

## 第14回日本小児肺循環研究会

日 時：2008年2月2日  
 会 場：笹川記念会館  
 当番幹事：山田 修(国立循環器病センター小児科)

### 1. 肺低形成羊(LH)に対する出生前ステロイド療法：出生直後の肺循環への影響

埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター

鈴木 啓二

目的：羊LHモデルにおいて，出生前母体ステロイド投与が出生後の呼吸循環適応に及ぼす影響を検討すること。

方法：12頭の羊胎児で妊娠105日から35日間肺液と羊水のドレナージを行いLHを作成した。このうち6頭に対しては分娩24時間前にbetamethasone(11.4mg im)を投与した(LH+S群)。妊娠140日(満期147日)に胎児を娩出し2時間人工換気下に肺血圧，体血圧，左肺動脈血流量，換気圧および流量を記録し分析した。

結果：対照群と比較してLH群，LH+S群では肺重量と肺DNA含量～30%低下し，肺胸郭コンプライアンス～30%低下していた。LH群では肺血管抵抗は対照群より～140%上昇していたがLH+S群では対照群のレベルまで復帰していた。

結論：羊LHモデルにおいて，出生24時間前母体ステロイド投与は出生直後の肺循環の適応に好影響のあることが示唆された。

### 2. 肺高血圧症発症における増悪因子としてのエストロゲンの検討

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

市森 裕章，小垣 滋豊，内川 俊毅  
 石田 秀和，成田 淳，那須野明香  
 岡田 陽子，吉田 葉子，大藪 恵一

背景：古くから肺高血圧症(PAH)発症に性差が存在することは知られているが，その発症・進展に関与する性ステロイドの分子メカニズムについては明らかでない。

目的：BMPRシグナルに性ステロイドが及ぼす影響を明らかにする。

方法：培養肺血管内皮細胞を用い，低酸素下でBMP2，estradiol(E2)，ICI 182.780.(estrogen receptor antagonist)を投

与し，BMPR関連シグナル分子の変化を検討した。

結果：低酸素，BMP2投与，24時間培養の条件下でE2が存在すると，BMPR2mRNAは減少，smad1/5/8蛋白のリン酸化レベルが低下し，Id1mRNA，smad6蛋白も減少した。また，caspase-3の活性化も認めた。この効果はICI 182.780.を投与すると，これらの分子の発現は回復した。

結語：肺血管内皮細胞においてE2はBMPRシグナルに関与し，低酸素下でBMPRシグナル伝達を低下させる方向に働いていた。性ステロイドはBMPRシグナルを介してPAHの増悪に関与する可能性が示唆された。

### 3. 肺動脈および動脈管のニトロチロシン化の検討

東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート  
 羽山恵美子，中西 敏雄

同 循環器小児科

中西 敏雄

目的：肺動脈(PA)は生後の呼吸開始により血中酸素分圧の上昇に伴って拡張し，動脈管(DA)は収縮する。血管の収縮拡張は膜電位で制御され，膜電位はおもにカリウム(K)電流によって調節される。酸素濃度の上昇により活性窒素種濃度が変化し，K電流の増減を制御している可能性があることから，ウサギ29日目胎児のPAおよびDAを95% N<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>または95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 37°C 1時間培養しperoxynitrite生成の指標であるニトロチロシン(NT)化を免疫染色法により検討した。

結語：酸素下培養したDAは収縮した。NT抗体によりDAは中膜の内腔近くが濃く染色され，酸素下培養するとより低い染色を示した。PAでは，酸素下窒素下ともに染色はわずかであった。DAはPAに比べて活性窒素種の生成が局所的に盛んであり，NT化の酸素濃度による増減はDAの収縮拡張の機序の一つである可能性が示された。

### 4. Glenn吻合後の微小末梢肺循環の解析—家兎Glennモデルを用いたhypoxic pulmonary vasoconstrictionの解析

岩手医科大学心臓血管外科

猪飼 秋夫

Glenn吻合後にpulmonary arteriovenous malformationが起こることはよく知られるところであるが，実際Glenn吻合後の末梢肺循環，特に抵抗血管がどのように変化しているかほとんど知られていない。家兎Glenn吻合モデルを作成し，低酸素負荷により起こる抵抗血管の収縮“hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)”がどのように出現するか

刷刷請求先：

〒150-0043 東京都渋谷区道玄坂 1-16-15 道玄坂NKビル3階  
 株式会社メディクス内/日本小児肺循環研究会事務局  
 平野 和男

検討した。Glenn吻合を行った後、2週間後に微小肺循環造影を行ったところ、直径300 $\mu$ mのlobulus level以下の抵抗血管でHPVが消失していた。しかし拍動を減少させた少量の右室からの血流を得るとHPVが確認された。このことから下大静脈血に肺血管tounsを調節する因子が含まれている可能性が示唆された。

#### 5. 乳児期発症の心房中隔欠損・肺高血圧症の5例の治療

社会保険中京病院小児循環器科

松島 正氣, 大橋 直樹, 西川 浩

久保田勤也

同 心臓血管外科

櫻井 一, 水谷 真一, 加藤 紀之

森脇 博夫, 杉浦 純也, 波多野友紀

日本肺血管研究所

八巻 重雄

乳児期発症のASD・PH症例5例を経験した。肺生検を行ったダウン症合併例3例を中心に報告する。症例1はsmall PDAを伴い5カ月で手術施行。肺生検は強い中膜の肥厚が主な病変で術後臨床経過区分A。術後HOTは必要であったが9カ月後治癒した。症例2は呼吸障害を伴い、2カ月で手術施行。肺生検は強い中膜の肥厚がおもな病変で経過区分A。術後HOTおよびベラプロストを投与し、術後2年8カ月で軽快・治療中止できた。症例3はsmall PDA合併例で術前酸素投与が必要になっていた。3カ月で手術施行。肺生検ではPPH合併例で経過区分Cの判定であった。術後はPH進行し心不全症状も出現、シルデナフィルを投与、漸増し4mg/kg使用している。他の2例中1例はsmall PDA合併例で2例とも呼吸障害を伴っていた。ASD・PHの要因として、PDAや呼吸障害の関与が考えられた。また術前酸素投与が必要な重症例には手術前に適応決定のための肺生検が必要と思われた。

