
研究助成業績報告集

2018（平成 30）年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

序

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

ここに、当財団の2018度(平成30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。

令和元年9月

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

* 目 次 *

No	研 究 課 題	研究代表者	頁
1	血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究	飯田 秀博	1
2	メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究	野口 暉夫	4
3	心房細動を合併する僧帽弁弁膜症患者に対する低侵襲手術の臨床試験	小林 順二郎	6
4	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	10
5	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	14
6	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	17
7	心不全に対する外科的治療法の開発	藤田 知之	19
8	アミロイド PET イメージングで究明するアルツハイマー型認知症と心不全の関係	立石 恵実	22
9	先天性心疾患における遠隔期成績向上を目指した外科治療法の開発	市川 肇	26
10	近赤外線分光法による局所脳組織酸素飽和度の機種比較	吉谷 健司	29
11	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	30
12	大動脈解離に対する弓部・下行大動脈のステントグラフト内挿術の中長期成績の検討	松田 均 大村 篤史	36

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されてきた[1]。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がなされ[2]、PET 画像中の内頸動脈領域から動脈血中放射能濃度曲線が得られるようになり[3]、従来から不可欠とされた動脈採血および頻回の血漿分離作業を排除できる道筋が見えてきた[4, 5]。また、迅速化理論[6, 7]に基づいた検査時間の大幅な短縮を支えるために、種々の周辺機器との情報通信が整備され、これは運用スタッフの省力化と、検査データの信頼性の大幅な向上に貢献すると考えられる。二重二穴の換気方式フェースマスクは放射性薬剤の室内への飛散、さらに施設外への飛散を大幅に改善し[1]、現在各国で短寿命核種に対して整備されつつある放射線規制規準をクリアする道筋が明らかになった。本検査システムは、放射性標識薬剤の製造と吸入さらに排気、および PET 撮像と周辺機器、および画像解析プログラムを構成要素とする、統合化検査システムである。放射性診断薬の製造と同時に吸入による投与を実施し、かつ複数の診断薬を連続して実施する中で、診断薬の製造と臨床検査の実施、種々の周辺機器の利用と高度な画像解析プログラムを使った解析処理の自動化、さらに放射線安全対策が必要がある。そのため、Good Medical Practice (GMP)に基づく診断薬の製造にかかる規準や、¹⁵O-標識一酸化炭素ガスの誤った過剰投与などリスクへの対策、放射線防護を包括的に満たすような運用基準の構築が不可欠であると考えられた。本研究では、国立循環器病研究センター以外の施設において、当該全自動・迅速 ¹⁵O-ガス PET を効率的かつ安全に運用するための規準の整理を行い、包括的な検査システムの仕様を明確にすることを目標とした。

II. 対象・方法

国立循環器病研究センターで開発された ¹⁵O-ガス吸入迅速 PET システムは、従来の方法と同様に 3 種の ¹⁵O-標識気体状放射性診断薬の製造、吸入、排気が必要であり、また検査と同時に多くの周辺機器を使った計測を実施する必要がある。これらの自動化と省力化が当該システムの強みであるが、欧州核国においては種々の規制と規準が整備されている中で、¹⁵O-ガス吸入 PET 検査においては対応が遅れており、旧 GMP 規準に基づく標準手順書 (SOP) が無効化している実態が確認された。そこで、フィンランド国 Turku 大学・PET センターに当該検査の実施を可能にするべく、一連の機器とソフト、さらに診断薬製造にかかる GMP 規準を見直して統括下された検査体制の構築を目指し、その仕様と SOP の作成に取りかかることにした。具体的には以下の項目ごとに作業を進めた。

1. ¹⁵O-ガスの飛散を最小化する二重壁二穴フェースマスクと換気機構の採用、および回収放射性呼気ガスの減衰チューブとの接続。
2. 一連の ¹⁵O-ガス気体状放射性診断薬の製造に関する GMP の見直し。特に固形不純物の混入、診断薬の科学的純度と放射化学的純度の安全基準値の見直し、非放射性一酸化炭素の閾値の見直し
3. 一連の ¹⁵O-ガス気体状放射性診断薬の製造、および吸入と呼気換気における、Programmable Logic Controller (PLC) シーケンサの利用と、医療機器 (CE マーク) に準じた設計と製造
4. 上記 PLC シーケンサによる、周辺機器の一括制御に必要な仕様書の作成。
5. 画像解析プログラムの設計と製造の見直し。近い将来、新たな設計と製造に係る仕様書を作成し、これに基づいた開発を行うための基本設計の作成
6. PET 撮像装置に搭載されている画像再構成プログラムの評価と、¹⁵O-ガス吸入中の PET 画像精度

を確保するための仕様書の作成。

III. 結果

現在までに以下の結果を得た。

1. 二重壁二穴のフェースマスクは、国循のものをそのまま利用することにした。
2. 一連の ^{15}O -ガスについては、国循で改良した反応方式を検証し、その結果を基に最終決定することになった。一酸化炭素の不純物が低くなることは確認された。
3. 手作業での合成ではなく、一切のPLCシーケンサーを使うことでGMPの手順が大幅に軽減されることが明らかになった。今後PET製剤の製造におけるあたらしい手法になる可能性が高いと考えられた。
4. PMCシーケンサーはCEマークの承認が不可欠であると考えられた。これを満たす製造する設備と人的スタッフがそろっていることがTurku大学の強みとされた。
5. 画像解析プログラムにおいては、すでに ^{15}O -標識水を使った局所心筋血流量解析プログラムはCEマーク準拠で製造した経緯があり、このノウハウを利用するかはいまだ決心されていない。当該研究者らが培ったQSPECTのプラットフォームで製造する可能性が高いと考えられた。
6. Turku大学にて使われている3台のPET装置はGE社製であり、当該研究者がシーメンス社と共同研究で開発した方法をGE社装置に移植する必要があることが明らかになった。メーカーにとって負担であるため、現在検討を進めているところである。

IV. 考察

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画像解析プログラムの実用化、さらに迅速検査に対応型の全自動合成・吸入・排気装置の医療機器としての実用化、さらに種々の周辺装置のネットワーク下での管理に基づき構築された。放射性ガス吸入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も重要な要素である。このような多分野の多岐にわたる技術の集大成により実現されたものである。完全非観血的な検査は、PET画像の改良が大きく貢献し、特にガス吸入中の画像精度の確保は極めて本

質的な役割を担う。今後多くの局面で極めて実用的であると考えられた。

フィンランドでは、脳血管障害患者だけでなく、外傷性高次脳機能障害の病態観察、急性期意識障害患者に対する低体温治療にキセノンガス吸入が予後改善に貢献することの臨床評価試験などに利用することを検討している。急性期医療に強い臨床病院とPETセンターとの距離は比較的短く、今後それらの分野における貢献が期待される。

また、日本の基準においても、現在国循センターで実施している基本的な技術が他施設でも運用できることを確認する目的で、名古屋市立総合リハビリテーションセンターへの移植を行い、すでに健常ボランティア10名を含む20名を対象に国循方式迅速ガス吸入PET検査が実施された。合成装置は全自動化されたものではなく、手動作業でなされるが、件数がごく少数の場合にはこれでも対応が可能であった。名古屋市立リハビリテーションセンターでは、倫理委員会の承認を得たうえで、当該検査結果の論文公表を試みるとともに、脳血管障害患者の臨床利用の検査を増やす案内を流しているとのことである。

V. 結論

当該迅速ガスPET検査は、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が可能になった。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脳神経外科・客員部長

VII. 参考文献

1. Iguchi, S., et al., *System evaluation of automated production and inhalation of (^{15}O)-labeled gaseous radiopharmaceuticals for the rapid (^{15}O)-oxygen PET examinations.* EJNMMI Phys, 2018. 5(1): p. 37.
2. 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.
3. 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.
 4. Iida, H., T. Jones, and S. Miura, *Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography.* J Nucl Med, 1993. **34**(8): p. 1333-40.
 5. Kudomi, N., et al., *A physiologic model for recirculation water correction in CMRO_2 assessment with $^{15}\text{O}_2$ inhalation PET.* J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(2): p. 355-64.
 6. 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.
 7. 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.

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 心臓血管内科・部長
野 口 暉 夫

I. 緒 言

冠動脈ハイリスクプラークの破綻による急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症・冠動脈突然死）は、未だ死亡率が高く個人の生活の質を損うだけでなく社会負担を著しく増加させる。平成 20 年厚生労働省調査では、心筋梗塞・狭心症総患者数は 80 万強と報告されている。このため健康寿命の改善と医療費軽減のために、一次予防戦略の確立が重要となる。

我々は放射線被曝も無く造影剤も必要としない核磁気共鳴画像（MRI）を用いた非造影 T1 強調法による冠動脈プラークイメージングを推進してきた。本技術では冠動脈および頸動脈ハイリスクプラークが高輝度（白く輝く）に描出される（HIP, high-intensity plaque）。冠動脈疾患患者を対象に非造影 T1 強調冠動脈プラークイメージングでは、冠動脈高輝度プラーク（冠動脈 HIP）を有する患者は心血管イベントと強く関連すること、特にプラークの輝度が心筋の輝度と比べて 1.4 倍以上であれば、さらに心血管イベントの発生率が上昇することを世界に先駆けて報告した（文献 1）。

今回は、MRI を用いた非侵襲的冠動脈プラークイメージングを冠動脈一次予防患者に応用するための基盤的研究を行った。

II. 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

危険な動脈硬化巣（ハイリスクプラーク）の破綻による急性冠症候群は、未だ死亡率が高く個人の生活の質を損うだけでなく社会負担を著しく増加させる。このため健康寿命の改善と社会負担および医療費の軽減のために、今後一次予防戦略の確立が重要となる。

2) 対象・方法

2007 年 1 月から 2015 年 12 月までに新古賀病院で心臓 MRI および冠動脈 CT を用いた冠動脈プラークイメージングを施行された患者で、対象症例の患者背景因子、採血データおよび心血管イベント、死亡の有無を診療録より調査する。

