

第11回日本小児肺循環研究会

日 時：2005年2月5日
 会 場：フクダ電子本郷事業所5Fホール
 当番幹事：高梨 吉則(横浜市立大学医学部第一外科学)

1. 低酸素性肺高血圧におけるBMPR signalについての検討 *in vivo*から*in vitro*へ

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座小児科学

高橋 邦彦, 小垣 滋豊, 黒飛 俊二
 青木 寿明, 大園 恵一

昨年の本研究会で、慢性低酸素性肺高血圧モデルラットの肺組織では特に肺血管内皮細胞においてBMPRIIの発現が低下していることを報告した。今回われわれは、低酸素が肺血管内皮細胞のBMPR signalingに及ぼす影響を調べるため、TRLEC transformed rat lung endothelial cells 細胞培養を用いて解析を行った。subconfluentのTRLECを1%O₂に曝露し0h・24h・48hの時点でtotal RNAを回収しRT-PCRで解析を行った。BMPRIIの発現は24h/48hで明らかに低下していた。smad1は変化がなかったがsmad8は48hで低下しており、さらにそのtarget geneであるId-1も48hで明らかな低下を示した。これらの結果から、低酸素による内皮細胞でのBMPR signal伝達遮断が肺高血圧発症に関与する可能性が示唆された。

2. 肺高血圧モデルラットにおける一酸化窒素産生低下とarginase活性亢進ならびに一酸化窒素合成酵素活性低下の重要性

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科

佐々木章人, 土井庄三郎

同 生体材料工学研究所システム部門制御

高橋 涼子, 東 洋

目的：肺高血圧症の発症・進展に重要なNO産生低下機序として、NOS活性の低下とarginase活性亢進が密接に関与するとの仮説をたて、以下の実験を行った。

方法：モノクロタリン誘発性肺高血圧モデルラットの肺門外肺動脈を試料とし、NOS活性とarginase活性を測定するとともに、NO産生経路の中間代謝物であるN⁶-hydroxy-L-arginine(NOHA)のarginase活性への影響を測定した。

結果：肺高血圧群では、NO産生が顕著に低下するとともに、

NOS活性は有意に低下し、arginase活性は有意に亢進した。NOHAはarginase活性を抑制した。

結論：NOHA産生低下に起因したarginase活性亢進に伴うL-arginineの減少とNOS活性低下ならびにNO産生低下とが悪循環を形成している可能性が示唆された。

3. ラットモノクロタリン誘導性肺高血圧におけるキマーゼの役割

大阪医科大学薬理学

岸 勘太, 金 徳男, 高井 真司
 村松 理子, 宮崎 瑞夫

同 小児科

岸 勘太, 片山 博視, 玉井 浩

目的：キマーゼは新しくangiotensin II(AII)産生能が発見された酵素である。肺高血圧患者の肺組織にキマーゼ活性増加の報告があり、肺高血圧の病態にキマーゼが関与している可能性がある。今回モノクロタリン(MCT)誘導性肺高血圧ラットを用いてキマーゼの動態を検討した。

方法：ラットをMCT群(MCT 60mg/kgを単回皮下注射)とコントロール群に分けた。4週後に麻酔下で肺動脈圧を測定後、右肺を摘出し、酵素活性・mRNA・組織AII量を測定した。

結果：4週後、MCT群では肺高血圧への進展が確認され、キマーゼ活性とmRNA発現量の有意な上昇を認めた。また、組織AII量も有意に増加していた。

結語：キマーゼにより産生されるAIIを介した肺高血圧の病態が示唆された。

別刷請求先

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町540

日本小児肺循環研究会事務局

平野 和男

4. 実験的マウス肺高血圧の血管病変形成における骨髄由来細胞の関与

三重大学小児科

澤田 博文, 三谷 義英, 出口 隆生

駒田 美弘

同 麻酔科

丸山 一男

同 生理学

丸山 淳子

同 胸部外科

新保 秀人

同 解剖学

溝口 明

山田赤十字病院小児科

早川 豪俊

松阪市民病院小児科

大橋 啓之

目的と方法：骨髄の造血幹細胞は、すべての血球系細胞への分化だけでなく、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に分化し、血管新生、血管障害後の新生内膜形成、血管内皮障害などの病態とかがわることが報告されている。今回、EGFPトランスジェニックマウスの骨髄細胞を野生型マウスに移植した骨髄置換マウスを用い、低酸素暴露による肺高血圧モデルを作製し、肺高血圧病変形成における骨髄由来細胞の役割を検討した。