#### 6. 経口PGI<sub>2</sub>が著効したASD, PHの1女児例—IPAH with ASD or PH due to ASD?

群馬県立小児医療センター循環器科

池田健太郎, 小林 徹, 小林 富男

埼玉医科大学小児心臓科

小林 俊樹

はじめに：心房中隔欠損症は乳児期に高度肺高血圧症を合併し、IPAHとの鑑別や治療に苦慮することがある。

症例：現在12歳の女児。2歳時に易疲労感、体重増加不良で発症。当院入院時NYHA III度の心不全であり、心エコーでは $\phi 6.3 \times 7.2$ mmのASD(II)、左室は収縮期に三日月状の変形を認めた。心臓カテーテル検査ではQp/Qs = 0.8, 平均肺動脈圧76mmHg, Rp 16.1U $\cdot$ m<sup>2</sup>と著明なPHであった。ASD + PHの診断でPGI<sub>2</sub>経口製剤(4.6 $\mu$ g/kg/dayまで増量), 利尿剤, ACE I, 在宅酸素療法等の治療を開始した。11歳時に施行した心臓カテーテル検査で平均肺動脈圧35mmHg, Rp 2.7U $\cdot$ m<sup>2</sup>まで改善し, Qp/Qs = 2.0と左

右シャントを認めたためAmplazerを用いたASD閉鎖を施行し、経過は良好である。今後PHの増悪に注意して経過観察を行っていく予定である。

#### 7. 心室中隔欠損症で1歳時根治手術数年後に、肺高血圧を発症した症例の肺血管抵抗特性

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

土井庄三郎, 大西 優子, 佐々木章人

同 生体材料工学研究所制御分野

今村 公俊

1歳時に高肺血流による肺高血圧(PH)を伴うVSDと診断し、根治手術(RO)施行後1年の心カテで残存短絡はなくPHは改善していた。定期的に経過観察されていたが7歳ごろから易疲労感が出現し、聴診上II音の亢進と心エコー上三尖弁逆流速度からPHの存在が疑われ、8歳時に心カテを施行した。Qp/Qs = 1.0, Pp/Ps 0.7, mPAP 52mmHg, Rp 9.1U $\cdot$ m<sup>2</sup>と高肺血管抵抗(PVR)によるPHを呈していた。経口PGI<sub>2</sub>投与1年後に効果判定およびボセンタン追加投与の考慮を目的として心カテを施行した。その結果各parameterは不変であった。本症例のPVR特性を以前に本研究会で示した方法でP-F関係を求め解析し、左右短絡疾患RO後残存PH例結果と比較検討した。RO後残存PH例では臨界圧(Pb)値が高いのに比し、本症例ではRi値が高かった。本症例のPHの成因は、過去の短絡とは無関係であることが示唆された。

#### 8. 軽度の容量負荷で推移し、約5年間のドロップアウト後に肺高血圧を呈した心室中隔欠損の1例

札幌医科大学附属病院小児科

長谷山圭司, 堀田 智仙

同 第二外科

渡辺 敦

北海道立子ども総合医療・療育センター循環器科

横澤 正人, 畠山 欣也, 高室 基樹

阿部なお美

同 心臓血管外科

高木 伸之, 渡邊 学, 橘 一俊

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例は現在18歳女性。生後1カ月時に心室中隔欠損の診断。容量負荷は軽度で肺高血圧なく、膜様中隔瘤で閉鎖傾向(約3~4mm)あり、無治療で経過観察されていたが、10歳以降は病院受診せず。約5年ぶりに外来受診。容量負荷所見はないものの、肺高血圧が疑われ、精査予定であったがその後受診せず。約2年後に動悸と息切れを主訴に受診。心エコーで肺高血圧の進行あり、心臓カテーテル検査施行。Pp/Ps = 0.72, Qp/Qs = 1.1, Rp = 9.0wood units/m<sup>2</sup>, 100%酸素負荷でPp/Ps = 0.69, Qp/Qs = 1.9, Rp = 5.7wood units/m<sup>2</sup>であったが、border line caseと考え分離肺換気下に肺生検施行。八巻分類ではIVPD 2.1であ

り、手術適応ありと判断し、根治術施行。周術期にPH crisisなく経過し、現在ボセンタンによる肺血管拡張療法を施行中である。

### 9. 肺高血圧患者のボセンタン治療前後における心肺運動負荷試験の検討

国立循環器病センター小児循環器診療部

高田 秀実, 大内 秀雄, 石原 温子  
鳥越 司, 山本 雅樹, 吉敷香菜子  
則武加奈恵, 渡辺 健一, 脇坂 裕子  
山田 修

背景：肺高血圧患者(PAH)の予後はボセンタン導入により改善した。一方、心肺運動負荷試験(CPX)は、その病態および予後評価に有用である。

対象、方法：ボセンタン導入前後(経過観察期間：平均2.2年)でCPXと心カテが施行されたPAH 8例(平均22.9歳、原発性肺高血圧4例、門脈性肺高血圧1例、心室中隔欠損2例、心房中隔欠損1例)のCPX中の心肺指標の変化の検討。

