

Fri. Jul 9, 2021

Track1

Symposium

シンポジウム01 (I-SY01)

患者と医師の安全、医療の継続性を実現するための制度設計

座長:坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院院長・心臓血管外科)

座長:芳村 直樹 (富山大学医学部第一外科)

4:20 PM - 6:20 PM Track1 (現地会場)

[I-SY01-1] Proposal for consolidating surgical facilities for congenital heart disease

○平松 祐司 (筑波大学 心臓血管外科)

[I-SY01-2] Overtime work factors of Pediatric Cardiovascular doctors・Proper working style for Pediatric cardiologist

○岩本 真理, 松井 彦郎, 栗嶋 クララ, 圓尾 文子, 岩朝 徹, 山岸 敬幸, 坂本 喜三郎, 芳村 直樹 (日本小児循環器学会 働き方改革委員会)

[I-SY01-3] New programs for trainee of congenital cardiovascular surgery

○平野 暁教¹, 原田 雄章¹, 岡村 賢一², 本宮 久之³, 伊藤 貴弘⁴ (1.福岡市立こども病院 心臓血管外科, 2.スタンフォード大学, 3.京都府立医科大学 小児心臓血管外科, 4.千葉県こども病院 心臓血管外科)

[I-SY01-4] Regional problems for integration of the congenital heart surgery

○白石 修一 (新潟大学医歯学総合病院 心臓血管外科)

[I-SY01-5] centralization, work shift, training -from pediatric intensivists' perspective-

○大崎 真樹 (東京都立小児総合医療センター 集中治療科)

[I-SY01-6] 【特別発言】

○安里 賀奈子 (厚生労働省 大臣官房人事課)

Track2

Symposium

シンポジウム02 (I-SY02)

ASに対する包括的治療戦略

座長:笠原 真悟 (岡山大学医歯薬学総合研究科 心臓血管外科)

座長:佐々木 孝 (日本医科大学 心臓血管外科)

4:50 PM - 6:20 PM Track2 (Web開催会場)

[I-SY02-1] 【基調講演】 Teenageに対する自己心膜大動脈弁再建術の中期遠隔成績

○尾崎 重之 (東邦大学医療センター大橋病院 心臓血

管外科)

[I-SY02-2] Comprehensive surgical strategy for aortic stenosis in children and AYA

○小谷 恭弘, 木佐森 永理, 小松 弘明, 辻 龍典, 横田 豊, 小林 泰幸, 迫田 直也, 小林 純子, 川畑 拓也, 黒子 洋介, 笠原 真悟 (岡山大学 心臓血管外科)

[I-SY02-3] Results of Ross procedure and Konno-AVR for AS in adolescence (6-18 years old)

○桑原 優大, 和田 直樹, 小森 悠矢, 加部東 直広, 正谷 憲宏, 高橋 幸宏 (榊原記念病院 心臓血管外科 小児)

[I-SY02-4] Surgical strategy for aortic stenosis in children and young adults: Prosthetic valve replacement or Ross procedure?

○安東 勇介, 中野 俊秀, 帯刀 英樹, 篠原 玄, 藤田 周平, 荒木 大, 西島 卓矢, 酒井 大樹, 角 秀秋 (福岡市立こども病院 心臓血管外科)

[I-SY02-5] Results and Validity of Ross/Ross-Konno Procedure for Pediatric Aortic Valve Stenosis

○前田 吉宣, 山岸 正明, 浅田 聡, 本宮 久之, 山下 英次郎, 中辻 拓興, 永瀬 崇 (京都府立医科大学 小児心臓血管外科)

Track3

Symposium

シンポジウム03 (I-SY03)

心筋症の基礎と臨床の架け橋を巡る

座長:武田 充人 (北海道大学 医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室)

座長:廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

9:00 AM - 10:30 AM Track3 (Web開催会場)

[I-SY03-1] Developmental Biology of Paediatric Cardiomyopathy

○八代 健太 (京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学)

[I-SY03-2] A case of chronic myocarditis that was difficult to treat after withdrawal from LVAD

○戸田 紘一^{1,3}, 枘岡 歩^{2,3}, 細田 隆介², 永瀬 晴啓², 鈴木 孝明^{2,3}, 小林 俊樹^{1,3}, 住友 直方^{1,3} (1.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科, 2.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓外科, 3.埼玉医科大学国際医療センター 重症心不全・心臓移植センター)

[I-SY03-3] Novel manipulation of AT₁ receptors to alleviate overt infantile heart failure due to severe dilated cardiomyopathy

○山田 充彦（信州大学 医学部 分子薬理学教室）

[I-SY03-4] The elucidation of thromboembolic events and its risk factor in the patients with left ventricular noncompaction

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

[I-SY03-5] Preparation of human mitochondria activate cardiosphere-derived cells and investigation of therapeutic effects of cell transplantation on I/R model.

○佐々木 大輔^{1,2}, 山田 勇磨^{2,3}, 後藤 悠太², 白石 真大^{1,2}, 武田 充人¹, 原島 秀吉^{2,3}（1.北海道大学 医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室, 2.北海道大学 大学院薬学研究院, 3.北海道大学 バイオDDS実用化分野（産業創出講座））

[I-SY03-6] Effect of a high protein diet on myocardial morphology

○浦島 崇^{1,2}, 糸久 美紀¹, 馬場 俊一¹（1.東京慈恵会医科大学小児科, 2.総合母子保健センター愛育病院）

Symposium

シンポジウム04（I-SY04）

小児循環器領域のゲノム医学

座長:山岸 敬幸（慶應義塾大学医学部小児科）

座長:横山 詩子（東京医科大学細胞生理学分野）

10:40 AM - 12:10 PM Track3 (Web開催会場)

[I-SY04-1] Genome Editing in Mice - Latest Methodology and Future Prospects

○伊川 正人^{1,2}（1.大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野, 2.東京大学 医科学研究所 生殖システム研究分野）

[I-SY04-2] Role of X gene variant in severe multiple peripheral pulmonary arterial stenosis

○永井 礼子^{1,2}, 澤井 彩織¹, 八鍬 聡³, 赤川 浩之⁴, 古谷 喜幸⁵, 高桑 恵美⁵, 武田 充人¹（1.北海道大学病院小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 3.帯広厚生病院小児科, 4.東京女子医科大学統合医科学研究所, 5.北海道大学病院病理診断科）

[I-SY04-3] Analysis of causative gene by whole exome sequence in familial congenital heart disease

○加藤 太一¹, 早野 聡^{1,2}, 山本 英範¹, 森本 美仁¹, 郷 清真¹, 深澤 佳絵¹（1.名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学, 2.中東遠総合医療センター小児科）

[I-SY04-4] Transcriptome analysis reveals gene expression differences between the closing

ductus arteriosus and the patent ductus

arteriosus in humans

○齋藤 純一¹, 小嶋 朋之¹, 谷藤 章太¹, 市川 泰広², 橘 剛², 麻生 俊英², 横山 詩子¹（1.東京医科大学 細胞生理学分野, 2.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科）

[I-SY04-5] Single cell RNA-sequence analysis reveals Tbx1 regulates cell fate decisions toward heart and branchiomeric muscles in pharyngeal mesodermal cells

○能丸 寛子（アルバートアインシュタイン医科大学）

Track4

Symposium

シンポジウム05（I-SY05）

小児心不全予後の surrogate markerを考える

座長:奥村 謙一（宇治徳洲会病院小児科）

座長:村上 智明（札幌徳洲会病院小児科）

1:30 PM - 3:00 PM Track4 (Web開催会場)

[I-SY05-1] Impact of red cell distribution width in school-age children complicated by congenital heart disease

○長岡 孝太, 藤井 隆成, 石井 瑤子, 清水 武, 大山 伸雄, 喜瀬 広亮, 石神 修大, 樽井 俊, 宮原 義典, 石野 幸三, 富田 英（昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター）

[I-SY05-2] The clinical significance of red blood cell and platelet distribution widths in the congenital heart diseases

○齋藤 寛治¹, 齋木 宏文¹, 高橋 卓也¹, 滝沢 友里恵¹, 佐藤 啓¹, 後藤 拓弥², 桑田 聖子¹, 中野 智¹, 小泉 淳一², 先崎 秀明³, 小山 耕太郎¹（1.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 2.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 3.国際医療福祉大学 医学部 小児科学講座）

[I-SY05-3] The significance of predictive wall stress for estimating postoperative left ventricular dysfunction in patients with congenital mitral regurgitation

○白石 真大¹, 村上 智明², 佐藤 逸美¹, 辻岡 孝郎¹, 佐々木 大輔¹, 永井 礼子¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹（1.北海道大学大学院・医学研究院 小児科, 2.札幌徳洲会病院 小児科）

[I-SY05-4] Time-dependent prognostic value of heart failure-associated biomarkers in Fontan patients

○大内 秀雄, 白石 公, 坂口 平馬, 黒寄 健一（国立循環

Symposium

シンポジウム06 (I-SY06)

合併先天異常を有する心疾患患児の集中治療

座長:長谷川 智巳 (兵庫県立こども病院 小児集中治療科)

座長:和田 直樹 (榊原記念病院 心臓外科)

3:10 PM - 4:40 PM Track4 (Web開催会場)

[I-SY06-1] Case serie of congenital heart disease

complicated by gastrointestinal perforation

○門屋 卓己¹, 江原 英治¹, 森 秀洋¹, 丸山 和歌子¹, 中村
香絵¹, 佐々木 昶¹, 藤野 光洋¹, 川崎 有希¹, 吉田 葉子²,
鈴木 敏嗣², 西垣 恭一³ (1.大阪市立総合医療センター
小児医療センター 小児循環器内科, 2.大阪市立総合医
療センター 小児医療センター 小児不整脈科, 3.大阪市
立総合医療センター 小児医療センター 小児心臓血管
外科)

[I-SY06-2] Background and course of patients with
congenital heart disease requiring
gastrointestinal surgery

○鈴木 彩代, 佐川 浩一, 倉岡 彩子, 兒玉 祥彦, 中村 真,
石川 友一 (福岡市立こども病院循環器科)

[I-SY06-3] Merits and demerits of simultaneous repair
surgery for congenital tracheal stenosis and
congenital heart disease

○田邊 雄大, 元野 憲作, 濱本 奈央 (静岡県立こども病
院 循環器集中治療科)

[I-SY06-4] Treatment experience for congenital heart
disease with gastrointestinal complications
requiring surgery

○中西 啓介, 川崎 志保理, 天野 篤 (順天堂大学医学部
附属順天堂医院 心臓血管外科)

[I-SY06-5] Management of congenital heart disease
with extracardiac defect

○森鼻 栄治¹, 鈴木 孝典¹, 伊藤 諒一¹, 大島 康德¹, 内田
英利¹, 河井 悟¹, 安田 和志¹, 正木 祥太², 大沢 拓哉²,
岡田 典隆², 村山 弘臣² (1.あいち小児保健医療総合セ
ンター 小児心臓病センター 循環器科, 2.あいち小児保
健医療総合センター 小児心臓病センター 心臓血管外
科)

