

無脾症候群における Fontan 型手術後の肺動脈における Mechanobiology の検討

小川俊一 (日本医科大学小児科)

研究要旨: 無脾症候群の心形態異常の術後の心血管形態は Fontan 型手術形態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、肺血管抵抗の上昇、動脈硬化の問題など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、血栓形成や肺血管抵抗の上昇、さらには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ーテルの際に、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 biomechanical な面から検討した。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り、それに伴う肺動脈内皮細胞機能の低下が危惧される。

A. 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カテーテルの面から評価することである。

B. 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=5)、女兒 3 名、男児 2 名を対象とした。5 名とも無脾症候群ではない。年齢は 8 歳から 15 歳で Fontan 型手術より 4 年から 10 年経過している。また、冠動脈拡大を有し、心臓カテー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ー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、女兒 3 名である

2. 方法

安静・臥床状態での肺循環動態を評価する。ドップラーカテーテル(FloWire XT, Cardiometrics Inc.)は直径 0.014 インチのカテーテルの先端に周波数 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信号を検出する。ドップラーカテーテル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。ドップラーカテーテルを用いて、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)を測定した。さらに血管造影所見より肺動脈内径を計測し、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。

C. 研究結果

1. 心臓カテーテルデータ

	平均肺動脈圧(mmHg)	平均大動脈圧(mmHg)	肺血管抵抗	大動脈血酸素飽和度(%)
F 群	11.8±2.4	81.2±4.3	2.1±0.6	93.8±4.1
N 群	14.3±1.9	82.6±5.1	1.8±0.4	96.8±3.2

Fontan 群で平均肺動脈圧および大動脈酸素飽和度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	ほぼ定常流	100%拍動流
末梢肺動脈血流 パターン	ほぼ定常流	100%拍動流
中心(主)肺動脈 APV	38.6 ± 4.1*	79.4 ± 5.2
末梢肺動脈 APV	43.9 ± 4.3*	81.3 ± 4.6
中心(主)肺動脈 shear stress	10.9 ± 2.4*	22.6 ± 2.3
末梢肺動脈 shear stress	13.1 ± 2.6*	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、血管の分岐部や屈曲部では一部乱流となるため多方向からの 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。

D. 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。

なお、本検討は安静・臥床での肺循環動態の評価を行ったものであり、睡眠時以外の日常生活状況下とは明らかに違う状態である。日常状態では重力に抗じて生活しており、Fontan 循環の場合、下肢からの環流量は低下し、上肢からの環流量は増加する。その上に、体動・運動が加わるので、下肢からの環流量はより低下する。おそらく上肢からの環流量増加を凌駕する下肢からの環流量の低下に伴い、肺循環血液量は低下しそれに伴う shear stress などから恒常性に血管内皮機能が低下していることが示唆される。

E. 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はほぼ定常流に変化する。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。

F. 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. シュプレマ・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. シュプレマ・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)
- 7) 冠動脈疾患(下) —診断と治療の進歩—XV. 川崎病の診断・治療の現状
- 8) 川崎病後遺症の診断と治療のガイドラインのポイント. 小川俊一 *日本臨床* 2011;69(Suppl 9): 529-535
- 9) 特集 川崎病の本体にせまる —古くて新しい研究から—II. 検査にせまる (検査結果から本態にせまる)「冠循環」小川俊一 *小児科診療* 2011;79:1163-1170
- 10) 冠動脈障害を有する川崎病既往者の冠循環動態および侵襲的治療前後の冠循環動態を考察する. 小川俊一、落 雅美 *J Jpn Coron Assoc* 2011;17:66-74

2. 学会発表

- 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)
- 2) Thrombocyte Gene Expression Profiling for Exploring Key Cytokines in Onset of Kawasaki Disease.
- 3) Fukazawa R, Abe M, Kamisago M, Katsube Y, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.05, Kyoto)
- 4) 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)

- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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、藪部友良、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)
- 11) イブニングセミナー「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)
- 12) 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)
- 13) 「冠動脈バイパス術後10年以上経過した川崎病の2例」勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、大久保隆志、深澤隆治、小川俊一. 第6回神奈川県川崎病研究会(平成23年2月26日、横浜)
- 14) 「PTX3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease」Yasuhiro Katsube, Miharu Akao, Makoto Watanabe, Masanori Abe, Mitsuhiro Kamisago, Ryuji Fukazawa, Shunichi Ogawa. The American College of Cardiology's 60st Annual Scientific Session(2011年4月3日, New Orleans)

- 15) 「Data Mining 法を用いた川崎病遺伝子多型解析」 深澤隆治、菌部友良、濱岡建城、濱本邦洋、渡邊誠、阿部正徳、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一第 47 回日本小児循環器学会(平成 23 年 7 月 7 日、福岡)
- 16) 「成人期の川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明：全国調査の初期報告」三谷義英、津田悦子、賀藤均、小川俊一、中村好一、高橋啓、横井宏佳、濱岡建城. 第 47 回日本小児循環器学会(平成 23 年 7 月 7 日、福岡)
- 17) 「バイオマーカーは症状の揃わない川崎病の補助診断になり得るか？」勝部康弘、赤尾見春、渡邊誠、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一第 111 回日本小児科学会学術集会(平成 23 年 8 月 14 日、東京)
- 18) 「川崎病性冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法の全国調査結果」原田真菜、秋元かつみ、大高正雄、佐藤圭子、大槻将弘、織田久之、高橋健、稀代雅彦、清水俊明第 114 回日本小児科学会学術集会(2011 年 8 月 1 東京)
- 19) 「川崎病性冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法の全国調査結果」原田真菜、秋元かつみ、大高正雄、佐藤圭子、大槻将弘、織田久之、高橋健、稀代雅彦、清水俊明第 114 回日本小児科学会学術集会(2011 年 8 月 1 東京)
- 20) 「就学以前に川崎病後冠動脈障害に対して CABG を施行された症例の予後」渡邊誠、小川俊一、勝部康弘、深澤隆治、上砂光裕、大久保隆志、赤尾見春、阿部正徳第 31 回日本川崎病学会・学術集会(平成 23 年 9 月 30 日、横浜)
- 21) 「Significance of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone For Severe Kawasaki Disease: Result From Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial」 Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani, Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Toyama Univ, Mitsuru Seki, Akihiro Morikawa American Heart Association Scientific Sessions 2011]
- 22) 「Acute Coronary Syndrome in Adults with a History of Kawasaki Disease: A Japanese Nationwide Survey」 Yoshihide Mitani, Etsuko Tsuda, Hitoshi Kato, Shunichi Ogawa, Yosikazu Nakamura, Kei Takahashi, Mamoru Ayusawa, Touru Kobayashi, Fukiko Ichida, Masaki Matsushima, Masahiro Kamata, Takashi Higaki, Kenji Suda, Hiroyuki Ohashi, Hiroyoshi Yokoi, Kenji Hamaoka. American Heart Association Scientific Sessions 2011(2011 年 11 月 16 日、Orland)
- 23) 「冠動脈バイパス術後 15 年程経過した川崎病の 2 症例」赤尾見春、勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、大久保隆志、深澤隆治、小川俊一第 222 回 日本循環器学会関東甲信越地方会(平成 23 年 12 月 3 日、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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究」 -下大静脈欠損を伴う症例に対する治療実態に関する研究-

山岸敬幸 (慶應義塾大学医学部小児科)

研究要旨

下大静脈欠損を伴う内臓錯位症候群の治療実態について、当院の診療録から後方視的に検討し、文献的に考察した。本疾患群は、当院の経験でも、文献的にも治療成績、予後が他の機能的単心室群よりも悪いこと、また、Kawashima手術後の肺動静脈瘻の発生が問題となることがうかがわれた。当院では、生体部分肝臓移植後に Kawashima 手術を行い、世界で初めて成功した症例を経験した。

