

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17085

研究課題名（和文）心筋病理解析を用いたFallot四徴候症修復術後の突然死の新たな予測法の確立

研究課題名（英文）The development of a novel histopathological predictive method of sudden cardiac death in patients with tetralogy of Fallot

研究代表者

石北 綾子（Ishikita, Ayako）

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：60829232

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）：幼少期にFallot四徴症修復術を受けた成人患者からカテーテルを用いて右室心筋を採取し、病理学的に評価を行った。結果、右室心筋は中等度肥大しており、右室は中等度から高度に線維化していた。また、右室の線維化はCTやMRIで測定した細胞外容積分画という指標と相関していた。非侵襲的な画像評価でも侵襲的な右室心筋の評価と同等の情報が得られることが示唆された。さらに、無症状患者においてもこの右室心筋傷害は確認された。突然死予防には、非侵襲的な画像検査も含めた定期的な右室心筋傷害の評価が必要であり、治療介入の指標になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医学の進歩により以前は救命できなかったファロー四徴症患者の多くが若年成人まで生存できるようになった。しかし、無症状で社会的に自立している若年成人患者にも、突然死の危険性があり、解決が急務である。本研究により、無症状のうちから右室心筋傷害が進行していること、および非侵襲検査でも右室心筋傷害を評価できることが示された。外来での、定期的な右室心筋傷害評価の意義が明確となり、より適切なタイミングでの治療介入が予後改善に寄与できると期待される。

研究成果の概要（英文）：Right ventricular myocardium specimens by a transcatheter biopsy from adult patients with repaired tetralogy of Fallot were assessed pathologically. As a result, the right ventricular myocardium was moderately hypertrophied, and the right ventricle was moderate to highly fibrotic. In addition, fibrosis in the right ventricle correlated with an index called extracellular volume fraction measured by CT or MRI. Therefore, it was suggested that non-invasive image evaluation could provide the same information as invasive right ventricular myocardium evaluation. Furthermore, this right ventricular myocardial injury was also confirmed in asymptomatic patients. Thus, preventing sudden death requires regular right ventricular myocardial damage assessment, including non-invasive imaging, and is considered an intervention indicator.

研究分野：成人先天性心疾患

キーワード：成人先天性心疾患 ファロー四徴症 右室心筋傷害 突然死

1. 研究開始当初の背景

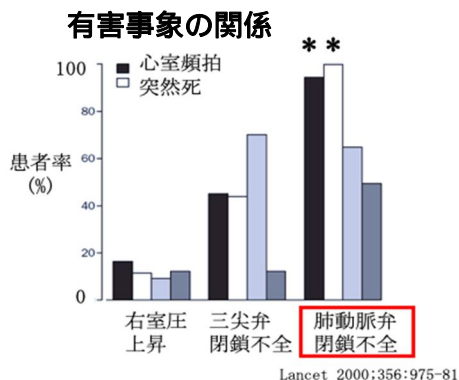
心臓外科手術の進歩により複雑心奇形を含む先天性心疾患の多くが成人期まで生存できるようになった。国内の先天性心疾患患者数は、小児症例より成人症例の方が多く、年間 10,000 人の割合で成人先天性心疾患患者が増加している。一方で、多くの患者は完全な根治には至っておらず、術後の合併症・遺残症・続発症を伴うことが少なくない。

Fallot 四徴症はチアノーゼ性心疾患の中で最多である。術後、無症候で社会的に自立していても、突然死の原因となる心室頻拍が 10-20%の症例に出現し、そのまま**突然死に至るリスクが高い**と報告されており、解決すべき問題である。

この突然死は右室心筋傷害すなわち右室線維化が関与していることが報告されている。右室線維化の原因は、幼少期のチアノーゼ・手術侵襲・術後経過・術後遺残症・続発症などさまざまであるとされているが、肺動脈弁閉鎖不全症が増悪因子の一つであると報告されている(図 1)。しかしながら、肺動脈弁閉鎖不全症に対する治療介入が右室線維化を抑制したという報告はなく、肺動脈弁置換術による予後改善効果は証明されていない。

