

## 第12回日本小児肺循環研究会

日 時：2006年2月4日  
 会 場：フクダ電子本郷事業所5Fホール  
 当番幹事：中西 敏雄(東京女子医科大学循環器小児科)

### 1. 乳び心嚢水で発見され、肺病変で死亡した全身性リンパ管拡張症の1歳女児例

三重大学大学院医学部小児発達医学

鎌田 尚樹, 三谷 義英, 澤田 博文  
 出口 隆生, 堀 浩樹, 駒田 美弘

同 胸部心臓血管医学

高林 新, 新保 秀人

症例は発見時1歳5カ月女児で、当院で偶然の機会にレントゲン上、心陰影拡大を指摘され、心嚢液の性状から乳び心嚢水と診断した。完全静脈栄養、オクトレオチド投与など内科治療にかかわらず憎悪し、心膜開窓術、胸管結紮術、胸膜癒着術等、計3回の外科治療を施行した。3回目術後に著明な肺水腫を来し、頸部、四肢の浮腫が出現し、著明な肺水腫により発見から1年2カ月後死亡した。胸膜の病理所見でリンパ管拡張症と診断した。胸水、心嚢水の癒着療法後に肺水腫、四肢の浮腫が明らかになったまな全身性リンパ管拡張症と考えた。肺リンパ水腫の発症を考えるうえで興味ある経過を示したので報告する。

### 2. 高度の三尖弁逆流、右室機能不全および肺小動脈低形成の1例 BTシャント手術の効果

九州厚生年金病院小児科

山村健一郎, 城尾 邦隆, 渡辺まみ江  
 弓削 哲二

同 心臓血管外科

瀬瀬 顯

日本肺血管研究所

八巻 重雄

出生後より高度チアノーゼ( $SpO_2$  40%)と三尖弁逆流(TR)がみられEbstein奇形疑いで挿管下に搬送。三尖弁付着異常なく、高度右室肥厚にもかかわらずTRからの推定右室圧は35mmHgであり、PPHNに準じた集中治療、 $PGE_1$ 、NO、 $PGI_2$ などに抵抗した。心臓カテーテル検査でも肺動脈圧28/10、右室圧28/7mmHg、Pp/Ps0.54で肺動脈狭窄はなく、選択的造影で肺動脈は低形成であった。右室機能不全に対し右BT短絡術を施行し、 $SpO_2$  94%に改善した。肺生検で内膜中

膜病変はなく著しい肺小動脈低形成が証明された。月齢9、BT短絡・ASD閉鎖試験で血行動態安定を確認し、月齢12にBT短絡離断、ASD閉鎖、三尖弁形成術を行った。このときの肺病理所見は正常化していた。現在1歳5カ月、軽度TRを残すのみである。新生児早期より動脈管や膨大部がみられず、胎生後期の動脈管閉鎖による右室圧上昇から右室壁肥厚・三尖弁逆流を生じ、その結果、肺血流減少による肺小動脈低形成を来した可能性がある。

### 3. 完全大血管転換術後に発症した多発肺動脈瘤の1例 埼玉県立小児医療センター循環器科

齋藤 亮太, 金沢 貴保, 平田陽一郎

菱谷 隆, 星野 健司, 小川 潔

症例は8歳男児。在胎39週1日、正常分娩、体重3,128gで出生。チアノーゼを主訴に当院紹介され完全大血管転換と診断。日齢8、Jatene手術を施行された。術後肺動脈分岐部狭窄を認め、生後3カ月時に肺動脈形成術を施行された。生後8カ月に行った心臓カテーテル検査で肺動脈分岐部狭窄の増悪を認め、両側肺動脈に対しバルーン拡張術を行った。5歳時に行った心臓カテーテル検査で両側肺内肺動脈に多発する瘤状の拡張を認め、肺動脈瘤と診断した。7歳時に行った心臓カテーテル検査では肺動脈瘤は拡張傾向を示していた。肺内肺動脈瘤であるため外科的切除は不可能と判断し、現在外来経過観察中である。しかし将来的に瘤破裂が懸念されるため、今後の治療方針は検討の余地がある。

### 4. 新生児肺高血圧症(PPHN)とrestrictive ASDを合併したTGA(1型)の2例

神奈川県立こども医療センター循環器科

柳 貞光, 中本 祐樹, 上田 秀明

林 憲一, 康井 制洋

同 新生児科

野崎 昌俊, 豊島 勝昭, 川瀧 元良

症例1: 0生日男児。

経過: 38週、3,762g帝切で出生。出生直後からの来院時の心エコーにてTGA(1型)、restriction PFOと診断し、来院2時間後に2mlのBASを施行。一時的に上下肢の $SPO_2$ 差は軽減したが、上下肢の $SPO_2$ 低下が持続した。PPHNの合併と判断し2度目のBAS後NO、 $PGE_1$ 持続点滴、 $PGI_2$ 吸入さらに持続静注を行い徐々に $SPO_2$ は上昇した。しかし、 $SPO_2$ の上昇に伴い上下肢の $SPO_2$ 差が増大し、上下肢ともに $SPO_2$ の低

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

下を認め、40～50%と低下し続けるため手術を施行した。術中所見でrestrictive PFOを認めた。

症例2：0 生日男児，TGA胎児診断例。

経過：40週，3,246g吸引，鉗子分娩で出生した。

PDA，ASDは開存していたが出生時から高度のチアノーゼとアシドーシスを合併し，生後2時間後よりNO開始。わずかに酸素濃度の上昇を認めたがその後も低酸素血症が持続したため，生後3時間半で4mlのBASを施行。その後もPPHNが遷延しNO，PGE<sub>1</sub>を継続し7 生日にarterial switch operationを施行し術後経過は良好だった。

