

201510006A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業

肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に  
関する研究

平成26-27年度 総合研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成28(2016)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業

肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に  
関する研究

平成26-27年度 総合研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成28(2016)年3月

# 目次

## I. 総括研究報告

肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に関する研究・・・・・・・・・・ 3

中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科教授）

（資料）肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に関する研究調査票

## II. 分担研究報告

1. 肺動脈低形成を合併するファロー四徴症の長期予後・・・・・・・・・・ 13

中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科教授）

2. 肺動脈末梢狭窄に対するカテーテル治療・・・・・・・・・・ 31

中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科教授）

3. 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

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47

中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科教授）

III. 参考資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57

# I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

総合研究報告書

肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に関する研究

研究代表者 中西敏雄

東京女子医科大学循環器小児科

### 研究要旨

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み、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。

術後 20 年の長期生存率は、肺動脈閉鎖+心室中隔欠損+主要体肺側副血管群では 71%であったのに比し、肺動脈閉鎖+心室中隔欠損群では 86%であり、肺動脈閉鎖+心室中隔欠損+主要体肺側副血管群の方が、術後 20 年までの生存曲線は有意に低かった。肺動脈閉鎖+心室中隔欠損+主要体肺側副血管群では幼児期-小児期に肺動脈の uniforcalization が 76 例においてなされ、8 例は手術不能であった。小児期新生児期手術の生存者のうち、49 例で Rastelli 手術が施行された。手術死亡は 8%であった。主肺動脈を認めた 61 例の 20 年生存率は 84%であったのに対し、主肺動脈を認めなかった 23 例の 20 年生存率は 50%にすぎなかった。

次いで、単心室血行動態疾患について、肺動脈低形成症候群の遠隔期 Quality of life を調べた。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て、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。高度の蛋白漏出性胃腸症に罹患した患者も 3%に存在した。肺動脈低形成のためにグレン手術でとどまっている患者の QOL は特に悪いことがわかった。

肺動脈低形成症候群に於いては肺動脈末梢狭窄に対してカテーテル治療も施行されるが、その成功率は 50-70%で低い結果であった。

今回の研究では、肺動脈低形成症候群の予後は不良であることがわかった。このデータにもとづいて、治療指針の作成が可能である。指針が作成されれば、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ができる。長期的にも、難病指定などの指針に用いることができる。ひいては小児、成人の医療、保健のレベルの向上につながるものである。

#### [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。生命予後に深く関わる肺血管疾患に対して、新生児期から個々の症例に適した治療、管理計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要がある。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。

#### [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多施設共同で組織的、体系的に行うことである。各施設で行われた手術の成績を検討し、リスクを調べ、心不全治療の有効性を検討する。

#### [研究方法]

後方視的研究：調査票（資料）を作成し、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、合併奇形の頻度、全身症状の種類と頻度を調べた。患者数は、80人であった。生命予後に深く関わる心血管疾患について、主な心血管疾患の症状、大動脈や肺動脈の太さ、その形態、などについて、各施設からのデータの集積を行った。

#### [研究体制]

我が国の本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。研究分担者は、所属する施設の本疾患群の患者を登録し、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などに関するデータを収集した。研究代表者は全データベースの構築を行い分析した。

#### [倫理面への配慮]

倫理審査委員会の承認の基に、臨床研究に関する倫理指針に基づき研究を行った。

#### [平成 26 年度の研究成果]

肺動脈低形成症候群で肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損＋主要体肺側副血管の 65 例、対照として肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損の 89 例の集計を行った。心疾患の合併を 100%の例に認め、心室中隔欠損、肺動脈弁狭窄、肺動脈閉鎖、肺動脈低形成を合併していた。

術後 20 年の長期生存率は、肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損＋主要体肺側副血管群では 71%であったのに比し、肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損群では 86%であり、肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損＋主要体肺側副血管群の方が、術後 20 年までの生存曲線は有意に低かった。

肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損＋主要体肺側副血管群では幼児期-小児期に肺動脈の uniforcalization が 76 例においてなされ、8 例は手術不能であった。小児期新生児期手術の生存者のうち、49 例で Rastelli 手術が施行された。手術死亡は 8%であった。主肺動脈を認めた 61 例の 20 年生存率は 84%であったのに対し、主肺動脈を認めなかった 23 例の 20 年生存率は 50%にすぎなかった。

