
研究助成業績報告集

2021（令和 3）年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

序

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

ここに、当財団の2021（令和3）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。

令和4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

＊ 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	野 口 暉 夫	6
3	弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較	湊 谷 謙 司	8
4	糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患における心血管腎イベントの発症進展因子の解明と予防法・診断法・治療法の開発	細 田 公 則	11
5	心不全に対する外科的治療法の開発	藤 田 知 之	15
6	先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した外科治療法の開発	市 川 肇	19
7	腹部ステントグラフト内挿術における、持続する Type II エンドリークの瘤拡大へ及ぼす影響	松 田 均 清 家 愛 幹	30
8	補助人工心臓装着患者の在宅療養システム構築のための臨床的研究	福 嶋 教 偉	34
9	生体弁機能不全に対する高圧バルーンを使用した Valve-in-Valve 治療に関する研究	小林 順二郎	37
10	近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の精度に関する研究	吉 谷 健 司	41
11	循環器病におけるイメージングバイオマーカーを用いた新たな包括的画像解析技術の開発と臨床応用	福 田 哲 也	43
12	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	辻 田 賢 一	46
13	大動脈解離に対する弓部・下行大動脈のステントグラフト内挿術の中長期成績の検討	松 田 均 清 家 愛 幹	51
14	虚血性心疾患における心電図同期心筋 SPECT (QGS) 検査に関する国内臨床データベース作成のための臨床研究 J-ACCESS	西 村 恒 彦	54

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

—多様な疾患・他臓器への応用にむけて—

奈良先端科学技術大学院大学・客員教授
飯 田 秀 博

I. 緒 言

^{15}O -ガスを用いたポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) 検査は、脳循環代謝の定量的な診断を可能とし、脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) [mL/min/100 g], 酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂) [mL/min/100 g], 酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) [%], 脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) [mL/100 g] などの脳循環代謝パラメータが得られる。この検査は主幹動脈血管の動脈硬化、塞栓症、もやもや病などの血管障害の病態診断に用いられ、本邦においては保険診療の中で利用されている。

実際の検査には3種の短寿命(半減期2分間)の ^{15}O 標識診断薬、すなわち H_2^{15}O 生理食塩水(あるいは C^{15}O_2 ガス)、 $^{15}\text{O}_2$ ガス、 C^{15}O ガスが使われるが、1980年台初期に開発された検査方法が現座でも最も広く利用されている。検査手順が煩雑であり多くの周辺機器を使った検査が必要であるため、日常の診療に利用することは困難であり、日本以外の多くの国では臨床研究に利用される。サイクロトロンを使った放射性診断薬の製造しながら直接被験者への投与が必須であるが、この流れ作業の中で放射性診断薬の製造と検定、さらにPET検査を平行して実施するためにはある程度の技術スタッフの同時作業が必須である。また、欧州のPET検査では必須になっているGood Manufacturing Practice(GMP)に対応させることは困難であるとして、多くの施設で検査実施を控えている状況である。

一方、検査法の簡便化や短時間化にむけた提案が多くなされてきたが、普遍的な方法として定着されるには至っておらず、1980年台初期に開発された方法をゴールドスタンダードとして、各施設でできる範囲でいくつかの手順の修正が試みられ、画技られた症例でのみ検査実施しているのが現状である。

本研究では、1980年初期に確立した ^{15}O -ガスPET検査法において、それ以降になされた改良あるいは新規手法について調査し、必要なシミュレーション評価を加えることで、今後の方針を決めるための基礎情報を整理することを目的とした。すでに国立循環器病研究センターで実施されている単一スキャン2核種投与プロトコル (Single Scan Dual Administration, SSDA) に基づく迅速検査の是非と、さらに一連の画像を計算するDual Basis Function Method (DBFM) 法の意義と効果についても明らかにすることを試みた。

II. 対象・方法

^{15}O -oxygen, PET, quantitation をキーワードに文献検索し、新規方法を記載する論文を洗い出し、臨床研究に貢献した方法を抽出した。現在でもゴールドスタンダードとされる、米国 St Louis group が開発した3-Step Autoradiography 法[1-3]、および英国ハマーミス病院が開発した steady-state 法[4-6]と比べて、それぞれの方法の優位性と欠点を整理した。どの程度の Validation 評価がなされているかも調査し、異なる方法でなされた臨床研究の結果に矛盾がある場合には、それぞれの誤差要因を明らかにすることで、方法論上の問題点を推察した。誤差評価の情報が不足している場合には、当該研究において新たにコンピュータシミュレーションを実施して、原因の特定を試みた。国循センターで開発されたSSDA-DBFM法が、それぞれの誤差要因をどのように伝搬するかを明らかにして、検査に付随するデータマネジメントの比較、すなわち検査にかかるマンパワーや手順の項目数などを基に実用性を比較した。これらの情報に基づき、 ^{15}O -ガスPET検査の将来期待される応用領域に利用できるかについても検討した。

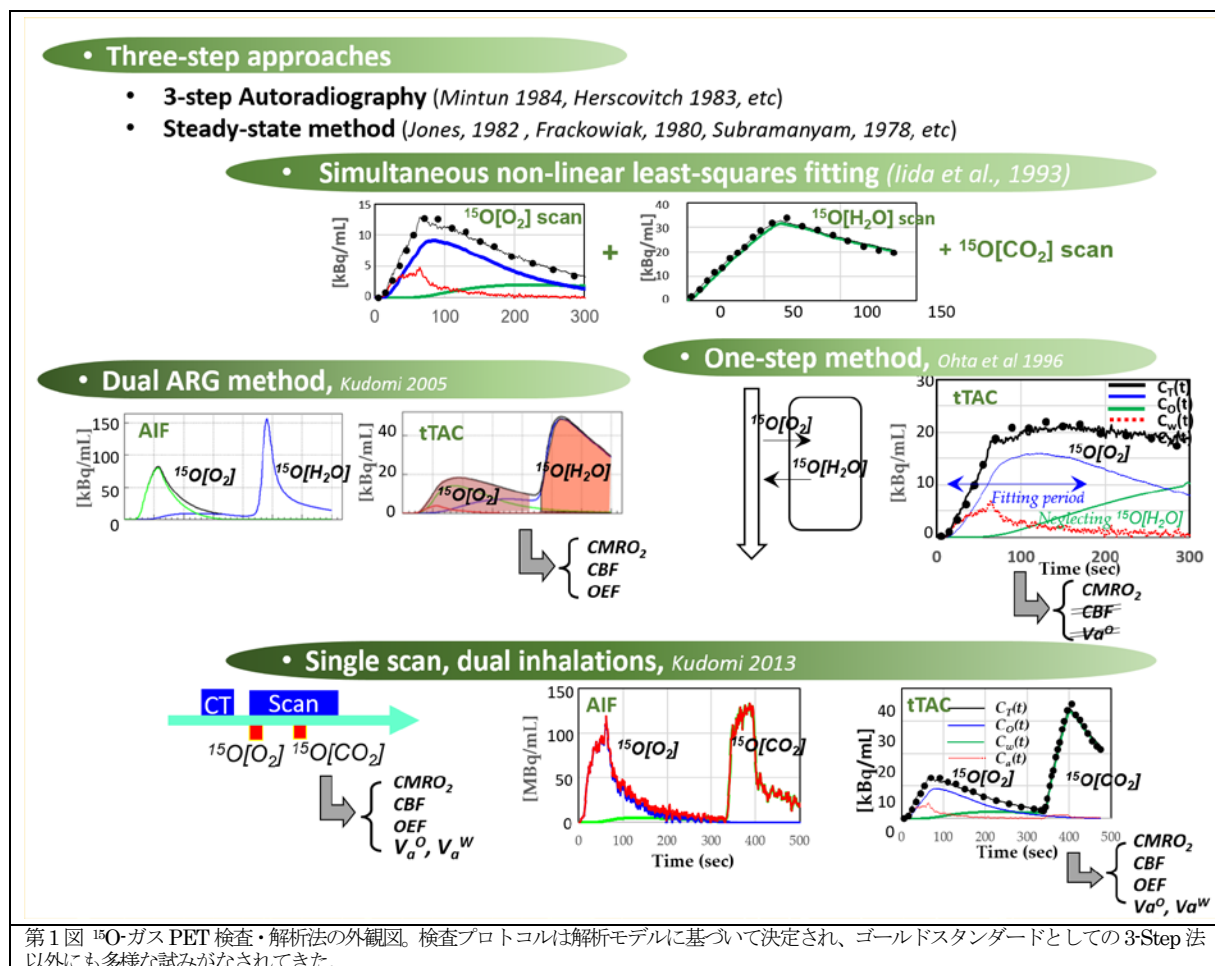
III. 結 果

本調査の結果、提案された方法論は、数理モデルと実際の手順の二つの規準に基づいて以下の 4 つのカテゴリーに分類された。

- ① **Three-step 法 (Static 画像に基づく)**
 - a Steady State 法
 - b 3-Step autoradio graphy 法
 - ② **Three step 法** (非線形最小二乗に基づき、動態曲線を解析する方法。多くの変法あり)
 - ③ **DARG 法** ($C^{15}O$ に加えて $^{15}O_2$ と $H_2^{15}O$ を一回撮像中に減衰待たず連続投与する方法)
 - ④ **一回撮像から $CMRO_2$ を算出する方法**
 - a $^{15}O_2$ のみの利用 (代謝水補正あり、なし)
 - b 一回撮像中に $^{15}O_2$ と $H_2^{15}O$ を投与
- ここで、 $H_2^{15}O$ 生理食塩水の静脈投与は $C^{15}O_2$ ガスの吸入に置き換えられるので、数理モデル出るが同一である以上、どういつの分類内に含まれるとして一纏め

にした。

本検討において改めて確認されたことは、 $^{15}O_2$ は速やかに代謝され、PET 撮像中にその多くの分画が代謝生成物である $H_2^{15}O$ に置き換わることである。代謝生成物である $H_2^{15}O$ は $^{15}O_2$ よりも動脈血中から脳組織への移行率が高く、短い PET 撮像であっても無視できないことが確認された。ゴールドスタンダードとされる①3-Step 法においては、これらが良く考慮されていると考えられた。すなわち、 $^{15}O_2$ 検査データの解析には常に $H_2^{15}O$ で得られた情報が利用されている。しかし、これが煩雑な手順の要因の一つでもあると判断された。一方、①以外の方法の一部には、 $^{15}O_2$ 検査のみで完結するものも提案されていたが、 $H_2^{15}O$ の影響が無視されていることは本質的な問題と考えられた。

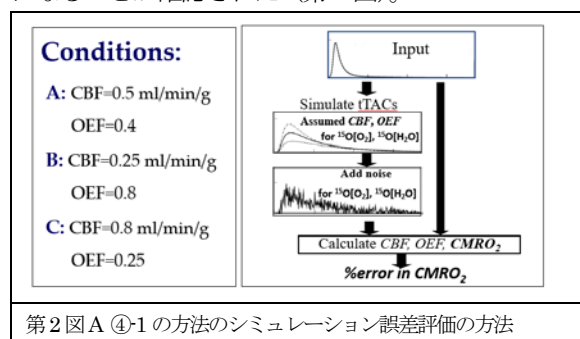


第1図 ^{15}O -ガス PET 検査・解析法の外観図。検査プロトコルは解析モデルに基づいて決定され、ゴールドスタンダードとしての 3-Step 法以外にも多様な試みがなされてきた。

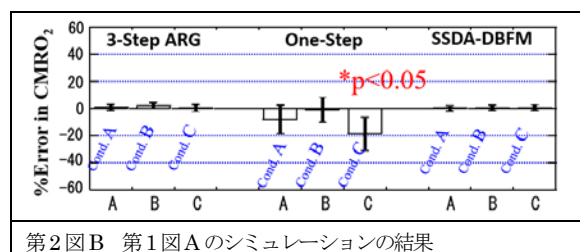
Montreal の Ohta らの方法 (④-a の方法) [7] はその一例である。すなわち、 $^{15}O_2$ 一回吸入と同時にダイナミック PET 画像を開始し、PET スキャンで得ら

れた組織中時間放射能濃度曲線から $^{15}O_2$ の組織移行率としての $CMRO_2$ と、組織に移行した $^{15}O_2$ から生成された $H_2^{15}O$ の洗い出し率としての CBF が算出さ

れる。この方法では、さらに $^{15}\text{O}_2$ の動脈および静脈層内血中放射能の寄与率を血液体積として、これも同時に推定する手順が提案されている。この方法は、ゴールドスタンダード法とされる 3-Step 法と比べると、ダイナミック撮像は必要であるが、検査手順は極めて簡素であることが利点であったと言える。容易に機能画像数値を算出することができることから、多くの大脳生理研究に利用されてきた。しかし、今回新たに行ったシミュレーション研究では、統計的な画像ノイズの影響を大きく受けて系統的な誤差を機能画像数値に伝搬する（第 1 図）。さらに、代謝生成物 H_2^{15}O を補償しない数式式を利用しているため、 CMRO_2 を過小評価し、さらにこの影響は CBF が高くなるほど大になることが確認された（第 2 図）。



第 2 図 A ④-1 の方法のシミュレーション誤差評価の方法



第 2 図 B 第 1 図 A のシミュレーションの結果

また、 C^{15}O 吸入検査を必要とせず、脳組織領域の血液中放射能の影響を除去する方法が提案されており、これは Montreal の方法（④-1 の方法）の重要な利点であった。3-Step 法では血中放射能の影響を排除するために C^{15}O 吸入検査がなされ、この時、動脈層と静脈層の体積比を仮定する必要があるが、いくつかの病態では限界があり、脳以外のいくつかの臓器には適用できない。Montreal の方法が妥当である前提条件は、血中放射能の時間変化は動脈入力関数と同じであることであるので、組織内に灌流圧の下がった微細血管が多数存在するような病態では血液の流れが遅くなり、正しいモデルにはならず、シミュレーションによると組織血流量を大きく過大評価してしまふ。しかし、多くの症例ではこの補正は正しくなされていることが確認されているため、当該ガス PET 検

査法の適用範囲が大きく広がったといえる。動静脈奇形や悪性腫瘍、さらに脳以外の全身各臓器への応用が期待されるとされた。

国循センターで開発された、SSDA プロトコルは、検査の delay, dispersion の補正は一回実施すればよく、複数のファイルをマネージメントする必要がある。既存の PET 検査環境の中では、信頼性の向上に資する検査法であると考えられた。

IV. 考 察

今回検討した方法論は、すべてが ^{15}O -oxygen PET の黎明期より仮定されたコンパートメントモデルに基づいている。1980 年代後から 1990 年代前半にかけて、 $^{15}\text{O}_2$ だけでなく H_2^{15}O においても、それらの放射線濃度は毛細管に沿って勾配を有すること[8]や、あるいは組織中タンパクへの結合の影響が有意であること[9]が示唆されていた。これらの高次の数理モデルが必要であるとされた理由としては、①-b の 3-step autoradiography 法で得られた CBF 値が、PET 撮像時間を延長するほど減少するように観察されたこと、②の方法で分布体積値 Vd 値を計算すると、撮像時間を長くするほど上昇することが複数の施設で確認されたことが理由であった。しかし、入力関数の計測における遅延 (delay) となまり (dispersion) の補正を厳密に行うことで、上のような現象は消失することから[10-12]、まず H_2^{15}O において[12]、さらに $^{15}\text{O}_2$ においても単純なコンパートメントモデルで実用上問題は無いということが確認された[13]。しかし、このことは入力関数は慎重な手順で計測する必要性が確認されたことでもあった。特に異なる複数の PET 検査を必要とする 3-step 法のの手順がさらに煩雑になったことは事実であらう。Logistical complexity が理由となって、臨床検査には理想的な方法ではないと考えられる。

また、 $^{15}\text{O}_2$ の脳組織内毛細血管を介した組織への移行率が H_2^{15}O と小さいため、静脈層の放射能濃度の影響が無視できないことも重要であると考えられた。① 3-step 法に部類する全て方法においては、 C^{15}O 吸入 PET 検査が利用され、静脈層の血中放射能濃度の補正がなされた。この補正は不可欠であるとされた[14]。しかし動脈層と静脈層との分画比を仮定する必要がある、これは一部の病態（腫瘍や動静脈奇形など）で大きな誤差要因になることが確認された。脳以外のいくつかの臓器ではこの仮定値はそもそも適用できないことも明らかである。

Ohta らの方法 (②の方法) では、簡便な手順が実現はしたものの、その方法を使って得た大脳生理の研究報告が多くなされている。例えば、バイブレータ賦活時の指感覚領域において、血流量がおよそ 20% 上昇したときに $CMRO_2$ は逆に減少するか、あるいはまったく上昇しないという結果をもたらしていたことを説明するものであった。一方、別の研究では、②の方法を使って指のタッピング賦活時に、CBF の上昇が 20% 出たときに $CMRO_2$ の上昇を検討しており、 $CMRO_2$ の上昇は CBF 間比べると小さいものの有意に 5% 程度上昇することが確認されている[15, 16]。二つの研究結果あ、受動的刺激と能動的賦活の違いはあるものの同じ程度の CBF 上昇があるにもかかわらず、 $CMRO_2$ の減少あるいは不変という結果と、少ないながらも有意な情報を認めた点で矛盾がある。第 2 図に示したシミュレーション研究の結果から、この違いは方法論に由来した誤差である可能性が示唆される。Ohta らの方法は、多くの大脳生理の研究に利用されたものの、今一度別の解析法で検討することが必要と館得られた。

他施設研究においては、3-Step 法の応用であるが動脈採血を実施せずに、 $H_2^{15}O$ と $^{15}O_2$ それぞれを投与した直後の 40 秒間の画像 (early picture) の比値を定性的な OEF として利用した報告もある[17]。この定性的な処理では、 $CMRO_2$ 画像には血液成分が含まれ、さらに代謝生成物である $H_2^{15}O$ だけでなく、 $^{15}O_2$ から生成された $H_2^{15}O$ の脳からの洗い出しも無視している。しかし、目的を限定すれば必ずしも定量化に必要なゴールドスタンダード手順に厳密に従う必要がないことも事実である。

V. 結 論

レビュー論文の執筆を目的に過去の方法論のうち生理モデルの違いが精査された。脳だけでなく他臓器を対象とした腫瘍を含む多様な病態に適用させることは可能であると考えられた。

VI. 研究協力者

国立循環器病研究センター放射線部 福田哲也・部長
奈良先端科学技術大学院大学 金谷重彦・教授
香川大学医学部放射科 久富信之・準教授
Turku 大学医学部 下地佐恵香・研究員

VII. 参考文献

1. Herscovitch, P., M.A. Mintun, and M.E. Raichle,

Brain oxygen utilization measured with oxygen-15 radiotracers and positron emission tomography: generation of metabolic images. J Nucl Med, 1985. **26**(4): p. 416-7.

2. Mintun, M.A., et al., *Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography.* J Nucl Med, 1984. **25**(2): p. 177-87.
3. Raichle, M.E., et al., *Brain blood flow measured with intravenous $H_2(15)O$. II. Implementation and validation.* J Nucl Med, 1983. **24**(9): p.790-8.
4. Jones, T., et al., *Re: compartmental analysis of the steady-state distribution of $^{15}O_2$ in the total body.* J Nucl Med, 1982. **23**(8): p. 750-1.
5. Leenders, K.L., et al., *Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age.* Brain, 1990. **113** (Pt 1): p.27-47.
6. Subramanyam, R., et al., *A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of $^{15}O_2$, $C^{15}O$, and $C^{15}O_2$.* J Nucl Med, 1978. **19**(1): p. 48-53.
7. Ohta, S., et al., *Oxygen consumption of the living human brain measured after a single inhalation of positron emitting oxygen.* J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(2): p. 179-92.
8. Deussen, A. and J.B. Bassingthwaite, *Modeling [^{15}O]oxygen tracer data for estimating oxygen consumption.* Am J Physiol, 1996. **270**(3 Pt 2): p. H1115-30.
9. Gambhir, S.S., et al., *A study of the single compartment tracer kinetic model for the measurement of local cerebral blood flow using ^{15}O -water and positron emission tomography.* J Cereb Blood Flow Metab, 1987. **7**(1): p. 13-20.
10. Iida, H., et al., *Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [^{15}O] water and dynamic positron emission tomography.* J Cereb Blood Flow Metab, 1988. **8**(2): p. 285-8.
11. Iida, H., et al., *Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using $H_2^{15}O$ autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function.* J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**: p. 536-545.
12. Iida, H., et al., *A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography.* J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(6): p. 874-85.
13. Iida, H., et al., *Adequacy of a compartment model for $CMRO_2$ quantitation using ^{15}O -labeled oxygen and PET: a clearance measurement of ^{15}O -radioactivity following intracarotid bolus*

- injection of ^{15}O -labeled oxyhemoglobin on Macaca fascicularis.* J Cereb Blood Flow Metab, 2014. **34**(9): p. 1434-9.
14. Lammertsma, A.A., et al., *Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 2. Results in normal subjects and brain tumour and stroke patients.* J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(4): p. 425-31.
 15. Iida, H., T. Jones, and S. Miura, *Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography.* J Nucl Med, 1993. **34**(8): p. 1333-40.
 16. Iida, H.H., T. Watabe, H., *Quantitative assessment of CBF and CMRO₂ using PET, in Neuroenergetics: relevance for functional brain imaging*, Frackowiak, R.S.J., et al., Editors. 2001, HPSF: Strasbourg, France. p. 71-81.
 17. Powers, W.J., et al., *Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial.* JAMA, 2011. **306**(18): p. 1983-92.

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

国立循環器病研究センター 副院長、心臓血管内科・部長
野 口 暉 夫

I. 緒 言

冠血流予備能 (fraction flow reserve: FFR) の低下をもたらす冠動脈病変は、将来における冠動脈イベント発生との関連があることが示されている。一方で非造影 T1 強調 MRI における冠動脈高信号プラーク (high intensity plaque: HIP) は将来の冠動脈イベントと関連することが示されている。本研究は MRI に基づく冠動脈プラーク性状と冠動脈造影上の狭窄度および FFR 値を比較し、プラーク性状が FFR 値に与える影響について検証した。

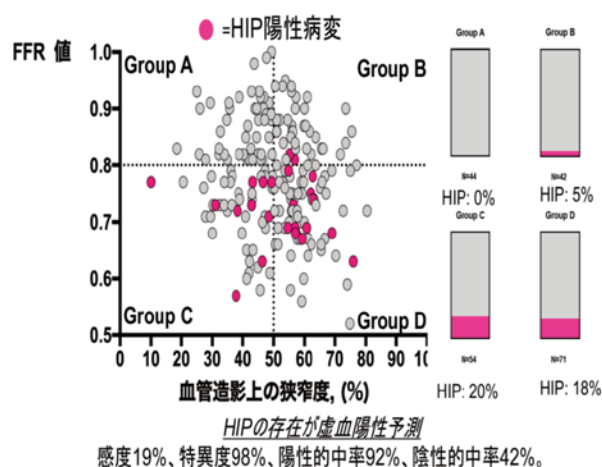
II 対象・方法

多施設後ろ向き観察研究。対象は 2012 年 8 月から 2018 年 10 月までに冠動脈 1 枝以上の中等度狭窄病変に FFR 測定が施行され、かつその前後 6 ヶ月以内に非造影 T1 強調 MRI による冠動脈プラーク評価が施行された 220 名、266 病変。病変狭窄度を定量的冠動脈造影法によって評価し、FFR 施行血管において狭窄度が最も高度の病変を対象病変とした。MRI において対象病変の冠動脈プラークと近傍心筋の信号強度の最高値の比 (plaque to myocardial signal intensity ratio: PMR) を解析し、冠動脈 HIP は $\text{PMR} > 1.4$ のプラークと定義した。また、 $\text{FFR} \leq 0.80$ を FFR 陽性とした。

III 結 果

145 病変 (133 人) で FFR 陽性 (心筋虚血陽性) であった。FFR 陽性病変は左前下行枝に多く (82% vs 41%, $p < 0.001$)、病変長が長く ($12 \pm 5.5 \text{ mm}$ vs $9.8 \pm 5.2 \text{ mm}$, $p = 0.003$)、狭窄度がより高度である傾向にある ($52 \pm 13\%$ vs $48 \pm 11\%$, $p = 0.06$) ことに加え、PMR 値は有意に高値であった (1.14 ± 0.41 vs 0.89 ± 0.29 , $p < 0.001$)。病変の PMR 値と FFR 値は負の相関を示した ($r = -0.28$, $p < 0.001$)。FFR 陽性例にて冠動脈 HIP が存在する病変では FFR 陽性を抽出する感度は 19% と低いものの特異度は 98% と高値であり、陽性的中率は 92%、陰性的中率は 45% であった。多変量解析では独立

した FFR 陽性規定因子は PMR 値と LAD 病変であった。PMR 値は 0.1 毎に Odds 比 = 0.78 (95%CI = 0.69–0.88)、LAD 病変ありは Odds 比 = 6.83 (95%CI = 3.4–13.4) であった。



IV 考 察

冠動脈狭窄が中等度以下にもかかわらず、FFR 値が 0.8 未満の虚血陽性の群 (Group C) における冠動脈 HIP の合併率は、高度狭窄かつ虚血陽性の群 (Group D) と同等であった。以上より、生理学的指標である冠動脈狭窄度に加えて、プラークの質的指標 (不安定性の有無) も心筋虚血に関連することが示唆された冠血流予備能 (fraction flow reserve: FFR) を規定する因子として、冠動脈狭窄度、冠動脈プラーク量 (plaque burden) があるが、本研究は、プラーク性状 (プラークの不安定性) も FFR を規定する新規の因子であることを世界に先駆けて報告したものである。今後多数例を前向きに登録してプラーク性状、FFR、心血管イベントの関連性を検証していく。

