
研究助成業績報告集

2025（令和 7）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2025（令和7）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8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	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	心不全に対する外科的治療法の開発	藤 田 知 之	3
3	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	10
4	血圧および血行動態の日内変動に関する研究	岩 嶋 義 雄	13
5	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	16
6	回収式自己血輸血の止血機能に関する研究	吉 谷 健 司	22
7	複雑心臓弁膜症手術の推進	福 嶋 五 月	24
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	井 上 陽 介 松 田 均	27

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

石灰化結節 (CN) は、標的病変再血行再建術 (TLR) と関連する高リスクの冠動脈病変の表現型である。回転式アテレクトミー (RA) は石灰化病変に対する確立された治療法であるが、CN に対するその有効性については依然として不明な点が多い。本研究の目的は、RA が TLR に及ぼす影響を評価するとともに、CN に対する RA の治療効果に影響を与える可能性のある血管内超音波 (IVUS) 上の特定の形態学的特徴を特定することである。

II 対象・方法

石灰化結節を責任病変とする経皮的冠動脈インターベンション症例を対象として、後ろ向き観察研究と前向き観察研究を組み合わせる。まず、申請者が主体となって構築してきた U-SCAN 登録例を用いた後ろ向き解析により、高リスク形態に関する既報所見を統合し、再治療予測のための形態分類およびスコアリング原案を作成する。続いて、新規登録症例を前向きに集積し、その妥当性を検証する。

III 結 果

209 名の患者のうち、79 名 (37.8%) が RA を受けた。追跡期間中央値 2.1 年 (四分位範囲 0.4~4.9 年) の間に、RA 群の 79 名中 20 名 (25.3%)、非 RA 群の 130 名中 41 名 (31.5%) で TLR が必要となった。調整後、RA は TLR の減少を独立して予測した (HR : 0.34 ; 95% CI : 0.19-0.62, $p < 0.001$) (図 1)。さらに、内腔面積の狭窄、CN 長の延長、最終最小内腔面積の縮小、および隣接する円周方向の石灰化を含む IVUS による石灰化の特徴は、TLR と有意に関連していた (図 2)。特に、対側石灰化を有する患者では、RA による TLR への有益性が顕著であった (8.6% 対 51.6%, $p < 0.001$) (図 3)。対照的に、この特徴がない場合、RA 群の TLR 率は高く (38.6% 対 25.3%, $p = 0.11$)、統計的に有意な

相互作用が認められた (相互作用 P 値 < 0.001)。

図 1

Multivariable Analysis of Predictors for TLR		
Factors	Adjusted HR (95%CI)	P Value
IVUS-derived Calcification Features		
• Lumen area stenosis (per %)	1.05 (1.01-1.08)	0.005
• CN length (per mm)	1.21 (1.05-1.38)	0.006
• Adjacent circumferential calcification	3.58 (1.82-7.01)	<0.001
• Final MLA (per mm ²)	0.87 (0.77-0.99)	0.030

図 2

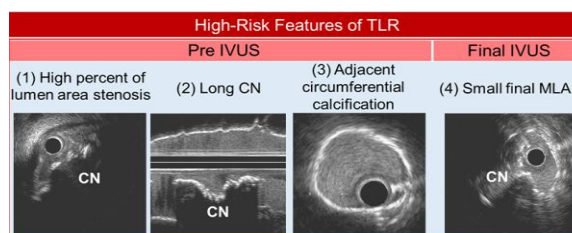
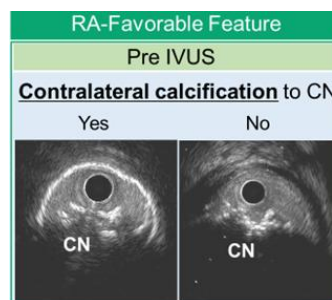


図 3



IV 考 察

この研究において、RA は TLR の有意な長期的な減少と独立して関連していた。この治療効果は、対側石灰化を伴う CN において最も顕著であった。対照的に、CN の長さの延長、管腔面積の狭窄の増大、隣接する円周方向の石灰化といった病変の重症度を示すマーカーは、依然として TLR の強力な独立した予測因子であった。これらの知見は、CN 治療における形態学的アプローチを支持するものであり、これによりインターベンション医は病変特異的なリスクをより適切に層別化し、アテレクトミーによる恩恵を最も受けやすい患者を特定することが可能となる。これらの観察研究の

結果を裏付けるためには、前向き無作為化試験の実施が求められる。

V 結 論

CNs 患者において、RA は TLR の長期リスク低下と関連していた。対側への石灰化の有無により、治療から著しい恩恵を受けるサブグループを特定することができ、これにより、形態学的所見に基づいたより選択的な治療アプローチが支持される。

VI 研究協力者

藤野雅史、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. Yabumoto N, Fujino M, Kiyoshige E, Noguchi T, Katoka Y. Enhanced Efficacy of Rotational Atherectomy for Calcified Nodules With Contralateral Calcification: Insights From a Multicenter Intravascular Ultrasound Imaging Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2026 Apr;19(4):e015932..

心不全に対する外科的治療法の開発

ポンプ生成拍動流を用いた動物モデルによる、膜型人工肺の抗血栓性向上の可能性の検証

東京科学大学 心臓血管外科学分野・教授

藤 田 知 之

I. 緒 言

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）は、重症の呼吸不全および循環不全に対する生命維持治療として広く用いられており、植込み型補助人工心臓へのブリッジとしても使用されている [1]。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) による報告では、世界的に ECMO 症例数および実施施設数は年々増加している [2]。一方で、生存率や退院率といった臨床成績は改善しているものの、血栓症および出血性合併症はいまだ大きな課題である。

ECMO 施行中の症例の 40%以上で出血または塞栓性合併症が報告されており、その半数以上は ECMO 回路内で形成された血栓に起因する塞栓性合併症である [3]。回路内血栓は人工肺の性能低下や遠心ポンプの機能障害を引き起こし、回路交換を余儀なくされることも少なくない。抗凝固療法は血栓予防に必須であるが、同時に出血リスクを増大させる。

ECMO 回路の抗血栓性を高めることはこれらの問題点を解決し ECMO の長期使用における安全性を高める [4, 5]。それを達成するために、これまで材料改良や表面コーティングを含む新規遠心ポンプ・膜型人工肺の開発が行われてきた [6-10]。また、血栓の早期検出による抗凝固管理の最適化も試みられている。一方で、回路内の血流条件が血栓形成に及ぼす影響についての検討は限られている。

我々はこれまでに、回路内の血流条件が膜型人工肺における血栓形成に及ぼす影響について検討してきた [11]。また、過去の研究では、体外循環における血流条件が臓器灌流 [12-14] や人工肺のガス交換能 [15]

に及ぼす影響が報告されている。しかしながら、体外循環回路内部における血栓形成に対して血流条件がどのような影響を及ぼすかを検討した研究はほとんどない。

本研究では、膜型人工肺内の血栓形成に対する定常流および脈動流の影響を検討した。遠心ポンプの回転数を制御するシステムを用いて血流条件を調整し、血栓形成を定性的および定量的に評価した。

II. 材料・方法

実験プロトコール

本研究は、東京科学大学の動物実験委員会（Institutional Animal Care and Use Committee）の承認を受け、同大学の動物実験指針に従って実施された（承認番号：A2024-095C）。本研究は、既報の研究 [11] に記載された方法に従って実施した。

図 1 に、動物実験のセットアップ (A) および制御システム (B) を示す。2つの遠心ポンプドライバの回転数は、単一のコンピュータにより制御された。モニターには、ポンプ回転数および流量が表示された。

本研究では、日本白色品種豚を用いた。この動物種はヒトと類似した凝固特性を有する。各豚は、キシラジン（2 mg/kg）およびケタミン（20 mg/kg）の皮下投与により鎮静された後、気管挿管を行い、イソフルラン吸入および静脈内プロポフォール投与により全身麻酔を導入した。酸素飽和度、心電図（ECG）、直腸温は連続モニタリングされた。補液および薬剤投与のため静脈ラインを確保し、動脈圧測定および採血のため動脈ラインを留置した。頸部および鼠径部はポビドンヨードで消毒し、無菌的にドレーピングを行った。

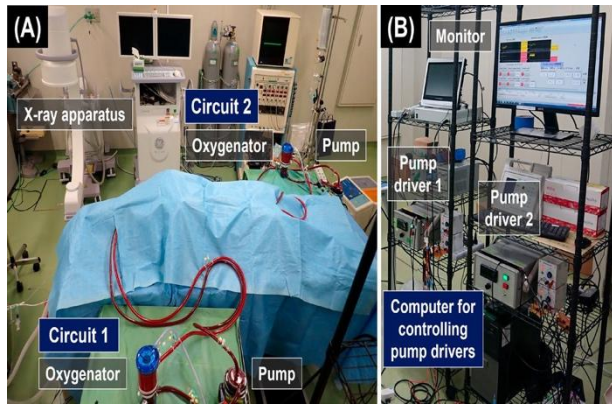


図1 (A) は実験セットアップ、(B) は制御システムを示す。1 匹の豚に2つの異なる体外循環回路を接続した。回路1は頸静脈-頸動脈に、回路2は大腿静脈-大腿動脈に接続された。回路1は定常流、回路2は脈動流に設定された。2つのポンプドライバの回転数は単一のコンピュータで制御され、モニターには回転数と流量が表示された。

頸部および鼠径部を切開し、頸静脈、頸動脈、大腿静脈および大腿動脈を露出した。ヘパリン (100 U/kg) をボラス投与し、活性化凝固時間 (ACT) を 200 秒以上とした後、脱血カニューレ (22 Fr) を頸静脈および大腿静脈に、送血カニューレ (14 Fr) を頸動脈および大腿動脈に挿入した。ガイドワイヤおよび脱血カニューレ先端位置はX線装置で確認し、右心房内に留置した。送血カニューレは、各動脈内に約 5cm 挿入した。

各カニューレは、遠心ポンプ、膜型人工肺、ポリ塩化ビニルチューブ、採血ポートから構成される ECMO 回路に接続された。両回路とも当初は定常流で開始し、循環が安定した後、大腿側回路を脈動流に変更した。プロタミン (50 U/kg) を 30 分間投与し、その後、抗凝固療法を行わずに 4 時間の体外循環を実施した。

体外循環中は、脱水による死亡を防ぐため十分な補液を行った。血液サンプルは循環開始時およびその後 1 時間ごとに採取した。膜型人工肺、遠心ポンプ、およびチューブは肉眼で観察し、血栓形成を評価した。

さらに、インドシアニンググリーン (ICG、0.25 mg) を 1 時間ごとに投与し、近赤外蛍光画像装置 (PDE-neo、浜松ホトニクス、日本) を用いて蛍光観察を行った [16]。ICG 蛍光は血栓形成をリアルタイムで可視化することを可能とし、塞栓の可能性を評価できる。

循環終了時にヘパリン (250 U/kg) をボラス投与し、各回路を分解した。膜型人工肺上に形成された血栓は、生理食塩水洗浄前後で評価した。その後、人工肺を取り外し、内部構造を観察した。

ECMO 回路

頸部および大腿部に接続した体外循環回路は、臨床使用されているものと同じの膜型人工肺 (MERA NHP Excelung NSH-R、仙晃医科工業、東京、日本)、遠心ポンプ (MERA HCF-MP23H、同社)、およびチューブで構成された [2, 3]。

MERA 人工肺は、ヘパリンおよびシリコンコーティングされた微多孔性中空糸から成る円筒構造を有し、中空糸は同心円状に積層されている。血液は入口ポートから円筒中心部に流入し、外側へ向かって流れ、出口ポートから排出される。

MERA 遠心ポンプは、4 本の直線状血液流路と単一ピボットベアリングを有する回転インペラを備える。血液と接触する全表面はヘパリンコーティングされている。ポンプドライバには、比例積分制御 (PI 制御) による回転数制御システムが搭載されている。

脱血・送血カニューレおよび回路チューブはすべてヘパリンコーティングされており、チューブ長は両回路で同一とした。

ECMO 回路の血流条件

頸部に接続した回路は、平均ポンプ流量 2.0 L/min の定常流に設定した (図 2)。大腿部に接続した回路は脈動流に設定した。脈動波形は、基準回転数に対して 4 秒ごとに 1 秒間持続する上向き正弦波を加えたものである。基準回転数および振幅は、平均流量 2.0 L/min、流量振幅 0.4 L となるよう調整した。

