

---

---

# 研究助成業績報告集

---

---

2013 (平成25) 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2013年度(平成25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26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	27
3	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	31
4	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	35
5	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	38
6	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	40
7	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	43
8	心不全に対するレスベラトロールの効果に関する研究	安斉 俊久	47
9	脳卒中および認知症の機序の解明と新しい治療戦略の開発	光山 勝慶	50
10	AESCULON（非侵襲心拍出量モニター）を用いた脳心血管疾患合併維持透析患者の透析条件と血圧維持療法の適正評価	吉原 史樹	60
11	3D-PET 収集装置によるN-13 アンモニア心筋血流PET の収集プロトコールの検討と心筋血流量定量性及び冠動脈疾患診断能の妥当性の検証	木曾 啓祐	63
12	脳梗塞ハイリスク例における経口糖尿病薬の脳心血管イベント一次予防効果の検討（PROFIT-J）	山崎 義光	67
13	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	72
14	様々な心血管疾患における酸化ストレスの関与に関する基礎および包括的大規模臨床検討	小川 久雄	76

# 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  $^{18}\text{F}$  (半減期がおよそ 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<sup>(1-7)</sup>。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<sup>(8)</sup>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<sup>(8)</sup>。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

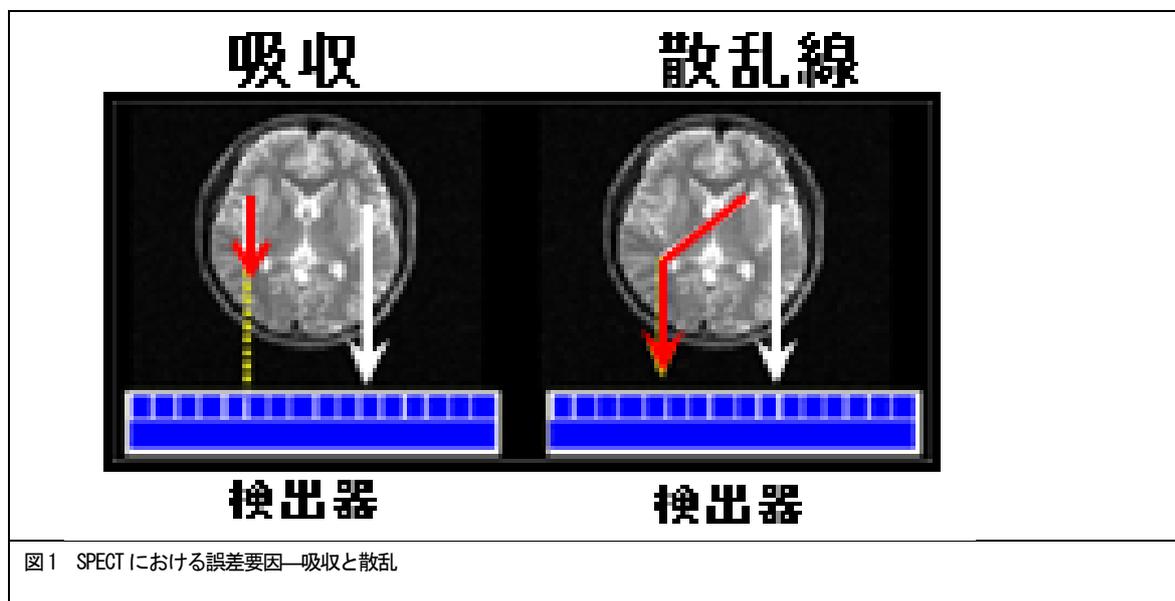


図1 SPECTにおける誤差要因—吸収と散乱

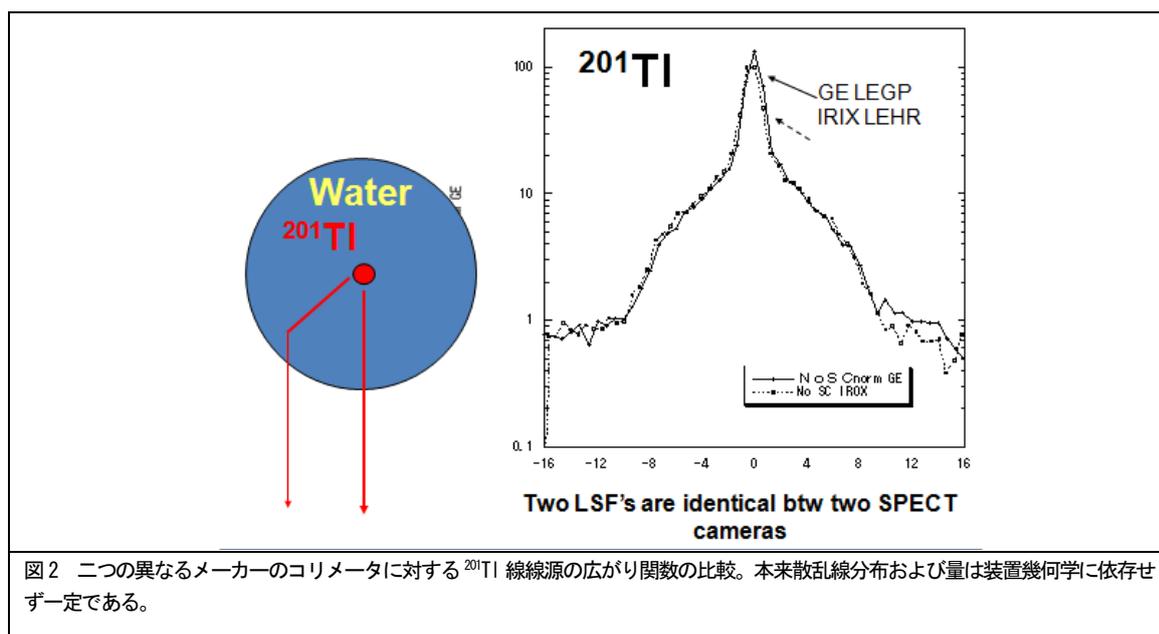


図2 二つの異なるメーカーのコリメータに対する<sup>201</sup>Tl線線源の広がり関数の比較。本来散乱線分布および量は装置幾何学に依存せず一定である。

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

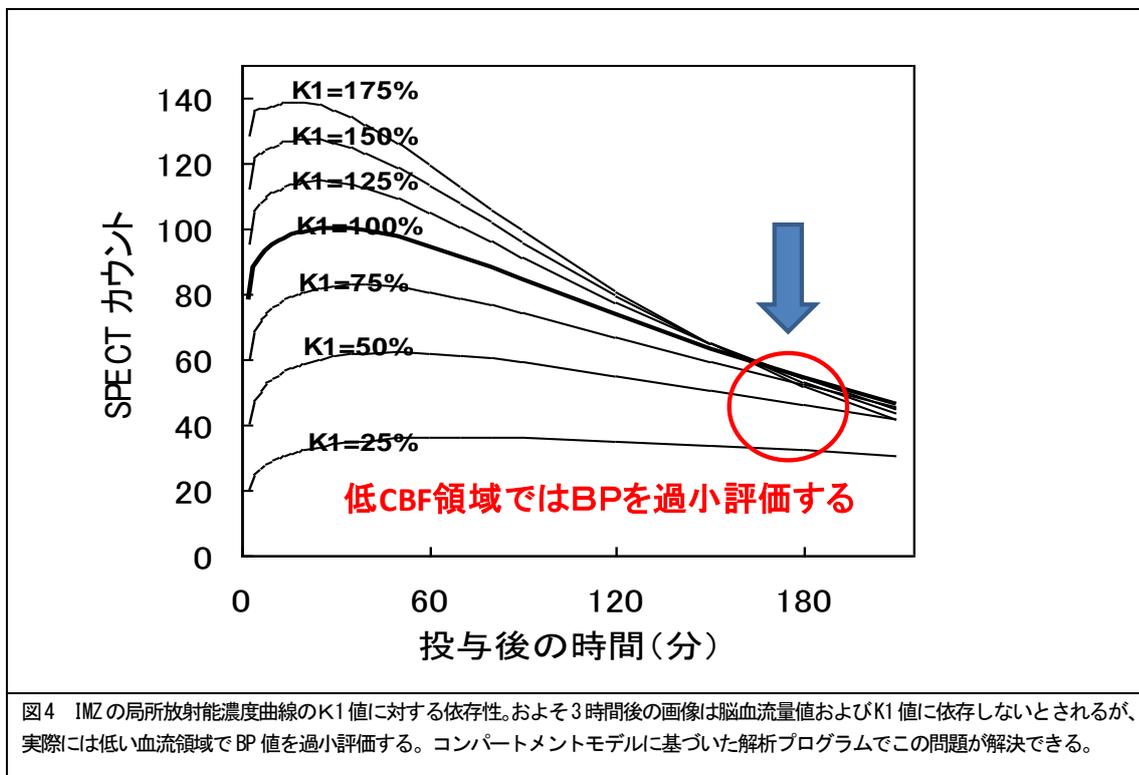
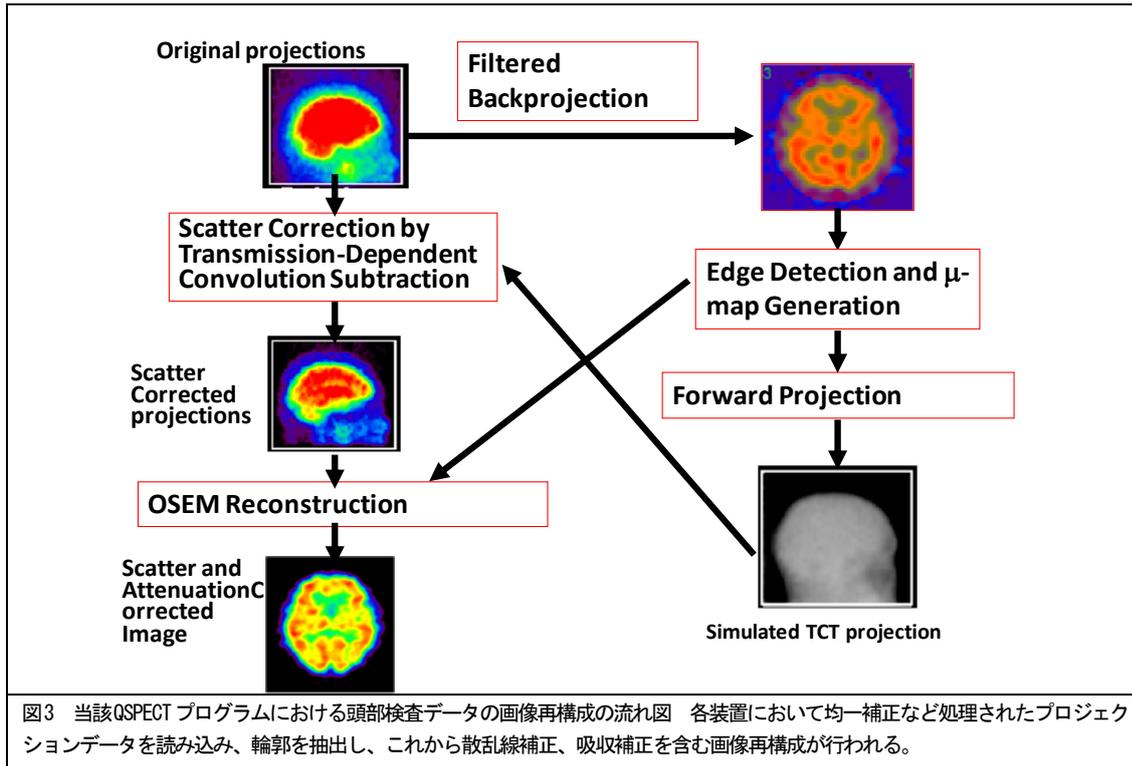
あるが、吸収と散乱 (図 1) という二つの物理的誤差要因のために正確な画像が得られず、視覚的な診断評価に用いられるのが通常であった。一方、多くの臨床機関にて稼働している状況は、施設を超えたデータをプールし、かつデータベースの構築などに有利である。このため、SPECT 画像における定量精度の向上や装置を超えた再現性の確保は長く望まれてきた。当該研究事業の初期において我々は、上記二つの誤差要因を正確に補正するための基盤技術の整備を行ってきた。現在、脳はもとより胸部領域においてもほとんどの核種で正確な画像が得られることが確認され(9-16)、ほとんどの臨床 SPECT 装置のデータに適用できるような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。

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。

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  $^{123}\text{I}$  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、⑥ $^{123}\text{I}$  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<sup>123</sup>I 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、<sup>123</sup>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。

また、IMZを使って得た画像においては、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。

コカインアナログの<sup>123</sup>I 標識FP-CIT (イソフルパン<sup>®</sup>) の投与後3時間以降の画像は、ドーパミントランスポート機能を表すと考えられている。定量的な画像再構成を適用することで、線条体領域における集積指標としてSpecific Binding Ratio、および非特異的結合領域に内する結合のの比としてのDistribution Volume Ratio(DVR)を画像として提示するプログラムパッケージを開発し、その安定性について評価検証を行った。

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<sup>201</sup>Tl 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<sup>201</sup>Tl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<sub>2A</sub> 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 <sup>201</sup>Tl

を 2 回静注し、2 回目の <sup>201</sup>Tl 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。

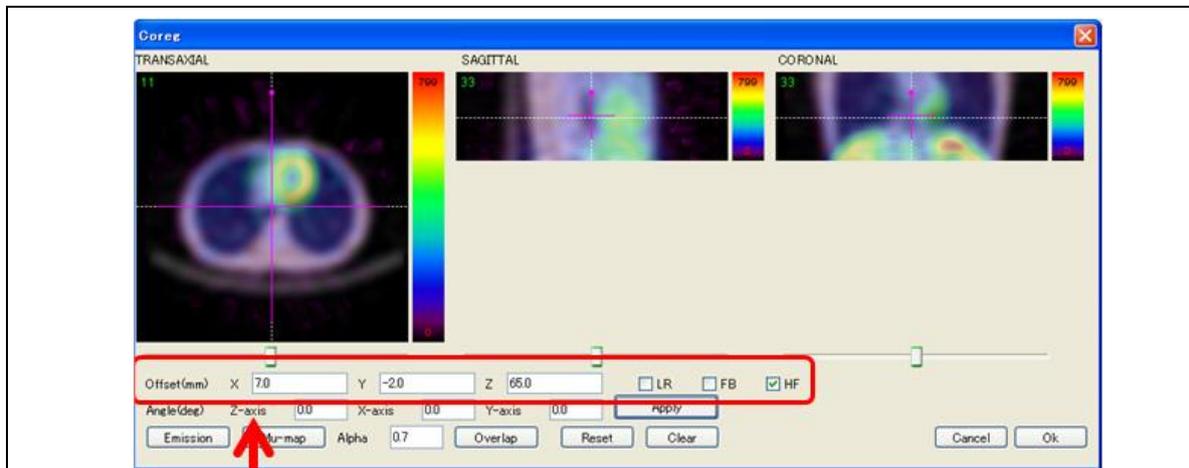


図5 X線CT画像から得られる $\mu$ マップとエミッション画像との位置合わせ確認のためのユーザーインターフェース

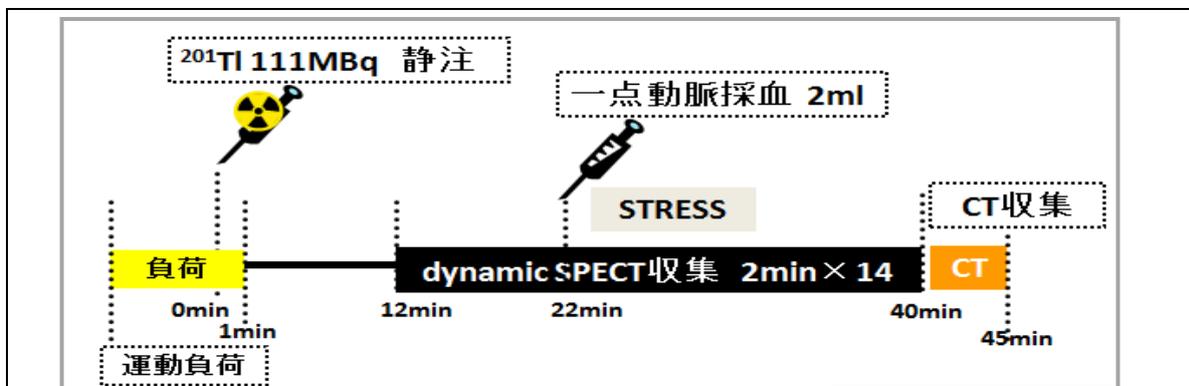


図6 丸野らの開発したQSPECTプログラムを利用した運動負荷中の局所心筋血流量検査プロトコル

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 ( $\mu$  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 $\mu$  マップ画像と <sup>201</sup>Tl 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 <sup>201</sup>Tl 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



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。

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  $^{201}\text{Tl}$  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見た。

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。

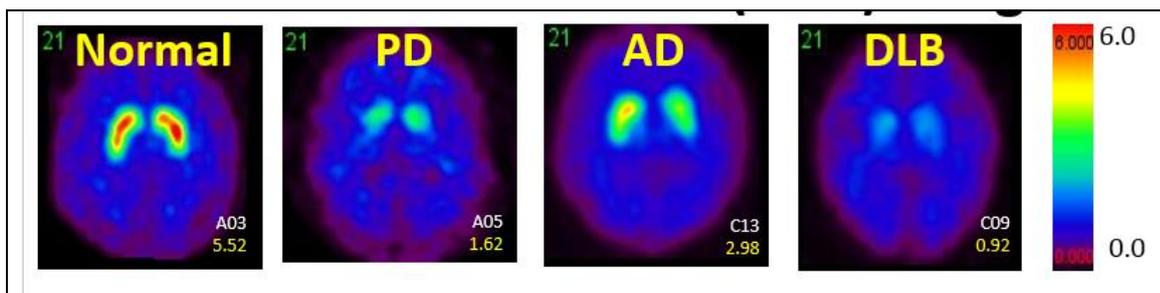


図 9 健常者 (Normal)、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー型痴呆 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB) の省令における典型的な DATSCAN の脳内分布画像の例。DATSCAN 投与のおよそ 3 時間後に撮像した SPECT 画像の例である。ドーパミントランスポータ機能障害が予想される PD、DLB で線条体領域の DATSCAN 集積が顕著に低下していることから、これらの診断に利用できることが期待されている。さらに線条体領域におけるトランスポータ特異的結合能を定量評価することで、特に AD と DLB の鑑別診断の精度の向上が期待されている。当該研究で開発した定量 SPECT 再構成プログラムの応用領域の一つとして、ソフトウェアの整備と妥当性確認評価を行う必要ができた。

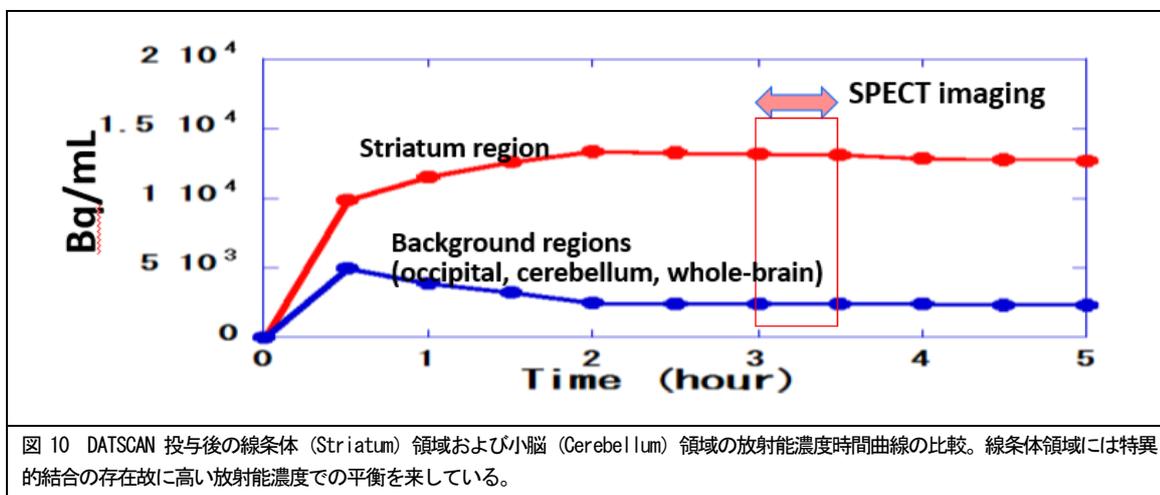


図 10 DATSCAN 投与後の線条体 (Striatum) 領域および小脳 (Cerebellum) 領域の放射能濃度時間曲線の比較。線条体領域には特異的結合の存在故に高い放射能濃度での平衡を来している。

パーキンソン病を含むパーキンソン症候群やレビー小体型認知症は、黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患であり、その神経終末に存在するドパミントランスポーター (DAT) 密度が低下していることが知られている。<sup>123</sup>I-標識 FP-CIT 化合物 (DATSCAN) は、線条体ドパミン性ニューロンのシナプスにおける DAT に高い親和性を有しており (図 9)、比較的短時間で脳内放射能濃度分布が一定に達し (図 10)、かつ SPECT を使ってドパミンニューロンのトランスポーター機能画像が得られる。

当該研究では、本定量 SPECT 画像再構成の技術を用いて、DATSCAN の集積を定量的に表現する診断指標を確立し、この診断技術の施設を超えた標準化を試みた。

線条体における DATSCAN の集積の程度を定量化するには、すでに述べた放射線の体内での吸収と散乱線に対する補正に加えて、さらに部分容積効果について考慮する必要がある。これは、SPECT の空間解像度が線条体の構造がと比べて十分には高くなくことに起因しており、空間解像度が低いほど線条体領域の平均放射能濃度を過小評価し、その程度は構造体の大きさに依存する。一方、この領域を含むような関心領域を設定し、線条体全体の放射能を計測すると、空間解像度や対象の大きさには依存しない (図 11)。ただし、バックグラウンドに放射能が分布する場合にはこの補正は行う必要がある。また、放射能濃度が均一な領域においては空間解像度に依存せず一定の放射能濃度が計測されることも重要である (図 11)。

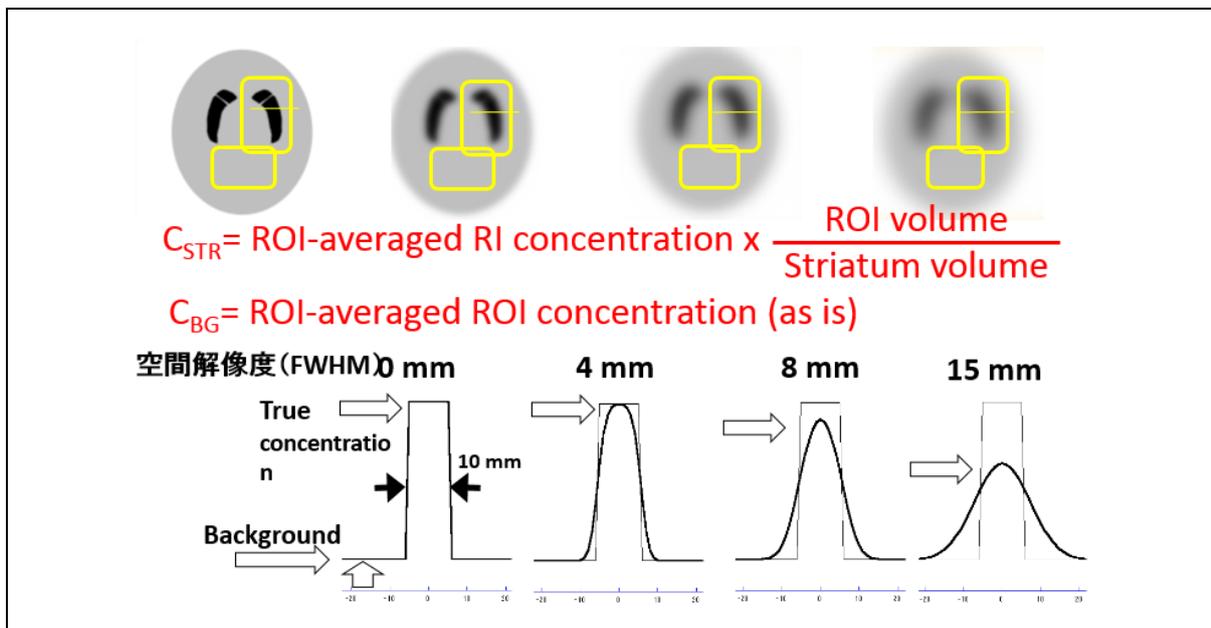


図 11 DATSCAN を使った SPECT 定量評価の際に

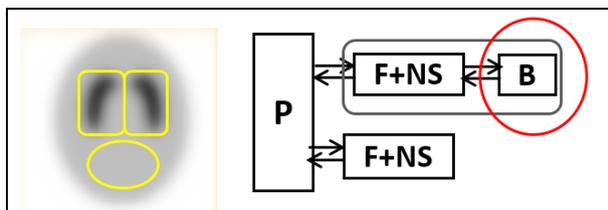


図 12 A SBR (Specific Binding Ratio) 値の計算の概念。線条体全体の特異的結合能の総量を表す指標である。

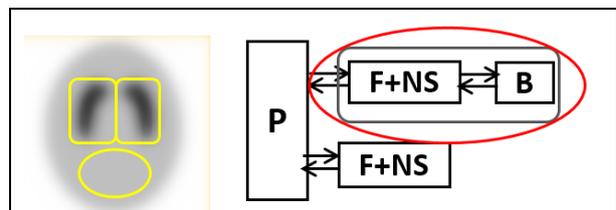


図 12 B DVR (Distribution volume ratio) 値の概念。非特異的結合領域に対する相対的な濃度を表す。

これらの状況を踏まえて、当該研究では線条体全体の体積が MRI や X 線 CT 画像などの別の診断で求められることを前提に、脳全体における非結合 (Free, F) および非特異的結合 (Non-specific, NS) における集積が脳全体で一様にあることを仮定し、この濃度に対する線条体領域の F+NS 以外の特異的結合 (B) の分画を Specific Binding Ration(SBR 値)として定量評価する手法を採用した。すなわち、SBR 値は、

$$SBR = \frac{C_T^{F+NS+B} [Bq/g] - C_T^{F+NS} [Bq/g]}{C_T^{F+NS} [Bq/g]} = \frac{C_T^B [Bq/g]}{C_T^{F+NS} [Bq/g]} = \frac{B}{F+NS}$$

のように記載できる。これは英国の Fleming ら (24)、Tossici-Bolt ら (25,26) の報告に倣うもので、単施設における集約解析において安定した結果を提示できることが示されている。(図 12 A) また、DVR (Distribution volume ratio) として、下記の式も利用でき、この時には SBR とは 1 だけ異なる値になる。(図 12 B)

$$DVR = \frac{C_T^{NS+F} + C_T^{Bound} [Bq/g]}{C_T^{reference} [Bq/g]} = \frac{F+NS + B}{F+NS} = SBR + 1$$

健常者、PD 患者、DLB 患者、さらに AD 患者を対象に実施した DATSCAN SPECT 検査データをもとに、QSPECT 画像再構成を実施し、さらに上記の計算式に基づき SBR 値、DVR 値を計算した。特に、Normal 群と PD 群、および Normal 群と DLB 群との弁別能について評価を行った。また、欧州核医学会の研究協力により、70 名の健常者を対象にした DATSCAN 検査を実施し、SBR 値を算出した。特に、年齢依存性において、QSPECT ソフトウェアと、それ以外の多施設臨床データに適用できる商用ソフトウェアの結果との比較を行った。

(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で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。

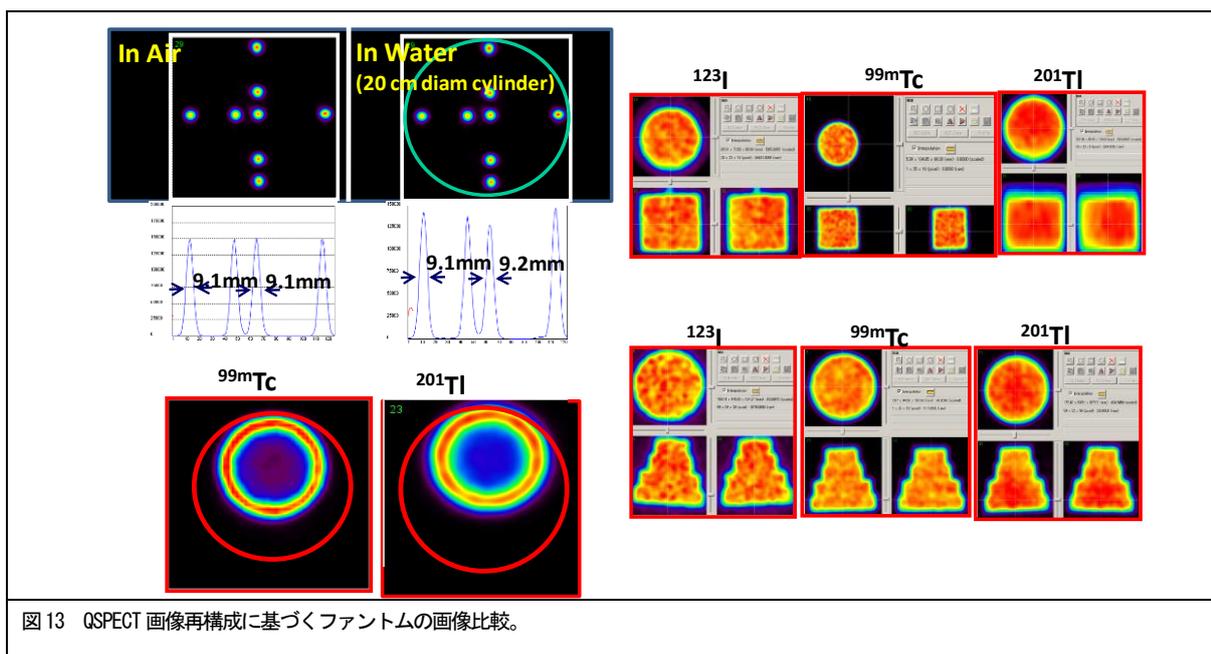


図 13 QSPECT 画像再構成に基づくファントムの画像比較。

### 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13)。

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、<sup>123</sup>Iともに再構成画像の解像度は5 mm程度まで改善した(27,28)。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(29-32)。

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14)

