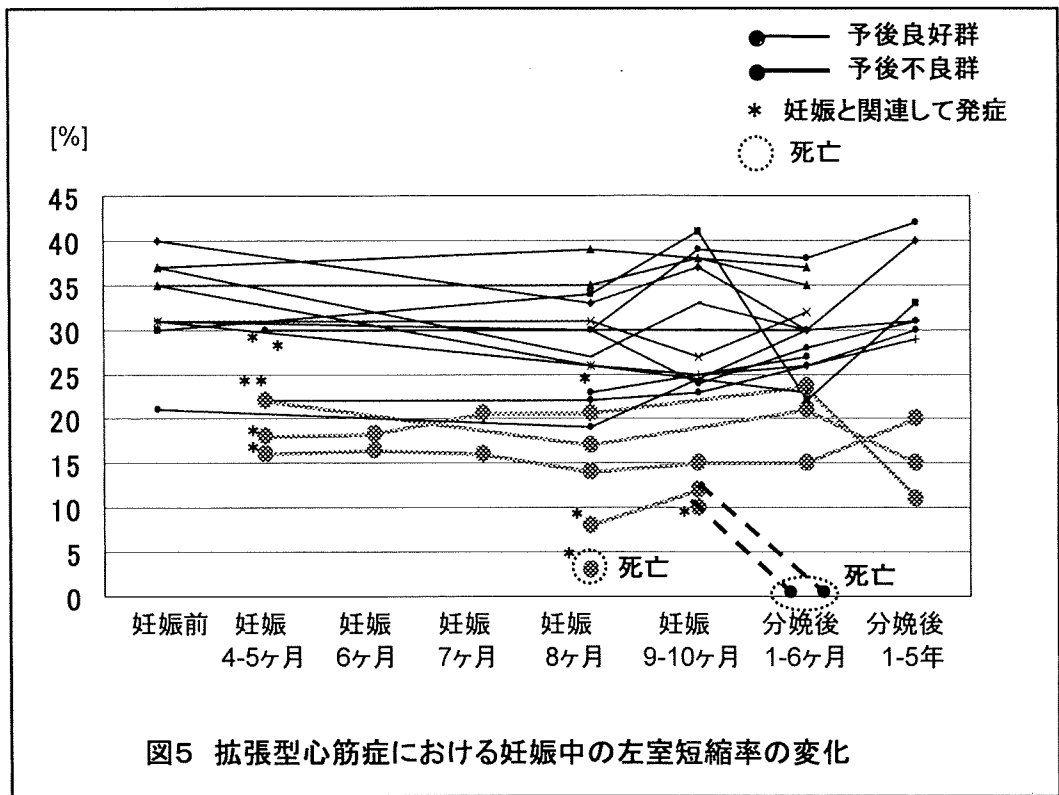


図5 拡張型心筋症における妊娠中の左室短縮率の変化

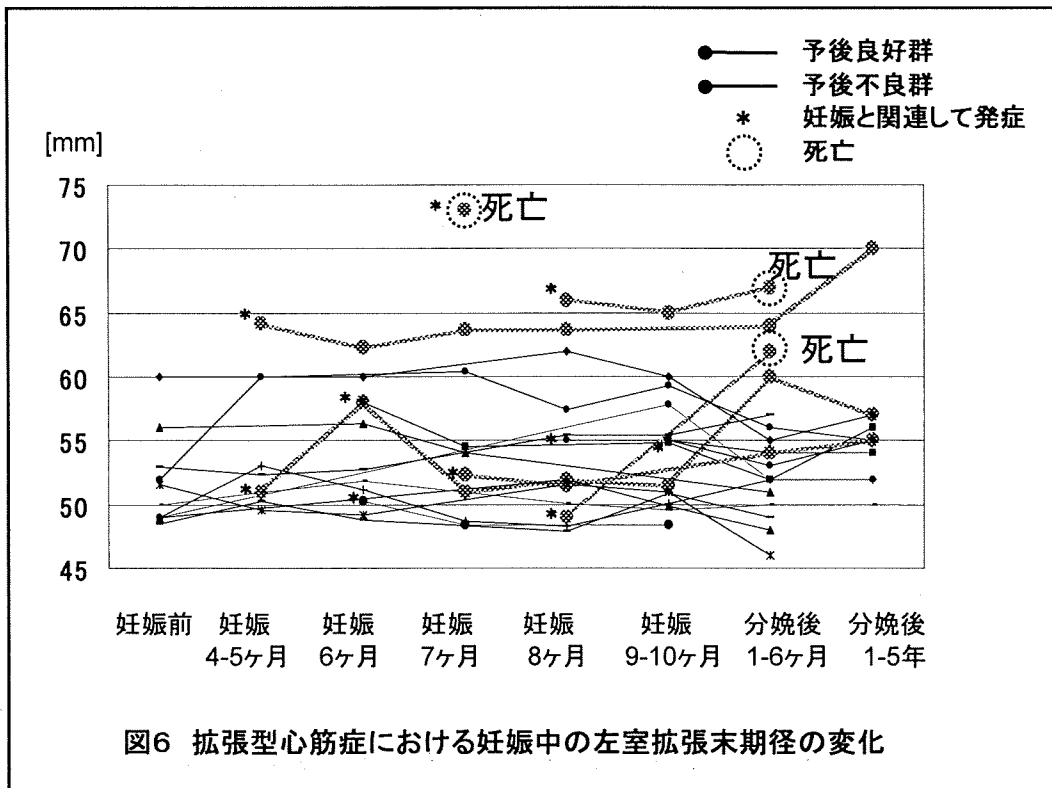


図6 拡張型心筋症における妊娠中の左室拡張末期径の変化

表5 マルフアン症候群合併妊娠の患者背景

	解離症例 (n=11)	非解離症例 (n=17)
分娩時平均年齢(才)	29.5	30.1
平均経妊回数	0.6	0.7
平均経産回数	0.4	0.3
C/S*	7/11	2/17
早産	4/11	5/17
分娩週数(週)	36.5	37.5
出生時体重(g)	2702	2754
妊産婦死亡	0/11	0/17
新生児死亡	0/11	0/17

