

令和元年6月6日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10639

研究課題名(和文)位相差X線CTを用いた先天性心疾患の刺激伝導系の非破壊三次元的解析法の開発

研究課題名(英文)Three dimensional surgical anatomy of cardiac conduction system within whole heart by phase-contrast computed tomography

研究代表者

森田 紀代造 (Morita, Kiyozo)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：70174422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまでヒト剖検心標本74標本に対する位相差CTを行い、心室構築の特定困難な無脾症の1例を除き、刺激伝導組織は連続追跡可能な組織密度の低い領域として示された。非破壊的3次元再構築された刺激伝導系の走行から、従来の病理学的知見を追従する結果に加え、房室中隔欠損、大動脈弁奇形、右側相同症、修正大血管転位症などの疾患群において、これまで明らかでなかった多彩な伝導系走行について、詳細な知見が蓄積されてきている。さらなる多数例での結果を必要に応じ病理学的対比とともに検討し、頑健性、再現性の高い知見創出、デジタルデータからの3Dプリントモデル作成、などさらなる研究発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来病理組織学検索によってのみ可能であった多彩な先天性心疾患の刺激伝導系走行に関する新たな知見を得た。本解析方法は心臓標本を非破壊にて解析することが可能であることから、発生頻度が希少で貴重な心臓標本にも対象を拡大することが可能であり国内に保管されている多くの心臓標本の体系化に寄与するものと期待される。今後、心臓手術における刺激伝導障害予防ガイドライン作成、医学生教育や若手心臓外科医トレーニングなどの観点においても臨床情報を組み合わせた剖検心標本公開ライブラリー、3Dプリントモデル制作受注あるいはwebサイトでの研究成果の社会還元が可能と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The synchrotron radiation-based phase-contrast computed tomography (PCCT) allows non-destructive visualization of the cardiac conduction system within human whole heart specimens. We examined 74 cardiac specimens with various congenital heart diseases obtained by autopsy (i.e., normal heart, VSD, AVSD, congenital aortic valve anomaly, corrected TGA, heterodoxy syndrome) and verified the specific three-dimensional image of conduction system as a serially traceable low-density area in relation to the type of malformations. This novel methodology of 3D reconstruction of cardiac conduction system using PCCT provide powerful insights into operative and other therapeutic procedures in congenital heart diseases,

研究分野：先天性心臓血管外科

キーワード：心臓刺激伝導系 先天性心疾患 位相差X線CTスキャン

1. 研究開発当初の背景

(1) 先天性心臓外科領域では外科手技による 刺激伝導系損傷に伴う術後房室ブロックがときに生命予後を著しく損なうこととなる。従ってこれらを確実に回避 するためには各疾患特異的な刺激伝導系の理解が不可欠である。これまで刺激伝導系解剖は病理組織を使用した連続切片標本の詳細な組織学的解析に基づいて体系化されてきたが、各種複雑心奇形における刺激伝導系の走行は正常心とは全く異なり、各疾患、病型ごとに特有の形態をとることが多い。ことに単心室や左右相同症(Isomerism)における刺激伝導系走行については未だ不明な点が多い。

(2) 一方Spring-8 において使用可能な放射光位相差 X 線 CT: synchrotron radiation-based phase-contrast computed tomography (以下PCCT)は医療現場で用いられる CT の約1000倍の密度分解能が高いことから特に X 線の吸収の少ないいわゆるソフトマテリアル(冠動脈、心筋組織、大動脈壁、軟部組織等が含まれる)のわずかな密度差に由来する局所心血管系構造の解析についても既に報告されている。そこで我々は本法を用いたヒト心臓の刺激伝導系走行の非破壊形態 解析と3D立体再構築法の開発のための研究 を立案した

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は SPring8 における位相差X線 CT を用いて各種先天性心疾患標本の3次元非破壊解析法を開発し、各複雑心奇形の刺激伝導系の走行を集約的体系的に分析することである。(2) 研究期間における具体的な目標は 正常のヒト心臓抽出標本の微細構造を位相差X線 CT により解析し、測定機器・条件の組織 density の識別分解能に及ばず効果を検討し、組織密度差をもとに刺激伝導系組織を周囲心筋組織 から分離同定する3次元非破壊解析法を開発する この方法により各種の病理解剖にて提供された先天性心奇形保存心臓標本の刺激伝導系を3次元立体再構築解析し先天性心疾患別に分析検討する。 本邦の他の病理学教室にて保存されている標本の集約的系統的解析をネットワーク化し将来的な疾患病型別のレジストリーとして刺激伝導系の知見を集積するシステムの構築を目指す。

