

## 第15回日本小児肺循環研究会

日 時：2009年2月7日(土)

会 場：笹川記念会館

当番幹事：佐地 勉(東邦大学医療センター大森病院小児科)

## 1. 肺炎クラミジアによる閉塞性細気管支炎に続発した肺高血圧症の1男児例

九州大学病院小児科

山村健一郎, 宗内 淳, 鶴池 清

池田 和幸, 山口賢一郎, 原 寿郎

同 小児外科

松浦 俊治, 田口 智章

国立病院機構福岡病院小児科

手塚純一郎

国立病院機構福岡東医療センター小児科

古野 憲司

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例：5歳男児。2カ月前からの労作時息切れを主訴に来院。チアノーゼ( $PO_2$  44mmHg,  $PCO_2$  29mmHg)とII音肺動脈成分亢進を認めた。心エコーでは心内奇形は認めず、心カテでは肺動脈圧75/45(58)mmHgと上昇を認めたが、酸素や $PGI_2$ には反応がみられた。胸部CTでは両肺野に小葉中心性のびまん性斑状影・粒状影がみられ、IPAHとして非典型的であった。肺生検では肺小動脈中膜の肥厚は軽度で肺静脈の閉塞病変もなかったが、終末気管支から呼吸細気管支に閉塞病変がみられ閉塞性細気管支炎の所見であった。血清学的検査では肺炎クラミジアIgMが上昇しており、肺炎クラミジア感染の関与が考えられた。酸素、ボセンタン、シルデナフィル、エリスロマイシン投与で肺高血圧は改善傾向である。

考察：肺炎クラミジアによる閉塞性気管支炎に続発する肺高血圧症の報告はなく、ボセンタン・シルデナフィルの併用による肺高血圧への早期介入により臨床症状の改善を認めた。

## 2. 治療方針決定のために負荷テストが有用であった慢性肺疾患(CLD)に合併した肺高血圧(PH)の2例

大阪医科大学小児科

岸 勘太, 奥村 謙一, 森 保彦

片山 博視, 玉井 浩

CLDに合併したPHは予後不良であるが、自然にPHが改善する例もあり、治療法の選択が難しい。負荷テストが治療方針決定に有用であった2例を報告する。

① 1歳, 男児, 25週, 662g. カテ結果(1歳時), 負荷前,  $sPAP/sBP = 0.9$ ,  $Rp = 16.5$ , 100%酸素負荷後,  $sPAP/sBP = 0.51$ ,  $Rp = 6.51$ と反応を認めた。カテ後も、酸素投与を継続し、心エコー所見・症状の改善を認めた。

② 11カ月, 女児, 29週, 648g. カテ結果(11カ月時), 負荷前,  $sPAP/sBP = 1.1$ ,  $Rp = 13.1$ , 100%酸素負荷では反応が乏しく、sildenafil負荷試験を施行。負荷後,  $sPAP/sBP = 0.81$ ,  $Rp = 8.6$ と反応を認めた。カテ後, sildenafilの内服を開始。心エコー所見・症状の改善を認めた。

まとめ：CLDに合併したPHにおいて、負荷テストにより適切な治療方針を決定できる可能性がある。

## 3. 高度なlymphangiectasiaを合併した総肺静脈還流異常症の1例

榊原記念病院小児科

中本 祐樹, 嘉川 忠博, 内藤 幸恵

伊集加奈子, 西村 智美, 渡邊 誠

佐藤潤一郎, 水上 愛弓, 渡部 珠生

朴 仁三, 村上 保夫

高度なlymphangiectasiaを合併したTAPVRの1例を経験した。症例はTAPVR(Ib)の男児。

38週3日, 2,535g, Apgar score 4/5, 経膈分娩で出生。仮死のため直ちに気管挿管施行。X線写真上肺うっ血がありエコーにてTAPVR(Ib)と診断。しかし頭蓋内出血を認めたため、開心術が施行できず人工呼吸管理を継続。日齢15当院転院となり同日TAPVR repair施行。日齢21抜管。いったんは状態安定したが、その後次第に呼吸状態が悪化。日齢50再挿管となった。X線写真では全肺野に粒状網状影を認めた。エコー上PVOは否定的で間質性肺炎として治療。NO吸入療法, ステロイドパルス療法等の集中治療で改善し、日齢67抜管。しかし再度呼吸状態悪化し、日齢75再々挿管。HFO管理も行ったが、寛解増悪を繰り返し徐々に低酸素血症が進行。日齢96死亡した。剖検で

別刷請求先：

〒369-1871 埼玉県秩父市下影森845-3

ディノーフ株式会社内日本小児肺循環研究会事務局

はPVOはなく、高度なlymphangiectasiaが認められた。lymphangiectasiaは剖検以外では診断が困難で、有効な治療法もない予後不良な疾患である。病態に合致しない呼吸不全が遷延した際には鑑別すべき疾患の一つと思われる。

