

200936104A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

H21-難治-一般-049

内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究
平成21年度研究報告書

平成22年3月

研究代表者

中西敏雄

目 次

研究班	1
〔Ⅰ〕 総括研究報告	
研究代表者 中西 敏雄 東京女子医科大学循環器小児科 教授	3
〔Ⅱ〕 分担研究報告	
「マウスモデルを用いた内臓錯位症候群の発生異常に関する研究」	
研究分担者 白石 公 国立循環器病センター小児循環器診療部 部長	15
「内臓錯位症候群の疫学と予後に関する研究」	
研究分担者 賀藤 均 国立成育医療センター循環器科 医長	20
「無脾症候群における Fontan 型手術後の血流動態の変化に伴う 肺動脈血管内皮細胞応答」	
研究分担者 小川 俊一 日本医科大学小児科 教授	29
「内臓錯位症候群の疫学と治療に関する研究」	
研究分担者 山岸 敬幸 慶應義塾大学病院小児科 専任講師	34
「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究」	
研究分担者 松裏 裕行 東邦大学医療センター大森病院 循環器センター小児科 准教授	37
「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究： （分担研究）疾患遺伝子機能解析」	
研究分担者 竹島 浩 京都大学大学院薬学研究科 教授	39
「内臓錯位症候群に対する治療戦略と治療成績」	
研究分担者 石川 司朗 福岡市立こども病院・循環器科 部長	41

研究班

研究代表者

中西敏雄 東京女子医科大学医学部循環器小児科 教授

研究分担者

松岡瑠美子 東京女子医科大学 国際統合医科学インスティテュート 特任教授

西澤 勉 東京女子医科大学 国際統合医科学インスティテュート 特任教授

白石 公 国立循環器病センター小児循環器診療部 部長

賀藤 均 国立成育医療センター循環器科 医長

小川俊一 日本医科大学小児科 教授

山岸敬幸 慶應義塾大学病院小児科 専任講師

松裏裕行 東邦大学医療センター大森病院循環器センター小児科 准教

竹島 浩 京都大学大学院薬学研究科 教授

石川司朗 福岡市立こども病院循環器科 部長

研究協力者

城尾邦隆 九州厚生年金病院 副院長

康井制洋 神奈川県立こども医療センター 病院長

森 克彦 榊原記念病院 顧問

三浦 大 清瀬小児病院循環器科 医長

市田露子 富山大学小児科 准教授

中島弘道 千葉県立こども病院循環器科 部長

安河内 聡 長野県立こども病院循環器小児科 部長

小山耕太郎 岩手医科大学循環器医療センター小児科 嘱託教授

古谷喜幸 東京女子医科大学 国際統合医科学インスティテュート 特任講師

古谷道子 東京女子医科大学 国際統合医科学インスティテュート 特任助教

〔 I 〕 総括研究報告

内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究 (H21-難治-一般-049)

研究代表者 中西敏雄 東京女子医科大学教授

研究要旨

我が国の内臓錯位症候群患者を診療している主要施設に於いて、先天性心疾患を伴う内臓錯位症候群の小児の病歴簿を調べ、診断方法、心奇形の組み合わせ、内臓奇形の頻度、重症細菌感染症の頻度、罹患歴、抗生剤投与、ワクチン接種の有無、重症感染からの死亡率等のデータを多施設共同で調べた。無脾症 588 例、多脾症 312 例、合計 900 例のデータを収集した。1980 から 2010 年に診察した無脾症は男性 334 名、女性 254 名、平均年齢 9.1 歳(日令 1 日-42 歳)、人年法による観察人年は 4558 人年であった。多脾症は男性 159 名、女性 153 名、平均年齢 14.0 歳(日令 2 日-57 歳)、観察人年は 3358 人年であった。重症感染症の年間罹患率(患者 1 万人対)は、無脾症で 259、多脾症で 74 であった。無脾症患者における重症感染症の罹患率は、内臓錯位症候群を伴わない先天性心疾患患者に比べて、高率であった。特に、肺炎球菌感染症が、無脾症の重症感染症患者の 24%を占めた。また、無脾症患者において、細菌ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与を行なった患者群では、重症感染症の頻度が有意に低かった。今回得られたデータにより、無脾症患者における重症感染症の罹患率が非常に高いことが解った。

