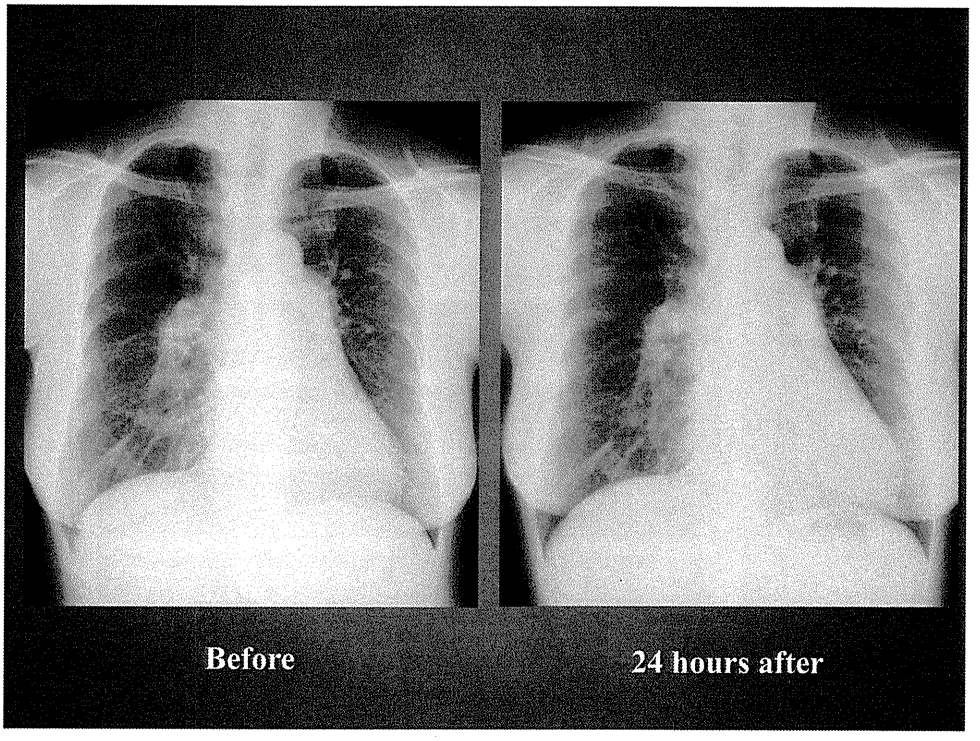
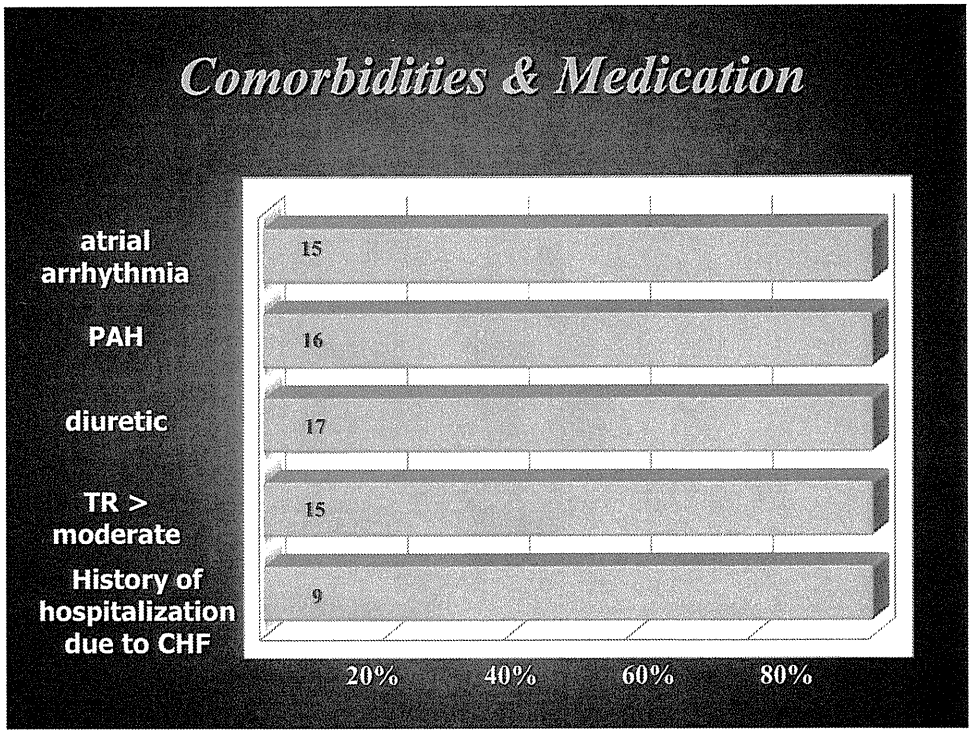
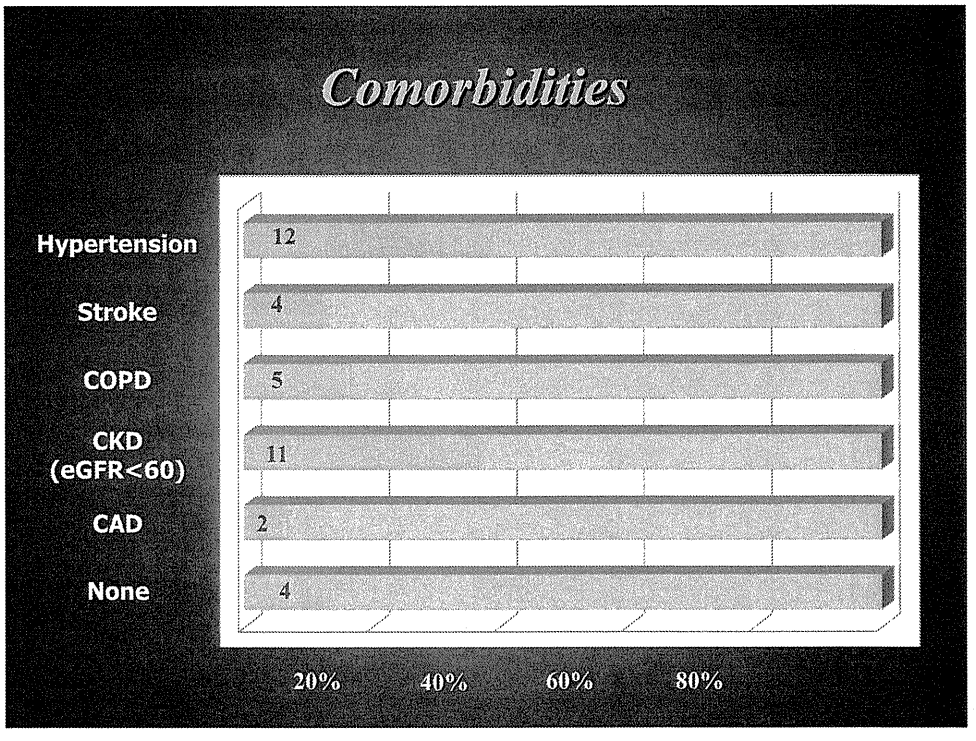