III. 結 果

628 例の後ろ向きデータと、国立循環器病研究センターが開発した冠動脈疾患の 10 年間発症危険度を予測する日本人を対象とした初めてのリスクスコアである吹田スコアを用いて、心事故を有意に発症するプラーク信号強度比（plaque to myocardial signal-intensity ratio: PMR）1.4 以上の冠動脈 HIP の存在を予測する吹田スコアのカットオフ値は 52 点であることが判明した（感度 71%、特異度 69%、AUC=0.70）。さらに C-index を用いた評価において、吹田スコアに PMR の連続値を加えることで総冠動脈イベント（心筋梗塞+不安定狭心症+心死亡）を予測する診断予測能は 0.74 から 0.86 まで有意に 31% 上昇した（ $p<0.001$ ）（図 1）。また、診断精度の改善を見る指標である Net Reclassification index (NRI) で評価したところ、吹田スコアに PMR（連続値）を加えることで心筋梗塞の診断予測能は 86%、不安定狭心症は 75%、総冠動脈イベントは 79% まで改善した。この結果より、日本人独自の冠動脈発症リスクスコアである吹田スコアを用いることで、MRI 冠動脈プラークイメージングの対象となる一次予防コホートの選定が行えることが解った。

IV. 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（図 2）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。

V. 結論

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。

冠動脈疾患の発症予測に対するC統計量

	C統計量	95%信頼区間	P 値
FRS (連続値)	0.74	0.65-0.83	ref
FRS(連続値)+ HIP(+)	0.86	0.79-0.93	<0.01

	C統計量	95%信頼区間	P 値
FRS (カテゴリー) (male ≥ 6, Female ≥ 10)	0.66	0.59-0.73	ref
FRS (カテゴリー)+ HIP (+)	0.88	0.76-0.90	<0.001

MRIによるハイリスクプラーク(HIP)の有無をリスクスコアに乗せることは、冠動脈イベント発症の予測能を改善する。

図 1 : 冠動脈疾患の発症予測に対する C 統計量

冠動脈プラークイメージング：非造影 T1 強調撮像の標準プロトコル (推奨プロトコル)

*** 使用 MRI 装置**

- Siemens AG Healthcare Sector 製: 1.5T, 3T.
- Philips Medical Systems 製 1.5T, 3T.

*** 撮影時心拍数**

- 撮影前心拍数が 75bpm を超える場合は検査対象外とする。
- 心拍数が 75bpm を超える場合、metoprolol 20mg または 40mg を検査約 1 時間前に内服させ、撮像前心拍数が 75bpm 以下となる場合は検査対象とする。

*** 冠動脈静止時間の決定**

右冠動脈セグメント 1 から 2 が冠輪でみえる断面の Cine を撮影し、冠動脈静止時間を決定。それに合わせて Data acquisition duration (Data window duration) や Trigger delay time (Data window start) を決定する。

*** 呼吸同期**

呼吸同期のためのナビゲーターエコーを右横断像の最高位に設定し、最大呼吸時にデータを収集する。

*** 非造影 T1 強調撮像撮影条件**

撮影断面を「横断像」とし、whole heart を含むように範囲を設定。Inversion recovery based gradient echo: 1 based GRE で撮像する。

3T-MRI 装置

1 slab, Orientation transverse, Phase encode direction AP, Phase oversampling 0%, Slice oversampling 38.5 % Slices per slab 104 (適宜増減), FoV read 280 mm, FoV phase 81.3 %, Reconstruction slice thickness 1.00 mm TR 4.7 ms, TE 2.13 ms, Averages 1, Magnetization preparation pulse Non-slice selective inversion recovery (If pulse, TI 650 ms, Flip angle 12 deg, Fat suppression 1-2-1 binomial water excitation, Base resolution 256, Phase resolution 90 %, Slice resolution 50 %, Phase partial Fourier off, Slice partial Fourier off, Trajectory Cartesian, In-plane interpolation On, Parallel acquisition technique (PAT) GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA) or SENSitivity Encoding (SENSE), Acceleration factor 2, Triggering 1RR cycle, Data acquisition duration 80-150 msec (冠動脈静止時間に合わせて決定), Trigger delay time (冠動脈静止時間に合わせて決定), Segment number 22 (冠動脈静止時間に合わせて決定), Navigator technique On, Acceptance window 2.0 mm, Navigator tracking factor 0.60, Bandwidth 501 Hz/Px, Echo spacing 4.7 ms.

1.5T-MRI 装置

1 slab, Orientation transverse, Phase encode direction AP, Phase oversampling 0%, Slice oversampling 38 % Slices per slab 104 (適宜増減), FoV read 280 mm, FoV phase 81.3 %, Reconstruction slice thickness 1.00 mm TR 4.0 ms, TE 2.22 ms, Averages 1, Magnetization preparation pulse Non-slice selective IR pulse, TI 500 ms, Flip angle 12 deg, Fat suppression 1-2-1 binomial water excitation, Base resolution 256, Phase resolution 90 %, Slice resolution 50 %, Phase partial Fourier off, Slice partial Fourier off, Trajectory Cartesian, In-plane interpolation On, Triggering 1RR cycle, Data acquisition duration 80-150 msec (冠動脈静止時間に合わせて決定), Trigger delay time (冠動脈静止時間に合わせて決定), Segment number 23 (冠動脈静止時間に合わせて決定), Navigator technique On, Acceptance window ± 3.0 mm, Navigator tracking factor 0.60, Bandwidth 420 Hz/Px, Echo spacing 4.0 ms.

図 2

VI. 研究協力者

槇野 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

VII. 参考文献

- Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, Yasuda S, Goto Y, Ishihara M, Nishimura K, Miyamoto K, Node K, Koga N. 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.
- 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

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・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ヵ月以内に妊娠希望がある患者

10) 現在、進行性の全身性感染症と診断されている患者

11) 登録の6週間以内に心筋梗塞を発症した患者

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ヵ月時点のホルター心電図記録より、AFが1分以上持続しなかった患者の割合

セカンダリーエンドポイント

1) 遠隔期のMACCE(主要心脳血管イベント)発生率

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

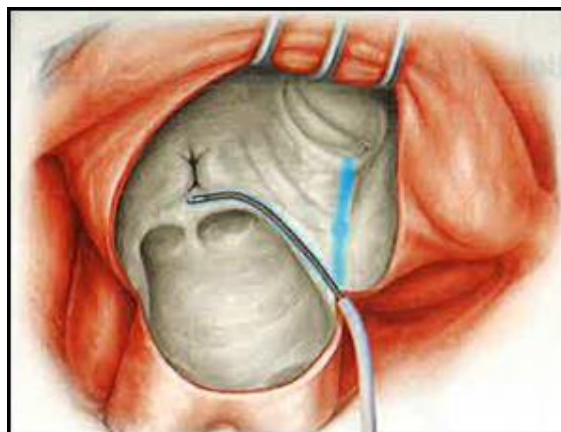


図2. 心房上に冷凍凝固を行い電気的な隔離線を作成し、異常伝導路をブロックする (クライオ・メイズ手術)

III. 結果

2018年12月までにAF (発作性10, 持続性10) 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20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。10例はロボット支援下 MICS 僧帽弁形成術であった。男性は17例で手術時年齢は平均 61.4 ± 11.1 歳であった。11例は後尖病変で切除縫合を施行し、20例ともに人工弁輪を使用した。手術時間は平均 251 ± 45 分で、人工心肺時間は平均 144 ± 28 分、大動脈遮断時間 (心停止時間) は平均 106 ± 23 分であった。20例中9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8.4日に退院した。平均 Follow up 日数は 0.77 ± 0.65 年であり、follow up 時は、1例に pAf を認め、1例は心房粗動で ablation が必要であった。術後6ヶ月以上経過した症例は10例で、Holter ECG にて Af の再発は認められなかった。また、follow up 期間を通して他の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2017年頃には、MICS僧帽弁形成術が僧帽弁形成術の約8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)。さらに、2018年4月から本邦においてロボット支援下MICS僧帽弁形成術が保険償還されるようになり、手術創の小口径化が進んできており、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では不可能になりつつあった。

当院で施行した従来器機での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。退院時の洞調律は100%であり、follow up期間には、1例にpAfの再発を認め、1例に心房頻拍に対してablationによる治療が必要になったが、その他の術後有害事象の発生は認められず、成績は良好なものと考えられた。

V. 結論

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

VI. 研究協力者

藤田 知之 国立循環器病研究センター・部長
福嶋 五月 国立循環器病研究センター・医長
島原 佑介 国立循環器病研究センター・医師
川本 尚紀 国立循環器病研究センター・医師
田所 直樹 国立循環器病研究センター・医師
角田 宇司 国立循環器病研究センター・医師

VII. 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告). 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)
- 2) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation: Development of definitive procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 402-405
- 3) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. Eur J Cardio-thoracic Surg 2006; 29: 1030-1035
- 4) Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K, et al: Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. Eur J Cardio-thorac Surg 1998; 13: 247-252
- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, et al: The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral

- valve disease: Case matched study. *Circulation* 2002; 106 (Suppl. I): 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 心臓血管外科・教授

湊 谷 謙 司

I. 緒言

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

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

弓部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の望ましい適応については、積極的に検証されるべきである。しかしながら、これまでは遠隔期を含めた大規模な比較検討はなく、また弓部分枝の血流温存に関連した脳合併症の遠隔期に及ぶ検証報告はない。そこで、京都大学心臓血管外科とその関連病院における症例をデータベースとして、弓部大動脈疾患に対する人工血

管置換術とステントグラフト内挿術とを比較する研究を行う。

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期的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものを 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、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、一期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。昨年度より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。ようやく、データベースの再構築されたことにより、2019 年度より、まず京都大学病院、大阪赤十字病院、小倉記念病院等の関連施設で新規登録を開始する準備を進めている。

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、様々な研究の誌上報告を行った。

その一つとして、国立循環器病研究センターにおける 1005 例の全弓部置換症例を分析した。平均年齢は 70 歳であり、手術手技の詳細において

は変遷があるものの概ね統一した方針で手術を実施していた。このうち 252 例において急性解離や破裂例に対する緊急手術が含まれていた。全体の病院死亡率は 5.2%、永続的な神経障害は 3.6%、一時的な神経障害は 6.4%であった。最近上市され、本邦でも全弓部置換症例において使用頻度が増加しているオープンステントグラフト症例はほとんど無く、また、脊髄障害も認めなかった。5 年生存率は 80.7%、10 年生存率は 63.1%であった。また、再手術率はわずかに 1.5% 留まっていた。

