

---

---

# 研究助成業績報告集

---

---

2020（令和2）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2020(令和2)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3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	9
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	10
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	12
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	16
6	心不全に対する外科的治療法の開発	藤田 知之	19
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	23
8	腹部ステントグラフト内挿術における持続する Type II エンドリークの瘤拡大へ及ぼす影響	松田 均 清家 愛幹	31
9	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	35
10	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	38
11	血圧および血行動態の日内変動に関する研究	岩 嶋 義 雄	42
12	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	44
13	循環器病におけるイメージングバイオマーカーを用いた新たな包括的画像解析技術の開発と臨床応用	福 田 哲 也	46
14	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	49
15	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	54
16	本邦における低用量アスピリンによる上部消化管合併症に関する調査研究	池 田 康 夫	57

# 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

奈良先端科学技術大学院大学・客員教授  
飯田 秀博

## I. 緒言

$^{15}\text{O}$ -ガスを用いたポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) 検査では、脳循環代謝の定量測定が可能であり、脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) [mL/min/100 g], 酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO<sub>2</sub>) [mL/min/100 g], 酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) [%], 脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) [mL/100 g] などの脳循環代謝量パラメータが得られる<sup>1,2)</sup>. この検査は主に動脈硬化、もやもや病などによって生じた高度血管狭窄や閉塞に対する脳循環障害の診断に用いられ、本邦においては Japanese ECIC Bypass Trial (JET Study) によって血管反応性が低下している症例を対象とした頭蓋外-頭蓋内バイパス術 (extracranial-intracranial: EC-IC バイパス術) の適応が確立されている<sup>3-6)</sup>. また、手術後の過灌流の把握や治療前後の病態理解のために複数回の検査が行われる場合もある<sup>7)</sup>.

本検査を実施するには、 $^{15}\text{O}$ 核種が製造可能なサイクロトロン、合成装置、放射能濃度安定化装置、ガス吸入・回収装置、動脈血放射能濃度測定装置などの装置環境が必要<sup>8)</sup>で、かつ実際の検査現場においては、それらを扱う多くの人材および熟練した技術が求められた。また、定量画像解析においては、PET 画像、血中放射能濃度、動脈血ガス情報、クロスキャリブレーションファクターなどの複数のデータを用いるが、定量計算を行うための解析ソフトウェアが未成熟であるが故に複雑であり、労働集約的な作業を必要とした。それに加えて、絶対的な定量値を得るために動脈採血を行う入力関数の測定のために、動脈穿刺に伴う感染や出血等のリスクや前腕を固定するための身体拘束が行われ、侵襲性がある検査と認識されてきた<sup>9)</sup>. このような煩雑さと検査手順に求められる正確さや侵襲性はデメリットであり、有意義な情報が得られ

る検査でありながらも日常臨床のルーチン検査としては積極的に選択されていないのが現状であった。一方で、2002年から2010年にかけて米国で行われた The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial (COSS 研究<sup>10)</sup>) では、EC-IC バイパス術の適用症例の選択基準として、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$  と  $^{15}\text{O}_2$  ガス PET 検査が用いられたが、動脈採血を行わずに単純な加算画像、およびそれらの比の画像である相対画像のみが利用されている。これは、絶対的な定量値を得ずに左右差や局所的な変化を視覚的に判断するのみでも十分に有用と考えられているためである。しかし、相対画像は絶対定量値が得られないだけでなく、動脈採血による定量画像と比べてコントラストが過小評価となる<sup>11)</sup> ことから、COSS 研究の適応症例の選択が妥当であったかどうか検討の余地があるとされる<sup>12)</sup>. COSS 研究では EC-IC バイパス術の有効性を否定するものであったが、治療行為の有効性を示す指標に用いるエンドポイントの設定に限界があった可能性も考えられる<sup>13)</sup>.

本検査を煩雑にさせる動脈採血をなくして、非観血的に推定定量値を得る方法は、従来から様々な提案がなされているが<sup>14,15)</sup>、いまだ臨床利用される技術として確立されるには至っていない。近年の PET/CT 装置で得られる画像の高精度化・高精細化によって、従来よりも詳細な病態が観察できるだけでなく、PET 画像から非観血的に動脈入力関数 (arterial input function: AIF) を得る可能性が広がった<sup>16,17)</sup>. しかし、PET 画像の空間分解能には限界があるため、画像から計測した血中濃度は過小評価され、同時に周辺組織の放射能が混ざりこむ (spillover) 影響も受ける。この2つの影響を適切に補正する方法として、Iguchi らは、spillover を含む部分容積効果を補正する一般的な補正式を見出し、補正には磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance

angiography: MRA) 画像, 高精細 T2 画像, C<sup>15</sup>O 画像を用いる 3 つの方法について比較検討した (18) . いずれの方法も, 動脈採血による入力関数の形状をよく再現したことから重要な前進であったと考えられる. しかし, 磁気共鳴撮影 (magnetic resonance imaging: MRI) を用いる方法は, MRI 検査が禁忌の場合には適応できず, さらに PET 検査に追加して内頸動脈領域のみの MRI 検査を実施することは実用的ではない. また, C<sup>15</sup>O 画像を用いた方法は PET 画像のみで入力関数が得られる優れた方法であるが, キャリブレーションのための採血が必要であり, 静脈血でも解析可能とはいえないものの, 採血処置と血中放射能濃度の計測が依然必要であることゆえに, 理想的とはいえない.

本研究では, <sup>15</sup>O<sub>2</sub> と C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> の連続吸入中の PET 画像のみから一連の脳循環代謝パラメータ画像を計算する Dual-tracer Basis Function Method (DBFM) 法 (19) において, Iguchi らが示した部分容積効果を補正する手法をさらに発展させ, 内頸動脈錐体部領域に設定した 2 つの関心領域 (volume of interest: VOI) の時間放射能濃度曲線と, さらに, 参照領域の時間放射能濃度曲線を利用して非観血的に AIF を得る方法を開発した. ここで参照放射能濃度曲線として小脳領域を利用することで妥当性評価を試みた. 無採血定量解析法 (無採血法) により得られた AIF の精度検証, および動脈採血を伴って実測した定量値をゴールドスタンダードとして, 無採血法による推定定量値の精度限界を明らかにし, 本法の意義について検討を行うことを目的とした.

## II. 対象・方法

### 理論

PET 画像から内頸動脈内の全血中放射能濃度曲線を求めるために, Iguchi らの報告 (18) に習い, 以下のモデルを仮定した. すなわち, 動脈血管上に血管を含む領域, および隣接する外部のドーナツ形状の関心領域 (VOI1, VOI2) を設定した. それぞれの VOI 内の放射能濃度 C<sub>1</sub>(t) および C<sub>2</sub>(t) は次のように記載した.

$$C_1(t) = R_1 C_a(t) + (1 - R_1) C_t(t) \dots (1a)$$

$$C_2(t) = R_2 C_a(t) + (1 - R_2) C_t(t) \dots (1b)$$

ここで C<sub>a</sub>(t) および C<sub>t</sub>(t) は, それぞれ動脈血管内の全血中, およびバックグラウンド組織中の放射能濃度であり, R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は C<sub>1</sub>(t) および C<sub>2</sub>(t) の C<sub>a</sub>(t) に対

する回復係数 (recovery coefficient: RC) である. C<sub>1</sub>(t) に対する RC を 1 - R<sub>1</sub> および 1 - R<sub>2</sub> としたのは, 設定した 2 つの VOI において共通した C<sub>a</sub>(t) および C<sub>t</sub>(t) の寄与しかないという仮定に基づく. この時, 式 (1a) および式 (1b) は, 時間放射能濃度曲線においてすべての各時刻 (t) において成立するものである. R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が与えられれば, 両式により各時刻における C<sub>a</sub>(t) および C<sub>t</sub>(t) が定まり, 全血中放射能濃度曲線が得られ, これが動脈穿刺したカテーテルより持続的に計測して得られる持続動脈血中放射能濃度曲線に匹敵することが期待される. さらに, 代謝生成物として全血中に含まれる代謝水成分を分離抽出するために過去に報告された手法 (20, 21) を適用し, 放射性診断薬が脳に到達するよりも末梢動脈血管への到達が遅延すること (delay) やなまり (dispersion) に対する補正 (22, 23) を行うことで <sup>15</sup>O<sub>2</sub> 吸入, C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 吸入に対する AIF を正確に求めることができる.

### 対象

対象は, 名古屋市総合リハビリテーションセンターで, <sup>15</sup>O-ガス PET 検査を実施した 30 名の画像データを用いた. 対象は, 参照領域の脳循環代謝パラメータ値を決定する代表値を決定する群と, 無採血定量法の精度評価を行う群に分けた. 前者は 10 例で, 健常者 (男性 3 名, 女性 2 名), 患者 (男性 5 名 (血管狭窄・閉塞 4 名, 外傷性高次脳機能障害 1 名)), 平均年齢 51.9 (±16.6) 歳であった. 精度評価群は 20 名の患者で, 男性 8 名, 女性 12 名, 血管狭窄・閉塞症 14 名, もやもや病 3 名, 外傷性高次脳機能障害 3 名, 平均年齢 56.2 (±16.5) 歳であった. いずれの症例も, 橈骨動脈から持続採血した動脈血中放射能濃度データ, および DBFM 法 (19) より算出した CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF, CBV の各定量画像が得られている. 当該研究は「脳循環代謝定量測定法 ([<sup>15</sup>O] GAS-PET) における完全無採血定量法の導入に関する基礎的検討 (課題番号 2018014)」として, 名古屋市総合リハビリテーション事業団附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した. 代表値決定群に含まれる健常者 5 例, およびそれ以外の患者症例はオプトアウト方式に基づく研究として, 名古屋総合リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を得て実施した.

PET/CT 装置は Biograph mCT (40) TrueV

(SIEMENS 社 製)を用いた. Three-dimensional (3D) 収集専用の PET 検 出部には, 4×4×20 mm の lutetium-oxorthosilicat (e LSO) 結晶を用いている. 体軸方向視野は 216 mm を有し, スライス厚 2.0 mm で 109 枚の画像が得られる. 装置固有の空間分解能は断面方向において 4.4 mm/4.8 mm (1 cm/10 cm), 軸方向において 4.7 mm/5.8 mm (1 cm/10 cm) である. 被検者に対して, 放射性ガスを吸入するカニューラおよびインナーマスクを装着し, 先行研究 16–18) で使用した のと同様のガス検査専用の呼気回収器具を顔面に密着 させて検査を行った.

カニューラ 経由で供給される放射性ガスはインナーマスク内に一時的に滞留し, 鼻腔および口腔より効率よく吸入される. 重ねて密着させた回収器具で排気するため, 外部マスク内は 常に新鮮な空気が流入・換気され, 被検者の自由な呼吸を妨げない構造である. 吸入と回収器具の構造により, 検査中の終末呼気二酸化炭素濃度の変動は小さく, 安定して呼吸できることが確認された 24).

減弱補正用 CT の撮像後,  $C^{15}O$  吸入による CBV 測定を実施し, 続けて  $^{15}O_2$  と  $C^{15}O_2$  の連続吸入を行い, CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF 測定を行った. DBFM 法 19) に基づく計算を確実に行うために, 一連の放射性ガスの製造と 供給, 吸入は, 定められた時間スケジュールに従って厳密に実施したが, 本検討データは, 一部の工程において手動操作が含まれるため,  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  投与の間隔は先行研究 18, 24) より 30 秒延長して 5 分間とした.  $C^{15}O$  ガス 供給は 1.8 GBq/min で 2 分間吸入し,  $C^{15}O_2$  と  $C^{15}O_2$  は 1.8 GBq/min でそれぞれ 1 分間吸入した. PET 撮像は吸入と同時に開始し,  $C^{15}O$  は 7.5 分間,  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  は 8.5 分間 収集を行った.

PET 画 像 再 構 成 法 は ordered subsets expectation maximization (OSEM) 法で行い, ポストフィルタとして半値幅 4 mm の Gaussian filter を用いた. 散乱補正法は Model-based, Absolute scatter correction 法を用いた 17). 再構成条件は iterations: 4, subsets: 21 を用い, マトリクスサイズは 128×128, ピクセルサイズは 3.18×3.18 mm, スライス厚は 3 mm とした.

小脳参照領域における脳循環代謝パラメータ代表値を, 以下の手順で得た. 無採血定量解析で使用する小脳の仮定値は, 代表値決定群 10 例の PET 定量画像より実測して算出した. 初めに MRI 画像と PET 画像を重ね合わせ, MRI 画像上に小脳皮質 (cortex) と小脳髄質 (medulla) に手作業で関心領域を設定し, それぞれ脳循環代謝パラメータ値を計測した. 無採血法による推定定量計算は無採血 (non-blood sampling) に対応した DBFM プログラム (DBFM-NBS) を用いた.

データ解析としては, Inv-AIF と Non-Inv-AIF の一致の程度を視覚的に評価し, AIF の曲線下面積 (area under the curve: AUC) の再現性, および AIF 形状の類似度を検討した. AUC 測定範囲は, AIF ピーク面積 (AUC<sub>peak</sub>) として,  $^{15}O_2$  は投与開始から 90 秒間,  $C^{15}O_2$  は 70 秒間, AIF 全体領域 (AUC<sub>overall</sub>) として,  $^{15}O_2$  は投与開始から 360 秒間,  $C^{15}O_2$  は 140 秒間を用いた. Non-Inv-AIF の AUC を Inv-AIF の AUC で 除算して比で表し, これを AUC の再現性 (AUC ratio) として用いた (式 2). AIF 形状の類似度は AUC<sub>peak</sub> の AUC<sub>overall</sub> に対する割合を算出し, 式 3 で示した計算式により類似度 (similarity index: S.I.) を求めた.

さらに別の解析として, 得られた機能画像定量数値の精度を評価した. 動脈採血法と無採血法の 2 法で得た定量画像に対して 自動的に脳の解剖学的区分を行い, 大脳および小脳に 関心領域を設定した. 画像解析ソフトウェア Pmod 3.5 (PMOD 社製) を利用し, 関心領域を 設定した. 大脳における CBF, CMRO<sub>2</sub>, CBV, OEF の 定量値 (absolute functional values) を計測し, 動脈採血法 による定量値を絶対定量値, 無採血法で得た定量値を推 定定量値とした. さらに, これから小脳の値で正規化した相対値 (relative functional values) を算出した. 動脈採血法と無採血法の 2 法で得られた数値の誤差 (Difference) [%] を式 4 により算出した. 縦軸に Difference, 横軸に 2 法の数値の平均値を用いた Bland-Altman プロットを作成した.

本研究対象のうち, 片側の脳血管狭窄による貧困灌流 (misery perfusion) を呈している症例 (症例 sub.5) を用いて, 無採血法による定量解析の精度を個別に

検討した。本症例は、発作的に右側の上下肢脱力が生じる症例で、MRAにて左中 大脳動脈(M1以降)の脳血管描出が不良で、拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)にて微小な脳梗塞が認められ、精密検査として脳循環代謝 PET 検査を行ったものである。本症例における動脈採血法と無採血法で得た定量画像、単純な加算画像(count base method)を視覚的に評価した。単純加算画像は、Iwanishiらの報告(11)で最も定量画像に近い数値が得られるとされた加算時間( $C^{15}O_2$ が100秒間、 $^{15}O_2$ が180秒間)を用いた。加えて、これらの比の画像(count-based OEF)を作成した。

### III. 結果

#### 1. AIFの精度

Fig. 1に動脈採血により得られた Inv-AIF(赤線)と無採血法により得られた Non-Inv-AIF(緑線)を示す。 $^{15}O_2$ の AUCratio はピーク部および全体において、 $0.82 \pm 0.12$ ,  $0.86 \pm 0.12$ を示し、 $C^{15}O_2$ では $0.95 \pm 0.11$ ,  $1.00 \pm 0.10$ であった。S.I.は $^{15}O_2$ が $0.96 \pm 0.11$ ,  $C^{15}O_2$ が $0.95 \pm 0.04$ で、共に高値を示し、S.D.値も0.15未満で小さかった。

#### 2. 定量値の精度

20例の被検者において、動脈採血法で得た絶対定量値と無採血法で得た推定定量値の誤差は、CBFが $2.7\% \pm 18\%$ 、CBVが $-4.3\% \pm 18\%$ 、CMRO<sub>2</sub>が $5.7\% \pm 19\%$ 、OEFが $-6.6\% \pm 11\%$ であった。Paired t-testでは、OEFのみ動脈採血法と無採血法の2群間に有意な差( $p < 0.05$ )を認めしたが、それ以外に有意さを認めなかった。

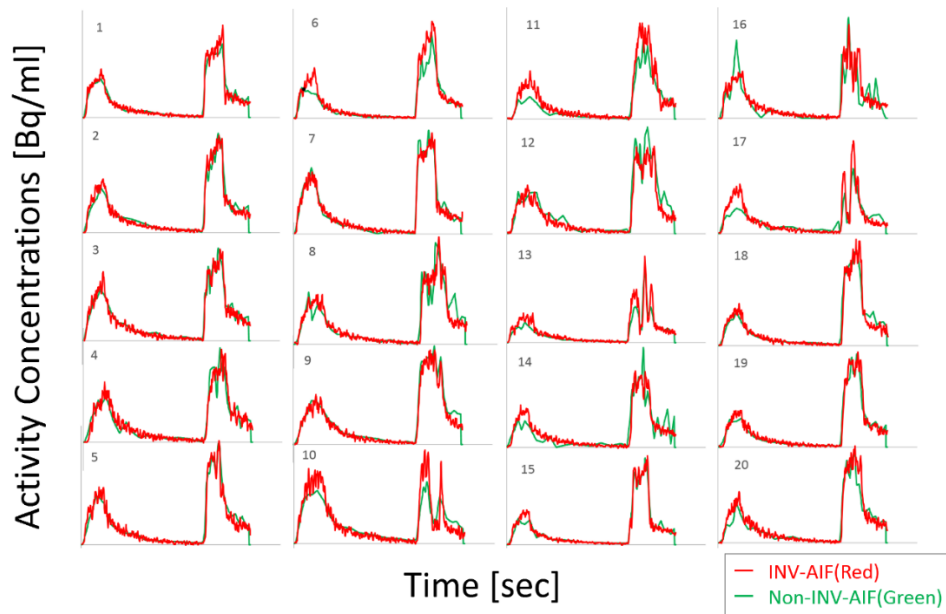
#### 3. 参照領域仮定値の乖離と大脳定量値の誤差

小脳血流仮定値[mL/min/g]を0.4から0.6に変化させた場合、血流仮定値が低い場合にAIFの高さが大きく、血流仮定値が高い場合にAIFの高さが小さく変化した。本研究で使用した被検者20名における小脳髄質の絶対定量値は、20例の平均として、CBFでは $41.2 \pm 7.7$  [mL/min/100g]、OEFにおいて $42.1 \pm 5.4$  [%]、CBVにおいて $1.94 \pm 0.28$  [mL/100g]であった。被検者20例の小脳髄質の絶対定量値と仮定値との乖離(Reference error)に対

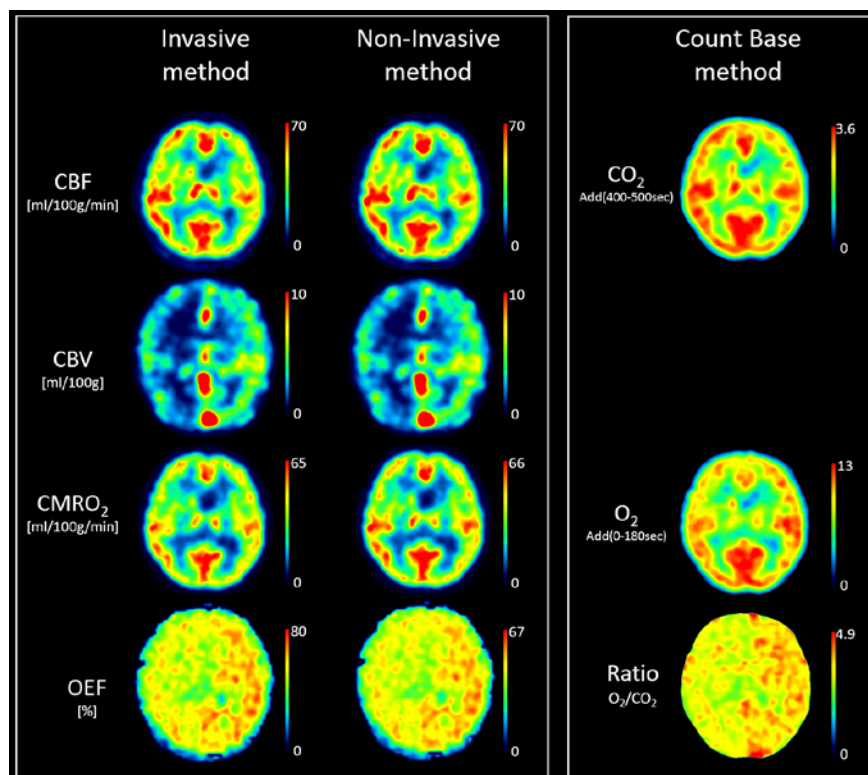
する、大脳定量値の誤差(Difference)を散布図で示した。Reference errorとDifferenceの数値はピアソンの積率相関においてCBF、OEF、CBVともに有意な相関関係( $p < 0.05$ )を認めた。

### IV. 考察

小脳を参照した放射能濃度情報に基づく無採血定量解析法で得られた入力関数、すなわち Non-Inv-AIFは、動脈採血による入力関数 Inv-AIFをおおむねよく再現できた。Non-Inv-AIFで作成したCBF、CBV、OEF、CMRO<sub>2</sub>画像から、大脳領域における各推定定量値を求め、動脈採血による絶対定量値をゴールドスタンダードとして比較した。無採血法による推定定量値の誤差は、被検者ごとにばらつきが大きく、誤差の標準偏差は $\pm 10 \sim 20\%$ を示した。これは、無採血法で得られる推定定量値の絶対値としての信頼性の程度を示す。この誤差の要因は、被検者の個人差に由来するもので、参照領域にあらかじめ設定した仮定値の妥当性に依存して生じた誤差であると考えられる。しかしながら、小脳値を用いて正規化を施した相対値においては、動脈採血による数値と、無採血法による数値は同等であった。このことより、無採血法で得られる脳循環代謝パラメータ値の絶対的数値には誤差が大きく含まれるが、対小脳比画像などの相対画像においては、動脈採血による定量画像と誤差の小さい同等画像が得られることが明らかとなった。無採血定量画像による臨床画像診断の可能性については、さらなる検討が必要であるが、動脈採血の侵襲性により今まで検査対象とならなかった症例や、動脈確保が困難な症例において、無採血法が用いられる可能性が示唆された。本研究では、非観血的にPET画像のみから得られるAIFの精度を、AIF形状の視覚的な比較、および絶対値面積の一致に基づき評価した。Fig. 9に示したとおり、視覚的には20例の全例でよく再現しており、特に、吸入開始と同時にTACが高濃度となる立ち上がり部分のタイミングや、吸入停止から急峻に濃度が低下するピーク形状、およびAIF全体の形状がよく再現している。例えばsubject.19のように $C^{15}O_2$ ガス吸入中における呼吸の安定性が悪く、



**Figure 1.** Visual comparison of the arterial input function (AIF) between two techniques, one with the non-invasively estimated PET imagederived AIF (green) and another with the invasive continuous arterial blood sampling (red). Data are presented for 20 representative cases.



**Figure 2.** Typical comparison of functional CBF, CMRO<sub>2</sub> and OEF images obtained with the invasive-arterial input function (A), PET imagederived arterial input function (B), and count-based techniques (C) in a patient with the misery perfusion. See text for details.



