

無脾症候群の長期予後の検討

神崎 歩¹⁾, 里見 元義¹⁾, 安河内 聡¹⁾, 今井 寿郎¹⁾
 瀧間 浄宏¹⁾, 石田 武彦¹⁾, 原田 順和²⁾, 竹内 敬昌²⁾
 岡 徳彦²⁾, 石川成津矢²⁾

長野県立こども病院循環器科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

Key words :

無脾症候群, 長期予後, 細菌感染症, 肺炎
 球菌ワクチン

Long-term Clinical Features and Outcome in Patients with Right Atrial Isomerism

Suzu Kanzaki,¹⁾ Gengi Satomi,¹⁾ Satoshi Yasukochi,¹⁾ Toshiro Imai,¹⁾ Kiyohiro Takigiku,¹⁾
 Takehiko Ishida,¹⁾ Yorikazu Harada,²⁾ Takamasa Takeuchi,²⁾ Norihiko Oka,²⁾ and Natsuya Ishikawa²⁾

Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology and ²⁾Cardiovascular Surgery, Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

Background: Although the number of patients with right atrial isomerism who undergo surgical intervention has been increasing, the actual prognosis of survivors of this syndrome remains unclear. The purpose of this study was to clarify the long-term clinical features of this syndrome and to investigate the factors affecting prognosis.

Subjects and Methods: The subjects included 40 consecutive patients diagnosed with right atrial isomerism in Nagano Children's Hospital from May 1993 to September 2002. The clinical course and outcome of each patient was assessed retrospectively from the clinical records.

Results: Of the 40 patients, 3 died of congestive heart failure in the fetal period, 2 of cardiac death without surgical intervention, 7 of cardiac surgery, and 11 of late death. Only 17 patients are alive. The survival rates according to the Kaplan-Meier method at one year, 5 years, and 10 years were 60%, 49%, and 31%, respectively. One patient who underwent bi-ventricular repair died of DCM 17 months after surgery. Among the 33 candidates for the Fontan operation, 12 actually underwent the procedure (36%); however, there was one surgical death and 2 late deaths. The main causes of 11 late deaths of right atrial isomerism were bacterial sepsis (5 cases) and sudden death (2 cases). Of 5 patients with bacterial sepsis, 2 with pneumococcal sepsis were not vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine because of their age.

Conclusions: Although surgical outcome in patients with right atrial isomerism has improved, long-term prognosis in this syndrome remains poor because of the number of late deaths, especially of bacterial sepsis. More effective prevention from invasive bacterial infections should be considered for patients with this syndrome.

要 旨

背 景：無脾症候群に対する外科治療成績は向上しているが、最終手術への到達率を含め無脾症候群の現時点における臨床像は明瞭ではない。本研究の目的は無脾症候群の解剖学的あるいは機能的根治術への到達率とその経過および死因を検討し、現時点における無脾症候群の長期予後を明らかにすることである。

対象と方法：1993年当院の開設以来2002年9月までに当科で経験した無脾症候群連続40例を対象とし、各症例の診療録より診断、治療歴、臨床経過、転帰、合併症を後方視的に検討した。

結 果：死亡は23例(周術期死亡7例, 遠隔期死亡11例, 無治療の心臓死2例, 子宮内胎児死亡3例)であった。40例の無脾症候群における出生後1年, 5年, 10年生存率はそれぞれ60, 49, 31%であった。bi-ventricular repairが1例に行われ, Fontan手術を目指した33例中12例(36%)が同手術へ到達した。遠隔期死亡の原因は敗血症が5例を占めた。肺炎球菌ワクチン未接種の3例が肺炎球菌の敗血症を合併し2例は死亡した。

結 論：無脾症候群に対する外科治療成績は向上しているが、遠隔期の管理にも問題点が残る。特に細菌感染症への対策が必要であり、2歳未満でも使用できる肺炎球菌ワクチンの導入について検討を要する。

平成15年2月18日受付

別刷請求先：〒399-8288 長野県南安曇郡豊科町大字豊科 3100

平成15年9月29日受理

長野県立こども病院循環器科 安河内 聡

背景

無脾症候群は一般に合併する心奇形のために予後不良といわれ、従来の報告では生後1週間でその35%は死亡し^{1,2)}、さらに生後1カ月時には生存率は44%まで減少し^{2,3)}、生後1年時の生存率は20%前後^{2,4)}と非常に厳しいものであった。

