
研究助成業績報告集

2017（平成 29）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2017度(平成29度)における研究助成の対象となった指定研究課題の研究報告を集録し、関係各位のご参考に供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せて頂くことを期待するものであります。

平成30年9月

公益財団法人循環器病研究振興財団 理事長
(国立循環器病研究センター 名誉総長)
北村 惣一郎

* 総目次 *

No	研究課題	研究代表者	頁
1	血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究 —15O-迅速ガス PET 検査の無採血定量化に向けて—	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	5
3	和食の脳保護・脳精神機能改善、及び、肥満・糖脂質代謝へ与える効果の検討 —良質な発芽玄米摂取による、うつ症状抑制と記憶力改善効果—	柳本 広二	8
4	心房細動を合併する僧帽弁閉鎖症患者に対する低侵襲手術の臨床試験	小林 順二郎	21
5	弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較	湊谷 謙司	25
6	糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患における心血管腎イベントの発症進展因子の解明と予防法・診断法・治療法の開発	細田 公則	27
7	高血圧治療におけるイルベサルタンを基軸とした降圧薬の併用療法に関する研究—イルベサルタンの尿酸代謝作用についての検討—	岩嶋 義雄	30
8	腹部大動脈瘤ステントグラフトの成績向上に関わる研究	福田 哲也	33
9	様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する基礎および包括的大規模臨床検討	辻田 賢一	35
10	大動脈解離に対する弓部・下行大動脈のステントグラフト内挿術の中長期成績の検討 —”uncomplicated” な B 型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の検討—	松田 均 大村 篤史	41

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

—¹⁵O-迅速ガス PET 検査の無採血定量化に向けて—

国立循環器病研究センター放射線部・シニア研究員
飯田 秀博

I. 緒言

国立循環器病研究センターでは、従来の ¹⁵O ガス PET 検査の短時間化と省力化を目的として新規な検査システムの構築に成功し、2012 年以降すでに 2000 件を超える臨床検査に利用してきた。高感度化された 3D PET 装置精度確保によって、¹⁵O ガス PET 検査画像の高精細化だけでなく、迅速化理論に基づいた検査環境が整備され、スループットの向上に大きく貢献したが、さらに無観血検査が可能になった。本稿では、本システムの概要とこの背景理論、無採血化された迅速 ¹⁵O ガス PET 検査の意義について報告する。

II. 対象・方法

¹⁵O₂ 吸入後の局所脳組織放射能濃度の時間変化は、コンパートメントモデルに基づき、動脈血中 ¹⁵O₂ および H₂¹⁵O の濃度 (入力関数、それぞれ A₀(t), A_w(t)) を使って次式で記述できる。

$$C_i(t) = E \tau F_1(f, t) + F_2(f, t) \\ (V_0^O \zeta A_0(t) \tau + V_0^W A_w(t)) \quad (1)$$

ここで

$$F_1(f, t) = f \cdot A_0(t) \otimes e^{-\frac{f}{p} t} \quad (2a)$$

$$F_2(f, t) = f \cdot A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{p} t} \quad (2b)$$

は、それぞれ ¹⁵O₂ および H₂¹⁵O の入力に対する局所脳組織の放射能濃度 (mL/min/mL) の時間変化曲線を示す。また、V₀^O, V₀^W は ¹⁵O₂ および H₂¹⁵O それぞれの血中放射能寄与分画 (mL/mL) を示す。¹⁵O₂ および H₂¹⁵O それぞれに対して血液体積を分けたのは、¹⁵O₂ と H₂¹⁵O とでは血管の中で動脈側と静脈側とで濃度比が異なる病態を想定しているためである。従来から広く使われてきた方法では V₀^W はゼロとされ、V₀^O については動静脈分画の比率と局所ヘマトクリット値の中央ヘマトクリットに対する比率を一定値として仮定していた[1-3]。このため血管床が拡大した病態で

は系統的な誤差が顕著となる。従来法では、三種の気体状放射性診断薬 (C¹⁵O, ¹⁵O₂, C¹⁵O₂) を順次に吸入して、f (CBF), E (OEF), V₀^O (CBV) の画像を計算してきた。これらの結果画像から CMRO₂ 画像は以下のように計算される。

$$CMRO_2 = [O_2]_a \cdot f \cdot E \quad (3)$$

ここで、[O₂]_a は動脈血中の酸素濃度であり、ヘモグロビン濃度 (g/dl) と酸素飽和度、さらにヘモグロビン単位重量当たりの酸素結合の最大値を使って計算される。

機能パラメータ、f, E, V₀^O の計算については、多くの方法や、さらに内因のパラメータ値が提案されており、現実には施設ごとに異なる場合が多い。当該研究グループでは、まず背景にある数理的動態モデルの妥当性を厳密に検証したうえで[4]、二つのガス状診断薬 (¹⁵O₂ および C¹⁵O₂) 連続して短時間吸入させながら一回の短時間 PET 撮像のみから一連の機能画像を計算する画像解析理論の開発に成功した[5, 6]。この方法では、(1)式を使うが、得られた一回の撮像データから高速に一連の機能画像すなわち f(CBF), E(OEF), V₀^O, V₀^W を同時に計算する。CMRO₂ 画像は第(3)式に基づく点は同様である。理論シミュレーション評価に加えて、カニクイザルを使った動物実験でその妥当性を検証してきた。これらの成果に基づき、画像再構成ソフトの改良による画像制度の確保[7]、自動化された放射性診断薬の製造・吸入システムの医療機器としての実用化、さらに一連の画像解析計算の自動化を行い、現在日常の診療に利用されているシステムが完成した。

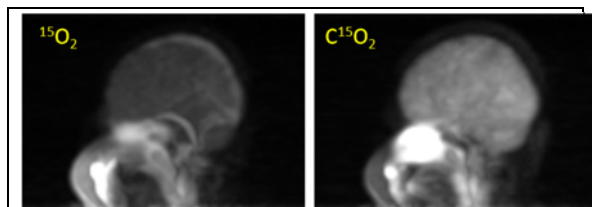
当該施設で開発された方法 (ふたつの基底関数を利用する方法という意味で Dual Basis Function Method, DBFM と呼ぶ) は、C¹⁵O 画像を用いずに ¹⁵O₂ と C¹⁵O₂ の連続吸入時の一回の PET 撮像のみから CBF と OEF の画像、さらに CBV に相当する画像

(V_0^O および V_0^W)を計算するものである。(1)式における $F_1(t)$ と $F_2(t)$ を、細かいf値ごとにあらかじめテーブル化しておき、これをふたつの基底関数(Basis Function)として扱うことで非線形最小二乗法のスピードを上げる工夫がされている。ふたつのBasis Functionを使う方法という意味でDual Basis Function Method(DBFM)と呼ぶ[6]。

PET装置に搭載される画像再構成ソフトウェアにおいても、シーメンス社と共同で散乱線補正の改良を大々とした。これは、PET撮像視野の外部で発生する散乱線を補正するために導入されたアルゴリズムが、誤ってフェースマスク内の気体状放射線の影響を散乱線と誤認してしまうことに対する本質的な措置であった。これにより、放射線診断薬の吸入中であっても、内頸動脈や小脳領域に認められた顕著なアーチファクトを完全に除去することができた。さらに、当該研究者らが開発した、2重2穴のフェースマスクが口元周囲に漂っている放射性診断薬を効率的に排出することができ、これを搭載したことで画像精度が大幅に向上されたことも示されている[7]。

III. 結果

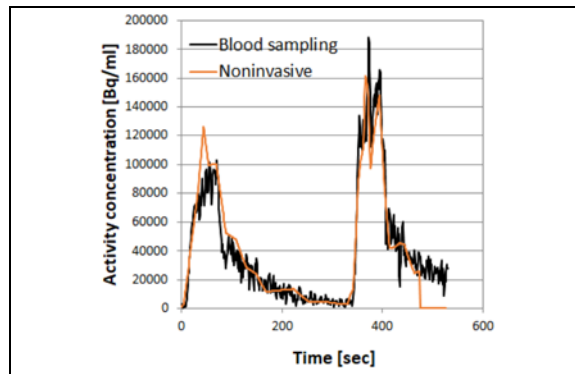
散乱線補正の改良と新規に開発した2重2穴フェースマスク内によって、第1図に示すように放射性ガスの吸入中であっても脳画像全体で正しい画像が得られるようになり、これは内頸動脈において明瞭に描出されるようになった。モヤモヤ病疾患のように内頸動脈が細くなっている症例においても血中放射能濃度曲線を動脈採血に頼らずにある程度の精度で得られている。これにより、一定の画像解析処理は必要になるが、第2図に示すようにPET画像のみから動脈採血に置き換わる程度の入力関数が得られる可能性が示唆されている[8]。



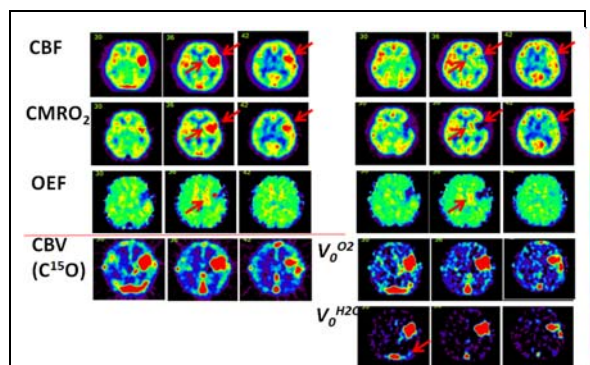
第1図 2種の放射性診断薬吸入中のPET撮像画像Maximum Intensity Projection (MIP)表示

当該研究者らが実用化した迅速ガスPET検査の特徴のひとつは、 $C^{15}O$ 画像を用いずに $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の二つの放射性診断薬吸入中の一回のPET撮像のみからCBFとOEF、CMRO2画像、さらにCBVに相当

する画像(V_0^O および V_0^W)の計算がなされることである。健康な領域では従来の検査法と同様の結果を提示するが、血管症が大きく変化した病態、例えば動静脈奇形(AVM)の症例では、従来の方法では血管床が拡大した異常血管塊(Nidus)領域で血中放射能の減算処理が不足していたのに対して、我々のDBFM法では動脈血液の分画を動態解析で推定するため、この問題が改善している。具体的にはNidus周囲の血中放射能由来のアーチファクトはアーチファクトは消失し、結果としてOEFの上昇が確認できるようになった(第3図)。以前よりAVMのNidus周囲の盗血現象の有無を確認するPET検査が試みられてきたが、これを観察することはできなかった。本DBFM法では、OEFの上昇すなわち盗血に基づく局所的な脳虚血領域の検出がなされている。他にも血管床が上昇した他の多くの病態での応用に貢献すると考えられる。



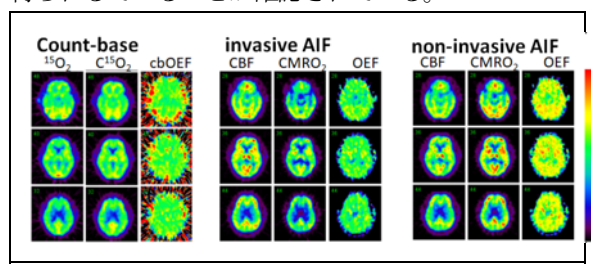
第2図 動脈採血に基づく入力関数と、無採血で内頸動脈領域PET画像から推定したものとの比較



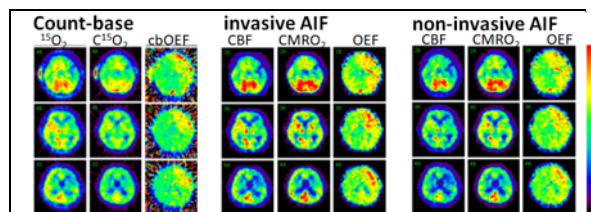
第3図 血管床が大きく上昇している動静脈奇形の症例における(左)従来の3ステップ方で計算した機能画像、および(右)本DBFM法で計算した結果。血管床の体積比などを仮定していない後方で異常血管塊周囲のOEFの上昇が認められる。

また、DBFM法ではPET撮像が一回のみであるこ

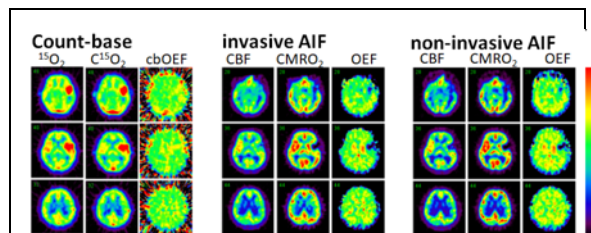
とから、この時の内頸動脈領域の PET 画像から入力関数を推定する際に、動態解析モデルに基づく方法を適切かつ容易に適用することが可能である。結果として、PET 画像の内頸動脈領域の放射線濃度の時間曲線を使って得た機能画像は、動脈採血で得たものと極めてよく一致した。第 4 図 A~C に示す通り、健常者 (A)、モヤモヤ病患者 (B)、また AVM 症例 (C) において、各機能画像が動脈採血データに基づいて計算した結果との一致が確認される。また米国の他施設研究 (COSS 研究) で採用した、診断薬投与直後の初期画像と比べると、無採血であっても当該方法で計算したほうが明らかに高いコントラストで、明瞭な画像が得られていることが確認されている。



第 4 図 A 健常成人例における。完全無観血的な方法で得られた ^{15}O -PET 機能画像と、動脈採血に基づく結果との比較。



第 4 図 B モヤモヤ病患者における完全無観血的な方法で得られた ^{15}O -PET 機能画像と、動脈採血に基づく結果との比較。



第 4 図 C AVM 症例における完全無観血的な方法で得られた ^{15}O -PET 機能画像と、動脈採血に基づく結果との比較。

IV. 考察

^{15}O -酸素ガス迅速 PET 検査の完全な非観血化には、

放射性ガスを吸入している最中の PET 画像の精度確保が本質的である。3DPET では散乱線補正が重要な役割を担い、近年の技術進歩によって高感度かされた 3DPET においても、その精度確保がなされた。ただし、 ^{15}O -ガス吸入中の撮像では大きな誤差が発生してしまうことが確認されており[7]。これは、体軸方向視野外で発生する散乱線を補正する手順が、吸収減弱の小さいフェースマスク内部で発生する気体状 ^{15}O 核種由来の消滅線を、散乱線と誤認してしまい、これが画像アーチファクトを発生させることに起因する。我々らの行った研究によって、視野外散乱線補正の機能を完全に除外することで本質的な改善が可能であることが確認されている[7]。また頭部 PET 検査では視野外での散乱線の影響が極めて小さいことも重要である[7]。

また、当該研究者らが開発した 2 重 2 穴のフェースマスクが、口元周囲に漂っている放射性診断薬を効率的に排出することも重要で、画像精度の確保のためには本質的である。さらに、気体状の放射線を室内に飛散することを軽減化する効果もあり、放射線安全防護の観点からも重要である。

これらの技術によって、 ^{15}O -ガス診断薬を吸入中であっても脳画像全体と内頸動脈が明瞭に描出できるようになった。Iguchi ら[8]は、内頸動脈領域に設定した関心領域中の放射能濃度から血中放射能濃度曲線、すなわち入力関数を良く推定することができるが示されている。絶対値としての定量値の確保については、さらに検討が必要であるとは言うものの、動脈だけでなく静脈の血管確保も排除できる無観血化 ^{15}O -ガス PET 検査の応用領域は広いと考えられる。 ^{15}O -酸素 PET 検査は脳の好氣的解糖を理解するうえで本質的な情報を提供するものである。日常の診療だけでなく、臨床研究において、種々の分子機能画像を説明するうえで有用である可能性も考えられる。従来よりも簡素化かつ短時間化された検査により、多くの局面で重要な役割を担うことが期待される。

V. 結論

国立循環器病研究センターで開発された ^{15}O -ガス吸入迅速 PET システムは、新規に開発された画像解析理論とプログラムの実用化に基づき構築された。専用の迅速検査対応型の全自動放射性診断薬製造・吸入制御装置、放射性ガス改修・排気機構、ガス PET 検査に最適な散乱線補正の開発に基づく専用画像再構成プログラムと画像解析ワークステーションの実用

化により実現されたものである。完全非観血的な検査は多くの局面で極めて実用的であると考えられる。小児症例、脳血管治療後手術期の病態理解、またスクリーニング的な検査として、今まで適用対象とならなかった症例での検査実施も可能になった。さらに新しい診断領域で、新しい治療技術の開発支援に有効利用されることが期待される。

VI. 研究協力者

高橋 淳	国立循環器病研究センター 脳神経外科・部長
福田 哲也	国立循環器病研究センター 放射線部・部長
井口 智	国立循環器病研究センター 放射線部・研究員
中川原譲二	国立循環器病研究センター 循環器統合イメージングセンター・ センター長

VII. 参考文献

- 1) Frackowiak, R.S., et al., Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand*, 1980. 62(6): p. 336-44.
- 2) Frackowiak, R.S., et al., Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr*, 1980. 4(6): p. 727-36.
- 3) Mintun, M.A., et al., Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*, 1984. 25(2): p. 177-87.
- 4) Iida, H., et al., Adequacy of a compartment model for CMRO_2 quantitation using ^{15}O -labeled oxygen and PET: a clearance measurement of ^{15}O -radioactivity following intracarotid bolus injection of ^{15}O -labeled oxyhemoglobin on *Macaca fascicularis*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014. 34(9): p. 1434-9.
- 5) Kudomi, N., et al., Rapid quantitative measurement of CMRO_2 and CBF by dual administration of ^{15}O -labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005. 25(9): p. 1209-24.
- 6) Kudomi, N., et al., Rapid quantitative CBF and CMRO_2 measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ^{15}O -labeled tracers. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013. 33(3): p. 440-448.
- 7) Hori, Y., et al., Validity of using a 3-dimensional PET scanner during inhalation of ^{15}O -labeled oxygen for quantitative assessment of regional metabolic rate of oxygen in man. *Phys Med Biol*, 2014. 59(18): p. 5593-609.
- 8) Iguchi, S., et al., Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in ^{15}O -labeled gaseous PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2013. 702: p. 111-113.

