
研究業績報告集

2011 (平成23) 年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

序

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

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

ここに、当財団の2011年度(平成23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ご供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せて頂くことを期待するものであります。

平成24年9月

公益財団法人循環器病研究振興財団理事長
(国立循環器病センター名誉総長)
山 口 武 典

* 総目次 *

| No | 研究課題 | 研究代表者 | 頁 |
|----|--|--------|----|
| 1 | 血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究 | 飯田 秀博 | 1 |
| 2 | メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究 | 宮本 恵宏 | 14 |
| 3 | 遺伝性高コレステロール血症の病態解析、病態に関わる分子の同定と治療への応用 | 斯波 真理子 | 18 |
| 4 | 致死性不整脈の病態とその治療法および抗不整脈薬の薬剤反応性に関する研究 | 鎌倉 史郎 | 23 |
| 5 | 弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験 | 荻野 均 | 28 |
| 6 | 生活習慣病合併虚血性心疾患の心血管イベント抑制を目的とした適切な薬物的介入の検討 | 大塚 頼隆 | 31 |
| 7 | 二重球搭載型マルチスライスCTを用いた心筋灌流評価法の確立 | 内藤 博昭 | 34 |
| 8 | 脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立 | 荻野 均 | 36 |
| 9 | 高血圧合併心房細動に対する心拍数調節治療薬としてのカルベジロールの有効性と安全性の検討 | 清水 渉 | 42 |
| 10 | 小児期肺高血圧に対するPDE5阻害薬の効果、安全性、薬物動態に関する研究 | 山田 修 | 45 |
| 11 | 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験 (HOSP研究) | 河野 雄平 | 49 |
| 12 | 遠隔成績からみた術後冠状動脈造影に基づいたバイパスグラフトの選択と使用方法に関する日米多施設共同研究 | 小林 順二郎 | 54 |
| 13 | 標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス手術の効果判定に関する多施設共同研究 | 飯原 弘二 | 58 |

血管病変の早期診断治療における 画像処理の向上に関する研究

国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 部長
飯田 秀博

I. 緒言

種々の化合物を放射性同位元素で標識しこの体内分布を画像診断するのが核医学検査である。放射性同位元素 ^{18}F (半減期がおおよそ 2 時間) で標識したフルオロデオキシグルコース (FDG) は、ブドウ糖に類似して組織に取り込まれる化合物であるが、悪性腫瘍細胞によく集積することからガンの診断に使われるようになった。同様に、適切な化合物を放射性同位元素で標識し体内各臓器の動態を詳細に解析することで、局所組織の循環や種々の基質代謝量や、受容体結合能、さらには分子プロセスの各要素を数値として (定量的に) 提示することができる。循環器疾患においては、酸素の輸送を担う循環 (組織血流量) や、血流が種々の薬理的あるいは生理的な負荷に対する変化する程度が重要な病態評価の指標である。さらに、酸素分子の消費、種々基質の代謝、さらに細胞膜に存在する受容体結合能やトランスポーター機能とこれらの酸化ストレスなどに基づく機能変化などの画像が病態理解だけでなく種々治療法の有効性評価に有用である。比較的解像度が高く、放射性化合物の分布を正確に撮像できるとされる PET が研究開発の主流となっている中で、主任研究者らも酸素消費量を定量的に (数値化して) 画像化する手法の開発を行ってきた⁽¹⁻⁷⁾。しかし PET で扱う放射性同位元素の寿命は短く、撮像装置と同じ施設内に核反応にて同位元素を製造するサイクロトロン⁽⁸⁾の設置や、また短い寿命の中で迅速に標識合成と検定などを行う煩雑さが限界要素であり、実施できる施設には限りがあった。一方、SPECT は PET と同様の技術であるが、放射線検出の感度が PET に劣るものの、放射性薬剤の体内動態を観察することができる。多くの一線の臨床機関で利用されているものの、一般的には定性的な画像化に基づく診断への貢献に限られていた。光子の吸収と散乱線と

いったふたつの物理的な誤差要因を正確に補正する手法が未熟であるが故に、PET のような定量的な体内の放射能動態観察は困難であったことがその理由である。

SPECT では装置毎に画像を再構成する手法が異なり、同一データであっても得られる画像は装置や施設によって大きく異なってしまう。PET でも同様ではあるが、SPECT の場合には特にこれを保障することが困難であり、工業規格 (NEMA) に画像の定量性に関する指針が提示されていない。近年ヨーロッパで行われた多施設研究では、同一の数値シミュレーションデータに対して複数の施設で画像を計算したが施設により大きく異なっており、SPECT を使った施設間の比較は困難である (“神話”である) との見解がなされた⁽⁸⁾。しかし近年、SPECT 画像を正確に再構成する理論の整備や、コンピュータ性能の大きな進歩によって PET に匹敵する精度での画像提供は可能になりつつある。これに基づき、施設や装置をこえた画像再現性の確保や、正確な画像化と動態解析に基づく脳や心筋領域の組織血流量やこれらの変化量の画像化を支える画像化体系の構築は可能であると言える。

SPECT 装置は現在国内で 1100 を超える臨床機関で一線の医療に貢献しており、多施設臨床研究において重要である。サイクロトロンや放射性薬剤の標識が不要であることも重要な利点であり、有用な診断技術になる可能性がある。

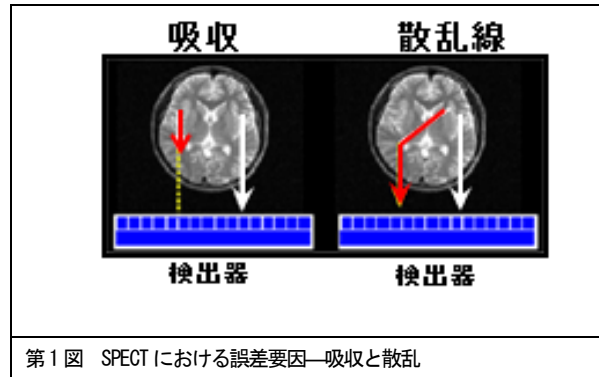
治療薬や新規医療の有効性評価に画像診断技術の利用が推奨されるようになり、米国 FDA においても Division of Medical Imaging and Radiopharmaceutical Drug Products が設置され、PET および SPECT の活用が言及された。施設を越えた標準的な評価法の構築とこれを検証するための

基礎的・臨床的研究の実施、および人材育成が必要であるとしている。

当該研究では、すでに一線の臨床機関に設置されている既設 SPECT 装置を用いた血管病変の定量的画像解析技術の整備と検査プロトコルの作成、さらに多施設で行う臨床試験に SPECT を利用するための技術整備を目標とした。特に、血行力学的な虚血重症度の診断を迅速かつ高精度で定量診断する方法を開発し、かつこの手法に基づく検査において施設を超えた標準化に必要な技術開発を行った。さらに高い空間解像度を得るための新しい撮像装置と高い時間解像度を得るための新しい画像解析理論の開発を行い、日常の診療への貢献を試みた。今までに、迅速かつ高精度診断を可能にする検査理論とこれにもとづく検査システムの実用化、マウス、ラット、ブタ、サルを対象として前臨床研究での評価、かつ臨床研究への貢献、さらに次世代の診断に有用な時間解像度と空間解像度を改善するプロトタイプ装置の開発に成功するなど、一定の成果を得たのでここに報告する。

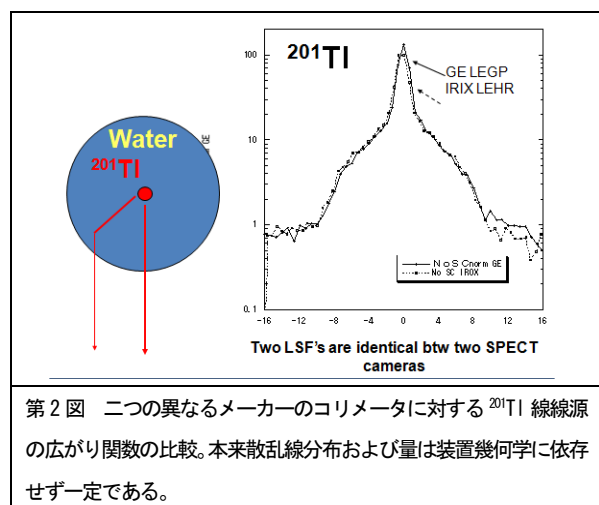
II. 対象・方法

SPECT は長く日常の臨床に利用されてきた技術であるが、吸収と散乱 (第 1 図) という二つの物理的誤差要因のために正確な画像が得られず、視覚的な診断評価に用いられるのが通常であった。一方、多くの臨床機関にて稼働している状況は、施設を超えたデータをプールし、かつデータベースの構築などに有利である。このため、SPECT 画像における定量精度の向上や装置を超えた再現性の確保は長く望まれてきた。当該研究事業の初期において我々は、上記二つの誤差要因を正確に補正するための基盤技術の整備を行ってきた。現在、脳はもとより胸部領域においてもほとんどの核種で正確な画像が得られることが確認され(9-16)、ほとんどの臨床 SPECT 装置のデータに適用できるような汎用プログラムパッケージの開発と臨床評価を進めてきた。さらに、二つの誤差要因 (吸収と散乱) は被写体内で発生するものであり、装置には依存しない (第 2 図)。この事実、これらの誤差要因に対する補正を組み込んだ画像再構成ソフトウェアを用いれば、計算された画像および機能の指標は、本来、装置モデルや構成に依存しないことを意味する。すなわち多くの臨床施設にて、施設間誤差のない種々病態の SPECT 機能画像評価が可能になる。



第 1 図 SPECT における誤差要因—吸収と散乱

本研究では、既存の SPECT 装置を使った診断において、従来から SPECT 定量診断の限界要因とされてきた吸収と散乱線 (第 1 図) を正確に補正する手法を実用化し、汎用 Windows コンピュータにて動作する解析パッケージを実装した。これをもとに SPECT を使った臨床診断法の定量化と標準化を実現するものである。画像精度の大幅な向上と施設間誤差をなくす一貫した撮像・解析体系を構築し、これに基づき脳においては一回の検査のみから安静時と血管拡張後の局所脳血流量画像を評価する方法(9, 17-21)、ベンゾジアゼピン神経受容体結合能イメージング法の開発と応用領域の開発、ドーパミン前シナプス機能画像の定量化、さらにこれらの施設を超えた再現性の実証を試みた。心筋検査においても、組織血流量と血管反応性を定量評価する診断システムを構築し、その妥当性と動脈硬化の進行を評価する指標としての意義について調査を行った。SPECT 画像情報をエビデンスとして治療効果を客観的に評価し、医療の実践に反映させる体系の定着を目指した。



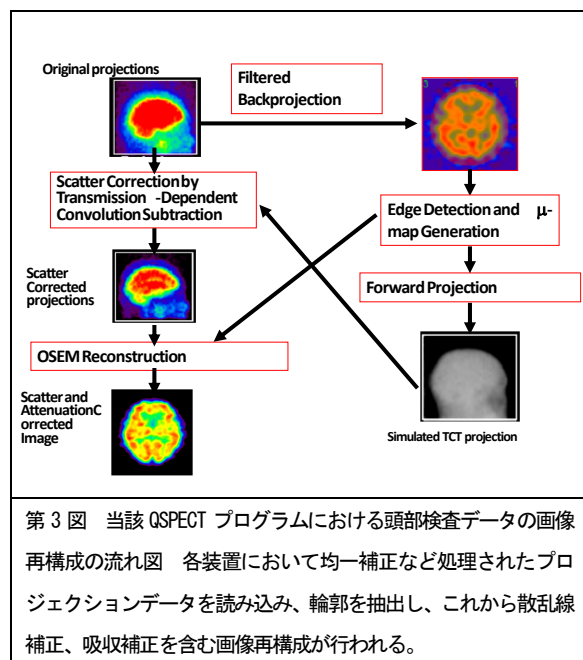
第 2 図 二つの異なるメーカーのコリメータに対する ^{201}Tl 線線源の広がり関数の比較。本来散乱線分布および量は装置幾何学に依存せず一定である。

また、当該研究事業で実用化したソフトパッケージを使った診断と解析、多施設臨床研究における画像データの運用と管理、さらに標準化された解析を支援する人材の育成を目指した。

当該研究チームで開発した SPECT 定量解析理論に基づき(9, 10)、プログラムパッケージ (QSPECT) を整備した。本パッケージには、①各メーカーが提供するフォーマットのプロジェクションデータの入出力、②輪郭抽出に基づく吸収減弱係数マップの作製、③TDCS 散乱線補正と吸収減弱補正を組みこみながら画像再構成を行う、④ダイナミクスキャンにおいてはスキャン間の体動の補正などの基本的な画像再構成機能だけでなく、⑤一回の検査中に2回の I-123 iodoamphetamine 注射液を静脈投与して安静時と Diamox 負荷後の局所脳血流量を計算するプログラム、⑥I-123 iomazenil を投与した後に早期および後期の二つの撮像画像から脳移行速度定数 (K_1) と結合能 (binding potential, BP) の機能画像の計算プログラム、⑦解析のログ記録、⑧結果ファイルのデータベース管理機能を搭載した。第3図に当該パッケージの中の画像再構成プログラムの流れ図を示す。共同研究契約に基づき民間企業に技術移転され、無償ソフトとして一般の臨床機関への提供がなされている。有害事象については開発者らに周知され、原因究明と解決法を協力して検討している。2012年3月末現在、180施設にて臨床利用され、年間 13,000 件を超える臨床検査に利用されるに至った。統一化された手順で実施する体制は、そのまま多施設臨床研究を実施できる体制でもあり、実際いくつかの試みが開始された。

我々は、当該プログラムパッケージの中に一回の検査で安静時局所脳血流量 (CBF) と血管拡張薬 (acetazolamide) 投与後の反応性 (CVR) 画像を定量評価(18,19)するプログラム (QSPECT-DTARG 法 version 2) を搭載した。これを用いて、我々は、32例を対象に当該 DTARG 検査の前後6日間以内に施行した PET 検査の結果との一致について系統的な所見比較を行った。安静時および Diamox 投与後の局所脳血流量値の一致に加え、PET で得た酸素摂取率 (OEF) との関係についても調査を行った。三つの研究協力機関では、それぞれ厳密に定義された健常者を対象に、かつそれぞれの施設の SPECT 装置を利用して当該検査を施行し、其々の施設の健常者

データベースの構築を行った。これらのデータを比較解析することで、施設間差および機種間差の程度評価を行った。また、17例の症例を対象に施設内再現性を評価し、またさらに異なるメーカー装置を有する関連施設を跨って検査を受診した5例の症例を対象に安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像の再現性を評価した。

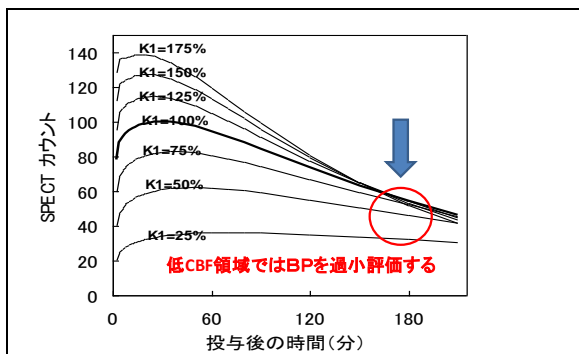


第3図 当該 QSPECT プログラムにおける頭部検査データの画像再構成の流れ図 各装置において均一補正など処理されたプロジェクションデータを読み込み、輪郭を抽出し、これから散乱線補正、吸収補正を含む画像再構成が行われる。

神経受容体の結合能の定量計測も重要な検査項目である。そこで、正確な画像再構成のもとに I-123 iomazenil (IMZ) 画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体の結合能 (BP) と influx 速度定数 (K_1) の機能画像を定量計算する理論(19)にもとづき、実用的なプログラム (IMZTLU) を開発した。従来は IMZ 投与のおよそ3時間後に撮像した SPECT 画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体 BP として診断評価を行っていたが(22)、虚血領域において BP を過小評価する可能性が指摘されている (第4図)。

コンパートメントモデルを仮定し、過去に報告された標準入力関数を用いて、かつ過去に報告した Table-look-up 法に従って、 ^{123}I -標識トレーサの神経受容体に対する K_1 と BP のふたつの画像を計算するプログラムを開発し、一連のパッケージに組み込んだ。なおこのプログラムでは入力関数の規格化を行わないこととした。したがって BP の相対的な画像のみが得られ、かつ動脈採血が不要である。このプログラムで得た BP 画像の妥当性を確認する目的

で、11名の健常者を対象に得た早期および後期画像を撮像し、 K_1 画像、BP画像を計算した。標準形態脳に画像規格化処理し、平均値と分散画像を計算した。また、従来の画像再構成法によっても同様の計算を行い、両者を比較した。また11例のモヤモヤ病患者のIMZ早期および後期画像を撮像し、かつIMPを用いた安静時局所脳血流量画像を撮像し、IMZの早期画像と K_1 画像および脳血流量画像との一致、後期画像とBP画像との一致について評価を行った。



第4図 IMZの局所放射能濃度曲線の K_1 値に対する依存性。およそ3時間後の画像は脳血流量値および K_1 値に依存しないとされるが、実際には低い血流領域でBP値を過小評価する。コンパートメントモデルに基づいた解析プログラムでこの問題が解決できる。

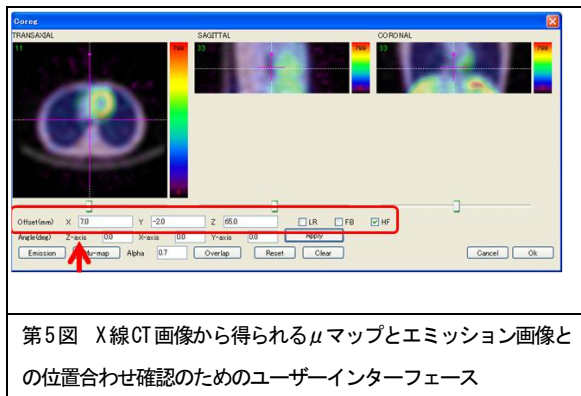
また、健常者データベースの構築を試みた。中村記念病院で撮像された20症例をもとに、IMZより計算されたBP画像をSDSSPプログラムを使って標準脳に座標変換しプールした。このデータベースは、今後登録される脳外傷性高次脳機能障害症例をIMZ画像と比較し、特に前頭内側面(帯状回など)の力学的圧力が加えられたさいに圧力が加えられるとする領域での低下に位置することなどを頼りに、高次脳機能障害の因果関係の裏付けとして利用できる可能性について検討した。

心筋領域に定量的な画像再構成を適用するための基盤技術の整備を行った。まず、安静時あるいは血管拡張負荷時の組織血流量を定量評価する理論と検査プロトコルを整備した。血流量診断トレーサとしてTI-201を利用し、その際にコンパートメント動態モデルを適用することの妥当性を評価した。解析に必要な任意パラメータとして分布体積値(V_d 値)の最適化を行った。一連の手技の妥当性を確認する

目的で、21頭の犬を対象にダイナミックSPECT撮像を行い、組織血流量絶対値を放射性マイクロスフェア投与時の値と比較することで得られた定量値の妥当性を評価した。

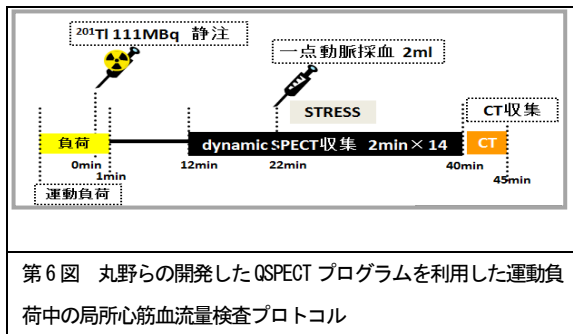
また、一回の検査中に2回TI-201を投与して、検査中に血管拡張薬を投与しながら安静時局所心筋血流量と血管反応性(予備能)を定量評価するプロトコルと解析プログラムを整備した。その妥当性を検証するためにブタを対象とした検査を施行した。2回目投与の前にアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬(CGS21680)を投与した。同様のプロトコルを覚醒下のラットを対象にしたダイナミックマイクロSPECT検査に適用し、その妥当性を確認した。およそ1時間のダイナミックSPECT撮像中にTI-201を2回静注し、2回目のTI-201静注のおよそ10分前にCGS21680を投与して健常ラットにおける血流上昇の有無、かつDahl疾患モデルラットにおける安静時血流量値、および上昇率の変化が検出できるか否かを確認した。

胸部領域の臨床検査において正確なSPECT画像再構成を実現するために、外部線源やX線CT画像から得られる吸収減弱分布(μ マップ)を利用するプログラムを開発した。これに基づき我々は、同様に臨床検査におけるX線CT検査中の呼吸深度を定量的にモニターできる光学トラッキング装置を開発し、被験者が中期呼吸フェーズをよく認識した上で再現性よく停止することを可能にした。またCT μ マップ画像とTI-201などの心筋への集積がよく確認でき、体動などによる位置ずれの補正が可能なユーザーインターフェースを開発した(第5図)。国立循環器病研究センター病院の福島らは、この機能の臨床上の評価を行うために、14名の健常ボランティアにTI-201ダイナミックSPECTを施行し、従来からゴールドスタンダードとされたトランスミッションスキャン法(20)との一致を確認した。組織放射能濃度の時間変化をコンパートメントモデルにフィットし、局所心筋血流量値を算出した。従来からPETにより得られている値との一致を確認した。さらに、簡便な臨床検査を可能にするために、予め標準入力関数を求め、これを一点採血のみで校正することの是非について検討した。検査の実際、特に負荷とTI-201投与のタイミング、さらにSPECT撮像の時間管理について検討した。



第5図 X線CT画像から得られるμマップとエミッション画像との位置合わせ確認のためのユーザーインターフェース

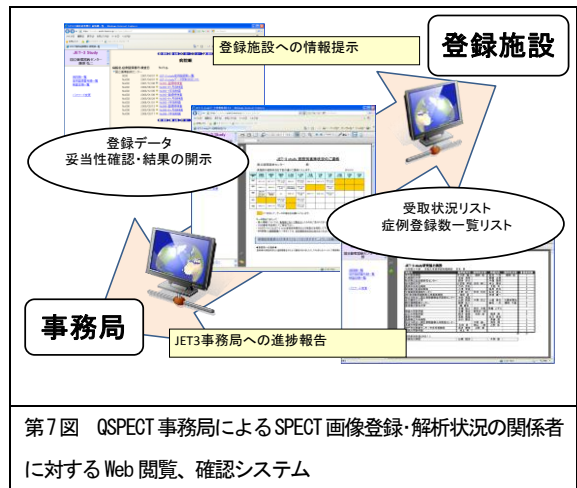
一方、虎の門病院の丸野らは、心筋虚血無症候の被験者を対象に X 線 CT 検査に続き運動負荷中に TI-201 を投与、その後ダイナミック SPECT 検査を施行した(第 6 図)。局所心筋血流量を求め、最大運動負荷時の心拍数との関係をみた。



第6図 丸野らの開発したQSPECTプログラムを利用した運動負荷中の局所心筋血流量検査プロトコル

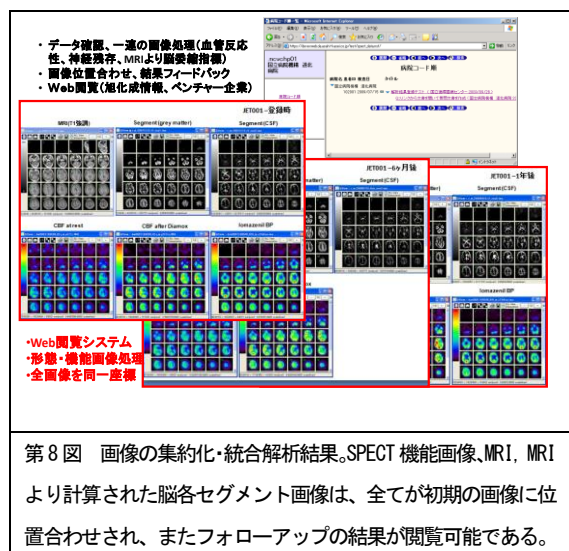
多施設にわたる画像データの検証を行うにあたり、結果画像を集約的に解析するために事務局を設置し、SPECT 画像を用いた多施設臨床研究を支援する体制を整備した。脳血流量および血管反応性の検査を用いた多施設研究においては、処理ワークフローを構築し、体動や、採血、Well カウント計測の誤差を確認するためのフローチャートを整備した。フォローアップ検査における CBF 画像、MRI 形態画像を初回 SPECT 検査時に位置合わせ処理し、一括解析する環境を構築した。

各施設から集められた画像は、必要に応じて解析結果を研究関係者に Web 上で閲覧可能 (第 7 図) にするとともに未登録データの確認と督促、さらに画像データの不備問い合わせ等、多施設研究における円滑な情報交換環境を整備した。



第7図 QSPECT 事務局による SPECT 画像登録・解析状況の関係者に対する Web 閲覧、確認システム

QSPECT 多施設研究支援事務局では、EU 多施設研究にて開発された PVELab パッケージを採用し、MRI 画像から脳灰白質、白質、脳脊髄液領域などにセグメンテーション化し、部分容積効果の補正を行う。また全ての画像は個々の症例の初期画像に位置合わせされ (第 8 図)、画像の詳細な変化の検出を可能にし、一方系統的な解析の支援に貢献する。この体系は別の研究事業にて実施されている多施設臨床研究『標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス術の効果判定に関する多施設共同研究(JET-3 Study)』に応用され、13 施設における 46 の症例を対象に追跡調査が行われている。



