
研究助成業績報告集

2015（平成 27）年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

序

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

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

ここに、当財団の2015年度(平成27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頂くことを期待するものであります。

平成28年9月

公益財団法人循環器病研究振興財団 理事長

(国立循環器病研究センター 名誉総長)

北村 惣一郎

* 総目次 *

No	研究課題	研究代表者	頁
1	血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究	飯田 秀博	1
2	メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究	宮本 恵宏	10
3	心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者に対する低侵襲手術の臨床試験	小林 順二郎	13
4	大動脈手術に関する感染症の検討	湊谷 謙司	17
5	電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究 (HOMED-BP)	今井 潤	20
6	積極的脂質低下療法による不安定プラークの検討 -血管内視鏡と血管内超音波法 (IVUS) によるプラークの評価-	齋藤 穎 平山 篤志	31
7	様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する基礎および包括的大規模臨床検討	小川 久雄	40

血管病変の早期診断治療における 画像処理の向上に関する研究

国立循環器病研究センター・画像診断医学部長
飯田 秀博

I. 緒言

本研究では、血管病変の早期診断と有効な治療に資する画像診断技術の開発と精度向上にかかる研究を行ってきた。SPECT と ^{123}I -iodoamphetamine を使った安静時および脳血管拡張薬 (acetazolamide, ACZ) 投与後の局所脳血流量を一回の検査で定量診断する方法では、SPECT を使った定量診断を可能にする画像再構成法の確率と医療ソフトとしての実用化を行い、PET との一致、同一被検者内の再現性確保、および施設を超えた再現性の確保にかかる基盤技術の整備を行ってきた。さらに、局所心筋血流量の定量化が可能であることを確認し、また内容放射線治療における全身各臓器の局所吸収線量の定量評価への道筋も確認した。一方、脳純化代謝量診断法としてゴールドスタンダードとされている、 ^{15}O ガス ($^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O) を用いた PET 検査法においても、検査手順の省力化と迅速化に必要な方法論開発を行い、これらの基づくプロトタイプ検査システムが構築された。現在、国立循環器病研究センター病院では保険診療に利用されており、すでに 1500 件を超える検査に利用されるに至った。

本年度においては、 ^{15}O ガス吸入 PET 検査における放射線安全管理にかかる検討を行った。規制当局においても、合理的かつ厳密な安全管理を求めようになっている中で、 ^{15}O ガスの飛散を大きく減少させるシステムが開発されたところである。放射線障害防止法に基づく安全管理規準を満たすための、現実的な運用について検討を行った。

II. 対象・方法

(1) ^{15}O ガス PET 検査の背景と検査の実際、(2) ^{15}O -ガス PET 検査に係る物理学、(3) 国立循環器病研究センターが開発した新しい迅速検査システムの概要、(4) 放射線の安全規制に関する考え方と規制の実際について、(5) 放射性ガス飛散の軽減機構、に

ついて、文献に基づく調査を行った。その上で、当該研究チームが開発したシステムを用いて得た実測データを基に、安全管理の根拠データを得た。現在の問題点と今後の課題について整理した。

III. 結果

III-1 ^{15}O ガス PET 検査の背景と検査の実際

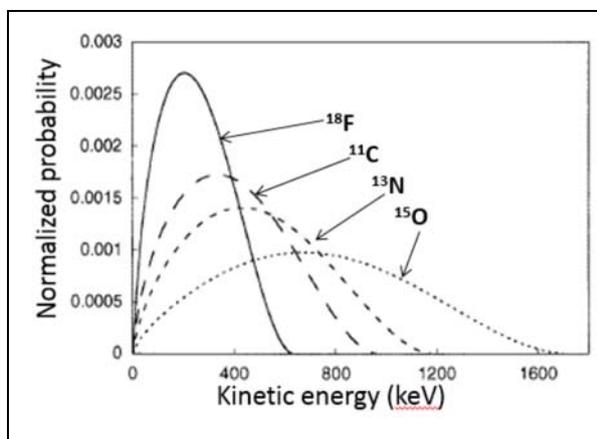
^{15}O ガス ($^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O) を用いた PET 検査では局所脳血流量、局所脳酸素消費量、酸素摂取率、局所脳血流量などの機能画像が撮像でき(1-4)、我が国では保険診療検査として認められており、脳虚血性疾患の病態理解(5-7)や、血行再建治療の適用診断に利用されてきた。脳循環代謝量を診断する検査のゴールドスタンダードと位置付けられ(7-9)、脳卒中医療のガイドライン作成(10)などにも貢献してきた。脳卒中診療以外にも、 ^{15}O -酸素で得た酸素消費量と FDG を使って得たブドウ糖消費量から求められる指標すなわち好氣的ブドウ糖代謝の程度が脳腫瘍の悪性度に関係すること(11)、またある種の認知症においては、酸素消費量と FDG 集積との間に特異的な変化を示すこと(12)など、新しい領域での研究も試みられている。

ただし、 ^{15}O ガス PET 検査は必ずしも広く利用されているわけではなく、これは検査が煩雑かつ多項目分野で多くの作業を必要とすることに基づく。すなわち、PET 撮像と同時にサイクロトロン運転や 3 種の ^{15}O ガス薬剤の製造と吸入を同時に行うために、複数の技術スタッフが検査の間には持ち場を離れることができない。PET 画像以外にも複数の計測データの管理が必要であり、放射線計測にかかる処理は放射線減衰に対する配慮が必要であるにもかかわらずほとんどが手作業で処理がなされる。これらのインフラは 1980 年代初期に開発されたものであり、その後本質的な改良がなされずにいたことも事実である。 ^{15}O ガス PET に代わる方法として MRI を使った脳循環代謝のマッピングが試みられるが、画像計算の背景理論はいくつかの仮説に基づいており、その妥当性には

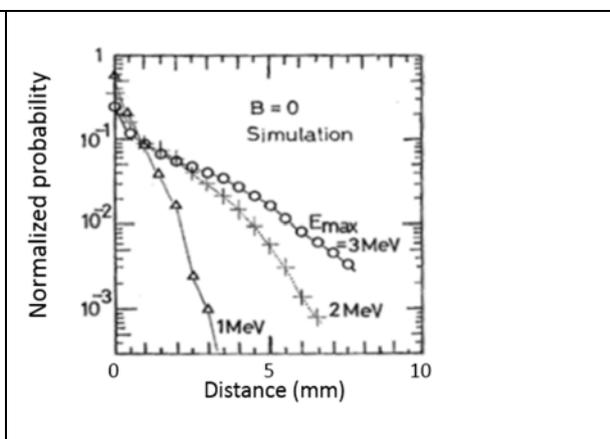
議論の余地がある。多くの研究において¹⁵O-酸素PETとの直接比較がなされていない(13-16)か、あるいは直接比較した検討において否定的な結果が示されている(17)ことにも注意を要する。国立循環器病研究センターでは、迅速検査プロトコルと得られた画像を自動処理するプログラムの開発、迅速検査対応型の全自動の放射性ガス供給・吸入装置の開発、さらに多くの作業項目を自動化することで、省力化と検査時間の短縮化が達成できた。企業との連携によって、検査システムとしての普遍化がさらに行われている。

III-2 ¹⁵O ガス PET 検査の実際

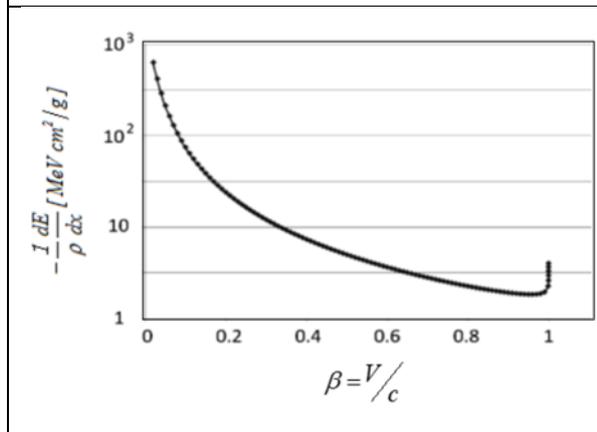
¹⁵O ガス PET 検査には、短寿命の気体状の放射性診断薬を吸入しながら PET 撮像するため、視野内の気体状放射性薬剤が画像に影響を与える。特に近年は、感度の確保を重視した立体計測 (3D 収集) が一般的であり、被写体周囲の気体状放射性診断薬の存在は重大な誤差要因になりえる。計測の精度確保を担保するためには、口元の放射性ガスを除去する工夫がなされてきた。また、気体状の放射性薬剤が室内に飛散した場合には、放射線安全管理についても配慮が必要になる。特に放射線障害防止法、および医療法においては、作業従事者および施設外の公衆に対する被ばくのリスクを軽減するための安全基準が定められている。



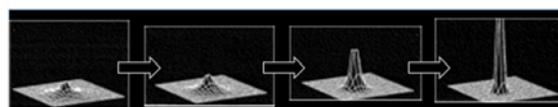
第1図A PET核種から放出される陽電子のエネルギー分布



第1図B 陽電子が対消滅してガンマ線を放出する位置の分布 (モンテカルロシミュレーションによる)



第1図C 放出された陽電子が周囲を電離しつつエネルギー損出するさいの、エネルギーロスの陽電子速度依存性。運動エネルギーが低下するほど単位距離当たりのエネルギーロス、すなわち周囲に与えるエネルギーが大きくなる。第1図Bとあわせると、放出原点におけるエネルギー供与が最大となることが明らかである。



第1図D 陽電子の飛程分布は磁場中で短くなる。すなわち、MRI 中での PET 撮像の際には、血管内に局限する C15O 吸入検査の場合には、血管内皮など放射線感受性の高い組織への影響が大となる。

¹⁵O は半減期 122.24 秒の放射性同位元素であり、最大エネルギー1.73MeV のβ+線を放出する。放出されるβ+線のエネルギー分布は、ゼロ値と最大エネル

ギー値で確率は小さく、700keVあたりで最大値をとる(第1図A)(18)。β+線はランダムウォークしながら運動エネルギーを低下させ、ある程度の飛程距離を

移動して熱エネルギーの程度にまで減少した後に物質内の原子の核外電子（価電子、伝導電子）と対消滅する。対消滅した際には、主に 2 つの消滅ガンマ線（511keV）が対方向に放出する。消滅の位置は、β+線放出の原点で最も確立が高く、距離が離れるほど指数関数的に減少する（第1図C）。β+線の移動の際にはエネルギーが減少するほど運動エネルギーの損失の割合（阻止能、 dE/dx ）が大である。また、消滅する直前のエネルギー損失が最大であり（第1図B）、この時に周囲に最大の電離を引き起こす。また、β+消滅の分布は半値幅が数 mm 程度のカusp関数（cusp）形状で分布する。さらに、3T 以上の磁場中、例えばMRI 装置の中では、磁場の影響（Lorentz 力）によりβ+線の飛程が磁場軸に直行する面内で巻きつくため、対消滅する分布は原点近辺に集中するようになる（18）。放射線診断薬すなわちβ+線の放出分布が一樣の場合には局所組織に与える線量分布はほぼ一樣と考えて良いが、小さな領域に限局して集積される診断薬の場合には、その近傍における放射線被ばく線量が大きくなる。

^{15}O の製造には主に窒素ガスをターゲットとし重陽子（ d ）を入射した核反応、すなわち $^{14}\text{N}(d,n)$ 反応、あるいは ^{15}N の同位体濃縮（エンリッチ）した窒素ガスをターゲットとして陽子（ p ）を照射した核反応すなわち $^{15}\text{N}(p,n)$ 反応が利用される。両者とも比較的入射エネルギーの低い核反応で生成される。比較的広く利用されているのは前者の反応で、重陽子のターゲットへの入射エネルギーは 9MeV 程度が一般的であるが、3MeV 程度の低いエネルギー加速を行う ^{15}O 製造専用の超小型専用サイクロトロンも利用される。ターゲットガスの成分は窒素ガスであるが、0.3~2%程度の目的とする標識化合物（ O_2 , CO_2 ）を混入させると、ターゲット内で核反応生成された ^{15}O がそれぞれの化合物における ^{16}O 分子と交換し、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ および $^{15}\text{O}_2-\text{CO}_2$ が生成される。

ターゲットから取り出された放射化されたガスは、自動合成装置に供給されるが、ここでの反応はどちらかというところ純度の確保であり、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ の供給においてはソーダ石灰で主に ^{15}O -標識された窒素酸化物を除去する。 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ の製造に供給においては、およそ 400 度に加熱したチャコールフィルタを介して、主に不純物としての $^{15}\text{O}_2-\text{CO}_2$ の除去を行う。また、 $^{15}\text{O}_2-\text{CO}$ を生成においては、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ を 900°C 以上に加熱したチャ

コールフィルタを介することで、炭素の酸化を行う。これらの反応によって得られる 3 種の放射性ガス（ $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2-\text{CO}_2$ 、および $^{15}\text{O}_2-\text{CO}$ ）の放射化学的純度・化学的純度は十分に高く維持する必要がある、被験者に投与する際の具体的手順と品質基準は日本ラジオアイソトープ協会・ポジトロン核医学利用専門委員会が定める基準(19, 20)に記載されている。

^{15}O -標識ガスの吸入 PET 検査の実際をみると、局所脳血流量、局所脳血液量、局所脳酸素消費量、および酸素摂取率の画像は、3 種の体内動態が異なる放射性ガスを使った PET 撮像より計算される。 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ は肺野で炭酸水素脱水素酵素の助けを借りて ^{15}O -標識水（ $^{15}\text{O}-\text{H}_2^{15}\text{O}$ ）となり体循環によって脳組織の局所血流量に依存して組織に分布し、かつ血流量に依存して洗い出される。この動態を踏まえて局所脳血流量の機能画像が計算される。 $^{15}\text{O}-\text{CO}$ は、肺野において血液中のヘモグロビンに強く結合しそのまま体循環によって全身の血液に分布する。PET で撮像した単位体積当たりの放射能濃度の脳画像を血中の放射能濃度数値で除することで局所血液量の計算がなされる。 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ についてもヘモグロビンに結合して循環するが、毛細血管床内の血液から局所脳組織への酸素摂取率に比例して組織に取り込まれる。組織に移行した $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ は、直ちに代謝を受けて放射性 ^{15}O は $^{15}\text{O}-\text{H}_2^{15}\text{O}$ の形になり組織血流量に比例して洗い出される。さらに代謝生成された $^{15}\text{O}-\text{H}_2^{15}\text{O}$ は局所脳血流量に依存して脳組織に集積する。ヘモグロビンに結合した血液中の $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ の影響も無視できない(21)ため、局所脳血流量や局所血液量の情報を踏まえて、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 吸入後の PET 撮像画像から酸素摂取率が計算される。その後に、動脈血中の酸素モル数と酸素摂取率画像の積から局所酸素消費量が計算される。吸入プロトコルの工夫や、画像計算の基になる数理モデルの最適化や計算手順にも工夫がなされている。医療機器として承認を受けた合成・吸入装置が利用されるが、施設ごとに検査プロトコルが構築され、計算ソフトウェアもメーカー毎に異なり、独自のプログラムで対応している施設も多い。これらの手法は施設の判断で運用されている。機能画像の結果は施設によって少なからず系統的な差を認めたが(22)、検査プロトコルや画像計算パラメータやソフトウェアの違いに基づくものと考えられる。

検査方法は大きく分けて、2種の放射性ガス ($^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$) を持続吸入して平衡に至った時点で撮像する steady state 法、およびボースまたは短時間吸入し、比較的短時間の PET 撮像から機能画像を計算する autoradiography 法が一般的である。さらに、放射性ガス投与しながら体内動態の時間変化を観察して、これに数理動態モデル式を適用して機能画像を計算する dynamic 法も多く試みられている。 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ の吸入は ^{15}O -標識水 (H_2^{15}O) の静注に置き換えられることも多い。二つのガスの投与時間を短くして検査時間を短縮化するプロトコルと解析手法 (DBFM 法) なども利用される。

III-3. 国立循環器病研究センター迅速検査システム

国立循環器病研究センターの研究チームが、多岐分野の技術整備を行い、これを集約して超迅速に検査実施できる ^{15}O ガス PET システム (NCVC システム) を開発した。被ばく量の軽減と画像の高精細化、さらに省力化も果たしたことで、検査スループットの向上の可能性が見えてきた。

NCVC システムの概要は以下のとおりである。

- ① 超短時間化を実現する動態解析理論 (CBV 補正精度改善を含む)
- ② ガス吸入中の PET の画質改善と精度確保、被検者被ばく量の低減化
- ③ 実効投与量の実測システム (検出器・プログラム)
- ④ 超迅速検査対応型の全自動放射性ガス標識・供給装置 (薬事承認済)
- ⑤ 新規吸入機構による飛散の減少と医療従事者と公衆の内部被ばくの軽減化
- ⑥ 周辺の機器とのネットワーク接続 (放射能計測機器群持続血中放射能モニター、井戸型検出器システム、時間管理機構、 EtCO_2 ・呼吸数のモニター)
- ⑦ 専用の画像解析プログラム (自動関心領域・セカンダリキャプチャ作成含む)
- ⑧ 無採血定量化プログラム (単体プログラム (評価用バージョン))

今後は、企業への技術移転の後に他施設においても実施可能な検査システムとして実用的な検査実施が可能になったと考えられる。

III-4. ^{15}O -標識ガスの飛散と安全確保の実際

一連の ^{15}O -標識ガス吸入 PET 検査では、吸入に基づいて3種の放射性診断薬が体内に投与される。投与全量以上の放射能が撮像対象部位の周辺に存在するため、PET データ収集に影響を与える。具体的には、偶発同時計数の頻度が放射能量の二乗に比例して大きくなり、これは画質の劣化 (画像ノイズの上昇) に加えて、計数率の数え落しの増大に伴う定量精度の低下を来す。さらに、気体であるが故に、散乱線補正のプログラムによっては、視野外からの散乱線との弁別ができないために補正精度の誤差の増大、すなわち画像精度が著しく阻害される場合がある。また、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 吸入中には、肺における血中への移行率が低いために肺野にも高放射能が存在し、これも偶発同時計数率の上昇と、これに伴う同時計測数え落しの頻度を増大させる。

一般には、放射性診断薬の投与量を増やすと画像の質が向上するが、徐々に画質の向上は飽和し、さらに増大すると逆に画像が劣化することが知られている。計数率にかかる性能に限界のある装置ではこの影響が顕著であった。実効的な画質の程度を示す noise-equivalent count rate (NECR) と呼ばれる指標は、実測された同時計数と偶発同時の計数値と被写体の大きさおよび散乱線の寄与の程度から計算され、体内の放射能量の決定や、PET 装置の精度管理などに利用される。しかし、 ^{15}O -標識ガス吸入 PET 検査では、体内の放射能よりも多い気体状の放射能の放射能が体外に存在しており、この指標は、主には被写体外の放射線源の影響を大きく受ける。対象臓器以外の放射能が極端に上昇すると、放射線パルス信号の重なり (パイルアップ現象) が発生し、この現象に対する補正技術は確立しておらず、定量計測は補償されない。すなわち、気体状の放射能の影響を排除する工夫が本質的である。被写体外の気体状の放射線診断薬を除去するために多くの工夫がなされてきた。代表的な放射性ガス吸入機構の例とそれぞれの問題点を第 1 表に示す。