研究目的

内臓錯位症候群の機能的根治手術として Fontan 型手術があるが、手術到達率は内臓錯位症候群を伴わない機能的単心室群に比して低いため、予後も悪くなる。内臓錯位症候群の中でも、下大静脈欠損を伴う症例は、Glenn 手術から Fontan 手術という定型的な二期的手術介入とは異なり、一期的手術として Kawashima 手術を行うという点で、特殊である。今回、下大静脈欠損を伴う内臓錯位症候群の治療実態と予後について検討することを目的とした。

研究方法

当院小児心臓外来に登録された内臓錯位症候群の症例の中から、下大静脈欠損を合併した症例を診療録より、できる限り抽出し、診断、手術介入、転帰について後方視的に検討した。また、生体部分肝臓移植後に Kawashima 手術を行い、世界で初めて成功した症例（症例 8）を経験したので、その治療戦略について考察した。

研究結果

診療録から抽出することができた 8 症例の診断、手術介入、転帰について、以下にまとめる。

症例 1 女

診断：多脾症候群、右胸心、単心房、単心室、共通房室弁、大血管転位、肺動脈閉鎖、動脈管開存、下大静脈欠損

手術介入：6歳時（1985年）体肺動脈短絡術、房室弁置換術。

転帰：体肺動脈短絡術後、Kawashima手術の適応について検討されたが、消息不明となる。

症例2 男

診断：単心房、単心室、大血管転位、右大動脈弓、左上大静脈遺残、下大静脈欠損

手術介入：12歳時（1995年）Kawashima手術、両側の上大静脈を肺動脈に吻合。

転帰：Kawashima術後11か月時、単心室収縮不良と徐脈があり、Fontan手術適応なしとされた。24歳時（2007年）Fontan手術＋ペースメーカー挿入術の適応とされたが、本人の意向で手術を行わず、外来経過観察。肺動静脈瘻があり、酸素飽和度は70-75%。脳海綿状血管腫、症候性てんかんがあり、神経・精神科にも受診している。

症例3 男

診断：単心室、心房中隔欠損、大血管転位、動脈管開存、右大動脈弓、左上大静脈遺残、下大静脈欠損

手術介入：1歳時（1989年）左ブレロック短絡手術。

転帰：10歳時（1998年）突然死。

症例4 女

診断：単心房、単心室、共通房室弁、大血管転位、肺動脈閉鎖、右大動脈弓、総肺静脈還流異常、肺静脈狭窄、左上大静脈遺残、下大静脈欠損

手術介入：3か月時（1991年）左ブレロック短絡手術。3歳時（1994年）追加体肺動脈短絡手術。

転帰：3歳時手術後4日目に突然死。

症例5 女

診断：単心房、心室中隔欠損、共通房室弁、動脈管開存、左上大静脈遺残、左室流出路狭窄、下大静脈欠損

手術介入：1か月時（1998年）共通房室弁AV＋Damus-Kaye-Stensel手術＋右ブレロック短絡手術＋動脈管閉鎖術。

転帰：術後体外補助循環から離脱できず、3日目に死亡。

症例 6 男

診断：両大血管右室起始、心室中隔欠損、単心房、左上大静脈遺残、下大静脈欠損、肺高血圧

手術介入：生後 7 か月時（2000 年）心室内左室流出路形成＋心房中隔形成術。

転帰：術後 9 日目に肺水腫で死亡。

症例 7 男

診断：両大血管右室起始、心室中隔欠損、左室低形成、単心房、肺動脈狭窄、単一冠動脈、左上大静脈遺残、下大静脈欠損

手術介入：生後 2 か月時（2002 年）体肺短絡手術。生後 6 か月時（2003 年）Kawashima 法。1 歳 3 か月時（2003 年）Fontan 手術（心外導管を用いた TCPC 法）。

