
研究業績報告集

2012 (平成24) 年度 指定研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

序

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

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

ここに、当財団の2012年度(平成24年度)における研究助成の対象となった指定研究課題の研究報告を集録し、関係各位のご参考にご供するとともに、今後の循環器病研究のより一層の進展に深い理解を寄せて頂くことを期待するものであります。

平成25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)
山 口 武 典

* 総目次 *

No	研究課題	研究代表者	頁
1	血管病変の早期診断治療における画像処理の向上に関する研究	飯田 秀博	1
2	メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究	宮本 恵宏	15
3	遺伝性高コレステロール血症の病態解析、病態に関わる分子の同定と治療への応用	斯波 真理子	19
4	致死性不整脈の病態とその治療法および抗不整脈薬の薬剤反応性に関する研究	鎌倉 史郎	22
5	弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験	荻野 均	27
6	二管球搭載型マルチスライスCT・320列マルチスライスCTを用いた心筋灌流評価法の検討	内藤 博昭	30
7	脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立	湊谷 謙司	32
8	高血圧合併心房細動に対する心拍数調節治療薬としてのカルベジロールの有効性と安全性の検討	清水 渉	38
9	小児期肺高血圧に対するPDE5阻害薬の効果、安全性、薬物動態に関する研究	山田 修	41
10	心不全に対するレスベラトロールの効果に関する研究	安齊 俊久	45
11	PCI後の上部消化管出血ならびに潰瘍に対する発症抑制に関する研究	横井 宏佳	47
12	遠隔成績からみた術後冠状動脈造影に基づいたバイパスグラフトの選択と使用方法に関する日米多施設共同研究	小林 順二郎	54
13	標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス手術の効果判定に関する多施設共同研究	飯原 弘二	59

血管病変の早期診断治療における 画像処理の向上に関する研究

国立循環器病研究センター・画像診断医学部長
飯田 秀博

I. 緒言

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

手法が未熟であるが故に、PET のような定量的な体内の放射能動態観察は困難であったことがその理由である。

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

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

治療薬や新規医療の有効性評価に画像診断技術の利用が推奨されるようになり、米国 FDA においても Division of Medical Imaging and Radiopharmaceutical Drug Products が設置され、PET および SPECT の活用が言及された。施設を越えた標準的な評価法の構築とこれを検証するための基礎的・臨床的研究の実施、および人材育成が必要であるとしている。

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

II. 対象・方法

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

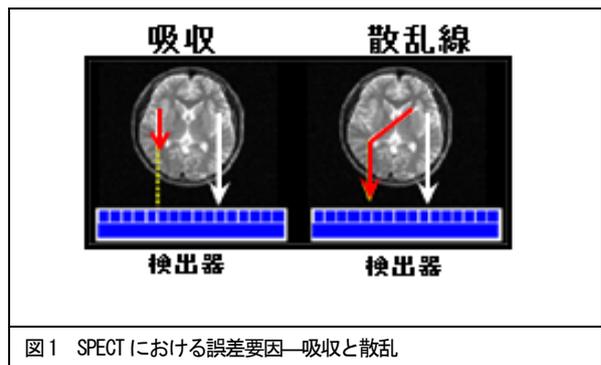


図 1 SPECT における誤差要因—吸収と散乱

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

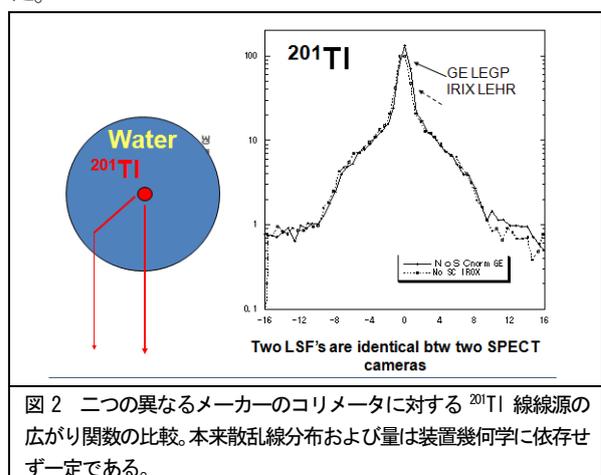


図 2 二つの異なるメーカーのコリメータに対する ^{201}Tl 線線源の広がり関数の比較。本来散乱線分布および量は装置幾何学に依存せず一定である。

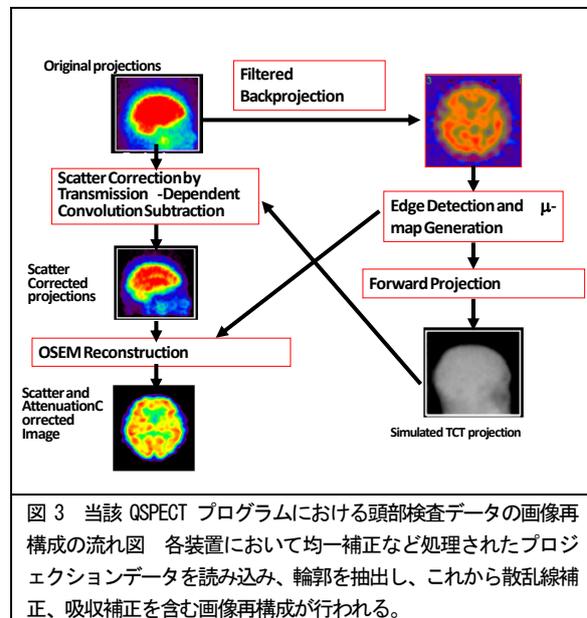
また、当該研究事業で実用化したソフトパッケージを使った診断と解析、多施設臨床研究における画

像データの運用と管理、さらに標準化された解析を支援する人材の育成を目指した。

当該研究チームで開発した SPECT 定量解析理論に基づき(10, 19)、プログラムパッケージ(QSPECT)を整備した。本パッケージには、①各メーカーが提供するフォーマットのプロジェクションデータの入出力、②輪郭抽出に基づく吸収減弱係数マップの作製、③TDCS 散乱線補正と吸収減弱補正を組みこみながら画像再構成を行う、④ダイナミックスキャンにおいてはスキャン間の体動の補正などの基本的な画像再構成機能だけでなく、⑤一回の検査中に 2 回の I-123 iodoamphetamine 注射液を静脈投与して安静時と Diamox 負荷後の局所脳血流量を計算するプログラム、⑥I-123 iomazenil を投与した後に早期および後期の二つの撮像画像から脳移行速度定数 (K_1) と結合能 (binding potential, BP) の機能画像の計算プログラム、⑦解析のログ記録、⑧結果ファイルのデータベース管理機能を搭載した。図 3 に当該パッケージの中の画像再構成プログラムの流れ図を示す。共同研究契約に基づき民間企業に技術移転され、無償ソフトとして一般の臨床機関への提供がなされている。有害事象については開発者らに周知され、原因究明と解決法を協力して検討している。2012 年 3 月末現在、180 施設にて臨床利用され、年間 13,000 件を超える臨床検査に利用されるに至った。統一化された手順で実施する体制は、そのまま多施設臨床研究を実施できる体制でもあり、実際にいくつかの試みが開始された。

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

評価を行った。また、17 例の症例を対象に施設内再現性を評価し、またさらに異なるメーカー装置を有する関連施設を跨って検査を受診した 5 例の症例を対象に安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像の再現性を評価した。



神経受容体の結合能の定量計測も重要な検査項目である。そこで、正確な画像再構成のもとに I-123 iomazenil (IMZ) 画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体の結合能 (BP) と influx 速度定数 (K_1) の機能画像を定量計算する理論(22)にもとづき、実用的なプログラム (IMZTLU) を開発した。従来は IMZ 投与のおよそ 3 時間後に撮像した SPECT 画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体 BP として診断評価を行っていたが(23)、虚血領域において BP を過小評価する可能性が指摘されている (図 4)。

コンパートメントモデルを仮定し、過去に報告された標準入力関数を用いて、かつ過去に報告した Table-look-up 法に従って、 ^{123}I -標識トレーサの神経受容体に対する K_1 と BP のふたつの画像を計算するプログラムを開発し、一連のパッケージに組み込んだ。なおこのプログラムでは入力関数の規格化を行わないこととした。したがって BP の相対的な画像のみが得られ、かつ動脈採血が不要である。このプログラムで得た BP 画像の妥当性を確認する目的で、11 名の健常者を対象に得た早期および後期画像を撮像し、 K_1 画像、BP 画像を計算した。標準形態脳に画像規格化処理し、平均値と分散画像を計算し

た。また、従来の画像再構成法によっても同様の計算を行い、両者を比較した。また 11 例のモヤモヤ病患者の IMZ 早期および後期画像を撮像し、かつ IMP を用いた安静時局所脳血流量画像を撮像し、IMZ の早期画像と K_1 画像および脳血流量画像との一致、後期画像と BP 画像との一致について評価を行った。

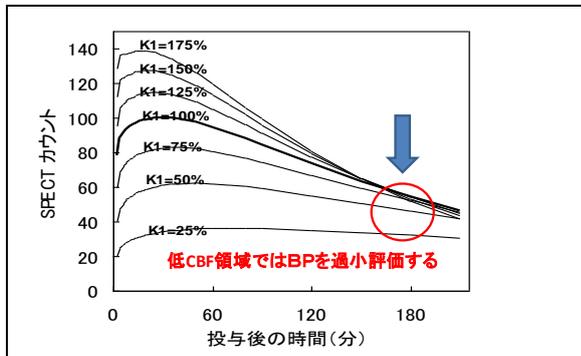


図4 IMZの局所放射能濃度曲線の K_1 値に対する依存性。およそ3時間後の画像は脳血流量値および K_1 値に依存しないとされるが、実際には低い血流領域でBP値を過小評価する。コンパートメントモデルに基づいた解析プログラムでこの問題が解決できる。

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

心筋領域に定量的な画像再構成を適用するための基盤技術の整備を行った。まず、安静時あるいは血管拡張負荷時の組織血流量を定量評価する理論と検査プロトコルを整備した。血流量診断トレーサとしてTI-201を利用し、その際にコンパートメント動態モデルを適用することの妥当性を評価した。解析に必要な任意パラメータとして分布体積値(Vd値)の最適化を行った。一連の手技の妥当性を確認する目的で、21頭の犬を対象にダイナミックSPECT撮像を行い、組織血流量絶対値を放射性マイクロスフェア投与時の値と比較することで得られた定量値の妥当性を評価した。

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

胸部領域の臨床検査において正確なSPECT画像再構成を実現するために、外部線源やX線CT画像から得られる吸収減弱分布(μ マップ)を利用するプログラムを開発した。これに基づき我々は、同様に臨床検査におけるX線CT検査中の呼吸深度を定量的にモニターできる光学トラッキング装置を開発し、被験者が中期呼吸フェーズをよく認識した上で再現性よく停止することを可能にした。またCT μ マップ画像とTI-201などの心筋への集積がよく確認でき、体動などによる位置ずれの補正が可能なユーザーインターフェースを開発した(図5)。国立循環器病研究センター病院の福島らは、この機能の臨床上の評価を行うために、14名の健常ボランティアにTI-201ダイナミックSPECTを施行し、従来からゴールドスタンダードとされたトランスミッションスキャン法(21)との一致を確認した。組織放射能濃度の時間変化をコンパートメントモデルにフィットし、局所心筋血流量値を算出した。従来からPETにより得られている値との一致を確認した。さらに、簡便な臨床検査を可能にするために、予め標準入力関数を求め、これを一点採血のみで校正することの是非について検討した。検査の実際、特に負荷とTI-201投与のタイミング、さらにSPECT撮像の時間管理について検討した。

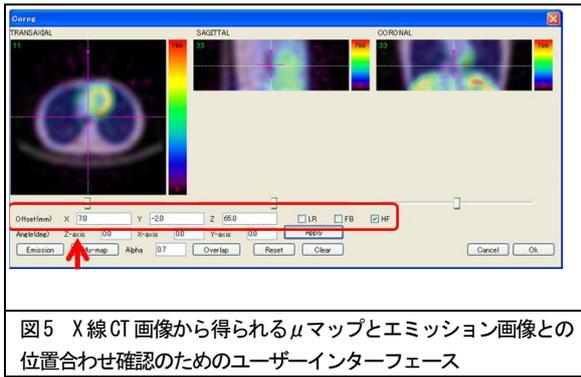


図5 X線CT画像から得られるμマップとエミッション画像との位置合わせ確認のためのユーザーインターフェース

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

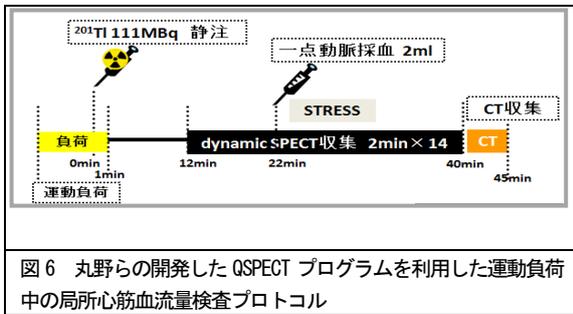


図6 丸野らの開発した QSPECT プログラムを利用した運動負荷中の局所心筋血流量検査プロトコル

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

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

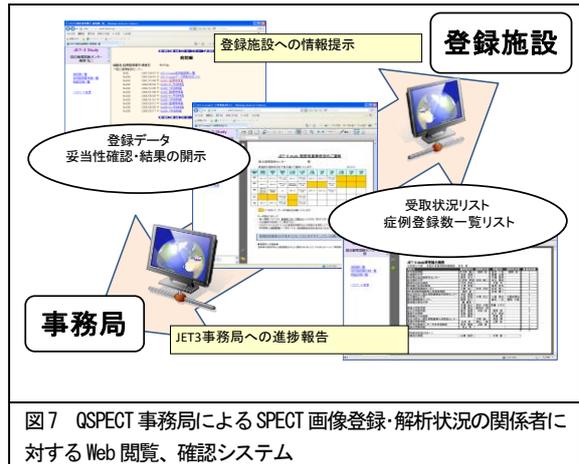


図7 QSPECT 事務局による SPECT 画像登録・解析状況の関係者に対する Web 閲覧、確認システム

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

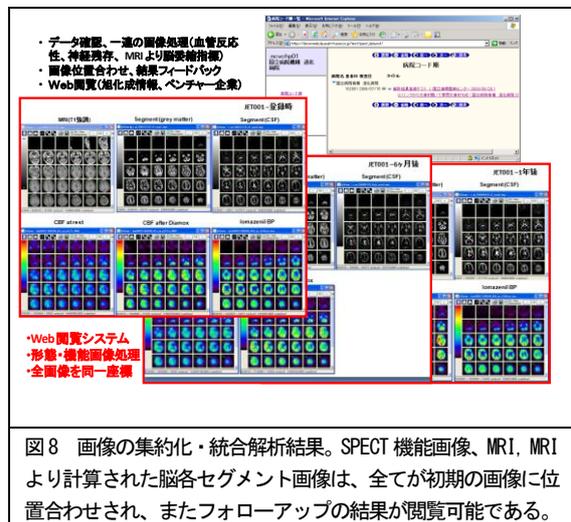


図8 画像の集約化・統合解析結果。SPECT 機能画像、MRI、MRIより計算された脳各セグメント画像は、全てが初期の画像に位置合わせされ、またフォローアップの結果が閲覧可能である。

(倫理面への配慮)

動物実験は、動物の保護及び管理に関する法律(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号)に基づき、当該施設の動物委員会にて承認された方法で行

った。ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよびそれぞれの施設における倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントは書面により行った。

III. 結果

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

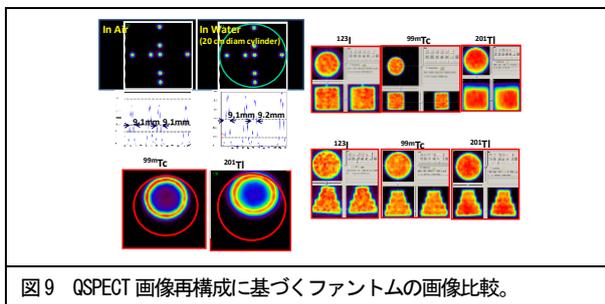


図9 QSPECT 画像再構成に基づくファントムの画像比較。

現在開発中の新規高解像度定量画像再構成法のファントム実験による評価結果では、Tc-99m、I-123ともに再構成画像の解像度は5 mm程度まで改善した(24, 25)。様々な直径を有する一様濃度ピラミッドファントムにおいても、再構成画像の濃度一様であり、これは吸収補正と散乱線補正の妥当性を示すものである。また、再構成画像の濃度は、真の放射能濃度と5%程度の精度で一致しており、定量計測の必要条件を満たしていることが確認できた(26-29)。

QSPECT パッケージを配布した施設においては、臨床検査に先立ち行った一様な円筒プールファントムの画像は必ずしも良好ではなくクオリティコントロール(QC)の不整備が指摘された施設があった。施設や装置を超えた比較がなされたことで調整不足があることが多くの施設で認識された。主には検出器の均一性補正の不備が主な理由であったが、一部の施設においては検査中のパラメータ設定(エネルギーウィンドウ設定)の誤りや、コリメータの不備が原因である施設も認められた。いずれにせよQCの調整不備が重要な誤差要因であることは明らかになった。調整の後には、円筒プールファントムの画像はほぼ均一であり、ほぼ同程度の画質を呈示した(図10)。

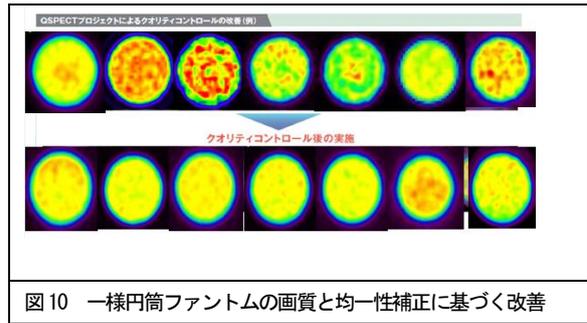


図10 一様な円筒ファントムの画質と均一性補正に基づく改善

DTARG 理論(30, 31)は I-123 iodoamphetamine の2回投与方法によく適用され、安静時および血管拡張時の局所脳血流量の定量評価がなされた。主任らが7つの施設の協力の基に行った、同一被験者に異なる日に2回検査を施行して行った CBF 値の再現性調査では、安静時および血管拡張時でよく一致した(32)。異なる装置を有する4つの施設で得られた典型的な比較例を図11に示す。DTARG 検査にて得られた安静時およびDiamox 負荷後の局所脳血流量画像と、別日に行われた Diamox 負荷後の血流量画像(一番右は安静時)を示す。一回の検査で二つの脳血流量画像を定量するが、画質の劣化が見られないことに加えて、よい再現性が認められた。主幹動脈疾患による血流量欠損のパターンもよく再現している。ただし空間解像度の装置間の差は顕著であった。

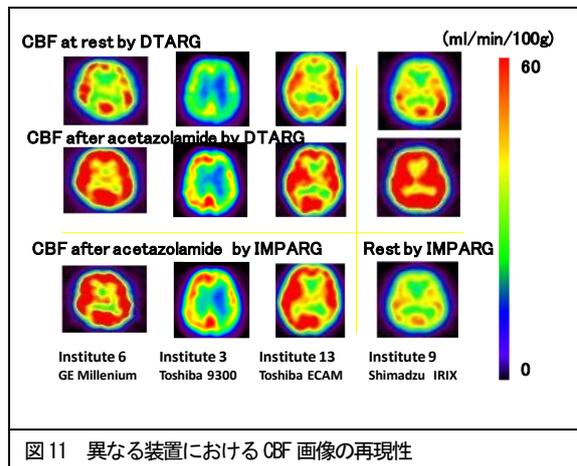


図11 異なる装置における CBF 画像の再現性

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

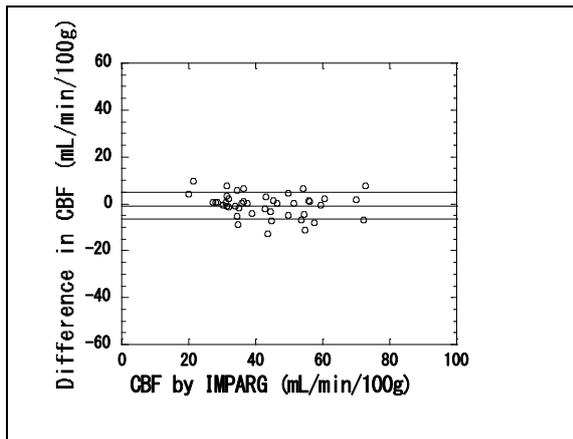


図12 異なる装置における CBF 値の再現性(SPECT)

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

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

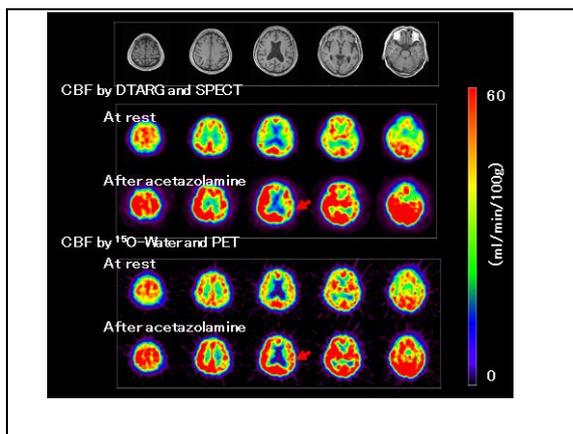


図13 軽度リスクを認める症例の安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像の比較。上段：T1 強調 MRI 画像、中段：QSPECT-DTARG 法による安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像、下段：0-15 水 PET による安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像

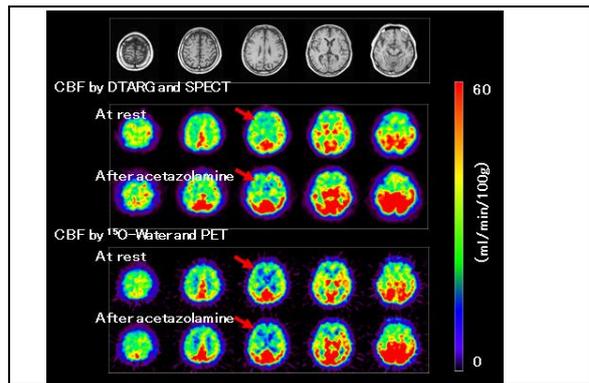


図14 重度リスクを認める症例の安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像の比較。

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

回帰直線は $Q\text{-SPECT}(CBF) = PET(CBF) \times 0.537 + 11.9$ で、PET での脳血流量が $40\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ 以上の高血流域では Q-SPECT で脳血流量を過小評価する傾向がみられた。Q-SPECT での安静時脳血流量と PET-OEF は、全体としては対数関数で近似される負の相関を示した ($R=0.370$, $P<0.0001$) (32)。QSPECT での脳循環予備能と PET-OEF とは、全体としては有意な関係は示さなかったが、OEF が 0.6 以上と著明に上昇している部位は、脳循環予備能が +10% 以下と高度に低下していることが多くみられた。一方、OEF が 0.52~0.6 の中等度上昇例では、脳循環予備能にばらつきがみられた。