1. 研究背景

無脾症候群候群と多脾症候群候群からなる内臓錯位症候群は、複雑心奇形に内臓異常を合併する症候群である。1 万人に 1 人発生する、希な、原因不明の疾患で、未だ効果的な治療方法は未確立である。予後不良であるので、我が国の患者数は 1 万人以下である。患者はたとえ生存しても生活面への長期にわたる支障を来す。重症な心奇形に加え、腸閉塞、胃軸捻転などの内臓疾患や、免疫異常を合併する。細菌感染症が重症化し、致命的になることがある。心奇形は、総肺静脈還流異常、単心房、単心室、共通房室弁、肺動脈狭窄、肺動脈閉

鎖、両大動脈右室起始などの病態の複合であることが多い。免疫異常に関しては、外科的な脾臓摘出後には、肺炎双球菌や髄膜炎菌などによる重症細菌感染症に罹患するリスクが高いことが知られているが、先天的な無脾症候群や多脾症候群において、細菌感染症のリスクがどれくらい高いのかは分かっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、内臓錯位症候群の患者を登録し、病態把握、感染予防や予後に関するデータ分析を多施設共同で組織的、体系的に行うことである。本年度は細菌感染症のリスクを調べることを目的とした。

3. 研究体制

我が国の内臓錯位症候群患者を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究を行った。各分担研究者は、分担研究者が所属する施設が保有するデータの収集を行い、研究代表者は全データベースの構築を行い、分析した。

4. 研究方法

各分担研究者施設において、過去30年間の先天性心疾患を伴う内臓錯位症候群（無脾症と多脾症）の小児の病歴簿を調べ、病態、内臓奇形の頻度、重症細菌感染症の頻度を調べた。重症感染症には、感染性心内膜炎、劇症型髄膜炎（Waterhouse-Friderichsen症候群）、髄膜炎、感染症による突然死などを含めた。

対照として、内臓錯位症候群（無脾症や多脾症）を伴わない先天性心疾患で、複雑心奇形の小児においても、同様に、内臓疾患の頻度、重症細菌感染症の頻度を調べ比較分析を行った。

これまでに、内臓錯位症候群（無脾症と多脾症）の小児において、細菌ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与を行なった患者が少数ながら存在する。多施設において、細菌ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与を行なった患者と行わなかった患者について、重症細菌感染症の頻度を比較した。

5. 平成21年度の研究成果

現在までに、無脾症588例、多脾症312例、合計900例のデータを収集した。1980年から2010年に診察した無脾症は男性334名、女性254名、平均年齢9.1歳

(日令 1 日-42 歳)、人年法による観察人年は 4558 人年であった。多脾症は男性 159 名、女性 153 名、平均年齢 14.0 歳(日令 2 日-57 歳)、観察人年は 3358 人年であった。年齢分布を図 1、図 2 に示す。心臓疾患の診断名を表 1、2 に示す。重症感染症は無脾症で 118 名、多脾症で 25 名に認めた。その内訳を表 3、表 4 に示す。また、その年齢分布を図 3、図 4 に示す。無脾症、多脾症共に 10 歳未満が最も多かった。

重症感染症の年間罹患率(患者 1 万人対)は、無脾症で 259、多脾症で 74 であった。無脾症患者における重症感染症の罹患率は、内臓錯位症候群を伴わない先天性心疾患患者に比べて、高率であった(図 5)。

特に、肺炎球菌感染症が、無脾症の重症感染症患者の 25%を占めた(図 6、表 5)。また、無脾症患者において、細菌ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与を行なった患者群と行わなかった患者群では、重症感染症の頻度に有意差を認めた。(図 7、表 6)

今回得られたデータにより、予想以上に無脾症患者における重症感染症の罹患率が高いことが解った。このデータは、世界でも初めて得られたデータである。重症感染症の治療、予防が重要であるが、感染症治療予防の改善法については、さらなる検討が必要である。

