

Sun. Nov 22, 2020

Track2

優秀演題 | 学校検診・突然死

優秀演題01 (I-OEP01)

心肺蘇生の普及啓発への地域と学校での取り組み

座長:三谷 義英 (三重大学大学院医学系研究科 小児科学)

座長:太田 邦雄 (金沢大学附属病院 小児科)

10:00 AM - 10:30 AM Track2

[I-OEP01-1] 小児生活習慣病予防健診の全国実態調査

○宮崎 あゆみ¹, 五十嵐 登², 村上 美也子³, 青木 真智子⁴ (1.高岡ふしき病院 小児科, 2.富山県立中央病院 小児科, 3.むらかみ小児科アレルギークリニック, 4.青木循環器内科小児科クリニック)

[I-OEP01-2] 小児期完全右脚ブロックの検討 (第2報) : 再分極時間の評価には QT-QRS時間が重要である

○判治 由律香¹, 松裏 裕行¹, 川合 玲子¹, 小澤 司², 片山 雄三², 中山 智孝³, 高月 晋一¹ (1.東邦大学医療センター大森病院小児科, 2.東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科, 3.高知大学医学部付属病院小児科)

[I-OEP01-3] 学校 AEDの有効設置を目指して 一こうすれば地域は動いた一

○柏木 孝介¹, 檜垣 高史¹, 山田 修三², 奥 貴幸¹, 伊藤 敏恭¹, 宮田 豊寿¹, 森谷 友造¹, 千阪 俊行¹, 太田 雅明¹, 高田 秀実¹, 江口 真理子¹ (1.愛媛大学大学院 医学系研究科 分子・機能領域 小児科学講座, 2.愛媛大学医学部 医学科)

Track4

優秀演題 | 不整脈

優秀演題02 (I-OEP02)

最新の遺伝性不整脈の臨床

座長:大野 聖子 (国立循環器病研究センター 分子生物学部)

座長:青木 寿明 (大阪母子医療センター)

5:30 PM - 6:00 PM Track4

[I-OEP02-1] 遺伝性 QT延長症候群2型の運動負荷心電図の特徴

○杉谷 雄一郎, 宗内 淳, 江崎 大起, 松岡 良平, 土井 大人, 渡邊 まみ江 (九州病院 小児科)

[I-OEP02-2] Fontan (TCPC) 変換術後の心房性頻拍症に対する心房抗頻拍ペーシングの有効性

○竹内 大二¹, 豊原 啓子¹, 杉山 央¹, 新川 武史², 庄田 守男³ (1.東京女子医大病院 循環器小児/成人先天性心疾患科, 2.東京女子医大病院 心臓血管外科, 3.東京女子医大病院 循環器内科)

[I-OEP02-3] Frequent PVCが小児期心機能に与える影響 ~ Apical shakeの役割~

○長友 雄作, 岩屋 悠生, 小林 優, 江口 祥美, 豊村 大亮, 福岡 将司, 鶴池 清, 平田 悠一郎, 永田 弾, 山村 健一郎, 大賀 正一 (九州大学病院 小児科)

Track5

優秀演題 | 心筋症

優秀演題03 (I-OEP03)

慢性心筋炎を考え直す

座長:今中 恭子 (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

座長:安田 和志 (あいち小児保健医療総合センター 循環器科)

10:00 AM - 10:30 AM Track5

[I-OEP03-1] パルボウイルス感染が疑われた重症心不全女児の考察

○福山 緑¹, 坂口 平馬¹, 小森 元貴², 帆足 孝也², 大郷 恵子³, 植田 初江³, 今留 謙一⁵, 市川 肇², 福嶋 教偉⁴, 白石 公¹, 黒崎 健一¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓外科, 3.国立循環器病研究センター 病理診断部, 4.国立循環器病研究センター 移植医療部, 5.国立成育医療研究センター 高度感染症診断部/高度先進医療研究室)

[I-OEP03-2] 著明な肺高血圧を合併し発症後早期に診断し得たミトコンドリア心筋症の1例

○戸田 孝子, 須長 祐人, 吉沢 雅史, 河野 洋介, 喜瀬 広亮, 中根 貴弥, 犬飼 岳史 (山梨大学 医学部 小児科)

[I-OEP03-3] TBX5 R264Kは拡張型心筋症の一因となり心筋内の ACTA1を代償性に増加させる

○宮尾 成明, 寶田 真也, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小栗 真人, 伊吹 圭二郎, 小澤 綾佳, 廣野 恵一 (富山大学 医学部 小児科)

Track6

優秀演題 | カテーテルインターベンション

優秀演題04 (I-OEP04)

心房中隔欠損カテーテル治療の限界点

座長:須田 憲治 (久留米大学医学部 小児科)

座長:中川 直美 (広島市立広島市民病院循環器 小児科)

10:00 AM - 10:30 AM Track6

[I-OEP04-1] 経皮的心房中隔欠損閉鎖術後の経時的心腔リモデリングと遠隔期合併症の関連

○土井 大人, 宗内 淳, 渡邊 まみ江, 杉谷 雄一郎, 松岡 良平, 江崎 大起 (九州病院 小児科)

[I-OEP04-2] Fontan手術後 fenestrationの経カテーテル的
デバイス閉鎖における適応基準の考察
○川崎 有希^{1,2}, 佐々木 昶^{1,2}, 小林 大介² (1.大阪
市立総合医療センター 小児循環器内科, 2.ミシガン
小児病院 循環器科)

[I-OEP04-3] 経皮的肺動脈絞扼拡大術の検討
○富田 英, 藤井 隆成, 柿本 久子, 大山 伸雄, 清水
武, 長岡 孝太, 山口 英貴, 簗 義仁, 樽井 俊,
宮原 義典, 石野 幸三 (昭和大学病院 小児循環
器・成人先天性心疾患センター)

Track7

優秀演題 | 分子医学・再生医療・心血管発生

優秀演題05 (I-OEP05)

先天性心疾患の理解・治療・予防につなげる臨床心臓 発生学

座長:横山 詩子(東京医科大学 細胞生理学分野)

座長:山岸 敬幸(慶應義塾大学医学部 小児科)

10:00 AM - 10:30 AM Track7

[I-OEP05-1] 小児心筋症における心筋線維芽細胞の生理機能
ならびに病態関与の解析
○水流 宏文¹, 石田 秀和¹, 杉辺 英世¹, 桂木 慎一¹,
石井 良¹, 成田 淳¹, 上野 高義², 小垣 滋豊³, 澤
芳樹², 大藺 恵一¹ (1.大阪大学大学院医学系研究科
小児科学, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心血管
外科学, 3.大阪急性期・総合医療センター)