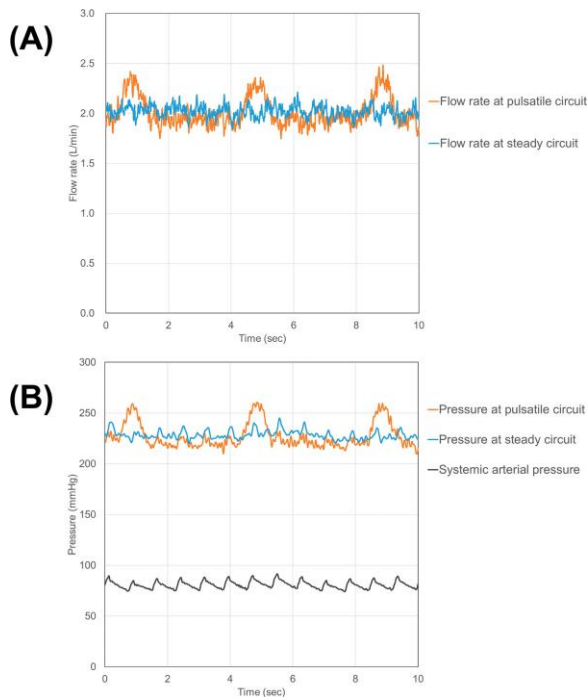


図2 (A) 定常流回路および脈動流回路における流量、
(B) 全身動脈圧および、定常流および脈動流回路における膜型人工肺下流で測定した圧。両ポンプの平均流量は2.0 L/minに設定された。脈動波形は、基準周波数に対して4秒ごとに1秒間持続する上向き正弦波である。回転数の基準値および振幅は、平均流量2.0 L/minおよび流量振幅0.4 Lを達成するよう調整された。

血栓の定量評価

血栓形成の定量解析には ImageJ ソフトウェア (version 1.54k, 2024年9月15日) を使用した。血栓占拠面積は、中空糸領域に対する血栓領域の割合として評価した。血栓領域は、人工肺摘出後の肉眼観察で暗赤色を呈する領域と定義し、ICG 蛍光画像では黒色に相当する部分とした。

III. 結果

5匹の豚に対して5回の実験を実施した。すべての症例において、4時間の体外循環は安定した血行動態下で維持された。表1に、実験結果および血液検査結果を示す。

5匹の豚の平均体重は 72.0 ± 4.0 kg であった。実験中、血液温は 36°C 以上に保たれ、出血を含む合併症は認められなかった。平均ポンプ流量は1分間積分

平均値から算出され、各症例において両回路間で有意な差は認められなかった。

プロタミン投与後、ACT は速やかに低下し、実験中は100～140秒に維持された。ヘマトクリットの低下、Dダイマー、乳酸脱水素酵素 (LDH)、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) の上昇は認められなかった。一方、血小板数は有意に減少した。血漿遊離ヘモグロビンの上昇は認められず、溶血は示唆されなかった。

TAT は症例3を除き低値であった。症例3でのTAT上昇は、既報 [17] と同様、全身麻酔の影響によるものと考えられた。

図2には、(A) 定常流回路および脈動流回路における流量、(B) 全身動脈圧および膜型人工肺下流で測定した圧を示す。エネルギー等価圧は既報の計算式に基づいて算出され、定常流および脈動流条件間でわずかな差を示した [18]。図3は、ICG 蛍光画像の経時的变化を示している。症例間で大きな差は認められなかったため、代表症例1例のみを示した。ICGにより膜表面における血栓形成がリアルタイムで可視化され、いずれの症例においても、血栓が膜表面から剥離する所見は認められなかった。図4は、定常流および脈動流回路で使用した膜型人工肺表面の血栓形成を示す。すべて同一条件下で実験を行ったにもかかわらず、血栓形成の部位および量には症例間で差が認められた。これは、動物ごとの生物学的個体差による影響と考えられた。図5および図6は、本研究で使用したすべての膜型人工肺の内部を示している。症例1では横断面 (図5)、症例2～5では前額断面 (図6) で人工肺を切断した。すべての症例において、脈動流条件下で形成された血栓面積は、定常流条件下よりも小さかった。血栓でほぼ完全に充満していた症例5を除くと、脈動流の効果により血栓面積は半分以下に減少していた。ImageJを用いた定量解析により、症例1～5における人工肺内部の血栓面積が詳細に評価された。定常流群では、それぞれ81.5%、10.6%、42.1%、60.2%、96.7%であったのに対し、脈動流群では6.2%、5.2%、8.4%、9.9%、65.8%であった。Mann-WhitneyのU検定による統計解析の結果、p値は0.056であった。

膜型人工肺外表面に形成された血栓量には、定常流と脈動流との間で差は認められなかった。しかし、人工肺内部における血栓形成には差が認められた。実験中、

膜型人工肺前後の圧較差に有意な変化は認められなかった。すべての回路において、ポンプおよびチューブ内には血栓は認められず、剖検においても臓器梗塞は確認されなかった。

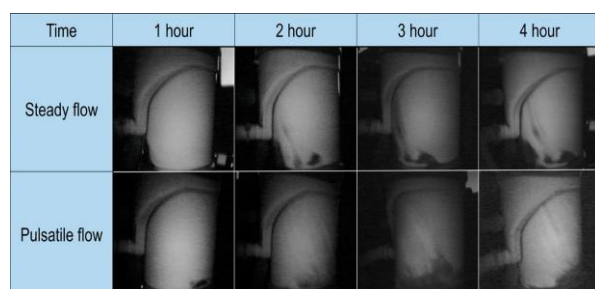


図3 症例4におけるインドシアニンググリーン(ICG)蛍光画像。上段は定常流循環の人工肺を示し、下段は脈動流循環の人工肺を示す。黒色領域は血栓形成部位を示す。ICG 蛍光画像は4時間の循環中、1時間ごとに取得された。

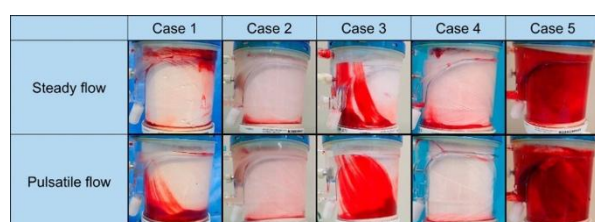


図4 症例1～5において、生理食塩水で洗浄後の人工肺の写真。上段は定常流循環の人工肺、下段は脈動流循環の人工肺を示す。

	Case 1
Steady flow	
Thrombus area	81.5%
Pulsatile flow	
Thrombus area	6.2%

図5 症例1における膜型人工肺の内部像(横断面)。定常流回路と比較して、脈動流回路では血栓形成が著明に抑制されている。

	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Steady flow				
Thrombus area	10.6%	42.1%	60.2%	96.7%
Pulsatile flow				
Thrombus area	5.2%	8.4%	9.9%	65.8%

図6 症例2～5における膜型人工肺の内部像(前額断面)。上段は定常流循環の人工肺、下段は脈動流循環の人工肺を示す。

IV. 考 察

近年、脈動を伴う ECMO に関する報告が増加しているが、本研究は従来報告とは異なる新たな脈動型 ECMO の可能性を提示するものである [12, 13]。本研究では、膜型人工肺内の血栓形成に対する脈動流の影響を検討した。その結果、定常流回路と比較して、脈動流回路では人工肺内部の血栓形成が少ない傾向を示した。

統計学的有意差には至らなかったが、その理由は実験数の制限によるものと考えられる。我々は、脈動流が体外循環回路内の局所的な血液停滞を減少させることで、血栓形成を抑制すると仮説を立てた。人工材料との接触による血栓形成は、デバイスの血液適合性やコーティング材料(表面濡れ性、表面自由エネルギー、表面形状、化学官能基、粗さ)、血流条件(形状やせん断応力)、血液との接触時間、血液凝固能など多くの因子に依存する [12]。脈動流は血流状態および接触時間に影響を与え、血栓形成様式を変化させる可能性がある。

Virchow の三徴の一要素である血液停滞は、数値解析および臨床研究において血栓形成と関連することが報告されている。Kawasaki 病に関連する冠動脈瘤内の血流停滞を解析した研究では、血流停滞と血栓形成に相関が示されている [19]。また、左上葉切除後の肺静脈断端においても、血流速度および壁せん断応力が低い場合に血栓が形成されやすいことが報告されている [20]。

数値シミュレーションおよび in vitro 実験の双方において、脈動流は血液停滞を減少させることが示され

ている [21, 22]。活性化血小板や化学的アゴニストは血液停滞部位に集積しやすいが、脈動流は混合やせん断力を高めることでこれらの集積物を洗い流し、定常流と比較して血栓形成を抑制する可能性がある [19]。さらに、遠心ポンプに機械的円軌道励振を与えることで血栓形成が抑制されるとの *in vitro* 研究も報告されている [23]。

脈動流の利点は、抗凝固療法、血栓検出技術、新規デバイスや材料開発などの他の血栓予防手法と組み合わせることで、相乗効果を発揮できる点にある [6-10]。脈動流は既存のポンプ駆動装置に回転数制御プログラムを追加するだけで生成可能であり、臨床導入が容易であると考えられる。

定常流は非生理的条件であり、急性期には血管内皮活性化を介して炎症反応や血栓形成を促進すると報告されている [25]。また、長期的な定常流曝露は、心血管系や組織の組織学的・構造的変化を引き起こす [26]。これに対し、脈動流は von Willebrand 因子機能の保持 [12]、消化管出血リスクの低減 [13]、冠動脈灌流の増加 [14] などの利点が示されている。

本研究では、4 秒ごとに 1 秒間の上向き正弦波を付加した脈動波形を採用した。予備実験では、下向き正弦波形はむしろ血栓形成を増加させることが示され、低流量となる時間帯で血液停滞が生じたことが原因と推察された。脈動頻度を 4 秒に 1 回としたのは、高頻度では遠心ポンプ回転数の安定性が損なわれ、不整な波形となったためである。

本研究では、ICG 蛍光および肉眼観察を用いて血栓形成を評価した。人工肺表面の血栓評価は可能であるが、内部の観察は困難であるため、実験終了後に人工肺を切開し内部観察を実施した。人工肺内部の血栓形成は、ガス交換能低下、流路抵抗増大、D ダイマー上昇と関連することが報告されている [27]。

本研究の動物モデルは、1 匹の動物に 2 回路を接続することで、同一個体内で直接比較が可能である点が特徴である [11]。この手法は実験動物数を削減でき、3R 原則 (Replacement, Reduction, Refinement) にも合致する [28]。また、個体ごとの凝固能差 [29] の影響を最小限に抑えることができる。

一方、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、実験動物数が少なく、統計学的検出力が限定的である点である。第二に、低流量かつ無抗凝固という血栓形成を促進する条件で実験を行っており、臨床状況とは異なる点である。第三に、本モデルでは脈動流が臓器機能、凝固パラメータ、血液損傷に与える影響は評価していない。これらは今後の課題である。

V. 結語

本研究では、1 匹の豚に 2 種類の体外循環回路を接続する実験モデルを用い、膜型人工肺内の血栓形成に対する定常流および脈動流の影響を比較検討した。その結果、脈動流は人工肺内部の血栓形成を抑制することが示された。

本手法は、ポンプや人工肺自体を改変することなく、ポンプ回転数制御のみで ECMO 回路の抗血栓性を向上させる可能性を有する。このため、臨床への即時応用が可能であると考えられる。

なお、本研究は、我々より *Artificial Organs* へ投稿され、2025 年に掲載された [30]。

VI. 研究協力者

藤原立樹・東京科学大学・心臓血管外科学分野

櫻井啓暢・東京科学大学・心臓血管外科学分野

大内克洋・順天堂大学・臨床工学部

土方 亘・東京科学大学・工学院機械系

戸田大輝・東京科学大学・工学院機械系

田仲結衣・東京科学大学・工学院機械系

Orolzod Bumerdene・東京科学大学・心臓血管外科学分野

福寫五月・国立循環器病研究センター・心臓外科

VII. 参考文献

1. R. Y. Loyaga-Rendon, T. Boeve, J. Tallaj, et al., “Extracorporeal Mem-brane Oxygenation as a Bridge to Durable Mechanical Circulatory