ステントグラフト留置術の長所は低侵襲性にあるが、近年、開心術を小切開で行う、所謂 MICS (Minimally invasive cardiac surgery) が再度注目を浴びている。MICS の対象疾患の大部分は大動脈弁疾患や僧帽弁疾患であるが、大動脈分野においても小切開手術が可能であることが示されつつある。国立循環器病研究センターにおける 15 例の経験を誌上報告した。当初は 15cm の切開で開始した全弓部置換はその後の様々な工夫により 7cm まで切開を縮小せしめることができた。手術術式は通常手術とほぼ同じであり、今後はこの小切開が単純に美容面だけで終わらないような術式の改善が望まれる。

また国立循環器病研究センターにおける高齢者に対する全弓部置換とステントグラフト留置術の成績を比較し、COPD や悪性疾患を有する 80 歳代以上の患者群では全弓部置換の成績が悪いことを示し、またいずれの方法においても脳障害を防止することが重要であることを示した。

以上の関連する研究は、企画された多施設研究の解析の際に大いに参考になるものと考え

Ⅳ. 考察

データベースに基づく、本臨床研究は端緒に終わったばかりであり、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。2019年から本格的に患者登録を開始する予定である。京大病院を含めた、多くの京都大学関連施設での登録を進めていく予定である。

VI. 研究協力者

湊谷 謙司 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・教授

池田 義 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・准教授

山崎 和裕 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・講師

金光 ひでお 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・講師

坂本 和久 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・助教

中津 太郎 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・助教

糸永 竜也 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・大学院生

黒川 俊嗣 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科・大学院生

松田 均 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・部長

佐々木 啓明 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医長

上原 京勲 国立循環器病研究センター

心臓血管外科・医長

清家 愛幹 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医員

井上 陽介 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医員

大村 篤史 国立循環器病研究センター
心臓血管外科・医員

VII. 参考文献

- 1) Total arch replacement using a 4-branched graft with antegrade cerebral perfusion. Minatoya K, Inoue Y, Sasaki H, Tanaka H, Seike Y, Oda T, Omura A, Iba Y, Ogino H, Kobayashi J. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Apr;157(4):1370-1378.
- 2) Early results of total arch replacement under partial sternotomy. Inoue Y, Minatoya K, Seike Y, Ohmura A, Uehara K, Sasaki H, Matsuda H, Kobayashi J. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jun;66(6):327-333.
- 3) Is debranching thoracic endovascular aortic repair acceptable as the first choice for arch aneurysm in the elderly?†. Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, Hori Y, Inoue Y, Omura A, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Feb 25. pii: ivz027. doi: 10.1093/icvts/ivz027.
- 4) Long-term outcomes of total arch replacement with the non-frozen elephant trunk technique for Stanford Type A acute aortic dissection. Inoue Y, Matsuda H, Omura A, Seike Y, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Sep 1;27(3):455-460.
- 5) Total arch replacement versus debranching thoracic endovascular aortic repair for aortic arch aneurysm: what

indicates a high-risk patient for arch repair in octogenarians? Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, Inoue Y, Omura A, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 May;66(5):263-269.

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

国循環器病研究センター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(心血管死、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。

SGLT2 阻害薬の心機能への影響のシングル アームの介入試験を行う。

(4) 新規糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬によるメタボリックの改善の検討

心血管イベントの主要なリスク因子であるメタボリックである、肥満、高血圧、脂質異常症について、新規糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の介入試験を行う。

(5) 血糖変動と認知機能の変化の関連の検討

持続血糖測定モニタリングによる血糖変動と認知機能の変化の前向き観察研究を行う。

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]について、症例登録中である。

(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、症例登録を行っている。

(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、登録を行っている。

SGLT2 阻害薬の心機能への影響のシングル アームの介入試験を行い、介入試験を終了し、現在、

その結果について解析を行っている。

(4) 新規糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬によるメタボリックの改善の検討

心血管イベントの主要なリスク因子であるメタボリックである、肥満、高血圧、脂質異常症について、新規糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の介入試験による改善を検討しており、既に介入試験を終了し、現在のその結果について検討中である。

(5) 血糖変動と認知機能の変化の関連の検討

持続血糖測定モニタリングによる血糖変動と認知機能の変化の前向き観察研究を開始し、その症例登録を開始している。

IV. 考察

長期的な前向きコホート研究を行っており、新規糖尿病治療薬である DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬などや血糖変動などの、循環器病、特に心血管腎イベントの予後への影響を調べている。

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・センター長
高橋 篤	国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム部・部長
猪原 匡史	国立循環器病研究センター・ 脳神経内科部長
孫 徹	国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター・オミックス解析推進室長

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) Ogata S, Watanabe M, Kokubo Y, et al. Longitudinal Trajectories of Fasting Plasma Glucose and Risks of Cardiovascular Diseases in Middle Age to Elderly People Within the General Japanese Population: The Suita Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 5;8(3):e010628.
- 2) Nakao YM, Miyamoto Y, Ueshima K, 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 Jan 9;13(1):e0190862.
- 3) Nishimura A, Harashima SI, Hosoda K, et al. Sex-related differences in frailty factors in older persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Mar 5;10:2042018819833304
- 4) R. Izumi, T. Kusakabe, M. Noguchi, et al. CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats. *The Journal of Lipid Research.* 59(9):1575-1585, 2018
- 5) T. Yoshida, M. Hashimoto, R. Kawahara, et al. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatology International.* Pp.1-11, 04 July 2018
- 6) Nishimura, S. Harashima, K. Hosoda, et al. Long-Term Effect of the Color Record Method in Self-Monitoring of Blood Glucose on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes: A 2-Year Follow-up of the Color IMPACT Study. *Diabetes Therapy.* pp 1-10, 12 June 2018
- 7) CR. Bae, J. Hino, H. Hosoda, et al. Adipocyte-specific expression of C-type natriuretic peptide suppresses lipid metabolism and adipocyte hypertrophy in adipose tissues in mice fed high-fat diet. *Sci Rep.* 8(1):2093, 2018
- 8) 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.* 7(8). Pii: e008744, 2018
- 9) 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.* 8(1):949, 2018

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・放射線部 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、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 月から 2019 年 2 月までに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 121 症例(男性 98 症例、平均年齢 79 歳)を対象とした。

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、再治療を要した症例を後方視的に遡及し検討した。

III. 結果

再治療を要した症例は 4 症例であった。術後、再治療までの観察期間は 980 日で、いずれも瘤の 5mm 以上の増大をきたした。2 症例は術直後の造影においてタイプ 1a エンドリークを認め、その制御のため NBCA の瘤内注入を施行、2 症例はタイプ 2 エンドリーク制御のための瘤内塞栓術であった。治療はタイプ 1a であった 2 症例は近位側ステントグラフト追加、経カテーテル的動脈塞栓術を施行。タイプ 2 への瘤内塞栓症例はいずれもタイプ 2 エンドリークに対して経カテーテル的動脈塞栓術を施行した。いずれの症例も経過中にリピオドールの wash out が認められた。またタイプ 2 への追加治療を行った症例は EVAR 直後から腰動脈分岐部付近へのリピオドール集積が不良であった。

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再治療例を検討した。瘤内塞栓においては液状塞栓物質の注入部位がコントロールできないことの影響で初回注入時から制御不良であった可能性があり注入方法の改善など今後の課題と考えられた。

V. 結 論

今後は腰動脈のコイル塞栓などを併用するなどタイプ 2 エンドリークコントロールへのさらなる改善を図りたい。

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
太田靖利 国立循環器病研究センター
放射線部・医長
西井達矢 国立循環器病研究センター
放射線部・医師
樋口 慧 国立循環器病研究センター
放射線部・専門修練医
河原悠一郎 国立循環器病研究センター
放射線部・専門修練医

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. *Kobe J. Med Sci*, 63,(4),2018
- 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(4): 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(3):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 エンドリークの及ぼす影響, 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 2015.

心不全に対する外科的治療法の開発

国立循環器病研究センター心臓外科・部長

藤田知之

I. 緒言

心臓外科領域では次々と新しい治療法が開発され、患者さんにとっては心不全治療法の選択肢が広がりつつある。心不全を引き起こす最も多い疾患は弁膜症であり、弁膜症に対する治療が特に注目されている。最近ではリウマチ性心疾患による弁膜症が減少傾向にあり、僧帽弁閉鎖不全症と大動脈弁狭窄症が増加している。今までは弁置換が第一選択であったこれらの病気に対して、弁形成術、さらには小さな切開創で手術を行う MICS (Minimally invasive cardiac surgery) 手術や、ロボット支援手術、カテーテルで弁置換を行う TAVI (transcatheter aortic valve implantation) などが増加している。da Vinci 手術支援システムを用いたロボット支援僧帽弁形成術は 2018 年 4 月に保険収載された。それ以前から、内胸動脈採取は胸部外科の特技として、適応は通っておいたため、ロボットになれた状態で僧帽弁形成術を開始した[1]。この研究ではロボットの有用性をそれまでの方法と比較し、有用性を研究した。

II. 対象・方法

【対象】

対象は 2011 年より 2019 年 1 月までの、僧帽弁逸脱による僧帽弁閉鎖不全症に対してロボット補助下僧帽弁形成術を施行した 61 例。男性 38 例 (62%)、平均 BSA は 1.6m²、平均年齢 63 歳 (50-69)、NYHA class 3 度以上は 2 例 (3.3%)、合併症として、高血圧；22 例、高脂血症 20 例、糖尿病 4 例、FEV1 が 70%以下；10 例、腎不全 2 例、狭心症 4 例、心房細動 9 例などであった。術前のエコーデータは表 1 に示すが、僧帽弁逸脱は前尖 11 例、後尖 38 例、両尖 9 例とバラエティに富んでいた。

【手術の方法】

人工心肺は基本的には FF bypass に右内頸静脈か

らの脱血を追加。皮膚は第 4 肋間開胸できるように鎖骨中線から外側に約 5cm 切開する (女性では乳房を避ける)。da Vinci Xi は 4 つのアームを有し、ロボットの左右アーム用のポートは前腋窩線上に第 3 肋間、第 6 肋間から、心房リトラクターは第 4 傍胸骨肋間から、カメラは皮切した第 4 肋間へそれぞれセッティングする。