まとめ：restrictive PFOとPPHNの合併例では十分な心房間交通の確保後，NO，PGE<sub>1</sub>，PGI<sub>2</sub>を使用することで安全な手術が可能である。

#### 5. 新生児遷延性肺高血圧 (PPHN) を合併したTGAの1 例

大阪市立総合医療センター小児循環器内科

江原 英治，村上 洋介，川崎 有希  
 兪 幸秀，杉本 久和

背景：TGAの1～4%にPPHNを合併する一群がある。重篤な低酸素血症を呈し予後不良で，原因として未熟な肺血管床への高酸素分圧血の流入による肺血管床の変化や胎内での動脈管狭小化による肺血流増加が報告されている。

症例：在胎41週6 日，2,560g，Apgar 5 点7 点で出生。MAS，気胸の診断で，胸腔穿刺，NO療法施行。その後心エコーにてTGA1群と診断され，当センターに搬送入院。入院時気胸は改善，MAS像も軽度であった。PDAは膜様の構造物により狭小化し右-左短絡が優位であった。PPHNと診断，BASとともにNO吸入等の治療を行い，PPHNの改善を待ってarterial switch を行う方針としたが，日齢10に肺出血を来しECMO導入，その後改善傾向なく日齢19に死亡した。

考案：PPHNの成因としてはMASのほかに胎内での動脈管狭小化が疑われた。PPHNを合併したTGAに対してはNO吸入やECMOを併用した早期の心内修復術が救命につながると考える。

#### 6. 片側肺高血圧にsildenafilが有効であったTGA術後の1 例

埼玉医科大学小児心臓科

岩本 洋一，松永 保，熊倉 理恵  
 石戸 博隆，竹田津未生，先崎 秀明  
 小林 俊樹

Jatene術後の患児で，新生時期より左肺の感染を繰り返し，左横隔神経麻痺を合併したために，左肺の肺高血圧を合併した症例にsildenafilを投与し良好な結果が得られたので報告する。

患児は，TGA(1)と診断され，LtBT shunt，PAB後Jatene手術を受け，左横隔膜縫縮術後，HOTを施行された。生後5 カ月心カテで61/24と左肺のPHを指摘され，プロサイリン20μgが開始された。1 歳6 カ月の心カテでは，LPA53/12で，rPPSに対するBA後MPAp38/6と低下し，プロサイリン

60μgに増量された。2 歳7 カ月でLPAp 49/9，PA/AscAo 0.6のPHを認め，sildenafil負荷(0.8mg/kg)にて，0.53～0.55，sildenafil + O<sub>2</sub>で0.4まで低下した。sildenafil投与開始6 カ月で，肺血流シンチは97.7(R)：10(L)と改善し，LPAp50/14だが左肺の血管抵抗は13.7から7.8units/m<sup>2</sup>へ改善した。

#### 7. シルデナフィルが奏効した新生児期発症のアイゼンメンジャー症候群の1 例

東邦大学医療センター大森病院小児科

直井 和之，嶋田 博光，高月 晋一  
 中山 智孝，松裏 裕行，佐地 勉

神奈川県立こども医療センター新生児科

川瀧 元良

1 歳11カ月の男児。在胎28週2 日，体重530gで出生。RDS(-)でSTAを必要としなかったが，レントゲンにて肺の過膨張と心エコーにて高度なPH，VSD(R-Lシャント)が認められた。日齢53に抜管後もSpO<sub>2</sub>が酸素投与下で80%台前後であり，啼泣時には40%台に低下した。経口PGI<sub>2</sub>に急性効果を示すも持続せず，8.7μg/kgまで漸増したが改善が得られないため当院へ転院となった。シルデナフィル2mg/kgを追加後，顔面・口唇のチアノーゼの改善，SpO<sub>2</sub>は酸素投与下(経鼻2L/min)で90%台に上昇，日中活動時のlowest SpO<sub>2</sub>の改善，体重増加が良好となり，在宅治療が可能となった。一方，HANPIは25から250pg/ml，BNPは8.5から91.4pg/mlと上昇し，ET-1は2.13から2.92pg/mlと上昇したため，今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

#### 8. Sildenafil投与によりepoprostenol持続静注療法から離脱できた両大血管右室起始症根治術後肺高血圧症の1 例

筑波大学小児科

宮田 大揮，堀米 仁志，高橋 実穂  
 岩崎 陽子，村上 卓，松井 陽

症例：1 歳時に初めて心雑音を指摘され，両大血管右室起始症(大動脈弁下VSD)，肺高血圧と診断された。心カテテル検査の結果，肺動脈圧90/35(60)mmHg，肺血管抵抗7.9woodU/m<sup>2</sup>，Qp/Qs1.3。根治術後も肺高血圧(肺動脈圧75/34)mmHgが残存したため，beraprost内服等による治療を続けたが，術後1 年で心不全のため入院した。BNP > 2,000pg/ml。epoprostenolの持続静注を開始し，20ng/kg/minまで漸増したが有意な改善がなかったため，7 カ月後からsildenafilを併用した。0.5mg/kg/dayで開始したところTR推定圧較差の有意な低下はなかったが，活動性の向上，食欲の増進，歩行距離の延長など臨床症状の明らかな改善を認めた。sildenafilを増量しながらPGI<sub>2</sub>を漸減し，10カ月後(3mg/kg/dayの時点)にepoprostenolから離脱できた。BPNは560pg/mlに低下した。

考察：epoprostenolを含めた既存の治療では十分な効果が得られない先天性心疾患術後肺高血圧に対してsildenafilが有効であった。持続点滴からの解放はQOLの向上の点からも有意義な治療法と考えられた。