第1表 被写体周囲の気体状放射性診断薬を除去する機構とその問題点。

	被検体周囲の気体状放射線を除去する機構	説明	問題点
①	周囲の放射性ガスを扇風機などで吹き飛ばす方法	PET 撮像への影響を軽減することが目的であるが、放射線安全管理の立場からは注意が必要である。医療従事者の内部被ばくおよび公衆の被ばくに配慮して、検査数を制限する必要がある。	医療従事者の内部被ばくを防護するために、室内の換気が求められる。ドイツなどでは毎時室体積の8倍量を換気する。また、公衆の被ばくを回避するために、放射能濃度が下限数値、あるいは法の定める基準値を超えないように運用する必要がある。
②	周囲の放射能を強く吸引し、室外に強制排気排出する方法	飛散量を実測して、使用量を制限する管理が必要である。公衆の被ばくおよび医療従事者の内部被ばくを回避する必要がある。	①と同様に、公衆に対する被ばくのリスクを配慮して、最大使用量に制限を設ける必要がある。
③	②と同様であるが、吸入した放射性ガスは一旦加圧タンクに貯蓄し、減衰を待ってから排出する方法。放射性ガスの回収効率を高めるために被いシートも利用される。	回収した気体状の放射性物質を一旦加圧タンクに貯蓄し、減衰を待ってから排出することで、医療従事者と公衆の被ばくのリスクを回避する本機構は推奨される。	飛散量の実測に基づき、最大使用を決める必要がある。実測データがない場合には、最悪の事態を想定して最大使用量を定める必要がある。
④	機密性が保証された医療機器マスクを利用することで飛散を防止する方法。放射性ガスは供給空気に混入される。回収した放射性ガスは一旦加圧タンクに貯蔵し、減衰を待ってから排出する。	既存の医療機器マスクを利用した方法で、気密性が担保されるとしている。ただし、ある程度の飛散は存在する。	気密性が高いことで、呼吸が苦しくなる欠点がある。呼吸の不安定性は血中二酸化炭素分圧を不安定にし、脳血流量の定常性の担保がただし、ある程度の飛散が確認されているため、新規システムを利用する際には、飛散量の実測が必要である。呼吸に対する負荷故に安全性にも配慮が必要になる。
⑤	③と同様であるが、2重構造の外側被いを小型化して、かつこれを換気することで、放射性ガスの飛散を抑える方法。回収した放射性ガスは一旦加圧タンクに貯蓄し、減衰を待ってから排出する。	国立循環器病研究センターで開発したシステムでは、3か月の平均飛散率は、0.1%以下であったことから、本製品あるいは同等品の利用徹底が推奨される。	新規な放射性ガス機構が設置された場合には、その都度飛散量の実測が必要である。完全密閉にしないこと、および生物学的接触基準 (ISO 10993) に準拠するなどの安全管理が必要である。

¹⁵O ガス PET 検査において、室内に飛散した ¹⁵O 放射性ガスは、半減期 2 分間程度の短い寿命ではある

が医療従事者に対して被ばくを与える。このため、十分な安全管理が必要である。室内への飛散がないような工夫を行いつつも、飛散が不可避である場合には室内を換気するなど、作業従事者に与える被ばくを回避する工夫が必要である。大気中への飛散の総量が限度値を超えないような基準値を設定した上で、検査数を制約するなどの運用が必要である。ドイツでは毎時室内体積の8倍量を換気(排出)することが定められている。我が国においては、室内の放射能濃度を希釈するために十分な換気を実施する機構は常套手段として設けられている。

現在の放射線障害防止法では、医療従事者(放射線作業従事者)の被ばくに対する防護を目的に、人が常時立ち入る場所の空気中の平均放射能濃度について、最大値が定められる。空気中の一週間平均放射能濃度は、次式で計算される。

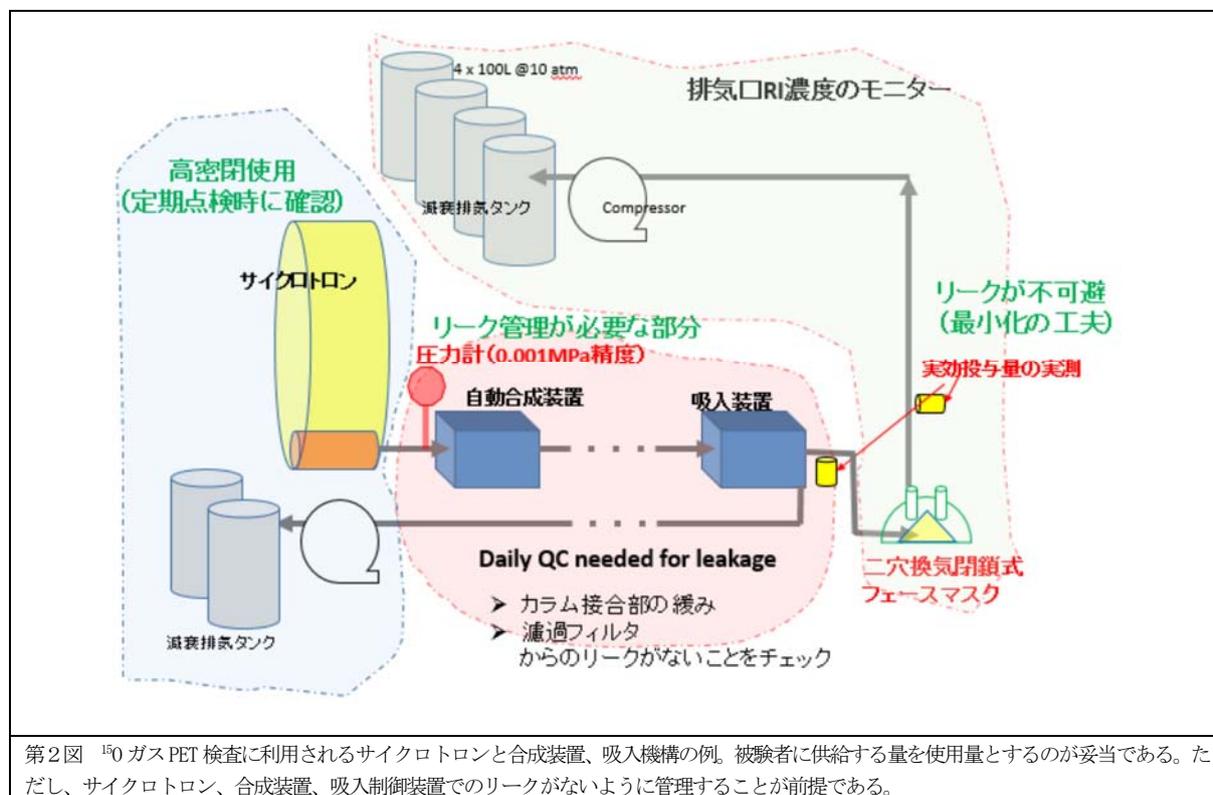
$$(1 \text{ 週間平均濃度}) = \frac{(1 \text{ 日最大使用数量}) \times (1 \text{ 週間当たりの使用日数}) \times (\text{飛散率})}{(1 \text{ 週間の総排気量})} \quad (1)$$

すなわち、空気中への飛散を軽減する機構を設け、かつ十分な換気を行うか、さもなくば、一週間毎に設定される最大使用量が限度値を超えないように検査数を制限する必要がある。

一方、放射線管理施設外に放出される空気中の放射能濃度に対しても限度値が設定されている。これは、公衆の被ばくに対する安全確保が目的であり、第(1)式と同様に、次式により得られる3か月間の平均濃度に対して上限値(日本の法令においては、 $C^{15}O$, $^{15}O_2$, $C^{15}O_2$ いずれもおおよそ $7 \times 10^{-4} \text{ Bq/mL}$ の濃度値)が与えられる。

$$(3 \text{ 月間平均濃度}) = \frac{(3 \text{ 月間最大使用数量}) \times (\text{飛散率}) \times (\text{透過率})}{(3 \text{ 月間の総排気量})} \quad (2)$$

すなわち、空気中への飛散を軽減する機構を設け、かつ十分な換気を行うことで希釈し、あるいは排気口から排出される前にフィルタなどで捕獲することで施設外への飛散が基準値以下になるような設備設計を行うか、そうでなければ、3か月間の使用量が限度値を超えないように検査数を制限する必要がある。



第2図 ^{15}O ガス PET 検査に利用されるサイクロトロンと合成装置、吸入機構の例。被験者に供給する量を使用量とするのが妥当である。ただし、サイクロトロン、合成装置、吸入制御装置でのリークがないように管理することが前提である。

現在のところ ICRP では、 ^{15}O のように短い半減期の核種に対して、放射線管理区域の外に気体状の放射線源が飛散した場合の基準値を与えていない。これは、万一飛散した際には、排気口から施設外への排出を止めて、作業従事者は管理区域外に退避することを想定しているためである。しかし、医療従事者が医療の現場を離れることはできない。短寿命の PET 核種を、医療を目的として実施している際には、医療従事者と公衆の両方に対する被ばくのリスクを配慮して、基準値を参照した厳密な運用が徹底されるべきである。

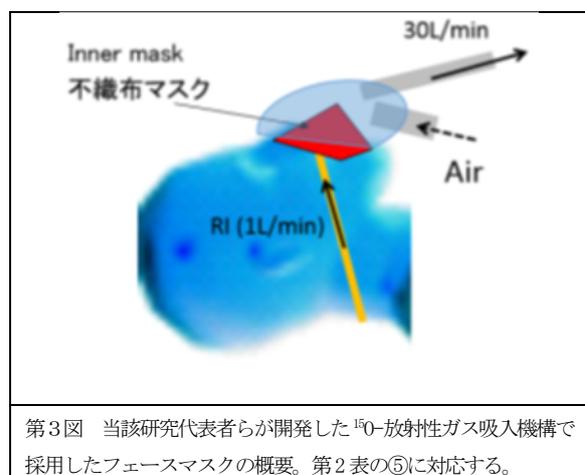
実際の ^{15}O ガス PET 検査では、概ね第 2 図に示すように、サイクロトロンと ^{15}O ガス標識合成装置、および吸入装置があり、PET 検査室内で被験者に ^{15}O ガスが吸入される。放射線遮蔽の観点からは、サイクロトロン本体および付随する配管・バルブにおいては、高密閉性の規格の機器が利用される。合成装置および吸入制御装置においても同様であるが、ただし不純物除去カラムやフィルタなどは高密閉基準を満たしておらず、運用上リークは起こり得る。有意な放射線飛散が発生していないことを確認するために日常の管理が不可欠である。一方、被験者への供給においては、第 1 表に示したように飛散が前提となるものから、飛散除去に注力したシステムまで施設の運用に依存している。後者のシステムにおいては、飛散回収した放射性ガスを一旦加圧タンクに回収して（典型的には毎分 30L 程度の流量）、減衰を待ってから大気へ放出するため、実質の飛散率は限りなく小さい。このような状況を鑑みると、使用量は被験者口元への供給量で定義することが妥当であり、かつ、第 1 式および第 2 式における飛散率は、この時の室内への飛散の量から見積もるのが妥当である。

また、 ^{15}O ガスが飛散しえる室内を毎時 8 回入れ替える程度の換気がなされ、ヒトが立ち入るエリアの空气中放射能濃度が希釈される。これにより、第 1 式および第 2 式の平均濃度が基準値を超えないように、検査数に上限を設けて運用される。施設外への飛散を抑制するための捕獲機構（フィルタ等）については、実際には利用されていないが、それぞれの ^{15}O 標識化合物に有効なフィルタが存在しえる。また、第 1 式、第 2 式に基づく要件の中で室内への飛散を軽減することは本質的であり、特に検査数を確保する必要がある場合には不可欠である。いくつかの飛散防止機構が利用されてい

るが、実際の飛散の量について実測データを基に、運用ルールを定める必要がある。

III-5. 放射性ガス飛散軽減機構の例

^{15}O ガス PET における放射性ガスの供給と飛散防止機構について、代表的な機構を第 1 表に示したその中で①および②は、飛散率は 100% として取り扱う必要がある。③については、具体的な吸引機能を示したうえで、実測データに基づいて飛散率を定める必要がある。④および⑤については、ある程度の密閉性が確保されていると思われるが、実測データに基づいて飛散率を定める必要がある。



第 3 図 当該研究代表者らが開発した ^{15}O -放射性ガス吸入機構で採用したフェースマスクの概要。第 2 表の⑤に対応する。

第 3 図に、当該研究者らが開発した ^{15}O -放射性ガス吸入機構で採用したフェースマスクを示す。内側の不織布マスクの中に放射性気体状診断薬を供給し吸入させる。放射性ガスは過剰に供給がなされ、吸入されない場合には不織布マスクの外に放出されるので、これを。外部のシリコン樹脂性マスクで被い、毎分 30L で換気を行う。十分な吸入を維持しつつ、効率的な放射性ガスの回収を行う。回収した放射性ガスは、加圧タンクに貯蓄し、放射線減衰を待って放出される。

このシステムがどの程度の飛散を明らかにするために、2012 年 11 月 20 日から 2015 年 3 月 31 日までに行った 749 件の ^{15}O ガス PET 臨床検査を対象に、飛散量の実測を行った。対象とした全ての検査は、同一の検査プロトコルに基づくもので、2,400MBq の C^{15}O を 2 分間かけて持続供給した後に 2,400MBq の $^{15}\text{O}_2$ と 2,000MBq の C^{15}O_2 を 4 分 30 秒間隔で連続して投与する Dual- Autoradiography (DARG) 法に従った。飛散した放射線量は、PET 室の換気ダクトに設置された放射線検出器（Aloka 社製、 γ 線ガスモニ

タ Model DGM-151) を、供給用放射線量は ^{15}O 放射性ガス供給装置 (Molecular Imaging Labo 社製、MIL-UG1) に設置された濃度計測検出器の出力を利用した。両放射線検出器は、同一のキュリーメータで感度校正を行った。スキャン毎の飛散量を実質投与量で除した値を飛散率として、その平均値と分散値を算出した。

対象とした 748 症例において合計 2247 スキャンが実施され、このうち 1314 スキャン (全体の 59.7%) では排気口においてリークを認めず、検出限界以下であった。また、全スキャン中の平均飛散率は $0.477 \pm 0.2110\%$ であった。検査毎にみると、 C^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 吸入スキャンそれぞれに対して、吸入量が $2581 \pm 219 \text{ MBq}$ 、 $2224 \pm 766 \text{ MBq}$ 、 $1766 \pm 157 \text{ MBq}$ に対して、それぞれの飛散率は $0.0556 \pm 0.2455\%$ 、 $0.0548 \pm 0.2426\%$ 、 $0.0402 \pm 0.1938\%$ であった。一部のスキャンでは 1% を超えたが、これは髭や、あるいはマスクと顔の間の隙間が大であったことが関係していると考えられた。ほとんどの検査では 0.1% 以下であり、平均飛散率として 0.1% 以下として問題はないと考えられた。

IV. 考察

一般の核医学検査で利用される放射性同位元素の総量は概して少量であり、かつ放射線の寿命も短いので不必要に厳密な管理は必要ではない。実際に、医療法の中で実施される場合には、必ずしも放射線障害防止法における安全管理基準に基づいている場合ばかりではない。しかし、医療従事者の被ばく防止は重要な課題であり、厳密な管理基準に基づいた運用が不可欠である。さらに、気体状の放射性診断薬を利用する際には、医療従事者の内部被ばくに対する配慮は重要になり、かつ施設外に飛散した場合には安全防護に配慮する必要がある。現在、ICRP においては、短寿命放射性同位元素の下限数値が定められているが、実際の核医学検査ではこれを超えた利用がなされているのが通常である。気体状の放射線診断薬としての ^{15}O -標識ガスにおいても同様であり、一定の基準を満たすような運用が求められる。

ICRP においては、短い寿命の気体状放射性同位元素が施設内に飛散した際の安全基準を定めていない。これは、施設内に飛散した際には施設換気を止めて、施設外への飛散をさせないことで回避できるからと考えられる。この運用は、物理学研究などにおいては理にかなっているが、医療で実施する際と同様の運用を適用するこ

とは現実的ではない。すなわち、患者を対象とした検査であるが故に、医療従事者が持ち場を離れることができないので、人道的に室内の換気および飛散した気体状放射性同位元素を排気することは止めるわけには行かない。そのような状況下、そもそもリークを抑制する本質的な機構の設置が不可欠である。

V. 結論

本研究では、規制基準を満たすように安全機構の開発を行い、年間数千例以上の検査を実施したとしても十分に抑制できることを示した。このことは、医療従事者のみならず施設外の公衆の被ばくのリスクを抑制するためにも本質的な性能であると考えられる。今後、日本核医学会と連携して普遍的な安全管理体制の整備に貢献していくことが期待される。

VI. 研究協力者

中川原 謙二 国立循環器病研究センター
脳卒中統合イメージングセンター・部長
越野 一博 国立循環器病研究センター研究所
画像診断医学部 室長
瀧尾 正喜 株式会社モレキュラーイメージングラ
ボ
中澤 真弓 日本メジフィジックス株式会社
赤松 哲也 アルファシステムズ株式会社

VII. 参考文献

- 1) Frackowiak RS, Jones T, Lenzi GL, Heather JD. Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand.* Dec 1980;62:336-344.
- 2) Leenders KL, Wolfson L, Jones T. Cerebral blood flow and oxygen metabolism measurement with positron emission tomography in Parkinson's disease. *Monographs in neural sciences.* 1984;11:180-186.
- 3) Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med.* Feb 1984;25(2):177-187.
- 4) Raichle ME, Grubb RL, Eichling JO, Terpogossian MM. Measurement of Brain

- Oxygen Utilization with Radioactive Oxygen-15 - Experimental-Verification. *Journal of Applied Physiology*. 1976;40:638-640.
- 5) Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, et al. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jul-Aug 1981;12:454-459.
 - 6) Baron JC, D'Antona R, Pantano P, et al. Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain : a journal of neurology*. Dec 1986;109 (Pt 6):1243-1259.
 - 7) Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *NeuroImage*. Jun 2012;61:492-504.
 - 8) Wintermark M, Sesay M, Barbier E, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie*. Dec 2005;32:294-314.
 - 9) Jones T, Rabiner EA. The development, past achievements, and future directions of brain PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. Jul 2012;32:1426-1454.
 - 10) 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男, ed. 脳卒中治療ガイドライン 2009 (Japanese guidelines for the management of stroke 2009) : 脳卒中合同ガイドライン委員会 (The joint committee on guidelines for the management of stroke) ; 2009.
 - 11) Vlassenko AG, McConathy J, Couture LE, et al. Aerobic Glycolysis as a Marker of Tumor Aggressiveness: Preliminary Data in High Grade Human Brain Tumors. *Disease markers*. 2015;2015:874904.
 - 12) Powers WJ, Videen TO, Markham J, et al. Selective defect of in vivo glycolysis in early Huntington's disease striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Feb 20 2007;104:2945-2949.
 - 13) An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jun 2009;40:2165-2172.
 - 14) Ances BM, McGarvey ML, Abrahams JM, et al. Continuous arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging in patients before and after carotid endarterectomy. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. Apr 2004;14:133-138.
 - 15) He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. Jan 2007;57:115-126.
 - 16) Wang J, Aguirre GK, Kimberg DY, et al. Arterial spin labeling perfusion fMRI with very low task frequency. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. May 2003;49:796-802.
 - 17) Donahue MJ, Lu H, Jones CK, et al. An account of the discrepancy between MRI and PET cerebral blood flow measures. A high-field MRI investigation. *NMR in biomedicine*. Dec 2006;19:1043-1054.
 - 18) Iida H, Kanno I, Miura S, et al. A simulation study of a method to reduce positron annihilation spread distributions using a strong magnetic field in positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1986;33:597-600.

