

Sat. Jul 8, 2017

ROOM 4

Presidential Award Presentation

Presidential Award Presentation (II-PAL)

座長:坂本 喜三郎(静岡県立こども病院)

座長:安河内 聡(長野県立こども病院 循環器小児科)

8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4 (Exhibition and Event Hall Room 4)

[II-PAL-01] 遺伝性出血性末梢血管拡張症における遺伝子変異と臨床像

○千田 礼子<sup>1,2</sup>, 新谷 正樹<sup>2</sup>, 島田 光世<sup>2</sup>, 古谷 喜幸<sup>2</sup>,  
稲井 慶<sup>2</sup>, 松岡 留美子<sup>2</sup>, 朴 仁三<sup>2</sup>, 中西 敏雄<sup>2</sup> (1.陸上  
自衛隊幹部学校, 2.東京女子医科大学 循環器小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

[II-PAL-02] V407I-BMP10変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない

○齋藤 和由, 廣野 恵一, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小澤  
綾香, 市田 路子 (富山大学 医学部 小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

[II-PAL-03] Fontan患者における安静時の一回換気量がPeak VO<sub>2</sub>に及ぼす影響

○古賀 恭子<sup>1</sup>, 兒玉 祥彦<sup>2</sup>, 瓜生 佳世<sup>1</sup>, 中村 真<sup>2</sup>, 佐川  
浩一<sup>2</sup>, 石川 司朗<sup>2</sup> (1.福岡市立こども病院 検査部,  
2.福岡市立こども病院 循環器科)

8:30 AM - 9:20 AM

[II-PAL-04] 光緩衝断層法 (OCT) を用いた川崎病遠隔期冠動脈病変における Vasa Vasorumの検討

○垣本 信幸<sup>1</sup>, 武内 崇<sup>1</sup>, 樽谷 玲<sup>2</sup>, 猪野 靖<sup>2</sup>, 田中 篤<sup>2</sup>,  
久保 隆史<sup>2</sup>, 末永 智浩<sup>1</sup>, 立花 伸也<sup>1</sup>, 洪田 昌一<sup>3</sup>, 赤坂  
隆史<sup>2</sup>, 鈴木 啓之<sup>1</sup> (1.和歌山県立医科大学 小児科,  
2.和歌山県立医科大学 循環器内科, 3.紀南病院 小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

[II-PAL-05] 兩大血管右室起始症における conotruncal criss-crossのCTによる評価と外科的病型分類

○小出 昌秋<sup>1</sup>, 前田 拓也<sup>1</sup>, 岡本 卓也<sup>1</sup>, 高柳 佑士<sup>1</sup>, 瀬戸  
悠太郎<sup>1</sup>, 櫻井 陽介<sup>1</sup>, 森 善樹<sup>2</sup>, 中嶋 八隅<sup>2</sup>, 金子 幸栄<sup>2</sup>,  
井上 奈緒<sup>2</sup>, 村上 知隆<sup>2</sup> (1.聖隷浜松病院 心臓血管外科,  
2.聖隷浜松病院 小児循環器科)

8:30 AM - 9:20 AM

Presidential Award Presentation

## Presidential Award Presentation (II-PAL)

座長:坂本 喜三郎(静岡県立こども病院)

座長:安河内 聡(長野県立こども病院 循環器小児科)

Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4 (Exhibition and Event Hall Room 4)

### [II-PAL-01] 遺伝性出血性末梢血管拡張症における遺伝子変異と臨床像

○千田 礼子<sup>1,2</sup>, 新谷 正樹<sup>2</sup>, 島田 光世<sup>2</sup>, 古谷 喜幸<sup>2</sup>, 稲井 慶<sup>2</sup>, 松岡 留美子<sup>2</sup>, 朴 仁三<sup>2</sup>, 中西 敏雄<sup>2</sup>  
(1.陸上自衛隊幹部学校, 2.東京女子医科大学 循環器小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

### [II-PAL-02] V407I-BMP10変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない

○齋藤 和由, 廣野 恵一, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小澤 綾香, 市田 路子 (富山大学 医学部 小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