表 1 ロボット補助下僧帽弁形成術 61 例の術前エコーデータ

術前エコーデータ

Robotic-MVP 2011-2019	n = 61
MR grade	4.0 (3.5-4.0)
AR > 2	1 (1.6%)
TR > 2	7 (11.5%)
Pre LVDD (mm)	58 (55-61)
Pre LAD (mm)	47 (43-51)
Pre LVEF (%)	63 (58-66)
Anterior leaflet only	11 (18.0%)
Posterior leaflet only	38 (62.3%)
Bileaflet	9 (14.8%)
Commissure lesion	3 (4.9%)

形成手技は、①切除縫合術 25 例 (40%)、②人工腱索(CV-4)による腱索再建術 33 例 (54%)、そのうちループテクニックによる腱索再建術は 14 例であった。全例人工弁輪を用いた弁輪形成術を施行した。平均人工弁輪サイズは 31 mm、Full ring は 15 例、Partial band は 46 例であった。弁輪縫着方法はこれまでにない、「連続縫合」で行った。併施手術は、メイズ手術 9 例、三尖弁形成術 1 例、冠動脈バイパス術 1 例、大動脈弁置換術 1 例であった。

III. 結果

平均手術時間は 192 分であった。大動脈遮断時間は 82 分であった。手術死亡はなく、正中切開への conversion は 2 例で、左心耳からの出血と左心室の出血が原因でともに開胸下に安全に止血した。再手術

は溶血による1例のみであり、再形成を行った。その他、解離、脳梗塞、腎不全、呼吸不全、感染症は認めず、ペースメーカを要する不整脈もなかった。無輸血達成率は44例(72%)で、当日抜管は50例(81%)であった。平均ICU滞在日数は2日、術後入院期間は平均7日であった。

「連続縫合」による僧帽弁輪縫着は安定しており、術後エコーデータでは、僧帽弁逆流の程度は平均0.5(0-4段階評価)(図1)で、平均圧格差は3mmHgであった。5mmHg以上を呈した症例はなかった。

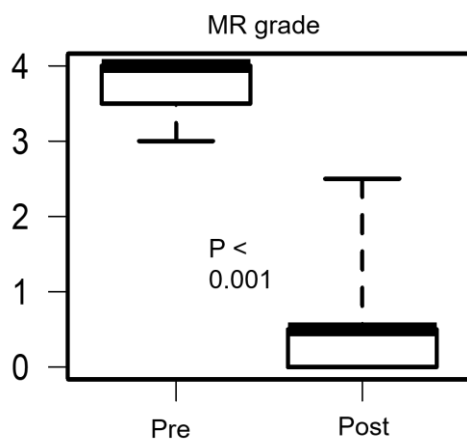


図1 術前・術後の僧帽弁逆流の程度

IV. 考察

ダビンチを用いたロボット補助下僧帽弁形成術は、手術室の全員と共有できる良好な視野により正確かつ安全な手術が可能となり、術後成績は良好であった。特に、過去の症例と比較するとより大きな人工弁輪の選択が可能となり、術後の機能的僧帽弁狭窄症の回避に有用であった[2]。僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症はしばしば問題となっており、術後遠隔期の心房細動の発生などに関与していると言われ、回避すべき問題である[3,4]。ロボット手術はそれを解決するツールであると考えられる。

海外においては、2012年にNifongらが発表した540例のダビンチを用いた僧帽弁形成術の成績は非常に良好で、死亡数は2人、形成不全により再手術となった症例はたった16例であった[5]。最近ではヨーロッパ、韓国、アメリカからそれぞれ、134例、200例、1257例の僧帽弁手術を報告され[6-8]、症例の数に応じて人工心肺時間などが短縮すると報告されており、経験が重要であることが示された[9]。コストに関しては、より多くの症例(年間50例以上)を行うべきとの指摘もあり、今後の課題である[10]。一方で、

ロボットを用いた手術の方が、入院日数などの手術以外のコストが少なく、結果的に高額とはならないとも報告されている[11]。当院での2018年度の症例数は84例であり、そのような視点でも研究する必要がある。

V. 結論

ロボットを用いた手術には新たな手技(連続縫合による弁輪形成)を適応させる必要があったが、ロボット手術の成績は良好で、手技の成熟により手術時間の短縮や弁形成の質向上が可能であり、今後さらに適応拡大することが予想される。また Patient side surgeon らの協力なしでは施行し得ない手術であるため、ハートチームの育成が重要である。

VI. 研究協力者

小林順二郎・国立循環器病研究センター・病院長
 福嶋五月・国立循環器病研究センター・心臓外科医長
 島原佑介・国立循環器病研究センター・心臓外科医長
 川本尚紀・国立循環器病研究センター・心臓外科医師
 田所直樹・国立循環器病研究センター・心臓外科医師

VII. 参考文献

- 1) Fujita T, Hata H, Shimahara Y, et al. Initial experience with internal mammary artery harvesting with the da Vinci Surgical System for minimally invasive direct coronary artery bypass. *Surg Today* 2014 Dec; 44(12):2281-2286.
- 2) Kawamoto N, Fukushima S, Shimahara Y, et al. Benefit and Risk of Minimally Invasive Mitral Valve Repair for Type II Dysfunction - Propensity Score-Matched Comparison. *Circ J* 2018 Oct 24. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0751.
- 3) Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Functional mitral stenosis after mitral valve repair for Type II dysfunction: determinants and impacts on long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54(3):453-459.
- 4) Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Should annuloplasty prosthesis be selected dependent on the location of prolapse in mitral

- valve repair for type II dysfunction? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(6):1915-1924.e6.
- 5) Nifong LW, Rodriguez E, Chitwood WR Jr. 540 consecutive robotic mitral valve repairs including concomitant atrial fibrillation cryoablation. *Ann Thorac Surg*;94(1):38-42; discussion 43.
 - 6) Navarra E, Mastrobuoni S, De Kerchove L, et al. Robotic mitral valve repair: a European single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25(1):62-67.
 - 7) Yoo JS, Kim JB, Jung SH, et al. Mitral durability after robotic mitral valve repair: analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(6):2773-2779.
 - 8) Murphy DA, Moss E, Binongo J, et al. The Expanding Role of Endoscopic Robotics in Mitral Valve Surgery: 1,257 Consecutive Procedures. *Ann Thorac Surg* 2015;100(5):1675-1681.
 - 9) Goodman A, Koprivanac M, Kelava M, et al. Robotic Mitral Valve Repair: The Learning Curve. *Innovations (Phila)* 2017;12(6):390-397.
 - 10) Moss E, Halkos ME. Cost effectiveness of robotic mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6(1):33-37.
 - 11) Coyan G, Wei LM, Althouse A, et al. Robotic mitral valve operations by experienced surgeons are cost-neutral and durable at 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(3):1040-1047.

アミロイド PET イメージングで究明する アルツハイマー型認知症と心不全の関係

国立循環器病研究センター放射線部
立石 恵 実

I. はじめに

認知症患者の有病率は世界的に増加の一途をたどっている。2015年には新たに990万人の認知症患者が確認され、認知症患者は今後20年ごとに倍増すると予測されている¹⁾。世界に先駆けて65歳以上の人口が総人口の21%を超える超高齢社会に突入した我が国において認知症患者の増悪は、医療、介護、福祉だけでなく、経済にも影響を及ぼす深刻な社会問題の1つである。しかし、認知症が発症するまでのメカニズムはいまだ十分に解明されていない。認知症の更なる病態解明は、早期診断および治療法の開発、予防策の普及のためには急務である。

Alzheimer病(AD)は全認知症患者の40~60%を占めるとされ、加齢と共に脳内に蓄積したアミロイドβが神経細胞を傷害することで脳の機能低下や萎縮が生じ、認知機能障害を発症するとされている。しかし、認知機能が障害されていない高齢者の脳内にも高頻度でアミロイドβの蓄積が見られるとの報告もあり²⁾、ADの発症には脳内へのアミロイドβの蓄積以外の要因が議論されている。従来、アミロイドβは脳だけに蓄積すると考えられていたが、2016年にTronconeら³⁾がAD患者の左室拡張能障害を有した剖検心にアミロイドβの蓄積が見られたと報告し、アミロイドβの蓄積が左室拡張能障害を引き起こす可能性を論じた。左室拡張能障害は高齢者心不全の一因であり、心不全の発症はADの危険因子という報告がある⁴⁾。認知機能障害と心不全の間には共通する危険因子が数多く存在することからも⁵⁾、ADによる認知機能障害と高齢者心不全の間にはアミロイドβの蓄積という共通の病態が関与している仮説が導き出された。高齢者心不全の急増は我が国が抱えるもう1つの大きな社会問題である。脳と心臓へのアミロイドβの蓄積を評価することで、

ADを全身疾患として捉え、脳と心臓の臓器間連携(脳-心連関)が究明できれば、新たな治療法の開発や予防策の提案が期待でき、臨床的意義は大きい。

脳内に蓄積したアミロイドβを非侵襲的に可視化することができる画像診断法にアミロイドPETイメージングがある。¹¹C-PIBを用いた従来のアミロイドPETイメージング製剤は半減期が約20分と短いために、1回の投与における撮像範囲が限られてしまうため汎用性に乏しいという問題点があった。しかし、2017年に¹⁸F-Florbetapirが新たなアミロイドPETイメージング剤として我が国で薬事承認を受け製造・販売が可能となり、ADの新たな画像バイオマーカーとして期待されている⁷⁾。¹⁸F-Florbetapirは半減期が108分と長いことから、撮像範囲を全身に拡大しても薬剤投与量を追加する必要がない。よって、¹⁸F-Florbetapirを用いれば、脳と心臓へのアミロイドβの蓄積を低被ばくかつ観血的に同時評価することが可能である。本研究は認知機能障害と心不全との関連を究明するために脳と心臓へのアミロイドβの蓄積を¹⁸F-Florbetapirを用いた全身アミロイドPETイメージングで評価する単施設横断研究である。

II. 対象・方法

本研究は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5)の診断基準を満たしたADによる認知機能障害が疑われる患者の中から、左室肥大と左室拡張能障害を指摘された既往のある患者を抽出した。左室肥大は心電図でSV1+RV5 (V6) >3.5mV または心エコー図で左室壁厚 >11mm と定義した。左室拡張能障害は心エコー図で評価し、E/e' >14 または左房容量係数(LAVI) >34ml/m²を指標とした。未治療の虚血性心疾患、肥