#### 4. TAM(transient abnormal myelopoiesis)とpulmonary hypertensionの関連性についての検討

九州厚生年金病院小児科

原 卓也, 大野 拓郎, 弓削 哲二  
倉岡 彩子, 熊本 愛子, 熊本 崇  
上田 誠, 山本 順子, 渡辺まみ江  
高橋 保彦, 城尾 邦隆

TAM(transient abnormal myelopoiesis)は一過性芽球増殖を来す類白血病疾患であり21 trisomyの約10%に合併する。その多くは無治療で自然軽快するが、重症例では肝線維症や多臓器不全を発症し死亡に至る場合もある。また異常芽球の肺浸潤により呼吸不全や肺高血圧(PH)を来すと言われているが、その症例や原因についての報告は少ない。今回、TAMとPHとの関連性について検討した。当院では1997年1月～2008年10月の期間に117例の21 trisomyが入院管理され、そのうち10例(8.5%)にTAMを合併した。これらの症例中フォロー可能であった9例のうちTAMが原因と考えられるPH合併症例が5例(56%)で4例はPPHNでの発症であった。5例中4例にCHD合併(VSD+ASD 2例, ASD 1例, PDA 1例)が認められた。1例はTAM遷延中に根治手術が実施されたが術後にPHが残存。TAM寛解と時期を同じくしてPHも軽快した。今回の検討から、TAM発症例ではPHを高率に合併しており、関連性が示唆される結果であった。

#### 5. 12カ月以下で心内修復術を施行したダウン症候群を伴う完全型房室中隔欠損症に関する危険因子の検討

防衛医科大学校小児科

西山 光則

榊原記念病院小児循環器科, 心臓血管外科

高橋 幸宏, 佐藤潤一郎, 嘉川 忠博  
渡部 珠生, 朴 仁三, 安藤 誠  
和田 直樹, 森 克彦, 村上 保夫  
三森 重和

対象：1979～2007年に榊原記念病院で心内修復術を施行したダウン症候群、完全型房室中隔欠損症の106例を対象とした。合併心奇形や二期的手術の症例は除外した。

結果：死亡例は6例(5.6%)であった。1990年以前は死亡率が33%であったが、1991年以降は死亡率が1%であった。Qp/Qsが2.5未満では死亡率が10%であり、2.5以上では死亡例はなかった。肺血管抵抗値が6.5以上の死亡率は38%で、6.5未満では1%であった。Pp/Psが0.5以上の残存肺高血圧は8例(7.5%)であった。左右シャント率が69%以下では10%に残存肺高血圧を認め、70%以上では5%に

残存肺高血圧を認めた。肺血管抵抗値が4.2未満では1.5%に残存肺高血圧を認めたが、それ以上では16%に残存肺高血圧を認めた。

結語：術前カテーテルデータからある程度のリスクが推定できると考えられた。

#### 6. Non-restrictive ASDを合併したPPH一心房間短絡方向の異なる2症例—

埼玉県立小児医療センター循環器科

菅本 健司, 伊藤 怜司, 河内 貞貴  
菱谷 隆, 星野 健司, 小川 潔

ASD合併のPPHを2例経験したので報告する。

症例1：10歳 女児, PPH(+ASD)診断から10カ月。LVDd = 64% N, LVEDV = 69% N, RVEDVi = 246% N, TR : mild, ASD = 18mm(左右優位), Pp/Ps = 1.07, RVEDP = 11mmHg, SaO<sub>2</sub> = 89%, Qp/Qs = 1.11, CI = 1.7l/min/m<sup>2</sup>。

症例2：12歳 女児, 診断から11年。LVDd = 80% N, LVEDV = 75% N, RVEDVi = 163% N, TR : mild, ASD = 10mm(右左優位), Pp/Ps = 1.18, RVEDP = 11mmHg, SaO<sub>2</sub> = 85%, Qp/Qs = 0.55, CI = 5.6l/min/m<sup>2</sup>。

2例を比較すると両者とも高度肺高血圧 + non-restrictive ASDだが、症例1のほうが右室拡大がありSaO<sub>2</sub>も高く右左短絡が少ない。TDIでの三尖弁輪拡張期後退速度(Ea)などを含めて検討する。

#### 7. 乳児期心房中隔欠損、肺高血圧症への手術方針

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, 吉田修一郎

同 心臓血管外科

櫻井 一, 水谷 真一, 加藤 紀之  
野中 利通, 杉浦 純也, 波多野友紀

日本肺血管研究所

八巻 重雄

昨年の本会で、乳児期心房中隔欠損、肺高血圧症の手術方針決定には、手術前の肺生検が重要であると発表した。それ以前の死亡例と、以後の肺生検例を追加して報告する。

症例1はASD, small muscular VSD, PH, Down症。出生時MASと気胸のため挿管管理の既往あり。1.5カ月で心カテ施行, Qp/Qs 1.4, Pp/Ps 0.9, RpI 8.3U, O<sub>2</sub>負荷で反応ありであった。2カ月時手術施行。10×8mmのASDを閉鎖。肺生検は術後臨床経過区分Bであった。PHは術後11日で再発を確認, O<sub>2</sub>・ドルナー, NO, フローランの使用をしたが進行, 人工呼吸器管理後間質性肺炎, 気胸を合併, 術後3カ月で死亡した。術直後のPH再発への治療の遅れが問題であった。

症例2はASD, PH, Down症。生後6カ月の心カテではQp/Qs 1.45, Pp/Ps 0.85, RpI 8.6U, O<sub>2</sub>負荷で反応ありであった。まず肺生検を行い, B判定。生後11カ月で手術を

