

生命は受精と同時に始まるとする宗教的な理由から、米国ではヒト ES 細胞の作製は長らく禁止されていた。さらに、ES 細胞を再生医療に利用する場合、拒絶反応という医学的な大きい障害があった。

このような逼塞した状況から生まれたのが、Yamanaka らによる iPS 細胞の発見²⁾である。彼らは、異なる機能を持つ細胞に分化できるという ES 細胞が有する力（多能性）は、分化した細胞（体細胞）にはなく ES 細胞にのみ高発現しているタンパクの働きによるとの仮説を立て、体細胞と ES 細胞に発現している遺伝子群を比較することによって候補リストを絞り込んだ。中でも細胞の増殖性を高める遺伝子に注目して、4つの転写因子（OCT3/4, Sox2, c-Myc, Klf4）遺伝子を用いて、マウスの線維芽細胞から多能性を獲得した iPS 細胞の作製に成功した。さらに、がん遺伝子である c-Myc 遺伝子を除いた3因子でも作成が可能であることも分かってきた。また、ヒトの iPS 細胞、さらには、疾患特異的な iPS 細胞の作成にも成功している。

疾患特異的人工多能性幹（iPS）細胞と遺伝性不整脈

従来、分化は終了し後戻りできないと考えられていた体細胞、例えば皮膚の細胞から iPS 細胞が誘導され、多様な細胞にまた分化できるという事実は、再生医学のみならず多くの分野に大きなインパクトを与えた。例えば、最終診断のできない多くの遺伝性疾患患者から皮膚生検することより得られる皮膚線維芽細胞を用いて、その患者特有の疾患特異的 iPS 細胞を分化誘導することが可能となってきた。このような細胞を用いることにより、*in vitro*での疾患の病態生理や診断・治療ができることが期待される。理論的には、疾患特異的 iPS 細胞は、文字通り、多様性を持った種々の細胞に分化できるので、多くの原因不明の難病解明にも応用できる。表1に、疾患特異的 iPS 細胞の臨床的応用の利点を幾つか挙げる。実際、上述のようにすでにハーバード大学の複数のグループから、疾患特異的 iPS 細胞が報告されている。対象疾患は、先天性免疫不全症（アデノシンデアミナーゼ欠損症：ADA-SCID）、Gaucher 病、筋ジストロフィー（Duchenne 型、Becker 型）、ダウン症、パーキンソン病、若年性糖尿病、Shwachman 症候群、Huntington 病、Lesch-Nyhan 症候群、筋萎縮性側索硬化

表1 疾患特異的な人工多能性幹 (iPS) 細胞の臨床的な利点

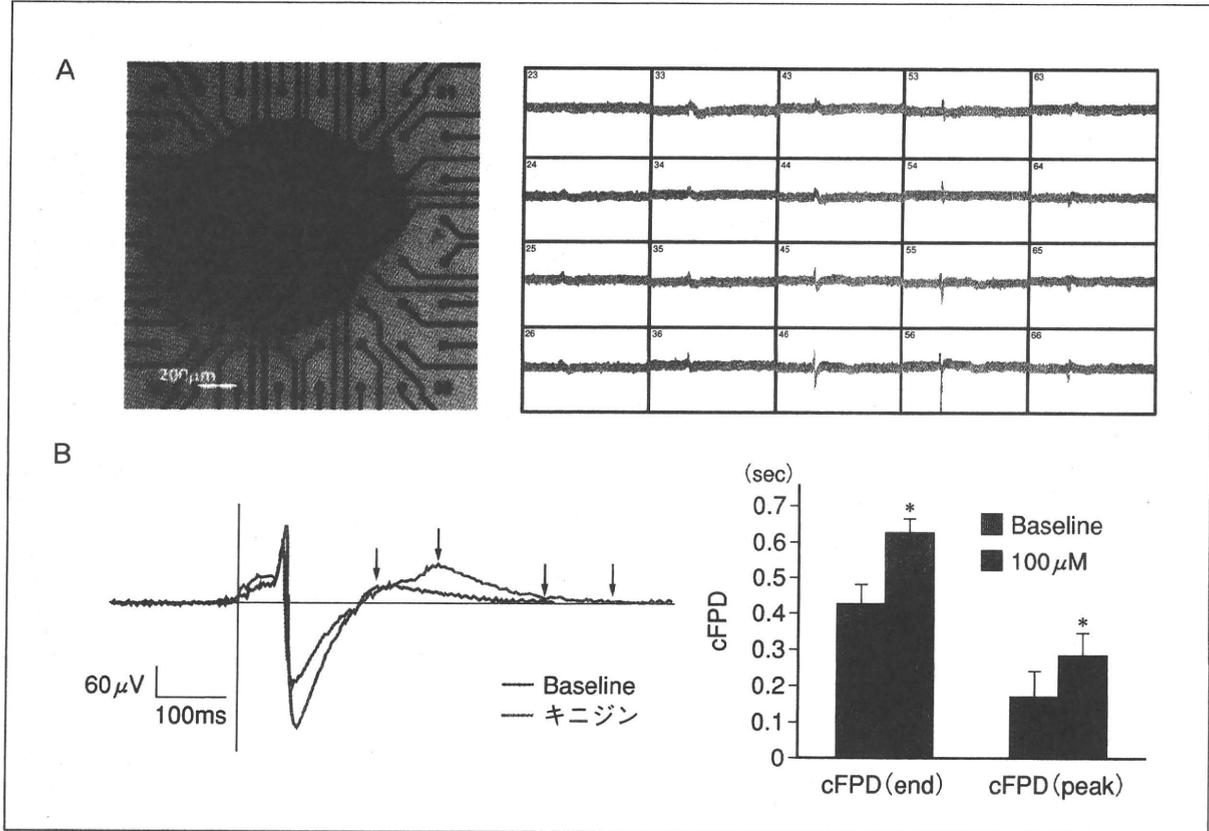
1. 病因病態の不明な疾患の解明
2. 生検困難の組織に分化させることにより診断
3. 新規治療法の開発 (創薬)
4. 薬剤の感受性検査
5. 薬剤の毒性試験
6. 再生医療への橋渡し
7. 遺伝子治療への応用

症 (ALS) など多岐にわたっている。さらに、疾患特異的 iPS 細胞から目的とする細胞に分化させ、表現型が再現できることが報告されている^{3~11)}。

さて、近年我々が注目している遺伝性不整脈、特に LQTS は、現在、その遺伝的背景が急速に解明され、主として心筋の再分極をつかさどるイオンチャネル遺伝子の変異によりその機能が障害され、再分極過程が遅れて心電図上 QT が延長し、torsade de pointes と呼ばれる多形性心室頻拍から心室細動となり、突然死を来す。しかし前述のように、その原因遺伝子は、既知の責任遺伝子を詳しく検索しても、50~60% 程度にしか決定できない。したがって、もし患者の皮膚生検標本から疾患特異的な iPS 細胞を誘導できれば、形態学的・免疫組織化学的な観察 (電子顕微鏡を含む)、光センサーを用いたタンパク動態解析、多点平面電極システム (MEA) やパッチクランプ法を用いた活動電位や電流記録などの方法でイオンチャネル機能の病態に迫ることができ、ひいては、疾患の新たな診断を行うことができる。

これらの生理学的な特性を調べることによって、逆に病態に関連している原因タンパクを決定することができる。逆に、心筋細胞の形態学的な異常を来す家族性心筋症やデズモゾームの障害が考えられている不整脈源性右室心筋症などは、形態学的な観察に適しており、より期待できるかも知れない。また、近年非常に注目されている一塩基多型 (SNP) 研究にも、iPS 細胞は利用価値が高い。多数症例での SNP を検索する場合、当然ながらその遺伝的背景が異なるわけであるが、逆の発想で、疾患特異的な iPS 細胞株の、例えば1つの SNP を置換することにより、ほかの遺伝的背景が全く同じ、いわゆる

図1 人工多能性幹 (iPS) 細胞を用いた細胞外活動電位の記録 (文献⁹⁾より引用改変)



A: iPS 細胞塊から MEA マッピングを用いて記録される細胞外活動電位の記録, いわゆる local field potential.
 B: キニジンによる細胞外活動電位から推定される QT 時間の変化. 電位の始まりから T 波に相当する部分の peak までの時間を field potential duration to peak: FPD(peak), さらに終末までの時間を field potential duration to end: FPD(end) と記載している. 共に Basset の式を用いて心拍数による補正をしている.
 * Control に比して有意に延長している.

iPS: 人工多能性幹, MEA: 多点平面電極システム

genetically-matched control iPS 細胞を作成することができる. 個々の genetic variant が, どのように疾患発現とかかわっているかを, 明確に知ることができる.