*p<0.05

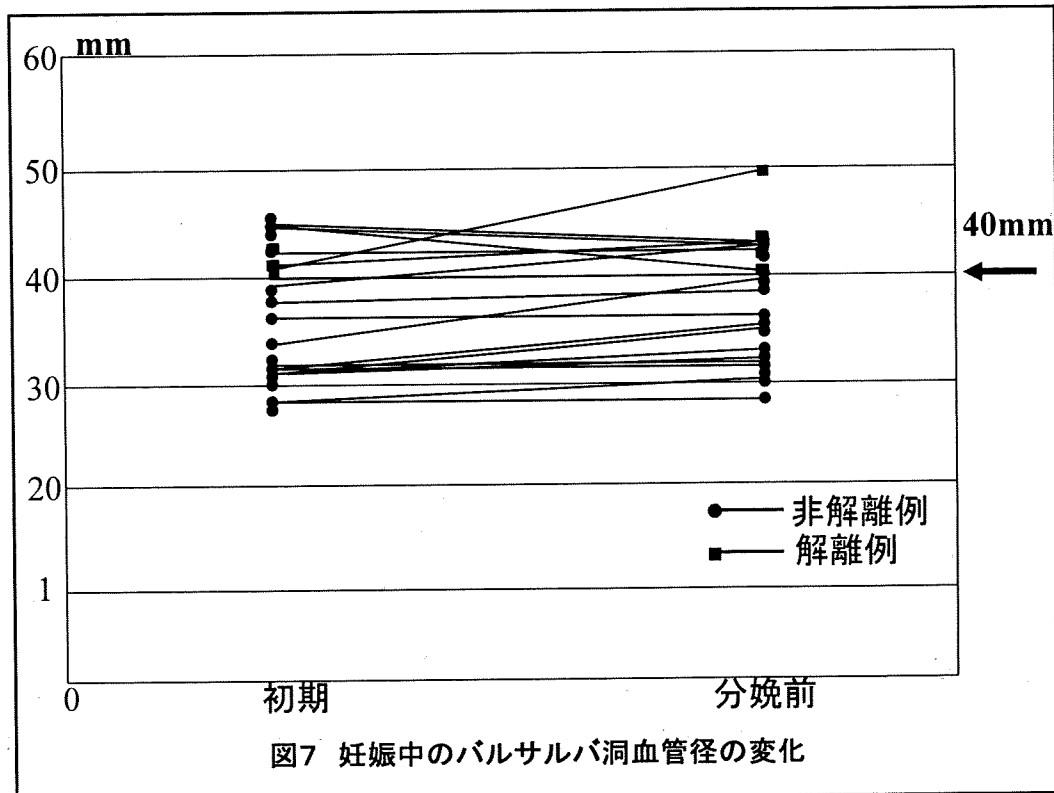


図7 妊娠中のバルサルバ洞血管径の変化

表6 産褥心機能の非悪化群および悪化群における、患者背景および育児背景(n=57)

	心機能非悪化群 (n=49)	心機能悪化群 (n=8)
分娩時平均年齢(才)	30.2	31.6
分娩週数(週)	37.2	35.8
帝王切開施行例(%)	46.9	100
授乳あり	35(80%)	8(100%)
授乳回数(回/日)	7.5回(5-12)	7.1回(5.5-8)
睡眠時間	6.5時間(4-9)	5.8時間(4-8)
家族の支援	5/17	2/4

表7-1 DVT/PTE 21検体をシーケンスした結果：
アミノ酸配列レベルで変化を伴う変異の保有者数

DVT/PTE	プロテインS 変異保有者	プロテインC 変異保有者	アンチトロンビン 変異保有者
症例数(21人)	5人	1人	0人
頻度(%)	23.8	4.8	0.0

表7-2 日本人一般住民における活性値で求めた欠損症の頻度*

一般住民における 欠損症の人数	37 /2,690	6/4,517	7/4,517
頻度(%)	1.1	0.1	0.2

* 一般住民における頻度:PC, PS ,ATは活性値 (吹田研究⁹⁾¹⁰⁾)

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業研究事業
「成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究」
(H21—循環器等(生習)—一般—016)

分担研究報告

「国立循環器病研究センターにおける入院患者の病名分析」

分担研究者：国立循環器病研究センター 小児循環器部
白石 公

研究要旨

国立循環器病研究センターでは、小児科の開設以来 30 年以上にわたり、心臓血管外科とともに数多くの先天性心疾患患者の診断と治療に携わってきた。その多くの患者は成人期に達している。今回は過去 10 年間の入院患者の病名統計より、成人先天性心疾患患者の現状を調査した。入院患者は 1,303 名、入院回数は延べ 2,099 回であった(1 人平均 1.61 回)。最近数年間のカテーテルによる心房中隔欠損閉鎖術の普及により、診断名では心房中隔欠損が最も多かったが、その他ではファロー四徴、(川崎病後)、心室中隔欠損、先天性心疾患にともなう不整脈、単心室、大動脈弁狭窄/閉鎖不全、完全大血管転位、動脈管開存、肺動脈狭窄、両大血管右室起始、修正大血管転位、心筋症、三尖弁閉鎖、その他の順であった。この結果から明らかのように、複雑先天性心疾患患者の多くが成人期に達し入退院を繰り返している。新たな成人先天性心疾患の診療体制を早急に確立する必要があると考えられた。

研究目的

国立循環器病研究センター小児循環器部では、現在 4 階西病棟に乳幼児病棟 33 床(新生児心疾患集中治療室を含む)、5 階東病棟に小児循環器病棟 39 床、5 階西病棟に成人病棟 40 床(うち成人先天性心疾患約 20 床)を有し、外科集中治療室を含めると、常時約 80 人の新生児から成人までの心疾患患者の診断と治療に当たっている。今回は、班研究の方向付けに参考となることを目的として、過去 10 年間の 20 歳以上の入院患者の分析を行った。