行った。術後O<sub>2</sub>投与を3週間続け、PHの再発なく、心カテで確かめ退院になった。

#### 8. 術後臨床経過区分Eが肺動脈絞扼術後に術後臨床経過区分Cへ改善し心内修復術を施行した心室中隔欠損症の1例

榊原記念病院小児科

佐藤潤一郎, 畠井 芳穂, 嘉川 忠博  
石橋奈保子, 朴 仁三, 森 克彦  
村上 保夫, 池本 博行

同 外科

安藤 誠, 高橋 幸宏, 村上 保夫

現 東京北社会保険病院小児科

畠井 芳穂

現 武蔵野赤十字病院小児科

石橋奈保子

現 東北大学大学院医学研究科

池本 博行

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例：13歳，女兒。

現病歴：心室中隔欠損症の診断を受けフォローアップされていたが、小学校3年以降は受診せず。中学1年時に初診、左室圧と右室圧は等圧、心室中隔欠損孔の短絡は両方向性であり、精査のため入院となる。

経過：Qp/Qs = 3.2, Rp = 3.75U・m<sup>2</sup>であったが、酸素・トラゾリン負荷試験に反応なし。肺生検を施行しIPVD 1.9, HE 3度、術後臨床経過区分Eであった。肺動脈絞扼術を施行し、在宅酸素療法・ベラプロスト内服を併用、術後1年4カ月の心臓カテテル検査で酸素負荷試験に反応を認めた。再度肺生検を施行、IPVD 1.7, HE 3度、術後臨床経過区分Cと改善を認めため、心内修復術を施行した。術後1年の心臓カテテル検査で肺動脈圧は改善していた。

結語：病理診断で絶対的手術不適応と診断され、一期の根治術が不可能と判断されたが、肺動脈絞扼術後2年4カ月血管拡張剤使用により根治手術が可能になった症例を経験した。

#### 9. 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

月齢11でチアノーゼに気づかれ、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の女兒が、1年間の在宅酸素療法ののち2歳9カ月でbilateral unifocalizationおよびpalliative RVOT reconstruction (RVOTR)を施行された症例を昨年、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、beraprost(3歳1カ月から)、bosentan(3歳7カ月から)を併

用し、4歳8カ月で根治手術(unifocalization, PA plasty, RVOTRおよびVSD閉鎖術)を施行した。現在は、手術前の在宅酸素療法、beraprost, bosentanを継続しているが、保育園に通園可能である。今回、根治術後6カ月で行った心臓カテテル検査の結果を含め、治療経過を報告する。

#### 10. 動脈管早期閉鎖により肺小動脈形成不全を呈したと考えられたTGA(I型)の1例

大垣市民病院第二小児科

太田 宇哉, 松沢麻衣子, 近藤 大貴  
服部 哲夫, 西原 栄起, 倉石 建治  
大城 誠, 田内 宣生

同 心臓血管外科

小坂井基史, 杉浦 友, 石本 直良

横山 幸房, 玉木 修治

日本肺血管研究所

八巻 重雄

39週2日3,070gで出生の男児。生後チアノーゼを認め、日齢6に当院紹介入院。d-TGA(I)と診断。SpO<sub>2</sub> = 50台、ASDは左右シャント優位でやや狭く、BASを施行。Coronary Shahr IV, LVOTO(-)。LVp/RVp = 0.53。ASDは拡大したが、pO<sub>2</sub> = 22.5と上昇を認めなかった。酸素やNOも無効で、PGE<sub>1</sub>-CD使用するもPDAは開大することはなかった。酸素飽和度の低下、血圧低下、アシドーシス悪化を認め緊急modified BT shunt(ePTFE 3.0mm)を施行した。術後、肺血流量の増加を認めたものの、回復することなく感染症を契機に日齢37永眠された。

剖検所見では左室壁の肥厚を認めシャントの狭窄を認めなかった。肺の病理検査では肺小動脈形成不全を認め、術後臨床経過区分E(手術死か病院死)であった。

肺高血圧が高度ではないのに酸素飽和度の上昇なく治療に苦慮した。胎児期の動脈管早期閉鎖が原因で、左室心筋肥厚による拡張障害、肺血流の低下、肺小動脈形成不全を呈したのではないかと推測したので報告する。

#### 11. 術後長期多剤薬物療法の効果が組織学的に示された高肺血管抵抗を伴う両大血管右室起始症の1手術例

筑波大学小児科

石川 伸行, 吉見 愛, 加藤 愛章  
高橋 実穂, 堀米 仁志

同 心臓血管外科

徳永 千穂, 金本 真也, 平松 祐司

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例は6歳女兒。月齢12に当院へ紹介され、DORV(sub-Ao VSD), PHと診断。月齢13の心カテでMPA = 90/35, LV = 90/4mmHg, Rp = 7.0U・m<sup>2</sup>であったが酸素負荷テストに反応したため心内修復術を行った。比較的順調に退院したが、術後2カ月の心カテでMPA = 75/34, Ao = 83/44mmHg, 術後1年に、心不全(BNP > 2000)で入院し

