

201128130B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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)

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成 24 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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)

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成 24 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	3
中西 敏雄（東京女子医科大学循環器小児科教授） 内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究 研究代表者	
II. 治療指針	27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 研究成果の刊行物・別冊	39

I 総合研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究

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）

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 698 例、多脾症 395 例、コントロール(内臓錯位のない単心室または両大血管右室起始症)544 例の合計 1637 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 398 名、女性 300 名、平均年齢 8.8 歳(日令 0 日～42 歳)、人年法による観察人年は 4935 人年であった。多脾症は男性 205 名、女性 190 名、平均年齢 13.9 歳(日令 2 日～69 歳)、観察人年は 4200 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 265、多脾症で 88、コントロールで 52 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有意に高いことが解った。

分担研究者

- 松岡瑠美子 東邦大学小児科第一講座客員教授
白石 公 国立循環器病センター小児循環器診療部部長
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
小川 俊一 日本医科大学小児科学小児循環器病学教授
賀藤 均 国立成育医療センター循環器科医長
松裏 裕行 東邦大学医療センター大森病院小児科准教授
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 東京都立小児総合医療センター循環器科医長
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 聰 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
小林 潔 埼玉県立小児医療センター循環器科科長兼部長
西澤 勉 自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門講師
園田 幸司 東京女子医科大学循環器小児科助教
古谷 喜幸 東京女子医科大学循環器小児科特任助教

A. 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、先天的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。

B. 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。

C. 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。

D. 研究方法

各分担研究者施設において、過去40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。

E. 平成22～23年度の研究成果

現在までに、無脾症 698 例、多脾症 395 例、コントロール 544 例の合計 1637 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 398 名、女性 300 名、平均年齢 8.8 歳(日令 1 日～42 歳)、人年法による観察人年は 4935 人年であった。多脾症は男性 205 名、女性 190 名、平均年齢 13.8 歳(日令 2 日～69 歳)、観察人年は 4200 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 154 名、多脾症で 38 名に認めた。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 265、多脾症で 88 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、有意 ($p < 0.05$) に高い罹患率を示した（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た（図 7、表 6）。

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。無脾症においては肺炎球菌などに対するワクチン接種と日常の抗生剤服用による予防が重要である。

生後、肺動脈高度狭窄や閉鎖の場合には、まずプロスタグランジン E1 を投与し、動脈管を開存させる。時期をみて待機的に外科治療（短絡術）がなされる。肺血流が多すぎる場合や肺高血圧がある場合には肺動脈バンデングが施行される。また、総肺静脈環流異常がある場合には、それに対しての心内修復術が施行される。房室弁の逆流がある場合には、まず血管拡張薬や利尿薬で内科管理される。外科的弁形成術が可能か否かは議論のあるところで、施設によって方針は異なる。

多脾症に対しては、2心室修復がなされることもあるが、無脾症ではほとんどの場合、TCPC手術となる。その際の乳児期の外科治療は、Glenn手術が主なもので、その他必要に応じて肺動脈形成術などが追加される。Glenn手術の後、1-2歳でTCPC手術が施行される。多脾症、無脾症ともに、肺動脈が高度低形成だったり、肺高血圧が高度だと手術ができない場合もある。

無脾症の生存率は、生後1年で83%、5年で71%、10年で66%、20年で57%、多脾症の生存率は、生後1年で95%、5年で90%、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、41%がTCPC手術であり、手術施行時年齢は、平均4.8歳であった(表7、図10)。

死因のうち重症感染症は無脾症で34%、多脾症で27%を占め(図11)、重要な死因となっていた。

また、予後に関しては、無脾症が多脾症よりも有意($p < 0.05$)に悪かった(図12)。心疾患別の予後については、無脾症の肺動脈狭窄の有無による予後の差は、肺動脈狭窄を認める症例の予後が有意($p < 0.05$)に悪かった(図13)。また無脾症における肺静脈環流異常の有無による予後の差は、認められなかった(図14)。

またTCPC手術をした場合の生存率(図15)は、無脾症では生後1年で100%、5年で92%、10年で90%、20年で82%、多脾症の生存率(図16)は、生後1年で100%、5年で98%、10年で95%、20年で88%であった。TCPC手術をしなかった場合の生存率は、無脾症(図15)では生後1年で82%、5年で71%、10年で66%、20年で56%、多脾症(図16)の生存率は、生後1年で93%、5年で86%、10年で82%、20年で75%であった。

またTCPC手術実施の有無による無脾症、多脾症におけるそれぞれの予後は、無脾症においては施行症例が有意($p < 0.05$)に予後を改善していた(図15)、多脾症では有意な差は無かった(図16)。またTCPC手術を施行していない症例において、無脾症と多脾症の予後については、多脾症の予後が有意($p < 0.05$)に良かった(図17)。またTCPC手術を施行した症例において、無脾症と多脾症の予後の差は、認められなかった(図18)。

