
研究助成業績報告集

2023（令和 5）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

公益財団法人循環器病研究振興財団は、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2023（令和5）年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いただくことを期待するものであります。

令和6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 名誉院長）
峰松 一夫

* 目 次 *

No	研 究 課 題	研究代表者	頁
1	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	野 口 暉 夫	1
2	脳保護、および、脳精神機能の改善に関する研究	柳 本 広 二	2
3	弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較	湊 谷 謙 司	16
4	心不全に対する外科的治療法の開発	藤 田 知 之	19
5	先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した外科治療法の開発	盤 井 成 光	23
6	生体弁機能不全に対する高圧バルーンを使用した Valve-in-Valve 治療に関する研究	小 林 順 二 郎	28
7	循環器病におけるイメージングバイオマーカーを用いた新たな包括的画像解析技術の開発と臨床応用	福 田 哲 也	32
8	回収式自己血輸血の止血機能に関する研究	吉 谷 健 司	35
9	心臓核医学検査における国内データベース作成のための調査研究 (J-ACCESS 研究 5)	西 村 恒 彦	37
10	シタグリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討 Extension Study (SPIKE study)	綿 田 裕 孝 下 村 伊 一 郎	39
11	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	井 上 陽 介 松 田 均	45

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 副院長、心臓血管内科・部長
野 口 暉 夫

I. 緒 言

冠血流予備能 (fraction flow reserve: FFR) の低下は、冠動脈イベント発生との関連があることが示されている。一方で非造影 T1 強調 (T1WI) MRI における冠動脈高信号プラーク (high intensity plaque: HIP) は将来の冠動脈イベントと関連することが示されている (左図)。本研究は MRI に基づく冠動脈プラーク性状と FFR 値を比較し、プラーク性状が FFR 値に与える影響について検証することを目的とした。

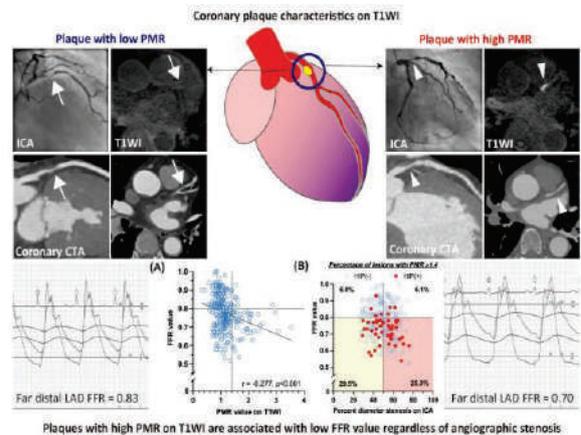
II. 対象・方法

多施設後ろ向き観察研究。対象患者は 2012 年 8 月から 2018 年 10 月までに冠動脈 1 枝以上の中等度狭窄病変に FFR 測定が施行され、かつその前後 6 ヶ月以内に MRI による冠動脈プラーク評価が施行された 231 名、281 枝。病変狭窄度を定量的冠動脈造影法によって評価し、FFR 施行血管において狭窄度が最も高度の病変を対象病変とした。MRI において対象病変の冠動脈プラークと近傍心筋の信号強度の最高値の比 (plaque to myocardial signal intensity ratio: PMR) を解析し、冠動脈 HIP は $PMR > 1.4$ のプラークと定義した。また、 $FFR \leq 0.80$ を FFR 陽性とした。

III. 結 果

非造影 T1WI における冠動脈プラークの PMR 中央値は、 $FFR \leq 0.80$ の血管において、 $FFR > 0.80$ のプラークよりも有意に高値であった (中央値: 1.17, IQR: 0.99-1.44) vs (0.97, IQR: 0.85-1.09; $p < 0.001$)。多変量解析によると、最も狭窄したセグメントの PMR 値の増加は FFR の低下と関連していた (β 係数、 -0.050 ; $p < 0.001$)。冠動脈 HIP の存在は $FFR \leq 0.80$ の独立した予測因子であった (オッズ比 (OR)、6.18; 95%信頼区間 (CI)、1.93-19.8; $p = 0.002$)。コンピュータ断層撮影による血管造影から得られたプラーク組成の変数を調整した後も、冠動脈 HIP の存在は $FFR \leq 0.80$ の独立した予測因子であった (OR, 4.46; 95%CI, 1.19-16.8; $p = 0.027$)。

冠動脈 CT にて中等度狭窄かつ典型的 HIP 例で FFR が 0.70 に低下した例



IV. 考 察

この研究では、慢性冠動脈疾患患者において、非造影 T1WI で検出された高リスク冠動脈プラークの特徴と、侵襲的 FFR 測定で評価された対応血管における心筋虚血との間に、冠動脈径の狭窄の程度にかかわらず関連があることが示された。本研究は 2024 年の Atherosclerosis 誌に掲載が決定した

V. 結 論

PMR が高い冠動脈プラークは対応する血管の FFR が低いことと関連しており、プラークの形態が心筋虚血の程度に影響を及ぼす可能性を示している。

VI. 研究協力者

浅海泰栄 国立循環器病研究センター心臓血管内科
医長

VII. 参考文献

1. Sugane H, Asaumi Y, Noguchi T. Evaluation of fractional flow reserve and atherosclerotic plaque characteristics on coronary non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging. Atherosclerosis. 2024 impress.

脳保護、および、脳精神機能の改善に関する研究

—Part I : 新規発芽玄米(BDNF ライス®)の BDNF 産生と生体機能に及ぼす効果の基礎的検討—

日本 BDNF 研究所・代表
柳 本 広 二

I. 緒 言

近年、わが国で増加する「認知症」や「うつ病」、心的ストレスに起因する精神疾患や生活習慣病に対し、安全で有効性の高い、新たな治療・予防手段の開発が求められている。

本研究報告(part I)では、独自に開発した製法によって製造した「発芽玄米 BDNF ライス®」の、1. 遊離グルタミン酸、及び、γ-アミノ酪酸(GABA)含有量、及び、同発芽玄米をマウスに一定期間与えた後の、2. 脳内の BDNF 量、3. 記憶学習能の変化、4. 抗うつ力への影響、5. 糖代謝、並びに、6. 体重、への影響、を解析した。対照にはマウス通常餌/食、市販の玄米、又は、市販の発芽玄米を用いた。

II. 対象・方法

1. 異なる発芽法のアミノ酸産生能への影響

対照群は、産地の異なる4種の玄米(市販)と、製造会社/製造法が異なる5種の発芽玄米(市販)、又は、独自手法(重炭酸 Na : SB 法)により発芽させた発芽玄米: BDNF ライス®中の「遊離グルタミン酸」と「GABA」量を調べた。

2. BDNF ライス®摂取の BDNF 量への影響

玄米、市販の発芽玄米(A、B、又は、C)、又は、発芽玄米: BDNF ライス®を6週間、マウスに自由に摂取させた。摂取期間終了後に脳内 BDNF 量を測定した(ELISA 法、各サンプル中の総タンパク質量による絶対値補正(C57BL/6J

雄性マウス 7W、各群 N=11-33)。

3. BDNF ライス®摂取後の空間認知記憶

通常餌(対照群)、玄米、又は、発芽玄米: BDNF ライス®をマウスに6週間、自由に摂取させた後、モリス水迷路-独自改変版『濁らせた水中に隠した足台(10 cm 四方)に辿り着くまでの時間を、1日4回、5日間連続』計測し、各個体の空間認知記憶力を定量化した(各群 N=11)。

4. BDNF ライス®摂取の抗うつ力への影響

3. に記載した異なる食をマウスに6週間、自由に摂取させた後、独自に改変した強制水テストを用い、各個体の抗うつ力を定量化した。具体的には内径 10 cm/水深 15 cm/高さ 20 cm の円形プールに、初日 15 分間、翌日 5 分間泳がせ、2 日目の高活動(逃避意欲: > 2cm/s=vigorous activity, VA)を計測/比較した。(各群 N=11)。

5. BDNF ライス®摂取の血糖値への影響

3. に記載した異なる食をマウスに6週間、自由に摂取させた後、各個体の血中糖濃度を測定した(各群 N=11-33)。

6. BDNF ライス®摂取の体重への測定

3. に記載した異なる食をマウスに6週間、自由に摂取させた後、各個体の体重を測定した(各群 N=10-16)。

III. 結 果

1. 「異なる発芽手法」によって作られた発芽

玄米の「遊離グルタミン酸」、又は、「GABA」の含有量

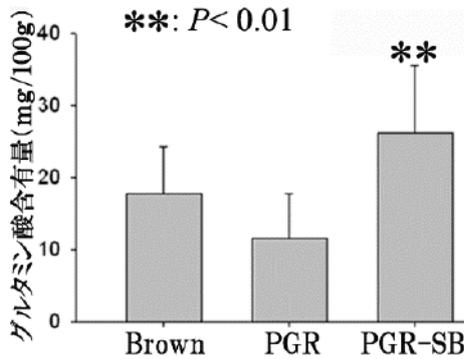


図1-1. 玄米、又は異なる発芽法を用いた発芽玄米、又は、発芽玄米 BDNF ライス®中の「グルタミン酸含有量」。市販玄米(4種: Brown)に比し、市販発芽玄米(5種: PGR)に有意差は無く(比較的低下)、BDNF ライス®(pre-germinated brown rice-sodium bicarbonate: PGR-SB)群は有意に高値であった(One-Way ANOVA)。

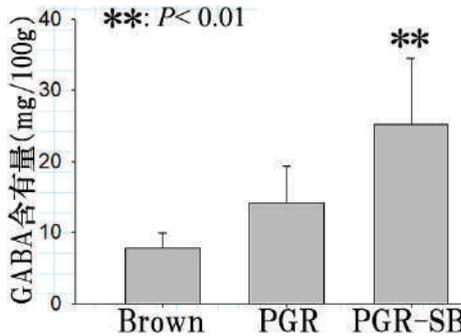


図1-2. 玄米、又は異なる発芽法を用いた発芽玄米の「GABA含有量」。市販玄米(4種平均: Brown)のGABA含有量に比し、市販・発芽玄米(5種平均: PGR)は有意差が無かったが、発芽玄米 BDNF ライス®(PGR-SB)は有意に高値であった(One-Way ANOVA)。

2. 発芽玄米を連日摂取した脳内 BDNF 量

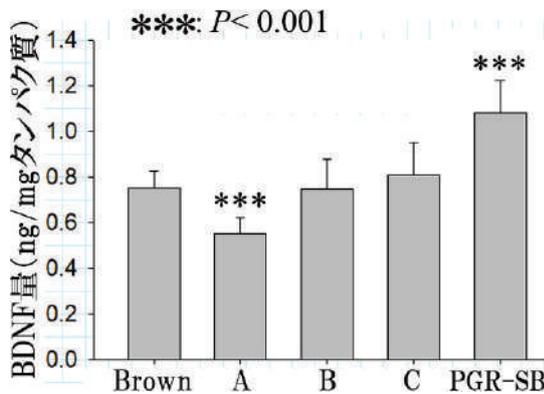


図2. 玄米、市販の発芽玄米、又は BDNF ライス®(PGR-SB)を摂取した後の脳内 BDNF 量。市販玄米(4種平均: Brown)に比し、市販・発芽玄米(A, B, 又は C)を摂取した群の脳内 BDNF は不変(B/C)、又は、有意に低値(A)であったが、BDNF ライス®群(PGR-SB)の脳内 BDNF 量は有意に高値であった(One-Way ANOVA)。

3. BDNF ライス®の記憶力への影響

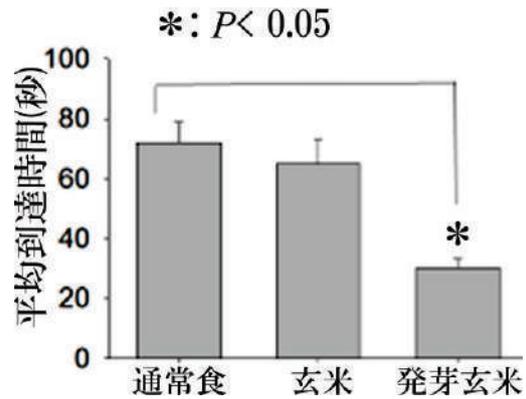


図3. 水迷路テストの到達時間に見る各群の記憶学習能の比較。発芽玄米 BDNF ライス®を摂取した群は足場までの平均到達時間(2日目以降)が対照(通常食)群に比し、有意に短縮しており、空間記憶学習能が高まっていた(One-Way ANOVA)。

4. 各食摂取後の脳内 BDNF 量(部位別)

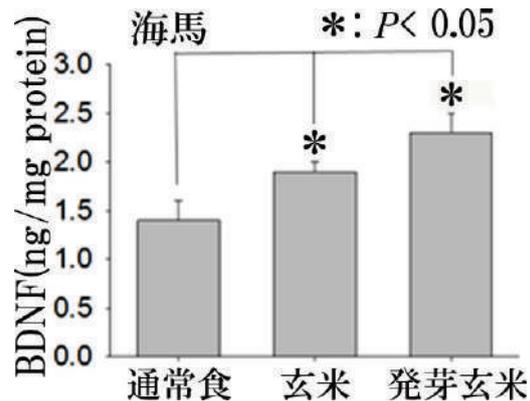


図4-1. 食の海馬内 BDNF 量への影響。玄米、又は発芽玄米 BDNF ライス®を摂取した群の海馬内 BDNF 量は対照(通常食)群に比し、有意に増加していた(One-Way ANOVA)。

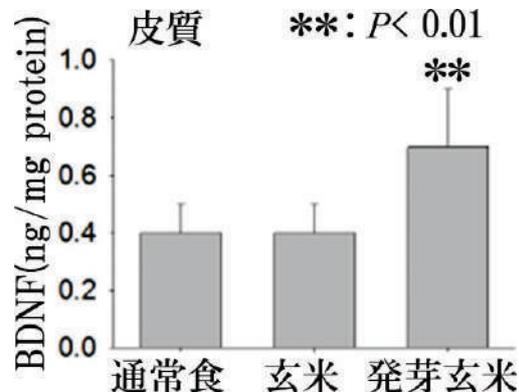


図4-2. 脳皮質内 BDNF 量への影響。発芽玄米 BDNF ライス®を摂取した群の脳皮質内 BDNF 量は対照(通常食)群に比し有意に増加していた(One-Way ANOVA)。

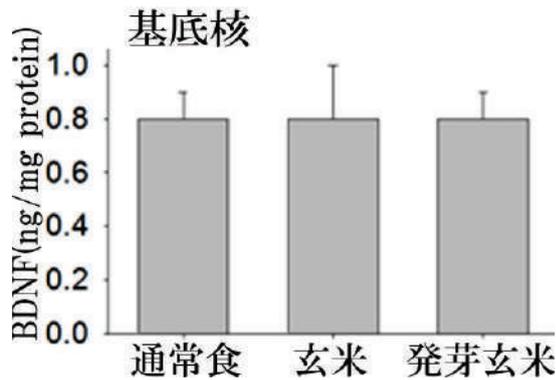


図4-3. 基底核内 BDNF 量への影響。玄米、又は、発芽玄米 BDNF ライス®を摂取した群の基底核内 BDNF 量は、対照群（通常食）群と差が見られなかった（One-Way ANOVA）。基底核は空間記憶への直接的な関与が低いとされている。

5. BDNF ライス®の「抗うつ力」への影響

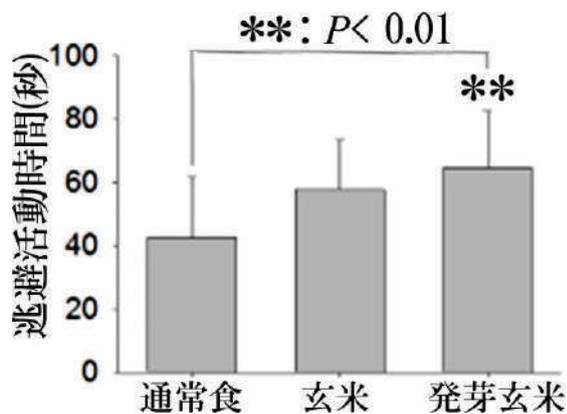


図5. 危険を感じる狭所、かつ、水中/水上からの総・逃避/高速移動時間の比較。発芽玄米 BDNF ライス®群は、対象（通常食）群に比し、より長時間の逃避行動を示し、「危険から脱しようとする意欲＝抗うつ力」の増強が示された（One-Way ANOVA）。

6. BDNF ライス®の血糖値への影響

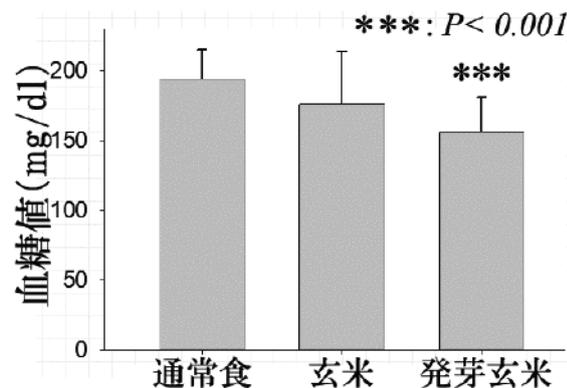


図6. 各食摂取後の血糖値の比較。発芽玄米 BDNF ライス®群は通常食群に比し、血糖値が有意に低値であった（One-Way ANOVA）。

7. BDNF ライス®の体重への影響

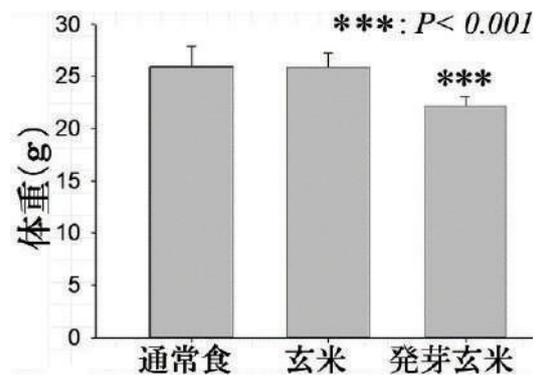


図7. BDNF ライス®の体重への影響。発芽玄米 BDNF ライス®を摂取した群は、通常食を摂取した群に比し、体重が有意に低値であった（One-Way ANOVA）。

IV. 考察

玄米に付着した雑菌は適度な温度と水分が加わることで増殖し、時に悪臭を放つことが知られている。悪臭の発生を避けるため、発芽に用いる溶液に、例えば、塩水、塩素水、緑茶水、酸性水などが試されており、或いは、発芽時間の短縮、又は、発芽後の（悪臭を除去するための）焙煎処置などが用いられてきた（発芽関連特許/明細書より）。

本研究では発芽時に用いる水溶液を安全、かつ、植物の生長を促す効果を有する「一定濃度の重曹（SB）性アルカリ液（国際特許+ノウハウ）」を用いることで雑菌増殖を防ぎ、かつ、遊離グルタミン酸、及び、GABA の産生が増強する独自の発芽法を用いた。

通常の（未発芽）玄米は、マウス海馬内の BDNF を増加させたが、脳皮質の BDNF 量には影響を与えず、「抗うつ力」や「空間認知記憶能の向上」は観察されなかった。

一方、良質な発芽玄米 BDNF ライス®は、脳皮質と海馬内、双方の BDNF 量を増加させ、精神的ストレスへの曝露後に生じる「うつ様症状（脱出意欲の減退）」を抑制、また、水迷路試験に見られる空間認知記憶能を向上させたことより、空間認知記憶の形成/増強、及び、抗うつ力の増強に、海馬と脳皮質、双方の BDNF の産生増強が関与することが示された。

以上の如く、良質な発芽玄米の持続的な摂取

が、脳皮質、及び、海馬内の BDNF 産生を増強し、空間認知学習能を高め、精神的ストレスへ暴露された後の「うつ病的症状」の発現を抑制し（＝うつ耐性の増強）、さらに、血糖・体重を抑制させることが明らかとなった。

現代社会では精神的ストレスや不規則な生活、運動不足、及び、偏食などによる健康レベルの低下が問題となっている。発芽玄米等に多く含まれる「GABA」は「ストレスの軽減効果」や「睡眠の質を高める効果」を有することがすでに報告されており、様々なサプリメントとしても用いられている。

「玄米の中、自然の力で産生された GABA」は、（例えば、「塩」を塩化ナトリウムという成分のみに置き換えても、本来の生体機能性は発揮されないように）生体機能高める GABA 関連の機能性発現において、様々な未知の（補助的）因子がその機能性を高めている可能性もある。

自然界に生まれ育まれた、天然で良質な（未知の様々な補助的因子を伴い得る）GABA を含有する本発芽玄米は、記憶の定着、及び、記憶の導入と定着に関する皮質と海馬内の BDNF 産生を共に高め、空間認知記憶力を向上させ、抗うつ力（うつ病耐性・気力）を増強させたことより、本発芽玄米の持続的な摂取が、認知症、うつ病、生活習慣病、等への、新たな予防/改善手段となり得る。

以下は、「うつ病と脳内 BDNF」に関する本研究開始以前に成された報告である。①BDNF は神経細胞の分化/成熟/神経突起（シナプス）伸長を促進する(1)(2)。②ラット大脳皮質への持続的な BDNF 注入が脳梗塞耐性を誘導する(3)。③伝播性抑制（spreading depression, SD)の連続的な発生が脳梗塞耐性を誘導する際、大脳皮質内の BDNF 量が増加していた(4)、④BDNF 産生の増加は成体ラット脳内の神経新生を促進する(5)。

V. 研究協力者

中城有香子・国立循環器病研究センター研究所・分子病態部疾患分子（脳外科）研究室・研究員

大和恵子・国立循環器病研究センター研究所・分子病態部疾患分子（脳外科）研究室・研究員

VI. 参考文献

1. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004,22(3):123-31.
2. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2006,9(5):580-6.
3. Yanamoto H, Nagata I, Sakata M, et al. Infarct tolerance induced by intra-cerebral infusion of recombinant brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res.* 2000,24;859(2):240-8.
4. Yanamoto H, Mizuta I, Nagata I, et al. Infarct tolerance accompanied enhanced BDNF-like immunoreactivity in neuronal nuclei. *Brain Res.* 2000,22;877(2):331-44.
5. Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, et al. Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke.* 2005, 36(7):1544-50.