6. 成果の活用・提供

国内、国外ともに、内臓錯位症候群において、細菌感染症のリスクがどれくらい高いのかについての研究はなされてこなかった。平成 21 年度の研究で重症感染症の年間罹患率(患者 1 万人対)は、無脾症で 259、多脾症で 74 であることがわかった。この無脾症患者における重症感染症の罹患率は、内臓錯位症候群を伴わない先天性心疾患患者に比べて非常に高率であることがわかった。このデータは、世界でも初めて得られたデータである。このデータにもとづいて、治療指針の作成が可能である。指針が作成されれば、本疾患を持つこどもや成人にとって最適な治療法、管理法が施され、疾患克服のために大きく寄与することができる。長期的にも、内臓錯位症候群の小児の予後が改善されることが期待でき、ひいては小児の医療、保健のレベルの向上につながるものである。

今回の研究で明らかになったデータを基に、重症感染症に対する肺炎球菌ワクチンと予防的抗生剤内服の効果の検討を更に進める必要がある。また本症候群の発症に関わる遺伝子異常は未だ不明である。本症候群の患者の遺伝子の解

析を行い、発症に関わる遺伝子異常を検索する必要がある。得られた遺伝子異常の機能解析を培養細胞等を用いて行う必要がある。最終的に、内臓錯位症候群の最適な治療、管理指針を作成する予定である。

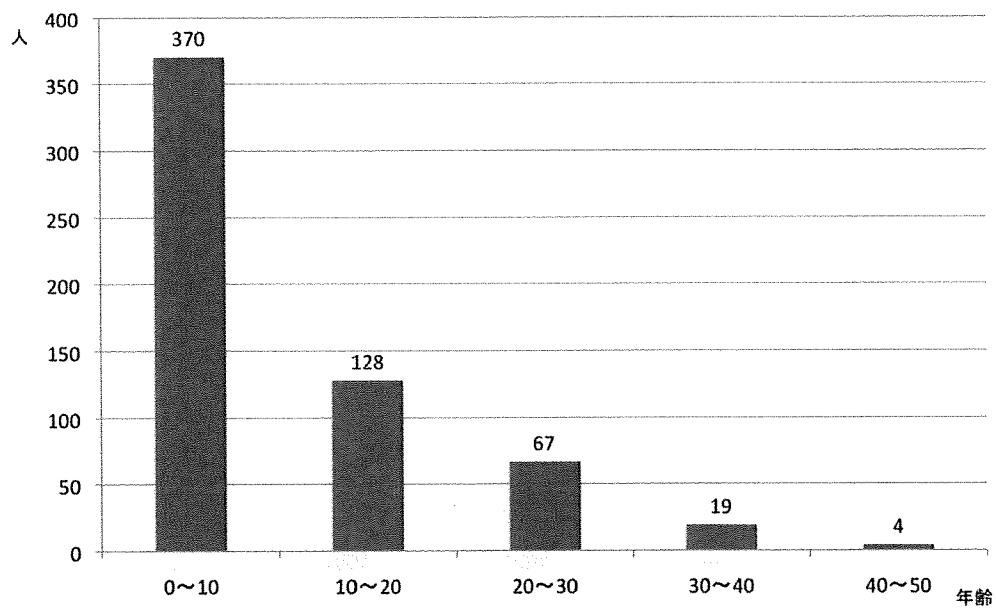


図1. 無脾症患者の年齢分布(588人)

