
研究助成業績報告集

2019（平成 31）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2019(平成31)年度における研究助成の対象となった指定研究課題の研究報告を集録し、関係各位のご参考に供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せて頂くことを期待するものであります。

令和2年9月

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

* 目 次 *

| No | 研 究 課 題 | 研究代表者 | 頁 |
|----|---|------------------|----|
| 1 | 血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究 | 飯 田 秀 博 | 1 |
| 2 | メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究 | 野 口 暉 夫 | 6 |
| 3 | 弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較 | 湊 谷 謙 司 | 8 |
| 4 | 糖尿病・脂質異常症・肥満症など代謝性疾患における心血管腎イベントの発症進展因子の解明と予防法・診断法・治療法の開発 | 細 田 公 則 | 11 |
| 5 | 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 | 14 |
| 6 | 心不全に対する外科的治療法の開発 | 藤 田 知 之 | 17 |
| 7 | 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 | 20 |
| 8 | 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 | 27 |
| 9 | 近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の精度に関する研究 | 吉 谷 健 司 | 29 |
| 10 | 補助人工心臓装着患者の在宅療養システム構築のための臨床的研究 | 福 嶋 教 偉 | 30 |
| 11 | 生体弁機能不全に対する高圧バルーンを使用した Valve-in-Valve 治療に関する研究 | 小 林 順 二 郎 | 33 |
| 12 | 様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する基礎および包括的大規模臨床検討 | 辻 田 賢 一 | 36 |
| 13 | 大動脈解離に対する弓部・下行大動脈のステントグラフト内挿術の中長期成績の検討 | 松 田 均 井 上 陽 介 | 42 |

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—

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科
情報科学領域 客員教授
飯田 秀博

I. 緒言

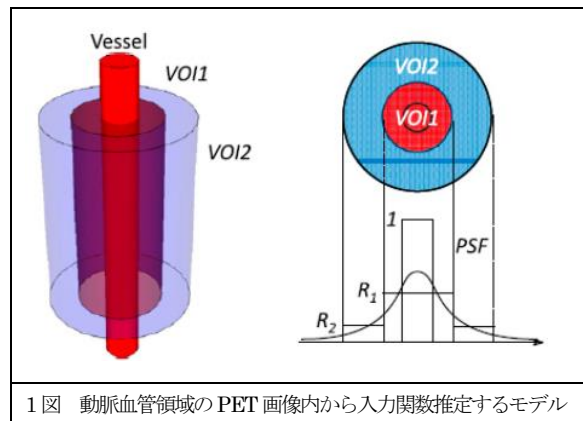
国立循環器病センターの研究所と放射線部が協力して独自に開発した迅速¹⁵OガスPET検査システムは、放射性薬剤の製造・吸入・回収の一元制御と、包括管理された周辺の複合的な機器によって構成される。大幅な検査時間の短縮を可能にする動態画像解析理論に基づくソフトウェアとあわせて、大幅な省力化を果たすことができ、2012年以降すでに2000件を超える臨床検査に利用されてきた。放射性ガス吸入中の高感度3D PET撮像の精度確保と高精細化を実現したことで、非観血的に一連の機能画像の定量化が可能になった。本研究では、PET画像のみから動脈血中放射能濃度、すなわち診断薬毎に必要な入力関数を推定する手法の誤差要因を洗い出し、精度限界を明らかにすることを旨とした。また、欧米で¹⁵Oガス吸入検査を実施するために必要なGood Medical Practice (GMP)を踏まえた放射性診断薬合成にかかる一連の手順にかかる要件についても明らかにすることで、海外施設への技術移転の礎を構築することを目指す。さらに、当該センター新施設に移設後も利用している中で、コンピュータOSの更新に伴う修正も必要になっているため、今後継続的に利用するための問題点の整理を行うことも目的とした。このうち本年度までに明らかになったことについて報告する。

II. 対象・方法

無採血定量化の理論

¹⁵O-ガス PET 検査では動脈血中の放射能濃度曲線を検査毎に実測し、それから血中の¹⁵O₂濃度曲線、H₂¹⁵O曲線を正確に求める必要がある。カテーテル採血しながら全血中と血漿中の放射能濃度を求める際には、血漿分離や抹消動脈血管やカテーテルでの到達時間に起因した遅延(delay)やなまり(dispersion)に対するナイーブな補正処理が必要であり、侵襲性が高

いだけでなく極めて煩雑である。PET画像内の動脈血管(内頸動脈血管の錐体部領域)から入力関数を得るために、第1図に示すようなモデルを想定した。



1図 動脈血管領域のPET画像内から入力関数推定するモデル

このモデルでは、動脈血管上に小径および大径の関心領域 (Volume of Interest, VOI₁, VOI₂) を設定した場合、それぞれのVOI内の放射能濃度 ($C_1(t)$ および $C_2(t)$) はのように記載されるとする[1]。

$$C_1(t) = R_1 C_a(t) + (1 - R_1) C_i(t) \quad (1a)$$

$$C_2(t) = R_2 C_a(t) + (1 - R_2) C_i(t) \quad (1b)$$

ここで、 $C_a(t)$ および $C_i(t)$ は、それぞれ動脈血中およびバックグラウンド組織の放射能濃度であり、 R_1 および R_2 は $C_1(t)$ および $C_2(t)$ の $C_a(t)$ に対する回復係数 (recovery coefficient, RC) である。 $C_i(t)$ に対する RC を $(1 - R_1)$ としたのは、VOI内のすべての領域においては $C_a(t)$ あるいは $C_i(t)$ の寄与しかないと仮定していることに基づく。また、(1a) および (1b) の式は、時間放射能濃度曲線において、全ての各時刻 (t) において成立するものであることも重要である。 R_1 および R_2 が与えられれば、両式により、各時刻における $C_a(t)$ および $C_i(t)$ の値が定まり、直ちに全血放射能濃度曲線が得られ、こ

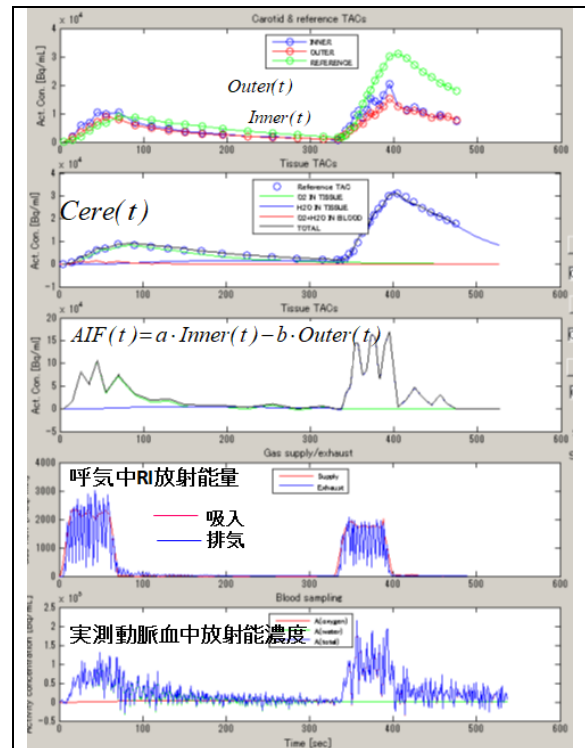
れが持続動脈血中放射線濃度に匹敵するデータになる。さらに、代謝水成分を分離する手法[2]によって、また $^{15}\text{O}_2$ 投与と C^{15}O_2 投与のタイミング[3]や、放射性診断薬が脳に到達するよりも抹消動脈血管に至る方が遅延していることに基づく delay と dispersion の効果に対する補正[4, 5]を行うことで、 $^{15}\text{O}_2$ と H_2^{15}O に対する入力関数を正確に求めることが可能になる。

$^{15}\text{O}_2$ の吸入を伴う PET 検査では、代謝されて生成される H_2^{15}O の動態を補正するためにも、脳血流量検査も併せて検査することが通常である。これには H_2^{15}O の静脈投与が使われてきたが、我々の検査システムでは C^{15}O_2 を吸入するプロトコルを採用している。 C^{15}O_2 の ^{15}O は、肺野で直ちに H_2^{15}O に置換されるのが、この時体内輸送中の delay と dispersion の程度は $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 とで同一である。補正を簡易に、かつ正確に行うために重要である。これは、静脈投与方法と吸入法では見かけ上の delay と dispersion が異なることと、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入検査では PET 画像内に多くの血中放射能が存在し、検査単独で delay, dispersion の補正パラメータを決めることが困難になることに起因する。

(1a), (1b)式から入力関数を推定する手法において、Iguchi らの行った先行研究[1]では、 R_1 と R_2 は MRI 撮像をもとに、(a) TOF-MRA 画像によりえた血管断面積を用いる方法、(b) 3DT1WI 撮像による血管内径の実測による方法、さらに PET 撮像において(c) ^{15}O 標識一酸化炭素吸入による血液量 (CBV) 画像を用いる方法について比較評価がなされた。いずれも平均値として良好な結果を呈したが、個々の症例間毎に大きなばらつきが認められた。これは、 R_1 と R_2 値が小さく、補正量が大であることに起因する。

本検討では、新しい試みとして、参照領域における局所時間放射能濃度曲線を入手し、かつこの領域の CBF 値と CMRO_2 値、さらに CBV 値を仮定する。また、与えられた R_1 値と R_2 値を使って入力関数を計

算し、これを使って上で求めた参照領域の時間放射能濃度曲線を最もよく再現するような R_1 値と R_2 値を定める方法を採用した。手順を 2 図に示す。



2 図 PET 画像のみから迅速 ^{15}O -ガス PET 検査における入力関数を計算する手順。上から順に、(1) 内頸動脈錘体部に設定した inner, outer, および小脳に設定した関心領域の時間放射能濃度曲線、(2) モデル式に基づく小脳フィット、(3) 推定した入力関数、(4) 吸気・気中の放射能濃度計測結果、(5) 実測動脈血中放射能濃度曲線およびその酸素成分・代謝水成分の分離結果

対象 (症例)

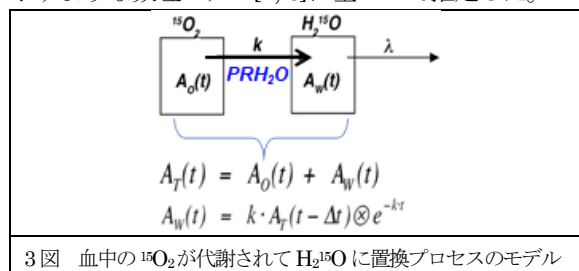
名古屋市総合リハビリテーションセンターにて撮像された、5 名の健常者を含む 20 名の症例を対象にした (症例内訳: 女性 6 名、男性 14 名、平均年齢 54.5 (±16.8) 歳、疾患 (血管狭窄・閉塞症: 13 名、もやもや病: 1 名、交通外傷: 1 名)。当該研究は同リハビリテーションセンター内の倫理委員会の承認を得て実施された。

データ収集・データ処理

国立循環器病研究センターで利用されているのと同様の PET 装置 (Siemens 社 mCT)、同一の周辺装置 (Well カウンター、持続血中放射能濃度検出器、呼気中放射能検出器、フェースマスク) を用いて、同一

のプロトコルで検査がなされた。唯一の違いは、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入と C^{15}O_2 吸入の間隔を 4.5 分から 5 分に延長した ことであるが、これは ^{15}O -ガス製造・吸入・換気装置 が全自動化されたシーケンサー制御ではなく手動で 操作されたことによる。また、同一の解析プログラム によって、delay, dispersion の補正、放射線計測機器 の calibration が自動でなされて入力関数が計算され た。また、同一プログラムで、PET 画像内の錐体部領 域の内頸動脈血管に関心領域を設定して上記理論式 に基づいて無採血入力関数を得た。それぞれの入力関 数を使って、一連の機能画像計算、関心領域設定、レ ポート画像の作成がなされた。

$^{15}\text{O}_2$ 吸入後に動脈血中に出現する H_2^{15}O (代謝水分) は、採血法と無観血法共にすでに報告し、3 図に 示すような数理モデル[2, 6]に基づいて推定した。



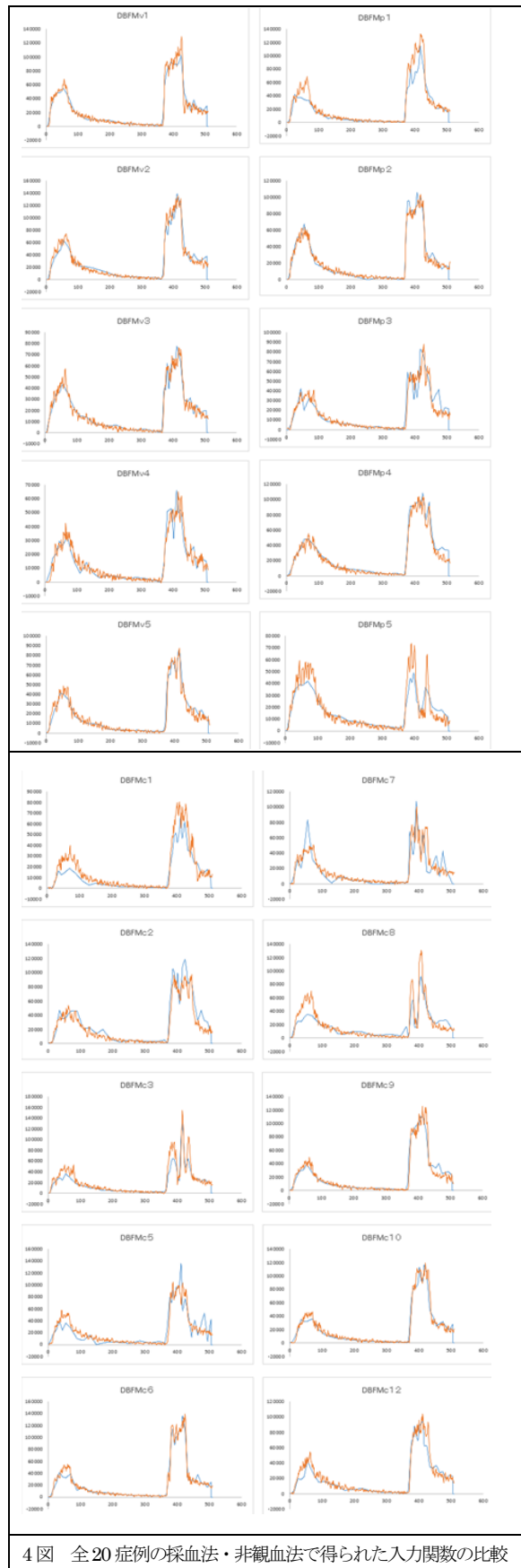
3 図 血中の $^{15}\text{O}_2$ が代謝されて H_2^{15}O に置換プロセスのモデル

