

学位論文

「Thyroid Function in Patients With a Fontan Circulation.」

(Fontan 循環における甲状腺機能の病態生理)

指導教授名 先崎秀明

申請者氏名 栗田聖子

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

本来の右室機能を欠く Fontan 循環は、高い中心静脈圧(CVP)と低心拍出によって各臓器の機能障害をもたらす。Fontan 術後患者が成人期を迎えられるようになった現在、Fontan 循環の破綻による心不全、不整脈、血栓塞栓症、チアノーゼ、各臓器障害など、いわゆる failed Fontan を含む遠隔期の問題が重要視されるようになっていく。肝硬変、蛋白漏出性胃腸症といった直接生命に関わる問題から脳循環、内分泌機能障害など様々な問題がある中、Fontan 術後慢性期の甲状腺機能について検討された報告はない。甲状腺ホルモンは、心筋細胞に直接作用して心収縮力を増大、あるいは心臓の交感神経、カテコラミンへの感受性を高めるなどの作用を有しており、心血管機能調節において重要な役割を演じるホルモンであり、Fontan 循環にも重要なホルモンと考えられる。

本研究は、Fontan 術後患者において静脈うっ血が甲状腺機能異常をきたし、それが心血管機能調節に関与して Fontan 循環に悪影響をきたしているという仮説を検証するものである。

Fontan 手術後に follow up の心臓カテーテル検査を行った連続 36 例を対象に心臓カテーテル検査時に甲状腺ホルモンを測定し、Fontan 循環動態と甲状腺機能との病態生理学的関連について検討した。

対象患者の検査時の平均年齢は 8.0 ± 3.9 歳で術後 5.2 ± 4.0 年であった。遊離サイロキシン(FT4)は正常で軽度の甲状腺刺激ホルモン(TSH)上昇($TSH > 5 \text{ mIU/L}$ (基準範囲 $0.5\text{-}5.0 \text{ mIU/L}$))を示す Subclinical hypothyroidism(SCH)を 12 症例(33 %)で認めた。TSH の上昇は CVP 上昇と有意な相関を認め($R^2=0.3, p<0.01$)、Fontan 循環における CVP 上昇が臓器うっ血をきたし甲状腺機能を低下させていることが示唆された。また、SCH 群では、肝うっ血の指標である γ GTP が正常群と比較して有意に高かった(125.6 ± 12.2 vs $67.6 \pm 4.6 \text{ IU/L}$, $p<0.01$)。TSH は血管内皮機能の指標である Flow Mediated Dilation (FMD)とも負の相関を示した($R^2=0.23, p=0.03$)。さらに SCH 群では実行ホルモンである遊離トリヨードサイロニン(FT3)が有意に低値を示した(3.1 ± 0.1 vs $3.5 \pm 0.1 \text{ pg/dl}$, $p<0.01$)。FT3 の値は拡張能の指標である relaxation time constant($R^2=0.3, p=0.03$)と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) ($R^2=0.13, p<0.01$)とに負の相関を示し、心拍出量(CI) ($R^2=0.2, p=0.04$)と正の相関を示した。

以上より Fontan 患者においてはうっ血の重要な指標である CVP の上昇に関連して甲状腺機能の低下が小児期より認められ、FT3 が心拍出量や心室弛緩能に影響していることを今回の研究で初めて示した。

また、甲状腺機能の低下は心拍出量や弛緩能だけでなく BNP、血管機能指標である FMD、血中レニン活性との関係も認められたことから Fontan 循環におけるうっ血が甲状腺機能の異常を引き起こし、それが心血管機能に悪影響を及ぼしているという悪循環が存在している可能性を示した。

本研究は Fontan 術後における甲状腺機能の検査の重要性と、その調節が慢性期における Fontan 循環改善の有効な治療法となりうる可能性を示唆し、今後、甲状腺機能と遠隔期予後との関連をもとに検証に値する重要なものである。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 対象患者	2
2-2. 循環動態評価 心臓カテーテル検査法	2
2-3. 血液検査 甲状腺機能	2
2-4. 血液検査 肝腎機能	2
2-5. 血液検査 神経内分泌機能	3
2-6. 血管機能評価	3
2-7. インフォームドコンセント	3
2-8. 統計解析方法	3
3. 結果	
3-1. 患者背景	4
3-2. 甲状腺機能	4
3-3. Subclinical hypothyroidism と Fontan 循環	4
3-4. FT3/FT4 と血行動態	5
4. 考察	
4-1. SCH と甲状腺ホルモンが心血管機能に与える機序について	6
4-2. Fontan 循環における SCH の有病率について	6
4-3. Fontan 循環における SCH を引き起こす病態について	7
4-4. 甲状腺ホルモンと血行動態について	7
4-5. 甲状腺ホルモン補充療法の可能性	8
5. 総括	8
6. 今後の課題	9
7. 謝辞	9
8. 引用文献	10

9. 業績目録	13
10. 図表	21

1. 序論

Fontan 循環は、肺循環の心室を欠くために中心静脈圧(CVP)上昇と心拍出量(CI)の低下を特徴とする¹²。この高い CVP と低心拍出の Fontan 循環が各臓器の機能障害をもたらさうる。

Fontan 術後患者が成人期を迎えられるようになった現在、failed Fontan を含む遠隔期の問題が重要視されるようになっており、肝硬変、蛋白漏出性胃腸症といった直接生命に関わる問題から脳循環、内分泌機能障害など様々な問題が上げられる³⁴。

Fontan 循環がもたらすこの悪影響は甲状腺自体にも及ぶ可能性は十分にあり、甲状腺機能障害を引き起こすと考えられるが Fontan 術後慢性期の甲状腺機能について検討された報告はこれまでにない。甲状腺ホルモンは、心筋細胞に直接作用して心収縮力を増大、あるいは心臓の交感神経、カテコラミンへの感受性を高めるなどの作用を有しており、心血管機能調節において重要な役割を演じるホルモンである⁵⁶⁷。Fontan の循環動態にとっても重要なホルモンと考えられる。

