

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08818

研究課題名（和文）心臓再同期療法の単心室への展開を目指す研究：位相差X線CTによる刺激伝導系の解明

研究課題名（英文）Research Aiming at the Development of Cardiac Resynchronization Therapy for Single Ventricles: Elucidation of the Conduction System Using Phase-Contrast X-ray CT

研究代表者

白石 修一（Shuichi, Shiraishi）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00422600

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：三尖弁閉鎖の心標本5例について放射光を用いた位相差X線CTを用いて撮像し、三次元的モデルを作成して検討した。僧帽弁輪までの距離の中央値は2.0mmであった。正常大血管位置関係を有する4例の剖検心臓では、AV conduction axisは大動脈弁の左冠洞 無冠洞の交連部下に存在し、無冠洞のnadirまで進展していた。

3D EFはBNPと負の相関があり、ccTGAの3D EFは正常コントロール群より低かった。RVOT前面への心外膜電極を追加したCRTによりRVOT収縮遅延が消失しQRS幅は短縮を認めた。縦方向および前後方向でカバーする右心室流入部背側および流出部前方ペーシングが有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで詳細が不明であった三尖弁閉鎖をはじめとした単心室疾患群の刺激伝導系が位相差X線CTにより詳細に描出され、3次元構築したモデルが作成されたことにより心臓再同期療法への可能性が広がっただけでなく、大動脈弁輪拡大術式の選択にも応用が可能となる。

開胸手術の際の心外膜電極の位置変更による心室壁運動の変化が組織ドップラー法などにより詳細に観察されたことにより、単心室疾患群へのより有効な心臓再同期療法が行い得る。

研究成果の概要（英文）：We examined five human heart specimens with tricuspid atresia using phase-contrast X-ray CT with synchrotron radiation and created three-dimensional models for analysis. The median distance to the mitral valve annulus was 2.0 mm. In four autopsied hearts with normal great vessel relationships, the AV conduction axis was located below the commissure between the left and non-coronary cusps of the aortic valve, extending to the nadir of the non-coronary cusp.

There was a negative correlation between 3D EF and BNP, and the 3D EF in ccTGA was lower than that in the normal control group. It is necessary to adjust the lead position to support three-dimensional pacing. Pacing of the dorsal part of the right ventricular inflow tract and the anterior part of the right ventricular outflow tract, covering the right ventricle in both the longitudinal and anteroposterior directions, was effective.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：単心室 位相差X線CT 刺激伝導系 心臓再同期療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患の中でも三尖弁閉鎖や左心低形成症候群などの単心室疾患群は、ノーウッド手術やフオンタン手術などの段階的手術と循環管理の進歩に伴い近年急激な治療成績の改善を認めているが、治療経過の中で心機能が急激に低下し循環破綻に至る例が存在する。これらの症例に対しては遮断薬や ACEI などの抗心不全薬などの投与が行われるが改善が得られず死に至る例も少なくない。

正常心における心不全に対して心臓再同期療法 (CRT) は確立した治療法であり、特に左脚ブロックを合併した左心機能低下例では有効であるとされる。これに対し、単心室に対する CRT は不応例も多く、その原因として単心室群には多くの刺激伝導系のパリエーションが存在すると考えられ、このために至適なペーシング部位の決定が困難であるためである。今後心機能低下した単心室症例に対する CRT を確立するためには、様々な単心室疾患群の詳細な刺激伝導系の走行の解明が必要である。また、CRT のペーシング部位の評価は一般的に血圧の上昇、QRS 幅の変化、駆出率の変化などで判定を行うが、小児の単心室疾患群においては経静脈的なアプローチは困難であるため、ペーシング装着部位の評価を行うためには手術中のより詳細かつリアルタイムで鋭敏な評価法が必要となる。