データ解析

動脈採血データを使って得た入力関数と、PET 画像から得たものの両法について、まず形状の比較を行 った。その際に、参照領域として小脳領域を選択し、 前半の 10 症例を対象に動脈採血データを使って得た CBF, CMRO_2 , OEF, CBV の平均値を得た。その平均 値を参照領域の代表値として、全 20 症例の非観血的 解析を行い、採血および非観血解析の結果を比較した。 入力関数の形状を目視的評価することに続いて、入力 関数の投与初期(投与開始から 60 秒まで)と後期(60- 120 秒)それぞれの曲線下面積(area under the curve,AUC)が、採血データと画像から得られたもの との比を算出して、両者の一致の程度とばらつきを評 価した。一連の機能画像においては、採血法によるも のと非観血法によるものとの比較を行った。

数値比較は平均値と標準偏差により行い、有意差の

III. 結果



4 図 全 20 症例の採血法・非観血法で得られた入力関数の比較

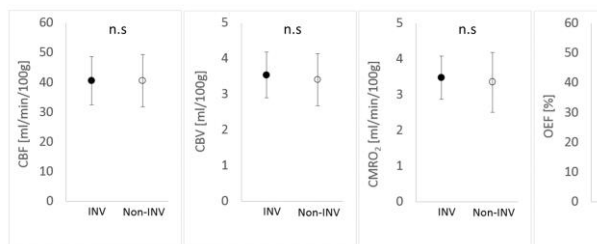
検定には *Student t* 検定を利用し、危険率 $p < 0.05$ を有意差の基準とした。

4 図に示すように、20 例の全例において、非観血的な解析で、動脈採血から得られた入力関数をほぼよく再現した。入力関数の形状は、症例によって変わり、特に吸入中に大きく低下する省令も認めたが、この傾向は採血法と非観血法とで矛盾はなかった。

非観血法で得た入力関数の AUC 値の採血法に対する値の比值は、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入と C^{15}O_2 吸入それぞれに対して、ピーク前期 (0-60 秒)、ピーク後期 (60-120 秒)、さらにピーク全体 (0-180 秒) でほぼ良い一致を見た (表 1)。この一致の程度は、先行研究である Iguchi らの検討結果より優れていることも確認された。

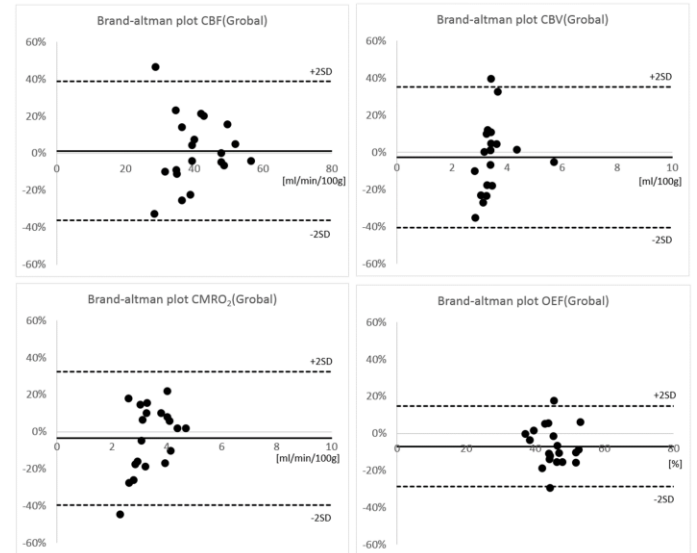
| | ピーク前期 | ピーク後期 | ピーク全体 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| $^{15}\text{O}_2$ 吸入 | 0.89 ± 0.15 | 0.85 ± 0.14 | 0.90 ± 0.12 |
| C^{15}O_2 吸入 | 0.97 ± 0.13 | 1.04 ± 0.12 | 1.01 ± 0.10 |
| $^{15}\text{O}_2 / \text{C}^{15}\text{O}_2$ の比 | 0.92 ± 0.12 | 0.82 ± 0.11 | 0.89 ± 0.08 |
| Iguchi ら $^{15}\text{O}_2$ 吸入 | 1.03 ± 0.18 | 0.97 ± 0.17 | - |
| Iguchi ら C^{15}O_2 吸入 | 1.04 ± 0.14 | 0.88 ± 0.13 | - |
| Iguchi ら $^{15}\text{O}_2 / \text{C}^{15}\text{O}_2$ | 1.07 ± 0.18 | 1.19 ± 0.17 | - |

5 図に、一連の機能画像計算で得た、数値結果を示した。採血法および非観血法による数値 (平均値 \pm SD) は、CBF において 40.6 ± 8.1 、 40.6 ± 8.8 、CBV において 3.5 ± 0.6 、 3.4 ± 0.7 、 CMRO_2 において 3.5 ± 0.6 、 3.4 ± 0.8 、OEF において 47.3 ± 5.6 、 43.6 ± 4.8 であった。Paired T-Test を用いて群間比較を行った結果、OEF において $p < 0.01$ の有意差が認められた。



5 図 機能値の群間比較

6 図において、20 例の数値分布を Bland-Altman プロットにて示した。OEF は 2 法間で有意差を認めたものの、その数値のばらつきが小さいことから、非観血法で得られる結果の安定性は最も高いと考えられた。



6 図 機能値の分布図 (Bland-Altman プロット)

IV. 考察

今回の検討の結果では、参照領域に基づく非観血検査によって、入力関数の形状が概ね再現できることを示唆する。つまり、機能画像のコントラストは極めて真値に比例したものを提示できる道筋が切り開かれたことを示唆する。先行研究である Iguchi らの報告においては、 R_1 、 R_2 の回復係数を MRI で求めた場合には誤差が大きく、さらに補正係数が大きい画ゆえに誤差が拡大したことが理由と考えられた。そこで、 C^{15}O 画像を用いた方が良好な結果が得られることは確認されたが、しかし本検討で確認できたとおり、参照法に基づくことでさらに良好な結果が得られたことが示されたことが重要である。すなわち、参照領域法によって安定した機能画像の定量化の道筋が開けたと言える。さらに、参照領域の機能画像数値を仮定することが妥当であるかぎりにおいては、臨床検査においても絶対値の定量化の可能性が広がったとも考えられる。ひとえに、参照領域に設定した機能数値の妥当性に依存するものであるが、多くのデータベースの基に、適切な標準機能数値を提供することで、臨床的に有用な手法に成毛農政が考えられる。

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。さらに絶対定量への道筋が見えたことで、新しい応用領域の開拓の道筋が見えてきた。今後さらに慎重な評価がなされる必要がある。

VI. 研究協力者

林絵美・名古屋市立総合リハビリテーションセンター
Saeka Shimochi・フィンランド・PET センター
平野祥之・名古屋大学医学部・保健学科・准教授
Ari Hietanen・フィンランド・PET センター
Esa Kokkemaki・フィンランド Abo 大学放射線化学
金谷重彦・奈良先端科学技術大学院大学・教授
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. 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.
2. 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.
3. Kudomi, N., et al., *Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO_2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method*. Phys Med Biol, 2007. **52**(7): p. 1893-908.
4. Iida, H., et al., *Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H_2^{15}O autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function*. J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**: p. 536-545.
5. Iida, H., et al., *A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(6): p. 874-85.

6. 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.

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

経皮的冠動脈形成術施行時の周術期心筋障害は約30%に発生する合併症であり、心血管イベントの増加に関連する。非造影 T1 強調核磁気共鳴画像法で認識される冠動脈高輝度プラークが周術期心筋梗塞の発生や将来の心血管イベントと関連することは報告されているが、従来の冠動脈高輝度プラークの評価はプラークの信号強度に基づいてのみ評価されており、プラーク容積は加味されていない。一方、プラーク容積が心血管イベント発生に関連することは様々な研究で報告されている。今回我々は、プラーク容積を加味した冠動脈高輝度プラークの3次元評価法を開発し、経皮的冠動脈形成術施行後周術期心筋障害の発生との関連について検討した。

II. 対象・方法

2012年10月から2016年10月の期間で、経皮的冠動脈形成術施行前に非造影 MRI T1 強調画像による冠動脈プラーク評価が行われた安定冠動脈疾患患者141症例を対象とし、後方視的に研究をおこなった。全症例において、従来の信号強度に基づいた2次元評価(冠動脈プラーク関心領域の信号強度と近傍の心筋信号強度の比: 2-dimensional plaque-to-myocardium signal intensity ratio: 2D-PMR)と我々が開発したプラーク信号強度にプラーク容積を加味した3次元評価をおこない、周術期心筋障害(高感度トロポニンTが術後0.07ng/ml以上に上昇した場合と定義)の発生予測能について検証した。3次元冠動脈高輝度プラーク評価(3-dimensional integral of PMR: 3Di-PMR)はOsirix MD(version 8.0.2, Pixmeo, Geneva, Switzerland)を用いておこなった。3Di-PMRは治療対象プラークで2D-PMRが1以上となるプラークの容積を計測し、それに信号強度を表す2D-PMRを乗じた値と定義し評価に使用した。また、血管内イメージングである血管内超音波検査(Intravascular

ultrasound: IVUS)と冠動脈CTを用いたプラーク評価も行なった。

III. 結果

周術期心筋障害は33%の症例で認められ、3Di-PMRは周術期心筋障害発症症例で有意に高値を示した(周術期心筋障害発症群: 3Di-PMR = 88.4PMR*mm³ vs 非発症群: 3Di-PMR = 9PMR*mm³, P < 0.001)。ROC解析より求めた周術期心筋障害を予測する3Di-PMRの最適カットオフ値は51PMR*mm³であった。周術期心筋障害の予測指標として、従来の2D-PMRと3Di-PMRの予測能をROC解析を用いて比較したところ3Di-PMRの方が有用な指標であった(3Di-PMR: AUC = 0.753 vs 2D-PMR: AUC = 0.683, P = 0.015)。Stepwise法を用いた多変量解析において3Di-PMR ≥ 51PMR*mm³と以前から周術期心筋障害の予測因子と報告されている病変部の側枝の存在は周術期心筋障害の独立した予測因子であった(3Di-PMR: オッズ比11.9, 95%信頼区間4.6-30.4, P < 0.001; 側枝の存在: オッズ比4.14, 95%信頼区間, 1.6-11.1, P < 0.005)。

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

先端的な診断技術(生体バイオマーカー)の診断精度向上/自動化を実現するとともに、得られたプラーク

ク画像に関するリスク評価の結果に既存の臨床情報、予後データを組み合わせて、新たなリスク評価モデルを開発する基板技術を提唱できた。

VI. 研究協力者

浅海 泰栄 国立循環器病研究センター 心臓血管内科医長

VII. 参考文献

1. Hosoda H, Asaumi Y, **Noguchi T**, et al. Three-dimensional assessment of coronary high-intensity plaques with T1-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to predict periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:5. doi:10.1186/s12968-019-0588-6.

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。そしてようやく、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が開始された。これまでのところ、OAR 群で 492 例が、Arch-TEVAR 群で 286 例が登録されている。症例登録のみならず、詳細なデータ収集を鋭意進めているが、2020 年に入り、COVID-19 による施設訪問が原則的に禁止され、結果的にデータ入力の作業が中断している。

IV. 考察

データベースに基づく、本臨床研究は端緒にすぎたばかりであり、データ登録がようやく始まったものの、詳細なデータ入力が高齢者のために中断している。

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。患者登録が開始され、これまで 778 例の症例を登録した。さらに症例を増やすべく努力するとともに、高齢者が鎮静した段階で詳細なデータ登録を行う予定である。

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・医員 |
| 境 次郎 | 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・助教 |
| 武田 崇秀 | 京都大学臨床研究総合センター 助教 |
| 井出 雄二郎 | 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・助教 |
| 工藤 雅文 | 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科・医員 |
| 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

K, Sasaki H, Kobayashi J. Gen Thorac
Cardiovasc Surg. 2018 May;66(5):263-269.

