

〔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
研究協力者	三崎泰志	国立成育医療センター循環器科	医員
研究協力者	金子正英	国立成育医療センター循環器科	医員
研究協力者	林 泰佑	国立成育医療センター循環器科	レジデント
研究協力者	朝海廣子	国立成育医療センター循環器科	レジデント
研究協力者	安藤和秀	国立成育医療センター循環器科	レジデント

研究要旨

無脾症候群が、多脾症候群、脾臓の正常な内臓錯位症候群、非内臓錯位症候群（両大血管右室起始症、単心室）と比較して、予後が不良かどうか後方視的にカルテ調査を行った。無脾症候群 21 例、多脾症候群 9 例、脾臓の正常な内臓錯位症候群 5 例、非内臓錯位症候群（両大血管右室起始症、単心室）24 の計 59 例が 3 年間に外来を受診していた。この 3 年間に死亡したのは、無脾症候群 2 人（敗血症性ショック 1 人、総肺静脈還流異常＋肺静脈狭窄の術後死亡 1 人）、多脾症候群 1 人（生後 2 日目の原因不明の突然死）であった。学校生活指導管理表、NYHA 分類では、相対的に多脾症候群、脾臓の正常な内臓錯位症候群、非内臓錯位症候群（両大血管右室起始症、単心室）の患者は無脾症候群患者に比し、若干 QOL が良好という程で統計学的な有意差はなかった。これは手術結果の影響が大きな影響を及ぼしていたと思われる。低酸素血症の有無も、同様に無脾症候群の他の群では差はなく、やはり手術結果の影響が大きいと思われる。無脾症候群に特徴的だった結果は、無脾症候群のみでフォンタン型手術後 2 人で肝硬変が見られたこと、菌血症が 5 人いたことである。心臓外科手術の向上により、無脾症候群の予後に関する問題は、フォンタン手術後の肝硬変、感染症のみが、今後残る可能性が大きい。

研究目的

先天性心疾患の予後は、術前術後の内科的管理や心臓外科手術の進歩により、ほとんどの疾患で満足いくものとなっている。しかし、先天性脾臓欠損を合併する先天性心疾患の一群である無脾症候群の予後が満足いくものかどうか、まだ意見の一致をみない。特に、無脾症候群では、総肺静脈還流異常(TAPVR)

を合併しない群の1年生存率は80%といわれるが、TAPVRを合併すると35%に低下するとされる。また、無脾症候群、多脾症候群おのおのの生存曲線の報告はあるものの、同じ右室型単心室でも無脾症候群とそうでない群（多脾症候群、非内蔵錯位症候群）での予後の違いについて、まだ、国内での検討はなされていない。予後の内容についても、生死のみの検討ではなく、生活の質についての検討は少ない。

今回、我々は、無脾症候群の予後を、多脾症候群、非内蔵錯位症候群と比較検討し、特に単心室症の予後の違いについて検討することを目的とした。

研究方法

対象疾患は、3年間（2007年1月から2010年1月の3年間）に当院循環器外来を受診した患者に絞ってカルテを後方視的に検討したに受診した。患者の内、内蔵錯位のある群として、無脾症候群、多脾症候群、内蔵錯位はあるものの脾臓の異常のなかった群をピックアップし、対象群には内蔵錯位症候群を合併しなかった両大血管右室起始症、単心室症とした。

調査項目は表1に示す。

患者と連結する別のID数字を暗号化して作成し、調査票にはその暗号化された数字を記入した。結果、患者と調査票は非連結匿名化されたことになる。患者を暗号化したID数字の表は、賀藤が鍵のかかる場所に保管することとした。

研究結果

- 1、患者数：無脾症候群は21例（男：女＝11：10、年齢中央値14歳）、多脾症候群は9例（男：女＝4：5、年齢中央値6歳）、脾臓が正常な内蔵錯位症候群は5例（男1例、女4例、年齢7歳、17歳、31歳、37歳、38歳）、コントロール群としての非内蔵錯位症候群（単心室、両大血管右室起始）として、24例（男：女＝11：13、年齢中央値14歳）が相当した。
- 2、死亡例は、無脾症候群では21例中2例、多脾症候群では9例中1例、脾臓正常の内蔵錯位症候群とコントロール群ではゼロであった。無脾症候群で死亡した2例の原因は、肺静脈狭窄を呈したTAPVRの修復とBlalock-Taussig短絡手術の心内修復術後、原因菌不明の敗血症性ショックであった。多脾症候群の死亡例は生後2日目の突然死で原因は不明であった。