次いで、単心室血行動態疾患について、肺動脈低形成症候群の遠隔期 Quality of life を調べた。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て、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。高度の蛋白漏出性胃腸症に罹患した患者も 3%に存在した。肺動脈低形成のためにグレン手術でとどまっている患者の QOL は特に悪いことがわかった。

肺動脈低形成症候群に於いては肺動脈末梢狭窄に対してカテーテル治療も施行されるが、その成功率は 50-70%で低い結果であった。

#### [成果の活用・提供]

今回の研究では、肺動脈低形成症候

群に於いては肺動脈末梢狭窄に対してカテーテル治療も施行されるが、その成功の予後は不良であることがわかった。遠隔期成績は、肺動脈低形成例で悪く、肺動脈が無い例では10年で50%の死亡率であった。このデータにもとづいて、治療指針の作成が可能である。指針が作成されれば、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ができる。長期的にも、難病指定などの指針に用いることができる。ひいては小児、成人の医療、保健のレベルの向上につながるものである。

[文献]

Evidence for palliative enlargement of the right ventricular outflow tract in severe tetralogy of Fallot.  
Korbmacher B, Heusch A, Sunderdiek U, Gams E, Rammos S, Langenbach MR, Schipke JD.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Jun;27(6):945-8.

Palliative right ventricle outflow reconstruction in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and hypoplastic pulmonary artery].  
Suzuki Y, Ikeda Y, Hisagi M, Nakayama S.

Kyobu Geka. 2004 Feb;57(2):100-6.

Pulmonary atresia with ventricular septal defect, extremely hypoplastic pulmonary arteries, major aorto-pulmonary collaterals.

Metras D, Chetaille P, Kreitmann B, Fraisse A, Ghez O, Riberi A.

Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Sep;20(3):590-6; discussion 596-7.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし



研究者名	分担した研究項目	研究実施場所（機関）	研究実施期間	代表・分担
中西敏雄	総括・企画	東京女子医科大学	H26.4.1～H28.3.31	代表
朴 仁三	後方視的研究(データ収集と解析)	榊原記念病院	H26.4.1～H28.3.31	分担
賀藤 均	後方視的研究(データ収集と解析)	国立成育医療センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
小野 博	後方視的研究(データ収集と解析)	国立成育医療センター	H27.4.1～H28.3.31	分担
小野安生	後方視的研究(データ収集と解析)	静岡県立こども病院	H26.4.1～H28.3.31	分担
白石 公	後方視的研究(データ収集と解析)	国立循環器病センター	H26.4.1～H28.3.31	分担
山岸敬幸	後方視的研究(データ収集と解析)	慶應義塾大学	H26.4.1～H28.3.31	分担
大月審一	後方視的研究(データ収集と解析)	岡山大学	H26.4.1～H27.3.31	分担

平成26年度難治性疾患政策研究事業  
肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に関する研究調査票

調査年月日

共同研究者

施設名

## 肺動脈低形成症候群の疫学

肺動脈低形成症候群とは診断時のPA Indexが100未満の状態と定義する。

肺動脈分枝が存在しない主要体肺側副血管の場合、側副血管の太さに関係なく、本症に入れて下さい

患者ID

性別

生年月日 年 月 日

年齢 歳

診断日 年 月 日

診断時年齢

現在 死亡年月日 年 月 日

012疾患名  ファロー四徴症  肺動脈閉鎖症  総動脈幹症  兩大血管右室  
 三尖弁閉鎖症  右室低形成症候群  大血管転換症  その他...

## 合併心内異常（該当するものを全て選ぶ）

心室中隔欠損  肺動脈弁狭窄  肺動脈閉鎖  主要体肺側副血管

染色体異常  Alagille症候群  Williams症候群  その他... 家族内発症   
 22q11.2欠失症候群  不明

## カテーテル施行日

カテーテル施行日1回目 年 月 日 PA index

カテーテル施行日2回目 年 月 日 PA index

カテーテル施行日3回目 年 月 日 PA index

## 手術

姑息術有無

姑息術1回目施行日 年 月 日 種類

姑息術2回目施行日 年 月 日 種類

姑息術3回目施行日 年 月 日 種類

平成26年度難治性疾患政策研究事業  
 肺動脈低形成症候群の病態解明、管理、治療に関する研究調査票

調査年月日   
 共同研究者   
 施設名

肺動脈低形成症候群の疫学

肺動脈低形成症候群とは診断時のPA Indexが100未満の状態と定義する。

肺動脈分枝が存在しない主要体肺側副血管の場合、側副血管の太さに関係なく、本症に入れて下さい

心内手術有無   
 心内手術施行日 年 月 日  
 心内手術種類 心内修復術 Rastelli Fontan その他...

