

「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

研究要旨

無脾症候群と多脾症候群からなる内臓錯位症候群は、複雑心奇形に内臓異常や免疫低下を合併する希な、原因不明の疾患で、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良である。小児慢性特定疾患治療研究事業における対象疾患であるが、本症の最適な管理法に関するまとまった研究はなされていない。そこで本研究は、内臓錯位症候群の最適管理法指針を作成しようとする、東京女子医科大学を中心として多施設共同研究に参画しするもので、後方視的にデータを集積する。

研究目的

無脾症候群、多脾症候群の臨床像の患者を登録し、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、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。心不全や細菌感染症のリスクを調べ、心不全治療の有効性、ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与の有効性を検討する。

研究方法

過去の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、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術成績、予後、内臓奇形の頻度、重症細菌感染症の頻度を調べる。対照として、内臓錯位症候群を伴わない先天性心疾患（兩大血管右室起始、左心低形成症候群）で同様に調べ得られたデータをデータベースソフトに入力して集計する。

（倫理面への配慮）

患者氏名は匿名化して入力し施設外へ個人情報が出ないよう留意した。使用したPCはデスクトップで院内でのみ使用し、かつIDとPWDを設定することに第三者が操作できないようにした。

研究結果

無脾症候群 19 症例、多脾症候群 6 症例判別困難な内臓錯位症候群 3 症例、非内臓錯位症候群 8 症例、合計 36 例を集積して主任研究者から指定されたフォーマ

ットにより登録し、主任研究者へ提出した。

性別は男性 14 例、女性 22 例で調査の時点で死亡が確認されていたのは 18 例であった。

考察

国外の研究で内臓錯位症候群の自然歴、予後、内科的管理について総合的に検討した研究はない。

本症候群は乳児期早期よりチアノーゼを伴った高度心不全をきたすことが多いが、外科的治療と内科的治療の最適な組み合わせについては不明である。

また脾臓摘出後の無脾症候群の患者においては、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おり、抗生物質の予防投与が推奨されている。しかし国内外で本症候群の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いない。

本研究はじめて、内臓錯位症候群の総合管理についての研究を行うと思われる。分担研究者のみのデータでは有意な結論を導き出すのは困難であるが、多施設からデータを持ち寄り解析することにより科学的に意義ある結論が導きだせるものと考ええる。

結論

指針が作成されれば、本疾患を持つ子どもや成人の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。

研究発表

1. 論文発表

筆頭著者としての発表はなく、申述すべきことなし

2. 学会発表

筆頭演者としての発表はなく、申述すべきことなし

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

「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

緒 言

内臓錯位症候群は心奇形を特徴とする内臓異常と免疫低下を合併する症候群であり、原因や治療法が未確立で、予後不良の疾患である。本分担研究では、内臓錯位症候群の患者における DNA 解析にて責任遺伝子の候補が指摘された際に、遺伝子変異マウスなどの疾患モデル動物を作成して、遺伝子変異と内臓錯位症の直接的な因果関係を明らかにすることを目的としている。H21 年度の分担研究では、心筋細胞に発現するミツグミン 53 (MG53) に着目し、その遺伝子欠損マウスを用いた研究を主に遂行した。得られた成果からは、①MG53 欠損マウスでは内臓錯位に関する形態的異常は認められないものの、②MG53 は心筋細胞の膜修復機構における鍵分子として機能することが示された。

研究方法

昨年度までの研究にて、MG53 に関する cDNA、特異的抗体、遺伝子欠損マウスなどの研究材料は全て作製済である。個体・組織レベルの実験は竹島研究室(京都大学薬学研究科)にて、細胞生理学実験については共同研究者である Jianjie Ma 教授(米国 NJ 州立大医学部)のグループとともに行った。

研究結果

①MG53 欠損マウスにおける内臓錯位などの形態異常の検討：MG53 欠損マウスはメンデル則に合致して出生し、ほぼ正常に発育する。生後 3, 8, 20 週齢の MG53 欠損マウスの主要臓器の形状や位置を解剖学的に検討したが、特記すべき形態異常は認められなかった。従って、得られた成果からは MG53 と内臓錯位症との因果関係は示唆されなかった。