- 3、 心疾患胎児診断の有無：心疾患胎児診断の有無に関して、以下に有り・無し・不明の順に、各々の群で結果を記す。無脾症候群では7名・10名・4名、多脾症候群では5名・2名・2名、内蔵錯位はあるものの脾臓異常がない群では0名・2名・1名、非内蔵錯位症候群では6名・15名・4名であった。
- 4、 区分診断は表2に示した。非内蔵錯位症候群は全員 situs solitus であった。心耳、気管支の situs については、未記載も多くみられた。心室の loop は未記載が多かった。肝臓については、無脾症候群では記載のあった19例中17例で対称肝であった。多脾症候群では記載のあった8例中、4例で対称肝であった
- 5、 心奇形の診断は、表3に示した。無脾症候群では21例中15例が右室型単心室で、左室型単心室はゼロ、型不明の単心室は2例であった。非内蔵錯位症候群でも、24例中、右室型単心室が3例、左室型単心室が4例、型不明単心室が2例の合計9例で単心室があり、15例で両大血管右室起始（単心室に合併しないもの）があった。多脾症候群では9例中単心室が4例で全員右室型であり、心室中隔欠損2例、両大血管右室起始3例がみられた。
- 6、 総肺静脈還流異常(TAPVR)の合併は、無脾症候群で記載のあった19例中6例に合併し、Ia型1例、Ib型1例、III型3例、混合型1例で、肺静脈合併例は2例であった。他の群には TAPVR の合併はみられなかった。
- 7、 入院時の房室弁逆流については、記入があった15人の無脾症候群の内、共通房室弁の mild の逆流が10人（無しが4人）、両側房室弁逆流が mild だったのが1人であった。多脾症候群で記載のあった9人中、共通房室弁逆流無しが2人、mild が1人、両側房室弁逆流無しが6人であった。脾臓の正常な内蔵錯位症候群では2人のみの記載があり、2人とも両側房室弁逆流無しであった。非内蔵錯位症候群の記載のあった24人中、両側房室弁逆流無しが18人、mild が2人、共通房室弁逆流無しが3人、mild が1人であった。
- 8、 Howell-Jolly 小体が確認された無脾症候群は6人で、14人は記載が不明であった。無しと診断されたのはゼロであった。
- 9、 最後の1年間の間で記入されていた就学児童・生徒の学校生活指導管理表の状況は、無脾症候群では D：3人、E：2人、運動クラブ可1人、禁4人、多脾症候群では E—禁：2人、脾臓の正常な内蔵錯位症候群 E・禁2

- 人、E-可1人、非内臓錯位症候群ではE-禁：3人、D：2人であった。
- 10、 在宅酸素を施行中の患者数は、無脾症候群で8人、多脾症候群0人、脾臓正常な内臓錯位症候群は1人、非内臓錯位症候群では5人であった。
 - 11、 就学年齢以外の患者で、NYHA をカルテからピックアップすると、表4のようになった。Ⅲ度は無脾症候群で1人のみであった。Ⅱ度は全ての群にみられた（表4）。
 - 12、 腎不全は無脾症候群と非内臓錯位症候群に1人ずつみられた。原因は双方ともにチアノーゼ性腎症であった。
 - 13、 肝障害は無脾症候群に3人おり、全てフォンタン術後肝硬変であり、GOT、GPT は正常範囲だったが、総ビリルビンは2.0mg/dl以上であった。
 - 14、 現在抗心不全薬を服用中患者は、現在もフォローされていない患者をのぞいたところ、無脾症候群で12／17人、多脾症候群3／8人、脾臓の正常は内臓錯位症候群で4／5人、非内臓錯位症候群で15／24人であった（表5）。
 - 15、 ワーファリン投与中の患者は、無脾症候群、非内臓症候群で11人、多脾症候群では5／5人であった。
 - 16、 不整脈については、この1年間に不整脈発作を起こしたことがある患者は、無脾症候群で2人（発作性上室性頻拍2人）、多脾症候群で1人（SSS）、脾臓正常は内臓錯位症候群では1人（心房粗動）、非内臓錯位症候群で2人（2人とも心房細動）であった。最近1年以内のアブレーション既往は無脾症候群でフォンタン前のPSVT に1人であった。永久ペースメーカ植込みは、多脾症候群では1人（SSS）、症候群では非内臓錯位症候群で1人（心房細動）の計2人のみであった。
 - 17、 現在の職業について、カルテからピックアップできた範囲での結果を表7に示した。Full-time の職業が明らかだったのは、無脾症候群、多脾症候群、脾臓正常の内臓錯位症候群で1人、非内臓錯位症候群では6人であった。未就学、学生がまだ、多かった（表6）。
 - 18、 重症感染症（髄膜炎、心内膜炎、菌血症）の有無については、無脾症候群で5人が菌血症になった以外、他の群ではゼロであった。無脾症候群の菌血症5人の内、2人で肺炎球菌が培養されたが、3人では不明であった。また、2人が敗血症で死亡したが、内1人は、敗血症というより、周術期の感染症であった。
 - 19、 無脾症候群では、抗生物質予防投与は6人で、全員、AMPC である。