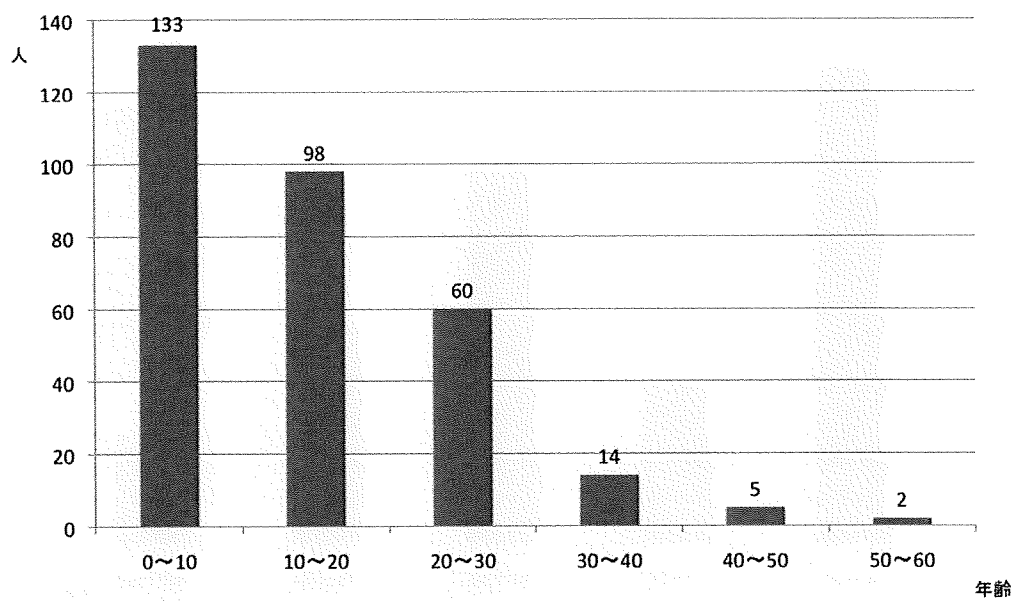


図2. 多脾症患者の年齢分布(312人)

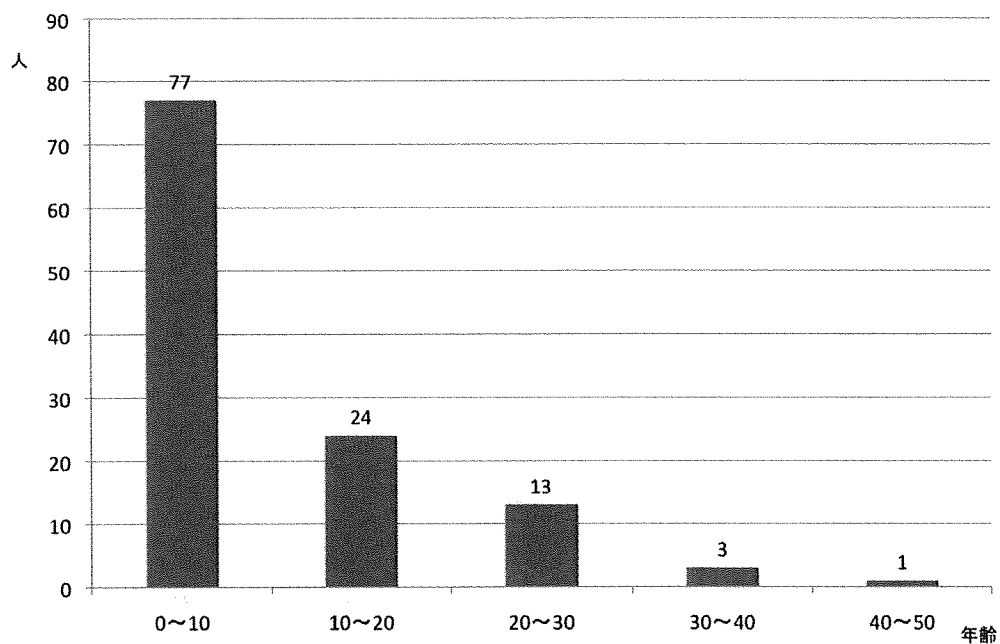


図3. 無脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布(118人)

