

Thu. Jul 16, 2015

第1会場

シンポジウム

シンポジウム1

Heterotaxy Syndrome治療の最前線

座長:

坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

朴 仁三 (東京女子医科大学)

9:00 AM - 10:30 AM 第1会場 (1F ペガサス A)

[I-S01-01] Compass Lecture : Heterotaxy最前線

○坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

[I-S01-02] Heterotaxy Syndromeの胎児診断: 短期予後予測因子の検討

○三宅 啓¹, 黒崎 健一¹, 井門 浩美², 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 北野 正尚¹, 帆足 孝也⁴, 鍵崎 康治⁴, 市川 肇⁴, 吉松 淳³, 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 生理機能検査部, 3.国立循環器病研究センター 周産期婦人科, 4.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

[I-S01-03] Heterotaxy Syndromeにおける房室弁機能: 胎児期から術後遠隔期まで

○新居 正基 (静岡県立こども病院 循環器科)

[I-S01-04] 当院におけるHeterotaxy合併単心室症例のTAPVC治療成績

○圓尾 文子, 大嶋 義博, 長谷川 智巳, 松久 弘典, 野田 怜, 岩城 隆馬, 松島 峻介 (兵庫県立こども病院 心臓血管外科)

[I-S01-05] 機能的単心室右側相同新生児における狭窄性心外形総肺静脈還流異常に対する外科治療とカテーテル治療の比較 —Draining Vein Stentingは生存率を改善できるか—

○北野 正尚¹, 黒崎 健一¹, 矢崎 諭¹, 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 鍵崎 康治², 帆足 孝也², 市川 肇², 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

[I-S01-06] Right Atrial Isomerismにおける周術期合併症の包括的検討

○大崎 真樹¹, 三浦 慎也¹, 中野 諭¹, 樋木 大輔¹, 濱本 奈央¹, 小野 安生², 坂本 喜三郎³ (1.静岡県立こども病院 循環器集中治療科, 2.静岡県立こども病院 循環器科, 3.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

[I-S01-07] Heterotaxy Syndromeに合併した敗血症の検討

○大下 裕法, 安田 和志, 大島 康德, 森 啓充, 河井 悟, 馬場 礼三 (あいち小児保健医療総合センター 循環器科)

[I-S01-08] 成人の内臓錯位症候群患者の臨床像

○蘆田 温子, 稲井 慶, 森 浩輝, 狩野 実希, 小暮 智仁, 朝貝 省史, 島田 衣里子, 篠原 徳子, 富松 宏文, 中西 敏雄 (東京女子医科大学 循環器小児科)

シンポジウム

シンポジウム2

新しいシミュレーション医学の小児循環器医療への応用

座長:

白石 公 (国立循環器病研究センター)

板谷 慶一 (京都府立医科大学)

10:35 AM - 12:05 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

[I-S02-01] 血流可視化技術 (VFM) が切り開く新たな循環器画像診断

○本田 崇¹, 板谷 慶一^{2,3}, 宮崎 翔平³, 高梨 学¹, 峰尾 恵梨¹, 北川 篤史¹, 安藤 寿¹, 木村 純人¹, 岡 徳彦², 宮地 鑑^{2,3}, 石井 正浩¹ (1.北里大学医学部 小児科, 2.北里大学医学部 心臓血管外科, 3.北里大学医学部 血流解析学)

[I-S02-02] UT-Heartを用いた先天性心疾患手術例のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション

○假屋 太郎¹, 鷲尾 巧², 岡田 純一², 中川 真智子³, 渡邊 正宏³, 門岡 良昌³, 佐野 俊二⁴, 永井 良三⁵, 杉浦 清了², 久田 俊明² (1.東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科学, 2.東京大学大学院 新領域創成科学研究科, 3.富士通株式会社, 4.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 5.自治医科大学)

[I-S02-03] In SilicoヒトiPS細胞由来心筋細胞の構築と不整脈研究への応用可能性

○芦原 貴司¹, 黒川 洵子², 諫田 泰成³, 関野 祐子³, 原口 亮⁴, 稲田 慎⁴, 中沢 一雄⁴, 堀江 稔¹ (1.滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター, 2.東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体情報薬理学分野, 3.国立医薬品食品衛生研究所 薬理部, 4.国立循環器病研究センター)

[I-S02-04] 先天性疾患心臓の形状抽出と心臓レプリカを想定したマルチタッチブラウザ開発

○中沢 一雄¹, 井尻 敬², 小山 裕己³, 中島 一崇³, 五十嵐 健夫³, 稲田 慎¹, 原口 亮⁴, 奈良崎 大士⁵, 岩田 倫明⁶, 芦原 貴司⁷, 神崎 歩⁸, 黒崎 健一⁹, 坂口 平馬⁹, 市川 肇¹⁰, 白石 公⁹ (1.国立循環器病研究センター研究所 研究情報基盤管理室, 2.立命館大学情報理工学部, 3.東京大学大学院 情報理工学系研究科, 4.国立循環器病研究センター 情報統括部, 5.国立循環器病研究センター 医療情報部, 6.国立循環器病研究センター 研究開

発基盤センター, 7.滋賀医科大学 循環器内科不整脈センター, 8.国立循環器病研究センター 放射線部, 9.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 10.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

[I-S02-05] コンピューターシミュレーションによる血行動態上至適形状に基づいた肺動脈形成術

○宮地 鑑^{1,2}, 宮崎 翔平², 板谷 慶一^{1,2}, 岡 徳彦¹, 中村 祐希¹, 吉井 剛¹, 松永 慶廉¹ (1.北里大学医学部 心臓血管外科, 2.北里大学医学部 血流解析学講座)

[I-S02-06] 先天性心疾患に伴う大血管構築異常の形態シミュレーション: 心エコー画像を用いた3次元コンピュータグラフィックスの作成

○黒寄 健一¹, 原口 亮², 岩田 倫明³, 中沢 一雄⁴, 神崎 歩⁵, 白石 公⁶ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器集中治療室, 2.国立循環器病研究センター 情報統括部, 3.国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター, 4.国立循環器病研究センター 研究所, 5.国立循環器病研究センター 放射線部, 6.国立循環器病研究センター 小児循環器部)

[I-S02-07] 複雑心奇形の外科手術における心臓シミュレーター (3Dレプリカ) の有用性

○長田 信洋¹, 西岡 雅彦¹, 洲上 泰¹, 赤繁 徹¹, 中矢代 真美², 高橋 一浩², 鍋島 泰典², 差波 新² (1.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児心臓血管外科, 2.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科)

[I-S02-08] パーソナル3Dプリンターを用いて患者データから作製した実体/中空心臓立体模型

○片岡 功一^{1,2}, 河田 政明³, 佐藤 智幸², 横溝 亜希子², 岡 健介², 松原 大輔², 古井 貞浩², 安済 達也², 南 孝臣², 宮原 義典³, 竹内 護¹ (1.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部, 2.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科, 3.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児・先天性心臓血管外科)

シンポジウム

シンポジウム3

未熟児動脈管開存症の治療

座長:

与田 仁志 (東邦大学医療センター大森病院)

金子 幸裕 (国立成育医療研究センター病院)

2:40 PM - 4:10 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

[I-S03-01] 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症ガイドライン(J-PreP)作成による現状と今後への展望

○豊島 勝昭 (神奈川県立こども医療センター 新生児科)

[I-S03-02] 外科的治療に踏み切る判断とその決定権

○横山 岳彦¹, 岩佐 充二¹, 酒井 善正² (1.名古屋第二赤十字病院 小児科, 2.名古屋第二赤十字病院 心臓血管外科)

[I-S03-03] 未熟児動脈管開存症の内科的治療の問題点

○林 知宏, 横田 恵理子, 鷲尾 真美, 松尾 康司, 荻野 佳代, 渡部 晋一, 脇 研自, 新垣 義夫 (倉敷中央病院 小児科)

[I-S03-04] 低出生体重児に対する動脈管結紮術の方法と問題点

○小林 城太郎 (日本赤十字社医療センター 心臓血管外科)

[I-S03-05] (Up Date講演) グリベンクラミドによるラット未熟仔動脈管の閉鎖

○門間 和夫, 石井 徹子, 中西 敏雄, 羽山 恵美子, 豊島 勝昭 (東京女子医科大学 循環器小児科)

第3会場

シンポジウム

シンポジウム4

先天性心疾患の発生と幹細胞医学

座長:

南沢 享 (東京慈恵会医科大学)

山岸 敬幸 (慶應義塾大学)

9:00 AM - 10:30 AM 第3会場 (1F ペガサス C)

[I-S04-01] 心臓血管形態形成に関与するシグナル伝達系の分子機構

○中川 修 (国立循環器病研究センター研究所 分子生理部)

[I-S04-02] Single Cell cDNAと次世代シーケンサーを用いた心筋前駆細胞特異的表面マーカーの同定

○石田 秀和^{1,2}, 小垣 滋豊², 大藁 恵一², 八代 健太¹ (1.ロンドン大学クイーンメアリー校 ウィリアムハーベイ研究所, 2.大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

[I-S04-03] 幹細胞を用いた心疾患研究

○川口 奈奈子¹, 羽山 恵美子¹, 古谷 喜幸¹, 松岡 瑠美子², 中西 敏雄¹ (1.東京女子医科大学 循環器小児科, 2.若松河田クリニック)

[I-S04-04] 疾患特異的iPS細胞による新たな先天性心疾患モデルの作成

○小林 純子¹, 吉田 賢司², 樽井 俊¹, 永井 祐介³, 笠原 真悟¹, 成瀬 恵治³, 伊藤 浩², 佐野 俊二¹, 王 英正⁴ (1.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 2.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科, 3.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム

生理学, 4.岡山大学病院新医療研究開発センター 再生医療部)

[I-S04-05] 動脈管分化の分子メカニズム

○横山 詩子¹, 矢内 千春¹, 益田 宗孝², 麻生 俊英³, 石川 義弘¹ (1.横浜市立大学医学部 循環制御医学, 2.横浜市立大学医学部 外科治療学, 3.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科)

[I-S04-06] 特別発言

○新岡 俊治 (Nationwide Children's Hospital / Deparement of Cardiothoracic Surgery, Ohio State University, USA)

シンポジウム

シンポジウム5

小児心不全の治療

座長:

石川 司朗(福岡市立こども病院)

村上 智明(千葉県こども病院)

コメンテーター:

Shelley Deanne Miyamoto(University of Colorado Denver Children's Hospital Colorado, USA)

10:40 AM - 12:10 PM 第3会場 (1F ペガサス C)

[I-S05-01] State of Art: Beta-receptor in Pediatric Heart Failure

○Shelley Deanne Miyamoto (University of Colorado Denver Children's Hospital Colorado, USA)

[I-S05-02] 心不全に対するβ遮断薬療法；量と種類（成人を含む）

○増谷 聡, 先崎 秀明 (埼玉医科大学総合医療センター 小児循環器科)

[I-S05-03] 小児および先天性心疾患の心不全におけるβ遮断薬療法

○脇 研自, 松本 祥美, 水戸守 真寿, 横田 恵里子, 鷲尾 真実, 上田 和利, 松尾 康司, 荻野 佳代, 林 知宏, 新垣 義夫 (倉敷中央病院 小児科)

[I-S05-04] 乳幼児期の左脚ブロックを伴う心室非同期に対する心臓再同期療法

○坂口 平馬¹, 羽山 陽介¹, 宮崎 文¹, 佐々木 理¹, 帆足 孝也², 鍵崎 康司², 市川 肇², 大内 秀雄¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

シンポジウム

シンポジウム6

心筋症の分子メカニズムと治療法

座長:

市田 路子(富山大学)

小垣 滋豊(大阪大学大学院)

Jeffrey Allen Towbin (Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research

Hospital- and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

1:50 PM - 3:50 PM 第3会場 (1F ペガサス C)

[I-S06-01] Genetic and Mechanistic Final Common Pathways of Cardiomyopathies

○Jeffrey Allen Towbin (Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital- and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

[I-S06-02] 肥大型心筋症の発症機序

○木村 彰方 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野)

[I-S06-03] 小児期心筋症に対する再生治療の現状と課題

○小垣 滋豊¹, 澤 芳樹² (1.大阪大学大学院医学系研究科 小児科, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科)

[I-S06-04] 小児心筋症におけるミトコンドリア形態異常と機能障害

○武田 充人 (北海道大学大学院医学研究科 小児科)

[I-S06-05] 閉塞性肥大型心筋症に対する積極的外科治療の成績

○高梨 秀一郎 (榊原記念病院 心臓血管外科)