転帰：1 歳 3 か月時手術後 11 日目に死亡。

症例 8 男

診断：多脾症候群、不完全型房室中隔欠損、左室流出路狭窄、大動脈縮窄、動脈管開存、総肺静脈還流異常、右大動脈弓、左上大静脈遺残、下大静脈欠損

合併症：先天性胆道閉鎖症

手術介入：日齢 12（2008 年）肺動脈絞扼術。日齢 18（2008 年）大動脈縮窄バルーン拡張術。1 か月時（2008 年）肝門部空腸吻合術（葛西手術）。8 か月時（2009 年）生体部分肝移植術。3 歳時（2011 年）Kawashima 手術＋Damus-Kaye-Stensel 手術。

転帰：Kawashima 手術後 18 日で退院、外来経過観察中。

考察

当院における後方視的検討では、下大静脈欠損を伴う内臓錯位症候群の治療成績は 8 症例中、術後早期死亡が 4 例、術後遠隔期（10 年前後）死亡が 2 例で非常にハイリスクであった。長期生存の 1 例では、肺動静脈瘻が発生しており、Kawashima 手術から Fontan 手術への二期的修復術に至っていないことが原因と考えられた。残りの 1 例は、生体肝臓移植後の Kawashima 手術成功例で、後述する。

文献的に手術危険率・遠隔予後についてまとめると、

- 内臓錯位では、Fontan 手術の予後が悪く遠隔期不整脈も多い。
- Kawashima 手術のリスクは通常の二期的 Glenn 手術＋Fontan 手術よりも高い。
- 米国 Mayo クリニックにおける Kawashima 手術の成績：早期死亡 9.5%、

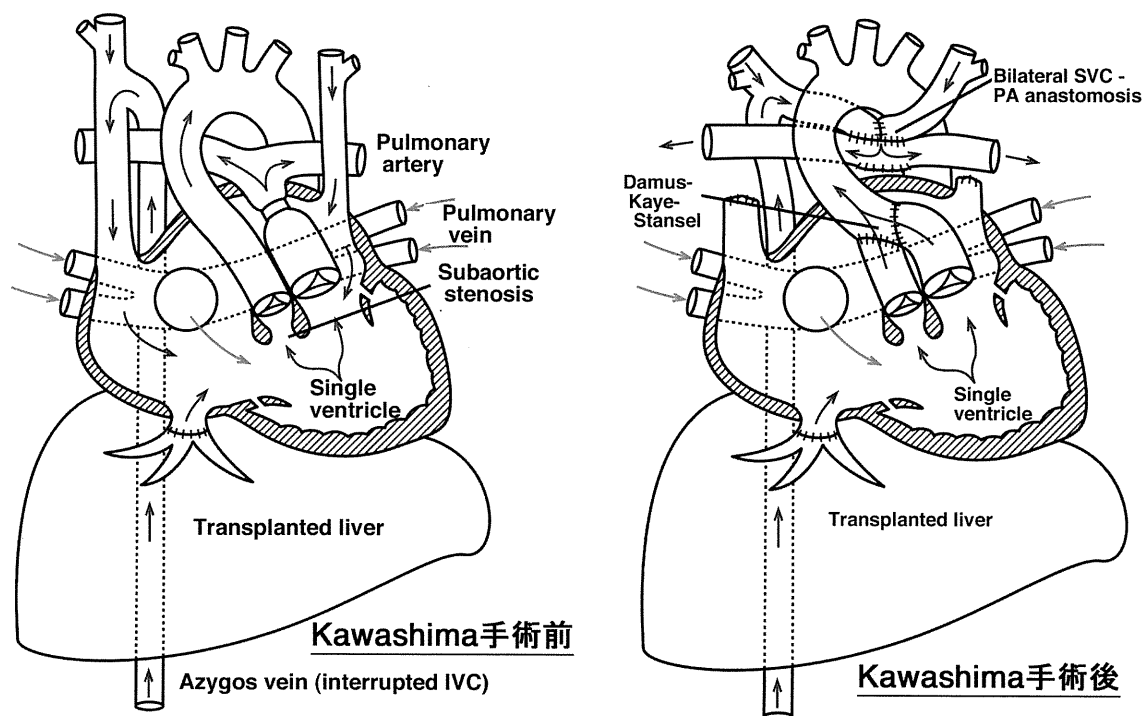
全例で Fontanfenestration、10 年生存率 57% (年間 142 例) (Bartz PJ, et al. J Am CollCardiol 2006;48:2301-5)。