第8図 画像の集約化・統合解析結果。SPECT 機能画像、MRI、MRIより計算された脳各セグメント画像は、全てが初期の画像に位置合わせされ、またフォローアップの結果が閲覧可能である。

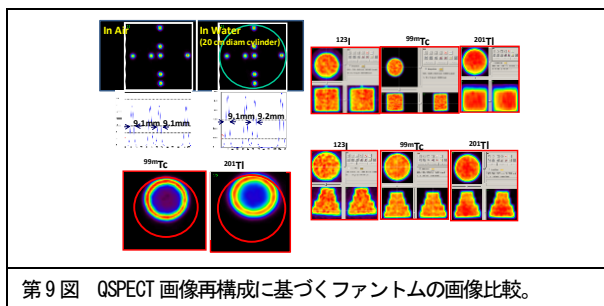
(倫理面への配慮)

動物実験は、動物の保護及び管理に関する法律(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基

準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号)に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよびそれぞれの施設における倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントは書面により行った。

III. 結果

銭谷らが行った検討では、当該 QSPECT プログラムの提供する再構成画像において、線線源により見積もられた空間解像度は吸収体のあるなしにかかわらず一様であった。また一様な円筒ファントム、ピラミッドファントムにおいては 3 種類の核種において一様な画像が得られている (第 9 図)。

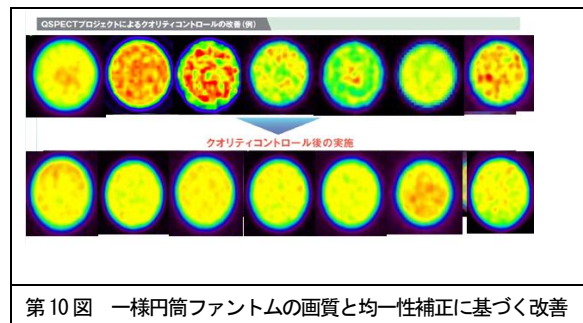


第 9 図 QSPECT 画像再構成に基づくファントムの画像比較。

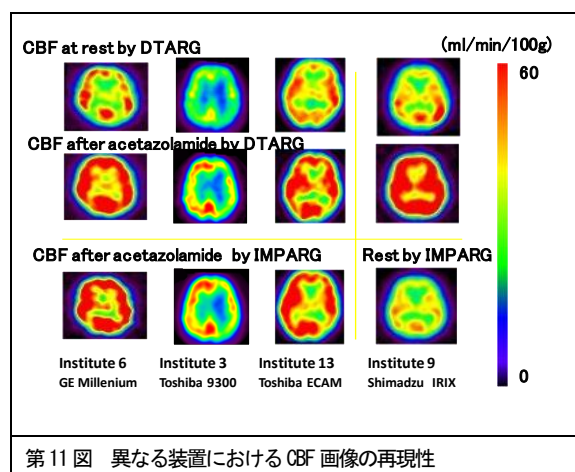
現在開発中の新規高解像度定量画像再構成法のファントム実験による評価結果では、Tc-99m、I-123 とともに再構成画像の解像度は 5 mm 程度まで改善した(23, 24)。様々な直径を有する一様濃度ピラミッドファントムにおいても、再構成画像の濃度一様であり、これは吸収補正と散乱線補正の妥当性を示すものである。また、再構成画像の濃度は、真の放射能濃度と 5%程度の精度で一致しており、定量計測の必要条件を満たしていることが確認できた(25-28)。

QSPECT パッケージを配布した施設においては、臨床検査に先立ち行った一様円筒プールファントムの画像は必ずしも良好ではなくクオリティコントロール (QC) の不整備が指摘された施設があった。施設や装置を超えた比較がなされたことで調整不足があることが多くの施設で認識された。主には検出器の均一性補正の不備が主な理由であったが、一部の施設においては検査中のパラメータ設定 (エネルギーウインドウ設定) の誤りや、コリメータの不備が原因である施設も認められた。いずれにせよ QC の調整不備が重要な誤差要因であることは明らかになった。調整の後には、円筒プールファントムの画

像はほぼ均一であり、ほぼ同程度の画質を呈示した (第 10 図)。

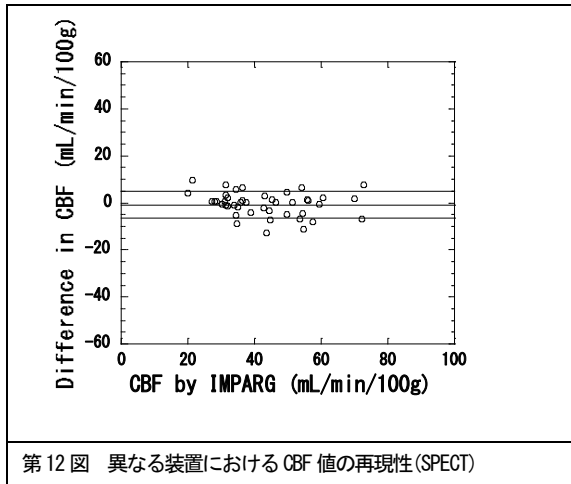


DTARG 理論(29, 30)は I-123 iodoamphetamine の 2 回投与法によく適用され、安静時および血管拡張時の局所脳血流量の定量評価がなされた。主任らが 7 つの施設の協力の基に行った、同一被験者に異なる日に 2 回検査を施行して行った CBF 値の再現性調査では、安静時および血管拡張時でよく一致した(31)。異なる装置を有する 4 つの施設で得られた典型的な比較例を第 11 図に示す。DTARG 検査にて得られた安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像と、別日に行われた Diamox 負荷後の脳血流量画像 (一番右は安静時) を示す。一回の検査で二つの脳血流量画像を定量するが、画質の劣化が見られないことに加えて、よい再現性が認められた。主幹動脈疾患による血流量欠損のパターンもよく再現している。ただし空間解像度の装置間の差は顕著であった。



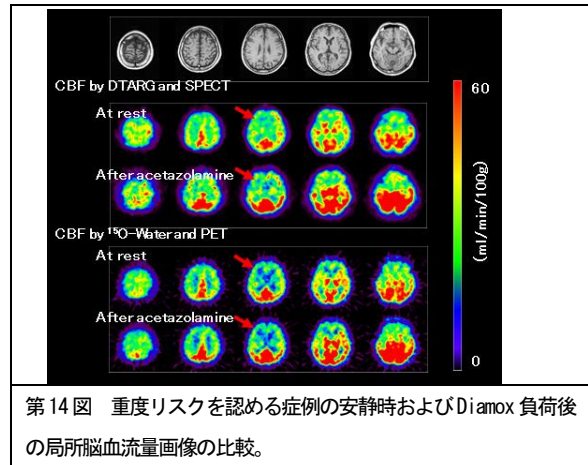
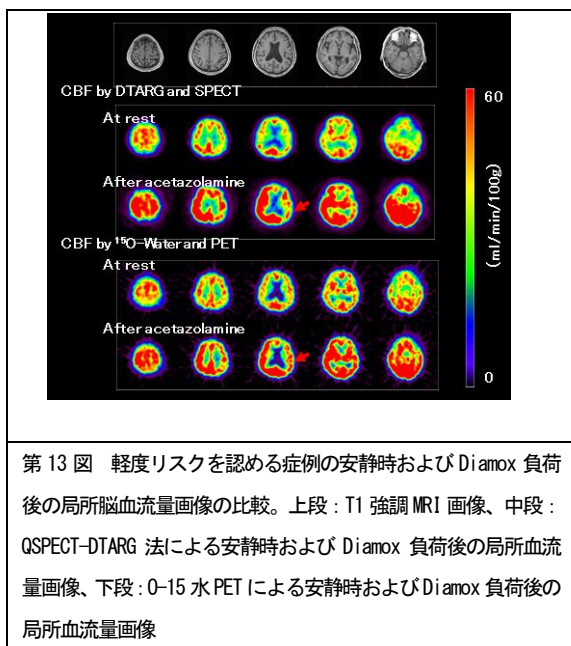
第 11 図 異なる装置における CBF 画像の再現性

第 12 図には 7 施設において行われた 42 の症例における再現性の結果を示す。±5 mL/min/100g 以下の偏差で、有意な差がなくよく再現していることがわかる。



別の大学で行われた検討においても、よく標準化された検査プロトコルにて撮像されたデータにおいては、関連病院を跨った検査で良い再現性が確認された。重要なことは、異なるメーカーの異なるタイプの機種、コリメータにて撮像されていることである。関連病院ではシーメンス社製 2 検出器装置にパラレルビームコリメータを使用、大学病院では東芝製の 3 検出器装置にファンビームコリメータを使用している。このような中でも高い再現性が得られたことの意義は大きい。

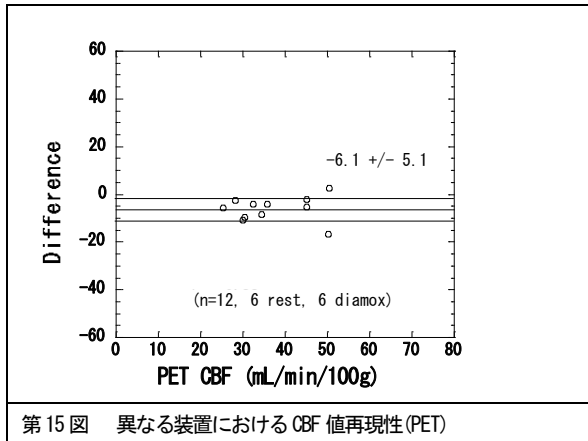
我々の行った研究では、当該 QSPECT-DTARG 法で得られた安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像が PET の結果とも一致していることが確認された(第13図、第14図)。血管反応性の低下領域と低下の程度は典型的な 2 症例において良く一致している。



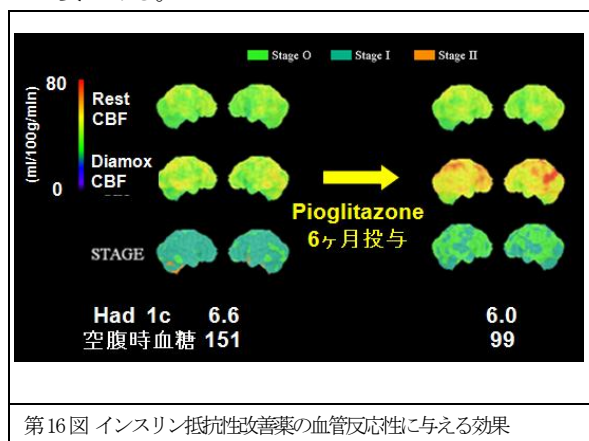
6 例において行われた PET の比較検査のまとめは、第15図に示すとおり、QSPECT-DTARG 法検査の方が優位に過小評価するものによく相関していた。別に行った 32 症例を対象とした検討でも、QSPECT-DTARG 検査にて得られた安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量は PET で得られた結果と有意な強い正相関を示した ($R=0.643$, $P<0.0001$)。

回帰直線は $Q\text{-SPECT}(CBF) = PET(CBF) \times 0.537 + 11.9$ で、PET での脳血流量が $40\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ 以上の高血流域では Q-SPECT で脳血流量を過小評価する傾向がみられた。Q-SPECT での安静時脳血流量と PET-OEF は、全体としては対数関数で近似される負の相関を示した ($R=0.370$, $P<0.0001$) (31)。QSPECT での脳循環予備能と PET-OEF とは、全体としては有意な関係は示さなかったが、OEF が 0.6 以上と著明に上昇している部位は、脳循環予備能が +10% 以下と高度に低下していることが多くみられた。一方、OEF が 0.52~0.6 の中等度上昇例では、脳循環予備能にばらつきがみられた。

3 施設にて得た健常者群における安静時および血管拡張時の脳血流量画像は、集約解析の結果、施設の間で顕著な差を認めなかった。また中大脳動脈領域始め脳内各部位での定量値にも有意な差が認められなかった。

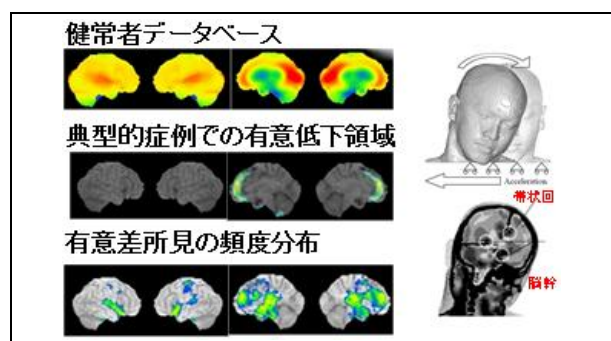
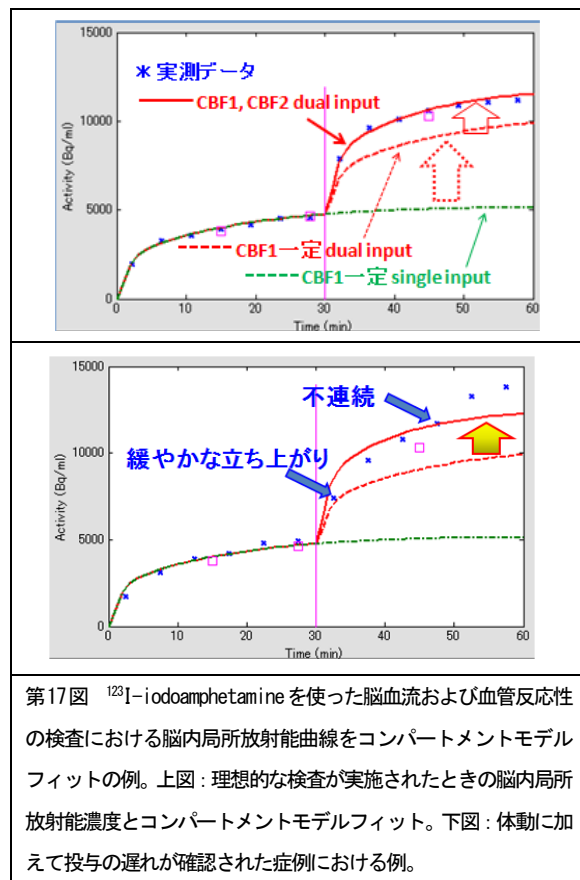


QSPECT-DTARG法で得た安静時局所脳血流量および血管反応性が3つの施設間で再現性よく測定できることから、新規治療薬の薬理作用を確認する多施設研究における指標として利用できる可能性が示唆された。循環器疾患領域の治療薬の『多面的効果』に基づく脳梗塞発症の2次予防効果に関連した、血管内皮機能の改善の検出を試みるものである。第16図には、II型糖尿病を有する脳梗塞発症患者を対象に耐糖能改善治療薬(Pioglitazone)投与に基づく血管反応性の改善の有無の観察を試みた結果の1症例を示す。症例数も少なく、また複雑な背景病態の中で、必ずしも明確な傾向は得られなかったものの、今後当該標準化された血管反応性検査法の応用領域はあり得ると考えられた。さらに系統的な検討が必要である。



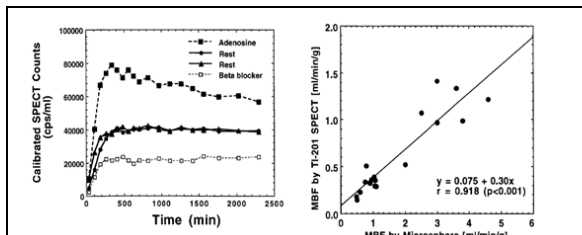
脳機能の定量検査において、検査データの信頼性を確認することは重要である。第17図には、¹²³I-iodoamphetamineを使った脳血流および血管反応性の検査における脳内局所放射能曲線をコンパートメントモデルフィットした結果を、その1例として提示する。被験者の体動、放射性薬剤の投与や動

脈血液採血などの手技上のエラーの可能性があるので、検査データの信頼性を確認するために貢献している。



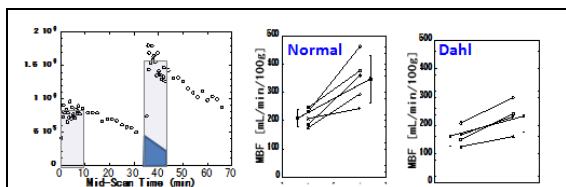
心筋組織の局所血流量計測におけるTI-201の利用(9)については、まザイヌを用いたダイナミックSPECT計測において3コンパートメントモデルがよく適用できること(10)、ただし簡便化した2コンパートメントモデルにおいても十分に精度が保証できることが示された(10)。一連の検討は、臨床プロトコルの策定に重要な基礎情報となった(32)。安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて局所放射能濃度曲線はよく変化した。さらにこ

のモデルに基づいて計算された局所血流量は放射性マイクロスフェアにて計測した局所心筋血流量とよく一致することが確認できた (第 18 図)。

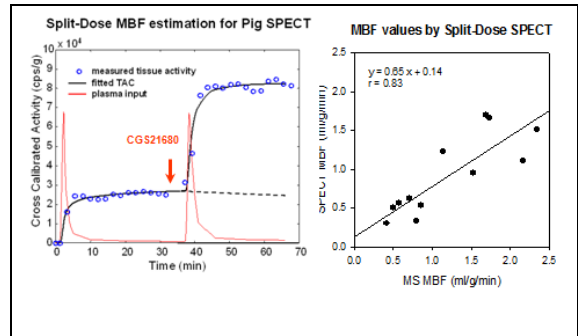


第 18 図 21 頭の犬を用いたダイナミック SPECT 実験の結果。安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて局所放射能濃度曲線 (左)、およびコンパートメントモデルで計算した局所心筋血流量値とマイクロスフェアに基づく結果との比較 (右)。

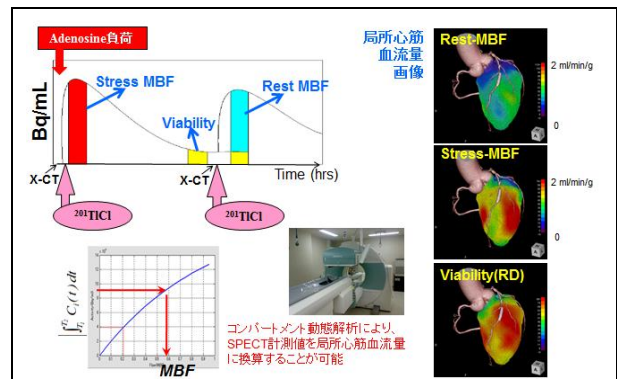
ブタを対象に行ったダイナミック SPECT 計測では、Tl-201 をおよそ 30 分間隔で投与した後の局所心筋放射能濃度の時間曲線を得た。第 19 図に示す通り 2 回目の Tl-201 投与後に立ち上がるが、その直前に投与した血管拡張薬の効果により 1 回目の立ち上がりよりも大である。これは局所心筋血流量が血管拡張薬投与後に増加したことを示し、かつ Tl-201 の体内動態が血流量の変化を反映していることを示す。またこのような生理的な変化を正確に捉える定量 SPECT 画像再構成の環境が整備できていることも示唆される。実際に、コンパートメントモデル解析の結果、安静時および血管拡張時の心筋血流量がマイクロスフェアにて計測した結果とよく一致した。



第 20 図 覚醒下ラットに繰り返し Tl-201 を静注した際の局所放射能濃度曲線 (左)、健康ラットの局所心筋血流量の安静時から血管拡張薬投与後の変化 (中)、同様に Dahl 疾患モデルラットの血流量変化 (右)



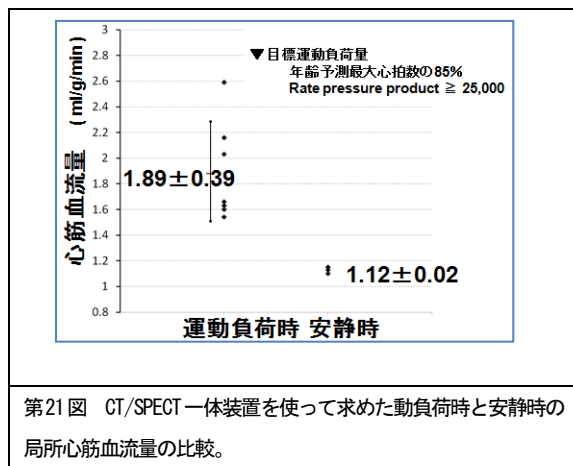
第 19 図 家畜ブタを対象にしたダイナミック SPECT 実験の結果。30 分間隔で Tl-201 を 2 回投与し、2 回目の Tl-201 投与前に血管拡張薬 (CGS21680) を投与した際の局所心筋放射能濃度の時間変化 (左図)、およびコンパートメントモデル解析により得た局所心筋血流量値とマイクロスフェアによるものとの比較を示す (右図)。



ラットの局所心筋血流量においても覚醒下にて固定され、安定した状態で Tl-201 ダイナミック SPECT が施行可能であった。30 分間隔で 2 度尾静脈に投与した際の 2 度目の投与後の局所心筋放射能濃度は、より高く上昇し、かつ早い洗い出しを認めた (第 20 図左)。これは局所血流量の上昇を示唆する。コンパートメントモデルの結果、健康ラットでの局所心筋血流量の上昇はおよそ 60% 上昇した。Dahl 疾患モデルラットにおいては健康ラットよりも上昇率が低かった (第 20 図)。

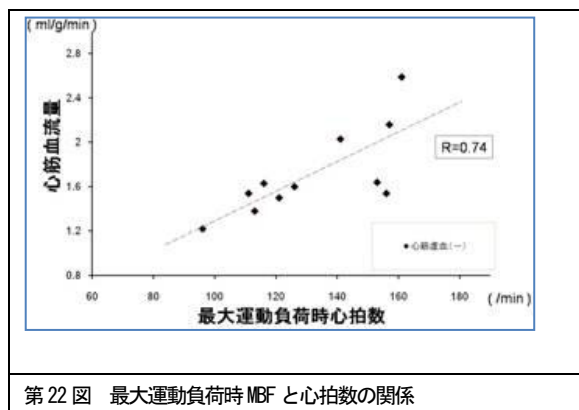
別の病院における解析によると、QSPECT 画像再構成は今までにファントムで評価してきたのと同様に、心筋全体に一樣な放射能分布を認めた。これにコンパートメントモデルに基づく計算理論 (ARG 法) を適用することで局所心筋血流量を計算できる。

第 21 図に示す通り、安静時に比べると運動負荷時の局所血流量は有意に上昇していた。



第21図 CT/SPECT 一体装置を使って求めた動負荷時と安静時の局所心筋血流量の比較。

また第 22 図に示す通り、最大運動負荷時の心拍数（および心拍血圧積）との有意な相関が認められた。このことは、得られた血流量数値の妥当性を示唆するものと考えられた。



第 22 図 最大運動負荷時 MBF と心拍数の関係

IV. 考 察

脳神経受容体のイメージング研究において、治療薬および治療候補薬剤の標的への特異性集積や最適な投与量の決定などに PET イメージングが有用であることが示された。機能画像イメージング技術は循環器疾患を含む多くの医療領域で、新規治療薬の開発に貢献することが期待されている。血管拡張薬投与に基づく組織血流量の変化率すなわち血管反応性あるいは血流予備能の算出が可能になり、動脈硬化の病態を表し、かつ治療薬有効性評価の指標と位置づけられるようになった(33-37)。この指標は SPECT 画像の定量化を実現すれば、適切な放射性薬剤を選択することで動態解析に基づき提示できることが期待される。我々は、高い組織血流量まで線形性が担保されるとされる薬剤として、脳血流量定

量化の場合には ^{123}I 標識 amphetamine (IMP)、心筋血流量の場合には ^{201}Tl を選択した(18, 38)。

本研究では、SPECT 検査において本質的な誤差要因である吸収と散乱線を正確に補正すれば施設間や装置間の再現性がよく保障されることが示された。これは最近の立体 PET (3D - PET) と大きく異なる点である。すなわち PET では検出器リングの直径や視野、あるいはガントリ前後のシールド幾何学設計に依存して散乱線量に変化し、また偶発同時計数による画質劣化があるが、SPECT ではこれらの影響が理論上起こりえない。当該 QSPECT プログラムは過去の研究によって高い精度で定量評価を可能にすることが示されてきたが、さらに本研究によって、既存の SPECT 装置を使っても装置やコリメータ幾何学に依存しないことが確認できた。従来から SPECT は定量性を得ることは困難とされてきたが(8,55)、当該ソフトを使うことでこの問題を解決することができた。また、多施設評価臨床研究においては PET 以上に有用な診断手法であることは明らかである。ただし QC、特に検出器の均一補正においては十分な配慮が必要である。

IMP-DTARG 法は一回の検査で安静時と Diamox 投与後の血管反応性を定量的に評価することを可能にする。従来の方法では別日にて再検査を必要とされていたが、診断精度を向上させるだけでなく被験者への負担が大きく軽減できる。また、日常の診療の中でも安定して血管反応性の評価、およびこれに基づく主幹動脈閉塞・狭窄症例の脳虚血グレーディング診断が可能になったと考えられる。糖尿病や高脂血症などによる潜在的な動脈硬化を有すると予測される症例においても血管反応性が低下していたことは重要な発見である。インスリン抵抗性改善治療薬 (pioglitazone) の血管反応性に与える効果を検討した結果からも分かるように、脳梗塞発症の二次予防や、脳血流改善にかかる治療薬の有効性評価に貢献する期待がある。