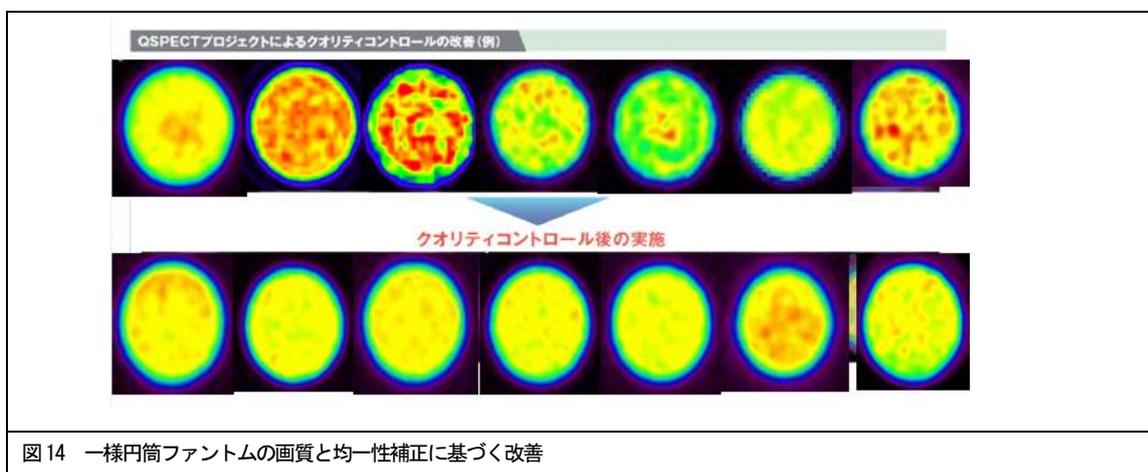


図14 一様円筒ファントムの画質と均一性補正に基づく改善

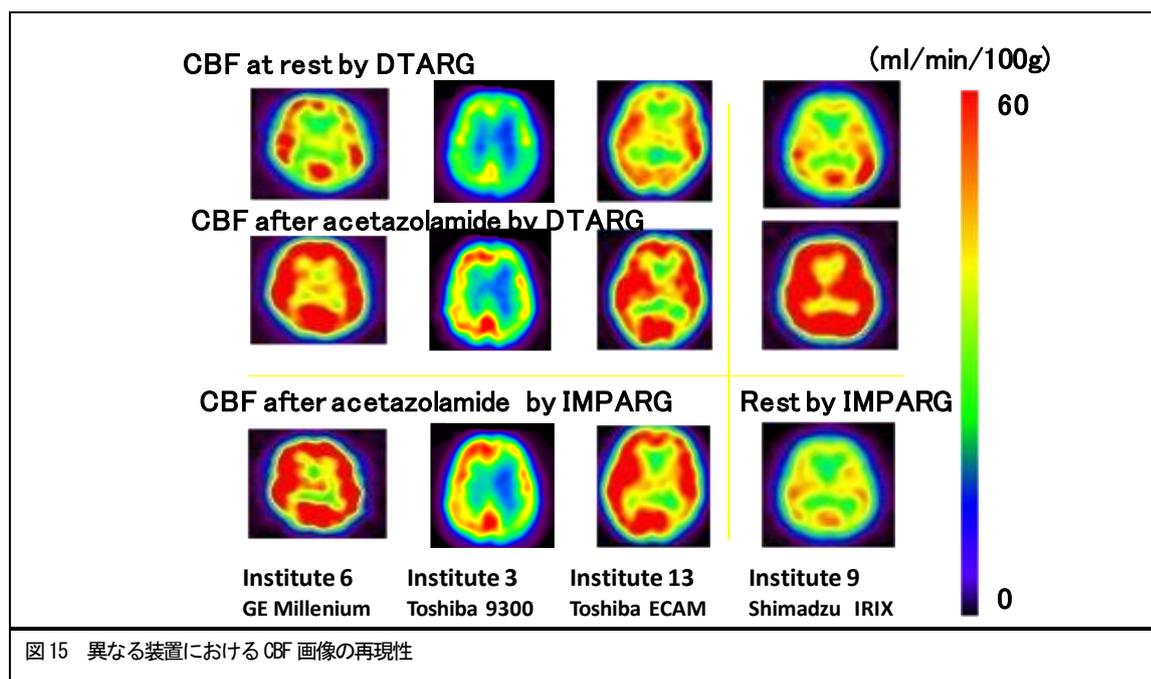
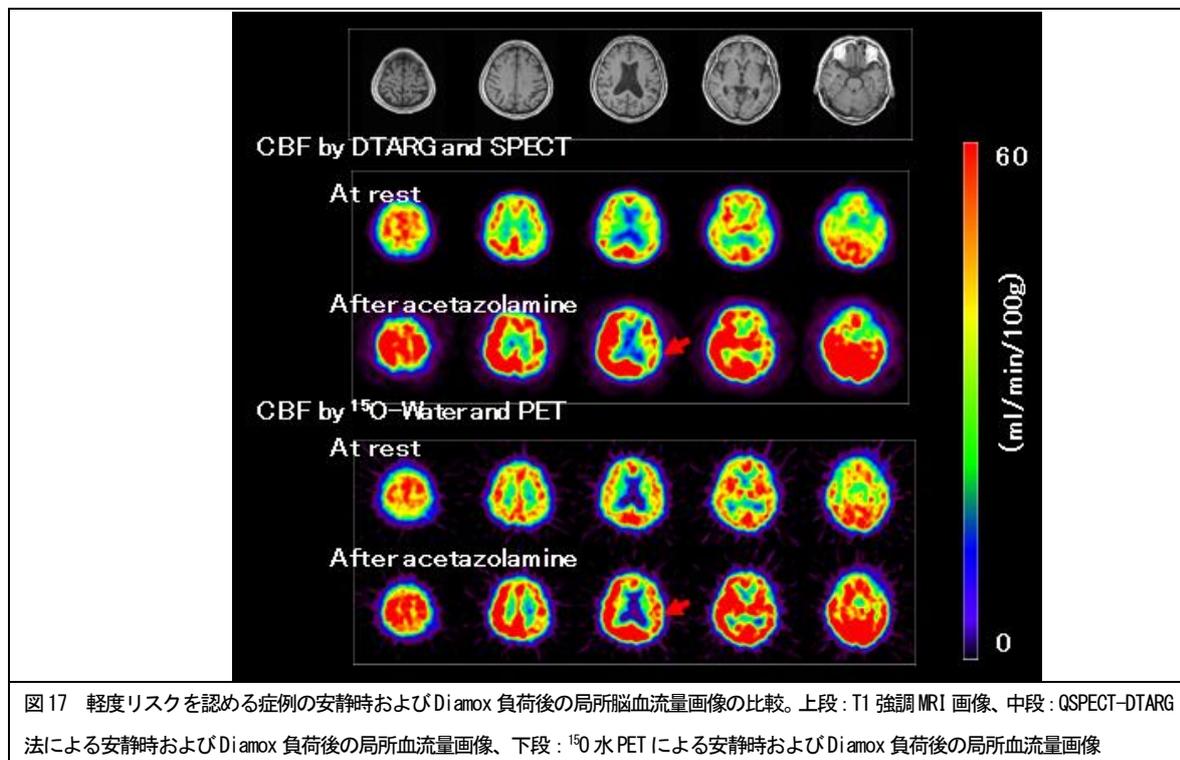
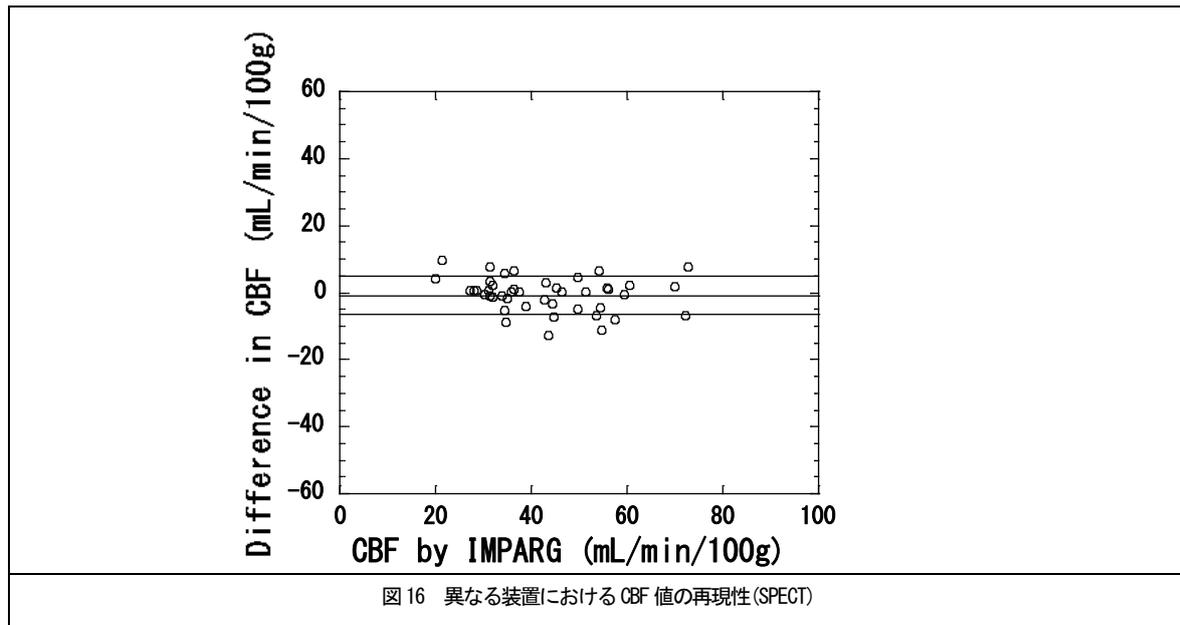


図15 異なる装置におけるCBF画像の再現性

DTARG 理論(33,34)は<sup>123</sup>I iodoamphetamine の2回投与法によく適用され、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(35)。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14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。



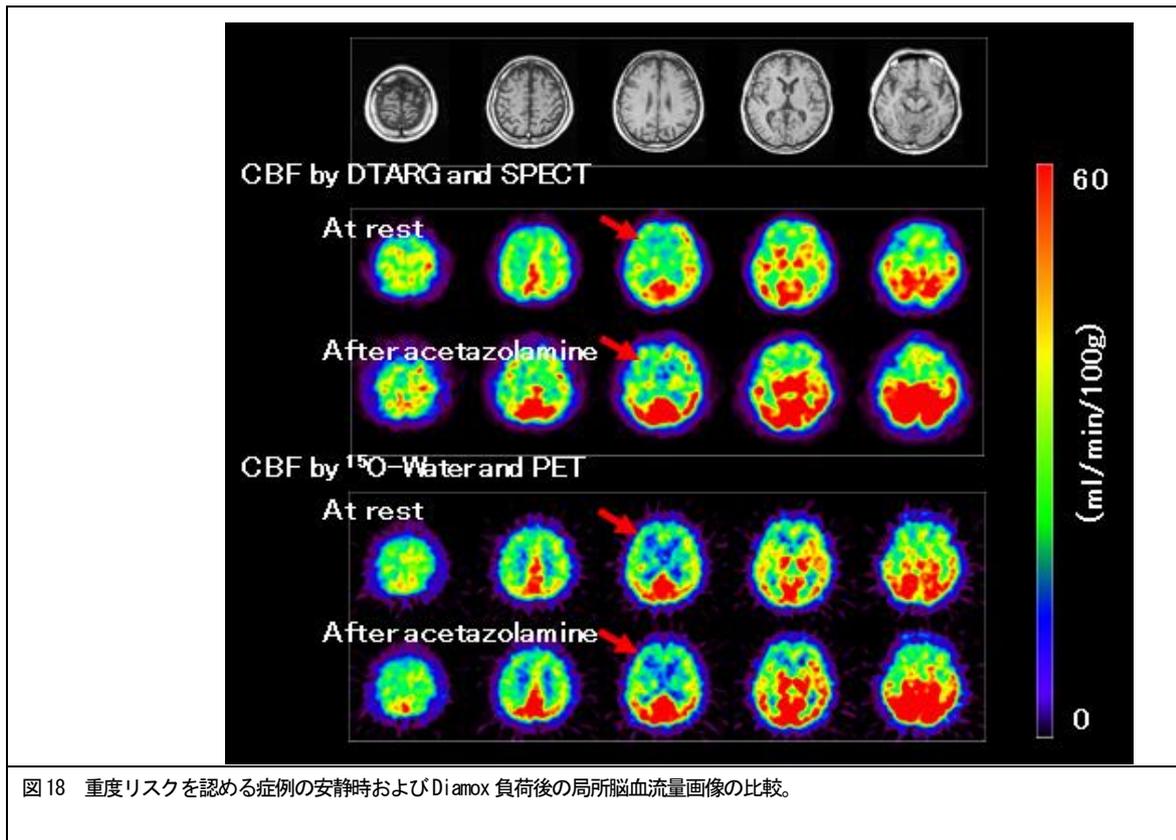


図 18 重度リスクを認める症例の安静時およびDiamox 負荷後の局所脳血流量画像の比較。

図 16 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。

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 17、図 18)。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。

6 例において行われた PET の比較検査のまとめは、図 19 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 40ml/100g/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 ( $R=0.370$ 、 $P<0.0001$ ) (35)。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。

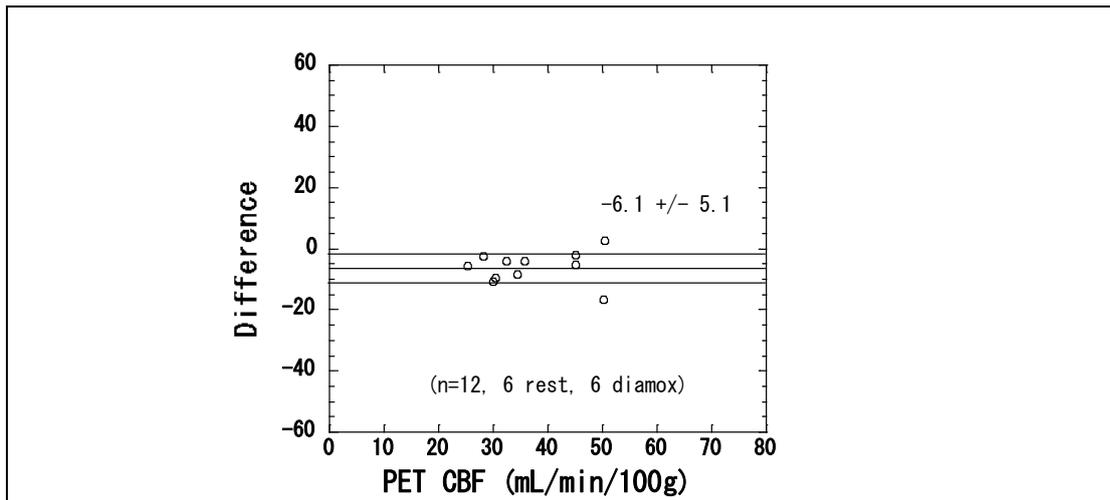


図 19 異なる装置における CBF 値再現性(PET)

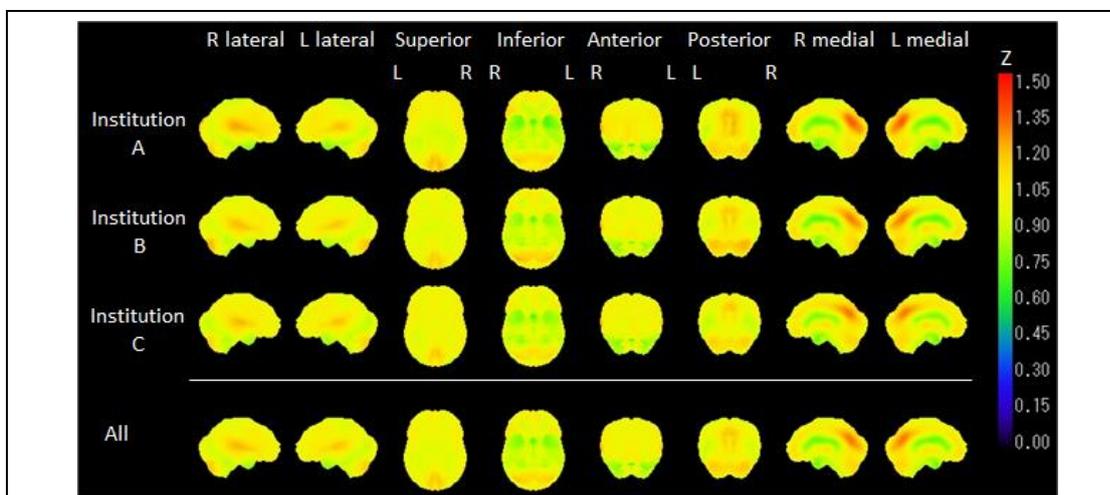


図 20 3S-SSP による 3 施設それぞれの安静時 CBF 画像健康者データベースの比較。最下段は 3 施設の総平均画像を示す。

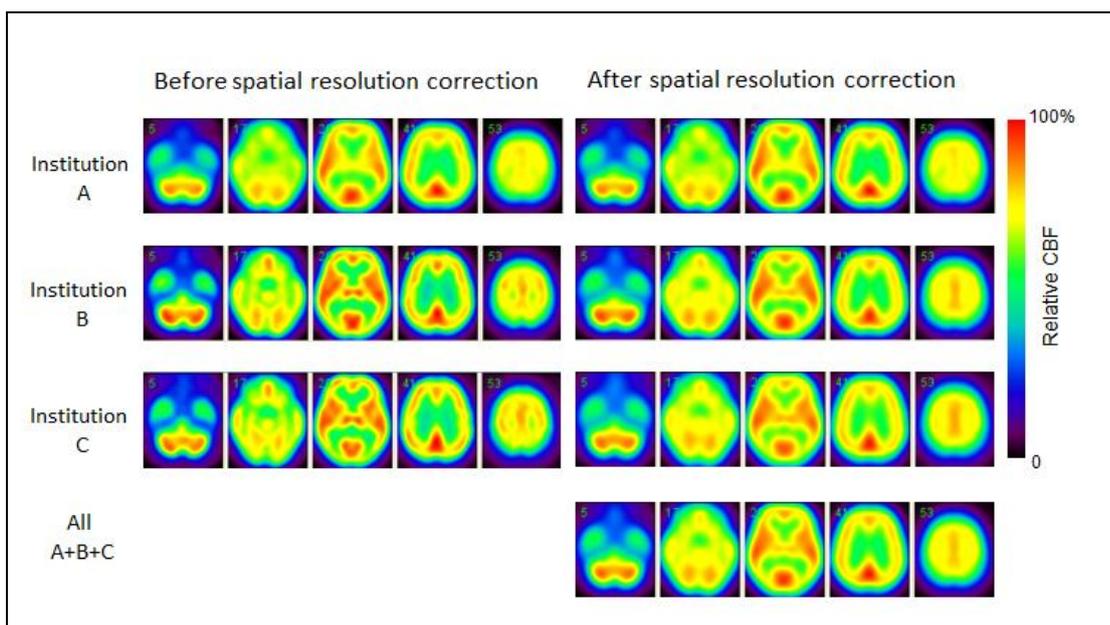


図 21 eZIS プログラムによる 3 施設それぞれの安静時 CBF 画像健康者データベースの比較。左図は、再構成画像そのままを入力した結果、右図は処理前に空間解像度を一致させる処理を施したものの。最下段図は全施設の総平均画像を示す。

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(36-38)の 3D-SSP プログラムにおい

ても、また Matsuda ら(39)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20、図21)。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。

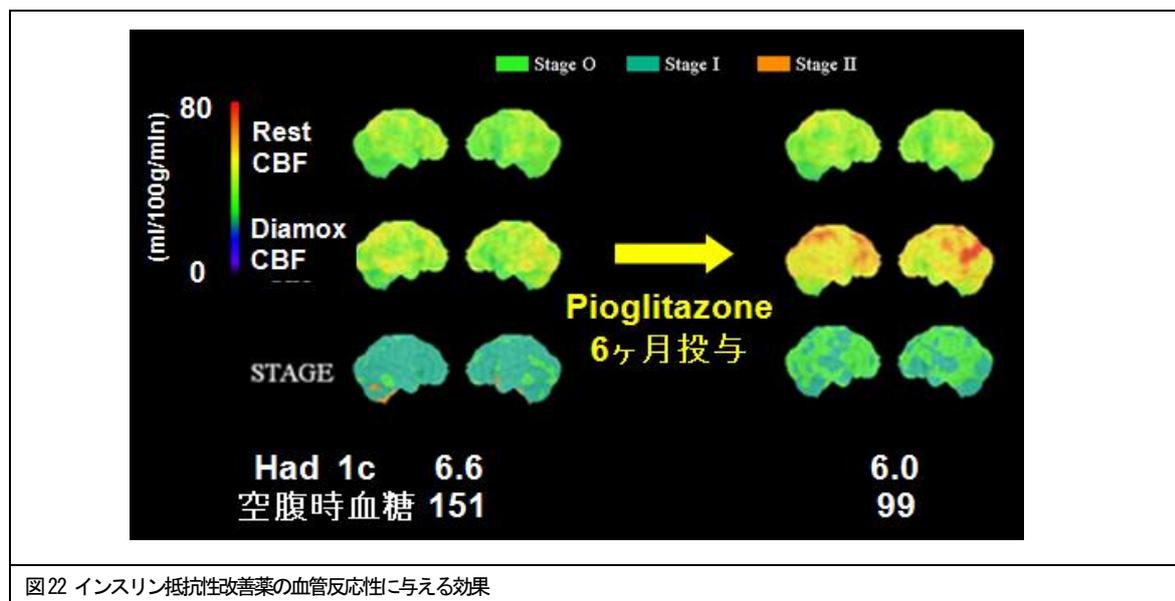


図22 インスリン抵抗性改善薬の血管反応性に与える効果

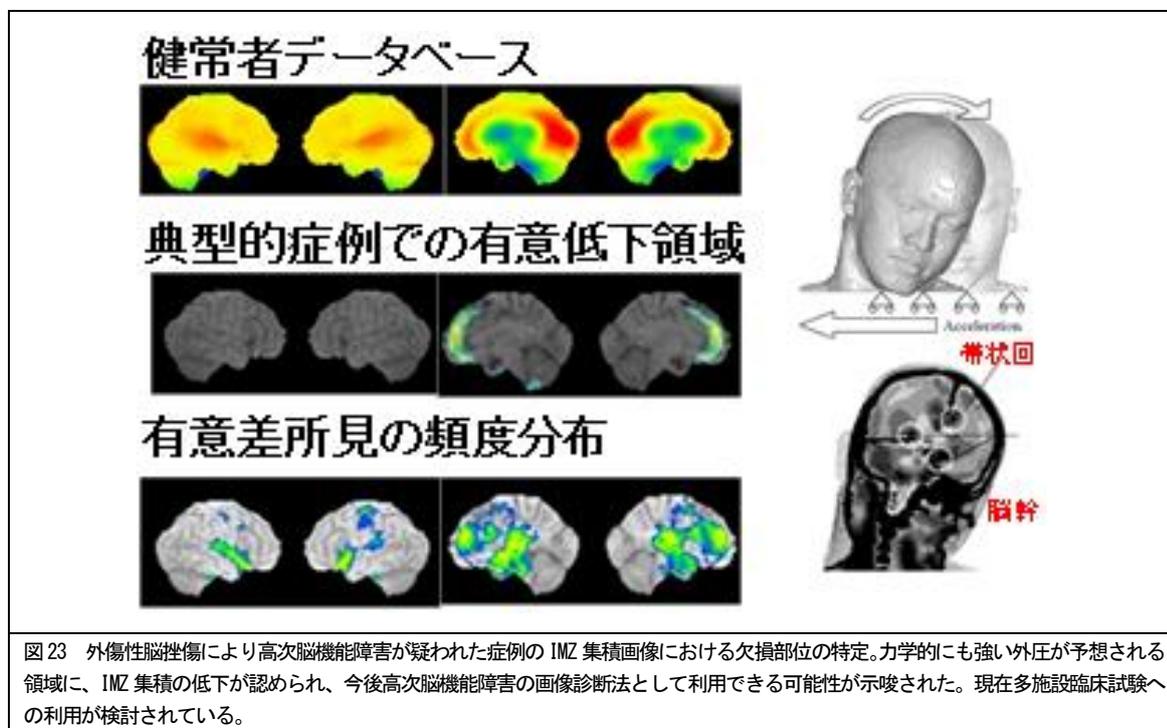


図23 外傷性脳挫傷により高次脳機能障害が疑われた症例のIMZ集積画像における欠損部位の特定。力学的にも強い外圧が予想される領域に、IMZ集積の低下が認められ、今後高次脳機能障害の画像診断法として利用できる可能性が示唆された。現在多施設臨床試験への利用が検討されている。

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 22 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。

$^{123}\text{I}$ -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、健常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 23 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。

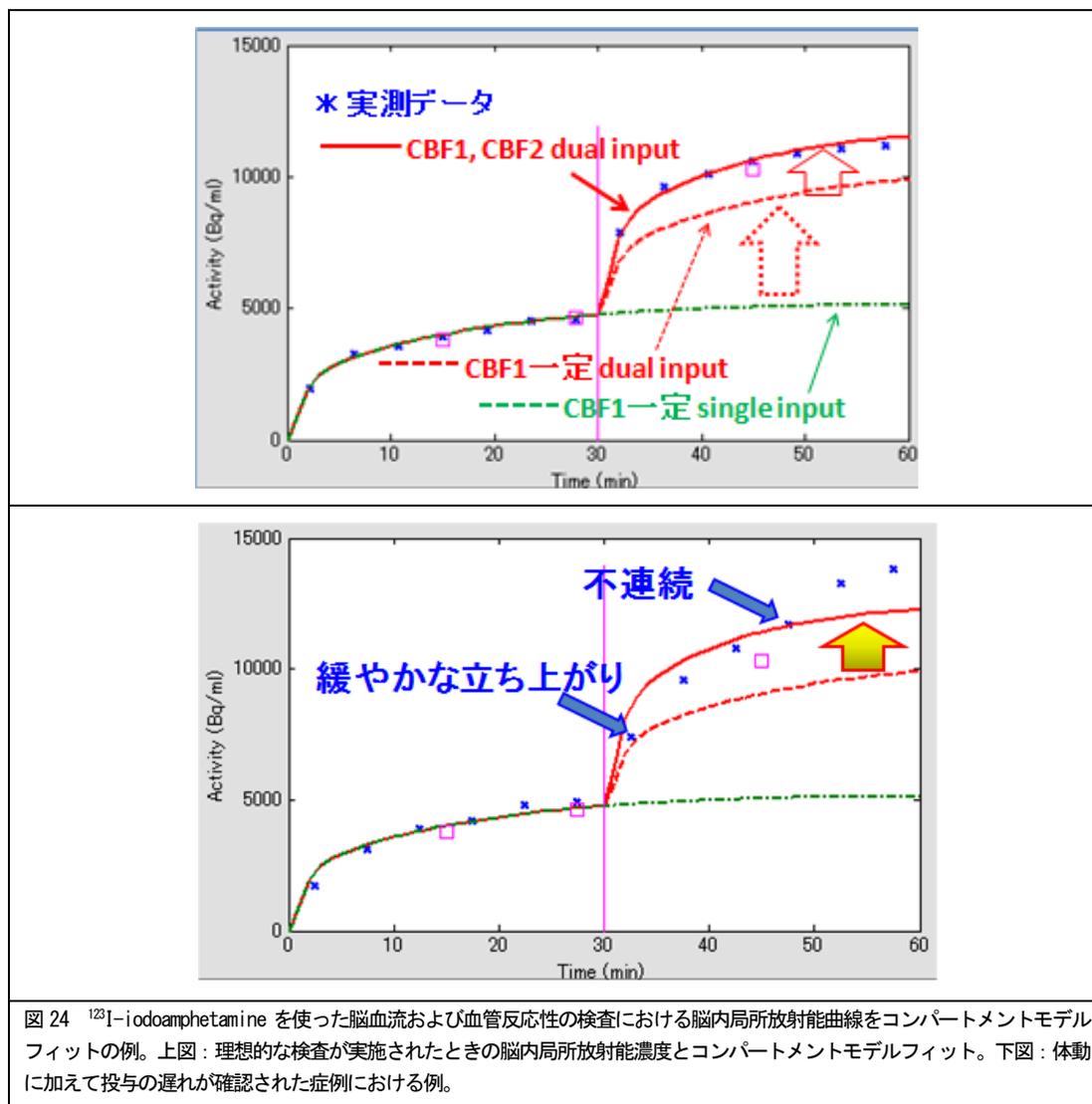


図 24  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine を使った脳血流および血管反応性の検査における脳内局所放射能曲線をコンパートメントモデルフィットの例。上図：理想的な検査が実施されたときの脳内局所放射能濃度とコンパートメントモデルフィット。下図：体動に加えて投与の遅れが確認された症例における例。

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 24 には、 $^{123}\text{I}$ -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中で、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  $^{201}\text{Tl}$  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 (40)。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 25)。

ブタを対象に行ったダイナミック SPECT 計測では、 $^{201}\text{Tl}$  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 26 に示す通り 2 回目の  $^{201}\text{Tl}$  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  $^{201}\text{Tl}$  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。

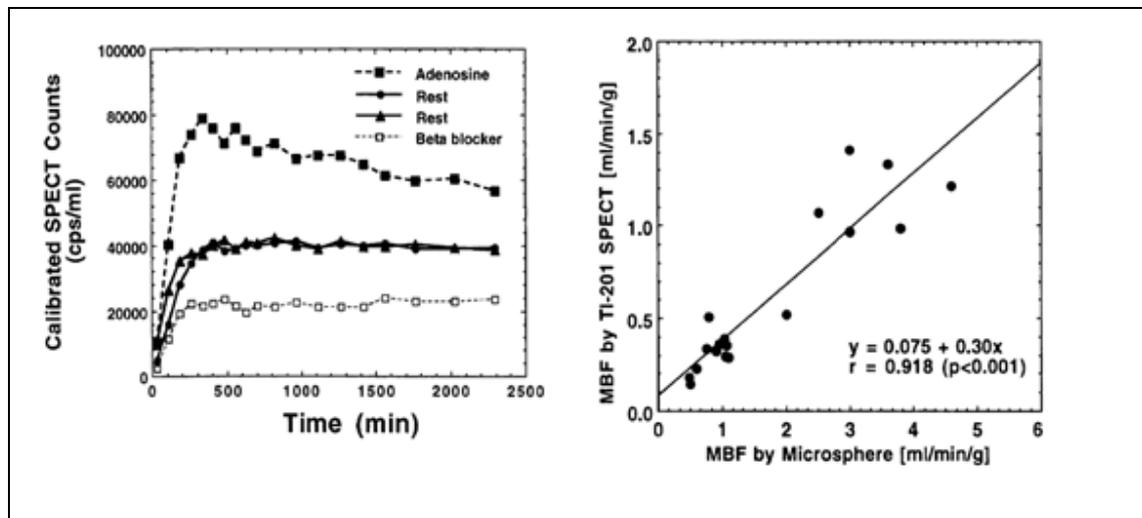


図 25 21 頭の犬を用いたダイナミック SPECT 実験の結果。安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて局所放射能濃度曲線 (左)、およびコンパートメントモデルで計算した局所心筋血流量値とマイクロスフェアに基づく結果との比較 (右)。