3 施設にて得た健常者群における安静時および血管拡張時の脳血流量画像は、集約解析の結果、施設の間で顕著な差を認めなかった。また中大脳動脈領域始め脳内各部位での定量値にも有意な差が認められなかった。さらに、stereotactic な標準化をもとに平均化した CBF データベース画像については、Minoshima ら(33-35)の 3D-SSP プログラムにおいても、また Matsuda ら(36)の eZIS プログラムにおいても 3 つの施設の中で良く一致し、全てのピクセルにおいて有意な差を認めなかった(図16、図17)。このことは、他施設のデータを使うような診断支援

プログラムの妥当性を確認するものである。標準化された多施設臨床評価研究だけでなく日常の診療への貢献も期待できる。

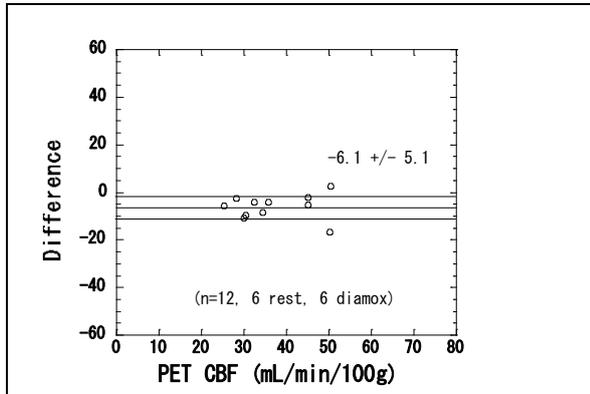


図15 異なる装置におけるCBF値再現性(PET)

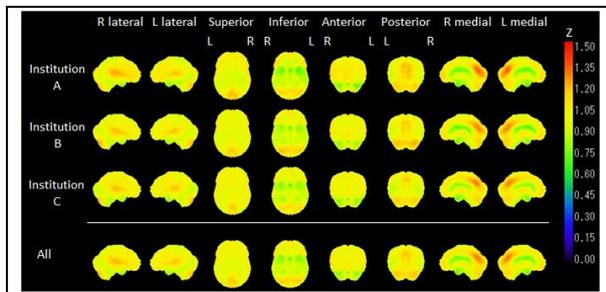


図16 3S-SSPによる3施設それぞれの安静時CBF画像健康者データベースの比較。最下段は3施設の総平均画像を示す。

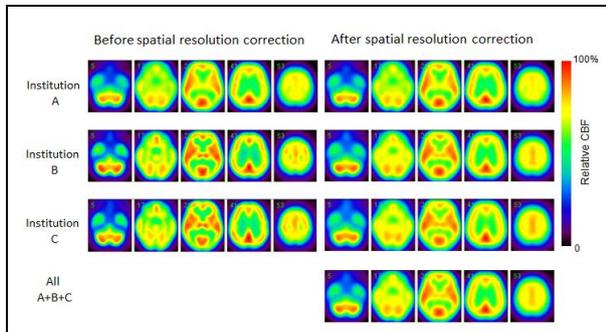


図17 eZISプログラムによる3施設それぞれの安静時CBF画像健康者データベースの比較。左図は、再構成画像そのままを入力した結果、右図は処理前に空間解像度を一致させる処理を施したもの。最下段図は全施設の総平均画像を示す。

QSPECT-DTARG法で得た安静時局所脳血流量および血管反応性が3つの施設間で再現性よく測定できることから、新規治療薬の薬理作用を確認する多施設研究における指標として利用できる可能性が示唆された。循環器疾患領域の治療薬の『多面的効果』に基づく脳梗塞発症の2次予防効果に関連した、血管内皮機能の改善の検出を試みるものである。図

18には、II型糖尿病を有する脳梗塞発症患者を対象に耐糖能改善治療薬(Pioglitazone)投与に基づく血管反応性の改善の有無の観察を試みた結果の1症例を示す。症例数も少なく、また複雑な背景病態の中で、必ずしも明確な傾向は得られなかったものの、今後当該標準化された血管反応性検査法の応用領域はあり得ると考えられた。さらに系統的な検討が必要である。

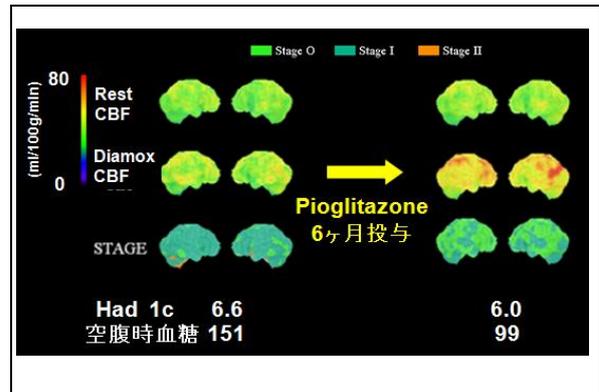


図18 インスリン抵抗性改善薬の血管反応性に対する効果

¹²³I-Iomazenil (IMZ)投与後の後期画像は神経細胞の残存を示すことが示されている。この事実をもとに、健康者データベースを作成した。さらに外傷性高次脳機能障害の症例との対比を行った。処理には上述の3D-SSPを用いた。その結果、図19に示すように前頭葉内側面に有意な低下を認め、高次脳機能障害の裏付けが示された。今後、このような診断指標で正しく高次脳機能障害症例の特定が可能か否かについて、多施設研究が実施されることになり、当該QSPECTプログラムが利用されることになった。

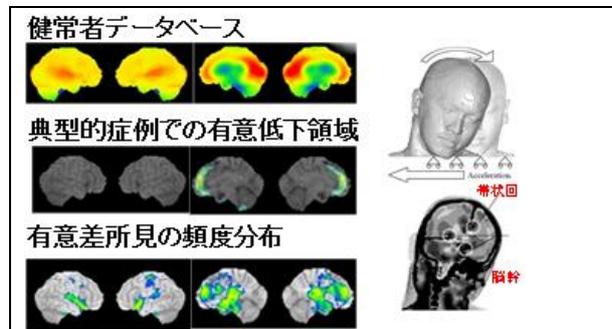


図19 外傷性脳挫傷により高次脳機能障害が疑われた症例のIMZ集積画像における欠損部位の特定。力学的にも強い外圧が予想される領域に、IMZ集積の低下が認められ、今後高次脳機能障害の画像診断法として利用できる可能性が示唆された。現在多施設臨床試験への利用が検討されている。

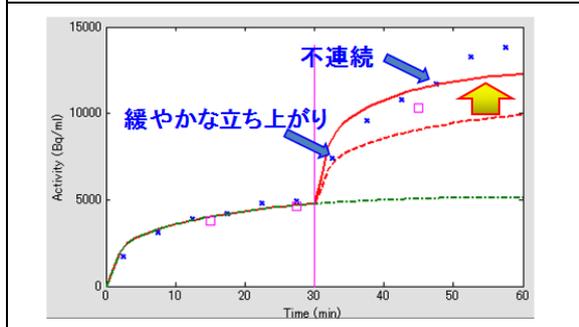
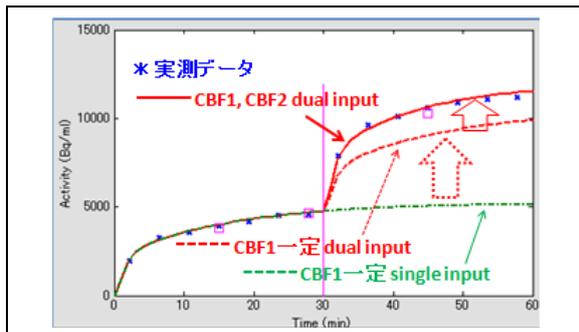


図20 ^{125}I -iodoamphetamine を使った脳血流および血管反応性の検査における脳内局所放射能曲線をコンパートメントモデルフィットの例。上図：理想的な検査が実施されたときの脳内局所放射能濃度とコンパートメントモデルフィット。下図：体動に加えて投与の遅れが確認された症例における例。

SPECT を使った脳血管反応性などの定量検査において、検査データの信頼性を確認することは重要である。図20には、 ^{125}I -iodoamphetamine を使った脳血流および血管反応性の検査における脳内局所放射能曲線をコンパートメントモデルフィットした結果を、その1例として提示する。被験者の体動、放射性薬剤の投与や動脈血液採血などの手技上のエラーの可能性があるので、検査データの信頼性を確認するために貢献している。

心筋組織の局所血流量計測における TI-201 の利用(9)については、まずイヌを用いたダイナミック SPECT 計測において3コンパートメントモデルがよく適用できること(10)、ただし簡便化した2コンパートメントモデルにおいても十分に精度が保証できることが示された(10)。一連の検討は、臨床プロトコルの策定に重要な基礎情報となった(37)。安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて局所放射能濃度曲線はよく変化した。さらにこのモデルに基づいて計算された局所血流量は放射性マイクロスフェアにて計測した局所心筋血流量とよく一致することが確認できた(図21)。

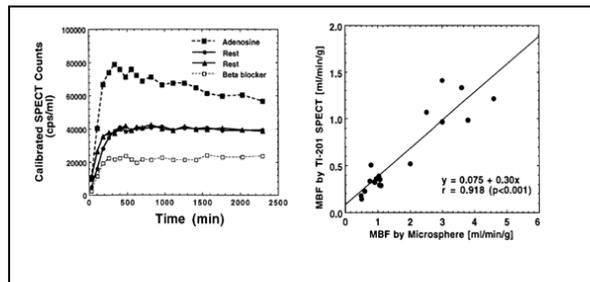


図21 21頭の犬を用いたダイナミック SPECT 実験の結果。安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて局所放射能濃度曲線(左)、およびコンパートメントモデルで計算した局所心筋血流量値とマイクロスフェアに基づく結果との比較(右)。

ブタを対象に行ったダイナミック SPECT 計測では、TI-201 をおよそ30分間隔で投与した後の局所心筋放射能濃度の時間曲線を得た。図22に示す通り2回目の TI-201 投与後に立ち上がるが、その直前に投与した血管拡張薬の効果により1回目の立ち上がりよりも大である。これは局所心筋血流量が血管拡張薬投与後に増加したことを示し、かつ TI-201 の体内動態が血流量の変化を反映していることを示す。またこのような生理的な変化を正確に捉える定量 SPECT 画像再構成の環境が整備できていることも示唆される。実際に、コンパートメントモデル解析の結果、安静時および血管拡張時の心筋血流量がマイクロスフェアにて計測した結果とよく一致した。

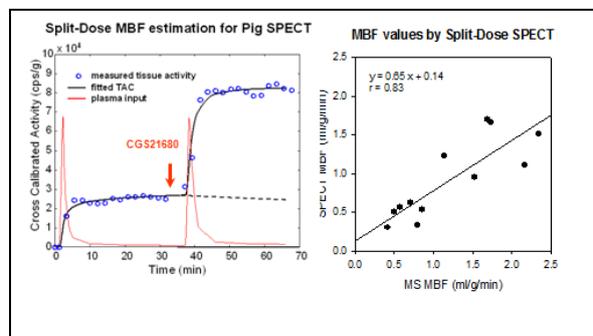


図22 家畜ブタを対象にしたダイナミック SPECT 実験の結果。30分間隔で TI-201 を2回投与し、2回目の TI-201 投与前に血管拡張薬 (CGS21680) を投与した際の局所心筋放射能濃度の時間変化(左図)、およびコンパートメントモデル解析により得た局所心筋血流量値とマイクロスフェアによるものとの比較を示す(右図)。

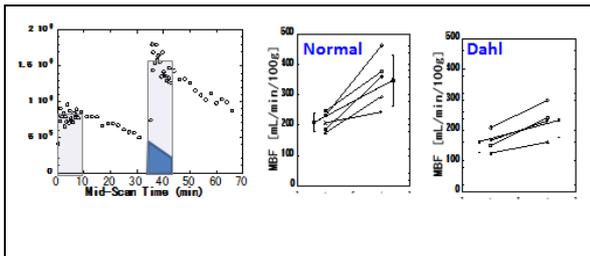


図 23 覚醒下ラットに繰り返し TI-201 を静注した際の局所放射能濃度曲線(左)、健常ラットの局所心筋血流量の安静時から血管拡張薬投与後の変化(中)、同様に Dahl 疾患モデルラットの血流量変化(右)

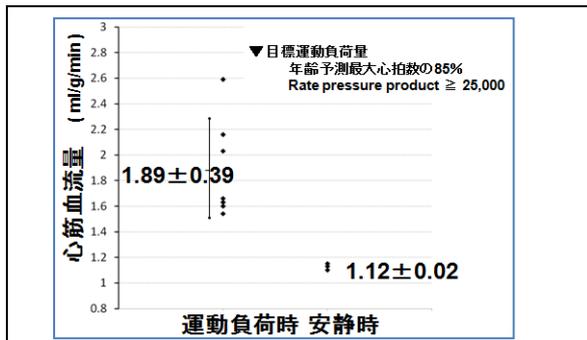


図 24 CT/SPECT 一体装置を使って求めた動負荷時と安静時の局所心筋血流量の比較。

ラットの局所心筋血流量においても覚醒下にて固定され、安定した状態で TI-201 ダイナミック SPECT が施行可能であった。30 分間隔で 2 度尾静脈に投与した際の 2 度目の投与後の局所心筋放射能濃度は、より高く上昇し、かつ早い洗い出しを認めた(図 21 左)。これは局所血流量の上昇を示唆する。コンパートメントモデルの結果、健常ラットでの局所心筋血流量の上昇はおよそ 60% 上昇した。Dahl 疾患モデルラットにおいては健常ラットよりも上昇率が低かった(図 23)。

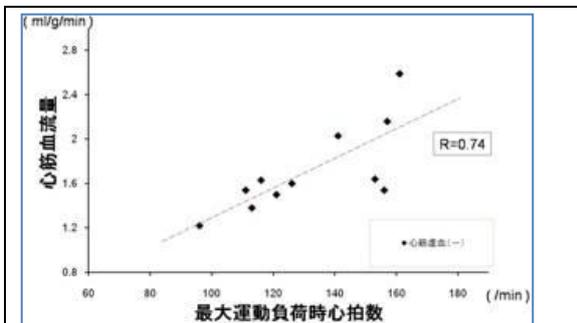


図 25 最大運動負荷時 MBF と心拍数の関係

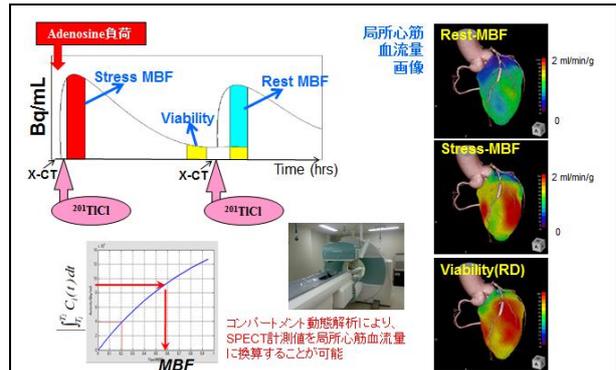


図 26 前下降枝狭窄症における安静時およびアデノシン負荷後の局所心筋血流量の計測とその結果。ステント留置術施行後の血管反応性の存在、部分梗塞あるも viable な心筋の存在を示唆している。

別の病院における解析によると、QSPECT 画像再構成は今までにファントムで評価してきたと同様に、心筋全体に一樣な放射能分布を認めた。これにコンパートメントモデルに基づく計算理論 (ARG 法) を適用することで局所心筋血流量を計算できる。図 24 に示す通り、安静時に比べると運動負荷時の局所血流量は有意に上昇していた。また図 25 に示す通り、最大運動負荷時の心拍数(および心拍血圧積)との有意な相関が認められた。このことは、得られた血流量数値の妥当性を示唆するものと考えられた。

当該施設において、倫理委員会の承認のもとに冠動脈狭窄症の症例にて TI-201 ダイナミック SPECT 検査を施行し、定量 SPECT 再構成プログラム (QSPECT) にて画像を再構成し、さらに上記コンパートメントモデルを画像ピクセルに適用して局所心筋血流量画像を計算した。(図 26) 妥当性の確認についてはさらに検討が必要であるが、ステント留置術施行後の症例において、前下降枝領域の安静時欠損あるもアデノシン投与後の血管反応性の存在と、viable な心筋組織の残存を示唆する結果が得られた。今までは PET でのみ可能であった定量診断が SPECT で可能になることで、血流再開治療をはじめとする多くの治療法の適用決定に貢献する可能性が示唆された。

IV. 考 察

脳神経受容体のイメージング研究において、治療薬および治療候補薬剤の標的への特異性集積や最適な投与量の決定などに PET イメージングが有用であることが示された。機能画像イメージング技術は

循環器疾患を含む多くの医療領域で、新規治療薬の開発に貢献することが期待されている。血管拡張薬投与に基づく組織血流量の変化率すなわち血管反応性あるいは血流予備能の算出が可能になり、動脈硬化の病態を表し、かつ治療薬有効性評価の指標と位置づけられるようになった(38-42)。この指標はSPECT画像の定量化を実現すれば、適切な放射性薬剤を選択することで動態解析に基づき提示できることが期待される。我々は、高い組織血流量まで線形性が担保されるとされる薬剤として、脳血流量定量化の場合には¹²³I 標識 amphetamine (IMP)、心筋血流量の場合には²⁰¹Tl を選択した(18, 43)。

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

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

や、脳血流改善にかかる治療薬の有効性評価に貢献する期待がある。

Tl-201 は小動物の心筋においても薬理効果を反映した心筋局所血流量の観察が可能であること、さらに病態を反映した変化が観察できることが示唆された。この実験においては、無麻酔下のラットを安定に固定するための固定具 (特許出願)、および大腿動脈と大腿静脈をカテーテルにてシャントし、動脈血圧にて自然に流れるチューブ内の動脈血液中放射能濃度を GSO シンチレーション結晶にて持続的にモニターする手技が開発された。限りなく無侵襲的に入力関数を得て、かつ動物に限りなく負担を軽減して生理的な状態で薬理作用の検査ができるようになった。臨床検査と等価な手技によって、種々の薬効評価、病態評価が観察できるようになったと言える。

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

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

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

V. 結論

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

VI. 研究協力者

中川原謙二 医療法人医仁会中村記念病院
高橋正昭 医療法人医仁会中村記念病院
鈴木倫保 山口大学 医学部
福島和人 国立循環器病研究センター
銭谷勉 国立循環器病研究センター研究所
堀祐樹 国立循環器病研究センター研究所
村上翔太 国立循環器病研究センター研究所
山本明秀 国立循環器病研究センター研究所
中澤真弓 日本メジフィジックス(株)
赤松哲也 アルファシステムズ(株)

VII. 参考文献

- 1) Iida H, Higano S, Tomura N, et al.: Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [¹⁵O] water and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:285-288.
- 2) Iida H, Kanno I, Miura S, et al : Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H₂¹⁵O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:536-545.
- 3) Iida H, Kanno I, Miura S, et al : A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:874-885.
- 4) Iida H, Kanno I, Miura S, et al : Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. Exploring the brain functional anatomy with positron tomography. Chichester: John Wiley & Sons; 1991:23-37; discussion 37-42.
- 5) Iida H, Law I, Pakkenberg B, et al : Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET. In: Tamaki N, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Morita K, eds. *Positron Emission Tomography in the Millennium*. Amsterdam: Elsevier; 2000:245-264.
- 6) Ito H, Inoue K, Goto R, et al.: Error analysis of measured cerebral vascular response to acetazolamide stress by I-123-IMP autoradiographic method with single photon emission computed tomography: errors due to distribution volume of I-123-IMP. *Ann Nucl Med* 2004;18:221-226.
- 7) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al.: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:355-364.
- 8) Hapley S, Soret M, Ferrer L, et al : Quantification in SPECT : myth or reality ? A multicentric study. . *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2004;5:3170-3317.
- 9) Iida H, Eberl S : Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-331.
- 10) Iida H, Eberl S, Kim KM, et al.: Absolute quantitation of myocardial blood flow with (201)Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:896-905.
- 11) Fujita M, Ichise M, van Dyck CH, et al.: Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [¹²³I]5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1620-1629.
- 12) Iida H, Watabe H, Akamatsu T, et al : Validity and value of quantitative SPECT reconstruction in a multi-center clinical study using I-123 radiopharmaceuticals. Paper presented at: The 23rd international symposium on cerebral blood flow, metabolism and function. , 2007; Osaka, Japan.

- 13) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, et al.: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;59:174-177.
- 14) Kim K, Watabe H, Iida H, et al : SPECT Collimator Dependency of Scatter and Validation of Transmission-Dependent Scatter Compensation Methodologies. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001;48:689-696.
- 15) Deloar HM, Watabe H, Iida H, et al : Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole SPECT phantom studies using Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 2003;48:995-1008.
- 16) Deloar HM, Watabe H, Iida H, et al : Dependency of energy and spatial distributions of photons on edge of object in brain SPECT. *Ann Nucl Med* 2003;17:99-106.
- 17) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1994;35:2019-2030.
- 18) Iida H, Akutsu T, Endo K, et al.: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [123I]iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:781-793.
- 19) Iida H, Narita Y, Kado H, et al. : Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 1998;39:181-189.
- 20) Iida H, Itoh H, Bloomfield PM, et al.: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1994;21:1072-1084.
- 21) Iida H, Shoji Y, Sugawara S, et al.: Design and Experimental validation of a Quantitative myocardial ²⁰¹Tl SPECT System. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999;46:720-726.
- 22) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al.: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:2019-2030.
- 23) Iihara K, Okawa M, Iida H, et al.: Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg* 2010;112:1254-1259.
- 24) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Hayashi T, et al.: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1166-1172.
- 25) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, et al.: Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 2006;20:409-416.
- 26) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med* 2008;22:549-556.
- 27) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol* 2008;53:N277-285.
- 28) Zeniya T, Watabe H, Iida H, et al.: Accelerated 3D-OSEM image reconstruction using a Beowulf PC cluster for pinhole SPECT. *Ann Nucl Med* 2007;21:537-543.
- 29) Sohlberg A, Watabe H, Iida H, et al.: Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun* 2006;27:823-827.
- 30) Kim K, Watabe H, Hayashi T, et al.: Quantitative Mapping of Basal and Vasoreactive Cerebral Blood Flow using Split-Dose ¹²³I-Idoamphetamine and Single Photon Emission Computed Tomography. *Neuroimage* 2006; 33: 1126-1135

- 31) 栗栖麗, 小倉利行, 飯田秀博, ほか: ^{123}I -IMP を用いた Split-Dose 法における標準入力関数の推定とキャリブレーションの最適化. 核医学 2002;39:13-20.
- 32) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, et al.: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ^{123}I -iodoamphetamine. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2010;51:1624-1631.
- 33) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al.: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 1995;36:1238-1248.
- 34) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, et al.: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 1994;35:1528-1537.
- 35) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, et al.: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. Ann Nucl Med 2004;18:13-21.
- 36) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al.: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. AJNR American journal of neuroradiology 2007;28:731-736.
- 37) Iida H, Hayashi T, Eberl S, et al.: Quantification in SPECT cardiac imaging. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2003;44:40-42.
- 38) Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al.: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. J Am Coll Cardiol 1998;32:147-153.
- 39) Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al.: Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. Circulation 1999;99:1678-1684.
- 40) Pitkanen OP, Nuutila P, Iida H, et al.: Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. Diabetes 1998;47:248-254.
- 41) Pitkanen OP, Raitakari OT, Iida H, et al.: Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1996;28:1705-1711.
- 42) Pitkanen OP, Raitakari OT, Iida H, et al.: Influence of cardiovascular risk status on coronary flow reserve in healthy young men. Am J Cardiol 1997;79:1690-1692.
- 43) Kado H, Iida H, Kimura H, et al.: Brain perfusion SPECT study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bicisate: clinical pitfalls and improved diagnostic accuracy with a combination of linearization and scatter-attenuation correction. Ann Nucl Med 2001;15:123-129.