②MG53 欠損マウスにおける心筋膜修復の機能的な検討：予備的な成果も含めたこれまでの実験データでは、MG53 は心筋膜損傷に際して細胞内小胞と共に損傷部位に集積すること、MG53 欠損マウス心筋細胞では各種ストレス負荷時における心筋細胞死が亢進することが明らかになりつつある(論文投稿準備中)。一方、膜修復に関与することが既に報告されているカベオリン 3 とディスフェルリンに対して、MG53 は共免疫沈降し、細胞内で共局在することも示された(発表論文 1)。これらの実験成果は、MG53 が心筋膜修復機構に必須な貢献を機能タンパ

ク質であることを示している。

③MG53 欠損心筋の電気生理学的異常の検討：MG53 欠損マウスの心電図解析では房室ブロックが観察され、その単離心室筋細胞は異常な活動電位パターンを示した。膜電位固定による電気生理学解析からは、その異常が電位依存性 K^+ 電流の減弱に起因することが示唆された。詳細な生理学的検討により、MG53 欠損により電位依存性カリウムチャネル Kv2.1 の機能抑制が MG53 欠損心筋細胞にて示唆された。従って、MG53 は細胞膜とエンドソームの膜輸送サイクルを活性化させる機能を有しており、正常状態においてある種の膜タンパク質の品質管理にも貢献している可能性を示唆する（発表論文2）。

考察

上記の研究により、MG53 は膜修復時のみならず、正常時においても心筋細胞の生理機能に重要であることが示された。しかしながら、MG53 は内臓錯位症との直接的関連は示されず、今後も想定される内臓錯位症原因遺伝子候補を想定し、類似の変異マウスによる検討を継続する必要がある。

研究発表

1. Cai et al., Membrane repair defects in muscular dystrophy are linked to altered interaction between MG53, caveolin-3 and dysferlin. *J. Biol. Chem.* 284, 15894-15902, 2009
2. Masumiya et al., Mitsugumin 53-mediated maintenance of K^+ currents in cardiac myocytes. *Channels* 3, 6-11, 2009

「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
研究協力者 中村 真 福岡市立こども病院・循環器科

研究要旨

内臓錯位症候群のフォンタン型手術到達率は、前期群 59%、後期群 51%で、他の機能的単心室群に比べて悪い。治療戦略として、乳児期早期より低血管抵抗の肺血管床発育は重要で、肺血流減少型には体肺動脈短絡術で肺動脈の発育を促し、肺血流増加型には肺動脈絞扼術を行い、肺高血圧の回避に努める。また、総肺静脈還流異常の合併が、前期群 30%、後期群 48%程度存在し、早期にその診断を確定し、心外型では肺静脈閉塞病変の発症前に修復する必要がある。良好なフォンタン循環を目指すためには、肺動脈縮窄や狭窄部分の解除および高度の房室弁閉鎖不全合併例にはその修復が必要である。段階的右心バイパス（両方向性グレン）術はフォンタン術到達率向上に有効で、前期群 48%から後期群 75%へと施行率が有意に上昇した。フォンタン完成後は、良好なフォンタン循環を維持するため、血栓塞栓症の予防、心室機能温存のため心筋保護療法を行い、無脾症候群では、重篤な感染症罹患の予防や精神発達や社会適応などを総合的に考慮した患者サポートが必要である。

研究目的

機能的単心室症例に対する外科的治療成績の進歩に伴い、機能的根治術であるフォンタン型手術まで到達する症例も増え、成績評価として生存率や有病率の向上に眼を向けていた時期から生活の質の向上に目が向けられるようになってきている。しかし、その中で、左心低形成症候群や内臓錯位症候群症例は、依然として満足できる成績とは言い難い。本研究ではそのうちの当施設における内臓錯位症候群症例の治療成績を最近10年の後期群とそれ以前の前期群との2群に分け、比較検討することによって治療戦略方針の向上をめざすべく検討することにある。

研究方法

症例(表1)：前期群106例(男/女：62/44例)、後期群102例(男/女：55/47例)で、心臓に関して、心耳の右側相同が、前期群71例、後期群80例、左側相同が前期群15例、後期群14例、総肺静脈還流異常合併が前期群32例、後期群49例であった。主なデータを表1に示す。

表1 症例

	前期群	後期群
総数	106	102
性別(男/女)	62/44	55/47
心臓 右側相同	71	80
左側相同	15	14
その他	20	8
下大静脈欠損合併	14	14
総肺静脈還流異常合併	32	49*
心外合併奇形	10	12