た。Epoprostenol, beraprost, olprinone等で管理し, epoprostenolはその後1年以上使用。Sildenafilの追加でepoprostenolから離脱でき退院。さらにbosentanを追加。BNP = 400~500。6歳時, LPA = 37/13, RPA = 57/10, Ao = 82/45 mmHg, Qp/Qs = 1.3, Rp =  $2.7U \cdot m^2$ と改善がみられた。PR, TR, VSD遺残短絡に対して外科的に介入し, BNPは200台に低下した。同時に行った肺生検ではIPVD = 2.3, 中膜肥厚が高度で内膜線維性肥厚によって閉塞した血管: 中膜肥厚がほとんどない薄い血管 = 2:1で, 前者は根治手術以前にできたもの, 後者は積極的な術後薬物療法の効果と推定された。予後は厳しいものの, 後者の存在は長期生存の可能性を示すもので, 肺組織診断の重要性が示された。

## 12. グレン・フォンタン循環における肺血流シンチ所見(R-Lシャント率)の検討

国立循環器病センター小児循環器診療部

松尾 倫, 杉山 央, 大内 秀雄  
山田 修

目的: グレン(BDG)・フォンタン(Fontan)循環における低酸素血症の要因としてV-Vシャント, baffle leak, 肺動静瘻等による右左短絡が挙げられるが, 定量的に評価できるmodalityは少ない。肺血流シンチを用いて右左短絡率(R-Lシャント), 右左肺血流比(R/L)を算出し検討した。

対象: 2008年6~11月に肺血流シンチ( $^{99m}Tc$ -MAA)を施行しR-Lシャント率, R/Lを算出したBDG 6例, Fontan 10例。年齢7カ月~23歳(中央値6歳)。同時期に施行した心カテ等の所見と比較した。

結果: Fontan群ではSaO<sub>2</sub>が81%と低酸素血症が強い例ではR-Lシャントが40%と高値を示した。Fontan群ではR-Lシャント率は下肢よりも上肢からの投与のほうが高値を示した。これはV-Vシャントが上大静脈近傍に発達していることを示唆していると考えた。上肢からの投与でその中枢側の血管が閉塞している場合, グレン循環に還流する血流は右左短絡率から40~60%と推測された。

結語: グレン・フォンタン循環において肺血流シンチを用いて右左短絡の定量的評価が可能である。

## 13. Norwood術後のHLHS例における肺動脈の発育—Norwood術におけるRV-PA conduit法とBT shunt法との比較—

福岡市立こども病院循環器科

中村 真, 石川 司朗, 北岡 千佳  
織田 久之, 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 心臓外科

角 秀秋

背景・目的: HLHSに対する第一期手術Norwood術(以

下, N術)にはRV-PA conduit(RV-PA)法とBT shunt(BT)法がある。両者には, 一長一短があり, 現在も優劣は不明である。今回, 両者をグレン術時肺動脈発育の観点から評価した。

対象・方法: RV-PA26例, BT17例。グレン術前心カテでのPA index(PAI), LPA/RPA径比, 平均PA圧, RV圧(収縮期, EDP), Qp/Qs, SaO<sub>2</sub>, 胸部X線CTR, UCGでのRVEF, 重度TR例数, グレン術時のPA形成率, ドレーン日数およびN術後グレン術までの待機日数などを比較検討した。

結果: RV-PA: BTの順で主な項目のみ示す。PAI = 187: 168mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, RV収縮期圧 = 80: 90mmHg(p < 0.005), Qp/Qs = 0.9: 1.2(p < 0.05), SaO<sub>2</sub> = 77.5: 78.8%, PA形成率 = 31: 18%およびN術-グレン術期間(median) = 184: 236日。

総括: RV-PA群では, PAIはむしろ大きい, c-PA低形成のため早期にグレン術施行例が多く, PA形成率は高い。c-PA発育の観点からは, BT法がやや有利である。

## 14. ショックで発症した肺動脈性肺高血圧症の乳児例

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

梶川 優介, 佐々木章人, 土井庄三郎

在胎40週6日, 3,578gで帝王切開にて出生した女児。胎児エコーにて高度の水腎症を指摘され, A病院に経過観察のため入院していた。スクリーニングの心エコーで小短絡のVSDを認めた。1カ月時, 排尿時膀胱造影の検査中, 激しい啼泣の際に呼吸不全・ショック状態となり, 人工呼吸管理下に当院に搬送。入院時, 左室機能は良好であったが, 重症三尖弁逆流からの推定右室圧は70mmHgであり, ショックは肺高血圧クリーゼと判断し, 100%酸素とNO吸入療法(20ppm)を開始し血行動態は安定した。高度の三尖弁逸脱による三尖弁逆流と, 右室と比較し右房の著明な拡大を認め, 主たる病態が肺高血圧症か先天性三尖弁逆流かの判断に苦慮した。転院14日目の心臓カテテル検査では, 肺動脈圧は, 酸素およびNO中止した状態では体血圧と等圧であり, 酸素およびNO投与により体血圧の7割まで低下した。現在, ボセンタン投与を開始。稀有な経過をたどっており, 報告する。

