
研究助成業績報告集

2024（令和 6）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2024（令和6）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7年8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	血管病変の早期診断治療における画像処理情報技術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	野 口 暉 夫	5
3	心不全に対する外科的治療法の開発	藤 田 知 之	6
4	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	15
5	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	19
6	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	23
7	回収式自己血輸血の止血機能に関する研究	吉 谷 健 司	27
8	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 清 家 愛 幹	29

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

— ^{15}O -標識化合物と長体軸視野 PET を使った全身組織血流量の同時測定—

フィンランド国 Turku PET センター・客員教授
飯 田 秀 博

I. 緒 言

当該研究では、一貫して全身各臓器の血管病変の早期診断と治療にかかる画像処理技術の向上を目指してきた。近年広まりつつある体軸方向視野を増大させた PET 装置 (Total Body PET) では、体軸方向 106cm のものが Siemens Helthiner 社から提供され、United Imaging 社、GE 社らと並んで、それらの装置を使った新しい画像診断応用を見出す研究が進められている。従来の PET 装置と比べて一桁以上高い感度、200 ピコ秒という極めて短い時間解像度を有する time-of-flight 技術は、従来の装置とは大きく異なるレベルの情報が抽出できる可能性が考えられる。また、全身臓器の同時測定は、疾患に依存した臓器間の関連を理解することから、まさに臨床診療に直結する情報が得られる可能性が考えられる。特に、血流量や酸素代謝量は、生理的活動や薬理的刺激などに基づく過渡的な変化があり、また短寿命の ^{15}O 標識核種と使うことで、疾患に基づく血流量制御臓器間差、あるいは臓器間の連携が本質的な情報になる可能性が考えられる。そのためには、繰り返し撮像を行った際に、速やかに全身の組織血流量、酸素消費量の定量画像を、繰り返し計測できることが不可欠である。

Total Body PET を利用した件々におけるもう一つの重要な要素は、下降大動脈、左心室などの動脈血液中の放射能濃度計測から、動脈入力関数が完全非観血的に得られる点である。従来の PET では、末梢の血管 (頭骨動脈、上腕動脈など) から持続的に一定速で採決を行い、カテーテル内の放射能濃度を計測する方法が現在までは常套法であったが、カテーテル内の遅延の補正や形状のなまり (dispersion) の補正が必要であり、重大な誤差要因となっていた。Total Body PET によって、完全な非観血検査が実現できるだけでなく、精度の向上も期待される。

本研究では、Siemens 社製の PET 装置 (QUADRA) を使い、 ^{15}O -標識水を投与する検査データから、K1 機能画像を高精度で計算するプログラムを開発し、その画像の精度と画質を評価することを目指した。精度の指標としては、同一投与量で同じ検査を 1 時間間隔で実施した際の再現性、また投与量を大きく変化させて、実用的かつ最適な投与量を見出す事とした。後者の目的では、特に被ばく量の軽減がどこまでなされるかについても目的とした。

II. 対象・方法

7 名の健康な被験者 (2 名の痩せ (BMI $\sim$ 24)、4 名の軽度な肥満 (BMI $\sim$ 31) および 1 名の極度な肥満 (BMI $\sim$ 44)) を対象に、 ^{15}O -標識水の投与量を 20MBq から 700MBq までの範囲で 4 段階で変化させ、これを 2 回繰り返して、合計 8 回の PET 撮像を行った。

全身の組織血流量画像は、K1, k2, Va ($V_d=K1/k2$) に基づく single tissue compartment model に基づいて計算した。ここで非線形最小二乗法による最適化は、Deep Learning 解析に利用される Graphic Processing Unit (GPU)を用いる Python 環境下で並列計算を行った。最終的な K1, k2 の血流量範囲が広いと、計算アルゴリズムは一般的に知られる再急降下法としたが高速に収束させるためにフィットは対数 domain で行い、ただし収束条件はユークリッド幾何学 domain で定めた。すべての画素で 0.00001 min/ml/g の精度での計算を目指した。この方法の妥当性を確認するために、関心領域毎に時間放射能濃度曲線をフィットして得た結果との比較を行った。参照する方法も対数 domain での最適化としたが、フィットアルゴリズムは画像計算で使用方法とは異なる Neldermed 法とした。

脳、心筋、肝臓、腎臓、脾臓、門脈、骨格筋、皮下脂肪の領域を対象に、左右合計で12の関心領域を設定し、関心領域内で平均化した時間放射能濃度をフィットする方法と、画素毎にフィットして機能数値を平均化する方法との比較を行った。得られた K1 血流量結果、および二つの方法の一致の程度についても投与量に対する依存性を確認した。また、1時間差で同一投与量で検査して得た二つの検査間での再現性 (inter-scan variation) についても、時間放射能フィット法と画像計算法との間の一致、さらにそれらの投与量依存性を評価した。

さらに、視覚的評価として、全ての検査データについて、得られた局所血流量画像のクオリティ評価として、各臓器の輪郭、内部構造の描出能が投与量によってどの程度変わるかを観察し、また組織血流量定量数値の再現性・バラツキの評価と合わせて、許容できる投与量の範囲を明らかにした。

III. 結果

20MBq から 700MBq の間のすべての検査において、全ての関心領域の K1 血流量値に投与量間で有意な差を認めなかった。視覚的評価においても、骨格筋、皮下脂肪組織の血流量分布の教会や内部構造は 20~50MBq の領域では不明瞭といわざるをえなかったものの、設定した関心領域に対する定量的 K1 血流量値には有意な差を認めなかった。

得られた inter-scan variation においても、低い投与量である、20-50MBq で低いわけではなく、脳領域においては最小の値を示し、逆に 500-700MBq の領域で最も大きな variation を示した。

しかし、K1 機能画像は投与量が多いほど良好な画像であることに間違いはないと考えられた。特に、後肝臓の定量化に不可欠と考えられる門脈血管の描出は高投与量ほど鮮明であり 100MBq 以下では不十分であると言わざるを得ない。また、他の機能画像、例えば V_a の画像も良好であり、別のプログラム (通常の Nelder med 法を利用) で得たものと比べて、心内空や動脈血管内の血中放射能量の排除は良好であった。

下降大動脈から得た入力関数は良好であり、これは健康人における血管内径が 10mm 程度であることを踏まえると、大きな体動がない限り妥当であった。第1図に下降大動脈から得た入力関数の例を、第2~4図に代表的な K1 血流量画像の例を示す。

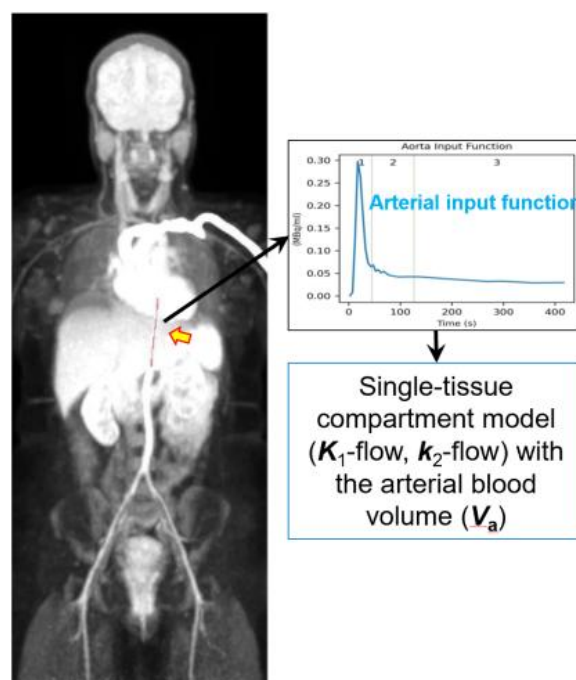


図1 下降大動脈から得た入力関数の例

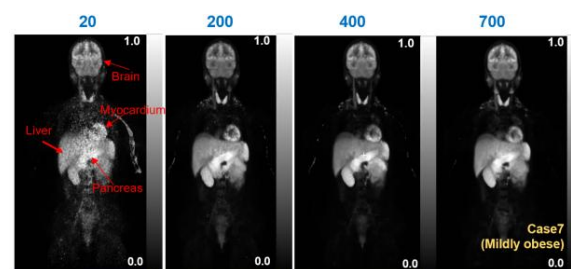


図2 得られた K1 血流量画像の同一被験者における投与量依存性。統計の過は低い投与量でやや増大するが、多くの腫瘍な臓器の定量画像は定量解析に十分であると言える。上部の数値 (20, 200, 400, 700) は 150-標識水の投与量 (単位 MBq) である。20MBq 投与スキャンは他の投与と異なりマニュアル操作で行われたため、左腕静脈血管において 150-標識水の残留が認められる。

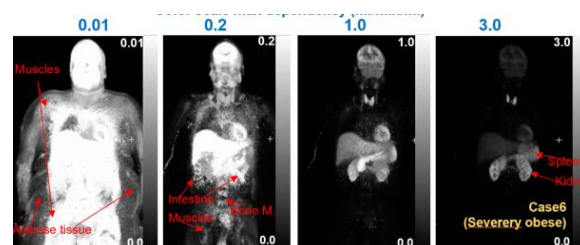


図3 もっとも重度な肥満被験者 (BMI 43) における K1 血流量画像の表示でカラースケールの最大値を 0.01~3.0 ml/min/ml まで変化した際の K1 画像の変化。同一の画像であるが、表示のカラースケール最大値を変えることで、表示される臓器が大きく変わる。極めて広い範囲の K1 血流量であっても、精度高く計算されていることがわかる。対数スケールでのフィットによって、安定して収束されて

いることが明確である。

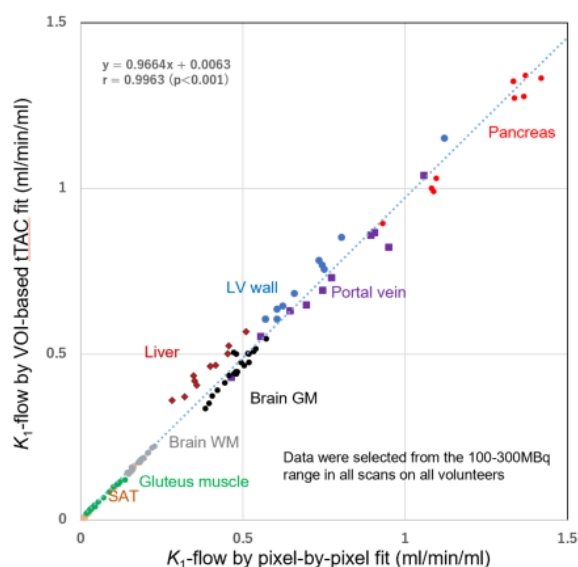


図 4 ピクセルごととのフィットの結果 K1 画像から得た各臓器の血流量値に対する、関心領域毎に時間放射能をフィットでして得た K1 数値の相関。臓器毎に傾きは異なるが、画像そのものから定量数値が得られることを示唆するものである。対数 domain でのフィットで収束性を確保したことの効果と考えられる。

IV. 考 察

本結果から、最新の Total Body PET は、大きく増大した MRD と極めて高精度の time-of-flight 技術は高感度化された画像の習得を可能にし、高精細な機能画像の定量化を可能にした。また、何といっても動脈入力関数が安定して、高精度で、PET 画像から得られることは極めて重要である。多くの PET を使う臨床研究は、従来とは全く異次元の精度を実現させる。対数 domain での非線形最小二乗技術は、GPU を使ったプログラムの実用化で高速で安定した高精度での収束を実現させた。

第4図に示す 二つの解析方法の不一致は、仮定したコンパートメントモデルが不十分であることに基づく可能性が考えられる。言い換えると、より詳細にトレーサ動態を再現するような数理モデルの改良が必要になっていると考えられる。投与量が多いほど inter scan variation が増大することも同じことが原因になっている可能性が考えられる。言い換えると、定量数値の取得が目的であるならば、投与量を大幅に減少させても正しい定量数値が得られると考えられる。実際に、脳皮質領域では投与量が少ないほど inter-scan variation は小さかった。これはほぼ皮質と白質の組織血流量がほぼ4倍ことなること

に起因している可能性が考えられる。あるいは、それ以外の問題が隠されているの可能性もあり得る。今後の課題と考えられる。

肝臓は動脈からの入力というよりも門脈からの入力の方が大であること、また臓器内での遅延、さらに瞬時拡散の前提が成り立っていないことなど複数の要因が考慮される必要がある。容易ではないが、今後地道な努力が費やされるべきである。図として表示はしていないが、腎臓においては図で示したものよりかなりの食い違いが観察された。これも、臓器内の複雑な構造と、そもそもの機能が今回適用したコンパートメントモデルで再現することは難しいと考えられる。本質的なモデル式の見直しが不可欠である。

しかし、指標としての血流量、特に種々の薬理的、生理的な変化に対する反応を見るには十分である可能性もある。特に、局所の構造が鮮明に特徴づけされるならば、関心領域の設定などに有用な情報と言える。CT を使ったセグメンテーション法が普及するなか、さらに臓器内部の機能形態を考慮しつつ、病態生理の詳細をより詳細な描出が可能性が期待できる。

V. 結 論

使用した Total Body PET の物理的性能は、全身血流量の同時定量を試みるのに十分な性能を有しており、画像は従来装置と比べて十分に良好な画像が得られると考えられた。再現性は投与量が大きくなるほど自良好になる傾向にはあるが、かならずしもそうではない臓器が存在し、臓器毎に最適な数理モデルの改良が必要であると考えられた。最小の投与量(20 MBq)であっても、腫瘍臓器の輪郭と内部構造が読み取れ、また定量的な K1-Flow 値は他の投与量と比べて差を認めなかった。状況により 20MBq 投与の臨床試験も可能であり、これは成人でいうと $20 \mu\text{Sv}$ 程度の被ばく線量に匹敵する。日本と欧州の航空機移動片道分よりも少ない量と考えられ多いなり利点と考えられた。今後多くの臨床研究に応用が可能であると考えられるなかで、腎臓・肝臓をはじめとした一部の臓器では、トレーサの動きをより詳細に観察することで、さらに新しい応用領域の開拓が可能であると考えられた。