[I-OEP05-2] 患者由来 iPS細胞を用いた H0IL-1L欠損症にお
ける拡張型心筋症発症の機序解明
○赤木 健太郎, 馬場 志郎, 吉永 大介, 松田 浩一,
平田 拓也, 滝田 順子 (京都大学医学部附属病院
小児科)

[I-OEP05-3] BMPR2変異はラット肺高血圧モデルにおいて進
行期の病態と生命予後を悪化させ
る-CRISPR/Cas9ゲノム編集ラットを用いた検
討-
○澤田 博文^{1,2}, Kabwe Jane C², 三谷 義英², 大下
裕法², 淀谷 典子², 大橋 啓之², 大矢 和伸², 坪谷
尚季², 丸山 一男¹, 平山 雅浩² (1.三重大学 医学
部 麻酔集中治療学, 2.三重大学 医学部 小児科学)

優秀演題 | 学校検診・突然死

優秀演題01 (I-0EP01)

心肺蘇生の普及啓発への地域と学校での取り組み

座長:三谷 義英 (三重大学大学院医学系研究科 小児科学)

座長:太田 邦雄 (金沢大学附属病院 小児科)

Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track2

[I-0EP01-1] 小児生活習慣病予防健診の全国実態調査

○宮崎 あゆみ¹, 五十嵐 登², 村上 美也子³, 青木 真智子⁴ (1.高岡ふしき病院 小児科, 2.富山県立中央病院 小児科, 3.むらかみ小児科アレルギークリニック, 4.青木循環器内科小児科クリニック)

[I-0EP01-2] 小児期完全右脚ブロックの検討(第2報): 再分極時間の評価には QT-QRS時間が重要である

○判治 由律香¹, 松裏 裕行¹, 川合 玲子¹, 小澤 司², 片山 雄三², 中山 智孝³, 高月 晋一¹ (1.東邦大学医療センター大森病院小児科, 2.東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科, 3.高知大学医学部付属病院小児科)

[I-0EP01-3] 学校 AEDの有効設置を目指して 一こうすれば地域は動いた一

○柏木 孝介¹, 檜垣 高史¹, 山田 修三², 奥 貴幸¹, 伊藤 敏恭¹, 宮田 豊寿¹, 森谷 友造¹, 千阪 俊行¹, 太田 雅明¹, 高田 秀実¹, 江口 真理子¹ (1.愛媛大学大学院 医学系研究科 分子・機能領域 小児科学講座, 2.愛媛大学医学部 医学科)

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track2)

[I-OEP01-1] 小児生活習慣病予防健診の全国実態調査

○宮崎 あゆみ¹, 五十嵐 登², 村上 美也子³, 青木 真智子⁴ (1.高岡ふしき病院 小児科, 2.富山県立中央病院 小児科, 3.むらかみ小児科アレルギークリニック, 4.青木循環器内科小児科クリニック)

Keywords: 小児生活習慣病予防健診, 全国調査, 小児肥満

【背景、目的】肥満児の急増を背景に1980年代から各地で始まった小児生活習慣病予防健診は、未だ学校保健安全法に規定されず、その現状も定かでないため、全国調査を行って実態把握するとともに今後のあり方を検討する。【方法】2019年5月に、全国815の郡市区医師会に地元自治体での小児生活習慣病予防健診実施の有無や実施内容などを問うアンケートを送付し、返信を依頼した。実施している場合、資料提供が可能であれば実施要項や健診結果などの送付も依頼した。【結果】アンケート回収率は60%(492/815)であった。うち26%(127/492)の医師会の地元自治体で健診が行われており、重なりを除いた123自治体での健診に関して集計を行った。ほとんどの健診が市区町村、県などの自治体主催であり、その約6割に医師会が関与していた。健診対象学年は小学4-5年生、中学1-2年生が多く、約6割で小中学生ともに行われていた。健診の半数が対象学年ほぼ全員(70%以上)に実施されており、一部希望者に実施が17%、肥満児のみ抽出して実施が23%であった。採血を含めた健診実施場所は、全員健診ではほとんどが学校であったのに対し、肥満児のみの健診では医療機関に委ねる場合が多く、その半数以上が医療保険を利用していた。全員健診での二次検診抽出基準は多岐にわたり、収縮期血圧は120-180mmHg(最多135)、総コレステロールは190-260mg/dL(同220)、LDLコレステロール110-190mg/dL(同140)などであった。3市で脂質抽出基準に non-HDLコレステロールを用いていた。健診の事後指導は、学校、自治体、医師会などにより半数で実施されていた。【結語】近年の小児肥満児割合の減少、家族性高コレステロール血症の早期発見など小児生活習慣病予防健診継続の成果は大きい、その実施内容は様々であり、学校保健安全法規定の健診として全国一律に実施されることが望まれる。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track2)

[I-OEP01-2] 小児期完全右脚ブロックの検討(第2報): 再分極時間の評価 には QT-QRS時間が重要である

○判治 由律香¹, 松裏 裕行¹, 川合 玲子¹, 小澤 司², 片山 雄三², 中山 智孝³, 高月 晋一¹ (1.東邦大学医療センター大森病院小児科, 2.東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科, 3.高知大学医学部付属病院小児科)