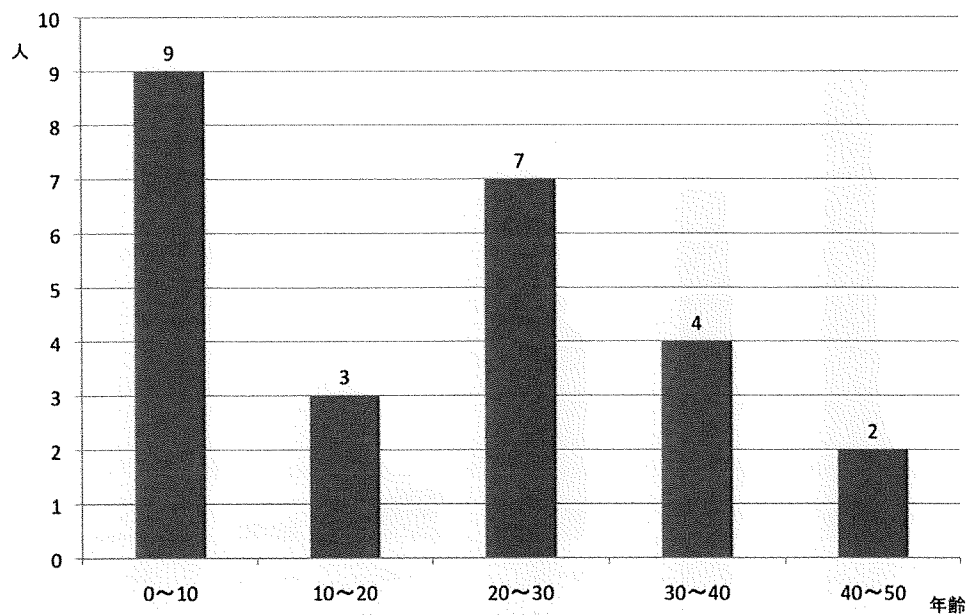


図4. 多脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布(25人)

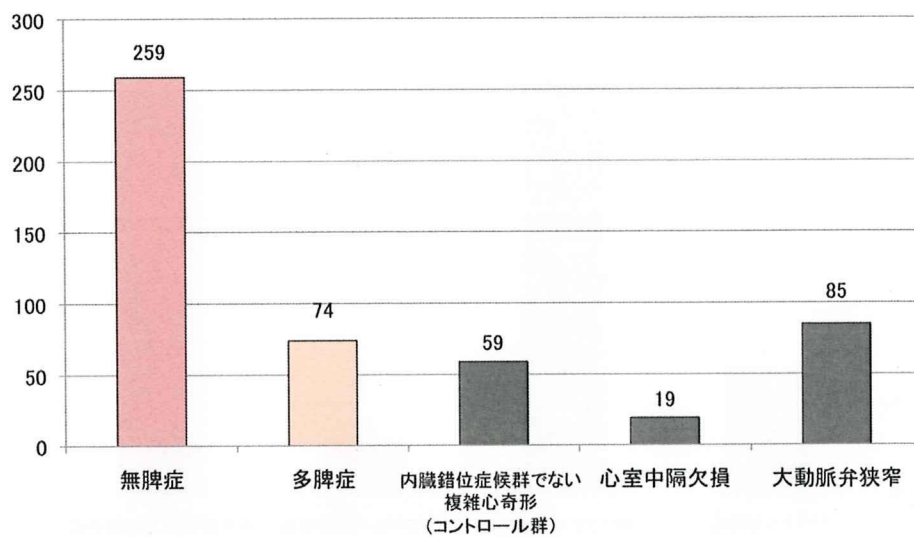


図5. 重症感染症罹患率(患者1万人対)