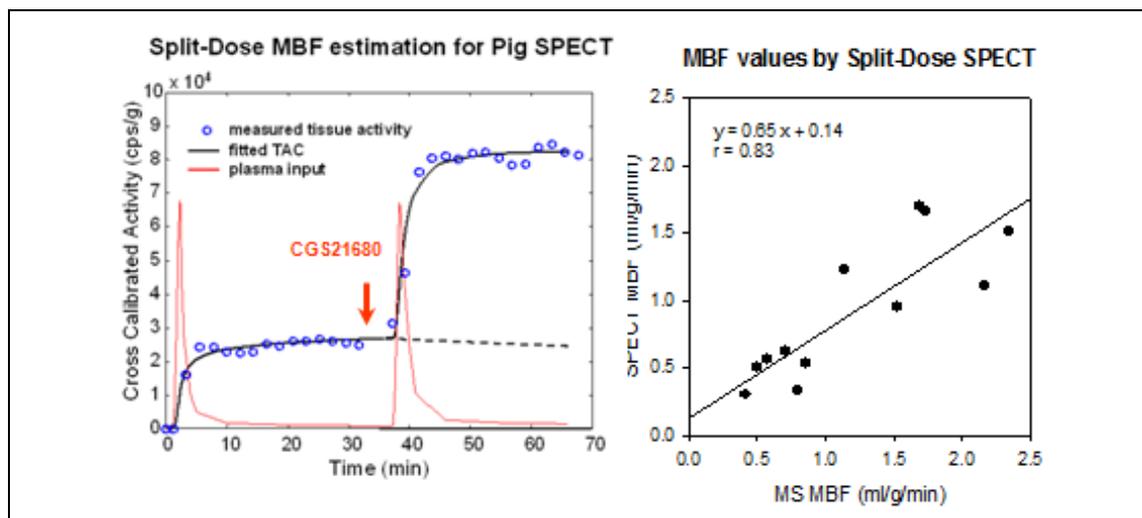


図 26 家畜ブタを対象にしたダイナミック SPECT 実験の結果。30 分間隔で  $^{201}\text{Tl}$  を 2 回投与し、2 回目の  $^{201}\text{Tl}$  投与前に血管拡張薬 (CGS21680) を投与した際の局所心筋放射能濃度の時間変化 (左図)、およびコンパートメントモデル解析により得た局所心筋血流量値とマイクロスフェアによるものとの比較を示す (右図)。

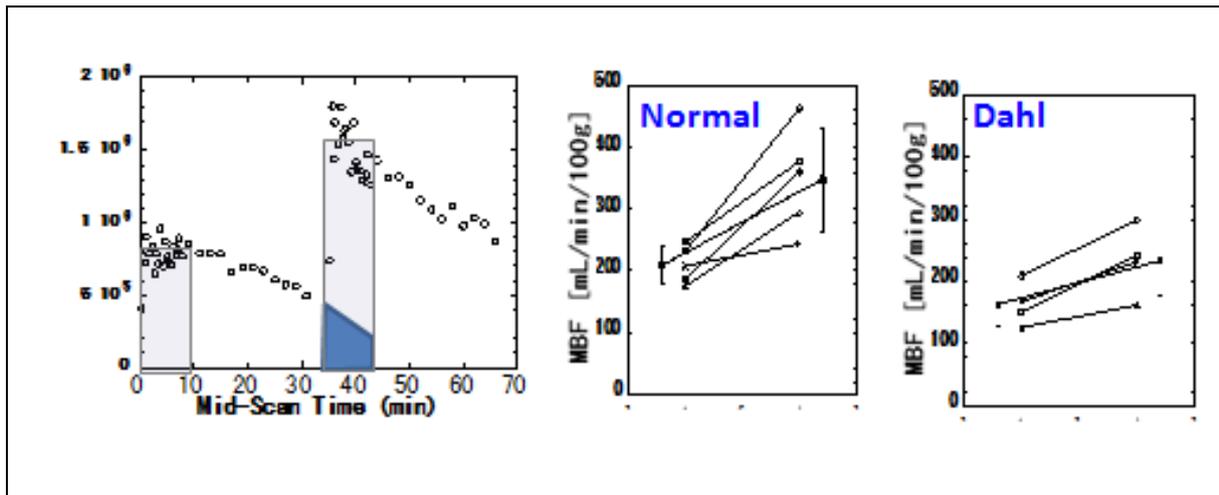


図27 覚醒下ラットに繰り返し  $^{201}\text{Tl}$  を静注した際の局所放射能濃度曲線(左)、健常ラットの局所心筋血流量の安静時から血管拡張薬投与後の変化(中)、同様にDahl 疾患モデルラットの血流量変化(右)

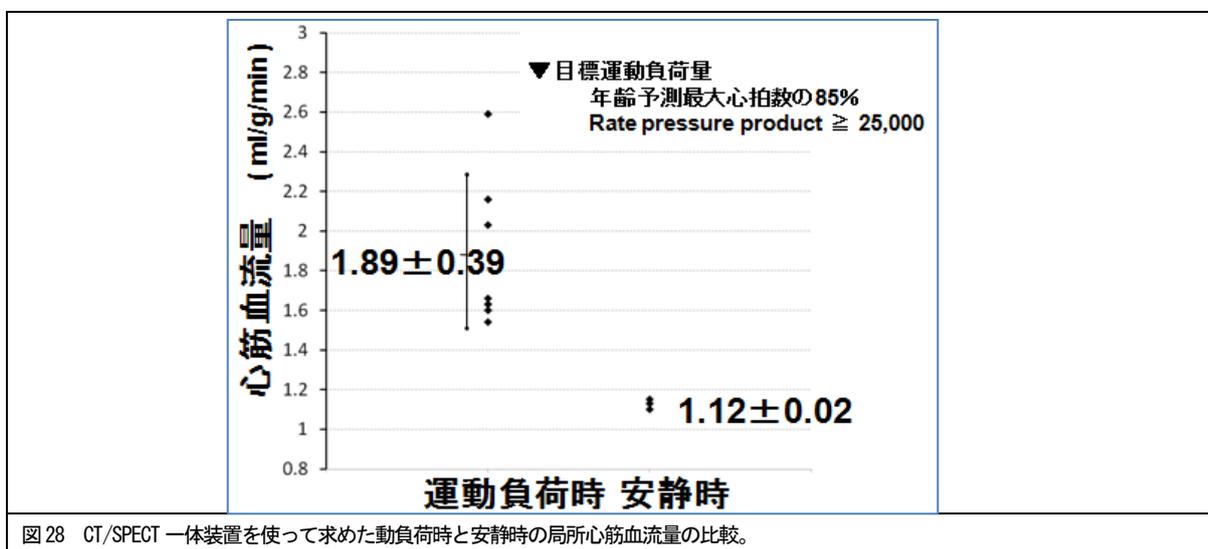


図28 CT/SPECT 一体装置を使って求めた動負荷時と安静時の局所心筋血流量の比較。

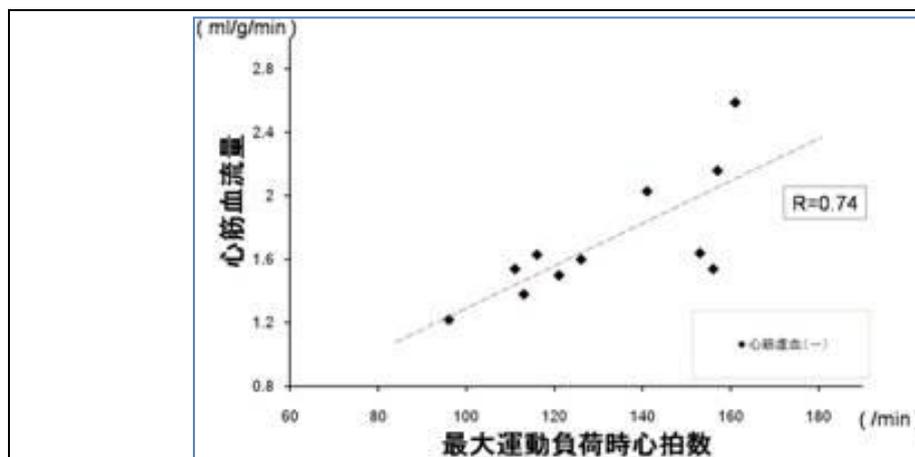
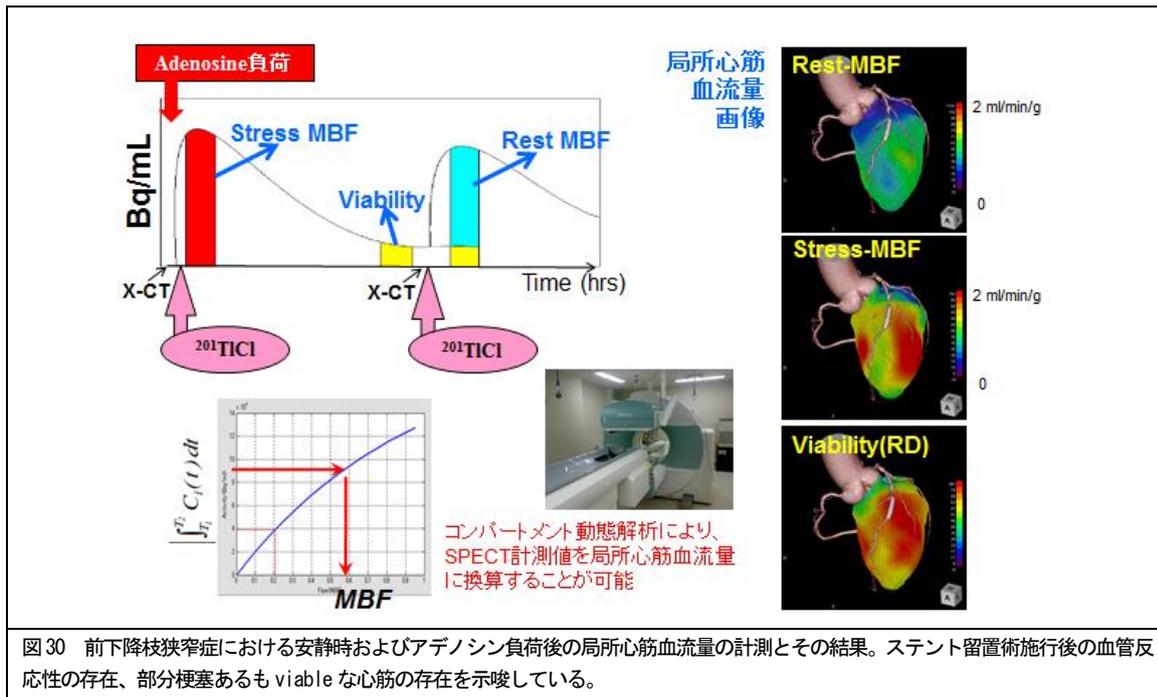


図29 最大運動負荷時MBFと心拍数の関係



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  $^{201}\text{Tl}$  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 27 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 27)。

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のと同様に、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 28 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 29 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  $^{201}\text{Tl}$  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 30) 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。

$^{123}\text{I}$ -標識 FP-CIT (DATSCAN) を投与した 3 時間後の画像から SBR 値を計算するプログラムパッケージを開発し、まず欧州核医学会との共同研究において、6 施設で得られたデータを集約解析したことで、20 歳から 82 歳までの健常者では年齢に依存して 10 年あたり 4% 程度で SBR 値が減少することが観察された。これは過去に単一施設において行われた研究報告に一致するものであり、本画像パッケージの妥当性を示す結果となった。現在、他の画像計算プログラムとの性能比較を行っているところではあるが、十分に安定かつ正確に計算できることが示唆された (図 31)。

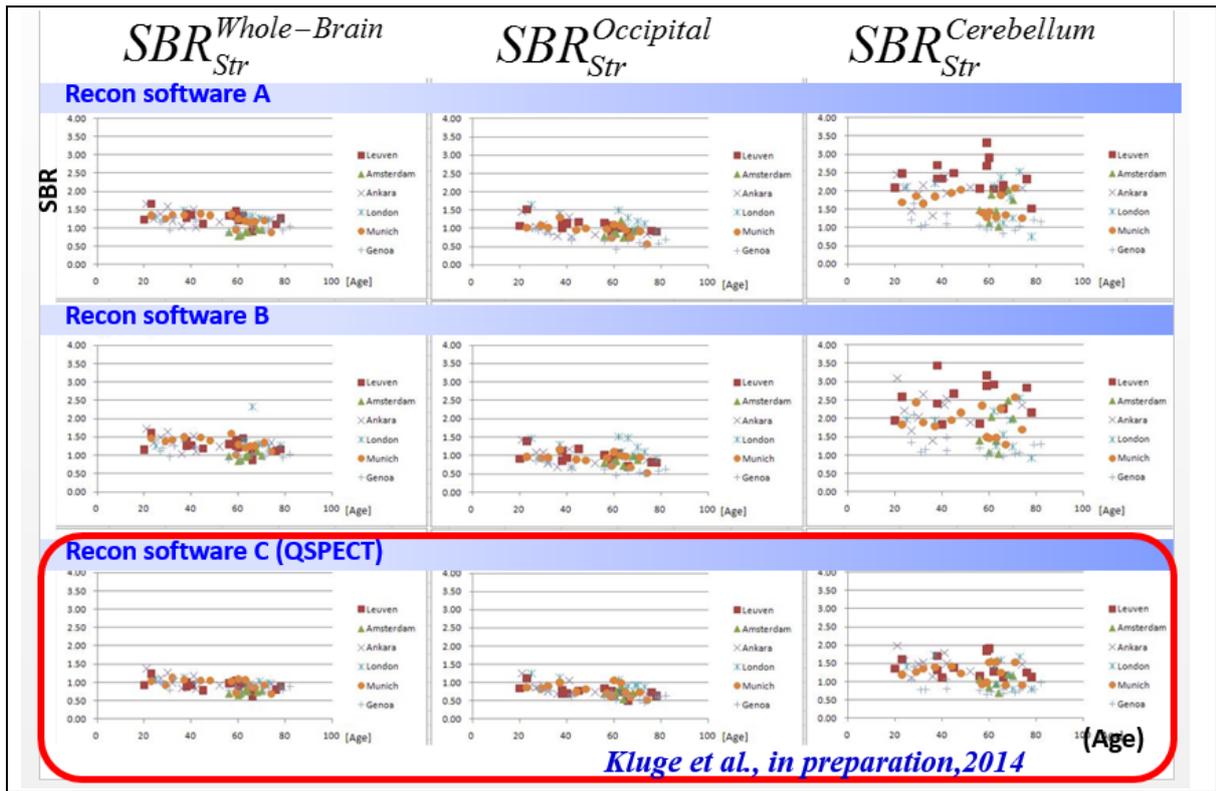


図 31 欧州で行われた多施設研究により得られた SBR 値の年齢依存性の、三つのソフトウェアの比較。最下段が QSPECT による結果であり、バックグラウンドを全脳領域（左列）、後頭葉領域（中列）、小脳領域（右列）で得たどの場合においても、もっとも揺らぎが少なく、かつ施設に依存した差が検出されない。バックグラウンドとしては全脳領域を参照することの妥当性が示唆された。

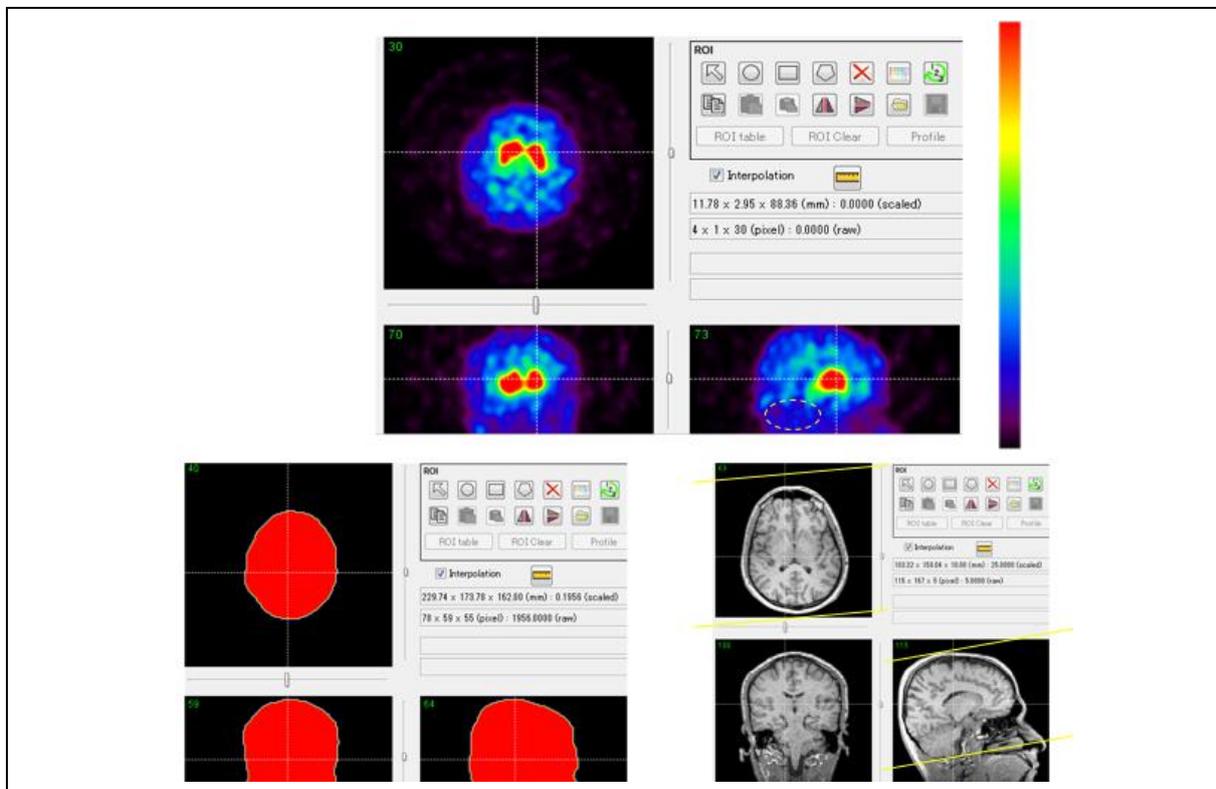


図 32 本 QSPECT 再構成ソフトウェアにおける輪郭抽出法で得た吸収減弱  $\mu$  マップと再構成画像、および MRI 画像との比較。精度よく輪郭が抽出できていることが確認できる。

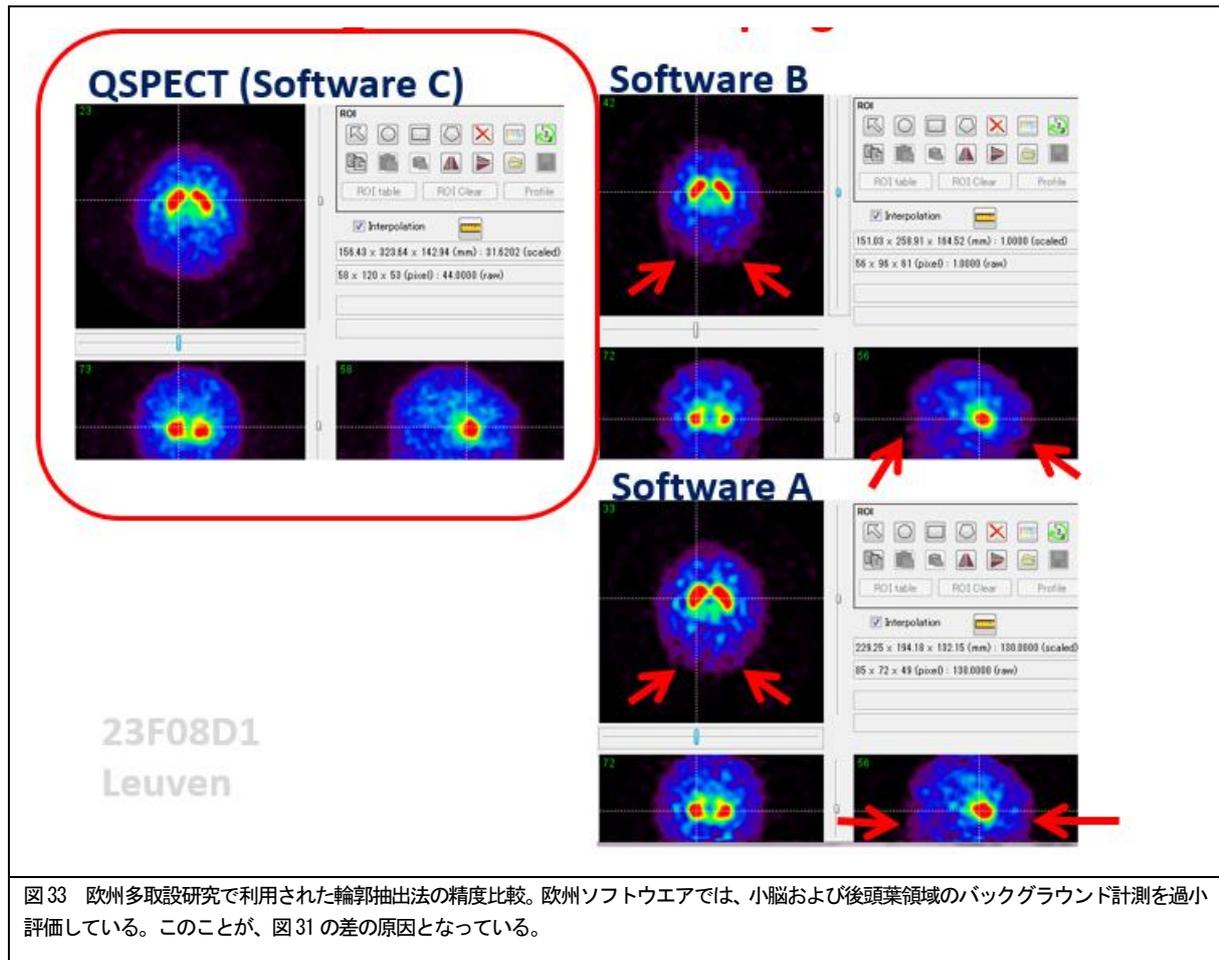


図 33 欧州多取設研究で利用された輪郭抽出法の精度比較。欧州ソフトウェアでは、小脳および後頭葉領域のバックグラウンド計測を過小評価している。このことが、図 31 の差の原因となっている。

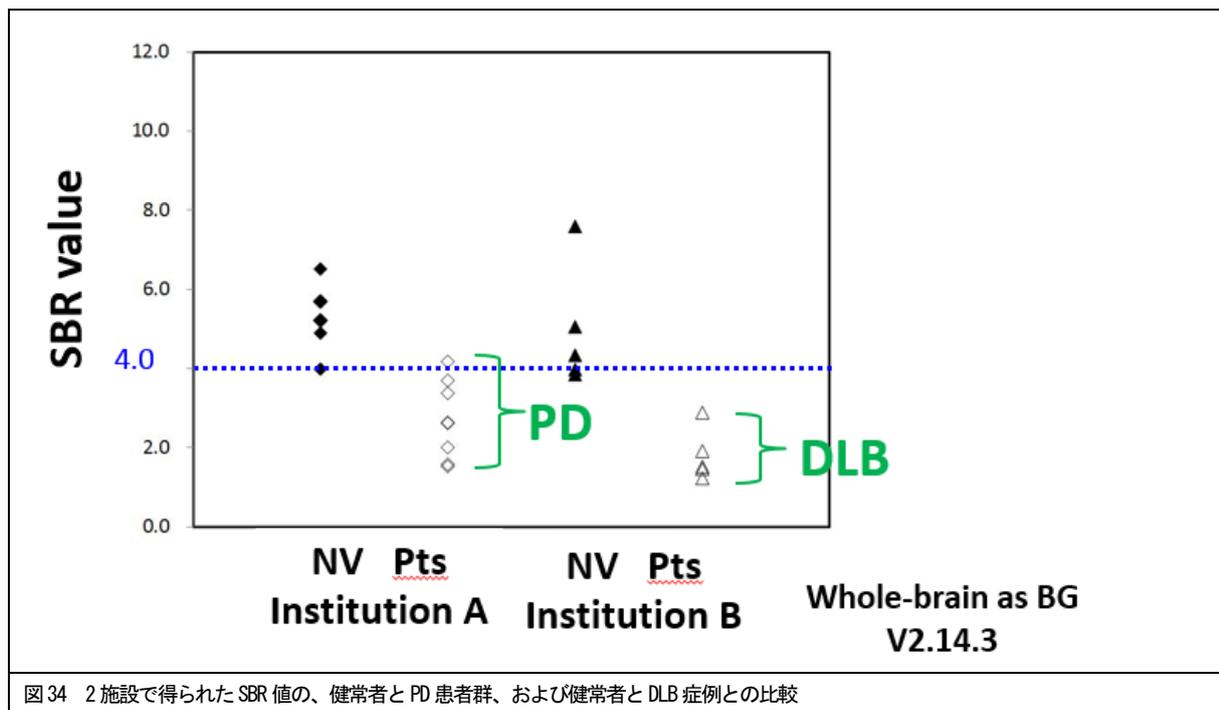


図 34 2 施設で得られた SBR 値の、健常者と PD 患者群、および健常者と DLB 症例との比較

欧州ソフトウェアとくらべて QSPECT がより安定した結果を提示した理由のひとつとして、胸部輪郭抽出法の精度が考えられた。QSPECT ではエミッションデータのみからほぼ完全に頭部の輪郭を抽出しているが(図 32)、ふたつの欧州ソフトではともに輪郭を過小評価しており、特に後頭葉領域と小脳領域において顕著であった(図 33)。このことはバックグラウンド分布の定量計測において過小評価を来し、結果として SBR 値を過大評価してしまうことを示唆する。図 32 の傾向を良く説明する。

図 34 には、国内の 2 施設で得られた健常者と PD 患者群、および健常者と DLB 症例との比較を示す。症例数はまだ少ないが、明瞭な閾値の存在が示唆され、かつ二つの施設における閾値に矛盾は認められなかった。今後さらに診断精度の検証が必要になる。

#### 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(41-45)。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  $^{123}\text{I}$  標識 amphetamine (IMP)、心筋血流量の場合には  $^{201}\text{Tl}$  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。

$^{201}\text{Tl}$  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・国立循環器病研究センター・脳卒中統合イメージングセンター・部長

高橋正昭・社会医療法人 禎心会病院

鈴木倫保・山口大学 医学部・教授

銭谷 勉・国立循環器病研究センター研究所・画像診断医学部・室長

堀 祐樹・国立循環器病研究センター研究所・画像診断医学部・研究員

村上翔太・国立循環器病研究センター研究所・画像診断医学部・研究技術補助員

山本明秀・国立循環器病研究センター研究所・画像診断医学部・研究技術員

中澤真弓・日本メジフィジックス株式会社

赤松哲也・アルファシステムズ株式会社

## 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

[<sup>15</sup>O] 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 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:536-545.

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 <sup>15</sup>O 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 <sup>123</sup>I-IMP autoradiographic method with single photon emission computed tomography: errors due to distribution volume of <sup>123</sup>I-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 CMRO<sub>2</sub> assessment with <sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:355-364.

8) Hapdey 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 [<sup>123</sup>I]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 <sup>123</sup>I 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 [<sup>123</sup>I]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 <sup>201</sup>Tl 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) Fleming JS, Bolt L, Stratford JS, Kemp PM. The specific uptake size index for quantifying radiopharmaceutical uptake. *Phys Med Biol*. 49(14):N227-234,2004
- 25) Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging. 33(12):1491-1499,2006
- 26) Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, de Nijs R, Bagnara MC, Jonsson C, Scheepers E, Zito F, Seese A, Koulibaly PM, Kapucu OL, Koole M, Raith M, George J, Lonsdale MN, Munzing W, Tatsch K, Varrone A. Calibration of gamma camera systems for a multicentre European (1)(2)(3)I-FP-CIT SPECT normal database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 38(8):1529-1540,2011
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med* 2008;22:549-556.
  - 30) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol* 2008;53:N277-285.
  - 31) 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.
  - 32) 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.
  - 33) Kim K, Watabe H, Hayashi T, et al.: Quantitative Mapping of Basal and Vasoreactive Cerebral Blood Flow using Split-Dose <sup>123</sup>I-Idoamphetamine and Single Photon Emission Computed Tomography. *Neuroimage* 2006; 33: 1126-1135
  - 34) 栗栖麗, 小倉利行, 飯田秀博, ほか : <sup>123</sup>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.
  - 35) 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 <sup>123</sup>I-iodoamphetamine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2010;51:1624-1631.
  - 36) 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.
  - 37) 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.
  - 38) 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.
  - 39) 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.
  - 40) 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.
  - 41) 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.

