

三尖弁閉鎖を合併したPHACES症候群の1例

黒飛 俊二¹⁾, 小垣 滋豊¹⁾, 那須野明香¹⁾, 青木 寿明¹⁾
 高橋 邦彦¹⁾, 臼井 規朗²⁾, 石坂 透³⁾, 市川 肇³⁾
 大菌 恵一¹⁾

Key words :
 PHACES症候群, 胸骨裂, 心奇形, 血管腫

大阪大学大学院医学研究科小児発達医学小児科¹⁾,
 小児外科²⁾, 臓器制御外科³⁾

A Case of PHACES Syndrome with Tricuspid Atresia

Shunji Kurotobi,¹⁾ Shigetoyo Kogaki,¹⁾ Sayaka Nasuno,¹⁾ Hisaaki Aoki,¹⁾ Kunihiko Takahashi,¹⁾
 Noriaki Usui,²⁾ Toru Ishizaka,³⁾ Hajime Ichikawa,³⁾ and Keiichi Ozono¹⁾

Departments of ¹⁾Pediatrics, ²⁾Pediatric Surgery,
 and ³⁾Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

We report a rare case of PHACES syndrome with tricuspid atresia. A Japanese female baby was noted at birth to have facial hemangioma, upper sternal defect, supra-umbilical skin raphe, and mild cyanosis. Echocardiography revealed tricuspid atresia without pulmonary stenosis, and transposition of the great arteries. Since the transparent skin covering the beating heart was ulcerative, staged sternal closure was performed on the fifth and seventh days of life. After the procedure, reduced thoracic volume and compliance resulted in rapid changes in her cardiopulmonary state, especially in ventricular diastolic dysfunction. The decreased shunt resulting from closure of the ventricular septal defect and pulmonary congestion led to progressive severe hypoxia. A shunt operation was urgently performed to augment the pulmonary blood flow.

This is the first report of a Japanese case of PHACES syndrome. Rapid changes in cardiopulmonary condition after sternal closure are crucial for the management of patients with the syndrome and complex cardiac anomaly.

要 旨

胸骨裂, 三尖弁閉鎖を合併したPHACES症候群と考えられる1女児例を経験した。頭部には大きな血管腫を認め、上部胸骨裂を覆う皮膚は潰瘍化し、裂部下縁と臍部を結ぶ線条が存在した。胸骨裂修復術後、急激な胸郭容積およびコンプライアンス低下により、心室拡張能障害を来した。肺うっ血、心室容積の減少が明らかとなり心室中隔欠損の狭小化が進行し、緊急的にcentral shunt作成術を施行することを余儀なくされ、その後も呼吸管理に難渋した。PHACES症候群は近年になり認識されはじめた症候群であり、本例は本邦初の報告例と考えられる。胸骨裂修復術後の急激な呼吸循環動態の変化は、特に心奇形を合併するPHACES症候群例を管理するうえで非常に重要であると考えられ報告する。

はじめに

1996年, Friedenら¹⁾は顔部に先天性血管腫を持ち、他の奇形を伴う症例の臨床症状をまとめ、PHACES症候群として報告した。PHACESは個々の症状を表す頭文字であり、それぞれP (Posterior cranial fossa malformation), H (Hemangioma), A (Arterial abnormality), C (Cardiac defect), E (Eye abnormality), S (Sternal clefting)で、近

年、報告が多くみられるようになった奇形症候群である²⁻⁵⁾。

今回、われわれはPHACES症候群と考えられた胸骨裂を合併する三尖弁閉鎖の1例を経験した。胸骨裂閉鎖術後に呼吸循環動態が著しく変化し管理に難渋したので、今後注意すべき点を明らかにすると同時に、われわれが調べた限りではPHACES症候群の報告としては本邦初であり、文献的考察を加えて報告する。

平成16年9月13日受付
 平成17年5月9日受理

別刷請求先: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
 大阪大学大学院医学研究科小児発達医学 黒飛 俊二

症 例

1) 症例

女.

2) 年齢

日齢 4.