今回我々は、Fontan 患者における CVP の上昇が甲状腺機能の低下を引き起こし、さらに Fontan 循環悪循環の形成に影響をもたらしているという仮説を検証した。

2. 方法

2-1. 対象患者

フォンタン術後に心臓カテーテル検査を施行された 36 人の患者を対象に後方視的に血行動態のパラメータおよび甲状腺機能について解析した。アミオダロンの投薬を受けていた患者 1 人は除外した。

2-2. 血行動態評価 心臓カテーテル検査

すべての患者の心臓カテーテル検査は全身麻酔下に行われた。心内圧、血管内圧の測定は中心循環系先端トランスデューサ付カテーテル (コンボワイヤー 0.014 inch, Volcana Corporation, USA) を用いて測定した。心拍出量係数 (CI) は Fick の法則を用いて算出した。循環血液量は色素薬希釈法 (DDG 解析, 日本光電, 日本) を用いて測定した⁸。

2-3. 血液検査 甲状腺機能の評価

カテーテル検査中に IVC から採血を施行し、甲状腺機能の評価するために甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (FT3)、遊離サイロキシニン (FT4) を測定した。測定試薬は ECLIA でエクルーシス試薬®を用いた。

2-4. 血液検査 肝腎機能の評価

肝機能の指標としては血清 aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) および肝うっ血の指標とされる γ -glutamyltransferase (γ GTP) と総ビリルビン (T-Bil) を測定した。肝線維化マーカーであるヒアルロン酸、4 型コラーゲン、プロコラーゲン III ペプチド (P3P) を測定した。

腎機能の指標としては血清クレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN)、シスタチン C を測定した。

2-5. 血液検査 神経液性因子の評価

心筋壁ストレスにより心筋細胞から分泌され心不全の指標とされる **brain natriuretic hormone (BNP)** を測定した。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAA 系) の血中レニン活性、血清アンジオテンシン (ACE)、血清アルドステロンを測定した。

2-6. 血管内皮機能検査

血管内皮機能については血清 **von Willebrand factor** を測定した⁹⁾。安静時血管径に対する最大拡張血管径の比率で求められる血流依存性血管拡張反応(**Flow Mediated Dialation(FMD)**)を測定した。

2-7. インフォームドコンセント

採血を含む心臓カテーテル検査は患者の両親からインフォームドコンセントを得て行われた。この研究は施設での倫理委員会の承認を受けている。(埼玉医科大学総合医療センター No.1547)

2-8. 統計解析

データは平均値と標準偏差で示した。データの比較は対応のない 2 群の比較には **un-paired t** 検定を使用し、対応のある 2 群比較には **Pearson** の相関解析を用いた。血行動態と甲状腺機能の関係については、単変量解析および多変量解析で検討した。

P 値<0.05 を有意差があるとした。統計解析には Windows の SPSS ソフトウェア(ver. 24; IBM Company, Chicago, IL, USA)を使用した。

3. 結果

3-1. 患者背景

Table 1 に患者背景および患者の心臓形態を示す。検査時の年齢は平均 8.0 ± 3.9 歳であった。Fontan 術施行時の平均年齢は 2.6 ± 0.87 歳であった。開窓 Fontan 術を施行されたのは 37 例中 22 例だった。Fontan 術後から平均 (5.2 ± 4.0) 年であった。染色体異常(21trisomy や 22 q11.2 欠失症候群など)を持つ患者はいなかった。

3-2. 甲状腺機能

Table 2 に血行動態と血液検査結果、FMD の結果を示す。Table 2 に示した通り、FT4 と FT3 はそれぞれ平均 1.7 ± 0.31 pg/mL、 3.3 ± 0.55 pg/mL で正常範囲内であったが、TSH は平均 5.6 ± 3.9 mIU/L と基準値上限 5 mIU/L より高かった。FT4 と TSH が異常を示す Overt hyper/hypothyroidism を示した者はいなかった。FT4 が正常で軽度の TSH 上昇 ($TSH > 5$ mIU/L (基準範囲 0.5-5.0 mIU/L))を示す Subclinical hypothyroidism (SCH) を 12 例で認めた。

3-3. Subclinical hypothyroidism と Fontan 循環

Subclinical hypothyroidism (SCH)群と正常群での比較を Table 1 と 2 に示す。検査時年齢、Glenn 手術からの年数、Fontan 術後年数に関しては両群で有意差は認めなかった。SCH の群で有意に CVP が高く (14.6 ± 4.4 vs 10.6 ± 3.0 , $p=0.04$)、TSH の値と CVP は正の相関

($R^2=0.3$, $p<0.01$)を示した。多変量解析では、Fontan 循環の血行動態指標である CVP, CI, 心拍数を独立変数として CVP は TSH と関係を確認した($p=0.036$)(Fig.1)。

SCH 群では、肝臓のうっ血を示す γ GTP が有意に高値を示した(125.6 ± 12.2 vs 67.6 ± 4.6 , $p<0.01$)。 γ GTP は TSH と正の相関を示した($R^2=0.4$, $p<0.05$)。さらに TSH の上昇は循環血液量の増加($p<0.05$)とヘモグロビン値の低下($p<0.05$)に相関していた。

SCH 群では、FMD の値が正常群と比較して低く(7.8 ± 1.8 vs 10.8 ± 5.4 , $p=0.04$)、FMD は TSH と負の相関を示した($R^2=0.23$, $p=0.03$)。