次に続く「Part II」では、本発芽玄米の人の有用性を報告する。

脳保護、および、脳精神機能の改善に関する研究

—Part II：発芽玄米 BDNF ライスの睡眠・肌質とその他の生体機能への効果の臨床的検討—

日本 BDNF 研究所・代表
柳 本 広 二

I. 緒 言

現代社会では、慢性的な運動不足、乱れた食習慣、様々なストレスに起因する健康レベルの低下（「睡眠不良」、「消化器機能障害や肌トラブルに現れる自律機能/代謝障害」、並びに、「意欲・気力の低下」）が生じている。

発芽玄米に多く含まれるギャバ（γアミノ酪酸、GABA）は「睡眠の質を高め、精神的ストレスを軽減させる」効果を有することが知られており、独自技術を用いて発芽させた玄米

「BDNF ライス®」の持続的摂取が、脳由来神経栄養因子（BDNF）の産生を高め、記憶や気力を増強し、うつ症状を予防し、糖・脂質代謝を改善し、減量効果を示すことを、マウスを用いた研究で明らかにした（Part I）。

この新たな発芽玄米「BDNF ライス®」の持続的な摂取が、人での睡眠の質/肌質/消化機能、その他、BDNF 増強に関連する各種生体機能への影響を検証するため、摂取前後での自己評価に基づく臨床試験を以下の如く実施した。

II. 対象・方法

1. 対象者

睡眠と肌の調子共に満足できておらず、日々のストレスを感じており、かつ、基礎疾患を有さない、在職（常勤者）の健康人（女性、年齢制限有）とした。

スクリーニング検査 12 名、その後のエントリーを 10 名とし、すべての結果を集積した後

の解析対象は、ピッツバーグ睡眠質問票の「試験期間前の総合点」が相対的に高く、睡眠に関する困難がより強いと判定された者、かつ、試験期間内に試験食を完食でき、パルスウオッチを試験期間の前後に、それぞれ 24 時間以上装着し得た（データの質に関する信頼性が担保された）者 6 名とした。

具体的なスクリーニング/エントリー基準（それぞれ、8/13 項目/詳細略）は本研究主体となった日本 BDNF 研究所が作成し、それに沿った対象者の確保・スクリーニング、エントリー資格の判定・本試験の実施・解析対象の判定・データ解析は、本研究主体が独自に選定した臨床試験専門企業に委託した。結果解析に必要なデータ以外、すべての個人情報研究主体者へのブラインドとし、各種バイアスの介入阻止に努めた。

2. 試験食の摂取量・摂取期間

本試験への参加条件を、BDNF ライス®(炊きあがった状態：170g、レトルトタイプ)を 1 日一食、6 週間、毎日食することとした。

3. ピッツバーグ睡眠質問票（解析 1）

上記試験食の摂取期間の前後に、ピッツバーグ睡眠質問票(1-2)による睡眠状況の自己採点を行った。【定型の設問内容は以下の如く、

1. 就床時刻、2. 就床から眠るまでの時間、3. 平均起床時刻、4. 睡眠困難の頻度、5 a. 就床から眠るまで 30 分以上を要した頻度、5 b. 夜間又は早朝覚醒の頻度、5 c. トイレ覚醒の

頻度、5d. 息苦しさによる覚醒頻度、5e. 咳やいびきによる覚醒頻度、5f. 寒さによる覚醒頻度、5g. 暑さによる覚醒頻度、5h. 悪夢による覚醒頻度、5i. 痛みによる覚醒頻度、5j. 上記以外の理由を記載、6. 睡眠の質の自己評価4段階（0：最良、3：最不良）、7. 眠剤服用の頻度（使用していない者を対象としたため解析対象外）、8. 寝てはいけない時の眠気による困難発生の頻度、9. 意欲持続に関する問題発生の程度】。以上、いずれも「過去一か月の平均」の回答を求めた。

4. 独自に作成したアンケート調査（解析2）

身体・精神機能、または、肌状態に関する12の設問（各11段階）を作成し、本試験実施の前後、各自が自己評価することで各機能を定量化し、前後比較した。

5. パルスウオッチによる睡眠解析（解析3）

試験食の摂取期間前後のパルスウオッチ装着を通じて、睡眠状態をモニター、解析した。

Ⅲ. 成績

エントリー者全員、設定期間内の体調不良はなく、所定の食生活を送り終え、所定の質問票に答えることができた。

1. ピッツバーグ睡眠質問票試験の結果（低スコアほど、良好）

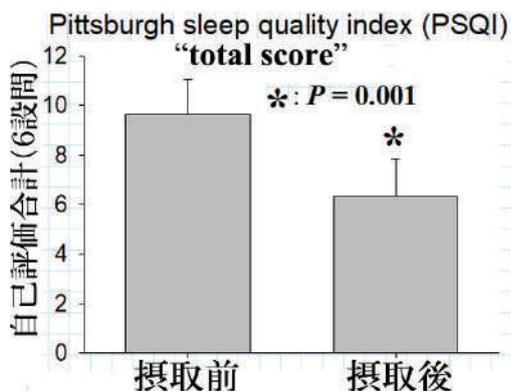


図1-1（↑）。ピッツバーグ睡眠質問票試験。試験食の摂取前後に行ったPSQI合計が有意に減少し、睡眠に関連する8項目の合計点（統合的評価）は有意に改善した（対応あるT検定： $P < 0.05$ ）。

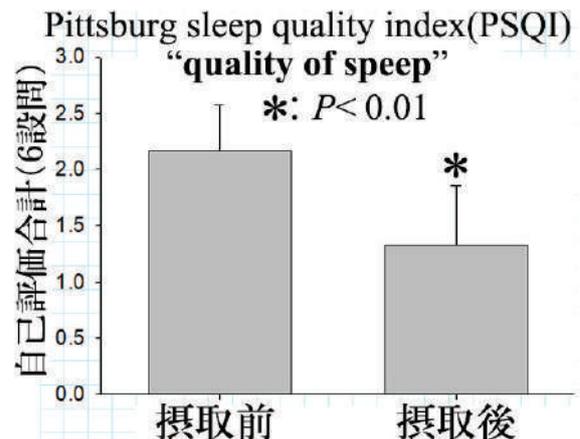


図1-2（↑）。ピッツバーグ睡眠質問票試験。試験食の摂取前後に行ったPSQIが有意に減少し、個別項目としての「睡眠の質」に関する改善効果を示された（対応あるT検定： $P < 0.05$ ）。

2. アンケート調査の結果（高スコアほど、良好）

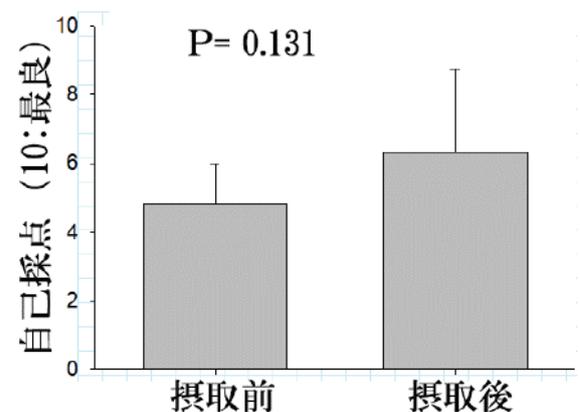


図2-1（↑）。「集中力」のBDNFライス®摂取前後での自己評価。発芽玄米BDNFライス®摂取後の自己評価「集中力」に一定の改善傾向は見られたが、有意差はなかった（Wilcoxonの符号付順位検定）。

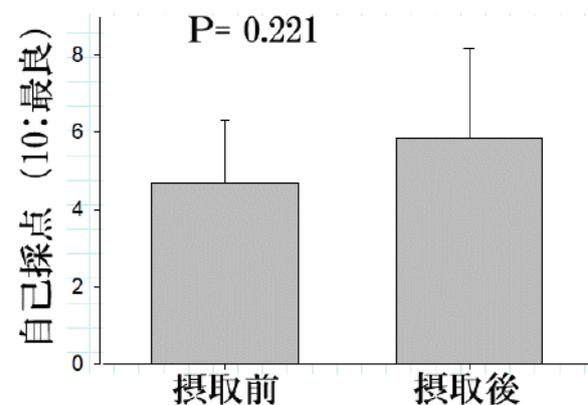


図2-2（↑）。「記憶力」のBDNFライス®摂取前後での自己評価。発芽玄米BDNFライス®摂取後の「記憶力」自己評価に一定の改善傾向は見られたが、有意差はなかった（Wilcoxonの符号付順位検定）。

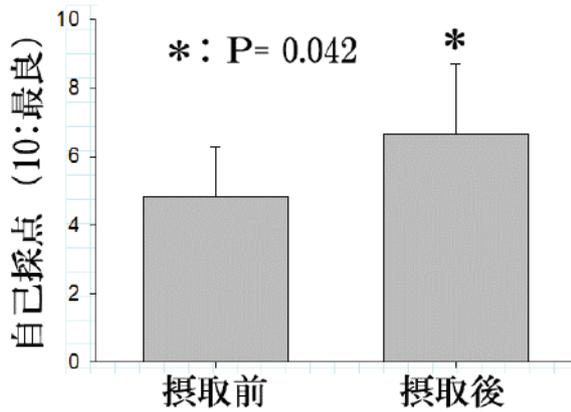


図2-3 (↑). 「気力・意欲」のBDNFライス®摂取前後での自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「気力・意欲」は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

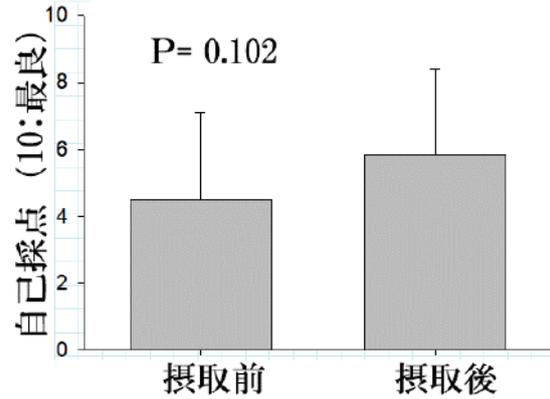


図2-6 (↑). 「精神的ストレス」のBDNFライス®摂取前後での自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「精神的ストレス」に一定の改善傾向は見られたが、有意差は無かった (Wilcoxon の符号付順位検定)。

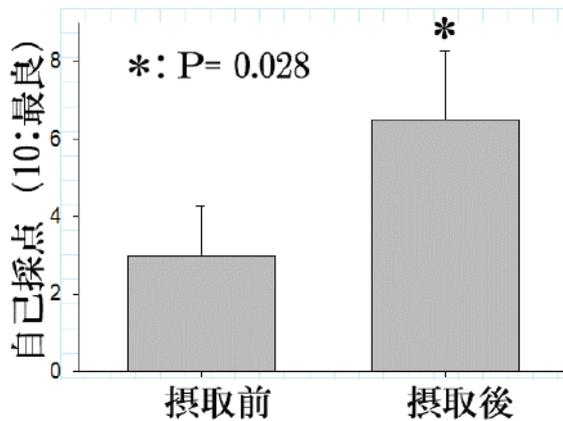


図2-4 (↑). 「身体のだるさや浮腫み」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「身体のだるさや浮腫み」は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

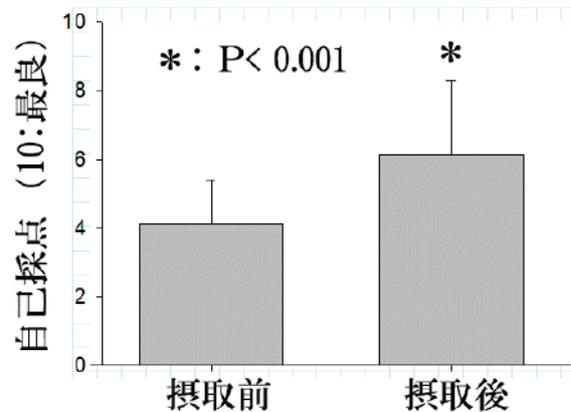


図2-7 (↑). 「すべての精神関連項目」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「精神関連/全項目 (集中力・記憶力・だるさ/浮腫み・身体の疲労度・精神的ストレス・気力/意欲)」の合計点 (統合評価) は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

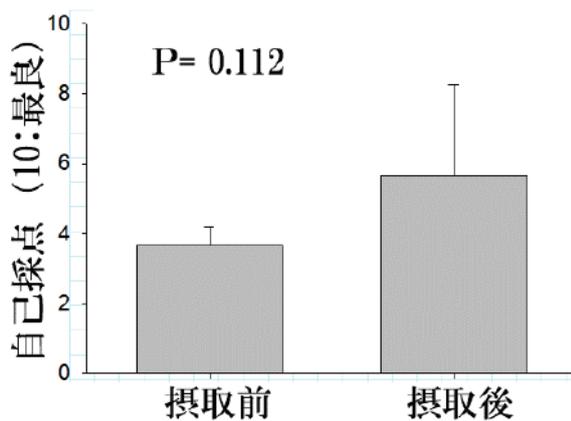


図2-5 (↑). 「身体の疲労度」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「身体の疲労度」に一定の改善傾向は見られたが、有意差はなかった (Wilcoxon の符号付順位検定)。

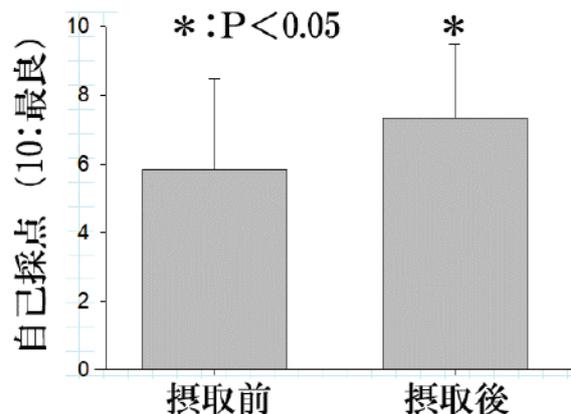


図2-8 (↑). 「胃の調子」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「胃の調子」は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

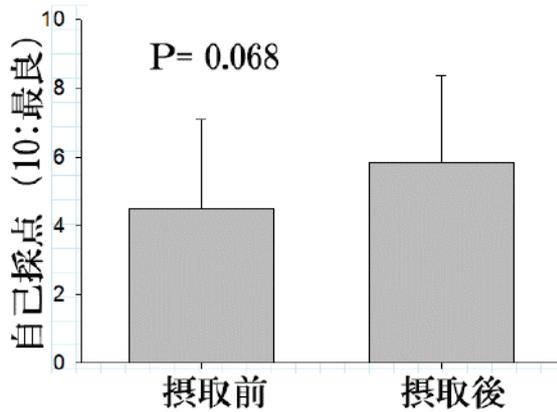


図2-9 (↑).「肌のハリ/つや/化粧のり」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「肌のハリ/つや/化粧のり」に一定の改善傾向は見られたが、有意差はなかった (Wilcoxon の符号付順位検定)。

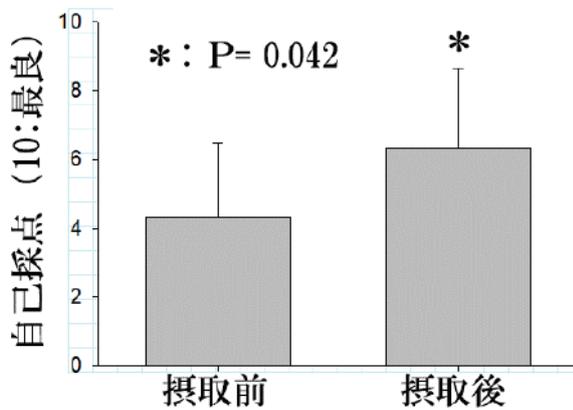


図2-10 (↑).「肌の潤い」のBDNFライス®摂取前後の自己評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「肌の潤い」は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

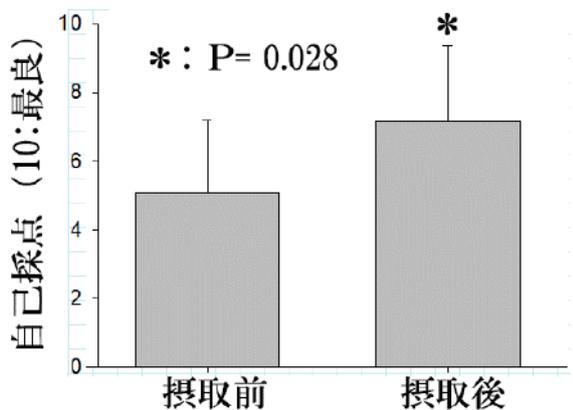


図2-11 (↑).「すべての肌関連項目」のBDNFライス®摂取前後の評価。発芽玄米 BDNF ライス®摂取後の自己評価「肌関連全項目 (潤い・ハリ/つや/化粧のり)」の合計点 (統合的評価) は有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定)。

3. パルスウオッチを用いた睡眠分析の結果

- ① (途中覚醒を含む) 睡眠時間の増加傾向 ($P=0.148$)。
- ② (途中覚醒を除く) 総睡眠 (REM+ Light +Deep) 時間の増加傾向 ($P=0.132$)。
- ③ 総 NREM 睡眠時間の増加傾向 ($P=0.126$)。
- ④ 脈拍中央値の減少傾向 ($P=0.082$)。
- ⑤ 酸素飽和度最小値の減少傾向 ($P=0.136$)。

以上の如く、試験食の期間前後に計測したパルスウオッチにおける生理的データに有意差はなかった (対応ある T 検定: $P < 0.05$)。ただし、N 数サイズの未達による Type2 error の可能性は残った。

IV. 考察

良質な独自環境で作られた発芽玄米「BDNFライス®」が、「睡眠の質」、「睡眠の質に関する全項目/総合点」、「気力・意欲」、「身体のだるさ・浮腫み」、「肌の潤い」、「肌に関連する全項目/総合点」、「胃の調子」、「肌の潤い」、及び、「精神に関連する全項目/総合点」において、優れた機能性を有することが示された。パルスウオッチによる睡眠解析では、一定の傾向は見られたものの有意差には至らず、参加者を増やしたさらなる検討が求められる。尚、本試験食に関する試験終了時に行われた自由記載上のネガティブな意見・印象はなく、食べやすさ等のポジティブな意見・印象が散見された。

近年、わが国では、糖尿病予備群を含む糖代謝異常 (Diabetes) を有する患者、または、その後の腎機能低下による透析患者が激増している。筆者は、先の大戦後に一般化された精白米から成る現代の主食が、それまでの玄米や麦飯、芋飯に比し甘く口当たりが良いものの、繊維質や、未だ同定されていない健康維持的な要素も含めた栄養素に乏しく、食直後のインスリン分泌 (抵抗性) を招きやすく、さらに、食の西洋化 (哺乳類肉=生物学的な近隣種の常食化と、それに伴う食や環境を介して感染する変性

タンパク質の体内増殖による「獲得性・緩徐進行性プリオン病」の潜在的な蔓延可能性)との時代的背景と相まって、多くの国民の健康状態、並びに、精神状態にとってマイナスに働いているのではないかと筆者は考える。

神経機能の維持はシナプスの成長と改変(を担う神経栄養因子)が支配する神経可塑性に基づき、それはビタミンB1を含むB群の摂取に依存する。しかしながら、精米技術そのものが玄米中のビタミンB群(胚芽・果皮・種皮)を除去するものであり、かつて口当たりの良い白米を好んで摂取し始めた江戸時代の富裕層(大名)は、こぞって江戸患い(脚気)に苛まれ、早世の危機に瀕したという。

明治以降に生じた日清日露戦争では、当時の軍医部長(感染症における医学の最先端であった)ドイツ留学を終えた官僚トップ: 森林太郎(森鷗外)率いる陸軍が、「(兵隊らの健康に良いと信じた)精白米食」にこだわり、当時は未だ原因不明であった脚気が蔓延(>41,000名)し、台湾を含む戦地での病死者は4千名を越えた。また、その後の日露戦争でも25万人を越える脚気患者と、2万8千名の脚気による病死者を出した(3)。

そのような事態に至った原因は、「食と病」との関連を(当時の陸軍軍医部長が)信じなかったためであるが、海軍では早くから「麦飯が脚気を予防する」と、経験上知り得ていたため、脚気の封じ込めに成功している。そのように、すでに存在していた身近な情報を、自らの知識体系の過信によって拒絶した、当時陸軍の判断が、多大な悲劇をもたらしたと言える。

