

## 第9回東京循環器小児科治療 Agora

日 時：2009年9月12日(土)

会 場：東邦大学医療センター大森病院5号館地下1階「臨床講堂」

## 特別講演

## 先天性心疾患の成因と遺伝カウンセリングの基本

慶應義塾大学医学部小児科

山岸 敬幸

先天性心疾患は心臓大血管系の発生異常に起因し、生命に直結する major anomaly の中で中枢神経系の異常に次いで2番目に頻度の高い先天異常である。先天性心疾患の成因の全容は明らかではないが、①染色体異常、②単一遺伝子病、③外的・環境因子、④多因子遺伝(遺伝的素因と外的・環境因子の相互作用)の4つに大別され、多因子遺伝が85~90%を占めている。

多くの先天性心疾患児が救命されるようになった現在でも、未だ予後不良な疾患もあり、先天性心疾患の成因を解明し、予防法を開発することは、小児循環器医の究極の夢である。また、先天性心疾患の児を生んだ親にとって、次子の再発率を知ることは切実な問題であり、さらに救命されて成人に達した先天性心疾患患者の親子間の再発率が問題となるケースも増加している。第1子が多因子遺伝による先天性心疾患の場合、次子の経験的再発率は2~5%であり、一般における発生頻度の2~5倍に上昇する。母親が先天性心疾患の場合、児の再発率は経験的に2~12%、父親の場合1~3%と報告されている。これらの経験的再発率は、多因子遺伝における外的・環境因子に配慮することにより、理論的には低下する。現時点では、妊娠を希望する母親に対して、これらの事実を丁寧に説明し、不安を取り除くことができるよう管理することが、先天性心疾患の予防を考慮した診療につながると感じる。先天性心疾患の成因の全容解明および予防法確立のために、さらに大規模な疫学研究や基礎研究の積み重ねが必要である。

## 1. 肺高血圧、肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性毛細管拡張症の1例

東京女子医科大学循環器小児科

稲井 憲人, 井上 智弘, 稲井 慶

山村 英司, 中西 敏雄

平鹿総合病院

伊藤 忠彦

11歳女性。吸気時胸痛で近医受診。家族歴とCTを含む精査で、遺伝性出血性毛細管拡張症と診断。母、祖母、曾祖母、曾曾祖父が鼻出血。本人、母、祖母は ALK1

の遺伝子変異あり。左下肺野に径11mmの流入動脈をもつ動静脈瘻が存在。動脈血酸素飽和度(SPO<sub>2</sub>)は90%。肺動脈圧(PAP, mmHg)は syst 85, mean 69, Pp/Ps 0.84。バルーンで瘻を閉塞すると SPO<sub>2</sub> は97%に上昇するが、PAP systolic 105, mean 71, Pp/Ps 0.97に上昇し、Rpは17-20 Wood 単位・m<sup>2</sup>。バルーン閉塞のままエボプロステノール負荷(10 ng/kg/min)で、Rp 9.8 単位に低下。プロサイリン、シルデナフィル、ボセンタン内服で、2カ月後に PAP systolic 53, mean 38, Rp 9.7, しかしバルーン閉塞で PAP systolic 68, mean 48, Rp 13 に上昇。本症例で瘻を塞栓すべきか？

## 2. 肥大型心筋症を合併した Noonan 症候群類縁疾患 (RAS/MAPK syndromes) の2例

東京都立清瀬小児病院循環器科

村田 岳哉, 永沼 卓, 知念 詩乃

松岡 恵, 玉目 琢也, 大木 寛生

三浦 大

Noonan 症候群(NS), Costello 症候群(CS), cardio-facio-cutaneous 症候群(CFC)は、特徴的顔貌、心疾患、成長遅延等共通の特徴を示し、近年、RAS/MAPK シグナル伝達経路の異常が報告されている。肥大型心筋症(HCM)、心房頻拍(AT)を合併した NS 類縁疾患の2例を経験した。

【症例1】4歳男。新生児期に特徴的顔貌、カール状毛髪等から CS と診断。出生時から AT、心不全があり、β遮断薬、利尿剤等で加療。1歳から HCM で、高血圧を認め、α遮断薬を投与。遺伝子解析で *HRAS* の変異(34G>A, G12S)を認めた。【症例2】0歳7カ月男。新生児期に特徴的顔貌、翼状頸、皮膚弛緩等の NS 類似の外表面奇形を認めた。HCM に心房中隔欠損、肺動脈狭窄を合併し、AT に対してβ遮断薬、フレカイニドを投与。次第に CS や CFC に特徴的なカール状毛髪や湿疹角化症も明らかとなった。遺伝子解析で *KRAS* 変異(173C>T, T58I)を認めた。【考案】HCM, AT に NS 類似の外表面奇形を認めた場合、RAS/MAPK 関連の遺伝子解析は確定診断と適切な管理の上で有用である。