9. Sildenafilにbosentanを併用し、経過が良好な原発性肺高血圧症13歳女児例

福岡市立こども病院循環器科

中村 真, 石川 司朗, 阿部 正徳  
牛ノ濱大地, 佐川 浩一

背景: 2005年, 6月にbosentanの肺動脈性肺高血圧症例への保険適応が認可され, 臨床使用が可能になった。今回, sildenafilにbosentanを併用し経過良好な症例を経験したので報告する。

症例: 13歳女児。主訴は易疲労性。中学校入学時の心臓検診で心電図異常を指摘され, 近医でUCGにより右室圧上昇を指摘され, 原発性肺高血圧症が疑われたため当院紹介受診した。心臓カテーテル検査では, MPA/FA圧(収縮期): 95/125mmHg, Rpl: 17.8wood/U/m<sup>2</sup>, 心係数: 3.1L/min/m<sup>2</sup>, 心内構造は正常であった。諸検査から二次性は否定され, 原発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)と診断した。心カテ後21日より抗凝固, 心血管保護療法を開始し, 同23日よりsildenafilを開始した。同27日, 同製剤増量と在宅酸素療法を開始した。sildenafil開始後は特に副作用を認めなかった。同50日bosentanを追加した。bosentan開始後, 一時, 顔面紅潮, 頭痛を訴えたが, 現在改善し, 6分間歩行テストでも540mから645mに改善し, 外来経過観察中である。

考察: 治療前重症のIPAHと考えられたが, 上記2剤の内服併用でコントロールできており, 最初の治療として考慮されるべき薬剤と考えられた。

10. 先天性横隔膜ヘルニアの術後肺高血圧症に対しsildenafilおよびbosentanを使用した乳児例

金沢医科大学小児科

中村 常之, 小林あずさ

同 小児外科

岡本 晋也, 伊川 廣道

現在11カ月の男児。他院で在胎41週, 体重2,860gにて出生した。直後から呼吸障害を認め, 気管内挿管を施行された。その後, 他院NICUへ搬送され, 右横隔膜ヘルニア(CDH)および左健状肺の気胸を認めた。呼吸状態が改善せず, 当院にECMO目的にて搬送となった。児は最終的にECMO施行下で根治術を施行した。その後肺高血圧(PH)の残存のため, NO吸入および呼吸器からの離脱が困難で, sildenafilの内服を開始し, 離脱可能となった。生後8カ月時, PHおよび呼吸状態の悪化のためsildenafilを5.3mg/kg/日, 分12まで増量したが, これ以上の増量は危険と考えbosentanを開始した。開始後, PHの改善および呼吸状態は安定し, sildenafil 3mg/kg/日, 分6まで減量可能であった。主に肺低形成がPHの主因となるCDHに対し, どのような機序で効果を示したのか, 若干の考察を加えて報告する。

11. 肺高血圧症に対するボセンタン投与の経験

済生会前橋病院小児科

関 満, 小林 徹, 小野 真康

群馬県立小児医療センター循環器科

小林 富男, 鈴木 尊裕, 下山 伸哉

症例1: 5歳時発症のPPH。ベラプロスト・利尿剤・Ca拮抗剤・ACE阻害剤投与後, 7歳時よりフローラン持続静注, 8歳時よりシルデナフィルが開始となった。10歳時にボセンタン追加投与し副作用の出現なく運動能が改善した。

症例2: ASD, Eisenmenger症候群の診断でベラプロスト, 利尿剤投与中。15歳よりボセンタン62.5mg/日にて開始したが動悸, めまいを認めたため半量に減量した。その後は副作用の再出現なく運動能が改善した。

症例3: 5歳時発症のPPH。ベラプロスト, 利尿剤, ACE阻害剤, ジゴキシンにて加療中。19歳時にボセンタン62.5mg/日にて開始したが, ほてり, 口唇腫脹が出現したため投与中止。

症例4: 17歳時発症のPPH。29歳時にボセンタン125mg/日にて開始したが, 下腿浮腫が出現したため投与中止。その後PHクリーゼのため死亡。

結語: ボセンタン有効が2例, 副作用のため中止が2例であった。投与継続可能な症例では運動能改善を認めており, 今後も副作用の発現に注意し経過観察したい。

12. 肺動脈性肺高血圧に対するbosentan治療とその評価  
旭川医科大学小児科

杉本 昌也, 中右 弘一, 真鍋 博美

津田 尚也, 梶野 浩樹, 藤枝 憲二

肺動脈性肺高血圧(PH)に対しbosentanを投与しその有用性と治療効果を明らかにすることを試みた。

症例1: 混合性結合組織病にPHを合併した13歳女児(Pp/Ps = 0.57, Rpl = 8.1U/m<sup>2</sup>)。sildenafilの内服を開始しPHは改善したが, bosentanへの変更を試みた。

症例2: 16歳男児。3歳時に診断されたVSD, PHで, 手術を施行されたがPHは残存したままであった(Pp/Ps = 0.83, Rpl = 16.9)。

症例3: 21歳女性。VSD, Eisenmenger症候群と10歳時に診断された(Pp/Ps = 1.06, Rpl = 4.7)。bosentan投与前に心臓カテーテル検査, 肺血流シンチグラム, VEC-MRIを施行し肺動脈圧, 肺血管抵抗, 心拍出量および6分間歩行距離を求めた。内服4カ月後に非侵襲的再評価を行うこととして現在経過観察中である。