結果：心係数と肺血管抵抗(U)は導入前後でおのおの2.2→2.4, 25.3→18.5と改善傾向を示した。CPXでは、最高O<sub>2</sub>摂取量(ml/kg/分)の平均は15.1→18.2と改善傾向を示し、運動中の心拍(回/分)、血圧(mmHg)、SpO<sub>2</sub>(%)の変化はおのおの、62→75, 37→53, -11.5→-12.9であった。

総括：PAHでのボセンタン治療後では運動中の心肺諸指標の変化量増大を伴う運動能改善が示唆された。

### 10. ピーク・トラフ2点採血デザインに基づくボセンタンの体内動態解析

富山大学大学院医学薬学研究所

田口 雅登, 森 ゆんい, 堀内威佐男  
橋本 征也

同 医学部小児科

伊吹圭二郎, 廣野 恵一, 上勢敬一郎

市田 露子

同 医学部第一外科

芳村 直樹

金沢医科大学小児科

北岡 千佳, 中村 常之

東邦大学医療センター大森病院小児科

高月 晋一, 中山 智孝, 佐地 勉

従来の薬物動態試験における多数回の採血デザインは、被験者の負担が大きいため、小児患者への適用が困難である。一方近年、小児肺高血圧症に対するボセンタンの有用性が明らかにされつつあるが、至適投与量に関する情報は不足している。本研究では、小児肺高血圧患者におけるボセンタンの体内動態を明らかにする目的で、われわれが最近考案したピーク・トラフ2点採血デザインに基づく薬物動態試験を実施した。ボセンタンを同一用量で1週間以上内服した患児から服薬直前と服薬3

時間後に採血し、血中濃度を測定した。3症例の経口クリアランス(CL/F)を算出したところ、0.24, 0.53, 1.24l/hr/kgと個体差が大きかった。今後症例数を増やしてボセンタンの体内動態変動性を明らかにするとともに、体内動態の個体差に及ぼす併用薬物やチトクロームP450(CYP)2C9の遺伝子多型の影響を検討する予定である。

### 11. ボセンタン内服により肺間質性浮腫の増悪を認めた原発性肺高血圧症の1例

埼玉県立小児医療センター循環器科

豊田 彰史, 河内 貞貴, 菅本 健司  
菱谷 隆, 星野 健司, 小川 潔

症例は原発性肺高血圧症(PPH)の9歳女児。ドルナー、ワーファリンに加え、ボセンタン(約2mg/kg/day 2×)投与開始したところ、数日後に感冒に罹患した。その後次第に胸部XPにて肺間質陰影が増強し、胸部CTでは肺間質性浮腫を認めたため、一時内服中止とした。XP所見は数日後に改善したため、さらに2カ月後より同薬を少量(0.5mg/kg/day 2×)から再開し1.5mg/kg/dayまで慎重に漸増した。しかし再度胸部XPにて肺間質陰影が増強するとともに、臨床的に酸素飽和度は低下し、検査上KL-6値の漸増を認めた。肺所見の増悪要因として感染や膠原病等是否定的であり、内服中止により所見・症状の改善を認めたことから、ボセンタンによるものと考え投与を断念した。ボセンタン投与は慎重に開始する必要がある。

### 12. エリスロポエチンが心不全改善に関与した特発性肺動脈性高血圧の1例

東邦大学医療センター大森病院小児科

高月 晋一, 内野由美子, 池原 聡  
嶋田 博光, 中山 智孝, 松裏 裕行  
佐地 勉

Erythropoietin(Epo)は血管内皮前駆細胞の動員により、肺血管新生を促進する作用が報告されている。急性増悪を認めたIPAH症例に使用し、良好な治療効果を得た1例を経験したので報告する。

症例：15歳女児。4年来PGL<sub>2</sub>持続静注療法を行っていたが、無痛性甲状腺炎の合併と過多月経に伴う貧血により心不全増悪のため入院。DOB, olprinoneの投与にてもNYHA class IVから改善を認めず、BNPは929pg/mlまで上昇した。貧血に対しEpo 6,000単位の皮下注射を2回/月で投与開始したところ、投与4カ月目より心不全症状の改善を認めた。投与6カ月目にNYHA class III, BNPは200pg/ml台まで改善したため退院が可能となった。血漿CD34値は投与直後0.68%から投与8カ月後1.37%まで上昇していた。今回の治療経験からEpoの肺血管病変への関与が示唆された。

13. フローラン®の先行投与により生体肝移植を施行し得た、門脈体循環シャントに伴うHPS + PPHTNの1例  
京都大学小児科

土井 拓, 長田加寿子, 馬場 志郎  
\*内尾 寛子, 美馬 隆宏, 粟屋 智就  
平家 俊男, 中畑 龍俊

同 小児外科

岡本 晋弥, 上本 伸二

(\*: 現日赤和歌山医療センター第一小児科)

静脈管の結紮により肺内シャントの改善を得た後、新たな門脈体循環シャントの出現により肺高血圧を来した興味深い症例を経験した。この肺高血圧に対しエポプレステノールを先行投与し、生体肝移植を施行し得た。症例は7歳男児。2カ月時に高ガラクトース血症から門脈下大静脈シャントと診断。3歳4カ月時、SpO<sub>2</sub>のいっそうの低下認め、門脈圧モニタリング下で静脈管結紮術施行。門脈圧の亢進なくSpO<sub>2</sub>も改善した。7歳4カ月時、肺高血圧、右心不全にて近医緊急入院。酸素投与、エポプレステノール、DOA投与にて治療を開始し、徐々に改善を認めた。右心不全は改善したが、シャントが原因と考えられるPHは持続し、シャントの結紮・肝移植適応評価のため、当院転院。エポプレステノールにより肺血圧は平均29mmHgまで改善しており、生体部分肝移植を施行。術後、循環動態も安定しており経過は良好。以降のフローラン®の減量は慎重に行う予定としている。

