

出國報告（出國類別：進修）

# 兒童末期心衰竭的新式治療：心肌細胞再生技術與植入

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：周恒文醫師

派赴國家：日本

出國期間：111年11月30日至112年7月29日

報告日期：112年10月13日

## 摘要

許多複雜性先天性心臟病因為心臟結構及大血管的異常，甚至是構造發育不良乃至沒有發育，完全手術矯治有其困難性，故有部分病人必須以單心室循環或和異常的體循環或肺循環一起存活，這類的病人日後有很大的可能性走向心臟衰竭而需要心臟移植，故手術處理複雜性先天性心臟病之策略以避免最終走向心臟衰竭，及該類病童心臟衰竭之處理為本次進修之重點。

進修機構及指導教授為靜岡兒童醫院坂本喜三郎院長及豬飼秋夫教授，該院為日本頗負盛名之兒童心臟醫學中心，接受全國各地之複雜性先天性病童之轉介，在該院學習觀摩許多在本院較少有之術式及該心臟團隊術前手術策略決定及術後照護。

心臟衰竭病童處理，在該院除觀摩數個單及雙心室輔助器裝置及照護，亦見習該院目前與數院合作，目前已進入臨床試驗階段之心肌細胞植入，不過可惜的是，因為實驗已經完成，沒有機會進入實驗室觀看初始發展過程。

# 目次

壹、目的	P1
貳、過程	P2
一、靜岡兒童醫院之工作概況與常規	P2
二、心肌細胞植入臨床試驗	P3
三、心臟衰竭病童之處理	P4
四、複雜性先天性心臟病的手術技巧	P5
五、錄影設備與 3D 列印	P10
參、心得	P11
肆、建議	P12

# 本文

## 壹、目的

心臟衰竭的治療隨著藥物的發展已經獲得了長足的進步並且延緩病人症狀的惡化。然而，多數的病人即使在適當的藥物控制下，隨著心臟功能的逐漸衰退還是會出現心臟衰竭的症狀，嚴重影響生活品質甚至死亡。這類的病人唯有接受心臟移植一途方能改善症狀延長生命。但在現今的社會，器官捐贈的觀念仍不普及與為大多數民眾所接受，心臟勸募困難，病人往往在等到心臟移植前即已死亡。另外就是年紀較大或合併其他疾病經評估不適合接受心臟移植者，需要有其他替代方式來維持循環功能及維持生命。在台灣，平均每年受贈心臟只有 85 例，和心臟衰竭的病例數比起來可說是杯水車薪，所以目前大部分病人必須依靠體外循環輔助器維持生命及增加其等到心臟移植的機會。而這種現象在心臟衰竭病童更為嚴重，因為心臟衰竭成因與大人相異增加心臟移植手術困難度，心室輔助器或體外循環支持機器選擇沒有成人多，另外遇到適合大小的捐贈者更為困難，故心臟衰竭的處理與生命的維持，在病童更形複雜與困難。

複雜性先天性心臟病病童數近年來在台灣因為出生率降低和普及的產前篩檢而有減少的趨勢，然而，因為成熟的心臟介入與手術技術及術後的照護，許多複雜性先天性心臟病病人因此得以存活過新生兒、幼兒、兒童，甚至進入青春期或成人，而因為複雜的結構異常或相對保守的手術策略的關係，有一部分病童只能和異於常人的循環狀況並存，例如單心室循環、不平衡的體循環及肺循環血流量等，這樣的異常循環會產生諸多併發症，且常會讓病童最終步入心臟衰竭。

故目前複雜性先天性心臟病病童進展到心臟衰竭，臨床上面臨的困境有：一、不完全的異常構造矯治或單心室循環，二、有限的心室輔助器選擇與適當的管材，三、因為多次手術造成的沾黏及構造的異常不同於一般心臟結構，造成心臟移植手術的難度比成人高，且因此更易有手術併發症之產生，四、因為長時間的循環異常或體、肺循環不平衡造成的其他器官如肝、腎等傷害，增加心臟衰竭病童的照護困難度與移植後之併發症，五、因為年紀與體重較難有適當之捐贈者，等待心臟時間較長。凡此皆使兒童心臟衰竭的治療成效與存活率低於成人心臟衰竭。

本院心臟血管外科為台灣醫界翹楚，先天性心臟病的處理病例數更居全台醫院之冠，每年接受許多複雜性先天性心臟病病童的轉診，也因此對於兒童先天性心臟病併發心臟衰竭病人之處理品質的改善對本院病人更形重要。因此，本次進修之主要目的，在於親身實際觀摩世界知名先天性心臟病中心之臨床運作模式，與經驗豐富之內外科醫師接觸，討論及學習其擅長之複雜先天性心臟病手術策略及技巧，擷取該中心臨床照護之特長，還有見習目前已經進入臨床試驗階段的心肌細胞再生技術於複雜性先天性心臟病病童的利用與成效等議題。在經過老師們的介紹與在幾次國際會議上與坂本喜三郎教授實地交流，且其所主持之靜岡兒童醫院亦為日本乃至東亞一帶相當之名之

兒童心臟醫學中心，其領導的京都大學及靜岡兒童醫院心臟血管外科與醫學研究團隊，從西元 2000 開始即致力於先天性心臟病的早期處置與精緻性醫療，盡量保留病童心臟功能與生長潛力。經評估了解後，該院的環境與資源對於上述複雜性先天性心臟病病童併發心臟衰竭亦可提供不錯的經驗與臨床實作以供借鑑與增進本院未來相關病患之照護品質與存活率，故申請前往觀摩學習。

