
研究助成業績報告集

2022（令和4）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2022（令和4）年度における研究助成の対象となった指定研究課題の研究報告を集録し、関係各位のご参考に供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せていただくことを期待するものであります。

令和5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	4
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	6
4	心不全に対する外科的治療法の開発	藤 田 知 之	8
5	先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した外科治療法の開発	盤 井 成 光	13
6	腹部ステントグラフト内挿術における、持続するTypeⅡエンドリークの瘤拡大へ及ぼす影響	松 田 均 清 家 愛 幹	18
7	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	21
8	血圧および血行動態の日内変動に関する研究	岩 嶋 義 雄	25
9	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	27
10	回収式自己血輸血の止血機能に関する研究	吉 谷 健 司	30
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	32
12	アログリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討 Extension Study (SPEAD-A)	綿 田 裕 孝 下 村 伊 一 郎	35
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	清 家 愛 幹 松 田 均	43

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

— 体軸視野拡大型 PET 装置と ^{15}O -標識化合物を使った全身組織血流量の同時測定 —

フィンランド国 Turku PET センター・客員教授
飯田 秀博

I. 緒言

3種の Total Body PET 装置 (Explorer) に代表される体軸視野を拡大した PET 装置の開発に続き、シーメンス社 (独国) の装置が臨床利用を目的に Turku 大学病院 PET センターに導入された。United Imaging Healthcare 社 (中国上海市) は米国 UC Davis に設置された後に中国内の複数の医療機関に導入されてきた。本装置はそれに続く汎用的な臨床装置であり、現在までには欧州を中心に 15 を超える施設で診療および臨床研究に利用されている。本装置の特徴としては、体軸方向の視野を 106cm と、やや短くしたことである。これは頭部から腹部のすべての臓器を含む視野であり、これにより検出器の数を Explorer よりも少なくしたことである。価格の抑制だけでなく、電子回路への負荷を減らしたこと、その一方で高速な回路技術が結集されていること、さらに世界最高峰の Time-of-Flight 技術が搭載されたことが特長である。本研究では、この装置の本来の目的である高感度化が実現された中で、高放射性の診断薬剤を投与した時の性能を確認することを目的とした。さらに、半減期が約 2 分間で、理想的な組織血流量診断薬として利用されている ^{15}O -標識水を投与した際の精度評価を行うことを目的とした。

II. 対象・方法

広い血流量範囲にわたる放射能濃度の時間変化を、上記コンパートメントモデルに基づいて計算し、時間変化の程度と血流量依存性、放射能絶対値の時間変化とその臓器依存性についての状況を確認することを目指した。

2名のボランティアを対象とし、1名は肥満 (BMI30.04) およびもう一名は痩せ型 (lean, BMI=19.49) である。 ^{15}O -標識水を投与と同時に撮像時間は 7 分間のダイナミック PET 撮像を、合計 8 回行った。いずれの被験者に対しても検査は 8 回行い、

投与量を 50, 100, 300, 700MBq の順番に、2 回繰り返した。

本装置は、High-Sensitivity mode (HS, およそ半分の体軸視野のコインシデンスデータの利用) と Ultra-High-Sensitivity mode (UHS, 体軸方向全視野のコインシデンスデータの利用) の二つの画像再構成が可能であるが、データ収集においては UHS に対応できる全データを収集している。本研究では、画像再構成は US のみで行った。

収集された List mode データから、ダイナミック画像を再構成する一方、研究用プログラム e7tools/JSRecon を使って、全同時係数 (prompt)、遅延同時係数 (random)、真の同時係数 (True) および個々の人体形状を考慮した信号ノイズ比の指標としての、Noise-Equivalent Count rate (NECR) の投与後の時間変化を計測した。1 秒ごとおよび徐々に延長させたフレーム時間のもとに再構成した画像に対して、コンパートメントモデルをもとに組織血流量 (Flow, f [ml/min/ml])、灌流組織分画 (PTF, α [g/ml]) および血液体積 (V_a [ml/ml]) を画素毎に計算して 3 種の機能画像さらに、部分容積効果に依らない洗い出し血流量値 (k_2 [ml/min/g]) の画像を計算した。入力関数は心臓中央部からやや下部の下降大動脈猟奇、および左心室領域から得た。肝臓に関しては、門脈を、肺屋血流量に関しては右心室領域から入力関数を得た。

III. 結果

第 1 図に ^{15}O -標識無図を短時間ボラス投与した後の全身臓器の放射能濃度時間変化の血流量依存性を示す。負荷後の心筋血流量が最も高く、5.0 ml/min/g を超えることがあり得る。安静時の血流量としては腎臓が最も高く 1.5~3.0 ml/min/g の値である。両社とも、入力関数 (AIF) の上昇に伴い急速に上昇し、AIF のピークを過ぎるとともに急速にベースラインにも

どり、曲線としての変化は 100 秒以内に収まるため、極めて高速な時間変化をとらえる必要がある。

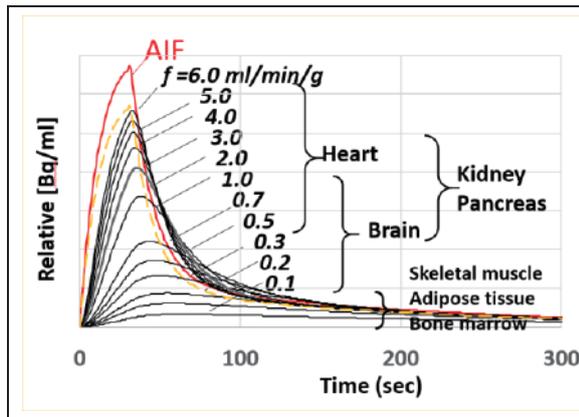


Figure 1. Simulated time-activity curves in tissues that have a wide range of regional blood flow values. In this simulation the tissue-to-blood partition coefficient value was assumed to be 0.91 [ml/g]

一方、骨格筋、小腸、大腸などは、血流量が低く、さらに構造の特徴（腸管壁の厚さが小さいこと）を反映して、さらに低い値を提示する。すなわち全身各臓器の組織血流量を定量計測するには、高感度でかつ入力関数や高血流量領域に集積する高濃度の放射性薬剤の集積を正しく定量計測すると同時に、極めて低い放射能集積を補償する必要があることを意味する。これは今までの PET ではあまり要求されては来なかったことと言える。

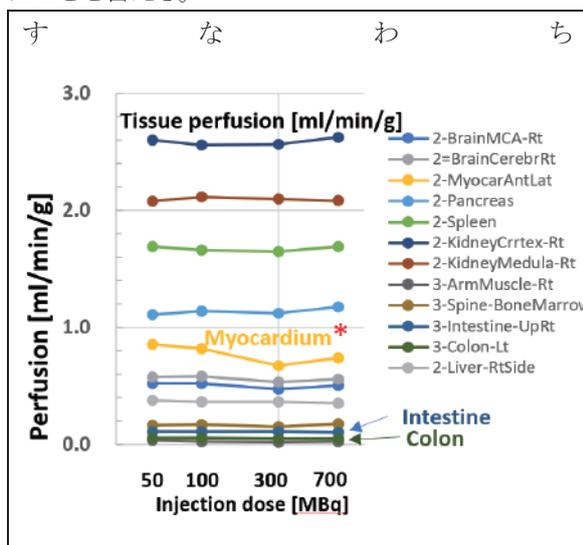


Figure 2. Results of regional blood flow values for different administration doses ranging from 50 to 700 MBq. No significant difference was observed among administration doses except for the myocardial region.

投与量を 50, 100, 300, 700MBq と変化させてそれぞれ 2 回ずつ投与した際に、Prompt, True, Random および NEECR の計数率は、¹⁵O-標識水の上腕静脈への投与が完了した後は全て単調に減少していることを確認した。このことは、QUADRA 装置で知られている高計数率データ転送の限界を超えた時の数え落しは回避できていることを示す。

一方、下降大動脈に設定した入力関数を使って、第 2 図に示すような領域で得た組織血流量の定量値は、50 から 700MBq の広い範囲の投与量の変化にもかかわらず、同一の血流量値が得られることが確認された。特に低い投与量の場合、被験者の内部被ばくは小さく、およそ 50MBq 投与の場合には、被ばく量は 60 μ Sv 程度と見積もられた。一方、高い投与量の場合にも定量精度は確保されていることが確認できた。血流量画像は、今回の検討における対象に対しては投与量が多いほど良好であった。

IV. 考 察

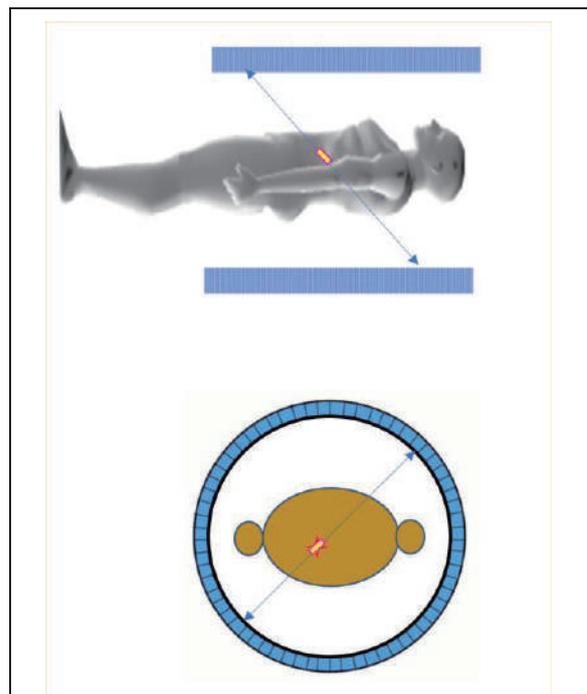


Figure 3. Ultra-fast Time-Of-Flight (TOF) performance of the QUADRA PET system employed in the present study.

高血流量域での時間放射能濃度曲線が急激に変化（急な上昇と急激な低下）がある一方、低い血流領域では最後まで低いまま緩やかな上昇を示すことは、極めて広いダイナミックレンジの定量撮像が可能な PET 計測が求められることを意味し、これは高感度

であるだけでなく、極めて高速な信号処理を有する電子回路性能が必要であることを示す。QUADRAはHS modeにおいても、渋滞のPET装置（例えば同社のVISION PET装置）と比べると視野の延長も含めて実効的に10倍程度の高感度化が実現されている（第3図）。

加えて、極めて短いTime-of-Flight時間解像度(228 ps)は、同時計数発生場所が、Line-of-responseの洗浄においておよそ3.4mm線に限定されて画像再構成することを可能にし、実質的にはさらに高感度化されると同様の効果を有する。また、さらに極めて強い集積部位があっても周囲に与える影響は限定され、極めて低い集積部位に対しては、高精度での定量画像の計測を可能にしている。これは、特に広いダイナミックレンジを有する¹⁵O-標識水を浸かった血流量計測においては本質的な利点と言える。

投与量を極端に少なくしても、例えば50MBq投与量であっても主な臓器における組織血流量の定量計測が可能であることの一つの意味は、被ばく量の軽減化に貢献することである。成人であれば50MBqの投与量は60 μ Svの内部被ばくに対応するが、これは他の核医学検査と比べると極端に低い。小児領域や、健常者を対象とした生理学的研究においても重量な利点である。慢性期疾患の長期フォローアップを必要とする調査研究などにも重要であると考えられる。これは¹⁵O以外の他の核種に対しても当てはまることである。

そもそも、組織血流量は酸素および種々の基質の輸送を担うものであるが、同時に生理活性物質の分泌の制御などを介した信号伝達にも関与していることが考えられる。現在は、インスリン・ブドウ糖のクランプ処置時の組織血流量の変化、ブドウ糖消費量の制御との関係、さらに代謝疾患における脳機能との関係などの研究が計画されている。

全身のほぼすべての臓器は、脳と同じようなコンパートメントモデル、すなわち一つの入力関数に基づき、¹⁵O-標識水の流入速度定数と洗い出し速度定数の算出を目的とした解析が妥当出ると考えられる。しかし、肝臓や肺野においては、別の血管からの入力について考慮する必要がある。また、腎臓のように、皮質ではボーマン嚢でろ過された原尿の尿細管内の移動、主には皮質と髄質の境界領域での再吸収、さらに尿としての蓄積と排出などの影響を考慮して、新しい機能の定量化に向けた健闘も必要である。新たな核医学診断に向けた道筋に向けて、さらなる調査研究が必要である。

体幹方向に拡張されたPETの本質的な貢献は、常に入力関数が得られることにあるとも考えられる。今までは動脈採血に頼らざるを得なかったPETを使った定量検査が、完全非観血的に行えることの意味は極めて大きいと考えられる。高感度と高精細化されたPET画像が常に取得できることの意味は大きいと考えられ、さらに系統的かつ戦略的な研究が求められる。

V. 結論

全身各臓器の局所組織血流量は0.1~6.0 ml/min/gのように60倍のダイナミックレンジで異なるが、これを一回の撮像のみで同時に計測することは可能である。投与量が多いほど画像は鮮明になり、通常モデル解析を超えた解析も可能になるが、低い投与量であっても典型的な組織血流量の定量は概ね可能であることが示された。ただし、今後は臓器毎の組織血流量の担う目的と意義を明らかにする一方、さらに適切な動態解析法の標準化が求められると考えられた。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

- 1) Charles C. Watson, Michael E. Casey, Bernard Bendriem, Jonathan P. Carney, David W. Townsend, Stefan Eberl, Steve Meikle, and Frank P. DiFilippo, Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans *J Nucl Med* 2005; 46:1825-1834
- 2) George A. Prenosil, Hasan Sari1, Markus F€urstner, Ali Afshar-Oromieh, Kuangyu Shi, Axel Rominger, and Michael Hentschel. Performance Characteristics of the Biograph Vision Quadra PET/CT System with a Long Axial Field of View Using the NEMA NU 2-2018 Standard. *J Nucl Med* 2022; 63:476-484.

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

国立循環器病研究センター 副院長、心臓血管内科・部長
野 口 暉 夫

I. 緒 言

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

II 対象・方法

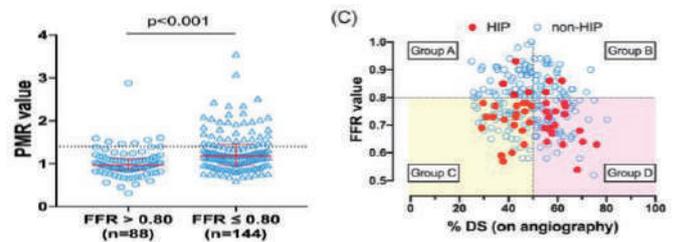
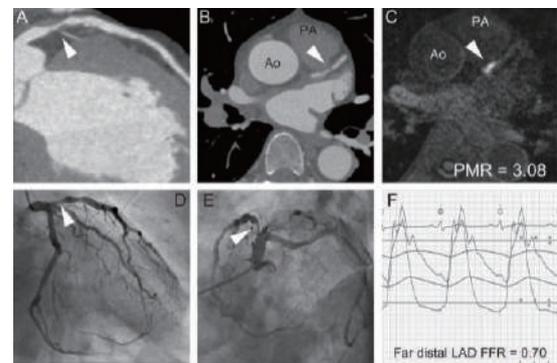
多施設後ろ向き観察研究。対象患者は 2012 年 8 月から 2018 年 10 月までに冠動脈 1 枝以上の中等度狭窄病変に FFR 測定が施行され、かつその前後 6 ヶ月以内に MRI による冠動脈プラーク評価が施行された 190 名、232 病変。病変狭窄度を定量的冠動脈造影法によって評価し、FFR 施行血管において狭窄度が最も高度の病変を対象病変とした。MRI において対象病変の冠動脈プラークと近傍心筋の信号強度の最高値の比 (plaque to myocardial signal intensity ratio: PMR) を解析し、冠動脈 HIP は $PMR > 1.4$ のプラークと定義した。また、FFR 値 ≤ 0.80 を FFR 陽性とした。

III 結 果

232 病変 (190 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。

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



IV 考 察

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 FFR は、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) も関連することを示したものである。本研究は現在投稿・査読中である。

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。いったん、米国胸部外科学会での口演で報告したが、今年度は統計を専門とする先生の指導を仰ぎ、Propensity score matching の方法を変えて再度分析し直した。分析結果を下記に示す。

II. 対象・方法

① 2008年から2019年までの間に京都大学心臓血管外科並びに5つの関連施設における弓部大動脈疾患に対する1091例の手術症例を対象とした。Open arch repair (OAR)はエレファントトランク法の併用の有無には関わらず正中切開のみで一期的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものをEndovascular arch repair (EAR)とした。急性A型解離、大動脈基部置換を併施したものの、広範囲大動脈瘤、中枢部のランディングゾーンがzone3を越えたEARは除外した。OARは約721例、EARは331例であった。全患者およびPLZがzone 0/1 (N=144)、zone2 (N=187)のそれぞれの患者集団について、2:1 propensity score matching (PSM)を用いてOAR群とEAR群を比較した。追跡期間はOAR群で52±36カ月、EAR群で52±39カ月であった(P=0.95)。

Ⅲ. 結果

結果 1 (全患者) : OAR 466 例、EAR233 例が抽出された。在院死亡に差はなかった (OAR: 6.7%, EAR:7.7%, P=0.71)。全生存期間は OAR 群で延長が認められ (log-rank test: P<0.001, HR: 1.76)、5, 10 年生存率はそれぞれ (以下 OAR, EAR)81.8%, 67.3%および 58.2%, 39.2%であった。大動脈関連死回避期間も同様の結果を認めた (log-rank test: P=0.005, HR: 1.87)。
結果 2 (PLZ zone 0/1) : OAR 260 例、EAR 130 例が抽出された。在院死亡に差はなかったが (OAR: 6.9%、EAR: 9.2%、P=0.55)、全生存期間 (log-rank test: P<0.001,HR: 2.27)、大動脈関連死回避期間 (log-rank test: P=0.008, HR :2.07) とともに、OAR 群で延長を認めた。
結果 3 (PLZ zone2) : OAR 294 例、EAR 147 例が抽出された。在院死亡は OAR が 6.8%、EAR が 4.1%と有意差はなく (P=0.35)、全生存期間 (log-rank test: P=0.29, HR: 1.23)、大動脈関連死回避期間 (log-rank test: P=0.98 ,HR: 0.99) においても有意差は認めなかった。

Ⅳ. 考察

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

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

ことで、EAR の成績がより向上してくる可能性はある。また、近未来に欧米で実績を示した枝付きのステントグラフトが本邦でも上市される。ステントグラフトは有効な外科的処置であることに意義を唱えることはないが、今回の結果からは徒に EAR を選択する必要はなく、その適切な使用を考慮することがより重要であることが示されたと筆者は考える。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、今秋の欧州胸部外科学会で口演される演題に選択された。

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	北野病院 心臓血管外科・部長
坂本 和久	小倉記念病院 心臓血管外科・医長
松田 均	国立循環器病研究センター 心臓血管外科・部長
上原 京勲	国立循環器病研究センター 心臓血管外科・医長
清家 愛幹	国立循環器病研究センター 心臓血管外科・医員
井上 陽介	国立循環器病研究センター 心臓血管外科・医員

Ⅶ. 参考文献

なし

心不全に対する外科的治療法の開発

HeartMate3 植え込み 100 例の経験から重症心不全治療の長期成績改善のための試み

国立循環器病研究センター・心臓血管外科部門長
東京医科歯科大学 心臓血管外科学分野・教授

藤田知之

I. 緒言

米国ではより重症の心不全患者に心臓移植が優先的に分配されるよう、UNOS (United Network of Organ Sharing) の allocation のルールが 2018 年に改定された。Impella や ECMO や IABP などの短期 MCS (Mechanical circulatory support) 装着患者が優先され、植え込み型補助人工心臓 (LVAD) を装着した患者は優先順位が下げられた。つまり重症心不全患者で心移植を希望する人は LVAD よりも短期 MCS で待つようになった。その結果、米国では LVAD は移植への橋渡し (Bridge to transplant; BTT) よりも LVAD を最終治療と考える Destination therapy (DT) を適応とする患者に装着することが増えた[文献 1]。2021 年には DT の適応で LVAD を装着した患者は 80%以上であった。それらの患者の 90%以上が HeartMate3™ (HM3, Abbott 米国) を用いて治療されていた。DT を目的とするということは長期耐久性が良好であることが求められる。HM3 の成績はこれまでの軸流ポンプの LVAD である HeartMate2™ (HM2, Abbott 米国) と比べて生存率、合併症発生率は長期に渡り良好であることが示された[文献 2]。

日本では、現在ほとんどの患者が BTT 目的で LVAD を装着している。日本の移植待機期間は心臓移植研究会の年次報告によると昨年は 1700 日以上であり、そのほとんどの患者が LVAD を装着して待機していることから LVAD の耐久性は 5 年以上が期待される。そこで私たちは LVAD 長期成績の向上を目指した。

II. 方法

対象は 2022 年まで当院で HM3 を装着した患者を対象とした。一部大阪大学との共同研究で大阪大学の症例が含まれた。Primary end point は生存率、およびイベント回避率 (死亡、重度の脳梗塞、ポンプ交換) である。Secondary endpoint は新規発生の大動脈弁閉鎖不全症 (AR) である。

III. 結果

【国循および大阪大学の早期成績調査】
両施設で施行された症例を精査した。HM3 (N=75) と HM2 (N=197) の早期成績を比較した。患者年齢は 49 歳と 46 歳、BSA は 1.67m² と 1.63m²、と同等で病因はともに拡張型心筋症が主要な原因で 2 群間に優位差はなかった。エコー所見や右心カテーテル所見にも優位差はなかった。ただし、INTERMACS profile は HM3 群の方が 1 または 2 の症例が多く BTB の症例も多く、より重症であることが示された。
手術の結果：手術時間は HM3 の方が約 60 分短かった (P=0.0004)。それ以外のパラメータに大きな差は認めなかった。

生存率：HM3 の生存率は 1 年 94.7%、2 年 94.7% であり、HM2 の生存率は 1 年 94.4%、2 年 92.3% でありともに良好であった (図 1)。

脳梗塞回避率：HM3 の脳梗塞回避率は 1 年 97.2%、2 年 97.2% であり、HM2 のそれより (82.6%、80.4%) より優位 (p=0.0014) に良かった (図 2)。

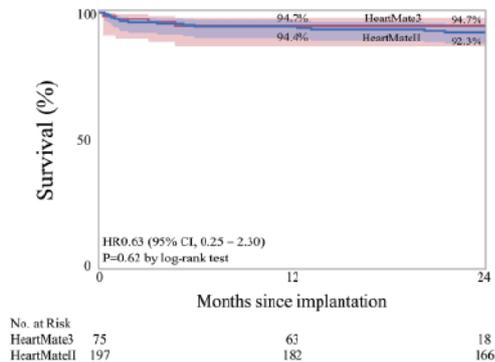


図1：生存率；各群の比較

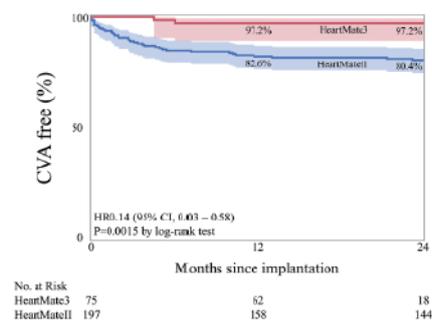


図2：脳梗塞回避率；各群の比較

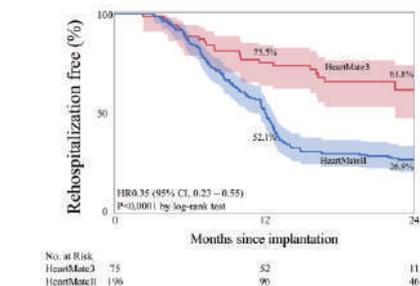


図3：再入院回避率；各群の比較

再入院回避率：HM3の再入院回避率は1年75.5%、2年61.8%であり、HM2のそれより(52.1%、26.9%)より優位(p<0.0001)に良かった(図3)。

ポンプ血栓症回避率：HM3のポンプ血栓症回避率は2年の時点で100%であり、94.1%であるHM2より優位(p=0.049)に優れていることが示された。

まとめ：この研究はHM3のhemocompatibilityの良さが示され、短期成績が良好であることが示された。LVADに伴う血栓はほとんど見られず、再入院率も低く患者のQOLが保たれることが示唆された。長期間の待機を余儀なくされている日本人にと

って、HM3は期待の持てる機種であることが示された。

【国循で施行された100例の早期成績】
国循でHM3を装着した患者の生存率は1年96.5%、2年89.5%であり、MOMENTUM3の成績(87.9%、74.7%)と比較しても良好であった[文献4]。もちろんMOMENTUM3の患者はDTを目的とした患者群であり、明らかに患者背景は異なる。それでも心移植の成績にも劣らない成績は日本でのDTの可能性を示すものである。

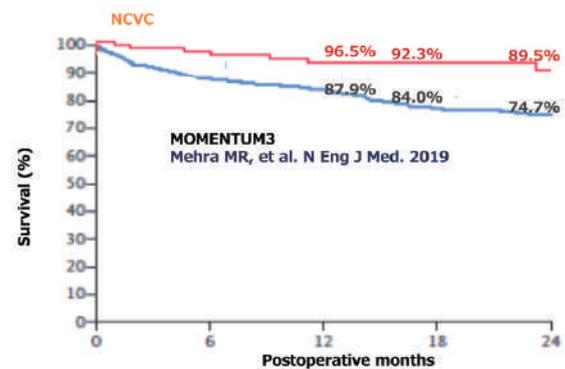


図4：国循で施行された100例とMOMENTUM3の成績との比較

【長期成績向上を目指した試み；弁膜症とポンプ回転数】

大動脈閉鎖不全症(AI)

AIが存在すると図5に示すようにLVADによって左室から上行大動脈に送られた血液が再び左室に戻るというre-circulationが起こる。そのため全身に血液を送ることができず心不全となる。また左室圧が上昇し結果として肺鬱血が引き起こされる。

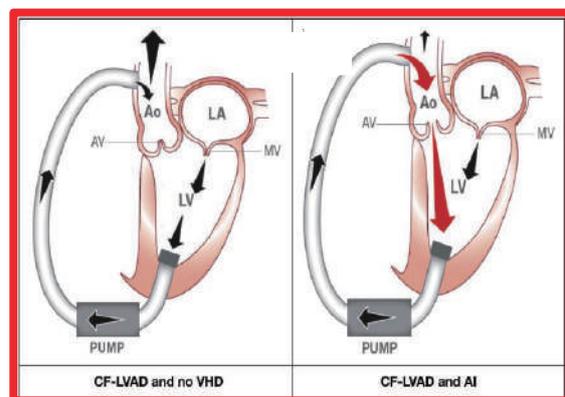


図5：AIが発生していない時と発生した時の血流の変化の比較

そのため、AIがあると予後が悪い[文献5]。LVADが装着され左室機能が悪いとLVADの送り出す血流による血圧が左室の収縮期圧を上回ると、常に大動脈弁は閉鎖位にあり、左室側へ押し付けられている状態となる。そのため、徐々にAIが発生し経時的に進行する(図6)。緩徐な変化をきたすため手術時期の決定が難しい。術前にAIが存在するときにはできるだけrepairしておく方が良いと考えられる。

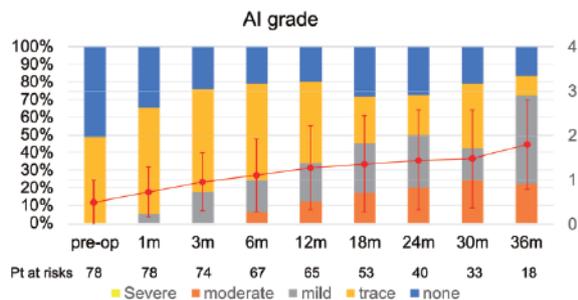


図6: AIの経時的な変化: LVAD装着患者のAIを定期的にエコー検査で調査した結果。線グラフはAIを0から4で表した時の平均値

手術の方法

基本的にはAIは治療したいがもし完全に閉鎖すると左室から大動脈弁を通して拍出される血流がなくなるのでポンプの緊急停止時には危険である。そのため、大動脈弁尖の中央同士を固定する方法Aortic valve repair (AVP)が採用される(図7)。これによりforward flowは一定量保たれる。

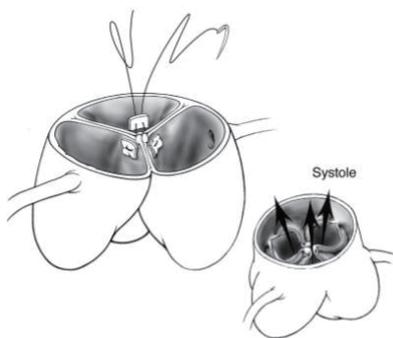


図7: AVPの方法

LVAD植込み術前にAIが存在しAVPを施行した症例とAIがtrivial以下でAVPを施行しなかった症例を比較したところ明らかにAVPを施行しなかった症例でAIが経時的に悪化した(図8)。AVPのdurabilityが心配されるが、AVP後3年で移植に到達した症例の大動脈弁を観察すると結紮したモノプ

ロピレン糸は残っており、弁のcoaptationは保たれていた(図9)。

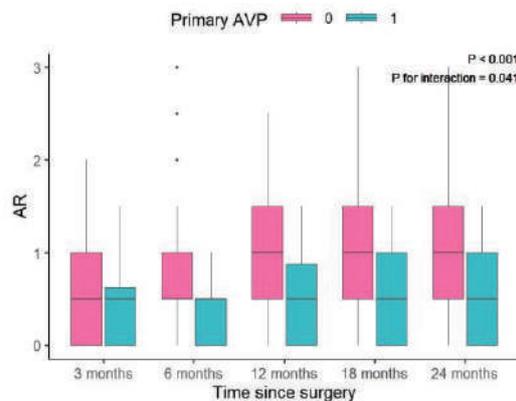


図8: AVPのAIの経時的変化に対する影響



図9: AVP術後3年の様子

以上のことからLVAD装着患者におけるAIは予後に影響するため治療をすることが推奨される。経時的に悪化するので初回手術時にAIが少しでもあればAVPを施行することが推奨される。

小体格患者に対する工夫

米国で開発されたHM3は小さくなったとはいえ大きなデバイスであるため、小体格である女性への使用頻度は低い(男性の1/3ほど)。そのためBSA (body surface area)の小さな患者へのHM3の装着は常にチャレンジングである。ちなみに北米の男性患者の平均BSAは2.0m²以上である。

HM3を装着した64例を対象にBSAが1.5m² (Small群, n=18)以下と1.5m²以上の患者 (Regular群, n=46)の2群に分けて比較した[文献6]。Small群の平均BSAは1.38m²であり、Regular群の平均BSAは1.74m²であった。

生存率の結果は、優位差はないものの Small 群の死亡はなく脳梗塞やポンプ交換などのイベント回避生存率は100%であった。一方、回転数を見ると、BSA が小さい患者は HM3 のポンプの回転数は抑制され、最小の患者で 4300 回転/分の症例があった (図 10)。ポンプ回転数は流量やエコー結果を参考に調整されているため、optimization されていると考えて良い。回転数を下げるとポンプの拍出量が現象にポンプ内に血液が滞留し血栓ができやすいと言われてきた。また、元々の推奨は 5000 回転以下にはしないということであったが、これらの結果から症例に合わせて回転数を調整することは重要であると考えられた。

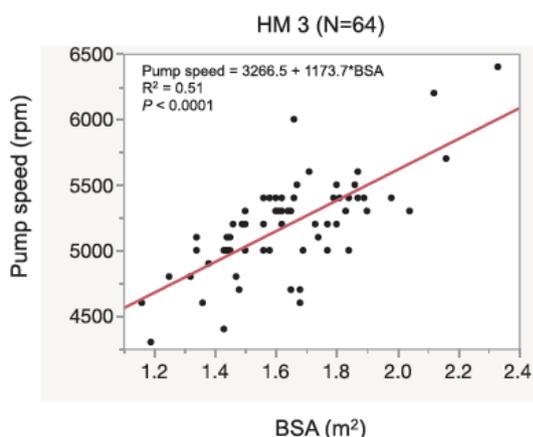


図 10 : BSA とポンプ回転数 (pump speed) の関連

小体格患者への HM3 の植え込みは外科的には難しい。正確に心尖から HM3 の inflow cannula を挿入し僧帽弁の方向を向くように設定することが重要である (図 11)。

IV. 考察

以上の結果から、これまでのデバイスに比較して HM3 の予後は良好であることが明らかとなった。DT が日本でも広がり移植の待機期間が延長している現在、長期耐久性が高く合併症の起こらないデバイスおよび手術、管理が求められる。HM3 は脳梗塞やポンプ血栓による交換手術などの血栓イベントが少なく全国的なレジストリーでもこれまで死亡原因の 1 位であった脳合併症が減少し、時代の変化を感じさせる結果であった。HM3 の抗血栓性の高さから世界的には抗凝固療法に関して変更を加えようという動きがある。これまでのプロトコールはワーファリンと抗血小板薬の併用であったが、一つには抗血

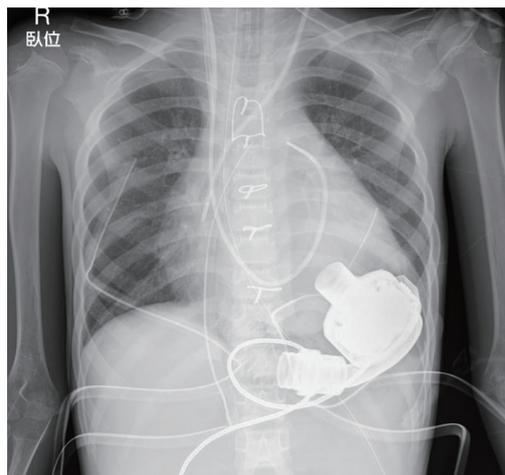


図 11 : HM3 を装着した 8 歳女児のレントゲン

小板薬を中止しようという動きと、ワーファリンを DOAC (direct oral anti-coagulant) に変更しようとする動きである。ともに現在治験が行われており、結果が待たれるところである。

LVAD 治療が長期になったときに問題となるのは脳梗塞やポンプ血栓症に加えて感染や不整脈、弁膜症による心不全などがある。感染問題はドライブラインが体内へ貫いている限り存在する。ドライブライン管理は患者および家族教育が重要であり、ハートチームアプローチが有効であると考えられる。不整脈に関しては今回データを出していない。多くの患者が不整脈の発生が減り ICD をすでに植込まれている患者も多く不整脈で難渋する患者は少ない。しかし、心停止や心室細動の患者では右心機能が失われるので管理は大変難しい。我々は心停止の症例に Fontan 手術を施したことがある。幸い、歩けるまで回復した。

弁膜症に関してはまだまだ controversial である。特に僧帽弁に関しては LVAD 装着後の予後に影響しないというデータが示されているので基本的には僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対しては介入は不要である。ポンプのフローにも影響しにくい。しかし、もし LVAD の離脱を目指すのであれば検討が必要である。Functional MR であれば LVAD による reverse remodeling が得られれば MR は消失するはずである。一方で、MR を修復しておく心不全の再発や remodeling の進行阻止に役立つかもしれない。三尖弁閉鎖不全症 (TR) に関しては TR の抑制が右心機能に寄与すると考えられていることが多いである。しかし、手術時間の延長などの負の要素も

ある上エビデンスが乏しいため、三尖弁への手術もまだまだ controversial である。

AIに関しては物理的・生理的に進行した時に管理が困難にあることは容易に想像されるので、概ね介入する方向で一致している。しかし、術式に関しては大動脈弁を閉鎖したり大動脈弁置換術（AVR）を推奨する施設もあり、やはり混沌としている。経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）にチャレンジする施設もある。しかし、我々の成績を見る限りではAVPは簡単で長期耐久性のある術式であるため、今後も継続して施行するつもりである。

V. 結論

100例のHM3の経験から様々な工夫を行うことにより良好な成績が保たれることがわかった。今後さらに長期のサポートが求められるため、引き続いて改善にチャレンジする必要がある。

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) Yuzefpolskaya M, Schroeder SE, Houston BA, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: Focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System. *Ann Thorac Surg.* 2023 Feb;115(2):311-327.
- 2) Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA.* 2022 Sep 27;328(12):1233-1242.
- 3) Inoue K, Fujita T, Yoshioka D, et al. Short-Term Outcomes of Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure - The Japanese Cohort. *Circ J.* 2022 Nov 25;86(12):1961-1967.
- 4) Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular

Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019 Apr 25;380(17):1618-1627.