3. 研究方法

(1) 国内施設にて剖検時に摘出保存された正常および先天性心疾患各病型の心臓標本を試料として用いる。これらの試料は各施設での倫理委員会にて承認を得たものである。

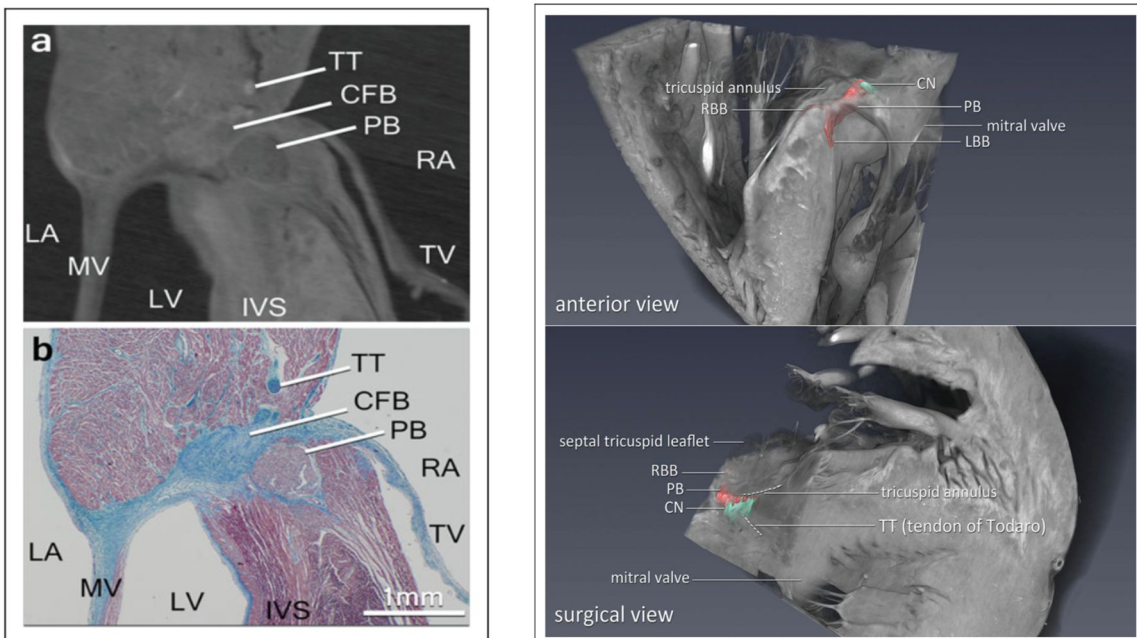
(2) 位相差X線CT測定方法: 対象標本を大型放射光施設 SPring8(兵庫県佐用郡)の共用ビームライン BL20B2 において位相差X線 CT 装置を用いて非破壊かつ高解像度、高コントラストの三次元画像測定に供する。BL20B2医学利用棟ハッチにTalbot型干渉計位相差CT撮影装置を組む。試料は生理食塩 水に浸し、180度回転する間に900投影の撮影を行う。各角度で位相板を回転して5枚の異なる位 相での撮影を行う。使用するエネルギー(波長)は 25keV 程度を想定している。各標本について 4 時間程度の測定時間を要する

(3) 位相差 X 線 CT 測定データ解析: 得られた画像はワークステーションなど画像解析用PCで解析ソフト(Image J)を用いて至適断面を作成した上でセグメンテーションソフト(MIB)、三次元画像解析ソフト(Drishti, Amira等)を用いることで刺激伝導系の三次元画像の再構築、評価を行う。同時に標本によっては標本の病理組織学的解析 標本については研究代表者施設病理部において必要な箇所を切り出し、連続切片を作成、Masson 染色にて刺激伝導系の病理顕微鏡的観察に供する。