3-4. FT4/FT3 と血行動態

生理活性を持つ FT3 は Fick で求めた CI と正の相関を示した($R^2=0.3$, $p=0.04$)(Fig.2A)。FT3 は心室の収縮性の指標である end-systolic elastance (Ees)や心室圧一次微分の最大値(dp/dt max)とは有意な相関は認めなかったが、心室弛緩の指標である Glantz の式で求めた Relaxation time constant(τ) ($R^2=0.55$, $p=0.04$)および BNP($R^2=0.13$, $p<0.01$)とに負の相関を確認した(Fig.2B, C)。

4. 考察

4-1. SCH と甲状腺ホルモンが心血管機能に与える機序について

成人の報告では、SCHは動脈硬化や心不全、冠動脈病変のリスクを増大させ心血管系の死亡、全死亡のリスクに関わるとされている¹⁰⁻¹³。これはT3受容体を介して心筋細胞や血管細胞に甲状腺ホルモンの多様な作用が働くことが機序として考えられている^{7,14}。例えば、T3の低値はミオシンの α から β ミオシン重鎖への変換¹⁵や筋小胞体カルシウムATPアーゼおよびホスホランバンのダウンレギュレーション^{16,17}を引き起こし、その結果心筋の収縮や弛緩の機能を低下させる。T3は β アドレナリン作動系との相互作用によって収縮性を変化させる¹⁸。さらにT3はマトリックスメタロプロテアーゼとそれらの阻害蛋白との調節を通して心筋細胞へのコラーゲンの沈着を抑制するという重要な役割がある^{19,20}。また、血管内皮細胞におけるNO回路を通して冠動脈血流を末梢血管の血流を増加させる。甲状腺機能が低下すると活性酸素の増加²¹や血管内皮細胞のアポトーシス²²⁻²⁵が起こり血管内皮機能障害を引き起こす。

4-2. Fontan 循環における SCH の有病率について

今回の研究は、Fontan 循環患者において障害を受ける臓器として甲状腺を取り上げた初めての報告である。今回はFT4が低下を示す甲状腺機能低下を呈した症例はなかったが、TSHが上昇するSCHを呈する症例を12例（33.3%）認めた。SCHの日本人の有病率は、3-7%と報告されており²⁶、それに比べて高かった。Fontan 患者のSCH有病率が同年代の

他の先天性心疾患患者と比べて高いかどうかや手術介入年齢や心奇形の複雑さ等を考慮しても高いかどうかについては重要であり、今後の研究課題である。

4-3. Fontan 循環における SCH を引き起こす病態について

本研究では、CVPの上昇とTSH上昇に有意な正の相関を認めた。TSHは直接心血管系には作用しないが、甲状腺機能低下を反映しており、Fontan循環におけるCVP上昇が臓器うっ血をきたし甲状腺機能を低下させていることが強く示唆された。甲状腺機能が低い(TSHが上昇している)ことは血管容量の増加や肝うっ血を示す γ GTPの上昇や希釈による貧血と有意な関係を示したことからFontan循環における甲状腺機能低下は静脈うっ血が関与していると考えられた。

4-4. 甲状腺ホルモンと Fontan 血行動態について

本研究は、SCHを示した患者は、正常な甲状腺機能の患者と比べてFT3の値が低く、FT3の低値はFontan循環における収縮能、拡張能の低下との関連性という重要かつ新しい知見を示した。Fig2Bに示した通り、FT3の値はrelaxation time constantと負の相関を示し、CIと正の相関を示した。さらに血管内皮機能を評価するFMDの値がSCH群は正常群と比較して低かった。以上の結果から甲状腺ホルモンの異常がFontanの心血管機能に悪影響を及ぼしている可能性が示唆された。

4-5. 甲状腺ホルモン補充療法の可能性

甲状腺機能低下、T3 低値が引き起こす心臓の収縮能、拡張能および血管内皮機能の低下や心筋の線維化は、甲状腺ホルモンを補充することで改善させることができると報告されている^{12 13 20 23-25}。SCH の小児に対して L-チロキシンの投与に関する研究では、左室の機能の改善を認めたと報告している²⁷。この研究では、左室機能は心臓超音波検査で評価され、左室の拡張能および収縮能の明らかな低下が認められ、治療後 6 か月で改善を認めたとしている²⁷。これらのデータから Fontan 術後に SCH を呈する患者に対する甲状腺ホルモン補充療法は心機能を改善させ、Fontan 循環の改善につながる可能性が考えられた。しかし、甲状腺ホルモン補充に関しては不整脈を誘発しやすくなるといった副作用が考えられるため慎重になる必要がある。

5. 総括

Fontan 術後遠隔期に静脈うっ血が影響すると考えられる肝機能障害、腎機能障害、蛋白漏出性胃腸症、鋳型気管支炎に関しては理解が深まりつつある^{3 28}。今回の研究は、Fontan 循環患者において障害を受ける臓器として甲状腺を取り上げた初めての報告である。甲状腺機能の調節が、成人期における Fontan 循環破綻を回避する有用な治療標的となりうる可能性を示唆し、今後、甲状腺機能と遠隔期予後との関連をもとに検証に値する重要な所見と思われる。

6. 今後の課題

Fontan 循環患者における甲状腺機能を取り上げた初めての報告ではあるが、症例数が少ないため、さらに症例数を集めて他の先天性心疾患症例との年齢や手術介入を調整した比較や遠隔期、成人期の甲状腺機能の評価を継続的に行うことで Fontan 循環における甲状腺機能の病態生理をさらに明らかにする必要がある。今後も甲状腺機能異常を Fontan 術後の遠隔期の臓器障害として観察することで甲状腺ホルモン補充が遠隔期の Fontan 循環破綻を回避する一つの方法となる可能性がある。

7. 謝辞

本研究および本論文の作成にあたり、始終熱心なご指導を頂いた小児循環器集中治療学教授 先崎秀明先生、小児科講師 齋木宏文先生、小児科講師 菅本健司先生に感謝の意を表します。前赴任地である埼玉医科大学総合医療センター時から多くの知識や示唆を頂き心から感謝の気持ちと御礼申し上げます。