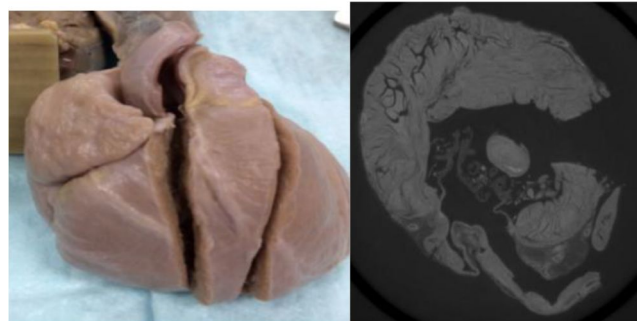
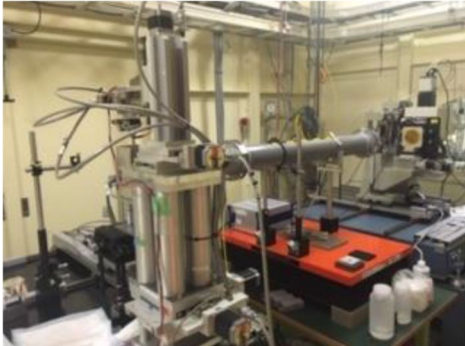
2. 研究の目的

様々な単心室疾患群の刺激伝導系の詳細な走行を位相差 X 線 CT を用いて非破壊的に観察し 3 次元的に可視化しモデルを作成することである。この解剖学的な画像情報から CRT の最適なペーシング部位の推測を行う。さらに、実際の手術の際に実際に心外膜からペーシングを行い血圧や QRS 幅などの心電図変化などを観察する他に、同時に軽食道心エコーによる組織ドップラー法で心室壁運動の改善を観察し、さらに大動脈血流と肺静脈還流血を velocity-time integral (VTI) を用いてリアルタイムに心拍出量と肺血流量を計測し、実際にペーシング部位が最適部位であるかどうかの血行動態的な評価を行う。

3. 研究の方法

位相差 X 線 CT による刺激伝導系の走行の観察と 3 次元構築

兵庫県佐用郡にある超大型サイクロトロン (Spring-8) 内の中尺ビームライン実験施設の 20B2 ビームラインから得られる放射光の先端に位相差 X 線 CT 装置を設置し、放射光を利用した位相差画像を検出する。撮像方法は申請者らが以前に報告した条件を用いて行った。(10%ホルマリン固定、標本サイズ: 38mm x 38mm x 45mm; X 線出力 25 keV)



研究グループである国立成育医療センター、兵庫県立こども病院、東京慈恵医科大学などに保存されている左心低形成症候群、無脾症候群、多脾症候群、三尖弁閉鎖、房室錯位などの単心室疾患群の剖検心標本を用いて、位相差 X 線 CT により非破壊的に心室内の刺激伝導系を撮像し、得られた画像データから 3D 可視化解析ソフトウェア (version 6.3.0.0 of Amira) を用いて 3 次元画像を構築する。特に右室型単心室であれば痕跡的左室との位置関係とそれぞれの心室を支配する刺激伝導系の心室内

走行を観察した。

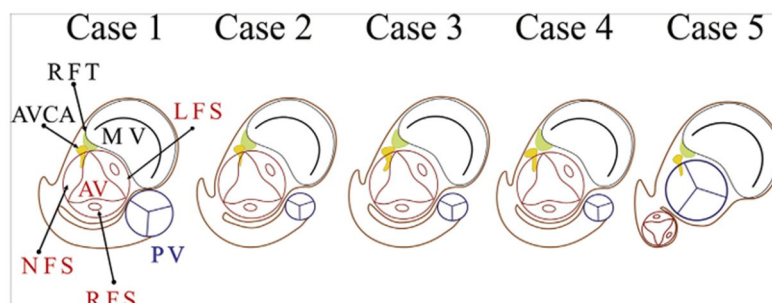
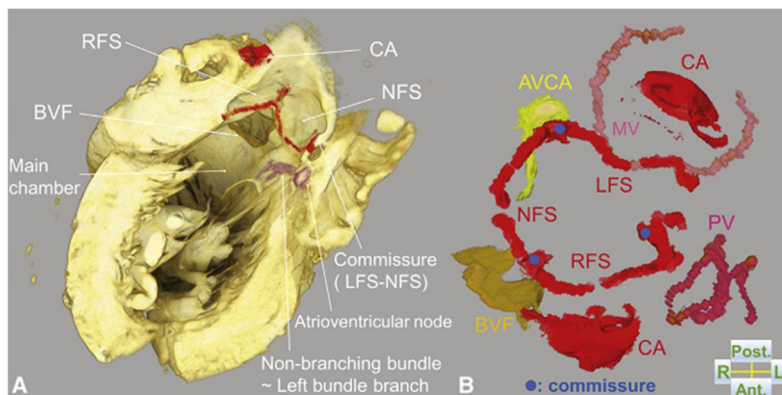
術中経食道心エコーによるCRTペースティング部位のリアルタイムの評価

