

Wed. Jul 6, 2016

第D会場

会長賞選別講演

会長賞選別講演（PAL）

座長:

安河内 聡（長野県立こども病院 循環器センター）

小川 俊一（日本医科大学）

5:15 PM - 6:00 PM 第D会場（オーロラ イースト）

[PAL-01[I-OR125-03]] マウス新生仔心室筋細胞のL型

Ca²⁺チャネルに対するベラパミルの遮断作用

○狭川 浩規^{1,2}, 星野 真介², 古川 央樹²,
宗村 純平², 中川 雅生³, 竹内 義博²,
松浦 博¹（1.滋賀医科大学 細胞機能生
理学講座, 2.滋賀医科大学 小児科学講
座, 3.京都きづ川病院）

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-02[III-S09-06]] Fontan術後患者の幼児期における発
達評価

○小野 晋¹, 柳貞 光¹, 尾方 綾², 稲垣 佳典¹,
吉井 公浩¹, 岡 健介¹, 佐藤 一寿¹, 新津
麻子¹, 咲間 裕之¹, 金 基成¹, 上田 秀明¹
（1.神奈川県立こども医療センター 循環
器内科, 2.神奈川県立こども医療センター
発達支援部 臨床心理室）

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-03[II-OR111-07]] 小児単心室症に対する心筋再生医
療における治療反応予測因子の検
討と5年間に及ぶ長期追跡調査報
告

○石神 修大¹, 後藤 拓弥¹, 逢坂 大樹¹,
大月 審一², 笠原 真悟¹, 佐野 俊二¹, 王
英正³（1.岡山大学 心臓血管外科,
2.岡山大学 小児科, 3.岡山大学病院新
医療開発研究センター 再生医療部）

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-04[II-OR117-01]] 小児期に心臓移植適応と診断され
た患者の移植後10年のQOL

○津田 悦子¹, 坂口 平馬¹, 根岸 潤¹,
北野 正尚¹, 坪井 志穂², 白石 公¹, 市川
肇³, 福嶋 教偉⁴, 中谷 武嗣⁴, 嘉川 忠博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 看護部, 3.国立循環器病研究セン
ター 心臓血管外科, 4.国立循環器病研

究センター 臓器移植部）

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-05[III-S09-04]] Fontan循環における脳循環評価

○栗嶋 クララ, 桑田 聖子, 築 明子, 岩本
洋一, 石戸 博隆, 増谷 聡, 先崎 秀明

（埼玉医科大学総合医療センター 小児循
環器部門）

5:15 PM - 6:00 PM

会長賞選別講演

会長賞選別講演 (PAL)

座長:

安河内 聡 (長野県立こども病院 循環器センター)

小川 俊一 (日本医科大学)

Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場 (オーロラ イースト)

PAL-01

[PAL-01[I-OR125-03]] マウス新生仔心室筋細胞の L型 Ca^{2+} チャンネルに対するベラパミルの遮断作用

○狭川 浩規^{1,2}, 星野 真介², 古川 央樹², 宗村 純平², 中川 雅生³, 竹内 義博², 松浦 博¹ (1.滋賀医科大学 細胞機能生理学講座, 2.滋賀医科大学 小児科学講座, 3.京都きづ川病院)

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-02[III-S09-06]] Fontan術後患者の幼児期における発達評価

○小野 晋¹, 柳貞 光¹, 尾方 綾², 稲垣 佳典¹, 吉井 公浩¹, 岡 健介¹, 佐藤 一寿¹, 新津 麻子¹, 咲間 裕之¹, 金 基成¹, 上田 秀明¹ (1.神奈川県立こども医療センター 循環器内科, 2.神奈川県立こども医療センター 発達支援部 臨床心理室)

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-03[II-OR111-07]] 小児単心室症に対する心筋再生医療における治療反応予測因子の検討と5年間に及ぶ長期追跡調査報告

○石神 修大¹, 後藤 拓弥¹, 逢坂 大樹¹, 大月 審一², 笠原 真悟¹, 佐野 俊二¹, 王 英正³ (1.岡山大学 心臓血管外科, 2.岡山大学 小児科, 3.岡山大学病院新医療開発研究センター 再生医療部)

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-04[II-OR117-01]] 小児期に心臓移植適応と診断された患者の移植後10年の QOL

○津田 悦子¹, 坂口 平馬¹, 根岸 潤¹, 北野 正尚¹, 坪井 志穂², 白石 公¹, 市川 肇³, 福嶋 教偉⁴, 中谷 武嗣⁴, 嘉川 忠博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 看護部, 3.国立循環器病研究センター 心臓血管外科, 4.国立循環器病研究センター 臓器移植部)