Tl-201 は小動物の心筋においても薬理効果を反映した心筋局所血流量の観察が可能であること、さらに病態を反映した変化を観察できることが示唆された。この実験においては、無麻酔下のラットを安定に固定するための固定具 (特許出願)、および大腿動脈と大腿静脈をカテーテルにてシャントし、動脈血圧にて自然に流れるチューブ内の動脈血液中放射

能濃度を GSO シンチレーション結晶にて持続的にモニターする手技が開発された。限りなく無侵襲的に入力関数を得て、かつ動物に限りなく負担を軽減して生理的な状態で薬理作用の検査ができるようになった。臨床検査と等価な手技によって、種々の薬効評価、病態評価が観察できるようになったと言える。

循環器疾患に対する治療薬の大規模臨床評価試験を実施する体系が構築された今、この体系を糖尿病、高脂血症、高血圧、喫煙などの血管病変リスク因子と、本検査で得られる脳および心筋などの血管反応性との関係調査、脳梗塞 2 次予防に向けた利用などに利用されるべきである。

SPECT 装置は多くの臨床機関に設置され日常の診療に利用されているが、局所脳血流量や血管反応性、種々神経受容体の結合能、さらに局所心筋血流量などの機能画像の定量には、撮像や採血を含む周辺プロトコルの厳密な標準化が不可欠である。また得られた画像を集約した上で、普遍的な結果を導くためには系統的な画像処理技術に習熟している必要もある。当該研究事業ではこのような労務を支援する事務局を構築した。すでに内頸動脈閉塞症における頭蓋内バイパス術や、血管内皮機能の改善を期待する内科治療薬の有効性評価の多施設臨床研究の画像解析事務局として貢献している。厳密な精度管理のもとに、精度の高い解析が可能になり、少ない症例にて高い統計精度で有効性の確認評価に貢献することが期待される。PET 分子イメージングとあわせて今後の臨床検査に反映させたい。

本事業は、多くの企業の協力のもとに行われた。関係する機器メーカーはもとより、放射性薬剤製造企業、ソフトハウスなどの関係者に心から謝辞の意を示す。

V. 結論

本定量 SPECT 画像再構成パッケージは実際に臨床装置で得た画像に対応可能であり、応用研究が可能になった。

VI. 研究協力者

中川原 謙二 医療法人医仁会中村記念病院
高橋正昭 医療法人医仁会中村記念病院

鈴木倫保 山口大学 医学部
福島和人 国立循環器病研究センター
銭谷勉 国立循環器病研究センター研究所
堀祐樹 国立循環器病研究センター研究所
村上翔太 国立循環器病研究センター研究所
山本明秀 国立循環器病研究センター研究所
中澤真弓 日本メジフィジックス(株)
赤松哲也 アルファシステムズ(株)

VII. 参考文献

- 1) Iida H, Higano S, Tomura N, et al.: Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [^{15}O] water and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:285-288.
- 2) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H_2^{15}O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:536-545.
- 3) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:874-885.
- 4) Iida H, Kanno I, Miura S. Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. Exploring the brain functional anatomy with positron tomography. Chichester: John Wiley & Sons 1991;23-37
- 5) Iida H, Tamura Y, Kitamura K, Bloomfield PM, Eberl S, Ono Y: Histochemical correlates of ^{15}O -water-perfusible tissue fraction in experimental canine studies of old myocardial infarction. *J Nucl Med* 2000;41:1737-1745.
- 6) Ito H, Inoue K, Goto R, et al.: Error analysis of measured cerebral vascular response to acetazolamide stress by I-123-IMP

- autoradiographic method with single photon emission computed tomography: errors due to distribution volume of I-123-IMP. *Ann Nucl Med* 2004;18:221-226.
- 7) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al.: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO2 assessment with 15O2 inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:355-364.
 - 8) Hapdey S, Soret, M., Ferrer, L., Koulibaly, PM., Henriques, J., Bardiès, M., Darcourt, J., Gardin, I., Buvat, I. : Quantification in SPECT : myth or reality ? A multicentric study. . *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2004;5:3170-3317.
 - 9) Iida H, Eberl S: Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-331.
 - 10) Iida H, Eberl S, Kim KM, et al.: Absolute quantitation of myocardial blood flow with (201)Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008;35: 896-905.
 - 11) Fujita M, Ichise M, van Dyck CH, et al.: Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [123I]5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1620-1629.
 - 12) Iida H, Watabe H, Akamatsu T, et al. Validity and value of quantitative SPECT reconstruction in a multi-center clinical study using I-123 radiopharmaceuticals. Paper presented at: The 23rd international symposium on cerebral blood flow, metabolism and function. , 2007; Osaka, Japan.
 - 13) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, et al.: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;59:174-177.
 - 14) Kim KM, Watabe H, Shidahara M, Ishida Y, Iida H: SPECT collimator dependency of scatter and validation of transmission dependent scatter compensation methodologies. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; 48:689-696.
 - 15) Deloar HM, Watabe H, Aoi T, Iida H: Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole SPECT: phantom studies using Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 2003;48: 995-1008.
 - 16) Deloar HM, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Aoi T, Iida H: Dependency of energy and spatial distributions of photons on edge of object in brain SPECT. *Ann Nucl Med* 2003;17:99-106.
 - 17) Iida H, Itoh, H., Nakazawa, M., Hatazawa, J., Nishimura, H., Onishi, Y., Uemura, K., : Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1994;35:2019-2030.
 - 18) Iida H, Akutsu T, Endo K, et al.: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [123I]iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:781-793.
 - 19) Iida H, Itoh H, Bloomfield PM, et al.: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 1994;21:1072-1084.
 - 20) Iida H, Narita Y, Kado H, et al.: Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 1998;39:18181-18189.
 - 21) Iida H, Shoji Y, Sugawara S, et al.: Design and Experimental validation of a Quantitative myocardial ²⁰¹Tl SPECT System. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; 46:720-726.

- 22) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, et al.: Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. *Journal of neurosurgery* 2010; 112:1254-1259.
- 23) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, et al.: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1166-1172.
- 24) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, et al.: Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 2006;20:409-416.
- 25) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Annals of nuclear medicine* 2008;22:549-556.
- 26) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol* 2008;53:N277-285.
- 27) Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M, Iida H: Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: assessment of defect detectability with channelized Hotelling observer. *Nuclear medicine communications* 2007;28:937-942.
- 28) Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H: Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun* 2006;27:823-827.
- 29) Kim K, Watabe H, Hayashi T, et al.: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ¹²³I-idoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 2006;46:689-696.
- 30) Kurisu R, Ogura T, Takikawa S, Saito H, Nakazawa M, Iida H: [Estimation and optimization of the use of standard arterial input function for split-dose administration of N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine]. *Kaku Igaku* 2002;39:13-20.
- 31) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, et al.: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear* 2010;51:1624-1631.
- 32) Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H. Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med.* 2003;44:40-42.
- 33) Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al.: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:147-153.
- 34) Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al.: Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation* 1999;99:1678-1684.
- 35) Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al.: Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998;47:248-254.
- 36) Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, et al.: Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28: 1705-1711.
- 37) Pitkanen OP, Raitakari OT, Ronnema T, et al.: Influence of cardiovascular risk status on coronary flow reserve in healthy young men. *The American journal of cardiology* 1997; 79:1690-1692.
- 38) Kado H, Iida H, Kimura H, et al.: Brain perfusion SPECT study with ^{99m}Tc-bicisate: clinical pitfalls and improved diagnostic accuracy with a combination of linearization and scatter-attenuation correction. *Ann Nucl Med* 2001;15:123-129.

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

国立循環器病研究センター 予防健診部 部長
予防医学・疫学情報部 部長
宮本 恵 宏

I. 緒言

我が国はこの50年余りの間に、住環境、食生活の変化、医療の進歩とともに長寿社会を迎えることができたが、少子高齢化社会を迎え疾病構造も大きく変化した。特に、肥満、耐糖能障害、脂質代謝異常といった代謝性動脈硬化疾患の有病率が増加し、平均血圧の減少にも関わらず、脳卒中や心筋梗塞の罹病率は減少せず、社会的な負担は増大している。これらの危険因子は重積しやすく、それぞれの重症度は小さくても集積により、疾患リスクが高まることが知られ、この危険因子の集積した病態はメタボリックシンドロームと呼ばれ、心血管病の危険因子として注目されている。肥満の増加に伴い、糖尿病患者においてもこのメタボリックシンドロームのコンポーネントを有する患者が増加していることが予想される。そしてこのような糖尿病患者は、高率に心血管病を合併することが予想され、心血管病予防の観点からもこれらの患者の病態を解明する必要がある。

メタボリックシンドロームの動脈硬化の発症進展に及ぼす影響を明らかにし、その検査法、治療法を開発するため、本研究において、まずインスリン感受性を測定した糖尿病患者のデータベースを用いてアディポサイトカイン、動脈硬化進展に重要な血管内皮障害、炎症、凝固系のマーカーに関して横断的解析を行い、さらにこれらの患者群において1-2年後の腎機能の推移について報告した。さらに、アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が糖尿病患者の糖脂質代謝に与える影響の検討、2種類のARBを用いて高脂肪食負荷時の血糖、中性脂肪の推移に関して検討した研究、冠動脈狭窄スクリーニング検査としてのMDCTの診断精度に関する前向き観察研究、1.5テスラ心臓MRIを用いた冠動脈プラーク・イメ

ージングの臨床的妥当性を評価するために動脈硬化安定化作用が証明されているスタチンを用いた前向き介入試験、3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発の経過を報告した。

本年度は引き続き、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチン、レプチンといったアディポサイトカインや炎症などの代謝関連因子が2型糖尿病患者における血管合併症の発症進展に及ぼす影響の検討、1.5テスラ心臓MRIを用いた冠動脈プラーク・イメージングの臨床的妥当性を評価するために動脈硬化安定化作用が証明されているスタチンを用いた前向き介入試験、さらに3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発研究を報告する。

II. 研究1：2型糖尿病患者における血管合併症発症進展に関与する因子の検討

1) 対象・方法

1998年から2009年までに国立循環器病研究センターで糖尿病教育入院を行った糖尿病患者のうち steady state plasma glucose (SSPG) 法によるインスリン感受性の評価、血中レプチン、アディポネクチン、高感度CRP、IL-6の測定を行った患者376名(男性234名、女性142名)に関して、冠動脈イベントを後ろ向きに収集し、解析した。冠動脈イベントは心筋梗塞の発症、狭心症による入院、冠動脈血行再建術(経皮的冠動脈血行再建術および冠動脈バイパス術)の施行と定義した。

代謝因子の指標については糖尿病、脂質異常症の管理目標値に従い HbA1c は 8.0%、LDL-C は

120mg/dl、HDL-C は 40mg/dl、TG は 150mg/dl で 2 群に分け、SSPG 値、レプチン、アディポネクチン、高感度 CRP、IL-6 に関しては測定値の中央値により 2 群に分け、それぞれのイベントの発症率について解析をおこなった。

2) 結果

対象患者は平均年齢 62 ± 9 歳で、74%に高血圧、76%に脂質異常症の合併を認めていた。また冠動脈疾患の既往がある患者は 29%であった。

観察期間は 7 ± 3 年で、男性 47 例、女性 16 例に冠動脈イベントがみられた。それぞれの代謝因子と冠動脈イベントとの関連については、HbA1c は有意な関係は認められず、インスリン抵抗性の指標である SSPG 値は高値群（インスリン抵抗性低下群）で冠動脈イベントが多い傾向であったが、有意な差は認められなかった ($P=0.074$)。またアディポネクチン値、レプチン値に関しては冠動脈イベントと明らかな関連は認められなかった。一方高 TG 血症、低 HDLC 血症は冠動脈イベントと有意に関連しており、特に女性において有意であった (図 1)。これらの関連は年齢、喫煙、高血圧の有無で調整しても有意であった (高 TG: HR 5.72、95%CI 2.11–16.19、 $P=0.0008$ 、低 HDLC: HR 5.62、95%CI 1.92–25、 $P=0.0014$) また、炎症マーカーに関しては IL-6 高値が特に男性において有意に冠動脈イベントと関連していた (図 2)。これらの関連は年齢、喫煙、高血圧の有無で調整しても有意であった (HR 4.64、95% CI 1.16–30.92、 $P=0.0283$)。

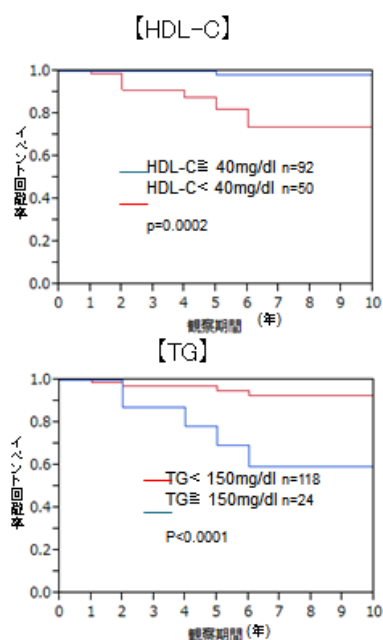


図 1 女性において低 HDLC、高 TG 血症は冠動脈イベント発症と有意に関連した

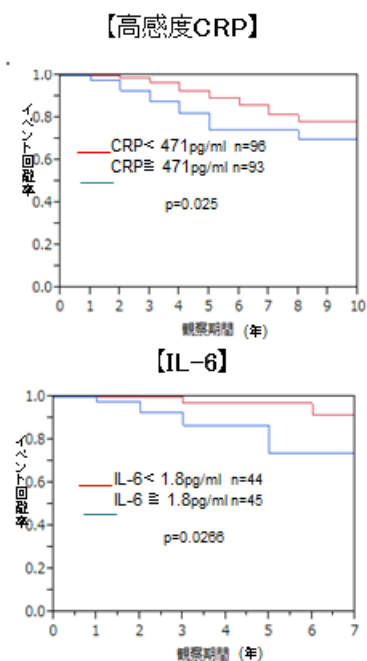


図 2 男性において炎症マーカー高値は冠動脈イベント発症と有意に関連した

3) 考察

2 型糖尿病患者の冠動脈イベントの発症に関する因子として脂質代謝異常の重要性が報告されている。我々の検討においても、高 TG 血症、低 HDLC 血症が冠動脈イベント発症に関して特に女性において有意に関連していた。一方我々の検討においては LDL-C 値については明らかな関連が認められなかった。この理由の一つは、対象患者にスタチン内服例が多かったためと考えられる。もう一つの理由は糖尿病患者の冠動脈疾患の発症には LDL-C 値より TG 値の関与が多きいと報告されており¹⁾、本研究においても TG、HDLC でのみ差が認められたことはその結果に合うものである。

肥満に伴うインスリン抵抗性やアディポサイトカインの異常が動脈硬化の進展に関与していることがこれまでの報告において明らかとなっている。実際、疫学研究において一般集団におけるインスリン抵抗性と動脈硬化の関連が報告されている²⁾。また同様に疫学研究にて一般住民において低アディポネクチン血症が冠動脈疾患発症と関連することが報告されている³⁾。しかし糖尿病患者の冠動脈イベント発症に対するインスリン抵抗性や低アディポネクチン血症の関与はまだ十分明らかにされていない。我々の検討においてインスリン抵抗性は 2 型糖尿病患者の冠動脈イベント発症と相関する傾向があったが有意な差は認められなかった。また血清アディポネクチン値に関しても今回の検討においては冠動脈イベント発症と有意な関連は認められなかった。既に糖尿病を発症した患者においてはインスリン抵抗性や血清アディポネクチン濃度の冠動脈疾患発症への関与は非糖尿病患者に比べ小さくなっていることが、この結果をもたらした可能性は否定できない。

さらに、我々の検討において炎症マーカーが男性において冠動脈イベント発症と関連しており、炎症マーカーを低下させるような治療介入が血管合併症予防を目指した糖尿病治療に有用である可能性、すなわち血管合併症阻止を目指した糖尿病治療の効果判定に炎症マーカーの測定が有用である可能性が考

えられる。

4) 結論

本研究の結果から糖尿病患者において男性では炎症が冠動脈イベントの発症に強く関与している一方で、女性では脂質代謝異常が冠動脈イベントに発症に関与していることが示された。

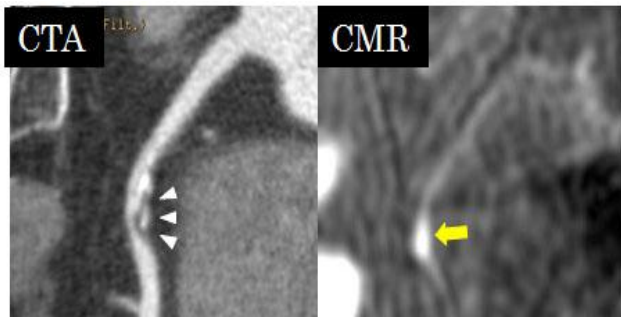
Ⅲ. 研究 1 : 1.5 テスラ心臓 MRI を用いた冠動脈プラーク・イメージングの臨床的妥当性を評価するために動脈硬化安定化作用が証明されているスタチンを用いた前向き介入試験

1) 対象・方法

新古賀病院および古賀 21 病院（福岡県・久留米市）で MD (multi-detector-row) CT で冠動脈 CT 検査をおこない、冠動脈プラークを伴う冠動脈狭窄を確認した虚血性心疾患患者に冠動脈 MRI 検査 (T1 強調画像) を実施し、T1 強調画像で高輝度プラークを認めた群 (高輝度群) と低輝度プラークを認めた群 (低輝度群) の 2 群に分類し、MRI 検査における冠動脈プラークの輝度と冠動脈リスク因子 (LDL-C、hs-CRP、血糖、HbA1c など) との相関を評価する。次に LDL-C が 100mg/dL 以上の患者に対しては、AHA/ACC ガイドラインに基づきスタチンを用いて厳格に LDL-C を管理した (LDL-C 値 70mg/dL を目標にして、少なくとも 100mg/dL 未満とする)。LDL-C が 100mg/dL 未満の患者にはスタチンは投与しない。スタチン投与開始 12 ヶ月後に、MRI/MDCT を施行し、プラークの MRI 信号強度、および CT 値の経時変化を比較する (前向き観察研究)。

2) 結果

次図に右冠動脈近位部に高輝度冠動脈プラークを認める例を示す (CTA : 冠動脈 CT 画像、CMR : 冠動脈 MRI 画像)。LDL-コレステロールは 125.1 ± 29 mg/dL から 68.1 ± 16 mg/dL まで低下した ($P < 0.001$)。スタチン投薬前と比べて hs-CRP は 61.3 % 低下した ($P < 0.001$)。さらに、プラークの輝度を表す信号強度は 20 % 低下した ($P < 0.001$)。



3) 考 察

MRI による冠動脈検査は非侵襲的なプラーク性状診断法の確立という観点において医学的意義がある。本研究の実施により、非侵襲的な冠動脈プラーク性状診断法として MRI の有用性が実証され、破綻する可能性の高いプラークのスクリーニングや ACS 予防に大きく貢献できると期待される。

4) 結 論

目標症例 40 人の結果を解析し、冠動脈プラーク性状診断法として MRI の有用性を示した。

IV. 研究 2 : 3 テスラ MRI を用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発

1) 方 法

国立循環器病研究センター放射線科で、3 テスラ MRI 臨床機を用いて新しい冠動脈血管壁イメージング法の開発を目的とした撮像シーケンスの最適化を開始した。

2) 結 果

冠動脈疾患患者を対象に非造影 T1 強調画像のシーケンスの最適化を行い、冠動脈近位部のプラークの可視化に成功した。

3) 考 察

従来の 1.5 テスラ MRI に比べてより高い空間分解能を誇る 3 テスラ MRI によって詳細に動脈硬化プラークを評価できる可能性がある。本法の確立によって不安定冠動脈プラークの同定に大きく貢献できると期待される。

4) 結 論

冠動脈疾患患者を対象に 3 テスラ MRI 用いて冠

動脈近位部のプラークの可視化に成功した。

V. 研究協力者

榎野久士 国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科 医長

野口暉夫 国立循環器病研究センター心臓血管内科 医長

山田直彦 国立循環器病研究センター放射線科 非常勤医師

古賀伸彦 医療法人天神会新古賀病院 理事長

川崎友裕 医療法人天神会 新古賀病院 部長

田中敦史 慶應義塾大学循環器内科 大学院

VI. 参考文献

- 1) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. 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.
- 2) Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation.* 1996; 93: 1809-1817.
- 3) Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, White CC, Cupples LA, Nakajima K, Lamon-Fava S, Wilson PW, Matsuzawa Y, Schaefer EJ. Adiponectin: an independent risk factor for coronary heart disease in men in the Framingham offspring Study. *Atherosclerosis.* 2011; 217: 543-548.

遺伝性高コレステロール血症の病態解析、病態に関わる分子の同定と治療への応用

—家族性高コレステロール血症の超ハイリスク患者の抽出—

国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 特任部長
斯波真理子

I. 緒言

家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia; FH) は、LDL 受容体経路に関わる遺伝子による遺伝病であり、常染色体性優性遺伝形式をとる。高 LDL 血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患 (CAD) を主徴とする。我々は、FH ヘテロ接合体の予後を左右する重篤な合併症である CAD のリスクについて、解析を行ってきた。FH の中でも特にリスクの高い患者を抽出して、早期から、より積極的な動脈硬化症の発症や進展予防ができると考えられる。そこで本年度は、国立循環器病研究センター代謝内科において外来フォロー中の FH329 例について、LDL-C 値およびアキレス腱厚さ (ATT) を 3 分位に分類し、CAD リスクを計算し、FH の中でもより高い CAD リスクを有する群の抽出に成功した。なお、本研究の内容は、Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に採択された (参考文献 1)。

II. 対象・方法

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科外来にてフォローされ、臨床的に FH ヘテロ接合体と診断された症例 329 例 (男性 139 例、女性 190 例) を対象とした。初診時に CAD スクリーニングをとしてトレッドミルを行い、陽性例に対しては CAG を行い、冠動脈に 75% 以上の狭窄を有する例および CAD 既往を有する例は除外した。さらに、未治療時の TC 値、HDL-C 値、TG 値、ATT 値のいずれかのデータが存在する例および TG 値が 300 mg/dL 以上の例は除外し、最終的に 109 例の解析を行った。初診時より、食事療法や薬物療法は、当センターの FH 診療プロトコールに従って行った。本研究については、国立循環器病研究センター倫理委員会にて承認された (承認番号 M20-25-2)。

総コレステロール (TC) 値、トリグリセリド (TG) 値、HDL-C 値は酵素法にて測定した。LDL-C 値は Friedwald の式を用いて計算した。

LDL-C 値について、3 分位に分け、(1) LDL-C < 206、(2) $206 \leq \text{LDL-C} < 260$ 、(3) $260 \text{ mg/dL} \leq \text{LDL-C}$ とした。ATT 値についても 3 分位に分け、(1) $\text{ATT} < 9.0$ 、(2) $9.0 \leq \text{ATT} < 14.5$ 、(3) $14.5 \leq \text{ATT}$ とした。

初診時から CAD 発症時あるいは 2010 年 12 月までの間に、冠動脈疾患を引き起こした例は 21 例であり、その群を CAD(+)、引き起こさなかった群を CAD(-) とし、ロジスティック解析によりオッズ比を求めた。連続変数については ANOVA を用いて解析し、カテゴリーデータについては χ^2 検定を行った。解析は、SPSS バージョン 17.0 を用いた。

III. 結果

1. CAD(+) および (-) 群の比較

CAD を有する群 (CAD+) (n=21) と有しない群 (CAD-) (n=88) の特徴を表 1 に示す。CAD(+) 群は CAD(-) 群に比べて高齢で、ATT 値が高値、角膜輪を有する例が多く、未治療時の TC 値、LDL-C 値が高値、喫煙の習慣のある例が多く、高血圧の頻度が高値であった。(表 1)。

2. LDL-C 値 3 分位によるロジスティック解析

LDL-C 値により 3 分位に分け、それぞれの群の特徴を表 2 に示す。総コレステロール値、CAD の頻度のみに、有意差を生じた。

さらに、それぞれの群の CAD リスクのオッズ比を表 3 に示す。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値 ($\text{HDL-C} < 40 \text{ mg/dL}$) を交絡因子として調整したところ、LDL-C 値が 260 mg/dL 以上の群で、オッズ比が 8.29 となった。

| | Total n=109 | CAD(-) n=88 | CAD(+) n=21 | p value |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| Age (years) | 41.9 ± 16.2 | 39.7 ± 16.7 | 50.9 ± 10.5 | <0.01 |
| Sex (Male), n (%) | 43 (39.4%) | 30 (34.1%) | 12 (57.1%) | 0.052 |
| Achilles tendon thickness (mm) | 12.6 ± 5.4 | 11.5 ± 4.5 | 17.4 ± 6.3 | <0.0001 |
| Skin xanthomas, n (%) | 25 (22.9%) | 16 (18.2%) | 9 (42.9%) | 0.052 |
| Arcus cornea, n (%) | 45 (41.3%) | 27 (30.7%) | 16 (76.2%) | 0.001 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 321 ± 68 | 309 ± 56 | 368 ± 92 | <0.001 |
| Triglyceride (mg/dl) | 139 ± 82 | 134 ± 85 | 156 ± 65 | 0.272 |
| HDL-C (mg/dl) | 51 ± 15 | 51 ± 15 | 50 ± 15 | 0.747 |
| LDL-C (mg/dl) | 242 ± 70 | 232 ± 59 | 287 ± 92 | 0.001 |
| Smoking (past or current), n (%) | 42 (38.5%) | 28 (31.8%) | 14 (66.6%) | 0.003 |
| Hypertension, n (%) | 19 (17.4%) | 10 (11.4%) | 9 (42.9%) | 0.003 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 9 (8.2%) | 5 (5.7%) | 4 (19.0%) | 0.186 |
| Family history of CAD, n (%) | 47 (43.1%) | 37(42.0%) | 10 (47.6%) | 0.411 |