ニューモバックス注射は5人であった。

考察

心奇形の診断は、単心室だけに焦点を当てると、無脾症候群は 17/21 (81.0%)、多脾症候群では 4/9 (44.4%)、脾臓正常内臓錯位症候群は 1/5 (20%)、非内臓錯位症候群は 9/24(37.5%)であった。単心室の合併率は、多脾症候群では 10%前後、無脾症候群で約 50%との報告が多い。ただ、我々の調査では、非内臓錯位症候群でも 37.5%に単心室が存在したことになり、これらの群と無脾症候群の間で、単心室の予後を検討することは意義が大きいかもしれない。

後方視的に調査した範囲内で、この3年間に死亡した症例は、無脾症候群の2例、多脾症候群で1例であった。無脾症候群の1例は敗血症性ショックで、他の1例は肺静脈狭窄のある総肺静脈還流異常症を合併した単心室症の術後死亡、多脾症候群の死亡例は生後2日目の突然死で、原因不明であった。当科ではこの1歳以下で外来受診していたのは3人で、このうち1人死亡したことになる。多脾症候群で死亡した例は突然死で、詳細は不明である。他の脾臓の正常な内臓錯位症候群、非内臓錯位症候群では、この3年間に死亡例はない。症例数は少ないが、無脾症候群では注意深いフォロー、周術期管理の向上が必要と思われる。

肺静脈狭窄が存在した総肺静脈還流異常の合併は、無脾症候群の予後を大きく左右する。特に新生児期に手術せざるをえない肺静脈狭窄合併総肺静脈還流異常修復術は、無脾症候群の中でも非常に予後は悪いとされる。我々の患者で総肺静脈還流異常の合併をみたのは、カルテに記載のあった無脾症候群 6/19 (31.6%)のみで、他の群には合併していなかった。このうち、肺静脈狭窄例は2例で、その内1例が周術期に死亡した。救命例は他院での手術症例で、詳細は不明である。心臓外科の進歩のため、総肺静脈還流異常の存在自体で、無脾症候群と他の群の間に、手術の予後に大きな差はないようであるが、肺静脈狭窄の合併がこれからも大きな問題となる。

胎児心臓診断（エコー診断）は、ここ数年間に臨床の現場に定着しつつある技術である。今回、胎児心臓診断についても調査したが、我々の患者では15歳以上も多いため、胎児診断が行われていた患者数は、全ての群で合わせて、18/59名 (30.6%)であった。特に3歳未満の患者が殆どであった。今後増加するものと想像されるが、この胎児心臓診断が全体の予後にどのように影響するかどうかは、今後の検討課題である。

区分診断法に関する調査では、気管支の situs の決定まで、当科フォロー患者ではきちんとなされていないことがわかった。また、他院からも紹介状にも気管支の situs の記載がないことも問題である。心耳ループの診断の記載も今後の残された課題となった。

房室弁逆流は、フォンタン型手術の適応を決める際に大きな問題となる。そのため、今回、初診時の房室弁逆流についても検討している。初診時所見の記入のあった無脾症候群 15 人中 10 人(66.7%)で mild な逆流があった。多脾症候群では記載のあった 9 人中 6 人では共通房室弁逆流は無かった。このことは、症例数は小さいものの、無脾症候群の単心室の共通房室弁で、多脾症候群よりも頻度が多く、mild な逆流が存在すると考えられる。非内臓錯位症候群 24 人中、共通房室弁は 3 人のみで、その内 1 人のみで mild な逆流を認めたが、症例数が少ないので、解釈は困難である。ただ、今回の調査では房室弁逆流がフォンタン型手術に関して悪影響を及ぼすか否かの検討はされていないが、印象では、ほとんど影響がなさそうであった。

Howell-Jolly 小体は、有無の記載のあった 20 人の無脾症候群中、6 人で確認されていたが、14 人は無記入で、後方視的検討の限界であった。

就学児童・生徒の学校生活指導管理表の区分は、全ての群を合わせて 15 人で記載があったが、無脾症候群、非内臓錯位症候群で 3 人ずつが D であった。全て、フォンタン型手術に至らなかった患者で、低酸素血症が存在していた。他の 9 人は E となっていたが、運動クラブ可能は無脾症候群 1 人、脾臓正常の内臓錯位症候群 1 人、非内臓錯位症候群 2 人であった。学校での運動制限などは、症候群の有無に関係なく、心臓手術の結果、又はフォンタン型手術へ辿りついたかどうかによって左右されるものと想像される。

在宅酸素吸入療法を行っているの 14 / 59 人 (23.7%) だったが、その適応は、重度の低酸素状態、低酸素改善ではなく肺血管拡張作用を期待しての 2 通りであり、必ずしも重症度とは関係していない。ただ、無脾症候群では 8 / 14 人 (57.1%) と在宅酸素吸入療法施行患者の約 6 割弱を閉めており、その適応とは、肺高血圧や肺動脈低形成のためフォンタン型手術に至らず、低酸素状態になっていることが適応である例が多く、無脾症候群患者では生活制限となる例が多いことが示唆された。