研究方法

2000 年 1 月より 2009 年 10 月までのほぼ 10 年間に、国立循環器病研究センター小児循環器部に入院した患者の病名統計を後方視的に分析した。

研究結果

10 年間の入院患者は 1,303 名、入院回数は延べ 2,099 回であった(1 人平均 1.61 回)。現

在の平均年齢は 31.9+/-11.5 歳で、小児循環器部の入院総数の約 20%を占めていた。診断名では心房中隔欠損が最も多く 307 名、次いで、肺動脈閉鎖を含むファロー四徴 116 名、(川崎病後 112 名)、心室中隔欠損 107 名、先天性心疾患にともなう不整脈 88 名、単心室 68 名、大動脈弁狭窄/閉鎖不全 52 名、完全大血管転位 48 名、動脈管開存 48 名、肺動脈狭窄 33 名、両大血管右室起始 31 名、修正大血管転位 31 名、肥大型/拡張型心筋症 25 名、三尖弁閉鎖 25 名、僧帽弁狭窄/閉鎖不全 23 名、純型肺動脈閉鎖 11 例、エプスタイン病 9 名、総動脈幹遺残 7 名、総肺静脈還流異常 6 名、部分肺静脈還流異常 6 名、大動脈離断 5 名、冠動脈異常 5 名、大動脈-肺動脈窓 4 名、その他 81 名の順であった(図 1)。

また 2008 年 1 年間に限ると、小児循環器部の入院患者 958 名中、20 歳以上の患者は 295 名(30.8%)であり、10 年間の総数では成人患者は約 20%であるが、最近では入院患者の 30%が成人で占められていることが明らかとなった。また 2008 年の統計では、単心室の

Fontan 手術後の患者が増加し、ファロー四徴を抜いて全体の2位を占めるようになってきている(図2)。また肺高血圧患者も増加している。

考察

最近数年間のカテーテルによる心房中隔欠損閉鎖術の普及により、診断名では心房中隔欠損が最も多かったが、この結果から明らかなように、複雑先天性心疾患患者の多くが成人

人に達し入退院を繰り返している。現在では成人に達した先天性心疾患患者は増加の一途にあり、小児循環器部の入院患者の約30%が成人を占めている。小児循環器医だけにとどまらず、内科循環器医、心臓血管外科医、産婦人科医、麻酔科医、精神科医、臨床心理士、専門看護師を含めた新たな成人先天性心疾患の診療体制を早急に確立する必要があると考えられた。

図1：過去10年間の成人心血管患者の疾患分布

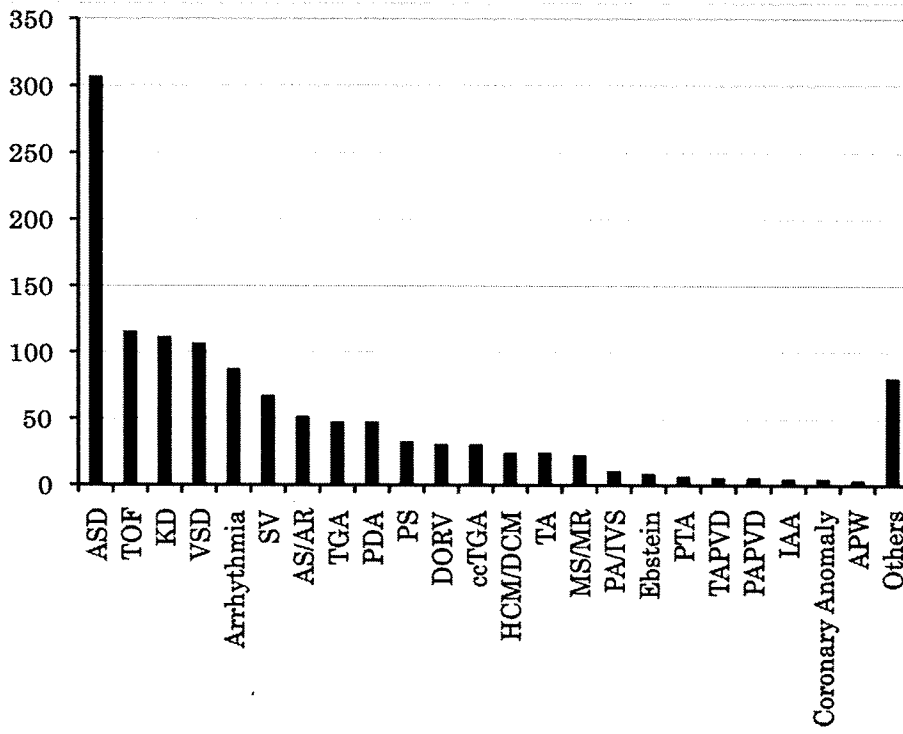
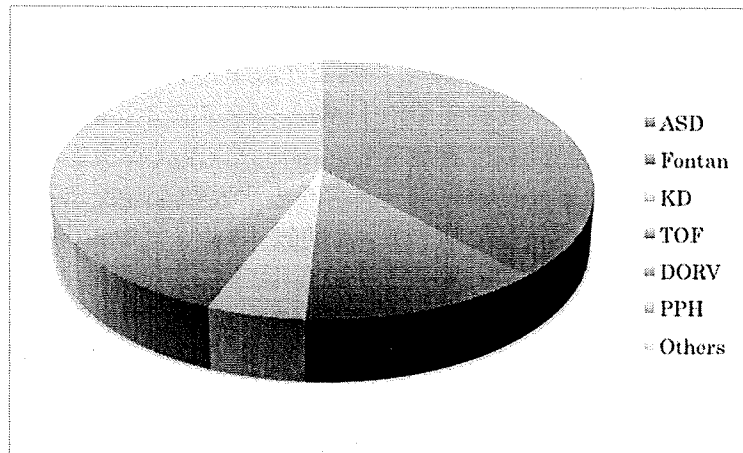