表 1. 初診時に冠動脈疾患を有しない FH ヘテロ接合体で、経過中に CAD を引き起こした群：CAD (+) と引き起こさなかった群：CAD (-) の初診時の患者背景

| LDL-C (mg/dl) categories | LDL-C <206 n=36 | 206 ≤LDL-C <260 n=36 | 260 ≤LDL-C n=37 | p value |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|---------|
| Age (years) | 43.7 ± 15.6 | 42.0 ± 17.5 | 40.0 ± 15.8 | 0.645 |
| Sex (Male), n (%) | 14 (38.9%) | 13 (36.1%) | 15 (40.5%) | 0.928 |
| Body mass index (kg/m ²) | 22.2 ± 3.3 | 22.5 ± 3.2 | 22.8 ± 6.8 | 0.880 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 258 ± 28 | 308 ± 20 | 394 ± 55 | <0.001 |
| Triglyceride (mg/dl) | 149 ± 102 | 134 ± 67 | 134 ± 74 | 0.672 |
| HDL-C (mg/dl) | 54 ± 16 | 51 ± 15 | 47 ± 14 | 0.100 |
| Smoking (past or current), n (%) | 15 (41.7%) | 10 (27.8%) | 15 (40.5%) | 0.385 |
| Hypertension, n (%) | 5 (13.9%) | 6 (16.7%) | 3 (8.1%) | 0.660 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 2 (5.6%) | 3 (8.3%) | 2 (5.4%) | 0.831 |
| Family History of CAD, n (%) | 17 (47.2%) | 14 (38.9%) | 16 (43.2%) | 0.775 |
| Achilles Tendon Thickness (mm) | 10.7 ± 4.2 | 12.5 ± 5.5 | 14.6 ± 5.8 | 0.282 |
| CAD, n (%) | 5 (13.9%) | 3 (8.3%) | 13 (35.1%) | 0.02 |

表 2. 初診時の LDL-C 値による分類での臨床的特徴

| LCL-C categories | n | Odds Ratio | 95% CI | p value |
|-----------------------|----|----------------|------------|---------|
| LDL-C <206 mg/dl | 36 | 1.0 (referent) | - | - |
| 206 ≤LDL-C <260 mg/dl | 36 | 0.42 | 0.05-3.26 | 0.409 |
| 260 mg/dl ≤LDL-C | 37 | 8.29 | 1.33-51.47 | 0.023 |

表3. 初診時 LDL-C 値 3 分位のロジスティック解析による CAD リスク

| ATT (mm) categories | ATT <9 n=36 | 9 ≤ATT <14.5 n=37 | 14.5 ≤ ATT n=36 | p value |
|------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|---------|
| Age (years) | 39.7±18.3 | 39.4±16.4 | 45.2±13.5 | 0.177 |
| Sex (Male), n (%) | 11 (30.6%) | 13 (35.1%) | 18 (50.0%) | 0.207 |
| BMI (kg/m ²) | 22.3±2.8 | 21.7±2.8 | 23.1±2.7 | 0.883 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 293±42 | 319±66 | 350±79 | 0.002 |
| Triglycerides (mg/dl) | 140±106 | 134±69 | 142±67 | 0.505 |
| HDL-C (mg/dl) | 57±14 | 47±14 | 48±15 | 0.916 |
| LDL-C (mg/dl) | 208±44 | 245±67 | 274±78 | 0.003 |
| Smoking habits, n (%) | 9 (25.0%) | 13 (35.1%) | 14 (38.9%) | 0.001 |
| Hypertension, n (%) | 4 (11.1%) | 2 (5.4%) | 8 (22.2%) | 0.094 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 1 (2.8%) | 1 (2.7%) | 5 (13.9%) | 0.125 |
| Family history of CAD, n (%) | 16 (44.4%) | 17 (46.0%) | 14 (38.9%) | 0.815 |
| CAD, n (%) | 2 (5.6%) | 4 (10.8%) | 15(41.7%) | <0.001 |

表4. 初診時 ATT 値分類での臨床的特徴

| ATT (mm) categories | n | Odds Ratio | 95% CI | p value |
|---------------------|----|----------------|--------------|---------|
| ATT<9 mm | 36 | 1.0 (referent) | - | - |
| 9 ≤ATT<14.5 mm | 37 | 1.42 | 0.18 - 11.14 | 0.740 |
| 14.5 mm ≤ATT | 36 | 7.82 | 1.28 - 47.7 | 0.001 |

表5. 初診時 ATT 値 3 分位のロジスティック解析による CAD リスク

| LDL-C and ATT categories | n | Odds Ratio | 95% CI | p value |
|---|----|----------------|-------------|---------|
| LDL-C <260, ATT <14.5 mm | 54 | 1.0 (referent) | - | - |
| LDL-C <260, ATT ≥14.5 mm or LDL-C ≥260, ATT <14.5 mm | 37 | 23.94 | 3.11-184.16 | 0.002 |
| LDL-C ≥260, ATT ≥14.5 mm | 18 | 20.62 | 2.91-145.89 | 0.002 |

表6. LDL-C 値、ATT 値のロジスティック解析による CAD リスク

3. ATT 値の3分位による CAD 解析

次に、ATT 値により3分位を行った。それぞれの群の特徴を表4に示す。LDL-C 値、喫煙、CAD 罹患頻度と ATT 値は関連を認めた。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値 (HDL-C < 40 mg/dL) を交絡因子として調整したところ ATT が 14.5 mm 以上の群はオッズ比が 7.82 であった (表5)。

4. LDL-C 値および ATT による CAD リスク解析

LDL-C 値と ATT 値の両方を用いた CAD リスク解析を行った。LDL-C 値が 260 未満、ATT 値が 14.5 未満の群に比し、LDL-C 値が 260 以上あるいは ATT 値が 14.5 以上の群は、24 倍もの CAD リスクを有することが示された (表6)。また、LDL-C 値が 260 以上かつ ATT が 14.5 以上である群においても、CAD リスクは対照群の 20 倍以上であることが示された。

D. 考察

FH ヘテロ接合体は生下時より暴露される高 LDL-C 血症により、若年齢で動脈硬化が進行し、CAD を高頻度に有する。FH においては、CAD リスクが高く、コレステロール低下療法を行う必要がある。しかしながら、FH の中でも 20 歳台に CAD を引き起こす重症例から、70 歳台でも CAD を有しない例まであり、病態は均一ではない。FH の診療において、CAD リスクを正確に把握し、超ハイリスクの症例を選択して、より若年齢より、より積極的に脂質低下治療を行う必要がある。FH のリスク因子としては、加齢、高 BMI 値、高 LDL-C、低 HDL-C 値、高 TG 値、高血圧、糖尿病、CAD の家族歴、喫煙の習慣、高 ATT 値などの報告がある。本研究の結果でも、これらのリスク

因子が CAD 発症のリスクに関わっていることが示された。

高 LDL-C 血症は、CAD のリスクであることは古くから知られているが、FH の中でも、極端に高 LDL-C 値を示す群では、極端に高い CAD リスクを有することが明らかとなり、FH の中でも超高リスク群を選び出す criteria を示すことができたことは、非常に有意義である。

アキレス腱肥厚は、FH に特徴的な臨床所見であり、高 LDL-C 値と年数との掛け算に比例すると言われていた。アキレス腱の厚さ (ATT) は、組織へのコレステロールの沈着量を非侵襲的に測定できる指標であり、動脈硬化の進行とも関連すると言われている。今回、我々は、日本人の FH における LDL-C 値、ATT 値と CAD 罹患頻度との関係を明らかにすることができ、簡単に確実なハイリスク群の抽出に、LDL-C 値と ATT 値が有用であるということを示すことが出来た。

V. 結論

FH ヘテロ接合体の中でも、未治療時 LDL-C 値が 260 mg/dl 以上、あるいは ATT が 14.5 mm 以上の例で、CAD リスクが極端に高いことが示された。

VI. 研究協力者

岩本 紀之・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医師

槇野 久士・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医長

宮本 恵宏・国立循環器病研究センター・集団検診部長

岸本 一郎・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医長

山本 剛史・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

和田 俊輔・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

柴田 栄子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部特任研究員

森本めぐむ・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研究補助員

安原秀典・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

湯浅 由美子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

吉田晶子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部事務補助員

VII. 参考文献

- 1) Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S, Harada-Shiba M: Defining Patients at Extremely High Risk for Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Atheroscler Thromb.* 2012;19 : 369-375

致死性不整脈の病態とその治療法および抗不整脈薬の 薬剤反応性に関する研究

—ベプリジルの有効血中濃度と臨床像との比較 3—

国立循環器病研究センター・臨床検査部長

鎌倉 史郎

I. 緒言

塩酸ベプリジル（以下ベプリジルと略す）は Vaughan-Williams 分類でIV群に分類される、マルチチャンネル遮断作用を有する抗不整脈薬である。特にベプリジルはICaだけでなく、IKr、Ito、INaチャンネルに対する遮断作用を有し、アミオダロンに類似した電気生理学作用を呈することから、近年では難治性不整脈への有効性が注目され、心房細動や心室性不整脈への使用頻度が著明に増加している。しかしながら、ベプリジルは海外では不整脈の適応症を持たず、日本においてのみ頻脈性不整脈に対する治療適応を有するという現状がある。このためこれまで血中濃度測定がなされず、かつ長期投与における有効性や安全性に関する報告も十分になされてこなかった。本研究では、ベプリジル投与例の血中濃度を測定して臨床所見と対比することにより、不整脈を抑制しうる至適ベプリジル投与量、ならびに安全かつ有効な血中濃度域を見出すことを目的とする。本年度は主として血中濃度と併用薬との関連性を検討すると共に、過去3年間の成果をまとめて日本人に適したベプリジル使用法の提言を行うことを目的とした。

II. 対象・方法

不整脈の治療薬としてベプリジルが継続投与されている計112例、男性80例、女性32例、平均年齢 64.3 ± 12.5 歳を対象として、1症例あたり1回約5mLの血液を静脈から採血した。ただし、1)うっ血性心不全のある症例、2)高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）のある症例、3)著明な洞性徐脈のある症例、4)著明なQT延長のある症例、5)妊婦又は妊娠している可能性のある

症例、6) HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アンプレナビル）を投与中の症例、は対象から除外し、採血前1～数日間、服薬の欠落が確認された症例も除外した。

1症例あたり1回約5mLの血液を静脈から採血し、採取された血液サンプルから血清を分離した後、新潟薬科大学薬学部に郵送した。血清中ベプリジル濃度測定には前処理法として、n-ヘキサンをういた液抽出法により処理し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。測定限界は12.5 ng/mLであった。血中濃度は、ベプリジル1日投与量、性別、体重、基礎心疾患、併用薬、投与前後の血液生化学・心エコー図・12誘導心電図の諸指標、頻脈性心房性不整脈発作の有無、ならびに自覚症状などと対比し、不整脈抑制効果と副作用（Torsade de Pointes、QT延長、徐脈、肝機能障害）の発生状況を評価した。なおQT延長に関しては $QTc \geq 0.45$ 秒を異常とし、 $QTc > 0.48$ 秒で2相性または2峰性のT波形が出現して担当医が明らかな異常と判断したものを副作用とした。QT時間の補正にはBazzet式を用い、QT時間終末部は接線法で計測した。心房細動時のQT時間は、3心拍分のQT、QTc時間を測定し、その平均値とした。徐脈に関しては、心拍数 < 50 拍/分で倦怠感、息切れ等の自覚症状を伴うものを副作用と定義した。肝機能障害に関してはベプリジル投与前と比較して3倍以上のAST/ALTの上昇を認めるものと定義した。

心房細動は30秒以上継続し、7日以内で洞調律に復帰する心房細動を発作性心房細動と定義し、7日以上持続するものを持続性心房細動とした。また、洞調律維持とは、動悸などの胸部症状が定期受診の際に問診上確認できず、心電図上、洞結節起源と思

われる P 波を同定できるものと定義した。ベプリジルの頻脈性心房性不整脈への効果については、自覚症状の改善、またはベプリジル投与前と比較して 50%以上の頻脈発作の減少を改善、自覚症状が改善しない、またはベプリジル投与前と比較して 50%未満の頻脈発作の減少を不変、発作の増加や自覚症状の悪化を悪化とした。測定値は平均値±標準偏差で示し、統計的評価には Student's unpaired T-test、 χ^2 検定、Scheffe 法による多重比較検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

III. 結果

対象例の平均体重は $63.0\pm 11.7\text{kg}$ で、ベプリジル投与量は 1 日 50-75mg が 3 例、100mg が 54 例、150mg が 45 例、200mg が 10 例で、平均投与量は $128\pm 34\text{mg/日}$ であった。血中濃度測定用の血液は投与後 6~3136 日 (平均 508 日) を経過して、ベプリジル最終服用時から平均 5.0 ± 2.8 時間後に採取されていた。また、併用薬は半減期の長い薬剤を除くと、血液採取前 13 時間以内に服用されていた。器質的心疾患は、虚血性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、弁膜症術後、先天性心疾患、大動脈瘤術後などを 34 例で認め、68 例には有意な心疾患がなかった。不整脈は、発作性心房細動を 77 例に、心房頻拍を 14 例に、持続性心房細動を 17 例に、心房粗動を 17 例に、心室頻拍または期外収縮を 3 例に認めた。全例の平均血中濃度は $751\pm 462\text{ng/mL}$ で、100mg/日内服群 ($n=54$)での平均血中濃度は $702\pm 433\text{ng/mL}$ 、150mg/日内服群 ($n=45$)では $759\pm 408\text{ng/mL}$ 、200mg/日内服群 ($n=10$)では $1093\pm 721\text{ng/mL}$ であった。200mg 投与群は 100mg、150mg 投与群と比べ、血中濃度が有意に高値であった ($p=0.02$, $p=0.049$)。このうち血中濃度が 1000ng/mL を超えたものが 28 例、 1500ng/mL を超えたものが 9 例認められた。1 症例でのみ 50mg、100mg 投与時に血中濃度測定を行っていたが、50mg 投与時には血中濃度は 396ng/mL 、100mg 投与時は 1164ng/mL で、投与量と血中濃度に関連性が認められた。

観察期間において、QTc が 0.48 秒を超え、2 相性または 2 峰性の T 波を 10 例に、徐脈を 6 例、肝機能障害を 1 例認めたが、Torsade de Pointes は出現していなかった。肝障害例の AST、ALT 値は 166IU/L 、 178IU/L であり、それらは中止により正常化した。また肝障害時の血中濃度も 289ng/

mL と高値ではなかった。

測定時と同一の投与量下で記録された 12 誘導心電図において、QTc 時間が 0.45 秒以上に延長していたのは 112 例中 43 例 (38%)あり、その血中濃度は $892\pm 478\text{ng/mL}$ で、正常 QTc 時間群の $663\pm 433\text{ng/mL}$ より有意に高値であった ($P=0.009$)。0.45 秒以上の QTc 延長が発生した頻度は 100mg 投与 54 例中 25 例、150mg 投与 45 例中 15 例、200mg 投与 10 例中 2 例であり、投与量による頻度の差はなかった。なお、0.5 秒以上の著明な QTc 延長は 9 例に認められた。一方、QTc が 0.48 秒を越え、2 相性または 2 峰性の T 波を認めた 10 例の平均血中濃度は $1086\pm 471\text{ng/mL}$ 、徐脈を認めた 6 例の平均血中濃度は $1056\pm 522\text{ng/mL}$ で、副作用のない 96 例の平均血中濃度 ($703\pm 438\text{ng/mL}$) と比較して有意に高値であった ($P=0.005$, $P=0.03$)。

併用薬はほぼ全例 (111 例) に投与されていた。このうち頻脈性心房性不整脈例において不整脈抑制作用を有する併用薬と血中濃度との関係を検討した。その結果、ジルチアゼム併用例 ($n=3$ 、うち 200mg 投与 1 例)では $1174\pm 552\text{ng/mL}$ 、メトプロロール併用例 ($n=11$ 、うち 200mg 投与 1 例)では $1147\pm 598\text{ng/mL}$ と高値であったが、ベラパミル ($n=16$ 、うち 200mg 投与 0 例)、アプリンジン ($n=6$ 、うち 200mg 投与 0 例)、ビソプロロール ($n=31$ 、うち 200mg 投与 2 例)、カルベジロール併用例 ($n=10$ 、うち 200mg 投与 1 例)ではそれぞれ、 $748\pm 430\text{ng/mL}$ 、 $755\pm 234\text{ng/mL}$ 、 $600\pm 375\text{ng/mL}$ 、 $503\pm 305\text{ng/mL}$ と全例の平均血中濃度と同等か、それ以下の数値を示した。

IV. 考察

ベプリジルが持続性心房細動に対して使用された初期の報告では、ベプリジルは 1 日量 400mg から 600mg の高用量で使用された。ベプリジルを投与された 14 人中 9 人が洞調律に復帰し、高い洞調律改善効果を認めたが、高頻度の副作用 (14 人中、Torsades de Pointes (TdP) が 2 人、持続性心室頻拍が 4 人) を認めた。本邦では、1 日 100~200mg の低用量投与の効果を検討した報告がいくつかある。Yasuda らは、心房性不整脈 459 例に対して低用量のベプリジル投与 (最大 200mg/日) による副作用を検討した。その結果、19 例 (4%) に TdP、QTc 延長、徐脈といった副作用が生じ、使用量を減らすことで副作用は減少したものの、依然として致命的な

副作用が出現したと報告している。また、持続性心房細動に対するベプリジルの効果を検討した J-BAF 試験ではベプリジルの用量依存性に洞調律復帰効果を認めたと (100mg/日で 38%、200mg/日で 69%)、200mg 投与群で 1 人 (3.4%) の心室性不整脈による死亡を認めた。この数値は、J-RHYTHM 試験での心房細動による死亡率 : 0.6%/年と比べて高いことから、低用量であってもベプリジルの使用には注意が必要であると結論づけられている。

ベプリジルは従来のジルチアゼムやベラパミルなどの Ca チャネル遮断薬と異なり、強い K チャネル遮断作用と、Na チャネル遮断作用を持つことが知られている。薬物動態に関しては、バイオアベイラビリティは約 60% で、分布容積は高く約 8 L/kg、蛋白結合率も高く約 99% である。主として肝で代謝され、代謝を担う酵素は主として CYP2D6 が関与し、CYP3A4 も関与する。代謝物は主として腎から排泄されるが、一部胆汁中へも排泄される。単回投与時の消失半減期は 33 ± 15 時間と長いことから、継続投与中の血中濃度は定常状態を維持すると考えられている。

このようにベプリジルは不整脈治療薬として高い評価を得ている一方で、Torsade de Pointes を含む多形性心室頻拍などの催不整脈作用が問題となっている。本研究ではベプリジルの血中濃度を測定して、日本人に最適かつ有効な血中濃度を見出すことを目的とした。ベプリジルはこれまで血中濃度の測定が十分なされていなかったため、多数例での報告は少ない。杉らは 101 例で血中濃度を測定し、100 mg/日服用例では 270 ± 140ng/mL、150mg/日服用例は 530 ± 520ng/mL、200mg/日服用例では 680 ± 360ng/mL と、服用量の増加に伴って上昇すると報告している。また第一三共株式会社が全国で施行した 244 例の血中濃度測定の実験データにおいても、200mg/日を投与された成人男子の平均血中濃度は 430ng/mL で、Torsades de Pointes を生じた例の下限値が 500ng/mL であったと報告されている。これら以前のデータに比べると、今回我々が測定した血中濃度は高値であった。また服用量毎に血中濃度や副作用が増加する傾向は見られなかった。しかしながら、200mg/日の投与で 1000ng/mL を越える血中濃度が見られ、その値は QT 延長例や徐脈例の血中濃度に近似していたことから、ベプリジルを安全に使用するためには、その投与量を 200mg/日未満にとどめるのが望ましいと考えられた。特

に、血中濃度測定が困難な場合の至適投与量は 150 mg/日以下と考えられた。一方、200mg/日投与を妥当とする意見もあり、その場合は血中濃度を参考にしながら頻回に QTc 時間、徐脈の評価をすることが望ましいと考えられた。

前々回の報告で述べたように、ベプリジルの頻脈性心房性不整脈への効果は顕著であり、3 年近い経過で約半数が症状の改善傾向を示していた。ただ、この改善効果は 1 日投与量ではなく、血中濃度に依存していた。つまり、症状改善例では、不変/悪化例に比べて有意に血中濃度が高かった。また QT 延長例と、徐脈出現例においても有意に血中濃度が高かった。以上より、ベプリジル投与例で十分な抗不整脈作用を期待するためには、軽度の QT 延長が生じうる 850ng/mL 前後の血中濃度の上昇が必要と考えられた。また主として 200mg/日未満の投与量が用いられ、Torsade de Pointes が出現しなかった今回の検討結果から、ベプリジル投与中の軽度の QT 延長は容認される可能性が示唆された。一方、著明な QT 延長と徐脈例における血中濃度を考慮すると、症状を改善し、かつ副作用を生じにくい血中濃度域は 600~1000ng/mL と考えられた。

体重あたりの投与量と血中濃度の相関性が乏しく、関連個体間変動が非常に大きかった一因として、併用している薬剤との相互関係が示唆された。前述のごとく、ベプリジルは肝代謝型の薬物で、その代謝には CYP2D6 や CYP3A4 が大きく関与していることが別途実施した動物などを用いた基礎研究により明らかになっている。本研究においても、CYP2D6 を代謝酵素とするメトプロロール、CYP3A4 を代謝酵素とするジルチアゼムの併用群で血中濃度が高かった。これらの薬剤の併用群では酵素を競合的に阻害して血中濃度を上昇させた可能性がある。一方、CYP3A4 を代謝酵素とするベラパミル、カルベジロール、CYP2D6、CYP3A4 の両者を代謝酵素とするピソプロロール併用群では血中濃度は高くなかった。この原因としては、酵素阻害の程度が薬剤間で異なるためと思われた。

これまでベプリジル投与例ではアプリンジンの併用で抗不整脈作用が増強されることが知られている。この原因として、ベプリジルによる種々の K チャネルの遮断作用に加えて、アプリンジンの Na チャネル遮断作用が影響するためと説明されている。本研究において、アプリンジン併用例は、ジルチアゼムやメトプロロール併用例ほど血中濃度が高くなか

ったが、他の薬剤併用例よりもやや高かった。したがってアプリンジン併用でベプリジルの有効性が增加する一因としてチャンネル遮断作用だけでなく、代謝酵素阻害が関与している可能性が考えられた。また、ベプリジルだけでは不整脈の十分な改善が得られない場合は、メトプロロールやジルチアゼムを併用する方法も示唆された。ただ、この場合、副作用の発現を避けるため、血中濃度の測定や心電図によるQT時間の測定が必須となろう。いずれにしても、ベプリジルの適正投与には血中濃度を指標とした個別の投与量設定が重要であると考えられた。本研究における対象者の血中濃度は過去の報告に比べ高かったが、この原因は不明である。過去の報告では併用薬、服薬時間等に関する詳細な記述がないため比較はできないが、あるいはこれらが平均血中濃度の相違に影響した可能性がある。

V. 結論

ベプリジル投与例の平均血中濃度は751 ng/mlで、投与例の約半数で症状の改善が得られ、それらの血中濃度は非改善例に比して有意に高かった。また、メトプロロール、ジルチアゼム併用例では血中濃度が高くなる傾向が認められた。ベプリジルでは心房性不整脈の自覚症状を改善させるために、QT時間を軽度延長させる程度に血中濃度を上昇させる必要があると考えられた。日本人では、ベプリジルの致死的副作用を回避するための至適投与量は150 mg/日以下、至適血中濃度域は600~1000ng/mLと考えられた。

VI. 行政への効果

本研究に関わる論文は日本心電学会誌「心電図」に採択され、2011年5月に発表された。関連学会では、過去数年ベプリジルの血中濃度測定の診療報酬保険収載を厚労省に働きかけていたが、ベプリジルに関する学術論文がほとんど存在していなかったために、承認されていなかった。しかしながら本研究で日本人における血中濃度測定の有用性を証明できた結果、本論文が第1の基礎資料となっており、2012年度から特定薬剤治療管理料の保険収載が認められることとなった。

VII. 協同研究者

上野和行 新潟薬科大学 薬学部薬学科薬物動態学

VIII. 研究協力者

| | | |
|------|--------------|-------|
| 相原直彦 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 清水渉 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 相庭武司 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 里見和浩 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 野田崇 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 岡村英夫 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 山田優子 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 宮本康二 | 国立循環器病研究センター | 不整脈科 |
| 鎌倉令 | 京都大学医学部 | 循環器内科 |