シンポジウム

シンポジウム1

Heterotaxy Syndrome治療の最前線

座長:

坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

朴 仁三 (東京女子医科大学)

Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場 (1F ペガサス A)

I-S01-01~I-S01-08

所属正式名称: 坂本喜三郎(静岡県立こども病院)、朴仁三(東京女子医科大学)

[I-S01-01] Compass Lecture : Heterotaxy最前線

○坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

[I-S01-02] Heterotaxy Syndromeの胎児診断: 短期予後予測因子の検討

○三宅 啓¹, 黒崎 健一¹, 井門 浩美², 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 北野 正尚¹, 帆足 孝也⁴, 鍵崎 康治⁴, 市川 肇⁴, 吉松 淳³, 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 生理機能検査部, 3.国立循環器病研究センター 周産期婦人科, 4.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

[I-S01-03] Heterotaxy Syndromeにおける房室弁機能: 胎児期から術後遠隔期まで

○新居 正基 (静岡県立こども病院 循環器科)

[I-S01-04] 当院におけるHeterotaxy合併単心室症例のTAPVC治療成績

○圓尾 文子, 大嶋 義博, 長谷川 智巳, 松久 弘典, 野田 怜, 岩城 隆馬, 松島 峻介 (兵庫県立こども病院 心臓血管外科)

[I-S01-05] 機能的単心室右側相同新生児における狭窄性心外型総肺静脈還流異常に対する外科治療とカテーテル治療の比較 —Draining Vein Stentingは生存率を改善できるか—

○北野 正尚¹, 黒崎 健一¹, 矢崎 諭¹, 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 鍵崎 康治², 帆足 孝也², 市川 肇², 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

[I-S01-06] Right Atrial Isomerismにおける周術期合併症の包括的検討

○大崎 真樹¹, 三浦 慎也¹, 中野 諭¹, 樋木 大輔¹, 濱本 奈央¹, 小野 安生², 坂本 喜三郎³ (1.静岡県立こども病院 循環器集中治療科, 2.静岡県立こども病院 循環器科, 3.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

[I-S01-07] Heterotaxy Syndromeに合併した敗血症の検討

○大下 裕法, 安田 和志, 大島 康德, 森 啓充, 河井 悟, 馬場 礼三 (あいち小児保健医療総合センター 循環器科)

[I-S01-08] 成人の内臓錯位症候群患者の臨床像

○蘆田 温子, 稲井 慶, 森 浩輝, 狩野 実希, 小暮 智仁, 朝貝 省史, 島田 衣里子, 篠原 徳子, 富松 宏文, 中西 敏雄 (東京女子医科大学 循環器小児科)

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-01] Compass Lecture : Heterotaxy最前線

○坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-02] Heterotaxy Syndromeの胎児診断：短期予後予測因子の検討○三宅 啓¹, 黒崎 健一¹, 井門 浩美², 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 北野 正尚¹, 帆足 孝也⁴, 鍵崎 康治⁴, 市川 肇⁴, 吉松 淳³, 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 生理機能検査部, 3.国立循環器病研究センター 周産期婦人科, 4.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

Keywords: Heterotaxy syndrome, fetal echocardiography, short term outcome

【背景】Heterotaxy syndrome(HS)において胎児超音波検査(FE)を用いた出生前診断は予後を改善しないとされる。一方HSの出生後所見での予後関連因子は広く知られている。【目的】FEによるHSの短期予後関連因子を検討すること。【対象・方法】2011年1月1日～2014年12月31日に当院にてHSと診断された胎児死亡も含めた新生児例のうち、FEを施行された19例。患者背景、FEによる生後診断所見の感度と特異度、FEによる予後関連因子について、診療録より後方視的に調査検討した。【結果】FEは中央値30週2日(範囲19週1日～37週6日)で施行、対象19例中生存出生17例、出生週数は38週6日(32週3日～41週2日)、出生体重は2652(2096～3936)g、男性12例。生後診断は左側相同(LI)6例、右側相同(RI)11例で、15例(88%)が機能的単心室。動脈管依存は8例(47%)で、新生児期手術介入は10例(59%)。観察期間は13ヶ月(0日～43ヶ月)で、死亡6例(35%)。FEによる生後診断所見の感度と特異度は、RI：感度91%、特異度100%、LI：85%、100%、右室流出路狭窄：100%、87%、中等度以上の房室弁逆流：50%、60%。右胸心、下大静脈欠損、心外肺静脈還流異常、肺静脈狭窄、共通房室弁、両大血管右室起始、左室流出路狭窄、完全房室ブロックは感度、特異度ともに100%であった。FE所見による予後推測では、RI、LI、右胸心、共通房室弁、両大血管右室起始、右室流出路狭窄、左室流出路狭窄、心外総肺静脈還流異常、中等度以上の房室弁逆流の有無は有意でなく、肺静脈狭窄、完全房室ブロックが有意な関連因子であった。【考察】HSの予後関連因子として知られるは、胎児診断でも有意な予後関連因子であった。房室弁逆流に関しては胎児診断の感度、特異度が低く、出生後の変化が考えられた。【結語】HSにおいてFEでの肺静脈狭窄、完全房室ブロックが予後関連因子であった。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-03] Heterotaxy Syndromeにおける房室弁機能：胎児期から術後遠隔期まで

○新居 正基 (静岡県立こども病院 循環器科)

Heterotaxy syndromeにおいて房室弁機能が重要な予後規定因子の一つであることは既によく知られている。一方において、同症候群の胎児診断率は年々向上しているが、胎児期に評価された房室弁機能と、出生後遠隔期での房室弁機能との関連について検討した報告は少ない。また、房室弁の解剖と弁機能の予後についての詳細な検討も少ない。2003年以降に静岡県立こども病院を受診したheterotaxy syndromeの症例において以下の2点を目的として検討を行った。①：胎児期の房室弁機能と出生後遠隔期の房室弁機能および予後との関連を明らかにする。②：三次元エコー等による詳細な房室弁解剖が評価できた症例において、遠隔期における房室弁機能との関係を明らかにする。結果を提示するとともに、考察を加えて報告する。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-04] 当院におけるHeterotaxy合併単心室症例のTAPVC治療成績

○圓尾 文子, 大嶋 義博, 長谷川 智巳, 松久 弘典, 野田 怜, 岩城 隆馬, 松島 峻介 (兵庫県立こども病院 心臓血管外科)

Keywords: Heterotaxy syndrome, Single ventricle, Surgery

【背景】当院ではheterotaxy合併単心室のPVOを伴うTAPVCに対して2006年以降primary sutureless法を行ってきた。【目的】primary sutureless導入後のheterotaxy合併単心室の治療成績を検討すること。【方法】heterotaxy合併単心室におけるTAPVC修復を要した23例を対象とし、2005年以前を前期、2006年以降を後期として生存率を比較した。また後期症例の詳細な検討によりPVO発症の原因検索を行った。【結果】手術時年齢は中央値2.0か月(2日-8か月)、体重は中央値3.4kg(1.6-7.1kg)。術式は直接吻合8例、cut back 1例、sutureless 14例であった。平均観察期間は27±43か月で、生存率は1年目、3年目とも、前期、後期それぞれ14.3%, 72.3%であった。(p<0.01) PVOが死亡原因となったのは後期1例であった。Fontan到達は3例、待機中4例ですべて後期症例であった。PVOに対する再手術は5例に対して7回行い、内膜切除6回、右側のsutureless拡大を1例に行い、いずれも有効であった。後期症例でPVOを発症した肺静脈は左上1本、左下2本、右上2本、右下3本で、房室弁逆流、下行大動脈が椎体の腹側にあること、両側SVC、心尖と同側の肺静脈がPVOと関連していることが示唆された。【考察】後期で救命率は著明に改善した分、PVO再発も高率であるが再介入は有効であり、末梢肺静脈が閉塞する前に行うことが望ましいと考えられた。【結論】heterotaxy syndrome合併TAPVCに対するprimary sutureless法により治療成績改善が得られた。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-05] 機能的単心室右側相同新生児における狭窄性心外型総肺静脈還流異常に対する外科治療とカテーテル治療の比較 —Draining Vein Stentingは生存率を改善できるか—
○北野 正尚¹, 黒寄 健一¹, 矢崎 諭¹, 阿部 忠朗¹, 坂口 平馬¹, 鍵崎 康治², 帆足 孝也², 市川 肇², 白石 公¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

Keywords: right atrial isomerism, univentricular heart, total anomalous pulmonary venous connection

【背景】機能的単心室(fUVH)・狭窄性肺静脈狭窄(oTAPVC)を伴った右側相同(RAI)の新生児期oTAPVCの外科治療(SI)成績は不良である。当院では2007年以降に初回治療としてDraining Vein Stenting(DVS)を試みてきた。新生児期に施行したSIとDVSの違いに関して比較検討した。【方法】1990年から2013年の間にfUVH・oTAPVCのRAI患児49症例中oTAPVCに対して新生児期に治療介入した15例(男児11例, 中央値の在胎週数: 39週・出生体重: 2.8kg・初回治療日齢: 1, TAPVC型: supracardiac 7, infracardiac 6, mixed 2)をSI群とDVS群の2群に分類し、患者背景、治療後の経過、死亡原因などに関して2群間で比較した。【結果】SI群は11例、DVS群は4例。胎児診断の有無、性別、在胎週数、出生体重、TAPVC型、心血管奇形(全例CAVC, DORV)、術前のSpO₂・人工呼吸管理・蘇生処置の有無、初回治療日齢には差がなかった。初回治療後早期の死亡例はSI群が7/11, DVS群が0/4。死亡率に最も影響している要因として高侵襲によるcapillary leakage(DVS群は全例軽度以下, SI群では全例重度)および肺血管抵抗の不安定から生じた肺高血圧クレーゼまたは急激な高肺血流への移行が考えられた。DVS群の1例は3か月時に感染で死亡, 残3例は両方向性Glenn(BDG)時にoTAPVCのSIを施行。BDG到達率はSI群が3/11, DVS群が3/4, Fontan到達率はSI群が2/11, DVS群が1/4, 3年生存率はSI群が2/11, DVS群が2/4(1例はまだ1歳)と統計学的有意差はないが、DVS群の方が成績良好と判断される。両群ともFontan術後に1例ずつ蛋白漏出性胃腸症合併のため死亡。肺静脈狭窄は両群とも術後遠隔期の問題(合併率50%)であった。【結論】fUVH・oTAPVCを伴ったRAIにおいて、新生児期DVSは低侵襲なゆえに術後の死亡率を大幅に低下でき、結果としてBDG・TAPVC repairへ到達できる。Fontan手術の適応条件を厳格にすることで、遠隔成績が改善される

可能性があると考えられる。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-06] Right Atrial Isomerismにおける周術期合併症の包括的検討

○大崎 真樹¹, 三浦 慎也¹, 中野 諭¹, 樋木 大輔¹, 濱本 奈央¹, 小野 安生², 坂本 喜三郎³ (1.静岡県立こども病院 循環器集中治療科, 2.静岡県立こども病院 循環器科, 3.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

Keywords: 無脾症候群, 合併症, 術後管理

【背景】Right atrial isomerism (無脾症候群) の治療成績は向上してきたが、腸回転異常や易感染性を有するため、実際の患者管理では諸合併症で難渋することが多い。しかしこれら合併症の全体像および経過に与える影響は不明である。【目的】無脾症候群周術期における諸合併症の問題を明らかにする。【方法】2011-14年に心臓手術後にICU入室した無脾症候群につき診療録・ICUチャートを後方視的に調査。ICU管理中の循環/呼吸/感染/消化管/神経の諸問題、滞在期間、予後について検討した。手術手技による合併症(神経麻痺や出血など)は除外した。【結果】4年間に無脾症候群36名に対し延べ70回手術介入を行った(同一入室中複数手術、E-CPRは除外)。体重6.9kg(2.5-34.4kg)、年齢1歳2ヶ月(1日-13歳5ヶ月)。主要手術内訳は PAB5例、BTS9例、PVO解除18例、BDG20例、TCPC15例(重複あり)。術後5例にECMO補助を行った。頻脈性不整脈を19例(27%)に認め、アミオダロン14例、ランジオロール2例、その他の薬剤を4例に使用、低体温を1例で併用した。感染症を7例(10%)、消化管穿孔を3例(4%)、脳出血/梗塞を2例(3%)で合併し、EDチューブ挿入を8例(11%)、CRRT/腹膜透析を4例(6%)で必要とした(重複あり)。全体では25例(36%)に何らかの合併症を認め、それらでは非併発群に比べICU滞在が長期化した(27日 vs 6日、 $p < 0.001$)。特にFontan到達前の手術では合併症を53例中23例(43%)に生じ、Fontan到達後の17例中2例(12%)に比較し有意に多かった($p < 0.05$)。周術期死亡は4名(6%)、全て合併症併発例であり死因は呼吸不全2、消化管穿孔1、循環不全1であった。【考察・結語】無脾症候群周術期、特にFontan到達前の介入では不整脈、消化管や感染などの諸問題を高率に合併しICU滞在が長期化した。死亡した4名中3名は心臓以外の原因で亡くなっていた。さらなる予後改善のためには循環器的な対応のみでなく集学的なアプローチが不可欠である。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-07] Heterotaxy Syndromeに合併した敗血症の検討