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
バイオバンク 副バンク長
循環器病統合情報センター センター長
宮本 恵宏

I. 緒言

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

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

そこで、今回は、研究1：糖尿病患者における高インスリン血症と冠動脈疾患の関連、研究2：心血管イベントの一次予防戦略に用いるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築—MRI検査を適応すべき一次予防症例の選択とリスク層別化—をおこなった。

II. 研究1 糖尿病患者における高インスリン血症と冠動脈疾患の関連

1) 背景

これまでの疫学研究によって一般集団においてインスリン抵抗性やそれに伴う高インスリン血症が心血管病発症の独立した危険因子である事が明らかとなっている(文献1)。しかし2型糖尿病において高インスリン血症と冠動脈疾患発症に関してはまだ十分明らかにされていない。

2) 対象と方法

2001—2010年に国立循環器病研究センター動脈硬化代謝内科に入院した2型糖尿病患者でインスリン治療が行われていった553名(65±10歳、女性33.6%、HbA1c 8.5±1.6%)を対象に、朝食前、食後2時間で血糖値、インスリン値を測定し、その後の冠動脈疾患発症との関連をKaplan-Meier法及びcox比例ハザードモデルで検討した。冠動脈疾患は非致死性の心筋梗塞、血行再建(冠動脈バイパス術あるいは経皮的冠動脈形成術の施行)と定義した。

3) 結果

平均観察期間6.7年において56例(10.7%)に冠動脈イベントの発症が認められた。食後インスリン値を2分位に分けた解析では食後高インスリン血症群($IRI > 24.9, 50.1 \pm 38.0$)は食後低インスリン血症群($IRI < 24.9, 15.8 \pm 5.6$)に比して有意に冠動脈イベント発症が多く(Log rank $P < 0.0093$) (図1)、年齢・性別・HbA1c・脂質異常症・高血圧、BMI、使用薬剤で調整した多変量解析でも有意であった(HR 2.01、95% CI: 1.11-3.77, $p = 0.0163$)。一方食前インスリン値、HOMAR、食後血糖値に関しては冠動脈イベントと有意な関連を認めなかった。またBMIに関しても冠動脈イベントとは有意な関連を認めなかった。

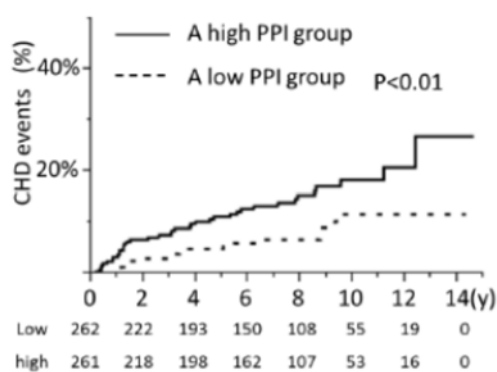


図1 食後インスリン値と冠動脈イベント発症の関連

CHD: coronary heart disease, PPI: post prandial insulin

4) 考察

今回の我々の検討によって、2型糖尿病患者においても高インスリン血症、特に食後の高インスリン血症が冠動脈イベント発症の関連に関連していることが示された。一方でインスリン抵抗背の指標であるHOMARは冠動脈疾患発症とは関連せず、これはインスリン抵抗性そのものよりそれに伴う過剰なインスリンが分泌されることが冠動脈疾患に関与することを示唆している。この結果に関しては主に二つの機序が考えられる。一つは、インスリンは血管平滑筋の増殖や接着分子の産生亢進などが基礎的研究から示されており(文献2)、高インスリン血症を助長するとインスリンの直接的な動脈硬化促進作用が起こることである。もう一つは食後に不適切な高インスリン血症状態になることにより低血糖がおこることである。これまでの糖尿病の治療介入研究から低血糖が心血管イベントのリスクとなっており(文献3)、さらに低血糖が血管藍脾機能障害を促進することが報告されている(文献4)。今回の我々の検討では朝食前のインスリン値ではなく食後のインスリン値のみで有意な関連を認めていることから、2型糖尿病患者でのインスリンの遅延過剰分泌が低血糖を誘発し冠動脈イベント発症と関連した可能性が考えられる。

5) 結論

2型糖尿病患者において、食後の高インスリン血症は心血管疾患発症と有意に関連し、インスリン過剰分泌を引き起こさない血糖管理が心血管疾患発症予防に有用である可能性が示唆された。

Ⅲ. 研究2 心血管イベントの一次予防戦略に用いるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築—MRI検査を適応すべき一次予防症例の選択とリスク層別化—

1) 背景

核磁気共鳴画像(MRI)を用いた非造影T1強調法によって、冠動脈および頸動脈ハイリスクプラークは高輝度(白く輝く)に描出される(HIP, high-intensity plaque)。我々は、冠動脈高輝度プラーク(冠動脈HIP)を有する患者は心血管イベントと強く関連すること、特にプラークの輝度(PMR: plaque to myocardial ratio)が心筋の輝度に対して1.4倍以上であれば(PMR \geq 1.4)、心血管イベントの発生率がさらに上昇することを世界に先駆けて報告した(文献5)。ハイリスクプラークの破綻による急性冠症候群は個人の生活の質を損うだけでなく社会負担を増加させる。このため冠動脈HIPの画像上の特徴を明らかにすることは、不安定プラークの形成過程を可視化することに繋がり、急性冠症候群発症を予防する先制治療が可能となってくる。

2) 対象・方法

冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)が予定された安定冠動脈疾患患者105人(137病変)に対して、PCI前に冠動脈MRIを施行し、PCI中に施行されるoptic coherence tomography(OCT)画像とMRI画像の特徴を評価した。

3) 結果

105人(137病変)中、高輝度プラークは34%に認めた。高輝度プラークのOCT画像の特徴として、多変量解析でhealed plaque rupture(odds ratio [OR], 9.32; 95% CI, 4.05-22.71; p<0.001)そしてlipid-rich plaque(OR, 4.38; 95% CI, 1.08-29.77; p=0.038)が有意な因子として残った。PMRの値を3群にわけたところ、PMR \geq 1.4(高輝度プラーク)群が、有意に他の群に比べてhealed plaque ruptureの比率が高かった(図2参照、文献6)

4) 考察

心血管イベントの一次予防戦略に用いる基盤技術であるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の標準化を終了し、また同診断法を適応すべき患者集団の選定も行うことができた。

今後、MRI を用いた冠動脈プラークイメージングのスクリーニング検査としての臨床的有用性を、冠動脈イベント一次予防ハイリスク患者や、冠動脈リスクとして最も重要な 2 型糖尿病患者を対象として検証する必要がある。

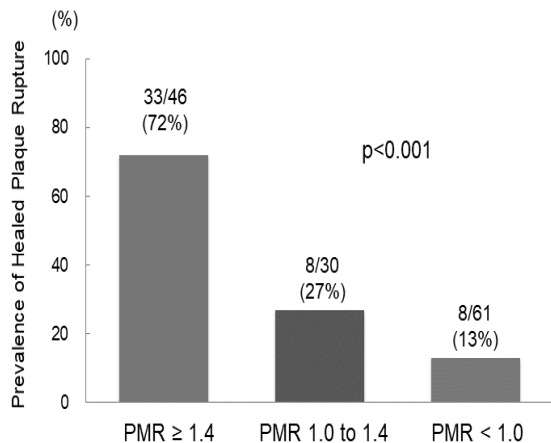


図 2 PMR 値別にみた Healed plaque rupture の頻度

5) 結論

安定冠動脈疾患患者が有する冠動脈 HIP の OCT 画像上の特徴を報告することができた。

IV. 研究協力者

野口 暉夫 国立循環器病研究センター
心臓血管内科 部長
榎野 久士 国立循環器病研究センター
動脈硬化糖尿病内科 医長

V. 参考文献

- 1) Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e52036
- 2) Li G, Barrett EJ, Ko SH et al. Insulin and insulin-like growth factor-I receptors differentially mediate insulin-stimulated adhesion molecule production by endothelial cells. Endocrinology. 2009;150:3475-3482
- 3) Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363:1410-8

- 4) Joy NG, Tate DB, Younk LM et al. Effects of Acute and Antecedent Hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. Diabetes 64: 2571-2580 Jefferson JA1, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. Kidney Int. 2008;74:22-36
- 5) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. Diabetes. 2014;63:2120-31
- 6) Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL. Et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care. 2017;40:69-76
- 7) Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al.: High- Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. J Am Coll Cardiol. 2014 63:989-99.
- 8) Kanaya T, Noguchi T, Otsuka F, et al. Optical Coherence Tomography-verified Morphological Correlates of High-intensity Coronary Plaques on Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients with Stable Coronary Artery Disease. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2018, inpress)

和食の脳保護・脳精神機能改善、及び、 肥満・糖脂質代謝へ与える効果の検討

—良質な発芽玄米摂取による、うつ症状抑制と記憶力改善効果—

国立循環器病研究センター 疾患分子研究室長
柳 本 広 二

I. 緒 言

我が国の児童虐待の発生に関して(1)、児童相談所での児童虐待相談対応数は、1990年の1,101件に対し、2016年には12万2,578件となり、僅か26年の間に111倍へと激増した。1998年には、それまでの緩やかな増加曲線から、より激しい増加へと転じている。医療現場において、1990年以前は殆ど疑う必要がなかった1歳未満の頭部外傷に関して、常に「不慮の事故」以外の原因を念頭に置き、診断する必要がある。国による虐待死：乳幼児殺害の統計は2003年より実施され、2014年度（第12次報告）によると、1歳未満が27件（全体の61%）、3歳未満が39件（同89%）であった。

一方、精神4疾患の患者数(2)は、1999年の200万人から、2005年の300万人超へと急増し、中でも、うつ病患者は、児童虐待の増加と同様、米国の状況にやや遅れ、1996年の20万人から2008年の70万人へと、僅か12年間に3.5倍に激増した(2011年現在、96万人)。

我が国の自殺者数に関して(3)（本邦では変死者が除外され、自殺確定者のみ）、1998年、突然3万人台へと急増し、その後は高水準で推移した（1999年：33,048人、2003年：34,427人、2009年：32,845人、2017年：21,321人）。2012年には、米国の2倍、イギリスやイタリアの3倍と、国際的に見ても異常に高い。年ごとの変動要因としては、時々の経済状況に因る中高年男性自殺者の影響が指摘されているが、それによってしても、1998年以降の高水準の持続は説明できない。2016年の若年層の統計では(4)、15歳から39歳の各年代の死因のトップが自殺となっており、先進7か国の中でも際立っている（10万人あたりでは、20歳未満は7人、他の年代はすべて17-19人、2位は悪性新生物または不慮の事故：5-17人/10万人）。

2010年に実施された本邦の「引きこもり（統合失

調症患者を除く）」の実態調査(5)は、同時点での件数を約70万人と推計した。全く外出しない「狭義の引きこもり」が24万人、時に外出できる「広義の引きこもり」が46万人であった。また、全体の4分の1の人は、出生後の環境よりも遺伝要因が大きいとされる自閉症スペクトラム障害（autism spectrum disorder, ASD）、または、注意欠陥・多動性障害（attention deficit / hyperactivity disorder, ADHD）の診断を受けていた。さらに、「興奮（快樂）や非日常性」を求めた、健全なゲーム（遊戯）とは異なる、日常生活に差し障り、本人にとっても制御不能な、過度のゲーム活動（端末依存症、または、ゲーム症）の急激な増加も、同じく現代の社会問題である。

精神ストレスへの耐性の低下は、虐待（いじめ）、うつ病、自殺、引きこもり、依存症、等の原因となり得、前世紀末より顕在化している我が国の、神経・精神に関する社会現象を俯瞰すると、精神的ストレス（不安や攻撃性）への防御能（＝ストレス耐性）において、それまでにはなかったレベルへの脆弱化（精神面における、生きる力の低下）が生じている可能性がある。攻撃性とは不安の裏側にある防御反応であり、両者は一体であり、引きこもりや無気力も一種のストレスへの防御反応と言える。

食生活の西洋化（主として、系統発生上、人類に近い「哺乳類（動物性脂肪、他）」の摂食習慣）によって本来、身体に備わった防御反応がそれら攻撃性に対する十分な防御とはならず、その結果、血管の狭窄性病変（粥状プラーク形成、血栓形成、末梢血管閉塞）、または、大血管の解離や膨大、等、動脈硬化性病態が急激に増加した。一方、食に対する代謝不全も生じており、本邦での高脂質血症と耐糖能異常を有する患者は、米国のそれに数十年遅れ、1990年頃より急増し、2000年前後の調査では、それぞれの病態が、40歳以上男性の25%以上を占めるまでになった(6)。

さらに、食生活や、時々¹の免疫力の低下に関連する「悪性腫瘍」も増加している。我が国の10万人あたりの死亡率変化を見ると(4) 男性では、1965年から2016年へかけて、肺癌が11人から86人(8倍)、大腸癌が7人から44人(6倍)、肝臓癌が10人から30人(3倍)、女性における乳癌では、4人から22人(5.5倍)と、それぞれ急増しており、特に今世紀初頭まで、(胃癌を除く)ほぼすべての癌を原因とする10万人あたりの死亡率は、1980年：140人から2016年：280人へと倍増し、今では全死因の3割を占めるまでになり、かつての脚気や結核を上回る「国民病」である。

また、「悪性腫瘍の罹患率」に関しては、上記の数字をさらに上回り、今では二人に一人が、人生のどこかにおいて、悪性腫瘍との診断を受ける状況となっている。その原因に関しては、いわゆる癌年齢に達する人口の増加や診断技術の向上を考慮したとしても、前世紀の後半以降の日本人の悪性腫瘍に対する免疫能に、何等かの変化(腫瘍への抵抗力・免疫能の脆弱化)が生じた可能性がある。

先の大戦が終わって以降、我が国は急速な経済発展を遂げ、かつては、総カロリー摂取量の10%を下回ることもあったであろう慢性的なタンパク質不足や、その他の栄養不足は殆んど改善され、日本人の体格は大きくなり、寿命も時代と共に延伸した。また、それまでの主食であった麦飯や玄米は、精白米や菓子パン(加糖パン)へと置き換わった。

しかしながら、私たちにとって魅力的な、または、日常生活にとって便利な「現代の食の形」が、心身にとっても好ましいか否かは不明である。健康を語る上で、そのような、食事内容の有する生体への機能性、特に、脳神経への影響は重要である。戦前には見られなかった、生活習慣病(癌、糖尿病、脂質代謝異常)が、前世紀末より急増し、その後、高水準のまま、現在に至る。循環器病のみならず、悪性腫瘍の罹患率や、神経・精神に関する有病者数の急激な増加は、より幅広く、より深く認識されるべきことがらであり、医学、生物学、自然科学、社会学、経済学、および倫理学・人間学のすべてを駆使し、適切に対処すべき、現代の最重要課題の一つである。

前世紀末に始まった食の西洋化を中心とする生活環境の変化によってもたらされた、癌を含む“生活習慣病”の急激な増加は、精神面(日々の精神活動)にも(社会が認識できていない)負の影響を及ぼしている可能性がある。食事内容の、「身体(循環と代謝機

能)」への影響が語られ、社会に受け入れられたとしても、それらの「神経・精神機能へ及ぼす影響」に関しては、必ずしも十分な認識と検証、および、適切な対応が成されてきたとは言い難い。

本研究が着目した脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)とは、119個のアミノ酸より成り、昆虫や魚類を含む、太古の生命より長らく、その構造を保持している、すなわち、生体にとって極めて重要なタンパク質である。生物の成長発達においては、幼弱な神経細胞の分化や移動に寄与し、成長発達が終了した個体においては、神経突起の成長を促し、 γ -アミノ酪酸：GABA系の抑制性シナプスの形成、等を介した【神経の可塑性】：「記憶の定着や書き換え」と「ストレス耐性(環境への適応力、生きる力)」を制御する。

アルツハイマー病、等の認知症では、脳内BDNFの産生が低下しており、それが脳萎縮(神経突起：シナプスの現象)や、長期記憶能低下の、一つの原因、または、促進因子とされている。BDNFの産生量は、生活習慣によって変動することが知られ、「持続的で適度な身体活動」(7-9)や、「25%程度の、適度なカロリー制限」(10)によって増加する。一方、過食・運動不足等の生活習慣の持続によって、その産生量は低下し、脳機能を低下させる、または、健全な脳機能を障害する。

実験的にもたらされた脳内BDNFの増加は、脳卒中性の局所虚血等に対する脳保護効果、すなわち、脳梗塞の体積縮小や後遺症減弱効果を示し(11,12)、BDNFの産生を生まれつき高められたマウスは、正常(野生型)に比して高い記憶力を有していることが、BDNF高発現(トランスジェニック)マウスを用いた研究によって明らかとなった(13)。

BDNFの体内での産生増加は、過食を抑える効果を示すことより、肥満傾向を有するボランティアへの、脳内BDNFの産生を増加する機能を有する「特定の高電位刺激(家庭用医療機器の改変)」を用いた介入研究では、約3年間におよぶ日々(1日1時間)の同刺激が、肥満指数(Body Mass Index, BMI)を有意に低下させた(14)。

マウスを用いた基礎研究においては、BDNFの産生を遺伝子の発現レベルにおいて、正常の30%程度まで低下させた「BDNF低発現マウス」が、糖尿病、肥満、高LDL血症を発症し、寿命が短縮することが示された(15)。すなわち、単一のタンパク質(=BDNF)の産生抑制が、「メタボリックシンドローム」

を引き起こし、死期を早めることが示された。

脳内 BDNF の産生量の減少は、近年、うつ病の主な原因因子とみなされており、様々な抗うつ薬が、脳神経へ直接作用、または、キャリアーとして機能する血小板に作用し、BDNF 放出を促進するとの報告がある(16)。「自発的な身体活動」の増加が、脳内 BDNF の増加と共に、うつ病への抵抗性(ストレス耐性)を増強させる(17)。尚、中枢と末梢の BDNF は異なる制御を受け、それぞれに異なる機能(糖代謝や脂質代謝、記憶やうつ耐性の制御)も有しており、中でも、脳内 BDNF 量の測定は、脳組織(摘出)を必要とするため、生きた状態での解析は困難である。

すでに臨床で用いられている糖尿病薬(DPP-4 inhibitor、ネシーナ®)(18)や、慢性疼痛治療薬(ERV:ノイロトロピン®)(19)を用いたマウスによる基礎研究では、同薬剤の一定量の持続的投与が、脳内の BDNF を増加させ、記憶力を高めた。そのように、臨床薬剤の中で、脳内 BDNF を増加させ、記憶力を高める作用を有する(可能性を示す)ものがあることは、すでに報告されていた。

脳内での BDNF 産生を安全に、適度に、増加させることができれば、記憶力の向上、脳卒中への抵抗性の増強、糖・脂質代謝の改善、過食や肥満の抑制、うつ症状発症に関する抵抗性の増強、および、健康寿命の延伸をもたらす可能性がある。