- Support: An Analysis of the STS-INTERMACS Database,” *Circulation. Heart Failure* 13, no. 3 (2020): e006387.
2. M. Iida, M. Shiono, Y. Orime, et al., “A Newly Developed Silicone-Coated Membrane Oxygenator for Long-Term Cardiopulmonary Bypass and Cardiac Support,” *Artificial Organs* 21, no. 7 (1997): 755–759.
 3. T. Yamane, R. Kosaka, M. Nishida, et al., “Enhancement of Hemo-compatibility of the MERA Monopivot Centrifugal Pump: Toward Medium-Term Use,” *Artificial Organs* 37, no. 2 (2013): 217–221.
 4. M. Fukuda, “Evolutions of Extracorporeal Membrane Oxygenator (ECMO): Perspectives for Advanced Hollow Fiber Membrane,” *Journal of Artificial Organs* 27, no. 1 (2024): 1–6.
 5. T. Nishinaka, E. Tatsumi, N. Katagiri, et al., “Up to 151 Days of Steady Animal Perfusion With Trivial Heparin Infusion by the Application of a Long-Term Durable Antithrombogenic Coating to a Combination of a Seal-Less Centrifugal Pump and a Diffusion Membrane Oxygenator,” *Journal of Artificial Organs* 10, no. 4 (2007): 240–244.
 6. D. Akiyama, N. Katagiri, T. Mizuno, T. Tsukiya, Y. Takewa, and E. Tatsumi, “Preclinical Biocompatibility Study of Ultra-Compact Durable ECMO System in Chronic Animal Experiments for 2 Weeks,” *Journal of Artificial Organs* 23, no. 4 (2020): 335–341.
 7. N. Naito, R. Ukita, J. Wilbs, et al., “Combination of Polycarboxybetaine Coating and Factor XII Inhibitor Reduces Clot Formation While Preserving Normal Tissue Coagulation During Extracorporeal Life Support,” *Biomaterials* 272 (2021): 120778.
 8. S. Zeibi Shirejini, J. Carberry, Z. K. McQuilten, A. J. C. Burrell, S. D. Gregory, and C. E. Hagemeyer, “Current and Future Strategies to Monitor and Manage Coagulation in ECMO Patients,” *Thrombosis Journal* 21, no. 1 (2023): 11.
 9. R. A. Niebler, H. Parker, and G. M. Hoffman, “Impact of Anticoagulation and Circuit Technology on Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation,” *ASAIO Journal* 65, no. 3 (2019): 270–276.
 10. M. Zhang, G. D. Tansley, M. S. Dargusch, J. F. Fraser, and J. P. Pauls, “Surface Coatings for Rotary Ventricular Assist Devices: A Systematic Review,” *ASAIO Journal* 68, no. 5 (2022): 623–632.
 11. H. Sakurai, T. Fujiwara, K. Ohuchi, et al., “Innovative Experimental Animal Models for Real-Time Comparison of Antithrombogenicity Between Two Oxygenators Using Dual Extracorporeal Circulation Circuits and Indocyanine Green Fluorescence Imaging,” *Artificial Organs* 47, no. 1 (2023): 77–87.
 12. G. A. Giridharan, I. C. Berg, E. Ismail, et al., “Loss of Pulsatility With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices and the Significance of the Arterial Endothelium in von-Willebrand Factor Production and Degradation,” *Artificial Organs* 47, no. 4 (2023): 640–648.
 13. S. Crow, R. John, A. Boyle, et al., “Gastrointestinal Bleeding Rates in Recipients of Nonpulsatile and Pulsatile Left Ventricular Assist Devices,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137, no. 1 (2009): 208–215.
 14. M. Ando, Y. Takewa, T. Nishimura, et al., “A Novel Counterpulsation Mode of Rotary Left Ventricular Assist Devices Can Enhance Myocardial Perfusion,” *Journal of Artificial Organs* 14, no. 3 (2011): 185–191.
 15. L. Schraven, A. Kaesler, C. Flege, et al., “Effects of Pulsatile Blood Flow on Oxygenator Performance,” *Artificial Organs* 42, no. 4 (2018): 410–419.

16. H. Sakurai, T. Fujiwara, K. Ohuchi, et al., “Novel Application of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Real-Time Detection of Thrombus in a Membrane Oxygenator,” *Artificial Organs* 45, no. 10 (2021): 1173–1182.
17. J. Roussi, P. André, M. Samama, et al., “Platelet Functions and Haemostasis Parameters in Pigs: Absence of Side Effects of a Procedure of General Anaesthesia,” *Thrombosis Research* 81, no. 3 (1996): 297–305.
18. Undar, “The ABCs of Research on Pulsatile Versus Nonpulsatile Perfusion During Cardiopulmonary Bypass,” *Medical Science Monitor* 8, no. 12 (2002): ED21–ED24.
19. N. Grande Gutiérrez, M. Alber, A. M. Kahn, et al., “Computational Modeling of Blood Component Transport Related to Coronary Artery Thrombosis in Kawasaki Disease,” *PLoS Computational Biology* 17, no. 9 (2021): e1009331.
20. T. Nakano, H. Kaneda, and T. Murakawa, “Stagnating Blood Flow Related to Thrombus Formation in Pulmonary Vein Stump After Left Upper Lobectomy,” *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 71, no. 11 (2023): 648–656.
21. Straccia, F. Chassagne, M. C. Barbour, et al., “A Computational Investigation of the Effects of Temporal Synchronization of Left Ventricular Assist Device Speed Modulation With the Cardiac Cycle on In-traventricular Hemodynamics,” *Annals of Biomedical Engineering* 52, no. 6 (2024): 1763–1778.
22. S. C. Corbett, A. Ajdari, A. U. Coskun, and H. Nayeib-Hashemi, “Effect of Pulsatile Blood Flow on Thrombosis Potential With a Step Wall Transition,” *ASAIO Journal* 56, no. 4 (2010): 290–295.
23. K. Hatakenaka, W. Hijikata, T. Fujiwara, K. Ohuchi, and Y. Inoue, “Prevention of Thrombus Formation in Blood Pump by Mechanical Circular Orbital Excitation of Impeller in Magnetically Levitated Centrifugal Pump,” *Artificial Organs* 47, no. 2 (2023): 425–431.
24. B. V. McMichael, L. M. Ryerson, D. Ratano, E. Fan, D. Faraoni, and G. M. Annich, “2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines,” *ASAIO Journal* 68, no. 1 (2022): 303–310.
25. G. Luraghi, F. De Gaetano, J. F. Rodriguez Matas, et al., “A Numerical Investigation to Evaluate the Washout of Blood Compartments in a Total Artificial Heart,” *Artificial Organs* 44, no. 9 (2020): 976–986.
26. C. R. Bartoli, G. A. Giridharan, K. N. Litwak, et al., “Hemodynamic Responses to Continuous Versus Pulsatile Mechanical Unloading of the Failing Left Ventricle,” *ASAIO Journal* 56, no. 5 (2010): 410–416.
27. C. Dornia, A. Philipp, S. Bauer, et al., “D-Dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation,” *Artificial Organs* 39, no. 9 (2015): 782–787.
28. L. Díaz, E. Zambrano, M. E. Flores, et al., “Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's,” *Revista de Investigación Clínica* 73, no. 4 (2020): 199–209.
29. B. Ekser, J. Bianchi, S. Ball, et al., “Comparison of Hematologic, Bio-chemical, and Coagulation Parameters in $\alpha 1,3$ -Galactosyltransferase Gene-Knockout Pigs, Wild-Type Pigs, and Four Primate Species,” *Xeno-transplantation* 19, no. 6 (2012): 342–354.
30. Sakurai H, Fujiwara T, Ohuchi K, et al. New Findings on Pulsatile ECMO: Verification of the Potential to Improve Antithrombogenicity of a Membrane Oxygenator Using Pump-Generated Pulsatile Flow in an Innovative Animal Model. *Artif Organs*. 2025;49(11):1652-1659.

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

—乳児特発性僧帽弁腱索断裂に対する外科治療の中期遠隔期成績—

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

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は発症後の重症化が速く、緊急で外科治療を要する症例が多いと言われている [1-4]。しかし臨床的には稀な疾患であり、これまで外科治療成績の報告は少ないのが現状である。そこで今回、当院における外科治療の中期遠隔期成績を検討した。

II. 対象・方法

対象は 2001 年から 2020 年までに当院で経験した乳児特発性僧帽弁腱索断裂に対して、外科治療を施行した 20 例である。手術時月齢は中央値 5.5 ヶ月 (interquartile range (IQR) 4.5-7.2 ヶ月)、体重 7.1kg (IQR 5.9-8.0kg)、男児 8 例：女児 12 例。発症から手術までは中央値 7.0 日 (IQR 2.8-17.5 日)。術前人工呼吸は 14 例 (70%)、CPR は 3 例 (15%) で要した。術前僧帽弁逆流 (MR) は全例 severe で、平均僧帽弁輪径は 16.1 ± 2.5 mm (z-score 1.2 ± 1.4)。来院後 24 時間以内の緊急手術を 15 例 (75%) で要した。

手術は右側左房切開で ePTFE 糸を用いた人工腱索再建と弁輪縫縮を行い、逆流制御が困難な症例は人工弁置換術 (MVR) へと移行した。

中期遠隔期成績とその予後に影響を与える因子に関して検討した。

III. 結果

観察期間は中央値 12.9 年 (IQR 10.6-14.4 年) で、早期死亡、遠隔死亡ともに認めなかった (図 1)。

腱索断裂部位は前尖が 4 例、後尖が 8 例、前後尖が 8 例。手術時に弁尖あるいは乳頭筋に黄～赤色および浮腫状の変性を 12 例 (60%) で認めた。

初回手術では 13 例 (65%) で弁形成、7 例 (35%) で MVR を施行した。初回弁形成 13 例の手術終了時

MR は mild 以下であったが、うち 3 例は MR 増悪を認め、術後 1 ヶ月以内に MVR を要した。弁形成のみで退院した 10 例の遠隔期 MR は心不全の tethering による severe MR の 1 例以外は、mild 以下 8 例、moderate 1 例であった。初回あるいは術後早期に人工弁置換術を行った 10 例のうち 3 例で再弁置換術を平均 10 ± 1.3 年で要した (図 2)。

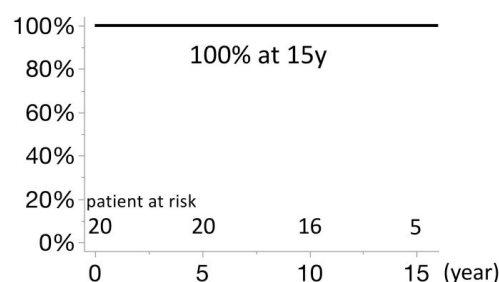


図1 術後生存率

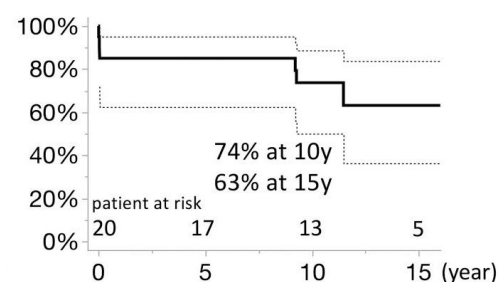


図2 再手術回避率

Univariable logistic 解析では、初回あるいは術後早期の人工弁置換術に対する有意な関連因子は、弁尖逸脱セグメント数 (Odds ratio 4.6, 95% CI 1.5-26, $P=0.025$) と弁尖・乳頭筋変性を認めた症例 (Odds ratio 21, 95% CI 1.8-248, $P=0.016$) であった (表 1, 2)。

表1 弁形成例と初回・早期弁置換例の比較

	弁形成例	弁置換例	P-value
弁尖逸脱セグメント数 (カ所)	1 (1-2.3)	3 (2.8-4)	0.011
弁尖・乳頭筋変性 (例)	3 (30%)	9 (90%)	0.020
手術時年齢 (ヵ月)	5.7 (4.5-8.6)	5.2 (3.9-6.8)	0.45
術前心原性ショック (例)	6 (60%)	8 (80%)	0.63
僧帽弁輪径 (mm)	17 (15-20)	16 (14-18)	0.66

表2 早期弁置換の単変量リスク解析

	Odds ratio (95% CI)	P-value
弁尖逸脱セグメント数	4.6 (1.5-26)	0.025
弁尖・乳頭筋変性	21 (1.8-248)	0.016