○大下 裕法, 安田 和志, 大島 康徳, 森 啓充, 河井 悟, 馬場 礼三 (あいち小児保健医療総合センター 循環器科)

Keywords: 無脾症, 敗血症, 肺炎球菌

【背景】heterotaxy、特に無脾症患者は肺炎球菌感染症に罹患しやすくしばしば重症化し致死的な経過をたどることが知られている。本邦では米国に大きく遅れて肺炎球菌ワクチンが定期接種化された。【目的】heterotaxyに合併した敗血症の臨床像を明らかにし、今後の対策について検討すること。【方法】当院においてheterotaxyと診断された患者41人を対象に、敗血症罹患の頻度、発症時年齢、原因菌、ワクチン接種歴、予後を後方視的に検討した。【結果】heterotaxy 41人のうち無脾症は27人、多脾症は14人で敗血症の罹患は6人7例、全員が無脾症患者であった。発症時の年齢は2ヵ月から5歳2ヵ月(中央値4歳9ヵ月)。原因菌は肺炎球菌6例、インフルエンザ菌1例。肺炎球菌の血清型を調査したのは3人4例で、19A(13価、23価ワクチン含有株)、10A(23価ワクチン含有株)、22F(23価ワクチン含有株)、1例は調査中だがワクチン株に含まれる血清型ではなかった。3人はいずれも7価ワクチンは接種していたが13価、23価ワクチンは未接種であった。6例は治療に反応し後遺症なく治癒したが、1例は敗血症性ショックによる低酸素性虚血性脳症、下肢壊疽となった。【結語】無脾症患者は敗血症罹患のリスクが高く、短時間で急速に悪化する例もある。肺炎球菌感染予防は現行のワクチン定期接種のみでは不十分であり、23価ワクチンも加えたワクチン接種計画を再検討する必要がある。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第1会場)

[I-S01-08] 成人の内臓錯位症候群患者の臨床像

○蘆田 温子, 稲井 慶, 森 浩輝, 狩野 実希, 小暮 智仁, 朝貝 省史, 島田 衣里子, 篠原 徳子, 富松 宏文, 中西 敏雄 (東京女子医科大学 循環器小児科)

Keywords: 内臓錯位症候群, 成人先天性心疾患, 多脾症・無脾症

【目的】近年、外科的手術方法の進歩からも内臓錯位症候群の長期生存症例が増加しており、当院でも成人に達する症例を経験する機会が増えている。そこで、成人に達した内臓錯位症候群のQOLや合併症を調査し、問題点について検討した。【方法】2014年1年間に当科を受診した20歳以上の内臓錯位症候群77例を対象に、年齢、心疾患診断名、既往手術、SpO₂、NYHA、就業・就学の有無、過去5年間の心不全入院の有無、不整脈の既往、ペースメーカー留置の有無、全身合併症などを検討した。【結果】無脾症26例、多脾症51例。男性31例。年齢中央値29歳(20-69歳)。手術未施行例が8例(10%)あった。手術既往例のうち、単心室修復は53例、二心室修復は16例(14例は多脾症)。単心室修復のうちFontan手術まで至っている例は44例(83%)、Glenn手術までが2例、shunt術のみが5例、その他が2例であった。SpO₂は、90%以上が49例(64%)、90%未満は17例(22%)、不明が11例あった。NYHAは、1度が30例(39%)、2度が33例(42%)、3度が10例(13%)。就業は50例(65%)、就学は5例(7%)であり、就業も就学もしていないのは17例(22%)、不明5例であった。10例(13%)は心不全入院の既往がみられた。不整脈は40例(52%)に認められた。ペースメーカー留置14例(18%)のうち13例は多脾症であった。また、成人期以降に重症感染症に罹患した症例が6例で、うち多脾症が5例であった。【結語】外科治療の進歩により確実に本症の成人例は増えており、今後も増加することが予想される。無脾症、多脾症の単心室修復では、Fontan循環の破たん、多脾症では不整脈、感染症などが大きな問題点である。

シンポジウム

シンポジウム2

新しいシミュレーション医学の小児循環器医療への応用

座長:

白石 公 (国立循環器病研究センター)

板谷 慶一 (京都府立医科大学)

Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

I-S02-01~I-S02-08

所属正式名称: 白石公(国立循環器病研究センター 小児循環器部)、板谷慶一(京都府立医科大学 心臓血管外科)

[I-S02-01] 血流可視化技術 (VFM) が切り開く新たな循環器画像診断

○本田 崇¹, 板谷 慶一^{2,3}, 宮崎 翔平³, 高梨 学¹, 峰尾 恵梨¹, 北川 篤史¹, 安藤 寿¹, 木村 純人¹, 岡 徳彦², 宮地 鑑^{2,3}, 石井 正浩¹ (1.北里大学医学部 小児科, 2.北里大学医学部 心臓血管外科, 3.北里大学医学部 血流解析学)

[I-S02-02] UT-Heartを用いた先天性心疾患手術例のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション

○假屋 太郎¹, 鷲尾 巧², 岡田 純一², 中川 真智子³, 渡邊 正宏³, 門岡 良昌³, 佐野 俊二⁴, 永井 良三⁵, 杉浦 清了², 久田 俊明² (1.東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科学, 2.東京大学大学院 新領域創成科学研究科, 3.富士通株式会社, 4.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 5.自治医科大学)

[I-S02-03] In SilicoヒトiPS細胞由来心筋細胞の構築と不整脈研究への応用可能性

○芦原 貴司¹, 黒川 洵子², 諫田 泰成³, 関野 祐子³, 原口 亮⁴, 稲田 慎⁴, 中沢 一雄⁴, 堀江 稔¹ (1.滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター, 2.東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体情報薬理学分野, 3.国立医薬品食品衛生研究所 薬理部, 4.国立循環器病研究センター)

[I-S02-04] 先天性疾患心臓の形状抽出と心臓レプリカを想定したマルチタッチブラウザ開発

○中沢 一雄¹, 井尻 敬², 小山 裕己³, 中島 一崇³, 五十嵐 健夫³, 稲田 慎¹, 原口 亮⁴, 奈良崎 大士⁵, 岩田 倫明⁶, 芦原 貴司⁷, 神崎 歩⁸, 黒崎 健一⁹, 坂口 平馬⁹, 市川 肇¹⁰, 白石 公⁹ (1.国立循環器病研究センター 研究情報基盤管理室, 2.立命館大学情報理工学部, 3.東京大学大学院 情報理工学研究科, 4.国立循環器病研究センター 情報統括部, 5.国立循環器病研究センター 医療情報部, 6.国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター, 7.滋賀医科大学 循環器内科不整脈センター, 8.国立循環器病研究センター 放射線部, 9.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 10.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

[I-S02-05] コンピューターシミュレーションによる血行動態上至適形状に基づいた肺動脈形成術

○宮地 鑑^{1,2}, 宮崎 翔平², 板谷 慶一^{1,2}, 岡 徳彦¹, 中村 祐希¹, 吉井 剛¹, 松永 慶廉¹ (1.北里大学医学部 心臓血管外科, 2.北里大学医学部 血流解析学講座)

[I-S02-06] 先天性心疾患に伴う大血管構築異常の形態シミュレーション: 心エコー画像を用いた3次元コンピューターグラフィックスの作成

○黒崎 健一¹, 原口 亮², 岩田 倫明³, 中沢 一雄⁴, 神崎 歩⁵, 白石 公⁶ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器集中治療室, 2.国立循環器病研究センター 情報統括部, 3.国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター, 4.国立循環器病研究センター 研究所, 5.国立循環器病研究センター 放射線部, 6.国立循環器病研究センター 小児循環器部)

[I-S02-07] 複雑心奇形の外科手術における心臓シミュレーター (3Dレプリカ) の有用性

○長田 信洋¹, 西岡 雅彦¹, 淵上 泰¹, 赤繁 徹¹, 中矢代 真美², 高橋 一浩², 鍋島 泰典², 差波 新² (1.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児心臓血管外科, 2.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科)

[I-S02-08] パーソナル3Dプリンターを用いて患者データから作製した実体/中空心臓立体模型

○片岡 功一^{1,2}, 河田 政明³, 佐藤 智幸², 横溝 亜希子², 岡 健介², 松原 大輔², 古井 貞浩², 安済 達也², 南 孝臣², 宮原 義典³, 竹内 護¹ (1.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部, 2.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科, 3.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児・先天性心臓血管外科)

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-01] 血流可視化技術 (VFM) が切り開く新たな循環器画像診断

○本田 崇¹, 板谷 慶^{2,3}, 宮崎 翔平³, 高梨 学¹, 峰尾 恵梨¹, 北川 篤史¹, 安藤 寿¹, 木村 純人¹, 岡 徳彦², 宮地 鑑^{2,3}, 石井 正浩¹ (1.北里大学医学部 小児科, 2.北里大学医学部 心臓血管外科, 3.北里大学医学部 血流解析学)

Keywords: Vector Flow Mapping, Energy loss, 血流解析

【背景】Vector Flow Mapping (VFM)エコーは、ドプラ法とスペックルトラッキング法の技術を応用した新技術で、血流可視化を可能にし、さらに血流効率を示すと考えられてきたEnergy loss(EL)の算出を可能にした。本研究ではVFMエコーを用いて先天性心疾患の心室内血流や大動脈血流の解析を行い、血流可視化およびEL算出という新たな観点から先天性心疾患の血行動態を解析した。【方法】心室中隔欠損症(VSD)の22乳児例、単心室患者6例、ファロー四徴症5例を対象とした。Prosound F75 (日立Alokaメディカル)を用いて、心室内血流と大動脈血流の血流解析を行った。【結果】VSDでは、手術前の拡張期のELが高値を示し、さらに拡張期のELは肺動脈圧と有意相関を示した($r=0.6569$)。肺高血圧症例を除く16症例では、ELは肺体血流比と有意な相関を示した($r=0.6337$)。心室内ELは血流効率と容量負荷に規定されることが示唆された。また、正常心では心室内で大きな渦流が形成されるが、左心系単心室(三尖弁閉鎖)患者では心室内に小さな複数の渦流が観察され、その周囲で高いELが観察された。さらに、正常心では心室内の大きな渦流は収縮期に慣性力として作用すると考えられているが、右心系単心室患者では渦流は拡張末期に消滅し、慣性力として渦流が機能していないことが示された。このように単心室循環は、心室内血流の観点からも非効率であることが示唆された。さらにファロー四徴症の拡張した大動脈では、血流パターンが乱流となりさらに高いELが観察され、左心室への後負荷となっている可能性が示された。【結語】VFMエコーにより血流が視覚的に明示されるようになり、さらにEL計測はエネルギー効率や心負荷の新たな定量評価指標として期待できる。先天性心疾患の血行動態解析におけるVFMエコーの臨床応用のために、さらなる今後の症例の蓄積が望まれる。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-02] UT-Heartを用いた先天性心疾患手術例のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション

○假屋 太郎¹, 鷲尾 巧², 岡田 純一², 中川 真智子³, 渡邊 正宏³, 門岡 良昌³, 佐野 俊二⁴, 永井 良三⁵, 杉浦 清了², 久田 俊明² (1.東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科学, 2.東京大学大学院 新領域創成科学研究科, 3.富士通株式会社, 4.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 5.自治医科大学)