本研究では、「和食」の有する精神機能性、中でも処置が異なる「米食(玄米、または、良質の発芽玄米)」の、「うつ症状の発現」または「記憶力」への影響(下記)を、独自の評価系(オリジナルの改変型)を用いて解析した(図1)。

1. 精神身体的ストレスに暴露された後の“抗うつ様症状減弱”への影響。
2. 空間記憶学習能へ及ぼす影響。
3. 解剖学的部位ごとの脳内 BDNF 量への影響。



図1 特殊飼料・左より、0.5mm・1.0mm 程度発芽した発芽玄米、

未発芽玄米、マウスの通常飼料を小型に加工した対照飼料。

II. 対象・方法

C57BL/6J、7週令、雄性マウスに、「独自の製法(*)による良質の発芽玄米」、「玄米」、または「(米の大きさに近似させた)顆粒状マウス標準飼料(対照)」を連続6週間にわたり与え続け(各群:N=10-11匹)、同処置の終了後、下記の評価、または、解析を行った。

(*) 発芽玄米製造法: 発明の名称「食欲抑制・記憶力増強食品(施設管理番号:P19-14-1)」は、国立循環器病研究センターによる職務発明としての認定後、TLO ヒューマンサイエンス技術移転センターによる評価を受け、個人による特許出願が成されている。

1. うつ症状発現程度の評価として、特製の円柱プール(内径10cm/高さ20cm/水深15cm)による、独自の改変を加えた「強制水泳試験(forced-swim test, FST)」を実施した(20,21)。初日は15分間、2日目は5分間、プール内へ入水させ、その後の動画記録に対する専用ソフトを用いた行動解析を行った(図2)。判定には、2日目の一定閾値以上の活動時間(> 2cm/sec: Vigorous Activity Time, VAT)を用い、同時間を「危険から脱しようとする抗ストレス活動(脱出意欲)」と判断した。

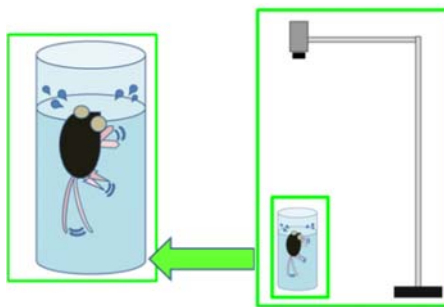


図2 円柱形プール内部を上部より撮影・記録し、後に、行動解析ソフトを用いて、各マウスの逃匿活動(2日目に残存する脱出意欲)の多寡を解析した。

2. 空間記憶学習の判定を目的に、独自の改変(プールの形状、および、新たなライティング)を加えた、改変型モリス水迷路試験(Morris water maze, MWM)(22)を用いた。水を嫌うマウスは、水中に入れられた時点より、水面を泳ぎ周り、マウスからは見えない水面下にある足台へ、偶然、または、記憶に基づき、たどり着くようになる。同テストは、1日4回の試技を、連続5日間行い、足台に到着するまでの時間(逃避潜時)をそれぞれ測定した(図3)。足台に辿り着くまで

を一回の手技としたが、開始後 5 分 (カットオフ値) が経過した時点で足台まで到達していないマウスは、その時点で試技を終えた。

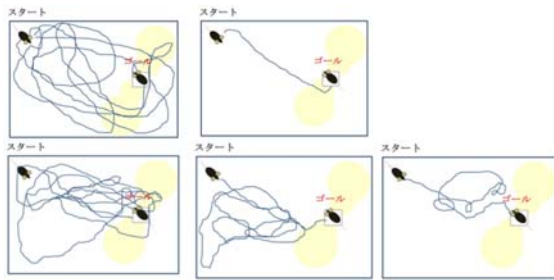


図 3 MWM テストの結果 (遊泳軌跡の例)・上段 (同一マウス) における、学習前 (左)、および、学習後 (右)。下段は、別マウスの、学習前 (左)、学習過程 (中央)、および、学習後 (右)。マウスは、常に定点 (向かって左上のスタート地点) から水面に落下し、(白濁させた水によって) 水中に隠れた足台に、偶然、または、意図的に到達した後は、速やかに水から引き揚げた。マウスは、周囲の風景より、次第に、足場 (10 センチ四方) の位置を覚えていく。

3. 脳内 BDNF 量の測定のため、深麻酔下にて経心臓的血液還流・血管内洗浄を行った後、全脳を一塊として取り出し、解剖学的部位に分離し、冷凍保存した。後日、それぞれの検体に対して、ELISA 法による脳内 BDNF 量を定量し、同じく BCA 法により測定した各部位の総タンパク質量により、各領域での BDNF 値を標準化した。

III. 結果

1. ストレス耐性の程度 (残存量) を判定することを目的とした FST 測定の結果 (2 日目、図 4)、良質の発芽玄米を摂取した群では、対照群に比して、VAT の値 (水中からの脱出意欲の指標) が有意に延長していた。すなわち、身体精神的ストレス不可後も、対照群に比して、ストレス耐性が保持されていた ($P < 0.01$) (1 日目データは未掲載)。

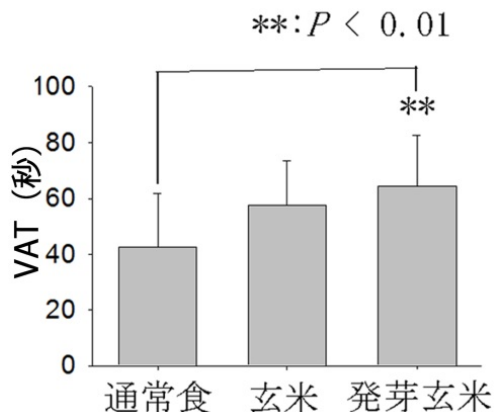


図 4 FST による VAT 判定の結果・良質の発芽玄米を摂取した群では、精神身体的なストレスを受けた日の翌日の試技における、VAT (積極的な活動時間) が保持されていた。

2. 空間認知記憶力の判定を目的に実施した MWM テストにおいて (図 5)、発芽玄米を持続的に摂取した群では、足台までの到達時間 (逃避潜時) が、対照群に比して、有意に短縮した ($P < 0.05$)。

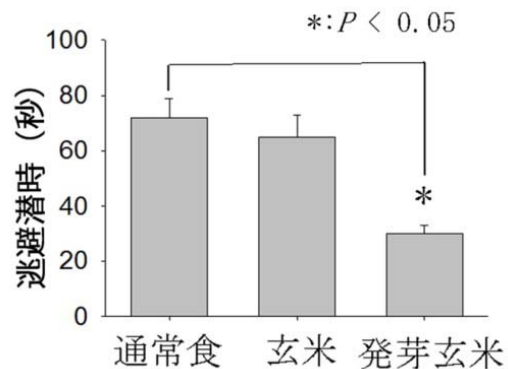


図 5 MWM テストの結果・「良質の発芽玄米」を摂取した群では、隠れた足台までの平均到達時間 (逃避潜時) が有意に短縮し、他の群より優れた空間認知記憶力を示した。

3. 様々な食餌を摂取した後の脳内 BDNF 量を測定した結果 (図 6)、良質の発芽玄米を摂取した群の皮質内 BDNF 量が、対照群に比して有意に増加していた ($P < 0.01$, one way ANOVA)。神経線維を主体とする基底核領域では、有意差が見られなかったが、記憶の入力に関与する海馬においては、発芽玄米、及び、玄米投与を摂取した群の BDNF 量が有意に増加していた ($P < 0.05$)。また、解剖学的な 3 領域 (皮質、基底核、および、海馬) から成る「前脳」においても、発芽玄米を摂取した群の脳内 BDNF 量が、対照群に比して有意に増加していた ($P < 0.01$)。

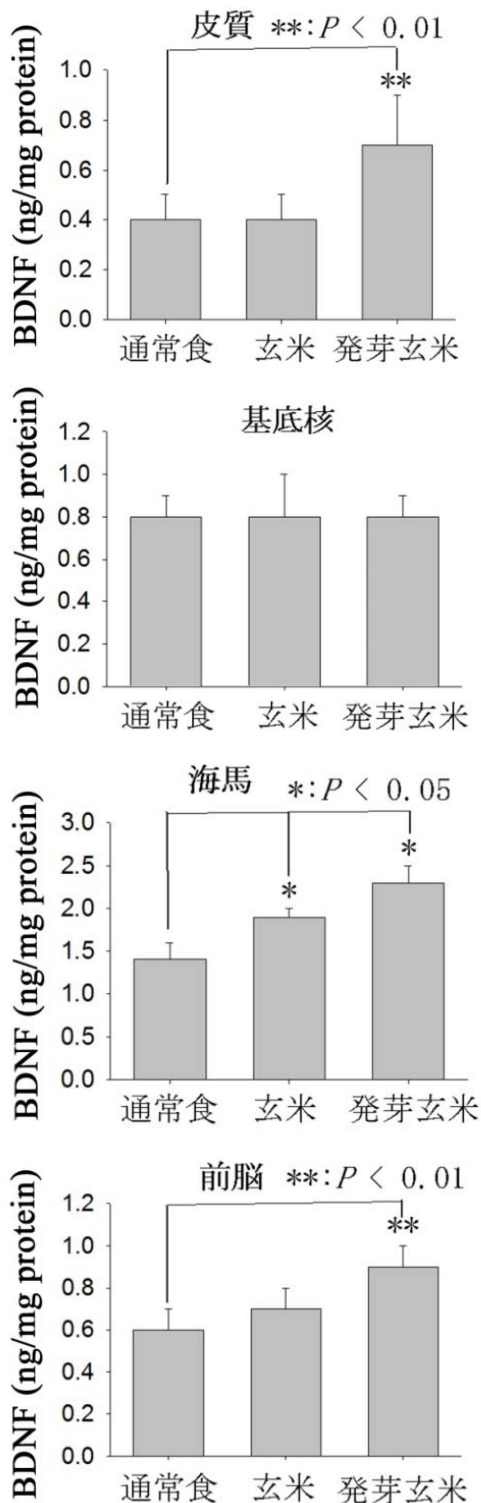


図6 脳内BDNF量・良質の発芽玄米を摂取した群(各グラフ右端)では、通常食を摂取した群(各グラフ左端)に比して、有意に増加していた。また、海馬においては、玄米を食した群の脳内BDNF量が、通常食群に比して有意に増加していた。ただし、玄米による皮質内BDNFの増加は、認められなかった。

IV. 考察

糠成分を含む「玄米」は、古来、身体によいと言わ

れており、本研究においても、玄米食が、海馬内BDNF量を増加させた。しかし、玄米群での、機能性向上に関する統計学的な有効性は確認されなかった(良好な傾向は示されており、サンプル不足による、type II errorの可能性は残る)。一方、独自の発芽手法を用いて作成した「良質な発芽玄米」は、皮質内、および、海馬内のBDNF量を増加させ、また、「抗うつ様活動(脱出意欲)」を保持し、さらに、空間学習記憶能を向上させた。

発芽玄米は、“理論的に”以下の成分を含んでいる。

- 1. GABA (ギャバ)**: 白米には殆ど含まれず、また、玄米にも僅かのみ、であるが、発芽時の良好な酵素活性によって胚芽、その他の部分で産生され、増加する。頭部外傷後の記憶力の低下を改善させることを目的とした保険適応を持つ臨床薬の成分。
- 2. γ (ガンマ)-オリザノール**: 米糠に含まれている。フェルラ酸と食物ステロールとの結合体。緊張や不安、抑うつの改善、または、高脂血症の改善を目的とした保険適応を持つ臨床薬の成分。
- 3. フェルラ酸**: 米糠に含まれている。本物質の強い抗酸化力により、食品添加物として使用されている。最近、本物資の人での抗認知症作用が期待され、抗認知症効果を期待する、いくつかの「サプリメント」が販売されている。
- 4. 食物繊維**: 米糠や胚芽に含まれる。腸内細菌叢の健全な育成と、脳精神機能を高めることに寄与する(健全な腸脳相関)に必須の物質である。
- 5. 玄米乳酸菌**: 米糠に含まれている。「鮎ずし」や「酒粕を原料とする甘酒」等、様々な発酵食品に古来、利用されており、摂取後に腸内で生存・増殖することで(腸脳相関)、精神神経活動を含む様々な健康増進効果や寿命延伸効果が期待されている。
- 6. ビタミンB1**: 米糠に含まれている。神経系のエネルギー利用を助ける、神経活動には欠かせないので、できない因子である。本ビタミンが不足すると、軸索変性、多発性神経炎が生じ、脚気心、ウエルニッケ脳症(コルサコフ症候群)、大脳皮質壊死症、等が発症する。

すなわち、“発芽玄米”とは、米糠成分を含む、これらの「神経・精神活動に必要、または、有用な、多数の機能性成分」を含む食品であり、いわば、神経・精神の機能性食品として捉えることができる。しかしながら、市場で販売されている様々な発芽玄米製品が、必ずしも、マウス脳内のBDNFを増加させるとは限らず(研究の結果、マウス脳内のBDNFを有意に増

加させる既存製品は見い出せなかった)、また、一部の製品においては、それを食したマウス脳内の BDNF 量を有意に低下させた(飼育中飼料は、悪臭を放っていた)。

全国各地で様々な実施されている発芽行程に関しては、これから生育しようとする玄米にとって、必ずしも好ましいとは言えない(雑菌増殖と品質低下のリスクを有する)環境に晒された、または、発芽後の臭みを避けるために、最小限の発芽で終わっている(GABA は添加されたもので、実質的、機能的には玄米のままの)可能性がある。雑菌の増殖によって生じる臭みは、玄米本来の機能性を低下させるのみならず、発芽玄米の香りや食味を損なう。

通常、発芽行程において雑菌が爆発的に増殖したとしても、発芽後の熱処理によって滅菌・死滅させるため、製品の有する「生菌数」からは、品質や機能性の判断(発芽行程の評価)ができない(ただし、品質の低下は残る)。

市場には、様々な質を持った“発芽玄米”および、“関連製品”があるが、様々な独自製法が用いられているため、「発芽玄米」との一般名称のみで、その質を論ずることはできないが、一部の発芽玄米製品、または、研究目的に作成した発芽玄米を用いた、糖尿病性神経症、糖尿病性酸化ストレス、または、うつ症状の改善効果(23-26)、および、母乳栄養中の、ヒト母親のストレス耐性を増強した(27)、との報告がある。

補足説明: 我が国の明治時代、精米技術が全国に普及されつつあった頃、それまで原因不明であった「江戸わずらい」または「大阪腫れ」による死者が急増した。1894年の日清戦争では4,000名が、1904年の日露戦争では、28,000名が、移動中または戦地での「脚気心」によって戦死(病死)した(実際の戦死者よりも病死の方がはるかに多かったと言う)。それらの診断名は、脚気心(かっけしん)であり(28)、兵士が軍隊へ参加することへの褒美の食事として、当時はまだ、珍しかった白米を大量に食させることにより、玄米の米ヌカ【米糠】に含まれていたビタミンB1の欠乏が生じ、それが神経細胞の軸索変性と多発神経炎を惹起し、その後の心不全(浮腫)や心停止に至らした。1884年;高木兼弘医師、1910年;鈴木梅太郎農学博士らが、「麦食、米糠、または、玄米食」を用いた実践的食事療法の有用性を示したが(ただし、理論的根拠の未解明、または、誤認により)、感染症の原因解明(感染症という新たな概念)が最先端のドイツ医学であった当時、世界的にも、まだ、「食事内容で病気が

治せる」との概念が無かったために、国家を動かしていた(脚気細菌説に同調した陸軍軍医:石黒忠恵氏、森鷗外氏ら)は、「(食事で治療可能との主張は)理論的根拠が不十分である」と拒絶し、食事内容による治療への試みは封印された。

その後も(1915年~1938年)、脚気心による死亡者数は年間1、2万人以上という異常事態が持続し、結核と並ぶ「国民病」と言われるまでになった。その後、ビタミンB1原因説に基づく新たな国策が実施され、1952年に、ようやく1,000名以下となった。すなわち、新たな社会現象(原因不明疾患)の出現から、「国家権威(統治する知識人たち)」における病態認識、現実的な対策の実施、および、社会的な根絶までに、半世紀以上という長きを要した。

西洋食は、哺乳類の摂食習慣を含むことを一つの特徴とするが、かつて、猫(ペット)、ミンク(毛皮)、羊、ヤギ、鹿(chronic wasted disease)がそれぞれの同種を食する(同種の他の個体の死後組織を、強制的に、人がそれらを餌として利用する)ことで、それぞれの種の名前を冠した「海綿状脳症」が発病することが明らかとなった。それらの動物のみならず、牛が他の牛(死体)を飼料として飼育されると「牛・海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy; BSE、または、狂牛病)」が発症し、また、人が人肉(死体)を食すると、人・海綿状脳症:、Kuru(クールー病・パプアニューギニア)、別名、Creutzfeldt-Jakob disease(クロイツフェルトヤコブ病、CJD)となる。

人・海綿状脳症:CJDは、1999年4月~2015年2月までに、国内で2499例が同定(確定診断)されている(内、獲得性:硬膜移植によるものが148例、術後30年を経過して発症した症例も確認されている)。しかしながら、それらの確定診断には髄液の特殊検査(間接所見:可溶性タンパク質14-3-3の異常増加)や、脳組織を用いた病理診断が必須であり、認知症や神経変性疾患と誤診される場合もあり、その実態把握は困難とされる。

イギリスでは、家畜:ヤギ、または、ヒツジの死体を用いた牛の飼育を実践していたところ、狂牛病が大量発生した(1992年に3万7千頭)。さらに、その後、多くの、ヒトCJD病がイギリス、フランス、アイルランド、イタリア、香港、アメリカ、カナダ、オランダ、および、日本(同時期のビジターがいた国々)で、遅れて発症した(今尚、発症している)。同疾患は、抑うつ、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、脅迫観念、錯乱、興奮、などの精神症状で発病し、進行すると認

知症や失調症状を呈する。人での CJD 発生は、同種食によって、ヤギまたは、ヒツジで発生した海綿状脳症が、餌を介して牛へと移行、拡大し、それがさらに牛肉食を介して、人へも伝搬した。

「海綿状脳症」は、「同種食」が主たる発生原因となり、哺乳類（人と一部の家畜、または、ペット）における人畜共通感染症であり、さらに、「細胞移植（輸血を含む）」、または、感染個体を食することで他の個体へと伝搬する。「海綿状脳症の病理」とは、大多数の神経細胞が壊死（えし）した状態であり、それらの原因は体内で発生、または、外部より侵入し、長い年月をかけて増殖した「異常プリオン」である（プリオン病）(29,30)。