共著者である埼玉医科大学総合医療センター小児循環器科准教授 増谷聡先生、講師 石戸博隆先生、講師 岩本洋一先生にも本研究開始時よりお世話になり誠に感謝しております。

8. 引用文献

1. Kim J, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, et al. Importance of dynamic central venous pressure in Fontan circulation. *Heart and vessels* 2018;33(6):664-70.
2. Kurishima C, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Tailored therapy for aggressive dilatation of systemic veins and arteries may result in improved long-term Fontan circulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015;150(5):1367-70.
3. Rychik J, Goldberg D, Rand E, Semeao E, Russo P, Dori Y, et al. End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiology in the young* 2013;23(6):831-40.
4. Saiki H, Kurishima C, Masutani S, Senzaki H. Cerebral circulation in patients with Fontan circulation: assessment by carotid arterial wave intensity and stiffness. *The Annals of thoracic surgery* 2014;97(4):1394-9.
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine* 2001;344(7):501-9.
6. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
7. Gerdes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2015;308(1):H1-10.
8. Masutani S, Kurishima C, Yana A, Kuwata S, Iwamoto Y, Saiki H, et al. Assessment of central venous physiology of Fontan circulation using peripheral venous pressure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017;153(4):912-20.
9. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;106(15):1962-7.
10. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(7):3365-70.
11. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical endocrinology* 2004;61(2):232-8.
12. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine* 2000;132(4):270-8.

13. Chen S, Shauer A, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 2014;16(2):217-26.
14. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart failure reviews* 2016;21(4):361-4.
15. Bahouth SW, Cui X, Beauchamp MJ, Park EA. Thyroid hormone induces beta1-adrenergic receptor gene transcription through a direct repeat separated by five nucleotides. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1997;29(12):3223-37.
16. Chang KC, Figueredo VM, Schreur JH, Kariya K, Weiner MW, Simpson PC, et al. Thyroid hormone improves function and Ca²⁺ handling in pressure overload hypertrophy. Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *The Journal of clinical investigation* 1997;100(7):1742-9.
17. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circulation research* 1994;75(2):245-51.
18. Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR, Besch HR, Jr. Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *The Journal of biological chemistry* 1977;252(8):2787-9.
19. Wu Y, Peng J, Campbell KB, Labeit S, Granzier H. Hypothyroidism leads to increased collagen-based stiffness and re-expression of large cardiac titin isoforms with high compliance. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2007;42(1):186-95.
20. Ghose Roy S, Mishra S, Ghosh G, Bandyopadhyay A. Thyroid hormone induces myocardial matrix degradation by activating matrix metalloproteinase-1. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 2007;26(4):269-79.
21. Paolucci N BR, Bettini M, Lee CI, Berlowitz CO, Rossi R, . Xiamediated reduction in basal and agonist-evoked no release in isolated mediated reduction in basal and agonist-evoked no release in isolated rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2001(33):671-79.
22. Carrillo-Sepulveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Laurindo FR, et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovascular research* 2010;85(3):560-70.
23. Hiroi Y, Kim HH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103(38):14104-9.
24. Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhao Y, Li ZY, Lan XH, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis. *Cardiovascular research* 2014;102(3):448-59.

25. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 1997;7(3):411-4.
26. Isozaki O. Diagnostic approach: Subclinical thyroid dysfunction (in Japanese). *J Jpn Soc Int Med* 2010;99(4):25-30.
27. Catli G, Kir M, Anik A, Yilmaz N, Bober E, Abaci A. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Archives of disease in childhood* 2015;100(2):130-7.
28. Wilson TG, d'Udekem Y, Winlaw DS, Cordina RL, Celermajer DS, Wheaton GR, et al. Hepatic and renal end-organ damage in the Fontan circulation: A report from the Australian and New Zealand Fontan Registry. *International journal of cardiology* 2018;273:100-07.

9. 業績目録

1) 原著：

1. Kuwata S, Takanashi M, HaShimoto M, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Saiki H, Sugamoto K, Senzaki H. : Thyroid Function in Patients With a Fontan Circulation. *Am J Cardiol*. 2019 Mar15;123(6):979-983.
2. Saiki H, Kuwata S, Iwamoto Y, Ishido H, Taketazu M, Masutani S, Nishida T, Senzaki H. : Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection. *Heart*. 2019 Mar2. Pil: heartjnl-2018-314183
3. Kim J, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Importance of dynamic central venous pressure in Fontan circulation. *Heart Vessels*. 2018 Jun;33(6):664-670.
4. Masutani S, Kurishima C, Yana A, Kuwata S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Senzaki H. : Assessment of central venous physiology of Fontan circulation using peripheral venous pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Apr. 153(4) 912-920.
5. Masutani S, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Saiki H, Sugimoto M, Ishido H, Senzaki H. : Ventricular-vascular dynamics in pediatric patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 15;225:306-312.
6. Sugimoto M, Oka H, Kajihama A, Nakau K, Kuwata S, Kurishima C, Azuma H. : Non-invasive assessment of liver fibrosis by magnetic resonance elastography in patients with congenital heart disease undergoing the Fontan procedure and intracardiac repair. *J Cardiol*. 2016 Sep;68(3):202-208.
7. Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Masutani S, Senzaki H. : Vulnerability of Coronary Circulation After Norwood Operation. *Ann Thorac Surg*. 2016 Apr;101(4):1544-1551.
8. Saiki H, Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Novel mechanisms for cerebral blood flow regulation in patients with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2016 Feb;172:152-159.
9. Seki M, Kuwata S, Kurishima C, Nakagawa R, Inuzuka R, Sugimoto M, Saiki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Mechanism of aortic root dilation and cardiovascular function in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int*. 2016 May;58(5):323-330.
10. Inuzuka R, Kuwata S, Kurishima C, Liang F, Sugimoto K, Senzaki H. : Influence of Cardiac Function and Loading Conditions on the Myocardial Performance Index - Theoretical Analysis Based on a Mathematical Model. *Circ J*. 2016;80(1):148-156.
11. Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Prevalence, implication, and determinants of worsening renal function after surgery for congenital heart disease. *Heart Vessels*. 2016 Aug;31(8):1313-1318.

12. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. : Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr*. 2015 Nov;11(4):309-315.
13. Kurishima C, Inuzuka R, Kuwata S, Iwamoto Y, Sugimoto M, Saiki H, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Influence of Left Ventricular Stiffness on Hemodynamics in Patients With Untreated Atrial Septal Defects. *Circ J*. 2015;79:1823-1827.
14. Kurishima C, Masutani S, Kuwata S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. : Cystatin C and body surface area are major determinants of the ratio of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to brain natriuretic peptide levels in children. *J Cardiol*. 2015;66:175-180.
15. Nakagawa R, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, Iwamoto Y, Sugimoto M, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Arterial stiffness in patients after Kawasaki disease without coronary artery involvement: Assessment by performing brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2015;66:130-134.
16. Sakazaki S, Masutani S, Sugimoto M, Tamura M, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, Iwamoto Y, Ishido H, Senzaki H. : Oxygen supply to the fetal cerebral circulation in hypoplastic left heart syndrome: a simulation study based on the theoretical models of fetal circulation. *Pediatr Cardiol*. 2015 Mar; 36(3):677-684.
17. Sugimoto M, Oka H, Kajihama A, Nakau K, Kuwata S, Kurishima C, Azuma H. : Ratio between fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2015 Mar; 36(3):591-599.
18. 杉本昌也, 栗田聖子, 先崎秀明: オーバーラップする疾患群 ミトコンドリア病と左室心筋緻密化障害. *日本小児循環器学会雑誌*. 2014;30:215-217.
19. 関満, 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 中川良, 犬塚亮, 杉本昌也, 齋木宏文, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: 小児循環器学会学術委員会研究報告 成人先天性心疾患の心血管機能(第1報) Fallot四徴症における大動脈拡大機序と心血管機能. *日本小児循環器学会雑誌*. 2014;30:601-611.
20. Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Aldosterone-cortisol imbalance immediately after fontan operation with implications for abnormal fluid homeostasis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1578-1583.
21. Kojima T, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. : Aortic root dilatation and aortic stiffness in patients with single ventricular circulation. *Circ J*. 2014;78:250.
22. Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Kuwata S, Tamura M, Senzaki H. : Assessment of ventricular relaxation and stiffness using early diastolic mitral annular and inflow velocities in pediatric patients with heart disease. *Heart Vessels*. 2014 Nov;29:825-833.

23. Kuwata S, Iwamoto Y, Ishido H, Taketadu M, Tamura M, Senzaki H. : Duodenal tube feeding: an alternative approach for effectively promoting weight gain in children with gastroesophageal reflux and congenital heart disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:181604.

II) 準原著・Proceedings :

なし

III) 症例、臨床治験報告 :

1. Kuwata S, Kurishima C., Kim J., Iwamoto Y., Saiki H., Ishido H., Masutani S., Senzaki H.: Clinical Evaluation of the Hemodynamic Effects of the High-Flow Nasal Cannula Therapy on the Fontan Circulation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:109-111.
2. Kuwata S, Senzaki H, Urushibara Y, Toriyama M, Kobayashi S, Hoshino K, Arakawa, Tamura M. : A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with *streptococcus pneumoniae* meningoenzephalitis. *Brain and Dev*. 2012 Jun; 34(6):529-532.

IV) 著書 :

なし

V) 総説、講座 :

1. 栗嶋クララ, 栗田聖子, 先崎秀明:循環器専門医 (日本循環器学会専門医誌): 体心室を支える右室型単心室の機能特性: 左室型との比較、南江堂、2015;23:251-254.
2. 栗嶋クララ, 栗田聖子, 先崎秀明: ACHDにおける右室の重要性 ACHDにおける右心不全の特徴、診断、治療 体血管を支える右室型単心室の機能特性 左室型との比較、循環器専門医. 2015;23:251-254.
3. 石戸博隆, 栗田聖子, 先崎秀明: 子供の理学療法 小児心疾患. 理学療法ジャーナル. 2014;48:545-552

VI) 研究報告書 :

なし

Ⅶ) 学会発表：(シンポジウム、特別講演、宿題報告、教育講演、一般講演など)

<シンポジウム>

1. 栗田聖子, 齋木宏文, 高梨学, 北川篤史, 木村純人, 先崎秀明, 石井正浩：
右室流出路再建手術に伴う肺動脈分岐部狭窄症に対する経皮的肺動脈形成術の有効性. 第29回JPIC学術集会. 2018 福岡
2. S. Kuwata, A. Yana, C. Kurishima, Y. Otsu, H. Saiki, Y. Iwamoto, H. Ishido, S. Masutani, H. Senzaki: Neurodevelopment and its determinants in postoperative patients with congenital heart defects 第53回日本小児循環器学会学術集会 2017 浜松
3. 栗田聖子, 金 晶恵, 栗嶋 クララ, 斉木 宏文, 岩本 洋一, 石戸 博隆, 増谷 聡, 先崎 秀明: 右室を視る 最新の画像診断 心臓カテーテル検査による右心機能の評価. 第50回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s129.)

