

---

---

# 研究助成業績報告集

---

---

2016（平成 28）年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

## 序

高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病が原因で起こる心臓病・脳卒中は、今や我が国における国民総死亡のなかでトップの座を占め、国民医療費の最大部分を占めています。

公益財団法人循環器病研究振興財団は、これらの循環器病の成因、病態、疫学、予防、診断、治療などの研究を効果的に推進することを目的として、1987年(昭和62年)に設立され、現在に至っています。

ここに、当財団の2016度(平成28度)における研究助成の対象となった指定研究課題の研究報告を集録し、関係各位のご参考に供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せて頂くことを期待するものであります。

平成29年9月

公益財団法人循環器病研究振興財団 理事長  
(国立循環器病研究センター 名誉総長)

北村 惣一郎

## \* 総 目 次 \*

No	研 究 課 題	研究代表者	頁
1	血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究	飯 田 秀 博	1
2	メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究	宮 本 恵 宏	5
3	心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者に対する低侵襲手術の臨床試験	小林 順二郎	8
4	大動脈手術に関する感染症の検討	湊 谷 謙 司	12
5	腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術におけるNBCA 瘤内塞栓術の後方視的研究	福 田 哲 也	15
6	家族性高コレステロール血症患者における残余リスクとしてのHDL 機能の意義	斯波 真理子	17
7	手指運動計測による早期認知症の診断に関する研究	宮下 光太郎	18
8	心房細動患者における心電図を用いた左房機能評価と脳梗塞予測	井 上 優 子	21
9	近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の機種差の検討	吉 谷 健 司	24
10	急性期脳出血への降圧を検討する第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験	豊 田 一 則	25
11	様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する基礎および包括的大規模臨床検討	小 川 久 雄	31
12	大動脈解離に対する弓部・下行大動脈のステントグラフト内挿術の中長期成績の検討	松 田 均	39

# 血管病変の早期診断治療における 画像処理の向上に関する研究

国立循環器病研究センター画像診断医学部・部長  
飯田 秀博

## I. 緒言

PETの黎明期より $^{15}\text{O}$ を使ったインビボイメージングは、最も基本的かつ重要な指標を提供する検査と認識された。 $^{15}\text{O}$ 標識化合物(気体状の $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ 、および $^{15}\text{O}$ 標識水( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ))を利用して、局所脳血流量(CBF)、局所酸素消費量(CMRO<sub>2</sub>)、酸素摂取率(OEF)、さらに血液量(CBV)の機能画像の定量化が成される。それぞれ診断薬毎に比較的単純な数理モデル(コンパートメントモデル)が適用され、極めて正確に計算できることが示されている(1)。 $^{15}\text{O}_2$ 吸入検査においては代謝されて生成された $\text{H}_2^{15}\text{O}$ に対する補正が必要であるが、これも良く補正できる(2, 3)。長いPETの歴史の中で唯一正当性が確認された検査であり、脳虚血疾患の重症度診断と可逆性を示す検査の中ではゴールドスタンダードと位置付けられる(4)。近年では、変性疾患や脳腫瘍における好氣的解糖の変化が報告されたことから(5-8)、FDGを使った定量的ブドウ糖代謝とあわせた新しい応用領域も提案されている。診療中での有用な情報が得られる検査ではあるが、高感度化された3DPETを使った検査の定量性を確保する必要性と、さらに煩雑さ(logistical complexity)が障害となっていたため、当該研究チームでは、3D PET 定量精度の確保を行い、さらに3種の診断薬製造の自動化と検査時間の大幅な短縮化および動脈採血を排除するプロトコルの開発をおこなってきた。一方、現在の $^{15}\text{O}$ ガスPET検査にかかる規制基準は、過度に安全側に偏っていることは多くの識者に指摘されているところである。

本研究では、現在の規制基準の根拠を明らかにし、その上で合理的な安全管理のあり方を見出すことである。必要に応じて科学的な手順に基づいてデータを収集し、また文献を踏まえて、限りなく具体的な安全運用の手順を示すことを目的とした。

## II. 対象・方法

合理的な安全基準のあり方が明確に示されなかった理由について検討を行った。その上で、現在想定している $^{15}\text{O}$ ガスPET検査プロトコルを踏まえて、安全確保の立場から注意しておくべき項目を明らかにした。極めて短寿命の核種が持続、あるいは短時間供給された際に、どのように放射線防護を考えるべきかについて検討することにした。従来から行われている芸金滞在時間の考え方では理解しにくい場合には、これに置き換わる考え方の導入を試みた。

昨年度の研究成果(H28年度の報告書参照のこと)を踏まえて、当該研究チームの開発した迅速 $^{15}\text{O}$ ガスPETシステムに搭載した飛散防止機構の被ばく防護にかかる効果を明らかにした。短寿命の気体状放射線がリークした際の合理的な安全管理運用基準と、内部被ばくと外部被ばくを正しく見積もる合理的な手順についても明らかにした。

日本核医学会・放射線防護委員会の中に、『短寿命PET核種の規制にかかる小委員会』が設置されたことから、本研究の成果は上記小委員会においても議論を依頼して規制当局の了解も確認して、最終的には日本核医学会から規制のあり方として情報発信するべく体制を整えた。

## III. 結果

### III-1 $^{15}\text{O}$ ガスPET検査の背景と検査の実際

$^{15}\text{O}$ ガス( $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ )を用いたPET検査では局所脳血流量、局所酸素消費量、酸素摂取率、局所脳血液量などの機能画像が撮像でき(9-13)、我が国では保険診療検査として認められており、脳虚血性疾患の病態理解(4, 14, 15)や、血行再建治療の適用診断に利用されてきた。脳循環代謝量を診断する検査のゴールドスタンダードと位置付けられ(4, 16, 17)、脳卒中医療のガイドライン作成(18)などにも貢献してきた。脳卒中診療以外にも、 $^{15}\text{O}$ -酸素で得た酸素消費量

と FDG を使って得たブドウ糖消費量から求められる指標すなわち好氣的ブドウ糖代謝の程度が脳腫瘍の悪性度に関係すること(7)、またある種の認知症においては、酸素消費量と FDG 集積との間に特異的な変化を示すこと(19)など、新しい領域での研究も試みられている。ただし、PET 撮像と同時にサイクロトロン of 運転や 3 種の  $^{15}\text{O}$  ガス薬剤の製造と吸入を同時に行うために、複数の技術スタッフが検査の間には持ち場を離れることができない。PET 画像以外にも複数の計測データの管理が必要であり、放射線計測にかかる処理は放射線減衰に対する配慮が必要であるにもかかわらずほとんどが手作業で処理がなされる。これらのインフラは 1980 年代初期に開発されたものであり、その後本質的な改良がなされずにいたことも事実である。また、 $^{15}\text{O}$  ガス合成装置は高度管理医療機器として承認を得てはいるが、検査の実際には多くの周辺機器を使った複合的な分野の計測も、さらに、機能画像計算のためのソフトウェアも不可欠である。実際には、これらの必要な物品およびソフトはメーカーから提供されるわけではなく、検査実施者が各々独自に調達することが強いられてきた。ソフトに至っては、極一部のメーカーを除き、研究者が開発したものを個人的に提供を受けて検査に利用されてきた。すなわち、検査プロトコル自体が標準化されていたわけではなく、メーカーも具体的な検査内容を理解できない状況であった。このことは、少なからず規制基準の整備にも障害を与えていた可能性が考えられる。 $^{15}\text{O}$  ガス PET に代わる方法として MRI を使った脳循環代謝のマッピングが試みられるが、画像計算の背景理論は多くの仮説に基づいており、その妥当性には依然議論の余地がある。多くの研究において  $^{15}\text{O}$ -酸素 PET との直接比較がなされていない(20-23)か、あるいは直接比較した検討において否定的な結果が示されている(24)ことにも注意を要する。国立循環器病研究センターでは、迅速検査プロトコルと得られた画像を自動処理するプログラムの開発、迅速検査対応型の全自動の放射性ガス供給・吸入装置の開発、さらに多くの作業項目を自動化することで、省力化と検査時間の短縮化が達成できた。企業との連携によって、検査システムとしての普遍化がさらに行われている。

### III-2 $^{15}\text{O}$ ガス PET において配慮すべき項目

1. サイクロトロン、合成装置・吸入装置の気密は、それぞれ製造設計仕様に依存して異なる。現実的なリーク率毎に最大使用量を定めるべきであ

る。

2. RI ガス回収と減衰排気の考え方を合理的な考え方に置き換えることはできないか？持続供給すると数分の単位で減衰と供給がバランスして、一定放射エネルギーとなる。言い換えると、どれほど長時間連続供給しても、存在放射エネルギーは毎分供給量の高々 1.4 倍 ( $1/\lambda$ :  $\lambda$  は  $^{15}\text{O}$  の放射減衰係数) にしかならない。これを踏まえて、従事者や施設外公衆の内部被ばく、外部被ばくは簡単に見積もることができ、理解しやすい。具体的な手順について要検討である。
3. 吸入装置からサイクロトロン室の減衰タンクへの回収を含み、施設が積極的に減衰を制御できる機構は安全確保上奨励されるべきである。例えば、ガスクロマトグラフィでサンプルした放射性ガスを、空气中に排気する前に十分に長いチューブを利用すれば問題はない。
4. O-15 (気体) の使用数量について合理的な定義が必要である。サイクロトロン、ホットラボ、調剤室、PET 室それぞれに使用数量の記載がなされるが、O-15 検査の実態に基づいて定義するのが妥当である。
5. 日本核医学会小委員会の中では、呼吸吸入装置から吸入マスクに供給される放射エネルギーを使用数量とするのが合理的である。サイクロトロンは高気密規格で製造されているためリークはないとしてよい。合成装置や吸入装置を介してサイクロトロン室に回収するルートも、安全管理を徹底することでリークは発生しないと言える。規制庁のガイドライン作成に反映させることで一貫した運用を可能にしたい。PET にかかる記載は初版には間に合わないが、数年後の改定版に反映させるべく核医学会がコアとなって進める。
6. リークを意識した運用について奨励される。管理室にモニターはあっても作業者が意識していなければ意味がない。PET 操作室、サイクロトロン・合成装置操作卓近くに設置するのがよい。万一リークが発生した場合は、換気を止め部屋に入らない運用とするのがよい。(気体状短寿命核種に対する通常考え方)
7. 4 核種を使用する PET 施設の最大使用量では、

4核種を同時に運用する記載では最大使用量を過大評価している。同時に製造することはないので、施設の実態に合わせて記載するべきである。

8. 今後利用が拡大する他核種の管理規準を作るためには、管理に対する合理的な考え方を整理しておく必要がある。

### III-4 <sup>15</sup>O 標準ガスの飛散と安全確保の実際

一連の<sup>15</sup>O-標識ガス吸入 PET 検査では、吸入に基づいて3種の放射性診断薬が体内に投与される。投与全量以上の放射能が撮像対象部位の周辺に存在するため、PET データ収集に影響を与える。特に高感度化された3DPET では、本質的な問題となる。これを除去する機構はいくつか存在するが、当該研究チームでは、2重構造の二穴換気方式マスクを開発した。一定の規準で実測したリーク率は0.1%のオーダーであり、他の機構と比べると大幅に軽減している。また、呼吸も楽になり生理的に安定した検査も実施できることも明らかであった。今後は、日本核医学会を介した多施設研究でさらに評価を行う一方、放射線安全防護に有用な呼気回収システムとして、厚生労働省とも協議しながら普及を可能にしたい。

## VI. 結語

<sup>15</sup>O-ガス PET]にかかる規制は過度に安全側に偏っていることは明らかであった。合理的な規準について検討した結果、これは日本核医学会内に設置された小委員会でも十分に妥当であり、合理的かつ確実な安全管理運用につながると考えられた。さらに協議を継続することで、原子力規制庁が作成する安全管理にかかるガイドライン作成に貢献したい。

## VI. 研究協力者

- 志賀 哲 北海道大学大学院医学研究科  
核医学分野・准教授
- 茨木 正信 秋田県立脳血管研究センター  
放射線医学部・主任研究員
- 飯田 昭彦 名古屋総合リハビリテーション  
センター・放射線部・部長
- 福田 哲也 国立循環器病研究センター放射線部・  
部長
- 久富 信之 香川大学医学部附属病院・放射線部・  
准教授

## VII. 参考文献

- 1) Iida H, Iguchi S, Teramoto N, et al. Adequacy of a compartment model for CMRO<sub>2</sub> quantitation using <sup>15</sup>O-labeled oxygen and PET: a clearance measurement of <sup>15</sup>O-radioactivity following intracarotid bolus injection of <sup>15</sup>O-labeled oxyhemoglobin on Macaca fascicularis. *J Cereb Blood Flow Metab.* Sep 2014;34(9):1434-1439.
- 2) Iida H, Jones T, Miura S. Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J Nucl Med.* Aug 1993;34(8):1333-1340.
- 3) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO<sub>2</sub> assessment with <sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* Feb 2009;29(2):355-364.
- 4) Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *Neuroimage.* Jun 2012;61(2):492-504.
- 5) Powers WJ, Martin WR, Herscovitch P, Raichle ME, Grubb RL, Jr. Extracranial-intracranial bypass surgery: hemodynamic and metabolic effects. *Neurology.* Sep 1984;34(9):1168-1174.
- 6) Vlassenko AG, McConathy J, Couture LE, et al. Aerobic Glycolysis as a Marker of Tumor Aggressiveness: Preliminary Data in High Grade Human Brain Tumors. *Dis Markers.* 2015;2015:874904.
- 7) Vlassenko AG, Raichle ME. Brain aerobic glycolysis functions and Alzheimer's disease. *Clin Transl Imaging.* Feb 01 2015;3(1):27-37.
- 8) Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, et al. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Aβ) deposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* Oct 12 2010;107(41):17763-17767.
- 9) Frackowiak RS, Jones T, Lenzi GL, Heather JD. Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand.* Dec 1980;62(6):336-344.

- 10) Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr.* Dec 1980;4(6):727-736.
- 11) Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain.* Feb 1990;113 ( Pt 1):27-47.
- 12) Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med.* Feb 1984;25(2):177-187.
- 13) Raichle ME, Grubb RL, Eichling JO, Terpogossian MM. Measurement of Brain Oxygen Utilization with Radioactive Oxygen-15 - Experimental-Verification. *Journal of Applied Physiology.* 1976;40(4):638-640.
- 14) Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with <sup>15</sup>O positron emission tomography. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* Jul-Aug 1981;12(4):454-459.
- 15) Baron JC, D'Antona R, Pantano P, Serdaru M, Samson Y, Bousser MG. Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain.* Dec 1986;109 ( Pt 6):1243-1259.
- 16) Jones T, Rabiner EA. The development, past achievements, and future directions of brain PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* Jul 2012;32(7):1426-1454.
- 17) Wintermark M, Sesay M, Barbier E, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie.* Dec 2005;32(5):294-314.
- 18) 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男, ed. 脳卒中治療ガイドライン 2009 (Japanese guidelines for the management of stroke 2009) : 脳卒中合同ガイドライン委員会 (The joint committee on guidelines for the management of stroke) ; 2009.
- 19) Powers WJ, Videen TO, Markham J, et al. Selective defect of in vivo glycolysis in early Huntington's disease striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* Feb 20 2007;104(8):2945-2949.
- 20) An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. *Stroke.* Jun 2009;40(6):2165-2172.
- 21) Ances BM, McGarvey ML, Abrahams JM, et al. Continuous arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging in patients before and after carotid endarterectomy. *J Neuroimaging.* Apr 2004;14(2):133-138.
- 22) He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. *Magn Reson Med.* Jan 2007;57(1):115-126.
- 23) Wang J, Aguirre GK, Kimberg DY, Roc AC, Li L, Detre JA. Arterial spin labeling perfusion fMRI with very low task frequency. *Magn Reson Med.* May 2003;49(5):796-802.
- 24) Donahue MJ, Lu H, Jones CK, Pekar JJ, van Zijl PC. An account of the discrepancy between MRI and PET cerebral blood flow measures. A high-field MRI investigation. *NMR Biomed.* Dec 2006;19(8):1043-1054.

# メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究

国立循環器病研究センター  
予防健診部・部長  
予防医学・疫学情報部・部長  
バイオバンク・副バンク長  
循環器病統合情報センター・センター長  
宮本 恵 宏

## I. 緒 言

我が国は、生活習慣の変化により、肥満、耐糖能障害、脂質代謝異常といった代謝性動脈硬化疾患の有病率が増加している。これらの危険因子は重積しやすく、それぞれの重症度は小さくても集積により、疾患リスクが高まることが知られ、この危険因子の集積した病態はメタボリックシンドロームと呼ばれ、心血管病の危険因子として注目されている。

メタボリックシンドロームを原因とする疾患として糖尿病と動脈硬化性疾患があり、さらに糖尿病は重要な心血管病の危険因子となっている。従って糖尿病治療の重要な目的の一つは動脈硬化の進展を予防することである。また、動脈硬化進展の抑制を低侵襲性に評価することが必要である。

そこで、今回は、研究1：糖尿病患者における尿中ネフリン排泄に関連する因子の検討と DPP4 阻害薬の効果の検討、研究2：心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築—MRI 検査を適応すべき一次予防症例の選択とリスク層別化—をおこなった。

## II. 研究1 糖尿病患者における尿中ネフリン排泄に関連する因子の検討と DPP4 阻害薬の効果の検討

### 1) 背 景

糖尿病性腎症の進展において糸球体上皮細胞障害の重要性がこれまでの研究によって明らかにされてきている(文献1)。ネフリンは糸球体上皮細胞に特異的な蛋白であり、尿中ネフリン排泄が糸球体上皮細胞

障害のマーカーとなり得ることが報告されている。また糖尿病患者において腎症の進展と心血管病の進展が密接に関連していることが知られている。そこで本研究において、動脈硬化進展因子である脂質代謝、炎症、血管内皮機能と糸球体上皮細胞障害マーカーである尿中ネフリン排泄との相関を横断的に解析し、また糖尿病性腎症進展抑制効果が基礎的な研究で報告されている DPP4 阻害薬(文献2)の尿中ネフリン排泄に与える影響を併せて検討する。

### 2) 対象と方法

文書により同意を得られた2型糖尿病患者48名を対象にアログリプチン投与前、投与3、6ヶ月後に尿中ネフリン(ELISA法, Exocel1)、血中高感度CRP、IL6、末梢血CD34陽性細胞数、FMD法による血管内皮機能を測定した。またアログリプチン投与前のデータを用いて尿中ネフリンと各パラメーターとの相関の横断解析を行った。更にアログリプチン投与による尿中ネフリン排泄の変化について解析した。

### 3) 結 果

単相関解析において尿中ネフリンは推定GFRに加え高感度CRP、IL6と有意な相関を示した。(表1)IL6は年齢、性別、収縮期血圧、推定GFR、RAS系阻害薬の使用で調整した多変量解析でも有意な相関を示した( $\beta = 0.90$ ,  $p = 0.004$ )。また新規アログリプチン投与群において、尿中ネフリン排泄は3、6ヶ月後に有意に投与前より低下していた(前  $0.60 \pm 0.58$  mg/gCr、3ヶ月後  $0.43 \pm 0.42$  mg/gCr、6ヶ月後  $0.47 \pm 0.41$  mg/gCr)(図1)。また6ヶ月後の有意

な IL6 の低下、CD34 陽性細胞数の増加が認められた。

表1 尿中ネフリン排泄と相関する因子（単相関解析）

	r	p
SBP	0.252	0.103
FMD	0.014	0.928
BMI	0.083	0.6027
HbA1c	-0.212	0.178
GFR	-0.402	0.008
FFA	-0.005	0.976
sdLDL	-0.007	0.966
IL6	0.469	0.002
logCRP	0.324	0.034
logTG	-0.073	0.644
CD34	-0.06	0.707
LDLC	0.142	0.368

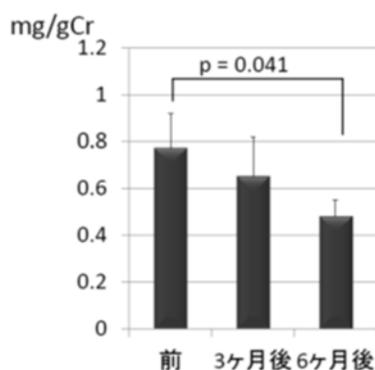


図2 アログリブチン投与による尿中ネフリン排泄の推移

#### 4) 考察

動脈硬化進展に関与する因子のうち、炎症が糖尿病性腎症における糸球体上皮細胞障害に関与していることが示された。また DPP4 阻害薬に糸球体上皮細胞障害予防効果があることが示唆された。DPP4 阻害薬の尿アルブミン排泄抑制効果がサクサグリブチンを用いた SAVOR 試験のサブ解析で報告されており(文献3)、この効果は DPP4 阻害薬の糸球体上皮細胞障害抑制効果によるものである可能性が我々の研究から示唆される。

#### 5) 結論

糖尿病性腎症における糸球体上皮細胞障害に炎症が関与していることが示された。また DPP4 阻害薬に糸球体上皮細胞障害予防効果があることが示唆された。

### Ⅲ. 研究 2 心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築—MRI 検査を適応すべき一次予防症例の選択とリスク層別化—

#### 1) 背景

我々は放射線被曝も無く造影剤も必要としない核磁気共鳴画像 (MRI) を用いた非造影 T1 強調法による冠動脈プラークイメージングを推進してきた。本技術では冠動脈および頸動脈ハイリスクプラークが高輝度(白く輝く)に描出される(HIP, high-intensity plaque)。冠動脈疾患患者を対象に非造影 T1 強調冠動脈プラークイメージングでは、冠動脈高輝度プラーク(冠動脈 HIP)を有する患者は心血管イベントと強く関連すること、特にプラークの輝度が心筋の輝度に比べて1.4倍以上であれば、さらに心血管イベントの発生率が上昇することを世界に先駆けて報告した(文献4)。危険な動脈硬化巣(ハイリスクプラーク)の破綻による急性冠症候群は、未だ死亡率が高く個人の生活の質を損なうだけでなく社会負担を著しく増加させる。このため健康寿命の改善と社会負担および医療費の軽減のために、今後一次予防戦略の確立が重要となる。

今回は、MRI を用いた非侵襲的冠動脈プラークイメージングを冠動脈一次予防患者に応用するための基盤的研究を行った。

#### 2) 対象・方法

2007年1月から2015年12月までに新古賀病院で心臓MRIおよび冠動脈CTを用いた冠動脈プラークイメージングを施行された患者で、対象症例の患者背景因子、採血データおよび心血管イベント、死亡の有無を診療録より調査する。

#### 3) 結果

628例の後ろ向きデータと、国立循環器病研究センターが開発した冠動脈疾患の10年間発症危険度を予測する日本人を対象とした初めてのリスクスコアである吹田スコアを用いて、心事故を有意に発症するプラーク信号強度比(plaque to myocardial signal-intensity ratio: PMR) 1.4以上の冠動脈HIPの存在を予測する吹田スコアのカットオフ値は52点であることが判明した(感度71%、特異度69%、AUC=0.70)。さらにC-indexを用いた評価において、吹田スコアにPMRの連続値を加えることで総冠動脈イベント(心筋

梗塞＋不安定狭心症＋心死亡)を予測する診断予測能は0.647から0.848まで有意に31%上昇した( $p < 0.001$ )。また、診断精度の改善を見る指標である Net Reclassification index (NRI)で評価したところ、吹田スコアにPMR (連続値)を加えることで心筋梗塞の診断予測能は86%、不安定狭心症は75%、総冠動脈イベントは79%まで改善した。この結果より、日本人独自の冠動脈発症リスクスコアである吹田スコアを用いることで、MRI冠動脈プラークイメージングの対象となる一次予防コホートの選定が行えることが解った。

#### 4) 考 察

心血管イベントの一次予防戦略に用いる基盤技術であるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の標準化を終了し、また同診断法を適応すべき患者集団の選定も行うことができた。今後、MRIを用いた冠動脈プラークイメージングのスクリーニング検査としての臨床的有用性を、冠動脈イベント一次予防ハイリスク患者や、冠動脈リスクとして最も重要な2型糖尿病患者を対象として検証する必要がある。

#### 5) 結 論

非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の標準化を終了し、また同診断法を適応すべき患者集団の選定も行うことができた。

### IV. 参考文献

- 1) Jefferson JA1, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int.* 2008; 74: 22-36
- 2) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes.* 2014;63:2120-31
- 3) Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL. Et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017;40:69-76
- 4) Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al.: High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance

Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. *J Am Coll Cardiol.* 2014 63(10):989-99.

### V. 研究協力者

- 榎野 久士 国立循環器病研究センター  
糖尿病・代謝内科・医長
- 野口 暉夫 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科・部長

# 心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者 に対する低侵襲手術の臨床試験

国立循環器病研究センター・副院長  
小林 順二郎

## I. 緒言

心房細動(AF)は高齢者に多い不整脈であるが、僧帽弁手術を受けた患者でも 40~60%が心房細動を合併している。僧帽弁手術だけでは心房細動は治らず、結果として脳卒中を引き起こすことになる 1)。

心房細動に対する外科手術として、1987年に Cox らによって、それまでは根治的な非薬物療法は不可能と考えられていた心房細動に対するメイズ手術が開発された 2)。その後、手術の簡略化や低侵襲化あるいはより生理的な心房興奮の回復を目的として、心房切開線の変更、凍結凝固や高周波エネルギーによる切開線の代用、あるいは切開線の簡略化等が行われてきた。手術の危険性は弁膜症手術等の成人心臓手術とほぼ同様であり、適切な症例に施行すれば 70~90%で心房細動を洞調律に復帰させる。そして、僧帽弁形成術や人工弁置換術を行う際にメイズ手術を併施することにより、術後脳梗塞の発生率低下が認められる 3)。一方、右小開胸で、僧帽弁弁膜症に対する低侵襲心臓手術(Minimally Invasive Cardiac Surgery : MICS)が行われるようになってきたが、AF に対するメイズ手術を、現在市販されている従来の器機でクライオアブレーションを行うことは、その大きさのため困難であった。今回 AtriCure 社製 cryoICE ablation probe を用いて胸骨切開術より侵襲性の低い MICS 術にてクライオ・メイズ手術を行いその有用性・安全性を明らかにしたい。

## II. 対象・方法

僧帽弁置換術または弁形成術を必要としている心房細動患者を対象として cryoICE ablation probe を使用し、MICS にてクライオ・メイズ手術を行う。選択基準は以下の通りである。

1) HRS/EHRA/ECAS ガイドラインによって定義される AF 患者

2) 僧帽弁形成・置換(人工弁)のために、MICS 手術を行う患者

3) 20 歳以上の患者

除外基準は以下の通りとする。

1) 房室回帰性頻拍(AVRT)の患者

2) NYHA 分類でクラスIVの患者

3) 左室駆出率が 30%以下の患者

4) 心原性ショックなど緊急の心臓手術または再開心術が必要な患者

5) 左房径が 7.0 cm を超える患者

6) 術前に、動脈内バルーンポンプまたは強心薬の静脈内投与が必要な患者

7) 透析が必要な腎不全または肝不全の患者

8) 余命が 1 年未満の患者

9) 妊娠しているまたは術後 12 ヶ月以内に妊娠希望がある患者

10) 現在、進行性の全身性感染症と診断されている患者

11) 登録の 6 週間以内に心筋梗塞を発症した患者

対象となる被験者に対し、試験内容について、別に定める同意説明文書に基づいて十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で本試験への参加について、被験者の自由意思による同意を文書で得るものとする。併用禁止薬、併用禁止療法は定めない。

プライマリーエンドポイント

1) 6 ヶ月時点のホルター心電図記録より、AF が 1 分以上持続しなかった患者の割合

セカンダリーエンドポイント

1) 遠隔期の MACCE (主要心脳血管イベント) 発生率

2) 安全性評価項目

有害事象の定義

有害事象とは、当該機器の使用により生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにそ

の徴候（臨床検査値の異常を含む。）のことであり、当該機器との因果関係の有無は問わない。問診および観察により有害事象の有無を調査し、有害事象が認められた場合には、追跡調査を実施するとともに、以下の項目について症例報告書に記入する。

- (1) 有害事象名（病名、症状、検査値異常など）
- (2) 発現日および転帰日
- (3) 重篤度（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に従う）
- (4) 処置（治療の有無および治療内容）
- (5) 有害事象の転帰（1.回復（消失） 2.軽快 3.未回復（不変） 4.後遺症 5.死亡 6.不明）試験終了時に判断する。
- (6) 試験機器との因果関係（1.明らかに関連あり 2.おそらく関連あり 3. 関連なし 4.不明）

以下のいずれかに該当するものを重篤と定義する。なお、重篤度の判定において重篤と判断された場合には、緊急報告を行う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 有害事象の治療のための入院の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

有害事象ごとに試験機器との因果関係について、判定基準を参考にして症例報告書に記入する。



図1. 自由に曲げることができる cryoICE cryoablation probe 先端

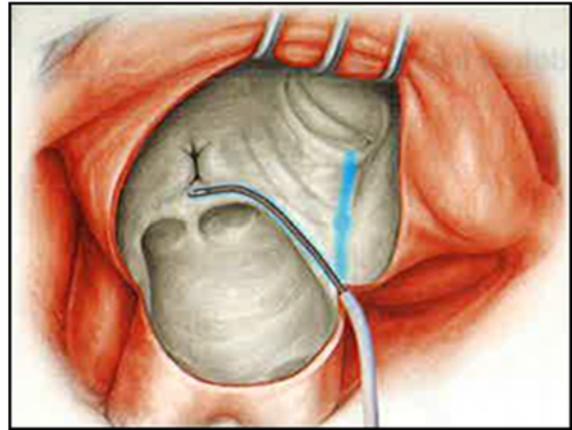


図2. 心房上に冷凍凝固を行い電気的な隔離線を作成し、異常伝導路をブロックする（クライオ・メイズ手術）

### III. 結果

これまでに AF（発作性 2, 持続性 1）を合併した僧帽弁閉鎖不全(MR)に対する MICS 僧帽弁形成術と同時に 3 例に Atricure 社製 cryoICE cryoablation system を使用したクライオ・メイズ手術を施行した。全例男性で手術時年齢は平均  $62.6 \pm 5.5$  歳であった。2 例は後尖病変で切除縫合を施行し、3 例ともに人工弁輪を使用した。手術時間は平均  $288 \pm 21$  分で、人工心肺時間は平均  $155 \pm 19$  分、大動脈遮断時間（心停止時間）は平均  $115 \pm 5$  分であった。術中経食道エコーでの僧帽弁逆流はいずれも trivial 以下であった。術後経胸壁エコーでの僧帽弁逆流は、いずれも trivial 以下で、術後平均 8 日に退院した。Follow up 日数はそれぞれ 90 日、20 日、7 日であり、follow up 時は、全例洞調律であった。術後 6 ヶ月以上経過した症例はないため、Holter ECG は施行していない。また、follow up 期間を通して有害事象はなかった。

### IV. 考察

国立循環器病研究センターにおいて、僧帽弁手術と同時にメイズ手術を施行した症例の早期成績としては、退院時の洞調律回復率は 73%であった。我々の施設では、初期にはすべての AF 症例に対して、メイズ手術を行ってきたが、その結果から、メイズ手術のよい適応として、1) AF 歴 10 年以下、2) 心電図の V1 誘導の f 波  $0.15\text{mV}$  以上、3) 胸部 X 線での心胸郭比 65% 以下、4) 心臓超音波検査での左房径  $65\text{mm}$  以下があげられる。これらの基準をすべて満たせば洞調律に復帰する確率は 90%以上である 4)。

僧帽弁手術に、メイズ手術を同時に行った場合の遠隔期 AF 回避率は、4 年で 64.4%、8 年で 61.2%であっ

た。僧帽弁形成術あるいは生体弁による弁置換術では、ワーファリンによる抗凝固療法は術後3ヶ月を越えると不要になることから、AFに対するメイズ手術はできる限り行うべきであると考えられる。メイズ手術施行後の遠隔期の心事故回避率は、退院時洞調律の症例では4年で90.5%、8年で81.5%であったのに対し、AF症例では、4年で76.3%、8年で65.3%と不良であった4)。脳梗塞の発生を低下させるためにも、洞調律回復が期待される症例には、積極的にメイズ手術を行うべきであることが明らかとなっている5)-7)。

我々は、術後心機能の面からも、術前左室機能低下を有する患者に対しても、積極的にメイズ手術を行っている。クライオアブレーションを多用したメイズ手術では、心停止時間が、僧帽弁手術に加えてわずか15-20分程度延長するのみであり、洞調律により、不全心では心拍出量が20%以上増加することから、術前の左室機能によらずメイズ手術を積極的に行うべきであると考えている。AFを合併する僧帽弁閉鎖不全において、弁形成術に加えて、maze手術を行うことで洞調律に復帰すれば、左室容積は術前より洞調律の患者と同程度にまで縮小する事が明らかになっている8)。

一方MICS僧帽弁形成術の妥当性については、未だ議論のあるところである。MICS僧帽弁形成術の欠点として、通常の手術と比べて、人工心肺時間や大動脈遮断時間が長くなり、脳梗塞や大動脈解離の発生率が高くなるとされる。一方、出血量・輸血量が減少し、入院期間の短縮や痛みが軽減するとのメリットが指摘されている9)。

今回MRに対するMICS僧帽弁形成術においてcryoICE cryoablation systemを使用したクライオ・メイズ手術を行うことで、著しい心停止時間の延長や僧帽弁逆流の残存・再発も認めなかった。術後に1例もAFを認めておらず、いずれも洞調律が維持されている。また、術後有害事象の発生も認められていないため、成績は良好なものと考えられる。当院で施行した従来器機でのMICS下のクライオ・メイズ手術10例の報告では、遠隔期に1例が洞不全症候群をきたしている。従来のクライオ装置は広く心房筋を損傷したり、洞結節動脈の狭窄や閉塞を起こしたりする可能性もあるため、新しいcryoablationデバイス10)、11)を使用してEBMを得ることが重要と思われる。

