

心臓外科学講座

教授：橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血心疾患，弁膜症の研究
教授：森田紀代造	先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
助教授：益子 健男	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
助教授：川人 宏次	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
助教授：中村 讓 (出向)	先天性心疾患の外科
助教授：佐々木達海 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：坂本 吉正	後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
講師：奥山 浩	後天性心疾患の外科・虚血心疾患の研究
講師：高倉 宏充 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：田中 圭 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：野村 耕司 (出向)	先天性心疾患の外科

I. 組織工学を用いた動的グラフトの開発

単心室のフォンタン手術および遠隔成績は向上してきているが、フォンタン術後の生活の質向上には限界がある。広背筋による低圧系右室ポンプ機能の再現の可能性が示唆されている。本研究の目的は、生理的かつ効率的な遊離自己蠕動広背筋ポンプにより、単心室における右室ポンプ機能を再生させることにある。そのための開発手法として、組織工学を用いた基礎研究を行っている。

a) 遊離型自己広背筋を用いた肺動脈ポンプ

犬を用いて、急性期モデルにおける遊離自己広背筋ポンプの作成を施行し、ソノメトリクス社のデジタル心機能評価システムを用いて解析を詳細に行った。冠動脈末梢の結紮による急性の右心室梗塞モデルを作製し、それに対する遊離自己広背筋ポンプを縦隔内で効率的に血流を送るための配置と非人工材料のポンプのデザインを検討した。心嚢内に遊離骨格筋を誘導し、梗塞部を覆うように骨格筋を配置し、その骨格筋を装着し、ポンプ補助が可能なモデルを作製することができた。さらに心同期により骨格筋を刺激収縮する装置を考案し、心同期下骨格筋収縮によるネイティブ心の心機能向上効果をソノメト

リーシステムにより計測した。冠動脈結紮前後で、梗塞領域において 8.8 ± 0.6 (mm) \rightarrow 2.6 ± 0.9 の減少を認め、広背筋ポンプ補助により、 12.1 ± 3.3 まで著しく上昇を見た。これらの壁運動からの心機能 (FS 値) 評価としては、梗塞域において広背筋ポンプの心同期補助において約 20% の機能上昇を認めた。特に骨格筋刺激において適切なバースト刺激を与えた場合、その心機能はさらに約 33% アップした。心同期遊離広背筋ポンプによる心補助の可能性が示唆された結果であった。

b) ティッシュエンジニアリングを用いた動的パッチグラフトの開発

単なる遊離広背筋においては、その Dynamic 稼働が持続する時間の限界がある。それを絶えず持続させるには、遊離骨格筋に新たな血管も作らせて、持続可能な動的パッチの開発が必要となってくる。

生体吸収性ポリマーとイヌの骨髄幹細胞および骨格筋細胞を用いて、ティッシュエンジニアリングによる動的パッチグラフトを作り上げることを目的とした実験的研究を開始している。

その結果として、 α -平滑筋細胞抗体染色法により、陽性細胞が確認された。我々の考案により生体吸収性ポリマー内に血管新生が惹起されたことを示唆する結果であった。この結果をうけて、現在、骨格筋組織と生体吸収性ポリマーに骨髄幹細胞を播種し、血管新生を増幅させ、組織工学的にコラテラルソースをもった骨格筋グラフトの作成ための基礎研究を行っている。生体吸収性ポリマー内に作製される新生血管と、遊離骨格筋グラフトに大網血管をバイパス移植することにより、持続可能な血液供給システム開発の目指している。

II. 虚血性心疾患における研究

a) トランジットタイム血流計をもちいた On pump (心停止下) と off pump 冠動脈バイパス術の比較検討

人工心肺使用下では systemic inflammatory response (SIRS) に伴う血管作動性物質の変化、再灌流障害に伴う冠動脈内膜の障害が予想されるが、その関点でも有利かについての検証が必要である。(対象と方法) IABP 使用, on pump beating 症例を除いた CABG 143 例を対象とした。OPCAB, cCABG はそれぞれ 103, 40 例で、吻合終了後にトランジットタイム血流計で各グラフトの Pulse Index (PI) と平均流量を測定した。内, OPCAB (30 例), cCABG (15 例) では周術期に血管作動性物質 (エンドセリン, TxB₂, PGF_{1 α}), SIRS の指標として IL6, IL8,

