

第13回日本小児肺循環研究会

日 時：2007年2月3日
 会 場：フクダ電子株式会社本郷事務所 5階ホール
 当番幹事：三谷 義英(三重大学大学院医学系研究科小児発達医学)

1. 胆道閉鎖症術後portpulmonary hypertensior(PPHTN) に対しepoprostenolとbosentanの併用療法を施行し、生体肝移植を施行した1例

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

高橋 邦彦, 小垣 滋豊, 吉田 葉子
 那須野明香, 成田 淳, 前川 周
 市森 裕章, 虫明聡太郎, 別所 一彦
 松本美根子, 大園 恵一

同 小児外科

長谷川利路, 佐々木隆士, 上野 豪久

症例：15歳女児。生後1カ月時胆道閉鎖症に対し葛西術施行。12歳時心電図異常を指摘され、PPHTNと診断(mPAP 51mmHg, PVRI 7.6wood U/m²)。肝移植を目指してPGI₂持続静注療法開始し、さらにbosentan追加投与により移植前にはmPAP 38mmHg, PVRI 5.4wood U/m²まで改善した。水負荷試験にても肺血圧の上昇を認めなかった。bosentanは術前日まで内服し、PGI₂投与下で移植施行した。IVC declamp時にPAPが一時的に上昇したが、移植終了時にはmPAP 33mmHgであった。術後もmPAP 25~30mmHgとPHの増悪は一度も認めなかったが、グラフトの生着が悪く、術後14日に気道出血を合併し術後26日に永眠された。【結語】PPHTNに対する肝移植術へのbridging therapyとしてPGI₂とbosentanの併用が有効であったが、最終的に死の転帰をたどった1例を経験した。

2. エポプロステノール, シルデナフィル, ポセンタン併用療法を行ったが生体肺移植に至った特発性肺動脈性肺高血圧症の1例

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

東邦大学医療センター大森病院小児科

中山 智孝, 佐地 勉

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

小垣 滋豊

同 心臓血管・呼吸器外科

南 正人

特発性肺動脈性肺高血圧症は最近の有効な薬剤の開発により、希望もてる疾患になってきた。薬剤の単独使用だけでなく、併用療法も検討されはじめている。患児は7歳で発症、診断後7歳6カ月にエポプロステノールの投与で一定の効果を認め、10歳2カ月でのシルデナフィルの追加投与で著明な効果を認めた。効果の減弱と副作用の増強があり、11歳7カ月にポセンタンの追加投与を行った。それまでであったシルデナフィルの副作用は消失、症状自体は悪化し、薬物療法の限界と判断した。11歳11カ月に両親からの両側生体肺移植を行った。ポセンタンはシルデナフィルの血中濃度を低下させるという報告があり、シルデナフィルが著効した例でのポセンタンの追加投与には注意が必要である。

3. 重症肺動脈性肺高血圧症に対するcombination therapy sildenafilの有効性

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
 松裏 裕行, 佐地 勉

目的：エポプロステノール(PGI₂)持続静注療法は重症肺動脈性肺高血圧(PAH)治療の標準治療であるが、作用機序が異なるエンドセリン受容体拮抗薬やPDE₅阻害薬(sildenafil; SIL)との併用によりさらなる改善が期待される。今回、静注PGI₂とSILの併用療法の有用性を検討した。

方法：対象はPGI₂持続静注療法施行中の特発性PAH 16例。PGI₂-SIL追加までの期間は2.5(1.0~4.4)年。SILは0.6~0.7mg/kg/日で開始した。PGI₂は18.5(13~32)ng/kg/minで原則として1年間、同量を維持した。

結果：SIL追加後の転帰は改善6例・再増悪2例・不変

別刷請求先：

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町540
 日本小児肺循環研究会事務局
 平野 和男

(増悪なし) 8例。1年後のCTRは 53 ± 6 $51 \pm 5\%$ ($p=0.01$)へ改善, BNPと6MWDは 75 ± 135 $53 \pm 94\text{pg/m}$ ($p=0.21$), 439 ± 99 $462 \pm 91\text{m}$ ($p=0.94$)へと改善傾向を示した。mPAPおよびRp/Rsはそれぞれ 67 ± 11 $63 \pm 16\text{mmHg}$ ($p=0.17$), 0.92 ± 0.19 0.79 ± 0.25 ($p=0.01$)へ改善した。mPAPが10%以上低下かつRp/Rsが不変・改善した症例は46%に認められた。重篤な副作用や検査値の異常変動, 眼科合併症は認められなかった。