ピークが多峰性を示す症例においても、その傾向は Non-Inv-AIF にも同様に認められ、得られた AIF の形状に顕著な矛盾を認めなかった。Non-InvAIF の描出精度において、形状は両ガスともに高い類似度で一致し、AUC の面積値が動脈採血法で得た値に近い値を示していることを確認した。ただし、 $C^{15}O_2$  吸入に対しては、AIF の面積比が 1.0 に近い良好な値を示したのに対して、 $^{15}O_2$  吸入の際には若干低い値を示した。これは、血管周囲に存在する組織の放射能濃度分布が、 $C^{15}O_2$  吸入時と  $^{15}O_2$  吸入時で異なる<sup>27)</sup>ことが原因の一つであると考えられる。PET 画像上の内頸動脈領域に二重の関心領域を設定し、小脳を参照した放射能濃度情報 (Ref-TAC) に基づいて AIF を推定する方法では、仮定した CBF 値に合致して Ref-TAC を最もよく再現する AIF が作成された (Fig. 2)。したがって、Fig. 11 に示したとおり仮定した CBF 値に応じて AIF の大きさが変化し、Non-Inv-AIF の描出精度に誤差が生じる。AIF の誤差は、定量画像の脳循環代謝量パラメータ値に直接影響し、真の値との乖離が起こる。本研究における無採血定量解析法では、1 つの代表値からなる仮定値に基づいて Non-Inv-AIF を作成するため、個人間におけるばらつきが、最終的な定量値の誤差となり、数値精度の限界となる。

## V. 結論

小脳参照法における非観血的動脈入力関数は、動脈採血による動脈入力関数と矛盾なく再現可能であり、得られた定量値は $\pm 20\%$ 程度の誤差精度であったが、これは被検者個人間のばらつきで説明された。本法で使用する仮定値を最適化することで、無採血法による定量画像のさらなる改善が期待される。正規化による相対画像においては、ほぼ同一のコントラストで各脳循環代謝量パラメータ画像が作成された。 $^{15}O$ -ガスの単純な加算画像とそれらの比の画像と比べると、真の画像との線形性の面で改善が確認できた。無採血定量画像は、ゴールドスタンダードである動脈採血による定量画像との直線性が確保され、臨床的な PET 画像診断利用の可能性やその影響など、さらなる評価が期待される。また、動脈採血の侵襲性により今まで適応対象とならなかった症例での脳循環代謝検査実施の可能性が示唆された。

## VI. 研究協力者

氏名・名古屋市立総合リハビリテーションセンター・

放射線部技師・林絵美

氏名・福田哲也・国立循環器病研究センター・放射線部部長

氏名・飯田昭彦・名古屋市立総合リハビリテーションセンター・放射線部部長

## VII. 参考文献

- 1) Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}O$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 727–736.
- 2) Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P: Brain oxygen utilization measured with  $O$ -15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984; 25: 177–187.
- 3) 日向野修一, 上村和夫, 宍戸文男, 犬上篤, 戸村則昭, 藤田英明, 他: 内頸動脈系の慢性閉塞性疾患の脳循環代謝—外頸動脈—内頸動脈吻合術の適応についての検討—。核医学 1987; 24: 809–815.
- 4) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果 (第二報)。脳卒中の外 2002; 30: 434–437.
- 5) 木下俊文, 茨木正信: 画像診断 PET. 日臨 2014; 72: 562–567.
- 6) 岡沢秀彦: 脳血管障害の PET, SPECT. 医のあゆみ 2019; 270: 714–719.
- 7) Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, et al: Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 1567–1573.
- 8) 井戸達雄, 浅利正敏: V ケミカルブラックボックス. 田坂皓ほか編, 放射線医学大系 (特別巻 6) ポジトロン CT. 中山書店, 東京, 1989: 80–82.
- 9) Hall R: Vascular injuries resulting from arterial puncture of catheterization. *Br J Surg* 1971; 58: 513–516.
- 10) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP, et al: Extracranial-

- intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia. *JAMA* 2011; 306: 1983–1992.
- 11) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, et al: Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 533–539.
  - 12) Carlson AP, Yonas H, Chang YF, Nemoto EM: Failure of cerebral hemodynamic selection in general or of specific positron emission tomography methodology? Carotid Occlusion Surgery Study (COSS). *Stroke* 2011; 42: 3637–3639.
  - 13) 小川彰: 脳卒中の外科における EBM: JET study を中心に. *脳神経ジャーナル* 2001; 10: 596–603.
  - 14) Zanotti-Fregonara P, Chen K, Liow JS, Fujita M, Innis RB: Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1986–1998.
  - 15) 久富信之: 入力関数と非観血的定量化. *Med Img Tech* 2008; 26: 21–25.
  - 16) 井口智史, 森口哲朗, 堀祐樹, 越野一博, 山本明秀, 森田奈緒美, 他: O-15 ガス PET における動脈採血を排除した入力関数推定法の妥当性. *脳循環代謝* 2013; 24: 33–37.
  - 17) Hori Y, Hirano Y, Koshino K, Moriguchi T, Iguchi S, Yamamoto A, et al: Validity of using a 3-dimensional PET scanner during inhalation of <sup>15</sup>O-labeled oxygen for quantitative assessment of regional metabolic rate of oxygen in man. *Phys Med Biol* 2014; 59: 5593–5609.
  - 18) Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Morita N, Yamamoto A, Koshino K, et al: Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in <sup>15</sup>O-labeled gaseous PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2013; 702: 111–113.
  - 19) Kudomi N, Hirano Y, Koshino K, Hayashi T, Watabe H, Fukushima K, et al: Rapid quantitative CBF and CMRO<sub>2</sub> measurements from a single PET scan with sequential administration of dual <sup>15</sup>O-labeled tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 440–448.
  - 20) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, et al: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO<sub>2</sub> assessment with <sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 355–364.
  - 21) Iida H, Jones T, Miura S: Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993; 34: 1333–1340.
  - 22) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H<sub>2</sub><sup>15</sup>O autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 536–545.
  - 23) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 874–885.
  - 24) Iguchi S, Moriguchi T, Yamazaki M, Hori Y, Koshino K, Toyoda K, et al: System evaluation of automated production and inhalation of <sup>15</sup>O-labeled gaseous radiopharmaceuticals for the rapid <sup>15</sup>O-oxygen PET examinations. *EJNMMI Phys* 2018; 5: 37.
  - 25) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H: Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO<sub>2</sub> and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 2007; 52: 1893–1908.
  - 26) Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, Watabe H, Kim KM, Shidahara M, et al: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; 50: 70–73.
  - 27) 菅野巖, 上村和夫: I 局所脳循環と脳代謝のマッピング. 田坂皓ほか編, 放射線医学大系 (特別巻

- 6) ポジトロン CT. 中山書店, 東京, 1989: 158–160.
- 28) 飯田秀博, 久富信之, 三宅義徳, 山田直明, 森田奈緒 美: ペナンプラを画像化する (2) 迅速ガス PET 検査にむけて. 脳と循環 2012; 17: 119–126.
- 29) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, et al: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with  $^{15}\text{O}$ -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 635–643.
- 30) Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM: The effects of changes in  $\text{PaCO}_2$  on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974; 5: 630–639.
- 31) 高橋健: ヒト睡眠時の脳血流量および脳酸素代謝. 脳と神経 1989; 41: 919–925

# 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

冠血流予備能 (fraction flow reserve: FFR) の低下をもたらす冠動脈病変は、将来における冠動脈イベント発生との関連があることが示されている。一方で非造影 T1 強調 MRI における冠動脈高信号プラーク (high intensity plaque: HIP) は将来の冠動脈イベントと関連することが示されている。本研究は MRI に基づく冠動脈プラーク性状と冠動脈造影上の狭窄度および FFR 値を比較し、プラーク性状が FFR 値に与える影響について検証した。

## II 対象・方法

多施設後ろ向き観察研究。対象は 2012 年 8 月から 2018 年 10 月までに冠動脈 1 枝以上の中等度狭窄病変に FFR 測定が施行され、かつその前後 6 ヶ月以内に非造影 T1 強調 MRI による冠動脈プラーク評価が施行された 160 名、212 病変。病変狭窄度を定量的冠動脈造影法によって評価し、FFR 施行血管において狭窄度が最も高度の病変を対象病変とした。MRI において対象病変の冠動脈プラークと近傍心筋の信号強度の最高値の比 (plaque to myocardial signal intensity ratio: PMR) を解析し、冠動脈 HIP は  $PMR > 1.4$  のプラークと定義した。また、 $FFR \leq 0.80$  を FFR 陽性とした。

## III 結 果

125 病変 (59%) を含む中等度狭窄病変で FFR 陽性であった。FFR 陽性病変は左前下行枝に多く (82% vs 41%,  $p < 0.001$ )、病変長が長く ( $12 \pm 5.5\text{mm}$  vs  $9.8 \pm 5.2\text{mm}$ ,  $p = 0.003$ )、狭窄度がより高度である傾向にある ( $52 \pm 13\%$  vs  $48 \pm 11\%$ ,  $p = 0.06$ ) ことに加え、PMR 値は有意に高値であった ( $1.14 \pm 0.41$  vs  $0.89 \pm 0.29$ ,  $p < 0.001$ )。病変の PMR 値と FFR 値は負の相関を示した ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.001$ )。FFR 陽性例にて冠動脈 HIP が存在する病変では FFR 陽性を抽出する感度は 19% と低いものの特異度は 98% と高値であり、陽性的中率は 92%、陰性的中率は 45% であった。多変量解析では独立

した FFR 陽性規定因子は PMR 値と LAD 病変であった。PMR 値は 0.1 毎に Odds 比 = 0.78 (95%CI = 0.69-0.88)、LAD 病変ありは Odds 比 = 6.83 (95%CI = 3.4-13.4) であった。

## IV 考 察

冠血流予備能 (fraction flow reserve: FFR) を規定する因子として、冠動脈狭窄度、冠動脈プラーク量 (plaque burden) があるが、本研究は、プラーク性状 (プラークの不安定性) も FFR を規定する新規の因子であることを世界に先駆けて報告したものである。今後多数例を前向きに登録してプラーク性状、FFR、心血管イベントの関連性を検証していく。

## V 結 論

冠動脈造影上の狭窄度が同程度である際、高リスク冠動脈プラークは FFR 値を低下させる可能性が示唆された。

## VI 研究協力者

浅海 泰栄 国立循環器病研究センター 心臓血管内科医長

## VII 参考文献

1. なし

# 弓部大動脈疾患に対する人工血管置換術と ステントグラフト内挿術の比較

京都大学大学院医学研究科・器官外科学講座・心臓血管外科学教授

湊谷 謙 司

## I. 緒 言

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

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

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

## II. 対象・方法

①京都大学心臓血管外科並びに同関連施設によるデータベースである ADVANCE -Kyoto registry に登録された、あるいはこれから登録する弓部大動脈疾患に対する手術症例を対象とする。Open arch repair (OAR)はエレファントランク法を含み正中切開のみ

で一次的根治術を図ったものとし、ステントグラフト内挿術により治療を行ったものを Arch-TEVAR とする。Arch-TEVAR は弓部分枝の血流温存法により、外科的血行再建を追加した例を Hybrid arch repair (HAR)、血管内治療により弓部分枝の血行再建もしくは温存を図りステントグラフト内挿術を行ったもの、左鎖骨下動脈単純閉鎖を行ったものを Endovascular arch repair (EAR) とする。HAR は Zone 2 より中枢側に landing を必要としかつ頸部分枝の外科的血行再建を行ったものとし、EAR は、オーダーメー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は、一次的根治術を目的としたものは OAR とし二期的追加を目的としたものは Arch-TEVAR(HAR)へ含める。ADVANCE-Kyoto Registry に既に登録されている急性解離に対する OAR は約 240 例、慢性解離に対する OAR は約 80 例、非解離性大動脈瘤に対する OAR は約 400 例、TEVAR 約 400 例 (下行のみを含む) である。急性期、遠隔期、また死亡を含む合併症要因の検討には Propensity match analysis を追加する。

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

## III. 結 果

京都大学心臓血管外科とその関連施設のデータベースである ADVANCE-Kyoto registry はこれまでいくつかの登録研究に利用されてきたが、今回の弓部大動

脈疾患に対するレジストリー研究を開始するに当たり、各施設の倫理委員会等への申請を行う前段階で様々な問題点が発覚した。本データベースを構築していた代表者がグループを去り、その運用方法についても問題が生じた。研究のデータベースが各施設で共有化されていないこと、これまで登録された患者数が、各施設の合計と一致しないこと、また大動脈関連のデータに不足があることが判明した。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。その上で、2019年4月に京都大学医の倫理委員会において“弓部大動脈疾患に対する外科的手技別成績に関する多施設共同研究”（承認番号：R1889）として承認され、関連各施設でのデータ収集を開始している。しかしながら、昨今のCOVID-19対策による研究活動自粛のため、施設訪問は制限され、現在データ収集が完了しているのは5施設（康生会武田総合病院、三菱京都病院、大阪赤十字病院、倉敷中央病院、京都大学病院）に留まり、その総数は合計で705例でありOpen arch repairが483例、Arch-TEVARが222例である。COVID-19禍は未だ完全に収束せず、予定されたすべての施設でのデータ収集は困難であり、今後小倉記念病院（約600例）のデータ収集を追加したうえで、最終的な分析を行い、来年度中に成果発表を行う予定である。

これまで収集されたデータのみでの解析によれば、二群間の年齢、性別、高血圧の有無、糖尿病罹患率、腎機能低下、透析率等に差は認めなかったが、緊急手術は優位にOpen arch repair群で多かった。病因死亡率、脳梗塞発生率には有意差はないものの、術後心房細動、腎不全、肺炎の発生率は優位にOpen arch repair群で高かった。これまでに収集されたデータは収集予定の約半分であり、また上記の解析結果は大きく変わる可能性はある。

#### IV. 考察

コロナ禍の為に著しい遅れを生じたが、関係施設の協力もあり、データベースに基づく本臨床研究はようやく軌道に乗り、来年度中にはその成果を報告出来る見通しが立った。

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。ステントグラフトを用いた治療戦略は、すでに確立した治療法であるopen arch repairに劣ることのない治療成績が少なくとも要求されるであろうし、また、open conversion

が近年増加してきている現状からも、ステントグラフト治療は適切な患者選択と厳格な経過観察が不可欠であろうと考える。最終的な分析結果が待たれる。

#### 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。コロナ禍のために遅延しているが、患者登録は概ね予定された半数まで達している。来年度中にはその成果をpeer-review journalに報告する予定である。

#### 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

なし

# 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

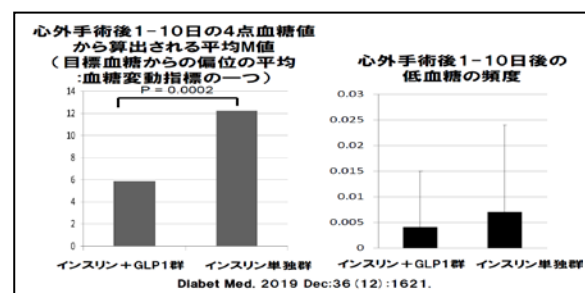
国循 糖尿病・脂質代謝内科外来糖尿病患者 300 名で、日常生活で 2 週間の血糖持続測定を行い、同時に詳細な食事記録と身体活動量をモニターする。HDL 機能(病態代謝部)、循環調節ペプチド測定 (生化学

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

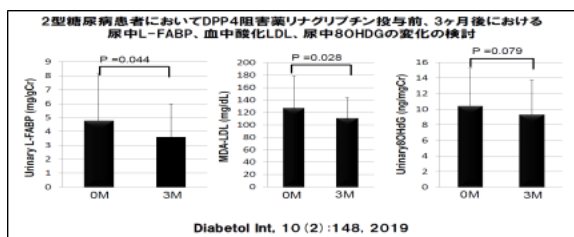
(1) 最近心血管腎イベント改善が報告されつつあり、しかもその効果が平均血糖の指標である HbA1c とは独立である可能性が示唆される GLP-1 受容体作動薬投与のサロゲートエンドポイントの候補

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)。



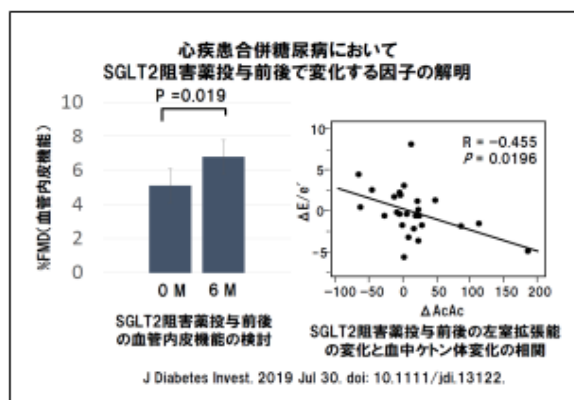
(2)GLP-1 や GIP から成るインクレチン等の分解酵素阻害薬で経口薬であり、HbA1c 改善作用はあるが、心血管腎イベント改善作用の未解明な DPP-4 阻害薬投与のサロゲートエンドポイントの候補

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の有意味な低下、酸化LDLであるMDA-LDLの有意味な低下、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

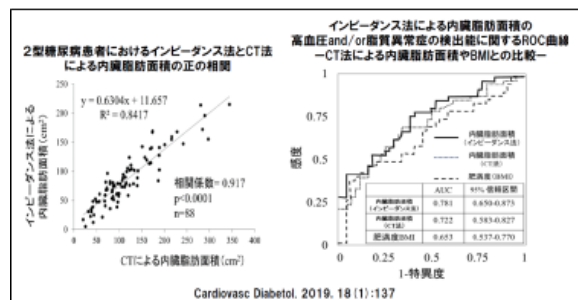
心疾患合併糖尿病患者において SGLT2 阻害薬により血管内皮機能の改善が認められた。また左室拡張能の改善と血中ケトン体増加が関連することを見いだした。SGLT2 阻害薬において血中ケトン体増加と心機能改善効果が関連することを臨床的に示した報告はこれまでになく、SGLT2 阻害薬の心保護作用解明につながる可能性がある (Tochiya J Diabetes Invest 2019)。



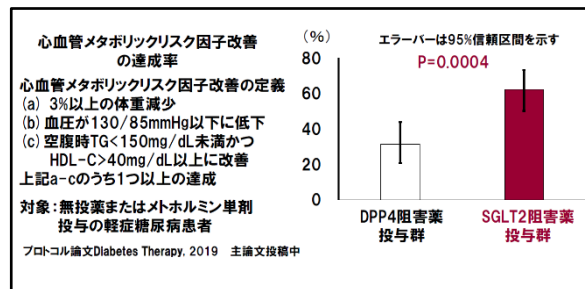
(4)研究代表者が開発してきたインピーダンス法により被曝無しで測定される内臓脂肪面積の測定機器(薬事承認済)のサロゲートエンドポイントとしての意義

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)。



(4)特に本年度は、特定臨床研究「DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬が2型糖尿病患者におけるメタボリックリスク因子に与える効果」を行い、SGLT2 阻害薬がDPP4 阻害薬に比較して、有意に心血管メタボリック因子を改善させる事を明らかにした (Son, Makino, 投稿中)。



#### 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
斯波 真理子	国立循環器病研究センター研究所 分子病態部・非常勤研究員
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 オー プンイノベーションセンター長
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 (2021年1月より神戸市立西神戸 医療センター 内分泌・糖尿病内科 へ異動)
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

1. Michikura M, Ogura M, Hori M, et al. Achilles Tendon Softness as a New Tool for Diagnosing Familial Hypercholesterolemia. JACC Cardiovasc Imaging, in press 2021
2. Toyoda M, Murata T, Saito N, et al. Assessment of the accuracy of an intermittent-scanning continuous glucose monitoring device in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis (AIDT2H) study. Ther Apher Dial, in press 2021
3. Suzuki S, Tone A, Murata T, et al. Protocol for a Randomized, Crossover Trial to Decrease Time in Hypoglycemia by Combined Intervention of the Usage of Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Device and the Structured Education Regarding its Usage: Effect of Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring to Glycemic Control Including Hypoglycemia and Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Study (ISCHIA Study). Tokai J Exp Clin Med, in press 2021
4. Fujiki S, Iijima K, Okabe M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design. Diabetes Ther. 11(11): 2739-2755, 2020
5. Matsubara M, Makino H, Washida K, et al. A Prospective Longitudinal Study on the Relationship Between Glucose Fluctuation and Cognitive Function in Type 2 Diabetes: PROPOSAL Study Protocol. Diabetes Ther. 11(11):2729-2737, 2020
6. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 20;383(8):711-720, 2020
7. 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
8. C Son, M Kasahara, T Tanaka, et al. Rationale, Design, and Methods of Study of Comparison of Canagliflozin vs. Tenzinogliptin 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
9. Y. Kataoka, K Hosoda, H Makino, et al. The efficacy of glycemic 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

10. 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
11. 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
12. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb.* 26(8):679-687, 2019
13. 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. 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 2021 年 2 月までに国内で 515 施設、58743 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。

EVAR で使用する企業製デバイスは機種毎に解剖学的な適応基準やデバイスサイズの選択が詳細に規定されている。これはステントグラフトと大動脈との十分な接着を確保し、タイプ 1 エンドリークを予防するためである。これまでにも使用基準 (IFU) を遵守しなかった患者における治療成績は不良であったと報告されている。しかしながら、対象患者群には高リスク患者が多く含まれており、外科的人工血管置換術は困難と判断され、解剖学的に IFU 外ではあるが、低侵襲である EVAR を必要とする患者は少なくない。これらの患者に対する治療では高い技術力が要求され、あらたな対応策が必要とされている。

そこで、当院において瘤中枢の大動脈の解剖学的形態が IFU 外 (Challenging neck) である患者に対し、NBCA (n-butyl-2-cyanoacryl)-Lipiodol 混合液を用

いた瘤内塞栓術を併用した EVAR (NBCA-EVAR) を行ってきた。NBCA-EVAR の安全性や短期成績については既に学会報告しており、今回は Challenging neck 症例に対する瘤内塞栓術併用 EVAR の長期成績をあきらかにし、この治療法の有用性と改善点について後方視的に検証した。

## II. 対象・方法

2013 年から 2019 年に Endurant または Excluder を用いて AAA に対し EVAR を施行した症例のうち、Challenging neck を有する 60 例 (年齢 男性 女性) を対象とした。Challenging neck は腎動脈下大動脈の非瘤化部分が①長さ 15 mm 未満、②角度 60 度以上、③径 16 mm 未満、④ 30 mm 以上、⑤腎動脈直下と瘤口部径の差が 3 mm 以上のいずれか 1 つを満たすものと定義した。腹部大動脈破裂症例や術後観察期間が 6 ヶ月未満の症例は除外した。

NBCA-Lipiodol 混合液を用いた瘤内塞栓術併用 EVAR (NBCA-EVAR) では大腿動脈から瘤内に Parent Plus 30 を留置したままステントグラフトを展開し、ステントグラフト内挿後に瘤内に留置していたカテーテルより NBCA-Lipiodol 混合液にて瘤中枢部を中心にタイプ 1 エンドリークを予防する目的で塞栓した。

対象における臨床成績 (生存率、腹部大動脈瘤破裂、エンドリーク、追加治療、EVAR 後の瘤径変化) について、瘤内塞栓術を併用しない従来の EVAR (C-EVAR) 群と比較した。生存率や追加治療回避率、瘤径拡大回避率は Kaplan-Meier 曲線にて算出した。また、EVAR 後の瘤径拡大のリスク因子について単変量解析と多変量解析にて検証した。p<0.05 を統計学的有意とした。

## III. 結果

NBCA-EVAR は 30 例、C-EVAR は 30 例に行われ、観察期間(中央値)は 869.5 日であった。両群に背景因子や大動脈の解剖学的形態に有意差は認めなかった。また観察期間内に腹部大動脈瘤関連死や破裂は認めなかった。遅発性タイプ 1a エンドリークは NBCA-EVAR 群で 1 例、C-EVAR 群で 1 例に認めた。追加治療は NBCA-EVAR 群では 2 例で外科的手術が行われ、1 例でタイプ 2 エンドリークに対する塞栓術が行われた。C-EVAR 群では 1 例で再 EVAR 後と外科的手術が行われ、1 例でタイプ 2 エンドリークに対する塞栓術が行われた。

3 年後の全生存率は NBCA-EVAR 群で 84.8%、C-EVAR 群で 79.4%であったが、両群で有意差は認めなかった ( $p=0.42$ )。3 年後の瘤径拡大回避率は NBCA-EVAR 群で 52.9%、C-EVAR 群で 78.8%であったが、有意差は認めなかった ( $p=0.24$ )。全 60 例における単変量解析と多変量解析では EVAR 後瘤径拡大のリスク因子は同定されなかった。

#### IV. 考察

NBCA-EVAR においては従来の EVAR に塞栓術を追加したが、中期成績のあきらかな改善は得られなかった。両群の背景因子や解剖学的なパラメータに有意差はなかった。このことから今回の検討では有意な差を生じなかったが、原因として NBCA-Lipiodol 混合液は永久塞栓物質と既定されているが、NBCA はカテーテルとの固着をきたすために薬剤の注入量に制限があること、注入部位をコントロールできないこと、術後 wash out しようすることなどが推定される。本研究では主に NBCA-Lipiodol 混合液(25%)の希釈濃度で使用しているが、この濃度 h 通常よく用いられる濃度ではあるが、長期的な塞栓効果が不十分であり、希釈濃度を変更することで、中長期成績の改善が得られる可能性も考えられる。また、破裂例においてタイプ 1a エンドリークのコントロールを得ることができた症例を経験するなど一定の役割を果たしたとも考えられた。今後、注入方法、凝固までの時間のコントロール、薬剤の瘤内での代謝メカニズムの解明などを行うことでより安定した中長期成績を期待したい。

本研究の結果を踏まえ、今後、NBCA-Lipiodol 混合液の希釈濃度による塞栓効果の違いについて、基礎的研究を行う予定であり、将来的には NBCA-EVAR の中長期成績の改善に繋げたい。

#### V. 結論

Hostile neck 症例における NBCA 注入併用 EVAR における中期成績を検討した。破裂例や高齢者、担癌患者など予後の短い症例に対しては一定の効果はあるものの中期成績の改善には技術的な問題や経過観察手段など今後、改善が必要と思われた

#### VI. 研究協力者

福田哲也 国立循環器病研究センター  
放射線部・部長

太田靖利 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長

西井達矢 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長

森田佳明 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長

堀之内宏樹 国立循環器病研究センター  
放射線部・医師

#### 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? *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

## 弁膜症に伴う慢性心房細動に対する外科的治療成功のためのリスクスコア開発

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

心不全治療は今、激動の中にある。脳卒中や心筋梗塞の死亡が減る一方で、心不全による死亡は増加の一途である。「心不全パンデミック」という言葉がマスコミを賑わせており、高齢化に伴う弁膜症の増加が寄与していると言われている。心筋症や虚血性心疾患、不整脈でも最終形は心不全であるが、弁膜症は心不全をきたす主な疾患である。弁膜症は進行すると心房細動を合併しやすい。心房細動はさらに心不全を悪化させるのみならず、脳梗塞の主因となり大きく患者の予後やQOLを左右する重篤な疾患である。内科的な治療であるアブレーションの適応は限られ成功率も満足できない。一方で外科的な治療法であるメイズ手術は成功率は高いものの同様に治療し得ない対象群も存在する。今回、心不全に密接に関わる慢性心房細動に着目し、その有効性を検証するとともに治療し得ない患者のリスク因子を炙り出し、スコア化することによって患者選択につなげるよう研究した[1]。