実際の複雑先天性心疾患の患者の全身麻酔下の開胸手術の際に、一時的心外膜電極を固定しペースティングを行う。この時に動脈圧、静脈圧、心電図のQRS幅変化及などの一般的な評価項目の他に経食道心エコー及び心外膜エコーを用いて組織ドップラー法による心室壁運動の心室壁領域ごとの変化、AV-delay 及び大動脈と肺静脈での Velocity-Time Integral (VTI)を用いた体血流量・肺血流量のペースティング前後での測定を行い、ペースティング部位が至適であるかの評価を行った。

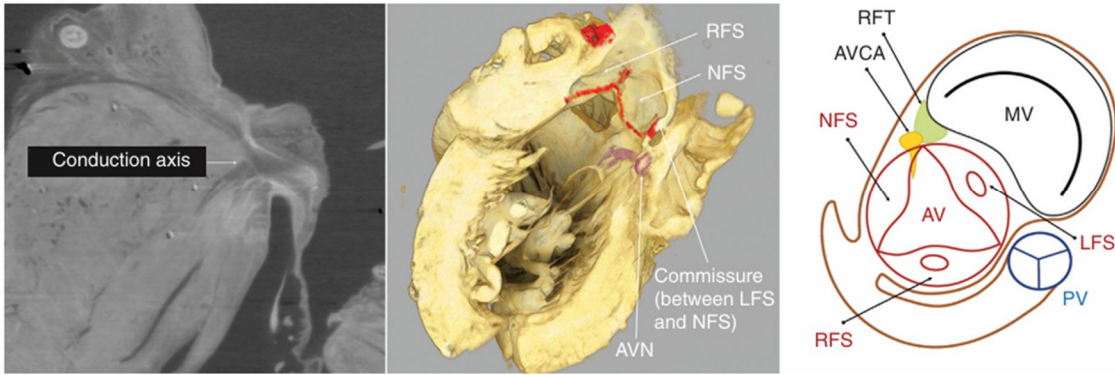
4. 研究成果

(1) 三尖弁閉鎖症における刺激伝導系の解明

三尖弁閉鎖症のヒト心臓標本 5 例について、上記方法で放射光を用いた位相差 X 線 CT を用いて撮像し、三次元的モデルを作成して検討した。



すべての心臓において、房室結節 (AVN) から左房枝までの AV conduction axis が低密度の構造として追跡された。僧帽弁輪までの距離の中央値は 2.0mm (範囲: 0.9-3.0mm) であった。正常大血管位置関係 (NGA) を有する 4 例の剖検心臓では、AV conduction axis は大動脈弁の左冠洞 無冠洞の交連部下に存在し、無冠洞の nadir まで進展していた。



大血管関係位置異常(malposition)のある剖検心臓 1 例では、AV conduction axis は肺動脈弁交連部の下にあり、右冠洞と無冠洞間に接して存在していた。AVCA から肺動脈弁までの距離は 2.7mm であった。

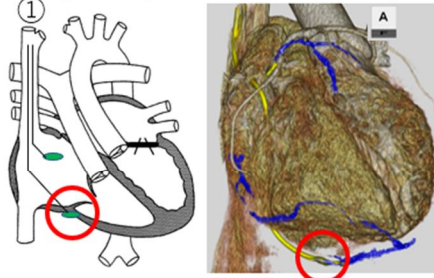
(Wada Y, et al. JTCVS Open. 2021⁽¹⁾で発表)

(2) 修正大血管転位症における CRT の術中至適心外膜刺激部位の同定

開胸手術による CRT の術前シミュレーションと術中評価

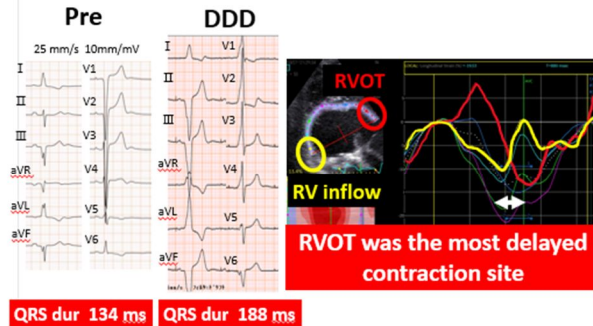
RV 流入部下面と右房へ挿入されていた DDD ペーシングでは RVOT が収縮最遅延部位であった。