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

国立循環器病研究センター予防健診部・部長
予防医学・疫学情報部・部長
バイオバンク・副バンク長
宮本 恵 宏

I. 緒言

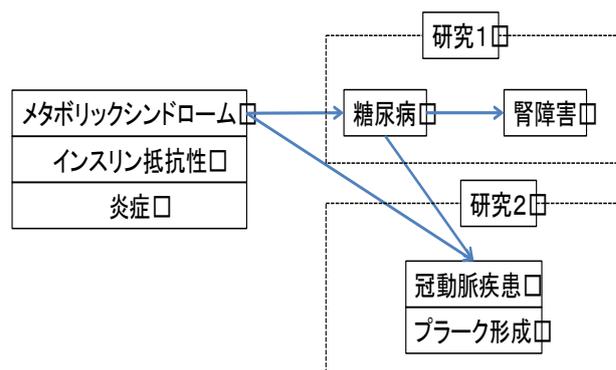
我が国はこの50年余りの間に、住環境、食生活の変化、医療の進歩とともに長寿社会を迎えることができたが、少子高齢化社会を迎え疾病構造も大きく変化した。特に、肥満、耐糖能障害、脂質代謝異常といった代謝性動脈硬化疾患の有病率が増加し、平均血圧の減少にも関わらず、脳卒中や心筋梗塞の罹病率は減少せず、社会的な負担は増大している。これらの危険因子は重積しやすく、それぞれの重症度は小さくても集積により、疾患リスクが高まることが知られ、この危険因子の集積した病態はメタボリックシンドロームと呼ばれ、心血管病の危険因子として注目されている。

肥満の増加に伴い、従来のやせ型の糖尿病患者に加え、肥満を基盤としてメタボリックシンドロームのコンポーネントを有する患者が増加していることが予想される。そしてこのような糖尿病患者は、細小血管障害だけではなく、高率に大血管障害を合併することが予想され、心血管病予防の観点からもこれらの患者の病態を解明する必要がある。

また近年、肥満、メタボリックシンドロームは慢性腎臓病のリスクでもあることが明らかになっている。しかし、糖尿病患者においてメタボリックシンドロームの病態を構成する因子が、腎障害進展に及ぼす影響については不明な点が多い。そこで本研究においては、メタボリックシンドロームのコンポーネントが糖尿病患者の腎機能低下に与える影響について、まずインスリン感受性を測定した糖尿病患者のデータベースを用いて解析した。(研究1)

さらに、大血管障害を精査する目的で、冠動脈疾患の画像解析に取り組んだ。急性冠症候群(急性心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性心疾患による突然死)は、動脈硬化プラークの破綻にともなう血栓形成に

よって急激に血管内腔が閉塞することによって発症する。このため、プラークの破綻に至るまでの構造的特徴を評価する不安定プラークの診断技術の開発は、疾患の発症予測だけでなく新規動脈硬化治療薬の客観的評価にも不可欠である。昨年度の報告にあるように、申請者グループはすでに1.5テスラMRIを用いて冠動脈および頸動脈プラークの描出に成功している。しかし、1.5テスラよりさらに高磁場である3テスラMRIを用いた冠動脈および頸動脈の不安定プラークの描出技術によりさらに詳細な情報が得られることが期待されるが、その技術は未だ発展途上である。今回は3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発研究を試みたのでそれを報告する。(研究2)



II. 研究1：メタボリックシンドロームのコンポーネントが糖尿病患者の腎機能低下に与える影響についての検討

1) 対象・方法

1998年から2009年までに国立循環器病研究センターで糖尿病教育入院を行った糖尿病患者のうち

steady state plasma glucose (SSPG) 法によるインスリン感受性の評価、血中レプチン、アディポネクチン、高感度 CRP、IL-6 の測定を行った患者 336 名 (男性 215 名、女性 121 名) に関して、腎イベントの発生を解析した。腎イベントの定義は血清 Cr の 1.5 倍化とした。脂質異常症の管理目標値に従い、LDL-C は 120mg/dl、HDL-C は 40mg/dl、TG は 150mg/dl で 2 群に分け、収縮期血圧は 130mmHg で 2 群に分けた。HbA1c、SSPG 値、レプチン、アディポネクチン、高感度 CRP、IL-6 に関しては測定値の中央値により 2 群に分け、それぞれのイベントの発症率について解析をおこなった。

2) 結果

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

観察期間は 7 ± 3 年で、男性 37 例 (17%)、女性 44 例 (36%) に腎イベントがみられた。収縮期血圧 130mmHg 以上 (HR1.78, 95%CI 1.08-3.04, $p = 0.0225$)、HbA1c $> 8.6\%$ (HR2.09, 95%CI 1.31-3.42, $p = 0.0019$)は年齢、性別、喫煙、高血圧、脂質異常症の合併で調整しても有意に腎イベント発生のリスクとなっていた。

インスリン抵抗性の指標である SSPG 値は高値群 (インスリン抵抗性低下群) で腎イベントの発症は有意に多く (図 1)、これは年齢、性別、喫煙、高血圧、脂質異常症の合併で調整しても有意であった (HR 1.75 95%CI 1.08-2.86, $p = 0.022$)。

またアディポネクチン値、レプチン値に関しては腎イベントと明らかな関連は認められなかった。

また、炎症マーカーに関しては高感度 CRP 高値が有意に腎イベントと関連していた (図 2)。これらの関連は年齢、喫煙、高血圧の有無で調整しても有意であった (HR 1.94, 95%CI 1.07-3.65, $P=0.028$)。

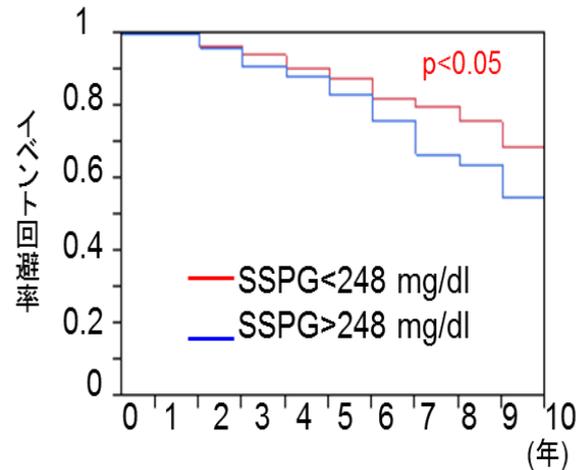


図 1 SSPG 高値は腎イベント発症と有意に関連した

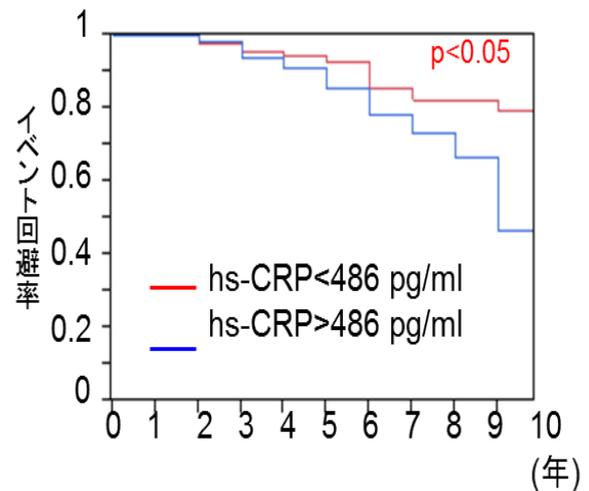


図 2 炎症マーカー高値は腎イベント発症と有意に関連した

3) 考察

今回の検討において糖尿病患者では従来からの腎症の危険因子である高血糖、高血圧に加えインスリン抵抗性が腎障害進展に寄与している可能性が示された。これまでの報告において一般住民を対象とした研究においてはインスリン抵抗性が腎障害進展と関連することは報告されていたが¹⁾、糖尿病性腎障害におけるインスリン抵抗性の意義は明らかでなかった。今回の結果は糖尿病においてインスリン抵抗性は正に向けた介入が腎症進展予防に有意義である可能性を示唆している。

また血清アディポネクチン値についても今回の検

討においては腎イベント発症と有意な関連は認められなかった。アディポネクチンが腎保護作用を有することが基礎研究で報告されているが⁽²⁾、既に糖尿病を発症した患者においては血清アディポネクチン濃度の腎症進展への関与は小さいことを示唆している。

さらに、我々の検討において炎症マーカーが腎イベント発症と関連しており、炎症マーカーを低下させるような治療介入が腎合併症予防を目指した糖尿病治療に有用である可能性が考えられる。

4) 結論

本研究の結果から糖尿病患者において古典的なリスクファクターに加えてインスリン抵抗性や炎症が腎障害進展に関与していることが示唆される。

5) 参考文献

1. Hui-Teng Cheng, Jenq-Wen Huang, Chih-Kang Chiang et al. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1268-76.
2. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008, 118:1645-56.

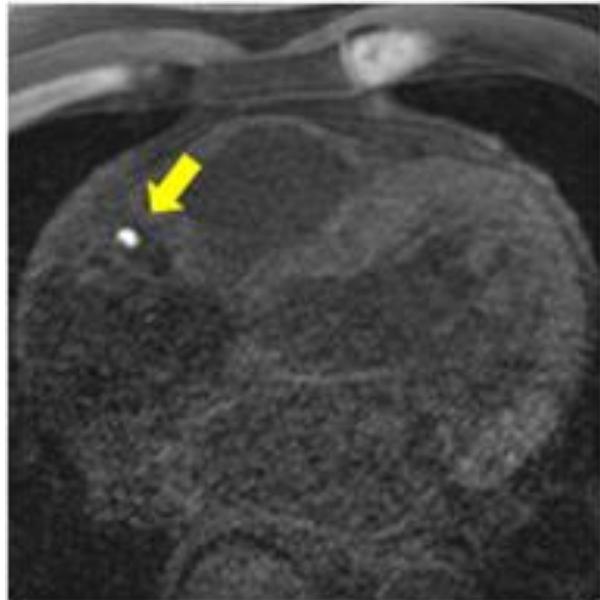
Ⅲ. 研究2：3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発

1) 対象・方法

国立循環器病研究センター病院にて冠動脈CT検査を受けた虚血性心疾患患者を対象に、3テスラMRI臨床機を用いて非造影T1強調画像で左右冠動脈近位部に50%以上のプラークを撮像し、冠動脈形成術中に血管内超音波(Virtual histology: VH-IVUS)と光干渉断層映像(optical coherence tomography: OCT)を用いて高輝度プラークの組織性状を評価する。

2) 結果

冠動脈疾患患者15名の冠動脈プラークを良好に描出することができた(図1矢印)。OCTによる評価で、非造影T1強調画像にて高輝度に描出されるプラークは、不安定プラークの指標である薄い線維性被膜(TCFA)を高頻度に含んでいることがわかった。



3) 考察

3テスラMRIと冠動脈CT検査を使用した冠動脈不安定プラークの評価方法の確立は、疾患の発症予測だけでなく、新規動脈硬化治療薬の客観的評価にも不可欠である。本研究によって3テスラMRIを用いた非造影T1強調画像で高輝度に描出される冠動脈プラークは不安定プラークである可能性が強く示唆された。

4) 結論

冠動脈疾患患者を対象に3テスラMRIを用いて冠動脈近位部のプラークの可視化に成功した。冠動脈プラーク性状診断法としてMRIの有用性を示した。

5) 参考文献

- 1) Noguchi T, Yamada N, Higashi M, et al. High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011 58(4): 416-422.
- 2) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, et al.

Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging Leading to Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2009 120(23): 2400-2401.

- 3) Kawasaki T, Koga S, Koga N, Noguchi T, et al, Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T1-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 2(6): 720-8.

V. 研究協力者

榎野久士 国立循環器病研究センター
糖尿病・代謝内科 医長
野口暉夫 国立循環器病研究センター
心臓血管内科 医長
山田直彦 国立循環器病研究センター
放射線科 非常勤医師

遺伝性高コレステロール血症の病態解析、病態に関わる分子の同定と治療への応用

—家族性高コレステロール血症の遺伝子解析—

国立循環器病研究センター研究所・部長
斯波 真理子

I. 緒言

家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia; FH) は、LDL 受容体経路に関わる遺伝子による遺伝病であり、常染色体性優性遺伝形式をとる。高 LDL 血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患 (CAD) を主徴とする。我々は、FH ヘテロ接合体の予後を左右する重篤な合併症である CAD のリスクについて、解析を行ってきた。

FH の原因となる遺伝子は、Goldstein および Brown が最初に報告した LDL 受容体のほか、最近では PCSK9 の機能上昇変異によっても起こることが知られている。本年度においては、FH の原因遺伝子である LDL 受容体および PCSK9 遺伝子解析結果について、CAD リスクについて検討したので報告する。

II. 対象・方法

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科外来にてフォローされ、臨床的に FH ヘテロ接合体と診断され、書面で遺伝子解析の同意が得られた症例 260 例を対象とした。それぞれの患者に対して通常診療の採血の際に 10 ml の血液を EDTA 採血して DNA を抽出した。LDL 受容体遺伝子は 18 エキソンすべてについて、PCSK9 遺伝子は 12 エキソンすべてについて、ARH(LDLRAP1) は 9 エキソンすべてについて、およびエキソン-イントロバウンダリーについて、ダイレクトシーケンシングを行った。

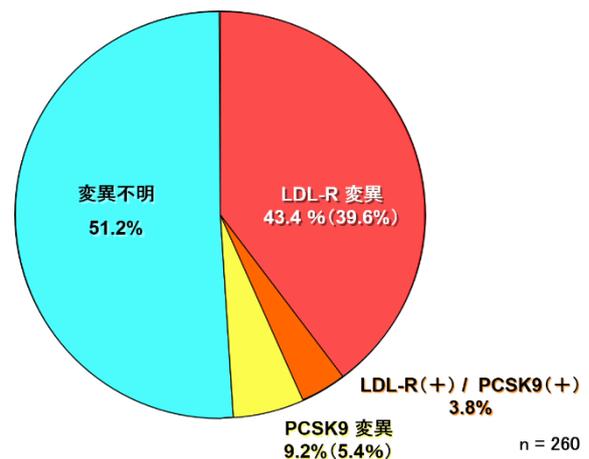
本研究のプロトコールは、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている (M17-56-4)。

III. 結果

1. FH ヘテロ接合体における遺伝子解析結果

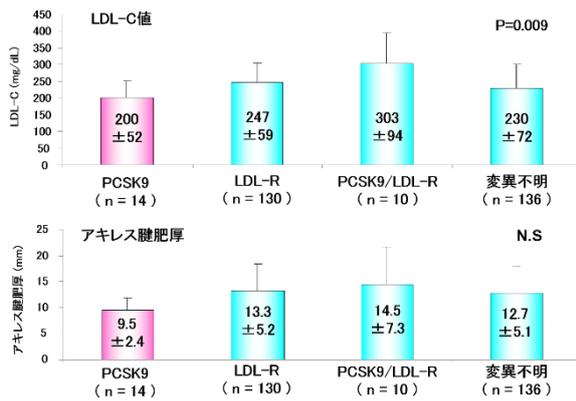
FH ヘテロ接合体における遺伝子解析の結果を図 1

に示す。全体の 43.4% において LDL 受容体遺伝子の変異を認め、9.2% において PCSK9 遺伝子の機能上昇変異を認めた。3.8% においては、LDL 受容体と PCSK9 との両方の遺伝子に変異を認めた。51.2% は、変異を認めなかった。



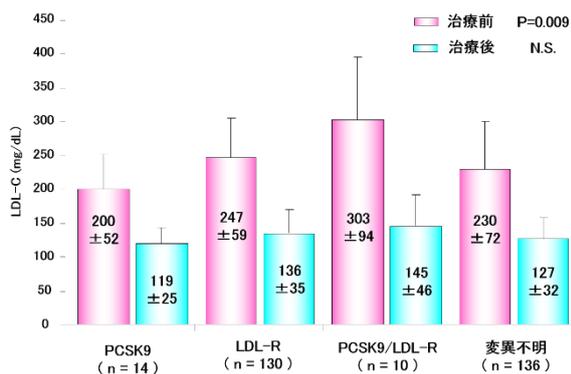
2. 遺伝子変異と未治療時 LDL-C 値、アキレス腱厚さとの関連

遺伝子の変異に応じて、PCSK9 のみ、LDL 受容体のみ、PCSK9 と LDL 受容体の両方、変異不明の 4 群に分類して、未治療時の LDL-C 値、アキレス腱の厚さを比較したものを図 2 に示す。PCSK9 のみの変異を示す群に比し、LDL 受容体変異群で LDL-C 値、アキレス腱厚は高値をとり、PCSK9 および LDL 受容体両方に変異を持つ群は、最大値を示した。



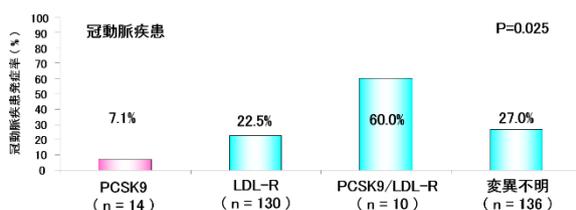
3. 遺伝子変異と治療後の LDL-C 値

PCSK9 のみの変異を示す群の治療後の LDL-C 値は 119 ± 25 mg/dL、LDL 受容体変異群で 136 ± 35 mg/dL、PCSK9 と LDL 受容体両方に変異を持つ群は、145 ± 46 mg/dL であり、LDL 受容体と PCSK9 の両方に変異を認める群において、薬物治療の効果が十分でないことが示された。



4. 遺伝子変異と冠動脈疾患の頻度との関連

PCSK9 のみの変異を示す群の冠動脈疾患合併頻度は 7.1% であり、LDL 受容体変異群で 22.5%、PCSK9 および LDL 受容体両方に変異を持つ群は、60% と最大値を示した。



IV. 考察

FH ヘテロ接合体は生下時より暴露される高 LDL-C 血症により、若年齢で動脈硬化が進行し、CAD を高頻度に有する。FH においては、CAD リスクが高く、若年齢よりコレステロール低下療法を行う必要がある。しかしながら、FH の中でも 20 歳台に CAD を引き起こす重症例から、70 歳台でも CAD を有しない例まであり、病態は均一ではない。FH の診療において、CAD リスクを正確に把握し、超ハイリスクの症例を選択して、より若年齢より、より積極的に脂質低下療法を行う必要があると言える。これまでの本研究より、FH のリスク因子としては、未治療時の LDL-C 値、アキレス腱厚さ、LDL 以外のリスクとして糖尿病、高血圧、低 HDL-C 血症、冠動脈疾患の家族歴、喫煙などがあげられる。

本研究において、遺伝子解析により、PCSK9 と LDL 受容体の両方に変異のある群で、超ハイリスクを有することが明らかとなった。FH に対して遺伝子解析を行うことにより、確定診断を下す他に、超ハイリスク群をスクリーニングでき、より早期に、より積極的に治療を行う、テーラーメイド医療を行うことができると言える。

V. 結論

FH ヘテロ接合体の中でも、PCSK9 と LDL 受容体の両方に変異を持つ群において、CAD リスクが高いことが示された。

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・代謝内科医長
- 宮本 恵宏・国立循環器病研究センター・集団検診部長
- 岸本 一郎・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医長
- 堀 美香・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研究員
- 山本 剛史・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生
- 和田 俊輔・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生
- 柴田 映子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部特任研究員
- 森本恵・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研究補助員

安原秀典・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

和田郁人・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

湯浅 由美子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部研修生

吉田晶子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部事務補助員

致死性不整脈の病態とその治療法および抗不整脈薬の 薬剤反応性に関する研究

—ピルシカイニドによる早期再分極症候群の病型判別—

国立循環器病研究センター・臨床検査部長

鎌倉史郎

I. 緒言

ピルシカイニド塩酸塩（以下ピルシカイニドと略す）は Vaughan-Williams 分類で Ic 群に分類される抗不整脈薬であり、心筋の Na チャネルを純粋に遮断する薬剤として、本邦では心房細動治療に最も多く用いられている。一方で、ピルシカイニドは Brugada 症候群を顕在化する薬剤として知られ、心室細動を生じた例では、基礎疾患の診断薬、鑑別薬として用いられている。Brugada 症候群は、心電図上、前壁誘導(V1-V3)で coved 型または saddle back 型の奇異な ST 上昇を呈し、主として夜間に若年～中年男性が心室細動(VF)により突然死する疾患である 1)が、2008 年に Haissaguerre らが Brugada 症候群とは異なる早期再分極症候群という新たな疾患概念を提唱した 1)。それらは、下側壁誘導(I, aVL, II, III, aVF, V4-V6)で QRS 終末期～ST 初期に notch または slur 様の J 波という波形を有し、Brugada 症候群と同様に心室細動による突然死を生じる疾患と定義されている。早期再分極症候群は一部で Brugada 症候群と臨床病態が類似しており、一方で J 波は 3-20%という高頻度で発見されるために、近年非常に注目を集めている 2)-4)。本研究では、早期再分極症候群または J 波症候群におけるピルシカイニドの意義を検討し、それにより病型判別を行うことを目的とした。

II. 対象・方法

1998 年 2 月から 2011 年 9 月までに当院に入院し、VF 既往があつて下側壁誘導に早期再分極を有する 24 症例(早期再分極症候群)(男性 22 例、平均 43.8±14.2 歳)を対象とした。24 例全例でコントロ