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

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

国立循環器病研究センター・糖尿病・脂質代謝内科部長
細田公則

I. 緒言

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關与する因子の解明、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、その発症に關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

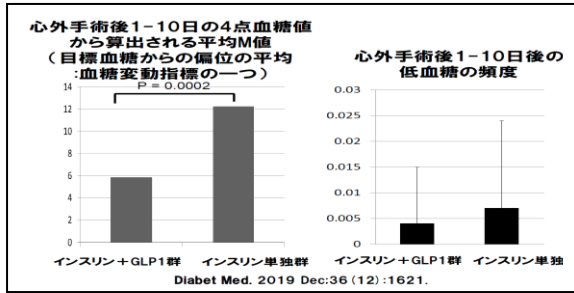
国循 糖尿病・脂質代謝内科外来糖尿病患者 300 名で、日常生活で2週間の血糖持続測定を行い、同時

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關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索予定である。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關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索する。

III. 結果

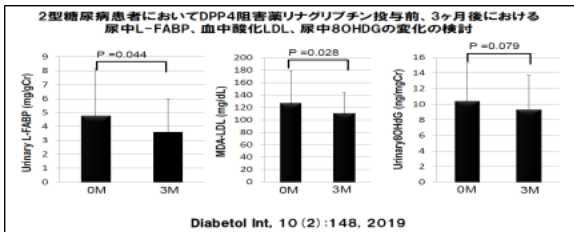
(1)最近心血管腎イベント改善が報告されつつあり、しかもその効果が平均血糖の指標である HbA1c とは独立である可能性が示唆される GLP-1 受容体作動薬投与のサロゲートエンドポイントの候補

心外周術期管理で低用量 GLP-1 受容体作動薬により、低血糖を増やさずに、血糖変動指標の一つで、目標血糖達成度の指標でもある平均 M 値が有意に低い事を示し、より血糖変動の少なく、目標血糖達成度の高い治療を行えることを示した世界初の報告である (Makino. Diabet Med. 2019)。



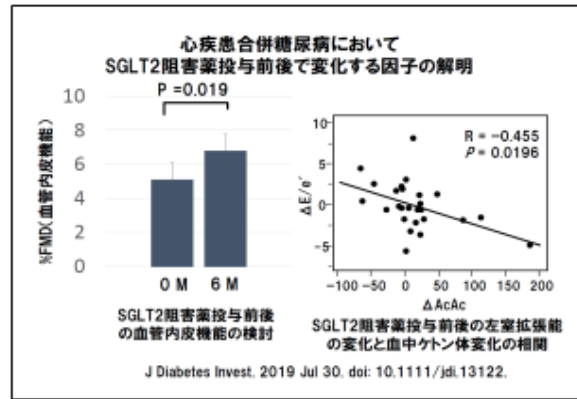
(2) GLP-1 や GIP から成るインクレチン等の分解酵素阻害薬で経口薬であり、HbA1c 改善作用はあるが、心血管腎イベント改善作用の未解明な DPP-4 阻害薬投与のサロゲートエンドポイントの候補

DPP4 阻害薬の抗酸化作用は基礎研究で報告されているが、臨床における効果はまだ十分に検証されていない。本研究で、2 型糖尿病患者への DPP-4 阻害薬リナグリプチン投与 3 ヶ月後での、腎尿細管障害マーカー尿中 L-FABP の有意な低下、酸化 LDL である MDA-LDL の有意な低下、酸化ストレスマーカーの尿 8OHdG の低下傾向が認められ、DPP4 阻害薬の糖尿病性腎臓病予防効果が期待できることを示した (Makino. Diabetol Int 2019)。



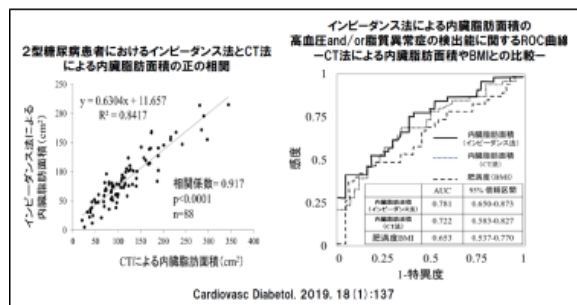
(3) 最近心血管腎イベント改善が多く報告されつつあり、しかもその効果が平均血糖の指標である HbA1c とは独立であると強く示唆される SGLT2 阻害薬投与のサロゲートエンドポイントの候補

心疾患合併糖尿病患者において SGLT2 阻害薬により血管内皮機能の改善が認められた。また左室拡張能の改善と血中ケトン体増加が関連することを見いだした。SGLT2 阻害薬において血中ケトン体増加と心機能改善効果が関連することを臨床的に示した報告はこれまでになく、SGLT2 阻害薬の心保護作用解明につながる可能性がある (Tochiya J Diabetes Invest 2019)。



(4) 研究代表者が開発してきたインピーダンス法により被曝無しで測定される内臓脂肪面積の測定機器 (薬事承認済) のサロゲートエンドポイントとしての意義の解明の一つとして、メタボリックリスクの高血圧 and/or 脂質異常症の検出能の検討を行う

2 型糖尿病患者でインピーダンス法による内臓脂肪面積は CT 法による内臓脂肪面積と高い相関を示した。高血圧 and/or 脂質異常症の合併の検出能を ROC 解析で比較した結果、検査としての性能の指標である ROC 曲線の AUC は、インピーダンス法による内臓脂肪面積測定装置は CT と同等であり、ハイリスク肥満としての内臓脂肪蓄積型肥満の病態を評価できることが明らかになり、非侵襲的で簡便な機器として CT の代替機器として有用であることを示した (Omura-Ohata Cardiovasc Diabetol. 2019)。



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 糖尿病・脂質代謝内科・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 ゲノム医療支援部・遺伝情報管理 室長 |
| 野口 倫生 | 国立循環器病研究センター バイオバンク・データリソース管 理室長 |

VII. 参考文献

- Tochiya M, Makino H, Tamanaha T, et al. Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes and heart diseases: A pilot study. *J Diabetes Investig.* 11(2), 400-404, 2020
- C Son, M Kasahara, T Tanaka, et al. Rationale, Design, and Methods of Study of Comparison of Canagliflozin vs. Teneagliptin against Basic Metabolic Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CANTABILE study): protocol for a randomized trial. *Diabetes Therapy* 11(1):347-358, 2020
- Y. Kataoka, K Hosoda, H Makino, et al. The efficacy of glyceic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression: rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL). *Cardiovasc Diagn Ther*, 9(5):431-438, 2019
- Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1):137. 2019
- Makino H, Tanaka A, Asakura K, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study). *Diabet Med.* 36(12):1621-1628, 2019
- Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb.* 26(8):679-687, 2019
- H. Makino, M. Matsuo, A. Hishida, et al. Effect of linagliptin on oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetol Int*, 10(2):148-152, 2019

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. 緒言

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 2020 年 2

月までに国内で 513 施設、58286 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、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。

今回の研究では長期成績開存に影響の大きいと考えられるタイプ 2 のメカニズムを解明すべく、すてんとグラフト留置後の大動脈瘤内の瘤内圧を後方指摘に解析し、瘤内圧低下に関わる因子を探求した。

II. 対象・方法

対象は 2017 年 10 月から 2018 年 11 月に Endurant または Excluder を用いて EVAR を施行した連続 55 例 (女性 12 例、平均年齢 80±6 歳)。endoleak 予防目的に瘤内に NBCA (n-butyl-2-cyanoacryl) を注入した 18 名は除外した。大腿動脈から瘤内に Parent Plus

45 を留置したままステントグラフトを展開し、瘤内圧を測定した。同時に前腕に留置した A line で体血圧を測定した。また、ステントグラフト留置後の DSA (Digital Subtraction Angiography) で type 2 endoleak の有無を評価した。Endurant および Excluder 群で、体血圧と瘤内圧の違いを paired t-test で評価した。その圧の差 (体血圧-瘤内圧) を t-test または Mann-Whitney U test を用いて 2 群で比較した。また、type 2 endoleak の頻度を Fisher test で評価した。p<0.05 を統計学的有意とした。

III. 結果

デバイス A では瘤内圧は収縮期圧が低下し、拡張期圧が上昇した (体血圧 vs. 瘤内圧 = 103±11 vs. 87±21 mmHg, p<0.01 [収縮期], 48±5 vs. 66±9 mmHg, p=0.02 [拡張期])。デバイス B でも収縮期圧が低下、拡張期圧が上昇し、平均圧が上昇した (100±17 vs. 72±11 mmHg, p<0.01 [収縮期], 53±8 vs. 56±9 mmHg, p=0.02 [拡張期], 70±9 vs. 63±9 mmHg, p<0.01 [平均])。

瘤内圧の収縮期と平均圧の低下はデバイス A より B で有意に大きかった (収縮期圧変化 [体血圧-瘤内圧]: A vs. B = 15.6±18.5 vs. 28.8±16.1mmHg, p=0.03、平均圧変化: A vs. B = 1.4±6.5 vs. 7.4±6.9mmHg, p=0.01)。また、デバイス B では直後の type 2 endoleak の頻度が有意に高かった (A vs. B = 20%[4/20] vs. 53%[9/17], p=0.047)。また術中の圧モニタの観察でもデバイス A は比較的収縮期圧の波形が保たれていたのに対して、デバイス B では厚波形は収縮気圧が平坦化していた。

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。今回の研究においてはデバイス A は術後にタイプ4のエンドリークを生じやすい構造上の都合から瘤内圧が急激に減少しづらく大動脈分枝からの急激な逆流が生じにくく、タイプ2 円度リークが結果的に少ないということにつながったのではないかと推定される。このようにデバイス間での瘤内圧の変化と把握することでより症例選択を容易にし、長期成績の改善に寄与できる可能背を示唆できたと考えた。

V. 結論

瘤内圧をデバイスごとに検討することで症例選択を容易にし、長期成績に寄与できる可能性を示唆し得た。今後はステントグラフト内槍術実施時の同時試行手技などの選択にも寄与できるよう検討を進めたい。

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
太田靖利 国立循環器病研究センター
放射線部・医長
西井達矢 国立循環器病研究センター
放射線部・医長
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
森田佳明 国立循環器病研究センター
放射線部・客員研究員
河野 淳 国立循環器病研究センター
放射線部・客員研究員

VII. 参考文献

1) Iwakoshi S, Dake M.D, Irie Y, Katada Y, Sakaguchi S, Hongo N, Oji K, Fukuda T, Matsuda H, Kawasaki R, Taniguchi T, Motoki M, Hagihara M, Kurimoto Y, Morikage N, Nishimaki H, Sueyoshi E, Inoue K, Shimizu H, Ideta I, Higashigawa T, Ikeda O, Miyamoto N, Nakai M, Nakai T, Ichihashi S, Inoue T, Inoue T, Yamaguchi M, Tanaka R, Kichikawa K. Management of Renal Arteries in Conjunction with Thoracic Endovascular Aortic Repair for Complicated

Stanford Type B Aortic Dissection: The Japanese Multicenter Study (J-Predictive Study). Dec 10, 2019

- 2) Hori, Y, Nishii, T, Kono, A, K, Ohta, Y, Inoue, Y, Omura, A, Seike, Y, Uehara, K, Matsuda, H, Fukuda, T. Does Endovascular Abdominal Aortic Repair Change Psoas Muscle Volume? *Ann Vasc Surg.* Oct15, 2019
- 3) Omura A, Matsuda H, Fukuda T, Nomura Y, Kawasaki R, Murakami H, Yamada A, Gan K, Mukohara N, Kobayashi J. Midterm outcomes of thoracic endovascular repair for uncomplicated type B aortic dissection with double-barrel type. *Gen thorac Cardiovasc Surg.* Apr30, 2019
- 4) Seike Y, Matsuda H, Fukuda T, Hori Y, Inoue Y, Omura A, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. Is debranching thoracic endovascular aortic repair acceptable as the first choice for arch aneurysm in the elderly? *dagger. Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 29(1),101-8. 2019.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.*
- 9) 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
- 10) 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.
- 11) 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.

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・心臓血管外科部門長

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、カテーテルで弁置換を行う TAVI (transcatheter aortic valve implantation) 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手術は 2004 年から行っていたが、ロボット補助下僧帽弁形成術は 2018 年 4 月に保険収載された [1]。この研究ではロボットを MICS と比較することにより、その有用性を研究した。

II. 対象・方法

【対象】

対象は 2011 年より 2020 年 3 月まで、僧帽弁閉鎖不全症に対して、僧帽弁形成術を施行した 763 例中、正中切開、弁置換を併施した症例を除く、335 例 (図 1)。

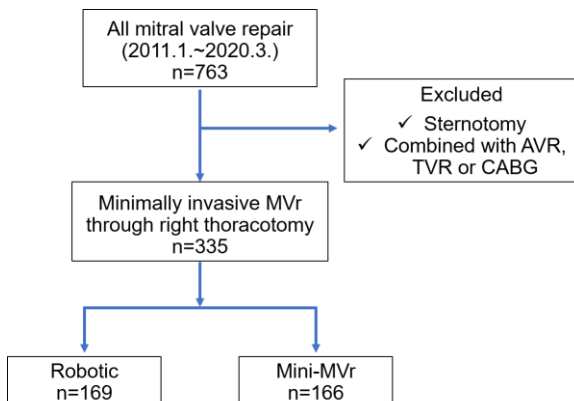


図 1：患者選択のフローチャート

図 2 に示すように、徐々にロボットや MICS で手術を行う割合が増加し、正中切開 (sternotomy) の割合が減少。特にロボットが保険適応となって以来、さらに減少した。ロボット補助下僧帽弁形成術を施行した 169 例 (robotic 群) とロボットを用いずに直達下に僧帽弁形成術を施行した 166 例 (Mini-MVr 群) を比較した。

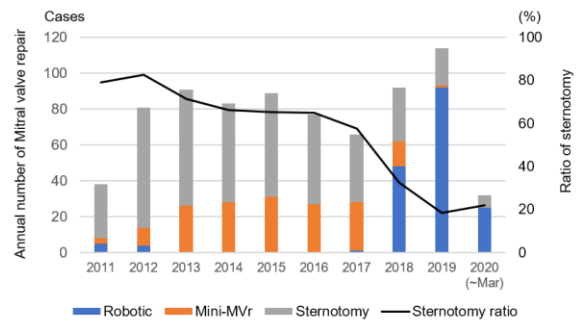


図 2：各年の手術数と正中切開の割合

表 1：患者背景

| Variables | Robotic (n=169) | Mini-MVr (n=166) | p value |
|------------------------------------|-----------------|------------------|---------|
| Male | 106 (62%) | 119 (72%) | <0.01 |
| BSA (m ²) | 1.65±0.25 | 1.70±0.18 | 0.09 |
| Age (year) | 61±14 | 55±11 | <0.01 |
| HT | 68 (40%) | 71 (43%) | 0.67 |
| HL | 45 (26%) | 43 (26%) | 0.85 |
| DM | 8 (4.7%) | 12 (7.2%) | 0.14 |
| %FEV ₁ <70 | 25 (15%) | 6 (3.6%) | <0.01 |
| Location of prolapse (Type 2 only) | | | |
| Anterior | 58 (34%) | 33 (20%) | <0.01 |
| Posterior | 127 (75%) | 131 (79%) | 0.41 |
| Bileaflet | 29 (17%) | 8 (5%) | <0.01 |
| Commissure | 25 (15%) | 26 (16%) | 0.82 |

表 1 に示すように、robotic 群の方が有意に高齢で、呼吸機能の悪い症例が多かった。病変は robotic 群で前尖病変や両尖病変が有意に多かった。

【手術】

手術は表 2 に示すように、robotic 群で人工腱索を用いる形成方法が多用された。併施手術はメイズ手術と三尖弁形成術であるが、robotic 群で有意に多く行われた。人工心肺時間や大動脈遮断時間には大きな差は認めなかった。