14. 急性右心不全で発症した扁桃肥大、アデノイドによる閉塞性睡眠時無呼吸を伴った肺高血圧の2歳男児例

三重大学大学院医学系研究科小児発達医学

坂田 佳子, 三谷 義英, 大橋 啓之  
早川 豪俊, 熊本 忠史, 駒田 美弘

症例: 2歳7カ月男児。在胎25週、体重818gで出生した。CLD3型のために長期人工呼吸管理を受けた。1歳ごろからいびきを認め、入院当日に顔面浮腫、顔色不良、肝腫大(5cm)、元気がなく他院に入院。CTR 0.64、右室の圧負荷、TR、PR(3m/s)、BNP 644.8。PHによる急性右心不全と診断し、DOB、利尿剤、酸素投与で改善した。発症4日目に当院に転院。浮腫、肝腫大は認めず、CTR 0.55、BNP 43.7と改善した。扁桃肥大3度、アデノイド重度であった。4カ月後に全身麻酔下で心カテを施行し、PA 40/16(27)、LA(9)mmHgであった。5カ月後に感冒に際して急激な睡眠障害、急性呼吸不全を呈し、緊急的に扁桃腺摘出術、アデノイド切除術を行い、経過良好である。

結語: 扁桃肥大、アデノイドによる睡眠時無呼吸を伴ったPHにおいて、急性右心不全で発症するまれな例を報告した。

15. 一期手術として両側PABを施行し、5カ月間PGE<sub>1</sub>持続投与で動脈管の開存を得たCHARGE連合、食道閉鎖を伴うDORV, subpulmonic VSD, segmental CoAの2.1kgの男児例: 動脈管の長期開存に動脈管内低酸素は不要か?

三重大学大学院医学系研究科小児発達医学

米川 貴博, 三谷 義英, 大橋 啓之  
早川 豪俊, 松下 理恵, 菅 秀  
駒田 美弘

同 胸部心臓血管外科

高林 新, 新保 秀人

目的: 最近HLHSに対して両側(b)PAB後4カ月間PGE<sub>1</sub>を投与しNorwood/Glenn同時手術を行う術式を報告した。今回他の疾患群にbPAB, PGE<sub>1</sub>投与を行い、興味ある動脈管(DA)の所見を得たので報告する。

症例: CHARGE連合、食道閉鎖を伴うsubpulmonic VSD, DORV, segmental CoAと診断し、day 0に食道閉鎖の根治術を施行。全身状態、合併奇形、低体重から待機後大動脈弓再建する方針とし、day 18にbPAB施行(2.1kg)しPGE<sub>1</sub>の投与を行った。徐々に体重増加を認め、5カ月時にECMO下に心外膜を広範囲に用いた大動脈再建術、PAB(4.1kg)を施行した。経過中SpO<sub>2</sub>右下肢70%台、下肢90%台、DAは約6mmで開存し、ridgeも認めなかった。

結語: 本方針で、DA内酸素分圧が高く、下半身の血流のみDA依存性の疾患群で長期のDAの開存を得た。

16. 心外型総肺静脈還流異常合併の有無による無脾症候群の予後

福岡市立こども病院循環器科

中村 真, 石川 司朗, 千田 礼子  
中右 弘一, 安田 和志, 石川 友一  
牛ノ濱大也, 佐川 浩一

同 新生児循環器科

総崎 直樹

同 心臓血管外科

角 秀秋

背景・目的: 1980年当院開設以来2006年12月末までに、無脾症候群178例を経験し、そのうち心外型総肺静脈還流異常(TAPVC)合併例が68例、非合併例が110例であった。この2群間で無脾症候群症例の予後を比較検討した。

方法: 両群間で累積生存率、死亡原因、フォンタン到達率、心臓カテテル検査での右心バイパス術前、フォンタン術前後での中心静脈圧、肺動脈圧、肺血管抵抗を比較検討した。また、TAPVC合併例では、TAPVCの分類、TAPVC手術介入年齢、時期を検討した。

結果: TAPVC合併あり/なしの順で示す。累積生存率(10, 20年)= 61/70, 32/54%, 死亡原因では前者でPVOが、後者で心室機能不全が最も多かった。フォンタン到達率 = 43/59%, 心カテ所見は発表時に報告する。また、

TAPVCのDaring分類は、1bが最多(58.8%)であった。TAPVC手術介入年齢は6カ月(中央値)、手術介入時期はグレン手術時が最も多かった。

考察：TAPVC合併例では、フォンタン到達率、累積生存率がやや悪く、死亡原因はPVOが最多で、TAPVC修復の成功がフォンタン到達および生命予後に重要な要因となる。

#### 17. 右心バイパス手術適応困難例に対する、ボセンタン、ベラプロスト、在宅酸素併用療法の有用性

富山大学医学部小児科

廣野 恵一, 伊吹圭二郎, 齊藤 和由

渡辺 綾佳, 渡辺 一洋, 上勢敬一郎

市田 路子, 宮脇 利男

同 第一外科

大高 慎吾, 松久 久典, 北原淳一郎

芳村 直樹

目的：肺高血圧のために右心バイパス手術適応困難であった3例に対して、ベラプロストおよび在宅酸素を併用したが無効であった3例に、ボセンタンを投与すること。

対象・方法：症例1；asplenia, SV, DORV, CoA, TAPVRの1歳女児, 症例2；SV, DILV, d-MGA, CoAの8歳男児, 症例3；Down syndrome, TOF, AVSDの14歳女児。NYHA分類, 心臓カテーテル検査でその効果を評価した。