Keywords: スーパーコンピューター, 先天性心疾患, 個別心臓シミュレーション

【背景】心臓シミュレータUT-Heartの開発は東京大学新領域創成科学研究科で計算科学(久田)と医学(杉浦)の学融合により2001年から始まった。UT-Heartは、分子・細胞から出発し、刺激伝導系・興奮収縮連関・冠循環等も実装し、血液流体と心筋や弁組織などの相互作用を含め、最先端の計算科学でスーパーコンピューターを用いて正面から計算した、マルチフィジックス(力学・電気生理・生化学)、マルチスケール(分子~循環系)の心臓シミュレータである。我々はUT-Heartによる患者の個別心臓シミュレーションを用いて、最適医療の個別予測に取り組んでいる。【目的と方法】UT-Heartを用い、先天性心疾患の手術例3例(両大血管右室起始症2例、修正大血管転位症1例)につき術前・術後状態を作成し、実際の術前・術後状態と比較し検討した。具体的には術前の血行動態を十分再現した上で、コンピューター内で術前モデルに対し手術し、術後状態を計算し、実際の術後と比較した。施行されなかった術式も検討した。【結果と考察】血流・血圧・肺体血流量・心筋や弁の運動・血液酸素飽和度・血液のミキシングを計算し可視化した。各部位の血液酸素飽和度や血圧は実測値とよい一致を示した。術式の比較では、術後の心係数や心室圧のみならず心臓のATP消費量など直接的なエネルギー指標も計算でき、術後状態の定量的・定性的な比較を実現した。複雑な先天性心疾患の術式決定に際しては、限られた報告に加え、通説や術者の経験に依存することが多い。個別心臓シミュレーションにより、治

療方針検討のための指標を提供でき、患者の予後改善のみならず、経験の少ない医師への教育効果をもたらすことが期待される。【結論】UT-Heartを用いて先天性心疾患の個別心臓シミュレーションと術後の予測を行った。UT-Heartは治療方針決定や医師の専門教育に活用できると思われる。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-03] In SilicoヒトiPS細胞由来心筋細胞の構築と不整脈研究への応用可能性

○芦原 貴司¹, 黒川 洵子², 諫田 泰成³, 関野 祐子³, 原口 亮⁴, 稲田 慎⁴, 中沢 一雄⁴, 堀江 稔¹ (1.滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター, 2.東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体情報薬理学分野, 3.国立医薬品食品衛生研究所 薬理部, 4.国立循環器病研究センター)

Keywords: in silico, iPS細胞, 遺伝性不整脈

【背景】ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) とそれによって構成された心筋細胞シートは、遺伝性不整脈の機序の解明や、抗不整脈薬の効果判定や安全性評価に活用できることから、倫理面ならびに安全性重視の観点からも、小児循環器分野への応用が期待されている。しかし、体細胞由来のhiPSC-CMがオリジナルの心筋細胞と同じとは限らない。実際、hiPSC-CMには胎生期のような興奮自動能があり、通常より活動電位持続時間が長く、活動電位波高が低く、静止膜電位の浅いことが指摘されている。本研究ではコンピュータシミュレーション (in silico) でhiPSC-CMシートにおける不整脈動態と薬効を調べることで、hiPSC-CMシートの応用可能性を検討した。【方法】まず、ヒト心室細胞 (hCM) の数学モデルをもとに、hiPSC-CMの特徴を備えた数学モデルを作製した。次に、hiPSC-CMの心筋細胞シートを構築し、興奮伝播速度やスパイラルリエントリーの動態ならびにIKr遮断の影響をhCMシートと比較した。【結果】(1) In silico hiPSC-CMは上述の実験的観察における4つの特徴を備えていた。(2) In silico hiPSC-CMシートでの興奮伝播速度は約5 cm/sと遅く、hCMシートでの興奮伝播速度の約1/10であった。(3) 両シートのスパイラルリエントリー動態は大きく異なり、hCMシートの興奮頻度は約5Hzと実心臓に近かったのに対して、hiPSC-CMシートの興奮頻度は約0.9Hzと極めて低かった。(4) これらのin silico結果は、過去のhiPSC-CMシートでの実験結果に矛盾しない。(5) IKr遮断によりスパイラルリエントリーの巡回周期は、hCMシートで延長したが、hiPSC-CMシートでは短縮した。【結論】hCMとhiPSC-CMのin silico心筋細胞シートにおけるスパイラルリエントリーの動態と薬効は異なっていた。hiPSC-CMシートを臨床応用するには何らかの組織学的な改変が必要と考えられるが、in silicoがその溝を埋められる可能性がある。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-04] 先天性疾患心臓の形状抽出と心臓レプリカを想定したマルチタッチブラウザ開発

○中沢 一雄¹, 井尻 敬², 小山 裕己³, 中島 一崇³, 五十嵐 健夫³, 稲田 慎¹, 原口 亮⁴, 奈良崎 大士⁵, 岩田 倫明⁶, 芦原 貴司⁷, 神崎 歩⁸, 黒崎 健一⁹, 坂口 平馬⁹, 市川 肇¹⁰, 白石 公⁹ (1.国立循環器病研究センター研究所 研究情報基盤管理室, 2.立命館大学情報理工学部, 3.東京大学大学院 情報理工学研究所, 4.国立循環器病研究センター 情報統括部, 5.国立循環器病研究センター 医療情報部, 6.国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター, 7.滋賀医科大学 循環器内科不整脈センター, 8.国立循環器病研究センター 放射線部, 9.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 10.国立循環器病研究センター 小児心臓外科)

Keywords: 先天性心疾患, 心臓レプリカ, シミュレーション

【背景】先天性心疾患には非常に多くの種類があり、個体差も大きく、その治療には複雑な形態的構造と血行動態を併せて考える必要がある。先天性心疾患のような心臓の構造に多様な異常を持つ疾患の場合、患者個別の心

臓において三次元的な構造を正確に理解することは特に重要である。【目的】先天性心疾患分野における診療支援を目指し、心臓の形状抽出技術と軟性心臓レプリカを想定したタブレットコンピュータによる心臓レプリカブラウザの研究開発を行う。【方法・結果】先天性疾患を持つ患者さんの造影CT画像より画像領域分割し、疾患を持つ心臓の三次元形状モデルを生成した。造影CT画像において、心室や心房内腔は造影剤の効果により明瞭な境界を持っており、単純な閾値法や領域拡張法で容易に分割できる。一方、心筋領域は、隣接する筋領域との境界が曖昧で自動分割が困難であるため、輪郭線制約を用いた領域分割法を適用した。つまり、血管領域・心室領域・心房領域は閾値法で分割し、心筋領域は輪郭線制約に基づく手法で分割した。得られた分割結果を統合することで、精度の高い心臓三次元モデルを得た。さらに、ブラウザではコンピュータグラフィックス技術を用いて心臓の三次元オブジェクトの描画と弾性体シミュレーションが実行される。ユーザはマルチタッチインタラクションを通して心臓オブジェクトの一部を変形させるなどの操作を行いながら、その構造を効果的に理解することができる。【考察・結論】実物に近い硬度と感触を備え、細かい部分まで患者個別に軟性心臓レプリカを再現できるメリットは大きい。費用や作製時間において課題がある。心臓レプリカの短所を補完できるような、インタラクティブな心臓の閲覧を可能とする診療支援ツールの開発が求められている。一般の臨床医にでも直ぐに役立つシミュレーション技術の開発を目指している。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-05] コンピューターシミュレーションによる血行動態上至適形状に基づいた肺動脈形成術

○宮地 鑑^{1,2}, 宮崎 翔平², 板谷 慶一^{1,2}, 岡 徳彦¹, 中村 祐希¹, 吉井 剛¹, 松永 慶廉¹ (1.北里大学医学部 心臓血管外科, 2.北里大学医学部 血流解析学講座)

Keywords: コンピュータシミュレーション, 肺動脈形成術, 至適形状

【目的】Williams症候群などに合併する複雑な肺動脈狭窄に対する形成術は補填するパッチの形状作製が難しく、狭窄の完全解除が困難である。術前にコンピュータ血流シミュレーション(CFD)上で最も理想的な肺動脈形態を構築し、いわば設計図通りに肺動脈形成術を行う新しい手術戦略を世界に先駆けて導入、その有用性を検討した。【対象と方法】症例は10ヶ月、体重7.0kgの女児。診断はWilliams症候群、VSD、肺動脈弁上狭窄、両側末梢肺動脈狭窄で、術前心カテーテル検査では右室圧はほぼ左室圧と等圧であった。術前3D CTから肺動脈形状を作成、この形状に対して、CFD評価を行いコンピュータ上で、wall shear stressとエネルギー損失の最も小さい理想的な肺動脈血管形状を作製した。術前形状と作製された理想的形状を比較し、2つの形状を三次元的に重ねあわせて最適な切開位置を特定、両者の血管形状の差から正確なパッチを設計・作製した。【手術】人工心肺、心停止下にVSDを閉鎖後、肺動脈弁上の狭窄部で切開、左右肺動脈狭窄部を術前に設計した形状・サイズにトリミングした8mm ePTFE人工血管パッチで形成、近位側主肺動脈は3つのsinusを切開して規定の形状・サイズにトリミングした自己心膜パッチで形成した。【結果】術後右室圧は心エコー上20-30mmHgであった。術後の3D-CTより肺動脈形状を作成、wall shear stressとエネルギー損失を計算した。エネルギー損失は、術前が70.4mWに対して、設計図上では10.0mW、術後は7.2mWであった。術後wall shear stressも術前より大きく低下して設計図とほぼ同等以下で、血行動態的に理想的な肺動脈形態が実現できた。【結論】CFDに基づいた肺動脈形成術は、従来の外科医の経験と勘による手術と異なり、誰でも容易に理想的な肺動脈を構築することができる極めて有効な手術戦略である。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-06] 先天性心疾患に伴う大血管構築異常の形態シミュレーション：心エコー画像を用いた3次元コン

ピューターグラフィックスの作成

○黒崎 健一¹, 原口 亮², 岩田 倫明³, 中沢 一雄⁴, 神崎 歩⁵, 白石 公⁶ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器集中治療室, 2.国立循環器病研究センター 情報統括部, 3.国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター, 4.国立循環器病研究センター 研究所, 5.国立循環器病研究センター 放射線部, 6.国立循環器病研究センター 小児循環器部)

Keywords: 心エコー, コンピュータグラフィックス, 先天性心疾患

【目的】当施設では新生児先天性心疾患の形態診断は全例心エコーで行っている。3次元エコーにより心内の立体構築は可能になったが、左心低形成症候群や大動脈縮窄/離断、大血管転位など大血管構築異常の立体構築はできない。また心エコー検査者が持つ3次元イメージの表現方法がなく、外科医を含む診療チームでの3次元イメージ共有は困難である。我々は心エコー画像から3次元コンピュータグラフィックス(3DCG)を作成するためのシステム開発を進めてきた。現在の到達点を報告する。【方法】3DCG作成システムは、左画面に水平断面を連続的に記録した心エコー動画像を、右画面に心血管モデルとエコービーム平面を表示する。心エコー動画像を参照しながらテンプレートモデルをマウス操作で編集して心血管モデルを構築する。血管は位置、径、狭窄の表現、追加、削除、切断、接続が可能である。また心室中隔欠損を作成し、位置や大きさ調整が可能である。血管モデルと心腔モデルが近づくと自動的に滑らかになるように接続され、接続部心腔モデルが変形する。同時期に心エコー検査および胸部造影CT検査を施行した大血管構築異常を伴う先天性心疾患の乳児5例(左心低形成症候群、大血管転位、総動脈幹、大動脈縮窄、両側肺動脈絞扼術後)を対象とし、上記の方法で作成した大血管構築異常の3DCGと立体構築した3DCT画像を比較検討した。【結果】3DCGは3DCTに比して概ね正確な大血管立体構造を表現していた。精細さでは劣っていたが、血管の狭窄や途絶の有無は正確に把握できた。水平方向の相互位置関係は正確であるが、上下方向は心エコー検査者の錯覚によると思われる差異がみられた。【結語】本システムの3DCGによる形態シミュレーションは、精細さや上下方向の位置決定に改善が必要であるが、非侵襲的にベッドサイドで構築することができ、チーム医療だけでなく教育訓練にも有用である。症例を蓄積して臨床実用を目指している。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-07] 複雑心奇形の外科手術における心臓シミュレーター(3Dレプリカ)の有用性

○長田 信洋¹, 西岡 雅彦¹, 淵上 泰¹, 赤繁 徹¹, 中矢代 真美², 高橋 一浩², 鍋島 泰典², 差波 新² (1.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児心臓血管外科, 2.沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科)