TNF, エラスターゼ値を測定した。さらに, 術後グラフト流量を血管拡張剤非投与, 心拍数 30% 増の心房ペースング下に測定し, グラフトの flow-mediated endothelial function を評価した。P<0.05 以下を有意とした。(結果)患者背景は OPCAB, cCABG にてそれぞれ平均年齢で 67.9±9.04, 68.2±8.42, 吻合箇所 で 3.14±1.07, 3.64±0.98, 術後脳梗塞発生で 1, 0 名と両群間に有意差はなかった。また, 両群, 各グラフト間での PI に有意差はなく, 5 以下と吻合精度は良好であった。吻合部領域別での検討では, 全領域で動脈グラフトの平均流量値, PI 値に両群間で有意差は認めなかった。しかし, SVG では OPCAB において平均血流の有意な低下を認めた。LITA, RITA の動脈グラフトではペースング後, 流量が両群ともに有意に増加したのに対し, 大伏在静脈では逆にペースング後, 両群で有意に減少した。白血球数, CRP 遊走因子の IL6 は cCABG 群にて有意に高値, 好中球活性化因子 (IL8) は両群間に差なし, エラスターゼ値は手術終了時 cCABG 群にて有意に高値であった。他の血管作動性物質は全く両群間に差異を認めなかった。(結語)吻合に関しては全領域において, PI 値からみて cCABG で得られる quality と遜色のない結果が OPCAB で確認できた。好中球活性の高値のみが cCABG 群で SIRS の面で不利であった。グラフト流量は両群間で差異を認めず, 血管内膜依存性の拡張能低下は静脈グラフトで, 両群に認められた。従って, 手術方式の相違でグラフト流量の変化, 吻合精度に問題は生じないと判断した。

III. 弁膜症に関する研究

a) 大動脈弁位 Medtronic Mosaic 生体弁の短期成績についての検討

高齢者 (65 歳以上) における大動脈弁置換術 (AVR) にはワルファリンによる抗凝固による合併症を危惧し従来より積極的に生体弁を選択してきた。今回, 当科で経験した Mosaic 生体弁による AVR 症例の短期成績を検討し報告する。

対象は 2004 年 11 月から 2006 年 7 月までに Mosaic 生体弁を用い AVR を施行した 14 例を対象とした。手術時平均年齢は 73.4±5.3 (66~82) 歳, 男 8 例, 女 7 例, 平均体表面積は 1.40±0.16 m², 術後平均観察期間は 9.5±6.7 (最長 20ヶ月) 月であった。原疾患は AS-7 例, ASR-4 例, AR-1 例, PVE-1 例, IE-1 例, 4 例で血液透析が施行されていた。使用した人工弁のサイズの内訳は 19 mm が最も多く 8 例, ついで 21 mm が 4 例, 23 mm が 2 例であった。合併手術は冠動脈バイパス術が 4 例, 三尖弁形成術が 1

例, IE で完全房室ブロックを合併した 1 例にペースメーカー植込術を施行した。【結果】手術死亡例はなかったが, LOS のため術後透析, 心不全が遷延し病院死した症例が 1 例, 術中脳梗塞の発症が 1 例あった。NYHA は術前 2.3±0.6 から術後 1.3±0.8 (p=0.0002), CTR (%) は 57.3±6.2 から 51.3±4.3 (p=0.02) と改善した。術前, 術後の心臓超音波検査では左室大動脈間圧較差は, peakPG (pressure gradient: mmHg) が 77.7±35.3 から 30.5±12.1 (p=0.0004), meanPG が 45.5±22.6 から 17.9±5.7 (p=0.0003), LV mass index (LVMI: g/m²) は, 230±49 から 160±47 (p=0.00008) と有意に改善した。最も多く使用した 19 mm の人工弁の平均有効弁口面積係数 (EOAI: effective orifice area index) は 0.872±0.064 cm²/m² であった。14 症例全体では 19 mm を使用した 1 例 (7.1%) に mild PPM (patient-prosthesis mismatch; 0.65<EOAI<0.85) を呈した症例があったが 21 mm, 23 mm では PPM の発生はなかった。【結語】Mosaic 生体弁を用いた AVR の短期成績は LVMI, 自覚症状も改善し良好と思われた。19 mm の人工弁の平均 EOAI も 0.85 以上で mild PPM を呈した症例が 1 例に認められた。Mosaic 生体弁の短期成績は概ね満足のいくものであったが, 今後も症例を重ね慎重な経過観察を続ける必要がある。

b) 大動脈弁置換術における人工弁選択について

大動脈弁置換術 (AVR) では原則として 65 歳以上で生体弁を第一選択としているが, 近年の生体弁置換術後の良好な長期遠隔成績をふまえ 65 歳未満の患者でも選択する頻度が増加する傾向にある。今回, 当科における 60 歳代の患者における大動脈弁選択の妥当性について検討した。対象は 1995 年から 2005 年までに当科で AVR を施行した 157 例 (男性/女性; 108/49), 使用した人工弁は生体弁 (58%); CEP 81 例, Mosaic 10 例, 機械弁 (42%); SJM 64 例, ATS 2 例。このうち 60 歳代で AVR を施行した 52 例について, 機械弁 (M), 生体弁 (B) で手術成績, 中期遠隔成績, 人工弁選択理由などについて検討した。【結果】生体弁を選択したのは 60 歳代では 34/52 例 (65%) (60 歳以下では 7/53 例 (13%)), 70 歳以上では 51/52 例 (98%)) であった。60 歳代で使用した人工弁は, SJM 19 例, CEP 32 例, Mosaic 2 例, 術後平均追跡期間は M 群で 5.8±3.3 年 (最長 10.9 年), B 群では 3.5±2.5 年 (最長 10.7 年)。手術時年齢 (y) M 群で 63.5±2.6, B 群では 66.0±2.3 (p<0.01), 体表面積 (m²) は M 群で 1.6±0.2, B 群では

