

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-18B

課題名：位相差X線CT法による先天性心疾患を有する心大血管の微細構造の研究

金子 幸裕 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名) 心臓血管外科・診療部長

(研究成果の要約) 昨年までの予備的研究で、正常心の標本を観察し、位相差X線CTで描出される刺激伝導系と思われる組織の走行が従来の組織学的知見と一致することを確認した。本年は、心室中隔欠損、房室中隔欠損、大動脈二尖弁、内臓錯位などの、刺激伝導系の位置の定量的な同定ができていない疾患や、刺激伝導系の走行位置に様々な意見があり確定していない疾患の撮像を行い、分析した。

房室中隔欠損においては、心室間交通の稜線の下縁から全長の38%までは右室側によけて運針し、48%までは稜線を避けてやや右室寄りに運針すれば、刺激伝導系をよけつつ心室間交通を閉鎖できることが分かった。

心室中隔欠損では、心室中隔の稜線から1.54 mm以上右室側によけて運針すれば、刺激伝導系をよけられることが分かった。右脚は心内膜から平均2.34mmの深さを走行しており、心室中隔欠損の閉鎖に際して、同部位では浅い運針を用いることにより、刺激伝導系の損傷を避けられる可能性が高いことが示された。

左心低形成症候群において、動脈管の開存性を保つためにプロスタグランジンE1の持続投与が行われることが多いが、持続投与に関連してEP4遺伝子の発現が抑制され、動脈管が弾性血管類似の表現型にリモデリングされることが示された。

内臓錯位症候群の単心室で心房中隔と心室中隔が整列していない例では、伝導系は房室弁輪のすぐ心室側を房室弁輪の半周近く回るこれまで報告の無い走行を示すものがあり、弁輪形成の際には、ブロックを起こさないためにはこれまで考えられていた以上に細心の注意を要することが示唆された。

大動脈二尖弁では大動脈弁置換術において、房室ブロックを起こしやすいことが知られているが、刺激伝導系の走行はこれまで研究されてこず、ブロックが多い理由は不明であった。本研究で、二尖弁では膜性中隔の形態が正常と異なり、そのため、大動脈弁尖と刺激伝導系が近接し、房室ブロックの原因となりうることが判明した。

上記成果につき、4編の論文を発表した。

成果の公開のためのInternet platformを成育医療研究センターホームページ上に作成中である。

1. 研究目的

先天性心疾患の手術においては、刺激伝導系の走行などの術中に肉眼では同定することのできない心内の解剖を理解すること

は非常に重要であり、それぞれの疾患で詳細な解剖が明らかになれば、手術術式の改良ならびに術後の患児の予後の改善を達成することができ、診療の質が高まると考え

る。

2. 研究組織

研究者	所属施設
金子幸裕	国立成育医療研究センター
近藤良一	国立成育医療研究センター
武井哲理	国立成育医療研究センター
竹内紘子	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度の研究は、下記の方法で行った。SPring-8 (大型放射光施設、兵庫県佐用町) で位相差 X 線 CT を撮影する。先天性心疾患を有する剖検摘出心臓を SPring-8 の BL20B2 医学利用棟ハッチに Talbot 型干渉計 XPCT 撮影装置を組み撮影する。BL20B2 は偏向電磁石を光源とした中尺ビームラインであり、最大で横 30 cm 縦 5 cm の安定した X 線ビームが得られるため、生物試料、工業材料、文化財など広範な試料のイメージングを主体とした実験が行われている。アンジュレータを光源とした中尺イメージング用ビームライン BL20XU と比較して、X 線フラックスは低めであるが広い視野が得られるため、比較的分解能での大きな試料のイメージングに適している。試料は生理食塩水に浸し、180 度回転する間に 900 投影の撮影を行う。撮影された画像から刺激伝導系の走行を評価する。画像解析ソフト (Amira, image J) を使用し、評価した。