### [II-PAL-03] Fontan患者における安静時の一回換気量が Peak VO<sub>2</sub>に及ぼす影響

○古賀 恭子<sup>1</sup>, 兒玉 祥彦<sup>2</sup>, 瓜生 佳世<sup>1</sup>, 中村 真<sup>2</sup>, 佐川 浩一<sup>2</sup>, 石川 司朗<sup>2</sup> (1.福岡市立こども病院 検査部, 2.福岡市立こども病院 循環器科)

8:30 AM - 9:20 AM

### [II-PAL-04] 光緩衝断層法 (OCT) を用いた川崎病遠隔期冠動脈病変における Vasa Vasorumの検討

○垣本 信幸<sup>1</sup>, 武内 崇<sup>1</sup>, 樽谷 玲<sup>2</sup>, 猪野 靖<sup>2</sup>, 田中 篤<sup>2</sup>, 久保 隆史<sup>2</sup>, 末永 智浩<sup>1</sup>, 立花 伸也<sup>1</sup>, 渋田 昌一<sup>3</sup>, 赤坂 隆史<sup>2</sup>, 鈴木 啓之<sup>1</sup> (1.和歌山県立医科大学 小児科, 2.和歌山県立医科大学 循環器内科, 3.紀南病院 小児科)

8:30 AM - 9:20 AM

### [II-PAL-05] 兩大血管右室起始症における conotruncal criss-crossの CTによる評価と外科的病型分類

○小出 昌秋<sup>1</sup>, 前田 拓也<sup>1</sup>, 岡本 卓也<sup>1</sup>, 高柳 佑士<sup>1</sup>, 瀬戸 悠太郎<sup>1</sup>, 櫻井 陽介<sup>1</sup>, 森 善樹<sup>2</sup>, 中嶋 八隅<sup>2</sup>, 金子 幸栄<sup>2</sup>, 井上 奈緒<sup>2</sup>, 村上 知隆<sup>2</sup> (1.聖隷浜松病院 心臓血管外科, 2.聖隷浜松病院 小児循環器科)

8:30 AM - 9:20 AM

8:30 AM - 9:20 AM (Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4)

## [II-PAL-01] 遺伝性出血性末梢血管拡張症における遺伝子変異と臨床像

○千田 礼子<sup>1,2</sup>, 新谷 正樹<sup>2</sup>, 島田 光世<sup>2</sup>, 古谷 喜幸<sup>2</sup>, 稲井 慶<sup>2</sup>, 松岡 留美子<sup>2</sup>, 朴 仁三<sup>2</sup>, 中西 敏雄<sup>2</sup> (1.陸上自衛隊幹部学校, 2.東京女子医科大学 循環器小児科)

Keywords: 遺伝性出血性末梢血管拡張症, 遺伝子変異, 臨床像

【背景】 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は、反復性の鼻出血、皮膚粘膜の末梢血管拡張、内臓の動静脈奇形、常染色体優性遺伝を特徴とする血管形成異常である。特に小児期には非特異的な鼻出血が認められる機会は非常に多く、さらに HHT に関する認知度が十分とは言えないことから、HHT の早期診断および鑑別は時に困難となる。また、2016年までに ENG、ACVRL1、SMAD4、GDF2 の4遺伝子が疾患原因遺伝子として同定されているが、これらの遺伝子変異と臨床像との関係に関する報告は少ない。【対象と方法】 1990年以降、臨床的に HHT が疑われ、東京女子医大に原因遺伝子検索の依頼があった27症例のうち、Curacao の診断基準で probable 以上、もしくは unlikely で原因遺伝子変異を認めた計12症例について、各々の臨床像を後方視的に調査した。【結果】 4症例 (33%) で ENG 変異を、4症例 (33%) で ALK1 変異を、1症例 (8%) で GDF2 変異を検出し、残る3症例 (非変異群、25%) では原因遺伝子変異を認めなかった。肺動静脈婁を5症例 (42%: ENG 変異群1例、ALK1 変異群2例、GDF2 変異群1例、非変異群1例) で、肺高血圧を1症例 (8%: ALK1 変異群) で認めた。初発症状は鼻出血、偶然撮影された胸部 X 線での異常陰影、易疲労感、多呼吸、胸痛等と多彩であった。重篤な合併症として、脳梗塞、脳膿瘍、腎膿瘍、肺膿瘍、脾膿瘍が認められた。また、肺動静脈婁に対する侵襲的治療を要したのは4症例 (33%: ENG 変異群1例、ALK1 変異群2例、GDF2 変異群1例、非変異群なし) で、原因遺伝子変異を有する群で多い傾向があった。【結語】 HHT 患者における原因遺伝子検索は、家系内の潜在的 HHT 患者の検出、早期の治療介入による重篤な合併症の発生予防に有用である可能性が示唆される。さらに症例を蓄積する必要がある。