VI. 研究協力者

Pirjo Nuutila・Turku 大学 PET センター・教授
Harri Merisaari・Turku 大学生体画像・研究員
福田哲也・国立循環器病研究センター・部長
小野直亮・奈良先端科学技術大学院大学・准教授

VII. 参考文献

- 1) Knuuti, et al., Quantitative Perfusion Imaging with Total-Body PET. J Nucl Med, 2023;64:11S-19S.
doi:10.2967/jnumed.122.264870
- 2) Åhlström et al., automated total-body perfusion imaging using basis functions and organ-based model selection from ^{15}O -water PET images only. J Nucl Med, impress, 2025

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。微小循環抵抗が上昇すると充血が障害され、FFR 値が高くなる。Pd/Pa の変化 (安静時 Pd/Pa-FFR) は充血剤に対する微小血管の反応を反映し、微小血管の機能障害を予測する可能性がある。

II 対象・方法

130 本の冠動脈 (LAD/non-LAD=121/9) において、圧ワイヤーに基づく CFR、IMR、RFR、FFR、および Pd/Pa の変化を測定した。これらの指標を $\text{IMR} \geq 25 \text{ mmHg/sec}$ と $< 25 \text{ mmHg/sec}$ で比較した。

III 結 果

平均 CFR、IMR、RFR、FFR、Pd/Pa の変化はそれぞれ 3.2 ± 2.1 、 13.4 ± 10.6 、 0.89 ± 0.06 、 0.84 ± 0.06 、 0.09 ± 0.05 であった。IMR $\geq 25 \text{ mmHg} \cdot \text{sec}$ (血管の 10.8%) では、CFR は低く、FFR は高く、Pd/Pa の変化は小さかったが、RFR は 2 群間で差がなかった (下図)。Pd/Pa の変化 < 0.10 は IMR $\geq 25 \text{ mmHg/sec}$ を最適に同定し (C-statistic=0.70)、多変量解析では IMR $\geq 25 \text{ mmHg/sec}$ を独立に予測した (下図)。

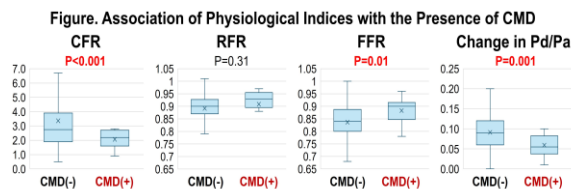
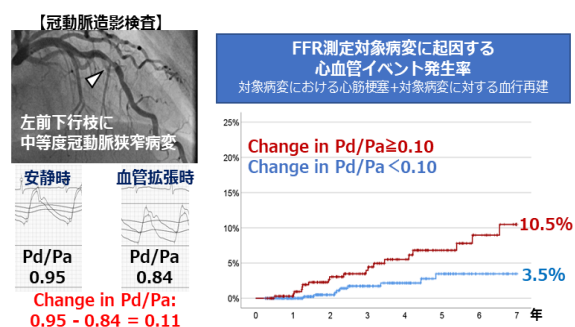


Table. Multivariable Analysis for the Predictors of CMD

	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Age	1.01	0.95 - 1.06	0.82
Men	1.62	0.46 - 5.75	0.45
Diabetes mellitus	0.36	0.07 - 1.85	0.22
Hypertension	2.48	0.46 - 13.37	0.29
Diameter stenosis	1.00	0.97 - 1.03	0.95
Change in Pd/Pa < 0.10	11.99	1.34 - 107.33	0.03

Coronary microvascular dysfunction (CMD): IMR $\geq 25 \text{ mmHg} \cdot \text{sec}$

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、真のハイリスクな冠動脈疾患患者を同定し、予防医療や先制治療によって患者の命を救うことにつながる可能性がある。本研究は、国際学術誌 Circulation: Cardiovascular Interventions に掲載された。¹⁾

V 結 論

新たな指標 Change in Pd/Pa は、FFR が正常な患者において将来の心筋梗塞発症・冠動脈血行再建術の必要性を予測する有用な指標であった。本研究をもとに、ハイリスクな冠動脈疾患患者を同定し、予防医療や先制治療によって患者の命を救うことにつながる可能性がある。

VI 研究協力者

邑井洸太、片岡有 国立循環器病研究センター心臓血管内科

VII 参考文献

1. Murai K, Kataoka Y, Noguchi T. Change in Pd/Pa: Clinical Implications for Predicting Future Cardiac Events at Deferred Coronary Lesions. Circ Cardiovasc Interv. 2024 Sep;17(9):e013830.

心不全に対する外科的治療法の開発

開心術時の三尖弁閉鎖不全症に対する至適術式の開発

東京科学大学 心臓血管外科学分野・教授

藤田 知之

1. 緒言

三尖弁閉鎖不全症（TR）は左心系の弁膜症を有している患者や慢性心房細動の患者においてよく見られる疾患である。左心系に比べて右心系はそれほど予後に影響せず TR を治療することの重要度は低いと考えられていた。また、TR は弁そのものの疾患ではなく心拡大に伴う弁輪拡大に伴う「二次性（機能的）」のものであることが多いため、右室のリバースリモデリングが得られれば自然に改善すると考えられてきた。つまり、左心系の弁膜症手術を行った結果、左心室の拡張末期圧は低下し肺動脈圧や右室収縮期圧の低下につながり、左心系の手術をすれば自然に二次性 TR は改善すると考えられ、放置されることも多かった。しかし、近年左心系の術後の TR が高度であればあるほど予後が悪くなることが示されており[1]、TR の治療に注目されるようになった。

実際、我々の自験例において、左心系の手術時に TR grade 2+ (0-4 で grading) の患者を対象に untreated TR の予後を調査したところ、術直後は一時的に TR は改善するものの経時的に TR が悪化することを示した（図1）[2]。術直後は 50% 以上の患者において TR は down grade するが、3 年後には downgrade したままの患者は 40% へ減少し、むしろ 3+ 以上に悪化する患者も 20% となる。10 年後には悪化した患者の方が多くなることが示された。そして、その予後悪化に寄与する因子は術前の三尖弁輪径であることを示した。心臓超音波検査における 4 chamber view での三尖弁輪径を体表面積で割った場合、 21mm/m^2 以上であれば悪化するリスクが高いと判明した。

そのような経緯から最近では TR2+ であったとしても弁輪径が大きければ三尖弁に対する手術をガイド

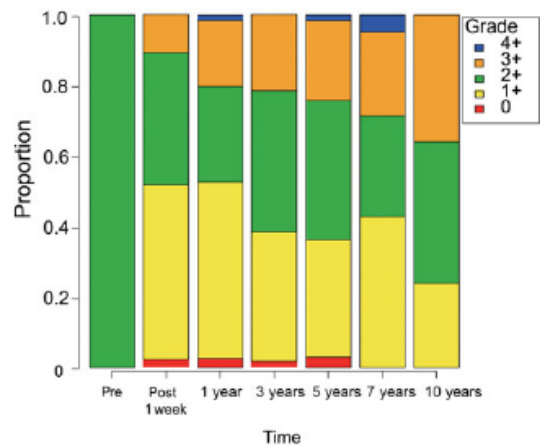


図1：TR2+の患者に対して左心系の手術後の untreated TR の変化を観察した

ラインにおいても推奨されるようになった[3]。我々の研究と同様に参考となる弁輪径は 21mm/m^2 以上である。

TR の多くは二次性であり、弁輪の拡大及び平坦化が主な原因となるため、これを修復することが目的となる。三尖弁置換術（TVR）の予後はあまり良くないことから[4]、第一選択は三尖弁形成術（TVP）となる。二次性であることから弁尖への介入や弁下組織への介入を行うことは稀であるため、結局のところ弁輪形成術（TAP）が主な術式である。TAP における最重要事項はサイズ選択である。三尖弁は僧帽弁形成術のように確立した人工弁輪のサイズ選択の決まりはない。そのため、サイザーを三尖弁前尖に合わせる方法や、中隔尖の幅に合わせる方法など言われているが確立していない。施設によっては男性 30mm、女性 28mm としていたり、26mm を好んで採用している施設もある。

我々は僧帽弁において、小さな人工弁輪は機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすことを以前示してきており[5,6]、三尖弁においても同様のことが言えるのではないかと考え、本研究を計画した。小さすぎる三尖に対する人工弁輪は機能的三尖弁狭窄症を引き起こすことが想像されるが、一方で、大きすぎる人工弁輪は再発を引き起こすのではないかと考えられた。本研究は体表面積の三尖弁機能や予後に与える影響を探索したものである。

II. 対象・方法

倫理的背景

本研究はヘルシンキ宣言に従い、2023年3月に当院の倫理委員会の承認を受けた（承認番号 M30-026-8）。本研究は後ろ向き研究であるため、オプアウト方式の同意が認められた。

研究コホート

2011年から2016年にかけて国立循環器病研究センターで僧帽弁手術とともに二次性TRに対するTAPを受けた241名の患者のうち、三尖弁リングを使用した239名を研究対象とし、縫合による弁輪形成術を受けた2名は除外した。追加の三尖弁手術を受けた患者はいなかった。三尖弁への介入適応はガイドラインに基づいて決定された[7]。リングサイズは術中に前中隔交連と後中隔交連間の距離を測定した上で決定されたが、最終的には執刀医がリングの種類とサイズを選択した。

定義および研究のエンドポイント

三尖弁弁輪形成リング指数（TARI, mm/m²）は、カタログ上の弁輪形成リングのサイズ（mm）を体表面積（BSA, m²）で割った値と定義した。多変量解析を用いてTARIがTRの再発に影響を与えるかを評価した。TR再発の閾値を用いて、対象者を2つのグループに分けた。プロペンシティスコアマッチングを用いて、閾値以上（large TARI 群）と閾値以下（small TARI 群）の臨床転帰を比較した。

エンドポイントには、全死因死亡、TR再発、心血管関連死、うっ血性心不全による入院、新規発症の不

整脈などの有害事象が含まれた。また、晩期フォローアップ時の心エコー所見およびニューヨーク心臓協会（NYHA）分類も評価した。

心エコー検査の指標と定義

術前および術後の心室の径や弁の特性を経胸壁心エコー検査で評価した。三尖弁弁輪径および右心室中部の右室径（RVD）は、拡張末期の四腔断面像で測定し、RVDが35mm以上の場合、拡張と定義した。

TR再発は、弁輪形成術後に中等度以上のTRが認められた場合と定義し、再発が確認された時点で患者を打ち切りとした。三尖弁狭窄は、三尖弁の圧較差が5mmHg以上の場合とした。慢性腎臓病（CKD）は、ステージIII、IV、Vと定義した。

統計解析

正規分布に従う連続変数は平均値と標準偏差で示し、カテゴリ変数は頻度と割合で示した。統計解析には、Studentのt検定、Fisherの正確検定、 χ^2 検定、Kaplan-Meier法、ログランク検定、Grayの検定、Fine-Gray検定（競合リスクとして死亡を考慮）を用いた。

「maxstat」Rパッケージを使用し、TR再発における最大選択ログランク統計量を計算して、TARIの最適な閾値を決定した。

Small TARI 群と large TARI 群の生存率、TR再発、およびその他の転帰を比較するために、プロペンシティスコアマッチング解析を実施した。ロジスティック回帰を用いて、年齢、性別、BSA、フレキシブルバンドの使用、中等度以上のTR、TRピーク圧較差、三尖弁弁輪径、慢性腎臓病、RVD、僧帽弁病因、心房細動、併存する不整脈治療手術を含む変数に基づいてプロペンシティスコアを計算した。

「MatchIt」Rパッケージを用い、キャリパー値0.2の最近傍アルゴリズムで1:1のマッチングを実施した。マッチング後、すべてのマッチング関連変数の標準化平均差は0.25未満となった。統計学的有意水準は両側 $\alpha=0.05$ とし、統計解析にはRバージョン

4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。

Ⅲ. 結 果

コホートの特徴

Table 1: Patient characteristics

	N = 239
Preoperative characteristics	
Age (years)	70 ± 9
Male sex, N (%)	114 (47.7)
Body surface area (m ²)	1.53 ± 0.17
Preoperative echocardiography	
Left ventricular ejection fraction (%)	57.5 ± 10.4
Left atrial diameter (mm)	56.3 ± 10.8
Right ventricular dimension (mm)	30.4 ± 7.8
Tricuspid regurgitation ≥ moderate, N (%)	138 (57.7)
Tricuspid regurgitation peak gradient (mmHg)	36.8 ± 14.4
Tricuspid valve diameter (mm)	39.1 ± 5.8
Mitral valve aetiology, N (%)	
Mitral regurgitation	143 (59.8)
Mitral stenosis	63 (26.4)
Mitral stenosis and regurgitation	33 (13.8)
Rheumatic mitral disease, N (%)	92 (38.4)
Operative background	
Tricuspid annuloplasty ring, N (%)	
Flexible band	
Cosgrove	2 (0.8)
Tailor	63 (26.4)
Rigid ring	
Contour 3D	44 (18.4)
MC3	109 (45.6)
Physio tricuspid	21 (8.8)
Annuloplasty ring size (mm)	28.2 ± 2.0
Tricuspid annuloplasty ring index (mm/m ²)	18.6 ± 2.0
Mitral valve procedures, N (%)	
Mitral valve replacement	139 (58.2)
Mitral valve repair	100 (41.8)

Data are presented as mean ± SD or N (%).