## 貳、過程

### 一、靜岡兒童醫院之工作概況與常規：

靜岡兒童醫院為日本靜岡縣一公立兒童專門病院，於 1977 年設立，醫院規模不大，共有病床 279 床，專職醫師 148 位，院長為享譽國際的先天性心臟病外科專家暨京都大學外科部教授坂本喜三郎醫師，該院為政府指定日本關東地區小兒急重症中心之一，亦設有直升機停機坪接受全國各處小兒急重症病患。

該院有 8 個心臟外科醫師，15 個小兒心臟內科醫師，11 個加護病房專責醫師，12 床心臟重症加護病房專責照護先天性心臟病術前及術後病童，7 位體循環師兼葉克膜技術員，兩間心臟外科手術室及一間 Hybrid O，除讓心臟內科醫師進行管腔內介入診斷與治療外，還可以與外科醫師一起針對特別疾病進行合作手術，一年兒童心臟開刀數約 250 ~ 300 台，其中七成以上為複雜性先天性心臟病手術及有沾黏問題較為困難二次以上開心手術，大部分患童為他院轉介之案例。

該院心臟外科與心臟內科有相當緊密的合作，一星期有兩次固定的晨會一起討論當院所有先天性心臟病需要處置之病人以及外院照會之病人，另外三次晨會分別是加護病房病人狀況討論、下週預定入院手術病人病況討論，及醫學研究進度報告等，而每日午後會有術前會議，針對明日要接受手術之病人討論手術策略，體詢師團隊亦會參與，由要當助手的住院醫師針對病人包括病史，病況，檢查結果，及手術術式的選擇及其優劣等進行報告，再由主刀醫師進行講評與指導並最終採用術式的確認，某些特殊的構造異常會再和體循師團隊討論建立體外循環的血管路徑，與是否需要低溫與循環暫停等。透過這樣的會議，確保團隊中的每個人對病人狀況皆有相當程度的了解並能更好地配合手術醫師將手術做到最好。

因為某些複雜性先天性心臟病手術時間久，病童年紀小，術後出血狀況普遍，心肌再灌流後心臟收縮功能未能馬上回復，故為了避免心臟壓迫與隨時能進行血塊清除，時常會暫不關胸骨入加護病房，該院的兒童心臟加護病房設置有特殊空間，裝備手術專用照明燈與常備手術需要之設備，以便醫師在床旁進行後續的處置如血塊清除或關胸等，本院兒童外科加護病房亦常有這樣的未關胸病人床旁手術的進行，然設備與人力較不如靜岡兒童醫院。兒童心臟加護病房有充足的專責醫師人力，術後除了手術相關例如床邊手術需要外科醫師外，加護病房專責醫師全權負責加護病房病患，亦也因其加護病房團隊豐富的經驗與充足的人力照護，可使外科醫師無後顧之憂。

## 二、心肌細胞植入臨床試驗

先天性兒童心臟病，遺傳相關心臟疾病，及感染性心肌炎為造成兒童心臟衰竭的主因，有部分複雜性先天性心臟病童，即使經過數次階段性的手術矯治，最終仍是走到心臟衰竭需要心臟移植。然而，心臟衰竭的兒童，因為身體的大小及法令的限制，使他們接收到心臟移植的機會微乎其微，對於這些病童，本院大部份的做法是以葉克膜或比較舊式的心室輔助器支持直到能接受心臟移植。這段期間，就算病童可以保持不錯的循環功能，但因導管及機器的限制，大多只能在加護病房完全的麻醉鎮靜下等待心臟，因此也增加了不少併發症。而在新式的心室輔助器方面，對於兒童適用的心室輔助器不是太貴使大部分家屬無法負擔，就是不適用於太低體重之小病人。因此，對於這些病人，如果可以有新的治療方式，不啻是一大福音。

心臟衰竭的一個現象是心肌細胞的大量減少與死亡，如果能為已經衰竭的心臟植入新的有功能的心肌細胞，理論上可因此改善心臟收縮力，從根本上逆轉心臟衰竭之現象。日本有幾家大學醫院對於心臟衰竭或複雜性先天性心臟病心肌細胞再生有深入的研究，並與私人機構合作，逐漸發展出可用於病人之心肌細胞注入或促進心肌再生之人工補片。例如大阪大學澤芳樹教授團隊開發了從自體骨骼肌細胞分化衍生的心肌細胞補片，他們將 induced-pluripotent stem cell (iPS) 轉化為有功能的心肌細胞。在一般的頭髮，血液，肌肉或表皮等體細胞，經由 c-Myc, Klf4, Sox2 等調節因子的作用轉變成 iPS，再將 iPS 以 GM-CSF, bFGF 等生長因子催化，使其分化為心肌細胞，經過大量培養後，再以特殊之技術將這些細胞移植至人工補片上，再將該補片植入受損心肌部位，被植入的心肌細胞會分泌一些 cytokine 等激素和原心臟的心肌產生接合及血管新生，進而取代壞死心肌細胞之功能，增加心臟收縮力，這樣的補片在動物實驗已經證實：貼合於壞死的心肌部位可增加心肌收縮力與改善心臟功能。人類的臨床研究計畫亦始於 2007 年，到目前為止，大約 50 名患有嚴重心力衰竭的患者接受了這種治療，已經證實其對心臟衰竭病人心臟功能恢復的影響。