- 5) Truby LK, Garan AR, Givens RC, et al. Aortic Insufficiency During Contemporary Left Ventricular Assist Device Support: Analysis of the INTERMACS Registry. *ACC Heart Fail.* 2018 Nov;6(11):951-960.
- 6) Tonai K, Fukushima S, Tadokoro N, et al. Impact of the HeartMate 3 continuous-flow left ventricular assist device in patients with small body size. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 May 2;34(5):902-908.

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

—心室中隔欠損および肺動脈狭窄を伴う修正大血管転位症に対する外科治療の遠隔成績の検討—

国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長
盤井成光

I. 緒言

修正大血管転位症に対する physiological repair は、右心室を体心室とするため、遠隔期の体心室不全が大きな問題となる [1-7]。

心室中隔欠損、左室流出路狭窄（肺動脈狭窄）を伴う修正大血管転位に対する外科治療としては従来、心室中隔欠損閉鎖＋左室・肺動脈導管を用いた physiological repair が行われてきたが、遠隔期の体心室機能不全を回避するために、心房スイッチ＋Ratelli 型修復を組み合わせた anatomic repair を勧めるという意見もある [8-10]。

しかし、これらの術式における長期成績を比較した報告は少ない [11, 12]。そこで今回、心室中隔欠損、肺動脈狭窄を伴う修正大血管転位に対する、physiological repair と anatomic repair の遠隔成績を比較検討した。

II. 対象・方法

対象は 1978～2001 年の間に当センターにおいて、心室中隔欠損、肺動脈狭窄を伴う修正大血管転位に対し、心房スイッチ＋Ratelli 型修復 (anatomic repair) を行い生存退院した 31 例と、心室中隔欠損閉鎖＋左室・肺動脈導管を用いた従来法 (physiological repair) 施行の 14 例。これらの症例の、生存率、再手術率、最近の心臓カテーテル検査、トレッドミル検査、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値、などを比較検討した。

連続変数は平均±標準偏差で表示し、統計解析は統計ソフト：R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing)を用いて行った。

III. 結果

患者背景および周術期の結果を表 1 (最終頁に掲載) に示す。患者背景は両群間に差を認めなかつ

た。一方、心内修復術時の人工心肺時間に差はなかったが、大動脈遡時時間は anatomic 群で有意に長かった。

生存率は術後 5 年、10 年、20 年で、anatomic 群：90.1% [95% CI, 80.1-100]、86.6% [95% CI, 72.3-99.7]、79.7% [95% CI, 66.4-95.6]、physiological 群：92.9% [95% CI, 80.3-100]、85.1% [95% CI, 68.0-100]、85.1% [95% CI, 68.0-100]と 2 群間に差はなかった (P=0.87) (図 1)。

再手術率は術後 5 年、10 年で、anatomic 群：6.5% [95% CI, 0-15.1]、19.8% [95% CI, 5.6-34.0]、physiological 群：35.7% [95% CI, 10.6-60.8]、52.0% [95% CI, 25.0-79.1]と physiological 群で高い傾向にあった (P=0.067) (図 2)。特に体心室房室弁置換は physiological 群のみで施行された (P=0.002)

(図 3)。また、永久ペースメーカー植込み率は術後 5 年、10 年で、anatomic 群：3.2% [95% CI, 0-9.4]、3.2% [95% CI, 0-9.4]、physiological 群：14.3% [95% CI, 0-32.6]、14.3% [95% CI, 0-32.6]と physiological 群で高い傾向にあった (P=0.069)。

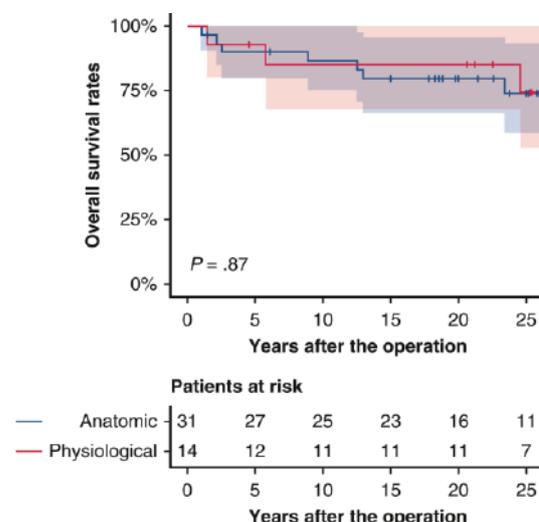
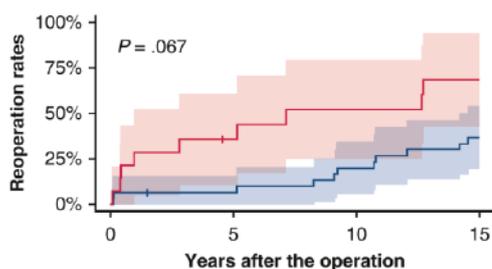


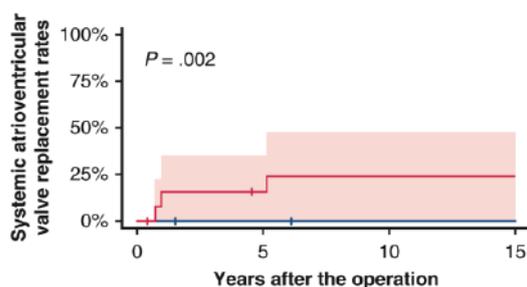
図 1 Kaplan-Meier 生存曲線



Patients at risk

— Anatomic:	31	26	21	15
— Physiological:	14	7	5	3

図2 再手術累積発生率



Patients at risk

— Anatomic:	31	27	25	23
— Physiological:	14	9	8	8

図3 体心室房室弁置換率

最近の follow-up データを表 2 (最終頁に掲載) に示す。平均術後観察期間は anatomic 群で 19.4 年、physiological 群で 23.6 年と差がなく、術後臨床症状にも 2 群間で差はなかった。

三尖弁に関しては、physiological 群で 5 例(38%)に体心室房室弁置換を行っており、また残りの半数で中等度の三尖弁逆流を認めた。一方、anatomic 群では 7 例(27%)に中等度の三尖弁逆流を認めたが、三尖弁への手術介入を要した症例はなかった。血中 BNP 値は physiological 群で有意に高値であった(73.2±85.8 vs 162.7±171.4 pg/mL ; P=0.024)。

心臓カテーテル検査は、anatomic 群 30 例(97%)、physiologic 群 12 例(86%)に施行し、術後からの期間は anatomic 群で短かった。心係数は anatomic 群で有意に高値であり(2.79 ± 0.75 vs 2.30 ± 0.54 L/min/m² ; P=0.035)、体心室駆出率は anatomic 群で良い傾向にあった(52.7 ± 9.4 vs 46.2 ± 9.2 % ; P=0.065)。

トレッドミル検査は anatomic 群の 87%、physiological 群の 86%に施行され、術後からの期間は anatomic 群で短かったが、最大酸素摂取量は

anatomic 群で有意に高値であった(64.1 ± 16.5 vs 52.7 ± 17.8 % 予測値 ; P=0.036)。

IV. 考 察

本研究では、心室中隔欠損および左室流出路狭窄(肺動脈狭窄)を伴う修正大血管転位症における、心房スイッチに Rastelli 型修復術を組み合わせた anatomic repair が、左室-肺動脈導管を用いた physiologic repair よりも、良好な遠隔成績であることを示唆した。physiological repair の術後遠隔期には、体心室(右室)機能や房室弁(三尖弁)機能の悪化により、心係数や最大酸素摂取量が低下し、血中 BNP 値が上昇していた。

再手術に関しては、physiological 群で体心室房室弁(三尖弁)置換を要する症例があり、永久ペースメーカー植込みの頻度も多い傾向にあり、anatomic 群では physiological 群に比べて再手術回避が良い傾向にあった。修正大血管転位では三尖弁形態異常を伴う症例が時々あり、三尖弁逆流は右室機能不全の原因となるが、anatomic repair では三尖弁は低圧の肺心室の房室弁となるので、たとえ三尖弁の形態異常を伴っていても、三尖弁逆流の悪化は抑えられる[13, 14]。また手術に起因する房室ブロックも physiological repair に比し、anatomic repair で頻度が少ないとの報告がある[11]。これは心室内リルーティング時のアプローチと縫合線が関与している、つまり anatomic repair では Rastelli 手術として右室からのアプローチで行えるが、physiological repair では通常右房を介した左室アプローチで行う必要があるためと考えられる[15]。

Fredriksen らは、physiological repair 後または外科的修復なしの修正大血管転位患者で、最大酸素摂取量が年齢とともに大幅に減少していることを報告している[6]。しかし我々の以前の報告では、anatomic repair 後の最大酸素摂取量はコントロール群よりも低かったものの、術後期間と正の相関にあることが示されている[16]。運動耐容能の低下が体心室右室の機能障害に直接起因することは証明されていないが、体心室右室の拡張能低下や心拍数低下の影響を受けていることを示唆する報告もある[17, 18]。Physiological repair 後は、三尖弁機能および運動応答を含む体心室右室機能全般が、運動耐容能に関与していると考えられる。

この研究コホートにおいて、左室機能が維持されている別の要因としては、心室中隔欠損および左室流出

路狭窄を伴っていることにより、生後から左室の圧負荷が保たれていることが挙げられる。一方で、**anatomic repair** 後の体心室左室機能にも注意が必要である。心房スイッチ後の心房機能低下により、左室への容量負荷がかかりにくくなり、ストロークボリュームの低下を引き起こす[19]。さらには、**anatomic repair** 後の遅発性左室機能障害の危険因子には、高齢、体重増加、ペースメーカー植込み、および新大動脈弁逆流などがあり、特にペースメーカー植込みを受けた患者の半数以上が両心室ペースメーカーを必要としたと報告されている[20]。

心室中隔欠損および左室流出路狭窄を伴う修正大血管転位症に対して、左室を体心室とする **anatomic repair** は遠隔成績も良好で、心内修復術として選択することは妥当と考えられるが、手術自体の複雑さや心房スイッチ術後のデメリットも考慮して症例を選択すべきと思われる。

V. 結論

心室中隔欠損および肺動脈狭窄を伴う修正大血管転位に対する **anatomic repair** では左心室を体心室とするため、従来の **physiological repair** に比し、遠隔期での心肺機能や体心室房室弁機能を維持できる可能性が期待できた。

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
小森 元貴・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師
富永 佑児・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師
柴垣 圭佑・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師
小野 譲数・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師
黒寄健一・国立循環器病研究センター・小児循環器内科部長
白石公・国立循環器病研究センター・客員研究員
帆足孝也・埼玉医科大学国際医療センター・診療部長・教授

VII. 参考文献

- 1) Lundstrom U, Bull C, Wyse RK, Somerville J. The natural and “unnatural” history of congenitally corrected transposition. *Am J Cardiol.* 1990;65:1222-9.
- 2) Sano T, Riesenfeld T, Karl TR, Wilkinson JL. Intermediate-term outcome after intracardiac repair of associated cardiac defects in patients with atrioventricular and ventriculoarterial discordance. *Circulation.* 1995;92:272-8.

- 3) Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, O'Brien Smith E, McMahon CJ, Bezold LI. Outcome of 121 patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:137-45.
- 4) Lim HG, Lee JR, Kim YJ, Park YH, Jun TG, Kim WH, et al. Outcomes of biventricular repair for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:159-67.
- 5) Barrios PA, Zia A, Pettersson G, Najm HK, Rajeswaran J, Bhimani S, et al. Outcomes of treatment pathways in 240 patients with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161:1080-93.e4.
- 6) Fredriksen PM, Chen A, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Webb G. Exercise capacity in adult patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart.* 2001;85:191-5.
- 7) Graham TP, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:255-61.
- 8) Ilbawi MN, DeLeon SY, Backer CL, Duffy CE, Muster AJ, Zales VR, et al. An alternative approach to the surgical management of physiologically corrected transposition with ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:410-5.
- 9) Yagihara T, Kishimoto H, Isobe F, Yamamoto F, Nishigaki K, Matsuki O, et al. Double switch operation in cardiac anomalies with atrioventricular and ventriculoarterial discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:351-8.
- 10) Hoashi T, Kagisaki K, Miyazaki A, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, et al. Anatomic repair for corrected transposition with left ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:611-20.
- 11) Alghamdi AA, McCrindle BW, Van Arsdell GS. Physiologic versus anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: metaanalysis of individual patient data. *Ann*

Thorac Surg. 2006;81:1529-35.

12) Shin'oka T, Kurosawa H, Imai Y, Aoki M, Ishiyama M, Sakamoto T, et al. Outcomes of definitive surgical repair for congenitally corrected transposition of the great arteries or double outlet right ventricle with discordant atrioventricular connections: risk analyses in 189 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1318-28.

13) Myers PO, Bautista-Hernandez V, Baird CW, Emani SM, Marx GR, Del Nido PJ. Tricuspid regurgitation or Ebsteinoid dysplasia of the tricuspid valve in congenitally corrected transposition: is valvuloplasty necessary at anatomic repair? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:576-80.

14) Furuya T, Hoashi T, Shimada M, Imai K, Komori M, Kurosaki K, et al. Serial changes of tricuspid regurgitation after anatomic repair for congenitally corrected transposition. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58:163-70.

15) de Leval MR, Bastos P, Stark J, Taylor JF, Macartney FJ, Anderson RH. Surgical technique to reduce the risks of heart block following closure of ventricular septal defect in atrioventricular discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:515-26.

16) Yasuda K, Ohuchi H, Ono Y, Yagihara T, Echigo S. Cardiorespiratory responses to exercise after anatomic repair of atrioventricular discordance with abnormal ventriculoarterial connection. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:14-20.

17) Grewal J, Crean A, Garceau P, Wald R, Woo A, Rakowski H, et al. Subaortic right ventricular characteristics and relationship to exercise capacity in congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1215-21.

18) Tay EL, Frogoudaki A, Inuzuka R, Giannakoulas G, Prapa M, Li W, et al. Exercise intolerance in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries relates to right ventricular filling pressures. *Int J Cardiol.* 2011;147: 219-23.

19) Franzoso FD, Wohlmuth C, Greutmann M, Kellenberger CJ, Oxenius A, Voser EM, et al.

Atrial function after the atrial switch operation for transposition of the great arteries: comparison with arterial switch and normals by cardiovascular magnetic resonance. *Congenit Heart Dis.* 2016;11:426-36.

20) Bautista-Hernandez V, Myers PO, Cecchin F, Marx GR, Del Nido PJ. Late left ventricular dysfunction after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:254-8.