- 42) Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al.: Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation* 1999;99:1678-1684.
- 43) Pitkanen OP, Nuutila P, Iida H, et al.: Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998;47:248-254.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Kado H, Iida H, Kimura H, et al.: Brain perfusion SPECT study with <sup>99m</sup>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患率は減少せず、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、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。申請者グループは3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングに成功し、一般臨床に応用できるまで発展させたので報告する。(研究2)

## II. 研究1：糖尿病患者の腎機能低下促進に関与する因子についての検討

### 1) 対象・方法

2000年7月から2013年3月までに当院糖尿病代謝内科に入院し、入院時にeGFR60-120ml/min/1.73m<sup>2</sup>を呈しており、3年後の腎機能、尿検査をフォローしえた糖尿病患者487名(平均年齢64.6歳、男性334名/女性153名)に関して検討した。対象群を3年間のeGFR低下率によって3分位にわけ、最もeGFRの低下が大きかった群(高度腎機能悪化群)とeGFRの定価が最も少なかった群(eGFR維持群)を比較し、腎機能低下に関与する因子の検討を行った。

### 2) 結果

高度腎機能悪化群では年齢が高く、収縮期血圧高値、HbA1c高値、尿中アルブミン排泄高値、網膜症を有する割合が高かった。これらの従来から糖尿病性腎症の悪化因子とされている因子に加え、ABI<0.9の割合、BNPの高値が認められた【表1】。更に、eGFRの年間低下率とABI<0.9とlogBNPの

相関を年齢、性別、脂質異常症、喫煙、レニンアンジオテンシン系阻害剤の使用、収縮期血圧、HbA1c、開始時eGFRで調整した多変量解析で解析したところ両者ともに有意な相関を認めた (log BNP:  $\beta = 0.118$ ,  $p = 0.027$ , ABI < 0.9:  $\beta = -0.166$ ,  $p = 0.046$ )

表1 eGFR維持群と悪化群の比較

	最大低下群	維持群	P
eGFR(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88.1±15.7	77.6±13.0	<0.0001*
eGFR 1年低下率	-10.2±4.4	1.04±2.7	<0.0001*
年齢(歳)	66±8.9	62±10.6	0.003*
性別(M)	40.1%	27.8%	0.0187*
BMI	25.5±4.4	25.6±4.3	0.79
罹病期間(年)	13.0±9.2	13.5±10.6	0.63
SBP(mmHg)	140±19.0	134±16.3	0.055*
FBS(mg/dl)	160±46.0	144±36.4	0.0014*
HbA1c(%)	8.9±1.78	8.3±1.51	0.007*
脂質異常症	68.5%	74.7%	0.218
log BNP	3.6±1.18	3.09±1.09	0.0004*
log ACR	3.6±1.5	2.6±1.3	<0.0001*
網膜症	34.4%	22.6%	0.0240*
平均IMT(mm)	1.1±0.45	1.1±0.52	0.55
ABI < 0.9	41.3%	19.6%	0.0223*

GFR: glomerular filtration rate, ACR: albumin creatinine ratio, IMT: intima media thickness, ABI: ankle brachial index

### 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、高血圧に加えて動脈硬化の存在あるいは何らかの心機能障害の存在が糖尿病患者の腎機能悪化に関与していることが示された。近年、心腎連関という概念が一般化し軽度の腎障害が心血管病発症の危険因子となっていることが明らかになっている(1)。本研究において、BNP高値がその後の腎機能悪化と関連していることから、何らかの心機能障害があると腎障害が進む可能性が示唆された。今後どのような心機能障害が腎機能悪化と関連するかを心エコー所見などを用いて更に詳しく解析していく予定である。また、我々はこれまで、糖尿病患者を用いた横断解析において尿蛋白を呈さない腎機能障害患者ではABIが低下していることを報告してきた(2)。今回の検討においてもABI低値と腎機能悪化が関連しており、末梢動脈の動脈硬化が糖尿病患者の腎障害を促進することが示唆さ

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動脈硬化や心機能障害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) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, et al.: Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease. The Suita Study. Stroke 2009; 40: 2674-2679.
- 2) Yamashita T, Makino H, Nakatani R, et al.: Renal Insufficiency without Albuminuria is Associated with Peripheral Artery Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders in Patients with Type 2 Diabetes. J Atheroscler Thromb 2013; 20:790-797.

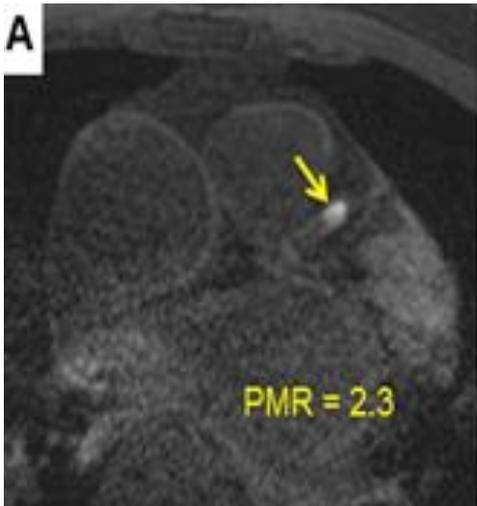
## Ⅲ. 研究2: 3テスラMRIを用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングの開発

### 1) 対象・方法

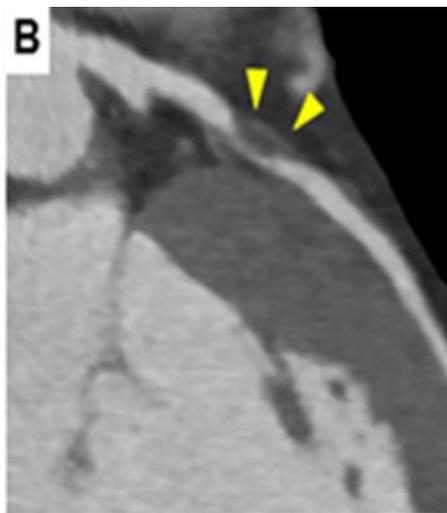
国立循環器病研究センター病院にて冠動脈CT検査を受けた虚血性心疾患患者を対象に、3テスラMRIを用いて非造影T1強調画像で左右冠動脈近位部に高輝度プラークの有無を評価した。また、冠動脈形成術前後で心臓由来トロポニンTを測定し、形成術に合併する心筋傷害の定量化を試みた。

### 2) 結果

冠動脈疾患患者55名の冠動脈プラークを良好に描出することができた(図A矢印)。MRIで高輝度に描出されるプラークは、冠動脈形成術に合併する末梢塞栓による心筋傷害を有意に合併することが判明した。この結果を2014年の日本循環器病学会で報告した。



図A：非造影T1強調画像、左前下行枝近位部に高輝度プラークを認める（黄色矢印）。同部のPMRは2.3であった。



図B：冠動脈CT画像、図Aで指摘された高輝度プラーク部に一致してCT画像では陽性リモデリングを認めた（黄色矢頭）。



図C：冠動脈造影画像、図A、Bに一致して、左前下行枝近位部に高度狭窄を認める（黄色矢頭）。

### 3) 考 察

3テスラMRIによる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

冠動脈プラークの性状診断法として3T-MRIの有用性を示した。

### 5) 参考文献

- 1) Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al.: High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. J Am Coll Cardiol. 2014 (in press)
- 2) 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: 416-422.
- 3) 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: 2400-2401.
- 4) 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: 720-8.

## IV. 研究協力者

槇野久士・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

森田佳明・国立循環器病研究センター放射線科・医師

西村邦宏・国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部・室長

# 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

## —Brugada 症候群における ICD 植込み例の長期予後に関する研究—

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

Brugada 症候群は 12 誘導心電図の V1~V3 誘導で coved 型あるいは saddleback 型の心電図を呈し、主に夜間に心室細動(VF)を起こす疾患である(1)。本疾患は 1992 年に Brugada らにより報告されて以降、この 20 年間で、病態、疫学、遺伝的背景、臨床的特徴、予後に関して多数の知見が蓄積されている(2-4)。Brugada 症候群では、突然死を予防するための治療法として植込み型除細動器(ICD)が第一選択となるが、これまで様々なコホート研究で、致死的不整脈の発生に比較して、不適切作動、リード不全、感染などの合併症が高い頻度で出現することが指摘されている(5)。一方、本症候群が若年~中年(40~50 歳台)で診断され(2, 3)、ICD 植込み後の生命予後が良好であることから、加齢に伴って ICD 関連の不具合が増加することが予想されている。しかしながら、これまで高齢の Brugada 症候群の臨床的特徴や予後については十分解明されてなく、高齢者に対する ICD の植込み/交換やリード追加/交換の必要性に関しても十分に検討されていなかった。そこで、本年度は、Brugada 症候群における ICD 植込み例の長期予後と ICD の作動状況を調査した。

### II. 対象・方法

1992 年から 2013 年までに当院を受診し、ICD 植込みを施行した Brugada 症候群、連続 120 例を対象とした(男性: 115 例, 平均年齢: 46.6 ± 12.2 才)。非侵襲的検査(病歴聴取、身体所見、12 誘導心電図、87 点体表面電位図、運動負荷試験、加算平均心電図、心臓超音波検査、CT、MRI)、ならびに侵襲的検査(冠動脈造影、エルゴノビン/アセチ

ルコリンによる冠攣縮誘発試験、右室/左室造影)を行い、不整脈源性右室心筋症を含めた器質的心疾患がないことを確認した。

#### Brugada 症候群の診断

全例で baseline もしくは薬剤負荷後に、12 誘導心電図と高位肋間(第 2、3 肋間)の V1 から V3 誘導心電図を記録し、coved 型の Type 1 心電図を 1 つでも認める場合に、Brugada 症候群と診断した。Type 1 心電図は coved 型で 2mm 以上の J 点、あるいは ST 部分の上昇と、T 波の陰転化とを伴う場合と定義した(2)。薬剤負荷にはピルジカイニド(1 mg/kg)、ジソピラミド(1.5mg/kg)、あるいはフレカイニド(2mg/kg)のいずれかをを用いた。心電図は全て 25mm/秒、10mm/mV で記録し、V1-V3 の J 点の時相は同時記録した他の誘導(主として V5,V6 誘導)における QRS 終末点に一致する時相とした。

#### 臨床所見、検査

全例で診断時の年齢、性別、初回の VF 時の年齢、45 歳以下の突然死の家族歴、上室性頻拍の有無、ICD 適応等の臨床的特徴を調査した。観察期間中の VF 再発はデバイスの interrogation により、VF もしくは心室頻拍(VT)に対して適切なショックもしくは antitachycardia pacing が行われた場合とした。経過観察の開始時点は VF 既往のある群では VF 発症日とし、それ以外の群では当院通院開始日とした。デバイスチェックを含んだ経過観察は 3 か月から 6 か月毎に行い、全ての VF 再発時の年齢、上室性頻拍の発症を調査した。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。VFの再発を認めた際の薬物治療の判断は、個々の主治医に委ねられた。電気生理学的検査(EP S)は100例に、既述の方法で施行した(6)。なお、入院精査後ICD適応とされたが、本人の意思で植え込みを施行しなかった70才以上のBrugada症候群17例を比較対象として用いた。

### III. 結果

#### 1. 臨床的特徴とICD植込み適応

120例中、85例(71%)がbaselineでspontaneous type 1心電図を呈し、残りは薬剤負荷でtype 1心電図を認めた。ICDは、36例(30%)の心室細動の既往例(VF群)、54例(45%)の失神既往例(失神群)、30例(25%)の無症候(無症候群)例に植え込まれていた。無症候群では、EPSによるVF誘発(26例)、45歳未満の突然死の家族歴(2例)がICDの適応とされていた。なお、2例はtype 1Brugada型心電図を呈し、医師、患者がICD植込みを希望したために適応とされていた。診断時に、上室性頻拍：心房細動(AF)、心房粗動(AFL)、心房頻拍(AT)が11例(9.2%)に認められた。

#### 2. 予後

平均観察期間は101.9±67.5か月で、最終観察時の平均年齢は55.2±13.3歳であった。VFによる適切作動は経過中31例(26%)に認め、2例(2%)が死亡(自殺)した。経過中のVFは、VF群で有意に多く、観察開始10年でのVFによる適切作動率はVF群で52.7%、失神群で26.7%、無症候群4.0%であった。VFを認めた50例(VF群:36例、失神群:13例、無症候群:1例)で、VF発症年齢のピークは30歳台であり、全例が70歳未満でVFを発症していた(平均年齢45.0±12.1歳、27-69歳)(図1)。最終観察時には、17例(14%)が70歳以上で、36例(30%)が65歳以上であった。70歳以降での新規VF発症はなかったが、2例に再発性のVFを認めた。

一方、ICDを植込まなかった70歳以上のBrugada症候群17例(失神の既往4例、無症候13例)では、経過中に1例が肺癌により死亡した以外は、突然死を認めなかった。治療については、VF群では、ICD植込み後に4例で内服薬(ジソピラミド2例、キニジン1例、プロプラノロール1例)を開始したが、失神群、無症候群では抗不整脈薬を投与しなかった。VF群では、抗不整脈薬を開始した4例でVFが再発し、抗不整脈薬の変更が必要となり、

新たに4例でVFが再発して、抗不整脈薬が開始された(キニジン2例、デノパミン2例)。失神群では植込み後にVFが出現した13例のうち5例で抗不整脈薬の内服が開始され(キニジン4例、シロスタゾール1例)、キニジンを開始した2例でVFの再発を認め、薬剤変更が必要であった。無症候群では経過中、VFを1例で認めたが、抗不整脈薬は投与されなかった。

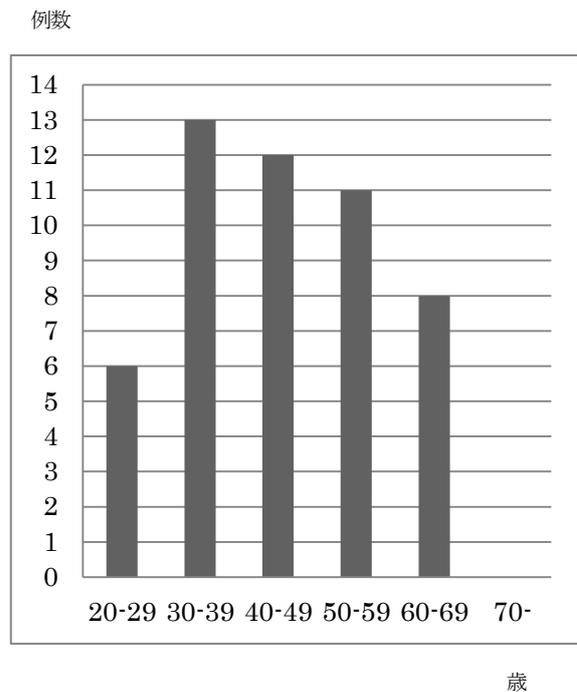


図1 VF発症年齢

30台がVF発生のピークとなり、その後漸減して70台以降では発生しなくなる

上室性頻拍は診断時には11例(9.2%)で認められたが、経過観察期間中に新たに17例で発症し、最終観察時には28例(23.3%)で上室性頻拍を認めた。それらはAF:22例、AFL:5例、房室結節回帰性頻拍:1例であり、上室性頻拍の平均発症年齢は52.3±12.7歳であった。

### IV. 考察

Brugada症候群は40~50歳代の男性に診断されることが多く、この年代についてはこれまでに臨床的特徴や予後に関する数多くの報告がある(2-4)。しかしながら、高齢者に関しては、症例報告以外は、臨床研究が1編報告されているにすぎない(7-9)。Conteらは、自施設の437例のBrugada症候群例を後ろ向きに調査し、70歳以降でVFの発症を認

めなかったことから、70歳以上の高齢者は予後良好であると報告している(7)。しかしながら、彼らの集団は、女性が35%を占め、48%が家族歴を有し、19%だけがspontaneous type 1心電図を有するという、これまでのBrugada症候群の報告(3, 4, 10)とは性質の異なる集団で解析がなされていた。また、心室細動の既往を有する症例が4%しか含まれていない上に、60才以上の31例にのみICDが植え込まれていた。したがって彼らは予後良好例を多く含む集団から結論を導き出したとも言え、高リスクの高齢者を多く含む集団でどのような結果がでるかは不明であった。本研究は、ICD植込みを行った、主として60才以上の集団で解析を行っており、36例(30%)でVFの既往、54例(45%)に失神の既往があり、30例の無症候群においても、28例がEPSでのVFの誘発、もしくは突然死の家族歴を有していた。その結果、高リスクと考えられる症例を数多く含む我々の集団においても、70歳以前にVF既往のない群においては、70歳以降の新規発症を認めなかった。

一方、70歳以降にVFが再発した症例が2例あったが、うち1例は労作性狭心症を合併しており、PCIを施行していた。本例は失神の既往があるため、68歳でICD植込みがなされたが、術後3か月の運動負荷RI検査で虚血所見を認めていた。VFの初発は69歳であり、70歳以降も時にVF発作を認めていたが、82歳時にCABGを施行されて以降はVF再発がない。もう1例は、63歳時に失神を主訴にICD植込みを行った症例で、冠攣縮性狭心症を合併しており、ニフェジピンを内服していた。ICD植込み8か月後にVFを認め、キニジン300mgの内服が開始となり、66歳以降VFを認めなかったが、80歳時にVFが再発している。ともに、VFの原因として虚血性心疾患の関与が否定できない症例であった。

上室性頻拍はBrugada症候群の診断時には11例(9%)にしか認められなかったが、102カ月の経過期間中に17例で新たに頻拍が出現した。また、8例では不適切作動を契機に頻拍が発見された。それら上室性頻拍の主な機序はAF、AFLであるが、その平均発症年齢は $52.3 \pm 12.7$ 歳と、中年期以降に発生ピークを認めた。しかがってBrugada症候群では、加齢に伴って上室性頻拍による不適切作動のリスクが高くなると考えられた。

これまでVF既往例や、VF再発例では、引き続

きVFが生じるリスクが高いとして無条件に電池交換、リード追加/交換が行われてきた。一方、無症候のBrugada症候群では、VF発症は0.5%/年と低リスクであることが報告されているものの(3)、現時点ではVFの発生リスクを適確に予測する方法がないため、ICDを植え込まない、電池交換をしない、リードを追加/交換しないという判断を下すことは非常に困難であった。しかしながら本研究において、70歳以降での新規のVFの発症がなかったことから、70歳までに無症候で経過したBrugada症候群は、以後のVFの発症に関して極めて低リスク群と考えてさしつかえないと考えられた。また、虚血性心疾患を合併していない例では70才以降にVFの初発だけでなく再発も認めなかったことから、それらの例では新規にICDを植え込まない、あるいはすでにICDが植え込まれている例では電池の交換を行わない、リード追加/交換をしないという方法が治療の選択枝の1つとして考えられた。

## V. 結論

Brugada症候群における約10年間のICD経過観察では、70歳以降の年齢でVFの新規発症を認めなかった。一方で、上室性頻拍が中年期以降に増加していた。70歳まで致死性不整脈の確認されていない高齢のBrugada症候群では、ICD植込みや、リード追加/抜去等の侵襲的処置を行う利点が少ない可能性が示唆された。

## VI. 研究協力者

草野研吾・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  
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  
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  
石橋耕平・国立循環器病研究センター 不整脈科  
鎌倉 令・国立循環器病研究センター 不整脈科

## VII. 参考文献

- 1) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20: 1391-1396.

- 2) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe 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.
- 3) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635–643.
- 4) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37–4
- 5) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haissaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2006;114:2317–2324.
- 6) 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;2:495-503.
- 7) Giulio Conte MD, Carlo de Asmundis MD PhD, Juan Sieira MD, et al. Clinical characteristics, management and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 [Epub ahead of print].
- 8) Jyh-Ming Juang, Ling-Ping Lai, Jiunn-lee Lin, Fu-Tien Chiang: Brugada syndrome in the elderly in Taiwan: Report of two cases. *Acta Cardiol Sin* 2005;21:62-67.
- 9) Conte G, Levinstein M, Sarkozy A, Brugada P: Brugada syndrome in the elderly. *Eur Heart J* 2013;34:319.
- 10) Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011;32:169–176.
- 11) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:415-21
- 12) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 1):1551-3.
- 13) Kells J, Dollbaum CM. Testosterone levels in an aging population: screen, measure, and restore. *Int J Pharm Compd*. 2011;15:102-12

# 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

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、中等度低体温下のため低侵襲、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体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±2°C 下 (SCP 灌流圧  $\geq$  50 mmHg が目安)

20°C 群: BT 20±2°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 時間のカタコラミン総投与量 血清乳酸値、ICU 帰室時 P<sub>O2</sub>/F<sub>iO2</sub> 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、中等度低体温群 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。

また、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、解析を实

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。

さらに、その後の研究を含め、弓部置換術において危険因子となりうる併存疾患(脳血管病変、腎不全)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

- 1) JSTAR IIにおいて、中等度低体温下大動脈置換術の安全性および一部で優位な傾向が確認できたが、超低体温手術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。
- 2) 症例ごとに中等度低体温と超低体温を使い分けるストラテジーにより、中等度低体温下手術において安定かつ良好な成績が得られている。

#### 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(平成26年1月31日まで)  
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(平成25年10月31日まで)  
宮田茂樹・同輸血部・医長

#### VII. 参考文献

- 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. 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. *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.
  - 4) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Oda T, Kobayashi J: How should aortic arch aneurysm be treated in the endovascular aortic repair era? A risk-adjusted comparison between open and hybrid arch repair using a propensity score matching. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014
  - 5) 伊庭 裕, 湊谷謙司, 松田 均, 佐々木啓明, 田中裕史, 尾田達哉, 斎藤正博, 小曳純平, 小林順二郎: 弓部大動脈全置換術の術式の工夫とその早期及び遠隔成績. *胸部外科* 66: 977-983, 2013.

# 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. 諸 言

虚血性心疾患の治療を考える上で、冠動脈の狭窄度のみでなく、心筋虚血の有無やその程度も重要な判断材料となる。心筋虚血の評価方法として、運動負荷あるいは薬剤負荷を用いた心臓核医学検査が一般的である。一方、CT や MRI を用いた心筋血流評価も報告されているが、広くは普及していない。

その理由として、手技の煩雑さがあげられる。CT に関しては被曝の増加も問題となる。MRI を用いた心筋虚血評価には、薬剤負荷が用いられるが、その負荷のために必要な時間、副作用の出現とその対応が問題となる。また、心筋負荷検査に時間を費やすことで、他の検査ができなくなることは、病院経営上のデメリットになる。

320 列 MDCT は、体軸方向最大 16cm を同時に撮影可能で、一回転の撮影心臓全体をカバーできる。また寝台を移動させることなく連続的に撮影できる。今年度はこの 320 列 MDCT を用いた心筋灌流の文献を調査した。

### II. 対象と方法

PubMed にて、論文の検索を行った。論文のタイトルに cardiac, CT perfusion, 320 をキーワードとして抽出。その中で、心筋灌流を評価していた 10 論文を調査し、320 列 MDCT を用いた冠動脈 CTA/心筋灌流像 (CTP) の診断精度を評価した。

### III. 結 果

10 論文のうち、3 編が技術的なものであり診断精度が不明のため除外した。同一施設から 4 編の報告があり、最も症例の多い論文を調査した。最

最終的に 4 論文の 547 症例が含まれた。

心筋虚血のゴールドスタンダードとして選択的冠動脈造影、SPECT、FFR、選択的冠動脈造影と SPECT が行われていた。有病率は 37%。

CTA/CTP を用いた診断精度は、感度 85%、特異度 75%、PPV67%、NPV89%であった。

### IV. 考 察

320 列 MDCT は一度に広範囲の撮影が可能で、心臓であれば一回転で全体を撮影できる。同一時相の画像を得ることができ、時間軸に沿った複数回の撮影をする際には有利となる。

一方、64 超 CT の中では、ガントリーの回転速度が遅く、心拍の速い患者では静止した画像が得られにくいことも知られており、心筋の画像評価の不正確性も危惧されていた。

今回の調査では、320 列 MDCT の CTP が臨床上使用可能なレベルにあることが判明した。本装置の同時性を有効に活用し、壁内濃度差による虚血の判定、心筋血流の定量評価、血流予備能などの測定が期待される。

### V. 結 論

320 列 MDCT を用いた心臓 CT (冠動脈 CTA/心筋灌流) の診断精度に関する調査を行った。

### VI. 研究協力者

東 将浩・国立循環器病研究センター・放射線部  
医 長

福田哲也・国立循環器病研究センター・放射線部  
医 長

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

三田祥寛・国立循環器病研究センター・放射線部

医師

山田直明・国立循環器病研究センター・放射線部

非常勤医師

## Ⅶ. 参考文献

- 1) Rief M, Stenzel F, Kranz A, Schlattmann P, Dewey M: Time efficiency and diagnostic accuracy of new automated myocardial perfusion analysis software in 320-row CT cardiac imaging. *Korean J Radiol.* 2013; 14: 21-29
- 2) George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, Lima JA: Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5 :333-40
- 3) Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasis A, Crossett M, Hope SA, Lehman SJ, Troupis J, DeFrance T, Seneviratne SK: Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2012; 33: 67-77
- 4) Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, Niinuma H, Yoshioka K, Kitagawa K, Nakamori S, Laham R, Vavere AL, Cerci RJ, Mehra VC, Nomura C, Kofoed KF, Jinzaki M, Kuribayashi S, de Roos A, Laule M, Tan SY, Hoe J, Paul N, Rybicki FJ, Brinker JA, Arai AE, Cox C, Clouse ME, Di Carli MF, Lima JA. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1120-1130

# 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は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、内腸骨動脈の閉塞であった。
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腎不全、緊急手術であった。

### 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(平成 26 年 1 月 31 日まで)

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(平成 25 年 10 月 31 日まで)

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) 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.
- 5) Tanaka H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Kobayashi J. Embolism is emerging as a major cause of spinal cord injury after descending and thoracoabdominal aortic repair with contemporary approach. Magnetic resonance findings of spinal cord injury Interactive thoracic and cardiovascular surgery: in press

# 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、現在まで投与量・投与間隔に明確な指標はない。

2011 年度より我々は 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ているが、当科内で評価対象となりうる患者群(主に IPAH)は昨年度までにはほぼ評価を終えており、2013 年度は新規発症 IPAH の 1 例の症例を追加し、解析を実施した。

## II. 対象・方法

対象症例は 2011.7.1~2014.3.31 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 11 例。(表 1)

これらの全例に対し、1mg/kg(最大 40mg)の Tad を服用させ、以後経時的に最大 24 時間後まで採血・バイタルサイン測定を実施、Tad 血中濃度・cGMP 濃度と血圧を評価した。

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。

2011 年度は肺動脈圧・肺血管抵抗等測定の関係上カテーテル検査と同日に Tad 血中濃度を測定したが、2012-2013 年度はカテーテル前後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 を用い、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 <sup>2</sup> )
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
11	15	女	IPAH	118/4(78)	47.59

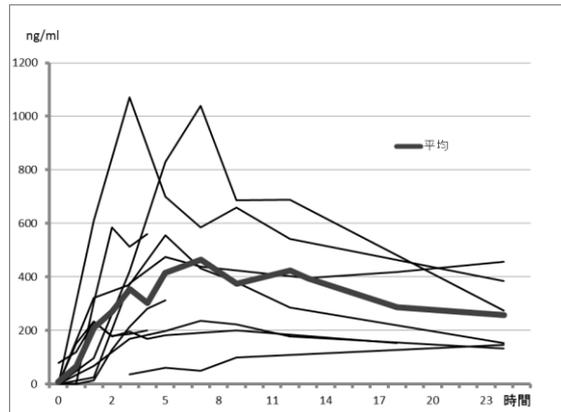
## III. 結果

### 1. Tad 血中濃度の経時測定

Tad 血中濃度はグラフ 1 に示す。平均すると投与後 7 時間前後でピークの血中濃度を迎え、以後緩やかに低下し 24 時間後も 200ng/ml 以上の血中濃度となっていた。個別に見ればピークの血中濃度を迎えるのは投与後 2-7 時間とばらつきが多く、また 10 時間以上血中濃度が上昇するためピークがはっきりしない症例も見られたが、総じて投与後 24 時間でも 150ng/ml 以上の血中濃度を保っていた。

血中濃度のピークがはっきりしない 5 症例は、1 例を除きカテーテル時に鎮静剤の投与を受けたりカ

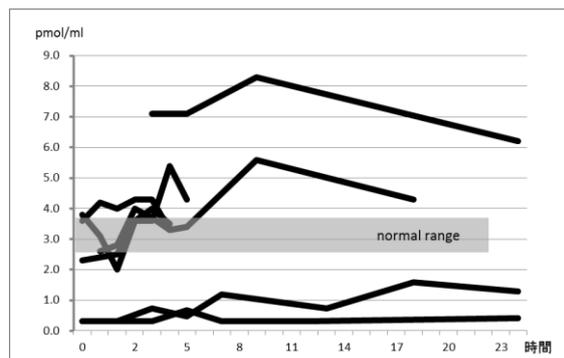
テール前後で絶飲食となっている症例に同日に血中濃度測定を実施した症例であった。



グラフ1 Tad 血中濃度推移

## 2. cGMP 濃度(グラフ 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。



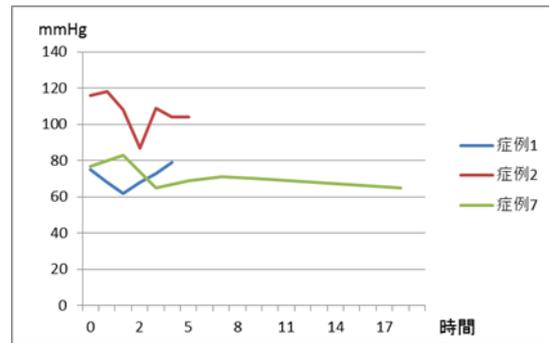
グラフ2 cGMP 濃度

## 3. 血行動態変化 (グラフ 3-グラフ 8)

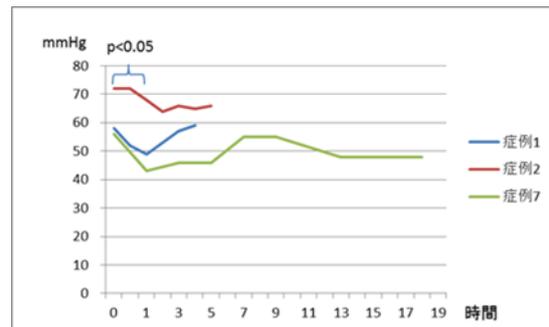
収縮期肺動脈圧(グラフ 3)・平均肺動脈圧(グラフ 4)は Tad 内服後 1-2 時間をピークに低下が認められ、その後上昇した。特に内服後 1 時間の平均肺動脈圧は有意差( $p < 0.05$ )を持って低下していた。

収縮期血圧(グラフ 5)は内服後約 1・3 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。内服後 5 時間以降は有意差が無くなり、一過性に内服後 1~3 時間で血圧低下が見られることが示された。

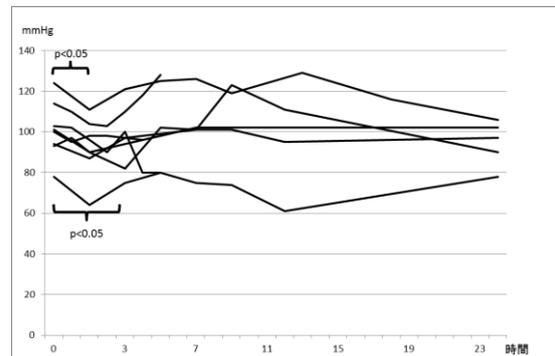
Rp(グラフ 7)・CI(グラフ 8)については測定した 3 症例中 2 例では内服後 1 時間程度で Rp 低下・Pp/Ps 低下・CI 上昇を認めたが、1 例では改善が得られず、これに伴い全体として有意な血行動態改善が得られていない結果であった。