4 研究結果

(1) 放射光を用いた位相差X線CTによる剖検心臓標本でのヒト心臓刺激伝導系の3次元的可視化

Three dimensional surgical anatomy of cardiac conduction system within whole heart by phase-contrast computed tomography :



The feasibility of PCCT for visualization of the atrioventricular (AV) conduction axis in human whole heart specimens was tested using four postmortem structurally normal newborn hearts obtained at autopsy. In PCCT images

of all four of the whole hearts of newborns, the AV conduction axis was distinguished as a low-density structure, which was serially traceable from the compact node to the penetrating bundle within the central fibrous body, and to the branching bundle into the left and right bundle branches. This was verified by histological serial sectioning. Conclusion: This is the first demonstration that visualization of the AV conduction axis within human whole heart specimens is feasible with PCCT.

(2) 位相差 X 線 CT 法による房室中隔欠損症の刺激伝導系の走行経路

Anatomy of the conduction system in atrioventricular septal defect by high-resolution phase-contrast CT imaging

The objective of this study using 20 specimens with atrioventricular defect (AVSD) was to analyse the atrioventricular (AV) node and the right bundle branch (RBB) according to surgeon's view. Obtained PCCT image sequence was resliced on an optimal angle to observe the AV conduction axis using imaging software such as Image J, and Amira. A Ratio of the length between AV node and RBB divided by the length of AV annulus was calculated. Measurement was performed in four out of twenty specimens

In all of 20 AVSD cases Conduction system of AVSD was visualized. Atrioventricular (AV) node and right bundle branch were both identified. Mean aforementioned ratio was calculated to approximately 0.7. (range: 0.50-0.85) Mean length between the orifice of coronary sinus and AV node was 1.60 mm. (range: 1.43-1.85). In Conclusion, we confirmed that

three dimensional imaging is beneficial to understand the conduction system in AVSD according to surgeon's view. Quantitative measurement of the structures would provide great help to better and safer surgery.

(3) 位相差 X 線 CT 法を用いた大動脈弁下左室流出路の刺激伝導系 3 次元外科解剖 :

位相差 X 線 CT 法により whole heart ないし心室中隔ブロックを非破壊的に 3 次元画像構築した。すべての標本において刺激伝導系は低濃度領域として描出され CT 値から semi-automatically に segmentation 可能であった。大動脈弁、MS、左心測刺激伝導系 (心室中隔 crest よりも左側) 走行との関係性を評価した。この結果大動脈 2 尖弁 : 前後タイプ。貫通束 (PB) は左側移行し aorto-mitral カーテン尾側より心内膜下 (大動脈弁輪との最小距離 1.2mm) を MS 下縁 MS 1/2 での左脚基部 (同 1.9mm/MS height 1mm) 移行部まで走行。大動脈 1 尖弁 : 後方に 1 交連。PB 左側移行後弁輪の付着する右繊維三角 (RFT) 尾側心内膜下 (同 0.9mm) を走行、MS 後下縁尾側到達後速やかに幅広い左脚に移行 (同 1.2mm=MS height)。以上から MS 後下縁よりさらに後方・左側の大動脈弁輪は左脚基部以前の左側 PB が RFT 尾側を走行し大動脈弁輪とも近接するため大動脈弁輪の厚さ・AMC との関係などからも確実な認識が重要であると考えられた。

(4) 無脾症における刺激伝導系の非破壊的画像による形態解析

:AV conduction axis in right isomerism syndrome using non-destructive imaging method.

