

201024226A

平成22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

H22-難治-一般-171

内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究

平成22年度研究報告書

平成23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	
「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	18
「無脾症候群における Fontan 型手術後の肺循環動態の検討」	
研究分担者 小川俊一 日本医科大学小児科 教授	30
「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	36
「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小児科 准教授	39
「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究：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	41
「内臓錯位症候群の単心室患者がフォンタン型手術に到達できない原因」	
研究分担者 石川司朗 福岡市立こども病院 循環器科 部長	43

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 東邦大学小児科第1講座 客員教授

西澤 勉 自治医科大学医学部、感染・免疫学講座ウイルス学部門 講師

白石 公 国立循環器病センター・小児循環器診療部・循環器小児科学 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・小児科学・小児循環器病学 教授

山岸敬幸 慶應義塾大学医学部小児科・小児循環器学 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 准教授

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・感染症センター循環器科 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

池田和幸 九州大学医学部附属病院小児科 診療講師

小林富男 群馬県立小児医療センター循環器内科 部長

沼口 敦 名古屋大学医学部附属病院小児科 准教授

中村常之 金沢医科大学小児科 准教授

小川 潔 埼玉県立小児医療センター循環器科 科長兼部長

〔 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 (H22-難治-一般-171)

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 641 例、多脾症 370 例、コントロール(内臓錯位のない単心室または兩大血管右室起始症)527 例の合計 1538 例のデータを収集した。1960 から 2011 年に診察した無脾症は男性 362 名、女性 279 名、平均年齢 8.9 歳(日令 0 日～43 歳)、人年法による観察人年は 4643 人年であった。多脾症は男性 189 名、女性 181 名、平均年齢 14.2 歳(日令 2 日～69 歳)、観察人年は 4026 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 274、多脾症で 82、コントロールで 48 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、先天性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22年度の研究成果

現在までに、無脾症 641 例、多脾症 370 例、コントロール 527 例の合計 1538 例のデータを収集した。1960 から 2011 年に診察した無脾症は男性 362 名、女性 2769 名、平均年齢 8.9 歳（日令 1 日～42 歳）、人年法による観察人年は 4643 人

年であった。多脾症は男性 189 名、女性 181 名、平均年齢 14.2 歳(日令 2 日一 69 歳)、観察人年は 4026 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 127 名、多脾症で 33 名に認められた。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 274、多脾症で 82 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 24%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られた。(図 7、表 6)

無脾症の生存率は、生後 1 年で 82%、5 年で 70%、10 年で 65%、20 年で 55%、多脾症の生存率は、生後 1 年で 95%、5 年で 89%、10 年で 86%、20 年で 78% であり、無脾症で予後不良であった(図 8,9)。施行された心臓内手術の内、40% がフォンタン手術であり、手術施行時年齢は、平均 4.6 歳であった(表 7、図 10)。房室弁逆流、総肺静脈還流異常、肺静脈狭窄があると予後不良であった。死因のうち重症感染症は無脾症で 33%、多脾症で 27%を占め(図 11)、重要な死因となっていた。

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 22 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 274、多脾症で 82 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。