### II. 対象・方法

#### 【対象】

対象は2001年より2019年3月まで、心房細動に対してメイズ手術を施行した635例中、発作性心房細動症例を除く、450例(図1)を対象とした。リスクスコアの作成のために、450例をランダムに6:4に分け、270例(60%)をdevelopment cohortに、180例(40%)をtest cohortに割り付けた。

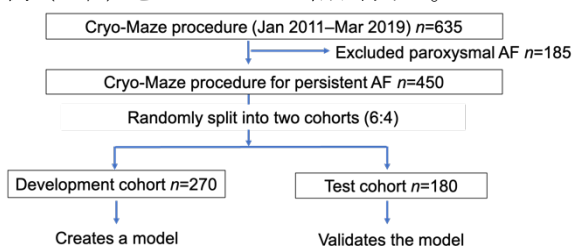


図1：患者選択のフローチャート

#### 【手術】

メイズの手術は、以前から報告している通りクライオと呼ばれる冷凍凝固デバイスを用いて組織をablationし電氣的に絶縁体とし、マクロエントリーを切断し正しい電気の流れを復活させる(Cryo-Maze)。内科のようにマッピングは行わないが、理論的にablation lineを決定し良好な成績を得ている。そのablationは(図2)に示すように、左心房は、PV isolationと僧帽弁isthmus、左心耳方向を内側から行い、coronary sinusは外側から行う。右心房は、三尖弁isthmus、卵円窩、下大静脈を内側から行う。Cox IIIやIVのように上大静脈方向はsinus nodeの損傷を回避するために行っていない。

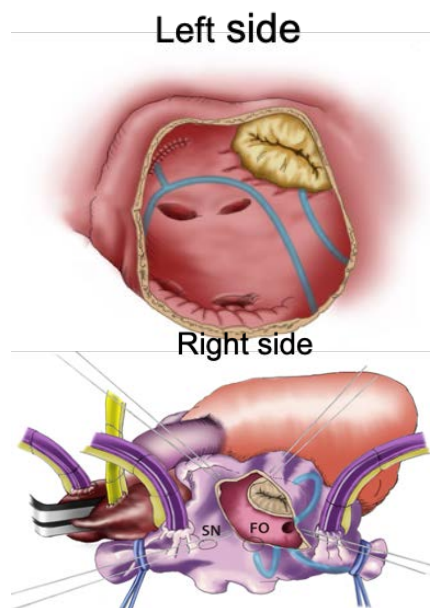


図2：Cryo-Mazeのablation line(青色)

患者背景は(表1)に示すとおり、development

cohort と test cohort には差はなく、心房細動の罹患期間は平均で3.4年、心電図のV1 F waveが0.2mV以上の症例はそれぞれ、43%と42%であった。エコーでのLAViはそれぞれ92ml/m<sup>2</sup>、96ml/m<sup>2</sup>と拡大していた。

表1：患者背景

Variables	Development	Test cohort	P-value
Age (years old)	68 (62, 75)	66 (60, 73)	0.06
BSA (m <sup>2</sup> )	1.57 (0.19)	1.56 (0.20)	0.7
Male (n)	140 (52.0)	94 (50.5)	0.67
AF duration (years)	3.4 (3.8)	3.4 (4.0)	0.5
Amplitude of F wave on V1 lead			
>0.2 mV (n)	114 (43.2)	78 (41.9)	0.87
Echocardiography			
LVEF (%)	57 (50, 62)	57.0 (47, 64)	0.67
LVDD (mm)	54 (48, 60)	52.5 (47, 58)	0.23
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	92 (71, 118)	96.1 (75, 127)	0.55
Concomitant procedure			
Mitral procedure (n)	220 (81.1)	152 (84.9)	0.34
Non-mitral procedure (n)	50 (18.9)	28 (15.1)	0.34
LA appendage closure (n)	157 (59.5)	93 (50.5)	0.08
Follow-up period (years)	5.1 (2.0, 8.9)	5.1 (2.0, 10.5)	0.16

### Ⅲ. 結果

#### 【心房細動再発回避率】

全体としての心房細動再発回避率は、1、5、10、15年では91.4%、83.5%、76.2%、and 57.1%であった(図3)。なお、術後生存率は98.8%、94.0%、85.8%、83.8%であり、脳梗塞回避率は99.1%、96.6%、92.3%、92.3%であり、ペースメーカー植え込み回避率は97.4%、92.1%、89.7%、85.7%であった。

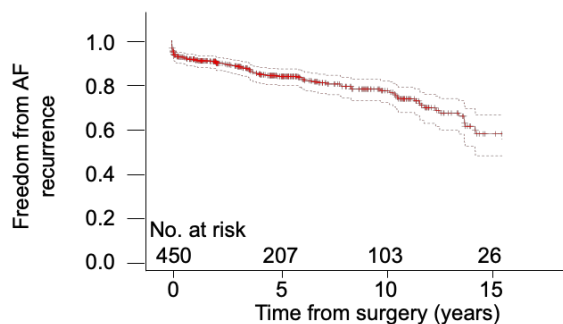


図3：長期心房細動再発回避率

#### 【リスクスコア開発】

Development cohort の270例を対象に logistic regression model を使用し、心房細動再発のリスクファクターを解析した。表2に示すように、multivariate analysis で示されたリスクファクターは、①V1 F wave が0.2mV以下であること、②慢性心房細動期間が5年以上であること、③術前のLAVi

が100ml/m<sup>2</sup>以上であること、が有意差を持ってあげられた。それぞれのOdds ratioは3.38、2.88、1.94であった。年齢は今回リスクファクターとはならなかったが多くの論文で年齢はリスクファクターであると示されているので、70歳以上をリスクファクターに入れた。Odds ratioに倣い、それぞれのポイントを4点、3点、2点、1点とし、合計は最高で10点とした。

表2：心房細動再発のリスクファクターとポイント

Risk factors for AF recurrence	Odds ratio (95%CI)	Assigned points
F wave on V1 <0.2 mV	3.38 (1.77, 6.44)	4
AF duration >5 years	2.88 (1.62, 5.10)	3
LAV index >100 mL/m <sup>2</sup>	1.94 (0.98, 3.84)	2
Age >70 years	0.74 (0.42, 1.30)	1
<b>Maximum score</b>		<b>10</b>

#### 【リスクスコアと心房細動再発の関係】

リスクスコアと心房細動再発の関係を各点数ごとに再発率をグラフにした。Development cohort も test cohort も同様に高得点になればなるほど再発率が高いことが示された。特に7点以上では高率に再発することが示された(図4)。

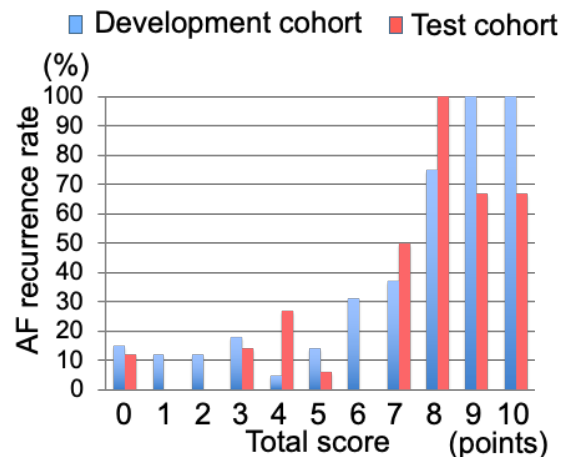


図4：リスクスコアと心房細動再発発生率の関係

リスクスコアが0から6点の群と7点以上の群に分けて遠隔期の心房細動再発回避率を比較すると有意に高得点群で回避できなかった(図5)。

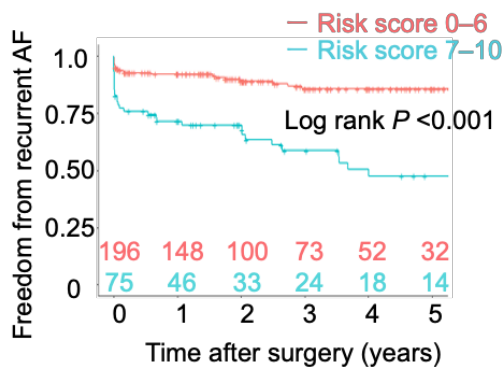


図5：リスクスコアによる遠隔期の心房細動再発回避率

#### IV. 考察

Cryo-Maze手術は慢性心房細動に有効な手術方法であることが示された。1年の心房細動回避率は90%以上で長期においても有効性が示された。また、生存率や脳梗塞回避率、ペースメーカー回避率も高く、それらも長期にわたり良好な成績が示され、Cryo-Maze手術は有効性のみならず安全性も併せ持つことが示された。とは言っても有効性が示されにくい患者群に対して当手術を施行することは、侵襲を与えるのみとなる。また、再発が予測される患者群に対しては抗凝固を継続するなどの処置ができるので、再発しやすいかどうかを知ることは非常に重要である。

これまで、心房細動の再発のriskを論じた論文は多く出てきたが、そのような予測式がなかった[2-6]。今回のように簡便なリスクスコアを用いて再発を予測することは重要である。Test cohortにおいてもその正確性が示され、また、高得点の患者群は遠隔期においても再発が多いことが示された。

長期持続した慢性心房細動においては圧負荷や容量負荷による心房壁のストレスのみならず持続する心房細動が高度繊維化をもたらし、それによってマイクロリエントリーサーキットが生まれると言われていている[7,8]。メイズ手術はマクロリエントリーを切断する手術であるため、繊維化がそれほど高度でなく、リエントリーサーキットが比較的大きい症例に有効であると考えられている。そのため、マイクロリエントリーになってしまった症例には有効性は低い(図6)。

心房細動再発に関する他の施設からの報告でも、同報告と同様に、長期の心房細動罹患期間、左房拡大、高齢などがリスクファクターであると示され、心房の線維化、リモデリングが心房細動を遷延させ、心房細動そのものが心房細動を悪化させるとも言われてい

る[9,10]。V1 F waveの平坦化は心房のリモデリングや線維化を簡便に示すと考えられ、当研究でも最も高得点のスコアとなった。

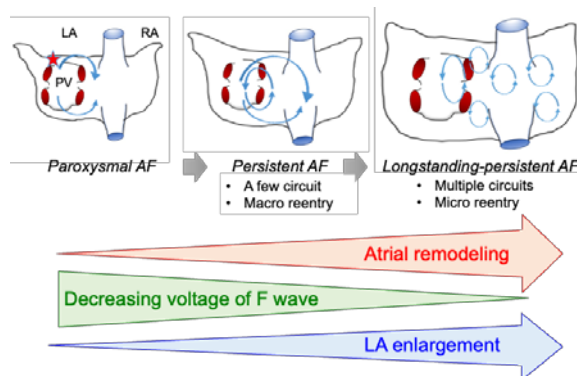


図6：心房のリモデリングと心房細動の関係の背後にあるメカニズム

#### V. 結論

心房のリモデリングの進行した患者にはメイズ手術は効果を発揮しにくいと示された。今開発した慢性心房細動に対するメイズ手術後の慢性心房細動再発の予測スコアは有用であった。術前にこのスコアを用いて再発を予測し、効果があると予測される患者にメイズ手術を適応すれば良いと考えられた。

#### VI. 研究協力者

福嶋五月・国立循環器病研究センター・心臓外科部長  
 川本尚紀・国立循環器病研究センター・心臓外科医長  
 齊藤哲也・国立循環器病研究センター・心臓外科医長  
 田所直樹・国立循環器病研究センター・心臓外科医師  
 角田宇司・国立循環器病研究センター・心臓外科医師

#### VII. 参考文献

- 1) Kakuta T, Fukushima S, Minami K, et al. Novel risk score for predicting recurrence of atrial fibrillation after the Cryo-Maze procedure. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Feb 7; ezaa468. doi: 10.1093/ejcts/ezaa468. Online ahead of print. 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.



- 2) Kakuta T, Fukushima S, Shimahara Y, Yamasaki T, Matsumoto Y, Yamashita K et al. Contemporary outcomes of the concomitant CryoMaze procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;29:28-34.
- 3) Fujita T, Kobayashi J, Toda K, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y et al. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1332-7.
- 4) Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:267-71.
- 5) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:1030-5.
- 6) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Sasako Y et al. The effect of cryomaze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study. *Circulation* 2002;106:146-150.
- 7) Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J* 2015;36:2390-401.
- 8) Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:530-8.
- 9) Wiffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- 10) Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.

# 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

左心低形成症候群に対するノルウッド手術後段階的肺血流量調節による予後の改善  
—右室肺動脈導管に対するインターベンション—

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

右室-肺動脈導管 (RV-PA conduit) を用いたノルウッド手術は理論的には拡張期血圧の低下を防ぎ、そのことによって冠状動脈の血流を維持し心機能を改善することで術後の循環を改善すると考えられている (文献 1-3)。しかしながらその長期遠隔成績の改善効果は認められない事については他施設共同のランダム化研究において示されている。右室肺動脈導管は周術期 (文献 4) にクリップにより肺血流量の調整が容易であるので、過大な肺血流を防ぐことができ心室の容量負荷の防止を行うこともできる。また術後数か月の時点でこのクリップをバルーンカテーテルで除去することも可能であり、特にノルウッド後に二心室修復を目指す症例において有効性が証明されている (文献 5)。

近年ノルウッド後のステージ 2 姑息術 (S2P) の至適タイミングについての議論が盛んで、3 か月から 6 か月で S2P を行うことがステージ 1 とステージ 2 の間の合併症、死亡を減少させるのに有効であるとの報告が多いが、十分なエビデンスは不足しており、S2P の時期については施設間でのバリエーションが大きい (文献 6-10)。

我々の施設での方針は S2P を体重 5.0 kg 以上、運動発達レベルが正常と確認した時点で行うこととしている。ステージ 1 と 2 の間に肺血流量は最初は RV-PA conduit にクリップをかける (外科的手法) ことで制御し、引き続きバルーンカテーテルによる (内科的手法) 部分的クリップ解除を、さらに体が大きくなればすべて解除する。このような外科内科ハイブリッドの治療により過度のチアノーゼの防止と心室の容量負荷の予防という背反した命題を両立している。本研究はこのようなハイブリッド治療のステージ 1 と 2 の間における有効性とそれが予後の

改善に寄与できるかを検討することを目的としている。

## II. 対象・方法 倫理委員会

国立循環器病センター院内倫理委員会により承認 (M29-068-2) された後ろ向き臨床研究として本研究は行われた。個々の患者における承諾書はオプトアウト文書の掲示を行うことで省略されている。

### 患者

2008 年 1 月から 2018 年 12 月の間に左心低形成症候群と診断され、RV-PA conduit を用いたノルウッド手術が行われた 48 例のうち 40 例の生存退院した症例を対象とした (表 1)。

表 1 患者の概要

患者数	40
男	17 (42.5%)
出生体重	3.3 (3.1-3.5)
ノルウッド手術時年齢	41 (27-89)
ノルウッド手術時体重	3.2 (2.7-3.9)
診断	
HLHS	28 (70)
AA/MA	13 (32.5)
AS/MS	6 (15.0)
HLHS Variant	9 (22.5)
Heterotaxy (CAVV)	6 (15.0)
中等度以上の房室弁逆流	3 (7.5)
右室流出率 < 50%	2 (5.0)

( ) 内は % または 25-75% 区間, AA: 大動脈弁閉鎖, AS: 大動脈弁狭窄, CAVV: 共通房室弁, Heterotaxy: 相同心, HLHS: 左心低形成症候群, MA: 僧帽弁閉鎖, MS: 僧帽弁狭窄, Variant: 類縁疾患

平均出生体重 3.3kg (25-75th percentiles : 3.1-3.5kg)。ノルウッド手術時年齢の中央値は 41 (27-89) 日、手術時体重中央値は 3.2 (2.7-3.9) Kg であった。HLHS 類縁疾患の定義は左室低形成に左室流出路狭窄を伴ったものとした。25 例 (62.5%) が

出生前診断がついていた。また 6 例(15%)が相同心であった。Kabuki 症候群が 3 例(7.5%)であった。

### 手術方法

表 2 にノルウッド手術の特徴を列挙した。大動脈弓再建時にはできるだけ超低体温循環停止は使用せずに選択的冠灌流を用い、心拍動下に手術を行い、分離冠灌流も併用した。大動脈閉鎖の 10 例ではすべての手技を心拍動下に行うことが可能であった(文献 11)。左右肺動脈の肺動脈絞扼は解除し、内側よりヘガール拡張器を用いて拡大し、必要であれば心膜パッチにより拡大した。ポリテトラフルオロエチレン人工血管 (ePTFE 商品名ゴアテックス) が RV-PA conduit に用いられ、2017 年よりの 10 例ではリング付きの人工血管を Dunk テクニック(文献 12)を用いて右心室に吻合した。RV-PA conduit のサイズに関しては当初は体重に関係なく 5mm を使用していたが、後期にはすべて 6 mm に変更し、現在は 3 kg 未満には 5 mm の人工血管、3 kg 以上では 6 mm を使用している。例外は 1 例で左側相同、右京伸、先天性完全房室ブロック、高度の共通房室弁閉鎖不全、右室型単心室に痕跡的左室、大動脈縮窄、右側大動脈弓、下大静脈欠損、奇静脈結合の患者でノルウッド手術を行った際は 10 か月まで待つて房室弁形成術を併施したため、8 mm の人工血管を RV-PA conduit として使用した。

大動脈弓の再検は 24 例、60% でグルタルアルデヒド処理の自己心膜を使用、13 例、33.3% で肺動脈ホモグラフトを、3 例ではパッチを使わない修復を行った。併施した手技としては 2 例で中等度以上の房室弁閉鎖不全に対する弁形成術を、また一例で総肺静脈還流異常症に対する修復を行った。

表 2 ノルウッド手術手技の詳細

持続冠灌流	10 (25.0)
超低体温循環停止	7 (42.5%)
RVPA conduit のサイズ (mm)	
5	21 (51.5)
6	18 (45.0)
8	1 (2.5)
導管サイズ係数 (mm/m <sup>2</sup> )	26.3 (25.0-28.7)
大動脈弓再建の素材	
グルタルアルデヒド処理自己心膜	21 (52.5)
肺動脈ホモグラフト	18 (45.0)
無し	1 (2.5)
併施手術	
分枝肺動脈再検	2 (5.0)
房室弁形成	3 (7.5)
総肺静脈還流異常修復	1 (2.5)

( )内は%または 25-75% 区間、

### 当センターの手術方針

本邦では心臓術後の重症な心不全であっても心臓移植や補助人工心臓の適応にはなることはほとんどない。慎重を期すべく、すべての患者は初回ノルウッド手術に先立ってどのような患者の状態であってもまず新生児期に両側肺動脈絞扼術を行う(文献 13, 14)。これは 4 ステージ戦略とも呼ばれる治療方針である。両側肺動脈絞扼術時の日齢中央値は 4 (3-5) である。11 名 (27.5%) の患者ではバルーン心房中隔裂開術が必要であった。動脈管ステントは 10 例 (25%) で行われた。それ以外の患者ではプロスタグランジン E1 製剤の持続投与が行われた。動脈管ステントの行われなかった患者はノルウッド手術まで入院のまま待機した。

ノルウッド手術は新生児期後期に計画された。本研究の早期にはノルウッド手術と両方向性グレン手術を同時に行うステージ 2 姑息術が 3 例において行われたが、これらの症例は今回の研究には含まない。

ノーウッド手術後、胸骨閉鎖は全例で二期的に行うことを予定し、心機能と肺血管抵抗が安定するまで胸骨は開放とした。ノーウッド手術から胸骨閉鎖までの間隔の中央値は 5 (3-7) 日でした。胸骨が開いている間、RV-PA conduit を通る肺血流は、中型の SLSVR クリップ (Vitalitec International Inc., 米国マサチューセッツ州プリマス) を使用したクリッピング術によって調節した(図 1A)。肺対体血流比 ( $Q_p/Q_s$ ) は、動脈血酸素飽和度と混合静脈酸素飽和度の値を使用して、上大静脈カテーテルから採取した血液を混合静脈サンプルと見なし、Fick 法で推定した。二期的胸骨閉鎖の直前に、体心室右室の駆出率 (SVEF) と中心静脈圧、体心室房室弁逆流 (SAVVR)、および  $Q_p/Q_s$  を考慮して、クリッピングの必要性和その程度が決定した。患者は右心機能によって 3 つのグループに分類、つまり全身性房室弁逆流がなく、SVEF が 50% を超えていた場合、 $Q_p/Q_s$  は約 1.5 を目標にクリッピングを、SVEF が 50% 未満であるか、SAVVR があつた場合、 $Q_p/Q_s$  は約 1.0 を目標に設定し、それ以外では目標とする  $Q_p/Q_s$  は 1.0 から 1.5 の間に目標を設定した。必要に応じて経皮的酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) を 75% 以上にするために、退院前に在宅酸素療法を開始した [15]。ステージ間の定義はノーウッド手術から退院してから次のステージの両方向性グレン手術に入院するまでの期間とした。患者の体格が大きくなり

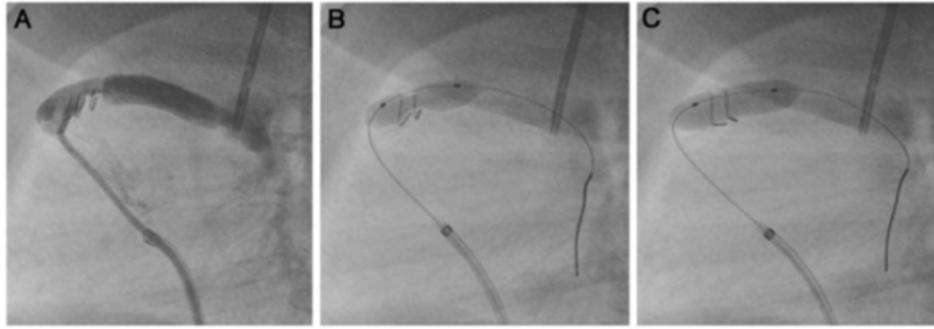


図1 (A) クリッピング、(B) 部分的クリップ解除、(C) 完全クリップ解除の血管造影側面像

SpO<sub>2</sub> が 75%未満に減少した場合、バルーンカテーテルを用いてRV-PA conduitのクリップを解除した。ステージ間期間中、在宅モニタリングプログラムは利用できなかったものの[16]その代わりに、経皮酸素飽和度計が在宅酸素療法の患者に貸し出された。在宅酸素療法を受けていない患者の場合、SpO<sub>2</sub>は、少なくとも月に1回、外来通院で測定された。重大な体心室房室弁逆流のある患者では、導管のクリップ解除は部分的にのみ行った。導管のクリップ解除は、Aviator VR Plus バルーン (Cordis Corp. Cardinal Health Inc. 米国カリフォルニア州フリーモント) を使用して大腿静脈を介して実施した。選択したバルーンのサイズは、体重 (kg) に 1mmを加えた部分的なクリップ解除 (図 1B) と RV-PA conduit のサイズ (完全なクリップ解除) (図 1C) であった。

管のクリップ解除は通常退院後に再入院して行われたが、4名の患者ではノーウッド後入院中に部分的なクリップ解除を行った。前述のように、ステージ2としての両方向グレン手術は、体重が 5.0 kg を超え、正常な運動発達が得られたときに予定された。運動発達には理想的には座る能力が含まれるが、少なくとも定額することを必須とした。ステージ2では心室負荷軽減効果を最大化するために追加の肺血流は2名の患者以外では行われなかった。

#### 研究方法および統計

この研究は、単一の施設での後ろ向き症例シリーズ研究である。病歴、手術記録、心エコー検査およびカテーテル挿入データ、および外来患者の臨床記録をカルテより検索した。二分変数はカウントとパーセンテージとして表され、連続変数は中央値 (25~75 パーセンタイル) として表しました。ピアソンの相関係数は、 $Q_p/Q_s$  と、SVEF、拡張末期容積、肺動脈指数(Nakata Index)、ノーウッド前とステージ2前の SAVVR 程度の変化などの他の血行力学的変数との関連を表すために計算された。生存分析はカプランマイヤー法を用いた。データ分析は、Rバージョン 3.6.0 (R: 統計計算のための言語と環境。R Foundation for Statistics Computing、ウィーン、オーストリア、<http://www.R-project.org/>) を使用した。

### III. 結果

#### ステージ間の結果

ノーウッド手術後の二期的胸骨閉鎖の前または閉鎖時に 28 人 (70.0%) の患者で RV-PA conduit に血流制御のためクリップがされた。これらのうち 8 人 (28.5%) では、その後、ノーウッド手術後の中央値 1.6 (1.0-2.6) か月に部分的なクリップ解除が必要であった。 $Q_p/Q_s$  の中央値は、部分的にクリップを解除すると 1.6 (1.5-2.4) に増加した。20

表3 S2P直前のカテーテル検査による血行動態

$Q_p/Q_s$	1.0 (0.7-1.3)
SaO <sub>2</sub> (%)	76 (73-78)
SvO <sub>2</sub> (%)	57 (52-78)
Central PAP (mmHg)	14 (11-17)
PVR (WU/m <sup>2</sup> )	1.7 (1.4-2.4)
Nakata Index (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	137 (106-164)
CVP (mmHg)	7 (5-9)
RVEDP (mmHg)	8 (7-10)
RVEF (%)	51 (47-56)
RVEDV (正常値にたいする 100 分率)	208 (170-252)
( )内は 25-75% 区間、	
CVP: 中心静脈圧、PAP: 肺動脈圧、PVR: 肺血管抵抗、 $Q_p/Q_s$ : 肺対	
体血流比、RVEDP: 右室拡張末期圧、RVEDV: 右室拡張末期容積、RVED:	
右室駆出率、SaO <sub>2</sub> : 動脈酸素飽和度、SvO <sub>2</sub> : 混合静脈酸素飽和度	