IX. 参考文献

- 1) Viskin S: The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009;6: 711-5
- 2) Perelman MS, Mc Kenna WJ, Rowland E, et al: A comparison of Bepridil with Amiodarone in the treatment of established atrial fibrillation. *Br Heart J* 1987;58:339-344
- 3) Yasuda M, Nakazato Y, Sasaki A, et al: Clinical evaluation of adverse effects during Bepridil administration for atrial fibrillation and flutter. *Circ J* 2006;70:662-666
- 4) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, et al: Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF study). *Circ J* 2009;73:1020-1027
- 5) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al: Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73:242-248
- 6) 杉薫, 草野歩, 野呂真人, 沼田綾香, 手塚尚紀, 中江武志, 酒井毅, 熊谷賢太, 森山明義, 久次米真吾, 浅山亨: ベプリジルの薬物動態の特徴 (井上博, 小野克重, 中谷晴昭, 平岡昌和 編) ベプリジルの基礎と臨床. 東京: ライフメディコム; 2007.45-51
- 7) 栗田隆志, 安田正之, 中里祐二, 高橋直之, 山下武志, 安田聡, 清水渉, 鎌倉史郎: 催不整脈作用とその他の副作用について. (井上博, 小野

- 克重, 中谷晴昭, 平岡昌和 編) ベプリジルの基礎と臨床. 東京:ライフメディコム;2007. 89-103
- 8) Taguchi M, Fujiki A, Iwamoto J, Inoue H, Tahara K, Saigusa K, Horiuchi I, Oshima Y, Hashimoto Y: Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of routinely administered bepridil in Japanese patients with arrhythmias. *Biol Pharm Bull* 2006;29:517-521
- 9) Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nakagawa K, Mizumaki K, Hirai T, Inoue H: Maintenance of sinus rhythm and recovery of atrial mechanical function after cardioversion with bepridil in combination with aprindine in long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ J* 2004;68:834-839
- 10) 鎌倉令, 山田優子, 岡村英夫, 野田崇, 相庭武司, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 上野和行, 鎌倉史郎: 不整脈例における塩酸ベプリジルの至適投与量と血中濃度. *心電図* 2011;31:150-157

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法 のランダム化比較試験

東京医科大学 外科学第二講座 主任教授

荻野均

I. 緒言

超低体温循環停止法を基本としてきた弓部大動脈全置換術は、選択的順行性脳灌流 (SCP) や逆行性脳灌流などの脳保護を加えることで著しい成績の向上をみた。しかしながら、超低体温を基本としており、全身浮腫、肺障害、出血傾向などの超低体温の弊害を伴う。一方、生理的な SCP 下では必ずしも超低体温を用いる必要がなく、中等度低体温下のため低侵襲、それに基づく早期回復が期待できる。しかしながら、この超低体温下弓部全置換術と中等度下弓部全置換術を厳密に比較し、長所、短所を明確にした報告はない。本研究では、まず、多施設共同前向き調査研究 (JSTAR-I 平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合事業) により超低体温手術と中等度低体温手術のそれぞれの特徴を明らかにした。次に、より厳密に二群間でランダム化比較試験 (JSTAR-II 平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合事業、平成 20 年度 財団法人循環器病研究振興財団) の症例登録を終了した。この結果の統計解析、学会発表・誌上報告を行うと同時に、開設以来当センターで実施してきた弓部置換術の件数は国内随一で、国際的にも極めて多く、全症例の詳細を再検討することで、本術式の妥当性を検証し、さらに新たな展開を考察することを目的とする。

II. 対象・方法

7 施設からの 38 症例 (平成 19 年度) に、当院から 6 症例 (平成 20 年度) を追加し、二群間でランダム化比較試験を行った。詳細は省略する。

方法:

研究デザイン

多施設共同・ランダム化・非盲検比較試験である。

ランダム割付は登録された適格患者に対して、下記の 2 群に 1 : 1 に割付ける。

割付は中央登録とし、施設を割付調整因子とした動的割付け法とする。

割付群

28°C 群: 膀胱温 (BT) $28 \pm 2^\circ\text{C}$ 下 (SCP 灌流圧 ≥ 50 mmHg が目安)

20°C 群: BT $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下 (SCP 灌流圧 30~50 mmHg が目安)

評価項目: 1. 主要評価項目: 輸血量, 2. 副次的評価項目: 死亡/合併症, 3. その他の評価項目: 血小板輸血の割合、無輸血症例の割合、死亡および副次的評価項目の各合併症の発生割合、人工呼吸管理時間 (抜管時期)、その他 (手術: 循環停止時間、心筋虚血時間、SCP 時間、体外循環時間、手術時間、麻酔時間、術中出血量、総輸血量 (MAP、FFP)、血小板輸血、24 時間ドレーン排液量、CO/CI、PCWP、帰室時 DOA/B、NAD、AD の投与量、術後 72 時間のカテコラミン総投与量 血清乳酸値、ICU 帰室時 PO₂/FiO₂ ratio、覚醒時期、脳高次機能、MRI 評価、血小板、PT-INR、aPTT、フィブリノーゲン、TAT、D-dimer、FDP、AT-III、プロテイン C、ICU 滞在日数、術後入院期間、入院治療費)

III. 結果

JSTAR II : 最終的に 8 施設中 7 施設から 44 例 (超低体温群 22 例、中等度低体温群 22 例) の症例登録があり、42 例において実際にランダム化比較試験が実施された。42 例中、各群 1 例ずつで術中所見により、大動脈弁人工弁置換が施行された。さらに、中等度低体温群の 1 例において、安全を考え術者の判断でより低温へ冷却した。したがって、純粋に統計解析に使用できる症例は、超低体温群 20 例、中等度低体温群 19 例と、予定の半分の症例に止まった。

なお、両群において死亡例を認めなかった。

- ① 術中のパラメータにおいては有意差を認めなかった。
- ② 手術死亡、脳障害、その他合併症の発生頻度に有意差を認めなかった。
- ③ 術後の回復状況に有意差を認めなかった。
- ④ 輸血量、無輸血率、血小板輸血率などにおいて有意差を認めなかった。
- ⑤ 血液凝固能の面で中等度低体温の軽度の有用性が示唆された。
- ⑥ 術後の肝、腎機能に有意差を認めなかった。
- ⑦ 術後、新たな脳梗塞病変の検出において有意差を認めなかった。
- ⑧ 高次機能検査において有意差を認めなかったが、超低体温群での低下がより顕著であった。

IV. 考 察

8施設でランダム化比較試験を行った。心臓血管外科手術の中でも弓部全置換は未だリスクの高い手術であり、対象患者も高齢(平均年齢が70歳代)で、症例登録が予定よりかなり下回った。

結果を学会(Aortic symposium 2010、米国、NY、2010/4)で報告した。危険性の高い弓部大動脈全置換術においてランダム化比較試験を、しかもこのような前向きな試験の困難な日本において実施した意義は高い評価を得た。しかしながた、登録された症例数に限界があり、研究継続を要請された。生物統計学者と議論を重ねたが、ランダム化比較試験の症例追加は研究の意味合いから実施不可能であり、新たな別のランダム化比較試験を計画する必要がある。最近の80歳以上高齢者の増加や、複雑広範囲な大動脈病変症例、脳、心、肺、腎に合併疾患を有する患者の極端な増加も背景にある中で、同様のランダム化比較試験をさらに多くの症例を集めて実施することは極め困難である。したがって、今回のJSTAR IIにおいて、当初の予定でもある、遠隔成績を調査し、改めて研究結果を報告する予定である。

したがって、本年度は、JSTAR 研究に関連して、2001年より2012年まで当センターにおいて実施された弓部置換術1,007例について、早期・遠隔期成績、早期死亡および脳梗塞の危険因子などについて調査、解析を実施し、2012年4月に開催される「Aortic symposium 2012」において報告予定である。

V. 結 論

ランダム化比較試験であるJSTAR IIにおいて、中等度低体温の安全性および一部で優位な傾向が確認できたが、症例数の限界もあり、超低体温と比較して明らかな優位性を証明するまでに至らなかった。今後、遠隔成績や当センター単独の成績の解析も含め、再検討の予定である。

VI. 研究協力者

荻野 均・東京医科大学外科学第二講座主任教授
湊谷謙司・国立循環器病研究センター心臓血管外科・部長
長束一行・同脳血管内科・部長
大西佳彦・同麻酔科・部長
松田 均・同心臓血管外科・医長
佐々木啓明・同心臓血管外科・医長
田中裕史・同心臓血管外科・医師
伊庭 裕・同心臓血管外科・医師
宮田茂樹・同輸血部・医長
嘉田晃子・同臨床研究センター・研究員

VII. 参考文献

1. 論文発表

- 1) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S. Evolving selective cerebral perfusion for aortic arch replacement: high flow rate with moderate hypothermic circulatory arrest. 1: *Ann Thorac Surg.* 2008; 86:1827-31.
- 2) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Tanaka H, Watanuki H, Ando M, Kitamura S. Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion: impact of axillary artery perfusion. 1: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136:641-8; discussion 948-9.

2. 学会発表

- 1) Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Matsuda H, Tanaka H, Yamanaka K, Yamazaki F, Okita Y, Okabayashi O, Tabayashi K, Kazui T, Kitamura S: Arch Replacement with Moderate Hypothermia : Multicenter Prospective Comparative Study and Randomized Control Study in Japan. session, Aortic Symposium

2010, New York, 2010.4.29

- 2) Ogino H. Arch repair with moderate hypothermia. Surgery The Thoracic Aorta. Bologna, 2011.11.15.
- 3) 村下貴志、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、堂前圭太郎、熱田祐一、米本由美子、奥田直樹：80歳以上の超高齢者における弓部大動脈瘤に対する治療戦略. ポスター、第41回日本心臓血管外科学会学術総会、千葉、2011.2.23
- 4) 村下貴志、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、堂前圭太郎、藤原立樹、島田勝利、奥田直樹：遠位弓部大動脈瘤に対する手術治療戦略 (Open or Hybrid). ポスターセッション、第39回日本血管外科学会学術総会、沖縄、2011.4.21
- 5) 伊庭 裕、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、斉藤正博、島田勝利、三隅祐輔、山下 築、岡島年也、吉牟田剛、原田光太郎：弓部大動脈手術と冠動脈バイパス術の同時手術成績. 外科パネルディスカッション、第25回日本冠疾患学会学術集会、大阪、2011.12.16

生活習慣病合併虚血性心疾患の心血管イベント抑制を 目的とした適切な薬物的介入の検討

-内皮機能を指標とした虚血性心疾患患者の積極的脂質コントロールに適した
薬剤の検討-

福岡和白病院 循環器内科 部長
大塚 頼 隆

I. 緒言 はじめに

生活習慣病（高血圧、高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病など）は主要な心血管疾患のリスクファクターであるが、現在、世界的に増加傾向にあり、その予防および治療は、公衆衛生及び臨床医学上極めて重要な課題となっている。

日本においても、心血管病は依然、死因の約 1/3 をしめ、その予防、治療、病態解明は、国民の健康増進および医療費抑制のために必須の課題である。

これまでリスクファクターである生活習慣病の治療においては、個々の因子を十分に改善させることが心血管疾患を予防し、予後の改善につながると考えられてきたが、近年、これまでのパラダイムの変換を迫られるような事象が起こっている。

それぞれの疾患を、肥満という共通の因子のもとで再構成するメタボリックシンドロームという疾患単位の構築や、糖尿病において、より厳格な血糖コントロールが必ずしも心血管疾患を予防するわけではないことを示唆する大規模臨床研究(NEJM 35:2545-2559)がなされたことなどである。

すなわち、今後は、どのような病態にどのような治療介入をどの程度行うのが適切なのかをより詳細に検討する必要がある。それには、大規模臨床研究を行うことが望ましいが、多大な年月と費用を必要とするなどの問題点がある。一方、血管内皮機能などの、サロゲートマーカーを用いることで、より少数の個々の病態に適した治療をより短時間で同定できる可能性がある。

目的

生活習慣病（高血圧、高脂血症、糖尿病、メタボ

リックシンドローム、慢性腎臓病など）の病態や薬剤の組み合わせ・薬剤自体の心血管効果について解明し予防および治療方法を検討することを目的とする。

今回我々は、血管内皮機能を低侵襲に測定する手法(Endo-PAT)を用いた血管内皮機能測定及び血液生化学所見(hsCRP など)をサロゲートマーカーとして、冠動脈疾患患者の心血管作用については2次予防において適切な薬剤を検討する。

II. 対象・方法 対象

虚血性心疾患を有しアトロバスタチンを 10mg 内服中かつ LDL コレステロールが 100mg/dl から 120mg/dl の患者で下記を満たすもの。

- ①虚血性心疾患患者(陳旧性心筋梗塞症、安定狭心症、無症候性心筋虚血、PCI 後)
- ②直近の3ヶ月間薬剤変更していないこと
- ③直近の3ヶ月間に血行再建を施行していないこと<除外基準>
- ①肝疾患(ALT 値またはAST 値が100IU/L、総ビリルビンが2.5mg/dl を超える)を有する患者
- ②腎機能障害(血清クレアチニン \geq 2.0mg/dl、またはクレアチンクリアランス $<$ 30mL/min /1.73m²)を有する患者
- ③先天性心疾患を有する患者
- ④心筋梗塞後3か月以内および高度の低心機能患者
- ⑤内分泌疾患を有する患者
- ⑥悪性新生物、炎症性疾患を有する患者
- ⑦重度の呼吸器疾患(肺動脈性肺高血圧症を含む)を有する患者
- ⑧脳神経疾患、運動器疾患により高度に日常生活が障害される者
- ⑨重症高血圧患者

- ⑩ステロイドを含め、免疫抑制剤の内服をしている者
- ⑪1型糖尿病およびコントロール不良の2型糖尿病（空腹時血糖>200, HbA1c>10.0）患者
- ⑫妊娠中または妊娠の可能性がある患者
- ⑬カテコラミン投与中の患者
- ⑭現在症候性低血圧を呈している患者
- ⑮血行動態上有意な左室流出路狭窄を有する患者（閉塞性肥大型心筋症又は大動脈弁狭窄症）
- ⑯その他、担当医師が不相当と判断した患者

方法

追加薬物治療が必要と判断された虚血性心疾患患者に対して、内皮機能評価、各種採血（炎症マーカー等）を行ったのち、アトロバスタチン増量（20mg）投与群、エゼチミブ 5mg 追加投与群、エゼチミブ 10mg 追加投与群、イコサペント酸エチル 1800mg 追加投与の4群に無作為割り付けを行い、内服開始前および6ヵ月後に内皮機能評価及び採血を実施する。内皮機能は Endo-PAT (Itamar 社製) にて非侵襲的に測定する。

<研究デザイン> 並行群間比較, ランダム化(単位: 個別), オープン, 用量対照 単施設

III. 結果

これまで、スタチンによる高脂血症への介入は、虚血性心疾患の予防に寄与することが明確に証明されてきた。しかし、現在のところ、病態や人種の違いによる脂質の至適値や、薬剤の組み合わせの効果については十分に明らかにされていない。とくに虚血性心疾患患者は、心血管イベントのハイリスク群であり、より積極的かつ厳格なコレステロールコントロールが求められており、今後は、薬剤の組み合わせや、薬剤自体の心血管効果についても十分に検討する必要がある。主任研究者の異動により、国立循環器病研究センターでの継続が困難となったために、異動先の倫理委員会での承認を得た。現在、Endo-PAT (Itamar 社製) の購入を行い、患者のエントリーを始めて、数例エントリー行ったが、思うようにエントリーができず、症例が集まらないために多施設共同研究を検討中である。現在のところ、スタチン増量群 2 例、ゼチーア 5mg 群 1 例、ゼチーア 10mg 群 1 例、エパデール群 2 例エントリーし、スタチン群とゼチーア 10mg 群では LDL 100 以下に達

しているが、他の群では 100 以下に達していない。しかし、小数例であり、今後症例数を増やして解析を行う。また、内皮機能については当初投与前しかないため、こちらについても今後症例数を増やして解析を行う。

IV. 考察

本研究はスタチンで治療中の患者で高脂血症のコントロールが不十分と考えられる患者において、心血管イベントの予測因子としての意義が確立されている血管内皮機能および血液生化学マーカーを測定することで、心血管効果という観点から適切な追加治療を検討するものである。現在のところ、いわゆるスタチンの心血管イベント抑制効果に対する効果はエビデンスが多く存在し、確立した治療法であるが、”Post statin” においては未だ一定の結果が得られていないのが現実である。

V. 結論

心血管イベントに対する効果を証明するためには、長期にわたる follow up および症例数が必要であるが、今回の研究では、短期的に効果を認め心血管イベントの surrogate maker としての内皮機能に着目し、症例数は少ないがパイロット的に行う予定である。スタチンに加えて、他の抗高脂血症薬の相乗効果について試験していく。現在、少ないながらエントリーし始めているので、今後症例数を増やして解析し、結果次第では論文発表を行う予定である。

VI. 研究協力者

駒村和雄・兵庫医療大学薬学部医療薬学科・教授
 穴戸稔聡・国立循環器病センター研究所循環動態機能部・室長

齊藤太郎・福岡和白病院・副院長

野口博生・福岡和白病院・循環器内科部長

仲村圭太・福岡和白病院・循環器内科医師

小山 卓・福岡和白病院・循環器内科医師

伊元裕樹・福岡和白病院・循環器内科医師

小此木太一・福岡和白病院・循環器内科医師

VII. 参考文献

- 1) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Group: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.

- 2) James B. Meigs, Frank B. Hu, Nader Rifai, JoAnn E. Manson: Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Risk of Type2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2004; 291: 1978-1986.
- 3) Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, Yudkin JS, Ferrannini E: Vascular Effects of Improving Metabolic Control With Metformin or Rosiglitazone in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1349-57. .
- 4) Hamburg Naomi M, Keyes Michelle J, Larson Martin G, Vasan Ramachandran S, Schnabel Renate, Pryde Moira, Mitchell, Gary F, Sheffy Jacob, Vita Joseph A, Benjamin, Emelia J: Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 2467-2474.

二管球搭載型マルチスライス CT を用いた 心筋灌流評価法の確立

国立循環器病研究センター 病院長

内 藤 博 昭

I. 緒 言

虚血性心疾患の治療を考える上で、冠動脈の狭窄度のみでなく、心筋虚血の有無や程度も重要な判断資料となる。心筋虚血の評価方法として、運動負荷あるいは薬剤負荷を用いた心臓核医学検査が一般的である。一方、CT や MRI を用いた心筋血流評価も報告されているが、広く普及するには至っていない。

その理由として、手技の煩雑さがあげられる。CT に関しては被曝の増加も問題となる。MRI を用いた心筋虚血評価には、薬剤負荷が用いられるが、その負荷のために必要な時間、副作用の出現とその対応が問題となる。また、心筋負荷検査に時間を費やすことで、他の検査ができなくなることは、病院経営上のデメリットになる。

CT を用いた心筋灌流検査の報告は、負荷時の造影不良域を視覚的に評価したものが多い。近年は装置の進歩に伴い、放射線被曝を抑えながら、複数回の撮影を行い、定量評価を行った報告がされてきている。今年度はこれらの CT を用いた定量的心筋灌流の文献を調査した。

II. 対象・方法

PubMed にて、論文の検索を行った。論文のタイトルに myocardium or heart, CT perfusion, quantitative or dynamic を含む英語論文の中から、CT にて心筋の血流を定量的に算出していた 6 論文を調査とした。

III. 結 果

第 2 世代の二管球搭載型 CT では、ヘリカル撮影を高速で繰り返す"shuttle" mode が可能となった。今回の 4 論文はこの手法を用いて、心筋血流を算出していた。他の 2 論文は 64 列 MDCT を用いていた。

So らは、安静時の心筋血流量 (myocardial blood flow, MBF) は $104.5 \pm 18.4 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ 、ジピリダモールを用いた負荷時で、 $230.2 \pm 42.2 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ と報告した¹⁾。

Nakauchi らは、Non-infarcted area の MBF を $108.84 \pm 13.29 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ と報告した²⁾。

二管球搭載型を用いた報告では、安静時の MBF として、Wang らが $142.9 \pm 30.6 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ ³⁾、Bastarrika らが $96 \pm 27.9 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ ⁴⁾、Ho らが $82 \pm 22 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ ⁵⁾、Mahnken らが $98.2 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ ⁶⁾ と報告した。

IV. 考 察

前年度の調査により、心筋灌流像のみでは診断能は通常の冠動脈 CTA におよばず、冠動脈 CTA を併用した診断、あるいは、冠動脈 CTA の補助に用いる画像としての役割になると思われた。

しかし、心筋灌流量を定量的に評価できるのであれば、血行再建を決定する際の精密検査としての位置づけが期待できる。今回の調査の中で得られた MBF は $100 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ 前後とする論文がほとんどであるが、 $143 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ とした報告も 1 論文あり、どの方法がより精度が高いのか、検討していく必要がある。

CT を用いた心筋灌流の定量化では、誤差の要因がいくつか挙げられる。その中で重要な物として、造影剤による線質硬化によるアーチファクト、心拍動によるアーチファクトが挙げられる。CT 装置や再構成ソフトウェアの進歩により改善はされてきているが、いまだ解消はされていない。これらの対策を行いつつ、得られた結果と予後との比較が今後の課題と考える。

V. 結 論

CT を用いた心筋血流の定量評価に関する調査を行った。

VI. 研究協力者

東 将浩

国立循環器病研究センター・放射線部医長

山田直明

国立循環器病研究センター・放射線部特任部長

福田哲也

国立循環器病研究センター・放射線部医長

神崎 歩

国立循環器病研究センター・放射線部医師

森田佳明

国立循環器病研究センター・放射線部医師

杉山宗弘

国立循環器病研究センター・放射線部医師

岸本健太郎

国立循環器病研究センター・放射線部専門修練医

千葉輝明

国立循環器病研究センター・放射線部専門修練医

Rosenblum MA, Abro JA, Brothers RL, Zubieta JL, Chiaramida SA, Kang DK : Adenosine-stress dynamic myocardial volume perfusion imaging with second generation dual-source computed tomography: Concepts and first experiences. J Cardiovasc Comput Tomogr 2010; 4: 127-135

- 5) Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C : Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. JACC Cardiovasc Imaging 2010 ; 8 : 811-20
- 6) Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H, Schmidt B, Allmendinger T, Haberland U, Kalender WA, Flohr T : Quantitative whole heart stress perfusion CT imaging as noninvasive assessment of hemodynamics in coronary artery stenosis: preliminary animal experience. Invest Radiol. 2010 ; 45 : 298-305

VII. 参考文献

- 1) So A, Wisenberg G, Islam A, Amann J, Romano W, Brown J, Humen D, Jablonsky G, Li JY, Hsieh J, Lee TY : Non-invasive assessment of functionally relevant coronary artery stenoses with quantitative CT perfusion: preliminary clinical experiences. Eur Radiol 2012; 22: 39-50
- 2) Nakauchi Y, Iwanaga Y, Ikuta S, Kudo M, Kobuke K, Murakami T, Miyazaki S : Quantitative myocardial perfusion analysis using multi-row detector CT in acute myocardial infarction. Heart 2012; 98 : 566-72
- 3) Wang Y, Qin L, Shi X, Zeng Y, Jing H, Schoepf UJ, Jin Z : Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: Comparison with conventional catheter coronary angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. AJR 2012 ; 198: 521-529
- 4) Bastarrika G, Ramos-Duran L, Schoepf UJ,

脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤 外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立

東京医科大学 外科学第二講座 主任教授

荻野均

I. 緒言

近年、大動脈瘤外科治療全体の成績向上が得られているが、胸腹部大動脈瘤の外科治療は手術侵襲も大きく成績は決して良好とは言えない。特に、術中の脊髄障害（対麻痺）は重要な問題で、広範囲胸腹部大動脈手術においては10～20%の頻度で発生し、やや低いとされるステントグラフト治療においても5～10%に発生する。したがって従来より、① 軽度低体温下の部分体外循環や左心バイパスによる下半身灌流法あるいは超低体温下の循環停止法、② MRI・CTを用いた Adamkiewicz 動脈の同定、③ 運動誘発電位（motor evoked potential、MEP）などによる術中脊髄虚血のモニタリング、④ 肋間・腰動脈の温存・再建、⑤ 脳脊髄液ドレナージ、⑥ 薬物療法、など様々な脊髄障害防止対策が試みられてきた。しかしながら、明らかなエビデンスに乏しく、一施設での症例数にも限界があり、各施設で独自の防止対策を行っているのが現状で、未だ標準化された脊髄障害防止対策の確立に至っていない。そのような中で、脊髄の栄養血管として主に第8胸椎から第1腰椎の範囲の大動脈から分岐し肋間（腰）動脈を経て脊髄前面

に至る Adamkiewicz 動脈が存在し、脊髄障害の防止のためにはその血行再建の必要性が指摘されている。しかしながら、術中限られた時間内で、手がかりもなく Adamkiewicz 動脈へとつながる責任肋間（腰）動脈を正確に同定し、かつその血行再建を成功させることは容易なことではない。したがって、術前に Adamkiewicz 動脈を MRI・CT により脊髄への血流パターンを把握することは、確実な Adamkiewicz 動脈血行再建を含め手術全体の戦略を立てる上で極めて有用と考える。本研究の目的は、胸部下行・胸腹部大動脈手術において、術前の

MRI・CTによる Adamkiewicz 動脈の同定実施が脊髄障害発生に与える影響（発生防止のための有効性）について検討する。さらに、胸部下行・胸腹部大動脈手術およびステントグラフト治療における脊髄障害発生に与える要因を検討することにより、脊髄障害発生率の軽減、治療成績の向上を目的とする。

II. 対象・方法

① 胸部下行・胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行された（る）患者において、MRI・CTによる Adamkiewicz 動脈の同定実施が脊髄障害発生に与える影響を多施設共同コホート研究（前向きおよび後ろ向き）にて検討する。② 胸部下行・胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行される患者において、脊髄障害および院内死亡の発生に影響を与える要因について多施設共同コホート研究（前向き）にて検討する。③ Adamkiewicz 動脈の同定に関して、部位、同定可能割合について多施設共同コホート研究（前向きおよび後ろ向き）にて調査する。