5:15 PM - 6:00 PM

[PAL-05[III-S09-04]] Fontan循環における脳循環評価

○栗嶋 クララ, 桑田 聖子, 築 明子, 岩本 洋一, 石戸 博隆, 増谷 聡, 先崎 秀明 (埼玉医科大学総合医療センター 小児循環器部門)

5:15 PM - 6:00 PM

5:15 PM - 6:00 PM (Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場)

[PAL-01[I-OR125-03]] マウス新生仔心室筋細胞の L 型 Ca^{2+} チャネルに対するベラパミルの遮断作用

○狭川 浩規^{1,2}, 星野 真介², 古川 央樹², 宗村 純平², 中川 雅生³, 竹内 義博², 松浦 博¹ (1. 滋賀医科大学 細胞機能生理学講座, 2. 滋賀医科大学 小児科学講座, 3. 京都きづ川病院)

Keywords: ベラパミル、薬剤感受性の生後変化、刺激頻度依存性遮断作用

【背景】新生児・乳児期では、L 型 Ca^{2+} チャネル ($I_{\text{Ca,L}}$) 遮断薬のうちベラパミルの使用は禁忌とされているが (小児不整脈ガイドライン)、そのメカニズムに関しては十分には明らかにされていない。【目的】本研究では、構造的に異なる 3 種類の $I_{\text{Ca,L}}$ 遮断薬 (ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム) の作用に関する生後変化を明らかにすることを目的とした。【方法】種々の週齢 (生後 0 日, 1 週齢, 2 週齢, 4 週齢, 10~15 週齢) のマウスから酵素処理により心室筋細胞を単離し、パッチクランプ法を用いて $I_{\text{Ca,L}}$ の記録を行った。3 種類の薬剤に対して用量反応 (抑制) 関係から薬剤感受性の生後変化を評価した。さらにベラパミルに関しては、1 週齢および 4 週齢の心室筋細胞を用いて、刺激頻度依存性遮断作用を解析した。【結果】ニフェジピンとジルチアゼムに対する $I_{\text{Ca,L}}$ の感受性には生後変化を認めなかったが、ベラパミルに関して、生後 0 日から 2 週齢マウスでは 4 週齢以降マウスと比較して有意に高い感受性を示した (1 週齢マウス $\text{IC}_{50} = 53.5 \pm 5.3 \text{ nM}$, $n = 4$; 4 週齢マウス $\text{IC}_{50} = 128.8 \pm 22.3 \text{ nM}$, $n = 4$)。さらに、1 週齢マウスおよび 4 週齢マウスにおいて、ベラパミルは刺激頻度を 0.2 Hz から 2 Hz に増加させるとその $I_{\text{Ca,L}}$ の遮断作用は増強した。【考察】新生児・乳児期においてベラパミル投与により心機能低下が誘発される原因として、 $I_{\text{Ca,L}}$ のベラパミル感受性の上昇に加えて、ベラパミルの持つ刺激頻度依存性遮断作用により、心拍数の多い新生児・乳児期で成人期と比較してより大きな $I_{\text{Ca,L}}$ の減少が発生するからと考えられた。

5:15 PM - 6:00 PM (Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場)

[PAL-02[III-S09-06]] Fontan 術後患者の幼児期における発達評価

○小野 晋¹, 柳 貞光¹, 尾方 綾², 稲垣 佳典¹, 吉井 公浩¹, 岡 健介¹, 佐藤 一寿¹, 新津 麻子¹, 咲間 裕之¹, 金 基成¹, 上田 秀明¹ (1. 神奈川県立こども医療センター 循環器内科, 2. 神奈川県立こども医療センター 発達支援部 臨床心理室)