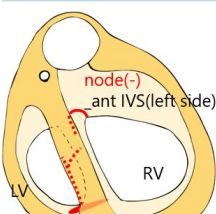
	<u>correct</u> Dx /excluding venous anomaly	post tract	ant tract
	AVSD DORV PS NGA	Rt RA_Lt IVS_Lt_LBB_Rt_RBB	Lt VIF/disrupt
Sh14	AVSD TGA PA	Rt RA_Rt IVS_Rt_LBB_Lt_RBB	node(-)_ant IVS(left s
	AVSD DORV NGA PS	RtRA_crest_LtIVS_crest_LBB	RtRA_LtVIF_Lt IVS_crest_LBB
	AVSD TGA PA	RtRA_crest_Rt_IVS_RtLBB_LtRBB	RtRA_LtVIF(Lt side)_RtIVS_RtLBB_LtRBB
	CILV TGAAo from Rt rudiRV	Rt RA_Lt IVS_Lt_LBB_Rt_RBB	hypoplastic
	CILV NGA Ao from Rt LV	Lt post node_Rt IVS-Lt IVS_Rt IVS_Rt LBB	inf S(Rt side)_Rt LBB
Sh22	CIIV TGA PA	Lt RA_Rt IVS_Rt LBB	Lt RA_Rt IVS_Rt LBB
	CILV PA TGA	RA_Rt IVS_crest_LBB_RBB	Rt RA_VIF_disrupt
	CIRV DORV TGA inf S- Rt VIF	Rt RA_Rt IVS_Rt_LBB_Lt_RBB	Rt RA_Rt VIF_Lt IVS_BB
	CILV TGA PA Ao from LV	Rt inferior RA_free wall intra mural_Lt IVS_Lt_LBB_Rt_RBB	Rt RA_inf S(Rt side_intramural Lt side)_Lt LBB_crest
Sh21	CIRV PA Ao from ant rudi LV	Rt RA_sub annulus in rt inferior RV_to IVS	Rt RA_Rt posterior IV
Sh19	CIRV PA Ao from ant rudi LV IVS not defined	Lt RA_Lt IVS_Lt RBB thin/disrupt	ant IAS_Lt IVS intram
	CIRV PS	definition difficult	definition difficult

Andersonらによる病理学的検索によれば無脾症における房室間刺激伝導系の規定因子は心室 topology と AV connection とされている。しかし連続切片化のためマクロ形態内での走行再構築が難しく空間的理解を含め不明な点が多い。本

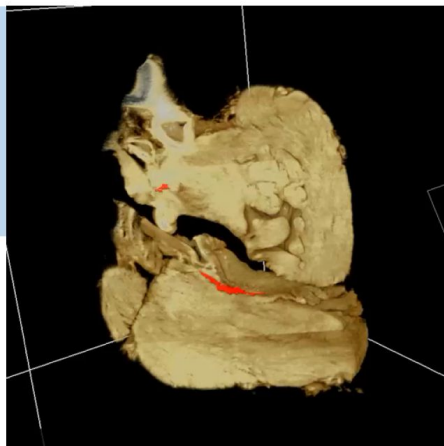
研究では13例の無脾症剖検心を位相差CTにて房室間刺激伝導系を連続追跡により同定、解析した。Indeterminate 心室の1例を除き全例において刺激伝導系を低濃度域として特定可能であり、sling 形成する dual bundle を4例に認めただけ、痕跡的～途絶を含む種々の bundle、node の異常を認め、これらを立体画像に再構築したさらに房室刺激伝導系走行と、indeterminant ventricle 症例、topology との関連、心房中隔と心室中隔の alignment など心内形態との密接な関連性が明らかになった。すなわち前方・後方の bundle は心房内異常筋束の前・後付着点と心室中隔との整列に従った走行形態発生をとること、また心房中隔と心室中隔の整列が全く得られない形態では、node から直近の IVS/VIF/ infS のいずれかに到達するまで間、房室弁輪に接した走行・心室自由壁内走行などの多彩な走行異常を認めル事が確認された。この結果相対 CT 画像は非破壊画像のため立体的再構築が容易なうえ、撮影後も実際の標本と照合してさらなる詳細な理解も可能であり無脾症の刺激伝導系解析に対して有用な方法であった。

AVSD TGA PA

AV valve: comon
 AV connection: bivent. LV/RV left hand
 VA connection: TGA PA (Ao from Lt RV)



Rt RA_Rt_IVS_Rt_LBB_Lt_RBB



(5) 位相差イメージングによる心臓刺激伝導系形態解析—さらなる知見創出と社会貢献に向けて—

心臓手術では、心臓刺激伝導系走行の解剖学的理解が不可欠である。しかし従来の組織学的検索により得られる知見は限られており、3次元での刺激伝導系の外科解剖は、多くの心臓外科医にとり十分に理解しうるものとはいえなかった。SPRing8における放射光を用いた位相差 X 線 CT により、ヒト剖検心における刺激伝導系の非破壊的可視化が可能である。2015 年以降 BL20B2 の位相差 X 線 CT を用いた心大血管微小構造解析グループの小児心臓外科医からなる研究チームにて、これまで剖検心標本 36 例に対し刺激伝導系の解析を行った。これまで得られた結果を踏まえ、今後の発展性と課題について考察する。