適切に右室心筋傷害を評価し、TOF 修復術後の突然死リスクを層別化し生命予後を改善する必要に迫られている。

図 1. TOF 復術後遠隔期の合併症と



2. 研究の目的

(1) 右室心筋傷害を病理学的に評価する

無症候患者を含む成人 Fallot 四徴症患者の右室心筋を病理学的に評価し、その他の臨床所見との検討を行う。

(2) 非侵襲的画像検査と病理学的(侵襲的)検査の相関関係を評価する

CT, MRI 検査といった非侵襲的画像検査から得られる細胞外容積分画と、病理学的検査の関係を明らかにし、日常診療において実行可能性の高い指標を探索する。

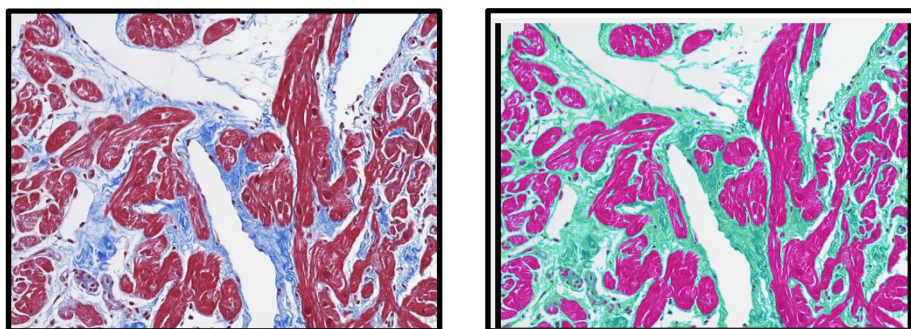
(3) 右室心筋傷害を用いた治療基準で、突然死予防の治療適応を提唱する

3. 研究の方法

(1) 右室心筋の病理学的評価

経皮的右室心筋生検を行い、ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクローム染色を行い、光学顕微鏡 KEYENCE (BZ-X800) で観察し、解析ソフト BZ-X800 analyzer を用いて評価する。右室心筋細胞のサイズはヘマトキシリン・エオジン染色において核を横断する径で測定する。右室線維化は 1 視野における線維化の割合として解析をする(図 2)。

図 2. 右室心筋のマッソン・トリクローム染色(左)と BZ-X800 による解析(右)



$$\text{線維化の割合} = (\text{緑領域}) / (\text{緑} + \text{ピンク領域})$$

(2) 臨床所見

医療記録を用いて以下の情報を収集する

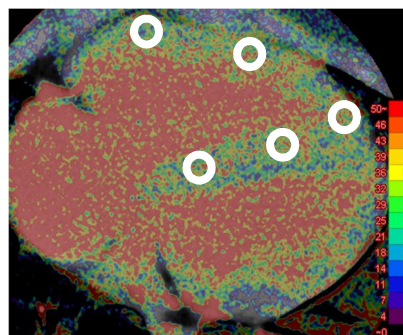
心臓エコー検査：左室駆出率、各種弁膜症

心臓 MRI 検査：右室拡張末期容積、右室収縮末期容積、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、肺動脈弁逆流流量、大動脈弁逆流流量、右室駆出率、左室駆出率、細胞外容積分画

心臓カテーテル検査：右心カテーテル検査による圧力データ、心拍出量、酸素飽和度

(3) CT 検査：遅延造影 CT 所見を解析ソフト (Ziostation2) で解析し細胞外容積分画を算出した。(図3) 右室自由壁基部、中部、心尖部、中隔基部、中部の五箇所を平均した。