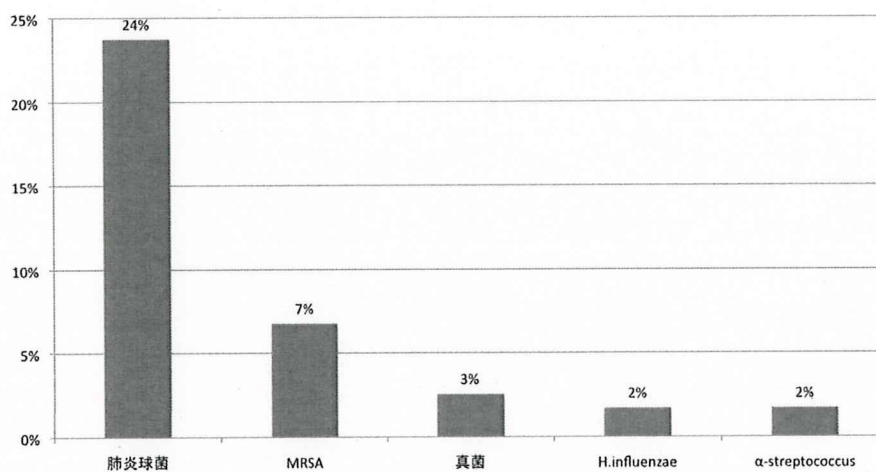


図6. 無脾症の重症感染症 (n=118)における起炎菌

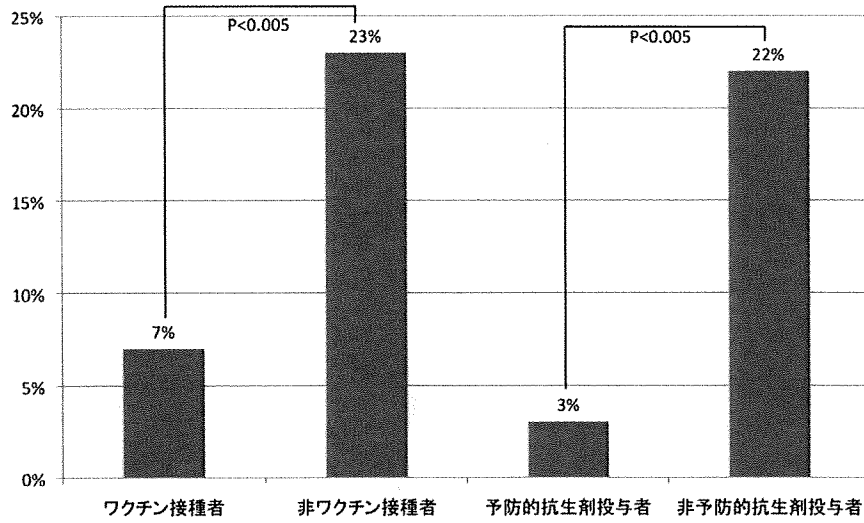


図7. ワクチン及び抗生物質投与の効果

表1. 無脾症588例における心疾患内訳
(各症例での診断名は重複している)

心疾患	例数
共通房室弁	502
単心房	312
右室性単心室	303
肺動脈狭窄	255
両側上大静脈	230
肺動脈閉鎖	218
両大血管右室起始	185
心房中隔欠損(一次孔)	61
単心室(左右不明瞭)	55
心室中隔欠損	54
動脈管開存	47
左上大静脈遺残	47
右胸心	44
心房中隔欠損(二次孔)	38
左室性単心室	33
右側大動脈弓	32
総肺静脈還流異常	28
大血管転換	20
肺高血圧(mean PAp>25mmHg)	15
主要大動脈肺動脈側副血行路	12
左室低形成	11
その他	156

表2. 多脾症312例における心疾患内訳
(各症例での診断名は重複している)

心疾患	例数
両大血管右室起始	96
肺動脈狭窄	90
両側上大静脈	90
心室中隔欠損	77
右室性単心室	65
奇静脈結合	60
共通房室弁	58
肺高血圧(mean PAp>25mmHg)	49
単心房	47
肺動脈閉鎖	47
共通房室弁	37
心房中隔欠損(一次孔)	33
左上大静脈遺残	33
心房中隔欠損(二次孔)	32
動脈管開存	14
大血管転換	11
その他	89

表3. 無脾症における重症感染症内訳

重症感染症	例数
菌血症	66
心内膜炎	13
脳膿瘍	7
髄膜炎	7
肺炎	6
その他	31
	130

表4. 多脾症における重症感染症内訳

重症感染症	例数
菌血症	7
脳膿瘍	7
心内膜炎	7
肺炎	3
その他	3
	27

表5. 無脾症の重症感染症(n=118)における起炎菌

重症感染症(n=118)における起炎菌

起炎菌	件数	頻度
肺炎球菌	28	24%
MRSA	8	7%
真菌	3	3%
H.influenzae	2	2%
α -streptococcus	2	2%

表6. ワクチン及び抗生物質投与の効果

無脾症588人(そのうち重症感染者118人)

ワクチン接種者	96人	7% (7/96)
接種後重症肺炎球菌感染症罹患患者	7人	
非ワクチン接種者	492人	23% (111/492)
重症感染者数	111人	

予防的抗生剤投与者	65人	3% (2/65)
内服期間中の重症感染症罹患患者	2人	
非予防的抗生剤投与者	523人	22% (116/523)
重症感染者数	116人	