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。

また本症候群の原因遺伝子解析に関し、本疾患34症例について、HIVEP2遺伝子の全エクソンの遺伝子解析の結果、エクソン5にミスセンス変異が2カ所、認められた。更にACVRIIB、Lefty A-B、WNT11、DHTX遺伝子のSSCP法を用いた

遺伝子検索を行った結果、1例について、WNT11の非翻訳領域の塩基番号1209番のGがAへ変異していた。さらに1例で、ACVRIIBのイントロン2の+7部位でCがGへ変異していた。

さらに疾患候補遺伝子と考えられるZIC3、CFC1、NODALの全エクソンの遺伝子変異の検索を本症候群86例について行った結果、1例にCFC1遺伝子のExon4内の338番塩基が、AからGへ変異する点突然変異をHomozygosityで認めた。この変異は新規の遺伝子異常であり、アミノ酸113番がTyrからCysに置換される。このアミノ酸置換は公開されているSNPデータベース(dbSNP、1000 Genomes)でもSNPとしての登録はなかった。この遺伝子変異が機能異常を引き起こすか否かのさらなる検討が必要である。

F. 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23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265、多脾症で88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有意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、治療指針を作成した。この指針が、本疾患を持つ子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を期待する。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。

G. 研究危険情報

特になし。

H. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawaguchi N, Hayama E, Furutani Y and Nakanishi T. Prospective In Vitro Models of Channelopathies and Cardiomyopathies. Stem Cells International Review (in press).
2. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, Horigome H, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T,

- Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Toshio Nakanishi T. Outcomes of Childhood Pulmonary Arterial Hypertension in BMPR2 and ALK1 Mutation Carriers. *Am J Cardiol* (in press).
3. Chida A, Shintani M, Nakayama T, Furutani Y, Hayama E, Inai K, Saji T, Nonoyama S, Nakanishi T. Missense Mutations of the BMPR1B (ALK6) Gene in Childhood Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2012 Feb 25. [Epub ahead of print]
 4. Nakayama Y, Hiramatsu T, Iwata Y, Okamura T, Konuma T, Matsumura G, Suzuki K, Hobo K, Nakanishi T, Kurosawa H, Yamazaki K. Surgical results for functional univentricular heart with total anomalous pulmonary venous connection over a 25-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2012 ;93(2):606-13.
 5. Tateishi M, Hiramatsu T, Tomizawa Y, Matsumura G, Konuma T, Yamazaki K, Yamamura H, Nakanishi T. Cardiac tamponade due to perforation by an Amplatzer atrial septal defect occluder in a patient with Marfan syndrome. *J Artificial Organs* 2011 ;14:261-263.
 6. Ishibashi N, Park I, Waragai T, Yoshikawa T, Murakami Y, Mori K, Mimori S, Ando M, Takahashi Y, Doi S, Mizukami S, Nakanishi T. Effect of carvedilol on heart failure in patients with a functionally univentricular heart. *Circulation J* 2011;75: 1394-1397.
 7. Nakanishi T, Sun F, Momma K, Matsuoka R. Dilatation of the ductus arteriosus by nicotinic acid. *Therapeutic Research* 2011;32: 273.
 8. Obayashi K, Mityagawa-Tomita S, Matsumoto H, Kodama H, Nakanishi T, Hirose H. Effects of transforming growth factor-beta3 and matrix metalloproteinase-3 on the pathogenesis of chronic mitral valvular disease in dogs. *Am J Vet Res* 2011; 72: 194-202.
 9. Higaki T, Kodo C, Tomimatsu H, Yamamura E, Yamamoto E, Konishi K, Nagashima M, Nakanishi T. Asynchronous contraction of the 2 ventricles caused by ventricular pacing after a Fontan-type operation in a patient with a biventricular heart. *International J Cardiology* 2011; 150: e116-118.
 10. Sun F, Hayama E, Katsube Y, Matsuoka R, Nakanishi T. The role of the large-conductance voltage-dependent and calcium activated potassium channels in the regulation of rat ductus arteriosus tone. *Heart & Vessels* 2010; 25: 556-564.
 11. Tomita H, Nakanishi T, Hamaoka K, Kobayashi T, Ono Y. Stenting in congenital heart disease. *Circulation J* 2010; 74: 1676-1683.
 12. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vitro dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *Ped Res* 2010, 67: 173-176.
 13. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. Fetal Reversed Constrictive Effect of

Indomethacin and Postnatal Delayed Closure of the Ductus Arteriosus following Administration of Transplacental Magnesium Sulfate in Rats. *Neonatology* 96:125-131, 2009.

14. Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, Hagiwara N, Nakanishi T. Increased P-selectin expression on platelets and decreased plasma thrombomodulin in Fontan patients. *Circ J* 73: 1705-1710, 2009.
15. Momma K, Toyoshima K, Ito K, Sugiyama K, Imamura S, Sun F, Nakanishi T. Delayed neonatal closure of the ductus arteriosus following early in utero exposure to indomethacin in the rat. *Neonatology* 96: 69-79, 2009.