* $p < 0.05$

A 項で記載した前期群と後期群の症例において下記の項目について比較検討した。

- B-1 初回手術介入時期と治療内容
- B-2 肺動脈形成時期と介入率
- B-3 共通房室弁形成時期と介入率
- B-4 ①総肺静脈還流異常合併率と Darling 分類
②総肺静脈還流異常手術時期と合併例の転帰
- B-5 段階的右心バイパス術(両方向性グレン術)施行率
- B-6 フォンタン型手術到達率
- B-7 フォンタン型術後の経年変化；イベント回避率
(イベント：徐脈・頻脈性不整脈と経皮酸素飽和度：90%未満の低酸素血症)
- ②経皮酸素飽和度
- ③血漿BNP濃度
- B-8 累積生存率
- B-9 死亡原因

研究結果

3-1. 初回手術介入時期と治療内容(表2)

手術施行例は、前期群106例中103例(97.2%)で、後期群102例中100例(98.0%)であった。初回手術平均年齢は、前期群1.6+/-2.5歳、後期群0.5+/-0.9歳で、両群間に有意差を認めた(p<0.05)。治療内容では、前期群、後期群ともに姑息術が最も多く、前期群では89例(86.4%)、後期群では70例(70.0%)であった。段階的右心バイパス(両方向性グレン)術が、前期群で9例(8.7%)に、後期群で28例(28.0%)に施行していた。フォンタン型手術が前期群5例(4.9%)に、後期群群1例(1.0%)に行っていた。主なデータを表2に示す。

表2：初回手術介入時期と治療内容

	前期群	後期群
総数(手術施行例)	103	100
初回手術平均年齢(歳)	1.6	0.5*
姑息術	89	70
体肺動脈短絡術	73	46
肺動脈絞扼術	12	18
その他	4	6
BDG術	9	28
TCPC術	5	1
手術歴なし	3	2

BDG:両方向性グレン術、TCPC:フォンタン型手術 *.:p<0.05

3-2. 肺動脈形成時期と介入率(表3)

フォンタン循環では、肺循環血流が拍動流ではなく定常流となるため、肺動脈に縮窄や狭窄などがあると、血流の左右不均衡を生じ、長期的には、肺内シャントを形成し、低酸素血症の原因となる。そのため、左右均等に良好な肺循環が成立するように肺動脈を拡大する形成術が必要となる。前期群では25例、延べ30回形成術を行いその介入率は24%であった。一方、後期群では35例、延べ37回に行い、介入率は、35%であった。また、両群ともに形成時期として、両方向性グレン術時が最も多く、前期群では、15例(14.6%)、後期群では25例(25%)であった。主なデータを表3に示す。

表3：肺動脈形成時期と介入率

	前期群	後期群
総数(手術施行例)	103	100
肺動脈形成例 (延べ回数)	25 (30)	35 (37)
介入率(%)	24	35
肺動脈形成時期		
1回目の姑息術時	-	6
2回目の姑息術時	2	-
3回目の姑息術時	-	1
BDG術時	15	25
BDG術後	-	2
TCPC術時	7(12)	1(3)
TCPC術後	1	-

BDG:両方向性グレン術、TCPC:フォンタン型手術

3-3. 共通房室弁形成時期と介入率(表4)

内臓錯位症候群では、共通房室弁症例が多く、その閉鎖不全は心機能低下につながり、中等度以上の房室弁閉鎖不全は修復が必要である。前期群では、33例(述べ47回)に、また後期群では、43例(述べ56回)に房室弁形成が必要であった。介入率は前者が32%、後者が43%であった。形成時期は、前期群では、フォンタン型手術時が21回(44.7%)、両方向性グレン術時が14回(29.8%)であった。後期群では、両方向性グレン術時が25回(44.6%)、フォンタン型手術時が20回(35.7%)であった。主なデータを表4に示す。

表4：共通房室弁形成時期と介入率

	前期群	後期群
総数(手術施行例)	103	100
房室弁形成例 (延べ回数)	33 (47)	43 (56)
房室弁形成介入率(%)	32	43
房室弁形成時期		
1回目の姑息術時	4	4
2回目の姑息術時	5	1
3回目の姑息術時	-	2
BDG術時	14	25
BDG術後	1	4
TCPC術時	21	20
TCPC術後	2	-