IV. 考 察

本研究は単施設・後ろ向き研究であり、特発性急性僧帽弁腱索断裂に対して僧帽弁手術を受けた 20 例の乳児を対象とし、中央値 12.9 年の追跡期間でデータを検討した。急性腱索断裂は急激に発症し、15 例 (75%) が緊急手術を要した。しかし死亡例はなく、追跡期間中の生存率は 100% と良好であった。10 例 (50%) は僧帽弁形成術のみで退院し、残りの 10 例 (50%) は弁形成術で MR が制御できず、初回 MVR または早期 MVR への移行を要した。人工弁-患者不適合 (PPM) による遠隔期再 MVR が 3 例にみられ、10 年間の再僧帽弁手術回避率は 74% であった。単変量解析では、僧帽弁逸脱弁尖数 (特に 3 セグメント以上)、および弁尖・乳頭筋の変性が早期 MVR への移行 と有意に関連していた。

特発性急性僧帽弁腱索断裂は、健康な乳児に数日間の感冒様症状に続いて突然発症する。しばしば「重症肺炎」と誤診され、治療遅延は致命的となり得る。原因は明確ではないが、ウイルス感染、川崎病、母体抗 SSA 抗体、僧帽弁の粘液腫様変性などが誘因と考えられている。最近の分子生物学的研究では、TGF- β シグナルが僧帽弁の粘液腫様変性に関与する可能性が示されているが、病因の詳細は依然不明である [1-4, 5-7]。

乳児では成長に伴う再手術が避けられないため、僧帽弁形成術が第一選択となる。しかし急性腱索断裂では弁輪拡大が乏しく、弁輪縫縮や edge-to-edge repair の適応が制限される。人工腱索を用いた弁形成術では Kay-Reed annuloplasty や edge-to-edge repair を併

用し、狭窄を避けつつ MR を制御する必要がある。12 年の追跡で MR の進行や人工腱索断裂は認めず、人工腱索再建は有効と考えられる [8]。

MR 制御が困難で MVR が必要な場合、乳児の体格を考慮し posterior translocated MVR を行ってきたが、最近では短い ePTFE スカートをを用いた supra-annular MVR を行っており、いずれも新生児・乳児期の安全な MVR として有望であるが、今後長期成績の比較検討が必要である [9, 10]。

本研究の長期生存率は他の僧帽弁手術と比較しても良好であった。PPM による再 MVR は 3 例で、いずれも問題なく再手術が行われた。PPM の進行には年齢とともに注意深い経過観察が必要である [11]。

退院前に MVR を要した 10 例では、弁尖・乳頭筋変性や逸脱セグメント数が多いことが単変量解析で有意であり、これらの症例では MVR を選択することで手術時間短縮や早期再手術回避につながる可能性が示唆された。

本研究は症例数の少なさ、後ろ向きデザイン、長期間の症例集積といった limitation があり、今後は多施設共同研究などが必要だと考える。

V. 結 論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂に対する外科治療の中期遠隔期成績は良好であった。人工腱索を用いた僧帽弁形成術は良い適応であり、再手術回避率も高かった。一方で、広範な腱索断裂や、弁尖・乳頭筋への変性が及ぶ症例では、初回あるいは術後早期の弁置換回避率が低かった。

VI. 研究協力者

富永佑児・国立循環器病研究センター・小児心臓外科
黒寄健一・国立循環器病研究センター・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) Shiraishi I, Nishimura K, Sakaguchi H, et al. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome. Circulation. 2014;130:1053-1061.
- 2) Hamaoka A, Shiraishi I, Yamagishi M, et al. A neonate with the rupture of mitral chordae

- tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. *Eur J Pediatr*. 2009;168:741-743.
- 3) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, et al. Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy- experience at a single institution. *Eur J Pediatr*. 2012;171:259-265.
 - 4) Sai S, Konishi A, Sato M, et al. Efficacy of artificial chordal reconstruction for idiopathic severe mitral regurgitation due to chordal rupture in infancy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;27:321-325.
 - 5) Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, et al. Gross and histological features of excised portions of posterior mitral leaflet in patients having operative repair of mitral valve prolapse and comments on the concept of missing ($\frac{1}{4}$ ruptured) chordae tendineae. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:1667-1674.
 - 6) Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody- mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:715-723.
 - 7) Tang Q, McNair AJ, Phadwal K, et al. The role of transforming growth factor- β signaling in myxomatous mitral valve degeneration. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:872288.
 - 8) Oda S, Nakano T, Tatewaki H, et al. A 17-year experience with mitral valve repair with artificial chordae in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 44: e40-5, e45.
 - 9) Moon J, Hoashi T, Kagisaki K, et al. Clinical outcomes of mitral valve replacement with the 16-mm ATS advanced performance valve in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99:653-659.
 - 10) Yamauchi S, Iwai S, Tominaga Y, et al. Supra-annular mitral valve replacement in an infant with infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:e27-9, e29.
 - 11) Nakamura Y, Hoashi T, Imai K, et al. Patient-prosthesis mismatch associated with somatic growth after mechanical mitral valve replacement in small children: metrics for reoperation and outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;35:348-357.

血圧および血行動態の日内変動に関する研究

—本態性高血圧患者を対象にしたサクビトリルバルサルタンの降圧効果と
血圧日内変動への影響についての検討—

大阪大学医学部 老年・総合内科・准教授
岩 嶋 義 雄

I. 緒 言

サクビトリルバルサルタン(ARNI)はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)とネプリリシン阻害薬の二重作用を有し、駆出率低下を伴う心不全への治療薬として初め承認され、高血圧の治療薬としての適応を有する。複数の臨床試験で、ARNIはバルサルタンやオルメサルタンなどのARBよりも優れた血圧低下効果が報告されている[1, 2]。家庭血圧の測定は再現性が高く、安価で治療遵守率の向上につながる可能性があるが、ARNIの降圧効果を家庭血圧で検討した研究は少ない[3]。

コントロール不良の本態性高血圧患者を対象に、ARBであるアジルサルタン(AZL)からARNIに切り替えて、血圧、電解質、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)の推移を検討した。

II. 対象・方法

2022年1月から2024年12月までに関西医科大学香里病院を受診した高血圧患者のうち、収縮期血圧(SBP)140 mmHgまたは拡張期血圧90 mmHg以上で、かつ、朝の家庭血圧を記録している27名を対象とした。除外基準は、18歳未満、明らかな感染症、30日以内の心筋梗塞および/または脳卒中の既往、血液透析またはエリスロポエチン投与中、妊娠中、悪性腫瘍、とした。AZL20mgまたは40mg/日からARNIに切り替えた。ARNIは100mg/日から200mg/日まで増量し、低血圧の症状がある場合や、増量に同意しない場合は100mg/日で継続した。研究期間中に他の薬剤の変更はしていない。

家庭血圧は、起床後1時間以内、降圧薬を服用する前、そして夕方の就寝前に、それぞれ2分間以上安静にした後に測定するよう指導し、連続して測定した1週間の平均値を算出した。

ARNIへの切り替え前、開始後3か月および6か

月後に、採血と尿検査を実施した。

III. 結 果

患者背景を表1に示す。平均年齢は74±11歳で、男性は48.1%であった。切り替え前、切り替え後3、6か月後の推移を表2に示す。切り替え前のAZLは27±10mg/日で、6か月後のARNIは170±47mg/日であった。27名中21名が就寝前の家庭血圧を記録していた。ARNIは、血圧、家庭血圧SBPの朝晩較差、BMI、NT-proBNPを低下させたが、カリウムは変化しなかった。

表1 患者背景

Variables	
n	27
年齢, 歳	74±11
男性, %	48.1
高血圧歴, 年	15.5±7.6
心筋梗塞の既往, %	11.1
糖尿病の既往, %	48.1
降圧薬数, n	2.6±0.7
Ca拮抗薬, %	100
RA系阻害薬(AZL), %	100
β遮断薬, %	14.8
サイアザイド系利尿薬	18.5
MRA(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)	25.9

表2 血圧値、BMI、NT-proBNP、電解質等の推移

	切り替え前	3か月後	6か月後	p value [†]
診察室血圧, mmHg				
収縮期	145±13	130±12†	125±13†	<0.01
拡張期	77±15	70±13†	68±12†	<0.01
早朝家庭血圧, mmHg				
収縮期	144±13	132±10†	128±10†	<0.01
拡張期	77±13	72±9†	71±9†	<0.01
就寝前家庭血圧, mmHg, n=21				
収縮期	137±13	127±12†	124±11†	<0.01
拡張期	74±14	70±11*	68±12†	<0.01
家庭血圧SBPの朝晩較差, n=21	8.8±13.5	5.2±10.3	3.9±8.5*	<0.05
BMI, kg/m ²	24.7±4.0	24.3±3.9*	24.2±3.9*	<0.05
カリウム, mEq/L	4.40±0.41	4.36±0.36	4.24±0.41	0.08
AST, IU/L	21.0±7.9	20.1±7.7	20.6±7.2	0.66
ALT, IU/L	19.0±10.3	18.0±10.0	18.7±10.0	0.65
NT-pro-BNP, pg/mL	188.2 (85.3, 887.3)	151.4 (86.2, 640.0)†	124.0 (83.6, 696.2)†	<0.01

[†]P values of repeated-measures ANOVA. *p <0.05 and †p <0.01 vs 切り替え前.

6か月後に朝の家庭血圧SBP 135 mmHg未満の

達成率は増加した(図 1)。切り替え前の AZL と 6 か月後の ARNI の用量の内訳を表 3 に示す。6 か月後の朝の家庭血圧 SBP(図 2 左)と家庭血圧 SBP の朝晩較差(図 2 右)の変化は、それぞれの切り替え前の値と相関した。6 か月後の体重の変化率(平均 $-1.4 \pm 4.4\%$)は、朝の家庭血圧 SBP の変化率(平均 $-10.2 \pm 9.3\%$)(図 3 左)および NT-proBNP の変化率(平均 $-18.3 \pm 25.5\%$)(図 3 右)と相関しなかった。

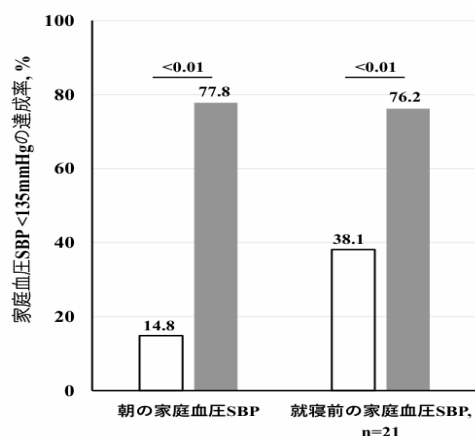


図 1 ARNI 切り替え前後での家庭血圧 SBP <135mmHg の達成率

表 3 切り替え前の AZL と 6 か月後の ARNI の用量の内訳

○	AZL 20 mg/day から ARNI 100 mg/day (n=7)
●	AZL 40 mg/day から ARNI 100 mg/day (n=1)
□	AZL 20 mg/day から ARNI 200 mg/day (n=11)
■	AZL 40 mg/day から ARNI 200 mg/day (n=8)

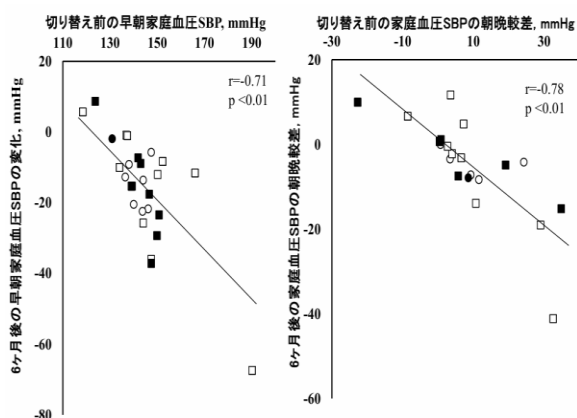


図 2 切り替え前の血圧値と 6 か月後の変化との関係

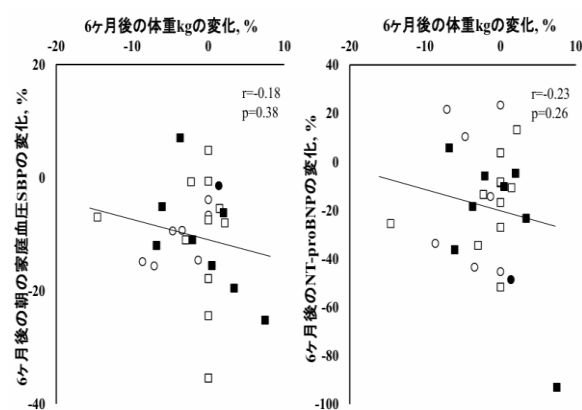


図 3 6 か月後の体重の変化(%)と朝の家庭血圧 SBP と NT-proBNP の変化(%)との関係

IV. 考 察

AZL の服用で血圧コントロールが不十分の本態性高血圧患者を対象に、ARNI に切り替えたところ、6 か月後に家庭血圧と NT-proBNP の有意に低下した。

AZL 27mg/日より ARNI 170mg/日の降圧効果は優れていた。既報のネットワークメタアナリシスでは、AZL 40mg/日は、ARNI 100mg/日より SBP を 2.81 mmHg 大きく低下させており [4]、本研究の結果は妥当と考えた。本邦での AZL と ARNI の最大用量はそれぞれ 1 日あたり 40mg と 400mg であることから、ARNI は本邦での治療抵抗性高血圧の治療に有用である可能性がある。

