

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10726

研究課題名（和文）フォンタン術後不整脈の発生機序の解明とより良いフォンタン循環を目指した術式の開発

研究課題名（英文）Mechanism of arrhythmia in patients undergoing Fontan operation.

研究代表者

芳村 直樹（Yoshimura, Naoki）

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：20401804

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：二心室修復不可能な複雑心疾患に対する機能的修復術であるフォンタン手術前後、遠隔期に至るまで不整脈の発症が問題となる。本研究の目的はフォンタン手術に至るまでの経過中に洞結節の部位や興奮伝播パターンの変化を追跡し、不整脈の発生機序に関する検討を行うことである。術中心表面マッピングを行い得た16例中13例で洞結節の位置を特定しえた。マッピング時には全例洞調律であったにも関わらず、その後4例がペースメーカー移植を必要とする不整脈をきたした。当科の右心バイパス症例98例中上記を含む19例がペースメーカー移植を要しており、機能的単心室症例は非常に高率に重篤な不整脈を発症していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術中に洞結節部位を同定することが可能になれば、洞結節の術中損傷や外導管による機械的圧迫などを回避することができ、フォンタン術後の深刻な問題点である遠隔期の洞機能不全に起因する不整脈の予防につながり、その意義は非常に大きい。

研究成果の概要（英文）：Patients with single ventricular physiology are frequently suffered from serious arrhythmia before and after Fontan operation. In the present study, we have investigated the sinus node and atrioventricular conduction system in patients with single ventricular physiology using intraoperative electrophysiological surface mapping and three dimensional heart model. In the thirteen of 16 patients, we were able to identify the localization of the sinus node. Although all of them were in normal sinus rhythm at the surface mapping examination, four patients underwent pacemaker implantation before or after Fontan operation. Nineteen of 98 patients who underwent right heart bypass operation at our institution required pacemaker implantation. Further studies should be continued to clarify the mechanism of arrhythmia in patients with single ventricular physiology.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：先天性心疾患 単心室修復 フォンタン手術 不整脈

1. 研究開始当初の背景

フォンタン手術は三尖弁閉鎖や単心室等、二心室修復ができない複雑心疾患に対する機能的修復術として世界中で広く行われ、時代の変遷とともに治療戦略や術式の改良が行われてきた。術後に心房圧が上昇する右房 - 肺動脈や、心房内に多くの縫合線を生じる lateral tunnel 法に代わり、2000 年代より人工血管を用いた心外導管型フォンタン手術が主流となっている。しかし、術後遠隔期に生じる心房頻拍、心房粗動に由来する心室細動による突然死、洞機能不全症候群や房室ブロックに伴ううっ血性心不全等の遠隔期合併症は期待に反して改善していない。

我々は世界に先駆け、不整脈の外科治療を教室のテーマとし術中マッピングや、三次元(3D)マッピング、細動波[f 波]周波数解析を加えたメイズ手術の効果を報告するとともに、それらの技術を先天性心疾患の外科治療にも応用してきた。

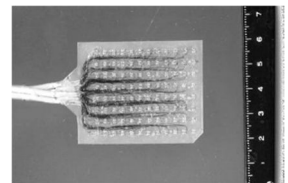
2. 研究の目的

フォンタン手術対象症例の洞結節の部位や興奮伝播パターンの変化を明らかにし、術後近接期から遠隔期にいたる不整脈の発生機序に関する検討を行い、上記問題点の解決に寄与することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

1) 当科において外科治療が行われた右心バイパス手術(グレン手術 フォンタン手術)症例の臨床経過特に不整脈の発生と治療に関して臨床的に検討する。

2) 当科にて開発した乳幼児用電極(右図)を用いて単心室症例の心表面マッピングを行い、洞結節の位置を特定する。特定できた症例に関してはその後のグレン手術時の上大静脈の切断位置や、フォンタン手術時の心外導管のデザイン決定時に特別な配慮を行う。心表面マッピング施行例のその後の経過については特に詳細に検討する。



3) 洞結節～房室結節～プルキンエ線維にいたる刺激電動系の走行を立体的にイメージするため、3D 心臓模型を作成し、心内構造の描出を試みる。また、解剖学教室の協力を得て、刺激伝導系の剖出を試みた。