近年、出生前診断が行われるようになり、胎児期から前方視的計画的医療が行われるようになったこと、外科手術の技術的向上や周術期管理が向上したこと、などにより、無脾症候群の予後は改善し、1990年代以降の各施設からの報告では1年生存率は49~72%、5年生存率35~51%⁵⁻⁸⁾、特に肺静脈閉塞(PVO)の合併がなければ1年生存率は81%、5年生存率は67%まで上昇するとも報告されている⁷⁾。また現在もFontan手術において無脾症候群は重要なリスクファクターの一つとされているものの⁹⁻¹²⁾、無脾症候群あるいは内臓心房錯位症候群に対するFontan手術成績も改善し^{7,11,13)}、機能的血流修復術へ到達する例が増加している。症例によっては解剖学的心内修復術へ到達する例も存在する¹⁴⁾。

しかし解剖学的あるいは機能的修復術への到達に至る例はいまだ限られ、出生児の20%前後^{5,7,8,15)}または外科的介入を行った児の半数以下がFontan手術に到達するにすぎないといわれ¹⁶⁻¹⁸⁾、生後早期には肺静脈還流異常、特にPVOが^{1,4,5,7,15,16,18,19)}、乳児期以降では感染症あるいは突然死が予後に関係するといわれる^{3,4,7,8)}。このような状況下当科では開院以来一貫して、無脾症候群に対しては初診時より将来的な治療方針を決定し、症例に応じて計画的かつ段階的な前方視的医療を実施してきた。

目的

当科で経験した無脾症候群の臨床経過より、解剖学的あるいは機能的修復術への到達率とその経過、また死亡例では死因を検討し、現時点での無脾症候群の長期的予後を明らかにすること。

対象

1993年5月当院の開設以来2002年9月までに当科で経験した無脾症候群連続40例。男児24例、女児14例、性別不明2例。経過観察期間は1日~22年1カ月。なお出生前診断で胎児死亡した例、生後に心疾患を疑われて来院した例、他院で加療され転居などに伴い途中から当科で継続して診療している例、また転居などに伴い途中からおもに他院で診療されている例でも転帰

が明らかな場合は解析に加えた。

無脾症候群の診断については、過去の報告^{5-8,13,15-18)}と同様に、外科的治療施行例または剖検例では心房の形態を重視した。さらに胸部X線上の気管分枝パターン²⁰⁾、心臓超音波検査や心血管造影などによる腹部下行大動脈と下大静脈の走行パターン(aortocaval juxtaposition)、比較的特徴的な心形態との組み合わせ²¹⁻²⁵⁾を加味し、right atrial isomerismと診断した。

胎児診断も過去の報告と同様に²⁵⁻²⁸⁾心臓超音波検査にて出生後にみられる特徴的な心内外の構造異常の組み合わせからright atrial isomerismと診断した。生産児においては、出生後の心臓超音波検査により全例診断が正しいことを確認した。子宮内胎児死亡(以下IUFD)例で剖検のない例では死亡前の胎児心臓超音波検査所見をもって児の診断とした。IUFD3例のうち1例に剖検が行われた。

本報告ではright atrial isomerismと無脾症候群を同義として扱った。

脾臓の有無および形態、心臓以外の奇形、あるいは赤血球のHowell-Jolly小体の有無については言及しなかった。

方法

各症例の診療録より、無脾症候群の臨床像として、心合併症、出生前診断の有無、転帰、解剖学的あるいは機能的修復術への到達率と臨床経過、合併症、さらに死亡例では死因、死亡時期について後方視的に検討した。無脾症候群の生存率をKaplan-Meier法により求めた。死因、合併症については、特に細菌感染症と肺炎球菌ワクチンの接種歴の有無に注目した。術後30日以内の死亡を周術期死亡(手術死亡)、それ以後の手術とは無関係の死亡を遠隔期死亡(遠隔死)と定義した。

結果

1. 対象症例の心合併症の概要 (Table 1)

単心房(common atrium)を27例(68%)、共通房室弁(common AV valve)を33例(83%)に認めた。心室は右室性単心室(SRV)が19例(48%)で最も多く、次いで心内膜床欠損(AVSD)が15例(38%)、僧帽弁閉鎖(MA)3例で、その他両側房室弁右室挿入(DIRV)・両大血管右室起始(DORV)1例、DORV1例、左心低形成(hypoplastic LV)1例であった。AVSDのうち右室低形成1例、左室低形成2例を認めた。心室大血管関係はDORVが40例(100%)であり、肺動脈流出路に狭窄を有するpulmonary outflow obstructionは37例(93%)に合併していた。その内訳は肺動脈弁および弁下狭窄(PS)が21例(53%)、肺動