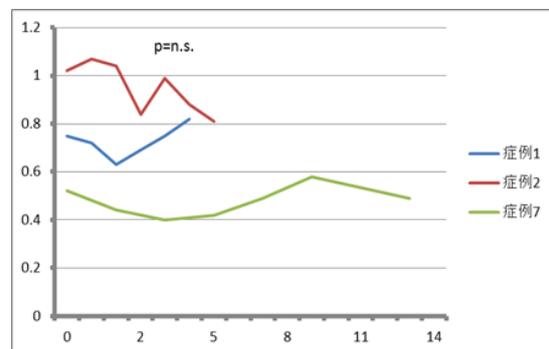
グラフ3 収縮期肺動脈圧の経時変化



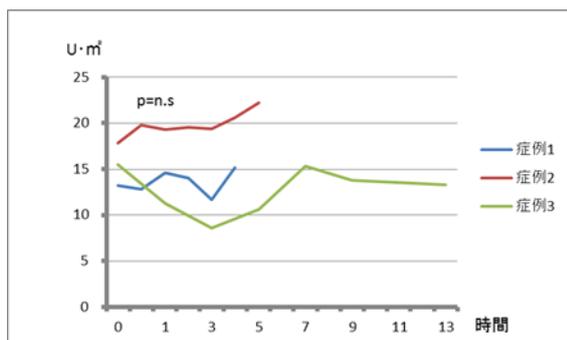
グラフ4 平均肺動脈圧の経時変化



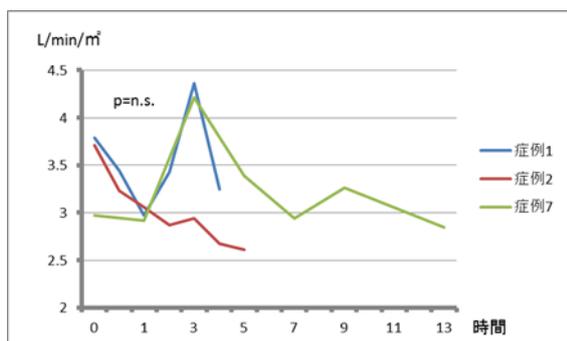
グラフ5 収縮期血圧の経時変化



グラフ6 Pp/Ps 経時変化



グラフ7 Rp 経時変化



グラフ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<sup>1),2)</sup>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。また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。一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、昨年度の 5 例を解析に加えて解析したところ、全体として成人の血中濃度に近い推移を示した。特に IPAH の 6 歳男児の症例ではほぼ成人同様の血中濃度推移が得られており、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高いと示唆された。

Tad は肺血管拡張薬の中では他の薬剤などとの相互作用は比較的少ないが、絶飲食や鎮静は薬剤の吸収に影響する。今回までの検討でも、血中濃度推移でピークがはっきりしない 5 例中カテーテル当日に血中濃度を測定している初期の症例である 4 例が含まれており、カテーテル検査時の絶飲食・鎮静が血中濃度に影響した可能性が否定できない。

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<sup>3)</sup>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<sup>1),2)</sup>では投与後 90-120 分でピークを迎える。Hosseini ら<sup>4)</sup>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 -6.95U·m<sup>2</sup>(-44%)、CI +1.24L/min/m<sup>2</sup>(+29%)と顕著な血行動態の改善を示していた。

一方でほぼ全例で投与後 1-3 時間で平均 10mmHg(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、15 歳とほぼ体格が成人に近い症例でも見られていた。他の系統の肺血管拡張薬も血管拡張作用による体血圧低下は見られるが、小児においては本剤の導入時には、内服後最低 5 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。

#### V. 結論

11 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。

投与後には1-3時間で体血圧低下が見られるため、本剤の導入時や低血圧症例では、注意深いモニタリングや投与量の調整が必要である。

## VI. 研究協力者

岩朝 徹・国立循環器病研究センター小児循環器科・医師

小野 晋・国立循環器病研究センター小児循環器科・専門修練医

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

石塚 潤・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（現 島根大学医学部附属病院小児科・助教）

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](http://www.nippon-shinyaku.co.jp/official/medicine/product/interview_adcirca.pdf) (2012.4.3 改訂)
- 2) Fogue 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; 63:24-35
- 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; 44:1488-1496

# 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

ブドウの皮などに含まれる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) は、抗酸化作用、抗炎症作用、血管新生抑制作用などさまざまな生理活性を有することが知られており、抗動脈硬化作用をもたらす可能性が考えられている。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<sup>1)</sup>。心血管疾患は、その多くが高齢者で発症することからわかるように、加齢がその発症過程において重要な役割を果たしており、特に心不全は、社会の高齢化に伴って年々増加を認めている。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以前に明らかにした<sup>2)</sup>。また昨年度は、マウス圧負荷心不全モデルにおいて、心機能低下、心筋線維化に対してレスベラトロールが抑制効果を有する可能性を明らかにした。レスベラトロールは、強力な抗酸化作用、抗炎症作用、長寿遺伝子 SIRT1 の活性化などを介して、圧負荷心不全に良好な効果をもたらす可能性が考えられる。

圧負荷心不全は、左室肥大、心筋線維化による左室拡張機能障害のモデルとしても知られている。レスベラトロールをはじめとした抗酸化作用を有する物質は、左室拡張機能障害を主体としたいわゆる左室駆出率の保持された心不全 (Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF) の病態に対しても有効である可能性が考えられる。平成 25 年度は、レスベラトロールの圧負荷心不全に対する効果の機序に関して検討を行った。

## 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 = 8)、TAC 手術後に PBS のみを 4 週間、経口投与する群 (TAC/CON, n = 8)、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 = 8) 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 4 週目に、心拍数、心エコーによる左室機能 (左室拡張末期径: LVEDD、収縮末期径: LVESD 及び短縮率: FS) 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。Image J Software を用いて、線維化面積の比率 (%area fraction: %AF) を計測した。

### 6) 免疫組織化学染色による心筋病理の検討

Mac-2 (CL8942AP, Cedarlane, Ontario, Canada) ならびに NF-kB/p65 (sc-3272, Santa Cruz Biotech., Santa Cruz, CA) に対する抗体を用いて心筋の免疫組織化学染色を行った。

### 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。

LVEDD、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。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。

#### 3) 心筋線維化の評価

術後4週目にTAC/CON群では、Sham/CON群に比較し、著明な心筋間質の線維化を認め、%AFの有意な増加を認めた。TAC/RSVT群では、TAC/CON群に比較し、%AFの減少を認めた。

#### 4) 免疫組織染色の評価

抗Mac-2抗体により、マクロファージの心筋への浸潤を評価した。Sham/CON群では、Mac-2陽性マクロファージは、心筋にほとんど認められなかったが、TAC/CON群では、術後1週目をピークにMac-2陽性細胞の浸潤を認め(図1)、術後4週目においてもわずかに残存していた。TAC/RSVT群では、術後1週目においてマクロファージ浸潤が軽減する傾向を認めた。

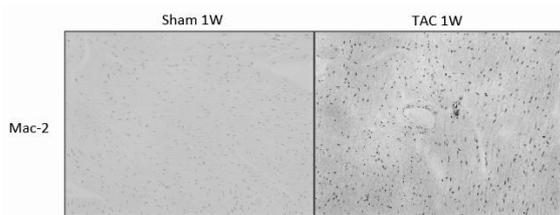


図1. 心筋免疫組織化学染色所見。Sham群ではMac-2陽性マクロファージの浸潤はほとんど認められないが、TAC術後1週にMac-2陽性マクロファージの浸潤を認めた。

次に抗NF-kB/p65抗体により、p65サブユニットのリン酸化を受けた細胞すなわちNFkB活性化をきたした細胞の評価を行った。NFkB/p65陽性の細胞は、TAC/CON群において術後1週目をピークに増加が認められた(図2)。TAC/RSVT群では、NFkB/p65陽性細胞の減少傾向が認められた。

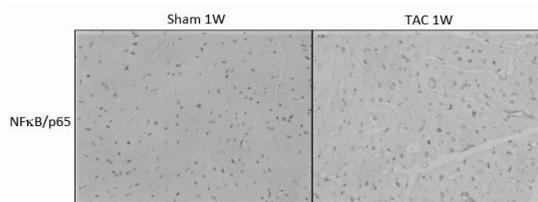


図2. 心筋免疫組織化学染色所見。TAC術後1週にNFkB/p65陽性細胞の増加を認めた。

### IV. 考察

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、その機序として、マクロファージ浸潤の抑制、NFkB/p65陽性細胞の減少を伴うことより、レスベラトロールによる抗炎症作用の関与が疑われた。

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。本研究においても、圧負荷後、1週目をピークにマクロファージの浸潤が認められ、炎症性サイトカインの転写因子であるNFkBの活性化が認められた。レスベラトロールは、これらいずれに対しても抑制の傾向を示した。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<sup>3)</sup>。

心不全の病態においては、神経体液性因子の賦活化が予後を悪化させる要因と考えられ、レンン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、アルドステロン拮抗薬、また交感神経系を抑制するβ遮断薬が予後を改善することが示されてきたが、これら以外に、炎症や酸化ストレスも心不全の病態では重要な役割を果たしていると考えられる。本研究の結果より、レスベラトロールは特に圧負荷心不全でみられるような拡張障害を主体とした心不全に対して、抗酸化作用、抗炎症作用を介して良好な効果をもたらす可能性が考えられる。

急性心不全患者の約 40%は、拡張障害を主体とした HFpEF によって占められるといわれ、特に高齢者に多く認めることが明らかにされている<sup>4)</sup>。これまでに行われた大規模臨床試験では、ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬のいずれも予後を改善する結果が示されておらず、新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。レスベラトロールの HFpEF に対する有効性が期待される。

## 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不全心における左室機能低下、心筋線維化、マクロファージを介した炎症反応に対して保護的に働く可能性が示唆された。今後、HFpEF を含めた難治性心不全の治療薬としての有用性を検討すべきものと考えられる。

## 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) 安斉俊久：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) 安斉俊久．左室駆出率の保持された心不全．循環器病研究の進歩 2013； 34： 37-44

# 脳卒中および認知症の機序の解明と 新しい治療戦略の開発

熊本大学大学院生命科学研究部生体機能薬理学・教授  
光 山 勝 慶

## I. 諸 言

脳卒中は循環器疾患の中で主要死因の一つであるが、未だ十分に克服できていないのが現状である。また、高齢化社会の到来により、認知症の発症が増加している。認知症の原因疾患としてはアルツハイマー型認知症が最も多いが、その病態には血管内皮障害や動脈硬化が関与していることが最近注目されている<sup>1</sup>。血管性認知症と同様に、アルツハイマー型認知症も血管病として捉えることが重要になっている。

交感神経系は高血圧、メタボリックシンドローム等の生活習慣病、脳卒中、心疾患の成因に深く関与していることはよく知られているが、2009年に治療抵抗性高血圧患者を対象に経皮的・経腎動脈的にアクセスする電氣的アブレーションによって腎神経を切除すると、血圧が有意に低下することが報告され、腎神経が高血圧治療の新しいターゲットとして注目されている<sup>2</sup>。さらに、腎神経アブレーションによって血圧が低下するのみならず全身の交感神経活性の低下<sup>3</sup>、心肥大の抑制<sup>4</sup>、インスリン抵抗性の改善や糖代謝の改善<sup>5</sup>などが観察される症例が報告された。これらの機序として、腎神経の一つである求心性腎神経が切除されると中枢交感神経活性が低下し、その結果、全身の末梢交感神経活性が低下するという仮説が提唱されている。すなわち、腎神経を介した脳腎連関の重要性が提唱されている。そこで本研究では、腎神経を切除することにより、脳腎連関を遮断することは、脳保護効果を発揮するという仮説を立てた。

一方、酸化ストレスも脳卒中や認知症をはじめ動脈硬化性疾患に関与することが注目されている。Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)は、MAPキナーゼ-キナーゼ-キナーゼであるが、酸化ストレスによって活性化され、細胞のアポトーシス・増殖、炎症等に関与する分子である<sup>6</sup>。我々は以前からASK1の心血管病における役割を検討し、ASK1が血管内皮障害や血管リモデリングに関与することを報告している<sup>7-9</sup>。すなわち、ASK1は動脈硬化性疾患に関与してい

る可能性がある。そこで、本研究では、ASK1の脳卒中および認知症における役割を調べることにより、これらの疾患の新しい分子機序を検討した。

以上の背景から本研究では、腎神経とASK1に注目し、脳卒中や認知症の機序や治療戦略について検討を行った。

## II. 対象・方法

(1) SHRcpは肥満、インスリン抵抗性、糖代謝異常、高血圧、高脂血症を呈し、メタボリックシンドロームの有用なモデルラットである<sup>10,11</sup>。SHRcpにおいて腎神経切除を行い、その有効性について検討した。すなわち、SHRcpを(1)Sham手術群と(2)両側腎神経切除群に分け、腎神経切除の長期的な効果について比較検討した。腎神経切除はフェノール塗布法により行った。テレメトリー法を用いて24時間血圧と血圧のサーカディアンリズムを調べた。内臓脂肪量、耐糖能、インスリン感受性、ナトリウム利尿への影響を検討した。また、レニン・アンジオテンシン系への影響についても検討した。

(2) 腎神経切除が脳卒中の予防に有効であるかを検討するために、脳卒中易発症高血圧ラット(SHRSP)に高食塩食を与え、(1)Sham手術群、(2)フェノール塗布による両側腎神経切除群、(3)ヒドララジン(降圧薬)投与群の3群に分けた。そして、脳卒中発症率の追跡、脳卒中による死亡率の追跡、血圧測定、血流量測定、DHE染色による脳内酸化ストレスの定量、Iba1免疫染色およびGFAP免疫染色による活性化グリア細胞の定量、白質病変について定量し、それぞれの群間で比較検討した。さらに、血中レニンとアルドステロンを測定した。

(3) ASK1欠損マウスを用いて、血管性認知症の分子機序を検討した。野生型マウスとASK1欠損マウスのそれぞれを、(1)Sham手術群と(2)マイクロコイルによる頸動脈狭窄群に分け、4群について以下の項目につい

て比較検討をおこなった。Evans blue 投与により、血液脳関門の破綻を定量した。血液脳関門に重要とされる tight junction 構成蛋白である claudin-5、occludin を測定した。炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  の発現、Iba-1 や GFAP の免疫染色によるグリア細胞やアストロサイトの活性化、酸化ストレス等について測定した。さらに、野生型マウスと ASK1 欠損マウスから脳内皮細胞を単離し、TNF- $\alpha$  刺激による tight junction 構成蛋白の発現を調べた。

### III. 結果

(1) SHRcp の両側腎神経を切除し、19 週間追跡した。図 1 に示すように、偽手術群と比べて、腎神経切除は SHRcp の体重、内臓脂肪量、皮下脂肪量に有意な影響を与えなかった。また、経口糖負荷テストやインスリン抵抗性試験の結果から、腎神経切除は SHRcp の耐糖能障害やインスリン抵抗性に有意な影響を与えなかった。テレメトリー法により血圧を長期間持続的に測定した。図 2 および図 3 に示すように、正常血圧を呈す

る WKY ラットでは、暗期 (活動期) に比べて明期 (非活動期および睡眠期) の血圧は有意に低く、いわゆる Dipper 型血圧を示した。一方、SHRcp では暗期および明期ともに血圧は有意に高く、明期における血圧低下はみられず、いわゆる non-dipper 型高血圧であることがわかった。偽手術群に比べて、両側腎神経切除群では、24 時間の血圧は有意に低下し、しかも、明期の血圧は暗期の血圧よりも有意に低下した。すなわち、腎神経切除により SHRcp の non-dipper 型血圧リズムが dipper 型血圧リズムに改善した。メタボリックケージを用いて、24 時間尿を採取し、電解質排泄を測定したところ、偽手術群に比べて腎神経切除群では尿中ナトリウム排泄が有意に増加していた。さらに、レニン-アンジオテンシン系への影響を検討したところ、血中および尿中アルドステロンは腎神経切除により、変化はなかった。一方、血漿レニン活性は低下傾向にあった。

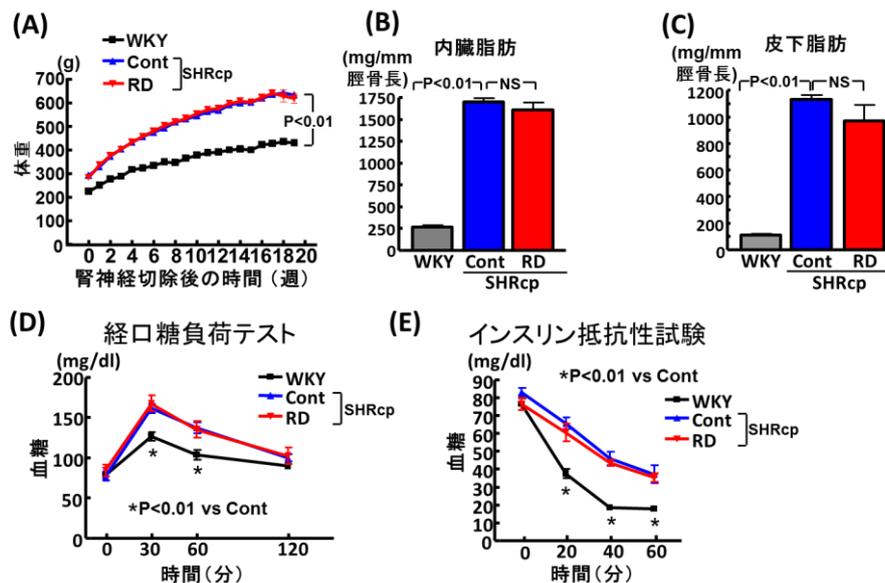


図 1 メタボリックシンドロームモデルラット (SHRcp) における腎神経切除の肥満、耐糖能、インスリン感受性への効果  
WKY, ウィスターキョートラット; Cont, コントロール (偽手術) 群; RD, 腎神経切除群。値は平均値 ± 標準誤差 (各群, n=5-6)。

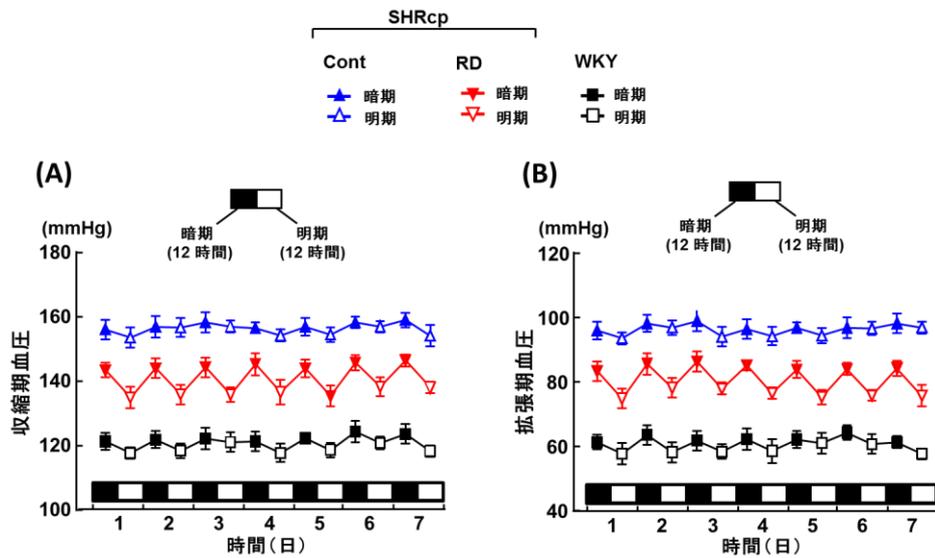


図2 メタボリックシンドロームモデルラット (SHRcp) において、腎神経切除は血圧日内変動異常を正常化した WKY, ウィスターキョートラット; Cont, コントロール (偽手術) 群; RD, 腎神経切除群。値は平均値±標準誤差 (各群, n=5)。

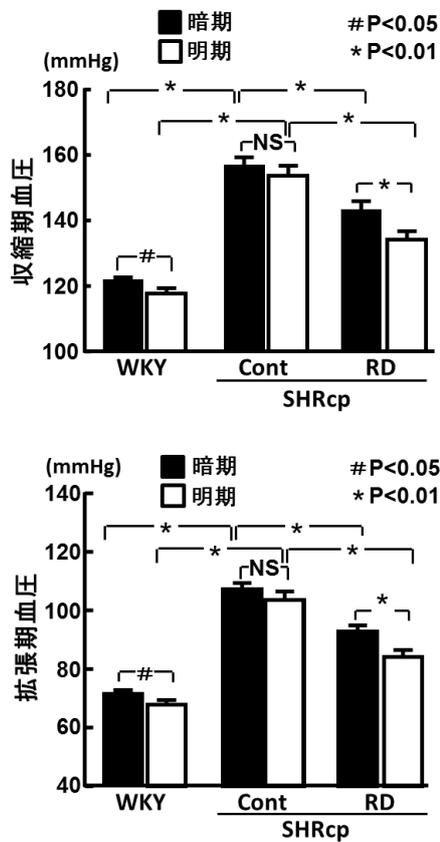


図3 メタボリックシンドロームモデルラット (SHRcp) の暗期および明期の 12 時間血圧平均値に対する腎神経切除の効果 WKY, ウィスターキョートラット; Cont, コントロール (偽手術) 群; RD, 腎神経切除群。値は平均値±標準誤差 (各群, n=5)。

(2) SHRSP に高食塩食を与えると、低食塩食に比べて脳卒中の発症や死亡は著明に促進された (図 4)。高食塩食負荷した SHRSP において、腎神経切除群とヒドララジン投与群は血圧を同程度に低下した。腎神経切除は偽手術群に比べて、有意に脳卒中の発症率や死亡率を減少した (図 4)。一方、ヒドララジン投与群では腎神経切除群と同程度の血圧低下をきたした

にもかかわらず、脳卒中の発症率や死亡率は有意に減少しなかった。図 5 に示すように、高食塩食負荷により SHRSP の脳血流量は有意に減少し、また著明な白質病変の形成がみられた。腎神経切除は SHRSP の脳血流量低下や白質病変の形成を有意に減少した。一方ヒドララジン投与では、有意な抑制はみられなかった。

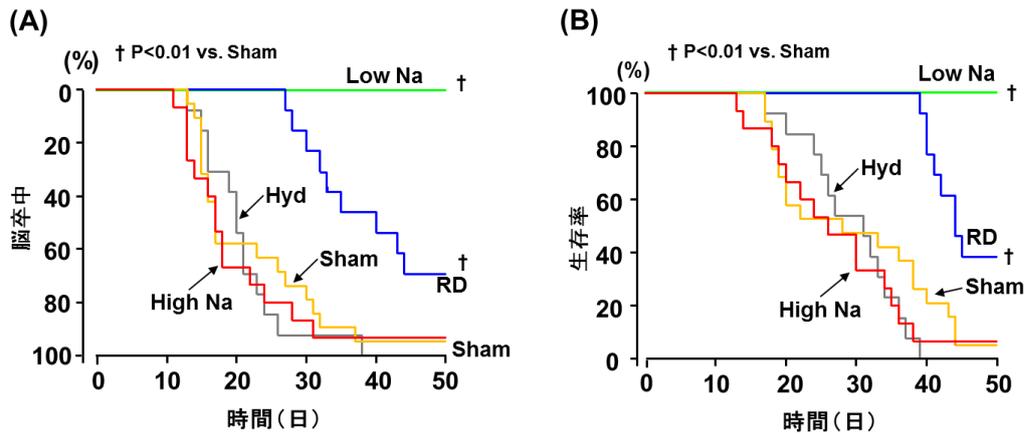


図 4 SHRSP (脳卒中易発症高血圧ラット) において、腎神経切除は脳卒中の発症 (A) を抑制し、生存率 (B) を改善する

Low Na, 低 Na 食の SHRSP; High Na, 高 Na 食負荷 SHRSP; Sham, 高 Na 食負荷 SHRSP の偽手術群; RD, 高 Na 食負荷 SHRSP の腎神経切除群; Hyd, 高 Na 食負荷 SHRSP のヒドララジン投与群。 (Low Na, n=5; High Na, n=15; Sham, n=19; RD, n=13; Hyd, n=13)。

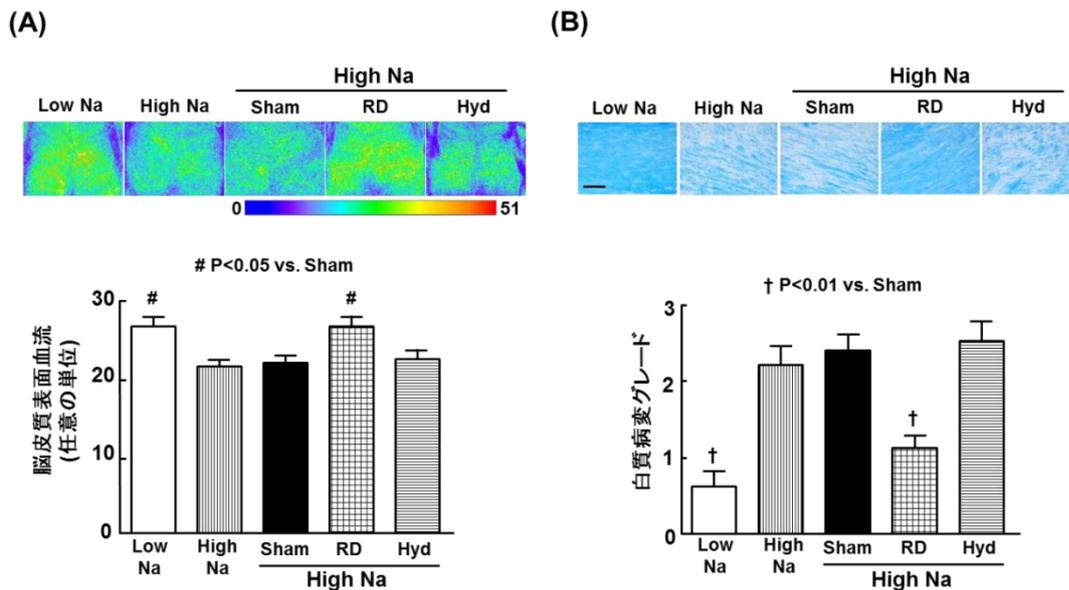


図 5 SHRSP において、腎神経切除は脳虚血を改善し (A)、白質病変を軽減する (B)

Low Na, 低 Na 食の SHRSP; High Na, 高 Na 食負荷 SHRSP; Sham, 高 Na 食負荷 SHRSP の偽手術群; RD, 高 Na 食負荷 SHRSP の腎神経切除群; Hyd, 高 Na 食負荷 SHRSP のヒドララジン投与群。 (A) 上図は代表的な脳血流画像を示す。 (B) 上図は Klüver-Barrera 染色を行った代表的な白質切片の画像を示す。値は平均値±標準誤差 (各群, n=8)。

さらに、高食塩負荷 SHRSP では脳の皮質、白質、傍室核の領域での活性化ミクログリア、活性化アストロサイト、マクロファージの著明な増加、さらに、酸化ストレス（図 6）の著明な増加がみられたが、腎神経

切除はこれらの増加を有意に抑制した。一方、ヒドララジン投与は抑制しなかった。血漿レニン活性は腎神経切除により有意に低下したが、ヒドララジン投与では低下しなかった。

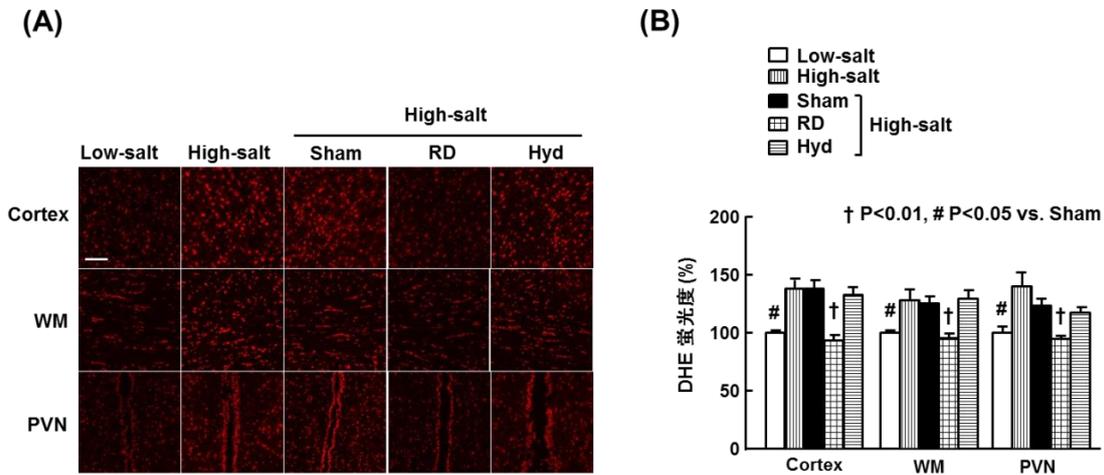


図 6 SHRSP において、腎神経切除は脳皮質、白質、傍室核の酸化ストレスを軽減する

Low Na, 低 Na 食の SHRSP; High Na, 高 Na 食負荷 SHRSP; Sham, 高 Na 食負荷 SHRSP の偽手術群; RD, 高 Na 食負荷 SHRSP の腎神経切除群; Hyd, 高 Na 食負荷 SHRSP のヒドララジン投与; Cortex, 皮質; WM, 白質; PVN, 傍室核。(A) は DHE 染色された皮質、白質、傍室核の代表的画像を示す。値は平均値±標準誤差 (各群, n=8)。

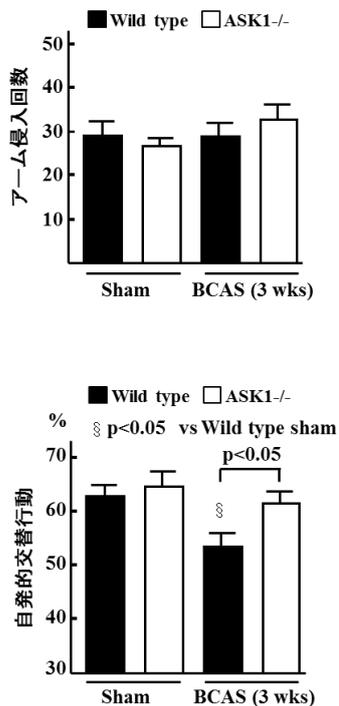


図 7 ASK1 欠損マウスでは、慢性脳低灌流により誘発される認知障害が軽減している

Sham, 偽手術群; BCAS, 両側総頸動脈狭窄群; Wild type, 野生型マウス; ASK1-/-, ASK1 欠損マウス。値は平均値±標準誤差 (各群, n=10)。