1) 研究対象：① 胸部下行、胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行された患者、② 2000年1月から2010年12月までに手術を施行された患者、③ 倫理委員会承認後に登録を行う患者に対しては、同意能力があり、自ら同意文書に署名できる患者

2) 研究デザイン：多施設共同コホート研究（13施設）

3) 目標症例数：① 下行大動脈瘤 1,100～1,320例、② 胸腹部大動脈瘤 550～770例

4) 評価項目：

主要評価項目：退院までの脊髄障害発生割合

副次評価項目：

- (1) Adamkiewicz 動脈の同定方法
- (2) Adamkiewicz 動脈の部位
- (3) Adamkiewicz 動脈の同定可能割合
- (4) 手術による院内死亡割合
- (5) 合併症の発生割合
- (6) 下記項目の評価
 - ① 手術：術式（置換範囲）、補助手段、循環停止時間、心筋虚血時間、体外循環時間、手術時間、麻酔時間
 - ② 出血：術後出血、輸血量（MAP、FFP）、血小板輸血
 - ③ 回復：挿管時間、ICU 滞在日数、術後入院期間
 - ④ 遠隔期調査における死亡割合、など

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守し実施する。患者を登録する前に、研究実施計画書について、各施設に倫理委員会または審査委員会から文章による承認を得る。患者への同意・説明文書には、試験データは研究者により厳重に保護される旨説明される。前向き研究においては、研究担当医師は、登録までに本研究についての内容を患者本人に説明し、参加について文書による同意を患者本人より得るものとする。同時に、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるように配慮する。また、実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。本研究で得られた個人情報や画像情報も含め厳重に保護し、個人を特定できる情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。本研究は研究対象者の自発的同意と協力により行い、その段階でも同意を撤回拒否でき、拒否による不利益はないものとする。

III. 結果

13施設より予定以上の2,551症例の登録から以下の統計解析結果を得た。

1. CTやMRIにより、51.5%にAKA同定が施行され、うち87.2%でAKA同定が可能であった。
2. 97%でAKAは第8胸椎から第1腰椎の間が分岐し、残り3%は他部位から分岐していた。

3. 下行大動脈手術4.9%、胸腹部大動脈手術11.1%、ステントグラフト治療2.9%に脊髄障害を認めた。
4. 下行大動脈手術13.1%、胸腹部大動脈手術17.3%、ステントグラフト治療15.4%に入院死亡を認めた。
5. AKA同定実施は胸腹部大動脈手術において脊髄障害の発生を減少させていた。
6. 年齢、緊急、術前腎不全、長時間手術、大量出血、術後呼吸不全、術後腎不全が入院死亡の危険因子であった。
7. 緊急、広範囲胸腹部瘤、術前腎不全、長時間手術、大量出血、術後呼吸不全、術後腎不全が脊髄障害の危険因子であった。

IV. 考察

電子媒体（USBと電子メール）を用いた全国規模登録試験で初の試みであったが、初期トラブルはあったものの、予想を上回るデータが収集できたことは、これまでの単独施設からの症例数の壁を打ち破り、結果を出すという今回の主旨に沿うことができた。

まず、MRIやCTなどの非侵襲的画像検査により、約9割の症例でAdamkiewicz動脈が同定できていた。以前は5～7割程度とされていたが、非侵襲的画像診断技術の進歩と知識の広まりにより、高率にAdamkiewicz動脈の同定が可能となっていた。初期の頃はMRIで始まったこの同定検査も、最近のCT機器の進歩により冠動脈を中心に細かな血管の評価検査の発展は著しく、簡便に施行できる点から今や主流となった。石灰化や骨の影響を受けやすいが、CTにより同定率が高まったことは事実である。また、同定できた症例のほとんどにおいて、Adamkiewicz動脈は第8肋間動脈から第1腰動脈の範囲から分岐していたが、残りの3%の症例においてはその範囲以外から分岐していた。わずかな頻度ではあるが、手術やステントグラフト治療においてこの事を十分念頭に置き、責任肋間・腰動脈の温存、再建に努める必要がある。

次に、本研究の主要評価項目である脊髄障害の実際の発生に関して、わが国の主要施設の症例登録であったこともあり、手術、ステントグラフト治療の両群において、脊髄障害の発生数は海外からの主要論文から想定される範囲内にあった。ただ、入院死亡に関しては、緊急例も含まれていることもあり、

想定より不良であり、特にステントグラフト治療において、手術と同程度の死亡率を認めた。一つには、緊急症例の成績が不良であること、さらに、術前状態不良例（ハイリスク症例）が含まれていた可能性がある。

今回の主要評価項目である、術前の Adamkiewicz 動脈同定が脊髄障害の発生防止に効果的であるか、については、現段階の解析では、有用性が判明したのは胸腹部大動脈手術においてのみであった。ステントグラフト治療においては、術中の脊髄虚血モニタリングも一過性に虚血を呈するが、血圧上昇や脳脊髄液ドレナージで容易に回復することが多く、手術の場合と異なるようである。ただ、鎖骨下動脈閉塞例、腹部大動脈置換術後、広範囲瘤などのハイリスク症例においては、手術と同様の注意が必要である。

このように、手術とステントグラフト治療では、脊髄障害の発生頻度、発生メカニズム、防止対策、などに差を認める。特に、ステントグラフト治療においては Adamkiewicz 動脈再建が実質不可能であり、逆に Adamkiewicz 動脈分岐部をステントグラフト治療のランディングゾーンとして確保するなど、Adamkiewicz 動脈の血流が無視されても大きな障害につながっていないのが現状である。収集されたデータより、今後、更にサブ解析を行い、その効果を詳細に検証する予定である。

V. 結論

術前の Adamkiewicz 動脈同定の試みが脊髄障害の発生防止に効果的であるかを検討したが、胸腹部大動脈手術において有用性が判明し、可能であれば実施すべき有用な術前検査と考える。置換範囲、Adamkiewicz 動脈の局在、治療法、など、サブ解析を行い、有用性を更に検討する予定である。

VI. 研究協力者

荻野 均・東京医科大学外科学第二講座主任教授
湊谷謙司・国立循環器病研究センター心臓血管外科・部長

松田 均・同心臓血管外科・医長

佐々木啓明・同心臓血管外科・医長

田中裕史・同心臓血管外科・医師

伊庭 裕・同心臓血管外科・医師

山田直明・同放射線科・医長

大西佳彦・同麻酔科・部長

VII. 参考文献

1. 論文発表

- 1) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S. Replacement of the descending aorta: recent outcomes of open surgery performed with partial cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:431-5.
- 2) Ogino H. 1. Is Hypothermia a reliable adjunct for spinal cord protection in descending and thoracoabdominal aortic repair with regional or systemic cooling? *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58: 220-2 (Editorial)
- 3) Matsuda H, Ogino H, Fukuda T, Iritani O, Sato S, Iba Y, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Kobayashi J, Yagihara T: Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after thoracic endovascular aneurysm repair for distal descending aorta. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90:561-5.
- 4) Matsuda H, Fukuda T, Iritani O, Nakazawa T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H. Spinal cord injury is not negligible after TEVAR for lower descending aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39:179-86.

研究協力者

- 1) (proceedings) Yoshioka K, Tanaka R, Ehara S: Noninvasive Diagnosis of the Artery of Adamkiewicz. In: Kazui T, Takamoto S (eds). *Advances in Understanding Aortic Disease.* Springer. Tokyo. 2009 ;15-20.
- 2) 吉岡邦浩、田中良一: Adamkiewicz 動脈の CTA と MRA. *脈管学* 2009; 49:517-521.
- 3) Yoshioka K, Tanaka R, Kamada T, Abiko A: Three-dimensional demonstration of the collateral circulation to the artery of Adamkiewicz via the thoracodorsal artery with multi-slice computed tomography angiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 ;37:1234.
- 4) Yoshioka K, Tanaka R, Kamada T, Naganuma Y: Three-dimensional demonstration of the collateral circulation to the Adamkiewicz via the thoracodorsal and

- inferior phrenic arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 ;39:137.
- 5) 鎌田武、湊谷謙司、岡林均他。術後の対麻痺を回避するための取り組み。胸部外科。2011;64:56-61.
 - 6) 松川紘大, 植松美幸, 中野喜隆, 宇都宮隆平, 青見茂之, 飯村浩, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 梅津光生: 胸部領域ナビゲーションにおける術中体位の変化を考慮した骨格変形補正法, 日本コンピュータ外科学会誌. 2008;10: 395-396.
 - 7) 中野喜隆, 植松美幸, 松川紘大, 宇都宮隆平, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 青見茂之, 梅津光生: 大血管ナビゲーションにおけるベッドの動きを補償するマーカーシステムの開発, 日本コンピュータ外科学会誌. 2008;10 : 333-334.
 - 8) 植松美幸, 中野喜隆, 松川紘大, 宇都宮隆平, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 青見茂之, 梅津光生: 大血管手術の安全性を高める画像支援ナビゲーションシステム, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌. 2009; 14:39-48.
 - 9) 植松美幸: 体内構造を透かし見て目標血管を特定する～大血管ナビゲーションシステム～, 未来医学;2009;24: 76-79.
 - 10) 許家群, 植松美幸(2/11), 梅津光生 ほ か: 大動脈ステントグラフト留置を支援する画像表示システムの開発, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2010.
 - 11) 植松美幸(1/9),梅津光生, 青見茂之 ほか: 臨床現場で学んだ経験をもとに使いやすさ向上を狙った大血管ナビゲーションシステム, 人工臓器.2010;39, S-57, 5-03.
 - 12) 植松美幸(1/9),梅津光生, 青見茂之 ほか: 胸腹部領域を対象にしたナビゲーションシステムの臨床応用の現状と課題, 日本コンピュータ外科学会誌, 2010;12:268-269.
 - 13) 許家群, 植松美幸(2/11), 梅津光生 ほか: 大動脈ステントグラフト挿入術を支援する血管輪郭表示システム, 日本コンピュータ外科学会誌. 2010;12:248-249.
 - 14) 坂本怜, 植松美幸(2/11), 許家群 ほか: 標的血管の位置合わせ誤差を軽減するためのレジストレーション法の比較検討, 日本コンピュータ外科学会誌, 2010;12:424-425.
 - 15) 植松美幸(1/10),坂本怜, 許家群 ほか: 体表面レジストレーションの導入による手術ナビゲーションシステム運用の改善, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2010.
 - 16) 植松美幸(1/10),中野喜隆, 許家群 ほか: 目標血管位置の特定のための皮下組織厚の影響縮小による位置決め誤差の削減, 生体医工学シンポジウム 2010.
 - 17) 植松美幸(1/10),中野喜隆, 許家群 ほか: ベイズ推定に基づく皮下組織厚補正を用いた体表上の解剖学的特徴点ベースのレジストレーション, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 18) 坂本怜, 植松美幸(2/11), 中野喜隆 ほか: 解剖学的特徴点を用いたレジストレーションにおける皮下組織厚に依存する誤差計測, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 19) 許家群, 植松美幸(2/11), 中野喜隆 ほか: 大動脈ステントグラフト術のための自動画像セグメンテーション, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 20) Shiiya N, Wakasa S, Matsui K, Sugiki T, Shingu Y, Yamakawa T, Matsui Y: Anatomical Pattern of Feeding Artery and Mechanism of Intra-operative Spinal Cord Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2009; 88, 768-71.
 - 21) 椎谷紀彦: 大動脈外科と脊髄保護ーコンセプトの変化と麻酔科の役割ー. 日本臨床麻酔学会雑誌 2010; 30:497-505.
 - 22) 椎谷紀彦: 大血管手術の術後ケアと合併症対策. *HEART nursing*, 2010; 23:37-43.
 - 23) Kuratani T., Kato M., Shirakawa Y., Shimamura K. Sawa Y. Long-term results of hybrid endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:299-304.
 - 24) Kuratani T., Shirakawa Y., Shimamura K., Kin K., Sawa Y. Thirteen years experience of hybrid endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 revised.
 - 25) Kuratani T., Sawa Y. Current strategy of endovascularaortic repair for thoracic aortic aneurysms. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 58:393-398.
 - 26) Shimamura K, Kuratani T., Shirakawa Y, Takeuchi M, Matsumiya G, Takano H, Sawa Y. Hybrid endovascular aortic arch repair using branched endoprosthesis; The second

- generation 'branched' open stent graftin technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138: 46-52.
- 27) 倉谷 徹. 腹部及び胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *人工臓器雑誌* 2009;38:58-60.
- 28) 倉谷 徹. 大動脈瘤に対する血管内治療の最前線 腹部ステントグラフト治療の適応と手技. *標準血管外科II* 2009;136-139.
- 29) 倉谷 徹. 胸腹部大動脈瘤に対する分枝再建を併用したステントグラフト治療. *International Review of Thrombosis* 2009;4: 96-99.
- 30) Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, Kato M, Shirakawa Y, Takano H, Ohta N, Sawa Y. Long-term results of the open stent-grafting technique for extended aortic arch disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135:1261-9.
- 31) 倉谷 徹. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *医学のあゆみ.* 2008;226:938-944.
- 32) 竹内麦穂、倉谷 徹. 人工血管の現状とステントグラフトへの応用. *人工臓器.* 2008.
- 33) Okada K, Tanaka A, Munakata H, Matsumori M, Morimoto Y, Tanaka Y, Maehara T, Okita Y. Extended replacement of the aortic arch aneurysms through left posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35: 270-5.
- 34) Okita Y. Fighting spinal cord complication during surgery for thoracoabdominal aortic disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59:79-90.
- 35) Izumi S, Okada K, Hasegawa T, Omura A, Munakata H, Matsumori M, Okita Y. Augmentation of systemic blood pressure during spinal cord ischemia prevents postoperative paraplegia after aortic surgery in a rabbit model *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1261-1268.
- 36) Pokhrel B, Hasegawa T, Izumi S, Okita Y, Okada K. Excessively high systemic blood pressure in early phase of reperfusion exacerbates early-onset paraplegia in rabbit aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:400-407.
- 37) Shigetoshi Mieno, Hideki Ozawa, Masahiro Daimon, Kan Hamori, Tomoyasu Sasaki, Eiki Woo, and Takahiro Katsumata : Minimizing Cerebral Embolism in Resection of Distal Aortic Arch Aneurysm Through a Left Thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011; 91: 472 - 477.
- 38) Hamaishi M, Orihashi K, Takahashi S, Isaka M, Okada K, Sueda T. Transcranial motor-evoked potentials following intra-aortic cold blood infusion facilitates detection of critical supplying artery of spinal cord. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:695-9.
- 39) Hamaishi M, Orihashi K, Isaka M, Kumagai H, Takahashi S, Okada K, Ohtaki M, Sueda T. Low-dose edaravone injection into the clamped aorta prevents ischemic spinal cord injury. *Ann Vasc Surg* 2009;23:128-35.
- 40) Mizukami T, Orihashi K, Herlambang B, Takahashi S, Hamaishi M, Okada K, Sueda T. Sodium 4-phenylbutyrate protects against spinal cord ischemia by inhibition of endoplasmic reticulum stress during thoracoabdominal aortic surgery *J Vasc Surg* 2010;52:1580-6.
- 41) Takahashi S, Orihashi K, Imai K, Mizukami T, Takasaki T, Sueda T: Cold blood spinoplegia under motor-evoked potential monitoring in thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:755-61.
- 42) 鬼塚誠二, 明石英俊, 青柳成明, 他 8 名 : Stent-graft migration, *日本血管内治療学会雑誌* 2008;9 : 37-41.
- 43) 澤田健太郎, 明石英俊, 青柳成明, 他 3 名 : 胸部下行大動脈瘤ステントグラフト治療後に腹部大動脈瘤血栓閉塞をきたした 1 例, *日本血管外科学会雑誌* 2008;17:663-667.
- 44) 明石英俊, 兵動弘枝, 大塚吏織, 他 5 名 : 心臓手術と術後管理よくばりがいゝ胸腹部大動脈瘤手術, *HEART nursing* 2009; 22:112-118.
- 45) 明石英俊 : 大動脈瘤. *HEART nursing* 2009;22:486-490.
- 46) 明石英俊 : 大動脈解離. *HEART nursing* 2009;22:491-496.
- 47) 坂下英樹、明石英俊、青柳成明、他 3 名 : 腹部大

- 動脈瘤に対する自作ステントグラフト治療後の migration に対して企業デバイスを使用した 1 例. 日本血管外科学会雑誌 2010; 19:561-564.
- 48) 明石英俊, 青柳成明, 他 3 名: 解離性大動脈瘤. 臨床と研究 2010; 87:1571-1575.
- 49) Yukio K . Infected aneurysm of the thoracic aorta – A role of omental wrapping of the replaced graft to prevent the graft infection - Cardiovascular anesthesia. 2009; 13:11-7.
- 50) 國吉幸男: 胸部下行大動脈瘤. 日外会誌, 2009; 110 :249-54.
- 51) 國吉幸男: 腹部内蔵主要血管分枝の血行再建と手術適応. 標準血管外科学 II 日本血管外科学会教育セミナーテキスト, 重松 宏 監, 太田 敬, 小櫃由樹生 編, 東京, 2009, メディカルトリビューン, 77-82.
- 52) Yamashiro S, Kuniyoshi Y, et al : Intraoperative retrograde type I aortic dissection in a patient with chronic type IIIb dissecting aneurysm. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009; 8 : 283-6.
- 5) Iba Y, Mintatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Ogino H : Surgical Experience for Aggressive Aortic Pathology with Loeys-Dietz Syndrome. Poster, 48th Society of Thoracic Surgeons, Florida, 2012.1.28
- 6) Mintatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Iba Y, Oda T: Thoracoabdominal aortic replacement under partial cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia. Oral Session, 20th The Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Bali , 2012.3.10

2. 学会発表

- 1) 田中裕史、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、伊庭 裕 : 胸腹部大動脈瘤の治療成績: 脊髄障害、腎障害の予防および危険因子. 口演、第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会、千葉、2011.2.23
- 2) 伊庭 裕、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中 裕史、村下貴志、堂前圭太郎 ; 選択的肋間灌流を併用した部分体外循環 下の胸部下行・胸腹部大動脈置換術. ビデオセッション、第 39 回日本血管外科学会学術総会、沖縄、2011.4.21
- 3) 佐藤俊輔、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中 裕史、伊庭 裕 : 胸腹部大動脈置換術時の脊髄保護: 低体温法の優位性. パネルディスカッション、第 39 回日本血管外科学会学術総会、沖縄、2011.4.21
- 4) Mintatoya K, Satoh S, Tanaka H, Tanaka H, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Ogino H : Surgical Results of Contemporary Graft Replacement for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm with Preoperative Identification of Adamkiewicz artery. Poster, 48th Society of Thoracic Surgeons, Florida, 2012.1.28

高血圧合併心房細動に対する心拍数調節治療薬としての カルベジロールの有効性と安全性の検討

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長
清水 渉

I. 緒言

心房細動(AF)は日常診療上最もよく遭遇する不整脈の一つであり、加齢とともにその罹患率が上昇することが知られている¹⁾。したがって高齢化社会に突入した我が国においてもその治療戦略の確立は重要な課題である。AFの薬物治療は洞調律維持治療(リズムコントロール)と心拍数調節治療(レートコントロール)に分けられる。近年、これら二つの治療法を比較する大規模臨床試験(PIAF²⁾、AFFIRM³⁾、RACE⁴⁾、STAF⁵⁾、J-RHYTHM⁶⁾の結果が相次いで報告され、いずれの試験でも生命予後はリズムコントロールとレートコントロール間で差がなく、レートコントロールがリズムコントロールに劣らない治療であることが示された。また最近ではRACE II試験⁷⁾でAFの心拍数は、緩やかなレートコントロールが厳格なコントロールと比べて生命予後が劣ることはないという結果が報告された。しかしながら、現在AF患者において心拍数と自覚症状の関係は不明である。

カルベジロールは抗酸化作用を有するβ遮断薬で⁸⁾、これまでの大規模臨床試験から心不全患者の心血管イベントを抑制する⁹⁾ことが知られているもののAFに対する心拍数抑制効果や除細動効果については十分に検討されていない。そこで今回カルベジロールを治療薬として、高血圧合併心房細動症例におけるQOLの改善を主とした有効性と安全性、その他洞調律への復帰、維持作用等について、投与前後で検討することとした。

II. 対象・方法

高血圧合併心房細動における、カルベジロールの心房細動の心拍数調節効果とQOLの改善効果および安全性について、用量を2群に分けて投与前後で比較検討

した。

対象は、下記すべての条件を満たし文書による同意が得られた高血圧合併心房細動患者を対象とした。

- 1)心房細動：永続性(6ヶ月以上持続)または持続性(7日間以上持続)心房細動を有する経口抗凝固剤内服患者。
- 2)心拍数：安静時心拍数70/拍以上。
- 3)高血圧：外来にて収縮期血圧(SBP)140mmHgまたは拡張期血圧(DBP)90mmHg以上、あるいは家庭血圧測定にてSBP135mmHgまたはDBP85mmHg以上が記録されている。
- 4)年齢：20歳以上80歳未満。
- 5)性別：問わない。
- 6)入院・外来：問わない。

下記に該当する患者群は対象除外とした。

- 1)うっ血性心不全および心機能障害のある患者(心エコーにてLVDd>55mm、EF<40%)
- 2)高度の房室ブロック、高度の洞房ブロック、高度の徐脈のある患者
- 3)気管支喘息のある患者
- 4)糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者
- 5)急性心筋梗塞患者
- 6)透析患者および高度腎機能障害のある患者
- 7)妊婦または妊娠している可能性のある患者
- 8)未治療褐色細胞腫を有する患者
- 9)試験薬に対して過敏症のある患者
- 10)その他主治医が不適当と判断した患者

上記を満たした計3名を症例登録した。

投与方法

- ①封筒法によりカルベジロール 10mg 群(CV10 群)もしくは 20mg 群(CV20 群)に割り付ける。
- ②カルベジロール 10mg 群(CV10 群)では、アーチスト 10mg/日(1 日 1-2 回)を開始する。血圧・心拍数・心電図の変化などを観察する。認容性に問題を生じた場合は減量あるいは中止する。
- ③カルベジロール 20mg 群(CV20 群)では、アーチスト 10mg または 20mg/日(1 日 1-2 回)から投与開始する。10mg で開始した場合 1 ヶ月後の外来にて安静時心拍数が 80/拍以上の場合 20mg/日に増量する。血圧・心拍数・心電図の変化などを観察し認容性に問題が生じた場合は減量あるいは中止する。
- ④原則ジギタリス製剤や、心拍数に影響を与えるカルシウム拮抗薬などは、アーチスト開始前 1 ヶ月～2 週間前より中止し、アーチスト 10mg・20mg に切り替える。ただし主治医の判断によっては併用可とする。
- ⑤アーチスト投与中に心拍数が 50 未満となった場合は減量または中止する。
- ⑥アーチストは 3 か月間内服後、主治医の判断により基本的には継続とする。

III. 結果

CV10mg 群 1 例、CV20mg 群 2 例。患者背景は、平均年齢 65 歳、男性 3 例。アーチスト開始前血圧は平均 144±11mmHg、脈拍 110bpm であった。

| | CV10 群 | | CV20 群 | |
|----------|--------|-----|--------|-----|
| | 前 | 後 | 前 | 後 |
| 血圧(mmHg) | 142 | 136 | 144 | 130 |
| 脈拍(bpm) | 70 | 64 | 108 | 86 |
| QOL-QLQ1 | 17 | 15 | 17 | 12 |
| QLQ2 | 9 | 5 | 7 | 5 |
| QLQ3 | 6 | 6 | 8 | 6 |
| BNP | 82 | 64 | 137 | 185 |
| EF(%) | 62 | 63 | 64 | 58 |

症例が計 3 名と少人数ではあるが、アーチスト 10mg/日または 20mg/日開始後、血圧および心拍数は低下し、QOL は改善を認めた。BNP や心エコー上の駆出率(EF)には変化はなかった。CV20 群のう

ち 1 例は、ふらつきのため投与開始後 3 ヶ月目より 10mg/日とした。

IV. 考察

高血圧合併心房細動患者において、カルベジロールの心房細動の心拍数調節効果と QOL の改善効果および安全性について検討した。現在少数例であるが、心拍数および血圧低下作用を有し、QOL を改善した。通常心房細動症例においてビソプロロール 2.5mg/日では-9.3bpm、5.0mg/日では-15.8bpm とされる。今回カルベジロール開始にて 10mg/日では-6bpm、20mg/日では-22bpm と心拍数低下を認め、QOL も改善傾向にあった。QOL の改善が心拍数低下によるものか相関があるかは不明であるが、今後更に症例数を増やし検討が必要である。

V. 結論

高血圧合併心房細動患者においてカルベジロールは心拍数および血圧低下作用を有し、QOL を改善する可能性が示唆された。今後更に症例数を増やし検討が必要である。

VI. 研究協力者

- 山田優子 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医員
鎌倉史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部 部門長
相庭武司 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医長
里見和浩 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医長
野田 崇 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医長
岡村英夫 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医員
宮本康二 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医員

VII. 参考文献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al.: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of