表1 患者背景および周術期結果

	Anatomic repair (n=31)	Physiological repair (n=14)	P 値
年齢 (才)	4.7±2.6	5.9±3.3	0.23
体重 (kg)	14.9±4.6	17.0±3.3	0.14
Atrial situs			0.50
Solitus	21 (68%)	12 (86%)	
Inversus	5 (16%)	1 (7%)	
Cardiac position			0.067
Levocardia	11 (36%)	10 (71%)	
Dextrocardia	14 (45%)	2 (14%)	
Mesocardia	6 (19%)	2 (14%)	
術前三尖弁逆流中等度以上	6 (19%)	2 (14%)	0.28
人工心肺時間 (分)	272±63	242±53	0.13
大動脈遮断時間 (分)	146±30	103±46	<0.001
三尖弁置換同時施行	0 (0%)	1 (7%)	0.31

表2 最近の follow-up データ

	Anatomic repair (n=31)	Physiological repair (n=14)	P 値
観察期間 (年)	19.4±9.3	23.6±12.2	0.21
NYHA			0.54
I	18 (58%)	6 (43%)	
II	8 (26%)	3 (21%)	
III	3 (10%)	3 (21%)	
IV	2 (6%)	2 (14%)	
無投薬	8 (26%)	3 (21%)	1.00
三尖弁逆流			0.04
<trivial	5 (19%)	0 (0%)	
mild	14 (54%)	4 (31%)	
moderate	7 (27%)	4 (31%)	
severe	0 (0%)	0 (0%)	
弁置換	0 (0%)	5 (38%)	
血中 BNP 値 (pg/ml)	73.2±85.8	162.7±171.4	0.024
心臓カテーテル検査			
術後期間 (年)	14.4±9.2	23.2±8.1	0.006
上大静脈圧 (mmHg)	8.6±3.0	7.5±4.3	0.35
体心室拡張末期圧 (mmHg)	8.8±4.0	9.5±5.6	0.62
体心室駆出率 (%)	52.7±9.4	46.2±9.2	0.065
心係数 (L/min/m ²)	2.79±0.75	2.30±0.54	0.035
トレッドミル検査			
術後期間 (年)	16.3±7.5	24.5±9.2	0.006
嫌気性代謝閾値 (%予測値)	64.9±21.2	58.8±18.3	0.35
最大酸素摂取量 (%予測値)	64.1±16.5	52.7±17.8	0.036

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

国立循環器病研究センター血管外科・部長
松田均
国立循環器病研究センター血管外科・医長
清家愛幹

I. 緒言

腹部大動脈瘤に対する血管内大動脈修復術 (EVAR) は、腹部大動脈瘤の第一選択治療として一般的に用いられている確立された治療法である。特に高齢者のような高リスクの患者では、その効果は大きい[1]。しかし、EVAR の主な欠点は、エンドリークを制御するための二次的な介入を必要とする可能性があることである。EVAR を受けた AAA 患者では、持続的なエンドリークの発生率が高い傾向 (12~25%) があり、これは動脈瘤の再拡大の原因として知られている[1-3]。しかし、ワルファリンによる抗凝固療法がエンドリークの発生率に与える影響について、エンドリークの発生率や動脈瘤の大きさに与える影響は不明である。本研究の目的は、我々の臨床結果を検討し、ワルファリンが EVAR 後のエンドリークの発生や動脈瘤の拡大に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることである。

II. 対象・方法

2007 年から 2013 年の間に腎下 AAA に対して EVAR を施行した計 367 名の患者を対象とした。動脈瘤の大きさは、2D CT スキャンで動脈瘤の最大軸方向カットの短軸上で測定した。を 2 次元 CT スキャンで測定した。短軸は、大動脈の蛇行による瘤拡大の過大評価を避けるために選択された [4]。209 名の患者 (76% 男性、平均年齢 78 ± 6.8 歳) についてのデータが得られた。平均追跡期間は 37 ± 12 ヶ月であった。これらの患者は、ワルファリンの使用状況に基づいて 2 群に分けられた。ワルファリン治療を受けている患者をワルファリン群 (n=29、平均年齢 78 ± 8.9 歳) に、ワルファリン治療を受けていない患者を非ワルファリン群に分類した。トロンビン直接阻害薬や第 Xa 因子阻害薬を含む新規経口抗凝固薬は、この追跡期間中に使用されなかった。フォローアップ期間中、新たな経口抗凝固薬は使用されなかった。

抗凝固療法の理由は、心房細動 (n = 18; 62%)、深

部静脈血栓症 (n = 4; 14%)、末梢動脈疾患によるバイパス手術後の状態 (n = 3)、低左室駆出率 (n = 2)、旧脳梗塞 (n = 2) であった。治療目標の国際標準化比は、全例で 2.0~2.5 であった。ベースラインの形態や患者の臨床的特徴に、2 群間で大きな違いはなかった (表 1)。術後のエンドリークや動脈瘤の拡大などの一般的な EVAR のアウトカムにワルファリンの使用が影響するかどうかを調査した。EVAR 監視期間中、短軸で 5mm を超える変化があれば、拡大が有意であると判断された [5]。

表 1

	Warfarin (n = 29)	Control (n = 180)	P-value
Male	23	136	0.54
Age (mean)	78 ± 9	78 ± 7	0.54
Saccular aneurysm	6 (21%)	17 (9.4%)	0.10
Aneurysm size mm (mean)	49 ± 7	48 ± 6	0.98
One antiplatelet	15 (52%)	103 (57%)	0.37
Two antiplatelets	3 (10%)	16 (8.9%)	0.73
Device body diameter (mean)	27 ± 4.0	26 ± 2.6	0.21
Zenith	11 (38%)	48 (27%)	0.12
Excluder	11 (38%)	75 (41%)	0.84
Powerlink	2 (6.7%)	22 (12%)	0.74
Talent AAA	1 (3.3%)	1 (5%)	0.25
ENDURANT	4 (14%)	34 (15%)	0.61
Intraoperative blood transfusion	4 (14%)	36 (20%)	0.61
No endoleak	18 (62%)	130 (72%)	0.28
Immediate type II endoleak	11 (38%)	46 (26%)	0.18
Number of PLAs (mean)	3.7 ± 1.9	3.9 ± 1.9	0.46
Patency of IMA	20 (69%)	122 (68%)	0.90

III. 結果

持続性 II 型エンドリークの 2 年および 4 年自由度は、対照群と比較してワルファリン群で有意に低かった (各々 85、49% vs 93、91%; P = 0.0001) (図 1)。同様に、囊拡大 (>5mm) の 2 年および 4 年自由度は、対照群と比較してワルファリン群の患者で有意に低かった (各々 83 および 61% vs 92 および 82%、P = 0.029) (図 2)。

また、Cox 回帰分析により、ワルファリン療法は、EVAR 後の囊腫拡大の独立した正の予測因子であることが同定された (ハザード比 (HR) : 2.4、95% 信頼区間 (CI) : 1.08-5.40、P = 0.032)。ワルファリン治療は腰椎動脈の開存数とともに、持続的な II 型エンド

リークの独立した予測因子であった (HR : 3.7、95% CI : 1.81-7.41、P < 0.0001)。

図1 : 持続性 II 型エンドリーク回避曲線:

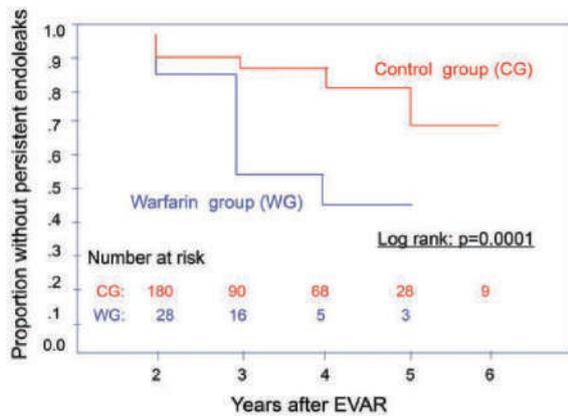
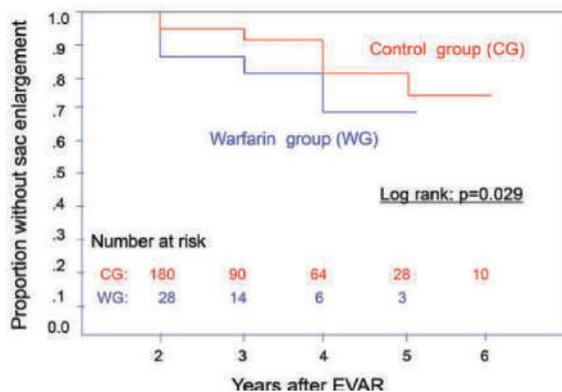


図2 : 拡大回避曲線:



IV. 考察

EVAR を実施する主な目的は、動脈瘤嚢からの血流を排除することである。EVAR の成功は、排除された動脈瘤嚢壁内の血栓化に依存する。この事実は非常に重要で、このような状況では、血栓形成の進行が不可欠である、

抗凝固剤の投与は、瘤の血栓化を抑制すること可能性を有し EVAR 後の有害な転帰につながる可能性がある。これまでの研究で、EVAR 患者におけるワルファリンによる抗凝固療法の影響が報告されているが、相反する結果となっている[6-8]。Bobadilla ら[6]は、ワルファリンによる抗凝固療法は、エンドリーク、特に II 型エンドリークの発生リスクの増加や動脈瘤嚢拡大の持続と関連しているようだとして報告した。しかし、彼らの研究では、抗凝固剤投与は遅発性嚢破裂のリスク増加とは関連しないとされた。同様に、De Rango ら[7]も、抗凝固剤の慢性的な使用は、術後のエンドリ

ークの高い発生率や再介入の必要性など、長期的に悪い結果をもたらすと結論付けている。一方、Biebl ら[8]は、EVAR 後の抗凝固薬投与による破裂リスクの上昇や再介入の必要性は報告していない。彼らの研究では、ワルファリン群は早期にエンドリークを起こす傾向が高いように見えたが、瘤退縮の遅延率は見られなかった。同様に、Johnson らも、慢性経口抗凝固薬投与は EVAR 後のエンドリークの発生率に影響しないようであり、再介入の必要性や瘤縮小の程度に影響しないことを報告している。それどころか、緊急 EVAR 後や開腹手術に適さないと判断された患者では、長期的な有害な転帰がより起こりやすいことを発見した[9]。本研究では、EVAR 後の持続性 II 型エンドリークの発生率と瘤の拡大率に 2 群間で有意差があった。

また、EVAR 後の最終フォローアップ期間において、2 群間で Type II エンドリークの残存と AAA の拡大の発生率に有意差があった。また、再介入率や大動脈関連疾患からの回避率に差はなかったが、ワルファリン治療が術後の持続性 II 型エンドリークに影響を与え、瘤拡大が続く一因となる可能性が示唆された。

また、重回帰分析により、我々の観察結果を裏付ける臨床的に関連する 3 つの側面が浮き彫りになった。最初の重要な点は、持続性 II 型エンドリークは EVAR 後の嚢腫の発生率が高く (HR, 2.22)、ワルファリン治療が独立した正の予測因子として同定された (HR, 2.31) ことである。持続性 II 型エンドリークのリスクを記録した論文[10-12]では、持続性 II 型エンドリークが良性であるか、術後の瘤拡大に対して補助的な治療を必要とするかについて矛盾する結果が示されている。しかし、ワルファリン治療または持続性 II 型エンドリークの発生と EVAR 後の瘤拡大との関連は、本研究で実施した Cox 回帰分析の結果によって支持された。

本研究の 2 つ目の重要な発見は、ワルファリン療法が、以前に報告されたように、EVAR 後の持続的な II 型エンドリークの独立した正の予測因子として同定されたことである (HR, 3.66) [6, 7]。抗凝固薬投与は持続性 II 型エンドリークの発生に大きなリスクを与えるというのが一般的な見解であり、今回の結果でも抗凝固薬投与と II 型エンドリーク発生との関連性が確認された。最後に、開存する腰動脈の数も EVAR 後の持続性 II 型エンドリークの独立した正の予測因子であることが確認された (HR, 1.26)。このデータから、大量の腰動脈開存が術後の持続性 II 型エンドリークのリスクを高めることが示唆された。

要約すると、追跡調査期間中、ワルファリン療法は動脈瘤の血栓症を抑制するだけでなく、持続的なII型エンドリークの発生をもたらし、EVAR後の瘤拡大に関与する可能性がある。したがって、心臓病患者の大動脈瘤を治療する際には、重要かつバランスのとれた治療アプローチを適用する必要がある。心疾患を有する患者のAAAを治療する際には、ワルファリンの長期投与を必要とする可能性がある。持続的な瘤拡大は、再介入や遅発性破裂のリスクの増加とは関連しなかったが、患者数が少なく評価は難しい(n = 29、17.2%)。またこれらの患者のフォローアップ間隔(平均フォローアップ期間、37ヶ月)が十分でないことに関連している可能性がある。更に、認知症の高齢者などの一部の患者においては、正確な再介入率を評価することは困難である。したがって、この現象を明らかにするためには、より多くの被験者集団とより長いフォローアップ間隔を持つ縦断的研究が必要である。

V. 結論

ワルファリン療法は、EVAR後の持続的なII型エンドリークのリスク上昇と関連する可能性があることが示された。EVAR後の持続的なII型エンドリークのリスクが増加し、それが周術期の瘤拡大の一因となる可能性がある。ワルファリン療法は、腰動脈数とともに、持続性II型エンドリーク発症の独立した危険因子であることも判明した。

VI. 参考文献

- [1] EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179–86.
- [2] Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Kohler TR et al. Open versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *JAMA* 2009;302:1535–42.
- [3] Stokmans RA, Teijink JA, Forbes TL, Böckler D, Peeters PJ, Riambau V et al. Early results from the ENGAGE registry: Real-world performances of the Endurant Stent Graft for endovascular AAA repair in 1262 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:369–75.
- [4] Dillavou ED, Buck DG, Makaroun MS. Two-

dimensional versus threedimensional CT scan for aortic measurement. *J Endovasc Ther* 2003;10:531–8.

- [5] Lederle FA, Wilson SE, Johnson JR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1995;21:945–952.

- [6] Bobadilla JL, Hoch JR, Levenson GE, Tefera G. The effect of warfarin therapy on endoleak development after endovascular aneurysm repair (EVAR) of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2010;52:267–71.

- [7] De Rango P, Verzini F, Parlani G, Cieri E, Simonte G, Farchioni L et al. Safety of chronic anticoagulation therapy after endovascular abdominal aneurysm repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:296–303.

- [8] Biebl M, Hakaim AG, Oldenburg WA, Klocker J, Lau LL, Neuhauser B et al. Does chronic oral anticoagulation with warfarin affect durability of endovascular aortic aneurysm exclusion in a midterm follow-up? *J Endovasc Ther* 2005;12:58–65.

- [9] Johnson MS, Chiang J, Eldrup-Jorgensen J, Clark DE, Healey CT. Effect of chronic oral anticoagulation with warfarin on the durability and outcomes of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;58:319–23.

- [10] Müller-Wille R, Schötz S, Uller W, Güntner O, Pfister K et al. CT features of early type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms help predict aneurysm sac enlargement. *Radiology* 2015;274:906–16.

- [11] Chuter TA, Faruqi RM, Sawhney R, Reilly LM, Kerlan RB, Canto CJ et al. Endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2001;34:98–105.

- [12] Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Secondary interventions following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:87–94.