Pacing lead position after DDD pacing



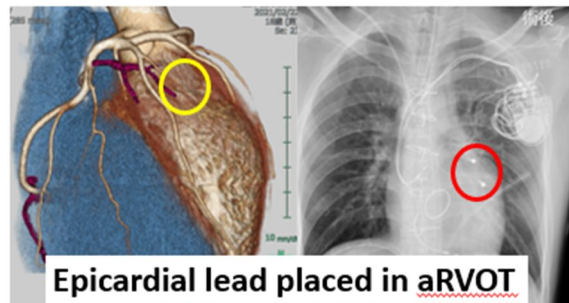
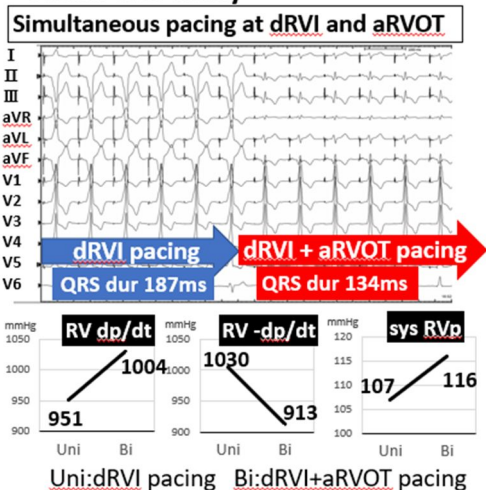
The ventricular lead was coincidentally implanted under the RV dorsal site of inflow(dRVI) via coronary sinus!

Evaluation after DDD pacing

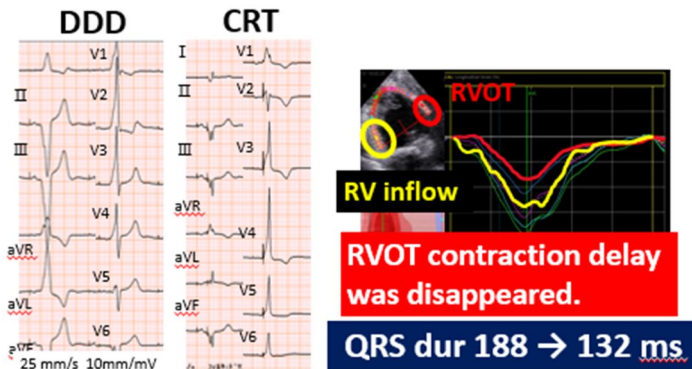


Acute CRT study により RV 流入部腹側に加え RVOT 前面に心外膜電極を追加することで QRS 幅 187ms 134ms へと短縮することを確認した。

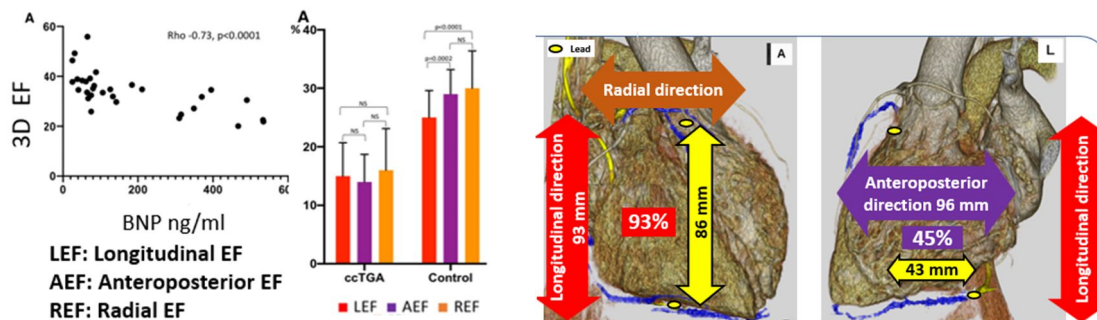
Acute CRT study



Epicardial lead placed in aRVOT



RVOT 前面への心外膜電極を追加した CRT により RVOT 収縮遅延が消失し、QRS 幅は 188ms から 132ms へと著明に短縮を認めた。



3D EF は BNP と負の相関があり、ccTGA の 3D EF は正常コントロール群より低かった。3次元を支援するためにリードの位置を調整する必要がある。この症例における CRT は、縦方向および前後方向で右心室をカバーする右心室流入部背側および右心室流出部前方のペーシングが有効であった。