- Japan, An analysis based on periodic health examination. *Int Cardiol.* 2008(e-Pub)
- 2) Hohnloser SH, et al.: Rhythm or rate control in atrial fibrillation, pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF), a randomized trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 1789-1794
 - 3) Wyse D.G, et al.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 1834-40
 - 4) Van Gelder IC, et al.: For the rate control versus electrical cardioversion for the persistent atrial fibrillation study group, A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 1834-1840
 - 5) Carlsson J, et al.: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation, the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF). *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41 : 1690-1696
 - 6) Yamashita T, et al.: Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan(J-RHYTHM). *Circ J.* 2003 ; 67 : 738-741
 - 7) Van Gelder IC, et al: Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 : 1363-1373
 - 8) Nakamura K, et al.: Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation* 2002 ; 105 : 2867-2871
 - 9) Group.Packer M, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study. *N Engl J Med.* 1996 ; 334 : 1349-1355

小児期肺高血圧に対する PDE5 阻害薬の 効果、安全性、薬物動態に関する研究

国立循環器病研究センター 小児循環器科 医長
山田 修

I. 緒言

タダラフィル (Tad) は長時間作用型の PDE5 阻害薬であり、2009 年に本邦でも肺動脈性肺高血圧 (PAH) の治療薬として発売された薬剤である。

成人では急性期の効果・薬物動態が報告されているが、小児では急性期効果・薬物動態の推移の報告は乏しく、投与量・投与間隔に明確な指標はない。

今回 PAH 治療中の小児において急性期の血行動態変化・血中濃度の評価を行った。

II. 対象・方法

対象症例は 2011.7.1~2011.12.31 の間に心臓カテーテル検査で入院した PAH 症例のうち、インフォームドコンセントが得られた 5 例。(表 1)

これらの全例に対し、心臓カテーテル検査時ないし検査後に 1mg/kg(最大 40mg) の Tad を内服させ、以後経時的に最大 24 時間後まで採血を実施、Tad 血中濃度・cGMP 濃度を測定した。

またこれらの症例中 2 例について肺動脈内にカテーテルを留置し、Tad 内服後 5 時間に渡って肺動脈圧・肺動脈楔入圧・肺血管抵抗(Rp)・心係数(CI)の測定を実施した。

Tad 血中濃度の測定には MS/MS を用い、Rp・CI は Fick 法を用いて算出した。検体は採血後 30 分以内に血漿分離・凍結保存し、後日 Tad 血中濃度・cGMP 濃度を測定した。

| 症例 | 年齢 | 性別 | 疾患 | PA圧(mmHg) | Rp(U・m ²) |
|----|----|----|----------|------------|-----------------------|
| 1 | 15 | 女 | IPAH | 80/40(57) | 14.3 |
| 2 | 12 | 男 | IPAH | 112/46(70) | 19.5 |
| 3 | 7 | 男 | IPAH | 82/30(55) | 13.9 |
| 4 | 15 | 男 | IPAH | 91/48(67) | 17.4 |
| 5 | 5 | 女 | RPVO PAH | 80/26(53) | 9.9 |

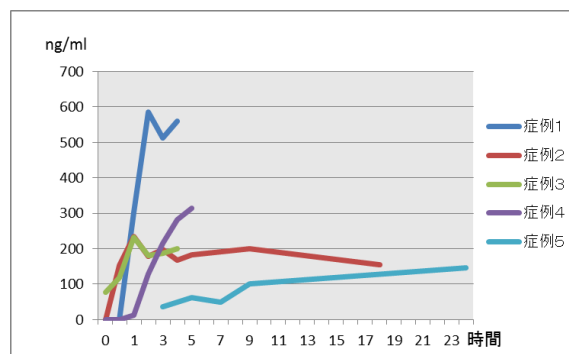
1 対象症例

III. 結果

1. Tad 血中濃度の経時測定

Tad 血中濃度はグラフ 1 に示す。投与後 1~3 時間でピークを迎え、そこから低下する症例と、10 時間以上ピークがはっきりしないで緩やかに上昇ないし、横ばいの症例も認められた。ピークの濃度も 200~600ng/ml と大きなばらつきが見られた。

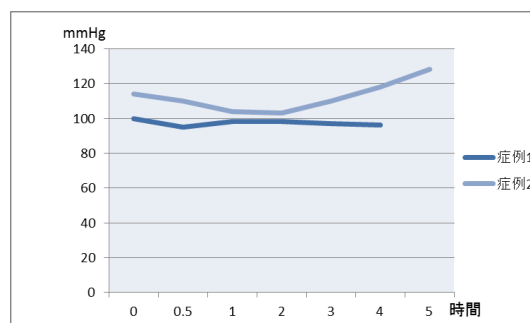
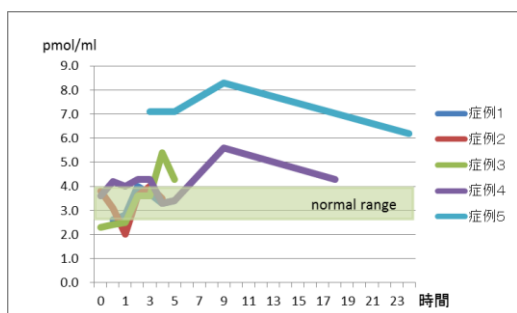
表 1 Tad 血中濃度推移



2. cGMP 濃度 (グラフ 2)

cGMP 濃度は全例で上昇していた。10 時間以上の長時間に渡り測定した症例では、20 時間近く持続的に高値を維持していた。

表 2 cGMP 濃度



3. 血行動態変化 (グラフ 3-グラフ 8)

収縮期肺動脈圧(グラフ 3)・平均肺動脈圧(グラフ 4)は Tad 内服後 1-2 時間をピークに低下が認められ、その後上昇した。これに対し収縮期血圧(グラフ 5)は低下が軽度であり、これに伴い Pp/Ps(グラフ 6)も内服後 1-2 時間で低下が認められた。Rp(グラフ 7)・CI(グラフ 8)については測定した 2 症例においては Tad 投与で明らかな改善は確認出来なかった。

表 6 Pp/Ps 経時変化

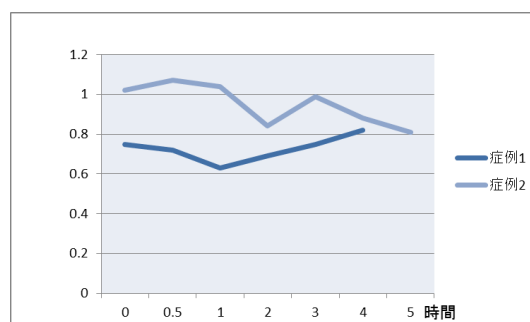


表 3 収縮期肺動脈圧の経時変化

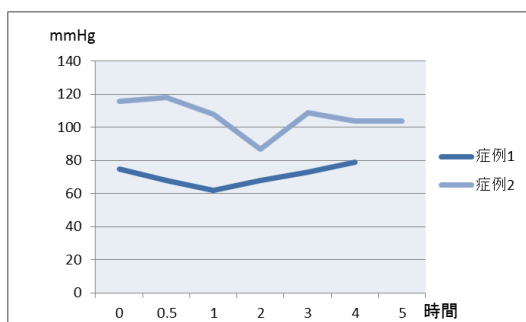


表 7 Rp 経時変化

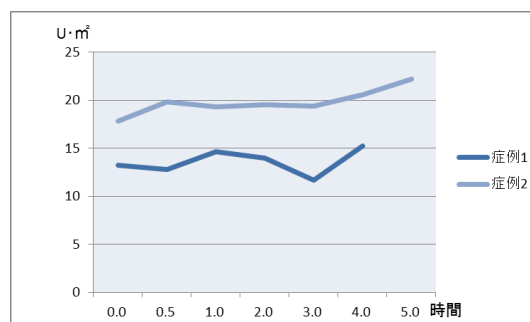


表 4 平均肺動脈圧の経時変化

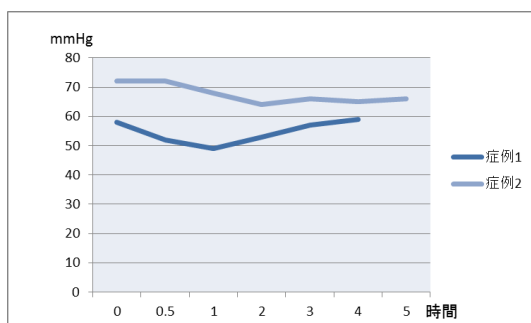


表 8 CI 経時変化

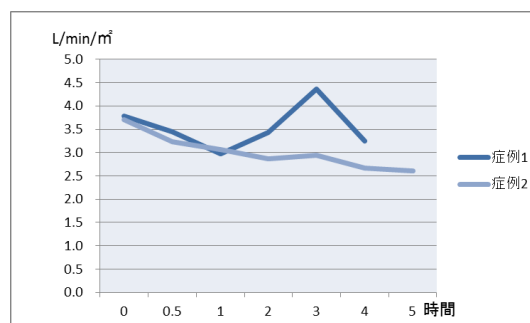


表 5 収縮期血圧の経時変化

IV. 考察

これまでに成人において報告されてきた Tad の薬物動態^{1),2)}は、40mg の Tad 投与後約 3 時間でピークを迎え、その後 72~120 時間をかけて緩やかに低下するとされている。その最高血中濃度の平均は 446 μ g/L と報告されている。しかしながら

今回の小児例での検討ではピークを迎える時間、その後の血中濃度の下がり方、ピーク時の血中濃度とも大きなばらつきを認めていた。これは一つにはカテーテル時に使用した薬剤の影響(チオペンタールナトリウム等の鎮静剤)や、肺血管拡張薬として既に投与されていた薬剤(シルデナフィル、ベラプロストナトリウム等)の影響が否定できない。既存の肺血管拡張薬ではボセンタンのみが併用時に Tad 血中濃度が約 40%低下すると報告されている¹⁾が、他の薬剤では報告に乏しい。今回の検討ではボセンタン内服症例は含まれていなかったが、他剤でも相互作用を及ぼした可能性が否定できない。2 つ目には小児において Tad はそもそも代謝などの個人差が大きく、血中濃度のばらつきが大きい可能性が考えられる。糸井らは心臓手術後の乳児という特殊な条件下ではあるが、小児におけるシルデナフィル血中濃度を測定し、成人の単回投与のデータと大きく異なる上そのばらつきが非常に大きなものであったことを報じた³⁾。今回の検討では症例数が少なく、このような結果となった可能性も考えられる。

また Tad 内服後の血行動態変化は既報 1)2)では投与後 90-120 分でピークを迎える。Hossein ら⁴⁾は無治療の PAH 症例への投与で、平均肺動脈圧-18%、PVR -27%と大幅な改善を報じたが、今回の 2 症例では平均肺動脈圧で-15.5%(-9mmHg)及び-11.1%(-4mmHg)、肺血管抵抗で-11.4%(-0.4U・m²)及び+8.2%(+1.4U・m²)であり、既報には及ばない結果であった。また Saibal ら⁴⁾は無治療の Eisenmenger 症候群での検討を行っているが、平均肺動脈圧-5.3mmHg、肺血管抵抗-5.5 単位と小幅な改善を報じた。今回の血行動態検討症例はいずれも IPAH ではあったが、既に PGI₂系の薬剤が長期間投与されており、これ以上の肺血管拡張の余地が少ないこと、また Rp 14U・m²以上高く、比較的病変の固定化が進んだ症例での検討であったことから、Saibal らの検討に近い結果に至ったと考えられた。

いずれにしても、より多くの症例での検討により Tad の小児における薬物動態・血行動態変化とも、より明らかにできると考えられた。

V. 結論

5 例の小児において Tad 内服後の薬物血中濃度を測定し、うち 2 例で急性期の血行動態変化につ

いて検討を実施した。薬物血中濃度は成人での既報とは異なり、ピークが遅く血中濃度低下も非常に緩徐な症例がみられ、最高血中濃度もばらつきが大きい結果であった。

血行動態変化は既報とほぼ同様の投与後 60～120 分で収縮期肺血圧・平均肺血圧の低下が認められたが、血行動態の変化率は既報より小幅であった。

今後より多くの症例での検討を行い、より本剤の小児における薬物動態・血行動態を明らかにし、本剤の小児における標準的な投与量・投与間隔を設定したい。

VI. 協力研究者

岩朝 徹・国立循環器病研究センター・専門修練医

松尾 倫・国立循環器病研究センター・専門修練医

小野 晋・国立循環器病研究センター・レジデント

明石 暁子・国立循環器病研究センター・レジデント

松岡 道生・立循環器病研究センター・レジデント

安田 謙二・国立循環器病研究センター・医師

大内 秀雄・国立循環器病研究センター・医長

梶野 浩樹・旭川医科大学小児科学教室・講師

VII. 参考文献

- 1) 日本新薬株式会社 医薬品情報ホームページアドシルカ錠 20mg インタビューフォーム
http://www.nippon-shinyaku.co.jp/official/medicine/product/interview_adcirca.pdf
(2012 年 4 月 3 日改訂)
- 2) Forgue TS, Phillips DL, Bedding AW, et al. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics Br J Clin Pharmacol 2006; 63: 24-35
- 3) 糸井利幸, 岡達二郎, 山岸正明:心臓手術後乳児に対する Sildenafil(0.5mg/kg)単回投与の血中濃度変化. 第 38 回日本小児臨床薬理学会プログラム・抄録集 2011 ; 57
- 4) Hossein AG, Robert V, Frank R, et al.

Differences in Hemodynamic and Oxygenation Responses to Three Different Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension A Randomized Prospective Study JACC 2004; 44:1488-1496

- 5) Saibal M, Manish S, S. Ramakrishnan, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Eisenmenger Syndrome : A Preliminary Observational Study Circulation 2006; 114: 1807-1810

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する 大規模臨床試験（HOSP研究）

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科 部長

河野雄平

I. 緒言

高血圧は脳卒中や虚血性心疾患など種々の循環器疾患の重要な危険因子であり、降圧治療により高血圧患者の心血管予後が改善することは明らかである。これまでの高血圧治療のエビデンスのほとんどは欧米における臨床試験によるものであったが、高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられ、成果が得られている^{1,2)}。

家庭血圧は外来血圧より、臓器障害や予後に強く関連する^{3,4)}。家庭血圧の測定は普及してきたが、これまでの臨床試験は外来血圧に基づいて行われており、家庭血圧に基づいた高血圧治療の知見は乏しい。また、中高年者では収縮期血圧が拡張期血圧より臓器障害や予後に強く関連する⁵⁾。収縮期血圧のみが高い収縮期高血圧を示す者は多く、治療中の高血圧患者においても、拡張期血圧は正常でも収縮期血圧がコントロールされていない場合が少なくない。

血圧には日内変動があり、朝の血圧上昇は、心血管事故に関与すると考えられる⁶⁾。早朝高血圧を呈する者は多いが、早朝血圧のコントロールを目標とする高血圧治療試験はほとんど行われていない。また、降圧薬に関しては、カルシウム (Ca) 拮抗薬がわが国では最も多く用いられており、アンジオテンシン II受容体拮抗薬 (AII拮抗薬) の使用は急速に増加している。しかし、いずれの薬剤が優れているかは未だ明らかではない。

これらの背景により、家庭血圧に基づいた大規模臨床試験による降圧治療を実施し、ガイドラインの資料となる成績を得ることが求められる。適切な降圧レベルと降圧薬の決定は、医療経済上からも重要な問題と考えられる。本研究は、高血圧の大規模臨床研究に関し、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として、家庭血圧に基づいた降圧レベルと降圧薬の無作為割り付けによる多施設共同の臨床試験を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とするものである。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧治療の無作為介入試験であり、HOSP研究 (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study) と称する⁷⁾。高血圧の至適治療を、家庭血圧の異なる目標血圧と代表的な2種の降圧薬により検討するものである。本研究により、わが国における循環器疾患予防のための降圧療法について、重要な資料が得られることが期待される。また、降圧治療における家庭血圧の意義や降圧薬の差について、新しい知見が得られると考えられる。本研究は、個々の高血圧患者におけるよりよい治療への資料となるとともに、国民や社会全体における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

II. 対象・方法

HOSP研究の対象は、未治療あるいは治療中の40才以上80才未満の高血圧外来患者で、重篤な合併症を伴わない者である。本研究のパイロットスタディにおいては、無治療期を設け、外来および家庭収縮期血圧が140 mmHg以上で 200 mmHg未満であること、脳卒中や心筋梗塞の既往者を除く、との条件を設定したが、メインスタディにおいてはこれらの制限はなく、担当医の判断で参加可能とした。

HOSP研究の研究組織は、主任研究者、登録管理者、ステアリング委員会、モニタリング委員会、解析評価委員会、安全性評価委員、事務局、および多数の研究協力者よりなる。研究参加施設は、国立循環器病センターおよび全国の国立病院機構の施設、その他の病院や診療所等、約100施設である。また、研究組織には生物統計学者、リサーチナースが含まれている。事務局は、国立循環器病センター内の臨床研究センターに設けられている。

本研究は、各施設の倫理委員会の承認下で、インフォームド・コンセントを得た上で実施され、個人情報情報は守秘されている。用いる薬剤は既に広く用いられており、すべての症例は降圧薬による治療を受

けることから、倫理的問題はほとんどないと考えられる。

本研究のメインスタディのデザインは、PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint)である。オープンであるが無作為で、日常診療に近い形で臨床試験を行うことが可能であり、独立した解析者により客観的な評価ができると考えられる。メインスタディは、厚生労働科学研究費により平成15年に開始された。平成17年度より循環器病研究振興財団の指定研究として助成を受けている⁸⁾。症例登録は、平成19年3月に締め切られた。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬 (Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬) と、2段階の降圧レベル (厳格あるいは緩和なコントロール) による、降圧治療の効果を検討する無作為介入試験である。4週間の観察期の後、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行う。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧140mmHg未満 (130mmHg以上)、2. 同130mmHg未満である。降圧薬は、A. アムロジピン2.5-5mg, 1×朝, B. ロサルタン25-50mg, 1×朝とし、はじめの3か月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A群はAII拮抗薬、ACE阻害薬以外、B群はCa拮抗薬以外の降圧薬を追加する。また、血圧が低すぎる場合には、初期選択薬を半量に減量する。メイン研究の主要エンドポイントは、心血管イベントおよび死亡であり、その他に臓器障害や血圧コントロールと併用薬、副作用などについて評価する。目標症例数は2000例で、Follow-upは5年間の予定である。登録症例の割付は、国立循環器病センター内HOSP事務局にてコンピューターにより行う。

本研究のパイロットスタディは、厚生労働省循環器病委託研究費により、10施設の共同研究として平成12年に開始されている。さらに、サブスタディとして24時間血圧測定や尿アルブミン排泄量測定、心や頸動脈エコー検査、脈波速度測定などが行なわれており、血圧や臓器障害、動脈硬化を精密に評価している。また、アムロジピンおよびロサルタンの降圧効果に関連する遺伝子を検討するHOSP-GEANE研究を行なっている⁷⁾。

本年度は、HOSP研究のメインスタディを継続し、中間あるいは終了時の臨床情報を収集した。また、パイロットスタディやサブスタディについても、5年後の結果について新たな解析を行なった。

III. 結果

1) HOSP メインスタディ

HOSP 研究には約 100 施設の参加が得られ、563 例が登録された。男 283 例、女 280 例で、平均年齢は 62 歳であった。割り付けは、家庭血圧 140 mmHg 未満群と 130 mmHg 未満群、およびアムロジピン群とロサルタン群は、ほぼ同数であった。観察期の血圧は、外来血圧は平均 154/90 mmHg、朝の家庭血圧は 148/89 mmHg、夜の家庭血圧は 146/86 mmHg であった。各群の外来および家庭血圧値は同等であった。臨床背景では、高脂血症は 51%、糖尿病は 12%、高尿酸血症は 11%にみられ、習慣飲酒者は 36%、喫煙者は 14% であった。

メインスタディはまだ継続中であるが、終了例の 5 年後の朝の家庭血圧は、140 mmHg 未満群は 133/79 mmHg、130 mmHg 未満群は 129/79 mmHg で、各群は目標を達成できていた。アムロジピン群とロサルタン群との間には、血圧差はなかった。中間解析では心血管イベントは 24 例で、心血管死亡は 2 例であった。目標血圧あるいは使用降圧薬による群間に、心血管イベントの明らかな差はなかった。

2) HOSP パイロットスタディ

本研究のパイロット研究には、167 名 (男 82 女 85 名、平均年齢 63 才) が登録された。治療前の外来血圧および朝と夜の家庭血圧の平均値は、それぞれ 161/95、152/93、150/89 mmHg であった。パイロットスタディは既に終了しており、5 年後の結果は 107 名について得られた。

朝の家庭血圧は、130 mmHg 未満および 140 mmHg 未満群ともに目標は達成され、平均値は 125/78 および 132/82 mmHg であった。アムロジピン群とロサルタン群との間には、朝の家庭血圧には差はなかった。併用薬の使用は、140 mmHg 未満群およびアムロジピン群が他の群より少なかった。心電図の左室肥大は、130 mmHg 未満群が 140 mmHg 未満群より少なく、アムロジピン群とロサルタン群との間には差はなかった。心血管イベントは 14 例で、130 mmHg 未満群が 140 mmHg 未満群より、アムロジピン群がロサルタン群より少ない傾向がみられた。

3) HOSP サブスタディ

国立循環器病センターにおいては、サブスタディとして尿アルブミン排泄量や、心や頸動脈の超

音波検査、脳MRI、脈波伝播速度、中心血圧の測定により、臓器障害の詳細な評価を行っている。80例についての観察期の成績は、全例に明らかな蛋白尿や腎機能障害はなく、平均尿アルブミン排泄量(UAE)は41 mg/日で、38%が微量アルブミン尿を呈していた。腎機能の指標である血清クレアチニン(SCr)は平均0.68 mg/dl、推定糸球体濾過率(eGFR)は82 ml/minであった。

5年後の朝の家庭血圧平均値は、130 mmHg未満群126/80 mmHg、140 mmHg未満群135/82 mmHgで、ともに目標は達成され、アムロジピン群とロサルタン群は同等であった⁹⁾。また、使用降圧薬は、130 mmHg未満群は平均1.9剤、140 mmHg未満群は平均1.4剤であり、アムロジピン群は1.5剤、ロサルタン群は1.9剤であった。UAEは減少し、SCrは上昇、eGFRは低下した。UAEの減少は厳格降圧群およびロサルタン群で有意で、緩和降圧群とアムロジピン群では有意でなかった。SCrの上昇とeGFRの低下は各群において認められ、その程度は同等であった。

また、本年度は頸動脈の内中膜厚、脈波伝播速度および中心血圧の推移について解析した。頸動脈内中膜厚の進展度は、1年後はアムロジピン群がロサルタン群より小さかったが、5年後は目標血圧および降圧薬による群間に有意の差はなかった。脈波伝播速度は、厳格降圧群は低下傾向、緩和降圧群は増加傾向を示し、薬剤間の差はなかった。中心血圧は、厳格降圧群は緩和降圧群より低値で、薬剤間の差はなかった。

IV. 考察

HOSP研究は家庭血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験であり、パイロットスタディは既に終了している。また、メインスタディは開始後9年が経過し、追跡期間が終わった症例も多いが、まだ継続中である。

メインスタディは、登録症例数は目標に達しなかったが、目標血圧と使用降圧薬についての割り付けは均等であり、各群の観察期の血圧値には差はなかった。また、臨床背景では高血圧以外の心血管危険因子を有する者が多く、大多数は中等リスクあるいは高リスクと考えられた。追跡が終了した症例では、厳格および緩和な降圧の各群ともに朝の家庭血圧の平均値は目標を達成していた。心血管イベントはまだ少数で、目標血圧および使

用降圧薬による差は明らかでなかった。

これらの結果は、目標血圧別に割り付けられた各群は、5年間の長期にわたり目標を達成できていたことを示している。このことは、本研究の第1の目的である家庭収縮期血圧の差が予後に及ぼす影響を検討する上で重要で、研究計画のプロトコルに従って適切に治療が行なわれたことを表している。薬剤別では、アムロジピン群とロサルタン群の朝の家庭血圧は同等であったが、他の降圧薬の併用を要した者の割合は前者が後者より少なかった。また、140 mmHg未満の緩和降圧群では過半数は単剤であったが、130 mmHg未満の厳格降圧群は、多くが併用薬を要した。さらに、心肥大に関しては、家庭血圧の厳格なコントロールが緩和な降圧より効果的であった。

サブスタディでは、血圧は目標に従ってよくコントロールされていた。5年後の尿アルブミン排泄量は、各群とも減少したが、その変化は130 mmHg未満群とロサルタン群においてのみ有意であった。厳格な降圧やレニン・アンジオテンシン系の障害が腎保護に有用であることが示されており¹⁰⁾、本研究の結果はこれを支持するものである。しかし、前2者は5年間の腎機能の低下度に関しては後2者と同等であり、腎保護効果には限界があると考えられた。また、頸動脈内中膜厚、脈波伝播速度、中心血圧についての解析では、有意差はなかったが、厳格な降圧が動脈硬化の伸展抑制にはたらくことが示唆された。

パイロットスタディやサブスタディの結果は、朝の家庭収縮期血圧を130 mmHg未満に厳格にコントロールすることが、より緩和なコントロールより心血管や腎保護に効果的であることを示唆している。一方、Ca拮抗薬アムロジピンとAT拮抗薬ロサルタンについては、心血管系には前者が、腎保護には後者がより優れていることが示唆された。今後、メインスタディの結果とパイロットスタディやサブスタディのさらなる解析により、家庭血圧に基づいた降圧目標と降圧薬による心血管予後や臓器保護への効果が、さらに明らかになることが期待される。

V. 結論

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究として、朝の家庭収縮期血圧と降圧薬の無作為割り付けによる臨床試験HOSP研究を継続し、結果を解析した。メインスタディはまだ継続中

であるが、中間解析では血圧は目標に従ってコントロールされており、心血管イベントは目標血圧あるいは使用降圧薬の各群間に明らかな差はなかった。パイロットスタディ、サブスタディの解析では、降圧目標別の2群は各々目標血圧が達成され、朝の家庭収縮期血圧を130 mmHg未満にコントロールすることが心血管や腎保護に効果的であることが示唆された。しかし、頸動脈内中膜厚や脈波伝播速度についての解析では、目標血圧および降圧薬による群間には明らかな差はみられなかった。

VI. 研究協力者

研究組織

主任研究者

河野雄平 国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科部長

登録管理者

佐瀬一洋 順天堂大学臨床薬理学教授

ステアリング委員会

河野雄平 国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科部長

小嶋俊一 国立病院機構静岡医療センター副院長

恵谷秀紀 国立病院機構大阪医療センター副院長

斎藤大治 国立病院機構岩国医療センター院長

土橋卓也 国立病院機構九州医療センター内科医長

品川達夫 国立病院機構長崎神経医療センター副院長

今井潤 東北大学大学院臨床薬学教授

堀尾武史 国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科医長

モニタリング委員会

友池仁暢 国立循環器病研究センター病院長

瀧下修一 琉球大学循環系総合内科学教授

中村敏子 国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科医長

解析評価委員会

小久保 嘉弘 国立循環器病研究センター予防健診部医長

佐藤俊哉 京都大学医学研究科医療統計学分野教授

桑島巖 東京都老人医療センター副院長

安全性評価委員

終山幸志郎 門司掖済会病院院長

研究協力者

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科医師

国立病院機構施設医師，その他協力施設医

師 約100名

VII. 参考文献

- 1) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
- 2) Ogihara T, et al: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: CASE-J trial. *Hypertension* 2008; 51: 393-398.
- 3) 河野雄平:家庭血圧と24時間血圧の評価. *日本医事新報* 2008; NO.4384: 90-91
- 4) Kawano Y, et al: Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 289-296.
- 5) Stamler J, et al: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
- 6) 河野雄平:早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響をみる. *血圧* 2005; 12: 227-231.
- 7) 河野雄平: HOSP study. *高血圧(下) 第4版: 臨床編*, 日本臨床 2009; 67巻 増刊号 6: 651-654.
- 8) 河野雄平: 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究. *厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等総合研究事業*, 平成16年度総括・分担研究報告書, 2005.
- 9) Kawano Y, et al: Blood pressure and medication during long-term antihypertensive therapy based on morning systolic blood pressure in hypertensive patients: HOSP (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure) substudy. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 239-243.