ール時の通常肋間、高位肋間(第 2、3 肋間)での心電図記録に加え、ピルシカイニド負荷後での通常肋間、高位肋間での心電図記録を行い、まず Brugada 症候群、つまりいずれかの右前胸部誘導(V1-3)で 2mm 以上の coved 型 ST 上昇かつ陰性 T 波を認める症例を除外した。また、coved 型波形で T 波が陽性もしくは平坦である例も除外した。非侵襲的検査(病歴聴取、心電図検査、運動負荷検査、加算平均心電図、心臓超音波検査、MRI、CT)、侵襲的検査(冠動脈造影、エルゴノビン/アセチルコリン負荷試験、右室/左室造影)を行い、催不整脈性右室心筋症を含めた器質的心疾患を除外した。また、冠攣縮性狭心症、QT 延長症候群(QTc \geq 460ms)、QT 短縮症候群(QTc $<$ 340ms)、カテコラミン感受性心室頻拍、冠動脈起始異常症、低体温や薬物による VF 症例を除外した。

24 例の早期再分極症候群例をコントロール時、ピルシカイニド負荷での通常肋間、高位肋間心電図記録の結果により A、B、2 群に分類した。A 群は高位肋間を含む右前胸部誘導において、コントロール時、もしくはピルシカイニド負荷後に J 波/ST 上昇を認める例、すなわち、V1-3 のいずれかの誘導に非 type 1 型心電図、すなわち type2 もしくは type3 の saddleback 型 ST 上昇 6,7)を有する症例群とした。B 群は右前胸部誘導に早期再分極を認めず、下側壁誘導にのみ早期再分極を有する症例群とした。下側壁誘導の早期再分極は、コントロール時の通常心電図記録(25mm/s、10mm/mV)で、下壁誘導(II, III, aVF)、側壁誘導(V4, V5, V6)、高位側壁誘導(I, aVL)のうち 2 つ以上の誘導で、ノッチもしくはスラ一状の J 波を認めるものとし、J 点が基線から 0.1

mm もしくは 1mV 以上のものとした 2)。なお、下壁+側壁もしくは高位側壁に J 波を認めるものを広範囲誘導の早期再分極と定義した。

これら二群の臨床的特徴(初発 VF 時の年齢、性別、45 歳未満での心臓突然死の家族歴の有無、VF 時の身体状況、早期再分極を認める誘導)、電気生理学的所見、観察期間中の VF 再発の状況を比較検討した。VF 時の身体状況については、睡眠中、活動時の他、起床直後の身体活動をしていない状態を類睡眠状態と定義した。経過観察は初回の VF 発症日を開始時点とし、観察期間において、植込み型除細動器(ICD)で VF が確認された場合、再発ありとした。Electrical storm は 24 時間以内に 3 回以上の VF を認めるものと定義した。抗不整脈薬の投与については、主治医の判断に委ねられた。電気生理学的検査(EPS)は 10 例(A 群:2 例、B 群:8 例)に、既述の方法で施行した 5)。ピルシカイニド負荷は、上限 1mg/kg の投与量で 5~10mg/分の速度で行い、負荷中は通常肋間に加え、高位肋間(第 2、3 肋間)での心電図記録を行った。

測定値は平均値±標準偏差で示し、統計的評価には Student's t-test、 χ^2 検定、一元配置分散分析法を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法で作成し、Log-rank 検定で比較した。P<0.05 を有意差ありとした。

III. 結果

1. 心電図所見

24 例の早期再分極症候群のうち、7 例(A 群)に右前胸部誘導に非 type 1 Brugada 型心電図を認めた。A 群の右前胸部誘導での心電図波形は、コントロール時、通常肋間で type 2 が 2 例、type 3 が 1 例、コントロール時、高位肋間で type 2 が 2 例、type 3 が 1 例、ピルシカイニド負荷後の高位肋間でのみ、type 2 を 1 例に認めた。残りの 17 例(B 群)はコントロール時およびピルシカイニド負荷後の通常肋間、高位肋間心電図記録において、右前胸部誘導に saddleback 型 ST 上昇または早期再分極は認めず、下側壁誘導にのみ早期再分極を認めた。A 群は経過観察中において coved 型心電図波形に変化しなかった。

2. 臨床的特徴

VF を伴う早期再分極症例は大多数(92%)が男性であった。A 群では 7 例中 5 例(71%)で睡眠中、も

しくは類睡眠状態で VF を認めたのに対し、B 群では 1 例(6%)にのみ睡眠中の VF を認めた(A vs. B, p=0.0027)。B 群ではほとんどの例で、活動時に VF を認めた。J 波はコントロール時心電図にて、A、B 群でそれぞれ、高位側壁誘導に 6 例、2 例、下壁誘導に 3 例、13 例、側壁誘導に 2 例、14 例、広範囲誘導に 1 例、11 例認めた。ピルシカイニド負荷にて、B 群では全例で J 波が消失もしくは減高し、新たに S 波が出現して、QRS 幅が軽度延長した。一方で、A 群では、7 例中 6 例で、右前胸部誘導、または下壁誘導の J 波・ST 部分が増高した。

3. 予後

平均経過観察期間は A 群が 76±32 ヶ月、B 群が 74±46 ヶ月で有意差は認めなかった。24 症例のうち、B 群の 1 例を除く 23 例で ICD の植込みが行われた。観察期間中の死亡例はなかった。

VF は A 群で 7 例中 4 例(57%)に再発し、B 群と比較して(12%)、有意に多かった(p=0.038)。VF による electrical storm も A 群で多い傾向にあった(29% vs. 0%; p=0.076)。4 例の再発症例のうち、3 例は高位側壁誘導 (I、aVL) に早期再分極を有していた。両群間の致死性不整脈イベント(VF)の Kaplan Meier 曲線において、A 群では B 群と比較して有意に不整脈イベントを多く認めた(Log-rank, p=0.084)。

4. 治療

A 群では、2 回目の VF 再発もしくは electrical storm の後、ベプリジル 6,7)が 2 例で開始されたが、1 例で VF が再発し、シロスタゾール 9)の内服を追加することで以後の VF の再発は認めなかった。その他は、キニジン 8)が 1 例、デノパミン 6)が 1 例で開始され、以後 VF は再発しなかった。B 群では抗不整脈薬が使用されなかった。

IV. 考察

本研究はコントロール時の通常肋間心電図記録に加え、高位肋間心電図とピルシカイニド負荷心電図記録を行うことで、早期再分極症候群が異なる臨床的特徴を有する 2 つのサブグループに分類できることを示した。1 つは下側壁誘導の早期再分極に加え、右前胸部誘導で非 type 1 Brugada 型心電図を有するグループ(A 群)で、VF の再発率が高く、夜間に VF 発作が多いといった Brugada 症候群に

類似した特徴を有し、早期再分極症候群症例の 29%を占めていた。もう 1 群は、右前胸部誘導に早期再分極を有さず、下側壁誘導にのみ早期再分極を有するグループ(B 群)で、ほとんどの症例では活動時に VF を認め、経過観察期間中に VF 再発が少ないといった、A 群とは全く異なる臨床的特徴を有していた。

早期再分極症候群全体では、初回の VF は 25%(6/24)で睡眠中に起こり、EPS での VF 誘発率は 30%(3/10)で、25%(6/24)に VF の再発があった。これは、Haïssaguerre らの報告で、睡眠中の VF、EPS による VF 誘発率、VF 再発率がそれぞれ 19%、34%、40%であった事実と一致していた 2,9)。さらに、A 群で VF 再発に対し、キニジン、シロスタゾール、デノパミンといった Brugada 症候群に対して有効と報告されている薬剤が有効であったことも、彼らの報告と一致した 2,9)。これらの事実から、本研究の早期再分極症候群症例の臨床的特徴は、Haïssaguerre らの報告した早期再分極症候群例と極めて類似していると考えられた。

これまで、早期再分極症候群と Brugada 症候群では共通の遺伝的背景を有し、いずれにおいても心外膜側心筋と心内膜側心筋の活動電位差により J 波が形成されると考えられてきた。またこれらはいずれも再分極異常に基づく一連の疾患群であると考えられてきた(再分極仮説 10)。しかしながら、早期再分極症候群では Brugada 症候群と比較して、夜間の VF が少なく、VF が主に左室起源の期外収縮により起こり、EPS での VF 誘発率が低い、といった臨床的特徴が報告されており 2,9)、再分極仮説に相反する報告も散見されていた。Kawata ら、Roten らはそれぞれ、ピルシカイニド、アジマリンなどの Na チャネル遮断薬負荷で、下側壁誘導の J 波は減高、消失するのに対し、Brugada 症候群の右前胸部誘導の J 波は増高することを報告し、下側壁誘導の早期再分極と Brugada 症候群の右前胸部誘導の J 波の機序が異なることを示唆した 11,12)。これらの臨床的所見は、早期再分極症候群と Brugada 症候群とを一連の疾患とする理論と矛盾するものであり、早期再分極症候群の理解が困難な一因となっていた。

これまでの早期再分極症候群の定義では、type 1 の Brugada 症候群は除外されているが、非 type 1 Brugada 症例は含まれている可能性があった。したがって、本症候群は下側壁誘導と右前胸部誘導

の早期再分極を含む heterogeneous な疾患群である可能性があった。これまで Brugada 症候群において、Na チャネル遮断薬や高位肋間心電図記録でのみ cove 型心電図を呈する症例は、通常肋間で coved 型を呈する症例と予後が変わらないことが報告されており 1,7,14)、負荷試験により右前胸部誘導の ST 上昇が初めて明らかとなる症例の存在も知られていた。今回我々は、通常肋間心電図記録に加え、高位肋間心電図とピルシカイニド負荷後の心電図記録を全例に行って、右前胸部誘導における早期再分極を検出し、各症例の病態を比較した。それにより早期再分極症候群を異なる 2 つの病型を有する疾患群に分類することができた。

右前胸部誘導の早期再分極波形に関しては、われわれが厚生労働省委託研究において、VF 既往のある非 type 1 Brugada 型心電図を示す症例は、type 1 Brugada 症候群と同様に予後が悪いことを報告している 8)。本研究においても、非 type 1 の右前胸部早期再分極を有する下側壁早期再分極症候群例の予後は不良であった。一方、本研究において、約半数の右前胸部誘導の早期再分極は、コントロール時の通常肋間記録だけでは検出されず、ピルシカイニド負荷や高位肋間心電図記録によって初めて検出されており、病型判別にこれらの手法は極めて重要と考えられた。

J 波を認める誘導と、予後についての関係については、Antzelevitch らは J 波症候群を、J 波または早期再分極を認める誘導の位置や数によりに分類し、J 点の上昇を有する誘導が、側壁、下壁もしくは下側壁、全体(下側壁と前壁)の順で心室性不整脈発生のリスクが高くなると報告している 15)。本研究では、A 群で高位側壁に J 波を認める 6 例のうち、3 例で再発を認めた。初発の VF に関しては、下壁、広範囲誘導で J 波を有する例が多かったが、VF の再発に関しては、J 波を認める誘導の数とは関係はなく、右前胸部誘導や高位側壁誘導に J 波を有する例に多く認められた。右前胸部誘導と高位側壁誘導の関係については、両者の解剖学的な近接性により説明可能と思われた 16)。

本研究にはいくつか課題がある。一つは単一施設で行った後ろ向き研究である点である。また、症例数が少ないために、結果の解釈に限界がある可能性がある。また、これまで右前胸部誘導で陽性 T 波を伴う coved 型の ST 上昇を認める症例は、欧米では前壁誘導の早期再分極症候群として定義され、様

々な遺伝子変異と関係が報告されてきた 17)。しかしながらこれらの症例は、本邦では一般的に type 1 Brugada と考えられているため、本研究からは除外した。このような症例も含め、今後多施設共同での前向き研究を行い、本研究の結果の妥当性を検証する必要があると思われる。

V. 結論

心室細動の既往を有する早期再分極症候群は、1) 下側壁誘導の早期再分極に加えて、右前胸部誘導に非 type 1 Brugada 型心電図を有する、Brugada 症候群に類似した予後不良なグループと、2) 下側壁誘導にのみ早期再分極を有し、活動時に VF が多く、比較的再発の少ないグループの、2 つの病型に分類される。右前胸部誘導、高位側壁の J 波は、VF の再発と関係し、早期再分極症候群のリスク評価に有用である可能性がある。また、約半数の右前胸部誘導の J 波は、高位肋間心電図記録、ピルシカイニド負荷でのみ検出された。高位肋間心電図とピルシカイニド負荷心電図記録は、早期再分極症候群の病型判別を行う上で極めて有用と考えられた。

VI. 研究協力者

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

IX. 参考文献

- 1) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002; 106: 2514-2519.
- 2) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2016-2023.
- 3) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2529-2537.
- 4) Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1231-1238.
- 5) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2 (5): 495-503.
- 6) Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4:695-700.
- 7) Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, et al. Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without SCN5A mutation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56: 389-395.
- 8) Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004; 110: 1731-1737.
- 9) Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization. Role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (7): 612-619.
- 10) Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*. 1996 ;93:372-9.
- 11) Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012; 9(1): 77-83.
- 12) Roten L, Derval N, Sacher F, et al. Ajima line attenuates electrocardiogram character

- istics of inferolateral early repolarization. Heart Rhythm. 2012; 9: 232-239.
- 13) Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, et al. Brugada syndrome; report of the second consensus conference; endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005; 111: 659-670.
 - 14) Miyamoto K, Yokokawa M, et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. Am J Cardiol. 2007; 99: 53-7.
 - 15) Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. Heart rhythm. 2010; 7 (4): 549-558.
 - 16) Kamakura S, Shimizu W, Matsuo K, et al. Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular outflow tract by body surface ECG. Circulation. 1998;98:1525-33.
 - 17) Watanabe H, Nogami A, et al. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011; 4: 874-81.

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

東京医科大学外科学第二講座・主任教授

荻野均

I. 緒言

超低体温循環停止法を基本としてきた弓部大動脈全置換術は、選択的順行性脳灌流 (SCP) や逆行性脳灌流などの脳保護を加えることで著しい成績の向上をみた。

しかしながら、超低体温を基本としており、全身浮腫、肺障害、出血傾向などの超低体温の弊害を伴う。一方、生理的な SCP 下では必ずしも超低体温を用いる必要がなく、中等度低温下のため低侵襲、それに基づく早期回復が期待できる。

しかしながら、この超低体温下弓部全置換術と中等度下弓部全置換術を厳密に比較し、長所、短所を明確にした報告はない。本研究では、まず、多施設共同前向き調査研究 (JSTAR-I 平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合事業) により超低体温手術と中等度低温手術のそれぞれの特徴を明らかにした。次に、より厳密に二群間でランダム化比較試験 (JSTAR-II 平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合事業、平成 20 年度 財団法人循環器病研究振興財団) の症例登録を終了した。

この結果の統計解析、学会発表・誌上報告を行うと同時に、開設以来当センターで実施してきた弓部置換術の件数は国内随一で、国際的にも極めて多く、全症例の詳細を再検討することで、本術式の妥当性を検証し、さらに新たな展開を考察することを目的とする。

II. 対象・方法

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

方法:

研究デザイン

多施設共同・ランダム化・非盲検比較試験である。

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

割付は中央登録とし、施設を割付調整因子とした動的割付け法とする。

割付群

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

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

評価項目: 1. 主要評価項目: 輸血量, 2. 副次的評価項目: 死亡/合併症, 3. その他の評価項目: 血小板輸血の割合、無輸血症例の割合、死亡および副次的評価項目の各合併症の発生割合、人工呼吸管理時間 (抜管時期)、その他 (手術: 循環停止時間、心筋虚血時間、SCP 時間、体外循環時間、手術時間、麻酔時間、術中出血量、総輸血量 (MAP、FFP)、血小板輸血、24 時間ドレーン排液量、CO/CI、PCWP、帰室時 DOA/B、NAD、AD の投与量、術後 72 時間のカテコラミン総投与量 血清乳酸値、ICU 帰室時 P02/FiO2 ratio、覚醒時期、脳高次機能、MRI 評価、血小板、PT-INR、aPTT、フィブリノーゲン、TAT、D-dimer、FDP、AT-III、プロテイン C、ICU 滞在日数、術後入院期間、入院治療費)

III. 結果

JSTAR II: 最終的に 8 施設中 7 施設から 44 例 (超低体温群 22 例、中等度低温群 22 例) の症例登録があり、42 例において実際にランダム化比較試験が実施された。42 例中、各群 1 例ずつで術中所見により、大動脈弁人工弁置換が施行された。さらに、中

等度低体温群の1例において、安全を考え術者の判断でより低温へ冷却した。したがって、純粋に統計解析に使用できる症例は、超低体温群 20 例、中等度低体温群 19 例と、予定の半分の症例に止まった。なお、両群において死亡例を認めなかった。術中のパラメータにおいては有意差を認めなかった。手術死亡、脳障害、その他合併症の発生頻度に有意差を認めなかった。術後の回復状況に有意差を認めなかった。輸血量、無輸血率、血小板輸血率などにおいて有意差を認めなかった。血液凝固能の面で中等度低体温の軽度の有用性が示唆された。術後の肝、腎機能に有意差を認めなかった。術後、新たな脳梗塞病変の検出において有意差を認めなかった。高次機能検査において有意差を認めなかったが、超低体温群での低下がより顕著であった。

IV. 考察

8施設でランダム化比較試験を行った。心臓血管外科手術の中でも弓部全置換は未だリスクの高い手術であり、対象患者も高齢（平均年齢が70歳代）で、症例登録が予定よりかなり下回った。結果を学会（Aortic symposium 2010、米国、NY、2010/4）で報告した。危険性の高い弓部大動脈全置換術においてランダム化比較試験を、しかもこのような前向きな試験の困難な日本において実施した意義は高い評価を得た。しかしながら、登録された症例数に限界があり、研究継続を要請された。生物統計学者と議論を重ねたが、ランダム化比較試験の症例追加は研究の意味合いから実施不可能であり、新たな別のランダム化比較試験を計画する必要がある。最近の80歳以上高齢者の増加や、複雑広範囲な大動脈病変症例、脳、心、肺、腎に合併疾患を有する患者の極端な増加も背景にある中で、同様のランダム化比較試験をさらに多くの症例を集めて実施することは極めて困難である。したがって、今回の JSTAR II において、当初の予定でもある、遠隔成績を調査し（データ収集終了）、改めて研究結果を報告する予定である。

本年度は、JSTAR 研究に関連して、2001年より2012年まで当センターにおいて実施された弓部置換術1,007例を対象に、早期・遠隔期成績、早期死亡および脳梗塞の危険因子などについて調査、解析を

実施し、2012年4月に開催された「Aortic symposium 2012」において発表し、同内容を Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery において誌上報告した。結論として、脳血管病変、腎不全などの弓部置換術において危険因子となりうる併存疾患を有する症例では従来の超低体温が有利かつ安全であったが、その他の低リスク症例においては、中等度低体温下弓部置換術の安全性が確認できた。

V. 結論

ランダム化比較試験である JSTAR II において、中等度低体温の安全性および一部で優位な傾向が確認できたが、症例数の限界もあり、超低体温と比較して明らかな優位性を証明するまでに至らなかった。遠隔成績のデータの解析を加え、誌上報告の予定である。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

1. 論文発表

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

- Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 136:641-8; discussion 948-9.
- 3) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Ogino H. Contemporary open aortic arch repair with selective cerebral perfusion in the era of endovascular aortic repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(3 Suppl):S72-7.
2. 学会発表
- 1) Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Matsuda H, Tanaka H, Yamanaka K, Yamazaki F, Okita Y, Okabayashi O, Tabayashi K, Kazui T, Kitamura S : Arch Replacement with Moderate Hypothermia : Multicenter Prospective Comparative Study and Randomized Control Study in Japan. session, Aortic Symposium 2010, New York, 2010.4.29
 - 2) Ogino H. Arch repair with moderate hypothermia. Surgery The Thoracic Aorta. Bologna, 2011.11.15.
 - 3) 村下貴志、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、堂前圭太郎、熱田祐一、米本由美子、奥田直樹：80 歳以上の超高齢者における弓部大動脈瘤に対する治療戦略. ポスター、第41回日本心臓血管外科学会学術総会、千葉、2011. 2. 23
 - 4) 村下貴志、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、堂前圭太郎、藤原立樹、島田勝利、奥田直樹：遠位弓部大動脈瘤に対する手術治療戦略 (Open or Hybrid). ポスターセッション、第 39 回日本血管外科学会学術総会、沖縄、2011. 4. 21.
 - 5) 伊庭 裕、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、斉藤正博、島田勝利、三隅祐輔、山下 築、岡島年也、吉牟田剛、原田光太郎：弓部大動脈手術と冠動脈バイパス術の同時手術の成績. 外科パネルディスカッション、第 25 回日本冠疾患学会学術集会、大阪、2011. 12. 16
 - 6) Yutaka Iba, Kenji Minatoya, Hitoshi Matsuda, Hiroaki Sasaki, Hiroshi Tanaka, Junjiro Kobayashi, Hitoshi Ogino. Contemporary open aortic arch repair with selective cerebral perfusion in the era of endovascular aortic repair. Aortic symposium 2012 New York, 2012.4.26.
 - 7) 伊庭 裕、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、尾田達哉、奥田直樹、深澤万敏、三隅祐輔、山下築：28℃での循環停止による選択的脳分離体外循環下弓部大動脈手術についての検討. 会長要望演題、第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会、秋田、2012. 4. 20.
 - 8) Ogino H. Surgery of complex thoracic aortic diseases: Japanese results. Essen Aortic live 2012. Essen, Germany, 2012/09/07

二管球搭載型マルチスライスCT・320列マルチスライスCTを用いた心筋灌流評価法の検討

国立循環器病研究センター・病院長

内藤 博 昭

I. 緒 言

虚血性心疾患の治療を考える上で、心筋虚血の評価は重要な判断材料になる。冠動脈に狭窄を認めても、心筋灌流に問題がない場合、あるいは虚血領域が狭い場合には、CABG や PCI などの血行再建の適応は乏しい。これらの重症度による層別化により、個々の患者に対して適切な医療を行う必要がある。

CT 装置の進歩により、非侵襲的な冠動脈の描出が可能となり、広く普及している。CT では冠動脈のみならず、心筋の描出も可能で、以前より CT を用いた心筋性状評価（虚血や梗塞）も報告されている。CT を用いた心筋灌流検査の報告は、負荷時の造影不良域を視覚的に評価したものが多い。しかし、左室内腔と下行大動脈に挟まれた左室下壁はアーチファクトのため CT 値が低下し、疑陽性の原因となることが知られている。今回我々は心筋内腔、左室心筋と下行大動脈を摸したファントムを作成し、心筋内腔、下行大動脈内腔の CT 値の変化により、心筋壁の CT 値への影響について調査した。