結果：2例で投与後に多呼吸や胸内苦悶感を認めた。投与後6カ月の心臓カテーテル検査では、主肺動脈圧52/19(34)→41/6(22)mmHg, 肺血管抵抗5.83→1.83unit/m<sup>2</sup>と低下が明らかであった。症例1, 2では、グレン手術を終了し、症例3は施行予定である。学童の2例では、長時間の歩行が可能となり、運動能の改善がみられた。

結論：肺高血圧を有する、右心バイパス手術の適応困難症例においても、ボセンタンを併用することで、肺高血圧の改善が得られ、手術適応を満たすようになる可能性があると思われた。今後は、症例に応じた投与量の検討が必要であると思われた。

#### 18. 21 trisomyにおけるTCPC手術(以下T術)

兵庫県立こども病院循環器科

齋木 宏文, 城戸佐知子, 田中 敏克

寺野 和宏, 藤田 秀樹

同 心臓血管外科

大嶋 義博, 吉田 昌弘, 島津 親志

てい小児科クリニック

鄭 輝男

2003年以降5例を経験した。症例は男1例, 女4例。全例が共通房室弁口を合併し弁, 心室の問題で2心室修復を断念。1~6歳(中央値3歳)で両方向性グレン手術施行。初期3例は急速に進行したVV shuntによる高度チアノーゼ

のため、ほかの2例は前3例の経緯を踏まえ早期にT術(3~6歳：中央値3.7歳)施行, 4例にfenestration作成。術前PA圧12~15(O<sub>2</sub>下9~13)mmHg, 帰室時CVP 12~21mmHg, 不整脈で1例を失ったが4例は種々の肺血管拡張剤を使用し生存退院。術後1カ月のPA圧は13~16mmHg, SpO<sub>2</sub> 85~97%(O<sub>2</sub>下)。術後半年以降の造影でVV shuntの著明な増悪なし。

結論：グレン術後はVV shunt発達が著明でPA圧は耐術の指標として不適当な印象であった。在宅酸素や肺血管拡張剤の役割は大きい。短期予後は良好だが状態維持のための投薬など長期的には課題が多い。

#### 19. Endoglin遺伝子変異を認めた肺動静脈瘻の1家系

旭川医科大学小児科

杉本 昌也, 真鍋 博美, 梶野 浩樹

藤枝 憲二

富良野協会病院小児科

古谷 曜子, 藤保 洋明, 角谷不二雄

はじめに：肺動静脈瘻(PAVM)は、遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)の一病態として、多くは小児期に発症する。PAVMを発症した患児とその父親に対しHHTの原因遺伝子であるENG(Endoglin)とALK-1の遺伝子解析を行った。

症例：5歳男児。生来健康であったが、急性気管支炎で近医にて入院加療を受けた際に初めてチアノーゼに気付かれた。父の叔母と従姉が肺動静脈瘻という家族歴がある。胸部造影CTで右肺下葉に腫瘤状陰影を、肺血流シンチグラフィでは26%の右左シャントを認めた。心臓カテーテル検査を行い、肺動静脈瘻と診断を確定した後、遺伝子解析を行った。本人と父のENGにミスセンス変異(exon6, 781T→C, W261R)を認めた。

まとめ：ENGにミスセンス変異をもつPAVMの1家系を経験した。今後遺伝カウンセリングを行いながら、家系内のHHT発症に注意していく必要がある。

#### 20. 肺移植の適応と考えられた多発性肺動静脈瘻症例

慶應義塾大学医学部小児科

福島 裕之, 湯山 亮平, 玉目 琢也

古道 一樹, 前田 潤, 山岸 敬幸

はじめに：多発性肺動静脈瘻は種々の程度の低酸素血症を生じ、血栓塞栓症や咯血の危険因子となる。カテーテル治療や肺部分切除が試みられることもあるが、しばしば治療に難渋する。

症例：17歳, 女性。4歳ごろからチアノーゼ, 6歳ごろから易疲労感を認め、7歳時に全肺野に及ぶ多発性肺動静脈瘻と診断した。12歳時に咯血を併発。また脳動静脈瘻の合併が明らかとなり、繰り返す鼻出血と眼球・眼瞼結膜の毛細血管拡張を伴うことから、明らかな家族歴はないものの遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)が背景にあると考えた。低酸素血症は進行性(酸素吸入下でSpO<sub>2</sub> 60~

70%)で、著しい活動制限(NYHA 3度)を生じ、肺移植以外に症状を改善させる治療法はないと判断した。合併する脳および肝動静脈瘻は軽度であるため、14歳時に脳死肺移植登録が認められ、現在移植待機中。

まとめ：多発性肺動静脈瘻のなかに肺移植の適応となる例がある。移植の適応決定の際にはHHTを念頭において合併病変の評価も重要である。

## 21. 国立循環器病センターでコイル塞栓術を施行された成人肺動静脈瘻の臨床像

国立循環器病センター心臓血管内科

佐藤 隆博, 小野 文明, 京谷 晋吾  
中西 宣文

同 小児科

山田 修

同 研究所

森崎 裕子

背景：肺動静脈瘻の約70%に遺伝性毛細血管拡張症(HHT)を合併し、HHT患者の20%以上に肺動静脈瘻が合併することが報告されている。近年、遺伝子異常が判明したものもあり病態が解明されつつある疾患である。

対象、方法：1984年10月から2007年8月までに国立循環器病センターにてコイル塞栓術を施行された成人男性6人、女性10人の計16人(平均39歳)を対象として、本邦成人肺動静脈瘻例の臨床像およびHHTとの関連、遺伝子異常について検討した。