1) 房室中隔欠損症の刺激伝導系の走行につき 18 検体を用いて定量的に評価した。具体的には心房内刺激伝導系の解析においては、心房心内膜から平均 1.0mm (95%信頼区間 : 0.73-1.34) に房室結節は存在していた。冠静脈洞開口部から房室結節までの平均直線距離は 1.7mm (95%信頼区間 : 1.45-2.0) であった。また心室内刺激伝導系の解析においては、貫通枝の長さは弁輪から心室方向に平均 6.6 mm (95%信頼区間 : 5.57-

7.70) で、クレスト全長に対する割合は 0.22 (95%信頼区間 : 0.18-0.26) であった。また右脚が心室中隔欠損部を離れる位置は弁輪から心室方向に平均 12.7 mm (95%信頼区間 : 11.1-14.4) であり、クレスト全長に対する割合は 0.43 (95%信頼区間 : 0.38-0.48) であった。これにより、心房間交通の閉鎖操作においては、冠静脈洞から 1.4mm 以内には近づかず、心内膜は 0.7mm 以内の薄さで縫合すること。心室間交通の閉鎖操作においては弁輪から心室方向に 43%以上より上方からパッチを縫合しはじめ、弁輪から心室方向に 22%以内は右室寄りに縫合ラインをとることが房室ブロックを避けるために必要であると示唆できた。これらの詳細な定量的評価は今までに報告がなく、また今まで経験的に行われてきた手術の十分な根拠となりうる結果であった。

2) 心室中隔欠損の刺激伝導系の走行を 8 検体を用いて定量的に評価した。刺激伝導系貫通枝は心室中隔の稜線から 0.99-1.54 mm の位置に存在した。心室中隔欠損の閉鎖捜査では稜線から 1.54mm 以上右室側によけて運針すれば、貫通枝の損傷は避けることができることが示された。右脚は心内膜から平均 2.34mm の深さを走行しており、これより浅い運針であれば、右脚ブロックを避けられる可能性が高いことが示された。また、中隔円柱の後脚下縁からは 0.81-1.16mm 情報を走行するので、特にこの部分では、運針を浅くすることが伝導障害を避けるには重要であることが確認された。

3) 左心低形成症候群においては、両側肺動脈絞扼を行い、数か月間プロスタグランジン E 1 持続投与により動脈管の開存性を保ち、その後 Norwood 手術を行う方針が日本を中心に提唱され、良好な成績が報告されている。いっぽうで、長期間のプロスタグランジン E 1 の投与が動脈管の構造に与える影響は明らかでなかった。われわ

れは、本研究の一部として、プロスタグランジンE 1 持続投与がさまざまな期間投与された左心低形成症候群患者の動脈管手術検体 17 個を観察し、プロスタグランジンE 1 の長期投与に伴い動脈管が弾性血管類似の表現型にリモデリングされることを確認するとともに、動脈管平滑筋内のEP 4 遺伝子の発現が抑制されることを確認した。

4) 内臓錯位症候群の刺激伝導系の走行につき 13 検体を用いて評価した。単心室で心房中隔と心室中隔が整列していない例では、伝導系は房室弁輪のすぐ心室側を房室弁輪の半周近く回るこれまで報告の無い走行を示すものがあり、弁輪形成の際には、ブロックを起こさないためにはこれまで考えられていた以上に細心の注意を要することが示唆された。

5) 大動脈二尖弁では大動脈弁置換術において、房室ブロックを起こしやすいことが知られているが、刺激伝導系の走行はこれまで研究されてこず、ブロックが多い理由は不明であった。本研究で、二尖弁では膜性中隔の形態が正常と異なり、そのため、大動脈弁尖と刺激伝導系が近接していることが分かった。これは房室ブロックの原因となりうる知見である。

6) 複雑な先天性心疾患の刺激伝導系の解析が進むことで、手術術式の改良ならびに術後の患児の予後の改善を達成することができ、診療の質が高まると考える。本研究から疾患ごとの組織解剖ライブラリーを構築することも可能であると考えられ、将来的には、それらをデータベース化して広く公開し、診療の質の向上に貢献したいと考え、上記の成果の公開のための Internet platform を成育医療研究センターホームページ上に作成中である。

研究に参加することによる直接の利益や不利益はない。

既存の病理標本検体を利用する。患者家族への心情を配慮し、同意書の取得は省略する。

4. 研究内容の倫理面への配慮