厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
分担研究報告書

フォンタン手術に到達しなかった単心室血行動態患者の病態と予後

研究分担者　中西敏雄
東京女子医科大学循環器小児科　教授

研究要旨

肺動脈低形成症候群は、先天的に主肺動脈が無いか極めて低形成の症候群で、合併奇形に主要体肺側副血管、多発性末梢性肺動脈狭窄、心室中隔欠損、三尖弁閉鎖、単心室などを含む。発症原因は不明である。本研究の目的は、肺動脈低形成症候群の患者を登録し、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、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。

本症候群では両心室を使う手術が不可能な単心室血行動態疾患では、肺動脈が低形成だと、フォンタン手術も不可能で、短絡術のまま、ないしグレン手術のままで、一生を過ごさなければならない患者が存在する。本研究では、フォンタン手術に至らない患者のQOLについて調査した。

最近 5 年間の合併症の頻度では、未手術の患者、短絡術のみ、グレン手術のみの群で、不整脈、血栓塞栓症の頻度が高かった。グレン手術のみの群で QOL が低い傾向があった。グレン手術でとどめた場合には、成人後の QOL が低くなる可能性がある。

[背景]

肺動脈低形成症候群は、主肺動脈が無いか極めて低形成で、主要体肺側副血管、肺動脈低形成、多発性末梢性肺動脈狭窄を含む。多くは心奇形を合併し、ファロー四徴症、三尖弁閉鎖症、肺動脈閉鎖症、右室低形成症候群、総動脈幹症などが合併することがある。チアノーゼなど多様な臨床症状を呈する原因不明の症候群である。希な難治性疾患で、未だ効果的な治療方法は未確立である。心血管疾患は重症で、予後不良である。患者はたとえ生存しても、心不全や発達遅延により生活面への長期にわたる支障を残す。最良の治療方法は未確立で、病態、最適な手

術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後について、今までに大規模な調査は行われてこなかった。

本症候群では両心室を使う手術が不可能な単心室血行動態疾患では、肺動脈が低形成だと、フォンタン手術も不可能で、短絡術のまま、ないしグレン手術のままで、一生を過ごさなければならない患者が存在する。本研究では、フォンタン手術に至らない患者のQOLについて調査した。

[研究目的]

本研究の目的は、肺動脈低形成症候群の患者を登録し、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、予後に関するデータ分析を行うことである。本症候群では両心室を使う手術が不可能な単心室血行動態疾患では、肺動脈が低形成だと、フォンタン手術も不可能で、短絡術のまま、ないしグレン手術のままで、一生を過ごさなければならない患者が存在する。本研究では、フォンタン手術に至らない患者の QOL について調査した。

[研究方法]

後方視的研究：分担研究者施設において、過去 10 年間のケーススタディーを行った。肺動脈低形成症候群で、フォンタン手術も不可能で、短絡術のまま、ないしグレン手術のままでフォローしている患者の病歴簿を調べ、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術成績、予後、合併奇形の頻度、全身症状の種類と頻度を調べた。

[研究体制]

本症候群患者を診療している施設による疫学研究を行った。

[倫理面への配慮]

倫理審査委員会の承認の基に、後方視的に診療録からデータを収集した。

[平成 26 年度の研究成果]

肺動脈低形成症候群で、三尖弁閉鎖や肺動脈弁閉鎖では、新生児期の短絡術についで、乳児期にはグレン手術が施行され、グレン手術生存者では、1−2歳でフォンタン手術が施行されていた。フォンタン手術到達は全体の80%にすぎなかった。

単心室血行動態で、未手術の患者 13 名、短絡術のみ 15 例、グレン手術のみ 9 例、同時期のフォンタン手術後 34 例について調べた（図１）。酸素飽和度はグレン手術後が最も低く、フォンタン術後が高かった。