2) 学会発表

1. Kouji Sonoda, Shiro Ishikawa, Katsuhiko Mori, Hitomi Boku, Hiroyuki Yamagishi, Kunitaka Joh-o, Hitoshi Kato, Hiromichi Nakajima, Masaru Miura, Hiroyuki Matsuura, Satoshi Yasukouchi, Seiyou Yasui, Shunichi Ogawa, Kotarou Oyama, Fukiko Ichida, Yoshiyuki Furutani, Rumuko Matsuoka, Toshio Nakanishi. The Incidence of Severe Bacterial Infections in Asplenia and Polysplenia Syndrome: A Multi-center Study. American Heart Association Scientific Sessions 2011 Orland, Florida.

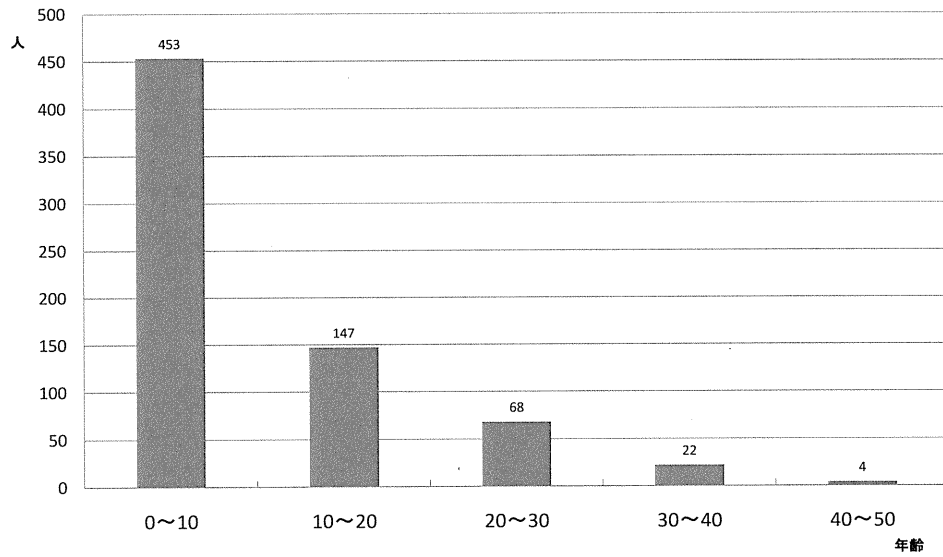


図1. 無脾症患者の年齢分布(694人)