1) 臨床応用への将来展望: In vivo の位相差イメージングは一部臓器に対し研究開発が行われているが、心臓刺激伝導系解析に対しては肺、胸郭など周囲の非軟部組織; 時間分解能; エネルギー量など多くの問題が想定される。上述の点から、さらに手術救命率向上に伴う剖検の激減、心臓病理標本の保守管理上の問題による劣化・廃棄が危惧される現状からも、本法を用いた先天性心疾患標本の系統的解析が最適と考えられる。これまで研究者所属機関の標本を扱ってきたが、参加施設を拡大し、先天性心疾患デジタル標本として後世に残す意義は大きい。しかしながら現時点までに参加施設の拡大は進んでおらず、医学研究における倫理指針、authorship、画像解析手法の習得など研究参加における複合的な障壁に対し解決が求められる。

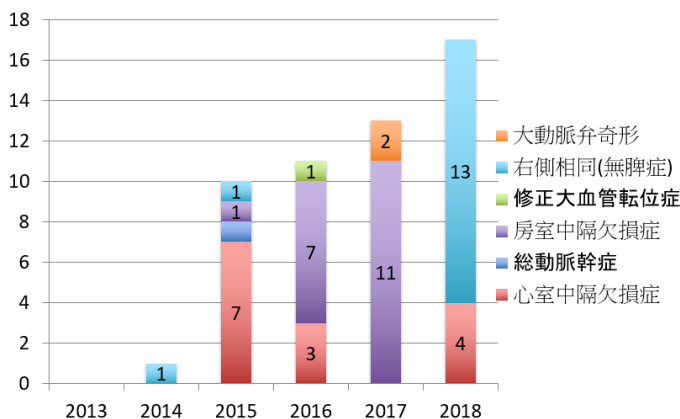
2) 学術的知見

方法論としての確立: 刺激伝導系走行解析手法としての頑健性、精緻性、病理組織評価との等価性などの発信が必要であるが、現在なおこれらの情報が未知の疾患における刺激伝導系解析が本研究により明らかとなるのが期待される。

3) 社会貢献

位相差 CT 画像の二次利用として 3D PDF の操作可能なデータ公開、刺激伝導系の入った 3D プリントモデル制作など、貴重な先天性心疾患 3 次元データから心臓外科医の手術シミュレーションをはじめ、小児循環器医、広く心臓病の学習者を高い教育効果で支援することが可能である。ファイル形式ごとの最適な画像処理などが今後の課題である。

心疾患剖検心標本に対する位相差CT測定



引用文献

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Oct;63(10):590-2. doi: 10.1007/s11748-015-0565-4. Epub 2015 Sep 1.
Impact of synchrotron radiation-based X-ray phase-contrast tomography on understanding various cardiovascular surgical pathologies.

Tsukube T¹, Yagi N², Hoshino M², Nakashima Y³, Nakagawa K⁴, Okita Y⁵.

Hoshino M¹, Uesugi K, Yagi N, Mohri S, Regini J, Pierscionek B.

Optical properties of in situ eye lenses measured with X-ray Talbot interferometry: a novel measure of growth processes.

PLoS One. 2011;6(9):e25140. doi: 10.1371/journal.pone.0025140. Epub 2011 Sep 20.

Smith A, Ho SY, Anderson RH et al. The diverse cardiac morphology seen in hearts with isomerism of the atrial appendages with reference to the disposition of the specialised conduction system. *Cardiol Young* 2006;16:437

黒澤博身, Becker AE. 刺激伝導系: 先天性心疾患の外科アトラス, Springer-Verlag Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 1987

5. 主な発表論文等

雑誌論文

(計 2件)

Shinohara G, **Morita K**, Hoshino M, Ko Y, Tsukube T, Kaneko Y, Morishita H, Oshima Y, Matsuhisa H, Iwaki R, Takahashi M, Matsuyama T, Hashimoto K, Yagi N. Three Dimensional Visualization of Human Cardiac Conduction Tissue in Whole Heart Specimens by High-Resolution Phase-Contrast CT Imaging Using Synchrotron Radiation. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2016, Vol. 7(6) 700-705