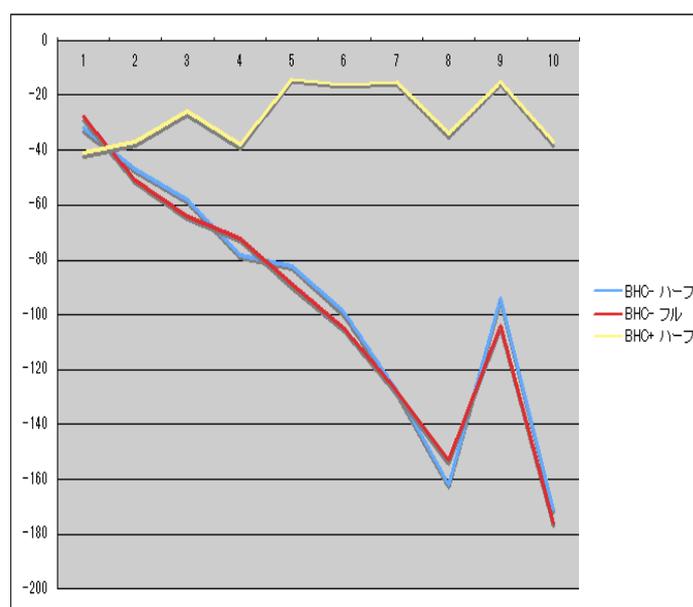
II. 対象・方法

精製水のプラスチックボトルを心内腔、50ml 容量の注射器を下行大動脈と疑似した模型を準備し、その間に 20ml 容量の注射器を心筋と仮定して設置した。血液腔と設定しているプラスチックボトルと 50ml 容量の注射器には、希釈ヨード造影剤を、20ml 容量の注射器には精製水をいれて撮影した。希釈ヨード造影剤の濃度を 1%（CT 値はおよそ 100HU）から 10%（CT 値はおよそ 900HU）まで 1%ずつ変化させた。

使用した装置は 320 列 MDCT (Aquilion ONE、

東芝メディカルシステムズ)。体軸方向 40mm のボリューム撮影を行った。管球回転速度は 350 ミリ秒、管電圧 120kV。時間分解能に優れるハーフ再構成と SN のよいフル再構成を行った。また、線質硬化補正（beam hardening correction, BHC）を加えた再構成も行った。

20ml 容量の注射器内の CT 値を測定した。BHC(-)・ハーフ再構成と BHC(-)・フル再構成、BHC(+)-ハーフ再構成の 3 群で、CT 値の変化を求めた。群間の差の検定には Wilcoxon 検定を用い、有意水準は 0.05 とした。



ヨード造影剤の濃度に伴う精製水の CT 値の変化

横軸は希釈造影剤濃度。縦軸は精製水の CT 値

III. 結 果

BHC のない再構成では、周囲の造影剤濃度の

上昇に伴い、20ml 容量の注射器内の CT 値が低下した(図)。ハーフ再構成とフル再構成間の CT 値には有意差は認めなかった (p=0.37)。線質硬化補正の有無で有意差を認め (p=0.004)、補正を加えた再構の方が、CT 値が安定していた。

IV. 考 察

二つの高濃度域に挟まれた場所は、CT 値が大きく減弱し、その程度は造影剤濃度に依存していた。実際の冠動脈 CT では、心内腔の CT 値は 300HU から 400HU 程度となるよう造影剤を注入しており、40~50HU 程度の低下が予想される。

二つの高濃度域に挟まれていない領域についても、心内腔の造影剤による線質硬化によるアーチファクトが予想され、これらの評価も必要と思われる。

線質硬化補正を用いることで CT 値の変動を抑えることができたが、25HU 程度のばらつきが残存し、完全な補正は行われていないことが示唆された。

また、近年コンピュータの進歩により逐次近似再構成が行われるようになっていく。この再構成法もアーチファクトを減らすことができるので、心内腔に接した心筋濃度の計測に有用である可能性がある。

V. 結 論

CT を用いた心筋灌流を評価する際、線質硬化により心筋の CT 値が大きく減弱することが予想される。線質硬化補正は、この誤差を修正する方法として有用な手段となり得る。

VI. 研究協力者

神崎 歩

国立循環器病研究センター・放射線部医師

森田 佳明

国立循環器病研究センター・放射線部医師

杉山 宗弘

国立循環器病研究センター・放射線部医師

三田 祥寛

国立循環器病研究センター・放射線部医師

立石 恵実

国立循環器病研究センター・放射線部専門修練医

IV. 参考文献

1) So A, Wisenberg G, Islam A, Amann J,

Romano W, Brown J, Humen D, Jablonsky G, Li JY, Hsieh J, Lee TY. Non-invasive assessment of functionally relevant coronary artery stenoses with quantitative CT perfusion: preliminary clinical experiences. *Eur Radiol.* 2012 22:39-50.

2) Nakauchi Y, Iwanaga Y, Ikuta S, Kudo M, Kobuke K, Murakami T, Miyazaki S. Quantitative myocardial perfusion analysis using multi-row detector CT in acute myocardial infarction. *Heart.* 2012 98:566-72.

3) Wang Y, Qin L, Shi X, Zeng Y, Jing H, Schoepf UJ, Jin Z.

Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: Comparison with conventional catheter coronary angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. *AJR* 2012 198:521-529

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

5) Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 8:811-20.

6) Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H, Schmidt B, Allmendinger T, Haberland U, Kalender WA, Flohr T. Quantitative whole heart stress perfusion CT imaging as noninvasive assessment of hemodynamics in coronary artery stenosis: preliminary animal experience. *Invest Radiol.* 2010 45:298-305.

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

国立循環器病研究センター心臓血管外科・部長

湊 谷 謙 司

I. 緒 言

近年、大動脈瘤外科治療全体の成績向上が得られているが、胸腹部大動脈瘤の外科治療は手術侵襲も大きく成績は決して良好とは言えない。特に、術中の脊髄障害（対麻痺）は重要な問題で、広範囲胸腹部大動脈手術においては10～20%の頻度で発生し、やや低いとされるステントグラフト治療においても5～10%に発生する。したがって従来より、①軽度低体温下の部分体外循環や左心バイパスによる下半身灌流法あるいは超低体温下の循環停止法、②MRI・CTを用いたAdamkiewicz動脈の同定、③運動誘発電位（motor evoked potential、MEP）などによる術中脊髄虚血のモニタリング、④肋間・腰動脈の温存・再建、⑤脳脊髄液ドレナージ、⑥薬物療法、など様々な脊髄障害防止対策が試みられてきた。しかしながら、明らかなエビデンスに乏しく、一施設での症例数にも限界があり、各施設で独自の防止対策を行っているのが現状で、未だ標準化された脊髄障害防止対策の確立に至っていない。そのような中で、脊髄の栄養血管として主に第8胸椎から第1腰椎の範囲の大動脈から分岐し肋間（腰）動脈を経て脊髄前面に至るAdamkiewicz動脈が存在し、脊髄障害の防止のためにはその血行再建の必要性が指摘されている。しかしながら、術中限られた時間内で、手がかりもなくAdamkiewicz動脈へとつながる責任肋間（腰）動脈を正確に同定し、かつその血行再建を成功させることは容易なことではない。したがって、術前にAdamkiewicz動脈をMRI・CTにより脊髄への血流パターンを把握することは、確実なAdamkiewicz動脈血行再建を含め手術全体の戦略を立てる上で極めて有用と考える。本研究の目的は、胸部下行・胸腹部大動脈手術において、術前のMRI・CTによるAdamkiewicz動脈の同定実施

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

II. 対象・方法

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

1) 研究対象：①胸部下行、胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行された患者、②2000年1月から2010年12月までに手術を施行された患者、③倫理委員会承認後に登録を行う患者に対しては、同意能力があり、自ら同意文書に署名できる患者

2) 研究デザイン：多施設共同コホート研究（13施設）

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

4) 評価項目：

主要評価項目：退院までの脊髄障害発生割合

副次評価項目：

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

（倫理面への配慮）

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

III. 結果

13施設より予定以上の2,551症例の登録から以下の統計解析結果を得た。

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

3. 下行大動脈手術4.9%、胸腹部大動脈手術11.1%、ステントグラフト治療2.9%に脊髄障害を認めた。
4. 下行大動脈手術13.1%、胸腹部大動脈手術17.3%、ステントグラフト治療15.4%に入院死亡を認めた。
5. Open surgeryにおいては脊髄障害のリスクファクターは、年齢65歳以上、広範囲胸腹部大動脈瘤、緊急手術であった。
6. これらの患者群のサブ解析で、Adamkiewicz動脈が置換範囲に含まれている症例では、Adamkiewicz動脈を再建しなかったことが、脊髄障害のリスクファクターとなった。
7. ステントグラフト治療では脊髄障害のリスクファクターは同定しえなかった。

IV. 考察

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

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

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

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

今回の主要評価項目である、術前の Adamkiewicz 動脈同定が脊髄障害の発生防止に効果的であるか、については、現段階の解析では、有用性が判明したのは胸腹部大動脈手術においてのみであった。また Adamkiewicz 動脈を置換範囲に含む症例では、これを再建することが、脊髄障害の予防になった。ステントグラフト治療においては、術中の脊髄虚血モニタリングで一過性に虚血を呈するが、血圧上昇や脳脊髄液ドレナージで容易に回復することが多く、手術の場合と異なるようである。ただ、鎖骨下動脈閉塞例、腹部大動脈置換術後、広範囲瘤などのハイリスク症例においては、手術と同様の注意が必要である。

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

V. 結論

術前の Adamkiewicz 動脈同定の試みが脊髄障害の発生防止に効果的であるかを検討したが、胸腹部大動脈手術において有用性が判明し、可能であれば実施すべき有用な術前検査と考える。また胸腹部大動脈手術においては、Adamkiewicz 動脈が置換範囲にふくまれる場合、これを再建することが、脊髄障害の予防に有用であると思われた。

VI. 研究協力者

湊谷謙司・国立循環器病研究センター心臓血管外科・部長

松田 均・同心臓血管外科・医長

佐々木啓明・同心臓血管外科・医長

田中裕史・同心臓血管外科・医師

伊庭 裕・同心臓血管外科・医師

山田直明・同放射線科・医長

大西佳彦・同麻酔科・部長

荻野 均・東京医科大学外科学第二講座主任教授

VII. 参考文献

1. 論文発表

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

研究協力者

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

- 2010 ;37:1234.
- 4) Yoshioka K, Tanaka R, Kamada T, Naganuma Y: Three-dimensional demonstration of the collateral circulation to the Adamkiewicz via the thoracodorsal and inferior phrenic arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 ;39:137.
 - 5) 鎌田武, 湊谷謙司, 岡林均他. 術後の対麻痺を回避するための取り組み。胸部外科.2011;64:56-61.
 - 6) 松川紘大, 植松美幸, 中野喜隆, 宇都宮隆平, 青見茂之, 飯村浩, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 梅津光生: 胸部領域ナビゲーションにおける術中体位の変化を考慮した骨格変形補正法, 日本コンピュータ外科学会誌. 2008;10: 395-396.
 - 7) 中野喜隆, 植松美幸, 松川紘大, 宇都宮隆平, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 青見茂之, 梅津光生: 大血管ナビゲーションにおけるベッドの動きを補償するマーカーシステムの開発, 日本コンピュータ外科学会誌. 2008;10 : 333-334.
 - 8) 植松美幸, 中野喜隆, 松川紘大, 宇都宮隆平, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 青見茂之, 梅津光生: 大血管手術の安全性を高める画像支援ナビゲーションシステム, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌. 2009; 14:39-48.
 - 9) 植松美幸: 体内構造を透かし見て目標血管を特定する～大血管ナビゲーションシステム～, 未来医学;2009;24: 76-79.
 - 10) 許家群, 植松美幸(2/11), 梅津光生 ほか: 大動脈ステントグラフト留置を支援する画像表示システムの開発, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2010.
 - 11) 植松美幸(1/9),梅津光生, 青見茂之 ほか: 臨床現場で学んだ経験をもとに使いやすさ向上を狙った大血管ナビゲーションシステム, 人工臓器.2010;39, S-57, 5-03.
 - 12) 植松美幸(1/9),梅津光生, 青見茂之 ほか: 胸腹部領域を対象にしたナビゲーションシステムの臨床応用の現状と課題, 日本コンピュータ外科学会誌, 2010;12:268-269.
 - 13) 許家群, 植松美幸(2/11), 梅津光生 ほか: 大動脈ステントグラフト挿入術を支援する血管輪郭表示システム, 日本コンピュータ外科学会誌. 2010;12:248-249.
 - 14) 坂本怜, 植松美幸(2/11), 許家群 ほか: 標的血管の位置合わせ誤差を軽減するためのレジストレーション法の比較検討, 日本コンピュータ外科学会誌, 2010;12:424-425.
 - 15) 植松美幸(1/10),坂本怜, 許家群 ほか: 体表面レジストレーションの導入による手術ナビゲーションシステム運用の改善, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2010.
 - 16) 植松美幸(1/10),中野喜隆, 許家群 ほか: 目標血管位置の特定のための皮下組織厚の影響縮小による位置決め誤差の削減, 生体医工学シンポジウム 2010.
 - 17) 植松美幸(1/10),中野喜隆, 許家群 ほか: ベイズ推定に基づく皮下組織厚補正を用いた体表上の解剖学的特徴点ベースのレジストレーション, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 18) 坂本怜, 植松美幸(2/11), 中野喜隆 ほか: 解剖学的特徴点を用いたレジストレーションにおける皮下組織厚に依存する誤差計測, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 19) 許家群, 植松美幸(2/11), 中野喜隆 ほか: 大動脈ステントグラフト術のための自動画像セグメンテーション, 日本生体医工学会誌 2010.
 - 20) Shiiya N, Wakasa S, Matsui K, Sugiki T, Shingu Y, Yamakawa T, Matsui Y: Anatomical Pattern of Feeding Artery and Mechanism of Intra-operative Spinal Cord Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2009; 88, 768-71.
 - 21) 椎谷紀彦: 大動脈外科と脊髄保護ーコンセプトの変化と麻酔科の役割ー. 日本臨床麻酔学会雑誌 2010; 30:497-505.
 - 22) 椎谷紀彦: 大血管手術の術後ケアと合併症対策. *HEART nursing*, 2010; 23:37-43.
 - 23) Kuratani T., Kato M., Shirakawa Y., Shimamura K. Sawa Y. Long-term results of hybrid endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:299-304.
 - 24) Kuratani T., Shirakawa Y., Shimamura K., Kin K., Sawa Y. Thirteen years experience of hybrid endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 revised.
 - 25) Kuratani T., Sawa Y. Current strategy of endovascular aortic repair for thoracic aortic aneurysms. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.*

- 2010; 58:393-398.
- 26) Shimamura K, Kuratani T, Shirakawa Y, Takeuchi M, Matsumiya G, Takano H, Sawa Y. Hybrid endovascular aortic arch repair using branched endoprosthesis: The second generation 'branched' open stent graftin technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138: 46-52.
- 27) 倉谷 徹. 腹部及び胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *人工臓器雑誌* 2009;38:58-60.
- 28) 倉谷 徹. 大動脈瘤に対する血管内治療の最前線 腹部ステントグラフト治療の適応と手技. *標準血管外科II* 2009;136-139.
- 29) 倉谷 徹. 胸腹部大動脈瘤に対する分枝再建を併用したステントグラフト治療. *International Review of Thrombosis* 2009;4: 96-99.
- 30) Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, Kato M, Shirakawa Y, Takano H, Ohta N, Sawa Y. Long-term results of the open stent-grafting technique for extended aortic arch disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135:1261-9.
- 31) 倉谷 徹. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *医学のあゆみ.* 2008;226:938-944.
- 32) 竹内麦穂、倉谷 徹. 人工血管の現状とステントグラフトへの応用. *人工臓器.* 2008.
- 33) Okada K, Tanaka A, Munakata H, Matsumori M, Morimoto Y, Tanaka Y, Maehara T, Okita Y. Extended replacement of the aortic arch aneurysms through left posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35: 270-5.
- 34) Okita Y. Fighting spinal cord complication during surgery for thoracoabdominal aortic disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59:79-90.
- 35) Izumi S, Okada K, Hasegawa T, Omura A, Munakata H, Matsumori M, Okita Y. Augmentation of systemic blood pressure during spinal cord ischemia prevents postoperative paraplegia after aortic surgery in a rabbit model *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1261-1268.
- 36) Pokhrel B, Hasegawa T, Izumi S, Okita Y, Okada K. Excessively high systemic blood pressure in early phase of reperfusion exacerbates early-onset paraplegia in rabbit aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:400-407.
- 37) Shigetoshi Mieno, Hideki Ozawa, Masahiro Daimon, Kan Hamori, Tomoyasu Sasaki, Eiki Woo, and Takahiro Katsumata : Minimizing Cerebral Embolism in Resection of Distal Aortic Arch Aneurysm Through a Left Thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011; 91: 472 - 477.
- 38) Hamaishi M, Orihashi K, Takahashi S, Isaka M, Okada K, Sueda T. Transcranial motor-evoked potentials following intra-aortic cold blood infusion facilitates detection of critical supplying artery of spinal cord. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:695-9.
- 39) Hamaishi M, Orihashi K, Isaka M, Kumagai H, Takahashi S, Okada K, Ohtaki M, Sueda T. Low-dose edaravone injection into the clamped aorta prevents ischemic spinal cord injury. *Ann Vasc Surg* 2009;23:128-35.
- 40) Mizukami T, Orihashi K, Herlambang B, Takahashi S, Hamaishi M, Okada K, Sueda T. Sodium 4-phenylbutyrate protects against spinal cord ischemia by inhibition of endoplasmic reticulum stress during thoracoabdominal aortic surgery *J Vasc Surg* 2010;52:1580-6.
- 41) Takahashi S, Orihashi K, Imai K, Mizukami T, Takasaki T, Sueda T. Cold blood spinoplegia under motor-evoked potential monitoring in thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:755-61.
- 42) 鬼塚誠二, 明石英俊, 青柳成明, 他 8 名 : Stent-graft migration, *日本血管内治療学会雑誌* 2008;9 : 37-41.
- 43) 澤田健太郎, 明石英俊, 青柳成明, 他 3 名 : 胸部下行大動脈瘤ステントグラフト治療後に腹部大動脈瘤血栓閉塞をきたした 1 例, *日本血管外科学会雑誌* 2008;17:663-667.
- 44) 明石英俊, 兵動弘枝, 大塚吏織, 他 5 名 : 心臓手術と術後管理よくばりがいト 胸腹部大動脈瘤手術, *HEART nursing* 2009; 22:112-118.

- 45) 明石英俊：大動脈瘤．HEART nursing 2009;22:486-490.
- 46) 明石英俊：大動脈解離．HEART nursing 2009;22:491-496.
- 47) 坂下英樹、明石英俊、青柳成明、他3名：腹部大動脈瘤に対する自作ステントグラフト治療後の migration に対して企業デバイスを使用した1例. 日本血管外科学会雑誌 2010; 19:561-564.
- 48) 明石英俊、青柳成明、他3名：解離性大動脈瘤. 臨床と研究 2010; 87:1571-1575.
- 49) Yukio K . Infected aneurysm of the thoracic aorta – A role of omental wrapping of the replaced graft to prevent the graft infection .Cardiovascular anesthesia. 2009; 13:11-7.
- 50) 國吉幸男：胸部下行大動脈瘤. 日外会誌, 2009; 110 :249-54.
- 51) 國吉幸男：腹部内蔵主要血管分枝の血行再建と手術適応. 標準血管外科学Ⅱ日本血管外科学会教育セミナーテキスト, 重松 宏 監,太田 敬, 小櫃由樹生 編, 東京, 2009, メディカルトリビューン, 77-82.
- 52) Yamashiro S, Kuniyoshi Y, et al : Intraoperative retrograde type I aortic dissection in a patient with chronic type IIIb dissecting aneurysm. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009; 8 : 283-6.
- H : Surgical Results of Contemporary Graft Replacement for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm with Preoperative Identification of Adamkiewicz artery. Poster, 48th Society of Thoracic Surgeons, Florida, 2012.1.28
- 57) Iba Y, Mintatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Ogino H : Surgical Experience for Aggressive Aortic Pathology with Loey's-Dietz Syndrome. Poster, 48th Society of Thoracic Surgeons, Florida, 2012.1.28
- 58) Mintatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Iba Y, Oda T: Thoracoabdominal aortic replacement under partial cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia. Oral Session, 20th The Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Bali , 2012.3.10
- 59) 田中裕史、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、伊庭 裕、小林順二郎：中等度-超低体温法とアダムキュービッツ動脈再建による胸腹部大動脈手術時の脊髄保護. 会長要望演題、第42回日本心臓血管外科学会学術総会、秋田、2012.4.20

2. 学会発表

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

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

国立循環器病研究センター心臓血管内科・部長
清水 渉

I. 緒言

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

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

II. 対象・方法

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

対象は、下記すべての条件を満たし文書による同意が得られた高血圧合併心房細動患者を対象とした。1)心房細動：永続性(6ヶ月以上持続)または持続性(7日間以上持続)心房細動を有する経口抗凝固剤内服患者。

2)心拍数：安静時心拍数70/拍以上。

3)高血圧：外来にて収縮期血圧(SBP)140mmHgまたは拡張期血圧(DBP)90mmHg以上、あるいは家庭血圧測定にてSBP135mmHgまたはDBP85mmHg以上が記録されている。

4)年齢：20歳以上80歳未満。

5)性別：問わない。

6)入院・外来：問わない。

下記に該当する患者群は対象除外とした。

1)うっ血性心不全および心機能障害のある患者(心エコーにてLVDd>55mm、EF<40%)

2)高度の房室ブロック、高度の洞房ブロック、高度の徐脈のある患者

3)気管支喘息のある患者

4)糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者

5)急性心筋梗塞患者

6)透析患者および高度腎機能障害のある患者

7)妊婦または妊娠している可能性のある患者

- 8)未治療褐色細胞腫を有する患者
- 9)試験薬に対して過敏症のある患者
- 10)その他主治医が不適当と判断した患者

上記を満たした計 8 名を症例登録した。

投与方法

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

Ⅲ. 結果

CV10mg 群 1 例、CV20mg 群 2 例。患者背景は、平均年齢 65 歳、男性 3 例。アーチスト開始前血圧は平均 146±12mmHg、脈拍 114±22bpm であった。

	CV10 群		CV20 群	
	前	後	前	後
血圧(mmHg)	146	136	146	130
脈拍(bpm)	100	91	118	88
QOL-QLQ1	17	15	17	12
QLQ2	9	5	7	5
QLQ3	6	6	8	6
BNP	156	99	137	140
EF(%)	56	63	64	60

症例が計 8 名と少人数ではあるが、アーチスト 10mg/日または 20mg/日開始後、血圧および心拍数は低下し、QOL は改善を認めた。BNP や心エコー上の駆出率(EF)には変化はなかった。CV20 群のうち 2 例はふらつきのため 10mg/日とした。