## V. 結論

AFを合併する僧帽弁閉鎖不全患者に対するMICS僧帽弁形成術とクライオ・メイズ手術の同時手術は妥当と

思われる。

## VI. 研究協力者

藤田 知之	国立循環器病研究センター・部長
秦 広樹	国立循環器病研究センター・医長
島原 佑介	国立循環器病研究センター・医師
松本 順彦	国立循環器病研究センター・医師
山下 築	国立循環器病研究センター・医師
川本 尚紀	国立循環器病研究センター・医師
田所 直樹	国立循環器病研究センター・医師
鳥家 鉄平	国立循環器病研究センター・医師
松尾 二郎	国立循環器病研究センター・医師

## VII. 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告). 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版)
- 2) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation: Development of definitive procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 402-405
- 3) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. Eur J Cardio-thoracic Surg 2006; 29: 1030-1035
- 4) Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K, et al: Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. Eur J Cardio-thorac Surg 1998; 13: 247-252
- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, et al: The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: Case matched study. Circulation 2002; 106 (Suppl. D): I-46-50
- 6) Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36: 267-71
- 7) Fujita T, Kobayashi J, Toda K, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral

regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1332-7

- 8) Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, et al: Eight-year experience of combined valve repair for mitral regurgitation and maze procedure. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:165-172
- 9) Ryan WH, Dewey TM, Mack MJ, et al. "Mitral valve surgery using the classical heart prt technique. *J Heart Valve Dis* 2005; 14:709-714
- 10) Murphy DA, Miller JS, Langford DA, et al. Endoscopic robotic mitral Valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:776-81
- 11) Gammie JS, Didolkar P, Krowsoski LS, et al. Intermediate-term outcomes of surgical atrial fibrillation correction with the cryo-maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1452-9

# 大動脈手術に関する感染症の検討

国立循環器病研究センター血管外科・部長

湊谷 謙 司

## I. 緒 言

胸部大動脈術後の人工血管感染は非常に重篤な合併症の一つであり、敗血症、吻合部の破綻などの致命的な病態を併発し、未解決のまま残された重要な検討課題である。その発生率は人工血管置換手術の 0.9～1.9%と報告され、死亡率は 25～75%と非常に高率である。欧米からの代表的な報告である Coselli らの報告をみても、再手術後の病院死亡率は 42%と非常に高率である。しかしながらこれまでの報告においては、未だ包括的なものが存在しておらず、その発生頻度・治療法・その予後については不明である点が多い。

胸部人工血管感染に罹患した患者において、本邦での疫学、治療法、危険因子、治療法、予後を症例対象研究にて検討する。

## II. 対象・方法

2000 年 1 月から 2013 年 12 月の間、当院で施行した胸部大動脈人工血管置換術 1497 例中、人工血管感染と診断された 31 例 (2.1%) を後方視的に検討した。

(診断時平均年齢 64.1±15.3 歳、男性 24 例) 初回手術は大動脈基部置換術 6 例、上行大動脈置換術 4 例、全弓部置換術 21 例であった。緊急手術は 7 症例であった。

## III. 結 果

初回手術入院中発症した症例は 21 例、退院後発症した症例は 10 例、初回手術から発症までの期間は中央値で 17 日であった。確定診断方法は開胸心嚢水培養 22 例、PET 5 例、ガリウムシンチグラフィ 2 例、一時的心外膜ペースメーカーリード培養 2 例であった。起炎菌は黄色ブドウ球菌が 24 例 (77.4%) と高率であり、うち MRSA は 21 例であった。その他の起炎菌として、緑膿菌 1 例、連鎖球菌 1 例、アクネ菌 1 例、腸球菌 1 例、カンジダ 1 例、不明 2 例であった。治療は全例抗生剤点滴加療を行い、30 例で開胸心嚢内洗浄を行

い、6 例に再人工血管置換術、17 例に大網もしくは腹直筋充填術を行った。13 例に *vacuum assisted closure* (VAC 療法) を行った。再人工血管置換のグラフト内訳は、凍結保存同種血管 2 例、リファンピシン浸透ダクロン人工血管 1 例、ダクロン人工血管 3 例であった。全体の病院死亡は 12 例 (38.7%) であった。死因は敗血症 8 例、周術期心不全 3 例、脳出血 1 例であった。再人工血管置換症例 6 例中 3 例死亡 (50%)、大網もしくは腹直筋充填術 17 例中 6 例死亡 (35.3%)、VAC 療法 13 例中 5 例死亡 (38.5%) であった。MRSA 人工血管感染症例 21 例の病院死亡率は 47.6% であった。2007 年以前の前期群 14 例と 2008 年以降の後期群 17 例を比較すると、病院死亡率は前期群 50.0%、後期群 23.5% と後期群の症例の成績が優位に良好であった。

( $p=0.050$ ) 累積であった。(図) 病院死亡のリスク因子を表に示す。(表) 単変量解析の結果、初回術後 10 日以内早期発症症例( $p=0.050$ )、後期群( $p=0.050$ )、MRSA 感染( $p=0.045$ ) がリスク因子であった。1 年生存率 57.7%、3 年生存率 53.6%、5 年生存率 53.6%

表 病院死亡リスク因子 単変量解析

因子	P 値	オッズ比	95%信頼区間
男性	0.535	1.786	0.090-0.349
年齢	0.228	1.033	0.980-1.09
MRSA 感染	<b>0.045</b>	9.900	0.011-0.945
前期群	<b>0.050</b>	4.333	0.928-20.244
術後 10 日以内発症	<b>0.050</b>	5.319	0.035-1.000
再人工血管置換術	0.530	1.776	0.093-3.391
大網・筋皮弁充填術	0.471	1.714	0.396-7.427
VAC	0.981	1.018	0.235-4.407

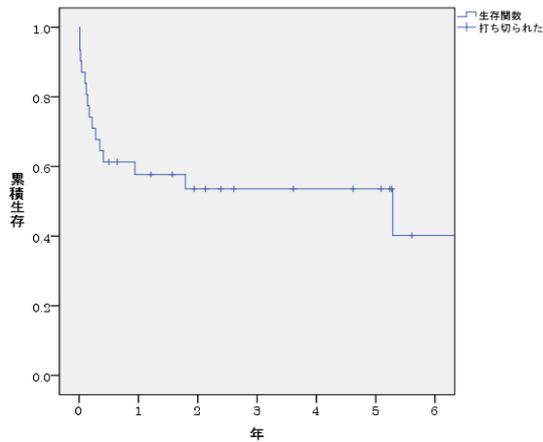


図 胸部人工血管感染の累積生存率  
1年生存率57.7%、3年生存率53.6%、5年生存率53.6%

#### IV. 考察

胸部人工血管感染の予後は現在においても非常に不良であり、その死亡率は37%–42%と報告されており、人工血管置換術後のもっとも重篤な合併症の一つである。[1-4]

本研究の結果、当院での胸部大動脈人工血管置換術の予後は、病院死亡率38.7%、1年生存率57.7%であり、依然として不良である。特にMRSA人工血管感染の死亡率は47.6%と高率であり、特に予後不良であった。しかしながら、2008年以降の後期群の病院死亡率は優位に低下しており、(23.5%)近年徐々に治療成績が向上してきている。前期群・後期群の治療の違いとしては、1. VAC療法の導入、2. 抗MRSA薬リネゾリドの使用開始、3. エンドトキシン吸着療法の使用開始、がある。齊木らの報告では、VAC療法は、縦隔炎を伴う胸部人工血管感染で有用であったとしている。[5] 当院でも2008年以降採用しており、その単独使用では有意差は出ていないが、近年の成績向上の一助となっている可能性は高い。また、2006年以降、当院でも抗MRSA薬であるリネゾリドの投与を開始している。リネゾリド投与症例は5例であり、全例退院し、死亡例を認めなかった。また、2010年以降4例に敗血症時にエンドトキシン吸着療法を施行しており、4例とも生存し得た。この3種類の治療に合わせて、近年の手術成績の向上が治療予後改善に寄与していると思われる。

#### V. 結論

今回の研究により、胸部人工血管感染症は、依然と

して重篤な疾患であることが判明したが、医学の進歩により、徐々にその治療成績が向上してきていることがわかった。本研究を踏まえ、人工血管感染をきたした症例に対する治療を実施した。

また、サンクトペテルブルクで開催された国際会議にて招聘講演を行った。

#### VI. 研究協力者

湊谷 謙司 国立循環器病研究センター  
心臓血管外科・部長

佐々木啓明 国立循環器病研究センター  
心臓血管外科・医長

清家 愛幹 国立循環器病研究センター  
心臓血管外科・医師

尾田 達哉 国立循環器病研究センター/  
心臓血管外科・医師

#### VII. 参考文献

- 1) Coselli JS, Crawford ES, Williams TW Jr, Bradshaw MW, Wiemer DR, Harris RL, et al. Treatment of postoperative infection of ascending aorta and transverse aortic arch, including use of viable omentum and muscle flaps. *Ann Thorac Surg* 1990;50:868-81.
- 2) Coselli JS, Köksoy C, LeMaire SA. Management of thoracic aortic graft infections. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1990-3.
- 3) T. Oda, K. Minatoya et al. Prosthetic vascular graft infection through a median sternotomy: a multicentre review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Feb 27. pii: ivv024.
- 4) Suzuki T, Kawamoto S, Saiki Y. Contemporary outcome of the surgical management of prosthetic graft infection after a thoracic aortic replacement: is there a room to consider vacuum-assisted wound closure as an alternative? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;DOI 10.1007/s11748-014-0451-5
- 5) Saiki Y, Kawamoto S, Sai S,

Tabayashi K. An effective vacuum-assisted closure treatment for mediastinitis with aortic arch replacement. Interactive CardioVasc Thorac Surg 2008;7:712-4.

#### **VIII. 参考文献**

- 1) Minatoya K.: Prosthetic vascular graft Infection: A Multicenter Review. Symposium, VI International Congress. St.Petersburg Russia .2016.6.11.

# 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術における NBCA 瘤内塞栓術の後方視的研究

国立循環器病研究センター放射線部・部長  
福田 哲也

## I. 諸言

大動脈瘤、大動脈解離の血管内治療として、大動脈ステントグラフト内挿術 (EVAR) は、従来の外科的人工血管置換術がハイリスクな患者に対して行うことができる低侵襲治療として幅広く普及し、腹部大動脈瘤に対する EVAR は 2016 年 1 月までに国内で 52400 例の施行が報告され、良好な手技的成功率、短期成績が示されている。

しかしながら、外科的人工血管置換術と比較して、エンドリーク、ステントマイグレーションといった EVAR 後の特有の合併症に伴う 2 次治療を必要とする頻度が高く、本治療の長期成績を向上させるうえでの重要な問題点となっている。特に腰動脈、下腸間膜動脈など瘤の側枝からの逆流に伴うタイプ 2 エンドリークは当院の成績においても 2 年以上経過した症例に対する 2 次治療として最も頻度が高い。タイプ 2 エンドリークの治療については術前の CT のみでは診断が難しい症例も存在し、治療として行う塞栓術も高い技術力が要求されるにもかかわらず、十分な成績を得られていない。

この結果を受け、当院においては初回 EVAR 時に術前 CT 所見などをもとに下腸間膜動脈塞栓術を積極的に併用し、長期観察例における 2 次治療回避率の向上に寄与してきた。そして更なる治療成績の向上として初回 EVAR 時に瘤内に留置したカテーテルより液状塞栓物質である N-Butyl cyanoacrylate (NBCA) を注入して塞栓することで長期成績のさらなる改善を目指してきた。

この研究により今後治療適応となる腹部大動脈瘤症例において、容易に術後のタイプ 2 エンドリークの発生頻度減少、タイプ 2 エンドリークに伴う 2 次治療回避率向上を期待できるという利点が考えられる。

## II. 対象・方法

対象は 2014 年 1 月より腹部ステントグラフトシステムを用いた EVAR が適応された腹部大動脈瘤症例のうち NBCA 瘤内塞栓術が併用された 70 症例(男性 55 症例、平均年齢 79 歳)

全身麻酔下に通常の EVAR が施行された後、瘤内に留置した 4Fr カテーテルより瘤内造影を行い、エンドリークを確認。その後 1:4 にリピオドールにて希釈した NBCA を瘤内に注入し瘤内塞栓術を施行した。今回、以下の項目についての後方視的研究を計画した。

1. NBCA を用いた瘤内塞栓術の技術的成功率
2. 瘤内塞栓術の合併症。
3. エンドリークの発生率と短期成績。

なお短期成績の検討においては 2007 年より行われた EVAR 症例 205 例を用いた。

## III. 結果

全例で NBCA を瘤内に注入しえた。有位な合併症は指摘できなかった。エンドリークの発生率は NBCA 併用 EVAR 群において有意に低かった。(9.1% vs. 22.9%,  $P < 0.001$ )。観察期間中における瘤の増大の発生率においても NBCA 併用 EVAR 群において有意に低かった(10.0% vs. 19.9%,  $P = 0.003$ )。NBCA 併用 EVAR 群の経過観察期間が短い経過観察期間中の 2 次治療発生率においても有意に低かった(0% vs. 15.3%,  $P < 0.001$ )。

## IV. 考察

我々は EVAR 後の 2 次治療回避率は 5 年 64.5% で、2 年以上経過した症例の 2 次治療の大部分がタイプ 2 エンドリーク (EL2) に対する治療であることを報告した。また起始部に狭窄を有さない径 2.5mm 以上の下腸間膜動脈 (IMA) は 2 次治

療を必要とする EL2 を有意に生じるとも報告し、EVAR 施行時の IMA 塞栓の有用性についても報告した。今回の研究においては更なる塞栓物質としての NBCA の治療成績を後方視的に検討した。長期的な観察が必要であるが、短期的な観察においては有用性が示唆された。

## V. 結論

NBCA を併用した EVAR の有用性が示唆された。今後長期的観察を継続するとともに前向き研究などへの発展を考慮したい。

## VI. 研究協力者

福田 哲也 国立循環器病研究センター  
放射線部・部長  
木曾 啓祐 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長  
森田 佳明 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長  
河野 淳 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長  
渡邊 慶明 国立循環器病研究センター  
放射線部・医師  
神崎 歩 国立循環器病研究センター  
放射線部・医師  
立石 恵実 国立循環器病研究センター  
放射線部・医師

## VII. 参考文献

- 1) T Fukuda, H Matsuda, H Tanaka, et al. Endovascular aneurysm sealing using NBCA and/or platinum coils for the treatment of abdominal aortic aneurysm. ISVS August 2015, Athene, Greece.
- 2) T Fukuda, H Matsuda, H Tanaka, et al. Management of type2 endoleak by transcatheter arterial embolization during EVAR procedure, T Fukuda, 41th Annual Symposium on Vascular and Endovascular Issues, Techniques, Horizons (VEITHsymposium), 2014, New York, USA.
- 3) T Fukuda, H Matsuda, et al. Efficacy of transcatheter arterial embolization of inferior mesenteric artery during the EVAR, K Ozaki, Y Sanda, Y Morita, Y Iba, H Tanaka, K Minatoya,

H Naito, 14th Congress of Asian Society for Vascular & 16th Congress of Turkish Society for Vascular and Endovascular, 2013.

- 4) T Fukuda, H Matsuda, et al. CT Findings of Risk Factors for Persistent Type II Endoleak from Inferior Mesenteric Artery to Determine Indicators of Preoperative IMA Embolization, Ann Vasc Dis 2014;7(3):274-279.
- 5) 清家愛幹, 湊谷謙司, 佐々木啓明ほか. 腹部ステントグラフト内挿術後における大動脈瘤縮小に関する因子の検討, 第 45 回日本心臓血管外科学会, 2015.
- 6) 清家愛幹, 湊谷謙司, 佐々木啓明ほか. 腹部ステントグラフト内挿術直後の Type2 エンドリークの及ぼす影響, 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 2015.