結論: 重症PAHに対するSILと静注PGI₂の併用療法は有用な治療と思われる。

4. 深部静脈血栓による慢性肺血栓症の13歳男児例 東邦大学医療センター大森病院小児科

直井 和之, 池原 聡, 嶋田 博光

中山 智孝, 松裏 裕行, 佐地 勉

東京女子医科大学東医療センター小児科

高畑かほり, 伊藤けい子

幼児期から肥満体で体重78kg (BMI = 27), 小学時に2回左足の手術歴のある13歳の男児。2006年4月から歩行時の呼吸困難・冷汗出現し, 前医にて心エコー上PH認め, O₂, ワーファリン, ペラプロストを開始。PHの精査加療目的で当院へ転院。心エコー上, TR-PG 30mmHgとほぼ正常化し, PPHとして合致しない点もあり肺血流シンチ施行。左右に区域性の血流欠損像認め, PTEが疑われ, 造影胸部CT, 心臓カテーテル検査施行。平均PA圧が42mmHgとPH残存, 左下葉枝に閉塞を認めた。また, 下肢静脈エコー上, 手術歴のある左大腿部の深部静脈の拡張と同部位での血流のうっ滞を認めた。Dダイマー $3.2\mu\text{g/ml}$ 。肺血栓症によるPHと診断。前治療に加えて, シルデナフィル開始。治療開始3カ月後の心臓カテーテル, 肺換気血流シンチにてPH, 肺動脈の血流の改善確認。現在ワーファリン(PT-INR 2前後)。

5. 特徴的な所見を呈し, 慢性血栓閉塞性肺高血圧との鑑別を要した肺動脈性肺高血圧の1例

新潟大学医学部総合病院小児科

星名 哲, 沼野 藤人, 長谷川 聡

鈴木 博, 内山 聖

症例は13歳男児。学校心臓検診で心電図異常を指摘され, 心エコー検査で肺高血圧を疑われ当科を紹介された。聴診上II音の亢進と両側の肺野で連続性雑音を聴取した。心臓カテーテル検査では肺動脈圧 $93/35(58)\text{mmHg}$, Rp $18.43\text{U}\cdot\text{m}^2$ と高度の肺高血圧を認めた。また肺動脈造影では両側肺動脈末梢にabrupt narrowing, intimal irregularitiesが認められた。肺血流シンチでは両肺の区域性的集積低下を認めた。肺動脈性肺高血圧(IPAH)との鑑別として慢性血栓閉塞性肺高血圧(CTEPH)があげられたが, 凝固線溶系の異常や自己免疫疾患は否定的で, また肺動脈以外の血栓は証明されなかった。warfarin, beraprost, bosentanの内服で治療を開始し, 経過観察中である。肺動脈性肺高血圧として非

典型的な所見を呈しており, 画像所見を含め提示する。

6. 高ガラクトース血症をきっかけに発見された先天性門脈欠損症に伴う肺高血圧症の1例

筑波大学附属病院小児科

金井 雄, 岩崎 陽子, 仁井 純子

堀米 仁志, 高橋 実穂, 工藤豊一郎

松井 陽

日本肺血管研究所

八巻 重雄

症例は5カ月女児。先天性代謝異常スクリーニング検査で高ガラクトース血症を指摘され, 精査中に喘鳴, チアノーゼを認めたため入院した。入院時SpO₂は60%, 心エコーで心内奇形はなく, 心房間の右左シャントを認め, TR推定肺動脈圧は90mmHgだった。また門脈欠損, 多脾を認めた。心臓カテーテル検査では, 左下大静脈, 奇静脈結合, Pp/Ps (systolic)は98%で酸素負荷に反応しなかった。造影では部分的な肺動脈シャントを認めた。平均上腸間膜静脈圧は4mmHgだった。当初は門脈大循環シャントによる肺高血圧を考えたが, 肺生検で肺小動脈中膜の平滑筋細胞がなく, 血管の形態を有しておらず, 肺小動脈の形成不全と診断した。酸素投与およびボセンタン, シルデナフィル, 利尿剤内服で治療を開始し, TR推定圧は10~20mmHg低下したが, 多脾症候群に伴う血管発生異常であり, 治療法や予後についても知見に乏しい。

