

第 17 回日本小児肺循環研究会

日 時：2011 年 2 月 5 日（土曜日）
会 場：笹川記念会館
当番幹事：小野 安生（静岡県立こども病院循環器科）

1. 先天性硬膜動静脈瘻による肺高血圧症に対しエポプロステノールが効果を認めた 1 例

信州大学小児医学講座

松崎 聡

国立病院機構長野病院小児科

伊藤有香子

長野赤十字病院小児科

天野芳郎，南 勇樹，中村真一，高山雅至

大阪市立総合医療センター脳神経外科

小宮山雅樹

長野県立こども病院麻酔・集中治療科

阿部世紀

症例は日齢 0 の女児。出生後から，心雑音，チアノーゼを認めた。日齢 3 に MRI で硬膜動静脈瘻と診断された。右室圧が左室圧を凌駕しうっ血肝，DIC が進行したため，日齢 5 にエポプロステノールを開始したところ著効した。肺血管床を増加させたことが大きな要因と考えられた。

2. エポプロステノール持続静注療法から離脱を試みた PAH 一例の臨床経過（続報）

東邦大学医療センター大森病院小児科

中山智孝，直井和之，嶋田博光，高月晋一，松裏裕行，佐地 勉

症例：19 歳男子，8 歳時に iPAH（SMAD8 変異認め遺伝性 PAH）と診断。左右心室等圧，WHO 機能分類 III となり診断後 7 か月で EPO 開始。3 年目で最大 30 ng/kg/min に達し，mPAP 56 mmHg，RpI 9.6 U・m²，Rp/Rs 0.56 まで改善。シルデナフィルを追加し EPO 増量は中止したが増悪なし。患者の強い希望があり 8 年目からボセンタンを追加し，2 年かけて EPO を漸減中止した。1 年後の mPAP 55 mmHg，RpI 12 U・m²，Rp/Rs 0.69 と軽度増悪していたが，6 分間歩行距離 614 m，CTR48%，BNP は 4.0 pg/ml と増悪なし。煩雑な EPO 管理から解放され良好な QOL を保っている。

3. PAHに対する静注 PGI₂の急性投与の反応性

長野県立こども病院 循環器科

森 啓充, 安河内聡, 瀧間浄宏, 松井彦郎, 井上奈緒, 森本康子,
渡辺重朗

目的: PAH に対する PGI₂ 静注による急性血管拡張試験の検討. 対象と方法: PAH 6 症例, 5~17 歳. PGI₂ 投与前後での各パラメーター, NYHA, 6 分間歩行, BNP, 治療経過における比較検討. 結果: CI は 4.4 ± 1.2 と上昇したが $\Delta mPAP$ は 6.25 ± 8.1 mmHg, すべて無反応で 10 回で増加. $\Delta Rp/Rs$ も 0.26 ± 0.22 と 11 回で増加. 投与前の mPAP, Rp, Rp/Rs, CI は $\Delta mPAP$, ΔCI に影響せず, $\Delta mPAP$ と ΔCI について NYHA, 6 分間歩行, BNP と間にも相関はない. 初回検査での $\Delta mPAP$ と治療後の mPAP の変化は関連傾向がみられた. 結語: PGI₂ 急性試験は慢性治療に対する反応性を見ることができるかもしれない.

4. Ca拮抗薬と beraprost の併用で長期間安定している特発性肺動脈性肺高血圧症の 1 例

山形大学医学部小児科

安孫子雅之, 鈴木 浩, 小田切徹州, 早坂 清

山形県立中央病院小児科

鈴木恵美子

症例は 24 歳の特発性肺動脈性肺高血圧症の女性. 10 歳時に運動時の息切れが出現し, 肺動脈圧 75/39 (52) mmHg, Pp/Ps 0.76, Rp 8.3 単位・m² で, nifedipine に反応がみられた. Beraprost, nifedipine, digoxin, warfarin と HOT で治療を開始した. 24 歳時, WHO class II 度で肺動脈圧 48/20 (32) mmHg, Pp/Ps 0.49, Rp 10.6 単位・m² であった.