Table 1 Major cardiac lesions

Cardiac lesions(n=40)	Number of patients	Incidence rate(%)
Common atrium	27	68
Common atrioventricular valve	33	83
Univentricular heart	25	
Single right ventricle	19	48
Mitral atresia	3	
Others ¹⁾	3	
Atrioventricular septal defect	15	38
Type A ²⁾	2	
Type C	13	
Ventriculoarterial connection		
Double-outlet right ventricle	40	100
Single-outlet aorta	16	40
Pulmonary outflow obstruction	37	93
Pulmonary stenosis	21	53
Pulmonary atresia	16	40
Systemic outflow obstruction	2	5
Interruption of aortic arch(type C ³⁾)	1	
Aortic valve stenosis	1	
Anomalous pulmonary venous connection	28	70
Supracardiac type	14 ⁴⁾	
Infracardiac type	5	
Paracardiac type	5 ⁵⁾	
Mixed type	2	
Common pulmonary venous atresia	3 ⁶⁾	
Anomalous systemic venous connection		
Bilateral superior vena cava	15	38

¹⁾ "Others" includes double-outlet right ventricle, double-inlet right ventricle, and hypoplastic left ventricle, ²⁾ Rastelli classification, ³⁾ Celoria-Patton classification, ⁴⁾ Darling classification IA (3), IB (11), ⁵⁾ All 5 cases were Darling IIB, ⁶⁾ One of 3 was Darling IIB, the other 2 cases were unclassified

脈閉鎖 (PA) が16例 (40%) であった。PA例のうち肺動脈と流出路の距離が離れているnon-confluent PAを3例に合併していた。また系統動脈 (大動脈) 流出路に狭窄性病変を有するsystemic outflow obstructionを2例に認め、軽度の大動脈弁狭窄 (mild AS) 1例、大動脈弓離断 (IAA) 1例 (Celoria-Patton分類type C) であった。総肺静脈還流異常 (TAPVC) は28例 (70%) に合併し、上心臓型 (supracardiac type) が14例 (うちDarling分類IA 3例, IB 11例)、傍心臓型 (paracardiac type: Darling分類IIB) が5例、下心臓型 (infracardiac type: Darling分類III) が5例、混合型 (mixed type: Darling分類IV) が2例であった。PVOを7例に認めた。また共通肺静脈閉鎖 (common PV atresia) は3例であり、うち1例はDarling分類IIB, 2例は体静脈との交通は不明であった。体静脈還流に関しては、両側上大静脈 (bilateral SVC) を15例 (38%) に合併していた。

2. 出生前診断

40例中10例が出生前診断され、出生前診断率は25%であった。出生前診断例の初診時在胎週数は19~39週 (中央値30週) であった。

3. 転帰および生存率

3例 (8%) がIUFDとなり、生産児は37例であった。生存は17例 (43%) であり、生存例は現在2カ月~22歳 (中央値6歳10カ月) であった。出生後に死亡した20例の死亡時年齢は0日~8歳7カ月 (中央値10カ月) であり、生後1カ月までに5例、1年までに13例が死亡した。IUFD 3例は在胎20~30週の間には胎児死亡していた。

Kaplan-Meier法による40例の無脾症候群における出生後1年の生存率 (95%信頼区間, 以下95%CI), 5年生存

率, 10年生存率はそれぞれ60%(95%CI: 44~75%), 49%(95%CI: 34~65%), 31%(95%CI: 10~52%)であった。Kaplan-Meier曲線をFig. 1に示した。

4. 無脾症候群の解剖学的あるいは機能的修復術への経過

対象とした無脾症候群40例の臨床経過をFig. 2に示した。生産児の37例は、自然経過をとったものが3例であり、うち2例は両親の希望により無治療を選択し死亡した。1例は外科的介入を予定したが初回姑息術以前に感染症により死亡した(本症例は遠隔死に含めた)。

外科的介入は34例に行われたが、最終的な修復術の目標として33例がuni-ventricular repair(以下Fontan手術)の候補となり、1例がbi-ventricular repairの候補となっていた。

30例に対し段階的治療が選択され、それぞれ日齢0日~2歳4カ月(中央値1カ月)時に初回姑息術が行われた。4例は直接Fontan手術が行われた。初回姑息術の内訳はBlalock-Taussigシャント手術(以下BTシャント手術)が18例、肺動脈絞扼術(以下PAB手術)が5例、TAPVC修復術が4例、両方向性Glenn手術(以下BDG手術)が2例、Norwood手術が1例であった。8例はBTシャント手

術あるいはPAB, BDG手術と同時にTAPVC修復術が行われた。初回姑息術にて6例が手術死亡したが(死亡時年齢生後1日~1カ月), 12例は初回姑息術に引き続いてBDG手術へ到達し, 3例は直接Fontan手術, 1例はRastelli手術へ到達した。BDG術後14例中5例がFontan手術へ到達し, 現在4例がFontan手術待機中である(現