而靜岡兒童醫院與京都大學團隊則與岡山大學佐野俊二教授團隊合作，將取自血液中或自心肌切片中的組織經特殊方法處理分離並培養後，可得到 autologous cardiosphere-derived cells (CDCs) cluster，CDCs 在之前的動物實驗<sup>(1)</sup>已經證實可以再植入之部位分化成心肌，並取代梗塞死亡的區域，改善心臟整體收縮功能與梗塞部心臟跳動。<sup>(2)</sup>在萃取 CDCs 的過程中，會利用免疫螢光染色技術 (Immunofluorescence) 確定培養出之細胞群表現 SIRPA (signal-regulatory protein: a cell surface marker to identify cardiac lineage-committed cells) 而無表現 discoidin domain receptor 2 (DDR2) expression (一種 cardiac fibroblast 的 collagen receptor)，因為比起 cardiac fibroblast，CDCs 會表現典型的心肌細胞轉譯因子例如 GATA, Mef2c, Tbx5, Hand2, Myocardin, Mesp1, and Nkx2.5, 及 vascular endothelial progenitor marker: Flk1, 並且該細胞表現較多形成心臟離子通道蛋白質的相關基因，凡此皆使 CDCs 的植入可能可以促使局部心肌細胞的再生與增殖。第一階段的臨床人體試驗是以左心發育不全症候群 (Hypoplastic left heart syndrome: HLHS) 病人為對象，在其接受第二 (Bidirectional Glenn shunt) 或第三階段 (TCPC) 手術後四周，以導管的方式從冠狀動脈注射入手術中從病人心臟

上取出之組織培養的 CDCs ( $3.0 \times 10^5$  cells / kg)，在 3 個月後追蹤右心室功能，發現接受 CDCs 植入之病人其右心室收縮分率比起控制組有顯著地增加，且實驗組病童不論是身體的成長，右心室衰竭的比例，因為心室衰竭導致回流不佳而形成大的側枝血管需要接受 coil embolization 的比例皆比控制組有顯著的改善與減少<sup>(3)</sup>，可見 CDCs 對於 HLHS 這群因為走單心室循環而未來有很大機會心臟衰竭的病人會有相當大的助益。臨床試驗第二階段於 2017 年完成發表，收錄更多走單心室循環的複雜性先天性心臟病病童，<sup>(4)</sup> 共 41 人以 randomized controlled study 的研究設計隨機分配到於第二或第三階段手術後經冠狀動脈注射 CDCs 或安慰劑組，三個月後以超音波及核磁共振評估心室功能，如同前述實驗，實驗組的心室收縮功能比起對照組有顯著的增加，而此時在對照組的 17 個病人亦予以 CDCs 的注射，再三個月後追蹤發現，比起注射前，這一群病人的心室功能改善了，同時有接受 CDCs 注射的病人的生活品質比起對照組皆有比較好的評分。短中期的成果顯示 CDCs 對於該類病童心臟功能的促進是有效的，在長期結果方面，2 年的追蹤顯示，雖然實驗組與對照組的死亡率沒有顯著的差異，但實驗組的病人有顯著的較少的比例產生心臟衰竭或是接受介入治療，且 intracoronary infusion of CDCs 產生併發症的機率低，是安全可行的心肌再生技術。

目前本技術已經進入第三階段臨床試驗，由於疫情的關係，試驗關閉三年，直到今年初才又再度開始，CDCs 的收集、萃取及培養由日本一家生物技術公司: METCELA 負責，靜岡兒童醫院亦參與其中，在觀摩期間，有數個先天性心臟病單心室循環病童於接受第二階段 Bidirectional Glenn shunt (BDG) 或第三階段 TCPC 時切取小塊心肌細胞，經特殊保存後送至 METCELA 公司準備進行 CDCs 的製備，於三個月後利用心導管介入方式將其經由冠狀動脈輸注至整個心臟，相信不久的將來將會有結果發表，可望為複雜性先天性心臟病病童提供一個增進心室功能，提升生活品質，延緩甚至避免心臟衰竭，同時又簡單無太大副作用的介入處理。

### 三、心臟衰竭病童之處理

目前已證實有效且可用於心臟衰竭兒童的藥物不多，不像成人心臟衰竭有充分的證據顯示適當的藥物可以延緩死亡與增進生活品質，又兒童心臟衰竭時常是因為無法矯治的先天性異常或是單心室循環所導致，故使用心室輔助器或其他機器輔助循環最終進行心臟移植是較為可行的辦法。現行世界各醫學中心使用的體內植入的心室輔助器僅適用於成人，或是最小體重 20 公斤左右之孩童，對於幼童甚至嬰兒目前並沒有適當的長期支持的設備(durable VAD)可供使用，唯一 FDA 認證可用於嬰幼兒的 durable VAD 為 Berlin Heart Excor 設備，然因為其價格昂貴且健保未有給付，故在台灣我們使用這套設備的經驗極少。在觀摩期間，適逢兩個末期心臟衰竭複雜性之先天性心臟病病童，該院因為沒有執行心臟移植的業務，故必須轉院至大阪或東京有施行心臟移植之醫院，為了轉送安全，坂本喜三郎院長決定對其安裝 Berlin Heart Excor 系統，兩位病人皆是單心室循環且以前接受過多次手術，可見此次心室輔助器安裝之困難度，在醫療團隊縝密的術前計劃及細心地手術下，兩個病童得以成功裝置心室輔助器

並轉院至大阪國立循環器中心等待心臟移植。而經由此兩病例，我亦對於台灣少見的 Berlin Heart Excor 心室輔助器系統有某程度的熟悉與經驗，另外對於在困難病童安裝時的一些手術技巧與注意事項亦有更多的體會。