13. 強皮症に合併した肺高血圧症に対してbosentanが著効した1例

東邦大学医療センター大森病院小児科

嶋田 博光, 直井 和之, 高月 晋一  
中山 智孝, 松裏 裕行, 佐地 勉

同 総合診療科

石原 晋

同 膠原病科

高木 賢治

症例は58歳女性。下腿浮腫を主訴に紹介入院。NYHA class III。顔面・手指・下肢の皮膚硬化, 舌小帯短縮あり。胸部XpでCTR 76%, エコーではLVDd 3.56cm, RV Tei index 1.03, TRPG 61.8mmHgで心嚢液貯留あり。BNP 741pg/ml。強皮症に合併したPHおよび右心不全と診断し, 酸素投与とPSL 1mg/kgを開始。4日目に経口PGI<sub>2</sub> 60μg (1.7μg/kg)を開始。また12日目にbosentan 31.25mg (0.9mg/kg)を開始し, 1カ月で62.5mg (1.8mg/kg)まで増量。副作用は一過性の肝障害のみ。NYHA class II。6 MWTは370m。胸部XpでCTR 62%。エコーではLVDd 4.19cm, RV Tei index 0.28, TRPG 31.1mmHg。BNP 41.1pg/mlと著明に改善した。

14. エポプロステノール持続静注にシルデナフィル, ボセンタン内服を加えた3剤で治療中の重症原発性肺高血圧 (PPH) の4歳男児例

高知大学医学部小児思春期医学教室

高杉 尚志, 臼井 大介, 細川 卓利  
脇口 宏

原発性肺高血圧 (PPH) に対してエポプロステノール持続静注のほか, シルデナフィルやボセンタンの有効性が報告されている。われわれは, 重症PPHの4歳男児に対してエポプロステノール持続静注に, シルデナフィルとボセンタン内服を加えた3剤での治療を経験したので, 経過を報告する。

症例: 4歳男児。家族歴に特記すべき事なし。2005年2月から運動後の意識消失発作を繰り返し, 右心不全精査治療目的で当科紹介入院となった。PPHと診断し, 酸素吸入, ミルリノン, 利尿剤, ベラプロスト, ジゴシン, ワーファリンを開始したが, 啼泣後の意識消失を伴い, NYHA III~IV度の状態が続くため, 入院1カ月後からエポプロステノール持続静注を開始した。その後, 改善傾向が得られず, シルデナフィルおよびボセンタン内服を順次追加した。入院7カ月後の現在, 3剤併用で管理しているが, 右心不全は持続し, NYHA IV度で改善を認めていない。

15. Epoprostenol投与が有効であった先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧4症例

慶應義塾大学医学部小児科

福島 裕之, 古道 一樹, 林 拓也  
前田 潤, 山岸 敬幸

症例: 心室中隔欠損症 (VSD), ダウン症候群 (Down)。

RSウイルス感染症後に重度の肺動脈性肺高血圧 (PAH) が持続し, VSD閉鎖は困難と判断。VSD閉鎖を目指した約2カ月間のepoprostenol (PGI<sub>2</sub>) 投与によりPAHが改善。beraprost内服に変更のうえ, VSDを閉鎖。術後6週間のPGI<sub>2</sub>投与を行い経過良好。VSD, Down, Hirschsprung病。人工肛門増設術後重度のPAHが持続。PGI<sub>2</sub>投与はPAHを改善したが, PGI<sub>2</sub>の中止により再び重度のPAHを生じたため, VSD閉鎖術に至らず。現在生後10カ月, VSD閉鎖の可能性を求めPGI<sub>2</sub>投与中。右肺動脈欠損症。生後4カ月にPHクリーゼを生じ, PGI<sub>2</sub>投与を開始。PGI<sub>2</sub>はPAHを改善したが, 減量によりPAHは再増悪。PGI<sub>2</sub>増量により一時的にPAHは軽減したが, 重度のPHクリーゼを生じ死亡。新生児慢性肺疾患 (CLD), 動脈管開存症 (PDA)。PDA術後のPHクリーゼに対しPGI<sub>2</sub>投与が有効であったが, 最終的にはCLDの増悪により死亡。

まとめ: 種々の先天性心疾患に伴うPAHに対してPGI<sub>2</sub>投与は有効であったが, 長期的予後を改善させるには, PGI<sub>2</sub>の導入時期, 投与量, 減量方法, 他の治療との組み合わせなどを検討する必要がある。

16. Bosentan併用療法が有効であった重症原発性肺高血圧症の1症例

横浜市立大学小児循環器科

赤池 徹, 銚崎 竜範, 瀧間 浄宏  
岩本 真理

症例: 13歳女児。

経過: 10歳時失神を数回認め, 当院受診。心臓カテーテル検査で肺動脈圧76/50 (60) mmHg, Rp 15.7単位であり, 原発性肺高血圧症と診断した。PGI<sub>2</sub>を導入し28ng/kg/minまで増量したが, 肺高血圧が進行し, 12歳時にsildenafilを導入した。13歳時, 右心不全が増悪し, NYHA IV度となった。millinone, DOAを投与し, bosentanを導入した。導入前はNYHA IV度, BNP 1,258.7, 心臓超音波検査上三尖弁逆流による推定右室圧は95-100mmHgと体血圧を凌駕していた。導入3カ月後NYHA II度, BNP 264.7, 推定右室圧は75-80mmHgと著明な改善を認めた。

結語: PGI<sub>2</sub>, sildenafil投与後も増悪した重症原発性肺高血圧に対し, bosentan併用療法が有効であった。

17. 新生仔ブタ肺動脈における膜電位依存K<sup>+</sup>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, 生後呼吸開始により血中酸素分圧の上昇に伴って弛緩する。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<sup>+</sup>) 電流によって調節される。未熟肺血管における膜電位依存性の酸素感受性K<sup>+</sup>チャンネル (K<sub>v</sub>) 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 (PA) および第3・4分枝肺動脈 (b-PA) における酸素感