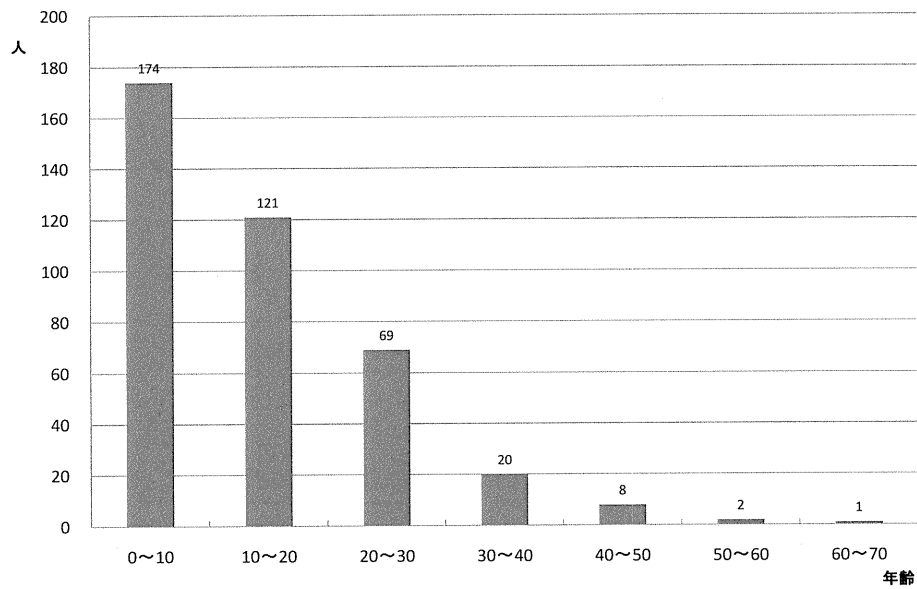


図2. 多脾症患者の年齢分布

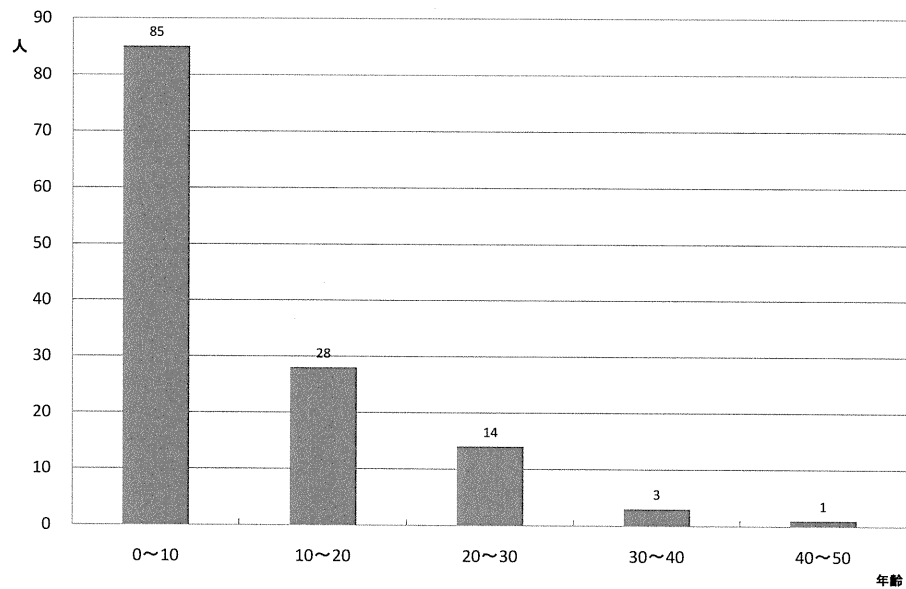


図3. 無脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布

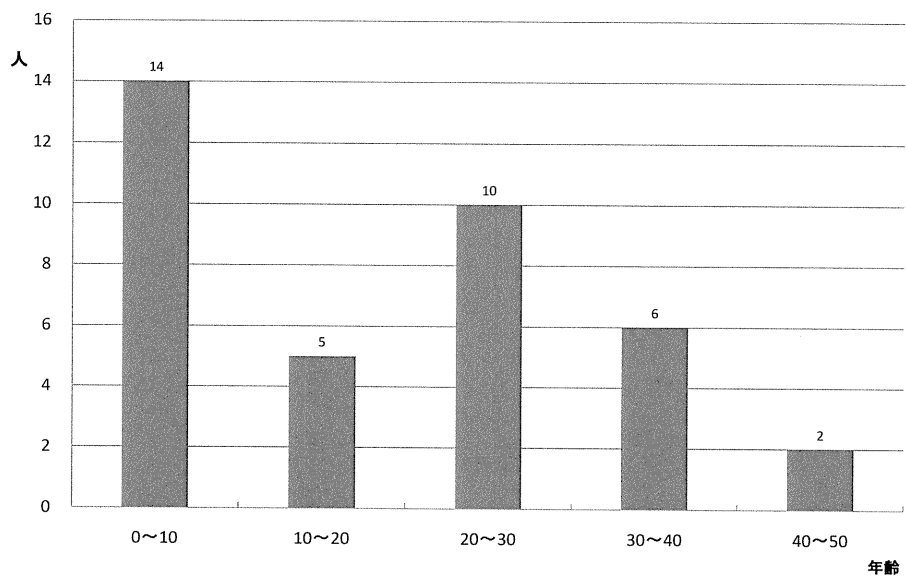


図4. 多脾症患者における重症感染症罹患の年齢分布(37人)

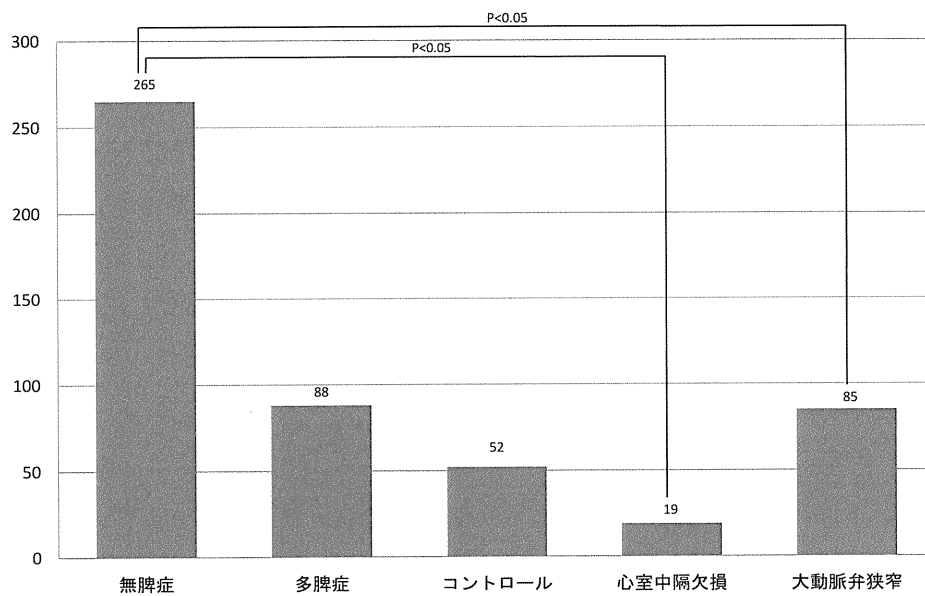


図5. 重症感染症罹患率(患者一万人対)