【対象】2013 年 7 月から 2015 年 12 月に発達検査を行った Fontan 術後患者の幼児 47 例。【方法】3-4 歳児 (30 例) に対して新版 K 式発達検査 (K 式) を行い、5-6 歳児 (22 例) に対して WISC-4 知能検査 (WISC) を行った (重複症例あり)。K 式では姿勢運動、認知適応、言語社会、全領域の発達指数を評価し、WISC では言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー、処理速度の指標と全検査 IQ を評価した。また K 式的全領域発達指数、WISC の全検査 IQ に対して寄与する因子を重回帰分析を用いて検討した。検討項目は (1) 胎児診断の有無、(2) 低出生体重児、(3) 介入を要した高肺血流状態の有無、(4) 初回 on-pump 手術時日齢、(5) 手術回数、(6) Glenn 手術到達月齢、(7) Fontan 手術到達月齢、(8) 動脈血酸素飽和度、(9) 中心静脈圧、(10) BNP の 12 項目とした (8, 9, 10 は Fontan 手術後 1 年の評価カテーテル時の値を採用)。なお、それぞれの指数は 70 未満を遅滞、70 以上 85 未満を境界、85 以上を正常と定義した。【結果】3-4 歳 K 式では正常、境界、遅滞のパーセンテージが各々姿勢運動 (40, 20, 40)、認知適応 (30, 50, 20)、言語社会 (37, 23, 40)、全領域 (30, 43, 27) であった。同様に 5-6 歳 WISC では言語理解 (82, 18, 0)、知覚推理 (68, 32, 0)、ワーキングメモリー (77, 23, 0)、処理速度 (77, 23, 0) 全検査 IQ (64, 36, 0) であった。5-6 歳 WISC の全検査 IQ の成績は 3-4 歳 K 式的全領域発達指数結果と比較し良好であった ($p < 0.01$)。3-4 歳 K 式的全領域発達指数に寄与する因子は非低出生体重児 ($p < 0.01$)、少ない手術回数 ($p = 0.03$) であり、5-6 歳 WISC の全検査 IQ に寄与する因子は抽出されなかった。【結語】Fontan 術後患者の発達は 3-4 歳に比し 5-6 歳のほうが良好であり、幼児早期で発達の遅れが見られる患児も就学前にはキャッチアップする可能性が示唆された。また、非低出生体重児、手術回数が少ないことは発達予後に良好な影響を与える。

5:15 PM - 6:00 PM (Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場)

[PAL-03[II-OR111-07]] 小児単心室症に対する心筋再生医療における治療反応予測因子の検討と5年間に及ぶ長期追跡調査報告

○石神 修大¹, 後藤 拓弥¹, 逢坂 大樹¹, 大月 審一², 笠原 真悟¹, 佐野 俊二¹, 王 英正³ (1.岡山大学 心臓血管外科, 2.岡山大学 小児科, 3.岡山大学病院新医療開発研究センター 再生医療部)

Keywords: 小児心不全、心筋再生医療、心臓内幹細胞移植

【背景と目的】岡山大学病院では小児単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の臨床研究を行っており、これまでに41名の患児に細胞移植を行った。今回の研究目的は、心機能改善に寄与する因子の検討と最長で移植後5年に及ぶ追跡調査による安全性と治療有効性を確認する。【方法】2011年1月から第1相臨床研究（TICAP試験、移植7症例）、2013年4月から第2相臨床研究（PERSEUS試験、移植34症例）を実施開始した。手術時に右心房より cardiosphere由来幹細胞を分離培養し、手術後に体重あたり30万個の幹細胞を冠動脈内に注入した。移植後3ヶ月を主要エンドポイント、1年後を副次エンドポイントとして評価を行い、以降5年目まで遠隔期追跡調査を行った。【結果】全移植症例41例の移植1年目における心臓MRIでは、心駆出率が移植前に比し有意に改善し($P<0.001$)、また、心不全症状（Ross score, NYUPHF index）の軽減とQOLの有意な改善も確認した。重回帰分析で検討した細胞移植に伴う心駆出率の改善度に寄与する因子として、移植時の心駆出率が治療反応性の予測因子として考えられた($P=0.002$)。さらに、第1相臨床研究での移植後平均4年に及ぶ長期追跡調査では、改善した心駆出率は保持されており($P<0.001$)、心不全の再発も認めず、最長移植後5年経過した症例においても腫瘍形成を認めなかった。【結語】岡山大学病院ではこれまでに左心低形成症候群を含む単心室症患者41例に対し安全に心臓内幹細胞自家移植療法を実施し、全観察期間中において移植症例における心駆出率の有意な改善を認めた。治療反応例の予測には移植前の心駆出率が規定因子として考えられた。今後小児心不全に対する心筋再生医療の薬事法承認に向けた多施設共同の第3相企業主導臨床試験が開始予定であり、本細胞治療法の標準医療化を目指す。

5:15 PM - 6:00 PM (Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場)

[PAL-04[II-OR117-01]] 小児期に心臓移植適応と診断された患者の移植後10年のQOL

○津田 悦子¹, 坂口 平馬¹, 根岸 潤¹, 北野 正尚¹, 坪井 志穂², 白石 公¹, 市川 肇³, 福嶋 教偉⁴, 中谷 武嗣⁴, 嘉川 忠博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 看護部, 3.国立循環器病研究センター 心臓血管外科, 4.国立循環器病研究センター 臓器移植部)