人工多能性幹 (iPS) 細胞を用いた薬剤性 QT 延長の予測

創薬において, QT 延長が大きな副作用として注目されており, 経費的な問題から, より早い開発段階で薬剤の研究中止を決定しなければならない場面も多い. 薬剤性 QT 延長の原因は, 心室筋のカリウムチャネル (hERG チャネル) を薬剤が阻害するためと考えられているが, 前臨床試験で現在行われている QT 延長作用の検討 (QT 試験) は, このチャネルの再構築系を用いた電気生理学的実験で薬物作

用を調べることができる。しかし、実験系に用いられる細胞は、ヒト型カリウムチャネルを発現している培養細胞であり、臨床的には生体からほど遠いものである。ヒト心筋細胞に分化させた iPS 細胞が利用できれば、より正確に薬物の副作用を検討することができる。

最近、iPS 細胞を用いた細胞外活動電位の記録ができる *in vitro* MEA (図 1 A) が開発され、脳神経や循環器分野の基礎研究で広く活用されている。図 1 B は、最近、報告された健常なヒト iPS 細胞から分化誘導された心筋細胞を用いた MEA の実験結果である¹⁰⁾。薬理学的に QT 延長を起すことが知られているキニジン (100 μ mol) で心電図上の QT 間隔の延長を起していることが分かる。このように、より臨床に近いモデルで新規薬物の副作用としての QT 延長作用も調べることが可能である。さらに、疾患特異的な心筋細胞が利用できれば、個々の患者での薬剤感受性を調べることもできる。今後、テーラーメイド医療との関係からも注目されている¹²⁾。

おわりに

2006 年に、マウス iPS 細胞の論文²⁾ が Yamanaka らにより発表されて、当該分野の研究競争は熾烈を極めていている。心臓関係では、現在、争点は iPS 細胞からいかに安定して確実に心筋細胞に分化誘導するかに移っているかに見える。上述したような臨床応用が現在進行形で実現しつつある。いよいよ、目の離せない研究領域となっている。

文 献

- 1) Ptashne M, Gann A: Genes & signals. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2002.
- 2) Takahashi K, et al: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676, 2006.
- 3) Mauritz C, et al: Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation* 118: 507-517, 2008.
- 4) Narazaki G, et al: Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation* 118: 498-506, 2008.
- 5) Takahashi K, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 861-872, 2007.

- 6) Yu J, et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* **318**: 1917–1920, 2007.
- 7) Dimos JT, et al: Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* **321**: 1218–1221, 2008.
- 8) Park IH, et al: Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* **134**: 877–886, 2008.
- 9) Zhang J, et al: Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res* **104**: e30–e41, 2009.
- 10) Zwi L, et al: Cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Circulation* **120**: 1513–1523, 2009.
- 11) Tanaka T, et al: In vitro pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **385**: 497–502, 2009.
- 12) Asai Y, et al: Combination of functional cardiomyocytes derived from human stem cells and a highly-efficient microelectrode array system: An ideal hybrid model assay for drug development. *Curr Stem Cell Res Ther* (in press)

QT短縮症候群

Short QT syndrome



堀江 稔

Minoru HORIE

滋賀医科大学呼吸循環器内科

◎QT短縮症候群(SQTS)は12誘導心電図上の著しく短いQT時間と、心室細動(VF)による突然死を特徴とする遺伝性不整脈であるが、非常に頻度が低いためごく最近までよくわからなかった病態である。多くは基礎心疾患がなく突然死の家族歴があり、心房細動(AF)や早期再分極を高率に合併する。また、本症はイオンチャンネル病の一種で、一部にKチャンネルなどの変異(表1)により再分極過程が促進されていることが示された。また、心拍数に対するQT時間の応答調整機能も低下していることがわかった。治療の第一選択は植込み型除細動器(ICD)である。また、VFの再発例においては補助療法としてキニジン内服が有効との報告がある。



Key word: QT短縮, 心臓突然死, 心房細動, 早期再分極, 乳児突然死症候群

QT短縮症候群(short QT syndrome: SQTS)は、①12誘導心電図で著しいQT短縮、②基礎心疾患を有しない心室性不整脈、③突然死の家族歴を示すとされる。発作性・持続性心房細動(atrial fibrillation: AF)(70%)¹⁾や早期再分極(65%)²⁾の合併が多いことが報告されている。最初の報告は実に2000年になってからで³⁾、QT時間225msと著明に短い症例が報告されているが、続いての報告ではGaitaらが $QTc \leq 300$ ms⁴⁾、Giustettoらは $QTc \leq 340$ ms⁵⁾、最近の報告としてはAntzelevitchら⁶⁾が $QTc \leq 360$ ms(男性)、 $QTc \leq 370$ ms(女性)をQT短縮症例として検討している。もともと症例の頻度が低いため、QT短縮症候群におけるQT時間の明確な定義はなされていない。

● SQTSの臨床像

心室性不整脈による突然死や失神(平均発症年齢は 35 ± 25 歳)のリスクは高く、発作時間や様式はさまざま、運動時、覚醒時、睡眠時などに認める^{1,5,7,8)}。QT短縮に関するpopulation-based studyとしてMoriyaら⁹⁾は、広島・長崎において1958~2003年の間に原爆被爆者健康診断を受けた19,153人(男性7,525人、女性11,628人、平均

年齢 40 ± 15.8 歳、平均経過観察期間 26.4 ± 14.8 年)を対象にQT短縮を検索したところ、 $QTc < 350$ msを示したのは2例のみ(0.01%)であった。

Kobzaら¹⁰⁾の研究では、18~19歳のスイス人男性41,767名を対象とした2004年3月~2006年7月の徴兵時の心電図解析で、平均 QTc 時間は 394 ± 22 ms、 $QTc < 320$ msの率は0.02%で、 $QTc < 300$ msを示すものは認められなかった。Gallagherら¹¹⁾は、20歳代のパイロットや軍隊入隊者12,012人(男性90.7%)を対象に1970~2004年に記録された12誘導心電図を解析したところ、最短 QTc は335msであったと報告した。また、Anttonenら¹²⁾によれば、Social Insurance Institution's Coronary Heart Disease Studyに参加した10,822人のフィンランド人男女(平均年齢 44 ± 8.4 歳; 30~59歳)でQT短縮を検討したところ、 $QTc < 340$ msは0.4%、 $QTc < 320$ msは0.1%であった。

著者らはhospital-based study¹³⁾を行い、何らかの理由で滋賀医科大学病院において心電図を記録された102,065名の患者(うち男性52,779名)を対象に $QTc < 360$ ms(心拍数50~100bpm)で検索したところ、189名(0.185%)が相当した。うち21名(11%)がAFを合併していた。フォローできた

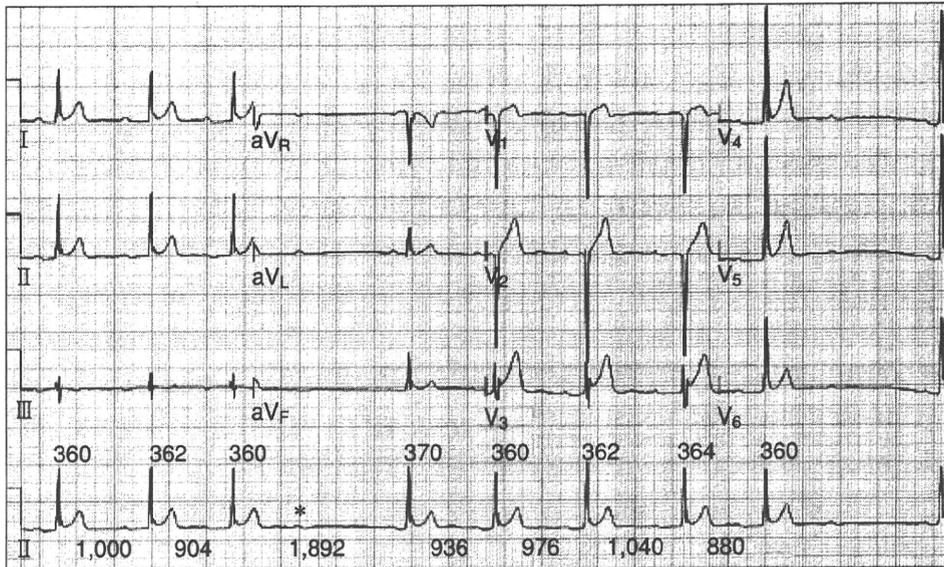


図 1 有症状SQTS症例の12誘導心電図

著者らの施設でVFによる失神をきたし、ICDを植え込んだ症例の12誘導心電図(無投薬時)I, II, aVF, V₃₋₆誘導でQRS内にnotchを伴う早期再分極が認められる。たまたまWenckebach型房室ブロックを起こしたところ(*)が記録されている(トレース下段)。通常、長いポーズの後のQRSに続くQT時間は延長するが、この症例では360 msecから370 msecと延長はほとんどみられず、心拍数に対するQT時間の応答・調節がうまくできていないのがわかる。図の中の数値は時間(msec)を示す。