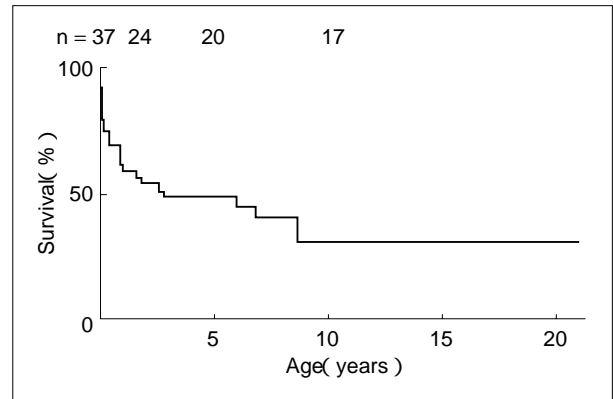


Fig. 1 Actuarial survival curve of 40 patients with right atrial isomerism. Survival curve was estimated by Kaplan-Meier analysis. n: number of patients at risk.

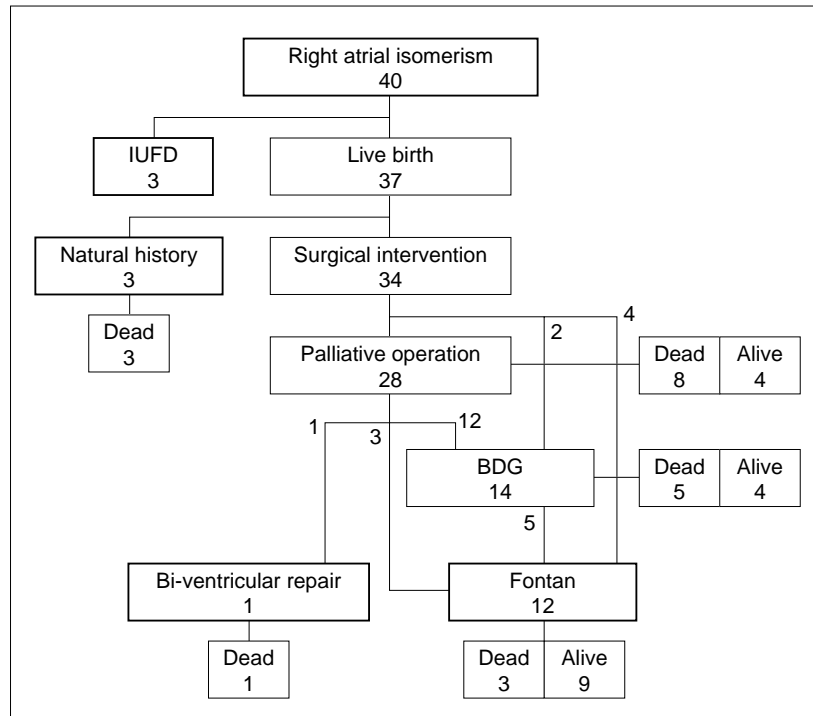


Fig. 2 Flowchart showing clinical outcome in patients with right atrial isomerism. IUFD: intrauterine fetal death, BDG: bi-directional Glenn operation. Palliative operations include repair for total anomalous pulmonary venous connection, Blalock-Taussig shunt, and pulmonary artery banding.

在2歳11カ月～3歳9カ月)。Fontan手術以前に7例が遠隔死しており(死亡時年齢2カ月～5歳11カ月),その内訳は4例がBDG術後Fontan手術待機中であり,2例がBTシャント術後,1例がTAPVC修復術後であった。また1例が現在生後2カ月でBTシャント術後経過観察中であり,いずれもBTシャント術後の3例がFontan適応外であるが生存している(現在5歳1カ月～10歳6カ月)。

最終的にFontan手術の候補とされた33例中12例がそれぞれ1歳～7歳9カ月時にFontan手術に到達した。Fontan手術到達率は36%であった。Fontan手術死亡1例(1歳),遠隔死2例(死亡時年齢6歳10カ月,8歳7カ月)であり,現在9例のFontan術後例が生存しており,全例肉眼的チアノーゼは消失し,NYHA I度の生活を営んでいる。

Bi-ventricular repairの候補となった1例は姑息術を経て1歳1カ月時にRastelli手術に到達し,術後いったんは元気に退院したが,その後心筋炎を合併し術後1年5カ月で拡張型心筋症(DCM)により遠隔死した。

16例のTAPVCに対し修復術を施行し,手術死亡は5例(死亡率31%)であった。生後1カ月未満に限ればTAPVC修復術は9例に行われ,4例が手術死亡した(死亡率44%)。