V 結 論

冠動脈造影上の狭窄度が同程度である際、高リスク冠動脈プラークは FFR 値を低下させる可能性が示唆

された。

VI 研究協力者

浅海 泰栄 国立循環器病研究センター 心臓血管
内科医長

VII 参考文献

1. なし

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術と ステントグラフト内挿術の比較

京都大学大学院医学研究科 器官外科学 心臓血管外科 教授

湊谷謙司

I. 緒言

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

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

弓部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の望ましい適応については、積極的に検証されるべきである。しかしながら、これまでは遠隔期を含めた大規模な比較検討はな

く、また弓部分枝の血流温存に関連した脳合併症の遠隔期に及ぶ検証報告はない。そこで、京都大学心臓血管外科とその関連病院における症例をデータベースとして、弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術とを比較する研究を行った。

II. 対象・方法

①2008 年から 2019 年までの間に京都大学心臓血管外科並びに 5 つの関連施設における弓部大動脈疾患に対する 1091 例の手術症例を対象とした。Open arch repair (OAR) はエレファントトランク法の併用の有無には関わらず正中切開のみで一次的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものを Endovascular arch repair (EAR) とした。急性 A 型解離は除外した。OAR は約 721 例、EAR は 370 例であった。平均追跡期間は 52 $\pm$ 37 ヶ月であった。死亡を含む合併症要因の検討には Propensity match analysis を追加し、それぞれ 276 名を対象とした。全体の比較では、EAR 群はより高齢で、緊急手術、開心術の既往が有意に多かった。OAR 群は非解離群、糖尿病、高脂血症が有意に

多かった。意外にも COPD、頸動脈狭窄はより OAR 群に多かった。OAR 群では約半数にエレファントトランクが留置されており、その約 1/3 がいわゆる FET であった。EAR 群の近位部ランディングは Zone0 19%、Zone1 20%、Zone2 50%、Zone3 11%であった。50%にデブランチが行われていた。

III. 結果

全体では、病因死亡率は OAR 群で 6.2%、EAR 群で 4.7%であり有意差は認めなかった。脳神経合併症の発生率に有意差は無かったが、周術期腎不全、心房細動の発生、呼吸器合併症は OAR 群で有意に高い発生率であった。病院死のリスク因子は、OAR 群では男性、緊急手術、開心術の既往、心不全であり、EAR 群では緊急手術、陳旧性心筋梗塞、非解離であった。遠隔期成績については、5 年後、10 年後では OAR 群ではそれぞれ 84%、65%であったが、EAR 群では 73%、44%であり、OAR 群の方が有意に良好な結果であった。遠隔死のリスク因子は、透析、COPD、心房細動が OAR 群では認められ、緊急手術、COPD が EAR 群では認められた。また、術式関連の追加治療回避率については、5 年後、10 年後では OAR 群が 84%、65%、EAR 群では 73% and 44%と有意に EAR 群が低かった。

276 例ずつを選択した Propensity Score Matching では、病因死亡率は OAR 群 6.2%、EAR 群 4.7%と有意差は無かった。周術期合併症としては、腎不全、心房細動、呼吸器合併症が有意に OAR 群で多かった。また、長期遠隔期成績も 5 年後、10 年後では OAR 群ではそれぞれ 84%、65%であったが、EAR 群では 73%、44%であり、OAR 群の方が有意に良好な結果であった。80 歳以上の待機症例のみに絞って

比較検討した結果では、5 年後、10 年後では OAR 群ではそれぞれ 76%、59%であったが、EAR 群では 47%、17%であり、OAR 群の方が有意に良好な結果であった。

IV. 考察

今回の比較検討では、OAR 群が EAR 群に比べて早期成績、遠隔期成績とともに、全体でも Propensity Score Matching においても、良好な成績を示した。既報では、早期成績は EAR 群で良く、遠隔期成績は OAR 群で良いという結果が多く、今回の結果はそれとはやや異なる意外な結果となった。

多施設からのデータではあるが、本邦では海外では困難な手術と見なされている OAR 群の手術が比較的安全に市中病院でもなされるという現実がある。また、ステントグラフトは普及してきたとは言っても、ステントをより好む施設は今回の施設にはなく、どちらかと言えば、両方を選択することが可能であるならば OAR を選択する可能性が高かったというバイアスが存在していたと思われる。言い換えれば、EAR は OAR が不可能で有るときに選択すべきと言う本来採るべき原則に則っていたとも言える。

ハイブリッド手術室が普及し、またデブランチを要する弓部に対する EAR の技術に習熟することで、EAR の成績がより向上してくる可能性はある。ステントグラフトは有効な外科的処置であることに意義を唱えることはないが、今回の結果からは徒に EAR を選択する必要はなく、その適切な使用を考慮することがより重要であることが示されたと筆者は考える。また、open conversion が近年増加してきている現状からも、ステントグラフト治療は適切な患者選択と厳格な経過観察が不可

欠であろうと考える。

V. 結論

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較研究を行った。本研究は、ボストンで開催された本年度の American Association for Thoracic Surgery、Aortic workshop で限られた oral presentation として選抜され発表された。現在、雑誌投稿の準備中である。

VI. 研究協力者

湊谷 謙司 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・教授

池田 義 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・准教授

山崎 和裕 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・講師

金光 ひでお 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・講師

坂本 和久 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・助教

中津 太郎 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・助教

糸永 竜也 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・大学院生

黒川 俊嗣 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・大学院生

松田 均 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

上原 京勲 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医長

清家 愛幹 国立循環器病研究センター

心臓血管外科・医員

井上 陽介 国立循環器病研究センター

心臓血管外科・医員

大村 篤史 国立循環器病研究センター

心臓血管外科・医員

VII. 参考文献

なし

糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患における 心血管腎イベントの発症進展因子の解明と 予防法・診断法・治療法の開発

国立循環器病研究センター・糖尿病・脂質代謝内科部長
細 田 公 則

I. 緒 言

糖尿病治療において心血管イベントの発症を抑制することは重要であるが、厳格な血糖コントロールを目指した大規模臨床試験では心血管イベントの抑制が認められなかった。

STENO-2 研究、J-DOIT3 研究など血糖コントロールのみならず、合併するリスク因子を同時に治療する臨床研究では心血管イベントの抑制が認められた。

大規模臨床試験で SGLT2 阻害薬により、心血管イベントの発症抑制が認められたが、対照患者の多くは二次予防、あるいは複数の抗糖尿病薬を投与されている患者であり、比較的軽症の糖尿病患者に対する効果は不明である。

糖尿病に合併するメタボリックリスク因子（肥満、高血圧、脂質異常）に対する効果について DPP4 阻害薬と SGLT2 阻害薬を直接比較した研究はない。

本研究では、メタボリックリスク因子（肥満、高血圧、脂質異常）を有する日本人 2 型糖尿病患者のうち、メトホルミン単剤あるいは無投薬の比較的軽症例において、DPP4 阻害薬としてテネリグリプチン、SGLT2 阻害薬として、カナグリフロジンのどちらがメタボリックリスク因子をより低減させるかを明らかにする。

II. 対象・方法

選択基準は、

1. 文書にて同意が得られた 20 歳以上、85 歳未満の患者
2. 同意取得日の HbA1c が 7.0%以上、かつ、10.0%未満の患者
3. 以下のいずれかのリスク因子の 1 つ以上を保有する患者

(a) 肥満；BMI が 25 kg/m² 以上

(b) 高血圧；収縮期血圧が 130 mmHg 以上または拡張期血圧が 85 mmHg 以上

(c) 脂質異常症；空腹時 TG が 150 mg/dL 以上または HDL-C が 40 mg/dL 未満

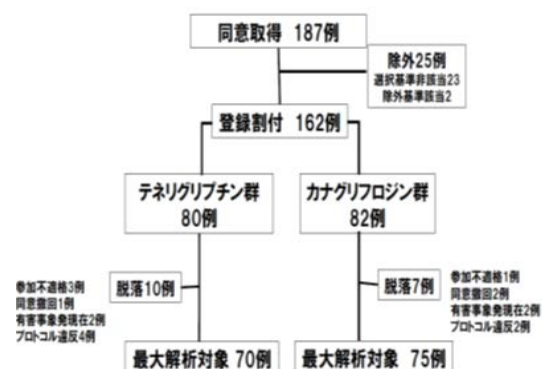
4. 同意取得日の 8 週間前から治療期間 0 週まで糖尿病治療薬を使用していない患者、

またはメトホルミン単剤治療を用量・用法の変更無く実施している患者

5. 同意取得日前 8 週間前から食事療法及び運動療法に変更がない患者

除外基準は、

1. 1 型糖尿病の患者
2. 同意取得日の BMI が 22 kg/m² 未満の患者
3. 研究役の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
4. インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者
5. NYHA 機能分類で III または IV の心不全症状のある患者
6. 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者
7. 悪性腫瘍と診断されている患者または悪性腫瘍が疑われている患者
8. 併用禁止薬・併用禁止療法を実施している患者
9. 併用制限薬を変更した患者
10. その他、研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者



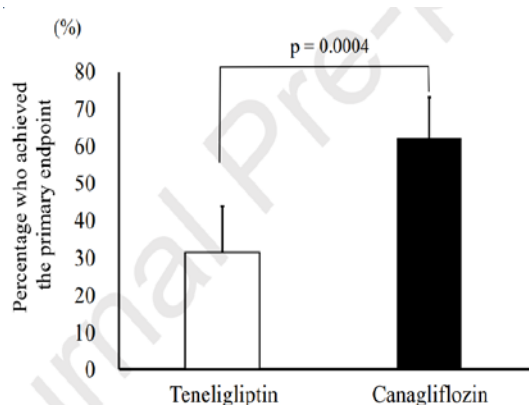
III. 結果

カナグリフロジンはテネリグリプチンと比較して、メタボリックリスク因子を composite として有意に改善した。

カナグリフロジン投与ではテネリグリプチン投与と比較して 肥満が有意に改善した。

カナグリフロジン投与ではテネリグリプチン投与と比較して HDL コレステロールの増加量が有意に大きかった。

	Teneligliptin group	Canagliflozin group	p-value
Endpoint			
≥3% body weight loss	6/57 (10.5%)	33/59 (55.9%)	<0.0001
BP <130/85 mmHg	16/50 (32.0%)	18/55 (32.7%)	1.0000
HDL-C <40 mg/dL & TG <150 mg/dL	3/31 (9.7%)	7/34 (20.6%)	0.3088
HbA1c <7% (52 mmol/mol)	31/70 (44.3%)	35/75 (46.7%)	0.8677
HbA1c <6% (41 mmol/mol)	1/70 (1.4%)	2/75 (2.7%)	1.0000
Weight loss >5%	1/57 (1.8%)	13/59 (22.0%)	0.0010
Changes in variables			
Δ HbA1c (%)	-0.65 ± 0.06	-0.67 ± 0.06	0.7500
Δ Fasting plasma glucose (mg/dL)	-13.5 ± 3.7	-21.3 ± 3.6	0.1300
Δ Abdominal circumference (cm)	0.3 ± 0.5	-2.4 ± 0.5	0.0006
Δ Body weight (kg)	0.3 ± 0.3	-2.6 ± 0.3	<0.0001
Δ BMI (kg/m ²)	0.1 ± 0.1	-0.9 ± 0.1	<0.0001
Δ HDL-C (mg/dL)	-0.8 ± 0.8	4.8 ± 0.7	<0.0001
Δ TG (mg/dL)	-16.4 ± 9.5	-28.5 ± 9.3	0.3677
Δ SBP (mmHg)	-5.9 ± 1.4	-7.9 ± 1.4	0.3037
Δ DBP (mmHg)	-2.5 ± 1.0	-4.3 ± 1.0	0.1873



IV. 考察・結論

メトホルミン単剤または無投薬の 2 型糖尿病患者において、カナグリフロジンはテネリグリプチンと比較して、メタボリックリスク因子の改善により効果があった。

メタボリックリスク因子を合併した軽症日本人 2

型糖尿病患者に対して、カナグリフロジンは、テネリグリプチンより適している可能性がある。

現在、サブ解析を進めており、次頁の結果を得ており、今後、検討を進めている。

VI. 研究協力者

榎野 久士	国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科・医長
斯波 真理子	国立循環器病研究センター研究所 分子病態部・非常勤研究員
宮里 幹也	国立循環器病研究センター研究所 生化学部・部長
細田 洋司	国立循環器病研究センター研究所 再生医療部・組織再生研究室長
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター オー プンイノベーションセンター長
高橋 篤	国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム部・部長
猪原 匡史	国立循環器病研究センター・ 脳神経内科・部長
孫 徹	国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター・オ ミックス解析推進室長 (2021 年 1 月より神戸市立西神戸 医療センター 内分泌・糖尿病内科 へ異動)
富田 努	国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部・遺伝情報管理 室長
野口 倫生	国立循環器病研究センター バイオバンク・データリソース管 理室長

VII. 参考文献

- Hori M, Takahashi A, Hosoda K, Harada-Shiba M. Identification of a novel large duplication (exon2_6dup): copy number variation in the LDLR gene in a large family with familial hypercholesterolemia by whole-genome sequencing. J Clin Lipidol. 2022 Jan 21;S1933-2874(22)00023-X. doi:10.1016/j.jacl.2022.01.007. Online ahead of print.
- Michikura M, Ogura M, Hori M, et al. Association between Achilles Tendon Softness

- and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2022 Jan 9. doi: 10.5551/jat.63151. Online ahead of print.
3. Son C*, Makino H*, Kasahara M, et al. Comparison of Efficacy between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Metabolic Risk Factors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the CANTABILE Study *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Oct 180;109037 These two authors* contributed equally.
 4. Eto F, Washida K, Matsubara M, et al. Glucose Fluctuation and Severe Internal Carotid Artery Siphon Stenosis in Type 2 Diabetes Patients *Nutrients*. 2021 Jul 12;13(7):2379.
 5. Michikura M, Ogura M, Hori M, et al. Achilles Tendon Softness as a New Tool for Diagnosing Familial Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021 Jul;14(7):1483-1485. 2021
 6. Toyoda M, Murata T, Saito N, et al. Assessment of the accuracy of an intermittent-scanning continuous glucose monitoring device in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis (AIDT2H) study. *Ther Apher Dial*, 2021 Jan 5. doi: 10.1111/1744-9987.13618.
 7. S Suzuki, A Tone, T Murata, K Nishimura, Y Miyamoto, N Sakane, N Satoh-Asahara, M Toyoda, Y Hirota, M Matsuhisa, A Kuroda, K Kato, R Kouyama, J Miura, A Suganuma, T Tomita, M Noguchi, C Son, M Kasahara, Y Ito, S Kasama, K Hosoda, on behalf of the ISCHIA study group. Protocol for a Randomized, Crossover Trial to Decrease Time in Hypoglycemia by Combined Intervention of the Usage of Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Device and the Structured Education Regarding its Usage: Effect of Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring to Glycemic Control Including Hypoglycemia and Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Study (ISCHIA Study). *Tokai J Exp Clin Med*, 46(2):59-68, 2021
 8. Fujiki S, Iijima K, Okabe M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design. *Diabetes Ther*. 11(11): 2739-2755, 2020
 9. Matsubara M, Makino H, Washida K, et al. A Prospective Longitudinal Study on the Relationship Between Glucose Fluctuation and Cognitive Function in Type 2 Diabetes: PROPOSAL Study Protocol. *Diabetes Ther*. 11(11):2729-2737, 2020
 10. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 20;383(8):711-720, 2020
 11. Tochiya M, Makino H, Tamanaha T, et al. Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes and heart diseases: A pilot study. *J Diabetes Investig*. 11(2), 400-404, 2020
 12. C Son, M Kasahara, T Tanaka, et al. Rationale, Design, and Methods of Study of Comparison of Canagliflozin vs. Tenueligliptin against Basic Metabolic Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CANTABILE study): protocol for a randomized trial. *Diabetes Therapy* 11(1):347-358, 2020
 13. Y. Kataoka, K Hosoda, H Makino, et al. The efficacy of glycemic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression: rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL). *Cardiovasc Diagn Ther*, 9(5):431-438, 2019
 14. Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with

- type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 18(1):137, 2019
15. Makino H, Tanaka A, Asakura K, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study). *Diabet Med*. 36(12):1621-1628, 2019
 16. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb*. 26(8):679-687, 2019
 17. H. Makino, M. Matsuo, A. Hishida, et al. Effect of linagliptin on oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetol Int*, 10(2):148-152, 2019

心不全に対する外科的治療法の開発

大動脈弁閉鎖不全症に対する外科治療の有用性と治療介入至適時期の検討

国立循環器病研究センター・心臓血管外科部門長

藤田 知之

I. 緒言

現在の循環器疾患の中で死因の中で最も大きなものは心不全で、「心不全パンデミック」という言葉がマスコミを賑わせている。心不全の主な原因として弁膜症があり、その中でも大動脈弁疾患は最も多い疾患である。Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) の出現により大動脈弁狭窄症 (AS) の治療の選択が増えたことは疾患啓発においても有効であった。一方で、大動脈弁閉鎖不全症 (AR) は外科的介入以外に有効な治療法はない一方で、徐々に病状が進行するため治療介入の時期を逸する場合がある。

今回、心不全の主因の一つである大動脈弁閉鎖不全症に着目し、外科治療の有効性を検証するとともに予後の良くない患者のリスク因子を炙り出し、手術至適時期を検討することによって患者の予後改善につなげるよう研究した[1, 2]。また、外科治療である大動脈弁置換術 (AVR) の効果の一つに reverse remodeling がある。これは AR によって拡大し収縮能が低下した (remodeling という) 心臓が、ストレス軽減により収縮率 (ejection fraction (EF)) が改善し小さくなることである。手術介入時期 (心拡大の程度) によって reverse remodeling するのかどうか、また予後がどうなのかについては未だ不明な点が多い。

この研究は、上記の点を明らかにし、どのような患者群に早期治療介入が必要かを検討した (文献 1、2)。

II. 対象・方法

対象は2001年より2018年まで、ARに対してAVRを施行した478例を対象とした。術前の心エコー検査の結果から、EFによって下記の3群に分けた。EF<35%の low EF (LO) 群 43 例、EF 35-50%の moderate EF (MED) 群 150 例、normal EF>50% (NI) 群 285 例。表1に各群の患者背景を示した。

LO 群で BNP が有意に高値で予測死亡率が有意に高値であった。また、表2に示すように、エコー検査上も差を認めた。各群における全死亡、心臓関連死、主要合併症及び、心エコー検査による弁機能、心機能を検討した。

表1：患者背景；各群の比較

因子	LO群	MED群	NI群	P value
男性	32 (84)	93 (69)	176 (71)	0.2
年齢 (年)	64.1±2.5	60.0±1.9	59.3±1.0	0.7
BSA (m ²)	1.55 ± 0.2	1.55 ± 0.1	1.54 ± 0.1	0.8
HT	13(34)	41(31)	79 (32)	0.3
HL	13(34)	39(30)	70(28)	0.031
DM	6(16)	16(12)	32(13)	0.028
慢性腎不全	2(5.3)	9(6.9)	12(4.8)	0.33
Af	8(21)	22(17)	35(14)	0.28
閉塞性呼吸障害	4(11)	10(7.6)	25(8.8)	0.21
Smoker	13(34)	41(31)	78(31)	0.068
NIHA	II	16(42)	67(51)	176(71)
	III	14 (38)	39(30)	66 (27)
	IV	8 (20)	25(19)	7(3)
BNP (pg/ml)	564±86	187±40	128±21	0.0015
STS score(%)	5.6±3.7	4.7±1.4	2.0±0.5	0.022
Euro Score II (%)	4.9±1.3	3.2±0.7	1.8±0.4	0.038

表2：術前エコー検査；各群の比較

評価項目	LO群	MED群	NI群	P value
LVEDD (mm)	71.7±1.6	65.7±1.0	62.6±0.6	<0.001
LVESD(mm)	57.5±2.2	47.6±0.9	41.8±0.5	<0.001
%FS (%)	17.9±1.7	27.7±0.6	33.4±0.4	<0.001
EF(%)	27.8±1.0	46.2±0.2	55.5±0.3	<0.001
E/A	1.1±0.2	1.1±0.1	1.3±0.1	0.42
E/e'	11.7±1.7	10.3±0.9	12.6±2.5	0.035
DcT(msec)	222±14	233±14	219±5.2	0.8
LVMl(g/m ²)	251±82.7	218 ±45.2	165±57.2	0.0126
AR grade	3	16 (42)	81(62)	112 (45)
	4	22 (58)	50(38)	137(55)

III. 結果

【生存率と腫瘍合併症回避率】

短期死亡は LO 群にのみ認められ 5 例 (12%) で、死因は肺炎と低拍出症候群であった。長期生存率 (図 1) は MED 群と NI 群はほぼ同等で、有意に LO 群で生存率が低いことが示された。また、心関連主要合併症回避率 (図 2) は、有意に LO 群で回避率が低いことが示された。

図 1 : 長期生存率 ; 各群の比較

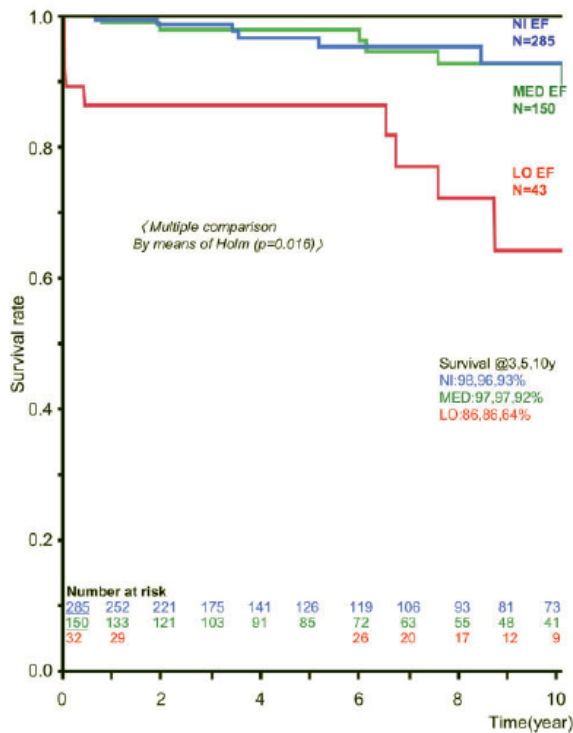
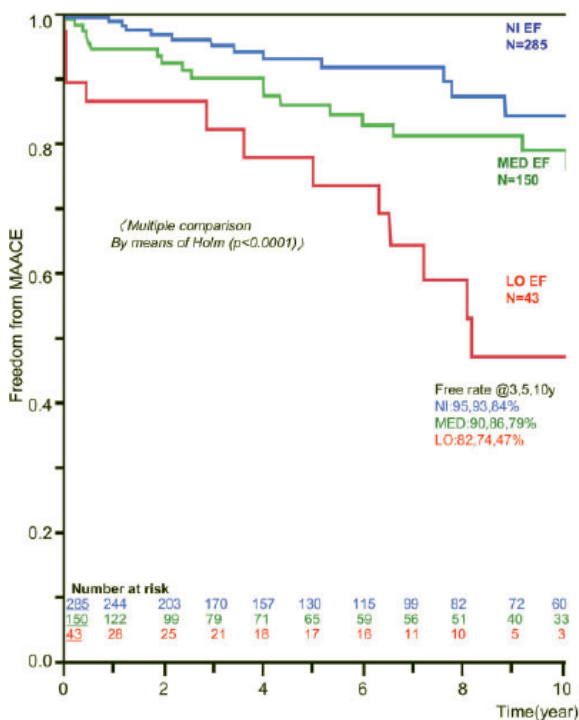


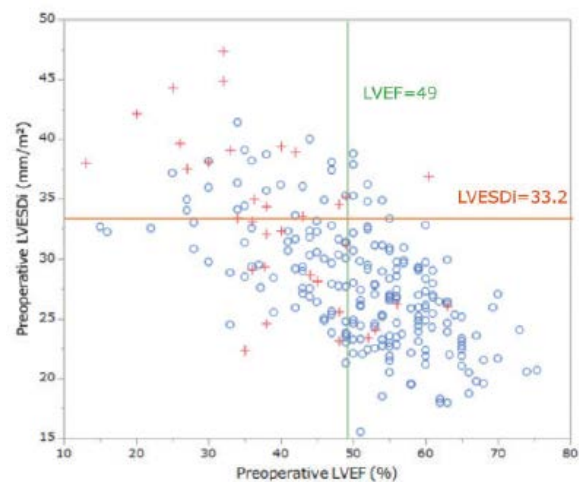
図 2 : 主要合併症回避率



【AR による remodeling】

AR によって remodeling が進むことは知られていることであるが、EF と左室の拡大の関係を明らかにした研究は少ない。今回我々は AR の患者群において EF と左室収縮末期径 (LVESDi) の関連を調べた。その結果、図 3 に示すような分布が示された。高度 remodeling の怒った症例は EF が低下し左室が拡大することが示された。