「伝統的な和食」は世界に誇る我が国の「食文化の誇り」であるが、精白米を主食とする現代の国民的主食(戦後の和食)の歴史は未だ100年に満たず、明らかに戦前までは、麦米混合や玄米混合、又は、未熟な精米ごはん(〇部つき)が主流であった。栄養素に富む「麦飯」は独特の食味/食感があり、一方、玄米は通常

炊飯しても尚硬く、果皮と種皮を残すための独特の発酵臭もおいしさの妨げであった。そのため、現代人は「精白米したごはん」を主食とし、B1欠乏症は、様々な食品への添加政策により阻止されている。

自然界には同一の「種や果実」を同一個体(動物)が常食することによる「アレルギー発症機構」が存在し、それは、植物の自己防衛システムとも考えられる。近年、世界的規模で小麦(パン/麺類/グルテン)アレルギーが増加しており、同一の種(たね)を常食する限り避けられない現実である。我が国の調査によると、現在の即時型食物アレルギーの原因物質の第1位が鶏卵:33.4%、2位は牛乳:18.6%、3位は木の実類:13.5%、4位が小麦:8.8%である(以下、落花生、魚卵、果実類)(4)。

自然界に見るアレルギー発症(いわゆる種/果実の自己保存)システムは、未発芽の玄米(=植物の種)を常食することでも生じる。

古来日本人は、炊いても硬い玄米食ではなく、当時の田畑を灌漑していた、身近な小川(のせせらぎ)と、水分を通しやすい素焼き陶器などを用いて、「清らかで常に新鮮な流水」に玄米をしばらく寝かせておくことで、白米の如くに柔らかくなった(育った)「良質な発芽玄米」を食していた可能性があるかと筆者は考える。

「同一種子の常食」がもたらす食物アレルギーを回避できる、発芽をすることで、種であることから脱皮し、生体防御機構(アレルギー原としての存在価値)を失った「種の成長体(栄養に富む命の芽生え)」を食することが、今後のさらなる健康維持に役立つと考えられる。

V. 結論

発芽玄米 BDNF ライス®は手軽に「ギャバ」及び「未知の BDNF 産生増強因子(基礎的実験結果に基づく理論的・合理的推測)」を摂取することができる「新たな米加工食品」である。

BDNF ライス®を持続的に摂取した者の睡眠の質、胃腸の調子、精神状態、肌状態への自己評価が、それぞれの摂取前に比し有意に改善したことより、本発芽玄米は我が国の健康レベル増進に寄与する、精白米ごはんに代わる新たな主食となり得る。

VI. 参考文献

1. Yuriko DOI, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research* 2000; 97: 165-172.
2. 土井由利子. みの輪真澄, 内山真, 大川匡子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学* 1998; 13: 755-769.
[cited 2024 Jul 22] Available from: [20111202_02_02.pdf \(ncgm.go.jp\)](https://ncgm.go.jp/20111202_02_02.pdf)
3. 坂内正. 鷗外最大の悲劇. In. 「四章/日清戦争」、 「五章/日露戦争」、発行者：佐藤隆信、発行所：新潮社、2001. p.113-188.
4. [令和3年度食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業報告書 \(caa.go.jp\)](#)
[internet] 東京：消費者庁；2022 Mar. [cited 2024 Jul 22]. Available from: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/food_sanitation/allergy/assets/food_labeling_cms204_220601_01.pdf

次に続く「Part III」では、虚血性脳卒中の超急性期における脳血栓溶解療法を実施する際の出血性合併症を阻止し得る「MRIを用いた新たな脳梗塞診断法：EDC」を報告/解説する。

脳保護、および、脳精神機能の改善に関する研究

—Part III：脳梗塞/壊死の成立が超早期に検出できる新たな MRI 画像解析法の開発—

日本 BDNF 研究所・代表
柳本 広二

I. 緒言

本邦に於ける 65 歳以上で要介護となる原因疾患の第 1 位は「脳卒中」である。重篤な後遺症を残すこともある「虚血性脳卒中」の早期治療に関して、エビデンスに基づく内科的治療の主流は、「発症から 4.5 時間以内に実施する静注血栓溶解療法」である（推奨グレード A、エビデンスレベル：高）(1)。

MRI を用いた拡散強調画像：DWI 上に検出される“超急性期の虚血性脳浮腫”の領域と、FLAIR (T2-WI) 画像上に発症から 4.5 時間後に現れることが知られる“虚血性脳浮腫”の領域が明らかに乖離した、いわゆる DWI/FLAIR ミスマッチの存在により「虚血性脳卒中の発症から 4.5 時間以内であろうと推定することができ、その時間であれば血栓溶解療法を考慮してもよい（推奨グレード C1、エビデンスレベル：中）」とされている(1)。

「脳梗塞」とは「不可逆性細胞死＝壊死」の病理・解剖学的な診断であり、例えば、冬季・溺水後の低体温性昏睡などに見られる脳の細胞活動の停止のみでは、その後、「壊死」に至るか否かを判定できないように、一見、細胞/膜活動の停止を伴う“細胞死”に見えても、その後、細胞活動が回復することがある。

「脳梗塞」との病態は発症から 24 時間後、CT 上に初めて確認できるため、MRI/DWI 撮像法を用いた急性期虚血病巣の存在推定は、厳密な意味での「脳梗塞」とは区別し、「急性・虚血性・脳卒中」との仮の診断名（壊死前との意味）が用いられている。

MRI/DWI 撮像法は、局所的な脳浮腫を早期に検出できるが、24 時間後以降に消失する（～24%）こともあり、厳密な意味での脳梗塞「＝壊死」ではなく、いわば「壊死に至る可能性のある脳の虚血性・細胞内細胞毒性浮腫領域」である。

血栓溶解療法は、「再還流達成後の出血性合併症」の発生率を許容範囲に抑える必要があり、そのため、臨床経験を基に設定された現世界基準：「発症後 4.5

時間以内に開始する」と定められている。しかしながら 4.5 時間を超えても未だ脳梗塞に至らず、積極的な血管内・物理的・再灌流療法が予後を著明に改善する症例も少なからず存在する。

また、全体の 3 割近くを占める睡眠時虚血性脳卒中の発症時刻は基本的に不明であり、「最終の健常確認時刻」をもって発症時刻としている（推奨レベル：A、エビデンスレベル：低）。ただし、発症時刻が不明な場合でも、虚血性変化が FLAIR 画像で未だ明瞭になっていない「DWI/FLAIR ミスマッチが存在する場合」には、発症 4.5 時間以内の可能性が高く、静注血栓溶解療法を行うことを考慮しても良い（推奨レベル：C1、エビデンスレベル：中）とされている(1)。

そのように、既存の MRI/DWI が、脳虚血に伴い生じる超早期の細胞内脳浮腫を検出できたとしても、脳梗塞（壊死/細胞死）の存在・非存在を直接的に診断することはできない。

虚血性脳卒中の発症直後に「一部の脳領域がすでに脳梗塞に至り、そこに含まれる細胞膜がすでに脆弱となっており、再灌流療法導入後の出血性合併症リスクが高まっている」とのことを、急性期に的確安全に診断することができれば、出血性合併症による後遺症の増大を防ぎ、或いは、「発症後 4.5 時間以内の開始」との血栓溶解療法の現在の適応基準を拡大できる可能性がある。

すなわち、脳梗塞という「細胞死（壊死）が確立/成立した瞬間」と、「それ以降の時間帯」を判定できる新たな脳画像診断法が求められている。

II. 対象・方法

致死率が低く再現性が高い「一過性局所脳虚血 3 血管閉塞 (3-VO) マウス・モデル」(2)に、7 T-MRI 装置を用いた。脳虚血開始 30 分後より MRI 装置ガントリー内に全身麻酔下のマウスを置き、各種生理機能をモニターしつつ、30 分～1 時間間隔に計 10 時間

のT2-WIに基づくT2シグナル強度 (T2-SI/RAREseq) 測定と拡散強調画像 DWI に基づく ADC マップ (ADC map/EPIseq) を作成した。虚血開始24時間後、再度の全身性深麻酔下に取り出し、TTC 染色に基づく4領域 (ROI-1~4、図1) を設定し、再灌流による出血性リスクが高まる脳梗塞領域のMRI上での超急性期から急性期の特徴を調べた。

III. 結果

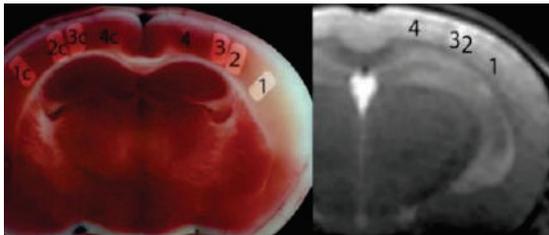


図1. 虚血開始24時間後のTTC染色(左)とT2WI(右)。TTC染色に基づく4つのROIを設定した。ROI-4: 虚血に至らなかった領域、ROI-3: 大多数の細胞が生存した領域、ROI-2: 大多数の細胞が壊死した領域、ROI-1: 全細胞が死滅した領域。

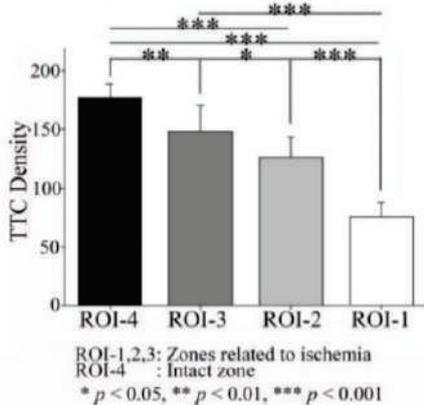


図2 (↑). 各ROIでの虚血開始24時間後のTTC染色濃度。すべてのROI間に有意差があり、それぞれの生存、又は、死滅程度(壊死細胞の密度)が異なることが確認された(One-WayANOVA)。

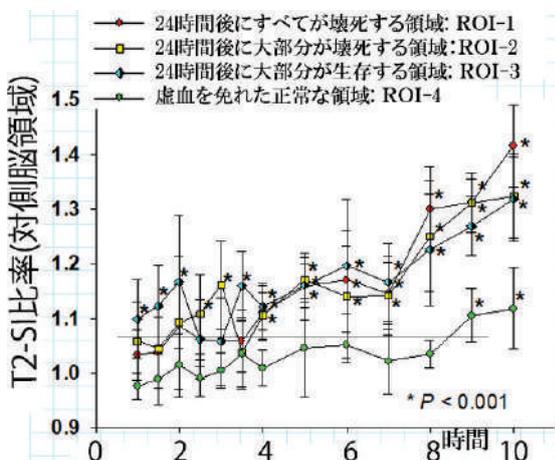


図3 (↑). 各ROIのT2SI対側比、基準値: 1.0との有意差検定。T2-SIに見られる超急性期の血管性/間質性浮腫はROI-1 (ischemic core)

ではなくROI-2 (dying zone)に出現/発展し、また、無虚血領域(ROI-4)の9時間後以降にも出現し、さらに、血管性/間質性浮腫の正常域への波及も見られた(One-WayANOVA)。

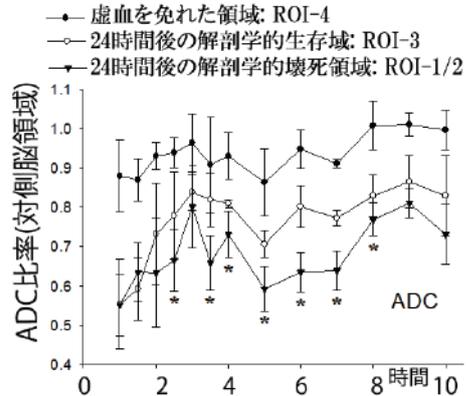


図4 (↑) 各ROIのADC対側比、ROI-4との有意差検定。虚血開始2.5時間後、ADC対側比が有意な低下を示したが、9.0時間後には同有意差が消滅し、壊死兆候となる数値上の不可逆的変化(変換点)は見られなかった(One-WayANOVA)。

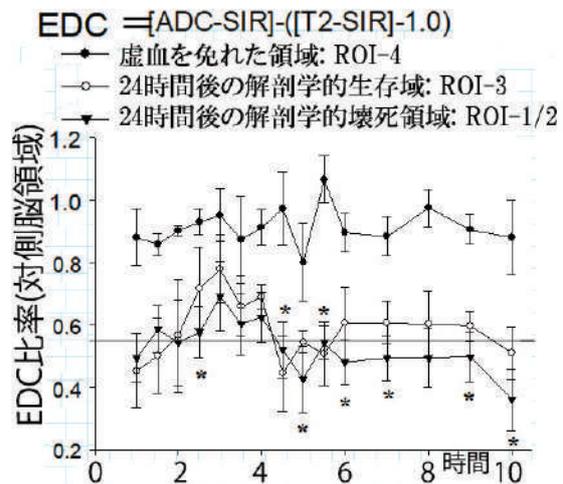


図5 (↑). 各ROIのEDC対側比、有意差検定は無虚血領域: ROI-4との比較。多くの細胞が生き残るROI-3に有意な低下は生じず、虚血開始4.5時間以降、(24時間後に)壊死に至ることが明らかな領域(ROI-1/2)での「不可逆/持続的なEDC対側比の低下」が観察された(One-WayANOVA)。

T2-WIに基づくT2-SIやDWIに基づくADCマップなど、従来撮像法・単体では、壊死への突入時点となる不可逆性への移行(変換点)を捉えることができなかったが、ADCに含まれる血管性/間質性ノイズを取り除いたEDC対側比・対正常域比較は、虚血発症4.5時間以降、「脳梗塞と見なされる有意で持続的な低下(変換点)」を示した。

IV. 考察

細胞内/細胞毒性浮腫が回復したとは考え難い虚血開始8時間以降におけるADCの「奇異性上昇」(図4)は、「急性期ADCが細胞内/細胞毒性浮腫のみな

らず、血管性/間質性浮腫の影響を受けていること」を示唆した。

本研究により、T2-SI に見る血管性/間質性浮腫（血管から間質に漏出した自由水増加）が超急性期から生じ、正常域にも拡大することが明らかとなった。ADC とは、細胞外・細胞内の「すべての部位における拡散係数の（見かけ上の）平均値」であり、当然ながら「血管性・細胞外・間質性浮腫」の影響も受けている。

新たに開発した「EDC 対側比」は、「超急性期から生じる①血管性/間質性浮腫による細胞圧迫に伴う細胞内拡散係数の【細胞内/細胞毒性浮腫に依らない、見かけ上の ADC 低下」と、②その後の細胞間腔の増大による細胞密度の低下と対象 voxel の希薄化に伴う【細胞内/細胞毒性浮腫をマスクする、見かけ上の ADC 上昇】の双方を排除した【より限定された細胞内拡散係数の低下】であり、より本質的な細胞内/細胞毒性（＝致命的）浮腫の指標となり得る。

別の言葉では、超急性期の血管性/間質性浮腫の発生による ADC の奇異性低下（cell compressions in the ultra-acute phase）と、その後の血管性/間質性浮腫の進行による ADC の奇異性上昇（dilutions of cell densities in the acute phase, T2 shine through = cellular edema:masking artifacts on cytotoxic edema formation on ADC）を補正した EDC 対側比の対正常域比較：55% 以下への低下は、これまでの ADC に比し、より正確な「致命的/不可逆的な細胞内/細胞毒性浮腫の検出法」となり得、これを用いた脳梗塞発症後の血栓溶解療法に関する適応決定/拡大への道が期待される。

過去の大規模臨床研究では発症 4.5 時間以内に血栓溶解療法を開始した際の症候性頭蓋内出血の発症率：3.5% に対し、6 時間以内に使用を開始した場合は 7.7% であった（(1)内引用文献）。本研究により、局所一過性脳虚血の発生 4.5 時間後に、EDC 対側比・対正常域比較による細胞内/細胞毒性浮腫が不可逆的となったことより、「虚血開始後の細胞死、最短発生時間」がヒト（経験値）とマウス（実験値）で一致することも明らかとなった。

ヒトを含む恒温動物の生理的な時間速度と寿命の長さは体重の 1/4 乗に比例する(3)（体重が 10 倍になると命の時間が 1.8 倍に伸びる）ことより、各固体に「命」ある限り“4.5 時間との動物/生理時間”は

すべての動物種で異なっている（例えば、クモ膜下出血後の脳血管攣縮のピークは、ラット：24 時間、ウサギ：48 時間、犬：72 時間、ヒト：6 日）。

しかし、それぞれの「生」が終了し、「死」が確定した時以降は、生物活動に関連した「各固体の生物時間」が「普遍的物質的な時間」に移行すると考えられる。様々な動物内に流れる生物時間は上の如く体重（body size）に依存するが、細胞（又は、一個体）が壊死過程に突入した時以降、たとえ、それらが動物体内にあった（個体の一部分）としても「死に至った個々の細胞は、普遍的な物質時間に支配される」ことが示された。

急性期治療介入に関して、虚血開始後の「（正常血圧に耐えられなくなった細胞膜からの組織内出血が高い確率で生じ得る）壊死性細胞破壊/細胞膜の脆弱化」が確立するまでの最短時間が「4.5 時間」であり、逆に言えば、「壊死性細胞膜の脆弱化」は、少なくとも虚血開始後 4.5 時間まで生じない、とも言える。

尚、本研究は一過性局所脳虚血を用いたが、再灌流を伴わない（細胞破壊が比較的遅延する）永久局所脳虚血では、壊死に至るまでに 4.5 時間以上を要すると推測される。ただし、「一過性」、又は、「永久」虚血は、あくまでも分類表現であり、側副血行の豊富な脳領域では脳血流が完全に途絶えることはなく、一過性/永久いずれも、原則、局所脳血流は時間経過と共に改善し、その改善（速度）を待てなかった細胞のみが壊死に至る。すなわち、臨床的治療の介入は、いかに「自然に生じる脳血流の改善」を早められるかにかかっている。

以上、ADC 対側比（血管性/間質性浮腫と細胞内/細胞毒性浮腫の合算）から T2-SI 対側比（血管性/間質性浮腫）を引いた EDC 対側比・正常域比較の 55% 以下への低下は、脳細胞の不可逆的・持続的変化であり、細胞壊死を反映すると考えられた。

EDC 値の正常な脳領域との有意差の検出は、虚血発症後超急性期の壊死の判定、及び、そこから逆算される脳虚血の発症時刻を推測できる、新たな MRI 脳梗塞急性期診断法となり得る。

V. 研究協力者

園見純一郎・国立循環器病研究センター・放射線医

学部・上級研究員（現・大阪大学大学院生命機能研究科・特任講師）

中城有香子・国立循環器病研究センター・分子病態部 疾患分子/脳外科研究室・研究員

趙強・国立循環器病研究センター・分子病態部 疾患分子/脳外科研究室・留学研究員

百崎 希・国立循環器病研究センター・分子病態部 疾患分子/脳外科研究室・研究補助員



本研究結果は、Molecular Neurobiology, 2019,56,658-670.に報告した（右上 QR code）。

VI. 参考文献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 in [脳卒中治療ガイドライン \(jsts.gr.jp\)](https://www.jsts.gr.jp) [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA03.pdf>
- 2) Yang D, Nakajo Y, Iihara K, et al. An integrated stroke model with a consistent penumbra for the assessment of neuroprotective interventions. *European Neurology* 2014; 71:4-18.
- 3) Lindstedt S.L., Calder W.A., Body size, Physiological time, and Longevity of Homeothermic Animals. In: *The Quarterly Review of Biology*, Stony Brook University Press, 1981; 56(1).



以下、本指定研究に基づく助成を受けた研究成果。

1. Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Hori T, Repeated application of an electric field increase BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance. *Brain Res.* 2008; 1212:79-88.
2. Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, et al. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res.* 2008; 1241:103-109.
3. Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, et al. Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke*

2009; 40: e606-613.

4. Xue J-H, Yanamoto H, Nakajo Y, et al. Induced spreading depression evokes cell division of astrocytes in the subpial zone generating neural precursor-like cells and new immature neurons in the adult cerebral cortex. *Stroke* 2009; 40: e606-613.
5. Zhang Z-W, Yanamoto H, Nagata I, et al. Platelet-derived growth factor-induced severe and chronic vasoconstriction of cerebral arteries: proposed growth factor explanation of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2010; 66:728-735.
6. Yanamoto H, Kataoka H, Nakajo Y, et al. The Role of Host Defense System in the Development of Cerebral Vasospasm: Analogies between Atherosclerosis and Subarachnoid Hemorrhage. *European Neurology* 2012; 68:329-343.
7. Yang D, Nakajo Y, Iihara K, et al. Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, for patients with diabetes mellitus type 2, induces tolerance to focal cerebral ischemia in non-diabetic, normal mice. *Brain Res.* 2013; 1517:104-113.
8. Yang D, Nakajo Y, Iihara K, et al. An integrated stroke model with a consistent penumbra for the assessment of neuroprotective interventions. *European Neurology* 2014; 71:4-18.
9. Nakajo Y, Yang D, Takahashi JC, et al. ERV enhances spatial learning and prevents the development of infarcts, accompanied by upregulated BDNF in the cortex. *Brain Res.* 2015; 1610:110-123.
10. Nakajo Y, Zhao Q, Enmi JI, et al. Early detection of cerebral infarction after focal ischemia using a new MRI indicator. *Molecular Neurobiology* 2019; 56:658-670.

