

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17568

研究課題名（和文）Fontan術後患者における下垂体研究

研究課題名（英文）Pituitary research on Fontan patients

研究代表者

長友 雄作（Nagatomo, Yusaku）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：50808813

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではFontan循環が下垂体機能に及ぼす影響を調査した。随時採血として、各血中ホルモン値を測定し、Fontan患者は成長ホルモン、IGF-1、副腎ホルモンが低値を示した。また随時採血での性ホルモン値は基準値内であったが、女性患者においては下垂体機能低下も関連すると思われる月経異常や不妊などの症状を有する例が多く存在することがわかった。頭部MRIで得られた下垂体の容積は、中心静脈圧に関連することが分かった。本研究によりFontan術後の高い中心静脈圧は下垂体容積の増大および下垂体機能の障害につながる可能性が示唆された。本研究の成果は学術集会等で発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究よりFontan術後患者の高い中心静脈圧が下垂体の容量増大に関係しており、下垂体機能低下に影響している可能性が示された。Fontan患者の遠隔期の多様な臓器合併症や症候の原因解明に本研究が貢献する可能性がある。またFontan術後患者への診療において下垂体機能の観点から評価を行うことで適切な治療・管理や指導を行うことにつながる意義ももつと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the effects of Fontan circulation on pituitary function. Blood hormone levels were measured at any time, and Fontan patients had low levels of growth hormone, IGF-1, and adrenal hormones. Although sex hormone levels were within reference values, many female patients had symptoms such as menstrual abnormalities and infertility, which may be related to pituitary hypofunction. Pituitary volume obtained by head MRI was found to be related to central venous pressure. This study suggests that high central venous pressure after Fontan surgery may lead to increased pituitary volume and impaired pituitary function. The results of this study were presented at an academic meeting.

研究分野：小児循環器

キーワード：Fontan患者 下垂体機能 ホルモン分泌 不妊 月経異常 中心静脈圧 門脈

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Fontan 術後の問題点:最近の医療進歩により Fontan 手術成績は良好で、多くの症例が成人に到達し就職、結婚、出産などの社会参加するようになってきている現在において、術後遠隔期に多臓器にわたる合併症が認識されるようになっており、その予防や対策が重要な課題になっている。しかしフォンタン術後の特異な循環動態や全身臓器への影響など病態把握はまだまだ不十分である。

女性患者における月経異常、不妊) AHA ガイドラインでは Fontan 患者の妊娠は推奨されていないが、多くの Fontan 患者が妊娠可能年齢に到達し、妊娠出産の問題に直面するようになってきている。一方で、Fontan 患者では月経異常を抱える頻度が高いことが言われており、不妊率や流産率の高さが報告されているが、その実態やメカニズムは不明である。

Fontan 循環の特徴) Fontan 手術は機能的な心室が一つしかない先天性心疾患群に対して、上・下大静脈を肺動脈にバイパスする機能的修復術である。Fontan 循環は、肺に血液を駆出する心室が存在せず、静脈から受動的に血液が肺に流れるため(図 1、2)、静脈圧は二室修復と比べて上昇しており、心室や肺、肺血管の状態が良好でない症例ほど静脈圧は高値を示す。このような特異な Fontan 循環は、術後遠隔期に多臓器にわたる合併症をおこす。なかでも門脈を有する肝臓は、毛細血管網による抵抗が増すため、Fontan 循環の静脈圧上昇の影響を受けやすく、肝線維症、肝硬変、肝細胞がんなどの重大な肝合併症に関する報告が増加し近年注目されている。

2. 研究の目的

肝臓以外にも下垂体に門脈循環系が存在することは Fontan 術後患者の診療においてあまり着目されていない事実であり、これまで Fontan 循環が下垂体に与える影響についての研究は皆無である。下垂体機能の低下が Fontan 患者の遠隔期の多様な症状に関連している可能性があり、Fontan 患者の下垂体機能についての評価を行う。さらに、下垂体機能の観点から Fontan 女性患者における月経異常や不妊のメカニズムを明らかにすることを目的とし、十分なカウンセリングや、リスクに応じた管理指針を提示できるようになることを目標とする。