### 3. 房室ブロックの家族例

国立成育医療センター循環器科

安藤 和秀, 金子 正英, 朝海 廣子

林 泰佑, 三崎 泰志, 賀藤 均

筑波大学附属病院小児科

堀米 仁志

【症例】母：31歳，家族歴に特記事項なし。10カ月時に失神発作を起こし，完全房室ブロックと診断されペースメーカー植込み術(PMI)を行った。国立小児病院にて定期検診を受け，経過良好であった。心機能に問題はない。当センターに移行後，二度の出産をした。抗SS-A/B抗体，その他自己抗体は陰性であった。第1子：7歳男性。出生時心電図は洞調律であった。1歳時に房室ブロックに気付かれPMIを行った。3歳時に心不全(EF 41%)を認め，内科的治療を開始した。5歳時に心不全悪化(EF 22%)を認めCRTを施行。その後は心不全徴候なく経過している。第2子：4歳男性，胎児期に心拡大を認め，出生時心電図で洞調律，左脚ブロックを認めた。日齢16より心不全(EF 30%)を認め，内科的治療を開始。その後外来にて経過観察を行っていたが，1歳7カ月より高度房室ブロックが認められるようになりPMIを行った。現在は内服により外来にて経過観察を行っている。【結語】家族性の房室ブロックおよび心筋障害が疑われているため，遺伝子検索を検討したい。

### 4. TCPC術後に巨大静脈内血栓を形成したEbstein奇形の1例

榊原記念病院小児科

赤尾 見春, 中本 佑樹, 水上 愛弓

朴 仁三,

同 心臓血管外科

高橋 幸宏

同 循環器内科

浅野 竜太

23歳女性。Ebstein奇形の診断にて12歳時にCarpentier手術，Glenn手術を施行したが，その後も心不全と繰り返す不整脈発作のためTCPC手術を施行した。術後心機能の回復に時間を要し長期臥床となり，術後21日の心エコーで静脈内血栓の存在を疑った。Warfarin, AspirinにClopidogrelを併用し抗凝固療法を強化したにもかかわらず，術後26日に造影CTにて下大静脈(IVC)から総腸骨静脈に至る巨大血栓を確認したことから内科的治療の限界と判断し，術後29日に外科的に血栓摘除術を施行した。その後フットポンプ使用やCilostazol追加により血栓予防を行ったが，血栓除去12日後のCT上，腎静脈下部のIVC内に血栓の残存を認めた。経皮的にForgatyカテーテルによる摘除を試みたが，血栓は血管壁に固着し回収できず，右内頸静脈より一時的にIVCフィルターを留置

し，urokinaseによる血栓溶解療法を行った。その後血栓の増大は認められず，留置後3日目にIVCフィルターを抜去，器質化した血栓は残存するものの抗凝固・抗血小板薬内服により経過観察とした。術後の静脈内血栓の治療には難渋することが多く，予防・治療法の選択について若干の考察を加えて報告する。

### 5. 心筋の異常石灰化を認めた左心低形成症候群の一例

日本赤十字社医療センター新生児科

三浦 太郎, 与田 仁志, 藤岡 泰生

川上 義

同 小児科

土屋 恵司

同 心臓血管外科

竹内 功

同 病理部

武村 民子

児は39週5日3012g，帝王切開にて出生。日齢2に心雑音聴取。HLHSを疑われ，当院搬送となった。MA, AA(arch 1.8 mm)を伴うHLHS, large ASDと診断。Lipopeptide持続投与開始，日齢3に両側肺動脈絞扼術施行。術中，血圧低下・徐脈となり，心臓マッサージを施行された。日齢70頃より，全身状態の悪化および，右脚ブロック，II度の房室ブロック出現を認めた。また，その頃より心エコー，CTにて心房および心室壁の異常石灰化を確認。プロタノールを開始し，不整脈改善したところで心臓カテーテル施行後，日齢101にNorwood-Glenn手術施行。術後人工心肺離脱できず，ECMOにて心機能回復を図るも，徐々に心機能徐々に低下。日齢116，カテコラミンに対しても反応乏しくなり，ECMO停止，永眠となる。剖検にて心房および心室壁の心筋内の異常石灰化を認めた。症例の石灰化の原因また，治療におけるご意見を伺いたい。

### 6. 総動脈幹遺残に気管軟化症を合併した1例

順天堂大学医学部小児科

佐藤 智幸, 根岸 佳慧, 大槻 将弘

織田 久之, 佐藤 圭子, 高橋 健

秋元かつみ, 稀代 雅彦, 清水 俊明

症例は総動脈幹遺残としては肺動脈が細く，肺動脈閉鎖/心室中隔欠損のMAPCAも疑われたが，総動脈管I型および中等度の総動脈弁逆流と診断した新生児。生後より軽度の陥没呼吸を認めていたが，日齢4に呼吸状態が急に悪化したため，肺血流増加による呼吸障害を考え，人工呼吸管理，利尿剤投与を行った。しかし呼吸状態は改善せず，その後dying spellを起こすようになったため，日齢14に胸部CT，日齢49に気管支鏡検査を行い，気管軟化症と診断。深鎮静，high PEEP療法にて呼吸状態