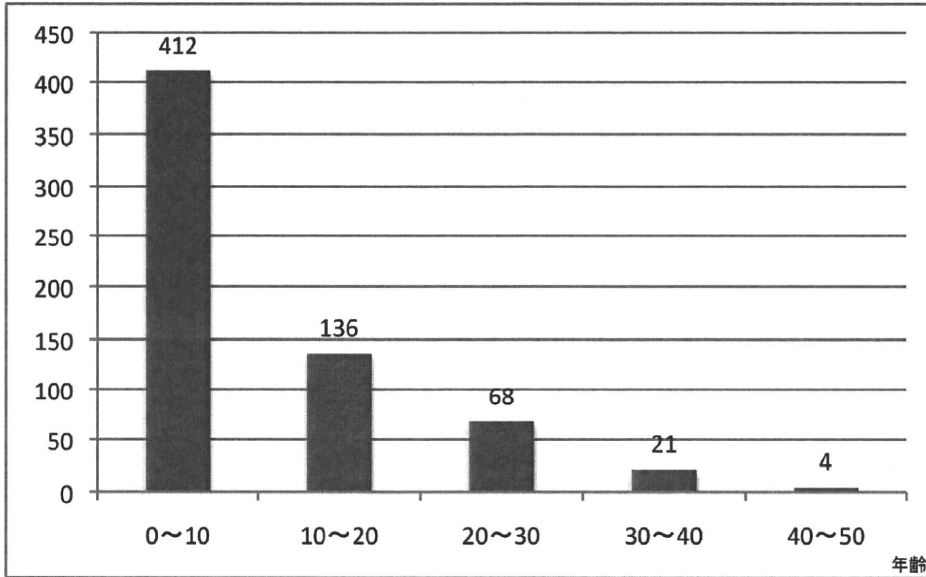


図1. 無脾症患者の年齢分布(641人)

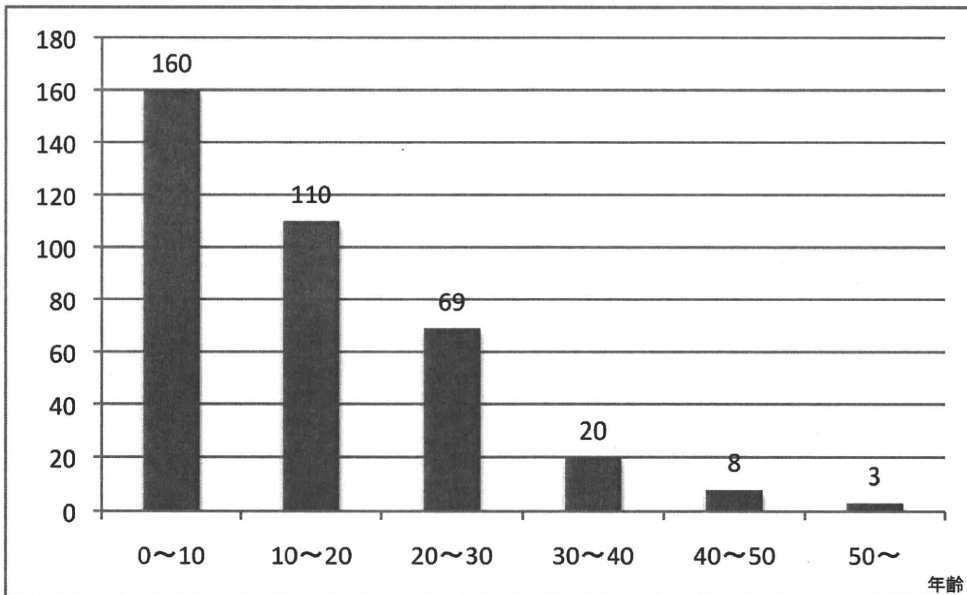


図2. 多脾症患者の年齢分布(370人)

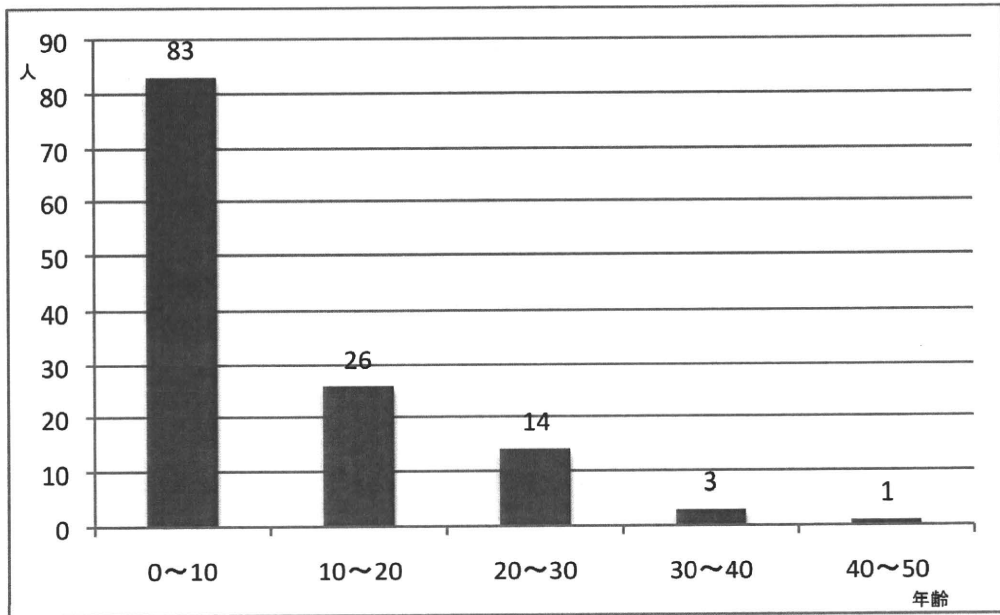


図3. 無脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布(127人)