結果：低酸素暴露により、右室肥大、末梢肺動脈の筋性化を伴う血管病変が形成された。低酸素群にて、血管内皮マーカーとEGFPを発現する細胞が観察された。血管平滑筋アクチンを発現するEGFP陽性細胞はみられなかった。さらに、病変血管周囲に、骨髄由来単核球などの浸潤が観察された。

結論：これらの結果は、骨髄由来の血管内皮前駆細胞、血球系細胞が低酸素性肺高血圧病変形成にかかわる可能性を示す。

5. 新生仔ブタ肺動脈における膜電位依存性Kチャンネル発現の検討

東京女子医科大学循環器小児科

羽山恵美子, 今村伸一郎, 呉 翠嬌

松岡瑠美子, 中西 敏雄

目的：肺動脈は後呼吸開始により血中酸素分圧の上昇に伴って弛緩し、動脈管は収縮する。血管の収縮弛緩は膜電位で制御され、膜電位は主にカリウム(K)電流によって調節されている。成熟動物の肺動脈に膜電位依存性の酸素感受性Kチャンネル(Kv)が存在することが知られているが、未熟肺血管におけるKvについての研究は少ない。出生直後の新生仔ブタの肺動脈、大動脈、動脈管におけるKvの発現をreal-time PCRを用いて検討した。

結論：酸素感受性Kv1.5の発現レベルは、肺動脈 > 大動脈 > 動脈管の順であり、同Kv2.1では大動脈 > 肺動脈 = 動脈管

であった。一方、Kv1.5を阻害する作用をもつKvβ1.2は、大動脈 = 動脈管 > 肺動脈であった。肺動脈ではKv1.5の発現量が比較的多く、阻害するKvβ1.2が少ないため弛緩する傾向、動脈管では逆にKv1.5が少ないが、Kvβ1.2が多いため収縮の傾向にあることが示唆された。

6. 右肺の著明な肺内シャントおよび換気血流低下を認められた左肺動脈欠損、総動脈幹症によるアイゼンメンジャー症候群の内科的治療に関する考察

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

東 賢良, 島田衣里子, 佐々木章人

脇本 博子, 土井庄三郎

症例は3歳(3歳)の6歳女児で、他院出生直後に左肺動脈欠損を伴う総動脈幹症と診断され、内服治療にて経過観察されていた。う歯治療目的に当院受診し当科に紹介され、SpO₂70%, Hb23.7g/dlと低酸素血症による著明な多血症を認めた。血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を施行した。上行大動脈起始の右肺動脈は部分的狭窄を認めたが肺高血圧の所見を呈し、左肺動脈は多数の側副血行に依存していた。右肺静脈酸素飽和度は肺動脈内と同様で低く、酸素投与にて改善することから、異常肺血管収縮による肺内シャントによるものと判断した。換気・血流不均等精査目的で肺血流・換気シンチグラフィを施行し、右肺の換気・血流低下を認めたが局在に関しては有意差を認めなかった。経口PGI₂の増量および可能なかぎりの在宅酸素療法により運動耐容能の著明な改善を認めた。アイゼンメンジャー症候群に対する内科的治療に関して考察を加えたい。

7. 2心室型心内修復術後の呼吸機能低下と運動耐容能の低下

国立循環器病センター小児科

浜道 裕二, 黄瀬 一慶, 竹川 剛史

林 環, 吉村真一郎, 塚野 真也

山田 修, 越後 茂之

目的：2心室型心内修復術後の患者における呼吸機能、および呼吸機能と運動耐容能について後方視的に検討。

対象：15～29歳までの2心室型心内修復術後(BVR)の178例。コントロール(CON)は手術未施行の先天性心疾患(ASD等)89例。さらにBVR群は運動時の最高酸素消費量(pkVO₂)の低下に伴い、3群に分けた(20未満, 30未満, 30以上)。

方法：検討項目は肺活量(%VC), 残気量(%RV), peak flow値(%PEFR), 肺拡散能(%DLCO)および肺気量での補正值(%DLVA)。

結果：すべての検討項目でBVR群全体はCON群に比べ有意に低下。BVR群間では、%VC, %PEFR, %DLCOが、pkVO₂が低い群ほど有意に低下。%RV, %DLVAは有意差なし。