# 家族性高コレステロール血症患者における 残余リスクとしての HDL 機能の意義

国立循環器病研究センター病態代謝部・部長  
斯波真理子

## I. 緒言

LDL-C 低下療法の残余リスクとしての低 HDL-C 血症は動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) の強い危険因子であるにもかかわらず、単純に HDL-C 量を増加させる臨床的なベネフィットは現時点では得られていない。そこで HDL-C 値 (量) よりも HDL 機能 (質) に HDL 研究はパラダイムシフトしている。我々は、スタチン内服中の家族性高コレステロール血症 (FH) 患者において、HDL 機能であるコレステロール引き抜き能力が HDL-C 値よりも強い ASCVD の予測因子であることを報告した<sup>1)</sup>。今回、新たな残余リスクマーカーとして HDL の抗酸化能の意義を明らかにした。

## II. 対象・方法

スタチン内服中 FH ヘテロ接合体患者 334 名を対象に抗酸化能を Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) assay という方法で測定した。HDL 分画の単離はポリエチレングリコールによる沈殿法を用いて行い、患者 HDL に含まれる抗酸化物質によるラジカル吸収能を、96 ウェルプレートを使用した蛍光検出により測定した。

## III. 結果

ORAC 値は HDL-C 値よりも強く、かつコレステロール引き抜き能力と独立して ASCVD の存在を予測することが明らかとなった (表 1)

## IV. 考察

ORAC 値と引き抜き能力の相関は弱く ( $R=0.22$ )、両者は HDL 機能として独立したマーカーである可能性が考えられる。HDL 機能を規定する因子の探索が次のステップとして重要である。

表 1 ASCVD の存在の有無に関するロジスティック回帰分析

	オッズ比 (95%CI)	P 値
年齢	1.04 (1.01-1.07)	0.0024
性別 (女性)	0.64 (0.26-1.53)	0.3111
高血圧症	2.50 (1.24-5.11)	0.0107
糖尿病	1.72 (0.73-4.08)	0.2129
喫煙歴	2.05 (0.95-4.45)	0.0670
肥満	1.70 (0.77-3.75)	0.1891
LDL-C	0.99 (0.98-1.00)	0.0050
Log TG	1.43 (0.73-2.83)	0.2996
HDL-C	0.98 (0.95-1.02)	0.3520
引き抜き能力	0.95 (0.91-0.99)	0.0119
ORAC 値	0.97 (0.95-1.00)	0.0292

## V. 結論

ORAC 法で測定した抗酸化能は FH 患者における新たな残余リスクマーカーや治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

## VI. 研究協力者

小倉 正恒 国立循環器病研究センター研究所  
病態代謝部・脂質代謝研究室長  
堀内めぐむ 国立循環器病研究センター研究所  
病態代謝部・研究補助員

## VII. 参考文献

- 1) Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M. Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):181-188.

# 手指運動計測による早期認知症の診断に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経内科・医長  
宮下光太郎

## I. 緒言

近年、高齢化社会の進行に伴い、認知症患者数は増大すると予測される。認知症は記憶障害や見当識障害による日常生活の支障はもとより暴言、暴力、徘徊などの問題行動が見られる場合もあり、医療関係者および医療費の両面からの巨大な負担のかかることが予想され、その対策が喫緊の課題である。

最近、アルツハイマー病を中心に抗認知症薬が薬価収載され、認知症は早期に発見して適切な服薬や生活支援を行うことである程度の進行抑制が期待されるが、そのためには認知症を早期に発見するためのスクリーニング検査が重要となる。現在、長谷川式スケール、Minimental State Examination (MMSE) 等の質問（一部、筆記を含む）式認知機能検査が知られ、その簡便性と有用性はよく知られているが、中核症状である記憶や言語機能を評価できる一方で、運動機能をカバーする遂行機能の評価は不十分とされてきた。実際、認知機能と関連のある身体機能を抽出することを目的として、高齢者に全身の運動機能検査(巧緻性、平衡性、筋力等)と認知機能検査を行い、認知機能低下に伴って運動機能も低下することを示した報告<sup>1)</sup>もみられる。

そこで、我々は上記の質問式認知機能検査とは異なる遂行機能の評価のためのスクリーニング検査法として、手指の運動機能計測を提案する。一般に、認知機能に障害を受けると、初期から四肢の協調動作や外部刺激に追従した運動が困難になると考えられており、このような運動機能低下は、特に巧緻性の高い運動を行う手指で早期に観察されやすい。このことは、早期の認知症患者を対象に、指運動の性質を調べた研究で示されている。そのため、手指の運動を電子機器で計測することで遂行機能障害の観点から認知症を早期に発見できる可能性がある。

以上より、本研究の目的は認知症を早期に発見する方法として手指の運動計測の有用性を示すことである。計測は、手指の運動を連続的に記録できる電子機器で行うこととする。

## II. 対象・方法

過去2年間に入院した運動機能障害がみられない、認知症と診断されていない60歳以上の症例35例(男性23例、年齢:77±8歳)を対象とした。全例でMMSE、Frontal Assessment Battery(FAB)を実施。磁気センサー型指タッピング計測装置(日立コンピューター製UB-1)を用いて、指タップ(母指・示指の開閉)運動を両側同時、両側交互、利き手一侧と2Hzメトロノーム同期のタスクで施行し、指タップ運動を構成するパラメーター(距離、速度、加速度、インターバルなど)とMMSE、FABとの相関関係を検討した。全例右利きであり、ばらつきの少ない右手でのデータを解析した。

UB-1装置の概要、指タップの施行およびコンピューター解析によってえられる各種パラメーターとその運動学的な解釈については図1を参照されたい。

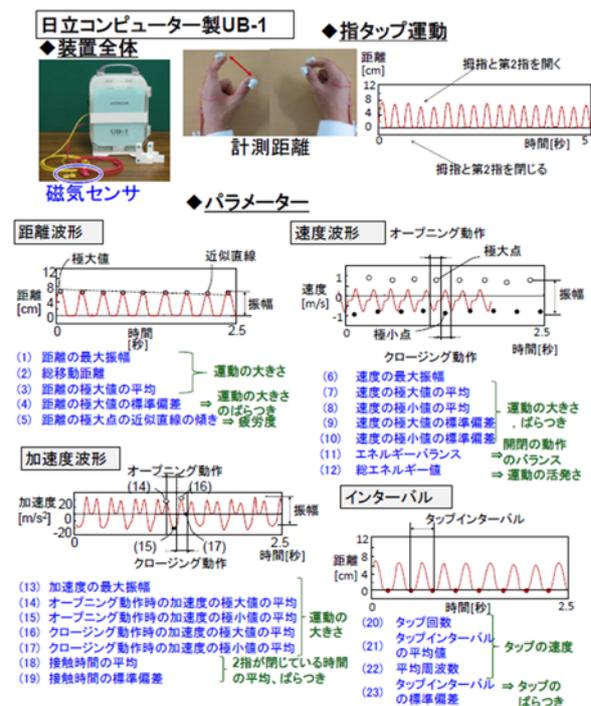


図1 UB-1装置の概要と解析によって得られる各種パラメーター

### III. 結果

MMSE は  $25 \pm 5$  点、FAB は  $12 \pm 4$  点であった。MMSE にくらべ FAB 低値の症例でタスクの不良施行がみられる傾向にあった。図 2 には MMSE が正常範囲である一方、FAB の正常な症例では指タップが正常に可能であるのに対して、FAB 低下例では指タップが不良であった代表例を提示している。両手交互以外のどのタスクにおいても MMSE に比べて FAB との相関を認めるパラメーターが多かった (図 3)。FAB と有意な相関のあるパラメーターの内容は速度波形と加速度波形に属するものであり、とくに強い相関 (相関係数  $\geq 0.5$ ) は加速度波形に属するものが多かった (表 1)。

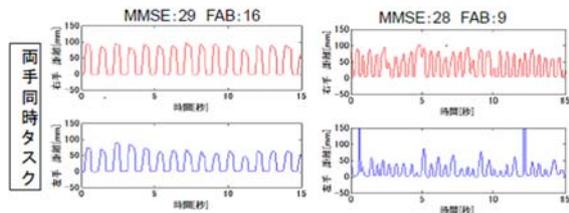


図 2. 代表例の提示 (左は MMSE、FAB とともに正常な例、右は MMSE 正常だが FAB は低下した例)

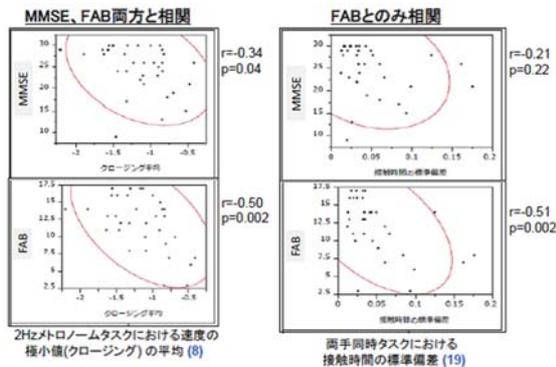


図 3. 代表的パラメーターの MMSE、FAB との相関図

表 1. MMSE、FAB と有意な相関のみられた各タスクにおけるパラメーターのまとめ

	MMSE とのみ相関	FAB とのみ相関	MMSE、FAB 両方と相関
両手同時 (右手)	(1),(3) 2/23 個	(2),(11),(12),(13) (15),(17),(19)	(6)~(8) (14),(16) 5/23 個
両手交互 (右手)	(5) 1/23 個	なし	0/23 個
利き手一側	(1),(3) 2/23 個	(2),(12),(14) (15),(17)	(6)~(8) (13),(15) 5/23 個
2Hzメトロノーム	なし	(2),(6),(14),(16) (17),(19),(21),(22)	8/23 個 (8),(13),(18) 3/23 個

※ 括弧内数字は方法で示した各パラメーター番号に一致。赤字は相関係数が 0.5 以上のパラメーター。

### IV. 考察

UB-1 については、パーキンソン病における運動機能障害の評価に有用であることはすでに報告<sup>2)</sup>がみられ、最近では鈴村らによる軽度認知機能障害やアルツハイマー病における検討<sup>3)</sup>も報告されている。

今回我々の検討において、指タップ法でのパラメーターは MMSE より FAB との相関がみられる項目が多く、施行不良は前頭葉機能の低下を反映していることが推察された。

また、相関の多くは速度波形ないし加速度波形に属するものであり、指開閉運動の大きさのばらつき、動作バランスの不良など運動の不規則性に起因していると考えられた。

以上から、UB-1 を用いた指タッピング法は簡便かつ非侵襲的であり、主に前頭葉機能に関する認知機能障害の早期診断とフォローアップにおいて有用であることが推察された。今後、症例を集積してさらなる解析を行う方針である。

### V. 結論

UB-1 を用いた手指運動計測は認知機能の中で遂行機能の評価する有用であることが示唆される。

### VI. 研究協力者

- 長束 一行 国立循環器病研究センター・臨床検査部長
- 猪原 匡史 国立循環器病研究センター・脳神経内科部長
- 山上 宏 国立循環器病研究センター・脳卒中集中治療科医長
- 梶本 勝文 国立循環器病研究センター・脳神経内科医師
- 齋藤こずえ 国立循環器病研究センター・脳神経内科医師
- 田中 智貴 国立循環器病研究センター・脳神経内科医師
- 岡崎 周平 国立循環器病研究センター・脳神経内科医師
- 中村 敬 国立循環器病研究センター・脳神経内科専門修練医
- 西村 拓哉 国立循環器病研究センター・脳神経内科レジデント
- 奥野 善教 国立循環器病研究センター・脳神経内科レジデント

阿部宗一郎 国立循環器病研究センター・  
脳神経内科レジデント  
吉本 武史 国立循環器病研究センター・  
脳神経内科レジデント  
石山 浩之 国立循環器病研究センター・  
脳神経内科レジデント  
上村 鉄兵 国立循環器病研究センター・  
脳神経内科レジデント

## Ⅶ. 参考文献

- 1) 尹智暎、大蔵倫博、角田憲治 他：高齢者における  
認知機能と身体機能の関連性の検討. 体力科学  
2010; 59:313-322.
- 2) 島圭介、山口裕希、芝軒太郎 他：因子分析による  
パーキンソン病患者の指タップ運動機能評価と分  
類. 計測自動制御学会論文集 2013; 49:975-981.
- 3) 鈴木彰太、大沢愛子、長濱大志 他：軽度認知機能  
障害者及びAlzheimer 病患者の手指運動機能評価  
-指タップ運動と認知機能の関係-. Jpn J Compr  
Rehabil Sci 2016; 7: 1/8-8/8  
(doi.org/10.11336/jjcrs.7.19)

# 心房細動患者における心電図を用いた 左房機能評価と脳梗塞予測

国立循環器病研究センター・心臓血管内科  
井上優子

## I. 緒言

心房細動は加齢と共にその発症率が増加し、最も頻度の高い不整脈で10人に1人が罹患し、脳梗塞の主要原因となっている。脳梗塞は、意識障害、片麻痺、失語、寝たきりなど、生活の質を下げる症状が多く、また高齢者医療費の第1位を占めるなど、高齢化する日本では、重要な課題となっている。現在心房細動患者の脳梗塞リスク予測には、CHADS<sub>2</sub>スコア(年齢・心不全・糖尿病など点数化したもの)が臨床的に広く用いられているが、その予測能は十分とは言えず改善が望まれている。

一方で心房拡大や心房機能低下(リモデリング)が脳梗塞の原因とも言われている。また12誘導心電図のP波の後半成分の面積はV<sub>1</sub>誘導のP波幅およびP波振幅から求められ、左心房由来とされている。そこで今回、もっとも非侵襲的な検査の代表格である心電図を用いた左房の機能・形態の異常の把握が、心房細動患者における脳梗塞を予測するものと仮説を立てた。心房細動患者において、12誘導心電図上のP波の後半成分の面積PTFV<sub>1</sub>(mV\*ms)(図1)が心臓MRIで計測した心房形態や左房機能と相関するかどうか、また他のリスク因子と比較し脳梗塞をより鋭敏に予測するかどうかを検討した。

## II. 対象・方法

研究デザイン：横断研究

対象：心房細動アブレーション目的で紹介され、アブレーション前に12誘導心電図および心臓MRI検査を施行した患者約229名。弁膜症やアブレーション既往例、心臓MRIおよび心電図施行時に心房細動リズムであった患者、心臓MRIの画像が解析不可能であった患者は除外した。

方法：脳梗塞の既往の有無にて対象患者を2群に分けた(脳梗塞群 n = 21、コントロール群 n = 208)。洞調律中の12誘導心電図上のP波の後半成分の面積(図

1) 心臓MRIにて左房形態・機能、左室形態・機能を解析した。また左房線維化は遅延造影を用いて計測した。

統計方法：2群間で患者背景、心電図パラメーター、心臓MRIにて計測した心房機能に差があるかどうかを検討した。これらのパラメーターの中で、どのパラメーターがもっとも脳梗塞の既往に寄与するかを、多変量ロジスティック解析にてオッズ比を算出した。共変数としてはModel 1ではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア、Model 2ではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアに加え左房最小容積を用い、それらのパラメーターと独立しているかどうかを検討した。また受信者動作特性(ROC)曲線およびカイ二乗検定を用い、現在もっとも汎用されているリスクスコアであるCHADS<sub>2</sub>スコアよりもさらに脳梗塞予測能を有するかどうかを検討した。

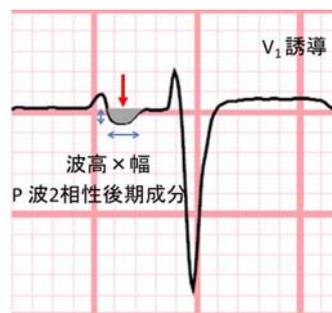


図1 心電図における左房機能評価：P波の後半成分の波高値×幅で算出される(PTFV<sub>1</sub>)

## III. 結果

まず脳梗塞群およびコントロール群の2群間で患者背景を比較した。脳梗塞の既往群で、冠動脈疾患の既往(p = 0.010)が多く、脳梗塞前のCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア(p = 0.016)、心電図上のP波後半成分の波高(p = 0.011)、幅(p < 0.001)、PTFV<sub>1</sub>(p < 0.001)が有意に高かった。また心臓MRIで計測した左房最小容積(p = 0.014)が大きく、左房駆出率(p = 0.002)が有意に低下

していた。

PTFV<sub>1</sub>と心臓MRIで計測した左房・左室パラメータの関係を表1に示す。PTFV<sub>1</sub>の増加は、左房最小容積の増加および左室駆出率の低下と有意な相関関係にあった。

表1 PTFV<sub>1</sub>と左房・左室機能/形態との関係

	PTFV <sub>1</sub> (μV*ms)	
	β (SE)	P値
左房最大容積(mL/m <sup>2</sup> )	28.4 (18.5)	NS
左房最小容積(mL/m <sup>2</sup> )	47.7 (21.5)	0.027
左房駆出率(%)	-35.9 (20.2)	NS
左房線維化(%)	-5.4 (31.3)	NS
左室駆出率(%)	-74.1 (25.8)	0.005
左室収縮末期径(ml/m <sup>2</sup> )	24.3 (13.7)	NS
左室重量(g/m <sup>2</sup> )	36.8 (21.6)	NS

表2に各パラメータと脳梗塞の関係を示す。単変量解析では、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア、PTFV<sub>1</sub>、左房最小容積、左房駆出率が有意に脳梗塞と関連していた。また多変量解析では、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア、左房最小容積と独立して、PTFV<sub>1</sub>および左房駆出率が有意に脳梗塞と関連していることが明らかとなった。

表2 各パラメータと脳梗塞との関係

単変量解析	OR (95% CI)	P値
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScスコア	1.4 (1.1-2.0)	0.019
PTFV <sub>1</sub> (mV*ms)	1.2 (1.1-1.4)	0.002
左房最小容積(mL/m <sup>2</sup> )	1.0 (1.0-1.1)	0.017
左房駆出率(%)	1.0 (0.9-1.0)	0.003
左房線維化(%)	1.0 (1.0-1.1)	NS
多変量解析Model 1		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScスコア	...	
PTFV <sub>1</sub> (mV*ms)	1.3 (1.1-1.4)	0.001
左房最小容積(mL/m <sup>2</sup> )	1.0 (1.0-1.1)	NS
左房駆出率(%)	1.0 (0.9-1.0)	0.008
左房線維化(%)	1.0 (1.0-1.1)	NS
多変量解析Model 2		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScスコア	...	
PTFV <sub>1</sub> (mV*ms)	1.2 (1.1-1.4)	0.002
左房最小容積(mL/m <sup>2</sup> )	...	
左房駆出率(%)	0.9 (0.9-1.0)	0.037
左房線維化(%)	1.0 (1.0-1.1)	NS

図2に脳梗塞に対するROC曲線を示す。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアにPTFV<sub>1</sub>を加えることで、時間曲線下面積(AUC)は0.658から0.772へ上昇し(p<0.001)、診断能が上昇することが示された。図3に

カイ二乗検定を用いた、脳梗塞予測能を示す。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアにPTFV<sub>1</sub>、さらに左房駆出率を加えることで、予測能が改善することが示された。

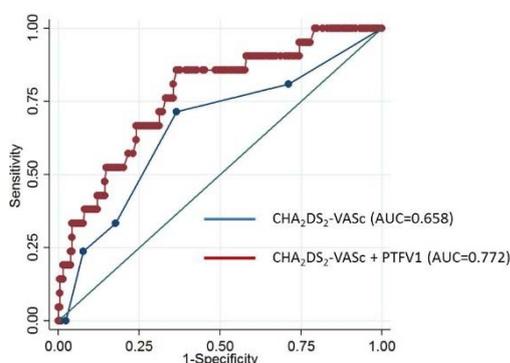


図2 脳梗塞に対するROC曲線：AUCは時間曲線下面積を示す

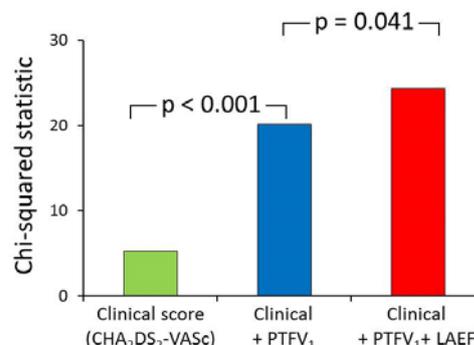


図3 脳梗塞予測

#### IV. 考察

近年6000名の健常者を対象としP波後半成分面積の拡大が脳梗塞を予測する事が米国より報告されている<sup>1</sup>。また脳梗塞の既往のある146名を対象としたケースコントロール研究にて、P波幅の延長およびP波後半成分面積の拡大が特に左室心筋重量の多い患者において脳梗塞と関連したと報告されている<sup>2</sup>。しかしながら、心房細動患者においてP波後半成分の面積が脳梗塞と関連するかどうかの検討はされていなかった。今回の結果により、心房細動患者においても現在臨床情報から得られるCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアに加えPTFV<sub>1</sub>の評価を加えることで、脳梗塞を予測能を改善するという結果が得られた。これらの結果は心房細動患者における抗凝固療法の開始の判断の際に、重要な情報であると考えられた。

心房細動患者において心電図と心房形態・機能の関連性についての報告は明らかでなかった。またP波の後半成分面積は左房形態や機能と関連せず左室線維化と関連する<sup>3</sup>との報告もあった。今回PTFV<sub>1</sub>の増加は、左房最小容積の増加および左室駆出率の低下

と有意な相関関係にあり、PTFV<sub>1</sub>は左室拡張能異常の早期マーカーと考えられた。なお、心房形態や心房機能が脳梗塞と関連するとの報告<sup>4</sup>や、今回 PTFV<sub>1</sub>のみならず左房駆出率も脳梗塞に関連されていることが示唆されたが、左房機能の評価は心エコーや心臓MRIなど画像検査を必要とし、時間・コスト・検査者の問題があり、心電図検査による PTFV<sub>1</sub>の評価は簡便であることから、臨床的意義が大きいものと考えられた。

今後さらに前向き多施設研究にて、これらの結果の有効性、再現性についての検討が必要と考えられる。

## V. 結 論

心房細動患者において、心電図を用いた左房評価が脳梗塞予測に有用であった。

## VI. 参考文献

- 1) Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45(9):2786-2788.
- 2) Kohsaka S, Sciacca RR, Sugioka K, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(11):2481-2483.
- 3) Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):155-162.
- 4) Inoue YY, Alissa A, Khurram IM, et al. Quantitative tissue-tracking cardiac magnetic resonance (CMR) of left atrial deformation and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4).

# 近赤外線分光法による局所 脳酸素飽和度の機種差の検討

国立循環器病研究センター手術室・医長  
吉 谷 健 司

## I. 緒 言

近赤外線分光法を用いた局所脳酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>) は、非侵襲的に脳の酸素化状態をモニタリングできるため近年、心臓手術などで用いられることが多い。現在、日本では5機種が使用可能であるが、rSO<sub>2</sub>は機種ごとに測定アルゴリズムがことなり測定値のばらつきも大きい。本研究では、NIRO200NX、tNIRS1 (浜松ホトニクス社)、INVOS (Covidien 社)、FORESIGHT ELITE (CASMED 社)、SensmartX-100 (Nornin 社) の5機種で値のばらつきを検討する

## II. 対象・方法

対象は、当院で心臓手術、脳外科手術を受ける患者で頭部 CT を行っている患者を対象とする。頭部 CT スキャン画像から rSO<sub>2</sub> 測定用のセンサーを貼付する部位の頭蓋骨の厚み、脳脊髄液層の面積を測定し、年齢、ヘモグロビン濃度、血圧と合わせて、rSO<sub>2</sub> の値に対する影響を調べた。

## III. 結 果

現在、40人の患者のエントリーが完了しているが、100人のエントリーを目標に研究は継続中である。

## IV. 考 察

現段階ではデータを収集中のためまだ解析は行っていない。

## V. 結 論

データ収集中のためまだ結論は得られていない。

## VI. 研究協力者

田中 裕一 国立循環器病研究センター・麻酔科  
大西 佳彦 国立循環器病研究センター・麻酔科  
部長

## VII. 参考文献

- 1) Kenji Yoshitani, M.D., Masahiko Kawaguchi, M.D., Norikazu Miura, M.D. et al. Effects of Hemoglobin Concentration, Skull Thickness, and the Area of the Cerebrospinal Fluid Layer on Near-infrared Spectroscopy Measurements. *Anesthesiology* 2007;106:458-62

# 急性期脳出血への降圧を検討する 第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験

国立循環器病研究センター脳血管内科・部門長  
豊田 一 則

## I. 緒言

欧米に比べるとわが国では脳出血発症率が約2倍多い(1)。大多数の脳出血は高血圧が原因であり、脳出血の急性期には著明な血圧高値を呈することが多い(2)。来院時の血圧高値は血腫拡大や転帰不良と関連しており、一般的に降圧療法が行われている。しかし、過度の降圧により脳出血周辺組織の脳血流低下が起き転帰不良につながる可能性も示唆されており、降圧目標や降圧方法に関して十分なエビデンスがない(3, 4)。この問題を解決するためにミネソタ大学のAdnan Qureshi教授が主任研究者となり、米国 National Institutes of Health(NIH)の助成を受けて本試験が行われた(5-7)。本試験へ日本から参加するために国立循環器病研究センターが中央調整機関および国内データモニタリング機関となり、循環器病研究振興財団が米国からの助成金受入および配分を担当する財務管理を担った(8, 9)。この試験を行うまではわが国において脳卒中領域の医師主導型大規模国際共同試験への参加は少なく、それを可能にする体制が整っていなかった。

本試験の主目的は、発症後4.5時間以内で降圧療法が開始された脳出血患者における90日後の死亡および重度機能障害 [modified Rankin Scale (mRS) 4-6、転帰不良]の割合を積極降圧療法群[収縮期血圧(SBP)140mmHg以下]と標準降圧療法群(SBP180mmHg以下)で比較検討することである。作業仮説は「脳出血発症後4.5時間以内にニカルジピン静注を開始してその後24時間にわたって静注を継続する積極降圧療法をおこなえば、標準降圧療法と比較して、90日後に死亡および機能障害(転帰不良)にいたる割合が絶対値で10%以上、あるいは相対値で17%以上低下する」である(5, 7)。

なお、試験参加に先立ちニカルジピン静注薬が脳出血急性期患者に対して禁忌であった問題を解決するために前向き観察研究であるSAMURAI-ICH研究を行い同薬の安全性を確認した(10)。ニカルジピン静注薬の添付文書は2011年7月に改訂され脳出血急性期患者に関する禁忌項目は慎重投与項目に変更となった。

## II. 対象・方法

本試験は、第Ⅲ相多施設共同無作為化オープンラベル対照比較並行群間試験である(5, 7)。本人または代諾者から文書で試験参加への同意が得られた脳出血患者を最大1,280例を目標に登録した。わが国からは研究協力者が所属する14施設が参加した(表1)。米国、日本以外にも、台湾、中国、韓国、ドイツが参加した。試験に関する全データは、サウスカロライナ医科大学の生物統計部門が開発したwebベースの臨床試験データ管理システムであるWebDCU™で管理した。試験参加にあたっては、各施設での倫理審査・承認を必須とした。日本国内を含めたすべての研究資金をNIHが提供しており、また研究基盤体制の整備に循環器病研究開発費事業「脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備」研究と厚生労働科学研究費補助金「革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備」研究の研究費の一部を用いた。製薬企業など他機関からの資金提供を受けていない。

表1. わが国の参加施設

	施設名	代表者
1	中村記念病院・脳卒中センター	中川原 謙二 上山 憲司
2	広南病院・脳血管内科	古井 英介

3	杏林大学・脳神経外科・脳卒中センター	塩川芳昭
4	聖マリアンナ医科大学・神経内科	長谷川泰弘
5	国立病院機構国立病院機構名古屋医療センター・神経内科	奥田 聡
6	神戸市立医療センター中央市民病院・脳神経外科、神経内科	坂井信幸
7	川崎医科大学・脳卒中医学	木村和美
8	国立病院機構九州医療センター・脳血管神経内科	岡田 靖
9	岐阜大学・脳神経外科	吉村紳一 岩間 亨
10	東京済生会中央病院・神経内科	星野晴彦
11	虎の門病院・神経内科	上坂義和
12	慶應義塾大学・神経内科	伊藤義彰 安部貴人 高橋慎一
13	聖マリアンナ医科大学東横病院・脳卒中センター	植田敏浩
14	国立循環器病研究センター・脳血管内科・脳神経内科	豊田一則 長束一行

主要な選択基準は、①年齢18歳以上、②発症から4.5時間以内に無作為化を終了し、ニカルジピン投与を開始できる、③Glasgow Coma Scale (GCS)が5点以上、④CTにおける血腫量 [(長径×短径×スライス厚)/2]が60 ml 未満、⑤治療前のSBPが180 mmHgを超えることである。主要な除外基準は、①脳腫瘍、脳動静脈奇形または動脈瘤による脳出血、②外傷による脳出血、③テント下の脳出血、④脳実質内出血を伴う脳室内出血で、血液が一側側脳室に充満しているか、または両側側脳室の半分以上を満たしている、⑤緊急の脳外科手術の対象となる患者である。

治療の割付けは、WebDCU™上のATACH-II試験ウェブサイトから中央無作為化方式でおこなった。積極降圧療法群 (SBP 140mmHg以下)と標準降圧療法群(SBP 180mmHg以下)とに1:1の割合で割付けた。無作為化後は速やかに(発症から4.5時間以内に)ニカルジピン静脈内投与を開始し、24 時間にわ

たって継続した。ニカルジピン静脈内投与は5 mg/hの速度から開始した。SBPが目標の範囲内(積極降圧療法群で110~140 mmHg、標準降圧療法群で140~180 mmHg)に達するまで、15 分ごとに2.5 mg/hずつの増量(ニカルジピン最大量15 mg/h)を繰り返した。目標到達後は、注入速度を 1~2.5 mg/hずつ調節してSBPを目標の範囲内に維持した。積極降圧療法群でSBPが110 mmHg未満に低下した場合には、ニカルジピンを中止し、15 分後にも110 mmHg未満である場合には適宜輸液をおこない昇圧した。標準降圧療法群で140 mmHg未満にSBPが低下した場合は、持続静注しているニカルジピンを15 分毎に2.5 mg/hずつ減量し、最後にはニカルジピンを中止した。ニカルジピンを中止した場合、標準降圧療法群で180 mmHg、積極降圧療法群で140 mmHgを超えないかぎり、投与は再開しなかった。なお、ニカルジピンが無作為化前に投与開始されている症例も登録が可能であった。その場合は、来院時のSBPが180 mmHgを超えており、無作為化の時点でSBP140 mmHg未満に下がっていない必要があった。

血圧を含めた 24 時間以降の管理は主治医の判断でおこなった。経口降圧剤は必要に応じて24時間以降に開始した。30日後(±7日)には電話で、90日後(±14日)に診察で追跡調査を行った。90 日後の追跡調査の主な内容は、血圧測定、mRSによる機能障害の評価、Euro QOLによるQOLの評価であった。追跡検査はすべて、NIH Stroke Scale (NIHSS)およびmRSスコアの評価に関する認定を受け、被験者に割り当てられた治療について知らない評価者がおこなった。

重篤な有害事象、死亡および臨床的に重大な臨床検査値異常を含め、登録から第7病日または退院(いずれか早い時点)までに発現したすべての有害事象は、WebDCU™に登録した。試験中に被験者が死亡した場合には、できるかぎり死亡の原因を明らかにした。解析の対象とする安全性の評価項目は、すべての死亡、無作為化後72時間の因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現率であった。無作為化後24時間以内に診断された神経学的悪化は、重篤な有害事象とした。神経学的悪化は、ベースラインと比較してGCSスコアの2点以上の低

下、またはNIHSSスコア4点以上の増加が、少なくとも8時間以上持続することと定義された。

主要評価項目は90日後に死亡および機能障害 (mRS 4-6、転帰不良) とした。対照群で転帰不良にいたる割合を60%、第一種過誤率を0.05、第二種過誤率を0.10と仮定し、明らかな有効性と同時に無益性に関する中間解析を2回実施する場合、10%の効果量(転帰不良にいたる被験者の割合の絶対的な治療群間差)を得るために必要な総症例数は、1042例である。主要解析にはIntention-To-Treatの原則を適用するため、2治療群での約10%の減少/脱落率および欠測データの発生に対する対策として、係数  $1.23[1/(1-R)]^2$  から算出される係数で、Rは脱落率を乗じることで症例数を増やす。したがって、本試験の最大症例数は1280例と設定された。本試験の主要解析は、Intention-To-Treatの原則にしたがい、適格な脳出血患者を対象として、脳卒中の重症度 (GCS=5~8, 9~12 および 13~15 に三分)、年齢、登録時GCS スコア、血腫量(30ml以下 と30ml超に二分)、脳室内出血(有無)の影響を調整しながら、標準降圧療法に対する積極降圧療法の優越性の仮説を検証した。有効性の主要評価項目の解析は、オッズ比を求めるロジット関数でなく、相対リスクを求める対数関数を使用する一般化線形モデルである。このモデルを両側有意水準0.05で検定した。さらに、相対リスクとその95%信頼区間を算出した。

### III. 結果

2011年5月に症例登録が開始となり2015年9月に終了した。8532例がスクリーニングされ1000例(1280例目標)が無作為割付された時点における中間解析(futility 解析)で最終的に有効性を示す可能性はなく中断された。米国、日本、中国、台湾、韓国、ドイツの全110施設から1000例を登録し、最終的にわが国から288例(約3割、米国に次ぐ2位の症例数)を登録した。1000例中500例が積極降圧群、500例が標準降圧群に割り付けられた。登録患者の平均年齢は61.9歳で、38.0%が女性、56.2%がアジア人であった。登録時平均SBP200.6±27.0 mmHgであった。背景因子に2群間で差はなかった(表1)。

表1. 各群の背景因子

	積極降圧群 (N=500)	標準降圧群 (N=500)
--	------------------	------------------

年齢、歳*	62±13.1	61.9±13.1
男性**	304(60.8)	316(63.2)
アジア人**	277(55.4)	285(57.0)
GCS 3-11**	73(14.6)	74(14.8)
GCS 12-14**	152(30.4)	142(28.4)
GCS 15**	275(55.0)	284(56.8)
来院時SBP*, mmHg	200±27.1	201.1±26.9
NIHSS スコア#	11(0-40)	11(0-40)
血腫量、ml#	10.3(2.3-85.2)	10.2(0.98-79.1)
脳室内出血**	122/496(24.6)	142/492(28.9)
血腫部位**		
視床	193/496(38.9)	180/492(36.6)
基底核	255/496(51.4)	251/492(51.0)
大脳皮質	48/496(9.7)	60/492(12.2)
小脳	0/496	1/492(0.2)

\* mean±SD; \*\* N(%); #median(range)