Keywords: 完全右脚ブロック, 学校心臓検診, JT時間

【目的】我々は CRBBBにおける QRS幅が年齢や基礎疾患の影響を受けるため QT延長の有無判定には別の指標を考慮する必要があることを報告した(第1報)。そこで CRBBBにおける $JT=QT-QRS$ 、 $B-JTc=JT/\sqrt{RR}$ 、 $F-JTc=JT/\sqrt{RR}$ の意義を検討した。【方法】対象は2008年1月1日~2018年12月31日の11年間に CRBBBと診断した6-18歳のうち、学校心臓検診を念頭に小学生(6-7歳)男女=32/28例、中学生(12-13歳)22/17例、高校生(15-16歳)24/21例について、 $QT \cdot F-QTc \cdot JT \cdot B-JTc \cdot F-JTc$ を後方視的に検討した。基礎疾患の種類により Simple群(S群: 基礎疾患なし、VSD術後、HCM等)、Complex群(C群: VSD以外の先天性心疾患術後)の2群に分類し、 $p<0.05$ を有意水準として解析した。【結果】各年齢階層の男女比、S群(C群構成比)には有意差はなかった。小学生では $JT 275 \pm 25.6$ (97.5% tile 329)ms、 $B-JTc 317 \pm 25.5$ (394)ms、 $F-JTc 303 \pm 21.8$ (351)msであり、中学生 $JT 290 \pm 20.4$ (354)ms、 $B-JTc 315 \pm 20.6$ (362)ms、 $F-JTc 304 \pm 18.0$ (350)ms、高校生 $JT 284 \pm 29.3$ (362)ms、 $B-JTc 302 \pm 26.6$ (366)ms、 $F-JTc 295 \pm 24.2$ (363)msでいずれの群においても $F-JTc$ は正規分布を示した。また JT および $B-JTc$ は心拍数と有意な負の相関($p<0.001$)があるが男女およびS群 vs C群間で有意差はなく、かつ $F-JTc$ はこれらの因子と相関を認めなかった。【考察】 $F-JTc$ は心拍数と基礎疾患の影響を受けず、詳細な患者背景が必ずしも明らかでない学校心臓健診において CRBBBの再分極時間延長の

評価に有用と思われた。基礎疾患に関わらず F-JTc の95% tileである 350ms (小中学生)、360ms (高校生) 以上は再分極時間の延長が示唆され、注意が必要と考えられる。しかし QT延長に伴う不整脈のリスクとの関連は不明であり、今後更なる検討が必要である。【結論】 CRBBBを呈する小児では F-JTcによる評価が有用であると思われた。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track2)

[I-OEP01-3] 学校 AEDの有効設置を目指して ―こうすれば地域は動いた―

○柏木 孝介¹, 檜垣 高史¹, 山田 修三², 奥 貴幸¹, 伊藤 敏恭¹, 宮田 豊寿¹, 森谷 友造¹, 千阪 俊行¹, 太田 雅明¹, 高田 秀実¹, 江口 真理子¹ (1.愛媛大学大学院 医学系研究科 分子・機能領域 小児科学講座, 2.愛媛大学医学部 医学科)

Keywords: AED, 学校救急, 心臓突然死

【背景】1995年に学校心電図検診、2005年には一般市民による AEDの使用など学校救急体制の整備により、学校管理下での突然死は減少傾向にある。しかし、心停止は依然として一定の頻度で発生しており、学校救急体制の拡充は今も望まれている。

【目的】愛媛県八幡浜市の学校 AEDの設置台数や設置場所について検討を行い、有効設置を目指した。

【方法】愛媛県八幡浜市のすべての小中学校を訪問し、小学校12校、中学校5校の AED設置状況を調査した。体育館や運動場など仮想事故現場を設定し、事故現場から AED設置場所への往復時間を実際に走って測定した。学校内に AED到着まで2分以上かかる場所がある場合は、不適として判定した。また、事故発生頻度を加味した有効設置の評価のための新たな指数 REI Indexを作成し、学校間・学校内での比較検討に用いた。

【結果】すべての学校で AEDの設置台数は1台であった。現在の設置場所から一番遠い場所までの往復時間は、全ての小学校で2分以内であったが、中学校では2分を超えていた。小学校についても、プールの授業に AEDを携行した場合などにはすべての学校で2分を超えた。

【考察】 REI Indexを用いることで、有効な設置場所や設置台数の検討を行うことができた。小学校は、現在の設置場所に加えて移動用の AEDが必要であった。中学校に関しては、現在の1台に加え、もう1台を増設、さらに移動用の AEDの3台体制が必要と推測された。

【結論】小学校、中学校ともに AEDの増設が望ましい状況であった。 REI Indexを用いることで学校間・学校内における AED有効設置の検討を行うことができる可能性がある。

優秀演題 | 不整脈

優秀演題02 (I-0EP02)

最新の遺伝性不整脈の臨床

座長:大野 聖子 (国立循環器病研究センター 分子生物学部)

座長:青木 寿明 (大阪母子医療センター)

Sun. Nov 22, 2020 5:30 PM - 6:00 PM Track4

[I-0EP02-1] 遺伝性 QT延長症候群2型の運動負荷心電図の特徴

○杉谷 雄一郎, 宗内 淳, 江崎 大起, 松岡 良平, 土井 大人, 渡邊 まみ江 (九州病院 小児科)

[I-0EP02-2] Fontan (TCPC) 変換術後の心房性頻拍症に対する心房抗頻拍ペーシングの有効性

○竹内 大二¹, 豊原 啓子¹, 杉山 央¹, 新川 武史², 庄田 守男³ (1.東京女子医大病院 循環器小児/成人先天性心疾患科, 2.東京女子医大病院 心臓血管外科, 3.東京女子医大病院 循環器内科)

[I-0EP02-3] Frequent PVCが小児期心機能に与える影響 ～ Apical shakeの役割～

○長友 雄作, 岩屋 悠生, 小林 優, 江口 祥美, 豊村 大亮, 福岡 将司, 鵜池 清, 平田 悠一郎, 永田 弾, 山村 健一郎, 大賀 正一 (九州大学病院 小児科)

(Sun. Nov 22, 2020 5:30 PM - 6:00 PM Track4)

[I-OEP02-1] 遺伝性 QT延長症候群2型の運動負荷心電図の特徴

○杉谷 雄一郎, 宗内 淳, 江崎 大起, 松岡 良平, 土井 大人, 渡邊 まみ江 (九州病院 小児科)