- 米国 Boston 小児病院における Kawashima 手術の成績：10 年生存率 87% (Stamm C, et al. Ann ThoracSurg 2002;74:1967-77)。
- 米国 Nebraska 大学病院における Kawashima 手術-Fontan 手術の成績 (Kutty S, et al. Ann Thoracsurg 2010;90:1609-14) :
 - 18 例に Kawashima 手術、うち 13 例が二期的 Fontan 手術に到達。
 - 年齢中央値 3.3 歳。
 - 観察期間 6.7 年間、Kawashima 手術と Fontan 手術の間隔は 2.61 年。
 - 全例に低酸素血症があり、8 名に肺動静脈瘻あり。
 - Fontan 手術後 7 年で生存率 87%。
- 韓国 Sejong 総合病院における Kawashima 手術-Fontan 手術後遠隔期成績 (Kim SJ, et al. AnnThoracSurg 2006;82:1245-51) : 8 年の観察で 25-30% に不整脈。

症例 8 では、以下のように治療戦略を考案した。

- 第 1 期 Kawashima 手術 (手術危険率 10%)、第 2 期 Fontan 手術 (肝静脈-奇静脈吻合：手術危険率 10%)
- 移植肝臓を保護するため、超低体温循環停止法を用いる。
- 第 1 期と第 2 期の間隔は 1 年前後として、肺動静脈瘻の発生を予防する。
- 1) 免疫抑制療法を生涯継続、2) 血栓形成を予防、のため、グラフト (異物) の使用を避け、第 2 期を直接吻合とする。

Kawashima 手術前後の形態と血行動態を図示する。



結論

内臓錯位症候群の中でも、下大静脈欠損合併例は特にハイリスクであり、個々の症例の病態に応じた治療戦略が必要である。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M, Makino S, Fukuda K, Takahashi T, Nakanishi T, Matsuoka R, Yamagishi H. Genetic Analysis of Essential Cardiac Transcription Factors in 256 Patients with Non-Syndromic Congenital Heart Defects. *Circulation Journal* 2012 in press
- 2) Kodo K and Yamagishi H. A decade of advances in molecular embryology and genetics underlying congenital heart defects. *Circulation Journal* 2011;75:2296-2304
- 3) Nakazawa M, Uchida K, Aramaki M, Kodo K, Yamagishi C, Takahashi T, Mikoshiba K, Yamagishi H. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors are essential for the development of the second heart field. *Journal of Molecular Cellular Cardiology* 2011;51:58-66