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

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

I. 緒言

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

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

そこで、今回は、研究1：DPP4阻害薬リナグリプチンの抗酸化作用に関する検討、研究2：強化スタチン療法による冠動脈高輝度プラークの輝度の変化に関する検討を行った。

II. 研究1 DPP4阻害薬リナグリプチンの抗酸化作用に関する検討

1. 背景

糖尿病治療の重要な目的の一つは動脈硬化の進展を予防することである。近年我が国において第1選択薬として用いられているDPP4阻害薬は内因性のインクレチン作用を増強する血糖降下薬である。インクレチンは血糖に応じてインスリン分泌を促進しグルカゴン抑制に働くことが知られているが、心血管系や腎臓に直接的に作用し臓器保護的に作用する可能性が

基礎的な研究から示唆されている(文献1)。

2. 対象と方法

国立循環器病研究センター通院中で20-80歳の2型糖尿病患者30名(年齢; 68 ± 7 歳、男/女; 24/6)を対象にDPP4阻害薬のリナグリプチン5mgを投与し、3ヶ月後の血中Malondialdehyde Modified LDL(MDA-LDL)、高感度CRP、尿中8OHdGの変化を検討した。期間中に他の血糖降下薬、脂質異常治療薬、降圧薬の追加、変更、中止は行わなかった。

3. 結果

リナグリプチン投与3ヶ月後血糖は有意に低下した(HbA1c; $7.9 \pm 1.2 \rightarrow 6.9 \pm 0.6\%$)。また酸化LDLであるMDA-LDLおよび酸化ストレスマーカーの尿中8OHdGは有意に低下していた(図1)。一方、高感度CRPについては有意な変化を認めなかった。

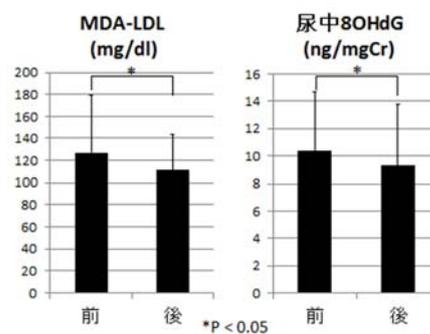


図1 リナグリプチン投与による酸化ストレスマーカーの変化

4. 考 察

これまでの研究においてDPP4阻害薬が抗炎症作用や血管内皮機能改善(文献2)を有することが報告され、動脈硬化進展を予防することが期待されている。DPP4阻害薬の中でもリナグリプチンはキサンチン骨格を持っており、これらの効果に加えて抗酸化作用を有する可能性が基礎的な研究で示唆されている。本研究ではリナグリプチン投与により炎症マーカーである高感度CRPの低下は認められなかったが、酸化LDLや酸化ストレスマーカーの尿中8OHdGの低下を認めており、実際の糖尿病患者への投与においても抗酸化作用を有する可能性が示唆され、このことは動脈硬化進展抑制につながる可能性があると考えられる。現在リナグリプチンを用いた大規模臨床研究であるCAROLINA研究(文献3)が実施されており、実際の心血管イベント抑制効果についての結果が待たれる。

5. 結 論

DPP4阻害薬リナグリプチン投与により動脈硬化に促進的に働く酸化ストレスが軽減できる可能性が示唆され、DPP4阻害薬が糖尿病大血管症予防に有用である可能性が示唆された。

6. 参考文献

- 1) Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:142-153
- 2) Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, Maeda H, Fujisue K, Yamamoto E, Kaikita K, Hokimoto S, Jinnouchi H, Ogawa H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J.* 2013; 77:1337-44
- 3) Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res.* 2015 ;12:164-74

Ⅲ. 研究2 強化スタチン療法による冠動脈高輝度プラークの輝度の変化に関する検討

1. 背 景

我々は放射線被曝も無く造影剤も必要としない核磁気共鳴画像(MRI)を用いた非造影T1強調法による冠動脈プラークイメージングを推進してきた。本技術では冠動脈および頸動脈ハイリスクプラークが高輝度(白く輝く)に描出される(HIP, high-intensity plaque)。冠動脈疾患患者を対象に非造影T1強調冠動脈プラークイメージングでは、冠動脈高輝度プラーク(冠動脈HIP)を有する患者は心血管イベントと強く関連すること、特にプラークの輝度が心筋の輝度に比べて1.4倍以上であれば、さらに心血管イベントの発生率が上昇することを世界に先駆けて報告した(文献4)。

今回は、抗動脈硬化作用(プラーク安定化作用)のあるスタチンによる強化スタチン療法によってMRIによる冠動脈高輝度プラークの輝度が減少するか検討を行った。

冠動脈高輝度プラークが、プラーク安定化作用を持つ強化スタチン療法によって輝度が減衰する報告はない。そこで、我々は前向き観察介入研究を行いその関連を検討した。

2. 対象・方法

冠動脈CT検査を受けた虚血性心疾患患者50名に心臓MRI検査をおこなった。非造影T1強調画像で高輝度プラークの輝度をplaque-to-myocardium signal intensity ratio (PMR)で算出し、ピタバスタチン4mgによる強化スタチン療法(目標LDLコレステロール値<80mg/dl)によって1年後のプラーク輝度の変化を比較した(AQUAMARINE研究、UMIN000003567)。

3. 結 果

ピタバスタチンを服用し、LDLコレステロールが低下した患者群(平均LDLコレステロール値70mg/dl未満)では、プラークの輝度は約19%も低下したが、スタチンを未服用群(コントロール群)は逆に19%上昇しました。さらに、ピタバスタチン服用による輝度の低下は、PMR1.4倍以上のプラークで顕著なことが判明した。本研究成果はJ Am Coll Cardiol誌に掲載された(文献5)

4. 考 察

本研究の結果から、被曝や造影剤投与による副作用の心配の無い MRI で不安定プラークを同定できること、さらに抗動脈硬化作用の期待できる薬剤の効果判定に MRI を用いた評価法が有用であることが判明した。今後、研究に用いられた 1.5 テスラの MRI 装置よりもさらに鮮明な画像が得られる 3 テスラ MRI 装置を用いた多施設研究で本研究の結果を検証していく。

5. 結 論

冠動脈 HIP の輝度はプラーク安定化作用のあるスタチンの投与によって減弱することを前向き介入試験で明らかになった

6. 参考文献

- 4) Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al.: High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. J Am Coll Cardiol. 2014 63:989-99.
- 5) Noguchi T, Tanaka A, Goto Y, Morita Y, Asaumi Y, Nakao Y, Fujiwara R, Nishimura K, Miyamoto Y, Ishhara M, Ogawa H, Koga N, Narula J, Yasuda S. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-intensity Plaques Detected by Non-contrast T1-Weighted Imaging: the AQUAMARINE Pilot Study.. J Am Coll Cardiol.2015;66:245-256.

IV. 研究協力者

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

心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者 に対する低侵襲手術の臨床試験

国立循環器病研究センター・副院長
小林 順二郎

I. 緒言

心房細動(AF)は最も一般的な不整脈であり、僧帽弁手術を受けた患者の40~60%が心房細動を合併している。僧帽弁手術だけでは心房細動は治らず、結果として脳卒中を引き起こすことになる¹⁾。

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

II. 対象・方法

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

1) HRS/EHRA/ECASガイドラインによって定義されるAF患者

2) 僧帽弁形成・置換(人工弁)のために、MICS手術を行う患者

3) 20歳以上の患者

除外基準は以下の通りとする。

1) 房室回帰性頻拍(AVRT)の患者

2) NYHA分類でクラスIVの患者

3) 左室駆出率が30%以下の患者

4) 心原性ショックなど緊急の心臓手術または再開心術が必要な患者

5) 左房径が7.0 cmを超える患者

6) 術前に、動脈内バルーンポンプまたは強心薬の静脈内投与が必要な患者

7) 透析が必要な腎不全または肝不全の患者

8) 余命が1年未満の患者

9) 妊娠しているまたは術後12ヵ月以内に妊娠希望がある患者

10) 現在、進行性の全身性感染症と診断されている患者

11) 登録の6週間以内に心筋梗塞を発症した患者

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

プライマリーエンドポイント

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

セカンダリーエンドポイント

1) 遠隔期のMACCE(主要心脳血管イベント)発症率

2) 安全性評価項目

有害事象の定義

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

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

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

(6) 試験機器との因果関係（1.明らかに関連あり 2.おそらく関連あり 3. 関連なし 4.不明）
以下のいずれかに該当するものを重篤と定義する。なお、重篤度の判定において重篤と判断された場合には、緊急報告を行う。

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

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



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

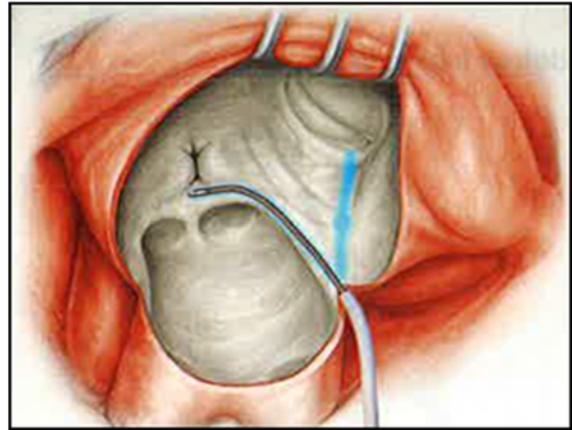


図2. 心房上に冷凍凝固を行い電気的な隔離線を作成し、異常伝導路をブロックする（クライオ・メイズ手術）

III. 結果

センチュリーメディカル社が、Atricure 社製 cryoICE cryoablation system を従来の器機の一部改変で申請している。このため当該器機が認可されるのを待たざるを得ず、従来器機での MICS 下のクライオ・メイズ手術を行っている。近い症例、この器機を用いた臨床研究に移行する予定である。

これまでに AF（発作性 9、持続性 1）を合併した僧帽弁閉鎖不全(MR)に対する MICS 僧帽弁形成術と同時に 10 例にクライオ・メイズ手術を施行した。全例男性で手術時年齢は平均 58.7 ± 7.9 歳であった。9 例は後尖病変で切除縫合を、1 例は前尖病変で腱索再建を施行した。人工弁輪を全例に使用した。手術時間は平均 245 ± 25 分で、人工心肺時間は平均 136 ± 15 分、大動脈遮断時間（心停止時間）は平均 105 ± 14 分であった。術中経食道エコーでの僧帽弁逆流はいずれも trivial 以下であった。術後経胸壁エコーでの僧帽弁逆流は、いずれも trivial 以下で、術後平均 7.6 日に退院した。退院時の心電図では全例洞調律であった。術後遠隔期の心電図では、全例洞調律で、Holter ECG を施行した 5 例では、AF を認めなかった。

遠隔期の有害事象は、1 例に洞機能不全に対するペースメーカー植込みであった。

IV. 考察

国立循環器病研究センターにおいて、僧帽弁手術と同時にメイズ手術を施行した症例の早期成績としては、退院時の洞調律回復率は 73%であった。我々の施設では、初期にはすべての AF 症例に対して、メイズ手術を行ってきたが、その結果から、メイズ手術のよい適応として、1) AF 歴 10 年以下、2) 心電図の V1 誘

導の f 波 0.15mV 以上、3)胸部 X 線での心胸郭比 65% 以下、4)心臓超音波検査での左房径 65mm 以下があげられる。これらの基準をすべて満たせば洞調律に復帰する確率は90%以上である 4)。

僧帽弁手術に、メイズ手術を同時に行った場合の遠隔期 AF 回避率は、4年で64.4%、8年で61.2%であった。僧帽弁形成術あるいは生体弁による弁置換術では、ワーファリンによる抗凝固療法は術後3ヶ月を越えると不要になることから、AF に対するメイズ手術はできる限り行うべきであると考えられる。メイズ手術施行後の遠隔期の心事故回避率は、退院時洞調律の症例では4年で90.5%、8年で81.5%であったのに対し、AF 症例では、4年で76.3%、8年で65.3%と不良であった 4)。脳梗塞の発生を低下させるためにも、洞調律回復が期待される症例には、積極的にメイズ手術を行うべきであることが明らかとなっている 5)-7)。

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

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

今回 MR に対する MICS 僧帽弁形成術においてクライオ・メイズ手術を行うことで、著しい心停止時間の延長や僧帽弁逆流の残存・再発も認めなかった。対象が持続性 AF でなく、発作性 AF ではあるが、遠隔期に1例も AF を認めていない成績は良好なものと考えられる。1例において洞機能不全を認めたが、これは従来のクライオ・メイズ手術でも認めうる事象である。しかしながら、従来のクライオ装置は広く心房筋を損傷したり、洞結節動脈の狭窄や閉塞を起こしたりする可能性もあるため、新しい cryoablation デバイス 10)、11)を本邦に早期に導入することが重要と思われる。

V. 結論

発作性 AF を合併する僧帽弁弁膜症患者に対する MICS 僧帽弁形成術とクライオ・メイズ手術の同時手術は妥当と思われる。

VI. 研究協力者

藤田 知之 国立循環器病研究センター・医長
秦 広樹 国立循環器病研究センター・医師
島原 佑介 国立循環器病研究センター・医師
佐藤 俊輔 国立循環器病研究センター・医師

VII. 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告). 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版)
- 2) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation: Development of definitive procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 402-405
- 3) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2006; 29: 1030-1035
- 4) Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K, et al: Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1998; 13: 247-252
- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, et al: The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: Case matched study. *Circulation* 2002; 106 (Suppl. D): I-46-50
- 6) Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 267-71
- 7) Fujita T, Kobayashi J, Toda K, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1332-7

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

大動脈手術に関する感染症の検討

国立循環器病研究センター血管外科・部長

湊谷 謙 司

I. 緒 言

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

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

II. 対象・方法

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

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

III. 結 果

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

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

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

表 病院死亡リスク因子 単変量解析

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

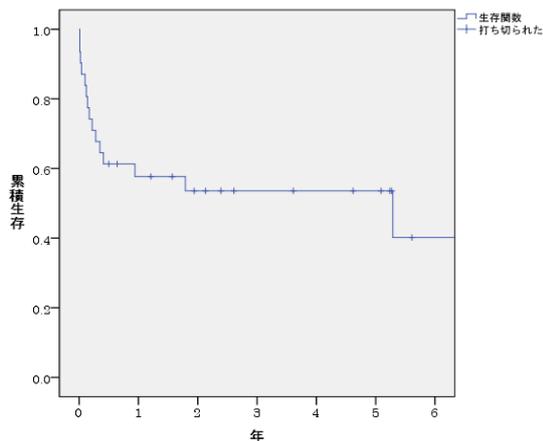


図 胸部人工血管感染の累積生存率

1年生存率57.7%、3年生存率53.6%、5年生存率53.6%

IV. 考察

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

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

V. 結論

今回の研究により、胸部人工血管感染症は、依然として重篤な疾患であることが判明したが、医学の進歩

により、徐々にその治療成績が向上してきていることがわかった。本研究を踏まえ、人工血管感染をきたした症例に対する治療を実施した。

VI. 研究協力者

- 湊谷 謙司 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・部長
- 佐々木啓明 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医長
- 田中 裕史 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医師
- 清家 愛幹 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医師
- 糸永 竜也 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医師
- 尾田 達哉 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医師

VII. 参考文献

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

- 5) Saiki Y, Kawamoto S, Sai S, Tabayashi K. An effective vacuum-assisted closure treatment for mediastinitis with aortic arch replacement. Interactive CardioVasc Thorac Surg 2008;7:712-4.

電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究

—Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) Study—

東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座・教授

今 井 潤

I. 緒言（はじめに・目的）

高血圧の大規模介入試験が世界各国で実施され、我が国でも高血圧領域の試験結果が徐々に始めている。高血圧診療の指針となる国内外のガイドラインも、治療の根拠を介入試験の結果に求める例が多い^[1,2]。しかし、介入研究に限らず臨床研究の結果は、民族や社会的環境の差異を考慮して解釈・適用しなければならない。研究立国を指向する我が国としては、日本独自のエビデンスを構築することはもちろん、地域差を越えて世界に通用する確たるエビデンスを多く発信して然るべきであるが、現状はまだ西欧諸国に大きく立ち遅れている。

家庭血圧は高血圧の日常診療における有用なツールである。家庭血圧は、自宅のリビングや寝室などの最も寛げる場所で、血圧測定環境を一定に整えることによって、被験者本来の血圧を良好に反映することができる優れた測定法である^[3]。また、被験者が良好な環境を自ら準備して血圧を測定することから、外来血圧測定のような測定者や測定環境の違いによる測定値の偏りが生じにくい。24時間自由行動下血圧も同様に日常生活の血圧が反映され得るが、家庭血圧の利点は、簡便であることや各回の測定値の信頼性がそもそも高いことに加え、日々の測定結果の蓄積によって測定値全体の信頼性が圧倒的に高くなることである。表1に各種血圧測定の特徴をまとめたが、家庭血圧の継続的な測定によって、朝・晩の一定時間帯の長期にわたる定点測定・記録が可能となる。さらに、被験者が自己血圧を正確に認識し、血圧測定を超えて日常の健康管理の基本として家庭血圧測定を用いることもできる。

表1: 各種血圧測定の特徴

	外来血圧	自由行動下血圧	家庭血圧
測定頻度	小	多	多
短期変動性の評価	不可	可	不可
概日変動性の評価 (夜間血圧の評価)	不可	可	可
薬効評価	不適	適	最適
薬効持続時間の評価	不可	可	最良
長期変動性の評価	不可	不可	可
再現性	不可	良	最良
白衣現象	有	無	無

一方、家庭血圧の高い脳心血管疾患予測能が明らかとなっているが^[4]、これらは主に大規模研究をはじめとする長期の観察研究の結果であり、家庭血圧における至適血圧域や降圧目標基準などの詳細な分類基準は未だ確立されていない^[5]。確かに近年の大規模介入試験やそれらのメタアナリシス^[6,7]により、外来血圧の管理については **the lower, the better** の原則が主流を占めつつある。しかしこれにも根強い異論があり、高齢者・動脈硬化進展例における外来血圧、ことに拡張期血圧の降圧目標値をどこに設定すれば良いのかの明確なコンセンサスは得られていない。まして家庭血圧における降圧目標域は、現在ほとんどエビデンスがない。そもそも本研究の開始当時、家庭血圧を用いた大規模介入試験自体、世界的にみてもまだ皆無といって良い状況にあり、それは現在も変わらない。**The Treatment of Hypertension According to Home or Office Blood Pressure (THOP)試験**^[8] および **Home versus Office Blood Pressure**

Measurements: Reduction of Unnecessary Treatment Study (HOMERUS)^[9]は、家庭血圧測定と外来血圧測定のどちらが降圧薬による高血圧患者の長期管理にとって有用であるかの比較検証を目的として開始された前向き無作為比較試験である。しかし、両試験ともに、降圧目標を家庭血圧、外来血圧について同一の値(拡張期血圧 80~90mmHg)に設定したため、降圧治療の基準としての血圧測定法の優位性が家庭血圧にあるか外来血圧にあるかの判定は困難であった。日本高血圧学会では、高血圧治療ガイドラインの 2009 年改定版 (JSH 2009)から家庭血圧における降圧目標が提示されたが、2014 年改訂版 (JSH2014)を経てもなお暫定的な基準にとどまっている^[1,10]。

また、糖尿病については日本高血圧学会ガイドラインでも暫定的に目標基準を定めているが、糖尿病の血圧管理目標値に関するエビデンスはまだ少ない^[1,10]。近年発表された Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD-BP)試験では、集団として外来収縮期血圧 120mm Hg 未満を達成した 2 型糖尿病患者で、それ以上の血圧群と比べた心血管イベントの有意な抑制効果を認めなかった^[11]。血糖値の厳格な管理に関する解析結果とは異なり、厳格な降圧がイベントを増加させる訳ではなかったが、それでも ACCORD-BP 試験の結果は糖尿病患者における血圧の **the lower, the better** の原則に疑義を呈するものである。また、糖尿病患者における家庭血圧に基づいた降圧治療の有用性については報告がほとんどなく、大規模試験の結果が待ち望まれている。

さらに近年、メタボリックシンドロームに代表されるように、高血圧のみならず他の因子も含めた総合的な個々の患者における合併症リスク評価・管理の重要性が指摘されている。こうしたリスク評価には、主に外来・健診時血圧値が用いられているが、前述のように外来血圧より高い合併症発症予測能を持つ家庭血圧を用いることで、患者のリスクはよりの確に評価し得る^[12]。家庭血圧による高血圧の診断・治療基準の確立と普及が待ち望まれているが、そのためには家庭血圧に関する一層のエビデンス構築、特に家庭血圧を用いた大規模介入試験の結果が強く求められている。