項目名	結果	コメント	項目名	結果	コメント	項目名	結果	コメント
血液学的検査			APTT	30.0		H(ﾖｳｹﾂ)	0	
WBC	4.50		PT(%)	101		L(ｺﾝﾀﾞｸ)	0	
RBC	4.01		PT-INR	0.99		I(ｵｳﾀﾞﾝ)	1	
Hb	12.5		生化学的検査			内分泌的検査		
Ht	36.8		TP	7.8		BNP	186.2	
PLT	146		Alb	4.4		血漿蛋白		
MCV	91.7		T.Bil	1.09		CRP	0.13	
MCH	31.2		D.Bil	0.16				
MCHC	34.0		AST	30				
RDW	13.1		ALT	24				
Pct	0.120		ALP	259				
MPV	8.1		G-GT	23				
PDW	56.0		CHE	298				
HDW	2.62		LD	218				
WBCﾌﾞﾝ			A/G	1.29				
Ly	29.9		Na	140				
Mon	5.2		K	3.8				
Eos	2.4		Cl	107				
Bas	0.5		糖	1.9				
NE	62.1		UN	14.4				
NE#A	2.8		CRTN	0.54				
LY#	1.3		UN/CRTN	26.7				
出血・凝固			CK	56				
PT	11.8		eGFR>=18	83.1				

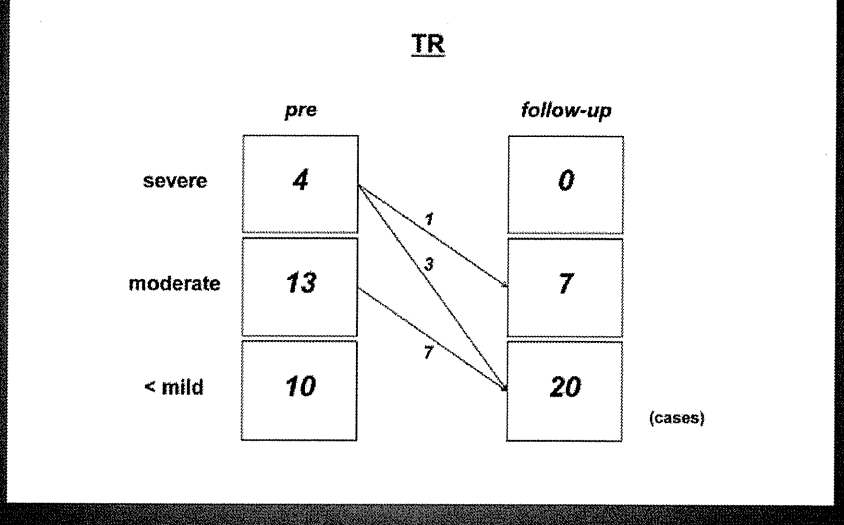

Comorbidities & Medication
atrial arrhythmia
PAH
diuretic
TR > moderate
History of hospitalization due to CHF
15
16
17
15
9
20%
40%
60%
80%

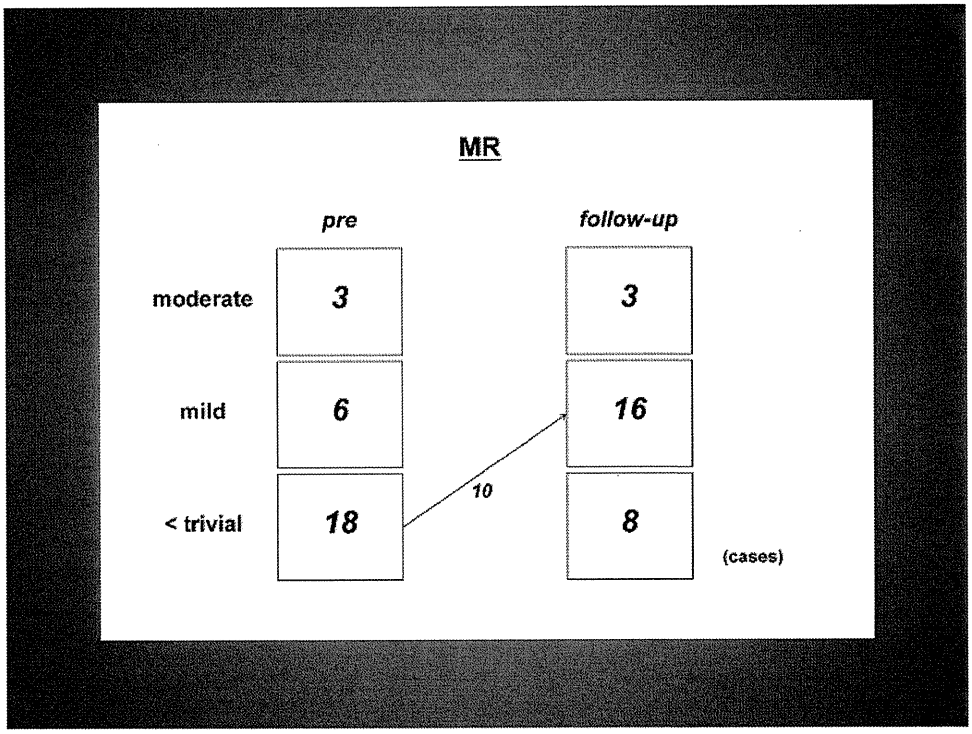

Comorbidities
Hypertension
Stroke
COPD
CKD (eGFR<60)
CAD
None
12
4
5
11
2
4
20%
40%
60%
80%

