

冠動脈内注入法による心臓内幹細胞の自家移植に関する研究

研究分担者 大月 審一 岡山大学病院教授

研究要旨

先天性心疾患に対する治療法として、従来 of 姑息的心臓手術以外に、最近では経皮的な心臓カテーテル法を用いたインターベンションにより、器質的な形態修復が可能となり全身の血行動態の改善につながっている。特に、小児心臓疾患は多様性に富み、疾患別の解剖学的特徴を踏まえた治療戦略の選択が重要である。本研究では、これまでに臨床的治療法として未確立の心筋再生医療法が心臓手術後の心室機能改善に寄与するかについて、ランダム化された34症例を対象に冠動脈内注入法による心臓内幹細胞自家移植療法を実施することで、安全性と有効性を焦点に通常的心臓手術単独群と比較検証する。

A. 研究目的

機能的単心室症のうち、左心低形成症候群は重症度が高く、その解剖学的分類によって多彩であるが、潜在的に心予備能が低い症例が多く、様々な心臓カテーテル治療を併用することで心不全の発症を予防する治療戦略がとられている。

具体的には左心低形成症候群に合併する血行動態異常として、出生後からの動脈管の狭小化による肺血管抵抗の低下に伴う肺動脈と体循環バランスの破綻が起り、プロスタグランジン投与やステント留置による動脈管の開存維持が臨床上よく行われる治療法である。

また、出生直後よりチアノーゼが重度で血行動態が不安定な症例は心房中隔欠損口が小さいま

たは開存していない場合には、緊急外科的手術もしくはカテーテルによるステント留置で中隔壁の閉鎖を解除することで酸素化を図る。

左心低形成症候群に対して、通常は従来 of NorwoodやSano手術を第1期手術として行うことが標準治療であるが、最近では上述のカテーテル治療を組み合わせたハイブリッド手術法が新しいオプション治療法として登場した。本疾患に対するハイブリッド手術法とは、新生児期に肺動脈絞扼術に加え、動脈管および心房中隔内にステントを留置するで、心臓カテーテルと心臓手術が同時に実施できるハイブリッド手術室で行う。このアプローチの優位性は現在検証中であるが、少なくとも最終手術に至るまでの期間に心房中隔、肺動脈や大動脈弓に対する追加の心臓カテーテル治療が

必要になることが多く、新生児期の入院期間が短いことが現在のところ明らかな利点である。いずれの初期治療法においても、集約的にはFontan第3期手術が必要であることに変わりなく、施設によっては新生児期にハイブリッド手術治療を行い、小児心臓移植実施まで待機する治療方針を選択している。

このように小児心臓病に対するカテーテル治療は有用で心臓手術に比べ低侵襲であることも大きな利点である。対象疾患は左心低形成症候群のみならず、大動脈弁狭窄、大動脈縮窄症、心室中隔欠損症、肺動脈や弁自身の器質的狭窄、冠動静脈ろう、肺動脈内における人工血管の閉塞に対するステント留置や逆流への肺動脈弁置換、各種血管奇形や側副血行路への塞栓術など広い領域で用いられる治療法である。

小児冠動脈病変に対するカテーテル治療は上記の疾患以外に川崎病などがあるが、医療技術的には、小児心疾患に対する冠動脈インターベンションは充分可能であると考えられる。本研究では、上記のステント留置術、コイル塞栓術、バルーン拡張術以外に、心臓内幹細胞の冠動脈注入法による心筋再生医療の安全性と有効性を検証することで、新たな小児心不全治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

冠動脈造影

- 1) 試験治療として、全身麻酔下に4Fのシースを右下腿動脈より挿入する。
- 2) 術前診断に基づき、冠動脈造影を行い、機能的心室への支配冠動脈の走行及び瘤形成や器質的狭窄の有無を確認する。

冠動脈内への自己心臓内幹細胞移植

心臓幹細胞の適格基準を自己心臓内幹細胞に関する概要書に定められた手順にて評価、適応有りの症例において以後のプロトコル治療を行う。適応無しと判定された場合は、脱落と判定され、直ちにデータセンターに結果を報告する。