大型心筋症、若年性高血圧また二次性高血圧、3 剤以上の降圧剤による血圧管理を必要とする血圧管理が困難な患者と維持透析患者は除外した。その他、 ^{18}F -Florbetapiar が ATTR などのアミロイド蛋白にも集積するという報告があることから⁹⁾、生検で心アミロイドーシスの確定診断を受けた患者も除外した。 ^{18}F -Florbetapiar がエタノールを含有していることから、アルコールに対し強い反応を示す患者も除外した。その結果、選択基準と除外基準を満たした3症例に脳と心臓のアミロイドPETイメージングの撮像を行った。撮像はシーメンス社製のPET/CT装置 (Biograph mCT[®]) で行った。 ^{18}F -Florbetapiar 370mBq を経静脈的に投与し、50 分間待機した後に頭部の撮像を行った (収集時間 10 分)。その後、心臓と全身の撮像を1ベッドあたりの収集時間5分で行った。なお、本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の審査で承認され、被検者とその家族へのインフォームド・コンセントを行い、同意承諾を得た上で行った。

III. 結果

【症例1】80代男性。身長 151.6cm、体重 52.1kg。急性非代償性心不全で入院歴があるが、その他に特記すべき既往歴はない。喫煙歴なし。MMSE 26 点。心電図は正常洞調律で、左室肥大の基準を満たさなかったが、心エコー図で左室壁の肥厚 (12mm) を指摘された。また左室壁運動はびまん性に軽度低下し (LVEF 44%)、拡張能障害も疑われた (LAVI 48ml/m²、E/e' 20.9)。アミロイド PET イメージングでは大脳皮質に ^{18}F -Florbetapir の集積増加は見られず、白質と灰白質のコントラストは保たれており陰性と判定された (図 1A)。一方で、右室心筋、左室心筋、左房壁に ^{18}F -Florbetair のびまん性集積

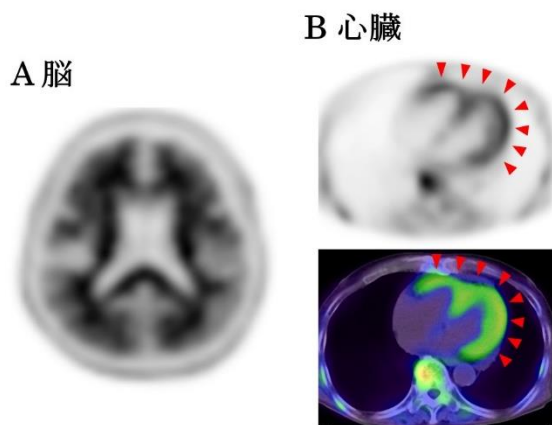


図1. 症例1のアミロイドPETイメージング

増加が見られた (図 1B)。本症例は数ヶ月後に心不全で再入院し、右室心筋生検の結果、老人性全身性 ATTR アミロイドーシス (ATTR) と診断された。

【症例2】70代男性。身長 166.1cm、体重 47kg。数年前から AD による認知機能障害に対して通院加療を受けている。長兄も AD による認知機能障害と臨床診断されている。MMSE 24 点。MOCA-J (Japanese version of Montreal Cognitive Assessment) 19 点。20 歳から 1 日 5 本の喫煙歴あり。心電図は正常洞調律で左室肥大 (SV1+RV5 4.2mV) が疑われた。心エコー図上の左室壁厚は正常上限程度であったが、洞調律にも関わらず左房が拡大していた (LAVI 41ml/m²)。アミロイド PET イメージングでは大脳皮質に沿って ^{18}F -Florbetapiar のびまん性集積増加を認め陽性と判定された (図 2A)。胸部の体軸横断像では両心室の外側に薄く膜状に ^{18}F -Florbetapiar の集積が見られたが、心筋への集積か心外膜や心臓周囲脂肪への集積かの判断は困難であった (図 2B)。

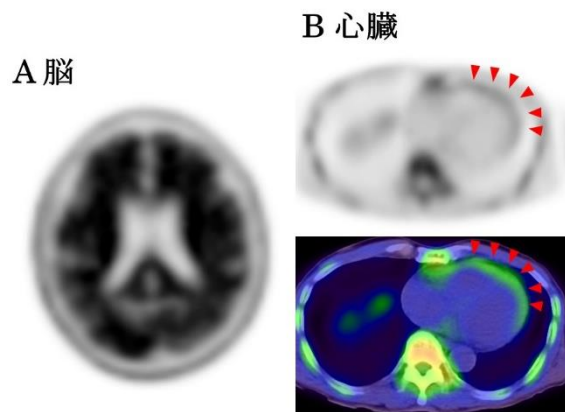


図2 症例2のアミロイドPETイメージング

【症例3】70代男性。身長 160cm、体重 64.5kg。高血圧症と脂質異常症に対して内服加療を受けている。物忘れの悪化を家人に指摘され脳神経内科を受診し、AD による認知機能障害疑いで通院加療が開始となった。20 歳から 1 日 20 本の喫煙歴がある。心電図は正常洞調律で、SV1+RV5 は 3.2mV であったが、心エコー図で不均一な左室壁肥厚 (拡張末期心室中隔壁厚 14mm、拡張末期左室後壁厚 11mm) を指摘された。その他に、左室収縮能の軽度低下と拡張能障害が見られた (LVEF 40%、E/e' 17.3、LAVI 50ml/m²)。アミロイド PET イメージングを撮像したところ、大脳皮質への ^{18}F -Florbetapiar の集積増

加は見られず、白質と灰白質とのコントラストも保たれており陰性と判定された (図 3A)。胸部の体軸横断像では、右室と左室心尖部の心筋に ^{18}F -Florbetapir が淡く不均一に集積しているように見えた (図 3B)。

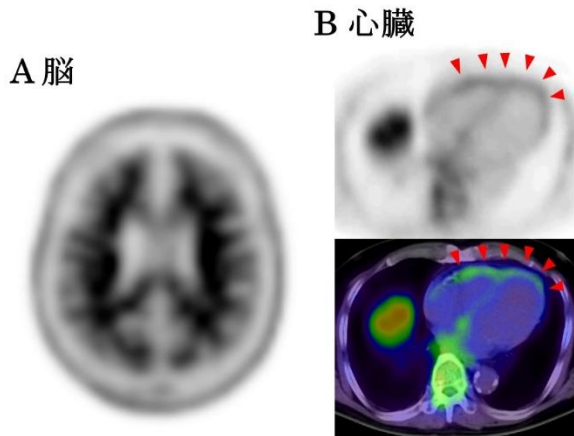


図3 症例3のアミロイドPETイメージング

IV. 考察

本研究は脳と心臓のアミロイド PET イメージングを同時に撮像したパイロット研究である。臨床診断で AD による認知機能障害が疑われ、心電図または心エコー図で左室肥大と左室拡張能障害が見られた患者 3 例を撮像したところ、1 例の大脳皮質に ^{18}F -Florbetapir のびまん性集積が見られ、臨床診断である AD による認知機能障害を支持する結果となった。一方で、残り 2 例の大脳皮質には ^{18}F -Florbetapir の集積が見られず、病理診断に相当する密度のアミロイド β の蓄積がないことが示唆された。AD は臨床診断と病理診断の一致率が低いことが以前から問題視されており、AD の診断における画像バイオマーカーの有用性が再認識された。

心臓への ^{18}F -Florbetapir 集積は 1 例が陽性で、2 例がボーダーラインであった。左室心筋、右室心筋、左房壁にびまん性に ^{18}F -Florbetapir が見られた症例 1 は後日の心筋生検で ATTR と確定診断された。 ^{18}F -Florbetapir は ATTR の診断における新たな画像バイオマーカーとして世界的に注目されている。本研究の主目的とは異なるが、認知機能障害があっても左室肥大と左室拡張能障害を有する高齢者は ATTR の可能性を考慮して診断を進める必要があるといえよう。症例 2 と症例 3 の心臓または心臓周囲 (心外膜や心臓周囲脂肪など) に見られた ^{18}F -Florbetapir の集積増加は、アミロイド β が蓄

積している可能性を示唆するが、臨床的に意義のある集積かどうか、生理的または非特異的集積かどうかの鑑別には病理診断や予後追跡調査が必要である。また、心臓のアミロイド PET イメージングにおける撮像法および再構成法が確立していないことから、至適条件の探究も今後の課題である。

V. 結論

認知機能障害と左室肥大および左室拡張能障害を有する 3 症例に ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイド PET イメージングを撮像したところ、3 例中 1 例に脳と心臓への集積増加が見られ、アミロイド β に関する脳-心連関の一端を示すことができた。脳への集積が AD として有意ではなかった 2 例中、1 例は ATTR であったが、残り 1 例は病理診断がついていない。本研究で見られた心臓への ^{18}F -Florbetapir 集積が臨床的意義のある集積かどうかは今後更なる検討を要する。

VI. 研究協力者

- 木曾啓祐 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
- 猪原匡史 国立循環器病研究センター
脳神経内科・部長
- 野口暉夫 国立循環器病研究センター
心臓血管内科・部長
- 福田哲也 国立循環器病研究センター
放射線部・部長

VII. 参考文献

- 1) International AsD: World Alzheimer Report. 2015; 10-45.
- 2) Rowe, C.C., Ellis, K. A. Rimajova, M., et al., Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1275-1283.
- 3) Troncone, L., Luciani, M., Coggins, M., et al., A beta Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients with Alzheimer's Disease: Mind the Heart. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(22): 2395-2407
- 4) Qiu, C., Winblad, B., Marengoni, A., et al.,

Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006; 166(9): 1003-1008.

- 5) Cermakova, P., Eriksson, M., Lund, L. H., et al., Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2015; 277(4): 406-425.
- 6) Park, M.A., Padera, R. F., Belanger, A., et al., ¹⁸F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(8).
- 7) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al.: AV45-A07 Study Group: Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011; 305(3): 275-283.