図3.解析ソフトを用いた細胞外容積分画算出



(4) 解析方法

上記で得られた情報を、解析ソフト JMP Pro で解析した。

4. 研究成果

(1) 解析症例

Fallot 四徴症修復術後の成人症例で日常診療において心筋生検での評価を行った 32 症例を検討した。年齢の中央値は 32 歳で、47%の 15 症例が男性であった。2 症例が NYHA 分類 Ⅲ度で症候性であったが、その他の 30 症例は NYHA 分類 Ⅰ度あるいはⅡ度であり、日常生活においては無症候の症例であった。修復術は中央値 3 歳に行われていた。

(2) 右室心筋の病理学的解析

心筋の核を横断する心筋径は平均 $17\mu\text{m}$ で心筋細胞は肥大していた。右室心筋線維化の割合は平均 21%であり著明に線維化していた。症候性の 2 症例は、1 症例目：心筋径 $20\mu\text{m}$ 、線維化の割合 37%、2 症例目：心筋径 $16\mu\text{m}$ 、線維化の割合 31%と右室心筋傷害が顕著であった。しかし、同 2 症例を除く 30 症例においても、心筋径は平均 $16\mu\text{m}$ 、線維化の割合 20%と右室心筋傷害は確認された。

(3) 心臓 MRI 検査所見

心臓 MRI 検査結果は、28 症例から得られた。右室拡張末期容積分数は平均 $155\text{ml}/\text{m}^2$ 、右室収縮末期容積分数は平均 $95\text{ml}/\text{m}^2$ と右室は拡大し、右室駆出率は平均 41%と低下していた。肺動脈逆流率は 30%と高く、28 症例中 17 症例が肺動脈逆流率 25%以上の中等度以上の肺動脈逆流を呈していた。

(4) 心臓カテーテル検査所見

右心房圧の平均は 7mmHg と上昇していたが、平均肺動脈圧の平均は 16mmHg であり肺高血圧症を呈する症例は認めなかった。心拍出量係数の平均は $3.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ と保たれており、 Q_p/Q_s の平均が 1.1 と有意な残存短絡は確認できなかった。肺動脈-右室最大圧較差は平均 30mmHg と上昇しており、32 症例中 14 症例が有意な肺動脈狭窄を呈していた。

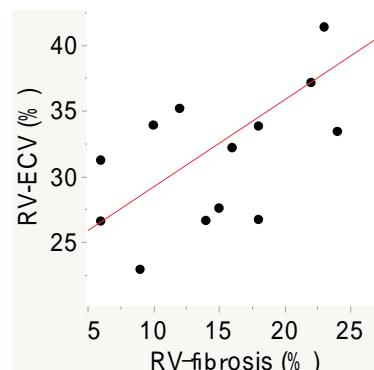
(5) 右室線維化と臨床所見の比較

右室線維化の割合と、右室拡張末期容積分数、右室収縮末期容積分数、右室駆出率、肺動脈逆流、肺動脈狭窄の相関を検討した。相関係数は順に、0.39, 0.36, -0.28, -0.24, -0.37 と計算されたがいずれも統計学的に有意ではなく、右室線維化を示すことができる臨床所見を本研究では確認できなかった。

(6) 遅延造影 CT による細胞外容積分数と病理学的検索による線維化の割合の比較

遅延造影 CT が撮影できた 15 症例において検討した。15 症例の右室線維化の割合は平均 16%であった。一方、遅延造影 CT を解析し得られた細胞外容積分数は平均 33%であった。これらは相関係数=0.64, $P<0.01$ と統計学的に有意な相関関係を示した。

図4.右室細胞外容積分数と右室線維化の相関



(7) 本研究の位置付けとインパクト

Fallot 四徴症修復術後の若年成人の突然死については右室心筋傷害が深く関わっている。その心筋傷害の要因は、疾患そのもののスペクトラムの広さ、罹病期間の長さ、手術術式の多様性、続発症・遺残症の違いから、多岐にわたっている。そのため、本研究が示すように、臨床所見から右室心筋傷害を類推することは困難である。心筋生検による病理学的な検証は右室心筋傷害を直接的に評価できる方法ではあるが、その侵襲的な性格から定期的な外来検査を行うことは不可能である。本研究において、遅延造影 CT 検査によって算出された細胞外容積分数が右室心筋の線維化の割合とよく相関することが示された。