5. 死因

死亡23例の死因と死亡時年齢および経過をTable 2に示した。IUFD 3例(13%),両親の希望による無治療の心臓死2例(9%),手術死亡7例(30%),遠隔死11例(48%)だった。

IUFD 3例はいずれも胎児心臓超音波検査で重度の共通房室弁逆流を認めており,これによるうっ血性心不全が原因と考えられた。IUFD 3例中2例に胎児水腫を合併した。

無治療を選択した2例はいずれもTAPVCを合併し,1例はPVOによる低酸素血症のため日齢1に,1例は生後3カ月時にPVOにより死亡した。

手術死亡7例のうち4例が新生児期および乳児期早期のTAPVC修復術であり,以下Norwood手術,BDG手術,Fontan手術がそれぞれ1例ずつであった。

遠隔死11例の原因としては細菌感染症が最も多く,敗血症あるいは敗血症疑いが5例(45%)を占め,感染性心内膜炎(IE)により1例が死亡した。敗血症により死亡した例は死亡時年齢10カ月～6歳10カ月(中央値1歳10カ月),死亡時の治療段階は術前1例,BDG術後3例,Fontan術後1例であった。IEの1例はFontan術後10カ月時に8歳7カ月で死亡した。次いでBTシャント術後の自宅での原因不明の突然死を2例認め(死亡時年齢

Table 2 Causes of death and age at death

Causes of death (n=23)	Number of patients	Age at death
IUFD	3	
Cardiac death without surgery	2 ¹⁾	1d, 3m
Surgical death	7	
At palliation	6	
TAPVC repair	4	0d, 1d, 2d, 1m
Norwood procedure	1	22d
BDG	1	3m
At Fontan	1	1y7m
Late death	11	
Bacterial infection	6	
Sepsis or probable sepsis	5	10m ⁵⁾ , 10m ⁵⁾ , 1y10m ⁵⁾ , 2y9m ⁵⁾ , 6y10m ⁶⁾
IE	1	8y7m ⁶⁾
Sudden death	2 ²⁾	2m, 11m
DCM	1 ³⁾	2y8m
PVO	1 ⁴⁾	5y11m
Pulmonary embolism	1	10m ⁵⁾

y: years, m: months, d: days, IUFD: intrauterine fetal death, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, BDG: bi-directional Glenn operation, IE: infectious endocarditis, DCM: dilated cardiomyopathy, PVO: pulmonary venous obstruction, ¹⁾ both cases died of PVO, ²⁾ both had undergone Blalock-Taussig shunt and suddenly died at home of unknown cause, ³⁾ this case was complicated with myocarditis after Rastelli procedure, ⁴⁾ this case had undergone repair for abnormal pulmonary venous connection but the procedure was followed by recurrent PVO, ⁵⁾ these cases died before BDG (1) and after BDG (4), ⁶⁾ these 2 died after Fontan operation

2カ月, 11カ月以下同様), PVQ(5歳11カ月, TAPVC修復術後), 心筋炎後DCM(2歳8カ月, Rastelli術後), 肺塞栓(10カ月, BDG術後)をそれぞれ1例ずつ認めた。

6. 細菌感染症の合併および肺炎球菌ワクチンの接種

生産児37例の経過中7例は敗血症および髄膜炎などの重症細菌感染症を合併していた。2例は治療が奏効し治癒したが5例が死亡した。当院内で加療されたのは1例(死亡例)のみであり, 他の6例はそれぞれの自宅最寄りの総合病院への入院であった。血液あるいは髄液培養施行例では, *S.pneumoniae*を3例, *S.pyogenes*を1例, *gram-positive cocci*を1例から検出した。発症後急激な経過のために血液培養を施行できなかった例を2例認めた。*S.pneumoniae*感染症を合併した3例は, 発症時それぞれ10カ月, 2歳0カ月, 7歳10カ月で, いずれも肺炎球菌ワクチンは未接種であった。集中治療にもかかわらず10カ月, 7歳10カ月の2例が死亡した。

2歳に達した18例に肺炎球菌ワクチンを接種しており, これまで肺炎球菌ワクチン接種後に*S.pneumoniae*感染症による死亡例は認めなかった。

7. 細菌感染症以外の合併症

細菌感染症以外の心合併症として9例にPSVTを, 2例に原因不明の心筋炎を合併していた。PSVT合併例はいずれも患児のQOLあるいは生命予後には影響しなかったが, 心筋炎合併例のうち1例はDCMにより死亡し, 他の1例も心不全のため長期間の入院を要した。