## 15. 発病から肺移植まで25年間長期観察できた特発性PAHの1例

東邦大学医療センター大森病院小児科

中山 智孝, 池原 聡, 嶋田 博光  
高月 晋一, 松裏 裕行, 佐地 勉

東北大学病院臓器移植医療部

大石 慶子

同 病理

阿部 佳子

同 呼吸器外科

近藤 丘

症例は38歳女性。生来健康だったが小児期から運動は

苦手. PHの家族歴なし, BMPR2やALK1の遺伝子異常なし. 12歳時, 咯血にて発病. 前医にて多発性末梢性肺動脈狭窄によるPHと診断, 運動制限された. 17歳時に心カテにて原発性肺高血圧と診断され, ワーファリン開始. 高校卒業後は事務職に就いていたが, 20歳代後半以降は咯血が反復. 30歳以降, 全身血圧を凌駕する高度PHを呈し労作時息切れが増強し, 32歳時よりHOTとエポプロステノール療法開始. 咯血を繰り返すため漸増困難, 脳死肺移植の登録. シルデナフィルやボセンタンの追加を試みるも種々の副作用のためいずれも少量で開始. 咯血以外に無痛性甲状腺炎, 好酸球性肺炎を併発し重篤な状態となったが対症療法で軽快. 計10回の入退院の末, 35歳時に東北大学へ転院. 2年1カ月の入院待機後に脳死肺移植を受けた. 摘出した肺病理組織はHeath-Edwards分類IVに相当(詳細は検査中). まれな症例と思われる報告する.

#### 16. 門脈大循環シャントによる門脈肺高血圧症で死亡した2例

群馬県立小児医療センター循環器科

石井陽一郎, 池田健太郎, 小林 富男,

同 外科

黒岩 実

はじめに: 門脈肺高血圧症は, 肝硬変や肝内異常血管などにより門脈血が肺循環に直接流入し肺血管床が障害され肺高血圧症に至る疾患である.

症例1: 先天性胆道閉鎖症のため2カ月時に葛西手術を施行され他院にて経過観察されていた児. 18歳時に心不全を契機に肺高血圧症が発見された. 生体肝移植の適応と思われたが希望はなかった. PGI<sub>2</sub>持続静注, シルデナフィル, ボセンタン等による薬物療法を施行したが, 24歳で死亡した.

症例2: 7カ月時に心不全のため当センターを受診. 体表の多発性血管腫とlarge ASDを認めた. ガスリー検査では初回陽性で, 再検にて陰性, 腹部エコーでは異常はなく, 肺高血圧症が急速に進行した. 15歳時に門脈から肝静脈に至る異常血管が発見され門脈大循環シャントと診断し, 薬物療法を継続したが16歳で死亡した.

結語: 門脈肺高血圧症は薬物療法に反応不良で, 早期発見と根治的な治療が必要と思われる.

#### 17. 各種血管作動薬に対する肺動脈の反応性(ラット摘出肺動脈による基礎的研究)

聖マリヤンナ医科大学病院高度新生児医療センター

正木 宏

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

東京都立八王子小児病院新生児科

高橋 秀弘

東京医科大学病院小児科

近藤 敦, 菅波 佑介

背景: 臨床的に使用される血管作動薬の肺血管への作用に関する基礎的な研究は少ない.

目的: 成獣ラット肺動脈で各種血管作動薬に対する収縮弛緩特性を評価すること.

方法: 雌SDラットの肺動脈リング標本(第一分枝, 外径~1mm)を, 95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>混合ガスで通気し39℃に保った栄養液内で懸垂し, DOA, DOB, EP, NE, ISP, AVPについて薬剤濃度を段階的に変化させて張力変化を測定した.

結果: 各薬剤による50%張力上昇を認めた濃度はそれぞれDOA: 5×10~6M, DOB: 6×10~7M, EP: 8×10~8M, NE: 7×10~8Mであった. ISP, AVPは無反応か, それぞれ10~5M, 10~8Mまでわずかに弛緩した.

考察: DOA, EP, NEで収縮反応がみられた濃度範囲は, 報告されているヒト小児の生理的基線レベルから薬剤投与時の血中レベルへと移行する範囲にほぼ合致していた.

#### 18. マウス低酸素肺高血圧モデルにおける骨髄由来幹細胞の関与とボセンタンによる骨髄由来幹細胞動態への影響

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

加藤 太一

三重大学大学院医学系研究科小児科

加藤 太一, 三谷 義英, 澤田 博文

池山夕起子, 出口 隆生, 駒田 美弘

同 造血病態内科学

榎屋 正浩, 宮田 恵理

同 生体防御医学

丸山 淳子

同 麻酔科

丸山 一男

同 胸部心臓血管外科

新保 秀人

目的: 肺高血圧症の病変形成における骨髄由来幹細胞の関与と, ボセンタンの骨髄由来幹細胞動態への影響を明らかにすること.