Ⅳ. 考察

高血圧合併心房細動患者において、カルベジロールの心房細動の心拍数調節効果と QOL の改善効果および安全性について検討した。現在少数例であるが、心拍数および血圧低下作用を有し、QOL を改善した。通常心房細動症例においてビソプロロール 2.5mg/日では-9.3bpm、5.0mg/日では-15.8bpm とされる。今回カルベジロール開始にて 10mg/日では-9bpm、20mg/日では-20bpm と心拍数低下を認め、QOL も改善傾向にあった。QOL の改善が心拍数低下によるものか相関があるかは不明であるが、今後更に症例数を増やし検討が必要である。

Ⅴ. 結論

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

Ⅵ. 研究協力者

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部 部門長

相庭武司 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医長

里見和浩 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科 医長

野田 崇 国立循環器病研究センター 心臓血管

内科 不整脈科 医長

岡村英夫 国立循環器病研究センター 心臓血管

内科 不整脈科 医員

宮本康二 国立循環器病研究センター 心臓血管

内科 不整脈科 医員

Ⅶ. 参考文献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. : Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int Cardiol.* 2008(e-Pub)
- 2) Hohnloser SH, et al. : for the PIAF investigators, Rhythm or rate control in atrial fibrillation, pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF), a randomized trial. *Lancet.* 2000 ; 356 : 1789-94
- 3) The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators, A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 1834-40
- 4) Van Gelder IC, et al. : for the rate control versus electrical cardioversion for the persistent atrial fibrillation study group, A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 1834-40
- 5) Carlsson J, et al. : for the STAF Investigators, Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation, the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41 : 1690-6
- 6) Yamashita T, et al. : for J-RHYTHM Investigators, Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan. *Circ J.* 2003 ; 67 : 738-41
- 7) Van Gelder IC, et al : for the RACE II

investigators, Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 : 1363-73

8) Nakamura K, et al. : Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation.* 2002 ; 105 : 2867-2871

9) Group.Packer M, et al. : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study *N Engl J Med.* 1996 ; 334 : 1349-1355

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

国立循環器病研究センター 小児循環器科・医長

山田 修

I. 緒言

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

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

一昨年度我々は PAH 治療中の小児において急性期の血行動態変化・血中濃度の評価を行ったが、昨年度はさらに対象症例を増やして検討を行った。

II. 対象・方法

対象症例は 2011.7.1~2013.3.31 の間に当科に入院した特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)症例及び門脈肺高血圧(PoPH)、小児心臓外科手術後に肺高血圧が残存、あるいは肺血管抵抗が高くフォンタン手術に進めない状況にある症例のうち、インフォームドコンセントが得られた 10 例(昨年度より 5 例を追加)。(表 1)

これらの全例に対し、1mg/kg(最大 40mg)の Tad を内服してもらい、以後経時的に最大 24 時間後まで採血を実施、Tad 血中濃度・cGMP 濃度と血圧を測定した。

またこれらの症例中 3 例について肺動脈内にカテーテルを留置し、Tad 内服後最長 18 時間に渡って肺動脈圧・肺動脈楔入圧・肺血管抵抗(Rp)・心係数(CI)の測定を実施した。

昨年度はカテーテル検査と同日に Tad 血中濃度を測定したが、本年度はカテーテル時の絶飲食や鎮静剤投与が薬物血中濃度に影響する可能性を考慮し、事情が許す限り絶飲食状態を避け、鎮静剤を投与しない状況で測定している。

Tad 血中濃度の測定には MS/MS を使い、Rp・

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

表 1 対象症例

症例	年齢	性別	疾患	PA圧(mmHg)	Rp(U・m ²)
1	15	女	IPAH	80/40(57)	14.3
2	12	男	IPAH	112/46(70)	19.5
3	7	男	IPAH	82/30(55)	13.9
4	15	男	IPAH	91/48(67)	17.4
5	5	女	RPVO PAH	80/26(53)	9.9
6	12	女	UVH(RV)術後	N/A	N/A
7	16	女	PoPH	70/30(49)	13.57
8	6m	女	TAPVC術後	N/A	N/A
9	8m	男	VSD術後	N/A	N/A
10	6	男	IPAH	107/65(79)	22.76

III. 結果

1. Tad 血中濃度の経時測定

Tad 血中濃度は図 1 のグラフに示す。投与後 2-7 時間で血中濃度はピークを迎え、そこから低下する症例と、10 時間以上ピークがはっきりしないで緩やかに上昇ないし、横ばいの症例も認められた。総じて 24 時間後も 150ng/ml 以上の血中濃度を維持していた。特にピークの血中濃度の高い 2 症例(症例 8・9)はいずれも心臓外科手術後早期の 1 歳未満の乳児であった。

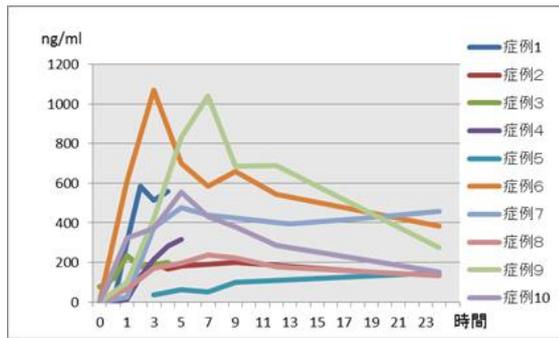


図1 Tad 血中濃度推移

2. cGMP 濃度(図 2)

cGMP 濃度は多くの症例で上昇しており、約 24 時間後も上昇している症例も認められた。一方で内服後も低値のままの症例も 2 例認められた。

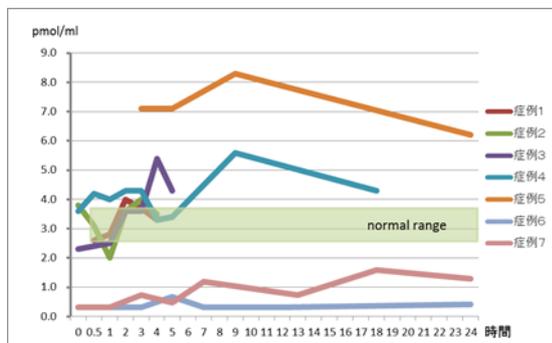


図2 cGMP 濃度

3. 血行動態変化 (図 3, 図 8)

収縮期肺動脈圧(図 3)・平均肺動脈圧(図 4)は Tad 内服後 1-2 時間をピークに低下が認められ、その後上昇した。特に内服後 1 時間の平均肺動脈圧は有意差($p < 0.05$)を持って低下していた。

収縮期血圧(図 5)も内服後約 1 時間でほぼ全例で 10mmHg 程度の有意な血圧低下を認めていた。

Rp(図 7)・CI(図 8)については測定した 3 症例中 2 例では内服後 1 時間程度で Rp 低下・Pp/Ps 低下・CI 上昇を認めたが、1 例では改善が得られず、これに伴い全体として有意な血行動態改善が得られていない結果であった。

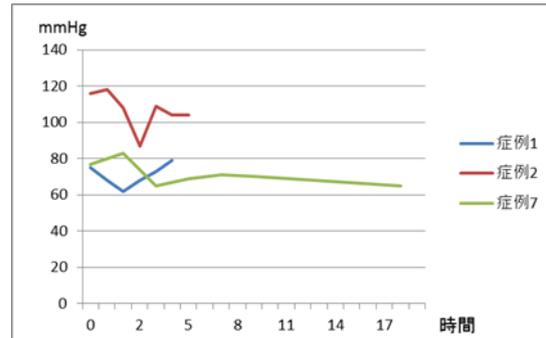


図3 収縮期肺動脈圧の経時変化

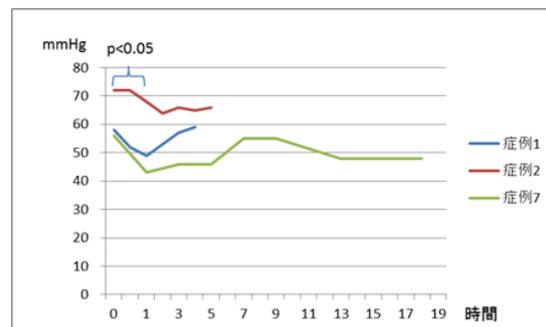


図4 平均肺動脈圧の経時変化

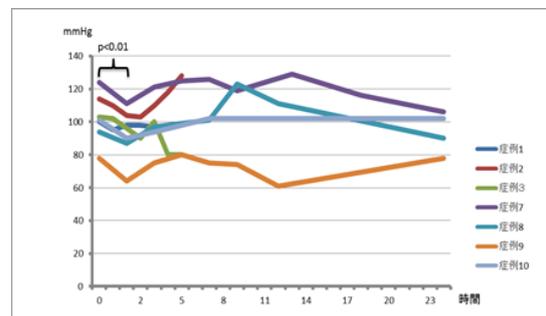


図5 収縮期血圧の経時変化

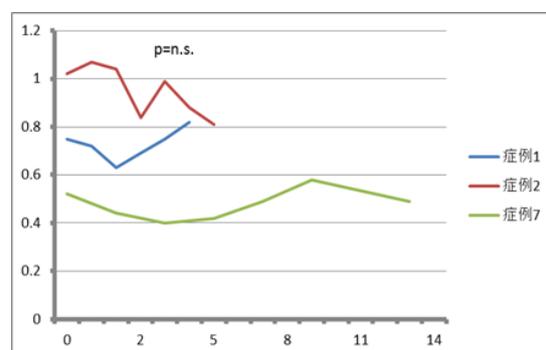


図6 Pp/Ps 経時変化

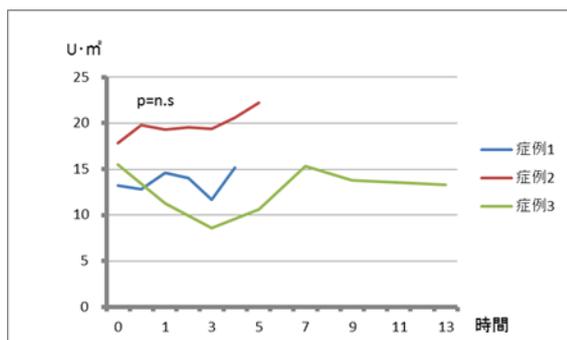


図7 Rp 経時変化

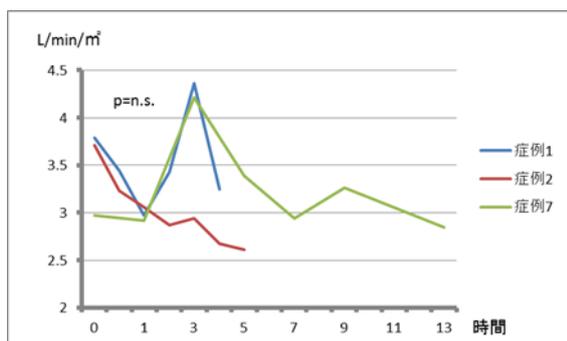


図8 CI 経時変化

IV. 考察

これまでに成人において報告されてきた Tad の薬物動態^{1),2)}は、40mg の Tad 投与後約 3 時間でピークを迎え、その後 72~120 時間をかけて緩やかに低下するとされている。その最高血中濃度の平均は 446 $\mu\text{g/L}$ と報告されている。昨年我々が測定した結果はばらつきが大きいものであったが、本年度の 5 例を解析に加えたところ、全体として成人の血中濃度に近い推移を示した。特に 6 歳の症例 10 ではほぼ成人同様の血中濃度推移であり、1mg/kg という投与量の設定で成人同様の血中濃度を得られる可能性が示唆された。

また今回の検討では 1 歳未満の乳児の心臓外科手術後早期の肺高血圧残存例(症例 8・9)においても血中濃度を測定したが、ピークの血中濃度が 1000ng/ml を超える値であった。乳児という年齢が影響しているのか、心臓外科手術後早期というコンディションが影響しているのかは、今回は検討できていないが、年少児及び心臓外科手術後の患者における投与には注意が必要であろうと考えられた。これは以前に糸井らがシルデナフィルにおいて同様に開心術後の乳児例で血中濃度が症例により大きく異なることを報告³⁾しており、我々の検討でも同様で

あった可能性が考えられる。

また Tad 内服後の血行動態変化は既報¹²⁾では投与後 90-120 分でピークを迎える。Hossein ら⁴⁾は無治療の PAH 症例への投与で、平均肺動脈圧-18%、PVR -27%と大幅な改善を報じたが、今回の 3 症例では内服後 1 時間の平均肺動脈圧で有意差を持って -14%(-8.6mmHg)の低下を認めた。Rp では 1 例が若干上昇した影響から有意な改善には至らなかった。しかしこれらの症例のうち 2 例(症例 1・2)は既に他剤(ベラプロストナトリウム)による治療が既に数年行われている状況での評価のため、効果が乏しかった可能性が考えられる。実際無治療の状況で血行動態の評価が可能であった症例 7 では内服後 3 時間で平均肺動脈圧 13mmHg(-18%)、収縮期肺動脈圧 -12mmHg(-15%)、Rp -6.95 $\text{U} \cdot \text{m}^2$ (-44%)、CI +1.24 $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ (+29%)と顕著な血行動態の改善を示していた。

一方で、投与後 1 時間で平均 9mmHg(8.9%)の収縮期血圧の有意な低下が認められた。本剤の血管拡張効果を示すものと考えられるが、低血圧の患児や年少児における本剤の導入時には、内服後 1 時間程度の血圧のモニタリングが望ましいと考えられた。

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

V. 結論

10 例の小児患者において Tad 内服後の薬物血中濃度を測定し、うち 3 例で急性期の血行動態変化について検討を実施した。薬物血中濃度は今回の症例を増やした検討では 1mg/kg の投与で成人における血中濃度推移に似通った結果が得られたが、心臓外科手術後早期の乳児例ではピークが高い傾向が認められた。

血行動態変化は既報とほぼ同様の投与後 60~120 分で収縮期肺血動脈圧・平均肺動脈圧の低下が認められたが、3 例のみでは有意な血行動態変化は確認出来なかった。未治療の 1 例では顕著な血行動態の改善が確認された。

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

VI. 協力研究者

岩朝 徹・国立循環器病研究センター小児循環器科・専門修練医

小野 晋・国立循環器病研究センター小児循環器科・レジデント

松岡 道生・国立循環器病研究センター小児循環器科・レジデント

安田 謙二・国立循環器病研究センター小児循環器科・医師

大内 秀雄・国立循環器病研究センター小児循環器科・医長

梶野 浩樹・旭川医科大学小児科学教室・講師

VII. 参考文献

- 1) アドシルカ錠 20mg インタビューフォーム 日本新薬株式会社 医薬品情報ホームページ
http://www.nippon-shinyaku.co.jp/official/medicine/product/interview_adcirca.pdf
(2012.4.3 改訂)
- 2) Forgue TS, Phillips DL, Bedding AW, et al. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics Br J Clin Pharmacol 2006; 63(1): 24-35
- 3) 糸井 利幸, 岡 達二郎, 山岸 正明心臓手術後乳児に対する Sildenafil(0.5mg/kg)単回投与の血中濃度変化 第38回日本小児臨床薬理学会 プログラム・抄録集 57p
- 4) Hossein AG, Robert V, Frank R, et al. Differences in Hemodynamic and Oxygenation Responses to Three Different Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension A Randomized Prospective Study JACC 2004; 44(7): 1488-1496

心不全に対するレスベラトロールの効果に関する研究

国立循環器病研究センター心臓血管内科・部長
安 齊 俊 久

I. 緒 言

フランス人は、高脂肪・高カロリーの食事を多く摂取するにも関わらず、心臓病の有病率が低く、ヨーロッパ人の中で平均寿命が最も長いといわれている。これを「フレンチ・パラドックス」と呼ぶが、この要因に、世界で赤ワインの一人当たりの消費量が最も多いことが関係している可能性が指摘されている。赤ワインのもととなるブドウの皮には、ポリフェノールの一種であるレスベラトロール (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene) が多く含まれており、その抗酸化作用などが動脈硬化の予防に役立っている可能性が考えられている。レスベラトロールは、抗酸化作用以外にも、抗炎症作用、血管新生抑制作用、抗腫瘍作用などさまざまな生理活性を有することが知られている。さらに最近では、レスベラトロールが、SIRT1 (silent information regulator two ortholog 1) を活性化し、抗加齢作用をもたらす可能性が明らかにされている¹⁾。我々は、塩化カルシウム刺激によるマウス腹部大動脈瘤 (Abdominal Aortic Aneurysm: AAA) モデルにおいて、レスベラトロールが AAA の形成を抑制することを最近明らかにした²⁾。本研究では、強力な抗酸化作用、抗炎症作用を有し、長寿遺伝子 SIRT1 を活性化させることが知られているポリフェノールの一種、レスベラトロールの心不全に及ぼす効果について検討した。

II. 対象・方法

1) 心不全モデルの作成

野生型マウスに対してケタミン・キシラジン麻酔下に気管内挿管後、大動脈弓部を縮窄し、大動脈縮窄 (TAC) モデルを作成した。縮窄以外の全処置を行う群を Sham 群とした。Sham 手術後に PBS を投与する群 (Sham/CON, n = 4)、TAC 手術後に PBS のみを 4 週間、経口投与する群 (TAC/CON, n

= 4)、TAC 手術後にレスベラトロール 100 mg/kg/day を PBS に溶解して 4 週間、経口投与する群 (TAC/RSVT, n = 4) の 3 群を作成した。

2) 生命予後の評価

手術後 4 週間にわたり生命予後を観察し、カプランマイヤー曲線により 3 群間で比較する。

3) 左室機能の評価

術後 28 日目に、心拍数、心エコーによる左室機能 (左室拡張末期径、収縮末期径及び短縮率) の評価を行った。

4) 心臓の摘出と組織固定

静脈血採血、左室機能、血行動態測定後、心臓を摘出し、重量を測定する。一部の切片は組織学的検討用に 10%ホルマリンにて固定し、残りは OCT コンパウンドに包埋後、液体窒素にて急速凍結し、-80°C に保存した。

5) 心筋線維化の定量化

Masson-Trichrome 染色により、心筋の血管周囲ならびに間質における線維化を評価した。

III. 結 果

1) 生命予後

術後、各群に振り分けた後の死亡率に有意差は認められなかったが、生存曲線による検討にはさらなる検討が必要と考えられた。

2) 左室機能の評価

心拍数に 3 群間で差は認められなかった。

左室拡張末期径 (LVEDD)、収縮末期径 (LVESD) は TAC/CON 群において、Sham/CON 群に比べ有意に増大し、短縮率 (FS) は有意に低下した。TAC/RSVT 群では、TAC/CON 群に比べ、LVEDD、LVESD は有意に低下し、FS は有意に増加した (表 1)。レスベラトロールによる圧負荷不全心に対する心機能改善効果が認められた。

表 1 左室機能 (心臓超音波による測定)

	Sham/CON	TAC/CON	TAC/RSVT
HR (bpm)	460 ± 22	474 ± 25	470 ± 24
LVEDD (mm)	2.90 ± 0.03	3.42 ± 0.13*	3.08 ± 0.15 †
LVESD (mm)	1.30 ± 0.04	1.95 ± 0.10*	1.63 ± 0.13 †
FS (%)	55.0 ± 0.8	43.0 ± 1.7*	47 ± 0.10 †

*: p<0.05 vs. Sham/CON, †: p<0.05 vs. TAC/CON

3) 心筋線維化の評価

術後 28 日目に TAC/CON 群では、Sham/CON 群と比較し、著明な心筋間質の線維化を認めた。TAC/RSVT 群では、線維化の改善が認められた。現時点では標本数が少なく、定量化による評価には今後のさらなる検討を要する。

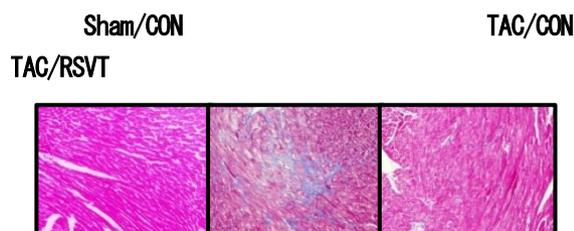


図 1 心筋線維化 (Masson-Trichrome 染色)

TAC/CON では、Sham/CON に比較し、心筋間質の著明な線維化を認めるが、レスベラトロール投与群 (TAC/RSVT) では線維化の抑制が認められる。

IV. 考察

Preliminary な段階ではあるが、レスベラトロールにより、圧負荷心不全モデルにおける心機能低下、心筋線維化が改善される可能性が示唆された。

酸化ストレス、炎症は、心筋梗塞後左室リモデリングや圧負荷心不全、あるいは糖尿病性心筋症の病態においても重要な働きをしていることが、近年明らかにされている。レスベラトロールは、活性酸素種の除去だけでなく、炎症細胞による活性酸素種の産生抑制、NADPH オキシダーゼ活性の抑制、内因性の抗酸化物質である Nrf2 (nuclear factor-E2-related factor-2) の産生促進など、多くの機序を介して抗酸化作用をもたらすことが知られている。また、レスベラトロールは、虚血再灌流傷害を抑制する可能性が考えられており、ラットの摘

出灌流心を用いた実験では、レスベラトロールによってフリーラジカルが除去され、梗塞サイズが縮小される効果が示されている³⁾。心不全に対する効果に関しては、これまで報告されておらず、本研究で得られた preliminary なデータは、心不全に対する新たな治療法を考える上での重要な知見と考えられる。

V. 結論

強力な抗酸化作用を有するレスベラトロールは圧負荷心不全における左室機能低下、心筋線維化に対して保護的に働く可能性が示唆された。詳細な作用機序に関しては、今後の検討により明らかにされることが期待される。

VI. 研究協力者

神崎 秀明・国立循環器病研究センター・医長
長谷川 拓也・国立循環器病研究センター・医師
大原 貴裕・国立循環器病研究センター・医師
高濱 博幸・国立循環器病研究センター・医師
天木 誠・国立循環器病研究センター・医師
舟田 晃・国立循環器病研究センター・医師

VII. 参考文献

- 1) 安齊俊久: 心血管疾患治療への応用. レスベラトロールの基礎と応用. 東京: シーエムシー出版; 2012. p.222-230
- 2) Kaneko H, Anzai T, et al.: Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *Atherosclerosis* 2011 ; 217 : 350-357
- 3) Sato M, Maulik G, et al.: Myocardial protection by protykin, a novel extract of trans-resveratrol and emodin. *Free Radic Res* 2000 ; 32 : 135-144
- 4) Nagai T, Anzai T, et al.: C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension* 2011 ; 57 : 208-215