受性Kvの発現量をリアルタイムPCR法を用いて検討した。

結語：PA，b-PAのいずれにおいてもKv1.5の発現量がきわだって多かった。Kv2.1と結びついて酸素感受性に寄与するKv9.3は，b-PAに比較的多く発現していたがPAにはごくわずかであった。酸素感受性を知られるKv1.2，2.1，3.1b，4.2，4.3の発現量は非常に低かった。Kvβサブファミリーのメンバー中ではKvβ1.2が発現しており，b-PAの発現量はPAのそれを上回る傾向を示した。肺動脈における酸素感受性Kvの発現は，部位特異的であることが示された。

18：肺高血圧モデルラットのNO産生低下における内因性NOS阻害因子蓄積とDDAH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，脇本 博子

細川 奨，水谷 修紀

同 生体材料工学研究所生体システム制御  
東 洋

目的：昨年の本研究会で，肺高血圧モデルラットの肺動脈ではNO産生が低下しており，内皮細胞でNOS活性の低下，L-arginineを代謝するarginase活性が亢進していることをわれわれは報告した。今回は，その続報としてNO産生に寄与する因子である内因性NOS阻害因子と，代謝酵素であるDDAH(dimethylarginine dimethylaminohydrolase)の変化を検討した。

対象および方法：6週齢雄性SDラットにモノクロタリンを単回皮下注射し，肺高血圧モデルラットを作製する。このラットの肺門外肺動脈の内皮細胞を採取し，DDAHの酵素活性をradiochemical assayで測定した。

結語：肺高血圧モデルラットの肺動脈内皮細胞では内因性NOS阻害因子の濃度が上昇しているが，それを代謝するDDAH酵素活性は有意に低下していた。

19. A novel gasotransmitter, hydrogen sulfide, impacts hypoxic pulmonary artery collagen remodeling

Pediatric Department, Peking University First Hospital, China

Jin Hongfang, Du Junbao, Zhang Chunyu

Yan Hui, Tang Chaoshu

Objective: The study was designed to examine the effect of hydrogen sulfide(H<sub>2</sub>S) on the abnormal accumulation of collagen type I and III in the wall of pulmonary small artery during the hypoxic pulmonary vascular remodeling.

Methods: Nineteen male wistar rats were randomly divided into control group (n = 6), hypoxia group (n = 7) and hypoxia +NaHS group (n = 6). Hypoxic challenge was performed everyday for totally 21 days. NaHS solution was injected peritoneally everyday before hypoxia challenge for rats in hypoxia +NaHS group. The mean pulmonary artery pressure (mPAP) was measured by pulmonary artery catheterization. The ratio of right ventricle and

left ventricle + septum [RV/(LV + SP)] was measured. The plasma level of H<sub>2</sub>S was determined by methylene blue spectrophotometric method. The expression of collagen type I and type III in pulmonary arteries were detected by immunohistochemistry method. The expression of procollagen type I and type III mRNA in pulmonary arteries were detected by *in situ* hybridization.

Results: After 3 weeks of hypoxia, pulmonary hypertension and pulmonary vascular collagen remodeling developed. Meanwhile, the plasma level of H<sub>2</sub>S decreased markedly (p < 0.01). NaHS, a H<sub>2</sub>S donor, ameliorated hypoxia pulmonary hypertension. Compared with rats in hypoxia group, expression of collagen type I protein and mRNA in small and median pulmonary arteries decreased significantly for rats in hypoxia +NaHS group(p < 0.01). Compared with rats in hypoxia group, expression of collagen type III in small pulmonary arteries decreased by 37% for rats in hypoxia + NaHS group (p < 0.01) and the expression of procollagen type III mRNA in small and median pulmonary arteries decreased by 45% and 33%, respectively, for rats in hypoxia +NaHS group (p < 0.01).

Conclusion: H<sub>2</sub>S could inhibit the abnormal accumulation of collagen type I and type III in the wall of pulmonary small arteries. This effect might be one of the mechanisms by which H<sub>2</sub>S ameliorated the hypoxic pulmonary vascular remodeling.

20. 川崎病後に発症したALK1陽性を疑っている原発性肺高血圧の3歳女児例

三重大学大学院医学部小児発達医学

岩尾 篤，三谷 義英，澤田 博文

駒田 美弘

三重県立総合医療センター小児科

杉山 謙司，柴田 丈夫

国立循環器病センター内科

中西 宣文

症例は3歳女児。既往歴で，1歳5カ月時に川崎病(4/6症状)に罹患し，大量γグロブリン療法にて，冠合併症なく改善した。家族歴で，弟がVSD(Ⅱ)。現病歴では，2歳8カ月の川崎病のフォロー時に肺動脈拡大が疑われ，3歳0カ月時に心雑音，肺動脈拡大，三尖弁逆流を認めた。心電図上，右軸偏位，右室肥大，レントゲン上の右左2弓の突出，心エコー上，TR 4.0m/s，心臓カテーテル検査で，Rp/Rs 0.86の原発性肺高血圧と診断した。運動能は良好で，ペラプロスト投与を行った。肺高血圧は安定していたが，3歳9カ月時に鼻出血を契機に，他院で貧血のために死亡した。のちの家族(父，母，弟)の遺伝子検索で，母親のみALK1の遺伝子異常を認めた。やせ薬，先天性心疾患に伴う肺高血圧で，肺高血圧の遺伝子異常が報告されるが，本例は川崎病と遺伝子異常を伴う原発性肺高血圧の関係を考察するうえで興味あり，その臨床経過を報告する。