は安定し、外ステント術を施行する予定とした。しかし、その頃より弁逆流の悪化、心機能の低下を認め、利尿剤増量、カテコラミン、血管拡張薬などの投与を行ったが心機能の改善は認めず、日齢 89 に死亡した。経過を振り返り、診断および気管軟化症合併例の治療方針に関して検討を行い、報告する。

#### 7. 6p25.1 と 14p11.1 を切断点とする二動原体染色体を認めた僧帽弁閉鎖不全症の一例

慶應義塾大学医学部小児科

柴田 映道, 湯山 亮平, 古道 一樹  
土橋 隆俊, 前田 潤, 福島 裕之  
山岸 敬幸

先天性僧帽弁閉鎖不全症の 11 歳女児に、6 番染色体短腕末端と 14 番染色体短腕末端を切断点として接合した二動原体染色体が認められた(核型: 45,XX,dic(6;14)(p25.1;p11.1))。本症例の表現型は、6p 末端(サブテロメア)欠失症候群(Ritscher-Schinzel 頭蓋-小脳-心臓(3C)症候群)に類似しており、先天性心疾患以外にも精神発達遅滞、特異顔貌、眼圧上昇、難聴などの症候に一致がみられた。二動原体染色体が形成された際に欠失したと考えられる 14p 末端領域は、もともと遺伝情報が欠如した領域であり、本症例の表現型は 6p サブテロメアの遺伝情報喪失に因ると考えられた。文献上、6p サブテロメア欠失に関連する先天性心疾患として、心房中隔欠損、心室中隔欠損の報告の他、僧帽弁の異常を合併した 4 症例が報告されている。6p サブテロメア領域の遺伝子座として FOXC1, HUS1B, EXOC2 などが知られている。これまでに僧帽弁形成に関連する遺伝子座は報告されていないが、本例の僧帽弁閉鎖不全が 6p サブテロメア領域の欠失に因ると仮定すれば、本例の 6p 欠失領域に存在する遺伝子座が僧帽弁形成に関与する可能性が示唆される。

#### 8. 動脈管開存を合併した家族性 Char 症候群に川崎病後一過性冠動脈拡張を認めた 1 例

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

渡邊 拓史, 金丸 浩, 小森 暁子  
阿部百合子, 中村 隆広, 市川 理恵  
福原 淳示, 松村 昌治, 鮎沢 衛  
住友 直方, 岡田 知雄, 麦島 秀雄

7 歳の男児。家族歴では患児の母親と祖母に PDA があり、小児期に手術を受けており、本人と母、祖母の特徴的顔貌(内眼角開離、眼瞼下垂、低く幅広い鼻根、狭い人中)から Char 症候群が疑われた。1 カ月時に川崎病の診断で、動脈管開存(PDA)と右冠動脈近位部拡張(最大 4.5 mm)を認めた。アスピリンとガンマグロブリン療法に加え、経過中に心不全を合併したため、利尿薬を併用した。その後、心不全は軽快し利尿薬も減量中止した。冠

動脈拡張は一過性で罹患後 6 カ月で退縮した。以後、PDA について外来経過観察をしている。本例は、Char 症候群で認められる手指の異常はなく、自閉傾向を認めた。動脈管開存を合併した家族歴 Char 症候群に、川崎病後一過性冠動脈拡張を認めた 1 例を経験したので報告する。

#### 9. 遷延する肺高血圧症を有する心室中隔欠損症を合併した先天性横隔膜ヘルニアの新生児の 1 例

東京大学医学部附属病院小児科

永峯 宏樹, 安井孝二郎, 久保田泰央  
清水 信隆, 豊田 彰史, 小野 博  
香取 竜生, 五十嵐 隆

児は在胎 26 週時に左横隔膜ヘルニアを指摘され当院を紹介受診。38 週 1 日、2249 g(SFD)、帝王切開にて出生。APS 1/2。鎮静・気管内挿管し、respirator 管理を始め NO 療法を開始した。左横隔膜ヘルニアに加え、心エコーにて coarctation complex が確認され lipo-PGE を開始。日齢 2 に横隔膜形成術を行い、その後も左横隔膜ヘルニアに対しては 2 回の横隔膜形成術を要した。術後も左肺の膨らみは悪く、LPA での血流はほとんど認められなかった。生後 5 週目での橈骨造影にて coarctation の所見は消失しており ipo-PGE を終了。生後 2 カ月半にて抜管可能となり、nDPAP 管理開始。現在、生後 3 カ月となるが VSD の血流は両方向性であり、啼泣時・体動時に呼吸努力が強くなりチアノーゼ遷延。肺高血圧症が遷延しているものと考えている。呼吸機能検査の結果は比較的良好であり、現時点では肺低形成による影響は少ないものと判断。今後は体重増加を待って心臓カテーテル検査を行い、方針を決める予定である。診断、検査ならびに今後の治療方針につきご意見を伺いたい。