結論：BVR後に運動耐容能が低下している群では肺拡散能が低下しているが、呼吸筋力の低下、肺活量の低下の関与が考えられる。

8. 肺小動脈低形成が主因と考えられた新生児遷延性肺高血圧症の1例

慶應義塾大学医学部小児科

福島 裕之, 古道 一樹, 林 拓也
仲澤 麻紀, 土橋 隆俊, 山岸 敬幸

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例: Hirschsprung病, 動脈管開存症, 心房中隔欠損症の男児。生後10日に行われた人工肛門増設術後に低酸素血症が持続した。右心系の拡大と動脈管を介する右左短絡を認め, 新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)と診断した。リボPGE₁, ニトログリセリン, ミルリノンの投与等により低酸素血症は改善した。しかし, 以後も肺高血圧, 右心不全徴候は持続し, 生後20日にはショック状態となった。一時的に循環動態は回復したが, 敗血症と肺炎を併発し, 生後40日に死亡した。病理解剖では, 肺小動脈の低形成を示す所見(気管支に併走する肺小動脈径が小さい, または肺小動脈が存在しない)が得られた。

まとめ: 肺小動脈低形成は, 従来のPPHNの病因分類には含まれておらず, 肺小動脈低形成が主因であるPPHNはまれな病態と考えられる。本症例と過去の報告例における肺病理組織像の差異について考察を加える。

9. Nifedipineによる急性肺水腫が疑われたPPHNの1例

東邦大学大森病院第一小児科

監物 靖, 嶋田 博光, 高月 晋一
中山 智孝, 松裏 裕行, 佐地 勉

症例は5カ月発症のPPHNの1歳男児。sildenafilおよび経口PGI₂をそれぞれ4.3mg/kg/日, 4.3μg/kg/日まで漸増し, SpO₂の安定, 哺乳力の改善が得られたが, 高度PHが持続した。1歳6カ月時よりnifedipine 0.57mg/kg/2日内服開始したところ, 翌日昼より不機嫌となり, 経口摂取が著しく低下した。2日後より呼吸状態が悪化しSpO₂が60台まで低下し心停止となった。ただちに蘇生を開始し心拍は再開したが, 胸部X線上, 両側の著明な肺水腫と高度アシドーシスが認められた。人工換気, カテコラミン, PGI₂持続静注, NO吸入療法等を行うも多臓器不全にて4月11日永眠された。nifedipineによる急性肺水腫の可能性が考えられ, 文献的考察を加え報告する。

10. 化学療法に伴い致死的な肺血管病変を発症した悪性腫瘍の2小児例

筑波大学小児科

宮田 大揮, 高橋 実穂, 堀米 仁志
福島 敬, 清水 崇史, 松井 陽

同 小児外科

瓜田 泰久, 平井みさ子, 金子 道夫

日本肺血管研究所

八巻 重雄

悪性腫瘍に対する化学療法単独での肺血管病変の報告例

は少なく, 治療経過中に認識されていないことも多い。化学療法に伴い致死的な肺血管病変を発症した2症例を報告する。

症例1: 2歳男児。横紋筋肉腫に対する化学療法により, hepatic veno-occlusive diseaseを併発し, 治療が遷延した。薬剤の変更, 減量を行い, 治療再開し寛解となっていたが, 徐々に労作時呼吸困難, 低酸素血症が出現した。心電図, 心エコー上肺高血圧が疑われ, 凝固・線溶療法なども試みたが突然, 心肺停止となり蘇生できなかった。病理組織では肺小動脈の内膜病変を認めた。

症例2: 6歳男児(前回の本研究会でも報告)。Burkitt's lymphomaに対して化学療法を行い, 寛解したものの, その後労作時呼吸困難, 低酸素血症が進行した。精査の結果, pulmonary veno-occlusive diseaseと臨床診断し, 線溶療法およびステロイド剤を試みたが, 1カ月半後に死亡した。肺病理組織検査でPVODが確定した。