図2：2008年1年間の成人心血管疾患患者の病名分布



循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業研究事業
(研究課題名) 成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究
(H21—循環器等(生習)—一般—016)
分担研究報告

成人期に達した先天性心疾患患者の管理
—外科的見地から—

国立循環器病研究センター 小児心臓外科
市川 肇

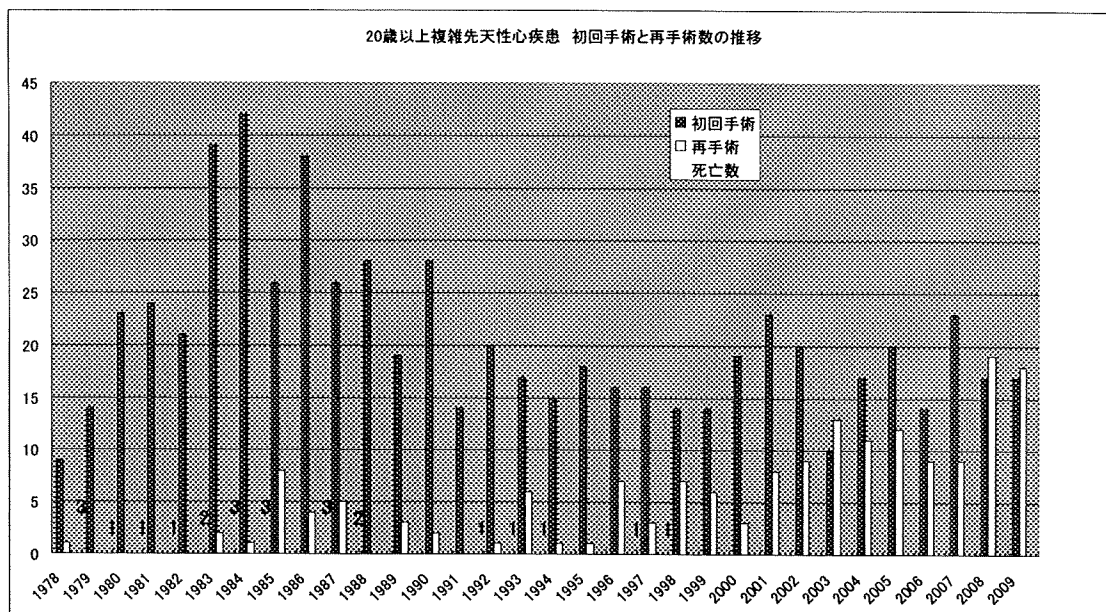
20歳以上での先天性心疾患患者における再手術

当センターにおいては1977年開設以来先天性心疾患患者に対する外科的治療介入件数は人工心肺使用症例において7559例、非使用統計内手術3648例であるが、単純なASD、VSDを除いた手術症例のうち、20歳以上で初回手術介入された症例数は1980年代より減少傾向にあり、これは診断技術、検診や各種医療情報の浸透によるものと考えられる。