同種の死体、または、海綿状脳症を発症した個体の死体（異常プリオンが高濃度となった発病個体）を摂食することが異常プリオンの発生/感染原因となっており、同種を摂食した哺乳類の身体が、一種の「病原体製造器」、また、感染した同種、または、近隣種を摂取した哺乳類の身体が、一種の「病原体増幅機」として機能している。

異常プリオンは、タンパク質でありながら、体内で消化されることなく、経口・経腸管を介した強い捕捉性と感染性を示し、かつ、通常加熱処理や消毒へ対する極めて強い抵抗性を示すため、感染個体と接触し、汚染したすべての医療材料（ヒト乾燥硬膜：Lyodura®、厳密な意味での神経系以外の臓器移植）、医薬品（下垂体・成長ホルモン：神経分泌物）、医療機器（深部脳波電極、または、手術器具）、角膜移植（神経以外の組織）、および、血液が感染経路となった。

プリオン病の発見によって、私たちが持っていた、これまでの「タンパク質」に対する概念は大きく変化し、栄養因子、成長因子を含む一部のタンパク質は、単なる運動機能を司るのみではなく、また、他の個体に摂食されることで全機能を喪失するのでもなく、個を超えた伝達機能、種を超えた機能性や病原性を安定的に保持するものであった。

かつての概念では、タンパク質である限り、消化管内の酵素によって分解され、(吸収可能な) アミノ酸となるため、タンパク質の有する病原性や機能性は無視できたが、プリオンは BDNF やその他の神経分泌タンパク質と同様、各臓器に張り巡らされた末梢神経末端（腸管に多い）より神経系に取り込まれる可能性がある。

BDNF や成長ホルモンを含む神経分泌性タンパク質は、身体の各部位にある受容体によって捕捉され、

必要な部位へと移動し、それぞれの機能性を発揮するために、ヒトの近隣種となる哺乳類の摂食・食肉習慣は、「動物性脂肪」の循環器・代謝系への負担のみならず、人の体内でも機能性を持つ「肉に含まれる動物性・機能性タンパク質」には細心の注意が必要である（機能性タンパク質は、外部環境による変性を受け難く、長期間失活し難い）。

プリオンは、253 個のアミノ酸から成り、神経系を中心とするすべての臓器に存在し、その機能性は未だ明らかではないが、記憶の定着や、ストレス耐性に関与することが指摘されている(31)。例えば、米国では心臓移植によって、ドナーの記憶の一部（特殊な食物への嗜好性）が、レシピエントに移行していた事例が報告されたが(32)、全身に存在するプリオン・タンパクが、記憶の定着に関与すると考えると、脳以外の臓器による記憶移転の可能性も否定できない。脳内での記憶は、あくまでも、可塑性（環境に応じた柔軟性）に関わる記憶であり、生涯を通じて変化する必要のない非可塑的記憶（本能的な、恒常性を有するもの）は、脳内ではなく、DNA、または、その表現型であるタンパク質（すべての臓器）に保持されている、と言っても過言ではない。例えば、脳神経系を持たない植物は、前年の気候変動を次世代の種の中に宿すことで、翌年の豊作（種の保存）に役立てる。また、母体の極度の飢餓状態が、胎児が大人になってからの体質に影響し、病気になりやすくなる（＝エピジェネティック機序によって、胎内記憶が保持される）。

異常プリオンは、アミロイド線維という極めて安定的な構造を有し、正常プリオンは、アルツハイマー病の原因因子である oligomeric amyloid beta (アミロイドβ、Aβ)の神経毒性を仲介するとの報告がある(33-36)。異常プリオンの伝搬は、異なる個体間（動物から動物）のみならず、異なる神経細胞間でも生じ（神経細胞から神経細胞）、異常プリオンが正常プリオンに接することで、順次、異常型に構造を変換させていく(37-39)。

筆者は、哺乳類の体内には常に僅かな数の異常プリオンがあり（仮定）、それのみでは（増殖速度が遅いため）一生、発病には至らないが、それが同種の異なる身体に入ること、類似で、しかしながら、何か異なる代謝環境となり、しかるべきブレーキが外れるがごとくに（正常プリオンとの接触率が増えることで）増殖速度が高まり、通常寿命内の発症に至る、のではないかと考える（同種、異個体内における異常プリオン増殖加速仮説）（一部の民族では、同種食を権力

者の特権としていたことより、また、哺乳類の脳を食する習慣が世界の一部地域では今もあることより、「正常プリオンの摂食」が何等かの一過性機能的メリットを持つ可能性もある。

同種内での死体の摂食習慣が、異常プリオンの主たる発病原因であることが明らかなことより、その発生機構に関しては、同種食に伴い、1.「全く何も無いところに突然、最初の（一つの）異常プリオンが生まれる」との可能性と、2.「僅かな異常プリオンは、誰の体内にも存在しているが、異常プリオンが、同種内の異なる個体内に入ること、その正常プリオンとの接触速度（代謝回転）、および、増殖速度が急激に増す」との、少なくとも二つの可能性が考えられる。近親相姦が、僅かな遺伝子異常を増幅するがごとくに、筆者は、同種間での接触習慣が、普段は隠れている異常プリオンの活動を増幅させるのではないかと考える。さらに、同種間での死体の摂取習慣のみならず、近隣種の摂取によっても、異常プリオンの増殖速度が、正常時よりは加速する可能性があるのではないかと思慮する。また、発症後は半年で急速に進行する典型的なCJD以外にも、異常プリオンの体内での増殖を原因とする、発症後も緩やかな認知症の進行を示す非典型例、または、認知症に限らず、不安や緊張を伴う、何等かの精神症状を中心とした亜型としての発症も、あり得るのではないかと考える。

異常プリオンの環境へ与える影響に関しては、かつてより、異常プリオンは、発症個体が存在した環境に残る可能性が、以前より指摘されていた。驚くべきことに、最近、発症個体の排泄物や体液に含まれる異常プリオンが、同環境にある植物に保持されることが報告された(40)。Pritzkow らによると、異常プリオンは、それに晒された「植物(草)」と強固に結合し、感染力を保持する。すなわち、異常プリオンに暴露された植物を摂取した動物が、プリオン病を発症して死亡することが明らかとなった。草の、種からの発芽直後の萌芽期に、異常プリオンを晒し、動植物の成長後（一定期間を経たのち）に、葉や茎を調べたところ、そこに異常プリオンが存在した。たった一つの異常プリオンであっても、食を介して（食物連鎖）動物の体内に入った後は、他の正常プリオンを変換しつつ増殖するように、動物の体が、異常プリオンの増幅器として作用することより、一旦、どこかに生じた「一つのプリオン病の病原体」は、それが排泄物を介して、地表にある植物体に取り込まれることで「異常プリオンによる環境汚染」が生じ、それが餌として、草食動物の体内

に取り込まれ、増殖する。すなわち、異常プリオンは、「環境（植物体=餌）」と「家畜（草食動物=排泄物）」との間を往復しつつ、長い年月をかけて、その数を増し、またいつか、同じ環境でプリオン病が発症する、との同一環境における異常プリオンの残存機構（自然界における潜在的恒常性）が示唆された(40)。

今現在、食用牛を高齢化（発症年齢に達せ）させず、かつ、出荷時には異常プリオンを高濃度含む臓器を取り除く（いずれも、個々の牛を発症させず、たとえ、発症しても、異常プリオンが高濃度となる臓器は食さない）ことがプリオン病への対策となっているが、僅かな数の悪性腫瘍を検出できないことと同様、現手法では、牛肉内にある僅かな量の異常プリオンを検出することができない。

プリオン病とアルツハイマー病との関係について、医原性、または、獲得性CJD患者の52%に、アルツハイマー病患者に特徴的な amyloid core plaques が確認された（対照群では0%）。すなわち、異常プリオンが移植された人は、極めて高い確率で、アルツハイマー病も発症していることが明らかとなった。いずれの疾患も認知症を表現することより、極めて高い率で、CJD（ヒト・プリオン病）とアルツハイマー病の「同時罹患」が生じていた(41)。そのことは、緩徐な発症、および、記憶の入力を担当する「海馬」に、極めて高い親和性を持つアルツハイマー病においても、個体間を伝搬可能な“何等かの病原因子”が、長い年月をかけて“増殖し”、その後発症する、との可能性が示唆された。

「海綿状脳症（プリオン病：異常プリオンの神経細胞間での伝搬と増殖）」は、通常、発症後、半年ほどで無動性無言状態に至る（劇症型を呈する）ことが特徴であったが、「医原性、獲得性、または、原因が同定されたCJD」では、症状の進行が遅い非典型例が3分の1程度あり、同症例では、その他の認知症との区別が困難であった（ある）とされている。また、CJDは、体内の異常プリオンの発生、または、外部よりの侵入後、アルツハイマー病等の認知症の進行と同様に、7-8年から、時には50年以上（クールー病での観察）という、異常に長い経過「潜伏期、または、発症準備期、または、体内増殖期」を有するために、それはあたかも、異常な細胞分裂で生じた病理学的に初期の、一つ、または、僅かな数の「癌細胞」を、私たちが検出できないことと同様、その時々正確な感染者・有病者数を知ることは、現代医学をもってしても不可能である。

2001年に国内で最初の、人によって同種食（死体牛の肉・骨・粉）を強要したことが原因と考えられるBSE（牛型CJD、または、プリオン病）が確認された。BSEは発症までに20か月以上の潜伏期があり（それ以前の診断は不可能であり）、また、その（身体症状として発症した後の）確定診断には、異常プリオン密度が高い組織・臓器を用いる。従って、我が国において長年、実施された全頭検査による、「本国への輸入肉に異常プリオンは検出されなかった（検出感度以下だった）」との結論は、異常プリオンを有する個体が無かった、との意味ではなく、食肉内の異常プリオンは、すべて、検出感度以下であった（ただし、密度が高まる臓器はすべて、検査対象から除外した）の意味であった。

牛肉の国内への輸入に関する国の検査は（すでに終了したが）、異常プリオンが密集する部位：扁桃と回腸遠位部（全月齢）、および、頭部・脊髄・脊柱（30月齢以上）を除外して行われた（ただし、頭部の、舌・頬肉・頭皮は、食用となるため、除外されずに検査の対象とした）(42)。もしも、異常プリオンの有無に関する発生状況や発生率を調べるのであれば、人と同様、診断可能となる月齢以上のみを対象とし、上記で除外された（プリオン検出率が高い）組織/組織の方を用いた厳密な（有病か無病かの）診断が必要である。同検査法では、たとえ異常プリオンが体内のどこかに存在していても、「食の対象となる部位」が検出感度以下であれば摂食できる、安全である、と判断されている。すなわち、BSEを診断することが目的ではなく、BSEの発症後のごとく、筋肉を含むどの部位を食しても極めて危険である、との状態には無い、とのことが確認されたのであった。

注意すべきは、現代社会では、プリオン病の、劇症型（過去より知られる典型例：原因が明らかな獲得型）に関しては、その3分の2に相当）のみが着目されており、長い潜伏期を経た非典型例（比較的緩やかに発症する認知症例）、および、その他の「精神・神経症状へ及ぼす可能性」への社会的注意が成されていないことである。

完全な同一種の死体の摂食は、極めて深刻な脳機能障害を引き起こす。では、完全な同一種でなければ安全と考えられるのか。少なくとも、系統発生上の、近隣種（＝人と哺乳類との関係）間の、長期におよぶ摂食習慣または大量摂取が、人の神経系に負の影響を及ぼす可能性が、現時点では否定できない。

世界には（穀類を産するような肥沃な土地がなく、

さらに海からも遠く）哺乳類（哺乳という親子関係に基づき成長する生き物）を“日常的、多量に摂取する（それへの身体的耐性を有する）”必要のある地域が、世界のどこか、または、歴史のどこかに存在したかもしれないが、少なくとも、縄文、弥生時代を除く、農耕技術が定着した大和時代から江戸時代までの我が国には、西洋で行われていた哺乳類（獣肉）の摂食習慣（狩猟）は一般的でなく（仏教、ジャイナ教、ヒンドゥー教は食肉を遠ざけており、日本は仏教の影響を受けた）、生活に必須の塩分は海水から採る技術も得たため、日本で言う「食肉」とは、多くの場合、鶏を含む鳥肉（鳥類：卵によって命を継続する種）や魚類を指した。従って、長らくそのような環境で暮らしてきた日本人には、哺乳類の食肉に対する耐性が乏しい可能性がある。

私たちが食する牛肉の殆どは、2-3歳までの「未成年牛」であり、その中には、6か月齢未満の「哺乳・子牛：veal crates」や、「乳離れしない子牛：milk fed veal」（一般的には“仔牛肉”と呼ばれる製品）も含まれる。半年齢までの子牛は、生直後より筋肉が硬くならぬように、66-76cm幅の狭い所（クレート：梱包・輸送箱、または、ストール：閉じ込め枠）で、殆ど動けない状態（かつ、離乳状態）で飼われるため、心身へのストレスが重なり、感染症や、母乳を求める葛藤行動・貧血・歩行困難が出現し、出荷までの致死率が高く、抗生剤が多用されている(43)。子牛へのホルモン剤の使用は禁止されているが、国や地域によって、事情は異なる。生後半年以内の、本来であれば哺乳に頼るべき子牛の（柔らかい肉質を求める）クレート飼育法は、福祉・倫理の観点より、2007年にヨーロッパ連合（EU）で禁止となり、一方、米国の8つの州でも、2015年、「数年以内：2017-8年までに無くす」とのことが議決された。ただし、離乳後に関しては、牛・豚ともに肉が硬くならないように、仲間との接触や日常の身体活動が制限される（筋肉を発達させない）クレート飼育が多用されている。

ただし、自然界に無い、そのような不自然な飼育法は、飼育者が独自に始めたのではなく、より柔らかい肉を求める「個々の国や地域市場」が主役となり、先導した（今尚、先導している）ものであり、また、家畜業においては、同業界の雇用維持と、それを通じた地域経済の発展（多くの方への生活支援）に寄与していることは、忘れてはならない。一方、「我が国の食の営み」に関しては、「お互いの心、すべてに宿る心、和の心、を大切にする文化」を持つ、との観点から、より

進化した、自然界が和するための、「新たな食の形」を求める時が来ている。

生物発生学上の近隣種（哺乳類）の長期にわたる大量摂取が及ぼす、動脈硬化等の「身体」への影響はすでに明らかとなっているが、その「神経・精神（心）」への影響は、未だ明らかではない。筆者がここで問題としているのは、哺乳類の摂食・肉食そのものの神経・精神活動へ及ぼす負の影響、とのことでは必ずしもなく、現在の日本のような、高頻度に、または、大量、かつ、長期間にわたり摂取する、という、人類の歴史から観ると、最近始まったばかりの「新たな食習慣」に関する、循環器のみならず、神経・精神面での安全性の問題である。対象となる哺乳類が成長する際の、極めて不自然な環境（クレート飼育、神経分泌性タンパク質や、抗生物質の使用）の安全性は、本当に確保された、と言えるのか。中・長期的、または、国家的見地（我が国のこれまでの特殊性）に基づく「神経・精神への不適応、または、不耐性（脆弱性）」が慎重に考慮されるべきである、と考える。

例えば、近親相姦が、遺伝的に近いほど（all or noneではなく、その近さレベルに従い）、遺伝子異常の発生リスクが高まるように、食事内容の持つ機能性が、近隣種間での肉食に関しては、その「質」と「量」に依存すると仮定すると、プリオン病の発症に関しては、同種死体の摂食が比較的僅かな量、または、（人類の歴史から観た）比較的短期間（数十年）で発症するのに対し、（同種ではない）近隣種（ヒトにとっての哺乳類）では、比較的大量摂取によって、さらに緩やかに発症、また、典型的なプリオン病でなくとも、非典型的な未知の発症様式、何らかの（今尚、未解明の）神経・精神的機能異常が生じている可能性は否定できない。

前述の筆者仮説によると、「種：species」に近い個体間（哺乳類からヒトへの食習慣）で、異常プリオンが伝搬した後、人体内での異常プリオンの「増殖速度（代謝回転の向上と正常プリオンとの接触率）」が高まり、その結果、何等かの神経・精神機能障害（広義の発病）が生じる。また、異常プリオンの増殖速度に依存する発症リスクと耐性が、国（歴史的な食習慣、食分化）によって異なる可能性がある（いずれも仮説であり、証明は成されていない）。

個々人のレベルにおいても、長寿者に喫煙者がいるがごとくに、肉の大量摂取者にも健康長寿者はおり、新たな食習慣への抵抗性は個々人によって異なることもあり、また、生きるために必要とされる諸成分が

肉に多く含まれること（普段は口にしない肉食により、そこに隠れていた何らかのミネラル不足、ビタミン不足、栄養不良が改善し、その結果、健康レベルが上がることは生じ得る。また、獲得性CJDの潜伏期は、7-8年から50年以上と、個人差が大きい。現代人にとっての「(B1欠乏症のごとく過去の実績なき)新たな食習慣」の導入により、我が国の脂質・糖代謝異常は、ある時点より急速に進行（顕在化）しており、その食習慣の身体への影響（動脈硬化症の原因となる病態の発生）のみならず、研究そのものを困難とする「心の状態」にも影響が及んでいる可能性が、現時点では否定できない。

英・米国等の、肉食（哺乳類を食する習慣を持つ）と言われる国であっても、冷蔵庫が無かった過去の時代には、ジャガイモとパンと牛乳を主とし、時々殺牛を要する“肉食”は、低頻度、多くとも月に2回（であったと言われており）、さらに、冬季中心とすると、現代ほどの“大量摂食”ではなかったことが想像され、また、大量生産に向けた家畜への成長因子（成長ホルモンや、エストロゲン：分泌性タンパク質）の使用、新たな流通技術を駆使した低価格化も、決して一般的ではなかった。

すべての”肉食（哺乳類）“が、たとえ僅かであっても身体に影響を及ぼす、とのことではなく、同食事内容の、”過食（哺乳類の頻回の、または、多量摂取）“の安全性が、少なくとも現時点では確認されているとは言えず、少なくとも、そのような食材の多量摂取が循環器系や糖・脂質代謝系への負担となっていることは明らかである。