ARNI は、脳心血管病リスクである血圧の朝晩較差 [5, 6] を減少させ、6 か月後の家庭血圧 SBP 135 mmHg 未満の達成率は朝と夜間でほぼ同じであった。ARNI は 24 時間を通じた降圧効果を有する可能性がある。

体量は血圧および NT-proBNP に関連するが、本研究での体重の変化は朝の家庭血圧 SBP や NT-proBNP の変化と相関していない。また、体重減少を認めなかった対象者でも血圧や NT-proBNP は低下したことから、ARNI は体重減少とは関係なく血圧や NT-proBNP を低下させる作用を有する可能性がある。一方で、27 人中 8 人は 1 日 200mg まで増量できなかった。ARNI を使用する場合には過度な血圧の低下に注意する必要があると考えた。

本研究は無作為化や盲検化ではなく、比較的短期間で検討したものであり、より大きな集団を対象とした長期的なアウトカムのランダム化比較試験が必要である。

V. 結 論

ARNI の忍容性は良好で、診察室外血圧や NT-proBNP を低下させており、抵抗性高血圧への有効な選択肢の一つとなる可能性が示された。

VI. 研究協力者

杉浦 正人・関西医科大学香里病院 医用工学センター・副技師長

山本 浩一・大阪大学医学部 老年・総合内科学・教授

高橋 延行・関西医科大学香里病院・副院長

VII. 参考文献

- 1) Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-Pressure Reduction With LCZ696, a Novel Dual-Acting Inhibitor of the Angiotensin II Receptor and Neprilysin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator Study. *Lancet* 2013; 375: 1255–1266.
- 2) Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥ 65 years) With Systolic Hypertension. *American Journal of Hypertension* 2017; 30: 1163–1169.
- 3) Iwashima Y, Fukushima H, Horio T, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan After Switching From Azilsartan in Hemodialysis Patients With Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 2023; 25: 304–308.
- 4) Qian J, Zhang M, Chen Z. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Azilsartan Medoxomil Compared to Other Anti-Hypertensives Efficacy in Lowering Blood Pressure Amongst Mild to Moderate Hypertensive Patients. *Advances in Therapy* 2024; 41: 4498–4517.
- 5) Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, et al. Morning Hypertension: The Strongest Independent Risk Factor for Stroke in Elderly Hypertensive Patients. *Hypertension Research* 2026; 29: 581–587.
- 6) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of Stroke by Home "Morning" Versus "Evening" Blood Pressure Values: The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 48: 737–743.

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心筋細胞への脂質蓄積は、2型糖尿病（T2DM）における心機能障害の発症に関与している¹⁾。¹H-MR スペクトロスコピー（MRS）は心筋脂質を直接かつ非侵襲的に測定できるが、通常は細胞内および細胞外スペースを含む総脂質のみが評価される。解析ソフトであるLCモデルを用いた新たな解析手法により、心筋細胞内脂質（IMCL）と心筋細胞外脂質（EMCL）を個別に定量化することが可能となり、脂質分布のより詳細な評価が可能となる²⁾。しかし、心筋疾患におけるその有用性は不明である。我々は、MRSのLCモデル解析を用いて、2型糖尿病関連心筋疾患患者における心筋脂質代謝を評価した。

②近年、ファロー四徴症（TOF）の修復術後の肺弁逆流（PR）に対する低侵襲治療法として、経カテーテル肺弁置換術（TPVI）が行われている。心臓MRIは、シネ画像および2次元位相コントラスト（2DPC）を用いて、心機能や肺弁逆流率（PRF）を評価するために広く用いられている。4DフローMRIは、あらゆる血管における血流の定量化や、異常な血流によるエネルギー損失（EL）など、より詳細な血行動態評価を可能にする³⁾。しかし、TPVI後の右心系の詳細な血行動態変化に関するデータはほとんど存在しない。我々は4Dフローを用いて、TPVI前後の血行動態変化を評価した。

③心臓拡散テンソル画像（cDTI）は、心筋の微細構造の評価や筋線維追跡を可能にする。近年、モーションアーチファクトを低減するため、加速運動補償勾配法（AMC-MPG）や、拡散強調画像（DWI）における最

適なタイミング設定のための特別に設計されたスカウト画像（DWI スカウト）といった新しい技術が開発されている⁴⁾。しかし、非虚血性心疾患に対するその診断的有用性については明らかではない。我々は、AMC-MPGおよびDWI スカウトを用いたcDTIが、様々な非虚血性心疾患の微細構造評価において有用であるかを評価した。

④心筋の浮腫や炎症の評価に、T2 map が広く用いられているが、心筋静止不十分や息止め不良による画質の低下が問題となる。Single-shot Balanced Turbo Field Echoを用いた T2-preparation pulse(T2prep)型の T2 map は、従来の muti-echo GRASE 法と比較して、動きに強く、高いSNが期待できる⁵⁾。さらに motion correction として Fast Elastic Image Registration(FEIR)を追加することで、息止めが不十分な患者に対して画質の改善が期待される。今回我々は、FEIR を用いた T2prep 法に関して、従来の GRASE 法と比較検討を行った。

⑤CT 画像のデータ容量削減によるデータストレージおよび電力消費の最適化および構成に要する電力の評価と AI による影響の検討の諸段階として CT 領域における電力消費の最適化と環境負荷低減を目的として、画像再構成法の工夫によるデータ容量削減の検討を進めた。

II. 対象・方法

①2型糖尿病（T2DM）関連心疾患患者29名、T2DMを伴わない非虚血性心筋症（NICM）患者10名、および健常ボランティア5名を対象とした。息止め下で、

中隔壁において single voxel PRESS MRS を施行した。IMCL および EMCL のピークは 1.3 ppm および 1.5 ppm で同定され、LC モデルを用いて、各脂質とクレアチン (Cr : 3.03 ppm) のピーク比を細胞内および細胞外脂質代謝指標 (ICR および ECR) として用いた。総脂質含有量は、(IMCL+EMCL) 対 Cr ピーク比 (= TCR) として算出した。これらの比を 3 群間で比較し、ROC 解析により各群を鑑別するためのカットオフ値を決定した。

②ハーモニー弁を用いた TPVI を受けた、修復 TOF 患者 12 例を対象とした。全例に対し、3T MRI を用いて、TPVI 前および術後 1 年以内に心臓 MRI (シネ、2DPC、4D フロー) を実施した。

シネ画像を用いて、左心室末期拡張期容積/収縮期容積 (LVEDV/LVESV)、駆出率 (LVEF)、右心室末期拡張期容積/収縮期容積 (RVEDV/RVESV)、および駆出率 (RVEF) を測定した。2DPC を用いて血流解析を行い、肺動脈 (PA) の実効総流量 (順行流量と逆行流量の差) および肺動脈血流速度 (PRF) を測定した。4D Flow MRI では、主肺動脈に加え、右肺動脈 (RPA) および左肺動脈 (LPA) の流量を評価した。また、EL は以下の 2 つの領域で算出した：(1) 肺動脈から RPA/LPA への領域、および (2) RPA/LPA 内の領域。

③非虚血性心疾患患者 52 名と健常ボランティア 12 名を対象に、3.0T MRI を用いて、ナビゲーターゲーティング呼吸同期を適用した AMC-MPG 法による cDTI を短軸断面において実施した。トリガー遅延時間は、DWI スカウト画像に基づいて個別に設定した。DTI ソース画像から再構成した各マップにおいて、中隔壁の平均拡散係数 (MD : 10-3 mm²/sec) および拡散異方性 (FA) を測定した。また、ガドリニウム造影による遅延増強 (LGE) も実施した。疾患群間およびボランティア間で cDTI マーカーを比較した。さらに、DTI マーカーと LGE 所見との関連性を評価した。

④正常ボランティア 7 名 (男性:6 名・女性:1 名、年齢:23-56 歳、平均心拍数:64bpm range 42-82 bpm) に対して Philips 社の Ingenia Elition(3T MRI) を使用し、心中部レベルの短軸像において、Balanced Turbo Field Echo-T2prep 法 (撮像条件 : TE of T2prep pulse=0, 26.7, 53.3. 80ms, Shot interval 4beats, Pixel size 1.88×1.89mm, SENSE

2, TR/TE=2.1/0.81msec, acquisition duration 164.4ms, 撮像時間 16sec) と従来の multi echo-GRASE 法 (撮像条件 : TR=1 heart beats, 9 echoes(TE1=12.1, delta TE=12.1ms), Pixel size 1.82×1.86mm, SENSE 2.5, acquisition duration 109ms, 撮像時間 16sec) を息止めあり・なしでそれぞれ 3 回ずつ撮像した。また、各条件において、FEIR あり・なしでの画像再構成を行った。視覚評価は、心筋の均一性・アーチファクトについて、2 名の評価者で 4 段階で行った。(0-3 点 : Poor-Excellent) また、心筋中隔 (前壁中隔と下壁中隔) に対して ROI を置き、T2 緩和時間および SD を測定した。これらのパラメータに関して、各撮像条件で比較検討を行った。

⑤TAVI 術前評価として施行された 4 次元心臓 CT 症例を対象に、標準的な 512×512 マトリクス画像と、256×256 マトリクスで再構成した画像 (最適化再構成併用) を比較した。画像品質、弁輪径などの計測値、ならびにデバイスサイズ選択への影響を評価するとともに、データ容量の変化を検討した。

III. 結果

①2 型糖尿病 (T2DM) 患者は、非糖尿病患者 (NICM) と比較して、ICR および ECR が有意に高かった (ICR : 9.68 対 1.52 ; ECR : 8.05 対 1.57 ; いずれも $p < 0.05$)。また、健常ボランティアと比較しても同様であった (ICR : 9.68 対 1.47 ; ECR : 8.05 対 2.82 ; すべて $p < 0.05$)。2 型糖尿病と NICM の鑑別において、AUC/感度/特異度は、ICR (カットオフ値 1.73) で 0.83/79.3%/80%、ECR では 0.65/34.5%/100% (カットオフ値 4.46)、TCR では 0.79/62.1%/90% (カットオフ値 6.05) であった。2 型糖尿病患者と健常者を鑑別する場合、AUC/感度/特異度は、ICR (カットオフ値 1.26) で 0.83/80%/79.3%、ECR では 0.51/100%/27.6% (カットオフ値 0.92)、TCR では 0.72/100%/44.8% (カットオフ値 9.25) であった。両比較において、ICR が最も高い AUC を示した。

②全例において、手技は成功し、TPVI 後に症状は改善した。TPVI 後、RVEDV/RVESV および PRF は有意に減少した ($p < 0.05$) が、RVEF は有意に低下した ($p < 0.05$)。左心室 (LV) のパラメータには有意な変化は認められなかった。肺動脈 (PA) の有効総流量は増加した ($p < 0.05$)。4D Flow 評価では、左肺動脈 (LPA) の血流量が有意に増加した ($p < 0.05$)

が、右肺動脈 (RPA) の血流量には有意な変化は認められなかった。TPVI 前後で肺動脈 (PA) から RPA/LPA への EL に有意な変化は認められなかったが、RPA/LPA 内の EL は TPVI 前後で有意に低下した ($p < 0.05$)。これは、TPVI が両側肺動脈内の血流効率を改善することを示唆している。