<海外一般講演>

1. Seiko Kuwata, Hirofumi Saiki, Manabu Takanashi, Kenji Sugamoto, Hideaki Senzaki, Renal dysfunction and aortic stiffening in the children with congenital heart diseases. 52th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology 2019 Seville, Spain
2. Seiko Kuwata, Hirofumi Saiki, Manabu Takanashi, Kenji Sugamoto, Hideaki Senzaki, Favorable Pulmonary Vascular Bed Before Fontan Surgery Secures Favorable Fontan Hemodynamics. AHA science session 2018 2018/11/10-12 Cicgo
3. Seiko Kuwata; Hirofumi Saiki; Akiko Yana; Clara Kurishima; Yoichi Iwamoto; Hirotaka Ishido; Satoshi Masutani; Hideaki Senzaki. V Impairment of thyroid function in patients with Fontan circulation. American Heart Association Scientific Session 2016, New Orleans
4. Kuwata S., Hamamichi Y., Matsui T., Saito M., Ishii T., Inage A., Nakamoto Y., Ueda T., Yazaki S., Yoshikawa T. : Cardio-pulmonary factors in patients with 22q11.2del are equal to those in patients with normal chromosome after repair of tetralogy of Fallot 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology 2016 Rome
5. Seiko Kuwata; Hirofumi Saiki; Akiko Yana; Clara Kurishima; Yoichi Iwamoto; Hirotaka Ishido; Satoshi Masutani; Hideaki Senzaki. V Potential of the Single Beat Estimation for End Systolic Pressure-Volume Relation in Patients with Single Ventricular Heart. American Heart Association Scientific Session 2015, Orlando, Florida

6. Seiko Kuwata; Hirofumi Saiki; Clara Kurishima; Yoichi Iwamoto; Hirotaka Ishido; Satoshi Masutani; Hideaki Senzaki. Ventricular Energetics in Fontan Circulation: A Potential Therapeutic Target for Preserving Myocardial Function. American Heart Association Scientific Session 2014, Chicago
7. Seiko Kuwata, Clara Kurishima, Hirofumi Saiki, Hirotaka Ishido, Satoshi Masutani, Hideaki Senzaki. Microalbuminemia in patients with congenital heart disease. World congress of pediatric cardiology and cardiovascular surgery. 2013. Cape Town South Africa

< 国内一般講演 >

1. 栗田聖子, 齋木宏文, 橋本芽久美, 高梨学, 山口綾乃, 林立申, 加藤愛章, 菅本健司, 堀米仁志, 先崎秀明 妊娠中期前半に 2:1 房室ブロックを認めた先天性 QT 延長症候群 第 23 回 日本小児心電学会学術集会 2018 年 奈良
2. 栗田聖子, 石井卓, 浜道裕二, 稲毛章郎, 上田知実, 矢崎諭, 嘉川忠博, 和田直樹, 安藤誠, 高橋幸宏: Fontan 後の周術期経過に影響を与える因子. 第 53 回日本小児循環器学会学術集会 2017 浜松
3. S. Kuwata, K. Inoue, T. Ueda, S. Yazaki, T. Yoshikawa, J. Uemura, H. Tomoike: Cardiac resynchronization therapy for single ventricle patients with congenital heart disorders 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017 金沢
4. S. Kuwata, K. Inoue, M. Yagawa, K. Tanizaki, J. Uemura, H. Tomoike: Implantable cardioverter-defibrillators in patients with congenital heart disease. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会, 2016 札幌
5. 栗田聖子, 石井卓, 齋藤美香, 浜道裕二, 稲毛章郎, 上田知実, 矢崎諭, 嘉川忠博: 22q11.2 欠失症候群とファロー四徴修復術後の肺血管と心機能. 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016, 札幌
6. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 築明子, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Valsalva 法と下大静脈一過性閉塞による動静脈 Capacitance の分布と上下半身 Capacitance 分布の算出. 第 52 回日本小児循環器学会学術集会 2016 東京
7. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 築明子, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Fontan 循環における甲状腺機能の病態生理. 第 52 回日本小児循環器学会学術集会 2016 東京
8. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 金晶恵, 石戸博隆, 増谷聡, 杉本昌也, 関満, 齋木宏文, 大津幸江, 先崎秀明: フォンタン循環における動的中心静脈圧 (CVP) 評価の重要性 造影後 CVP 上昇とトレッドミル運動負荷時 CVP 上昇の関係. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京 (日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-219.)
9. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 梁明子, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Fontan 循環と脳血管のインピーダンス、脳循環制御. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京 (日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-194.)

10. 栗田聖子, 石井卓, 吉敷香菜子, 稲毛章郎, 中本祐樹, 上田知実, 嘉川忠博, 高橋幸宏, 朴仁三: 左室流出路狭窄を伴う房室中隔欠損症の検討. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-213.)
11. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 Nasal high flow (NHF) が Fontan 循環に及ぼす影響. 第 34 回日本小児循環動態研究会学術集会. 2014, 大阪
12. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 築明子, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 Fontan 術後患者における古典的しかし斬新な治療法: 在宅酸素療法. 第 34 回日本小児循環動態研究会学術集会. 2014, 大阪
13. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Fontan 循環と甲状腺機能. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s263.)
14. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Fontan 循環における wave intensity(WI)を用いた脳循環の評価. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s230.)
15. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: 蛋白漏出性胃腸症(PLE)の診断におけるグリコアルブミンの有用性. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s229.)
16. 栗田聖子, 須藤陽介, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明; 新生児における循環動態の経時的変化. 第 33 回日本小児循環動態研究会 2013 年 10 月
17. 栗田聖子, 齋木宏文, 栗嶋クララ, 川崎秀徳, 石戸博隆, 増谷聡, 竹田津未生, 先崎秀明: 頻拍後の心収縮機能指標減衰から評価したカルシウムハンドリングの臨床的意義. 第 49 回日本小児循環器学会学術集会. 2013. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2013;29:s161.)
18. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 川崎秀徳, 竹田津未生, 齋木宏文, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明: Fontan 術後の肝血行動態. 第 49 回日本小児循環器学会学術集会. 2013. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2013;29:s224.)