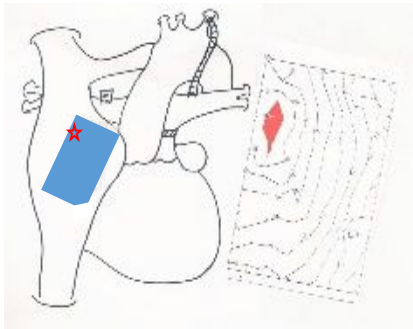
4. 研究成果

1) 当科にて外科治療が行われた機能的単心室症例のうち 98 例がグレン手術まで到達し、77 例がフォンタン手術まで到達した。特に不整脈を合併し易いとされている右側相同心 20 例、左側相同心 4 症例が含まれていた。98 症例中、19 例がペースメーカー移植(フォンタン手術前 11 例、フォンタン手術後 8 例)を要しており、機能的単心室症例は非常に高率に重篤な不整脈を発症していることが判明した。

2) 心表面マッピング: 術中心表面マッピング(図 1)を行った 16 例中 13 例で洞結節の位置を特定し得た。洞結節の存在部位は右側心房上部(図 2)が 7 例、右側心房下部が 1 例、右側心房の上部と下部を移動するもの 1 例、左側心房(図 3)に 4 例であった。これらの 16 例中、15 例がフォンタン手術に到達し、現在 13 例が生存しているが、マッピング時には全例洞調律であったにも関わらず、その後 4 例がペースメーカー移植を必要とする不整脈(洞機能不全症候群 3 例、房室ブロック 1 例)をきたした。



(図1)乳幼児用電極を用いて術中心表面マッピングを行い、洞結節の位置を特定した。

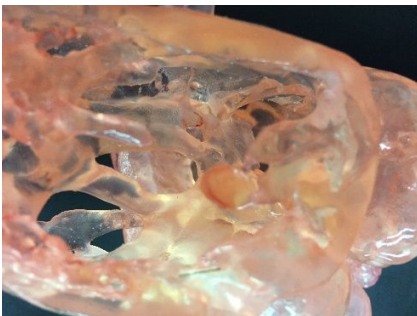


(図2)心表面マッピングを行い、心房内の興奮伝搬図を作成。右側心房上部に洞結節が存在していることがわかる。

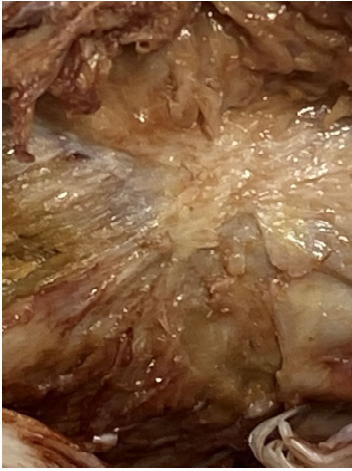


(図3)心表面マッピングを行い、心房内の興奮伝搬図を作成。左側心房上部に洞結節が存在していることがわかる。

3) フォンタン手術施行例 4 例を含む 9 例の 3D 心臓模型 (図 4) を作成し、詳細な心室内構造の描出に成功した。また、解剖学教室の協力を得て実際の房室結節の剖出にも成功した。