③患者のうち、11 名は拡張型心筋症 (DCM)、12 名は肥大型心筋症 (HCM)、7 名は心筋炎、5 名は高血圧性心疾患 (HHD) と診断された。2 つの DTI マーカーは、疾患別および健常者と比較して差異が認められた。HCM 患者は、健常者および他の疾患と比較して FA が有意に低く (0.34 対 0.46, $p < 0.01$)、MD については健常者と有意差は認められなかった (2.12 対 2.11)。DCM 患者は、FA がボランティアと同程度 (0.48 対 0.46) であり、MD が有意に高かった (2.41 対 2.11, $p < 0.05$)。心筋炎は、ボランティアと比較して FA が有意に低く、MD が有意に高かった (FA = 0.40, MD = 2.36, $p < 0.05$)。一方、HHD は、ボランティアと比較して FA および MD が有意に高かった (FA = 0.53, MD = 2.97, $p < 0.05$)。さらに、HCM では、LGE 陽性セグメントだけでなく陰性セグメントにおいても、FA が健常者よりも低かった ($p < 0.01$)。DCM では、LGE 陽性セグメントだけでなく陰性セグメントにおいても、MD が健常者よりも高かった ($p < 0.05$)。また、LGE を認めない心筋炎および HHD セグメントの MD および FA は、健常者と有意に異なっていた (すべて $p < 0.05$)。

④視覚評価では、息止めあり・なしともに、アーチファクト・均一性において T2prep/FEIR ありの点数が最も高くなった。 (いずれも $p < 0.01$) ROI の平均 SD は、息止めあり・なしともに、T2prep/FEIR が他の条件に対して有意に低くなった。 ($p < 0.01$) T2 緩和時間については、T2prep/FEIR ありにおいて、息止めの有無による有意差はなかった。また、Bland-Altman 解析では、T2prep/FEIR ありの息止めあり・なしの T2 値の平均誤差は、 -0.65ms ($-5.93 \sim 4.46$) であった。さらに、ICC についても、T2prep/FEIR ありが息止めあり・なし共に最も高い値を示した。 (息止めあり: 0.72 息止めなし: 0.86)

⑤256×256 マトリクス画像ではデータ容量が大幅に削減された一方で、画像品質は臨床的に許容範囲内であった。弁輪径や冠動脈高などの主要な計測値に有意差は認められず、TAVI デバイス選択にも影響を

及ぼさなかった。

IV. 考 察

①脂質/クレアチンピーク比に関して本研究においては LCMoel を使用することにより、IMCL と EMCL を分離定量することが可能であった。従来では心筋脂質蓄積評価には総脂質が用いられていたが、より詳細な脂質代謝異常の評価が可能になると考えられる。今回の結果では、T2DM 関連心筋疾患において、IMCL 及び EMCL が共に上昇していることが示され、特に IMCL を用いた評価では診断精度が優れていた。これにより、従来の総脂質を用いた評価と比較して、T2DM 関連心筋疾患における心筋脂質蓄積評価についてより正確なイメージングバイオマーカーになると期待でき、診断鑑別や重症度評価、治療方針の決定などに用いることが可能と考えられる。今回の結果から IMCL が T2DM における異常な脂質蓄積と関連していることが示されたが、これは、糖尿病性心筋症における異常な脂質蓄積が主に心筋細胞内で起こり、細胞外スペースでは起こらないことを示した過去の報告と一致している 6)。また、T2DM において EMCL が NICM および健常ボランティアより高くなっていたが、これは糖尿病による線維芽細胞の脂肪細胞分化に起因するものと推察される 7)。limitation として、今回、比較対象疾患が非虚血性心筋症のみであり、他の疾患との比較が行えていない。また、遅延造影や Native T1 などの他の所見との関連について検討を行っていないという点がある。

②TPVI 後、右室容積と RVEF はいずれも減少した。この変化は過去の報告とも一致しており、RVEF は術後一時的に低下したのち、リモデリングを経て回復するとされている 8)。したがって、本研究の結果も、右室リモデリング過程の一部を反映していると考えられる。次に、血流量の定量に関して、2DPC では、主肺動脈 (MPA) のトータルボリュームが術後に増加した。一方、4D flow では有意な変化は認められなかった。ここで重要な点は、MPA 領域が乱流やデバイスアーチファクトの影響を受けやすいということである。具体的には、術前は乱流による位相分散、術後はデバイス近傍での磁化率アーチファクトが生じ、流量定量の精度を低下させる要因となる 9) 10)。そのため、これらの影響が少ない左右の肺動脈 (RPA・LPA) で評価することが、TPVI 前後の流量変化をより正確に反映できると考えられる。また、4D flow MRI では

後処理で任意の血管を解析でき、撮像時のプランニングが不要という利点もある。以上のことから、TPVI 前後の血流評価では、枝肺動脈レベルでの 4D flow 解析が、臨床的にも実用的なアプローチになり得ると考えられる。EL 解析の結果に関して、主肺動脈 (MPA) から分枝にかけた領域では、TPVI 前後で有意な変化を認めなかった。この理由としては、弁デバイス直上での局所的な加速流など、流速分布の変化の影響を受けた可能性が考えられる。一方で、分枝肺動脈 (RPA・LPA) 内の EL は術後に有意に減少した。この減少は、分枝部における乱流や渦流の改善と関連している可能性がある。このように、4D flow MRI では、従来の 2DPC では不可能だった任意の血管経路に沿った EL 評価が可能であり、TPVI 前後の血行動態変化をより詳細に評価できる、新しいイメージングバイオマーカーとなる可能性が示唆された。本研究のリミテーションとして、症例数が少なく、単施設・単一装置での検討にとどまっていること、また、撮像条件や解析条件の違い、特に空間・時間分解能、VENC 設定などが結果に影響した可能性がある。さらに、弁近傍での局所ジェットや乱流、信号アーチファクトがエネルギー損失の定量値に影響している可能性がある。そして解析は術後 1 年以内の早期データに限定されており、長期的な変化は今後の検討課題である。

③今回の結果から、MD と FA の 2 つの DTI マーカーは、疾患群とボランティア群の間で有意に異なる傾向であった。このことは、MD と FA を組み合わせることで、新たな心筋性状評価の 1 つとなる可能性が期待できる。さらに、LGE で陰性と判断されたセグメントでも、DTI マーカーに異常を認めた。これは、LGE では検出が難しい心筋配列などの早期の構造変化を、cDTI が捉えられる可能性を示している。したがって、cDTI は心筋疾患の鑑別診断、早期診断などに有用な新しいバイオマーカーとなる可能性がある。本研究では、モーションアーチファクトを低減するために、AMC-MPG および DWI スカウトを使用した。これまでの報告や我々の事前検討でも、これらの手法が動きによる画質劣化を改善する有用性を示しており、cDTI を用いた心筋評価において、有用で実用的なアプローチとして期待される (4) (11)。リミテーションとしてサンプル数が少ないこと、病理学的なバリデーションを検討していないこと、DTI マーカーの精度に関わる因子はまだはっきりしていないこと、疾患

群が限られていることがあげられる。

④T2prep FEIR ありは、息止めの有無にかかわらず、同等の T2 値と SD であった。また、息止めなしの条件で GraSE 法や T2prep FEIR なしと比較して、視覚的画質評価や再現性が高く、ROI の SD も小さい傾向であった。これは、T2prep 法が single-shot であり、GraSE と比較して動きにつよく、さらに FEIR を加えることで、息止めの影響も軽減されたためであり、小児や高齢者といった息止めに難しい患者に有用である可能性が考えられる。また、GraSE 法に対する FEIR の効果があまり見られなかった理由として、multishot であるため、息止め不良によってそもそも元画像自体がブレてしまったためと考えられる。また、今回 FEIR のリファレンス画像をすべての画像の平均したものに設定していたが、エコー数の多い GraSE 法は各画像の位置ずれが多くなり、そのことが影響を及ぼしたのではないかと考えられる。リミテーションとして、今回は、FEIR のリファレンス画像として全画像を平均したものを使用しているため、最適なリファレンス画像の検討を行っていないことがある。また、ボランティアのみの検討であり、心拍変動や疾患のある患者での検証はおこなっていない。撮像断面についても、心中部のみの撮像であり、心基部や心尖部での傾向は検討していない。

⑤マトリクスサイズの縮小に伴う空間分解能の低下は、最適化再構成により補完され、臨床的評価に必要な情報は維持されたと考えられる。本手法は、過剰なデータ生成を抑制しつつ診断能を担保する点で、放射線診療におけるサステナビリティ向上に寄与する可能性がある。

V. 結 論

①LC モデルに基づく MRS は、ICR を用いることで 2 型糖尿病における心筋の脂質代謝を詳細に評価し、優れた診断精度を提供する。このことは、IMCL が 2 型糖尿病における脂質沈着の異常と関連していることを示唆している。

②TPVI は、右心室駆出率 (RVEF) の低下にもかかわらず、右心室の容積負荷を軽減し、有効肺血流を改善した。EL 評価では、右心系の血流効率が向上していることが示された。従来の MRI と 4D Flow を併用することで、術後の血行動態を詳細に評価すること

ができ、治療効果の評価に有用なツールとなり得る。

③AMC-MPG および DWI スカウトを用いた cDTI は、水分子の拡散程度と異方性を反映する MD 値および FA 値を組み合わせることで、LGE が認められない場合でも、さまざまな非虚血性心疾患における心筋の微細構造変化の違いを識別することができ、新たな心筋組織の性状評価における有用性が示唆された。

④FEIR を用いた Balanced Turbo Field Echo-T2prep 法は、息止めあり・なしのいずれにおいても、GRASE 法や FEIR なしの T2 prep 法より視覚的画質評価や ICC が高く、定量値の SD が小さい傾向であった。さらに、息止めなしでも、息止めありと同等の T2 値の計測が可能であり、本法は息止めが困難な患者に対する有用性が示された。

⑤最適化再構成を併用した 256×256 マトリクスによる 4 次元心臓 CT は、診断精度を維持したままデータ容量を削減可能であり、持続可能な画像診断運用に有用な手法である。

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
村田亮洋	国立循環器病研究センター 放射線部・医員
福山緑	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

村田優衣	国立循環器病研究センター 診療放射線技師
池田晴	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. S Sendhil Velan et al. Gender Differences in Musculoskeletal Lipid Metabolism as Assessed by Localized Two-Dimensional Correlation Spectroscopy *Magn Reson Insights*. 2008 Sep 3;2008(2):1-6.
3. Schaffer M, et al. Abnormal aortic flow conduction is associated with increased viscous energy loss in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(3):588–595.
4. Erica Dall'Armellina et al. Cardiac diffusion-weighted and tensor imaging: A consensus statement from the special interest group of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance *J Cardiovasc Magn Reson*. 2025 Summer;27(1):101109. doi: 10.1016/j.jocmr.2024.101109.
5. Aaron T O'Brien et al. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022 Jun 6;24(1):33
6. Jonathan M McGavock et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study *Circulation*. 2007 Sep 4;116(10):1170-5.
7. Yanan Cheng et al. Central role of cardiac fibroblasts in myocardial fibrosis of diabetic cardiomyopathy *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2023 Mar 31;14:1162754.
8. Benson LN, et al. Three-Year Outcomes From the Harmony Native Outflow Tract Early Feasibility Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e008320.
9. Demirkiran, A., et al. Clinical intra-cardiac 4D flow CMR: acquisition, analysis, and clinical applications. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 23(2), 154–165.
10. Richau J, et al. Effects of heart valve prostheses on phase contrast flow measurements in cardiovascular magnetic resonance: a phantom study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):5.

11. Nakajima H, Nishii T, Okuyama S, Tanaka T, Namboku T, Hara K, Hayashi T, Morikawa T, Ohta Y, Fukuda T. Sustainable four-dimensional cardiac CT: Minimizing data footprint via reduced matrix size with optimized reconstruction. *Radiography*. 2025 Sep 3. doi:10.1016/j.radi.2025.103156.