表 2：手術

| | Robotic (n=169) | dv-MICS (n=166) | p value |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Type of mitral valve repair | | | |
| Triangular resection | 47 (28%) | 137 (83%) | <0.01 |
| PTFE Artificial chordae | 111 (66%) | 26 (16%) | <0.01 |
| Annuloplasty | 169 (100%) | 166 (100%) | |
| Prosthesis size | 30.9±2.1 | 30.3±2.1 | 0.01 |
| Concomitant procedures | (n=51, 30%) | (n=24, 14%) | |
| Isolated mitral valve repair | 118 (n=118) | (n=142) | |
| Operation time (min) | 201±66 | 228±49 | <0.01 |
| CPB time (min) | 119±51 | 121±34 | 0.64 |
| ACC time (min) | 81±35 | 84±22 | 0.42 |

III. 結果

手術死亡や脳梗塞は両群で認めず、は正中切開への conversion は robotic 群で 2 例で、Mini-MVr 群で 1 例であった (表 3)。入院中の再形成術は robotic 群で 2 例で、Mini-MVr 群で 1 例であり、すべて溶血が原因であった。ICU 滞在期間、入院日数にはあまり大きな違いはなかった。

表 3：術後経過

| | Robotic (n=169) | dv-MICS (n=166) | p value |
|--|-----------------|-----------------|---------|
| Early death (In hospital or 30 days) | 0 | 0 | |
| Re-surgical intervention during the stay | 2 | 1 | 0.57 |
| ICU length of stay (days) | 1.8±0.9 | 1.6±0.8 | 0.12 |
| Hospital length of stay (days) | 8.1±3.2 | 7.5±1.7 | 0.04 |
| Complications | | | |
| Heart failure (Mechanical support) | 2 | 0 | 0.15 |
| Stroke | 0 | 0 | |
| Sternotomy conversion | 2 | 1 | 0.57 |

また、術後のエコー検査では、僧帽弁逆流の程度は、両群ともに平均 0.3 (0-4 段階評価) (表 4) で、平均圧格差は robotic 群で 2.4mmHg、Mini-MVr 群で 2.7mmHg であった。

表 4：術後エコー検査結果

| post-op echocardiogram | Robotic (n=169) | dv-MICS (n=166) | p value |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| MR (0-4) | 0.3±0.6 | 0.3±0.5 | 0.8 |
| LVDd (mm) | 50±5 | 50±6 | 0.34 |
| LVDs (mm) | 36±5 | 37±6 | 0.24 |
| LAD (mm) | 41±8 | 40±7 | 0.25 |
| TRPG (mmHg) | 23±7 | 20±7 | <0.01 |
| EF (%) | 49±10 | 47±11 | 0.21 |
| Mean pressure gradient (mmHg) | 2.4±1.0 | 2.7±1.3 | 0.03 |

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。MICS 手術と同様にロボット手術ではと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]。また、前尖病変や両尖病変など従来形成術が難しいとされていた病変が robotic 群では多かったが、良好な成績を示した。

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あった[5]。その後海外では多くのシリーズが報告され[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]。また、経験とともに複雑な病変に対しても施行可能であることが示されており、当施設でも同様の傾向にあると考えられた[10,11]。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[12]。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[13]。当院での 2019 年の症例数は 96 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
 福島五月・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
 矢嶋真心・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
 角田宇司・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) Loulmet DF, Ranganath NK, Neuburger PJ, et al. Can complex mitral valve repair be performed with robotics? An institution's experience utilizing a dedicated team approach in 500 patients†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):470-478.
 - 11) Suri RM, Dearani JA, Mihaljevic T, Chitwood WR, Murphy DA, Trento A, et al. Mitral valve repair using robotic technology: Safe, effective, and durable. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1450-1454.
 - 12) Moss E, Halkos ME. Cost effectiveness of robotic mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6(1):33-37.
 - 13) 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.

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

— 左室型単心室に対する心室中隔造設術の功罪について —

国立循環器病研究センター・小児心臓外科部長
市川 肇

I. 緒言

近年、先天性心疾患の中でも最も重症な単心室症の生存率はフォンタン型手術の成績が向上したことにより高いものになった。しかしながらその長期予後の QOL は健常人と同等とは言えず、また肝障害、不整脈、低心拍出症候群が顕著になることにより問題は多い。一方過去にフォンタン手術の死亡率が高かった時代に行った心室中隔造設術はやはり死亡率は高く、技術的にも困難であったが、生存者の QOL はフォンタン型手術後患者のそれを凌駕するものである。これら左室型単心室に対する心室中隔造設術（二心室修復）の遠隔期の予後について検討した。この事業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している。

背景

心室中隔造設術は 1956 年に Mayo クリニックで行われたが¹⁾、その死亡率の高さと技術の複雑さで²⁾、フォンタン手術が第一選択となるようになり、心室中隔造設術はあきらめられた術式となったものの³⁾、その遠隔期の血行動態のフォンタンに対するの優位性は示されていた⁴⁾。フォンタン手術の長期遠隔期における様々な問題^{5,6)}が明らかになってきており、期待されたよりも良いもの

ではないとの認識は一般的なものとなった。当センターでも⁷⁾ 1994 年以降心室中隔造設術は行われなくなったが、良好な結構お胴体を遠隔期に示す生存者が存在することよりその詳細について検討するに至った。

II. 対象・方法

患者: 1978 年から 1994 年の間に 22 名の左室型単心室症（両側房室左室挿入：DILV）患者に対して心室中隔造設術（Ventricular Septation: VS）が行われた。内訳は 12 名が {S, L, L}、6 名が {S, D, N} 2 名が {S, D, D} 1 名が {S, D, L}、1 名が {S, L, D} であった。

VS 前の姑息手術は肺動脈絞扼術 8 名、ブラロックトローシッヒシャント術が 3 名、大動脈縮窄症修復術が 1 名に行われていた。VS 手術時年齢は平均 4.2 歳（1 から 23 歳）であった。術後の心臓カテーテル検査は術後平均 5.3 年の時点で行われた。（表 1）

手術術式: 2 名を除いては VS 手術は径右心房、右側房室弁を介して行われた。心室中隔造設用の材料は 12 名でダクロン繊維が、5 名では ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) のパッチが、2 名ではダクロン繊維にグルタルアルデヒド処理済み馬心膜を合わせたものが、1 名ではグルタ

ルアルデヒド処理済み馬心膜のみが、1名ではグルタルアルデヒド処理済み牛心膜のみが、1名では ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) とグルタルアルデヒド処理済み馬心膜を合わせたものが使用された。併施された手技としては右室流出路再建術が 5 名、BVF 拡大術が 2 名、ペースメーカー植え込み術が 2 名、大動脈スイッチ手術が 1 名、左側房室弁形成が 1 名で行われた。

表 1 患者背景

| 項目 | ()内は%または範囲 |
|---------------------------------------|---------------|
| 性別 | 男 14: 女 8 |
| VS時の年齢 | 4.2 (1-23) |
| 房室・心室大血管関係 | |
| {S,L,L} | 12 (55) |
| {S,L,N} [{S,D,D (spiral)}] | 6 (27) |
| {S,D,D} [{S,D,D (Tranpositoin)}] | 2 (9) |
| {S,D,L} | 1 (4.5) |
| {S,L,D} | 1 (4.5) |
| VS前の姑息術 | |
| 肺動脈絞扼術 | 5(23) |
| BTシャント術 | 2(9) |
| 大動脈縮窄症修復術 | 1(4.5) |
| 術前カテーテル検査 | |
| 心係数 | 3.0 (1.4-4.9) |
| 左室拡張末期容積 (正常比%) | 240 (125-315) |
| 左室拡張末期圧 | 6(0-10) |
| 左室駆出率 | 68 (54-73) |
| 肺対体血流比 | 2.2 (0.8-6.7) |
| 肺血管抵抗 (WU/m2) | 2.4 (1.4-9.0) |
| 中心静脈圧 | 2.5 (0-6) |
| 併施手術 | |
| 右室流出路形成術 | 5 (23) |
| ペースメーカー 植え込み術 | 4 (18) |
| 心室中隔欠損 (Bulboventricular Foramen) 拡大術 | 2 (9) |
| 動脈スイッチ手術 | 1 (4.5) |
| 僧帽弁形成 | 1 (4.5) |

注釈 S:Situs Solitus, L: L-loop (左方ループ心), D: D-loop (右方ループ心) BT: プラロクトーシツヒシャント、Bulboventricular Foramen: 左室と痕跡的右室の間の心室間交通孔

検討方法: 後ろ向き一施設試験であり、以下の項目を検討した。1) カプランマイヤー法で産出された生存率、再手術回避率、2) 平均術後 25.5 年の心臓カテーテル検査で評価された心機能、3) 8 名の術後平均 30 年の現在の生活状況などについて検討した。

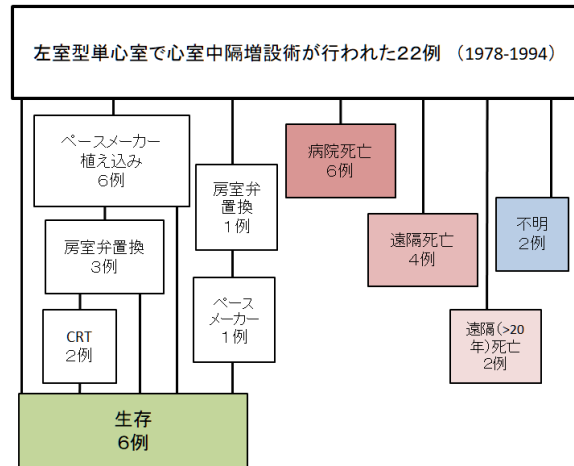


図 2

III. 結果

22 人中 20 人、91% で追跡が可能であった。平均追跡期間は 14.7 年 (0-39 年) であった。全体の心室中隔造設術後 10 年、20 年、30 年の生存率はそれぞれ 54%、54%、49% であった (図 1 A)。8 名が現時点で生存しており、当センターで追跡中である。(図 2) 全体で 6 例が術後病院内死亡しており、主には術後の通信拍出症候群が死因である。遠隔期死亡は 6 例あり、そのうち 4 例が術後 10 年以内の死亡であったが、2 例では 20 年以上生存後の死亡であり、

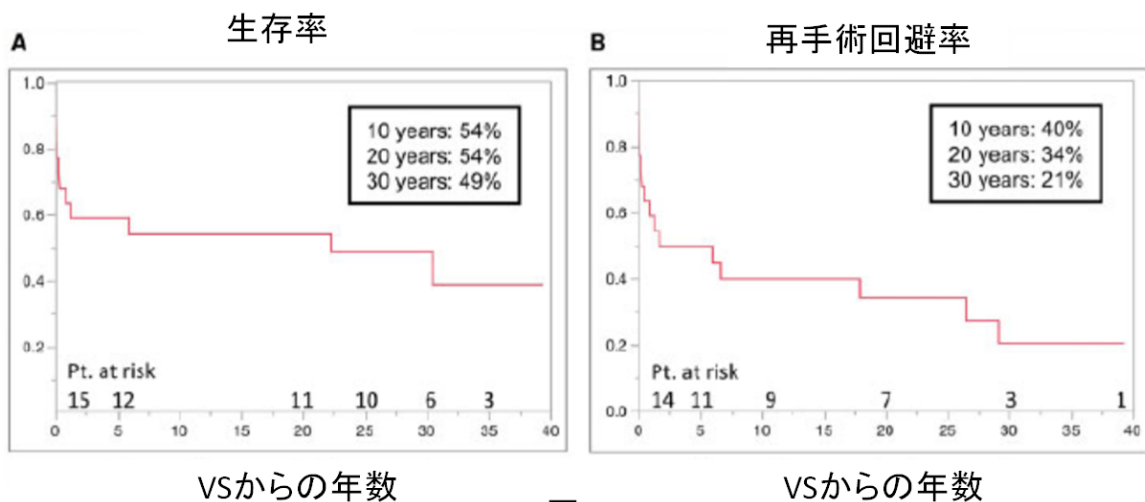


図 1

表2: 有意な房室弁閉鎖不全を呈した症例

| 患者 | 診断 | 逆流した弁 | 逆流 | VSから房室弁閉鎖不全までの期間(年) | タンパク漏出性胃腸症 | 転帰 |
|----|-----------|------------------|-------------|---------------------|------------|-----------|
| A | {S, L, L} | TR (SV) | +(TVR x 3) | 6.6 | + | 生存 |
| B | {S, L, L} | TR (SV) | + | 17.9 | - | 死亡(30年後) |
| C | {S, L, L} | TR (SV) | + | 26.5 | - | 生存 |
| D | {S, L, L} | MR (PV) | - | 29.1 | - | 生存 |
| E | {S, L, L} | MR (PV) | +(MVR, TVR) | - | - | 死亡(5.9年後) |
| F | {S, D, N} | MR (SV), TR (PV) | - | 0.46 | - | 生存 |
| G | {S, D, N} | TR (PV) | - | - | + | 死亡(22年後) |

その死因は1例では肝細胞癌、1例ではタンパク漏出性胃腸症と不整脈であった。

心室中隔造設術の術後10年、20年、30年の生存率と再手術回避率はそれぞれ40%、34%、21%であった(図1b)

7例で有意な房室弁閉鎖不全を認めたため(表2)全体で5例で房室弁の人工弁置換術が必要であった。生存例8例中では4例で弁置換が行われている。{S, L, L} 4例と {S, D, N} の1例で左側の房室弁置換が行われた。今回の症例中で {S, D, N} の6例中5例では左側房室弁閉鎖不全は認めなかった。

表3: 最近の心臓カテーテル検査結果 7例

| 項目 | 中央値(範囲) |
|-----------------------------|---------------|
| VS手術からカテーテル検査までの年数 | 25.5 (18-30) |
| 心係数(L/min/m ²) | 2.6 (2.1-3.4) |
| 左室拡張末期容積指数(正常値に対する割合%) | 109 (0-155) |
| 左室拡張末期圧(mmHg) | 7 (4-11) |
| 左室駆出率(%) | 50 (27-63) |
| 右室拡張末期容積指数(正常値に対する割合%) | 61 (39-66) |
| 右室拡張末期圧(mmHg) | 7 (7-10) |
| 右室駆出率(%) | 53 (31-66) |
| 肺血管抵抗指数(WU/m ²) | 1.7 (1.5-2.4) |
| 中心静脈圧(mmHg) | 6 (4-11) |