8:30 AM - 9:20 AM (Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4)

## [II-PAL-02] V407I-BMP10 変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない

○齋藤 和由, 廣野 恵一, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 小澤 綾香, 市田 路子 (富山大学 医学部 小児科)

Keywords: 左室心筋緻密化障害, BMP10, BMPR

【背景】 左室心筋緻密化障害 (LVNC) は左室心筋緻密層の菲薄化と非緻密層の高度な肉柱形成および深い肉柱間の間隙を形態的特徴としスポンジ状の心筋を呈する心筋症である。原因としては心筋細胞の発達過程における分化あるいは増殖の障害が関与していると考えられている。Bone Morphogenetic Protein 10 (BMP10) は TGF- $\beta$  ファミリーに属す増殖因子であり、心筋細胞などの発達に関与する重要な蛋白である。本研究の目的は p.V407I-BMP10 (v.BMP10) の心筋細胞の発達過程における機能を明らかにすることである。【方法と結果】 230名の LVNC 患者とその家族をスクリーニングし、ミスセンス変異である c.1219G > A (p.V407I-BMP10) を1家系内の2名の患者で発見した。これは MAF 0.0014 の a single nucleotide polymorphism (SNP) として報告されていたが、in silico 解析では6/7のソフトウェア (SIFT, Polyphen2, PROVEAN, CADD など) で病的変異という結果であった。変異は BMP10 受容体である BMPR1a や BMPR2 と相互作用する部位である、BMP10 タンパクの  $\beta$  ドメインの 2nd fingertip の先端付近に位置していた。v.BMP10 は野生型 BMP10 (WT) と同様に2量体や多量体を形成しえた。免疫沈降を用いた BMP10 およびその受容体 (BMPR1a や BMPR2) との親和性解析では v.BMP10 は WT と比較して、親和性が低下していた。H9C2 細胞を用いた心筋分化および増殖実験では、WT と比較して、v.BMP10 においては分化が不十分な傾向があり、細胞増殖能の低下を認めた。【結論】 v.BMP10 は BMPR1a および BMPR2 に対する親和性が低く、これは変異特異的な影響と考えられた。そのことにより、心筋の分化、増殖が

抑制され、LVNCの表現型をもたらしている可能性が示唆された。

8:30 AM - 9:20 AM (Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4)

## [II-PAL-03] Fontan患者における安静時の一回換気量が Peak VO<sub>2</sub>に及ぼす影響

○古賀 恭子<sup>1</sup>, 兒玉 祥彦<sup>2</sup>, 瓜生 佳世<sup>1</sup>, 中村 真<sup>2</sup>, 佐川 浩一<sup>2</sup>, 石川 司朗<sup>2</sup> (1.福岡市立こども病院 検査部, 2.福岡市立こども病院 循環器科)