〔Ⅱ〕 分担研究報告

「マウスモデルを用いた内臓錯位症候群の発生異常に関する研究」

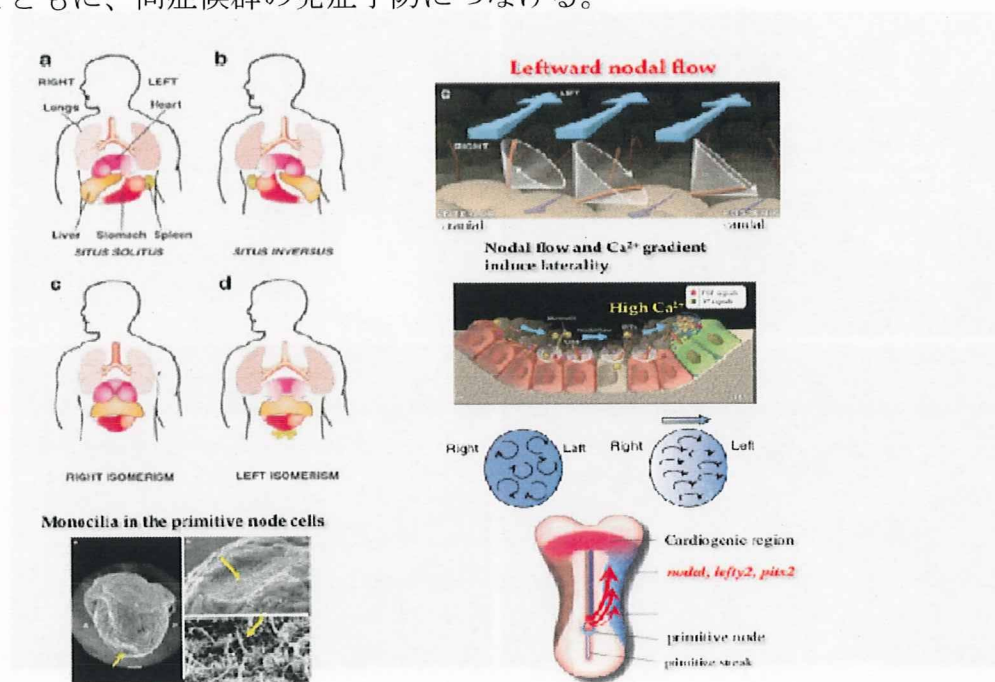
研究分担者 白石 公 国立循環器病センター小児循環器診療部 部長

研究要旨

妊娠マウスへのレチノイン酸投与により内臓錯位症候群のモデルマウスを作成し、単心房単心室、共通房室弁などの複雑先天性心疾患が発症するメカニズムを分子生物学的に解明する。

研究目的

心臓を含める内臓臓器の左右軸は、原始結節における左右軸決定因子 (Nodal, Lefty, Pitx2 など) の産生と、原始結節細胞に存在する motile cilia が回転して一定の左向き nodal flow を引き起こし、左右軸決定因子を左側板中胚葉に伝達することにより成立することが知られている。内臓錯位症候群では、これらの左右軸決定因子もしくは nodal flow の障害が関与することが考えられるが、その詳細は明らかでない。今回の研究では、妊娠マウスへのレチノイン酸投与により内臓錯位症候群のモデルマウスを作成し、右側相同、左側相同、単心房単心室、共通房室弁などの複雑先天性心疾患が発症するメカニズムを分子生物学的に解明するとともに、同症候群の発症予防につなげる。



研究方法

妊娠 6.5 日-7.5 日齢のマウス母体にビタミン A 誘導体であるレチノイン酸 (RA) 30mg/kg を腹腔内に投与した。胎生 7.5-8.5 日に胚を摘出し、in situ hybridization 法を用いて Lefty, Nodal の mRNA 発現を検討した。また胎生 18.5-19.5 日に胎仔を解剖し、心臓を含む内臓臓器の病理形態学的診断を行った。

研究結果

胎生 6.5-7.0 日に RA を投与すると、ヒトの内臓錯位症候群に似た一連のスペクトラムの先天性心疾患が発症した。とりわけ 6.5-6.75 日齢での投与では、右側相同、無脾症、単心房、共通房室弁口、肺静脈還流異常が多くみられた。6.75-7.0 日齢での RA 投与では、左側相同がみられるようになり、多脾症、下大静脈欠損、共通房室弁口などが認められた。またこの時期には、完全内臓逆位も認められるようになった。6.75 日齢での投与では、典型的な左心低形成症候群（僧帽弁閉鎖、高度大動脈狭窄、左室低形成、上行大動脈低形成）も認められた。in situ hybridization では、RA 投与群において Lefty, Nodal ともに左右の側板中胚葉に at random に発現が認められた。

E6.5 Right isomerism (A, L, L), Dextrocardia, Common AV canal, DORV, RAA