(Baba S, et al. **PediRhythmX: World Congress of Pediatric & Congenital Heart Rhythm Disorders 2022**⁽²⁾で発表)

(3) 体心室右室をもつ奇形心の位相差 X 線 CT 法を用いた Myofiber Orientation 解析

位相差 X 線 CT 法で心筋の Perimysium 単位での立体観察と解析を行った。正常心、心室中隔欠損例、右側相同心、左側相同心、心室逆位例それぞれ 3 標本の計 15 標本を対象とした。3D 画像で各心室の自由壁中央 5mm 角を Trimming し、心表面と平行に心外膜面から心内膜面へ Reslice した。Reslice 画像で心筋繊維の Helical Angle (HA) を同定し、線形近似による変化率 (dHA) と四分位偏差 (qdHA) を算出した。

全標本で右室左室共に HA は心外膜面の left-handed から心内膜面の right-handed へ変移した。dHA は左室で 116 [65-148]°, 右室で 71 [35-104]° であり全標本において左室が高かった。qdHA は左室で 22 [6-40]°, 右室で 13 [7-38]° と左室が優位に高く (p=0.047), 左室では HA が slice ごとに持続的に上昇する所見に対して、右室では心内膜面近くで急峻に変動する傾向にあった。

Myofiber Orientation は Cardiac Looping に左右されず、左室は強い収縮力を持つ Helical Fiber を主とし、右室はそれに乏しい所見を正常心と各奇形心に共通して認めた。ただし右室においても dHA および qdHA が高い標本もあり、右室体心室機能の個体差の説明になる可能性が考えられた。(松島ら第 75 回日本胸部外科学会総会⁽³⁾で発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Naoki Yoshimura, Yasutaka Hirata, Ryo Inuzuka, Hisateru Tachimori, Akinori Hirano, Takahisa Sakurai, Shuichi Shiraishi, Hikoro Matsui, Mamoru Ayusawa, Toshihide Nakano, Shingo Kasahara, Yuji Hiramatsu, Masaaki Yamagishi, Hiroaki Miyata, Hiroyuki Yamagishi, Kisaburo Sakamoto.	4. 巻 4
2. 論文標題 Effect of procedural volume on the outcomes of congenital heart surgery in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1541-1550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2022.06.009.	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 Sugimoto A, Tachimori H, Hirata Y, Sakamoto K, Ota N, Shiraishi S, Tsuchida M, Motomura N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Contemporary surgical management of complete atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 835-841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-022-01809-3	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 Shuichi Shiraishi, Yutaka Okita, Maya Watanabe, Masanori Tsuchida	4. 巻 6
2. 論文標題 Valve-sparing aortic root replacement and aortic valve repair for a 2-year-old girl with Loeys-Dietz syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Interact Cardiovasc Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 1174-1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivab367	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 Yamamoto Tomohiro, Mishima Takehito, Shiraishi Shuichi, Saito Takeshi, Schindler Ehrenfried	4. 巻 70
2. 論文標題 Ensure an "Ultrasound Window" on the Patient's Neck to Evaluate Cerebral Blood Flow!	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Thoracic and Cardiovascular Surgeon	6. 最初と最後の頁 050 ~ 055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0041-1725181	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 柏村 健, 武田 ルイ, 西田 耕太, 林 由香, 白石 修一, 阿部 忠朗, 沼野 藤人, 田中 智美, 木村 新平, 加瀬 真弓, 酒井 亮平, 久保田 直樹, 高野 俊樹, 大久保 健志, 保屋野 真, 柳川 貴央, 尾崎 和幸, 土田 正則, 南野 徹	4. 巻 10
2. 論文標題 ファロー四徴症の心内修復術後遠隔期・肺動脈弁置換術2年後に, 肺うっ血をきたし, 食塩水負荷試験で容量負荷への脆弱性を確認した心室拡張障害の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本成人先天性心疾患学会雑誌	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 馬場恵史, 阿部忠朗, 塚田正範, 小澤淳一, 杉本愛, 沼野藤人, 白石修一, 齋藤昭彦	4. 巻 37
2. 論文標題 体肺側副血管と肺動脈の塞栓後に開窓作成術を行い中心静脈圧の低下が得られた肺静脈閉塞を合併したFailing Fontanの一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児循環器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 320-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shiraishi Shuichi, Watanabe Maya, Sugimoto Ai, Tsuchida Masanori	4. 巻 13