患者53名のうち男性患者1例(図1)に心室細動(ventricular fibrillation: VF)に伴う失神が確認され、植込み型除細動器(ICD)治療を行った(したがって、有症状のSQTSは約10万人に1人程度。これらの報告ではエントリー基準としてのQT短縮の定義がそれぞれ異なるものの、いずれもQT短縮の頻度は低いことを裏づけるデータであった。

SQTS patient-based study については最近、Watanabe らが興味深い観察研究を発表している²⁾。37名の有症状SQTSと44名の無症候SQTS患者、それにQT短縮のない185名のコントロールで心電図の種々のパラメータを比較検討したところ、PR時間やQRS幅に差はなかったが、有症状のSQTS例で有意に早期再分極の合併率が高かった(65%, 30%, 10%)。実際、著者らの図1の心電図で示す男性患者では、I, II, aVF, V₃₋₆誘導で早期再分極が認められた。高リスク症例の判定に有用である可能性が示唆された。

Giustetto らの報告⁴⁾では乳児突然死症候群(SIDS)との関連が述べられている。診断時の年齢中央値は30歳(4~80歳)で、8家系25人と孤発例4人を後ろ向き、一部のデータを前向きに調査

した。38%が有症状であったが、うち乳児期に発症した3例(男児2例、女児1例、突然死の家族歴2例)は、生後4~8カ月時、睡眠中または覚醒時に突然死または失神で発症している。遺伝子検査では2家系でKCNH2の遺伝子変異が同定されている。

● SQTSの遺伝子異常

2004~2005年にかけてKチャンネル異常とSQTSの関連がたびたびと報告された(SQT1-3; 表1)。その発症機転として、外向きカリウム電流が大きくなること(gain-of-function)により活動電位短縮が生じ、QT時間が短くなることが基礎実験で示された¹⁴⁻¹⁶⁾。SQT1はKCNH2の変異で、最初の報告¹⁴⁾はS5-Pループにあたる588番目のアミノ酸であるアスパラギンがリジンに置換する変異(N588K)であった。SQT2はKCNQ1が原因遺伝子で、最初にKCNQ1ポア領域にあたる307番目のアミノ酸がバリンからロイシンに置換する変異(V307L)が報告された¹⁵⁾。SQT3はKCNJ2が原因遺伝子で、現在までのところ172番目のアミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに置換(D172N)する変異が報告されている¹⁶⁾。

表 1 SQTSの遺伝的背景

mRNA	アミノ酸	変異型	エクソン番号	変異の部位	文献番号
SQT1 : <i>KCNH2</i> /Kv11.1, α-subunit I_{Kr}, gain-of-function					
c. 1764C>G	p. N588K	ミスセンス	エクソン 7	S5-pore	14)
c. 1764C>A	p. N588K	ミスセンス	エクソン 7	S5-pore	13)
c. 3404G>A	p. R1135H	ミスセンス	エクソン 7	C terminus	17)
SQT2 : <i>KCNQ1</i> /Kv7.1, α-subunit I_{Ks}, gain-of-function					
c. 919G>C	p. V307L	ミスセンス	エクソン 6	pore	15)
c. 421G>A	p. V141M	ミスセンス	エクソン 2	S1	18)
SQT3 : <i>KCNJ2</i> /Kir2.1, α-subunit I_{K1}, gain-of-function					
c. 514G>A	p. D172N	ミスセンス	エクソン 2	M2	16)
SQT4 : <i>CACNA1C</i> /Cav1.2, α-subunit $I_{L, Ca}$, loss-of-function					
c. 116C>T	p. A39V	ミスセンス	エクソン 2	N terminus	6)
c. 1468G>A	p. G490R	ミスセンス	エクソン 10	DI-DII	6)
SQT5 : <i>CACNB2</i> /Cav β_2, β_2-subunit $I_{L, Ca}$, loss-of-function					
c. 1442C>T	p. S481L	ミスセンス	エクソン 13	C terminus	6)

さらに 2007 年, Antzelevitch ら⁶⁾は Brugada 症候群に QT 短縮(QTc 330~370 ms)を合併する例を報告し, QT 短縮のあらたな病態として Ca チャネルの α または β サブユニットの異常(loss-of-function)が関与していると報告した. その他の著者らの報告など^{17,18)}も加えて現在 9 つのミスセンス変異が報告されており, SQT1-5 として分類されている(表 1).

● SQTSの治療, 予後

SQTS は突然死リスクが高く, 治療の第一選択は ICD である. ICD 植込みの注意として, T 波のオーバーセンシングによる ICD の誤作動があげられる¹⁹⁾. 薬物療法は補助的であり, 小児や ICD を拒否したごく限られた症例で選択されている. キニジンの有効性を示す報告が多く QT 時間の延長を伴うが, 一方, フレカイニド, ソタロール, イブチリド, アミオダロンは QT 延長効果を認めなかった^{1,4,5,13,20,21)}. キニジンについては海外ではヒドロキニジン 750~1,000 mg/day が使用されているが, 日本では硫酸キニジンが使用可能で, 少量から血中濃度をきめ細かくモニターしながら投与する(維持量 200~600 mg/day, 有効血中濃度 3~6 μ g/ml, 半減期 3~16 時間). 副作用のチェックは必須で, 下痢などの消化器症状がよく出現し, また肝機能障害, 血小板減少などを認めるため, 経過観察中は採血を適宜行うことが大切である.

消化器症状についてはキニジンの減量やコレステラミンの投与である程度コントロール可能である²²⁾.

前出の Giustetto らの研究では⁴⁾, 29 例中 14 例(突然死の既往 2 例, 失神歴 1 例, 無症候 2 例, EPS で VF が誘発された症例 9 例)が ICD 植込みを受けた. 26 例が長期経過観察され, 9~49 カ月(中央値 23 カ月)の観察中, ICD の適切作動を 1 例に認めたという. 10 例でキニジンが処方され(7 例はキニジンのみ, 3 例は ICD 植込み後に AF を合併), うち 7 例は内服下に 21~36 カ月(中央値 29 カ月)経過観察され, 突然死や失神, AF の再発を認めなかった. 残りの 3 例はキニジンによる副作用(消化器症状)で内服を中止している. 合併する AF の薬物治療としてもキニジンが使用され, ほかにプロパフェノンが有効であったとの報告もある²³⁾.

● おわりに

SQTS は特発性心室細動の鑑別として, 非常にまれではあるが覚えておきたい疾患である. 確定診断には遺伝子検索が有用である. ICD 植込みの際には T 波のオーバーセンシングを起こさないよう注意が必要である. VF が頻回に起こる例や AF 症例ではキニジン投与が有効である.

文献

- 1) Borggrefe, M. et al. : Short QT syndrome : genotype-phenotype correlations. *J. Electrocardiol.*, **38** : 75-80, 2005.
- 2) Watanabe, H. et al. : High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*, **7** : 647-652, 2010.
- 3) Gussak, I. et al. : Idiopathic short QT interval : a new clinical syndrome? *Cardiology*, **94** : 99-102, 2000.
- 4) Gaita, F. et al. : Short QT syndrome : a familial cause of sudden death. *Circulation*, **108** : 965-970, 2003.
- 5) Giustetto, C. et al. : Short QT syndrome : clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur. Heart J.*, **27** : 2440-2447, 2006.
- 6) Antzelevitch, C. et al. : Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*, **115** : 442-449, 2007.
- 7) Shimpf, R. et al. : Short QT syndrome : successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*, **2** : 416-417, 2005.
- 8) Maury, P. et al. : Short QT syndrome : should we push the frontier forward? *Heart Rhythm*, **2** : 1135-1137, 2005.
- 9) Moriya, M. et al. : Two cases of short QT interval. *PACE*, **30** : 1522-1526, 2007.
- 10) Kobza, R. et al. : Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm*, **6** : 652-657, 2009.
- 11) Gallagher, M. M. et al. : Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am. J. Cardiol.*, **98** : 933-935, 2006.
- 12) Anttonen, O. et al. : Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*, **116** : 714-720, 2007.
- 13) Miyamoto, A. et al. : Prevalence, Early repolarization, and long-term prognosis in patients with short QT interval. *Circ. J.* (in press)
- 14) Brugada, R. et al. : Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, **109** : 30-35, 2004.
- 15) Bellocq, C. et al. : Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, **109** : 2394-2397, 2004.
- 16) Priori, S. G. et al. : A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ. Res.*, **96** : 800-807, 2005.
- 17) Itoh, H. et al. : A novel KCNH2 mutation as a modifier for short QT interval. *Int. J. Cardiol.*, **137** : 83-85, 2008.
- 18) Hong, K. et al. : *De novo* KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome *in utero*. *Cardiovasc. Res.*, **68** : 433-440, 2005.
- 19) Schimpf, R. et al. : Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment : inherent risk for inappropriate shock delivery. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **14** : 1273-1277, 2003.
- 20) Lu, L. X. et al. : Short QT syndrome : a case report and review of literature. *Resuscitation*, **71** : 115-121, 2006.
- 21) Gaita, F. et al. : Short QT syndrome : pharmacological treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43** : 1494-1499, 2004.
- 22) Mizusawa, Y. et al. : Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome : low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **47** : 359-364, 2006.
- 23) Hong, K. et al. : Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **16** : 394-396, 2005.