BDG:両方向性グレン術、TCPC:フォンタン型手術

3-4. ①総肺静脈還流異常合併率とDarling分類(表5)

内臓錯位症候群では、総肺静脈還流異常合併は、生命予後の危険因子の1つである。前期群では32例(30%)に、後期群では49例(48%)に合併しており、両群間に有意差を認めた($p < 0.05$)。Darling分類は、前期群では、I b型が16例(50%)、I a型が7例(21.9%)であった。後期群では、I b型が22例(44.9%)、III型が7例(14.3%)であった。主なデータを表5に示す。

表5：総肺静脈還流異常合併率とDarling分類

総数	前期群	後期群
(手術未施行例数)	106	102
総肺静脈還流異常合併例	3	2
総肺静脈還流異常合併率(%)	32	49 [#]
総肺静脈還流異常合併率(%)	30	48
総肺静脈還流異常の分類		
I a	7	6
I b	16	22
II a	1	3
II b	2	6
III	5	7
混合型	-	5*
不明	1	-

*: I a+I b (1), I b+I b (2), I b+III (2) #: $p < 0.05$

②総肺静脈還流異常修復術時期と合併例の転帰(表6および図1)

総肺静脈還流異常修復術施行例は前期群32例中24例(75%)で、後期群49例中38例(77.6%)であった。手術施行年齢は、前者が3.2+/-5.3歳、後者が0.8+/-0.4歳で両群間に有意差を認めた(p<0.05)。手術介入時期は、前期群では、両方向性グレン術時が12例(50.0%)に、1回目の姑息術時が9例(37.5%)であった。後期群では両方向性グレン術時と1回目の姑息術時がそれぞれ16例(42.1%)であった。また、合併例の転帰は、前期群では、両方向性グレン術施行率が、32例中18例(56%)で、フォンタン型手術到達率が14例(43.8%)であった。一方、後期群では、両方向性グレン術到達率が、49例中31例(63.3%)で、フォンタン型手術到達率が21例(42.9%)であった。合併例の死亡は、前期群が、20例(うち肺静脈閉塞で死亡が5例)で62.5%、後期群が18例(うち肺静脈閉塞で死亡が6例)で36.7%であった。主なデータを表6に示す。フローチャートを図1に示す。

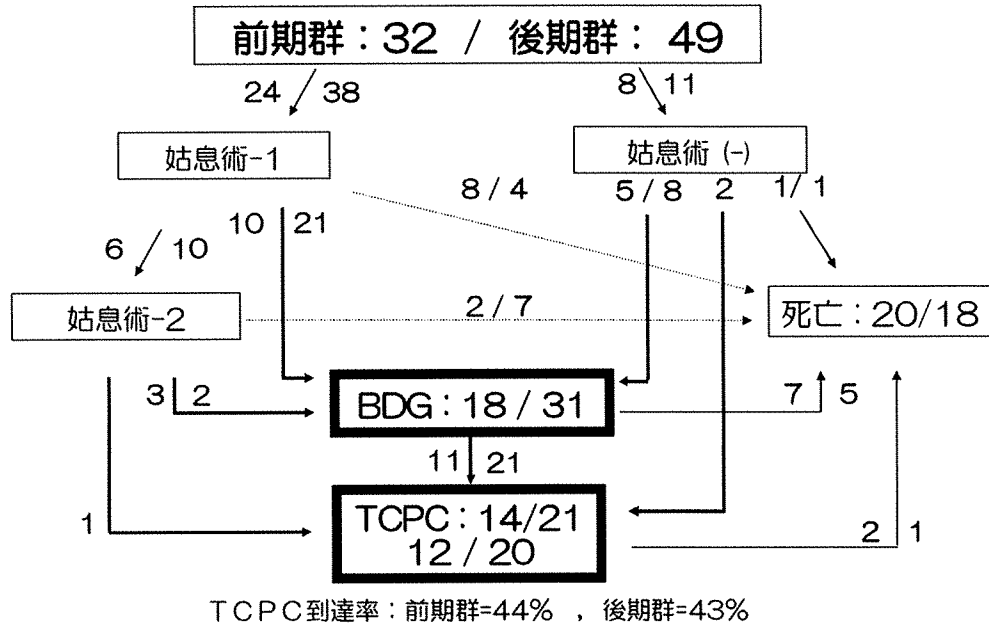
表6：総肺静脈還流異常修復術時期と合併例の転帰

	前期群	後期群
総肺静脈還流異常合併例数	32	49
手術施行例	24	38
手術介入なし例	8	11
手術施行時年齢(歳)	3.2	0.8*
手術介入時期		
1回目の姑息術時	9	16
2回目の姑息術時	1	5
BDG術時	12	16
BDG術後	-	1
合併例のBDG術率(%)	56.3	63.3
合併例のTCPC到達率(%)	43.8	42.9
合併例の死亡(肺静脈閉塞で死亡)	20(5)	18(6)