結果：対象例の来院時主訴は中枢神経障害が最多で7例、胸部異常陰影が6例、労作時呼吸苦3例であった。肺動静脈瘻は6例が多発性であり、4例が再発し、平均3.3年後に塞栓術を追加で施行された。HHTの診断基準に照らし合わせるとdefinite 5例、probable 1例、unlikelyが10例であった。遺伝子異常の有無は現在測定中である。

## 22. Fontan適応患者における肺動静脈瘻の診断と治療

九州厚生年金病院小児科

渡辺まみ江, 城尾 邦隆, 大野 拓郎  
山村健一郎, 森鼻 栄治, 岸本小百合  
熊本 崇, 熊本 愛子

同 心臓血管外科

落合 由恵, 井本 浩, 瀬瀬 顯

背景：Fontan (F術)適応患者の肺動静脈瘻(PAVF)は、術後チアノーゼの原因となり、適切な診断と治療介入が重要である。

方法：10年間でPAVFと診断された15名の性別・年齢、A：原疾患・heterotaxiaの有無、B：先行手術、C：診断時期・方法、D：治療の有無・方法、E：最終SpO<sub>2</sub>を検討した。

結果：男8女7・2.8~32.2歳。A：SRV 3, ECD 2 などでIVC defectが7, 多脾 9, 無脾 2。B：BT shunt 11, PAB 3, TCPS 7, BCPS 7。C：診断時期はTCPC後 7, BCPS後

3, TCPS後 5。全例に血管造影, 14にコントラストエコーを施行。D：6名に治療介入し5名がTCPS既往あり。早期TCPC完成 3, 肝血流均等分布のためre-directon 2, coil embolization 1。E：最終外来でのSpO<sub>2</sub>は平均90.9%, diffuse PAVFで治療不可, F術直後の2例を除くと93.7%。

考察：多脾症, TCPS既往, 肝血流分布不均衡はPAVFの増悪因子で, high risk caseでは適切な時期にバランスのとれた肝血流を得るF術へ到達することが重要と思われる。

## 23. Pulmonary arteriovenous fistulas (PAVF) に対する hepatic inclusionの有効性(どのような症例に効果が乏しいのか?)

榊原記念病院小児科

内藤 幸恵, 西口 康介, 石橋奈保子  
木村 正人, 佐藤潤一郎, 渡部 珠生  
嘉川 忠博, 西山 光則, 朴 仁三

背景：機能的単心室に対するstaged approachにおいて肺動静脈瘻(PAVF)の発生にはhepatic factorの関与が指摘されており, hepatic inclusion法(HI)によりPAVFが消失する症例が経験される。

対象・方法：BDGまたはTCPS術後にPAVFを発生した7例を対象とし, HI後のPAVFの動向について検討。HIまでの期間, HI施行前, 後のPAPについて検討。PAVF消失群は, HIまでの期間は40カ月, HI施行前のPAP 12.3mmHg, 施行後のPAP 10mmHg。PAVF残存群は, HIまでの期間は112カ月, HI施行前のPAP 12.0mmHg, 施行後のPAP 18mmHg。両側PAVFの症例でhepatic veinが片側肺に流れ, 同側のみ消失した。

結語：PAVFが消失しにくい要因として, HIまでの期間, 術後のPAP高値, hepatic veinの分布が指摘された。

## 24. TCPC手術後に発生した肺動静脈瘻による低酸素血症に対し, 肺高血圧治療薬の投与を行い, QOLの改善が得られたと考えられた1例

総合病院鹿児島生協病院小児科

徳永 正朝, 西島 信, 吉見 修子  
樋之口洋一, 嶽崎 智子, 酒井 勲  
楠本真由美, 飯村 雄次

福岡市立こども病院感染症センター新生児循環器科  
総崎 直樹

肺動静脈瘻はフォンタン手術に伴う重要な合併症の一つであり, 低酸素血症を来すため, 血流変更のための再手術, あるいはコイル塞栓術などの治療を必要とすることがある。再手術, コイル塞栓術のいずれも困難な場合, 肺高血圧治療薬が低酸素血症を改善する可能性があるが, 関連するデータは少ない。今回われわれは, TCPC手術後の肺動静脈瘻のために高度の低酸素血症を呈した13歳女子に対して, エポプロステノール, シルデナフィール, ボセンタンのそれぞれの薬剤を投与し, その有効性

と安全性を検討した。シルデナフィル、およびボセンタン内服では、短期的には明らかな有効性は認められなかった。エポプロステノール投与では、低用量で明らかな酸素飽和度の上昇を認め、同様の作用機序をもつ薬剤が有効である可能性が示された。以上を踏まえ、ベラプロスト、およびシルデナフィルの内服を併用した結果、若干ではあるが、QOLの改善が認められた。

### 25. 多発性肺内蔓状血管腫の3症例

大阪大学大学院医学系研究科小児科

那須野明香, 小垣 滋豊, 内川 俊毅  
岡田 陽子, 吉田 葉子, 成田 淳  
市森 裕章, 石田 秀和, 大藪 恵一

先天性心疾患を伴わない多発性肺動脈側副血行(肺内蔓状血管腫)の3症例を経験したので報告する。

症例：① 4歳男；新生児期より難治性てんかんで加療中。3歳で初回出血。当初吐血と診断されたが、胸部CTにて異常血管が指摘され、血管造影にて大動脈から肺内に向かう無数の蛇行血管を認めた。コイル塞栓術2カ月後、塞栓部位に再び血管が発達・迷入し効果は一過性であった。4歳時肺炎で死亡。② 3歳女；心雑音を契機に1歳10カ月で診断。計6回の塞栓術を行うも喀血を繰り返している。母親が同疾患で、34歳時第2子を妊娠中に大量喀血で死亡。③ 2歳女；新生児期より難治性てんかんで加療中。生後9カ月時心拡大を契機に診断。2歳で初回喀血。現在無治療で経過観察中。