我が国のトップアスリートの一人である、工藤公康投手（現、ソフトバンク監督）は若き日に、極度の体調不良とスランプに陥り、それを契機に自らの食事内容の改革に取り組んだ。その結果、肉食からは遠ざかり（幼少時から牛肉、豚肉は殆んど摂取していなかったとのこと）、玄米食や発酵食品を常に食し、四季折々の旬の食材を取り入れる、また、タンパク質は大豆や魚介類から、という“伝統的な和食生活”にこだわり始めた(44)。その後、彼は投手への復活を達成したのみならず、29年間におよぶ（プロ野球投手としての）現役時代を送ることができ、通算成績224勝（内、40歳以降の37勝は日本記録）という快挙を打ち立てた。

ドキュメンタリー映画「スーパーサイズ・ミー（日本語訳：「私に特大を」、または、「私を特大に）」（2004年）、監督：モーガン・スパーロック」では、主人公（監督自身）が、一か月間、ファストフード（米国M

社のハンバーガー)のみで生活することが、身体へ如何なる影響を与えるかを調べた。その結果、初期の頃の異常なまでの依存症(それへの嗜好が強くなり=後に、果糖ぶどう糖液の甘味の影響が考察された)体験を経て、最期にはドクターストップがかかる程の代謝異常と「(深刻な精神不穏を伴う)うつ症状」を呈した(ただし、同社も指摘するように、その間の過食と運動不足を含む、その他の要因も考慮される必要がある)。すべての食事内容は、カロリー計算や既存の栄養論のみならず、今では、神経・精神への機能性を考慮する必要がある。現代人が多食しつつある肉類に含まれる動物性タンパク質は、すべてが体内で消化・分解されるとは限らず、何等かの機能性(精神性)を示す可能性がある。本映画は、人が生活習慣を変えることで、1か月という短期間に「うつ症状」を呈することが示された。しかしながら、私たちは、日常食の、心身へ及ぼす機能性を必ずしも意識せず、日々の食生活を送っている。

今後、現代の日本人の食への何等かの介入によって、最近、明らかとなった神経・精神に何らかの影響が及ぶか否かは不明ながら、世界のグローバル化により、または、米・英国の食文化(低価格化した哺乳類食)の輸入、浸透、および、その(雇用と経済発展を目指した)急拡大により、私たちはこれまでの、稲(糠を含む玄米)、野菜、海産物、川魚や優れた多くの発酵食品を中心とした伝統的な食文化「和食」から、本質的、または、根源的に、遠ざかりつつある。本来、「和」とは、「(自然界のすべてが、お互いを尊重しつつ、楽しく)共に生きる」との意味を持つ。

V. 結論

戦後の経済発展に伴う食の変革により、私たち日本人は、哺乳類の摂取率を高め、神経・精神への防御能を高める働きを担っていた玄米成分の摂取率を低下させた。良質な発芽玄米の持続摂取は、マウスの脳皮質内、および、海馬内のBDNF量を増加させ、精神ストレス曝露後に生じるうつ様行動の発現を抑制し、また、マウスの空間記憶学習能を向上させた。一方、玄米を摂取したマウスの海馬内BDNF量は、正常対照群に比して有意に増加したが、うつ症状の抑制や空間学習・記憶の向上は観察されなかった。すなわち、脳内BDNFの産生量、ストレス耐性、および、空間認知に関する記憶力は、食事内容の影響を受けて変動することが明らかとなり、かつ、良質な発芽玄米が有効である可能性が示唆された。

様々に異なる食事内容は、それを持続することにより、脳内のBDNF量を1. 変化させない、2. 低下させる、3. 増加させる、のいずれかである。現代の様々な食事内容が、脳由来神経栄養因子:BDNFの産生や、神経・精神活動へ、如何なる影響を及ぼしているか、に関する研究は極めて少なく、現代人の食事内容と食習慣の最適化、少なくとも、既知または未知の、有病者数または潜在的有病者数の低減を目指す本研究領域の、さらなる発展が求められる。

VI. 研究協力者

中城有香子	国立循環器病研究センター・疾患分子研究室・研究員
百崎 希	国立循環器病研究センター・疾患分子研究室・研究補助員

VII. 参考文献

- 1) 児童虐待の定義と現状. 虐待の現状【PDF形式】[internet]. 東京:厚生労働省. Available from: https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kodomo/kodomo_kosodate/dv/about.html
- 2) みんなのメンタルヘルス 精神疾患のデータ [internet]. 東京:厚生労働省. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>
- 3) 自殺の統計:各年の状況【PDF形式】[internet]. 東京:厚生労働省. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/jisatsu_year.html
- 4) 平成28年人口動態統計月報年計(概数)の概況【PDF形式】. 東京、厚生労働省 [internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/dl/gaikyou28.pdf>
- 5) 若者の意識に関する調査(ひきこもりに関する実態調査)【PDF形式】[internet]. 東京:内閣府. Available from: http://www8.cao.go.jp/youth/kenkyu/hikikomori/pdf_index.html
- 6) 糖尿病と動脈硬化:疫学からの視点 日本医学会【PDF形式】[internet]. Available from: <http://jams.med.or.jp/symposium/full/128006.pdf>
- 7) Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, et al.

- Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373:109.
- 8) Neepser SA, Gomez-Panilla F, Choi J, et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726:49-56.
 - 9) Mattson MP, Evolutionary aspect of human exercise-Born to run purposefully. *Ageing Res Rev* 2012; 11:347-352.
 - 10) Duan W, Guo Z, Matson MP. Brain-derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice. *J Neurochem* 2001; 76: 619-629
 - 11) Yanamoto H, Mizuta I, Nagata I, et al. Infarct tolerance accompanied enhanced BDNF-like immunoreactivity in neuronal nuclei. *Brain Res.* 2000;877:331-334.
 - 12) Yanamoto H, Nagata I, Sakata M, et al. Infarct tolerance induced by intra-cerebral infusion of recombinant brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res.* 2000;859: 240-248.
 - 13) Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, et al. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res.* 2008;1241:103-109.
 - 14) Yanamoto H, Nakajo Y, Kataoka H, et al. High voltage electric potentials to enhance brain-derived neurotrophic factor levels in the brain. *Front Neurol Neurosci.* 2013; 32:129-138.
 - 15) Sha H, Xu J, Ding J, Tang J, et al. Disruption of a novel regulatory locus results in decreased Bdnf expression, obesity, and type 2 diabetes in mice. 2007; 31:252-263.
 - 16) Sagud M, Perkovic NM, Vuksan-Cusa B, et al. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology.* 2016;233:3259-3267.
 - 17) Duman CH, Schlesinger L, Russel DS, Vulungary exercise produces antidepressant and antiolytic behavioral effect in mice. *Brain Res* 2008; 1199:148-158.
 - 18) Yang D, Nakajo Y, Iihara K, et al. Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, for patients with diabetes mellitus type 2, induces tolerance to focal cerebral ischemia in non-diabetic, normal mice. *Brain Res.* 2013;1517:104-113.
 - 19) Nakajo Y, Yang D, Takahashi JC, et al. ERV enhances spatial leaning and prevents the development of infarcts, accompanied by upregulated BDNF in the cortex. *Brain Res.* 2015;1610:110-123.
 - 20) Porsolt RD, Le,Pichon M, Jalfre M, Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266:730-732.
 - 21) Slattery DA, Cryan JF, Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols* 2012; 7:1009-1014.
 - 22) Morris R, Development of a water-maze procedure for studying spatial leaning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984; 11:47-60
 - 23) Usuki S, Ito Y, Morikawa K, et al. Effect of pre-germinated brown rice intake on diabetic neuropathy in streptozotocin- induced diabetic rats. *Nutr Metab (Lond).* 2007;23:4:25.
 - 24) Usuki S, Tsai YY, Morikawa K, et al. IGF-1 induction by acylated steryl beta-glucosides found in a pre-germinated brown rice diet reduces oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes. *PloS One* 2011;6:e28693.
 - 25) Usuki S, Ariga T, Dasgupta S, et al. Structural analysis of novel bioactive acylated steryl glucosides in pre-germinated brown rice bran. *J Lipid Res.* 2008;49: 2188-2196.
 - 26) Mamiya T, Kise M, Morikawa K, et al. Effects of pre-germinated brown rice on depression-like behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;86: 62-67.
 - 27) Sakamoto S, Hayashi T, Hayashi K, et al. Pre-germinated brown rice could enhance maternal mental health and immunity during lactation. *Eur J Nutr.* 2007;46: 391-6.
 - 28) 銃弾よりも多くの命を奪った脚気心[internet]. 東京：公益財団法人 日本心臓財団. Available from: <http://www.jhf.or.jp/bunko/mimiyori/21.html>
 - 29) プリオン病診療ガイドライン 2017【PDF形式】

- [internet]. 東京:厚生労働省委託事業、公益財団法人日本医療機能評価機構. Available from: <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0299/G0000968>
- 30) プリオン病-日本神経学会、2010【PDF形式】(三條伸夫、水澤英洋、臨床神経 2010;50:287-300) [internet]. Available from: https://www.neurology.jp.org/Journal/public_pdf/050050287.pdf
 - 31) Sudhakaran IP, Ramaswami M, Long-term memory consolidation: The role of RNA-binding proteins with prion-like domains. *RNA Biol* 2017; 14:568-586.
 - 32) Claire S, Novak W, A Change of Heart, New York, Brown and Company (book), 1997. (クレア・シルビア、「記憶する心臓 ある心臓移植患者の手記」、東京、角川書店、1998.)
 - 33) Barry AE, Klyubin I, Mc Donald JM, et al. Alzheimer's disease brain-derived amyloid-beta-mediated inhibition of LTP in vivo is prevented by immunotargeting cellular prion protein. *J Neurosci* 2011; 31: 7259- 7263.
 - 34) Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature* 2009;457:1128-1132.
 - 35) Um JW, Nygaard HB, Heiss JK, et al. Alzheimer amyloid-beta oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons. *Nat Neurosci* 2012;12: 1227-1235.
 - 36) Kostylev MA, Kaufman AC, Nygaard HB, et al. Prion-protein-interacting amyloid-beta oligomers of high molecular weight are tightly correlated with memory impairment in multiple alzheimer mouse models. *J Biol Chem* 2015; 28:17415-17438
 - 37) Domert J, Rao SB, Agholme L, et al. Spreading of amyloid-beta peptides via neuritic cell-to-cell transfer is dependent on insufficient cellular clearance. *Neurobiol Dis* 2014; 65:83-92.
 - 38) Sowade R, Jahn TR. Seed-induced acceleration of amyloid-beta mediated neurotoxicity in vivo. *Nat Commun* 2017; 8:512.
 - 39) Jucker M, Walker LC, Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative disease. *Nature* 2013; 501: 45-51.
 - 40) Pritzkow S, Morales R, Moda F, et al. Grass plants bind, retain, uptake and transport infectious prions. *Cell Rep* 2015; 11:1168-1175.
 - 41) Cali I, Cohen ML, Haik S, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study【open access journal】 *Acta Neuropathol Commun* 2018; 6:5.
 - 42) 牛海綿状脳症 (BSE) について 東京:厚生労働省 Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/bse/index.html
 - 43) Veal (仔牛、または、子牛: 幼い牛) , Wikipedia, Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Veal#Veal_crates
 - 44) 工藤公康 粗食は最強の体をつくる、幕内秀夫 箸、東京、三笠書房 (出版社)、2006 年

心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者 に対する低侵襲手術の臨床試験

国立循環器病研究センター・副院長
小林 順二郎

I. 緒言

心房細動(AF)は高齢者に多い不整脈であるが、僧帽弁手術を受けた患者でも 40~60%が心房細動を合併している。僧帽弁手術だけでは心房細動は治らず、結果として脳卒中を引き起こすリスクが残存する 1)。

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

II. 対象・方法

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

- 1) HRS/EHRA/ECAS ガイドラインによって定義される AF 患者
- 2) 僧帽弁形成・置換(人工弁)のために、MICS 手

術を行う患者

- 3) 20 歳以上の患者

除外基準は以下の通りとする。

- 1) 房室回帰性頻拍(AVRT)の患者
 - 2) NYHA 分類でクラスIVの患者
 - 3) 左室駆出率が 30%以下の患者
 - 4) 心原性ショックなど緊急の心臓手術または再開心術が必要な患者
 - 5) 左房径が 7.0 cm を超える患者
 - 6) 術前に、動脈内バルーンポンプまたは強心薬の静脈内投与が必要な患者
 - 7) 透析が必要な腎不全または肝不全の患者
 - 8) 余命が 1 年未満の患者
 - 9) 妊娠しているまたは術後 12 ヶ月以内に妊娠希望がある患者
 - 10) 現在、進行性の全身性感染症と診断されている患者
 - 11) 登録の 6 週間以内に心筋梗塞を発症した患者
- 本研究は観察研究であり、後方視的に、対象となる患者群を抽出している。

プライマリーエンドポイント

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

セカンダリーエンドポイント

- 1) 遠隔期の MACCE (主要心脳血管イベント) 発生率
- 2) 安全性評価項目

有害事象の定義

有害事象とは、当該機器の使用により生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候(臨床検査値の異常を含む。)のことであり、当該機器との因果関係の有無は問わない。問診および観察により有害事象の有無を調査し、有害事象が認められた場合には、追跡調査を実施するとともに、以下の

項目について症例報告書に記入する。

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

以下のいずれかに該当するものを重篤と定義する。なお、重篤度の判定において重篤と判断された場合には、緊急報告を行う。

- (1) 死に至るもの
 - (2) 生命を脅かすもの
 - (3) 有害事象の治療のための入院の延長が必要となるもの
 - (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - (5) 先天異常を来すもの
 - (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの
- 有害事象ごとに試験機器との因果関係について、判定基準を参考にして症例報告書に記入する。



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



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

III. 結果

これまでに AF (発作性 3, 持続性 4) を合併した僧帽弁閉鎖不全(MR)に対する MICS 僧帽弁形成術と同時に 7 例に Atricure 社製 cryoICE cryoablation system を使用したクライオ・メイズ手術を施行した。全例男性で手術時年齢は平均 59.6 ± 7.8 歳であった。6 例は後尖病変で切除縫合を施行し、7 例ともに人工弁輪を使用した。手術時間は平均 280 ± 36 分で、人工心肺時間は平均 155 ± 27 分、大動脈遮断時間 (心停止時間) は平均 122 ± 24 分であった。7 例中 1 例に輸血を施行した。術中経食道エコーでの僧帽弁逆流はいずれも trivial 以下であった。術後経胸壁エコーでの僧帽弁逆流は、いずれも trivial 以下で、術後平均 7.3 日に退院した。平均 Follow up 日数は 0.56 ± 0.25 年であり、follow up 時は、全例洞調律であった。術後 6 ヶ月以上経過した症例は 1 例で、Holter ECG にて Af の再発は認められなかった。また、follow up 期間を通して有害事象はなかった。

IV. 考察

国立循環器病研究センターにおいて、僧帽弁手術と同時にメイズ手術を施行した症例の早期成績としては、退院時の洞調律回復率は 73% であった。我々の施設では、初期にはすべての AF 症例に対して、メイズ手術を行ってきたが、その結果から、メイズ手術のよい適応として、1) AF 歴 10 年以下、2) 心電図の V1 誘導の f 波 0.15mV 以上、3) 胸部 X 線での心胸郭比 65% 以下、4) 心臓超音波検査での左房径 65mm 以下があげられる。これらの基準をすべて満たせば洞調律に復帰する確率は 90% 以上である 4)。

僧帽弁手術に、メイズ手術を同時に行った場合の遠

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

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

一方、近年、心臓外科手術領域への低侵襲手術の需要が高まる中で、当院では2013年頃には、MICS 僧帽弁形成術が僧帽弁形成術の約5割を占めるようになった。MICS 僧帽弁形成術は、通常の手術と比べて、出血量・輸血量が減少し、入院期間の短縮や痛みが軽減するとのメリットが指摘されており、近年、急速にその需要が高まってきている9)。しかしながら、MICS 僧帽弁形成術と同時にクライオ・メイズ手術を施行することは、従来のクライオ装置の大きさや形状のため困難であった。

当院で施行した従来器械でのMICS 下のクライオ・メイズ手術10例の報告では、遠隔期に1例が洞不全症候群をきたしている。従来のクライオ装置は広く心房筋を損傷したり、洞結節動脈の狭窄や閉塞を起こしたりする可能性もあるため、新しいcryoablation デバイス10)、11)を使用してEBMを得ることが重要と思われる。

今回MR に対するMICS 僧帽弁形成術においてcryoICE cryoablation systemを使用したクライオ・メイズ手術を行うことで、著しい心停止時間の延長や僧帽弁逆流の残存・再発も認めなかった。術後に1例もAF を認めておらず、いずれも洞調律が維持されている。また、術後有害事象の発生も認められていない

ため、成績は良好なものと考えられる。

V. 結 論

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

VI. 研究協力者

藤田 知之	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・部長
福嶋 五月	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医長
島原 佑介	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
松本 順彦	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
山下 築	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
川本 尚紀	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
田所 直樹	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
鳥家 鉄平	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
松尾 二郎	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師
角田 宇司	国立循環器病研究センター・ 心臓血管外科・医師

VII. 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告) .不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版)
- 2) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation: Development of definitive procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 402-405
- 3) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. Eur J Cardio-thoracic Surg 2006; 29: 1030-1035
- 4) Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K, et al: Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. Eur J Cardio-thorac Surg 1998; 13:

- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, et al: The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: Case matched study. *Circulation* 2002; 106 (Suppl. D): I-46-50
- 6) Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrialfibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 267-71
- 7) Fujita T, Kobayashi J, Toda K, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1332-7
- 8) Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, et al: Eight-year experience of combined valve repair for mitral regurgitation and maze procedure. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:165-172
- 9) Ryan WH, Dewey TM, Mack MJ, et al. "Mitral valve surgery using the classical heart prt technique. *J Heart Valve Dis* 2005; 14:709-714
- 10) Murphy DA, Miller JS, Langford DA, et al. Endoscopic robotic mitral Valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:776-81
- 11) Gammie JS, Didolkar P, Krowsoski LS, et al. Intermediate-term outcomes of surgical atrial fibrillation correction with the cryo-maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1452-9