就学児童・生徒以外では、NYHA 分類の記載をピックアップした。やはり、無脾症候群患者で NYHA 分類が悪化する傾向はあるものの、非内臓症候群でも 7 / 23 (30.4%) が NYHA II 度となっており、無脾症候群が悪化の要因にな

るかどうかは症例数を重ねる必要がある。

腎不全は無脾症候群と非内臓錯位症候群で各々1人にみられたが、原因はチアノーゼ性腎症であった。今回の調査では、チアノーゼ性腎症というカテゴリーでは調査されていない。チアノーゼ性腎症は、成人先天性心疾患患者では、長期に及ぶ低酸素血症による多血症によって、単位時間当たりの腎糸球体を循環する血漿量も減少することが関与しているとされる。年齢を経るにつれて、また、単心室症患者でフォンタン型手術までいかなかった患者では、今後大きな問題となり、心腎連関によって、患者の予後を規定する因子になる可能性がある。

特筆すべきは、無脾症候群のフォンタン型手術施行患者2人に肝硬変がみられたことである。最近、フォンタン型手術後に肝硬変が出現することが話題となっている。この肝硬変の診断は、血中コリンエステラーゼ低下、肝臓エコー、造影CTによる。われわれの施設でもフォンタン型手術患者全てで肝硬変スクリーニングを行ってはいない。今後システム化した定期的フォローが必須であろう。たまたま、肝硬変2人は、無脾症候群患者で、他の群のフォンタン型手術後にはいなかった。しかし、症例数が少ないため、フォンタン型手術後の肝硬変の危険因子として無脾症候群があるか否かは、今後の検討課題である。

調査時点での抗心不全薬、抗凝固薬の使用状態は、各群で特に特徴はなかった。これは単心室患者では心筋保護作用、後負荷軽減を目的にACE阻害薬（エナラート）を使用することが多いためであった。利尿剤も汎用していた。抗凝固薬としては抗血小板薬のみでなく、ワーファリンの併用も多かったが、これはフォンタン型、グレン術後患者に対する診療科としての方針である。

不整脈では、この1年間に不整脈発作を起こした例のみでいえば、無脾症候群で発作性上室性頻拍が2人、多脾症候群で洞機能不全症候群が1人、脾臓正常内臓錯位症候群で心房細動1人、非内臓錯位症候群で心房細動が2人であった。無脾症候群のフォンタン型手術前の2歳女子を除けば、他は全例20歳以上であった。不整脈の種類は、無脾症候群の発作性上室性頻拍は特徴的である。洞機能不全症候群、心房細動、心房粗動は心内修復術後長期における心房筋の破綻が原因と思われる。これは脾臓の有無に関係なく、今後の大きな問題である。多脾症候群に特徴な房室ブロックは、この1年間ではみられなかった。

現在の社会的状況について調べたが、就学前の患者を除いて、記載のあった内、無脾症候群でfull-timeの仕事にあるのは1/8人(12.5%)、多脾症候群では1/4人(25%)、脾臓正常な内臓錯位症候群では1/2人、非内臓錯位症候群では

6/12(50%)となる。これは、症例数は少ないものの、明らかに、非内臓錯位症候群で両大血管右室起始症が多かったことによるものであろう。単心室同士での比較は困難と思われる。

無脾症候群は免疫異常が存在している。即ち、脾臓機能異常のため、莢膜抗原に対する抗体産生が低下し、脾摘後と同様に莢膜抗原を有する細菌感染症にり患しやすいとされる。また、肺炎球菌と同じ莢膜抗原を有するインフルエンザ桿菌b型にも同様の危険性があるとされる。無脾症候群の5人で菌血症の既往があった。他の群では菌血症既往はゼロであった。無脾症候群菌血症5人で同定された原因菌は肺炎球菌が2例で、他の3例では培養陰性であった。無脾症候群が菌血症の危険因子であることは明らかであり、また、敗血症で1人を失ってから、当院感染症科と相談して、AMPCの予防投与を5歳まで行うこととした。23価のワクチンであるニューモバックス接種自体の効果や副作用に問題もあることから、その接種人数は少ないが、希望者に2歳以降で接種している。ただ、日本で認可される予定のプレブナーが可能となれば、接種人数は増加するものと思われる。

今回、2007年1月から2010年1月の3年間に当院循環器外来を受診した患者に絞ってカルテを後方視的に検討したため、他院からの15歳以上の術後紹介患者、20歳以上の患者では初診時のデータに不備が多く、十分なデータ記入は出来ないこともあった。全ての症例で十分な情報がピックアップされなかった。症例数の少なさに加えて、この点が今回の調査の限界であった。