必要に応じて、RV-PA 導管の近位吻合部位へのステント留置術と分枝肺動脈または再建された大動脈弓に対してバルーン血管形成術を同時に行った。導

人 (71.4%) の患者においてノーウッド手術後中央値 3.8 (3.1-5.5) か月に最終的に完全なクリップ解除を行った。完全なクリップの解除後  $Q_p / Q_s$  の中央値は、1.2 (1.0-1.7) に増加した。RV-PA conduit のクリッピング解除と同時に 17 人 (42.5%) の患者で分枝肺動脈と 15 人 (37.5%) の患者で conduit の心室側に対してバルーン血管形成術が実施された。ステージ間期間中、在宅酸素療法が 25 人 (62.5%) の患者に必要であった。40 人の患者中 1 名 (2.5%) の患者がステージ 2 の前にカテーテル関連敗血症のために死亡した。現時点でステージ 2 待機中が 1 人 (2.5%) であり 38 人 (95.0%) の患者がステージ 2 に進んだ (図 2)。ステージ 2 時の年齢と体重の中央値はそれぞれ 10.7 (9.0-12.9) か月と 6.3 (5.5-7.1) kg で、ステージ 2 は 35 人 (92.1%) の患者に予定手術として行われたが、5 人の患者においては緊急的にステージ 2 が行われた。これらの患者のうち 2 人は、RV-PA conduit へのカテーテル治療の直後に SAVVR の増悪による心不全を発症しました。

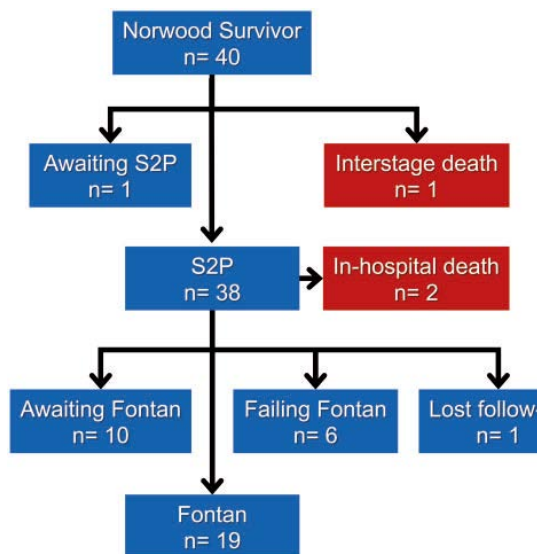


図 2 : 治療のアルゴリズム

1 人の患者でステージ 2 の前に RV-PA conduit 閉塞を発症しました。機械的循環補助下で RV-PA conduit を再開通した後、ステージ 2 を実施し、患者は生存退院した。1 人の患者で RV-PA conduit 感染症を発症し、緊急 conduit の除去とともにステージ 2 が実施された。緊急ステージ 2 のあと一人の患者はノーウッド直後から RV-PA conduit の至適流量の範囲が狭く、房室ブロックとその後埋め込まれた永久ペースメーカーの感染で重篤に経過し、さ

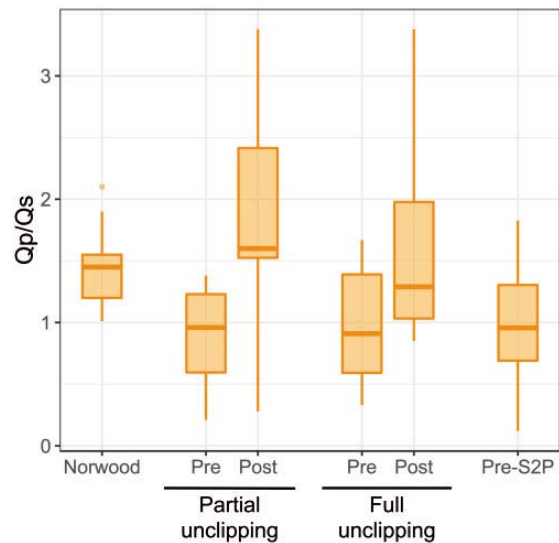


図 3 クリップ解除前後での  $Q_p / Q_s$  の推移

らにカテーテルによる部分的クリップ解除と外科的再クリッピングがノーウッド手術の 6 か月後に行われた。ステージ 2 は三尖弁の修復と同時に行われ、患者の右心機能は現在改善している。

#### ステージ 2 直前の心臓カテーテル検査

S2P に進んだすべての患者において術前の心臓カテーテル検査が行われた (表 3)。 $Q_p / Q_s$  の中央値は 1.0 (0.7-1.3) (図 3)。1 人の患者で  $Q_p / Q_s$  は 0.12 であり当患者のカテーテル前の  $SpO_2$  は 3l / min の酸素吸入で 74% でしたが、カテーテル検査は酸素吸入なしで行われました。カテーテルレポートでは、動脈血酸素飽和度と混合静脈酸素飽和度はそれぞれ 68% と 64% でした。混合静脈酸素飽和度は予想外に高く混合静脈血サンプリングが酸素吸入の終了直後に実行された可能性があった。右心室拡張末期圧、容積、駆出率、および肺動脈指数は、7 (5-9) mmHg、予測正常値の 208% (170- 252%)、51% (47-56%) および 137 (106-164) mm<sup>2</sup> / m<sup>2</sup> であった。右心室駆出率も拡張末期容積も肺動脈指数も  $Q_p / Q_s$  と直線的に相関していなかったが (図 4A-C)、全身性房室弁逆流の段階間変化と  $Q_p / Q_s$  の間には中程度の相関関係があった ( $R^2 = 0.223$ 、 $P = 0.004$ ) (図 4D)。

#### 中期の結果

ノーウッド手術後の追跡期間の中央値は 3.9 (2.0-6.2) 年であった。ノーウッド手術後 5 年生存率は

71.1%、ノーウッド手術後5年生存率は85.3%であった(図5)。ステージ2両方向性グレン手術を受けた38人の患者のうち、2人の院内死亡(5.4%)があり(図2)、これらの患者の1人は、前述のように完全にクリップを外した直後に中程度の三尖弁逆流を発症し、その結果、計画外の早期ステージ2が行われたが、周術期の肺高血圧クリーゼのために機械的循環補助を必要とし離脱することができなかった。もう一人は持続的なSAVVRと体心室不全のために、ステージ2の時に同時に三尖弁人工弁置換を行ったが、心室不全が続き死亡した。ステージ2の後19人(50.0%)の患者がフォンタン手術を受け、他の10人(26.3%)の患者は現時点で良好な血行力学的状態でフォンタン手術待機している。フォンタン手術の非適応と考えられたのは3名で体心室不全、2名で肺動脈低形成または高肺血管抵抗、1名で神経発達障害のために合計6人(15.7%)であった

#### IV. 考察

1 本研究における我々のステージ間ハイブリッド治療戦略ではRV-PA conduitの血流量の制御を可能にすることで体心室機能を維持し、重篤な低酸素症を回避することにより、ステージ間の成績は良好であった。現在S2Pを待っている1人と敗血症に起因する1人の病期間死亡率を除いて、すべての患者がS2Pに進むことができた。Qp/Qsの中央値は、S2P前のカテーテル検査で1.0に制御できていた。ノーウッド循環の開始時の最適なQp/Qsは、体心室としての右心室の脆弱性と、各患者の全身三尖弁また

は共通房室弁の脆弱性に依存するため、一律に定義できない[17]。しかし全身の右心構造(心室および房室弁)の機能が限界である場合はQp/Qsを制限する必要がありQp/Qsは本来高い方が好ましい。高く管理できれば後に良好なフォンタン循環に寄与する肺血管床の発達が可能になる。この研究では、S2P前のQp/Qsが体房室弁逆流の段階間変化と直線的に相関し、S2P前のQp/Qsが1.0より大きい事が体房室弁逆流の有意な悪化のリスクであることが判明した。しかし反面、ノーウッド手術で小口径のconduitが選択された場合、これが予後の危険因子であることが知られているため、早期のS2Pを余儀なくされる[18]。ステージ間期間中にRV-PA conduitのサイズ大きくする手術をすることは一般的に推奨されていない。他の選択肢は包括的なS2P、いわゆるノーウッドグレン手術ですが、これは肺動脈の発達不良のリスクと関連していることが知られています[19]。したがって、特に右心機能が限界の患者に対して、ステージ間ハイブリッド管理によって約1.0のQp/Qsを維持することは、心室機能を維持し、極度の低酸素を回避するのに役立ちます。現在のコホートの大部分は、ステージ間期間中に肺動脈の成長が止まり、この問題に対処するために、カテーテルによるクリップ解除というハイブリッド管理を開始した。ノーウッド手術後に体重増加が不十分になるのは一般的であるが、HLHS、早期心臓手術、または以前は両側肺動脈絞扼術は運動発達遅延の危険因子であると報告されている[20-24]。最近、ステージ間の在宅モニタリングは、ステージ間の成

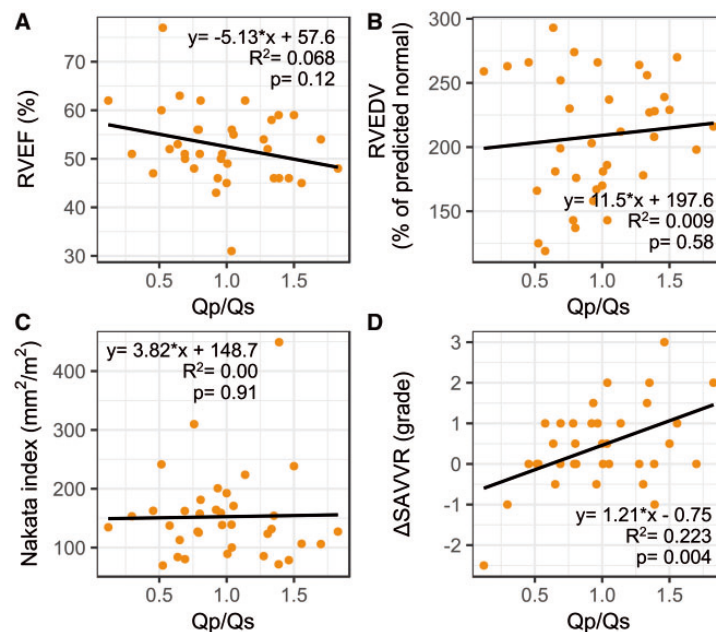


図4 Qp/QsとRVEF, RVEDV, Nakata Index, SAVVR変化率との関係

長と予後の結果を劇的に改善することが報告されている[16、25]。我々の施設ではこれまでそのようなプログラムは導入されておらず、胃瘻チューブは、その効果が不確かなため、先天性心臓手術後に患者に現時点では使用していない。代替案として経鼻胃管栄養補給が時折行われるのみである[26、27]。患者がゆっくりと体重を増やし、発達を進める間、長すぎる待機期間を避けるために、ステージ間ハイブリッド管理方法は、在宅モニタリングプログラムの有用な代替手段となる可能性がある。以前の多施設報告と比較して、我々のステージ間ハイブリッド管理法の有効性が実証されたものの、かなりの数の患者が依然として準緊急にS2Pを行わねばならず、2人の患者がS2Pで死亡した[9]。S2Pの最適なタイミングに関する議論はさておき、これらの結果は、ステージ間期間中のQp/Qs厳密にコントロールしても体心不全の発症が避けられない場合があることも示された。HLHSの三尖弁のもともと持っている異常に加えて、ノーウッド手術後の再建されたアーチ閉塞、冠状動脈低灌流、または再建大動脈弁逆流などの共存する軽度の残存病変は、右心機能に影響を与える可能性があり、手術の治療の質はノーウッド手術自体の結果だけでなく、ステージ間の結果にも影響があつて[28]そういう場合はQp/Qsのより厳密な制御が必要になる場合がある。S2P後生存した患者の15%がフォンタン手術の適応とならなかったがRV-PA conduitは、ブラロックトーチシシヤントのような体肺シヤント手術とは異なり、分枝肺動脈(主に左側)の形成不全または歪みのリスクが高いと考えられていて[29]本シリーズのフォンタン非適応の2例は肺血管樹の発達不良または高い肺

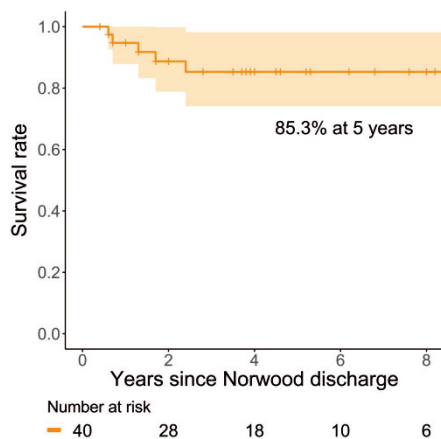


図5：ノルウッド術後の生存曲線

血管抵抗が原因であったこともそれを裏付けている。同時に本研究では肺動脈指数がS2P前のカテーテル検査でのQp/Qsと関連していなかったこと理由でもあろう。ただし、肺動脈絞扼に悪影響を与えることが知られている以前の両側肺動脈絞扼術によってバイアスがかかる可能性がある[30]。対照的に、他の3人の患者でフォンタン非到達となった理由は体心室不全のためであった。総括すると本研究の症例ではQp/Qsはステージ間ハイブリッド管理によって十分に制限されていて、順行性肺血流のないS2Pが心室容積の除荷効果を最大化し、したがって単一心室機能の維持に寄与することが示された。最近の報告によると、乳児期早期のS2Pはその後の高リスク乳児の転帰を改善されないどころか死亡率を増加させる可能性さえあります。

## V. 結論

開心術後の心不全は、我が国の深刻なドナー不足による小児心臓移植の適応症ではないため、リスクの高いノーウッド生存者のための代替治療法を開発する必要があります。この意味で、今回示されたステージ間ハイブリッド管理はオプションの1つになり得ると考えられる。

## VI. 研究協力者

安川峻・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

北野正尚・国立循環器病研究センター・小児循環器内科医師

島田勝利・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師

今井健太・国立循環器病研究センター・小児心臓外科医師

黒寄健一・国立循環器病研究センター・小児循環器内科部長

## VII. 参考文献

- 1) Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, et al. . Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:511-19.
- 2) Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata et al.

- The modified Norwood palliation on a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1130–2.
- 3) Newburger JW, Sleeper LA, William Gaynor J, et al.: On behalf of the Pediatric Heart Network Investigators. Transplant-free survival and interventions at 6 years in the SVR trial. *Circulation* 2018;137:2246–53.
  - 4) Murtuza B, Jones TJ, Barron DJ, et al. Temporary restriction of right ventricle-pulmonary artery conduit flow using haemostatic clips following Norwood I reconstruction: potential for improved outcomes. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012;14:327–9.
  - 5) Bradley SM, Erdem CC, Hsia TY, et al. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt: alternative palliation in infants with inadequate pulmonary blood flow prior to two-ventricle repair. *Ann Thorac Surg* 2008;86:183–8.
  - 6) Jaquiss RDB, Ghanayem NS, Hoffman GM, et al. Early cavopulmonary anastomosis in very young infants after the Norwood procedure: impact on oxygenation 982–9.
  - 7) Ghanayem NS, Tweddell JS, Hoffman GM, et al. Optimal timing of the second stage of palliation for hypoplastic left heart syndrome facilitated through home monitoring, and the results of early cavopulmonary anastomosis. *Cardiol Young* 2006;16:61–6.
  - 8) Meza JM, Hickey EJ, Blackstone EH, et al. The optimal timing of stage 2 palliation for hypoplastic left heart syndrome: an analysis of the pediatric heart network single ventricle reconstruction trial public data set. *Circulation* 2017; 136:1737–48.
  - 9) Meza JM, Hickey E, McCrindle B, et al. The optimal timing of stage-2-palliation after the Norwood operation. *Ann Thorac Surg* 2018;105:193–9.
  - 10) Hill GD, Rudd NA, Ghanayem NS, et al. Center variability in timing of stage 2 palliation and association with interstage mortality: a report from the National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative. *Pediatr Cardiol* 2016;37:1516–24.
  - 11) Turek JW, Hanfland RA, Davenport TL, et al. Norwood reconstruction using continuous coronary perfusion: a safe and translatable technique. *Ann Thorac Surg* 2013;96:219–24.
  - 12) Tweddell JS, Mitchell ME, Woods RK, et al. Construction of the right ventricle-to-pulmonary artery conduit in the Norwood: the “Dunk” technique. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2012;17:81–98.
  - 13) Hirata Y, Miyata H, Hirahara N, et al. Long-term results of bilateral pulmonary artery banding versus primary Norwood procedure. *Pediatr Cardiol* 2018;39:111–19.
  - 14) Ota N, Murata M, Tosaka Y, et al. Is routine rapidstaged bilateral pulmonary artery banding before stage 1 Norwood a viable strategy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1519–25.
  - 15) Ballweg JA, Dominguez TE, Ravishankar C, et al. A contemporary comparison of the effect of shunt type in hypoplastic left heart syndrome on the hemodynamics and outcome at Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140: 537–44.
  - 16) Siehr SL, Norris JK, Bushnell JA, et al. Home monitoring program reduces interstage mortality after the modified Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147: 718–23.
  - 17) Photiadis J, Sinzobahamvya N, Fink C, et al. Optimal pulmonary to systemic blood flow ratio for best hemodynamic status and outcome early after Norwood operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:551–6.
  - 18) Shiraishi S, Nakano T, Oda S, et al. Impact of age at bidirectional cavopulmonary anastomosis on haemodynamics after Fontan operation. *Cardiol Young* 2018;28:1436–43.
  - 19) Nassar MS, Narayan SA, Nyman A, et al.



- Second stage after initial hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome: arterial or venous shunt? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150: 350–7.
- 20) Kelleher DK, Laussen P, Teixeira-Pinto A, et al. Growth and correlates of nutritional status among infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after stage 1 Norwood procedure. *Nutrition* 2006;22: 237–44.
  - 21) Vogt KN, Manlhiot C, Van Arsdell G, et al. Somatic growth in children with single ventricle physiology: impact of physiologic state. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1876–83.
  - 22) Sarajuuri A, Lo'nnqvist T, Mildh L, et al. Prospective follow-up study of children with univentricular heart: neurodevelopmental outcome at age 12 months. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:139–45.
  - 23) Hsia TY, Cosentino D, Corsini C et al.; for the Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Use of mathematical modeling to compare and predict hemodynamic effects between hybrid and surgical Norwood palliations for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2011;124:S204–10.
  - 24) Long SH, Harris SR, Eldridge BJ, et al. Gross motor development is delayed following early cardiac surgery. *Cardiol Young* 2012;22:574–82.
  - 25) Hehir DA, Rudd N, Slicker J, et al. Normal interstage growth after the Norwood operation associated with interstage home monitoring. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1315–22.
  - 26) Hebson CL, Oster ME, Kirshbom PM, et al. Association of feeding modality with interstage mortality after singleventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:173–7.
  - 27) Garcia X, Jaquiss RDB, Imamura M, et al. Preemptive gastrostomy tube placement after Norwood operation. *J Pediatr* 2011;159:602–7.
  - 28) Takahashi K, Inage A, Rebeyka IM, et al. Real-time 3-dimensional echocardiography provides new insight into mechanisms of tricuspid valve regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009;120:1091–8.
  - 29) Griselli M, McQuirk SP, Ofuo V, et al. Fate of pulmonary arteries following Norwood Procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:930–5.
  - 30) Davies RR, Radtke WA, Klenk D, et al. Bilateral pulmonary arterial banding results in an increased need for subsequent pulmonary artery interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147: 706–12.

# 腹部ステントグラフト内挿術における 持続する Type II エンドリークの瘤拡大へ及ぼす影響

-4 本以上開存した腰動脈の影響-

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

## I. 緒言

医療情報の蓄積と処理の高度化に伴い、医療行為そのもののクオリティとアウトカムの検証を求められており、最善の医療を提供するために、様々なデータに基づいて検討し、社会に明確な形で示していくことが重要である。

腹部大動脈瘤 (AAA) に対する人工血管置換術は開腹が必要であるが、低侵襲治療であるステントグラフト内挿術 (EVAR: endovascular aneurysm repair) が 2006 年 7 月に薬事承認を得て、高齢者を中心に広く実施されるようになった。その治療成績について、予後や死亡・合併症・エンドリーク・瘤拡大の危険性等を明らかにして AAA の治療全体の向上を図ることが必要である。

EVAR の長期成績が次第に明らかになり、特有の合併症であるエンドリークによる瘤拡大とそれに伴う破裂による死亡が懸念されている。特に、持続する type II エンドリーク (pT2EL) は、続発する瘤拡大の発生率が 4~23% と幅広く報告されており [1-3]、経過観察し得るとする報告がある一方で、遠隔期予後の改善のために腹部大動脈分枝の予防的塞栓術等が必要であるとする報告もあり、一定の見解を得ていないが現状である。

国立循環器病研究センターでは、EVAR 後の T2EL を予防する目的で下腸間膜動脈 (IMA) の起始部の径が 2.5mm 以上の場合にコイル塞栓術を行ってきたが [4]、2014 年以降は腰動脈からの T2EL を予防する目的で、n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) を用いた瘤内塞栓術を施行してきた。

本研究においては、術前 CT における腰動脈 (LA) の開存性と pT2EL のリスクについて検討した。

## II. 対象・方法

2007 年 8 月から 2013 年 7 月の間に、AAA に対して EVAR を施行した 293 名を観察的、後方視的に検討し

た。この内、待機的に EVAR を施行し、術後 2 年以上の CT によるフォローアップがあったのは 245 名で、破裂性 AAA 2 例 (0.7%)、孤発性腸骨動脈瘤 34 例 (11.6%) を除外し、さらに、IMA に対する塞栓術を行なった 12 例 (4.1%) と I 型エンドリークを呈した 3 例 (1.0%) を除外した。(図 1) III 型エンドリークの患者は認められなかった。

対象となった 194 名 (男性 76%、年齢 78±6.8 歳) の平均フォローアップ期間は 57±23 カ月であった。EVAR に用いられたステントグラフトは、Excluder (W.L. Gore and Associates) 89 例、Zenith (Cook Medical) 58 例、Endurant (Medtronic) 32 例、Powerlink (Endologix) 23 例、Talent abdominal (Medtronic) 2 例であった。

### 持続性 II 型エンドリークと瘤拡大の危険因子

pT2EL と瘤拡大の危険因子を特定するために、動脈瘤の大きさ、囊の形態、LA と IMA の開存性を術前の CT を用いた一変量解析で評価し、瘤拡大のリスク因子を明らかにした。さらに、高リスク群を検出するため、ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線を用いて、開存している LA の数が pT2EL の発生に及ぼす影響を評価した。この結果に基づき、患者を開存する LA が 4 本以上であるかどうかによる 2 群間比較を行った (図 1)。

## III. 結果

周術期の死亡例はなかった。

術後 2 年間で 47 例 (24%) に T2EL が認められ、5mm 以上の瘤拡大が 24 例 (12%) に認められた。

Cox 回帰分析では、LA の開存数は T2EL の有意な正の予測因子であった (ハザード比 [HR], 1.4; 95% 信頼区間 [CI]: 1.2~1.7, P<0.001) が、IMA の開存性は有意ではなかった (p<0.40)。また LA の開存数は 2 年後の瘤拡大を予測する有意な因子であった (HR, 1.4; 95% CI: 1.1~1.8; P<0.009) (表 1)。

図1：研究母集団および包含/除外基準

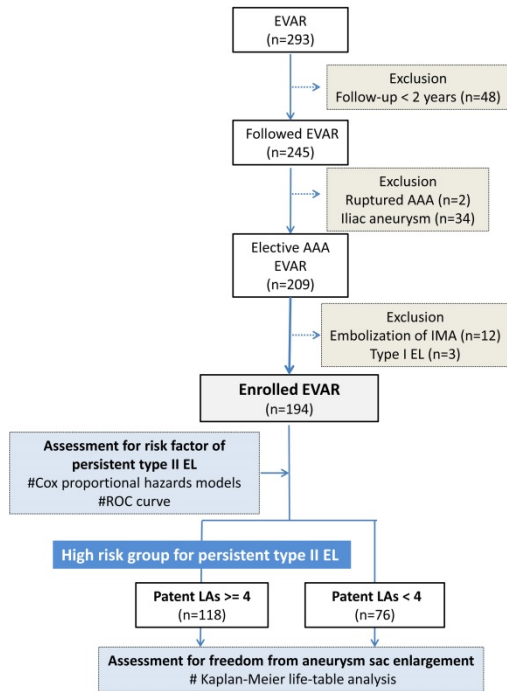


表1：単変量解析

1) 持続性 II 型エンドリーク			
Covariate	HR	95% CI	P value
LA の開存数	1.42	1.19-1.69	<0.001
IMA の開存	1.41	0.75-2.67	0.29
瘤径	1.01	0.97-1.06	0.65
嚢状瘤	0.87	0.37-2.06	0.87
2) 瘤拡大			
LA の開存数	1.37	1.08-1.75	0.009
IMA の開存	1.08	0.46-2.52	0.86
瘤径	0.99	0.93-1.06	0.77
嚢状瘤	1.41	0.33-5.98	0.64