1.5±0.2 (NS)。使用した弁サイズ (mm) は M 群で 23.8±2.1, B 群では 21.7±2.2 (NS)。術後 30 日以内の早期死亡は M 群にはなく, B 群で 2 例 (5.9%), 遠隔死亡は M 群で 2 例 (10.5%) でいずれも癌死, B 群では PVE による 1 例 (2.9%) であった。早期死亡例を除いた術後 10 年の累積生存率は, M 群で 84.6±10.0%, B 群では 82.2±13.1% (NS), 再手術回避率は, M 群で 100%, B 群で 96.0±3.9% (NS), B 群で人工弁感染による再手術を施行した 1 例のみであった。人工弁の選択理由として, ① 65 歳以上は原則として生体弁を選択する当科の方針に従った。② ワルファリン服用不要。③ 当科の方針をきいたうえで, インターネットなどで調べ患者自身で決めた, などであった。【結語】1. 近年の 60 歳代の AVR は生体弁が 65% を占め増加傾向にあった。2. 主な選択理由は, 生体弁置換術の良好な長期遠隔成績の報告にもとづく当科の方針 (65 歳以上), 長期にわたるワルファリン服用不要など。3. 60 歳代における機械弁, 生体弁ともに中期遠隔成績は概ね良好であった。

c) 僧帽弁前尖逸脱に対する弁尖切除と遠隔成績 (10 年経過例の検討)

【目的】後尖逸脱病変における僧帽弁閉鎖不全症での距形切除 (QR) にくらべ, 前尖逸脱症例での楔状切除 (WR) は遠隔成績に問題があるとされ, 人工腱索を用いる方法が一般化されている。我々は 1991 年よりできるだけ人工腱索を用いずに正常腱索の間で逸脱した弁尖を WR する方法, 近傍に延長腱索がある場合には WR 後, 縫合時に巻き込んで長さを調整する方法 (WSCP) を行ってきた。人工腱索使用率の極めて低い当施設での弁切除術 (WR) の遠隔成績を中心に報告する。【対象と方法】前尖逸脱症例 57 例 (内 10 年以上経過が 22 例) で WR 群が 39 例 (10 年以上経過: 14 例), WSCP 群: 16 例 (13), 人工腱索群: 9 例 (2), Flip over 群: 4 例 (0) であった。全症例中, 後尖の同時切除を含む WR 群が 18 例 (10 年以上経過: 8 例), WSCP 群が 9 例 (6) あった。全例にリングを使用し, 内訳は Carpentier classic ring 49 例, Physio ring 6 例, Cosgrove ring 2 例 (平均サイズ 30 mm), 平均観察期間は 6.2 (0-14) 年であった。【結果】術後平均弁口面積 (cm²) は前尖切除群 2.86, 両弁尖切除群 3.09, QR 群 2.76 で 3 群間に差はなかった。全症例中, 再手術症例は 4 例で, 弁形成術導入 2 年以内の初期経験例が 2 例 (術中 TEE 導入前), 人工腱索使用例で心筋症悪化により術後 tethering が進行した 1 例, Ballow に対し人工腱索を用いた 1 例であった。WP, WSCP 群の術後

NYHA は 53 例 (92%) で 1 度を示し, 血栓塞栓症発生率は 0.57% patient/year, 感染性心内膜炎の発生はなく, QR 群の各 0.27% patient/year, 0.27% patient/year と差はなかった。遠隔死亡を 2 例に認め, 肺炎 1, 突然死 1 例で術式に起因するものはなかった。前尖切除, 前・後尖両切除の術後 10 年での実測生存率は 91.7% であった。再手術回避率は 92.3% であり, QR 群 (74 例) での実測生存率 96.4%, 再手術回避率 90.4%, と有意な差はなかった。10 年以上を経過した前尖切除例 (人工腱索を除く) での術後 10 年での実測生存率は 95.2% で, 再手術回避率は 90.0% であり, 極めて良好であった。また, 前尖切除のみと両弁尖切除群とも差を認めなかった。【結語】前尖切除は後尖切除と同等に良好な長期遠隔成績を示し, 両弁尖切除例においても同様であった。術後弁口面積は正常下限内にあり, 切除による狭窄は生じなかった。理想とされる滑らかな接合面を得るためにも過剰に逸脱した弁尖の切除・再建は良い術式である。