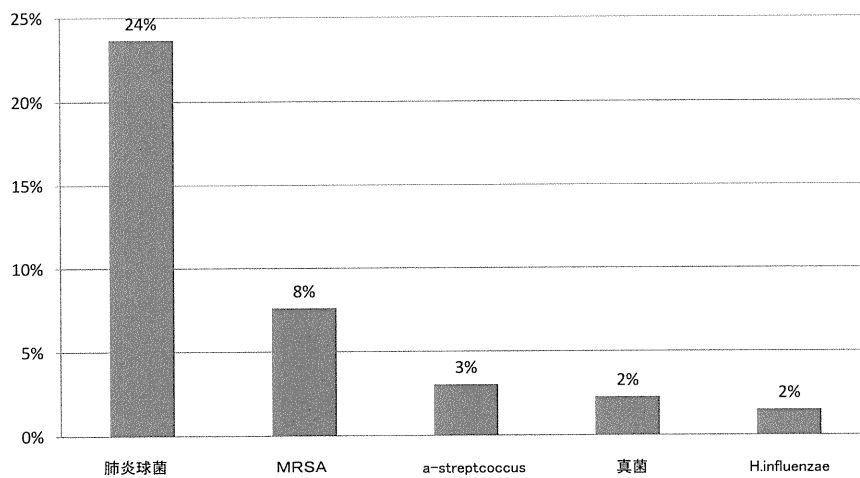


図6. 無脾症の重症感染症(n=131)における起炎菌

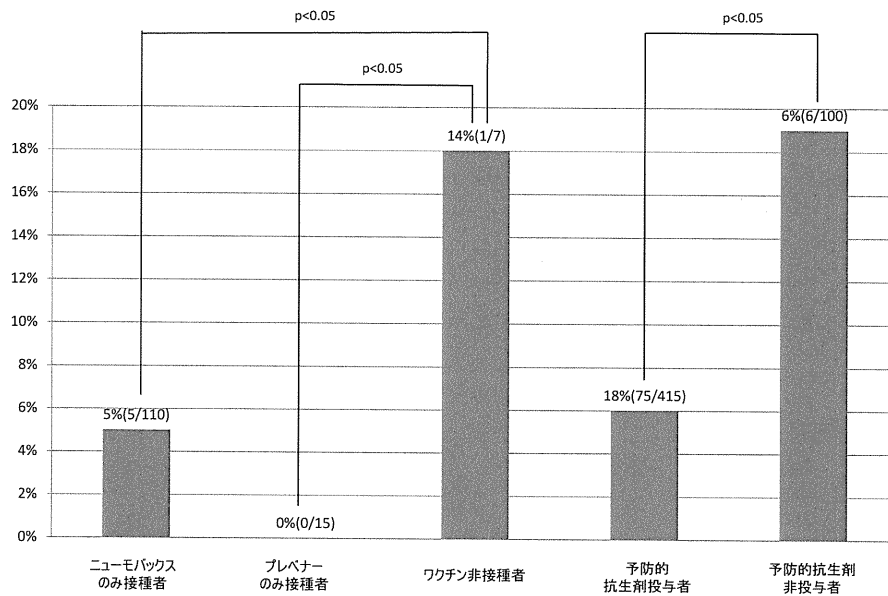


図7. 重症感染症におけるワクチン及び抗生物質投与の効果(無脾症)