まとめ: 化学療法の合併症としての肺高血圧の存在を認識し, 早期診断法と治療法を確立することが重要と考えられた。

11. 小児期肺動脈高血圧と凝固異常

福岡市立こども病院循環器科

石川 司朗, 牛ノ濱大也, 佐川 浩一
漢 伸彦, 成田 純任, 阿部 正徳
松村 昌治

背景: 肺動脈高血圧治療の新ガイドライン(Chest 2004; 126: 1S-92S)では抗凝固療法(warfarin)が強く推奨され, 小児でも右心不全もしくは過凝固状態があれば強く, そうでなくともwarfarin内服が望ましいとされる。しかし, 小児の過凝固状態は定義も検査指標も明確にされていない。

目的: 健常人(小児と成人)の凝固線溶系分子マーカーの血中濃度を測定し, 小児期PAH患者と比較すること。

対象・方法: 健常小児80例, 健常成人98~100例, 小児期PAH患者。測定した分子マーカー; prothrombin fragment 1+2(F1+2), plasmin-α2 plasmin inhibitor complex(PIC), thrombomodulin(TM)。

結果: 小児期PAH vs 健常小児 vs 健常成人(平均値)。F1+2(0.86/0.50/0.7nmol/l, p<0.0001), PIC(0.79/0.53/0.40μg/ml, p<0.0001), TM(2.1/3.2/2.7FU/L, p<0.0001)。

結論: 健常成人は健常小児より過凝固であると考えられる。小児期PAH群には明らかに凝固の亢進した患者が存在し, 血中TM濃度の低値は血管内皮機能上の向凝固性を示唆する。これらは小児期PAH患者に対する抗凝固療法の臨床的意義を支持する結果といえる。

12. 肺血流シンチとvelocity-encoded cine MRIによるFontan手術の術後経過予測

旭川医科大学小児科

真鍋 博美, 梶野 浩樹, 津田 尚也
藤枝 憲二

背景: 両方向性Glenn術(BDG)後・Fontan術(FT)前にあいて上半身から下半身へのVV-shuntが発達していたり, additional flowが存在するために肺循環の評価が困難な症例がある。目的; BDG後・FT前の肺血流シンチとvelocity-encoded cine MRIによる評価がFTの術後経過を予測する因子となるか否か検討する。

対象と方法: BDG後・FT前の3例。全例右上大静脈で肺動脈弁経由のadditional flowがある。心カテに加え, 左上肢注射による肺血流シンチからVV-shuntに起因する右左短絡率を, MRIによる左右肺血流量と心カテ時の圧から肺血管抵抗を求め, FT前後の中心静脈圧, FT後の胸腔ドレナージ期間や腹水の有無との関係を検討した。

結果: FT前の肺動脈圧が10mmHgの患者・同様に11mmHgの患者・16mmHgの患者は, それぞれシンチによるBDG後の右左短絡率が0:31:53(%)であり, FT前後の中心静脈圧上昇が0:6:3mmHg, 胸腔ドレナージ期間が4:19:26(日), 腹水は無:無:有, であった。MRIの血流量より求めた肺血管抵抗と術後経過は無関係だった。

結論: 肺血流シンチから求めたBDG後・FT前のVV-shuntに起因する右左短絡率はFTの術後経過を予測する。

13. 左心低形成症候群に対する両側PA banding後の動脈管開存性の検討

三重大学小児科

三谷 義英, 澤田 博文, 駒田 美弘
同 胸部外科

高林 新, 新保 秀人

山田赤十字病院小児科

早川 豪俊

松阪市民病院小児科

大橋 啓之

目的: 左心低形成症候群(HLHS)に対する両側肺動脈絞扼(PAB)後2期的Norwood/Glenn手術(N/G)例の動脈管の開存性の検討。

対象: 対象はHLHS8症例中, 1期的に両側PABのみを施行しN/G手術まで経過観察した5例。いずれもPAB後lipo-PGE₁製剤持続点滴を行い, 生後3~4カ月にN/G施行した(2例はFontan型手術終了)。

結果: 術直後の動脈管閉鎖例は認めない。術後動脈管内に進行性の内膜肥厚を3例に認め, 1例に2期的にVan Praagh graft留置術を行った。3例ともに動脈管の内腔は保たれるが, 組織学的に内膜肥厚を確認した。