* * *

● 第22回 臨床不整脈研究会

CRT-Dにより一時的に心機能が回復したBecker型筋ジストロフィに伴う拡張型心筋症の1例

小森暁子 住友直方 阿部百合子
田口洋祐 中村隆広 市川理恵
福原淳示 松村昌治 金丸 浩
鮎沢 衛 岡田知雄 麦島秀雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野
(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

Transient recovery of cardiac function by cardiac resynchronization therapy in a case with Becker type muscular dystrophy associated with dilated cardiomyopathy

Akiko Komori, Naokata Sumitomo, Yuriko Abe, Hiroyuki Taguchi, Takahiro Nakamura, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Masaharu Matsumura, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Hideo Mugishima
Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

Key words

Becker型筋ジストロフィ
拡張型心筋症
CRT-D
心室頻拍

§ 抄録

14歳の男児。9歳時にBecker型筋ジストロフィ(BMD)の診断を受け、車椅子生活をしている。14歳8カ月時に数分の意識障害、動悸を自覚し当科を受診した。心胸郭比は0.56で、心拍数210bpm、右脚ブロックパターンの心室頻拍(VT)を認めた。心エコーで著明な左室拡大、左室駆出率(EF)0.18、重度僧帽弁閉鎖不全を認め、拡張型心筋症(DCM)の診断で入院した。利尿薬により心不全は軽快し退院したが、その後、再びVT、心不全が増悪し再入院した。VTはメキシレチンの内服でコントロールされたが、心不全はPDEIII阻害薬から離脱できなかった。入院4週目頃から血圧低下を伴うVTがしばしば出現し、入院6週目に意識消失を伴うVTが出現、心停止となり、蘇生後に呼吸管理を開始した。その後、除細動器付心臓再同期療法(CRT-D)を施行したところ、EF 0.40と心機能が改善し、VT、心不全も一時軽快したが、4日後に肺炎を合併し死亡した。

§ 背景

筋ジストロフィは骨格筋の変性、壊死を主病変とし、進行性に筋力低下と筋萎縮をきたす遺伝性の疾患である。死因の大半を呼吸障害と心障害が占めているが、近年、呼吸管理の進歩により長期予後は大きく改善した。心障害は死因の約40%を占め、拡張型心筋症(DCM)に類似した病態を生じ、心不全、心室性不整脈を合併し死に至る。筋ジストロフィに合併する心筋障害をできるだけ早期に発見し、心不全、致命的不整脈のコントロールを行うかは問題となっている。

Becker型筋ジストロフィ(BMD)のDCM、心室頻拍(VT)の男児に除細動器付心臓再同期療法(CRT-D)を施行し、心機能の一時的な改善をみた症例を経験したので報告する。

§ 症例

患者：14歳、男児。

主訴：動悸、意識障害。

現病歴：9歳時に筋生検および、遺伝子検索によりX染色体p21 exon 3, 4, 6, 8の欠失を認め、BMDと診断された。12歳時に歩行困難となり、車いす生活をしてきた。この時点では心雑音や心疾患症状は認めず、心電図にも異常は認められなかった(図1A)。14歳時に、数分の意識障害、胸部不快感、動悸を自覚し救急車で当院救急外来を受診し、DCM、VT(図1B)、うっ血性心不全(CHF)の診断で入院した。心エコーで左室駆出率(EF)0.18、重度の僧帽弁閉鎖不全を認めた。ACE阻害薬、利尿薬、ベラパミル2.7mgの投与で、CHF、VTは改善し(図1C)、いったん退院したが、2



図1 心電図変化

A: 入院前の心電図。心拍数72/分, QRS電気軸+30°, QRS幅98msの洞調律であった。
 B: 初回入院時心電図。心拍数210/分, 右脚ブロック, 左軸偏位のVT。
 C: verapamil 2.7mgの静注でVTは停止している。

カ月後に心不全の悪化を認め再入院した。

入院時現症: 心拍数108/分, 呼吸数24/分, SpO₂ 100% (O₂: 6L投与下), 呼吸音右側で減弱, 胸骨左縁下部にLevine III/VIの収縮期雑音聴取, 腹部軟。

胸部X線写真: 右側胸水貯留, CTR 0.58(図2)。

血液検査: WBC 8,400/ μ L, RBC 523万/ μ L, Hb 16.2g/dL, Ht 46.8%, Plt 41.9万/ μ L, AST 61 IU/L, ALT 114 IU/L, LDH 305 IU/L, CK 2,093 IU/L, CK-MB 33 IU/L, BUN 10.1mg/dL, クレアチニン 0.25mg/dL, 総蛋白6.8g/dL, アルブミン4.0g/dL, Na 139mmol/L, K 4.1mmol/L, Cl 104mmol/L, Ca 9.3mmol/L, P 4.4mmol/L, 血糖110mg/dL, CRP 0.81mg/dL, BNP 836pg/mL。

加算平均心電図: fQRS 114ms, LAS₄₀ 33ms, RMS₄₀ 17.0 μ Vで心室遅延電位(LP)は1項目だけ陽性。

Holter心電図: Heart Rate Variability解析結果では, 平均心拍は増加しており, SDNNは小さく, LF/HFも小さかった(表)。

入院後経過

入院時より心不全コントロールのため, オルプリノン(0.2 γ), カルベジロール(25mg/日)を開始し, VTに対しメキシレチンの投与を行った。入院後は症状の



図2 入院時胸部X線写真

軽快と増悪を繰り返した(図3)。入院2週間頃より, VT, short runを認め, メキシレチンを300mg/日に増量した。この時点でCRT-Dを考慮し検査を進めた。心エコー上, 左室後壁のdyssynchronyを認め(図4), 臨床経過を合わせCRT-Dの適応と考えた。

入院4週間後より血圧低下を伴うVTが出現しては

軽快することを繰り返した。入院6週間後に意識消失を伴うVTを認めた。メキシレチン125mgの投与を2回行ったがVTは停止せず(図5)、無脈性VTとなり、

胸骨圧迫、DC 200Jを行った。洞調律に復し循環動態は一時安定したが、数時間後に再度VTとなり、アミオダロン100mgの投与を行った。しかしVTは停止せず、無脈性VTとなり、DC 300Jを行い洞調律に回復した。その後もVTを繰り返し呼吸状態が悪化したため、人工呼吸管理を必要とした。その後、DOA 3γ、ハンブ0.01γ、アミオダロン11mg/kg/時間の持続静注を開始したところVTはかなり抑制され、入院約7週間後にCRT-Dを導入した。CRT-D導入後は心エコーでEF 0.44と著明な改善を認めたが、肺炎を合併し死亡した。

表 本例のHeart Rate Variability解析結果

	2008.10.25	2008.11.6	2008.11.20
mHR (beats/min)	113	117	101
SDNN (ms)	45	54	74
HF (Log ms ²)	2.9	3.4	4.9
LF (Log ms ²)	3.7	3.7	5.5
LF/HF	1.2	1.1	1.1

mHR : mean heart rate, SDNN : standard deviation of all RR intervals, HF : high frequency power, LF : low frequency power