Symposium

シンポジウム01 (I-SY01)

患者と医師の安全、医療の継続性を実現するための制度設計

座長:坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院院長・心臓血管外科)

座長:芳村 直樹 (富山大学医学部第一外科)

Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1 (現地会場)

[I-SY01-1] Proposal for consolidating surgical facilities for congenital heart disease

○平松 祐司 (筑波大学 心臓血管外科)

[I-SY01-2] Overtime work factors of Pediatric Cardiovascular doctors ・ Proper working style for Pediatric cardiologist

○岩本 眞理, 松井 彦郎, 栗嶋 クララ, 圓尾 文子, 岩朝 徹, 山岸 敬幸, 坂本 喜三郎, 芳村 直樹 (日本小児循環器学会 働き方改革委員会)

[I-SY01-3] New programs for trainee of congenital cardiovascular surgery

○平野 暁教¹, 原田 雄章¹, 岡村 賢一², 本宮 久之³, 伊藤 貴弘⁴ (1.福岡市立こども病院 心臓血管外科, 2.スタンフォード大学, 3.京都府立医科大学 小児心臓血管外科, 4.千葉県こども病院 心臓血管外科)

[I-SY01-4] Regional problems for integration of the congenital heart surgery

○白石 修一 (新潟大学医歯学総合病院 心臓血管外科)

[I-SY01-5] centralization, work shift, training -from pediatric intensivists' perspective-

○大崎 真樹 (東京都立小児総合医療センター 集中治療科)

[I-SY01-6] 【特別発言】

○安里 賀奈子 (厚生労働省 大臣官房人事課)

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-1] Proposal for consolidating surgical facilities for congenital heart disease

○平松 祐司 (筑波大学 心臓血管外科)

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-2] Overtime work factors of Pediatric Cardiovascular doctors ・ Proper working style for Pediatric cardiologist

○岩本 眞理, 松井 彦郎, 栗嶋 クララ, 圓尾 文子, 岩朝 徹, 山岸 敬幸, 坂本 喜三郎, 芳村 直樹 (日本小児循環器学会 働き方改革委員会)

Keywords: 時間外労働の要因, 地域医療, 適正な働き方

【小児循環器関連医師の労働環境アンケート】第56回学術集会で報告した内容は、34%の医師が法定時間外労働時間上限(暫定特例B水準1860時間/年)を超え、心臓血管外科医は46%に達した。85%の医師が仕事にやりがいを感じている一方、31%は将来続けられないとし、理由として労働時間40%・給料が見合わない40%・重症が多い33%であった。83%の医師は施設集約化が必要と答えたが多くの課題を指摘した。【時間外労働の要因】アンケート結果から科・施設・立場別の解析を加えた。当直回数8回/月以上は小循環24/527(うち大学70%)、心外24/140(大学82%)麻4/32(大学50%)であった。法定時間外労働時間上限(1860時間/年)超えを以下に示す。心外：大学 チーフ54% スタッフ48% 専攻医78%・専門病院 チーフ18% スタッフ68%・市中病院 チーフ29% スタッフ33%、小循環：大学 チーフ48% スタッフ35% 専攻医83%・専門病院 チーフ32% スタッフ45% 専攻医70%・市中病院 チーフ12% スタッフ15% 専攻医20%、麻：チーフ60% スタッフ50%・専門病院 チーフ17% スタッフ25%。時間外労働の多い要因として1.心臓血管外科 2.大学 3.専攻医があげられ、その労働環境について考察する。【小児循環器内科医の適正な働き方】施設集約化は必要だが、地域全体に良質な医療を提供するための制度設計が求められる。地域で拠点病院と連携病院を設けた運用案を呈示する。1.拠点病院は手術・術後急性期管理・心カテ等専門診療・年1~2回外来、連携病院は術後安定期管理・つなぎの外来・一般診療を行う。2.拠点病院は研修医を受け教育機能も有する。3.拠点と連携病院のスタッフを一定期間交換して診断能力格差をなくす。【課題】地域施設間の協力・医局人事を超えた人の配置が必要であることを各施設・医師が意識して、できるところから進めていくことを提案する。

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-3] New programs for trainee of congenital cardiovascular surgery

○平野 暁教¹, 原田 雄章¹, 岡村 賢一², 本宮 久之³, 伊藤 貴弘⁴ (1.福岡市立こども病院 心臓血管外科, 2.スタンフォード大学, 3.京都府立医科大学 小児心臓血管外科, 4.千葉県こども病院 心臓血管外科)

Keywords: 次世代育成, 教育プログラム, Off the Job training

次世代育成に向けた「教育プログラム」と「手術技術の評価」は表裏一体であり、今後の次世代育成に欠かせない軸となるものである。今回、「手術技術の評価」へのU-40からの提案として、以下の3つを提案させていただく。

1. 3Dモデルを用いたドライラボ対面指導と合わせた技術評価

2. 手術動画による評価

3. on site visitによる実際の手術による評価

今回の提案はあくまで叩き台としての提案であり、今後どのような教育プログラム・技術評価を構築していくかは、日本小児循環器学会全体で議論されるべき内容である。U-40世代としては、自分たちの技術向上の方法・教育指針が明らかになり、自らでもどのような修練をしていくべきかがわかりやすいプログラムであることが望まれる。プログラムに則った修練の後、必要になるのは段階的な技術評価であるため、そのために上記3つを提案する。COVID-19対応をしつつ、これからの小児心臓外科医が修練しやすい土壌はどのように作られるべきか、それぞれの評価方法の利点・欠点はシンポジウム当日に発表させていただく。

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-4] Regional problems for integration of the congenital heart surgery

○白石 修一（新潟大学医歯学総合病院 心臓血管外科）

Keywords: 施設集約化, 小児心臓手術, 地方医療

小児心臓手術施設の集約化は都市部・地方を問わず必要であると多くの人が考えるが、集約化の意味するところは都市部と地方で異なる部分が多い。都市部であれば同一医療圏内に複数存在する実施施設を患者とマンパワーを同時に集約化することとなるが、地方においては複数の医療圏にまたがる集約化が必要である地域も多い。このため医療の質を維持し患者・家族が不利益を被ることなく集約化を行うには、交通網・搬送方法、緊急時対応、出生前診断率の向上、施設間連携の強化、遠隔診断、医師配備数の再検討など十分に整備が必要な地方特有の問題が数多く存在する。さらに集約化された施設へ診療負担が集中することは当然であるが、もともとキャパシティの少ない施設・医療資源への負担増は都市部に比べても相対的に大きい。医師の働き方改革に準拠出来るための特に術後管理を含めたシステム作り、医師だけでなくICUスタッフなどの継続的な人員確保と教育も必要である。また、ICU, NICUのベッド数のみならず手術枠数の確保も必要となるが、これは麻酔科医のマンパワーに大きく依存するところもあり、特に地方での早急な対応には限界があるのが現実である。さらに継続的な小児循環器医療を行うためには、移行期医療も含めた成人循環器内科などの連携が必要であるが、広大な医療圏を担う集約化施設はこれに対しても計画的な外来配置・遠隔診療などのシステム作成が必須となる。一口に地方と言っても、これらの問題点は各地方で全くと言っていいほど状況が異なることが予想され、それぞれの地域ごとの問題点の抽出と解決策を議論することが必要である。地方の集約化の問題点を一般化することは不可能であるが、地域の集約化の一例としてこれまでの新潟県内で試行錯誤されてきた集約化の現状と、それに伴って生じている解決すべき様々な問題点についても提示する。

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-5] centralization, work shift, training -from pediatric intensivists' perspective-

○大崎 真樹（東京都立小児総合医療センター 集中治療科）

Keywords: 集約化, 小児集中治療, 進展

「1)Resourceの集約化：人材・物資を一ヶ所に重点的に集めることによる効率化・安全化を。地域の医療機関同士でも集約化が必要。2)疲弊しない勤務体制：交代制の導入。長時間労働を禁止し患者の安全確保を。制度としての確実な休日・休暇の確保。3)教育指導システム：系統だった教育を受けられるシステムの確立を。医局や学

関にとらわれない流動的な人材の交流が必要。」

上記は今から約15年前の第34回日本集中治療学会および公開シンポジウム「小児集中治療 我が国のこれから」での結語スライドである。この公開シンポジウムでは私を含めて海外で臨床研修を行った3名が講演したが、異口同音に「集約化」「労働条件改善」「教育システム」の重要性を挙げていた。現在、本学会で議論となっている、集約化(≒治療の質の担保)、労働条件改善、心臓外科医の育成、と問題意識は全く同じである。あれから15年、確かに PICUと称する箱は増えてきた。だが集中治療学会として当初目指していた「人的資源が集約化されたトレーニングを行える施設」がいくつあるだろうか？、残念ながら、現状は小規模施設が乱立しており、本当の意味での集約化された PICUは数えるほどである。

何が問題だったのだろうか？データとして示したり論文化できるものではないため私見になるが、学会のリーダーシップの弱さ、インセンティブの欠如、大学の壁、最も大きいのは総論賛成、各論反対となる当事者意識の欠如であろう。

ではどうしたら良いのだろうか？総論として立派な基準を作ることも大切だが、最後には個々の医師の考え方によるところが大きい。各医師、各施設の意識を今回のようなシンポジウムなどを通してゆっくりと変えていくのが結局は近道になるのではないかと。絶対的な処方箋は存在しないことを認識した上で、気長に少しずつでも進めていくことが必要と考える。

(Fri. Jul 9, 2021 4:20 PM - 6:20 PM Track1)

[I-SY01-6] 【特別発言】

○安里 賀奈子（厚生労働省 大臣官房人事課）

Symposium

シンポジウム02 (I-SY02)

ASに対する包括的治療戦略

座長:笠原 真悟 (岡山大学医歯薬学総合研究科 心臓血管外科)

座長:佐々木 孝 (日本医科大学 心臓血管外科)

Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2 (Web開催会場)

[I-SY02-1] 【基調講演】 Teenageに対する自己心膜大動脈弁再建術の中期遠隔成績

○尾崎 重之 (東邦大学医療センター大橋病院 心臓血管外科)

[I-SY02-2] Comprehensive surgical strategy for aortic stenosis in children and AYA

○小谷 恭弘, 木佐森 永理, 小松 弘明, 辻 龍典, 横田 豊, 小林 泰幸, 迫田 直也, 小林 純子, 川畑 拓也, 黒子 洋介, 笠原 真悟 (岡山大学 心臓血管外科)

[I-SY02-3] Results of Ross procedure and Konno-AVR for AS in adolescence (6-18 years old)

○桑原 優大, 和田 直樹, 小森 悠矢, 加部東 直広, 正谷 憲宏, 高橋 幸宏 (榊原記念病院 心臓血管外科 小児)

[I-SY02-4] Surgical strategy for aortic stenosis in children and young adults: Prosthetic valve replacement or Ross procedure?