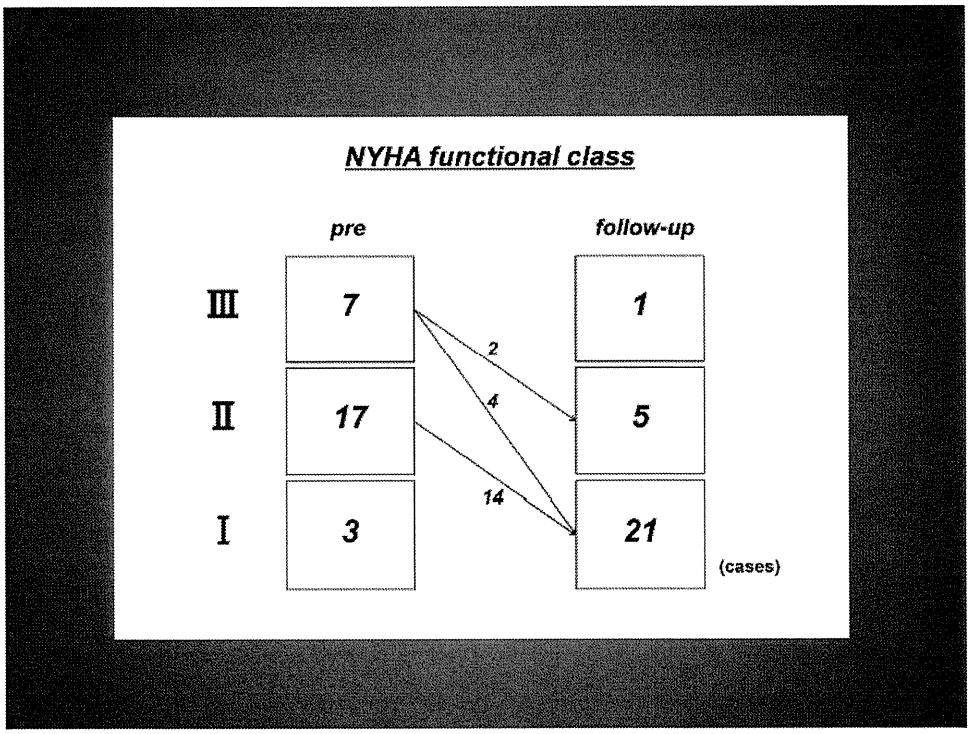
高齢者のASD

- 心不全（主に右心不全）
- 三尖弁閉鎖不全
- 僧帽弁閉鎖不全
- 左室拡張能低下
- 肺高血圧
- 呼吸機能低下
- その他の全身合併症

⇒循環器内科が主体となった管理体制




MR
pre
follow-up
moderate
3
3
mild
6
16
< trivial
18
10
8
(cases)

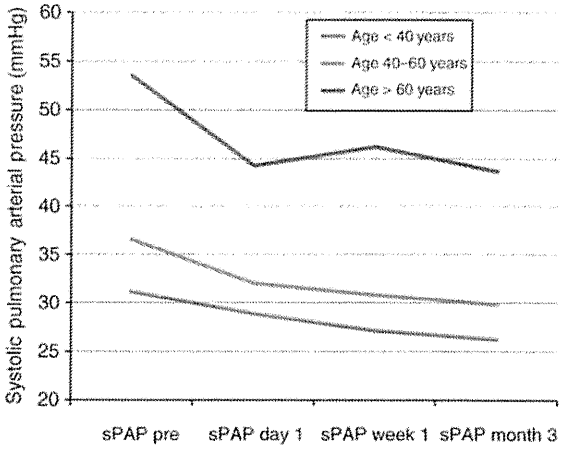

NYHA functional class
pre
follow-up
Ⅲ
7
1
2
Ⅱ
17
4
5
14
Ⅰ
3
21
(cases)

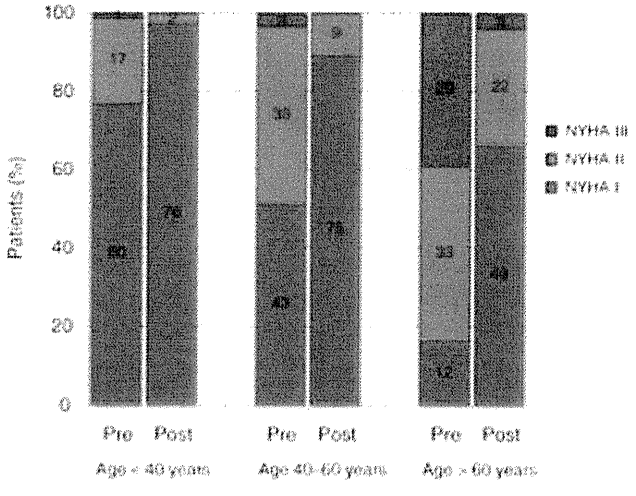
European Heart Journal (2011) 32, 553–560
doi:10.1093/eurheartj/ehq352

CLINICAL RESEARCH
Congenital heart disease

Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age

Michael Hun ... Rader [1],
Maria Heger ... leinze [2],
Gerald Maur





厚生労働科学研究費補助金
成人に達した先天性心疾患の診療体制の構　に関する総合的研究
分担研究報告書

「先天性心疾患を含む肺高血圧症合併妊娠の検討」

国立循環器病研究センター　心臓血管内科　高木　弥栄美　中西宣文

研究要旨：心疾患合併妊娠は母体ならびに胎児においてリスクを伴う。特に先天性心疾患に伴う肺高血圧症、Eisenmenger 症候群におけるリスクは極めて高い。現在、先天性心疾患治療の発展もあり心疾患をもつ妊娠例は増えているが未だ十分なエビデンスを得られていない。当院で経験した先天性心疾患を含む肺高血圧症合併妊娠につき検討し、先天性心疾患をもつ成人女性の妊娠につき明らかにしていきたい。

A. 研究目的

心疾患合併妊娠は確実に増加しているが、妊娠分娩に伴い循環動態は大きく変化するため母体および胎児に危険を伴うことに留意しなければならない。リスクは大きく 4 つに分けられるといわれており①循環血液量の増加 ②体血管抵抗の減少 ③凝固能亢進 ④分娩時心拍出量の変動については十分な管理を要する。

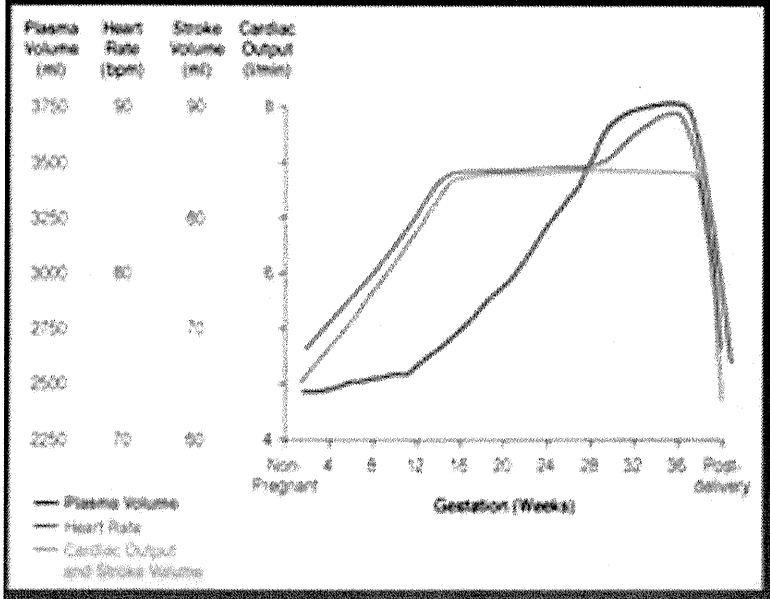
B. 研究方法

1982 年より現在まで当院で経験した肺高血圧症合併妊娠 21 例（左心系、呼吸器系、急性、慢性血栓性疾患に伴う肺高血圧症については除外）について後方視的に検討した。内訳として 14 例が congenital heart disease に伴う肺動脈性肺高血圧症（3 例 Eisenmenger 症候群、5 例　シャントのある肺高血圧症、6 例　外科修復術後）4 例が特発性肺動脈性肺高血圧症、1 例が膠原病関連肺動脈性肺高血圧症、2 例 portal hypertension。