§ 考察

本症例は心不全、VTで発見され、死亡までの期間

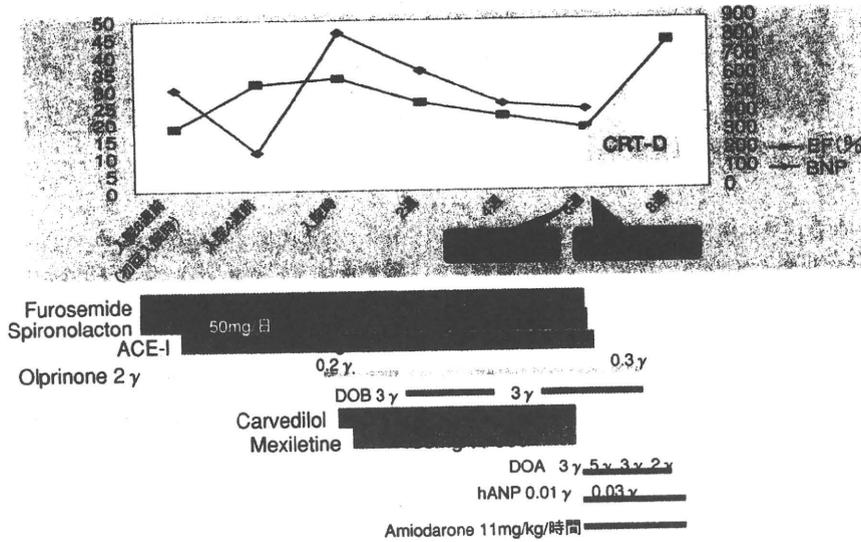


図3 入院後経過

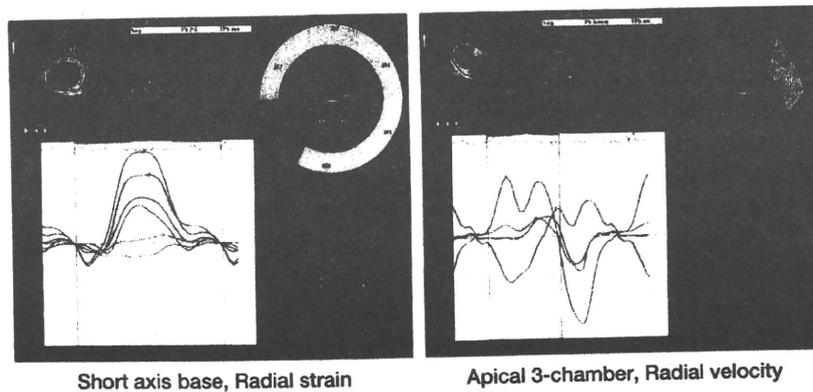


図4 2D speckle Tracking法による左室壁運動解析

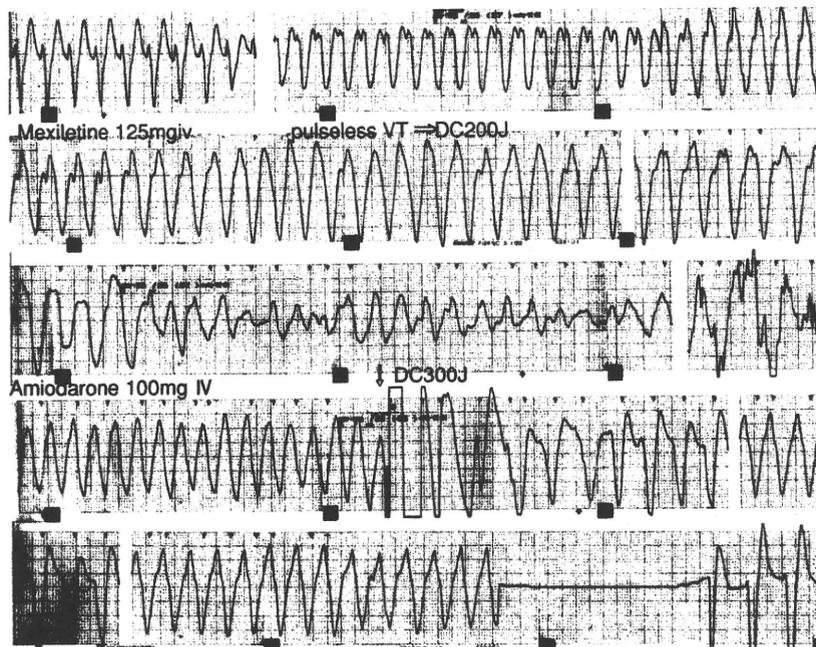


図5 入院後の不整脈経過

が約4カ月と非常に早い進行で死亡した。本症例のように自覚症状が出現する前に、高度の心機能障害を伴っている症例も多く、特に10代以降は定期的なフォローアップが必要であると再認識させられた。

Duchenne型筋ジストロフィ(DMD)/BMDに合併するDCMは、児の活動性が乏しいため、一般に心不全管理に有用である心房利尿ペプチド(BNP)の上昇が乏しく、BNP上昇を指標とした心不全の早期発見は困難といわれている。DMD/BMDで、BNPが上昇した例では心不全はかなり進行していると考えられる。また、胸郭変形に伴う心臓の位置異常や人工呼吸による画像の乱れなどにより、画像による評価が難しく、左室心基部後壁から徐々に壁運動の低下が進むため、駆出率の低下を認めるのが比較的遅いなどが、早期診断、治療が困難である要因と考えられている¹⁾。本症例では来院時にすでに著明なBNPの上昇を認めており、心機能が著明に低下していた。

DMD/BMDに合併する心筋障害に特徴的な心電図初期変化として、洞性頻脈、V₁誘導での高いR波、aV_L誘導での深いQ波、QT延長やQT間隔のばらつきがあげられる。洞性頻脈や日内変動の減少は心臓自律神経系の異常によるものであり、V₁誘導のR波の変化は左室後壁の心筋障害によるもの影響といわれている²⁾。また、心症状のないDMD児328人のうち62%にPQ間隔の短縮、QT間隔の延長を認めたとの報告もあ

り³⁾、心電図変化は臨床症状や、ほかの検査に比べ感度が高いことを示している。本症例の入院時安静時心電図ではこれらの所見は認められなかったが、それらの所見を認めた場合は、骨格筋障害出現前のBMDである可能性も考慮するべきである。

Ammendolaらは、BMD患者に合併する致死性不整脈の高リスク群では、低リスク群に比べて平均心拍数が高い、RR間隔の標準偏差が小さい、LF:HF比が大きいなどの特徴を認め、心拍変動(HRV)はDMD/BMDに合併する致死的不整脈の予測に有用であると報告している⁴⁾。本症例ではHolter心電図を3回行っているが、解析結果は図に示すとおりであり、平均心拍数は100~110bpmと年齢に比べ頻脈であり、高リスク群の平均心拍数を上回っていたが、LF/HFは平均1.1と低リスク群と同等であった。今後、DMD/BMD患者は、伝導組織のジストロフィン欠損による伝導障害や迷走神経系の低下を認めることから、早期診断といった面に限れば、心エコーやBNP以上に心電図変化は鋭敏である可能性が示唆された。

DMD/BMDには、さまざまな不整脈の合併があり、特に、洞性頻脈、心房細動、心室性不整脈の合併が多い。心室性不整脈は心臓突然死を招き、心不全と同様に予後を左右するため注意が必要である。また比較的、稀な不整脈として、完全房室ブロックやWPW症候群の報告が認められた⁵⁾⁶⁾。洞性頻脈は心臓自律神

経における迷走神経系の減少, 完全房室ブロックは電気伝導組織におけるジストロフィンの欠失による伝導の変化が原因と考えられている⁵⁾。

また, BMD/DMDの保因者にも心筋障害を認める症例も報告されており⁷⁾, 患児には同胞もいたため検査を勧めたが, 残念なことに受診されなかった。同胞や保因者においては心電図でスクリーニングを行い, なんらかの異常が見つかれば, 心エコー, BNP測定を行うといった方法も簡便で有用である。しかし, BMD/DMDを念頭において検査を行わなければ, 初期変化を見逃してしまう可能性もある。

本症例は心機能が著明に低下しており, 心不全, 心室性不整脈のコントロールに難渋した症例であった。REVERSE試験で軽症心不全患者におけるCRTの有用性が報告されたことにより⁸⁾, このように心機能障害の進行が予想されるDMD/BMD患者においては内科的治療だけでは限界があり, 早期よりCRTを視野に入れた治療計画が必要と考えられた。呼吸管理などでBMD/DMD患者の余命が延長した現在ではICDやCRTなどの外科的治療は, ほかの患者同様に取り入れていく必要があると考えられた。

§ 結語

Becker型筋ジストロフィにDCM, VTを合併した児に除細動器付心臓再同期療法を行い, 心機能の改善を認めた症例を経験した。HRV解析はBMD/DMD患者の早期診断に有用な可能性があると考えられた。BMD/DMDなどの進行性の疾患に対しては内科的治療では限界があり, ICD, CRTなどの外科的治療も視野に入れた治療計画が必要と考えた。