Keywords: Fontan手術, PeakVO<sub>2</sub>, 呼吸

【背景】 Fontan (F) 術後患者の肺循環血流は肺動静脈圧較差と胸腔内引き込み圧によって維持される。そのため、呼吸機能がF術後患者の運動時血行動態に及ぼす影響は大きいと予想される。F術後患者の運動負荷時最大酸素摂取量 (Peak VO<sub>2</sub>) は健常者より低いことが知られているが、Peak VO<sub>2</sub>には個人差があり、高い運動耐容能を備えた患者もいる。我々はF術後患者においてPeak VO<sub>2</sub>に影響を及ぼす関連因子について検討した。【方法】2016年7月から8月までの期間、6歳以上のF術後患者83例にRump法 (FUKUDA TR3) を使用したトレッドミルによる心肺運動負荷試験を施行し、Peak VO<sub>2</sub>に関連する因子について、安静時一回換気量を含めて検討した。検討はGroup A(6-12歳)41例とGroup B (13-20歳) 43例に分類して行った。【結果】Group Aでは、Peak VO<sub>2</sub>と年齢に負の相関 (R=-0.309 p<0.05)、安静時一回換気量/BSAとは強い正の相関 (R=0.511 p<0.001) を認めた。Group Bでは、Peak VO<sub>2</sub>と安静時心拍数に負の相関 (R=-0.3997 p=0.0079)、安静時一回換気量/BSAに強い正の相関 (R=0.537 p<0.001)、MRI-EFと正の相関傾向 (R=0.367 p=0.055) を認めた。また、部活動等の課外活動参加者は、有意にPeak VO<sub>2</sub>が高く (p<0.001)、安静時一回換気量/BSAも高かった (p<0.05)。【考察】全年齢層で、安静時一回換気量/BSAとPeak VO<sub>2</sub>に強い正の相関が示唆された。これは、大きな安静時一回換気量が高い胸郭コンプライアンスや強い呼吸筋力を反映しており、これらが運動時の肺循環血流流入に貢献するためと考えられた。また、部活動等の課外活動参加者の結果から、運動による効果は、心室機能や一回拍出量の増加などの心臓そのものより、呼吸筋力が鍛えられ、安静時一回換気量が増えることでPeak VO<sub>2</sub>が高くなったと考えられた。F術後患者では、運動耐容能向上のため、運動により呼吸機能を向上させることが有用な可能性があると考えられる。

8:30 AM - 9:20 AM (Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4)

## [II-PAL-04] 光緩衝断層法 (OCT) を用いた川崎病遠隔期冠動脈病変における Vasa Vasorumの検討

○垣本 信幸<sup>1</sup>, 武内 崇<sup>1</sup>, 樽谷 玲<sup>2</sup>, 猪野 靖<sup>2</sup>, 田中 篤<sup>2</sup>, 久保 隆史<sup>2</sup>, 末永 智浩<sup>1</sup>, 立花 伸也<sup>1</sup>, 渋谷 昌一<sup>3</sup>, 赤坂 隆史<sup>2</sup>, 鈴木 啓之<sup>1</sup> (1.和歌山県立医科大学 小児科, 2.和歌山県立医科大学 循環器内科, 3.紀南病院 小児科)

Keywords: 川崎病, OCT, vasa vasorum

【背景・目的】近年、光緩衝断層法 (OCT) を用いた検討で、アテローム性動脈硬化の進行、不安定化に冠動脈外膜に存在する血管栄養血管である vasa vasorum(VV)の増生や、VVからの新生血管が重要な役割を担っていると報告されている。一方で、川崎病(KD)冠動脈病変 (CAL) の遠隔期に、VVに関して検討した報告は存在しない。今回我々は、OCTを用いて、CAL症例の遠隔期におけるVVの関与を検討した。【対象・方法】対象は、急性期に何れかの枝にCALを合併し、フォローアップ冠動脈造影 (CAG) 中にOCTを施行した21症例。遠隔期にCAG上、異常所見を認めない冠動脈枝を抽出し、急性期のCAGでCALを認め、その後退縮しCAG上正常化した冠動脈枝群 (regression群) と、急性期にもCALを認めなかった冠動脈枝群 (non CAL群) に分類した。