結論: 1. HLHSに対する両側PAB後に徐々に進行する動脈管の内腔肥厚を認め, Van Praagh graft留置例も経験した。

2. 動脈管において「機能的閉鎖を伴わない組織学的閉鎖」と思われる現象であり, 分子細胞機序の面で興味深い。

14. 先天性心疾患の姑息術後例に対する室素吸入療法の経験

三重大学小児科

篠木 敏彦, 三谷 義英, 岩佐 正
澤田 博文, 池山夕起子, 駒田 美弘

同 胸部外科

高林 新, 新保 秀人

山田赤十字病院小児科

早川 豪俊

松阪市民病院小児科

大橋 啓之

目的: 姑息術後に室素吸入療法を施行した3例の適応と効果の検討。

症例1: ファロー四徴症BTシャント術後。術後SpO₂高く治療抵抗性で, 日齢42より経鼻的室素吸入療法を開始した。以後体重増加し, 日齢102に室素吸入を離脱し得た。

症例2と3: HLHS両側肺動脈絞扼術(PAB)後。ともに両側PABを施行。抜管後SpO₂が90%以上と高値であり, 経鼻的室素吸入療法を施行した。体重は増加し, おのおの日齢49と135に室素吸入を離脱し得た。前者は日齢135にNorwood/Glenn術を施行し, 経過は良好で, 後者は, Norwood/Glenn術待機中である。

結論: 姑息術後の高肺血流による治療抵抗性の心不全に対し, 経鼻的室素吸入療法が有効で, 体重増加とともに室素吸入離脱可能で, 再手術を回避できた。Glenn術施行例に関しては, 肺血管病変への影響の評価は今後の課題である。

15. BDG術のaccessory pulmonary blood flow(APBF)はTCPC術後QOLに影響するか?

福岡市立こども病院循環器科

中村 真, 石川 司朗, 牛ノ濱大也
佐川 浩一

同 新生児循環器科

総崎 直樹

同 心臓外科

角 秀秋

目的: 元来, 右心バイパス術は心臓の容量負荷軽減を目的の柱としているが, 近年当院では段階的右心バイパス術に際し低酸素血症軽減のために, BDG術時にAPBFを残す(追加する)症例が増加している。しかし, 文献的にBDG時のAPBFは否定的な評価が目立つ。今回, BDG時のAPBFがTCPC術後QOLにどのように影響するかを検討した。

対象: BDG時にAPBFを残した機能的単心室患者(APBF群)19例とAPBFを残さなかったnon-APBF群16例を対象とした。

方法: Treadmill運動負荷試験による自覚的 maximum 運動時の心拍数(peak HR)と酸素摂取量(peak VO₂)を計測した。ま

た、TCPC術後6カ月、1年、2年、3年、4年、5年の経皮酸素飽和度(SpO₂)を測定し両群で比較した。

結果：TCPC術後5年時のpeak HRは、APBF：non-APBF = 92：91% normal, peak VO₂は、APBF：non-APBF = 101：91% normal, さらにSpO₂の経年変化にも統計学的な有意差は認めなかった。

結語：BDGにAPBFを残すことはTCPC術後の身体的QOLに不利であるとはいえない。

16. 在宅酸素療法による手術適応の拡大

静岡県立こども病院循環器科

田中 靖彦, 伴 由布子, 鶴見 俊文
芳本 潤, 原 茂登, 金 成海
満下 紀恵, 小野 安生

背景：当院では肺血管抵抗(Rp)が上昇し、手術適応からはずれたと思われる患者に対し在宅酸素療法(HOT)を行い心内修復術への到達を図っている。

目的：Rpが上昇した肺血流増加型疾患に対する術前・術後HOTの効果を明らかにすること。

対象：1996年以降、HOTを行ったVSD, ASD, ECD, PDA24例。22例はDown症候群。酸素開始月齢は0~70カ月(中央値1カ月)。

結果：全例、心エコーでRp上昇による強いIPHが疑われた。酸素開始前の心カテ(n=9)ではQp/Qs: 0.52-4.0(1.69 ± 1.09), Rp: 2.9-21.0(9.5 ± 5.3)であった。23例に心内修復術が施行された。20例でHOTは中止または中止予定。2例はHOT継続中。術後遠隔死亡は2例(PHの進行, 肺炎各1例)。気道狭窄合併例, 低出生体重例でHOT期間が長い例。