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目指す。研究計画の具体的な概要は下記の通りである。

<2019 年度～2020 年度>

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

<2021-2022 年度>

- ① PMDA 開発前相談 :

新規開発バルーン的安全性や物理的特性などを検証する非臨床試験を計画する。

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

<2023 年度>

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

<2024-2025 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：
新規開発バルーン的安全性、実現可能性、および効果を検証する第 2/3 相医師主導治験のプロトコル原案、承認申請パッケージ、などを具体的に計画する。
- 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。

<2025 年度>

- ① 探索的医師主導治験
NCVC にて、単施設単群非盲検の探索的医師主導

治験を実施する。治験機器を用いて生体弁を破碎後に TAV-in-SAV を実施し、治験機器のヒトでの有効性及び安全性を評価する。

III. 結果

東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの状態・材質を改良した 30atm まで耐圧する High Pressure Balloon の製作に成功し、本年度は、バルーン外側を SUS 組紐で補強した改良 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 ex vivo での人工弁輪破壊に成功した。また、改良 high pressure balloon を用いて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碎が可能であるか 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 弁の破碎に成功した。しかしながら、シミュレーター実験においてシミュレーター内の人工弁固定具が人工弁の破碎を阻害する可能性が示唆されたため、人工弁固定具の改良を実施した(図 1)。シリコン製の柔軟固定具と爪型固定具の 2 つを作成し、改良の目的がたつたため、人工弁の破碎の阻害を防止可能か、人工弁を模した人工弁(擬似弁)を用いて破碎抵抗試験を実施し検証した(図 2)。結果は、柔軟固定具及び爪型固定具に関しては、固定具のない場合の破碎圧力を比較するとほぼ変わらない結果となり、柔軟固定具と爪型固定具の有効性が確認された。(固定具なしでは破碎圧力 1.24MPa、柔軟固定具では 1.25MPa、爪型固定具では 1.17MPa)。その後、柔軟固定具を用いて、再度シミュレーター実験を施行し、1.6MPa で Mosaic 弁の破碎に成功した。

今後、大動物を用いた非臨床試験実施の可否の決定のためにも、破碎後の理論上での圧較差の低下、及び、シミュレーター内での圧較差の低下を確認する必要があると考えた。理論上での圧較差の低下は、破碎前後の径(図 3)を用いて、簡易ベルヌーイ式から拍出量・脈拍に応じた圧較差の理論値を計算した。結果は、CEP19mm の破碎前の径と破碎後の径、Mosaic19mm 弁の破碎前の径と破碎後の径では、破碎後の径は優位に上昇した(表 1. t 検定 $p=0.005$)。破碎前と破碎後の径を使用し、簡易ベルヌーイ式でそれぞれの圧較差の理論値を計算した。結果は、脈拍 90 回/分、拍出量 80ml/回を想定した時、CEP19mm 弁で破碎前の平均圧較差が 10.8mmHg、破碎後の平均

圧較差が 7.5mmHg、Mosaic19mm 弁で破砕前の平均圧較差が 10.9mmHg、破砕後の平均圧較差が 7.4mmHg と圧較差が低下することを理論上確認した。

今後、シュミレーター内で、それぞれの弁において破砕前と破砕後の圧較差の実測値を測定し、理論値と照らし合わせる必要がある。

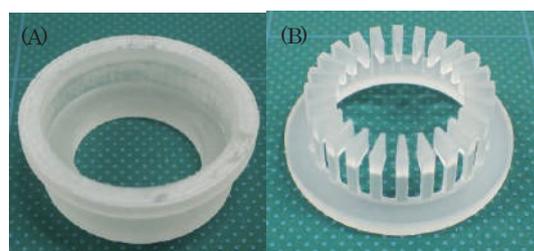


図1. シュミレーター内で人工弁を固定する柔軟固定具(A)と爪型固定具(B)

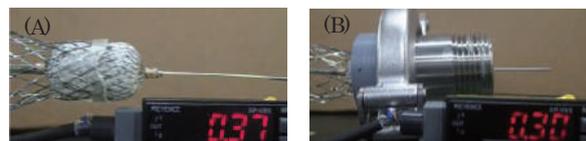


図2. 固定具無しでの破砕抵抗試験(A)と、固定具有りでの破砕抵抗試験(B)

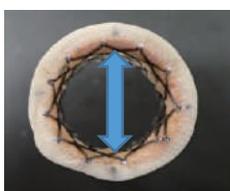


図3. 破砕前後の生体弁の最小内径の測定

表1. 各種生体弁の破砕前後の最小内径

	CEP φ19		Mosaic φ19①		Mosaic φ19②	
	内径 [mm]		内径 [mm]		内径 [mm]	
破砕前	16.69	破砕前	16.66	破砕前	14.70	
破砕後	18.26	破砕後	18.37	破砕後	16.02	
差(mm)	1.57	差(mm)	1.72	差(mm)	1.33	

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性が指摘されている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±10.1mmHg より 8.1±4.8mmHg へ低下が認められ、生体弁破壊 TAV-in-SAV 手術の安全性と有効性が認められた。

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

本研究の進行段階は、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ュミレーター内でもドライ環境と同様に生体弁破砕に成功した。今後、大動物を用いた非臨床試験の可否を検討し、新規バルーンを用いた生体弁破砕の実現可能性と安全性、治療効果を検証する予定としており、探索的医師主導治験に移行することで早期の薬事承認取得を目指している。

V. 結論

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

VI. 研究協力者

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

from a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc 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

血圧および血行動態の日内変動に関する研究

—CKD ステージ分類と血行動態の概日変動性—

関西医科大学香里病院 内科総合診療科・内科部長
岩 嶋 義 雄

I. 緒言

高血圧と慢性腎臓病(CKD)は合併することが多く、CKD ステージの増悪とともに脳心血管病リスクは高くなることから、高血圧管理においても血液・尿所見に基づいた腎機能評価が推奨されている。24時間自由行動下血圧測定(ABPM)は診察室血圧よりも頸動脈硬化、心肥大、微量アルブミン尿などの高血圧性臓器障害の罹患と関連する。¹近年の医療機器の進歩によって、中心血圧や脈波速度(PWV)などの動脈硬化の指標を自由行動下で評価できるようになったが、これらの概日変動性と CKD ステージの関連については不明な部分が多い。

血圧や動脈硬化の指標の概日変動性と CKD ステージ分類との関連を検討した。

II. 対象・方法

脳心血管病の既往の無い本態性高血圧患者 184 名を対象に、ABPM 機器である Mobil-O-Graph^{2,3} で上腕血圧の収縮期血圧(bSBP)、中心血圧の脈圧(cPP)、脈波速度(PWV)、augmentation index(AIx@75)、心係数、総血管抵抗(TVR)を自由行動下で 24 時間測定した。

CKD ステージ分類は、「CKD の評価法、分類法、層別化に関する診療ガイドライン」⁴に基づいて、推定糸球体濾過量(eGFR)とアルブミン尿(ACR)を組み合わせて、low (G1/A1 もしくは G2/A1: eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² かつ ACR <3.0 mg/mmol)、moderate (G1/A2、G2/A2、G3a/A2: eGFR 45–59 ml/min/1.73m² かつ ACR <3.0 mg/mmol、もしくは eGFR \geq 60 ml/min/1.73m² かつ ACR 3.0–30.0 mg/mmol)、または high or very-high(その他)の 3 群に分類した。

腎内血行動態の評価として、腎動脈超音波検査で左右の腎臓の上極、中間部、下極の 6 か所で区域動脈での血流速を測定し、収縮期最高血流速度(PSV)と拡張末期血流速度(EDV)から RI (PSV-EDV/EDV)

を算出し、平均値を用いた。

III. 結果

184 名の高血圧患者のうち、low、moderate、high or very-high の内訳は、それぞれ 65、58、61 名であった。CKD ステージ別で比較したところ、bSBP は有意差は認めず、cPP、PWV、RI はステージの増悪とともに上昇した(表 1)。

表 1 CKD ステージ分類と血行動態の指標の関連

	Risk stratification of CKD categories			P _{trend}
	Low	Moderate	High or very high	
N	65	58	61	N/A
年齢, years	57.1 \pm 18.7 [§]	66.3 \pm 18.4 [†]	75.3 \pm 19.3 ^{‡§}	<0.001
男性, %	47.7	39.7	54.1	0.29
24-hour brachial SBP, mmHg	125 \pm 14	125 \pm 13	130 \pm 15	0.08
24-hour brachial DBP, mmHg	81 \pm 13	78 \pm 11	77 \pm 11	0.11
24-hour heart rate, bpm	70 \pm 9	67 \pm 10	66 \pm 8	0.047
24-hour aortic PP, mmHg	34 \pm 7	35 \pm 8	39 \pm 8 [†]	<0.01
24-hour aortic PWV, cm/s	855 \pm 243 [§]	976 \pm 229 [†]	1123 \pm 163 ^{‡§}	<0.001
24-hour AIx@75, %	24.0 \pm 8.8	25.2 \pm 7.4	27.7 \pm 8.7 [†]	<0.05
24-hour cardiac index, L/min/m ²	2.90 \pm 0.32	2.90 \pm 0.44	2.90 \pm 0.41	0.99
24-hour TVR, dyn ⁴ /cm ⁵	1359 \pm 192	1376 \pm 170	1378 \pm 201	0.83
eGFR, ml/min/1.73m ²	82.7 \pm 16.7 [§]	67.0 \pm 18.2 [†]	33.4 \pm 19.1 ^{‡§}	<0.001
ACR, mg/g, 中央値 (四分位範囲)	7.5 (4.2, 13.7) [§]	27.6 (8.6, 59.8) [†]	513.7 (72.7, 1904.4) ^{‡§}	<0.001
Renal resistive index	0.64 \pm 0.06 [†]	0.67 \pm 0.08 [†]	0.74 \pm 0.08 ^{‡§}	<0.001

値は 平均 \pm 標準偏差, 中央値 (四分位範囲), もしくは 頻度 (%). a ログ変換して解析. *p<0.05, †p<0.01 versus low risk group, ‡p<0.05, §p<0.01 versus moderate risk group.

多変量ロジスティック回帰分析の結果、中心血圧の収縮期血圧(オッズ比 1.52)と PWV(オッズ比 4.80)の夜間平均値、RI(オッズ比 1.75)、の 1 標準偏差の上昇はそれぞれ独立して CKD ステージ high or very-high と関連した(全て p <0.05)。

CKD ステージの増悪とともに bSBP と PWV の夜間降下度は小さくなった。多重ロジスティック回帰分析で検討したところ、中心血圧の収縮期血圧と

PWVの夜間降下度と、RIがbSBPの夜間低下を規定していた(表2)。

表2 上腕の収縮期血圧の夜間降下度の規定因子(重回帰分析で検討)(R²=0.885)

	Beta	95% 信頼区間	p value
年齢	0.029	-0.019 to 0.045	0.41
性別, 男性	0.008	-0.002 to 0.471	0.76
Body mass index	-0.011	-0.140 to 0.095	0.70
糖尿病, あり	0.004	-0.557 to 0.650	0.88
降圧薬数	0.007	-0.269 to 0.345	0.81
中心血圧の収縮期血圧の夜間降下度, %	0.566	0.390 to 0.629	<0.001
PWVの夜間降下度, %	0.384	0.529 to 1.102	<0.001
Renal resistive index	-0.102	-16.821 to -2.691	<0.01

IV. 考察

本態性高血圧では、CKDステージの増悪に伴い、PWV、AIx@75、RIが高値となった。また、進行したCKDの特徴として、夜間の中心血圧とPWV、RIの高値を認めた。

これまでの血圧の概日変動性と動脈硬化や腎機能との関連について、eGFRと尿アルブミンを組み合わせる腎機能を評価した研究は少ない。また、24時間自由行動下で動脈硬化の指標を測定した研究も少ない。本研究は、CKDステージの増悪に伴い動脈硬化の概日変動性も障害されることを明らかにした。

血圧の夜間低下度は腎機能障害の進行に伴って小さくなることは知られているが、^{5,6} 血圧の概日変動性の機序には不明な部分が多い。血圧は心拍出量と血管抵抗で規定されるが、本研究の結果は、夜間での中心血圧と動脈スティフネスや、腎臓内の血行動態が血圧の概日変動を規定することを示唆している。

V. 結論

腎機能障害を合併した本態性高血圧患者では、夜間の中心血圧とPWVが高く、腎内血行動態が障害されていた。腎内血行動態や、大動脈の弾性の概日変動性の障害によって、腎機能障害での血圧の夜間低下度が小さくなる可能性がある。

VI. 研究協力者

楠博・大阪歯科大学 内科学講座・講師
河野雄平・帝京大学 福岡医療技術学部・教授

VII. 参考文献

- 1) O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-1768.
- 2) Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the mobil-o-graph new generation abpm device using the esh criteria. Blood Press Monit. 2010;15:229-231.
- 3) Wei W, Tolle M, Zidek W, et al. Validation of the mobil-o-graph: 24 h-blood pressure measurement device. Blood Press Monit. 2010;15:225-228
- 4) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-266.
- 5) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens. 2001;19:1539-1545.
- 6) Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation. 2000;102:1536-1541.

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变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

対象患者は昨年度までと同様である。慢性血栓性肺高血圧症 (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。慢性血栓性肺高血圧症 (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 低下と上昇を繰り返す。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、回復時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。また、今回は循環停止時に TOI, rSO₂ が変化したかどうかを判断する目安として、5%以上低下した場合を変化ありとして、各循環停止のイ

ベントごとに TOI と rSO₂ が変化するかを検証した。

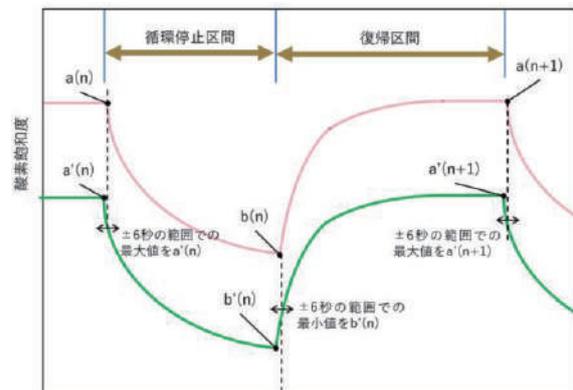


図1 循環停止、復帰期間のポイント

図1にrSO₂とTOIの一致を判断するポイントを示した。ピンクのラインはrSO₂で緑のラインがTOIとした場合、rSO₂の循環停止の開始時点がa(n)、TOIがa'(n)、再灌流開始時をrSO₂がb(n)、TOIがb'(n)とした。rSO₂とTOIの低下、上昇の一致率についても検討した。

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。その後3例を加えたのみで新たに解析は行っていない。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。NIRO-NX200で測定される局所脳酸素飽和度はTissue Oxygen Index (TOI)、O3で測定される局所脳酸素飽和度はrSO₂として、典型的な変化を図2に示す。

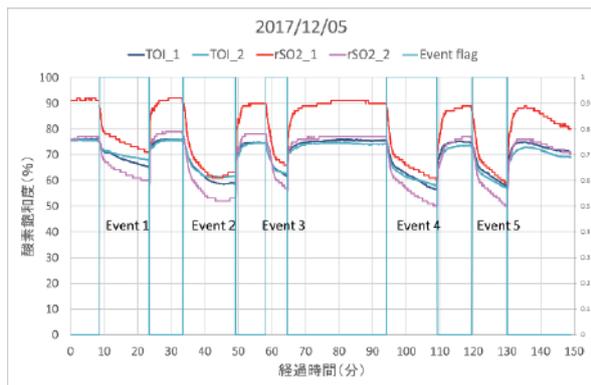


図2 循環停止時の局所脳酸素飽和度の変化

図に示したように、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ともに上昇し始める。

TOI、rSO₂の機種間、左右の比較

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 (%)	rSO ₂ (%)	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。

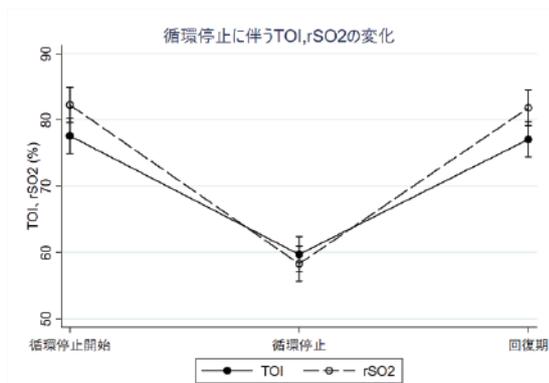


図2 TOIとrSO₂の循環停止時の変化

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。

rSO₂

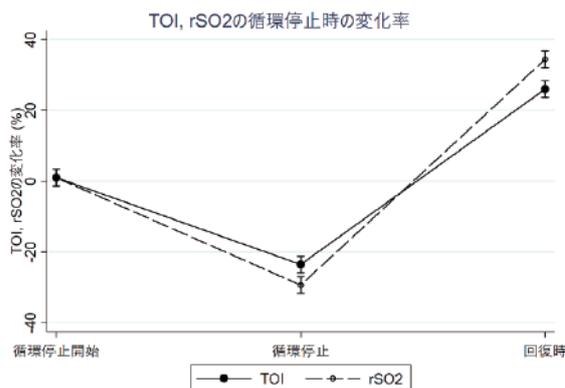


図3 TOIとrSO₂の変化率

変化率に関しても機種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。

rSO₂とTOIの一致率の結果

循環停止開始時 a(n), a'(n), b(n), b'(n)を起点として5%以上rSO₂, TOIが変化した場合、変化ありとする基準で、循環停止のごとにrSO₂, TOIの変化ありが一致したかを表に示す。

表3 rSO₂とTOIの変化の一致度

	rSO ₂ 低下	rSO ₂ 上昇
TOI 低下	51	0
TOI 上昇	1	50

これらの結果から一致率の信頼区間は下限 0.947、上限 0.999 となった。

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が、変化自体をとらえることは可能であった。

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 充 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.