公益財団法人循環器病研究振興財団の研究助成金を得て、東北大学を中心に全国的な規模で行われた「電子血圧計を用いた客観的な高血圧に関する研究 (Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Device of Blood Pressure – HOMED-BP 研究)」は、特定の製薬企業による直接的な支援を受けない、研究者主導型の介入試験である^[13-16]。HOMED-BP 研究は、日本人による日本人のための evidence の構築を目的に掲げているが、同時に世界へ向けたエビデンスの発信を企図する研究でもあった。HOMED-BP 研究の目的は、家庭血圧に基づいた降圧レベルと予後や臓器障害退縮の程度を比較し、同時に我が国で頻用されているカルシウム拮抗薬 (CCB), ACE 阻害薬 (ACE-I), ARB の 3 群の治療効果を直接比較することで、家庭血圧を指標とした高血圧診療の有用性ならびに至適降圧治療戦略を構築することである。最終的には、家庭血圧を指標とした診療の有用性を確立し、また ICT (Information and Communication Technology) を活用した大規模介入試験のノウハウを次代に向けて構築することを目指した。

II. 対象・方法

本研究の対象は、40 歳以上 80 歳未満の軽症～中等症の本態性高血圧患者である。無作為化割付前に 2 週間以上降圧薬を中止できる (wash-out) ならば、降圧治療中であっても登録可とした。除外基準は、重症高血圧 (家庭血圧 180/120 mmHg 以上、または外来血圧 220/125 mmHg 以上)、極端な収縮期高血圧 (家庭血圧の収縮期 135 mmHg 以上かつ 同拡張期 65 mmHg 以下)、極端な拡張期高血圧 (家庭血圧の収縮期 110 mmHg 以下かつ 同拡張期 85 mmHg 以上)、そして第一選択薬 (CCB, ACE-I, ARB) の内服禁忌を有する患者である。当初、症例数の目標を、3 系統の薬剤系統群それぞれ 3000 名ずつ (さらに各薬剤系統群を降圧目標レベルで二分して高値目標群、低値目標群とし、各々 1500 名ずつ)、計 9000 名と設定した。

試験方式には PROBE (前向き・ランダム化・オープンラベル・エンドポイントブラインド) 法、すなわち医師・患者ともにランダム (無作為) 割付された投薬の内容を正しく把握している

が、予後などの評価指標と投薬内容との関連性は割付内容の情報を有さない評価者（イベント判定委員会）が独立して判定する方式を採用している。本研究の最大の先進性は、家庭血圧を中心としたほとんどの医療情報と治療指示とが、各医療施設のコンピュータ端末と東北大学のホストコンピュータ（サーバ）との間で双方向に伝達される点にある（図1）。

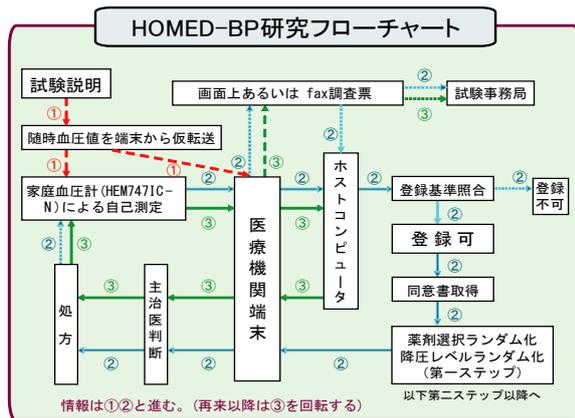


図1: HOMED-BP 研究の試験実施フローチャート

本研究の対象患者は、試験参加に口頭で同意したうえでホストコンピュータに仮登録され、専用の家庭血圧計を手渡された。その後、次の診察時まで降圧薬を服用しない状態で、大迫研究などに準拠した方法で家庭血圧を毎日測定した。次の外来受診時に、主治医は患者の状態がエントリー基準に適合していることを確認したうえで、正式に文書による参加同意（インフォームド・コンセント）を得て本研究に患者を登録した。こうして登録された患者は、3系統の第一選択薬（CCB、ACE-I、ARB）と、家庭血圧に基づいた2階層の降圧目標レベル（高値目標群：125～135/80～85mmHg、低値目標群：125/80mmHg未満）について、それぞれ独立にホストコンピュータによって完全無作為化割付され、第1ステップ（降圧薬の単剤使用）として治療ならびに試験追跡が開始された（図2）。

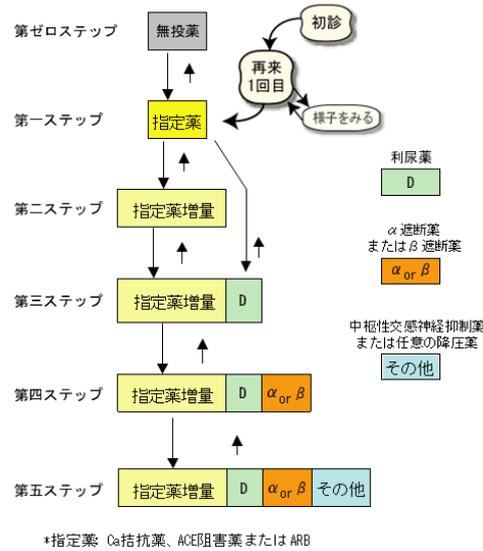


図2: HOMED-BP 研究における処方ステップの推移

■治療法

症例登録以後、外来受診時に患者が持参した家庭血圧値が毎回ホストコンピュータに転送され、ホストコンピュータは患者の朝の家庭血圧値と降圧目標レベルによって、第2ステップ：第一選択薬の増量、第3ステップ：少量の利尿薬の追加、第4ステップ：β遮断薬またはα遮断薬の追加、第5ステップ：中樞性交感神経抑制薬または任意の降圧薬の追加と、ステップ上下の指示を出した。一方、例えば拡張期血圧が65 mmHg未満であれば過降圧を警告して段階的な減薬を指示したり、レニン=アンギオテンシン=アルドステロン系阻害薬が処方された場合はカリウム値の定期的なチェックを推奨したりするなど、ホストコンピュータは血圧値・処方内容に応じて主治医の降圧治療をナビゲートした。ただし HOMED-BP 研究では、この治療内容の最終決定権が常に主治医の手に委ねられており、ステップに従わない降圧薬の処方も可能な限り許容して柔軟に治療ならびに試験が進められるように設計された。受診頻度や降圧薬以外の併用薬にも厳格な規定を設けなかったため、試験参加医師の側としては本研究システムを通じて、日常診療の延長として家庭血圧に基づいた質の高い高血圧治療が実施できることになった。

家庭血圧測定に際し、われわれオムロンヘルスケア社（京都市）と共同で、測定した全データ

(測定時間、血圧値、心拍数)を約 350 回分、内蔵メモリ内に蓄えることができる家庭血圧計 Omron HEM747IC-N を開発した^[17]。本研究では、この HEM 747IC-N を患者に貸与することで高い測定精度管理を実現した。すなわち、この血圧計で測定し、内蔵メモリに測定時刻とともに自動記録された血圧値が、外来受診時にホストコンピュータに収集されることで、患者や主治医の記録バイアスの入り得ない家庭血圧情報の獲得が実現された。

加えてこの家庭血圧計 HEM747 IC-N は、予め設定された時刻に自動駆動するよう設定可能である。被験者はカフを腕に巻いて就寝するだけで、タイマー機能によって設定時刻に血圧計が自動的に起動し、睡眠時の血圧測定および内蔵メモリへの血圧値の自動記録が行われる。本研究では、午前 2 時の就寝中家庭血圧を測定し、ホストコンピュータで他の血圧同様に収集管理した。なお、毎回の受診時に測定される外来血圧も、カフ-オシロメトリック法を用いた電子自動血圧計 HEM-907IT を用いて同様にインターネット経由でホストコンピュータへ転送され、家庭血圧と同程度に高い測定精度を保証した。

■評価項目(エンドポイント)

一次エンドポイント(primary endpoint)は致死性ならびに非致死性の脳・心血管障害の発症とした。また、二次エンドポイント(secondary endpoint)として、心不全・腎不全や末梢血管疾患、悪性新生物、肺炎、糖尿病などの発症、その他あらゆる原因による死亡を設定し、発症例については専用のフォームを用いて詳細な発症状況を収集し、研究実施事務局から独立したイベント判定委員会が各エンドポイントの精度を複数名で個別に判定・分類した。

■派生解析・サブスタディ

本研究登録症例の一部を対象に、いくつかの派生解析・サブスタディを、HOMED-BP 研究の本体と独立して実施した。このうち大阪大学を中心となった HOMED-BP-GENE サブスタディでは、改めて本サブスタディについて追加のインフォームド・コンセントを取得した患者を対象に、採取した血液検体から合計 50 万 SNP の DNA マイクロアレイを用いてゲノムワイド関連解析(GWAS)を施行し、高血圧の病

態の遺伝的要因を家庭血圧という高精度の臨床表現型と組み合わせて解析することで、個人に最適化された高血圧治療方法の開発を目指した。

III. 結果 (成績)

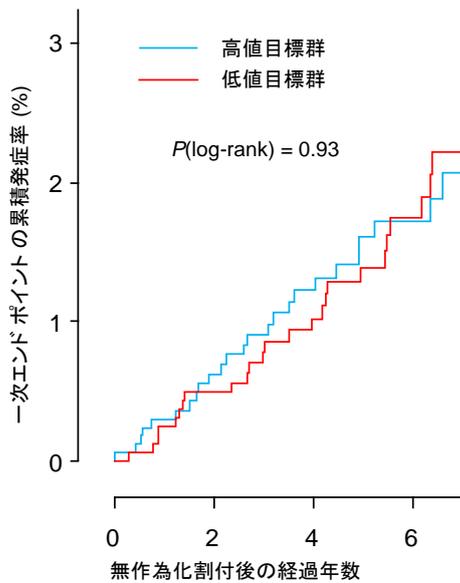
HOMED-BP 研究は先行準備期間を経て、2002 年 5 月から本格的に開始された^[18,19]。2004 年に実施した中間解析では、12 ヶ月以上追跡されデータの整った 971 例の割付時の平均家庭血圧は、CCB, ACE-I, ARB の順にそれぞれ 150/90, 152/89, 151/89 mmHg で、12 ヶ月後にはそれぞれ 131/80, 134/79, 132/79mmHg と、有意差なく同等に降圧されていた。一方、降圧目標レベル別に群を分けたところ、低値目標群、高値目標群の順に、それぞれ割付時は 151/90, 150/89mmHg、12 ヶ月後は 133/79, 132/80mmHg であり、いずれも有意な群間差を認めなかった。また、収縮期家庭血圧における未達成者が、特に低値目標群で多かった。このことから、特に低値目標群において、厳格な降圧目標レベルの達成のための更なる降圧治療介入の追加が必要であることが示された^[20]。

本研究は当初、2012 年までの追跡を予定していた。しかし中間解析の結果、降圧目標 2 群間の血圧差が当初設定していた降圧値の群間差 7mmHg より小さく、一次エンドポイントとして設定した循環器死亡・脳卒中発症・心筋梗塞発症の合計発生率も事前の想定 13 名/1000 人年より低率であった。そのために研究の早期終了が提案され、2009 年 4 月に症例登録終了、2010 年 4 月に本試験追跡終了となった。

主結果: 家庭血圧に基づいた降圧治療^[14]

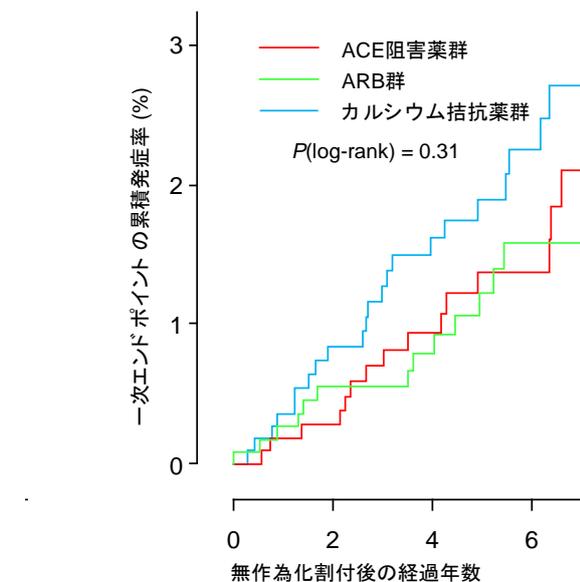
最終的に本研究では、日本全国 457 ヶ所の医療機関においてリクルートされた軽～中等症の本態性高血圧患者 5211 名のうち、高血圧未治療または wash-out 期間を経て 3518 名が無作為化割付に至った。登録時の基礎特性ならびに家庭血圧の推移には群間差を認めなかった。一方、過去に比し効果の高い降圧薬使用が可能な現在においてさえ、全体のおよそ半数が最終的に第 5 ステップに到達しており、厳格な降圧のために多剤併用療法を必要とする患者が多い現状が認められた。対象患者 3518 名の平均追跡

期間は 5.3 年 (最長 8.9 年)であり、家庭血圧は高値目標群で 21.3/13.1 mmHg、低値目標群 22.7/13.9 mmHg、それぞれ降圧された。追跡期間中に 51 例の一次エンドポイント (うち脳卒中 16 例)が発生したが、降圧目標 2 群、第一選択薬 3 群の間に、一次エンドポイントについて有意な群間差を認めなかった (図 3 A,B)。



人数	0	2	4	6
高値目標群	1759	1471	1132	693
低値目標群	1759	1492	1144	717

図 3 (A): 降圧目標 2 群間における一次エンドポイントの累積発症率。(文献^[14])



人数	0	2	4	6
ACE阻害薬群	1172	982	739	492
ARB群	1175	998	757	447
カルシウム拮抗薬群	1171	985	780	472

図 3 (B): 薬剤系統 3 群間における一次エンドポイントの累

積発症率。(文献^[14])

一方、この結果から全対象者を一つの高血圧治療集団 (コホート)として取り扱った解析では、割付前の観察期未治療血圧、降圧治療中の治療中管理血圧ともに有意に一次エンドポイントの発症を予測し、家庭血圧値とリスクの関係も直線的であった。そこで、5 年間の一次エンドポイント発症リスクをモデル化したところ、リスクが 1%となる治療中の家庭血圧値は収縮期 131.6mmHg (95%信頼区間 131.1–132.1 mmHg)であった (図 4)。なお、イベント発症者の追跡期血圧は、イベント自体の潜在的影響を除外するために発症 6 ヶ月前の測定値を採用した。追跡開始、6 ヶ月以内にイベントを起こした対象者については、追跡期血圧値を Multiple Imputation 法^[21]で補完したが、血圧を補完せずに対象者を除外した場合も結果は同等であった。

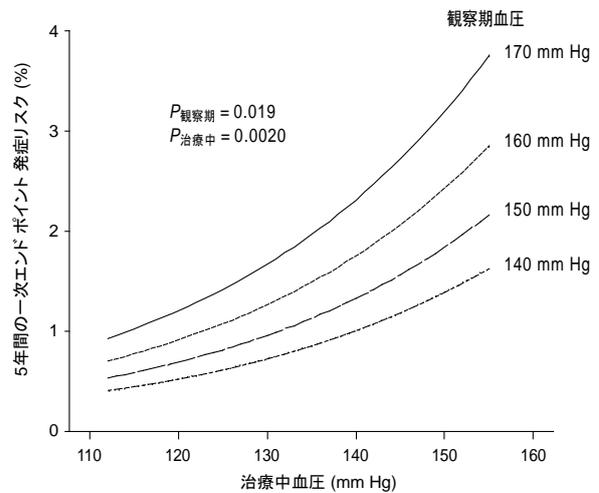


図 4: 5 年間の一次エンドポイント発症リスク。図上の曲線は、観察期 (治療前)家庭収縮期血圧 10mmHg ごとのリスクを、治療中血圧 (横軸)に応じてモデル化したものである。縦軸は発症リスクを表す。(文献^[14])

派生解析: 糖尿病患者のリスク^[16]

本派生解析では、HOMED-BP 研究で無作為化され、かつ追跡期の血圧情報が揃っている 3080 名を解析対象とした。一次エンドポイントの発症が少ないことから、本解析では狭心症や一過性脳虚血発作なども含めた総循環器イベント発症をエンドポイントに定めた。対象患者は

IGM 群(Impaired glucose metabolism; 糖尿病と糖代謝異常をあわせた対象者 979 名)と NGM 群 (Normal glucose metabolism; 2101 名)の二群に分類され、それぞれ主結果解析にならない、全体を一つの高血压治療コホートとして取り扱った。

追跡期間中、IGM 群で 48 名、NGM 群で 53 名に総循環器イベントの発症を認めた。なお、本解析でもイベント発症者の追跡期血压は、イベント自体の潜在的影響を除外するために発症 6 ヶ月前の値を採用している。本試験では追跡開始 6 ヶ月以内に 10 名がイベントを起こしていたが、これらの対象者における追跡期血压値は Multiple Imputation 法^[21]で補完した。家庭血压と外来血压を同時に生存分析モデルに投入した結果、未治療・観察期の外来血压は有意なイベント予測能を示さなかったが、家庭血压は IGM 群において有意に総循環器イベントを予測した。一方、追跡治療中の家庭血压は、両群で概ね有意な予測能を有しており ($p \leq 0.030$, IGM 群の収縮期では $p=0.050$)、この結果は観察期血压で補正した場合も同様であった。収縮期の家庭血压が 1SD 降圧されることで、1000 人年あたりの総循環器イベントリスクは NGM 群で 2.41、IGM 群で 3.27 抑制された。

続いて、治療中の血压値がガイドラインで提唱された降圧目標域に達した対象者の総循環器イベントリスクを、達していなかった対象者と比較した。表 2 のように、家庭血压が降圧目標を達成した場合、NGM 群で有意にリスクが軽減され ($p \leq 0.025$)、IGM 群においても同様の傾向を認めた ($p \leq 0.064$)。また、外来血压は、IGM 群の拡張期において降圧目標 80 mmHg 未満とする有用性が認められた ($p=0.028$)。さらに、拡張期外来血压を 70 mmHg 未満に細分化した群では、80 mmHg 以上の群に比べてリスクが 46%に抑制されていた (95%信頼区間 29%-75%, $p=0.0016$)。これらの結果は、追跡開始 6 ヶ月以内のイベント発症者 10 名を除いた場合も同様であった。

表 2: 治療中血压の降圧目標未達成群と比較した、目標達成群の総循環器イベントリスク。

血压区分	評価群の値	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値	比較群
NGM 群				
家庭血压				
収縮期	<135	0.53 (0.31-0.92)	0.025	≥ 135
拡張期	<85	0.27 (0.14-0.49)	<0.0001	≥ 85
外来血压				
収縮期	<140	0.81 (0.44-1.50)	0.51	≥ 140
拡張期	<90	0.69 (0.29-1.68)	0.42	≥ 90
IGM 群				
家庭血压				
収縮期	<125	0.53 (0.27-1.04)	0.064	≥ 125
拡張期	<75	0.45 (0.24-0.81)	0.0085	≥ 75
外来血压				
収縮期	<130	0.62 (0.34-1.13)	0.12	≥ 130
拡張期	<80	0.50 (0.27-0.93)	0.028	≥ 80

サブスタディ: 降圧効果の規定遺伝子の探索^[15]

本 HOMED-BP-GENE サブスタディでは、ARB, ACE-I, CCB がそれぞれ無投薬の状態から単剤で投与されて多剤併用となるまでの期間 (2~4 週間)における各薬剤の降圧効果を評価し、同意を得た各群それぞれ 100 名弱の対象者について GWAS を実施し、3 薬剤の降圧効果関連 SNP を探索した。結果は図 5 に示す通りで、多重比較補正を行った有意水準 $p < 10^{-7}$ を超える p 値を示す有意な SNP は見つからなかったが、 $p < 10^{-5}$ を超える関連性の強い SNP が各薬剤で複数認められた。