BDG:両方向性グレン術、TCPC:フォンタン型手術

*:p<0.05

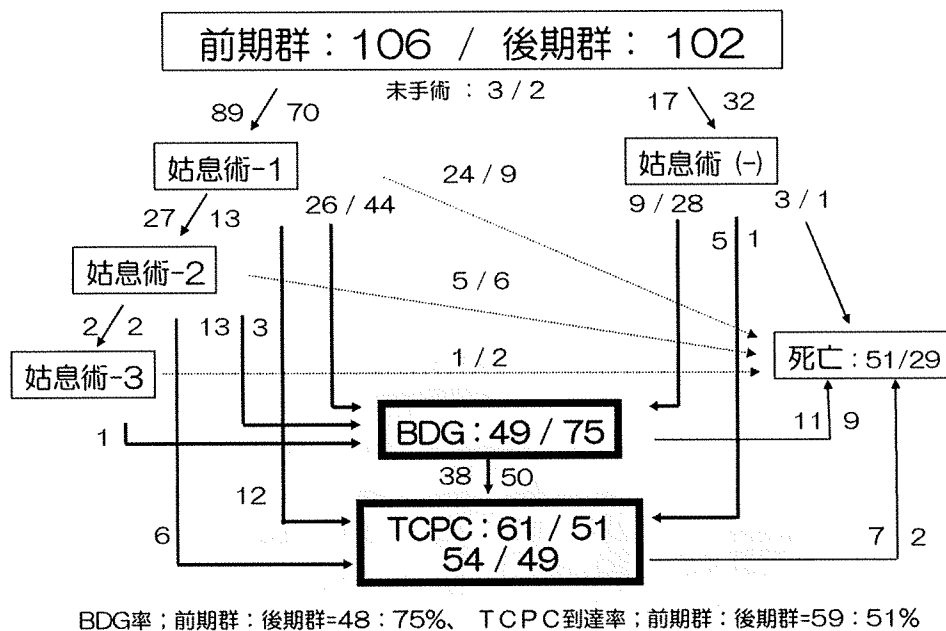
図1：総肺静脈還流異常合併例の転帰



3-5. 段階的右心バイパス(両方向性グレン)術施行率(図2)

手術施行例が、前期群103例中49例が両方向性グレン術を施行した(施行率; 47.6%)。一方、後期群では、100例中75例が両方向性グレン術を施行した(施行率; 75.0%)。両群間に有意差を認めた(p<0.05)。フローチャートを図2に示す。

図2: BDG術施行率とTCPC術到達率



3-6. フォンタン型手術到達率(図2)

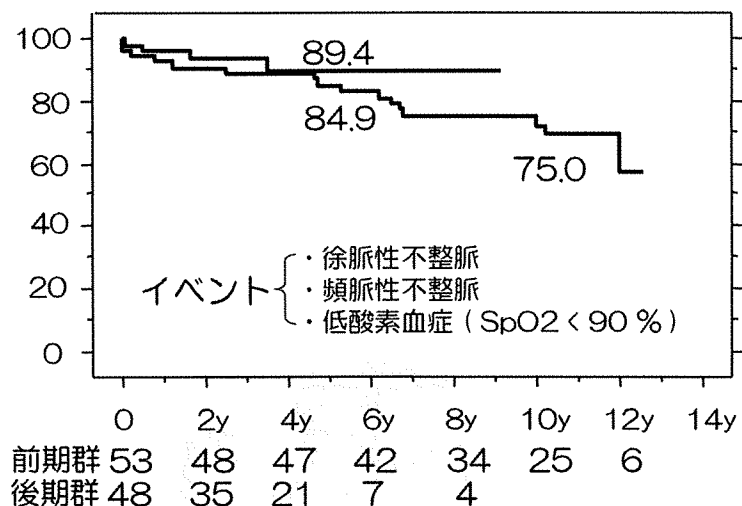
手術施行例が、前期群103例中49例がフォンタン型手術に到達した(到達率; 59.2%)。一方、後期群では、100例中51例がフォンタン型手術に到達した(到達率; 51.0%)。フローチャートを図2に示す。