○安東 勇介, 中野 俊秀, 帯刀 英樹, 篠原 玄, 藤田 周平, 荒木 大, 西島 卓矢, 酒井 大樹, 角 秀秋 (福岡市立こども病院 心臓血管外科)

[I-SY02-5] Results and Validity of Ross/Ross-Konno Procedure for Pediatric Aortic Valve Stenosis

○前田 吉宣, 山岸 正明, 浅田 聡, 本宮 久之, 山下 英次郎, 中辻 拡興, 永瀬 崇 (京都府立医科大学 小児心臓血管外科)

(Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2)

[I-SY02-1] 【基調講演】 Teenageに対する自己心膜大動脈弁再建術の中期遠隔成績

○尾崎 重之 (東邦大学医療センター大橋病院 心臓血管外科)

(Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2)

[I-SY02-2] Comprehensive surgical strategy for aortic stenosis in children and AYA

○小谷 恭弘, 木佐森 永理, 小松 弘明, 辻 龍典, 横田 豊, 小林 泰幸, 迫田 直也, 小林 純子, 川畑 拓也, 黒子 洋介, 笠原 真悟 (岡山大学 心臓血管外科)

Keywords: 大動脈弁狭窄, 外科治療, 小児期

【目的】小児・AYA世代の大動脈弁狭窄(AS)に対する外科治療は、形成術、Ross手術、Konno-AVR手術、Ozaki手術など様々な選択肢があり、確立したものはない。【方法】1991年1月から2020年7月の期間にASに対して初回手術として外科治療を行った30例を対象とした。大動脈弁逆流(AR)単独症例は除外した。当科の基本方針は小児期では大動脈弁形成を第一選択として自己弁輪の成長を期待し、弁置換術(Ross手術含む)をできるだけ遅らせることである。生存率、合併症及び、再手術介入率について検討した。【結果】年齢は中央値で12(IQR:8-19)歳であった。6例(20%)に外科的大動脈弁交連切開術、2例(7%)にカテーテル大動脈弁切開術が先行治療として乳児期に行われていた。術式は、大動脈弁形成術(交連切開や弁尖のslicingを含む)が20例、機械弁置換術が5例、機械弁によるKonno-AVRが2例、Ross手術が1例、Ross-Konno手術が1例、Ozaki法が1例であった。術後早期死亡はなく、遠隔期に1例失った。観察期間は中央値で106(58-136)ヶ月であった。エコーによる大動脈弁位での流速は2.7(2.1-3.3)m/sであり、中等度以上のARを3例に認めた。塞栓の合併症はなかったが、機械弁によるKonno-AVR症例の1例で脳出血を認めた。再手術は5例に行いその内訳は、大動脈弁再形成術が2例、機械弁によるKonno-AVRが2例、Ross手術が1例であった。カプランマイヤーによる再手術回避率は、1年100%、5年93%、10年80%であり、大動脈弁形成術とその他の手術で有意差は認めなかった($p=0.565$)。【結論】当科で小児期に第一選択としている大動脈弁形成術は、再手術回避率の観点からも妥当な選択と考えられた。しかしながら中等度以上のARを有する症例や狭小弁輪を有する症例においては、再形成術には限界があるため、Ross手術を含む弁置換術やOzaki法の選択が必要と思われる。

(Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2)

[I-SY02-3] Results of Ross procedure and Konno-AVR for AS in adolescence (6-18 years old)

○桑原 優大, 和田 直樹, 小森 悠矢, 加部東 直広, 正谷 憲宏, 高橋 幸宏 (榊原記念病院 心臓血管外科 小児)

Keywords: 学童期, AS, Ross

【目的】学童期ASにおける外科治療では、挿入可能なサイズの人工弁がない場合、様々な理由によりRoss手術もしくは弁輪拡大を追加したAVRを選択することとなる。今回学童期ASにおいてRoss手術、Konno-AVRで手術介入した群を後方視的に検討した。【対象】1990年1月から2020年3月に当院で施行したRoss手術51名、Konno-AVR 26名中、学童期(6-18歳)ASに対してRoss手術を施行した14名(A群)、Konno-AVR手術を施行した15名(B群)を対象とした。【結果】(以下記載はA/B) 女児5名(36%)/4名(27%)、手術時年齢中央値 9歳(7-18歳)/

8歳(6-13歳)、体重 29kg(18-78)/ 26kg(13-30)、合併心疾患3名(VSD 2, IAA, SAS, CoA, MSR)/ 9名(VSD 5, SubAS 5, IAA 3, MR, CoA complex, coronary anomaly)でそれぞれ重複あり。術前 PTAV 5名/6名、Bで AVP 1名。術前 AV径 16mm(14-20)/ 16mm(12-19)、術前圧較差 70mmHg(44-140)/80mmHg(41-132)。B群は全例で機械弁を使用、サイズは16mm:4名, 18mm:7名, 19mm:2名, 21mm:2名。Follow-up期間 11.3年(66日-22年)/8.6年(5.2-24.7)で経過観察中の再手術は A群で3名(RVOTR 21%)、B群5名(33%)で仮性瘤1名、SAS 2名、弁機能不全2名(16mm→20mm, 18mm→23mmへ size-up)。Autograft径は術前17mm(13-24)、遠隔 25mm(18-29)と成長を認めた。遠隔 neoARは mild 2名。遠隔死亡は1名(VF, CPA)、NT-proBNPは129(36-294)/74(20-414)。周術期、遠隔期に冠動脈虚血、房室ブロックは認めず。A弁, Autograft関連の再手術回避率は5年88%/93%, 10年88%/66%, 15年88%/66%。【考察】当院での学童期 ASの手術 strategyとして、遠隔期 Autograftの問題(以前報告した我々の検討では Ross手術全体の Autograft関連の再手術回避率は5年92%, 10年79%, 15年79%)や RVOTRの必要性は存在するものの、冠動脈走行の異常や SubASの riskを有する合併疾患が存在するなど、Ross手術の適応から外れる症例に関しては、Konno-AVRも積極的適応となると考えられた。

(Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2)

[I-SY02-4] Surgical strategy for aortic stenosis in children and young adults: Prosthetic valve replacement or Ross procedure?

○安東 勇介, 中野 俊秀, 帯刀 英樹, 篠原 玄, 藤田 周平, 荒木 大, 西島 卓矢, 酒井 大樹, 角 秀秋 (福岡市立こども病院 心臓血管外科)

Keywords: 小児大動脈弁狭窄, Ross手術, 人工弁置換

【背景・目的】小児および青年期の動脈弁狭窄(AS)に対する弁形成の長期成績は不明で、根治手術としては人工弁置換(AVR)または Ross手術が選択されることが多い。当院での両術式の成績を検証した。平均観察期間 8.4年。【対象】1998-2020年に ASに対して AVRまたは Rossを行った68例。AVR群17例 Ross群51例で、生存率、移植弁関連イベント、再手術について検証した。【結果】時代による両術式の比率に差はなく、Ross非選択の理由は肺動脈弁が使用不能6例、患者希望4例、大動脈基部拡大2例、その他5例であった。手術時年齢は AVR群が年長で(AVR群 vs Ross群; 中央値13.5才 vs 9.1才)、AVR群では合併心疾患が多かった。先行バルーン拡張術(BVP)は Ross群が多かった(12% vs 47%)。手術においては AVR群で弁輪拡大を多く必要とし(76% vs 45%)、使用した人工弁は SJM regent7例、SJM HP5例、On-X3例、Mosaic2例で、サイズは中央値19mm(17-25mm)であった。Ross手術は全例 full root法で行い、右室流出路(RVOT)は ePTFE製3弁付き導管で再建した。reduction aortoplastyを6例に、人工血管による rappingを2例に併施した。早期死亡は Ross群で2例(いずれも BVP後の高度 ARによりショックで来院)、遠隔死亡はなく、累積生存率に差異はなかった。遠隔期イベントは AVR群6例(脳梗塞、血栓弁各2例、pannusによる stuck valve、人工弁感染各1例)、Ross群2例(autograft機能不全2例)あり、再手術は AVR群4例、Ross群2例であった。15年の移植弁関連イベント回避率(70% vs 91%)、大動脈弁再手術回避率(60% vs 91%)ともに Ross群が良好であった。AVR群では低年齢が再手術の危険因子であったが、Ross群では年齢による差異はなかった。Ross群の RVOT再手術回避率は15年63%であった。【結語】Ross手術は高い再手術回避率、低いイベント発生率を示した。RVOT再介入の問題は残るが、低年齢児では Ross手術を選択することが妥当と考えられた。

(Fri. Jul 9, 2021 4:50 PM - 6:20 PM Track2)

[I-SY02-5] Results and Validity of Ross/Ross-Konno Procedure for Pediatric Aortic Valve Stenosis

○前田 吉宣, 山岸 正明, 浅田 聡, 本宮 久之, 山下 英次郎, 中辻 拓興, 永瀬 崇 (京都府立医科大学 小児心臓血管外科)

Keywords: 大動脈弁狭窄, Ross, 外科治療

【背景】小児期の大動脈弁狭窄(AS)に対しては弁形成術(AVP)、人工弁置換術(および Konno弁輪拡大術)、そして Ross/Ross-Konno手術が選択肢となるが何れが最適かについては未だ議論の余地がある。【目的】小児 ASに対する Ross/Ross-Konno手術の治療成績を検討し、その妥当性を明らかにする。【方法】当院において1997年11月以降に行われた Ross/Ross-Konno手術、連続56例のうち手術時年齢が18歳以下で、単独大動脈弁閉鎖不全(AR)症例を除いた33例を対象として術後遠隔期の弁機能および再手術介入について検討した。対象の内訳は単独 AS 15例、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全(ASR)18例。手術時年齢は中央値10歳、手術時体重は中央値30kg。ASに対する先行治療は経皮的な大動脈弁形成術(PTAV)12例、AVP 4例(交連切開術3例、弁尖再建術1例)。【結果】Konno法による弁輪拡大を併施したのは6例(18.2%)。手術時の平均大動脈遮断時間 142.6 ± 35.0 分、平均体外循環時間 270.9 ± 67.9 分。術後最長23.3年(中央値5.3年)の観察期間において在院死亡、遠隔死亡なし。AR進行のため外科的再介入となったものが2例(6.0%)認め、AVR 1例、Bentall手術1例で共に Ross術後19年目であった。遠隔期心エコーにおける大動脈弁口通過血流速度は平均 0.89 ± 0.43 m/sで AS(> 2.5 m/s)例なし。ARはスコア化(0: none、1: trivial、2: mild、3: moderate、4: severe)にて評価し平均 1.2 ± 1.1 であったが3以上の症例を3例(9.6%)認めた。また LVDdは平均 43.8 ± 7.0 mm(平均 Z score -1.3 ± 1.6)と有意な左室拡大は認めなかった。【結論】Ross/Ross-Konno手術後遠隔期に AR増悪のため再介入を要する症例はあるものの、その回避率は低い。抗凝固不要や成長の可能性などを考慮すると小児 ASに対して Ross/Ross-Konno手術は他術式と比較しても利点は大きく妥当な治療選択と考えられる。

Symposium

シンポジウム03 (I-SY03)

心筋症の基礎と臨床の架け橋を探る

座長:武田 充人 (北海道大学 医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室)

座長:廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3 (Web開催会場)

[I-SY03-1] Developmental Biology of Paediatric Cardiomyopathy

○八代 健太 (京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学)

[I-SY03-2] A case of chronic myocarditis that was difficult to treat after withdrawal from LVAD

○戸田 紘一^{1,3}, 枅岡 歩^{2,3}, 細田 隆介², 永瀬 晴啓², 鈴木 孝明^{2,3}, 小林 俊樹^{1,3}, 住友 直方^{1,3} (1.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科, 2.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓外科, 3.埼玉医科大学国際医療センター 重症心不全・心臓移植センター)

[I-SY03-3] Novel manipulation of AT₁ receptors to alleviate overt infantile heart failure due to severe dilated cardiomyopathy

○山田 充彦 (信州大学 医学部 分子薬理学教室)

[I-SY03-4] The elucidation of thromboembolic events and its risk factor in the patients with left ventricular noncompaction

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

[I-SY03-5] Preparation of human mitochondria activate cardiosphere-derived cells and investigation of therapeutic effects of cell transplantation on I/R model.