続いて本解析で同定された SNP について、国立循環器病研究センターが中心となって全国の大学・医療センター計 24 施設が降圧薬感受性遺伝子多型同定のために行った多施設共同研究(GEANE 研究:Gene Evaluation for Antihypertensive drug Effect)で得られた家庭血压のデータを用いて、ARB と CCB の降圧効果に対して HOMED-BP-GENE 研究とほぼ同一の 50 万 SNP の DNA マイクロアレイを用いて GWAS を施行した結果と HOMED-BP-GENE サブスタディの結果を照

合し、各 SNP の降圧効果差の再現性を検証した。その結果、 $p < 0.05$ の有意水準を満たす SNP を複数確認した。このうち ABCC9 rs1283807 では、表 3 に示すように遺伝子多型間に明らかな ARB の降圧効果の差異を認めた。

収縮期血圧で評価した場合の3種降圧薬関連SNP

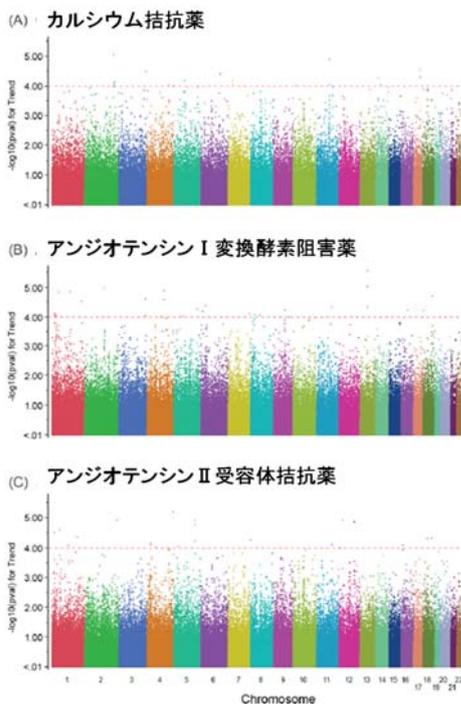


図 5: 薬剤群ごとの、収縮期家庭血圧の降圧度に関連する SNP のマンハッタンプロット。: $p < 10^{-5}$ の関連性の強い SNP が 3 薬剤に複数存在する。(文献^[15])

表 3: ABCC9 遺伝子多型と ARB の降圧効果。G/G 多型群は A/A 群、A/G 群に比べ有意に強い降圧を得た。(文献^[15])

	ABCC9 rs1283807 遺伝子型とARBによる降圧度			遺伝子型 (補正有り)*	
	G/G	G/A	A/A	F 値	P 値
患者数	28	57	16		
投薬前収縮期血圧	151.7 (12.5)	148.7 (12.1)	148.1 (11.5)		
△収縮期血圧	-12.7 (9.4)	-8.2 (9.1)	2.1 (9.5)	12.794	<0.0001
投薬前拡張期血圧	90.6 (9.9)	86.5 (9.8)	84.5 (9.1)		
△拡張期血圧	-6.4(5.7)	-3.5 (6.0)	0.4(5.7)	9.6199	0.0003

mean ± SD, * 年齢、性別、BMI、DM値、投薬前血圧で補正

IV. 考 察

本研究では一次エンドポイントの発症が 3 名/1000 人年、狭心症などを広範に含めても 6 名/1000 人年余りと低率であった。しかし、本研究対象者の治療開始前血圧は、wash-out 例も含めて全員未服薬の状態 151.6/89.9 mmHg (外来血圧 154.2/90.2 mmHg)、また割付時の脳心血管疾患既往も 3.0%に過ぎない低リスク集団

であった。HOMED-BP 研究は、実地臨床に即した軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象にしており、国内外の介入試験と比較しても重篤イベントの発生が少なかった。また、イベント数の事前推定の根拠とした岩手県花巻市の地域住民コホート「大迫研究」の主な追跡時期は 1980～1990 年代であった。近年、大規模臨床試験における重篤な循環器合併症の発症率が減少しつつあり、特に日本における発症例の少なさが多国間研究でも言及されている^[22]。さらに、介入研究は観察研究と異なり、系統的な組み入れバイアス、すなわちイベントが起こりそうな症例が登録されない傾向があるためイベント発生率が日常診療より低率となる。その一方 HOMED-BP 研究において、収縮期家庭血圧 130 mmHg のリスクは 1%弱であったが、対象者の過半数が実際にこの血圧値に到達した。同時に対象者の外来血圧も平均として同程度にまで降圧し得た。これらの結果は、家庭血圧に基づいた厳格な降圧治療が実際に可能であり、かつ有用であったことを実践的に証明した成果といえる。いわば HOMED-BP 研究のデザイン・遂行システムそのものが、高血圧診療に役立つ「ガイドライン」であった。しかし、今後の大規模介入試験においては、最新のイベント発生予測に基づいた試験プロトコルの改良が求められよう。なお、本研究システムに基づいた高血圧診療を実施している多くの試験参加医師が、研究システムの継続を希望したことから、ホストコンピュータは追跡期間終了後も診療支援システムとして改修を施された上で 2012 年末まで稼働し、診療支援と同時に血圧データや予後情報の延長収集が行われた。

試験開始当初の設定と異なり、降圧目標レベル間の家庭血圧差は収縮期でも 3mmHg 弱と小さかった。また、収縮期家庭血圧における降圧目標未達成者が、特に低値目標群で多かった。こうした降圧目標の達成の困難性は、降圧目標群の分離に失敗した HOT (Hypertension Optimal Treatment) 研究^[23]をはじめ降圧目標群を設定した大規模介入試験の多くで観察されている。特に家庭血圧を指標として降圧治療を行う本研究の場合、治療の強化につれて家庭血圧よりも先に外来血圧が、至適血圧域である 120/80mmHg 以下に達した場合が多く認められ

た。この加療状況から、引き続いて家庭血圧を低値目標まで降圧しようと試みた場合に、外来血圧が過降圧域まで下がることもある。実際にも、こうした事態を主治医・患者ともに危惧していることが、家庭血圧測定と治療状況に関するアンケート結果から明らかとなっている^[24]。さまざまな降圧薬が比較的安全に使用可能な現在、実地臨床での最も大きな課題は、降圧目標未達成の時に増薬・増量をためらう例が少ないことである。その際に家庭血圧測定は、患者の治療アドヒアランスを自ら向上させる強力なツールとなるし、JSH2014の家庭血圧に基づいた降圧目標^[1]を治療者自身が遵守する姿勢を示すことが、併せてアドヒアランス向上につながるであろう。多くの疫学研究、介入試験が血圧に関して **the lower, the better** を結論付けている以上、高血圧の集団全体の健康のためには何よりも降圧目標の達成が肝要であることに疑いはなく、本研究結果もそれを裏付けている。

耐糖能異常に関する派生解析の結果、家庭血圧管理が IGM 群で一層有用性が高いことが明らかとなった。また、糖尿病あるいは IGM 患者における家庭血圧は 125/75 mmHg 未満に管理すべきであり、たとえ外来血圧であっても、IGM 患者では少なくとも拡張期 80 mmHg 未満を目指すべきであることが示唆された。これは ACCORD-BP 試験における、2 型糖尿病患者での厳格な降圧の心血管イベント予防効果を認めなかった結果とは異なる^[11]。ただし、ACCORD 試験の対象は北米のハイリスク 2 型糖尿病患者であり、イベントの内訳をみると、心筋梗塞発症 272 例に対し脳卒中発症が 98 例と少数であった。しかし、脳卒中発症については厳格降圧群が有意に低リスクであった ($p < 0.03$)^[11]。我が国の脳卒中発症は米国の 3 倍、心筋梗塞発症は 1/3 倍といわれている^[25]。久山町研究では、2421 名の一般地域住民を 14 年追跡した際の脳卒中と冠動脈疾患の発症数が 132 対 112 例であったが、この冠動脈疾患には心筋梗塞だけでなく冠動脈形成・バイパス術施行例が含まれている^[26]。糖尿病の介入試験の対象患者 73913 名を対象としたメタアナリシスでも、降圧治療の強さとイベント予防効果の関連性は、心筋梗塞については不明瞭であったが、脳卒中については降圧度に比例して予防効果の

増強を認めた^[27]。脳卒中発症の多い我が国では、脳卒中予後に関する結果が相対的に重視されるべきであり、日本人の高血圧患者に対しては厳格な降圧治療の有用性が高いと考えられる。

単一遺伝子変異によって高血圧を発症する疾患 (Liddle 症候群や Gordon 症候群など) は、頻度こそ稀であるが遺伝因子の影響が 100% であり、遺伝子解析研究によりその病態が明らかになっている。しかし、多因子疾患である本態性高血圧は遺伝因子と環境因子から発症する疾患であることが古くから知られている。近年の DNA マイクロアレイなどの技術の進歩により、本態性高血圧における遺伝因子の寄与の解明が急速に進み、非常に頻度の多い生活習慣病である本態性高血圧の診療においても、遺伝子情報を用いた患者ごとに異なるテーラーメイド診療を確立する意義が提唱されている。本研究サブスタディ「HOMED-BP-GENE 研究」ではいくつかの関連遺伝子変異を同定し得たが、同時に解決すべき課題も浮かび上がった。すなわち、(1) 血圧という表現型は非常に変動が大きく、降圧薬感受性遺伝子の同定には外来診察室血圧のみならず家庭血圧や 24 時間血圧などの評価も重要である、(2) 降圧薬への反応性を良好、不良と判断する分類基準が不明確である、(3) 遺伝子解析の方法として GWAS を用いる場合、多重比較の問題から多数の対象者を必要とするが、通常の疫学研究のような多くの対象者リクルートが難しい、などである^[28]。これらの問題点も考慮しながら降圧薬関連遺伝子の研究を進め、精度の高い治療効果予測が出来る方法を構築し、遺伝情報を織り込んだ降圧薬選択、テーラーメイド診療を実現することが、今後の高血圧診療に大きなインパクトをもたらすであろう。

本研究では、予後解析に際して欠損例の補完に Multiple Imputation 法を用いた^[21]。これは悪性腫瘍の治療予後など、デザイン上臨床データの悉皆的な収集が困難な研究領域で発達した手法である。今回は最終到達血圧値の収集ができなかった例を本法によって補完したが、これは未収集例を除外した感度分析の結果とほとんど一致していた。今後の循環器領域の臨床試験で、Multiple Imputation 法の一層の活用が期待される。

V. 結論（まとめ）

現在、家庭血圧測定は完全に市民権を得て、24時間自由行動下血圧測定に続いて保険適応も視野に入れつつある。本研究は、実地臨床における家庭血圧に基づいた長期間の降圧治療の有用性を証明するとともに、厳格な降圧が対象者の予後を改善することを明らかにした。また、ホストコンピュータによる無作為化割付と ICT を活用した長期間の血圧測定・予後追跡が成功を収めたことも意義深い。また、派生解析によって家庭血圧が、IGM、糖尿病患者における血圧管理や長期のリスク評価に役立つことが明らかとなった。IGM 患者における家庭血圧は 125/75 mmHg 未満に管理すべきであろうし、たとえ外来血圧であっても、IGM 患者では少なくとも拡張期 80 mmHg 未満を目指すべきであるといえよう。

しかし本研究では一次エンドポイントの発症率が予想より低く、降圧目標 2 群間、薬剤系統 3 群間に有意な予後の差異を認めなかった。「降圧薬のエビデンス」という観点からは、HOMED-BP 研究はまだ十分な成果を出すに至っていない。本研究は、限られた医療機関で実施される特定の薬剤に関する介入研究と異なり、無作為化割付以外の箇所は可能な限り日常診療に即した形で試験が進められた。そのため、長期に及ぶ治療・追跡期間中に選択・変更された降圧薬の種類や服薬期間などのさまざまな要因が複雑に交絡している。こうした要因を包括的に把握可能なモデルの構築はいまだ困難であり、今後の課題である。

HOMED-BP 研究では、2012 年末にホストコンピュータが血圧測定値の受信を終了したが、それまでに蓄積された血圧測定回数は 1000 万回に及んでいる。また、現在も対象患者の予後追跡が、高血圧治療コホートの枠組みで続けられている。HOMED-BP 研究は、日本人の高血圧患者を対象とした大規模介入試験であるが、何よりも家庭血圧に基づいた大規模介入試験の試金石となる研究である。家庭血圧に基づいた降圧治療の 10 年、20 年にわたる長期的影響の分析が期待される。そして家庭血圧のエビデンスが複数の大規模介入研究によって確立されて初めて、家庭血圧は高血圧診療の中軸に据えられるものとなろう。

VI. 研究協力者

大久保孝義 帝京大学医学部
衛生学公衆衛生学講座・主任教授
Jan A. Staessen Leuven 大学循環器疫学・
名誉教授
神出 計 大阪大学大学院医学系研究科
総合ヘルスプロモーション科学
講座・教授
楽木 宏実 大阪大学大学院医学系研究科
老年・総合内科学・教授
野口 雄一 埼玉医科大学内分泌糖尿病内科・
講師
片山 茂裕 埼玉医科大学・理事
三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座
公衆衛生学部門・教授
浅山 敬 帝京大学医学部衛生学
公衆衛生学講座・講師

VII. 参考文献

- 1) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014;37:253-390.
- 2) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
- 3) Imai Y, Kario K, Shimada K, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertens Res* 2012;35:777-795.
- 4) Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, et al. Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001591.
- 5) Asayama K, Brguljan-Hitij J, Imai Y. Out-of-office blood pressure improves risk

- stratification in normotension and prehypertension people. *Current hypertension reports* 2014;16:478.
- 6) Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
 - 7) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-1315.
 - 8) Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-964.
 - 9) Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007;50:1019-1025.
 - 10) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009;32:3-107.
 - 11) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
 - 12) Asayama K, Sato A, Ohkubo T, et al. The association between masked hypertension and waist circumference as an obesity-related anthropometric index for metabolic syndrome: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2009;32:438-443.
 - 13) Fujiwara T, Nishimura T, Ohkubo T, et al. Rationale and design of HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Blood Press Monit* 2002;7:77-82.
 - 14) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2012;35:1102-1110.
 - 15) Kamide K, Asayama K, Katsuya T, et al. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics* 2013;14:1709-1721.
 - 16) Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA, et al. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. *J Hypertens* 2013;31:1593-1602.
 - 17) Chonan K, Kikuya M, Araki T, et al. Device for the self-measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press Monit* 2001;6:203-205.
 - 18) Aoki Y, Asayama K, Ohkubo T, et al. Progress report on the HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:119-127.
 - 19) Saito S, Asayama K, Ohkubo T, et al. The second progress report on the Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study. *Blood Press Monit* 2004;9:243-247.
 - 20) Hosohata K, Saito S, Asayama K, et al. Progress report on The Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study: status at February 2004. *Clin Exp Hypertens* 2007;29:69-81.
 - 21) Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2008.

- 22) Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-1357.
- 23) Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;31:1014-1020.
- 24) Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens* 2005;23:1653-1660.
- 25) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the JNC-7 classification: the Ohasama study. *Stroke* 2004;35:2356-2361.
- 26) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-209.
- 27) Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-1269.
- 28) Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertens Res* 2012;35:796-799.

積極的脂質低下療法による不安定プラークの検討

—血管内視鏡と血管内超音波法 (IVUS) によるプラークの評価—

日本大学病院・顧問

医療法人社団博栄会 赤羽中央病総合病院・特別顧問

齋藤 穎

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野・主任教授

平山 篤志

I. 緒言

ストロングスタチン類を用いた積極的低下比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法により、心血管死亡率および心血管疾患の有病率が低減することがこれまでに明らかになっている [1-3]。多数の多施設共同試験から、スタチン療法により血管内超音波法 (IVUS) を用いて測定されるプラーク容積を退縮させることができることが明らかになってきた [4-6]。また、スタチンは、IVUS をはじめとする毛管内イメージングを用いた観察では、プラーク安定性も増大させることがわかった [7-12]。これらの報告は、カラーマッピング IVUS または血管内視鏡の所見から、スタチン投与によって脂質領域または壊死成分が低減し、冠動脈プラーク内の線維組織含量または線維性被膜の厚さが増大が示唆されたものであり、現在、ストロングスタチンによる積極的脂質低下療法の必要性が高まっており、 [13-15]。

「脂質低下作用が強いほど、プラークの安定化・退縮するため、アウトカムにも好影響をあたえる」という原理は広く受け入れられている。しかし、この概念を直接裏付ける血管内イメージング試験はほとんどない。SATURN 試験では、LDL-C の追跡レベルの異なるロスバスタチンとアトルバスタチンの比較においては血管内プラークの容積割合 (同試験の主要評価項目の一つ) に有意な減少は認められないことが示された [6]。

米国心臓病学会 (ACC)・米国心臓協会 (AHA) の 2013 年版ガイドラインでは、もはや目標値を

設定して LDL-C 値を低下させることを推奨していない [14]。さらに、プラークの不安定性に関して同一スタチンで異なる用量を比較した試験はない。

著者らはこれまでに、冠動脈内視鏡と IVUS の両方を用いてスタチン類が冠動脈プラークに与える影響を報告した。TWINS 試験 [7] と TOGETHAR 試験 [8] では、プラークの安定性と容積退縮は非並行的に生じる可能性があることを示唆した。

したがって、本試験の目的は、高用量ロスバスタチン投与群と低用量ロスバスタチン投与群にランダム化してストロングスタチンの容量の違いによるプラーク容積およびプラークの性状変化を IVUS と血管内視鏡を用いて比較することである。

II. 対象・方法

本試験は、前向き非盲検無作為化並行群間比較試験である。安定狭心症または無症候性心筋虚血に脂質異常症を合併した患者で以下の基準を満たす合計 56 例を本試験に登録した。

選択基準として、(1) 経皮的冠動脈インターベンションの施行を予定している患者、(2) 血清 LDL-C 値 100 mg/dL 以上の脂質異常症の患者、(3) 黄色グレード 2 以上の黄色プラークを有する患者、(4) 年齢 20~75 歳の患者、とした。

登録された患者は、割付因子を性別、年齢および過去のスタチン使用の有無とし、最小化法にて、

1対1の割合でロスバスタチン 20 mg/日投与の高用量投与群 (H 群) とロスバスタチン 2.5 mg/日投与の低用量投与群 (L 群) のいずれかに割付けた。割付け結果は、コアラボでの血管内視鏡および IVUS 所見の評価に関与する関係者全員には盲検化した。

0 週、48 週および 96 週時に血管内視鏡および IVUS を実施し、試験開始の 4 週間以上前とベースライン時 (0 週) のほか、4 週、48 週および 96 週時または試験中止時に血液検査を実施した。

本試験の除外基準は、急性冠症候群発症から 24 時間以内の患者、48 時間以内に血行再建術が必要となる患者、家族性高コレステロール血症の患者、あるいは二次性高コレステロール血症の患者、高トリグリセリド血症 (≥ 400 mg/dL)、コントロール不良糖尿病 (HbA1c 値 $\geq 8.0\%$)、スタチン類に対する不耐性または禁忌、重度な肝機能障害・腎機能障害 ($\text{Cr} \geq 2.0$ mg/dL または $\text{CCr} < 30$ mL/分) および血液透析患者とした。

本試験の試験実施計画書は、日本大学医学部附属板橋病院、日本大学付属練馬光が丘病院、大阪警察病院および尼崎中央病院の施設内倫理審査委員会の承認を得た。被験者は、本試験の目的および手順について十分な説明を受け、本試験への参加について文書による同意を取得した後に試験に登録した。血管内視鏡の黄色グレード判定は、患者の診療に関与していない独立した専門家として、愛媛県立今治病院ならびに国立循環器病研究センターのコアラボにおいて実施した。また、IVUS 容積分析は、患者プロファイルを知らない独立した専門家として、日本大学医学部内科学系先端心血管画像解析学分野ならびに公益財団法人 心臓血管研究所附属病院 (東京) のコアラボにおいて実施した。データ安全性モニタリング委員会は、参加者の安全性を保証し、データの収集および管理の品質を維持するために、本試験の実施について審査した。本試験は、公益財団法人 日本心臓財団および公益財団法人 循環器病研究振興財団の研究助成により実施した。