靜岡兒童醫院心臟內外科的緊密合作，亦體現在心臟衰竭病人的照護方面，除了在 combined meeting 共同討論治療策略外，若需要裝置心臟節律器及心臟再同步節律器，心臟內科節律專家會全程在手術現場，協同手術醫師確定最適當的位置（依現場心電圖來判斷）安裝心外導極，並立即檢視節律器功能是否正常，放電量與閾值是否適當，以便手術醫師立即調整導極位置，待一切條件適當且裝置功能完好方進行關胸，如此確保心臟再同步節律器的功能能發揮到最大。

#### 四、複雜性先天性心臟病的手術技巧

靜岡兒童醫院的坂本喜三郎院長跟豬飼秋夫主任皆為日本以及世界知名的先天性心臟病外科專家，該院在兩位的主持下，在幾種特定的複雜性先天性心臟病的矯治成果方面有相當高的聲譽，包括 double switch 手術處理 Congenitally corrected transposition of great arteries (ccTGA)，以 intra-pulmonary septation 的方式在單心室循環第二階段 BDG 或第三階段 TCPC 的建立時，利用 systemic-pulmonary shunt 以體循環的壓力繼續灌流發育不全側的肺動脈，早期施行 Unifocalization and central pulmonary artery reconstruction 重建 pulmonary atresia and ventricular septal defect (PAVSD) with major aorto-pulmonary collaterals (MAPCAs)病人肺循環，以 Inter-annular bridging 的瓣膜修補技巧處理嚴重的 common atrio-ventricular valve regurgitation (CAVVR)，在法洛氏四重症之病人做全矯治時，保留肺動脈瓣環或使用手製帶瓣膜之人工血管取代右心室出口等，以上手術方式皆是用於相當困難的先天性心臟異常，且成果發表後受到國際肯定，坂本喜三郎教授還多次受邀至馬來西亞，新加坡，印度，及越南等國家進行示範手術。本人在觀摩期間，對於上述這些術式皆有實際見習併與指導醫師們深入討論，而能有相當程度的了解。

##### （一）Double switch for ccTGA

在 ccTGA 這種結構異常的病人，因為其心房與心室的連接及心室與大血管的連結均為相反，即左心房連接右心室，再連接至主動脈，右心房連接左心室及肺動脈，這樣的異常造成的結果是右心室負責體循環，左心室承擔肺循環，因為體循環壓力為肺循環的 5~6 倍，右心室長時間承擔如此大壓力的體循環有很大的機會產生心室衰竭的問題。有些病人可能其心室適應得很好，就算不處理一輩子都不會有心臟衰竭的現象，但大部分病人可能在數年後產生右心室衰竭（體循環衰竭）而需要心臟移植，有少部分病人甚至在嬰幼兒期就產生了三尖瓣逆流及右心室衰竭，故為了避免這狀況的發生，目前世界上知名的兒童先天性心臟病中心普遍認為 ccTGA 必須要手術矯治，而手術策略從以往的 conventional repair (仍是以右心室承擔體循環)及 Fontan repair (走單心室循環)至目前被大多數專家認可的以 Double switch (右心房上下腔靜脈回流導引至右心室，左心房肺靜脈回流導引至左心室，再做大動脈換位手術：主動脈換至左心室，肺動脈換至右心室)來做 anatomical repair。這樣的雙轉位手術回復左心室承接體



循環而右心室負擔肺循環，其長期的結果無疑是最佳的，但比起 Conventional and Fontan repair，Double switch 的困難度大，術中及術後的手術併發症跟死亡率皆遠高於傳統術式，故許多醫師偏向採取保守手術方式，病童雖有較佳的短期結果，但長期死亡率與心臟衰竭則遠較 double switch 高。

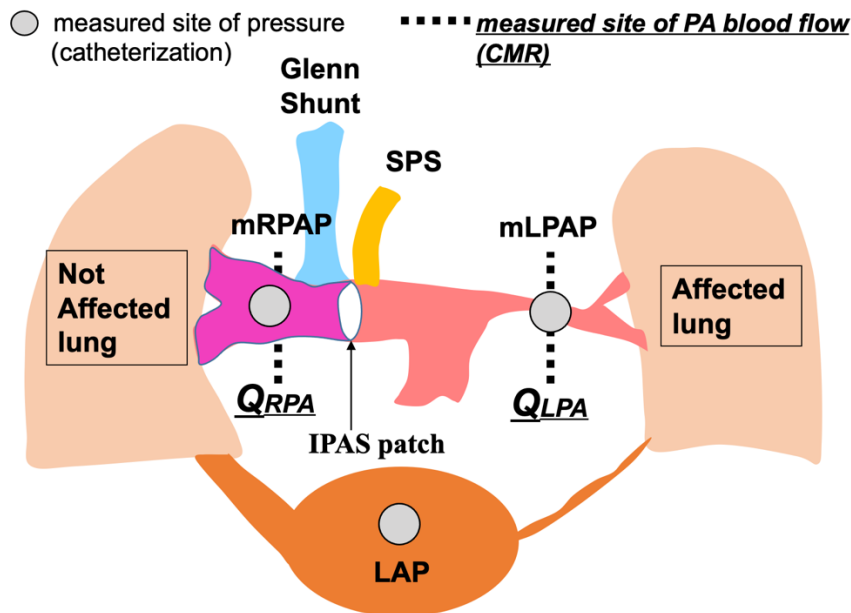
靜岡兒童醫院坂本喜三郎教授自 2000 年即勇於採取較困難的 double switch 術式，在嬰幼兒期就出現右心室衰竭或嚴重三尖瓣逆流的患者，或是經影像評估後左心室較為薄弱之病童，先以 main pulmonary artery banding (MPA banding) 的方式來做左心室訓練 (LV training)，等到左心室的心肌量與壓力能達到跟右心室一樣的水準就可以進行 Double switch 手術。目前該院已經累積這樣的術式不下五十例，且隨著技術的成熟與經驗的增加，近年來已無重大手術併發症與死亡的事件發生，在東亞一帶可謂該手術經驗最豐富者之一。在這學習期間，剛好有看到一個這樣的案例，很幸運的能有機會在場觀摩其 double switch 手術與了解術前手術策略選擇與術後照護注意事項。