P2EL と開存している LA の数との関係は (図2)、LA が 8 本あった症例で pT2EL の頻度が最も高く、開存している LA が無いか、1 本であった患者では P2EL は認められなかった。ROC 曲線分析では、曲線下面積 (AUC) は 0.72 (95%CI: 0.65-0.79)、カットオフ値は 4.0 であった (図3)。この結果に基づいて、開存する LA が 4 本以上であら 118 例 (78±7 歳) と、3 本までであった 76 例 (77±7 歳) を比較したところ、術前の瘤の形態と臨床症状は同等であったが、術後 3 年目および 5 年目における 5mm 以上の瘤拡大) の回避率は開存する LA が 4 本以上の症例では、3 本までであった症例よりも有意に低かった (P<0.0008) (図4)。

図2：持続性 II 型エンドリークと開存 LA 数

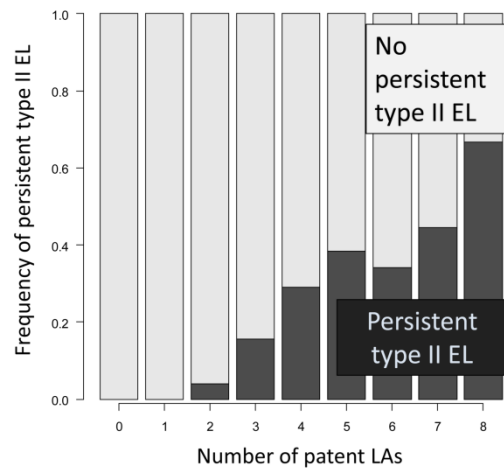


図3：ROC 曲線分析

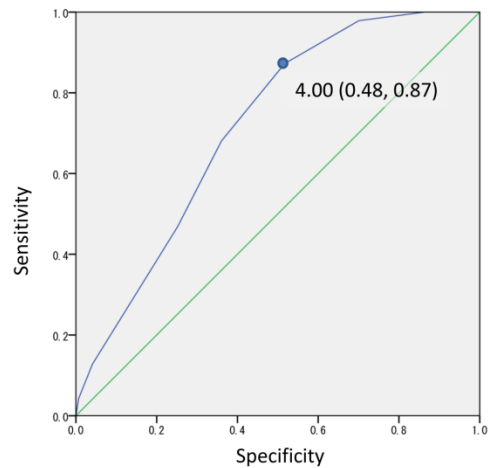
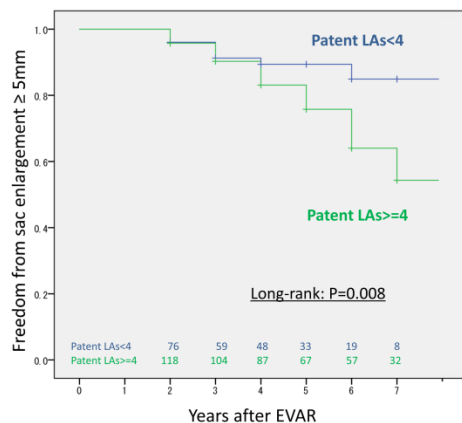


図4： Kaplan-Meier 曲線



#### IV. 考察

II 型エンドリークの臨床的意義は確立されていないのが現状である [5-10]。Marrewi らは、EUROSTAR の

解析結果から、一過性および持続性の II 型エンドリークは、短い追跡期間（平均 15 ヶ月）では、I 型や III 型のエンドリークとは異なって瘤破裂や開腹手術への移行とは関連しないと結論づけている [13] が、Nolz らは、P2EL は、死亡率や破裂率の増加を伴わないものの、瘤拡大と関連していると報告している [14]。一方、最近の報告では、II 型エンドリークが有害事象と関連することが示されており、Jones らは、瘤拡大、開腹手術への移行、再治療率、破裂などの有害事象との関連性を明らかにしており、Zhou らも、EVAR 後 1 年以上経過してから出現した遅延型 II 型エンドリークがエンドリークの大部分を占め、動脈瘤拡大と有意に関連することを報告し、持続する II 型エンドリーク (pT2EL) は良性ではなく、生涯にわたる注意深い監視が不可欠であることを強調している [11、12]。

本研究では、pT2EL は AAA に対する EVAR 後の瘤拡大と関連していたが、pT2EL の危険因子に関する報告として、Lo らは、IMA 塞栓術、高齢、COPD の非存在と関連していることを明らかにした [16]。また、Timaran らは、瘤拡大の重要な予測因子として、エンドリーク腔またはナイダスの最大径に注目している [17]。年齢、併存疾患、瘤の大きさや形状は、EVAR 中に治療できない要因であり、本研究では、pT2EL と術後の瘤拡大を防ぐために EVAR と同時に治療できる LA を術前因子として重要視した。

Couchet らは、LA の開存数が 4 本以上であることと、直径が 2.4mm 以上であることが、II 型エンドリークの発生に影響し、EVAR 後の再手術率や死亡率の危険因子に関連すると報告している [15]。また、Marchiori らも術前の CT で開存する 4 本以上の LA の存在が pT2EL の危険因子であると報告している [19]。

本研究においても ROC 曲線 (AUC : 0.72) に基づく分析により開存している LA のカットオフ数を 4 とすることで、長期成績に有意差を認めたことから、術前の CT で 4 本以上の LA が開存している場合には、EVAR 後の瘤拡大の高リスク群と認識すべきであると思われる [21]。

## V. 結論

LA の開存数は、EVAR 後の持続性 II 型エンドリークおよび瘤拡大の重要なリスク因子であり、4 本以上の LA が開存している場合は、EVAR 後の瘤拡大の高リスク群として認識されるべきである。

## 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科部長

## VII. 参考文献

- 1) Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, Lee H, Kwolek CJ, Brewster DC, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;52:19-24.
- 2) Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46:1-8.
- 3) Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ 3rd, Toriumi H, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004;39:1157-62.
- 4) Fukuda T, Matsuda H, Sanda Y, Morita Y, Minatoya K, Kobayashi J, et al. CT Findings of Risk Factors for Persistent Type II Endoleak from Inferior Mesenteric Artery to Determine Indicators of Preoperative IMA Embolization. *Ann Vasc Dis* 2014;7:274-9.
- 5) Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ 3rd, Toriumi H, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004;39:1157-62.
- 6) Karthikesalingam A, Thrumurthy SG, Jackson D, Choke E, Sayers RD, Loftus IM, et al. Current evidence is insufficient to define an optimal threshold for intervention in isolated type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2012;19:200-8.
- 7) Lederle FA, Wilson SE, Johnson JR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1995; 21:945-52.
- 8) Carpenter JP; Endologix Investigators. Multicenter trial of the PowerLink bifurcated system for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 36:1129-37.

- 9) Zarins CK, White RA, Hodgson KJ, Schwarten D, Fogarty TJ. Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneuRx multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 2000; 32:90-107.
- 10) Ohki T, Veith FJ, Shaw P, Lipsitz E, Suggs WD, Wain RA, et al. Increasing incidence of midterm and long-term complications after endovascular graft repair of abdominal aortic aneurysms: a note of caution based on a 9-year experience. *Ann Surg* 2001;234:323-35.
- 11) Gelfand DV, White GH, Wilson SE. Clinical significance of type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2006;20:69-74.
- 12) Zhou W, Blay E Jr, Varu V, Ali S, Jin MQ, Sun L, et al. Outcome and clinical significance of delayed endoleaks after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:915-20.
- 13) Van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002;35:461-73.
- 14) Nolz R, Teufelsbauer H, Asenbaum U, Beitzke D, Funovics M, Wibmer A, et al. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: fate of the aneurysm sac and neck changes during long-term follow-up. *J Endovasc Ther* 2012;19:193-9.
- 15) Couchet G, Pereira B, Carrieres C, Maumias T, Ribal JP, Ben Ahmed S, et al. Predictive Factors for Type II Endoleaks after Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm by Conventional Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1673-79.
- 16) Lo RC, Buck DB, Herrmann J, Hamdan AD, Wyers M, Patel VI, et al. Risk factors and consequences of persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2016;63:895-901.
- 17) Lee JT, Aziz IN, Lee JT, Haukoos JS, Donayre CE, Walot I, et al. Volume regression of abdominal aortic aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg* 2003;38:1254-63.
- 18) Fukuda T, Matsuda H, Sanda Y, Morita Y, Minatoya K, Kobayashi J, et al. CT Findings of Risk Factors for Persistent Type II Endoleak from Inferior Mesenteric Artery to Determine Indicators of Preoperative IMA Embolization. *Ann Vasc Dis* 2014;7:274-9.
- 19) Marchiori A, von Ristow A, Guimaraes M, Schönholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther* 2011;18:299-305.
- 20) Baum RA, Carpenter JP, Golden MA, Velazquez OC, Clark TW, Stavropoulos SW, et al. Treatment of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of transarterial and translumbar techniques. *J Vasc Surg* 2002;35:23-9.
- 21) Ogawa Y, Nishimaki H, Osuga K, Ikeda O, Hongo N, Iwakoshi S, et al. A multi-institutional survey of interventional radiology for type II endoleaks after endovascular aortic repair: questionnaire results from the Japanese Society of Endoluminal Metallic Stents and Grafts in Japan. *Jpn J Radiol* 2016;34:564-71.

# 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 嶋 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。

VAD 患者の長期予後は改善してきているが LVAD-specific infection は QOL・予後に関与する合併症のひとつであるので、本年度は、LVAD-specific infection のリスク因子について検討した。

## II. 対象・方法

2013 年 4 月 1 日から 2019 年 8 月 31 日までに当院で植込み型 VAD を装着した患者 135 例を対象に、VAD 装着術後の退院後の LVAD-specific infection に対する VAD 術後の体重の変化並びに血清アルブ

ミン値などの栄養指標について検討した。院内死亡 6 例、VAD 装着後 1 年以上継続して入院した 4 例、VAD 装着後の入院中に LVAD-specific infection を発症した 2 例、VAD 装着後 1 年以上経過観察でき堤内 6 例を対象から除外した。

主要評価項目は退院後から植え込み 1 年以内の LVAD-specific infection とし、I-LVAD 植込み後退院までの臨床的指標との関連性をコックス比例ハザードモデルにより評価した。単変量解析で  $P < 0.05$  を有意とし、単変量解析で有意となった独立因子について多変量解析を行った。術前のアルブミン値でサブグループに分けて BMI 減少群と LVAD-specific infection の関係性を評価した。

## III. 結 果

年齢の中央値は 45.0 歳、男性が 68.9%であった。感染群では非感染群に比較して、装着時の年齢が有意に低年齢(平均 39.0 歳 vs 46.0 歳;  $p=0.017$ )で、VAD 装着後退院までの BMI 減少率が多かった(17 例 vs 71 例;  $p=0.033$ ) (表 1)。

性、VAD 装着後の入院期間、VAD 装着直前又は他院時の BMI、体外設置型 VAD からの移行例(bridge to bridge; BTB)、原疾患には差がなかった。

その他の因子(合併症、VAD の型)、VAD 装着時の心拍数、最高血圧、心臓超音波検査所見、血液検査所見には、差を認めなかった。

LVAD-specific infection に対する単変量・多変量解析を行っても、装着時年齢と BMI 減少群のみに有意差を認めた(表 2)。

表 1. 対象患者の臨床情報

変数	総患者 (n = 135)	感染群 (n = 20)	非感染群 (n = 115)	p value
装着時年齢, 歳	45.0 (36.0-55.0)	39.0 (25.5-47.5)	46.0 (38.0-56.0)	<b>0.017</b>
男性, n (%)	93 (68.9)	17 (85.0)	76 (66.1)	0.074
入院期間(日)	106 (88-130)	103.5 (77.8-130.8)	107 (88-128)	0.631
VAD 装着直前の BMI, kg/m <sup>2</sup>	20.7 (18.3-23.3)	22.5 (18.4-23.7)	20.3 (18.3-23.0)	0.211
退院時 BMI, kg/m <sup>2</sup>	19.4 (17.7-22.5)	21.7 (18.3-23.2)	19.4 (17.7-22.5)	0.500
ΔBMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.5 (-1.5-0.1)	-0.9 (-2.1-0.2)	-0.5 (-1.5-0.2)	0.109
BMI 減少群, n (%) (ΔBMI < -0.128)	88 (65.2)	17 (85.0)	71 (61.4)	<b>0.033</b>
BMI の変化率	-0.77 (-1.86-0.34)	-0.14 (-1.06-0.25)	-0.82 (-2.03-0.38)	0.160
ICM, n (%)	17 (12.6)	1 (5.0)	16 (13.9)	0.222
BTB, n (%)	35 (25.9)	5 (25.0)	30 (26.1)	0.918
<b>その他の諸因子</b>				
高血圧, n (%)	16 (11.9)	1 (5.0)	15 (13.0)	0.260
高脂血症, n (%)	57 (42.2)	5 (25.0)	52 (45.2)	0.083
糖尿病, n (%)	38 (28.2)	5 (25.0)	33 (28.7)	0.732
喫煙歴, n (%)	73 (54.1)	9 (45.0)	64 (55.7)	0.374
Device 型				0.154
HeartMateII, n (%)	110(81.5)	14 (70.0)	96 (83.5)	
HeartMate3, n (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	
HVAD, n (%)	15 (11.1)	2 (10.0)	13 (11.3)	
Jarvic2000, n (%)	9 (6.7)	4 (20.0)	5 (4.4)	
<b>臨床所見と症状</b>				
心拍, beats/min	77.0 (70.0-89.5)	80.0 (63.5-90.0)	75.0 (70.0-88.5)	0.623
最大血圧, mmHg	89.3±13.0	87.9 ± 8.3	89.6±13.6	0.592
<b>心臓超音波検査</b>				
LVDd, mm	66.8±14.9	71.2±17.8	66.1±14.3	0.158
LVDs, mm	60.9±14.7	65.0± 18.1	60.2±14.0	0.182
%FS, %	8.8 (6.5-12.5)	9.6 (6.1-12.1)	8.8 (6.6-15.5)	0.862
<b>検査所見</b>				
Albumin, g/dl	3.7 ± 0.6	3.8 ± 0.6	3.6 ± 0.6	0.193
ChE, U/L	224.4±71.9	214.8±68.2	226.0±72.7	0.543
TLC, μL	1193 (790-1826)	1341 (849-1735)	1175 (778-1457)	0.180
GNRI	94.4 ± 11.8	98.7 ± 12.2	93.7 ± 11.6	0.103
CER index mg/kg/day	13.0 (10.9-15.6)	13.0 (10.2-16.5)	13.0 (10.9-15.5)	0.601
Hemoglobin, g/dl	11.4 ± 2.0	12.1 ± 1.6	11.2 ± 2.0	0.083
CRP, mg/dl	0.3 (0.07-1.6)	0.2 (0.04-2.1)	0.4 (0.07-1.6)	0.528
BNP, pg/mL	436 (248-808)	672 (469-791)	392 (230-878)	0.064

BMI, body mass index; **BNP**, brain natriuretic peptide; BP, blood pressure; CER index, creatinine excretion rate index; ChE, cholinesterase; CRP, **C-reactive protein**; %FS, percent fractional shortening; GNRI, geriatric nutritional risk index; HR, heart rate; LVAD, left ventricular assist device; LVDd, left ventricular diameter at end diastole; LVDs, left ventricular diameter at end systole; TLC, total lymphocyte count. CER index = [creatinine]<sub>urine</sub> × 24-h urine volume / body weight, GNRI = 14.89 × [albumin] + 41.7 × BMI / 22

表 2. LVAD-specific infection に対する単変量・多変量解析

変数	Univariable		Multivariable	
	HR [95%CI]	P value	HR [95% CI]	P value
装着時年齢, 才	0.954 [0.921-0.988]	<b>0.009</b>	0.954 [0.920-0.989]	<b>0.010</b>
男性, n (%)	2.809 [0.943-12.033]	0.065		
入院期間, 日	0.997 [0.986-1.005]	0.522		
装着前 BMI, kg/m <sup>2</sup>	1.088 [0.962-1.226]	0.176		
退院時 BMI, kg/m <sup>2</sup>	1.033 [0.896-1.183]	0.644		
BMI 減少群, n (%) (ΔBMI < -0.128)	3.246 [1.090-13.90]	<b>0.033</b>	3.203 [1.075-13.723]	<b>0.035</b>
虚血性, n (%)	0.361 [0.020-1.741]	0.245		
BTB, n (%)	0.966 [0.314-2.494]	0.947		
高血圧, n (%)	0.397 [0.022-1.913]	0.299		
高脂血症, n (%)	0.425 [0.138-1.096]	0.078		
糖尿病, n (%)	0.850 [0.277-2.195]	0.750		
喫煙歴, n (%)	0.692 [0.279-1.671]	0.411		
Heart Mate II, n (%)	0.433 [0.173-1.226]	0.109		
<b>臨床所見と症状</b>				
心拍, beats/min	1.0003 [0.974-1.024]	0.982		
最高血圧, mmHg	0.992 [0.958-1.026]	0.638		
<b>心臓超音波検査</b>				
LVDd, mm	1.022 [0.992-1.053]	0.156		
LVDs, mm	1.021 [0.990-1.053]	0.177		
%FS, %	0.977 [0.881-1.026]	0.525		
<b>検査データ</b>				
Albumin, g/dl	1.55 [0.743-3.263]	0.245		
ChE, U/L	0.998 [0.991-1.004]	0.512		
TLC, μL	1.000 [0.999-1.001]	0.228		
GNRI	1.033 [0.994-1.073]	0.097		
CER index, mg·kg <sup>-1</sup> ·day <sup>-1</sup>	1.039 [0.916-1.167]	0.546		
Hemoglobin, g/dl	1.217 [0.976-1.521]	0.081		
CRP, mg/dl	0.994 [0.864-1.007]	0.627		
:BNP, pg/mL	1.000 [0.999-1.001]	0.809		

BMI, body mass index; **BNP**, brain natriuretic peptide; BP, blood pressure; CER index, creatinine excretion rate index; ChE, cholinesterase; CRP, **C-reactive protein**; %FS, percent fractional shortening; GNRI, geriatric nutritional risk index; HR, heart rate; LVAD, left ventricular assist device; LVDd, left ventricular diameter at end diastole; LVDs, left ventricular diameter at end systole; TLC, total lymphocyte count. CER index = [creatinine]<sub>urine</sub> × 24-h urine volume / body weight, GNRI = 14.89 × [albumin] + 41.7 × BMI / 22

単変量解析では、BMI 変化 (HR, 0.72; 95%CI, 0.56-0.95; P = 0.023)、年齢 (HR, 0.95; 95%CI, 0.92-0.99; P = 0.01)が独立した予測因子となったがアルブミン(P = 0.95)、コリンエステラーゼ (P = 0.67)、総リンパ球数 (P = 0.06)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) (P = 0.99) は独立した予測因子とはならなかった。LVAD-specific infection に対する BMI 変化については AUC 0.61 (P = 0.05)、Youden index を使用した cut-off 値 -0.128 (感度 85.0%、特異度 38.3%)であった。BMI 減少群 (≤ -0.128) は BMI 上昇群と比較して LVAD-specific infection 発生が多かった (累積発生率 19.3% vs 6.4%, log-rank P = 0.04)。多変量解析においては BMI 減少群 (HR, 0.31 95%CI 0.07-0.93; P = 0.047)、年齢 (HR, 0.95, 95%CI 0.92-0.99; P = 0.009)が予測因子となった。術前アルブミン値で層別化を行うと術前アルブミン低値群 (≤ 3.7 g/dl) では体重減少群で LVAD-specific infection 発生が多いが (log-rank P = 0.04)、術前アルブミン高値群では関係性はなかった (log-rank P = 0.29)。

#### IV. 考察

今一時点での BMI が LVAD-specific infection の予測因子となるという報告はある。しかし、予測は可能でも、どのように介入すれば、LVAD-specific infection を減らせるかは困難である。

今回の研究では、入院中の体重低下 (Δ BMI reduction) が LVAD-specific infection を予測できるため、今後過度な BMI 減少にならないような栄養療法などの介入ができる可能性が示唆された。

従来の LVAD においても低 BMI と低 ALB が LVAD-specific infection に関連していることが報告されているが、今回の研究で HeartMate II でも同様であることが判明し、新世代の LVAD でも BMI 減少は有用な指標になると考えられた。

#### V. 結論

心臓移植患者、植込み型 VAD 装着患者の予後は良好であったが、植込み型補助人工心臓装着前にアルブミン低値である患者の植込み後から退院までの体重減少は補助人工心臓関連感染症と関連する

#### VI. 研究協力者

福嶋教偉・国立循環器病研究センター移植医療部・

部長

築瀬正伸・同上センター移植医療部・医長

瀬口 理・同上センター移植医療部・医長

渡邊琢也・同上センター移植医療部・医師

黒田健輔・同上センター移植医療部・医師

土井誠子・同上センター移植医療部・医師

望月宏樹・同上センター移植医療部・医師

筋野容守・同上センター移植医療部・専門修練医

堀由美子・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

三好英里・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

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) Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Readmission due to driveline infection can be predicted by new score by using serum albumin and body mass index during long-term left ventricular assist device support. *J Artif Organs* 2015; 18: 120-127.
- 3) Matsumoto Y, Fukushima S, Shimahara Y, Yamashita K, Kawamoto N, Kuroda K, et al. Driveline angle is crucial for preventing driveline infection in patients with HeartMate II device. *J Artif Organs* 2019; 22: 37-43.



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

国立循環器病研究センター・健康サポートセンター長  
小林 順二郎

## I. 緒言

本邦において、大動脈弁が機能不全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 (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 (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、2023 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～2020 年度>

- ① 東レ社ラボにて、東レ社製イノウエ・バルーンの形態・材質を改良した 30atm まで耐圧する High Pressure Balloon を製作する。
- ② *ex 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。

#### <2021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。

#### <2022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。

#### <2023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 30atm 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的心臓弁を用いて、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、初回モデル (図 2A) では、破壊成功率は約 1 割であり、先にバルーン破裂してしまうことがほとんどであった。そのためバルーンの内耐圧性と外的耐久性を向上させる目的で、バルーン外側を SUS 組紐で補強した改良モデルを製作した (図 2B)。改良モデルでは、破壊成功率は 3 割程度に向上したが、最も強固な人工弁であるカーペンターエドワーズ生体弁は依然として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、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移行する予定としている。

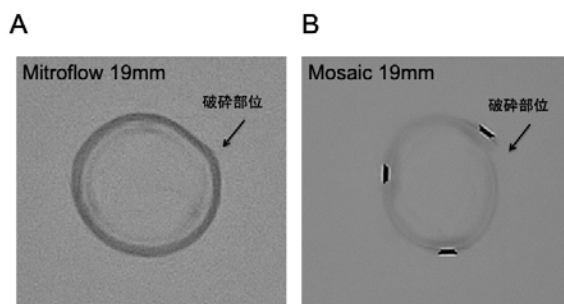


図1 High pressure balloonにより破砕した生体弁。A: Sorin 社製マイトロフロー弁。B: Medtronic 社製モザイク生体弁。

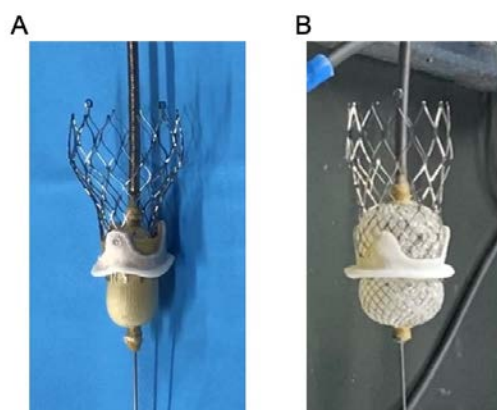


図2 東レ社製イノウエ・バルーンを改良し作成した High pressure balloon のプロトタイプ。A: 初回モデル。B: 改良モデル (SUS 組紐により補強)。

#### 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<sup>4)</sup>。そのため、欧米では TAV-in-SAV を行う際に高度の患者-人工弁ミスマッチが生じる際は、高気圧バルーンにより生体弁を破砕する治療が一般化しているが、当該バルーンが本邦へ導入される見込みはない。

海外で報告されている生体弁破砕 TAV-in-SAV の

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

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

本研究の進行段階は、高気圧バルーンプロトタイプは完成し、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 の形式で破砕に成功した。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移行することで早期の薬事承認取得を目指している。

#### V. 結論

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

#### VI. 研究協力者

藤田 知之	国立循環器病研究センター
泉 知里	国立循環器病研究センター
巽 英介	国立循環器病研究センター
西中 知博	国立循環器病研究センター
八木 隆浩	東レ株式会社・医療材技術部
神崎 秀明	国立循環器病研究センター
福嶋 五月	国立循環器病研究センター
齊藤 哲也	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, Chhatriwalla AK, Cohen D, et al, Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation, *The Society of Thoracic Surgeons*, 2017 ; 104(5): 1501-1508.
  - 7) Allen KB, Chhatriwalla AK, Saxon JT, et al. Bioprosthetic valve fracture: Technical insights from a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019: 158(5): 1317-1328.