Keywords: 心臓シミュレーター, 複雑心奇形, 心内修復術

【目的】近年、CT画像データをもとに心臓レプリカ(心臓シミュレーター)の作製が可能となった。解剖学的修正大血管位置異常症という極めて稀な症例の心臓シミュレーターを提示し、その内部構造の再現性を実際の手術ビデオを交えつつ供覧し、外科手術におけるその有用性を検証する。【症例】20歳女性。先行手術なし。【心内構造】心形態はDORV、VSD、PS、PLSVC、Dextrocardia。解剖学的特徴は肺動脈へ繋がる右室流出路が大動脈の右後方に位置し、右冠動脈と房室間溝に挟まれて存在することである。【術前心カテ検査】SVC9/6(6)mmHg、RA11/7(6)、IVC9/7(7)、RV92/11、MPA20/8(12)、LPAw(6)、LV104/15、Ao88/59(72)、Qp/Qs=1.07、PAI=338、LVEDV=101%、LVEF68%、RVEDV=66.4%、RVEF59%、SaO2=95%、【手術術式】体外循環心停止下に右室前壁切開を行い、パッチにて心内通路(LV-Ao)を作成。右室流出路切開は右室前壁切開とは別に房室間溝にそって行い、右室流出路再建はTransannular Gore-Tex patchを用いた。肺動脈弁は前後二尖弁で、右室流出路切開の際に前尖を弁輪部から遊離縁手前まで切開し、弁輪拡大部に三角形の自己心膜パッチを当てて前尖弁葉を拡大した。弁下部の構造は特殊な形をしており(心臓シミュレーターで詳しく説

明)、筋切除を行った後、前尖弁輪部はTransannular patchに縫着した。肺動脈弁輪径は17mmから22mmに拡大され、肺動脈弁機能も温存された。【術後心カテ検

査】SVC12/11(10)mmHg、RA12/11(10)、IVC13/12(10)、RV35/11、MPA21/9(15)、RPA22/9(15)、LPA21/10(15)、LPAw(10)、LV105/15、Ao90/61(72)、LVEDV81%N、LVEF72%、RVEDV57%N、RVEF55%、【手術評価】右室狭小型でリスクも高かったが、心内通路の容積が最小限に抑えられ、かつ肺動脈弁機能も温存できていた。【結語】心臓シミュレーターは心内構造を実物大で立体的に確認できるため、正確な外科手術を行う上で極めて有用なツールである。

(Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場)

[I-S02-08] パーソナル3Dプリンターを用いて患者データから作製した実体/中空心臓立体模型

○片岡 功一^{1,2}, 河田 政明³, 佐藤 智幸², 横溝 亜希子², 岡 健介², 松原 大輔², 古井 貞浩², 安済 達也², 南 孝臣², 宮原 義典³, 竹内 護¹ (1.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部, 2.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科, 3.自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児・先天性心臓血管外科)

Keywords: 3Dプリンター, 心臓立体模型, シミュレーション

【背景と目的】近年、精巧な心臓立体模型が市販され、手術シミュレーションや教育に利用されている。また3Dプリンターが普及し、脳神経外科や整形外科領域では患者データを用いた立体模型が作製され、診療に活用されている。パーソナル3Dプリンターを用いて患者データから作製した心臓立体模型の小児循環器診療における有用性を検討する。【方法】OsiriX (Pixmeo社)を用いてCT画像のDICOMデータをSTL形式(3Dプリンター用フォーマット)に変換し、3DプリンターUP Plus (TierTime Technology社)で造形した。作製した模型は(1)ABS樹脂製実体模型(白色単色), (2)ABS樹脂製実体模型(パーツごとに色分け), (3)シリコン製中空模型の3種類。(3)は(1)にシリコンを塗布後、ABS樹脂を溶解させて作製した。(2)は造形を外部業者に委託したが、(1)(3)は全工程を自施設で行った。(3)を用いてシネアングロ装置AXIOM Artis dBC (SIEMENS社)で透視下の視認性を確認した。【結果】DORV, CAVV, TGAの患者データから(1)(2)(3)(着色シリコン), ASDの患者データから(3)(透明シリコン)を作製した。作製時間/費用は(1)12~24時間/5000円, (2)2~3週間/2~3万円, (3)2~3週間/1~2万円。(1)(2)は実体模型で心腔内構造の情報は限られたが、大血管や気管支の位置関係把握は容易で有用であった。またカテーテルアブレーションのイメージングにも有用と考えられた。(3)は血管壁厚を正確には再現できなかったが、X線透視下、特に浸水下での視認性に優れ、ASD模型でAmplatzer閉鎖栓留置/回収をシミュレーションできた。透明シリコンは外側からカテーテルや閉鎖栓を確認でき、シミュレーターとして特に優れていた。【考察と結論】心腔内構造や血管壁厚の再現性に課題はあるが、各模型とも形態把握に有用で、特に中空模型はカテーテル操作のシミュレーターとして優れていた。今後、患者/家族への説明や医学教育などへの活用も期待される。

シンポジウム

シンポジウム3

未熟児動脈管開存症の治療

座長:

与田 仁志 (東邦大学医療センター大森病院)

金子 幸裕 (国立成育医療研究センター病院)

Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

I-S03-01~I-S03-05

所属正式名称: 与田仁志(東邦大学医療センター大森病院 新生児科)、金子幸裕(国立成育医療研究センター病院 心臓血管外科)

[I-S03-01] 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症ガイドライン(J-PreP)作成による現状と今後への展望

○豊島 勝昭 (神奈川県立こども医療センター 新生児科)

[I-S03-02] 外科的治療に踏み切る判断とその決定権

○横山 岳彦¹, 岩佐 充二¹, 酒井 善正² (1.名古屋第二赤十字病院 小児科, 2.名古屋第二赤十字病院 心臓血管外科)

[I-S03-03] 未熟児動脈管開存症の内科的治療の問題点

○林 知宏, 横田 恵理子, 鷲尾 真美, 松尾 康司, 荻野 佳代, 渡部 晋一, 脇 研白, 新垣 義夫 (倉敷中央病院 小児科)

[I-S03-04] 低出生体重児に対する動脈管結紮術の方法と問題点

○小林 城太郎 (日本赤十字社医療センター 心臓血管外科)

[I-S03-05] (Up Date講演) グリベンクラミドによるラット未熟仔動脈管の閉鎖

○門間 和夫, 石井 徹子, 中西 敏雄, 羽山 恵美子, 豊島 勝昭 (東京女子医科大学 循環器小児科)

(Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場)

[I-S03-01] 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症ガイドライン(J-PreP)作成による現状と今後への展望

○豊島 勝昭 (神奈川県立こども医療センター 新生児科)

Keywords: PDA, indomethacin, guideline

2006年に施行した未熟児動脈管開存症(pPDA)の全国アンケートで診療の施設間差異を確認した。治療の標準化と改善を目指して、41施設66名の多職種メンバーで構成するプロジェクトチームを2007年に結成し、世界標準のEBM手法に基づいて「根拠と総意に基づくpPDA治療ガイドライン」：J-PreP (Japanese Preterm PDA)ガイドラインを2009年に公開した。

J-PrePガイドラインはシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬の投与方法などの質の高い科学的根拠が多い治療法については施設間差異を減らし、根拠が少ない治療について臨床・基礎研究の活性化のきっかけになった。

2011年にスタートした40施設共同研究である「周産期医療の質と安全の向上のための研究(INTACT)」プロジェクトでは極低出生体重児の診療に関する全国データベース分析からpPDAの診療に改善の余地があるNICUにおいて、ガイドライン作成者が施設訪問し、J-PrePガイドラインの推奨や科学的根拠を医師・看護師の多くのNICUスタッフに直接解説した上で、各NICUの状況に合わせたpPDA診療の改善行動計画の立案と実行を支援するワークショップを開催している。J-PrePガイドラインの臨床現場での活用方法や有効性を多施設協働で検討している。

J-PrePやINTACTで、pPDA診療の向上への課題が明らかになった。根拠が乏しく、施設間で差異が大きい心エコー評価法について全国30施設共同のPLASE研究を2015年からスタートする。COX阻害薬や外科治療の適応決定に関与するpPDAの重症度評価法の標準化と向上を期待する。PLASE研究で診断の標準化をした上で、有害事象が少なからずあるインドメタシンに替わりうる新しい薬物療法を、本邦の基礎研究の成果を基にしたトランスレーショナルスタディや多施設共同臨床研究で探求していきたい。

(Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場)

[I-S03-02] 外科的治療に踏み切る判断とその決定権

○横山 岳彦¹, 岩佐 充二¹, 酒井 善正² (1.名古屋第二赤十字病院 小児科, 2.名古屋第二赤十字病院 心臓血管外科)

Keywords: 動脈管開存症, 動脈管結紮術, 未熟児

【始めに】未熟児動脈管はインダシンによる内科治療が第一選択とされている。しかし、内科治療が効奏せず、外科治療に踏み切らなくてはならない場合もある。このとき、外科治療にふみきる判断基準は施設間の差異がある。そこで、当院において外科治療をおこなった症例を後方視的に検討し、外科治療に踏み切る場合の判断について考察した。【対象】2005年1月から2014年12月までの10年間に当院NICUに入院した極低出生体重児452例のうち動脈管結紮術を施行した34例。【結果】手術例の平均出生体重は779g (320~1348g)、平均在胎週数は25週6日(36週1日~22週2日)、手術時日齢は平均26日(2~65日)、平均手術時体重は862g(338~1421g)であった。手術に踏み切った理由は、ミルクの増量や水分負荷ができないとためとされたのが8例、呼吸器条件が下げられないのが3例、循環不全が14例、腎障害が8例、体重増加不良が1例であった。手術時の平均クレアチニン値は1.3mg/dl(2.9~0.2mg/dl)であり、平均心胸郭比は56% (74~39%)であった。手術例の短期予後は、死亡2例(500g, 390g、二例とも術後20日以上経過)、生存32例。生存例中、明らかな神経学的後遺症を5例、神経学的後遺症が疑わしいのを10例にみとめた。【考察】外科治療の予後は32/34(94%)と十分に許容できるレベルであった。これらの事を考慮し、児の病態を考慮しながら、必要時には外科治療に踏みきってもよいと思われた。【結語】手術の決定権は新生児科医にゆだねられており、心臓超音波検査ばかりでなく、臨床症状に基づいて選択されていると思われた。本年、手術治療についての循環動態指標を考えるためにPLASE研究が

スタートする。この研究により、未熟児動脈管開存症の評価法の標準化がされることが期待される。

(Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場)

[I-S03-03] 未熟児動脈管開存症の内科的治療の問題点

○林 知宏, 横田 恵理子, 鷺尾 真美, 松尾 康司, 荻野 佳代, 渡部 晋一, 脇 研自, 新垣 義夫 (倉敷中央病院 小児科)

Keywords: 動脈管開存症, 未熟児, 内科的治療

【背景】未熟児動脈管開存症 (p-PDA) におけるインドメタシン (INDO) 投与は、効果が確実ではなく、再開通も問題となる。【目的】INDO抵抗性のp-PDAについて検討し、内科的治療の問題点について検討する。【対象・方法】2007年9月～2014年9月までの7年間に当院NICUで管理を行った超低出生体重児264例。INDO抵抗例は再開通、あるいはINDO投与で日齢7までに閉鎖しなかった57例 (21.5%) とした。NEC既往の1例を除く全例でINDO投与した。INDO投与にも関わらず1.体血流低下、2.肺出血、3.CLDでsteroidを要する、あるいはLPA血流面積拡張期/収縮期0.4以上の場合は手術適応とした。内科的管理群 (ID群、24例)、手術群 (SL群、33例) に分けてINDO投与状況、挿管期間、HOT導入率、合併症、退院時転帰などの比較検討を行った。【結果】(ID群、SL群) でINDO投与回数 (1～14 (中央値6)、3～24 (中央値8))、INDO総投与量 (mg/kg) (0.2～2.4 (中央値1.2)、0.4～4.8 (中央値1.2))、挿管期間 (日) (46.3 ± 23.6 、 64.4 ± 24.8) $p=0.06$ 、HOT導入 (4例 (16%)、11例 (33%))、PVL・NEC・消化管穿孔 (0例、9例)、死亡例 (0例、3例)。再開通後にINDO投与3回以内で閉鎖が得られたのはID群の6例 (15%)。ID群の16例 (67%)、SL群の28例 (85%) でPDAの縮小・拡大を繰り返し、INDO投与が4回以上であった。【考察】INDO抵抗性のp-PDAではINDOによるPDA閉鎖率は低い一方で、縮小・拡大を繰り返す例が多く、投与回数が多い傾向にあった。上記の手術適応基準を満たさない場合は、副作用に留意しながらINDO投与でPDAと共存しながら経過観察が可能と考える。一方でSL群ではID群よりもHOT導入率や合併症率が高く、再開通後のINDO投与で一旦PDA縮小が得られても、再拡大した場合は早期の手術が望ましいかもしれない。至適タイミングについては更なる検討が必要である。

(Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場)

[I-S03-04] 低出生体重児に対する動脈管結紮術の方法と問題点

○小林 城太郎 (日本赤十字社医療センター 心臓血管外科)

Keywords: 超低出生体重児, 動脈管化依存症, 外科手術

近年、低体重出生児の出生頻度は増加しつつあり、動脈管開存症の合併が効率に見られるためその治療法は重要である。動脈管開存にはインダシン投与などの保存的治療法が存在するがその効果は不確実であり、閉鎖・再開通を繰り返す症例も多い。体格が小さいため現状ではカテーテルインターベンションによる動脈管閉鎖は不可能である。動脈管の外科的手技による閉鎖は効果が確実であるが、予備力の低い低体重児には侵襲が大きいと考えられており、手術適応決定を逡巡するうちに循環不全に陥る症例もしばしば経験される。低侵襲外科手術というと胸腔鏡下手術が想起されるところだが、低出生体重児においては分離肺換気が困難で、胸腔内のスペースも小さいため手術器具の大きさを考えると現実的でない。我々は特に予備力の低いと思われる体重1kg未満の超低出生体重児に合併した動脈管開存症に対する直視下動脈管閉鎖手技の改良、低侵襲化に取り組んでいる。その手術手技に際しては年長児や正常体重新生児に対する手技とは相当の差異がある。我々は動脈管に最短距離でアプローチできる肩甲骨後方にクリップアプライヤーが通過できる最少の皮膚切開を置き、肺の圧排も最小限にして直視下に動脈管を剥離、クリッピングしている。この方法によって肋間筋以外の骨格筋をほとんど切断せず、術中の呼吸循環の変動も少なく短い麻酔時間で手術を遂行できるようになったと考えている。今回当施設での手術の実例を提示し、手術成績を供覧に付するとともに、さらなる低侵襲化のために解決すべき問題点について考察

したい。

(Thu. Jul 16, 2015 2:40 PM - 4:10 PM 第1会場)

[I-S03-05] (Up Date講演) グリベンクラミドによるラット未熟仔動脈管の閉鎖

○門間 和夫, 石井 徹子, 中西 敏雄, 羽山 恵美子, 豊島 勝昭 (東京女子医科大学 循環器小児科)

Keywords: 動脈管, 未熟児動脈管開存症, グリベンクラミド

[背景]インドメサシンで未熟児動脈管(PDA)が閉じない場合の次の薬として、グリベンクラミドが有望である。グリベンクラミドは糖尿病薬で、K(ATP) チャンネルを閉鎖し、in-vitro 実験で兎胎仔動脈管片を収縮する。その臨床常用量は新生児糖尿病の乳児で1mg/kgである。ラットの妊娠期間は21.5日で、19日目の胎仔は体重が21日目の胎仔の半分で、非常に未熟である。[目的]未熟児PDA の薬物治療のモデルとして、成熟及び未熟ラット胎仔、新生仔の動脈管をグリベンクラミドで収縮、閉鎖する実験を行った。[方法]妊娠Wistar ラット、19日目(未熟仔)と21日目(成熟仔)を用い、親の麻酔開腹下の子宮内の胎仔にグリベンクラミド0.1、1、10、100 mg/kg (0.05ml DMSO 溶解)を腹腔内に注射して閉腹後麻酔解除し、1、2、4、8時間後に全身急速凍結し、凍結ミクロトーム、実態顕微鏡を用いて動脈管内径を計測した。インドメサシンとグリベンクラミド併用の動脈管収縮を21日胎仔で調べた。[結果]グリベンクラミドは未熟仔、成熟仔で投与量依存性にほぼ同じ程度の動脈管収縮を生じた。収縮は投与後1、2、4時間で強く、8時間後には軽快した。注射後1時間の収縮は1mg/kg で軽度、10mg/kg で中度、100mg/kg で高度(ほとんど閉鎖)であった。グリベンクラミド1mg/kgをインドメサシンに併用すると、インドメサシン (0.1 mg/kg)の軽度の収縮が中度になり、インドメサシン(1, 10 mg/kg)で中度の収縮が高度になった。[結論]実験的にインドメサシンの動脈管収縮が成熟仔で強く未熟仔で弱いのと異なり、グリベンクラミドは成熟仔と成熟仔で投与量依存性に同じ程度の収縮を生じた。臨床量1mg/kg単独では胎仔動脈管収縮は軽度であるが、インドメサシンと併用すると中度ないし高度の収縮を生じた。臨床的にもインドメサシンを用いて効果不十分の場合にグリベンクラミドを追加使用すべきであろう。

シンポジウム

シンポジウム4

先天性心疾患の発生と幹細胞医学

座長:

南沢 享 (東京慈恵会医科大学)

山岸 敬幸 (慶應義塾大学)

Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場 (1F ペガサス C)

I-S04-01~I-S04-06

所属正式名称: 南沢享(東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座)、山岸敬幸(慶應義塾大学医学部 小児科)

[I-S04-01] 心臓血管形態形成に関与するシグナル伝達系の分子機構

○中川 修 (国立循環器病研究センター研究所 分子生理部)

[I-S04-02] Single Cell cDNAと次世代シーケンサーを用いた心筋前駆細胞特異的の表面マーカーの同定

○石田 秀和^{1,2}, 小垣 滋豊², 大藁 恵一², 八代 健太¹ (1.ロンドン大学クイーンメアリー校 ウィリアムハーベイ研究所, 2.大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

[I-S04-03] 幹細胞を用いた心疾患研究

○川口 奈奈子¹, 羽山 恵美子¹, 古谷 喜幸¹, 松岡 瑠美子², 中西 敏雄¹ (1.東京女子医科大学 循環器小児科, 2.若松河田クリニック)

[I-S04-04] 疾患特異的iPS細胞による新たな先天性心疾患モデルの作成

○小林 純子¹, 吉田 賢司², 樽井 俊¹, 永井 祐介³, 笠原 真悟¹, 成瀬 恵治³, 伊藤 浩², 佐野 俊二¹, 王 英正⁴ (1.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 2.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科, 3.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学, 4.岡山大学病院新医療研究開発センター 再生医療部)

[I-S04-05] 動脈管分化の分子メカニズム

○横山 詩子¹, 矢内 千春¹, 益田 宗孝², 麻生 俊英³, 石川 義弘¹ (1.横浜市立大学医学部 循環制御医学, 2.横浜市立大学医学部 外科治療学, 3.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科)

[I-S04-06] 特別発言

○新岡 俊治 (Nationwide Children's Hospital / Department of Cardiothoracic Surgery, Ohio State University, USA)

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-01] 心臓血管形態形成に関与するシグナル伝達系の分子機構

○中川 修 (国立循環器病研究センター研究所 分子生理部)

Keywords: 心血管形態形成, シグナル伝達, 内皮細胞

心血管系の発生・形態形成は胎児発育に必須の初期ステップであり、心血管奇形は出生児約100人に1人発症する最も多い先天奇形である。心血管発生は多様な細胞情報伝達系・遺伝子発現調節機構によって制御されており、多くの転写因子やシグナル伝達因子の変異や機能異常がヒト心血管奇形の原因となる。

私たちは以前より、Notch情報伝達系の下流転写調節因子であるHairy-related transcription factorファミリー (Hrt/Hey/Hesr/Herp/CHF) の心血管系における意義を検討してきた。Hrt1/Hey1とHrt2/Hey2は発生期の心血管形態形成において相補的かつ重要な機能を有することが報告されていたが、最近私たちは、conditional KOマウスを用いた検討により内皮細胞におけるHrtファミリーの機能が血管発生に必須であることを見いだした。一方、TGFβスーパーファミリーの一員であるBone morphogenetic protein 9 (BMP9) /BMP10はALK1受容体コンプレックスの活性化により内皮細胞の分化と血管形態形成に働くことが知られ、Notch情報伝達系と協同してHrt/Heyなどの血管系シグナル伝達因子の発現レベルを調節することも報告されている。最近私たちは、ALK1受容体の活性化によって発現制御を受ける新しい血管内皮遺伝子Tmem100を同定し、Tmem100欠損マウスがALK1受容体欠損マウスと同様の重篤な血管形成異常により胎生致死となることを見いだした。また、Tmem100欠損マウスにおいて心臓房室管の内皮間葉細胞分化 (EndMT) が著しく抑制され、心内膜内皮のNFATc1転写因子核移行障害が認められることより、内皮細胞におけるカルシウムイオンシグナリング異常の存在が示唆された。

今回これらの研究結果について報告し、心血管系の発生・分化と形態形成を制御するシグナル伝達機構について考察したい。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-02] Single Cell cDNAと次世代シーケンサーを用いた心筋前駆細胞特異的表面マーカーの同定○石田 秀和^{1,2}, 小垣 滋豊², 大藁 恵一², 八代 健太¹ (1.ロンドン大学クイーンメアリー校 ウィリアムハーベイ研究所, 2.大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

Keywords: 心筋前駆細胞, ES細胞, CRISPR/Cas9

(背景)

心臓の初期発生において、側板中胚葉から心筋系統への運命決定のタイミングやメカニズム、心筋前駆細胞の細胞生物学的特徴には未だ不明な点が多い。その理由の一つとして心筋前駆細胞特異的表面マーカーが存在しないことが挙げられる。もしそれが同定されれば、心筋前駆細胞のみを識別・単離することでより詳細な解析を行う事が可能になるとともに、心不全患者に対しiPS細胞由来の心筋前駆細胞を用いた細胞移植治療への応用も視野に入る。

(方法と結果)

我々はまず、マウス7.5日胚の心臓前駆領域を顕微鏡下で剥離したのち酵素処理し、得られた単一細胞からsingle cell cDNAライブラリーを作成した。この中で転写因子*Tbx5*と*Nkx2.5*を発現している心筋前駆細胞のcDNAを選択し、次世代シーケンサーを用いて網羅的発現プロファイルを取得、心筋前駆細胞で発現が上昇している細胞表面蛋白CSA11 (仮称) を同定した。マウス初期胚のWhole mount in situ hybridizationと免疫組織染色にてCSA11は心臓前駆領域に発現しており、マウスES細胞からの心筋分化誘導系においても、自己拍動開始直前に一過性の発現ピークを認めた。さらにfluorescence activated cell sorting (FACS) を用いて心筋分化途上のマウスES細胞からCSA11陽性細胞を収集した所、高率に心筋細胞へと分化する事を確認した。次にCRISPR/Cas9システ

ムを用いてCSA11とそのファミリー蛋白のダブルノックアウト(DKO) ES細胞、さらにDKOマウス胚を作成した所、心筋細胞分化が著しく抑制されており、CSA11は心筋分化において重要な役割を果たしている事が明らかになった。また、ヒトES/iPS細胞を用いた心筋分化誘導系においてもCSA11は発現しており、ヒト心筋前駆細胞をFACSで単離して培養できる事が明らかとなった。

(結論)

CSA11は心筋細胞分化に重要な役割を果たすとともに、マウスおよびヒトにおいて、心筋前駆細胞表面マーカーとして利用できる。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-03] 幹細胞を用いた心疾患研究

○川口 奈奈子¹, 羽山 恵美子¹, 古谷 喜幸¹, 松岡 瑠美子², 中西 敏雄¹ (1.東京女子医科大学 循環器小児科, 2.若松河田クリニック)