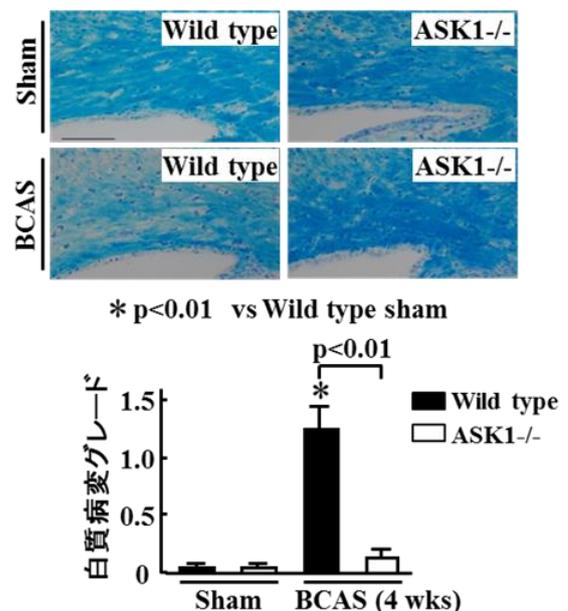


図 8 ASK1 欠損マウスでは、慢性脳低灌流により誘発される白質病変が軽減している

Sham, 偽手術群; BCAS, 両側総頸動脈狭窄群; Wild type, 野生型マウス; ASK1-/-, ASK1 欠損マウス。上図は Klüver-Barrera 染色を行った代表的な白質切片の画像を示す。値は平均値±標準誤差 (各群, n=6)。

(3) 野生型マウスの両側頸動脈をマイクロコイルにより狭窄し、慢性脳低灌流状態にしたところ、脳内でASK1が活性化され、3週間後にはY迷路試験により、認知機能の著明な低下はみられたが、ASK1欠損マウスでは認知機能の低下はみられなかった(図7)。さらに、野生型マウスでは著明な白質病変の形成がみられたが、ASK1欠損マウスでは著明に軽減していた(図8)。また、慢性脳低灌流状態の野生型マウスでは血液脳関門の破綻(エバンスブルーの脳内への漏出)(図9)、claudin-5やoccludinの発現低下、脳内のグリア細胞の活性化、TNF- $\alpha$ の増加がみられたが、ASK1欠損マウスではみられなかった。

野生型マウスとASK1欠損マウスから単離した脳内皮細胞を用いてTNF- $\alpha$ 刺激によるclaudin-5、occludinの変化を比較検討したところ、野生型由来の内皮細胞では、両分子はTNF- $\alpha$ により有意に低下したが、ASK1欠損マウス由来の内皮細胞では低下しなかった(図10)。

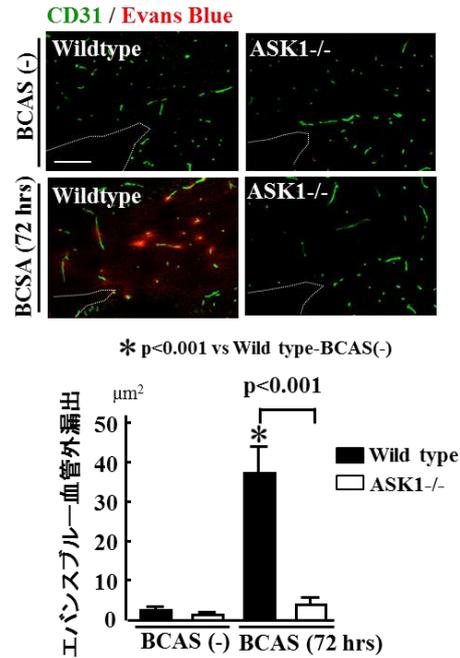


図9 ASK1欠損マウスでは、慢性脳低灌流により誘発される血液脳関門破綻が軽減している

BCAS, 両側総頸動脈狭窄群; Wild type, 野生型マウス; ASK1-/-, ASK1欠損マウス。上図はCD31とEvans blueで二重染色された脳梁の代表的画像を示す。値は平均値±標準誤差(各群, n=5)。

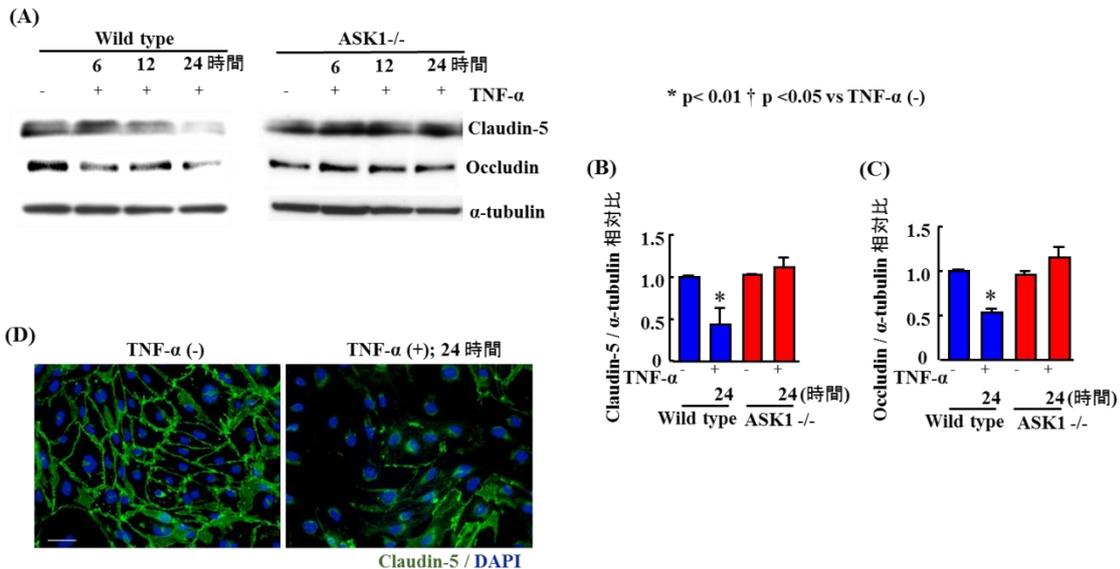


図10 TNF- $\alpha$ 刺激による脳血管内皮細胞のtight junction蛋白の変化 — 野生型 vs ASK1欠損マウス —

TNF- $\alpha$ 刺激で、野生型マウス由来内皮細胞のoccludinとclaudin-5の発現が低下したが、ASK1欠損マウスでは、低下しなかった

Wild type, 野生型マウス; ASK1-/-, ASK1欠損マウス。(A)はtight-junction膜内在性タンパク質、occludinとclaudin-5の代表的なウェスタンブロット画像を示す。(D)はclaudin-5とDAPIで二重蛍光染色されたTNF- $\alpha$ 刺激前後の野生型マウス脳血管内皮細胞の画像を示す。値は平均値±標準誤差(各群: n=3)。

#### IV. 考 察

SHRcp はメタボリックシンドロームの病態解明や治療戦略を開発するうえで有用なモデル動物であることが知られている<sup>10, 12</sup>。以前に、我々は SHRcp の心血管傷害に関して検討を行い、SHRcp が著明な心肥大、心筋の炎症、心筋間質線維化、および冠動脈のリモデリング、血管内皮機能障害を呈することを報告している<sup>10</sup>。さらに、SHRcp は他の高血圧ラットと異なり、睡眠時を含む非活動期に血圧が低下せず、いわゆる non-dipper 型高血圧を呈することをみつけた<sup>13</sup>。一般的に、肥満や糖尿病を合併する高血圧患者は夜間血圧変動異常を呈することが多く、また、夜間血圧変動異常は脳卒中や認知症のリスクを増加させるという知見も報告されている。夜間血圧変動異常の機序に交感神経系や食塩感受性が中心的な役割を演じているが<sup>14</sup>、SHRcp は交感神経活性が著明に亢進しており、その機序の一部にレニン-アンジオテンシン系が関与している<sup>13</sup>。さらに、レニン-アンジオテンシン系と腎神経は密接な関係がある<sup>15</sup>。そこで今回、SHRcp の病態における腎神経の役割を明らかにするために、SHRcp の腎神経を切除し長期的な影響を検討した<sup>16</sup>。

興味深いことに、SHRcp の腎神経を切除すると、血圧が有意に低下しただけでなく、非活動期の血圧がより著明に低下し、non-dipper 型から dipper 型に血圧日内変動が改善した。すなわち、腎神経が non-dipper 型高血圧の成因に関与することが示唆された。一般にナトリウム貯留が non-dipper 型高血圧の原因の一つであることが知られている<sup>17, 18</sup>ので、腎神経切除後のナトリウム排泄量を測定したところ、著明な増加がみられた。すなわち、腎神経切除による non-dipper 型から dipper 型への改善の機序にナトリウム排泄増加が関与していると考えられる。一方、腎神経切除は SHRcp の体重、内臓脂肪量、耐糖能、インスリン感受性には有意な影響を与えなかった。すなわち、メタボリックシンドロームそのものには関与していないと考えられる。

上述のように、腎神経が non-dipper 型高血圧に関与していることがわかった。そこで次に脳卒中発症における腎神経の役割について検討を行った。本研究のために高食塩負荷 SHRSP を用いた。SHRSP は高食塩負荷することにより、脳卒中の発症が著明に促進されるが、腎障害や交感神経系の活性も食塩負荷により有意に促進される

ことが知られている。一般に腎障害が進行すると、腎臓求心性神経が活性化され、その結果、中枢交感神経が亢進することが報告されている<sup>19-21</sup>。このような知見に基づいて、今回、腎神経が脳卒中の発症進展に関与するという仮説をたてた。本研究では、高食塩負荷 SHRSP の脳卒中の発症が腎神経切除により有意に遅延し、脳血流量の低下や白質病変の形成も腎神経切除により抑制されることがわかった<sup>22</sup>。すなわち、食塩負荷によって促進される脳卒中に腎神経がなんらかの機序を介して関与している。我々は以前にこの脳卒中モデルラットで酸化ストレスと炎症が脳卒中の発症に関与していることを報告している<sup>23</sup>。そこで、脳内の酸化ストレスや活性化グリア細胞への影響について調べたところ、腎神経切除はこれらの増加を抑制することがわかった。以上の知見を総合すると、腎神経切除により脳卒中の発症が抑制される機序に脳内酸化ストレスや炎症の軽減作用が少なくとも一部関与していると考えられる。

2009 年に治療抵抗性高血圧の治療に腎神経アブレーションが有用であることを示唆する成績<sup>2</sup>が報告されて以来、欧米を中心にこの治療法の有用性および安全性を検討する大規模試験が精力的に行われている。腎神経アブレーションが血圧低下作用を有するという数多くの成績が報告されている一方で、最近この治療法の有効性を否定する成績も報告されており、この治療法の有効性に関してはさらなる研究結果を待つ必要がある。腎神経アブレーションに関するもう一つの話題は、心肥大や心機能の改善<sup>4</sup>、インスリン抵抗性や耐糖能異常の改善<sup>5</sup>、全身の交感神経活性の低下<sup>3</sup>、蛋白尿の減少等、様々な多面的効果があることが示唆されている。その機序に中枢に至る求心性腎神経の切除による中枢交感神経の抑制が関与するという仮説が提唱されている<sup>24</sup>。すなわち、腎神経アブレーションは降圧治療のみならず、代謝異常や臓器障害の治療にも有効である可能性がある。今回の我々の基礎研究の知見では、腎神経アブレーションが血圧日内変動異常の改善効果および脳卒中予防効果があることが示された。今後、臨床への応用展開のためにさらなる検討が必要とされる。

血管性認知症の機序としては、高血圧などにより脳内細動脈硬化が進行し白質病変を形成し、認知機能が低下することが知られている。マウスの両側頸動脈をマイクロコイルにより部分狭窄す

ることにより、慢性脳低灌流状態にすると脳白質病変と認知機能低下が生じる<sup>25</sup>。すなわち、血管性認知症モデルとして有用であることが知られている。われわれは、以前にこの血管性認知症モデルでの酸化ストレスやレニン・アンジオテンシン系の重要性について報告してきた<sup>26</sup>。また、アンジオテンシン II が酸化ストレスによって活性化されるタンパクキナーゼである ASK1 を活性化し、心臓の肥大やリモデリング、血管内皮障害や血管リモデリングを引き起こすことを報告してきた<sup>9</sup>。そこで今回、血管性認知症に ASK1 が関与するという仮説を証明するために ASK1 欠損マウスと野生型マウス間で慢性脳低灌流の影響について比較検討した<sup>27</sup>。興味深いことに、慢性脳低灌流により惹起される脳白質病変や認知機能障害は ASK1 欠損マウスでは有意に軽減していた。慢性脳低灌流状態では、血液脳関門の破綻が生じるが、ASK1 欠損マウスでは軽減していたことより、血液脳関門の破綻に ASK1 が関与しており、それが認知機能低下に一部関与していると考えられる。さらに、*in vivo* および脳内皮細胞を用いた *in vitro* の知見から、ASK1 が tight junction 構成蛋白である occludin と claudin-5 の発現低下を介して血液脳関門破綻に関与すると考えられる。以上から、ASK1 が血管性認知症の成因に関与し、血管性認知症の有望な治療ターゲットであることが示唆された。

## V. 結論

(1)基礎研究の知見から腎神経は non-dipper 型高血圧の成因に関与しており、その機序にナトリウム貯留が関与している可能性がある。

(2)腎神経切除により脳卒中の発症や白質病変の進行が抑制されたので、脳卒中や認知症に腎神経がなんらかの役割を演じている可能性がある。その機序として中枢神経に至る求心性腎神経の関与を今後検討する必要がある。

(3)血管性認知症の発症に ASK1 が関与している可能性があり、ASK1 をターゲットとした治療戦略が有用であるかもしれない。

(4)本研究はすべて動物を用いた基礎的知見であるので、その臨床的意義を明らかにするためのトランスレーショナルリサーチが必要であることは言うまでもない。

## VI. 研究協力者

長谷川 雄・熊本大学大学院生命科学研究部・助教

鯉淵信孝・熊本大学大学院生命科学研究部・助教

植川 顕・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

中川隆志・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

馬 明杰・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

外山研介・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

末田大輔・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

片山哲治・熊本大学大学院医学教育部・大学院生

## VII. 参考文献

- 1) Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci.* 2012;322:141-147
- 2) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-1281
- 3) Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932-934
- 4) Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:901-909
- 5) Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123:1940-1946
- 6) Ichijo H, Nishida E, Irie K, et al. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science.* 1997;275:90-94
- 7) Izumi Y, Kim S, Yoshiyama M, et al. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in injured artery and its critical role in neointimal hyperplasia. *Circulation.* 2003;108:2812-2818
- 8) Izumi Y, Kim-Mitsuyama S, Yoshiyama M,

- et al. Important role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1877-1883
- 9) Izumiya Y, Kim S, Izumi Y, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodeling. *Circ Res.* 2003;93:874-883
  - 10) Sueta D, Nakamura T, Dong YF, et al. Amlodipine enhances amelioration of vascular insulin resistance, oxidative stress, and metabolic disorders by candesartan in metabolic syndrome rats. *Am J Hypertens.* 2012;25:704-710
  - 11) Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, et al. Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet.* 1996;14:130-131
  - 12) Nagase M, Yoshida S, Shibata S, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3438-3446
  - 13) Sueta D, Kataoka K, Koibuchi N, et al. Novel mechanism for disrupted circadian blood pressure rhythm in a rat model of metabolic syndrome--the critical role of angiotensin II. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000035
  - 14) Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:24
  - 15) DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997;77:75-197
  - 16) Katayama T, Sueta D, Kataoka K, et al. Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000197
  - 17) Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1997;96:1859-1862
  - 18) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28:139-142
  - 19) Campese VM. A new model of neurogenic hypertension caused by renal injury: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Exp Nephrol.* 2003;7:167-171
  - 20) Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension.* 1995;25:878-882
  - 21) Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:861-865
  - 22) Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, et al. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000375
  - 23) Yamamoto E, Tamamaki N, Nakamura T, et al. Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke.* 2008;39:3049-3056
  - 24) Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension.* 2009;54:1195-1201
  - 25) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke.* 2004;35:2598-2603
  - 26) Dong YF, Kataoka K, Toyama K, et al. Attenuation of brain damage and cognitive impairment by direct renin inhibition in

mice with chronic cerebral hypoperfusion.  
Hypertension. 2011;58:635-642

- 27) Toyama K, Koibuchi N, Uekawa K, et al.  
Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a  
novel target molecule for cognitive  
impairment induced by chronic cerebral  
hypoperfusion. Arterioscler Thromb Vasc  
Biol. 2014;34:616-625

# AESCULON（非侵襲心拍出量モニター）を用いた 脳心血管疾患合併維持透析患者の透析条件と 血圧維持療法の適正評価

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・医長  
吉原史樹

## I. 緒言（はじめに・目的）

これまでに報告されている Impedance Cardiography 法を用いた心拍出量モニタリングでは、Gold standard とされる心拍出量の測定結果と比べて精度が必ずしも高くなかった。今回の研究に使用する非侵襲心拍出量モニター AESCULON（OSYPKA MEDICAL、Heiwa Bussan）は Electrical Cardiometry 法を用いた方法であり測定精度が非常に高いとされる（文献 1, 2）。Electrical Cardiometry 法とは、大動脈中の電気抵抗の変化率を測定する方法のひとつである。4つのセンサーを頸部（2つ）および左側胸部（2つ）に貼付し、外側一対の電極経路で一定振幅の交流電流を胸郭に印加し、内側一対の電極経路にて電圧を記録し、印加される電流と測定電圧との比である伝導率の時間的変化から、一回心拍出量を始めとした各種指標をリアルタイムでモニタリングすることが可能である（文献 3）。

当センターは脳心血管疾患の急性期治療を担う専門施設であるため、常に脳心血管合併症を有する維持透析患者さんの血液透析を行っている。血液透析中の患者血行動態は絶えず変化しているが（文献 4, 5, 6）、特に脳心血管疾患を合併した透析患者の血行動態変化のモニターとその意義に関する報告は少ない。そこで、AESCULON モニタリング（一回拍出量、一回拍出量係数、心拍出量、心係数、胸部体液量、収縮性係数、補正流量時間、全身血管抵抗、全身血管抵抗係数、非観血血圧など）を行い、脳心血管疾患毎の至適透析条件や高リスク透析条件を検討し、さらに、脳心血管毎の血圧維持薬の種類や

投与量を検討することを目標に研究を行うこととした。

## II. 対象・方法

登録時において、以下の基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者さんを対象とする。

### 選択基準

当センター入院中で維持血液透析を受けている成人の患者さん。

### 除外基準

- ① 本人による同意が得られない場合。
- ② ペースメーカーや植え込み型除細動器の治療を受けている患者。
- ③ 頸部および左側胸部の皮膚状態が電極貼付に望ましくないと判断される場合。
- ④ 高度の大動脈弁閉鎖不全症がある患者。
- ⑤ 広範囲な浮腫や胸水を認める患者。
- ⑥ 金属プレート、人工関節などを上半身・上腕に埋め込みされている患者。
- ⑦ 担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる患者。

### 本研究で用いる診断基準及び定義

維持血液透析患者：血液透析目的のアクセスとして内シャントあるいは表在化動脈を有し、週3回の定期的な血液透析を受けている患者。

脳心血管疾患患者：脳梗塞、脳出血、心筋梗塞、狭心症、心筋症、弁膜症、肺高血圧症、閉塞性動脈硬化症などの精査・加療目的に当センター入院中の患者。

### 臨床的評価項目

- ① 同日の透析前後の血液データ（総蛋白、アル

ブミン、血糖、尿素窒素、電解質、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、C反応性蛋白、膠質浸透圧など)

- ② 心エコー図検査データ [左心房径、心室中隔壁厚、左心室後壁厚、左心室拡張末期径、左心室収縮末期径、Fractional shortening、左心室流入波速度 (E 波、A 波、E/A 比)、E 波減衰時間 (E-Dct)、大動脈弁または僧帽弁狭窄症がある場合の弁口面積および圧格差、大動脈弁または僧帽弁の閉鎖不全症がある場合の逆流の程度など]
- ③ 血圧維持目的の薬剤投与の有無、薬剤の種類と投与量およびその時刻。

#### AESCULON によるモニタリング

基本デザイン：維持透析時に AESCULON によるモニタリング (心拍数、一回拍出量、一回拍出量係数、心拍出量、心係数、胸部体液量、収縮性係数、補正流量時間、全身血管抵抗、全身血管抵抗係数、非観血血圧など) を施行。モニタリングは透析開始時より透析終了まで行う。

#### 統計解析

脳心血管疾患毎の AESCULON データと上記血液・心エコー図検査・投与薬剤のデータとの関連性を評価する。AESCULON データの経時的変化は Repeated measures ANOVA を用いて検討する。コントロールは心血管疾患のない維持透析症例とする。

AESCULON データの経時的変化の関連因子に関しては、血液透析開始時と最低値あるいは最高値との間での  $\Delta$ 一回拍出量、 $\Delta$ 一回拍出量係数、 $\Delta$ 心拍出量、 $\Delta$ 心係数、 $\Delta$ 胸部体液量、 $\Delta$ 収縮性係数、 $\Delta$ 補正流量時間、 $\Delta$ 全身血管抵抗、 $\Delta$ 全身血管抵抗係数、 $\Delta$ 非観血血圧などの各々を従属変数とし、透析条件、前記血液データ、心エコー図検査データの各々を独立変数として Univariate and multivariate regression analysis を用いて検討する。

### Ⅲ. 結果 (成績)

これまでに 14 症例に対して透析中に AESCULON を用いて心拍出量モニターを行った。透析開始直前と透析 3 時間経過時の比較を行ったところ、心拍数と平均血圧に有意な変化を認めなかったが、心係数 (CI) は低下 ( $2.33 \pm 0.60$  vs.  $2.04 \pm 0.71 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) し、全身血管抵抗係数 (SVRI) は上昇 ( $2687 \pm 663$  vs.  $3107 \pm 846 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ) した。 $\Delta$ CI と  $\Delta$ SVRI

の間に負の相関を認めた ( $r=-0.79$ ,  $p=0.0007$ )。 $\Delta$ SVRI の中央値 382 で低値群と高値群の 2 群に分類すると、低値群では高値群と比較して糖尿病合併頻度が高かった (71.4% vs. 14.3%) が、透析間の増加体重、除水速度、心血管疾患、心エコー図所見、降圧薬、血液データ、血圧維持療法などに有意差を認めなかった。

### Ⅳ. 考察

AESCULON によって測定された心拍出量は、熱希釈法や経食道ドプラ法など臨床現場で汎用的に用いられている方法によって測定された心拍出量との対比試験により、その信頼性が確認されている (文献 1-3)。AESCULON は、熱希釈法や経食道ドプラ法よりも非侵襲的に心拍出量を測定することが可能であり、リアルタイムモニターとして極めて優れていると考えられる。

血液透析の主たる目的は、慢性腎不全の進行によって生体内に蓄積した尿毒症性物質や過剰となった体液を除去することである。透析による体液除去 (除水) は循環血漿から行われるため、透析の施行に伴い、循環血漿量の減少が生じる。循環血漿量の減少により一回拍出量は減少するため、生体は心拍数を増やすことで心拍出量を維持し (文献 7)、末梢血管抵抗を上昇させ血圧を維持させる (文献 8) と考えられてきた。今回の我々の検討において、透析開始直前と透析 3 時間経過時に心拍数と血圧の差を認めず、心係数の有意な低下と末梢血管抵抗の有意な上昇を認めたことより、透析時の血圧維持において、心拍数増加に伴う心拍出量 (心係数) の維持よりも末梢血管抵抗の上昇が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

血液透析中の末梢血管抵抗上昇の程度によって 2 群に分けて検討したところ、末梢血管抵抗の上昇度が低値である群において高値群と比較して糖尿病の合併頻度が有意に高率であった。糖尿病を合併した透析患者では自律神経機能が低下しており、交感神経活動亢進に伴う血管反応性の低下を認めることが知られている (文献 9)。透析中の末梢血管抵抗上昇反応が乏しい患者群に糖尿病が多かったという今回の我々の結果は、糖尿病患者において自律神経機能低下の合併を反映している可能性がある。

### Ⅴ. これまでの結論 (まとめ)

AESCULON を用いた検討の結果、透析時に

は心拍出量の低下に応じて全身血管抵抗は上昇するが、糖尿病症例では血管の反応性が低下している可能性が示唆された。

## VI. 研究協力者

中村敏子・国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・医長

岸田真嗣・国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・医師

小川浩司・国立循環器病研究センター臨床工学部・臨床工学技士

西垣孝行・国立循環器病研究センター臨床工学部・臨床工学技士

中崎宏則・国立循環器病研究センター臨床工学部・臨床工学技士

石塚 梓・国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・専門修練医

林 輝行・国立循環器病研究センター臨床工学部・臨床工学技士長

河野雄平・国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・部長

## VII. 参考文献

- 1) Zoremba et al. Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:1314-1319.
- 2) Suttner S et al. Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery: a comparison with pulmonary artery thermodilution. *Intensive Care Med.* 2006;32:2053-2058.
- 3) Schmidt C et al. Comparison of electrical velocimetry and transesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth.* 2005;95:603-610.
- 4) Miltenyi G et al. Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:19-24.
- 5) Wynne JL et al. Impedance cardiography: a potential monitor for hemodialysis. *J Surg Res.* 2006;133:55-60.
- 6) Yoshii M et al. Non-invasive monitoring of

hemodynamic changes during hemodialysis by the use of a newly developed admittance cardiograph. *Ther Apher Dial.* 2005;9:154-160.

- 7) Rubinger-D et al. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013;26:333-343.
- 8) Leunissen-KML et al. Hypotension and ultrafiltration physiology in dialysis. *Blood Purif.* 2000;18:251-254.
- 9) Hirakata-H et al. The hemodynamic and humoral responses to tilting in diabetic patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Nephrol.* 1987;27:298-303.

# 3D-PET 収集装置による N-13 アンモニア心筋血流 PET の 収集プロトコールの検討と心筋血流量定量性及び 冠動脈疾患診断能の妥当性の検証

国立循環器病研究センター放射線部・医長  
木 曾 啓 祐

## I. 緒 言

PET (positron emission tomography)は古くより画像データ収集以外に脳血流や心筋血流などの非侵襲的な定量評価が施行され、その定量性の精度を保つ目的に 2D 収集法が発達してきた。一方、最近では空間分解能に優れている点や CT との fusion imaging の有用性などから腫瘍領域の利用が大幅に増え、腫瘍診断が PET 検査の主流となっている。そのため、PET 収集装置の開発目的が従来の定量性の精度向上よりも画質の向上や放射性医薬品の投与量を減量することに主眼が置かれるようになり、その結果 3D 収集法が発達し、現在では市販されている PET 収集装置のほぼ全てが 3D 収集法のみ搭載された装置となっている。その一方で 3D 収集法では散乱線の影響を強く受けることが報告されており、定量性の精度低下が懸念されている。心筋血流アンモニア PET に関しては一昨年春より保険適用となり、今後の発展が期待されているが、現在主流である 3D-PET 収集装置における検査プロトコールはまだ手探りの状態である。

そこで、今回の研究では、当センターで稼働している PET-3D 収集装置を用いて、N-13 アンモニア心筋血流 PET の収集プロトコールを検討し、実際に計測された血流量の定量結果を従来法 (2D 収集法) での定量結果と比較し、3D-PET 収集装置による心筋血流量の実現に向けての検査環境整備を図る。

## II. 対象・方法

対象:

- ① 正常群: 3 例

心機能計測やスクリーニングを目的に同検査が

施行された患者の中で、冠動脈疾患の検査前確率が低く、正常心筋血流及び正常心機能と診断された症例。

- ② 冠動脈疾患群: 8 例

冠動脈疾患と診断確定もしくはその疑いのある症例。

使用機器及び解析ソフトウェア:

- ① 3D-PET 収集装置: Siemens 社製 m-CT (40 列多列型 CT 搭載)
- ② N-13 アンモニア調剤: IBA 社製サイクロトロン及び住友重機械工業社製アンモニア自動合成装置
- ③ 血流量定量解析: QPET プログラム (Ceders Sinai Medical Center)

データ収集プロトコール:

- ① 被検者に対して静脈ルートを確認した上で PET 収集装置に臥位になってもらい、N-13 アンモニア:370MBq をその静脈ルートから bolus 投与しながらダイナミック撮影を施行。
- ② 収集は従来法と同様に総計 21 分間の撮影とするが、本研究におけるデータ収集法は従来の 2D フレームモードではなく、3D リストモードでの収集を行う。
- ③ 正常群に対しては安静時のデータのみを収集する。
- ④ 冠動脈疾患患者に対しては安静時に加えアデノシン負荷 (アデノシン:120  $\mu$ g/kg/min を 6 分間投与し、その中間の 3 分目に N-13 アンモニアを投与する負荷法) のデータも併せて収集する。

心筋血流量定量解析：

PET 収集装置で収集されたデータを DICOM 規格で出力し、通常のパーソナルコンピューターにデータを転送した上で QPET プログラムを用いて自動的に心筋血流量定量解析を行う。なお、心筋血流量の定量は心筋 17 セグメントモデルを用いた各セグメントの血流量と心筋全体の血流量を定量解析した。

検討項目：

- ① 正常群を対象として 3D-PET 収集装置で従来と同様の 21 分収集で得られたデータから心筋血流量定量結果を過去に文献で報告された値と比較し、定量精度の妥当性を検討する。
- ② 今回の研究で得られた 21 分収集からの定量値と、リストモードデータを再編集することで得られた短時間収集データ(10 分収集データ)からの定量値を比較し、検査時間短縮への可能性を検討する。
- ③ 正常群の心筋血流量定量結果から定量性における妥当性が確認されれば、続いて冠動脈疾患患者への検査を施行し、血流量並びに血流予備能を計測する。また、それら計測値において従来法による報告値と比較し、診断能の妥当性などを検討する。

### III. 結果

① 正常群(n=3)の心筋血流量定量：

- (ア) 従来と同様の 21 分収集データにおける心筋血流量は 3 症例の平均で  $0.75 \pm 0.13$  mL/min/g で従来の 2D 収集による安静時心筋血流正常値の報告値(1-3) :  $0.67-1.1$  mL/min/g の範囲内であり、安静時心筋血流量の定量値としては妥当と判断された。
- (イ) また、冠動脈支配域別の心筋血流量比較においても従来の報告(4, 5)と同様に局所間での有意差は認められなかった (LAD : LCX : RCA= $0.74 \pm 0.14$  :  $0.71 \pm 0.10$  :  $0.81 \pm 0.16$  mL/min/g ; P=0.66)。
- (ウ) 短時間収集データとの比較：  
従来法の 21 分収集とそのデータを再編集することで得られた短時間収集(10 分)データにおける心筋血流量を 17 セグメント×3 症例=計 51 セグメントにおいて回帰分析を用いて比較したところ、相関係数=0.96、P<0.0001 と非常に良好な相関が得られた(図 1)。