Kaneko Y¹, Shinohara G², Hoshino M³, Morishita H⁴, Morita K², Oshima Y⁵, Takahashi M⁶, Yagi N³, Okita Y⁷, Tsukube T⁸. Intact imaging of human heart structure using X-ray phase-contrast tomography *Pediatr Cardiol* (2016) doi: 10.1007/ s00246-016-1527-z

学会発表 (計 15 件)

篠原 玄、森田紀代造、木南寛造、ほか 無脾症における刺激伝導系の非破壊的画像による形態解析 第49回日本心臓血管外科学会学術総会 2019年2月 岡山

篠原 玄、森田紀代造、金子幸裕、ほか 位相差X線CT法を用いた大動脈弁下左室流出路の刺激伝導系3次元外科解剖 大動脈弁手術における房室ブロック発生の要因 第71回日本胸部外科学会定期学術集会 2018年10月 東京

篠原 玄、森田紀代造、金子幸裕、ほか 位相差X線CT法を用いた大動脈弁下左室流出路の刺激伝導系3次元外科解剖 大動脈弁手術における房室ブロック発生の要因 第 回心臓外科研究懇話会 2018年9月 焼津

篠原 玄、森田紀代造、木南寛造、ほか 位相差イメージングによる心臓刺激伝導系形態解析—さらなる知見創出と社会貢献に向けて— SPring8 シンポジウム 2018年8月 姫路

篠原 玄、森田紀代造、金子幸裕、ほか ヒト剖検心における位相差CTイメージングによる刺激伝導組織密度の評価 第54回小児循環器学会総会・学術集会 2018年7月 横浜

Gen Shinohara, Kiyozo Morita, et al. Three dimensional surgical anatomy of cardiac conduction system within whole heart by phase-contrast computed tomography *World society for pediatric and congenital heart surgery* 2018年 7月 florida

吉竹修一、金子幸裕、ほか 位相差X線CT法による房室中隔欠損症の刺激伝導系の解析 第48回日本心臓血管外科学会学術総会 2018年2月 三重

吉竹修一、森下寛之、金子幸裕、ほか 位相差X線CT法による房室中隔欠損症の刺激伝導系の走行経路 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会 2017年7月 浜松

篠原 玄、森田紀代造、金子幸裕、ほか 放射光を用いた位相差X線CTによる複雑心奇形剖検心標本におけるヒト刺激伝導系の3次元的可視化 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会 2017年7月 浜松

森下寛之、金子幸裕、森田紀代造、ほか 位相差X線CT法による心室中隔欠損症の刺激伝導系の走行経路 第47回日本心臓血管外科学会学術総会 2017年2月-3月 東京

篠原 玄、森田紀代造、宇野吉雅、ほか 放射光を用いた位相差X線CTによる剖検心標本でのヒト心臓刺激伝導系の3次元的可視化 第47回日本心臓血管外科学会学術総会 2017年2月-3月 東京 最優秀演題

篠原 玄、森田紀代造、黄 義浩、ほか 放射光を用いた位相差 X 線 CT による whole heart 標本における。ヒト心臓刺激伝導系の可視化 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2016 年 7 月 東京
森田紀代造 SPring8 における放射光・位相差 X 線 CT を用いた心臓血管構造解析研究と心臓外科への応用:whole heart 標本におけるヒト心臓刺激伝導系の 3 次元的可視化
第 59 回関西胸部外科学会学術集会 2016 年 6 月 三重
Shinohara G, Morita K, Ko Y et al 3D visualization of the cardiac conduction system in human heart specimens by the high-resolution phase contrast CT imaging World society for pediatric and congenital heart surgery regional meeting Kyoto symposium 2015 年 11 月 京都
篠原 玄、森田 紀代造、築部卓郎、ほか 位相差 X 線 CT による心臓刺激伝導系の三次元的顕微法による可視化
第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会 2015 年 10 月 神戸

産業財産権 なし
出願状況 なし
取得状況 なし

6 . 研究組織

研究代表者
森田紀代造
KIYOZO MORITA
東京慈恵会医科大学
心臓外科学講座
教授
研究者番号 70174422