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術と ステントグラフト内挿術の比較

京都大学大学院医学研究科
器官外科学講座・心臓血管外科学教授

湊谷 謙 司

I. 緒 言

大動脈瘤・大動脈解離に対する外科治療成績の向上は著しく、本邦の成績は欧米における成績を凌駕しつつある。特に、正中切開からの上行・弓部大動脈置換術は安定した成績を示し、特殊な施設ではなく一般的な施設でも安全に施行しうる時代となった。その一方で、高齢者社会に伴う対象疾患の高齢化が問題となっており、より低侵襲である弓部分枝の血流温存の工夫を行ったステントグラフト内挿術 (Arch-TEAVR) も機種、手技の改良により一般的な手技として広まりつつある。ステントグラフト内挿術は特に腹部大動脈においては、人工血管置換術との比較を目的としたランダム化試験も行われており、その短期成績の非劣性と遠隔期成績の劣性が示されている。しかし、より高侵襲な外科治療である弓部大動脈に対しての治療戦略として、この腹部でのデータを鵜呑みにすることは出来ない。弓部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の望ましい適応については、積極的に検証されるべきである。しかしながら、これまでは遠隔期を含めた大規模な比較検討はなく、また弓部分枝の血流温存に関連した脳合併症の遠隔期に及ぶ検証報告はない。そこで、京都大学心臓血管外科とその関連病院における症例をデータベースとして、弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術とを比較する研究を行う。

II. 対象・方法

①京都大学心臓血管外科並びに同関連施設によるデータベースである ADVANCE-Kyoto registry に登録された、あるいはこれから登録する弓部大動脈疾患に対する手術症例を対象とする。Open arch repair

(OAR)はエレファントトランク法を含み正中切開のみで一次的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものを Arch-TEVAR とする。Arch-TEVAR は弓部分枝の血流温存法により、外科的血行再建を追加した例を Hybrid arch repair (HAR)、血管内治療により弓部分枝の血行再建もしくは温存を図りステントグラフト内挿術を行ったもの、左鎖骨下動脈単純閉鎖を行ったものを Endovascular arch repair (EAR) とする。HAR は Zone 2 より中枢側に landing を必要としかつ頸部分枝の外科的血行再建を行ったものとし、EAR は、オーダーメイド型の枝付きステントグラフト、開窓型ステントグラフト、chimney 手技による頸部分枝血行再建もしくは温存したものの、頸部分枝単純閉鎖を行ったものと定義する。オープンステント法を併用した場合、一次的根治術を目的としたものは OAR とし二期的追加を目的としたものは Arch-TEVAR(HAR)へ含める。ADVANCE-Kyoto Registry に既に登録されている急性解離に対する OAR は約 240 例、慢性解離に対する OAR は約 80 例、非解離性大動脈瘤に対する OAR は約 400 例、TEVAR 約 400 例 (下行のみを含む) である。急性期、遠隔期、また死亡を含む合併症要因の検討には Propensity match analysis を追加する。

②京都大学心臓血管外科並びに同関連施設によるデータベースである ADVANCE-Kyoto registry に登録された、あるいはこれから登録する弓部大動脈疾患に対する手術症例を対象とする。OAR および Arch-TEVAR(HAR,EAR)において弓部分枝温存方法別に比較検討する。

III. 結果

京都大学心臓血管外科とその関連施設のデータベースである ADVANCE-Kyoto registry はこれまでいくつかの登録研究に利用されてきたが、今回の弓部大動脈疾患に対するレジストリー研究を開始するに当たり、各施設の倫理委員会等への申請を行う前段階で様々な問題点が発覚した。本データベースを構築していた代表者がグループを去り、その運用方法についても問題が生じた。研究のデータベースが各施設で共有化されていないこと、これまで登録された患者数が、各施設の合計と一致しないこと、また大動脈関連のデータに不足があることが判明した。本年度は、まず来年度以降のデータ収集が容易となるべく、このデータベースの再構築を行った。2018年度より、まず京都大学病院、大阪赤十字病院、小倉記念病院で新規登録を開始する予定である。また以前のデータについても、この三施設のデータベースを合算することから構築していくことになっている。

本研究は、頻用されるようになったステントグラフト留置術 (TEVAR) の問題点を検討することが一つの目的であるが、その関連研究として、京都大学病院で2004年からの10年間で実施された慢性B型解離に対するTEVARの遠隔成績を検討した。平均年齢64歳の計46例に対して施行され、追跡期間は44+44ヶ月であった。この症例群で独特であるのは、近年注目されている枝付きステントグラフトが59%を占めていることである。その結果、大動脈関連死回避率は5年で87.5%、10年で74.2%であった。追加治療を大動脈関連イベントとした場合に、その回避率は5年で39.2%、10年で14.7%であった。また、初回治療後に瘤径縮小を認めたものは25例(54%)、瘤径に変化を認めなかったものは12例(26%)、瘤計拡大を認めたものは9例(20%)であった。1例で逆行性解離を認め、瘤径が縮小したものの再拡大や再解離を認めたものが12例存在した。

IV. 考察

データベースに基づく、本臨床研究は端緒に過ぎずであり、本年度はまだ報告できる結果が無い。ステントグラフトは有効な外科的処置であることに意義を唱えることはないが、その適切な使用を考慮することが重要であると筆者は考える。そこで慢性大動脈解離に対するステントグラフト治療の遠隔成績を先行研究として実施した。この遠隔成績からは、ステントグラフト治療が必ずしも好成績ではなく、適切な患者

選択と厳格な経過観察が不可欠であろうことを示唆していると考えられる。

V. 結論

弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較研究のデータベース構築を行った。2018年から患者登録を開始する予定である。また、現時点では京都大学病院、小倉記念病院、大阪赤十字病院の三施設で開始予定であるが、手続きを行い、大多数の京都大学関連施設での登録を進めていく予定である。

先行研究としての慢性大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の遠隔期成績は、満足のいく結果ではなかったと考えている。

VI. 研究協力者

湊谷 謙司	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・教授
池田 義	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・准教授
山崎 和裕	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・講師
金光ひでお	京都大学医学部附属病院 心臓血管外科・助教
坂本 和久	京都大学医学部附属病院 心臓血管外科・特定病院助教
中津 太郎	京都大学医学部附属病院 心臓血管外科・特定病院助教
糸永 竜也	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・大学院生
黒川 俊嗣	京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・大学院生
松田 均	国立循環器病研究センター 血管外科・部長
佐々木啓明	国立循環器病研究センター 血管外科・医長
上原 京勲	国立循環器病研究センター 血管外科・医長
清家 愛幹	国立循環器病研究センター 血管外科・医員
井上 陽介	国立循環器病研究センター 血管外科・医員
大村 篤史	国立循環器病研究センター 血管外科・医員

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

国立循環器病研究センター・動脈硬化・糖尿病内科部長
細田公則

I. 緒言

本研究の目的は、糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患において心血管腎イベントの発症進展因子を解明し、その予防法・診断法・治療法を開発する事である。

現在、糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患において、心血管腎イベントの発症進展を改善するには、単にサロゲートマーカーである平均血糖や異常な脂質値を改善する事だけではない事が明らかになっており、心血管腎イベントの発症進展の改善で評価する事が求められており、心血管腎イベントの発症進展因子に関与する因子の解明、及び、心血管腎イベントの発症進展の改善の観点からの、予防法、診断法、治療法の開発が、重要になっており、本研究では、これらの解明と開発を目指す。

国立循環器病研究センターの入院患者においては、高齢、肥満、血糖コントロール不良、脂質異常症合併、高血圧合併の割合が高く、しかも、入院前の既往歴として心筋梗塞、冠動脈インターベンション (PCI)、冠動脈バイパス (CABG)、脳梗塞、末梢血管疾患の割合が高く、心血管腎イベントハイリスク患者であり、これら患者のレジストリーにおいては、心血管腎イベント発症率が高いので、その発症に関与する因子の解明には適している。また、心血管腎イベントでは、1次予防も重要となってくるので、1次予防のコホートも確立し、1次予防も含めたイベント発症因子の解析を行う。本研究においては、今後、一部、介入研究を含めた形で行う予定である。

II. 対象・方法

(1) 心血管腎イベント高リスク糖尿病患者イベント予防長期前向き観察コホートの形成

国循環動脈硬化糖尿病内科外来糖尿病患者 300 名で、日常生活で2週間の血糖持続測定を行い、同時に詳細な食事記録と身体活動量をモニターする。HDL機能(病態代謝部)、循環調節ペプチド測定(生化学部 再生医療部)、非被曝頻回可能な内臓脂肪測定、動脈硬化指標評価 (FMD 法による血管内皮機能、頸動脈エコー)、バイオバンク採血を行う。この集団で前向き6年間心血管イベント(心臓死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全入院、不安定狭心症入院、血行再建、下肢動脈疾患発症)、腎イベント(血清Cr倍化、末期腎不全発症、腎疾患死亡)を観察予定であり、更に心血管腎イベントと相関する血糖変動指標などのサロゲート エンドポイントを探査予定である。ベースラインのデータの横断解析の段階で、動脈硬化や心血管腎合併症の重症度と相関する血糖変動指標などのサロゲート バイオマーカーを探査する。

(2) 腸内細菌と血糖変動、動脈硬化など心血管疾患進展の関連に関する研究

上記(1)の集団で便検体収集可能な100名に対して腸内細菌解析用の検体収集を行い(バイオバンク)、16S解析により細菌叢組成を決定する(創薬オミックス解析センター)。腸内細菌叢組成腸内細菌と血糖変動、動脈硬化など心血管疾患進展の関連について解析する。腸内細菌叢の16S解析は次世代シーケンサーで阪大微生物研との連携協定下で行う(バイオバンク 病理部)。

(3) SGLT2 阻害薬介入の、心血管腎イベントのサロゲートエンドポイントによる効果の検証

本コホートを用いた究極的な介入研究としてSGLT2 阻害薬の効果、心血管腎イベントをプライマリエンドポイントとして検証するが、臨床研究中

核病院認定要件論文数の増加を目指して、より論文化しやすいサロゲートエンドポイントを用いた介入研究も行う。そのために、まず最適なサロゲートエンドポイント決定のために、観察研究をパイロットスタディとして行う。

III. 結果

(1) 心血管腎イベント高リスク糖尿病患者イベント予防長期前向き観察コホートの形成

研究実施計画書を倫理委員会に提出し承認後、登録を開始している。データベース構築を行う。倫理委員会で、[糖尿病患者の新規心血管腎イベント発症予防のための新しい血糖管理指標探索のための前向き観察研究] [Effect of glucose profile on cardiovascular and renal outcome in type2 diabetes:PRELUDE]として承認を得た。

(2) 腸内細菌と血糖変動、動脈硬化など心血管疾患進展の関連に関する研究の開始

既に検査部の協力を得て 24 時間 14 日間持続血糖記録のシステム、動脈硬化・糖尿病内科として、内臓脂肪測定システム、病態代謝部の協力を得て HDL-C 機能解析のシステムを院内で稼働させているが、本研究では、BDHQ(簡易型食事歴法質問票)による食事記録、高精度活動量計による活動記録、宿主・腸内細菌の遺伝子解析などのシステムを整備し、上記倫理委員会申請書承認後、症例登録を開始している。

(3) SGLT2 阻害薬介入による心血管腎イベントにおけるサロゲート エンドポイントの探索

最適エンドポイント探索のためのパイロットスタディとして、反応性充血指数 (RHI) による血管内皮機能をエンドポイントとして、それにそれに及ぼす SGLT2 阻害薬の効果を検討するための観察研究の実施計画書を倫理委員会に提出し、承認を取得し、登録を開始した。

IV. 考察

長期的な前向きコホート研究であり、この 1 年間で倫理委員会申請やシステム作りなどを行い、登録を進めている。

V. 結論

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

VI. 研究協力者

榎野 久士	国立循環器病研究センター 動脈硬化・糖尿病内科・医長
植田 初江	国立循環器病研究センター バイオバンク長
斯波真理子	国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部・部長
宮里 幹也	国立循環器病研究センター研究所 生化学部・部長
細田 洋司	国立循環器病研究センター研究所 再生医療部・組織再生研究室長
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター・センター 一長
高橋 篤	国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム部・部長
孫 徹	国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター・オミ ックス解析推進室長
富田 努	国立循環器病研究センター バイオバンク・バイオリソース管理 室長
野口 倫生	国立循環器病研究センター バイオバンク・データリソース管理 室長

VII. 参考文献

- 1) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:951-964.
- 2) Y. Shimizu*, C. Son*, D. Aotani, et al. Role of Leptin in Conditioned Place Preference to High-Fat Diet in Leptin-Deficient ob/ob Mice. *Neurosci. Lett.* 2017;15:640:60-63
- 3) A. Nishimura, S. Harashima, H. Fukushige, et al. A Large Difference in Dose Timing of Basal Insulin Introduces Risk of Hypoglycemia and Overweight: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther.* 2017;8:385-399
- 4) N. Yamada-Goto, Y. Ochi, G. Katsuura, et al. Neuronal cells derived from human induced pluripotent stem cells as a functional tool of

- melanocortin system. *Neuropeptides*.2017; 65:10-20
- 5) M. Michikura, M. Ogura, M. Yamamoto, et al. Achilles tendon ultrasonography for diagnosis of familial hypercholesterolemia among Japanese subjects, *Circulation Journal*. 2017; 65:10-20
 - 6) Cho-Rong Bae, J. Hino, H. Hosoda, et al. Overexpression of C-type N 1 atriuretic Peptide in Endothelial Cells Protects against Insulin Resistance and Inflammation during Diet-induced Obesity. *Scientific Reports*. 2017;7:9807
 - 7) T. Moriyasu, K. Hosoda, S. Tanaka-Mizuno, et al. Effects of Monthly Feedback of VFA Measured by Dual BIA Method in Japanese Patients with Obesity: A Randomized Controlled Study. *Obesity Science & Practice*. 2017;3:407-416
 - 8) M. Matsubara, H. Kanda, H. Imamura, et al. Analysis of mitochondrial function in human induced pluripotent stem cells from patients with mitochondrial diabetes due to the A3243G mutation. *Sci Rep*. 2018;8:949
 - 9) Y. M. Nakao, Y. Miyamoto*, K. Ueshima, et al. Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: The metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). *PLoS One*. 2018;13:e0190862
 - 10) S. Wada, S. Yoshimura, M. Inoue, et al. Outcome prediction in acute stroke patients by continuous glucose monitoring: Continuous glucose Monitoring for acute stroke Patients receiving Latest treatment (COMPLEAT) Study, *J Am Heart Assoc*. 2018;7. Pii: e008744

高血圧治療におけるイルベサルタンを基軸とした降圧薬の併用療法に関する研究

—イルベサルタンの尿酸代謝作用についての検討—

国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科・医長
岩 嶋 義 雄

I. 緒 言

高血圧治療では、血圧値だけでなく、脂質、血糖、尿酸(UA)などの心血管疾患リスクをコントロールすることが動脈硬化の進展を防ぐために重要である。高尿酸血症は独立した心血管病の危険因子であるだけでなく、^{1,2)}慢性腎臓病の発症・進展と関係する。³⁾

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)のロサルタン⁴⁾やイルベサルタン⁵⁾は血清尿酸値を低下させることが報告されている。

ロサルタン以外の ARB を内服している高尿酸血症合併高血圧患者を対象に、高尿酸血症の病型分類を評価し、イルベサルタンへの変更に伴う尿酸動態の推移について検討した。

II. 対象・方法

血清尿酸値が高値であり(UA>7 mg/dl もしくは尿酸降下薬服用では UA>6 mg/dl)で、かつロサルタン以外の ARB を内服している高尿酸血症合併高血圧患者 17 名(平均年齢 68±13 歳, 男性 11 名)が対象である。切り替え前の ARB は、オルメサルタン(5 名), カンデサルタン(3 名), バルサルタン(2 名), テルミサルタン(7 名)であった。ほかの降圧薬については, Ca 拮抗薬, 利尿薬, α 遮断薬, β 遮断薬はそれぞれ 82%, 47%, 6%, 12%が内服しており, 尿酸降下薬も 5 名(尿酸生成抑制薬 3 名, 尿酸排泄促進薬 2 名)服用していた。研究の同意を得たのちに、内服中の ARB を常用量換算で対応するイルベサルタン(50~200 mg/日)に変更して 3 ヶ月間投与した。降圧薬の切り替え時には wash-out 期間は設けず、試験期間中は他の降圧薬やその他の薬剤は変更していない。

外来血圧は、5 分間の安静後に測定した 2 回の血圧平均値を用いた。家庭血圧は、受診前 3 日間の朝の血圧値の平均値を用いた。薬剤変更前と切り替え

後 3 ヶ月に空腹時採血をおこない推算糸球体濾過(eGFR)を算出し、⁶⁾随時尿中尿酸/クレアチニン比(UUA/UCr)、24 時間蓄尿で尿酸排泄量(EUA)、尿酸クリアランス(CUA)、尿中アルブミン量を評価した。また、臓器保護作用の評価として頸動脈内膜中膜厚、脈波伝播速度(baPWV)、血流依存性血管拡張反応(FMD)を、炎症マーカーとして monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)、酸化ストレスマーカーとして尿中 8-Hydroxydeoxyguanosine(8OHdG)を測定した。

結果は平均±標準偏差で示し、統計には対応のある t 検定と χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

III. 結 果

イルベサルタンの投与量は平均 106mg(50mg 2 名, 100mg 3 名, 200mg 2 名)であった。全対象者の CKD ステージ分類は、ステージ 2 が 8 名、ステージ 3 が 6 名、ステージ 4 が 3 名であり、全例が尿酸排泄低下型であった。

変更後 3 ヶ月での診察室血圧、家庭血圧は変化していなかったが、UA は低下し、eGFR と CUA は上昇した。尿中アルブミン量、MCP-1、尿中 8OHdG、baPWV は低下傾向を、FMD は増加傾向を示したが、いずれも有意ではなかった(表)。

CUA の変化は、UA の変化と相関していた(図)。ほかに、CKD のステージ別、高尿酸血症治療薬の内服の有無、種類別、切り替え前の ARB の種類別でイルベサルタンへの切り替えに伴う CUA 増加作用や尿酸降下作用が異なるか検討したが、いずれも有意差は認められなかった。

表 イルベサルタンへの切り替え前後の各指標

	切り替え前	切り替え後3ヶ月
診察室血圧, mmHg	127 ± 10/ 70 ± 13	125 ± 11/ 70 ± 12
家庭血圧, mmHg	130 ± 16/ 67 ± 15	122 ± 13/ 68 ± 10
eGFR, ml/min/1.73m ²	55 ± 19	58 ± 20*
尿酸, mg/dL	7.6 ± 0.7	7.0 ± 0.8**
HbA1c, %	60 ± 0.8	5.9 ± 0.7
中性脂肪, mg/dL	138 ± 51	140 ± 72
HDL-コレステロール, mg/dL	49 ± 11	50 ± 10
LDL-コレステロール, mg/dL	115 ± 26	109 ± 21
UUA/Ucr	0.43 ± 0.21	0.46 ± 0.26
EUA, mg/kg/hour	0.25 ± 0.10	0.27 ± 0.13
CUA, mg/min	3.57 ± 1.63	4.44 ± 2.68*
尿中アルブミン, mg/g · Cr	409 ± 1166	370 ± 999
血清MCP-1, pg/mL	324 ± 123	278 ± 76
尿中8-OHdG, ng/mlCr	12.9 ± 6.1	11.5 ± 4.5
FMD, %	4.9 ± 2.1	5.1 ± 1.7
baPWV, m/s	1779 ± 4.1	1727 ± 418
頸動脈内膜中膜厚, mm	0.78 ± 0.19	0.80 ± 0.20