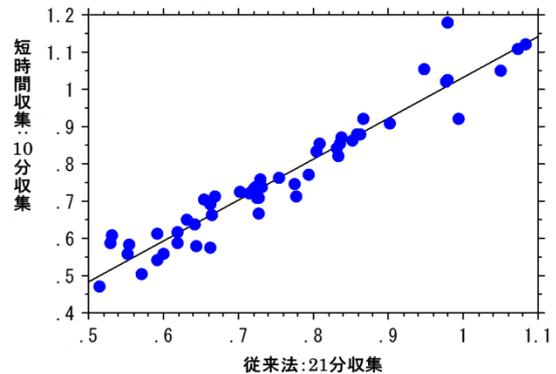


図 1：従来法(21 分収集)と短時間収集(10 分収集)との心筋血流量回帰分析結果

以上の正常群のデータ解析から、3D-PET 収集装置及び短時間収集による心筋血流量定量の妥当性が得られたと判断し、冠動脈疾患群に対しても同様の方法で心筋血流量定量を行った。

② 冠動脈疾患群における心筋血流予備能計測：撮影体位の検討

アデノシン (Ad) 負荷心筋血流 PET では、Ad を投与しながら PET トレーサー急速静注する必要がある。心筋への減弱アーチファクトの影響を排除するため従来の 2D-PET システムでは両上肢を軽く挙上した状態で収集していた。しかし、本 3D-PET システムにおいては CT 装置が付属したことによりガントリーが従来機と比較して非常に大きくなった影響で収集時には両上肢を真上に挙上せねばならなくなった。その状態で冠動脈疾患群の最初の 4 例に対して Ad 負荷安静時心筋血流 PET を施行したところ、心筋全体における心筋血流予備能 (Myocardial Flow Reserve : MFR) は  $1.57 \pm 0.34$  mL/min/g と従来報告値よりも低かった。体位による Ad の薬効発現減弱を疑い、続く 4 例については東京女子医大の報告を参考に心筋に重なる左上肢は挙上し、反対の右上肢は体幹横に下垂し、その右肘静脈から Ad を投与することとした。その結果、心筋血流予備能は  $1.97 \pm 0.90$  mL/min/g と上昇が認められ、Ad 投与側の上肢の体位によって薬剤反応が異なる可能性が示唆された。なお、その原因は上肢挙上により鎖骨下静脈鎖骨での血流停滞が生じ、Ad の薬効が十分に得られなかったものと推測

された。以上のように、連続4症例ずつのMFR比較結果は右上肢挙上群=1.57±0.34、右上肢下垂群=1.97±0.90で両群間に統計的な有意差は認められなかったものの右上肢下垂群で従来値に近い値が得られた。以上から、本研究の検査施行時においても右上肢は下垂位でAd負荷を行う必要性が考えられた。

#### IV. 考 察

3D-PET装置を用いての短時間収集による心筋血流量定量について、まずは正常群を対象に安静時心筋血流量を定量したところ、従来の2D-PET装置による比較的長時間収集で計測された定量値と乖離のないことが判明した。

上記結果を受けて冠動脈疾患群に対してアデノシン負荷時及び安静時の心筋血流量を定量し、心筋血流予備能(MFR)を計測したが、Adを投与する上肢の体位によって負荷薬剤の薬効が変化する可能性が示唆された。

以上の結果から、撮影体位を考慮した上であれば3D-PET装置による心筋血流量定量も十分可能であると判断された。

しかし、今回の検討で用いられた3D-PET装置は過去に報告(6)があったような2D-3DハイブリッドPET収集装置ではないため、同一患者の血流データを直接2D-3D間で比較することは不可能で有り、従来報告値と単に比較することしかできなかった。しかし、今回の検討結果に加え、すでに本PET装置を用いての臨床利用に関して問題が無いことも報告(7)されていることから今後の臨床利用については支障がないものと判断される。

さらに、今回の冠動脈疾患群においては実際に冠動脈造影などにより冠動脈狭窄度を評価された症例がほとんど無かったことから、本研究では有意冠動脈狭窄の検出に関する診断能は検討できなかった。今後冠動脈狭窄度の判明した症例データを用いた追加検討が必要である。

#### V. 結 論

3D-PET装置による短時間収集を用いた心筋血流量定量は従来法である2D収集法による定量と同等であり、さらに薬剤負荷に関しても体位を考慮することで臨床的に十分利用できることが確認された。

#### VI. 研究協力者

安田 聡・国立循環器病研究センター 心臓内科・部門長

石原正治・国立循環器病研究センター 心臓内科・部長

野口暉夫・国立循環器病研究センター 心臓内科・医長

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

西村圭弘・国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任

藤崎 宏・国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任

徳 俊成・国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任

#### VII. 参考文献

- 1) Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 1 1998;31:534-540.
- 2) Campisi R, Czernin J, Karpman HL, Schelbert HR. Coronary vasodilatory capacity and flow reserve in normal myocardium supplied by bypass grafts late after surgery. *Am J Cardiol*. Jul 1 1997;80:27-31.
- 3) Chan SY, Brunken RC, Czernin J, et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1992;20:979-985.
- 4) Nagamachi S, Czernin J, Kim AS, et al. Reproducibility of measurements of regional resting and hyperemic myocardial blood flow assessed with PET. *J Nucl Med*. Oct 1996;37:1626-1631.
- 5) Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood

flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* Apr 1990;15:1032-1042.

- 6) Schepis T, Gaemperli O, Treyer V, et al. Absolute quantification of myocardial blood flow with <sup>13</sup>N-ammonia and 3-dimensional PET. *J Nucl Med.* Nov 2007;48:1783-1789.
- 7) Slomka PJ, Alexanderson E, Jacome R, et al. Comparison of clinical tools for measurements of regional stress and rest myocardial blood flow assessed with <sup>13</sup>N-ammonia PET/CT. *J Nucl Med.* Feb 2012;53:171-181.

# 脳梗塞ハイリスク例における経口糖尿病薬の 脳心血管イベント一次予防効果の検討 (PROFIT-J)

大阪大学大学院経済学研究科・招聘教授  
山崎 義光

## I. 諸言

糖尿病の発症率は、ライフスタイルや食事の変化によって全世界で増加している。糖尿病における慢性的な高血糖は、致死的な閉塞性心疾患や脳卒中等の細小血管症や大血管症の重篤な合併症を誘発する。

4年間の観察研究により、2型糖尿病患者での脳卒中の危険因子は、高齢、心血管症の既往、脳卒中の既往や細小血管症等を包括することが明らかになっている1)。頸動脈硬化症は2型糖尿病患者における脳卒中の危険因子であり、1mm以上の内膜中膜複合体肥厚 (IMT) があると、無症候性脳梗塞のリスクは4倍に増加する2,3)。

以前に報告された大規模介入研究では、血糖降下剤治療は、2型糖尿病患者での厳格な血糖管理によって、一次および二次脳卒中が抑制されることが示されている4)。また、2つの長期間血糖管理研究により、血糖管理が大血管症の予防に重要であることが示唆されているが5,6)、2型糖尿病患者において、血糖降下剤による脳卒中を含む血管障害の予防は、未だ確かではない7)。

PPAR $\gamma$  作動薬のチアゾリジン誘導体は、非臨床試験に動脈硬化症の抑制効果が示めされているが8,9)、メタ解析により、ロシグリタゾン治療が心血管疾患のリスクを増加させることが示されている10,11)。一方、ピオグリタゾンのメタ解析により、複合的心血管アウトカムリスクが18%低下することが示されている12)。また、ピオグリタゾンは、グリメピリドに比し、頸動脈硬化症の進展を抑制することが示されている13)。更に、PROactive試験のサブ解析によると、ピオグリタゾンは、脳卒中既往の2型糖尿病患者での二次脳卒中の発現を47%有意に低下させた14)。

本試験では、脳卒中ハイリスク日本人2型糖尿病患

者に対して、ピオグリタゾンの大血管疾患や死亡率(全死亡、非致命的脳梗塞、非致命的心筋梗塞)などの一次イベントに対する効果を、2007年8月から2011年12月の間で検討した。

## II. 対象・方法

日本における脳卒中ハイリスク2型糖尿病患者の一次予防(PROFIT-J) 効果検討する目的で、前向き、多施設、ランダム化オープン比較試験を実施した。全国50医療機関において、脳卒中ハイリスクの男女2型糖尿病患者を採用し、HbA1c (NGSP: 日本糖尿病学会の計算式15)) が10.5%以上の患者は除外した。また、無症候性脳梗塞(2007年のガイドライン16)による診断)、進行した頸動脈硬化症(平均IMT $\geq$ 1mm: Yamasakiらの方法17)による)またはアルブミン尿( $\geq$ 100 $\mu$ g/mg・クレアチニン(随時尿))の何れかの症状を有する患者を採用した。更に、薬物治療中の高血圧症または高脂血症の何れかを合併する患者を対象とした。また、心不全、重症な肝障害(ALT $\geq$ 100またはウイルス性肝炎)、重症な腎障害(血清クレアチニン $\geq$ 2.5 mg/dl)、認知症、脳梗塞の既往、脳出血、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、狭心症、または、チアゾリジン誘導体を8週間前までに使用した患者等は除外した。

登録した患者は、年齢(65歳以上以下)、HbA1c(7.7%以上以下)、BMI(23.5%以上以下)とインスリン使用の有無で層別化した。対象患者をピオグリタゾン(15-45mg/日)投与群(254例)とピオグリタゾン非投与群(268例)に割付けした。HbA1cが6.9%未満に到らない患者は他の糖尿病治療薬を使用した。高血圧症と高脂血症は同時にそれぞれの治療方針に従って治療した18)。本試験プロトコールは各大学また

は医療施設の倫理委員会で承認され、大学病院医療情報ネットワークに登録した (UMIN000000846)。

一次アウトカムは、全死亡、非致死性の脳梗塞または非致死性的心筋梗塞らの心血管複合エンドポイントの初回発生までの日数とした。二次アウトカムは、脳梗塞、TIA、脳出血、心筋梗塞、狭心症、冠動脈形成術 (PCI) /冠動脈バイパス術 (CABG) および急性冠症候群とした。

HbA1c、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールとトリグリセライド (TG) は0、6、12、24、36週目に測定した。低血糖、末梢浮腫、心疾患と肝障害等のピオグリタゾンに関連した副作用は来院時に検査した。

大血管イベントは11.6/1000患者・年で発生すると久山町研究で報告されている (19)。本試験の対象患者は、2つ以上の危険因子を有し、また関連した臓器障害は一般的な危険因子よりもリスクが高いと考えられている。糖尿病患者では、心血管イベントのリスクは3倍に上昇すると報告されている (20)。

よって、一次アウトカムの発生率は、ピオグリタゾン非投与群で3年間10%以上、ピオグリタゾンで40%低下すると推定した。検出力85%、統計的有意差0.05%以下から、1群720例と算出し、本試験患者数は1群1000例とした。

平均値は平均±SDで表記した。二群間のカテゴリ変数はフィッシャーの正確確率検定で、連続変数は独立t検定にて評価した。反復測定2元配置分散分析を両群間で実施し、継時的変化が有意な場合には、Dunnnett多重比較法により評価した。累積発生率は、 Kaplan-Meier法を用いて算出し、Kaplan-Meier曲線はログランク検定にて評価した。ハザード率はCox比例ハザードモデルで算出した。P<0.05%を有意とした。全ての統計解析はR2.15.1を用いて行った。

### III. 結果

中間解析により、平均562日間の観察期間での一次アウトカムの発生率は3.6%で3年間の発生率は5.4%と推定された。これは、進行した頸動脈硬化症やアルブミン尿、高血圧、脂質異常や肥満などの危険因子を有する日本人2型糖尿病患者で報告されている3年間12%という発生率 (21) の半分以下で、JPAD試験での発生率 (1.7%/年) (22) と同程度であった。両群間の一次および二次エンドポイントに有意な差はなく、倫理的な観点から、本研究の終了が推奨された。

両群の基礎的屬性は、年齢、性別、HbA1cや脂質パ

ラメーターは同程度であった。他の糖尿病薬の使用頻度は両群とも同程度であった。また、血圧降下剤の使用頻度はピオグリタゾン投与群で有意に低かったが、脂質降下剤の使用頻度は同程度であった。

全死亡、非致死性の脳卒中、非致死性的心筋梗塞等の複合的エンドポイントは、ピオグリタゾン投与群で9例 (各1例、3例、5例)、非投与群で10例 (各2例、4例、4例)であった (図1A)。Kaplan-Meier解析により、一次アウトカムの累積発生率に両群間 (HR:1.053, 95%CI:0.427-2.593, p=0.9114) に差はなかった。

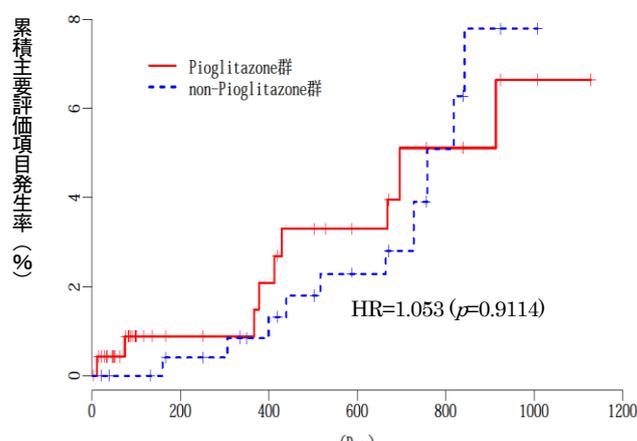


図1A 主要評価項目

二次アウトカムは、ピオグリタゾン投与群で狭心症が3例 (1.2%)、非投与群で2例の狭心症と1例のTIA (計3例、1.2%)が報告されたPCI/CABGや急性冠動脈症は認められなかった。Kaplan-Meier解析により、両群間の二次アウトカムの発生率に差は認められなかった (HR:0.995, 95%CI:0.445-2.222, p=0.9898, 図1B)。

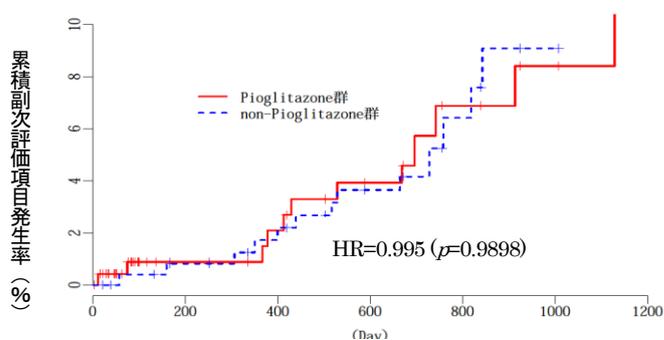


図1B 副次評価項目

ピオグリタゾン治療により、HbA1cは3か月で7.43%から7.02% (p<0.0001)、6ヶ月で6.90% (p<0.0001)

に低下し、2年間ほぼ6.9%で推移したが、ピオグリタゾン投与群では基礎値7.43%から殆ど変化しなかった(図2)。

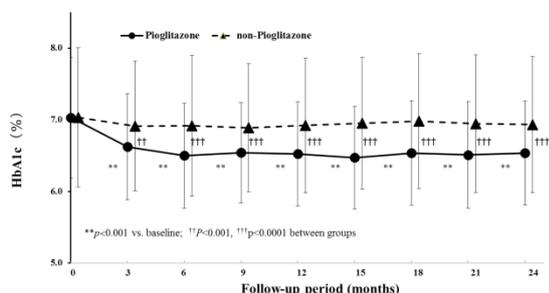


図2 Follow-up period (months)

ピオグリタゾン投与群では、HDL-コレステロールは6ヶ月で基礎値に比し有意に( $p=0.012$ )増加し、2年間この値を維持したが、ピオグリタゾン非投与群では殆ど変化しなかった(図3A)。LDL-コレステロールは、両群とも24か月後には、基礎値に比し有意に低下した(図3B)。トリグリセライドには両群とも変化はなかった。収縮期血圧は、ピオグリタゾン投与群では有意に低下したが、拡張期血圧は変化なく、ピオグリタゾン非投与群では血圧は変化なかった。尿アルブミン排泄量は、ピオグリタゾン投与群では基礎値に比し24か月後に低下したが、ピオグリタゾン非投与群では増加した。これらの変化は有意ではなかった。

ピオグリタゾン投与群では、33例に39件(14.1%)、ピオグリタゾン非投与群では、10例に13件(5.3%)の有害事象が認められた。これらの有害事象は、ピオグリタゾン投与群で、末梢浮腫(12例)、がん(3例)、ピオグリタゾン非投与群では、がん(5例)、白内障(3例)を含んでいた。ピオグリタゾン投与群で、1例が直腸がんで死亡した。

#### IV. 考察

ピオグリタゾンは、日本人2型糖尿病患者の頸動脈の内膜中膜複合体肥厚の低下に有効であると報告されている(17)。本試験で、24か月のピオグリタゾン投与は、HbA1c、収縮期血圧、LDL-コレステロールを有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に増加させた。LDL-コレステロール低下のみは、ピオグリタゾン非投与群でも認められた。HbA1cやHDL-コレステロールを含むピオグリタゾンの改善効果は、以前に報告されている(17)。また、2型糖尿病患者で収縮期血圧を有意に低下させることも報告されている(23)。

ピオグリタゾンは、ロシグリタゾンに比し、LDL-コレステロールの増加度は低く、TGを低下させ、HDL-コレステロール上昇度は大きかった(24-26)。本試験でも、ピオグリタゾンの脂質代謝への効果は同様であった。

本試験では、ピオグリタゾンは幾つかの危険因子を改善させたが、心血管イベントの発生率には変化がなかった。この理由として、以下の可能性がある。

2年間のリスク低下は、一次および二次アウトカムの有意な差を確認するのは不十分であったのかも知れない。本試験での、基礎値(HbA1c-7.4%、収縮期血圧-136 mg Hg、LDL-コレステロール-114mg/dl)は、PROactive試験よりも低かった。本試験でのHbA1cは24週間で6.9%に低下したが、これもPROactive試験での低下度0.9%よりも低かった(27)。

また、ピオグリタゾン非投与群で、多数の患者は追加の血糖降下剤を必要とし、この併用がピオグリタゾン投与群と同様に心血管イベントを低下させた可能性がある。ピオグリタゾン非投与群では、ビッグアニド剤の使用頻度が、当初の40.1%から24週目には50.8%に有意に( $p<0.05$ )増加していたが、ピオグリタゾン投与群では、31.6%から28.1%に低下した。メトホルミンは、2型糖尿病患者の心血管イベントを低下させると報告されている(28)。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤のアカルボースでは、2型糖尿病患者の心血管イベントを低下させるとの報告もある(29)。本試験では、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の使用頻度は39%から44%に増加したが、この変化は有意ではなかった。

三点目として、本試験では、脳卒中リスクの高い患者を対象としたことである。PROactive試験のサブ解析で、ピオグリタゾンは脳卒中既往患者の二次脳卒中を47%有意に低下させたが、一次アウトカムは6%( $p=0.350$ )程度にしか低下させず、一次脳卒中(HR=1.06)は低下させなかった(1)。よって、PROactive試験のサブ解析と本試験の結果より、本試験での一次脳卒中のリスクは、PROactive試験での脳卒中既往患者ではなく、脳卒中未経験患者と同程度であることが示唆された。

#### V. まとめ

ピオグリタゾンは、血糖コントロール、収縮期血圧および脂質プロファイルを有効に改善した。しかしながら、本結果により、2年間のピオグリタゾン投与は、一次心血管イベントに統計的に有意な低下を示さなかった。今後、ピオグリタゾンの大血管疾患や死亡率(全

死亡、非致命的脳梗塞、非致命的心筋梗塞) などの一次イベントに対する効果については、更なる検討が必要である。

## VI. 研究協力者

吉井秀徳・順天堂東京江東高齢者医療センター 糖尿病・内分泌内科・准教授

小沼富男・順天堂東京江東高齢者医療センター糖尿病・内分泌内科・教授

綿田裕孝・順天堂大学医学部内科学 代謝内分泌学教授

山崎 力・東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター・センター長

松久宗英・徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター・特任教授

松本昌泰・広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学・教授

北川一夫・大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授

北風政史・国立循環器病研究センター臨床研究部・部長

河盛隆造・順天堂大学大学院・スポーツロジックセンター・センター長

## VII. 参考文献

- 1) Giorda CB, Avogaro A, Ferrannini E, et al.: Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: The DAI study. *Stroke*, 2007;38:1154-1160
- 2) Nomura K, Hamamoto Y, Koshiyama H, et al.: Relationship between carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010;33:168-170
- 3) Inzitari D, Eliasziw M, Barnett HJ, et al.: The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. *N Engl J Med*, 2000;342:1693-1700
- 4) UK prospective diabetes study group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*, 1998;352:837-853
- 5) Nathan DM, Cleary PA, Zinman B, et al.: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353:2643-53
- 6) Holman RR, Paul SK, Neil HA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359:1577-1589
- 7) Marso SP, Kennedy KF, McGuire DK, et al.: The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2010;7:119-130
- 8) Glass CK, Saijo K: Nuclear receptor transrepression 390 pathways that regulate inflammation in macrophage and T cells. *Nat Rev Immunol*, 2010; 10:365-376.
- 9) Li AC, Brown KK, Glass CK, et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 2000; 106: 523-531.
- 10) Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007; 356:2457-2471.
- 11) Schernthaner G, Chilton RJ: Cardiovascular risk and thiazolidinediones-what do meta-analyses really tell us? *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12:1023-1035.
- 12) Lincoff AM, Wolski K, Nissen SE, et al.: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
- 13) Mazzone T, Meyer PM, Haffner SM, et al.: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*, 2006; 296:2572-2581.

- 14) Wilcox R, Bousser MG, Dormandy J, et al.: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events. *Stroke*, 2007;38:865-873
- 15) Kashiwagi A, Kasuga M, Ohashi H, et al.: Committee on the standardization of diabetes mellitus-related laboratory testing of Japan Diabetes Society. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to national glycohemoglobin standardization 415 program values. *Diabetology International*, 2012;3:8-10
- 16) Sasaki M, Ida M, Matsui M, et al.: Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images: A multi-vendor multiinstitutional study. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2007;6:133-137
- 17) Yamasaki Y, Katakami N, Kaku K, et al.: Long-term effects of pioglitazone on carotid atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010;17:1132-1140
- 18) The Japan Diabetes Society: Treatment Guide for Diabetes 2007 Edited by the editorial committee members of "Treatment Guide for Diabetes" Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, Japan 2007
- 19) Fujishima M, Kiyohara Y, Yoshitake T, et al.: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*, 1996;45 Suppl 3:S14-16.
- 20) Stamler J, Vaccaro O, Wentworth D, et al.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993;16:434-44.
- 21) Yamasaki Y, Nakajima K, Nishimura T, et al.: Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: The J-access 2 investigation. *Diabetes Care*, 2010;33:2320-2326
- 22) Ogawa H, Nakayama M, Saito Y, et al.: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2008;300:2134-2141
- 23) Buchanan TA, Meehan WP, Hsueh WA, et al.: Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest*, 1995;96:354-360
- 24) Goldberg RB, Kendall DM, Jacobson SJ, et al.: GLAI Study Investigators: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2005;28:1547-54.
- 25) Ferrannini E, Betteridge DJ, Laakso M, et al.: High-density lipoprotein-cholesterol and not HbA1c was directly related to cardiovascular outcome in PROactive. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:759-64.
- 26) Rao AD, Kuhadiya N, Fonseca VA. Et al.: Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 2008;31:1672-8.
- 27) Dormandy JA, Charbonnel B, Taton J, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the proactive study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): A randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1279-1289
- 28) UK prospective diabetes study group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*, 1998;352:854-865
- 29) Hanefeld M, Cagatay M, Rupp M, et al.: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: 465 Meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*, 2004;25:10-16

# 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 —I コンポジット・グラフトの遠隔成績—

国立循環器病研究センター・副院長  
小林 順二郎

## I. 緒言

さまざまな無作為比較試験<sup>1)</sup>や大規模登録試験において<sup>2)</sup>、冠動脈バイパス術(CABG)は依然として経皮的冠動脈インターベンション (PCI) と同様に冠動脈血行再建術の有用な外科的手技であることが明らかとなっている。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<sup>1)</sup>、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<sup>3)</sup>。我々は、動脈グラフトを多用した人工心肺を使用しない CABG (OPCAB) を基本術式としてきた。本研究は術後カテーテル造影検査結果および遠隔成績を統計解析することで、有効性の高いバイパス・グラフトの選択及び使用方法を確立するものである。

橈骨動脈(RA)は、狭窄の軽い冠動脈に吻合すると血流競争を起こすことが知られており、その使用方法には工夫が必要である。今回、内胸動脈を RA により延長して標的冠動脈にバイパスを行う I コンポジットの遠隔成績を検討したので報告を行う。

## II. 対象・方法

2002 年から 2011 年の 10 年間で当センターに於いて施行した CABG 1228 例のうち I コンポジットによる CABG を行った患者で、早期に冠動脈造影を行い、術後平均 4.1±1.7 年で冠動脈造影 CT を行った 107 症例、335 本のグラフトを検討した。また早期カテーテル造影検査結果とグラフト閉塞との関係を検討した。手術時年齢は平均 63±8.2 歳、女性が 17%、平均バイパス本数は 3.1 カ所であった。I コンポジットによる吻合箇所の内訳は、1 カ所 10 例、2 カ所 25 例、3 カ所 46 例、4 カ所 33 例、5 カ所 3 例であった。

I コンポジットは肺動脈の前を回って回旋枝から右冠動脈に向かう方法が 76%、右室前面から、後下行枝、回旋枝へ向かう方法が 24%であり、内胸動脈は右が 96%、左が 4%であった(図 1)。前下行枝(LAD)へは内胸動脈を使用し、I コンポジットによる吻合はなかった。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。図 2 の如く 4 枝連続バイパスを行ってグラフトから描出される冠動脈が最初の枝のみの場合は、3 カ所閉塞と判定する。冠動脈の狭窄の程度は、75%以上を高度、50%以上 75%未満を中等度とした。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 検定で比較した。

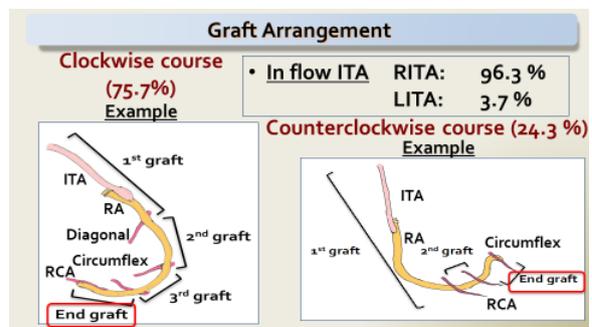


図 1. I コンポジットの使用法と吻合部の呼び方

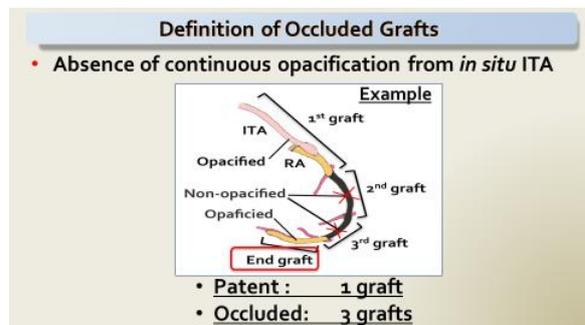


図 2. 冠動脈 CT による開存性評価方法

### III. 結果

I コンポジット・グラフトの開存率は全体として早期 93.7%、遠隔期 79.1%であり、吻合箇所に関わらず遠隔期で有意に低下していた (図3)。全バイパス吻合部が開存している割合は、最終吻合冠動脈狭窄が高度以上の症例で、中等度の症例に比べて高くなっていたが、4 枝以上の吻合では有意差がなかった (図4)。

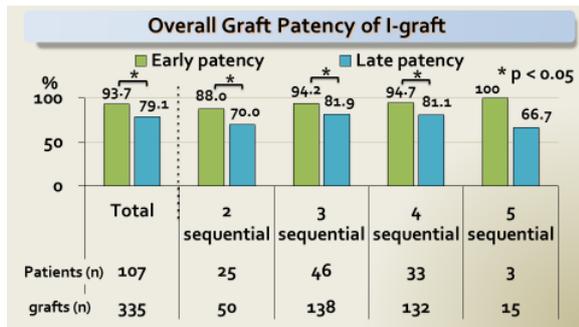


図3. I コンポジット・グラフトの早期および遠隔期開存率

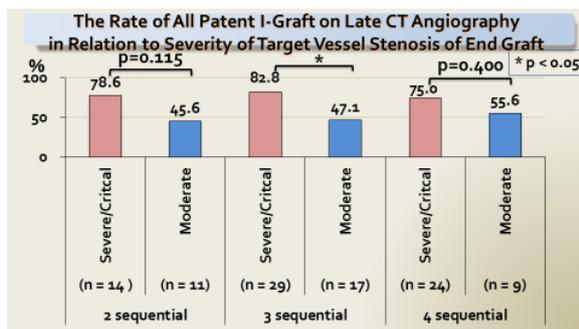


図4. 最終吻合冠動脈の狭窄度による全吻合部開存の割合

最終吻合冠動脈の狭窄率が中等度である場合のグラフト全体の開存率は、54.5%から 75.0%と遠隔期で著明に低下していたが、最終吻合冠動脈の狭窄が高度以上であれば、遠隔期開存率は 82%以上と低下なく良好であった。しかしながら、4 枝連続吻合では開存率は早期 93.8%から遠隔期 83.3%に有意に ( $p < 0.05$ ) 低下していた (図5)。

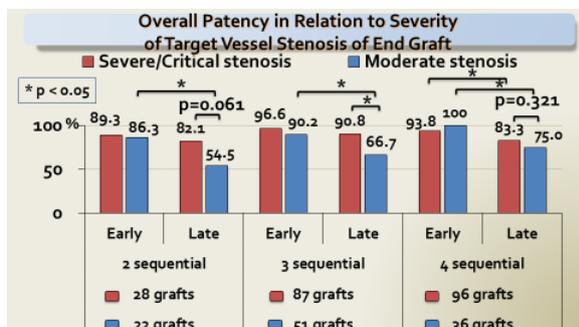


図5. 最終吻合冠動脈の狭窄度による早期および遠隔期グラフト開存率

### IV. 考察

RA による I コンポジット・グラフトを使用した OPCAB は上行大動脈をさわらないため、脳梗塞を避けることができると同時に、多枝動脈バイパスができる大きなメリットがある (4)–(6))。また RA を左内胸動脈 (LITA) に吻合することで、LITA を単独で LAD に吻合でき、最も重要な LITA や LAD を狭窄や血流競合の危険にさらすことが避けられる。動脈グラフトは静脈グラフトと比べて、長期の開存性がよいことはよく知られている (7)–(11)、狭窄の軽い冠動脈に吻合すると血流競合を起こすとされている (12)–(14)。ACC/AHA ガイドラインでも、狭窄の軽い回旋枝や、右冠動脈へは動脈グラフトを避けることを推奨している (3)、静脈グラフトが 10 年で 50%程度しか開存していないことを考えると (7), (15), (16)、これらの領域にも動脈グラフトを適切に使用することは重要な課題である。