## (二) Intra-pulmonary arterial septation

許多複雜性先天性心臟病會伴隨肺動脈的發育異常，如果要採取單心室循環的策略，在最初的階段會建立 systemic-pulmonary artery shunt (SPS)，利用體循環較大的壓力與血量來增進肺動脈血流，改善血氧濃度，同時足夠的血流與壓力可以促進主肺動脈、左右肺動脈乃至周邊肺血管的生長，在出生幾個月後俟肺動脈發育較大及肺血管阻力降低後，就可以進入第二階段將上腔靜脈連接至肺動脈 (BDG)，等到病童 2-3 歲後就可以施行下腔靜脈與肺動脈連結

(TCPC) 完成單心室循環的建立。然而，有部分病童即使在給予足夠的肺動脈血流，可能因為先天因素或解剖構造的關係，仍是有一邊的肺動脈比起另外一側要小或發育不全，這時候若是進行 BDG 或是 TCPC 的建立，靜脈血的回流會偏向肺動脈較健全的那一側，另一側則會因為血流量不足而更加無法發育甚至長出大量的 pulmonary arterio-venous fistula 而造成後續的 Fontan failure 及心臟衰竭。針對這樣的情況，

坂本喜三郎教授發展出 intra-pulmonary arterial septation (IPAS) 的做法 (圖一)，在肺動脈內以補片分開 BDG 與 SPS，發育不全側之肺動脈血流來源仍為壓力較高的 SPS，健全側之循環則由上下腔靜脈自主回流，這樣的好處是兼顧患側肺動脈之成長與維持患側適當的肺部血流，而健全側則早日進入單心室循環建立，如此可減少心室負擔與增加病童血氧濃度繼而促進正常器官生長發育。該院已經報告發表初步成果，這樣的術式對於病童確實有減少未來心臟衰竭的比例，為該院的一項創舉。



圖一

(三) Unifocalization and central pulmonary artery reconstruction for PAVSD and MAPCAs

PAVSD with MAPCAs 為法洛氏四重症 (Tetralogy of Fallot: TOF) 最困難處理的極端肺動脈發育不全，因為肺動脈沒有發育或是極小，故肺部血流的供應來自主動脈長出來的側枝 (MAPCAs)，因為這些側枝血管病非正常結構，故常會伴隨狹窄問題，如此一來導致肺血流不夠而病童呈現嚴重的血氧低下，另有部分病人因為側枝太大太多或太通暢，導致過多的血液從主動脈經由 MAPCAs 進入肺血管而呈現體循環血流不足，即所謂的心臟衰竭，過多或過少的血液進入這些不正常的 MAPCAs 是我們無法掌控的，而這些構造亦有可能隨時間變化，從原本的相對狹窄變成太通暢 (心臟衰竭) 或由原本適當管腔變為狹窄 (血氧低)，不管如何對病童來說皆會影響其正常生長。正統的手術矯治方式為把這些 MAPCAs 重新接回發育不全的肺動脈，沒有發育肺動脈的案例則以人工材料連結 MAPCAs 以重建肺動脈及肺循環，但是這樣的手術乃是非常有挑戰性的手術，因為 MAPCAs 一般會位在氣管與食道下面，且其走向曲折不定，狹窄部位迥異，要做完美的重建相當困難且耗時，本院的做法大多是採取緩解性的處置 (palliative surgery)，unifocalize 較容易處理且結構較健全的 MAPCAs，再用人工血管連結至 systemic artery 做一 systemic-pulmonary shunt，但隨著病人的成長，人工血管不夠供應肺部血流，將再次出現低血氧的問題，且病童因長期處於血氧偏低狀態會有許多其他側枝血管的生成，近一步造成無效循環及心臟衰竭。

靜岡兒童醫院豬飼秋夫主任師從世界最知名的該疾病處理專家，史丹佛大學的 Frank Hanley 教授，在病童 1 歲左右即為其進行全矯治手術，這種手術往往要耗時 15~20 小時的時間，對外科醫師無疑是一大挑戰，豬飼秋夫醫師從史丹佛回日本後，在靜岡兒童醫院已經執行 40 例以上這樣的手術，已經為一全日本乃至亞洲知名之專家，這次在該院八個月的見習，有幸看到 3 次這種疾病的全矯治手術，全部都是早上開始，半夜甚至是隔天早上才完成，這 3 次的觀