Keywords: QT peak, 突然死, LQT

背景: 遺伝性 QT延長症候群(LQT2)は運動時 Torsade des Pointes(TdP)や失神を起こす可能性があり、運動制限が問題となる。目的: LQT2の運動負荷時の心電図波形の特徴や cardiac eventのリスクを同定すること。方法: 当院に通院する LQT2 8例にトレッドミル運動負荷心電図を施行した。負荷前, 最大心拍時, 負荷終了後1分, 4分において Friedrisia法で補正した QT間隔(QTc)および QTc peak (pQTc), pQTc/QTc比を測定し、LQT1 3例および QT延長疑い例20例(Border例)と比較した。また失神既往例を含む3例の兄弟例とその他5例を比較した。結果: LQT2の施行時年齢11.4(10.2—16.8)歳、性別(男児) 4例(50%)であった。1例に失神の既往をみとめた。LQT2のQTcは負荷前, 最大心拍時, 負荷終了後1分、4分は各々508(460—592) msec, 419(362—444)msec, 424(402—451)msec, 496(439—539)msecで、最大心拍時に最小となり負荷終了後経時的に延長した。pQTcは各々409(318—513) msec, 288(284—307) msec, 285(269—287) msec, 378(338—431) msecであった。pQTc /QTc比は各々0.84(0.64—0.94), 0.68(0.66—0.81), 0.67(0.64—0.71), 0.78(0.72—0.89)であった。負荷後1分のpQTc/QTc比は LQT1および Border群と比較し有意に低値(各々0.80(0.78—0.83), 0.78(0.69—0.90), $p < 0.01$)で、LQT2に特徴的な所見であった。また失神既往例を含む3例の兄妹例とその他5例の比較では、負荷後4分のQTcが500msec以上延長した例が後者の5例中1例に対して前者は3例全例であった。運動負荷時失神やTdPを起こした例はなかった。結論: 運動負荷終了後1分のQTp/QT比がLQT1やBorder群より低値であることはLQT2の特徴的な所見であった。また負荷終了後4分のQTcはLQT2のcardiac eventのリスク同定に有用である。

(Sun. Nov 22, 2020 5:30 PM - 6:00 PM Track4)

[I-OEP02-2] Fontan (TCPC) 変換術後の心房性頻拍症に対する心房抗頻拍ペーシングの有効性

○竹内 大二¹, 豊原 啓子¹, 杉山 央¹, 新川 武史², 庄田 守男³ (1.東京女子医大病院 循環器小児/成人先天性心疾患科, 2.東京女子医大病院 心臓血管外科, 3.東京女子医大病院 循環器内科)

Keywords: フォンタン変換術, 心房頻拍, 心房抗頻拍ペーシング

【背景】心外導管を用いた Fontan (TCPC) 変換術 (F変換) は Fontan術後の心房性頻拍症 (AT/AF) の減少に寄与する。しかし、AT/AFがF変換術後に残存する事もあり、術後AT/AFに対するカテーテルアブレーションは血管アクセスに制限があり困難となる。近年、心房抗頻拍ペーシング (aATP) デバイスのAT/AF抑制に有効性が報告されているが、F変換術後の有効性は未知である。【目的】F変換術後AT/AFに対するaATPの有効性を評価する事。方法: 単施設でaATPデバイス植込みされたF変換術後に関して、aATPの有効性や有害事象を遠隔モニタリングや診療録データから後方視的に検討した。【結果】F変換術後にaATPデバイス (Medtronic社) 植込みがなされた22名中、9名 (40%) にAT/AFに対してaATPが作動した。総aATP治療数は1051回で、53% (N=563) が治療成功した。治療の42% (N=438) はF術後3か月以内に作動し、治療成功率は64%であった。44%の患者 (N=4) ではaATP成功率は90%を超えていた。AT/AFの頻拍周期は150-199ms (9%), 200-249ms (34%), 250-299ms (28%), 300-349ms (14%), 350-399ms (14%)であり、各々aATP成功率は31, 49, 53, 59, 8%であった。6名はF術前にAT/AFに対する電氣的除細動の既往があったが、F術後にaATPを受けたものの一人も電氣的除細動は施行されていない。aATPによる1:1房室伝導促進による循環虚脱などの副作用は認めていない。【結論】aATPはF術後のAT/AF抑制に安全かつ有効な治療である。

(Sun. Nov 22, 2020 5:30 PM - 6:00 PM Track4)

[I-OEP02-3] Frequent PVCが小児期心機能に与える影響 ～ Apical shakeの役割～

○長友 雄作, 岩屋 悠生, 小林 優, 江口 祥美, 豊村 大亮, 福岡 将司, 鶴池 清, 平田 悠一郎, 永田 弾, 山村 健一郎, 大賀 正一 (九州大学病院 小児科)

Keywords: Frequent PVC, 3Dスペックルトラッキング, LV Rotation

【背景】頻発 PVCは心機能低下の原因となり、小児期においても頻度が多い PVC、連結期の短い PVCは軽度の心機能低下を来すと報告されるが、その機序は不明である。

【目的】小児頻発 PVCで心機能低下を来す PVCの特徴を明らかにする。

【方法】2016-9年ににおいて頻発 PVC(ホルター検査で5%以上)を認めた正常心小児16例を対象とした。洞調律(SR)拍と PVC拍それぞれで左室壁運動を3Dスペックルトラッキングで解析し、正常群と3群で比較した。さらに心機能低下に関連する PVCの特徴について検討した。

【結果】年齢は13(8-16)歳で男8例、BNP 12(6-64)pg/mlで全例が学校検診で抽出された無症状例であった。PVC頻度は9%(5-44%)で、全例が単源性で、起源は右室流出路3例、左冠尖1例、三尖弁輪4例、僧帽弁輪8例であった。PVC幅は143±31ms、連結期は493±87msであった。PVC/SRにおいて、LVEF=52%/55%(vs対照62%、 $p=0.01/0.03$)、GLS=-15%/-16%(vs対照-19%、 $p=0.10/0.27$)、GCS=-24%/-27%(vs対照-33%、 $p=0.002/0.02$)、GAS=-36%/-39%(vs対照-47%、 $p=0.004/0.03$)で、PVC、SRいずれも低下していた。多変量解析では PVC頻度および短い連結期が SRにおける心機能低下に影響していた。Rotationは、Apicalが2.0°/7.0°(vs対照9.0°、 $p=0.001/0.38$)と PVCで低下していた。さらに PVCの Apical Rotationがまるで Shakeされるように二峰性パターンを示す例と示さない例があることに着目し、前者を Apical shake群(n=9)、後者を No shake群(n=7)とした。Apical shake群は No shake群に比し、SR拍の LVEF=59%vs49%($p=0.01$)、GLS=-19%vs-14%($p=0.02$)、GCS=-30%vs-23%($p=0.02$)、GAS=-44%vs-33%($p=0.02$)と心機能が良かった。

【結語】小児期でも頻発 PVCは軽度の心機能低下を認め、高頻度および短い連結期の PVCが影響していた。Rotationのずれで生じると考えられる"Apical shake"は PVCの特徴的な所見で、shakeを生じない PVCは心機能低下と関連している可能性があった。

優秀演題 | 心筋症

優秀演題03 (I-0EP03)

慢性心筋炎を考え直す

座長:今中 恭子 (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

座長:安田 和志 (あいち小児保健医療総合センター 循環器科)

Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track5

[I-0EP03-1] パルボウイルス感染が疑われた重症心不全女児の考察

○福山 緑¹, 坂口 平馬¹, 小森 元貴², 帆足 孝也², 大郷 恵子³, 植田 初江³, 今留 謙一⁵, 市川 肇², 福嶋 教偉⁴, 白石 公¹, 黒寄 健一¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓外科, 3.国立循環器病研究センター 病理診断部, 4.国立循環器病研究センター 移植医療部, 5.国立成育医療研究センター 高度感染症診断部/高度先進医療研究室)

[I-0EP03-2] 著明な肺高血圧を合併し発症後早期に診断し得たミトコンドリア心筋症の1例

○戸田 孝子, 須長 祐人, 吉沢 雅史, 河野 洋介, 喜瀬 広亮, 中根 貴弥, 犬飼 岳史 (山梨大学 医学部 小児科)

[I-0EP03-3] *TBX5* R264Kは拡張型心筋症の一因となり心筋内の *ACTA1*を代償性に増加させる

○宮尾 成明, 寶田 真也, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小栗 真人, 伊吹 圭二郎, 小澤 綾佳, 廣野 恵一 (富山大学 医学部 小児科)

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track5)

[I-OEP03-1] パルボウイルス感染が疑われた重症心不全女児の考察

○福山 緑¹, 坂口 平馬¹, 小森 元貴², 帆足 孝也², 大郷 恵子³, 植田 初江³, 今留 謙一⁵, 市川 肇², 福嶋 教偉⁴, 白石 公¹, 黒崎 健一¹ (1.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 2.国立循環器病研究センター 小児心臓外科, 3.国立循環器病研究センター 病理診断部, 4.国立循環器病研究センター 移植医療部, 5.国立成育医療研究センター 高度感染症診断部/高度先進医療研究室)

Keywords: 慢性心筋炎, 重症心不全, 補助人工心臓

【はじめに】小児においては慢性心筋炎の診断は心筋生検のリスクもあり、難しい。心筋炎関連の二次性心筋症で補助循環依存となった後、補助循環からの離脱を達成した女児2例を経験した。[症例1]10か月女児。発熱・嘔吐を契機に循環不全となった。心エコーで心収縮低下を認め、急性期のCPKの上昇は263 IU/Lにとどまり、前医で拡張型心筋症が疑われた。促進型心室調律から循環不全となり緊急で補助循環装置(VA-ECMO)を装着の上当院へ転院した。病歴では発症の約半年前に兄の姉がりんご病に罹患していた。心機能の回復に乏しく心臓移植適応となり Belrin Heart EXCOR装着に至った。心筋検体では間質にリンパ球浸潤と広範な心筋繊維化が認められ、末梢血・心筋のPCRよりパルボウイルス B19が検出された。[症例2]9ヶ月女児。発熱と呼吸困難で前医受診、心エコーで心収縮低下と心拡大を認め前医で拡張型心筋症と診断された。急性期のCPKは66 IU/Lであり、呼吸・循環管理への反応に乏しく補助人工心臓装着を念頭に当院へ転院した。鎮静下に厳格な水分管理とカテコラミン投与を2週間行ったが改善なく、心臓移植適応となり Belrin Heart EXCOR装着に至った。心筋検体では、心筋細胞障害を伴うリンパ球浸潤と高度な心筋繊維化が認められ末梢血・心筋のPCRよりパルボウイルス B19が検出された。上記2例とも心臓移植を念頭に Belrin Heart EXCOR装着となったが、後に心機能が回復し Belrin Heart EXCORからの離脱を達成した。離脱時の血液検体では2症例ともパルボウイルス B19の消失またはDNAコピー数の減少を確認した。現在は外来で慢性心不全管理を継続中である。慢性心筋炎の病態とその診断について、2例の経過は参考になると考えられ経過を考察し報告する。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track5)

[I-OEP03-2] 著明な肺高血圧を合併し発症後早期に診断し得たミトコンドリア心筋症の1例

○戸田 孝子, 須長 祐人, 吉沢 雅史, 河野 洋介, 喜瀬 広亮, 中根 貴弥, 犬飼 岳史 (山梨大学 医学部 小児科)

Keywords: ミトコンドリア, 心筋症, 肺高血圧

【背景】ミトコンドリア病は多彩な臨床像を呈する。今回、突然の代謝性アシドーシス、肺高血圧、循環不全を伴って発症し、*BOLA3*遺伝子変異を同定し、早期に診断し得た1例を報告する。【症例】日齢27、女児。満期に正常分娩で出生し、これまで異常はなかった。活気不良、哺乳不良を認め、全身蒼白となり、救急搬送された。入院時、高度の高乳酸性代謝性アシドーシス、左室壁運動低下、肺高血圧、DIC、肝機能障害を認め、ミトコンドリア病疑いとして全身管理を開始した。人工呼吸管理、カテコラミン投与、NO吸入療法、エポプロステノール持続投与、重炭酸投与、ビタミン投与を開始した。代謝性アシドーシスの改善が認められず、血液浄化療法を1日行い改善した。また、肺高血圧や循環不全も一旦軽快した。ミトコンドリア病を疑う臨床所見に加え、重度の肺高血圧を伴っており、既報をもとに遺伝子解析を行ったところ、第13病日に*BOLA3*遺伝子変異(c.287A>G, p.His96R)が同定され、確定診断された。その後、慢性心不全管理を行なったが、徐々に左室後壁に程度の強い全周性の左室壁肥厚と心機能低下、心嚢液貯留を認めた。致死率が高い遺伝子異常であることもご家族に説明した上で、緩和ケアを行いながら第37病日に永眠した。【考察】ミトコンドリア異常に肺高血圧を伴うことは比較的稀である。*BOLA3*遺伝子は鉄-硫黄タンパク合成系に関与する核遺伝子の一つであり、ミトコンドリア内の代謝

経路の多くの酵素に作用する。*BOLA3*遺伝子異常では、低酸素時の肺血管内皮機能低下をきたすことが知られている。本症例の剖検所見では肺動脈壁中膜肥厚は認めたが内膜増殖はなく、発症時の著明な肺高血圧は低酸素に伴う機能的異常も関与しているものと考えられた。ミトコンドリア病を疑う症例に肺高血圧を合併した場合、本遺伝子変異も念頭においた検索が必要である。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track5)

[I-OEP03-3] *TBX5* R264Kは拡張型心筋症の一因となり心筋内の *ACTA1*を代償性に増加させる

○宮尾 成明, 寶田 真也, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小栗 真人, 伊吹 圭二郎, 小澤 綾佳, 廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