3-7. フォンタン型手術後の経年変化；

① イベント回避率(図3)：今回のイベントとは徐脈・頻脈性不整脈と低酸素血症(経皮酸素飽和度が90%未満)と定義する。5年回避率が、群で84.9%、後期群で89.4%であった。また、前期群では、10年回避率が、75.0%であった。イベント回避率曲線を図3に示す。

図3：イベント回避率

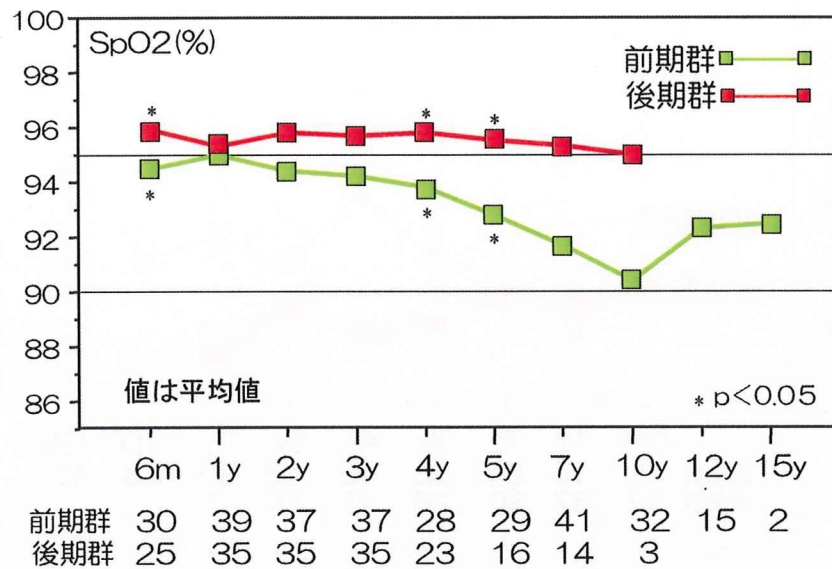
-フォンタン型術後-



② 経皮酸素飽和度 (図4) : 前期群では、フォンタン型手術後経年的に経皮酸素飽和度は徐々に低下し、90%程度となる。一方、後期群では、フォンタン型術後10年程度までは、経皮酸素飽和度は、95%前後で安定していた。平均値の経年変化を図4に示す。

図4：経皮的酸素飽和度

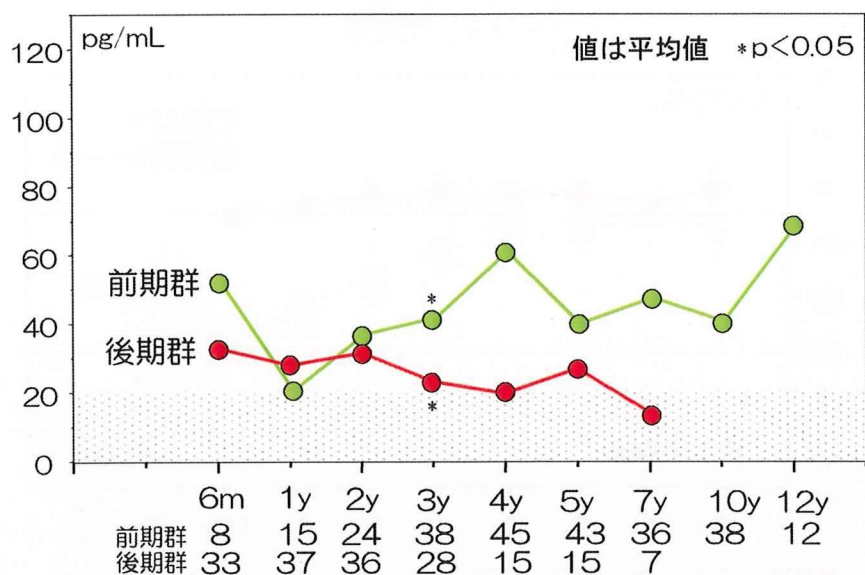
- フォンタン型術後 -



③ 血漿 BNP 濃度 (図 5) : 後期群が、大体 20 - 30 pg/mL で安定し、心不全が概ねコントロールされているのに対し、前期群では、術後 4 年以降になると、40 - 70 pg/mL とやや上昇していた。平均値の経年変化を図 5 に示す。