2. 論文標題 Surgical outcomes of the systemic-to-pulmonary artery shunt: risk factors of post-operative acute events and effectiveness of regulation of pulmonary blood flow with metal clips	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-024-02028-8	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 Wada Yuson, Matsuhisa Hironori, Oshima Yoshihiro, Yoshimura Naoki, Wada Yuson, Yoshimura Naoki, Matsushima Shunsuke, Iwaki Ryuma, Matsuhisa Hironori, Oshima Yoshihiro, 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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Shiraishi Shuichi, Maya Watanabe, Ai Sugimoto, Toshinori Takahashi, Kyo Hayama, Masashi Takahashi, Masanori Tsuchida
2. 発表標題 Surgical outcomes of systemic to pulmonary shunt -Control of pulmonary blood flow with metal clip-
3. 学会等名 The 36th Annual Meeting of European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiraishi Shuichi, Maya Watanabe, Ai Sugimoto, Masashi Takahashi, Masanori Tsuchida
2. 発表標題 Autologous pulmonary artery patch aortoplasty for arch anomaly
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the Asian Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeon (ASCVTS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白石修一
2. 発表標題 肺動脈閉鎖・肺動脈弁逆流を合併した新生児重症三尖弁閉鎖不全（エプスタイン病・三尖弁異形成）の外科治療
3. 学会等名 West Japan Conference for Procedures in CVS (WEP) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋利典、土田正則
2. 発表標題 成人先天性心疾患における三尖弁手術の手術成績と問題点
3. 学会等名 第75回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋利典、羽山響、土田正則
2. 発表標題 完全大血管転位に対する心房スイッチ手術 (Senning/Mustard) 術後の遠隔期問題点
3. 学会等名 第24回日本成人先天性心疾患学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiraishi Shuichi, Maya Watanabe, Ai Sugimoto, Masashi Takahashi, Masanori Tsuchida
2. 発表標題 Autologous pulmonary artery patch aortoplasty for arch anomaly
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the Asian Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeon (ASCVTS) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 二心室修復を目指した両側肺動脈絞扼術の治療成績と問題点
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 自己肺動脈パッチを用いた大動脈弓再建
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 新生児開心術中に認めた僧帽弁逆流の術後経過及び遠隔期心機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 先天性心疾患の成人期再手術における再胸骨正中切開の危険性の検討
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Shigehito Baba, Aya Miyazaki, Hirofumi Tsuru, Shunsuke Nukaga, Toru Watanabe, Masanori Tsukada, Junichi Ozawa, Tadaaki Abe, Fujito Numano, Ai Sugimoto, Maya Watanabe, Shuichi Shiraishi, Akihiko Saitoh
2. 発表標題 CRT by pacing of right ventricular dorsal site of inflow and anterior outflow for ccTGA
3. 学会等名 PediRhythmX: World Congress of Pediatric & Congenital Heart Rhythm Disorders 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋利典、羽山響、土田正則
2. 発表標題 完全大血管転位に対する心房スイッチ手術 (Senning/Mustard) 術後の遠隔期問題点
3. 学会等名 第24回日本成人先天性心疾患学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白石修一 渡邊マヤ 杉本愛 高橋利典 羽山響 土田正則
2. 発表標題 体肺動脈短絡術後急性期イベントの危険因子と手術戦略の妥当性の検討
3. 学会等名 第53回日本心臓血管外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白石修一、渡邊マヤ、杉本愛、高橋利典、羽山響、土田正則
2. 発表標題 最近のTCPC conversion術後中期成績
3. 学会等名 第25回日本成人先天性心疾患学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 白石修一 渡邊マヤ 杉本愛 高橋利典 羽山響 土田正則
2. 発表標題 単心室疾患児の出生時低体重がFontan術後血行動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第54回日本心臓血管外科学会総会
4. 発表年 2024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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------