表 1 : 患者背景

表 1 にコホートの特徴を示す。平均年齢は 70±9 歳で、47.7%が男性。平均体表面積 (BSA) は 1.53±0.17 m²。最も多い僧帽弁疾患の病因は僧帽弁

＝63、26.4%)、狭窄と逆流の混合型 (N=33、13.8%) であった。術前の TR (僧帽弁逆流) の重症度は、中等度が 43.1%、重度が 14.6%でした。僧帽弁置換術は 58.2%の患者に施行された。TAP では、フレキシブルバンドが 27.2%、リジッドリングが 72.8%使用された。

平均 6.5±2.9 年間のフォローアップ期間中に 31 名が死亡した。TR は 10.9%の患者で再発し、3 年後の累積 TR 再発率は 5.6% (95%信頼区間[CI] 2.6–8.6%) であった (図 2)。

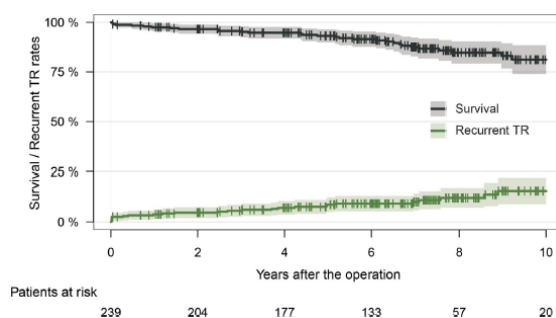


図 2 : 全症例の生存率と TR 再発率、95%信頼区間

三尖弁逆流再発のリスク因子と TARI のカットオフ値

単変量および多変量 Fine-Gray 検定により、TR 再発のリスク因子を特定した (表 2)。単変量解析では、TARI、術前の中等度または重度 TR、右室径 (RVD)、術前の僧帽弁狭窄、不整脈修正手術の未

Table 2: Univariate and multivariate analyses for recurrent tricuspid regurgitation

Variable	SHR	95% CI	P-value	SHR	95% CI	P-value
TARI (mm/m ²)	1.26	[1.04–1.53]	0.016	1.34	[1.07–1.67]	0.009
Ring size (mm)	1.09	[0.90–1.32]	0.388			
Age (years)	1.02	[0.98–1.08]	0.331			
Male sex	0.58	[0.26–1.30]	0.187			
Body surface area (m ²)	0.11	[0.01–1.30]	0.080			
Use of a flexible band	0.77	[0.31–1.93]	0.582			
Preoperative tricuspid regurgitation ≥ moderate	4.57	[1.57–13.26]	0.005	1.68	[0.53–5.35]	0.377
Tricuspid regurgitation peak gradient (mmHg)	0.97	[0.94–1.01]	0.117			
Tricuspid valve diameter (mm)	1.05	[0.98–1.12]	0.138			
Right ventricular dimension (mm)	1.10	[1.05–1.14]	<0.001	1.06	[1.01–1.12]	0.020
Preoperative mitral stenosis	3.57	[1.43–9.09]	0.006	2.44	[0.91–6.67]	0.076
Preoperative atrial fibrillation	0.89	[0.31–2.58]	0.826			
Mitral valve replacement	1.98	[0.83–4.72]	0.122			
Concomitant arrhythmia correction surgery	0.20	[0.07–0.59]	0.003	0.56	[0.17–1.85]	0.343
Redo cardiac surgery	3.60	[1.60–8.08]	0.002	1.54	[0.62–3.78]	0.351
Pacemaker implantation	1.51	[0.20–11.29]	0.686			

CI: confidence interval; SHR: subdistribution hazard ratio; TARI: tricuspid annuloplasty ring index.

逆流 (N=143、59.8%) で、次いで僧帽弁狭窄 (N

表 2 : TR 再発のリスク因子

施行、および再手術が TR 再発のリスク因子として挙げられた。

多変量解析では、TARI と RVD が独立したリスク因子であることが示された (TARI のサブディストリビューション・ハザード比 1.34、95% CI 1.07–1.67、 $P=0.009$; RVD のサブディストリビューション・ハザード比 1.06、95% CI 1.01–1.12、 $P=0.020$)。BSA 調整なしのリングサイズ ($P=0.388$) やフレキシブルバンドの使用 ($P=0.582$) は TR 再発と関連しなかった。

TARI のカットオフ値は 19.0mm/m^2 であった (図 3)。この値に基づき、TARI が 19.0 以下の small TARI 群 ($N=142$) と、19.0 を超える large TARI 群 ($N=97$) に分けた。

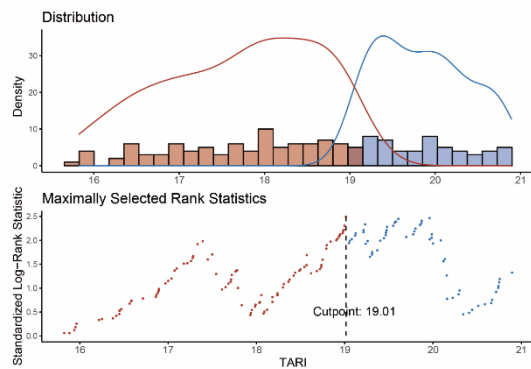


図 3 : TARI のカットオフポイントは「maxstat」R パッケージを使用した最大選択順位統計により決定

術前患者特性と手術結果 (表 3 : 下記)

Table 3: Comparison in patient characteristics						
	Unmatched cohort Small TARI (N = 142)	Large TARI (N = 97)	P-value	Matched cohort Small TARI (N = 48)	Large TARI (N = 48)	P-value
Age (years)	69.0 ± 8.4	71.2 ± 9.8	0.069	70.7 ± 7.1	71.7 ± 8.0	0.517
Male, N (%)	87 (61.3)	27 (27.8)	<0.001	15 (31.2)	20 (41.7)	0.396
Body surface area (m^2)	1.62 ± 0.16	1.41 ± 0.12	<0.001	1.49 ± 0.09	1.48 ± 0.11	0.707
NYHA class, N (%)			0.678			0.544
I	5 (3.5)	5 (5.2)		1 (2.1)	3 (6.2)	
II	103 (72.5)	65 (67.0)		34 (70.8)	31 (64.6)	
III	32 (22.5)	24 (24.7)		13 (27.1)	13 (27.1)	
IV	2 (1.4)	3 (3.1)		0 (0.0)	1 (2.1)	
Mitral aetiology, N (%)			0.385			0.779
Mitral regurgitation	88 (61.9)	55 (56.7)		23 (47.9)	26 (54.1)	
Mitral stenosis	35 (24.6)	28 (28.9)		20 (41.7)	14 (29.2)	
Mitral stenosis and regurgitation	19 (13.4)	14 (14.4)		5 (10.4)	8 (16.7)	
Cardiac and noncardiac comorbidities						
Atrial fibrillation, N (%)	124 (87.3)	80 (82.5)	0.393	42 (87.5)	41 (85.4)	>0.999
Chronic kidney disease, N (%)	20 (14.1)	7 (7.2)	0.150	1 (2.1)	3 (6.2)	0.610
Preoperative echocardiography						
Left ventricular ejection fraction (%)	56.2 ± 10.4	59.5 ± 10.2	0.016	57.6 ± 10.6	58.9 ± 10.1	0.551
Left atrial diameter (mm)	56.8 ± 10.9	55.7 ± 10.7	0.444	56.8 ± 11.3	57.5 ± 10.9	0.762
Right ventricular dimension (mm)	30.8 ± 7.1	29.8 ± 8.9	0.311	30.0 ± 6.1	31.2 ± 8.7	0.444
Tricuspid regurgitation ≥ moderate, N (%)	75 (52.8)	63 (64.9)	0.083	32 (66.7)	32 (66.7)	>0.999
Tricuspid regurgitation peak gradient (mmHg)	36.8 ± 14.3	36.8 ± 14.6	0.977	37.6 ± 13.5	38.8 ± 13.6	0.658
Tricuspid valve diameter (mm)	40.2 ± 5.3	37.5 ± 6.1	<0.001	38.6 ± 4.3	39.9 ± 5.4	0.215
Operative background						
Flexible band, N (%)	41 (28.9)	24 (24.7)	0.578	14 (29.2)	12 (25.0)	0.818
Annuloplasty ring size (mm)	27.9 ± 1.7	28.7 ± 2.2	0.002	27.0 ± 1.5	29.6 ± 2.3	<0.001
TARI (mm/m^2)	17.3 ± 1.3	20.4 ± 1.3	<0.001	18.1 ± 0.7	20.2 ± 1.1	<0.001
Mitral valve procedures, N (%)			0.104			0.197
Mitral valve replacement	76 (53.5)	63 (64.9)		35 (72.9)	28 (58.3)	
Mitral valve repair	66 (46.5)	34 (35.1)		13 (27.1)	20 (41.7)	
Concomitant procedures						
Arrhythmia correction surgery, N (%)	74 (52.1)	31 (32.0)	0.003	19 (39.6)	17 (35.4)	0.833
Redo cardiac surgery, N (%)	15 (10.6)	16 (16.5)	0.253	10 (20.8)	9 (18.8)	>0.999

Data are presented as mean ± SD or N (%).

NYHA: New York Heart Association; TARI: tricuspid annuloplasty ring index.

表 3 : 各群の患者背景の比較

術前の患者特性を表 3 に示し、プロペンシティスコアマッチング後、すべての変数の標準化平均差は 0.25 未満であった (図 4)。両群とも術前の心房細動率 (>85%)、中等度または重度の TR 率 (66.7%)、および RVD に有意差はなかった。

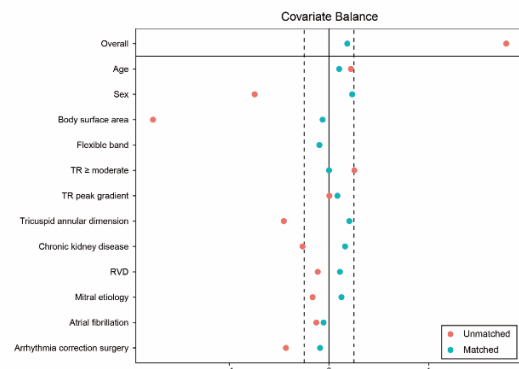


図 4 : マッチングされたコホートおよびマッチングされていないコホートにおける傾向スコアモデルの変数の標準化平均差の分布。点線は標準化平均差の閾値である 0.25 を示す。

術結果も表 3 に示しており、フレキシブルバンドの使用率は small TARI 群 29.2%、large TARI 群 25.0%で、両群に有意差はなかった ($P=0.818$)。平均 TARI は、small TARI 群で $18.1 \pm 0.7\text{mm/m}^2$ 、large TARI 群で $20.2 \pm 1.1\text{mm/m}^2$ ($P<0.001$) であった。

全生存率と術後の三尖弁逆流再発

マッチング前のコホートでは、3年後の術後生存率は small TARI 群で 96.4%、large TARI 群で 93.4% でした ($P=0.424$, 図 5A)。3 年間の累積有害事象発生率は、small TARI 群で 7.9%、large TARI 群で 9.7% ($P=0.438$, 図 5B)。しかし、3 年後の累積 TR 再発率は、large TARI 群で 9.7%、small TARI 群で 2.9% と、large TARI 群で有意に高い結果となった ($P=0.023$, 図 5C)。

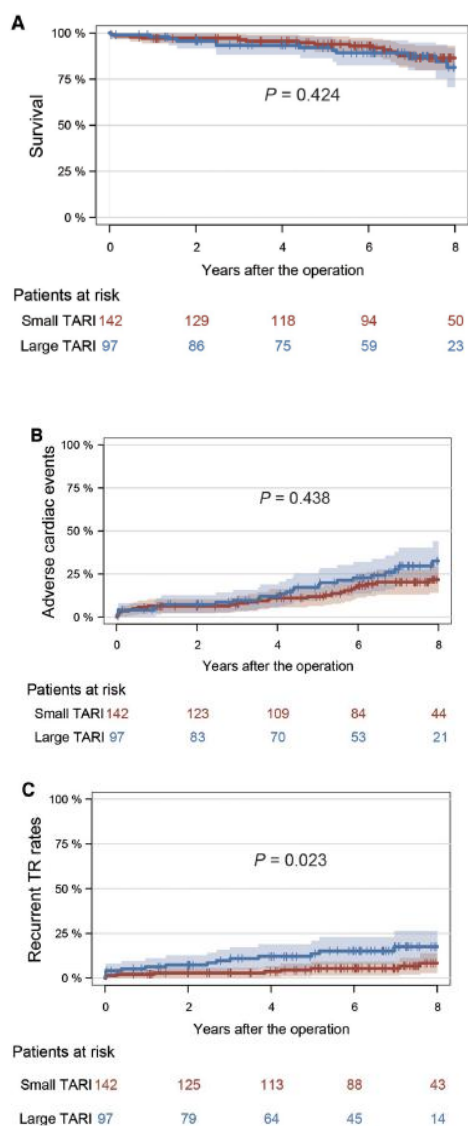


図 5：マッチングされていないコホートにおける生存率 (A)、有害事象発生率 (B)、TR 再発率 (C) を示す。95%信頼区間

マッチング後のコホートでは、3 年後の術後生存率は large TARI 群 (90.6%、95% CI 82.2–99.8%) が small TARI 群 (97.9%、95% CI 94.0–100%) よりも低い傾向であった ($P=0.068$, 図 6A)。また、3 年間の累積有害事象発生率も、large TARI 群 (13.2%、95% CI 3.3–23.0%) が small TARI 群 (8.3%、95% CI 0.5–16.2%) よりも高い傾向があった ($P=0.085$, 図 6B)。さらに、3 年後の累積 TR 再発率は、large TARI 群 (7.1%、95% CI 0–14.8%) が small TARI 群 (0%) よりも有意に高い結果となった ($P=0.025$, 図 6C)。