VII. 謝意

「脳保護、および、脳精神機能の改善に関する研究」を長きにわたり指定/助成いただいた、循環器病研究振興財団、ご担当者様、並びに、御支援いただいたすべての方々に、深く感謝いたします。

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術と ステントグラフト内挿術の比較

京都大学大学院医学研究科 器官外科学 心臓血管外科・教授

湊 谷 謙 司

I. 緒 言

大動脈瘤・大動脈解離に対する外科治療成績の向上は著しく、本邦の成績は欧米における成績を凌駕しつつある。特に、正中切開からの上行・弓部大動脈置換術は安定した成績を示し、特殊な施設ではなく一般的な施設でも安全に施行しうる時代となった。その一方で、高齢者社会に伴う対象疾患の高齢化が問題となっており、より低侵襲である弓部分枝の血流温存の工夫を行ったステントグラフト内挿術 (Arch-TEAVR) も機種、手技の改良により一般的な手技として広まり、現在では標準的方法として定着した。

ステントグラフト内挿術は特に腹部大動脈においては、人工血管置換術との比較を目的としたランダム化試験も行われており、その短期成績の非劣性と遠隔期成績の劣性が示されている。しかし、より高侵襲な外科治療である弓部大動脈に対しての治療戦略として、この腹部でのデータを鵜呑みにすることは出来ない。

弓部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の望ましい適応については、積極的に検証されるべきである。しかしながら、これまでは遠隔期を含めた大規模な比較検討はなく、また弓部分枝の血流温存に関連した脳合併症の遠隔期に及ぶ検証報告はない。そこで、京都大学心臓血管外科とその関連病院における症例をデータベースとして、弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術と

ステントグラフト内挿術とを比較する研究を行った。いったん、米国胸部外科学会での口演で報告したが、今年度は統計を専門とする先生の指導を仰ぎ、Propensity score matching の方法を変えて再度分析し直した。分析結果を昨年どの報告と重複するが、下記に示す。

II. 対象・方法

①2008年から2019年までの間に京都大学心臓血管外科並びに5つの関連施設における弓部大動脈疾患に対する1091例の手術症例を対象とした。Open arch repair (OAR)はエレファントトランク法の併用の有無には関わらず正中切開のみで一期的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものをEndovascular arch repair (EAR)とした。急性A型解離、大動脈基部置換を併施したもの、広範囲大動脈瘤、中枢部のランディングゾーンがzone3を越えたEARは除外した。OARは約721例、EARは331例であった。全患者およびPLZがzone 0/1 (N=144)、zone2 (N=187)のそれぞれの患者集団について、2:1 propensity score matching (PSM)を用いてOAR群とEAR群を比較した。追跡期間はOAR群で52±36カ月、EAR群で52±39カ月であった(P=0.95)。

Ⅲ. 結果

結果 1 (全患者) : OAR 466 例、EAR233 例が抽出された。在院死亡に差はなかった (OAR: 6.7%, EAR:7.7%, P=0.71)。全生存期間は OAR 群で延長が認められ (log-rank test: P<0.001, HR: 1.76)、5, 10 年生存率はそれぞれ (以下 OAR, EAR) 81.8%, 67.3% および 58.2%, 39.2% であった。大動脈関連死回避期間も同様の結果を認めた (log-rank test: P=0.005, HR: 1.87)。

結果 2 (PLZ zone 0/1) : OAR 260 例、EAR 130 例が抽出された。在院死亡に差はなかったが (OAR: 6.9%、EAR: 9.2%、P=0.55)、全生存期間 (log-rank test: P<0.001, HR: 2.27)、大動脈関連死回避期間 (log-rank test: P=0.008, HR :2.07) ともに、OAR 群で延長を認めた。

結果 3 (PLZ zone2) : OAR 294 例、EAR 147 例が抽出された。在院死亡は OAR が 6.8%、EAR が 4.1% と有意差はなく (P=0.35)、全生存期間 (log-rank test: P=0.29, HR: 1.23)、大動脈関連死回避期間 (log-rank test: P=0.98, HR: 0.99) においても有意差は認めなかった。

Ⅳ. 考察

同じデータベースを利用し、また統計の専門家に共著に加わっていただき、再度データの見直しを行った。前回の検討では Propensity score matching でかなりのデータが利用されなかったが、2:1 のマッチングを行うことでより多くのデータを結果的に利用することとなった。その結果として、概ね同様ではあるが、以下のような結論を得ることができた。すなわち、遠隔期生存期間と大動脈関連死回避期間からは OAR が第一選択と考えられた。PLZ が zone 2 に限れば、在院死亡を含めて差が無く EAR は有用な選択肢となる。一方、PLZ が zone0/1 の場合、在院死亡に差が無いものの遠隔期成績は不良であり、EAR の選択は慎重に行う必要がある。

ハイブリッド手術室が普及し、またデブランチを要する弓部に対する EAR の技術に習熟するこ

とで、EAR の成績がより向上してくる可能性はある。また、近未来に欧米で実績を示した枝付きのステントグラフトが本邦でも上市される。ステントグラフトは有効な外科的処置であることに意義を唱えることはないが、今回の結果からは徒に EAR を選択する必要はなく、その適切な使用を考慮することがより重要であることが示されたと筆者らは考える。また、open conversion が近年増加してきている現状からも、ステントグラフト治療は適切な患者選択と厳格な経過観察が不可欠であろうと考える。

Ⅴ. 結論

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較研究を行った。本研究は、昨秋の欧州胸部外科学会で口演される演題に選択され、現在 *Europena Journal of Cardiothoracic surgery* 誌に投稿中である。今後は、本邦でも使用可能となる枝付きのステントグラフトを含めて、新たなステントグラフトを含めて再度検討する必要があるだろう。また、本研究と並行して行っていた、MRI による微少脳梗塞の検討では、OAR 後のいわゆる silent stroke が無症状とは言え全症例の 40% 程度に発生していたことが明らかとなった。術式としては完成したと思われる OAR もより良い成績を目指して、改良を続けていく必要があるだろう。

Ⅵ. 研究協力者

湊谷 謙司	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・教授
池田 義	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・准教授
松尾 武彦	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・講師
山崎 和裕	島根大学医学部外科学講座 循環器外科学・教授
金光ひでお	北野病院 心臓血管外科・部長

坂本 和久 浜松労災病院
心臓血管外科・副部長
松田 均 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・部長
上原 京勲 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・医員
井上 陽介 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医員

VII. 参考文献

なし

心不全に対する外科的治療法の開発

心房細動に対する外科治療「Maze 手術」の進歩と新しい知見

東京医科歯科大学 心臓血管外科学分野・教授

藤田 知之

I. 緒言

高齢化と最近の医療機関における検査環境の充実に伴い心房細動の有病率は上がり、内科的な治療である「カテーテルアブレーション」の施行数は年々大きくなっている。そんな中で、外科的な心房細動治療である「Maze 手術」も注目されている。心房細動は弁膜症などの心臓の器質的疾患に伴って発生し心不全として発見されることも多い。器質的疾患の外科的治療に伴って Maze 手術を行ったり、単独で行われることもある。

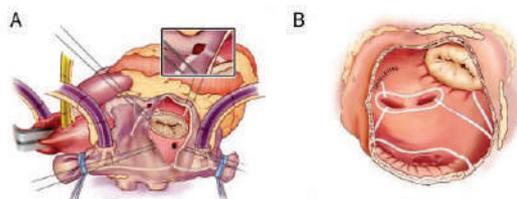
1992 年ごろにはじめて日本で Maze 手術が行われた。Cox らが開発した Maze 手術[文献 1]は主に肺静脈隔離とマクロエントリーを物理的に切断する手術で良好な成績が得られたものの、心房を広い範囲で切断し再縫合するこの手術は出血が多かった。その後、より安全に手術を行うためにクライオデバイスが開発された。これは-60 度までデバイス先端を冷却でき、これを対象に押し付けることで心房壁を冷凍・凝固させ、組織を壊死させ電気的に絶縁帯を作成するものである。また、ラジオ波 (RF) を用いて組織を焼灼するデバイスも開発されている。これは基本的にはバイポーラーで挟んだ組織にラジオ波を通电させることで組織を壊死させ絶縁帯を作る。組織深達度に優れる冷凍凝固の方が一般的には成績が良いと言われている。この項では最近のトピックスを中心に Maze の成績や適応について述べる。

II. Maze 手術の基本的な方法

現在の Maze 手術の基本は Cox-Maze 手術を発展させた Cox-Maze IV といわれる cut and saw とアブレーションを組み合わせた方法であり、図 2[文献 2]に示すように左房と右房に対して行う。右房 (A) は、

右房切開に加えて、上大静脈・下大静脈へのライン、切開線からの三尖弁へのライン、右心耳と右心耳から三尖弁へのラインをラジオ波とクライオを併用してアブレーションする。左房は右側左房を切開し、アブレーションは肺静脈隔離とそれぞれを繋ぐ左房天井と下壁のライン、肺静脈隔離のラインから左心耳、切開線から僧帽弁輪へのラインに対して行う。左心耳は閉鎖する。

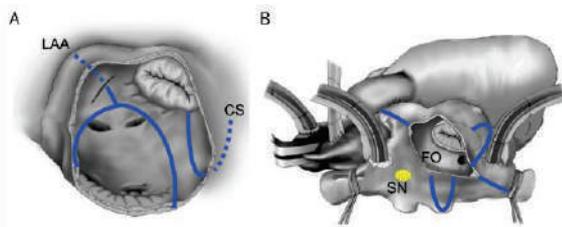
図 2 : Cox-Maze IV の切開線とアブレーションライン (文献 2 より引用)。右房 (A) と左房 (B)



国立循環器病研究センターでは、Cox-Maze に倣った Maze 手術を行ったところペースメーカー植え込み術 (PMI) を必要とする洞不全の症例が散見された。また同方法は心停止時間を長くし出血も多かったため、可能な限りクライオデバイスを使いアブレーションのラインを簡略化する方法 (Modified Cryo-Maze 法、図 3) を開発し 2001 年より行なっている[文献 3]。右房は右房切開に加え、下大静脈、卵円窩、三尖弁輪、右心耳へのライン。左房は、右側左房を切開し僧帽弁輪と冠静脈洞へのライン、BOX での肺静脈隔離に加えて同隔離から左心耳へのラインを行う。Cox-Maze IV との違いは、ラジオ波措置を用いないこと、SVC のラインを排除したこと、三尖弁輪へのラインは一つにしたこと、肺静脈隔離は BOX にしたことなどである。アブレーションの回数

が少ないので心停止時間の短縮に貢献する。同法のPMIの発生率は751例中、入院中は1.6%、平均観察期間4.5年の中の遠隔機で7.3%であった[文献4]。また、1年後の洞調律復帰率は約91%であった。これらの結果は諸家の報告に比べても遜色なく一つのスタンダードとして受け入れられているように思われる。

図3: Modified Cryo-Maze法の切開線とアブレーションライン(文献4より引用)。左房(A)と右房(B)



III. Maze成功のための患者選択

カテーテルアブレーションにおいては発作性Afが良い適応と言われ、正常心サイズや若年者であることも患者選択基準となっている。外科的なMaze手術は一般的に弁膜症などに併存するAfを対象とするため、持続性であることが多く罹患期間が長く左房径も大きいことが多い。しかし、心電図のf波の振幅が低い症例、拡大しすぎた左房の症例、10年を超えるAf罹患期間の症例に対してはMaze手術といえども有効性は低い[文献3]。同様に高齢女性、心筋症や弁膜症に合併するAfは再発が多いと言われている。それは、心房壁が極度にストレッチされリモデリング、つまり繊維化が進んでしまうから、と考えられている。結果として多発性のサーキット、マイクロエントリーができるため心電図のf波の振幅が低くなり細かい波となる。

我々はMaze手術を施行した持続性Afの患者450例のデータから再発のリスクスコアを作成した(表1)[文献5]。再発に影響を及ぼした因子を多変量解析で抽出し、それぞれのodds ratioをもとにリスクスコアを算出した。心電図のV1リードのf波が0.2mV未満であれば4点、Af歴が5年以上で3点、エコーでの左房容積/対表面積が100mL/m²以上で2点、70歳以上の高齢者は1点とし最高点数(リスクスコア)を10点とした。結果としてリスクスコアが高ければ高いほど再発率が高いことがわかった。特

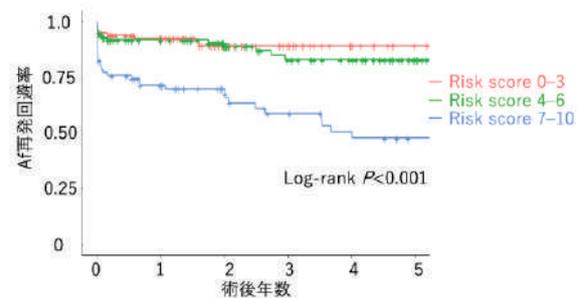
に7点を超えると再発率が高かった(図4)。逆にスコアが引く症例は5年の再発回避率は90%近くあり有用な治療法と示された。

このことから、リスクスコアが低い患者は積極的にMaze手術を行うべきだと考えられた。一方で、低侵襲なクライオMaze手術といえども手術侵襲はあるし、心停止時間は延長するので総合的に有用性と効果、リスクを考えMaze手術をするかどうか判断すると良い。

表1: Maze術後Af再発のリスクファクターと点数

Risk factors for AF recurrence	Odds ratio (95%CI)	Assigned points
F wave on V1 <0.2 mV	3.38 (1.77, 6.44)	4
AF duration >5 years	2.88 (1.62, 5.10)	3
LAV index >100 mL/m ²	1.94 (0.98, 3.84)	2
Age >70 years	0.74 (0.42, 1.30)	1
Maximum score		10

図4: 点数によるMaze術後Af再発回避率。リスクスコアが高いほど再発が多かった。

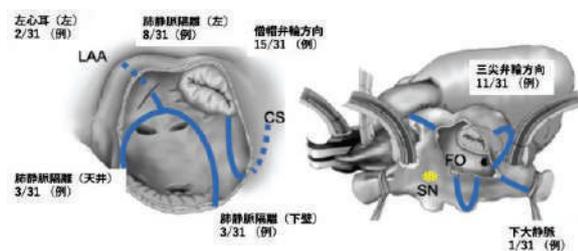


IV. Mazeのtips & pitfalls

Maze手術を行った後に再発することはある。803例のMaze手術を行った症例の中で再発した31例にカテーテルアブレーションを追加した[文献6]。Maze手術が不十分でギャップが存在したのは、僧帽弁輪方向、三尖弁方向、左側肺静脈に多く、それぞれ15例、11例、8例であった(図5)。僧帽弁輪周辺は組織が厚くなっており貫壁性のアブレーションが難しい。このデータをもとに我々は、心外膜側から行う冠静脈洞方向のラインを内側からの僧帽弁方向のラインと重なるようにし、サンドイッチする形で貫壁性のアブレーションを意識するようにした。それ以降は再発が減ったように実感している。三尖弁方向と左側肺静脈は心房内からクライオアブ

レーションする場合、うまく展開しないとシワになることがある。シワの部分のしっかり伸ばしてアブレーションラインが途切れないようにしなければいけない。左房は壁が厚いので貫壁性のアブレーションがそもそも難しいので、不十分な可能性があれば2度目のセッションを躊躇しないことは重要である。

図5：Maze 術後に Af が再発した症例に対してカテーテルアブレーションを行った 31 症例の検討。それぞれのアブレーションラインのギャップを確認した。



先述したように Maze 手術を施行しても残念ながら再発する症例は存在する。また、Maze 術後に頻拍が出現することもある。そんな時は循環器内科と相談してカテーテルアブレーションを行い原因の究明と治療を施行すべきである。ハイブリッド治療はあらゆる分野で進められており、それこそがハートチーム医療といえる。

V. MICS での挑戦

内科的にはアブレーションの技術が高まり、左心耳閉鎖デバイスも発展しつつある。外科も低侵襲な手段を患者に提案できると良い。ロボット僧帽弁形成術や MICS (小切開) での Maze 手術や肺静脈隔離はその一つである。

ロボットや MICS による僧帽弁形成術や弁置換術に伴う Maze 手術は一般化している。正中切開と同様に手技を行うが、左肺静脈へは心房内側からのアプローチとなるのでクライオアブレーションで行うこととなる。MICS の視野においては左肺静脈と三尖弁方向にギャップが生じやすいのでよく心房のシワを伸ばして行うと良い[文献6]。一方で冠静脈洞方向はアプローチしやすいのでギャップは生じにくい。

孤立性の Af に対しては、それほど症例があるわけではないが、MICS なら手術を受けたい、という患者はいる。ガイドライン上も症候性であれば Class

IIa であるのでハートチームで話し合って適応を決める。我々は 20 例の孤立性 Af に対して左心耳閉鎖を伴う MICS—Maze 手術を施行した[文献7]。手術適応は脳梗塞既往及び症状のある Af であった。手術方法は通常の僧帽弁に対するアプローチと同様であり、MICS の経験のある術者なら施行可能な手術である。治療後は全例において洞調律に復帰したが、遠隔期に 3 例再発し、これらの症例に対してカテーテルアブレーションを施行した。結果として再度全例洞調律に復帰した。この良好な成績を見るとカテーテルアブレーションの適応がない症例に対しては良い選択であると考えられた。

VI. 考察

Af の有病率は高く、年々治療率も上がってきている。Af は慢性心不全に密接に関係しており、リズムコントロールが重要であることは明白である。その中で内科的な治療 (洞調律復帰) が困難な症例や器質的心疾患を伴う症例は Maze 手術が適応となる。あまりに長い罹患期間の症例や心房のリモデリングが高度な症例は根治が難しいが、カテーテルアブレーションよりは治療率が高く、持続性 Af の患者にとっては良い選択となる。

今後はハイブリッド治療も視野に入れて、ハートチームが機能してより良い治療を患者に提案できる体制を作ることが重要であると考えます。

VII. 研究協力者

福嶋五月・国立循環器病研究センター・心臓外科部長
川本尚紀・国立循環器病研究センター・心臓外科医長
甲斐沼尚・国立循環器病研究センター・心臓外科医長
田所直樹・国立循環器病研究センター・心臓外科医師
角田宇司・国立循環器病研究センター・心臓外科医師
生田亜由美・国立循環器病研究センター心臓外科医師

VIII. 参考文献

1. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;101:569-83.
2. Weimar T, Schena S, Bailey MS, et al. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. Circ Arrhythm

- Electrophysiol 2012;5:8-14.
3. Fujita T, Kobayashi J, Toda K, et al. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Dec;140(6):1332-7.
 4. Kakuta T, Fukushima S, Minami K, et al. Incidence of and risk factors for pacemaker implantation after the modified Cryo-Maze procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Sep;166(3):755-766. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.10.064.
 5. Kakuta T, Fukushima S, Minami K, et al. Novel risk score for predicting recurrence of atrial fibrillation after the Cryo-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Jun 14;59(6):1218-1225. doi: 10.1093/ejcts/ezaa468.
 6. Kakuta T, Fukushima S, Minami K, et al. Outcomes and residual gap analysis after the modified cryomaze procedure performed via right minithoracotomy versus sternotomy. *JTCVS Open.* 2023 May 7;15:176-187.
 7. Fukushima S, Suzuki K, Kawamoto N, et al. Launching minimally invasive stand-alone maze procedure for atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2022 Feb;79(2):219-225.

先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した 外科治療法の開発

—内臓錯位を伴う機能的単心室症に対する外科治療成績—

国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長
盤井成光

I. 緒言

内臓錯位症候群 (Heterotaxy syndrome; HS) は、初期胚発生時の左右軸決定の障害によって引き起こされる、心臓および心臓外のさまざまな先天異常を特徴とする [1]。その HS を伴う機能的単心室 (functional single ventricle; fSV) の治療成績は未だ満足できるものではなく、右側相同心 (right isomerism heart; RIH)、肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖、および房室弁逆流はすべて死亡のリスク因子であると報告されている [2-8]。また RIH では、無脾症候群に伴う免疫力低下に起因するウイルス感染、難治性心房性不整脈や腸回転異常症などの他の要因も死亡リスクとして知られている [9-11]。

これまで fSV における手術介入時の年代が Fontan 手術への到達率や Fontan 術後の予後に影響を及ぼすことが報告されてきたが [12-16]、一方で最近 20 年の目覚ましい医学の発展に伴う本疾患群の成績向上に関する報告はない。

このような背景から、我々は HS を伴う fSV の長期遠隔成績における手術時年代の影響を評価し、さらに遠隔予後を改善するために、死亡リスク因子および Fontan 到達因子を検討した。

II. 対象・方法

対象は 1978~2021 年の間に当センターにおいて初回手術介入を行った HS を伴う fSV の 279 例。

手術記録、心エコー検査、心臓カテーテル検査、および外来診療記録から、1. 段階的単心室手術による治療アルゴリズム、2. 全生存率および手術年代別の生存率、3. 死亡リスク因子および Fontan 到達因子を検討した。手術年代が治療成績に及ぼす影響をみるため、初回手術の手術年に基づいて、era 1 (1978~1989 年、n=71)、era 2 (1990~1999 年、n=98)、era 3

(2000~2009 年、n=64)、era 4 (2010~2021 年、n=46) の 4 つの年代に分けて評価した。

統計解析は統計ソフト: R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing)を用いて行った。

III. 結果

患者背景は RIH が 228 例 (82%)、左側相同心 (left isomerism heart; LIH) が 51 例 (18%)で、総肺静脈還流異常合併 120 例 (43%)、中等度以上の房室弁逆流 66 例 (24%)、肺動脈閉鎖 116 例 (42%)であった。

Fontan pathway の治療アルゴリズムとその転帰を図 1 に示す。226 例で両方向性 Glenn 手術 (BCPS) の前に少なくとも 1 回の姑息手術を行い、うち 96 人 (43%) が死亡した。初回姑息手術の内訳は体肺動脈短絡 107 例 (47%)、総肺静脈還流異常修復 59 例 (26%)、肺動脈絞扼 28 例 (12%)、房室弁形成 10 例 (4%)、心室-肺動脈導管 8 例 (4%)、Norwood 手術 3 例 (1%)、他 11 例 (5%)。初回手術時年齢は 2.3 [0.9-11.7]ヶ月 (中央値[四分位範囲])で、58 人 (21%)が新生児期に初回手術を施行した。Fontan 手術施行 133 例中、病院死 4 例を除いた、いわゆる Fontan 手術到達例は 129 例 (46%)であった。

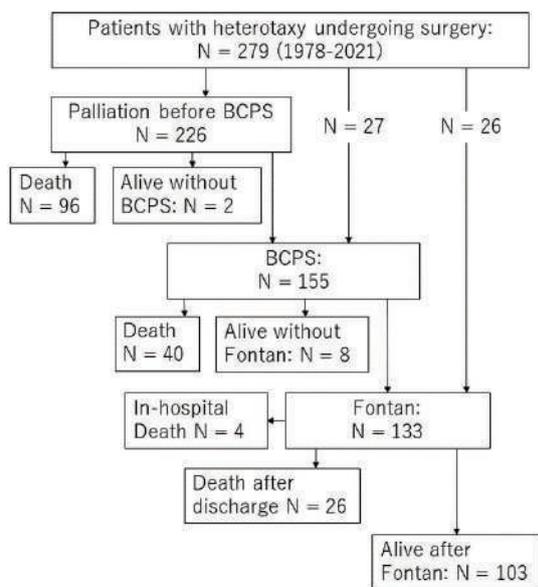


図1 治療アルゴリズムと転帰

観察期間は中央値 10 年（最大 40 年）で、全体の生存曲線を図 2 に示す。初回手術から 1、5、10、20、30 年後の生存率はそれぞれ 70%、52%、47%、41%、36% であった。

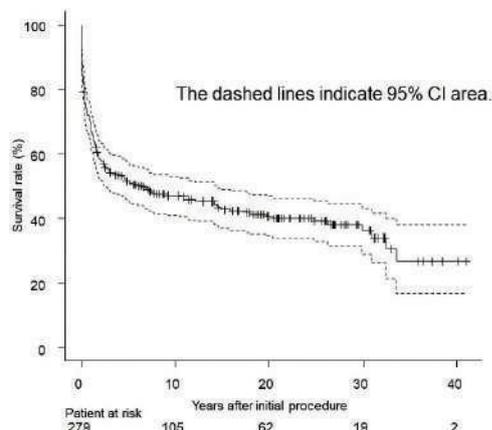


図2 全体生存曲線

手術時代ごとの患者背景を表 1（最終頁に掲載）に示す。最近 20 年では初回手術時年齢が有意に低く（era 3, 4 < era 1, 2; $p < 0.001$ ）、新生児期手術例が有意に多く（era 3, 4 > era 1, 2; $p < 0.001$ ）、また初回手術時の体肺動脈短絡術が有意に少なくなっていた（era 3, 4 < era 1, 2; $p = 0.001$ ）。

手術時代ごとの生存率は年代が進むにつれて高くなり、era 3 と era 4 の生存率は era 1 と era 2 よりも有意に高くなっていた（ $p = 0.29$ [era 1 vs era 2]; $p = 0.003$ [era 1 vs era 3]; $p = 0.005$ [era 1 vs era 4]; $p = 0.03$ [era 2 vs era 3]; $p = 0.005$ [era 2 vs era

4]; $p = 0.30$ [era 3 vs era 4]）（図 3）。各年代の初回手術からの 1 年および 5 年生存率は、era 1/2/3/4 でそれぞれ 70%/63%/75%/78%、45%/44%/59%/69% であった。

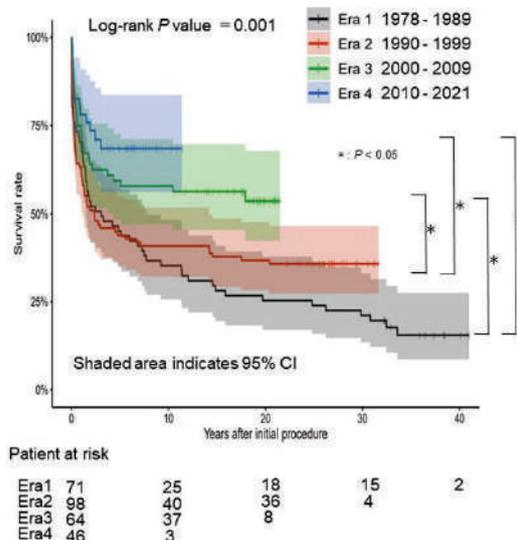


図3 手術時代ごとの生存曲線

死亡リスク因子に関しては、全てのステージで、新生児期手術（ $p < 0.001$ ）、初回手術が総肺静脈還流異常修復術（ $p < 0.001$ ）、および前期（era 1 および 2）（ $p < 0.001$ ）が死亡の有意なリスク因子であった。また Fontan 到達後では、前期（ $p = 0.03$ ）のみがリスク因子となった（表 2）。

表2 死亡リスク因子（多変量解析）

	ハザード比 (95% CI)	p 値
全ステージ		
新生児期手術	2.98 (1.93-4.60)	<0.001
初回手術総肺静脈 還流異常修復術	3.13 (2.30-4.44)	<0.001
前期 (era 1, 2)	3.32 (2.20-5.01)	<0.001
Fontan 到達後		
前期 (era 1, 2)	2.96 (1.10-8.00)	0.03

Fontan 到達率は、era 1 で 25% (17/68)、era 2 で 45% (44/97)、era 3 で 63% (40/64)、era 4 で 60% (24/40) であり、era 3 および 4 の Fontan 到達率は、era 1 よりも有意に高かった（ $p = 0.053$ [era 1 vs era 2]; $p < 0.001$ [era 1 vs era 3]; $p = 0.003$ [era 1 vs era

4]; $p = 0.22$ [era 2 vs era 3]; $p = 0.81$ [era 2 vs era 4]; $p = 1.0$ [era 3 vs era 4]。

Fontan 到達因子に関しては、初回手術が総肺静脈還流異常修復術 ($p < 0.001$)、前期 (era 1 および 2) ($p < 0.001$) が有意な関連因子であった (表 3)。

表 3 Fontan 到達因子 (多変量解析)

	オッズ比 (95% CI)	p 値
初回手術総肺静脈 還流異常修復術	0.16 (0.07-0.35)	<0.001
前期 (era 1, 2)	0.16 (0.08-0.32)	<0.001

IV. 考察

本研究では、これまでの報告 [12, 13] と同様に、死亡リスク因子の 1 つである新生児期手術が 2000 年以降に多く行われるようになったにもかかわらず、HS を伴う fSV の長期予後は 2000 年以降改善したことが示された。これは術前診断、手術手技、および周術期管理の発展に加えて、BCPS を介した段階的 Fontan strategy が長期予後の改善につながっていると考えられる [17]。

最近 20 年間 (2000~2021 年) に関しては、いくつかの管理プロトコルの変更、例えば 2007 年には術後肺静脈狭窄に対する sutureless repair [18]、2011 年には RS ウイルスや肺炎球菌ワクチン接種、周術期上室性頻脈に対するアミオダロン投与、および心房性頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーション [19]、2012 年には予防的ガンマグロブリン投与などが行われたにもかかわらず、最近 20 年間の手術成績の改善は統計学的には認められなかった (era 3 vs era 4)。

Fontan 手術到達後の遠隔死亡 26 例を含む全 166 例の死亡のうち、96 例 (58%) は初回姑息手術と BCPS の中間段階で発生している。したがって、中間死亡を減らすことが、長期予後をさらに改善するために不可欠である。また 2000 年以前の手術時代に加えて、新生児期手術と総肺静脈還流異常修復術もこの中間死亡の危険因子であった。新生児期手術としては肺血流調節手術と総肺静脈還流異常修復術が多いが、肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常に対しては、垂直静脈にステント留置を行うことで新生児期手術を回避できることが期待される [20]。さらに、体肺動脈短絡術に代わり右室-肺動脈導管を用いることで、肺血流

量の制御が容易になり、その後のカテーテル治療の追加で末梢肺動脈の成長を促進できることも期待される。

今回の検討では、Fontan 手術到達は遠隔予後の関連因子であることが示された。また本疾患群における Fontan 手術施行例の生命予後は、HS を伴わない fSV と同等であるとの報告がある [21]。以上のことから HS を伴う fSV においては、可能であれば新生児期手術を回避し、段階的準備手術により良好な状態で Fontan 手術に向かうことが、Fontan 術後の遠隔予後のさらなる向上につながると考えられた。

V. 結論

内臓錯位症候群を伴う機能的単心室症の手術成績は時代の経過とともに改善しつつあるが、最近 20 年に関しては明らかな改善を認めておらず、今後さらなる改善の余地があると思われる。また本疾患群において、Fontan 手術到達は遠隔予後の関連因子となるので、適切な Fontan pathway へ向かうための段階的準備手術の成績向上が重要である。

VI. 研究協力者

谷本和紀・国立循環器病研究センター・小児心臓外科
医師
帆足孝也・国立循環器病研究センター・小児心臓外科
医長
市川 肇・国立循環器病研究センター・小児循環器産
婦人科部門長

VII. 参考文献

- 1) Shiraishi I, Ichikawa H. Human heterotaxy syndrome – from molecular genetics to clinical features, management, and prognosis – . *Circ J.* 2012;76:2066-75.
- 2) Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, Smallhorn JF, Williams WG, Freedom RM. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1120-6
- 3) Spigel ZA, Edmunds EE, Caldarone CA, Hickey EJ, Binsalamah ZM, Heinle JS. Total anomalous pulmonary venous connection: Influence of heterotaxy and venous obstruction on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:387-95.

- 4) Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, Cohen M, Gruessner A, Wintering E, et al. Improved current era outcomes in patients with heterotaxy syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:871-7.
- 5) Serraf A, Bensari N, Houyel L, Capderou A, Roussin R, Leuret E, et al. Surgical management of congenital heart defects associated with heterotaxy syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:721-7.
- 6) Banka P, Adar A, Schaetzle B, Sleeper LA, Emani S, Geva T. Changes in Prognosis of Heterotaxy Syndrome Over Time. *Pediatrics.* 2020;146:e20193345.
- 7) Bhaskar J, Galati JC, Brooks P, Oppido G, Konstantinov IE, Brizard CP, et al. Survival into adulthood of patients with atrial isomerism undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1509-13.
- 8) Alsoufi B, McCracken C, Schlosser B, Sachdeva R, Well A, Kogon B, Border W, Kanter K. Outcomes of multistage palliation of infants with functional single ventricle and heterotaxy syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1369-77.
- 9) Sharland MR, Chowcat NL, Qureshi SA, Drake DP. Intestinal obstruction caused by malrotation of the gut in atrial isomerism. *Arch Dis Child.* 1989;64:1623-4.
- 10) William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology.* 2007;12:89-98.
- 11) Loomba RS, Willes RJ, Kovach JR, Anderson RH. Chronic Arrhythmias in the Setting of Heterotaxy: Differences between Right and Left Isomerism. *Congenit Heart Dis.* 2016;11:7-18.
- 12) Loomba RS, Nijhawan K, Anderson R. Impact of Era, Type of Isomerism, and Ventricular Morphology on Survival in Heterotaxy: Implications for Therapeutic Management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016;7:54-62.
- 13) Hirose K, Ikai A, Ito H, Ishidou M, Nakatani E, Sakamoto K. Risk factors for mortality after cardiovascular surgery in patients with functional single ventricle and right isomerism. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62:ezac080.
- 14) Stephens EH, Graham G, Dearani JA, Niaz T, Cetta F. Fontan Palliation in Patients with Heterotaxy Syndrome: A Five Decade Experience. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2022;13:436-42.
- 15) Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, Puga FJ, Danielson GK, O'Leary PW, et al. Early and Late Results of the Modified Fontan Operation for Heterotaxy Syndrome: 30 Years of Experience in 142 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2301-5.
- 16) Marathe SP, Cao JY, Celermajer D, Ayer J, Sholler GF, d'Udekem Y, et al. Outcomes of the Fontan Operation for Patients With Heterotaxy: A Meta-Analysis of 848 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:307-15.
- 17) Graham G, Dearani JA, Niaz T, Crow S, Cetta F, Stephens EH. Outcomes of Biventricular and Single Ventricle Heterotaxy Patients: A Single Center Five-Decade Experience. *Ann Thorac Surg.* 2022;115:1206-11
- 18) Yamashita K, Hoashi T, Kagisaki K, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, et al. Midterm outcomes of sutureless technique for postoperative pulmonary venous stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:48-52.
- 19) Sakaguchi H, Miyazaki A, Tamaki W, Satomi K. Intraatrial reentrant circuit in a patient with isomerism of the left atrial appendages and atrioventricular 418 septal defect. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:e299-301.
- 20) Kitano M, Yazaki S, Kagisaki K, Kurosaki K. Primary palliative stenting against obstructive mixed-type total anomalous pulmonary venous connection associated with right atrial isomerism. *J Interv Cardiol.* 2009;22:404-9.
- 21) Marathe SP, Zannino D, Cao JY, du Plessis K, Marathe SS, Ayer J, et al. Heterotaxy Is Not a Risk Factor for Adverse Long-Term Outcomes After Fontan Completion. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:646-53.

表1 手術時代ごとの患者背景

	Era 1 (n = 71)	Era 2 (n = 98)	Era 3 (n = 64)	Era 4 (n = 46)	p 値
初回手術時年齢 中央値[四分位範囲] (ヶ月)	13.3 [2.1-45.6]	5.3 [2.0-22.1]	2.3 [0.6-10.8]	0.7 [0.1-4.6]	<0.001
右側相同心 [n (%)]	57 (80)	85 (87)	51 (80)	35 (76)	0.38
男性 [n (%)]	42 (59)	58 (59)	38 (56)	23 (50)	0.70
新生児期手術 [n (%)]	4 (6)	9 (9)	21 (33)	24 (52)	<0.001
総肺静脈還流異常 [n (%)]	28 (39)	37 (38)	29 (45)	26 (57)	0.17
中等度以上房室弁逆流 [n (%)]	34 (48)	40 (41)	21 (33)	21 (46)	0.32
肺動脈閉鎖 [n (%)]	13 (18)	23 (24)	15 (23)	15 (33)	0.37
初回手術体肺動脈短絡術 [n (%)]	39 (55)	39 (40)	19 (30)	9 (20)	0.001
初回手術総肺静脈還流異常 修復術 [n (%)]	13 (18)	19 (19)	15 (23)	12 (26)	0.70

生体弁機能不全に対する高圧バルーンを使用した Valve-in-Valve 治療に関する研究

国立循環器病研究センター・名誉院長
小林 順二郎

I. 緒言

本邦において、大動脈弁が機能不全に陥った患者に対する標準的治療として、年間約 9,000 件の外科的大動脈弁置換術 (AVR) が実施されている。AVR の約 80% に生体弁が使用されており、その耐久性については、15 年で約 30% が再手術となるとの報告がある 1)。術後、生体弁の狭窄や機能不全等が生じ、临床上必要と判断された場合には再度 AVR が必要となる。一方、高齢や全身状態の悪化などの再度の AVR が困難な患者に対する治療法として、侵襲性の低い経カテーテル大動脈弁植え込み術 (TAV-in-SAV) が実施されている 2) 3) が、TAV-in-SAV に使用される Evolut Valve (Medtronic 社) の TAV サイズは 23 mm 以上であり、初回 AVR で留置した生体弁のサイズが 23 mm 未満の場合は、サイズが小さいことから、TAV-in-SAV を実施しても機能不全が残存し、術後 1 年の死亡率は 25% を超えると報告されている 4)。また、サイズが不適切な TAV-in-SAV では血行動態機能の十分な回復が見込めないことから、ハイリスク患者においても再度 AVR を受ける患者も多く存在しており、そのため再 AVR の術後死亡率及び重大な術後合併症率は 21.6% と非常に高い 5)。

欧米においては機能不全に陥った生体弁のサイズが 21 mm 以下の場合に、高気圧バルーンで、生体弁を破砕した後に TAV-in-SAV を行う治療が一般化しているが、当該バルーンが本邦へ導入される見込みはない。そのため本邦の現行治療は、TAV-in-SAV の実施可能な Evolut Valve のサイズは 23 mm 以上のみであるために、留置した生体弁のサイズ 21 mm 以下である場合は、サイズが合わないまま TAV-in-SAV が実施されているか、ハイリスクのまま再度の AVR が実施されているかのどちらかであるが、それらの術後死亡率、術後合併症率は高い。

過去に AVR により留置した生体弁 (21 mm 以下のサイズのもの) が機能不全に陥った患者に対して、留

置されている生体弁を破砕することで、不適切なサイズでの TAV-in-SAV 及びハイリスクな再 AVR に代わり、最適な TAV-in-SAV 治療を受けられるようにすることが本医療機器開発の目的であり、本研究により開発中の生体弁破砕用バルーンカテーテルが使用可能となれば、留置されている生体弁を破砕することで、適切な TAV-in-SAV を実施することができ、また、ハイリスクな再 AVR を回避できることから、術後死亡率及び術後合併症率の改善が期待できる。

II. 対象・方法

国立循環器病研究センター及び東レ株式会社の共同研究開発によりイノウエ・バルーン (東レ) を改良し、30atm までの高圧に耐えられる高気圧バルーンを開発する。これは 24atm で全ての非金属フレームの生体弁が破砕可能であるという報告に基づいている 6)。最終的には、生体弁破砕用高気圧バルーンとして薬事承認を目指す。研究計画の具体的な概要は下記の通りである。

<2019 年度～2020 年度>

- ① 東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの形態・材質を改良した 30atm まで耐圧する High Pressure Balloon を製作する。
- ② *ex vivo* にて High Pressure Balloon で 19mm/21mm の各種生体弁 (モザイク生体弁、カーペンターエドワーズ生体弁、SJM トライフェクタ生体弁、マイトロフロー生体弁) 破壊が可能か実験する。
- ③ *ex vivo* にて Edwards 社、Medtronic 社等から提供を受けた経カテーテル的心臓弁 (TAVI 弁) を用いて、Valve-In-Valve の状態を再現し、High Pressure Balloon にて TAVI 弁越しに 19mm/21mm の各種人工弁破壊が可能か実験する。

<2021-2022 年度>

- ① PMDA 開発前相談 :

新規開発バルーン的安全性や物理的特性などを検証する非臨床試験を計画する。

- ② シミュレーターを用いた Ex Vivo 試験：
生体心波形を再現した心機能シミュレーターを用いて、本試験機器による生体弁破砕を確認するとともに、破砕前後の人工弁圧較差を測定する。本シミュレーターでは大動脈用閉鎖型チャンバーの空気量を調節することで大動脈圧力波形の脈圧を任意に設定が可能であり、様々な血行動態下での ex vivo 試験を行う。
- ③ 簡易ベルヌーイ式を用いた理論上の圧較差計算：
Ex vivo で各種の弁の破砕前と破砕後の径を用いて簡易ベルヌーイ式で、脈拍、拍出量に応じた圧較差の低下を確認する。

<2023 年度>

ブタ摘出心を用いた安全性の検討；
ブタ摘出心に Medtronic 社製 Mosaic 生体弁 19mm と Edwards 社製 Magna ease 弁 19mm/21mm を植え込み、ex vivo での破砕実験を行い、安全性を検討した。

<2024-2025 年度>

- ① 大動物を用いた非臨床試験の実施：
大動物における生体弁を用いたモデルを用いて、新規バルーンで破砕した前後の TAV-in-SAV の血行動態を比較することで、1) 新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、2) 本手技の治療効果、を検証する。生体弁破砕の実現可能性については、弁のフレームの形状の変化、弁逆流の出現を心エコー検査にて評価するとともに剖検により確認する。安全性については、弁輪破裂の有無を血行動態の変化及び剖検により確認する。治療効果については、心エコー検査による TAV 弁の血流通過速度、弁口面積、カテーテル検査による血行動態・直接圧測定の点から評価する。
- ② 探索的医師主導治験プロトコル策定：
各試験結果等を踏まえ、探索的医師主導治験に向けたリスク分析を行う。
- ③ PMDA 薬事戦略相談の実施：
新規開発バルーン的安全性、実現可能性、および効果を検証する第 2/3 相医師主導治験のプロトコル原案、承認申請パッケージ、などを具体的に計画する。
- ④ 探索的医師主導治験の準備：
PMDA 薬事戦略相談にてプロトコルの内容の確認

が終わった後、速やかに治験届を提出し、IRB の審査に諮る。

<2025 年度>

- ① 探索的医師主導治験
NCVC にて、単施設単群非盲検の探索的医師主導治験を実施する。治験機器を用いて生体弁を破砕後に TAV-in-SAV を実施し、治験機器のヒトでの有効性及び安全性を評価する。