結語：HOTによりエコー、カテで手術不適応と思われるRp上昇例でも心内修復術に到達でき、予後もおおむね良好であった。

17. 肺静脈狭窄・閉鎖症に対して肺静脈狭窄解除術施行した1例

榊原記念病院小児科

高橋 重裕, 平久保由香, 佐藤 裕幸
大谷 勝記, 小林 賢司, 藁谷 理
嘉川 忠博, 西山 光則, 朴 仁三
畠井 芳穂, 森 克彦, 村上 保夫

同 外科

高橋 幸宏

肺静脈還流異常を伴わない肺静脈狭窄・閉鎖症は非常にまれであり、狭窄の程度・本数によっては予後が極めて不良な疾患である。また外科手術、カテーテル治療に対しても有効性が乏しいとの報告例が多い。今回われわれは肺静脈狭窄・閉鎖症に対して狭窄部解除術を施行した1例を経験したので報告する。症例は1歳男児。1歳4カ月ころより反復性の気道感染で入院を繰り返していた。1歳7カ月時に近医を受診しPPHの疑いで当院紹介入院となった

が、UCG、CTにて左肺静脈閉鎖、右下肺静脈狭窄と診断した。心臓カテーテル検査においてはPAp 78/59(68), LVp 85/edp6と著明な肺高血圧の所見を認めた。1歳8カ月時に右下肺静脈狭窄に対してバルーン拡大術を試みたが不成功に終わったため、外科的に同部位の狭窄部解除術および左肺動脈絞扼術を施行した。術後狭窄解除部の血流は良好であったが、気管軟化症、肺出血のため抜管困難となり術後39日目に死亡した。剖検において左心房側には左肺静脈の痕跡と思われるくぼみをみとめたが、盲端となっていた。

18. 解剖学的特徴に応じたTCPC術式

横浜市立大学医学部第一外科学

磯松 幸尚, 高梨 吉則, 寺田 正次
飛川 浩治

同 小児科

岩本 眞理, 瀧岡 浄宏, 西澤 崇
赤池 徹

単心室、あるいは単心室類似血行動態に対するTCPC手術の際には、解剖学的特徴に応じて術式を工夫する必要がある。いくつかの論点は、1)三尖弁閉鎖症に対する右心耳-肺動脈吻合の是非、2)apicocaval juxtapositionに対してextracardiac rootをどちらにとるか、3)heterotaxia heartにおけるIVCとhepatic veinが離れて心房に還流する場合のrootの作製法、および細いhepatic veinに対する至適PTFE径8, 10, or 12mm, あるいは16 or 18mm)、4)SLL)DILV with SASに対してDKS吻合とpalliative ASO + BDG followed by TCPCとどちらが有効であるか、などがある。これらを考慮に入れてPTFE(主として18mm)を用いたextracardiac TCPCを行うことにより、よりよいQOLを期待できると考えている。

19. 肺高血圧が急速に進行したAVSD intermediate formの7歳男児例 sildenafilの臨床的效果について

尼崎病院心臓センター小児部

坂崎 尚徳, 川又 攻, 若原 良平

同 外科部

藤原 慶一

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例は、7歳男児。生後14日目に心雑音を指摘され、AVSDと診断される。

乳児期は心不全症状もなく、発育も良好であった。1歳6カ月時のUCGでは、VSDはほぼ閉鎖し、肺高血圧の所見はなかった。6歳ころより、顔色蒼白となる発作が出現し、2004年6月心臓カテーテル検査を施行した。Pp/Ps 0.7, Qp/Qs 1.57, PAR 10.9unit, tolazolin負荷後Pp/Ps 0.6, PAR 9.46unitであった。beraprost内服を開始したが、その後も蒼白となる発作が2回あり、8月より在宅酸素療法を開始した。その後も胸痛発作があり、10月に再評価のため入院となった。Pp/Ps 0.78, Qp/Qs 1.26, PAR 13.7unitで、PGI₂負荷後Pp/Ps 0.79, PAR 9.7unitであった。同時期に施行した肺生

検の結果はHE4度であった。入院後、歩行時のチアノーゼや息切れが目立つようになったため、11月に再評価したところ、Pp/Ps 1.0, PAR 15unitと進行していた。sildenafil投与後1時間のPp/Psは0.9, PAR 12.7unitであった。sildenafil内服を開始したところ、活動時のチアノーゼや息切れは改善した。本例は肺高血圧の進行が極めて早い貴重な症例であり、sildenafilの効果も含めて報告する。

20. 糖原病 Ia 型に合併した肺高血圧症 (PH) 症例の治療経過 (第 2 報) ベラプロストナトリウム (BPS) に加えて開始したシルデナフィル療法の急性効果および 1 年間の治療経過

北海道大学大学院病態制御学専攻生殖・発達医学講座小児発達医学分野

上野 倫彦, 盛一 享徳, 八嶽 聡
武田 充人, 村上 智明, 窪田 満

背景: 糖原病のまれな合併症に PH があり, 予後不良である。

現病歴: 19歳男性。2歳時に糖原病 Ia と診断され治療されていた。17歳時息切れが出現し著明な PH を認めた。BPS 内服 (60 μ g/日) を開始し 3 カ月程で症状は改善した (2003年の本会で報告)。しかし 1 年半後, 急速に悪化し失神も頻発, BPS を増量したが改善なく入院した。

入院時所見: NYHA IV。頻脈・奔馬調律で末梢冷感著明, 心エコーで右室圧 > 左室圧, 推定心拍出量 (l/min/m²) 2.0。

治療経過: 塩酸オルプリノン持続静注を開始するも症状は進行し, 浮腫や心嚢液貯留も認めた。シルデナフィル 25mg 内服後 60~90分 で心拍出量増加 (約 15%) がみられ, 50mg/2x で連日投与したところ次第に症状は軽減, 3 週間で退院可能となった。退院時 1,120pg/ml あった血中 BNP は 3 カ月後に正常化し, 心拍出量も 3.3 まで回復, 1 年後も維持されている。

考察: PH に対するシルデナフィル療法は, 二次性の PH に対しても, また BPS の治療効果が頭打ちの状況でも有効であった。

21. 小児肺高血圧症例に対する経口シルデナフィル治療の有用性

東邦大学第一小児科

中山 智孝, 嶋田 博光, 高月 晋一
松裏 裕行, 佐地 勉

背景: 肺高血圧症 (PH) の新しい薬物療法として, PDE5 阻害薬であるシルデナフィル (Sil) が注目されている。

方法と結果: 小児 PH 症例における Sil の有用性を検討した。Sil の投与目的別では A 群 (6 例); 静注 PGI₂ (フローラン®) 開始後も NYHA クラス III~IV にとどまりさらなる治療が必要, B 群 (11 例); 静注 PGI₂ 漸増によりクラス II へ改善し PGI₂ の増量中止を目的, C 群 (15 例); 比較的軽症例や幼児例で経口薬での治療を希望, D 群 (2 例); 開心術後症例の 4 群に分類された。Sil 開始後, A 群; 著効 2・有効 3・不変 1, B 群; 全

例で静注 PGI₂ 増量中止後も増悪なし, C 群; 有効 8・やや有効 2 (効果が持続せず静注 PGI₂ 導入 1 例・死亡 1 例), D 群; NO 吸入からの離脱に成功, いずれも重篤な副作用を呈した例はなかった。

結論: Sil は年齢, 疾患, 重症度, 併用薬剤を問わず幅広く, 多くの PH 症例に対して有効かつ安全な治療薬と思われる。

22. PGI₂ 持続静注療法と sildenafil の併用が著効を示した原発性肺高血圧症の 1 例

社会保険中京病院小児循環器科

加藤 太一, 久保田勤也, 西川 浩

松島 正氣

東邦大学医学部第一小児科

中山 智孝, 佐地 勉

症例は 10 歳女児。7 歳時に失神, 易疲労性を機に原発性肺高血圧症と診断。治療開始前の 6 分間歩行は 383m, 心臓カテーテル検査では Rpl 39.2 単位, CI 1.8L/min/m², 酸素負荷で Rpl 33.2 単位, CI 1.8L/min/m² であった。PGI₂ 導入 2 年半後 (20ng/kg/min) の心臓カテーテル検査では酸素投与下で Rpl 15.9 単位, CI 3.1L/min/m² であり, 6 分間歩行は 292m であった。PGI₂ の増量にても効果が現れにくくなり副作用の増強が強くなるため sildenafil 1mg/kg/日 で投与開始したところ 6 分間歩行 507m と著明な改善を認め, 心臓超音波検査上も左室扁平化の軽快と右室拡大の軽減を認めた。現在 PGI₂ も徐々に減量し得ており, 今後心臓カテーテル検査にて評価予定である。原発性肺高血圧症において PGI₂ と sildenafil の併用療法は効果的であるが個々の症例における投与量の調節法については今後検討を要する。