先天性心疾患における遠隔期成績向上を 目指した外科治療法の開発

— ハイブリッドステージ1 姑息術の右室心筋への影響 —

国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長
市川 肇

I. 緒言

近年、先天性心疾患に対する外科治療成績は向上し、最も死亡率の高かった新生児期開心術ですらほとんどの症例が生存し、かつ成人に達する。よって今後は術後遠隔期での QOL 向上が先天性心疾患に対する外科治療の大きな目標になっている。したがって従来の修復手術後遠隔期における遺残症、続発症に対する再手術も積極的に行われるようになった。この事業では先天性心疾患の外科治療にあたり初期治療の生存率の向上および成人期における安全な再手術方法の確立を図ることを目的とする。

II. 対象・方法

左心低形成症候群においてハイブリッドステージ1 姑息術(Hybrid Stage-1 palliation: 生後すぐの両側肺動脈絞扼術とプロスタグランジン E 1 投与あるいは動脈管ステント留置を経て1 か月前後でノルウッド型手術を行う治療戦略)が心筋病理組織に与える影響を検討した。対象は左心低形成症候群の新生児で一期的にノルウッド手術を行った症例群(Primary Norwood: P 群)、ハイブリッドステージ1 に引き続きノルウッドを行った大動脈閉鎖群(HS1P AA) 群および大動脈狭窄 (HS1P AS)。対象群として新生児期に手

術を行った総動脈幹症(Truncus Arteriosus Communis: TAC)の右室心筋病理像を用いた。

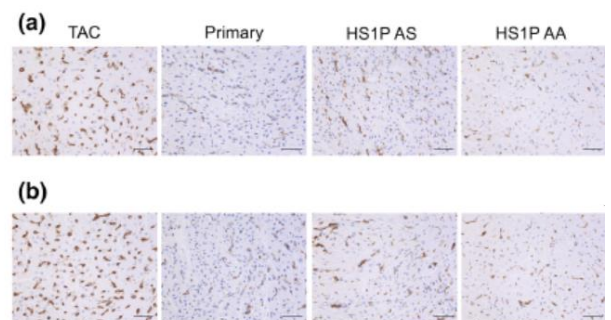


図1 代表的な組織像 (×400, バーは 50 μm)
心室筋中間層の CD 3 1 抗体による染色 (a)

III. 結果

HS1P 群では TAC 群に比して繊維化が高度であり(図1)さらに HS1P AA 群では P 群に比して有意に高度な繊維化を認めた。微細血管密度に関しては、左心低形成症候群では全般に TAC 群に比して低値であった。心内膜下のコラーゲンタイプ I/III 比は HS1P AA 群において他の左心低形成症候群に比して高値であった。N-cadherin の心筋細胞への局在化はすべての左心低形成症候群で TAC 群に比して低かった(図2、3)。

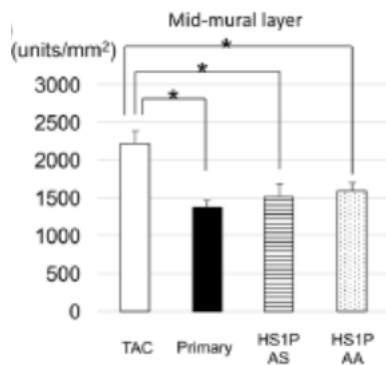


図2 中間層の微細血管密度

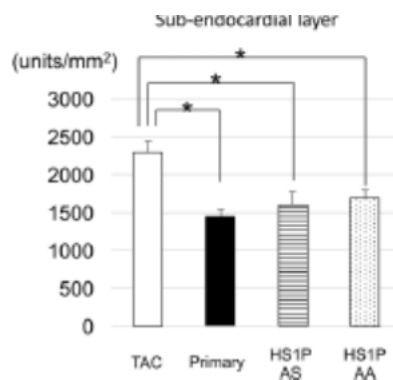


図3 内膜下の微細血管密度

IV. 考察

心内膜下のコラーゲンタイプ I/III 比は HS1P AA 群において他の左心低形成症候群に比して高値であり、より繊維化が進行していることが示唆された。また N-cadherin の検討からは左心低形成症候群では心筋の未熟性が示唆されており、さらには虚血もより重篤であることが心機能の低下に関連していると考えられることは妥当であろう。

V. 結論

左心低形成症候群の右心室は TAC に比して虚血と未熟性が認められ、これを回避することが成績の改善に寄与する可能性がある。

VI. 研究協力者

木戸貴志・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師

帆足孝也・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師

島田勝利・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師

黒寄健一・国立循環器病研究センター・小児循環器部長

植田初江・国立循環器病研究センター・病理部

VII. 参考文献

- Higashida A, Hoashi T, Kitano M, Shimada M, Nakata T, Ozawa H, Kurosaki K, Ichikawa H: Application of hybrid Stage I palliation for patients with two ventricular cavities and hypoplastic left heart structures, *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2018, 26:906-911
- Higashida A, Hoashi T, Sakaguchi H, Ichikawa H: Neonatal repair of left atrial diverticulum with gigantic thrombus without cardiopulmonary bypass, *General thoracic and cardiovascular surgery* 2018, 66:232-234
- Hoashi T, Hirahara N, Murakami A, Hirata Y, Ichikawa H, Kobayashi J, Takamoto S: Current Surgical Outcomes of Congenital Heart Surgery for Patients With Down Syndrome in Japan, *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2018, 82:403-408
- Hoashi T, Ichikawa H, Nakata T, Shimada M, Ozawa H, Higashida A, Kurosaki K, Kanzaki S, Shiraishi I: Utility of a super-flexible three-dimensional printed heart model in congenital heart surgery, *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2018, 27:749-755
- Kaito T, Shimada M, Ichikawa H, Makino T, Takenaka S, Sakai Y, Yoshikawa H, H

- oashi T: Prevalence of and Predictive Factors for Scoliosis After Surgery for Congenital Heart Disease in the First Year of Life, *J B & JS* open access 2018, 3:e0045
6. Kido T, Hoashi T, Kitano M, Shimada M, Kurosaki K, Ishibashi-Ueda H, Ichikawa H: Impact of Hybrid Stage 1 Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Histopathological Findings, *Pediatric cardiology* 2018, 39:1001-1008
 7. Kitano M, Hoashi T, Kakuta T, Fujimoto K, Miyake A, Kurosaki KI, Ichikawa H, Shiraishi I: Primary Draining Vein Stenting for Obstructive Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Neonates with Right Atrial Isomerism and Functional Single Ventricle Improves Outcome, *Pediatric cardiology* 2018, 39:1355-1365
 8. Nakamura Y, Hoashi T, Fujimoto K, Ichikawa H: Successful surgical repair for common arterial trunk with anterior crisscross pulmonary arteries and right aortic arch causing right bronchial compression, *General thoracic and cardiovascular surgery* 2018,
 9. Ozawa H, Hoashi T, Fujimoto K, Ichikawa H: Venovenous malformation developed prior to a Kawashima operation in a patient with an interrupted inferior vena cava, *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2018, 27:148-150
 10. Nakamura Y, Hoashi T, Nakata T, Shimada M, Ozawa H, Kurosaki K, Ichikawa H: Left Ventricular Function After Repair of Totally Anomalous Pulmonary Venous Connection, *The Annals of thoracic surgery* 2019, 107:151-156

近赤外線分光法による局所脳組織酸素飽和度の機種比較

国立循環器病研究センターセンター・手術室医長
吉谷 健司

I. 緒言

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

今回我々は、これまでに精度の高さが証明されているNIRO-NX200とO3の値を比較検討することにした。現段階では予備調査であるが、中間報告を行うこととした。

II. 対象・方法

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）で血栓摘除術を行う患者を対象とした。NIRO-NX200のセンサーとO3のセンサーを前額部に貼付し同時に局所脳酸素飽和度（ rSO_2 ）を測定する。予定対象症例は30例とした。現段階では12症例がエントリーしている。CTEPHで血栓摘除を行う場合は、体温を18度まで下げて20分前後の循環停止下に血栓摘除を行う。その間、 rSO_2 低下と上昇を繰り返す。人工心肺中に、 rSO_2 を記録しNIRO-NX200とO3が同覚の変化を示すかを比較検討する

III. 結果

現在、データ収集中で未解析であるが、NIRO-NX200とO3はほぼ同等の傾向を示している。

IV. 考察

今後症例を積み重ねる予定である。

V. 結論

研究は順調に推移している。

VI. 研究協力者

伊藤慎也、国立循環器病研究センター 麻酔科
月永晶人 国立循環器病研究センター 麻酔科
下川充 国立循環器病研究センター 麻酔科

VII. 参考文献

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

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 MAPK 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 (HFpEF; Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) 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、HFpEF 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 HFpEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

d-ROM に関しては、これまでも様々な疾患での有用性が散見されているが、循環器疾患への関与はそう多くない。心房細動に対する経皮的カテーテルアブレーション後の再発に対してこれが有用な予測ツールになりうる報告がなされたが 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)。

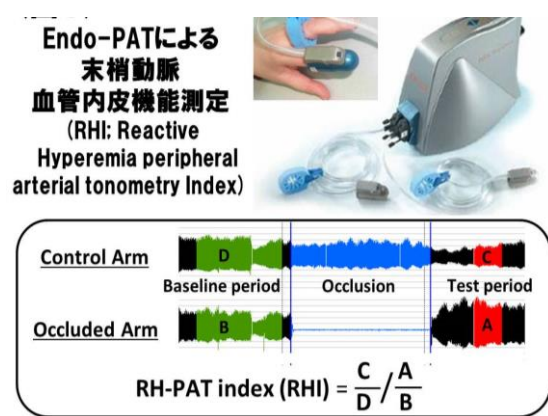


図 1 Endo-PAT2000 による末梢血管内皮機能の定量化

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。

さらに、HFREF 患者の中でも、冠動脈に対する血行再建術がその心機能回復に有効である虚血性 HFREF に対して、拡張型心筋症をはじめとする非虚血性 HFREF 患者においては、治療法も限定されており、治療の有効性を評価するツールはいまだ確立されていない。このため d-ROM が HFREF 患者の治療レスポンスか否かを層別化しうるツールになるのか臨床的、興味深いこれらの問題も検討する。

・法令等の順守への対応:

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

患者情報の保管場所は熊本大学医学部附属病院内とし責任者は辻田賢一(循環器内科診療科長)とする。終了後の資料は予後調査の資料として同部局で保管

する。さらに、測定終了後の検体は当科にて-20℃以下設計の冷凍庫にて維持管理する。

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、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 ($p < 0.001$)。