IV 先天性心疾患に関する研究

1. 開心術中の心筋保護法および肺保護法に関する実験的研究

a) 高濃度 PDE 阻害剤選択的再灌流時投与の有効性に関する実験的研究

当教室では, さらなる術中心筋保護法の改良・臨床応用を目的として, プタ *in vivo* 体外循環モデルを用いた一連の前臨床の実験的研究を遂行してきた。今回新たな心筋保護戦略として高濃度 PDE 阻害剤選択的 Warm blood CP 時投与の実験的検討を行った。方法は小児開心術を想定した生後 1ヶ月体重 10~12 kg のプタを対象に, *in vivo* 体外循環モデルを用いた人工心肺下心筋虚血再灌流を行い, 各種心筋保護法 CP による心筋保護効果を心機能 (Sono micrometry を用いた LV PV loop による E-max, Tau), 生化学的心筋障害 (Troponin-T, CK, LPO, Lactate) の観点から比較検討した。

I 群: Crystalloid CP 単回投与後 90 分間心虚血とし, 30 分間の再灌流。II 群: I 群に大動脈遮断解除前 5 min 高 K 低 Ca-Warm blood CP 施行群。III 群: 高濃度 phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤各種 (Amrinon 15 μg/ml および Orprinon 3 μg/ml) を再灌流時 Warm blood CP に高濃度選択的投与。この結果心機能回復率 %E-max Tau は II, III 群で有意に改善し, 特に E-max の改善は III 群で顕著であった (I 群 48.6±5, II 群 69.9±12, III 群 91.8±31.1)。Troponin-T, CK, LPO, Lactate はいずれ

も I 群に比し, II, III 群でより低値を示し, 特に III 群での LPO 産生抑制を認めた。以上の結果から小児開心術における高濃度 PDE 阻害剤選択的 Warm blood CP 投与は 1) 心筋内の cyclic AMP replenishment と Ca handling 改善効果 2) 抗活性酸素作用による再灌流組織障害抑制効果 3) 血管拡張および血管内皮機能保護作用に起因する冠血 flow の改善効果などの機序により虚血再灌流障害軽減, 早期心機能回復が得られることが明らかになった。これにより, 開心術における予期せぬ長時間心筋虚血時における緊急避難的な心筋保護システムの確立が期待できる。

さらに現在, 臨床応用を目指して各種 phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤の特徴の差異の検討や用量設定実験を継続中である。

b) 再灌流時反復虚血刺激 post conditioning および活性酸素消去剤 Antioxidant 選択的投与の有効性に関する実験的研究

その他同様の実験モデルを使用して, 1) 再灌流時の反復短時間虚血いわゆる post conditioning の効果に関する検討, 2) 脳虚血に対してすでに臨床使用されている Antioxidant 薬剤である Edaravon の心筋選択的投与の有効性の前臨床的実験研究を開始しており, いずれにおいてもパイロット実験にて心筋生化学的障害の軽減および心機能回復効果を認めている。

c) 小児開心術中の肺障害予防法の開発に関する実験的研究

小児開心術ことに新生児重症先天性心疾患に対する一期的心内修復術が増加するに伴い, さらに安全な補助手段の改良が不可欠である。ことに新生児期においては長時間体外循環による肺障害がより顕著であるため, 術中肺障害の機序の解明と肺保護法の開発が重要である。小児開心術を想定して生後 1 ヶ月体重 10-12 kg のブタ *in vivo* 体外循環モデルを用いて, 完全 (肺動脈虚血再灌流)・部分体外循環による肺障害の発生要因の比較検討と各種肺保護戦略による肺機能保護効果を肺機能 (AaDo₂/L Compliance, PVR), 生化学的心筋障害 (MPO, LPO, Lactate) の観点から検討している。

2. 小児体外循環の病態 SIRS とその治療法に関する臨床研究

a) 小児体外循環中における hyperoxemia の弊害と生理的 PaO₂ 管理の意義についての臨床的検討

体外循環に起因する SIRS の病態生理には活性酸素障害の関与が指摘されており 特に体外循環管理

における非生理的に高い動脈血酸素分圧 (PaO₂); hyperoxemia は活性酸素による組織障害を助長することが危惧される。そこで小児体外循環中において積極的に生理的 PaO₂ 管理を行うことの意義について, 乳幼児心室中隔欠損症 (VSD) の心内修復術症例を対象に hyperoxemia 管理 (PaO₂; 200~300 mmHg) と normoxemia (PaO₂; 100~150 mmHg) を比較検討した。