7. 先天性肺静脈低形成・狭窄による肺静脈性肺高血圧のため急死した乳児剖検例

東京都立清瀬小児病院循環器科

大木 寛生, 武井 大, 松岡 恵

河野 一樹, 葭葉 茂樹, 三浦 大

佐藤 正昭

同 心臓血管外科

保土田健太郎, 宇野 吉雅, 鈴木 孝明

日本肺血管研究所

八巻 重雄

先天性肺静脈低形成・狭窄による肺静脈性肺高血圧のため急死した3カ月女児。顔色不良, 嘔吐, 多呼吸のため当院搬送。心エコーで右房右室拡大, 中等度三尖弁閉鎖不全(推定右室圧202mmHg), 軽度肺動脈弁閉鎖不全(推定平均肺動脈圧39mmHg), 卵円孔開存(右左短絡), 肺静脈低形成(左下1.5mm, 左上1.8mm, 右上2.5mm, 右下2.8mm), 右下肺静脈ドブラ波形は連続波(流速2.2m/s), 4本すべて左房に還流。利尿剤投与したが入院13日目に死亡し病理解剖。肉眼所見で右室肥大, 肝腫大, 肺うっ血, 肺静脈低形成, 4本すべて左房に還流, 病理所見で肺静脈外膜の結合組織が内弾性板を越え異常増殖し, 内膜は繊維性肥厚, 血管内腔は狭窄, 外膜周囲のリンパ管拡張, 肺小動脈の内膜病変はなく中膜肥厚のみ, 肺血管病変係数1.0, Heath-Edwards分類1度, 肺動脈・肺静脈両方の低形成を認めた。

8. 反復するPHクリーゼに対してボセンタン投与が有効であった原因不明の新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) の1例

旭川医科大学小児科

中村 英記, 中右 弘一, 杉本 昌也
岡本 年男, 真鍋 博美, 長屋 建
林 時仲, 梶野 浩樹, 藤枝 憲二

在胎38週, Apgar 8/8点で出生の男児。PPHNに対し高頻度振動換気・NO吸入を開始した。Mg・ニトログリセリン・ミルリノン等の血管拡張剤を投与したが肺高血圧 (PH) の改善がなく, 高換気条件での人工換気が必要な状態が続いた。肺損傷の進行が著明であり, 日齢15に当院搬送, lung restの目的でECMOを開始した。PHに対してはボセンタンとエボプロステノールを開始したが, エボプロステノール増量中に低血圧となり, ボセンタン単剤とした。以降PHの改善を認め, 日齢29にECMOを離脱し, 日齢39にボセンタンも中止した。日齢44に抜管, 酸素投与のみで呼吸状態は安定していたが, 日齢53に再びPHが増悪した(推定右室圧110mmHg)。NO吸入とボセンタン投与を再開後, PHIは改善し日齢67に再び抜管した。その後も軽度のPHが持続しているがボセンタン投与にてコントロールしている。

9. ボセンタンが奏効した症例の肺病理組織所見

金沢医科大学小児科

中村 常之, 小林あずさ, 秋田 千里
北岡 千佳

背景: 2006年, 本会にてボセンタンを使用し, 奏効した先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の症例を報告した。ボセンタン奏効例の肺病理組織の報告は少なく, 貴重な症例提示と考へ, 今回肺病理組織の検討を報告する。

症例: 右CDHおよび左健状肺の気胸を認めた症例であった。術後肺高血圧は最終的にボセンタン使用にて症状が改善した。その後の経過で, 胃食道逆流症による食道炎が原因で大量消化管出血を来し, 死亡した。

病理所見: 肺動脈幹および両側肺動脈は拡張がみられた。患側肺では, 肺泡虚脱域と気腔拡張域が混在していた。両側肺の小中型末梢肺動脈に肥厚等の不整はなく, 組織学的な変化は指摘できなかった。

考察: 原発性肺高血圧症の病理所見と違い, 本症例は肺小中動脈の組織に大きな変化はなかった。CDHの場合には誤嚥等の増悪因子を防止すると同時に, 最重症例には, ボセンタン等の治療を行い, 肺予備能が回復する期間をみていく必要があると考へる。

10. フローラン投与によりECMO導入を回避し得た先天性横隔膜ヘルニアの1例

群馬県立小児医療センター循環器科

関 満, 池田健太郎, 小林 富男
同 外科
西 明, 土岐 文彰, 黒岩 実
鈴木 則夫

症例: 在胎21週に胎児エコー検査にて先天性横隔膜ヘルニアと診断。左室低形成も疑われた。在胎37週2日, 予定帝王切開術にて出生。生後ただちに挿管しS-TA投与。HFO下にNO吸入療法を開始。胸部X線では左肺の含気を認めず。エコー検査では左室は低形成, PDA, PFOとも右左短絡であった。NOを35ppmまで増量するも肺高血圧の改善なし。OI: 67.4, AaDO₂: 620mmHgとECMOの適応であったが, 日齢1よりフローラン持続点滴を開始したところ, 日齢2には肺高血圧は改善を認めた。日齢7に左横隔膜ヘルニア欠損孔閉鎖術施行。術後, 肺高血圧が残存し内科的管理が長期化した。フローラン, NOはそれぞれ日齢58, 日齢64に中止可能となり, 現在外来通院中である。

結語: ECMO適応となった先天性横隔膜ヘルニアの肺高血圧症に対しフローラン投与を行い, 有効であった症例を経験した。

11. エボプロステノール持続静注療法 (EPO) によりECMOを回避し得たが, 遠隔期にPH crisisを来した先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の1例

三重大学大学院医学系研究科小児科

大橋 啓之, 三谷 義英, 澤田 博文
早川 豪俊, 駒田 美弘
同 小児外科
大竹 耕平, 井上 幹大, 内田 恵一
楠 正人

症例: 在胎36週2日, 出生時体重3,096g。出生時よりHFO管理, NO 20ppm使用を要した。PaO₂(臍動脈) < 20mmHgとなり生後19時間からEPOを併用した。EPOは, 漸増後4ng/kg/minで維持し, 開始後6時間ほどでPaO₂上昇傾向, 開始後10時間でPaO₂ = 36mmHgとなった。day 7に横隔膜ヘルニア根治術施行, EPO漸減中止後のday 28に慢性肺疾患に引き続きPHが出現した。day 30にEPOを再開し8ng/kg/minまで増量したが, 反応乏しくday 44にPH crisisを来し死亡した。

考察: EPOは肺動脈性肺高血圧のみならず, CDHなどでも有効でECMOを回避できる例が知られる。しかし術後もPH crisisのリスクを伴い, 遠隔期の肺高血圧の病態 (stage), 治療, 管理につき考察する。

12. グレン手術後、フォンタン手術施行に難渋した症例に対する補助的治療の検討

国立循環器病センター小児科

面家健太郎, 渡辺 健, 山田 修
越後 茂之

背景: 当施設ではフォンタン候補に対して原則的にグレン手術を経て比較的早期にフォンタン手術を行っている。従来グレン手術後に適応からはずれる症例は少なくなかったが, 近年補助的治療によりフォンタン手術に至る症例が増加した感がある。

目的: グレン手術からフォンタン手術までの補助的治療を評価する。

対象ならびに方法: 2001~2006年の間にグレン手術を行った症例119例について診療録を用い, 後方視的に検討する。

結果: グレン手術後からフォンタン手術まで1年以上空いた16例のうち11例(69%)で肺に対する補助的療法(在宅酸素7例, ベラプロスト5例, コイル塞栓術11例)が施行されていた。

結語: グレン手術後の問題点に対して補助的治療を行うことにより, 初めてフォンタン手術に到達できた症例は少なくない。フォンタン手術が困難と考えられる症例に対しても問題点を把握し, 積極的に補助的治療することが必要と考える。

13. 先天性心疾患を有する肺高血圧患者におけるbosentanの臨床的効果の検討

東京女子医科大学循環器小児科

高月 晋一, 石井 徹子, 富松 宏文
森 善樹, 山村 英司, 中西 敏雄

目的: 先天性心疾患を有する肺高血圧患者に対するbosentanの効果を検討する。

対象: 肺高血圧患者20例: Eisenmenger 7例, 根治手術3例, 右左短絡7例, Fontan術2例, MS 1例。対象年齢中央値21歳(4~52歳), 男女比8:12。

方法: 歩行可能な症例では6分間歩行と心拍数ならびに酸素飽和度の変化をみた。bosentan治療後のBNPならびにET-1を治療前と比較した。

結果: 歩行距離は361mmから420mmへ延長し, 心拍数増加は15回/分から11回/分と改善した。SpO₂は歩行前後で88% 77%だったものが, 93% 85%と改善した。BNPは86pg/mlから75pg/mlへ改善したが, ET-1は2.1pg/mlから2.4pg/mlと変化しなかった。

まとめ: bosentanにより歩行距離の延長とBNPなどの改善がみられた。

14. 単心室症例へのボセンタン投薬

福岡市立こども病院循環器科

中村 真, 石川 司朗, 石川 友一
牛ノ濱大也, 佐川 浩一, 總崎 直樹

機能的単心室症例に対しては, 段階的右心バイパス術を基本とし, フォンタン型手術(TCPC)を目指すように新生児期から計画的に治療方針を立てている。しかし, 右心バイパス術の適応には, 肺血管抵抗値が十分に低い($<3\text{wood/u}$)ことが条件であり, その到達率は現在でも70%程度である。今回, 高肺血管抵抗のためTCPC非到達症例やフォンタン術時に開窓併設した症例にボセンタン投与を試みた5例を経験したので報告する。症例1はfenestrated TCPQ(HLHS)術後でSpO₂ 79 85%に改善した。症例2はfenestrated TCPC(MA, restrictive ASD)術後であまり変化を認めなかった。症例3もBDQ(AVSD, TOF)術後, 21 trisomyで変化を認めなかった。症例4はPA banding(SV, PH)術後でSpO₂ 63 78%に改善した。症例5はfenestrated TCPQ(SV, PA)術後で使用4週目に副作用(じん麻疹)が出現したため投薬継続を断念した。ボセンタンの効果発現には時間が必要と考えられる。少なくとも重大な副作用は認めず, 希少薬剤として慎重に観察を続ける計画である。

15. Glenn術後のhigh risk Fontan candidateに対するシルデナフィルの急性・慢性効果

三重大学大学院医学系研究科小児科

松下 理恵, 三谷 義英, 大橋 啓之
澤田 博文, 早川 豪俊, 駒田 美弘

同 胸部心臓血管外科

高林 新, 新保 秀人

症例1は, CAVC, hypo LV, PAB後に残存PHを伴い1y 9mにGlenn術施行のダウン症候群の女児。症例2は, HLHS, bil PAB, PA-Ao graft術後に, LA圧上昇のためにASD拡大術, 9mにNorwood/Glenn術施行の男児。症例3は, HLHS, bil PAB後, 4mでNorwood/Glenn術施行後に左上PVOを認めた男児。3例ともに, VV shuntを伴う肺動脈圧上昇を認め, HOT, beraprost内服で改善せず, 症例2, 3でVV shunt, APCAのコイル閉鎖後にシルデナフィルを開始した。症例2, 3でSpO₂の急性上昇を確認。症例1でVV shuntの退縮, 症例2, 3でVV shunt, APCAの増悪なく, 肺動脈圧は低下し, 症例1, 2はFontan型手術終了, 症例3は待機中。

結語: Glenn術後のhigh risk例に対してシルデナフィル投与は新たな治療法となり得る。

16. 肺血管拡張剤を使用した左心低形成症候群の3例

長野県立こども病院循環器科

金子 幸栄, 安河内 聡, 梶村いちげ
大西 優子, 才田 謙, 里見 元義

両方向性グレン手術後, フォンタン手術後, 蛋白漏出性胃腸症(PLE)やplastic bronchitis(PB)を生じることがあり治

療に難渋することがある。今回われわれはPLEやPBを合併した術後症例に対してシルデナフィル、ボセンタン、PGI₂を使用した持続的な肺血管拡張療法を行い良好な結果を得た。症例は1)13歳, 2)5歳, 3)2歳4カ月の全例男児。症例1はPLEに対してシルデナフィルとボセンタンを併用し, 症例2はPBに対してPGI₂の持続静注後シルデナフィルに変更し, 症例3は持続する胸水貯留に対しシルデナフィルとPGI₂の併用によりそれぞれ軽快した。その効果について報告する。

17. 肺高血圧モデルラットのNO産生低下における内因性NOS阻害因子蓄積とDDAH活性低下の重要性(続報) all-trans retinoic acid(ATRA)投与の検討

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学

佐々木章人, 土井庄三郎, 畠井 芳穂
西口 康介, 水谷 修紀

同 生体材料工学研究所生体システム制御
今村 公俊, 東 洋

2006年の本研究会で, 肺高血圧モデルラットの肺動脈でのNO産生の低下と内因性NOS阻害因子の増加, およびその代謝酵素であるDDAH(dimethylarginine dimethylaminohydrolase)の酵素活性の低下を報告した。今回, 肺高血圧モデルラットでDDAH1の蛋白発現が低下していたため, DDAHの転写活性を上昇させるall-trans retinoic acid(ATRA)の肺高血圧モデルラットへの効果を検討した。モノクロタリンによる肺高血圧モデルラットに, ATRA 30mg/kg/dayを連日経口投与した群とコントロール群(コーン油を経口投与)とで, 生存率と右室肥大の程度を比較した。両群では生存率に有意差はなく, 右室肥大の程度にも有意差は認められなかった。肺高血圧モデルラットではDDAHの蛋白発現および活性の低下を認めるが, ATRA投与による有効性は認められなかった。

18. 特発性肺動脈性肺高血圧症例における*BMPR2*, *ALK1*, *ENG*遺伝子解析

東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート

新谷 正樹, 八木 寿人, 古谷 道子
今村伸一郎, 中西 敏雄, 松岡瑠美子

同 循環器小児科

藤原 摩耶, 秋元 馨, 古谷 道子
今村伸一郎, 中澤 誠, 高尾 篤良
中西 敏雄, 松岡瑠美子

東邦大学医療センター大森病院小児科

藤原 摩耶, 中山 智孝, 佐地 勉

東京慈恵会医科大学小児科

上原 里程

東北大学医学部附属病院呼吸器外科

星川 康

特発性肺動脈高血圧症(IPAH)の疾患遺伝子である*BMPR2*

遺伝子の変異は現在までに家族性IPAHの55~70%, 散発性IPAHの11~40%に認められている。また, *ALK1*および*ENG*遺伝子の変異が遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)にIPAHを伴った症例で報告されている。IPAH患者41例を対象に*BMPR2*, *ALK1*, *ENG*遺伝子の解析を行った。家族性IPAH 4例中で*BMPR2*変異を1例(1/4:25%)に, *ALK1*変異を3例(3/4:75%)に認めた。散発性IPAH 37例中で*BMPR2*変異を6例(6/37:16.2%)に, *ALK1*変異を3例(3/37:8.1%)に認めた。*ENG*では変異は認めなかった。*ALK1*変異を認めたIPAH患者はいずれもHHTの特徴的徴候を伴っていないことからIPAHの発症に*ALK1*が重要な役割を果たしていることが確認された。現在, IPAHの新規疾患遺伝子の検索のためにBMPシグナル伝達に関係する遺伝子群の解析を行っている。

19. 新生仔および胎仔ブタ肺動脈におけるKチャンネル発現の検討

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, 今村伸一郎, 松岡瑠美子

中西 敏雄

同 循環器小児科

松岡瑠美子, 中西 敏雄

姫路獨協大学

今村伸一郎

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。胎生87日目(満期114日)胎仔(F)と出生直後の新生仔(N)のPAおよび第3・4分枝PA(bPA)におけるKチャンネル膜電位依存性(K_v), ATP感受性(K_{ATP}), コンダクタンスの大きなカルシウム感受性(BK)の発現量をリアルタイムPCRにより検討した。

結語: K_v1.5およびK_vb1.2の発現量が多く(F: K_v1.5 K_vb1.2, N: K_v1.5 > K_vb1.2), K_{ATP}ではKir6.1およびSUR2が検出された(F, N: Kir6.1 SUR2, F > N)。BK各サブユニットの発現はPA(b₄ > b₁ > a)とbPA(b₁ > b₄ > a)で差がみられた。K_vb1.2はK_v1.5の電流を阻害することから, 新生仔PAではK_v1.5が活性化しており, Kir6.1とSUR2が胎仔にやや多かったことから, 細胞内のATP濃度の変化に対して胎仔PAは新生仔よりやや敏感であると推定される。PAおよびbPAではBK_{b1}とBK_{b4}の発現量が異なっており, 部位特異的にBKを制御している可能性がある。

20. 慢性肺疾患を合併したASDに伴う肺高血圧症 負荷試験に対する反応

兵庫県立こども病院循環器科

齋木 宏文, 鄭 輝男, 城戸佐知子

田中 敏克, 藤田 秀樹

症例: 35週2,772gで出生, 21 trisomyの男児。ASD, PDAに対し2カ月, PDA ligation施行。高度PH残存しHOT導入。

次第にSpO₂低下し、13カ月で85%。高度PHに増悪なく、心房間は左右。CTで巨大気腫、無気肺混在を認め慢性肺疾患によるSpO₂低下と判断。15カ月、SpO₂低下、徐脈となり人工呼吸管理。2回の心臓カテーテル検査(負荷、閉鎖試験)を行い、18カ月で心内修復術施行。呼吸は安定し、PHは改善。

以下カテ所見： 酸素、NOによりPHは増悪(Qp/Qs = 1.5 0.9、Pp/Ps = 1.1 1.4、PAR 7.3 22.7、acidosis進行が関与。PVOなし)。ASD閉鎖下で(acidosis進行せず)PHは酸素、NOに反応。初回検査後より酸素、肺血管拡張薬中止し高度チアノーゼの時期を経てQp/Qs = 1.5 ~ 1.6、Pp/Ps = 0.8、PAR 5.6に改善。酸素にも反応。

結論：心房間交通のみやや少量の短絡であっても高度に傷害された肺(肺胞疾患)への血流の影響は無視できず、短時間に呼吸循環不全を来し高度PH、肺血流減少へと転じる。左右短絡存在下では重症肺疾患に起因するPHの治療は奏効しにくく、心内修復を優先せざるを得ない症例が存在する。

21. 初経がフローラン導入の契機となった、心房中隔欠損を合併した肺動脈性肺高血圧症の1例

東京大学医学部小児科

小野 博, 賀藤 均, 平田陽一郎
中村 嘉宏, 渋谷 和彦, 五十嵐 隆

症例：14歳女児。

現病歴：1995年、3歳より易疲労性を認めた。1997年、ASD(II)PHと診断し、心カテーテル検査を施行。ASD(II)13mm、肺動脈圧105/55/平均77mmHg、SaO₂ 94%、Rp 20.7Um²、Qp 3.71l/min/m²、Qp/Qs = 0.84であった。NYHA II°であり、ペラプロスト、ニフェジピン内服、在宅酸素療法を開始。その後右室圧上昇、SpO₂低下も、BNPは20pg/ml前後であった。2005年、ボセンタン内服開始。2006年、初経を契機に外出先で失神した。肺動脈圧154/100/平均119mmHg、SaO₂ 67.6%、Rp 63Um²、Qp 1.80l/min/m²、Qp/Qs = 0.40であり、エボプロステノールを開始した。

考案：本症例は心房中隔欠損の右-左シャントのため著明な肺高血圧であったが、NYHA II°で推移した。初経による出血が肺高血圧の増悪因子となり得る。

22. 心房中隔欠損症を伴う特発性肺動脈性肺高血圧症例の治療方針

慶應義塾大学医学部小児科

福島 裕之, 玉目 琢也, 古道 一樹
林 拓也, 前田 潤, 山岸 敬幸

はじめに：心房中隔欠損症(ASD)を伴う特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)小児例の治療方針、特にASD閉鎖の是非は確立されていない。ASD+IPAH小児例の経過、暫定的方針を示し、治療方針について議論をいただきたい。

症例：8歳、女児。5カ月前にPAHと診断。現在、ボセンタン、ワーファリン内服と酸素吸入中。WHO機能分類II

度、6分間歩行距離320m。運動負荷により動脈血酸素飽和度は99%から86%に低下。室内気吸入下のカテーテル検査では、平均右房圧7、右室圧60/7、肺動脈圧61/41(50)、大動脈圧81/52(65)(mmHg)、肺体血流比1.5(右左シャントなし)、肺小動脈抵抗10.7U・m²。エボプロステノールによる急性肺血管拡張反応なし。経食道エコーによるASD径18mm。

暫定的診断・方針：病態の主体はASDではなくIPAHである。労作により有意な右左短絡を生じる、人工心肺を用いたASD閉鎖に伴うリスクは小さくない、肺血管病変に対する内科的治療の長期効果が予測できないことから、現時点でASDの閉鎖は行わず、肺血管病変に対する内科的治療を先行させるのがよい。

23. GlennまたはKawashima術後に肺動脈奇形を来した症例の臨床経過

東京女子医科大学循環器小児科

竹内 大二, 篠原 徳子, 石井 徹子
富松 宏文, 山村 英司, 森 善樹
中西 敏雄

横浜市立大学病院循環器小児科

瀧間 浄宏

Glenn術およびFontan型術後に発生した肺動脈奇形(PAVM)の5例の臨床経過について検討した。全員が多脾症で複雑心奇形を合併。大静脈形態は、半奇静脈または奇静脈結合および両側上大静脈3例、奇静脈結合1名、奇静脈結合なし1名。手術は、奇静脈が合流する上大静脈と肺動脈吻合術4例、classical Glenn術1名(中央値5歳)。明らかなチアノーゼ進行は術後中央値7年。systemic SatO₂中央値は78%。全例で肝血流流入が少ないPA側にPAVMを形成。

経過：1例でclassical Glenn術からcentral shunt術に変更しPAVM改善。1例は右SVCと右心房間を人工血管でバイパス術を施行したが明らかな改善なし。1例は肝静脈-奇静脈バイパス術予定。1例は脳膿瘍で死亡。1例は経過観察。

結論：肺動脈への肝血流不均等がある例では術後PAVM形成に注意を要する。PAVMは肝血流分布を変える手術により改善する例もある。

24. Central PAの欠失したTOF, PA, MAPCAの1女児例

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学

土井庄三郎, 西口 康介, 佐々木章人
畠井 芳穂

同 生体材料工学研究所生体システム制御
今村 公俊

京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学
白石 公

同 附属小児疾患研究施設小児心臓血管外科
山岸 正明

身体および精神運動発達良好な生後11カ月の女児が、38

～39度台の発熱を主訴に近医を受診した。その際に収縮期心雑音およびチアノーゼを認め、先天性心疾患を疑われ当科に紹介入院となった。酸素飽和度は60%台後半と低く、酸素投与にても改善はなかった。諸検査の結果、TOF, PA, MAPCAと診断されcentral PAは欠失していた。当初は手術不可能と考えられていたが、末梢肺血管の拡張を期待して、1年間在宅酸素療法(2l/min nasal canule)を施行した。1年後に再度心臓カテーテル検査を施行し、3D-CTなどの所見も合わせて、bilateral unifocalizationおよびpalliative RVOT reconstructionを施行した。術後も在宅酸素療法の継続およびPGI₂の経口投与も併用し、さらなる肺血管拡張を期待して根治手術を待機中である。

25. 多脾症に合併した肺動脈性肺高血圧に対するポセンタンの使用経験

東京都立清瀬小児病院循環器科

大木 寛生, 武井 大, 松岡 恵
河野 一樹, 葭葉 茂樹, 三浦 大
佐藤 正昭

同 心臓血管外科

鈴木 孝明, 宇野 吉雅, 保土田健太郎

多脾症, 単心房, 単心室, 肺動脈狭窄, 下大静脈欠損, 半奇静脈接合の女兒。月齢1, 酸素飽和度低下あり酸素吸入開始。月齢2, 33%酸素下, 肺体血圧比(Pp/Ps)0.50, 肺血管抵抗(Rp)2.2U・m², 大動脈肺動脈短絡術。術後頻回に酸素飽和度低下あり肺高血圧クリーゼが疑われた。酸素吸入, エポプロステノール静注は効果乏しく一酸化窒素吸入が著効。月齢3, 33%酸素下, Pp/Ps 0.76, Rp 4.1U・m², 短絡不全なく肺動脈楔入圧正常で肺動脈性肺高血圧と診断。酸素吸入増量, ベラプロスト内服開始したが肺高血圧クリーゼを繰り返した。月齢6, 100%酸素下, Pp/Ps 0.91, Rp 14.0U・m²と増悪, ポセンタン内服開始。月齢10, 33%酸素下, Pp/Ps 0.84, Rp 9.8U・m²と改善, 肺高血圧クリーゼなくなり在宅酸素療法併用で退院。門脈体静脈短絡の診断のためMRIを行う予定。

26. ポセンタン, ベラプロスト, HOTを併用し, Glenn手術可能となった単心室の8歳男児例

富山大学医学部小児科

齋藤 和由, 渡辺 綾佳, 上勢敬一郎
市田 落子, 宮脇 利男

同 第一外科

大高 慎吾, 北原淳一郎, 村上 博久
芳村 直樹

石川県立中央病院小児科

久保 実

肺高血圧(PH)のため, ベラプロストにて治療していた症例に対して, ポセンタンおよび在宅酸素療法(HOT)を追加し, PHの改善を認めGlenn手術の適応となった症例を経験したので報告する。

症例は8歳男児。在胎38週, 3,245gにて出生し, 出生直後のチアノーゼを契機に,{SLL}UVH, DILV, I-MGA, CoA, PDA, bilateral SVC, PHと診断された。生後1カ月時に, 紹介医にて大動脈縮窄解除, 動脈管結紮, および肺動脈絞扼術を施行された。しかし, 術後, 頻回の無呼吸発作を認め, 生後5カ月時に肺動脈絞扼解除術を施行された。以後, 経過観察されていたが, 肺炎を契機に心不全, PHが増悪し, 当院へ紹介となった。3歳時の心臓カテーテル検査にて右肺動脈の閉塞およびPH(mPAP=103/44(67), LPA=56/36(42)mmHg, PAI=102, Rp=18.61Um², 肺血流シンチR:L=1:5.8)を認めた。そこで, ベラプロストの内服を開始し, 4歳時に右肺動脈再建, ASD作成, および三尖弁形成術を施行された。術後経過良好であり, 6歳時の肺血流シンチではR:L=1:1.25と改善を認めしたが, 心臓カテーテル検査ではmPAP=82/27(53), LPA=28/14(22)mmHg, RPA=54/25(41)mmHg, PAI=129, Rp=7.2Um²であり, Glenn手術の適応はないと考えられた。そこで, ベラプロストに加え, ポセンタン, HOTを開始した。治療開始約1年後の8歳時に心臓カテーテル検査を施行したところ, mPAP=90/1(42), LPA=24/4(15)mmHg, RPA=26/2(17)mmHg, PAI=136, Rp=2.74Um²と改善を認め, 現在Glenn手術待機中である。

27. フォンタン術後の心不全に対してポセンタンが著効した1例

東京女子医科大学循環器小児科

岸 勘太, 石井 徹子, 富松 宏文
山村 英司, 森 善樹, 中西 敏雄

症例:4歳, 男児。無脾症候群・右胸心・単心室・共通房室弁・肺動脈閉鎖・総肺静脈還流異常。日齢15, BT短絡術。1歳時, BDG・房室弁形成術。2歳時, フォンタン手術(TCPC)施行。TCPC術1年後より左胸水が出現。利尿薬を増量するも, 胸水の改善がなく, 入院。PDEIII阻害剤, 利尿薬にて治療するが, 改善なく, 心エコー検査・胸部CT検査にて肺静脈の狭窄を認め, 狭窄解除術・房室弁形成術を施行。術後, プロサイリンを開始するも胸水の管理に難渋するため, 心臓カテーテル検査を施行。

結果:肺血管抵抗2.8wood U/m²。フローラン負荷試験にて, 肺血管抵抗の低下・心拍出量の増加を認め, 肺血管拡張薬に反応があるとの判断で, ポセンタンを開始した。ポセンタン開始後より胸水の改善を認め, PDEIII阻害剤を中止できた。

結語:フォンタン術後, 心不全と比較的高肺血管抵抗を示す症例に対して, ポセンタンは効果がある可能性がある。