## 21. Basedow病に伴う特発性肺動脈性高血圧を疑われた1例

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科  
細川 奨, 宮井健太郎, 佐々木章人  
脇本 博子, 土井庄三郎

症例は14歳女児。約1年前より易疲労感, 運動時の息切れが出現していたが, 中学1年春の学校心電図検査では異常を指摘されていない。2005年夏に症状が憎悪したため, 秋のマラソン大会前に近医を受診。その際, 聴音上II音の著明な亢進, 胸部レントゲン写真で左第2弓の著明な突出, さらに心エコーにて右室負荷の所見を認め, 特発性肺動脈性高血圧を疑われ当科紹介となった。血液検査にて, free T3, T4, TSH, TSHレセプター抗体の異常から甲状腺機能亢進症と診断した。甲状腺機能亢進症に伴う肺高血圧は, 過去いくつかの報告がある。そのメカニズムとして自己免疫, 高心拍出量状態, あるいは内因性肺血管拡張物質の代謝亢進などによる肺血管内皮の機能不全が考えられている。本症例はBasedow病と診断され抗甲状腺薬を開始し始めており, 肺高血圧の今後の動向には注意していきたい。過去の文献より考察を加え報告する。

## 22. 肝肺症候群の病態生理における胆汁酸の関与の可能性

東京医科歯科大学生体材料工学研究所システム研究部門制御分野

今村 公俊, 東 洋

Cardiovascular-Pulmonary Research Laboratory, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center

今村 公俊, 今村 由紀, Ethan P. Carter,  
Chrystelle V. Garat-Carter

東京医科歯科大学発達病態小児科学講座

土井 庄三郎

重症肝疾患の合併症である肝肺症候群では, 肺動脈の低酸素性収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) が失われ, 換気血流不均衡から低酸素血症を呈する。これまで一酸化窒素 (NO) の過剰産生や, Ca依存性Kチャンネル(Kca)の活性化などが注目されてきたが, 傷害肝と肺循環を結びつける因子については検討されていない。そこで肝肺症候群モデル動物である総胆管結紮ラットと偽手術群ラットの血液と肺を用いて右室循環肺の実験を行った。結果, 総胆管結紮ラットの血液によってHPVが阻害された。そこでさらに肝疾患で蓄積する物質の一つである胆汁酸の作用を検討した。胆汁酸の一つであるケノデオキシコール酸はHPVを阻害し, NOS阻害剤およびKca阻害剤でそのHPVは回復した。以上より肝疾患における蓄積した胆汁酸がNO, Kcaチャンネルを介して肝肺症候群にかかわっている可能性が示唆された。

## 23. 胆道閉鎖症術後portopulmonary hypertensionに対しepoprostenolとbosentanの併用療法を施行し, 生体肝移植を待機している1例

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, 那須野明香  
成田 淳, 大園 恵一

症例は14歳女児。生後1カ月時胆道閉鎖症の診断の下, 葛西術施行された。12歳時心電図異常を指摘され, 肺高血圧症と診断。心臓カテーテル検査にてmPAP 51mmHg, PVRI 7.6wood U/m<sup>2</sup>と重度の肺高血圧を認めたため, PGI<sub>2</sub>持続静注療法開始した(2ng/kg/min)。この時点で肝移植は絶対的禁忌と判断された。10カ月後PGI<sub>2</sub>を13ng/kg/min投与下でmPAP 44mmHg, PVRI 5.5wood U/m<sup>2</sup>と改善を認めた。bosentanの急性負荷試験ではmPAP 36mmHg, PVRI 4.5wood U/m<sup>2</sup>とさらに効果を認めたためbosentan内服開始。bosentan 62.5mgを4週間投与した後125mgへと増量したところ, エコー上三尖弁逆流速度は3.5m/sから3.1m/sへと改善した。現在肝移植適応ありと判断され, 父からの生体肝移植を待機中である。

## 24. 肺高血圧, 肺動脈瘤を伴った先天性門脈欠損症の1例 慶應義塾大学医学部小児科

古道 一樹, 林 拓也, 前田 潤  
福島 裕之, 山岸 敬幸

著明な肺動脈瘤と進行性の肺高血圧症を認めた先天性門脈欠損症の女児を経験した。5歳時に, ばち指を契機に先天性肝内門脈欠損症と診断され, 経過観察中に胸部X線上下肺門部を中心とした巨大瘤状陰影, 心電図上右室肥大, 心エコー上心室中核の圧排所見が出現した。13歳時の心臓カテーテル検査で, 平均肺動脈圧48mmHg, 肺血管抵抗22単位と中等度の肺高血圧を認め, 酸素およびエポプロステノール負荷に対する肺血管の反応性は不良だった(負荷後肺血管抵抗はそれぞれ15.4単位, 16.4単位)。造影上, 著明に拡大した両側肺動脈瘤が認められた。先天性門脈欠損症はまれな疾患で, 腸管より吸収された活性物質が肝による代謝を受けずに肺や脳に到達し, 肝肺症候群, 門脈肺高血圧, 肝性脳症などを惹起する場合がある。根治療法として肝移植を含めた治療戦略が必要だが, 肺高血圧症合併例では周術期死亡率が増加するなど, 予後不良であることが知られている。本症例における肺高血圧症の発症機序および治療戦略について考察する。

## 25. 門脈体循環シャントに合併した肺動脈性肺高血圧症の3例

東邦大学医療センター大森病院小児科

中山 智孝, 橋本 卓史, 直井 和之  
嶋田 博光, 高月 晋一, 松裏 裕行  
佐地 勉

症例1: 3歳女児。鼠径ヘルニアの術前検査で血小板減少, 心拡大を指摘。心エコーでPHが確認され, アンモニア

上昇、腹部US・CTより門脈低形成に伴う門脈外循環シャント(PSS)と判明。

症例2：9歳女児。気管支喘息で入院中に発熱・腹痛、ALT上昇を来し、肝膿瘍が疑われた。のちに倦怠感が出現しPHが確認された。アンモニア上昇、腹部US・CTより門脈低形成に伴うPSS、限局性結節過形成と判明。