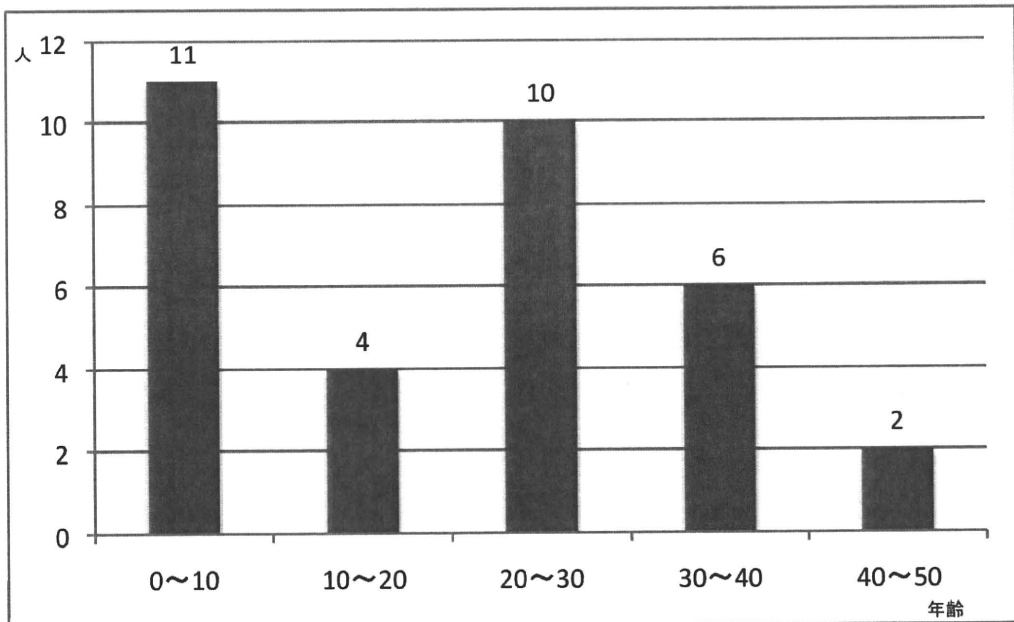


図4. 多脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布(33人)

重症感染症罹患率(患者1万人対)

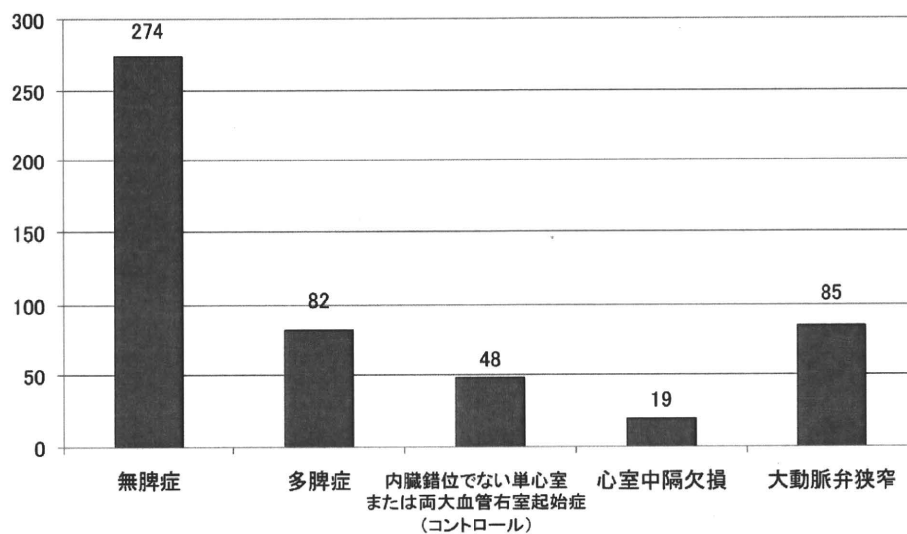


図5. 重症感染症罹患率(患者1万人対)