OCT上、 regression群で急性期に CALを認めた部位の VVの個数および冠動脈内膜厚を計測し、 non CAL群の各枝の近位部の VVの個数および冠動脈内膜厚と比較検討を行った。【結果】 KD発症から OCT施行までの経過期間の中央値は16年5か月。 OCTを施行し得た冠動脈51枝中、遠隔期に CAGで CALを認めない枝は34枝。その中で regression群は16枝、 non CAL群は18枝。 VVの個数は regression群が non CAL群と比較して有意に多かった ( $p=0.0235$ )。また、内膜厚も regression群で有意に大きかった (中央値 $478\mu\text{m}$  vs  $355\mu\text{m}$ ,  $p=0.0058$ ) が、 non CAL群においても成人の正常上限とされる $400\mu\text{m}$ 以上の内膜肥厚を有する枝を  $7/18(39\%)$ に認めた。【まとめ】 CALの退縮、内膜肥厚に VVが関与していることが示唆された。また、急性期に CAG上 CALを認めない冠動脈においても、遠隔期に内膜肥厚が残存することがあり、長期の経過観察が重要である。

8:30 AM - 9:20 AM (Sat. Jul 8, 2017 8:30 AM - 9:20 AM ROOM 4)

## [II-PAL-05] 両大血管右室起始症における conotruncal criss-crossの CTによる評価と外科的病型分類

○小出 昌秋<sup>1</sup>, 前田 拓也<sup>1</sup>, 岡本 卓也<sup>1</sup>, 高柳 佑士<sup>1</sup>, 瀬戸 悠太郎<sup>1</sup>, 櫻井 陽介<sup>1</sup>, 森 善樹<sup>2</sup>, 中嶋 八隅<sup>2</sup>, 金子 幸栄<sup>2</sup>, 井上 奈緒<sup>2</sup>, 村上 知隆<sup>2</sup> (1.聖隷浜松病院 心臓血管外科, 2.聖隷浜松病院 小児循環器科)

Keywords: 両大血管右室起始症, Conotruncal Criss-cross, CT

【背景】 両大血管右室起始症(DORV)の分類は Van Mieropらが提唱した conotruncal criss-cross理論が外科的術式との関連において理解しやすい。今回我々は CTの画像から漏斗部中隔(IS)と心室中隔(IVS)の関係を分析し DORVの外科的分類を試みた。【対象と方法】 当院にて1998年以降手術を行った DORV ( PA、Heterotaxyを除く) 33例のうち造影 CTを行っており、画像上 ISと IVSの形態が観察できた21例 (解剖学的修復13例、機能的修復8例) を対象とした。後方視的に診療情報を閲覧した。MSCTによる画像は $0.6\text{mm}$ 厚で画像解析ソフト ( TeraRecon社 Aquarius) により解析を行った。2D画像の体軸断面画像を前額矢状方向から調整し両半月弁輪レベルに合わせ、その角度のまま尾側にスキャンして ISおよび IVSを描出した。IVS角度を $0^\circ$ として、それに対して ISが左室方向を向く角度を L、右室方向を Rとして、IVSに対する ISの角度を  $L^\circ$ 、 $R^\circ$ と表現し conotruncal criss-cross理論の分類との関係を検討した。【結果】 IVSに対する ISの角度が左室側を向いているものが11例 (L群、 $L6^\circ\sim L104^\circ$ )、右室側を向いているものが10例 (R群、 $R0^\circ\sim R161^\circ$ )あり L群は NGA群、R群は TGA群と分類した。L群のうち臨床的に SDNあるいは ILINと診断されていたものは6例で  $L66^\circ\sim L104^\circ$ 、SDDと診断されていたものは4例で  $L52^\circ\sim L72^\circ$ と前者の角度が深い傾向にあった。SDDと診断のうち2例は Doubly Committed VSDで Taussig Bingに近い形態と考えられた。残りの1例は  $L6^\circ$ と角度が極端に浅く Posterior TGAと診断されていた。R群10例は全例 SDDあるいは ILLと診断されており10例中7例は角度が浅く ( $R0^\circ\sim R33^\circ$ )、角度が極端に深い2例 ( $R102^\circ, R161^\circ$ )は ACMGAと診断されていた。中間の  $R90^\circ$ の1例は後方視的に ILDと診断した。【考察】 CTによる IVSと ISの関係から conotruncal criss-crossを観察することは DORVの外科的病型分類上有用であり、術式選択の参考になることが示唆された。