# 血圧および血行動態の日内変動に関する研究

—高血圧性臓器障害と血行動態の概日変動性—

獨協医科大学 腎臓高血圧内科・准教授  
岩 嶋 義 雄

## I. 緒言

24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) は診察室血圧よりも頸動脈硬化、心肥大、微量アルブミン尿などの高血圧性臓器障害 (TOD) の罹患と関連する。<sup>1</sup> 近年の医療機器の進歩によって、中心血圧や血管抵抗などの血行動態の指標を自由行動下で評価できるようになったが、血行動態の概日変動性と TOD との関連は不明である。

血圧を含む血行動態の概日変動性と頸動脈硬化、心肥大、微量アルブミン尿を含む TOD との関連を検討した。

## II. 対象・方法

CVD 既往の無い本態性高血圧患者 284 名を対象に、ABPM 機器である Mobil-O-Graph<sup>2,3</sup> で上腕血圧の収縮期血圧 (sBP)、中心血圧の収縮期血圧 (cSBP)、脈波速度 (PWV)、augmentation index (AIx@75)、心係数、総血管抵抗 (TVR) を自由行動下で 24 時間測定した。

TOD として、頸動脈超音波で頸動脈内中膜複合体 (IMT)、心臓超音波検査で心臓左室重量係数 (LVMI)、早朝第一尿でアルブミン尿を評価した。TOD の診断は、頸動脈の肥厚は  $IMT > 0.9\text{mm}$ 、心肥大は男性では  $LVMI > 115\text{ g/m}^2$ 、女性では  $> 95\text{ g/m}^2$ 、アルブミン尿は  $> 30\text{ mg/g}$  クレアチニンとした。

本研究は国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て実施した (M29-006)。

## III. 結果

284 名の高血圧患者のうち、TOD の罹患数が 0, 1, 2 以上の内訳は、それぞれ 105, 104, 75 名であった。TOD の罹患数の増加とともに sBP と cSBP は上昇していた (ともに  $p < 0.01$ ) (表 1)。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、sBP (オッズ比 1.04) と cSBP (オッズ比 1.03) の 24 時間平均値はともに独立して TOD 罹患と関連した。

bSBP、PWV、TVR (図 1) の朝晩較差は TOD の罹患数で異なり、多変量ステップワイズ解析の結果、夜間の bSBP、PWV、TVR は TOD 罹患を規定していた。

表 1 TOD の罹患数と血行動態の指標の関連

Variables	TOD の罹患数			P trend
	0	1	≥2	
N	105	104	75	
年齢, years	61.8±17.3 <sup>‡</sup>	69.9±14.7 <sup>†</sup>	73.2±13.2 <sup>†</sup>	<0.001
男性, %	44.8	45.2	48.0	0.90
24-hour brachial SBP, mmHg	123±13 <sup>‡</sup>	129±14 <sup>†</sup>	136±14 <sup>‡§</sup>	<0.001
24-hour brachial DBP, mmHg	79±12	78±10	78±12	0.86
24-hour mean blood pressure, mmHg	99±12	101±11	105±11 <sup>†</sup>	<0.01
24-hour heart rate, bpm	68±9	67±10	65±10	0.18
24-hour aortic SBP, mmHg	114±13	117±13	121±13 <sup>†</sup>	<0.001
24-hour aortic pulse pressure, mmHg	34±7 <sup>†</sup>	38±9 <sup>*</sup>	41±9 <sup>†</sup>	<0.001
24-hour aortic PWV, cm/s	908±234 <sup>‡</sup>	1041±236 <sup>†</sup>	1117±201 <sup>†</sup>	<0.001
24-hour AIx@75, %	24.3±8.1 <sup>†</sup>	27.8±8.1 <sup>†</sup>	30.0±10.1 <sup>†</sup>	<0.001
24-hour cardiac index, l/min/m <sup>2</sup>	2.82±0.36	2.86±0.44	2.79±0.49	0.54
24-hour TVR, dyn*s/cm <sup>5</sup>	1315±134 <sup>‡</sup>	1372±163 <sup>*</sup>	1440±185 <sup>††</sup>	<0.001
TOD				
IMT の肥厚あり, %	0 <sup>‡</sup>	21.2 <sup>†</sup>	52.2 <sup>‡§</sup>	<0.001
心肥大あり, %	0 <sup>‡</sup>	20.2 <sup>†</sup>	73.3 <sup>‡§</sup>	<0.01
アルブミン尿あり, %	0 <sup>‡</sup>	58.7 <sup>†</sup>	94.7 <sup>‡§</sup>	<0.001

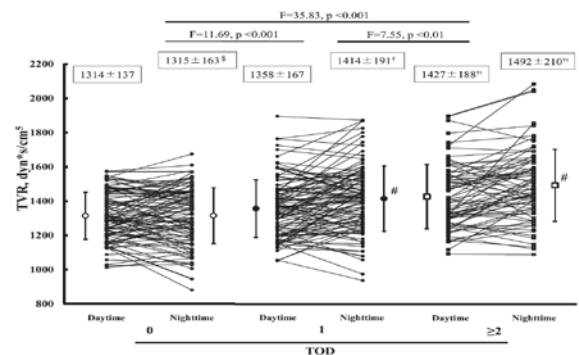


図 1 TOD の罹患数と TVR の朝晩較差

## IV. 考察

自由行動下で評価した血圧値は診察室血圧値より

も予後予想能や高血圧性臓器障害の罹患と関連することが知られている。本研究は中心血圧の24時間自由行動下測定が高血圧性臓器障害罹患の診断に優れていることを明らかにした。

高血圧性臓器障害の罹患とともに血圧値の夜間低下は小さくなる。<sup>4,5</sup> 血圧の概日変動性の機序には不明な部分が多い。血圧は心拍出量と血管抵抗で規定されるが、本研究の結果は、中心血圧、血管抵抗、動脈スティフネスの概日変動が上腕血圧の夜間降圧を規定することを示した。

## V. 結論

中心血圧の24時間自由行動下測定が高血圧性臓器障害のスクリーニングに有用である可能性が示された。TODの罹患に伴い血圧の夜間降圧は小さくなるが、中心血圧などの動脈スティフネスの概日変動が血圧の日内変動を規定している可能性がある。<sup>6</sup>

## VI. 研究協力者

楠博・兵庫医科大学総合診療科学・講師

河野雄平・帝京大学 福岡医療技術学部・教授

## VII. 参考文献

- 1) O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731-1768.
- 2) Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010; 15:229-231.
- 3) Wei W, Tölle M, Zidek W, et al. Validation of the Mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15:225-228.
- 4) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and nondipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1539-1545.
- 5) Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early

carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536-1541.

- 6) Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, et al. Association between circadian hemodynamic characteristics and target organ damage in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2019; 32: 742-751.

# 近赤外線分光法による局所脳酸素飽和度の精度に関する研究

国立循環器病研究センター・輸血管理部長  
吉谷健司

## I. 緒言

局所脳酸素飽和度の測定は現在、日本では5機種が使用可能であるが、アルゴリズムが公開されているのは2機種のみで、その中でも NIRO-200NXX (浜松ホトニクス社、浜松、日本) は精度が高いとされている。1-2) O3 は近年、マシモ社より発売されたが、唯一クラス3を獲得し精度が対価とされている。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 (TOI) と O3 (rSO2) の値を比較検討することにした。昨年度は予備データを収集したが、今年度は新たに解析項目も追加した。

## 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。循環停止開始時を基準値として、循環停止時の最低値、循環停止解除後の回復時の最高値を記録し2機種間で比較を行った。一患者で循環停止は4-5 回行われるが各循環停止ごとに記録を行った。

各測定ポイントごとの TOI, rSO2 の値は t 検定により比較した。また、基準値、循環停止時、回復期の変化に機種の違いが関連しているかを混合効果モデルで交互作用の有無により評価した。P<0.05 を有意とした。

## III. 結果

CTEPH 12 症例について検討した。12 名の患者で循環停止は合計 47 回行われた。左右 2 チャンネルでデータ収集を行い、合計 94 イベントでデータ

の比較を行った。NIRO-NX200、O3 と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。

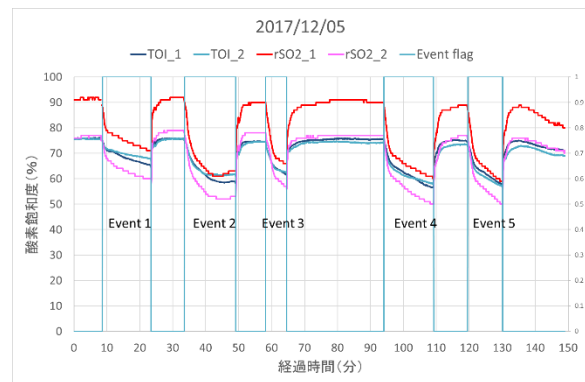


図1 循環停止時の局所脳酸素飽和度の変化

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、循環停止時、循環停止後の変化

	TOI (%)	rSO2 (%)	P 値
循環停止前 左	77.6 (10.0)	82.3 (6.6)	0.009
循環停止前 右	80.2 (7.9)	83.2 (5.8)	0.053
循環停止 左	59.7 (12.3)	58.3 (9.5)	0.530
循環停止 右	63.5 (10.9)	59.2 (8.9)	0.053
回復期 左	77.1 (10.2)	81.8 (6.6)	0.009
回復期 右	79.6 (7.7)	82.9 (5.9)	0.033

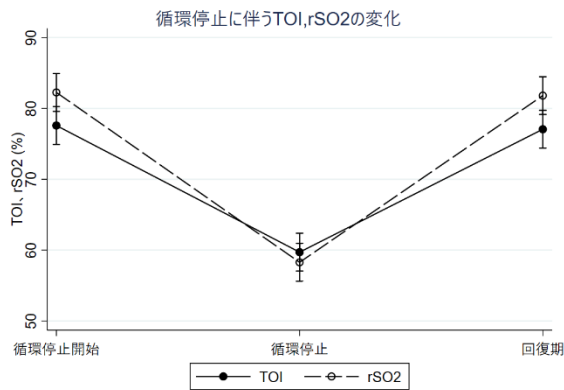
Mean (SD)

表1に示したように、TOI、rSO2 は基準値で左側に、回復期には両側で TOI と rSO2 との間に左側では有意な差を認めたが、循環停止時の最低値は有意

差を認めなかった。

TOI と rSO<sub>2</sub> の循環停止前と循環停止時、回復期の変化について機種間により差があるのかを TOI, rSO<sub>2</sub> の値で評価した。

図2 TOI と rSO<sub>2</sub> の循環停止時の変化



TOI と rSO<sub>2</sub> の機種間の交互作用は、P<0.001 で機種間の違いが測定値に影響していた。

また、循環停止前の状態を基準値として循環停止時の変化率と循環停止時から回復時までの変化率を調べた

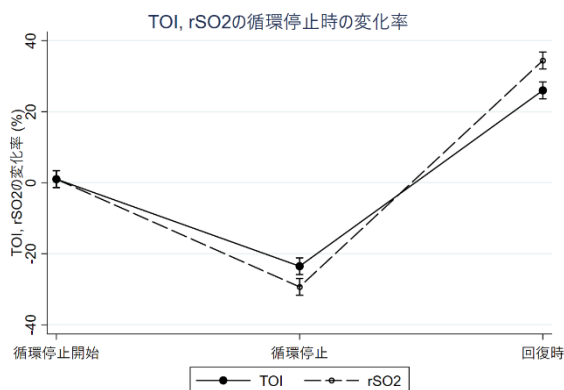
表2 循環停止前と循環停止時、回復時の変化率

	TOI (%)	rSO <sub>2</sub> (%)	P 値
循環停止変化率 左	-23.5 (8.7)	-29.3(8.4)	0.0010
循環停止変化率 右	-21.0 (9.6)	-29.0 (9.0)	0.0002
回復時変化率 左	26.0 (10.5)	34.4 (12.6)	0.0014
回復時変化率 右	23.4 (11.8)	35.7 (14.1)	0.0001

Mean (SD)

循環停止の開始時から最低値までの変化率は左右ともに有意差を認めた。最低値から回復時までの変化率も左右ともに有意差を認めた。

図3 TOI と rSO<sub>2</sub> の変化率



変化率についても機種間の差が影響するかを調べた。

P<0.001 で機種間の違いが測定値に影響していた。

#### IV. 考察

循環停止の変化は、個々の値、変化率ともに有意差を認めたが、アルゴリズムの違いから、変化自体をとらえることは可能であるが、値に関しては異なることが判明した。

#### V. 結論

TOI と rSO<sub>2</sub> は循環停止時に、測定値は異なり、変化としても異なる。

#### 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
- 増田 聖 国立循環器病研究センター 麻酔科

#### VII. 参考文献

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



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

国立循環器病研究センター・放射線部 部長  
福田 哲也

## I. 諸言

①頸動脈プラーク脂質コアの主成分であるコレステロールエステルはプラークの不安定性の主要因子であるが、従来のマルチコントラスト MRI ではコレステロールエステルの直接的評価は困難である。我々は、プロトン MRS を用いた基礎実験において、得られたスペクトラムの 2.0ppm と 1.2ppm のピーク比によりプラーク内のコレステロールエステル含有量を評価できることを報告した。一方で、頸動脈 MRS において、VOI (データ収集部位) 内に血流の混在は不可避であるが、血流による磁場不均一や位相分散のスペクトラムへの影響はわかっていない。今回、血流が MRS スペクトラムにどのような影響を与えるか模擬プラークを用いて基礎的検討を行った。

②心筋線維化を in vivo で可視化する心筋遅延造影撮像において、正常心筋信号を抑える反転時間 (TI) を設定することが肝要であるが、びまん性線維化の場合には正常心筋、異常心筋の判別を見誤り正常でない心筋を抑制して遅延造影の結果に影響を及ぼすことがある。近年、ディープニューラルネットワーク (DNN) の手法を用いて画像の良好な識別が行えるようになってきているが、本手法を TI 設定に用いれば遅延造影検査の質の向上が期待できる。そこで、撮像された TI null 判定のための Look-Locker 画像より至適な null 時間を補正させることが可能か検討を行った。

## II. 対象・方法

①模擬プラークとしてコレステロール (CE) と中性脂肪 (TG: バター) の混合比を変化させた 3 種類 (CE: TG=100:0, CE: TG=50:50, CE: TG=0:100)

を作成した。作成した模擬プラークを脈流ポンプシステム (ALPHA FLOW EC1: フォー株式会社) に接続し、流速 (拍動流: 心拍数 60bpm) を 0, 10, 20, 30, 40, 50cm/sec と変化させ、3 TMRI 装置を用いてプロトン MRS を撮像した (STEAM 法: TR: 2000ms, TE: 20ms, Voxel size: 20×20×20mm, NEX: 176)。各流速に関して、シミング後の水スペクトルピークの半値幅 (FWHM) およびスペクトラムの 2.0ppm と 1.2ppm のピーク下面積 (Integral) とピーク比を比較検討した。

②遅延造影撮像を行った心臓 MRI 連続 846 症例を後方視的に抽出した。TI null 時間決定のための Look-Locker 画像は造影 10 分後に 20msec (1.5T) または 30msec (3T) 刻みで撮像された。TI null 時間は循環器内科医、放射線科医各 1 名で視覚的に決定された。800 検査の訓練データは TI null を中心として前後 7 枚の画像を抽出し DNN の学習を行った後、46 検査のテストデータにおいて至適補正、補正不足、過補正率を算出した。至適 TI は null±20msec とし、40msec 以上至適 TI より大きく修正した画像を過補正、至適 TI より 40msec 以上短く補正した場合に補正不足とした。これら至適 TI、過補正、補正不足の割合を評価した。読影者間一致は kappa 係数により評価した。

## III. 結果

①全てのファントムにおいて良好なスペクトルが得られ、2.0ppm と 1.2ppm にピーク信号が認められた。VOI 内の流速が 30cm/sec を超えると、水ピーク

半値幅が増加し、2.0ppm の Integral は減少し、1.2ppm の Integral は増加する傾向にあった。それに伴い、2.0: 1.2ppm 比は流速が速くなるほど低くなる傾向であった。しかし、いずれの流速においても、コレステロール含有量と 2.0: 1.2ppm 比の相関は保たれていた。

②平均 null 時間は  $269\pm 49\text{msec}$  (1.5T)、 $349\pm 72\text{msec}$  (3.0T) であった。読影者間の null 時間の一致は  $k=0.879$  で 97%の症例で 20msec 以内となった。DNNにより TIは92.2%(297/322)の画像で至適 TI に補正され、0.3%(1/322)、3.4%(12/322)の画像は各々補正不足、過補正となった。予測時間は5秒以内であった。

#### IV. 考 察

①MRS を用いたプラーク評価において、VOI 内に血流が存在することで、シミング後の磁場均一性の低下を生じ、コレステロール含有量と 2.0ppm:1.2ppm ピーク比の負の相関は保たれるものの、ピーク比が変化しており、血流の状態（ボクセル内の血液の割合など）に応じた撮影条件や評価法の調整が必要と考えられた。

②DNNによるTI補正に関して、補正後に反転が発生する補正不足は0.3%と僅かであり、本手法によるTI補正は特別なソフトウェアを本体に組み込むこと無く短時間での判定が可能であるが、画像を装置から一旦抽出する必要があり、実用可能な時間内に結果を得られるには未だ至っていない。今後は、装置に搭載出来るようなソフトウェアやスマートフォンのような汎用デバイスを用いてデータの判定を行うなど、簡便性、即時性を有する形での提供が必要である。

#### V. 結 論

①血流存在下の1H-MRSにおいて、コレステロール含有量と 2.0ppm:1.2ppm のピーク比との相関は維持されているものの、流速により Integral が変化しCE容量を過小評価する可能性がある。

②DNNを用いたTI補正手法は実行可能であると思われた。

#### VI. 研究協力者

福田哲也 国立循環器病研究センター  
放射線部・部長  
太田靖利 国立循環器病研究センター

放射線部・医長  
西井達矢 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長  
森田佳明 国立循環器病研究センター  
放射線部・医長  
立石恵実 国立循環器病研究センター  
放射線部・医員  
堀之内宏樹国立循環器病研究センター  
放射線部・医員

#### VII. 参考文献

1. Seike Y, Yokawa K, Inoue Y, Shijo T, Uehara K, Sasaki H, Fukuda T, Matsuda H. Preoperative renal function affects outcomes of surgery for aortic arch aneurysm in the elderly. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Nov 25.
2. Omura, A. Matsuda, H. Matsuo, J. Hori, Y. Fukuda, T. Inoue, Y. Seike, Y. Uehara, K. Sasaki, H. Kobayashi, J. Thoracic endovascular repair for retrograde acute type A aortic dissection as an alternative choice. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 10, 2020
3. Iwashima, Y. Fukuda, T. Horio, T. Kusunoki, H. Hayashi, S. I. Kamide, K. Kawano, Y. Ishimitsu, T. Yoshihara, F. Impact of Percutaneous Revascularization on Left Ventricular Mass and Its Relationship to Outcome in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis. *M J Hypertens*, 33, 6, 570-580, 2020
4. Hosoda, H. Asami, Y. Noguchi, T. Morita, Y. Kataoka, Y. Otsuka, F. Nakao, K. Fujino, M. Nagai, T. Nakai, M. Nishimura, K. Kono, A. Komori, Y. Hoshi, T. Sato, A. Kawasaki, T. Izumi, C. Kusano, K. Fukuda, T. Yasuda, S. 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 Mgn Res*, 22, 1, 5, 2020
5. 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). *Radiology*, 294, 2, 455–463, 2020
  6. Ohta Y. Kishimoto J. Kitao S. Yunaga H. Mukai–Yatagai N. Fujii S. Yamamoto K. Fukuda T. Ogawa T. Investigation of myocardial extracellular volume fraction in heart failure patients using iodine map with rapid–kV switching dual–energy CT: Segmental comparison with MRI T1 mapping. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 14, 4, 349–355, 2020
  7. Hamatani Y. Shiraishi I. Nishii T. Okada A. Amaki M. Yamasahita K. Matsumoto Y. Kanzaki H. Fukuda T. Fujita T. Yasuda S. Kobayashi J. Izumi C. Multimodality imaging and three–dimensional printed model in patients with left ventricular outflow tract obstruction. *ESC Heart Fail*, 7, 1, 320–324
  8. 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*. 63, 162–169, 2020
  9. Ohta Y, Yunaga H, Kitano S, Fukuda T, Ogawa T. Detection and classification of myocardial delayed enhancement patterns on MR imaging with deep neural network. *Radiology*, May 29

# 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 アンカッピング現象が 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 アンカッピングを中心とした 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 アンカッピ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 アンカッピングのみならず 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臨床研究をおこなう。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つい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。

我々は以前、HFREF 患者において d-ROM が有用な予測マーカーになること、および不全心においては冠循環で有意に酸化ストレスが産生されていること (図 1) を報告している (14)。

(臨床研究) 非虚血性心不全 (NIHF) における心不全タイプ別の ROS 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。

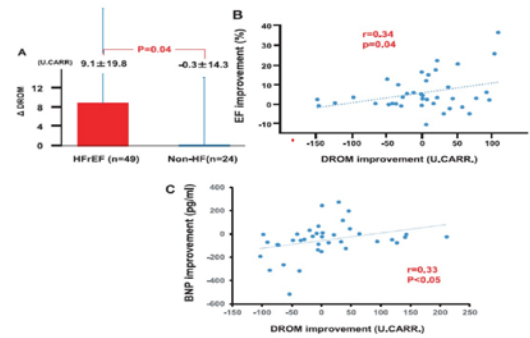


図 1 冠循環における DROM 産生

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を層別化す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)。

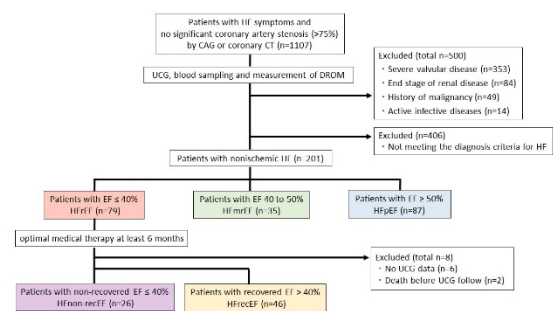


図 2 本研究のプロトコール

・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°C 以下設計の冷凍庫にて維持管理する。

III. 結果

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 ( $p < 0.01$ )。

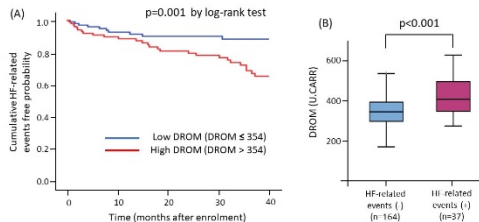


図 3 d-ROM 高値群は心不全関連イベントが有意に多い

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。

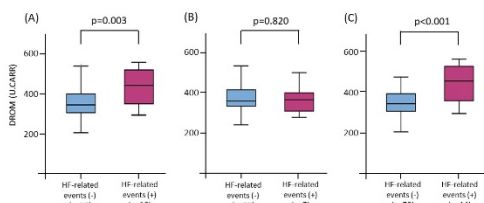


図 4 HFREF 患者 (A)、HFmrEF 患者 (B)、HFpEF 患者 (C) における心不全関連イベント発症群、非発症群での d-ROM 値の比較

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)。

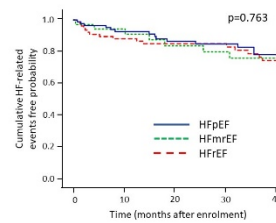


図 5 HFREF、HFmrEF、HFpEF 患者の予後

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。

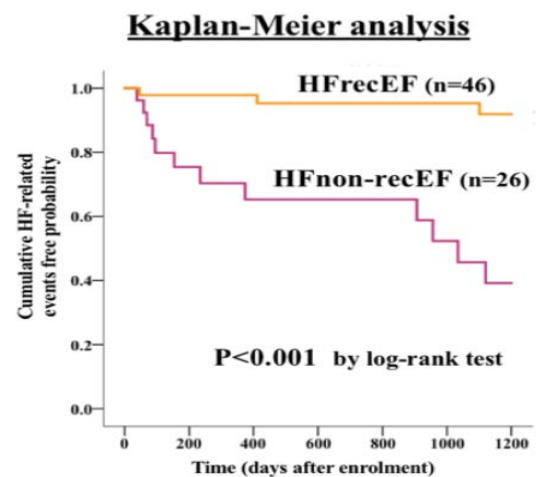


図 6 HFrecEF 患者において有意な予後の改善がみられた

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。

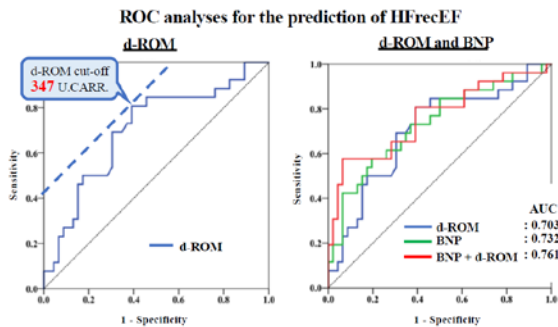


図7 HFrecEF患者において、HFrecEFとなるd-ROMの至適カットオフ値の算出と、BNPと加算して予測能の改善を認めた

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7)。

#### 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ぬ。

また、今回の検討で治療レスポナーのHFrecEF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で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

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、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、臨床研究において非虚血性心収縮不全にはROSが関与している可能性が示唆され、d-ROM測定が診断のみならず治療レスポナーの抽出においても有用なツールになりうる可能性が示唆された(15)。

#### 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) Nishihara T, Tokitsu T, Sueta D, et al.: Clinical significance of reactive oxidative metabolites in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *J Cardiac Fail*. 2021;27:57-66.
  - 15) Nishihara T, Yamamoto E, Sueta D, et al.: Impact of Reactive Oxidative Metabolites Among New Categories of Nonischemic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 10:e016765, 2021.