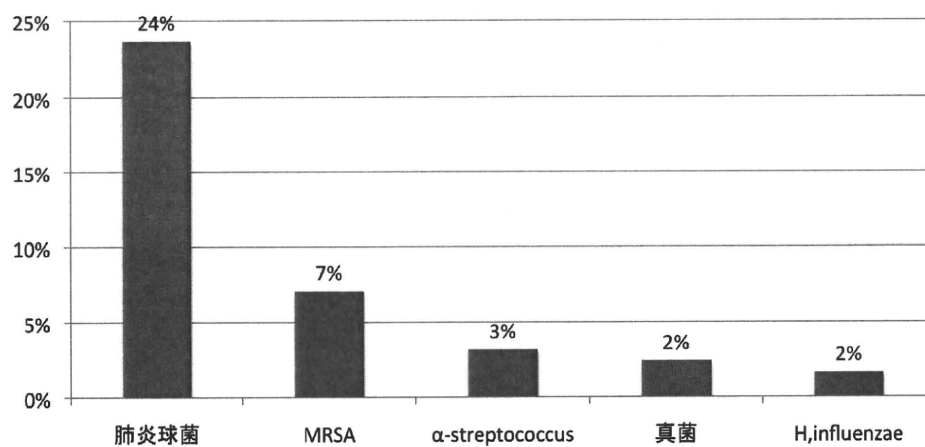


図6. 無脾症の重症感染症(n=127)における起炎菌

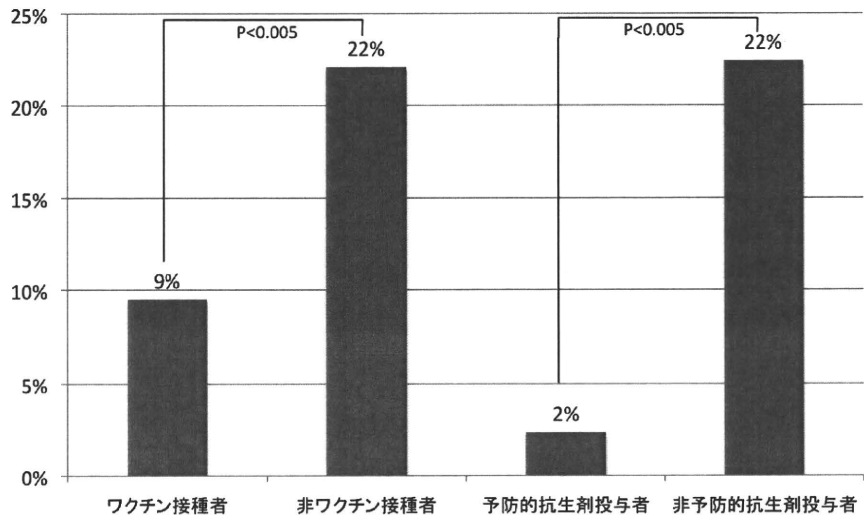


図7. 重症感染症におけるワクチン及び抗生物質投与の効果

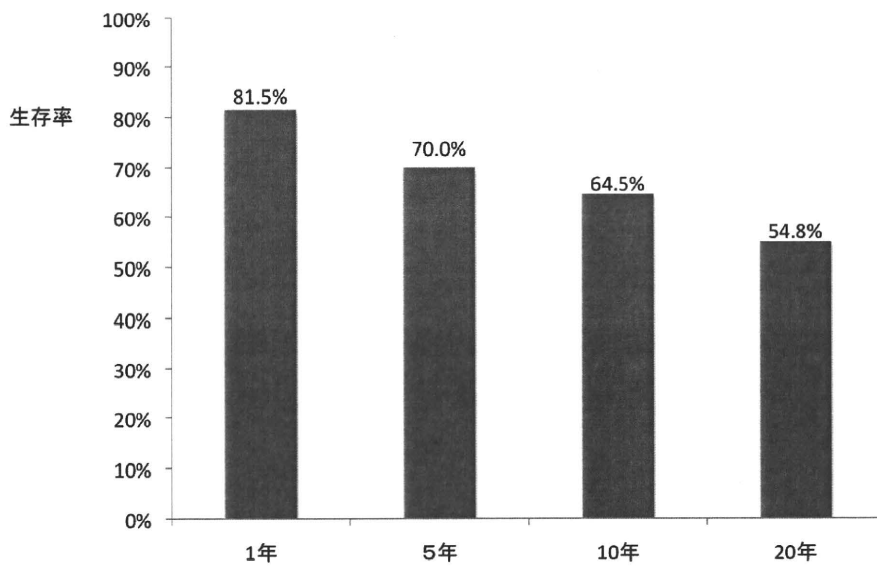


図8. 無脾症における生存率