C. 研究結果

平均年齢は 31.5 歳。出産歴: 2 例（9.5%）、流産歴: 自然流産 6 例（29%）、人工流産 6 例（29%）。妊娠前に肺高血圧症を診断されていた例は 71%でおよそ 30%は妊娠中に肺高血圧症と診断されており、妊娠がきっかけで症状が顕著化した例も少なからず存在した。出産週数は平均 33±3.8 週であった。分娩前後の NYHA class 分類の比較では 1 例の母体死亡を認め、産後に悪化例を認めた。現在、肺動脈性肺高血圧症に対する specific therapy が発展し使用可能薬剤も増えているが重症例については周産期管理に非常に難渋し予後も不良でありリスクは高いといわざるを得ない状況であった。

Hemodynamic changes during pregnancy



↑ blood volume 50%

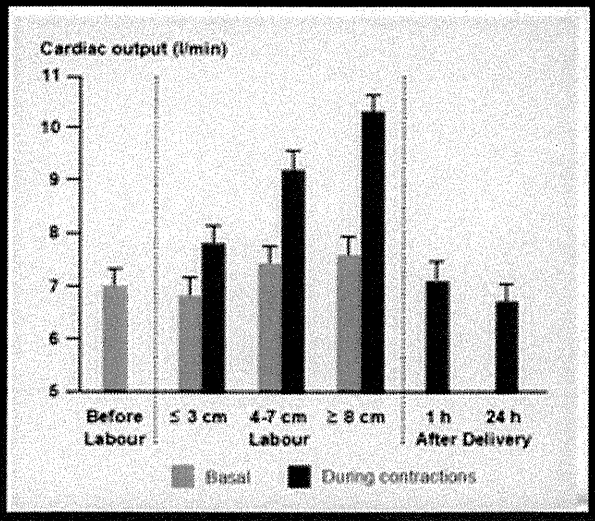
↑Cardiac output 30-50%

↓ systemic and diastolic blood pressure

↓systemic arterial resistance

Thorne Heart 2004; 90: 450-6

Hemodynamic changes during Delivery



Delivery

↑ O2 consumption
↑ cardiac output
(during uterine contractions)

After Delivery

↑ blood shift from placenta
↑ preload and cardiac output

Hunter et al. Br Med J 1992; 68: 540-3

High risk states- contraindications for pregnancy

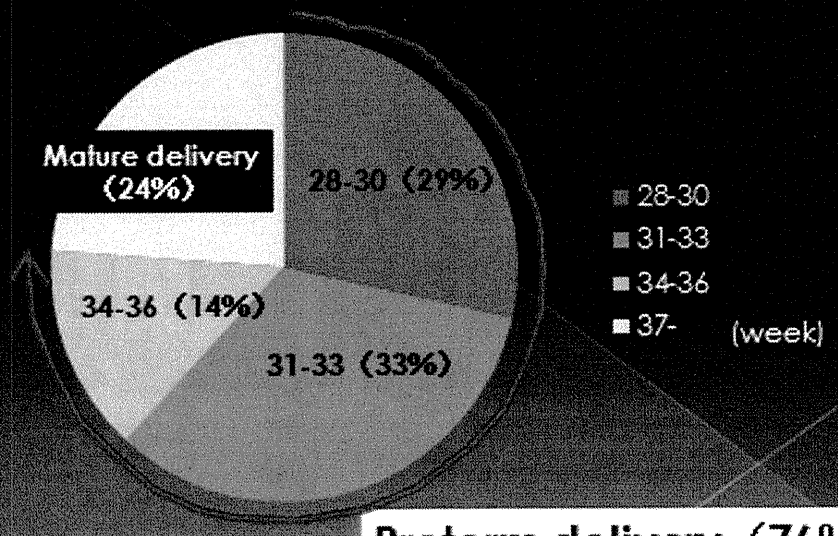
Conditions in which pregnancy risk is WHO IV (pregnancy contraindicated)
• Pulmonary arterial hypertension of any cause.
• Severe systemic ventricular dysfunction (LVEF < 30%, NYHA III-IV).
• Previous peripartum cardiomyopathy with any residual impairment of left ventricular function.
• Severe mitral stenosis, severe symptomatic aortic stenosis.
• Marfan syndrome with aorta dilated > 45 mm. • Aortic dilatation > 50 mm in aortic disease associated with bicuspid aortic valve.
• Native severe coarctation.

European Heart Journal 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr218

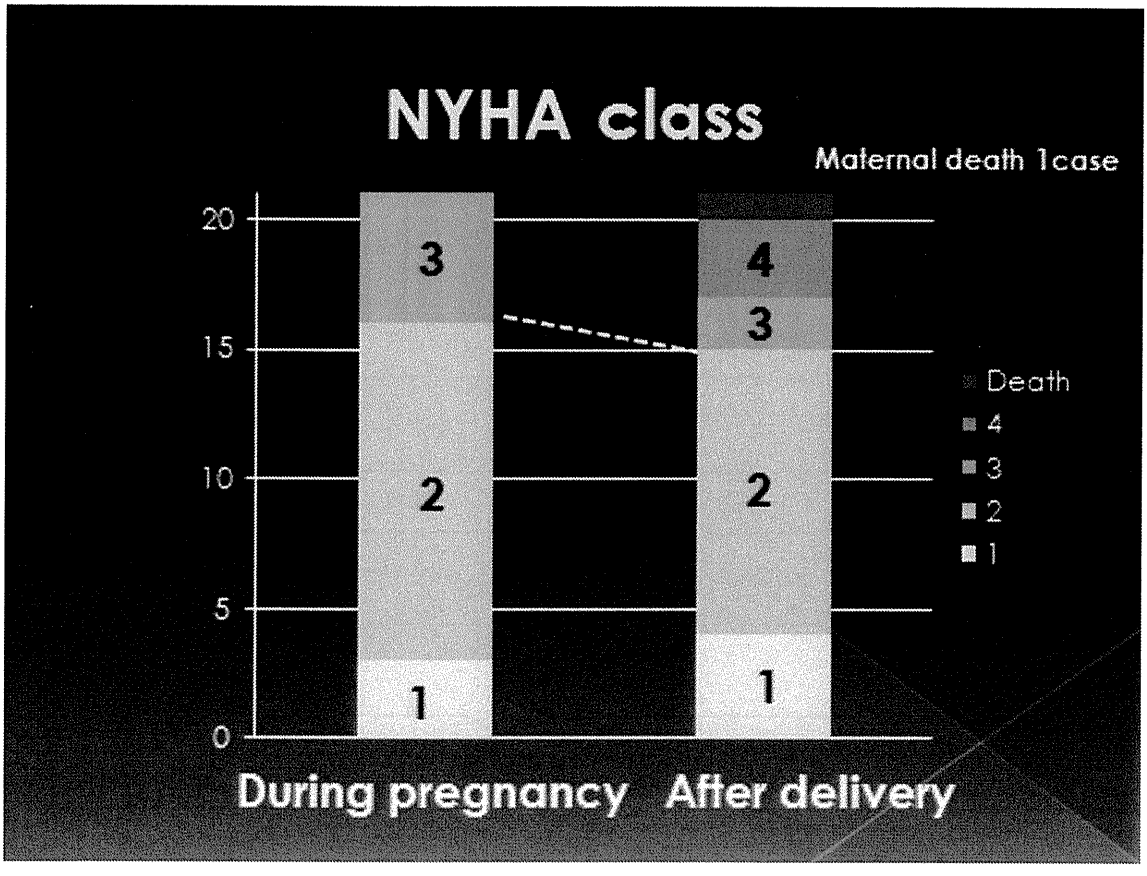
Delivery, weeks of pregnancy

urgent admission N=3

Delivery, weeks of pregnancy 33±3.8 (28-40)