3) 現病歴

在胎38週5日，骨盤位のため帝王切開にて3,248g，アプガースコア 7/8 で出生．妊娠経過中の特記事項はなかった．出生直後に，胸骨上部正中が陥没し心拍動が透見されることに気付かれ，人工呼吸管理下で近院へ搬送された．心エコー検査にて三尖弁閉鎖が疑われ，胸骨裂と心疾患の治療目的にて当院へ転院となった．

4) 入院時現症

酸素投与なく自発呼吸下で経皮酸素飽和度は80～85%，奇異性呼吸を認め，呼吸回数は60/minであった．心拍数は150/min，収縮期心雑音Levine 2/6 を胸骨左縁第3肋間に聴取した．胸骨上部は剣状突起までV字型に欠損裂開し，上部胸壁からは皮下の心臓の拍動が見てとれた．欠損部を覆う皮膚は潰瘍化しており，欠損部下縁から臍部へとつながる皮膚線条が認められた．左前頭部には長径約7cmの少し隆起した紅色の血管腫が認められた．小顎，短顎あり．その他の外表奇形は認めず，肝脾腫はなかった(Fig. 1)．

5) 入院時エコー所見

心房位は正位．右側房室弁の筋性閉鎖が認められた．心室 - 大血管関係は正常．右室は小さく低形成であり，左右短絡を示す径 5mmの膜性部心室中隔欠損(ventricular septal defect: VSD)が認められ(Fig. 2)，短絡血流速度は2.5m/sであった．卵円孔は大きく開存し，心房間交通に制限はなし．左室拡張末期径は22mm．肺動脈弁狭窄は認めず，左右肺動脈にも形態的異常はなかった．肺静脈還流は異常なし．動脈管は閉鎖していた．以上の所見から，三尖弁閉鎖(1c)と診断した．

6) 入院後経過

皮膚潰瘍からの感染を懸念し，入院翌日に胸骨裂修復術を施行．一期的な完全閉鎖は行わず，まずは半閉鎖とし，肺血流量が増加する可能性を考慮して主肺動脈周囲にテーピング処理を施した．続いて2日後に，胸骨裂の完全閉鎖術を行った．

術直後，術前80～85%あった経皮酸素飽和度が60～65%へと低下したものの徐々に70%台へと上昇し，術後翌日には抜管が可能であった．しかしながら，次第に胸部X線写真で，肺うっ血像の進行が認められた．心エコー検査では，左室流入血流速度パターンは，心房収縮期波が急速流入期波を凌駕しており，左室拡張能



Fig. 1 The transparent skin covering the beating heart was ulcerative. Supraumbilical raphe was noted.

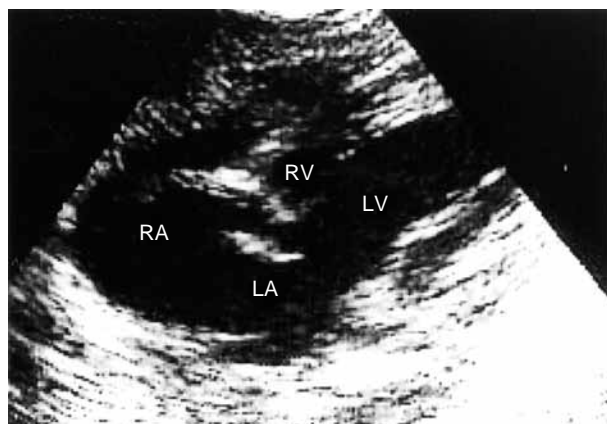


Fig. 2 Echocardiography demonstrated right-sided atrioventricular valve atresia, ventricular septal defect, and hypoplastic right ventricle.