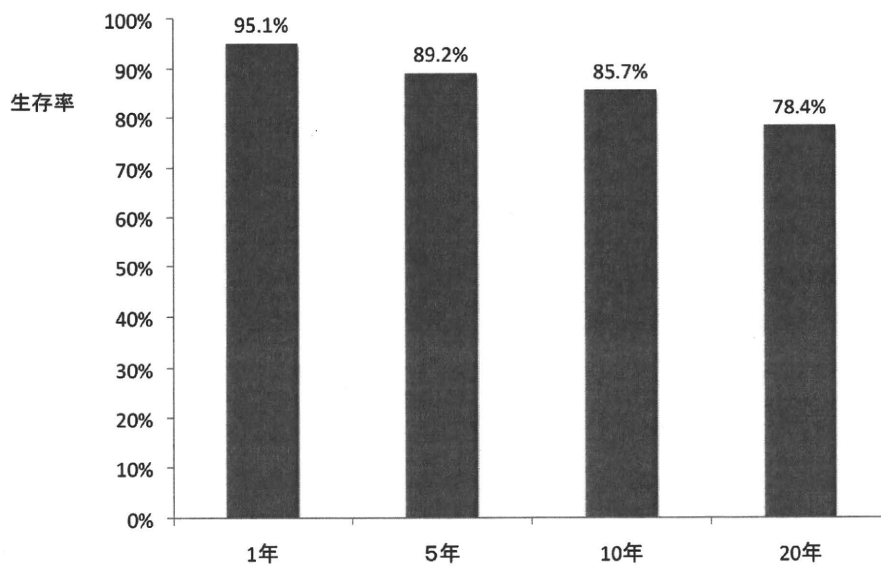


図9. 多脾症における生存率

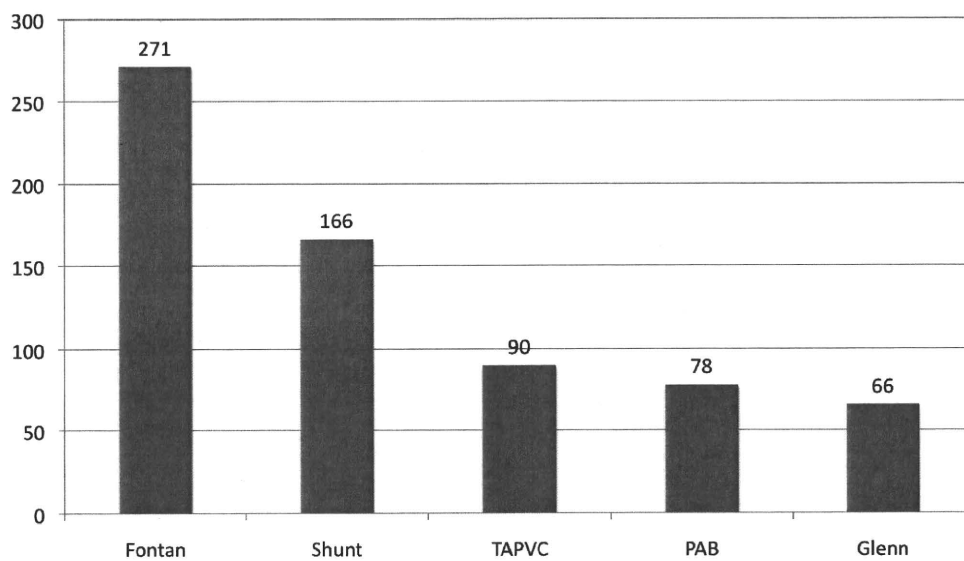


図10. 無脾症の主な心臓内手術

(Fontan:フォンタン手術, Shunt;大動脈-肺動脈短絡術, TAPVC:総肺動脈環流異常に対する手術, PAB:肺動脈バンディング術, Glenn:グレン手術)