Patients Charachtaristics

variables	Natural	Palliation	Glenn	Fontan	Pvalue
Number of patients	13	15	9	34	
Gender(male/ female)	8/5	8/7	6/3	17/17	p=0.62
Age(range)	39±4 (30-45)	31±6 (20-39)	37±11 (25-58)	32±6 (21-46)	p=0.002*
ventricle(R/L)	6/7	10/5	1/8	16/18	p=0.07
heterotaxy	6(46%)	2(13%)	0(0%)	7(21%)	p=0.04*
SpO2	82±5%*	82±4%*	74±6%*	94±2%*	p<0.0001*
Numbers of operation	0	1.8	1.9	2.1	
Age at the last operation	-	8±7	14±8	15±9※	
duration after the last operation(years)	-	22±8	23±6	16±9※	

※TCPC conversion : 6 pts

腎機能はグレン手術後が最も低く、フォンタン術後が高かった（図２）。

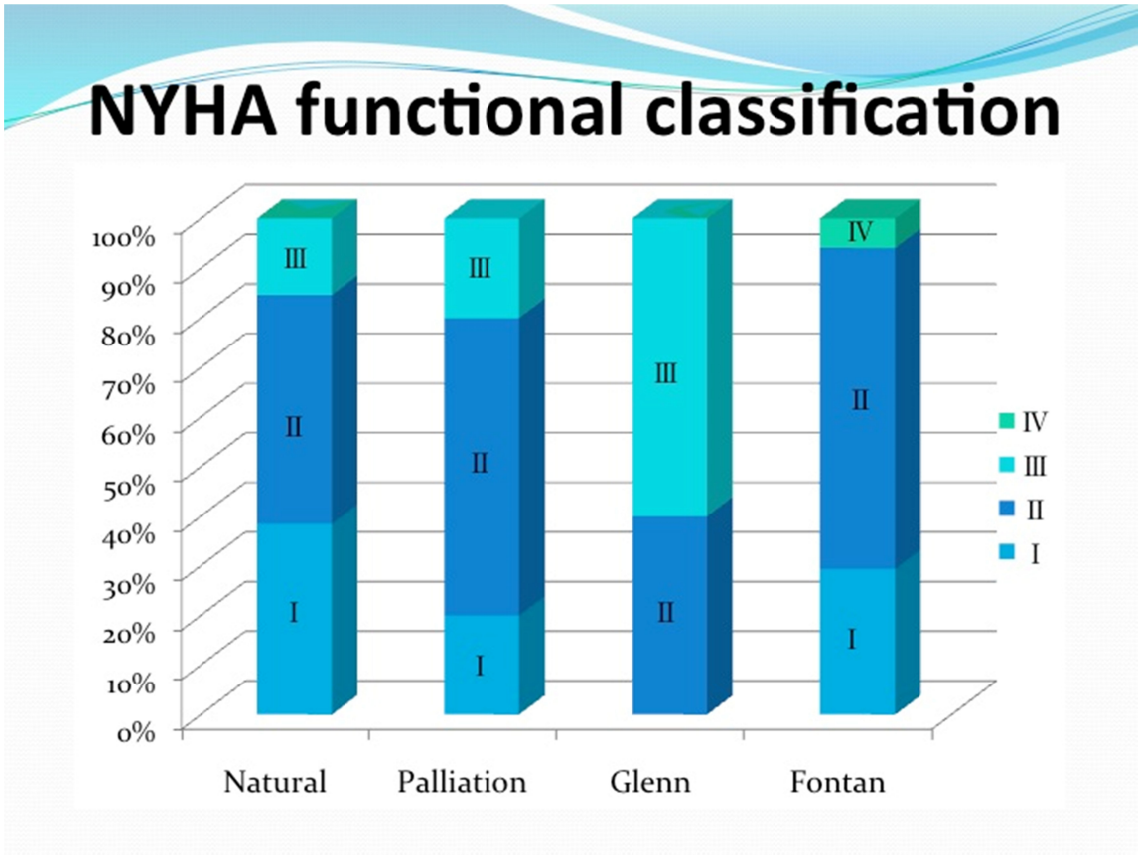
Patients Charachtaristics

variables	Natural (n=13)	Palliation (n=15)	Glenn (n=9)	Fontan (n=34)	Pvalue
Ht(%)	56±6*	59±8*	56±7*	46±5*	p<0.001*
Plt(×10⁴/μl)	16.0±4.0	14.9±5.3	13.7±3.6	17.3±4.9	p=0.15
Alb(g/dl)	4.2±0.4	4.1±0.3	3.9±0.5	4.4±0.6	p=0.09
Cre(mg/dl)	0.90±0.3	0.87±0.4	1.0±0.3	0.78±0.15	p=0.16
est GFR（ml/min/m²)	77±13	77±21	59±17*	83±17*	p=0.0095*
UA(mg/dl)	6.4±0.3	6.7±1.2	6.5±1.9	6.2±1.6	p=0.78
γGTP(IU/L)	60±70	44±42	90±115	97±58	p=0.07
T-Bil(mg/dl)	1.5±0.5	1.6±0.6	1.7±1.0	1.2±0.5	p=0.10
BNP(ng/dl)	182±247	312±470	341±288	156±145	p=0.20