○佐々木 大輔^{1,2}, 山田 勇磨^{2,3}, 後藤 悠太², 白石 真大^{1,2}, 武田 充人¹, 原島 秀吉^{2,3} (1.北海道大学 医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室, 2.北海道大学 大学院薬学研究院, 3.北海道大学 バイオDDS実用化分野 (産業創出講座))

[I-SY03-6] Effect of a high protein diet on myocardial morphology

○浦島 崇^{1,2}, 糸久 美紀¹, 馬場 俊一¹ (1.東京慈恵会医科大学小児科, 2.総合母子保健センター愛育病院)

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-1] Developmental Biology of Paediatric Cardiomyopathy

○八代 健太 (京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学)

Keywords: 心筋症, 発生学, 分子病態

心筋症は、“心機能障害を伴う心筋疾患(日本循環器学会「心筋症診療ガイドライン2018年改訂版)」”と定義される。近年、家族性の心筋症を中心に、心筋症に関連した多くの遺伝子変異が同定されている。しかしながら、特定の遺伝子の変異と心筋症としての表現型(肥大型・拡張型・拘束型など)には明確な強い相関がないことも多く、一般的には、遺伝的素因にさまざまな環境因子が加わることによって表現型が規定されていると考えられている。すなわち、多くの提唱されている主要な原因は必要条件であり、特定の表現型に対する十分性は、多くが不明のままである。マウスなどのモデル動物を用いた心筋症発症に対する知見も集積されてきたが、臨床遺伝学的知見との間にはギャップがあるものが多い。また、遺伝子異常による心筋症では、胎生期に心筋が分化する時点から、すでに何らかの異常が生じている可能性も意識すべきであると思われる。そうした観点から、ヒト多能性幹細胞を用いた基礎研究は、今後は益々重要であると考えられるが、そのような幹細胞による分化誘導系の実験は、いつも *in vivo* を反映しているとは限らない。近年、発展がめざましいメカノバイオロジーからのアプローチも、注目すべき視点であろう。ここでは、小児期の心筋症について、発症に至るまでの分子過程を系統的かつ包括的に理解する上で、今後私達にとって必要と考えられる視点について、上述したような観点から議論を試みたい。

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-2] A case of chronic myocarditis that was difficult to treat after withdrawal from LVAD

○戸田 紘一^{1,3}, 枘岡 歩^{2,3}, 細田 隆介², 永瀬 晴啓², 鈴木 孝明^{2,3}, 小林 俊樹^{1,3}, 住友 直方^{1,3} (1.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科, 2.埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓外科, 3.埼玉医科大学国際医療センター 重症心不全・心臓移植センター)

Keywords: 慢性心筋炎, LVAD, PSL

【背景】慢性心筋炎とは数か月間以上持続する心筋炎をいう。ESCでは、持続的炎症に関連した拡張型心筋症について、組織所見とあわせて炎症性拡張型心筋症(inflammatory dilated cardiomyopathy)として定義しているが、病因や診断については確立されていない。今回我々は、LVAD離脱が可能であった慢性心筋炎の症例を経験したので報告する。【症例】11歳女児で生来健康であった。家人による CPR後、近医搬送。心拍動再開となるが、その後 V_fとなり DCを数回実施された。それぞれの Peak値は BNP 298 pg/mL、CK-MB 1457 ng/mL、トロポニン I 2585 pg/mLであった。心エコーで LVEF 13.4%、LVDd/Ds 40.9/38.5 mm(97 % of Normal)と低心機能を認めたため Peripheral ECMOが導入され、当院転院。発症7日目に Nipro VADを装着した。病初期の心筋ウイルス PCR検査は陰性であったが、LVAD装着後に大量 IVIgを3度実施した。その効果は明らかではなかったが、LVAD装着後に心機能は改善傾向となり、装着後4か月目に離脱した。離脱後の心機能は安定していたが、心筋生検ではリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤および細胞障害像が遷延し、間質の線維化は進行した。LVEF 50%と心機能は安定していたが、発症10か月目にトロポニン Iの再上昇を認めたため、PSLの内服を開始。PSL投与後は、速やかにトロポニン Iの改善を得ている。【考察】初期心筋病理のウイルス PCRは陰性であったが、心筋へのリンパ球浸潤が半年以上続く症例を経験した。合計5回の心筋病理検査の結果、慢性心筋炎と診断した。これまでに諸家から PSLや AZT、CNIの投与により、生存率や LVEFの改善が見られたとの報告があるが、病因や診断については確立されていない。【結語】慢性心筋炎の病態・予後については未だ不明な点が多く、診断・VAD離脱の可否を含めた治療判断も非常に難しく、今後の症例の蓄積が必要である。

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-3] Novel manipulation of AT₁ receptors to alleviate overt infantile heart failure due to severe dilated cardiomyopathy

○山田 充彦 (信州大学 医学部 分子薬理学教室)

Keywords: 拡張型心筋症, 乳幼児期発症顕性心不全, 治療薬開発

【背景】重症型拡張型心筋症(DCM)は往々に乳幼児期に顕性心不全(IHF)を発症し、早期心移植を必要とする。補助循環装置の発展を考慮しても、これら患者の IHFを軽減し、安全な移植待機時間を延長できる新薬の開発が必要である。【目的】遺伝子改変マウスでの基礎研究を基に、新しい IHF治療法を考察すること。【方法】ヒト重症型 DCMモデルマウス(*cTnTΔ K210* mouse)のホモ接合体(Homo)または野生型同腹仔(WT)に、AT₁アンジオテンシン受容体(AT₁R)の下流の2つの細胞内信号経路(G蛋白質+βアレスチン)の双方を抑制する「AT₁R阻害薬(ARB)」、またはG蛋白質経路を抑制するがβアレスチン経路を刺激する「βアレスチンバイアス AT₁Rアゴニスト(BBA)」を、生後0日(P0)から連日皮下投与した。【結果】Homoは離乳期(P20)までに、80%の個体が両心室不全により死亡した。ARBも BBAも心肥大を改善しなかったが、BBAのみが心機能低下の進行を遅らせ、臓器うっ血・哺乳量減少・体重増加不良・低アルブミン血症・低血糖を有意に改善し、離乳期までの死亡率を半減した。一方 ARBは腎不全を生じ、離乳期までに WTでも60%の個体を死滅させた。これは腎臓間・輸入動脈の血管平滑筋細胞異常増殖による血管内腔狭窄、それに伴う糸球体血流量低下、さらに尿管蠕動能低下による髄質委縮によるものと思われた。【考察】BBAは、AT₁R/βアレスチン経路を刺激して心機能低下を遅らせ、重症型 DCM患者の安全な移植待機時間を延長できる可能性がある。一方 ARBはこの経路を抑制するので心機能を改善せず、さらに腎の子宮外環境適応を抑制する危険性があると思われた。【結論】BBAの生後早期からの継続的投与が重症型 DCMの IHFを有効に軽減させる可能性があり、その創薬と臨床応用を急ぐ必要があると思われた。

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-4] The elucidation of thromboembolic events and its risk factor in the patients with left ventricular noncompaction

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

Keywords: 心筋緻密化障害, 血栓塞栓症, 心不全

【背景】心筋緻密化障害の症状として、心不全、不整脈、血栓塞栓症が挙げられるが、小児での血栓塞栓症の実態は明らかではない。

【目的】心筋緻密化障害患者の血栓塞栓症の有病率とリスク因子を明らかにすること。

【方法】2002年から2017年までに発症した206例の小児心筋緻密化障害患者を対象とした。塞栓症の有病率ならびに臨床情報、心電図・心エコーデータ、遺伝子変異の情報を収集し、血栓塞栓症のリスク因子について後方視的に検証した。

【結果】男性119名、女性86名で、発症年齢は中央値で3ヶ月(0~2歳)であり、5名で血栓塞栓症の合併が見られた。血栓塞栓症合併群と非合併群との2群間での比較では、心エコーにおける心尖部の非緻密層/緻密層比が異なるものの(7.5±2.0 vs 4.9±2.6, p=0.0272)、その他の臨床症状、心電図、心エコーデータ、遺伝子情報について

は有意差を認めなかった。血栓塞栓症のリスク因子としては、左室駆出率40%以下(オッズ比 9.5、95%信頼区間 1.1–204.1、p値 0.0407)、平均非緻密層/緻密層比 2.6以上(オッズ比 2.2×10^7 、95%信頼区間 3.8–、p値 0.0022)が挙げられた。

【考察】これまでの心筋緻密化障害患者の血栓塞栓症のシステマティックレビューでは、成人では6.8%(95%信頼区間 5.2–8.3、p値 <0.001)、小児では3.3%(95%信頼区間 0.5–7.2、p値 0.212)であり、本研究では、血栓塞栓症はより低い有病率であった。

【結語】左室駆出率の低い症例や肉柱形成が著明な症例では、血栓塞栓症の予防のために抗凝固剤の投与が望ましいと思われた。

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-5] Preparation of human mitochondria activate cardiosphere-derived cells and investigation of therapeutic effects of cell transplantation on I/R model.