症例3：35歳女性。32歳時にPPHと診断され、病状進行のため当院紹介。ALTは正常であったがアンモニア上昇、スクリーニングで行った腹部US・CTより門脈低形成に伴うPSSと判明。

まとめ：PGF<sub>2α</sub>や5-HTなどの内因性血管収縮物質がPSSを介して肺へ達することによりPHを来すと考えられている。3例とも中等度PHを呈し、現在BPSとsildenafilの併用療法中であるが、肝移植の適応について検討を要する。

26. 当院における心内修復術を施行した高肺血流型心疾患(心室中隔欠損症・心内膜床欠損症)についての検討

榊原記念病院小児科

佐藤潤一郎, 西山 光則, 嘉川 忠博  
藁谷 理, 朴 仁三, 畠井 芳穂  
森 克彦, 村上 保夫, 三森 重和

同 外科

安藤 誠, 高橋 幸宏, 菊池 利夫

高肺血流型心疾患の至適手術時期は、心不全症状の程度により個々の症例で異なる。近年、閉塞性肺血管病変が進行する前に生後早期から心内修復術を行うようになり、術後進行性肺高血圧症が残存する症例は以前に比べ少なくなってきたが、当院では最近以前よりも比較的早期に心内修復術を施行する症例が増えてきた印象を受ける。2002年1月1日～2004年12月31日までの3年間における当院で心内修復術を行った高肺血流型心疾患のうち代表的な疾患である心室中隔欠損症および心内膜床欠損症は、2002年は100例、2003年は114例、2004年は112例であった。これらについて残存肺高血圧症を中心に後方視的に検討したので報告する。

27. 4カ月で著明な肺高血圧症を呈した心房中隔欠損症の1例

千葉県こども病院循環器科

犬塚 亮, 菅本 健司, 建部 俊介  
中島 弘道, 青墳 裕之

同 心臓外科

上松 耕太, 渡辺 学, 青木 満  
藤原 直

症例：37週2,370gで出生し、日齢13にASDと診断され近医にて経過観察されていた。4カ月時に哺乳不良、多呼吸、嘔声のため当院受診。心エコーにてASD(II)、PHと診断された。チアノーゼ(酸素飽和度88%)を認めしたが、ASDは主に左右シャントであり、右左シャントは認めなかった。胸部CTにて認められた左気管支狭窄および両肺野の無気肺がチアノーゼの原因と考えられた。心臓カテテル検査を施

行し、Qp/Qs 1.66、PA圧63/27(43)、LV圧65/e6と重度の肺高血圧を認めた。酸素負荷にて、PVRが6.06U/m<sup>2</sup>から1.7U/m<sup>2</sup>まで低下したため、心内修復術の適応ありと判断し、5カ月時に心内修復術を行った。術後5日目に抜管し、術後経過良好で肺高血圧の改善を認めた。本症例における肺高血圧の原因および治療法について、心内修復術時に行った肺生検の結果と合わせ考察する。

28. 小児心臓手術における肺高血圧症とANP

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター心臓血管外科

濱脇 正好, 山口 敬史, 松隈 誠司

同 小児科

手島 秀剛, 岡崎 覚

対象と方法：2歳以下肺血流増加CHD15例(VSD7例、PDA8例)の手術前後のANP、BNP値の変化を心カテ、心エコーによるPH、心機能の変化と検討した。

結果：年齢；av427日、体重；av7.7kg、術前Pp/Ps；VSD 0.71、PDA 0.44、手術死亡なし、病院死亡なし、術前ANPはPDAでav1.49(pg/ml)でPp/Ps(r=0.79)、LAD/BW(r=0.73)と、BNPIはav54(pg/ml)でPp/Ps(r=0.83)、LAD/BW(r=0.77)と正の相関を、VSDではANPはav183(pg/ml)でPp/Ps(r=0.86)、LAD/BW(r=0.67)と、BNPIはav76.6(pg/ml)でPp/Ps(r=0.57)、LAD/BW(r=0.62)と正の相関を示した。退院時ANPはav48.7(pg/ml)でAODと負の弱い(r=0.40)相関を、BNPIはav26.1(pg/ml)でRVP/LVPと正の相関を(r=0.88)、AODとの負の弱い(r=0.49)相関を示した。

考察：術前ANP値は血流増加に伴う心房負荷とともに肺動脈圧と強い相関を示したがBNP値の上昇は心負荷に伴うものと考えられた。他方、術後ではむしろBNP値が残存するPHとの関連を示した。

結論：PHを伴った先天性心疾患では術前ANP値はPHの重症度を、退院時BNP値は残存するPHを反映すると考えられ重要な指標となることが示唆された。

29. 左心低形成症候群術後の合併症に対する肺血管拡張療法の経験

長野県立こども病院循環器科

長谷山圭司, 里見 元義, 安河内 聡  
西澤 崇, 金子 幸栄, 平井 克樹

同 心臓血管外科

原田 順和, 打田 俊司, 内藤 祐次  
岡本 裕樹, 阿知和郁也

目的：左心低形成症候群(HLHS)術後に合併したplastic bronchitis、蛋白漏出性胃腸症、遷延する乳び胸・胸水に対し、積極的に肺血管拡張療法を行った3症例について報告すること。