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 2)。

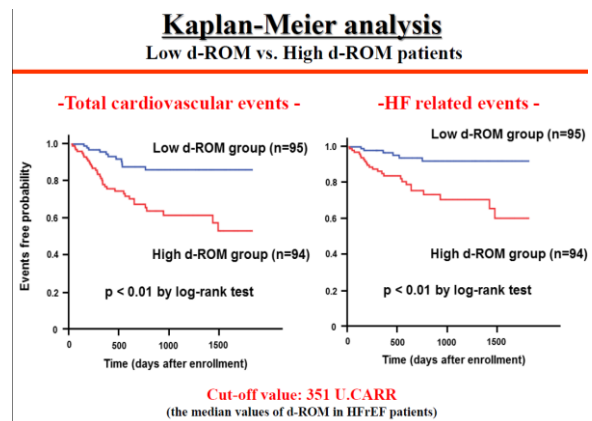


図 2 HFREF 患者での d-ROM 高値群は CV イベント、心不全関連イベントが有意に多い

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、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 3 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。

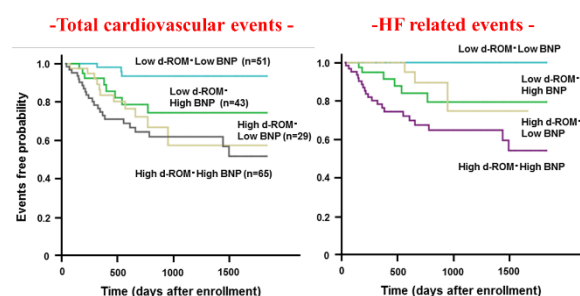


図 3 HFREF 患者では d-ROM/BNP 高値群は CV イベント、心不全関連イベントがいずれももっとも多い

さらに、HFREF 患者の中でもとくに非虚血性心不全 (NIHF) 患者にしぼってサブ解析を行った。非虚血性心不全患者にしぼってみても、患者数や危険因子をマッチさせた非心不全患者に比べて、d-ROM 値は

NIHF 患者で有意に高値であることがわかった。

Baseline Characteristics of Patients with non-HF and NIHF

	Matched NIHF (n=127)	Matched non-HF (n=127)	P
Age (years)	63.4±14.1	65.3±11.6	0.252
Male sex (%)	68 (53.5)	64 (50.4)	0.706
BMI (kg/m ²)	23.8±4.4	24.1±3.6	0.623
Hypertension (%)	87 (68.5)	86 (67.7)	1.000
Diabetes mellitus (%)	35 (27.6)	35 (27.6)	1.000
Dyslipidemia (%)	70 (55.1)	75 (59.1)	0.612
History of smoking (%)	65 (51.2)	62 (48.8)	0.802
d-ROM (U.CARR)	359.4±85.7	327.7±56.6	0.001
BNP (pg/mL)	161.1 [66.9-351.3]	16.9 [8.3-25.3]	0.000
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	61.7±16.9	71.4±14.5	0.000
Hemoglobin (g/dL)	13.6±2.1	13.6±1.6	0.873
hs-CRP (mg/L)	0.07 [0.03-0.19]	0.06 [0.03-0.11]	0.052
Serum sodium (mEq/L)	140.0±2.7	140.3±1.8	0.340
LVEF (%)	47.0±16.4	64.5±4.6	0.000
LVDD (mm)	50.7±11.2	44.0±5.2	0.000
LAD (mm)	41.0±8.1	35.6±5.4	0.000
E/e'	18.0±8.1	13.1±4.4	0.000
CCB (%)	37 (29.1)	75 (59.1)	0.000
ACEI or ARB (%)	81 (63.8)	56 (44.1)	0.002
β-blockers (%)	83 (65.4)	28 (22.0)	0.000
Diuretics (%)	65 (51.2)	13 (10.2)	0.000
Statins (%)	44 (34.6)	55 (43.3)	0.198

図4 冠循環での d-ROM 産生の HFrecEF 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 72 例を対象に、心エコー上の左室駆出率 (EF) の変化と d-ROM 値の変化との相関について検討をおこなった。

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

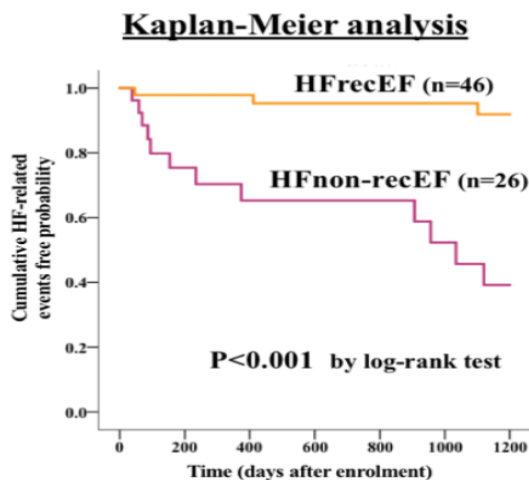


図5 HFrecEF 患者において有意な予後の改善がみられた

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

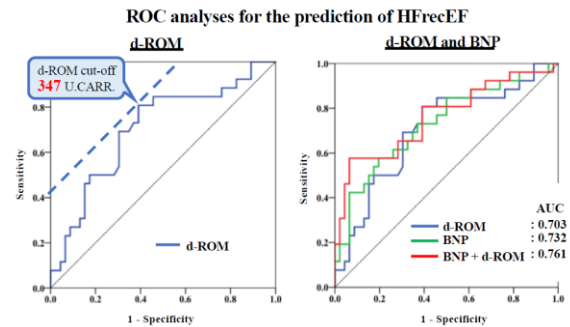


図6 HFrecEF 患者において、HFrecEF となる d-ROM の至適カットオフ値の算出と、BNP と加算して予測能の改善を認めた

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

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、NIHF 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、NIHF 患者において有意に高値であった。

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 BH4 製剤である塩酸サプロ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。

また、今回の検討で治療レスポonderの HFREF 患者、いわゆる HFrecEF 患者のキャラクターおよび予後も明らかになった。また HFrecEF の予知因子はまだ明らかになっておらず、治療レスポonderの層別化のバイオマーカーの確立が待望されているが、d-ROM がその一助になる可能性も同時に示唆された。さらに心不全の gold standard のバイオマーカーである BNP と組み合わせることさらにその予測能は改善することから、今後 BNP とならぶバイオマーカーとしての d-ROM の可能性を期待させる。臨床の現場では BNP をガイドとした心不全治療が実際に臨床応用されているが、今後は心不全においても ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入はより効果的・实际的に病態改善効果も期待できる可能性があるうえに、d-ROM ガイドでおこなう新たな心不全治療の確立にも寄与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、d-ROM が診断・治療においても有用なリスク層別化のツールになりうる可能性が示唆された。

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

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

—逆行性急性 A 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

急性 A 型大動脈解離は致死性、緊急性の高い疾患で、外科治療が唯一の救命手段となることが大半である。外科治療の死亡率は依然として高いが、放置した場合にはさらに予後不良である。^{1,2}

下行大動脈の内膜亀裂による大動脈解離が上行大動脈に及ぶいわゆる逆行性急性 A 型大動脈解離 (retrograde acute type A aortic dissection: rAAAD) は、比較的予後が良好であると言われているが、最終的に外科治療の対象となることも多い。^{4,8}

下行大動脈の内膜亀裂を人工血管置換術により切除することは困難な場合が多いが、近年、Frozen elephant trunk 法による内膜亀裂の被覆が良好な成績につながる事が報告されている。^{9,10} 本法は開胸、体外循環、低体温法を利用した弓部全置換術が必要であり、高齢や解離による重症の臓器虚血などを伴う場合には手術の危険性も高く、適応困難な場合もある。そこで、開胸手術を行わずに胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) により内膜亀裂を被覆することの有効性が報告されるに至った。^{11,12}

最近、手術リスクの高い rAAAD 症例に対して TEVAR を施行したので、治療成績を報告する。

II. 対象・方法

2016 年から 2018 年までに、国立循環器病研究センターで A 型大動脈解離と診断された 174 例の内、外科治療が行われなかった 3 例を除く 171 例の中で、TEVAR により治療された rAAAD は 8 例 (5%、年齢 76±12 歳、男性 4 例) であった。全例に高血圧が併存し、併存症は脳疾患 3 例、心臓疾患 3 例、呼吸器疾患 1 例、腎不全 3 例で 1 例に心臓手術の既往があった。大動脈解離による臓器虚血は 2 例に認めた。(表 1)。

術前の CT 画像はワークステーション (Ziostation2, Ziosoft, Tokyo, Japan) を用いて解析した。大動脈の全周囲径、真腔の周囲径を perpendicular view において計測して、円周率で除した値を直径とし、その 5~10% 増しの径のステントグラフトを用いた。中枢側ランディングゾーンと末梢側ランディングゾーンにおいてステントグラフトのサイズが異なる場合には、taper 型のステントグラフトを用いるか、先に末梢側に細いステ

表 1: 術前状態

患者	年齢性別	上行大動脈偽腔	発症後経過時間	心嚢液	臓器虚血	併存疾患
1	80 男	開存	4 時間	有	無	慢性腎不全、脊髄小脳変性症
2	92 女	開存	20 時間	有	無	大動脈弁不全
3	54 男	開存	24 時間	無	無	陳旧性脳梗塞、フレイルティ
4	79 女	血栓閉塞	2 日	無	無	昏睡状態回復後
5	63 女	血栓閉塞	4 日	有	無	呼吸不全
6	81 女	血栓閉塞	6 日	無	両腎	急性腎不全
7	85 女	血栓閉塞	7 日	無	無	大動脈弁狭窄症
8	73 男	血栓閉塞	8 日	無	下肢	冠動脈バイパス術後、低心機能、慢性腎不全

患者	年齢性別	最終 CT	上行大動脈径(mm)			上行大動脈偽腔厚(mm)		
			術前	術直後	最終	術前	術直後	最終
1	80 男	3 カ月	52	49	49	15	3	2
2	92 女	12 カ月	53	46	46	19	6	2
3	54 男	3 カ月	43	39	39	12	7	7
4	79 女	24 カ月	40	38	38	10	2	1
5	63 女	3 カ月	34	29	29	11	1	1
6	81 女	24 カ月	43	40	40	14	4	1
7	85 女	24 カ月	48	43	43	15	5	1
8	73 男	12 カ月	44	40	39	22	3	1