この結果 2 群間における術後の呼吸機能 (挿管時間, 肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) や, 心筋障害 (DOA, DOB 投与量, CK-MB 値, トロポニン T 値) については有意差を認めなかったが, 人工心肺中の IL6, IL8, TNF などサイトカイン産生および活性酸素障害 LPO 上昇率は normoxemia 群で有意に軽度であり, 小児開心術中の体外循環では, 生理的な PaO₂ を維持する normoxemic management の有用性が示唆された。さらに現在, 長時間体外循環症例やチアノーゼ性心疾患における Normoxemic management の意義を検討中である。

b) 小児開心術後 modified Ultrafiltration (mUF) の臨床的有効性

小児開心術症例では, 体外循環後に種々の chemical mediator に起因する全身性炎症性反応が惹起され, 術後肺高血圧発作の一要因となる。そこでこれら chemical mediator を人工心肺終了後に効率的に限外ろ過する手段である “Modified ultrafiltration” の臨床的有効性を chemical mediator の除去効果, 血行動態および呼吸機能に対する効果の面から検討した。

対象は肺高血圧を合併した心室中隔欠損症, 心内修復術症例, 手術時平均年齢は 5.0±3.9 歳, 体外循環終了後, 30 分間の veno-venous MUF を施行。各種 chemical mediator (ET-1, TXB₂, IL-6, IL-8), MUF 前後の肺動脈圧/大動脈圧比の推移, 呼吸機能, 術後の肺高血圧発作の発生頻度を検討した。この結果 MUF により TXB₂, IL-6 および ET-1 の有意の低下とともに呼吸機能 PaO₂/FiO₂ (mmHg), A-aDO₂ (mmHg), RI の有意の改善, 肺動脈圧/大動脈圧比の低下が示された。また MUF 非施行群と比較し MUF 群で肺高血圧発作発生頻度は有意に低値を示した。以上から小児開心術症例において MUF は chemical mediator の除去に有用で, 特に術後肺高血圧発作回避に有用であることが示唆された。

3. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

1. Fontan 型手術

a) Fontan 型手術の適応と術式，術後管理に関する研究

背景：解剖学的根治手術が困難な各種複雑心奇形に対する機能的修復術として Fontan 型手術が唯一可能な術式であるが，様々な危険因子を有する適応条件境界領域のハイリスク例ではその適応は容易ではない。当教室ではこれまでの retrospective な臨床研究により (1) Fontan 適応境界症例に対する段階的アプローチ，すなわち両方向性 Glenn 手術を先行した二次的治療戦略の臨床的意義と機序解明，(2) 段階的手術の手術方針選択基準に関する総合的 Fontan 適応危険度の定量的評価法の確立，(3) Glenn 循環における上大静脈圧(肺動脈圧)による段階的アプローチ後の最終 Fontan 術の適応条件の決定 (4) Glenn 手術から最終 Fontan 手術までの至適時期等を明らかにしてきた。

現在 Fontan 型手術に関する臨床的研究として以下の検討を行っている。

b) Fontan 手術の適応決定のための新たな術中評価法の開発に関する臨床的検討

Fontan 手術の適応条件の判定には肺血管抵抗をはじめ多くの要因が関与するが，肺血流絶対値の計測は術前カテーテルでは不可能であるため，ことに境界領域の重症例における適応の術前評価は必ずしも容易でない。そこで当教室では Transit time flow meter を用いた術中直接肺血流測定による Glenn 循環の定量的評価とこれによる最終 Fontan 手術適応条件の新たな評価法の開発を行った。方法は Glenn 術後最終 Fontan 手術施行例 6 例を対象に，術中に Transit time flow meter を用いて SVC (Glenn) 血流 (すなわち肺血流量) を直接測定し心内圧，肺血管抵抗を算出するとともに，人工心肺からの急速容量負荷試験により肺血流負荷を行い Fontan 完成時の肺動脈血行動態を推定した。この結果良好な肺血流上昇 (PA perfusion index/BSA=1.4+2.4 l/min/BSA) において SVCP すなわち PAP(mmHg) < 15 mmHg と低値を示す 4 例で安全に Fontan 達成した。本法は Fontan 型手術の適応決定の新たな術中評価法として妥当であることが示唆された。

c) 両方向性 Glenn 手術後の hypoxia の要因と治療：Glenn 術後急性期における呼吸管理

Glenn 手術施行の 54 例を対象に Glenn 術後急性期の遷延性 hypoxia (room air 条件下 $\text{SaO}_2 < 70\%$) の要因を retrospective に検討した。この結果，年齢

要因 (Glenn 手術時 Age < 6 month および Age > 12 y) 術前高肺血管抵抗 (PVR > 3) では hypoxia が遷延し BT shunt 術などの追加を要することが高率であった。また Glenn 手術後急性期における呼吸管理において，術後急性期に換気条件と循環動態を経時的に記録し得た 6 例を対象とした検討で， PaCO_2 と PaO_2 ，および PaCO_2 と PAP の両者で有意に正の相関関係を示し， PaCO_2 の上昇に伴い， PaO_2 は有意に上昇し，PAP の軽度な上昇も認められた。したがって Glenn 循環では低換気による PaCO_2 上昇が肺血流の増加，酸素化改善を認める可能性が示唆された。

d) Fontan 型手術後の薬剤負荷カテーテル検査による肺血管予備能の評価：Fontan 術後症例を対象に Dobutamine 負荷心臓カテーテル検査による Fontan 型手術後の循環動態，術後遠隔期運動耐用量や QOL の評価を行った。Dobutamine 3, 6, 9 γ 負荷における CI PICO 法による連続心拍出量測定と肺血管抵抗計測を施行。術式術後経過観察期間，術前要因などと対比検討した。これまでの結果，成人期に達した Fontan 術後長期遠隔期において負荷による心拍出量の反応が乏しく，肺血管の予備能の減弱の可能性が示唆された。