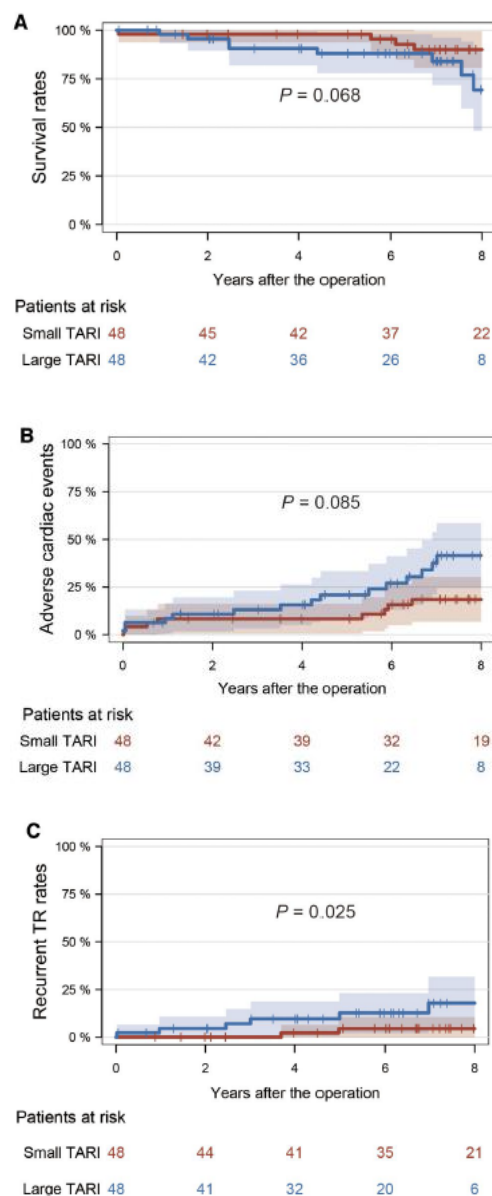


図 6：マッチングされたコホートにおける生存率 (A)、有害事象発生率 (B)、TR 再発率 (C) を示す。95%信頼区間

Table 4: Postoperative outcomes

	Unmatched cohort			Matched cohort		
	Small TARI (N = 142)	Large TARI (N = 97)	P-value	Small TARI (N = 48)	Large TARI (N = 48)	P-value
Early complications						
30-day mortality, N (%)	1 (0.7)	1 (1.0)	>0.999	1 (2.1)	0 (0.0)	>0.999
Pacemaker implants, N (%)	2 (1.4)	2 (2.1)	>0.999	0 (0.0)	1 (2.1)	>0.999
Late outcomes						
Follow-up period (year)	6.8 ± 2.9	6.1 ± 2.9	0.077	7.0 ± 3.2	6.1 ± 2.9	0.138
Deaths, N (%)	17 (12.0)	14 (14.4)	0.719	5 (10.4)	9 (18.8)	0.386
Adverse cardiac events, N (%)	36 (25.4)	26 (26.8)	0.919	11 (22.9)	16 (33.3)	0.364
Pacemaker implants, N (%)	12 (8.5)	7 (7.2)	0.918	5 (10.4)	4 (8.3)	>0.999
Recurrent tricuspid regurgitation, N (%)	11 (7.7)	15 (15.5)	0.095	3 (6.2)	6 (12.5)	0.484
Latest NYHA class, N (%)			0.906			0.436
I	66 (46.5)	45 (46.4)		19 (39.6)	19 (39.6)	
II	54 (38.0)	35 (36.1)		22 (45.8)	17 (35.4)	
III	4 (2.8)	3 (3.1)		1 (2.1)	3 (6.2)	
IV	1 (0.7)	0 (0.0)		1 (2.1)	0 (0.0)	
Echocardiography results at the latest follow-up						
Left ventricular ejection fraction (%)	56.1 ± 12.5	57.2 ± 11.1	0.500	57.3 ± 11.4	55.8 ± 11.7	0.523
Left atrial diameter (mm)	53.4 ± 11.9	53.7 ± 11.8	0.866	54.9 ± 13.6	56.2 ± 12.1	0.640
Right ventricular dimension (mm)	29.6 ± 5.3	28.8 ± 5.3	0.258	27.8 ± 4.6	29.8 ± 5.4	0.062
Tricuspid regurgitation, N (%)			0.049			0.063
≤ Trivial	106 (77.4)	58 (64.4)		34 (72.3)	31 (68.9)	
Mild	26 (19.0)	21 (23.3)		13 (27.7)	8 (17.8)	
Moderate	5 (3.6)	10 (11.1)		0 (0.0)	5 (11.1)	
Severe	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (2.2)	
Tricuspid regurgitation peak gradient (mmHg)	26.7 ± 9.0	27.4 ± 11.0	0.622	27.4 ± 7.9	27.9 ± 13.8	0.839
Tricuspid stenosis, N (%)	0 (0.0)	2 (2.1)	0.320	0 (0.0)	1 (2.1)	>0.999
Mitral regurgitation, N (%)			0.771			0.751
≤ Trivial	112 (81.8)	71 (78.9)		39 (83.0)	35 (77.8)	
Mild	14 (10.2)	12 (13.3)		4 (8.5)	6 (13.3)	
≥ Moderate	11 (8.0)	7 (7.8)		4 (8.5)	4 (8.9)	

Data are presented as mean ± SD or N (%). NYHA: New York Heart Association; TARI: tricuspid annuloplasty ring index.

表 4：術後経過の比較

術後の短期および長期転帰

表 4 に術後の結果を示す。TARI 群の患者 1 名が術後に死亡した。マッチング後のコホートでは、TR 再発は large TARI 群で 6 名 (12.5%)、small TARI 群で 3 名 (6.2%) に発生した。最新のフォローアップ時に、large TARI 群の TR 再発患者は中等度の TR を維持していたが、small TARI 群の TR 再発患者は軽度 TR にとどまっていた。また、large TARI 群の 1 名は術後のペースメーカー植込みに関連した可能性のある重度の三尖弁狭窄を発症した。

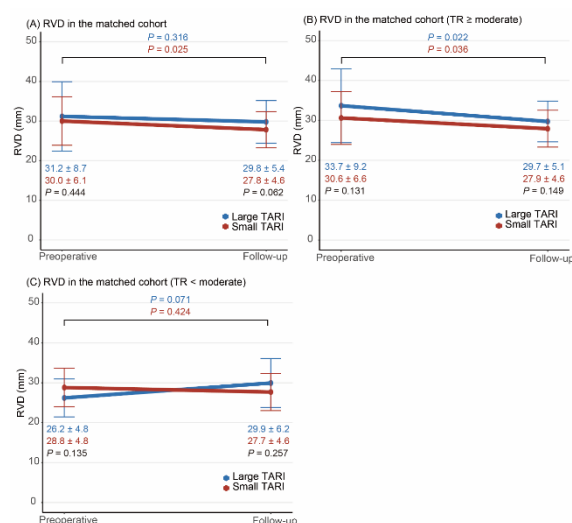


図 7：(A) マッチングされたコホート、(B) 術前の TR が中等度以上のマッチングされたコホート、および (C) 術前の TR が中等度未満のマッチングされたコホートにおける、RVD の術前およびフォローアップ時の変化とグループ間の差異

RVD は、large TARI 群 (29.8±5.4mm) の方が small TARI 群 (27.8±4.6mm) よりも大きい傾向があった (P=0.062)。術前の TR の重症度に基づいて層別化すると、術前に中等度または重度の TR を有していた患者は、TARI に関係なく RVD が縮小していた。一方、術前の TR が中等度未満であった患者では、RVD の有意な縮小は認められなかった (図 7)。

IV. 考 察

主な研究結果は以下のとおりである：(i) TARI (三尖弁形成リング指標) および RVD (右室径) は、TAP (三尖弁形成術) 後の TR (三尖弁逆流) 再発を独立して予測した。(ii) TARI の閾値 19.0 mm/m² において、最も有意な群間差が認められた。(iii) TARI が大きい群 (large TARI group) は、生存率が低く、有害事象が多く、TR 再発率が高い傾向があった。(iv) フォローアップ時の RVD は、large TARI group でより大きかった。

フォローアップ期間中に、参加者の 10.9% に TR の再発が認められた。三尖弁修復を伴わない左心系手術後の TR 発生率は 16~37% と報告されている [7,8]。これらの研究と比較して、本研究では、僧帽弁手術と同時に TAP を実施することで TR が予防できることが示された。この結果は、TAP 施行 5 年後の TR 再発率 (3~34%) の範囲内であった [9,10]。

TAP 後の TR 再発は、フレキシブルバンドの使用、肺高血圧症、術前の右室リモデリング、テント高さ、術前の TR 重症度の高さ、既往の心臓手術、および不整脈修正手術の欠如などが原因として報告されている [9,10]。本研究の単変量解析では、術前の TR 重症度、RVD、不整脈修正手術の欠如、および再手術が関連因子として特定された。しかし、多変量解析では、TARI および RVD のみが有意な因子であった。

機能的(2次性) TR は、輪状拡張や三尖弁尖の前方変位によって影響を受ける [11]。術後 TR は、輪状拡張がなくても、右室リモデリングによって発生する可能性がある [9]。本研究では、術後の輪状寸法および RVD の両方が TR 再発と独立して関連することが示され、これらの知見を支持する結果となった。

従来、TR 再発のリスク因子と考えられていたフレキシブルバンドの使用は、本研究では有意なリスク因子とはならなかった。しかし、先行研究では、いずれのタイプのリングも TR の制御に有効であることが示されている。フレキシブルバンドを使用することで右室機能がより良好に保持されるとの報告もあるため [12]、さらなる大規模研究が求められる。しかし、本研究の結果では、リングの種類にかかわらず、患者の体格に対して過大なリングの使用は避けるべきであることが示唆された。

現在、人工リングのサイズは、前尖の面積や中隔尖の長さに基づいて決定される [10]。本研究のコホートでも、術中計測に基づいてリングが植え込まれた。しかし、後ろ向きに評価すると、一部の患者では植え込まれたプロテーゼが体格に対して過大である可能性があった。先行研究では、輪状寸法指標 (BSA で補正した値) が、未治療の場合の TR 進行に重要な因子であることが示されている。そのた

め、TAP 後の目標とする輪状寸法を個々の BSA に応じて考慮することは、適切なリングサイズの判断が困難な場合に特に有用である可能性がある。

マッチングされたコホートでは、large TARI group の TR 再発率が高かった。統計的に有意ではなかったものの、中期フォローアップ時の生存率、有害事象の発生率、および最新の RVD も large TARI group で悪化する傾向があり、TR 再発が予後不良と関連することを示した先行研究の結果を支持するものであった [1,2,13]。長期間の容量負荷は、心筋細胞の喪失、線維化、右室機能障害を引き起こす。TAP による逆リモデリングは、術前の TR が中等度以上で、より容量負荷の大きい患者において良好に達成された。本研究では心室機能を評価していないが、右室拡張および機能障害が TR の重症度と関連することが示されている [14]。

三尖弁介入のガイドラインでは、三尖弁輪の指標値として 21 mm/m^2 を閾値として推奨している [3]。しかし、複数の研究ではより低い値が提案されている。Choi ら [15] は未治療の三尖弁に対して 19.8 mm/m^2 、Fujita ら [16] は TARI に対して 18.9 mm/m^2 を提案しており、これは本研究で設定した 19.0 mm/m^2 のカットオフ値と近い。先行研究では、小さすぎるリングが三尖弁狭窄を引き起こすとは報告されておらず、本研究の small TARI group でも三尖弁狭窄は認められなかった。最適な術後の弁寸法を決定するためには、長期フォローアップが必要である。体格に基づいて適切な人工弁リングを選択するための簡易指標が有用となる可能性がある (図 8)。

なお、本研究は、我々より European Journal of Cardiothoracic Surgery へ投稿され、2024年に掲載された [17]。

		Ring size (mm)												
		24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Body surface area (m ²)	1.20	20.0	20.8	21.7	22.5	23.3	24.2	25.0	25.8	26.7	27.5	28.3	29.2	30.0
	1.30	18.5	19.2	20.0	20.8	21.5	22.3	23.1	23.8	24.6	25.4	26.2	26.9	27.7
	1.40	17.1	17.9	18.6	19.3	20.0	20.7	21.4	22.1	22.9	23.6	24.3	25.0	25.7
	1.50	16.0	16.7	17.3	18.0	18.7	19.3	20.0	20.7	21.3	22.0	22.7	23.3	24.0
	1.60	15.0	15.6	16.3	16.9	17.5	18.1	18.8	19.4	20.0	20.6	21.3	21.9	22.5
	1.70	14.1	14.7	15.3	15.9	16.5	17.1	17.6	18.2	18.8	19.4	20.0	20.6	21.2
	1.80	13.3	13.9	14.4	15.0	15.6	16.1	16.7	17.2	17.8	18.3	18.9	19.4	20.0
	1.90	12.6	13.2	13.7	14.2	14.7	15.3	15.8	16.3	16.8	17.4	17.9	18.4	18.9
	2.00	12.0	12.5	13.0	13.5	14.0	14.5	15.0	15.5	16.0	16.5	17.0	17.5	18.0
	2.10	11.4	11.9	12.4	12.9	13.3	13.8	14.3	14.8	15.2	15.7	16.2	16.7	17.1
	2.20	10.9	11.4	11.8	12.3	12.7	13.2	13.6	14.1	14.5	15.0	15.5	15.9	16.4
	2.30	10.4	10.9	11.3	11.7	12.2	12.6	13.0	13.5	13.9	14.3	14.8	15.2	15.7
	2.40	10.0	10.4	10.8	11.3	11.7	12.1	12.5	12.9	13.3	13.8	14.2	14.6	15.0

図8：体表面積に基づいた三尖弁形成リングサイズの簡易指標であり、TARI のカットオフ値に対応している。緑色の領域は $TARI \leq 19.0 \text{ mm/m}^2$ を示し、赤色の領域は $TARI > 19.0 \text{ mm/m}^2$ を示す。