Keywords: *TBX5*, 心筋症, *Acta1*

【背景】*TBX5*は Holt-Oram症候群という先天性心疾患と橈側列形成不全を特徴とする症候群における原因遺伝子として報告されて以降、心臓発生と心筋細胞の成熟化の中心的な役割を担う転写因子であるが、近年、拡張型心筋症や心筋緻密化障害の患者において、*R264K*の変異が散見される。【目的】*TBX5*遺伝子変異による心筋の機能障害を評価し、心筋症との関連を明らかにすること。【方法】*Tbx5* *R264K*のノックインマウスを作成し、病理学的、機能学的、電気生理学的に評価を行い、さらに遺伝子発現変動解析および蛋白定量解析を行い、*TBX5*変異により影響をうける経路を検索した。【結果】*Tbx5* *R264K*のホモ変異型マウスにおいて拡張型心筋症に類似する心収縮力低下と心拡大、壁の菲薄化を認めた。さらに加齢につれて組織学的に心筋の線維化が進行しリモデリングが観察された。ルシフェラーゼアッセイにおいて*TBX5*が直接作用する転写因子である*ANF*は活性が維持されていたため、従来の T-box pathwayとは別の経路に影響を及ぼしていると推測された。発現解析では36個の有意に発現変動した遺伝子を検出し、functional enrichment analysisでは生物学的プロセスにおいて心筋に関与する遺伝子群が示唆された。その中でも*Acta1*の有意な発現上昇が認められ、*ACTA1*蛋白の増加が確認された。*ACTA1*はαアクチンのうち骨格筋におけるアイソフォームであるが、心不全において心筋細胞内で増加することが示されている。そのため、この結果は心不全におけるヒトおよびマウスの既報と一致し、代償性に増加していると考えられた。【結語】*Tbx5* *R264K*は先天性心疾患を伴わず、むしろ拡張型心筋症に類似した心収縮力低下を呈し、*ACTA1*の代償性増加を来した。

優秀演題 | カテーテルインターベンション

優秀演題04 (I-0EP04)

心房中隔欠損カテーテル治療の限界点

座長:須田 憲治 (久留米大学医学部 小児科)

座長:中川 直美 (広島市立広島市民病院循環器 小児科)

Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track6

[I-0EP04-1] 経皮的心房中隔欠損閉鎖術後の経時的心腔リモデリングと遠隔期合併症の関連

○土井 大人, 宗内 淳, 渡邊 まみ江, 杉谷 雄一郎, 松岡 良平, 江崎 大起 (九州病院 小児科)

[I-0EP04-2] Fontan手術後 fenestrationの経カテーテル的デバイス閉鎖における適応基準の考察

○川崎 有希^{1,2}, 佐々木 昶^{1,2}, 小林 大介² (1.大阪市立総合医療センター 小児循環器内科, 2.ミシガン小児病院 循環器科)

[I-0EP04-3] 経皮的肺動脈絞扼拡大術の検討

○富田 英, 藤井 隆成, 柿本 久子, 大山 伸雄, 清水 武, 長岡 孝太, 山口 英貴, 簗 義仁, 樽井 俊, 宮原 義典, 石野 幸三 (昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track6)

[I-OEP04-1] 経皮的心房中隔欠損閉鎖術後の経時的心腔リモデリングと遠隔期合併症の関連

○土井 大人, 宗内 淳, 渡邊 まみ江, 杉谷 雄一郎, 松岡 良平, 江崎 大起 (九州病院 小児科)

Keywords: 経皮的心房中隔欠損閉鎖術, 遠隔期合併症, 心腔リモデリング

【背景】経皮的心房中隔欠損閉鎖術(TC-ASD)の手技は確立しているが、新規不整脈などの合併症が遠隔期に発症することもしられている。TC-ASD後の心腔リモデリングが遠隔期合併症にどのように関与しているかは不明である。【目的】TC-ASD後の心腔リモデリングと遠隔期合併症について検討する。【対象と方法】2008年から2016年に当院および九州大学病院でTC-ASDを施行した18歳以上の79例において、性別(女性81%)、治療時年齢、カテーテル検査所見、欠損孔サイズ、デバイスサイズおよびTC-ASD前後(治療前、治療翌日、治療6か月後)の心エコー所見(右房、右室、左房、左室サイズ)を後方視的に評価し、遠隔期合併症に影響を与える因子について検討した。【結果】TC-ASD治療時年齢49歳(18-80)、肺体血流比2.29(1.70-2.70)、平均肺動脈圧17mmHg(14-19)、欠損孔サイズ17mm(6-37)、デバイスサイズ20mm(7-38)であった。観察期間40か月(6-106)中に死亡を含む遠隔期合併症を9例(不整脈6例、心不全による再入院2例、悪性腫瘍による死亡1例)認めた。TC-ASD前後で、右房($13.6 \rightarrow 10.3 \rightarrow 9.1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0.001$)、右室($17.7 \rightarrow 14.5 \rightarrow 13.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0.001$)は縮小し、左室($46.3 \rightarrow 53.2 \rightarrow 58.5 \text{ mL}/\text{m}^2$, $p < 0.001$)は拡大していた。一方、左房は治療前後で変化がなかった($34.0 \rightarrow 29.2 \rightarrow 33.3 \text{ mL}/\text{m}^2$, $p = 0.07$)。遠隔期合併症の有無では、治療時年齢に有意差を認め(62vs47, $p < 0.01$)、左房サイズが治療前($42.3 \text{ vs } 33.3$, $p < 0.01$)、治療6か月後($37.5 \text{ vs } 30.4$, $p = 0.03$)ともに大きかった。【考察と結語】TC-ASD後遠隔期合併症を9例認め、治療時年齢、治療前および治療6か月後の左房サイズに有意差を認めた。高年齢で左室硬化、拡張不全を有する症例は注意が必要である。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track6)

[I-OEP04-2] Fontan手術後 fenestrationの経カテーテル的デバイス閉鎖における適応基準の考察

○川崎 有希^{1,2}, 佐々木 超^{1,2}, 小林 大介² (1.大阪市立総合医療センター 小児循環器内科, 2.ミシガン小児病院 循環器科)