方法: C57BL6/Jマウスに対して全身の細胞が緑色蛍光

を呈するeGFPマウスの骨髄を移植した後に、低酸素肺高血圧モデルを作成した。移植細胞は全骨髄有核細胞ないし造血幹細胞分画で、おのおのの肺血管病変への寄与を比較検討した。さらにボセンタンの肺高血圧マウスにおける骨髄由来幹細胞動態への影響を検討した。

結果：肺血管病変で、内皮細胞は主に非造血幹細胞分画、マクロファージは造血幹細胞分画由来であった。また、ボセンタンは末梢血中の血管内皮前駆細胞、肺血管病変での骨髄由来血管内皮細胞を増加し、骨髄由来マクロファージを抑制した。

結論：異なる骨髄幹細胞が、マウス高血圧性血管病変における異なる細胞系列に分化し、骨髄幹細胞調節はボセンタンの新たな肺高血圧抑制機序となる可能性が示唆された。

### 19. 肺血管内皮細胞におけるbone morphogenetic protein receptor(BMPR)シグナルに対するエストロゲンの効果の検討

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, 松本 明香  
岡田 陽子, 大藪 恵一

背景：肺高血圧症発症に性差が存在することは知られているが、その分子メカニズムについては明らかでない。

目的：肺血管内皮細胞においてestrogenがBMPRシグナルに及ぼす影響を明らかにする。

方法：ラット肺血管内皮細胞を用い、BMP 2,  $\beta$ -estradiol(E 2), ICI 182, 780を投与し、BMPR関連シグナル分子の変化を検討した。

結果：21%O<sub>2</sub>下でE 2を添加すると、phosphorylated Smad(p-Smad)1/5/8蛋白、Id1 mRNAは増加し、1%O<sub>2</sub>下でのE 2添加では減少した。これらの発現変化はICI 182, 780の投与によりキャンセルされた。また、1%O<sub>2</sub>下でHIF(hypoxia-inducible factor)-1 inhibitorを投与すると21%O<sub>2</sub>下と同様の反応を示し、21%O<sub>2</sub>下でCoCl<sub>2</sub>あるいはdeferoxamineの投与および恒常活性型HIF-1 $\alpha$ プラスミドをtransfectionすることで、1%O<sub>2</sub>下と同様の反応を示した。

考察：*in vitro*で、E 2は低酸素下でBMPRシグナル伝達を抑制し、この作用にはHIF-1 $\alpha$ が関与していることが示唆された。

### 20. 肺動静脈瘻患者における遺伝子解析の結果

国立循環器病センター小児循環器診療部

高田 秀実, 山田 修

同 心臓内科

中西 宣文

同 研究所

森崎 裕子

背景：肺動静脈瘻(PAVF)は遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)やFontan手術後に伴う。HHTはその原因遺伝子と

して、ALK-1, ENG(endoglin)が報告されている。

目的：PAVF患者における遺伝子解析の結果を報告する。

対象：方法：当センターにてPAVFを認めた14人とその家族4人の合計18人。男性8人、女性10人。診断時年齢は9~58(中央値28.5)歳。臨床的にHHTを疑われた症例(H群)は6例、Fontan術後(F群)は6例、孤発性のPAVF(P群)は6例であった。ALK-1およびENGの遺伝子解析を行った。

結果：18例中8例に遺伝子異常を認めた(H群：5/6, P群：3/6, F群：0/6)。

結論：HHTの診断において遺伝子解析は有用である。Fontan後のPAVFにおいてALK-1, ENGの関与は乏しい。

### 21. 膜電位依存性カリウムチャンネル複合体の検討

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

同 循環器小児科

中西 敏雄

目的：肺動脈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、膜電位は主にカリウム(K)電流によって調節される。動脈管ならびに肺動脈に発現する主な膜電位依存性カリウムチャンネル(Kv) $\alpha$ サブユニットは1.5,  $\beta$  1 サブユニット1.2であり、 $\alpha$  1.5は $\beta$  1.2によって不活性化を促進され負の制御を受ける。Kvチャンネル制御のメカニズムを探るため、Kv 1.5およびKv $\beta$  1.2をHEK細胞に導入発現させ、アフィニティ精製しblue-native/SDS PAGEを用いて泳動分離し、相互作用するタンパク質を検討した。

結果：Kv 1.5複合体は630kDa, Kv $\beta$ 1.2複合体は530kDa, Kv 1.5/Kv $\beta$  1.2複合体は800kDaであり、 $\gamma$ アクチンなどを含む新規相互作用タンパク質が同定された。

### 22. 間質性肺炎(IP)を合併し、epoprostenol(PGI<sub>2</sub>)持続静注により急速な症状悪化を来したNorwoodおよびbidirectional Glenn(BDG)術後の1例

長野県立こども病院循環器科

梶村いちげ, 安河内 聡, 瀧間 浄宏

武井 黄太, 井上 奈緒, 田澤 星一

中野 祐介

同 心臓血管外科

原田 順和, 坂本 貴彦, 梅津健太郎

松下 弘

はじめに：PGI<sub>2</sub>静注によりIPの増悪を認めた、僧帽弁狭窄、左室および大動脈低形成、大動脈縮窄の4y女児例を報告する。

症例：Norwood(6d)およびBDG(7m)施行後、低酸素血症(SpO<sub>2</sub> 50~60%)と左肺動脈血管床低下を生じ、1y時左BT shunt追加。しかし、低酸素血症は改善せず、肺動脈圧