§ 文献

- 1) 田村拓久: 心不全のマネジメント. 医学のあゆみ 2008; **226**: 341-344
- 2) Finsterer J, Stöllberger C: The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003; **99**: 1-19
- 3) Nigro G, Comi L, Politano L, Bain RJ: The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; **26**: 271-277
- 4) Ammendola E, Russo V, Politano L, et al: Is heart rate variability a valid parameter to predict sudden death in patients with Becker's muscular dystrophy? *Heart* 2006; **92**: 1686-1687
- 5) Fayssol A, Orlikowki D, Nardi O, Annane D: Complete atrioventricular block in Duchenne

muscular dystrophy. *Europace* 2008; **10**: 1351-1352

- 6) Finsterer J, Stöllberger C, Quasthoff S: Wolff-Parkinson-White syndrome as initial manifestation of Becker muscular dystrophy. *Herz* 2008; **33**: 307-310
- 7) Walcher T, Kunze M, Steinbach P, et al: Cardiac involvement in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 2010; **138**: 302-305
- 8) St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al: REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) Study Group: Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009; **120**: 1858-1865

§ 質疑応答

座長: 沖重 薫(横浜市立みなと赤十字病院
心臓病センター)

沖重(座長) CRT治療でリモデリングが期待できて, なるべく早くというのはジストロフィに限らず, DCMに関していわれています。ジストロフィを経験したことがないので教えていただきたいのですが, 普通のDCMと違う特徴は何でしょうか。

小森(演者) 筋ジストロフィに合併するDCMは, 活動性に乏しい症例もあり, 早期にBNPの上昇がみられないことがあり, 発見が遅れる例が多いようです。また, 歩行困難な症例では自覚症状の出現が遅く, 進行してから病院を受診されるケースがあります。心エコーでは, 特発性拡張型心筋症に比べて, 壁運動の低下が左室後壁基部から始まるため, EFの低下が見られるころには病状が進んでいる可能性があります。これらの特徴を考えた上で評価が必要となります。

住友(共同演者) こういった神経・筋疾患に循環器の医者がタッチしていないことが1つ問題です。この方も2年間全くノーフォローで, 来たときにはVPCということ。こういう患者さんは, 定期的に循環器医がチェックすることが必要だとあらためて感じました。

柳下(東京医科歯科大学) 本症例は急激な経過でた

どった症例だと思いますが、このようなBecker型筋ジストロフィ症などで、最初に心臓の心不全で見つかった場合に、心移植を検討すべき症例は多いのでしょうか。

住友 私は心移植の検討委員会もやっていますが、神経・筋疾患を合併すると移植の適応は難しい症例が多いと思われます。

胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰

竹田津未生¹⁾, 岩本 洋一¹⁾, 石戸 博隆¹⁾, 増谷 聡¹⁾
 先崎 秀明¹⁾, 小林 俊樹¹⁾, 岩崎 美佳²⁾, 栢岡 歩²⁾
 鈴木 孝明²⁾, 加藤木利行²⁾

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科¹⁾, 小児心臓外科²⁾

Key words:

prenatal diagnosis, fetal heart disease, mitral regurgitation, atrioventricular valve regurgitation, outcome

Postnatal Outcome of Prenatally Detected Systemic Atrioventricular Valve Regurgitation

Mio Taketazu,¹⁾ Yoichi Iwamoto,¹⁾ Hiroataka Ishido,¹⁾ Satoshi Masutani,¹⁾ Hideaki Senzaki,¹⁾
 Toshiki Kobayashi,¹⁾ Mika Iwazaki,²⁾ Ayumu Masuoka,²⁾ Takaaki Suzuki,²⁾ and Toshiyuki Katogi²⁾

Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology, and ²⁾Pediatric Cardiac Surgery, Saitama International Medical Center,
 Saitama Medical University, Saitama, Japan

Background: Fetal atrioventricular valve regurgitation (AVVR) of the pulmonary ventricle can be ameliorated by the fall in pulmonary vascular resistance after birth. In contrast, fetal AVVR of a systemic ventricle may increase after birth due to the disruption of the placental circulation. The purpose of this study is to evaluate the postnatal outcome of fetal systemic AVVR.

Methods: Twenty-seven fetuses diagnosed with systemic AVVR at Saitama Medical University since 2002 were identified, and the relationship between the severity of the AVVR and the clinical outcome of the affected fetuses was evaluated. AVVR severity was classified into Grades I – IV by color flow mapping.

Results: At the first prenatal examination, 11 fetuses had Grade I AVVR, six had Grade II, four had Grade III, and four had Grade IV. The severity of AVVR in three fetuses changed prenatally, and two fetuses died in utero. In addition, AVVR appeared at late gestation in two fetuses that did not have AVVR at the first examination. The final prenatal examination showed 13 fetuses with Grade I, five with Grade II, four with Grade III, and three with Grade IV. There were no significant differences in clinical characteristics or cardiac morphologies among the fetuses with Grade I, II, or >III AVVR. Among the 13 fetuses with Grade I AVVR at the last prenatal examination, 12 fetuses did not require surgical intervention, and one with a corrected transposition of the great arteries required pulmonary artery banding because of advanced AVVR. Among the fetuses with Grade II, two did not require surgical intervention, and three required valvuloplasty at infancy or at early childhood. Among the seven with Grade III or IV, three died soon after birth, and three died after surgical valvuloplasty in the neonatal period. Only one with severe aortic valve stenosis survived because of a balloon aortic valvuloplasty performed at birth.

Conclusion: Fetuses with systemic AVVR higher than Grade II often worsened after birth and needed surgical intervention. Fetuses with AVVR higher than Grade III were critically ill after birth. They often needed emergency surgical intervention and had poor outcomes.

要 旨

背景: 胎児期に見られる Ebstein 奇形などの三尖弁逆流では出生後に肺血管抵抗の低下とともに逆流が軽減することが知られている。反して、体心室房室弁逆流では、出生後後負荷、前負荷の増加により逆流が増強する可能性がある。

方法: 2002～2008年に経験した胎児体心室房室弁逆流27例を対象とした。胎児房室弁逆流の重症度は、カラードプラ検査によりI～IV度に分類し、I度、II度、III度以上の3群に分け逆流の重症度と出生後転帰の関係を検討した。

結果: 初回検査時、逆流(-)2例、I度11例、II度6例、III度4例、IV度4例であったが、3例で重症度の変化、2例で子宮内胎児死亡があり、最終検査時は、I度13例、II度5例、III度4例、IV度3例であった。最終検査時I

別刷請求先: 〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 竹田津未生

平成22年3月1日

17

度, II 度, III 度以上の3群で在胎週数, 出生体重, 合併疾患, 体心室構造, 流出路構造, area-shortening fraction に差はなかった. I 度の13例中, 12例は出生後外科的治療を要さなかったが, 修正大血管転位の1例でIII度に進行し, 肺動脈絞扼術を施行した. II 度の5例中, 2例は外科的治療を要さなかったが, 3例は出生後進行し, 乳幼児期に外科的介入を要した. III 度以上の7例中, 3例が生後数時間~1週間で死亡, 3例で循環不全のため新生児期に外科的介入を行ったが救命できず, 大動脈弁狭窄に合併した1例のみ, 出生早期からの大動脈弁に対するカテーテル治療により救命が可能であった.

結語: 体心室房室弁逆流は胎児期に中等度以上となるものでは出生後増悪し, 外科的介入を要するものが多い. 胎児期III度以上のものでは外科的介入不可であったりごく早期の形成術が必要で, 救命できない症例も多かった.

はじめに

Ebstein 奇形に代表される肺循環側の房室弁逆流では, 胎児期, 右室が体循環と血管抵抗の高い肺循環を担っているのを反映し逆流が強くなり, しばしば心不全に伴う胎児水腫や, 子宮内胎児死亡の原因となるが¹⁻³⁾, 肺低形成を伴わない例では, 出生後, 右室は体循環には関与しなくなり, 血管抵抗が下がった肺循環のみを担うようになるため, 房室弁逆流が軽減することが知られている⁴⁻⁷⁾. 一方, いわゆる単心室や房室中隔欠損でしばしば見られるような胎児期の体心室の房室弁逆流では, 出生後房室弁逆流が増悪する可能性があると考えられる. 例えば, 単心室の房室弁逆流では胎児期に血管抵抗の低い胎盤が体循環と並列につながって後負荷が軽減されているが, 出生後は胎盤の喪失による後負荷の増大で逆流が増悪する可能性がある. また, 二心室症例では, 胎児期に肺循環側の心室も体循環を担っていること, 肺血流が少なく前負荷が軽減されていることなどにより逆流が軽減されているにもかかわらず, 生後胎児循環から肺循環へ移行することに伴う前負荷・後負荷の変化により逆流の重症度が変化する可能性がある. しかし, 胎児期の体心室房室弁逆流の出生後転帰についての報告は見当たらない.

胎児期の体心室房室弁逆流と予後との関連が明らかになれば, 胎児心疾患の管理上有用と思われるため, 当院における胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰について検討した.