- 10) Bakris GL: Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens* 2005; 18: 112S-119S.

遠隔成績からみた術後冠動脈造影に基づいたバイパスグラフトの選択と使用法に関する日米多施設共同研究

国立循環器病研究センター 心臓血管外科 部門長
小林 順二郎

I. 緒言

薬物溶出ステント(DES)の導入により、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)は、三枝病変に対しても無制限に行われるようになり、2003年より冠動脈バイパス術(CABG)の数は減少に転じている。しかしながら、PCIとCABGを比較した randomized controlled trial や case match study では、遠隔死亡率や、Major Adverse Cardiac Event 発生率については CABG の成績がより良好であり、医療費に関しても短期的には CABG が高いが、PCI を繰り返して入院すると逆に PCI の費用が高くなる結果であり、DES 全盛時代においても CABG は冠動脈血行再建術の重要な手術手技であることに変わりはない。CABG は現在でも、米国では年間 15 万人以上、本邦では 1,5000 人以上に施行される有効な治療手段である。CABG の安全性は向上しているが、近年の高齢患者の増加や腎不全や脳障害など合併症を有する患者の増加や人工心肺を使用しない CABG (OPCAB) など手術方法も従来と変化し、外科治療の詳細な部分、特に、個々の患者に対するバイパス・グラフトの選択と使用法に関するエビデンスは十分とはいえない。冠動脈バイパス術においては、本邦では、CABG 中の OPCAB の割合が 60% 以上と高く、また、動脈グラフトの使用頻度が高いなどの欧米と比較し、体格差や重症度などの違いも含め独特の傾向があるとされている。本研究は、本邦での CABG の早期成績を集計し、バイパス・グラフトの選択と使用法と術後カテーテル検査造影検査結果および遠隔成績を統計解析することで有効性の高いグラフトの選択及び使用方法を確立するものである。

II. 対象・方法

2002 年から 2005 年の 4 年間で本邦の 12 施設に於いて施行した冠動脈バイパス術 3532 例の術後

3 週間以内の冠動脈造影・バイパスグラフト造影を検討した。また早期成績とグラフト閉塞との関係も検討した。バイパス・グラフトが冠動脈からのみ造影される場合は閉塞と定義した。吻合部のクオリティーは Fitzgibbon ら 1) の定義に従った。血流競合あるいはストリング・サインは狭窄と定義した。術者は、人工心肺の使用の有無に関しては、自由に選択できるものとし、CABG の術式、術前後の管理、グラフトの選択、心筋保護液と注入方法はこの研究で規定しないものとした。統計は、SPSS15.0 を使用した。数値は平均±標準偏差あるいは%で示した。連続する数値は student T 検定、2 元表の比較は Fischer' s Exact 検定で比較した。多変量解析は、単変量比較で $p<0.01$ の因子を含めた。Stepwise regression analysis を行って危険因子を同定した。統計学的有意差は $p<0.05$ とした。

III. 結果

本邦の 3532 例の手術時年齢は平均 65.6 ± 10.1 歳であり、OPCAB が 3015 例(85%)であった。平均の末梢吻合数は、 3.4 ± 1.2 箇所、OPCAB 3.4 ± 1.2 、通常の CABG 3.2 ± 1.2 であり有意に($p<0.001$) OPCAB での末梢吻合が多かった。平均のグラフト本数は 2.4 ± 0.6 (OPCAB : 2.4 ± 0.6 、通常の CABG : 2.3 ± 0.7 , $p=0.35$)であった。平均動脈バイパス吻合数は 2.9 ± 2.1 であった。また、吻合部位は、OPCAB と通常の CABG で差を認めなかった。吻合数から見たグラフト材料は左内胸動脈(LITA) 36%、右内胸動脈(RITA) 18%、胃大網動脈(GEA) 10%、橈骨動脈(RA) 19%、大伏在静脈(SVG) 17%であった。LITA と SVG のみによる CABG が 30%であった。LITA と RITA の使用は 45% の患者で行われた。2 本以上の動脈グラフトの使用は 84% の患者で行われた。動脈グラフトのみによる CABG は 67% の患者で行われた。グラフトの使用法は

49%が in-situ graft、39%が composite graft で12%が aorto-coronary(AC)バイパスであった。

全体のグラフト吻合部閉塞率は3.1% (366/11,968)であった。グラフト吻合部狭窄 (Fitzgibbon B) 率は1.9%であった。グラフト材料別の吻合部閉塞率は、LITA 2.1%, RITA 1.9%, RA 3.3%, SVG 6.3%, GEA 4.2%であった。297例で少なくとも1箇所バイパス閉塞を認めた。

多変量解析では、女性(HR, 1.53; 95% CI, 1.13 to 2.07), 肝障害 (HR, 2.09; 95% CI, 1.18 to 3.70), 非左主幹部病変(HR, 1.54; 95% CI, 1.14 to 2.08), 虚血性心疾患の家族歴(HR, 1.52; 95% CI, 1.07 to 2.17), 4箇所以上の末梢吻合 (HR, 1.34; 95% CI, 1.01 to 1.77)がバイパス閉塞患者の危険因子であった。OPCABは危険因子ではなかった。

次に吻合部位別のバイパス閉塞率を検討した。RITAの前下行枝(LAD)への吻合部閉塞率(2.4%)は有意に(p=0.053)、LITAのLADへの吻合部閉塞率(1.4%)より高かった。他のRA, GEA, SVGも閉塞率は高いものの、使用したグラフト本数が少ないため有意差を認めなかった(図1)。

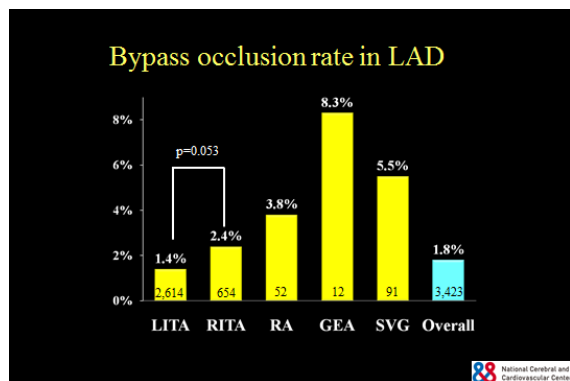


図1. 前下行枝(LAD)領域におけるグラフト材料別の閉塞率

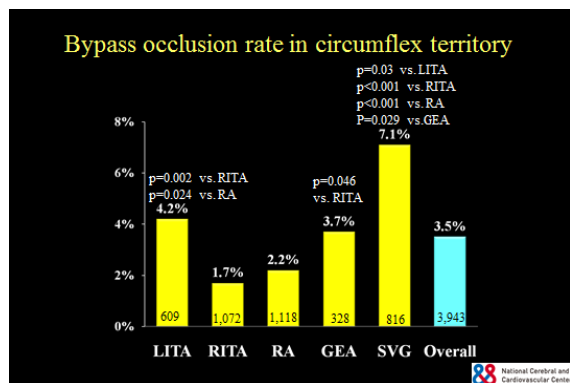


図2. 回旋枝領域におけるグラフト材料別の閉塞率
回旋枝領域では SVG のバイパス閉塞率(7.1%)は、

他の動脈グラフトと比較して有意に (LITA (4.2%; p=0.030), RITA (1.7%; p<0.001), RA (2.2%; p<0.001), GEA (3.7%; p=0.029)) 高かった。回旋枝領域での RITA の閉塞率は LITA 及び GEA と比較して有意に(p=0.002 及び p=0.047) 低かった。また回旋枝領域の RA の閉塞率も LITA 閉塞率と比較して有意に(p=0.025) 低かった (図2)。

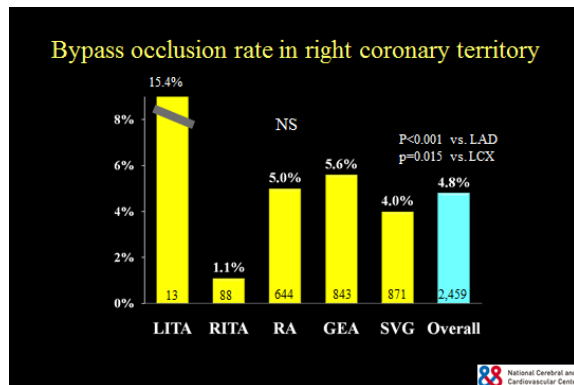


図3. 右冠動脈領域におけるグラフト材料別の閉塞率

右冠動脈へのバイパスグラフトの閉塞率は全体で4.8%であり、LAD 及び回旋枝領域の閉塞率 (1.8% および 3.5%) と比べて有意に(p<0.001, p=0.015) 高かった。しかしながら、グラフトの種類による差を認めなかった (図3)。右冠動脈領域における部位別、グラフト材料別の閉塞率を図4に示した。

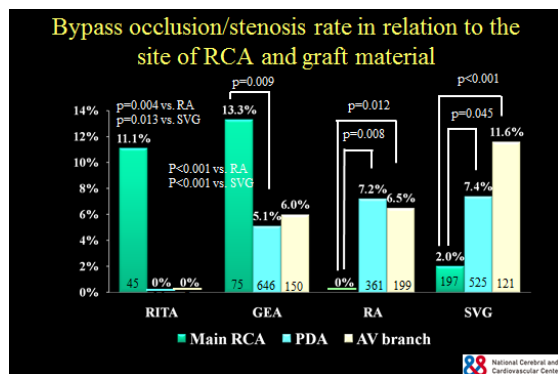


図4. 右冠動脈領域における部位別、グラフト材料別の閉塞及び狭窄率

RITAの右冠動脈主幹部へ吻合部閉塞及び狭窄率(11.1%)は、同部位へのRAの閉塞及び狭窄率(0%)やSVGの閉塞及び閉塞率(2.0%)より有意(p=0.004, p=0.013)に高かった。また、GEAの右冠動脈主幹部へ吻合部閉塞及び狭窄率(13.3%)も、同部位へのRAおよびSVGの閉塞及び狭窄率より有意(p<0.001, p<0.001)に高かった。GEAの右冠動脈主幹部へ吻合部閉塞及び狭窄率は、後下行枝(PDA)への吻合の閉塞及び狭窄率(5.1%)より、有意

に(p=0.009)高かった。

RA の右冠動脈主幹部へ吻合部閉塞及び狭窄率(0%)は、PDA および房室枝への吻合の閉塞及び狭窄率(7.2%, 6.5%)より、有意 (p=0.012, p=0.008) に低かった。

SVG の右冠動脈主幹部へ吻合部閉塞及び狭窄率(2.0%)は、PDA および房室枝への吻合の閉塞及び狭窄率(7.4%, 11.6%)より、有意 (p<0.001, p=0.045) に低かった。

コンポジットグラフトとした橈骨動脈と AC バイパスとした橈骨動脈の閉塞率を比較した (図5)。全体としては橈骨動脈をコンポジットグラフトにしても、AC バイパスにしても閉塞率に差を認めなかった (3.4%, 2.2%)。また、回旋枝領域及び右冠動脈領域のいずれにおいても閉塞率に差を認めなかった。しかしながら、橈骨動脈をコンポジットグラフトにした場合の、右冠動脈領域の閉塞率(5.4%)は、回旋枝領域の閉塞率(2.1%)よりも有意に高かった。

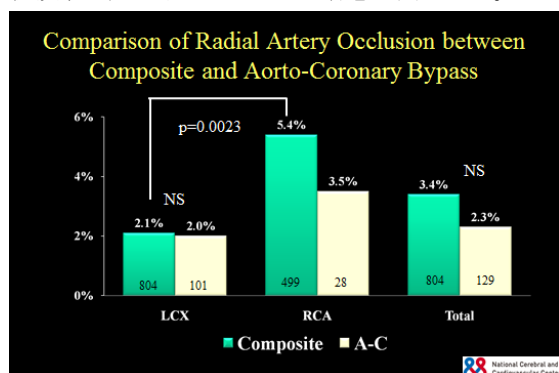


図5. コンポジットグラフトとした橈骨動脈と大動脈-冠動脈バイパスとした橈骨動脈の閉塞率比較

IV. 考察

今回の検討で LITA は LAD への最も優れたグラフトであり、RITA を LAD に使用すれば、閉塞率が LITA よりも高くなっていった。また、回旋枝領域では、逆に RITA は LITA より閉塞率が低かった。この結果では、LITA を LAD に、RITA を吻合可能な回旋枝の枝に吻合することが最も妥当と考えられた。

回旋枝領域では SVG のバイパス閉塞率は、他の動脈グラフトと比較して有意に高く、RA あるいは、RITA を使用することが望ましいと考えられた。

右冠動脈へのグラフトの閉塞率は LAD 及び回旋枝領域の閉塞率と比べて有意に高く、グラフトの種類による開存率に差を認めないことから、領域自体による影響が大きいと考えられた。

RA を SVG に変えて使用すべきか否か、あるいは

回旋枝領域に RITA を使用すべきかに関して議論の多いところである。これまでは、RA が SVG に比べて開存率が良好であったとする報告が、観察試験 2) だけでなく無作為比較試験 3) でも多く、Cleveland Clinic からの報告のみが、RA が SVG に比べて開存率が悪いとしている 4)。今回の検討では、回旋枝領域では、RA 閉塞率 2.2%、SVG 閉塞率 7.1% と RA の方が閉塞率は低い、右冠動脈領域では、RA 閉塞率 5.0%、SVG 閉塞率 5.6% と差がない。冠動脈の狭窄が軽い場合には、RA の方が SVG よりも血流競合を起こしやすく閉塞しやすいが 5)、回旋枝領域では、RA が LITA よりも閉塞率が低く、RITA と同等であることより、少なくとも両側内胸動脈による縦隔炎の危険性が高いと予測される患者では、回旋枝に RA を使用することは妥当と考えられる。

右冠動脈にいかなるグラフトを使用するかに関しては未だ議論の多いところである。2011 年の ACCF/AHA ガイドライン 6) によると、狭窄が 90% 以上の場合には動脈グラフトの使用は妥当であろう (Class IIb, Level B) とされている。また RA の使用は、回旋枝では狭窄が 70%、右冠動脈では狭窄が 90% 以上であれば妥当であろう (Class IIb, Level B) とされている。今回の我々の検討でも、RA をコンポジットグラフトにした場合には、回旋枝よりも、右冠動脈領域でより閉塞率が高かった。我々が以前より報告しているように、狭窄の軽い冠動脈枝へは、sequential 吻合の最終とまらない側々吻合を行うことで、ある程度は解決できると思われる 7)-11)。今後は我々のデータベースから、冠動脈狭窄の程度と血流競合さらには閉塞の危険性を検討していく予定である。

V. 結論

1. LITA は LAD への最も優れたグラフトであり、RITA を LAD に使用すれば、閉塞の確立が LITA よりも高い。
2. 回旋枝領域では SVG のバイパス閉塞率は、他の動脈グラフトと比較して有意に高く、RA あるいは RITA を使用すべきである。
3. 右冠動脈へのバイパス閉塞率は LAD 及び回旋枝領域の閉塞率と比べて高い。閉塞を避けるためには、右冠動脈主幹部には RA、SVG を使用し、RITA、GEA を避けるべきである。
4. RA グラフトを右冠動脈領域に使用する場合には、コンポジットにする方が、AC バイパスで使用

するよりも閉塞率が高まる可能性がある。

VI. 研究協力者

川筋 道雄・熊本大学・教授
山本 文雄・秋田大学・教授
田林 暁一・東北厚生年金病院・病院長
田鎖 修・イムス葛飾ハートセンター・院長
岡林 均・岩手大学・教授
落 雅美・日本医科大学・教授
田代 忠・福岡大学・教授
坂田 隆造・京都大学・教授
佐藤 敏彦・北里大学・教授
山崎 健二・東京女子医大・教授
羽生 道弥・小倉記念病院・主任部長
水上 和虎・メディカルデータマネージメント・データ解析
John D. Puskas・Emory University・Associate Professor
藤田 知之・国立循環器病研究センター・医長
秦 広樹・国立循環器病研究センター・医師
島原 佑介・国立循環器病研究センター・医師
佐藤 俊輔・国立循環器病研究センター・医師

VII. 参考文献

- 1) FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP. Coronary bypass graft fate: angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 773-8
- 2) Kobayashi J. Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting. *Circulation J* 2009;73:1178-1183
- 3) Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial. Five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008; 117: 2859-2864
- 4) Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation* 2004; 109: 2086-2091
- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Shimahara Y, Kawamura M, Kawamura A,

- Yagihara T, Kitamura S. Predictive factors for the intermediate-term patency of arterial grafts in aorta no-touch off-pump coronary revascularization. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2007; 32: 711-717
- 6) 2011 ACCF/ AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e652-e735
 - 7) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Kitamura S: Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 807-814
 - 8) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, et al. Angiographic flow grading and graft arrangement of arterial conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1023-9
 - 9) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Brik A, et al.. Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary artery bypass. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2007; 31: 276-82
 - 10) Nakajima H, Kobayashi J, Koichi T, Fujita T, Iba Y, Shimahara Y, et al. Safety and efficacy of sequential and composite arterial grafting to more than five coronary branches in off-pump coronary revascularization: assessment of intra-operative and angiographic bypass flow. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2010; 37: 94-9
 - 11) Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Fujita T, Shimahara Y, Kasahara Y, Kitamura S. Determinants for successful sequential radial artery grafting to the circumflex and right coronary arteries. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 125-9

標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス手術の効果判定に関する多施設共同研究

— Japanese EC-IC Bypass Trial (JET)-3 Study —

国立循環器病研究センター脳神経外科 部長
飯原 弘二

I. 緒言

Japan EC-IC bypass Trial (JET) study によって中等症以上の血行力学的脳虚血における脳血行再建術の有効性が証明され、より軽症の血行力学的脳虚血における脳梗塞再発率は JET-2 study によって説明されつつある。しかし、これらの研究の基となる脳血流 SPECT の定量評価については、これまで測定法や定量法に施設間差があった。本研究の目的のひとつは定量的 SPECT 画像再構成・解析パッケージ (QSPECT) を用いて、脳血流 SPECT 定量評価法の標準化を行い、より正確な評価のもとに、脳血行再建術の適応を評価した上で治療方針を決定することにある。

一方、血行再建術施行後、バイパスの良好な開存にもかかわらず脳血流量や高次脳機能障害が回復しない症例が存在することが知られている。本研究の第二の目的は中枢性ベンゾジアゼピン受容体の密度を示す ¹²³I-Iomazenil (IMZ) 結合能を測定することにより、慢性脳虚血に伴う選択的神経細胞脱落が、バイパス手術の効果である 1) 脳虚血発作の再発予防や 2) 高次脳機能障害の改善に与える影響を検討することにある。

II. 対象・方法

症候性的内頸動脈系の閉塞性病変を有する症例を対象に、QSPECT をもとにした脳血流量の定量を行う。JET study、JET-2 study の登録基準に合致する症例に、インフォームドコンセントを得た上で、症例登録を前向きに行う。

JET study 登録基準に合致する症例には薬物治療に加えて頭蓋内外バイパス手術を、JET-2 study 登録基準に合致する症例には薬物治療単独を施行し、2 年間経過観察を行い、脳虚血発作の再発率および高次脳機能障害の評価を行う。また、登録時、治療後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月時点で、¹²³I-iodoamphetamine (IMP) SPECT による安静

時脳血流量および Diamox 負荷による脳循環予備能の評価を行う。また登録時、治療後 12 ヶ月、24 ヶ月時点で IMZ SPECT による IMZ 結合能の評価を行い、脳血流との関連、脳虚血発作の再発率および高次脳機能障害に与える影響を評価する。

III. 結果

JET study group を中心とした全国 25 施設から、平成 24 年 3 月 1 日現在、最終的に 46 例の症例登録があった。39 例が JET study 登録基準に合致する症例であり、バイパス手術が施行され、7 例が JET-2 study 登録基準に合致し、内科治療にて経過観察を施行している。IMP SPECT による脳血流評価および IMZ 結合能の測定は、研究事務局で Raw data を回収して、国立循環器病研究センター研究所の飯田らと協力して解析を行っている。すでに新規登録は終了しており、現在同 46 例の 2 年間の経過観察期間である。現在、中間解析において、バイパス手術群において、IMZ 結合能で示される神経細胞密度が保たれている例では、低下している例と比較して、経過観察中における安静時脳血流量および脳循環予備能の改善が優れていた傾向がみられた。また、IMZ 結合能が保持されている群において、薬物療法単独治療例はバイパス治療群と比較して、経過観察中における安静時脳血流量および脳循環予備能の改善が乏しい傾向を認めた。現時点では脳虚血発作の再発の報告はみられていない。予定では平成 24 年 3 月 31 日が経過観察期間の終了であるため、症例のデータを各施設から収集し、バイパス術の効果を決する因子について、最終報告を行う予定である。

IV. 考察

SPECT を用いた脳血流量定量の標準化は、脳血行再建術の有効性を証明した JET study の結果を汎用化する上で必須の過程であり、意義深い。また IMZ SPECT を同時に行うことにより、JET study

の登録基準に合致する症例においては、バイパス手術がより効果を示す群を同定しうる可能性があり、また軽症脳虚血 (JET-2 study 対象) 群においては、慢性脳虚血に伴う選択的神経細胞脱落が発生する可能性を検証するとともに、高次脳機能障害の悪化に与える影響を検証しうる。本研究は超高齢社会が急速に進行する我が国において、意義が高いと考えられる。

bypass for a carotid intracavernous aneurysm. J Neurosurg. 2010 ; 112:1254-9

V. 結論

JET study group を対象として、QSPECT を用いた脳血流量測定 of 標準化を行う環境整備を行った。今後 2 年間の観察期間の後に、バイパス術の効果を決定する因子について、最終報告を行う。

VI. 研究協力者

中村記念病院 中川原 譲二
札幌医科大学 宝金 清博 (現籍 北海道大学医学部)
秋田県立脳血管研究センター 師井 淳太
岩手医科大学 小笠原 邦昭
長岡中央総合病院 竹内 茂和
新潟県立新発田病院 小澤 常德 (現籍 富山県立中央病院)
千葉県循環器病センター 小野 純一
(財)東京都保健医療公社豊島病院 清田 満
独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 池田 清延
名古屋市立大学 山田 和雄
京都大学医学部 宮本 享
奈良県立医科大学 榎 寿右
神戸市立医療センター中央市民病院 坂井 信幸
徳島大学医学部 永廣 信治
山口大学医学部 鈴木 倫保
倉敷中央病院 定政 信猛
島根県立中央病院 井川 房夫
福岡大学医学部 井上 亨
長崎大学医学部 永田 泉

VII. 参考文献

- 1) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T et al : Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow

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 2011(平成 23)年度

2012 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団 理事長 山口武典

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

電 話 06-6872-0010



JCRF