

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	杉本 愛
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第605号
学位授与の日付	平成26年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Risk factors for adverse neurocognitive outcomes in school-aged patients after the Fontan operation (フォンタン手術後学童期に到達した児の神経発達予後因子の検討)
論文審査委員	主査 教授 染矢 俊幸 副査 教授 南野 徹 副査 教授 土田 正則

博士論文の要旨

【背景】近年、出生時より低酸素に暴露される単心室治療群に対する段階的フォンタン手術が確立し、また左心低形成症候群をはじめ重症かつ救命困難であった疾患群の救命率が向上する中、段階的手術を経てフォンタン手術に到達し、学童期を迎える児が増加した。その中で、救命率のみならず、遠隔期の神経発達予後が注目されるようになった。

【目的】フォンタン手術後、学童期に到達した児の神経発達予後増悪因子を後方視的に検討した。

【対象と方法】1999年から2011年までの間に静岡県立こども病院でフォンタン手術を施行後、学童期(5-16歳)に到達し、検査の同意を得られた70例(左心低形成症候群17例、右側相同15例、その他単心室38例)を対象とした。同コホートには、単心室治療群の中でより重症とされる右心系単心室が多く含まれた。全体の35例(50%)が新生児期に初回手術を要した。初回手術時体重は中央値3.4(1.7-17.9)kgで、10例(14%)が2.5kg未満だった。フォンタン手術年齢は中央値1.8(0.5-8.9)歳であった。全体の4例(6%)に一期的フォンタン手術を施行、残る66例(94%)は段階的手術を経てフォンタン手術に到達した。発達検査にはWechsler式知能検査(WISC-IV 55例、WISC-III 8例、WPPSI 7例)を用い、全検査IQ<70の危険因子を検討した。

【結果】検査時年齢は中央値9(5.1-14.4)歳であった。全体の全検査IQは85(43-118)で、正常対象(平均100、標準偏差15)と比較して有意に低く($p<0.01$)、正常下限であった。15例(21%)がIQ低値(<70)であった。単変量解析では、初回手術時体重<2.5kg ($p<0.05$)、Apgar score 5分値<4 ($p<0.05$)、および段階的手術の各時期における心肺蘇生イベント($p<0.05$)がIQ低値(<70)の危険因子であった。その他の術前因子(患者因子:心臓形態、出生前因子など)、術中因子(低体温循環停止など)、術後因子(術後心機能、低酸素の期間や程度など)はIQ低値(<70)の危険因子でなかった。WISC-IVを用いた55例においては、4つの指標得点(言語理解指標、知覚推理指標、ワーキングメモリー指標、処理速度指標)についてIQ低値(<70)群とそれ以外で得点分布の違いを検討した。その結果、IQ低値群(IQ<70)では、知覚推理指標、ワーキングメモリー指標の2項目の得点が、他の2項目に比較して有意に低かった($p<0.05$)。

【考察】低酸素は、従来、神経発達に影響を及ぼす可能性のある因子として研究されてきたが、単心室治療群における低酸素の期間や程度と神経発達予後との関連は明らかでない。単心室治療群は、出生直後から低酸素に暴露され、フォンタン手術の後に初めて低酸素状態から脱することとなる。申請者らは、早期の低酸素離脱が心機能や内臓機能のみならず神経発達予後を改善する可能性があるとの考えから、早期のフォンタン手術到達を念頭に治療を行って来た。しかし、今回の研究では、フォンタン手術年齢と学童期の神経発達予後の間に関連を認めなかった。

IQ 低値(<70)の危険因子のうち、初回手術時体重 <2.5kg および Apgar score 5 分値 <4 は患者固有の因子である。これに対し、段階的手術の各時期における心肺蘇生イベントは手術方法や周術期管理の工夫により回避できる可能性がある。申請者らは、このイベント回避を念頭に手術方法や周術期管理においていくつかの変更を重ねてきた。この工夫が神経発達予後に与える影響に関しては、今後さらなる検討が必要である。

IQ 低値(<70)群に認められた WISC-IV の 4 つの指標得点分布の特徴は、この群への日常生活支援を行うにあたり有用な情報となる可能性がある。

【結論】初回手術時体重 (<2.5kg)、Apgar score 5 分値 (<4)、および段階的手術の各時期における心肺蘇生イベントが遠隔期の神経発達予後増悪因子(全検査 IQ<70)であった。特に、心肺蘇生イベントを防ぐ工夫が、単心室治療群の神経発達予後改善につながる可能性があると考えられた。

審査結果の要旨

近年、左心低形成症候群をはじめ重症かつ救命困難であった疾患群の救命率が向上するに伴って、救命率だけでなく、その後の神経発達予後が注目されるようになっている。

本研究は、フォンタン手術施行後、学童期(5-16 歳)に到達し、検査の同意が得られた 70 例(左心低形成症候群 17 例、右側相同 15 例、その他単心室 38 例)を対象に、術前、術中、術後因子とその後の知能指数(IQ)との関連を検討したものである。知的発達の評価には Wechsler 式知能検査を用い、IQ 低値(70 未満)群とそれ以外の群で、各因子を比較した。

検査時年齢は中央値 9 (5.1-14.4)歳で、全検査 IQ は 85 (43-118)と正常対象と比較して有意に低く、15 例(21%)が IQ 低値(<70)であった。単変量解析により、初回手術時体重 <2.5kg、Apgar score 5 分値 <4、および段階的手術の各時期における心肺蘇生イベントが IQ 低値の危険因子であることが示された。初回手術時の低体重や Apgar score 低値は患者固有の因子であるが、段階的手術の各時期における心肺蘇生イベントは手術方法や周術期管理の工夫により回避できる可能性があると考えしている。

心肺蘇生イベントを防ぐ工夫によって単心室治療群の神経発達予後改善につながる可能性を示した論文であり、その点に学位論文としての価値を認める。