考 察

対象とした40例のおもな心合併症の頻度は諸家の報告とほぼ同様であった^{1, 2, 5-8, 15-19, 23, 25}。

当科における無脾症候群の生存率は1年60%, 5年49%, 10年31%であったが, これは胎児期から観察し得た例を含む40例でのものであり, 過去の報告にならぬ出生児37例について計算すると, それぞれ1年生存率64%(95%CI: 49~80%), 5年53%(95%CI: 37~69%), 10年33%(95%CI: 10~56%)となる。最近の報告では1998年Hashmiらは無脾症候群の1年生存率49%, 5年35%と報告し⁵, 2002年Cheungらは1年生存率65%, 5年51%, 10年43%と⁷, Wuらは1年生存率72%, 5年51%と報告している⁸。今回の当科の結果は5年生存率までは諸家の報告とほぼ同等であり, 10年生存率はやや劣る傾向を示した。

また, 外科的介入を行った34例のうちFontan手術あるいはbi-ventricular repairのいずれかの最終手術に到達した例は13例(38%)であった。Fontan手術に限ればその到達

率は36%(33例中12例)であり, およそ20%前後(16~50%)と報告された他施設の成績とほぼ同等と考えられた^{5, 7, 8, 15-17}。またFontan手術死亡は12例中1例(8%)であり, 13~37%という他施設の報告^{5, 7, 11, 13, 16, 17, 29})に比して良好であった。TAPVC修復術に関しては, HeinemannらがPVOを伴い新生児期にTAPVC修復術を要した12例の無脾症候群のうち手術死亡を4例(33%)と報告したが³⁰, これ以外の報告によれば新生児期のTAPVC修復術の手術成績は概して不良で手術死亡は75~95%とされている^{5, 7, 8, 16, 18, 19}。われわれはPVOが出現しない限りは新生児期のTAPVC修復術を避ける方針で行ってきたが, PVOの進行のためにやむを得ず新生児期にTAPVC修復術を施行し死亡した症例のうち2例にはcommon PV atresia, 1例には高度のPVOを合併し(Darling分類IB), いずれも肺リンパ管拡張症の所見や気胸などの肺合併症を認め術前から重篤な低酸素血症を呈し, 生後0日~2日で緊急手術を行ったが, いずれも救命には至らなかった。生後1週間以内に限れば, PVOの進行のためにTAPVC修復術を要した4例中3例が死亡し予後は極めて不良であり, これらの症例は過去の報告^{5, 7, 8, 16, 18, 19})と同様に, 現時点では救命は困難であると考えられた。

生産児のみを対象とした場合, 手術成績が比較的良好であるにもかかわらず, 生存率に顕著な改善を認めない原因はおもに遠隔死にある。遠隔死は23例中11例(48%)を占めた。中でも敗血症が5例, すなわち死亡総数の22%, 遠隔死の45%に達し, 細菌感染症への対策の重要性を示唆した。

無脾症候群は脾機能異常のため莢膜抗原に対する抗体産生が低下し, 摘脾後と同様に莢膜抗原を有する細菌感染症のハイリスク群とされる³¹⁻³⁴。以前には, 無脾症候群の死因において敗血症は心原性に次いで多く, Phoonらは22%⁴, Waldmanらは27%³を占めると報告した。その後は細菌感染症に留意することにより合併は減少したとも言われ, 近年Webberらは43例の無脾症候群に敗血症による死亡例は認めなかったと報告⁶, またHashmiらの報告でも91例の無脾症候群の感染症死は3例と少数である⁵。しかし2002年Cheungらの報告では116例の無脾症候群の手術死亡10例に対し, 10例の感染症死を認めており⁷, またわれわれの経験からも, 現在においても無脾症候群の遠隔期管理における細菌感染症への対策は重要であると思われる。したがって, 無脾症候群例に細菌感染症を疑わせる症候を認めた場合には, 敗血症などの重症細菌感染症に準じて積極的な治療を速やかに開始する必要がある。また患児にとって最寄りの病院との連携も重要であると思われる。

最近では抗菌薬の予防投与やワクチン接種などの積極的な感染予防措置が推奨されている³¹⁻³³⁾。当科でも最近では積極的に23価肺炎球菌莢膜多糖ワクチン(PPV23)を接種しているが、PPV23は2歳未満児に対しては禁忌とされている点が使用する場合の限界となっている。*S.pneumoniae*敗血症あるいは髄膜炎を合併した3例は、1例は7歳10カ月であったが当科でワクチンを導入する以前の例であり、2例は2歳未満という理由でワクチン接種前であった。これに対し米国では2000年から抗原性を強化した7価pneumococcal conjugate vaccine(PCV7)を使用し始めている。米国疾病対策予防センター(CDC)からの勧告では、生後2カ月児からPCV7の接種を始めるプログラムとなっており、低年齢層における*S.pneumoniae*感染症の予防が期待されている³¹⁻³³⁾。今後これらの積極的な細菌感染症への対策も併せて行うことにより、無脾症候群の遠隔期成績のさらなる改善が期待できると思われる。