上昇(mean 25mmHg)による上大静脈症候群(SVC synd.)を反復し、長期の酸素投与を余儀なくされた。3y時、当院へ転院。左右肺動脈分離術施行してSVC synd.は改善したが、右肺野の透過性低下は続き、KL-6も2,060U/mlと上昇を認めた。胸部CTの間質影所見からIPと診断。しかしIPの原因は膠原病、ウイルス性、薬剤性など特定できなかった。さらに、肺動脈圧低下目的でPGI<sub>2</sub>静注開始後、IPと低酸素血症の増悪を生じたため、PGI<sub>2</sub>投与を中止、ステロイド治療で改善した。

考察・結語：間質性肺炎とSVC synd.による肺毛細血管静水圧上昇が背景にある病態でPGI<sub>2</sub>による血管透過性亢進が間質性の肺浮腫を増強させたと考えられた。

### 23. 重篤な肺胞出血とKL-6異常高値を来したエポプロステノール療法中iPAHの1例

東邦大学医療センター大森病院小児科

中山 智孝, 池原 聡, 嶋田 博光  
高月 晋一, 松裏 裕行, 佐地 勉

同 呼吸器内科

本間 栄

症例は17歳男性。2002年発症の特発性PAHで5年来エポプロステノール持続静注療法中。PHの家族歴はないがBMPR2の遺伝子異常あり(exon 8, 9欠失)。NYHAクラスII-IIIを維持していたが2006年7月以降、症状ならびに血行動態が増悪。ボセンタンが追加されたが改善なく肝機能障害が出現し1年で中止。同時期より安静時のSpO<sub>2</sub>が低下(室内気で96%→90%)した。2007年8月に少量咯血あり。NYHA IVとなり同年10月から入院し抗心不全療法を行ったが、浮腫や肝腫大等の右心不全症状は軽微にかかわらず、強い呼吸困難が持続。12月末、咳嗽とともに大量の咯血を認め、胸部CTにて間質性陰影の増強、血中KL-6が1,950U/mlと上昇した。間質性肺炎が疑われたが各種薬剤LSTは陰性、感染症や膠原病も否定的でびまん性肺胞出血と診断した。プレドニゾロン(PSL)投与が奏効し咯血は消失、酸素化障害や画像所見は軽快傾向を示し3カ月後のKL-6は正常化した。まれな症例と思われ報告する。

### 24. シルデナフィルクエン酸塩と心拍コントロールにより蛋白漏出性胃腸症が改善した単心室症例

東京大学医学部小児科

小野 博, 豊田 彰文, 中村 嘉宏  
香取 竜生

症例は7歳男児。診断は右室型単心室、TCPC後。全身の浮腫を主訴に来院。TP 4.9g/dl, alb 2.4g/dlであった。PLEを疑い、利尿剤増量し、浮腫は若干改善したが、alb 3.0g/dl前後であった。シンチグラムでPLEと診断した。心カテーテル検査で、PAP(mean)16mmHg, Rp 3.51U・m<sup>2</sup>であり、Holter心電図では房室接合部調律が主であった。心房調律を主にするためシロスタゾールを、肺血管拡張剤としてシルデナフィルを開始した。速やかにTP 7.3g/dl,

alb 4.2g/dlと改善し、3カ月後のシンチグラムでPLEは改善し、心カテーテル検査上、PAP(mean)14mmHg, Rp 1.95U・m<sup>2</sup>と改善した。Holter心電図で覚醒時はほぼ洞調律となったがPACが増加した。患児のQOLはPLE発症以前より改善した。

### 25. 乳児期早期の重症先天性心疾患の管理における sildenafilの新しい役割

三重大学大学院医学研究科小児発達医学

淀谷 典子, 三谷 義英, 大橋 啓之  
大槻祥一郎, 早川 豪俊, 駒田 美弘

目的と背景：乳児期先天性心疾患(CHD)の外科手術、カテ治療前後に、低酸素血症の管理が問題となることがある。Sildenafilは、PDE 5を阻害する選択的肺血管拡張剤で、肺動脈性肺高血圧での有効性が報告される。今回、重度低酸素血症を伴うCHDの乳児にsildenafilの使用経験を報告する。

対象と方法：対象は、生後3カ月未満のNICU入院中の3例(症例1：TOF, hypo PA, MAPCA, pre UF, 症例2：DORV, CAVC, PA, post BT, 症例3：critical PS, post PTPV)で、低酸素血症の管理に酸素投与にsildenafil(1.0~2.0mg/kg/d)を追加投与した。

結果：全例内服前後でSpO<sub>2</sub>が>3%上昇し、投与前SpO<sub>2</sub>は経時的に上昇した。

結語：乳児期早期のCHDの術前後の低酸素血症の管理に、sildenafilは新たな補助治療となる可能性が示唆された。

### 26. Plastic bronchitis発症機序に関する考察—Fontan循環に合併した1例—

福岡市立こども病院・感染症センター循環器科

安田 和志, 石川 司朗

同 新生児循環器科

総崎 直樹

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児循環器科

中矢代真美, 我那覇 仁

気管支鋳型粘液栓により気道閉塞を来すplastic bronchitis(PB)の病態生理は不明である。Fontan循環に合併したPBの発症機序について、肺リンパ循環を中心に考察した。症例は心房内臓錯位症候群(左側相同)、左心低形成症候群、門脈-体静脈シャントの7歳女児。F術後約3年で吐血し、内視鏡で食道静脈瘤と診断、抗血小板療法中止。F術後約5年でPB発症。粘液栓病理診断はSeear分類acellular typeで、ステロイド、気管支拡張剤、去痰剤に抵抗性。心カテではCVP = 15mmHg, PAWP = 13mmHg, RVEDP = 13mmHg, TR 2度, RpI = 0.58, CI = 5.0でFontan循環は許容範囲内も、著明な肝腫大、肝実質の不均一エコー、家族歴(姉：8歳時、肝硬変で死亡)から肝実質病変を疑った。門脈圧亢進(24cmH<sub>2</sub>O)し、肝生検で肝硬変と診断。