(図4)フォンタン手術施行例の3D心臓模型。心室中隔の形態が正確に再現されている。



(図 5)死体の心臓を用いて房室結節の剖出に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wada Yuson, Matsuhisa Hironori, Oshima Yoshihiro, Yoshimura Naoki, Matsushima Shunsuke, Iwaki Ryuma, Shinohara Gen, Hoshino Masato, Morita Kiyozo, Takei Tetsuri, Yoshitake Shuichi, Kaneko Yukihiro, Shiraishi Shuichi, Takahashi Masashi, Tsukube Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of the atrioventricular conduction axis and its positional relationship with anatomical landmarks of a heart with tricuspid atresia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTCVS Open	6. 最初と最後の頁 557 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjon.2021.09.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hiraiwa Akiko, Ibuki Keijiro, Tanaka Tomomi, Hirono Keiichi, Miya Kazushi, Yoshimura Naoki, Ichida Fukiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Toddler Neurodevelopmental Outcomes Are Associated With School-Age IQ in Children With Single Ventricle Physiology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 302 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semtcvs.2019.10.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiraiwa Akiko, Kawasaki Yukako, Ibuki Keijiro, Hirono Keiichi, Matsui Mie, Yoshimura Naoki, Origasa Hideki, Oishi Kenichi, Ichida Fukiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Brain Development of Children With Single Ventricle Physiology or Transposition of the Great Arteries: A Longitudinal Observation Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 936 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semtcvs.2019.06.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyao Nariaki, Hirono Keiichi, Hata Yukiko, Yoshimura Naoki, Ichida Fukiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Novel compound heterozygous TBX5 variants may induce hypoplastic left heart syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 607 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13854	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigetomi Nanami, Kamiya Kenta, Takamori Toru, Yoshimura Naoki, Ozawa Sayaka, Hirono Keiichi, Ichida Fukiko, Taguchi Masato	4. 巻 42
2. 論文標題 Determination of the Serum Unbound Fraction of Tadalafil in Children with Protein-Losing Enteropathy and Its Specific Binding to Human Serum Proteins <i>in Vitro</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 110 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Masaya, Hirono Keiichi, Higuma Tomonori, Suzuki Yoko, Nakayama Kazuhiko, Yamashita Akio, Fukahara Kazuaki, Ichida Fukiko, Emoto Noriaki, Yoshimura Naoki	4. 巻 66
2. 論文標題 Pulmonary vascular disease in a failed Fontan patient with Down 's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 299 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-017-0809-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Masaya, Hirono Keiichi, Higuma Tomonori, Suzuki Yoko, Nakayama Kazuhiko, Ichida Fukiko, Origasa Hideki, Nishida Naoki, Imura Johji, Emoto Noriaki, Yoshimura Naoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Endothelin-1 may play an important role in the Fontan circulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 480 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivx378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Naoki Yoshimura
2. 発表標題 Two-staged approach for arch anomaly with ventricular septal defect
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Yoshimura et al.
2. 発表標題 Recent approach and results for PVO in univentricular repair
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Yoshimura et al.
2. 発表標題 Surgery for congenital vascular ring
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳村直樹ほか
2. 発表標題 Heterotaxy外科治療上の問題点
3. 学会等名 第52回日本心臓血管外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Yoshimura
2. 発表標題 Primary sutureless repair for neonates with single ventricular physiology
3. 学会等名 54th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳村直樹
2. 発表標題 Postgraduate Course : Basic 心臓 先天性「手術補填材料と準備 自己・異種心膜、PTFEの適材適所」
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芳村直樹ほか
2. 発表標題 RV-TV indexを用いた二次的修復術式の選択
3. 学会等名 第51回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木正哉ほか
2. 発表標題 Heterotaxyに合併するTAPVCに対する新生児期 primary sutureless repair
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Yoshimura, et al.
2. 発表標題 Congenital Vascular Ring
3. 学会等名 The 13th Japan-Germany-China Joint international Meeting of Cardiovascular Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊吹圭二郎ほか
2. 発表標題 多孔性筋性部心室中隔欠損の詳細な構造評価においてMDCT 3D再構成画像が有効である
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳村直樹
2. 発表標題 ACHDセミナー「CHD術後成人の診療で重要な術式のポイント」
3. 学会等名 日本循環器学会第154回東海・第139回北陸合同地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮尾成明、寶田真也、岡部真子、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、鳥塚大介、青木正哉、芳村直樹、市田路子
2. 発表標題 乳児期よりDDDペースメーカーを選択した左心底形成症候群、完全房室ブロックの2例
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥塚大介、青木正哉、芳村直樹
2. 発表標題 3Dプリンターによる立体モデルで心室中隔描出を試みた多発性心室中隔欠損の2例
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳村直樹、青木正哉、東田昭彦、鳥塚大介、相原隆充
2. 発表標題 心外型総肺静脈還流異常に対する修復術：Knack & Pitfall
3. 学会等名 第71回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木正哉、池野友基、廣野恵一、小澤綾佳、齋藤和由、仲岡英幸、岡部真子、市田露子、江本憲昭、芳村直樹
2. 発表標題 パネルディスカッション「無脾症候群（治療困難例の検討を含めて）」：当院における無脾症の治療成績と問題点
3. 学会等名 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳村直樹、青木正哉、鳥塚大介、明元佑司、北村直也、小尾勇人、坂田公正、山本 優、横山茂樹、本間崇浩、山下重幸、武内克憲、土居寿男、山下昭雄、深原一晃
2. 発表標題 3D心臓模型による心室中隔の描出
3. 学会等名 第48回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三崎 拓郎 (Misaki Takuro) (40092811)	富山大学・医学部・名誉教授 (13201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	市田 路子 (Ichida Fukiko) (30223100)	富山大学・事務局・学長補佐 (13201)	
研究分担者	深原 一晃 (Fukahara Kazuaki) (40343181)	富山大学・学術研究部医学系・准教授 (13201)	
研究分担者	青木 正哉 (Aoki Masaya) (80728303)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関