結論

学校生活指導管理表、NYHA分類では、相対的に多脾症候群、脾臓の正常な内臓錯位症候群、非内臓錯位症候群（両大血管右室起始症、単心室）の患者は無脾症候群患者に比し、若干QOLが良好という程で統計学的な有意差はなかった。これは手術結果の影響が大きな影響を及ぼしていたと思われる。低酸素血症の有無も、同様に無脾症候群の他の群では差はなく、やはり手術結果の影響が大きいと思われる。無脾症候群に特徴的だった結果は、無脾症候群のみでフォンタン型手術後2人で肝硬変が見られたこと、菌血症が5人いたことである。心臓外科手術の向上により、無脾症候群の予後に関する問題は、フォンタン手術後の肝硬変、感染症のみが、今後も残る可能性が大きい。

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 調査内容

生年月日	心血管疾患名	TAPVC の有無と分類	最近の頻脈性不整脈
帰転	共通房室弁	PVO の有無	不整脈の出現時期
性別	VSD なし	初診時房室弁逆流	不整脈種類
症候群分類	ASD(I)	Jolly body の有無	抗不整脈薬
初診日	単心房	最終臨床所見	アブレーションの既往
			ペースメーカー留置の有
出下時体重	ASD(II)	確認日	無
心疾患胎児診断	右室性単心室	身長(cm)	職業の有無など
区分診断法	左室性単心室	体重(kg)	重症感染罹患の有無
primary situs	(不明)単心室	学校生活管理指導表	重症感染症の種類
			起因菌の種
心室ループ	PLSVC	在宅酸素の有無	類
大血管ループ	両側 SVC	NYHA 分類	転帰
胃泡の位置	肺高血圧	チアノーゼの有無	死亡原因
気管形態	奇静脈結合	SpO2(%)	抗生剤予防投与の有無
			抗生剤の種
肝の位置	VSD	腎不全の有無	類
下大静脈の位置	肺動脈閉鎖	肝障害の有無	ニューモバックスの有無
心耳形態	肺動脈狭窄	肝硬変	
心尖の向き	DORV	抗心不全薬の有無	
	その他	抗凝固薬の有無と種類	

表 2 区分診断

Situs	solitus	5	3	1	24	IVC	左	5	2	1
	inversus	4	1	3	0		右	8	1	2
	ambiguous	12	5	1	0		不明	7	1	2
心室	D-loop	4	5	1	18		欠損	1	5	0
	L-loop	4	4	3	3	心耳	solitus	0	1	1
	不明	13	0	1	3		inversus	0	0	0
大血管	D-Loop	6	6	2	16		両側左	0	1	0
	L-Loop	4	3	3	6		両側右	0	0	0
	不明	11	0	0	2		不明	21	7	4
胃泡	左	6	5	3	23	心尖の向き	左	15	3	1

	右	10	2	1	0	右	5	3	4
	不明瞭	5	2	1	1	中央	1	1	0
気管形態	solitus	1	2	1	17				
	inversus	0	0	0	0				
	両側右	2	0	0	0				
	両側左	0	1	0	0				
	不明	18	6	4	7				
肝	左	0	2	3	0				
	右	2	2	1	24				
	対称	17	4	1	0				
IVC	左	5	2	1	0				
	右	8	1	2	22				
	不明	7	1	2	2				
	欠損	1	5	0	0				
心耳	solitus	0	1	1	13				
	inversus	0	0	0	0				
	両側左	0	1	0	0				
	両側右	0	0	0	0				
	不明	21	7	4	11				

表3 心奇形の診断

	無脾症 候群	多脾症 候群	内蔵錯 位症候 群	非内蔵錯 位症候群
共通房室弁	9	4	1	1
ASD(I)	2	1	0	0
単心房	8	2	1	0
ASD(II)	0	1	0	5
右室性単心室	15	4	1	3
左室性単心室	0	0	0	4
(不明)単心室	2	0	0	2
PLSVC	0	1	0	4
両側 SVC	8	5	1	1
PH(mPAP>25mmHg)	0	1	0	3
奇静脈結合	0	4	0	0
VSD	0	2	1	2

VSD	0	2	1	2
肺動脈閉鎖	5	0	0	0
肺動脈狭窄	14	2	3	2
DORV	3	3	2	15
その他	0	2	1	0

表4 NYHA分類

NYHA	無脾症候群	多脾症候群	内蔵錯位症候群	非内蔵錯位症候群
I	9	7	2	16
II	4	1	2	7
III	1	0	0	0
IV	0	0	0	0

表5 服薬の種類

	無脾症候群	多脾症候群	内蔵錯位症候群	非内蔵錯位症候群
抗心不全薬				
有り	12	3	4	15
無し	5	5	1	9
抗血小板薬	13	5	2	12
ワーファリン	11	5	1	11

表6 社会活動

	無脾症候群	多脾症候群	内蔵錯位症候群	非内蔵錯位症候群
full-time	1	1	1	6
part-time				
無職	3			1
主婦			1	
学生	5	3		5
未就学	10	4		10
作業所				

「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

研究要旨

無脾症候群の心形態異常の最終手術形態は Fontan 型手術となることがほとんどである。Fontan 型手術の長期経過の中で、血栓形成や動脈硬化の問題がクローズアップされてきている。Fontan 型手術は心室を介さず、下大静脈および上大静脈を直接肺動脈に吻合する手術であり、術後に肺循環動態は大きく変化する。血流の変化に伴い、肺動脈内皮細胞機能が低下し、血栓形成や粥状動脈硬化が惹起されることが危惧される。われわれは Fontan 循環の患者に心臓カテテルの際に、Doppler sensor が装着されているワイヤを挿入し、中心肺動脈、および末梢肺動脈の血流速度、血流パターン、および shear stress を計測、算出し、Fontan 型手術後の肺循環動態を検討した。現在得られているデータでは Fontan 術後の患者の肺動脈の shear stress は健常の約 1/2 程度と極めて低下した状態である。今後更なる検討が必要である。

研究目的

無脾症候群の主たる心臓形態は右心室性単心室にある。従って最終の手術形式は上大静脈および下大静脈を肺動脈に吻合するいわゆる Fontan 型の手術となる。一期的に Fontan 型手術が行われる場合と、上大静脈を肺動脈に吻合する Glenn 術を挟んで二期的に Fontan 型手術が行われる場合がある。Fontan 型手術後の長期経過観察の中で、血栓形成や動脈硬化などに伴う肺血管抵抗の上昇や肺末梢循環障害が大きな問題となる。肺動脈圧の上昇ばかりでなく肺灌流障害による低酸素血症なども加味され中心静脈圧は上昇し、肝循環障害による肝硬変・肝癌や腸管循環障害による蛋白漏出性胃腸症などの症例を経験することがある。但しその機序についての確たる報告は今までの所無い。

肺動脈血流のプロファイルは約 1m/sec の拍動流であるが、Glenn 術および Fontan 術後はいわゆるポンプを介さない静脈血流が肺動脈に還流するためその血流プロファイルは大きく変化する。つまり、血流速度は約半分から 1/3 程度になり、かつ、拍動流ではなく定常流または乱流となる。一方、血管内皮細胞は多機能を有し、血行動態の恒常性維持に努める。その血管内皮細胞機能を制御しているのは biochemical factors および biomechanical factors である。特に biomechanical factors の中で影響が大なのが剪断応力(shear stress)である。

われわれは今までに川崎病の合併症として冠動脈瘤が形成される過程や冠動脈瘤内で血栓が形成される過程に shear stress の関与が大きいことを報告してきた(Kuramochi Y,

Ogawa S, et al. *Pediatrics International* 42:470-475, 2000, Ohkubo T, Ogawa S, et al. *Pediatrics International* 49:1-7,2007)。血流速度、血流パターンの変化に伴い shear stress は大いに影響され、その shear stress の影響が血管内皮細胞応答を変化させる。

本研究は Fontan 型手術後の肺血流動態の変化をレオロジーの面から評価することである。

研究方法

1. 対象および対照

Fontan 型手術を施行した患者(F 群 n=3)、女児 2 名、男児 1 名を対象とした。3 名とも無脾症候群ではない。年齢は 8 歳から 12 歳で Fontan 型手術より 4 年から 8 年経過している。また、冠動脈拡大を有し、心臓カテテル検査を施行した軽度の冠動脈拡張ないしは、それらが改善したと考えられるが冠動脈造影を含む心臓カテテル検査が必要と判断された川崎病既往者(N 群、n=15)で、肺循環動態に異常が認められない患者をコントロールとして比較検討を行った。コントロールは男児 12 名、女児 3 名である

2. 方法

ドップラワイヤー(FloWire XT, Cardiometrics Inc.)は直径 0.014 インチのワイヤーの先端に周波数 15MHz の超音波探触子を装着し、約 28°の角度から発信された超音波パルスビームが血流速度を検出する。ドップラワイヤーを用いて血流速度を正確に測定するためには、超音波ビームの方向と血流方向を可能な限り平行にする事が重要である。ドップラワイヤーを用いて、血流波形パターンおよび APV(time-averaged peak flow velocity:時間平均血流速度)を測定し、以下の計算式を用いて shear stress を算出した。

$$\text{shear stress} = (4 \times \mu \times \text{APV}) / R$$

$\mu=3 \text{ cp}$ ($\text{cp} = 0.003 \text{ Pa} \cdot \text{sec}$; $1 \text{ Pa} = 10 \text{ dyn/cm}^2$) (Dinner U. *Cardiovascular Fluid Dynamics*. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc; 1981:23-54) μ :血液粘度、APV:平均最大血流速度、R:血管半径

なお、Fontan 術後の患者では、中心肺動脈および左右第一分枝後の末梢肺動脈において、またコントロールでは主肺動脈および左右第一分枝後の末梢肺動脈における諸指標の検討を行った。

研究結果

1. 心臓カテテルデータ

	平均肺動脈 圧	平均大動脈 圧	肺血管抵抗
F 群	12.2±2.6	83.3±4.7	2.1±0.8
N 群	14.3±1.9	82.6±5.1	1.8±0.4