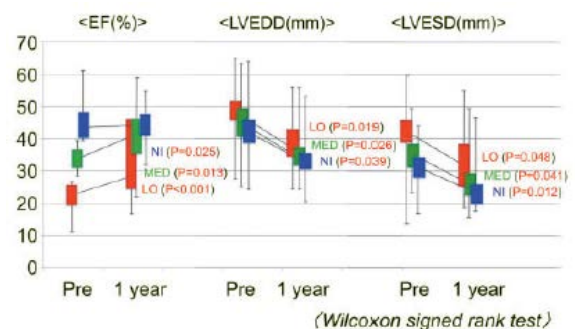
図 3 AR 患者における EF と LVESDi の関連



【術前心機能と Reverse remodeling】

心エコー検査において、術前と術後 1 年の EF (%)、左室拡張期径 (LVEDD)、左室収縮期径 (LVESD) を比較したところ、全群で改善が見られ reverse remodeling が得られていることが示された (図 4)。特に LO 群で大きく reverse remodeling していることが認められた。

図 4 : エコー検査に reverse remodeling ; 各群の比較



EF の低下が著しい LO 群では回復もまた大きいと言え、AVR の有効性が高いと示唆された。しかし、LO 群を検討すると reverse remodeling している群

図 5 : LO 群内の RR+群と RR-群の比較 (死亡率)

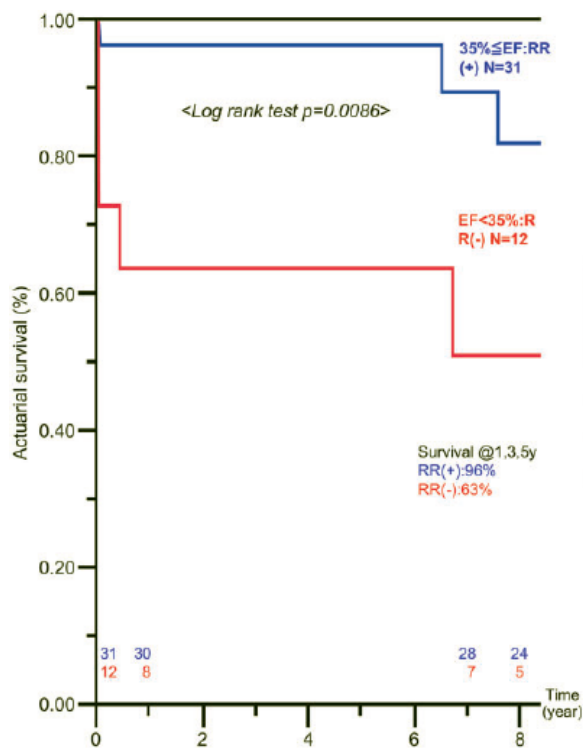
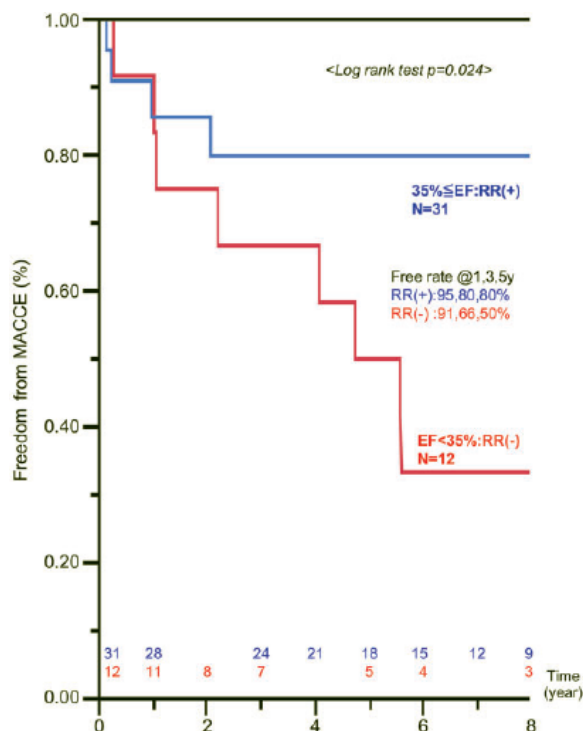


図 6 : LO 群内の RR+群と RR-群の比較 (主要合併症回避率)



(RR+群) としていない群 (RR-群) が存在することが判明した。それらの群の予後を比較したところ、生存率や主要合併症回避率に有意に差があることが判明した (図 5, 6)。

これらのことから、LO 群内に reverse remodeling しない症例が存在することが示され、さらにそのことが予後に影響することが示された。

【non-reverse remodeling のリスク因子】

次に、reverse remodeling しないことに関与する術前因子を multivariate logisti regression test にて検索したところ、①EF<25%、② BNP 値、③ LVMI (体表面性あたりの左室心筋重量) が関与することが示された。ROC analysis を施行したところ、BNP は 365pg/ml (図 7)、LVMI は 193g/m² (図 8) が cut-off value であることが判明した。つまり、EF<25%、BNP>365pg/ml、LVMI>193g/m² が non-reverse remodeling のリスク因子となり、予後不良の予測因子となる。このことより、AR によって左室負荷がかかり、remodeling する過程で、上記に示されるような拡大し、収縮力が低下する前に手術を行うべきであると示唆された。

図 7 : BNP の ROC

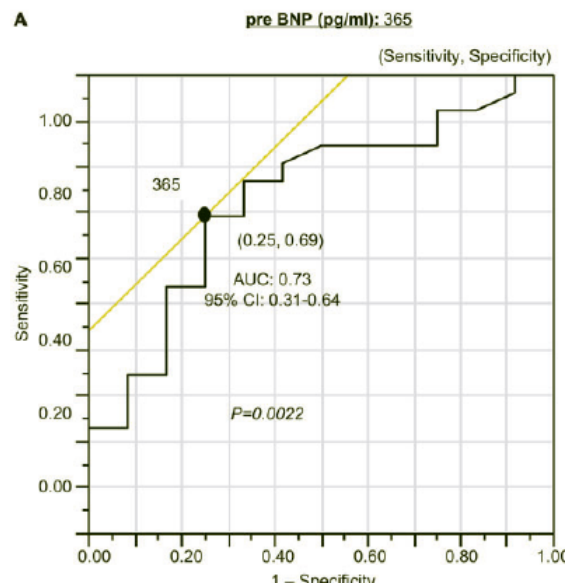
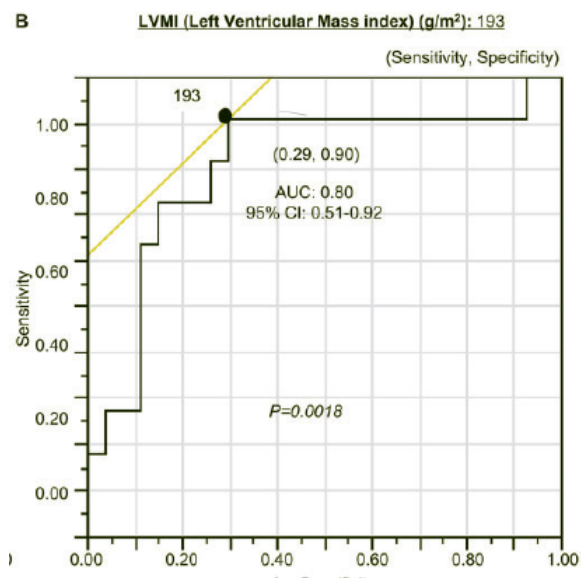


図 8 : LVMI の ROC



IV. 考 察

以上の結果から、AR に対する AVR の短期及び長期予後は良好であることが明らかとなったが、remodeling の進んだ症例に対する AVR は、心関連合併症や死亡の可能性が高くなることも示された。このことから、AR に対する早期介入が推奨される。一方で、AR は大 AS ほどエビデンスが豊富でなくガイドラインが充実しておらず、手術のタイミングに困ることが多い。実際、AR の症状は AS に比べて不明瞭であるため、内科医にとっても外科に紹介するタイミングの判断が難しい。この研究の結果は、EF や BNP や左室容積を参考に、悪化が見え始めたタイミングで手術に踏み切るのが望ましいように思われる。最近では耐久性を高めた新しい生体弁が発売されており、早期の介入が必ずしも 2 回目の外科介入を要することなくなってきた（文献 3、4）。近年は生体弁の劣化に対するカテーテル治療(Valve-in-valve)も開発され、再度の開胸手術の可能性が低下している（文献 5）。それらのことから積極的な手術介入が望ましいと考えられる。

V. 結 論

AR に対する AVR の長期成績は良好で、心機能回復に寄与することが示された。一方、時期を逸し心機能が極度に悪化した症例の予後は不良であることが示され、AR に対しては早期に外科介入が推奨されると考えられた。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

- 1) Toya T, Fukushima S, Shimahara Y, Kasahara S, Kobayashi J, Fujita T. Reverse left ventricular remodelling after aortic valve replacement for severe aortic insufficiency. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 May 27;32(6):846-854.
- 2) Koga-Ikuta A, Fukushima S, Kawamoto N, Saito T, Shimahara Y, Yajima S, Tadokoro N, Kakuta T, Fukui T, *Fujita T. Reverse remodelling after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation.
- 3) Okita Y, Fujita T, Zaikokuji K, Nakajima H, Yamanaka K, Fukumura Y, Yamaguchi A, Murakami H, Yaku H, Gearhart E, Komiya T. Two-Year Results of the 17-mm Avalus Aortic Valve in the PERIGON Japan Trial. *Circ J.* 2021 Jun 25;85(7):1035-1041.
- 4) Tadokoro N, Fukushima S, Shimahara Y, Saito T, Kawamoto N, Kakuta T, Minami K, *Fujita T. Comparison of safety and haemodynamic performance between the Avalus™ stented aortic valve bioprosthesis and Magna™ valve in Japanese patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jul;69(7):1060-1069.
- 5) Yamashita K, Fujita T*, Fukushima S, Shimahara Y, Kume Y, Matsumoto Y, Kawamoto N, Hitsumoto T, Ito N, Hamatani Y, Okada A, Takahama H, Amaki M, Hasegawa T, Sugano Y, Kanzaki H, Anzai T, Yasuda S, Kobayashi J. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated 19-mm Aortic Bioprosthetic Valve. *Circ J.* 2017 Dec 25;82(1):289-292

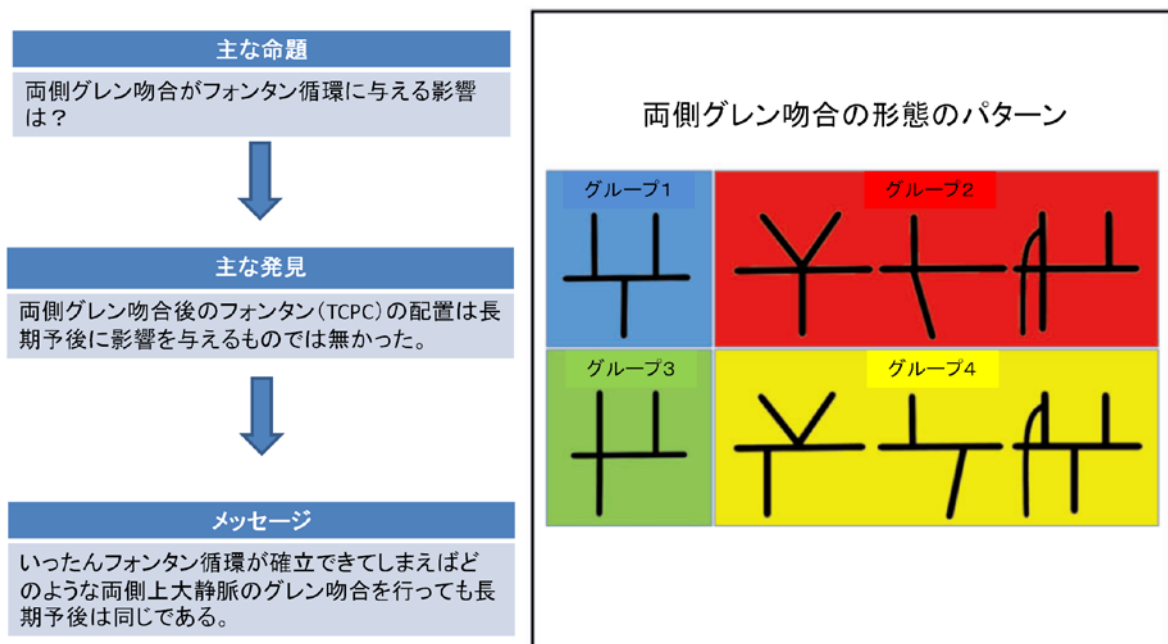
先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した 外科治療法の開発

段階的フォンタン戦略とフォンタン循環に対する両側両方向グレン吻合の影響

— 左室型単心室に対する心室中隔造設術の功罪について —

国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長

市川 肇



I. 緒言

両方向性グレン (BDG) の手順は、機能的単心室 (FSV) の患者に対する TCPC 型フォンタンの前段階の姑息手術として確立された術式である。両側上大静脈 (SVC) を伴った FSV の場合、は両側に BDG 手術を行うことが原則とされている。実際には、単心室ストラテジー (フォンタンを目指す) として治療される患者の 11～32% に両側の SVC があると報告されている [1-4]。両側 BDG (BBDG) 症例において SVC の閉塞、肺動脈の発育不良、中枢肺動脈の血栓形成などといったような段階的フォンタンの結果に悪

影響を与える因子が起こるリスクがあるかどうかは議論の分かれるところである [1、2]。TCPC 経路の最適な配置がエネルギー効率と肝血流分布の観点からコンピューター流体解析の手法を用いて頻繁に議論されているが、遠隔期成績に対する影響も報告されている [5、6]。

BBDG 吻合の形状 (2 本の SVC を個々に吻合あるいは 2 本を V 字型に吻合の場合など)、肺血流の分布、灌流する SVC と下大静脈 (IVC) の大静脈血流の衝突、または下大静脈欠損の奇静脈または半奇静脈との血流の衝突などがフォンタン遠隔期に影響を与える可能性がある [3、7、8]。

この研究の目的は段階的なフォンタン戦略における BBDG の後期フォンタン循環に対する影響を評価することである。

II. 対象・方法

患者:TCPC を目指して段階的姑息術として国立循環器病研究センターで BDG を受けた 267 人の機能的単心室 (FSV) 患者のうち 1989 年から 2013 年の間に BBDG は 63 人の患者で行われた。フォローアップ中死亡した 1 人の患者を除いた 62 人の患者 (23 %) を本研究の対象とした。患者の内訳は表 1 に示す。右心房相同 (RAI) は 62 人の患者のうち 27 人 (44%) であった。BBDG 前のカテーテル検査は 51 人 (82%) で行われた。BBDG 施行年齢の中央値は 0.84 歳でした (四分位範囲 IQR : 0.58~1.39)。最年少は 92 日齢、この患者は体重 3.4kg の Unbalanced AVSD: uAVSD) 左右不均衡の完全型房室中隔欠損症例であり、チアノーゼの進行と房室閉鎖不全による心不全のため通常より早期に BBDG が行われた。BBDG 吻合形状の分類は: 46 人の患者を U 字型 (74%)、13 人の患者 (21%) を V 字型 (図 1)、3 人を分類不能 (5%) とした。これらの患者の段階的フォンタン戦略中およびフォンタン完了後に房室弁に対する外科的介入は 26 人の患者 (42%)、総肺静脈還流異常症の修復は 16 人の患者 (26%) 心室流出路形成 (Damus-Kaye-Stansel または Norwood 手術)、10 人の患者 (16%) で行われた (表 1)。2006 年以前は、すべての患者で U 字型の BBDG 吻合おこなっていたが、2007 年以降は V 字型吻合法を導入し第一選択の治療法としている。

V 字型の吻合法では両方の SVC をできるだけ長く残して心房から切離した。左または右の遺残 SVC は冠状静脈洞に移行する直前で離断した。両側 SVC である場合は、洞房結節の反対側の SVC は心房壁の一部をつけたまま切り離した。

表 1: 患者背景	
	実数 (%) または中央値 (四分範囲) または平均 ± 標準偏差
女性	34 (55)
診断	
相同心	33 (53)
右側相同	27 (44)
左側相同	6 (10)
三尖弁閉鎖	7 (11)
不均等完全房室中隔欠損	7 (11)
房室錯位	4 (6)
両大血管右室起始	3 (5)
三尖弁狭窄	3 (5)
純型肺動脈閉鎖	2 (3)
左心低形成症候群	1 (2)
僧帽弁閉鎖	1 (2)
その他の単心室症	1 (2)
BBDG 前カテーテル検査	
肺血管抵抗指数 U/m2	1.97 (1.26-2.58)
肺対血流比	1.18 (0.70-1.76)
体心室拡張末期圧 mmHg	9 (6-10)
Nakata 指数	334 (215-438)
両側 BDG 手術	
年齢 (年)	0.84 (0.58-1.39)
体重	6.5 (5.4-7.9)
BBDG 吻合様式	
U 字型	46 (74)
V 字型	13 (21)
未分類	3 (5)
追加肺血流	45 (73)
TCPC (49 例)	
年齢 (年)	1.7 (1.3-3.0)
タイプ	
心外導管	45 (92)
心房内導管	3 (6)
直接吻合	1 (2)
グラフトサイズ	17.5 ± 1.5
人工心肺非使用	23 (47)
開窓 (Fenestration)	5 (10)
併施手術	
房室弁手術	26 (42)
総肺静脈還流異常症手術	16 (26)
DKS または Norwood 手術	10 (16)
BBDG: 両方向性グレン、BDG: グレン手術、TCPC: Total Cavo Pulmonary Connection	

両方の SVC 側々または端側吻合で一つの大きな吻合孔を大動脈の後ろで作成し、これを中央肺動脈に吻合した。両方の SVC の吻合が不可能な場合にもできるだけ近づけて中枢側肺動脈に吻合した。この状況では、両方の SVC 同士の距離は大動脈の後ろで数ミリメートルしか離れていない。2008 年以降は行わなくなった追加肺血流付加は 45 人の患者 (73%) で、肺動脈絞扼術は 14 人の患者で行われた。肺動脈弁狭窄症 10 名で体肺動脈シャントは肺動脈のパウチへのシャントを含めて 21 人で行われた。

術後は中心静脈カテーテルが入っている間はヘパリン持続静脈投与を行い目標の活性トロンボプラスチン時間を 45-50 秒として片側 SVC の症例の目標 APTT (40-45 秒) より長くして SVC

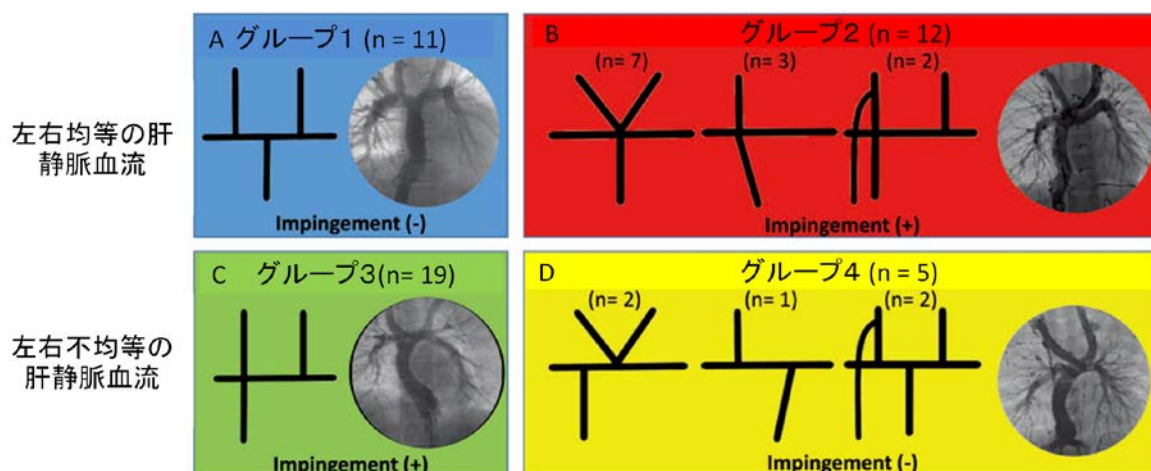


図1：両側グレン吻合後の心外導管フォンタン経路と血流の衝突（インピンジメント）の有無、下大静脈欠損合併の有無について図のごとくグループ分けされた。

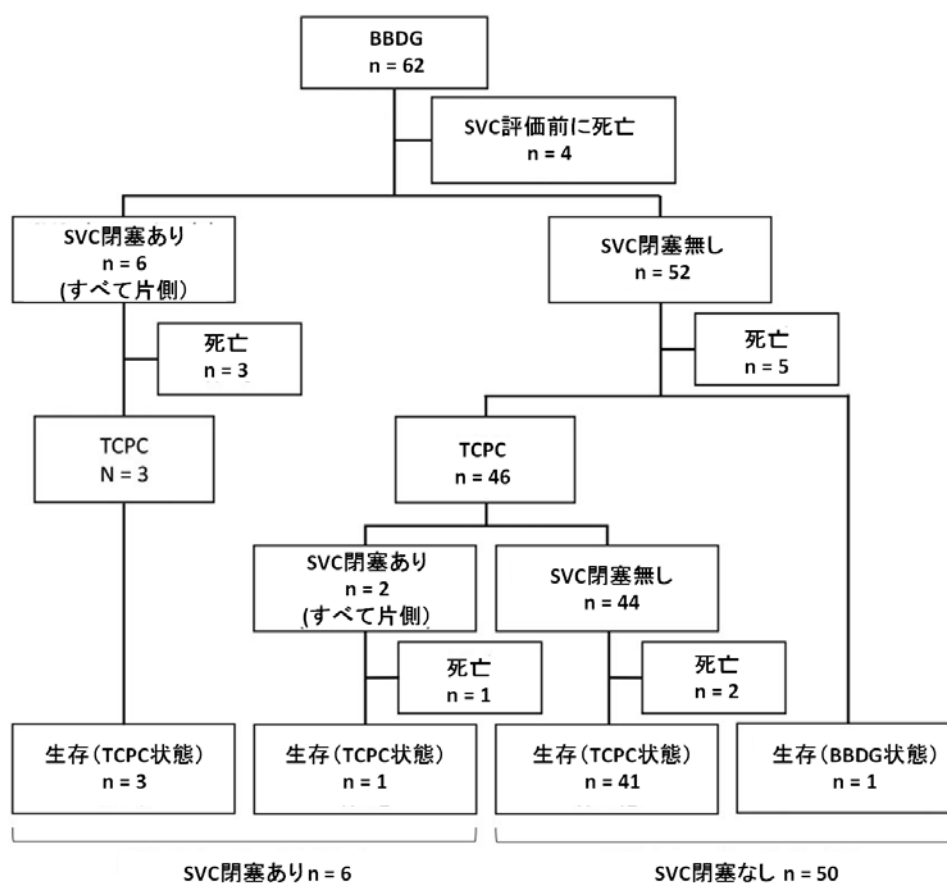


図2：両側グレン症例の全体の予後

の血栓予防を行った。そして BBDG のあとも TCPC のあとも食事開始と同時にジピリダモール 4mg/kg/day を開始した。開窓つき

(Fenestrated) TCPC の場合はワーファリンを投与し、目標 INR を 1.5 から 2.0 とした。

中心静脈カテーテルは、圧モニタリングのため

に手術中に両方の内頸静脈より留置し、細い方の SVC 側のものは手術直後に抜去し、もう一方のラインは BBDG の血行動態が安定するまで留置した。

TCPC の適応は、 $3.0 \text{ WU} / \text{m}^2$ 以下の肺血管抵抗、 $120 \text{ mm}^2 / \text{m}^2$ 以上の Nakata 指数、立位歩行可能であることが含まれ、最終的には各患者を診察して決定した。心外導管の経路を決定するために、大動脈、大動脈後方腔、肺動脈、肺静脈、および位置と心尖の向き、周囲の構造の解剖学的構造を考慮した。特に大きい方の SVC と同側の IVC の場合、個々の患者の解剖学的構造に基づいてさまざまな導管ルートが選択された。

研究方法

これは、後ろ向き単一施設のコホート研究である。評価項目を以下に示す。(1) 全体として生存率、SVC 閉塞立、およびフォンタン到達率。(2) 因子分析として SVC 閉塞、死亡、およびフォンタン未到達などの危険因子分析。(3) 吻合形態によって分類した 4 つのグループ間でのフォンタン完了後の患者の状態の比較：(i) 全体的な生存、肺動静脈奇形 (PAVM) 発生の有無、およびタンパク質喪失性腸症 (PLE) 発生の有無 (ii) TCPC の 10 年後に実施した最新の心臓カテーテル検査による血行力学的指標を評価した。

その 4 つのグループ分けは、TCPC の吻合形態は、両肺への肝静脈血流分布の対称性と BBDG 吻合の形態に基づいて分類した (図 1)。大静脈および肝静脈の頭側および尾側から戻る静脈血流の衝突 (インピンジメント)、および奇静脈/半奇静脈の継続も考慮した。「対称的な肝静脈の流れ」とは、肝静脈流出物の比例した (ほぼ等しい) 左右肺分布を指す。ここでは「大静脈血流のインピンジメント」とは、大静脈血流の戻り経路が互いに真向かいにあるため、血流が直接衝突することを意味する。大静脈 (または IVC 欠損の症例では肝臓) の還流血の衝突は、TCPC の 1