TARI: 三尖弁形成リング指標

V. 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

矢嶋真心・国立循環器病研究センター・心臓外科医師

小野譲数・国立循環器病研究センター・心臓外科医師

VI. 参考文献

1. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. J Am Coll Cardiol 2009;53:401–8.
2. Kusajima K, Fujita T, Hata H, et al. Long-term echocardiographic follow-up of untreated 2bfunctional tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve surgery. Interact CardioVasc Thorac Surg 2016;23:96–103..
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022; 43:561–632.
4. Dreyfus J, Dreyfus GD, Taramasso M. Tricuspid valve replacement: The old and the

- new. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 May-Jun;72:102-113.
5. Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Should annuloplasty prosthesis be selected dependent on the location of prolapse in mitral valve repair for type II dysfunction? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 ;154(6):1915-1924.e6.
 6. Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Functional mitral stenosis after mitral valve repair for Type II dysfunction: determinants and impacts on long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Sep 1;54(3):453-459.
 7. Tang GHL, David TE, Singh SK, et al. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation* 2006;114:1577–81.
 8. Goldstone AB, Howard JL, Cohen JE, et al. Natural history of coexistent tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral valve disease: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2802–9.
 9. Algarni KD, Alfonso J, Pragliola C, et al. Long-term outcomes of tricuspid valve repair: the influence of the annuloplasty prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2021;112:1493–500.
 10. Dreyfus GD, Essayagh B, Benfari G, et al. Outcome of consistent guideline-based tricuspid management in patients undergoing degenerative mitral regurgitation correction. *JTCVS Open* 2021;7:125–38.
 11. Fukuda S, Song JM, Gillinov AM, et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation* 2005; 111:975–9.
 12. Bogachev-Prokophiev AV, Ovcharov MA, et al. Rigid ring versus flexible band for tricuspid valve repair in patients scheduled for mitral valve surgery: a prospective randomised study. *Heart Lung Circ* 2021;30:1949–57.
 13. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, et al.; CTSN Investigators. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2022;386:327–39.
 14. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405–9.
 15. Choi JW, Kim KH, Lim SC, et al. Optimal tricuspid annular size for tricuspid annuloplasty in patients with less-than-moderate functional tricuspid regurgitation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;53:325–31.
 16. Fujita S, Arai H, Tomita M, et al. Proposal of a novel index for selection of optimal annuloplasty ring size for tricuspid annuloplication. *Circ J* 2013;77:2505–13.
 17. Ono Y, Yajima S, Kainuma S, et al. Optimizing ring selection for secondary tricuspid regurgitation: the role of body size. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2024;66(5):eae407.

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

—先天性大動脈弁疾患に対する 15 歳未満 Ross 手術の遠隔成績—

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

先天性大動脈弁疾患に対し自己肺動脈弁を用いて大動脈弁置換を行う Ross 手術 [1] は、術後抗凝固療法を必要としないこと、小児例では発育の可能性があることなどの利点があるが、手術手技の難易度が比較的高いこと、肺動脈弁位に代用弁を使用することから、その適応については議論の多いところである。

一方で近年、小児期大動脈弁疾患においても自己心臓による大動脈弁再建術（尾崎法）[2] などの大動脈弁形成術の成績向上も報告されつつある。

そこで今回、小児期 Ross 手術の手術成績や遠隔期の問題点を再評価し、“Ross 手術の位置付け”を検討した。

II. 対象・方法

対象は当センターにおいて 1992 年以降、大動脈弁疾患に対し 15 歳未満で Ross 手術を行った 66 例で、Ross-Konno 手術 16 例を含んでいる。

男：女比は 48：18 で、診断の内訳は先天性大動脈弁狭窄 47 例、大動脈弁閉鎖不全 16 例、感染性心内膜炎 3 例。先行介入として経皮的動脈弁バルーン形成術を 17 例、外科的大動脈弁形成術を 7 例、両方を 8 例に行っている。

Ross 手術時年齢は中央値（四分位範囲）；6.2（1.3-10.7）才で、その年齢分布は 1 才未満が 16 例あり、就学前 16 例、小学学童期が 21 例と多く、中学期 13 例であった。また先行介入から Ross 手術までの期間は 5.7（0.8-7.2）年であった。

Ross 手術時の右室流出路再建方法は Mono-cusp patch 37 例、Non-cusp patch 16 例、Homograft 6 例、3 弁付き ePTFE 導管 3 例、Contegra 2 例、Valved pericardial roll 2 例であった。

これらの症例の生存率、再手術回避率、術後合併症

等の手術成績および遠隔成績を検討した。統計解析は統計ソフト：R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing)を用いて、カプランマイヤー曲線で示し、ログランク検定を行った。

III. 結 果

術後観察期間は平均±標準偏差；16±9 年、最長 30 年であった。Mortality の詳細は、早期死亡が 4 例で、いずれも 1 才未満手術例であり、人工心肺離脱困難（2 例）あるいは術後循環不全（2 例）で亡くなっている。遠隔死亡は 2 例で、いずれも 1990 年代手術の初期の症例で、呼吸器感染と拘束性心筋障害によるものであった。

Ross 手術後の生存曲線を図 1 に示す。累積生存率は 10 年 92%、20 年 90%であった。

また 1 才未満手術例と 1 才以上手術例の生存曲線を比較すると、20 年生存率は 1 才未満 68%、1 才以上 97%と有意に 1 才以上手術例で良好であった（ $p < 0.01$ ）（図 2）。

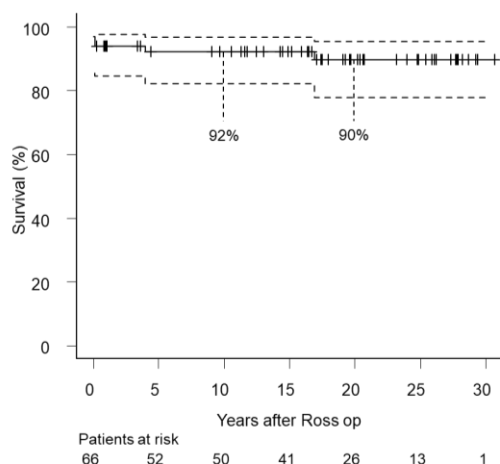


図 1 Ross 手術後の生存曲線

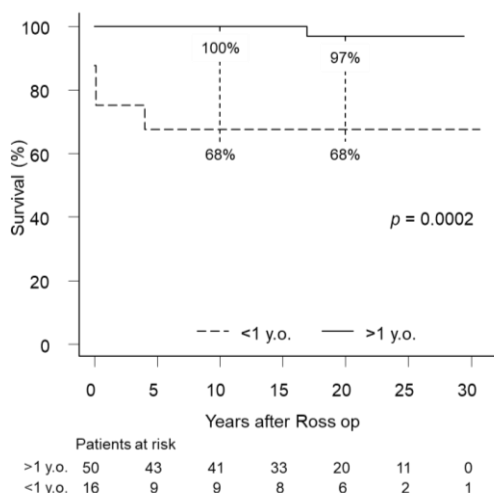


図2 1才未満手術例と1才以上手術例の生存曲線比較

術後の autograft (新大動脈弁) の機能不全に関しては、術後大動脈弁閉鎖不全中等度以上を8例(15%)に認めたが、1才未満手術例で大動脈弁閉鎖不全が増悪したものはなかった。左室流出路の再手術回避率は10年93%、20年90%(図3)で、遠隔期に大動脈弁機械弁置換を要した症例が3例あった。

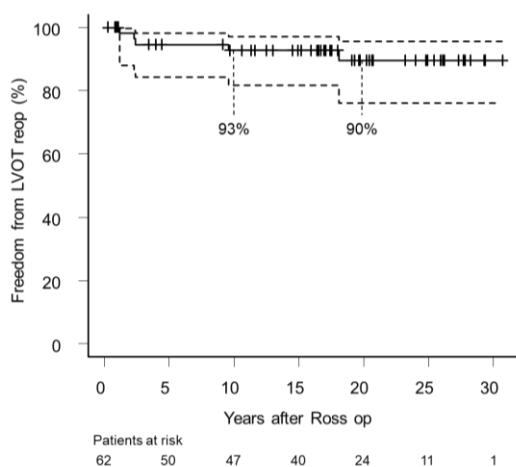


図3 左室流出路再手術回避曲線

右室流出路に関しては、右室流出路再手術回避率は10年89%、20年73%(図4)で、Ross手術時の右室流出路再建術式には特に関係性を認めなかった(図5)。なお Homograft は6例あったが、術後17年で再手術を要した症例が1例のみである。

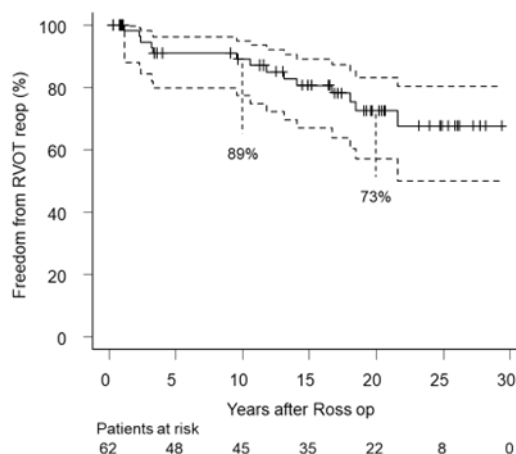


図4 右室流出路再手術回避曲線

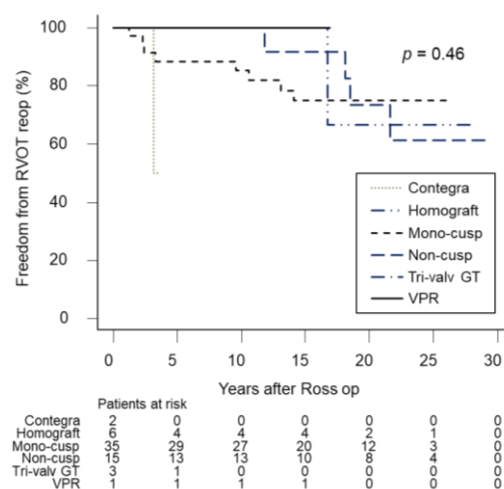


図5 右室流出路再建術式別の再手術回避曲線

その他の adverse event としては、術後急性期の coronary event が3例、うちペースメーカー植込み2例あり、遠隔期には上室性不整脈に対するカテーテルアブレーションを3例に行っている。

IV. 考 察

Ross 手術は発育段階にある若年者、抗凝固療法を回避したい症例、感染性心内膜炎で用いられることが多く、特に妊娠可能な女性、スポーツ選手、使用可能なサイズの人工弁がない小児例では良い適応となる。今回の研究では、これまで報告されているように1才以上で Ross 手術を行った症例の手術成績は良好であった[3]。一方で、1才未満手術例では時代背景的なものもあるが、術後早期死亡例を認めた。

術後遠隔期の autograft の機能不全に関しては、これまでの報告では1才未満手術例に新大動脈弁閉鎖

不全が多いというものがあつたが [3]、今回の検討ではそのような傾向は見られず、むしろ 1 才未満手術例で大動脈弁閉鎖不全が増悪したものは現時点では認めなかった。

小児期大動脈弁疾患に対する、治療介入方法の相対的評価（それぞれの立ち位置）について表 1 にまとめる。まず経皮的な大動脈弁バルーン形成術に関しては、先天性大動脈弁狭窄に対するバルーン形成術は一定の効果があり、低侵襲であることから、幼少期の初回介入としては第一選択になると考えられる [4]。一方で、外科的大動脈弁形成術は幼少期でも手術可能で、特に高度大動脈弁閉鎖不全に対する早期の初回手術介入としては妥当と思われる [5, 6]。Ross 手術は、乳児期手術例の成績は決して満足できるものではないが、学童期以降の運動制限や生活制限を回避するという目的では有用と思われる [3, 7]。今回の検討からは、遠隔期の新大動脈弁閉鎖不全や右室流出路再手術も許容できる範囲だと思われる。人工弁置換は早期再手術の必要性だけでなく、*prosthesis-patient mismatch* が血行動態的にも問題となる [8] ため、成人サイズの人工弁が入るまで待機すべきと思われる。

我々の施設では、中学生以上の症例に対しては Ross 手術と人工弁置換のメリット・デメリットを説明し、*life-time management* を考慮して本人とご家族に選択してもらうようにしているのが現状である。

V. 結 論

小児期大動脈弁疾患に対する Ross 手術の成績は、特に 1 才以上手術例で良好であった。また再手術回避率も 20 年で 70%以上と十分に許容できるものと考えられる。以上より、可能であれば経皮的な大動脈弁バルーン形成術や弁形成手術で待機し、1 才以降に Ross 手術を行うストラテジーが良いと思われた。

VI. 研究協力者

黒崎健一・国立循環器病研究センター・小児循環器産婦人科部門長、小児循環器内科部長

竹内宗之・国立循環器病研究センター・集中治療科部長

VII. 参考文献

- 1) Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967;2:956-958.
- 2) Halder V, Mishra A, Ghosh S, et al.

Effectiveness and Safety of the Ozaki Procedure for Aortic Valve Disease in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2023;15: e45269.

- 3) Donald JS, Wallace FRO, Naimo PS, et al. Ross Operation in Children: 23-Year Experience From a Single Institution. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1251-1259.
- 4) 齋木宏文, 鄭 輝男, 城戸佐知子ほか. 小児期先天性大動脈弁狭窄症に対する初期治療における経皮的な大動脈弁形成術の役割. *日本小児循環器学会雑誌* 2010;26:359-367.
- 5) d'Udekem Y, Siddiqui J, Seaman CS, et al. Long-term results of a strategy of aortic valve repair in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:461-467.
- 6) Wiggins LM, Mimic B, Issitt R, et al. The utility of aortic valve leaflet reconstruction techniques in children and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:2369-2378.
- 7) Bové T, Bradt N, Martens T, et al. The Pulmonary Autograft After the Ross Operation: Results of 25-Year Follow-Up in a Pediatric Cohort. *Ann Thorac Surg* 2021;111:159-168.
- 8) Myers PO, Mokashi SA, Horgan E, et al. Outcomes after mechanical aortic valve replacement in children and young adults with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:329-340.