PCI 後の上部消化管出血ならびに潰瘍に 対する発症抑制に関する研究

社会保険小倉記念病院循環器内科・主任部長

横井 宏佳

I. 緒言

低用量アスピリンなどの抗血栓薬は原疾患である心筋梗塞や狭心症の再発予防、ステント内血栓症の予防に有効とされており、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行患者には、必須の薬剤とされている。特に Drug Eluting Stent（DES）では、遅発性ステント内血栓症の予防のため、本剤の長期にわたる服用が必要となる。

一方、アスピリンは低用量であっても胃・十二指腸潰瘍を発症し、しばしば消化管出血など重篤な有害事象を引き起こすことが報告されている¹⁾。PCI 施行患者には高齢者が多く、アスピリン潰瘍リスクのひとつとされており、クロピドグレル等の抗血栓薬の併用によりさらに消化管出血リスクが上昇することも報告されている^{2),3)}。PCI 施行患者が出血性潰瘍を合併した場合、アスピリンの内服を中断せざるを得ないケースも散見されるが、抗血栓薬の中止はステント内血栓症のリスクを伴う為、潰瘍の治療あるいは発症予防を念頭にいた治療戦略が極めて重要となる。

海外ではアスピリン服用中での潰瘍発症頻度に関する疫学研究⁴⁾や予防に関する介入試験^{5),6)}が報告されているが、日本人を対象とした前向き試験はほとんどない。特に、PCI 施行患者を対象とした検討は皆無に等しい。

2007 年の EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第 2 版（改訂版）⁷⁾では、Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)/アスピリン潰瘍の予防の診療指針において、高用量の H₂ 受容体拮抗薬、プロスタグランジン製剤、あるいはプロトンポンプ阻害薬が有効である、と記載されている。欧

米では、プロトンポンプ阻害薬は、NSAIDs の継続投与下においても、プロスタグランジン製剤と同等以上の有効性が報告されている。また、最近では、ランソプラゾールは、NSAIDs の長期間投与中に誘発される上部消化管潰瘍の再発を抑制している⁸⁾。

そこで、低用量アスピリンを長期服用する PCI 施行患者に対して、ガイドラインで推奨し、かつ我が国において汎用されているプロトンポンプ阻害薬と H₂ 受容体拮抗薬の 2 剤を用いて、消化性潰瘍の抑制効果を比較検討し、日常臨床への応用を試みることにした。

II. 対象・方法

研究対象

狭心症あるいは陈旧性心筋梗塞の治療として PCI 施行を必要とする、試験開始時 20~85 歳の外来通院が可能な患者とした。

なお、開始時の内視鏡検査において上部消化管障害（出血性潰瘍、出血性びらん、部位不明の上部消化管出血、胃・十二指腸潰瘍）の患者は除外した。観察期の上部消化管内視鏡検査で癒痕期が確認された症例は、潰瘍の既往歴ありとして採用した。その他、癌を有する症例（悪性腫瘍）、食道・胃・十二指腸に対し外科的切除後の症例も除外した。

倫理的配慮

研究実施計画書および同意書等は、あらかじめ施設の臨床試験審査委員会の承認を得た。

本研究の参加について、患者の完全な自由意思による同意を得るものとした。

研究デザイン

無作為割り付け、2 群間比較、オープン試験である。コンピュータによるランダム化を行い、Lansoprazole 群 (L 群) と Famotidine 群 (F 群) に割り付けた。割付因子は、(1)年齢 (<65 歳、65 歳 ≤) (2)性別 (男性、女性) (3) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染の有無、および (4) 初回内視鏡観察時に癒痕期の潰瘍の有無とした。

試験薬投与量および投与方法

〈L 群〉 ランソプラゾール 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与した。

〈F 群〉 ファモチジンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。

検査項目と実施スケジュール

アスピリンなどの服用が継続および初回導入の患者を対象とした。カテーテル検査の同意取得後、PCI 施行に先立ちアスピリンなどの投与を開始した。内視鏡検査は、最長 7 日間のアスピリンなどの投与下に実施することとした。試験参加に同意を得た後に、上部消化管内視鏡検査、尿素呼気試験 (*H. pylori*)、血液・尿検査を実施し、これらの結果をもとに、コンピュータによる無作為割り付けを行い、L 群あるいは F 群のいずれかに組み入れた。さらに、6 ヶ月後に上部内視鏡検査、血液・尿検査を実施した (図 1)。

	試験開始時	6 ヶ月後
アスピリン投与	●	
試験薬の投与	●	
内視鏡検査	●	●
<i>H. pylori</i> 検査 (尿素呼気試験)	●	
上部消化管症状	●	●
血液・尿検査	●	●
有害事象・自覚症状	●	

図 1 検査項目・観察項目・観察期間

潰瘍は最大径 5mm 以上の白苔を有する粘膜欠損とし、びらんは最大径 5mm 未満の白苔を有する粘膜病変と定義した。胃炎の分類については、改訂版シドニーシステムの内視鏡的分類を用いる。⁹⁾

試験開始時に割り付けられたランソプラゾールおよびファモチジン以外の抗潰瘍薬は可能な限り併

用しないこととした。

アスピリンなどの抗血小板薬、ランソプラゾールおよびファモチジンの服薬コンプライアンスは、患者の自己申告により評価した。

評価項目

主要評価項目

(1) 有効性：試験開始 6 ヶ月後の上部消化管障害
胃・十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血を評価病変とする。

(2) 安全性：全ての有害事象

ICHE2A ガイドラインに従い、重篤な有害事象を規定した¹⁰⁾。(ICHE2A ガイドライン(平成 7 年 3 月 20 日つき薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知)。

副次評価項目

(1) 有効性：潰瘍既往歴を有する患者における潰瘍、上部消化管出血の発症

65 歳以上の高齢者における潰瘍、上部消化管出血の発症

(2) *H. pylori* 感染有無別の潰瘍発症率

(3) 試験開始 6 ヶ月後の上部消化管症状の改善率

目標症例数

H2 受容体拮抗薬のファモチジンの NSAID 潰瘍予防効果は、40 mg/day 群では 13%、80 mg/day 群では 8%、プラセボ群では 20%であった⁵⁾。

一方、アスピリン内服中にランソプラゾールを併用した場合のアスピリン潰瘍再発率は、プラセボ群で 14.8%、L 群で 1.6%と有意に低下する報告がある⁶⁾。また、消化性潰瘍の維持療法としては、ランソプラゾール 30 mg/day 群と 15 mg/day 群では潰瘍の再発率に差がなかった¹¹⁾。ランソプラゾール 15 mg/day の継続投与は、本邦においても安全性が確立されており、本試験ではアスピリン潰瘍の予防効果を検討するため、ランソプラゾール 15 mg/day とした。ファモチジンは本邦で繁用されている 20mg/day (通常量) とした。ファモチジン 20 mg/day 群ではプラセボ群より 30%の相対リスクの軽減が期待できると予想し、症例数の設定は、潰瘍の発生率をファモチジン 20 mg/day 群で 10%と設定した。ランソプラゾール 15 mg/day 群ではファモチジン 20 mg/day 群と比較し 80%の相対リスクの減少を予測した。その結果、1 群 140 例、合計 280 例と算出し、脱落例

を30%見込み1群180例、合計360例とした。

統計解析

統計解析は、R 2.13.2 (R Foundation for Statistical Computing, Department of Statistics and Mathematics Wirtschafts Universitat, Vienna, Austria)を用いて行った。患者背景因子の両群間の比較は、t-test または Fischer's exact test に評価した。すべての分析において $p < 0.05$ を有意水準とした。値は平均値±標準偏差煮て表記した。

III. 結果

登録症例数

社会保険小倉記念病院 循環器内科において、2008年10月1日～2011年2月28日の2年4カ月の登録症例数は117例(L群59例、F群58例)であった。

中間解析実施と研究の終了

2011年4月20日に中間解析を実施した。

集積された試験開始時と6か月時の内視鏡所見は、エンドポイント評価委員会による判定の標準化と検証に供した。本判定結果について、一次判定者の消化器系参加医師との間に相違が生じた場合は、フィードバックを実施し判定結果を固定した。L群およびF群のいずれにおいても、主要評価項目の“6ヵ月後の上部消化管障害(胃・十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血)は認められなかった。

従って、安全性評価委員会は、登録期間2年4か月で117例の登録数にとどまったこと、および主要評価項目の内視鏡所見による上部消化管障害は全く見られなかったことから、被験者に対する倫理的配慮から本研究は終了することとした。

有効性解析対象集団

試験開始時の内視鏡検査によって検出された胃潰瘍2例、胃癌1例、大腸がん1例の計4例は、除外基準に抵触のため除外した。さらに、6ヶ月未満に内視鏡検査を実施の1例も除外した。

6ヶ月までの研究期間中に脱落した症例は9例であった(急性心筋梗塞による死亡1例、死亡(原因不明)、胃癌発現1例、原疾患の治療1例、下肢閉塞性動脈硬化症1例、試験薬3か月目に中止1例、および転院3例)。

その結果、本研究の解析対象症例数は、L群42例、F群44例となった。

患者背景 (表1)

L群およびF群のいずれにおいても、対象疾患は狭心症が90%前後を占めた。癒痕期潰瘍保有率は、L群14.3%、F群22.7% ($p=0.4090$)、*H. pylori*抗体陽性率は、L群50.0%、F群47.7% ($p=1.0000$)と、上部消化管系の危険因子については、両群間に統計学的有意差は見られなかった。

高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの罹患率も統計学的有意差は認められなかった。性別、年齢、身長、嗜好、および臨床検査値においても、両群間に統計学的有意差は認められなかった。ただし、体重 ($p=0.0009$) および BMI ($p=0.0023$) は、統計学的有意差が認められた。

試験開始時併用薬使用状況は、表2に示した。降圧薬は、L群21例(50.0%)、F群20例(45.5%)であった。アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(ACEIと略)/アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARBと略)が最も多く、それぞれ15例(35.7%)、16例(36.4%)であった ($p=0.8292$)。狭心症/抗不整脈薬は、L群12例(28.6%)、F群16例(36.4%)であった ($p=0.4952$)。

潰瘍治療薬・粘膜保護薬は、L群6例(14.3%)、F群7例(15.9%)で使用されていた。

なお、いずれの薬剤群においても、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

退院時抗血小板薬の処方状況

PCI施行後、退院時の抗血栓薬の処方状況は、表3に示した。アスピリンは、L群33例(78.6%)、用量 $139.4\text{mg} \pm 49.6\text{mg}$ 、F群34例(77.3%)、用量 $141.2\text{mg} \pm 55.7\text{mg}$ であった。クロピドグレルは、両群とも27例に処方され、いずれも用量 $75\text{mg} \pm 0$ であった。

表 1 患者背景

L 群 : Lansoprazole 投与、F 群 : Famotidine 投与

	L 群 (n=42)	F 群 (n=44)	P
試験薬用量(mg/日)	15.5 ± 4.3	19.9 ± 2.3	
患者背景			
男性(%)	31 (73.8)	35 (79.5)	0.614
年齢(歳)	71.5 ± 8.1	70.2 ± 7.9	0.480
身長(cm)	157.8 ± 8.7	161.1 ± 8.2	0.093
体重(kg)	57.9 ± 8.8	65.7 ± 11.2	0.001
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 2.2	25.3 ± 3.6	0.002
原疾患			
狭心症(%)	38 (90.5)	39 (88.6)	1.000
陳旧性心筋梗塞(%)	1 (2.4)	4(9.1)	0.361
上部消化管			
癒痕期潰瘍(%)	6 (14.3)	10 (22.7)	0.409
<i>H.Pylori</i> 陽性(%)	21 (50.0)	21 (47.7)	1.000
嗜好			
喫煙(%)	5 (11.9)	2 (4.5)	0.260
飲酒(%)	5 (11.9)	4 (9.1)	0.736
合併症			
高血圧症(%)	13 (31.0)	13 (29.5)	1.000
糖尿病(%)	11 (26.2)	16 (36.4)	0.358
脂質異常症(%)	13 (31.0)	14 (31.8)	1.000
その他(%)	15 (35.7)	14 (31.8)	0.820

その内訳、抗血栓薬の併用状況を表 4 に示した。Lansoprazole 群では、アスピリンとクロピドグレルの併用が 54.8%(23/42)、アスピリンとチクロピジンの併用 19.0%(8/42)、クロピドグレル単独は 11.9%(5/42)であった。一方、F 群では、アスピリンとクロピドグレルの併用が 40.9%(18/44)、アスピリンとチクロピジンの併用 25.0%(18/44)、そしてクロピドグレル単独は 15.9%(11/44)であった。

表 2. 試験開始時の併用薬使用状況

L 群 : Lansoprazole 投与、F 群 : Famotidine 投与

	L 群 (n=42)	F 群 (n=44)	p
降圧薬	21 (50.0)	20 (45.5)	0.829
CCB ¹	10 (23.8)	10 (22.7)	1.000
ACE 阻害薬/ARB ²	15(35.7)	16(36.4)	1.000
利尿薬	3(7.1)	6(13.6)	0.485
その他	1(2.4)	1(2.3)	1.000
狭心症			
抗不整脈剤	12(28.6)	16(36.4)	0.495
硝酸薬	10(23.8)	11(25.0)	1.000
その他 ³	4(9.5)	9(20.5)	0.230
糖尿病治療薬	6 (14.3)	8(18.2)	0.772
SU 剤	5 (11.9)	6(13.6)	1.000
グリタゾン	2(4.8)	3(6.8)	1.000
その他 ⁴	3(7.1)	2(4.5)	0.673
脂質代謝治療薬	21(50.0)	22(50.0)	1.000
スタチン	49(45.2)	22(50.0)	0.673
その他 ⁵	5(11.9)	2(4.5)	0.260
潰瘍治療薬/ 粘膜保護薬	6(14.3)	7(15.9)	1.000
痛風治療薬	3(7.1)	5(11.4)	0.714
排尿障害/ 前立腺肥大治療薬	3(7.1)	2(4.5)	0.673
向精神薬	7(16.7)	3(6.8)	0.191
その他	10(23.8)	12(27.3)	0.807

内視鏡検査所見

上部消化管内視鏡検査における出血性病変癒痕期潰瘍の保有率および *H. pylori* 抗体陽性率は、L 群と F 群の間に統計学的有意差はなかった (表 1)。

PCI 施行 6 ヶ月後の内視鏡所見は、L 群および F 群のいずれにおいても、胃および十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血などの出血性病変は認められなかった。

表3 PCI 施行後 退院時の抗血小板薬処方状況

ASP:Aspirin, CLO: Clopidogrel, TIC: Ticlopidine

	L 群 (n=42)	F 群 (n=44)	P
ASP			
使用者(%)	33(78.6)	34(77.3)	1.000
用量(mg/日)	139.4 ± 49.6	141.2 ± 55.7	
CLO			
使用者(%)	27(64.3)	27(61.4)	0.826
用量(mg/日)	75 ± 0	75 ± 0	
TIC			
使用者(%)	10(23.8)	12(27.3)	0.877
用量(mg/日)	200 ± 0	168.2 ± 54.9	

表4. PCI 施行後退院時の抗血小板薬処方状況

ASP:Aspirin, CLO: Clopidogrel, TIC: Ticlopidine

	L 群 (n=42)	F 群 (n=44)
ASP alone (%)	3(7.1)	3(6.8)
ASP + CLO (%)	23(54.8)	18(40.9)
ASP + CLO + TIC (%)	0	1(2.3)
ASP + TIC (%)	8(19.0)	11(25.0)
CLO alone (%)	5(11.9)	7(15.9)
CLO+ TIC (%)	0	0
TIC alone (%)	1(2.3)	1(2.3)
Unknown (%)	2(4.8)	3(6.8)

表5 6ヶ月後の胃炎発症部位

L 群 : Lansoprazole 投与、F 群 : Famotidine 投与

胃炎分類 : 改訂版シドニーシステムの内視鏡的分類⁹⁾による

試験開始時 内視鏡所見	6ヶ月後内視鏡所見			
	健常	前庭部	体部	汎発性
L 群 (n=42)				
健常(n=5)	4	0	1	0
前庭部(n=8)	1	6	1	0
体部(n=1)	0	0	1	0
汎発性(n=28)	7	2	4	15
F 群(n=44)				
健常(n=8)	6	1	0	1
前庭部(n=11)	2	1	4	4
体部(n=5)	1	0	2	2
汎発性(n=20)	3	2	5	10

上部消化管内視鏡検査による胃炎所見

抗血小板薬服用中、6ヶ月間の潰瘍治療薬の併用は、発症部位によって相違はあるものの、治療効果を示す傾向が見られた(表5)。

表6 胃炎に対する潰瘍治療薬の効果

* McNemer 検定による

L 群 : Lansoprazole 投与、F 群 : Famotidine 投与

潰瘍治療薬	内視鏡検査所見			P*
	試験開始時	6ヶ月後		
		健常	胃炎あり	
L 群 (n=42)	健常(n=5)	4	1	0.046
	胃炎あり(n=37)	8	29	
F 群 (n=44)	健常 (n=8)	6	2	0.182
	胃炎あり (n=36)	6	30	

胃炎の保有率は、L 群は、試験開始時 88.0%(37/42) —>6ヶ月後 71.4%(30/44)と 16.6%(p=0.0455)の統計学的に有意の減少を示した。一方、F 群では、試験開始時 81.8%(36/44) —>6ヶ月後 72.7%(32/44)とわずか 9.1% (p=0.1824)の減少にすぎなかった。(表6)

有害事象

研究期間中に発現した有害事象は、L 群 3例(急性心筋梗塞による死亡、その他の死亡、および下肢末梢血管動脈硬化症)およびF 群 1例(胃癌)であった。

IV. 考察

本研究は、日常臨床野において、循環器内科と消化器内科の連携により実施された。

中間解析の結果に基づく早期研究終了について

本研究の登録開始から2年4か月後、集積登録数117例の2011年4月20日に中間解析を実施した。

解析に先立ち、エンドポイント判定委員会は、試験開始時および6ヶ月後の内視鏡所見について判定を実施した。その結果、L 群およびF 群のいずれにおいても、主要評価項目の“6ヶ月後の上部消化管障害(胃・十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血)は認められなかった。

従って、安全性評価委員会は、主要評価項目と規

定した内視鏡所見による上部消化管障害は全く見られなかったこと、登録期間2年4か月で117例の登録数にとどまったことから、被験者に対する倫理的配慮を鑑み本研究は終了することとした。

試験開始時内視鏡検査では、胃潰瘍2例、胃癌1例、および大腸がん1例が認められた(2.6%)。今日の高齢化社会においては、治療上の必然性を伴った内視鏡検査の実施は、消化器系癌検診の一つの意義を示唆した。

主要評価項目（胃および十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血など）について

解析対象の患者背景は、表1に示した。患者の平均年齢は、L群71.5歳、F群70.2歳であった。PCI施行後の抗血小板療法は、L群ではASP+CLO 54.8%、ASP+TIC 19.0%、F群ではそれぞれ40.9%と25.0%を占め、抗血小板剤2剤併用が70%前後であった。これらの併用療法は、ACCF/ACG/AHAによって推奨されている療法を遵守L群およびF群のいずれにおいても、胃および十二指腸における出血性びらん、潰瘍、出血性潰瘍、部位不明の上部消化管出血などの内視鏡所見は見られなかった。6か月後の内視鏡異常所見として胃炎が認められ、その保有率はL群では88.1%→69.0% (p=0.046)、F群は81.8%→68.2% (p=0.182)とL群において有意の治療効果が認められた。試験前潰瘍治療薬の使用状況は、L群14.3% vs F群15.9% (p=1.000)両群に有意差はない。上部消化管障害の危険因子である癒痕期潰瘍保有率と *H.pylori* 陽性率においても、それぞれ14.3% vs 22.7% (p=0.409)および50.0% vs 47.7% (p=1.000)と有意差は認められなかった。少なくともPCI施行後6か月以上の抗血小板2剤併用療法には、潰瘍治療薬の併用は、ACCF/ACG/AHA Expert consensus document を遵守しており¹²⁾、上部消化管障害を予防に有用であること示唆された^{13,14)}。

有害事象

L群とF群における、重篤な有害事象発生率は、それぞれ、7.1% (3/42) および 2.3% (1/44)、心血管系死亡率は2.4% (1/42)と0% (0/44)、そして、総死亡は4.8% (2/42)と0% (0/44)と、対象症例数が少ないものの両群間に大きな差が見られた。The Guthrie Health Off-Load Stent (GHOST)の結果では、

PCI 施行後、抗血小板薬 アスピリンとクロピドグレルの2剤にPPI併用群(751例)の総死亡率は2.8%、心筋梗塞発症率は3.2%と報告されている¹⁵⁾。しかしながら、本研究の総対象症例数が117例、PPI併用群のそれは42例と極端に少ないことから、PPI併用の安全性について明確な結論を導くことは困難である¹⁶⁾。

V. 結論

PPI 阻害剤のランソプラゾールは、PCI 施行後の低用量アスピリンやクロピドグレル投与患者に対して、胃炎の発症を抑制あるいは改善することが示唆された。

VI. 研究組織と研究参加医師

研究組織

研究総括責任医師：横井宏佳、吉田智治

安全性評価委員会：横井宏佳、領家 勉

エンドポイント評価委員会：吉田智治、沖田 極

研究参加医師

小倉記念病院 循環器内科

登坂淳、數野祥朗、牧原優、永島道雄、富間裕一朗、雨宮妃、福永真人、三浦史郎、土井尻達紀、渡部宏俊、榎本操一郎、徳田裕輔、岩渕成志

小倉記念病院 消化器内科

吉田智治、小田原満、浦山直樹、白石慶、藤本憲史、松本俊彦

VII. 参考文献

- 1) Feldman M, Cryer B, Mallat D, et.al. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandine synthesis during longterm/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1751-7.
- 2) Wolfw MM. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1888-99.
- 3) Hallias J, Dall M, Andries A, Anderson BS, Aalykke C, Hansen JM, Anderson M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population

- based case-control study. *BMJ*. 2006;333:726
- 4) Derry S, Loke YK. Role of gastrointestinal haemorrhage with long term of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-7.
 - 5) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1435-9.
 - 6) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et.al. Lansoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complication from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-8.
 - 7) EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版(改訂版), じほう, 2007.
 - 8) Sugano K, Kontani T, Katsuo S, et.al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012;47:540-52.
 - 9) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et.al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994.
 - 10) ICHE2Aガイドライン(平成7年3月20日つき薬審第227号厚生省薬務局審査課長通知)。
 - 11) Graham DY, Agrawal MN, Campbell DR, et.al. NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162:169-75.
 - 12) ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Updated of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Circulation*. 2010;122:2619-33.
 - 13) Yamane K, Kato Y, Tazaki J, et.al. Effects of PPIs and an H2 blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:559-69
 - 14) Burkard T, Kaiser CA, Brunner LA et.al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from BAKET trial. *J Intern Med*. 2012;271:257-63
 - 15) Harjai KJ, Shenoy C., Orshaw P et.al. Clinical Outcomes in patients with the concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention. An Analysis From the Guthrie Health Off-Load Stent (GHOST) Investigators. *Circ Cardiovascular Interv*. 2011 ; 4: 162 -170
 - 16) Douglas, IJ, Evans, SJW, Hingorani, AD, et.al. Clopidogrel and Interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012 ; 345: e4388 doi:10.1136/bmj.e4388