年後の静脈造影正面図によって評価した。グループ 1 では、対称的な肝静脈血流分布と U 字型 BBDG 形態で上下大静脈血流還流のインピンジメントはなかった ($n = 11$)。グループ 2 では、上下大静脈血流還流のインピンジメントを伴う対称的な肝静脈血流分布を示した ($n = 12$)。BBDG の形態は多様で (1) V 字型 ($n = 7$)、(2) 片側 SVC 閉塞 ($n = 3$)、(3) IVC と奇静脈または半奇静脈の継続の中断 ($n = 2$) などであった。グループ 3 では、非対称の肝静脈血流分布と U 字型 BBDG 型であり、上下大静脈血流還流が衝突していた ($n = 19$)。グループ 3 の場合、肺動脈分枝の心臓外導管吻合部位の正中線は、2 つの SVC 吻合部位の中央にあった。グループ 4 では上下大静脈血流の還流のインピンジメントはなく、非対称の肝静脈血流分布を示した ($n = 5$)。BBDG の形態は、(1) V 字型 ($n = 2$)、(2) 片側 SVC 閉塞 ($n = 1$)、(3) IVC と奇静脈または半奇静脈の継続の中断 ($n = 2$) などであった。グループ 4 の場合、肺動脈分枝の各吻合部位の参照正中線は、互いに少なくとも 10mm 以上離れていた。

SVC 閉塞は、血管造影および/または手術記録によって確認した。SVC 開存性が確認されなかった 4 人の患者 (BBDG 後のカテーテル検査の前にすべて死亡) は部分的に分析から除外した (図 2)。フォンタンの状態は、TCPC を受けた 49 人の患者のうち 47 人で評価した。フォンタン手術後の完全な心臓カテーテル検査データは、47 人の患者のうち 40 人 (85%) で得ることができた。PAVM の定義は、我々以前の論文[11]に準拠した。

統計学的手法

データは、必要に応じて、平均±標準偏差、中央値 (四分位範囲)、または数値 (頻度) として表した。グループ間の差異は、必要に応じて、コクラン・アーミテージ傾向検定、クラスカル・ウォ

リス検定、スチューデントのt検定、フィッシャーの直接確率検定、またはカイ2乗検定で決定した。 Kaplan-Meier 生存率とイベントからの解放を推定し、ログランク検定で比較した。独立したリスク予測因子を評価するために、死亡率のCox比例ハザードモデルとSVC閉塞および未達成のフォンタン完了のロジスティック回帰モデルを使用。比例ハザードの仮定は、両対数プロットで評価した。単変量解析は、臨床的に意味があると考えられる要因に対して行った。これらのうち、P値が0.20未満のものをピックアップし、P値<0.20に基づく前方選択法を使用して多変数分析を行った。本研究は探索的性質であるため、複数のテストの調整は行われなかった。P<0.05は統計的に有意であると見なした。すべての統計分析は、JMPバージョン15.2.0ソフトウェア(SAS Institute Inc.、米国ノースカロライナ州ケアリー)を使用して行われた。

結果

生存率・再手術

平均追跡期間は12.7±8.1(最大30.6)年であった。16人(26%)が死亡。12人の患者がTCPCの前に死亡し、4人の患者がTCPCの後に死亡した。これらのうち12人の患者が右側相同(RAI)であった。5年、10年、15年の全生存率はそれぞれ77.4%、75.6%、73.3%であった(図3)。単変量解析では、RAI、房室弁への外

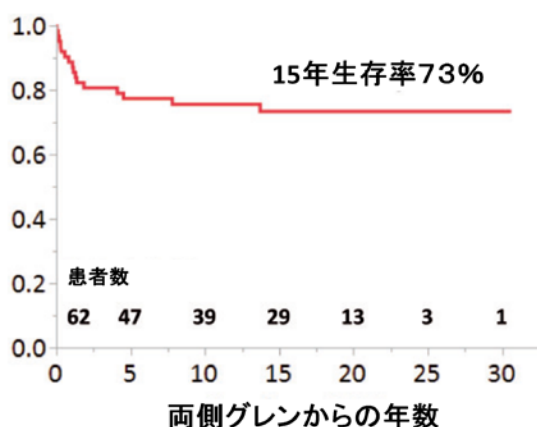


図3：両側グレンからの年次生存率

科的介入、肺静脈ドレナージ経路の手順、

およびSVC閉塞が死亡の危険因子として特定された。多変量解析により、全身房室弁への外科的介入が死亡率の独立した危険因子であることが明らかになった(P=0.034)(表2)。

BDGの合併症とSVC閉塞の影響

SVC閉塞は8人の患者(13%)で一方向的に発生した(図4A)。SVC閉塞は右に3例、左に5例発生した。経皮的カテーテル介入による閉塞したSVCの再開通は2人の患者で試みられたが、1人では失敗し、もう1人ではTCPCのずっと後にSVC閉塞が再発した。BBDG後、中心肺動脈での血栓形成や発達不良は観察されなかった。単変量解析では、SVC閉塞のリスク要因として、RAI、全身房室弁の手術、90日以上長期入院または死亡が認められた。RAIは、多変数分析によって独立した危険因子であった(P=0.037)(表2)。

フォンタンは62人中49人(79%)の患者で完了する可能性がある。追加のPAフローがある場合とない場合のグループ間でBBDGとTCPCの間隔に差はなかった(それぞれ1.0±1.0と1.3±0.8、P=0.36)。単変量解析では、フォンタン手術を達成できないリスク要因として、RAI、肺静脈ドレナージ経路手順、およびSVC閉塞が検出された。肺静脈ドレナージ経路の手順は、多変量解析によって独立した危険因子として特定された(P=0.005)(表2)。

フォンタン血行動態の比較

フォンタン後の血行動態は49人中2人で取得できなかった。1例は片側の完全な肺静脈閉塞があり、片肺有窓フォンタンであったため、もう1例は、左側相同でIVC欠損、重度の体房室弁閉鎖不全、右肺静脈狭窄、心室間非同期を伴う心室機能不全を伴っていた。左側のPAVMはBBDGの後に発生したが、肝静脈の肺循環への吻合は適応がなく、TCPCの代わりに、心臓再同

表2: SVC閉塞、死亡、フォンタン到達への危険因子解析

	オッズ比またはハザード率	単変量95%信頼区間	P値	オッズ比またはハザード率	多変量95%信頼区間	P値
SVC閉塞						
右側相同	12.4	1.42-109	0.005	8.32	0.85-81.9	0.037
体心室房室弁手術介入	5.91	1.22-28.7	0.025	3.24	0.55-19.2	0.19
90日以上入院	5.28	1.10-25.4	0.034	4.58	0.08-26.2	0.082
死亡						
右側相同	8.09	1.77-37.0	0.001	1.48	0.20-11.2	0.70
体心室房室弁手術介入	9.75	2.13-44.7	0.004	5.60	0.95-33.1	0.034
肺静脈への手術介入	5.22	1.65-16.5	0.005	3.29	0.85-12.7	0.078
SVC閉塞	3.83	1.15-12.7	0.047	3.48	0.83-14.6	0.097
フォンタン非到達						
右側相同	15.5	1.78-135	0.002	7.21	0.65-80.2	0.081
肺静脈への手術介入	28.1	4.07-194	<0.001	16.6	2.00-137	0.005
SVC閉塞	7.33	1.20-45.0	0.037	2.62	0.27-25.6	0.41

期治療が行われた。手術後、チアノーゼは著しく進行し、救命的 TCPC を行ったが心肺機能改善は得られなかった。

患者の内訳はグループ間で差はなく（表 3）死亡は 3 例であった。一人目はグループ 2 の RAI と難治性の再発性心房性頻脈性不整脈の患者で、集中治療中に敗血症により TCPC の 1 か月後に死亡。二人目はグループ 3 の RAI の患者で、TCPC の 1 年後に PLE を発症し、敗血症のために PLE の発症から 12 年後に死亡。この患者は、TCPC 前のカテーテル検査で 3.3 U m2 の肺血管抵抗を示し、TCPC 後に心房性不整脈を発症した。PLE の発症時に測定した中心静脈圧は 14mmHg であった。3 人目はグループ 4 の左側相同 (LAI) の患者で、小児期に肺動脈絞扼術が行われたが、高い肺血管抵抗のために 2 回目の姑息術なしで経過観察していた。何度か再評価を行い、肺血管抵抗の低下が見られたため、23 歳で BBDG を施行し、6 か月後に TCPC を施行したが、体房室弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全および心室機能不全が TCPC 後に進行。また、PAVM が TCPC の 6 年後に発生、心不全のために入院を繰り返していた。大動脈弁置換術を伴う体房室弁置換術が行われたが多臓器不全のため術後 1 ヶ月で死亡した。

15 年での全生存率はグループ 1~4 でそれぞれ 100.0%、91.7%、94.1%、75.0% であった (logrank、P = 0.32)。PAVM からの解放率は、グループ 1~4 でそれぞれ 81.8%、100.0%、100.0%、75.0% であった (logrank、P = 0.15)。

PLE 率からの解放は、グループ 1~4 でそれぞれ 100.0%、100.0%、94.7%、および 100.0% であった (logrank、P = 0.70) (図 5)。

PAVM は 3 人の患者で発生。グループ 1 の 2 人の患者は、TCPC の 4 年後と 13 年後にそれぞれ PAVM を発症。最初の患者では TCPC の 1 年後のカテーテル検査ではやや非対称な肝血流分布が認められた。右 SVC のサイズが小さいことと左横隔神経麻痺に対する左横隔膜縫縮術の既往が左 PAVM の発達に関連している可能性があった。TCPC 道管を IVC 血流がより左肺動脈に向けられるように再手術されたが左右不均等血流は改善されなかった。2 人目の患者は両肺に対して完全に左右対称の肝血流分布を示したが (図 4B)、TCPC の 13 年後に左肺に PAVM が発生したためコイル塞栓術を行い有効であった。最後の患者は、グループ 4 で死亡した患者であった (上記で説明)。この患者では、TCPC の 1 年後のカテーテル検査で肝静脈の流れの分布がわずかに不均衡であり、TCPC の 6 年後に PAVM が発生した。

心係数、肺動脈抵抗、酸素飽和度、IVC 圧、体心室の拡張末期圧、中田指数などの持続時間と術後血行動態指数は、グループ間で有意差はなかった (表 3)。

討論

予想されうる大きな 3 つの合併症のうち、SVC 閉塞のみが本研究で認められた。SVC 閉塞は 8



図4： SVC 閉塞をきたした患者の上肢からの静脈造影(A)，グループ 1 の完全に左右対称の血流が得られている患者のフォンタン 13 年後のフォンタン経路の造影(B)

人の患者（12.9％）で発生。これらのうち、RAI が 7 人の患者（87.5％）であったことより RAI は SVC 閉塞の危険因子であった。以前の報告[2、7]と比較して本研究における比較的高い SVC 閉塞の有病率は、本研究において相同心の頻度が高いためと考えられる。心房内臓正位または逆位の患者の冠状静脈洞に流入する左または右の上大静脈遺残とは異なり、相同心における両側 SVC は、サイズの不均一度が大きく左右の距離も長い。Rubinoetal. [12]は、剖検で両側性 SVC の患者 51 人中 23 人（45％）では中等度以上に低形成な SVC があると報告している。肺静脈狭窄および/または体房室弁閉鎖不全など、RAI に頻繁に合併する解剖学的特性は、BBDG 後の SVC 圧を上昇させるため、SVC 閉塞を引き起こす可能性もある。BDG と比較すると BBDG の手技的に困難であり、抗凝固療法のレジメも確立されておらず、さらには術後の不安定な血行動態[1]のため長引く中心静脈カテーテル留置など RAI 患者における BBDG 後の SVC 閉塞発症の要因は多岐に渡ると考えられたため、注意深く管

理する必要がある。

V 字型または U 字型の吻合、SVC の脱血管挿入の履歴と頻度、SVC の直径（補足資料）など、技術的な問題はいずれも SVC 閉塞の危険因子では無かった。多変量解析により RAI が SVC 閉塞の唯一の危険因子であったが、単変量解析では、術後の抗凝固療法の有無は因子ではなく、BBDG 後の房室弁閉鎖不全と長期入院が SVC 閉塞の有意な危険因子であり、術後の理想的ではない血行動態により BBDG 経路の静脈うっ血が起こることが示唆された。グレン経路血栓症を予防するために中心静脈カテーテルの留置中にヘパリンによる抗凝固療法が厳密に実施されたが、中心静脈カテーテル留置の累積時間が長くなると血栓症のリスクが高まることが知られている[13]。よって予防には中心静脈カテーテルの早期の除去を念頭に置く必要がある。

SVC 閉塞は時折見られたが、今回の研究コホートでは、中心肺動脈の発達不良または血栓塞栓症は観察されなかった。2008 年まで追加の肺血流が日常的に行われていたことがこの結果に寄

表3: 血行動態の指標とフォンタン経路のパターンとの関係					
	グループ1	グループ2	グループ3	グループ4	P値
患者数	11	12	19	5	
女性	6 (55)	5 (42)	7 (37)	1 (20)	0.34
右側相同心	2 (18)	5 (42)	9 (47)	1 (20)	0.18
房室弁手術	1 (9)	5 (42)	6 (32)	6 (32)	0.37
最近のカテーテル検査					
フォンタンからの年数	13.9 ± 3.2	9.9 ± 3.6	14.5 ± 4.5	3.2	
心係数, l/m2	3.1 ± 0.6	3.0 ± 0.4	2.9 ± 1.1	2.8 ± 0.3	0.26
肺血管抵抗	1.4 ± 0.5	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.6	1.6 ± 1.0	0.67
酸素飽和度 %	93 ± 4	94 ± 2	94 ± 3	94 ± 3	0.67
下大静脈圧	12 ± 2	11 ± 2	11 ± 3	11 ± 4	0.57
体心室拡張末期圧	8 ± 3	9 ± 3	7 ± 3	9 ± 6	0.39
Nakata 指数 mm2/m2	244 ± 134	204 ± 46	209 ± 59	174 ± 48	0.72

表3 : () 内は% 平均±標準偏差

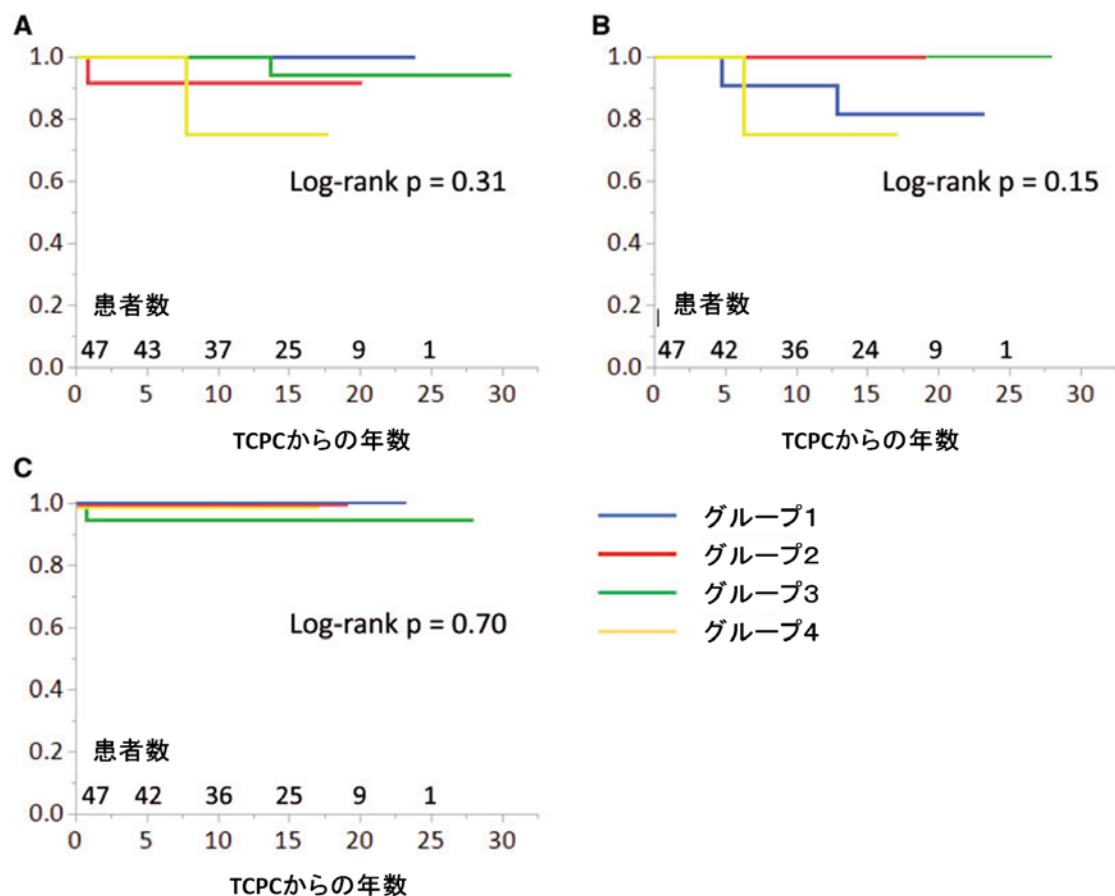


図5 : (A) 全体の生存曲線、(B) PVAM 発生回避率、(C) タンパク漏出性胃腸症回避率

与しているかもしれない。しかしながら我々は単心室容量負荷軽減効果をより重視し2008年以降、BDGに肺血流追加を行うのをやめた。しかし、2007年以来、BBDGのV字型吻合することを第一選択としたことが肺動脈合併症の発生減少に

寄与している [7]。

Kogon らが報告が示しているように、BBDG自体はBDG後の死亡率と罹患率のリスク要因ではない[14]。しかし、この研究で示された73%の15年生存率は良好とは言えないが、我々の患

者では相同心患者の頻度が高いことが影響している可能性がある。BBDG の患者に関して、本研究においては、体房室弁への外科的介入（段階的なフォンタン戦略のどのタイミングまたはフォンタン完了後であっても）と、還流異常の肺静脈への外科的介入が死亡の独立した危険因子として特定された。体房室弁閉鎖不全と肺静脈閉塞の両方は以前より単心室の転帰に悪影響を与えることがよく知られており[15、16]、RAI と関連していることがよくある[17-19]。BBDG の合併症としての SVC 閉塞は避けるべきであるが、すべての SVC 閉塞は片側もしくは徐々に閉塞したため、死亡またはフォンタン到達を妨げるリスク要因ではなかった。閉塞した SVC の上の遠位静脈から、基底、椎骨静脈、または奇静脈/半奇静脈静脈叢を介して他の（すなわち下半身の）全身静脈までの静脈側副血行路が容易に発達する可能性がある。

フォンタン手術後の PAVM の発生を防ぐには、肝静脈（いわゆる「肝因子」を含む）から心外導管を介した両方の肺への対称的な流れの分布が不可欠であると考えられていた。実際、我々の以前の研究では、SVC フローと IVC フローの正面衝突（インピンジメント）を避けるべきではないと報告されている[11、20]。注目すべきは大静脈還流の影響を受けずに非対称肝フロー分布を示したグループ 4 の 5 人の患者のうち 4 人、および大静脈還流の影響を受けた非対称肝フロー分布を示したグループ 3 の 19 人の患者すべて、さらに、完全に対称的な肝血流分布を有するグループ 1 の 1 人の患者がフォンタン手術の 13 年後に左肺に PAVM を発症した（図 4B）。

PAVM は慢性肝疾患患者の肝肺症候群の一部として発症し、一度発症しても肝静脈を大静脈肺循環に組み込んだ後に退行することがあり[11]、まだ特定されていない肝因子が存在し、PAVM の原因[21]。結果は、他の根本的な状況が PAVM

の開発に寄与する可能性があることを示唆している。グループ 3 および 4 の患者のさらなる長期フォローアップでさらにこの減少が解明される可能性もある。

血流動態の観点から、BBDG 後のフォンタン経路の最適な形態は不明なままです[3、7]。静脈血の停滞は避けるべきであるが、心外導管を通して両方の肺に流れる肝静脈流の比例した分布が重要であると考えられた。SVC および IVC から心外導管を通して肺動脈に入る場所を少しオフセットすることでフォンタン経路のエネルギー損失を最小限に抑えるという事実はあるものの大きな IVC オフセットは肝静脈の流れの分布に悪影響を与える可能性がある[5、6、22]。総括すると、BBDG 吻合の形状、肺血流の分布、SVC および IVC から還流する大静脈血流の衝突（インピンジメント）、または奇静脈または半奇静脈が存在する左側相同の IVC 欠損群であること、奇静脈結合などはフォンタン遠隔期の結果に有意な影響を与えなかった。フォンタン手術後 10 年以上経過した心臓カテーテル検査による血行力学的指標の詳細な測定ではグループ間で差がなかった。エネルギー損失の観点から、以前のフォンタンの流体力学研究では、BBDG の際に SVC を離れて肺動脈に吻合し[5、6]、次に IVC や IVC 欠損の肝静脈を TCPC 完成時にその間に吻合することが推奨されていた。本研究ではこの配置はグループ 1 に分類される。ただし、長期的なフォンタン長期予後は、他のグループの予後よりも優れているとは言えず、これは、肺動脈の血流パターンが、時間の経過とともに心外導管と肺動脈の形態の変化に伴って変化するという事実によって一部は説明できる[10]。したがって、BBDG とそれに続くフォンタン道管の配置は、個々の解剖学的特性に基づいて設計する必要がある。

結論

BBDG 後の SVC 閉塞は、主に右側相同の患者で発生率が高かったが、予後またはフォンタン到達への直接的な悪影響は無かった。両側 SVC

症例でも一旦フォンタン循環が確立されると、TCPC 経路の吻合形態に関係なく血行動態とフォンタン関連後遺症への暴露は他の症例と同等であった。

VI. 研究協力者

今井健太・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師
帆足孝也・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医長
黒寄健一・国立循環器病研究センター・小児循環器部長
白石公・国立循環器病研究センター・教育研修部部長
神崎歩・国立循環器病研究センター・放射線科医師

VII. 参考文献

[1] Iyer GK, Van Arsdell GS, Dicke FP, McCrindle BW, Coles JG, Williams WG. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg* 2000;70:711–6.

[2] Ando Y, Fukae K, Hirayama K, Oe M, Iwai T. Impact of bilateral superior venae cavae on outcome of staged Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 2014;98:2187–93.

[3] Ono M, Burri M, Mayr B, Anderl L, Cleuziou J, Strbad M et al. Flow dynamics of bilateral superior cavopulmonary shunts influence outcomes after Fontan completion. *Pediatr Cardiol* 2020;41:816–26.

[4] Keizman E, Tejman-Yarden S, Mishali D, Levine S, Borik S, Pollak U et al. The bilateral bidirectional Glenn operation as a risk factor prior to Fontan completion in complex congenital heart disease patients.

World J Pediatr Congenit Heart Surg 2019;10:174–81.

[5] de Ze'licourt DA, Pekkan K, Parks J, Kanter K, Fogel M, Yoga-Nathan AP. Flow study of an extracardiac connection with persistent left superior vena cava. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:785–91.

[6] Sun Q, Liu J, Qian Y, Zhang H, Wang Q, Sun Y et al. Computational haemodynamic analysis of patient-specific virtual operations for total cavopulmonary connection with dual superior venae cavae. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:564–9.

[7] Honjo O, Tran KC, Hua Z, Sapra P, Alghamdi AA, Russell JL et al. Impact of evolving strategy on clinical outcomes and central pulmonary artery growth in patients with bilateral superior vena cava undergoing a bilateral bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:522–8.

[8] Uemura H, Yagihara T, Hattori R, Kawahira Y, Tsukano S, Watanabe K. Redirection of hepatic venous drainage after total cavopulmonary shunt in left isomerism. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1731–5.

[9] Shiraishi S, Uemura H, Kagisaki K, Koh M, Yagihara T, Kitamura S. The off-pump Fontan procedure by simply cross-clamping the inferior caval vein. *Ann Thorac Surg* 2005;79:2083–7.

[10] Imai K, Hoashi T, Shimada M, Komori M, Nakata T, Kurosaki K et al. Long-term outcomes of extracardiac total cavopulmonary connection for apicocaval juxtaposition. *Ann Thorac Surg*

- 2020;23:S0003-4975(20) 31519-8.
- [11] Kido T, Hoashi T, Shimada M, Ohuchi H, Kurosaki K, Ichikawa H. Clinical outcomes of early scheduled Fontan completion following Kawashima operation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:692–7.
- [12] Rubino M, Van Praagh S, Kadoba K, Pessotto R, Van Praagh R. Systemic and pulmonary venous connections in visceral heterotaxy with asplenia. Diagnostic and surgical considerations based on seventy-two autopsied cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:641–50.
- [13] Manlhiot C, Menjak IB, Brand~ao LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation* 2011;124: 1511–9.
- [14] Kogon BE, Plattner C, Leong T, Simsic J, Kirshbom PM, Kanter KR. The bidirectional Glenn operation: a risk factor analysis for morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1237–42.
- [15] McElhinney DB, Reddy VM. Anomalous pulmonary venous return in the staged palliation of functional univentricular heart defects. *Ann Thorac Surg* 1998;66:683–7.
- [16] Lee TM, Aiyagari R, Hirsch JC, Ohye RG, Bove EL, Devaney EJ. Risk factor analysis for second-stage palliation of single ventricle anatomy. *Ann Thorac Surg* 2012;93:614–8.
- [17] Hoashi T, Kagisaki K, Oda T, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, and et al. Long-term results of treatments for functional single ventricle associated with extracardiac type total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:965–70.
- [18] Misumi Y, Hoashi T, Kagisaki K, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I et al. Long-term outcomes of common atrioventricular valve plasty in patients with functional single ventricle. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014; 18:259–65.
- [19] Nakata T, Hoashi T, Shimada M, Ozawa H, Higashida A, Kurosaki K et al. Systemic atrioventricular valve replacement in patients with functional single ventricle. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;31: 526–34.
- [20] Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Kobayashi J. Pulmonary arteriovenous malformations after a Fontan operation in the left isomerism and absent inferior vena cava. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36: 69–76.
- [21] Kawashima Y. Cavopulmonary shunt and pulmonary arteriovenous malformations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:930–2.
- [22] Dasi LP, Whitehead K, Pekkan K, de Zelicourt D, Sundareswaran K, Kanter K et al. Pulmonary hepatic flow distribution in total cavopulmonary connections: extracardiac versus intracardiac. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:207–14.