Keywords: 幹細胞, iPS, 心疾患モデル

幹細胞には、胚性幹細胞(ES細胞)と組織幹細胞がある。胚性幹細胞は、胚盤胞から取り出した細胞で、三胚葉に分化可能なので、理論上全ての組織の細胞になることが可能である。iPS細胞作製の成功により、成体の組織由来の細胞から、胚性幹細胞と同様の性質をもつ細胞を作製することが可能となった。このような多分化能の特徴を生かして、iPS細胞由来分化細胞は、再生医療ならびに、疾患の表現系モデルとして創薬研究に用いられてきている。一方、成体の様々な器官において、組織幹細胞が存在することが報告され、分化細胞の補充を行っている可能性が指摘された。心臓においても、様々な幹細胞のマーカーを発現する細胞の存在が報告された。一部の心臓幹細胞(GATA4高発現細胞)は、パラクラインに心筋細胞の寿命を促進する効果を有することを我々は報告し、心臓幹細胞を心筋の機能保持に用いる、新たな用途の可能性を示した。心疾患研究をさらに発展させるためには、iPS細胞から分化誘導させた心筋の作製が現在最も有効な手法である。我々は、先天性心疾患患者や健常者より提供された4000株以上のB細胞株のライブラリーを保有しており、B細胞株からiPS細胞を作製することに成功した。さらに胚様体(embryonic body: EB)を経て心筋分化誘導を試みたところ、得られた心筋細胞塊の拍動の有無、強弱は、心筋塊によって異なった。病態モデルの確立のためには、iPS細胞から効率のよい心筋細胞へ分化が重要であり、その条件検討を実施した。これまでにEB形成条件がその後の心筋細胞への分化に大きく関与することが判明した。効率的な分化条件の検討を進めており、機能解析が可能な心筋モデルを確立しつつある。我々が保有する疾患B細胞株ライブラリーも活用して、再生医療、創薬研究に有用な心疾患モデル系を作製したい。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-04] 疾患特異的iPS細胞による新たな先天性心疾患モデルの作成

○小林 純子¹, 吉田 賢司², 樽井 俊¹, 永井 祐介³, 笠原 真悟¹, 成瀬 恵治³, 伊藤 浩², 佐野 俊二¹, 王 英正⁴ (1.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 2.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科, 3.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学, 4.岡山大学病院新医療研究開発センター 再生医療部)

Keywords: 疾患特異的iPS細胞, 先天性心疾患, 疾患モデル

【背景と目的】疾患特異的iPS細胞はin vitroの疾患モデルとして病態解明や創薬への利用が期待される。心疾患由来のiPS細胞は主に単一遺伝子変異が原因の遺伝性不整脈や心筋症から樹立され、原因不明で心臓形態異常を伴う先天性心疾患からは樹立されなかった。そこで先天性心疾患患者から樹立した疾患特異的iPS細胞が疾患モデルとして有用か検討した。【方法】左心低形成症候群(HLHS)患者組織より疾患特異的iPS細胞を樹立し心筋分化誘導を行い、遺伝子発現やヒストン修飾の変化、心臓特異的プロモーター活性の解析を行った。【結果】HLHS由

来iPS細胞は心筋分化誘導過程で、二心室(BV)心由来コントロールに比較し一次心臓領域形成に必須なNKX2-5、HAND1、HAND2、左室流入路と流出路形成、房室管形成、弁形成に重要なNOTCH1、HEY1、HEY2、TBX2の発現上昇が著明に抑制されていた。NKX2-5、HAND1、NOTCH1変異は認めなかった。HLHS由来iPS細胞と心臓前駆細胞はBV由来細胞に比較しSRE、TNNT2、NPPAのプロモーター活性が著明に低下しており、NKX2-5、HAND1、NOTCH1の導入によりプロモーター活性は回復した。またHLHS-iPS由来心筋細胞はBV由来に比較しH3K4me2とacH3の低下、H3K27me3の上昇を認めた。以上より、HLHSの病態発生にはNKX2-5、HAND1、NOTCH1が必須でありNKX2-5のヒストン修飾の異常も関与している可能性が示唆された。【結語】単一遺伝子変異による疾患のみならず、遺伝子発現の低下やエピジェネティック制御の異常など多数の因子が複雑に関与すると考えられる先天性心疾患の病態解明にも、疾患特異的iPS細胞は有用である可能性がある。疾患特異的iPS細胞には、複数種の細胞が関与する器官異常の病態解明に対応できるかという課題やエピジェネティックメモリーの問題もあるが、動物モデルの作成が困難であった先天性心疾患の病態解明に、疾患特異的iPS細胞は新たな疾患モデルとして有用である可能性が示唆された。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-05] 動脈管分化の分子メカニズム

○横山 詩子¹, 矢内 千春¹, 益田 宗孝², 麻生 俊英³, 石川 義弘¹ (1.横浜市立大学医学部 循環制御医学, 2.横浜市立大学医学部 外科治療学, 3.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科)

Keywords: 動脈管, プロスタグランジンE, 分化

動脈管の閉鎖には、血管収縮による機能的閉鎖と、内膜肥厚形成を特徴とする血管壁のリモデリングによる解剖学的閉鎖の2つの過程が必要である。我々は特に動脈管のリモデリングに関与する分子機構に焦点を当てて研究を行い、プロスタグランジンEがヒアルロン酸を介する内膜肥厚形成や血管弾性線維形成に関与することで、出生後の閉鎖に貢献することを示した。本シンポジウムでは、プロスタグランジンEとその受容体EP4の新たな動脈管での役割を中心に、動脈管の機能に関する分子機序の最新のデータを紹介したい。動脈管では平滑筋層と内膜肥厚部にEP4が高発現する。EP4アゴニストで刺激したラット動脈管平滑筋細胞でマイクロアレイを行ったところ、fibulin-1の発現が著明に増加していた。定量PCRでもEP4アゴニスト刺激により、約500倍のfibulin-1の発現増加が認められた(n=10, p<0.01)。ヒト動脈管でも、免疫染色の結果fibulin-1の内膜肥厚部位での高発現が認められた。EP4アゴニストによるfibulin-1の増加は、Protein kinase A(PKA)阻害薬H-89や、phospholipase C(PLC)阻害薬D609で抑制された。EP4アゴニスト刺激ではラット動脈管平滑筋細胞の遊走が促進されたが、fibulin-1-siRNAにより抑制された(0.6-fold, n=6, p<0.01)。fibulin-1は、多様な細胞外基質と結合し、細胞の遊走、弾性板の分解を促進することが報告されていることより、PGE2-EP4シグナルは、fibulin-1を介して動脈管内膜肥厚の形成に関与していることが示唆された。

(Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場)

[I-S04-06] 特別発言

○新岡 俊治 (Nationwide Children's Hospital / Department of Cardiothoracic Surgery, Ohio State University, USA)

シンポジウム

シンポジウム5

小児心不全の治療

座長:

石川 司朗 (福岡市立こども病院)

村上 智明 (千葉県こども病院)

コメンテーター:

Shelley Deanne Miyamoto (University of Colorado Denver Children's Hospital Colorado, USA)

Thu. Jul 16, 2015 10:40 AM - 12:10 PM 第3会場 (1F ペガサス C)

I-S05-01~I-S05-05

所属正式名称: 石川司朗(福岡市立こども病院 小児科(循環器)), 村上智明(千葉県こども病院 循環器内科)

[I-S05-01] State of Art: Beta-receptor in Pediatric Heart Failure

○Shelley Deanne Miyamoto (University of Colorado Denver Children's Hospital Colorado, USA)

[I-S05-02] 心不全に対するβ遮断薬療法; 量と種類 (成人を含む)

○増谷 聡, 先崎 秀明 (埼玉医科大学総合医療センター 小児循環器科)

[I-S05-03] 小児および先天性心疾患の心不全におけるβ遮断薬療法

○脇 研自, 松本 祥美, 水戸守 真寿, 横田 恵里子, 鷲尾 真実, 上田 和利, 松尾 康司, 荻野 佳代, 林 知宏, 新垣 義夫 (倉敷中央病院 小児科)

[I-S05-04] 乳幼児期の左脚ブロックを伴う心室非同期に対する心臓再同期療法

○坂口 平馬¹, 羽山 陽介¹, 宮崎 文¹, 佐々木 理¹, 帆足 孝也², 鍵崎 康司², 市川 肇², 大内 秀雄¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

(Thu. Jul 16, 2015 10:40 AM - 12:10 PM 第3会場)

[I-S05-01] State of Art: Beta-receptor in Pediatric Heart Failure

○Shelley Deanne Miyamoto (University of Colorado Denver Children's Hospital Colorado, USA)

Although the pathophysiology and treatment of adult heart failure (HF) are well studied, HF in children remains poorly understood. In adults, adrenergic receptor (AR)-mediated adaptation plays a central role in cardiac abnormalities in HF, and these patients respond well to β -blocker (BB) therapy. However, in children with HF, there is a growing body of literature suggesting a lack of efficacy of adult HF therapies. Due to these unanticipated differences in response to therapy and the paucity of data regarding the molecular adaptation of the paediatric heart, we investigated the molecular characteristics of HF in children. Explanted hearts from adults and children with idiopathic dilated cardiomyopathy and non-failing controls were used in the study. Our results show that the molecular characteristics of pediatric HF are strikingly different from their adult counterparts. There are differences in β 1- and β 2-AR expression, up-regulation of connexin43, phosphatase expression and in the phosphorylation of phospholamban. More recently we have discovered gender-based differences in β -AR expression patterns in pediatric HF. There is a different adaptation of β -AR and adrenergic signaling pathways in children with HF compared with adults. Our results begin to address the disparities in cardiovascular research specific to children and suggest that age-related differences in adaptation could influence the response to therapy. These findings could lead to a paradigm shift in the contemporary approach to and management of children with HF.

(Thu. Jul 16, 2015 10:40 AM - 12:10 PM 第3会場)

[I-S05-02] 心不全に対する β 遮断薬療法；量と種類（成人を含む）

○増谷 聡, 先崎 秀明 (埼玉医科大学総合医療センター 小児循環器科)

Keywords: 心不全, β 遮断薬, 小児

【背景】慢性心不全に対する β 遮断薬は、成人では無症候の段階からの使用が推奨される標準治療だが、我が国では使用率が低い（underuse）、使用量が少ない（underdose）問題点の他、多くのclinical question（CQ）が残されている。一方、小児では、使用の有用性を示唆する質の高い科学的根拠は多くなく、その使用は手探りである。【CQ1、種類】どの種類の β 遮断薬を用いるべきか？現在、我が国で心不全に適応があるのはカルベジロール、ビソプロロールの二剤である。これらは脂溶性の薬剤であり、好ましいとされる。小児でもあてはまるか？【CQ2、投与対象】Underuseが問題点の一つだが、 β 遮断薬が使われていない患者の多くは、低血圧や徐脈性不整脈などを合併した、 β 遮断薬を使用しにくい対象であると考えられる。心予備の乏しい小児ではどのような対象に投与したら効果が期待できるか？【CQ3、投与量】日本人では欧米と同等の投与量を忍容し難いという民族差もある。血中濃度の個人差も大きい。多ければ多いほどよいのか、何をメルクマールに増量すればよいのか？少し悪いときに、だから増やすのか、減らすのか、変えないのか？急性増悪したときに、やめる、やめない、減量するか？【CQ4、開始・継続】急性心不全回復期のいつの時点から β 遮断薬を開始すべきか、併用療法はいかにすべきか？心不全が急性増悪した際に β 遮断薬を中止すると予後が悪いことが報告されているが、どう考えるか？小児でもあてはまるか？【方向性】本検討では、成人で積み重ねられた科学的根拠と、小児におけるbest available evidenceを吟味し、わかっていること、わからないことを見定め、臨床使用におけるさじ加減についても考察を加えたい。小児では殊に、これらのCQに答えるための科学的根拠は十分でなく、本討論が今後の質の高い科学的根拠の構築のたたき台となれば幸いである。

(Thu. Jul 16, 2015 10:40 AM - 12:10 PM 第3会場)

[I-S05-03] 小児および先天性心疾患の心不全におけるβ遮断薬療法

○脇 研自, 松本 祥美, 水戸守 真寿, 横田 恵里子, 鷲尾 真実, 上田 和利, 松尾 康司, 荻野 佳代, 林 知宏, 新垣 義夫
(倉敷中央病院 小児科)

Keywords: β遮断薬, 心不全, 小児

【背景】小児および先天性心疾患の心不全に対するβ遮断薬(βB)の有効性についての十分なデータはない。【目的】当院におけるβB療法の現状とその有効性について検討する。【対象】2000年5月～2015年2月までに抗心不全療法としてβB投与を行った心不全患者50例(男:女=27:23)。投与開始時年齢は0.2～57.2歳(中央値6.5歳)。基礎疾患により先天性心疾患(単心室17例、2心室12例)をA群(29例)、拡張型心筋症をB群(13例)、その他(川崎病後等)をC群(8例)に分けた。使用したβBはカルベジロール46例、ビソプロロール4例。【方法】(1)心不全の指標として心拍数(HR)、心胸郭比(CTR)、心房利尿ペプチド(BNP)、体心室駆出率(EF)についてβ遮断薬投与開始前後で比較検討した。(2)基礎疾患(A,B,C群)、開始時年齢(2歳未満vs 2歳以上)、開始時EF(30%未満vs 30%以上)について心事故(死亡または心移植)発生率をLog-rank検定を用いて比較検討。さらにA群では単心室(SV群)と2心室(BV群)について比較検討した。【結果】開始量(mg/kg/day)は0.001～0.146mg(中央値0.038)、最大量 0.002～0.598(中央値0.102)。(1)HR(bpm): 111±27.2, 95.3±22.7($p<0.0001$), CTR(%): 63.4±7.9, 59.8±7.4($p<0.005$), logBNP(pg/mL): 2.52±0.61, 2.11±0.86($p<0.01$), EF(%): 35.6±13.7, 43.6±19.8 ($p<0.005$)と改善がみられた。(2)心事故発生率は開始時EF<30%で有意($p<0.05$)に高く、A群に比しB,C群で高い傾向に($p=0.136$)、開始時年齢($p=0.456$)、SV群・BV群($p=0.393$)で有意差はなかった。【結論】小児および成人先天性心疾患の心不全治療においてβB療法により心不全指標の改善がみられた。しかし有効性は基礎心疾患により異なる可能性がある。また開始時EF30%未満はその有効性が低いと考えられた。極少量から投与することで比較的安全に使用できた。