遠隔成績からみた術後冠動脈造影に基づいたバイパスグラフトの選択と使用法に関する日米多施設共同研究 —施設による成績の差の検討を中心に—

国立循環器病研究センター・副院長
小林 順二郎

I. 緒言

冠動脈バイパス術(CABG)は本邦においても著しく増加し、日本胸部外科学会の統計では 2002 年の CABG は単独手術で 21,000 例を越え、その手術成績も向上して、予定手術の手術死亡率は 1%を切るに至っている 1)。一方、ステントによる経皮的冠動脈インターベンション(PCI)ことに薬物溶出ステント(DES: drug eluting stent)の導入により、三枝病変に対しても無制限に PCI が行われるようになったため、2003 年より単独 CABG 数は減少に転じて、2010 年には 17,000 例と約 15%減少した。左主幹部病変と三枝病変患者において PCI と CABG を比較した前向き無作為比較試験 SYNTAX trial では 2)、遠隔死亡率や、MACE (Major Adverse Cardiac Event)発生率については CABG の成績がより良好であり、病変の複雑性を加味したガイドラインが出されている 3)。医療費に関しても短期的には CABG が高いが、PCI を繰り返して入院すると逆に PCI の費用が高くなる結果であり、DES 全盛時代においても CABG は冠動脈血行再建術の重要な手術手技であることに変わりはない。

CABG の安全性は向上しているが、近年の高齢患者の増加や腎不全や脳障害など合併症を有する患者の増加や人工心肺を使用しない CABG (OPCAB) など手術方法も従来と変化し、外科治療の詳細な部分、特に、個々の患者に対するバイパス・グラフトの選択と使用法に関するエビデンスは十分とはいえない。本邦では、CABG 中の OPCAB の割合が 60%以上と高く 1)、また、動脈グラフトの使用頻度が高いなど、欧米と比較し、体格差や重症度などの違いも含め独特の傾向があるとされている。本研究は、本邦での CABG の早期成績を集計し、バイパス・グラフトの選択と使用法と術後カテーテル検査造影

検査結果および遠隔成績を統計解析することで有効性の高いグラフトの選択及び使用方法を確立するものである。

II. 対象・方法

2002 年から 2005 年の 4 年間で本邦の 12 施設に於いて施行した CABG3532 例の術後早期の冠動脈造影、バイパス・グラフト造影を検討した。また早期成績とグラフト閉塞との関係も検討した。バイパス・グラフトが冠動脈からのみ造影される場合は閉塞と定義した。吻合部のクオリティーは Fitzgibbon ら 4)の定義に従った。血流競合あるいはストリング・サインは狭窄と定義した。術者は、人工心肺の使用の有無に関しては、自由に選択できるものとし、CABG の術式、術前後の管理、グラフトの選択、心筋保護液と注入方法はこの研究で規定しないものとした。統計は、SPSS15.0 を使用した。数値は平均±標準偏差あるいは%で示した。連続する数値は student T 検定、2 元表の比較は Fischer' s Exact 検定で比較した。多変量解析は、単変量比較で $p<0.01$ の因子を含めた。Stepwise regression analysis を行って危険因子を同定した。統計学的有意差は $p<0.05$ とした。

III. 結果

手術時年齢は平均 65.6 ± 10.1 歳であり、OPCAB が 3015 例(85%)であった。平均のグラフト本数は 2.4 ± 0.6 (OPCAB: 2.4 ± 0.6 , 通常の CABG: 2.3 ± 0.7 , $p=0.35$)であった。平均の末梢吻合数は、 3.4 ± 1.2 箇所、OPCAB 3.4 ± 1.2 , 通常の CABG 3.2 ± 1.2 であり有意 ($p<0.001$)に、OPCAB での末梢吻合が多かった (図 1)。平均動脈バイパス吻合数は 2.9 ± 2.1 であった。また、吻合部位は、OPCAB と

通常の CABG で差を認めなかった。吻合数から見たグラフト材料は左内胸動脈(LITA) 36%, 右内胸動脈(RITA) 18%, 胃大網動脈(GEA) 10%, 橈骨動脈(RA) 19%, 大伏在静脈(SVG) 17%であった。

LITA と SVG のみによる CABG が 30%であった。LITA と RITA の使用は 45% の患者で行われた。2 本以上の動脈グラフトの使用は 84%の患者で行われた。動脈グラフトのみによる CABG は 67%の患者で行われた。グラフトの使用法は 49%が in-situ graft、39%が composite graft で、12%が aorto-coronary バイパスであった。

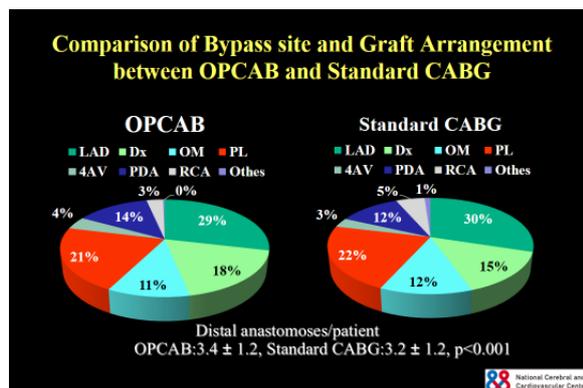


図1. 手術方法別の吻合部位とバイパス本数

グラフト吻合部閉塞率は OPCAB で 3.1% (319/10319)、通常の CABG で 2.9% (46/1638)で、両者の間に差を認めなかった(図2)。グラフト吻合部狭窄 (Fitzgibbon B) 率は OPCAB で 1.7% (174/10319)、通常の CABG で 3.1% (51/1638)で、両者の間に有意差(p=0.047)を認めた。グラフト材料別の吻合部閉塞率は、LITA 2.1%, RITA 1.9%, RA 3.3%, SVG 6.3%, GEA 4.2%であった。297 例で少なくとも 1 箇所バイパス閉塞を認めた。

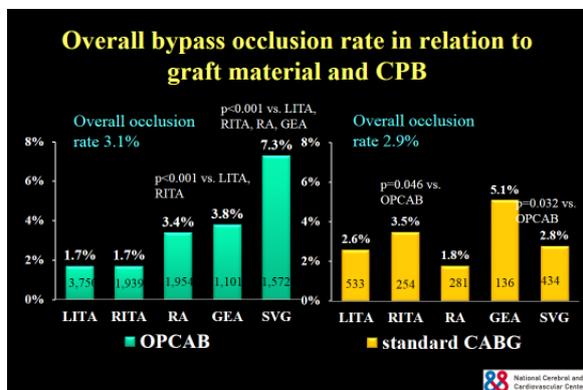


図2. 手術方法及びグラフト材料別の閉塞率

施設別のグラフト本数と症例数の関係を図3に示

した。症例数とグラフト本数に有意の相関関係はなかったが、平均グラフト本数は最少で 2.6、最大で 4.1 であった。

施設ごとの症例数と閉塞率を図4に示した。症例数とグラフト閉塞率に有意な相関関係を認めなかったが、閉塞率は最少 0%、最大 6.8%と大きなばらつきを認めた。症例数が 200 例以下でも閉塞率 3%以下の施設が 3 施設あった。

施設別のグラフト本数とグラフト閉塞率の関係を図5に示した。グラフト本数と閉塞率の間に有意の相関関係を認めなかった。

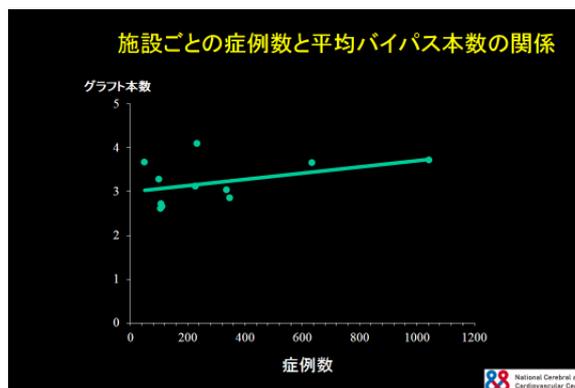


図3. 施設ごとの症例数と平均バイパス本数の関係

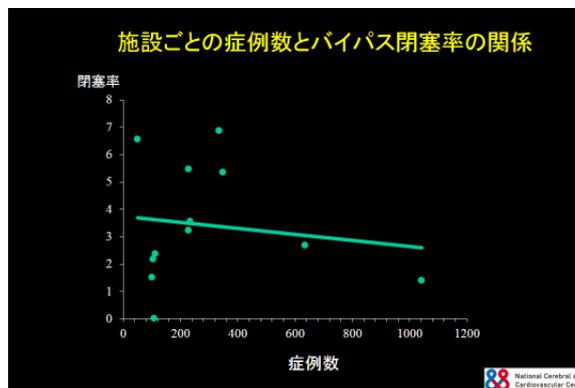


図4. 施設ごとの症例数とバイパス閉塞率の関係

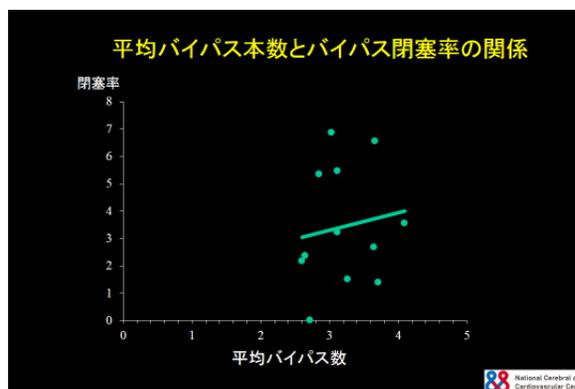


図5. 平均バイパス本数とバイパス閉塞率の関係

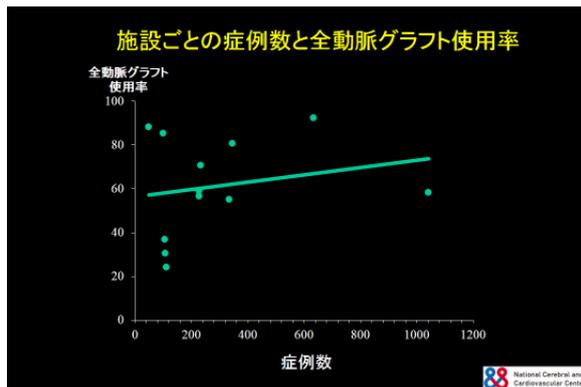


図6. 施設ごとの症例数と全動脈グラフト使用率

施設別の症例数と全動脈グラフト使用率の関係を図6に示した。症例数と全動脈グラフト使用率の間に有意の相関関係を認めなかった。症例数200例以下の5施設のうち3施設で全動脈グラフト使用率が40%以下であったのに対し、症例数200例以上の施設では、全動脈グラフト使用率が50%以上であった。

IV. 考察

1998年頃より、多枝病変に対する胸骨正中切開下のOPCABが行われるようになった5)~7)。一般的なOPCABの適応は、慢性閉塞性肺疾患・脳血管病変・慢性腎不全・上行大動脈石灰化・高齢者・坦癌患者等であるが、本邦におけるOPCABの頻度は、漸次増加して2004年以後60%を越え1)、OPCABが日常的に行われるようになったと考えられる。このOPCABの頻度は、米国における20%、ドイツにおける5%と比べて著しく高い。

様々な無作為比較試験によれば、OPCABは心房細動の減少・輸血の減少・強心剤使用の減少・呼吸器感染の減少・挿管時間短縮・ICU滞在日数の短縮・病院滞在日数の減少に貢献していた8)。しかしながら、30日以内の手術死亡率・周術期心筋梗塞・脳梗塞・腎不全・IABP使用・創感染・再開胸止血術・再interventionに関してはOPCABと通常のCABGで差がなかった。

一方、グラフトの開存性については、OPCABではSVGの開存性やLITA-LAD吻合の質が通常のCABGに比べて劣り、このため遠隔予後がOPCABで通常のCABGより不良であったといった結果も出ている9)。

今回の検討でも、OPCABは通常のCABGと同様にバイパスを心臓側壁や後下面に吻合可能であり、平均バイパス本数も少なくなることはなかった。一

方、RITAは通常のCABGで閉塞率がOPCABよりも高くなっていった。この原因は不明であるが、施設によるRITAの使用方法やOPCAB割合が異なることによるものかもしれない。SVGのバイパス閉塞率は、他の動脈グラフトと比較して有意に高く、OPCABにおいては、通常のCABGの3倍以上の閉塞率を示した。これは、単にOPCABの手術手技が難しいことでは説明できず、OPCAB術後に過凝固状態に陥るため、静脈グラフトが閉塞しやすくなるからであると考えられる10)。

今回、施設ごとの症例数、バイパス吻合数、バイパス閉塞率、全動脈グラフトによるCABGの割合を検討した。施設ごとの患者背景は不明であるが、最大と最少のバイパス吻合箇所が1.5も異なることは興味深い。我々のOPCABと通常のCABGの無作為比較試験11)での平均バイパス本数が3.5であり、吻合可能な冠動脈の枝を各施設がどのように考えているかは、年間手術例数と関係しないということが明らかとなった。

グラフト閉塞率も手術症例数と相関関係はなかった。欧米では、手術死亡率と手術症例数とに負の相関関係があると報告されているが12)、本邦では年間50例以上の施設では手術成績も良好であり13)、グラフトの閉塞を起こす機序は、手術手技と関わりが無いことが示唆される。また、バイパス本数と閉塞率との間にも関係性を認められないことから、細い冠動脈に吻合を試みて閉塞を起こすのではなく、狭窄の軽い冠動脈にあえて吻合を行うことなどが影響している可能性も考えられる14)。

近年LITAに加えて、In situ graftとしてRITAやGEA、さらにfree graftとしてのRA、下腹壁動脈等が使用されるようになっている。日本冠動脈外科学会の2011年統計では、グラフト材料として、LITA 36%、RITA 13%、GEA 4%、RA 6%、SVG 41%の割合で使用され、動脈グラフトが59%使用されている。日本胸部外科学会の2010年度の統計では、動脈グラフトのみのCABGは全体で24%、OPCABでは31%とさらに高い1)。SVGの10年開存率は60%程度であり、その45%程度には重度の動脈硬化を認め、動脈グラフトより、長期開存率が不良である14)。LADへの血行再建にはLITAを第一選択とするべきであるとする強いエビデンスがある。LITAが術後早期、遠隔期共に開存性に優れ、長期生存率を向上させることが明らかにされている15)。例え80歳以上の高齢者においても、LADにはLITAを

吻合することで手術成績が良好になる 16)。さらに RITA を使用することで、長期予後が改善することも証明されている 17), 18)。症例数が 200 例以上の施設では、全動脈グラフト使用率が 50%以上であり、積極的な動脈グラフトの使用がうかがえる。

V. 結論

1. OPCAB は通常の CABG と同様にバイパス吻合可能であり、平均バイパス本数も少なくなることはなかった。
2. SVG のバイパス閉塞率は、他の動脈グラフトと比較して有意に高く、OPCAB においては、通常の CABG の 3 倍以上の閉塞率を示した。
3. 施設ごとの症例数とバイパス本数、バイパス閉塞率に相関関係はなかった。バイパス本数と閉塞率にも相関を認めなかった。

VI. 研究協力者

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

VII. 参考文献

- 1) Kuwano H, Amano J, Yokomise H, et al: Thoracic and cardiovascular surgery. annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60: 680-708
- 2) Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al: Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J 2011; 32: 2125-2134
- 3) 2011 ACCF/ AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: e652-e735
- 4) FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP: Coronary bypass graft fate: angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 773-8
- 5) Cartier R, Brann S, Dagenais F, et al: Systematic off-pump coronary artery revascularization in multivessel disease: experience of three hundred cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:221-229
- 6) Zenati M, Cohen HA, Griffith BP: Alternative approach to multivessel coronary disease with integrated coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:439-446
- 7) Arom FV, Flavin TF, Emery RW, et al: Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 69:704-710
- 8) Chen DC, Bainbridge D, Martin JE, et al: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. Anesthesiology 2005; 102: 188-203
- 9) Shruyer AL, Grover FL, Hattler B, et al: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2009; 361: 1827-1837
- 10) Kurlansky PA: Is there a hypercoagulable state after off-pump coronary artery bypass surgery? What do we know and what can we do? J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:

- 11) Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al: Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; 112 (suppl I): I-338-343
- 12) Shahian DM, O'Brien SM, Normand ST, et al: Association of hospital coronary artery bypass volume with processes of care, mortality, morbidity, and the Society of Thoracic Surgeons composite quality score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 273-282
- 13) Miyata H, Motomura N, Ueda Y, et al: Effect of procedural volume on outcome of coronary artery bypass graft surgery in Japan: Implication toward public reporting and minimal volume standard. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1306-12
- 14) Kobayashi J: Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; 73: 1178-1183
- 15) Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al: Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-58
- 16) Kurlansky PA, Williams DB, Traad EA, et al: Arterial grafting results in reduced operative mortality and enhanced long-term quality of life in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 418-427
- 17) Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, et al: Bilateral internal thoracic artery may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998; 98(suppl II): II-1-6
- 18) Endo M, Tomizawa Y, Nishida H: Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation*. 2003; 108: 1343-9

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

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

国立循環器病研究センター脳神経外科・部長
飯原 弘二

I. 緒言

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

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

II. 対象・方法

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

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

後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月時点で、¹²³I-iodoamphetamine (IMP) SPECT による安静時脳血流量および Diamox 負荷による脳循環予備能の評価を行う。また登録時、治療後 12 ヶ月、24 ヶ月時点で IMZ SPECT による IMZ 結合能の評価を行い、脳血流との関連、脳虚血発作の再発率および高次脳機能障害に与える影響を評価する。

III. 結果

JET study group を中心とした全国 25 施設から、最終的に 46 例の症例登録があった。39 例が JET study 登録基準に合致する症例であり、バイパス手術が施行され、7 例が JET-2 study 登録基準に合致し、内科治療にて経過観察を施行している。IMP SPECT による脳血流評価および IMZ 結合能の測定は、研究事務局で Raw data を回収して、国立循環器病研究センター研究所の飯田らと協力して解析を行っている。46 例に関して、2 年間の経過観察期間は平成 24 年 3 月 31 日をもって終了し、最終データの収集をおこなった。平成 25 年 3 月 31 日現在、2 年後の MRI については 93.4%、SPECT については 95.6% でデータ収集可能であった。中間解析において、バイパス手術群において、IMZ 結合能で示される神経細胞密度が術前に保たれている例では、低下している例と比較して、経過観察中における安静時脳血流量および脳循環予備能の改善が優れていた傾向がみられた。また、バイパス群では IMZ 結合能が術後に改善傾向を認める症例も存在した。今後最終解析をおこなうべく、IMP SPECT および IMZ SPECT、頭部 MRI において ROI 設定をおこない解析準備を開始している。現時点では脳虚血発作の再発の報告はみられていない。

IV. 考察

SPECT を用いた脳血流量定量の標準化は、脳血行再建術の有効性を証明した JET study の結果を汎用化する上で必須の過程であり、意義深い。また IMZ SPECT を同時に行うことにより、JET study の登録基準に合致する症例においては、バイパス手術がより効果が得られる群を同定しうる可能性があり、また軽症脳虚血 (JET-2 study 対象) 群においては、慢性脳虚血に伴う選択的神経細胞脱落が発生する可能性を検証するとともに、高次脳機能障害の悪化に与える影響を検証しうる。本研究は超高齢社会が急速に進行する我が国において、意義が高いと考えられる。

V. 結論

JET study group を対象として、頭蓋内外バイパス術または薬物治療単独による治療後の 2 年間の経過観察を多施設共同でおこなった。フォローアップデータの収集は順調であり、バイパス術の効果を決定する因子について、今後最終報告を行う。

VI. 研究協力者

中村記念病院 中川原 譲二
(現籍 国立循環器病研究センター)
札幌医科大学 宝金 清博
(現籍 北海道大学医学部)
秋田県立脳血管研究センター 師井 淳太
岩手医科大学 小笠原 邦昭
長岡中央総合病院 竹内 茂和
新潟県立新発田病院 小澤 常德
(現籍 社会医療法人嵐陽会三之町病院)
千葉県循環器病センター 小野 純一
東京都保健医療公社豊島病院 清田 満
国立病院機構金沢医療センター 池田 清延
名古屋市立大学 山田 和雄
京都大学医学部 宮本 享
奈良県立医科大学 榊 寿右
神戸市立医療センター中央市民病院 坂井 信幸
徳島大学医学部 永廣 信治
山口大学医学部 鈴木 倫保
倉敷中央病院 定政 信猛
島根県立中央病院 井川 房夫
福岡大学医学部 井上 亨
長崎大学医学部 永田 泉

班友

国立循環器病研究センター 森田 健一
国立循環器病研究センター 丸山 大輔

VII. 参考文献

Iihara K, Okawa M, Hishikawa T et al : Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. J Neurosurg. 2010 ; 112(6):1254-9

研究発表

論文発表

- 1) Kita T, Banno F, Yanamoto H, Nakajo Y, Iihara K, Miyata T. Large infarct and high mortality by cerebral ischemia in mice carrying the factor V Leiden mutation. J Thromb Haemost. 2012. 10(7): 1453-1455
- 2) Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, Iida H, Hashimoto N. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2012. 32(11): 2066-2075
- 3) Yanamoto H, Kataoka H, Nakajo Y, Iihara K. The Role of the Host Defense System in the Development of Cerebral Vasospasm: Analogies between Atherosclerosis and Subarachnoid Hemorrhage. Eur Neurol. 2012. 68(6): 329-343
- 4) Kudomi N, Hirano Y, Koshino K, Hayashi T, Watabe H, Fukushima K, Moriwaki H, Teramoto N, Iihara K, Iida H. Rapid quantitative CBF and CMRO(2) measurements from a single PET scan with sequential administration of dual (15)O-labeled tracers. J Cereb Blood Flow Metab. 2013. 33(3) : 440-448
- 5) Yoshitani K, Kuwajima K, Irie T, Inatomi Y, Miyazaki A, Iihara K, Ohnishi Y. Clinical Validity of Cerebral Oxygen Saturation

Measured by Time-resolved Spectroscopy During Carotid Endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Dec 23. [Epub ahead of print]

- 6) Miyagi T, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arie K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Toyoda K, Minematsu K. Examination Timing and Lesion Patterns in Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with Classically Defined Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013. Jan 22 [Epub ahead of print]

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 2012(平成 24)年度

2013 年 発行

発 行 公益財団法人循環器病研究振興財団 理事長 山口武典

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

電 話 06-6872-0010



JCRF