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。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。R7 年度中に 135 例をエントリーして割付を実施した。プロトコル論文 2)、「Intraoperative cell-salvaged versus allogeneic red blood cell transfusions in high-bleeding-risk cardiovascular surgery: Protocol for a single-center, randomized, parallel-group, noninferiority trial」は PLoS One. 2025 Oct 24;20(10):e0334397.doi:10.1371/journal.pone.0334397.に掲載された。

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 時までには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水量
- (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水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水量が 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。

主要評価項目、エントリー基準、除外基準、有害事象の報告については、随時、症例にかかわっていないものがモニタリングを実施する。

III. 結 果

現在、エントリー中で 135 名を登録した。

IV. 考 察

今後症例を積み重ねる予定である。今年度は最終年度であるが、エントリーを終了して統計解析を行い、論文投稿を行う予定である。

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 医師
月永晶人 国立循環器病研究センター麻酔科 医師
下川亮 国立循環器病研究センター麻酔科 医師

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 minimizing 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.
- 2) Tsukinaga A, Yoshitani K, Ogata S, Miura T, Ito S, Kanazawa H, Shimokawa A, Masuda S, Morinaga M, Ito Y, Miura S, Kawamoto N, Inoue Y, Fukushima S, Matsuda H, Maeda T. Intraoperative cell-salvaged versus allogeneic red blood cell transfusions in high-bleeding-risk cardiovascular surgery: Protocol for a single-center, randomized, parallel-group, noninferiority trial. PLoS One. 2025 Oct 24;20(10):e0334397. doi: 10.1371/journal.pone.0334397.

複雑心臓弁膜症手術の推進

—途中成果報告（2025 年度）—

国立循環器病研究センター・心臓外科部長

福 嶋 五 月

I. 緒 言

先進国社会の高齢化と外科治療成績の向上に伴い、心臓弁膜症に対する手術数は増加し続け、よりリスクの高い複雑な心臓弁膜症手術への対応が課題となっている。弁膜症手術には、人工弁を用いた弁置換術を中心に、人工弁を用いない形成術や、弁膜症に合併する冠動脈硬化症や心房細動などに対する追加的手術など、多岐にわたる術式が存在する。またアプローチについても、従来の胸骨正中切開から、右小開胸による MICS アプローチ、さらにはロボット支援下手術や経カテーテル的アプローチへと選択肢は増え続けている。

本研究では、(1) 弁膜症手術データベースの構築、(2) 大動脈弁および大動脈基部に対する手術、(3) 僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術、(4) 弁膜症に伴う心房細動に対する手術、の 4 つを柱として、前向きレジストリ研究および後向きコホート研究を行い、患者背景や疾患の重症度に応じた最適な手術方法を統計学的に探索することで、次世代のガイドライン改訂に資することを目的としている。

本報告では、助成 1, 2 年目（2024 年度、2025 年度）の途中成果として、(2) 大動脈弁および大動脈基部に対する手術と、(3) 僧帽弁形成術に関して当センターから論文発表が完了した 3 編の英文原著論文を中心にその概要を報告する。その他の研究テーマについては、現在検討中である。

II. 対象・方法

本報告に含まれる 3 つの研究はいずれも国立循環器病研究センター倫理委員会の承認（承認番号 M30-026）を得た後向き観察研究であり、対象患者全員から書面による同意を取得した。

〔研究 1〕65 歳以下若年者大動脈弁置換術の遠隔成績と日本人一般人口との比較

（Hirayama ら、2025）：2001 年から 2021 年までに当センターで一次的外科的大動脈弁置換術（SAVR）を受けた 65 歳以下の 343 例（平均年齢 53.2±10.5 歳、男性 65%）を対象とした。

生体弁または機械弁が使用された。年齢・性別をマッチさせた日本人一般人口の生存率と比較し、加えて 60 歳以下、50 歳以下に層別化した解析を行った。標準化死亡比（SMR）を算出した。追跡期間中央値は 80.4 ヶ月（四分位範囲 43.2-124.5 ヶ月）、累積追跡期間は 2502 患者年であった。

〔研究 2〕大動脈弁狭窄症に対する一次的 SAVR における生体弁サイズが長期遠隔成績に与える予後的影響（Kutsuzawa ら、2026）：2008 年から 2023 年までに当センターで生体弁による一次的 SAVR を受けた大動脈弁狭窄症の連続 754 例を対象とし、植込み弁サイズによって 19 mm 群（n=246）、21 mm 群（n=262）、23 mm 以上群（n=246）の 3 群に分類した。重症 PPM（prosthesis-patient mismatch）は実測の EOA index $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ （BMI < 30 kg/m²）または $\leq 0.55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ （BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ）と定義した。主要評価項目は退院時、術後 1 年、5 年における重症 PPM の発生、副次評価項目は左室心筋重量退縮、全死亡、全死亡と大動脈弁再介入の複合とした。平均観察期間は 6.6±4.0 年（最大 15.1 年、4996 患者年）であった。

〔研究 3〕変性性僧帽弁逆流に対する右小開胸僧帽弁形成術と胸骨正中切開の 21 年単一施設経験の比較（Kainuma ら、2026）：2001 年から 2022 年までに当センターで僧帽弁形成術を受けた変性性僧帽弁逆流の 976 例（平均年齢 60±13 歳、男性 63%）を対象とし、胸骨正中切開群（n=437）と右小開胸群（n=539、うちロボット支援下 371 例）に分類した。冠動脈バイパス術併施例（60 例）および活動性感染性心内膜炎（9 例）は除外した。主要評価項目は全死亡、副次評価項目は僧帽弁関連再介入とし、心エコー所見の経時的変化も評価した。年齢・性別・併存疾患・心エコー所見などの 16 変数を用いた 1:1 傾向スコアマッチングにより 289 ペアを抽出した。臨床追跡期間中央値は胸骨正中切開群 12.8 年（四分位範囲 8.4-16.6 年）、右小開胸群 4.9 年（同 3.1-7.1 年）であった。

Ⅲ. 結 果

〔研究 1〕院内死亡率は全体で 0.3%（1 例、機械弁群の腸管虚血）であった。全体の 15 年生存率は 87.4%であり、年齢・性別をマッチさせた日本人一般人口の 90.0%との間に有意差を認めなかった（log-rank $P=0.899$ ）。60 歳以下の患者でも（88.8% vs 93.0%、 $P=0.563$ ）、50 歳以下の患者でも（95.3% vs 97.0%、 $P=0.657$ ）有意差はなかった。SMR は全体（65 歳以下）で 1.033（95%CI 0.584-1.829）、60 歳以下で 1.213（95%CI 0.584-2.518）、50 歳以下で 1.367（95%CI 0.320-5.849）であった。追跡期間中の再手術は 30 例（生体弁 26 例、機械弁 4 例）、脳卒中 23 例、心内膜炎 10 例であった。

〔研究 2〕19 mm 弁群はより高齢（74±7.8 歳 vs 72±8.0 歳 vs 69±10 歳、 $P<0.001$ ）、女性が多く（91% vs 55% vs 13%、 $P<0.001$ ）、体表面積が小さかった（1.39±0.12 m² vs 1.53±0.15 m² vs 1.67±0.16 m²、 $P<0.001$ ）。退院時の重症 PPM 発生率は 19 mm 群で 15%、21 mm 群で 5.8%、23 mm 以上群で 5.0%（ $P<0.001$ ）と 19 mm 群で有意に高率であったが、左室心筋重量係数は 3 群とも同等に退縮した（交互作用 $P=0.189$ ）。追跡期間中、142 例（19%）が死亡し、41 例（5.4%）に大動脈弁再介入（再 SAVR 31 例、valve-in-valve 10 例）が施行された。10 年全死亡率は 3 群間で有意差を認めなかった（21% vs 33% vs 27%、 $P=0.438$ ）。Fine-Gray 回帰分析により、手術時年齢（10 年あたり調整ハザード比 0.4、 $P<0.001$ ）と 19 mm 弁の使用（調整ハザード比 4.0、95%CI 1.9-8.3、 $P<0.001$ ）が大動脈弁再介入の独立危険因子として同定された。

〔研究 3〕院内死亡率は両群とも極めて低く、胸骨正中切開群 0%、右小開胸群 0.2%（1 例）であった。マッチコホートにおいて、右小開胸群では手術時間が有意に短く（225±65 分 vs 265±73 分、 $P<0.001$ ）、在院日数も短縮していた（9.0±5.4 日 vs 15±6.8 日、 $P<0.001$ ）。マッチコホートにおける 8 年累積全死亡率は胸骨正中切開群 4.4%、右小開胸群 1.6%（ $P=0.155$ ）、僧帽弁関連再手術率は 6.5% vs 8.3%（ $P=0.577$ ）であり、長期遠隔成績は両群同等であった。心エコー所見では、両群ともに僧帽弁逆流の改善および良好な左室リバースリモデリングが得られたが、左房径の縮小および三尖弁逆流圧較差の改善は右小開胸群でより顕著であった（いずれも $P<0.001$ ）。術後 3 年（92% vs 94%、 $P=0.041$ ）および 5 年（90% vs 95%、 $P=0.013$ ）の洞調律維持率は右小開胸群で有意に高かった。

Ⅳ. 考 察

〔研究 1 について〕65 歳以下の若年者に対する一次的 SAVR の 15 年遠隔生存率は、年齢・性別をマッチさせた日本人一般人口と同等であることが本邦で初めて示された。米国 El-Hamamsy らの報告（J Am Coll Cardiol. 2022）では、機械弁・生体弁いずれを用いた SAVR であっても米国一般人口より生存率が劣り、Ross 手術の優位性が強調されていた。一方、本研究では当センターの SAVR 症例は日本人一般人口と同等の長期生存率を示しており、これは現行の日本循環器学会ガイドラインを支持する結果である。ただし、SMR は 50 歳以下で 1.367 と若年者ほど大きい傾向にあり、若年者に対する Ross 手術の本邦における優位性については、今後の前向き多施設レジストリ研究で慎重に検証する必要がある。

〔研究 2 について〕西洋からの報告では PPM の発生は遠隔死亡率や心不全再入院率の上昇に関連するとされてきたが、体表面積の小さいアジア人集団における小型生体弁の臨床的影響については議論が分かれていた。本研究では、19 mm 生体弁群は重症 PPM および大動脈弁再介入のリスクが有意に高いものの、左室心筋重量退縮は同等に得られ、長期生存率も他のサイズ群と差がないことを示した。したがって、高齢かつ体表面積の小さい女性患者に対しては、19 mm 生体弁の使用は依然として正当化される。ただし、19 mm 弁を選択する際には、将来の valve-in-valve を念頭に置いた生涯マネジメント（lifetime management）の観点から、根部拡大術の併施や弁種選択（外装型 vs 内装型）について慎重な意思決定が求められる。

〔研究 3 について〕当センターにおける 21 年間にわたる僧帽弁形成術 976 例の解析により、右小開胸アプローチは胸骨正中切開と比較して、術後早期回復が有意に良好でありながら、長期生存および形成術耐久性は同等であることが示された。英国 UK Mini-Mitral 無作為化試験など、これまでの報告は短期成績に焦点をあてたものが多かったが、本研究は中央値追跡期間 4.9 年（最大 23 年）と長期成績を含む大規模単一施設データである点で、世界的にも貴重な知見である。さらに、左房径の縮小や三尖弁逆流圧較差の改善、洞調律維持率の高さなど、右小開胸アプローチがより良好な遠隔リバースリモデリングをもたらす可能性が示唆された。これらの知見は、本邦における低侵襲僧帽弁手術の普及および適応拡大の議論に資するものである。

本 3 研究を通じ、複雑心臓弁膜症手術における大動脈弁・大動脈基部手術および僧帽弁形成術の最適化に関して、本邦のリアルワールドデ

ータに基づく重要なエビデンスを発信することができた。

V. 結 論

助成1年目の途中成果として、3編の英文原著論文を発表し、以下の知見を得た。(1) 65歳以下の若年者に対するSAVRの遠隔生存率は日本人一般人口と同等であり、本邦のガイドラインを支持する。(2) 小体格・高齢者に対する19 mm 生体弁を用いたSAVRは、PPMおよび再介入リスクは高いものの、左室リバーズリモデリングと長期生存は同等であり、臨床的に正当化される。(3) 右小開胸僧帽弁形成術は経験豊富な施設において胸骨正中切開と同等の長期成績・耐久性を持つ、安全で再現性のある低侵襲手術である。

なお、本研究のその他のテーマ、すなわち弁膜症手術データベースの一元化、大動脈弁狭窄症に対するTAVRデバイス比較、若年者大動脈弁閉鎖不全症に対する形成術、大動脈基部置換術と弁温存基部置換術の比較、Ross手術の前向きレジストリ、大動脈弁輪膿瘍に対するホモグラフト移植、ロボット支援下僧帽弁形成術における人工腱索縫着法の最適化、ならびに弁膜症に伴う心房細動に対するMaze手術の最適化については、現在データ収集および解析を進めており、2025年度以降に順次成果を発表する予定である。

VI. 研究協力者

甲斐沼 尚 国立循環器病研究センター心臓外科 医長 (分担研究者)

川本 尚紀 国立循環器病研究センター心臓外科 医長 (分担研究者)

鈴木 康太 国立循環器病研究センター心臓外科 医師

田所 直樹 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 非常勤医師

平山 雅弥 国立循環器病研究センター心臓外科 非常勤医師

藤内 康平 国立循環器病研究センター心臓外科 非常勤研究員

VII. 参考文献

1. Hirayama M, Kainuma S, Omae K, Kawamoto N, Suzuki K, Kakuta T, Kitai T,

Izumi C, Fukushima S. Long-term Outcomes After Surgical Aortic Valve Replacement in Patients ≤ 65 Years: Comparison of Age- and Sex-Matched Japanese General Population. *Ann Thorac Surg Short Reports*. 2025;3:432-437.