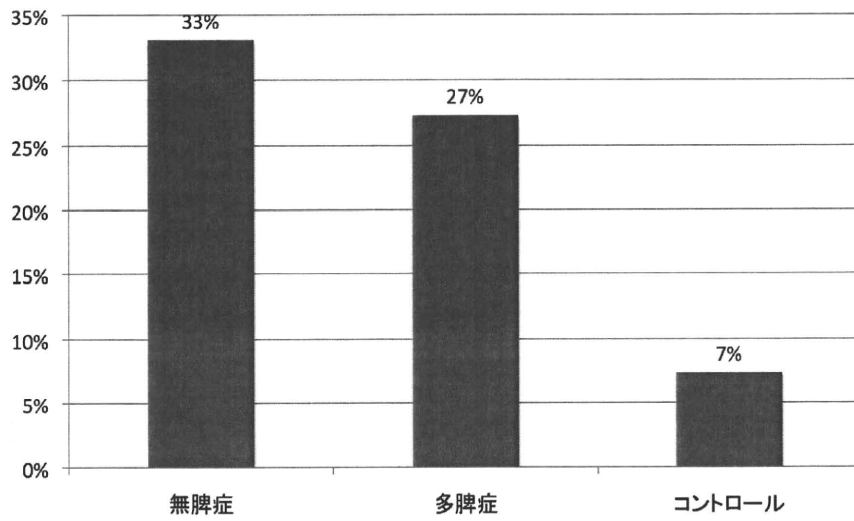


図11. 重症感染症による死亡頻度

表1. 無脾症641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	540
単心房	341
右室性単心室	332
右側大動脈弓	322
肺動脈狭窄	292
両側上大静脈	251
肺動脈閉鎖	238
両大血管右室起始	206
心房中隔欠損(一次孔)	66
左右単心室	63
心室中隔欠損	53
左上大静脈遺残	47
左室性単心室	37
動脈管開存	36
心房中隔欠損(二次孔)	34
右胸心	30
大血管転換	19
肺高血圧(mean PAp>25mmHg)	16
総肺静脈還流異常	27
主要大動脈肺動脈側副血行路	14
左室低形成	11
その他	168

表2. 多脾症370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
肺動脈狭窄	116
両大血管右室起始	113
両側上大静脈	103
心室中隔欠損	102
奇静脈結合	89
共通房室弁	128
右室性単心室	80
単心房	70
肺動脈閉鎖	56
肺高血圧(mean PAp>25mmHg)	52
心房中隔欠損(二次孔)	44
心房中隔欠損(一次孔)	43
左上大静脈遺残	37
動脈管開存	17
大動脈縮窄	16
大血管転換	15
その他	133

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	70
心内膜炎	14
髄膜炎	14
脳膿瘍	9
肺炎	9
その他	34
	150

表4. 多脾症における重症感染症内訳

重症感染症	例数
心内膜炎	10
菌血症	7
脳膿瘍	6
肺炎	4
その他	6
	33

表5. 無脾症の重症感染症(n=127)における起炎菌

起炎菌	件数	頻度
肺炎球菌	30	24%
MRSA	9	7%
α -streptococcus	4	3%
真菌	3	2%
H.influenzae	2	2%

表6. 重症感染者におけるワクチン及び抗生物質投与の効果

無脾症641人(そのうち重症感染者127人)

ワクチン接種者	116人	9% (11/116)
接種後重症肺炎球菌感染症罹患患者	11人	
非ワクチン接種者	525人	22% (116/525)
重症感染者数	116人	

予防的抗生剤投与者	84人	2% (2/84)
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	557人	22% (125/557)
重症感染者数	125人	

表7. 無脾症 手術施行時年齢

手術	例数	年齢
Fontan	271	4.6±4.9(0d~32y)
Shunt	166	1.4±2.8(3d~17y)
TAPVC	90	1.4±3.1(9d~17y)
PAB	78	0.5±1.4(3d~10y)
Glenn	66	3.8±6.0(3m~30y)