表1 各治療介入方法の相対的評価

治療介入方法	メリット	デメリット	臨床的役割
経皮的大動脈弁バルーン形成術	低侵襲	効果が限定的 大動脈弁閉鎖不全発症のリスク	先天性大動脈弁狭窄に対する第一選択
外科的大動脈弁形成術	幼少期でも手術可能	長期成績不明	高度大動脈弁閉鎖不全に対する乳幼児期の初回手術介入
Ross手術	幼児期以降の手術成績良好 抗凝固療法不要	新生児・乳児期の手術成績不良 遠隔期の新大動脈弁閉鎖不全 右室流出路再手術必要	学童期以降の運動・生活制限を回避するという目的で有用
機械弁置換術	中期成績は良好	早期再手術の必要性 prosthesis-patient mismatch	成人サイズの人工弁が入るまで待機

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：

新規開発バルーンの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碎を確認するとともに、破碎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 で各種の弁の破碎前と破碎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。

<2023-2024 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 での破碎実験を行い、肉眼的・病理学的に弁輪の破壊や損傷の有無を調べることで、生体弁破碎用高気圧バルーンの安全性を検討した。

<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、新規バルーンで破碎した前後の 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碎の実現可能性と安全性、2) 本手技の治療効果、を検証する。生体弁破碎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・直接圧測定の数値から評価する。

- 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：

新規開発バルーンの安全性、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。

<2026 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碎後に 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碎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 での破碎実験を施行 (図 1A)。破碎弁と破碎圧、破碎までに経過した時間を表 1 に示す。

CEP Magna ease 19mm 弁の破碎には 2.31MPa の破碎圧が必要で、破碎までに 21 秒かかった(図 1A)。CEP Magna ease 21mm 弁の破碎には 2.58MPa の破碎圧が必要で、破碎までに 21 秒かかった。Mosaic 19mm 弁の破碎には 1.92MPa の破碎圧が必要で、破碎までに 12 秒かかった。破碎後、大動脈弁輪を肉眼的に評価すると、明らかな弁輪の断裂や損傷は認めなかった。生体弁の非金属フレームの破碎は成功していた (図 1B 黒矢印)。

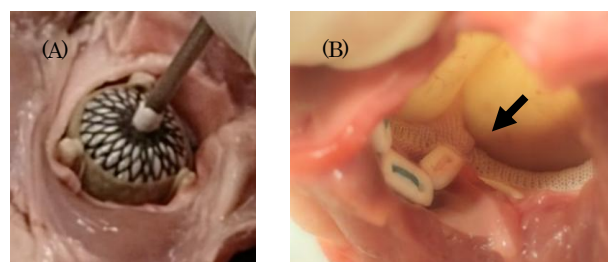


図 1. ブタ摘出心での大動脈弁破碎 (A) と人工弁破碎後の弁輪の肉眼的評価 (B)

破碎後、大動脈弁輪を病理学的に評価した。HE 染色、および elastica van Gieson 染色にて、膠原繊維や心筋、線維輪の亀裂や断裂などの連続性を評価したところ、病理学的にも明らかな弁輪の断裂や損傷は認めなかった(図 1A・B)。

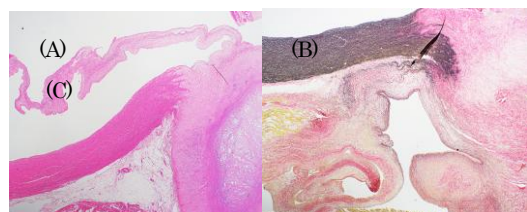


図2 人工弁破碎後の弁輪の病理学的評価 (A:HE 染色, B: elastica van Gieson 染色)

表 1. 各種生体弁の破碎圧と破碎時間

種類	サイズ	破碎圧 [MPa]	破碎時間 (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碎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碎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碎 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±10.1mmHg より 8.1±4.8mmHg 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 種全ての生体弁破碎に成功した。また生体心波形を再現した心機能シュミレーター内でもドライ環境と同様に生体弁破碎に成功した。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碎を ex vivo で行い、生体弁の非金属フレームの破碎の確認と、それに伴う肉眼的・病理学的な心筋組織や弁輪の損傷・断裂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碎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碎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碎することで適切な 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

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
 川本 尚紀 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

①1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)は共鳴周波数の違いを利用した生体内代謝物質表示が可能な MRI ならではの手法であり、心臓領域においても新たな性状評価法として期待されている。我々は心筋の脂質評価用に簡便かつ高速に撮像可能な息止め MRS を考案し、糖尿病関連心筋疾患の患者における心筋脂質蓄積の検出の有用性について検討を行った。

②3T-MRI における balanced 系シーケンスを用いた冠動脈 MRI ではバンディングアーチファクトや SAR 制限などの問題点があり撮像に限界があった。3D non selective は、スライス方向を非選択的に励起するため矩形波による RF 印加が可能になる。それにより TR/TE の短縮が可能となり、撮像時間の短縮・バンディングアーチファクトの低減・SAR 低減などが期待できる。今回我々は 3D non selective balanced TFE (Non sel b TFE)を用いた冠動脈 MRA と Vessel wall imaging (VWI)の有用性に関して、従来法と比較検討を行った。

③MRF (Magnetic Resonance Fingerprinting) は T1 や T2 などの複数の定量値を1度のスキャンで複数断面取得できる撮像技術であり、中枢神経領域を含めその有用性が期待されているが、従来法との定量性の違いや脳の部位ごとでの正常値などの検証に関する報告は少ない。本研究では、頭部 MRI の MRF を用いた T1・T2 値同時計測に関して、ファントムおよびボランティアにて検証した。

④従来、頸動脈狭窄症の診断と治療は虚血症候の有無や狭窄度に基づいていたが、近年はプラーク性状の評価が重要視されている。プラーク内出血や炎症性活動が活発な「不安定プラーク」は脳梗塞発症リスクが高く、石灰化や線維性成分が豊富な「安定プラーク」はリスクが低いとされている。しかし、石灰化にもプラーク外膜石灰化や石灰化結節など、不安定な病変があることがわかってきた。そのため、不安定プラークの評価に石灰化の検出も重要となってきた。石灰化は CT で評価することが一般的であり、MRI ではその描出に限界があったが、MRI bone imaging を応用することで、頸動脈石灰化と非石灰化不安定プラークを同時に評価でき、情報が増やせる可能性がある。本研究では、3D-spoiled GRE 法 (LAVA 法)を用いた頸動脈プラークの評価の可能性に関して検討を行った。

II. 対象・方法

①対象は、糖尿病関連心筋疾患の患者 (T2DM) 35 名、糖尿病を伴わない非虚血性心筋症患者 (NICM 群) 12 名およびボランティア 16 名である。さらに T2DM について心筋梗塞を伴う MI 群 23 名、心筋梗塞を伴わない non-MI 群 12 名に分類した。MRS は 1 回の息止めで撮像し、これを各患者 3 回ずつ撮像した。得られたスペクトラムから脂質/水ピーク比 (LWR) を算出し 3 回の平均を用いて、各群での違いを比較した。次に ROC 解析を用いて MRS の診断能について比較した。

②健常ボランティア 14 名を対象に 3T MRI を用いて、冠動脈 MRI (MRA と VWI) を撮像した。Non sel b TFE

は、ECG 同期と横隔膜同期を用い冠状断で撮像した。MRA は T2 prep を併用、VWI は IR 法にて TI=580msec の条件で行った。また、従来法として TFE 法を用いて、MRA と VWI を撮像した。Non sel b TFE と従来法において以下の項目を比較した。1.撮像時間2.視覚評価は、冠動脈【LMT, LAD, LCX, RCA】について、2名の評価者により4段階で評価【0=poor から 3=excellent】。MRA では冠動脈内腔の描出、VWI では冠動脈壁の描出に関して、コントラスト、連続性、鋭度、アーチファクト等を総合的に評価した。3.定量評価は、MRA では心内腔の信号雑音比【SNR】、VWI では心筋の SNR、心筋/内腔コントラスト比【black blood 効果】、心筋/背筋コントラスト比【T1 コントラスト】を算出した。

③ MRI 用性能ファントムに対して、臨床用で用いられる T1 map (Dual FA Vibe,MP2RAGE,MOLLI) および T2 map (Multi-echo TSE,T2 prep FLASH) を撮像し、最も真値に近いシーケンスを決定した。次に、ボランティア 5 名に対して、MRF とファントム実験で決定した T1/T2 map を撮像した。後頭蓋、基底核、半卵円中心レベルをそれぞれ撮像し、T1 T2 値を測定し比較した。また、MRF に関しては3回撮像の標準偏差(SD)と変動係数(CV)および ICC を計測した。

④頸動脈狭窄の患者 13 人に対し、3TMRI 装置を用いて頸動脈 MRI を撮像した。石灰化イメージング用としてパラメータの調整を行った modified LAVA(m-LAVA)法を用いた。また、T1 強調画像におけるプラークコントラストの比較として VRFA-TSE(T1-Cube)も撮像した。m-LAVA 法の石灰化検出能は、CT 画像を基準に石灰化の位置や形態の一致について4段階の視覚的評価を行った。また、m-LAVA 法の非石灰化プラークの T1 コントラストは、プラークと筋とのコントラスト比 (Plaque muscle ratio: PMR) を計測し、断面を合わせた T1-Cube の PMR と比較した。対象患者の内、頸動脈内膜剥離術を行った 5 人の患者においては、病理標本断面と合わせた MPR 断面を作成し所見の対比を行った。石灰化形態をプラーク外膜石灰化・石灰化結節・非特異的石灰化に分類し、病理組織所見と mLAVA での描出を視覚的に対比した。また、非石灰化プラークに関しては、病理所見と mLAVA の PMR を対比した。

Ⅲ. 結 果

①T2DM 群の LWR は健常ボランティアと比較して有意に高かった。T2DM 群において MI 群と non-MI 群で有意差はみられず、NICM 群との比較では T2DM の両群とも有意に高値を示した。ROC 解析の結果では、T2DM と健常ボランティアでは、AUC が 0.846 であり高い診断能を示した。T2DM のうち non-MI 群と NICM 群で ROC 解析を行った結果、AUC が 0.764 であり中等度の診断能を示した。

②1. 平均撮像時間は、MRA は従来法 7 分 38 秒に対し Non sel b TFE は 4 分 48 秒であった。また VWI は 6 分 20 秒に対し、Non sel b TFE は 9 分 0 秒であった。

2. 視覚評価では、MRA は LMT/LAD/LCX/RCA いずれも Non sel b TFE が有意に高いスコアであった【LMT は 1.6vs2.8, LAD は 1.9vs2.7, LCX は 1.5vs2.6, RCA は 1.9vs2.8】。

VWI は、LMT/LAD/LCX/RCA いずれも Non sel b TFE が高い傾向【LMT は 1.3vs2.1, LAD は 1.4vs2, LCX は 1.1vs1.8, RCA は 1.4vs1.9】であり、RCA 以外で従来法より有意に改善した。

3. 定量評価は、MRA において心内腔の SNR は Non sel b TFE が有意に高値であった【17.7vs37.2】。

VWI では、心筋の SNR は Non sel b TFE が有意に高値であった。Blackblood 効果は両者で有意差は認めず、T1 コントラストは Non sel b TFE が有意に高値であった。

③ファントム計測の結果、T1 値は MP2RAGE、T2 値は T2 prep-based T2map が真値に最も近く、これをボランティア評価での基準値に使用した。ボランティア撮像において、平均 T1 値に関しては、MRF の方が MP2RAGE より約 10%過大評価しており、それぞれのレベルでの相関は、脳幹小脳:0.904 灰白質:0.890、白質:0.801 であった。平均 T2 値に関しては、MRF の方が従来法と比較すると 30%近く過小評価する傾向で、それぞれのレベルでの相関は、脳幹小脳:-0.115 灰白質:0.855、白質:0.613 であった。MRF の 3 回撮像による測定数値にばらつきは少なく、ICC についてもいずれも 0.8 以上を示しており、高い信頼性があると考えられた。

④m-LAVA の撮像時間は 2 分 5 秒であった。CT と比較した m-LAVA の石灰化検出の視覚評価スコアは平

均 3.1 ± 1 であり、石灰化の位置と形態はCT とほぼ一致した。m-LAVA のPMR はT1 Cube より過小評価されたが (1.18 vs 1.64 $p < 0.05$)、両者には中程度の相関がみられた ($r = 0.69$)。

病理所見では、プラーク外膜石灰化が2例、石灰化結節が1例、非特異的石灰化が2例に認められ、いずれもmLAVA法で石灰化の同定が可能であった。また、非石灰化プラークは4例に認められ、いずれもプラーク内出血を伴う脂質コアであった。いずれもmLAVAで筋肉よりも高信号を呈しており、PMRは平均1.3であった。

IV. 考 察

①脂質/水ピーク比について糖尿病関連心筋症患者は健常ボランティアと比較して有意に高い結果であり、これは過去の報告と一致する。糖尿病関連心筋症患者のMI群、Non-MI群共に、NICM群と比較して脂質/水ピーク比が高くなっており、またMRSは高い診断精度でT2DM関連心筋疾患の検出が可能であった。これにより、T2DM関連心筋症と他の非虚血性心筋症との鑑別に有用である可能性が示唆された。さらに、今回の息止めMRSは直接かつ高速に心筋脂肪定量が可能で、従来の呼吸同期法に比べて簡便さと時短に有用であると考えられる。この手法は疾患特異的なイメージングマーカーとして、疾患重症度や治療適応、効果判定に有用である可能性が期待できる。