脾機能異常のため無脾症候群ではPPV23に対する抗体獲得の点で問題が残し、ワクチン無効例が存在するといわれ^{35,36)}、CDCからの勧告でも抗菌薬の予防投与を併用するように推奨されている³¹⁻³³⁾が、耐性菌の多い本邦においては予防内服を疑問視する声もあり³⁴⁾、必ずしも全例に行われていないのが現状である。この点からもワクチンによる*S.pneumoniae*感染症予防を進めていくことが望ましく³⁴⁾、本邦でも2歳未満児に対して早期のPCV7の導入が望まれる。

脾機能異常による細菌感染症の起炎菌は多くが*S.pneumoniae*であるが、ほかに*Neisseria meningitidis*、*E.coli*、*Klebsiella*、*H.influenzae* type b(Hib)などの感染症死が報告されている^{2,35)}。無脾症候群は*S.pneumoniae*と同じく莢膜抗原を有するHibに対しても同様にハイリスクであると考えられ³⁴⁾、今回はHibによる重篤な感染症は認めなかったが、Hibワクチンが導入されれば効果が期待できると思われる。

対象例の中で2例の突然死を経験した。いずれもBTシャント術後に自宅で突然死したが、不整脈の既往は認めていなかった。1例は生後2カ月時、食道裂孔ヘルニアによる胃食道逆流のため哺乳後腹臥位にしていたところ突然死した。他の1例は生後11カ月時に数回の嘔吐後突然心肺停止した。いずれも死因の詳細は明らかにならなかったが、Wuらは、154例の無脾症候群の経過中に22例の突然死を認め(半数以上は不整脈や心原性と考えられたが)23%に敗血症を認めたと報告⁸⁾し、ほかにも無脾症候群の突然死の中には敗血症が関連することが言われており³⁷⁾、臨床経過からは後者の死亡には感染症の関与も疑われた。

また対象とした40例の無脾症候群のうち出生前診断された10例中3例(30%)がIUFDとなった。重度の共通房室弁逆流を認めたが、早期娩出をしても予後は極めて不良と思われたため自然経過をとり、全例妊娠中期までに胎児死亡した。無脾症候群の胎児死亡に関して、Atkinsonらは1例の人工妊娠中絶を除き7例が出生したと報告したが、わずか8例の症例数であった²⁶⁾。多数の報告としては、Linらは579例の胎児心超音波検査から26例の無脾症候群を発見したが、6例は人工妊娠中絶され、10例は“lost to follow-up”となっており、正確な予後は明らかでなかった²⁷⁾。これまで無脾症候群を胎児期から追跡した予後の報告は少なく、人工妊娠中絶により修飾されている可能性も指摘されており²⁸⁾、無脾症候群の胎児死亡の頻度についてはいまだ明瞭ではない。今後の症例数の集積が必要と思われる。

結 語

当院における無脾症候群40例の臨床像をまとめ、生存率、解剖学的あるいは機能的修復術への到達率とその経過、また死亡例では死亡時期と死因について後方視的に検討した。1年、5年生存率はそれぞれ他施設の報告とほぼ同等であった。手術成績は他施設の報告よりむしろ良好であったが、10年生存率はやや劣る傾向であった。術後遠隔死、中でも細菌感染症が多数を占め、手術成績と生存率のギャップに関与していると考えられた。無脾症候群の遠隔期管理において細菌感染症への対策は重要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、小児循環器学研修のため国内留学の機会を与えていただきました東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体応答学系発生発達病態学の水谷修紀教授に心より謝意を表します。

【参考文献】

- 1) Rubino M, Van Praagh S, Kadota K, et al: Systemic and pulmonary venous connections in visceral heterotaxy with asplenia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 641-650
- 2) Rose V, Izukawa T, Moes CA: Syndromes of asplenia and polysplenia: A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975; 37: 840-852
- 3) Waldman JD, Rosenthal A, Smith AL, et al: Sepsis and congenital asplenia. *J Pediatr* 1977; 90: 555-559
- 4) Phoon CK, Neill CA: Asplenia syndrome--Risk factors for early unfavorable outcome. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1235-1237
- 5) Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, et al: Manage-

- ment and outcomes of right atrial isomerism: A 26-year experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1120–1126
- 6) Webber SA, Sandor GG, Patterson MW, et al: Prognosis in asplenia syndrome - A population-based review. *Cardiol Young* 1992; 2: 129–135
 - 7) Cheung YF, Cheng VY, Chau AK, et al: Outcome of infants with right atrial isomerism: Is prognosis better with normal pulmonary venous drainage? *Heart* 2002; 87: 146–152
 - 8) Wu MH, Wang JK, Lue HC: Sudden death in patients with right isomerism (asplenism) after palliation. *J Pediatr* 2002; 140: 93–96
 - 9) Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, et al: Five-to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; 85: 469–496
 - 10) Knott-Craig CJ, Danielson GK, Schaff HV, et al: The modified Fontan operation: An analysis of risk factors for early postoperative death or takedown in 702 consecutive patients from one institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1237–1243
 - 11) Cetta F, Feldt RH, O'Leary PW, et al: Improved early morbidity and mortality after Fontan operation: The Mayo Clinic experience, 1987 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 480–486
 - 12) Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, et al: Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 376–391
 - 13) Azakie A, Merklinger SL, Williams WG, et al: Improving outcomes of the Fontan operation in children with atrial isomerism and heterotaxy syndromes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1636–1640
 - 14) Hirooka K, Yagihara T, Kishimoto H, et al: Biventricular repair in cardiac isomerism. Report of seventeen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 530–535
 - 15) Chiu IS, How SW, Wang JK, et al: Clinical implications of atrial isomerism. *Br Heart J* 1988; 60: 72–77
 - 16) Sadiq M, Stumper O, Siolve EC, et al: Management and outcome of infants and children with right atrial isomerism. *Heart* 1996; 75: 314–319
 - 17) Sinzobahamvya N, Arenz C, Brecher AM, et al: Atrial isomerism: A surgical experience. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 436–442
 - 18) 山岸正明, 春藤啓介, 高橋章之, ほか: 無脾症候群に伴う心奇形に対する外科治療 総肺静脈還流異常症合併例を中心に. *日小循誌* 2001; 17: 691–697
 - 19) Di Donato R, di Carlo D, Squitieri C, et al: Palliation of cardiac malformations associated with right isomerism (asplenia syndrome) in infancy. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 35–39
 - 20) Freedom RM, Fellow KE Jr: Radiographic visceral patterns in the asplenia syndrome. *Radiology* 1973; 106: 387–391
 - 21) Elliot LP, Cramer GG, Amplatz K: The anomalous relationship of the inferior vena cava and abdominal aorta as a specific angiocardigraphic sign in asplenia. *Radiology* 1966; 87: 859–863
 - 22) Huhta JC, Smallhorn JF, Macartney FJ: Two-dimensional echocardiographic diagnosis of situs. *Br Heart J* 1982; 48: 97–108
 - 23) Sapire DW, Ho SY, Anderson RH, et al: Diagnosis and significance of atrial isomerism. *Am J Cardiol* 1986; 58: 342–346
 - 24) 里見元義: 心臓超音波診断アトラス 小児・胎児編, 増補版. 東京, ベクトル・コア, 1999, pp22–27, 132–134, 235–236
 - 25) 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, ほか編: 臨床発達心臓病学, 改訂第3版. 東京, 中外医学社, 2001, pp393–403
 - 26) Atkinson DE, Drant S: Diagnosis of heterotaxy syndrome by fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1147–1149
 - 27) Lin JH, Chang CI, Wang JK, et al: Intrauterine diagnosis of heterotaxy syndrome. *Am Heart J* 2002; 143: 1002–1008
 - 28) 里見元義, 神田 進, 中澤 誠, ほか: 内臓心房錯位症候群の出生前診断と臨床経過. *日小循誌* 1992; 7: 510–515
 - 29) Culbertson CB, George BL, Day RW, et al: Factors influencing survival of patients with heterotaxy syndrome undergoing the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 678–684
 - 30) Heinemann MK, Hanley FL, Van Praagh S, et al: Total anomalous pulmonary venous drainage in newborns with visceral heterotaxy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 88–91
 - 31) Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362–366
 - 32) Overturf GD, and the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics. Technical report: Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367–376
 - 33) Advisory Committee on immunization practices: Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1–35
 - 34) 菊池 賢: 基礎疾患と感染予防の実際, 2) 心疾患. 感染と抗菌薬 2001; 4: 249–251
 - 35) Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214–218
 - 36) Biggar WD, Ramirez RA, Rose V: Congenital asplenia: Immunologic assessment and a clinical review of eight surviving patients. *Pediatrics* 1981; 67: 548–551
 - 37) Xanthan R, Moyana T, Nyssen J: Asplenia as a cause of sudden unexpected death in childhood. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20: 57–59