我々は、以前より RA のコンポジット・グラフトを使用する場合には、最終吻合部を狭窄の強い冠動脈枝に吻合すべきであることを明らかにしてきた (17)–(19)。右冠動脈が狭窄の軽い場合には、Y コンポジット・グラフトではこの方法ができないが、I コンポジット・グラフトでは、この戦略を行うことができる。

また単独の ITA を RA の inflow とすることでも、充分回旋枝と、右冠動脈領域に虚血なく灌流させられることを報告している (20)。しかしながら、最終吻合冠動脈の狭窄が高度であれば、2–4 カ所の連続する吻合を遠隔期まで開存させられるか否かについては明らかにされていなかった。

今回の検討では、遠隔期の RA による I コンポジット・グラフトの開存率は早期に比べて有意に低下していた。この原因は、最終吻合部の冠動脈狭窄が軽いことによる血流競合と考えられる。一方、最終吻合冠動脈の狭窄が高度であれば、遠隔期も 80%程度 of 全グラフト開存が得られる。また、4 カ所以上の連続する吻合を行えば、最終吻合冠動脈の狭窄が高度であっても、遠隔期の開存率は低下する。その原因は明らかではないが、中間吻合部の steal 現象が考えられる。

本研究の問題点としては、遠隔期のグラフト評価は CT で行っており、1mm 以下の low flow patent いわゆる「やせ」現象はグラフト閉塞と評価される。動脈グラフトでは、このやせは標的冠動脈の狭窄が高度になった場合には太くなり機能することが示さ

れており 21), 22)、今回の検討では開存率としては不利な扱いを受けることになる。我々の経験でもこれらやせ現象を示した領域で虚血が示されることは希であり、動脈グラフトのメリットでもありデメリットでもあると考えている。

## V. 結論

1. RA による I コンポジット・グラフトの開存率は最終吻合冠動脈狭窄が高度であれば、遠隔期開存率も低下せず良好であった。
2. I コンポジットで、4 カ所以上を吻合する場合には最終吻合冠動脈狭窄が高度でも遠隔開存率が低下していた。
3. I コンポジットは適切な使用法を行えば遠隔期も良好な開存性が期待できる。

本研究の要旨は、Annual Meeting of American Society of Thoracic Surgeons 2014 (Orlando, FL) で発表した。

## VI. 研究協力者

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) 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
- 2) Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategy. *N Engl J Med* 2012 366(16): 1467-76
- 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) Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, et al. Multiple off-pump coronary revascularization with “aorta no-touch”

technique using composite and sequential methods. *Heart Surgery Forum* 2002; 5: 114-118

- 5) Kobayashi J, Tagusari O, Bando K et al: Total arterial off-pump coronary revascularization with only ITA and composite radial artery grafts. *Heart Surgery Forum* 2003; 6: 30-37
- 6) Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O et al: Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches. -angiographic study in 1283 anastomoses in 408 patients- *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1530-1534
- 7) Kobayashi J: Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; 73: 1178-1183
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Endo M, Tomizawa Y, Nishida H: Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation*. 2003; 108: 1343-9
- 12) Hashimoto H, Isshiki T, Ikari Y et al: Effect of competitive blood flow on arterial graft patency and diameter: medium-term postoperative follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 399-407
- 13) Royse AG, Royse CF, Groves KL et al: Blood flow in composite arterial grafts and effect of native coronary flow. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1619-1622

- 14) Gaudino M, Alessandrini F, Pragliola C et al: Effect of target artery location and severity of stenosis on mid-term patency of aorta-anastomosed vs. internal thoracic artery-anastomosed radial artery grafts. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2004; 25:424-428
- 15) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al: Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6
- 16) Kitamura S, Kawachi K, Taniguchi S, et al: Long-term benefits of internal thoracic artery-coronary artery bypass in Japanese patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:1-10
- 17) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O et al: Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 481-486
- 18) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O et al: Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 807-814
- 19) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O et al: Angiographic flow grading and graft arrangement of arterial conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1023-1029
- 20) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K et al: Early adaptation of left internal thoracic artery as a blood source of Y-composite radial artery graft in off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surgery Forum* 2003; 6: 522-527
- 21) Seki T, Kitamura S, Kawachi K et al: A quantitative study of postoperative luminal narrowing of the internal thoracic artery graft in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1532-1538
- 22) Kitamura S, Kawachi K, Seki T et al: Angiographic demonstration of no-flow anatomical patency of internal thoracic-coronary artery bypass grafts. *Ann*

*Thorac Surg* 1992; 53: 156-159

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

一般財団法人熊本循環器病学会・代表理事  
小川久雄

## I. 諸言

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

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

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

臨床研究では、尿中の ROS の代謝物であるバイオピリン値が心不全患者では上昇しており、その重症度とも有意に相関すること、尿中の 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine が、急性心筋梗塞患

者に対する緊急の再灌流療法の際に、やはり血中で増加することなどを明らかにしている<sup>7,8)</sup>。

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

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

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

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

## II. 対象・方法

本研究では主に下記の研究を同時進行的におこなっていく。

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

上記①に関しては、近年では実際の臨床病態での

ROS 関与について検討しており、ROS のひとつである Hydroperoxide の代謝物を新しい ROS マーカーである d-ROM ; derivatives of reactive oxygen metabolites として専用の測定器を用いて定量し、循環器疾患との関与ならびに予後予測マーカーとしての有用性を既存の ROS マーカー(8-OHdG など)と比較検討をおこなう。

具体的には、冠動脈疾患患者における d-ROM 値が、冠動脈病変の重症度や複雑性と相関しており有用な予後予測マーカーとなりえるること、さらに慢性心不全患者を、心不全の分類である左室収縮保持型心不全 (HFNEF; Heart failure with non-reduced left ventricular ejection fraction) と、左室収縮低下型心不全 (HFREF; Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) に分けてそれぞれ d-ROM 値を定量化し、心不全重症度 (NYHA 分類) との相関や心血管イベントの予測マーカーとなるうるかを検討し、HFNEF と HFREF での ROS 関与の割合など相違点を明らかにし、治療法の確立された HFREF と違い、未だ治療法や病態機序の解明がすすんでいない HFNEF の新たな治療法・診断法の確立に寄与したいと考えている。

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

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

(研究 1-1) 心拡張不全での eNOS アンカッピングによる血管内皮機能障害の関与の臨床的検討

(研究 1-2) 慢性腎臓病 (CKD; chronic kidney disease) 患者での eNOS アンカッピングによる内皮機能障害関与の検討

(研究 1-3) 肺動脈性高血圧での ROS ならびに血管

内皮機能障害関与の臨床的検討

・研究の方法 :

当科入院患者において入院時あるいは心臓カテーテル検査施行時に採血を行い、eNOS アンカッピングの原因であるビオプテリン代謝異常のマーカーである血中 BH4/BH2 比ならびに前述の ROS マーカー (血中 d-ROM、尿中 8-OHdG など) を測定する。

さらに血管内皮機能の指標としては、新しい非侵襲的な生理的血管内皮障害測定装置である Endo-PAT2000 を用いて客観的・定量的に測定をおこなう 14)。これにて、現在注目され新たな治療法の確立が急務である循環器疾患である(1-1) 心拡張不全心不全 (HFNEF)、(1-2) CKD、(1-3) 肺動脈性肺高血圧症に対する血管内皮機能障害の関与、ならびに ROS を中心とした関与機序の検討を行う。

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

こと、eNOS アンカッピングなどの ROS 増加による血管内皮機能障害の心血管疾患関与を包括的に検討した大規模臨床研究は皆無のため、本研究で上記(1)(2)(3)や他の循環器疾患でも d-ROM 測定の有用性を明らかにし、簡便な測定ツールである d-ROM が将来の心血管イベントの予測マーカーとなり得るのはどのような疾患なのか?、既存の ROS マーカーでは十分な心血管疾患のマーカーとなるものは少ないが d-ROM の有用性はどうか、これら臨床的に重要な疑問を解決したい。

・法令等の順守への対応 :

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

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

研究②に関しては、主に以下のような基礎研究をおこなっていく。

(実験 2-1) 動脈硬化プラークの形成および破綻における eNOS アンカッピング関与の検討

(実験 2-2) 大動脈瘤形成の新しい分子機序の基礎的検討

(実験 2-3) 肺動脈性肺高血圧症の新しい分子機序の基礎的検討

・研究の方法：

(2-1) 高脂肪負荷 ApoE ノックアウト (KO) マウスに Ang II を注入し、心筋梗塞症の原因となる“プラークラプチャー”モデルを作製、eNOS アンカッピング改善薬：塩酸サブプロテリンなどの抗酸化薬を投与し、その効果を検討すると同時に、ROS 関与のメカニズムを解明する。

(2-2) ApoE KO マウスに Ang II を持続注入することで腹部大動脈瘤モデルを作成し、実験 1 と同様に抗酸化剤等を投与、その効果を検討する。その機序への ASK1 の関与を検討するため ASK1/ApoE DKO マウスに対して同様の負荷をあたえ、病理学的・生化学的検討をくわえる。

(2-3) VEGF 受容体拮抗薬と低濃度酸素負荷によるヒト肺動脈性肺高血圧症の真のモデル動物を用いて、実験 1 と同様に抗酸化剤等を投与し効果を検討する。さらに同モデルを病理学的・生化学的に解析し、肺動脈性肺高血圧症の分子メカニズムを明らかにする。

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

・法令等の順守への対応：

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

### III. 結果

(研究 1-1) 心拡張不全での eNOS アンカッピングによる血管内皮機能障害の関与の臨床的検討

まず、合計 321 名の心拡張不全患者と 173 名の非心不全の対象患者の疾患背景を比較検討した。結果、心拡張不全患者では有意に body mass index (BMI) と心拍数が高いことがわかった。また、心拡張不全患者では有意に eGFR が低く腎機能が低下しており、血中の BNP 値と高感度 CRP 値が高いことがわかった。また、拡張能の指標である E/e' 値が高く、左房径が大きく、左室 (LV) mass index (LVMI) が有意に高値であることが示された。

Endo-PAT2000 にて測定した RHI 値は、心拡張不全患者において対象患者よりも有意に低く (心拡張不全患者;  $0.53 \pm 0.20$  vs. 対象患者;  $0.64 \pm 0.20$ ;  $p < 0.001$ )、心拡張不全患者では有意に末梢血管の内皮機能障害が惹起されていることが示唆された。多変量解析では、BMI (オッズ比 1.08、95% CI 1.02-1.15;  $P=0.01$ )、eGFR (オッズ比 0.98、95% CI 0.97-0.99;  $P=0.002$ )、心拍数 (オッズ比 1.01、95% CI 1.00-1.03;  $P=0.04$ ) と RHI (オッズ比 0.77、95% CI 0.70-0.85;  $P < 0.001$ ) が、対象患者にくらべ心拡張不全の存在に独立し相関していた。また、BMI、eGFR、と HT と DM の比率で補正を加えたのちも、RHI は有意に心拡張不全の存在に相関していた。

また、RHI 値が低値の群 (median 以下、カットオフ値: 0.49) は RHI 高値群に比べて有意に心血管イベントが多いことがわかった ( $n=45$  vs.  $n=14$ ,  $P < 0.001$ )。Kaplan-Meier 解析でも、RHI 低値群は RHI 高値群に比べて有意に心血管イベント発症率が高いことが示された (log-rank test:  $P=0.001$ ) (図 1)。

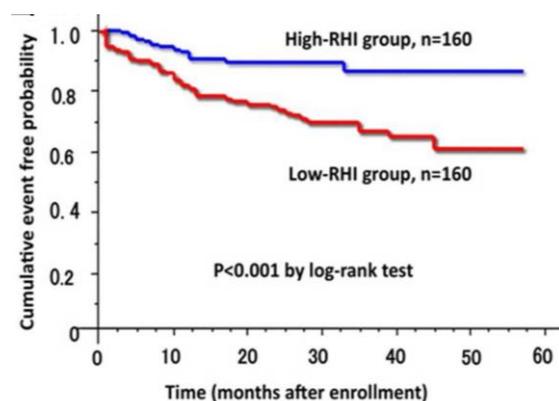


図1 HFNEF 患者での RHI 低下は CV イベントを高める

(Akiyama E. et al. JACC 2012)

また、RHI と BNP 値のコンビネーションで 4 つのサブグループに分けると、有意に心血管イベントが異なることが分かった (log-rank test:  $P < 0.001$ )。

BNP が低値、高値両群いずれにおいても、RHI 低値群は高値群よりも有意に心血管イベントの発症が多かった (log-rank test:  $P=0.01$ ,  $P=0.02$ )。NYHA II 度の軽度の心不全患者においても、RHI 低値群は高値群よりも有意に心血管イベントの発症が多かった (log-rank test:  $P=0.006$ ) (15)。

診断基準をみたした心拡張不全患者 19 名を対象に、心不全の安定した早朝内服前に採血を行い、HPLC 法を用いて血中の BH4 値と、その酸化物である BH2 値を測定した。結果、年齢と性別をマッチさせた対照群と比較しても、BH4 値は心不全群で有意に低下しており (対象 vs.心拡張不全患者;  $15.6 \pm 3.0$  vs.  $5.5 \pm 0.9$ ,  $P=0.05$ )、酸化物 BH2 は逆に有意に上昇していた (対象 vs.心拡張不全患者;  $48.1 \pm 3.3$  vs.  $61.1 \pm 4.1$ ,  $P=0.03$ )。このため eNOS アンカップリングの指標となる BH4 の相対的低下を示す BH4/BH2 比の低下は有意であった (対象 vs.心拡張不全患者;  $0.93 \pm 0.09$  vs.  $0.49 \pm 0.04$ ,  $P=0.001$ )。

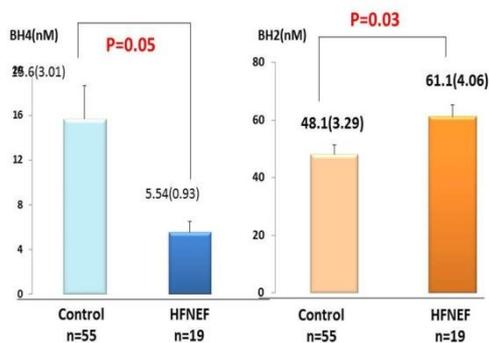


図2 HFNEF 患者での血中 BH4 値 (左)、BH2 値 (右)

心拡張不全患者の末梢血管内皮機能障害が高度に低下していることとあわせると、われわれの DS ラットを用いた基礎研究の結果と同様に、心拡張不全患者の血管内皮機能障害に eNOS アンカップリングが深く関与している可能性が示唆された。

#### (研究 1-2) 慢性腎臓病(CKD)患者での eNOS アンカップリングによる内皮機能障害関与の検討

前述したように、DS ラットは食塩負荷により著明な血管内皮機能障害と CKD を発症するが、これに eNOS アンカップリングが関与すること、同モデルでは腎組織での BH4 濃度が相対的に低下していることを我々は基礎検討で既に明らかにしている (図 3)。

しかし、実際のヒト病態において CKD と

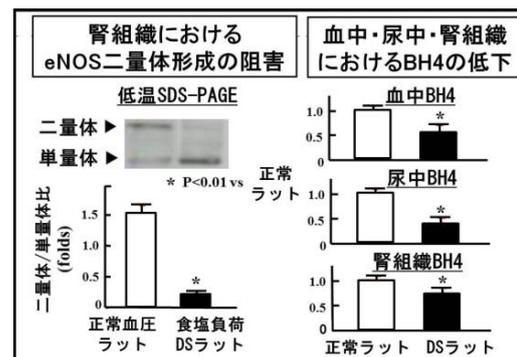


図3 高血圧性CKDでのeNOSアンカップリングの関与

血管 eNOS アンカップリングとの関連を検討した報告は今まで皆無であるため、我々は本研究で、これらの関連を臨床的に検討した。

まず、当科に入院した連続 1000 症例以上の検討で、eGFR 値により分類した CKD ステージが高い群ほど Endo-PAT によって測定した RH index (RHI; 血管内皮機能の指標) が低下していることがわかった (図 4-A)。さらに、eGFR<60 の stage III 以上の CKD 患者 (n=413) においては、非 CKD 患者 (n=647) より有意差をもって末梢の血管内皮機能 (RHI 値) が低下していることも明らかにしている (図 4-B;  $P=0.004$ )。さらに、冠動脈疾患 (CAD; coronary artery disease) を合併している CKD 患者は、CAD のない CKD に比べて明らかに Ln-RHI が低下していた ( $0.499 \pm 0.183$  vs.  $0.582 \pm 0.206$ ,  $P<0.001$ )。Multivariate logistic regression analysis では、RHI 低下は CKD 患者において CAD 合併の独立した相関因子であった。

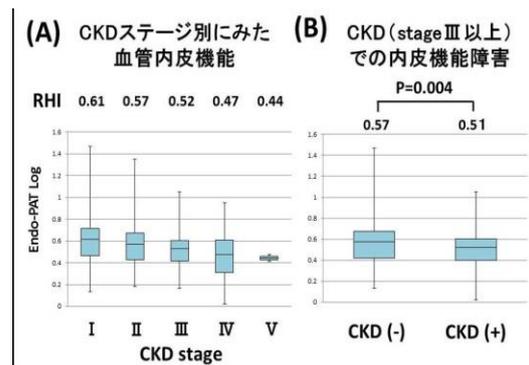


図4 CKDにおける末梢血管内皮機能 (RHI)

また、平均 30 ヶ月のフォローアップの間で 90 例の CKD 患者において心血管イベントが発症された。Multivariate Cox hazard analysis では、RHI 低下は CKD 患者における心血管イベント発症の独立した予知因子であった (hazard ratio=2.70, 95% confidence interval=1.62-4.51,  $p<0.001$ )。RHI 値とこれまでの既存のリスクマーカーであるフラミンガ

ム・リスクスコア (FRS) を組み合わせることで、予後予測因子としての精度は net reclassification index (NRI) でも C 統計においても有意に改善した (NRI=22%, p<0.001) (C-statistics: FRS=0.49, FRS+Ln-RHI=0.62, p=0.005)。

以上より、CKD 患者において末梢の血管内皮機能は CAD 合併、ひいてはリスク層別化に有用であることが示唆された 16)。

### (研究 1-3) 肺動脈性高血圧での ROS ならびに血管内皮機能障害関与の臨床的検討

肺動脈性肺高血圧患者においては肺血管のトーン調節に重要な NO-cGMP pathway の異常すなわち血管内皮細胞における NO 産生量の減少が生じ、肺血管平滑筋細胞の増殖から肺血管抵抗の増大と肺高血圧の増悪が生じていることが知られる。

そこで我々は、末梢の血管内皮機能障害の程度が肺動脈性肺高血圧の重症度とも相関するのではないかと仮説し、本研究で同様に Endo-PAT200 (図 5) を用いてこれを検証する。



図 5 Endo-PAT2000 による末梢血管内皮機能測定システム

結果、複数の肺動脈性肺高血圧症患者にて同方法で血管内皮機能を評価したところ、予想通り有意な血管内皮機能の低下を認めた。今後はこれに加え、この末梢血管内皮機能の程度 (RHI 値) が肺動脈性肺高血圧症の予後予測あるいは薬物治療への反応 (responder or non-responder) の指標となるのか、臨床に上きわめて重要な課題を検討する。

また、肺動脈性肺高血圧症における eNOS アンカッピングの関与は動物実験において複数の報告で示唆されているが、実際のヒト臨床病態において eNOS アンカッピングの関与を証明した報告は全く皆無である。本研究においては、ヒト肺動脈性肺高血圧患者においてスワンガンツカテーテル検査による右心内圧測定時に末梢静脈および肺動脈より採

血を行い、それぞれの部位での血中 BH4/BH2 比を測定し心内圧値との相関を明らかにする。さらに NO 活性の指標として血中 NOX (NO 代謝物) を ELISA で、酸化ストレスの代謝物 d-ROM を専用の測定機器で定量し、ヒト肺動脈性肺高血圧症における eNOS アンカッピングの関与を世界に先駆けて臨床研究によって証明したい。これまで検討では、患者末梢静脈ではみられない肺動脈血中での有意な BH4/BH2 比低下と、酸化ストレス上昇 (d-ROM 高値) がみられ、臨床病態での eNOS アンカッピングの関与を直接的に示唆するものとして興味深い結果がえられた。

### (実験 2-1) 動脈硬化プラークの形成および破綻における eNOS アンカッピング関与の検討

現在、ApoE ノックアウトマウスを用いて前述の動脈硬化プラークの形成および破綻モデルを作製中である。同モデルでは腕頭動脈に急性心筋梗塞の原因であるプラーク破綻を忠実に再現されることを病理学的に確認している。

### (実験 2-2) 大動脈瘤形成の新しい分子機序の基礎的検討

現在、ApoE ノックアウトマウスにアンジオテンシン II (Ang II) をポンプを用いて注入し、前述のような腹部大動脈瘤モデルを作製中である。同モデルでは高頻度に腎動脈下に明らかな腹部大動脈瘤が再現されることを病理学的に確認している。

今後、同モデルへの各種抗酸化剤が大動脈瘤の進展や発症を抑制できるか検討を行う予定である。

### (実験 2-3) 肺動脈性肺高血圧症の新しい分子機序の基礎的検討

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

疾患モデルラットを確立し注目されている (図 6 17)。

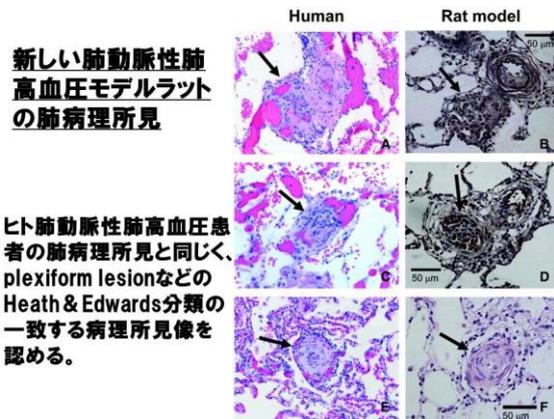


図6 新しい肺動脈肺高血圧モデルラットの病理像

(Abe K. et al. Circulation 2010)

そこで、我々もラットに同様の刺激をおこない肺動脈性肺高血圧症モデルラットを作成し本研究に用いる。さらに、我々はeNOS アンカップリング改善薬として BH4 製剤 (塩酸サブプロテリン) を肺高血圧症モデルラットに投薬し、その改善効果を検証する。また、既存の特発性肺高血圧症の臨床での治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬を投薬し、その病態改善機序に eNOS アンカップリングが関与するかも同時に検討したいと考えている。

#### IV. 考 察

本臨床研究によって以下の知見が明らかになった。

今回の臨床検討で、まず心拡張不全患者では末梢の血管内皮機能が障害されており、さらに同患者での予後にも有意に相関することが明らかになり、RHIにて評価した末梢血管内皮機能障害とBNPおよびE/e'が心拡張不全患者における心血管イベント発症の独立した予測因子であった。さらに本文に提示はしていないが、RHI値をこれまでの心拡張不全の診断基準であるBNPとE/e'に加えることで、C統計およびnet reclassification index (NRI)が有意に改善し、心拡張不全患者のリスク層別化に有用であることが示されている。

心不全における血管内皮機能障害の関与は、これまで主に心収縮不全心不全で明らかにされてきたが、最近、心拡張不全患者では運動時の血管拡張反応が低下しており、これがストレス負荷時の心拍出予備能や、心血管予備能を低下させていることが報告された。しかし、今まで末梢血管内皮機能と心拡張不全患者の予後との相関を検討した報告は皆無のため、

本研究で我々はまずこれらの相関を検討した。結果、前述のようにRHI値(末梢血管内皮機能)のみならずBNPおよびE/e'が心血管イベント発症の独立した予測因子であり、これらを加えたモデルは、心拡張不全患者のリスク再層別化を改善させ有用であることが示された。

本研究では同時にBNPの予後予測因子としての有用性を示すものであったが、この結果はI-PRESERVE試験においてNT-proBNP値が心拡張不全心不全患者、心収縮不全心不全患者いずれにおいても独立した予測マーカーとなった結果を支持している。心拡張不全の正確なメカニズムは依然明らかになっていないため、心拡張不全患者への効果的な治療法が確立されていない現状がある。心拡張不全はしばしば急性増悪し再入院を余儀なくされるため、良好な予後を与えるためにハイリスクの患者を層別化することや、至適な薬物治療を明らかにすることが重要である。本研究における心拡張不全患者でのRHI測定による診断能は、末梢血管内皮機能障害が心拡張不全の病態を促進し、増悪因子になっていることもうかがわせる。

このため心拡張不全において血管内皮機能障害をターゲットとした治療戦略が新たな治療法の確立に寄与できる可能性を考え、次に心拡張不全において血管内皮機能障害の発症機序の検討を臨床研究にて行っている。実際の臨床病態においてもeNOSアンカップリングによる血管内皮機能障害が病態に関与しているのか検討するため、「eNOSアンカップリング」の原因であるビオプテリン代謝異常のマーカーとして血中BH4/BH2濃度をHPLC法を用いて測定している。

以前の報告で、血中BH4/BH2濃度と、血管内皮機能を反映する反応性充血時のFMDの低下が有意に相関するという報告があるが(18)、より簡便かつ客観的に血管内皮機能を非侵襲的に測定できるEndo-PAT2000を用いた検討はこれまで皆無であった。

本研究では、心拡張不全患者において予想通り、血中におけるBH4の低下と、その酸化物であるBH2の増加がみられ、「eNOSアンカップリング」の指標たるBH4/BH2比が有意に低下していることが明らかになった。この結果は、我々が以前行った心拡張不全モデルであるDSラットによる検討の結果と合致するもので、心拡張不全において血管内皮機能障害の発症機序にeNOSアンカップリングが深く関与する可能性を強く示唆するものである。

実際、これまでの報告では、喫煙患者や糖尿病患者の血管内皮機能を BH4 製剤の単回静脈内注射が改善させたとの報告がある。しかし、慢性的な同薬剤の投与が何らかの病態に効いたとの報告は全くなく、我々の DS ラットによる基礎研究の結果通り BH4 製剤である塩酸サプロプテリンの投薬が血管内皮機能障害のみならず心拡張不全をも改善させることが、臨床研究によっても明らかにされれば、治療法が全く確立されていない心拡張不全の新たな治療法の確立に寄与でき、現在小児の先天性代謝疾患である高フェニルアラニン血症にのみ疾患適応となっている塩酸サプロプテリン製剤が eNOS アンカッピングが関与する循環器疾患にも適応が拡大することが期待できる。

心血管疾患における ROS に対する様々な大規模な介入試験（ビタミン C やビタミン E による）は、いずれも有意な抑制効果をしめしておらず、実臨床での ROS 抑制の難しさを物語っているが、ROS 誘導性のシグナル分子に対する介入は、より効果的・実際的な心血管病抑制のみならず、その上流である食塩感受性高血圧や生活習慣病の改善効果も期待できる可能性がある。今後もビオプテリン代謝異常を中心とした血管内皮機能障害の発症機序、ならびに心拡張不全の分子学的メカニズムを検討していき、新たな心拡張不全治療薬の確立にも寄与したいと考えている。

また心臓病のみならず、CKD や難治性疾患である肺動脈性肺高血圧症に対する血管内皮機能障害ならびに ROS の関与の検討を本研究では臨床的にこなっている。

本邦では成人の約 20% が「eGFR < 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>」だと推計され、CKD 対策は喫緊の課題である。また、CKD の予後は末期腎不全への進行より心血管イベントの合併に依ることが明らかになっており、CKD 患者における心血管病合併リスクの層別化は非常に重要な課題である。昨今、心疾患と CKD 病態の発症と進展が互いに密接に関わっていることが明らかになり、「心腎連関」という概念でその共通基盤や分子機序の解明がすすんできている。

そこで、我々もこれら心腎連関の共通基盤である血管内皮機能障害に着目し、本研究で新しい非侵襲的生理的血管内皮機能測定装置である Endo-PAT2000 を用いて、CKD 患者における血管内皮機能障害による心血管疾患合併のリスク層別化について検討

をおこなう。

また、前述のように我々は以前より様々な病態モデル動物を用いて、血管内皮機能障害によってもたらされる臓器障害の発症メカニズムを基礎的に検討してきた。Dahl 食塩感受性高血圧ラット（DS ラット）は、食塩負荷により著明な高血圧が惹起され、血管内皮機能障害から心拡張不全のみならず CKD を早期に発症することが知られる。前述のように、我々の基礎研究で、同ラットの血管では eNOS アンカッピングが起こっているが、これが内皮機能障害のみならず続発する CKD 進展にも深く関与することを我々は明らかにした。

我々は本研究において、CKD 患者の血中 BH4 や、その酸化物である BH2 を高感度液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いて測定し、CKD の発症・進展に大きく関与する血管内皮機能障害への eNOS アンカッピングの関与を、いまだ報告が皆無である実際のヒト CKD 病態においても今後検討していく。

これらにより、CKD 患者での心血管病合併のリスク層別化における末梢内皮機能障害測定の有用性を検討するとともに、eNOS アンカッピングという新しい ROS 産生源への介入が CKD の新たな治療法となる可能性を検証し、臨床上きわめて重要な CKD の新たな治療・管理の確立に寄与したい。

肺動脈性肺高血圧症は、ここ 10 年で病態機序の解明がすすみ、新たな治療薬物が登場したことは事実であるが、依然予後不良の疾患で分子病態メカニズムの解明や予後改善のための新たな治療法の開発が待望される疾患であることは間違いない。実際、新しい薬物治療の 3 本柱であるプロスタサイクリン誘導体、PDE5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬は、それぞれ肺高血圧の程度への効果は臨床研究において証明されたものの、患者の予後改善という点では、単独投与および併用療法でもその効果は十分とは言えず、病態の著明な改善はみられないとの報告もある。

eNOS アンカッピングは、これまでの動物実験の成果から肺動脈性肺高血圧症の病態の首座をなしている可能性があり、実際のヒト病態での関与の証明は非常に重要である。本研究により eNOS アンカッピングのