

チアノーゼ性先天性心疾患とくに機能的単心室に対する フォンタン手術の現況に関する研究

研究分担者 堀米 仁志(筑波大学医学医療系・小児科学・教授、
筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション部長)

研究要旨

小児慢性特定疾病の医療意見書登録に基づいて本研究班で作成されたデータベースを用いて、機能的単心室に対するフォンタン手術の施行状況、手術前後の臨床経過について調査した。機能的単心室患者 4,240 例をフォンタン手術施行患者 2,006 例(47%)と未施行患者 2,234 例(53%)に分けて、症状の推移、治療内容、手術前後の改善度について検討した。フォンタン手術施行群では未施行群に比べてチアノーゼや、多呼吸、体重増加不良などの心不全症状の頻度が減少していたが、27.2%の症例ではチアノーゼが残存し、平均動脈血酸素飽和度は 90.8%であった。また、フォンタン手術施行群では末梢血管拡張剤や ブロッカーの使用頻度が高く、強心剤や利尿剤は手術未施行群の使用頻度が高かった。フォンタン手術施行患者の 0.4%に人工呼吸管理が、13.0%に酸素療法が行われていた。フォンタン術後患者でも低酸素血症が残存することは多いが、未施行患者と比較するとチアノーゼ、心不全症状、人工呼吸管理や酸素療法の頻度は低かった。手術によって「状態が改善した」と判断されたのは 59.0%であった。小児慢性特定疾病登録データは得られる情報に限りがあると同時に、生命予後の調査が困難であるという限界もあるが、全国規模の疫学調査として有用である。

研究協力者：

村上 卓(筑波大学附属病院・小児科・病院講師)

選択される。

A. 研究目的

1) チアノーゼ性先天性心疾患は非チアノーゼ性先天性心疾患と比較し、複雑心奇形が多く、段階的な手術を必要とする。そのなかでも、2心室修復術(“根治手術”)の適応外疾患(単心室症、左心低形成症候群、純型肺動脈閉鎖症、三尖弁閉鎖症など)では、チアノーゼ消失を目的に、最終手術としてフォンタン手術が

- 2) フォンタン手術の適応基準を満たさない症例では低酸素血症が残存し、在宅酸素療法を必要とすることも多く、QOL は低下する。また、フォンタン手術後でもチアノーゼが消失しない、または再出現することがある。
- 3) しかし、チアノーゼ性先天性心疾患のなかでフォンタン手術の適応となる疾患における手術到達頻度、手術前後の臨床経過などについて全国規模の大規模な研究データはない。
- 4) そこで、本研究では小児慢性特定疾病の医療意見書登録に基づいて作成されたデータベースを用いて、機能的単心室に対するフォンタン

手術の施行状況、手術前後の臨床経過について調査した。

記入 8.5%:改善 45.2%、不変 35.8%、悪化 2.6%、無記入 16.5%、 < 0.001)

B. 研究方法

本研究班によりデータベース化された小児慢性特定疾病の医療意見書登録データを用いて、平成 23～26 年度に登録された心疾患患者 25,920 人のうち機能的単心室の 4,240 例を対象とした。横断的研究として、機能的単心室患者をフォンタン手術施行群 (F 群) 2,006 例 (47%)、未施行群 (non-F 群) 2,234 例 (53%) に分類し、症状 (チアノーゼ、心不全症状、動脈血酸素飽和度)、治療内容 (内服薬、人工呼吸管理、酸素療法)、予後 (改善、不変、悪化) について 2 群間の比較を行った。

(倫理面の配慮)

本調査は、研究利用について被験者またはその親権者・保護者の同意が得られている小児慢性特定疾病登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会により承認されている (受付番号:1637)。

C. 研究結果

両群の比較結果を (F 群:non-F 群, p value) で示す。

- 1) 患者背景: 年齢 (平均 \pm SD) (9.0 ± 4.6 歳: 3.0 ± 4.5 歳, < 0.001)、女児の割合 (42%:45%, 0.386)
- 2) 症状: チアノーゼ (27.2%:79.0%, < 0.001)、多呼吸 (16.8%:51.9%, < 0.001)、体重増加不良 (30.0%:65.0%, < 0.001) (表 1)、動脈血酸素飽和度 (平均 \pm SD) ($90.8 \pm 8.3\%$: $81.0 \pm 10.1\%$, < 0.001) (図 1)
- 3) 治療状況: 強心薬 (11.7%:20.5%, < 0.001)、利尿薬 (41.6%:67.2%, < 0.001)、末梢血管拡張薬 (54.4%:40.9%, < 0.001)、ブロッカー (11.2%:10.5%, < 0.001)、人工呼吸管理 (0.4%:8.6%, < 0.001)、酸素療法 (13.0%:30.8%, < 0.001) (表 1)
- 4) 予後: (改善 59.0%、不変 31.4%、悪化 1.2%、無

表 1 フォンタン手術施行群と未施行群の比較

	フォンタン手術施行群	フォンタン手術未施行群	p value
チアノーゼ	27.2%	79.0%	< 0.001
多呼吸	16.8%	51.9%	< 0.001
体重増加不良	30.0%	65.0%	< 0.001
強心剤	11.7%	20.5%	< 0.001
利尿剤	41.6%	67.2%	< 0.001
末梢血管拡張薬	54.4%	40.9%	< 0.001
ブロッカー	11.2%	10.5%	< 0.001
人工呼吸器管理	0.4%	8.6%	< 0.001
酸素療法	13.0%	30.8%	< 0.001

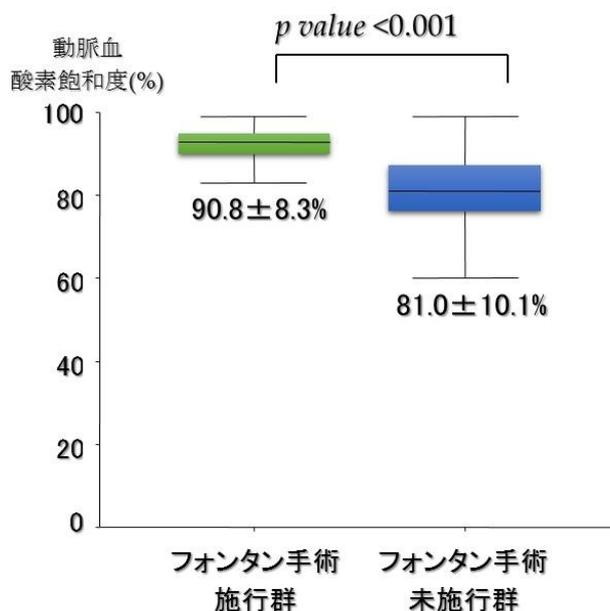


図 1 フォンタン手術施行群と未施行群の動脈血酸素飽和度

D. 考察

フォンタン手術施行患者では未施行患者よりチアノーゼや、多呼吸、体重増加不良などの心不全症状の頻度が減少していた。しかし、27.2%の症例で動脈血酸素飽和度が 90%程度の低酸素血症が残存していた。

フォンタン手術施行患者では末梢血管拡張剤やブロッカーの使用頻度が高く、フォンタン手術未施行患者では強心剤や利尿剤、人工呼吸器管理や酸素療法の頻度が高い。また、59.0%のフォンタン手術施行患者で状態が改善したと判断された。

E. 結論

フォンタン術後患者にも低酸素血症の残存を認めるが、術前患者と比較しチアノーゼ、心不全症状、人工呼吸管理や酸素療法の頻度が低い。全例調査ではない、生命予後の調査が困難である等の限界はあるが、小児慢性特定疾病登録データは全国規模の疫学調査として有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshinaga M, Iwamoto M, **Horigome H**, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ Journal*. 82(3); 831-839, 2018
- 2) Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, **Horigome H**, Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 30(12); 1203-1213, 2017
- 3) Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, **Horigome H**, Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 3(9); 1062-1063, 2017
- 4) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, **Horigome H**, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. *BMJ Open*. 7(8) e016597 (7 pages), 2017
- 5) Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, **Horigome H**, Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jul 19:1-6. [Epub ahead of print]
- 6) **堀米仁志**: 手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). *日本小児循環器学会雑誌*. 33(4); 332-334, 2017
- 7) Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, **Horigome H**: Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. *Case Reports in Pediatrics*. 2017; 6570465 (3 pages), 2017
- 8) Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, Tateno S, **Horigome H**, Aonuma K: Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *International Journal of Cardiology*. 234; 69-75, 2017
- 9) Ishikawa T, Ohno S, **Murakami T**, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, **Horigome H**, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. 14(5); 717-724, 2017
- 10) Sumitomo N, **Horigome H**, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C,

Nagano T; Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. Journal of Cardiology. 70(3); 232-237, 2017

著書・総説

- 1) **堀米仁志**, 吉永正夫: 乳児期発症先天性QT延長症候群(LQTS)と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較. 循環器専門医. 26; 64-9, 2018
- 2) 加藤愛章, **堀米仁志**: 新生児医療 最新トピックNEXT(no.11) 胎児心磁図. Neonatal Care. 31(2); 152, 2018
- 3) 野崎良寛, **堀米仁志**: [心磁図による胎児不整脈の出生前診断] 心磁図による胎児不整脈診断の実例. Fetal & Neonatal Medicine. 9(2); 68-72, 2017
- 4) 林立申, **堀米仁志**: [胎児診断・治療の最前線] 胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に. 周産期医学. 47(4); 495-500, 2017

2. 学会発表

本報告書の内容は第 30 回日本小児循環器学会学術集会にて発表予定

- 1) Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, **Horigome H**, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 2) Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, **Horigome H**, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 3) Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, **Horigome H**: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
- 4) Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, **Horigome H**, Tokuda M, Lin L,

Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日

- 5) 川松直人, 石津智子, 山田 優, 中澤直美, 野崎良寛, 山本昌良, 町野智子, 瀬尾由広, 小池 朗, **堀米仁志**, 青沼和隆: 右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
- 6) 川松直人, 石津智子, 山田典弘, 川原有貴, 後藤淳一, 前村健治, 樋口基明, 石橋真由, 千葉義郎, 大平晃司, 村田 実, **堀米仁志**: 大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京、2018 年 1 月 27 日
- 7) 野崎良寛, 加藤愛章, 林立申, 高橋実穂, 緒方邦臣, 神鳥明彦, **堀米仁志**: 心磁計の胎児不整脈への応用. つくば医工連携フォーラム 2018, つくば, 2018 年 1 月 26 日
- 8) 稲葉 武, 中澤陽子, 吉田健太郎, 加藤愛章, 神鳥明彦, 緒方邦臣, 服部 愛, 木村泰三, 星 智也, 石津智子, 瀬尾由広, 佐藤明, 関口幸夫, 野上昭彦, 渡邊重行, **堀米仁志**, 川上 康, 青沼和隆: 筑波大学病院における心臓磁気計測(心磁図)の臨床応用. つくば医工連携フォーラム 2018, つくば, 2018 年 1 月 26 日
- 9) **堀米仁志**: QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
- 10) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, **Horigome H**, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in japanese school children. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017 年 9 月 16 日
- 11) Iwamoto M, Yoshinaga M, **Horigome H**, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017 年 9 月 15 日
- 12) **村上 卓**, 塩野淳子, 林立申, 阿部正一, 坂

- 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 13) 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下でのDiaphragm Thickness Fractionによる超音波横隔神経麻痺診断。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 14) 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 15) 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宣生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 16) 塩野淳子、林立申、村上卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 17) 林立申、村上卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy症候群の表現型を呈さないCACNA1C遺伝子の新規変異(R860Q)を認めたQT延長症候群の1家系。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月9日
- 18) 野崎良寛、石津智子、林立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月8日
- 19) 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する研究。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
- 20) 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC修復を経てTCPCを目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
- 21) 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down症候群を伴う先天性心疾患に対する25年間の外科治療経験。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
- 22) 中山霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧隆、南木融、石津智子、堀米仁志、川上康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第42回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017年6月18日
- 23) 塚田祐伍、林立申、村上卓、塩野淳子、坂由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例。第115回茨城小児科学会、つくば、2017年6月18日
- 24) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked early repolarization with age in boys. Heart rythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/12
- 25) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. Heart rythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- 26) Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. Heart rythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- 27) Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. Heart rythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10
- 28) 林立申、村上卓、塩野淳子、中村伸彦、泉維昌、堀米仁志：SCN5A多型を合併し、QT延長を呈したGitelman症候群の1例。第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4月15日
- 29) 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上卓、

堀米仁志:基礎心疾患のある小中学生の院
外心肺停止例.第120回日本小児科学会学
術集会、東京、2017年4月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報/実用新案登録/その他 なし