対象と方法

2002年1月~2008年12月に埼玉医科大学病院, または埼玉医科大学国際医療センターにて胎児心臓超音波検査を施行した胎児385例のうち, 胎児期に体心室房室弁逆流が見られ, 妊娠継続・積極的治療が選択された27例, 受診時19~39(中央値26)週, 母体年齢19~41(中央値30)歳を対象とした. 胎児期に見られた房室弁逆流の重症度により, 27例を胎児期の房室弁逆

流がI度, II 度, III 度以上の3群に分け, 臨床的背景, 体心室形態, 流出路形態, 体心室 area-shortening fraction (area-SF) につき比較検討を行い, さらに胎児期・出生後の房室弁逆流の転機, 臨床経過を診療録より後方視的に検討した. 体心室 area-SF は, 四腔断面より得られた体心室の拡張期・収縮期面積より計測した⁸⁾. 出生後の体心室房室弁逆流は, 生後1週以内, 1カ月, その後の3点で重症度判定を行い, 出生後の弁逆流の経過を検討した. 検討にあたり, 房室弁に対し外科的治療が行われた時点, あるいは死亡時を end point とし, 外科的介入のない場合は, end point を2009年8月現在とした.

胎児期, 出生後の心臓超音波検査には, Philips 社製 Sonos 7500, または iE33 を用いた. 体心室房室弁逆流の評価には S8, S4 (Sonos 7500), C5-2, S8-3, S5-1 (iE33) のプローブを使用し, Table 1 のごとく I~IV 度に分類した.

3群間の比較検討には, Kruskal-Wallis 検定, Fisher の直接確率計算法を用い, $p < 0.05$ を有意とした.

結 果

右室型単心室13例, 純型肺動脈閉鎖3例, 房室中隔欠損9例, 修正大血管転位2例の27例で, 胎児期より体心室房室弁逆流を合併し, 妊娠継続・出生後の積極的治療が選択された.

胎児期の経過は, 初回検査時に逆流が見られなかったもの2例, I 度11例, II 度6例, III 度4例, IV 度4例であったが, 心筋炎に合併したと思われる肺動脈閉鎖・僧帽弁逆流 III 度の1例で胎児期観察中にI度に軽快, 進行性大動脈弁下狭窄の2例で初回検査時に僧帽弁逆流が見られず, 流出路狭窄の進行とともに逆流が出現, I 度, III 度の逆流に進行したほか, 房室弁逆流 II 度, IV 度の例で子宮内胎児死亡がそれぞれ1例あり, 分娩前の最終検査時(34~39週)の体心室房室弁逆流の重症度は, I 度13例, II 度5例, III 度4例, IV 度3例であった (Fig. 1). 胎児水腫は, 36週の

Table 1 Severity classification of systemic atrioventricular valve regurgitation by color flow mapping

Grade	Definition
I	Regurgitant jet does not reach the middle of the atrium
II	Central jet that does not impinge upon lateral wall
III	Eccentric jet that extends up to the 1st pulmonary / hepatic vein
IV	Eccentric jet that encircles the atrium, extending beyond the pulmonary / hepatic vein

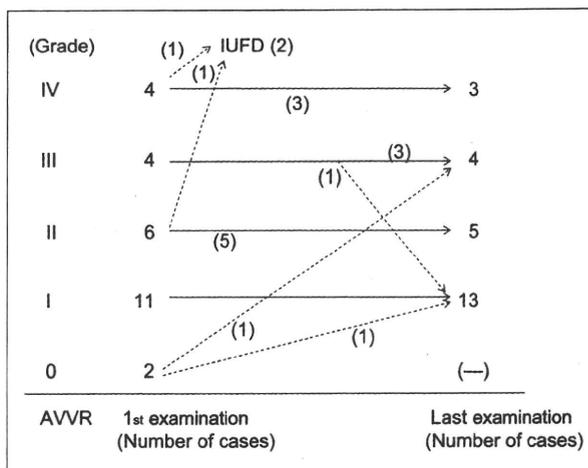


Fig. 1 Changes in systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR) severity before birth. IUFD: intrauterine fetal diagnosis

Table 2 Demographic data of fetuses with systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR)

AVVR grade	I (n=13)	II (n=5)	>III (n=7)	p
GA (weeks)	37 (31-40)	39 (37-39)	37 (36-38)	0.1013
BW (g)	2,445 (1,678-3,168)	2,708 (1,824-3,310)	2,362 (1,980-3,334)	0.9387
Cesarean Section	5 (38%)	2 (40%)	7 (100%)	0.0293
Associated heart defects	SRV (7) AVSD (4) PAIVS (1) cTGA (1)	SRV (4) AVSD (1)	SRV (1) AVSD (3) PAIVS (2) cTGA (1)	
Heterotaxy	6 (46%)	4 (80%)	2 (28%)	0.1928
Chromosome	1 (8%)	0	2 (29%)	0.2553
Systemic ventricle	R (8)/ L(5)	R (4)/ L (1)	R (2)/ L (5)	0.1658
PS/PA	7 (54%)	4 (80%)	6 (86%)	0.2654
AS	2 (15%)	0	2 (29%)	0.4108
Single ventricle*	10 (77%)	4 (80%)	7 (100%)	0.3912
Area-SF	0.399 (0.21-0.62)	0.38 (0.29-0.55)	0.43 (0.23-0.58)	0.9228
Interventions	BTS (5) PAB (2) DKS (1) ICR (2) Others (2) None (1)	BTS (4) ICR (1)	BTS+Valv. (2) BAV (1) Valv. (1) None (3)	
Valvuloplasty	0	3 (60%)	3 (43%)	0.0110
Outcome	LD (3) Alive (10)	LD (1) Alive (4)	NND (6) Alive (1)	0.0004

The values shown are the median (range) or a number (%). GA (weeks): gestational age at birth (weeks), BW: birth weight, SRV: single right ventricle, AVSD: atrioventricular septal defect, PAIVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum, cTGA: corrected transposition of great arteries, Chromosome: chromosomal abnormality, R: right ventricle, L: left ventricle, PS: pulmonary stenosis, PA: pulmonary atresia, AS: aortic stenosis, Single ventricle*: a heart with one severely hypoplastic ventricle, Area-SF: area-shortening fraction, BTS: Blalock-Taussig shunt, PAB: pulmonary artery banding, DKS: Damus-Kaye-Stansel shunt, ICR: intracardiac repair, Valv.: valvuloplasty of atrioventricular valve, BAV: balloon aortic valvuloplasty, LD: death after neonatal period, NND: neonatal death

初診時にすでに IV 度の逆流があり、胎児水腫を呈していたため緊急帝王切開となった修正大血管転位・肺動脈閉鎖の 1 例で見られた。

出生前の体心室房弁逆流の重症度が I 度, II 度, III 度以上の 3 群における臨床像を Table 2 に示す。在

胎週数、出生体重に有意な差はなく、帝王切開にて出生したのは I, II 度で 40% 程度であったが、III 度以上では房室弁逆流の重症度を考慮し全例で帝王切開による分娩が選択されていた。生後早期に外科的処置を要する、あるいは心外外科疾患の合併はなく、染色体異

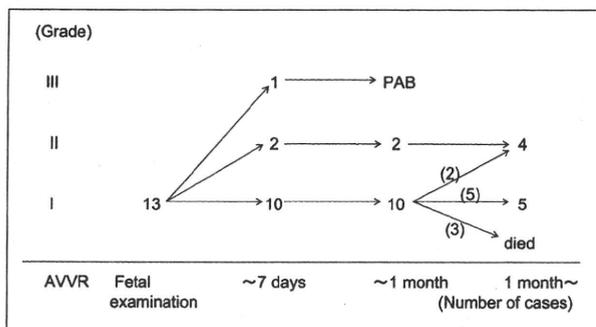


Fig. 2 Postnatal outcome of patients with Grade I systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR).
PAB: pulmonary artery banding

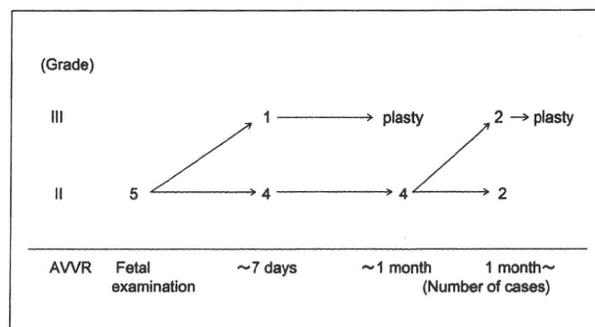


Fig. 3 Postnatal outcome of patients with Grade II systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR).
plasty: atrioventricular valve plasty