図 5 : 血漿BNP濃度

- フォンタン型術後 -

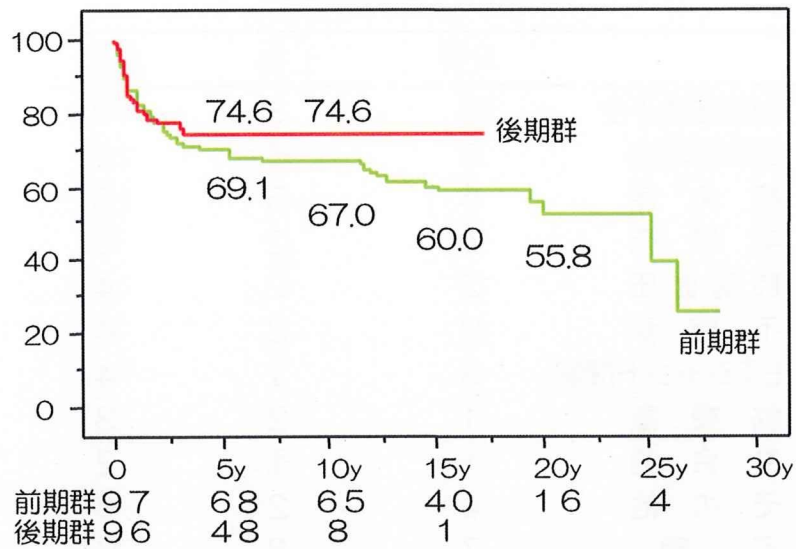


3-8. 累積生存率(図6)

図6に示すが、出生後5年生存率は、前期群69.1%、後期群74.6%であった。また、10年生存率は、前期群67.0%、後期群74.6%であった。

図6：累積生存率

5年生存率：前期群/後期群=69/75%
 10年生存率：前期群/後期群=67/75%



3-9. 死亡原因(表7)

死亡者は前期群51例、後期群29例であった。また、死亡原因は、前期群では、心室機能不全16例(31.3%)、肺静脈閉塞6例(11.8%)、感染症5例(9.8%)が多く、後期群では、肺静脈閉塞6例(20.7%)、感染症5例(17.2%)、心室機能不全3例(10.3%)が多かった。主なデータを表7に示す。

表7：死亡原因

	E群	L群	全体
心室機能不全	16	3	19
肺静脈閉塞	6	6	12
感染症	5	5	10
突然死	4	2	6
肺高血圧	2	2	4
不整脈	2	2	4
BTシャント閉塞	3	1	4
脳梗塞	1	2	3
社会的	1	1	2
その他	4	2	6
不明	7	3	10
合計	51	29	80

考察

内臓錯位症候群のフォンタン型手術到達率は、他の機能的単心室症例に比べて悪い。その原因として最も重要な因子は、総肺静脈還流異常の合併がかなり高率であることがあげられる。本研究でも、その合併率は前期群30%、後期群48%という結果で、とくに心外型総肺静脈還流異常は、肺静脈閉塞病変が必発で、両群において主たる死亡原因となっている。本症候群を診断した場合、まずは、画像診断で総肺静脈還流異常の合併の有無を正確に診断する必要がある、迅速な診断が本症候群症例の生命予後の改善につながると考えられる。

次に、本症候群症例では、低血管抵抗での肺血管床発育が両方向性グレン術やフォンタン型手術到達のためには重要である。すなわち、肺血流減少型では、新生児期で動脈管依存性の症例であれば、プロスタグランジン製剤を使用し、肺血流維持に努め、生直後の不安定な肺血管抵抗の時期を乗り越えた時期に肺血管床の発育状態を心臓カテーテル検査で評価し、体肺動脈短絡術あるいは月齢が3か月以降で肺血管床や肺動脈圧が条件を満たせば、両方向性グレン術を考慮する。この場合、本研究でも述べたように肺動脈縮窄や左右肺動脈の連続性のない症例では、左右肺動脈血流の不均衡を是正するため肺動脈形成術を行う必要がある。一方、肺血流増加型では、肺高血圧のためその状態が持続すれば両方向性グレン術およびフォンタン型手術の適応とならないため、肺血管床温存のため早期に肺動脈絞扼術を行う必要がある。その後、肺動脈圧の結果と生後の月齢を判断し、両方向性グレン術へと進む。