○佐々木 大輔^{1,2}, 山田 勇磨^{2,3}, 後藤 悠太², 白石 真大^{1,2}, 武田 充人¹, 原島 秀吉^{2,3} (1.北海道大学 医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室, 2.北海道大学 大学院薬学研究院, 3.北海道大学 バイオDDS実用化分野 (産業創出講座))

Keywords: 心筋幹細胞移植療法, ミトコンドリア, ドラックデリバリーシステム

【背景】心筋幹細胞移植は、心不全に対する有望な治療法として臨床試験も多数行われており、有用性が認められている。一方で、現時点で心不全への細胞移植療法の問題点があり、臨床応用には至っていない。我々は、ミトコンドリア(Mt)標的ドラックデリバリーシステム(DDS)である MITO-Porterを用い、移植細胞の Mtに選択的に薬剤を送達することで Mtを強化した Mt活性化幹細胞(MITO cell)を作成した。これまでに本学会において、ドキシソルビシン心筋症、虚血再灌流モデルマウスに対してマウス由来の MITO cell移植を行い、心不全発症の予防・治療効果を報告している。【目的】本研究では、ヒト心筋前駆細胞(human cardiosphere-derived cell : hCDC)を単離し、それに対し新規機能性分子 Xを搭載した MITO-Porterを用いて human MITO cell(hMITO cell)を製造した。さらに、ラット心筋虚血再灌流モデルに対し hMITO cellを用いた細胞移植療法による治療効果の検討を行った。【方法】右室流出路狭窄を伴う先天性心疾患根治術時の切除心筋から hCDCを単離し MITO-Porterを用いて hMITO cellを製造した。hMITO cellにおける酸素消費速度にて Mt機能を評価した。ラット虚血再灌流モデルマウスを作成し、hCDCおよび hMITO cell移植を行い、4週後の心臓機能評価を行った。【結果】hMITO cellにおける酸素消費速度は hCDCと比較し上昇した。虚血心筋への hMITO cell移植は、非移植群、hCDC群と比較し術後の体重減少の程度が軽減し、心エコー検査による心機能評価では改善を示した。【考察】hMITO cellを用いた細胞移植療法は既存の方法に比べ治療効果を認めた。移植細胞の Mtを強化することで治療効果が増強したと考えられる。【結論】本研究は、Mtへの分子送達がヒト心筋幹細胞移植療法の成績向上に寄与する可能性を検証する世界初の試みである。hMITO cellは治療効率の向上の可能性を示唆しており、細胞移植療法の問題点を解決できる可能性がある。

(Fri. Jul 9, 2021 9:00 AM - 10:30 AM Track3)

[I-SY03-6] Effect of a high protein diet on myocardial morphology

○浦島 崇^{1,2}, 糸久 美紀¹, 馬場 俊一¹ (1.東京慈恵会医科大学小児科, 2.総合母子保健センター愛育病院)

Keywords: ラット, 高蛋白食, 心肥大

【背景】骨格筋において筋トレと高蛋白食は筋肥大を惹起することが知られているが、高蛋白食が心筋へ及ぼす影響はほとんど検討されていない。【目的】心不全モデルラットを用いて高蛋白食が心筋形態へ与える影響を明らかにする。【方法】100-150gのSDラットに肺動脈絞扼術(PABモデル)を施行し右室圧負荷モデルを作成した。術後1-2週に心エコーを施行し右室-肺動脈の圧差が3.5m/s以上を成功例(n=12)として高蛋白飼料(粗蛋白50%)の投与(PAB+HP)を開始した。術後4週に心エコーを施行後、組織学的な検討を行った。コントロールはPABモデルに精製基礎配合(粗蛋白21%)を投与した群(PAB+RP)と shamモデル(非肺動脈絞扼術)に高蛋白食資料を投与した群(sham+HP)とした。心筋の形態は Masson trichrome染色を行い光顕で評価した。超微形態は10,000倍で電子顕微鏡で行った。【結果】右室心筋重量は 492 ± 44 mgで PAB+RP; 401 ± 36 , sham+HP; 180 ± 29 と比較して有意に肥大していた。術後4週のエンドポイントにおいて PAB+HPは Kaplan-Meier生存曲線で有意に生存率が高かった。PAB+HPは PAB+RPに比較して有意に線維化が抑制された。超微形態では PAB+RPに比較して PAB+HPでは多くのミトコンドリアでクリステが消失していたが膨化は軽度で障害されたミトコンドリアはほとんど観察されなかった。また心筋介在板の形態は維持されていた。【考察】高蛋白食は心負荷による心肥大を助長したが、心負荷の無い状況では心肥大を惹起しなかった。またミトコンドリアは活性酸素などで障害されるとアポトーシスの誘導、炎症細胞の誘導から線維化が惹起されることが報告されており、高蛋白食はこれらを抑制しミトコンドリアのリサイクル機構を維持している可能性が考えられた。左心負荷モデルでも高蛋白食が生存率を改善することが報告されており分子生物学的・組織学的な検討を加える必要がある。

Symposium

シンポジウム04 (I-SY04)

小児循環器領域のゲノム医学

座長:山岸 敬幸 (慶應義塾大学医学部小児科)

座長:横山 詩子 (東京医科大学細胞生理学分野)

Fri. Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3 (Web開催会場)

[I-SY04-1] Genome Editing in Mice - Latest Methodology and Future Prospects

○伊川 正人^{1,2} (1.大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野, 2.東京大学 医科学研究所 生殖システム研究分野)

[I-SY04-2] Role of X gene variant in severe multiple peripheral pulmonary arterial stenosis

○永井 礼子^{1,2}, 澤井 彩織¹, 八鍬 聡³, 赤川 浩之⁴, 古谷 喜幸⁵, 高桑 恵美⁵, 武田 充人¹ (1.北海道大学病院小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 3.帯広厚生病院小児科, 4.東京女子医科大学統合医科学研究所, 5.北海道大学病院病理診断科)

[I-SY04-3] Analysis of causative gene by whole exome sequence in familial congenital heart disease

○加藤 太一¹, 早野 聡^{1,2}, 山本 英範¹, 森本 美仁¹, 郷 清貴¹, 深澤 佳絵¹ (1.名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学, 2.中東遠総合医療センター小児科)

[I-SY04-4] Transcriptome analysis reveals gene expression differences between the closing ductus arteriosus and the patent ductus arteriosus in humans

○齋藤 純一¹, 小嶋 朋之¹, 谷藤 章太¹, 市川 泰広², 橘 剛², 麻生 俊英², 横山 詩子¹ (1.東京医科大学細胞生理学分野, 2.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科)

[I-SY04-5] Single cell RNA-sequence analysis reveals Tbx1 regulates cell fate decisions toward heart and branchiomeric muscles in pharyngeal mesodermal cells

○能丸 寛子 (アルバートアインシュタイン医科大学)

(Fri. Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3)

[I-SY04-1] Genome Editing in Mice - Latest Methodology and Future Prospects

○伊川 正人^{1,2} (1.大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野, 2.東京大学 医科学研究所 生殖システム研究分野)

Keywords: ゲノム編集, 疾患モデル, 点変異

CRISPR/Cas9ゲノム編集システムの登場により、遺伝子改変マウスの作製がコスト、労力、期間などの点において大きく改善した。CRISPR/Cas9システムでは標的配列を認識するガイド RNA(gRNA)と、DNAを切断するCAS9タンパク質が必要となる。以前は、gRNAとCas9を発現するプラスミドやmRNAを受精卵に顕微注入していたが、現在は、標的配列を認識するcrRNA、crRNAと一緒にgRNAを作るtracrRNA、CAS9タンパク質が市販されているので(標的毎にcrRNAだけデザインする)、それらを混合して受精卵にエレクトロポレーションにより導入するのが一般的である。侵襲性は顕微注入と同程度かむしろ低く、生まれたマウスの約半数がそれ以上の割合で標的配列が切断された遺伝子破壊(KO)マウスが得られる。なお、1か所切断では、機能性のスプライシングバリエーションが発現したりすることもあるので、私達は開始コドン付近と終止コドン付近の2か所切断して大きく抜き取ることを推奨している。これまで私達の研究室では、精巣に特異的もしくは多く発現する272遺伝子をノックアウトしている。その内、約7割に相当する160遺伝子のKOマウスでは外見上の異常も顕著な妊孕性の低下も認められなかった。これらの結果は、遺伝子の発現様式だけでは、個体レベルでの遺伝子機能やその重要度が分からないことを示している。その一方で、精子形成や精子機能に必須な80遺伝子を新たに見つけることができた。このように、ゲノム編集技術を活用すれば、個体レベルで重要な遺伝子を先に選び出して研究を進められることから、費用や労力・時間に対して得られる成果が大幅に改善され、生物学研究に躍進をもたらすと言える。また、ヒト不妊患者で見られる変異を導入したマウスで表現型を確認するなどのアプローチも簡単になっている。私達の知見を中心に、ゲノム編集を活用した生殖研究の現状を紹介し、未来について議論したい。

(Fri. Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3)

[I-SY04-2] Role of X gene variant in severe multiple peripheral pulmonary arterial stenosis

○永井 礼子^{1,2}, 澤井 彩織¹, 八鍬 聡³, 赤川 浩之⁴, 古谷 喜幸⁵, 高桑 恵美⁵, 武田 充人¹ (1.北海道大学病院小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 3.帯広厚生病院小児科, 4.東京女子医科大学統合医科学研究所, 5.北海道大学病院病理診断科)

Keywords: 末梢性肺動脈狭窄症, 遺伝子変異, Bedside to Bench to Bedside

【目的】2020年度の本学会において、重篤な多発性末梢性肺動脈狭窄症(PPS)を合併したWilliams症候群(WS)の症例報告を行った。WSに合併するPPSは通常は軽度であるか自然寛解するが、本症例においてはPPSが重症化した。この原因が遺伝学的背景によるものかどうかを検証する。【方法と結果】まずはWSの責任領域(7q11.23)においてホモ変異が生じている可能性、または欠失領域が広い可能性を考慮し、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification法および全エクソーム解析を実施したところ、WSとして典型的な範囲のヘテロ欠失であることを確認した。このためWSの責任領域とは別に重症PPSの原因遺伝子が存在する可能性を考え、全エクソーム解析結果を見直したところ、疾患原因候補としてX遺伝子のrare nonsense variantを同定した。X遺伝子は血管平滑筋細胞の増殖抑制作用および肺動脈拡張作用を有するYの生成に関与しており、さらにX遺伝子は肺動脈性肺高血圧症の疾患原因遺伝子として報告されていることから、このvariantはPPSの原因となりうると判断し、機能解析を実施した。まず、変異型X遺伝子コンストラクトをヒト肺動脈平滑筋細胞に導入したところ、この変異型は野生型X遺伝子と比較して、Yの産生量を有意に低下させることが判明した。また、ヒト肺動脈内皮細胞

(hPAECs)に導入した場合には野生型 X遺伝子と比較して、細胞増殖能を有意に亢進させることがあきらかになった。患児自身の肺病理検体においては肺内肺動脈内膜の不整な肥厚が認められており、これは機能解析結果を支持するものと考えられた。【結語】 X遺伝子変異が肺動脈における Y産生量低下と hPAECsの異常増殖をもたらし、重症 PPSが生じる可能性が示された。Yを補充する薬剤が既に存在していることから、この結果は PPSの内科的治療法の創出につながると考え、さらなる機能解析をすすめている。

(Fri. Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3)

[I-SY04-3] Analysis of causative gene by whole exome sequence in familial congenital heart disease

○加藤 太一¹, 早野 聡^{1,2}, 山本 英範¹, 森本 美仁¹, 郷 清貴¹, 深澤 佳絵¹ (1.名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学, 2.中東遠総合医療センター小児科)