非侵襲画像検査である CT で定期的な右室心筋傷害の評価を行うことで、治療を最適化することができることを示したといえる。

(8) 今後の展望

遅延造影 C T での評価について症例を積み、実臨床のスタンダードとなれるか検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Umemoto Shintaro, Sakamoto Ichiro, Abe Kohtaro, Ishikita Ayako, Yamasaki Yuzo, Hiasa Ken-ichi, Ide Tomomi, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Preoperative Threshold for Normalizing Right Ventricular Volume After Transcatheter Closure of Adult Atrial Septal Defect	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1312 ~ 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0136	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 Nagata Hazumu, Sakamoto Ichiro, Fukuoka Shouji, Ishikita Ayako, Uike Kiyoshi, Nagatomo Yusaku, Hirata Yuichiro, Yamamura Kenichiro, Ohga Shouichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 285 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01685-y	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 Kang Min-Jeong, Sawatari Hiroyuki, Chishaki Hiroaki, Shinbara Ryoji, Yamasaki Keiko, Sato Tasuku, Fujita Kanae, Sakamoto Ichiro, Hiasa Ken-ichi, Ishikita Ayako, Umemoto Shintaro, Nishizaka Mari, Tsutsui Hiroyuki, Kamiya Chizuko A., Niwa Koichiro, Chishaki Akiko	4. 巻 35
2. 論文標題 Elaborate evaluation of serial changes in electrocardiograms of atrial septal defects after transcatheter closure for a better understanding of the recovery process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1594 ~ 1604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01632-x	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 Ishikita Ayako, Sakamoto Ichiro, Yamamura Kenichiro, Umemoto Shintaro, Nagata Hazumu, Kitamura Yoshiyuki, Yamasaki Yuzo, Sonoda Hiromichi, Tatewaki Hideki, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Usefulness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Infective Endocarditis in Patients With Adult Congenital Heart Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1067	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ayako Ishikita, Ichiro Sakamoto, Yuzo Yamasaki, Yuichi Yamada, Akiko Nishizaki, Shintaro Umemoto, Hazumu Nagata, Kenichiro Yamamura, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Extracellular Volume Measured by Computed Tomography was Correlated with Right Ventricular Fibrosis in Patients with Adult Congenital Heart Disease
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichiro Sakamoto, Ayako Ishikita, Akiko Nishizaki, Shintaro Umemoto, Hazumu Nagata, Kenichiro Yamamura, Hiromichi Sonoda, Akira Shiose, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Leaflet Anomaly is Responsible for Tricuspid Regurgitation in Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries and Systemic Right Ventricle
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayako Ishikita, Ichiro Sakamoto, Shintaro Umemoto, Yasushi Mukai, Kazuo Sakamoto, Susumu Takase, Shunsuke Kawai, Kazuhiro Nagaoka, Kohtaro Abe, Hazumu Nagata, Kenichiro Yamamura, Akiko Chishaki, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Catheter Ablation is an Effective Management Strategy for Tachyarrhythmias in Patients with Adult Congenital Heart Disease
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1Ayako Ishikita, 1Ichiro Sakamoto, 1Shintaro Umemoto, Kohtaro Abe, Hazumu Nagata, Kenichiro Yamamura, Hideki Tatewaki, Akira Shiose, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 18F-FDG PET/CT could Increase the Diagnostic Accuracy of Infective Endocarditis in Patients with Adult Congenital Heart Disease
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石北綾子, 坂本一郎, 細川和也, 阿部弘太郎, 梅本真太郎, 永田弾, 山村健一郎, 帯刀英樹, 塩瀬明, 筒井裕之
2. 発表標題 Treat and Repairを行った重症肺高血圧症合併の心室中隔欠損症
3. 学会等名 第6回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------