対象：症例1；Fontan術後のplastic bronchitisの4歳男児。症例2；Fontan術後のステロイド依存性蛋白漏出性胃腸症の12歳男児。症例3；両方向性Glenn術後に乳び胸、胸水が遷

延した1歳男児。

結果：肺血管拡張療法前の平均肺動脈圧(mmHg)肺血管抵抗(woods units/m<sup>2</sup>)は、症例1で17/8.1、症例2で14/3.1、症例3で14/2.4であった。症例1には、エボプロステノールの投与を行い一時症状の改善が得られたが再燃し、シルデナフィルの併用を行った。その後症状は安定しエボプロステノールの減量・中止が可能となった。症例2は、シルデナフィルの投与を開始後ステロイドが減量可能となり、アルブミン補充を必要としなくなった。症例3は、シルデナフィルの投与を行うも、明らかな改善は認めず、現在エボプロステノールを併用し経過観察中である。

考察：plastic bronchitis、蛋白漏出性胃腸症の原因は不明であるが、肺血管抵抗が高い症例には肺血管拡張療法は試みるべき治療法である。

30. 体肺短絡術後の肺血流量減少を目的としたACE阻害剤の使用

東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科  
岸 勘太, 中西 敏雄, 中澤 誠

目的：体肺短絡術後に高肺血流を招き、心不全を呈する症例をしばしば経験する。そのような症例に対して、体血管抵抗を下げて肺血流量を減少させる目的でACE阻害剤を投与してきた。今回、高肺血流に対するACE阻害剤の効果を検討したので報告する。

方法：2002～2005年の間に当院で体肺短絡術を施行した症例を対象とした。術後、ACE阻害剤を投与した症例(ACE I群)と投与していない症例(n-ACE I群)を比較検討した。さらに、ACE I群で投与開始時期と投与後フォローアップ時の各種パラメータを比較検討した。

結果：基礎疾患は、単心室・三尖弁閉鎖症・心房心室中隔欠損症・大血管転換症の肺血流減少型、純型肺動脈閉鎖症・ファロー四徴症であった。短絡術は主にmodified B-T shunt術で、ほかにはcentral shuntであった。ACE I群とn-ACE I群を比較すると、基礎疾患・術式・BT shunt径には差がなかったが、術後の心胸郭比はACE I群で有意に大きかった。ACE I群では、ACE I投与により、心拡大の減少を認めた。

結語：体肺短絡術後に高肺血流に対するACE阻害剤は有効である。

31. 高肺血管抵抗にもかかわらず肺動脈絞扼術からフォンタン手術が可能になった三尖弁閉鎖ICの1例

社会保険中京病院小児循環器科  
久保田勤也, 松島 正氣, 大橋 直樹  
西川 浩  
同 心臓血管外科  
櫻井 一, 阿部 知伸, 加藤 紀之  
澤木 完成, 櫻井 寛久, 杉浦 純也  
日本肺血管研究所  
八巻 重雄

患児は8歳男児。当初TAIcと診断したが生後3カ月時の

心カテでconus PSを認めTAIbと診断。PAB施行せず、外来でフォロー。その後心雑音縮小したため、1歳4カ月時に心カテ施行したところPH認め、Rplは10.2U/m<sup>2</sup>。PAB施行。術後Rpl 4.48U/m<sup>2</sup>。2歳5カ月時にRpl 4.74U/m<sup>2</sup>、3歳4カ月時にRpl 4.16U/m<sup>2</sup>。このころspellを認めたためRBTS(classical)施行。同時に行った肺生検ではpreacinar arteryの中膜肥厚を70%に認め、Fontan不適応。5歳9カ月時にRpl 4.25U/m<sup>2</sup>。5歳11カ月時にBTS接合部のバルーン拡大施行。Rpl 3.48U/m<sup>2</sup>、酸素投与でRpl 2.15U/m<sup>2</sup>。HOT開始し、6歳11カ月時Rpl 2.67U/m<sup>2</sup>、酸素投与でRpl 1.61U/m<sup>2</sup>。7歳2カ月時に再度肺生検を行い、45%までpreacinar arteryの中膜肥厚の消退認め、Fontan適応と診断。8歳7カ月時にTCPC施行となった。1歳4カ月時にRplが10U/m<sup>2</sup>でも条件がととのえばフォンタン手術ができる可能性がある。

32. Fontan術後の肺拡散能の低下に関する因子  
大阪厚生年金病院小児科

浜道 裕二  
国立循環器病センター小児科  
大内 秀雄, 越後 茂之

背景：以前、Fontan術後では肺拡散能が低下していることを、また右室流出路形成術後では、右室駆出率が低下した群で肺拡散能が低下していることを報告した。成人では肺拡散能の低下について、肺の拘束性障害、肺血管床の減少、心不全など各種病態が報告されている。

目的：Fontan術後例において肺拡散能の低下に関する因子を後方視的に検討。

対象と方法：心臓カテテル検査と同時期に呼吸機能検査を試行したFontan術後の53例。年齢は15～32歳。肺拡散能と、Hb量、pO<sub>2</sub>および拘束性障害、PAI、Rp等の各因子との関係を解析。

結果：肺拡散能の低下はpO<sub>2</sub>の低下と正の相関を示したが、肺の拘束性障害、PAIとは逆に負の相関を示した。

結語：Fontan術後例での肺拡散能の低下の病態として、右左シャントのほか、良好な肺の条件が存在したとしても、それに見合う右心系の駆出が十分でない可能性が考えられた。

特別講演

「肺高血圧症に対する血管再生療法」  
東京医科大学病院第一外科

高橋 充

「Mechanisms of pulmonary hypertension: advances in a novel gasotransmitter, hydrogen sulfide」

Department of Pediatrics, Peking University First Hospital,  
China

Du Junbao