それゆえ解剖学的あるいは機能的に修復がいったん終了した患者において遺残病変や成長・加齢に伴う問題が遠隔期に顕性化している。図1に示したように、20歳以上の初回手術は減少しており、死亡症例も2000年以降は認めておらず、累積患者数は増加するのみである。しかしながら反面20歳以上で再手術になった症例数は単調増加の傾向にあり、これは複雑先天性心疾患症例の生存率が向上したことによるものであるが、新たな問題を作り出していると考えられる。これらの患者群では就業率、就学率はAge matching groupと比較して有意に低く、QOLの面で問題もある。

再手術を回避するような手術術式の開発が望まれるが、今後も増加する再手術症例の予後を改善するためには、再手術の適切な時期を決定することは不可逆的な心筋障害や臓器障害を予防する上で重要である。こういった成人期に達した先天性心疾患患者の管理は一般的な成人の循環器内科的管理とはもちろんのこと、小児循環器管理とも異なる特殊な分野であるためエキスパートを養成することが必要であり、当面は再手術適応の決定などの面から外科医も積極的に関与していく必要がある。

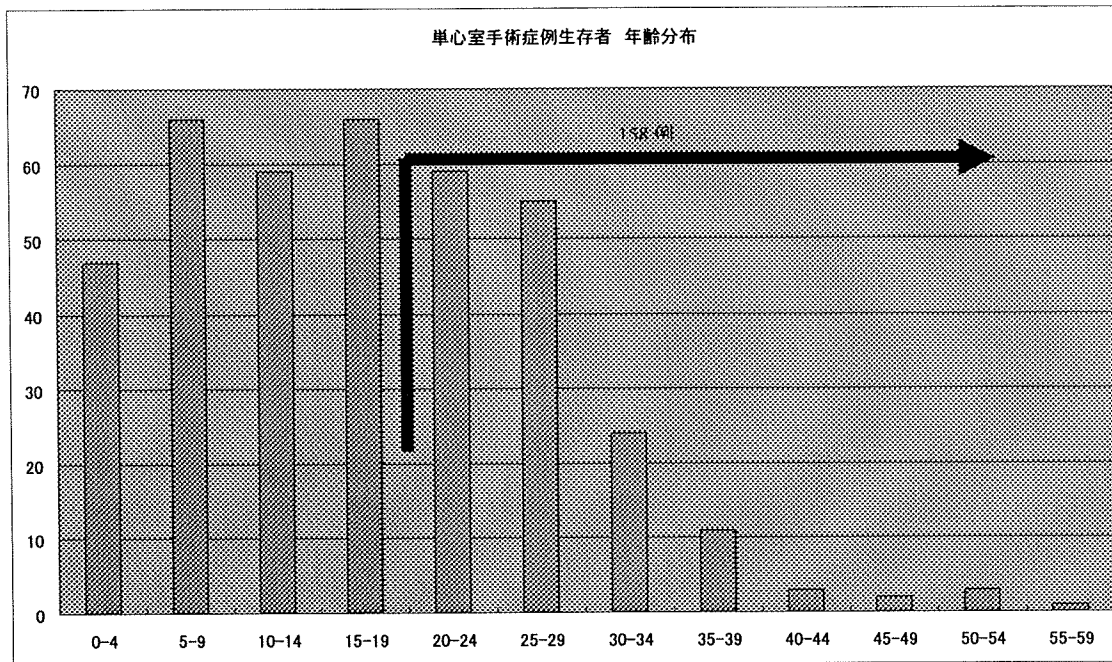
図1：20歳以上複雑先天性心疾患 初回手術と再手術数の推移



単心室症例

複雑で遠隔期の合併症が予想される単心室症例における生存者数も増加の一途をたどっている。当センターで手術介入された患者のうち2010年4月の時点で生存者378人中20歳以上が158例であった(図2)。図より容易に想像できるが、これは生存率の上昇とともに単純に増加していく見込みである。Fontan症例の高齢化はその臓器障害を含めた問題点より、移植医療の介入をみるのは明らかであり、総合的にこういった患者を診療する体制作りが必要と考えられた。