Keywords: 次世代シーケンサー, 全エクソーム解析, 先天性心疾患

【背景】先天性心疾患(CHD)の多くは多因子遺伝によると考えられているが、単一遺伝子異常に由来するものもある。我々は常染色体優性(AD)遺伝をはじめとした単一遺伝子異常の可能性が示唆される家族性 CHDの家系に対して、全エクソーム解析を用いて原因遺伝子探索研究を行っており、その手法および成果を報告する。【方法】対象は中隔欠損の4家系(AD遺伝3家系、同胞例1家系)と、Williams症候群を伴わない大動脈弁上狭窄(SVAS)の7家系(AD遺伝5家系、同胞例2家系)。書面で同意取得後、唾液または血液から抽出した DNAで全エクソーム解析を行った。サンガー法または MLPA法で共分離を確認した。病態解明が不十分な原因遺伝子に対しては培養細胞を用いて機能解析も行った。【結果】中隔欠損のうち AD遺伝の3家系では、それぞれ *TBX20* の新規9塩基欠失、*ACVR2B* の新規ミスセンス変異、*ABL1* の新規ミスセンス変異が同定された。*ABL1* 異常に由来する家族性 CHDは比較的新しい疾患概念であり発症メカニズムは未解明であったため、HEK293細胞を用いた強制発現実験においてリン酸化プロテオーム解析を行ったところ、心疾患発症に UFD1が関与する可能性が示唆された。SVASの7家系中3家系で *ELN* の新規ヌル変異が、また他の3家系では *ELN* の単一あるいは複数エクソンの欠失がそれぞれ同定された。いずれの家系においてもサンガー法または MLPA法で共分離を確認した。原因遺伝子の同定ができなかった2家系はいずれも同胞例であった。【考察】全エクソーム解析により原因遺伝子が判明したのは11家系中9家系であり、AD遺伝に限定すれば全家系で判明した。SVASにおいてはこれまで原因不明とされてきた家系の多くで、サンガー法で同定不可能な *ELN* 微小欠失があることが示された。また、機序解明が不十分な *ABL1* に由来する CHDの発症メカニズムの解明にもつながった。全エクソーム解析は原因遺伝子同定、発症メカニズムの解明に非常に有用である。

(Fri. Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3)

[I-SY04-4] Transcriptome analysis reveals gene expression differences between the closing ductus arteriosus and the patent ductus arteriosus in humans

○齋藤 純一¹, 小嶋 朋之¹, 谷藤 章太¹, 市川 泰広², 橘 剛², 麻生 俊英², 横山 詩子¹ (1.東京医科大学 細胞生理学分野, 2.神奈川県立こども医療センター 心臓血管外科)

Keywords: 動脈管, 網羅的遺伝子解析, 心臓神経堤細胞

動脈管が生後に閉鎖するためには、胎児期から始まる血管リモデリングが必要である。この血管リモデリングには、分化型の平滑筋細胞、弾性線維の低形成、内膜肥厚の形成、などの動脈管に特異的な変化が複合的に関与している。これまで、我々を含めた過去の研究では、動物組織を用いて動脈管に特異的な遺伝子発現を報告してきたが、出生後のヒト動脈管開存症と閉鎖傾向を示す動脈管の遺伝子発現の差異は明らかではない。我々は、先天性心疾患の手術時に得られた4名の動脈管組織を解析した。臨床経過から3名の動脈管は閉鎖傾向を認め、1名は閉鎖傾向を認めなかった。組織学的検討では、閉鎖傾向を示す動脈管では動脈管に特徴的な組織像を認めたが、閉鎖傾向を示さない動脈管では大動脈と類似した組織像を呈し、動脈管に特徴的な所見を欠いていた。これら4名の動脈管組織を中膜と内膜肥厚部に分けて、網羅的遺伝子解析を行った。得られた遺伝子データのクラスター解析では、2つのメイン・クラスター(クラスター A: 閉鎖傾向を示さない動脈管、クラスター B: 閉鎖傾向を示す動脈管)と2つのサブ・クラスター(クラスター B1: 内膜肥厚部、クラスター B2: 中膜)に分かれた。また、閉鎖傾向を示す動脈管では JAG1などの心臓神経堤細胞に関連する遺伝子が高発現していた。免疫組織染色でも同様に、閉鎖傾向を示す動脈管において Jagged1および分化型平滑筋細胞マーカーのカルポニンが高発現していた。一方で、動脈管開存症では、ISL1などの二次心臓領域に関連する遺伝子が高発現していた。これらの遺伝子プロファイリングの結果から、“生後に閉鎖傾向を示す動脈管”と“閉鎖傾向を示さない動脈管”では、異なる細胞起源を有する可能性が示唆された。

(Fri, Jul 9, 2021 10:40 AM - 12:10 PM Track3)

[I-SY04-5] Single cell RNA-sequence analysis reveals Tbx1 regulates cell fate decisions toward heart and branchiomeric muscles in pharyngeal mesodermal cells

○能丸 寛子 (アルバートアインシュタイン医科大学)

Keywords: single cell RNA-seq, Second heart field, Cardiac progenitor cells

22q11.2欠失症候群(DiGeorge症候群)の主要な原因遺伝子である転写因子 *TBX1* (T-box transcription factor 1) は咽頭弓中胚葉、特に二次心臓領域(second heart field; SHF) に高発現している。SHF 細胞は心臓の流出路だけでなく咀嚼筋や表情筋を含む鰓弓筋へと分化するが、その詳細な分化経路は明らかとなっていなかった。また、*Tbx1*欠損マウスは動脈幹遺残症や鰓弓筋の形成不全などが観察されるが、*Tbx1*の SHFにおける機能の詳細は明らかとなっていなかった。

本研究では中胚葉由来細胞をラベルした *Mesp1-Cre;GFPflox*マウスの初期胚を用いて scRNA-seqを行い、心筋細胞と鰓弓筋細胞に加えて、両者の中間となるような遺伝子発現プロファイルを持ち、両者への分化経路を持つ細胞集団(Multi-lineage progenitor cells; MLP)を同定した。また、マーカー遺伝子(*Aplnr*, *Nrg1*)の発現解析により、MLPは咽頭弓後外側に存在することを明らかにした。

さらに、咽頭弓中胚葉分化における *Tbx1*の機能を明らかにするために中胚葉特異的 *Tbx1* 欠損マウス(*Mesp1-Cre;Tbx1flox/flox;GFPflox*)を用いて scRNA-seqを行いコントロールと比較したところ、ノックアウトマウスでは MLPの割合が増加し、分化後の心筋細胞と鰓弓筋細胞の割合が減少していた。ノックアウトマウスの MLPにおいて有意に減少している262遺伝子について Gene Ontology解析を行ったところ、心筋細胞や骨格筋細胞の発生に関連する遺伝子群が減少していた。これらの結果から、*Tbx1*は咽頭弓中胚葉内で MLPから心筋および鰓弓筋へと分化の成熟に必要なと考えられる。

Symposium

シンポジウム05 (I-SY05)

小児心不全予後の surrogate markerを考える

座長:奥村 謙一 (宇治徳洲会病院小児科)

座長:村上 智明 (札幌徳洲会病院小児科)

Fri. Jul 9, 2021 1:30 PM - 3:00 PM Track4 (Web開催会場)

[I-SY05-1] Impact of red cell distribution width in school-age children complicated by congenital heart disease

○長岡 孝太, 藤井 隆成, 石井 瑤子, 清水 武, 大山 伸雄, 喜瀬 広亮, 石神 修大, 樽井 俊, 宮原 義典, 石野 幸三, 富田 英 (昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

[I-SY05-2] The clinical significance of red blood cell and platelet distribution widths in the congenital heart diseases

○齋藤 寛治¹, 齋木 宏文¹, 高橋 卓也¹, 滝沢 友里恵¹, 佐藤 啓¹, 後藤 拓弥², 桑田 聖子¹, 中野 智¹, 小泉 淳一², 先崎 秀明³, 小山 耕太郎¹ (1.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 2.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 3.国際医療福祉大学 医学部 小児科学講座)

[I-SY05-3] The significance of predictive wall stress for estimating postoperative left ventricular dysfunction in patients with congenital mitral regurgitation

○白石 真大¹, 村上 智明², 佐藤 逸美¹, 辻岡 孝郎¹, 佐々木 大輔¹, 永井 礼子¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹ (1.北海道大学大学院・医学研究院 小児科, 2.札幌徳洲会病院 小児科)

[I-SY05-4] Time-dependent prognostic value of heart failure-associated biomarkers in Fontan patients

○大内 秀雄, 白石 公, 坂口 平馬, 黒崎 健一 (国立循環器病研究センター)

(Fri. Jul 9, 2021 1:30 PM - 3:00 PM Track4)

[I-SY05-1] Impact of red cell distribution width in school-age children complicated by congenital heart disease

○長岡 孝太, 藤井 隆成, 石井 瑤子, 清水 武, 大山 伸雄, 喜瀬 広亮, 石神 修大, 樽井 俊, 宮原 義典, 石野 幸三, 富田 英 (昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

Keywords: 先天性心疾患, 心不全, 赤血球粒度分布幅

【背景】赤血球粒度分布幅 RDWは心不全の程度や予後を予測するマーカーとして近年注目されており、成人先天性心疾患の領域においてもその有用性が報告されている。一方で小児期の先天性心疾患と RDWとの関連性についての報告は少ない。【目的】小児先天性心疾患患者において、既知の心不全や心機能の指標と RDWとの関連性を後方視的に検討する。【方法】2018年1月1日から2020年12月31日の間に小児循環器外来を定期受診し、1回以上の採血が施行された先天性心疾患患者533人のうち、RDWの年齢別基準値がプラトーに達する6歳以上15歳以下の患者を抽出し、定期的心臓カテーテル検査もしくは心臓 MRIを施行された48人を対象とした。年齢、性別、動脈血酸素飽和度、診断名、抗心不全薬内服の有無、入院時もしくは6か月以内のBNPやHbを含む血液検査値、体心室のEFと房室弁逆流、CVP、体心室EDP、CIとRDWの関連性を検討した。【結果】対象の年齢 127 ± 28 か月、二心室循環35人(うち未修復13例)、単心室循環13人(うちFontan術後9例)、SpO₂ $94.9 \pm 4.2\%$ であった。RDWは $12.8 \pm 1.5\%$ であった。RDWはBNP、動脈血酸素飽和度および抗心不全薬内服の有無と有意な相関を認め、そのほかの指標とは相関しなかった。【考察】小児先天性心疾患患者においてもRDWは成人と同様に心不全指標と相関を示した。一方で動脈血酸素飽和度とも相関が認められ、低酸素血症が鉄代謝を介してRDWに影響を与える可能性がある。【結論】小児先天性心疾患患者においてもRDWは心不全予後の surrogate markerとなる可能性が示唆された。動脈血酸素飽和との関連も認められるため解釈に注意を要する。

(Fri. Jul 9, 2021 1:30 PM - 3:00 PM Track4)

[I-SY05-2] The clinical significance of red blood cell and platelet distribution widths in the congenital heart diseases