Preterm delivery (76%)



D, E. 考察と結論

妊娠期間中は複雑な血行動態とともに種々のリスクを伴いやすく、重症例においては母体・胎児死亡を招くこともある。妊娠の継続も含めて本人・家族への十分な情報提供と理解が必須である。また、先天性心疾患による肺高血圧症に対し Epoprostenol をはじめとした specific therapy の効果も報告されており、これらの薬剤を用い出産に成功した例も報告されている。今後増加する成人先天性心疾患患者の妊娠・出産に関し、様々な科との連携の上、安全に周産期管理を行えるよう今後も科学的に検証していく必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

レイアウト参照

H. 知的財産権の出版・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高木弥栄美、中西宣文	成人期の先天性心疾患でみられる主な症状や所見「肺高血圧症」	新垣義夫 深谷隆	新・心臓病診療プラクティス「大人になった先天性心疾患」	文光堂	東京	2012/03/14	78-83

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
「成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究」

先天性心疾患を有する女性における適切な避妊法の検討研究

分担研究者　池田　智明　三重大学医学部　生殖病態生理学
協力研究者　神谷　千津子　　国立循環器病研究センター周産期・婦人科部

研究要旨
先天性心疾患をとりまく医療技術の向上に伴い、成人期に達する当該患者数は増加の一途をたどっている。特に女性患者においては、妊娠・出産にまつわる問題が出現している。特に、妊娠・出産がハイリスクである重症心血管疾患を有する女性にとって、出産に至らずとも、妊娠そのものが生命に危険の及ぶ重大なイベントである。そこで、妊娠・出産にまつわる周産期診療だけでなく、適切な避妊法の提供を含め、女性の一生をサポートする診療が産婦人科に求められている。しかしながら、本邦において普及の進んでいる経口避妊薬（ピル）には、血栓リスクを持つエストロゲンが含有されており、一部の心血管疾患合併女性では使用困難である。そこで、血栓リスクの報告されていない子宮内避妊システム（ミレーナIUS®）が、心血管疾患を有する女性に安全かつ有効な避妊法であるかを検討した。また、学会の提供するガイドラインや出版物を通じ、適切な避妊法についての周知活動を積極的に行った。

A．研究目的

妊娠により、循環動態はダイナミックに変化する。妊娠初期より凝固能が亢進し、血栓リスクが上昇する。また、妊娠中期以降は、循環血漿量が非妊時の約1.5倍まで、心拍数も約1.2倍まで増加する。このような生理的変化により、妊娠・出産がハイリスクである重症心血管疾患を有する女性にとっては、出産に至らずとも、妊娠そのものが生命に危険の及ぶ重大なイベントである。年間100以上の心血管合併妊娠を診療している国立循環器病研究センター周産期・婦人科においても、機械弁置換術後や重度心機能低下を呈する妊娠女性において、妊娠初期に脳梗塞や狭心症などの血栓性イベントを合併した症例を経験している。そこで、心血管疾患を持つ生殖年齢女性において、適切な避妊法を提供することも、産婦人科の重要な役割のひとつである。

本邦において普及の進んでいる経口避妊薬（ピル）には、血栓リスクを持つエストロゲンが含有されており、一部の心血管疾患合併女性では使用困難である。本研究では、血栓リスクの報告されていない子宮内避妊システム（ミレーナIUS®）に着目し、心血管疾患を有する女性に安全かつ有効な避妊法であるかを検討した。

また、避妊法については、患者層のみならず、医療従事者においても十分な情報がいきわたっているとはいえない現状である。そこで、ガイドライン・出版物などを通じて、積極的な周知活動を行った。

B．研究方法

黄体ホルモンであるレボノルゲストレル(LNG)を子宮内腔に少量ずつ徐放するミレーナIUS®は、物理的に受精を阻止するだけでなく、子宮内膜の増殖を抑制することで受精卵の着床も阻止できるため、汎用されている避妊法の中でも、最も効果が高いものとして位置づけられている(表1)。世界的に使用されており、これまで大きな合併症報告も無い。しかしながら、血栓リスクが報告されているエストロゲン含有経口避妊薬に準じて、添付文書上は、心血管疾患合併女性においては注意が必要となっている。そこで、国立循環器病研究センター周産期・婦人科において、ミレーナIUS®を挿入・管理した心血管疾患合併女性において、その安全性と有効性について後ろ向きに検討を行った。

上記結果について、学会・セミナーなどで発表すると共に、ガイドライン・出版物を通じて、周知活動を行った。

(表1) 避妊法別のパール指数

経口避妊薬（ピル）	0-0.6
IUD	2-5
コンドーム	10-15
ペッサリー	20-30
ミレーナIUS®	0.14

(表2) 患者背景

平均年齢		28.9歳 (15-43)
経産歴	0回	17人
	1回	10人
	2～4回	9人
基礎心疾患	先天性心疾患	17人
	その他の心疾患	19人
	(肺高血圧あり)	4人
	(機械弁置換術後)	2人
NYHA	Class 1	24人
	Class 2	11人
	Class 3	1人
使用理由	基礎心疾患	19人
	避妊希望	16人
	月経困難症治療	1人

C. 研究結果

平成18年から平成23年の5年間に、国立循環器病研究センター周産期・婦人科において、ミレーナIUS®を挿入・管理した心血管疾患合併女性は36人であった。患者背景を表1に示す。ミレーナIUS®の挿入にあたって、迷走刺激反射がハイリスクとされる肺高血圧合併女性4人、感染性心内膜炎合併がリスクとされる機械弁置換術後女性2人が含まれていた。基礎心疾患のために妊娠が推奨されない、として患者希望の下に挿入した
ものが19人、避妊希望が16人、月経困難症の治療目的が1人であった。

ミレーナIUS®挿入時の状況としては、中絶・流産により子宮内掻爬術時に挿入したものが17人で、これらの平均妊娠週数は10.1週(8-13週)であった。出産後に挿入したものが13人で、これらの平均産後週数は13.2週(4-28週)であった。ほぼ全例で挿入時に予防的抗生剤を投与した。挿入時に麻酔を使用したものが19人であった。

平均観察期間は18ヶ月であり、全例においてミレーナIUS®使用中の妊娠を認めなかった。副作用について、一般に使用した場合に報告されている数値と比較して表3に示す。対象患者において、脱出例が5.6%、挿入後の無月経が14.3%と高値であったが、その他の副作用については、報告されているものと対象患者で差異が無かった。懸案される血栓合併症や、挿入時の感染性心内膜炎の合併はなかったが、肺高血圧合併患者1名で、挿入時に迷走神経反射がおこり、血圧低下と血中酸素飽和度の低下を来たし、酸素吸入と下肢挙上で回復した。また、脱落2例はいずれも中絶術時に挿入した症例であった。1例はワーファリン内服例で、子宮内に貯留した血腫と共に挿入5日後に脱出した。もう1例は、脱落膜と共に挿入4日後に脱出した。

(表3) ミレーナ®の副作用

副作用	(n=482) (%)	本研究対象患者 (n=36)
月経異常	78.6	62.0%
卵巣嚢胞	12.7	9.5%
除去後の消退出血	11.8	–
月経中間期出血	10.0	14.3%
腹痛	7.9	4.8%
IUD合併症	6.4	
挿入時の疼痛・出血	4.1	4.8%
脱出	1.7	5.6%
除去時の出血	0.6	–
無月経	3.9	14.3%
頭痛	3.0	0%
背部痛	2.3	0%

D. 考察

脱出例が5.6%、挿入後の無月経が14.3%と高値であったが、これは、産後に挿入した症例が多いためと考えられた。必要症例では、抗生剤の予防投与を施行しており、挿入時の感染性心内膜炎の合併はなかったが、肺高血圧合併患者で、挿入時に迷走神経反射がおこったことから、適応症例においては、静脈麻酔などで、挿入時の徐痛をしっかり行う必要があると考えられた。また、脱落例の考察から、中絶術後の挿入や抗凝固療法患者においては、挿入時期などに配慮する必要があると考えられた。これらの点に配慮すれば、心血管疾患をもつ女性にとって、ミレーナIUS®は安全かつ有効な避妊法であると考えられた。

得られた結果は、班会議で報告した(資料1)。今後、学会・セミナー・論文などで順次報告する。

また、日本循環器学会ガイドライン「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」において、避妊法の項を執筆した(資料2)。英国から出版されている「Heart Disease and Pregnancy(心疾患と妊娠・出産)」の翻訳・出版の際に、避妊法

の項を担当した(資料3)。

E．結論

妊娠・出産がハイリスクとなる心血管疾患をもつ女性にとって、適切かつ確実な避妊は重要である。国立循環器病研究センター周産期・婦人科での使用例を元に、心血管疾患をもつ女性にとって、ミレーナIUS®は安全かつ有効な避妊法であると考えられた。しかしながら、肺高血圧合併例や抗凝固療法中の患者においては、挿入の時期や麻酔の使用など、細部に配慮が必要である。

F．研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1.論文発表

1.K Niwa,T Ikeda,C Kamiya et al 「Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease (JCS 2010): digest version」 Circulation Journal76(8):240-260,2012

2. 丹羽公一郎他「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン（2010年改訂版）」（ガイドライン作成協力員）

3.神谷千津子、池田智明「手術未施行例の成人先天性心疾患と妊娠・出産の心エコー」心エコー 13(3):260-265,2012

4.神谷千津子「合併症妊娠～循環器疾患～」症例から学ぶ周産期診療ワークブック 2012 in press

5. Chizuko A. Kamiya, Tadashi Iwamiya, Reiko Neki, et al「Outcome of Pregnancy and Effects on the Right Heart in Women with Repaired Tetralogy of Fallot」 Circulation Journal 76(4):957-963,2012

6. 村田雄二編、神谷千津子分担執筆「合併症妊娠　改訂3版—第7章　心血管疾患—」メディカ出版　94-105,2011

7. 神谷千津子「心臓病患者の妊娠・分娩の際のリスク評価をどう行い管理するか」Heart View 43（8）1095:2011

8.神谷千津子「妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患を教えて下さい」小児内科 43（増刊号）:648-651,2011

2.学会発表

1. 神谷千津子 シンポジウム「妊娠と心臓病」座長: 第13回日本成人先天性心疾患学会　(12/1/13)東京

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

先天性心疾患を有する女性における
避妊法としての
ミレーナ®の安全性の検討

国立循環器病研究センター　周産期・婦人科　神谷　千津子
三重大学医学部　産科婦人科　池田　智明

周産期診療だけでなく、女性の一生をサポートする診療が産婦人科に求められている。

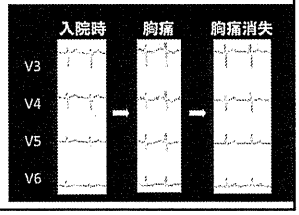
妊娠・出産がハイリスクである心血管疾患を有する女性にとって、妊娠は生命に危険の及ぶ重大なイベントである。

症例1　機械弁合併妊娠

先天性僧帽弁閉鎖不全症に対し、機械弁(SJM)置換術後
妊娠5週で当科入院。ワルファリン→ヘパリン切り替え
入院2日後：PT-INR 1.34、APTT59、胸痛が出現

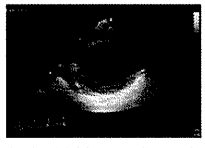
APTT60-100目標にヘパリンを徐々に増量
入院4日後：APTT＞110、
右上肢腫脹と疼痛出現
→右上腕動脈よりの出血

心カテでは、冠動脈に
有意狭窄なし。血栓による
狭心症が考えられた。
妊娠7週　中絶術施行。



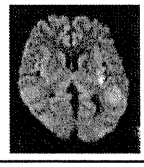
妊娠7週：　人工中絶術施行
PT-INR2-3を目標にワルファリン再開し、退院
（退院前日　Hb 10.1g/dL、PT-INR2.81）
退院翌日より出血増加。冷汗出現したため再来院。
Hb 6.1g/dL↓
PT-INR 2.7であり、ワルファリンによる出血も考え、
一旦中止。
その後も出血続き、合計8単位MAP輸血を要した。

症例2　拡張型心筋症



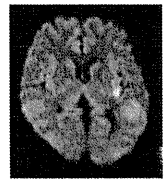
著明な心機能低下により、妊娠継続は困難と診断。
人工妊娠中絶を施行。
その翌日・・・

一過性の呂律困難、右半身の軽度運動麻痺
TTEでは明らかな心内血栓なく、抗凝固開始



症例2　拡張型心筋症

DCMで他院で経過観察中、妊娠11週で当科紹介。
（もともと抗凝固療法なし）
LVDd/Ds 67/64, LVEF 13%と著明な心機能低下と
NSVTを頻回に認め、妊娠継続は困難と診断。
紹介入院より3日後に人工妊娠中絶術を施行。
その翌日、一過性の呂律困難、
右半身の軽度運動麻痺が出現。
TTEでは明らかな心内血栓なく、
抗凝固療法開始。