障害を示唆する所見であると同時に(Fig. 3)，術前に認められたVSDを描出することが難しくなっていた．術後11日目に，さらに低酸素状態が急速に進行し(経皮酸素飽和度50%未満)，全身性痙攣が生じた．心エコー検査ではVSDは描出されず，収縮期心雑音は消失していた．術前22mmの左室拡張末期径は17mmに減少していた．緊急的なcentral shunt術施行を余儀なくされ，人工血管は3.5mm PTFEが用いられた．shunt術後，低酸素状態は改善し，酸素飽和度は80%以上を維持することが可能となり，心エコー検査で再びVSDが観察できるようになった．手術当日の閉胸は困難であったが，術後3日目に可能となった．その後，腹膜透析は術後20日間，さらに強心利尿剤による強力な抗心不全治療を必要としたが，術後27日目に集中治療室を退室可能となった．

7) 心臓カテーテル検査(Table 1)

胸骨裂術後，肝腫大が認められるようになり，頑固な腹部膨満，嘔吐が持続した．経腸栄養を進めること

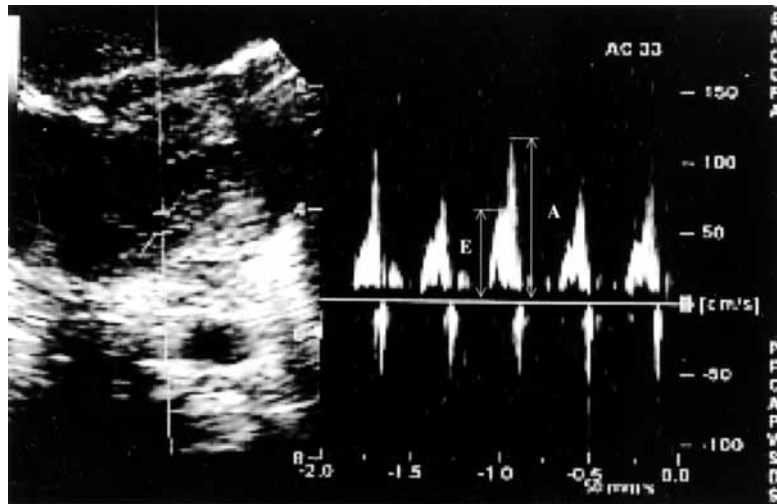


Fig. 3 Left ventricular inflow velocity pattern after sternal closure. Atrial velocity exceeded the early filling velocity.

Table 1

	Pressure (mmHg)	Oxygen saturation (%)
Superior vena cava		29.7
Inferior vena cava		31.7
Right atrium	6	31.1
Left atrium	7	51.7
Pulmonary vein		88.0
Pulmonary wedge	13	
Left ventricle	93/13	64.7
Radial artery		60.8

Qp/Qs 1.15. Pressure difference between right and left atrium=1 mmHg

ができず、shunt術後43日目に原因精査の目的で心臓カテーテル検査を施行した。中心静脈圧(右房圧)は6mmHgと高くなく、肺静脈楔入圧は13mmHgで肺高血圧はないと考えられた。肺静脈血酸素飽和度は88%と低下、左室拡張末期圧は13mmHgと高く、拡張機能障害が示唆され、肺体血流比はFick法にて1.15と求められた。左右心房間に1mmHgの引き抜き圧較差が認められBASを施行した。

8)その他の検査

血行動態的に肝腫大、腹部膨満、嘔吐の原因を明らかにできず、上下部消化管造影を行ったが、器質的異常は認められなかった。食道内pHモニターでは、胃食道逆流を認めるが(逆流率8%)、有意なものではなかった。

生後3カ月時、ガスリー検査により甲状腺機能低下疑いがあるとの報告を受け、再検したところ、甲状腺刺激ホルモンが404 μ U/mlと上昇、Free T4 0.3ng/dl、Free

T3 1.2pg/mlと低値であり、甲状腺機能低下症であることが判明した。甲状腺ホルモン内服開始後、徐々に鼻注栄養を進めることが可能となり、腹満も改善傾向にある。心機能については、甲状腺ホルモン内服開始後のエコー検査では、明らかな改善を示唆する所見は認められなかった。頸部エコー検査では、甲状腺は小さいながらもその存在が認められた。

その他、染色体は46XXと正常核型、経過中、血中Ca値が異常値をとることはなく、副甲状腺ホルモン値にも問題はなかった。頭部CTではDandy-Walker類似の異常や小脳低形成、小脳無形成はなく、眼科的にも小眼球症、視神経萎縮や低形成等のPHACES症候群に報告されている異常⁶⁾は認められなかった。栄養状態の改善、体重増加を待ってstaged Fontan待機中である。

考 察

1996年、Friedenらは、顔部の先天性血管腫に他の奇

形を併せ持つ既報告41例と自験例2例の計43例の臨床症状を解析し、PHACES症候群を提唱した¹⁾。PHACESは各症状名の頭文字から構成された呼称であり、彼等の報告では、74%にDandy-Walker症候群やその類似の後頭蓋窩異常(Posterior fossa malformation), 顔部に多い血管腫(Hemangioma), 41%に大動脈縮窄, 内頸動脈や鎖骨下動脈などの大動脈分枝血管狭窄や閉塞(Arterial abnormality), 26%に心内奇形(Cardiac defect), 23%に網膜血管腫, 小眼球症や視神経低形成(Eye abnormality), 3%に胸骨裂(Sternal clefting)が合併しており, 胸骨裂下縁から臍部へとつながる皮膚線条(supra-umbilical raphe)を伴う例も存在すると報告されている。圧倒的に女性に多く(女38例, 男5例), 家族歴は認めなかったと記載されている。生命予後については, 合併奇形の重症度, 特に心奇形に依存すると思われる。

胸骨裂, 心内奇形を伴う例ではCantrell症候群との鑑別が必要である。Cantrell症候群では, 臍帯ヘルニア, 腹直筋欠損, 心外膜欠損, 横隔膜欠損が存在し, PHACES症候群との異同が論議されているが, Cantrell症候群での胸骨欠損は, PHACES症候群に報告される上部胸骨欠損ではなく, 胸骨全欠損または下部欠損であり, 発生学的には異なった症候群であると考えられている。自験例においては, PHACES症候群に記載される全症状は認めなかったものの, 顔部の血管腫, 心内奇形, 上部胸骨裂, 皮膚線条が一致しており, PHACES症候群と考えて問題ないと思われた。

PHACES症候群の原因については, autosomal recessive familial cleft sternumの家系報告があり⁷⁾, Hox B4 gene の disruptionとの関係が報告されているが⁸⁾, 現在のところ不明であり, 遺伝的に heterogeneous syndromeであろうと推察されている。本症例の家族歴には特記すべきものはなかった。

治療については, 個々の症状の重症度に依存する。胸骨裂を合併するPHACES症候群例においては, 胸骨裂に対して, たとえ無症状であっても外的刺激から胸郭内臓器を防御するために絶対的治療適応とされる⁹⁾。至適手術時期は, 胸郭が軟らかい新生児期が推奨されており, 早期に治療することは, 術後の呼吸機能の早期改善に関係することも報告されている¹⁰⁾。

胸骨裂術後急性期における循環動態の変化について考察する。自験例では, 胸骨裂部を覆う皮膚がすでに潰瘍化しており, 縦隔内感染を生じる危険性が高かったために, 胸骨裂の治療を最優先とした。2回の段階的手術によって慎重な胸骨閉鎖を施行したにもかかわらず, 呼吸循環動態に対する影響は大きく, 特に心室拡張能に対して強い障害を及ぼした。さらに, その心室

拡張障害に起因すると考えられる肺うっ血からは胸水貯留が生じ, 心室容積低下からはVSD径の狭小化¹¹⁾による肺血流量低下を招いた。加えて厳格な水分管理, 肺血流量低下による前負荷減少が影響した結果, さらなる心室容積の減少から急速にVSD狭小化が進行したために, 緊急shunt手術を余儀なくされた。VSD狭小化に関与した因子としては, 上述の閉胸による心室拡張能低下, 水分制限, 肺血流量減少による前負荷の減少が関係したと考えている。shunt術後は, 肺血流量は増加し酸素飽和度を80%以上に維持できたが, 前負荷を増加させたことで, さらに心室拡張障害は悪化し心不全管理に難渋した。

一方で, 胸骨裂閉鎖術後翌日には, いったん抜管が可能な状態にあった。なぜ閉鎖術直後から重症の心室拡張障害が顕性化しなかったのかという疑問に対しては, 手術による胸腔容積の急激な減少や肺間質浮腫等により全肺抵抗が上昇し, 肺血流量(前負荷)が術後翌日には極度に減少していたため拡張不全が重症化せず, いったん抜管が可能な状態が存在し得たと考えている。

術後急性期の呼吸動態については, 急激な胸郭容積の減少, コンプライアンスの低下から, 気管内分泌物により無気肺を生じやすく, 人工呼吸管理においては高めの気道内圧が必要となる。自験例において, 心臓カテーテル検査で肺静脈血酸素飽和度は88%と低下しており, 肺の酸素化能低下の合併が示唆された。術後の胸郭コンプライアンス低下に起因する上記問題点に加えて, 長期人工呼吸管理を余儀なくされたために, 慢性肺障害を来したことも原因の一つとして考えられた。

肝腫大, 腹部膨満, 嘔吐についてであるが, 経腸栄養が進まず長期間経静脈栄養に依存したこと, 吞気傾向, 軽度胃食道逆流などの二次的な関与を考慮する必要もあるが, 甲状腺機能低下症の診断に時間を要したことは, われわれにとって反省すべきことである。自験例は産院からまず循環器専門病院へ搬送され, さらにその後, 当院小児外科へ搬送される経過をとっており, ガスリー検査の施行が遅れた。今後の新生児搬送受け入れに際しては, 前院でのガスリー検査施行の有無について小児科, 小児外科両サイドから確認を徹底する必要性を再認識させられた。

最後に, Metryらの報告には⁶⁾甲状腺機能低下を呈した3例が含まれている。先天性甲状腺機能低下とPHACES症候群との因果関係について特記している既報告は今のところ見当たらず, 今後の研究が待たれる。PHACES症候群においては経過中に一度は甲状腺機能を評価し

ておいたほうが賢明であると思われた。

まとめ

PHACES症候群と考えられる三尖弁閉鎖の1症例を経験した。胸骨裂の術後，血行動態が急激に変化し，緊急shunt術を余儀なくされた。複雑心奇形を合併するPHACES症候群例では胸骨裂閉鎖に際して，特に慎重な術後の呼吸循環管理が必要であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307–311
- 2) Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, et al: A review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology* 2004; 46: 227–233
- 3) Rossi A, Bava GL, Biancheri R, et al: Posterior fossa and arterial abnormalities in patients with facial capillary haemangioma: Presumed incomplete phenotypic expression of PHACES syndrome. *Neuroradiology* 2001; 43: 934–940
- 4) Slavotinek AM, Dubovsky E, Dietz HC, et al: Report of a child with aortic aneurysm, orofacial clefting, hemangioma, upper sternal defect, and marfanoid features: Possible PHACE syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 110: 283–288
- 5) Mazzie JP, Lepore J, Price AP, et al: Superior sternal cleft associated with PHACES syndrome: Postnatal sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 315–319
- 6) Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al: The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 117–123
- 7) Haque KN: Isolated asternia: An independent entity. *Clin Genet* 1984; 25: 362–365
- 8) Ramirez-Solis R, Zheng H, Whiting J, et al: Hoxb-4 (Hox-2.6) mutant mice show homeotic transformation of a cervical vertebra and defects in the closure of the sternal rudiments. *Cell* 1993; 73: 279–294
- 9) Mogilner J, Siplovich L, Bar-Ziv J, et al: Surgical management of the cleft sternum. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 889–891
- 10) Domini M, Cupaioli M, Rossi F, et al: Bifid sternum: Neonatal surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 267–269
- 11) Donofrio MT, Jacobs ML, Norwood WI, et al: Early changes in ventricular septal defect size and ventricular geometry in the single left ventricle after volume-unloading surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1008–1015