<その他>

1. 栗田聖子 齋木宏文 金井雄二 橋本芽久美 高梨学 山口綾乃 林立申 菅本健司 堀米仁志 剣持学 先崎秀明 妊娠中期前半に 2:1 房室ブロックを認めた先天性 QT 延長症候群 第 25 回日本胎児心臓病学会学術集会 2019 年 2 月 15-16 日 大阪国際会議場
2. 栗田聖子 齋木宏文 高梨学 北川篤史 木村純人 菅本健司 先崎秀明 石井正浩 乳幼児期 TOF の上行大動脈 Stiffness に影響を与える因子の検討 第 54 回日本小児循環器学会・学術集会 2018 年 7 月 5 日—7 日 パシフィコ横浜
3. 栗田聖子 齋木宏文 高梨学 北川篤史 木村純人 先崎秀明 石井正浩 肺動脈分岐部狭窄症に対する経皮的肺動脈形成術の有効性と肺動脈閉鎖不全の関連 第 54 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2018 年 7 月 5 日—7 日 パシフィコ横浜

4. 栗田聖子, 石井卓, 斉藤美香, 浜道裕二, 稲毛章郎, 上田知実, 矢崎諭, 和田直樹, 安藤誠, 高橋幸宏 : Fontan 症例の房室弁置換. 第 52 回日本小児循環器学会学術集会 2016 東京
4. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 築明子, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 無脾症候群 Fontan 患者における血液リザーブ機構. 第 52 回日本小児循環器学会学術集会 2016 東京
5. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 梁明子, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : Fontan 術後患者における酸素療法の意義. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-312.)
6. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 梁明子, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 心室弛緩補正した単一心拍拡張期心室圧断面積関係による心室拡張期 Stiffness の算出. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-298.)
7. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 梁明子, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 心室-大動脈平均圧関係の測定意義. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-227.)
8. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : Fontan 術後神経発達と治療歴、血行動態、脳循環の関係. 第 51 回日本小児循環器学会学術集会. 2015. 東京(日本小児循環器学会雑誌. 2015;31:s1-364.)
9. 栗田聖子, 上田知実, 岩澤伸哉, 石井卓, 中本祐樹, 稲毛章郎, 嘉川忠博, 朴仁三 : 無脾症候群における感染症対策. 第 118 回日本小児科学会学術集会. 2015. 大阪(日本小児科学会雑誌. 2015;119:400.)
10. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 先天性心疾患児の呼吸機能. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s325.)
11. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 金晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 非侵襲的 Impedance 解析による新生児における循環動態の経時的変化. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. 2014. 岡山(日本小児循環器学会雑誌. 2014;30:s369.)
12. 栗田聖子, 栗嶋クララ, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷聡, 先崎秀明 : 小児における Sphgmometer を用いた中心動脈圧波形の推定. 第 48 回日本小児循環器学会学術集会. 2012. 07. 京都

VIII) 公開講座・教育講演 :

なし

IX) 研究費の取得状況：

1. 栗田聖子、栗嶋クララ、岩本洋一、石戸博隆、増谷聡：川野正登記念研究助成金（若手枠），Fontan 術後のリンパ管機能とリンパマッサージの効果の検証，100 万円 2014-2015

10. 图表

Table 1. Characteristics of the patients

	All patients (n=35)	Subclinical hypothyroidism (n=12)	Normal thyroid (n=23)	P-value
Sex, Male/female	21/14	6/6	15/8	
Age (years)	8.0±3.9	7.0±3.4	8.3±4.3	0.4
Interval from Glenn (years)	6.1±3.2	6.1±3.3	6.0±3.2	1.0
Interval from Fontan (years)	5.2±4.0	4.5±3.8	5.5±4.3	0.4
Diagnosis				
Hypoplastic left heart syndrome	5	3	2	
Right dominant single ventricle	15	4	11	
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	3	1	2	
Tricuspid atresia	3	1	2	
Double outlet of the right ventricle	8	3	5	
Asplenia	7	2	5	
Polysplenia	2	1	1	

Table 2. Hemodynamic and laboratory data

	All patients	Subclinical hypothyroidism	Normal thyroid	P-value
Thyroid stimulation hormone (IU/L)	5.6±3.9	8.7±3.8	3.0±1.3	<0.01
free Triiodothyronine (pg/mL)	3.3±0.55	3.1±0.56	3.5±0.47	<0.01
free Thyroxine (ng/dL)	1.7±0.31	1.6±0.27	1.87±0.33	0.12
Cardiac index (L/min/m ²)	3.3±1.1	3.3±1.3	3.3±1.0	0.98
End-diastolic pressure (mmHg)	7.8±2.5	8.6±3.0	7.5±2.1	0.27
Tau (ms)	50.0±22.7	52.1±32.8	48.6±14.0	0.72
Aldosterone (ng/dL)	444.5±721.7	655.1±998.9	336.1±509.2	0.08
gamma-glutamyltransferase (mg/dL)	87.7±69.1	119.6±86.9	60.8±31.0	<0.01
Total-bilirubin (mg/dL)	0.83±0.62	0.84±0.73	0.82±0.52	0.89
Hyaluronic acid (mg/dL)	33.0±21.4	35.0±22.4	32.0±21.2	0.56
Cystatin C (mg/dL)	0.79±0.16	0.77±0.15	0.82 ±0.17	0.51
Brain natriuretic hormone (pg/mL)	21.9±22.2	24.3±19.8	20.1±24.0	0.27
von Willebrand factor (%)	98.1±39.4	92.2±15.8	101.1±47.1	0.19