Keywords: 心臓移植、腎不全、冠動脈病変

（背景）1997年に臓器移植法律が施行され、2010年には15歳未満の小児からの脳死下臓器提供が可能となる法改正が行われたが、未だ国内における15歳未満の小児の心臓移植数は少なく、移植後の管理についても検討すべき点が多い。（目的）小児期に心臓移植が施行された患者の移植後10年のQOLを明らかにする。（方法）1995年から2004年までに当院小児科を受診し、その後心臓移植を受けた13例（渡航11国内2）中、移植後10年以上生存した10例（男4女6）について診療録から後方視的に検討した。死亡は、移植後急性期死亡2例と他院へ転院し移植後4年で死亡した1例である。（結果）移植時年齢は1から21歳（中央値5歳）で、移植後10年

生存率77%(n=13)であった。生存例は、現在14-35歳(中央値22歳)、移植後11-17年(中央値13年)であった。全例 NYHA 1 度(就労4例 就学6例)で、年齢に応じた社会復帰が可能であった。心機能は心エコー検査による左室短縮率は全例30%以上で保たれており、BNPは100pg/ml未満であった。僧帽弁流入波形 E/A > 2.5が7/8例にみられた。血清クレアチニン値1.0以上が3/8例で、経過中拒絶反応に対しステロイドパルスは3/8例に施行された。移植後合併症は、4例(40%)にみられた。1歳時に移植を受けた2例では、3歳と4歳時にEBウイルス持続感染後にリンパ球増殖性疾患(PTLD)を発症し、転院し化学療法により寛解した。1歳時に再移植を受けた14歳の症例は、11歳時から腎機能障害が増悪し、14歳時に生体腎移植を受けた。21歳移植例は、移植後5年に左前下行枝の squeezing と壁肥厚があり、発作性房室ブロックによる失神発作に対し移植後7年にペースメーカー植え込みを行った。また、強迫神経症が2例にみられた。(まとめ) 小児の心臓移植後10年の QOL は良好であるが、PTLD、移植心冠動脈病変、および腎不全の三大合併症がみられた。精神面でのサポートが必要である。

5:15 PM - 6:00 PM (Wed. Jul 6, 2016 5:15 PM - 6:00 PM 第D会場)

[PAL-05[III-S09-04]] Fontan循環における脳循環評価

○栗嶋 クララ, 桑田 聖子, 築 明子, 岩本 洋一, 石戸 博隆, 増谷 聡, 先崎 秀明 (埼玉医科大学総合医療センター 小児循環器部門)

【背景】 Fontan術後患者では、高次機能障害を認めることが少なくない。その原因として、生後すぐの手術の他、少ない体血流と高い中心静脈による循環鬱滞が各臓器へ影響し、脳循環にも異常も来している可能性がある。

【目的】 Fontan循環における脳循環を評価する。

【方法】対象は Fontan術後 (Fontan群) 43名, 対照群として Fallot四徴症術後 (TOF群) 24名と比較した。MRI検査で総頸動脈, 上大静脈 (SVC), 下大静脈 (IVC) 血流, 心係数 (CI) を測定し, 心臓カテーテル検査データから酸素消費量および上半身と下半身の酸素需要供給バランスの比 oxygenation balance index(OBI)を算出した。

【結果】 Fontan群, TOF群は共に、総頸動脈および SVC血流は、CIと有意な正の相関関係を認め (Fontan群 各々 $r=0.89, 0.93$, $P<0.00001$, TOF群 各々 $r=0.95, 0.78$, $P<0.001$)、低心拍出は脳循環にも直接的に影響を与えることが示唆された。一方、CIと SVC血流/IVC血流は TOF群では一定に保たれているのに対し、Fontan群では正の相関関係を認め、Fontan群では低心拍出時に脳血流の維持が困難である可能性が示された。OBIは Fontan群で 1.1 ± 0.4 と1前後に保たれていたが、OBI < 1の症例は、総頸動脈および SVC血流は低下している症例であった。Fontan群の上半身の酸素消費量は、SVC血流と正の相関関係を認めた ($P<0.001$)。上半身の酸素消費量 = (上行大動脈血酸素含有量 - SVC血酸素含有量) × 上半身血流で表され、上半身血流減少時には δSatO_2 が増大することから、Fontan群での酸素消費量の減少幅は血流減少の変化よりも少なく、バランスを維持できていないことが示された。

【考察】 Fontan群では、脳への血流分配が低下した状態では、脳酸素消費量を抑える方向に働くものの、代償するには至らず、酸素需要供給バランスを維持することが困難な可能性がある。