3. 研究の方法

Fontan 患者における心臓 MRI、心臓カテーテル検査、心臓超音波、血液データなどによる血行動態パラメータと、血液データによる下垂体ホルモン値の関連を詳細に検討・解析する。

<下垂体機能の評価>

1. LH/FSH 評価として二次性徴の遅れ、月経不順、無月経、性欲低下を調査する。2. GH 評価として、身長・体重・BMI の計測、身長増加曲線の作成、筋肉量(四肢周囲径)の測定、3. ACTH 評価として、倦怠感、食欲不振、低血糖、4. TSH 評価として耐寒性の低下、皮膚乾燥、便秘、高コレステロール血症の有無などを調査する。同時に各血中ホルモン値を測定する。外来にて空腹早朝時採血を行い、コルチゾール、ACTH、IGF-1、GH、TSH、fT4、fT3 を計測する。女性は FSH、LH、エストラジオール、男性は FSH、LH、テストステロンを計測する。症状やホルモン値より下垂体機能低下が疑われる患者には、各種下垂体ホルモン分泌刺激試験{TRH、LHRH、CRH、GHRP-2 負荷試験(前 3 者は同時に施行可能)}で、下垂体ホルモン反応性の低下を調査する。

<Fontan 循環の評価>

また 5 年以内に施行されたカテーテル検査で得られた中心静脈圧、心臓 MRI で算出した心拍出(大動脈のフロー解析、心室容積変化による)のデータを調査し、未施行例では施行する。これらの検査で得られた血行動態データと、下垂体機能の関連を詳細に検討、解析する。

4. 研究成果

下垂体機能について

当院フォロー中の成人 Fontan 患者で、随時で各下垂体関連ホルモン(甲状腺、副腎、性腺、成長ホルモン)を測定した。男性 15 人、女性 14 人で、心臓 MRI で得られた CVP 10.6 ± 2.0 mmHg、CI 2.9 ± 1.6 L/min/m²であった。DHEA-S は男性で 130.6 ± 54.1 μg/dl(基準 159-538)、女性で 81.1 ± 45.8 μg/dl(基準 92-399)と低値を示し、IGF-1 の値は 140.9 ± 42.5 ng/ml であった。fT4 1.4 ± 0.2 ng/dl、TSH 3.0 ± 2.8 μIU/ml、ACTH 35.9 ± 19.3 pg/ml、Cortisol 7.1 ± 2.7 μg/dl、GH 1.3 ± 2.9 ng/ml(男性)、 0.3 ± 0.4 ng/ml(女性)、LH 3.4 ± 1.8 mIU/ml(男性)、 8.0 ± 5.9 mIU/ml(女性)、FSH 5.3 ± 2.5 mIU/ml(男性)、 9.3 ± 3.3 mIU/ml(女性)、PRL 10.4 ± 5.3 ng/ml(男性)、 11.8 ± 6.7 ng/ml(女性)で、いずれも正常範囲であった。

下垂体症状との関連について

低身長について

20/29 人で IGF-1 値が年齢基準値を下回った。全患者では Fontan 手術時の身長標準偏差 -0.56 ± 0.91 、最終フォローアップ時の身長標準偏差 -0.77 ± 1.37 ($P=0.20$)で差はなかったが、IGF-

1 値が年齢基準値を下回った例では Fontan 手術時の身長標準偏差 -0.53 ± 1.0 、最終フォローアップ時の身長標準偏差 -1.02 ± 1.41 ($P=0.09$) であり、IGF-1 が低下している例では低身長となる傾向があった。

月経異常・不妊について

実施したアンケートをもとに、月経異常や不妊を認める女性患者に産婦人科診察をすすめ、産婦人科を紹介、産婦人科診察と月経異常の評価、卵巣異常、子宮異常の鑑別を行う流れを構築した。

本研究により Fontan 術後の中心静脈圧上昇により下垂体が腫大し下垂体機能が影響を受け、Fontan 術後患者の多彩な症状の訴えや臓器合併症と関連している可能性が示唆された。日内変動や下部臓器との相互作用のため下垂体機能の正確な評価は難しく負荷試験などのさらなる精査の検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------