# 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 Stanford A 型急性大動脈解離に対する Entry exclusion strategy 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 (Stanford Type A Acute Aortic Dissection: AAD) は高い致死率を有する大動脈疾患であり [1]、外科治療以外に救命手段がなく緊急性も極めて高い。

AAD 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の切除 (resection) である。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小範囲に限ることも重要であり、多くの症例で上行弓部大動脈の人工血管置換術が行われる。

AAD 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、エントリーが上行大動脈に存在する場合には解剖学的な制約が非常に大きく、汎用性に乏しい。[2-3] 一方、B 型大動脈解離に対する TEVAR はエントリーを切除するのではなく閉鎖 (closure) しているが、その治療成績は向上しており、ガイドラインでも優先度の高い第一選択の外科治療になっている。[4] 上行大動脈に解離が及ぶ A 型大動脈解離であっても、鎖骨下動脈以遠にエントリーを有する、いわゆる DeBakey III 型逆行性 A 型大動脈解離 (DBIII-RAAAD) では、上行弓部置換術ではエントリーの切除が困難であり、TEVAR によるエントリー閉鎖の効果が期待できる。

そこで、エントリーの切除、もしくは、オープンステントグラフト (OSG) や TEVAR を用いたエントリーを閉鎖によりエントリーを隔絶 (Exclusion) した症例の治療成績をエントリーが隔絶できずに残存した (Residual) 症例と比較検討した。

## II. 対象・方法

2001 年 1 月から 2019 年 3 月までに国立循環器病研究センターで緊急手術を行った 654 例の AAD 症例の内、DBIII-RAAAD であった 80 例を対象とした。この内、エントリーを切除もしくは閉鎖して術後の造

影 CT にてエントリー部分での偽腔の造影効果が認められなかった 50 例 (Excluded 群) とエントリーが残存して偽腔の造影効果が認められた 30 例 (Residual 群) を比較検討した。

Excluded 群の内、29 例では人工血管置換術によりエントリーを切除し、その他の 21 例では TEVAR (8 例)、OSG (12 例)、従来のエレファントトランク (1 例) によりエントリーを閉鎖した。

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 (気管切開)、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拡大及び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ず、入院期間は Excluded 群で 13 日短かった。Excluded 群では開胸手術に移行した症例はなく、脊髄障害の発生もなかった。

表 1 : 初期成績

	Excluded	Residual	p-value
症例数	50 例	30 例	
入院死亡	10%	7%	>0.99
恒久的脳障害	10%	10%	0.23
脊髄障害	0%	0%	>0.99
腎不全	5%	3%	>0.99
気管切開	10%	10%	0.86
ICU 滞在日数	5 [1-44]	6 [1-51]	>0.99
術後在院日数	26[7-156]	39[1-198]	0.01

全生存率や大動脈関連死亡回避率に有意差はなかったが、末梢側大動脈再治療回避率 (図 1) は Residual 群で 3 年 : 66%、5 年 : 66%、Excluded 群で 3 年 : 97%、5 年 : 97% と Residual 群で有意に低く ( $p=0.008$ )、50mm 以上の拡大回避率 (図 2) も

Residual 群で3年：62%、5年：62%で、Excluded 群の3年：89%、5年：89%に比べて有意に低かった (p=0.003)。

図1:末梢側再治療回避率

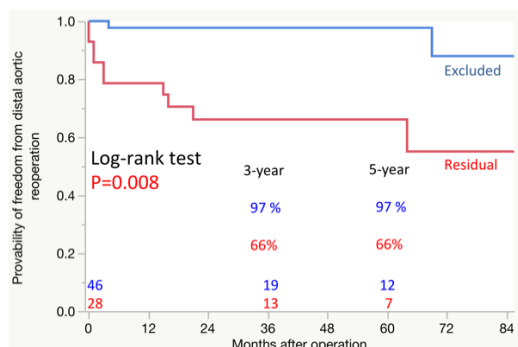
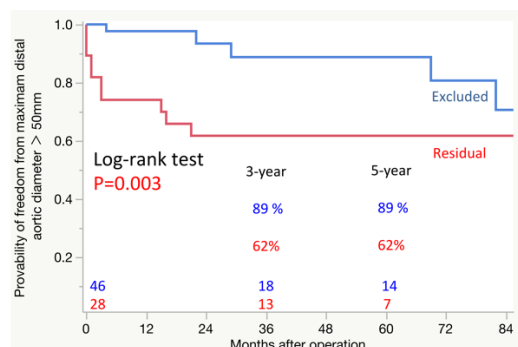


図2:末梢側大動脈拡大回避率



#### 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改善傾向にあるものの、未だ10%を超えており急性期治療成績としては課題を残している。[5-6]

DBIII-RAAAD はエントリーを切除するためには上行弓部置換が必要となり、エントリー切除が行えない可能性も高く、リスクの高い患者群といえる。我々は、エントリー切除の可否が術後追加手術の必要性に関わる独立危険因子であることを報告してきたが、上行弓部置換は上行置換に比べて手術死亡の危険因子であることも報告されている。[7-8]一方、B型解離に対するTEVARによるエントリー閉鎖の治療成績は良好であり、DBIII-RAAADの症例に対するエントリー閉鎖にステントグラフトを利用してOSGやTEVARを行うことは利点が多い。

International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)の報告では、DBIII-RAAADに対するTEVARの治療適応について、上行大動脈の拡大がない、心嚢液貯留が軽度、上行大動脈の偽腔が血栓閉塞

していること、が挙げられており、その治療成績は人工血管置換術よりも良好であったことが報告されている。[9]

今回の検討では、TEVARを行った8例についてはIRADの選択基準を満たす症例が6例と高率であった。また、これらの条件を満たさない場合には、心タンポナーデによるショックや、頸部血管の解離の治療も行える上行弓部置換が選択され、エントリー閉鎖のためにOSGが12例で行われていた。OSGは下行大動脈内のエントリーを閉鎖できるだけでなく、従来のステント骨格を有さない従来のエレファントトランクに比べて末梢側吻合部の止血にも優れている。

2020年に改定されたSVS/STS Aortic Dissection Classification Systemでは、腕頭動脈以遠にエントリーを有する大動脈解離をType Bとし直しており、よりTEVARを意識した分類が提唱されるに至った。[10]これに従うとDBIII-RAAADはB型解離大動脈解離に分類されることになるが、Excluded群で遠隔期の再治療や大動脈拡大の回避率に優れていたことは、新しくB型大動脈解離に分類されるDBIII-RAAADにおいても確認されたことになる。従来のB型大動脈解離に対するTEVARの有用性がをさらに強調される結果と言える。

#### V. 結論

DBIII-RAAADに対して、ステントグラフトを利用したOSGやTEVARによりエントリーの切除だけでなく閉鎖も含めたエントリーの隔絶を目指す治療戦略は、手術成績を悪化させ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) Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. 2014 ESC guideline on the diagnosis and treatment of aortic disease. *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Inoue Y, Minatoya K, Oda T, Itonaga T, Seike Y, Tanaka H et al. Surgical outcomes for acute type A aortic dissection with aggressive primary entry resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:567–573.
- 8) Tanaka M, Kimura N, Yamaguchi A, Adachi H. In-hospital and long-term results of surgery for acute type A aortic dissection: 243 consecutive patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:18–23.
- 9) Nauta FJH, Kim JB, Patel HJ, Peterson MD, Eckstein HH, Khojinezhad A et al. Early outcomes of acute retrograde dissection from the international registry of acute aortic dissection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;29:150–159.
- 10) Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP et al. Society for Vascular Surgery (CVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standard type B aortic dissections. *J Vasc Surg* 2020;71: 723–747.

# 本邦における低用量アスピリンによる上部消化管合併症に関する調査研究—心筋梗塞、脳梗塞などの動脈血栓性疾患を対象として—

—MAGIC: Management of Aspirin-induced Gastrointestinal Complication—

MAGIC研究会・研究代表  
早稲田大学 先端生命医科学センター  
池田 康夫

## I. 緒言

低用量アスピリンは、心筋梗塞、脳梗塞などの動脈血栓性疾患の発症予防に汎用されており、欧米諸国では多くのエビデンスが確立されている<sup>1,2)</sup>。一方、アスピリンは副作用として上部消化管合併症を発症することが知られており、低用量アスピリンの服用により、上部消化管合併症の発症リスクは 2-4 倍に上昇すること<sup>3,4)</sup>、さらに低用量アスピリン (75mg-325mg) を 3 か月間服用後の上部消化管潰瘍の発症頻度は 7% であったとの報告もある<sup>5)</sup>。またアスピリンによる消化性潰瘍の発症リスクは、低用量や腸溶錠の服用においても高用量または素錠のアスピリンのそれと同様との報告<sup>6)</sup>もあり、アスピリン潰瘍発症リスク患者に対しては、何らかの予防対策が急務である。本邦では 2003 年胃潰瘍診療ガイドライン<sup>7)</sup>が設定された。この中の NSAID 潰瘍予防に対するステートメントでは、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、そして高用量の H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の服用が推奨されている。しかしながら、本ガイドラインの問題点は、引用論文のほとんどが海外の報告であること、本邦における低用量 ASP 潰瘍の発症頻度や抗潰瘍薬によるアスピリン潰瘍の予防策に関する情報は極めて少ないことである。そこで、本研究では脳血管疾患あるいは冠動脈疾患を有する日本人で、かつイベント再発予防の目的でアスピリンを服用している患者における上部消化管合併症の発症実態を調査することにした。

## II. 研究実施計画書 (UMIN00000750)

詳細 (Study design, Study population, Baseline information, Endoscopic Examinations, Follow-up data, Study outcomes, Study organization, Sample

size determination, Statistical analysis) は、Origasa H et al, in Cardiovascular Drugs Ther 2011;25:551-560<sup>8)</sup>に記載している。以下に要約を記す。

対象: 脳血管疾患(脳梗塞、一過性脳虚血発作など)、冠動脈疾患(狭心症、心筋梗塞など)、あるいは心房細動を有し、低用量アスピリン (330mg 未満) を以か月以上服用中の患者。年齢 20 歳以上の外来通院な患者。  
研究デザイン: 多施設共同、インターネットを介した中央登録方式 (前向きコホート Follow-up 研究) 対象: 脳血管疾患 (脳梗塞、一過性脳虚血発作など)、冠動脈疾患 (狭心症、心筋梗塞など) あるいは心房細動の患者で低用量アスピリン (75 mg to 325 mg /日) 1 か月以上服用中。追跡期間は 1 年間。

患者同意取得: ヘルシンキ宣言 (2002 年) および疫学研究に関する倫理指針 (平成 14 年 6 月 17 日発布、平成 19 年 8 月 16 日全部改訂) を遵守し、研究参加に先立ち、十分な口頭及び文書による説明を行い、文書で同意を得た。また、登録及び追跡調査時の内視鏡検査の施行に際しても、文書による同意を得た。患者登録、調査情報入力およびデータベースの管理: 本研究は循環器・脳血管領域の診療科と消化器領域の診療科による Cross-sectional 方式により遂行された。全ての情報・調査結果は、本研究独自のセキュリティー登録システム (<http://www.magic-trial.com>) に、インターネットを介してアクセス・入力する中央登録方式を用いた。

調査項目と調査時期: 下記 Table 1 に示す。なお、潰瘍は『最大径 5 mm 以上の明確な深さを有する粘膜欠損』、びらんは『最大径 5mm 未満の白苔を有する粘膜病変』と規定した。

Table 1. 調査項目と調査時期

1: 上部消化管潰瘍発症の有無 2: 消化管出血、脳血管疾患・冠動脈疾患、イベント発症の有無など 3: 消化器系および心血管系

調査項目	登録時	1年後	中止時
同意取得	○		
患者背景	○		
ASP 服薬状況	○	○	○
使用薬剤	○	○	○
主要評価項目 <sup>1)</sup>	○	○	○
副次評価項目 <sup>2)</sup>	○	○	○
危険因子 <sup>3)</sup>	○	○	○
内視鏡検査	○	○	○
ピロリ菌抗体検査	○		
臨床検査	○	○	○
中止理由	○		○
その他	○	○	○

患者登録は、2007年4月から2009年9月。追跡期間は1年間とした。登録患者数は1531名、参加施設63であった。

### Ⅲ. 結果<sup>9,10)</sup>

#### 1. 登録時上部消化管内視鏡検査による患者内訳

解析対象患者の内訳は Fig. 1 に示した。登録患者1531例のうち、同意拒否39例および登録時に内視鏡検査により上部消化器癌が認められた38例を除き、解析対象症例は1454例であった。上部消化管に潰瘍を認めたのは94例(6.5%)、びらん425例(29.2%)、そしていずれの病変も認められなかったのは935例(64.3%)であった。なお、1年次追跡調査時に判明した胃癌2例は、登録時に既に罹患と判明した(登録時の上部消化管内視鏡検査画像の再判定により)。

#### 2. 登録時の患者背景 (Table 2)

平均年齢は、68.1±9.5、男性が73.5%を占め、アスピリンの平均服用期間は4.6±4.4年であった。アスピリン服用患者の89.4%が腸溶錠を、10.6%が素錠を服用していた。腸溶錠服用患者の92.2%が100 mg/日、素

錠服用患者の96.2%が81 mg/日であった。アスピリン以外のNSAIDs服用患者は、6.5%にとどまった。また、それぞれの患者群の原疾患、合併症、*H.pylori*抗体陽性率、嗜好状況、アスピリン・併用薬使用状況などについても、Table 2 に示した。

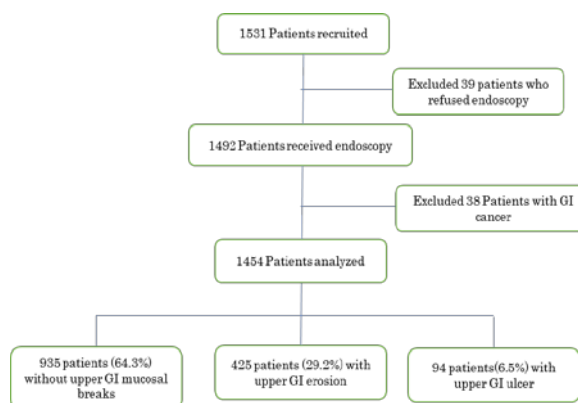


Fig.1 Flow Chart of the study patients

#### 3. 登録時消化管合併症の罹患状況 (Table 2)

登録時内視鏡検査の結果、上部消化管潰瘍保有者は6.5%、びらん保有者は29.2%であった。94例中80例(85.1%)が胃潰瘍、10例(10.6%)が十二指腸潰瘍、そしてわずか4例(4.3%)が胃・十二指腸潰瘍であった。

#### 4. 上部消化管合併症のリスク因子

上部消化管障害のリスク因子を Table 3 および Table 4 に示した。潰瘍のリスク因子は、喫煙 (OR=0.87, 95%CI 1.03-3.25, p=0.0321) と *H.pylori* 抗体陽性 (OR=1.83, 95%CI 1.18-2.88, p=0.0082) であった。また、登録時、抗潰瘍治療薬を服用していなかった690例では、アスピリン腸溶錠を服用患者群の上部消化管潰瘍とびらんの保有者数 (それぞれ 7.8%と33.5%) は、素錠服用群 (それぞれ 12.8%と47.4%) に比して有意に少なかった (Fig.2)

Table 2 Baseline patient characteristics

A total of 1454 participants were categorized into three groups by endoscopy: the group with absence of mucosal break (AMB), the group with gastroduodenal erosion (Erosion), and the group with gastroduodenal ulcer (Ulcer). The proportion of participants in each demographic category was examined among the three groups. Categorical variables were tested with Fisher's exact test and continuous variables with Welch's two sample *t*-test.

AMB: absence of mucosal break, a: *p* value between AMB and Erosion, b: *p* value between AMB and Ulcer

	Total <i>n</i> = 1454	AMB <i>n</i> = 935 (64.3%)	Erosion <i>n</i> = 425 (29.2%)	<i>p</i> value <sup>a</sup>	Ulcer <i>n</i> = 94 (6.5%)	<i>p</i> value <sup>b</sup>
Age (year)	68.1 ± 9.5	68.8 ± 9.5	67.3 ± 9.3	0.0060	65.1 ± 10.2	0.0009
Men (%)	1068 (73.5)	669 (71.6)	320 (75.3)	0.1678	79 (84.0)	0.0103
Body Weight (kg)	62.6 ± 11.0	62.0 ± 11.1	63.3 ± 10.6	0.0522	64.4 ± 12.2	0.0722
Height (cm)	161.4 ± 8.5	160.9 ± 8.5	162.3 ± 8.4	0.0047	162.4 ± 7.9	0.0689
Body mass index ( <i>kg/m</i> <sup>2</sup> )	23.9 ± 3.2	23.9 ± 3.2	24.0 ± 3.1	0.6021	24.3 ± 3.4	0.2780
<b>Underlying disease</b>						
Cerebrovascular disease (%)	626 (43.1)	395 (42.2)	192 (45.2)	0.3160	39 (41.5)	0.9132
Coronary artery disease (%)	711 (48.9)	458 (49.0)	199 (46.8)	0.4825	54 (57.4)	0.1301
Atrial fibrillation (%)	155 (10.7)	108 (11.6)	41 (9.6)	0.3489	6 (6.4)	0.1662
<b>Comorbidity</b>						
Hypertension (%)	1053 (72.4)	674 (72.1)	306 (72.0)	1.0000	73 (77.7)	0.2763
Hyperlipidemia (%)	830 (57.1)	522 (55.8)	253 (59.5)	0.2148	55 (58.5)	0.6635
Diabetes mellitus (%)	416 (28.6)	249 (26.6)	137 (32.2)	0.0378	30 (31.9)	0.2749
Metabolic syndrome (%)	779 (53.6)	489 (52.3)	235 (55.3)	0.3192	55 (58.5)	0.2789
<i>H. pylori</i> infection (%)	700 (48.1)	509 (54.4)	132 (31.1)	<0.0001	59 (62.8)	0.1546
Others concurrent disease (%)	650 (44.7)	429 (45.9)	180 (42.4)	0.2395	41 (43.6)	0.7448
Previous history of peptic ulcer (%)	311 (21.4)	202 (21.6)	83 (19.5)	0.4292	26 (27.7)	0.1925
<b>Habit</b>						
Current tobacco smoking (%)	151 (10.4)	100 (10.7)	32 (7.5)	0.0752	19 (20.2)	0.0102
Alcohol use (%)	591 (40.6)	364 (38.9)	181 (42.6)	0.2103	46 (48.9)	0.0611
Coffee consumption (%)	767 (52.8)	482 (51.6)	233 (54.8)	0.2663	52 (55.3)	0.5169
<b>Aspirin use</b>						
Enteric-coated aspirin (%)	1300 (89.4)	861 (92.1)	361 (84.9)	0.0001	78 (83.0)	0.0063
Duration of aspirin use (year)	4.6 ± 4.4	4.5 ± 4.4	4.7 ± 4.4	0.4679	5.0 ± 4.7	0.2924
<b>Concomitant drug</b>						
Other antiplatelet (%)	355 (24.4)	228 (24.4)	107 (25.2)	0.7860	20 (21.3)	0.6128
Anticoagulant (%)	175 (12.0)	125 (13.4)	43 (10.1)	0.1092	7 (7.4)	0.1077
Other NSAID (%)	94 (6.5)	60 (6.4)	31 (7.3)	0.5593	3 (3.2)	0.2642
Antihypertensive drug (%)	1084 (74.6)	701 (75.0)	312 (73.4)	0.5464	71 (75.5)	1.0000
Angiotensin II receptor blocker	754 (51.9)	478 (51.1)	219 (51.5)	0.4390	57 (60.6)	1.0000
Lipid-lowering drug (%)	753 (51.8)	478 (51.1)	219 (51.5)	0.9069	56 (59.6)	0.1299
HMG-Co A reductase inhibitor	682 (46.9)	430 (46.0)	201 (47.3)	0.6815	51 (54.3)	0.1303
Antidiabetic drug (%)	275 (18.9)	160 (17.1)	94 (22.1)	0.0297	21 (22.3)	0.2027

Table 3. Factors associated with risk of gastroduodenal erosion

Factor	Unadjusted OR	<i>p</i> value	Adjusted OR	<i>p</i> value
Age ≥65 years	0.82 (0.64 - 1.05)	0.1210	0.83 (0.64 - 1.09)	0.1768
Men	1.23 (0.94 - 1.61)	0.1290	1.25 (0.93 - 1.70)	0.1413
Current tobacco smoking	0.69 (0.45 - 1.04)	0.0857	0.65 (0.41 - 1.01)	0.0597
Alcohol use	1.19 (0.94 - 1.50)	0.1497	1.14 (0.87 - 1.48)	0.3447
Diabetes mellitus	1.30 (1.00 - 1.67)	0.0465	1.06 (0.69 - 1.60)	0.7917
<i>H. pylori</i> infection	0.38 (0.29 - 0.48)	<0.0001	0.34 (0.26 - 0.44)	<0.0001
History of peptic ulcer	0.94 (0.70 - 1.25)	0.6599	1.05 (0.77 - 1.43)	0.7597
Enteric-coated aspirin	0.47 (0.33 - 0.67)	<0.0001	0.47 (0.32 - 0.70)	0.0002
Proton pump inhibitor	0.44 (0.32 - 0.61)	<0.0001	0.32 (0.22 - 0.46)	<0.0001
H2-receptor antagonist	0.60 (0.44 - 0.81)	0.0010	0.49 (0.36 - 0.68)	<0.0001
Cytoprotective antiulcer drug	1.12 (0.82 - 1.51)	0.4776	1.01 (0.72 - 1.39)	0.9592
Angiotensin II receptor blocker	1.12 (0.88 - 1.42)	0.3496	1.21 (0.94 - 1.56)	0.1339
HMG-Co A reductase inhibitor	1.03 (0.81 - 1.30)	0.8159	1.05 (0.82 - 1.35)	0.6838
Antidiabetic drug	1.34 (1.00 - 1.78)	0.0484	1.27 (0.79 - 2.05)	0.3289

Factors associated with gastroduodenal injuries suggestive in Table 1 with significant difference and established for gastroduodenal injuries according to previous studies were examined for risk of gastroduodenal erosion using data of 1330 participants excluding those without *H. pylori* information and with ulcer. Risk of gastroduodenal erosion was estimated by the odds ratio with 95% confidential interval using univariate (“Unadjusted”) or multivariate (“Adjusted”, which adjusted by all listed variables) logistic regression model.

Table 4. Factors associated with risk of gastroduodenal ulcer

Factor	Unadjusted OR	<i>p</i> value	Adjusted OR	<i>p</i> value
Age ≥65 years	0.58 (0.38 - 0.88)	0.0109	0.60 (0.39 - 0.94)	0.0246
Men	1.94 (1.14 - 3.55)	0.0212	1.45 (0.81 - 2.74)	0.2261
Current tobacco smoking	2.20 (1.24 - 3.71)	0.0047	1.87 (1.03 - 3.25)	0.0321
Alcohol use	1.44 (0.94 - 2.20)	0.0891	1.18 (0.75 - 1.86)	0.4736
Diabetes mellitus	1.25 (0.79 - 1.94)	0.3331	1.12 (0.52 - 2.22)	0.7526
<i>H. pylori</i> infection	1.87 (1.21 - 2.91)	0.0050	1.83 (1.18 - 2.88)	0.0082
History of peptic ulcer	1.48 (0.91 - 2.34)	0.1063	1.52 (0.91 - 2.47)	0.0988
Enteric-coated aspirin	0.53 (0.31 - 0.97)	0.0285	0.57 (0.32 - 1.05)	0.0569
Proton pump inhibitor	0.37 (0.17 - 0.74)	0.0091	0.34 (0.15 - 0.68)	0.0050
H2-receptor antagonist	0.80 (0.45 - 1.35)	0.4251	0.62 (0.34 - 1.06)	0.0967
Cytoprotective drug	0.93 (0.51 - 1.61)	0.8158	0.84 (0.45 - 1.48)	0.5703
Angiotensin II receptor blocker	0.95 (0.62 - 1.46)	0.8211	0.87 (0.55 - 1.34)	0.5214
HMG-Co A reductase inhibitor	1.36 (0.90 - 2.09)	0.1489	1.38 (0.90 - 2.14)	0.1450
Antidiabetic drug	1.25 (0.74 - 2.04)	0.3801	1.20 (0.55 - 2.78)	0.6527

Factors associated with gastroduodenal injuries suggestive in Table 1 with significant difference and established for gastroduodenal injuries according to previous studies were examined for risk of gastroduodenal ulcer using data of 1423 participants excluding those without *H. pylori* information. Risk of gastroduodenal ulcer was estimated by the odds ratio with 95% confidential interval using univariate (“Unadjusted”) or multivariate (“Adjusted”, which adjusted by all listed variables) logistic regression model.

Table 5. Relationship between aspirin-associated gastroduodenal injuries and antiulcer drug treatment

Association of gastroduodenal injuries with concomitant use of antiulcer drug was analyzed using data of 1454 participants. The proportions of participants who received each category of antiulcer treatment were examined in the three groups of gastroduodenal conditions. Those in each treatment category were evaluated between the erosion group or the ulcer group versus the AMB group with Fisher's exact test.