III. 結果

東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの形態・材質を改良した 30atm まで耐圧する High Pressure Balloon の製作に成功し、本年度は、ブタ摘出心を用いた人工弁破砕の安全性を検討した。ブタ摘出心に、Medtronic 社製 Mosaic 生体弁 19mm と Edwards 社製 CEP Magna ease 弁 19mm/21mm を植え込んだ。植え込みは、摘出心の大動脈を横切開し、大動脈弁尖を全て切除し、ETHICON 社製 2-0 Ethibond を 12 針用いて、non-everting mattress suture で各弁をブタ摘出心の大動脈弁輪に縫着した。縫着した弁を、改良した High Pressure Balloon を用いて Ex vivo での破砕実験を施行 (図 1)。破砕弁と破砕圧、破砕までに経過した時間を表 1 に示す。CEP Magna ease 19mm 弁の破砕には 2.31MPa の破砕圧が必要で、破砕までに 21 秒かかった(図 1A)。CEP Magna ease 21mm 弁の破砕には 2.58MPa の破砕圧が必要で、破砕までに 21 秒かかった(図 1B)。Mosaic 19mm 弁の破砕には 1.92MPa の破砕圧が必要で、破砕までに 12 秒かかった(図 1C)。破砕後、大動脈弁輪を肉眼的・病理学的に評価し、弁輪の断裂や損傷がないことを確認した(図 2)。

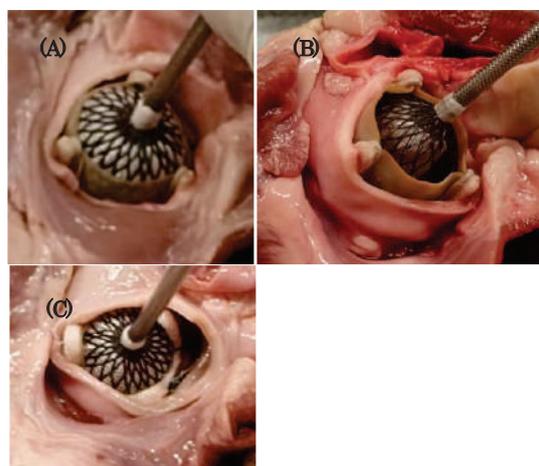


図 1. ブタ摘出心での大動脈弁破砕 (A: CEP Magna ease 19mm, B: CEP magna ease 21mm, C: モザイク弁 19mm)

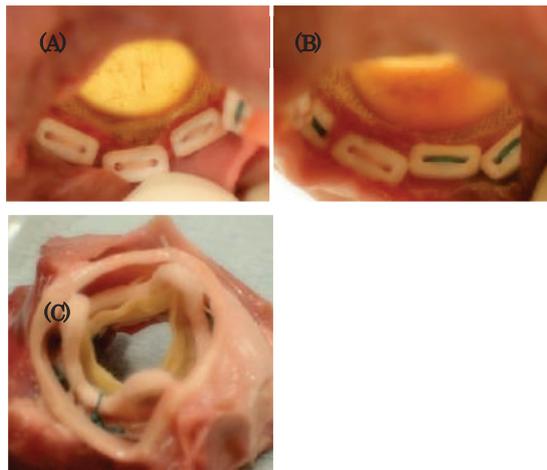


図2. 人工弁破砕後の弁輪の肉眼的評価 (A:CEP Magna ease 19mm, B:CEP magna ease 21mm, C:モザイク弁19mm)

表1. 各種生体弁の破砕圧と破砕時間

種類	サイズ	破砕圧 [MPa]	破砕時間 (second)
Magna ease	φ 19	2.31	21
Magna ease	φ 21	2.58	21
Mosaic	φ 19	1.92	12

IV. 考察

本研究は、本邦で使用可能な生体弁破砕用バルーンカテーテルの開発および薬事承認を目指したものである。

本邦では、2018年より TAV-in-SAV 手術が保険償還され、現在ハイリスク再人工弁再置換術に代わる有効な手術として行われているが、Valve in valve International Data Registry では、術後生存率は元来植え込まれた生体弁の大きさに関連すると報告されており、1年生存率は small valve 74.8%、intermediate valve 81.8%、large valve 93.3%と報告され、TAV-in-SAV 手術においては、患者-人工弁ミスマッチが弁周囲逆流よりも問題となる可能が指摘されている⁴⁾。そのため、欧米では TAV-in-SAV を行う際に高度の患者-人工弁ミスマッチが生じる際は、高気圧バルーンにより生体弁を破砕する治療が一般化しているが、当該バルーンが本邦へ導入される見込みはない。

海外で報告されている生体弁破砕 TAV-in-SAV の成績は良好なものであり、Allen らの報告によると大動脈基部破裂や冠動脈閉塞、ペースメーカー留置は認め

られず、術後30日死亡率は2.6%であった⁷⁾。また大動脈弁通過圧較差は生体弁破壊により $16.9 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ より $8.1 \pm 4.8 \text{ mmHg}$ へ低下が認められ、生体弁破壊 TAV-in-SAV 手術の安全性と有効性が認められた。

本研究は、国産の高気圧バルーンを開発することで、本邦で狭小生体弁による大動脈弁置換術を施行され、TAV-in-SAV が不可能である患者が手術を受けることを可能とし、また TAV-in-SAV が可能でも予後不良であると予測される狭小生体弁置換後の患者に、最大限の治療効果を発揮した手術を享受可能にするものである。

本研究の進行度は、高気圧バルーンプロトタイプは完成し、目標とする4種全ての生体弁破砕に成功した。また生体心波形を再現した心機能シミュレーター内でもドライ環境と同様に生体弁破砕に成功した。今回、ブタ摘出心を用いて、大動脈弁置換術後のバルーン破砕を ex vivo で行い、周辺組織や弁輪損傷などは確認できなかった。今後、大動物を用いた非臨床試験の可否を検討し、新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、治療効果を検証する予定としており、探索的医師主導治験に移行することで早期の薬事承認取得を目指している。

V. 結論

本研究により開発中の生体弁破砕用バルーンカテーテルが薬事承認され臨床使用可能となれば、留置されている狭小生体弁を破砕することで適切な TAV-in-SAV を実施することができ、またハイリスクな再 AVR を回避できることから、術後死亡率及び術後合併症率の改善に寄与できる可能性がある。

VI. 研究協力者

藤田 知之 国立循環器病研究センター
 泉 知里 国立循環器病研究センター
 巽 英介 国立循環器病研究センター
 西中 知博 国立循環器病研究センター
 八木 隆浩 東レ株式会社・医療材技術部
 神崎 秀明 国立循環器病研究センター
 福嶋 五月 国立循環器病研究センター
 甲斐沼 尚 国立循環器病研究センター
 川本 尚紀 国立循環器病研究センター
 田所 直樹 国立循環器病研究センター

VII. 参考文献

- 1) Karl H, Gulshan KS, William GH, et al., Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial, *Journal of the American College of Cardiology* 2000 ; 36(4) : 1152-1158.
- 2) Yamashita K, Fukushima S, Shimahara Y, et al. Early outcomes of transcatheter aortic valve implantation for degenerated aortic bioprostheses in Japanese patients: insights from the AORTIC VIV study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 ; 67(12) : 1038-1047.
- 3) Yamashita K, Fujita T, Fukushima S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated 19-mm Aortic Bioprosthetic Valve. *Circ J.* 2017 ; 82(1) : 289-292.
- 4) Dvir D., Webb J.G., Bleiziffer S., et al: Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312: 162-170
- 5) Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015 ; 100(4) : 1298-1304.
- 6) Allen KB, Chhatriwalla AK, Cohen D, et al, Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation, *The Society of Thoracic Surgeons*, 2017 ; 104(5): 1501-1508.
- 7) Allen KB, Chhatriwalla AK, Saxon JT, et al. Bioprosthetic valve fracture: Technical insights from a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019: 158(5): 1317-1328.

循環器病におけるイメージングバイオマーカーを用いた 新たな包括的画像解析技術の開発と臨床応用

国立循環器病研究センター・放射線部 部長
福田 哲也

I. 緒言

- ① 心筋 Perfusion を用いた薬物動態解析は心筋組織性状の評価に期待されている。心筋 Perfusion は通常自由呼吸で 2D 画像を数断面しか撮像できないが、新たな撮像技術である Golden-angle radial sparse parallel imaging-volumetric interpolated breath-hold examination (GRASP-VIBE)を用いることで、自由呼吸下に 3D 広範囲での心筋 Perfusion を評価できる可能性があり、臨床的有用性が高い。今回、GRASP-VIBE の心筋性状評価の有用性に関して、非虚血性心筋症の患者に対して検討を行った。
- ② 心筋 T2 強調画像および T2 map は心筋の浮腫や炎症の評価に有用であるが、長い撮像時間や両者を個別に撮像する必要があり、検査時間の延長や画質低下に影響する。Deep neural network を用いた Deep Resolve(DR)法は撮像時間短縮と画質改善に有用な再構成法であり、今回我々は DR 法を用いた心筋 T2 強調画像と Map の同時複数断面撮像法を考案し、その有用性を検討した。
- ③ 従来の T1・T2 緩和とは異なる情報を反映した T1 rho mapping は、近年脳虚血性変化の新たなバイオマーカーとして期待されている。今回我々は、CADASIL 患者において、虚血性変化の指標として FLAIR と比較し、T1 rho mapping による定量評価の有用性について検討することを目的とした。

II. 対象・方法

- ① 心筋症が疑われた患者 60 例に対して、GRASP-

VIBE を用いた心筋 Perfusion を施行した。Syngo Tissue 4D にて心筋中隔の volume transfer constant (Ktrans)を計測し、疾患群における有用性を検討した。

- ② 正常ボランティア 10 名と心筋症が疑われた患者 24 名に対して、今回考案の DR 法と従来の T2WI、Map を撮像した。両者に関して、撮像時間・画質評価・T2 定量値・病変検出能の比較検討を行った。
- ③ CADASIL 患者 19 名と健常者 9 名に対して T1 rho mapping 撮像を行った T1 rho map は spin-lock preparation times (1・20・40msec)を変えた 3 つの元画像を用いて作成した。側頭葉・後頭葉の皮質下領域、大脳基底核、放線冠、半卵円中心の 5 か所で T1 rho 値を測定した。CADASIL 患者と健常者の各部位での差異を比較した。また、FLAIR-WMH grade (Fazekas DSWMH grade 0~4) と T1 rho 値の関連性についても検討した。

III. 結果

- ① Ktrans は正常心筋に比較して、HCM および DCM 群で有意に低下していた。Ktrans を用いた HCM 鑑別の AUC は 0.964、DCM 鑑別の AUC は 0.939 であった。
- ② DR 法は、T2WI+Map を同時撮像可能であり、従来よりも約 80%程度の時間短縮であった。画質は従来法と概ね同程度で、コントラスト比も良好な相関が認められた。T2 値も DR 法は少し過小評価になるものの従来法と概ね良好な相関であり、病変検出能も従来法と同等に可能であった。

- ③ 後頭葉を除くすべての部位で、CADASIL 患者の T1 rho 値は健常者よりも有意に高値を示した。側頭葉、放線冠、半卵円中心においては、FLAIR-WMH grade が高いほど、T1 rho 値が高値を示す傾向であった。更に、後頭葉を除く全ての部位で、軽度から重度の FLAIR-WMH grade (grade 2~4) だけでなく、FLAIR-WMH grade が全くないまたはわずか (grade 0,1) の領域においても健常者と比較して T1 rho 値が高値を示した。

IV. 考 察

- ① GRASP-VIBE を用いることで、自由呼吸・ECG 非同期で撮像が可能であり、臨床的有用性は非常に高い。また、従来は 2D 数断面のみの評価に限定されていたが、本法を用いることで左室全体を Volume で収集可能であり、またあとで任意断面での再構成も可能である。引き続き、他疾患を含めたパラメーターの有用性の検討が期待される。
- ② DR 法を用いることで、T2WI と Map の同時かつ複数断面での撮像が可能であり、今回の結果からは従来法と視覚評価・定量評価とも概ね同等の結果であった。本法を用いることで、撮像磁化の短縮や患者負担の低減につながり、また T2WI と Map の位置ずれのない評価も可能である。
- ③ CADASIL の T1 rho 値は、後頭葉を除くすべての領域で健常者に比べて有意に高く、FLAIR-WMH の重症度と関連していた。更に、WMH がない～わずかな領域でも CADASIL では T1rho は高値であり、従来法ではとらえきれない早期病変の検出に有用である可能性がある。

V. 結 論

- ① GRASP-VIBE は自由呼吸下に心筋 Perfusion を撮像可能であり、薬物動態解析を用いた心筋性状評価は新たな biomarker になりうる。
- ② DR 法を用いた同時 T2WI/Map 撮像法は撮像時間の短縮と従来法と同等の画質や T2 定量が可能であった。1 回息止めでの複数断面の同時 T2 コントラスト評価が可能であり、臨床的有用性が示唆された。
- ③ CADASIL の T1 rho 値は、後頭葉を除くすべ

ての領域で健常者に比べて有意に高く、FLAIR-WMH の重症度と関連していた。更に、WMH 程度に関わらず T1 rho 値は、健常者脳と比較して有意に高値を示した。これにより、T1 rho mapping による定量評価は CADASIL の虚血性変化に対する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

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
- 太田靖利 国立循環器病研究センター
放射線部・医長
- 西井達矢 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
- 立石恵実 国立循環器病研究センター
放射線部・医員
- 堀之内宏樹 国立循環器病研究センター
放射線部・医員
- 小徳暁生 国立循環器病研究センター
放射線部・医員

VII. 参考文献

- Ohta Y, Nishii T, Nagai Y, et al. Image Quality of Submillimeter High-Spatial-Resolution 2D Late Gadolinium-enhanced Images in Cardiac MRI: A Feasibility Study. *Radiology. Cardiothoracic Imaging*, 2022;4(6), e220111.
- Ohta Y, Tateishi E, Morita Y, Nishii T, et al. Optimization of null point in Look-Locker images for myocardial late gadolinium enhancement imaging using deep learning and a smartphone. *European Radiology*, 2023 <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09465-8>
- Seike Y, Yokawa K, Inoue Y, et al. Preoperative renal function affects outcomes of surgery for aortic arch aneurysm in the elderly. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:1050-1059.
- Seike Y, Fukuda T, Yokawa K, Horinouchi H, et al. Severe intraluminal atheroma and iliac artery access affect spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair for degenerative descending aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:1367-1375.
- Tonegawa KR, Oyama MN, Aoki R,

- Nagayoshi S, et al. T2-weighted short-tau-inversion-recovery imaging reflects disease activity of cardiac sarcoidosis. *Open Heart*. 2021;8(2):e001728.
- 6) Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, et al. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2019;280:176-181.
- 7) Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol*. 2017;89:270-276.

回収式自己血輸血の止血機能に関する研究

国立循環器病研究センター・輸血管理部長
吉谷健司

I. 緒言

血液製剤は 2027 年には供血者が不足すると予想されており、血液製剤の使用量を削減することは重要なテーマである。心臓手術は輸血を要する割合が高く、手術件数も日本では年間 60,000 件を超える。心臓手術では、血管外科では平均 6 単位の同種血の赤血球輸血を行っている(1)。心臓手術でこの輸血量を減らすことは重要な課題である。また、2017 年には輸血により E 型劇症肝炎をおこした死亡例が報告されている。有害な輸血感染症はスクリーニングが進んでいるが、未知のウイルスは新たな輸血合併症を引き起こす可能性があり、感染予防の観点からも同種血輸血の使用量を削減する必要がある。

同種血輸血を減らす方法として、回収式自己血輸血があげられる。平成 3 年に厚生労働省から「血液製剤の使用指針」が出されており、心臓外科手術では自己血輸血は強く推奨されている。また、「科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第 2 版, 2018 年)」でも自己血輸血は推奨されている。回収式自己血輸血はこれまでの報告では同種血赤血球製剤の使用量を減少させることが指摘されている(2)。

一方で、回収式自己血輸血は 2018, 2021 年の欧米のガイドラインでは IIaB となっており(3, 4)、無作為比較試験においても同種血輸血を減少させるという効果は一定ではない。2019 年のメタ解析でも、回収式自己血の同種血輸血量削減効果を疑問視する報告もある(5)。さらに、回収式自己血輸血は凝固障害を招くという無作為比較試験をふくめた報告もあり(6, 7, 8)、上記の「赤血球製剤の使用のガイドライン」でも凝固障害については留意するようこの記載がある。凝固障害を考慮して心臓手術の際に回収血は作成されてもすべてが使用されておらず、破棄されているケースも散見する。全国 35 施設で自己血の使用状況についてアンケートを実施したが、40%の施設で回収した自己血を止血機能の低下を危惧して使用を控えている。本研究は、回収式自己血

輸血の止血凝固機能の問題点を解決しその利用を促進するために、回収した自己血が止血凝固能に関して従来の同種血輸血に対して非劣性である事を示すのが目的である。その結果により安全性と有効性を示すことが可能になる。この研究結果により、同種血の赤血球製剤使用の削減、感染症予防、死亡率に直結する効果が期待される。

II. 対象・方法

予定の人工心肺を用いる心臓手術を受ける患者で連合弁膜症、大血管手術(胸腹部置換を除く)、大動脈基部置換、冠動脈バイパス手術対象とする。重症心疾患、大血管疾患の患者の回収式自己血を用いた場合の止血・凝固に関するデータはこれまでにあまり見られないため、対象を重症患者に絞った。

主要評価項目

主要評価項目は術後 12 時間のドレーン出血量とした。止血・凝固機能の検査値は代用的な評価になるため、頑強な評価目とした。

副次評価項目

(1) 凝固障害の有無(主要評価項目):今回用いる凝固障害の定義は、血小板数、フィブリノゲン濃度と STS/SCA/AmSECT/SABM のガイドライン(4)で使用が推奨されている血液粘弾性検査の TEG の測定値を用いて評価する。Shen らの報告で用いられていた(9, 10) 1.ヘパリン残存、2.低血小板血症、3. 低フィブリノゲン血症、4.低凝固因子活性、5.線溶系亢進の 5 項目を改良したものを複合評価項目として用いる。1 項目以上を満たせば凝固障害有とする。さらに、副次評価項目として外科的手術の止血の際に重要な血管の損傷部位の初期の血小板粘着、血小板凝集、凝固 VIII 因子の安定化作用を持つフォンビルブランド因子マルチマーも両群で比較検討し、血液凝固能を多角的にとらえる。

(2) 同種血輸血量、出血量の比較:同種血輸血量は回収式自己血輸血群で減少するかを検討する。また、出血量は術後のドレーン出血量を比較し、術後

再開胸止血術の有無も検討する。出血に関しては2群間で非劣性であるかどうかを検討する。

(3) 術後合併症の比較。同種血輸血は、炎症、免疫機能の低下による術後感染症なども引き起こす。回収式自己血使用群でこれらの合併症の発症率、創部感染症の有無、1年後の死亡率が減少するかを検証する。止血・凝固面での安全性に加えて、同種血輸血により生じる合併症の観点から有効性を検証する。(1)(2)(3)の結果をもとに凝固障害による使用の躊躇を払拭し「血液製剤の使用指針」及び「科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第2版)」を推進することを目的とする。

サンプルサイズ

サンプルサイズは、非劣性マージンを200mLとして計算し、両群で120名と算出された。

III. 結果

現在、倫理審査中である。

IV. 考察

今後症例を積み重ねる予定である。

V. 結論

研究は順調に推移している。

VI. 研究協力者

森永将裕、国立循環器病研究センター 麻酔科
月永晶人 国立循環器病研究センター 麻酔科
下川充 国立循環器病研究センター 麻酔科

VII. 参考文献

1.St-Onge S, Lemoine É, Bouhout I, Rochon A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Evaluation of the real-world impact of rotational thromboelastometry-guided transfusion protocol in patients undergoing proximal aortic surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(3):1045-54.e4.
2.Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2009;109(2):320-30.
3.Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood

management for adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111.

4.Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;112(3):981-1004.

5.Al Khabori M, Al Riyami A, Siddiqi MS, Sarfaraz ZK, Ziadinov E, Al Sabti H. Impact of cell saver during cardiac surgery on blood transfusion requirements: a systematic review and meta-analysis. *Vox Sanguinis*. 2019;114(6):553-65.

6.Campbell J, Holland C, Richens D, Skinner H. Impact of cell salvage during cardiac surgery on the thrombelastometric coagulation profile: a pilot study. *Perfusion*. 2012;27(3):221-4.

7.Rollins KE, Trim NL, Luddington RJ, Colah S, Klein A, Besser MW, et al. Coagulopathy associated with massive cell salvage transfusion following aortic surgery. *Perfusion*. 2012;27(1):30-3.

8.Scrascia G, Rotunno C, Nanna D, Rociola R, Guida P, Rubino G, et al. Pump blood processing, salvage and re-transfusion improves hemoglobin levels after coronary artery bypass grafting, but affects coagulative and fibrinolytic systems. *Perfusion*. 2012;27(4):270-7.

9.Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94(3):271-8.

10.Shen S, Zhang J, Wang W, Zheng J, Xie Y. Impact of intra-operative cell salvage on blood coagulation in high-bleeding-risk patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized and controlled trial. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1).