5. Down 症候群, 心房中隔欠損, 動脈管開存に合併した肺高血圧に対する beraprost, sildenafil と bosentan の併用療法

山形大学医学部小児科

安孫子雅之, 鈴木 浩, 小田切徹州, 早坂 清

山形県立中央病院小児科

鈴木恵美子

症例は心房中隔欠損, 動脈管開存, 肺高血圧, Down 症候群の男児. 生後 2 カ月で beraprost を開始し, 6 カ月時肺動脈圧 55/19 (37) mmHg, 肺体血流量比 1.7, 肺血管抵抗 5.8 単位・m² で, 酸素, NO に反応があった. 在宅酸素療法と sildenafil, その後 bosentan を併用し, 肺動脈圧は低下し ASD は自然閉鎖した. 2 歳時肺動脈圧は 32/9 (21) mmHg と改善した.

6. 当院のボセンタン使用経験

慶應義塾大学医学部小児科

宮田功一，柴田映道，古道一樹，前田潤，福島裕之，山岸敬幸

肺高血圧症（PAH）の病態には，肺血管内皮の障害およびエンドセリンをはじめとする肺血管収縮因子・増殖因子が関与する．PAH に対するエンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）の効果は，大規模臨床試験で証明されてきた．当院でこれまでにボセンタンを投与した先天性疾患に伴う PAH16 例（0～43 歳）について報告する．基礎疾患は VSD，ASD，AVSD，TGA，Fontan 術後，肺動脈閉鎖，CLD，先天性門脈欠損．重篤な副作用はなかったが，6/16 例で PAH の進行を抑制できず，これらの症例を中心に考察する．

7. グレン術後の肺循環障害に対するボセンタン

大阪医科大学附属病院小児科

岸 勘太，奥村謙一，森 保彦，玉井 浩

大阪医科大学附属病院心臓血管外科

根本慎太郎

関西医科大学附属枚方病院小児科

吉村 健，内山敬達

グレン術後の肺循環障害に対するボセンタンの効果を検討するために，4 例で投与前後の臨床像を調査した．開始理由は肺動静脈圧較差（TPG）高値，酸素飽和度（SpO₂）低値，浮腫．TPG は 9 mmHg から 5.5 mmHg へと低下し，SpO₂ は 78% から 85.5% へと改善（全て中央値）．先行投与していたシルデナフィルや HOT を中止できた症例があり，2 例でフォンタンに到達．グレン術後の肺循環障害に対してボセンタンは有効である可能性が示唆された．

8. 肺動脈性肺高血圧症に対するタダラフィルの使用経験

群馬県立小児医療センター循環器科

関 満，池田健太郎，下山伸哉，小林富男

PAH 小児患者 2 例に対しシルデナフィルからタダラフィルへ変更した．症例は 13 歳男児（症例 1）と 15 歳男児（症例 2）でエボプロステノロール，ボセンタン，シフデナフィルにて治療中．症例 1 は症状改善を期待しシルデナフィル 90 mg 分 3 をタダラフィル 40 mg 分 1 に変更．変更は問題なくできたが症状は変わらず肺移植待機中．症例 2 は高容量投与のシルデナフィル 80 mg 分 3 をタダラフィル 40 mg 分 1 に変更．2 日後より頭痛を認めたが分 2 投与へ変更して消失．ともに症状の増悪なく変更は可能であり副作用が強い例には分 2 投与が有効であった．

9. 肺循環障害（Eisenmenger 症候群を除く）を伴った複雑先天性心疾患に対する tadalafil の使用経験

三重大学大学院医学系小児科

大橋啓之, 三谷義英, 澤田博文, 早川豪俊, 貝沼圭吾, 淀谷典子,
駒田美弘

目的：可能な外科治療，カテーテル治療の後に肺血管病変を合併した複雑先天性心疾患に対する tadalafil の使用経験を報告する．症例：対象疾患は進行性のチアノーゼないし右心不全を来した Fontan 術後 4 例（開窓 Fontan 術 3 例），低形成肺動脈を伴う BT shunt 術後 2 例．投与開始年齢は平均 6.6 歳，急性効果の指標の SpO₂ は投与 1～3 時間で平均 +2.8% となり，12～18 時間後も平均 +2.3% と維持されていた．3 カ月以上の慢性効果の指標の小児心不全指標 NYU PHFI は 9.5 点→7.5 点と改善した．結語：tadalafil により，長時間安定した SpO₂ の管理が可能であった．

10. 分子標的薬ソラフェニブ治療が奏功した転移性腎細胞癌を合併した肺高血圧症の一例

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, 中山智孝, 松裏裕行, 佐地 勉

血小板由来増殖因子（PDGF）等複数の受容体阻害薬であるソラフェニブを転移性腎癌に対し投与し肺高血圧症（PAH）が奏功した症例を経験した．症例は 34 歳女性．腎細胞癌の術前精査で心房中隔欠損，PAH を確認．ベラプロストの内服開始の上，左腎摘出術施行．術後の肝転移に対してソラフェニブの投与開始．3 週間後の心臓超音波検査にて TRPG は 81→51 mmHg，6 分間歩行にて距離が 260→416→432 m，経皮的酸素飽和度の最低値が 76→85% と改善．手足症候群，下痢の副作用はコントロールできている．