数値は平均±標準偏差

*p < 0.05, **p < 0.01 vs 切り替え前

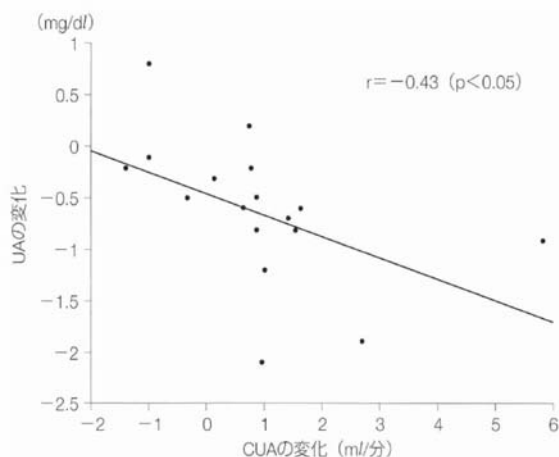


図 イルベサルタンへの切り替えに伴う CUA と UA それぞれの変化量の関係

IV. 考察

高尿酸血症を合併した高血圧患者を対象に、内服している ARB をイルベサルタンに切り替えたところ、切り替え後の UA は約 0.6mg/dl 低下した。イルベ

サルタンは腎尿細管に存在する尿酸トランスポーターである URAT1 および voltage-driven urate transporter 1 (URATv1) による尿酸取り込み阻害作用⁵⁾による尿酸低下作用が知られている。本研究でも UA の低下度と CUA の変化量は関連していた。ほかの ARB では、ロサルタンは URAT1 を阻害して尿酸排泄を増加させ、UA を平均 0.7 mg/dl 低下させることが報告されているが、⁷⁾オルメサルタンには尿酸トランスポーターへの阻害作用は認められておらず、テルミサルタンには URAT1, URATv1 阻害作用が認められているものの、⁸⁾尿中への排泄促進作用は認められていない。

イルベサルタンには尿酸低下作用だけでなく、尿中アルブミン抑制作用などの腎に対する臓器保護作用、FMD 改善作用、炎症に関する MCP-1 の抑制作用、Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- γ 活性化作用などが報告されている。⁹⁾本研究では、変更後の尿アルブミン排泄量、baPWV、MCP-1、尿中 8OHdG は減少傾向を、FMD は増加傾向を示したものの、明らかな抗炎症作用や抗酸化作用は認められなかった。

本研究での切り替え後の投与期間は3ヵ月とやや短期間で、少数例でもあり、臓器保護などの効果をより明らかにするためには、多数例の無作為試験による長期的な検討が必要と考えられた。

V. 結論

高尿酸血症は生活習慣病と関連しており、循環器疾患発症予防のためには尿酸値にも考慮した薬剤選択が望まれる。高血圧での高尿酸血症のほとんどは尿酸排泄低下型であり、尿酸動態改善効果を有するイルベサルタンは、高尿酸血症合併高血圧への治療薬として有用と考えられる。

VI. 研究協力者

大田 裕子 九州歯科大学附属病院・助教
河野 雄平 帝京大学 福岡医療技術学部・教授

VII. 参考文献

- 1) Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. JAMA 2000;283:2404-2410.
- 2) Bos M, Koudstaal P, Albert H, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The

- Rotterdam study. *Stroke* 2006;37: 1503-1507.
- 3) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-650.
 - 4) Fauvel P, Velon S, Berra N, et al. Effects of losartan on renal function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:259-263.
 - 5) Nakamura M, Anzai N, Jutabha P, et al. Concentration-dependent inhibitory effects of irbesartan on renal uric acid transporters. *J Pharmacol Sci* 2010;114:115-118.
 - 6) Matuo S, Imai E, Yasuda Y, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
 - 7) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:211-217.
 - 8) Proudfoot J, Croft K, Puddey I, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibits basal as well as low-density lipoprotein and platelet[^]activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:846-853.

腹部大動脈瘤ステントグラフトの 成績向上に関わる研究

国立循環器病研究センター・部長
福田 哲也

I. 諸言

大動脈瘤、大動脈解離の血管内治療として、大動脈ステントグラフト内挿術 (EVAR) は、従来の外科的人工血管置換術がハイリスクな患者に対して行うことができる低侵襲治療として幅広く普及し、腹部大動脈瘤に対する EVAR は 2016 年 1 月までに国内で 52400 例の施行が報告され、良好な手技的成功率、短期成績が示されている。

しかしながら、外科的人工血管置換術と比較して、エンドリーク、ステントマイグレーションといった EVAR 後の特有の合併症に伴う 2 次治療を必要とする頻度が高く、本治療の長期成績を向上させるうえでの重要な問題点となっている。特に腰動脈、下腸間膜動脈など瘤の側枝からの逆流に伴うタイプ 2 エンドリークは当院の成績においても 2 年以上経過した症例に対する 2 次治療として最も頻度が高い。タイプ 2 エンドリークの治療については術前の CT のみでは診断が難しい症例も存在し、治療として行う塞栓術も高い技術力が要求されるにもかかわらず、十分な成績を得られていない。

この結果を受け、当院においては初回 EVAR 時に術前 CT 所見などをもとに下腸間膜動脈塞栓術を積極的に併用し、長期観察例における 2 次治療回避率の向上に寄与してきた。そして更なる治療成績の向上として初回 EVAR 時に瘤内に留置したカテーテルより液状塞栓物質である N-Butyl cyanoacrylate (NBCA) を注入して塞栓することで長期成績のさらなる改善を目指してきた。

この研究により今後治療適応となる腹部大動脈瘤症例において、容易に術後のタイプ 2 エンドリークの発生頻度減少、タイプ 2 エンドリークに伴う 2 次治療回避率向上を期待できるという利点が考えられる。

II. 対象・方法

対象は 2014 年 1 月より腹部ステントグラフトシステムを用いた EVAR が適応された腹部大動脈瘤症例のうち NBCA 瘤内塞栓術が併用された 116 症例 (男性 96 症例、平均年齢 79 歳)のうち遺年以上経過観察が画像上なされた 71 例

全身麻酔下に通常の EVAR が施行された後、瘤内に留置した 4Fr カテーテルより瘤内造影を行い、エンドリークを確認。その後 1:4 にリピオドールにて希釈した NBCA を瘤内に注入し瘤内塞栓術を施行した。今回、以下の項目についての後方視的研究を計画した。

1. NBCA を用いた瘤内塞栓術の技術的成功率
2. 瘤内塞栓術の合併症。
3. エンドリークの発生率と短期成績。

なお短期成績の検討においては 2007 年より行われた EVAR 症例 201 例を用いた。

III. 結果

全例で NBCA を瘤内に注入しえた。有位な合併症は指摘できなかった。エンドリークの発生率は NBCA 併用 EVAR 群において有意に低かった。(7.7% vs. 38.3%, $P<0.001$)。観察期間中における瘤の増大の発生率においても NBCA 併用 EVAR 群において有意に低かった(1.4% vs. 22.5%, $P=0.003$)。NBCA 併用 EVAR 群の経過観察期間が短い経過観察期間中の 2 次治療発生率においても有意に低かった(0% vs. 15.3%, $P<0.001$)。

IV. 考察

我々は EVAR 後の 2 次治療回避率は 5 年 64.5% で、2 年以上経過した症例の 2 次治療の大部分がタイプ 2 エンドリーク (EL2) に対する治療であることを報告した。また起始部に狭窄を有さない

径 2.5mm 以上の下腸間膜動脈 (IMA) は 2 次治療を必要とする EL2 を有意に生じるとも報告し、EVAR 施行時の IMA 塞栓の有用性についても報告した。今回の研究においては更なる塞栓物質としての昨年より引き続き NBCA の治療成績を後方視的に検討した。長期的な観察が必要であるが、短期的な観察においては有用性が示唆された。

V. 結論

NBCA を併用した EVAR の有用性が示唆された。今後長期的観察を継続するとともに前向き介入研究などへの発展を考慮したい。

VI. 研究協力者

福田 哲也	国立循環器病研究センター 放射線部・部長
森田 佳明	国立循環器病研究センター 放射線部・医長
河野 淳	国立循環器病研究センター 放射線部・医長
堀 祐郎	国立循環器病研究センター 放射線部・医長
西井 達矢	国立循環器病研究センター 放射線部・医師
渡邊 慶明	国立循環器病研究センター 放射線部・医師

VII. 参考文献

- 1) Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, et al. Influence of four or more patent lumbar arteries on persistent type II endoleak and sac expansion after EVAR. *Ann Vasc Surg* 2018.
- 2) Fukuda T, Matsuda H, et al. Selective Inferior Mesenteric Artery Embolization during Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair to Prevent Type II Endoleak. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* 2017;1-7, online.
- 3) Seike Y, Tanaka H, Fukuda T, et al. Influence of warfarin therapy on the occurrence of postoperative endoleaks and aneurysm sac enlargement after endovascular abdominal aortic aneurysm repair, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2017;24: 615-618.
- 4) Fukuda T, Matsuda H, Tanaka H, et al. Endovascular aneurysm sealing using NBCA and/or platinum coils for the treatment of abdominal aortic aneurysm. *ISVS August 2015*, Athene, Greece.
- 5) Fukuda T, Matsuda H, Tanaka H, et al. Management of type2 endoleak by transcatheter arterial embolization during EVAR procedure, T Fukuda, 41th Annual Symposium on Vascular and Endovascular Issues, Techniques, Horizons (VEITHsymposium), 2014, New York, USA.
- 6) Fukuda T, Matsuda H, et al. CT Findings of Risk Factors for Persistent Type II Endoleak from Inferior Mesenteric Artery to Determine Indicators of Preoperative IMA Embolization, *Ann Vasc Dis* 2014;7:274-279.
- 7) Fukuda T, Matsuda H, et al. Efficacy of transcatheter arterial embolization of inferior mesenteric artery during the EVAR, K Ozaki, Y Sanda, Y Morita, Y Iba, H Tanaka, K Minatoya, H Naito, 14th Congress of Asian Society for Vascular & 16th Congress of Turkish Society for Vascular and Endovascular, 2013.
- 8) 清家愛幹, 湊谷謙司, 佐々木啓明ほか. 腹部ステントグラフト内挿術後における大動脈瘤縮小に関する因子の検討, 第 45 回日本心臓血管外科学会, 2015.
- 9) 清家愛幹, 湊谷謙司, 佐々木啓明ほか. 腹部ステントグラフト内挿術直後の Type2 エンドリークの影響, 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 2015.

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

熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科 教授
辻 田 賢 一

I. 諸言

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

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

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

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

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

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

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

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

II. 対象・方法

本研究では主に下記の研究を同時進行的におこなっていく。

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

上記①に関しては、近年では実際の臨床病態での ROS 関与について検討しており、ROS のひとつである Hydroperoxide の代謝物を新しい ROS マーカーである d-ROM ; derivatives of reactive oxygen

metabolites として専用の測定器を用いて定量し、循環器疾患との関与ならびに予後予測マーカーとしての有用性を既存の ROS マーカー (8-OHdG など) と比較検討をおこなう。

具体的には、慢性心不全患者を、心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFNEF; Heart failure with non-reduced left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し、心不全重症度 (NYHA 分類) との相関や心血管イベントの予測マーカーとなるかを検討し、HFNEF と HFREF での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、治療法の確立された HFREF と違い、未だ治療法や病態機序の解明がすすんでいない HFNEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

d-ROM に関しては、これまでも様々な疾患での有用性が散見されているが、循環器疾患への関与はそう多くない。心房細動に対する経皮的カテーテルアブレーション後の再発に対してこれが有用な予測ツールになりうる報告がなされたが 11)、他の循環器疾患におけるある程度のボリュームをもつ臨床研究はなされていない。

これまでの既存の ROS 測定法と違い、d-ROM テスト (Diacron srl, Grosseto, Italy) は少量の血液で測定でき、測定時間も専用の測定機器 (F.R.E.E.; Diacron srl) で 5 分あまりででき、測定手技もシンプルなため検者間でバイアスがかかる可能性はない。その有用性と信頼性に関してほぼ確立されているといえるため 12,13)、本研究ではこのツールを測定デバイスとして用いる。

(臨床研究 1) 心収縮不全 (HFREF) での ROS の関与の臨床的検討

・研究の方法：

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

さらに血管内皮機能の指標としては、新しい非侵襲的な生理的血管内皮障害測定装置である Endo-PAT2000 (図 1) を用いて客観的・定量的に測定をおこなう 14)。



図 1 Endo-PAT2000 による末梢血管内皮機能の定量化

上記疾患はいずれも血管内皮機能障害が病態の進展に関与することが基礎研究を中心に明らかにされているが、これを実際の臨床研究で証明した報告は少ない。

こと、ROS 増加による血管内皮機能障害の心血管疾患関与を包括的に検討した大規模臨床研究は皆無のため、本研究で心不全はじめ他の循環器疾患でも d-ROM 測定の有用性を明らかにし、簡便な測定ツールである d-ROM が将来の心血管イベントの予測マーカーとなり得るのはどのような疾患なのか?、既存の ROS マーカーでは十分な心血管疾患のマーカーとなるものは少ないが d-ROM の有用性はどうか、これら臨床的に重要な疑問を解決したい。

・法令等の順守への対応：

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

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

研究②に関しては、主に以下のような基礎研究をおこなっていく。

(実験 2) 肺動脈性肺高血圧症の新しい分子機序基礎的検討

・研究の方法：

VEGF 受容体拮抗薬と低濃度酸素負荷によるヒト肺動脈性肺高血圧症の真のモデル動物を用いて、実験 1 と同様に抗酸化剤等を投与し効果を検討する。さらに同モデルを病理学的・生化学的に解析し、肺動脈性肺高血圧症の分子メカニズムを明らかにする。

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

・法令等の順守への対応：

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

III. 結果

（臨床研究 1）心収縮不全（HFREF）での ROS の関与の臨床的検討

まず、当科に入院となった心収縮不全（HFREF）患者に対して、患者数と冠危険因子や CAD の合併率をマッチさせた 112 名の非心不全の対象患者で臨床背景を比較検討した。結果、HFREF 患者では、ROS のマーカーである d-ROM 値は有意に高値であった（362.4 [75.5] U.CARR vs. 353.3 [65.7] U.CARR, $p < 0.001$ ）。さらに、body mass index (BMI)、血中 BNP 値と高感度 C 反応性蛋白 (CRP) 値が高い（全て $p < 0.01$ ）ことがわかった。また、心エコー上の E/e' 値が高く、治療薬である β ブロッカー、RAS 系阻害薬やループ利尿薬の使用率が有意に高値（全て $p < 0.01$ ）で、逆に Ca 拮抗薬やスタチン剤の使用率は有意に低値（全て $p < 0.01$ ）あることが示された。

さらに、HFREF 患者において重症度によって d-ROM 値を比較すると、NYHA II 度の HFREF 患者にくらべて、NYHA III/IV 度の重症心不全患者は、d-ROM 値は有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。d-ROM 値とその他のバイオマーカーの相関をみると、BNP 値（ $r = 0.41$, $p < 0.001$ ）、LVEF（ $r = 0.25$, $p = 0.01$ ）、高感度 CRP 値（ $r = 0.54$, $p < 0.001$ ）、心エコー上の TRPG 値（ $r = 0.33$, $p < 0.001$ ）とそれぞれ有意な相関を認めた（図 2）。

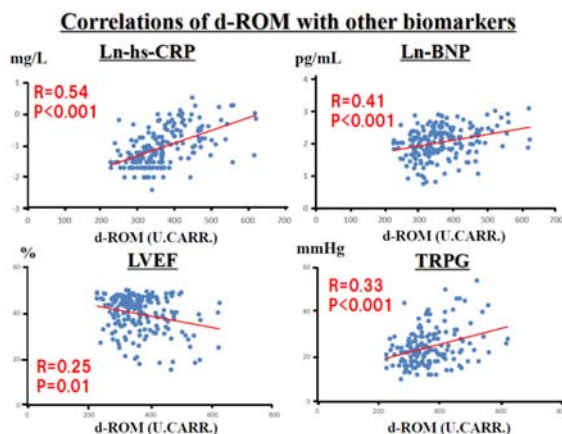


図 2 HFREF 患者での d-ROM 値と各種バイオマーカーとの相関

さらに、189 人の HFREF 患者を平均 20 か月フォローアップし Kaplan-Meier 解析をおこなった。d-ROM 値が低値の群（median 以下、カットオフ値：351 U.CARR）は d-ROM 高値群に比べて有意に心血管イベント、さらに心不全関連イベントがいずれも有意に少ないことがわかった（いずれも log-rank test: $P < 0.01$ ）（図 3）。

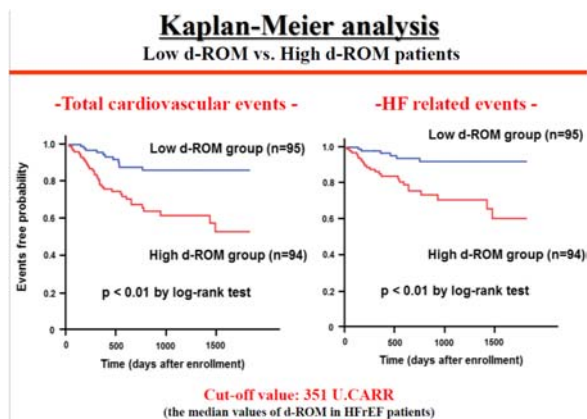


図 3 HFREF 患者での d-ROM 高値群は CV イベント、心不全関連イベントが有意に多い

また、Cox 比例ハザード解析においても、ln-d-ROM 値は、有意かつ独立して心血管イベント発症を予測することが示された（ $p < 0.01$ ）。

また、d-ROM の HFREF 患者におけるリスク層別化のためのバイオマーカーとしての精度をあげるために、心不全のバイオマーカーとして最も確立している血漿 BNP 値と組み合わせて、Kaplan-Myer 解析をおこなった。つまり、BNP 値と d-ROM 値をそれぞれ中間値で二分して、それぞれの高低で全 4 群に分