Keywords: fenestration, Fontan, closure

Background: Patent fenestration in Fontan circulation may cause adverse outcomes due to a right-to-left shunting. The criteria for effective and safe closure of fenestration remains unclear. Objectives The objective was to identify the optimal criteria for closure of fenestration. Methods: This was a retrospective study to evaluate the patients who was brought to the cardiac catheterization for an indication of fenestration closure over 26 years. The primary outcome was development of the composite events consisting of death, transplant, transplant evaluation, protein losing enteropathy, plastic bronchitis or worsening NYHA class. The study cohort was divided into two groups: device closure vs. no closure. The data were compared between the two groups. Results: Among 41 patients who brought to the catheterization, 34 received closure and 7 did not receive. On the median follow up of 3 years(1 month to 12.6 years), the incidence of primary outcome was significantly higher in no closure group(43% vs. 6%, $p < 0.01$). No closure group had a higher incidence of more than moderate atrioventricular valve regurgitation(odds ratio 1.8, $p < 0.02$), NYHA class III-IV symptoms(2.7, $p < 0.01$), use of ACEI/ARB(1.4, $p < 0.05$) and furosemide(1.6, $p = 0.01$), lower pre-closure SaO_2 (83% vs. 89%, $p < 0.05$), and balloon-occlusion SaO_2 (91% vs. 94%, $p < 0.01$).

Conclusion: The criteria for safe and effective Fontan fenestration closure was less than moderate atrioventricular valve regurgitation, NYHA class I-II symptoms, no need of ACEI/ARB and furosemide, and higher SaO₂ at baseline and balloon-occlusion test.

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track6)

[I-OEP04-3] 経皮的肺動脈絞扼拡大術の検討

○富田 英, 藤井 隆成, 柿本 久子, 大山 伸雄, 清水 武, 長岡 孝太, 山口 英貴, 簗 義仁, 樽井 俊, 宮原 義典, 石野 幸三 (昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

Keywords: 肺動脈絞扼術, 肺動脈絞扼拡大術, 肺動脈狭窄

【背景】主肺動脈絞扼(PAB)に対する経皮的拡大術は、散発的な報告があるのみである。【対象】8例に対する12回の PABに対する経皮的肺動脈絞扼拡大術(P-Debanding)で対象の年齢は PAB (以下すべて中央値) 、 P-Debandingそれぞれ13日、7ヶ月、 P-Debanding時の体重は7.3kgであった。単心室循環2例、2心室循環6例で P-Debandingの適応は低酸素血症3例6回、低酸素血症と PABにともなう一側肺動脈分岐部狭窄3例4回、右側心室機能障害と PAB不要が各1例1回であった。【方法】姑息的 Debandingでは PAB周径の30-50%、永続的 debandingでは50%以上で、参照血管径の1.5倍を越えないサイズのパルーンを用いた。一側肺動脈狭窄合併例および PAB後長期間経過ではステントを留置した。親権者より同意を取得し、ステント留置は昭和大学病院における高難度新規医療技術・未承認新規医薬品等評価委員会の承認を得た。【結果】1.低酸素血症が適応となった6例10回では、酸素飽和度は79から90%($p<0.01$)に上昇した。1例では PAB周径50%のパルーンを使用したにも関わらず再狭窄を繰り返し、3回の P-Debandingを必要としたが、最終的に60%で十分な拡大が得られた。2.一側肺動脈狭窄合併例のうち1例では十分なサイズのパルーンを使えず無効であった。2例は肺動脈狭窄が再増悪し、1例では PABを含めて、1例では PABにかからない肺動脈分岐部にステントを留置した。3.単心室循環で PAB12年後の1例ではステントを留置し、段階的拡大により低酸素血症が改善した。4.ダブルスイッチを目指した PABにともない左室機能が低下した1例では P-Debandingにより回復した。5.筋性部心室中隔欠損の自然縮小にともない PABが不要となった1例では PABが完全に解除された。【考察と結論】 P-Debandingは姑息的治療としても根治的治療としても効果が高い。一側肺動脈狭窄合併例ではパルーンのみの効果は限定的で姑息的ステント留置が望ましい。

優秀演題 | 分子医学・再生医療・心臓血管発生

優秀演題05 (I-0EP05)

先天性心疾患の理解・治療・予防につなげる臨床心臓発生学

座長:横山 詩子 (東京医科大学 細胞生理学分野)

座長:山岸 敬幸 (慶應義塾大学医学部 小児科)

Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track7

[I-0EP05-1] 小児心筋症における心筋線維芽細胞の生理機能ならびに病態関与の解析

○水流 宏文¹, 石田 秀和¹, 杉辺 英世¹, 桂木 慎一¹, 石井 良¹, 成田 淳¹, 上野 高義², 小垣 滋豊³, 澤 芳樹², 大藺 恵一¹ (1.大阪大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学, 3.大阪急性期・総合医療センター)

[I-0EP05-2] 患者由来 iPS細胞を用いた H0IL-1L欠損症における拡張型心筋症発症の機序解明

○赤木 健太郎, 馬場 志郎, 吉永 大介, 松田 浩一, 平田 拓也, 滝田 順子 (京都大学医学部附属病院 小児科)

[I-0EP05-3] BMPR2変異はラット肺高血圧モデルにおいて進行期の病態と生命予後を悪化させる-CRISPR/Cas9ゲノム編集ラットを用いた検討-

○澤田 博文^{1,2}, Kabwe Jane C², 三谷 義英², 大下 裕法², 淀谷 典子², 大橋 啓之², 大矢 和伸², 坪谷 尚季², 丸山 一男¹, 平山 雅浩² (1.三重大学 医学部 麻酔集中治療学, 2.三重大学 医学部 小児科学)

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track7)

[I-OEP05-1] 小児心筋症における心筋線維芽細胞の生理機能ならびに病態関与の解析

○水流 宏文¹, 石田 秀和¹, 杉辺 英世¹, 桂木 慎一¹, 石井 良¹, 成田 淳¹, 上野 高義², 小垣 滋豊³, 澤 芳樹², 大藁 恵一¹ (1.大阪大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学, 3.大阪急性期・総合医療センター)