V. ロス手術 Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

a) 遠隔期 Autograft 形態と弁機能からみた Ross 手術の適応，術式の検討

当科において 95.7-06.8 に Ross 手術を施行した 31 例を対象に Ross 術後遠隔成績と Autograft 機能を検討した。経過観察期間 79 ± 25 mo (最長 12 y) において手術死なく遠隔死 1 例：Actuarial survival 12 y 97%。Autograft に関する再手術は 3 例：%Event free from autograft failure, 12 y 86.7%であった。遠隔期 AR 非発生率は Dominant AS/Dominant AR 群で 12 y 92%と良好な autograft durability を示したが，Pure AR 群では遠隔期に AR 増悪を認める症例が存在した。また年齢 < 17 歳，BSA < 2.0 群でより良好な durability が得られた。小児成人ともに pure AR 群 (ことに BSA > 2.0 の成人例，大動脈弁輪径 > 30 mm) では適応の再検討が必要と考えられた。また遠隔期 AR の発生様式として ST junction 拡大を特徴とする Autograft dilatation の関与が示唆され，Ross 手術のさらなる手技の改良を要する。

b) RVOTR，術式の検討

Ross 手術における Autograft 採取後の右室流出

路再建術式としては Cryopreserved Pulmonary Homograft および PTFE3 弁付き異種心膜導管 (Xenopericardial conduit) または自己組織による後壁形成+流出路 PTFE 弁付き Patch 拡大術) の比較検討を施行した。この結果 Pulmonary Homograft の遠隔期 PR, PS は他の 2 群に比して有意に良好で、再手術回避率 12 y 100% と良好な durability を示すことが明らかとなった。今後他の RVOTR については durability の改善のための術式の改良が必要である。

VI. MDCT を用いた心血管構造の形態評価の臨床的意義

先天性心疾患症例では、術前の詳細な形態診断および術後遠隔期における成長に伴う心血管構築の変化の評価が重要である。そこで我々は、以下の症例を対象に手術適応基準や術式の確立を目指して MDCT による心血管形態の非侵襲的強化を行っている。

① Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) 後の Pulmonary Autograft の形態評価:

高圧系の左室-大動脈路に用いられる Pulmonary Autograft の構造を内腔イメージから詳細に計測し、その成長度や形態変化の部位を原疾患、手術年齢等と比較評価し、Ross 手術の手技改良や適正な適応基準を確立。

② フアロー四徴症における術後肺血管容量の評価:

肺血流低下症例における肺血管床の評価には、これまで中枢部の肺動脈径の計測(肺動脈発育指数)で行われてきたが、atypical な形態異常を有する症例も少なくなく、評価の一元化のためには全ての肺動脈の容量計測が有用と考えた。また、根治術後症例における肺血管容量と右心機能の関連から術後経過、治療方針の判断が容易に得られるものと思われる。

「点検・評価」

教育: 現在の医局スタッフ数では外来, 入院, 手術で手がいっぱいであり, 学生の要望を満たすのは難しい状況である。改善策が必要である。その中で, 選択実習でこられた学生に対しては手術に参加しながら比較的十分な知識の習得と経験を与えることが出来た。