心臓核医学検査における国内データベース作成のための 調査研究（J-ACCESS 研究 5）

京都府立医科大学・名誉教授
J-ACCESS 研究代表
西村 恒彦

I. 緒言

本邦において負荷心筋 SPECT (SPECT-MPI) を用い、虚血性心疾患、糖尿病、慢性腎疾患、PCI 前後の評価を行った。いずれも SPECT-MPI における欠損像は重症度、予後予測に有用なことが示された。本研究では、画像と専門医診断のデータを含む J-ACCESS database を用いて機械学習 (ML) による血流スコアの自動計測アルゴリズムを開発し、その精度を検討した。本研究により、心臓核医学に関する読影医 (専門医) の不足にも対応できることが望まれる。

II. 対象・方法

J-ACCESS database に登録された 1288 例を解析した。心筋血流の 3D-data は短軸 data から線形変換して新たに再構成し、ML の過程では segment の抽出及び各 segment の特徴量抽出を U-Net で行い、全結合層を用いて segment score (SS) を推定した。専門医の SS と ML の推定 score との相関を segment 毎及び 17-segment の total score: SSS/SRS/SDS で比較した。

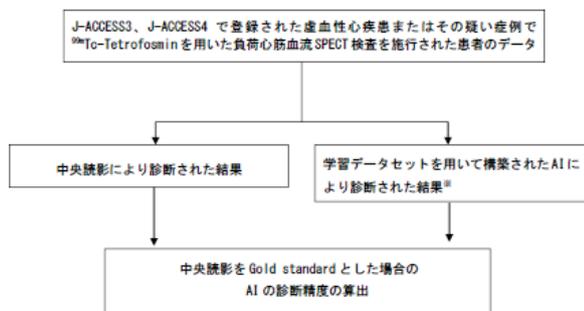


図 1: SPECT-MPI における欠損像の AI 読影

III. 結果

segment 毎の専門医 SS と ML 推定値では、完全一致率は 79.6%、過小評価率は 10.3%、過大評価率は 10.0% であった。専門医と ML の total score の相関は、SSS: $r=0.923$, $p<0.0001$ 、SRS: $r=0.917$, $p<0.0001$ 、SDS: $r=0.842$, $p<0.0001$ であった。

1	SSS : Summed Stress Score (SSS)	負荷時欠損像
2	SRS : Summed Rest Score (SRS)	安静時欠損像
3	SDS : Summed Difference Score (SDS)	1 と 2 の差異
4	% ischemic Score : $(SDS/68) \times 100\%$	虚血心筋量

図 2 SPECT-MPI における 17 セグメント (短軸 3 断面像 各 5 セグメントおよび長軸断面像 2 セグメント) および 4 段階評価を用いた欠損像における血流スコアの算出

IV. 考察

本研究により、専門医と同等の血流スコアに関するアルゴリズムを開発した。これにより、血流スコアに関する自動診断が行え、血流欠損像の評価に加え、専門医不在でも SPECT-MPI の正確な判読に役立つと期待される。今後、研修医、専攻医、専門医と AI 読影を比較し、その精度を検証すること、さらには本ソフトウェアが各施設において実臨床で用いられることが期待される

V. 結論

本研究では ML と J-ACCESS database を用いて血流スコアを推察する高精度のアルゴリズムを開発した。これにより血流欠損像の推定が専門医不在でも行え、SPECT-MPI の正確な読影に役立つことが示された。

VI. 研究協力者

木曾 啓祐 国立循環器病研究センター
放射線部医長
(現 仙台画像検診クリニック院長)
中嶋 憲一 金沢大学医学部
機能画像・人工知能学特任教授

VII. 参考文献

- 1) Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K et al. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study. J Nucl Cardiol 2019;26:431-440.
- 2) Nanasato M, Matsumoto N, Nakajima K et al. Prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease: J-ACCESS 4 study. Int J Cardiol 2018;267:202-207.
- 3) Nakajima K, Nishimura T. J-ACCESS investigation and nuclear cardiology in Japan: implications for heart failure Ann Nucl Med 2023;37:317-327.

シタグリプチンによる糖尿病大血管症の 進展抑制効果の検討 Extension Study

—SPIKE Extension study—

順天堂大学 医学研究科 代謝内分泌内科学 教授

綿田 裕孝

大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授

下村 伊一郎

I. 緒言

2型糖尿病患者は、心血管疾患（CVD）のリスクが高く、生活の質（QOL）や生命予後が低下することが報告されている [1]。そのため、2型糖尿病の主要な管理目標は、血糖値目標の達成と維持、および心血管危険因子の管理を通じて、心血管イベントを予防またはその発症を少なくとも遅らせることである。

近年、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬など、異なるクラスの血糖降下薬が開発され、2型糖尿病の治療の選択肢は広がっている。米国食品医薬品局（FDA）は、新しいクラスの血糖降下薬が CVD リスクを増加させないというエビデンスを求めている。最近の5つの心血管アウトカム試験（CVOT）では、DPP-4 阻害薬がプラセボ [2-5] や SU 薬 [6] に対して劣らないことが示され、DPP-4 阻害薬の心血管安全性が示唆された。しかし、これらの試験では、CVD の既往がある 2型糖尿病患者や CVD のリスクが高い患者において、心血管イベント予防に優れた効果を示すものではなかった。一方、いくつかの CVOT では、SGLT2 阻害薬 [7-9] と GLP-1 受容体作動薬 [10, 11] が、CVD の既往がある 2型糖尿病患者や CVD のリスクが高い患者において、死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合リスクを減少させることが示された。これらの結果に基づき、米国糖尿病学会（ADA）が作成した現在のガイドラインでは、血糖マネジメントのレジメンの一部として、また包括的な CVD リスク低減のために、患者個人々の因子を考慮しつつ、SGLT2 阻害薬および/または GLP-1 受容体作動薬の使用が推奨されている [12]。

一方で、これまでの観察研究ではインスリン治療と心血管イベントの間に相関関係があることが示されている [13]。一般的にインスリン治療中の人は、高齢

で、糖尿病の病歴が長く、糖尿病合併症の罹患率や他の併存症の罹患率が高く、心血管イベントのハイリスク群でと考えられる。また、インスリン治療中の人では血糖変動が大きいことも心血管イベントを増加させる要因になる可能性がある。DPP-4 阻害薬は、食後の高血糖を是正し、低血糖の発症が少ないことから、インスリン治療との併用は血糖変動の是正を含め効果的な血糖管理を提供できる可能性がある。私たちはこれまでに、「シタグリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討」（SPIKE）試験を実施し、シタグリプチン投与が、従来の治療と比較して、2型糖尿病で CVD 歴のない研究対象者の頸動脈内膜中膜複合体厚の進行を抑制することを示した [14]。しかし、SPIKE-A 試験の限界の一つは、グループ間の CVD アウトカムの差を検出するのに十分な検出力がないことであった。

そこでこの SPIKE-A Extension 研究では、DPP-4 阻害薬の早期投与開始により、520 週間の追跡調査期間中に長期的な臨床的 CVD アウトカムが改善するかどうかを検討した。

II. 対象・方法

研究デザイン

本 SPIKE Extension 研究は、早期シタグリプチン投与が 520 週間の追跡期間中に CVD アウトカムを改善するかどうかを明らかにすることを目的に、前向き観察研究として実施した。当初の SPIKE 試験は、以前報告したように、多施設共同、無作為化比較、非盲検の介入研究として実施した [14]。SPIKE 試験は、日本全国の 12 の医療機関で実施し、当該医療機関に定期的に外来通院中のインスリンで治療中の 2型糖尿病でかつ明らかな CVD の既往の無い日本人患者か

ら同意を取得し、登録した。SPIKE 試験では、282 名の研究対象者を登録し、内 142 名がシタグリプチン群、140 名が従来治療群に無作為に割り付けられた。SPIKE 試験のフォローアップ終了後、2012 年 4 月から 2014 年 3 月にかけて、240 名の研究対象者に本 SPIKE Extension 研究への参加を依頼した。2 名の研究対象者が SPIKE Extension 研究への参加に同意しなかったため、当該 2 名を除外し、本 SPIKE Extension 研究では 238 名の研究対象者が登録された。SPIKE Extension 研究期間中、研究対象者は通常診療としての糖尿病治療を受け、DPP-4 阻害薬を含む医薬品の使用は制限されなかった。SPIKE Extension 研究期間中の各観察ポイント（無作為化後 104 週（本 SPEAD-A Extension 研究の開始時）、156 週、208 週、260 週、312 週、364 週、416 週、468 週、520 週）において、臨床的評価項目および有害事象を非盲検で確認し、各研究者が判定の上、データを収集した。本 SPIKE Extension 研究の研究計画書は、各実施医療機関の倫理審査委員会承認を得ており、本 SPIKE Extension 研究はヘルシンキ宣言および日本における現行の法規制を遵守して実施した。本 SPIKE Extension 研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験レジストリ（UMIN-CTR）に登録した（UMIN000014014）。

評価項目

本 SPIKE Extension 研究の主要評価項目は、主要心血管イベント（総死亡、急性心筋梗塞、および脳梗塞）の最初の発生とした。副次評価項目は、以下で定義する主要心血管イベントの最初の発生とした。副次評価項目 1: 虚血性心疾患（心突然死、急性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、冠血行再建術の実施）、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、および動脈性疾患（閉塞性動脈硬化症、下肢切断）。副次評価項目 2: 副次評価項目 1 に加え、総死亡。その他、HbA1c、BMI、有害事象の発生などを副次評価項目とした。

生化学検査

空腹時採血を行い、HbA1c を測定した。また、尿検査にて、尿中微量アルブミン排泄量を測定した。

統計解析

本 SPIKE Extension 研究における解析対象集団は、SPIKE 試験を終了し、Extension 研究への参加に同意した Intension-To-Treat (ITT) 集団とした。結果は、連続変数については平均値 ± 標準偏差 (SD)、または

中央値（第一四分位、第三四分位）として、カテゴリ変数については症例数（割合）として算出した。群間比較は、連続変数については Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて、カテゴリ変数については Fisher の直接確率検定を用いて実施した。群内比較は、1 標本 t 検定または Wilcoxon の符号順位検定を用いて実施した。低血糖を報告した研究対象者の数と割合は、治療群毎に算出し、Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を実施した。

主要評価項目および副次評価項目の主要心血管イベントについては、イベント発生までの時間を Kaplan-Meier 法で推定し、ログランク検定により群間比較を実施した。また、主要評価項目および副次評価項目に対する治療効果を評価するため、単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルを用い、シタグリプチン群の従来治療群に対するハザード比 (HR) およびその 95% 信頼区間 (CI) を推定した。この解析では、動脈硬化のリスクと考えられる因子を含めた。また、モデル 1 では年齢と性別、モデル 2 では年齢・性別に加え、単変量 Cox 比例ハザードモデルで p 値が 0.1 未満であった因子を含めた。

シタグリプチンまたは DPP-4 阻害薬の心血管イベントに対する効果をより理解するための解析を実施した。まず、104 週間のシタグリプチン投与が無作為化試験 (SPIKE 試験) 期間終了後の心血管イベントリスクを低下させるかどうかを判断するため、104 週間の時点でランドマーク解析を実施した。なお、104 週時点までに心血管系イベントを発症した研究対象者は除外した。次に、DPP-4 阻害薬自体が心血管イベントのリスクを低減するかどうかを検討するため、研究対象者を心血管イベント発症前に DPP-4 阻害薬を投与した群 (DPP-4 阻害薬群) と投与しなかった群 (非 DPP-4 阻害薬群) に層別化した。最後に、主要評価項目および副次評価項目の主要心血管イベント数をポアソン回帰モデルで解析し、群間の再発症率を比較した。このモデルには、治療群を因子として、追跡期間をオフセット項として含めた。各主要心血管イベントの発生率 (1,000 人年) は、イベント総件数の 1,000 倍/累積フォローアップ年数により算出した。

全ての統計解析は、有意水準 5%、両側検定とし、SAS ソフトウェア ver.9.4 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて、独立した医学統計専門家が実施した。

III. 結果

研究対象者

本 SPIKE Extension 研究に登録された 238 名の研究対象者の内、SPEAD-A 試験においては元々 119 名がアログリプチン群、119 名が従来治療群に割り付けられていた。研究対象者背景に両群で有意な差はなかった。

代謝パラメーター

BMI は、シタグリプチン群で 78 週の時点でベースラインと比較してわずかに増加したが、312 週以降ベースラインと比して有意に減少した。従来治療群で 26 週の時点でベースラインと比較してわずかに増加したが、260 週以降ベースラインと比して有意に減少した。各観察時点でベースラインからの BMI 減少量は、群間で有意な差はなかった。HbA1c は、シタグリプチン群で 312 週を除いた各観察時点でベースラインと比較して有意に低下していた。従来治療群で 312、468 と 520 週を除いた各観察時点でベースラインと比較して有意に低下していた。ベースラインからの HbA1c の減少量は、26 週と 104 週の時点でアログリプチン群が従来治療群より大きかったが、それ以外の観察時点では、統計学的有意差は認められなかった。

表 1 HbA1c の変化

HbA1c (%)	シタグリプチン群	従来治療群	p 値
ベースライン時 (測定値)	8.0±1.1 (n=119)	8.0±1.1 (n=119)	0.71
26 週までの変化量	-0.5±0.8 (n=119) ^a	-0.2±1.0 (n=119) ^a	0.022
52 週までの変化量	-0.5±0.9 (n=119) ^a	-0.3±1.0 (n=118) ^a	0.16
78 週までの変化量	-0.5±1.0 (n=119) ^a	-0.2±0.9 (n=119) ^a	0.076
104 週までの変化量	-0.5±1.0 (n=119) ^a	-0.2±0.9 (n=119) ^a	0.011
156 週までの変化量	-0.4±1.2 (n=116) ^a	-0.3±1.0 (n=114) ^a	0.45
208 週までの変化量	-0.4±1.1 (n=108) ^a	-0.4±1.3 (n=103) ^a	0.86
260 週までの変化量	-0.4±1.0 (n=104) ^a	-0.3±1.2 (n=99) ^a	0.68
312 週までの変化量	-0.3±1.2 (n=101) ^a	-0.1±1.2 (n=94) ^a	0.40
364 週までの変化量	-0.2±1.4 (n=98) ^a	-0.4±0.9 (n=83) ^a	0.97
416 週までの変化量	-0.4±1.1 (n=91) ^a	-0.4±1.0 (n=72) ^a	0.95
468 週までの変化量	-0.3±1.3 (n=85) ^a	-0.2±1.3 (n=73) ^a	0.39
520 週までの変化量	-0.3±1.3 (n=75) ^a	-0.2±1.14 (n=65) ^a	0.75

^a: 群内比較 p<0.05

主要評価項目、副次評価項目 (主要心血管イベント)

520 週の観察期間中、主要評価項目の複合心血管イベントの発症数はシタグリプチン群で 15 症例 (12.6%)、従来治療群で 8 症例 (6.7%) であり、発症率に有意な群間差はなかった (図 1)。

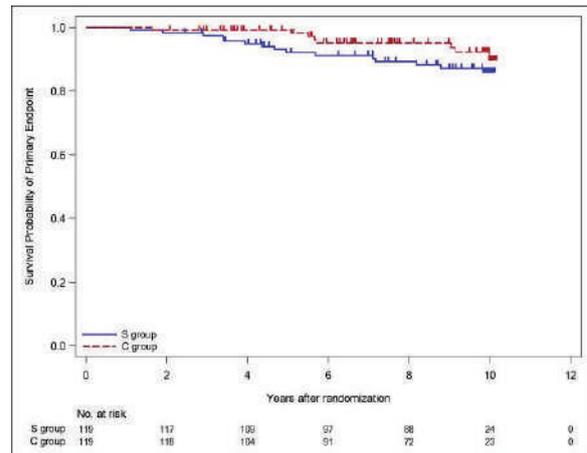


図 1 主要心血管イベントの Kaplan-Meier プロット

縦軸：主要評価項目の残存確率 横軸：無作為化後週数

Cox 比例ハザードモデルで解析を行ったが、ベースラインの年齢、性別、HbA1c、脂質や血圧、腎機能、治療薬などで主要評価項目の複合心血管イベント発症率と有意に関連している因子は認めなかった。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより年齢および性別 (model 1) で調整しても主要評価項目の複合心血管イベント発症率に両群で有意な群間差はなかった。

表 2 複合心血管イベントの多変量 Cox 比例ハザードモデル解析

	Model 1		Model 2	
	HR (95% CI)	p 値	HR (95% CI)	p 値
主要評価項目	1.75 (0.74,4.13)	0.20		
副次評価項目 1	1.11 (0.56,2.21)	0.76	1.17 (0.58,2.35)	0.66
副次評価項目 2	1.21 (0.64,2.28)	0.56	1.32 (0.70,2.51)	0.39

HR: シタグリプチン群の従来治療群に対するハザード比, CI: 信頼区間

副次評価項目 1 の複合心血管イベントの発症数はシタグリプチン群で 18 症例 (15.1%)、従来治療群で 15 症例 (12.6%) であり、発症率に有意な群間差はなかった。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより年齢および性別 (model 1)、または年齢・性別・BMI・収縮期血圧・log 中性脂肪・log 尿中アルブミン/クレアチニン比 (model 2) で調整しても、主要評価項目の複合心血管イベント発症率に両群で有意な群間差はなかった (表 2)。

副次評価項目 2 の複合心血管イベントの発症率についても、有意な群間差はなかった。

ランドマーク解析や心血管イベントの再発に関する解析など

本 SPIKE Extension 研究では、心血管イベントの発生件数が少なく、また、SPIKE Extension 研究期

間中に従来治療群でも DPP-4 阻害薬を追加したことが、研究結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。そこで、DPP-4 阻害薬の心血管イベントに対する効果をより検証するために、主要評価項目および副次評価項目 1, 2 の複合心血管イベントに焦点を当てた探索的な事後解析を実施した。

104 週から 520 週までのランドマーク解析では、主要評価項目および副次評価項目 1, 2 の複合心血管イベントの発症率に有意な群間差はなかった。

次に、DPP-4 阻害薬自体が心血管イベントのリスクを低減できるかどうかを評価するため、心血管イベント発症前に DPP-4 阻害薬を投与した群 (DPP-4 阻害薬投与群) と投与しなかった群 (DPP-4 阻害薬非投与群) の層別解析を実施した。主要評価項目および副次評価項目 1, 2 の複合心血管イベントの発症率に群間で有意差はなかった(表 3)。

表 3 複合心血管イベントの層別解析

	DPP-4 阻害薬		ログランク検定 p 値	HR (95% CI)
	投与群	非投与群		
主要評価項目	19 (10.7)	4 (6.7)	0.53	1.41 (0.48, 4.16)
副次評価項目 1	24 (13.6)	9 (14.8)	0.53	0.78 (0.36, 1.69)
副次評価項目 2	29 (16.4)	10 (16.4)	0.66	0.85 (0.41, 1.75)

HR: シタグリプチン群の従来治療群に対するハザード比。CI: 信頼区間

最後に、心血管イベントの再発に関する解析を実施した。主要評価項目および副次評価項目 2 の複合心血管イベントの再発率に群間で有意差はなかったが、副次評価項目 1 の複合心血管イベントの再発率は、アログリプチン群で従来治療群と比較して低い傾向にあった(表 4)。また、複合心血管イベントの再発率は、DPP-4 阻害薬投与群で DPP-4 阻害薬非投与群と比較して有意に低かった。

表 4 複合心血管イベントの再発率

	シタグリプチン群 (n=119)			従来治療群 (n=119)			p 値
	イベント数	発症率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	イベント数	発症率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	
主要評価項目	18	17.8	0.151±0.425	8	8.3	0.067±0.251	0.12
副次評価項目 1	20	20.4	0.168±0.418	18	19.3	0.151±0.425	0.85
副次評価項目 2	26	26.6	0.218±0.460	21	23.5	0.176±0.463	0.88
	DPP-4 阻害薬投与群 (n=178 (主要評価項目)/177 (副次評価項目))			DPP-4 阻害薬非投与群 (n=60 (主要評価項目)/61 (副次評価項目))			p 値
	イベント数	発症率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	イベント数	発症率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	
主要評価項目	22	14.5	0.124±0.378	4	8.7	0.067±0.252	0.49
副次評価項目 1	27	18.4	0.153±0.405	11	24.7	0.180±0.466	0.19
副次評価項目 2	35	23.9	0.198±0.477	12	24.4	0.197±0.477	0.38

安全性

追跡期間中、低血糖イベントの発生率に、有意な群間差はなかった。

IV. 考察

本 SPIKE Extension 研究においては心血管イベントの発生率が低く、無作為化試験 (SPIKE 試験) の 104 週間の介入期間における早期シタグリプチン治療が心血管イベントに及ぼす影響を判断することは困難であった。主要および副次的な複合心血管イベントにおいて、シタグリプチン群と従来治療群の間に有意な差は見られなかった。同様に、事後解析のランドマーク解析および再発イベント解析においても、両群間に有意な差は認められなかった。