1. 非血流遮断型血管内視鏡 - 方法と評価 -

0 週 (ベースライン)、48 週および 96 週時に冠動脈造影、IVUS および血管内視鏡を実施して、プラークの安定性と退縮を評価した。

「ビジブル」ファイバー・イメージングシステム (FT-203F、ファイバーテック社製、東京) と

コンソール (インターテック・メディカルズ社製、大阪) を用いて血管内視鏡観察を実施した。近位閉塞バルーンの使用しない技術 (非遮断性) を用いて、冠動脈造影の直後にベースライン時の血管内視鏡画像を取得した [10-20]。これらの画像を使用して血管内視鏡検査のための主要な冠動脈病変を選択し、デジタルビデオテープに記録した。黄色プラークの評価は、4 段階 (すなわち、0 : 白色、1 : 淡黄色、2 : 黄色、3 : 濃黄色) に基づいて行なった 8)。各被験者についてベースライン時の黄色調の最大グレードを判定した。48 週時に、ベースライン時に黄色調グレードが最大であったプラークの位置をベースライン時の値として使用した側枝の位置と比較してその位置を血管内視鏡で確認した。色調グレードは、患者プロフィールと画像の取得時期を盲検化して血管内視鏡画像を審査する研究責任医師 2 名が独立して判定を行なった。この 2 名の審査者の判定が一致しなかった場合は、プラークの色調を再評価したが、さらにその再評価が一致しない場合は、合意に達するまで 2 名で検討して解決した。

2. IVUS 測定 - 方法と測定 -

ニトログリセリン 100~300 μg を冠動脈内投与した後、2.6-Fr 40-MHz Atlantis Pro IVUS カテーテルと Clear View イメージングシステム (ボストン・サイエンティフィック社製、米国マサチューセッツ州ナティック) を用いて IVUS イメージングを実施した。IVUS プロブを標的病変のできるだけ近くまで挿入し、速度 0.5 mm/秒で自動的に引き戻す間に画像を取得し、DVD ディスクに記録した。ベースライン時と 48 週時に、病変部位の長さ 5~10 mm の分節を用いて標的病変容積の IVUS 測定を実施した。血管内視鏡の場合と同様に、経皮的インターベンション部位 (ステント留置部位) またはその部位からの距離が 5 mm 未満のプラークは IVUS 手順の対象外とした。ベースライン時の IVUS 検査では、分析対象とした分節には、同時に記録した蛍光透視法と側枝の部位から判断して黄色度が最大のプラークを含めた。48 週および 96 週時に実施した IVUS 検査時には、側枝、石灰化またはステント端を以前に報告した TWINS 試験における目印として利用し、対象となる分節の位置を決めた [7]。内腔と外弾性板 (EEM) をトレースしてプラーク部分描出し、3-D 分析システム (echoPla

que2、INDEC システムズ社製、米国カリフォルニア州) を用いて、0.08 mm ごとの分節のデジタル化した横断面上に半自動的に描出した。過去の報告に記載したとおり、分節に対するアテローム領域を合計して($\Sigma(\text{EEM CSA} - \text{内腔 CSA})$)、総アテローム容積 (TAV) を算出した (18)。計算式 $100 \times \{\text{TAV}(\text{追跡調査時}) - \text{TAV}(\text{ベースライン時})\} / \text{TAV}(\text{ベースライン時})$ を用いて TAV の変化率を計算した。患者の診療に関与していない医師が IVUS 容積の測定を行った。別の日に、患者の個人情報や個々の画像の取得時期について盲検化したコアラボとは関係のない独立した別の研究責任医師が、ベースライン時および 48 週時の標的病変分析の正確さについて評価した。

多変量解析では、IVUS で容積および色調グレードが最大の代表的なプラーク 1 個のみを選択した。

3. 主要評価項目

主要評価項目は、ベースライン時と 48 週時における血管内視鏡で見た黄色調グレードの変化量と IVUS によって測定した TAV および %TAV の変化量とした。検査値の各変数について重回帰分析を実施して、どの要素がプラークの安定化と退縮の独立予測因子となっているか探索した。

4. 統計

有効性の解析 (主要評価項目) には最大の解析対象集団 (FAS) を用いた。過去の試験での高強度スタチンを用いた積極的脂質低下療法施行後のプラークの黄色調グレードの変化に基づいて、症例数を算定した (7)。選択的 PCI を受けている黄色プラークの黄色グレード 2 以上の患者を対象として積極的脂質低下療法アプローチを施行した試験では、高強度スタチン処方後の LDL-C の低下率および色調グレードの平均低下度はそれぞれ 40.2% および 0.6 であった。この結果に基づいて、H 群および L 群における LDL-C の低下率はそれぞれ 50% および 35%、色調グレードの低下度はそれぞれ 0.9 および 0.3 で標準偏差は 0.7 と推定した。この推定の下では、両側有意水準 5% かつ検出力 80% で 2 群間の色調グレードの変化量の差を検出するためには各群に被験者 21 例が必要となる。対象集団は、試験期間中の中止、

脱落を考慮に入れて各群 25 例ずつとした。FAS は、(1) 治療薬の投与を受けなかった被験者、(2) 無作為化後のデータが全くない被験者、

(3) 登録基準違反、(4) 割り当てられていない治療を受けた被験者を除き、無作為化された全被験者を対象とした。

連続データは、2 標本 t 検定またはウィルコクソンの順位和検定を用いて両群間で比較し、1 標本 t 検定またはウィルコクソンの符号付順位和検定を用いてベースライン時と治療後の比較を行なった。カイ 2 乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて両群間のカテゴリカルデータを比較した。各変数に段階的重回帰モデルを適用して、どの要素がプラークの安定性およびプラーク退縮の独立予測因子となるかを特定した。被験者 1 例に対して複数のプラークが登録された場合は、両群間の比較にはネスト共分散解析 (ANCOVA) を使用した。段階的アルゴリズムについて、 $p=0.1$ をモデルへの入力用に設定し、 $p=0.1$ をモデルにそのまま残して、95% 信頼区間 (CI) でそれぞれの回帰係数を算出した。p 値は両側とし、有意水準は 5% とした。すべての統計解析には SAS システムバージョン 9.2 (SAS インスティテュート社製、米国ノースカロライナ州ケリー) を使用した。

III. 結果

1. 被験者の内訳

本試験は、2010 年 9 月に日本で開始し、48 週時の評価後に独立データモニタリング委員会の助言に基づいて 2013 年 4 月に終了した。同委員会からは、H 群では 48 週時のプラーク容積の減少が L 群よりも有意に大きいため、本試験を継続して実施することは L 群に対して不利になる可能性があるとして指摘された。このため、48 週が本試験の最終評価時点となったため、48 週までの試験データを分析した。本試験の被験者の内訳を図 1 に示す。

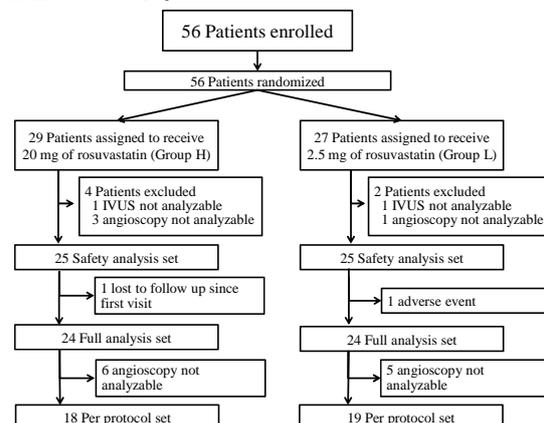


図 1. 本試験の患者の内訳を示した。適格患者 56 例（高用量 [H] 29 例、低用量 [L] 27 例）を登録した。最終的には、合計 37 例（H：18 例、L：19 例）が試験を完了した。

適格患者合計 56 例（H 群：n=29、L 群：n=27）を登録した。ベースライン時、IVUS を 2 例（H 群：n=1、L 群：n=1）に対して、血管内視鏡を 4 例（H 群：n=3、L 群：n=1）に対して実施することができなかった。そのため、安全性の解析対象集団は IVAS 未実施例、血管内視鏡未実施例を除く、各群 25 例計 50 例とした。L 群では 1 例が有害事象（不安定狭心症）のために中止し、H 群では 1 例が追跡不能となったため IVUS または血管内視鏡を施行できなかった。したがって、48 週時に追跡調査例数は 2 群で計 48 例となった（H 群：n=24、L 群：n=24）。H 群の被験者 6 例および L 群の被験者 5 例の血管内視鏡記録については、画像では内膜表面が明確に観察できなかったため、解析することができなかったため、試験完了例は 2 群で 37 例となった（H 群：n=18、L 群：n=19）。

3. 検査値パラメータ（表 2）

表 2. ベースライン時および追跡調査期間中の検査値

	群	0 週時		48 週時		変化率 (%) (0 週対 48 週)		P 値	H 群対 L 群 P 値
		(平均±標準偏差 [SD])		(平均±標準偏差 [SD])		平均±標準偏差 (SD)			
LDL-C (mg/dL)	H	130.3	± 25.5	61.7	± 16.5	-50.1	± 18.8	<0.001	0.006
	L	130.9	± 28.5	89.7	± 29.0	-30.3	± 22.2		
HDL-C (mg/dL)	H	45.3	± 9.7	47.7	± 9.3	6.6	± 14.7	0.073	0.810
	L	44.6	± 13.0	47.7	± 14.4	8.2	± 22.3		
TG (mg/dL)	H	132.5	± 56.4	111.4	± 53.4	-10.8	± 33.0	0.181	0.299
	L	138.9	± 95.2	120.8	± 54.6	11.7	± 84.6		
MDA-LDL (U/L)	H	193.1	± 54.2	95.4	± 20.0	-43.7	± 31.2	0.000	0.008
	L	170.3	± 59.5	133.7	± 39.3	-16.1	± 28.5		
s-Cr (mg/dL)	H	0.822	± 0.22	0.796	± 0.224	-3.337	± 10.526	0.196	0.338
	L	0.785	± 0.267	0.769	± 0.181	1.126	± 16.583		
e-GFR (mL/分 1.73m ²)	H	70.72	± 13.95	74.78	± 20.704	5.476	± 16.123	0.168	0.471
	L	79.88	± 19.88	79.08	± 17.599	1.483	± 17.162		
hs-CRP (mg/L)	H	0.200	± 0.163	0.070	± 0.102	-51.209	± 71.868	0.008	0.211
	L	0.225	± 0.196	0.090	± 0.120	15.267	± 209.772		
HbA1c (NGSP) (%)	H	6.31	± 1.29	6.07	± 0.79	-2.18	± 10.43	0.388	0.683
	L	6.23	± 0.79	6.15	± 0.75	-1.04	± 5.89		
LDL-C/HDL-C	H	2.98	± 0.81	1.37	± 0.53	-0.53	± 0.20	<0.001	0.016
	L	3.12	± 0.91	2.05	± 0.91	-0.32	± 0.29		

eGFR：推算糸球体濾過量、HbA1c (NGSP：国際標準値)：糖化ヘモグロビン、HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール、MDA-LDL：マロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白、TG：トリグリセリド

2. 患者背景

ベースライン時の患者背景および併用薬（表 1）には両群間に有意な差は認められなかった。

表 1. 患者背景

	H 群	L 群	P 値
患者数 (N)	18	19	---
男性の数	13 (72.2)	16 (83.3)	0.44
年齢	65.1±10.1	63.8±8.5	0.683
体格指数	25.4±3.0	25.3±3.5	0.909
喫煙歴	8 (44.4)	10 (52.6)	0.746
家族歴	5 (27.8)	5 (26.3)	1.000
高血圧既往歴	15 (83.3)	15 (78.9)	1.000
狭心症既往歴	15 (83.3)	15 (78.9)	1.000
心筋梗塞既往歴	3 (16.7)	4 (21.1)	1.000
糖尿病既往歴	7 (38.9)	10 (52.6)	0.515
併用薬			---
ACE-I または ARB	5 (27.8)	9 (47.4)	0.313
DPP-4 阻害薬	2 (11.1)	3 (15.8)	1.000
インスリン抵抗性改善薬	0 (0)	1 (5.3)	1.000
スタチン類	8 (44.4)	6 (31.6)	0.508

データは、数 (%) で示す。連続変数は、平均±標準偏差 (SD) で報告する。

ACE-I：アンジオテンシン変換酵素阻害剤-I、ARB：アンジオテンシン II 受容体遮断薬、DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ-4、H：高用量、L：低用量を指す。

LDL-C 値は、H 群ではベースライン時の 130.3 ± 25.5 mg/dL から 48 週時の 61.7 ± 16.5 mg/dL に、L 群ではベースライン時の 130.9 ± 28.5 mg/dL から 48 週時の 89.7 ± 29.0 mg/dL に大幅に低下した。LDL-C 値の変化率 (H 群の-50.1% 対 L 群の-30.3%) および MDA-LDL 値の変化率 (H 群の-43.7% 対 L 群の-16.1%) は、両群間に有意な差が認められた。さらに、48 週時の LDL-C 値は、H 群の方が L 群よりも有意に低かった。このほかの脂質パラメータについては、両群間でほぼ同等の値であった。

eGFR、高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) および HbA1c 値の変化率には両群間に差が認められなかった。

4. 血管内視鏡評価

黄色調の平均色調度ではわずかである (H 群ではベースライン時 2.0 ± 0.7 で 48 週時には 1.5 ± 0.9 、L 群ではベースライン時 2.0 ± 0.8 で 48 週時には 1.6 ± 1.0 、図 2) となりベースラインからの有意な黄色度の低下が見られた。しかし、色調度の変化率には両群間に有意な差はなかった (H 群では-21.5% に対して L 群では-16.4%、図 3)。

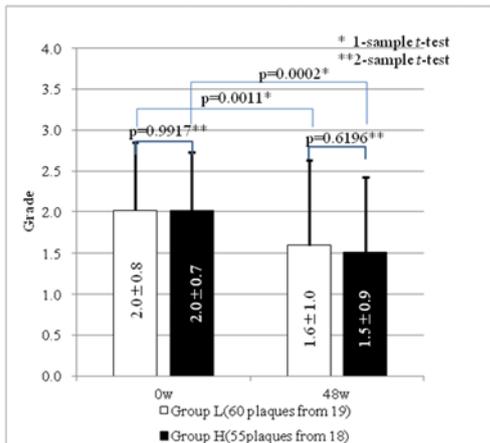


図 2. 黄色プラークの平均色調度 (平均±標準偏差 [SD]) を示した。血管内視鏡による黄色プラークの評価は 4 段階尺度 (すなわち、0: 白色、1: 淡黄色、2: 黄色、3: 濃黄色) に基づいて行なった。両群のベースライン時から追跡調査期間までのプラークの平均色調度の変化を示した。両群とも、ベースライン時から 48 週までに色調度は低下した。

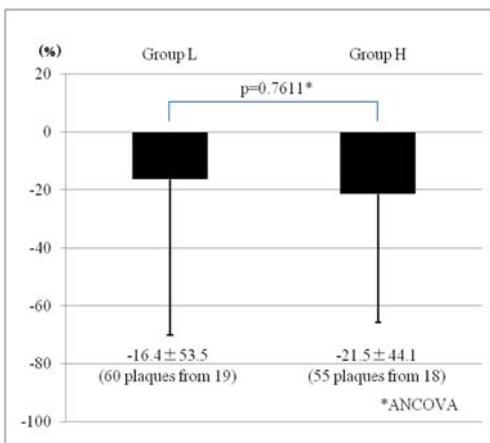


図 3. 両群のベースライン時から追跡調査期間までの黄色プラークの色調度における変化率を示した。色調度の変化率には両群間に差はなかった (L 群: 被験者 19 例からプラーク 60 個、H 群: 被験者 18 例からプラーク 55 個)。

血管内視鏡で判定した色調度の変化と患者背景 (ベースライン時の血清バイオマーカーを含む) との関係の多変量解析 (表 3a) から、スタチンによる治療歴、狭心症、心筋梗塞および HbA1c 値をプラーク退縮抵抗性に関連する有意な独立因子であると特定した。

表 3. プラークの色調および容積の変化に対する多変量回帰分析

(a) 黄色プラークの色調度の変化に対する重回帰				
説明変数	係数	(95%信頼区間 [CI])	確率	標準化係数
年齢	0.0354	(0.0047-0.0661)	0.0252	0.3686
過去のスタチン使用 (0, 1)	0.8428	(0.2808-1.4047)	0.0046	0.4565
狭心症既往歴 (0, 1)	0.8388	(-0.0274-1.7051)	0.0572	0.3744
心筋梗塞既往歴 (0, 1)	1.1932	(0.356-.0303)	0.0067	0.5326
ベースライン時の HbA1c 値 (定数)	0.2641	(-0.0267-0.5549)	0.0734	0.2667
	-5.766	(-8.3189-3.2144)	0.0001	
決定係数 (R ²)	0.4293			
自由度調整済み決定係数	0.3342			
数 (N)	36			

5. IVUS 容積分析

H 群では 0 週から 48 週までにプラーク容積および血管容積の有意な減少が認められたが、L 群では認められなかった (図 4)。プラーク容積の低下率、内腔容積の変化率および血管容積の変化率は H 群の方が有意に大きかった (図 5)。しかし、内腔容積は両群のいずれにおいても 0 週から 48 週まで変化がなかった (図 4)。

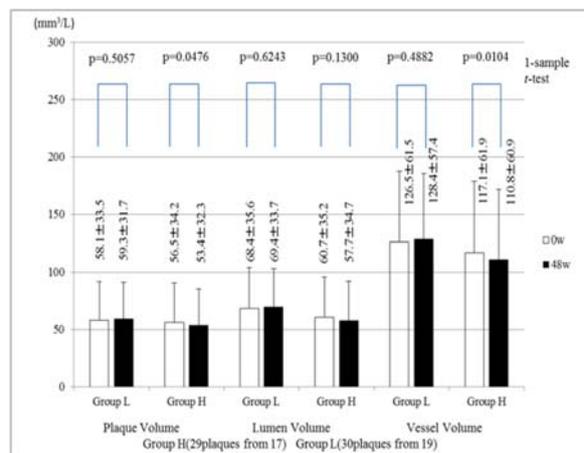


図4. IVUS測定値 - 両群のIVUS容積測定にみる変化を示した。H群では0週から48週までにプラーク容積が有意に減少したが、L群では変化は認められなかった（H群：被験者17例からプラーク29個、L群：被験者19例からプラーク30個）。両群とも、内腔容積に変化はなかった。H群では血管容積が有意に減少した（ $p=0.0476$ ）が、L群では変化は認められなかった（ $p=0.5057$ ）。

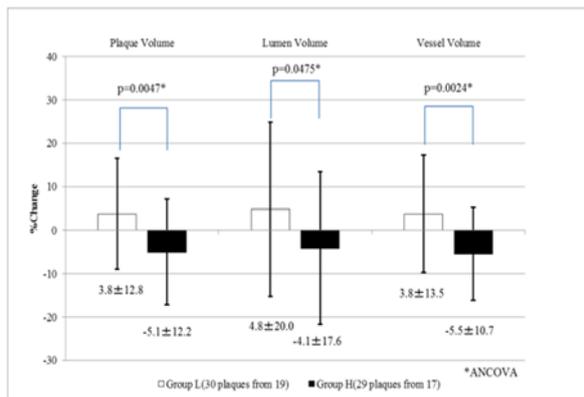


図5. 両群のベースライン時から追跡調査期間までのIVUS容積変数にみる変化率を示した。プラーク、内腔および血管の容積にみる変化率は、H群の方がL群よりも有意に低下した（プラーク容積（L群対H群） 3.8 ± 12.8 対 -5.1 ± 12.2 、 $p=0.0047$ 、内腔容積： 4.8 ± 20.0 対 -4.1 ± 17.6 、 $p=0.0475$ 、血管容積： 3.8 ± 13.5 対 -5.5 ± 10.7 、 $p=0.0024$ ）。