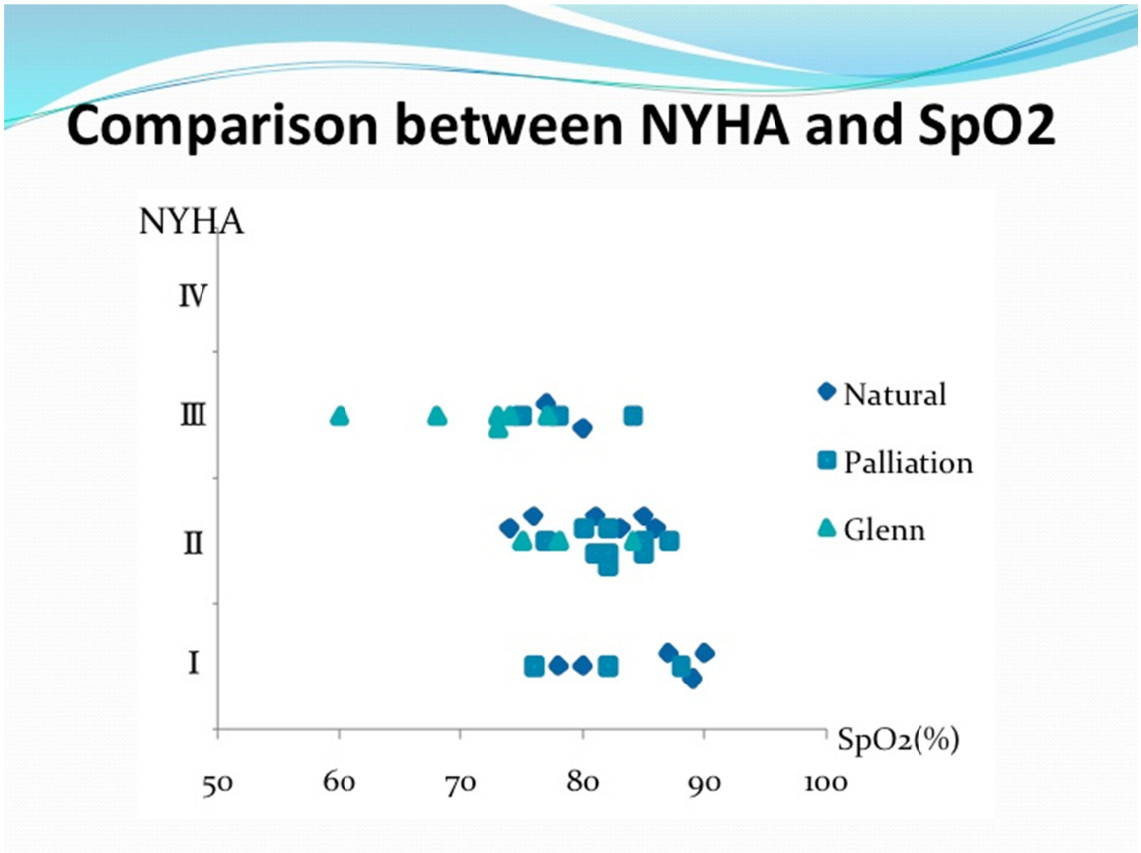
Complications in last 5 years

	Natural (n=13)	Palliation (n=15)	Glenn (n=9)	Fontan (n=34)	P value
Arrhythmias	5(38%)	8(53%)	6(67%)	15(44%)	p=0.55
Thrombo-embolic Events	3(23%)	2(13%)	1(10%)	0	p=0.06
Infective Endocarditis	1(7%)	0	1(10%)	0	p=0.19
Gout	1(7%)	0	0	0	p=0.21