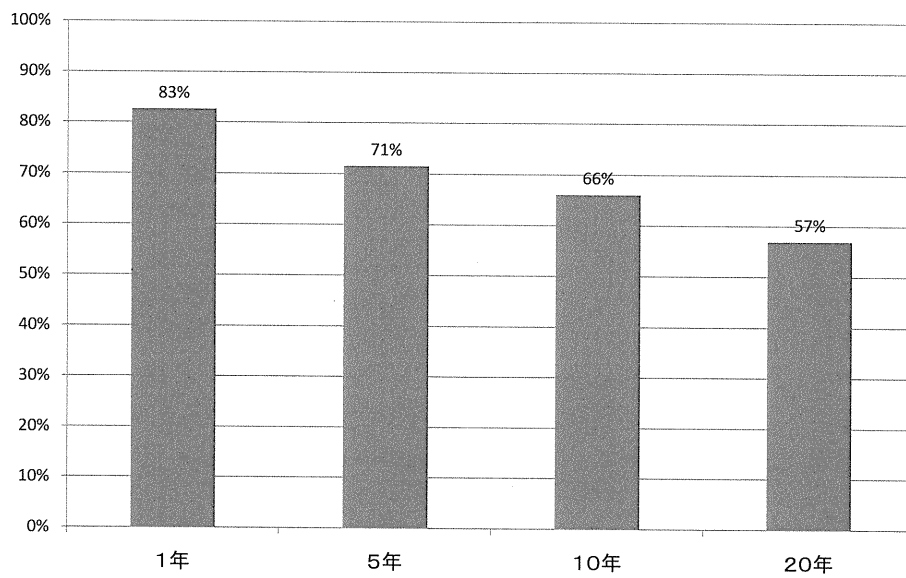


図8. 無脾症における生存率

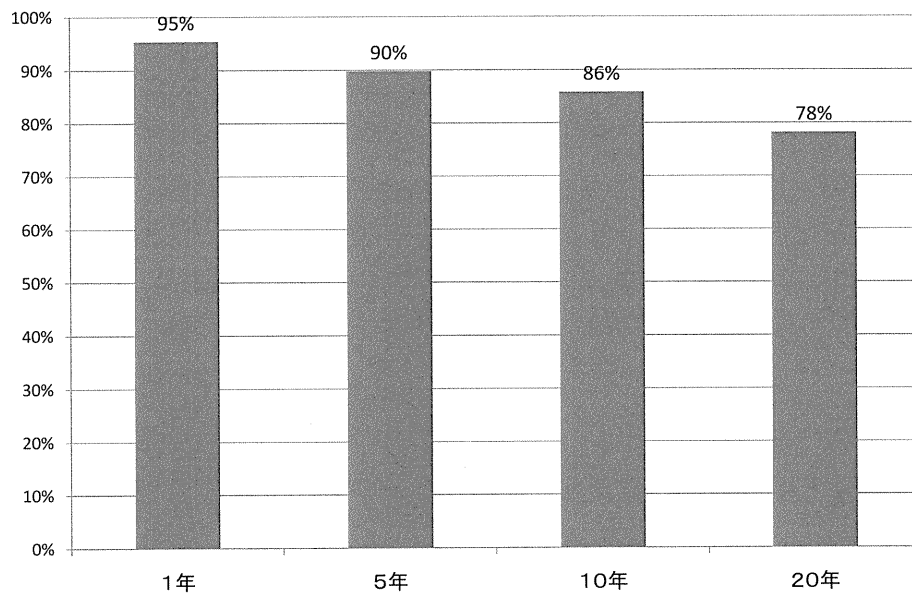


図9. 多脾症における生存率

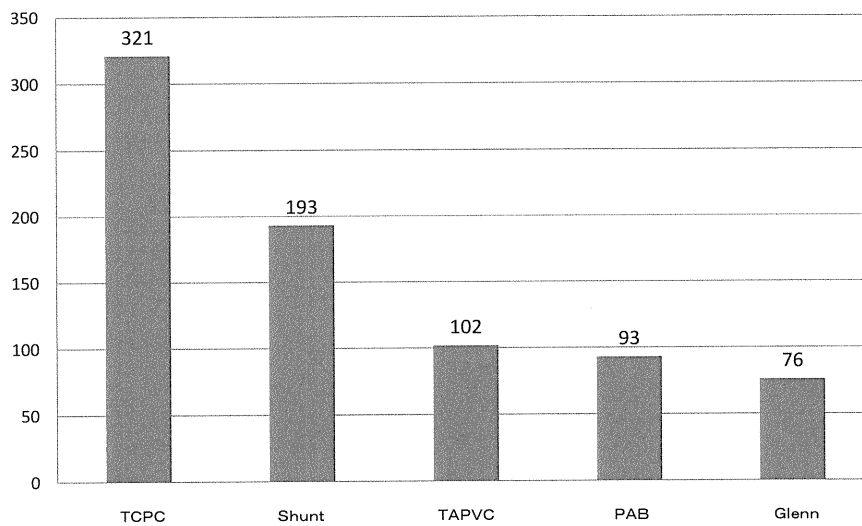


図10. 無脾症の主な心臓手術