摩也讓我對於這個相當有挑戰性的術式有一全盤的認識。

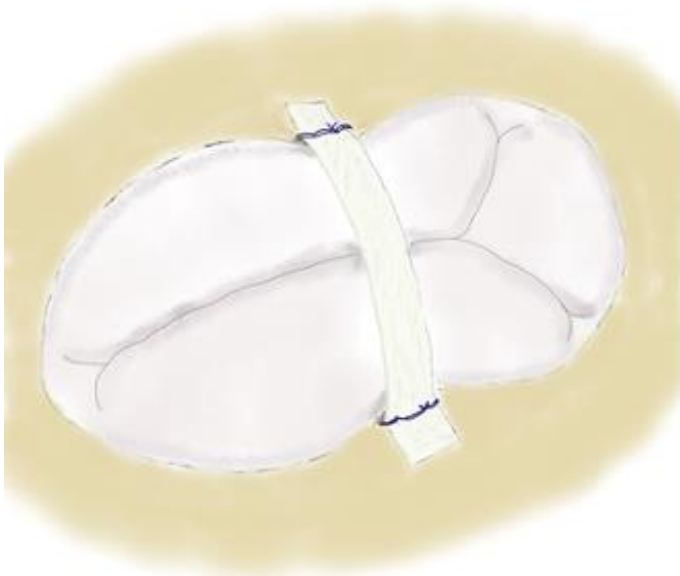
術前的評估對於此手術的成功與病人的預後亦佔有很重要的角色，除了利用斷層掃描了解通盤解剖構造與構造間的相對位置外，心臟內科醫師必須以導管及顯影劑血管攝影勾勒出每條 MAPCA 連接的肺葉，如此方可決定哪些 MAPCAs 必須連接回肺動脈，哪些是可以犧牲填堵掉，這亦依賴內外科緊密合作與討論。

#### （四）Inter-annular bridging，共同房室瓣逆流的修補技巧

在需要採用單心室循環的複雜性先天性心臟病病童，其房室瓣的功能相當重要，因為只有一個心室承擔起全身的循環，若房室瓣關閉不全有逆流現象，那對該病患血行動力學的影響遠比一般雙心室循環的人要來得劇烈，然而，有不少這類病人因為心臟發育的異常，其房室瓣結構亦有不同程度的異常而影響其功能，導致嚴重度不一的閉鎖不全，如果放任逆流不予處理，那有相當高的機會有進展到心臟衰竭，若為單心室循環之病人，則會有早期的 Fontan failure。

成人的瓣膜修補技術已經發展得相當成熟，且有多種人工瓣環或腱索可供選用，就算修補失敗，亦有人工瓣膜可以使用，但先天性異常之房室瓣，逆流發生時間通常是在嬰幼兒甚至新生兒期，微小的結構除增加手術困難度外亦無適當人工瓣環或人工瓣膜可以使用，另外每個異常構造迥異，不像成人瓣膜修補有些原則與技巧可以遵循，故先天性房室瓣逆流一直是小兒先天性心臟病手術裡一個很大的難題。

坂本喜三郎教授憑其多年的臨床經驗與思考，發展出一套單心室循環房室瓣逆流的修補技巧，他稱之為 Inter-annular bridging（圖二）。該技巧的核心思想，就是利用一般瓣膜修補技巧例如 leaflet-leaflet approximation、chordae transfer、chordae resection、leaflet augmentation、annular plication 等把逆流的部位從瓣膜周邊集中到瓣膜中央，再增加一條 Gortex strip 當作橋樑拉緊兩邊的瓣環來增加瓣膜 coaptation area，其作用就如同成人瓣膜修補會用的的人工瓣環，可以穩定整個瓣膜的結構，避免隨著病童成長瓣膜放大而產生新的逆流。這個術式的有效性已經在該院不少病童身上獲得驗證，且隨著坂本喜三郎教授的推廣及示範手術，有越來越多醫師採行這樣的術式以為房室瓣逆流修補的主要方法，我在該院觀摩期間，亦為其整理了近年來採用該術式的成果，除了可以有效減少房室瓣逆流外，後續的追蹤逆流再發的機率亦少於其他修補術式，可見其為一簡單有效且耐用性高的修補法。

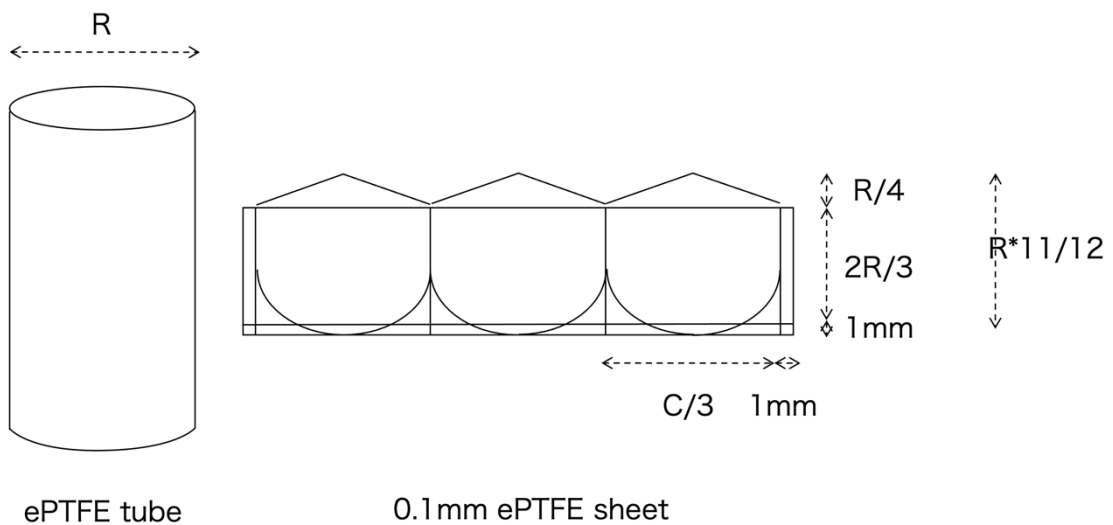


圖二

(五) 手縫三瓣膜之人工右心室出口通道之建立

在肺動脈瓣極度狹小的 TOF 病童，右心室出口通道必須重新建立，對於體重在 10 公斤以下的病患，目前沒有可供如此小體重使用的人工瓣膜，故我們建立右心室出口通道常常放棄瓣膜的置入，使病人術後會有 free pulmonary regurgitation，如此持時間會造成右心室擴大，心律不整，甚至是右心室衰竭。