Hemoptysis	0	2(13%)	0	2(6%)	p=0.39
Protein Losing Enteropathy	1(7%)	1(6%)	0	1(3%)	p=0.77
Cholelithiasis	0	0	1(10%)	0	p=0.07
Liver fibrosis	0	1(10%)	1(10%)	10(29%)	p=0.05
SOL in Liver	0	0	0	7(21%)	p=0.03*

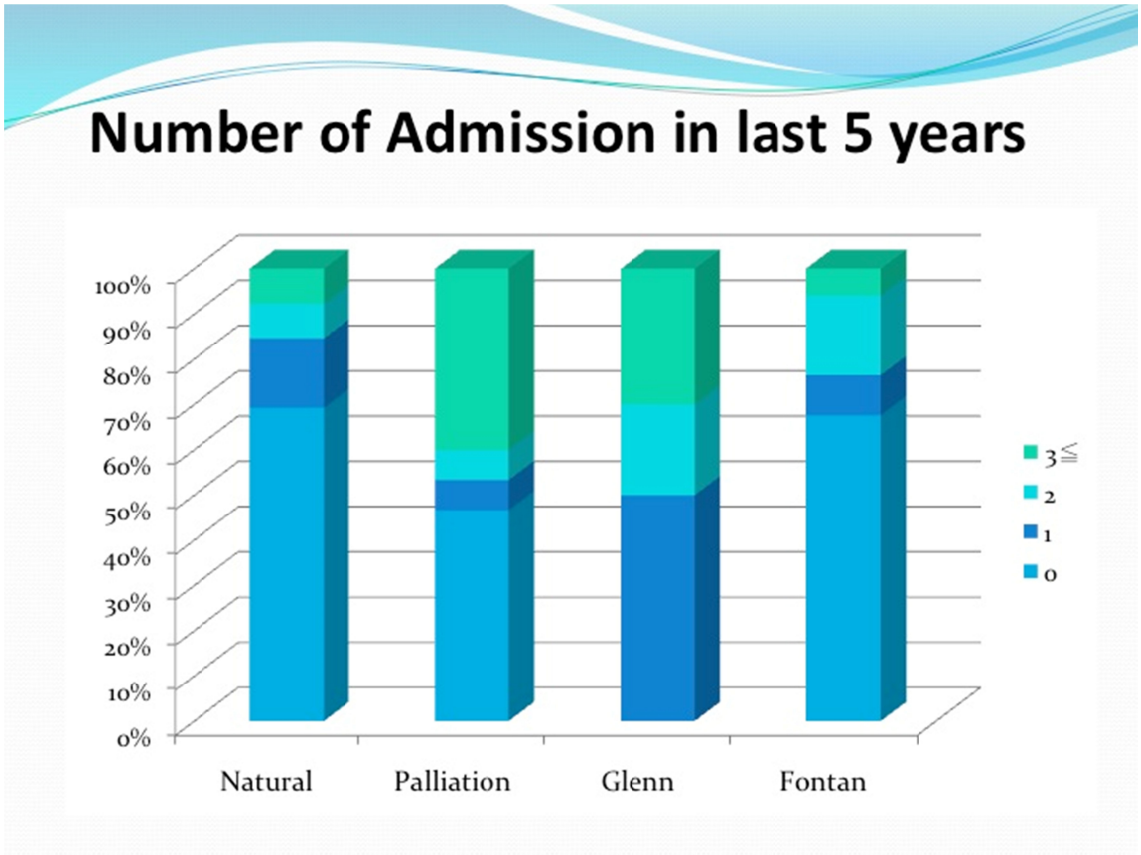
最近 5 年間の合併症を示す（図 3）。肝障害をフォンタン群で有意に高く認めた。他の合併症に有意差は認めなかった。未手術の患者、短絡術のみ、グレン手術のみの群で、不整脈、血栓塞栓症の頻度が高い。