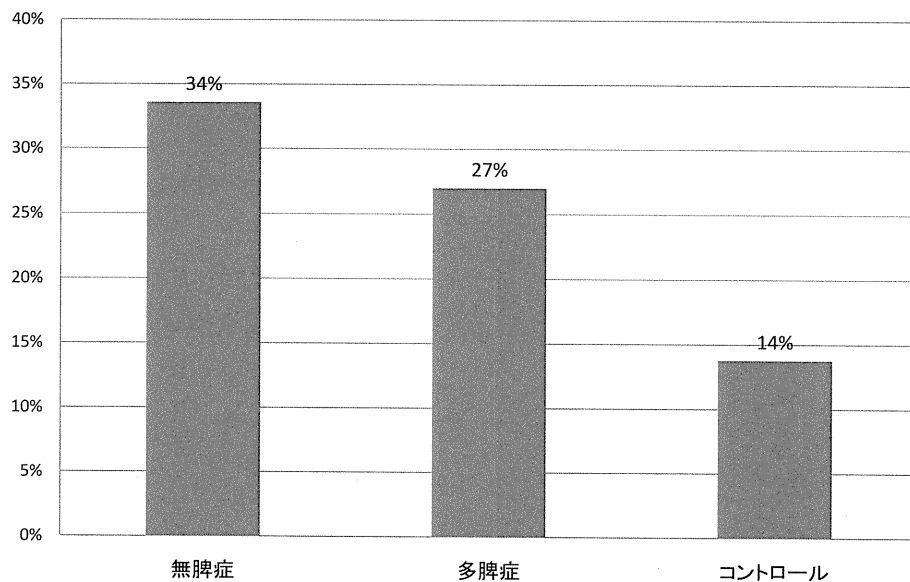


図11. 重症感染症による死亡頻度

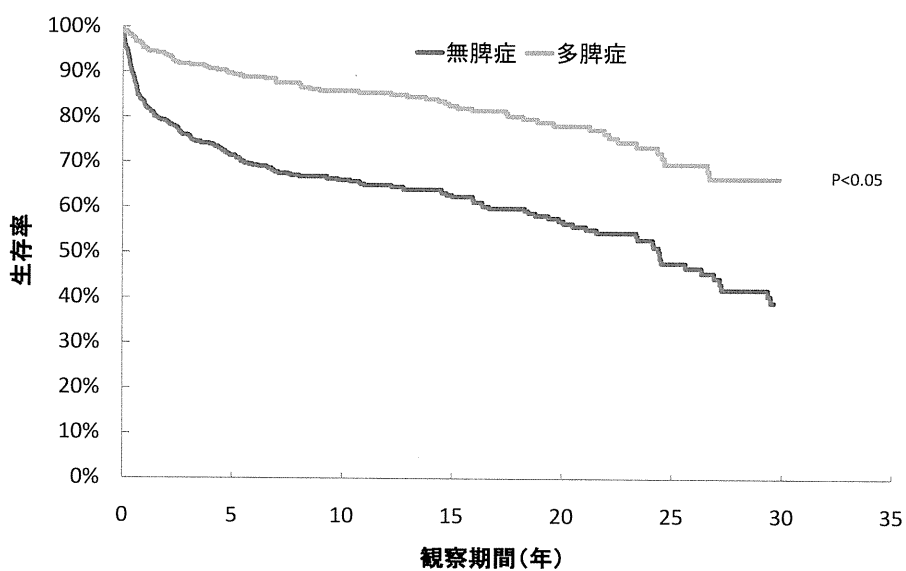


図12. 無脾症、多脾症の予後

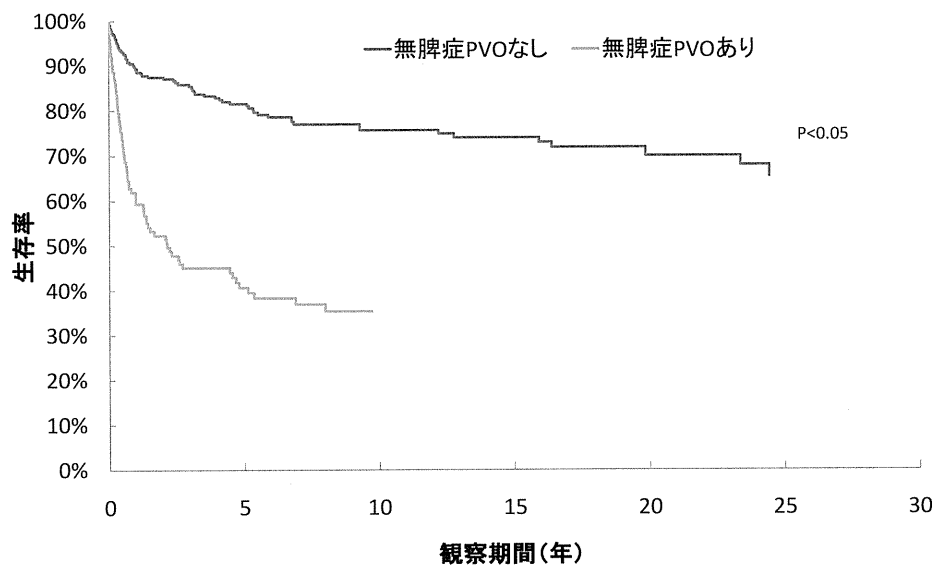


図13. 無脾症: 肺動脈狭窄の予後