研究: 森田教授指導のもとで基礎研究(心筋保護)の流れが確立し, 学位論文が提出できた。この課題

の継続研究であつらしく, 二つのテーマが進行中である。臨床研究に関しては坂本講師を中心に臨床データの解析が進み, 論文としていくつか報告できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto K. Patient-Prosthesis Mismatch: The Japanese Experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12(3): 159-65.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Takakura H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Prevalence and avoidance of patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement in small adults. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1305-9.
- 3) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Takakura H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Prevalence of pannus formation after aortic valve replacement: clinical aspects and surgical management. *J Artif Organs* 2006; 9: 199-202.
- 4) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H, Morita K. Repair of mitral periprosthetic leakage secondary to severe annular calcification. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 132-5.
- 5) Nomura K, Nakamura Y, Uno Y, Yamashiro M. Pediatric Left Atrial Myxoma: Surgical Excision and Mitral Valve Plasty. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 65-7.
- 6) Taguchi S, Hashimoto K, Sakamoto Y, Okuyama H, Ishii S. A case of mitral valve plasty for Libman-Sacks endocarditis mimicking a cardiac tumor. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1465-7.
- 7) 橋本和弘. 開心術後縦隔炎に対する持続強陰圧ドレナージ法 討論 1. *胸部外科* 2006; 59(3): 178-9.
- 8) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. 大動脈弁狭窄周術期における BNP 濃度の変化について. *心臓* 2006; 38(5): 452-6.
- 9) 坂本吉正, 橋本和弘. Patient-prosthesis mismatch の回避. *胸部外科* 2006; 59(4): 262-8.
- 10) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋, 儀武路雄, 白鳥一明. 心臓代用弁の選択基準: 近年の僧帽弁置換術についての検討. *医工治療* 2006; 18(4): 265-70.
- 11) 宇野吉雅, 中村 謙, 野村耕司, 山城理仁. 術後肺高血圧管理に難渋した先天性僧帽弁狭窄兼動脈管開存. *胸部外科* 2006; 59: 206-9.
- 12) 黄 義浩, 森田紀代造, 松村洋高, 木ノ内勝士, 中村 賢, 橋本和弘. 肺動脈絞扼術後に感染性肺動脈瘤か

ら主肺動脈右肺動脈瘻を呈した一例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(5): 292-4.

- 13) 黄 義浩, 中村 讓, 野村耕司, 山城理仁. 体重 10 kg 未満の乳幼児体側房室弁置換術. 医工治療 2006; 18: 274-8.
- 14) 黄 義浩, 森田紀代造, 長堀隆一. 血液心筋保護下再灌流時における高濃度 phosphodiesteraseIII 阻害薬選択的投与による cyclic AMP 補充の有効性～心筋虚血再灌流障害に対する新たな心筋保護戦略～. 慈恵医大誌 2007; 122: 27-40.
- 15) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 野村耕司, 宇野吉雅, 松村洋高, 中村 賢, 阿部貴行, 香川 洋, 佐久間亨. Sutureless technique による 1a+2a 混合型総肺静脈還流異常症術後肺静脈狭窄の一治験例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(6): 328-32.
- 16) 篠原 玄, 白鳥一明. 開心術後悪性症候群の一例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(5): 299-303.
- 17) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘. Jatene 術後肺動脈分岐部狭窄に対する Balloon 拡張術に起因する traumatic AP window の一治験例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(4): 205-9.
- 18) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 松村洋高, 木ノ内勝士, 橋本和弘. 先天性心疾患における 16 列 MDCT の有用性. 日心臓血管外会誌 2006; 35(4): 198-204.
- 19) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘, 黒澤博身. 動脈スイッチ術後の大動脈弁閉鎖不全症に対し, Konno 法を施行した一例. 日心臓血管外会誌 2007; 36(2): 72-5.
- 20) 中村 賢, 益子健男, 石井信一, 長沼宏邦, 橋本和弘. パーキンソン病合併開心術症例にて悪性症候群をコントロールしえた一例. 日心臓血管外会誌 2007; 36(2): 81-4.
- 21) 香川 洋, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾. 僧帽弁形成術後に感染性脳動脈瘤, 脳膿瘍および下腿膿瘍がすみやかに改善した活動期感染性心内膜炎の 1 例. 日心臓血管外会誌 2007; 36: 19-22.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 大動脈弁輪の後方拡大法. 胸部外科 2006; 59(2): 100.
- 2) 森田紀代造. 小児先天性心疾患に対する小切開手術. 小児診療 2007; 70: 315-21.
- 3) 坂本吉正, 橋本和弘. 心臓弁の手術とはどんな手術ですか? ハートナーシング 2007; 20: 25-34.
- 4) 奥山 浩. 術後評価: 冠動脈バイパス術後. 心臓 CT の実際: おさえておきたいコツとノウハウ 2006; 62-4.
- 5) 奥山 浩. 大動脈解離. 心臓 CT の実際: おさえておきたいコツとノウハウ 2006; 84-6.

III. 学会発表

- 1) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘. Fontan 手術後 1 年以降における凝固・線溶系の検討. 第 36 回日本心臓血管外科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Impact of preoperative left ventricular fibrosis on the mid-term outcome after aortic valve replacement. 19th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Kanazawa, July.
- 3) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 田口真吾, 中村 賢, 木村昌平. Transit Time Flow Measurement を用いた off-pump バイパス術における吻合部の評価 (on-pump との比較). 第 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 4) 石井信一, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 田口真吾, 中村 賢, 香川 洋. 冠動脈バイパス手術術後の心房細動に対する Amiodarone の予防的投与に関する検討. 第 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 5) 田口真吾, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 中村 賢, 石井信一, 香川 洋. Side clamp を用いない多枝 OPCAB の検討. 第 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 6) 黄 義浩, 森田紀代造, 長堀隆一, 木ノ内勝士, 中村 賢, 香川 洋, 橋本和弘. 小児開心術における Hybrid cardioplegia (crystalloid-blood) を用いた長時間心虚血の実験的研究～Terminal cardioplegia における low Ca の有用性～. 第 42 回日本小児循環器学会総会. 名古屋, 7 月.
- 7) Hanai M, Hashimoto K, Sasaki T, Mashiko K, Shiratori K, Sakamoto Y. Manouguian double valve replacement for complex endocarditis. 19th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Kanazawa, July.
- 8) 松村洋高, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 中村 賢. Chemical mediator に対する VV-modified ultrafiltration の有用性. 第 42 回日本小児循環器病学会総会. 名古屋, 7 月.
- 9) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. Impact of preoperative left ventricular % fibrosis on the mid-term outcome after aortic valve replacement. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 10) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. On pump (心停止下) と off pump 冠動脈バイパス術の比較検討. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 11) 黄 義浩, 森田紀代造, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋

本和弘. 高濃度 PDEIII 阻害剤の Hot shot 選択的投与による開心術後心機能障害軽減効果に関する実験的検討. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.

- 12) 香川 洋, 森田紀代造, 橋本和弘, 黄 義浩, 木ノ内勝士. 両方向性グレン手術後急性期における呼吸管理と肺循環の関係. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 13) 橋本和弘. (卒後教育セミナー)狭小弁輪症例に対する外科治療. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 14) 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋, 木ノ内勝士, 松井道大, 長堀隆一, 黄 義浩, 宇野吉雅, 森田紀代造. (シンポジウム)僧帽弁前尖逸脱に対する弁尖切除と遠隔成績 (10 年経過例の検討). 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 15) 森田紀代造. (ミートザエクスパート)Ross 手術. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 16) 森田紀代造, 奥山 浩, 石井信一, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋本和弘. 遠隔期 Autograft の形態と弁機能からみた Ross 手術の適応, 術式の検討. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 17) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 白鳥一明, 井上天宏, 中村 賢, 香川 洋, 田口真吾. Manouguian 法による二弁置換術症例の遠隔成績 - Standard 二弁置換術症例との比較検討 -. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 18) 黄義 浩, 森田紀代造, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋本和弘. TOF に対する Conotruncal repair 法の長期予後. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 19) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 宇野吉雅, 黄義浩, 香川 洋. Ross 手術における Pulmonary homograft を使用した右室流出路再建術式の中期遠隔期成績. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 20) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 黒澤博身, 宇野吉雅, 黄 義浩, 香川 洋. 解剖学的修正大血管転位症の Atrioventricular Groove Patch Plasty の中期遠隔期成績. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

産婦人科学講座

- 教授: 田中 忠夫 生殖免疫学・出生前診断学
 教授: 落合 和徳 婦人科腫瘍学, 腫瘍内分泌学, 中高年女性医学・産婦人科手術
- 教授: 安田 允 婦人科腫瘍学・婦人科病理学
- 教授: 落合 和彦 周産期の生理と病理・婦人科細胞診・更年期医学・スポーツ医学
- 教授: 佐々木 寛 婦人科腫瘍学・細胞診断学・内視鏡手術・放射線生物学
- 助教授: 恩田 威一 (総合健診・予防医学センター) 産科における栄養と代謝・出生前診断学・周産期医学
- 助教授: 神谷 直樹 生殖内分泌学 (骨代謝)
- 助教授: 磯西 成治 婦人科腫瘍学
- 助教授: 新美 茂樹 婦人科腫瘍学
- 講師: 小林 重光 婦人科腫瘍学
- 講師: 岡本 愛光 婦人科腫瘍学・分子産婦人科学
- 講師: 斎藤 隆和 生殖内分泌学・不妊
- 講師: 大浦 訓章 周産期学
- 講師: 山田 恭輔 婦人科腫瘍学
- 講師: 西井 寛 婦人科腫瘍学
- 講師: 高野 浩邦 婦人科腫瘍学
- 講師: 高倉 聡 婦人科腫瘍学

研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣癌における IDO 蛋白発現の検討

我々は包括的ヒトゲノム発現解析によりパクリタキセル (PTX) 耐性関連遺伝子を 8 遺伝子に絞り込み, なかでも IDO (Indoleamine-2,3-dioxygenase) は漿液性腺癌における PTX 耐性獲得能に関与していることを報告した。今回我々は種々の組織型の卵巣癌について IDO の発現を検討した。その結果 1) 各組織型の IDO 染色陽性症例数は漿液性腺癌 30 例中 18 例 (60%), 明細胞腺癌 40 例中 25 例 (63%), 粘液性腺癌 10 例中 2 例 (20%), 類内膜腺癌 10 例中 2 例 (20%) であった。2) 漿液性腺癌進行症例において初回手術で残存腫瘍 2 cm 以下, 初回化学療法に PTX-CBDCA (TC) 療法を施行した 24 症例を K-M 解析した結果, スコアと予後に有意差をもって相関が認められた ($P=0.0001$) 3) 明細胞腺癌症