2. Kutsuzawa R, Kainuma S, Kawamoto N, Suzuki K, Kakuta T, Ikuta A, Tonai K, Hirayama M, Sakurai H, Kurashima S, Irie Y, Sakamoto T, Moriuchi K, Amano M, Okada A, Takagi K, Amaki M, Kanzaki H, Kitai T, Izumi C, Yamamoto K, Daimon T, Fukushima S. Prognostic influence of biological valve size on long-term outcomes of primary surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2026;171:578-589.
3. Kainuma S, Kawamoto N, Kakuta T, Suzuki K, Yamashita K, Ikuta A, Kutsuzawa R, Tadokoro Y, Kanazawa H, Yoshitani K, Maeda T, Minami K, Takeuchi M, Amaki M, Kanzaki H, Kitai T, Izumi C, Yamamoto K, Omae K, Fukushima S. Mitral valve repair by right minithoracotomy compared with sternotomy: 21-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2026;171:1059-1069.

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

A 型急性大動脈解離に対する Frozen elephant Trunk を用いた上行弓部置換の遠隔期成績
—術式標準化への取り組み—

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

Stanford A 型急性大動脈解離 (Type A acute Aortic Dissection: AAAD) の手術の際に、末梢大動脈に Open stentgraft を挿入する Frozen Elephant Trunk (FET) 法を用いた上行全弓部置換は早期・遠隔期治療成績の向上に寄与することが期待されている。しかし本邦で主に行われてきた従来の人工血管を末梢大動脈内に挿入する Classical Elephant Trunk (CET) 法に比べ、術後脊髄梗塞の発症や、遠隔期の Stentgraft induced New Entry (SINE) の発生率が高いことが報告され、その有用性については議論の余地がある。

II. 対象・方法

2012 年から 2023 年に国立循環器病研究センターで緊急手術を施行された AAAD 675 例の内、上行全弓部置換を行なった 370 例を対象とし、CET を留置した 153 例 (平均年齢 66 ± 13 歳、男性 92 例) と FET を留置した 217 例 (64 ± 12 歳、男性 116 例) の 2 群に分けて後方視的に検討し、早期及び遠隔期成績を比較した。

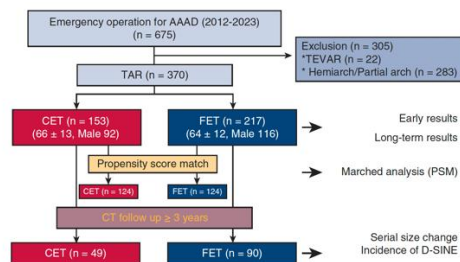


図1 本研究の概要図

また、解離進展範囲や、術前状態、性別、年齢といった術前背景を Propensity score (PSM) を用いて調整した 124 例ずつで比較し、両群の中で 3 年以上 CT による大動脈径の評価ができた症例 (CET 群 49 例、FET 群 90 例) で大動脈径の変化及び SINE の発生率を比較した。(図 1)

III. 結 果

術前患者背景は、全コホートでは臓器灌流障害及び大動脈解離の進展範囲に統計学的有意差を認め、FET 群でより重症であった。PSM 後はそれらの差はなくなり、両群で同等の比率になった。

早期成績

手術時間に有意差は認めないものの、下半身循環停止時間は全コホート、PSM 後ともに FET 群が有意に短く 10 分程度短縮されていた。(P<0.001)

入院死亡率は CET 群 vs. FET 群で 8.5% vs. 8.8% (全コホート)、7.3% vs 8.1% (PSM) と統計学的な有意差を認めず、恒久的脊髄梗塞は両群共に認めなかった。

術後の末梢大動脈偽腔血栓化の状態を、全大動脈偽腔血栓化、胸部大動脈偽腔血栓化、Elephant Trunk 周囲のみの偽腔血栓化の 3 パターンに分類すると、全大動脈偽腔血栓化及び胸部大動脈偽腔血栓化の比率が FET 群で有意に増加した。(図 2)

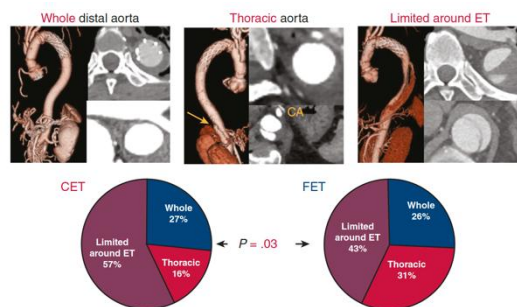


図2 術後の末梢大動脈偽腔血栓化のパターンと比率

遠隔期成績

全コホートでの術後累積生存率は両群間に統計学的有意差を認めず、解離関連末梢大動脈再手術回避率は全コホート及び PSM において FET 群が有意に高率であった。(術後 3 年時点で CET 群 vs FET 群: 85% vs 96%, P =0.008) (図 3)

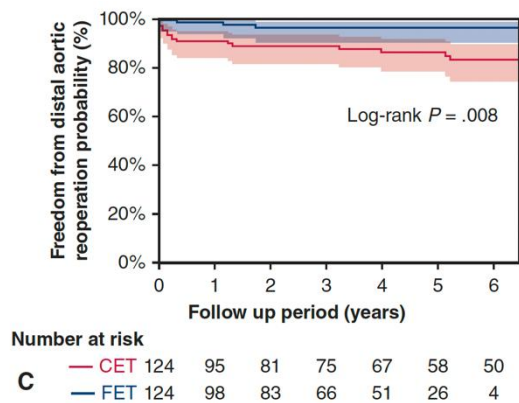


図3 大動脈解離閉鎖型末梢大動脈再手術回避率 (PSM コホート)

また、遠位弓部、左下肺静脈分枝部、腹腔動脈分枝部レベルでの大動脈径を両群で比較すると、術後1~2年の間、全部位においてFET群で大動脈径が有意に小径となりSINE発生率はFET群で3.3%であった。

IV. 考 察

AAADに対する手術では、ガイドラインで推奨されるtear-oriented approachにより、上行置換やhemiarth置換で約70%の症例においてエントリー切除が可能とされている。一方で、Frozen Elephant Trunkの挿入は、全弓部置換を要するために侵襲度が高くなり、現時点では弓部や下行大動脈にエントリーを有する特殊な症例に限定して推奨されている。一方で、術後末梢大動脈における偽腔開存状態は再手術の重要なリスク因子であり、FETによって偽腔血栓化と大動脈リモデリングが促進されるのであれば、初回手術としての全弓部置換の侵襲性は、長期成績の改善によって正当化され得る。

本研究では、術式を統一した上で、背景因子の違いを補正するために傾向スコアマッチングを用い、遠隔期成績を比較した。その結果、FETはCETと比較して循環停止時間を短縮した。これは、CETで必要な人工血管-人工血管吻合を省略できることに加え、確実な末梢側吻合手技の確立による止血性の高さに起因すると考えられる。また、早期治療成績において脊髄梗塞はFETの重大な懸念であるが、本研究では恒久的脊髄梗塞は認めず、10cm未満のFETを左鎖骨下直後から留置し、逆行性灌流を併用する標準化された手術戦略により安全性が確保された可能性がある。

またAAAD術後の重要課題である末梢大動脈のリモデリングにおいて、FETは有利に働き、結果的に末梢大動脈再手術回避率は術後3年に渡り高率に維持された。SINEは再介入の重要因子であるが、本研究では発生率は3.3%と低率であり、再手術を惹起する因子

とはならなかった。最終的に、FETはCETと比較して、同等の早期成績を担保しつつ、末梢大動脈再手術の抑制および大動脈リモデリングの両面で優れており、遠隔期再手術抑制に有用な治療法であると考えられた。

V. 結 論

従来のCET法を用いた上行弓部置換と比較して、FET法は、循環停止時間が短く、恒久的脊髄損傷を回避し、良好な末梢大動脈偽腔の血栓化及び離モデリングを促進することで大動脈再手術を抑制する利点があり、今後標準術式となり得る可能性がある。

VI. 研究協力者

清家 愛幹 国立循環器病研究センター 医長
井上 陽介 国立循環器病研究センター 医長
四條 崇之 国立循環器病研究センター 医員
幸田 陽次郎 国立循環器病研究センター 医員
吉田 一史 国立循環器病研究センター 医員

VII. 参考文献

- 1) Dohle DS, Tsagakis K, Janosi RA, et al. Aortic remodelling in aortic dissection after frozen elephant trunk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49:111-117.
- 2) Iafrancesco M, Goebel N, Mascaro J, et al. Aortic diameter remodeling after the frozen elephant trunk technique in aortic dissection: results from an international multicenter registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 310-318.
- 3) Miyairi T, Kotsuka Y, Ezure M, et al. Open stent-grafting for aortic arch aneurysm is associated with increased risk of paraplegia. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jul;74(1):83-89.
- 4) Inoue Y, Matsuda H, Omura A, et al. Comparative study of the frozen elephant trunk and classical elephant trunk techniques to supplement total arch replacement for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56: 579-586.
- 5) Inoue Y, Minatoya K, Oda T, et al. Surgical outcomes for acute type A dissection with aggressive primary entry resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50: 567-573.
- 6) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, et al. Rapid establishment of cardiopulmonary bypass in repair of acute aortic dissection: improved results with double cannulation. *Interact*

- Cardiovasc Thorac Surg. 2008; 7: 951-953.
- 7) Watanuki H, Ogino H, Minatoya K, et al. Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1585-1591.
 - 8) Okita Y. Frozen elephant trunk with Frozenix prothesis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020; 9: 152-163.
 - 9) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48, 452-458.
 - 10) Miller DC, Stinson EB, Oyer PE, et al. Operative treatment of aortic dissections. Experience with 125 patients over a sixteen-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 78: 365-382.
 - 11) Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for Diagnosing and Treating Acute and Chronic syndrome of the Aortic Organ. *Ann Thorac Surg.* 2024; 118: 5-115.
 - 12) Aizawa K, Kawahito K, Misawa Y. Long-term outcomes of tear-oriented ascending/hemiarch replacements for acute type A aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64: 403-408.
 - 13) Tanaka A, Ornekian V, Estrera AL. Limited repair with tear-oriented approach for type A aortic dissection. *J Cardiovasc Surg.* 2020; 61: 278-284.
 - 14) Kimura N, Itoh S, Yuri K, et al. Reoperation for enlargement of the distal aorta after initial surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149: S91-S98.
 - 15) Yoshitake A, Tochii M, Tokunaga C, et al. Early and long-term results of total arch replacement with the frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 58: 707-713
 - 16) Hori D, Kusadokoro S, Adachi K, et al. Risk factors for spinal cord injury in patients undergoing frozen elephant trunk technique for acute aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 68: 328-334.
 - 17) Isoda S, Izubuchi R, Kawashima J, et al. De-airing an open stent graft to potentially reduce spinal cord injury. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67: 566-568.
 - 18) Preventza O, Liao JL, Olive JK, et al. Neurologic complications after the frozen elephant trunk procedure: A meta-analysis of more than 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 160: 20-33.
 - 19) Ogino H, Okita Y, Uchida N, et al. Comparative study of Japanese frozen elephant trunk device for open aortic arch repairs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 154: 1681-1692.
 - 20) Hiraoka A, Iida Y, Furukawa T, et al. Predictive factors of distal stent graft-induced new entry after frozen elephant trunk procedure for aortic dissection. *Eur J Cardiovasc Surg.* 2022; 62: ezac315. Doi:10.1093/ ejcts/ezac325.

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 2025（令和 7）年度

2026 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