②3D-non selectiveにおいて矩形波のRF励起を使うことでTR/TEが短縮でき、banding artifactやSARを低減することが可能で3T-MRIでもSNの高いbalanced-TFEによる冠動脈MRIが撮像可能であった。今回の検討でも、MRA/VWIともに、従来法よりもSNRが高く視覚的画質評価も改善した。

撮像時間においてはTR短縮による1回データ収集量の増加によって撮像時間が短縮する一方で、スライス方向の折り返しが生じるため、胸部全体を撮像しなければならず、同様の条件では横断像よりも撮像時間が延長する。今回の撮像条件では特にVWIで従来法よりも撮像時間が延長した。コントラストにおいてVWIではT1コントラストはnon-selのほうが高かった。臨床利用においては従来法とのT1コントラストの違いを考慮する必要がある、ファントムや患者での検証が必要と考えられる。

③MRFと従来法との定量値の相違について、特にT2

値の過小評価については、FISPベースのMRFではバンディングアーチファクトを緩和するためのスポイラー勾配が、拡散運動へ影響することが原因ではないかと報告されており、シーケンスデザインなどによる緩和時間の違いに注意が必要と思われる。また、後頭蓋領域や一部の灰白質において数値にばらつきがみられるのは、SNの不足や、部分体積効果、B1不均一などの可能性があり、さらなる検証が必要である。再現性については、過去の文献と比較しても従来法と同等またはそれ以上に信頼性が確保されていた。従来ではT1、T2マップを全脳で取得するのに20分程度の時間かかっていたが、MRFは約8分と大幅な短縮が可能となる。さらに、ミスレジストレーションの無いマップ取得ができ、有用かつ実用的なバイオマーカーになる可能性が期待される。

④m-LAVAでは、高いInflow効果・FA↓とTE↓によるPDWI寄りの設定、また、高分解能化により石灰化描出が向上したと考えられる。一方で微細な石灰化や体動によるアーチファクトが強い場合には描出が困難であった。m-LAVAのPMRはT1CUBEと中等度の相関を示したが、T1CUBEよりも過小評価される傾向であった。m-LAVAのPMRが過小評価されたのは、GRE系シーケンスはT2*や静磁場の不均一性の影響を受けやすく、また、石灰化描出のためFAを浅く設定したことが影響していると考えられる。m-LAVAを用いた評価では、病理所見で認められた石灰化をすべて同定することができた。病理所見で確認された非石灰化プラークは全て出血を伴う脂質コアであり、PMRは平均1.3と、いずれも筋肉より高信号を呈した。m-LAVAで石灰化と出血を伴う脂質コアを同時に評価できる可能性がある。

V. 結 論

①1回息止め心筋MRSによる脂質/水ピーク比は、糖尿病に伴う心筋疾患において高い値を示し、高い診断制度で心筋脂質蓄積を評価することが可能である。

②3TMRIにおける3D-non selective balanced TFEを用いた冠動脈MRAおよびVWIは、従来法よりも高いSNRを有し、画質の改善が認められた。

③MRFを用いることで、脳のT1/T2Mapが複数断面で同時取得可能であり、3回撮像でのばらつきも少なかった。一方、従来法と比較して、T1値は過大評

価・T2 値は過小評価する傾向にあり、実際の評価には注意が必要と考えられた。

④Bone imaging を応用した m-LAVA 法は、石灰化プラークと非石灰化プラークを同時に含む頸動脈プラーク検出への有用性が示唆された。CT および従来の MRI シーケンスよりも単独よりも、より詳細なプラーク性状の情報を提供する可能性がある。

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
塩谷優	国立循環器病研究センター 診療放射線技師
山本達寛	国立循環器病研究センター 診療放射線技師
榎凌吾	国立循環器病研究センター 診療放射線技師

VII. 参考文献

1. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. Curr Opin Lipidol 2003;14:281-7
2. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. FASEB J 2004;18:1692-700.
3. Unger RH. Lipotoxic diseases. Annu Rev Med 2002;53:319 -36.
4. Isao Shiina , Michinobu Nagao , Masami Yoneyama et al. Whole heart coronary MRA using non-selective balanced SSFP sequence at 3.0T: comparison of image quality Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 27 (2019) 2073
5. Simone Coppo, Bhairav B. Mehta, Debra McGivney, (2016). Overview of Magnetic

Resonance Fingerprinting . MAGNETOM Flash, ISMRM Edition - Issue 65. 12-21

6. Yuta Kobayashi. (2018). Diffusion-weighting Caused by Spoiler Gradients in the Fast Imaging with Steady-state Precession Sequence May Lead to Inaccurate T2 Measurements in MR Fingerprinting. Magn Reson Med Sci 2019; 18; 96-104
7. Gosuke Okubo. (2016), MP2RAGE for Deep Gray Matter Measurement of the Brain: A Comparative Study with MPRAGE. J. MAGN. RESON. IMAGING;43:55-62
8. 山田 清文ら 循環器病研究の進歩 Vol. XLIV No1. 23
9. T Tsutsui et al. Risk factors for recurrent ischemic events in symptomatic carotid artery stenosis on CT angiography Vasc Med. 2024 Apr;29(2):211-212

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

これまで継続してきた回収式自己血の止血機能に関する研究であるが、令和 5 年 9 月に回収式自己血に関する Cochrane review, “Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion in adults undergoing elective surgery (Review)” 1) が update され、対象患者をより重症の患者に変更した。また、アウトカムも変更したためサンプルサイズの再計算も行った。そのため令和 5 年度後半に予定していた無作為比較試験登録開始に到達できず、年度内に倫理申請のためのプロトコルの調整を生物統計家と協議を行っている段階で終了した。CRB は R6 年 7 月 11 日に審査承認を得て、9 月よりエントリーを開始している。重症例をエントリーするため週 1 から 3 例のペースで、35 例がエントリーしている (R7 年 4 月 18 日現在)。研究成果はプロトコル論文の作成を完成し、現在 Plos One に投稿予定である。

II. 対象・方法

対象患者の選択基準

- (1) 本人から同意の得られた患者
- (2) 同意取得時の年齢が 40 歳以上の患者
- (3) 人工心肺を使用し、胸骨正中切開アプローチによる心臓大血管手術を待機的に受ける(手術日の前日 24 時までに手術申し込みがあった)患者
- (4) 以下のいずれかに該当する患者(出血リスクの高い症例に該当する)
 - (ア) 過去に胸骨正中切開アプローチによる心臓大血管手術歴がある再開胸手術
 - (イ) 大動脈基部手術(ロス手術、弁輪拡大を伴う大動脈弁置換術、大動脈基部置換術)、上行大動脈置換術、弓部大動脈置換術のいずれかを行う患者
 - (ウ) 三尖弁輪形成術を除く 2 弁以上の弁膜症手術を行う患者

- (エ) 冠動脈バイパス手術に三尖弁輪形成術を除く弁膜症手術を合わせて行う患者

対象患者の除外基準

- (1) 下行大動脈置換術、胸腹部大動脈置換術、心臓移植術、補助人工心臓移植術、肺動脈弁置換術のいずれかを受ける患者
- (2) 出血リスクが極めて高いと考えられる患者
- (3) 術前の抗血小板薬または抗凝固薬の休薬期間を遵守していない患者
- (4) 活動性の細菌あるいはウイルス感染症を合併している患者
- (5) 妊娠中または授乳中の患者
- (6) RhD 抗原陰性患者
- (7) 臨床的に意義のある不規則抗体を保有する、あるいは過去に臨床的意義のある不規則抗体の保有歴があり、該当する不規則抗体陰性血液製剤の入手が限定される場合(臨床的意義の有無は「赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂 4 版)」17 を参考にして判断する)
- (8) その他の理由により、研究責任者または分担者が本試験への参加を不適当と判断した患者。

方法としては、

主要評価項目 (Primary Outcome)

- (1) 術後 12 時間以内の胸腔ドレーン排液量
- (2) 術後 12 時間以内に再開胸止血術または血腫除去術を施行した場合には、その際の術中出血量を胸腔ドレーン排液量に加算して評価する。

副次評価項目 (Secondary Outcomes)

- (1) 同種赤血球 (RBC) 輸血量(手術中および術後 12 時間まで)
- (2) 術後 48 時間以内の再開胸率
- (3) 術後 12 時間以内の胸腔ドレーン排液量が 1000mL 以上となる割合

各評価項目を回収式自己血輸血群が同種赤血球製剤群に対して非劣性であることを検証する。

サンプルサイズは 163 名と計算される。

Ⅲ. 結 果

現在、エントリー中で33名を登録した。

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
下川亮 国立循環器病研究センター 麻酔科

Ⅶ. 参考文献

- 1) Thomas D Lloyd, Louise J Geneen, Keeley Bernhardt, William McClune, Scott J Fernquest, Tamara Brown, Carolyn Dorée, Susan J Brunskill, Michael F Murphy, Antony Jr Palmer. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion in adults undergoing elective surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Sep 8;9(9):CD001888. doi: 10.1002/14651858.CD001888.pub5.

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

合併症を有する B 型急性大動脈解離に対する胸部ステントグラフト内挿術の成績：
多施設による日本の市販後調査研究

国立循環器病研究センター血管外科・部長
松 田 均
国立循環器病研究センター血管外科・医長
清 家 愛 幹

I. 緒 言

“complicated” な B 型急性大動脈解離(cBAAD)は、B 型解離全体の約 25～30%にみられ、その治療方法について議論されてきたが [1]、破裂と主要な腹部分枝、下肢、脊髄への灌流障害は、胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) を用いたエントリー閉鎖術の絶対的適応となり、ガイドラインではクラス I として推奨されている [2]。日本胸部外科学会によると、2019 年に cBAAD の治療を行った 703 例中、ステントグラフト内挿術 (TEVAR) は 526 例 (74.8%) を占めた [3]。しかし、BAAD に対する TEVAR の合併症は、慢性 B 型解離に対する TEVAR の合併症よりも頻度が高く、その頻度は約 3 倍と報告されていることに留意すべきである [4, 5]。

日本では大動脈解離に対する TEVAR に 4 機種のスチントグラフトが承認されており、cBAAD の治療におけるこれらのデバイスの有用性に関するエビデンスが不可欠である。脳卒中、脊髄虚血 (SCI)、逆行性 A 型大動脈解離 (RTAD)、ステントグラフト遠位端の新たな内膜亀裂の形成 (dsINE) などの重篤な合併症の予防対策が重要であり、塞栓や解離を予防するために大動脈壁に損傷を与えないデバイスの特性が必須である。

Gore TAG Conformable Thoracic Endoprosthesis (CTAG) (W.L. Gore and Associates, Flagstaff, AZ) の米国 (US) の 26 の治験施設における cBAAD の治療成績は良好であった [6]。さらに、多施設共同試験において、下行胸部大動脈瘤の治療に対する CTAG の安全性と有効性が 5 年間の追跡調査により明らかにされた [7]。しかし、日本における cBAAD に対する CTAG 使用の成績は明らかにされていない。そこで本研究では、cBAAD に対する日本の市販後調査 (PMS) レジストリにおける 2 年間の CTAG の使用状況を調査し、日本

における CTAG の安全性と有効性を検証することを目的とした。

II. 対象・方法

術前に CT などの画像診断により cBAAD と診断され、以下の基準を満たす患者を対象とした：1) CTAG による治療が適切であると判断された、2) 内科的治療では治療できなかった、3) 発症からの期間が 14 日未満、4) 腸骨動脈または大腿動脈のアクセスが可能であった、5) 近位ランディングゾーンの大動脈内径が 16～42mm の範囲、6) エントリーの近位にあるランディングゾーンが 20mm 以上、7) 近位ランディングゾーンに解離がなかった。CTAG による TEVAR 後、1 ヶ月後と 6 ヶ月後、その後は年 1 回、TEVAR から 5 年後まで画像診断を含むフォローアップを行った。

CTAG は、発泡ポリテトラフルオロエチレン (ePTFE) 製のチューブグラフトの外面が自己拡張型ニチノールワイヤーフレームで支持されているステントグラフトで [6]、添付文書に記載された方法で計測された大動脈径に基づくサイズが選択され、記載された方法で大動脈内に展開、留置された。

安全性の主要評価項目は追跡期間中の生存率で、大動脈関連死亡は、TEVAR 後 30 日以内に発生した死亡、または追跡期間中の大動脈破裂による死亡と定義した。一次的エンドポイントはエントリー閉鎖の達成で、有効性の二次的エンドポイントは大動脈の有害事象 (大動脈破裂、再インターベンション、真腔径と偽腔径の変化) とした。また、安全性の二次的エンドポイントは、TEVAR 後の脳卒中、呼吸不全、心筋梗塞、腎不全、脊髄損傷、腸虚血、RTAD、dsINE などの有害事象とした。

Ⅲ. 結 果

試験期間中に合計 62 個の CTAG が留置され、患者 1 人当たりの平均留置数は 1.4 ± 0.50 個であった。開胸・開腹手術への変更はなかった。30 日後の死亡率は 7.0% (43 例中 3 例) で、1 例は腸管合併症で、他の 2 例は多臓器不全で死亡した。周術期合併症では、脊髄麻痺 1 例 (2.3%)、アクセス関連合併症 1 例 (2.3%)、腸管合併症 4 例 (9.3%) を認めたが、脳卒中はなかった。TEVAR 中および入院中のエンドリークも認められなかった。入院期間の中央値は 27 日 (7~78 日の範囲) であった。