11. 酸素負荷，PGI₂ 負荷試験で肺血管抵抗の低下を認めた多脾症・両大血管右室起始・高度肺高血圧の一中年男性例

千葉県循環器病センター成人先天性心疾患診療部小児科

堀端洋子, 村上智明, 白井丈晶, 立野 滋, 川副泰隆, 森島宏子,
丹羽公一郎

47 歳男性．診断は多脾症・両大血管右室起始・心室中隔欠損・心房中隔欠損・下大静脈欠損・半奇静脈結合・部分肺静脈還流異常・肺高血圧．2 歳時に肺高血圧，24 歳時に Eisenmenger 症候群と診断．現在 SpO₂ 83%，肺動脈圧 106/33 (61) mmHg，左室圧 104/edp13 mmHg，Qp/Qs 3.2/2.9 L/min/m²，肺血管抵抗（PVR）

16.0 unit・m². 酸素, PGI₂ 投与で PVR はそれぞれ 7.1 , 7.9 unit・m² と低下した. 本症例のように中年期でも肺血管の可逆的変化が保たれている希な例があり注意が必要である.

12. グレン循環の肺血流分布の検討

国立循環器病研究センター小児循環器科

明石暁子, 杉山 央, 松尾 倫, 山田 修, 白石 公

目的: BDG 後の肺血流分布及び体肺動脈側副血行 (CA) の発達を肺血流シンチ (肺 RI) で評価した. 対象・方法: BDG 後の 28 例. BDG から肺 RI までの期間は 0.6~18.4 mo. 肺 RI により R/L CA の評価として下肢からの RI 投与で L-R シヤント, CA-R/L を算出. PAP, SaO₂, Qp/Qs と比較した. 結果: R/L 2.03 ± 1.6, L-R シヤント 33.6 ± 10.6%, CA-R/L 1.16 ± 0.46. L-R シヤントと BDG から肺 RI までの期間に相関を認めた (r=0.64, p<0.05). CA のコイル塞栓で L-R シヤントは平均 40.3% から 31.5% に低下した. まとめ: グレン循環では肺血流量が少ないため血流分布に偏りが生じる. グレン術後期間が長くなるほど CA が発達するが, コイル塞栓で減少する.

13. 肺動脈・動脈管の発達に伴う収縮制御に関する遺伝子群の発現変動

東京女子医科大学循環器小児科

羽山恵美子, 中西敏雄

発達に伴う血管平滑筋の収縮制御機構の変化を検討するために, 家兎胎仔 (day-21, 27, 30) 肺動脈 (PA)・動脈管 (DA) の関連遺伝子の発現を real-time PCR により定量した. リアノジン受容体 (RYR) は, RYR2 が低濃度でほぼ一定に発現し, Phospholamban は PA>DA であった. RhoB は RhoA より豊富に発現し, DA>PA であり, DA では day-21>27>30 であった. PA に比べて DA の収縮制御には RhoB の寄与が高いと考えられる.

14. 最近 2 年間の肺生検, 剖検診断実績と稀な症例について

日本肺血管研究所

八巻重雄

平成 21~22 年 (10 月迄) の肺生検, 剖検診断症例数は 192 例であった. 年齢構成は 1 歳未満が多く 101 例で, 中でも 1 カ月未満が 31 例と 1/3 で, 症例は 8 カ月未満に集中した. 疾患別内訳は VSD+α (Down 40) 69 例, AVSD (Down 20) 24, CTEPH 23, TAPVC 11, DORV 10, ASD (Down 6) 9, IPAH 7, PDA (Down 3) 6, HLHS 4, TOF 3, 右肺動脈大動脈起始症 2, TGA 2, Ebstein anomaly 2, Fontan candidate (複雑心奇型) 16 その他 4 であった. 肺生検診断結果では, A 手

術後まったく問題ない 31 例, B 手術死, 病院死, 遠隔死もないが肺高血圧は残存する 56 例, C 手術死, 病院死はないが遠隔死の可能性が少しはある 29 例, D 手術死はないが病院死か遠隔死の可能性が高い 31 例, E 手術死か病院死 12 例 7.6% であった.