23. シルデナフィル投与にて一時的な改善がみられた原発性肺高血圧症の 1 新生児例

鳥取大学医学部周産期小児医学

船田 裕昭, 中川 ふみ, 小西 恭子

辻 靖博, 長田 郁夫, 神崎 晋

埼玉医科大学総合周産期母子医療センター

三浦 真澄

鳥取市立病院小児科

田村 明子

今回われわれはシルデナフィルを投与し一時的な改善を認めた遷延性新生児肺高血圧症の 1 例を経験したので報告する。

症例は近医で在胎 36 週 6 日, 出生体重 3,045g, AS: 9/9, N.V.D. にて出生。出生直後より呼吸障害が強く, 当科に搬送となる。SpO₂ の上下肢差と心エコー所見より PPHN と考え, NO 吸入療法等を施行したが改善に乏しく日齢 58 からシルデナフィル 2mg/kg/日 を開始した。開始後より著明な改善がみられ, NO も中止し得た。しかし日齢 72 から SpO₂ の上下肢差やエコー上右左短絡を認めるなど増悪がみられた。シルデナフィルを増量するも改善なく日齢 93 に死亡した。

シルデナフィルは、難治性新生児肺高血圧症に対する有効性が多数報告されている。今回その効果が一過性であった原因は明らかではないが同様の報告もあり投与中に薬剤耐性が生じた可能性も否定できない。今後さらに投与方法等の検討が必要と考えられる。

24. シルデナフィルが著効した原発性肺高血圧症の1例

群馬県立小児医療センター循環器科

小林 徹, 金井 貴志, 鈴木 尊裕

小林 富男

症例：9歳9カ月，男児。7歳時に原発性肺高血圧症と診断しエポプロステノール投与，続いてエポプロステノール持続静注を行った。しかし早期に薬剤耐性を生じたため心不全症状は悪化し(BNP 1,797pg/ml)，8歳11カ月時に再入院となった。強心剤，血管拡張剤等の内科的治療後も臨床症状の改善なく，両親と当院倫理委員会の許可後，シルデナフィル投与(1日量25mg)を開始した。投与後半日で呼吸状態は改善傾向となり，2日後には食事可能となった。2週間後に1日量50mgに増量後，速やかに心不全症状は消退した。4カ月後にBNPは正常化し，推定右室圧は90mmHgから55mmHgに低下した。現在エポプロステノールを減量中である。

結語：エポプロステノール投与中に重度の心不全に至った原発性肺高血圧症患者に対しシルデナフィル投与を行い，劇的に心不全，臨床症状を改善させることができた。今後早期に保険適応となることが望まれる。

25. 血管新生により肺血流量が増加したアイゼンメンジャー症候群の1例

日本肺血管研究所

八巻 重雄

岡山大学心臓血管外科

河田 政明, 佐野 俊二

症例：TGA・VSD・p/o Senning op 20歳，男子。

5歳時閉塞性肺血管病変のため姑息的Senning手術を行った。その後チアノーゼの著明な改善をみて元気に学校生活を送っていたが，最近徐々に心不全の傾向がみられ2003年夏19歳で心カテテル検査を行いQp/Qs 3.78と高肺血流がみられた。肺血管抵抗は4.94単位であった。

2004年10月に根治手術ができるかどうか診るために肺生検を行った。肺生検の所見ではもともとあった肺小動脈はすべて100 μ m以下のレベルで完全に閉塞していた。しかしながら，その末梢に新生した血管がいたるところにみられた。この新生した肺小動脈をとおして血流がみられ肺血流量が増加したのと考えられた。

アイゼンメンジャー症候群では，その終末期にはplexiform lesionsなどの側副血行路をとおして細々と肺血流は維持されるが，本症例ではそうした所見はなく，すべて中膜の平滑筋細胞をもつ新生した肺小動脈によりむしろ肺血流量は増加して心不全の症状を呈していた。前代未聞の症例である。