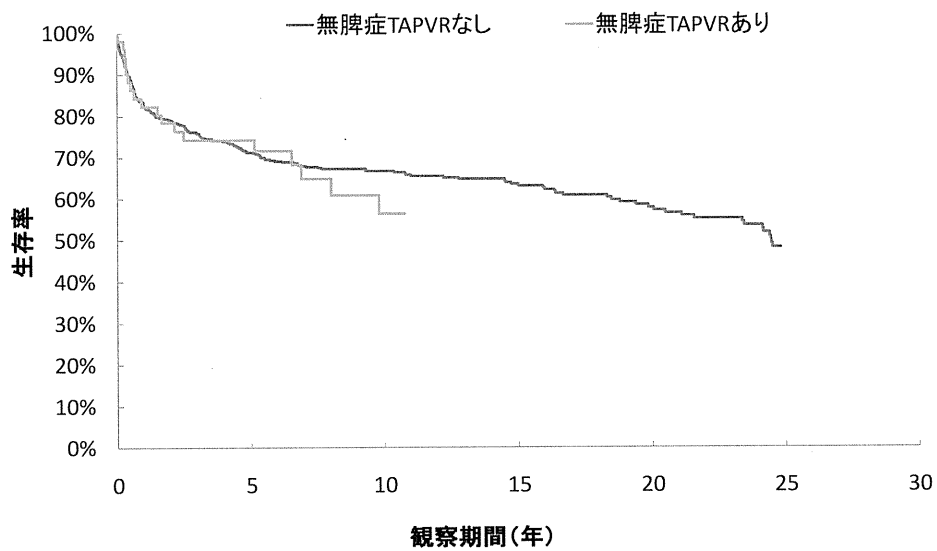


図14. 無脾症: 肺静脈環流異常の予後

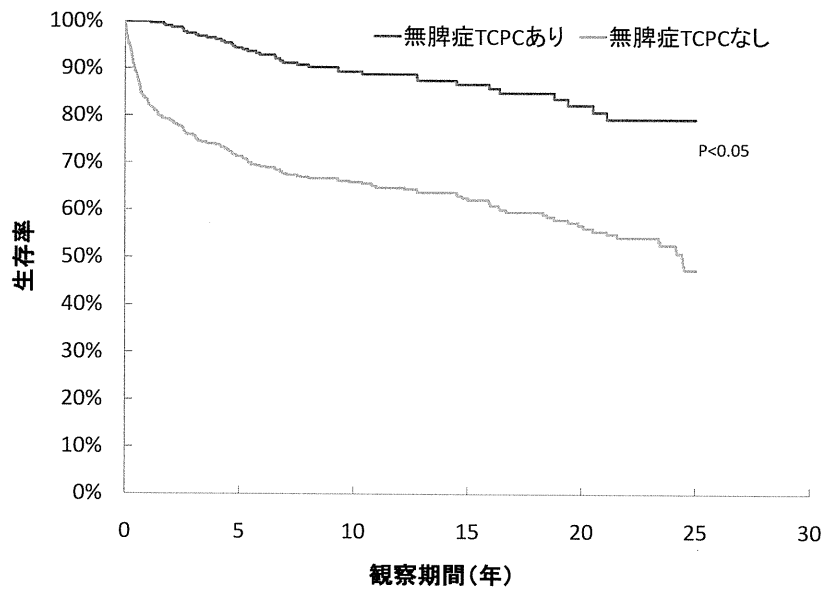


図15. 無脾症:TCPC手術の予後

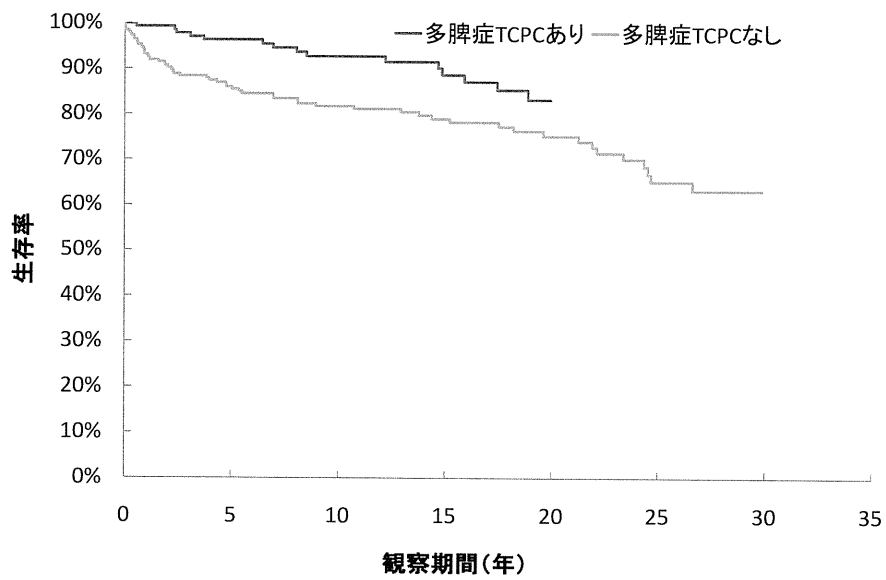


図16. 多脾症:TCPC手術の予後