発症から割付までの時間は積極降圧群で182.2±57.2分、標準降圧群で184.7±56.7分であった。図1に割付後24時間の治療群毎の1時間間隔の最小SBPの推移を示す。最初の2時間における最小SBPは積極降圧群で128.9±16mmHg、標準降圧群で141.1±14.8mmHgであった。目標SBP値上限まで降圧出来なかったのは積極降圧群の61例(12.2%)、標準降圧群の4例(0.8%)であった。

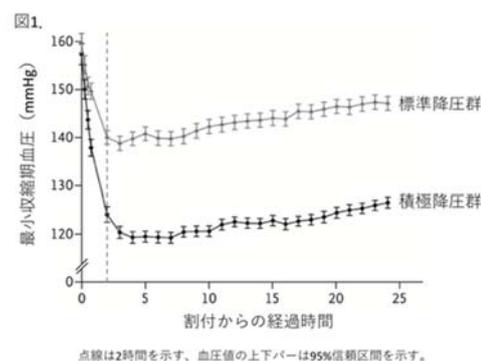
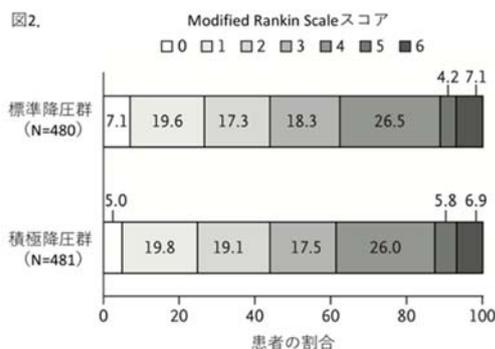


表2. 主要および副次評価項目

	積極降圧群 (N=500)	標準降圧群 (N=500)	補正 RR 95%(CI)
主要評価項目	186/481 (38.7%)	181/480 (37.7%)	1.04 (0.85-1.27)
血腫拡大	85/450 (18.9%)	104/426 (24.4%)	0.78 (0.58-1.03)
24時間以内増悪	55 (11.0%)	40 (8.0%)	1.39 (0.92-2.09)
72時間以内	8	6	1.37

重篤有害事象	(1.6%)	(1.2%)	(0.47-3.95)
3 ヶ月以内	128	100	1.30
重篤有害事象	(25.6%)	(20.0%)	(1.00-1.69)
72時間以内	6	3	1.96
低血圧	(1.2%)	(0.6%)	(0.49-7.87)
死亡	33	34	0.99
	(6.6%)	(6.8%)	(0.61-1.60)

主要評価項目と主な副次評価項目を表2に示す。主要評価項目が評価された961例中、90日後の転帰不良は積極降圧群で186例(38.7%)、標準降圧群で181例(37.7%)に観察された。年齢、登録時GCS、脳室内出血の有無で補正後の相対リスクは1.04(95%信頼区間、0.85-1.27)であった(表2)。mRSのシフト解析でも群間差はなかった(図2)。



事前に設定された様々なサブグループ解析(GCS別、脳室内出血有無、血腫30ml前後、血腫部位、2型糖尿病有無、2時間以内降圧目標SBP達成、性別、人種、ヒスパニック、アジアでの登録)でも主要評価項目に差はなかった。EQ-5D評価や血腫拡大(18.9%対24.4%、 $p=0.08$ )でも2群間に差はなかった。3ヵ月後の死亡や24時間以内の神経症候増悪にも差はなかった。72時間以内の治療に関連した重篤な有害事象は積極降圧群1.6%、標準降圧群1.2%と差はなかったが、3ヵ月以内の全ての重篤な有害事象は積極降圧群25.6%、標準降圧群20.0%(補正相対リスク1.30; 95%信頼区間、1.00-1.69;  $p=0.05$ )と積極群で多かった。7日以内の腎機能障害が積極降圧群で標準降圧群に比べて多かった(9.0%対4.0%、 $p=0.0002$ )。

#### IV. 考察

わが国において脳卒中急性期の医師主導型大規模国際共同試験への参加経験が少なかったが、本試験を通してそのノウハウを学ぶことが出来た。その中で急性期脳出血症例を6カ国中第2位となる288例(全体の29%)登録し、わが国からもこのような脳卒中急

性期の医師主導型臨床試験に多くの症例を登録可能であることを世界の研究者に示すことが出来た。

積極降圧群と標準降圧群間で3ヵ月後の転帰不良に差はなく、SBP110~140 mmHgへの積極的な降圧により急性期脳出血の転帰が改善しなかった。一方で副次評価項目である血腫拡大は積極降圧群で減少する傾向を認めた。図1からわかるように本試験では、標準降圧群でもSBP140 mmHg程度まで降圧されており、INTERACT2試験(11)の積極降圧群と同程度の降圧が行われていたことになる。INTERACT2試験の積極降圧群では、治療中にSBP130 mmHgを下回った場合には降圧を中止するというプロトコールになっていたことから、SBP140 mmHgを下回る降圧(SBP130 mmHg未満)が降圧療法による利益を相殺してしまうことが示唆された。

試験デザインでは標準降圧群の転帰不良は過去の文献から60%(5, 12, 13)と予想したが実際には37.7%であった。これにはガイドライン(14)に準じて割付前に静注降圧剤使用可能であったことが影響し転帰不良が減少したのかもしれない。全体の登録患者の56%は登録時GCS15であったことが全体の3ヵ月後の転帰を良好にしたのかもしれない(天井効果)。

72時間以内の重篤な有害事象に差はなかったが、3ヵ月以内の重篤な有害事象は積極降圧群で多い結果となり、特に7日以内の腎機能障害の発生が多かった。急性期脳出血の積極的な降圧療法では腎機能の増悪に注意が必要である。

今回の結果は登録対象外であった大きな脳出血患者や頭蓋内圧亢進患者、脳灌流障害がある患者には適応出来ないことに注意が必要である。

#### V. 結論

急性期脳出血患者において発症早期のSBP140~180 mmHgの標準降圧療法に比較してニカルジピン持続静注を用いたSBP110~140 mmHgへの積極降圧療法は、機能転帰を改善しなかった。

#### VI. 研究協力者

中川原譲二 中村記念病院・脳卒中センター長  
(現・国立循環器病研究センター・循環器統合イメージングセンター長)  
上山 憲司 中村記念病院・脳卒中センター長  
古井 英介 広南病院・脳血管内科部長  
(現・富山済生会富山病院 脳卒中内科学部長)

塩川 芳昭 杏林大学・脳神経外科・  
脳卒中センター長

長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学・神経内科教授

奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター・  
神経内科部長

坂井 信幸 神戸市立医療センター中央市民病院・  
脳神経外科部長

木村 和美 川崎医科大学・脳卒中医学教授  
(現・日本医科大学・神経 脳血管内科・  
教授)

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター・  
臨床研究センター長

吉村 紳一 岐阜大学・脳神経外科助教授  
(現・兵庫医科大学・脳神経外科・教授)

岩間 亨 岐阜大学・脳神経外科教授

星野 晴彦 東京済生会中央病院・神経内科部長

上坂 義和 虎の門病院・神経内科部長

伊藤 義彰 慶応義塾大学・神経内科講師  
(現・大阪市立大学・神経内科・教授)

安部 貴人 慶応義塾大学・神経内科講師  
(現・大阪市立大学・神経内科・准教授)

高橋 慎一 慶応義塾大学・神経内科講師

植田 敏浩 聖マリアンナ医科大学東横病院・  
脳卒中センター長

長束 一行 国立循環器病研究センター・  
脳神経内科部長

吉村 壮平 国立循環器病研究センター・  
脳血管内科医師

佐藤祥一郎 国立循環器病研究センター・  
脳血管内科医長

古賀 政利 国立循環器病研究センター・  
脳卒中集中治療科医長

山本 晴子 国立循環器病研究センター・  
臨床試験推進センター長

山口 武典 循環器病研究財団・前理事長

峰松 一夫 国立循環器病研究センター・病院長

- Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):32-8.
- 3) Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-60.
  - 4) Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(7):840-55.
  - 5) Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocritical care.* 2011;15(3):559-76.
  - 6) Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-43.
  - 7) Qureshi A, Palesch Y, Investigators AI. Expansion of recruitment time window in antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) II trial. *Journal of vascular and interventional neurology.* 2012;5(supp):6-9.
  - 8) 佐藤 祥, 山本 晴, Qureshi AI, et al. わが国における Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage(ATACH)-II 試験の開始デザインと国内研究体制の構築. *臨床神経学.* 2012;52(9):642-50.
  - 9) Toyoda K, Sato S, Koga M, et al. Run-up to participation in ATACH II in Japan. *Journal of vascular and interventional neurology.* 2012;5(supp):1-5.
  - 10) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral

## VII. 参考文献

- 1) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology.* 2010;9(2):167-76.
- 2) Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al.

Hemorrhage study). *Journal of hypertension*.  
2012;30(12):2357-64.

- 11) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355-65.
- 12) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352(8):777-85.
- 13) Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, et al. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke*. 2007;38(8):2262-9.
- 14) European Stroke Initiative Writing C, Writing Committee for the EEC, Steiner T, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(4):294-316.

# 様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する 基礎および包括的大規模臨床検討

熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科 教授  
小川久雄

## I. 諸言

血管内皮機能障害は多くの心血管病の前駆段階であり増悪因子でもあることから、その発症機転や病態への関与機序を明らかにすることが極めて重要である。

我々は以前より一貫して、血管内皮機能障害の循環器疾患における関与メカニズムを主に酸化ストレス (ROS; Reactive Oxygen Species) や一酸化窒素 (Nitric Oxide; NO) を中心に、動物モデルを用いた基礎研究と、実際の心血管病患者を対象にした臨床的検討を一貫して行ってきた。

例えば、循環器領域でもっとも重要な分子の一つである NO を産生する内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の機能不全である eNOS アンカップリング現象が ROS の産生源になるという新たな知見を詳細なメカニズムとともに動物実験を中心とした基礎研究で明らかにしており 1,2)、さらに、NADPH oxidase やキサンチン oxidase などのいわゆる“古典的” ROS 産生システムも様々な循環器病態の発症と進展に関与することを基礎的に検証し 3,4)、その結果を報告している。また、ROS との関連ということで、ROS 誘導性のシグナル分子の探索と機能解析も研究しており、細胞のアポトーシスを惹起するシグナル分子 MAPK Kinase Kinase (MAPKKK) である Apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK1) を中心に、その病態の関与のメカニズムを ASK1 遺伝子欠損マウスを用いて検討し、様々な心血管疾患における同分子の重要性を証明した 5,6)。

臨床研究では、尿中の ROS の代謝物であるバイオピリン値が心不全患者では上昇しており、その重症度とも有意に相関すること、尿中の 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine が、急性心筋梗塞患者に対する緊急の再灌流療法ののちに、やはり血中で増加することなどを明らかにしている 7,8)。

また、抗酸化酵素であるチオレドキシンの血漿中の値も不安定狭心症患者 9) や、耐糖能異常患者 10) で有意に増加していることを明らかにした。

本研究では、これまでの基礎研究を踏まえて eNOS アンカップリングを中心とした ROS による血管内皮機能障害の様々な心血管病への関与メカニズムを様々な新しい循環器疾患病態モデル動物を用いて検討する基礎検討と、これまで報告の全くない eNOS アンカップリングを産生源とした ROS をはじめ、実際のヒト病態における ROS 関与の有無を新しいバイオマーカーを用いて臨床的に検討するトランスレーショナル・リサーチを展開する。

つまり、eNOS アンカップリングのみならず ROS がどの程度、各種循環器疾患に関与し予後に影響を与えるか、様々な ROS のバイオマーカーを用いて包括的に検討する予定である。

これらにより、心血管病に対する新たな診断ツールの確立とともに新たな治療アプローチについての知見がえられると考える。

## II. 対象・方法

本研究では主に下記の研究を同時進行的におこなっていく。

- ① 各種循環器疾患での新規 ROS バイオマーカーの有効性に関する検討 (臨床研究)
- ② 各種循環器疾患における ROS 産生メカニズムおよびその役割の解明 (基礎研究)

上記①に関しては、近年では実際の臨床病態での ROS 関与について検討しており、ROS のひとつである Hydroperoxide の代謝物を新しい ROS マーカーである d-ROM ; derivatives of reactive oxygen

metabolites として専用の測定器を用いて定量し、循環器疾患との関与ならびに予後予測マーカーとしての有用性を既存の ROS マーカー (8-OHdG など) と比較検討をおこなう。

具体的には、慢性心不全患者を、心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFNEF; Heart failure with non-reduced left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し、心不全重症度 (NYHA 分類) との相関や心血管イベントの予測マーカーとなるかを検討し、HFNEF と HFREF での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、治療法の確立された HFREF と違い、未だ治療法や病態機序の解明がすすんでいない HFNEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

d-ROM に関しては、これまで様々な疾患での有用性が散見されているが、循環器疾患への関与はそう多くない。心房細動に対する経皮的カテーテルアブレーション後の再発に対してこれが有用な予測ツールになりうる報告がなされたが 11)、他の循環器疾患におけるある程度のボリュームをもつ臨床研究はなされていない。

これまでの既存の ROS 測定法と違い、d-ROM テスト (Diacron srl, Grosseto, Italy) は少量の血液で測定でき、測定時間も専用の測定機器 (F.R.E.E.; Diacron srl) で 5 分あまりででき、測定手技もシンプルなため検者間でバイアスがかかる可能性はない。その有用性と信頼性に関してほぼ確立されているといえるため 12,13)、本研究ではこのツールを測定デバイスとして用いる。

(臨床研究 1) 心収縮不全 (HFREF) での ROS の関与の臨床的検討

・研究の方法：

当科入院患者において入院時あるいは心臓カテーテル検査施行時に採血を行い、前述の ROS マーカー (血中 d-ROM など) を測定する。

さらに血管内皮機能の指標としては、新しい非侵襲的な生理的血管内皮障害測定装置である Endo-PAT2000 (図 1) を用いて客観的・定量的に測定をおこなう 14)。

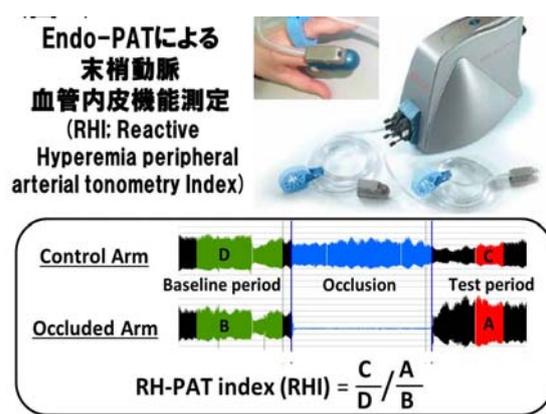


図1 Endo-PAT2000による末梢血管内皮機能の定量化

上記疾患はいずれも血管内皮機能障害が病態の進展に関与することが基礎研究を中心に明らかにされているが、これを実際の臨床研究で証明した報告は少ない。

こと、ROS 増加による血管内皮機能障害の心血管疾患関与を包括的に検討した大規模臨床研究は皆無のため、本研究で心不全はじめ他の循環器疾患でも d-ROM 測定の有用性を明らかにし、簡便な測定ツールである d-ROM が将来の心血管イベントの予測マーカーとなり得るのはどのような疾患なのか?、既存の ROS マーカーでは十分な心血管疾患のマーカーとなるものは少ないが d-ROM の有用性はどうか、これら臨床的に重要な疑問を解決したい。

・法令等の順守への対応：

事前に十分な説明を行い全ての患者より承諾書を得た後に血管内皮機能検査および採血を行う。血管内皮機能検査は非侵襲的なもので技術的にも特に問題はないものと考えられる。保存した採血は鍵のかかる冷蔵庫に保管され、データは個人が特定できないよう番号を付す。

患者情報の保管場所は熊本大学医学部附属病院内とし責任者は小川久雄 (循環器内科診療科長) とする。終了後の資料は予後調査の資料として同部局で保管する。さらに、測定終了後の検体は当科にて -20℃以下設計の冷凍庫にて維持管理する。

研究②に関しては、主に以下のような基礎研究をおこなっていく。

(実験 2) 肺動脈性肺高血圧症の新しい分子機序基礎的検討

・研究の方法：

VEGF 受容体拮抗薬と低濃度酸素負荷によるヒト肺動脈性肺高血圧症の真のモデル動物を用いて、実験1と同様に抗酸化剤等を投与し効果を検討する。さらに同モデルを病理学的・生化学的に解析し、肺動脈性肺高血圧症の分子メカニズムを明らかにする。

現在までに Vitamin E をはじめ抗酸化薬による循環器疾患改善効果は臨床的には悉く証明されなかった。新たな ROS に対する介入方法が希求されているが、これらの動物実験で疾患背景に応じたより効率的な ROS に対する介入による心血管疾患予防・改善方法を確立したい。

・法令等の順守への対応：

動物実験は「熊本大学動物実験等に関する規則」を遵守、熊本大学動物実験委員会承認を経て施行。遺伝子改変動物を用いた実験は「熊本大学遺伝子組換え生物等第二種使用等安全管理規則」を遵守、学内の安全委員会の承認を経て施行する。