図 2 : 単心室手術生存者 年齢分布



まとめ

先天性心疾患の外科治療はこの30年間で成績が向上し、より多くの複雑先天性心疾患が救命できるようになってきているが、成人に達した先天性心疾患の診療に特化した診療体制が必要である患者数は増加する一方であり、こういった患者を生涯にわたって十分にフォローアップを行うための専門化の育成が必要である。

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業研究事業
「成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究」
(H21—循環器等(生習)—一般—016)

分担研究報告
「遺伝カウンセリングによる診療体制の構築」

分担研究者：国立循環器病研究センター 小児循環器部 白石 公
分担研究者：国立循環器病研究センター 分子生物学部 森崎 隆幸

研究概要

先天性心疾患は出生約100人に1人に発症し、最も頻度の高い先天異常疾患である。その原因として、胎児の遺伝子異常と母体の環境因子による多因子遺伝疾患であることが考えられているが、現在のところ一部を除いてその病因は明らかではない。病因を明らかにするためにも、また将来生まれる弟妹や、患者が成人した際に子供への影響がどうか、などの遺伝カウンセリングに活用するためにも、まずエビデンスに基づいた正確な遺伝子および環境情報を収集整理する必要がある。本研究では、患者より採取した血液から心臓形態形成に関連した転写因子や成長因子の遺伝子解析を行うとともに、妊娠中の母体の環境要因に関する詳細な臨床情報を統合化し、近年増加の一途にある成人先天性心疾患患者の遺伝カウンセリングや先天性心疾患の次世代への発症予防に役立てる予定である。

研究目的

先天性心疾患は新生児の約1%に発症し、最も頻度が高い先天異常である。その発症には遺伝的要因と環境的要因の両者が関係し、多因子遺伝であると考えられるが、遺伝子変異と先天性心疾患の臨床症候との関係は、心臓の形態形成に関係する遺伝子が次々と発見されているにも関わらず、十分に解明されていない。このような先天性心疾患患者の多くは成人に達し、患者たちは次世代への影響を心配している。本研究は、先天性心疾患患者の遺伝子解析データベース及び臨床情報の詳細なデータベースを構築し、遺伝子型と表現型との関連から遺伝的要因の解明をめざすとともに、先天性心疾患の発症に関わる胎児期の環境要因を検証し、さらに、その両者を統合させたアプローチをも可能とし、最終的には、成人先天性心疾患患者の遺伝カウンセリングや次世代における先天性心疾患の予防に役立てることを目的とする。

データベースは、できるだけ多くの臨床および遺伝子解析情報を組み込めるとともに、その後の患者管理に役立てるためにも、連結可能匿名化とすることが望ましい。そのためには、個

人情報保護法に基づいた一般的管理のみならず、個人の遺伝子情報については『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』にも準拠した管理システムが必要である。特に、今研究のように多施設共同で行う研究の場合は、情報を、ネット等を通じて互いに共有する必要があり、より強固なシステムを必要とする。今年度は、このような状況に耐えうるシステムを構築することを研究目的とした。

研究方法・結果

1. リンパ芽球細胞株(LCL)の樹立
循環器病委託研究費21指-2の分担研究者である京都府立医科大学ゲノム医学田代啓教授とともに、同研究班の基礎実験として、少量(1-2ml)の全血採血をEBVによりリンパ芽球細胞株の樹立を試みた。採血当日にEBVで形質転換したものと、4□および25□で3日間静置保存した血液検体についての、LCL樹立までの細胞総数の変化を観察したところ、LCLの細胞総数は保存血では新鮮血よりやや劣るものの、4□でも25□でもDNAを十分抽出できるほどに増殖した。