治療法：

- 1) カテーテル検査時には、初期にヘパリン急速飽和量（100 単位/kg）を投与する。
- 2) 移植する幹細胞の冠動脈内への接着及び浸透のため、perfusion balloon カテーテルを用いて移植する。
- 3) 自己心臓内幹細胞 3.0×10^5 個/kg を合計 3ml の 10% 自己血清含む細胞用培養液に懸濁させる。
- 4) 低圧で膨らましたバルーンの中を通じて、幹細胞を注入する。
- 5) 冠動脈内注入は 1ml ずつ合計 3 回に分け、一回当たりの注入時間は 3 分とする。
- 6) それぞれの幹細胞注入後、3 分間の休止時間を置き、心筋虚血時間を最小限にする。

試験治療に対する補助治療及びモニタリング

- 1) 細胞移植時の冠動脈内注入する 30 分前にアンカロン注 150 を塩酸アミオダロンとして、10microgam/kg/min を容量型の持続注入ポンプ用いて、末梢静脈より投与する。
- 2) 術翌日より、アンカロンを 4mg/kg を 2 回/日で術後 7 日まで内服投与とする。
- 3) 細胞移植時に補助循環（人工心肺）は必ずしも必要とはしないが、致命的合併症の出現に備えて常に使用可能な状態に待機する。
- 4) 細胞移植時に収縮期血圧 80mmHg 以下の時

は投与を一時中断し、昇圧剤その他の開心術時に必要とされる補助療法で回復の後、投与を再開する。

試験スケジュール変更基準

1) 治療前

患者理由により手術が延期される場合
心臓内幹細胞精製過程の準備期間にて、
明らかな心不全の再発などにより、治療が必要となった場合(この場合、細胞は試験再開まで凍結保存とする)。

2) 治療後細胞移植後

明らかな心不全の再発などにより、治療が必要となった場合は、救命治療を最優先とし、心機能評価などの定期的評価はスキップ可能とする。

プロトコル治療中止基準

- 1) 被験者が試験参加の同意を撤回した場合、あるいは試験継続の意思を表明できない意識障害や混迷状態に陥った場合。
- 2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合。
- 3) 心臓幹細胞採取において以下の合併症にて遂行不能の場合。
心臓組織採取不能例
心タンポナーデ
心室性不整脈(散発性の心室性期外収縮は除く)
心原性ショック
- 4) 心臓幹細胞培養工程において、培養 21 日までに必要細胞数($3.0 \times 10^6/\text{kg}$ 個)に達しない場合。
- 5) 培養開始時、細胞凍結時、及び細胞解凍時の

エンドトキシン、細菌、真菌、マイコプラズマ検査、細胞上清ウイルス検査で陽性の場合。なお細胞移植後に上記検査結果が陽性と判定された場合は、被験者にその旨説明し、支持療法として創感染に対処する。

- 6) 試験治療待機期間及び、試験治療後の観察期間中に何らかの侵襲的治療(補助循環装置、心室再同期療法、心臓移植等)が必要とされた場合(術後回復期間中の集中治療室における一過性ペースメーカー埋め込み、補助循環装置の使用は除く)。
- 7) 細胞移植治療中に致死的合併症(心室細動含む)が発生した場合。
- 8) 死亡した場合。
- 9) その他試験担当医師が被験者の安全性確保及び自己決定権尊重のためにプロトコル治療の中止を判断した場合。

支持療法

以下の予想される有害事象に対して、適切な治療を行う。

- 1) 採血部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与。
- 2) 採血後の貧血：鉄剤の投与。
- 3) 鼠径穿刺部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与。
- 4) 鼠径穿刺後の後腹膜腔血腫、腰部皮下血腫：必要な場合はドレナージ。
- 5) 術中の不整脈(心室細動を含まない)：抗不整脈薬の投与。
- 6) 術中、術後回復期間においての遷延性低血圧もしくは心原性ショック：昇圧剤、強心剤の投与、補助循環装置の使用。
- 7) 創感染(縦隔炎含む)：菌同定・抗生物質

の投与、無効な場合は病巣洗浄・搔爬。

8) 全身麻酔に関連した有害事象：

アナフィラキシーショック：ステロイド剤等の投与。

肝機能検査異常：肝庇護剤の投与。

腎機能検査異常：輸液による電解質補正、重篤な場合は透析。

併用禁止薬

被験者において、試験前、試験期間中において併用禁止とする薬剤は特に規定しないが以下に挙げる薬剤は、心臓手術前後 1 週間の休薬が望ましい。

パナルジン、プレタール等の抗血小板薬
バイアスピリン

後療法

プロトコル治療後は一般的に難治性重症心不全患者に実施する標準治療を行う。つまり担当医が最善と判断する治療、すなわちリハビリテーション並びに合併症の防止を行い、特に制限を設けない。

予想される有害事象

心臓カテーテル検査に関連した有害事象、合併症

- 1) 鼠径穿刺部の疼痛、出血。
- 2) 局所麻酔薬によるアレルギー反応。
- 3) 術後の止血不良による穿刺部の血腫。
- 4) 極めて稀ではあるが術後穿刺部出血による後腹膜血腫。
- 5) 極めて稀ではあるが穿刺部の感染。

造影・心内圧検査による有害事象

- 1) 造影剤アレルギー。
- 2) 極めて稀ではあるが、カテーテル操作による心室、血管の穿孔。

- 3) 検査後の心タンポナーデ。
- 4) 房室ブロック（脚ブロックを含む）。
- 5) 心室性不整脈。
- 6) 極めて稀ではあるが死亡。
- 7) 感染症。

冠動脈内への幹細胞注入に関する有害事象

- 1) 培養上清中に細菌が検出され、同一の細菌により術部感染が発生した場合。
- 2) 細胞移植部からの腫瘍発生(間葉系幹細胞を体外で培養したのち、ヒトに投与した臨床試験はいくつか報告されているが、現在のところ腫瘍発生はない)。
- 3) 細胞移植時、冠動脈内注入する際に生じる心室性不整脈（前臨床試験ブタ全 70 頭への心筋局注に際し、初期の 1 例目においてのみ穿刺関連の心室性不整脈の発生を認めたが、穿刺前のアミオダロン前投薬によるプロトコル改変治療後は、心室性不整脈の発生は一例も認めていない）。

幹移植術後の心室性不整脈への対応について

これまでに報告された骨髄幹細胞の冠動脈内注入による臨床試験では、小児及び成人心不全を含め、致死性不整脈の発生は報告されていない。

一方、本研究で用いられる心臓内幹細胞については、心臓幹細胞自体の再生機序、gap-junction 蛋白を介したホスト心筋との電氣的融合の形成、前臨床試験での不整脈監視試験の結果からは、その心室性不整脈の発生の危険性は低いと思われる。また、最近報告された大型動物用いた類似の心臓内幹細胞移植の冠動脈注入法による前臨床試験においても、致死性不整脈の発生は認められていない。さらに、TICAP 第 1 相臨床試験ならびに成人

虚血性心不全を対象にした SCPIO や CADUCEUS 臨床試験のように、冠動脈注入法による不整脈惹起の報告もないことから、本第 2 相臨床試験において致死性不整脈の発生の可能性は低いと考えられる。

また、従来報告されている骨格筋芽細胞移植による催不整脈作用（心室性不整脈）と同様の不整脈発生の危険性に関して、日本循環器学会の不整脈治療のガイドラインに則り、標準的抗不整脈治療を行う。この抗不整脈治療に対して抵抗性の致死性不整脈の発生を認めた場合は、埋め込み型除細動器の移植適応ガイドラインに則り、適応とされる症例には埋め込み型除細動器の移植を行う。

有害事象の報告と対応

報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、初回の心臓カテーテル検査から幹細胞移植手術後 1 年の間に発生したものとす。

報告・対応手順

試験責任 / 分担医師は、一次報告(72 時間以内) 二次報告 (7 日以内) 詳細調査報告、最終報告を行う。

対応手順

主任研究者、研究事務局および独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。

臨床研究終了後の追跡調査

3年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。

被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。

観察・検査・報告項目とスケジュール

心臓カテーテル検査当日（細胞移植日）

- 1) 身体所見： 体重、血圧、脈拍数
- 2) 冠動脈造影： 主要冠動脈の有意狭窄の検証
- 3) 心機能： 心内圧測定、心血管造影
- 4) 心電図
- 5) 24 時間心電図モニター監視（術後から術後 1 週目まで）

心臓カテーテル検査翌日（細胞移植後）

- 1) 身体所見： 体重、血圧、脈拍数
- 2) 血液学的検査：白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板
- 3) 生化学検査
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質(Na、K、Cl)、CRP、CPK、CPK-MB、BS
- 4) 心電図
- 5) 胸部 X 線検査： 胸部前後撮影
- 6) 24 時間心電図モニター監視： 致死性・非致死性不整脈の検証

細胞移植後 1 週目

- 1) 身体所見： 体重、血圧、脈拍数
- 2) 血液学的検査：白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板
- 3) 生化学検査
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質(Na、K、Cl)、CRP、CPK、CPK-MB、BS、BNP
- 4) 凝固系： PT、APTT、D-dimer
- 5) 24 時間心電図モニター監視： 致死性・非致死性不整脈の検証
- 6) 心電図
- 7) 胸部 X 線検査： 胸部前後撮影
- 8) 臨床症状： 心不全、チアノーゼ

(倫理面への配慮)

遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2004年10月第56回東京総会で最新改訂)や「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日厚生労働省公布、改正：平成16年厚生労働省告示第459号)の内容を遵守し、更に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日 厚生労働省公布)の内容に準じて施行する。

説明と同意(インフォームド・コンセント)

試験責任/分担医師は、被験者が試験に参加する前、心臓組織の採取前及び細胞移植手術前に、それぞれ説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書(様式)に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。試験責任/分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

説明文書に重大な改訂があった場合、説明医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任/分担医師はその旨をカルテに記載し、記録を残す。被験者は同意を撤回する場合、試験責任者に対し同意撤回文書の交付を要求し、必要事項を記入した後に、提出する。試験責任医師は同意撤回文書を独立データモニタリング委員会に提出報告する。独立データモニタリング委員

会は同意撤回手続きが正しく行われたことを確認、担当の試験責任医師にこれを通知する。試験責任医師は被験者に通知し、同意撤回手続きが完了する。同時に試験責任医師は登録・データセンターに試験中止報告書を提出する。

個人情報の保護

個人情報の保護については、岡山大学に適用される法令、条例等を遵守する。試験に係わる関係者は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。職を退いた後も同様とする。

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。

登録・データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたは登録・データセンターが発行した登録番号を用いて行う。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。

健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、主任研究者、試験分担医師と岡山大学病院が対応する。

C. 研究結果

本第2相臨床研究の開始以降、2014年4月までに、ランダム化により割振りされた細胞移植群10症例と非移植群のうち3か月目の評価検査を終了しかつ救済移植を希望された7症例の合計17症例に対して、患者さん由来の心臓内幹細胞の冠動脈内注入を実施した。移植細胞数はプロトコル通り体重kgあたり30万個の幹細胞を3等分し、右冠動脈、左前下行枝ならびに回旋枝内に選択的に合計3mLとなるように注入した。うち、解剖学的に低形成の冠動脈を示した3症例においては選択的注入を断念し残りの2本の冠動脈内にそれぞれ1.5mLずつ注入した。

一回当たりの冠動脈内注入時間は0.5～1.5分であったが、5分以上の休止期間をはさみ、全予定細胞数をそれぞれ冠動脈内に移植できた。右冠動脈起始部注入時に一過性の洞性徐脈を5症例に認め、バルーンによる1分以上の冠動脈閉塞の際には、ほぼ全症例において心電図上一過性のST-T変化と血圧の低下を観察した。これらの事象はバルーンdeflationにより速やかに基本調律やカテーテル前の心電図に回復し、持続的後療法を必要とする有害事象の発生は認めなかった。

また、プロトコル治療に則り不整脈予防のため、カテーテル後のアンカロン内服を全症例に実施しているが、うち2症例はアンカロンによる陰性変時作用により、1度の房室ブロックを術後2日目から検出し、同症例のアンカロン中止により速やかに房室ブロックの改善を認めた。また、1症例においては心臓手術後より投与開始されたワーファリンと移植手術中の抗凝固療法（ヘパリン）により、心臓カテーテル後一過性の脳内出血と脊椎内出血を認めたが、抗凝固療法中止により回復した。全症例において細胞注入に伴う催不整脈作用を認めず、術後心タンポナーデ、感染症

やアレルギーの合併も観察されなかった。

D. 考察

冠動脈注入法による心臓内幹細胞移植法は、安全で、これまでに経験した17症例において、心臓関連の有害事象の発生は認められなかった。有効性検証は現在症例登録実施中であるが、これまで移植した17症例のうち、3か月目の評価カテーテル検査を終了した11症例に関しては、非移植群の7症例に比べ統計学的に有意に心機能は改善していた($p=0.03$)。今後、予定症例数の34人まで継続的に細胞移植を実施し、カテーテル治療の安全性と細胞治療の有効性についてより詳細に検討していく。

E. 結論

冠動脈内注入法による心臓内幹細胞移植は、技術的に実施可能で安全である。本臨床研究開始初年度内に予定症例数の50%に当たる17人に移植できたことにより、研究計画2年目に全予定症例数に移植することが充分可能であり、臨床治験に向けた細胞移植における安全性及び有効性に関する臨床的エビデンス構築の推進を今後も継続していく。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohno N, Ohtsuki S, Kataoka K, Baba K, Okamoto Y, Kondo M, Sano S, Kasahara S, Honjo O, Morishima T. Usefulness of balloon angioplasty for the right ventricle-pulmonary artery shunt with the

modified Norwood procedure. Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Apr;81(5):837-42.

2. 学会発表

Baba, K. Ohtsuki. S : Pulmonary flow control using balloon angioplasty for right ventricular-pulmonary artery shunt with a hemoclip in Hypoplastic left heart syndrome. Pediatric and adult interventional cardiac symposium, Florida, (6.8.2013)

馬場 健児[1], 大月 審一[1], 岡本 吉生 [1], 近藤 麻衣子[1], 栗田 佳彦[1], 栄徳 隆裕[1], 小寺 亜矢[1], 笠原 真悟[2], 佐野 俊二[2], 岩崎 達雄[3], 森島 恒雄[4] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 心臓血管外科学, [3] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 麻酔・蘇生学, [4] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学: Hemoclipとballoon angioplastyを組み合わせたNorwood術後の肺血流コントロール: 第24回JPIC学術集会 愛媛 (1.25.2013)

近藤 麻衣子[1], 大月 審一[1], 馬場 健児 [1], 岡本 吉生[1], 栗田 佳彦[1], 栄徳 隆裕[1], 小寺 亜矢[1], 佐野 俊二[2], 笠原 真悟[2], 岩崎 達雄[3], 戸田 雄一郎[3], 清水 一好[3] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 心臓血管外科, [3] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 麻酔蘇生科: clip付きBTshuntに対するバルーン拡大術の有用性: 第24回JPIC学術集会 愛媛 (1.25.2013)

栄徳 隆裕, 大月 審一, 馬場 健児, 岡本 吉生, 近藤 麻衣子, 栗田 佳彦, 小寺 亜

矢 岡山大学病院 小児循環器科: カテーテルインターベンションによって完全閉塞した肺動脈やshuntを再開通させる効果について: 第24回JPIC学術集会 愛媛 (1.25.2013)

栗田 佳彦[1], 大月 審一[1], 小寺 亜矢 [1], 栄徳 隆裕[1], 近藤 麻衣子[1], 岡本 吉生[1], 馬場 健児[1], 森嶋 恒雄[2], 佐野 俊二[3], 笠原 真吾[3], 岩崎 達雄[4], 戸田 雄一郎[4] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学, [3] 岡山大学病院 心臓血管外科, [4] 岡山大学病院 麻酔・蘇生科: 心房中隔・fenestrationに対するstent留置術: 第24回JPIC学術集会 愛媛 (1.26.2013)

大月 審一[1], 馬場 健児[1], 岡本 吉生 [1], 栗田 佳彦[1], 近藤 麻衣子[1], 栄徳 隆裕[1], 小寺 亜矢[1], 森島 恒雄[2] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学: ASD with Deficient Rim: 小児例における適応と試み: 第24回JPIC学術集会 シンポジウム 愛媛 (1.26.2013)

栗田 佳彦[1], 大月 審一[1], 栄徳 隆裕 [1], 近藤 麻衣子[1], 大野 直幹[1], 馬場 健児[1], 森嶋 恒雄[2], 佐野 俊二[3], 笠原 真吾[3], 岩崎 達雄[4], 戸田 雄一郎 [4] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学, [3] 岡山大学病院 心臓血管外科, [4] 岡山大学病院 麻酔・蘇生科: 当院での術中肺静脈ステント症例の検討: 第49回日本小児循環器学会学術集会 東京 (7.11.2013)

馬場 健児[1], 大月 審一[1], 栄徳 隆裕 [1], 栗田 佳彦[1], 近藤 麻衣子[1], 大野

直幹[1], 森嶋 恒雄[2], 佐野 俊二[3], 笠原 真吾[3], 岩崎 達雄[4], 戸田 雄一郎[4] [1] 岡山大学病院 小児循環器科, [2] 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学, [3] 岡山大学病院 心臓血管外科, [4] 岡山大学病院 麻酔・蘇生科: 両側肺動脈 banding 後 Norwood 手術と初回 Norwood 手術との肺動脈成長に関する検討: 第 49 回日本小児循環器学会学術集会 東京 (7.11.2013)

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。