- 4) Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, Mitsuhiro Kamisago, Tadashi Waragai, Shinji Oana, Hiroki Kajino, Hiroyuki Matsuura, Katsuhiko Mori, Rumiko Matsuoka, Toshio Nakanishi. The Impact of Cardiac Surgery in Patients with Trisomy 18 and Trisomy 13 in Japan. *American Journal of Medical Genetics* 2011;155A:2641-2646
- 5) Tsuchihashi T, Maeda J, Shin CH, Ivey KN, Black BL, Olson EN, Yamagishi H, Srivastava D. Hand2 function in second heart field progenitors is essential for cardiogenesis. *Developmental Biology* 2011;351:62-69
- 6) Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, Srivastava D, Bagchi MK, Bagchi IC. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science* 2011;331:912-916
- 7) 山岸敬幸：先天性心疾患の遺伝子研究 進歩する心臓研究-Tokyo Heart Journal- 2011; 58: 31-39
- 8) 内田敬子、山岸敬幸：心臓の発生・発達とカルシウムシグナル 心臓 2011; 43: 615-619
- 9) 柴田映道、山岸敬幸：身体所見の取り方：血圧測定、脈の触診。乳幼児診療 A to Z 小児科 2011; 52: 551-556
- 10) 山岸敬幸、柴田映道：成人期の先天性心疾患の理解に必要な形態学-発生と解剖-1) 小児期の先天性心疾患 -術前例を中心に- 新・心臓病診療プラクティス 18 大人になった先天性心疾患 (2012)
- 11) 瀧山亮平、山岸敬幸：チアノーゼ。五十嵐隆編 小児科診療ガイドライン (第2版) 総合医学社 東京 p.26-30 (2011)
- 12) 山岸敬幸、仲澤麻紀：循環器疾患。五十嵐隆総編集 小児科臨床ピクシス 26 小児慢性疾患のサポート。中山書店 東京 p.18-24 (2011)
- 13) 土橋隆俊、山岸敬幸：EBM に基づく先天性心疾患へのアプローチ：分子発生遺伝学から考える診断・病態・管理。五十嵐隆監修 EBM 小児疾患の治療 2010-2011。中外医学社 東京 p.60-69 (2011)

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

「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究」

松裏 裕行 (東邦大学医療センター大森病院小児科)

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し共同研究の資料とした。他施設共同研究のデータは当大学病院のデータを含め各施設より主任研究者へ匿名化して送付し、解析は主任研究者のもとで行った。

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18症例、合計46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18例、女性26例、不明2で調査の時点で死亡が確認されていたのは22例であった。5例が胎児期に心疾患の診断を得ており、うち3例は内臓錯位小症候群であった。出生時体重は 2862.2 ± 385.6 g (2028-3850g)、内臓心房位は正位26例、逆位16例、不明4例；心室位はD-loopが31例、L-loop11例、不明4例；大血管位はd-position23例、l-position 17例、不明6例；対称肝15例（全例内臓錯位）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られる。

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
筆頭演者としての発表はなく、申述すべきことなし
2. 学会発表
筆頭著者としての発表はなく、申述すべきことなし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
申述すべきことなし
2. 実用新案登録
申述すべきことなし
3. その他
申述すべきことなし

「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」

竹島 浩 (京都大学大学院薬学研究科)

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な疾患である。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、遺伝子変異導入による疾患モデル動物を作成して、変異と内臓錯位症の直接的な因果関係を解明することを目的としている。H23 年度の分担研究では、筋細胞小胞体に発現する新規タンパク質 (ミツグミン 23 と TRIC チャネル) に着目し、その遺伝子欠損マウスを用いた研究を遂行した。得られた成果からは、①両遺伝子欠損マウスでは内臓錯位に連関する異常は認められないものの、②TRIC チャネル欠損マウスでは血管平滑筋の機能異常による高血圧が、③ミツグミン 23 欠損マウスでは骨格筋における部分的な小胞体変性が観察された。

方 法

昨年度までの研究にて、ミツグミン 23 と TRIC チャネルに関する 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国内外の共同研究グループとともに行った。

結 果

①TRIC-A チャネルと高血圧：TRIC-A 欠損マウスは高血圧を示し、単離した TRIC 欠損抵抗血管は定常時の筋原性収縮が亢進していた。詳細な細胞生理学的検討から解明された TRIC-A 欠損高血圧の発生機序は、血管平滑筋において小胞体 Ca²⁺スパークの減弱、Ca²⁺依存性 K⁺チャネル電流の抑制、膜電位上昇による電位依存性 Ca²⁺チャネルの活性亢進に起因することが示された。従って、血管平滑筋細胞にて TRIC-A チャネルによる K⁺膜透過は小胞体 Ca²⁺放出を支援するものと考えられる。また、遺伝子多型の解析では、日本人集団にて TRIC-A ハプロタイプは二群に大別された。その低頻度アレルのホモ接合体では、高血圧発症リスクが上昇して、主要な降圧薬に対して抵抗性であることも示された (発表