まとめ：異常血管が肺内にネットワークを形成し増殖する蔓状血管腫に対する根本的治療法はない。家族性発症や難治性てんかんの合併など本疾患には血管発生の遺伝的背景が疑われる。

### 26. Hemangiolympangiomaに合併した慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の1例

金沢医科大学小児科

中村 常之, 秋田 千里, 北岡 千佳  
小林あずさ

はじめに：小児期より経過観察している多発性hemangiolympangioma (HL)を有する20歳女性に慢性肺血栓塞栓性肺高血圧の合併を経験した。発症機序および今後の治療方針を検討するうえで興味深い症例と思われたので報告する。

症例：生下時より存在する全身性HLに対し腫瘍摘出術を施行した。その後、化学療法の併用を行い、HLは全身に残存するものの、年1回の外来通院を行っていた。20歳の時、呼吸および歩行困難となり、当院を受診した。低酸素血症を認め、心エコーで高度肺高血圧と診断した。肺血流シンチにて肺塞栓症の診断が確定し、血栓溶解療法等を開始した。治療後、中等度の肺高血圧まで改善し、現在外来管理中である。

考察：血流シンチで、残存するHLの部位に異常集積す

る所見を得た。さらに、皮膚残存HL穿刺し、内容物は一部凝血塊を認める血液成分であった。そのため、HLに停滞する血液が、体静脈との交通のため、慢性肺塞栓を引き起こし、肺高血圧に至ったと考えた。

### 27. 生後早期に発症した先天性肺リンパ管拡張症の2例 茨城県立こども病院小児科

塩野 淳子, 菊地 斉, 村上 卓  
同 心臓血管外科

坂有 希子, 五味 聖吾, 阿部 正一

症例1：在胎38週1日、2,999gで出生、21トリソミー、TOF, PA, AVSDと診断された。出生直後に翼状頸が認められ、次第に乳び胸および全身性の高度の浮腫が進行した。全身性のリンパ管拡張症を疑い、ソマトスタチンやステロイドによる治療も行ったが著明な効果はなく、日齢51に死亡した。病理解剖で全身性のリンパ管拡張症と診断された。

症例2：在胎38週4日、2,744gで出生、出生直後から著明な呼吸障害が認められ、胸部X線で肺野はすりガラス状であった。SA, SV, CAVC, TAPVC, PVO, 無脾症候群と診断し、生後8時間で緊急手術を施行したが、救命できなかった。病理解剖で共通肺静脈閉鎖および肺リンパ管拡張症と診断された。

まとめ：先天性肺リンパ管拡張症は、全身性リンパ管拡張症の一部、肺静脈閉塞を伴う先天性心疾患に合併するもの、原発性の肺発育異常などに分類される。一般に予後不良であるが、長期生存例も報告されている。治療については検討が必要である。

### 28. PPHの診断から11年後に多発性の末梢性肺動脈狭窄が判明した1例

鳥取大学周産期・小児医学

辻 靖博, 坂田 晋史, 倉信 裕樹  
橋田祐一郎, 美野 陽一, 船田 裕昭  
神崎 晋

症例：23歳、男性。中学1年の学校ECG検診で右室肥大を指摘され、心カテ精査にて肺動脈圧の上昇、左右肺動脈の造影所見などからPPHと診断。ベラプロスト、ACE-I、アスピリンの内服加療を開始し、外来経過観察していた。その後、4度のカテーテル検査を行い、肺動脈圧の経過をみたが、急激な悪化はみられず、症状もNYHA 1～2度程度のままで11年が経過した。成人となり、今後の方針、followを考慮し、他院循環器内科へ紹介し、同院で再度心カテ精査したところ、肺動脈圧は96/33(56)mmHgと上昇あり、さらに、左右ともに肺動脈末梢レベルで多発性の狭窄が認められ、末梢性肺動脈狭窄症と診断された。インターベンションも考慮しながら観察中である。PPHにしては進行が非常に緩徐である場合、他の器質的疾患も考慮に入れながら再検していくことも必要と考えられた。

### 29. 先天性門脈下大静脈シャントによるhepatopulmonary syndrome (HPS)とportopulmonary hypertension (PPHTN)を合併した1男児例

大阪医科大学小児科

井上 奈緒, 片山 博視, 尾崎 智康  
奥村 謙一, 森 保彦, 玉井 浩

同 胸部外科

佐々木智康, 根本慎太郎, 勝間田敬弘

同 一般消化器外科

林 道廣

症例：8歳男児。2歳時に脳膿瘍発症を契機に、門脈下大静脈シャント、びまん性肺動静脈瘻、肺高血圧を指摘され保存的に経過観察されていた。7歳時のカテーテル検査にて肺高血圧の悪化を認めたため、ボセンタンの投与を開始し、平均肺動脈圧(mPAP)は52mmHgから24mmHgに改善した。シャント閉塞試験にて門脈圧の上昇は軽微であり、開腹による結紮術を施行した。術後、肺動静脈瘻は消失し、SpO<sub>2</sub>は100%と正常に回復した。HPSとPPHは互いに相反する病態であるが、本症例は、同時に発症した極めてまれな症例であると思われた。両疾患にはエンドセリン1(ET-1)の関与が考えられており、本症例でもET受容体拮抗薬であるボセンタンが肺高血圧に対して有効であり、シャント結紮術の術前管理に有用であった。またボセンタン投与前より改善しているものの軽度の肺高血圧が残存しており、今後も慎重な経過観察が必要である。