カテーテル治療有無

術後の心臓後遺症（今回調査時の状態）

チアノーゼ  SPO2  (%)

肺動脈狭窄（右室—肺動脈圧較差20mmHg以上）

房室弁逆流（2度以上）

肺動脈弁逆流（2度以上）

大動脈弁逆流（2度以上）

肺高血圧（平均圧25mmHg以上）

体心室収縮障害（駆出率50%以下）

肺心室収縮障害（駆出率50%以下）

不整脈

NYHA

心臓以外の合併症、後遺症（今回調査時の状態）

発達遅延（IQ 70 以下）

蛋白漏出性胃腸症

慢性肝障害 肝線維症 肝硬変 肝癌 なし

慢性腎障害（腎機能低下を認める）

## Ⅱ 分担研究報告

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

肺動脈低形成を合併するファロー四徴症の長期予後

研究分担者 中西敏雄  
東京女子医科大学循環器小児科

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、肺動脈低形成を合併するファロー四徴症症患者を登録し、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。

本研究では肺動脈低形成を合併するファロー四徴症症患者の手術の成績を検討した。肺動脈が無いファロー四徴症の術後の長期生存率は極めて低かった(10年で50%)。本研究の結果は、肺動脈低形成症候群の予後は不良であることを示している。

[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。手術後の長期成績は未だ明らかでない。

[研究目的]

本研究の目的は、肺動脈低形成を合併するファロー四徴症の予後を調べることである。

[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、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]

我が国の本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。

#### [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主要体肺側副血管の 84 例の集計を行った。心疾患の合併を 100%の例に認め、心室中隔欠損、肺動脈弁狭窄、肺動脈閉鎖、肺動脈低形成を合併していた。幼児期-小児期に肺動脈の uniforculation が 76 例においてなされ、8 例は手術不能であった。小児期新生児期手術の生存者のうち、49 例で Rastelli 手術が施行された。手術死亡は 8%であった。主肺動脈を認めた 61 例の 20 年生存率は 84%であったのに対し、主肺動脈を認めなかった 23 例の 20 年生存率は 50%にすぎなかった。

本研究では、東京女子医大で、肺動脈閉鎖+心室中隔欠損症例に対し、ラステリ手術を施行した例の予後を調べた。

ラステリ手術は155例に施行されていた。ウマ心膜を使用した導管が最も多かった(図1)。

### *PA with VSD +/- MAPCA*

<b>Procedures &amp; Results:</b>	<b>No.</b>	<b>Total death</b>	<b>% per patient-yr</b>
Dacron Valved Conduit	17 ( 7 )	3.3	
Equine Pericardial Conduit	70 ( 15 )	2.3	
Autologous Pericardial Conduit	29 ( 4 )	3.1	
Direct PA-RV Anastomosis	39 ( 2 )	1.3	
	155 ( 28 )	2.4	

Follow-up period: 1 mo - 22 yrs. ( 5.5±4.9 years )

図 2 に肺動脈閉鎖 (PA) + 心室中隔欠損 (VSD) 症例 89 例と、肺動脈閉鎖 + 心室中隔欠損 + 主要体肺側副血管 (MAPCA) 症例 65 例の術前の臨床像を示す。MAPCA 合併群の方が有意に PA index は低く、肺動脈は低形成であった。

**PA with VSD +/- MAPCA**

**Preoperative Data:**

	MAPCA	PA+VSD	P value
CTR:	58.8±4.2	58.3±6.0	n. s.
PA-index:	233±121	282±129	.0366
PaO2	41.2±5.2	39.6±8.0	n. s.
Qp/Qs	1.41±.53	1.11±.97	n. s.
Qp	5.2±1.6	3.7±1.5	.0006
Cardiac Index	3.95±1.12	3.87±1.03	n. s.
RVEDV	123±36 %	136±43 %	n. s.
LVEDV	164±42 %	142±50 %	.0141