肝硬変・門脈圧亢進の進行とともに、先天性門脈-体静脈シャントの短絡血流量が増加したため食道静脈瘤は消失したが、これに伴い門脈血中のエンドセリン(ET-1)およびセロトニン(5-HT)が肺動脈に流入し、また血小板凝集により血小板濃染顆粒からの5-HT放出を促し肺リンパ管内圧・抵抗が上昇。Fontan循環による高い中心静脈圧、肺動脈拍動の低下は肺リンパ液産生能・輸送能を低下させ、さらなる肺リンパ循環障害を招いた。また心室機能不全から肺静脈うっ血、肺組織液増加を来すが、これをリンパとして排液できないため気道に貯留、粘液栓形成しPBを発症したのではないかと推察した。ボセンタンは一時的/部分的な有効性を示したが不十分。この症例のPBには抗血小板療法や抗セロトニン薬の併用が有効である可能性が示唆された。

#### 27. ボセンタンが有効であったFontan candidate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: 大動脈縮窄複合として日齢22に大動脈縮窄解除・肺動脈絞扼術を施行された。その後僧帽弁狭窄の進行から二心室修復は不可能と判断され、7カ月時Norwood手術を施行された。1歳4カ月時の心カテで平均肺動脈圧(mPAP)19mmHg, 肺血管抵抗(Rp)7.9単位であり、低酸素血症のためシャントを追加し、HOT, ベラプロスト・ボセンタン内服を開始した。1年後にはmPAP 16mmHg, Rp 6.1単位であり、3歳1カ月時Glenn手術を施行された。

症例2: 三尖弁閉鎖, 肺動脈弁欠損。両側シャント施行後、2歳2カ月時mPAP 25mmHg, Rp 7.4単位であり、HOT, ボセンタン内服を開始した。1年後にはmPAP 11mmHg, Rp 1.9単位に低下しており、Glenn手術待機中である。ボセンタンはFontan candidateにおいてもmPAP, Rpを低下させ、右心バイパス手術の適応が拡大できる可能性がある。

#### 28. Eisenmenger症候群におけるボセンタンの中期効果 東京女子医科大学循環器小児科

嶋田 博光, 竹内 大二, 山村 英司,

富松 宏文, 森 善樹, 中西 敏雄

目的: Eisenmenger症候群(ES)におけるボセンタンの中期効果を検討すること。

対象: ボセンタン開始から1年以上経過したESの11例。年齢は $34 \pm 12$ 歳。男性:女性 = 4:7。

方法: ボセンタン投与前後のNYHA class, BNP, SpO<sub>2</sub>, 6分間歩行テストについて検討した。

結果: 基礎疾患はVSDが6例(1例はCoAを合併), AVSDが2例, ASDが1例, IAA・AP-Wが1例, TACが1例。投与量は $165 \pm 70$ mg/日。開始時にプロサイリンを併

用していたのは6例, 在宅酸素療法を行っていたのは5例であった。全例が1年以上投与を継続した。NYHAクラスおよびBNPは不変であった。SpO<sub>2</sub>は6例で5%以上の増加を認めた。長期に6分間歩行テストを施行した8例中4例で歩行距離の増加を認めた。副作用は4例に認められ、2例で投与を中止した。

結論: ESにおいてボセンタン投与の中期効果が良好な症例がある。

#### 29. 小児肺高血圧症患者における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

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

2008年の本研究会で、ピーク・トラフ2点採血デザインに基づく薬物動態解析法について発表した。今回、多施設共同で実施しているボセンタンの体内動態試験に関する中間解析結果を報告する。同一用量のボセンタンを1週間以上反復服用した小児肺高血圧患者17例を対象として服薬の直前と3時間後に採血し、HPLCを用いて薬物定量を行った。ボセンタンの投与量は $2.57 \pm 0.74$ mg/kg/dayであり、ピークとトラフの血中濃度はそれぞれ $356 \pm 228$ ,  $82.8 \pm 110$ ng/mlであった。非線形混合効果モデルに基づく母集団薬物動態解析の結果、経口クリアランスと見かけの分布容積の平均値( $\pm$ SD)はそれぞれ $0.44 \pm 0.13$ l/hr/kg,  $1.63 \pm 0.65$ l/kgであり、消失半減期は $2.86 \pm 1.44$ hrと算出された。今後、ボセンタンの体内動態に影響を及ぼす因子を明らかにするため、症例数を追加して解析を行う予定である。