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: histamine 2-receptor antagonist, CAD: cytoprotective antiulcer drug, PGA: prostaglandin analog  
a: *p* value between AMB and Erosion, b: *p* value between AMB and Ulcer

	Total <i>n</i> = 1454	AMB <i>n</i> = 935 (64.3)	Erosion <i>n</i> = 425 (29.2)	<i>p</i> value <sup>a</sup>	Ulcer <i>n</i> = 94 (6.5)	<i>p</i> value <sup>b</sup>
No antiulcer drug (%)	690 (47.5)	390 (41.7)	242 (56.9)	<0.0001	58 (61.7)	0.0003
PPI alone (%)	243 (16.7)	193 (20.6)	43 (10.1)	<0.0001	7 (7.4)	0.0014
H2RA alone (%)	263 (18.1)	192 (20.5)	58 (13.6)	0.0025	13 (13.8)	0.1367
CAD alone (%)	171 (11.8)	98 (10.5)	62 (14.6)	0.0364	11 (11.7)	0.7246
PGA alone (%)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0.5275	0 (0.0)	1.0000
PPI + H2RA (%)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0.5275	0 (0.0)	1.0000
PPI + CAD (%)	33 (2.3)	26 (2.8)	7 (1.6)	0.2558	0 (0.0)	0.1606
PPI + PGA (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0000	1 (1.1)	0.0914
CAD + PGA (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.3125	0 (0.0)	1.0000
H2RA + CAD (%)	47 (3.2)	34 (3.6)	9 (2.1)	0.1803	4 (4.3)	0.7716
PPI + H2RA + CAD (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.3125	0 (0.0)	1.0000

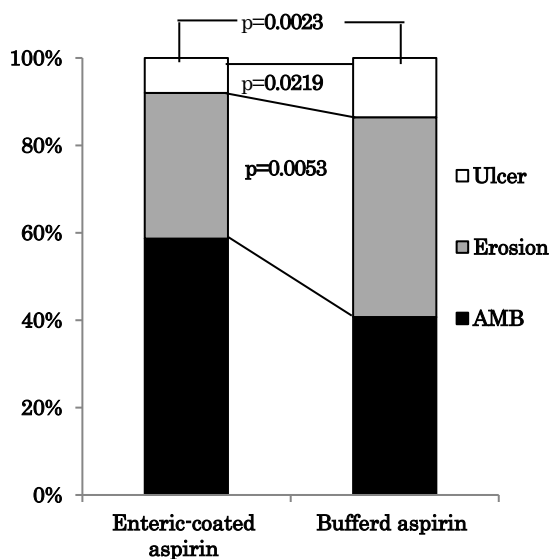


Fig.2 Use of aspirin formulation and prevalence of gastroduodenal ulcer and erosion in patients not treated with antiulcer drugs.

### 5. 登録時の消化性潰瘍治療薬使用状況 (Table 5)

被験者 1454 例中、764 例 (52.5%) に消化性潰瘍治療薬処方されていた。プロトンポンプ阻害薬 (PPI)

243 例 (16.7%)、H2 受容体拮抗薬 (H2RA) 263 例 (18.1%)、防御因子増強薬 (CAD) 171 例 (11.8%) であった。プロスタグランジン製剤 (PGA) はわずか 2 例 (0.1%) であった。その他、これら薬剤 2~3 剤の併用も認められた。

### 6. 登録時の上部消化器癌罹患状況

登録時、上部消化管内視鏡検査が施行された被験者 1492 例中、37 例に上部消化器癌が認められた (2.5%, 95%CI 1.75-3.40)。内訳は、食道がん 4 例 (0.27%, 95%CI 0.07-0.68)、胃癌 (2.21%, 95%CI 1.53-3.09)、大腸癌 1 例であった。なお、内視鏡検査画像の判定は、すべて内視鏡判定委員会にて行った (VI 研究運営組織と研究参加施設参照)。

### 7. 1 年時 major vascular および bleeding events

1 年次追跡調査の対象は、総登録症例数 1531 例のうち、同意撤回 24 例、プロトコール遵守違反 1 例を除いた 1506 例である。の登録基礎疾患の内訳は、Fig.3 に示した。虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作 (IS/TIA) 540 例、冠動脈疾患 (CAD) 632 例、心房細動/静脈血栓塞栓症 (AF/VTE) 232 例であった。これらのうち、IS/TIA と CAD の合併 61 例、IS/TIA



と AF/VTE の合併 23 例、CAD と AF/VTE の合併 31 例、および IS/TIA、CAD、AF/VTE すべての合併 7 例であった。

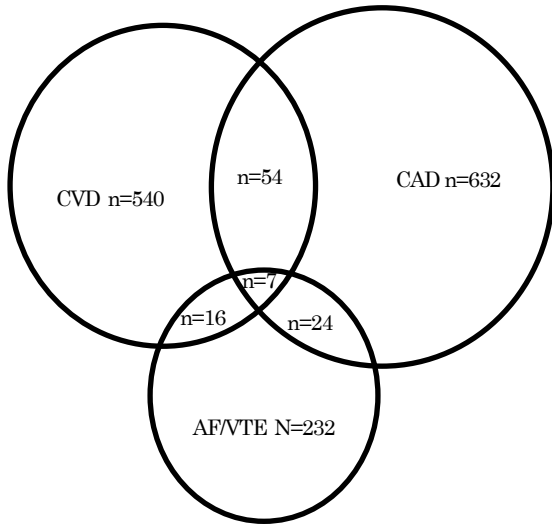


Fig. 3. MAGIC population profile (n=1506). CVD; cerebrovascular disease, CAD; coronary artery disease, AF/VTE; atrial fibrillation or venous thromboembolism.

Table 6. Characteristics of the Patients at Baseline.

Abbreviations: SD; standard deviation, BMI; body mass index, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs

Characteristic	Mean±SD or number (%)
Men (%)	1108 (73.6%)
Age (year)	68.2±9.5
Body height (cm)	161.4±8.4
Body weight (kg)	62.6±11.1
BMI	23.9±3.2
Hypertension (%)	1077 (71.5%)
Dyslipidemia (%)	848 (56.3%)
Diabetes mellitus (%)	424 (28.2%)
Current cigarette smoking (%)	158 (10.5%)
Alcohol drinking (%)	606 (40.2%)
Dose of aspirin (mg)	103.9±26.0
Use of NSAIDs (%)	80 (5.3%)
Use of Other antiplatelet drugs (%)	368 (24.4%)
Use of Warfarin (%)	179 (11.9%)
Use of antihypertensive drugs (%)	1124 (74.6%)
Use of lipid lowering drugs (%)	779 (51.7%)
Use of antidiabetic drugs (%)	291 (19.3%)
Use of antiarrhythmic drugs (%)	212 (14.1%)
Use of antiulcer drugs (%)	785 (52.1%)

1 年次イベント調査対象集団 (n=1506) の登録時の患者背景、リスク因子、アスピリンおよび併用薬使用状況などについては、Table 6 に示した。

主要な血管イベントと出血イベントについては、Table 7 に示した。

平均追跡期間は 390 日であった。CV events は、61 例 (3.82%, 95%CI 2.97-4.91/year)、bleeding events は、15 例 (0.9%/year, 95%CI 0.57-1.54/year) であった。また、登録時基礎疾患ごと (Fig. 3) の CV および bleeding events の年間発症率は、IS/TIA 群ではそれぞれ 2.81% と 0.93%、CAD 群では 5.32% と 0.75%、そして AF/VTE 群では 1.15% と 1.15% であった。また、2 基礎疾患以上罹患群での年間発症率は、それぞれ 6.44% と 0.91% であった (Fig. 4)。

なお、消化器系悪性新生物は 7 件 (食道癌 2、胃 MALT リンパ腫 1、肝臓癌 1、胆管細胞癌 1、膵臓癌 2) で年間発生率 0.46% であった。その他の悪性新生物は 11 件 (肺癌 5 (死亡 2)、前立腺癌 4、歯肉癌 1 (死亡)、胸膜中皮腫 1) で、年間発生率 0.73% であった。

Table 7. Major vascular and bleeding events

Major vascular and bleeding event	Number (%/year, 95% CI)
<b>Cerebrovascular or Cardiovascular event</b>	61 (3.82%, 2.97-4.91%)
Nonfatal stroke or transient ischemic attack	11 (0.68%, 0.38-1.22%)
Nonfatal myocardial infarction	5 (0.31%, 0.13-0.73%)
Coronary angioplasty or stenting	29 (1.81%, 1.26-2.60%)
Hospitalization due to other vascular event	14 (0.87%, 0.52-1.46)
Cardiovascular death	2 (0.12%, 0.03-0.45%)
<b>Major bleeding</b>	15 (0.93%, 0.57-1.54%)
Cerebral bleeding	4 (0.25%, 0.01-0.64%)
Gastrointestinal bleeding	10 (0.62%, 0.34-1.14%)
Upper gastrointestinal bleeding	1 (0.06%, 0.01-0.35%)
Lower gastrointestinal bleeding	9 (0.56%, 0.29-1.06%)
Other bleeding	1 (0.06%, 0.01-0.35%)

#### IV. 考察

本研究の患者集団は、低用量アスピリンを 1 か月以上服用中の IS/TIA 540 例、CAD 632 例、AF/VTE 232 例である。これらの患者集団の 35.7% に上部消化管障害が認められ、欧米諸国のそれと同様であった。

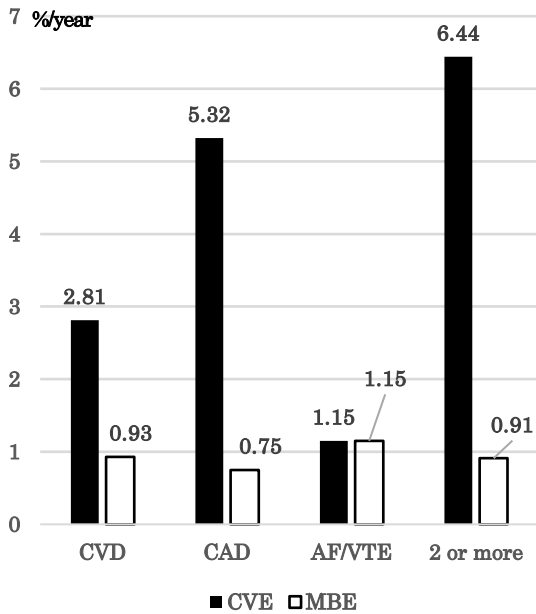


Fig. 4. Vascular and hemorrhagic events in 4 categories of patients. CAD: cerebrovascular disease, CAD: coronary artery disease, AF: atrial fibrillation, VTE: venous thromboembolism, CVE: cardiovascular events, MBE: major bleeding events.

一方、欧米諸国に比しアスピリン以外のNSAIDsの併用率(6.5%)は低かった。消化性潰瘍治療薬使用状況をみると、PPI(19%)、H2RA(18.1%)、およびCAD(11.8%)であった。米国心臓協会のコンセンサス<sup>11)</sup>や我国ガイドライン<sup>7)</sup>での推奨にもかかわらず、PPIの処方数が少ないのは、本薬の我が国における承認時期(2010)と関係しているかもしれない。登録時の低用量アスピリン患者の上部消化管潰瘍保有率(6.5%)は、Nemaら<sup>12)</sup>、Shiotaniら<sup>13)</sup>、Yeamanら<sup>14)</sup>に比して低い。本結果は、(1)41%の患者がPPIまたはH2RAを服用、(2)アスピリン以外のNSAIDsの併用が極めて少ない、(3)上部消化管内視鏡検査における潰瘍の判定基準を『最大径5mm以上の明確な深さを有する粘膜欠損』に起因するかもしれない。欧米諸国の報告<sup>15)</sup>では、アスピリンに起因する上部消化管出血のリスク因子は、加齢、消化管潰瘍や出血歴、抗凝固薬あるいはNSAIDsの併用、および*H. pylori*感染とされている。一方、Shiotaniらは、日本人の患者集団では低用量アスピリンに起因する上部消化管潰瘍と*H. pylori*感染に相関はないとしている<sup>13,16)</sup>。このことは、我々の結果と大きく異なる(Table 3 & 4)。多くの報告における異同性は、上部消化管内視鏡検査による上部消化管病変の分類に基づく上部消化管

障害のリスク因子の報告が少ないことによると考えられる。登録時の上部消化管内視鏡検査の結果、38例の上部消化管悪性腫瘍が認められた。さらに、1年後の追跡調査時に2例の上部消化管悪性腫瘍が、既に登録時罹患と判定された。従って、登録時上部消化管内視鏡検査によって検出された上部消化管悪性腫瘍は40例(3%, n=1492)であった。低用量アスピリン服用中の上記患者集団に対して、主に主要な血管イベントや出血イベントについて1年間にわたる追跡調査を行った。本研究における心血管イベントの発生率は、3.82%/year、出血イベントのそれは0.93%(脳出血0.25%/yearおよび消化管出血0.62%/year)であった(Table 7)。

Antithrombotic Trialists<sup>17)</sup>によると心筋梗塞、脳卒中、血管死を含む血管イベントの年あたりの発症率は、対照群で8.19%、二次予防のためのアスピリン服用患者群では6.69%である<sup>17)</sup>。本研究の心血管イベント発生率は、ATTのアスピリン服用群よりも低い。一方、出血イベント発症率は、心血管疾患罹患歴のある患者を対象としたこれまでの報告と類似している<sup>17-19)</sup>。本研究では心血管イベントに対するリスクが従来の報告よりも低かった理由は、我が国における優れた危険因子管理によるかもしれない。しかし、アスピリン服用中のIS/TIAやCAD患者では、心血管イベントの発症リスクは無視できるものではなかった(Fig.2)<sup>20-22)</sup>。一方、AF/VTE患者では、血管イベントと出血イベントのリスクは同じであった(Fig.2)。すなわち、AF/VTEにおけるCVリスクは、IS/TIA、CAD、およびこれら複合罹患に比べて低いが、出血イベントについては差がない。従って、我々の結果では、AF/VTE患者に対して心血管イベントの予防のためのアスピリンの服用は推奨できないと考える。本研究に登録されたAF患者の多くは、ワルファリン服用が不適切あるいは希望しないか、あるいは脳卒中発症が低リスクであった。AVERROESの結果は、アスピリンはAF患者に対して脳卒中発症を予防することはできないことを示している<sup>13, 14)</sup>。実際、欧州心臓病学会では、アスピリンの服用を推奨していない<sup>23)</sup>。アスピリンの副作用として、上部消化管出血や潰瘍が知られている。今日、これらのリスク軽減のためにPPIの服用が推奨されている。本研究開始時、我が国では、PPIの本副作用に関する予防適用は承認されていなかったが、事実、我々の結果<sup>10)</sup>でも、登録時PPI服用患者の上部消化管潰瘍やびらん

のリスクは低かった。従って、心血管イベント予防目的でアスピリン長期服用している患者には、上部消化管障害の発症低減を目的として、PPIの服用が強く推奨されると考える。なお、2014年3月、アスピリン100mgとランソプラゾール15mgの配合製剤が承認されている。

## V. 結論

本研究では、低用量アスピリンを服用中のIS/TIA 540例、CAD 632例、AF/VTE 232例、合計1506例を対象とした。登録時に施行した上部消化管内視鏡検査では35.7%に上部消化管潰瘍あるいはびらんが認められた。登録時の本患者集団では、粘膜障害のリスク要因としては喫煙と*H.pylori*の感染が考えられ、このリスク低下のためにPPIの服用が多かった。上記患者集団に対して、1年間にわたる心血管および出血イベントの有無に関する追跡調査を行った。その結果、本研究実施計画には多くの限界があるものの、アスピリンのリスク対効果比は、IS/TIA、CAD、および複数の心血管疾患の合併例に対して容認できるが、AF/VTEに対しては容認できないと結論する。

## VI. 研究運営組織と研究参加施設

**研究会運営組織** (所属は研究研究実施計画書に準ず)  
研究代表 池田康夫 (慶應義塾大学医学部、血液・感染・リウマチ内科)

### 研究運営委員

#### 脳血管疾患担当

内山真一郎 (東京女子医科大学、神経内科)  
岡田靖 (国立病院機構九州医療センター、脳血管内科)

#### 冠動脈疾患担当

島田和幸 (自治医科大学、循環器内科)  
後藤信哉 (東海大学医学部、内科学系)

#### 消化器系疾患担当

菅野健太郎 (自治医科大学、消化器内科)  
平石秀幸 (獨協医科大学、消化器内科)  
上村直実 (国立国際医療センター、内視鏡科)

#### 統計担当

折笠秀樹 (富山大学大学院 医学研究部 バイオ統計学・臨床疫学)

#### 内視鏡判定委員会

上村直実 (国立国際医療センター、内視鏡科)  
河合隆 (東京医科大学、内視鏡科)  
中村真一 (東京女子医科大学、消化器内科)  
坂本長逸 (日本医科大学、消化器内科)  
鈴木秀和 (慶應義塾大学医学部、消化器内科)

#### モニタリング委員会 (兼会計監査)

細田瑛一 (東京女子医科大学名誉教授)  
篠原幸人 (東海大学医学部名誉教授)  
日比紀文 (慶應義塾大学医学部 内科学教授)

#### MAGIC 研究会事務局・データセンター

宇佐美博子 (NPO 法人 RESPECT 研究会)

#### 研究参加施設 (診療科・研究責任者)

**北海道**: NTT 東日本札幌病院 (消化器内科 西研、循環器内科 甲谷哲郎)、王子総合病院 (消化器科 太田英寿、循環器科 大岩均、脳神経外科 柏原茂樹)、札幌医科大学 (第一内科 篠村恭久、第二内科 島本和明、脳神経外科 宝金清博)、市立釧路総合病院 (消化器科 米澤和彦、脳神経外科 今泉俊雄)、市立札幌病院 (消化器科 西川秀司、循環器科 加藤法喜、脳神経外科 瀧上真良)、手稲溪仁会病院 (消化器科 野村昌史、循環器科 田中繁道)、中村記念病院 (消化器内科 西研 (NTT 東日本札幌病院)、脳神経外科 中川原譲二)、函館五稜郭病院 (消化器科 矢和田敦、循環器科 老松寛)、北海道大学医学部 (第三内科 浅香正博、循環器科 筒井裕之)、名寄市立総合病院 (消化器内科 齊藤裕樹、脳神経外科 佐古和廣)、**東北**: すずらん診療所 (内科 和田正英)、岩手医科大学 (第一内科 鈴木一幸、神経内科老年科 寺山靖夫)、秋田県消化器病センター (消化器 向島偕)、秋田県立脳血管研究センター (脳卒中診療部 鈴木明文)、大館市立総合病院 (消化器内科 小笠原仁、脳神経外科 佐々木正弘)、東北大学医学部 (消化器内科 飯島克則、循環器内科 下川宏明)

**北関東・甲信越**: 群馬大学医学部 (光学医療診療部 草野元康、循環器内科 倉林正彦、神経内科 岡本幸市)、山梨大学医学部 (第一内科 榎本信幸、脳神経外科 木内博之)、自治医科大学 (消化器内科 菅野健太郎、循環器内科 山本啓二)、信州大学医学部 (内視鏡診療部 赤松泰次、循環器内科 池田宇一)、新潟大学医学部 (第三内科 青柳豊、第一内科 相澤義房、神経内科 西澤正豊、脳神経外科 藤井幸彦)、東京医科大学霞ヶ浦病院 (消化器内科 岩本淳一、循環器内

科 大久保信司、神経内科 山崎薫)、脳血管研究所  
附属美原記念病院(消化器外科 高橋孝行、神経内科  
美原盤)、獨協医科大学(消化器内科 平石秀幸、循  
環器内科 石光俊彦、神経内科 平田幸一)

**埼玉・千葉:** 戸田中央総合病院(消化器内科 原田容  
治、循環器内科 内山隆史)、埼玉医科大学総合医療  
センター(消化器・肝臓内科 屋嘉比康治、神経内科  
野村恭一)、自治医科大学附属さいたま医療センター  
(消化器科 吉田行雄、循環器科 百村伸一)、千葉  
大学医学部(消化器内科 丸山紀史、循環器内科 小  
室一成)

**東京・神奈川:** NTT 東日本関東病院(消化器内科 松  
橋信行、心臓血管外科 田鎖浩、脳神経外科 山岡由  
美子)、横浜栄共済病院(消化器内科 佐藤広隆、脳神  
経外科 北村佳久)、横浜市立大学附属市民総合医療  
センター(消化器内科 粉川敦史、心臓血管センター  
木村 一雄)、慶應義塾大学医学部(消化器内科 日比  
紀文、呼吸循環器内科 小川聡、神経内科 鈴木則宏)、  
国立国際医療センター(消化器科 秋山純一、循環器  
科 廣江道昭)、国立病院機構横浜医療センター(消  
化器内科 松島昭三、循環器科 岩出和徳)、帝京大  
学医学部(内科(消化管) 久山泰、内科(循環器) 一  
色高明)、東海大学医学部(消化器内科 峯徹哉、循  
環器内科 田邊晃久、神経内科 高木繁治、脳神経外  
科 松前光紀)、東京女子医科大学(消化器内科 白  
鳥敬子、循環器内科 萩原誠久、神経内科 内山真一  
郎)、日本医科大学(消化器内科 坂本 長逸、循環器  
内科 水野 杏一)、日本大学医学部(消化器肝臓内科  
森山光彦、循環器内科 平山篤志)、防衛医科大学校  
(消化器内科 三浦総一郎、循環器内科 大鈴文孝)、

**北陸:** 富山大学医学部(第三内科 杉山敏郎、第二内  
科 井上博、神経内科 田中耕太郎、脳神経外科 遠  
藤俊郎)

**東海:** 一宮市民病院(消化器内科 山中敏弘、循環器  
内科 柴田哲男)、公立陶生病院(消化器内科 森田  
敬一、循環器科 酒井和好)、江南厚生病院(消化器  
内科 佐々木洋治、循環器内科 石川眞一)、三重大  
学医学部(光学医療診療部 井本一郎、循環器内科  
伊藤正明、神経内科 富本秀和、臨床研究開発センタ  
ー 西川政勝)、小牧市民病院(消化器科 宮田章弘、  
循環器科 近藤泰三)、総合上飯田第一病院(消化器  
科 城浩介、循環器科 磯部智)、藤田保健衛生大学  
(消化管内科 平田一郎、循環器内科 尾崎行男、神  
経内科 武藤多津郎)、浜松医科大学(臨床研究管理

センター 古田隆久、臨床薬理学 渡邊裕司、脳神経  
外科 難波宏樹、薬理学講座 梅村和夫)

**関西:** 社会福祉法人宇治病院(内科 澤田昌平)、  
**中国・四国:** 愛媛大学医学部(第3(消化器)内科 村  
上英広、循環器内科 檜垣實男、脳神経外科 大西丘  
倫)、医療法人あかね会土谷総合病院(消化器内科  
峠誠司、循環器内科 林康彦)、岡山医療センター(消  
化器科 大藤嘉洋、循環器科 松原広己)、広島大学  
医学部(消化器内科 田中信治、脳神経内科 松本昌  
泰)、山口大学医学部(光学医療診療部 檜垣真吾、  
循環器内科 松崎益徳)、川崎医科大学(食道・胃腸  
科 春間賢、循環器内科 吉田清)、島根大学医学部  
(消化器内科 木下芳一、循環器内科 田邊一明、内  
科学第三 山口修平)

**九州:** 国立病院機構九州医療センター(消化器科 原  
田直彦、循環器内科 佐藤真司、脳血管・神経内科  
岡田靖)、佐賀大学医学部(消化器内科 藤本一真、  
循環器内科 野出孝一)、済生会熊本病院(消化器内  
科 多田修治、循環器内科 中尾浩一)、国立病院機  
構鹿児島医療センター(消化器内科 坪内直子、脳  
血管内科 濱田陸三)、鹿児島共済会南風病院(消化  
器科 西俣寛人、循環器科 清永和明、脳神経外科  
楠元和博)、社会保険小倉記念病院(消化器科 吉田  
智治、循環器科 数野祥郎)、大分大学医学部(消化  
器内科 藤岡利生、循環器内科 田村彰)

## Ⅶ. 参考文献

- 1) Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989;321:129-135.
- 2) Patron C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330:1287-1294.
- 3) Weil J et al Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. Br Med J 1995;310:827-830.
- 4) Sorensen HT et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2000;95:2718-2724.
- 5) Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective dose of aspirin. Aliment Pharmacol Ther 2005;12:795-801.
- 6) Kelly, JP et al. Risk of aspirin-associated major

- gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*; 1996; 1413-1416.
- 7) Guidelines for EBM Based Clinical Practice of Gastric Ulcer. 2nd ed. Team on EBM Based on Clinical Practice of Gastric Ulcer, Editors, *Jiho*;2007. p.101-110 (in Japanese).
  - 8) Origasa H, Goto S, Shimada K, et al. Prospective Cohort Study of Gastrointestinal Complications and Vascular Diseases in Patients Taking Aspirin: Rationale and Design of the MAGIC Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25: 551-560.
  - 9) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastrointestinal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the Magic study. *J Gastroenterology* 2014;49:814-824.
  - 10) Uchiyama S, Goto S, Origasa H, et al. Major cardiovascular and bleeding events with long term use of aspirin in patients with prior cardiovascular diseases: 1-year follow-up results from the Management of Aspirin-induced Gastrointestinal Complications (MAGIC) study. *Heart and Vessels* 2020;35:170-176.
  - 11) Banet DL, Sceiman J, Abraham NS, et al. American college of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on recruiting the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDS use: a report on the americal College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502-1517.
  - 12) Nema H, Kato M, Katsurada T, et al. Endoscopic survey of low-dose aspirin-induced gastrointestinal mucosal injuries in patients with ischemic heart diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(Suppl 2):S234-231.
  - 13) Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y. et al. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol*. 2009;44:126-131.
  - 14) Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:795-801.
  - 15) Lanas A, Sheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:163-173.
  - 16) Shiotani A, Nishi R, Yamanaka Y, et al. Renin-angiotensin system associated with risk of upper GI mucosal injury induced by low dose aspirin: renin angiotensin system genes' polymorphism. *Dig Dis Sci*. 2011;56:465-471.
  - 17) Antithrobotic trialists' (ATT) Collaboration (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1849-1860.
  - 18) CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
  - 19) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
  - 20) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for primary prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or other Atherosclerotic Vascular disease. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-391.
  - 21) Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S.Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-172.
  - 22) DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination

among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-275.

- 23) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.

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 2020（令和 2）年度

---

2021 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