妊娠初期から凝固亢進は起こり、中絶に伴う出血などでも、凝固能コントロールが困難となる。
心疾患を持つ女性にとって安全かつ確実な避妊法が必要である。

疾患別にみた避妊法の使用基準に関するWHO分類

	プロゲステロン単剤ピル（毎日定時に内服 本邦では未発売）		ミレーナ	ピルを用いた緊急避妊処置
ファロー四徴症 術後など	◎	◎	◎	◎	◎
肺高血圧症	×	◎	×	×	◎
拡張型心筋症	×	◎	◎	◎	◎
機械弁	×	◎	×	×	◎

挿入時の感染性心内膜炎

易血栓性

感染性心内膜炎

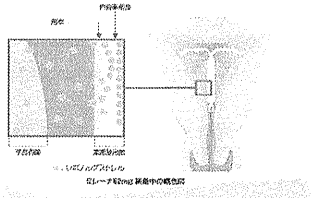
避妊法別のパール指数

経口避妊薬（ピル）	0-0.6
IUD	2-5
コンドーム	10-15
ペッサリー	20-30
ミレーナ®	0.14

ミレーナ®

黄体ホルモンであるレボノルゲストレル(LNG)を子宮内腔に少量ずつ徐放

放出されたLNGは、子宮内膜増殖を抑制



循環血中のLNG濃度は低く、かつ易血栓性なし

心血管疾患患者がより安全・確実に避妊可能？

心疾患を有する女性における ミレーナ®の安全性の検討研究

対象患者

当院でミレーナ挿入を行った心血管疾患合併女性36人

観察・検査項目

項目	開始2週間前～当日	2週間後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後／中止時
患者への説明/同意	○					
選択基準・除外基準の確認	○					
患者背景の記録	○					
ダイアリーの配布/回収	○			○	○	○
身体所見	○	○	○	○	○	○
採血検査	○	○	○		○	○
出血パターン	○	○	○	○	○	○
併用薬の確認	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○
心臓超音波検査	○			○		○
Holter心電図	○			○		○

患者背景

平均年齢		28.9歳（15-43）
経産歴	0回	17人
	1回	10人
	2～4回	9人
基礎心疾患	先天性心疾患	17人
	その他の心疾患	19人
	（肺高血圧あり）	4人
	（機械弁置換術後）	2人
NYHA	Class 1	24人
	Class 2	11人
	Class 3	1人
使用理由	基礎心疾患	19人
	避妊希望	16人
	月経困難症治療	1人

ミレーナ®挿入状況

挿入時期	中絶もしくは流産手術時	17人
	(平均妊娠週数)	10.1週(8-13)
	出産後	13人
	(平均産後週数)	13.2週 (4-28)
	非妊娠非産褥期	6人
挿入時麻酔	使用あり	19人
挿入場所	手術室・病棟	25人
	外来	11人
子宮腔長		7.7cm (5.7-10)

ミレーナ® の副作用(n=482) 本研究対象患者(n=36)
平均観察期間 18ヶ月

副作用	(%)	
月経異常	78.6	62.0%
卵巣嚢胞	12.7	9.5%
除去後の消退出血	11.8	-
月経中間期出血	10.0	14.3%
腹痛	7.9	4.8%
IUD合併症	6.4	
挿入時の疼痛・出血	4.1	4.8%
脱出	1.7	5.6%
除去時の出血	0.6	-
無月経	3.9	14.3%
頭痛	3.0	0%
背部痛	2.3	0%

中絶後や産後挿入が多いためか

合併症あった3症例

挿入時迷走神経反射による血圧低下

35歳 原発性肺高血圧症、1経妊1経産(肺高血圧発症前に出産)
現疾患治療目的入院時に、無麻酔でミレーナ®挿入。
挿入時気分不良が出現し、HR50台、SpO_2 88%
→酸素吸入10分でHR60台、SpO_2回復した。

脱出

①36歳、機械弁置換術後。妊娠11週、中絶時にミレーナ®挿入。
同日よりワーファリン開始し、5日後、子宮内に血腫。血腫とともにミレーナ®を一旦除去した。2週後ミレーナ®再挿入。

②15歳、稽留流産でD&C術時にミレーナ®挿入。
4日後脱落膜と共にミレーナ脱出。子宮腔長5.8cmで、再挿入せず。

まとめ

心血管疾患合併女性36人にミレーナ®を使用し、避妊不成功例は無く、多くの症例で月経過少以外の合併症を認めなかった。

しかし、肺高血圧合併1例で、挿入時の迷走神経反射による一過性の血圧低下を認め、麻酔を含め挿入時の慎重な管理が必要であることが確認された。
子宮内掻破時に挿入する場合は、ミレーナ®脱出のリスクがあるため、ワーファリン内服の有無、子宮腔長の確認などに留意する必要がある。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究

分担研究課題：小児・成人で種々の全身症状を示す循環器疾患の管理の問題と対応

分担研究者　　森崎　隆幸
国立循環器病研究センター
研究所　分子生物学部

研究要旨：先天性心疾患は診断治療のめざましい進歩により、成人に達することが普通となり、成人として小児期と異なる病態への対応も必要な症例が年々増加している。また、先天性循環器疾患はしばしば心血管系に限らない全身性疾患の一部であることもあり、小児期はもとより、成人に達する症例ではなおさら小児循環器専門医、循環器内科専門医のみならず、多科管理が必要な病態となることも少なくない。すなわち、今や、先天性心疾患は、小児診療－成人診療の軸に、循環器診療－循環器以外の多科(他科)診療の軸、さらに次世代との橋渡しとなる周産期診療を加えた三次元の疾患管理が必要となっている。分担研究者は、こうした三次元の疾患管理として心血管病変をきたす遺伝性結合織疾患について平成10年に結合織病外来を開設していることから、この経験を土台に成人先天性疾患の診療体制の重要性と課題を検討した。

A. 研究目的

先天性心疾患は診断治療のめざましい進歩により成人に達することが普通となり、成人として小児期と異なる病態への対応を要する症例が増加している。また、先天性循環器疾患は全身性疾患の一部であることも少なくなく、小児循環器専門医、循環器内科専門医のみならず、多科管理が必要な病態となることも少なくない。すなわち、成人に達した先天性心疾患の管理には、循環器小児科医・循環器内科医の双方の資質を兼ね備えた専門医の存在のみならず、多科(他科)診療の要としての主治医の役割が重要である。分担研究者は、既に大血管病変をきたす遺伝性結合織疾患に関して多科(他科)診療の要として平成10年より結合織病外来を開設実践していることから、この経験を成人先天性疾患に敷衍し、診療体制の重要性と課題を検討した。

B. 研究方法

1）結合織病外来の現状

2010年6月より2012年3月の間、国立循環器病研究センター病院の結合織病外来を受診したマルファン症候群、類縁のロイスディーツ症候群およびその他の結合織異常による遺伝性大動脈瘤が疑われた患者および家族受診者について診療・管理を行い、その総数は219例であった。

2）診断と患者支援

結合織病外来を受診した患者家族の中で確定診断に至っていない症例について、認定遺伝カウンセラーとともに説明したのち、同意を受けて遺伝子検査を実施し、その結果を開示して類縁疾患の鑑別や確定診断を行った。