次に、心室機能温存も本症候群がフォンタン型手術へ到達するため、また、生存し続けるために大変重要な点である。前期群では死亡原因の第一位であった。日本人の本症候群症例において右室性単心室症例が多く、もともと解剖学的左室に比べて心収縮力が悪い上に共通房室弁合併例も多く、高度の閉鎖不全を合併している症例が少なからず存在する。したがって、症例を診療する中で閉鎖不全の進行に注意することが必要である。房室弁閉鎖不全が中等度以上ある場合、房室弁形成術を行う必要がある。また、房室弁形成でも閉鎖不全がコントロールできない場合、症例によっては、人工弁置換術を行う症例も存在する。

次に、段階的右心バイパス（両方向性グレン）術の導入は、前期群では48%であったのに対し後期群では75%に達し、有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。両方向性グレン術は、術前に心室容量負荷が存在する症例において一期的にフォンタン型手術に到達した場合、急激な心室容量の減少に伴う心筋虚血が発生し拡張型心筋症様の変化による心室機能不全を防止する効果があり、当施設でも両方向性グレン術導入後は拡張型心筋症様の重篤な心室機能不全となる症例の発症をみていない。このように段階的に右心バイパス術を施行することは、

フォンタン型手術到達率向上に有効であると考える。

さらに、本症候群症例の特に心耳の右側相同症例では、頻脈性不整脈の合併があり、薬物治療による不整脈コントロールに難渋する症例が存在する。そのような症例の中には、非薬物治療である高周波カテーテル電気焼灼術が有効な症例がある。

フォンタン型手術到達率は、前期群 59%、後期群 51%であった。この結果は、後期群が一見到達率が悪そうに見えるが、年齢が、経過は順調であるものの両方向性グレン術施行年齢に達していない症例やフォンタン型手術待機症例などがその割合に含まれないためであり、決して後期群が前期群に劣っているわけではない。

次にフォンタン型手術後の経年的変化として、本症候群の右側相同症例では、頻脈性不整脈発生に、左側相同症例では、徐脈性不整脈発生に注意が必要である。心外型人工導管法によるフォンタン型手術後症例では、頻脈性不整脈に対し、薬物治療が第一選択療法であり、非薬物治療であるカテーテルによる電気焼灼術は難しい。頻脈性不整脈が発生した場合、フォンタン循環の破綻を来す可能性のある症例においてこの点は今後の課題と言えよう。徐脈性不整脈に対してはペースメーカー移植術が必要な症例が存在する。

また、経皮酸素飽和度に関して、当施設では、1995年以降心外型人工導管法によるフォンタン型手術を導入し、1997年以降は全例に行っており、前期群ではラテラルトンネル法によるフォンタン型術後症例が多く、ラテラルトンネル部分で右左短絡を生じるため経年的に酸素飽和度の低下が認められている。ただ、概ね平均値が90%前後で推移しているようである。一方、後期群では、ほとんどが心外型人工導管法であり経皮酸素飽和度は95%程度で推移しており、良好な経過を現在のところ辿っている（図4参照）。

また、心室機能不全の血液学的指標として、血漿 BNP 濃度を経年的に測定したところ、前期群に比べ、後期群のほうが BNP 濃度はほぼ全経過において低値であり（図5参照）、心不全コントロールが比較的良好といえよう。これは、当施設では、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギテンシンII受容体拮抗薬などで心筋保護療法を可能な限り行っているからと考えている。

さらに、本症候群症例では、循環器系以外でも食道裂孔ヘルニアや腸回転異常、鎖肛など消化器系異常の合併や無脾症候群症例では、感染症とくに肺炎球菌感染症に注意を払う必要がある。すなわち、消化器症状出現時の小児外科（消化器外科）との連携および同外科的治療や感染症予防の対策として、抗生剤の予防内服や2歳以降での肺炎球菌ワクチン接種、感染性心内膜炎予防の繰り返しの患者家族への啓蒙などが必要である。

最後に、今後の課題として、一つ目は下大静脈欠損合併症例で、Total Cavo-