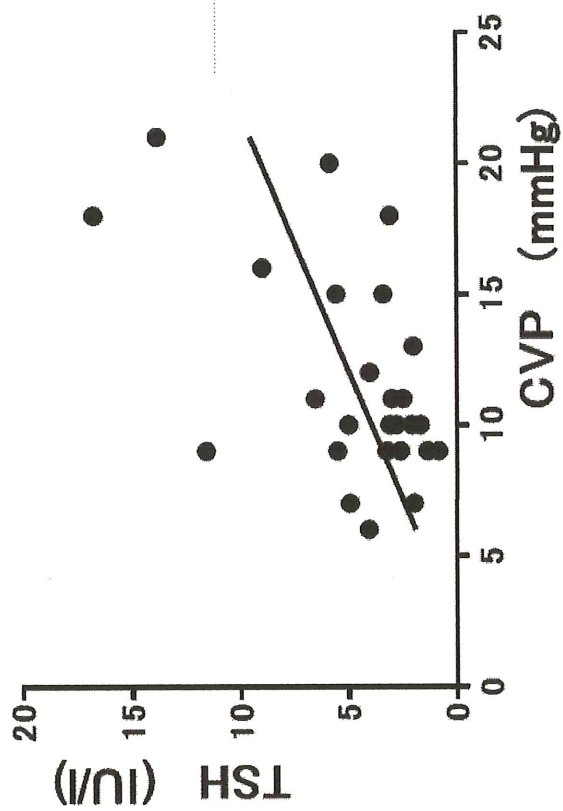


Figure 1

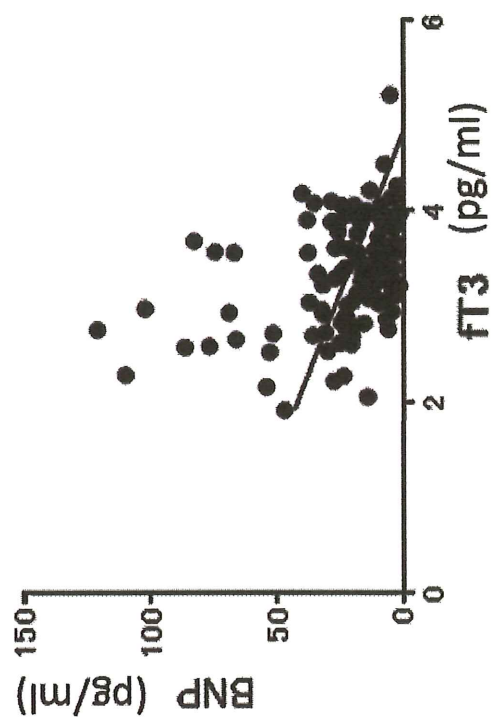
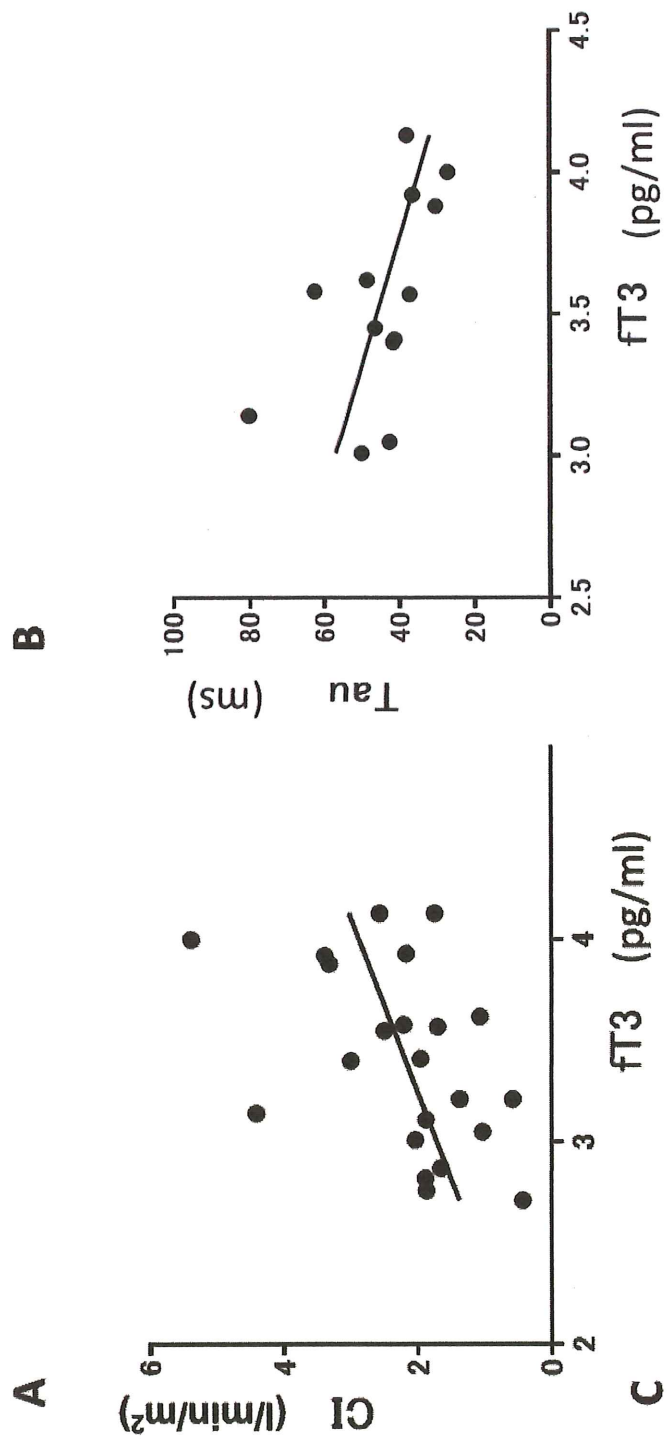


Figure 2