### 30. 生後1カ月時に発症し、その後改善した肺高血圧症の1例

山形大学医学部発達生体防御学講座小児医学分科

鈴木 浩, 仁木 敬夫, 小田切徹州  
笹 真一, 酒井 愛子, 早坂 清

公立置賜総合病院小児科

木島 一己, 仁科 正裕

症例：1カ月の女児。在胎36週6日、体重2,686g、帝王切開で出生した。1カ月時に哺乳不良が出現し、チアノーゼ、多呼吸と陥没呼吸を指摘され、山形大学医学部小児科に入院した。体重3.9kg、SpO<sub>2</sub>は80%台であった。胸部X線で心胸郭比は55%で右上葉に浸潤影を認めた。心エコー図で心奇形はなく、高度の肺高血圧と卵円孔での両方向短絡を認めた。人工換気、NO吸入、抗生物質の投与等を行い、翌日卵円孔での血流は左右短絡となった。その後、sildenafilの経口投与を開始した。肺高血圧は改善し、4日目にNO吸入から離脱し、10日目に抜管した。2カ月時に退院し、経過は良好で内服薬を漸減中止した。9カ月時に心臓カテーテル検査を行い、肺高血圧はなかった。

結語：1カ月時に原因不明の高度の肺高血圧症を来したが、NO吸入、sildenafil等の投与を行い、経過良好であっ

た症例を報告した。

### 31. モヤモヤ病を合併した肺動脈性肺高血圧症の1女児例

長野県立こども病院循環器科

松崎 聡, 武井 黄太, 梶村いちげ  
瀧間 浄宏, 安河内 聡, 里見 元義

背景：モヤモヤ病を合併した肺動脈性肺高血圧症(PAH)はまれである。通常のPAHに対する血管拡張剤治療はモヤモヤ血管の拡張をもたらす、盗血のための虚血や出血を起こす可能性がある。

症例：9歳時にモヤモヤ病、13歳時にPAHと診断された女児。肺動脈圧100/45(66)mmHg、Pp/Ps = 1.1、Rp = 32.4であった。PAHに対してフローラン®の投与を開始、2ng/kg/minからスタートし、増量スピードは通常の1/2の0.25ng/kg/min/weekとした。増量ごとに脳血流シンチを施行し、脳血流の程度を評価することにした。フローラン®7ng/kg/min以上で、モヤモヤ血管を含む脳血流がび慢性に低下する所見が得られ、増量の程度を調整、8.5ng/kg/minで軽度の脱力発作を起こした。現在、10ng/kg/minで維持している。BNPは320pg/mlから43pg/mlに低下し、6分間歩行は215mから250mに、NYHAはIIIからIIになり、QOLは軽度改善した。

結語：PAHにモヤモヤ病を合併した希有な1例を経験した。脳血流シンチでフローラン®の導入における脳血流を観察し得たが、増量には慎重を要した。

### 32. 横隔膜固定術後に肺血流シンチが正常化した1例

東京女子医科大学循環器小児科

藤井 隆成, 清水美妃子, 竹内 大二  
石井 徹子, 高橋 一浩, 山村 英司  
富松 宏文, 森 善樹, 中西 敏雄

背景：横隔膜弛緩症の肺血流シンチへの影響に関する報告は少ない。

症例：1歳7カ月、体重7.5kg、女児。診断：ファロー四徴症、肺動脈閉鎖、主要肺体側副血管(MAPCA)。MAPCAはDAoから左右に2本ずつ起始しており、いずれもcentral PAと交通あり。6カ月時に短絡術、uniformalization。1歳6カ月時、心内修復術を施行。術後、両側横隔膜神経麻痺を認め抜管困難であったため、まず右横隔膜固定術を施行。その後人工換気より離脱はしたものの努力呼吸が残存し、room airでSpO<sub>2</sub> 85%。左右の肺動脈形態に明らかな差はなかったが、肺血流シンチでR/L = 91/9と著明な左右差を認めた。左横隔膜固定術施行したところ、肺血流シンチR/L = 57/43と改善を認め、呼吸状態も安定し、room airでSpO<sub>2</sub> 95%と改善を認めた。

考案：一側の横隔膜固定術後に、他側の横隔膜神経麻痺を残した場合、肺血流シンチで麻痺を残した側の著明な肺血流量の低下を認めた。肺のvolume低下、CO<sub>2</sub>貯留による肺血管収縮などが、肺血流の減少の原因と考えられ

た。肺血流シンチは横隔膜固定術の適応決定の指標となる可能性がある。

### 33. Central PAの欠損したTOF, PA, MAPCAの1例 (続報)

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, 大西 優子, 土井庄三郎

2007年の本研究会において、月齢11でチアノーゼに気付かれ、当初手術不可能と評価されていたcentral PAの欠損したTOF, PA, MAPCAの女児が、1年間の在宅酸素療法のうち2歳9カ月でbilateral unifocalizationおよびpalliative RVOT reconstructionを施行された例を報告した。根治手術に向け、末梢肺血管床の発育を目的として、在宅酸素療法の継続に加えberaprostの投与(3歳1カ月)を開始した。術後7カ月(3歳4カ月)で施行した心臓カテーテル検査では、 $Pp/Ps = 0.6$ で、肺血管床の発育が不十分であったため、術後10カ月からbosentanを併用した。現在は、保育園へ通園可能な状態である。今回、bosentan併用9カ月後に行った心臓カテーテル検査の結果から治療効果を報告し、今後の方針について協議をしたい。