回収式自己血輸血の止血機能に関する研究

国立循環器病研究センター・輸血管理部長
吉谷 健司

I. 緒言

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

同種血輸血を減らす方法として、回収式自己血輸血があげられる。平成 31 年に厚生労働省から「血液製剤の使用指針」が出されており、心臓外科手術では自己血輸血は強く推奨されている。また、「科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第 2 版, 2018 年)」でも自己血輸血は推奨されている。回収式自己血輸血はこれまでの報告では同種血赤血球製剤の使用量を減少させることが指摘されている(2)。

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

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

II. 対象・方法

予定の人工心肺を用いる心臓手術を受ける患者を対象とする。

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

(2)同種血輸血量、出血量の比較:同種血輸血量は回収式自己血輸血群で減少するかを検討する。また、出血量は術後のドレーン出血量を比較し、術後再開胸止血術の有無も検討する。出血に関しては 2 群間で非劣性であるかどうかを検討する。

(3)術後合併症の比較:同種血輸血は、炎症、免疫機能の低下による術後感染症なども引き起こす。回収式自己血使用群でこれらの合併症の発症率、創部感染症の有無、1年後の死亡率が減少するかを検証する。止血・凝固面での安全性に加えて、同種血輸血により生じる合併症の観点から有効性を検証する。

(1)、(2)、(3)の結果をもとに凝固障害による使用の

躊躇を払拭し「血液製剤の使用指針」及び「科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）」を推進することを目的とする。

III. 結果

現在、エントリー中である。

IV. 考察

今後症例を積み重ねる予定である。

V. 結論

研究は順調に推移している。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

- 1.St-Onge S, Lemoine É, Bouhout I, Rochon A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Evaluation of the real-world impact of rotational thromboelastometry-guided transfusion protocol in patients undergoing proximal aortic surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(3):1045-54.e4.
- 2.Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2009;109(2):320-30.
- 3.Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111.
- 4.Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;112(3):981-1004.
- 5.Al Khabori M, Al Riyami A, Siddiqi MS, Sarfaraz ZK, Ziadinov E, Al Sabti H. Impact of cell saver during cardiac surgery on blood

transfusion requirements: a systematic review and meta - analysis. *Vox Sanguinis*. 2019;114(6):553-65.

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

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

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

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

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

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

国立循環器病研究センター・放射線部 部長
福田 哲也

I. 緒言

①心筋の 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、T1 mapping に関して、体動補正法を用いた自由呼吸下での撮像における定量性の検証について、ボランティアで評価を行った。

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、糖脂質のファントムを作成し、特異的ピークの検出に関する基礎実験を行った。

④MRI によるプラークイメージングでは、MRA と

T1 強調画像による VWI を撮像する必要があるが、TFEPI と Look-Locker 法を応用することで MRA と VWI を同時に短時間で撮像することが可能である (Simul 法)。今回、本法の頸動脈 MRI に対する有用性に関して報告を行った。

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。

③Glycolipid 混合ファントムを作成し、MRS を撮像した。また、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。

④ボランティア 10 名に対して、頸部に模擬プラーク（ジャム：T1=300msec）を固定して、Simul-MRA+VWI を撮像した。撮像条件として、1RR/2RR 収集、T2 prep pulse あり/なしで検討した。さらに、画質評価として、視覚評価および SNR/コントラスト比（CR）に関して、従来法（TOF と IR-TFE）と比較を行った。

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基礎実験にて、Glycolipid は 3.5ppm に特異的なスペクトラムピークがあることがわかった。

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。また、glycolipid(3.5ppm) / water peak (4.7ppm) ratio を用いることで高い診断率で Fabry 病と正常を鑑別できる。

④撮像条件は 2RR 収集かつ T2 prep なしが、視覚評価や SNR/CR で他よりも良好であった。Simul-MRA-VWI は、従来法と比較して視覚評価に有意差はみられなかった。MRA では、Simul-MRA-VWI は TOF と比較して血液/筋肉の CR が有意に高かった。また、VWI では、Simul-MRA-VWI のプラーク/筋肉の CR は従来法よりも有意に高く、両者の間には中等度の相関が認められた ($r = 0.78$)。

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。

④Simul 法は従来法と比較して、同等の視覚評価で、コントラストは従来法よりも良好であった。さらに、撮像時間を短縮できることで、動きによる画質低下の改善に期待できる。また、脈波同期を用いており、拍動の影響軽減も画質の向上も考えられる。Misregistration のない MRA と VWI の同時評価が可能なのも利点である。従来法との T1 コントラストの違いに考慮が必要であり、今後の検証が必要である。

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 病における特異的ピークであり、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。
- ④本手法は、従来法(TOF/IR-GRE)と同等の画質かつ高いコントラストをもって、頸動脈 MRA と VWI が短時間で同時収集可能であった。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

1. Ohta Y, Nishii T, Nagai Y, et al. Image Quality of Submillimeter High-Spatial-Resolution 2D Late Gadolinium-enhanced Images in Cardiac MRI: A Feasibility Study. *Radiology. Cardiothoracic Imaging*, 2022;4(6), e220111.
2. Ohta Y, Tateishi E, Morita Y, Nishii T, et al. Optimization of null point in Look-Locker images for myocardial late gadolinium enhancement imaging using deep learning and a smartphone. *European Radiology*, 2023

- <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09465-8>
3. Seike Y, Yokawa K, Inoue Y, et al. Preoperative renal function affects outcomes of surgery for aortic arch aneurysm in the elderly. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:1050-1059.
 4. Seike Y, Fukuda T, Yokawa K, Horinouchi H, et al. Severe intraluminal atheroma and iliac artery access affect spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair for degenerative descending aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:1367-1375.
 5. Tonegawa KR, Oyama MN, Aoki R, Nagayoshi S, et al. T2-weighted short-tau-inversion-recovery imaging reflects disease activity of cardiac sarcoidosis. *Open Heart*. 2021;8(2):e001728.
 6. Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, et al. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2019;280:176-181.
 7. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol*. 2017;89:270-276.

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

—SPEAD-A Extension study—

順天堂大学 医学研究科 代謝内分泌内科学 教授

綿田 裕孝

大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授

下村 伊一郎

I. 緒言

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

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

一方、最近発表された日本糖尿病学会のコンセンサスステートメントでは、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性など、患者毎の病態を含む複数の要因に沿

って、適切な治療法を選択することが推奨されている [13]。特に、東アジア人の2型糖尿病は、白人に比べてインスリン分泌能が低く、一般に肥満度が低いという特徴がある。また、DPP-4 阻害薬は、欧米人に比べて東アジア人の血糖コントロールに有効であると報告されている [14, 15]。このような病態の違いを反映して、日本では DPP-4 阻害薬が第一選択薬または第二選択薬として広く使用されている [14-17]。DPP-4 阻害薬の中でも、アログリプチンは構造設計により開発され、DPP-4 に対する高い選択性が証明されており [18]、日本人の2型糖尿病患者を対象に実臨床下で長期間の有効性と安全性が示されている [19]。また、私たちはこれまでに、「アログリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討」(SPEAD-A) 試験を実施し、アログリプチン投与が、従来の治療と比較して、2型糖尿病で CVD 歴のない研究対象者の頸動脈内膜中膜複合体厚の進行を抑制することを示した [20, 21]。しかし、SPEAD-A 試験の限界の一つは、グループ間の CVD アウトカムの差を検出するのに十分な検出力がないことであった。

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

II. 対象・方法

研究デザイン

本 SPEAD-A Extension 研究は、早期アログリプチン投与が520週間の追跡期間中に CVD アウトカムを改善するかどうかを明らかにすることを目的に、前向き観察研究として実施した。当初の SPEAD-A 試験は、以前報告したように、多施設共同、無作為化比較、

非盲検の介入研究として実施した [20, 21]。SPEAD-A 試験は、日本全国の 11 の医療機関で実施し、当該医療機関に定期的に外来通院している、2 型糖尿病でかつ明らかな CVD の既往の無い日本人患者から同意を取得し、登録した。SPEAD-A 試験では、2011 年 3 月から 2013 年 6 月にかけて、341 名の研究対象者を登録し、内 172 名がアログリブチン群、169 名が従来治療群に無作為に割り付けられた。それらの内、304 名が 104 週間のフォローアップを完了した。SPEAD-A 試験のフォローアップ終了後、2013 年 5 月から 2014 年 3 月にかけて、各研究対象者に本 SPEAD-A Extension 研究への参加を依頼した。2 名の研究対象者が SPEAD-A Extension 研究への参加に同意しなかったため、当該 2 名を除外し、本 SPEAD-A Extension 研究では 302 名の研究対象者が登録された。SPEAD-A Extension 研究期間中、研究対象者は通常診療としての糖尿病治療を受け、DPP-4 阻害薬を含む医薬品の使用は制限されなかった。SPEAD-A Extension 研究期間中の各観察ポイント（無作為化後 104 週（本 SPEAD-A Extension 研究の開始時）、156 週、208 週、260 週、312 週、364 週、416 週、468 週、520 週）において、臨床的評価項目および有害事象を非盲検で確認し、各研究者が判定の上、データを収集した。本 SPEAD-A Extension 研究の研究計画書は、各実施医療機関の倫理審査委員会承認を得ており、本 SPEAD-A Extension 研究はヘルシンキ宣言および日本における現行の法規制を遵守して実施した。本 SPEAD-A Extension 研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験レジストリ (UMIN-CTR) に登録した (UMIN000010534)。

評価項目

本 SPEAD-A Extension 研究の主要評価項目は、主要心血管イベント（総死亡、急性心筋梗塞、および脳梗塞）の最初の発生とした。副次評価項目は、以下で定義する主要心血管イベントの最初の発生とした。副次評価項目 1: 虚血性心疾患（心突然死、急性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、冠血行再建術の実施）、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、および動脈性疾患（閉塞性動脈硬化症、下肢切断）。副次評価項目 2: 副次評価項目 1 に加え、総死亡。副次評価項目 3: 心血管死、急性心筋梗塞、脳梗塞。副次評価項目 4: 副次評価項目 3 に加え、不安定狭心症による入院。また、その他、HbA1c、BMI、有害事象の発生などを副次評価項目とした。

生化学検査

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

統計解析

本 SPEAD-A Extension 研究における解析対象集団は、SPEAD-A 試験を終了し、Extension 研究への参加に同意した Intension-To-Treat (ITT) 集団とした。結果は、連続変数については平均値 ± 標準偏差 (SD)、または中央値（第一四分位、第三四分位）として、カテゴリ変数については症例数（割合）として算出した。群間比較は、連続変数については Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて、カテゴリ変数については Fisher の直接確率検定を用いて実施した。群内比較は、1 標本 t 検定または Wilcoxon の符号順位検定を用いて実施した。低血糖を報告した研究対象者の数と割合は、治療群毎に算出し、Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を実施した。

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

アログリブチンまたは DPP-4 阻害薬の心血管イベントに対する効果をより理解するために、事後解析を実施した。まず、104 週間のアログリブチン投与が無作為化試験 (SPEAD-A 試験) 期間終了後の心血管イベントリスクを低下させるかどうかを判断するため、104 週間の時点でランダム解析を実施した。なお、104 週時点までに心血管系イベントを発症した研究対象者は除外した。次に、DPP-4 阻害薬自体が心血管イベントのリスクを低減するかどうかを検討するため、研究対象者を心血管イベント発症前に DPP-4 阻害薬を投与した群 (DPP-4 阻害薬群) と投与しなかった群 (非 DPP-4 阻害薬群) に層別化した。最後に、主要評価項目および副次評価項目の主要心血管イベント数をポアソン回帰モデルで解析し、群間の再発発症率を比較した。このモデルには、治療群を因子とし

て、追跡期間をオフセット項として含めた。各主要心血管イベントの発生率 (1,000 人年) は、イベント総件数の 1,000 倍/累積フォローアップ年数により算出した。

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

III. 結果

研究対象者

本 SPEAD-A Extension 研究に登録された 302 名の研究対象者の内、SPEAD-A 試験においては元々 149 名がアログリプチン群、153 名が従来治療群に割り付けられていた (図 1)。研究対象者背景に両群で有意な差はなかった。

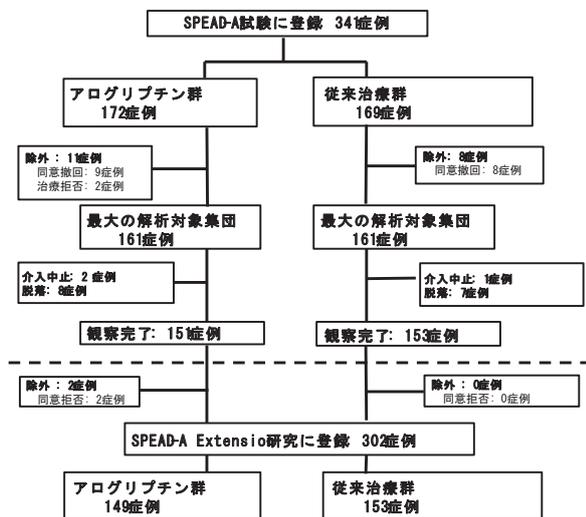


図 1 研究のフローチャート

代謝パラメーター

BMI は、アログリプチン群で 260 週以降、従来治療群で 104 週以降、ベースラインと比して有意に減少した (表 1)。BMI の減少量は、ほとんどの観察ポイントにおいて、従来治療群がアログリプチン群より有意に大きかった。HbA1c は、アログリプチン群で 26 週および 260 週で、従来治療群で 208 週、312 週、520 週で、ベースラインと比して有意に減少した。HbA1c の減少量は、26 週から 104 週まではアログリプチン群が従来治療群より大きかったが、それ以降、統計学的有意差は見られなかった。

表 1 BMI および HbA1c の変化

	アログリプチン群	従来治療群	p 値
BMI (kg/m²)			
ベースライン時 (測定値)	24.7±4.4 (n=149)	24.9±3.6 (n=153)	0.63
26 週までの変化量	0.2±1.4 (n=144)	0.0±1.8 (n=158)	0.24
52 週までの変化量	0.1±1.3 (n=149)	-0.2±1.6 (n=156) ^a	0.051
78 週までの変化量	0.2±1.5 (n=147)	-0.2±1.6 (n=152) ^a	0.062
104 週までの変化量	0.3±1.9 (n=146)	-0.3±1.7 (n=150) ^a	0.004
156 週までの変化量	0.0±1.5 (n=130)	-0.5±1.9 (n=136) ^a	0.018
208 週までの変化量	-0.1±1.5 (n=136)	-0.5±2.0 (n=136) ^a	0.057
260 週までの変化量	-0.2±1.6 (n=123)	-0.6±2.0 (n=130) ^a	0.070
312 週までの変化量	-0.3±1.6 (n=123) ^a	-0.6±2.1 (n=122) ^a	0.37
364 週までの変化量	-0.4±1.8 (n=117) ^a	-0.9±1.9 (n=118) ^a	0.038
416 週までの変化量	-0.7±1.9 (n=107) ^a	-1.2±2.0 (n=106) ^a	0.045
468 週までの変化量	-0.7±1.9 (n=97) ^a	-1.3±2.2 (n=153) ^a	0.031
520 週までの変化量	-0.8±2.0 (n=92) ^a	-1.5±2.3 (n=91) ^a	0.031
HbA1c (%)			
ベースライン時 (測定値)	7.3±0.8 (n=149)	7.2±0.9 (n=153)	0.42
26 週までの変化量	-0.4±0.7 (n=149) ^a	0.0±0.9 (n=153)	<0.001
52 週までの変化量	-0.4±0.6 (n=148) ^a	-0.1±0.8 (n=153)	<0.001
78 週までの変化量	-0.4±0.8 (n=149) ^a	0.0±1.1 (n=153)	<0.001
104 週までの変化量	-0.3±0.7 (n=149) ^a	-0.1±0.8 (n=153)	0.006
156 週までの変化量	-0.3±0.8 (n=140) ^a	-0.1±0.9 (n=143)	0.23
208 週までの変化量	-0.2±1.0 (n=137) ^a	-0.2±0.9 (n=139) ^a	1.00
260 週までの変化量	-0.3±0.8 (n=128) ^a	-0.2±1.0 (n=131)	0.31
312 週までの変化量	-0.1±1.1 (n=124)	-0.2±0.9 (n=124) ^a	0.49
364 週までの変化量	-0.1±1.0 (n=118)	-0.1±1.0 (n=118)	0.97
416 週までの変化量	-0.1±0.9 (n=104)	-0.1±0.9 (n=107)	0.96
468 週までの変化量	0.0±1.2 (n=99)	-0.2±1.1 (n=98)	0.27
520 週までの変化量	-0.2±1.1 (n=93)	-0.2±1.1 (n=91) ^a	0.54

^a: 群内比較 p<0.05

主要評価項目、副次評価項目 (主要心血管イベント)

520 週の観察期間中、主要評価項目の複合心血管イベントの発症数はアログリプチン群で 8 症例 (5.4%)、従来治療群で 9 症例 (5.9%) であり、発症率に有意な群間差はなかった (図 2A)。

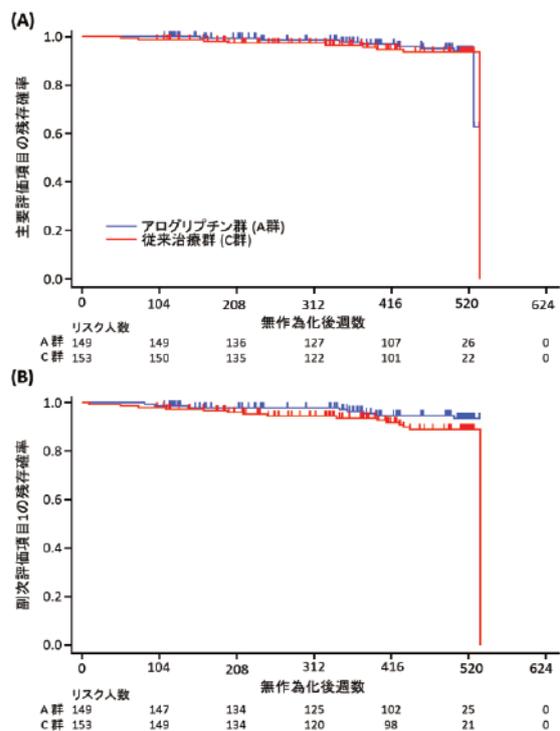


図 2 主要心血管イベントの Kaplan-Meier プロット

Cox 比例ハザードモデルで解析を行ったところ、HbA1c の高値および尿中微量アルブミン排泄量の高値が主要評価項目の複合心血管イベント発症率と有意に関連していた。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより年齢および性別 (model 1)、または年齢・性別・BMI・HbA1c・尿中微量アルブミン排泄量 (model 2) で調整すると、主要評価項目の複合心血管イベント発症率に両群で有意な群間差はなかった (表 2)。