靜岡兒童醫院現行的做法是取 Gortex membrane 依選用的右心室通道大小手工縫製瓣膜，三瓣構造模擬正常的肺動脈瓣，瓣膜的大小與剪裁皆有攻勢可循（圖三），而根據該院對於病人長期追蹤的成果，這樣的人工材料耐用度可達十年以上，亦即在嬰幼兒時期做過重建後，在下次重建患童已經成長到可以使用人工瓣膜，且該手工縫製瓣膜的功能亦佳，長期追蹤患童不會有因逆流而產生右心室擴大或功能不全的現象，是值得我們採用的有效方法。



圖三

## 五、錄影設備與 3D 列印

影像資訊在現代對於外科醫師的養成極為重要，不管是術前解剖構造了解，手術方針制定，術中遠距討論，術後檢討反省，年輕醫師或學生的教育等，有好的錄影設備紀錄手術實況將有極大裨益。靜岡兒童醫院的每間手術房都有兩個可供遠距調整鏡頭角度與遠近焦距的固定式高解析度（8K）錄影鏡頭，且設置全院連線，在錄影的同時，於院內任何一台電腦皆可開啟現場影像觀看手術實況，資深醫師常在辦公室裡監督年輕醫師開刀狀況，一旦有任何意見，馬上透過院內電話提醒告誡主刀醫師以免犯下錯誤。另外針對有手術併發症的病人，會透過錄影影像反覆審視手術狀況，資深醫師會提出意見指導年輕醫師哪個步驟可以再行改進，個人認為是外科醫師自我檢討以求進步，互相觀摩，教學的一大利器。

正常的心臟構造有其複雜性，一般需要參照實際標本才得以比從解剖圖譜等 2D 資料更好地理解其 3D 結構，而複雜性先天性心臟病更是如此，心房，心室，以及大血管等各式各樣及程度不一的發育異常結合，讓每個病人都有其獨特的構造特點，也構成先天性心臟病的複雜與矯治的困難性。因此，治療策略需要依據每個病人之狀況來量身定做。而在訂定手術策略時，對於心臟構造之評估，大多依賴斷層掃描及其 3D 影像重組，但即使是 3D 影像仍是有其局限性，對於外科醫師來說，若是能有實體心臟模型供參，對於手術計畫與心臟結構的掌握將有極大的裨益。另外，心臟模型用於教學，亦可大大促進學生對於這類先天性心臟病心臟解剖構造的了解。靜岡兒童醫院心臟內科節律專家芳本潤醫師為該院 3D 列印計畫的主持人，他現在有 2 台 3D 印表機，各可使用不同材質進行列印，針對解剖構造複雜或是要做隔間手術的病人會以列印出的模型進行討論與模擬手術，期能增加手術成功率與減少術中意外要改變手術計畫發生的機會。

- (一) Takehara N, Tsutsumi Y, Tateishi K, Ogata T, Tanaka H, Ueyama T, Takahashi T, Takamatsu T, Fukushima M, Komeda M, Yamagishi M, Yaku H, Tabata Y, Matsubara H, Oh H. Controlled delivery of basic fibroblast growth factor promotes human cardiosphere-derived cell engraftment to enhance cardiac repair for chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1858-1865
- (二) Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 2004;95:911 - 21.
- (三) Shuta Ishigami, Shinichi Ohtsuki, Suguru Tarui, Daiki Ousaka, Takahiro Eitoku, Maiko Kondo, Michihiro Okuyama, Junko Kobayashi, Kenji Baba, Sadahiko Arai, Takuya Kawabata, Ko Yoshizumi, Atsushi Tateishi, Yosuke Kuroko, Tatsuo Iwasaki, Shuhei Sato, Shingo Kasahara, Shunji Sano and Hidemasa Oh. Intracoronary Autologous Cardiac Progenitor Cell Transfer in Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome (TICAP): A Prospective Phase 1 Controlled Trial. *Circ Res* 2015 Feb 13;116(4):653-64.
- (四) Shuta Ishigami, Shinichi Ohtsuki, Takahiro Eitoku, Daiki Ousaka, Maiko Kondo, Yoshihiko Kurita, Kenta Hirai, Yosuke Fukushima, Kenji Baba, Takuya Goto,

Naohiro Horio, Junko Kobayashi, Yosuke Kuroko, Yasuhiro Kotani, Sadahiko Arai, Tatsuo Iwasaki, Shuhei Sato, Shingo Kasahara, Shunji Sano, Hidemasa Oh. Intracoronary Cardiac Progenitor Cells in Single Ventricle Physiology: The PERSEUS (Cardiac Progenitor Cell Infusion to Treat Univentricular Heart Disease) Randomized Phase 2 Trial. Circ Res. 2017;120:1162-1173.