我々は以前、シタグリプチン投与が頸動脈アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせることを報告した [14]。さらに、臨床前試験では、DPP-4 阻害薬が GLP-1 依存性および非依存性の両方の様式でアテローム性動脈硬化症に有益な効果をもたらすことが示唆されている [15,16]。従って、従来治療群で DPP-4 阻害薬を追加することで、心血管イベントに対するシタグリプチンの有益性がマスクされた可能性がある。しかしながら、最初の心血管イベントの発症前に DPP-4 阻害薬を投与された研究対象者と投与されなかった研究対象者と比較して、主要評価項目および副次的評価項目 1, 2 の複合心血管イベントの発症率に有意な差はなかった。さらに、再発イベント解析の結果、DPP-4 阻害薬投与群と DPP-4 阻害薬非投与群の研究対象者の間に 1,000 人年あたりの複合心血管系イベントの発生率に関しても有意な差は認められなかった。従って、本研究では DPP-4 阻害薬の心血管イベントの発症抑制効果は確認できなかった。

DPP-4 阻害薬に関するこれまでの CVOT では、CVD の既往がある 2 型糖尿病患者や CVD のリスクが高い患者において、プラセボに対する予後の有意な優越性は示されていない [2-5]。これらの安全性アウトカム試験は、もともと非劣性試験としてデザインされたため、DPP-4 阻害薬の CVD に対する有益な効果を評価するには、おそらく十分な検出力が不足していたと考えられる。一般に、優越性試験における必要な心血管イベント数は、非劣性試験におけるそれよりも多い。また、インスリン治療中の 2 型糖尿病の人は心血管イベントのハイリスク群とされる。DPP-4 阻害薬は、食後の高血糖を是正し、低血糖の発症が少ないことから、インスリン治療との併用は血糖変動の是正を含め効果的な血糖管理を提供できる可能性がある。インスリン治療に DPP-4 阻害薬を追加した場合の死亡や心血管イベントに与える効果に関しては一定した見解が得られていない [17, 18]。CVD の既往歴の違

い、人種、肥満の有無など、いくつかの要因が DPP-4 阻害薬の CVD に対する効果に異なる影響を与える可能性も否定できない。従って、より多くの 2 型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬の CVD に対する有効性を評価するためには、より長い観察期間を持つ大規模な前向き臨床試験が必要である。

本研究には、下記の限界があると考えられる。1 つ目に、本 SPIKE 研究は、両群とも医薬品投与の制限がない、前向き観察研究であったため、従来治療群に割り付けられた研究対象者でも、DPP-4 阻害薬の投与を受けることが可能であった。2 つ目に、症例数とイベント発生数が少なかったため、心血管イベントの群間差を評価することが困難であった可能性がある。最後に、本研究では CVD の既往のないインスリン治療中の日本人 2 型糖尿病患者のみを登録した。これらの限界は、本 SPIKE 研究の結果の一般化可能性に影響を及ぼした可能性がある。

V. 結論

シタグリプチンの早期投与開始は、複合心血管病リスクの低下と関連しなかった。これは、少なくとも部分的には、本 SPIKE Extension 研究の研究期間中に心血管イベントの発生件数が少なかったことに起因している可能性がある。2 型糖尿病患者の CVD 一次予防における DPP-4 阻害薬の有用性を確立するためには、今後大規模な前向き試験が必要である。

VI. 研究協力者

研究代表者

綿田裕孝 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学 教授

下村伊一郎 大阪大学 内分泌代謝内科 教授

研究事務局

三田智也 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学講座 准教授

頸動脈エコー判定委員会

山崎 義光 大阪大学先端科学イノベーションセンター 招聘教授

臨床有害事象評価委員会

田中亮太 自治医科大学医学部附属病院脳卒中センター 教授

島田 和典 順天堂大学医学部 循環器内科学講座 客員准教授

大村 寛敏 順天堂大学医学部 循環器内科学講座

非常勤講師

医学統計専門家

五所正彦 筑波大学 医学医療系 臨床試験・臨床疫学研究室 教授

実施医療機関 (研究責任者)

横山内科クリニック (責任者:横山 宏樹)

那珂記念クリニック (責任者:遅野井 健)

順天堂東京江東高齢者医療センター (責任者:吉井 秀徳)

順天堂大学附属順天堂医院 (責任者:三田 智也)

三咲内科クリニック (責任者:栗林 伸一)

大阪大学医学部附属病院 (責任者:片上 直人)

大阪警察病院 (責任者:安田 哲行)

大阪急性期・総合医療センター(責任者:畑崎 聖弘)

関西労災病院(責任者:山本 恒彦)

白岩内科医院 (責任者:白岩 俊彦)

市立池田病院 (責任者:岡田 拓也)

こすぎ内科クリニック(責任者:小杉 圭右)

佐世保病院 (責任者:松本 一成)

VII. 参考文献

- 1) Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364: 829-841.
- 2) White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1327-1335.
- 3) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1317-1326.
- 4) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-242.
- 5) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321: 69-79.

- 6) Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155-1166.
- 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-2128.
- 8) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644-657.
- 9) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347-357.
- 10) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
- 11) Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1834-1844.
- 12) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46: S140-S157.
- 13) Gamble JM, Chibrikov E, Twells LK, et al. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):43 - 52.
- 14) Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al; Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):455-64.
- 15) Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 265-276.
- 16) Ervinna N, Mita T, Yasunari E et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice. *Endocrinology*. 2013; 154: 1260-1270.
- 17) Yen FS, Chiang JH, Hwu CM, et al. All - cause mortality of insulin plus dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors in persons with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):3.
- 18) Zinman B, Ahren B, Neubacher D, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Efficacy and cardiovascular safety of Linagliptin as an add - on to insulin in type 2 diabetes: a pooled comprehensive post hoc analysis. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):50 - 57.

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

—急性 A 型大動脈解離に対するオープンステントグラフトの有用性—

国立循環器病研究センター血管外科・医長
井上陽介
国立循環器病研究センター血管外科・部長
松田均

I. 緒言

A 型急性大動脈解離 (Type A Acute Aortic Dissection: AAD) は高い致死率を有する重症の大動脈疾患であるが¹⁾、外科治療以外には救命手段がなく、緊急性も極めて高い。

AAD に対する外科治療の基本は人工血管置換術による主要エントリー部の切除であり、エントリーの多くが上行大動脈に存在することから、欧米において大半の症例で上行大動脈のみの人工血管置換術が行われる。エントリーが弓部大動脈に存在する場合は、上行弓部置換 (Total Arch Replacement: TAR) が選択されるが、置換範囲はエントリーの位置だけでなく患者の重症度や緊急度を勘案して決定されることが多く、TAR の有用性は未だ不明である。

また、AAD に対するステントグラフト内挿術 (TEVAR) の応用も報告されているが、解剖学的な制限のために適応は限定されており、治療成績も満足できるものではない。²⁾³⁾ 国立循環器病研究センターは、下行大動脈にエントリーが存在する逆行性 AAD に対する TEVAR について、症例を限定しながらもその有用性を報告してきたが⁴⁾、心嚢液を伴う場合や、血行動態が不安定な場合には、開胸上行弓部置換術に踏み切らざるを得ない。しかし、主要エントリーが切除できない場合や、残存するリエントリーが上行弓部置換術後にエントリー化することもしばしば観察される。この要因は、内膜亀裂が鎖骨下動脈直後にあれば全弓部置換術により切除できるが、さらに遠位に存在する場合には内膜亀裂を残すことを余儀なくされるからであり、上行弓部大動脈内のエントリーが切除できても、下行大動脈に残存する内膜亀裂 (リエントリー) がエントリーとなり得る。

従来から、国立循環器病研究センターでは、可能な限りエントリーを切除し、重度に解離している大動脈

を積極的に置換するために、上行置換術もしくは部分弓部置換術にとどまらず、全弓部置換術を積極的に採用し、90%の AAD 症例でエントリー切除を行ってきた。しかし、1 年以内に 13%の症例で下行もしくは胸腹部大動脈に対する外科的な再治療を要した。⁵⁾ 再治療との関連が疑われる因子は、残存偽腔への血流残存、結合組織異常、下行大動脈の拡大、上腸間膜動脈起始部の内膜亀裂であったがこれらのうち、残存する内膜亀裂や残存偽腔への血流残存については胸骨正中切開による上行弓部大動脈置換術と同時にできるオープンステントグラフト (OSG) 法による閉鎖や血栓化の促進が可能である。

そこで、2017 年から AAD に対しては TAR と共に OSG を積極的に採用し、その短期成績において従来の手術方法と同等の早期成績を保ちつつ大動脈径の縮小や血栓化の促進に寄与することを報告してきた。しかし、OSG の有効性に関する短期成績は数多く報告されている一方、長期成績とその有用性を述べた報告は少ない。

II. 対象・方法

2012 年 1 月から 2023 年 12 月までに国立循環器病研究センターで緊急手術を行なった 675 例の AAD 症例の内、TAR を行なった 370 例 (男 208 例、65±13 歳) を対象とした。この内、従来の elephant trunk を用いた 153 例 (Classical Elephant trunk: CET 群) と OSG を用いた 217 例 (OSG 群) を比較検討した。

手術は、全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、上下大静脈脱血、大腿動脈および右腋窩動脈送血により体外循環を確立。全身冷却 (25°C) の後、循環停止とし、順行性脳灌流を併用して行なった。

CET 群では左鎖骨下動脈より遠位の下行大動脈を切断し、step-wise 法による末梢側吻合を行ったのちに四分枝付人工血管を用いて TAR を行なった。⁶⁾⁷⁾⁸⁾

OSG 群では、左鎖骨下動脈直後で大動脈を切断した後、Ball-sizer を用いて真腔内径を計測して、同一径もしくは one-size-up の径でステントグラフト部が 90mm 長の OSG (Frozenix, Japan Lifeline, Tokyo) を原則的に選択した。ステントグラフトのない部分ができるだけ短くなるように OSG を挿入して、外壁にフェルトを巻いて連続縫合した後、四分枝付人工血管を用いて TAR を行なった。いずれの群においても、中枢側吻合には proximal step-wise 法を用いた。⁹⁾

初期成績は病院死亡、中枢神経障害（脳障害、脊髄障害）、血液透析導入を必要とする腎機能障害、呼吸機能障害（72 時間以上の人工呼吸、気管切開）、出血に対する再開胸止血術、ICU 滞在日数、術後在院日数について検討した。

長期成績は、3 年以上 CT 検査による経過観察が可能であった症例に対して残存下行大動脈径の経時的変化を測定した。また下行大動脈以下の瘤化に対する再治療について検討した。

III. 結果

初期成績（表 1）では両群に差を認めなかった。

入院死亡は CET 群 13 例 OSG 群 19 例で 8-9% 程度と有意な差を認めなかった。OSG 群に 2 例(1%)一過性の脊髄障害を認めたが速やかに改善し、2 例ともに独歩退院となった。その他、脳障害や長期人工呼吸管理、入院期間も初期成績に差を認めなかった。

表 1：初期成績

	CET	OSG	p-value
症例数	153 例	217 例	
入院死亡	8%	9%	1
恒久的脳障害	12%	17%	.53
一過性脊髄障害	0%	1%	.23
恒久的脊髄障害	0%	0%	.16
腎不全	12%	7%	.11
長期人工呼吸	36%	43%	.18
気管切開	8%	12%	.25
ICU 滞在日数	6 [4-8]	7 [4-11]	.02
術後在院日数	30 [23-41]	29 [23-39]	.89

長期成績を検討したところ、全生存率は CET 群 OSG 群ともに同等であり Kaplan-Meier 法による累積生存率は 5 年で両群ともに 80% であった。（図 1-A）

術後一ヶ月の造影 CT の比較では、吻合部以遠の胸部大動脈偽腔血栓科の割合は CET 群 42% に比べ OSG 群は 57% と有意に高率であった。（P = 0.03）また、Kaplan-Meier 法による末梢側再治療回避率（図 1-B）は術後 5 年目で CET 群では 82% であったが、OSG 群では 95% で有意差を認めた（p=0.004: Log-rank test）。

図 1-A：累積生存率の比較

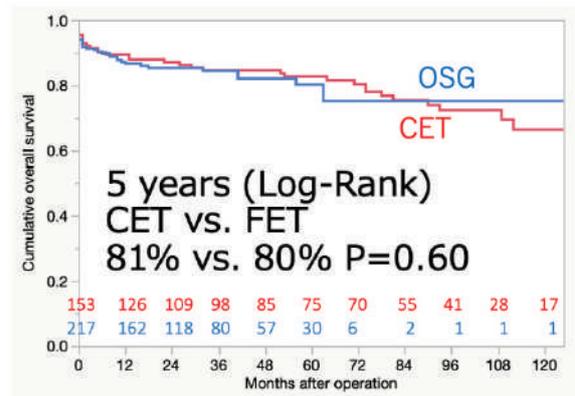


図 1-B：再治療回避率の比較

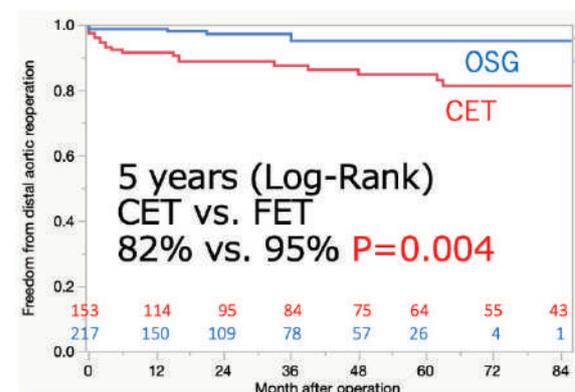
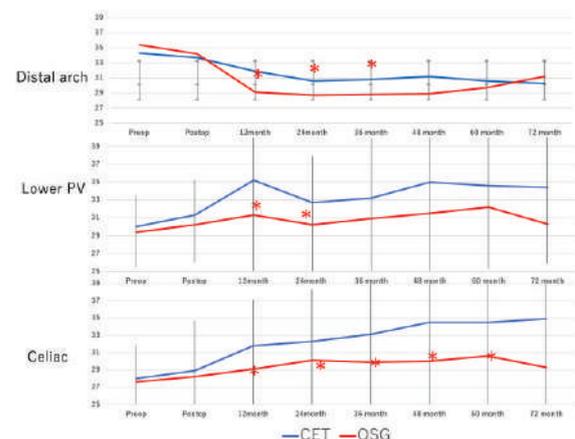


図 2 各レベルにおける大動脈径の経時的変化 (*:統計学的に有意差のある部分)



さらに、3年以上CTによる経過観察が可能であった症例において残存下行大動脈径の経時的変化を測定したところ、Distal arch、左肺静脈レベル(LLPV)、腹腔動脈(Celiac)レベルにおいてOSG群の方が、大動脈径の拡大が有意に抑制されていた。(図2)

IV. 考 察

急性大動脈解離は致死率の高い大動脈緊急症である。このため緊急手術の第一目的は救命であることに疑いの余地はない。緊急手術の死亡率が高率であることから、主要エントリーを切除しつつ、可能な限り侵襲を抑えた上行置換術が選択されてきた。

日本胸部外科学会の年次報告によれば、AAADの手術死亡率は1999年の18.7%から2016年の11.3%に改善しているがその後は10%前後で推移している。¹⁰⁾¹¹⁾ 国立循環器病研究センターの治療成績もほぼ同等であるが、病院死亡の半数以上が術前に心肺停止に陥った症例であり、心肺停止に陥ることなく手術を開始できた場合の手術死亡率は3.3%であった。¹²⁾ 一方、積極的にエントリー切除を行ったにも関わらず比較的高率に再治療を要したことから、手術による救命が可能と判断された場合には、さらに、長期予後も考慮した術式を採用することが妥当と判断し、2017年以降OSGの積極的な採用に踏み切った。

今回の研究においてOSG群の成績は従来のTAR(CET群)と比べて、早期成績、および5年生存率は同等であり、TARの対象と考えられた患者に対して安全にOSGを導入できた。AAADに対する手術は緊急で行うことが大半であり、TARの適応範囲を拡大することは慎重な意見が多い。OSGの導入にはTARが必要になるため、上行大動脈置換術(Hemi-arch replacement: HAR)や上行弓部部分置換術(Partial Arch Replacement: PAR)に比べて侵襲が過大になる可能性がある。そこで、AAADに対するTARとTAR以外の術式(HARおよびTAR: non-TAR)について検討したところ、生存率(全死亡)、大動脈関連死亡回避率、大動脈再手術回避率に差を認めず、OSGのためにTARを採用することは可能と判断した。¹³⁾ また、50mm以上の大動脈拡大回避率はTARで有意に高く、HAR後に再手術を行う場合、再開胸によるTARが必要となる一方で、TARが行われていればTEVARによる再治療が可能となるため、HARを多く含むnon-TAR後の大動脈拡大に対しては手術適応がより慎重に考えられている可能性が示唆された。

OSGの導入に際して、特有の合併症である脊髄障害が最も懸念された。ShresthaらはAAADに対する有用

性を報告しているが、¹⁴⁾2011年から2015年にかけてのreview articleにおいても、有用性を報告する一方で、脊髄障害の頻度が高い報告があることも指摘している。¹⁵⁾¹⁶⁾ 国立循環器病研究センターでは脊髄障害を予防するためにさらに、OSGの展開に際して大腿動脈から送血を行って下行大動脈内のデリバリーシステム周囲の空気や塞栓物質をflush outしている。また、脊髄動脈への重要な供血源とされている左鎖骨下動脈も常に灌流しながら手術手技を行っている。これらにより恒久的な脊髄障害は認めなかった。本研究と同様のOSGと通常のTARを比較した多施設共同研究であるJ-ORCHESTRA(J-Open Cardiac Aortic Arch Disease Replacement Surgical Therapy) StudyにおいてもOSG群は脊髄障害が多い傾向にあった。しかし、疾患別に見た場合、脊髄障害は動脈硬化性大動脈瘤に対するOSGの使用後に多く発生し、AAADに対するOSGの使用後は有意差を認めていない。¹⁷⁾ OSGはAAADにこそ適切なデバイスであると考えられた。

長期成績においても、従来のCET群と同等の生存率を維持しながら、大動脈遠位側再治療回避率を有意に低減させることが明らかとなった。図2に示した通り、OSGにより下行大動脈中部から遠位にかけて大動脈の拡大を抑制することが可能である。

大動脈解離の発症年齢は平均60歳代半ばであり、複数回の手術加療は、患者個人のみならず社会にとっても大きな損失である。ステントグラフトやOSGといった新たなテクノロジーの活用により今治世を高める事が、早期だけでなく長期的な観点からもAAADの予後改善につながると考えられた。

V. 結 論

A型急性大動脈解離に対するオープンステントグラフト法は、全弓部置換術の採用により手術成績が悪化することなく、長期予後の改善に寄与していた。

VI. 研究協力者

清家愛幹

国立循環器病研究センター血管外科医長

井上陽介

国立循環器病研究センター血管外科医長

四條崇之

国立循環器病研究センター血管外科医師

幸田陽次郎

国立循環器病研究センター血管外科医師

吉田一史

国立循環器病研究センター血管外科医師
福田哲也
国立循環器病研究センター放射線科部長

VII. 参考文献

- 1) Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958;37:217-279.
- 2) Lu Q, Feng J, Zhou J, et al. Endovascular repair of ascending aortic dissection: a novel treatment option for patients judged unfit for direct surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1917-1924.
- 3) Li Z, Lu Q, Feng R, et al. Outcomes of Endovascular Repair of Ascending Aortic Dissection in Patients Unsuitable for Direct Surgical Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1944-1954.
- 4) Koizumi S, Inoue Y, Shinzato K, et al. Surgical outcomes of thoracic endovascular aortic repair for retrograde Stanford type a dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023; 63(4): ezad062
- 5) Inoue Y, Matsuda H, Omura A, et al. Long-term outcomes of total arch replacement with the non-frozen elephant trunk technique for Stanford Type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27:455-460.
- 6) Ogino H, Ando M, Sasaki H, Minatoya K. Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:255-257.
- 7) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S. Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2007;82:S805-S810.
- 8) Minatoya K, Inoue Y, Sasaki H, Tanaka H, Seike Y, Oda T, Omura A, Iba Y, Ogino H, Kobayashi J. Total arch replacement using a 4-branched graft with antegrade cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1370-1378.
- 9) Inoue Y, Minatoya K, Itonaga T, Oda T, Seike Y, Tanaka H, Sasaki H, Kobayashi J. Utility of proximal stepwise technique for acute aortic dissection involving the aortic root. *Ann Thorac Surg* 2016;101:e183-e185.
- 10) Yasuda K, Ayabe H, Ide H, et al. Thoracic and Cardiovascular Surgery in Japan during 1999. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:528-541.
- 11) Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67:377-411.
- 12) Uehara K, Matsuda H, Matsuo J, Inoue Y, Omura A, Seike Y, Sasaki H, Kobayashi J. Surgical outcomes of acute type A Aortic dissection in patients undergoing cardio-pulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:1173-1180
- 13) Inoue Y, Matsuda H, Omura A, Seike Y, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. What is the optimal surgical strategy for Stanford Type A acute aortic dissection in patients with a patent false lumen at the descending aorta? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:933-939. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164: 1681-1692
- 14) Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, et al. The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1286-1293.
- 15) Ius F, Hagl C, Haverich A, et al. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1-11.
- 16) Di Bartolomeo R, Pantaleo A, Berretta P, et al. Frozen elephant trunk surgery in acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:S105-S109.
- 17) Ogino H, Okita Y, Uchida N, et al. Comparative Study of Japanese frozen elephant trunk device for open aortic arch repairs.

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 2023（令和 5）年度

2024 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒564-0027 大阪府吹田市朝日町 1 番 301-3

電 話 06-6319-8456