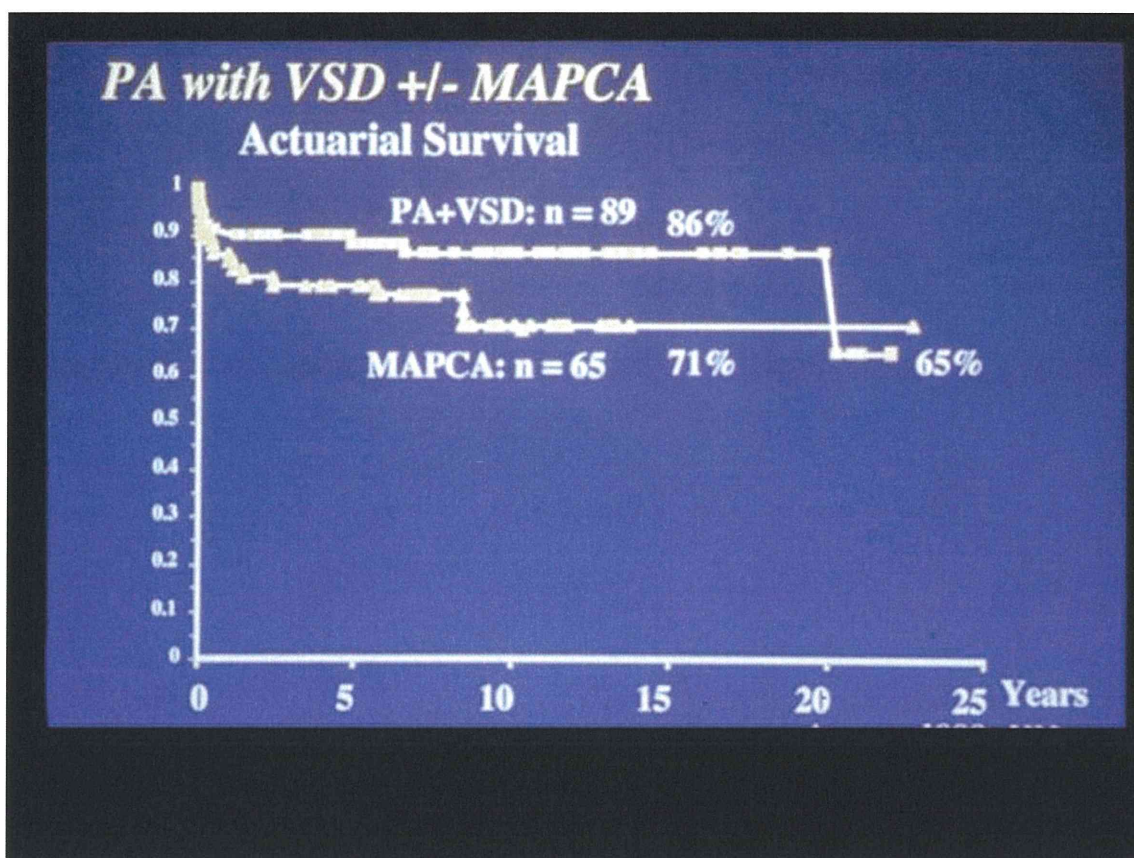
図3に肺動脈閉鎖(PA)+心室中隔欠損(VSD)症例89例と、肺動脈閉鎖+心室中隔欠損+主要体肺側副血管(MAPCA)症例65例の術後の臨床像を示す。MAPCA群の方が有意に術後の右室圧は高かった。

**PA with VSD +/- MAPCA**

**Postoperative Data:**

	MAPCA	PA+VSD	P value
CTR:	61.5±4.7	61.2±5.9	n. s.
PaO <sub>2</sub>	62.6±10.8	66.4±12.4	n. s.
RV pressure	73.3±27	56.9±19.3	.0003
RV/LV ratio	.75±.25	.58±.2	.0006
RV-PA gradient	30.6±21.9	24.4±20.5	n. s.
Cardiac Index	3.75±.92	3.57±.78	n. s.
RVEF	49±10 %	54±7 %	.0137
LVEF	57±8 %	58±9 %	n. s.

図4にラステリ術後のKaplan-Meier 曲線を示す。MAPCA 群の方が、術後20年までの生存曲線は有意に低かった。



次に、MAPCA 群での手術法を示す（図5）。MAPCA を左右の低形成の肺動脈にまとめる方法を Unifocalization と称する。まとめた肺動脈に、大動脈から短絡術を施行し、肺動脈の成長を促す。

**MAPCA: Total correction**  
**Unifocalization of MAPCA**

**Complete Unifocalization :**

1. Anastomosis of All Sequestered MAPCA to Central PA or to intrapulmonary PA
2. Ligation of MAPCA only indicated if communication with Central PA is present
3. Vestigial PA growth by systemic-to-pulmonary shunt
4. Avoid prosthetic material as much as possible.

左右の肺動脈をつなぎ、そこに右室から導管を建てる（図6）。