けた。結果は図4に示すように、心血管イベント、心不全関連イベントいずれにおいても、高 d-ROM/高BNP 群 (n=65) が最も発症率が高く、逆に低 d-ROM/低BNP 群 (n=51) が最も発症率が低かった。

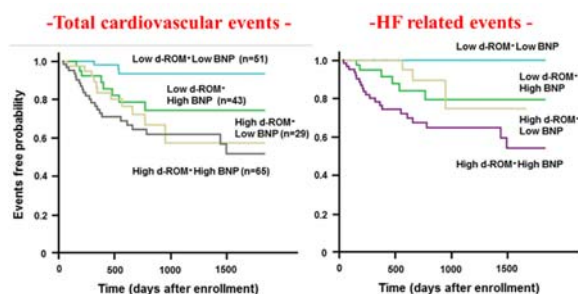


図4 HFREF 患者ではd-ROM/BNP 高値群はCV イベント、心不全関連イベントがいずれももっとも多い

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

結果、冠循環での d-ROM 産生 (Δ DROM = CS での DROM - Ao での DROM) は、HFREF 患者において有意に高値であった (9.1 [19.8] U.CARR vs. -0.3 [14.3] U.CARR, $p=0.04$) (図4)

d-ROM Production from Coronary Circulation in HFREF

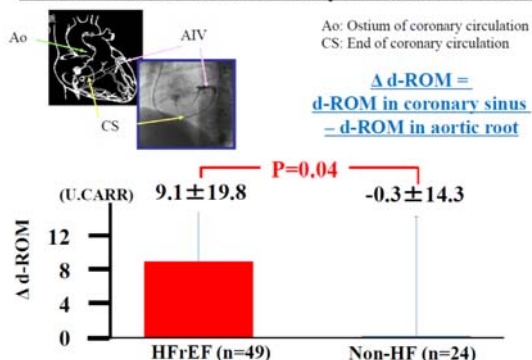


図4 冠循環での d-ROM 産生の HFREF 患者と非 HF 患者の比較

また、その後 1 年後にも再度心エコー検査と d-ROM 値測定を再検し得た 40 例を対象に、心エコー上の左室駆出率 (EF) の変化と d-ROM 値の変化との相関について検討をおこなった。

結果は、図5のように d-ROM の低下率 : d-ROM improvement (%) と表記、と EF の上昇率 : EF improvement (%) と表記は、 $r=0.34$ と有意な正相関がみられた。これらは、酸化ストレスが有意に抑制された症例においては EF の有意な改善(リバースリモ

デリング) がえられる可能性を示唆している。

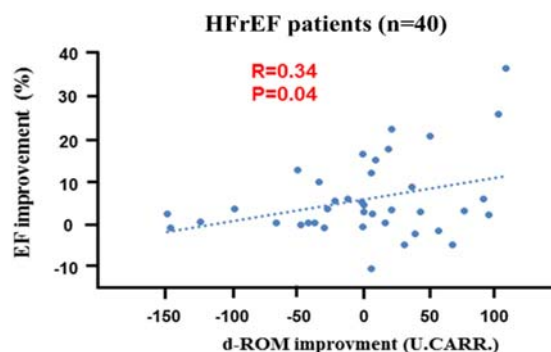


図5 HFREF 患者において、d-ROM の改善率と左室駆出率の改善度は有意に正相関する

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

IV. 考察

本臨床研究によって以下の知見が明らかになった。

今回の臨床検討で、まず心収縮不全患者では末梢血の新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM 値が上昇しており、さらに同患者での予後にも有意に相関することが明らかになり、d-ROM が心不全患者における心血管イベント発症の独立した予測因子となることがわかった。以前、われわれは心収縮不全患者での末梢血管内皮機能の有用性を報告しているが、今後は心収縮不全において血管内皮機能障害や ROS をターゲットとした治療戦略が新たな治療法の確立に寄与できる可能性を考えなければならない。

また、我々が以前行った基礎研究で、血管内皮機能障害と ROS の増加に eNOS アンカッピングが深く関与する可能性が示唆されている。eNOS アンカッピングによる血管内皮機能障害は様々な循環器疾患の病態に関与している可能性が考えられ、臨床でもこれまで喫煙患者や糖尿病患者の血管内皮機能を B H4 製剤の単回静脈内注射が改善させたとの報告がある。しかし、慢性的な同薬剤の投与が何らかの病態に効いたとの報告は全くなく、我々の基礎研究の結果通り B H4 製剤である塩酸サブプロテリンの投薬が血管内皮機能障害のみならず様々な病態の改善効果が臨

床研究によっても明らかにされれば、現在小児の先天性代謝疾患である高フェニルアラニン血症にのみ疾患適応となっている塩酸サプロプロテリン製剤が eNOS アンカッピングが関与する循環器疾患にも適応が拡大することが期待できる。

心血管疾患における ROS に対する様々な大規模な介入試験（ビタミン C やビタミン E による）は、いずれも有意な抑制効果をしめしておらず、実臨床での ROS 抑制の難しさを物語っているが、今回の検討では、HFREF 患者において、酸化ストレスが有意に抑制された症例において EF の有意な改善（リバースリモデリング）がえられることが示され、これはひいては HFREF における新たな治療標的として ROS の可能性があることを示唆している。

さらに、ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入は、より効果的・実地的な心血管病抑制のみならず、その上流である食塩感受性高血圧や生活習慣病の改善効果も期待できる可能性がある。今後もビオプテリン代謝異常を中心とした血管内皮機能障害の発症機序を検討していき、新たな心不全治療薬の確立にも寄与したいと考えている。

V. 結論

今回、臨床研究においては、心収縮不全という現在、循環器領域でもっとも注目されている疾患に着目し ROS の関与を中心に検討を行った。

結果、我々の既存の基礎研究と同様に、臨床研究において心収縮不全には ROS が関与している可能性が示唆された。

一方、基礎研究においては、現在肺動脈性肺高血圧症における ROS の関与を抗酸化剤を病態モデル動物に投薬し検討をおこなっている。これまでの知見と同様に、様々な循環器疾患における ROS の包括的関与が示唆され、その詳細な分子機序に関して現在も検討をすすめている。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

- 1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:556-563.
- 2) Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al.: Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:2569-2575.
- 3) Yamamoto E., Tamamaki N., Nakamura T., et al.: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats, through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke.* 2008;39:3049-3056.
- 4) Yamamoto E., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Role of xanthine oxidoreductase in reversal of diastolic heart failure by candesartan in salt-sensitive hypertensive rat. *Hypertension.* 2007;50:657-662.
- 5) Yamashita T., Yamamoto E., Kataoka K., et al.: Apoptosis signal-regulating kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency. *Hypertension.* 2007;50:519-524.
- 6) Yamamoto E., Dong YF., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. *Hypertension.* 2008;52:573-580.
- 7) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol.* 2005;95:514-517.
- 8) Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, et al.: Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1880-1885.
- 9) Hokamaki J, Kawano H, Soejima H, et al.: Plasma thioredoxin levels in patients with

- unstable angina. *Int J Cardiol.* 99:225-31., 2005.
- 10) Miyamoto S, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Intern Med.* 2005;44:1127-1132
 - 11) Shimano M, Shibata R, Inden Y, et al.: Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:935-40.
 - 12) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18:127-130.
 - 13) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:673-676.
 - 14) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al.: Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1688-1696.

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

—“uncomplicated”な B 型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の検討—

国立循環器病研究センター血管外科・部長

松田 均

国立循環器病研究センター血管外科・医員

大村 篤史

I. 緒言

破裂・虚血・持続する疼痛を伴った“complicated”な急性 B 型大動脈解離に対する胸部ステントグラフト内挿術(TEVAR)によるエントリー閉鎖の良好な治療結果が報告されてきた。¹しかし、“uncomplicated”な B 型大動脈解離に対する TEVAR については、長期的な瘤化防止効果が INSTEAD-XL trial により報告されているが^{2,3}、その適応については未だ議論の余地がある。

当初、内科的治療が導入された B 型大動脈解離が数年の経過を経て拡大した場合には、下行大動脈から腹部大動脈に及ぶ人工血管置換術が施行される。我々は、比較的良好な治療成績^{4,7}や手技上の工夫^{8,9}について報告してきたが、特に胸腹部大動脈瘤として手術を行う場合に、手術侵襲が甚大であることは論を待たず、その適応には慎重にならざるを得ない。

胸腹部大動脈瘤に対する低侵襲治療法としては、分枝型ステントグラフトを用いた血管内治療が報告されているが¹⁰、本邦ではデバイスの入手が困難である。我々は、腹部主要分枝へのバイパス手術を併用したハイブリッド手術¹¹も施行してきたが、開腹による複雑なバイパス手術は、体外循環や開胸、横隔膜切開を要しない点で低侵襲ではあるものの、長期成績を勘案すると最善の方法とは言い難い。

従来の大動脈瘤に対する外科治療の適応が「差し迫った致死的な大動脈瘤破裂の防止」であったのに対し、“uncomplicated”な B 型大動脈解離に対する TEVAR によるエントリー閉鎖の目的は「将来に予測される瘤化の予防」である。¹²これにより、嚴重な follow up における患者の負担は軽減され、甚大な手術侵襲を伴う手術に必要な医療資源の効率的な運用につながる。一

方、長期的な危険性が軽減されるとはいえ、あくまで「予測される」危険性に対する手術であり、安全性や有効性についての検証が必要である。

II. 対象・方法

2007 年から 2017 年までに、破裂・虚血・持続する疼痛などを伴わない“uncomplicated”な B 型大動脈解離に対して TEVAR を施行した 60 症例(68±11 歳、男性 47 例)を対象とした。TEVAR によるエントリー閉鎖の適応は 1)偽腔が開存し大動脈径が 40mm 以上であった症例(偽腔開存型)が 40 例、2)エントリー周囲の限局性の偽腔の開存(Ulcer Like Projection、以下 ULP 型)を認めた症例が 20 例であった。

対象期間のうち 2012 年以降は、原則として B 型大動脈解離の発症後半年以内に TEVAR を施行することにしたが、それ以前の症例も含めて 27 例(45%)において発症後 6 カ月以降に TEVAR が施行されていた。

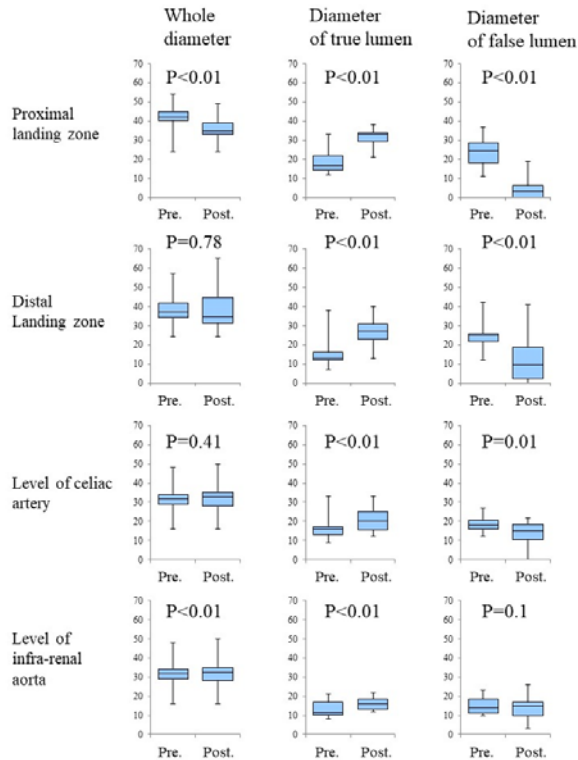
原則として半年後、1 年後に造影 CT を撮影し、以後 1 年毎に単純 CT もしくは造影 CT を撮影した。CT による大動脈径は①中枢側ランディングゾーン、②末梢側ランディングゾーン、③腹腔動脈分岐部レベル、④腎動脈下腹部大動脈、で計測した。

III. 結果

病院死亡は 1 例(1.6%)であった。脳梗塞や脊髄梗塞などの中枢神経系の合併症をきたした症例は無かった。平均観察期間は 21±20 カ月(最長 108 カ月)で、3 年後の生存率は 91.1±4.4%であった。

ULP 型では観察期間中にすべての ULP の消失が観察された。

偽腔開存型の動脈径は、中樞側ランディングゾーンで $42.1 \pm 5.4\text{mm}$ から $35.7 \pm 5.6\text{mm}$ に有意に ($P < 0.01$) に縮小したが、末梢側ランディングゾーンでは $38.3 \pm 7.7\text{mm}$ から $37.4 \pm 11.0\text{mm}$ と有意な縮小は認められなかった ($P = 0.45$)。



ステントグラフト留置部では全例で偽腔の血栓閉塞が見られたが、ステントグラフト留置部より遠位の偽腔の血栓閉塞は81%症例で認められた。

新たな大動脈解離の発生や瘤拡大のため追加手術を要した症例は7例(人工血管置換術3例、TEVAR4例)であった。原因は、中樞側ランディングゾーンからの逆行性大動脈解離1例、末梢側ランディングゾーンの内膜亀裂2例、ステントグラフト留置部より遠位の大動脈拡大2例、A型大動脈解離1例、Type Ia エンドリーク1例であった。3年後の大動脈事故回避率は $77.1 \pm 8.2\%$ であった。

IV. 考察

”uncomplicated” な B 型大動脈解離に対する中期成績は比較的満足のいくものであったが、研究期間が短く、瘤化防止についてはさらに長期間の観察が必要である。

TEVAR 後の逆行性 A 型解離の原因については、ステントグラフトの oversize が最も有力な原因とされている。¹³ 今回の症例の中でも逆行性解離を1例認めたが、通常の大動脈瘤同様の20%以上の oversize となる

ステントグラフトが使用されていた。以後は、5~10%の oversize に留めることとし、新たな逆行性 A 型大動脈解離の発生は見られていない。

一方、末梢側ランディングゾーンは下行大動脈の真腔が直線的に走行している場所とするように心がけているが、新たな内膜亀裂の発生が2例で認められた。いずれも、1年以上経過して、偽腔の血栓閉塞が得られたのち、大動脈の走行がわずかながら変化したために、ステントグラフトが大弯側の大動脈壁と平行になっていない状態となって発生していた。大動脈用のステントの留置 (PETTICOAT 法)¹⁴ による予防についても検討する必要がある。

偽腔の血栓閉鎖については、INSTEAD-XL trial により報告されており、今回の症例の一部についての検討でも、同様の有用性が認められている。¹⁵ しかし、偽腔の血栓閉塞が得られない遠位下行大動脈以下の拡大に対する再手術例が認められており、今後、PETTICOAT 法の積極的な導入や、残存するリエントリーの閉鎖などを試みる必要があると考えている。

V. 結論

”uncomplicated” な B 型大動脈解離に対する TEVAR の治療成績は比較的満足のいくものであったが、ステントグラフトの oversize や留置部位などの課題も指摘できた。さらに長期の観察により、安全性と有効性を確認する必要がある。

VI. 研究協力者

- | | |
|-------|--------------------------|
| 佐々木啓明 | 国立循環器病研究センター
心臓血管外科医長 |
| 上原 京勲 | 国立循環器病研究センター
心臓血管外科医師 |
| 清家 愛幹 | 国立循環器病研究センター
心臓血管外科医師 |
| 大村 篤史 | 国立循環器病研究センター
心臓血管外科医師 |
| 井上 陽介 | 国立循環器病研究センター
心臓血管外科医師 |
| 福田 哲也 | 国立循環器病研究センター
放射線科部長 |
| 向原 伸彦 | 県立姫路循環器病センター院長 |
| 村上 博久 | 県立姫路循環器病センター
心臓血管外科部長 |
| 野村 佳克 | 県立姫路循環器病センター
心臓血管外科医師 |

麻田 達郎 北播磨総合医療センター
心臓血管外科顧問
顔 邦男 北播磨総合医療センター
心臓血管外科部長
山田 章貴 北播磨総合医療センター
心臓血管外科主任医長

VII. 参考文献

- 1) JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J* 2013;77:789-828.
- 2) Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al.;INSTEAD-XL trial. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6:407-16.
- 3) Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. INSTEAD Trial. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation.* 2009;120:2519-28.
- 4) Omura A, Minatoya K, Matsuda H, et al. Early and late outcomes of open repair for dissecting aneurysms of the descending or thoracoabdominal aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:950-957.
- 5) Minatoya K, Seike Y, Kobayashi J, et al. Straight incision for extended descending and thoracoabdominal aortic replacement: novel and simple exposure with rib-cross thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:367-370.
- 6) Tanaka H, Ogino H, Minatoya K, et al. The impact of preoperative identification of the Adamkiewicz artery on descending and thoracoabdominal aortic repair: A Japanese study of Spinal cord Protection in descending and thoracoabdominal Aortic Repair (JASPAR) *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2016;151:122-128.
- 7) Tanaka H, Minatoya K, Kobayashi J, et al. Recent thoracoabdominal aortic repair outcomes using moderate to deep hypothermia combined with target reconstruction of the Adamkiewicz artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:605-610.
- 8) Uehara K, Matsuda H, Minatoya K, et al. Simple identification of the Adamkiewicz artery in extended thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2017;103:567-569.
- 9) Uehara K, Matsuda H, Minatoya K, et al. Chest closure after rib-cross thoracotomy for descending and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Clin Case Rep* 2017;5:1188-1189.
- 10) Roselli EE, Greenberg RK, Pfaff K, et al. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1474-1482.
- 11) Patel HJ, Upchurch GR Jr, Eliason JL, et al. Hybrid debranching with endovascular repair for thoracoabdominal aneurysms: a comparison with open repair. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1475-1481.
- 12) Matsuda H. Treatment of uncomplicated type B aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65:74-79.
- 13) Canaud L, Ozdemir BA, Thompson MM, et al. Retrograde aortic dissection after thoracic endovascular aortic repair. *Ann Surg.* 2014;260:389-95
- 14) Melissano G, Bertoglio L, Rinaldi E, et al. Volume changes in aortic true and false lumen after the "PETTICOAT" procedure for type B aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 641-51.
- 15) 石垣隆弘、松田均、川崎竜太、他. 無症候性B型大動脈解離に対する TEVAR. *脈管学会雑誌* 55:59-64,2015.

公益財団法人循環器病研究振興財団 研究助成業績報告集 2017（平成 29）年度

2018 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

電 話 06-6872-0010



JCRF