常・内臓錯位症候群の合併率に差は見られなかった。体心室形態、流出路形態にも有意な差はなく、area-SFでも3群間で差は見られなかった。弁形成術を施行したのはI度のものと比較しII度以上で有意に多く、予後と比較すると新生児死亡はIII度以上にのみ見られていた。

胎児期の最終検査時にI度の逆流であった13例の臨床経過をFig. 2に示す。出生後逆流の消失した例はなく、3~68カ月の経過観察中、12例がI~II度の比較的軽度で経過し、逆流に対する外科的介入を要さなかった。修正大血管転位の1例で、出生後は体心室房室弁である三尖弁逆流がIII度に重症化し、生後55日に肺動脈絞扼術を施行し、逆流が軽快した。

II度の房室弁逆流は5例で見られ、2例でII度のまま外科的治療を要さず経過したが、房室中隔欠損の1例で生後早期にIII度の逆流となり、4カ月時に心内修復術を行った。残る2例は乳児期に房室弁逆流が重症化し、0.8, 2.2歳に弁形成術を要した(Fig. 3)。

III度以上の逆流が見られた7例中、肺動脈閉鎖に大動脈弁下狭窄を合併し胎児期後期に僧帽弁逆流が出現、出生前III度に至っていた1例と、修正大血管転位、肺動脈閉鎖にEbstein奇形を合併し出生前IV度の三尖弁(体心室弁)逆流を呈していた1例で、生後2, 3時間で循環が成り立たず死亡、13トリソミーの1例は外科的介入不可のまま生後1週間で死亡した。3例で循環不全のため生後1, 14, 17日に房室弁逆流に対する外科的介入を行い、2例は術後の循環不全で、1例は心不全のコントロールは比較的良好であったが敗血症のため救命できなかった。生存例は肺動脈閉鎖、大動脈弁狭窄に胎児期III度の僧帽弁逆流を合併した1例のみで、出生当日、生後4カ月に大動脈弁に対するカテーテル治療を行い、僧帽弁逆流は徐々に改善、現在外来経過観察中である(Fig. 4)。

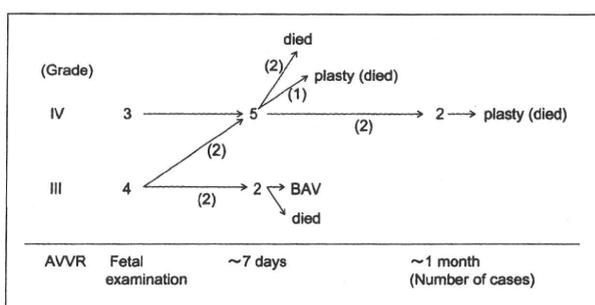


Fig. 4 Postnatal outcome of patients with Grade III and IV systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR).
plasty: atrioventricular valve plasty, BAV: balloon aortic valvuloplasty

考 察

胎児循環では、肺がガス交換に寄与しないため、肺血管抵抗は高く肺血流は総心拍出量の10%程度に抑えられ、代わりに胎盤がガス交換器官として機能している。出生後の循環と比較して、胎児循環は右室にとっては高肺血管抵抗に加え体血流をも担っているため後負荷が大きく、そのためEbstein奇形、三尖弁異形成などで見られる肺循環側の房室弁逆流では、胎児期に比較的軽度の逆流が見られても、肺低形成を伴わなければ、出生後房室弁逆流が軽減することが知られている⁴⁻⁷⁾。これは、右室では出生後、肺循環のみが後負荷となり、肺血管抵抗が低下すると胎児期に比較し後負荷が軽減するためとされている。

それに反して、正常心構造における左室では、胎児期には脳血管抵抗が後負荷として大きく関与しているが、出生後は酸素飽和度上昇とともに脳血管抵抗が増大⁹⁾、さらに動脈管閉鎖とともに右室がおもに担っていた下半身への血流供給が左室にゆだねられる。ま

た、出生と同時に起こる肺血流の増加により、左室への前負荷も増大する。単心室症例においては、胎盤循環の消失による血管抵抗の増加が脳血管抵抗の増加とともに体心室の後負荷となる。この出生前後での体心室の後負荷・前負荷の変化は、胎児期に見られた体心室房室弁逆流の程度に影響を与えられと考えられるが、調べた限りでまとまった報告はなく、胎児期体心室房室弁逆流の出生後予後についてはいまだ不明である。体心室房室弁逆流は、左心低形成症候群^{10, 11)}、房室中隔欠損¹²⁾、心房内臓錯位症候群^{13, 14)}などで生命予後や手術のタイミングを左右する重要な因子とされ、胎児期の体心室房室弁逆流の出生後転帰を知ることが、出生前カウンセリング、出生後の治療計画などのうえで最も重要な情報の一つとなると思われる。

本検討で、胎児期の体心室房室弁逆流がI度の症例では、修正大血管転位の1例を除く全例で房室弁逆流はI~II度にとどまったのに対し、II度の症例では5例中3例が乳児期までにIII度に進行し、外科的介入を要した。III度以上の症例は全例で生後早期に死亡の転帰をとるか、外科あるいはカテーテル治療を要した。すなわち、胎児期の体心室房室弁逆流は、II度以上では、多くが乳児期または幼児期早期までに外科的介入を要すると考えられる。なかでも、III度以上の例では外科的介入の難しいものも多く、術後の予後も厳しい。しかしながら、近年は新生児房室弁手術での救命例も報告が散見され^{15, 16)}、今回の症例でも、新生児房室弁形成術後に死亡した3例中2例は初期に行った手術で心不全死亡となったが、最近行った1例では最終的に敗血症性ショックで失ったものの術後の経過は比較的良好であった。救命できた純型肺動脈閉鎖、大動脈弁狭窄、僧帽弁逆流の1例は、僧帽弁そのものに対する治療は今なお行い得ていないが、大動脈弁に対する超早期カテーテル治療により僧帽弁逆流による低心拍出状態をなんとか乗り越えることができた。胎児期の重度体心室房室弁逆流では、胎児期より出生後の重症化を十分に考慮し、症例によっては、出生前から治療計画を練り生直後からの積極的介入の準備を整えておくことで救命し得る症例もあると考えられる。

また、体心室房室弁逆流は出生後遠隔期にさらに進行することも多いとされる¹⁷⁾。われわれの症例では、出生前の胎児心臓超音波検査でI度の症例では、修正大血管転位の1例を除き出生後に外科的介入の必要となった例はないが、II度の症例では、新生児期には変化がなく、乳児期に入って急速に房室弁逆流が進行する例が見られた。さらに、本研究では流出路狭窄を合併する例も見られるが、流出路狭窄は胎児期・出生後

ともに進行することも知られており^{18, 19)}、流出路狭窄性病変の進行も房室弁逆流の増悪に関与し得ると考えられる。今回の検討で、大動脈狭窄を合併し出生前に大動脈狭窄の進行とともに房室弁逆流が悪化した例が2例あり、胎児期の体心室房室弁逆流では、出生前後を通して、逆流の進行に十分な注意を払うことが必要と考えられた。

今回の対象のうち、胎児期の体心室房室弁逆流が軽度であるにもかかわらず出生後は重度で早期に外科的介入を要したのは、心室中隔欠損、肺動脈狭窄を有さない修正大血管転位の1例のみであった。修正大血管転位では胎児期に三尖弁逆流が見られないか軽度の場合でも、出生後三尖弁逆流が重症化したとの報告もあり^{20, 21)}、肺動脈絞扼術により左室圧を上げることで三尖弁逆流が減少する²²⁾現象と関連付けられ、興味深い。

本研究では、3群間で臨床像、体心室形態を含む心内構造、area-SFで示されるような見かけ上の心収縮に明らかな違いはなく、妊娠後期に見られる胎児期の房室弁逆流の重症度のみが房室弁逆流の予後にも関与していた。ただ、この結果の解釈においては、修正大血管転位の1例に見られるような例外の症例や、生後の観察期間が短い症例が含まれており、出生後の房室弁逆流の転帰を胎児期に予測するにあたっては、疾患群別の検討を加えより多くの症例で検討する必要があると考えられる。

結 語

胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰につき検討した。体心室房室弁逆流は胎児期に中等度以上となる例では出生後増悪し、外科的介入を要することが多かった。重度の例ではごく早期の形成術を要したり外科的介入の困難な例もあり、救命できない症例が多かった。今後、多数例での前方視的な検討を行い、他の因子も考慮に入れた検討を加えていきたい。

本論文の要旨は、第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月、福島県)のシンポジウムにおいて講演した。

謝 辞

今回の検討にあたり、多大なるご協力を賜りました板倉敦夫・埼玉医科大学産婦人科教授に、深謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Sharland GK, Chita SK, Allan LD: Tricuspid valve dysplasia or displacement in intrauterine life. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 944-949