## 參、心得

八個月的靜岡兒童醫院觀摩，對我來說獲益良多，同時也增廣了我的視野，了解其他優秀的兒童心臟醫學中心的臨床操作，在和當院醫師討論交流的過程中，也深入地認識當地的文化與因此而導致的與我們不同的處理模式與病人狀態，在這幾個月中，很幸運的有幾次機會參加在日本舉辦之國際會議，與當地及其他國家先天性心臟病專家交流，亦增加了我對某些複雜性先天性心臟病有更深入的了解。

以下幾點讓我印象深刻：

- 一、充足的醫療人力：靜岡兒童醫院每年平均心臟手術數略少於本院，其心臟介入治療病例數亦不如本院，但其心臟內外科醫師人力幾乎是我們的兩倍，每台心臟手術負責操控體外循環機的體循師固定有 3 人（本院平均 1.5 人），當然這個絕對跟國家政策，醫療費用，醫療人員收入等息息相關，若不考慮這些非醫療因素，較充足的人力確實使該院人員臨床工作負荷減輕，繼而對於每個病人能做更深入的了解與更細緻的處理，最顯而易見與本院的差別在於其心臟手術後因為流血需要再開胸止血的案例極少（這八個月來沒遇過），很明顯就是因為一天只有一台心臟手術，故能沒有時間壓力好好止血。另外較少的臨床工作負擔也讓醫師有更多時間尋找自己感興趣之領域，例如該院節律專家芳本潤醫師就因對 3D 列印有鑽研，故身兼該院 3D 列印實驗室主持人，接受各科委託列印 3D 模型。
- 二、心臟內外科醫師團隊的緊密結合：除了常規的晨會共同討論病人外，醫師們時常在休息室交流，可能因為績效制度計算概念不同，也可能因為日本醫界文化，該院沒有非常明顯的一個主治醫師做所有決定的概念，一個先天性心臟病病童入院後，心臟內外科醫師會一起討論處理策略，即使後面轉給外科手術，術後心內醫師還是會持續關注此病人狀況，因為可能出院後會交由他負責後續的門診照顧，另外該院需要內外科協作的 Hybrid procedure 頗為盛行。
- 三、堅強的加護病房專責團隊：病童術後進入加護病房，在本院可能會遇到主刀醫師已經在開另一台手術，但加護病房住院醫師報告病人狀況不好，主治醫師頓時焦頭爛額，兩邊要同時處理。靜岡兒童醫院的心臟手術術後，加護病房專責醫師會全權負責病人狀況，因為該團隊是由兩個相當資深與經驗豐富的專責醫師領導，故大多數的情況病童術後依靠其照護皆能穩定下來，不需要外科醫師掛心，不過若是手術不佳至病人術後照顧困難，那外科醫師會在公開的會議上被提出來檢討

手術過程是否有錯失。而對於術前重症病患的照顧，該團隊亦有其堅持，他們認為如果沒有把病童維持到最好的狀況再讓外科醫師手術，是他們的失職，也因此該院的急診手術數量很少，我在的這段期間只有看到兩台晚上開始緊急手術，這個觀念與風格跟本院有不小的差異。

- (一) 先進的錄影設備與影像系統，對我這種外來觀摩的學生極有幫助。
- (二) 這次的進修比較可惜的是，因為疫情造成進修時間延宕數年，其心肌再生臨床試驗已經進入後面階段且委託私人生物技術公司進行，沒有機會進入實驗室實地參觀甚至參與實作，不過從之前的第一第二階段臨床試驗結果來看，冠狀動脈內輸注 CDCs 對於單心室循環之患童確實可以促進心室功能及減少心衰竭機率，期待在不遠的將來，第三期臨床試驗能有好的結果，如此將會大大改善這類病童的預後。

## 肆、建議

這次靜岡兒童醫院進修，看到了日本知名醫院的運作模式，除了學習到該院有名的手術方式及特色等臨床技能外，亦深入體會日本人思維模式及文化，跟其相比，我們的系統有優有劣，有些優點我們可以參考仿效，但有些措施牽涉整個醫療系統給付制度或是風俗民情，這就不是我們短期能改變的。整體說來，我認為我們可能可以仿效的臨床工作常規有以下幾點：

- 一、與相關部門合作（例如影像醫學科）建立 3D 列印實驗室，複雜性先天性心臟病手術越做越精細，且目前的趨勢是盡量建立雙心室循環，避免單心室循環後續的併發症，然此般手術策略難度較高，術前評估對於影像的品質要求當然比較高，若有實際模型可供模擬，對於手術醫師不啻更有把握。
- 二、增加醫師人力：先天性心臟病不論是病童或是疾病本身，比起成人心臟手術有其困難性，需要更細緻的計畫與照護，且先天性心臟病外科醫師訓練養成亦需更多時間，如果想要更近一步，不論是增進醫療品質或是挑戰更高難度的手術方式，皆需要有足夠的人力與時間。
- 三、建立方便有效的諮詢制度：靜岡兒童醫院接受日本各地複雜性先天性心臟病病患的轉診，轉診前外院醫師通常會先寄予該院病患詳細資料，而在經過內外科醫師一起討論後，提出處置策略回饋該醫師與家屬，醫師與家屬達成共識後便會提出轉診需求。本院亦時常接受台灣各地複雜性先天性心臟病之轉診，但通常都是個別醫師對醫師私底下聯繫，沒有一個開放式交流平台，且常會有病人狀況已經很差了或是經過不適當的處置反而病況惡化後才緊急轉至本院，這樣的狀況對於病童或家屬來說都不是好的現象。若是能有一溝通管道，外院醫師可以事先諮詢，評估過後如果該院無能力處理，可儘早聯繫轉診，如此可創造醫師病人雙贏局面。