8例の生存者では7例が術後にペースメーカー植え込み術が必要となった。内訳は心室中隔造設術後に6例が完全房室ブロック、1例が洞機能不全症候群であり、そのうち1例は遠隔期の房室弁置換術の術後にペースメーカーが必要となった症例であった。またこのうち2例では心室間非同期の症状が著明となったためペースメーカーを

心室再同期用(CRT)ペースメーカーにアップグレードが必要であった。

遠隔期の血行動態。

8名の生存者のうち7名で心臓カテーテル検査を行うことができ、心室中隔造設術から平均25.5年に検査を行った(表3)。心係数の中央値は2.6 L/min/m² (2.1-3.4 L/min/m²)であった。左室拡張末期圧は7 mmHg (4-11) 左室駆出率(%)は50% (27-63)、右室駆出率(%)は53% (31-66)、中心静脈圧6 mmHg (4-11)であった。心室間裂隙様の所見が造設した心室中隔に一致して認められた(図3)。心室中隔造設に使用された材料に関してはダクロン繊維を用いた最長生存者においては右室側に変移し、その部分で固定されていて、遠隔期の心臓エコー検査においては右室に向かって凸になっている。

しかしながら ePTFE あるいはダクロン繊維とウマ心膜を用いたものでは心室中隔の奇異運動が認められ、これは持続していた。

左室駆出率が40%以下のものは一例認められた(表1の患者A,または表4の患者7)。本患者の心係数は2.3 l/min/m², 中心静脈圧は10 mmHg、左室拡張末期圧は7 mmHgであった。当患者は3階の三尖弁置換術を受けているが、現在はタンパク漏出性胃腸症を発症している。肺血管抵抗が4WU/m²以上の患者は認められなかった。

生存者の現況

生存者の臨床的状況を表4に示す。最近の外來受診時の年齢の平均は36歳(29-43歳)で平均追跡期間は30年(26-39年)である。NYHA機能分類ではクラス1が5人、クラス2が2人、クラス3が一人であった。投薬内容はベータブロッカー内服が5人、ACE阻害薬内服が2人であった。すべての患者において最大酸素摂取率をトレッドミル検査によって測定し、平均20.4 ml/kg/min(16-35 ml/kg/min)であった。平均の最大心拍数は135/分(101-166)であった。

血清中のナトリウム利尿性タンパクの平均は75 pg/ml(25-113 pg/ml)であった。7人が就業中であった。

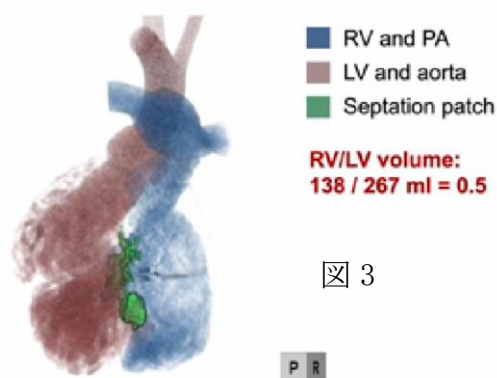
IV. 考 察

遠隔期に房室弁人工弁置換やペースメーカー植え込みが必要になることがあるものの、今回の検討で{S, L, L}の12名中3名、{S, D, N}の6名中4名、{S, D, D}の2名中1名が現在まで生存していることを示した。最短でも26年の追跡期間があり、5名はNYHAクラス1で生活している。心臓カテーテル検査を行わなかった1名は全く症状が無く、最大酸素摂取量は正常の93%であった。そのほかの7名では3名で中心静脈圧が5 mmHg以下であり、3名が心係数3.0 l/min/m²以上で、3名では左室拡張末期圧が5 mmHg以下であった。

今回の症例群において4例の{S, L, L}の患者と1名の{S, D, N}の患者では房室弁人工弁置換が必要であった。半面この1例の術直後に左側房室弁置換を必要とした1例の{S, D, N}症例を除くと残りの6名の{S, D, N}の患者では遠隔期にも左側房室弁の閉鎖不全は認めなかった。心室中隔造設のパッチ縫着による房室弁下支持組織への介入が房室弁に悪影響を及ぼす可能性があるものの、体心室房室弁を僧帽弁とすることがで

きた{S, D, N}症例においては体房室弁が三尖弁になった{S, L, L}に比べて房室弁機能はより良好であった。{S, L, L}は心室中隔造設術には最も適しているとされてはいるが、以上のような問題もあることが明らかになった⁸⁾。

心室中隔造設術の遠隔期において心室中隔のパッチの前方から心尖部に向けての左室の筋肉が発達し、固有の心室中隔のごとく心室間裂隙も生じることが報告されていて^{9,10)}、これが心室機能の保持に寄与していると考えられる。一方で心



室中隔造設に用いるパッチは大きいのでそれが心室機能を低下させるという報告もあり¹¹⁾、実際今回の症例でも左室の駆出率は正常よりやや低値である。

心室中隔造設に用いるパッチの材料も上に述べた理由から心室間相互作用に大きく寄与する。以前の報告では新しくできた心室中隔を拡張期に左室側に凸にするためには右心室側のコンポーネントの拡張末期圧が左室側の拡張末期圧より高くないといけないとされている。であるから心室中隔造設術の適応として術後に右心側の圧が高くなるような肺高血圧が残存することが予想されたり、極端な心室筋肥大があるような症例は好ましくないとされている⁹⁾。ePTFEが現時点では好ましいと考えられるが将来的には三次元デザインの生体材料や再生医療で作られた組織が期待される。

長期生存者では左心室の容積は術後に機能的に問題なく経過しているものの理想的な右心室

表4: 個々の166患者の現在の状態 8例

| 患者 | 診断 | 年齢 | 追跡期間 (年) | PMI/CRT AVVR L/R | CVP (mmHg) | LVEDP (mmHg) | CI (l/min/m ²) | Peak VO ₂ /HR (ml/kg/min)/(bpm) | BNP (pg/ml) | 内服薬 | 就労 | NYHA |
|----|-----------|----|-------------|------------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|---|-------------|-----|------------|----------|
| 1 | {S, D, N} | 43 | 39.2 | +/- | -/- | 5 | 11 | 2.6 | 31.7/155 | 76 | 心以外 | 正規雇用 I |
| 2 | {S, D, N} | 37 | 31.3 | +/+ | +/+ | 4 | 4 | 3.2 | 16.4/101 | 86 | 利尿剤・BB・ARB | 正規雇用 I |
| 3 | {S, D, N} | 35 | 30.8 | +/- | -/- | 11 | 8 | 2.1 | 19.5/134 | 113 | 心以外 | 正規雇用 I |
| 4 | {S, D, N} | 29 | 26.3 | -/- | -/- | なし | なし | なし | 36.0/126 | 32 | BB | 正規雇用 I |
| 5 | {S, L, L} | 39 | 35.0 | +/- | -/+ | 4 | 5 | 2.4 | 19.7/136 | 25 | 利尿剤・ARB | 主婦 III |
| 6 | {S, L, L} | 32 | 29.3 | +/- | +/- | 7 | 8 | 3.2 | 21.2/160 | 73 | BB・ACEI | 非正規雇用 II |
| 7 | {S, L, L} | 37 | 26.6 | +/+ | +/- | 10 | 7 | 2.3 | 16.9/113 | 71 | 利尿剤・BB・ARB | 無職 II |
| 8 | {S, D, D} | 34 | 29.3 | +/- | -/- | 6 | 5 | 3.4 | 29.4/166 | 83 | BB・ACEI | 非正規雇用 I |

ACEI: アンジオテンシン転換酵素阻害薬; ARB: アンジオテンシン受容体阻害薬; AVVR L/R: 左(L)または右(R)の房室弁人工弁置換術; BB: ベータ遮断薬; BNP: 脳由来ナトリウム利尿タンパク; CI: 心係数; CRT: 心臓再同期両方; CVP: 中心静脈圧; D(2番目): 右方ループ心室; D(3番目): 右配置大血管; HR: 心拍数; L(2番目): 左方ループ心室; L(3番目): 左配置大血管; LVEDP: 左室拡張末期圧; N: 正常配置大血管; NYHA: ニューヨークハートアソシエーション分類; PMI: ペースメーカー植込込み; S: 内臓正常位; VO₂: 最大酸素摂取量

のサイズにおいてはまだ問題が残る。中澤らは⁹⁾生存例の術後の右心室と左心室の拡張末期容積は正常予測値の82%と153%であり、心係数保たれていたと報告していて、理想的な血行動態を得るためには左右の心室を均等に割けず、右左の比を4対6にするべきであると結論している。しかしながら我々の症例では2例において術後にタンパク漏出性胃腸症を発症しており、そのうち1例は右心不全にて死亡した。この2例とも狭小な拘束気味な肺動脈心室(右側心室)であり、数回の右側房室弁の置換術を閉鎖不全と狭窄のために余儀なくされている。別の患者(表4の3番目の患者)では両側の房室弁に閉鎖不全はないものの右側心室の拡張末期容積が34.8 ml/m²と正常の31%しかなく、そのため心係数は2.0 l/min/m²と低値にとどまっている。造設された心室中隔が徐々に右側にシフトしていき固定されることが右側の房室弁の機能不全と右心不全に関与しているかもしれない。その結果としてタンパク漏出性胃腸症がフォンタン手術遠隔期患者と同様に起こっている¹²⁾。

我々の施設で心室中隔増設術が行われた当時は2次元のみの画質の悪い超音波検査と2方向の心室造影のみが解剖を評価する手段であった。最終的な詳細な解剖は手術中に術者一人が右心房からの限られた視野で確認できるのみであった。よ

って外科医はその場で限られた大動脈遮断時間内に分割する縫合ライン、パッチの大きさ、形状を決定しなくてはならなかった。当時の術後の死亡の原因としてはやはり低心拍出症候群がしばしば見られた。現代であれば三次元プリンターを用いた心臓モデルを術前に作成することで術前に縫合ラインやパッチの形状を大きな左室切開から内部を観察しながら決定することができるのみならず、右心房からのアプローチでどのようにそのパッチを縫着するかシミュレーションを何度でも行うことができる¹³⁾。こういった術前シミュレーションは特に左室型単心室二房室弁挿入の中でも{S, D, N}のような三尖弁から痕跡的右室を超えて向こうの左心室の中を観察することが困難であり、通常心室中隔造設が難しい症例においてより効果があるであろう。

最近{S, D, D}の左室型単心室二房室弁左室挿入の患者においてフォンタン循環から大動脈スイッチ手術と大動脈弁下狭窄の切除を併用して心室中隔造設術により二心室循環に転換できたという症例が報告された¹⁴⁾。たとえ多少の房室弁閉鎖不全があったとしても通常のフォンタン循環では体心室の容量は正常に比して低下するが、この症例では転換後十分な容量と良好な心機能が三次元CT検査にて確認されている。現代においては左室型単心室で二房室弁左室挿入の

場合フォンタン型手術を目指すのが第一選択となっているが、このような心室中隔造設術で二心室修復を目指す方針も一つのオプションとなりうる可能性がある。

本研究の限界

後方視的研究であり、症例数も多くない一施設研究であること、統計学的処理がなされないサンプルサイズであることなどがあげられる。また 40 年以上にわたる期間の研究であるため、術前の血行動態のパラメーターなどの情報が減退のものほど詳細でないこと、早期死亡例の詳細な経過などが無いことがこの研究の限界と考えられる。

V. 結論

左室型単心室二房室弁左室挿入に対する心室中隔造設術後遠隔期に低い中心静脈圧と心拍出量を維持している患者群が存在する。この遠隔成績は術前の詳細な解剖の評価と手術の計画を立てることで向上すると考えられる。フォンタン手術による一心室修復が第一選択ではあるものの、心室中隔造設術というオプションは考慮されるべきである。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

1) McGoon DC, Kanielson GK, Ritter DG, Wallace RB, Maloney JD, Marcelletti C. Correction of the univentricular heart having two atrioventricular valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:218–26.

2) Feldt RH, Mair DD, Danielson GK,

Wallace RB, McGoon DC. Current status of the septation procedure for univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:93–7.

3) Jonas RA. Fontan or septation: when I abandon septation in complex lesions with two ventricles. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009;12:94–8.

4) Alsoufi B, McCracken C, Kanter K, Shashidharan S, Kogon B. Current results of single ventricle palliation of patients with double inlet left ventricle. *Ann Thorac Surg* 2017;104:2064–71.

5) John AS, Johnson JA, Khan M, Driscoll DJ, Warnes CA, Cetta F. Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 54–62.

6) Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA et al. 40-year follow-up after the Fontan operation: long-term outcomes of 1,052 patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1700–10

7) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, Nii M, Wakisaka Y, Yagihara T et al. Comparison of late post-operative cardiopulmonary responses in the Fontan versus ventricular septation for double-inlet left ventricular repair. *Am J Cardiol* 2007;99:1757–61.

8) Kurosawa H, Arai T, Imai Y, Matsumura G. Ventricular septation for double inlet left ventricle. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3: 337–43.

9) Nakazawa M, Aotsuka H, Imai Y, Kurosawa H, Fukuchi S, Satomi G et al.

- Ventricular volume characteristics in double-inlet left ventricle before and after septation. *Circulation* 1990;81:1537–43.
- 10) Chiu IS, Chen SJ, Lee ML, Wu MH, Anderson RH. Spiral ventricular septation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:718–19.
 - 11) Matsuhisa H, Yoshimura N, Higuma T, Misaki T, Onuma Y, Ichida F et al. Ventricular septal dysfunction after surgical closure of multiple ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 2013;96:891–7.
 - 12) Ono S, Ohuchi H, Miyazaki A, Yamada O. Comparison of clinical profiles in patients with protein-losing enteropathy with and without Fontan circulation. *Pediatr Cardiol* 2018;39:1290–8.
 - 13) Hoashi T, Ichikawa H, Nakata T, Shimada M, Ozawa H, Higashida A et al. Utility of a super-flexible three-dimensional printed heart model in congenital heart surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2018;27:749–55.
 - 14) Huang SC, Chen SJ, Wang YC, Huang CH, Chiu SN, Chen YS. Arterial switch, ventricular septation, and Fontan takedown for double inlet left ventricle. *Ann Thorac Surg* 2018;106:e159–62.