表 2 複合心血管イベントの多変量 Cox 比例ハザードモデル解析

	Model 1		Model 2	
	HR (95% CI)	p 値	HR (95% CI)	p 値
主要評価項目	0.88 (0.32, 2.39)	0.80	0.80 (0.28, 2.35)	0.69
副次評価項目 1	0.55 (0.23, 1.32)	0.18	0.55 (0.23, 1.32)	0.18
副次評価項目 2	0.79 (0.38, 1.64)	0.53	0.73 (0.34, 1.59)	0.43
副次評価項目 3	0.33 (0.07, 1.62)	0.17	0.19 (0.03, 1.09)	0.06
副次評価項目 4	0.28 (0.06, 1.34)	0.11	0.30 (0.06, 1.44)	0.13

HR: アログリプチン群の従来治療群に対するハザード比, CI: 信頼区間

副次評価項目 1 の複合心血管イベントの発症数はアログリプチン群で 8 症例 (5.4%)、従来治療群で 15 症例 (9.8%) であり、発症率に有意な群間差はなかった (図 2B)。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより年齢および性別 (model 1)、または年齢・性別・BMI・収縮期血圧 (model 2) で調整すると、主要評価項目の複合心血管イベント発症率に両群で有意な群間差はなかった (表 2)。

副次評価項目 2 の複合心血管イベントの発症率についても、有意な群間差はなかった。副次評価項目 3 および 4 の複合心血管イベントの発症率については、数値上アログリプチン群で従来治療群より低かった。

事後解析

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

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

次に、DPP-4 阻害薬自体が心血管イベントのリスクを低減できるかどうかを評価するため、心血管イベント発症前に DPP-4 阻害薬を投与した群 (DPP-4 阻害薬投与群) と投与しなかった群 (DPP-4 阻害薬非投

与群) の層別解析を実施した。主要評価項目および副次評価項目 1, 2 の複合心血管イベントの発症率に群間で有意差はなかったが、DPP-4 阻害薬の追加により、副次的エンドポイント 2 における複合心血管イベントが減少する傾向にあった (表 3)。

表 3 複合心血管イベントの層別解析

	DPP-4 阻害薬	DPP-4 阻害薬	ログランク検定	HR (95% CI)
	投与群	非投与群	p 値	
主要評価項目	11 (4.6)	6 (9.4)	0.15	0.46 (0.16, 1.34)
副次評価項目 1	15 (6.3)	8 (12.3)	0.084	0.46 (0.19, 1.14)
副次評価項目 2	22 (9.3)	9 (13.8)	0.20	0.59 (0.26, 1.33)

HR: アログリプチン群の従来治療群に対するハザード比, CI: 信頼区間

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

表 4 複合心血管イベントの再発率

	アログリプチン群 (n=149)			従来治療群 (n=153)			p 値
	イベント数	発生率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	イベント数	発生率 (1,000 人年)	症例あたり イベント数	
主要評価項目	8	6.3	0.054±0.226	10	8.0	0.065±0.273	0.54
副次評価項目 1	9	7.2	0.060±0.266	18	14.6	0.118±0.386	0.006
副次評価項目 2	15	15	0.101±0.324	21	21	0.137±0.430	0.24

	DPP-4 阻害薬投与群 (n=238 (主要評価項目)/237 (副次評価項目))			DPP-4 阻害薬非投与群 (n=64 (主要評価項目)/65 (副次評価項目))			p 値
	イベント数	発生率 (1,000 人年)	イベント数	イベント数	発生率 (1,000 人年)	イベント数	
主要評価項目	12	5.8	0.050±0.238	6	13.3	0.094±0.294	0.041
副次評価項目 1	17	8.4	0.072±0.290	10	22.2	0.154±0.475	0.004
副次評価項目 2	25	12.3	0.105±0.347	11	24.4	0.169±0.486	0.019

安全性

追跡期間中、低血糖を経験した研究対象者数はごくわずかであった。低血糖イベントの発生率に、有意な群間差はなかった。

IV. 考察

本研究では、冠動脈性心疾患と脳卒中の発症率はそれぞれ 5.6 と 2.4 (1,000 人年あたり) と比較的 low、過去の研究と同様であった [22-24]。具体的には、久山町研究 [22]、「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究」(JDACS) [23]、糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) の報告 [24] における日本人 2 型糖尿病患者の心血管イベント発生率は、冠動脈性心疾患がそれぞれ 5.0、8.3、4.4 (1000 人年あたり)、脳卒中は 6.5、7.6、3.1 (1000 人年あたり)

であった。本研究では、各担当医師がガイドラインの治療目標を考慮しながら、追跡期間を通じて最適な総合治療を行ったため、両群の参加者は、追跡期間中、血糖値、血圧、脂質のコントロールが比較的良好であった。従って、最適な包括的管理の達成率が比較的高いことが、心血管イベントの発生率の低さの一因であると考えられる。

基本的に本 SPEAD-A Extension 研究においては心血管イベントの発生率が低く、無作為化試験 (SPEAD-A 試験) の 104 週間の介入期間における早期アログリプチン治療が心血管イベントに及ぼす影響を判断することは困難であった。アログリプチン投与は、いくつかの副次的な評価項目において、複合的な心血管イベント発生率のリスク低減と関連していたが、主要および副次的な複合心血管イベントにおいて、両群間に有意な差は見られなかった。同様に、事後解析のランダム解析および再発イベント解析においても、両群間に有意な差は認められなかった。しかし、無作為化試験 (SPEAD-A 試験) の 104 週間の介入期間におけるアログリプチン投与は、副次評価項目 1 の複合心血管系イベントの再発率を約 49% 低減し、副次評価項目 1 の 1,000 人年あたりのイベント再発率は、アログリプチン群が従来治療群と比較して低い傾向にあったことに留意すべきである。アログリプチン治療が心血管イベントの発生および再発を抑制できるかどうかを判断するためには、より多くの参加者を対象としたさらなる長期試験が必要であろう。

我々は以前、アログリプチン投与が頸動脈アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせることを報告した [21]。さらに、臨床前試験では、DPP-4 阻害薬が GLP-1 依存性および非依存性の両方の様式でアテローム性動脈硬化症に有益な効果をもたらすことが示唆されている [25-27]。従って、従来治療群で DPP-4 阻害薬を追加することで、心血管イベントに対するアログリプチンの有益性がマスクされた可能性がある。実際、最初の心血管イベントの発症前に DPP-4 阻害薬を投与された研究対象者は、投与されなかった研究対象者と比較して、主要評価項目および副次的評価項目 1、2 の複合心血管イベントの発症率が約 40-60% 少なかった。さらに、再発イベント解析の結果、DPP-4 阻害薬投与群の研究対象者は、1,000 人年あたりの複合心血管系イベントの発生率が、DPP-4 阻害薬非投与群の研究対象者よりも有意に低いことが示された。従って、DPP-4 阻害薬は、心血管イベントの発症をある程度予防する可能性がある。

DPP-4 阻害薬に関するこれまでの CVOT では、CVD の既往がある 2 型糖尿病患者や CVD のリスクが高い患者において、プラセボに対する予後の有意な優越性は示されていない [2-5]。これらの安全性アウトカム試験は、もともと非劣性試験としてデザインされたため、DPP-4 阻害薬の CVD に対する有益な効果を評価するには、おそらく十分な検出力が不足していたと考えられる。一般に、優越性試験における必要な心血管イベント数は、非劣性試験におけるそれよりも多い [28]。一方、台湾の国民健康保険の請求データを用いた全国規模のコホート研究では、2 型糖尿病で CVD の既往が明らかでない人において、DPP-4 阻害薬の方が心保護効果が高いことが示された [29]。興味深いことに、以前の研究で、DPP-4 阻害薬の血糖値低下効果は、非アジア人と比較してアジア人で大きいことが示されており、DPP-4 阻害薬の有効性が集団間で異なる可能性があることが示唆されている [14]。特に、民族間の BMI の違いが DPP-4 阻害薬の血糖値低下効果の違いに寄与している可能性がある。また、CVD の既往歴の違い、人種、肥満の有無など、いくつかの要因が DPP-4 阻害薬の CVD に対する効果に異なる影響を与える可能性も否定できない。従って、より多くの 2 型糖尿病患者を対象に DPP-4 阻害薬の CVD に対する有効性を評価するためには、より長い観察期間を持つ大規模な前向き臨床試験が必要である。

治療による低血糖は、2 型糖尿病の管理における主要な懸念事項である。DPP-4 阻害薬は、その作用機序から、単剤療法として使用される場合、低血糖の発生リスクは低いとされている [30]。本研究では、先行研究 [19] と同様に低血糖の発生率は低く、両群間で低血糖の発生率に差はなかった。両群で低血糖の発生率が低かった理由は、研究期間中に他の血糖降下薬の投与量を調整することが許容されたためと考えられる。

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

V. 結論

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

VI. 研究協力者

研究代表者

綿田裕孝 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学 教授

下村伊一郎 大阪大学 内分泌代謝内科 教授

研究事務局

三田智也 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学講座
准教授

頸動脈エコー判定委員会

山崎 義光 大阪大学先端科学イノベーションセンター
一 招聘教授

臨床有害事象評価委員会

田中亮太 自治医科大学医学部附属病院脳卒中センター 教授

島田 和典 順天堂大学医学部 循環器内科学講座
客員准教授

大村 寛敏 順天堂大学医学部 循環器内科学講座
非常勤講師

医学統計専門家

五所正彦 筑波大学 医学医療系 臨床試験・臨床疫
学研究室 教授

実施医療機関 (研究責任者)

横山内科クリニック (横山宏樹)

秋田赤十字病院 (後藤尚)

那珂記念クリニック (遅野井健)

順天堂大学附属浦安病院 (小谷野肇)

順天堂大学附属江東高齢者病院 (小沼富男)

順天堂大学附属順天堂医院 (金澤昭雄)

大阪大学医学部附属病院 (金藤秀明、片上直人)

大阪警察病院 (小杉圭右)

大阪府立急性期・総合医療センター (馬屋原豊)

関西労災病院 (山本恒彦)

陣内病院 (陣内秀昭)

三咲内科クリニック (栗林伸一)

白岩内科医院 (白岩俊彦)

VII. 参考文献

- 1) Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364: 829-841.
- 2) White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1327-1335.
- 3) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1317-1326.
- 4) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-242.
- 5) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321: 69-79.
- 6) Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322: 1155-1166.
- 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128.
- 8) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644-657.
- 9) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347-

- 357.
- 10) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
 - 11) Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844.
 - 12) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46: S140-S157.
 - 13) Japan Diabetes Society. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2022-2023. Bunkodo. 2023
 - 14) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013; 56: 696-708.
 - 15) Seino Y, Kuwata H, Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig* 7 Suppl. 2016; 1: 102-109.
 - 16) Bouchi R, Sugiyama T, Goto A et al. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022; 13: 280-291.
 - 17) Katakami N, Mita T, Takahara M et al. Baseline Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Initiating Second-Line Treatment in Japan: Findings from the J-DISCOVER Study. *Diabetes Ther.* 2020; 11: 1563-1578.
 - 18) Feng J, Zhang Z, Wallace MB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem.* 2007; 50: 2297-2300.
 - 19) Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; 9: e001787.
 - 20) Katakami N, Mita T, Yoshii H et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial for the prevention of diabetic atherosclerosis using a DPP-4 inhibitor: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20: 893-902.
 - 21) Mita T, Katakami N, Yoshii H et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care.* 2016; 39: 139-148.
 - 22) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 Suppl. 1996; 3: S14-16.
 - 23) Sone H, Tanaka S, Tanaka S et al. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3448-3456.
 - 24) Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K et al. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med.* 2011; 28: 1221-1228.
 - 25) Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 265-276.
 - 26) Ervinna N, Mita T, Yasunari E et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice. *Endocrinology.* 2013; 154: 1260-

- 1270.
- 27) Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. *Circulation*. 2011; 124: 2338-2349.
 - 28) Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet*. 2014; 383: 2008-2017.
 - 29) Yang TY, Liaw YP, Huang JY, et al. Association of Sitagliptin with cardiovascular outcome in diabetic patients: a nationwide cohort study. *Acta Diabetol*. 2016; 53: 461-468.
 - 30) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 291-298.

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

胸部ステントグラフト内挿術における Zone0 と Zone1-2 留置における 術後成績の相違に関する検討

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

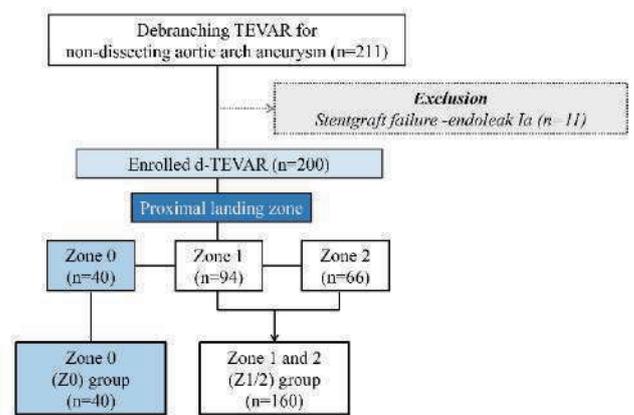
弓部大動脈瘤を有する高齢者および高リスク患者に対するステントグラフト内挿術 (d-TEVAR) は近年増加傾向にある。しかし、Zone0 を中枢留置位置とする TEVAR (Z0-TEVAR) は、Zone1 および 2 に中枢留置部位を有する TEVAR (Z1/2-TEVAR) と比較して依然、手技的にも困難性が高い。胸骨正中切開、上行大動脈サイドクランプ、頸部血管へのバイパス手術などを要し侵襲も大きい。以前の研究では、Z0-TEVAR が死亡率の悪化と永続的な神経障害の発生率の高さを予測することが明らかにされた[1-3]。チムニーステントグラフト法 [4]、分岐型デバイス、および開窓型デバイスは、代替方法として知られている。しかし、日本では、チムニー法などは適応外使用となる。Najuta (Kawasumi、東京、日本) は市販されているが、解剖学的制約も問題となる [3、5]。Z0-TEVAR の結果は不確実なままであり、近位の留置部位における術後成績などに関する差異も不明である。

本研究の目的は、Z0-TEVAR と Z1/2-TEVAR の間の早期・中期成績の違いを明らかにし、高リスク患者における弓部大動脈瘤の初回治療としての Z0-TEVAR の妥当性を評価することである。

II. 対象・方法

2007 年から 2019 年にかけて d-TEVAR を受けた患者 200 人について後方視的に検討した。このうち、Z0-TEVAR を受けた 40 例 (男性 70%、年齢中央値 82 歳) と Z1/2-TEVAR 160 例 (男性 78%、年齢中央値 77 歳) を比較した。それぞれの群では、患者背景の相違を調整するために、傾向スコア (PS) を用いて 39 人の患者をマッチングさせた。

図 1 : 研究母集団および包含/除外基準



主要評価項目は、全死亡とした。早期死亡を含む調査期間中の死亡率を Z0-TEVAR 群と Z1/2-TEVAR 群の間で比較した。サブグループ解析では、大動脈関連死亡率を 2 群間で比較した。大動脈関連死亡は、大動脈に起因する病院死亡または遠隔死亡と定義した。死亡率、再治療率、脳卒中率は、傾向スコアマッチング (PSM) により再評価された。PS の最大差は 0.044 未満とし、PS の logit の標準偏差 0.20 という式で定義した。

III. 結 果

早期成績

病院死亡率は、Z1/2-TEVAR (1.3%、1/60) に対して、Z0-TEVAR (7.5%、3/40、 $p=0.010$ で、Z0-TEVAR) で高率であった。Z0-TEVAR における病院死亡の原因は、肺炎 2 例 (5.0%)、肝硬変 1 例 (2.5%) であった。Z1/2-TEVAR では、1 名 (1.3%) の患者が塞栓症により死亡した。Z0-TEVAR における術後合併症は、肺炎 8 例 (30%)、脳卒中 6 例 (15%)、脊髄虚血 (SCI) 2 例 (5.0%)、逆行性急性 A 型大動脈解離 (RTAD) 3 例