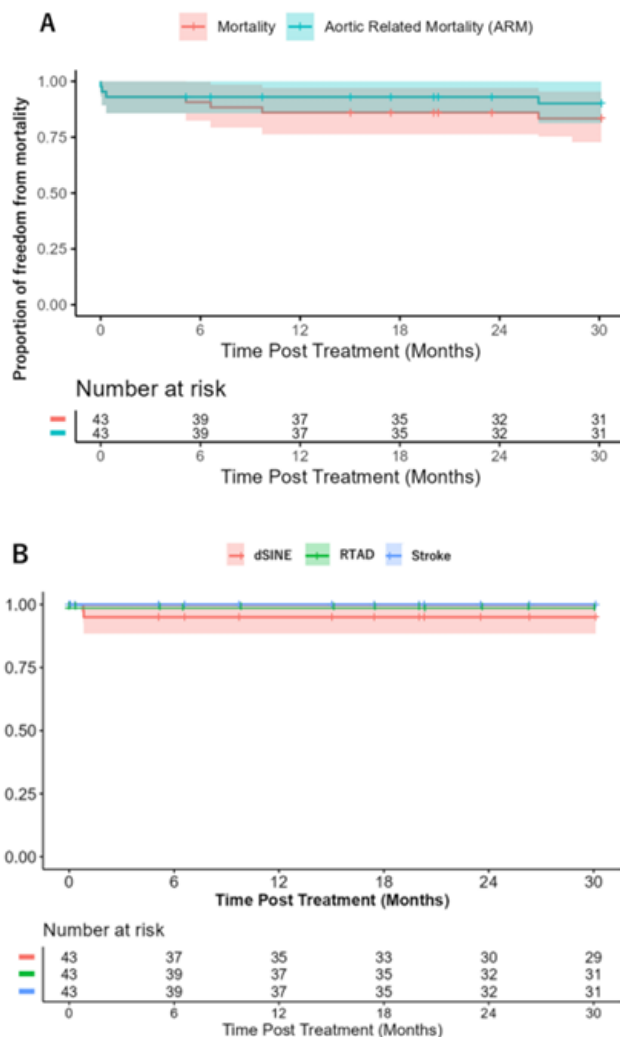
生存期間と晩期有害事象

29 例 (82.9%) が 24 カ月のフォローアップを完了した。術後 30 日以降の死亡は 4 例で、TEVAR 手技以前の上行大動脈置換グラフトの感染による大動脈破裂 (797 日目) 1 例、肺炎 (155 日目) 1 例、気管切開チューブ交換中の喉頭痙攣 (200 日目) 1 例、敗血症 (294 日目) 1 例であった。Kaplan-Meier 分析による 24 カ月後の全死因死亡率は 83.4% (95%信頼区間: 68.2%~91.7%)、大動脈関連死亡率は 90.1% (信頼区間: 75.3%~96.2%) であった (図 1A)。dSINE からの回避率は 95% (95%CI 81.5~98.7%) であった。24 カ月間を通して、RTAD と脳卒中の報告はなく、KM 解析による脳卒中と RTAD の回避率は 100% であった (図 1B)。

追跡期間中のエンドリークと再インターベンション

TEVAR 施行 1 カ月後、2 例 (5.0%) に Ia 型エンドリーク、1 例 (2.5%) に V 型のエンドリークがみられた。TEVAR 後 12 カ月の時点では、1 例 (2.5%) が肋間動脈に由来する II 型エンドリークを呈した。追跡期間中、2 例の患者に 2 回の再介入が行われた。

図 1 : カプランマイヤー曲線 (A: 全死亡回避、大動脈関連死亡回避、B: dSINE, RTAD, 脳梗塞回避)



大動脈の変化とリモデリング

エントリーの閉鎖は、1 カ月後の CT で 23 例中 21 例 (91.3%)、6 カ月後と 12 カ月後では全例で認められ、24 カ月後では 95.7% (23 例中 22 例) に認められた。

TEVAR 施行前から 24 カ月後までの SG 周囲および遠位における偽腔と真腔の大動脈リモデリングの変化を図 2 に示す。24 カ月後の時点で、75%以上の患者で SG 周囲の真腔は 5mm 以上拡大し、偽腔は 5mm 以上縮小していた。SG から遠位では、75%以上の患者で真腔が 5mm 以上拡大し、半数以上の患者で偽腔が 5mm 以上縮小した (図 2)。

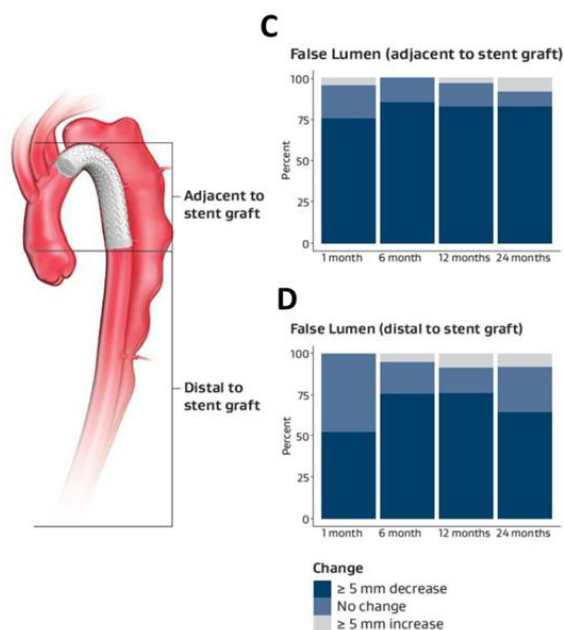
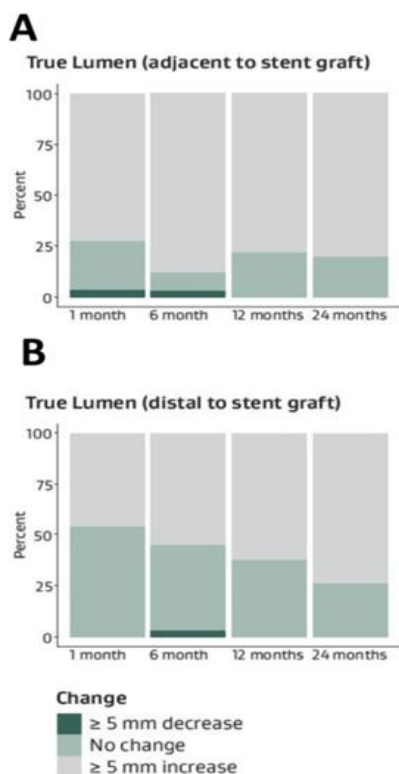
Ⅳ. 考 察

本研究は、日本における PMS 調査から得られた cBAAD に対する CTAG を用いた TEVAR についての多施設共同前向きである。cBAAD 患者は主に malperfusion (42%) と大動脈破裂 (33%) のために緊急 TEVAR を受けていたが、米国内の 26 施設から 50 人の患者が参

加した多施設共同試験である CTAG Dissection IDE 試験では malperfusion の発生率がより高い (82%) [6]。

cBAAD では血行動態が不安定であるため、正確な SG サイズの決定が困難な場合があり、近位側と遠位側のランディングゾーンの大動脈径に差があることはまれではない。従って、口径差に応じた SG が容易に入手できることが重要であり、6-33%のオーバーサイズを許容できる CTAG は、緊急性の高い cBAAD の治療に適している。[8]

図 2：ステントグラフト (SG) 周囲と遠位部における偽腔と真腔の大動脈リモデリングの変化、手技前から 24 ヶ月まで：(A) SG 周囲の真腔、(B) SG 遠位部の真腔、(C) SG 周囲の偽腔、(D) SG 遠位部の偽腔



本研究では、半数以上 (55.8%) の患者が 1 つの SG で治療されていた。2 本の SG が必要な場合には、通常、遠位側に 1 本目を留置するが、この場合に真腔が拡大して偽腔が狭くなることで SG より近位に位置するエントリー周囲の偽腔内圧が上昇することが予想され RTAD の懸念が分離、1 回の手技で終了できることは、RTAD を予防するのに有用であると思われる [9]。

cAAD に対する TEVAR 後の周術期 30 日死亡率に関しては、5.5%~18.0%と報告されている [6, 10-13]。米国の CTAG dissection IDE 試験では、30 日死亡率は 8%であり、腸管梗塞、破裂を伴う RTAD、破裂を伴う Ia 型エンドリーク、大量肺塞栓症が死亡原因であった。今回の研究においてもほぼ同様の 30 日死亡率 (7.0%) であり、25%未満という目標を満たしていた [14, 15]。

cBAAD に対する TEVAR 後の致死合併症の中で最も重篤なものは RTAD であるが [16, 17]、本研究では追跡調査期間中の RTAD は 0%であり、CTAG の有効性が示唆された。CTAG は、spring back force が低いと言われており、また、オーバーサイジングの範囲が広いために最適な応力を得ることができ、また、テーパデバイスにより近位と遠位のランディングゾーンの口径差の調整を可能にしやすい利点がある [8]。

米国の CTAG dissection IDE 試験では、de novo の A 型解離を除くと、RTAD の発生率は 6% (50 例中 3 例) であったと報告されている。以前の報告では、RTAD に関連する危険因子としてより近位の留置、4cm を超え

る上行大動脈径、部分的な壁在血栓症、より広範な解離、および女性などが指摘されている[17, 18]。SCI に関して、本研究では2.4%という低い対麻痺率が確認されたが、これについても1つのデバイスで治療できたことで肋間動脈の被覆を最小限にとどめることができたことにより、SCIの危険因子である過剰な治療長(30cm以上)を避けられたことが考えられる[19]。救急医療の現場ではAdamkiewicz動脈[20]についての詳細な情報を得ることは困難であり、被覆長をできるだけ短くすることは重要であると考えられる。

長期成績では、真腔径の拡大率は良好で、再介入率は低かった。偽腔の血栓化によるremodelingのほか、オーバーサイジングの範囲が広いことでI型エンドリークが少なかったことが考えられる[8]。米国で行われたCTAG dissection IDE試験では、TEVAR施行前から3年後までの平均で、真腔面積の最小値が206.3mm²拡大し、偽腔面積の最大値が313.4mm²縮小したことが示された[6]。この研究では、5mm以上の偽腔拡大を示した患者は1例(2.4%)のみであり、大動脈破裂を含む致命的な有害事象を起こすことなく、最終的に偽腔が退縮して良好な大動脈リモデリングが達成された。良好なリモデリングは再インターベンション率の低さなど長期予後と関連しているため、良好な解剖学的転帰は臨床的に重要である。

V. 結 論

日本でのcBAADに対するCTAGデバイスを用いたTEVARは、周術期死亡率および合併症の発生率が低いことを示し、デバイスに直接起因する合併症は稀であり、中期的な結果は満足のものであった。

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. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T, et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:395-402.
2. Harky A, Chan JSK, Wong CHM, et al. Systematic review and meta-analysis of acute type B thoracic aortic dissection, open, or endovascular repair. J Vasc Surg. 2019; 69:1599-609.
3. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Minatoya K, Sato Y, Toh Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2019: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2023; 71: 595-628.
4. Pearce BJ, Passman MA, Patterson MA, et al. Early outcomes of thoracic endovascular stent-graft repair for acute complicated type B dissection using the Gore TAG endoprosthesis. Ann Vasc Surg. 2008; 22: 742-9.
5. Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhäuser M, et al. Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis. Eur Heart J. 2006; 27: 489-98.
6. Cambria RP, Conrad MF, Matsumoto AH, et al. Multicenter clinical trial of the conformable stent graft for the treatment of acute, complicated type B dissection. J Vasc Surg. 2015;62:271-8.
7. Jordan WD, Desai N, Letter AJ. Long-term outcomes of the conformable TAG thoracic endoprosthesis in a prospective multicenter trial. J Vasc Surg. 2021;74:1491-8.
8. <https://www.goremedical.com/system/files/resources/assets/2019-02/AR1248-EN9.pdf>
9. Yamine H, Briggs CS, Stanley GA, et al. Retrograde type A dissection after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection. J Vasc Surg. 2019;69:24-33.
10. Yamaguchi T, Nakai M, Sumita Y, et al. Current status of the management and

- outcomes of acute aortic dissection in Japan: Analyses of nationwide Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases-Diagnostic Procedure Combination data. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:S21-31.
11. Filiberto AC, Pruitt EY, Hensley SE, et al. Sex-based differences in patients undergoing thoracic endovascular aortic repair for acute complicated type B dissection. *J Vasc Surg*. 2022;76:1198-204.e1.
 12. Iwakoshi S, Irie Y, Katada Y, et al. Comparison of Outcomes and Complications Among Patients with Different Indications of Acute/Subacute Complicated Stanford Type B Aortic Dissection Treated by TEVAR: Data from the JaPanese REtrospective multicenter stuDy of Thoracic Endovascular Aortic Repair for Complicated Type B Aortic Dissection (J-Predictive Study). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45:290-7.
 13. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al; IRAD Investigators. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation*. 2018;137:1846-60
 14. Bozinovski J, Coselli JS. Outcomes and survival in surgical treatment of descending thoracic aorta with acute dissection. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:965-70; discussion 970-1.
 15. White RA, Miller DC, Criado FJ, et al. Report on the results of thoracic endovascular aortic repair for acute, complicated, type B aortic dissection at 30 days and 1 year from a multidisciplinary subcommittee of the Society for Vascular Surgery Outcomes Committee. *J Vasc Surg* 2011;53:1082-90.
 16. Lu S, Lai H, Wang C, et al. Surgical treatment for retrograde type A aortic dissection after endovascular stent graft placement for type B dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:538-42.
 17. Yammine H, Briggs CS, Stanley GA, et al. Retrograde type A dissection after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection. *J Vasc Surg*. 2019;69:24-33.
 18. Beck AW, Wang G, Lombardi JV, et al; TEVAR for Dissection Postapproval Project Steering Committee and Participants. Retrograde type A dissection in the Vascular Quality Initiative thoracic endovascular aortic repair for dissection postapproval project. *J Vasc Surg*. 2022;75:1539-51.
 19. Matsuda H, Ogino H, Fukuda T, et al. Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after thoracic endovascular aneurysm repair for distal descending aorta. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:561-5.
 20. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, et al. The collateral network concept: a reassessment of the anatomy of spinal cord perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:1020-8.

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 2024（令和 6）年度

2025 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