小児例に限らず、眼科的検査未受診患者については積極的に眼科外来受診を勧め、付随する問題の把握に努めたほか、必要に応じて整形・形成外科医の紹介、不整脈・心不全に関する専門医紹介を行ったほか、歯周病外来受診を勧めて、合併しうる歯周囲炎の予防に向けて指導した。

C. 研究結果

1）診療対象

結合織病外来を受診した患者および家族受診者 219 例のうち、15 才以下の小児例は 37 例、小児例のうち 21 例は患者発端者をきっかけに受診した家族症例であった。一方、患者発端者の診断の後に勧められて父母兄弟など近親症例が受診した数は 19 例であった。また、妊娠をきっかけにあるいは妊娠管理を希望されて受診した症例は 4 例であった。医療管理や受診調整は担当医と共に遺伝カウンセラーが担当して行っている。

2）診断

結合織病外来を受診した患者家族のうち、106 例について遺伝子検査を実施し、また、遺伝子検査結果を開示し、類縁疾患の鑑別や確定診断に向けた情報を提供した。このうち、小児例は 12 例のみであり、鑑別や確定診断が行える症例でも、遺伝子検査の意義と問題を説明したこともあり、小児期での実施率は低かった。遺伝子検査などで診断を確定した症例ではロサルタン投与などを積極的に行った。眼科的検査未受診患者についての眼科外来受診は積極的に推奨し、問題の把握に努め、それぞれが有する問題点について内外の専門医への紹介を積極的に行った。さらに、歯周病外来受診を勧めて、歯周囲炎の予防に向けての指導を行った。妊娠を希望、あるいは妊娠中の管理を希望された症例については、周産期科医および血管外科医と綿密な連携をとり、安全に挙児希望を叶えられる様に管理を行った。家族全体の医療管理、周産期管理については遺伝カウンセラーを含めたチーム体制によりスムーズに診療が実施された。

遺伝子診断については、2011 年 4 月より 2012 年 3 月の間に新規に実施した 49 例の中で、15 例で ***FBN1*** 遺伝子変異、3 例で ***TGFBR2*** 遺伝子変異、2 例で ***FBN2*** 遺伝子変異、2 例で ***COL3A1*** 遺伝子変異、2 例で ***SMAD3*** 遺伝子変異、1 例で ***ACTA2*** 遺伝子変異、1 例で ***CHST14*** 遺伝子の複合ヘテロ変異を、それぞれ同定し、診断につながる原因遺伝子情報が得られた。

D. 考察

マルファン症候群や類縁のロイス・ディーツ症候群などの遺伝性結合織病の多くは単一遺伝子病であり、小児期を含む発症期から生涯にわたって種々の病態について医療管理が必要となる。ほとんどの先天性心疾患は、遺伝要因の関与はあるが多因子病と考えられるため、小児期からはじまり生涯の医療管理を要する点で遺伝性結合織病と類似の側面はあるものの、成人に達した症例の医療管理には

特有の事項も考慮する必要があると考えられる。しかしながら、長期間の医療管理の結果として生ずる様々な問題に対応する際、小児・成人双方に対応可能な主治医がいれば万事スムーズに診療できるとは限らず、主治医が司令塔となり、関連専門医との連携体制をとることが肝要と思われた。さらに、結合織病外来で遺伝カウンセラーが果たしているコーディネートの役割は極めて有効であり、成人に達した先天性心疾患の診療に際して、類似の役割を果たす人材を配置することは極めて有効であると考えられた。多因子病であるとはいえ、心血管構造異常を持つ親から同じあるいは異なる心血管構造異常を持つ児が生まれる頻度は約10%と高いこともあり、遺伝学的な管理は必要であり有効であると思われた。

E. 結論

今回、検討した結合織病外来は開始後まだ2年に満たず、先天性心疾患と遺伝性結合織疾患との違いを含めて、長期的な診療体制のあり方については、引き続き検討を要する。しかし、循環器小児科医と循環器内科医の資質を兼ね備えるだけでなく、他の多科との調整機能にも留意した診療体制が成人に達した先天性心疾患の診療にも必要であると示唆された。

今回の検討を手がかりに、成人に達した先天性心疾患の診療体制がより良いものになることが期待される

G. 研究発表

1．論文発表

① Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino H, Higashi M, Morisaki T: Genetic Analysis of Young Adult Patients with Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. Circ J 74:990-997, 2010

② Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K: High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. Jpn J Radiol 28:273-277, 2010

③ Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y: Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B. Am J Med Genet A. 152A:417-421, 2010

2．学会発表

① H. Morisaki,, T. Morisaki：Loeys-Dietz syndrome vs. Marfan syndrome：“Broad spectra of Aortic / Non-aortic phenotypes in Japanese Patients.” 8th International Research Symposium on the Marfan Syndrome and Related Disorders (2010.9.12 Warrenton,VA,USA)

② H. Morisaki, H. Ogino, Y. Tsutsumi, K. Akutsu, T. Higashi, A. Kono, T. Kosho, S. Mizuno, T. Morisaki：“Phenotypic Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in Loeys-Dietz syndrome” 60th annual meeting of American Society of Human Genetics (2010. 12.3-6. Washington DC, USA)

③ 森崎裕子、小野晶子、森崎隆幸：Marfan 症候群など遺伝性大動脈疾患に対する欧米および本邦の遺伝医療

を巡る現状とその比較。第 34 日本遺伝カウンセリング学会（平成 22 年 5 月 29 日 東京）
④　森崎裕子、塘　義明、荻野　均、森崎隆幸：「遺伝性大動脈疾患の診断と治療に関しての遺伝子解析の意義」第 28 回日本心臓病学会（平成 22 年 9 月 17 日 東京）
⑤　小野晶子、森崎裕子、荻野均、塘義明、東将浩、圷宏一、古庄知己、水野誠司、森崎隆幸：「ロイス・ディーツ症候群の病態 ～原因遺伝子解析とマルファン症候群との鑑別～」第 55 回日本人類遺伝学会（平成 22 年 10 月 28 日 大宮）
⑥　森崎裕子，小野晶子，森崎隆幸：「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制と遺伝カウンセリング」日本遺伝カウンセリング学会(平成 23 年 5 月 28-30 日 京都)
⑦　Morisaki H, Yoshida A, Ogino H, Morisaki T: “Distinct phenotypic differences between TGFBR1 and TGFBR2 gene mutation carriers in Loeys-Dietz syndrome” 12th International Congress of Human Genetics (2011/10/11-15 Montreal, Canada)
⑧　Morisaki T, Honda Y, Yoshida A, Fujii K, Kohno Y, Morisaki H: “New SLC10 mutations found in a Japanese patient with arterial tortuosity syndrome” 12th International Congress of Human Genetics (2011/10/11-15 Montreal, Canada)
⑨　吉田晶子，森崎裕子，森崎隆幸：「マルファン症候群類縁疾患遺伝子解析におけるスプライシング変異の検出」第 56 回日本人類遺伝学会（平成 23 年 11 月 9-12 日 千葉）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3.その他
なし