腹部ステントグラフト内挿術における、持続する type II エンドリークの瘤拡大へ及ぼす影響 ー 予防的塞栓術の必要性に関する研究

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

I. 緒 言

腹部大動脈瘤 (AAA) に対する手術治療としては、従来人工血管置換術が標準治療とされてきた。2006 年 7 月本邦での保険償還を経て、高齢者を中心に低侵襲治療であるステントグラフト留置術 (EVAR : endovascular aneurysm repair) が広く実施されるようになった。しかし、日本における EVAR の長期成績はいまだ確立されておらず、術後エンドリークによる瘤拡大、破裂それに伴う死亡などが懸念されている。特に持続する type II エンドリーク (persistent type II endoleak : p-T2EL) に関しては、経過観察で問題ないとする報告がある一方で、遠隔期予後のためには予防的塞栓術等の積極的治療介入が必要であるとする報告もあり、施設間で見解の一致を見ない。p-T2EL の発生に伴う瘤拡大に関してもその発生率は 4~23% と幅広く報告がなされている。[1-3] 日本における EVAR 及び治療情報を収集・分析することで、EVAR を受けた患者の予後やこれから手術を受ける患者の死亡・合併症・エンドリーク・瘤拡大の危険性等を明らかにして日本全体の腹部大動脈瘤に対する治療成績の向上に貢献することが課題である。

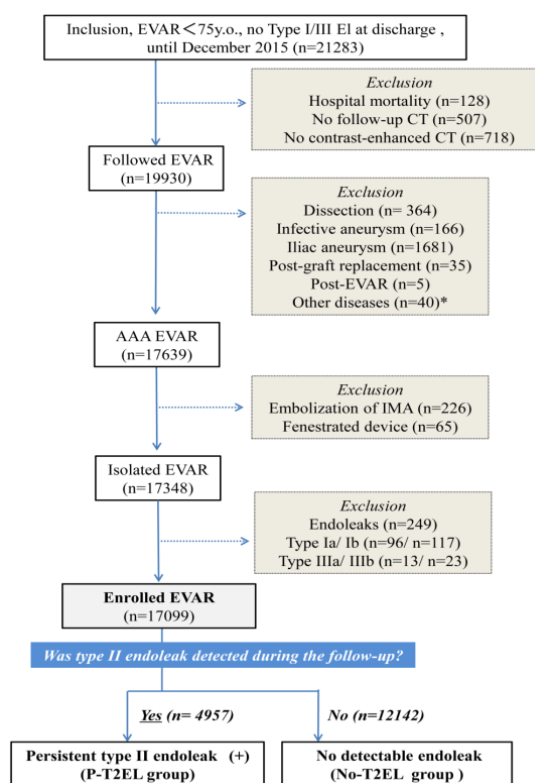
本研究では、予防的塞栓術の必要性を見極める為に AAA を有する患者に対する EVAR の治療成績を、日本血管外科学会を基盤とする血管外科系諸学会が協力して構築した、ステントグラフト実施基準委員会 The Japan Committee for Stentgraft Management (JACSM) の膨大な既存情報を収集・解析し、persistent type II endoleak の予後や合併症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

II. 対象・方法

2015 年 12 月までに AAA に対して EVAR を施行され

たのち、I 型および/または III 型エンドリークを伴わずに退院した、少なくとも 1 回の術後造影 CT スキャンを受けた 75 歳以下の患者 21,283 人の登録データを後方視的にレビューした。

図 1 : 研究母集団および包含/除外基準



患者の特徴を均等化するために、4 段階の除外基準を設けた。第 1 段階 : 病院死亡 128 例 (0.6%)、CT なし 507 例 (2.4%)、追跡調査期間中に造影 CT なし 718 例 (3.4%) の患者を除外した。第 2 段階 : 大動脈-腸骨動脈閉塞性疾患 15 例、血管障害 11 例、腎動脈瘤 3

例、鎖骨下動脈瘤 2 例、大動脈-腸骨瘻 2 例、尿管大動脈瘤 2 例、血栓症 2 例、大腿動脈瘤 1 例、上腸間膜動脈瘤 1 例、下腸間膜動脈瘤 1 例を除外した。第三段階：II 型エンドリーク予防のために下腸間膜動脈 (IMA) 塞栓術を行った 226 例 (1.1%)、開窓型ステントグラフトを用いた 65 例 (0.3%) を除外した。第 4 段階：フォローアップ期間中に新たに I 型 (IIa/IIb=96/117) および III 型エンドリーク (IIIa/IIIb=13/23) を発症した 249 例 (1.2%) を除外した (図 1)。

4 段階の除外の後、登録患者の約 8 割にあたる 17,099 人 (男性 90.6%、平均年齢 68.1 ± 5.3 歳) を、平均追跡期間 4.1 ± 2.6 年の患者を対象とし、p-T2EL の有無による 2 群に分けて、腹部大動脈瘤の拡大、再治療、AAA 関連死、および AAA 破裂回避率を比較し、さらに、プロペンシティスコア (PS) マッチングにより再比較した。

III. 結果

院内死亡は除外基準であるため両群において認められなかった。院内合併症は、アクセスルート損傷は p-T2EL 群で多く ($p=0.042$)、その他の合併症の発生率には有意差は認められなかった。合併症に対する再介入に有意差は認められなかった ($p=0.469$, p-T2EL : 39/4,957 [0.8%], no-T2EL : 110/12,142 [0.9%])。

AAA に関連した死亡、破裂、瘤拡大 (5mm 以上)、および再インターベンションの累積発生率は、p-T2EL で no-T2EL よりも有意に高かった ($p < 0.001$, Gray)。PS マッチングでは、p-T2EL で AAA 関連死亡率、破裂、瘤拡大 (5mm 以上)、再インターベンションなどの転帰が悪化した ($p < 0.001$, Gray)。Cox 回帰分析では、瘤拡大の独立した正の予測因子として高齢 ($p = 0.010$)、瘤頸部径 ($p = 0.003$) および CKD ($p < 0.001$) が同定され、独立した負の予測因子として男性が同定された ($p = 0.015$)。

IV. 考察

Lo RC らは、II 型エンドリークの影響に関する最大の研究である 2,000 人以上の患者を対象とした Kaplan-Meier 解析から、持続的/新規の II 型エンドリークの約半数が瘤拡大と関連しており、2 年後の再介入率が上昇していることを報告した [4]。さらに、80 歳以上 (OR, 2.7 ; 95%CI, 1.4-5.3 ; $P = 0.004$) が持続性/新規 II 型エンドリークの予測因子として有意であったと報告している。本研究では、持続性 II

型エンドリークは瘤拡大と再手術にも関連していた。

図 2 : 累積発生率曲線 (コホート全体) :

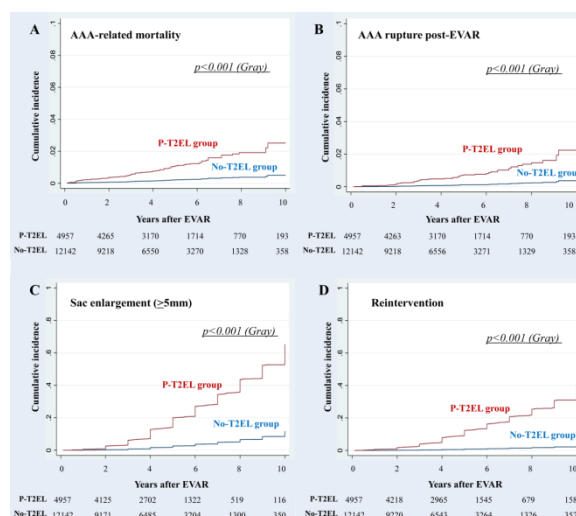
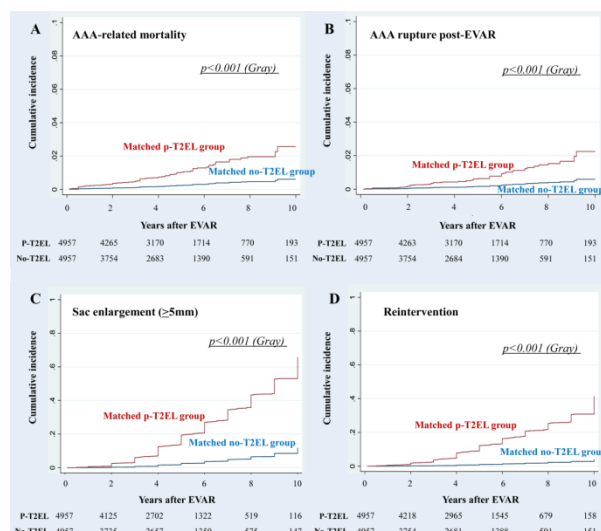


図 3 : 累積発生率曲線 (スコアマッチしたコホート)



本研究では、加齢の影響を最小限に抑えるために、また、より若い患者集団に限定して長期予後を評価するために、75 歳以下の患者 17,099 人を対象としたが、これらの大動脈イベント以前の非大動脈関連死亡の影響を除外するために、瘤拡大と再手術の累積発生率の評価には Gray の検定を適用した。バイアスの問題をさらに補正するために、患者の特徴を等しくするために PS マッチングを適用したところ、p-T2EL では瘤拡大と再介入の累積発生率が「より悪い」という類似した結果が得られた。

このような大規模な患者群の実際の臨床現場では、瘤拡大に対する再介入の適応や方法が統一されていない可能性があるため、瘤拡大の予測因子に焦点を当

てた。最近のいくつかの研究では、持続性 II 型エンドリークによる瘤拡大の危険因子として、高齢、COPD の非存在、喫煙歴、IMA の開存数・径、腰動脈 (LA) の開存数・径、動脈瘤血栓量が挙げられている[5-8]。本研究では、重回帰分析により、年齢、頸部近位径、CKD が瘤拡大の独立した正の予測因子として同定された。反対に、男性の性別は独立した負の予測因子として同定された。HR は年齢とともに上昇し、60-64 歳で 1.15、65-69 歳で 1.30、70-74 歳で 1.36 となり、年齢が瘤拡大のリスクとして同定されたが、これは Lo らの研究[4]と同様であった。瘤頸部径については、これまで瘤拡大のリスクとして報告されたことはない。

CKD は大動脈疾患のみならず、一般に高い罹患率および死亡率と関連しており、eGFR の低下は全死因死亡の危険因子として広く受け入れられているが、瘤拡大への CKD の影響は不明である。また、性差については、女性が瘤拡大のリスクとして検出された。女性の方が寿命が長いことを考慮すると、特に若年者の手術戦略には注意が必要であると考えられる。

p-T2EL に対処するために、特定の患者における腰動脈や IMA の術前または術中の塞栓術を行うことで、エンドリークの発生を減らすことが示唆されているが、再介入を減らしたり、破裂を減少させたりする効果は証明されていない。これについては、AAA 関連死亡率のマッチドコホートのサブ解析で、再インターベンションを受けた患者で AAA 関連死亡の累積発生率が「より悪い」ことが明らかになった ($p = 0.002$, Gray)。この結果は、開腹手術と同等の長期的な結果を得るためには、II 型エンドリークの原因となりうるものに対して先制的な塞栓術の必要性を示唆しているかもしれないが、その妥当性を評価するためには、さらに大規模なプロスペクティブコホート研究および/または無作為化比較試験が必要である[9]。

V. 結 論

17,099 人の患者を対象とした JACSM レジストリデータから、動脈瘤拡大、再インターベンション、破裂、EVAR 後の AAA 関連死亡などの遠隔期有害事象のリスクとして、持続的な II 型エンドリークが有意な因子であることが明らかになった。4,957 組のペアによる PS マッチングを用いた評価により、これらの観察結果がさらに支持された。高齢、女性、CKD、瘤頸部径の拡大が瘤拡大と関連していた。AAA 関連死亡率に関連する持続性 II 型エンドリークの再介入を減らすためには、先制的塞栓術の効果を検討する必要があると考

えられた。

VI. 参考文献

- 1) Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, Lee H, Kwolek CJ, Brewster DC, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;52:19-24.
- 2) Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46:1-8.
- 3) Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ 3rd, Toriumi H, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004;39:1157-62.
- 4) Lo RC, Buck DB, Herrmann J, Hamdan AD, Wyers M, Patel VI, et al. Risk factors and consequences of persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2016; 63: 895-901.
- 5) Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to-moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1167e73.
- 6) Chew DK, Dong S, Schroeder AC, Hsu HW, Franko J. The role of the inferior mesenteric artery in predicting secondary intervention for type II endoleak following endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2019;70:1463-1468.
- 7) Sakaki M, Handa N, Onohara T, Okamoto M, Yamamoto T, Shimoe Y, Kasashima F, Kawasaki M, Une D, Imai K, Mukaiharu K, Ishiguro S; National Hospital Organization Network Study Group in Japan for Abdominal Aortic Aneurysm. Influence of Type 2 Endoleaks on Long-Term Outcomes after Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A National Hospital Organization Network Study for Abdominal Aortic

Aneurysms in Japan. *Ann Vasc Surg.* 2020;64:116-123.

- 8) Li B, Montbriand J, Eisenberg N, Roche-Nagle G, Tan KT, Byrne J. Pre-operative Aneurysm Thrombus Volume, But Not Density, Predicts Type 2 Endoleak Rate Following Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2019;57:98-108.
- 9) Samura M, Morikage N, Otsuka R, Mizoguchi T, Takeuchi Y, Nagase T, Harada T, Yamashita O, Suehiro K, Hamano K. Endovascular Aneurysm Repair With Inferior Mesenteric Artery Embolization for Preventing Type II Endoleak: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2020;271:238-44.

補助人工心臓装着患者の在宅療養システム構築のための臨床的研究

国立循環器病研究センター移植医療部・部長
福 寛 教 偉

I. 緒 言

国内外で植込み型 VAD 装着が急激に増加し、在宅管理の課題がクローズアップされてきたが、総合的に VAD の有害事象を解析し、総合的に在宅管理の課題を克服するための研究はほとんどされていない。国内では VAD 管理の 5-6 年以上に及ぶ長期化、及び destination therapy(VAD の永久使用)の治験も開始されたが、有害事象、患者・家族の精神的支援システム、在宅モニタリングシステムはまだ構築されていない。一方、現在日本の VAD・移植後の成績は欧米に比較して良好であり、本研究の成果は欧米でも評価されると考える。その結果、本研究の成果は国内外の VAD 管理の予後・QOL の両面を向上させると考えられる

そこで本研究の目的は、当院で装着された VAD 患者(約 150 人)の実態調査を行うとともに、VAD の有害事象を減少させる管理法(入院・外来とも)を考案・実施し、退院後は、在宅時の遠隔モニタリングの考案・実施、患者ごとの地域支援体制を構築し、同時に VAD 患者の社会復帰への支援体制整備を個別に行い、多職種連携して、緩和医療を含めた患者・家族の精神的・経済的支援システムの確立を行い、患者・家族の QOL 向上を図ることである。

VAD 患者の長期予後は改善してきているが LVAD-specific infection は QOL・予後に関与する合併症のひとつであるので、本年度は、LVAD の代表的な原疾患である、拡張型心筋症(DCM)と拡張相肥大型心筋症(dHCM)による LVAD 後の予後への効果について検討した。

II. 対象・方法

2011 年から 2020 年までに当院で心臓移植への橋渡し(Bridge to transplant: BTT)と長期在宅(Destination therapy: DT)を目的とした植込み型 VAD を装着した患者 120 例を対象に、DCM (N=

96) と dHCM(N=24)に分けて、LVAD 装着後の予後について検討した。

主要評価項目は装着後の生存率、副次評価項目は脳血管障害イベント、LVAD 関連感染症、右心不全、不整脈と大動脈閉鎖不全の回避率とした。単変量解析で $P < 0.05$ を有意とし、2 群間で unpaired T-test または Mann-Whitney U test で析を行った。

III. 結 果

年齢は 44.5 ± 12.4 歳、男性は 89 人で、両群差はなかった。性、LVAD 装着前の心不全期間および機械的循環補助、LVAD 装着時の INTERMACS profile, idge; BTB)、原疾患には差がなかった。

その他の因子(合併症、LVAD の型)、LVAD 装着時の肺静脈楔入圧、平均肺動脈圧、右心房圧、心係数、肺血管抵抗、心拍数、右室仕事係数などに差はなかったが、心エコー検査において、左室拡張末期径は DCM が dHCM に比して有意に高値で(74.6 ± 10.7 vs 62.6 ± 11.2 mm, $p < 0.001$)、後壁厚と左室駆出率は有意に低値であった(各々 7 vs 8: $p = 0.005$ および 15 vs 20: $p = 0.002$)。

LVAD-specific infection に対する単変量・多変量解析を行っても、装着時年齢と BMI 減少群のみに有意差を認めた(表 2)。

LVAD 装着時に、BNP は DCM と dHCM の両群間で差はなかったが ($533 [315-887]$ vs $538 [235-905]$ pg/mL, $p = 0.365$)、装着後 3 か月では dHCM の方が有意に高値であった ($88 [48-142]$ vs. $256 [155-466]$ pg/mL, $p < 0.001$)。

	All (n=120)	DCM (n=96)	HCM-LVSD (n=24)	p-value
Age (year)	44.5±12.4	43.5±13.0	48.3±8.9	0.091
Male sex [n (%)]	89 (74)	73 (76)	16 (67)	0.348
Body surface area (m ²)	1.66±0.20	1.66±0.20	1.63±0.19	0.494
Duration of heart failure (days)	1700 (546-3401)	1608 (507-3556)	1712 (1343-3177)	0.461
LVAD support period (days)	1051±450	1081±446	929±455	0.139
Pre-LVAD MCS [n (%)]				
p-ECMO	0	0	0	
IABP	9 (7.5)	9 (9.4)	0	0.119
Pre-LVAD ventilation	2 (1.7)	2 (2.1)	0	0.476
INTERMACS levels [n (%)]				0.267
Bridge to bridge	24 (20.0)	19 (19.8)	5 (20.8)	
Profile 2	21 (17.5)	19 (19.8)	2 (8.3)	
Profile 3	63 (52.5)	51 (53.1)	12 (50)	
Profile 4	12 (10.0)	7 (7.3)	5 (20.8)	
Hypertension [n (%)]	7 (5.8)	6 (6.3)	1 (4.2)	0.697
Diabetes mellitus [n (%)]	19 (15.8)	14 (14.6)	5 (20.8)	0.64
Dyslipidemia [n (%)]	50 (41.7)	38 (39.6)	12 (50.0)	0.355
Smoking [n (%)]	62 (51.7)	49 (51.0)	13 (54.2)	0.784
pre-operative ACEI or ARB use [n (%)]	93 (77.5)	76 (79.2)	17 (70.8)	0.382
pre-operative β blocker use [n (%)]	106 (88.3)	87 (90.6)	19 (79.2)	0.118
pre-operative MRA use [n (%)]	107 (89.2)	87 (90.6)	20 (83.3)	0.341

LVAD, left ventricular assist device; MCS, mechanical circulatory support; p-ECMO, peripheral extracorporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pump; INTERMACS, interagency registry for mechanical circulatory support; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; MRA, mineralocorticoid antagonist; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM-LVSD, hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction

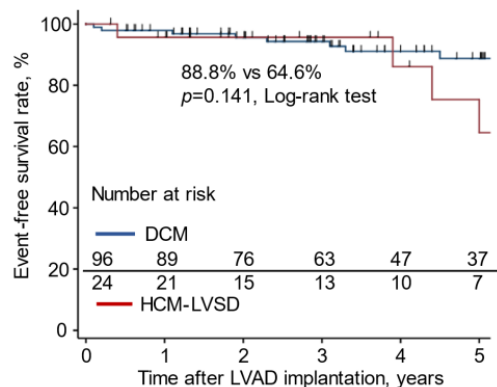


図 1 : LVAD 装着後の累積生存率

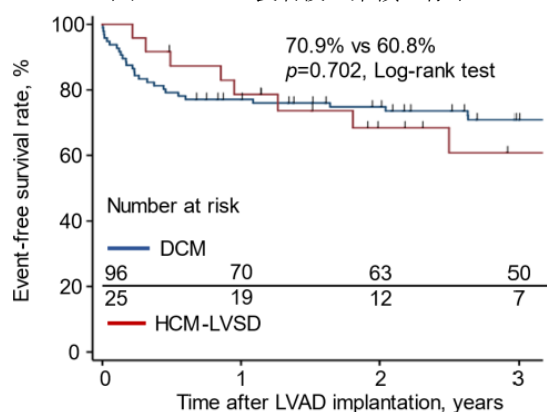


図 2 : LVAD 装着後の脳血管障害イベント回避率

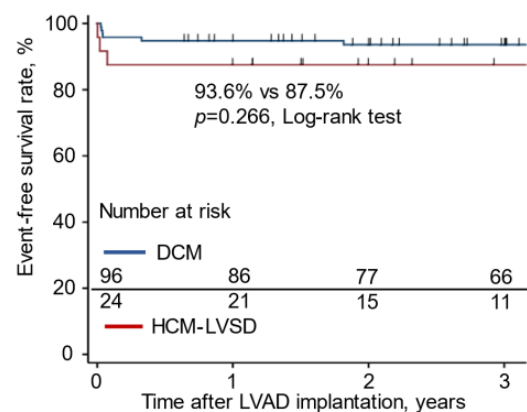


図 3 : LVAD 装着後の右心不全回避率

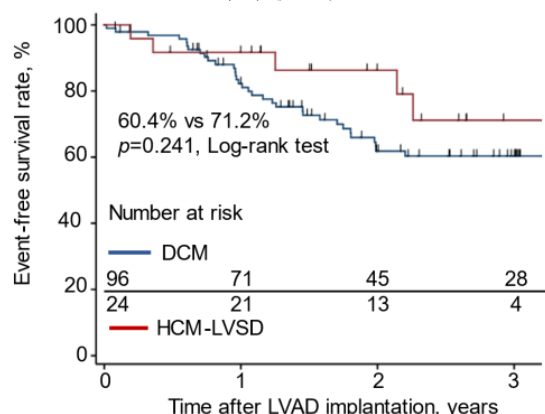


図 4 : LVAD 装着後の LVAD 関連感染回避率

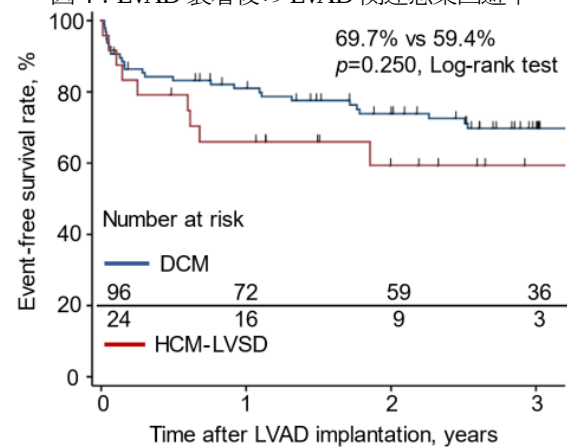


図 5 : LVAD 装着後の不整脈回避率

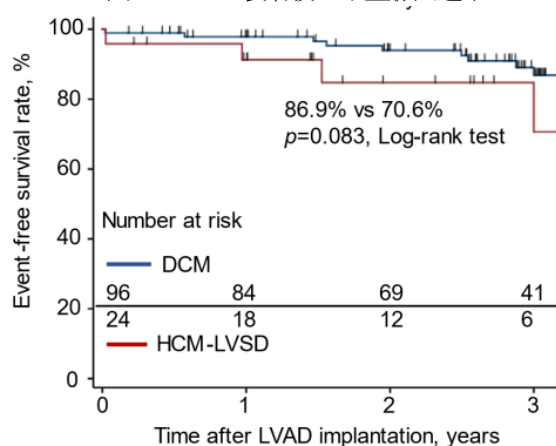


図 6 : LVAD 装着後の大動脈弁閉鎖不全回避率

しかし、図 1-6 に示すように、主要評価項目の生存率、副次評価項目の脳血管障害イベント、LVAD 関連感染症、右心不全、不整脈と大動脈閉鎖不全の回避率には有意差を認めなかった。

IV. 考 察

HCM では左室収縮が比較的保たれていても心不全を呈することが知られ[1]、DCM に類似した病態を取るとされ[2,3]、LVAD が BTT または DT 目的装着されることも少なくないが、DCM と予後を比較した研究は少ない。

我々は LVAD 装着後の BNP が LVAD 装着後の予後不良を意味することをこれまで報告してきたが[4]。しかし、今回の研究では、DCM と dHCM で LVAD 装着前後の BNP を検討し、装着後 3 か月の時点で dHCM の方が DCM より有意に高かった。しかし、装着後生存率、脳血管障害イベント、LVAD 関連感染症、右心不全、不整脈と大動脈閉鎖不全の回避率に有意差を認めなかった。

V. 結 論

dHCM の方が LVAD 装着後 3 か月目の BNP は DCM に比して高値であったが、装着後生存率、脳血管障害イベント、LVAD 関連感染症、右心不全、不整脈と大動脈閉鎖不全の回避率に有意差を認めなかった。dHCM は左室径が低値で、左室厚が高値であるため、LVAD 装着に技術を要するが、予後に差がないことから、dHCM で重症心不全に陥った場合でも LVAD は有用な治療手段であることが示唆された。

VI. 研究協力者

福嶋教偉・国立循環器病研究センター移植医療部・部長
瀬口 理・同上センター移植医療部・医長
塚本泰正・同上センター移植医療部・医長
渡邊琢也・同上センター移植医療部・医師
望月宏樹・同上センター移植医療部・医師
下島正也・同上センター移植医療部・医師
羽田 佑・同上センター移植医療部・医師
岩崎陽一・同上センター移植医療部・専門修練医
米山将太郎・同上センター移植医療部・専門修練医
松尾・同上センター移植医療部・専門修練医
國岡信吾・同上センター移植医療部・専門修練医

堀由美子・同上センター移植医療部・レシピエント移植コーディネーター
有蘭礼佳・同上センター移植医療部・レシピエント移植コーディネーター
小西伸明・同上センター移植医療部・レシピエント移植コーディネーター
西尾綾子・同上センター移植医療部・チャイルドライフスペシャリスト
浅瀬万里子・同上センター移植医療部・治験コーディネーター
松田有希子・同上センター移植医療部・臨床心理士

VII. 参考文献

- 1) Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014;35:2733-79.
- 2) Hamada T, Kubo T, Kitaoka H, et al. Clinical features of the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in comparison with those of dilated cardiomyopathy. Clin Cardiol 2010;33:E24-8.
- 3) Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, et al. Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1985;109:545-53.
- 4) Sato T, Seguchi O, Iwashima Y, et al. Serum brain natriuretic peptide concentration 60 days after surgery as a predictor of long-term prognosis in patients implanted with a left ventricular assist device. ASAIO J 2015;61:373-8.