Keywords: 小児心筋症, 心筋線維芽細胞, RNA sequence

【背景】小児心筋症は稀な疾患であり、その病態メカニズムについては依然不明な点が多い。これまで、心筋細胞(CM)におけるサルコメア等の遺伝子異常が報告されているが、変異が同定されるケースは多くなく、また同一の遺伝子異常であっても表現型が大きく異なることもある。従って、心筋症の病態メカニズムは単に CMのみでは説明がつかないと考えられる。一方、心筋線維芽細胞(CF)は、心臓構成細胞の過半数を占め、心臓発生、恒常性維持、虚血障害等において様々な役割を果たしていることが報告されているが、心筋症病態における機能は解明されていない。【目的】心筋症における CFの生理機能や CMとの相互作用を解析し、心筋症の病態解明につなげる。【方法】患者心臓から単離した CFに対して、RNA-seqによる網羅的遺伝子発現解析、Cell physiology解析ならびに Whole-Exome解析による遺伝子変異の有無を検証した。RCM 5例、DCM 5例、正常対照3例について解析した。【結果】対象遺伝子数26,364について iDEPで発現解析を行った。PCA (Principal Component Analysis)では、正常対照と比較して DCM、RCMの CFでは異なった遺伝子発現パターンを示した。DEG (Differential expression genes)解析では対象 vs DCMで up regulated (up) 620、down regulated (down) 545、対象 vs RCMで up 610、down 649、RCM vs DCMで up 1、down 1であった。一方で、増殖能、アポトーシス、遊走能、接着能に有意差を認めなかった。【考察】ヒト CFを用いた RNA-seqにおいて、正常対照と DCM、RCMとの間で遺伝子発現パターンに差異を認めた。心不全病態を反映した二次的な発現変化であるのか、CFのプライマリーな変化であるのか検討を進める必要がある。今後、疾患 CFと正常 CMの共培養実験を通じて、CFとCMとの相互作用が心筋症病態に及ぼす影響について検証していきたい。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track7)

[I-OEP05-2] 患者由来 iPS細胞を用いた HOIL-1L欠損症における拡張型心筋症発症の機序解明

○赤木 健太郎, 馬場 志郎, 吉永 大介, 松田 浩一, 平田 拓也, 滝田 順子 (京都大学医学部附属病院 小児科)

Keywords: 心筋症, iPS細胞, 基礎研究

【背景】近年、HOIL-1L欠損症が拡張型心筋症発症の原因となるという報告が散見されるようになった。HOIL-1Lは生体内において、直鎖ユビキチン複合体 (LUBAC: Linear ubiquitin chain assembly complex) と呼ばれる複合体の一部を担い免疫応答や炎症に大きく関わる。従って、HOIL-1L異常症では免疫不全や自己炎症疾患症状を認めるが、同時に殆どの症例で心筋症を発症し心移植に至る。しかしながら、本疾患での心筋症発症機序は全く不明である。今回、我々は患者由来 iPS細胞を用いて本疾患の心筋症発症機序について研究した。【目的】患者由来 iPS細胞を用い、HOIL-1L異常症の心筋における心筋症発症機序を解明すること。【方法】骨格筋モデルとしてマウス筋芽細胞を使用し、CRISPR/Cas9システムにより HOIL-1Lノックアウト株を作製し、RNA seqによる網羅的解析を行う。次に患者 iPS細胞を心筋へ分化させ、RNA seq結果に基づいて、心筋機能解析を行うことで心筋症発症メカニズムを解明する。【結果】マウス筋芽細胞の HOIL-1Lノックアウト株の RNA seqでは筋構造・収縮に関わる gene setの変動を認めた。さらに、患者 iPS心筋においても心筋細胞の発生異常を示唆する形態学的異常所見を認めた。【考察と今後の展望】HOIL-1L異常症において、心筋の分化異常が心筋症発症の一因となっている可能性がある。今後は心機能低下の関係についても機能解析を進めていく予定である。

(Sun. Nov 22, 2020 10:00 AM - 10:30 AM Track7)

[I-OEP05-3] BMPR2変異はラット肺高血圧モデルにおいて進行期の病態と生命予後を悪化させる-CRISPR/Cas9ゲノム編集ラットを用いた検討-

○澤田 博文^{1,2}, Kabwe Jane C², 三谷 義英², 大下 裕法², 淀谷 典子², 大橋 啓之², 大矢 和伸², 坪谷 尚季², 丸山 一男¹, 平山 雅浩² (1.三重大学 医学部 麻酔集中治療学, 2.三重大学 医学部 小児科学)

Keywords: 肺高血圧, ゲノム編集, 基礎研究

背景 骨形成因子2型受容体 (BMPR2) 変異は、肺動脈性肺高血圧 (PAH) の主要な遺伝的危険因子と理解されている。臨床的に、BMPR2変異のあるPAH患者は、発症が早く予後が不良であることが示されているが、機序は不明である。マウスの肺高血圧 (PH) モデルでは、進行性で高度の肺血管病変(PVD)作成は困難であったが、近年CRISPR/Cas9などゲノム編集の導入により、比較的容易にラットに遺伝子変異を導入できるようになり、進行性のラット PHモデルを用い遺伝子変異の意義の検討が可能となった。仮説 BMPR2変異は、モノクロタリン(MCT)誘発ラットのPHを悪化させる。方法 BMPR2遺伝子変異をCRISPR/Cas9により導入し、野生型ラットと交配し、挿入欠損を確認し変異型 (+/-) とし、野生型(WT)同腹仔をコントロールとした。7週齢のWTと (+/-) にMCT (60mg/kg) を皮下投与し、投与前7日、16日、21日、28日に、肺動脈圧、右室肥大(RV/[LV+S])、PVD、生存率の解析を行った。結果 WTではMCT投与後7日目には有意なPVDが形成され、16日には有意な肺動脈圧上昇が認められ21日にはさらに進行した。 (+/-) ラットでは、BMPR2遺伝子に1塩基挿入によるミスセンス変異が確認され、肺組織BMPR2蛋白、並びに下流のSmadリン酸化が低下していた ($p < 0.01$)。MCT投与後7日、21日の検討では、WT、 (+/-) ラットのPHは同等であった。 (mean PAP: 19.2 vs 19.4 [day7], $p=0.91$; 36.4 vs 34.2 [day21], $p=0.85$; RV/[LV+S]: 0.28 vs 0.27 [day7], $p=0.86$; 0.45 vs 0.41 [day21], $p=0.59$; %muscularization: 58.9 vs 60.1 [day21], $p=0.96$). MCT投与21日以降死亡が観察され、 (+/-) ラットの生存率は低くRV/[LV+S]は高かった ($p < 0.05$)。結語 CRISPR/Cas9を用い、BMPR2変異の意義をPHの発症初期から進行期まで縦断的に検討した。BMPR2変異は、MCT PHラットの早期の肺血管病変形成には影響せず、進行期のPHと生命予後を悪化させた。