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・輸血管理部長
吉谷 健司

I. 緒言

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

今回我々は、これまでに精度の高さが証明されているNIRO-NX200 (TOI) と O3 (rSO2) の値を比較検討することにした。

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を測定する。CTEPHで血栓摘除を行う場合は、体温を18度まで下げて20分前後の循環停止下に血栓摘除を行う。その間、rSO2低下と上昇を繰り返す。人工心肺中に、rSO2を記録しNIRO-NX200とO3が同等の変化を示すかを比較検討する。

III. 結果

CTHPH3例について検討した。循環停止は合計15回行われた。左右2チャンネルでデータ収集を行い、合計30点でデータの比較を行った。NIRO-NX200、O3ともに循環停止時には値が低下するが、その変化が同等であるかを検討した。左側前頭部をCH1、右側前頭部をCH2とした。NIRO-NX200で測定される局所脳酸素飽和度はTissue Oxygen Index (TOI)、O3で測定される局所脳酸素飽和度はrSO2として、典型的な変化を図1に示す。

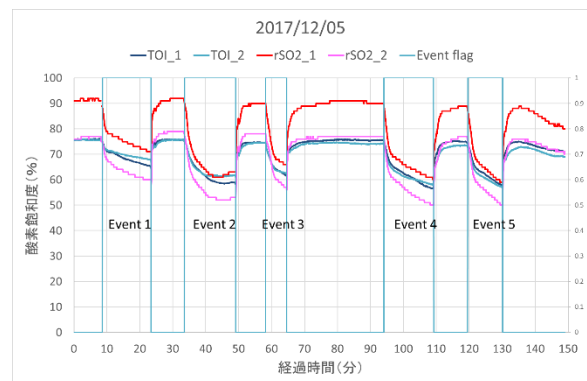


図1 循環停止時の局所脳酸素飽和度の変化

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

表1 TOI、rSO2の循環停止前、循環停止後の変化

| | 循環停止前 | 循環停止 | P値 |
|----------|----------|----------|--------|
| TOI Ch1 | 78.0±8.2 | 58.1±7.5 | <0.001 |
| TOI Ch2 | 80.0±4.7 | 61.1±4.6 | <0.001 |
| rSO2 Ch1 | 81.4±8.3 | 58.1±7.2 | <0.001 |
| rSO2 Ch2 | 83.1±5.5 | 56.9±5.0 | <0.001 |

表1に示したように、TOI、rSO2ともに循環停止時には有意に著明な低下を示した。

TOIとrSO2の循環停止前と循環停止後の変化率をCh1とCh2とで比較した。

表2 循環停止前と循環停止時の変化率

| | TOI | rSO2 | P値 |
|-----|----------|----------|--------|
| CH1 | 25.6±4.9 | 28.7±3.9 | 0.026 |
| CH2 | 23.3±5.7 | 31.5±5.1 | <0.001 |

変化率は25.6%~31.5%とばらつきがあるため、TOIとrSO2では有意な変化を認めた。

また、TOIとrSO2の変化をグラフにしたものを以下に示す。

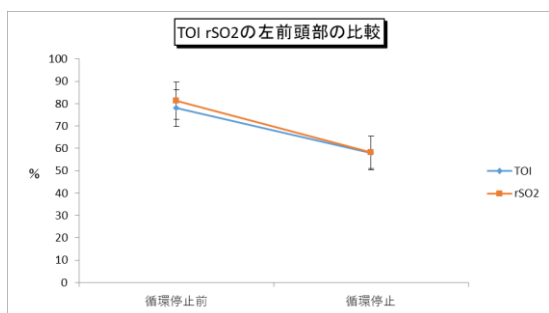


図2 TOIとrSO2の左前頭部の変化

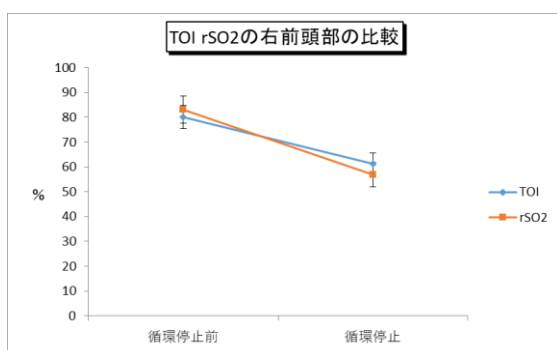


図3 TOIとrSO2の右前頭部の変化

図2と図3に示したように、循環停止前から循環停止までの変化はほぼ同等であった。TOIの変化とrSO2の変化を繰り返しのある2元配置分散分析を行ったところ、右、左前頭部の双方で変化には有意差を認めなかった。(p=0.54, p=0.69)

IV. 考察

図1に示したように、TOIとO3はほぼ同等の変化を示した。一方で、これまで示されているように、値自体は同等ではなく、変化を見た際には同等の変化を示した。

V. 結論

TOIとrSO2は循環停止時に、測定値は異なるものの、変化としては同等であった。

VI. 研究協力者

大西佳彦・国立循環器病研究センター・手術部長
 月永晶人・国立循環器病研究センター・麻酔科医師
 下川 亮・国立循環器病研究センター・麻酔科医師
 前川真基・国立循環器病研究センター・麻酔科医師
 吹田真一・国立循環器病研究センター・麻酔科医師

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.

近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の 精度に関する研究

国立循環器病研究センター・輸血管理部長
吉谷 健司

I. 緒言

局所脳酸素飽和度の測定は現在、日本では5機種が使用可能であるが、アルゴリズムが公開されているのは2機種のみで、その中でも NIRO-200NXX (浜松ホトニクス社、浜松、日本) は精度が高いとされている。1-2) しかし、NIRO-200NX は販売から10年が経過し、後継機種の開発も進んでいる。今回、我々は、後継機種のプロトタイプ (NIRO on) を入手予定で、組織脳酸素飽和度 (Tissue Oxygen Index : TOI) の精度向上 (SN 比の向上、サンプリングレートの向上) および、近赤外線分光法を用いた脳血流 (CBF) 測定が臨床に反映されるのかどうかを検討する。

II. 対象・方法

対象は、術前に PET および SPECT を撮像している予定手術患者でモヤモヤ病、頸動脈狭窄症が主に該当する。その患者で前頭部の TOI、CBF を、NIRO on とインドシアニングリーン (ICG) を用いて測定する。TOI は CBF に原則もとづいているので、PET、SPECT による前頭部の脳血流が、TOI に反映されるかを検討する。また、モヤモヤ病の場合、浅側頭動脈—中大脳動脈 (STA-MCA) バイパス手術、頸動脈狭窄症の場合は、頸動脈内膜剥離術を行うが、術後には CBF の増加が期待される。これらの対象患者は、術後にも PET、SPECT で CBF を測定している。手術前後の CBF の増加を、バイパス前後、内膜剥離前後で術中に ICG を用いた測定を行い血流の増加の有無と関連があるかを検討する。

III. 結果

3月の段階で倫理委員会審査中であり、倫理委員会で承認され次第、研究に患者をエントリーする

IV. 考察

我々は、NIRO On の前世代の NIRO-200NX を

用いた CBF 測定で SPECT の CBF 測定値と ICG を用いた CBF 測定値との間に有意な関連性を認めている。本研究でより、正確な測定ができるかが重要になる。

V. 結論

現在、研究として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・麻酔科医師
月永晶人・国立循環器病研究センター・麻酔科医師
下川 亮・国立循環器病研究センター・麻酔科医師
堀田直志・国立循環器病研究センター・麻酔科医師

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.

補助人工心臓装着患者の在宅療養システム構築のための臨床的研究

国立循環器病研究センター移植医療部・部長
福 篤 教 偉

I. 緒 言

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

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

本年度は、植込み型 VAD 患者並びに心臓移植患者の再入院の実態について調査し、有害事象についての今後の対策について検討した。

II. 対象・方法

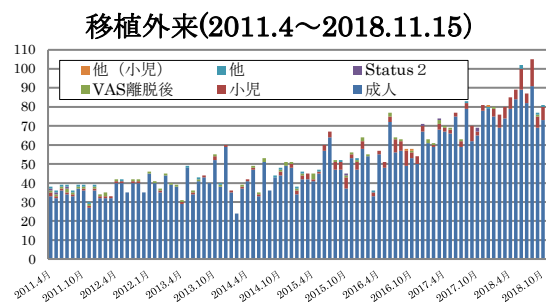
2018 年末までに当院で植込み型 VAD を装着した患者 166 例並びに当院で管理している心臓移植患者 109 例を対象に、VAD 装着後・心臓移植後の外来通院数、累積生存率、再入院率、再入院の理由とその推移について検討した。

III. 結 果

1. 心臓移植患者 (A)、VAD 装着患者の外来件数の推移

図 1 に心臓移植患者 (A)、VAD 装着患者 (B) の外来件数の推移を示すが、非拍動流植込み型 VAD が保険償還された 2011 年から、漸増し、2018 年 8 月には心臓移植患者、VAD 装着患者が、各々 100 件、80 件を超えた。

A



B

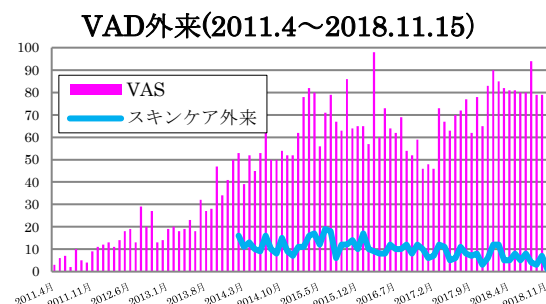


図 1 心臓移植 (A)、植込み型 VAD 装着患者 (B) の外来件数の推移

2. 心臓移植患者 (A)、VAD 装着患者の累積生存率

図 2 に示すように、1999 年 5 月～2018 年 5 月に

小西伸明・同上センター移植医療部・レシピエント
移植コーディネーター
西尾綾子・同上センター移植医療部・チャイルド
ライフスペシャリスト
浅瀬万里子同上センター移植医療部・治験コ
ーディネーター
相良美保子・同上センター移植医療部・臨床心理士

Ⅶ. 参考文献

- 1) Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, et al: J-MACS investigators. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Oct 23. doi:10.1007/s11748-019-01227-y. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31646476.
- 2) Kuroda K, Seguchi O, Matama H, et al. Left ventricular assist device implantation in an adult male with Danon disease. *J Cardiol Cases.* 2019 Jul 8;20(3):106-109.
- 3) Kimura Y, Seguchi O, K Kono A, et al. Massive biventricular myocardial calcification in a patient with fulminant myocarditis requiring ventricular assist device support. *Intern Med.* 2019 May 1;58(9):1283-1286. doi: 10.2169/internalmedicine.2039-18. Epub 2018 Dec 18. PubMed PMID: 30568151; PubMed Central PMCID: PMC6543210.
- 4) Seguchi O, Kuroda K, Kumai Y, et al. Clinical outcomes of patients with the HeartMate II left ventricular assist device: A Single-center experience from Japan. *Transplant Proc.* 2018 Nov;50(9):2726-2732.

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

国立循環器病研究センター・院長
小林 順二郎

I. 緒言

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

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

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

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

II. 対象・方法

国立循環器病研究センター及び東レ株式会社の共同研究開発によりイノウエ・バルーン (東レ) を改良し、30 気圧までの高圧に耐えられる高気圧バルーンを開発する。これは 24 気圧で全ての非金属フレームの生体弁が破砕可能であるという報告に基づいている 6)。最終的には、生体弁破砕用高気圧バルーンとして薬事承認を取得するために、2022 年度までに、生物学的安全性試験、2 つの非臨床試験を実施し、1 つの医師主導治験に着手する予定である。研究計画の具体的な概要は下記の通りである。

<2019 年度>

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

<2020 年度>

- ① 生物学的安全性試験
- ② *in vitro* 生体弁破砕性能試験
NCVC 研究所にて、本試験機器を 4 種類の生体弁に対し使用し、生体弁を破砕できることを検証する。
- ③ ブタを用いた *in vivo* 試験のプロトコルの策定
- ④ PMDA 開発前相談の実施
PMDA 開発前相談にてブタを用いた *in vivo* 試験のプロトコルの内容を確認する。併せて、承認申請パッケージの妥当性を確認する。
- ⑤ ブタを用いた *in vivo* 試験の実施
NCVC 研究所においてブタモデルにおける急性期同所性植込み試験を実施する。ブタに対し、大動脈生体弁が留置し、コアバルブ EvolutR を用いて TAV-in-SAV を実施する。その後、と殺し、剖検し、組織学的評価を実施する。TAV の *in vivo* での急性期の性能を評価することにより、試験機器の性能及び安全性を評価する。
- ⑥ 探索的医師主導治験プロトコル策定 リスク分析
各試験結果等を踏まえ、探索的医師主導治験に向けたリスク分析を行う。

<2021 年度>

- ① ブタを用いた *in vivo* 試験の実施
引き続き、ブタモデルにおける急性期同所性植込み試験を実施する。試験終了後、結果をレポートにまとめる。
- ② 探索的医師主導治験プロトコル策定 リスク分析
引き続き、探索的医師主導治験に向けたリスク分析を行う。
- ③ 探索的医師主導治験プロトコル策定
探索的医師主導治験に向けたリスク分析の結果及び動物試験の結果を踏まえて、探索的医師主導治験プロトコル案を策定する。
- ④ 探索的医師主導治験準備
治験実施体制の構築及び IRB 申請準備に着手する。

<2022 年度>

- ① PMDA 薬事戦略相談
PMDA 薬事戦略相談にて、作成した探索的医師主導治験プロトコル案の内容の妥当性を確認する。
- ② 探索的医師主導治験準備
PMDA 薬事戦略相談にてプロトコルの内容の

確認が終わった後、速やかに治験届を提出し、IRB の審査に諮る。

- ③ 探索的医師主導治験
NCVC にて、単施設単群非盲検の探索的医師主導治験を実施する。治験機器を用いて生体弁を破砕後に TAV-in-SAV を実施し、治験機器のヒトでの有効性及び安全性を評価する。