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

国立循環器病研究センター・健康サポートセンター長
小林 順二郎

I. 緒言

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

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

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

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

II. 対象・方法

国立循環器病研究センター及び東レ株式会社の共同研究開発によりイノウエ・バルーン (東レ) を改良し、30atm までの高圧に耐えられる高気圧バルーンを開発する。これは 24atm で全ての非金属フレームの生体弁が破砕可能であるという報告に基づいている 6)。最終的には、生体弁破砕用高気圧バルーンとして薬事承認を取得するために、2023 年度までに、生物学的安全性試験、2 つの非臨床試験を実施し、1 つの医師主導治験に着手する予定である。研究計画の具体的な概要は下記の通りである。

<2019 年度～2020 年度>

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

<2021 年度>

- ① PMDA 開発前相談：
新規開発バルーンの安全性や物理的特性などを検証する非臨床試験を計画する。
- ② シミュレーターを用いた Ex Vivo 試験：
生体心波形を再現した心機能シミュレーターを用いて、本試験機器による生体弁破砕を確認するとともに、破砕前後の人工弁圧較差を測定する。本シミュレーターでは大動脈用閉鎖型チャンバーの空気量を調節することで大動脈圧力波形の脈圧を任意に設定が可能であり、様々な血行動態下での ex vivo 試験を行う。

<2022 年度>

- ① 大動物を用いた非臨床試験の実施：
大動物における生体弁を用いたモデルを用いて、新規バルーンで破砕した前後の TAV-in-SAV の血行動態を比較することで、1) 新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、2) 本手技の治療効果、を検証する。生体弁破砕の実現可能性については、弁のフレームの形状の変化、弁逆流の出現を心エコー検査にて評価するとともに剖検により確認する。安全性については、弁輪破裂の有無を血行動態の変化及び剖検により確認する。治療効果については、心エコー検査による TAV 弁の血流通過速度、弁口面積、カテーテル検査による血行動態・直接圧測定の数値から評価する。

<2023 年度>

- ① 探索的医師主導治験プロトコル策定：
各試験結果等を踏まえ、探索的医師主導治験に向けたリスク分析を行う。
- ② PMDA 薬事戦略相談の実施：
新規開発バルーンの安全性、実現可能性、および効果を検証する第 2/3 相医師主導治験のプロトコル原案、承認申請パッケージ、などを具体的に計画する。
- ③ 探索的医師主導治験の準備：
PMDA 薬事戦略相談にてプロトコルの内容の確認が終わった後、速やかに治験届を提出し、IRB の審査に諮る。

<2024 年度>

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

III. 結 果

東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの形態・材質を改良した 30atm まで耐圧する High Pressure Balloon の製作に成功し、ex vivo にて試験を開始した。Edwards 社、Medtronic 社等から提供を受けた経カテーテル的心臓弁を用いて、Valve-In-Valve の状態を ex vivo で再現し、High Pressure Balloon にて Medtronic 社製モザイク生体弁 19mm/21mm と Sorin 社製マイトロフロー弁 19mm/21mm、SJM 社製トライフェクタ弁 19mm/21mm の人工弁輪破裂に成功した (図 1)。しかし、初回モデル (図 2A) では、破壊成功率は約 10% であり、先にバルーン破裂してしまうことがほとんどであり、また最も強固な人工弁であるカーペンターエドワーズ生体弁は人工弁破砕には至ることが出来なかった。そのためバルーンの内的耐圧性と外的耐久性を向上させる目的で、バルーン外側を SUS 組紐で補強した改良モデルを製作した (図 2B)。改良モデルでは、破壊成功率は向上し、Mosaic 弁の破砕成功率は約 100%、そして最も強固な人工弁であるカーペンターエドワーズ生体弁の破砕にも成功した (図 3)。続いて、改良モデルを大動脈圧力波形の脈圧を再現した心機能シミュレーター内で生体弁の破砕が可能であるか ex vivo のパイロット試験を行った。大動脈圧再現下の水中でもドライ環境と同様に Mosaic 弁の破砕に成功した (図 4)。次年度の目標は、大動物を用いた非臨床試験の実施にて新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、そして治療効果を検証することであり、in vivo 試験で安全性と有効性を確認できた後に早期に探索的医師主導治験へ移行する予定としている。

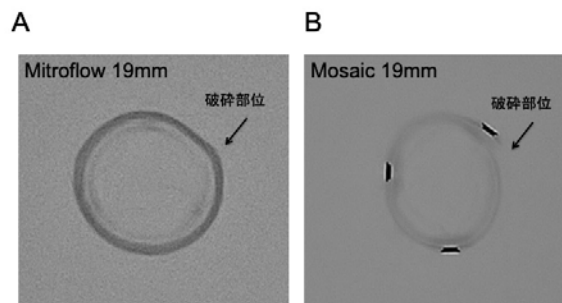


図1 High pressure balloonにより破砕した生体弁。A: Sorin 社製マイトロフロー弁。B: Medtronics 社製モザイク生体弁。

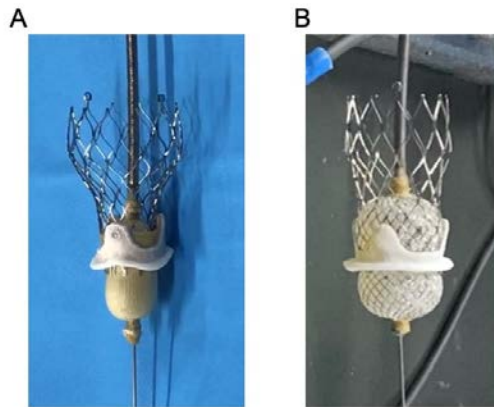


図2 東レ社製イノウエ・バルーンを改良し作成したHigh pressure balloon のプロトタイプ。A: 初回モデル。B:改良モデル (SUS 組紐により補強)。

Carpentier Edwards MagnaEase弁



図3 High pressure balloon により破砕した最も強固な生体弁 (Edwards 社製 MagnaEase 弁)。

生体心波形を再現した心機能シミュレーター



図4 大動脈圧力波形の脈圧を再現した心機能シミュレーター内での生体弁の破砕 (Medtronic 社製モザイク生体弁)。

IV. 考 察

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

本邦では、2018 年より TAV-in-SAV 手術が保険償還され、現在ハイリスク再人工弁再置換術に代わる有効な手術として行われているが、Valve in valve International Data Registry では、術後生存率は元

来植え込まれた生体弁の大きさに関連すると報告されており、1 年生存率は small valve 74.8%、intermediate valve 81.8%、large valve 93.3%と報告され、TAV-in-SAV 手術においては、患者-人工弁ミスマッチが弁周囲逆流よりも問題となる可能が指摘されている⁴⁾。そのため、欧米では TAV-in-SAV を行う際に高度の患者-人工弁ミスマッチが生じる際は、高気圧バルーンにより生体弁を破砕する治療が一般化しているが、当該バルーンが本邦へ導入される見込みはない。

海外で報告されている生体弁破砕TAV-in-SAV の成績は良好なものであり、Allen らの報告によると大動脈基部破裂や冠動脈閉塞、ペースメーカー留置は認められず、術後 30 日死亡率は 2.6%であった⁷⁾。また大動脈弁通過圧較差は生体弁破壊により $16.9 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ より $8.1 \pm 4.8 \text{ mmHg}$ へ低下が認められ、生体弁破壊 TAV-in-SAV 手術の安全性と有効性が認められた。

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

本研究の進行段階は、高気圧バルーンプロトタイプは完成し、目標とする 4 種全ての生体弁破砕に成功した。また生体心波形を再現した心機能シミュレーター内でもドライ環境と同様に生体弁破砕に成功した。次年度は、大動物を用いた非臨床試験の実施にて新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、治療効果を検証する予定としており、探索的医師主導試験に移行することで早期の薬事承認取得を目指している。

V. 結 論

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

VI. 研究協力者

藤田 知之 国立循環器病研究センター

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

Surg. 2019; 158(5): 1317-1328.

VII. 参考文献

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

近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の精度に関する研究

国立循環器病研究センター・輸血管理部長
吉谷健司

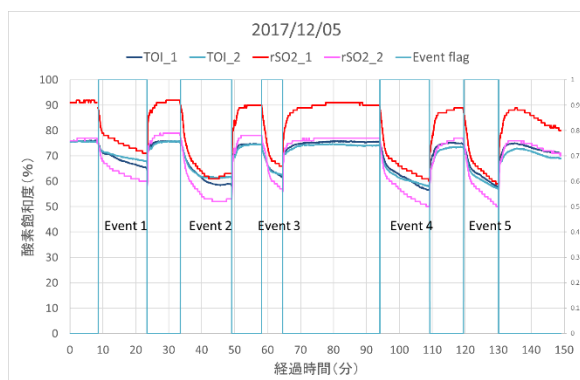
I. 緒言

局所脳酸素飽和度の測定は現在、日本では5機種が使用可能であるが、アルゴリズムが公開されているのは2機種のみで、その中でも NIRO-200NXX（浜松ホトニクス社、浜松、日本）は精度が高いとされている。1-2) O3 は近年、マシモ社より発売されたが、唯一クラス3を獲得し精度が高いとされている。しかし、これまでに機種間の比較を、変化に対する値の追従性の観点から行った研究はない。

今回我々は、これまでに精度の高さが証明されている NIRO-NX200 (TOI) と O3 (rSO2) の値を比較検討することにした。しかしながら、昨年度からコロナ禍の影響を受け、対象患者が激減し、研究期間を1年延長した。

II. 対象・方法

対象患者は昨年までと同様である。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) で血栓摘除術を行う患者を対象とした。NIRO-NX200 のセンサーと O3 のセンサーを前額部に貼付し同時に局所脳酸素飽和度を測定する。CTEPH で血栓摘除を行う場合は、体温を18度まで下げて20分前後の循環停止下に血栓摘除を行う。その間、rSO2 は低下と上昇を繰り返す (図1)。図1 循環停止時の局所脳酸素飽和度の変化



人工心肺中に、rSO2 を記録し NIRO-NX200 と O3 が同等の変化を示すかを比較検討する。循環停止開始時を基準値として、循環停止時の最低値、循環停

止解除後の回復時の最高値を記録し2機種間で比較を行った。一患者で循環停止は4-5回行われるが各循環停止ごとに記録を行った。

各測定ポイントごとの TOI, rSO2 の値はt検定により比較した。また、基準値、循環停止時、回復期の変化に機種の違いが関連しているかを混合効果モデルで交互作用の有無により評価した。P<0.05 を有意とした。

III. 結果

昨年度 CTEPH 29 症例について検討した。29 名の患者で循環停止は合計 144 回行われた。左右2チャンネルでデータ収集を行い、合計 288 イベントでデータの比較を行った。NIRO-NX200、O3 とともに循環停止時には値が低下するが、その変化が同等であるかを検討した。左側前頭部を CH1、右側前頭部を CH2 とした。

図1に示したように、TOI、rSO2 は循環停止の開始とともに低下し始め低下し続ける。循環再開とともに、TOI、rSO2 とともに上昇し始める。一方で、TOI、rSO2 の値は左右差、機種差を認めている。データを表に示す。

表1 TOI、rSO2 の循環停止前、循環停止時、循環停止後の変化

	n=288	TOI (%)	rSO2 (%)	P 値
循環停止前 左		78.2(8.8)	80.8(7.0)	0.004
循環停止前 右		78.7 (7.7)	81.1 (6.2)	0.050
循環停止 左		59.0 (11.7)	52.7 (13.4)	0.004
循環停止 右		59.5 (12.1)	55.9 (10.0)	0.080
回復期 左		77.7 (8.8)	80.6 (6.8)	0.009
回復期 右		77.9 (8.1)	80.8 (6.5)	0.033

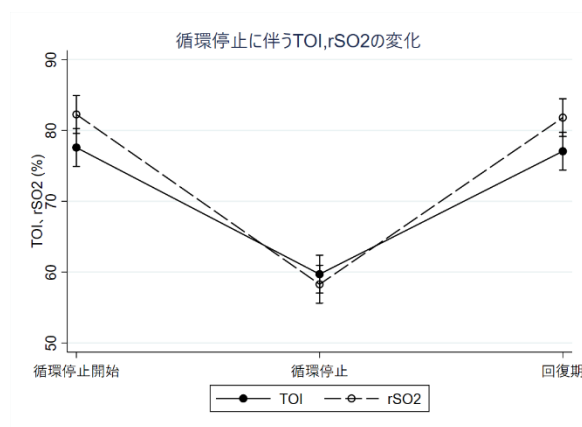
Mean (SD)

表1に示したように、TOI、rSO2 は基準値で左側に、回復期には両側で TOI と rSO2 との間に左側及び右側の回復期に有意差を認めた

TOI と rSO2 の循環停止前と循環停止時、回復期の変化について機種間により差があるのかを TOI、

rSO2 の値で評価した。

図2 TOI と rSO2 の循環停止時の変化



TOI と rSO2 の機種間の交互作用は、 $P < 0.001$ で機種間の違いが測定値に影響していた。

また、循環停止前の状態を基準値として循環停止時の変化率と循環停止時から回復時までの変化率を調べた

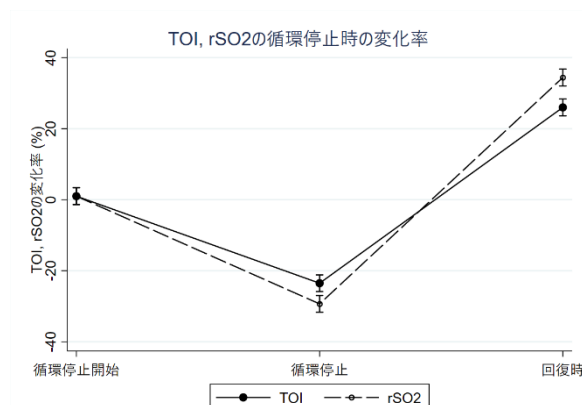
表2 循環停止前と循環停止時、回復時の変化率

N=288		TOI (%)	rSO ₂ (%)	P 値
循環停止変化率	左	-24.8 (9.5)	-35.0(14.8)	<0.0001
循環停止変化率	右	-24.5 (12.5)	-32.8 (13.2)	0.0006
回復時変化率	左	26.6 (10.5)	38.3(12.6)	<0.0001
回復時変化率	右	25.6 (13.2)	35.9 (16.7)	0.0001

Mean (SD)

循環停止の開始時から最低値までの変化率は左右ともに有意差を認めた。最低値から回復時までの変化率も左右ともに有意差を認めた。

図3 TOI と rSO2 の変化率



変化率に関しても機種間の差が影響するかを調べた。

$P < 0.001$ で機種間の違いが測定値に影響していた。

IV. 考 察

症例を加えて検討した。循環停止の変化は、個々の値、変化率ともに有意差を認めたが、アルゴリズムの違いから、変化自体をとらえることは可能であるが、値に関しては異なることが判明した。

V. 結 論

TOI と rSO2 は循環停止時に、測定値は異なり、変化としても異なる。

VI. 研究協力者

伊藤 慎也、国立循環器病研究センター 麻酔科
月永 晶人 国立循環器病研究センター 麻酔科
下川 亮 国立循環器病研究センター 麻酔科
増田 聖 国立循環器病研究センター 麻酔科

VII. 参考文献

- 1) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura, et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology*. 2007;106:458-462.
- 2) Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, et al. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). *J Anesth*. 2019;3:167-196.

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

国立循環器病研究センター・放射線部 部長
福田 哲也

I. 諸 言

①心筋の T1 map (MOLLI 法) は線維化などの心筋性状定量評価法として近年注目されている。MOLLI 法は息止め下でマルチコントラストの同じ断面の画像を収集し、map を作成するが、息止めが不十分であったり、呼吸停止ができない症例では、定量精度が低下してしまうことが問題である。異なる時相の画像を非剛体補正を用いて位置ずれ補正を行う体動補正法 (以下、MOCO) を使うことで、自由呼吸下で T1 map を作成、評価できる可能性があり、臨床的有用性が高い。今回、MOCO を用いた息止めと自由呼吸下での心筋 T1 map の比較検討を行った。

②拡散強調画像 (DWI) は、水分子の拡散運動を画像化することが可能であり、心臓領域でもその応用が期待できる。一方、DWI における拡散強調用パルス (MPG) は動きの影響を強く受けるため、良好な画質を得るためには厳密な印加タイミングが必要であるが、その最適化は明確でない。今回、心臓 DWI 収集開始時間である trigger delay time を最適に設定出来ることで、診断に有用な適正画像の描出が可能であるかの検討を行った。

③MRS は共鳴周波数の違いを利用した生体内代謝物質表示が可能な MRI ならではの手法であり、心臓領域においても新たな性状評価法として期待されている。今回、我々は Sphingolipid の異常蓄積である Fabry 病における MRS の応用に注目し、正常ボランティアとの比較検討を行った。また、従来より用いられている非造影 T1 緩和時間や Cine を用いた局所ストレイン解析との比較も行った。

II. 対象・方法

①正常ボランティア 20 例に対して、左室短軸 3 断面を息止めと自由呼吸下で MOLLI 法を撮像し、MOCO を用いて補正後に T1 map を作成した。T1 緩和時間は 16 セグメント毎に計測し、両方法での比較を行った。また、呼吸に伴う心臓の上下動を評価するために Real time cine を用いて、最高点と最低点の幅を計測した。動き幅を 11mm を cut-off として 2 群にわけて比較検討した。

②正常ボランティア 20 例に対して、右冠動脈静止開始時間と静止持続時間を求め、開始時間のみと持続時間の 5・10・15・20・25% を合わせた trigger delay にて、DWI (b factor=300 s/mm²) を撮像した。心筋の可視性を 4 段階 (3:Excellent 2:Good 1:Fair 0:Poor) で評価し、2 点以上の DWI で、信号の均一性を前壁・中隔・下壁・側壁にて同尺度で評価した。心拍数を 65bpm 未満・65bpm 以上の 2 群に分けて上記の評価を行った。

③正常ボランティア 7 例、Fabry 病 7 例に対して、MRS を施行した。MRS は息止め下に中隔に撮像領域をおき、single voxel PRESS 法で施行した。MRS のスペクトラムから、3.5 ppm (glycolipid peak)、0.9 ppm + 1.3 ppm (lipid peak)、4.7 ppm (water peak) を計測し、それぞれの Peak ratio を求め、比較した。また、非造影 T1 および Cine より求めたストレイン値に関しても、Peak ratio と比較検討した。

III. 結 果

①MOCO を用いることで自由呼吸下においても全例において T1map が作成可能であった。全セグメントでの比較では、息止めと自由呼吸において T1 の平均値に大きな差はみられなかった (偏位

18.6msec)。自由呼吸のほうがT1のばらつきがやや大きい傾向であり、これは特に心尖部でやや目立つ結果であった。呼吸による動き幅の検討では、心基部では呼吸変動の大小に関わらず、両方法に偏位やばらつきは少ない傾向であった。心中部や心尖部では動き幅が大きくなるほど、ばらつきが拡大した。

②可視性はHR<65の時 trigger delay 0%に比べ+20%でばらつきが小さくスコアも高い傾向であり、HR>65でもばらつきは小さい傾向だがスコアに差はなかった。均一性は trigger delay +20%が各部位で良好な傾向であった。

③ボランティアに比較し、Fabry病においては、glycolipid (3.5ppm) / water peak (4.7ppm) ratio が有意に高い結果であった。他の Peak ratio に有意差はみられなかった。また、glycolipid(3.5ppm) / water peak (4.7ppm) ratio は非造影T1と負の相関が認められた($r=-0.484$)。ストレインに関しては、glycolipid(3.5ppm)を含む Peak ratio との間に弱い正の相関がみられた。

IV. 考 察

①MOCOを用いることで、特に心基部では呼吸変動の有無に関わらず偏位やばらつきが少ない自由呼吸でのT1計測が可能であり、小児や高齢者における応用が期待できる。心中部や心尖部では偏位やばらつきが増加する傾向であったが、これはスライス断面のずれやパーシャルボリューム効果など原因となっている可能性が考えられた。心中部・心尖部においては自由呼吸の新たな基準値を算出することで臨床への実用化が見込まれる。また、息止めと自由呼吸では心拍数変動が異なっており、T1計測に影響を与えている可能性があり、今後の検討課題である。

②HR $\geq$ 65bpm群では、心筋の静止している時間が短く動きの影響を受けるため、trigger delay time の設定を変えても効果が少なかったと考えられた。また、心筋の静止開始を右冠動脈静止開始時間と同じで考えているが、タイミングが合わない症例もあり、心筋の静止時間を再確認した後に、撮像すると描出が改善されることも経験される。trigger delay time 設定+20%で描出不明瞭の場合、心筋に着目し、trigger delay time の設定を見直すことでより診断に有用なDWIになる可能性も考えられる。

今後の臨床応用への課題として、不整脈など、正常心電図と異なる患者の設定に更なる検討が必要である。

③今回の検討では、Fabry病においてMRSでの3.5ppm peakがSphingolipid蓄積との関連性が示唆され、過去のex-vivoでのglycolipidでの検証の結果とも一致していた。検索した範囲においては、このMRSでの結果を報告した研究は認められない。非造影T1緩和時間もFabry病の異常短縮として最近用いられているが、T1計測はSphingolipid以外の心筋傷害も混在した評価であり、心拍数等による系統誤差が問題である。MRSは心筋内異常蓄積を直接定量できる有力な方法であり、早期発見や重症度評価、治療モニタリングに応用できる可能性を秘めている。ストレインに関しては、MRSとは弱い相関であり、これは異常蓄積以外の心筋傷害を反映しているためかもしれない。

V. 結 論

①MOCOを用いて自由呼吸下で撮影した心筋T1map作成が可能であった。特に、基部では偏位やばらつきが小さく、BHと同等の評価が可能と考えられる。心中部・心尖部では、偏位やばらつきが増加するため、評価に用いるには注意が必要と思われる。

②心臓DWIにおいて静止開始時間のみではなく、静止持続時間を合わせたtrigger delayを設定することで可視性が向上し、均一性のとれた画像を描出することができる。

③MRSにおける、3.5ppmとwaterのPeak ratioはFabry病において有意に高く、非造影T1緩和時間も相関が認められた。このPeak ratioを用いたMRS評価はFabry病における心筋内Sphingolipidを直接定量できる新たなバイオマーカーとなりうる。

VI. 研究協力者

福田哲也 国立循環器病研究センター
放射線部・部長

太田靖利 国立循環器病研究センター
放射線部・医長

西井達矢 国立循環器病研究センター
放射線部・医長

森田佳明 国立循環器病研究センター
放射線部・医長

立石恵実 国立循環器病研究センター
放射線部・医員

堀之内宏樹 国立循環器病研究センター
放射線部・医員

VII. 参考文献

1. Seike Y, Yokawa K, Inoue,et al. Preoperative renal function affects outcomes of surgery for aortic arch aneurysm in the elderly. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:1050-1059.
2. Seike Y, Fukuda T, Yokawa K, Horinouchi H, Inoue Y, Shijo T, Uehara K, Sasaki H, Matsuda H. Severe intraluminal atheroma and iliac artery access affect spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair for degenerative descending aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:1367-1375.
3. Tonegawa-Kuji R, Oyama-Manabe N, Aoki R, Nagayoshi S, Pawhay CMH, Kusano K, Nakajima T. T2-weighted short-tau-inversion-recovery imaging reflects disease activity of cardiac sarcoidosis. *Open Heart*. 2021 Sep;8(2):e001728.
4. Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Konagai N, Fukuda T, Morita Y, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2019;280:176–181.
5. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Asano R, Konagai N, Yasuda S. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated

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
辻 田 賢 一

I. 諸 言

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

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

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

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

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

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

II. 対象・方法

本研究では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臨床研究をおこなう。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検討する。

具体的には、慢性心不全患者を、新しい心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFpEF; Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction)、その中間型 (HFmrEF; Heart Failure with mid-range 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、心不全の病型での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、未だ治療法や病態機序の解明がすすんでいない HFpEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

d-ROM に関しては、これまで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⁹⁾、他の循環器疾患におけるある程度のボリュームをもつ臨床研究はなされていない。

これまでの既存の ROS 測定法と違い、d-ROM テスト (Diacron srl, Grosseto, Italy) は少量の血液で測定でき、測定時間も専用の測定機器 (F.R.E.E.; Diacron srl) で 5 分あまりででき、測定手技もシンプルなため検者間でバイアスがかかる可能性はない。その有用性と信頼性に関してもほぼ確立されているといえるため^{10,11)}、本研究ではこのツールを測定デバイスとして用いる。我々は以前、HFREF 患者において d-ROM が有用な予測マーカーになること、および不全心においては冠循環で有意に酸化ストレスが産生されていることを報告している¹²⁾。

(臨床研究) 非虚血性心不全 (NIHF) における心不全タイプ別の ROS 関与の臨床的検討

・研究の方法：

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

さらに、本研究で対象としている拡張型心筋症をはじめとする非虚血性 HFREF 患者においては、治療法も限定されており、治療の有効性を評価するツールはいまだ確立されていない。このため d-ROM が HFREF 患者の治療レスポンスか否かを層別化するツールになるのか臨床的、興味深いこれらの問題も検討する (図 1)。

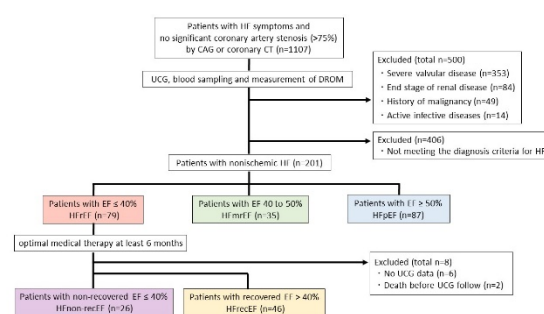


図1 本研究のプロトコル

・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辻田賢一 (循環器内科診療科長) とする。終了後の資料は予後調査の資料として同部局で保管する。さらに、測定終了後の検体は当科にて -20℃ 以下設計の冷凍庫にて維持管理する。

III. 結果

NIHF 患者全体では、ROS のマーカーである d-ROM 値の中間値で High-DROM 群と Low-DROM 群にわけたところ、High-DROM 群で有意にイベントが高率に発生していた ($p < 0.001$, 図 2A)。また、心不全イベントを起こした群では DROM 値自体有意に高値であった ($p < 0.001$, 図 2B)。また、Cox 比例ハザード解析においても、ln-d-ROM 値は、有意かつ独立して心血管イベント発症を予測することが示された ($p < 0.01$)。

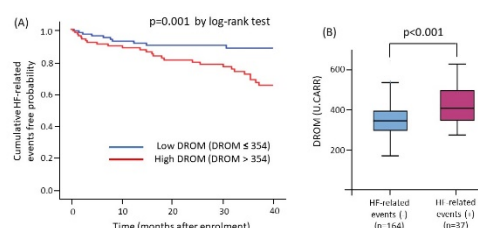


図2 d-ROM 高値群は心不全関連イベントが有意に多い

また、HFpEF、HFREF、HFmrEF に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し比較を行った。結果は、興

味深いことに図3に示すように、HFREF患者(A)、HFpEF患者(C)においては心不全関連イベント発症群においては有意にd-ROM値が高いのに対して、HFmrEF患者(B)においては、心不全関連イベント発症群、非発症群においてd-ROM値に有意差はなかった。

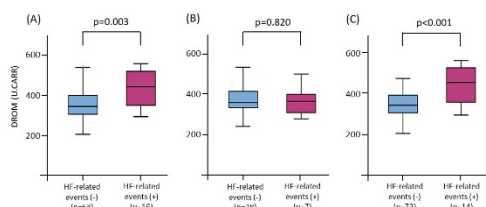


図3 HFREF患者(A)、HFmrEF患者(B)、HFpEF患者(C)における心不全関連イベント発症群、非発症群でのd-ROM値の比較

しかし、HFpEF、HFREF、HFmrEF患者における予後に関しては有意差は認めていなかった(図4)。

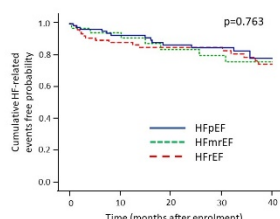


図4 HFREF、HFmrEF、HFpEF患者の予後

さらに、HFREF患者においてその後1年後にも再度心エコー検査とd-ROM値測定を再検し得た72例を対象に、心エコー上の左室駆出率(EF)の変化とd-ROM値の変化との相関について検討をおこなった。

結果は、EFの改善した群(EF recover群:HFrecEF)ではEFの改善しなかった群(EF非recover群:HFnon-recEF)よりも劇的に予後は改善しており(図5)、HFrecEF群では有意に治療前のd-ROM値が低いことがわかった。

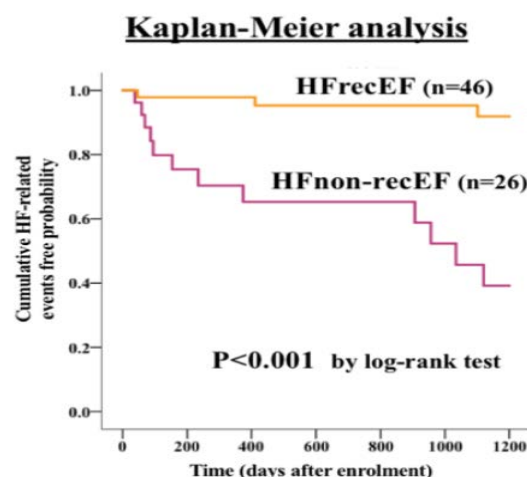


図5 HFrecEF患者において有意な予後の改善がみられた

さらにd-ROMの低下率:d-ROMimprovement(%)とEFの上昇率:EFimprovement(%)は有意な正相関がみられ、これらは、酸化ストレスが有意に抑制された症例においてはEFの有意な改善(リバースリモデリング)がえられる可能性を示唆している。

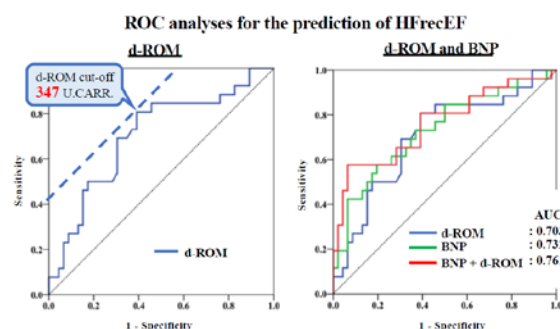


図6 HFREF患者において、HFrecEFとなるd-ROMの至適カットオフ値の算出と、BNPと加算して予測能の改善を認めた

また、HFrecEFの予測カットオフ値を算出するためにROC解析をしたところ、至適カットオフ値は347 U.CARRであった。またd-ROMの予測能はAUC:0.703とBNPのAUC:0.732とほぼ同等であり、BNPとd-ROMを組み合わせることで、予測能はAUC:0.761まで上昇することがわかった(図6)。

IV. 考 察

今回の臨床検討で、まず非虚血性心不全患者では末梢血の新しいROSのバイオマーカーであるd-ROM値が上昇しており、さらに同患者での予後にも有意に相関することが明らかになり、d-ROMが心不全患者

における心血管イベント発症の有用な予後予測マーカーになることがわかった。今後は介入研究をおこない心不全において血管内皮機能障害やROSをターゲットとした治療戦略が新たな治療法として確立できるか検討しなければならない。

また、今回の検討で治療レスポonderのHFREF患者、いわゆるHFrecEF患者のキャラクターおよび予後も明らかになった。またHFrecEFの予知因子はまだ明らかになっておらず、治療レスポonderの層別化のバイオマーカーの確立が待望されているが、d-ROMがその一助になる可能性も同時に示唆された。さらに心不全のgold standardのバイオマーカーであるBNPと組み合わせることさらにその予測能は改善することから、今後BNPとならぶバイオマーカーとしてのd-ROMの可能性を期待させる。

臨床の現場ではBNPをガイドとした心不全治療が実際に臨床応用されているが、今後は心不全においてもROS誘導性のシグナル分子に対する介入はより効果的・実的に病態改善効果も期待できる可能性があるうに、d-ROMガイドでおこなう新たな心不全治療の確立にも寄与できると考える。

V. 結 論

我々の既存の基礎研究と同様に、臨床研究において非虚血性心収縮不全にはROSが関与している可能性が示唆され、d-ROM測定が診断のみならず治療レスポonderの抽出においても有用なツールになりうる可能性が示唆された13)。

VI. 研究協力者

山本英一郎・熊本大学病院循環器内科 講師

松井邦彦・熊本大学病院救急・総合診療部・教授

VII. 参考文献

- 1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:556-563.
- 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.* 2007;27:2569-2575.
- 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.* 2008;39:3049-3056.
- 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.* 2007;50:657-662.
- 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.* 2007;50:519-524.
- 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.* 2008;52:573-580.
- 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.* 2005;95:514-517.
- 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.* 2004;43:1880-1885.
- 9) Shimano M, Shibata R, Inden Y, et al.: Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:935-40.
- 10) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18:127-130.
- 11) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:673-676.
- 12) Nishihara T, Tokitsu T, Sueta D, et al.: Clinical significance of reactive oxidative metabolites in patients with heart failure with reduced left

ventricular ejection fraction. *J Cardiac Fail.* 2021;27:57-66.

- 13) Nishihara T, Yamamoto E, Sueta D, et al.: Impact of Reactive Oxidative Metabolites Among New Categories of Nonischemic Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 10:e016765, 2021.

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

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

I. 緒 言

胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) は、下行大動脈瘤 (TAA) に対して広く適用されており、良好な中・長期成績が報告されている[1-3]。この10年間で、機器や技術は進化したが、TAA に対する TEVAR 後の脊髄虚血 (SCI) は依然として約0.7~9.1%の発生率で、重大な有害事象である[4-6]。SCI の予測因子として、大動脈の被覆範囲、両側内腸骨動脈閉塞、再灌流を行わない左鎖骨下動脈 (LSA) 閉鎖、及び塞栓事象が報告されている[5-7]。SCI を予防するために、我々は脳脊髄液ドレナージ (CSFD) と最適な血圧管理を適用してきたが、SCI を予防するためのアプローチは完全には決定されていない[8]。本研究では、TAA に対する TEVAR 後の SCI の多因子性病態形成に寄与する可能性のある追加因子を明らかにすることを目的とした。

II. 対象・方法

本研究では、2011年1月から2018年12月の間に、バイパスなどの処置を行わずにTAAに対してTEVARを実施した患者のうち、十分なデータを得ることができた136例 (男性79%、平均年齢76±7.4歳) について検討した。

主要アウトカムは、TEVAR 後30日間のSCI発症率とした。SCIは、単麻痺と対麻痺、排尿、排便困難を含む下肢の一過性または永久的な神経機能障害と定義し、神経科医が独自に評価した。TAA に対する TEVAR 後の SCI の危険因子を特定するために、単変量解析を用いた。

III. 結 果

早期成績

院内死亡率は1.5% (136名中2名) であった。誤嚥性肺炎による院内死亡は2例であった。術後脳梗塞は1例 (0.7%) に発生した。SCI は9例認められた。

塞栓症による内臓虚血、下肢虚血を合併した症例はなかった。退院時の造影剤投与によるフォローアップCTでエンドリークは15例 (11.0%) に認められ、type Iaが1例、type Ibが2例、type II 10例、type III 2例であった。

TEVAR 後の脊髄虚血の危険因子

ロジスティック回帰分析により、重度の血管内粥腫 (OR 6.23; $p = 0.014$) と腸骨動脈アクセス (OR 4.65; $p = 0.043$) が SCI の正の予測因子として同定された。被覆長 (OR 0.97, $p = 0.86$) は正の予測因子として同定されなかった。さらに、AKA 閉鎖は、SCI の予測危険因子 (OR 4.89; $p = 0.054$) であったが、有意ではなかった (表1)。AKA 閉鎖と腸骨アクセスとの組み合わせ、および重度粥腫の組み合わせも SCI の危険因子であり、それぞれORは10.10 ($p = 0.002$) および13.71 ($p = 0.001$) であった。手術時間 (OR 1.01; $p = 0.24$) および出血量 (OR 1.00; $p = 0.21$) は、正の予測因子として同定されなかった。患者背景 (併存疾患、投薬など) においては、SCI の有意な危険因子はなかった。

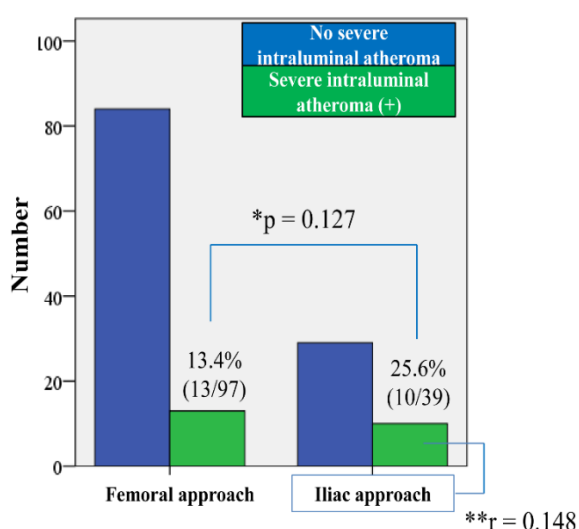
表1: SCI の発生危険因子 (単変量解析)

Covariate	OR	95% CI	P value
年齢	1.09	0.98-1.21	0.10
男性	2.26	0.27-18.9	0.45
腸骨動脈閉鎖	3.01	0.56-16.3	0.20
高度粥状硬化	7.57	1.86-30.9	0.005
腹部手術後	0.42	0.05-3.69	0.45
CSFD	2.72	0.69-10.7	0.15
腸骨アクセス	5.70	1.35-24.1	0.018
AKA 閉鎖	4.89	0.98-24.4	0.054

高度血管内粥腫と腸骨アプローチとの関連性

図2は、大腿動脈アクセスと腸骨動脈アクセスに関連した重度の血管内粥腫の頻度を示している。重度の血管内粥腫の発生頻度は、腸骨アクセスで高かったものの、2つのアクセスルート間で有意差は認められなかった（大腿骨アクセス 13.4% vs 腸骨アクセス 25.6% ; $p = 0.13$ ）。Pearsonの相関から、重度の血管内粥腫と腸骨アクセスとの間には正の相関は認められなかった ($r = 0.15$)。このため、それぞれが独立して危険因子であると言える。

図2：上段（高度粥腫の実例）、下段（高度血管内粥腫と腸骨アプローチとの関連性）



IV. 考 察

カテーテル治療中の塞栓事象の回避は、TAAに対するTEVAR実施時に直面する重要な問題の1つである。先行研究では、重度の動脈硬化性変化、すなわちShaggy aortaからの塞栓事象によるSCIの高い発生率が報告されている。平岡らによると、SCIの危険因子の1つはShaggy aorta (OR 4.830; 95% CI 1.40–16.6) で、厚さと凹凸のあるアテローム性大動脈と定義されているが、詳しい定義は言及されていない。田中らの研究では、開胸TAAA術後のSCI患者の磁気共鳴画像 (MRI) により、血行動態悪化によるびまん性梗塞は20%に過ぎず、残りの80%は塞栓事象による局所性・散発性梗塞であった[9]。手術方法はTEVARとは異なるが、この結果は塞栓症がSCIの主要な原因の1つである可能性を示唆している[9, 10]。

当初、Shaggy aortaを有する患者にはTEVARを禁忌とした。そのため、本研究では、Shaggy aortaの最

も重症なグレードをコホートに含めなかった。しかし、粥腫の厚さが5mmを超える内膜不整と定義される重度の血管内粥腫の患者23人が含まれた。重回帰分析により、重度の血管内粥腫はTEVAR後のSCIの独立危険因子として同定され、6.23という高いORが得られた。この結果は、腸骨動脈、腹部大動脈、下行大動脈、大動脈弓などのアクセスルートや治療部位において、重度の管腔内粥腫がカテーテル治療中の主要な塞栓源であることを示唆している。さらに、単変量解析では、AKA閉鎖と組み合わせた重度の血管内粥腫は、OR13.71のSCIの危険因子であることが示された。TAAに対するTEVARの他の重要な問題として、ステントグラフトによる大動脈の被覆長の影響という点がある[5, 10]。Scaliらは、急性または慢性大動脈解離を含む586人のSCI患者を評価し、SCIに対する被覆長さの危険性を指摘した[11]。さらに、危険因子を追加してSCIの推定確率が増加することを指摘した。65歳の患者、高血圧なしで100mmの短い被覆長さでは、SCIの予測率は1%未満であったが、80歳の患者、高血圧で300mmの長い被覆長さでは、SCI発生率が約20%と予測された。これらの結果は、SCIが多因子性であることを示唆している[11]。

しかし、本研究では、これらは正の予測因子ではなかった (OR 0.97)。大動脈の被覆範囲が長く、脊髄血液供給のための側副血行路が減少することや、AKA閉鎖がSCIの危険因子でないことは、SCIの原因は多因子性であり、塞栓事象がより重要である可能性がある。また、SCIを予防するための予防策が、長い被覆のリスクを低減させたと考えられる。特に、平均血圧の積極的な上昇は、相当数の肋間動脈を被覆した後に脊髄の灌流圧を維持するための唯一の方法となり得る。重回帰分析の結果、腸骨動脈へのアクセスはTEVAR後の脊髄損傷の術中危険因子であることが判明し、これは特徴的な所見であった。Khojenezhadらの研究では、血管アクセスに腸骨コンボジットを必要とする患者のSCI発生率は有意に高く、腸骨アクセスはTAA患者では肋間/腰動脈の開存数が少ないため、脊髄への側副血行供給を損なう可能性があるとして指摘している[12]。

V. 結 論

重度の血管内粥腫と腸骨動脈アクセスはTEVAR後のSCIに対する独立した予測因子であることがわかった。TAAにおけるアクセスの不良な症例では、AKAを栄養する肋間動脈の閉鎖はSCIの危険因子であった。

VI. 研究協力者

清家愛幹

国立循環器病研究センター血管外科医長

井上陽介

国立循環器病研究センター血管外科医長

政田健太

国立循環器病研究センター血管外科医師

陽川孝樹

国立循環器病研究センター血管外科医師

小泉滋樹

国立循環器病研究センター血管外科医師

福田哲也

国立循環器病研究センター放射線科部長

VII. 参考文献

- 1) Biancari F, Mariscalco G, Mariani S, Saari P, Satta J, Juvonen T. Endovascular Treatment of Degenerative Aneurysms Involving Only the Descending Thoracic Aorta: Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2016;23:387-92.
- 2) Ranney DN, Cox ML, Yerokun BA, Benrashed E, McCann RL, Hughes GC. Long-term results of endovascular repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2018;67:363-368.
- 3) Yunoki J, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Kin K, Sawa Y. Mid-term results of endovascular treatment with the Gore TAG device for degenerative descending thoracic aortic aneurysms. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:38-42.
- 4) Acher C, Acher CW, Marks E, Wynn M. Intraoperative neuroprotective interventions prevent spinal cord ischemia and injury in thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 2016;63:1458-65.
- 5) Matsuda H, Ogino H, Fukuda T, Iritani O, Sato S, Iba Y, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Kobayashi J, Yagihara T. Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after thoracic endovascular aneurysm repair for distal descending aorta. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:561-5.
- 6) Rylski B, Blanke P, Siepe M, Kari FA, Euringer W, Südkamp M, Beyersdorf F. Results of high-risk endovascular procedures in patients with non-dissected thoracic aortic pathology: intermediate outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:156-62.
- 7) Arnaoutakis DJ, Arnaoutakis GJ, Beaulieu RJ, Abularrage CJ, Lum YW, Black JH 3rd. Results of adjunctive spinal drainage and/or left subclavian artery bypass in thoracic endovascular aortic repair. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:65-73.
- 8) Kise Y, Kuniyoshi Y, Inafuku H, Nagano T, Hirayasu T, Yamashiro S. Directly measuring spinal cord blood flow and spinal cord perfusion pressure via the collateral network: correlations with changes in systemic blood pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:360-6.
- 9) Tanaka H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Oda T, Kobayashi J. Embolism is emerging as a major cause of spinal cord injury after descending and thoracoabdominal aortic repair with a contemporary approach: magnetic resonance findings of spinal cord injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:205-10.
- 10) Hiraoka T, Komiya T, Tsuneyoshi H, Shimamoto T. Risk factors for spinal cord ischaemia after thoracic endovascular aortic repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27:54-59.
- 11) Scali ST, Wang SK, Feezor RJ, Huber TS, Martin TD, Klodell CT, Beaver TM, Beck AW. Preoperative prediction of spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 2014; 60:1481-90.
- 12) Eagleton MJ, Shah S, Petkosevek D, Mastracci TM, Greenberg RK. Hypogastric and subclavian artery patency affects onset and recovery of spinal cord ischemia associated with aortic endografting. *J Vasc Surg.* 2014;59:89-94.

虚血性心疾患における心電図同期心筋 SPECT (QGS) 検査に関する国内臨床データベース作成のための調査研究 (J-ACCESS 研究)

京都府立医科大学名誉教授
J-ACCESS 研究代表
西村恒彦

I. 緒言

虚血性心疾患における心臓核医学検査、とりわけ心筋 SPECT はわが国の約 1100 施設で年間 20 万件以上行われており、心筋血流を非観血的に評価する手法として欠かせない。また新たに開発された心機能ソフトウェア (QGS: Quantitative Gated SPECT) も併せ汎用されている。本研究ではこれらの心臓核医学検査を用いた虚血性心疾患におけるデータベース作成、リスク層別化などの検討を行うわが国初の大規模多施設共同研究であり、J-ACCESS 研究 (Japanese Assessment of Cardiac Event and Survival Study by QGS) と略称した。引き続き、J-ACCESS2 研究 (2 型糖尿病における無症候性心筋虚血の評価)、J-ACCESS3 研究 (慢性腎臓病における心電図同期心筋 SPECT の有用性に関する検討)、さらに介入試験として J-ACCESS4 研究 (冠血行再建術による心血管イベントリスクの減少効果について負荷心筋血流 SPECT を用いた虚血量定量で評価するための調査研究) を施行した。以下に各研究の成果を報告する。

II. 虚血性心疾患における心筋 SPECT (QGS を含む) に関する国内臨床データベース作成のための調査研究 (J-ACCESS 研究)

1. 背景

欧米では心臓核医学検査を用いた虚血性心疾患におけるリスク層別化や予後予測に関する有用性が数多くエビデンスとして報告されている (文献 1)。しかし、わが国では心臓核医学診療の実態に関してデータベース化されておらず、ライフ・スタイルの異なる欧米のデータベースを利用せざるを得ないのが

現状である。

2. 対象・方法

全国 117 施設において負荷心筋 SPECT (QGS を含む) を施行した虚血性心疾患 (疑いも含む) 連続 4629 例 (登録期間 2001 年 10 月～2002 年 3 月) における 3 年間の追跡調査からリスク層別化の有用性を検討した。対象とした 4629 例のうち追跡が完了し、さらに心筋 SPECT 施行後 60 日以内に血行再建術が施行された 375 例を除外した 4031 例を解析対象とした。負荷心筋 SPECT の方法は各施設で日常用いられている方法 (運動ないし薬剤負荷) に順じた。トレーサは ^{99m}Tc -tetrofosmin で統一することによりトレーサ間の動態の差異について考慮する必要はない。

3. 結果

わが国の実情に応じ解析対象における重篤な心事故は心臓死、非致性心筋梗塞に加え入院を要する心不全を含め major event と規定した。解析対象における心事故は 175 例 (4.3%) に認め、その内訳は心臓死 45 例、心筋梗塞 37 例、心不全 97 例であった。今回は負荷時心筋 SPECT における血流欠損スコア (summed stress score: SSS)、QGS データと major event の有無を中心に予後評価を行った。SSS を 4 段階に分け、3 年間における心事故発生率を調査すると SSS 正常 (0～3) であると発生頻度が低く (2.3%/3 年)、SSS が高度 (14 以上) であると高かった (9.2%/3 年) (図 1)。

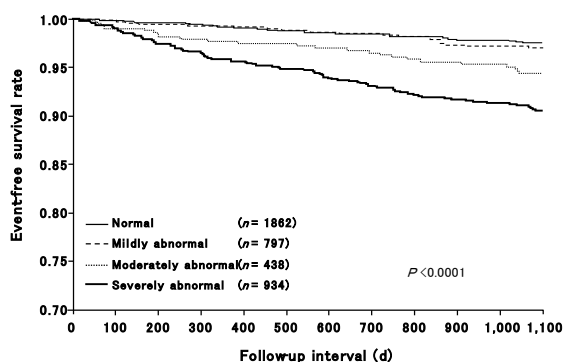


図1 対象症例における心筋 SPECT を用いた 3 年間の
無事故生存率

4. 考察

SSS>14 以上の高度欠損例においてさえ欧米に比較して心事故発生率が低いことがわが国の特徴であった。欧米とのライフ・スタイルの差異やきめ細やかなフォローアップ診療がなされていることが要因と考えられる。いずれにしろ SSS の程度はリスク層別化に有用であることが示された。

5. 結論

SSS に加え、駆出率 (EF) 45% 以下の群の方が心事故発生率が高く、SSS と LVEF の組み合わせがさらなるリスク層別化に役立つ。また心事故発生率に関して多変量解析で検討すると SSS、EF に加え、年齢、糖尿病、慢性腎臓病が有意の予測因子であった。冠危険因子と心臓核医学検査の有用性が確立された (文献 2)。

6. 研究協力者

中嶋 憲一 金沢大学医学部
機能画像・人工知能学教授

7. 参考文献

- 1) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
- 2) Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion

SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:319-328.

III. 2 型糖尿病における無症候性心筋虚血の評価 (J-ACCESS2 研究)

1. 背景

J-ACCESS 研究では糖尿病が重要な予後規定因子であったことから無症候性の心筋虚血患者を対象として心臓核医学検査を用いた臨床データベースの作成を行った。

2. 対象・方法

対象は 50 歳以上、エコーによる頸動脈の最大内膜中膜複合体厚 (IMT) 1.1mm 以上、尿中アルブミン 30mg/g、クレアチニン以上および次のうち 2 項目 (腹部肥満、HDL コレステロール 40mg/dl 未満、中性脂肪 150mg/dl 以上、高血圧 130/85mmHg 以上) を満たす 2 型糖尿病症例とした。方法および使用トレーサは J-ACCESS 研究に順じた。本研究では 50 施設において 2004 年 6 月から 2005 年 9 月までの間に 513 例が登録され、3 年間の追跡調査を行った。なお、心血管イベントは major event としての心臓死、急性冠症候群、入院を要する心不全の他に狭心症、PCI/CABG、脳血管障害、末梢血管障害を加えた。

3. 結果

513 例 (100%) が 1 年目の調査で追跡され、そのうち 30 日以内に冠血行再建術を行った 7 例を除いた 506 例の心筋 SPECT 所見を検討した。心筋虚血 17% に、心筋線維化を併せると 32% の異常所見を認めた。3 年間に渡り追跡できた 485 例中 major event を含む心血管イベントは 62 例 (13%) であった。とくに SSS $\geq$ 9 群の 3 年間のイベント発生率は 23%、SSS<9 群の 12% に比べ有意に高かった (図 2)。さらに多変量解析で検討すると SSS9 以上、eGFR 低値、現在の喫煙が心血管イベントの予測因子であった。

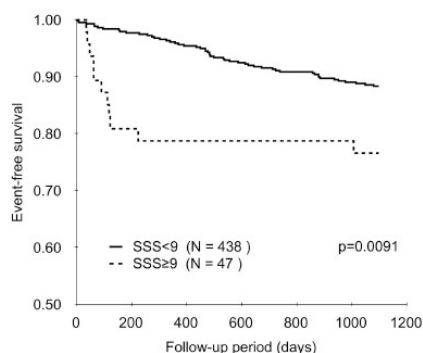


図2 3年間の経過観察における心筋 SPECT
(SSS $\geq$ 9 群と SSS<9 群の無事故生存率)

4. 考察

J-ACCESS 研究から糖尿病患者は心筋 SPECT を施行した約 30%を占めており、しかも糖尿病の有無は心筋梗塞の既往と同等度のリスクを有すること、また米国の無症候性心筋虚血を有する糖尿病患者を対象とした DIAD 研究（文献 3）では心筋血流欠損像の出現（心筋虚血）は 22%とわが国のそれ以上に高頻度に出現していた。今回の成果は無症候であっても 2 型糖尿病は重要な冠血管リスク因子であることが確認された。

5. 結論

心血管危険因子を複数個有する 2 型糖尿病患者は心血管イベントリスクが高く、さらに高リスク群の抽出には負荷心筋 SPECT が安全かつ有用な検査であることが明確に示された。また、負荷心筋 SPECT 所見の重症度に対応した治療戦略を進める必要性が示唆された（文献 4）。

6. 研究協力者

山崎 義光 大阪大学医学部
代謝内分泌内科准教授
(現 サインポスト (株)
代表取締役)

7. 参考文献

- 3) Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-1961.
- 4) Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients

with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. Diabetes Care 2010;33:2320-2326.

IV. 慢性腎臓病における心電図同期心筋 SPECT の有用性に関する検討 (J-ACCESS3 研究)

1. 背景

J-ACCESS3 研究では糖尿病と同様、虚血性心疾患の合併頻度が高い慢性腎臓病を有する患者を対象として心臓核医学検査を用いた臨床データベースの作成を行った。

2. 対象・方法

対象は何らかの心症状を有し、eGFR < 50ml/min/m²で、かつ次の 7 項目のうち少なくとも 1 つ、すなわち高血圧、糖尿病、脂質異常症、末梢動脈疾患、現在の喫煙、冠動脈疾患の家族歴、虚血性脳血管障害を有する症例とした。方法および使用トレーサは J-ACCESS 研究に順じた。ただし、負荷心筋 SPECT に関しては運動負荷が困難な患者も多いことから薬剤（アデノシン）負荷に統一した。本研究では 61 施設において 2009 年 4 月から 2010 年 9 月の間に 529 症例の登録があり、3 年間の経過観察を行った。なお、心血管イベントは major event としての心臓死、非致死性心筋梗塞および入院を要する心不全とした。

3. 結果

1 年目の調査で 529 例 (100%) が追跡され、心筋 SPECT 所見から SSS4 以上および 8 以上の症例をそれぞれ 19%、7%に検出を認めた。3 年間の心事故発生率は 60 症例に認められたが、そのうち 46 症例 (77%) は心不全であった。生存解析では SSS 高値、GFR 低下、CRP 増加により予後の層別化が可能であった。多変量解析では SSS $\geq$ 8、eGFR<15ml/min/m²、CRP>0.3 mg/dl が心事故の独立した予測因子であった (図 3)。

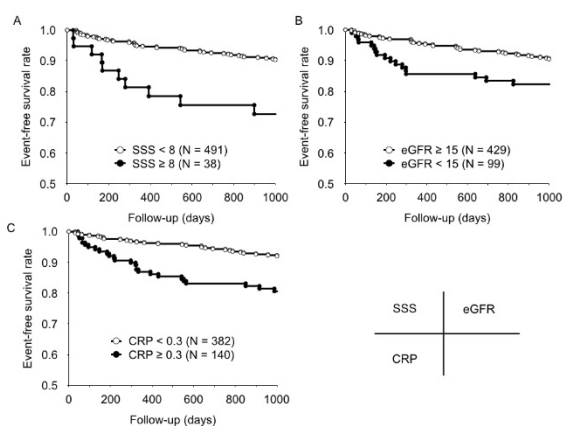


図3 3年間の経過観察におけるSSS、eGFR、CRPに基づく無事故生存率

4. 考察

心血管病の既往はないが冠危険因子を有する慢性腎臓病患者では心筋 SPECT 異常が高率に認められ、重症心事故の発生に腎疾患に伴う血管障害や動脈硬化性の背景として炎症変化が関与することを示唆されたことは興味深い。また、Hakeem らは慢性腎臓病において心筋虚血の存在はハードイベント（心臓死、非致死性心筋梗塞）の予後予測因子であり、心筋 SPECT の有用性を明らかにしている（文献 5）。J-ACCESS3 研究の成果と併せ、心筋 SPECT と慢性腎臓病の両者がリスク因子や心機能に対して付加価値を有することが示された。

5. 結論

慢性腎臓病患者では CT/MR 造影剤が不適ないし禁忌症例があり安易に行うべきでない。アデノシン負荷心筋 SPECT は CT/MR のような副作用がなく、心筋虚血の検出やリスク層別化が行えることが確認された。とりわけ心筋 SPECT 所見に加え、eGFR 低下、CRP 陽性が心予後規定因子（とりわけ心不全）であった。また、慢性腎臓病を有する虚血性心疾患において心不全に移行する症例の予測およびその治療戦略の必要性が示唆された（文献 6）。

6. 協同研究者

河野 雄平 国立循環器病研究センター
代謝内科部門(高血圧・腎臓内科)
部長
(現 帝京大学福岡医療技術学部教授)

7. 参考文献

- 5) Hakeem A, Bhatti S, Dillie KS et al. Predictive value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and the impact of renal function on cardiac death. *Circulation* 2008;118:2540-2549.
- 6) Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K et al. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study. *J Nucl Cardiol* 2019;26:431-440.

V. 冠血行再建術による心血管イベントリスクの減少効果について負荷心筋血流 SPECT を用いた虚血量定量で評価するための調査研究（J-ACCESS4 研究）

1. 背景

J-ACCESS 研究により虚血性心疾患において負荷心筋血流 SPECT は心筋虚血の検出および予後評価に有用なことが示された。この研究の流れの中で重要な治療法であるコ罗纳リー・インターベンション（PCI）において心筋 SPECT による虚血心筋量が減少でき、かつそれに基づく心イベントリスクが改善されるのか検討した。

2. 対象・方法

対象は心筋梗塞のない虚血性心疾患で冠血行再建術（PCI）ないし至適薬物療法（OMT）を行った症例である。負荷心筋 SPECT（QGS を含む）は第 1 回目および治療介入後の第 2 回目に施行された。また第 1 回目、第 2 回目の心筋 SPECT 検査は治療前後の負荷量の統一のためアデノシン負荷を用いた。また使用トレーサも第 1 回目、第 2 回目とも J-ACCESS 研究と同じく ^{99m}Te -tetrofosmin に統一した。本研究では 59 施設において 2012 年 6 月から 2013 年 12 月の間に 494 症例が登録され、治療介入後少なくとも 1 年以上の経過観察を行った。このうち解析対象は第 1 回目、第 2 回目の心筋 SPECT が実施された 308 症例のうち追跡不能例や第 2 回目心筋 SPECT 以前に心イベント発症例を除いた 298 症例であった。なお、心血管イベントは major event としての心臓死、非致死性心筋梗塞および心不全とした。

3. 結果

虚血性心疾患における治療効果の評価は心筋 SPECT に関する虚血量の AHA 分類の指標である % Myo ischemia=SDS (Summed Difference Score) /68 を用いた。治療介入により虚血心筋量を 5%以上減少できた群は 5%未満の群に比し、また治療介入により残存虚血の消失した群は残存群に比し、また PCI 治療群は OMT 群に比し予後が良好であり、PCI はリスク軽減に有用なことが確認された (図 4)。

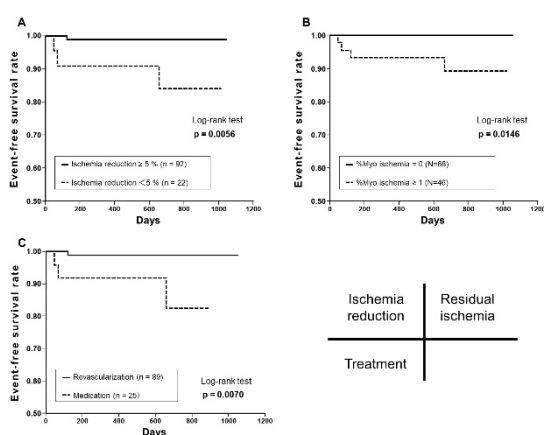


図 4 第 2 回目の心筋 SPECT 後の無事故生存率

4. 考察

PCI 群は OMT 群より予後良好であった。本研究では負荷心筋 SPECT と冠動脈造影の結果を基に主治医が治療方針を決定していることから、その成果はむしろ PCI を有効と予想される症例の適切な選択に意義があることが示されている。しかしながら ReACT 研究では PCI 後の定期的な冠動脈造影は心予後を改善せず、むしろ PCI を増加させることが報告されている。したがって心筋 SPECT を用いて PCI の適応決定と治療効果判定を行うことは重要である。また 5%以上の虚血改善を得られる治療方針を立てることが重要である (文献 7)。

5. 結論

J-ACCESS4 研究は心筋 SPECT を用いて定量的に虚血心筋量の減少 (5%以上) が心事故軽減につながることを示した初めての前向き研究である (文献 8)。従来、虚血性心疾患の診断と治療方針の決定には冠動脈造影が gold standard として用いられてきた。しかし本研究の成果から慢性虚血性心疾患の真のターゲットは虚血心筋量であり、至適治療方針 (とりわけ PCI) の決定のためには負荷心筋 SPECT と

冠動脈造影を上手く組み合わせることが大切なことが示唆された。

6. 研究協力者

平山 篤司 日本大学医学部
循環器内科教授
(現 大阪警察病院特別顧問)

7. 参考文献

- 7) Shaw LT, Berman DS, Maron PJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117:1283-1291.
- 8) Nanasato M, Matsumoto N, Nakajima K et al. Prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease: J-ACCESS 4 study. *Int J Cardiol* 2018;267:202-207.

VI. 総括

心臓核医学検査とりわけ心筋 SPECT (QGS を含む) を用いた虚血性心疾患 (J-ACCESS 研究)、糖尿病 (J-ACCESS2 研究)、慢性腎臓病 (J-ACCESS3 研究) および冠血行再建術などの介入試験 (J-ACCESS4) において国内臨床データベースの作成に基づく心筋虚血の検出と予後評価につき調査研究を行った。虚血性心疾患のみならず冠危険因子から潜在性の心筋虚血を有する糖尿病、慢性腎臓病において心筋 SPECT の有用性が確認された。さらに PCI 適応症例において虚血心筋量減少に伴うリスク軽減を認めた。

J-ACCESS および J-ACCESS2~4 研究は心筋 SPECT を用いたわが国初の大規模多施設共同研究に基づく国内臨床データが確立され、今後これらの成果を基に虚血性心疾患の診断・予後評価のみならず治療方針の決定などを実臨床に生かした多目的な活用など新たな展開が期待される。

J-ACCESS 研究業績一覧

分類	タイトル	執筆者	学術誌	番号
J-ACCESSスタディ デザイン論文	Surveillance study for creating the national clinical database related to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of ischemic heart disease: J-ACCESS study design	Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nakajima K, Nishimura T.	Ann Nucl Med 20:195-202, 2006	J1.01
QGS 精度検証	Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with 99mTc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals	Nakajima K, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:127-133, 2006	J1.02
	Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database	Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:1088-1096, 2007	J1.03
J-ACCESS 主論文	Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study	Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, Yamashina A, Nishimura S.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:319-328, 2008	J1.04
	Prognostic value of myocardial perfusion and ventricular function in a Japanese multicenter cohort study (J-ACCESS): the first-year total events and hard events	Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T.	Ann Nucl Med 23:373-381, 2009	J1.05
心電図同期負荷心筋 血流 SPECT正常所 見における予後予測	Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in Japanese population -A study based on the J-ACCESS study	Matsuo S, Nakajima K, Horie M, Nakae I, Nishimura T.	Circ J 72: 611- 617,2007	J1.06
	Normal myocardial perfusion scan portends a benign prognosis independent from the pretest probability of coronary artery disease. Sub-analysis of the J-ACCESS study	Imamura Y, Fukuyama T, Nishimura S, Nishimura T.	J Cardiol 54:93- 100, 2009	J1.07
負荷心電図と負荷心 筋血流SPECT の対 比および併用による 予後予測	Prognostic value of myocardial perfusion SPECT images in combination with the maximal heart rate at exercise testing in Japanese patients with suspected ischemic heart disease: a sub-analysis of J-ACCESS	Ueshima K, Yamashina A, Usami S, Yasuno S, Nishiyama O, Yamazaki T, Nakao K, Nishimura T.	Ann Nucl Med 23:849-854, 2009	J1.08
	Relation between prognosis and myocardial perfusion imaging from the difference of end-point criterion for exercise stress testing: a sub-analysis of the J-ACCESS study	Muramatsu T, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T.	J Cardiol 56:51- 58,2010	J1.09
	Clinical significance of ischemic electrocardiographic changes during stress myocardial perfusion imaging: sub-analysis of the J-ACCESS study	Takehana K, Nishimura S, Maeba H, Ueyama T, Iwasaka T, Nishimura T.	Ann Nucl Med 24:215-224, 2010	J1.10

負荷心筋血流SPECTにおける諸指標の有用性と、それらを用いた予後予測	Prognostic significance of stress myocardial gated SPECT among Japanese patients referred for coronary angiography: A study of data from the J-ACCESS database	Momose M, Nakajima K, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1329-1337, 2009	J1.11
	Incremental prognostic value of stress/rest gated perfusion SPECT in patients with coronary artery disease-subanalysis of the J-ACCESS study	Hashimoto A, Nakata T, Wakabayashi T, Kusuoka H, Nishimura T.	Circ J 73:2288-2293, 2009	J1.12
	Prognostic value of post-ischemic stunning as assessed by gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a subanalysis of the J-ACCESS study	Usui Y, Chikamori T, Nakajima K, Hida S, Yamashina A, Nishimura T.	Circ J 74:1591-1599, 2010	J1.13
	Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia	Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, Nishimura T.	Int J Cardiol 158:246-252, 2012	J1.14
心不全の発症予測、糖尿病および腎不全病態合併時における負荷心筋血流SPECTの有用性と予後予測	Prediction of new-onset refractory congestive heart failure using gated myocardial perfusion SPECT imaging in patients with known or suspected coronary artery disease subanalysis of the J-ACCESS database	Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kusuoka H, Nishimura T.	JACC Cardiovasc Imaging 2:1393-1400, 2009	J1.15
	Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease	Hatta T, Nishimura S, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1835-1841, 2009	J1.16
	Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for patients with diabetes and chronic kidney disease	Okuyama C, Nakajima K, Hatta T, Nishimura S, Kusuoka H, Yamashina A, Nishimura T.	Nucl Med Commun 32:913-919, 2011	J1.17
Heart RiskView・リスクモデル関連論文	Prognostic table for predicting major cardiac events based on J-ACCESS investigation	Nakajima K, Nishimura T.	Ann Nucl Med 22:891-897, 2008	J1.18
	Cardiac event risk in Japanese subjects estimated using gated myocardial perfusion imaging, in conjunction with diabetes mellitus and chronic kidney disease	Nakajima K, Matsuo S, Okuyama C, Hatta T, Tsukamoto K, Nishimura S, Yamashina A, Kusuoka H, Nishimura T.	Circ J 76:168-175, 2012	J1.19
	Estimation of cardiac event risk by gated myocardial perfusion imaging and quantitative scoring methods based on a multi-center J-ACCESS database	Nakajima K, Matsuo S, Okuda K, Wakabayashi H, Tsukamoto K, Nishimura T.	Circ J 75:10, 2417-2423, 2011	J1.20

	Usefulness of the novel risk estimation software, Heart Risk View, for the prediction of cardiac events in patients with normal myocardial perfusion SPECT	Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Kyodo A, Tsuji Y, Mera K, Koide M, Isodono K, Tsubakimoto Y, Matsuo A, Inoue K, Fujita H	Ann Nucl Med 30:716-721, 2016	J1.21
	Ability of the prognostic model of J-ACCESS study to predict cardiac events in a clinical setting: The APPROACH study	Aburadani I, Usuda K, Sumiya H, Sakagami S, Kiyokawa H, Matsuo S, Takamura M, Murai H, Takashima S, Kitano T, Okuda K, Nakajima K.	J Cardiol 72:81-86,2018	J1.22
	Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease	Nakajima K, Nakamura S, Hase H, Takeishi Y, Nishimura S, Kawano Y, Nishimura T	J Nucl Cardiol 27:41-50,2020	J1.23
J-ACCESS2スタディ デザイン論文	Surveillance study for creating the national clinical database relating to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of asymptomatic ischemic heart disease in patients with type-2 diabetes mellitus: J-ACCESS 2 study design	Kusuoka H, Yamasaki Y, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimamoto K, Yamada N, Nishimura T.	Ann Nucl Med 22:13-21,2008	J2.1
J-ACCESS2中間報告 論文	Cardiovascular events in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes: a 1-year interim report of a J-ACCESS 2 investigation using myocardial perfusion imaging	Nakajima K, Yamasaki Y, Kusuoka H, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimamoto K, Yamada N, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:2049-2057, 2009	J2.2
J-ACCESS2主論文	Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation	Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimamoto K, Yamada N, Nishimura T.	Diabetes Care 33:2320-2326, 2010	J2.3
J-ACCESS2サブテー マ解析	Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes-a study based on the J-ACCESS-2 database	Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T.	Circ J 74:1916-1921, 2010	J2.4
	Metabolic syndrome is not a predictor for cardiovascular events in Japanese patients with diabetes mellitus asymptomatic for coronary artery disease: a retrospective analysis of the J-ACCESS-2 study	Nakajima K, Takeishi Y, Matsuo S, Yamasaki Y, Nishimura T.	J Nucl Cardiol 20:234-241, 2013	J2.5

	Improved lipid profiles are associated with reduced incidence of coronary vascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes and impaired myocardial perfusion	Yamasaki Y, Katakami N, Kaneto H, Nakajima K, Kusuoka H, Kashiwagi A, Nishimura T	J Atheroscler Thromb 20:330-335, 2013	J2.6
	Prognostic value of myocardial perfusion imaging for cardiovascular events among asymptomatic Japanese patients with type 2 diabetes and mild renal dysfunction	Okuyama C, Nakajima K, Yamasaki Y, Nishimura T.	Nucl Med Commun 34:328-332, 2013	J2.7
J-ACCESS3スタディ デザイン 論文	Prognostic study of cardiac and renal events in Japanese patients with chronic kidney disease and cardiovascular risk using myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS 3 study design	Nakamura S, Kawano Y, Hase H, Hatta T, Nishimura S, Moroi M, Nakagawa S, Kasai T, Kusuoka H, Takeishi Y, Nakajima K, Momose M, Takehana K, Nanasato M, Yoda S, Nishina H, Matsumoto N, Nishimura T.	Ther Apher Dial 14: 379-385, 2010	J3.1
J-ACCESS3中間報告 論文	Myocardial perfusion imaging for predicting cardiac events in Japanese patients with advanced chronic kidney disease: 1-year interim report of the J-ACCESS 3 investigation	Joki N, Hase H, Kawano Y, Nakamura S, Nakajima K, Hatta T, Nishimura S, Moroi M, Nakagawa S, Kasai T, Kusuoka H, Takeishi Y, Momose M, Takehana K, Nanasato M, Yoda S, Nishina H, Matsumoto N, Nishimura T.	Eur J Nucl Med Mol Imaging 41:1701-1709, 2014	J3.2
J-ACCESS3 主論文	Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial Perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study	Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K, Hase H, Joki N, Hatta T, Nishimura S, Moroi M, Nakagawa S, Kasai T, Kusuoka H, Takeishi Y, Momose M, Takehana K, Nanasato M, Yoda S, Nishina H, Matsumoto N, Nishimura T.	J Nucl Cardiol 26:431-440,2019	J3.3
J-ACCESS3サブテー マ解析	Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese patients with chronic kidney disease: a study based on the J-ACCESS-3 database	Matsuo S, Nakajima K, Takeishi Y, Nishimura T	Eur J Nucl Med Mol Imaging 45:1101-1107, 2018	J3.4
	The difference of risk factors predicting cardiac events in patients with chronic kidney disease between with and without diabetes	Okuyama C, Nakajima K, Nakamura S, Nishimura T	Ann Nucl Med 33:532-540,2019	J3.5

	Prognostic risk stratification of cardiac events evaluated by aortic calcification in elderly patients with chronic kidney disease: sub-analysis of a J-ACCESS 3 study	Muramatsu T, Nishimura S, Takeishi Y, Nishimura T.	Ann Nucl Cardiol 5;35-43,2019	J3.6
	Predictive value of electrocardiography-gated myocardial perfusion imaging to new-onset heart failure in patients with chronic kidney disease: findings from the J-ACCESS 3 study	Nanasato M, Matsuo S, Nakajima K, Nishimura S, Nishimura T	Int J Cardiovasc Imaging 36;749-755,2020	J3.7
J-ACCESS4スタディ デザイン論文	Rationale and design of J-ACCESS 4: prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease	Nanasato M, Nakajima K, Fujita H, Zen K, Kohsaka S, Hashimoto A, Moroi M, Fukuzawa S, Chikamori T, Nishimura S, Yamashina A, Kusuoka H, Hirayama A, Nishimura T.	J Cardiol 63:159-164, 2014	J4.1
J-ACCESS4主解析	Prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease: J-ACCESS 4 study	Nanasato M, Matsumoto N, Nakajima K, Chikamori T, Moroi M, Takehana K, Momose M, Nishina H, Kasai T, Yoda S, Kiso K, Yamamoto H, Nishimura S, Yamashina A, Kusuoka H, Hirayama A, Nishimura T.	Int J Cardiol 267:202-207, 2018	J4.2
J-ACCESS4サブテー マ解析	Cardiovascular event risk estimated after coronary revascularization and optimal medical therapy: J-ACCESS4 prognostic study	Sakatani T, Nakajima K, Fujita H, Nishimura T	Ann Nucl Med 35:241-252,2021	J4.3
総説	Cardiovascular events in Japan. Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging	Nakajima K, Nishimura T.	Circ J 76: 1313-1321, 2012	J.01
	J-ACCESS: Japanese multicenter prognostic study of coronary artery disease using myocardial perfusion SPECT	Nakajima K, Nishimura T.	Ann Nucl Cardiol 4:123-126, 2018	J.02
	Cardiovascular event risk estimated by myocardial perfusion SPECT combined with clinical data	Sakatani T, Nakajima K, Nishimura T	J Cardiol 2021 online ahead of print	J.03

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 2021（令和 3）年度

2022 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒564-0027 大阪府吹田市朝日町 1 番 301-3

電 話 06-6319-8456