15. 多彩な合併症により治療に難渋した特発性肺動脈性肺高血圧症の一女兒例

埼玉県立小児医療センター循環器科

伊藤怜司, 森 琢磨, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔

肺動脈性肺高血圧症に対して, 松原らは PGI₂ を肺動脈圧正常化目的に短期間で増量し良好な治療成績を報告. 我々は PAH に対し松原らと同様, PGI₂ を短期間で増量し治療を行い PGI₂ 増量に苦慮している症例経験を報告する. 症例は 14 歳女. 4 カ月時に ASD と診断. その後 PH の進行認め各種血管拡張薬服用, HOT の導入開始. 13 歳時に 6MWD の短縮から PGI₂ 導入. 導入後に ASD は左右短絡し, 心不全の増悪に注意し増量している. 現在 28 ng/kg/min まで増量. 心不全症状は目立たず PGI₂ に伴う下痢と合併奇形に伴う主訴から増量できずに治療に難渋している

16. 多発性末梢性肺動脈狭窄と考えられる肺高血圧症の 1 例

済生会宇都宮病院小児科

高橋 努, 松田典子, 小柳喬幸, 朝戸信家, 野口基視, 清水寛之,
井原正博

8 歳男児. 6 歳時, 川崎病罹患時に II 音亢進. R 逆流性雑音. 背部全体に収縮期雑音を聴取. 心エコーで重度 TR. 心室中隔の左室側への圧排を認め PH を疑った. 心臓カテーテル検査で PA 圧 83/14 (44) mmHg (Ao 圧 88/32) PVR10.8 U · m². RVG で肺動脈右上葉枝の狭窄病変の他に狭窄は明確でないが PA に収縮期で膨らみ, 拡張期で細くなる個所が複数あり IPAH の枯れ枝状とは質を異にし, 多発性 PPS と考えた. ボセンタンを開始したが, BNP が上昇しシルデナフィル, ベラプロスト徐放剤を追加. 形態上, バルーン拡張術は困難で, 行っても肺水腫や PH crisis も危惧され内服治療を継続している.

17. TOF, PA, MAPCA に対して 1 歳 8 カ月時に one-stage uniforcization, palliative RVOTR を施行した一例

東京医科歯科大学小児科

田代 良, 松本 暁, 細川 奨, 佐々木章人, 西山光則, 土井庄三郎

京都府立医科大学小児心臓血管外科

山岸正明

上記診断，手術を施行した女児．2歳2カ月時のカテーテル検査では PAp 44/8 (12) mmHg, Qp/Qs = 1.5, Rp = 1.1 U・m²と肺動脈圧は良好に制御され，左右末梢肺動脈の成長も良好であった．術後肺高血圧を懸念し，右室流出路を正常の70%程度とする本術式で良好な経過を得た．

18. ビタミン B₁ 欠乏により著明な肺高血圧を来した一例

横浜市立大学附属病院 小児循環器科

咲間裕之，金 晶恵，市川泰広，西澤 崇，岩本真理

症例は運動発達障害のある2歳女児．感冒を契機に呼吸不全が出現し，近医を受診．同院での検査上右心不全・肺高血圧を認め，原発性肺高血圧症の疑いで同日当科搬送入院となった．1歳頃より偏食傾向を認めており入院時のビタミン B₁ は著しい低下を認めていた．以上より肺高血圧の原因として脚気衝心が考えられた．栄養状態の改善に伴い心機能は改善し，退院時にはほぼ正常となった．今回ビタミン B₁ 欠乏による二次性肺高血圧症を経験したので報告する．

19. 生体肝移植前後の管理に Epoprostenol (Flolan) が有効であった先天性肝内門脈欠損に伴う肺高血圧の1例

静岡県立こども病院循環器科

濱本奈緒，三井さやか，宮越千智，鈴木一孝，戸田孝子，芳本 潤，
金 成海，満下紀恵，新居正基，小野安生

京都大学医学部附属病院小児科

土井 拓

京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科

岡本晋弥，上本伸二

【症例報告】5歳男児．3歳時に肺高血圧に伴った重度右心不全による意識障害にて発症．腹部エコー検査にて先天性肝内門脈欠損と診断され，5歳時に生体部分肝移植を施行．移植前後の肺高血圧の管理に Flolan を使用．移植後11カ月で Flolan から離脱．移植前後の管理に Flolan は非常に有用であった．