ントグラフトを留置することでサイズを調節した。

すべての TEVAR はハイブリッド手術室で施行され、中枢側ランディングゾーンにおいて、弓部分枝の閉鎖が必要な場合には、右腋窩-左総頸・左腋窩動脈バイパス術 (zone 1) もしくは左総頸-左腋窩動脈バイパス術 (zone 2) を人工血管 (8mm EPTFE) を用いて併施した。バイパス術に際しては、左総頸動脈は切断して人工血管を端々吻合し、腋窩動脈においては端側吻合した。左腋窩動脈にはコイルもしくはプラグによる塞栓術を追加した。(図 1)

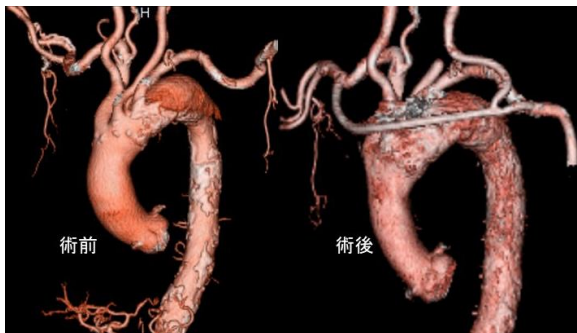


図 1：患者 1 の術前後の 3D-CT

ステントグラフトは全例で大腿動脈から挿入した。挿入手技は通常の TEVAR と同じであったが、挿入部位は術前 CT により真腔に連なる大腿動脈を選択した。

術後は、脊髄虚血や Stentgraft induced new entry (SINE) の発症を予防するために、2 日目まで集中治療室で厳格な血圧コントロール (平均動脈圧 70~80mmHg) を行った。

III. 結果

中枢側ランディングゾーンは Zone 1 : 2 例、Zone 2 : 1 例、Zone 3 : 4 例、Zone 4 : 1 例で、内膜亀裂とステントグラフト先端との距離 (中枢側ランディングゾー

ンの長さ) は 20mm : 4 例、25mm : 1 例、30mm : 3 例であった。

使用したステントグラフト、Zenith TX2 (Cook Medical Inc., Bloomington, IN, USA) が 6 例、Gore CTAG (W.L. Gore & Associates, USA) が 2 例で、ステントグラフトによる被覆長は 125-150mm : 1 例、150-175mm : 6 例、175-200mm : 1 例であった。

病院死亡はなく、全例が術後 72 時間以内に人工呼吸器から離脱した。脳梗塞や脊髄障害を含む重篤な合併症を認めなかった。活動状況が術前に比して著しく低下した症例は無く、全例が自宅退院もしくはリハビリテーション目的での転院となった。

術前後の CT による大動脈径の計測では、上行大動脈径は $44.6 \pm 6.3\text{mm}$ から $40.4 \pm 6.0\text{mm}$ 有意に縮小し ($p=0.0001$)、上行大動脈の偽腔厚は $14.8 \pm 4.1\text{mm}$ から $2.0 \pm 2.1\text{mm}$ に有意に縮小した ($p=0.0002$)。(表 2)

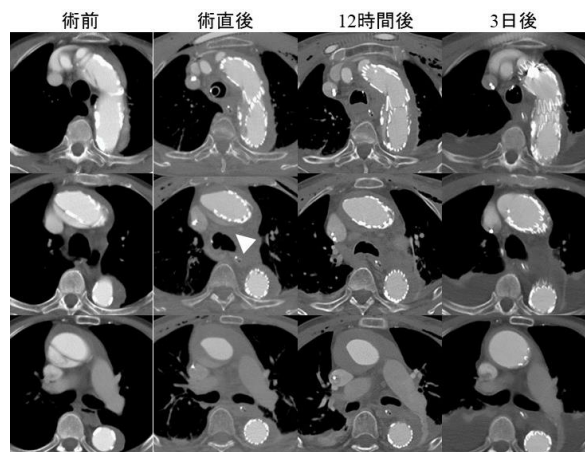


図 2：患者 1 の術前後の経過

図 2 に上行大動脈の偽腔が開存していた患者 1 の術前後の経過を示す。術直後の CT では偽腔内の血流が残存しているが、12 時間後にはわずかとなり、3 日後

には血栓閉塞した偽腔は退縮している。

術後フォローアップ期間中（最長 26 カ月、平均 14±10 カ月）に虚血性大腸炎と消化管出血により、それぞれ 1 例が死亡したが、大動脈関連死亡は認めなかった。

IV. 考 察

本報告における 8 例の rAAAD に対する TEVAR 後に死亡した症例は無く、重篤な術後合併症も認めず、早期成績は良好であった。

AAAD に対する手術の基本的な目的は内膜亀裂の切除であり、可能な限り人工血管置換術を適応している。^{13,14} 日本胸部外科学会の集計によれば、AAAD に対する手術成績は改善しているが、依然として 10%程度の手術死亡がみられている。これらの中には、大動脈解離の重篤な合併症や、大動脈解離とは関係なく術前から併存する疾患により、手術リスクが高い患者が含まれる。^{2,3} これらのいわゆるハイリスク患者に対しては、通常の大動脈瘤治療と同様に、低侵襲治療である TEVAR の有効性が期待される。^{2,16,17}

また、rAAAD は AAAD 全体の 7-25%と報告されているが^{4,7}、近年、frozen elephant trunk の妥当性や有効性が報告されている。^{9,10} しかし、frozen elephant trunk の使用に際しては、弓部全置換術が必要となることから、依然としてハイリスク患者における低侵襲治療の効果が期待されている。^{11,12,18,19}

Dake らは rAAAD に対する TEVAR の有用性を報告している。^{11,18} また、Shu らは平均 54.5 歳の 17 例について報告しており¹²、発症後平均 5 日目に TEVAR を施行して、全例で上行大動脈の偽腔の血栓閉塞を得ている。Aoki らは平均 60.3 歳の 10 例の内 9 例で発症後 24 時間に TEVAR を施行して、3 例に心嚢液、4 例に破裂もしくは臓器虚血を認めていたにもかかわらず、死亡例がなかったことを報告している。¹⁹

rAAAD に対する TEVAR においては、中枢側ランディングゾーンが解離していることによる合併症が懸念される。今回の報告例においては、通常の TEVAR と同じく 20~25mm 以上の中枢側ランディングゾーンを内膜亀裂より中枢側に確保した。²⁰ また、ステントグラフトの中枢側のベアステントと SINE の関係については議論のあることであるが、今回の報告例においては、むしろオーバーサイズをし過ぎないことに注意を払い²¹、フォローアップ期間中に大動脈関連死亡を認めなかった。

V. 結 論

ハイリスク患者に対する逆行性急性 A 型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の早期成績は良好であった。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. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U et al. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:e44-52.
2. Roselli EE, Hasan SM, Idrees JJ et al. Inoperable patients with acute type A dissection: are they candidates for endovascular repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:582-588.
3. Kitamura T, Torii S, Horai T et al. Outcomes of patients who declined surgery for acute Stanford

type A aortic dissection with patent false lumen of the ascending aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:47-51.

4. Lansman SL, Raissi S, Ergin MA, Griep RB. Urgent operation for acute transverse aortic arch dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:334-41.

5. Kazui T, Tamiya Y, Tanaka T, Komatsu S. Extended aortic replacement for acute type A dissection with the tear in the descending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:973-978.

6. Kaji S, Akasaka T, Katayama M et al. Prognosis of retrograde dissection from the descending to the ascending aorta. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II300-306.

7. Kim JB, Choo SJ, Kim WK et al. Outcomes of acute retrograde type A aortic dissection with an entry tear in descending aorta. *Circulation* 2014;130:S39-44.

8. Nauta FJH, Kim JB, Patel HJ et al. Early Outcomes of Acute Retrograde Dissection From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;29:150-159.

9. Sun L, Qi R, Chang Q et al. Surgery for Acute Type A Dissection With the Tear in the Descending Aorta Using a Stented Elephant Trunk Procedure. *Ann Thoracic Surg* 2009;87:1177-1180.

10. Tamura K, Uchida N, Katayama A, Sutoh M, Kuraoka M, Sueda T. The frozen elephant trunk technique for retrograde acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:561-565.

11. Kato N, Shimono T, Hirano T, Ishida M, Yada I, Takeda K. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of type A aortic dissection with an entry tear in the descending thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2001;34:1023-1028.

12. Shu C, Wang T, Li QM et al. Thoracic endovascular aortic repair for retrograde type A aortic dissection with an entry tear in the descending aorta. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:453-460.

13. Inoue Y, Matsuda H, Omura A et al. Long-term outcomes of total arch replacement with the non-

frozen elephant trunk technique for Stanford type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27:455-460.

14. Inoue Y, Matsuda H, Omura A et al. What is the optimal surgical strategy for Stanford type A acute aortic dissection in patients with a patent false lumen at the descending aorta? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:933-939.

15. Committee for Scientific Affairs JATS, Masuda M, Endo S et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:581-615.

16. Gandet T, Seghrouchni A, Ozdemir BA et al. Experimental evaluation of homemade distal stent graft fenestration for thoracic endovascular aortic repair of type A dissection by a transapical approach. *J Vasc Surg* 2018;68:1217-1224.

17. Kreibich M, Rylski B, Kondov S et al. Endovascular treatment of acute Type A aortic dissection-the Endo Bentall approach. *J Vis Surg* 2018;4:69.

18. Dake MD, Kato N, Mitchell RS et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999;340:1546-1552.

19. Aoki K, Okamoto T, Sato H et al. [Endovascular Repair for Acute Phase of Retrograde Type A Aortic Dissection with an Entry in the Descending Aorta]. *Kyobu Geka* 2016;69:276-281.

20. Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, Inoue Y, Omura A, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. Total arch replacement versus debranching thoracic endovascular aortic repair for aortic arch aneurysm: what indicates a high-risk patient for arch repair in octogenarians? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:263-269.

21. VIRTUE Registry investigators. Mid-term outcomes and aortic remodeling after thoracic endovascular repair for acute, subacute, and chronic aortic dissection: the VIRTUE Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:263-71.

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 2018（平成30）年度

2019年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団

〒564-0027 大阪府吹田市朝日町1番502号

電 話 06-6319-8456



JCRF