IVUSによって測定したプラーク容積の変化と患者背景（ベースライン時の血清バイオマーカーを含む）との関係の多変量解析（表3b）から、ロスバスタチンの高用量投与およびトリグリセリド高値をプラーク退縮に影響を与える独立因子として特定した。

表3. プラークの色調および容積の変化に対する多変量重回帰分析

(b) プラーク容積の変化率 (%) に対する重回帰				
説明変数	係数	(95%信頼区間 [CI])	確率	標準化係数
群 (L: 0, H: 1)	-7.75	(-14.4437 - -1.0685)	0.0244	-0.362
ベースライン時のTG値	-0.04	(-0.0889 - -0.0026)	0.0385	-0.330
(定数)	7.322	(-0.2285 - 14.8731)	0.0569	
決定係数 (R^2)	0.225			8
自由度調整済み決定係数	0.178			9
数 (N)	36			

IV. 考察

本試験では、ロスバスタチンは高用量であっても低用量であっても追跡調査期間48週間にわたってプラークの安定性を増大させることのほか、安定冠動脈疾患患者では高用量ロスバスタチンの方が低用量ロスバスタチンよりもプラーク容積の退縮に有効であることが明らかにされた。本試験は、高強度スタチンの用量が異なればIVUSおよび冠動脈内視鏡の両方を用いて評価したプラークの特徴に与える影響が異なることを示す初めての試験である。このことは、冠動脈疾患患者の治療においては、投与量だけではなくスタチンの強度（高強度、中強度または低強度）も重要であることを示唆するものであると考えられる。

1. プラークの色調に対するロスバスタチンの影響

冠動脈の血管内視鏡観察では、動脈硬化性病変は黄色を呈し、その異なる色調に応じてグレード評価されている[16]。黄色調が強いほど、あるいはグレードが高いほどプラークは破裂しやすく、血栓を形成する傾向があるため、不安定であるとみなされる。本試験では、ロスバスタチンの高用量投与群においても低用量投与群においても同程度に、プラークの黄色度は有意に低下し、脆弱性プラークの安定性が増大した。Hongらは、バーチャル・ヒストロジー血管内超音波法（VH-IVUS）を用いてシムバスタチンおよびロスバスタチンが冠動脈プラークの特徴に与える影響について検討し[17]、シムバスタチンではプラークに定性的変化は認められなかったのに対して、ロスバスタチンを用いて治療を施行した患者では壊死性コアの容積が減少し、脂質に富んだ線維性組織の容積が増大した。Hongらのデータは、著者らのデータとは少し矛盾していると思われる。

著者らの所見に対してはいくつかの説明が可能である。第1に、低用量ロスバスタチンであってもプラークの安定化には十分であると考えられる。第2に、プラークの安定化は多面的効果によるものであってLDL-Cに依存する機序ではないと考えられる。第3に、両群間のプラークの安定化にみるわずかな差は血管内視鏡を用いて評価することはできないと思われる。プラーク表面の黄色調のグレードは、その脂質含量と線維性被膜の厚さによって決まることがこれまでに明らかにされている。そのため、冠動脈の血管内視鏡

検査はプラークの表面に限られる。それでもなお、ロスバスタチンが（用量に関係なく）プラークを安定させたことは強調すべきである。

2. プラーク容積に対するロスバスタチンの影響

血管内視鏡データとは対照的に、IVUS データは H 群でプラーク容積が有意に大幅に退縮したことを示しており、ロスバスタチンによって誘発される退縮が用量依存性または LDL-C 値依存性であることを示唆している。

COSMOS 試験[18]では、追跡調査時の平均 LDL-C 値が 82.9 ± 18.7 mg/dL まで低下した。したがって、安定冠動脈疾患を来した日本人患者では、ロスバスタチンを用いた高用量スタチン療法によって有意な冠動脈プラークの退縮が認められた。COSMOS 試験と本試験から、プラーク容積の退縮はスタチンの強度とは関係なく、LDL-C 値依存性であることが示唆された。ロスバスタチンには、プラーク容積の退縮に与える用量依存性と多面的効果の両者が考えられるが、さらに明確にする必要がある。

3. ロスバスタチンにおけるプラークの安定化および退縮の機序

病理学的所見から、スタチン療法はマトリクス・メタロプロテアーゼ活性、アポトーシスのほか、マクロファージ、泡沫細胞、脂質または壊死片および細胞外脂質の局所的蓄積を低減することにより、コラーゲン含量および線維性被膜の厚さを増大させることが明らかにされてきた[19, 20]。

本試験（高用量群においてのみ）では、HDL-C 値は有意に上昇し、MDA-LDL 値は有意に低下した。これは、LDL-C の肝臓への逆輸送が強化され、動脈硬化を促進する LDL-C の酸化が有意に弱まったことを示唆しており、著者らのデータを説明することができると思われる。

IVUS と血管内視鏡を用いたヒトを対象とした過去の試験から、スタチンは脂質または壊死組織を低減させ、線維性被膜が占める領域を増大させることができることも明らかにされている[9-12,21]。これまで、プラークの色調が線維性被膜厚およびプラークの脂質含量の指標であると推測されてきた。Nasu らは、VH-IVUS を用いて、フルバスタチンがプラーク容積と線維脂肪組織含量を有意に低減することのほか、線維脂肪容積の変化は LDL コレステロール値の変化および

hs-CRP 値の変化と有意に相関していることを明らかにした[20]。これらの報告は、スタチンによって誘発される冠動脈プラークの安定化を裏付けている。プラーク容積の変化は上記のすべての組織特性にみる変化を反映している。そのため、色調および容積の変化に対するロスバスタチンの影響は著しく異なる可能性がある。

3D 後方散乱波血管内超音波法(3D-IB IVUS)を用いて、Kawasaki らは、スタチン療法から 6 ヶ月以上経過後プラーク容積に有意な変化はなかったが脂質が有意に低減したことを明らかにした 9)。TWINS 試験[7]の所見に加えて、著者らの所見から、スタチンはプラーク容積の変化を引き起こす前にプラーク成分の変化を引き起こす場合があることが示唆された。このことも著者らのデータを説明するものであると思われる。

プラークの安定化の根底にあるメカニズムは、HDL-C によるコレステロール除去のみではなく、マクロファージによる壊死片および脂肪に富む蛋白の除去にも関係があると考えられる 20)。しかし、本試験の多変量解析では、HDL-C 値の変化と hs-CRP 値の変化との間には何の関係も認められなかった。

光干渉断層計(OCT)を用いて、Takarada らは、黄色度が線維性被膜の厚さとプラーク内の脂質含量に相関していることを明らかにし[11]、急性心筋梗塞の発現後 9 ヶ月にわたってスタチンを投与したところ線維性被膜厚が有意に増大した（対照群と比べて）ことを示した。これは、黄色度にみる変化はプラークの安定性を示すものであるという本試験における著者らの所見を裏付けるものであると思われる。

4. 評価

本試験は非盲検試験であったため、研究責任医師らは各被験者に投与したロスバスタチンの用量を認識していた。この認識により、プラークの定性的評価および定量的評価にバイアスが生じる可能性があった。しかし、このバイアスの可能性を排除するために、独立したコアラボに依頼して内視鏡所見の評価を実施し、IVUS を用いて血管の特徴を評価した。さらに、治療の割り付けおよびデータの収集時期を知らない独立した評価者（研究責任医師ではない）を盲検化して、プラークの色調の評価を依頼した。

V. 結 論

高用量ロスバスタチンも低用量ロスバスタチンも、安定冠動脈疾患患者においてプラークを安定化させた。ただし、プラーク容積の減少においては、高用量ロスバスタチンの方が低用量ロスバスタチンよりも効果が認められた。

VI. 研究協力者

高山 忠輝 日本大学医学部内科学系
循環器内科分野・准教授
小松 誠 尼崎中央病院心臓血管センター・
センター長（現・社会福祉法人大阪
暁明館病院循環器内科）
上田 恭敬 大阪警察病院・循環器科・部長
（現・国立大阪医療センター
循環器内科）
福島 聖二 日本大学医学部内科学系
循環器内科分野
廣 高史 日本大学医学部内科学系
循環器内科分野・診療教授
平山 篤志 日本大学医学部内科学系
循環器内科分野・主任教授
齋藤 穎 敬愛病院・理事長
（現・日本大学病院 顧問、
医療法人社団博栄会
赤羽中央総合病院 特別顧問）

VII. 参考文献

- 1) C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al., Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators, Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 : 1495-1504
- 2) J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters, et al, Treating to New Targets (TNT) Investigators, Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease, N. Engl. J. Med. 2005 ; 352 : 1425-1435
- 3) P. Barter, A.M. Gotto, J.C. LaRosa, et al, Treating to New Targets Investigators, HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events, N Engl. J. Med. 2007 ; 357 : 1301-1310
- 4) S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen, et al, REVERSAL Investigators, Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial, JAMA 2004 ; 291 : 1071-1080
- 5) S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi, et al, ASTEROID Investigators, Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial, JAMA 2006 ; 295 : 1556-1565
- 6) S.J. Nicholls, C.M. Ballantyne, P.J. Barter, et al, Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease, N. Engl. J. Med. 2011 ; 365 : 2078-2087
- 7) A. Hirayama, S. Saito, Y. Ueda, et al, Qualitative and quantitative changes in coronary plaque associated with atorvastatin therapy, Circ. J. 2009 ; 73 : 718-725
- 8) K. Kodama, S. Komatsu, Y. Ueda, et al, Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound--the TOGETHAR trial, Circ. J. 2010 ; 74 : 1922-1928
- 9) M. Kawasaki, K. Sano, M. Okubo, et al, Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound, J. Am. Coll. Cardiol. 2005 ; 45 : 1946-1953
- 10) K. Hattori, Y. Ozaki, T.F. Ismail, et al, Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS, JACC Cardiovasc. Imaging 2012 ; 5 : 169-177
- 11) S. Takarada, T. Imanishi, K. Ishibashi, et al, The effect of lipid and inflammatory

- profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound, *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010 ; 3 : 766-772
- 12) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Z.Reiner, A.L. Catapano, et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur. Heart J.* 2011 ; 32 : 1769-1818
- 13) N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein, et al, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2014 ; 129 (25 Suppl. 2) : S1-S45
- 14) T. Teramoto, J. Sasaki, S. Ishibashi, et al, Japan Atherosclerosis Society, Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version, *J. Atheroscler. Thromb.* 2013 ; 20 : 517-523
- 15) Y. Ueda, M. Asakura, O. Yamaguchi, et al, The healing process of infarct-related plaques: Insights from 18 months of serial angiographic follow-up, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001 ; 38 : 1916-1922
- 16) M.K. Hong, D.W. Park, C.W. Lee, et al, Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis, *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009 ; 2 : 679-688
- 17) T. Takayama, T. Hiro, M. Yamagishi, et al, COSMOS Investigators, Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS), *Circ. J.* 2009 ; 73 : 2110-2117
- 18) S.J. Nicholls, A. Hsu, K. Wolski, et al, Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010 ; 55 : 2399-2407
- 19) K.J. Williams, J.E. Feig, E.A. Fisher, Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature, *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008 ; 5 : 91-102
- 20) K. Nasu, E. Tsuchikane, O. Katoh, et al, Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound, *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009 ; 2 : 689-696

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

熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科・教授
小川久雄

I. 諸言

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

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

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

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

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

本研究では、これまでの基礎研究を踏まえて ROS による血管内皮をはじめとした様々な臓器障害の関与メカニズムを様々な循環器疾患病態モデル動物を用いて検討する基礎検討と、実際のヒト病態における ROS 関与の有無を新しいバイオマーカーを用いて臨床的に検討するトランスレーショナル・リサーチを展開する。

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

II. 対象・方法

本研究では主に下記の研究を同時進行的におこなっていく。

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

上記①に関しては、近年では実際の臨床病態での ROS 関与について検討しており、ROS のひとつである Hydroperoxide の代謝物を新しい ROS マーカーである d-ROM ; derivatives of reactive oxygen metabolites として専用の測定器を用いて定量し、循環器疾患との関与ならびに予後予測マーカーとしての有用性を既存の ROS マーカー (8-OHdG など) と比較検討をおこなう。

d-ROM に関しては、これまでも様々な疾患での有用性が散見されているが、循環器疾患への関与はそう多くない。心房細動に対する経皮的カテーテルアブレ

ーション後の再発に対してこれが有用な予測ツールになりうる報告がなされたが 11)、他の循環器疾患におけるある程度のボリュームをもつ臨床研究はまったくなされていない。これまでの既存の ROS 測定法と違い、d-ROM テスト (Diacron srl, Grosseto, Italy) は少量の血液で測定でき、測定時間も専用の測定機器 (F.R.E.E.; Diacron srl) で 5 分あまりででき、測定手技もシンプルのため検者間でバイアスがかかる可能性はない。その有用性と信頼性についてもほぼ確立されているといえるため 12,13)、本研究ではこのツールを測定デバイスとして用いている。

これまで我々は、以下の 3 つの循環器疾患における d-ROM 測定の有用性をそれぞれ報告している。

(研究 1-1) 心拡張不全での eNOS アンカッピングによる ROS の関与の臨床的検討 14)

(研究 1-2) 慢性腎臓病 (CKD; chronic kidney disease) 患者での血管内皮機能障害ならびに ROS の関与の臨床的検討 15)

(研究 1-3) 冠動脈疾患 (CAD; coronary artery disease) 患者での ROS の関与の臨床的検討 16)

また現在も、慢性心不全患者を、心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFNEF; Heart failure with non-reduced left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し、心不全重症度 (NYHA 分類) との相関や心血管イベントの予測マーカーとなるかを検討しており、HFNEF と HFREF での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、それぞれの心不全病態にあわせた新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

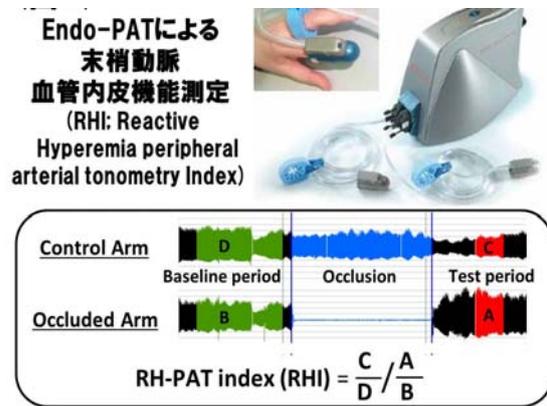
・研究の方法：

当科入院の慢性心不全患者において入院時あるいは心臓カテーテル検査施行時に採血を行い、既存のバイオマーカーのほか ROS マーカー (血中 d-ROM、尿中 8-OHdG など) を測定する。

さらに血管内皮機能の指標としては、新しい非侵襲的な生理的血管内皮障害測定装置である Endo-PAT2000 (図 1) を用いて客観的・定量的に測定をおこなう 17)。これにて、現在注目され新たな治療法の確立が急務である循環器疾患である心拡張不全心不全 (HFNEF)、あるいは左室収縮低下型心不全

(HFREF) に対する血管内皮機能障害の関与、ならびに ROS を中心とした関与機序の検討を行う。

図 1 Endo-PAT2000 による末梢血管内皮機能の定量化



・法令等の順守への対応：

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

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

研究②に関しては、主に以下のような基礎研究をおこなっていく。

(実験) 左室収縮保持型心不全 (HFNEF) における ROS ならびに線維化促進因子: galectin-3 の関与機序の検討

・研究の方法：

食塩感受性高血圧のモデル動物であるダール食塩感受性 (DS) ラットは、高濃度食塩を負荷すると直ちに高血圧性血管内皮機能障害をきたし、やがて HFNEF を呈し死に至ることが知られる。つまり、DS ラットは HFNEF のモデル動物であるが、本実験においてはこのモデルを用いて様々な薬剤や阻害剤を投与し効果を検討する。さらに同モデルを病理学的・生化学的に解析し、HFNEF の分子メカニズムを明らかにす

る。

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

・法令等の順守への対応：

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

III. 結果

(研究 1-1) HFNEF での ROS の関与の臨床的検討

まず、当科に入院となった合計 221 名の心拡張不全 (HFNEF) 患者に対して、患者数と冠危険因子や CAD の合併率をマッチさせた 212 名の非心不全の対象患者で臨床背景を比較検討した。結果、HFNEF 患者では、ROS のマーカーである d-ROM 値は有意に高値であった (343 [312-394] U.CARR vs. 336 [288-381] U.CARR, $p<0.001$)。さらに、body mass index (BMI)、血中 BNP 値と高感度 C 反応性蛋白 (CRP) 値が高い (全て $p<0.01$) ことがわかった。また、拡張能の指標である E/e' 値が高く、治療薬である β ブロッカーやループ利尿薬の使用率が有意に高値 (全て $p<0.01$) であることが示された。

さらに、HFNEF 患者において重症度によって d-ROM 値を比較すると、235 人の NYHA II 度の HFNEF 患者にくらべて、52 人の NYHA III/IV 度の重症心不全患者は、主に女性で ($p<0.008$)、心房細動の合併、心不全入院の既往、BNP 値・高感度 CRP 値、左室の mass index (LVMI) がいずれも有意に高値であった ($p<0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.04$)。また、d-ROM 値は重症の HFNEF 患者において有意に高値であった (405 [346-478] U.CARR vs. 338 [308-383] U.CARR, $p<0.001$)。d-ROM 値とその他のバイオマーカーの相関をみると、BNP 値 ($r=0.19$, $p=0.001$)、($r=0.16$, $p<0.01$)、高感度 CRP 値 ($r=0.39$, $p<0.001$) (図 2) とそれぞれ有意な正相関を認めた。

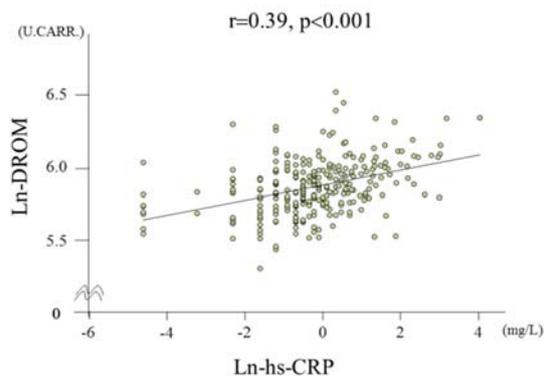


図 2 HFNEF 患者での d-ROM 値と高感度 CRP 値の相関

さらに、287 人の HFNEF 患者を平均 20 か月フォローアップしたところ、合計 71 の心血管イベントを認めた。さらに Kaplan-Meier 解析では、d-ROM 値が低値の群 (median 以下、カットオフ値：346 U.CARR) は d-ROM 高値群に比べて有意に心血管イベントが少ないことがわかった (log-rank test: $P=0.01$) (図 3)。

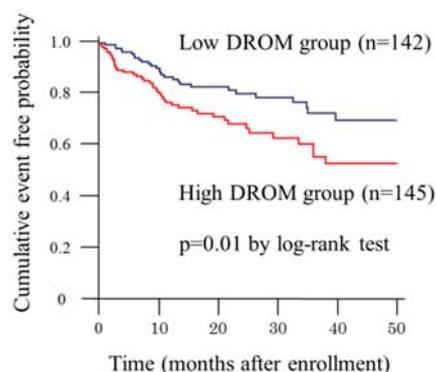


図 3 HFNEF 患者での d-ROM 高値群は CV イベントが多い (Hirata Y, Ogawa H, et al. Int J Cardiol 2014)

さらに Cox 比例ハザード解析においても、ln-d-ROM 値は、有意かつ独立して心血管イベント発症を予測することが示された (ハザード比: 4.11, 95%信頼区間: 1.04-16.2, $p=0.04$) (18)。