Fontan 群で平均肺動脈圧がコントロールに比し、軽度低下傾向にあったが、差は有意ではなかった。

2. 血流パターン、APV、shear stress

	F 群	N 群
中心肺動脈血流 パターン	100%乱流	100%拍動流
末梢肺動脈血流 パターン	100%乱流	100%拍動流
中心(主)肺動脈 APV	40.2 ± 4.3*	79.4 ± 5.2
末梢肺動脈 APV	41.3 ± 3.8*	81.3 ± 4.6
中心(主)肺動脈 shear stress	11.2 ± 2.1*	22.6 ± 2.3
末梢肺動脈 shear stress	12.1 ± 1.9*	23.4 ± 2.2

*p<0.05 vs. N 群

Fontan 術後の肺動脈における血流パターンは全例において乱流であり、血流速度および shear stress はコントロールに比し、有意に低下した。Shear stress の計測は血管のほぼ中心部での血流速度から算出したものであり、実際の血管壁に掛かるものよりかなり過剰評価している可能性があり、実際にはさらに shear stress は低下していることが予想される。一般的にこのレベルの動脈の shear stress は 20 dynes/cm² 程度とされており、Fontan 循環下では更なる shear stress の低下による肺動脈内皮細胞の機能の低下が推察された。さらに、shear stress は絶対値ばかりでなく、血流の方向性に伴う stress のかかるベクトルも問題となる。Fontan 術後では、乱流のため多方向からの shear stress が血管内皮細胞に作用し、より機能を低下させることが危惧される。一方、コントロールの主肺動脈および末梢肺動脈における shear stress は 22.6±2.3 dynes/cm² および、23.4±2.2 dynes/cm² であり、生理的な動脈の shear stress 値とほぼ同等であった。

考案

Shear stress の低下は血管内皮細胞を通して、プロスタグランジン₂や NO の産生障害を惹起し、血小板凝集能を亢進させる。また、組織因子(TF)活性や human protease-activated receptor-1 の発現の増加を促し、トロンボモジュリンの発現を抑制することなどにより凝固能を亢進させる。さらに、shear stress の低下に伴い、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の産生障害や、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(PAI-1)の産生亢進により線溶系は抑制される。血小板凝集能および凝固能の亢進、線溶系の抑制などにより容易に血栓が形成されることが予想される。大きな血栓が形成されないまでも微小血栓が形成される可能性は高い。微小血栓により微小血管の塞栓による微小肺梗塞が惹起され、それに伴う肺の微小循環障害を合併する可能性がある。これにより肺血管抵抗の上昇ばかりでなく、低酸素血症の原因にもなりかねない。従って、Fontan 術後で肺動脈血流速度の低下がより顕著である症例には抗血栓療法としてワーファリンが必要となる場合がある。肺動脈血流速度は体表心エコー・ドップラよりある程度データを得ることが出来るので、時間経過と共にその血流速度に注目して行く必要がある。

一方、shear stress の低下は血管内皮細胞機能を介して sclerotic な変化をもたらす。さらに成人期以降になり生活習慣病が加わることにより atherogenic な変化が加味され、粥状動脈硬化を合併する可能性がある。動脈硬化危険因子を獲得しないように日頃からの自己管理が重要と考える。

結論

無比症候群における心臓手術の最終点は Fontan 型の手術にある。Fontan 術後では血流速度は有意に低下し、血流パターンも拍動流から乱流に変化する。このため、shear stress は有意に低下し、肺動脈内皮細胞機能障害を惹起し、血栓形成、動脈硬化への進展が危惧される。小児期より生活習慣病などの合併に対する自己管理が必要である。

健康危険情報

特になし

研究発表

1. 論文発表

- 1) 特集：成人期における川崎病冠状動脈瘤を考える 「急性期—回復期—成人期の虚血性心疾患を考察する」小川俊一. *Vascular Medicine* 6:15-21, 2010 (2010年1月1日発行)
- 2) 学校心臓検診で育った日本の子どもたち「先天性心疾患」. 小川俊一. *心臓* 42:163-169, 2010 (2010.2月15日発行)

3) 川崎病後冠動脈狭窄のカテーテル治療

小川俊一. 小児科 51:403-410, 2010 (2010年4月1日発行)

4) Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008) JCS Joint Working Group. Chair: Shunichi Ogawa. Circ J 74:1989-2020, 2010 (2010年9月)

5) 循環器内科学 編集:水野杏一、安武正弘、平山悦之. シュプレインター・ジャパン株式会社「心室中隔欠損症」、「房室中隔欠損症」271-277. 2010 (2010年10月16日発行)

6) 循環器内科学 編集:水野杏一、安武正弘、平山悦之. シュプレインター・ジャパン株式会社「その他の先天性心疾患」290-297. 2010 (2010年10月16日発行)

2. 学会発表

2. 1) Overview of the JCS 2008 Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Ogawa S. Meet the Expert The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

3. 2) Thrombocyte Gene Expression Profiling for Exploring Key Cytokines in Onset of Kawasaki Disease.