20. epoprostenol 投与下に生体部分肝移植を施行した門脈肺高血圧 (portpulmonary hypertension) 7 症例のまとめ

京都大学小児科

土井 拓，鶴見文俊，青山愛子，鷄内伸二，平家俊男

京都大学肝胆膵移植外科

上本伸二

胆道閉鎖症他の肝疾患に伴う肺動脈性肺高血圧 (門脈肺高血圧, PPHTN) に対

する根本的治療として肝移植が検討されるが、肺血圧が高い場合は周術期死亡率が高く、今なお移植の禁忌と考える施設もある。我々は epoprostenol (以下 PGI₂) で積極的に治療した上で肝移植を目指す方針とし、重度の PPHTN を伴う肝疾患の患者 7 名に対して PGI₂ で肺高血圧をコントロールした後、生体部分肝移植を施行した。1 名を術後早期に失ったが、6 名が生存し、うち 4 名では肺高血圧が改善し PGI₂ から離脱できた。

21. 小児期における心臓移植を必要とした拘束型心筋症 6 例の肺循環動態の検討

大阪大学大学院医学研究科小児科学

成田 淳, 小垣滋豊, 大藪恵一

大阪大学大学院医学研究科移植医療部

福寫教偉

大阪大学大学院医学研究科心臓血管外科

澤 芳樹

日本人小児拘束型心筋症症例の移植前後の肺循環動態の評価を行った。対象は 2001～9 年心臓移植を施行した拘束型心筋症 6 例の心臓移植前後の心臓カテーテル検査所見を検討した。全例で移植後に肺循環改善を認めた。移植前 $PVRI > 3 W \cdot U \cdot m^2$ の 3 症例も移植後 1 年で肺血管抵抗は改善したが、移植後晩期の肺血管抵抗の上昇傾向、ECMO 施行が共に 2 例あった。移植前肺高血圧を伴う症例は移植後急性期、晩期の経過に注意する必要があると考えられた。

22. 小児期発症の肺高血圧症に対して肺移植を施行した 4 症例の経験

大阪大学医学部附属病院小児科

松尾久実代, 小垣滋豊, 大藪恵一

大阪大学医学部附属病院呼吸器外科

南 正人

大阪大学医学部附属病院移植コーディネーター

萩原邦子

小児期発症の肺高血圧症で肺移植に至った 4 症例を経験したので報告する。対象は 2002～2008 年に肺移植を施行した肺高血圧 4 症例、臨床経過を後方視的に検討した。診断時年齢 6～7 歳、術式は生体肺葉移植 2 例、脳死肺葉移植 1 例、脳死両肺移植 1 例であった。全例で移植後に心機能・生活強度の改善を認めるが、肺高血圧罹患期間の長い 1 症例で心機能の回復が緩やかであった。今後も小児期発症疾患での肺移植症例を蓄積し検討する必要がある。

23. IPAHにおけるGM-CSFの役割 —米国での肺移植例における検討—

三重大学医学部小児科

澤田博文, 三谷義英

三重大学医学部麻酔科

澤田博文, 丸山一男

スタンフォード大学医学部小児科

澤田博文, Marlene Rabinovitch

肺動脈性肺高血圧 (PAH) では, 臨床的実験的に炎症の関連が示唆されている. 最近 GM-CSF の種々の炎症疾患における役割が注目されている. 今回, 患者摘出肺と非使用ドナー肺を用い, GM-CSF の IPAH における役割を検討した. IPAH 肺において GM-CSF の上昇, GM-CSF の病変血管への局在, GM-CSF レセプター陽性細胞の増加をみとめ, GM-CSF の病変形成との関連が示唆された.

24. 小児肺移植適応患者の現状; 日本小児循環器学会アンケート調査から

小児循環器学会臓器移植委員会・同 ワーキンググループ

富田 英, 小野安生, 福寫教偉, 高室基樹, 田村真通, 小林俊樹,

清水美紀子, 安田東始哲, 津田悦子, 小垣滋豊, 脇 研自, 石川司朗

日本小児循環器学会臓器移植委員会では, 1997年に過去5年間, 2000年に過去3年間の心臓・肺・心肺移植適応者の集計を行った. 2001年以降は年1回調査・集計を行うこととし, 経過観察についても詳細な実態調査を行うこととなった. 2003年からは, 全国を8地域に分割し, 地域ごとの集計を行っている. 2009年には9例 (IPAH, 7; Eisenmenger, 1; その他, 1) が肺移植の適応とされた. 本アンケート調査の概要について報告する.