(7.5%)であった。

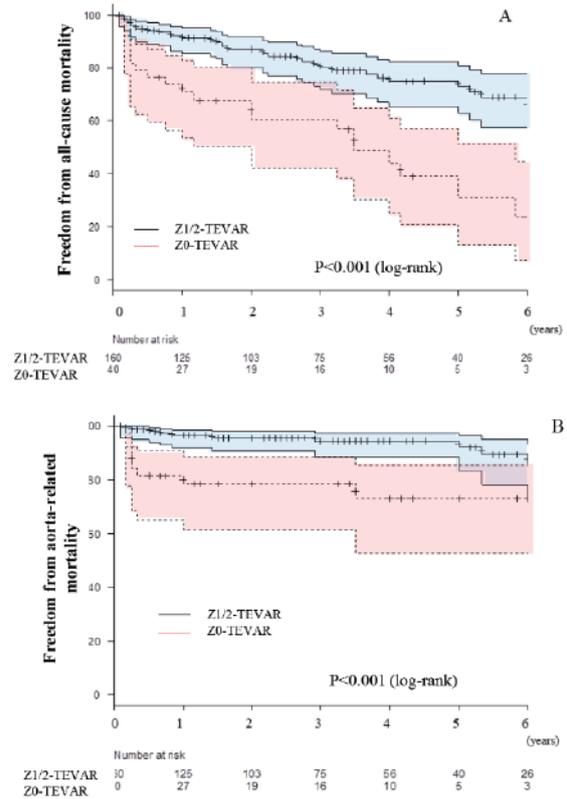
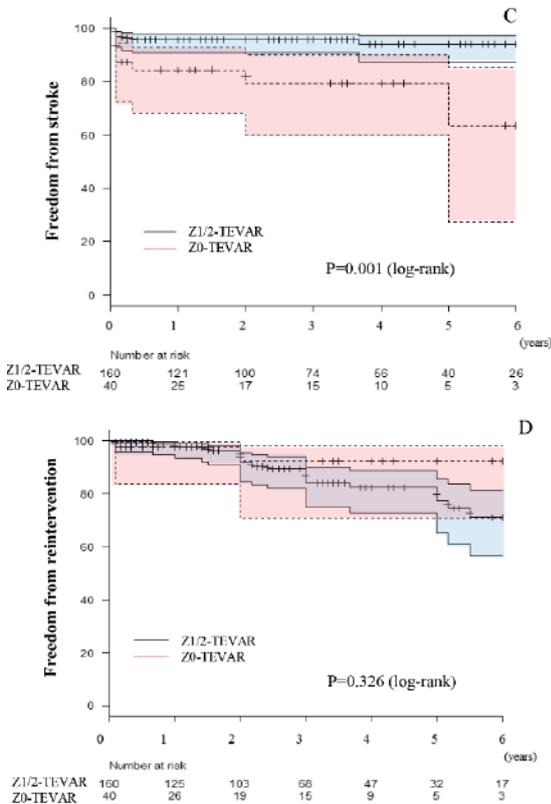
死亡率 (コホート全体)

全死亡回避率は、Z0-TEVAR (3年: 61%±8%、5年: 31%±10%)、Z1/2-TEVAR (3年: 80%±4%、5年 73%±5%) であり、Zone0-TEVAR で有意に低率であった (p<0.001) (図 1a)。大動脈関連死亡回避率も同様に、Z0-TEVAR (3年: 79%±7%、5年 73%±8%)、Z1/2-TEVAR (3年: 94%±2%、5年 92%±3%) であり、Zone0-TEVAR で有意に低率であった (p<0.001) (図 1b)。

周術期を含むフォローアップ期間中の脳梗塞 (コホート全体)

観察期間における脳梗塞回避率は、Z0-TEVAR (3年: 79%±7%、5年 63%±15%)、Z1/2-TEVAR (3年: 96%±2%、5年間で 94%±2%) であり、Z0-TEVAR で有意に低率であった (p=0.001) (図 1c)。

図 1 : コホート全体での Kaplan-Meier 曲線 (A: 全死亡回避、B: 大動脈関連死亡回避、C: 脳梗塞回避、D: 再治療回避)



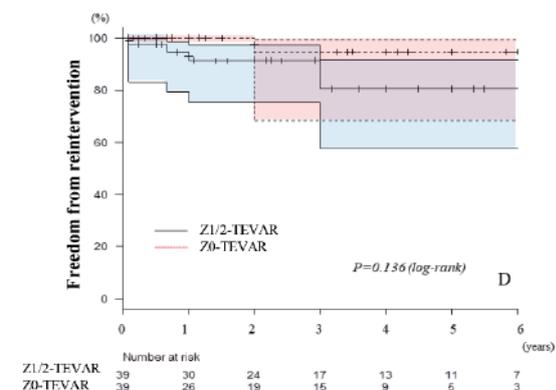
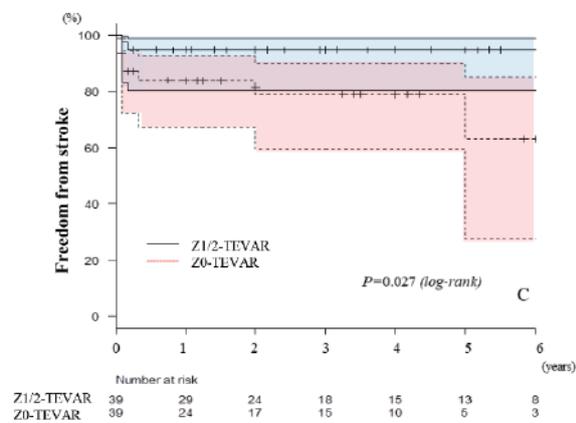
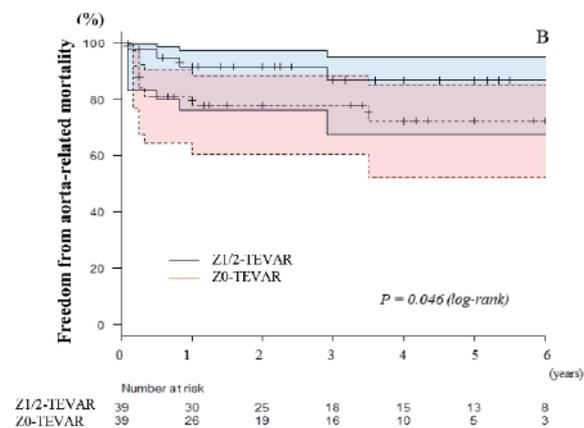
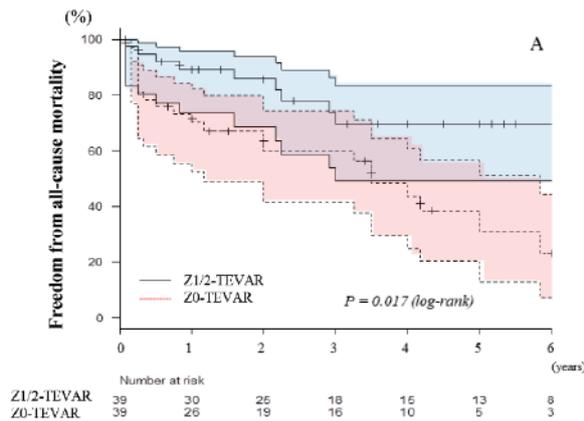
再治療 (コホート全体)

Z0-TEVAR では 21 名 (13.1%)、Z1/2-TEVAR では 21 名 (13.1%) に再治療を要した。再治療回避率は両群間で同等であった (Z0-TEVAR : 3年: 92%±6%、5年 92%±6%、Z1/2-TEVAR : 3年: 89%±3%、5年 82%±4%、p=0.326) (図 1d)。

傾向スコアによるマッチドコホートの解析

各群から合計 39 名の患者をマッチングさせ、患者特性に関する差異を調整するために、PS を使用した。PSM により Z0-TEVAR の生存率が不良であることが強調された (全死亡率: [Z0-TEVAR : 3年: 60%±9%、5年 31%±10%、Z1/2-TEVAR : 3年: 70%±9%、5年 70%±9%]、p=0.017、大動脈関連死亡率: [Z0-TEVAR : 3年: 78%±7%、5年 72%±8%、Z1/2-TEVAR : 3年: 87%±6%、5年 87%±6%]、p=0.046)。また、脳梗塞に関しても Z0-TEVAR で回避率が低値であった (Z0-TEVAR : 3年: 79%±8%、5年 79%±8%、Z1/2-TEVAR : 3年: 95%±4%、5年 95%±4%、p=0.027)。

図 2 : PSM 調整後の Kaplan-Meier 曲線 (A: 全死亡回避、B: 大動脈関連死亡回避、C: 脳梗塞回避、D: 再治療回避)



ただし、再治療回避率 (Z0-TEVAR : 3年 : 95%±5%、5年 95%±58%、Z1/2-TEVAR : 3年 : 81%±8%、5年 : 95%±58%、Z1/2-TEVAR : 3年 : 81%±8% : 81%±8%、 $p=0.136$) は同等であった (図 2a、b、c、d)。

IV. 考察

高リスク患者に対する d-TEVAR の中心的役割は、大動脈瘤の拡大を防ぐことに加えて、術後の生存率を向上させることである。しかし、この侵襲的な弓部大動脈瘤修復術は、以前から一部の研究者によって指摘されているように、死亡や有害事象を引き起こすことがある [1-3, 8]。実際、zone1, 2 の d-TEVAR は解剖学的に適切な患者に対する classIIa の治療として推奨されているが [9]、Z0-TEVAR は、欧州心臓胸部外科学会と欧州血管外科学会による現在の推奨や、日本における大動脈瘤・大動脈解離の診断と治療に関する 2020 ガイドラインで、解剖学的に適切で開胸人工血管置換に適さない患者に限定すれば classIIb の治療になりうることを示されている [8]。

Z0-TEVAR 後の周術期死亡率は 4.3% から 11% と報告されている [1-2, 8]。弓部大動脈瘤に対する近位留置部位による違いに関して死亡率と罹患率を分析した研究は、これまでわずかしら報告されていない。Geisbüsch らは、近位留置部位が周術期の死亡率と罹患率に与える影響はない一方で、年齢、腎不全、緊急手術が周術期死亡率に大きな影響を与えることを明らかにした [10]。また、Melissano らは、Z0-TEVAR における脳血管障害の頻度が他より高いことを指摘している [11]。

本研究では、Z1/2-TEVAR と比較して、Z0-TEVAR では全死亡率 ($p < 0.001$) および大動脈関連死亡率 ($p < 0.001$) が有意に高いことが示された。これらの 2 群間の術後成績の比較結果を考慮すると、Z0-TEVAR 群の死亡率を上昇させた主な理由は 3 つあると考えられる。

まず、術後肺炎は重要な因子であり、弓部病変に対する外科的介入後の術後死亡率の危険因子としてよく知られている [12]。肺炎の危険因子として、胸骨正中切開や胸腔切開の影響が疑われた。しかし、我々の研究では、胸骨切開の有無と肺炎の発生率との間に関連はなく (22.2% vs. 15.4%, $p = 0.933$)、血管内修復後の患者でも TEVAR 候補となる高リスク者や高齢者では全身麻酔により肺炎を合併することがあることが示唆された [13]。

第二に、RTAD は d-TEVAR 後の術後死亡率を著しく

低下させる。Gandet らは、RTAD の主な理由として、女性性別、ステントグラフトのオーバーサイジング 10%以上、ステントグラフト径 42mm 以上、大動脈径 20mm/m² 以上、中間接合部の消失、大動脈弓奇形の存在などを挙げている [14]。

第三に、上行大動脈や大動脈弓内のステントグラフト操作や頸部血管内のカテーテル操作による塞栓症による脳梗塞が挙げられる。大動脈弓の血管壁が脆弱であることは、特に Z0-TEVAR での周術期脳卒中の危険因子として知られている [11, 15]。Kölbl らは最近、Z0-TEVAR における脳卒中のもう一つのメカニズムとして、空気塞栓症が過小評価されていることが問題であると報告した [16]。我々は、左鎖骨下動脈 (LSCA) のバルーン閉塞の良好な結果を報告している [17]。しかし、本研究では、 Kaplan-Meier 曲線から、Z0-TEVAR では Z1/2-TEVAR に比べて周術期の脳梗塞だけでなく、晩期の脳梗塞も有意に高いことが示された。Z0-TEVAR における脳梗塞の約半数は前中脳動脈領域であり、この事実は、理論的には LSCA 保護のみでは Z0-TEVAR における脳梗塞の予防に不十分であると予測される。

Geisbüsch らは、近位留置部位が再治療の発生率に関連する (I 型または III 型) エンドリークに影響を与えないことを報告した [10]。しかし、Melissano らは、Z0-TEVAR は Z1/2-TEVAR を含む他の方法よりもエンドリークの発生率が低く、より長い近位大動脈留置部位を得ることができることを示した [11]。我々の研究では、Z0-TEVAR 群の術後エンドリーク発生率は他の群より有意に低かった (3/40, 7.5% vs. 38/160, 23.8%; $p = 0.040$) ; しかし、再治療回避率は両群間で同様である ($p = 0.326$)。この結果は、d-TEVAR が適応となった患者の寿命が短く、エンドリークによる再介入の候補になるまで大動脈以外の事象で死亡していた可能性があることを示唆している。

この研究では、PSM によってコホート間の差が強調された。しかし、Z0-TEVAR と Z1/2-TEVAR の死亡率、罹患率、再治療などの転帰を比較するためには、本来、前向きランダム化対照試験を適用すべきである。本研究では、d-TEVAR において患者の背景を均等にするために PSM を活用し、倫理的な問題や個々の患者の解剖や手術リスクを考慮した多様な選択肢を有する患者軍における無作為化を回避できた。この補足解析の結果、Z0-TEVAR では大動脈関連死亡率や脳梗塞発症率など死亡率が悪化するという同様の結果が得られた。この結果は、弓部大動脈動脈瘤に対する第一選択治療

として、Z0-TEVAR のさらなる改善が必要であることを示しており、Z0-TEVAR の治療成績をより向上させるためには、適応や手技を含めた慎重な手術管理により、術後合併症、特に脳梗塞や RTAD を減らすことが最も重要なポイントになると考えられた。また、手術侵襲を軽減し、患者の希望に応えるためには、分岐型デバイスを含む新しいデバイスが必要である。

V. 結論

Z0-TEVAR 後の早期中期死亡率と脳梗塞発生率は高く、PSM でも確認された。Z0-TEVAR は Zoon 0 を必要とする弓部動脈瘤のハイリスク患者に対して、全弓部置換術の代替案とはなるが、確実な方法であるとは言えない。

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

河西未央

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. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, et al. Is total debranching a safe procedure for extensive aortic arch disease? A single experience of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:177–82.
2. Pecoraro F, Lachat M, Cayne NS, et al. Mid-term results of chimney and periscope grafts in supra-aortic branches in high risk patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54:295–302.
3. Tsilimparis N, Debus ES, von Kodolitsch Y, et al. Branched versus fenestrated endografts General Thoracic and Cardiovascular Surgery for endovascular repair of aortic arch lesions. *J Vasc Surg.* 2016;64:592–9.

4. Fukui D, Wada Y, Komatsu K, et al. Innovative application of available stent grafts in Japan in aortic aneurysm treatment-significance of innovative debranching and chimney method and coil embolization procedure. *Ann Vasc Dis.* 2013;6:601–11.
5. Ribeiro M, Oderich GS, Macedo T, et al. Assessment of aortic wall thrombus predicts outcomes of endovascular repair of complex aortic aneurysms using fenestrated and branched endografts. *J Vasc Surg.* 2017;66:1321–33.
6. Mitchell RS, Ishimaru S, Ehrlich MP, et al. First international summit on thoracic aortic endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting. *J Endovasc Ther.* 2002;9:II98–105.
7. Kato M, Kagaya H, Kubo Y, et al. Real chimney technique for total debranching of supra-aortic trunks. *J Vasc Surg.* 2015;61:542–5.
8. Czerny M, Weigang E, Sodeck G, et al. Targeting landing zone 0 by total arch rerouting and TEVAR: midterm results of a transcontinental registry. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:84–9.
9. Rimbau V, Böckler D, Brunkwall J, et al. Management of descending thoracic aorta diseases clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53:4–52.
10. Geisbüsch P, Kotelis D, Hyhlik-Dürr A, et al. Endografting in the aortic arch - does the proximal landing zone influence outcome? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:693–9.
11. Melissano G, Civilini E, Bertoglio L, et al. Results of endografting of the aortic arch in different landing zones. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:561–6.
12. Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, et al. Total arch replacement versus debranching thoracic endovascular aortic repair for aortic arch aneurysm: what indicates a high-risk patient for arch repair in octogenarians? *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66:263–9.
13. Pifaretti G, Tozzi M, Lomazzi C, et al. Complications after endovascular stent-grafting of thoracic aortic diseases. *J Cardiothorac Surg.* 2006;1:26.
14. Gandet T, Canaud L, Ozdemir BA, et al. Factors favoring retrograde aortic dissection after endovascular aortic arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:136–42.
15. Kudo T, Kuratani T, Shirakawa Y, et al. Effectiveness of proximal landing zones 0, 1, and 2 hybrid thoracic endovascular aortic repair: a single centre 12 year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63:410–20.
16. Rohlfs F, Tsilimparis N, Saleptsis V, et al. Air embolism during TEVAR: carbon dioxide flushing decreases the amount of gas released from thoracic stent-grafts during deployment. *J Endovasc Ther.* 2017;24:84–8.
17. Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, et al. Balloon protection of the left subclavian artery in debranching thoracic endovascular aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1336–45.

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 2022（令和 4）年度

2023 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