(Thu. Jul 16, 2015 10:40 AM - 12:10 PM 第3会場)

[I-S05-04] 乳幼児期の左脚ブロックを伴う心室非同期に対する心臓再同期療法

○坂口 平馬¹, 羽山 陽介¹, 宮崎 文¹, 佐々木 理¹, 帆足 孝也², 鍵崎 康司², 市川 肇², 大内 秀雄¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓血管外科)

Keywords: 心臓再同期療法, 乳幼児, 先天性左脚ブロック

【背景】近年、乳幼児期の左脚ブロック(LBBB)を呈する重症心不全に対して心臓再同期療法(CRT)が著効する報告が散見される。心不全の重症度に比してそのsuper responsibilityからその機序は単純に心筋疾患とは考え難い。【目的】乳幼児期に心不全を呈したCRT candidateの臨床像からその機序、適応および効果を検討した。【方法】対象は乳幼児期より心不全を呈し、当院でCRTを施行した6例。CRT前後のfunctional status、心電図所見、3Dエコー所見を比較した。また、乳児期のLBBBの原因検索として家族の同意の得られた症例では患児および母の抗SS-A抗体価を測定した。【結果】心不全の発症は中央値3.0 (range 2-20)ヶ月で、血行動態の改善の後、中央値5.0 (2-133)ヶ月でCRT植え込みを行った。1例は当初、両親が侵襲的な治療を希望されず10年の慢性心不全治療の後にCRT植え込みに至った。全例LBBBパターンの心電図を呈し平均QRS幅は146±23から105±14 ($p<0.01$)に短縮、mRoss classificationは3.7±0.5から1.2±0.4 ($p<0.01$)と劇的に改善した。3Dエコーでのsystolic dyssynchrony indexは16.9±3.3から5.7±3.0 ($p=0.002$)と有意に改善した。Dyssynchronyの機序はRoss-Konno術後のsurgical LBBBが1例、心筋症が1例、2例で母体抗SS-A抗体に起因すると思われる先天性LBBBと考えられた。残りの2例は原因不明の先天性LBBBであった。【考察】dyssynchronyの機序が伝導障害に伴う二次性であれば、右室pacing起因性心筋症と同様にCRTが第一選択となり得る。よってdyssynchronyの機序を究明することは重要な課題と思われる。【結論】CRTは乳幼児においても様々な機序のLBBB、LV mechanical

dyssynchronyを伴う心不全に対して、非常に有効な治療選択肢である。胎生期の抗SS-A抗体暴露は左脚伝導障害からdyssynchronyへ進展する可能性が示唆された。

シンポジウム

シンポジウム6

心筋症の分子メカニズムと治療法

座長:

市田 路子 (富山大学)

小垣 滋豊 (大阪大学大学院)

Jeffrey Allen Towbin (Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital- and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場 (1F ペガサス C)

I-S06-01~I-S06-05

所属正式名称: 市田路子(富山大学医学部 小児科)、小垣滋豊(大阪大学大学院医学系研究科 小児科)、Jeffrey Allen Towbin(Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital, and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

[I-S06-01] Genetic and Mechanistic Final Common Pathways of Cardiomyopathies

○Jeffrey Allen Towbin (Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital- and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

[I-S06-02] 肥大型心筋症の発症機序

○木村 彰方 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野)

[I-S06-03] 小児期心筋症に対する再生治療の現状と課題

○小垣 滋豊¹, 澤 芳樹² (1.大阪大学大学院医学系研究科 小児科, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科)

[I-S06-04] 小児心筋症におけるミトコンドリア形態異常と機能障害

○武田 充人 (北海道大学大学院医学研究科 小児科)

[I-S06-05] 閉塞性肥大型心筋症に対する積極的外科治療の成績

○高梨 秀一郎 (榊原記念病院 心臓血管外科)

(Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場)

[I-S06-01] Genetic and Mechanistic Final Common Pathways of Cardiomyopathies

○Jeffrey Allen Towbin (Le Bonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital- and University of Tennessee Health Sciences Center, USA)

BACKGROUND: Cardiomyopathies are heterogeneous primary heart muscle disorders that primarily present with predominantly systolic dysfunction or diastolic dysfunction with or without arrhythmias. These cardiomyopathies include dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), restrictive cardiomyopathy (RCM), LV noncompaction (LVNC), and arrhythmogenic cardiomyopathy (AVC). The genetic and mechanistic causes of the phenotype has been the focus of intense study over the past 25 years. Here, an approach successfully used for gene and mechanistic identification will be discussed and the findings revealed.

FINDINGS: We used the concept that a "final common pathway" in which a consistent group of interacting proteins that, when disturbed, leads to a consistent phenotype. The primary defect can occur via a disease-causing mutation that directly disrupts the function of a primary key protein in the pathway directly or in a gene encoding a binding partner protein that, due to its mutant protein, has abnormal or no binding to its key partners leading to disturbance of the pathway. This approach has successfully identified mutant genes and, using animal and cellular models, mechanisms for all of the cardiomyopathies and arrhythmia disorders, many syndromes, connective tissue disorders and congenital heart diseases. Here, the genetic and mechanistic basis of cardiomyopathies and overlapping cardiomyopathy/arrhythmia disorders will be described.

CONCLUSIONS: The "final common pathway" hypothesis provides insight into the causes of the cardiomyopathic phenotype and could provide insight into severity, progression, and therapeutic options.

(Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場)

[I-S06-02] 肥大型心筋症の発症機序

○木村 彰方 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野)

Keywords: 肥大型心筋症, 遺伝子変異, 病態形成

肥大型心筋症 (HCM) は、明らかな誘因なしに心室筋の肥大と拡張障害を来す疾患であるが、患者の多くに常染色体性優性遺伝形式に合致する家族歴が認められることから、遺伝子変異が原因であるとされ、多発家系の連鎖解析や候補遺伝子アプローチによって、1990年の心筋βミオシン重鎖遺伝子の発見以来、多数の原因遺伝子ならびに病因変異が明らかになっている。我々は主に成人患者を対象とした原因遺伝子探索と同定された病因変異による機能異常の解析を行っているが、家族歴 (HCMや突然死) が明らかな患者 (家族例) の約半数、家族歴がない (もしくは不明な) 孤発例の約15%に病因となる遺伝子変異が見出される。また、家族例の3%程度は複数の原因遺伝子に変異を有する重複変異例である。病因変異の多くは心筋ミオシン重鎖、ミオシン結合タンパクC、トロポニンなどのサルコメア収縮要素遺伝子に検出されるが、Z帯構成要素遺伝子やI帯構成要素遺伝子に検出される例もあり、HCMの病因は多種多様である。病因変異がもたらす機能異常の観点から言えば、HCMにおける病因機能異常は、(1)筋収縮のカルシウム感受性亢進、(2)サルコメア硬度異常、(3)代謝ストレス反応異常などに分類されると考えられる。最近我々は心筋症関連67遺伝子についての網羅的変異検出システムを立ち上

げ、これを用いて小児HCM例の遺伝子解析を行っているが、成人例の場合と異なり、小児例では家族歴の有無によらず70～80%に変異が見出されることがや孤発例には新生変異が多いことなどが明らかになっている。本シンポジウムではHCMの病因変異に関する最近の研究状況を紹介する。

(Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場)

[I-S06-03] 小児期心筋症に対する再生治療の現状と課題

○小垣 滋豊¹, 澤 芳樹² (1.大阪大学大学院医学系研究科 小児科, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科)

Keywords: 心筋症, 心不全, 再生治療

日本においても、重症心不全小児に対する補助人工心臓や心臓移植による医療がようやく現実のものとなったが、ドナー不足の問題は深刻であり、合併症など多くの課題に直面しているのも事実である。一方、自己の細胞を利用して臓器機能不全を治療する再生型治療の研究が盛んに行われ、心機能不全に対しても基礎研究とともに臨床応用への試みもなされている。成人の虚血性心筋症に対して、海外において様々な自己細胞（間葉系幹細胞など）を用いた臨床試験が行われたが、未だ確立したものはなく見直しの段階である。日本で開発された、成人の重症拡張型心筋症に対する自己筋芽細胞シート移植療法は、一定の心機能回復効果を示した。しかし、その機序はパラクライン効果によると考えられnon-responderが存在し課題が残る。小児の重症心不全に対する自己筋芽細胞シート移植も臨床試験が開始されたが、未だ解析ができる症例数は行われていない。シート化する細胞源として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞様細胞シートが注目され、動物実験において一定の効果が証明されているものの臨床応用にはいくつかの関門が残されている。ほかに、内在する心筋前駆細胞を用いた心筋再生、心筋線維芽細胞から直接リプログラミングによる心筋細胞再生、脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた心筋再生の研究も進行中である。現在までの再生研究の成果は、不全心筋の心機能のある程度回復するに留まっており、臓器としての心筋再生（左心室の再生、右心室の再生）には遠い。小児循環器領域において、心筋疾患としての心筋症のみならず、先天性心疾患の心室そのものを心筋症（不全心筋）と捉えることが必要な場合もあり、心筋再生医療のニーズは高い。今後、心臓発生メカニズムに関する基礎的理解がさらに深まり、これまで蓄積された知識と技術と融合して、真に有用な再生医療の臨床応用が達成される日がくることが期待される。

(Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場)

[I-S06-04] 小児心筋症におけるミトコンドリア形態異常と機能障害

○武田 充人 (北海道大学大学院医学研究科 小児科)

Keywords: 心筋症, ミトコンドリア, 呼吸鎖酵素活性

心筋症の進行メカニズムの一つに心筋細胞の過剰なATP需要とATP供給源であるミトコンドリアの恒常性の破綻が想定されている。心筋症患者において心筋超微形態像におけるミトコンドリア増生や腫脹、心筋生化学検査における呼吸鎖酵素活性の低下はミトコンドリア恒常性の破綻を示唆する重要な所見と思われる。今回当院で経験した心筋症症例においてミトコンドリア形態異常と機能障害において興味深い知見が得られたので臨床経過と併せて報告し、心内膜心筋生検の役割について考察する。

(Thu. Jul 16, 2015 1:50 PM - 3:50 PM 第3会場)

[I-S06-05] 閉塞性肥大型心筋症に対する積極的外科治療の成績

○高梨 秀一郎（榊原記念病院 心臓血管外科）

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, Myectomy, Surgery

The ordinary surgical procedures for relief of HoCM is performing simple excision of muscle under direct vision. Recently our procedure has changed from the classic Morrow procedure to a more extended septal myectomy. We start the incision in the septum slightly to the right of the nadir of the right aortic sinus and continue leftward toward the mitral valve. We have also treated two other groups of patients with HCM, those with mid ventricular obstruction and those with apical hypertrophic cardiomyopathy. We have performed mid ventricular myectomy through an apical incision in a few patients with satisfactory relief of gradients and improvement in symptoms. There has been no hospital mortality and no late complications related to ventricular incision. During the past 5 years, 42 patients (83% female) have had septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at our institute. No early mortality for extended myectomy, and all patients survive for 18 ± 16 months. Follow-up studies of patients having septal myectomy suggest that operation reduces risk of ventricular arrhythmias and may reduce risk of sudden cardiac death. For patients with small left ventricular cavity size, apical myectomy make the left ventricle enlarge, and can improve diastolic function. The goal of this procedure is not only to fix the SAM, but also to augment left ventricular end-diastolic volume. Postoperative hemodynamic studies have documented improvement both in left ventricular end-diastolic volume and left ventricular stroke volume.