4. Fukazawa R, Abe M, Kamisago M, Katsube Y, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.05, Kyoto)

5. 3) PTX-3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. Katsube Y, Akao M, Matanabe M, Abe M, Watanabe M, Kamisago M, Fukazawa R, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

6. 4) Evaluation of Coronary Artery Lesions after Kawasaki Disease by New Modality: Coronary CT Angiography/SPECT Fusion Image. Abe M, Fukazawa R, Kamisagao M, Katsube Y, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

7. 5) Interferon-Gamma Inducible CXC Chemokines (IP10 and MIG) Play an Important Role in the Part of Pathogenesis of Kawasaki Disease. Kamisago M, Katsube Y, Fukazawa R, Abe M, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

8. 6) Longitudinal and sequential follow-up results after percutaneous catheter intervention inpatients with Kawasaki disease. Ogawa S, Fukazawa R, Kamisagao M, Ohkubo T, Abe M, Matanabe M, Hajikano M, Suzuki N, Martanabe M, Katsube Y. European Society of Cardiology Congress 2010. (2010.08.29, Stockholm)

9. 7) 川崎病冠動脈障害に対する冠動脈 CT/心筋 SPECT:Fusion 画像による評価. 阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、勝部康弘、小川俊一. 第46回日本小児循環

器学会 (2010.07.10, 千葉)

10. 8) 特別企画:「成人期川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明に向けて;循環器内科と小児循環器のコラボレーション」川崎病心血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(日本循環器学会)の概説. 小川俊一 第 19 回日本心血管インターベンション治療学会 (2010.08.24, 仙台)
11. 9) Data Mining 法による川崎病の遺伝子多型解析. 深澤隆治、阿部正徳、渡辺誠、菌部友良、濱岡建城、濱本邦洋、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一. 第 30 回日本川崎病学会 (2010,10,10, 京都)
12. 10) イベントセミナー「この症例をどうする?」川崎病巨大冠動脈瘤血栓閉塞の 1 例. 阿部正徳、渡辺誠、大久保隆志、上砂光裕、深澤隆治、勝部康弘、小川俊一. 第 30 回日本川崎病学会 (2010,10,10, 京都)
13. 11) シンポジウム「難治性川崎病の治療戦略:1 IVIG 反応性の予測マーカー」バイオマーカーによる川崎病免疫グロブリン治療不応例の予測. 勝部康弘、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一. 第 30 回日本川崎病学会 (2010,10,11, 京都)

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

「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 慶應義塾大学医学部小児科 専任講師

研究要旨

無脾・多脾症を含む内臓錯位症候群の遺伝学的背景は、大部分の症例で明らかではない。網羅的遺伝子解析により無脾症 1 例に転写因子 GATA6 の遺伝子変異が検出され、分子生物学的機能解析により、GATA6 が新規原因遺伝子の可能性が示唆された。

研究目的

内臓錯位症候群（無脾および多脾症）の遺伝学的背景を含む病因をおよび重症感染症罹患リスクを明らかにする。さらに、従来の感染予防の有効性を検討し、最良の感染予防方法を確立するための知見を得る。

研究方法

国内多施設に無脾症、多脾症患者の表現型、治療経過および予後に関するアンケートを送付し、横断的および後方視的統計学的解析を行うことにより、無脾症、多脾症の表現型と治療経過、予後の間に存在する関連性および重症感染症罹患の傾向および予防策の有効性の相関を検討する。また、無脾症、多脾症患者の病因解明、および遺伝学的異常と表現型との関連につき、網羅的なゲノム解析と表現型分析を行い検討する。

（倫理面への配慮）各施設と集計施設である東京女子医科大学間の患者情報のやりとりには、各施設で設定したランダム化IDを用い、集計施設にはその情報は盲目的に伝達され、患者の特定ができないようにする。また、遺伝子変異は患者本人および家族のインフォームドコンセントを得た例についてのみ、東京女子医科大学倫理委員の承認の元に解析を行い、また解析者には検体情報はIDのみ与えられ、患者の特定ができないようにする。

研究結果

前年度、内臓錯位症候群（無脾症）症例から検出された転写因子GATA6の遺伝子変異について、病的意義の検討を行った。GATA6変異体(247-250insGGGA)は、GATA6が標的とする下流遺伝子、NPPA、SEMA3C、WNT2のいずれのプロモーターに対しても転写活性の著明な低下が観察された。さらに私たちは、GATA6が遺伝子発現を制御する下流標的遺伝子について、DNAチップを用いたmRNA発現解析により網羅的に検索した。マウス胚性癌細胞である、P19CL6に野生型およびGata6のdominant-negative変異体を強制発現させ、分化誘導をかけた細胞においてmRNA発