○齋藤 寛治¹, 齋木 宏文¹, 高橋 卓也¹, 滝沢 友里恵¹, 佐藤 啓¹, 後藤 拓弥², 桑田 聖子¹, 中野 智¹, 小泉 淳一², 先崎 秀明³, 小山 耕太郎¹ (1.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 2.岩手医科大学 医学部 小児科学講座, 3.国際医療福祉大学 医学部 小児科学講座)

Keywords: 心不全, 先天性心疾患, 血算

【背景】血液中の血球成分は栄養状態と臓器間に作用するホルモンのバランスによって調整を受け、赤血球分布幅は心不全の、血小板分布幅は末梢血管障害のサロゲートマーカーである。しかし小児先天性心疾患のような多様な病態を包含する疾患群における臨床的意義については明らかでない。【対象と方法】156例の非フォンタン循環の慢性期先天性心疾患児に対して施行した心臓カテーテル検査データと術前に評価したRDW、PDWの関連を解析した。【結果】RDWは年齢とともに低下する傾向があったが、PDWは特定の傾向は認めなかった。RDW、PDWともに年齢の影響を調整しても無短絡疾患、チアノーゼ性疾患、高肺血流性疾患で差はなかった。RDW、PDWともに心拍出係数、拡張末期圧、実効動脈エラスタンス、大動脈キャパシタンス、収縮期末エラスタンス、体血管抵抗とは関連を認めなかったが、RDWはHANP($p=0.040$)、BNP($p=0.038$)、NT-pro BNP/BNP比($p<0.0001$)、左室拡張末期容積% ($p=0.020$)と正相関を認めた。RDW、PDWはともに中心静脈圧($p=0.028$, $p=0.002$)、肝静脈楔入圧($p=0.031$, $p=0.0020$)と正相関を認め、総ビリルビンやγ GTPと相関する傾向があったことから、いずれも臓器うっ血に伴う病態を反映する指標と考えられた。RDWはヘモグロビン値に影響を受けなかったが、血清フェリチンと負相関、TIBCおよびUIBCと正相関することから相対的鉄欠乏状態と心負荷の関連を示唆するものと考えられる一方、PDWは血清フェリチン($p=0.039$)、Fib-4 index ($p<0.001$)と正相関、アル

ブミン-IgG比 ($p=0.014$)と負相関とを示し、うっ血に伴う肝臓障害を特異的に示す可能性があると考えられた。【結論】 RDW、PDWは先天性心疾患においても心不全病態のサロゲートマーカーとなりうる。

(Fri. Jul 9, 2021 1:30 PM - 3:00 PM Track4)

[I-SY05-3] The significance of predictive wall stress for estimating postoperative left ventricular dysfunction in patients with congenital mitral regurgitation

○白石 真大¹, 村上 智明², 佐藤 逸美¹, 辻岡 孝郎¹, 佐々木 大輔¹, 永井 礼子¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹ (1.北海道大学大学院・医学研究院 小児科, 2.札幌徳洲会病院 小児科)

Keywords: 先天性僧帽弁閉鎖不全症, 心不全, predictive wall stress

【背景】先天性僧帽弁閉鎖不全症(cMR)の手術時期は、心不全症状の程度や使用できる人工弁のサイズ、徐々に進行する左室収縮能の低下といった要素から決定される。cMRでは左室から低圧系である左房へも駆出されるため、術前の左室収縮能を過大評価してしまう可能性がある。predictive Wall Stress(pWS)は術前の左室拡張末期径、左室拡張末期後壁厚、そして大動脈の拡張期血圧を用いて算出した術直後大動脈弁開放時に左室にかかる壁応力に相当するもので、小児において手術時期の決定に有用であることが報告されている。【目的】今回我々はcMRにおけるpWSの術後遠隔期も含めた左室機能予後予測能について検討した。【方法】対象は当院において過去20年間に僧帽弁形成術(MVP)または置換術(MVR)を施行したcMR患者で術後の僧帽弁逆流が中等度以下の11例である。これらの症例につき術前超音波検査より左室短縮率(FS)、左室拡張末期内径指数(LVEDDI)、左室収縮末期内径指数(LVESDI)、そしてpWSを算出し、術後のFSとの関連を検討した。検定はSpearmanの順位相関検定を用いた。【結果】手術時年齢は 10.2 ± 7.0 歳(8ヶ月-21歳)、男女比は3:8、MVPは10例にMVRは1例に行われ、術前のFS 0.36 ± 0.04 、LVEDDI $6.1 \pm 2.5 \text{ cm/m}^2$ 、LVESDI $3.9 \pm 1.6 \text{ cm/m}^2$ 、pWS $167 \pm 24.1 \text{ kdyn/cm}^2$ であった。術直後のFSは 0.31 ± 0.06 で、術前のFSは術直後FSとは相関せず($r_s=0.511$, $p=0.108$)、術前のpWSは術直後FSと有意な相関を認め($r_s=-0.621$, $p=0.041$)、術前のpWSが 160 kdyn/cm^2 以上の症例は全例で術直後のFSが0.30以下だった。術後1-2年経過時のFSが記録されていた7例において、術前のpWS($165 \pm 25.4 \text{ kdyn/cm}^2$)と術後1-2年でのFS(0.38 ± 0.05)との相関を検討したところ、有意な相関を認めた($r_s=-0.834$, $p=0.0197$)。【結論】cMRにおけるpWSは術直後の血行動態予測に有用なだけでなく、術後遠隔期の左室機能評価における surrogate markerとなる可能性が示唆された。

(Fri. Jul 9, 2021 1:30 PM - 3:00 PM Track4)

[I-SY05-4] Time-dependent prognostic value of heart failure-associated biomarkers in Fontan patients

○大内 秀雄, 白石 公, 坂口 平馬, 黒崎 健一 (国立循環器病研究センター)

Keywords: 心不全, フォンタン, 予後

【背景】これまでにフォンタン(F)術後患者の総死亡やF関連事故の予測因子の同定が試みられてきたが、個々のF関連病態に焦点を当てた予測因子の報告は少ない。【目的】F術後患者の総死亡を含めた心不全関連入院と心機能指標との関連を評価する。【方法と結果】対象は当院でF手術が施行され術後6か月以上経過し心行動態が評価された連続445例である。F手術年齢は5.2歳、術後1年($n=445$)、5年($n=355$)、10年($n=288$)、15年($n=225$)、20年($n=141$)そして25年($n=66$)時の神経体液性因子(脳利尿ペプチド濃度: BNP、ノルエピネフリン濃

度、レニン活性：PRA、アルドステロン濃度：PAC)と運動耐容能(PVO2)に加え、血行動態(中心静脈圧：CVP、心室拡張期末期圧：EDP、心室容積：EDVI、駆出率：EF、房室弁閉鎖不全：AVVR)、心係数：CI、動脈酸素飽和度：SaO2)と評価後5年間の心不全事故との関連をコックスハザードモデルで評価した。心不全事故は心不全症状悪化に加え蛋白漏出性胃腸症や鋳型肺炎の悪化を含めた。術後1年、5年、10年、15年、20年そして25年後の心不全事故は各々27(6%)、23(6%)、19(7%)、22(10%)、16(11%)及び12(18%)発症していた。高CVP、高EDP、低SaO2、高BNP、高PRA、高PAC、低PVO2はほぼ全経過を通じて心不全事故を予測し($p < 0.05 - 0.0001$)、特にCVP、PRA、PACの予測力は強かった。一方、術後1年から5年の小児期では高EDVI、低EF、高AVVRは有意に心不全事故と関連したが($p < 0.01 - 0.0001$)、術後10年以降では関連しなかった。【結論】成人F患者と異なり小児F患者ではAVVRを含めた心機能指標が心不全予後を予測し、外科介入や抗心不全療法の一助となる。また、全経過でのレニンアルドステロン系(RAS)指標のF心不全事故との強い関連は、RAS指標のF心不全評価におけるバイオマーカーとしての重要性示唆する。

Symposium

シンポジウム06 (I-SY06)

合併先天異常を有する心疾患患児の集中治療

座長:長谷川 智巳 (兵庫県立こども病院 小児集中治療科)

座長:和田 直樹 (榊原記念病院 心臓外科)

Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4 (Web開催会場)

[I-SY06-1] Case series of congenital heart disease complicated by gastrointestinal perforation

○門屋 卓己¹, 江原 英治¹, 森 秀洋¹, 丸山 和歌子¹, 中村 香絵¹, 佐々木 昶¹, 藤野 光洋¹, 川崎 有希¹, 吉田 葉子², 鈴木 敏嗣², 西垣 恭一³ (1.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児循環器内科, 2.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児不整脈科, 3.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児心臓血管外科)

[I-SY06-2] Background and course of patients with congenital heart disease requiring gastrointestinal surgery

○鈴木 彩代, 佐川 浩一, 倉岡 彩子, 兒玉 祥彦, 中村 真, 石川 友一 (福岡市立こども病院循環器科)

[I-SY06-3] Merits and demerits of simultaneous repair surgery for congenital tracheal stenosis and congenital heart disease

○田邊 雄大, 元野 憲作, 濱本 奈央 (静岡県立こども病院 循環器集中治療科)

[I-SY06-4] Treatment experience for congenital heart disease with gastrointestinal complications requiring surgery

○中西 啓介, 川崎 志保理, 天野 篤 (順天堂大学医学部附属順天堂医院 心臓血管外科)

[I-SY06-5] Management of congenital heart disease with extracardiac defect

○森鼻 栄治¹, 鈴木 孝典¹, 伊藤 諒一¹, 大島 康德¹, 内田 英利¹, 河井 悟¹, 安田 和志¹, 正木 祥太², 大沢 拓哉², 岡田 典隆², 村山 弘臣² (1.あいち小児保健医療総合センター 小児心臓病センター 循環器科, 2.あいち小児保健医療総合センター 小児心臓病センター 心臓血管外科)

(Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4)

[I-SY06-1] Case series of congenital heart disease complicated by gastrointestinal perforation

○門屋 卓己¹, 江原 英治¹, 森 秀洋¹, 丸山 和歌子¹, 中村 香絵¹, 佐々木 起¹, 藤野 光洋¹, 川崎 有希¹, 吉田 葉子², 鈴木 敏嗣², 西垣 恭一³ (1.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児循環器内科, 2.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児不整脈科, 3.大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児心臓血管外科)

Keywords: 消化管穿孔, 先天性心疾患, 腸管壊死

【背景】先天性心疾患(CHD)は、腸管壊死のリスクが高く消化管穿孔を発症すると重症化する。腸管壊死の機序は十分解明されていないが、近年未熟児の壊死性腸炎(NEC)と CHDに伴う腸管壊死は機序が異なる可能性があり、個別の疾患として捉える必要があると報告されている。【目的】消化管穿孔を合併した CHDの臨床的特徴を検討し病態を考察する。【対象と方法】当院で2010-2020年に消化管穿孔を発症し人工肛門を造設した CHD6例について後方視的に検討した。CHDの診断、消化管穿孔発症時の月齢と CHDに対する手術介入状況、血行動態、栄養状況、腸管の病変部位、転帰、入院期間について検討した。在胎週数30週未満、PDA単独、染色体異常例は除外した。【結果】CHDの診断は、右室型単心室2例、TA、HLHS、AS+ CoA、AS+VSD各1例であった。消化管穿孔発症の年齢は日齢1-5歳(中央値日齢18)、CHDの手術介入状況は未介入2例、BT shunt、PAB+PDA ligation、CoA repair+PAB、Modified Konno各1例であった。血行動態は全例が LOSまたは高肺血流の状態のうち PDA開存が2例(PGE1使用)あった。SpO₂は80-95%(中央値89%)で、発症前絶食例はなかった。病変部位は大腸病変を含む症例が5例(4例は右側結腸)、1例は小腸病変であった。転帰は生存4例、死亡2例で3例が短腸症候群を呈した。生存例の消化管穿孔発症後の入院期間は7-20か月(中央値12か月)であった(入院中の1例除く)。【考察】全例で LOSまたは高肺血流の状態であった。6例中5例で大腸病変があり、小腸壊死が多い未熟児 NECと異なる様相を呈した。右側結腸は腸間膜動脈分枝の辺縁動脈の形成不全や直細動脈の走行が長く、側副血行が乏しいことが報告されており、虚血や低酸素に対して脆弱である可能性がある。経腸栄養は腸管血流の需要を増大させるため、ハイリスク例では注意が必要である。【結論】CHDに伴う消化管穿孔は虚血が関与し、未熟児 NECと異なる病態や特徴を持つ可能性が示唆された。

(Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4)

[I-SY06-2] Background and course of patients with congenital heart disease requiring gastrointestinal surgery

○鈴木 彩代, 佐川 浩一, 倉岡 彩子, 兒玉 祥彦, 中村 真, 石川 友一 (福岡市立こども病院循環器科)

Keywords: 集中治療, 消化器手術, 先天奇形

【背景】先天性心疾患(CHD)には消化器疾患を高頻度に合併し、しばしば外科手術を要する。これらの手術適応やリスク評価の際には、消化器疾患の種類や重症度のみならず、循環動態やその他の合併奇形などの総合的な検討が必要である。【目的】小児外科手術を要した CHD患者の背景や臨床経過を明らかにする。【方法】対象は2016年1月から2020年12月に当院小児外科で手術を施行した1701件(重複あり)。うち CHD合併例を抽出。手術を、鼠径ヘルニア、鎖肛等「低侵襲手術」、食道閉鎖、消化管穿孔、食道裂孔ヘルニア等「高侵襲手術」に分け、患者背景や経過を検討。【結果】CHD合併例は70例、手術件数は105件。うち52例(74.3%)が二心室症例、18例(25.7%)が単心室症例。施行手術105件のうち「低侵襲手術」は43件(41%)、「高侵襲手術」は62件(59%)。低侵襲手術で3例、3件(7.0%)が予定外再手術を要し、周術期死亡(手術から30日以内の死亡)はなし。一方高侵襲手術で6例、9件(14.5%)の予定外再手術があり、3例の周術期死亡があった。高侵襲手術を施行した CHD非合併例との比較では、CHD合併例に周術期死亡が有意に多かった(4.8% vs 0.52%, p=0.0462)。統計学的な有意差はないものの、高侵襲手術を施行した CHD合併例での予定外再手術や周術期死亡は、単心室症例、大動

脈病変を有する二心室症例が多い傾向にあった(予定外再手術6例、周術期死亡3例のうち単心室症例5例、大動脈病変を有する二心室症例4例)。**【考察】**高侵襲手術では周術期死亡はCHD合併の有無と関連があった。単心室患者や大動脈病変を有する患者に再手術や周術期死亡が多い傾向にあり、今後もCHDの種類や循環動態との関連についてのさらなる検証が望まれる。**【結論】**侵襲の高い小児外科手術では、CHDの合併がリスクとなるため、慎重な管理が必要である。

(Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4)

[I-SY06-3] Merits and demerits of simultaneous repair surgery for congenital tracheal stenosis and congenital heart disease

○田邊 雄大, 元野 憲作, 濱本 奈央 (静岡県立こども病院 循環器集中治療科)

Keywords: 先天性気管狭窄症, 集中治療, 心内修復

【背景・目的】先天性心疾患(CHD)に先天性気管狭窄(CTS)を合併することがあるが、近年は同時修復手術の有用性が多く報告されている。しかし、新生児症例や複雑心奇形を有する症例では、治療戦略の選択ミスが予後を左右する。そこで、当院の同時修復症例を振り返り、その功罪について検討したい。**【方法】**当院におけるCHD+CTS合併例の臨床経過を後方視的に検討する。**【結果】**2005年1月から2020年12月の間で、当院にて精査・加療を行った先天性気管狭窄(complete ring)は34例。その中でCTSとCHDの両方に対する外科治療は17例。同時修復(Sm群)は12例で、段階的修復(St群)は5例。Sm群の9/12例が肺血流増加型CHD: 2/12例が肺血流減少型CHD: 1/12例が単心室疾患、St群は全例が肺血流増加型CHD。死亡はSm群=5/12例、St群=0/5例($p>0.05$)。Sm群における比較では、OPE日齢(median, IQR)は死亡5例=4日(1-52日)/生存7例=157日(63-306日)($p<0.05$): 手術時間(median, IQR)は死亡5例=500分(429-822分)/生存7例=451分(322-611分)($p>0.05$): 人工心肺時間(median, IQR)は死亡5例=442分(329-571分)/生存7例=261分(203-430分)($p<0.05$)。死亡原因は3/5例が縫合不全、1/5例が壊死性気管炎、1/5例が呼吸不全。**【結語】**CTS合併症例において、肺血流増加型CHDはPAの拡大による圧排、肺血流減少型CHDはdesaturationを適応として同時修復手術を行っていた。しかし、生後早期の同時手術は死亡例が多く、待機可能であれば、段階的修復術が望ましい。4-5ヶ月以降になれば、同時修復の成績は良好であり、積極的にその適応を考慮しても良い。

(Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4)

[I-SY06-4] Treatment experience for congenital heart disease with gastrointestinal complications requiring surgery

○中西 啓介, 川崎 志保理, 天野 篤 (順天堂大学医学部附属順天堂医院 心臓血管外科)

Keywords: 消化器疾患, 多発奇形, 先天性心疾患外科治療

【はじめに】日本の先天性心疾患の治療成績は向上し、その救命率も非常に高い。しかし、現在でも手術を要するような多発奇形を有する患児の治療戦略に統一の見解はない。今回は、当施設において手術を要する消化器系疾患を合併する先天性心疾患患者の治療経験を調査し、文献的に考察を加えて報告する。**【対象と方法】**2009年10月1日から2020年12月31日までに先天性心疾患に対し手術を要した1311例のうち心臓手術前後で消化器系合併疾患に対して手術加療を要した32例を対象とした。症例の内訳は、2心室修復群は24例、1心室修復群は8例であった。手術時期と理由とその順番、予後について調査を行った。**【結果】**症例の疾患内訳は、2心室修復症例は、VSD7例、ファロー四徴7例、両大血管右室起始3例、完全型房室中隔欠損2例、その他5例であった。両大血管右室起始1例で根治手術待機中に突然死を起こした。1心室修復症例では、全例初回心臓手術は体肺動脈短絡手

術であり、フォンタン待機中に房室弁逆流増悪で亡くなった1例を除いてフォンタン手術へ到達している。消化器疾患は、鎖肛14例、十二指腸閉鎖4例、食道閉鎖3例、ヒルシュスプラング病2例、腸閉塞・壊死3例、その他5例であった。消化器閉塞疾患に対する閉塞解除目的に、人工肛門作成もしくは胃瘻造設などは生後0-2日に施行されていた。消化管根治手術時期は、十二指腸以外は、心臓根治術後に体重増加を待ってから行われていた。【考察】心疾患、消化器疾患はそれぞれ優先される事項が異なった。つまり、心臓は循環維持が可能か、消化器疾患は閉塞病変の有無である。それぞれを解除している場合は、合併症を有さない症例と同じ手術適応時期で考慮して問題を生じなかった。【結語】現在、多発奇形を有する患児の治療戦略に対する統一見解はない。今回の調査では、個々の疾患の優先順位に沿って集学的治療を行えば、多発奇形合併症例であっても満足できる結果であった。

(Fri. Jul 9, 2021 3:10 PM - 4:40 PM Track4)

[I-SY06-5] Management of congenital heart disease with extracardiac defect

○森鼻 栄治¹, 鈴木 孝典¹, 伊藤 諒一¹, 大島 康徳¹, 内田 英利¹, 河井 悟¹, 安田 和志¹, 正木 祥太², 大沢 拓哉², 岡田 典隆², 村山 弘臣² (1.あいち小児保健医療総合センター 小児心臓病センター 循環器科, 2.あいち小児保健医療総合センター 小児心臓病センター 心臓血管外科)

Keywords: 心外先天異常, 集中治療, 複合奇形

【背景】先天性心疾患には心外先天異常を合併することが少なくないが、複雑心奇形では手術回数が増え、人工物を用いた修復が必要となることも多く、消化管・泌尿器疾患に対する外科治療との調整が重要である。【対象と方法】2016年11月以降に当院 NICUで経験した心外先天異常を合併した先天性心疾患症例20例の管理について後方視的に検討した。【結果】20例の心外先天異常による分類は、食道閉鎖(EA)3例、鎖肛(IA)4例、直腸膜様閉鎖(RA)1例、Hirschsprung病(HD)2例、十二指腸閉鎖(DA)1例、総排泄腔遺残(PC)2例、左横隔膜ヘルニア(CDH)5例、臍帯ヘルニア(CO)1例、Cantrell症候群(CS)1例。EA症例は全例まず食道に対する手術(根治1例、食道 banding + 胃瘻造設2例)を施行した。IA症例はいずれも瘻孔があったが在宅でのブジーが困難な1例のみ人工肛門造設を先行し、その他は大動脈縮窄を伴う肺血流増加型心疾患のため両側肺動脈 bandingを先行した。HD症例は排便コントロールが容易な場合は心疾患に対する姑息術を先行し、困難な場合は人工肛門造設を先行した。PC症例はいずれも日齢1に人工肛門造設を行い、1例はBT shuntに対する抗血栓療法中の総排泄腔根治手術は危険と判断し Rastelli術後に膀胱皮膚瘻・造脛・肛門形成・外陰部形成を施行した。CDH・CO症例は心疾患にかかわらずヘルニア修復を先行した。DA・CS症例は心外先天異常に対する手術を先行し、RA症例は前医で穿破・ブジーを実施されており左冠動脈肺動脈起始症のため冠動脈移植を先行した。【考察】内科的に管理不能な消化管閉塞および肺循環に影響を及ぼす横隔膜ヘルニア・臍帯ヘルニアは心疾患にかかわらず外科的治療を先行する必要があるが、待機可能な病態の心外先天異常に対しては抗血栓療法・人工物を用いた修復の有無に応じて、出血・血栓形成・感染性心内膜炎のリスクとともに機能温存にも配慮した治療計画の検討が重要である。