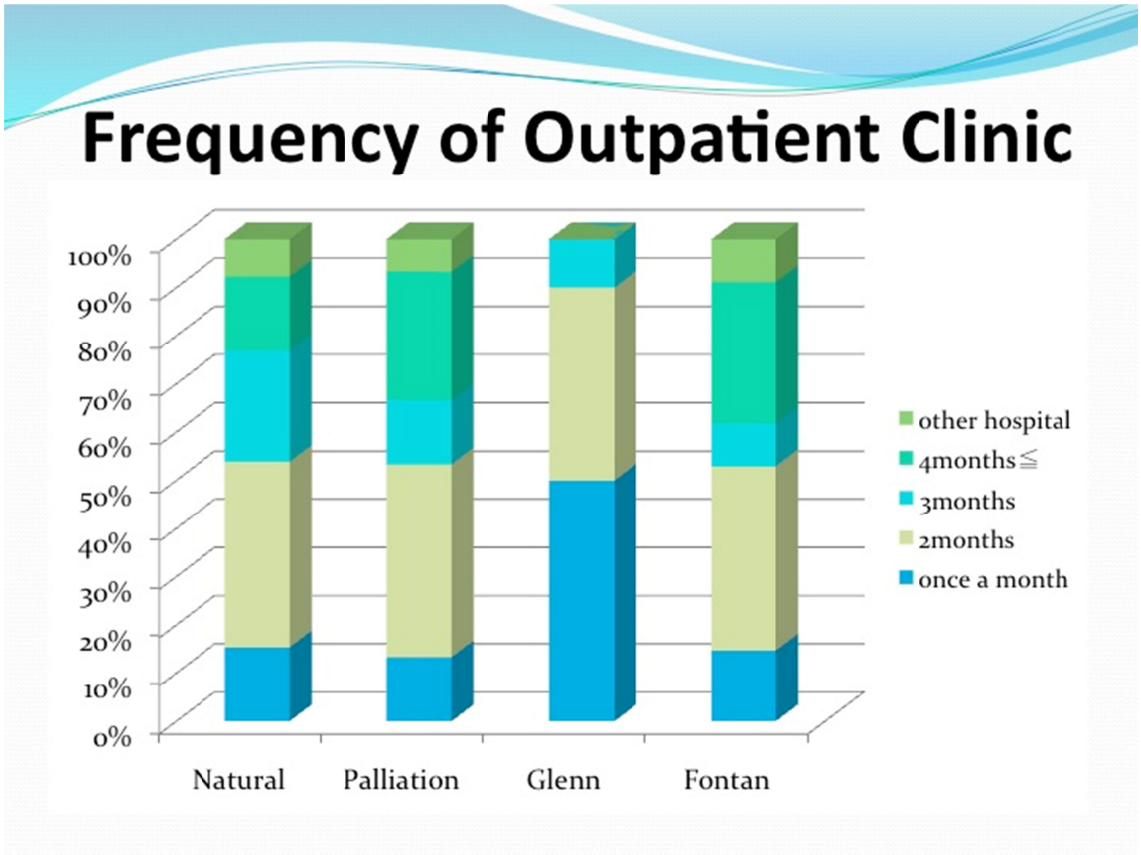
NYHA 機能分類を示す（図４）。グレン手術のみの群が有症状の率が高かった。



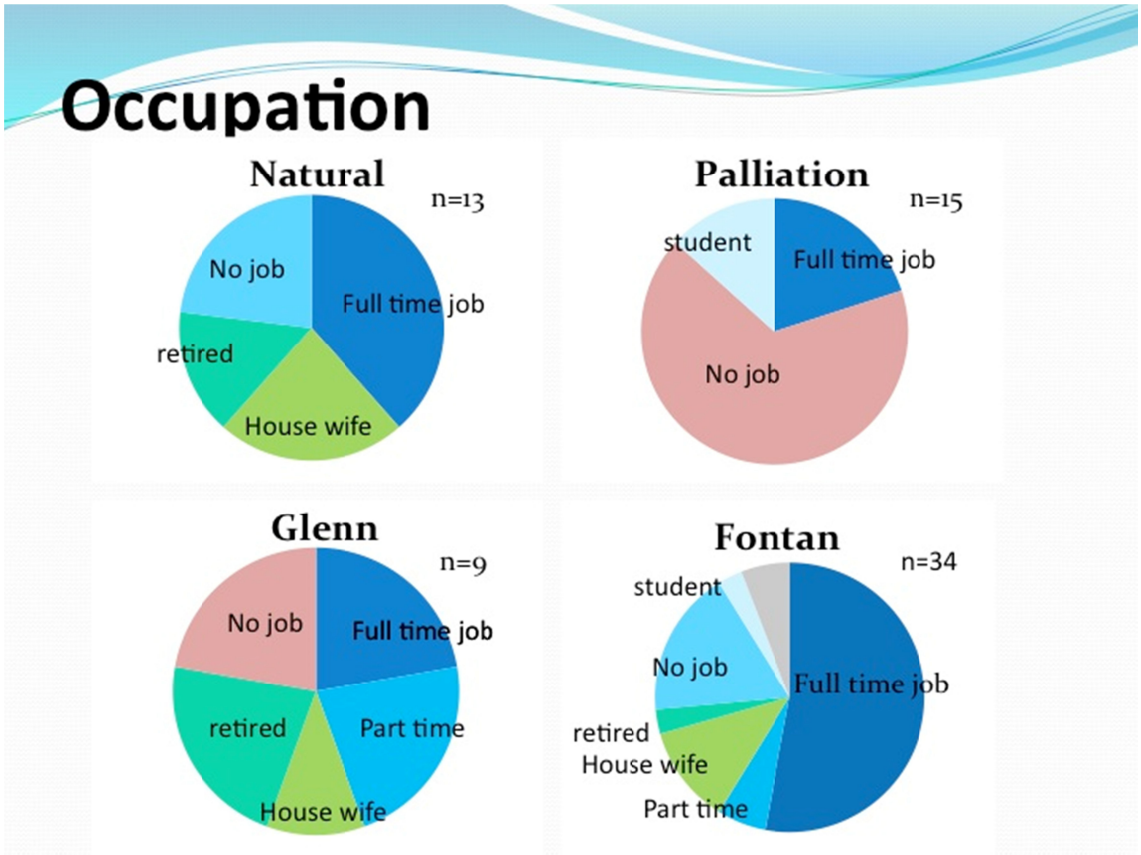
NYHA 分類と 酸素飽和度の関係を示す（図５）。グレン手術後は酸素飽和度が低く、有症状である。



最近５年間の入院回数を示す（図６）。やはり　グレン手術後の患者で入院頻度が高かった。



外来受診頻度を示す（図７）。やはり　グレン手術後の患者で外来受診頻度が高かった。



職業を示す（図８）。フォンタン後で full time が多かった。短絡術後で無職が多かった。

６．成果の活用・提供

今回の研究は、寿命まで調べるには至らなかった。フォンタンに至らない患者ではチアノーゼを持ったままでの生活になる。不整脈、血栓塞栓症の頻度が高い。それでも職業を持ち生活をしている姿がうかがえる結果であった。最終的に、最適な治療、管理指針を作成する予定である。