### III. 結果

#### （臨床研究1）心収縮不全（HFREF）での ROS の関与の臨床的検討

まず、当科に入院となった心収縮不全（HFREF）患者に対して、患者数と冠危険因子やCADの合併率をマッチさせた112名の非心不全の対象患者で臨床背景を比較検討した。結果、HFREF患者では、ROSのマーカーであるd-ROM値は有意に高値であった（362.4 [75.5] U.CARR vs. 353.3 [65.7] U.CARR,  $p < 0.001$ ）。さらに、body mass index (BMI)、血中BNP値と高感度C反応性蛋白 (CRP) 値が高い（全て  $p < 0.01$ ）ことがわかった。また、心エコー上のE/e'値が高く、治療薬であるβブロッカー、RAS系阻害薬やループ利尿薬の使用率が有意に高値（全て  $p < 0.01$ ）で、逆にCa拮抗薬やスタチン剤の使用率は有意に低値（全て  $p < 0.01$ ）あることが示された。

さらに、HFREF患者において重症度によってd-ROM値を比較すると、NYHA II度のHFREF患者にくらべて、NYHA III/IV度の重症心不全患者は、d-ROM値は有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。d-ROM値とその他のバイオマーカーの相関をみると、BNP値（ $r = 0.41, p < 0.001$ ）、LVEF（ $r = 0.25, p = 0.01$ ）、高感度CRP値（ $r = 0.54, p < 0.001$ ）、心エコー上のTRPG値（ $r = 0.33, p < 0.001$ ）とそれぞれ有意な相関を認めた（図2）。

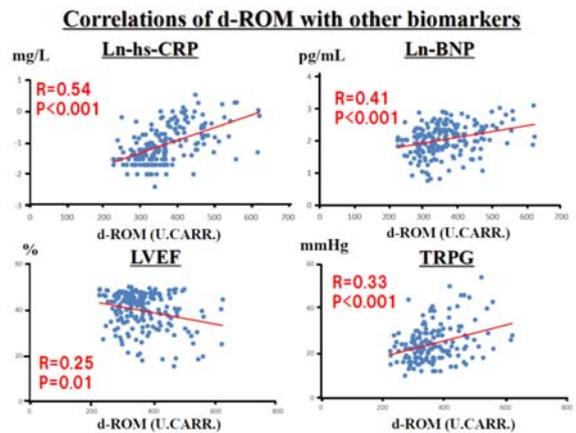


図2 HFREF患者でのd-ROM値と各種バイオマーカーとの相関

さらに、189人のHFREF患者を平均20か月フォローアップしKaplan-Meier解析をおこなった。d-ROM値が低値の群（median以下、カットオフ値：351 U.CARR）はd-ROM高値群に比べて有意に心血管イベント、さらに心不全関連イベントがいずれも有意に少ないことがわかった（いずれもlog-rank test:  $P < 0.01$ ）（図3）。

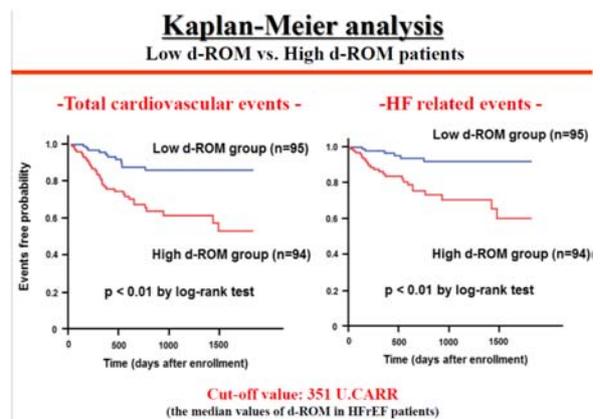


図3 HFREF患者でのd-ROM高値群はCVイベント、心不全関連イベントが有意に多い

また、Cox比例ハザード解析においても、ln-d-ROM値は、有意かつ独立して心血管イベント発症を予測することが示された。

さらに、末梢でのd-ROM値に心臓でのd-ROM産生が反映されているか検討するために、患者の心臓カテーテル検査の際に、冠循環の入り口と出口、つまり大動脈基部 (Ao) と冠静脈洞 (CS) におけるd-ROM値を測定し、HFREF患者と非HF患者で比較した。

結果、冠循環での d-ROM 産生 ( $\Delta$ DROM = CS での DROM - Ao での DROM) は、HFREF 患者において有意に高値であった (9.1 [19.8] U.CARR vs. -0.3 [14.3] U.CARR,  $p=0.04$ ) (図 4)

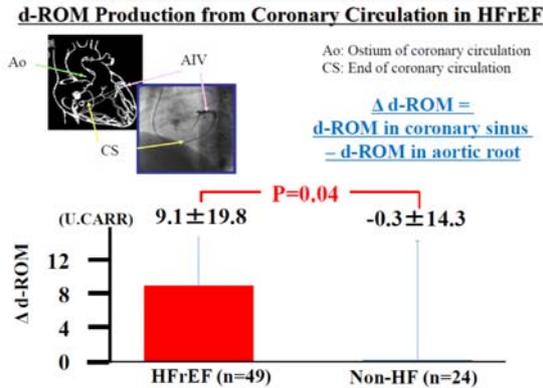


図4 冠循環での d-ROM 産生の HFREF 患者と非 HF 患者の比較

以上より、HFREF 患者において末梢の血管内皮機能だけでなく ROS マーカーである d-ROM は、その後の心血管イベント発症の予測、つまりリスク層別化に有用であることが示唆された。さらに d-ROM 値の少なくとも一部に冠循環での d-ROM 産生が寄与していることが示された。

(実験 2) 肺動脈性肺高血圧症の新しい分子機序の基礎的検討

従来、基礎研究で用いられていた肺高血圧症のモデル動物は、モノクロタリンというアルカロイドを動物に注射し、これにより肺循環で炎症を起こし肺高血圧を惹起するというものであった。しかしこのモデルでは肺高血圧はみられるものの、実際の患者に認められる求心性内膜過形成や plexiform 病変などの進行した病理像は認めないため、同モデルを用いた基礎研究の結果が実際の臨床病態を反映しているかは疑問であった。しかし最近、Abe らは VEGF 受容体拮抗薬 (Sugen 5416) 皮下注+低酸素 3 週飼育+常酸素 10-11 週飼育により、全てのヒトの肺動脈性肺高血圧症の病理像を忠実に再現する初めての疾患モデルラットを確立し注目されている (図 5) 15)。

そこで、我々もラットに同様の刺激をおこない肺動脈性肺高血圧症モデルラットを作成し本研究に用いる。さらに、我々は eNOS アンカッピング改善薬として BH4 製剤 (塩酸サプロプロテリン) を肺高血圧症モデルラットに投薬し、その改善効果を検証する。また、既存の特発性肺高血圧症の臨床での治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬を投薬し、そ

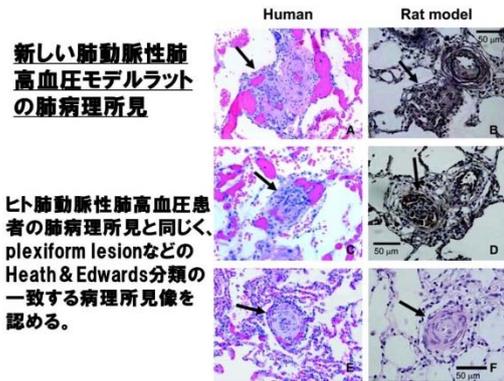


図5 新しい肺動脈性肺高血圧モデルラットの病理像

(Abe K. et al. Circulation 2010)

の病態改善機序に eNOS アンカッピングが関与するかも同時に検討したいと考えている。

本研究においては現時点で下記知見をえている。

(1) 肺動脈性肺高血圧モデルラットを用いた検討(基礎実験)

我々は今まで酸化ストレス (ROS) により誘導されるシグナル分子である apoptosis signal-regulating kinase(ASK)-1 が、AII により惹起される血管内皮機能障害に関与することを証明してきた。このため、まず血管内皮細胞における AII による eNOS アンカッピングの発症の機序を検討するため、野生型マウス (WT) と ASK1 遺伝子欠損マウス (ASK1-/-) を用いて検討を行った。具体的には、WT マウスと ASK1-/- マウスの大動脈より初代培養した血管内皮細胞に、AII を添加してウェスタンブロッティングを中心に生化学的に検討する in vitro 研究をおこない、結果やはり AII 添加により WT では、血管 eNOS のダイマー/モノマー比が有意に低下し eNOS アンカッピングが惹起されるが、ASK1-/- の内皮細胞では AII 添加によってもダイマー/モノマー比に変化はみられなかった。また、野生型の血管内皮細胞では、ウェスタンブロッティングで測定した DHFR タンパク量も減少しており、この変化は ASK1-/- マウスからの内皮細胞ではみられなかった (図 6)。

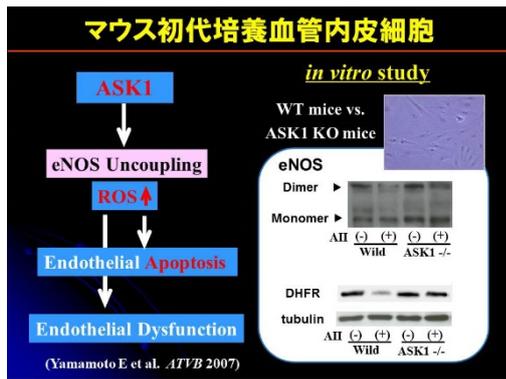


図6 マウス初代培養による in vitro 検討

次に、前述した真の肺動脈性肺高血圧症モデルラットを作成し、本研究に用いた。つまり、eNOS アンカッピング改善薬として BH4 製剤 (塩酸サプロプロテリン) を肺高血圧症モデルラットに投薬し、その改善効果を検証したところ、少数例ではあるが下図のごとく、肺高血圧症モデルラットで上昇していた右室圧と、右室/左室重量比は、いずれも塩酸サプロプロテリン投与にて有意に改善している所見を得ている。

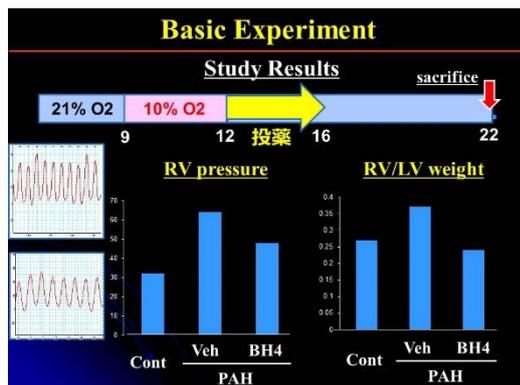


図7 肺動脈性肺高血圧モデルラットを用いた in vivo 検討

### 2-1) 肺動脈性高血圧患者における血管内皮機能障害の臨床的検討

特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) 患者のため、わずか6名を対象にした結果であるが、図7のごとく、もっとも多い PAH の原因である左心不全による PAH の原因病態として多い左室収縮保持性心不全

(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: HFpEF) における RHI 値と同様に、心不全のないコントロール患者 (Cont) にくらべて、IPAH 群では明らかな末梢血管内皮機能不全を認めた。

RHI 値が HFpEF 患者において有用な予後予測マーカーになることを我々は以前報告しているが、今後は対象を膠原病等ともなう PAH 患者にまでひろげ RHI を測定することにより PAH における RHI

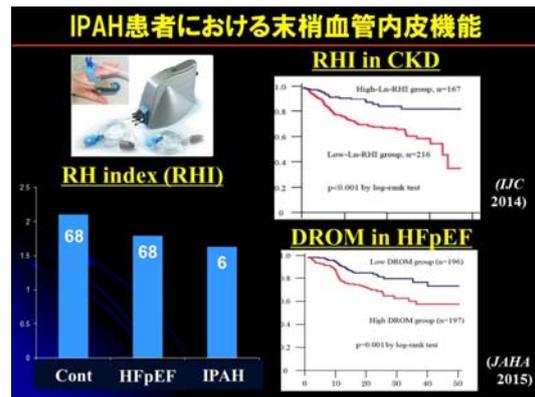


図8 PAH における末梢血管内皮機能

値測定の有用性に関してより明確にしたいと考えている。

### 2-2) 肺動脈性高血圧患者における eNOS アンカッピングの関与の臨床的検討

特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) 患者の6名の患者を対象に、右心カテーテルによる心内圧測定時に、肺循環の肺動脈 (PA) と体循環の大腿静脈 (FV) から採血をし、それぞれで eNOS アンカッピングの指標として、BH4/BH2 比と、専用の測定器で ROS のマーカーとして DROM 値を測定した。

結果、図8のように BH4/BH2 比は PA において低下し、DROM 値は上昇していた。これは、いずれも肺循環において eNOS アンカッピングがより有意に惹起されていることを示唆する。さらに FV、PA ともに DROM は正常値 (250-300 U.CARR.) よりはるかに高く、全身性に ROS が充進していることを示唆させる。

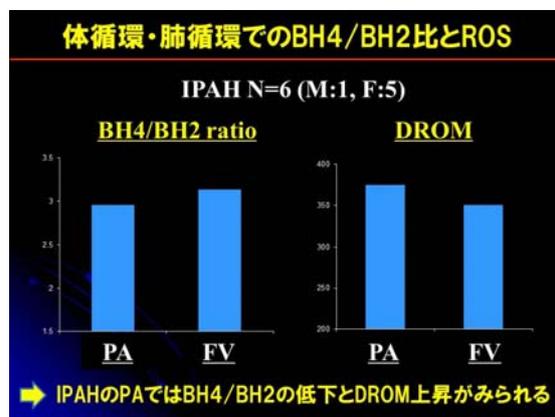


図9 体循環・肺循環での BH4 比と酸化ストレス

#### IV. 考 察

本臨床研究によって以下の知見が明らかになった。

今回の臨床検討で、まず心収縮不全患者では末梢血の新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM 値が上昇しており、さらに同患者での予後にも有意に関連することが明らかになり、d-ROM が心不全患者における心血管イベント発症の独立した予測因子となることがわかった。以前、われわれは心収縮不全患者での末梢血管内皮機能の有用性を報告しているが、今後は心収縮不全において血管内皮機能障害や ROS をターゲットとした治療戦略が新たな治療法の確立に寄与できる可能性を考えなければならない。

また、我々が以前行った基礎研究で、血管内皮機能障害と ROS の増加に eNOS アンカッピングが深く関与する可能性が示唆されている。eNOS アンカッピングによる血管内皮機能障害は様々な循環器疾患の病態に関与している可能性が考えられ、臨床でもこれまで喫煙患者や糖尿病患者の血管内皮機能を B H4 製剤の単回静脈内注射が改善させたとの報告がある。しかし、慢性的な同薬剤の投与が何らかの病態に効いたとの報告は全くなく、我々の基礎研究の結果通り B H4 製剤である塩酸サプロプロテリンの投薬が血管内皮機能障害のみならず様々な病態の改善効果が臨床研究によっても明らかにされれば、現在小児の先天性代謝疾患である高フェニルアラニン血症にのみ疾患適応となっている塩酸サプロプロテリン製剤が eNOS アンカッピングが関与する循環器疾患にも適応が拡大することが期待できる。

心血管疾患における ROS に対する様々な大規模な介入試験（ビタミン C やビタミン E による）は、いずれも有意な抑制効果をしめしておらず、実臨床での ROS 抑制の難しさを物語っているが、ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入は、より効果的・実際的な心血管病抑制のみならず、その上流である食塩感受性高血圧や生活習慣病の改善効果も期待できる可能性がある。今後もビオプテリン代謝異常を中心とした血管内皮機能障害の発症機序を検討していき、新たな心不全治療薬の確立にも寄与したいと考えている。

また心臓病のみならず、現在わわれは肺動脈性肺高血圧症における eNOS アンカッピングおよび ROS の関与を基礎・臨床研究で検討している。

今回の基礎検討では、まず VEGF 受容体拮抗薬と低酸素負荷にて plexiform lesion を含むヒトの病理像を反映する“真の PAH モデル”が作成できることを確認できた。さらに同モデルを用いた検討で、PAH

モデルにおいて eNOS の機能不全である eNOS アンカッピングの関与が示唆された。よって、塩酸サプロプロテリン (B H4 製剤) は PAH に対する新規治療薬として期待される。

肺動脈性肺高血圧症はここ 10 年で病態機序の解明がすすみ、新たな治療薬物が登場したことは事実であるが、依然予後不良の疾患で分子病態メカニズムの解明や予後改善のための新たな治療法の開発が待望される疾患であることは間違いがない。

実際、新しい薬物治療の 3 本柱であるプロスタサイクリン誘導体、PDE5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬は、それぞれ肺高血圧の程度への効果は臨床研究において証明されたものの、患者の予後改善という点では、単独投与および併用療法でもその効果は十分とは言えず、病態の著明な改善はみられないとの報告もある。

eNOS アンカッピングは、これまでの動物実験の成果から肺動脈性肺高血圧症の病態の首座をなしている可能性があり、実際のヒト病態での関与の証明は非常に重要である。本研究により eNOS アンカッピングのヒト病態への関与が証明されれば、eNOS アンカッピングへの介入が既存の NO 吸入療法やプロスタサイクリン誘導体、PDE5 阻害薬といった NO 産生を上昇させ肺血管抵抗を改善させる治療法よりも効率的な治療法となり、これら既存の治療への不応例 (non-responder) にも適用できる可能性が考えられる。

また今回の臨床的検討で、IPAH 患者肺循環で、B H4/BH2 比は相対的低下と、ROS 増加 (DROM 上昇) がみられ、eNOS uncoupling が惹起されている可能性が示唆された。さらに、IPAH 患者においては末梢血管内皮機能も低下し、重症度を反映する可能性がある。この結果は、モデルラットによる検討の結果と合致するもので、肺動脈性肺高血圧症における血管内皮機能障害の発症機序に肺動脈における eNOS アンカッピングが深く関与する可能性を示唆するものである。

今後もビオプテリン代謝異常を中心とした血管内皮機能障害およびその類縁疾患の発症機序、ならびに肺高血圧症の分子学的メカニズムを検討していき、新たな治療法の確立にも寄与したいと考えている。

#### V. 結 論

今回、臨床研究においては、心収縮不全、肺動脈性肺高血圧症という現在、循環器領域でもっとも注目さ

れている各疾患に着目し、それぞれにおける ROS の関与を中心に検討を行った。

結果、我々の既存の基礎研究と同様に、臨床研究において心収縮不全、肺動脈性肺高血圧症には ROS が関与している可能性が示唆され、さらに肺動脈性肺高血圧症には eNOS アンカッピング現象をはじめとした eNOS の機能不全がこの ROS 産生に影響している可能性が示唆された。

一方、基礎研究においても肺動脈性肺高血圧症における ROS の関与を抗酸化剤を病態モデル動物に投薬し検討をおこなっている。これまでの知見と同様に、様々な循環器疾患における ROS の包括的関与が示唆され、その詳細な分子機序に関して現在、検討をすすめている。

## VI. 研究協力者

- 山本英一郎 熊本大学医学部附属病院  
循環器内科・診療講師、助教
- 杉山 正悟 陣内病院・循環器科部長
- 陣内 秀昭 陣内病院・院長、  
熊本大学医学部附属病院 循環器予  
防医学先端医療寄附講座・客員准教授
- 松井 邦彦 山口大学医学部附属病院総合診療医  
学分野・教授

## VII. 参考文献

- 1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 27:556-563, 2007.
- 2) Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al.: Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 27:2569-2575, 2007.
- 3) Yamamoto E., Tamamaki N., Nakamura T., et al.: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats, through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke.* 39:3049-3056, 2008.
- 4) Yamamoto E., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Role of xanthine oxidoreductase in reversal of diastolic heart failure by candesartan in salt-sensitive hypertensive rat. *Hypertension.* 50:657-662, 2007.
- 5) Yamashita T., Yamamoto E., Kataoka K., et al. Apoptosis signal-regulating kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency. *Hypertension.* 50:519-524, 2007.
- 6) Yamamoto E., Dong YF., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. *Hypertension.* 52:573-580, 2008.
- 7) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol.* 95:514-7., 2005.
- 8) Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, et al.: Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 43:1880-5., 2004.
- 9) Hokamaki J, Kawano H, Soejima H, et al.: Plasma thioredoxin levels in patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 99:225-31., 2005.
- 10) Miyamoto S, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Intern Med.* 44:1127-32., 2005.
- 11) Shimano M, Shibata R, Inden Y, et al.: Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 6:935-40., 2009.
- 12) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18:127-30.
- 13) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:673-6.
- 14) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al.: Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll*

Cardiol. 55:1688-96., 2010.

- 15) Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al.: Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 121:2747-54., 2010

# 大動脈解離に対する弓部・下行大動脈の ステントグラフト内挿術の中長期成績の検討

国立循環器病研究センター血管外科・部長

松田均

## I. 緒言

急性 B 型大動脈解離の治療は、従来、鎮痛・降圧による内科的治療が原則であり、外科的治療は破裂や背部痛の持続に対する人工血管置換術の他、臓器虚血に対する大動脈開窓術やバイパス術などに限られていた。一方、内科的治療の後に慢性期に解離性大動脈瘤となって外科的治療を要する場合には、開胸、もしくは、開胸・開腹・横隔膜切開による下行もしくは胸腹部大動脈人工血管置換術の適応となっていた。

近年、破裂・虚血・持続する疼痛を伴った”complicated”な急性 B 型大動脈解離に対する胸部ステントグラフト内挿術(TEVAR)によるエントリー閉鎖の良好な治療結果が報告され、ガイドライン上も第一選択の治療法となった。さらに、”uncomplicated”な B 型大動脈解離に対する TEVAR によるエントリー閉鎖については、長期的な瘤化防止効果が INSTEAD-XL trial により報告され、本邦においても薬事承認されたステントグラフトによる TEVAR が広まっている。

従来の大動脈瘤に対する外科治療の適応が「差し迫った致死的な大動脈瘤破裂の防止」であったのに対し、”uncomplicated”な B 型大動脈解離に対する TEVAR によるエントリー閉鎖の適応は「将来に予測される瘤化の予防」であり、より高度な安全性と有効性が求められる。

安全性において注意すべきは、B 型大動脈解離に対する TEVAR の最も重篤な合併症である逆行性大動脈解離と脊髄障害である。Stentgraft Induced New Entry (SINE)による逆行性大動脈解離については、ステントグラフトの形状やサイズが主要な原因であることが報告されている。また、有効性については、「将来の瘤化が予測される」症例に適応することが肝要であるが、1) 偽腔の開存と、2) 大動脈径が 40mm 以上であることが予測因子として広く受け入れられている。

これらの知見により、B 型大動脈解離に対する TEVAR の安全性と有効性は向上しつつあるが、偽腔の血栓化が得られないために偽腔の拡大に対する再治療を要する症例が存在することが認知されるようになった。

エントリーを閉鎖したにも関わらず、偽腔の血栓化が得られない原因としては、肋間・腰動脈や腹部分枝の起始部のほか、腸骨動脈領域に存在するリエントリーがエントリーとなって偽腔の血流が残存することが最も頻繁にみられる原因である。リエントリーの診断は、大きな亀裂である場合には容易であるが、エントリー化してから顕在化することも多い。また、大動脈解離の構成因子であるエントリー(リエントリー)と真偽腔に分枝の血流支配を加味した相互の解剖学的な関係は症例によって様々であり、TEVAR を施行した後の血流動態の変化の予測は難しい。

そこで、弓部・下行大動脈の解離に対する TEVAR の後に残存する偽腔血流の血栓化を図るために、以下のような様々な補助的な治療が開発されている。1) 狭小化した真腔の拡大をはかるために大動脈用のステントを腹部大動脈にかけて留置する PETTICOAT 法、2) リエントリーを閉鎖して真腔も拡大できる分枝型・開窓型ステントグラフトを用いた TEVAR、3) 偽腔の血栓化をはかるために偽腔内に鼓状のステントグラフトを留置する Candyplug 法、4) 偽腔のコイルやプラグによる塞栓術、5) 偽腔の減圧をはかるためのリエントリー作成術。

## II. 対象・方法

本研究においては、B 型大動脈解離および A 型大動脈解離に対する弓部手術後の弓部・下行大動脈の解離に対する TEVAR の安全性と有効性を高めるために、TEVAR による血流動態の変化や偽腔の血栓化、大動

脈径の変化を中長期的に観察し、補助的な治療を含めた治療効果を評価することを目的とする。

2007年12月以降に弓部・下行大動脈の解離に対するTEVAR単独もしくは補助的な治療を併用して治療した症例について、後方視的に以下の項目について観察し検討する。

1)年齢・性別

2)既往歴

3)大動脈解離：発症時期、大動脈解離に対する手術の既往、破裂の有無、臓器虚血の有無、大動脈径：真腔径、偽腔径、大動脈径、エントリーの部位、リエントリーの部位、肋間・腰動脈と腹部主要分枝の分枝形態、偽腔の血栓閉鎖

4)TEVAR：ステントグラフトの種類・径・長さ

5)補助的な治療：実施の有無、詳細

6)術後経過：手術死亡・入院死亡、SINE、脊髄障害、脳血管障害、心筋梗塞、ステントグラフト感染、その他の重篤な合併症

7)治療効果：大動脈径、偽腔の血栓閉鎖

なお、症例の蓄積を図るため、研究責任者(松田)により、もしくは、その指導の下で他の医療施設で施行された症例についても研究対象とする。2017年4月の時点で、県立姫路循環器病センターと北播磨総合医療センターの倫理委員会の承認手続きを開始している。

### III. 結果

本研究は、2017年2月13日に国立循環器病研究センター倫理委員会に承認されたが、現在までに対象となる症例数は、国立循環器病研究センター51例、県立姫路循環器病センター42例、北播磨総合医療センター4例であった。

このうち、15例の臓器灌流障害を伴った症例について検討した。大動脈解離に対するエントリー閉鎖術の虚血臓器は、1領域であるものが13例(下肢10例、腸管2例、腎1例)、2領域が3例(下肢+腸管2例、下肢+腎1例)であった。このうち2例は完全に下半身麻痺の状態であった。中枢側 landing zone は zone2/3/4 : 2/8/5例で、使用ステントグラフトはTAG/cTAG9例、Zenith TXD5例、M-K stent 1例であった。PETTICOAT法は6例に行った。平均手術時間136±61分。病院死亡なし。全例、臓器虚血を解除できた。脊髄障害や脳合併症なし。逆行性大動脈解離を含む血管合併症なし。術後CTでは、ステントグラフト留置部位と一致して偽腔の血栓化が得られ、全例偽腔の縮小を認めた。最長107か月の観察期間内(平均21か月)

で、遠隔死亡なし。ステントグラフトに起因する合併症を認めなかった。ステントグラフト留置部の偽腔はほぼ吸収されており、留置より末梢側の拡大や瘤化も認めなかった。

また、無症候性のB型大動脈解離(uncomplicated type)に対し、遠隔期の瘤化予防目的にステントグラフトによるentry閉鎖を行った67例についても検討した。大動脈解離発症から手術までの期間は、14日以内が5例、15日以上90日以内が20例、91日以上が42例であった。大動脈解離の形態は、偽腔開存型が49例、ULP型が18例であった。28例に頸部バイパス術を施行。中枢側のlanding zoneはzone 1/2/3/4: 7/25/17/18。平均手術時間は181±88分。使用デバイスはTAG/cTAG 33例、Zenith TX2 24例、Valiant 6例、Excluder 3例、Relay 1例。病院死亡は1例(肝不全)。脊髄障害や脳梗塞の発症はなし。術直後CTで、ULP型は全例偽腔の完全血栓化が得られた。偽腔開存型では、ステントグラフト留置部位と一致して偽腔の血栓化が得られたが、ステントグラフト留置部以下の偽腔の完全血栓化が得られた症例はなかった。観察期間22±18か月(最大95か月、中央値15か月)で遠隔死亡は4例(突然死、癌死、脳出血、A型大動脈解離)。3年生存率は88.9±4.9%。関連有害事象としては、感染1例(術後2か月)、逆行性解離1例(術後1か月)、末梢側の新規解離2例(術後17か月後、24か月後)、type 1 endoleak 1例(術後58か月後)であった。これらは全例追加治療で治癒した。術後1年のCTで、ステントグラフト留置部の大動脈径は全症例で縮小した(平均4mm)。ステントグラフト留置より末梢の大動脈径は、ほぼ横ばいであった。

### IV. 考察

従来、破裂、虚血などで手術治療を余儀なくされるB型大動脈解離に対する、開胸人工血管置換術や虚血臓器へのバイパス手術は、高い死亡率を示すと報告されてきた。

今回の検討では、病院死亡例はなく、術前から合併していた脊髄障害以外の新たな脊髄障害の発症を認めず、その他の重篤な合併症も認めなかった。

開胸手術やバイパス手術に比べて、仰臥位で施行可能なステントグラフト内挿術による臓器虚血解除までの時間は短く、その有効性は明らかであった。

一方、uncomplicated B型大動脈解離に対する中期成績は比較的満足のいくものであったが、研究期間が短く、uncomplicated 症例における瘤化防止について

はさらに長期間の観察が必要である。また、uncomplicated 症例では高い安全性が求められるが、逆行性 A 型解離を発症した症例があり、その原因についての考察が必要である。一般的には、ステントグラフトのオーバーサイズや中枢側に bare stent を有する構造などが原因とされているが、他の症例のデータとともに詳細な解析を行う予定である。

## V. 結論

ステントグラフト内挿術は、臓器虚血解除において非常に有用な治療手段であった。臓器虚血を伴った症例は術前状態が不良な症例が多いため、エントリーの位置によってはステントグラフト治療を積極的に行うべきである。観察期間が短いため、今後も注意深く経過観察を行っていく必要がある。

## VI. 研究協力者

佐々木啓明 国立循環器病研究センター・  
心臓血管外科医長  
上原 京勲 国立循環器病研究センター・  
心臓血管外科医師  
清家 愛幹 国立循環器病研究センター・  
心臓血管外科医師  
大村 篤史 国立循環器病研究センター・  
心臓血管外科医師  
井上 陽介 国立循環器病研究センター・  
心臓血管外科医師  
福田 哲也 国立循環器病研究センター・  
放射線科・部長  
向原 伸彦 県立姫路循環器病センター・院長  
村上 博久 県立姫路循環器病センター・  
心臓血管外科・部長  
野村 佳克 県立姫路循環器病センター・  
心臓血管外科・医師  
麻田 達郎 北播磨総合医療センター・  
心臓血管外科・顧問  
顔 邦男 北播磨総合医療センター・  
心臓血管外科・部長  
山田 章貴 北播磨総合医療センター・  
心臓血管外科・主任医長

## VII. 参考文献

1) Elefteriades JA, Hartleroad J, Gusberg RJ, et al. Long-term experience with descending aortic dissection: the complication-specific

- approach. *Ann Thorac Surg.* 1992; 53: 11-20.
- 2) Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al.; INSTEAD-XL trial. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 407-16.
- 3) Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. INSTEAD Trial. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation.* 2009; 120: 2519-28.
- 4) JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J* 2013; 77: 789-828.
- 5) Murashita T, Matsuda H, Domae K, et al. Less invasive surgical treatment for aortic arch aneurysms in high-risk patients: a comparative study of hybrid thoracic endovascular aortic repair and conventional total arch replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143: 1007-13.
- 6) Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation.* 2010; 121: e266-369
- 7) VIRTUE Registry Investigators. Mid-term outcomes and aortic remodelling after thoracic endovascular repair for acute, subacute, and chronic aortic dissection: the VIRTUE Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48: 363-71.
- 8) JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2006). *Circ J* 2006; 70: 1646.
- 9) Kato M, Matsuda T, Kaneko M, vised transcatheter stent-graft for aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 908-14.
- 10) Kato M, Bai H, Sato K, et al. Determining surgical indications for acute type B dissection based on enlargement of aortic diameter during the chronic phase. *Circulation.* 1995; 92 (9 Suppl): II107-12.

- 11) Matsuda H, Fukuda T, Sasaki H, et al. Spinal cord injury is not negligible after TEVAR for lower descending aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:179-186,2010.
- 12) Matsuda H, Ogino H, Fukuda T, et al. Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after TEVAR for distal descending aorta. *Ann Thorac Surg* 90:561-565,2010.
- 13) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, et al. Contemporary Open Aortic Arch Repair with Selective Cerebral Perfusion in the Era of Endovascular Aortic Repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:S72-S77,2013.
- 14) Sato S, Matsuda H, Fukuda T, et al. Hybrid repair combined with open surgery and endografting for lesions in right aortic arch - Report of three cases. *Ann Vasc Dis* 5:61-64,2013.
- 15) Inoue Y, Matsuda H, Fukuda T, et al. Utility of Chimney Stentgraft Technique for Patients with Short Zone 1. *Ann Vasc Dis* 8:302-306,2015.
- 16) Omura A, Yoshida M, Matsuda H, Mukohara N. Acute type A aortic dissection in a patient with right aortic arch and an aberrant left subclavian artery arising from Kommerell diverticulum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 22:493-494,2015.
- 17) 石垣隆弘、松田均、川崎竜太、他. 無症候性B型大動脈解離に対するTEVAR. *脈管学会雑誌* 55:59-64,2015.
- 18) Melissano G, Bertoglio L, Rinaldi E, et al. Volume changes in aortic true and false lumen after the “PETTICOAT” procedure for type B aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 641-51.
- 19) Kölbel T, Lohrenz C, Kieback A, et al. Distal false lumen occlusion in aortic dissection with a homemade extra-large vascular plug: the candy-plug technique. *J Endovasc Ther.* 2013; 20: 484-9.
- 20) Matsuda H. Treatment of uncomplicated type B aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 65 :74-79.

公益財団法人循環器病研究振興財団 研究助成業績報告集 2016（平成 28）年度

---

2017 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

電 話 06-6872-0010



JCRF