論文1)。

②ミツグミン 23 の生化学的検討：筋小胞体より単離した膜タンパク質ミツグミン 23 (MG23) は、化学架橋剤による検討からホモ多量体を形成することが示された。精製タンパク質の電子顕微鏡像からの粒子三次元再構築では、MG23 は中央に穴を有するボウル様構造を形成していることが確認された。そのため、精製 MG23 を人工脂質二重膜へ再構成すると、陽イオン特異的なイオンチャネルを形成することも示された (発表論文2)。現在進められている MG23 欠損マウスの解析においては、骨格筋小胞体の変性が観察されており、その生理的重要性が確認されつつある。

考 察

TRIC-A チャネルに関する研究では、その遺伝子多型が高血圧体質の診断のみならず、降圧薬選択や用量検討などのテーラーメイド医療に資することが期待される。最近の実験では、TRIC-A 欠損マウスにて高血圧とともに、肥大型心筋症様の病変も明らかにされた。今後の心筋細胞における検討により、循環機能における TRIC-A の役割の全容解明が期待される。一方、MG23 の機能についてはまったく不明であるものの、上述の変異骨格筋における小胞体形態異常を突破口にして、その生理的および病理的な存在意義が解明されることも期待したい。

発表論文

- 1) Yamazaki et al. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. *Cell Metab.* **14**, 231-241, 2011.
- 2) Venturi et al. Mitsugumin 23 forms massive bowl-shaped assembly and cation-selective channel. *Biochemistry* **50**, 2623-2632, 2011.

成人期に達したフォンタン術後内臓錯位症候群症例の現状

石川 司朗 (福岡市立こども病院・感染症センター小児科 (循環器))

中村 真 (福岡市立こども病院・感染症センター小児科 (循環器))

【研究要旨】

成人期(20歳以上)に達したフォンタン術後内臓錯位症候群33症例の現状を調べた。NYHAクラス分類では、クラスIが80%で、症例の55%が full time、12%が part time を含めて就職し、24%が就学していた。また、9%が結婚していた。心機能について、心臓カテーテル検査では、平均値で中心静脈圧10mmHg、心係数2.8L/分/m²および肺血管抵抗1.3wood/u/m²、また、心エコー検査では、心室駆出率57%、TEI index0.51であった。運動負荷試験の最高酸素摂取量は健常者の70%強、BNP濃度は、47.0pg/mLであった。経皮酸素飽和度の経年変化では、術後15年までは、概ね90%以上を保っていた。肝機能検査では、γ-GTPが平均値71IU/Lと正常値以上で、また、肝線維化マーカーである4型コラーゲンの高い症例が多かった。フォンタン術後からの不整脈発症は3例に認め、心房頻拍であった。また、下大静脈欠損4症例に肺動静脈瘻を認め、低酸素血症の原因であった。当院では、抗凝固・抗血小板および心筋保護療法を基本治療方針としているが、ワーファリン91%、アスピリン73%およびACE阻害薬/アンギオテンシン受容体拮抗薬/β遮断薬=39/36/42%の使用率であった。

総括として、成人期に達した内臓錯位症候群では、良好な心室機能維持に努め、不整脈や肺動静脈瘻による低酸素血症に注意し、また、うっ血肝障害、日常生活での脱水予防、感染対策(歯科口腔衛生維持、ピアスの防止)などが重要で、外来での繰り返しの患者啓蒙が大切である。

【研究目的】

内臓錯位症候群は複雑心血管病変を高率に合併し、きわめて予後不良の疾患群であったため、患者実数、予後などの把握が困難であった。近年、外科的治療成績、周術期管理および術後管理法の向上により、本症候群に合併した機能的単心室患者のなかにも、フォンタン型手術到達例が増加し、長期生存例の報告が蓄積されつつある。しかし、その全貌解明には至っていない。内臓錯位症候群症例は、複雑な心奇形をはじめとした種々の合併症により、他の機能的単心室症例に比べて術後合併症などの問題で日常生活に制限を受ける症例も多い