さらに、上記と同様の診断基準をみたした HFNEF 患者 64 名を対象に、患者数と冠危険因子や CAD の合併率をマッチさせた 64 名の非心不全の対象患者で臨床背景を比較検討した。結果、HFNEF 患者では、ROS のマーカーである d-ROM 値は有意に高値であった (312.5 [294.8-396.3] U.CARR vs. 384.0 [348.5-426.0] U.CARR, $P<0.001$)。

われわれの以前の報告どおり 19)、HFNEF 患者の末梢血管内皮機能障害が高度に低下していることとあわせると、DS ラットを用いた基礎研究の結果と同様に、HFNEF 患者の血管内皮機能障害に eNOS アンカプリングによる ROS の増加が深く関与している可能性が示唆された。

先の HFNEF の臨床検討と同様に、d-ROM 値はいずれの病態でも高感度 CRP 値と比較的強い相関を認めており、“ROS”と“炎症”の病態における強い連関を示唆するものである。

(研究 1-2) HFREF 患者での ROS ならびに血管内皮機能障害関与の臨床的検討

まず、当科に入院となった合計 189 名の連続の HFREF 患者において、患者数と年齢・性別の冠危険因子合併率をマッチさせた 224 名の HFREF 患者と非 HF の対象患者で臨床背景を比較検討した。結果、HFREF 患者では、ROS のマーカーである d-ROM 値は有意に高値であった (362.4 U.CARR vs. 344.2 U.CARR, $p=0.04$)。

さらに、HFREF 患者において重症度によって d-ROM 値を比較すると、138 人の NYHA II 度患者にくらべて、51 人の NYHA III/IV 度の重症の患者では、d-ROM 値が有意に高値であった (423.0 [90.6] U.CARR vs. 342.0 [60.9] U.CARR, $p<0.01$)。

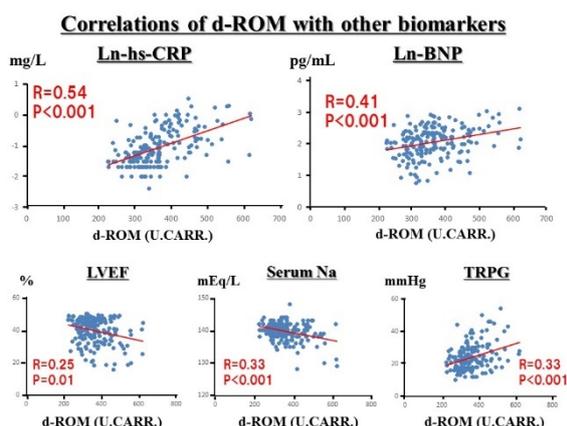


図 4 HFREF 患者における d-ROM 値と他のバイオマーカーとの相関

d-ROM 値とその他のバイオマーカーの相関をみると、BNP 値 ($r=0.41$, $p<0.001$)、高感度 CRP 値 ($r=0.54$, $p<0.001$) と有意な強い正相関を認めたほか、心エコー上の左室駆出率 (LVEF) ($r=0.25$, $p=0.01$)、TRPG

($r=0.33$, $p<0.001$)、さらには血中 Na 濃度 ($r=0.33$, $p<0.001$) とも強い相関を認めた。なお、既存の ROS のマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine レベルとは有意な相関を認めなかった (図 4)。

さらに、189 人の CAD 患者を平均 20 か月フォローアップしたところ、Kaplan-Meier 解析では、d-ROM 値が低値の群 (median 以下、カットオフ値: 351 U.CARR) は d-ROM 高値群に比べて有意に心血管イベント (心血管死、心不全入院、非致死性の心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、冠血行再建術) が少ないことがわかった (図 5)。

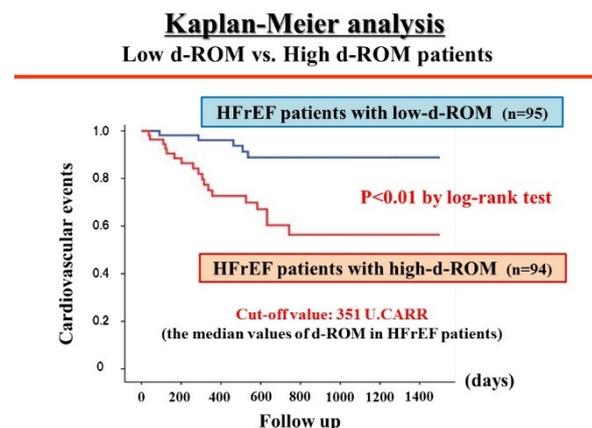


図 5 HFREF 患者における d-ROM 高値群は心血管イベントが多い

Multivariate Cox hazard analysis では、単変量解析で残った 7 つの因子を含めた 3 つのモデルを作成し、検討をおこなったが、いずれにおいても d-ROM は CAD 患者における心血管イベント発症の独立した予知因子であった。

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

結果、冠循環での d-ROM 産生 (Δ DROM = CS での DROM - Ao での DROM) は、HFREF 患者において非 HF 患者よりも有意に高値であった (-0.3 [14.3] U.CARR vs. 9.1 [19.8] U.CARR, $p=0.04$) (図 6)

d-ROM Production from Coronary Circulation in HFREF

Δd-ROM: d-ROM in coronary sinus – d-ROM in aortic root

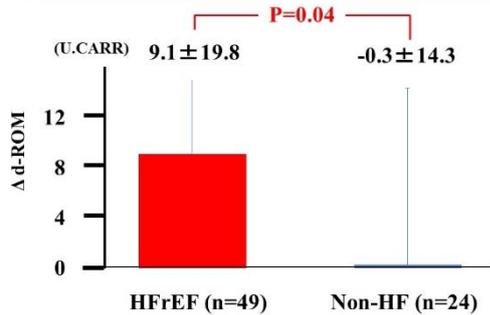


図6 冠循環d-ROM産生のHFREF患者と非HF患者の比較

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

また、我々はHFREF患者においてEndo-PAT2000により血管内皮機能を定量化し、血管内皮機能障害例(Low-RHI群)では、明らかにその後の心血管イベントが多いことも確認している(図7A)。

さらに、この血管内皮機能のマーカーであるRHI値と既存の心不全マーカーであるBNP値(図7B)や、心不全の大規模臨床試験であるMAGGIC studyでえられた心不全リスクスコア(図7C)、さらにはシアトル心不全モデルによるリスクスコア(図7D)それぞれと組み合わせ、4群でリスク評価すると、図7のようにいずれも組み合わせることで予後予測精度があがり、有用なリスクマーカーたりうることを報告している(20)。

(実験2) HFPEFの新しい分子機序の基礎的検討

従来、基礎研究で用いられていたHFPEFのモデル動物は存在しなかったが、DSラットに高濃度食塩を負荷することによりHFPEFを呈することが明らかになり、HFPEFの基礎的研究が飛躍的にすすむことになった。

そこで、我々もラットに同様の刺激をおこないHFPEFモデルラットを作成し本研究に用いて、現在HFPEFのバイオマーカーとして注目されている線維化誘導因子であるGalectin-3にちやくもくして基礎的検討をおこなった。

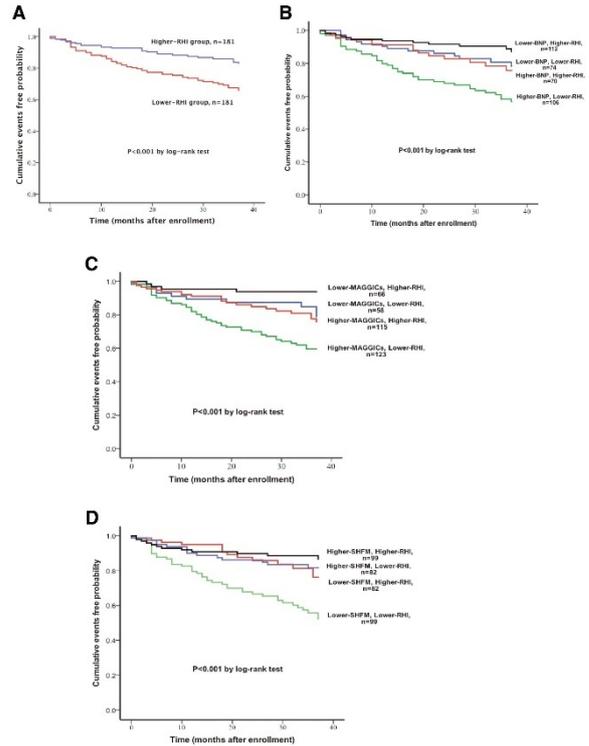


図7 HFREF患者における血管内皮機能は心血管イベントの有用な予後予測因子である(20)

具体的には、我々はGalectin-3阻害剤をHFPEFモデルラットに投薬し、その改善効果を検証する。また、既存の高血圧の臨床での治療薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を投薬し、その病態改善機序にアンジオテンシンIIが関与するかも同時に検討したいと考えている。

結果、まず心臓でのGalectin-3のタンパク発現をWesternブロットで定量したところ、図8に示すようにHFPEFラットの心臓で増加していた同タンパクの発現は、ARB投与で低下していた。

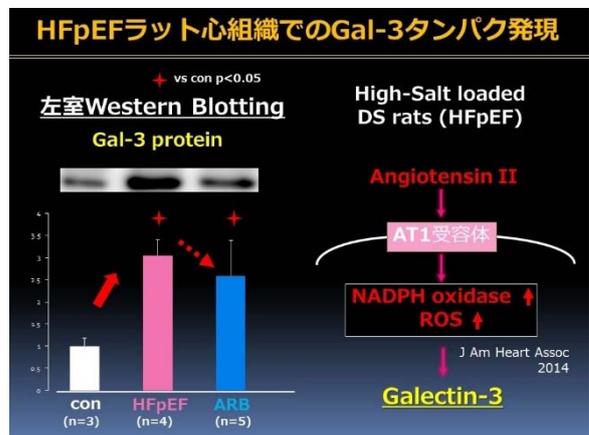


図8 HFPEFラット心臓でのGalectin-3タンパク発現
ROS産生酵素の一つであるNADPH oxidase活性

化が Galectin-3 の発現が誘導されることは既報にあり、このことをあわせると、アンジオテンシン II は NADPH oxidase 活性化から ROS 産生を介して Galectin-3 を誘導する可能性が強く示唆された。

また、Galectin-3 阻害剤を投与した結果、図 9 のように NADPH oxidase のサブユニットの一つである p22phox の mRNA 発現が低下し、さらに前述の ROS のマーカーである d-ROM 値も低下することがわかった。

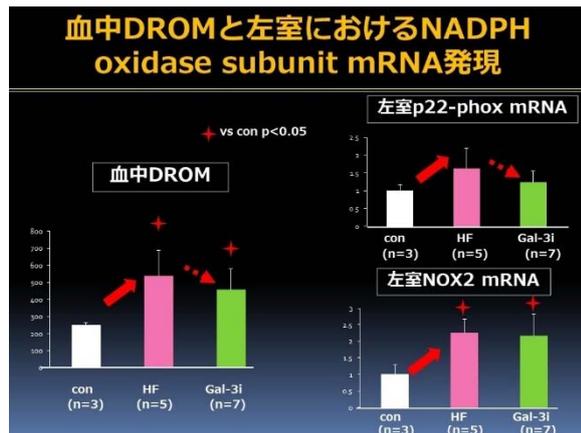


図 9 血中 DROM と左室における NADPH oxidase subunit mRNA 発現

つまり、Galectin-3 の阻害により ROS 産生も NADPH oxidase を介して抑制されることから、Galectin-3 は NADPH oxidase を介して ROS 産生を誘導することがわかり、前述のアンジオテンシン II から ROS → Galectin-3 の誘導と合わせると、HFPEF においては Galectin-3 を中心とした ROS 産生系の悪循環を形成していることが示唆された。

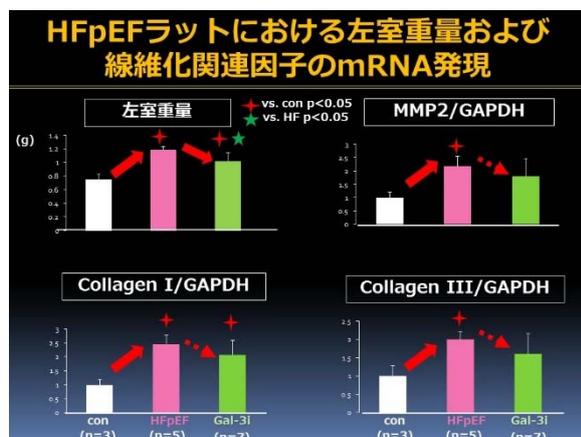


図 10 HFpEF ラットにおける左室重量および線維化関連因子の mRNA 発現

実際、Galectin-3 の阻害により心線維化関連因子や病理上の心線維化は図 10 にしめすように、いずれも

抑制されており、HFPEF に大きく関与することが示される心線維化の誘導に Galectin-3 が大きく関与することが本基礎研究でしめされた。

IV. 考察

本臨床研究によって以下の知見が明らかになった。今回の臨床検討で、まず心拡張不全患者では末梢血管の新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM 値が上昇しており、さらに同患者での予後にも有意に相関することが明らかになり、d-ROM が心拡張不全患者における心血管イベント発症の独立した予測因子となることがわかった。

心不全における血管内皮機能障害や ROS の関与は、これまで主に心収縮不全で明らかにされてきたが、その機序は明確でなかった。以前われわれは心拡張不全患者での末梢血管内皮機能の有用性を報告しているが、心拡張不全患者への効果的な治療法が確立されていない現状があるため、今後は心拡張不全において血管内皮機能障害をターゲットとした治療戦略が新たな治療法の確立に寄与できる可能性を考えなければならない。

また、この結果は、我々が以前行った心拡張不全モデルである DS ラットによる検討の結果と合致するもので、心拡張不全において血管内皮機能障害の発症機序に ROS が深く関与する可能性を強く示唆するものである。

また HFPEF のみならず、HFNEF に対する血管内皮機能障害ならびに ROS の関与の検討を本研究では臨床的にこなっている。結果、これまでの他のバイオマーカーによる既報通り、新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM 値や末梢兼内皮機能のマーカーである RHI 値はいずれも HFREF 患者で有意に悪化しており、さらにいずれのマーカーも同患者での予後に有意に相関することがわかった。さらに特筆すべきは、d-ROM 値の少なくとも一部に冠循環での d-ROM 産生が寄与していることが示され、HFREF においては少なくとも一部に心臓での ROS 産生が有意であることが臨床的にしめされた。これは、HFPEF においては見られない現象であり（データ未表示）、これは HFPEF と HFREF の ROS の意義関与程度の違い、ひいては病態の違いをしめすものと考えられる。

心血管疾患における ROS に対する様々な大規模な介入試験（ビタミン C やビタミン E による）は、いずれも有意な抑制効果をしめしておらず、実臨床での

ROS 抑制の難しさを物語っているが、ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入は、より効果的・実際的な心血管病抑制のみならず、その上流である食塩感受性高血圧や生活習慣病の改善効果も期待できる可能性がある。今後も心不全病態における血管内皮機能障害の発症機序、ならびに心拡張不全の分子学的メカニズムを検討していき、新たな心拡張不全治療薬の確立にも寄与したいと考えている。

また、前述のように我々は以前より様々な病態モデル動物を用いて、血管内皮機能障害によってもたらされる臓器障害の発症メカニズムを基礎的に検討してきた。DS ラットは、食塩負荷により著明な高血圧が惹起され、血管内皮機能障害から HFPEF の発症することが知られる。前述のように、我々の基礎研究で、同ラットの血管では内皮機能障害のみならず ROS の増加がみられており病態の進展に深く関与することを我々は明らかにしている。

本研究では、Galectin-3 阻害剤と ARB を HFPEF モデルラットに投薬しその改善効果を検証し、HFPEF の線維化機序における Galectin-3 の役割を生化学的に検討した。

結果、Galectin-3 阻害により ROS 産生酵素である NADPH oxidase のサブユニットの一つである p22p hox の mRNA 発現が低下し、さらに前述の ROS のマーカーである d-ROM 値も低下することがわかった。NADPH oxidase は既報にて Galectin-3 を誘導することがわかっていることから、HFPEF における心臓線維化病態においては ROS 産生の増幅機構として Galectin-3 分子が関与している可能性が示唆された。

Galectin-3 は、これまでの臨床研究の成果から心不全病態の首座をなしている可能性があり、実際のヒト病態での関与の証明は非常に重要である。本研究と平行して、我々は Galectin-3 の HFPEF 関与に関して臨床的に検討している。結果、Galectin-3 の HFPEF のみならず HFREF における心臓での有意な産生を証明した。さらに研究をすすめ、Galectin-3 のヒト HFPEF や HFREF 病態への関与が厳密に証明されれば、Galectin-3 への介入が効率的な治療法となり、既存の治療への不応例 (non-responder) の難治性心不全患者にも適用できる可能性が考えられる。

V. 結論

今回、臨床研究においては、慢性心不全、とくに循

環器領域で現在もっとも注目されている HFPEF に着目し、それぞれにおける ROS の関与に着目し検討を行った。

結果、我々の既存の基礎研究と同様に、臨床研究においても HFPEF はじめ心不全病態には ROS が関与している可能性が示唆され、新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM は心不全の有用なバイオマーカーになりうることも示唆された。

一方、基礎研究においても HFPEF における ROS と ROS 誘導性のタンパク : Galectin-3 の関与を各種阻害剤を病態モデル動物に投薬し検討をおこなっている。結果、HFPEF における Galectin-3 を中心とした ROS の悪循環機構が示唆され、その詳細な分子機序に関してさらに現在も検討を基礎・臨床両面からすすめている。

VI. 研究協力者

山本英一郎	熊本大学医学部附属病院循環器内科・診療講師、助教
杉山 正悟	陣内病院・循環器科部長
陣内 秀昭	陣内病院・院長、熊本大学医学部附属病院 循環器予防医学先端医療寄附講座・客員准教授
松井 邦彦	山口大学医学部附属病院 総合診療医学分野・教授
掃本 誠治	熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学・准教授
時津 孝典	熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学・大学院生

VII. 参考文献

- 1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 27:556-563, 2007.
- 2) Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al.: Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 27:2569-2575, 2007.
- 3) Yamamoto E., Tamamaki N., Nakamura T., et al.: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone

- hypertensive rats, through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke*. 39:3049-3056, 2008.
- 4) Yamamoto E., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Role of xanthine oxidoreductase in reversal of diastolic heart failure by candesartan in salt-sensitive hypertensive rat. *Hypertension*. 50:657-662, 2007.
 - 5) Yamashita T., Yamamoto E., Kataoka K., et al. Apoptosis signal-regulating kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency. *Hypertension*. 50:519-524, 2007.
 - 6) Yamamoto E., Dong YF., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. *Hypertension*. 52:573-580, 2008.
 - 7) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol*. 95:514-7., 2005.
 - 8) Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, et al.: Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 43:1880-5., 2004.
 - 9) Hokamaki J, Kawano H, Soejima H, et al.: Plasma thioredoxin levels in patients with unstable angina. *Int J Cardiol*. 99:225-31., 2005.
 - 10) Miyamoto S, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Intern Med*. 44:1127-32., 2005.
 - 11) Shimano M, Shibata R, Inden Y, et al.: Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 6:935-40., 2009.
 - 12) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol*. 1999;18:127-30.
 - 13) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:673-6.
 - 14) Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 190: 335-337, 2015.
 - 15) Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, et al. The pivotal role of a novel biomarker of reactive oxygen species in chronic kidney disease. *Medicine*. 2015 (In Press)
 - 16) Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, et al. Reactive oxygen metabolites are closely associated with the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 4:e001451. 2015.
 - 17) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al.: Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 55:1688-96., 2010.
 - 18) Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, et al. Reactive oxidative metabolites are associated with the severity of heart failure and predict future cardiovascular events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 179C:305-308, 2014.
 - 19) Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al.: Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 60:1778-86., 2012.
 - 20) Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al.: Prognostic significance of peripheral microvascular endothelial dysfunction in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Circ J*. 79(12):2623-31, 2015.

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 2015（平成 27）年度

2016 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

電 話 06-6872-0010