III. 結果

東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの状態・材質を改良した 30 気圧まで耐圧する High Pressure Balloon の製作に成功し、Ex Vivo にて試験を開始した。Edwards 社、Medtronic 社等から提供を受けた経カテーテルの心臓弁を用いて、Valve-in-Valve の状態を Ex Vivo で再現し、High Pressure Balloon にて Medtronic 社製モザイク生体弁 19mm/21mm と Sorin 社製マイトロフロー弁 19mm/21mm、SJM 社製トライフェクタ弁 19mm/21mm の人工弁輪破壊に成功した(図1)。しかし、カーペンターエドワーズ生体弁は強固でありまだ人工弁破壊には至ることが出来ていない。次年度の目標は、High Pressure balloon を完成させて、PMDA 開発前相談を行い *in vitro* 試験を開始することである。*in vitro* 試験で安全性と有効性を確認した後は、早期に探索的医師主導治験へ繋げていく予定としている。

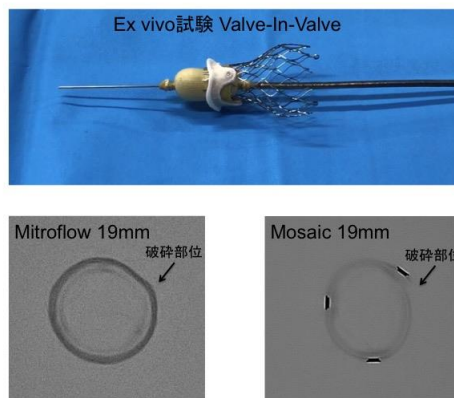


図1 ex vitroにおいて再現した valve in valve の状態における High pressure balloon を使用した生体弁の破砕

IV. 考察

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

本邦では、2018 年より TAV-in-SAV 手術が保険償還され、現在ハイリスク再人工弁再置換術に代わる有

効な手術として行われているが、Valve in valve International Data Registry では、術後生存率は元来植え込まれた生体弁の大きさに関連すると報告されており、1 年生存率は small valve 74.8%、intermediate valve 81.8%、large valve 93.3%と報告され、TAV-in-SAV 手術においては、患者-人工弁ミスマッチが弁周囲逆流よりも問題となる可能が指摘されている⁴⁾。そのため、欧米では高気圧バルーンにより生体弁を破碎した後にTAV-in-SAVを行う治療が一般化しているが、当該バルーンが本邦へ導入される見込みはない。

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

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

本研究の進行段階としては、高気圧バルーンプロトタイプは完成しており、モザイク弁、マイトロフロー弁、トライフェクタ弁はex-vitroにてValve in valveの形式で破碎に成功した。次年度はin vitroにて安全性と有効性を確認する予定としており、探索的医師主導治験に繋げることで早期の薬事承認取得を目指している。

V. 結論

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

VI. 研究協力者

藤田 知之 国立循環器病研究センター
泉 知里 国立循環器病研究センター

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

VII. 参考文献

- 1) Karl H, Gulshan KS, William GH, et al., Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial, *Journal of the American College of Cardiology* 2000 ; 36(4) : 1152-1158.
- 2) Yamashita K, Fukushima S, Shimahara Y, et al. Early outcomes of transcatheter aortic valve implantation for degenerated aortic bioprostheses in Japanese patients: insights from the AORTIC VIV study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 ; 67(12) : 1038-1047.
- 3) Yamashita K, Fujita T, Fukushima S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated 19-mm Aortic Bioprosthetic Valve. *Circ J.* 2017 ; 82(1) : 289-292.
- 4) Dvir D., Webb J.G., Bleiziffer S., et al: Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312: 162-170
- 5) Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015 ; 100(4) : 1298-1304.
- 6) Allen KB, Chhatrwalla AK, Cohen D, et al, Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation. *The Society of Thoracic Surgeons*, 2017 ; 104(5): 1501-1508.
- 7) Allen KB, Chhatrwalla AK, Saxon JT, et al. Bioprosthetic valve fracture: Technical insights from a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158(5): 1317-1328.

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. 緒言

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、その発症機序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、新しい心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFpEF; Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction)、その中間型 (HFmrEF; Heart Failure with mid-range left ventricular ejection fraction) に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し、心不全重症度 (NYHA 分類) との相関や心血管イベントの予測マーカーとなるかを検討し、心不全の病型での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、未だ治療法や病態機序の解明がすすんでいない HFpEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

d-ROM に関しては、これまでも様々な疾患での有用性が散見されているが、循環器疾患への関与はそう多くない。心房細動に対する経皮的カテーテルアブレーション後の再発に対してこれが有用な予測ツールになりうる報告がなされたが (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も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) 非虚血性心不全 (NIHF) 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、本研究で対象としている拡張型心筋症をはじめとする非虚血性 HFREF 患者においては、治療法も限定されており、治療の有効性を評価するツールはいまだ確立されていない。このため d-ROM が HFREF 患者の治療レスポンスか否かを層別化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 (図 2)。

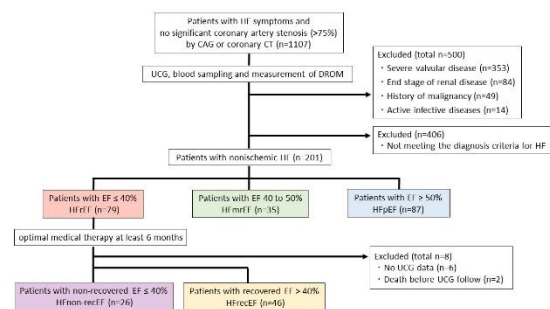


図 2 本研究のプロトコール

・法令等の順守への対応：

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

患者情報の保管場所は熊本大学医学部附属病院内とし責任者は辻田賢一（循環器内科診療科長）とする。終了後の資料は予後調査の資料として同部局で保管する。さらに、測定終了後の検体は当科にて-20℃以下設計の冷凍庫にて維持管理する。

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）非虚血性心不全（NIHF）での ROS の関与の臨床的検討

NIHF 患者全体では、ROS のマーカーである d-ROM 値の中間値で High-DROM 群と Low-DROM 群にわけたところ、High-DROM 群で有意にイベントが高率に発生していた ($p < 0.001$, 図 3A)。また、心不全イベントを起こ

した群では DROM 値自体有意に高値であった ($p < 0.001$, 図 3B)。また、Cox 比例ハザード解析においても、ln-d-ROM 値は、有意かつ独立して心血管イベント発症を予測することが示された ($p < 0.01$)。

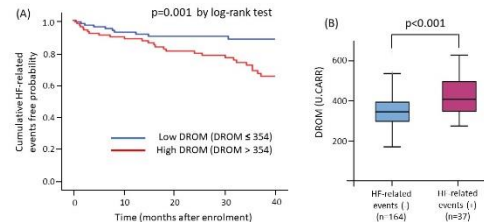


図 3 d-ROM 高値群は心不全関連イベントが有意に多い

また、HFpEF、HFREF、HFmrEF に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し比較を行った。結果は、興味深いことに図 4 に示すように、HFREF 患者 (A)、HFpEF 患者 (C) においては心不全関連イベント発症群においては有意に d-ROM 値が高いのに対して、HFmrEF 患者 (B) においては、心不全関連イベント発症群、非発症群において d-ROM 値に有意差はなかった。

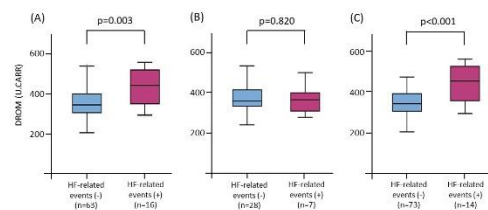


図 4 HFREF 患者 (A)、HFmrEF 患者 (B)、HFpEF 患者 (C) における心不全関連イベント発症群、非発症群での d-ROM 値の比較

しかし、HFpEF、HFREF、HFmrEF 患者における予後に関しては有意差は認めていなかった (図 5)。

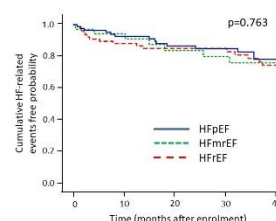


図 5 HFREF、HFmrEF、HFpEF 患者の予後

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

結果は、EF の改善した群 (EF recover 群: HFrecEF) では EF の改善しなかった群 (EF 非 recover 群: HFnon-recEF) よりも劇的に予後は改善しており (図 6)、HFrecEF 群では有意に治療前の d-ROM 値が低いことがわかった。

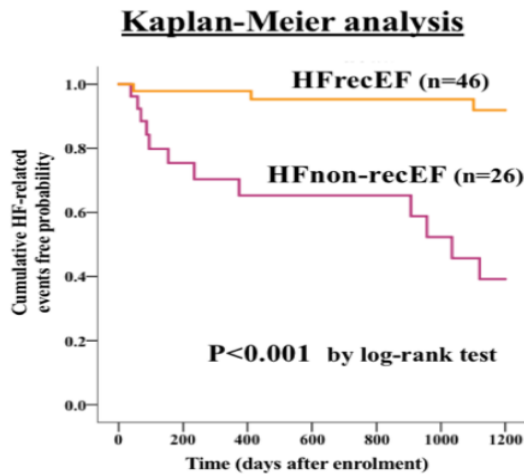


図 6 HFrecEF 患者において有意な予後の改善がみられた

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。

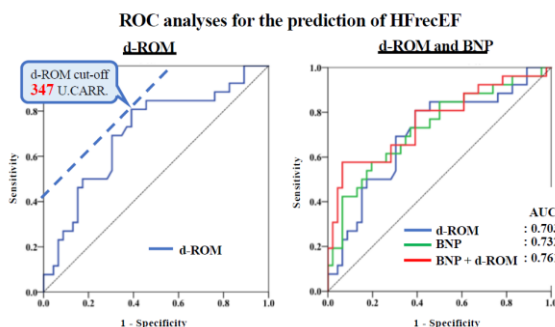


図 7 HFREF 患者において、HFrecEF となる d-ROM の至適カットオフ値の算出と、BNP と加算して予測能の改善を認めた

また、HFrecEF の予測カットオフ値を算出するために ROC 解析をしたところ、至適カットオフ値は 347 U.CARR であった。また d-ROM の予測能は AUC:0.703 と BNP の AUC:0.732 とほぼ同等であり、

BNP と d-ROM を組み合わせることで、予測能は AUC:0.761 まで上昇することがわかった (図 7)。

(基礎研究 1)

従来、基礎研究で用いられていた肺高血圧症のモデル動物は、モノクロタリンというアルカロイドを動物に注射し、これにより肺循環で炎症を起こし肺高血圧を惹起するというものであった。しかしこのモデルでは肺高血圧はみられるものの、実際の患者に認められる求心性内膜過形成や plexiform 病変などの進行した病理像は認めないため、同モデルを用いた基礎研究の結果が実際の臨床病態を反映しているかは疑問であった。しかし最近、Abe らは VEGF 受容体拮抗薬 (Sugen 5416) 皮下注 + 低酸素 3 週飼育 + 常酸素 10-11 週飼育により、全てのヒトの肺動脈性肺高血圧症の病理像を忠実に再現する初めての疾患モデルラットを確立し注目されている (図 8)。そこで、我々もラットに同様の刺激をおこない肺動脈性肺高血圧症モデルラットを作成し本研究に用いている¹⁵⁾。

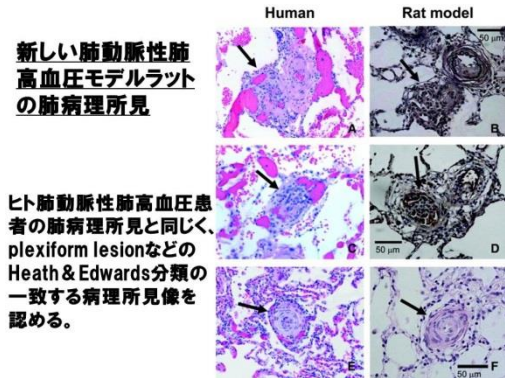


図 8 新しい肺動脈性肺高血圧モデルラットの病理像

(Abe K. et al. Circulation 2010)

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、まず非虚血性心不全患者では末梢血の新しい ROS のバイオマーカーである d-ROM 値が上昇しており、さらに同患者での予後にも有意に相関することが明らかになり、d-ROM が心不全患者における心血管イベント発症の独立した予測因子となることがわかった。今後は心不全において血管内皮機能障害や ROS をターゲットとした治療戦略が新たな治療法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、今回の検討で治療レスポナーの 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、治療レスポナーの層別化のバイオマーカーの確立が待望されているが、d-ROM がその一助になる可能性も同時に示唆された。さらに心不全の gold standard のバイオマーカーである BNP と組み合わせることさらにその予測能は改善することから、今後 BNP とならぶバイオマーカーとしての d-ROM の可能性を期待させる。

臨床の現場では BNP をガイドとした心不全治療が実際に臨床応用されているが、今後は心不全においても ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入はより効果的・実的に病態改善効果も期待できる可能性があるうえに、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・熊本大学病院循環器内科・診療講師、助教

松井邦彦・熊本大学病院救急・総合診療部・教授

VII. 参考文献

- 1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:556-563.
- 2) Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al.: Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:2569-2575.
- 3) Yamamoto E., Tamamaki N., Nakamura T., et al.: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats, through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke.* 2008;39:3049-3056.
- 4) Yamamoto E., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Role of xanthine oxidoreductase in reversal of diastolic heart failure by candesartan in salt-sensitive hypertensive rat. *Hypertension.* 2007;50:657-662.
- 5) Yamashita T., Yamamoto E., Kataoka K., et al.: Apoptosis signal-regulating kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency. *Hypertension.* 2007;50:519-524.
- 6) Yamamoto E., Dong YF., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. *Hypertension.* 2008;52:573-580.
- 7) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol.* 2005;95:514-517.
- 8) Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, et al.: Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1880-1885.
- 9) 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.
- 15) Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al.: Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. Circulation. 121:2747-54.,2010.

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

—急性 A 型大動脈解離に対するオープンステントグラフトの有用性—

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
井上 陽介

I. 緒言

A 型急性大動脈解離 (Type A Acute Aortic Dissection: AAAD) は高い致死率を有する重症の大動脈疾患であり、外科治療以外には救命手段がなく、緊急性も極めて高い。

AAAD に対する外科治療の基本は人工血管置換術によるエントリー部の切除であり、大半の症例で上行弓部大動脈の人工血管置換術が行われる。置換範囲はエントリーの位置により決定されるが、重症度や緊急度を勘案してできるだけ少範囲に限ることも重要である。

AAAD に対するステントグラフト内挿術 (TEVAR) の応用も報告されているが、解剖学的な制限のために適応は限定されており、治療成績も満足できるものではない。²⁾

下行大動脈にエントリーが存在する逆行性 AAAD に対する TEVAR については、手術リスクの高い症例における有用性を昨年度に報告したが⁴⁾、心嚢液を伴っていたり、血行動態が不安定な場合には、上行弓部置換術に踏み切らざるを得ない。また、残存するリエントリーが上行弓部置換術後にエントリー化することもしばしば観察される。内膜亀裂が鎖骨下動脈直後にあれば全弓部置換術 (Total Arch Replacement: TAR) により切除できるが、さらに遠位に存在する場合には内膜亀裂を残して小範囲の置換術にとどめざるを得ないこともある。また、上行弓部大動脈内のエントリーが切除できていても、下行大動脈に残存する内膜亀裂 (リエントリー) がエントリーとなり得る。

従来から、国立循環器病研究センターでは、可能な限りエントリーを切除し、重度に解離している大動脈を積極的に置換するために、上行置換術もしくは部分弓部置換術にとどまらず、全弓部置換術を積極的に採用し、90%の AAAD 症例でエントリー切除を行って

きた。しかし、1年以内に13%の症例で下行もしくは胸腹部大動脈に対する外科的な再治療を要した。⁵⁾再治療との関連が疑われる因子は、結合組織異常、下行大動脈の拡大、上腸間膜動脈起始部の内膜亀裂、下行大動脈内に残存する内膜亀裂であったが、これらのうち、残存する内膜亀裂については胸骨正中切開による上行弓部大動脈置換術と同時に行えるオープンステントグラフト (OSG) 法による閉鎖が可能である。

そこで、2017年からAAADに対してはTARと共にOSGを積極的に採用することとしたので、その治療成績を検討した。

II. 対象・方法

2011年3月から2020年2月までに国立循環器病研究センターで緊急手術を行なった464例のAAAD症例 (男231例、29~95 [中央値70]歳) の内、TARを行なった245例を対象とした。この内、従来のelephant trunkを用いた144例 (CET群) とOSGを用いた101例 (OSG群) を比較検討した。

手術は、全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、上下大静脈脱血、大腿動脈および右腋窩動脈送血により体外循環を確立。全身冷却 (25°C) の後、循環停止とし、順行性脳灌流を併用して行なった。

CET群では左鎖骨下動脈より遠位の下行大動脈を切断し、step-wise 法による末梢側吻合を行ったのちに四分枝付人工血管を用いてTARを行なった。⁶⁾⁷⁾

OSG群では、左鎖骨下動脈直後で大動脈を切断した後、Ball-sizerを用いて真腔内径を計測して、同一径もしくはone-size-upの径でステントグラフト部が90mm長のOSG (Frozenix, Japan Lifeline, Tokyo) を選択した。例外的な3例で60mm長のOSGを用いたが、120mm長のOSGを選択した症例はなかった。ステントグラフトのない部分ができるだけ短くな

るように OSG を挿入して、外壁にフェルトを巻いて over and over 縫合した後、四分枝付人工血管を用いて TAR を行なった。いずれの群においても、中枢側吻合には proximal step-wise 法を用いた。⁹⁾

初期成績は病院死亡、中枢神経障害（脳障害、脊髄障害）、血液透析導入を必要とする腎機能障害、呼吸機能障害（72 時間以上の人工呼吸、気管切開）、出血に対する再開胸止血術、ICU 滞在日数、術後在院日数について検討した。長期成績は下行大動脈以下の瘤化に対する再治療について検討した。

III. 結果

初期成績（表 1）では両群に差を認めなかった。

入院死亡の原因は CET 群の 10 例では、術前心肺停止 3 例、脳障害 7 例、術中基部出血 4 例で、OSG 群の 10 例では、術前心肺停止 5 例、術前 PCPS 装着 3 例、広範囲心筋梗塞合併 3 例（一部重複）であった。

CET、OSG 共に脊髄障害を認めた症例はなく、脳障害や長期人工呼吸管理など初期成績に差を認めなかった。

表 1：初期成績

| | CET | OSG | p-value |
|----------|------------|------------|---------|
| 症例数 | 144 例 | 101 例 | |
| 入院死亡 | 7% | 10% | .48 |
| 一過性脳障害 | 14% | 19% | .29 |
| 恒久的脳障害 | 10% | 13% | .53 |
| 脊髄障害 | 0% | 0% | 1 |
| 腎不全 | 1% | 1% | 1 |
| 長期人工呼吸 | 31% | 25% | .40 |
| 気管切開 | 6% | 12% | .11 |
| 再開胸止血術 | 15% | 10% | .33 |
| ICU 滞在日数 | 5 [0-59] | 5 [0-42] | .31 |
| 術後在院日数 | 29 [0-198] | 28 [0-165] | .41 |

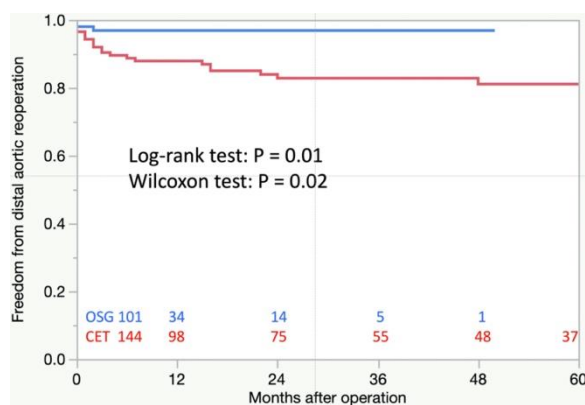
CET 群では観察期間（1～94[平均 38]ヶ月）中に 33 例に再治療を要した。内訳は、中枢側再手術 11 例、遠位側再手術 22 例（開胸人工血管置換術 11 例、TEVAR 11 例）であった。

OSG 群では観察期間（1～50[平均 10]ヶ月）中に再治療を要したのは 2 例で、内 1 例は僧帽弁閉鎖不全症に対する Mitraclip であった。末梢側再手術を要した初期の 1 例は、左鎖骨下動脈が通常より遠位から起始

していたために、胸骨正中切開創内での再建を断念して左腋窩動脈へのバイパス術を行なったが、左鎖骨下動脈の結紮部位が左椎骨動脈起始部より遠位であったため Type II endoleak により瘤拡大をきたした例外的な症例であった。なお、観察期間中に Stentgraft Induced New Entry (SINE) を認めた症例はなかった。

Kaplan-Meier 法による末梢側再治療回避率（図 1）は術後 1 年目、2 年目で CET 群では 87.9%、82.8% であり、OSG 群では 96.9%、96.9% で有意差を認めた ($p=0.01$)。

図 1：再治療回避率の比較



IV. 考察

日本胸部外科学会の年次報告によれば、AAAD に対する手術死亡率は 1999 年の 18.7% から 2016 年の 11.3% に改善している。¹⁰⁾¹¹⁾ 国立循環器病研究センターでの治療成績もほぼ同等であるが、病院死亡の半数以上が術前に心肺停止に陥った症例であり、心肺停止に陥ることなく手術を開始できた場合の手術死亡率は 3.3% であった。¹²⁾ 一方、積極的にエントリー切除を行ったにも関わらず比較的高率に再治療を要したことから、手術による救命が可能と判断された場合には、さらに、長期予後も考慮した術式を採用することとし、OSG の積極的な採用に踏み切った。

OSG は Kato らにより開発された治療方法であり¹³⁾、2002 年に Usui らによって“Frozen Elephant Trunk”と名付けられて¹⁴⁾、Uchida らもその有用性の報告をしていた。¹⁵⁾ しかし、2005 年の Karck らの臨床応用の報告の後¹⁶⁾、2007 年から欧州を中心に商業デバイスが広く利用されるようになり、日本での薬事承認はその 7 年後の 2014 年になった経緯がある。

OSG の有用性について、Shrestha らは AAAD に対する有用性を報告している。¹⁷⁾ 2011 年から 2015 年にかけての review article においても、その有用性が

取り上げられているが、一方で、脊髄障害の頻度が高い報告があることも指摘されている。¹⁸⁾¹⁹⁾

OSG の際には TAR が必要になるため、上行大動脈置換術 (Hemi-arch replacement: HAR) や上行弓部部分置換術 (Partial Arch Replacement: PAR) に比べて侵襲が過大になる可能性がある。このため、AAAD に対する TAR と TAR 以外の術式 (HAR および TAR: non-TAR) について検討したところ、長期予後では、生存率 (全死亡)、大動脈関連死亡回避率、大動脈再手術回避率に差を認めず、OSG のために TAR を採用することは可能と判断した。²⁰⁾また、50mm 以上の大動脈拡大回避率は TAR で有意に高く、non-TAR 後に再手術を行う場合、再開胸による TAR が必要となる一方で、TAR が行われていれば TEVAR による再治療が可能となるため、non-TAR 後の大動脈拡大に対しては手術適応がより慎重に考えられている可能性が示唆された。

OSG の採用にあたっては、特有の合併症である脊髄障害と SINE に留意した。OSG については左総頸動脈直後 (zone 2) から挿入して左鎖骨下動脈は起始部で結紮し、左腋窩動脈にバイパス術を施行するとする報告が多いが、国立循環器病研究センターでは、左鎖骨下動脈を正中切開創内で解剖学的に再建することを原則とし、これを容易にするために左鎖骨下動脈のすぐ末梢から OSG を挿入している。この場合の OSG の長さについては、B 型大動脈解離に対する TEVAR における経験を参考にした。左総頸動脈末梢から 15cm のステントグラフトを留置すると、その末端は下行大動脈中部の直線的に走行する部分に達し、第 8 胸椎よりも上のレベルにとどまることが多い。そこで、左鎖骨下動脈直後からステントグラフト部分が 9cm の OSG を挿入して、縫合のためのステントのない部分を 1cm 程度とることを原則とし、やや長くなると思われる 12cm のデバイスは用いなかった。²¹⁾

また、偽腔の血栓閉鎖を促進する OSG による脊髄障害の防止策として、術前 CT で Adamkiewicz 動脈の分枝する下部肋間動脈と上部腰動脈の大半が偽腔から起始している場合には OSG の使用を断念した。

さらに、ステントグラフトの展開に際しては大動脈から送血を行い、デリバリーシステム周囲の空気や血栓物質を flush out している。

SINE の防止については、前述の通り OSG 末端を直線的な部分に位置させることのほか、グラフト径が過度の oversize を来さないよう留意した。グラフト径については、偽腔を含めた大動脈径の 90% とする

方法や、真腔径と偽腔径を併せて産出する方法などが報告されているが²²⁾、救急医療の場面において必ずしも高解像度の CT による正確な計測が常に可能とは限らない。そこで、術野において計測可能な方法として ball-sizer を採用し、ステントグラフトと大動脈内膜の間に隙が残らないようにすると同時に、過大なストレスによる内膜亀裂を生じさせないように、one-size-up までにとどめた。

V. 結論

A 型急性大動脈解離に対するオープンステントグラフト法は、全弓部置換術の採用により手術成績が悪化することなく、長期予後を改善する可能性が示唆された。

VI. 研究協力者

佐々木啓明

国立循環器病研究センター集中治療科医長

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長

四條崇之

国立循環器病研究センター血管外科医師

井上陽介

国立循環器病研究センター血管外科医師

福田哲也

国立循環器病研究センター放射線科部長

VII. 参考文献

- 1) Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958;37:217-279.
- 2) Lu Q, Feng J, Zhou J, et al. Endovascular repair of ascending aortic dissection: a novel treatment option for patients judged unfit for direct surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1917-1924.
- 3) Li Z, Lu Q, Feng R, et al. Outcomes of Endovascular Repair of Ascending Aortic Dissection in Patients Unsuitable for Direct Surgical Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1944-1954.
- 4) 松田均, 大村篤史. 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—. 循環器病研究振興財団研究助成業績報告書 2018 年度指定研究助成. 36-39.
- 5) 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.
 - 6) Ogino H, Ando M, Sasaki H, Minatoya K. Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:255-257.
 - 7) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S. Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2007;82:S805-S810.
 - 8) Minatoya K, Inoue Y, Sasaki H, Tanaka H, Seike Y, Oda T, Omura A, Iba Y, Ogino H, Kobayashi J. Total arch replacement using a 4-branched graft with antegrade cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1370-1378.
 - 9) Inoue Y, Minatoya K, Itonaga T, Oda T, Seike Y, Tanaka H, Sasaki H, Kobayashi J. Utility of proximal stepwise technique for acute aortic dissection involving the aortic root. *Ann Thorac Surg* 2016;101:e183-e185.
 - 10) Yasuda K, Ayabe H, Ide H, et al. Thoracic and Cardiovascular Surgery in Japan during 1999. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:528-541.
 - 11) Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:377-411.
 - 12) Uehara K, Matsuda H, Matsuo J, Inoue Y, Omura A, Seike Y, Sasaki H, Kobayashi J. Surgical outcomes of acute type A Aortic dissection in patients undergoing cardio-pulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.135. [Epub ahead of print]
 - 13) Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, et al. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation.* 1996;94:II188-193.
 - 14) Usui A, Fujimoto K, Ishiguchi T, et al. Cerebrospinal dysfunction after endovascular stent-grafting via a median sternotomy: the frozen elephant trunk procedure. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1821-S1824.
 - 15) Uchida N, Ishihara H, Sakashita M, et al. Repair of the thoracic aorta by transaortic stent grafting (open stenting). *Ann Thorac Surg.* 2002;73:444-448.
 - 16) Karck M, Chavan A, Khaladj N, et al. The frozen elephant trunk technique for the treatment of extensive thoracic aortic aneurysms: operative results and follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:286-90.
 - 17) Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, et al. The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1286-1293.
 - 18) Ius F, Hagl C, Haverich A, et al. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1-11.
 - 19) Di Bartolomeo R, Pantaleo A, Berretta P, et al. Frozen elephant trunk surgery in acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:S105-S109.
 - 20) Inoue Y, Matsuda H, Omura A, Seike Y, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. 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.
 - 21) 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* 2015;55:59-64.
 - 22) Yamauchi T, Masai T, Takano H, et al. Equations for Estimating the Predissected Diameter of the Descending Aorta From

Computed Tomographic Images at the Onset of
Aortic Dissection. *J Am Heart Assoc.* 2018;7
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009196>
(open access).

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 2019（平成 31）年度

2020 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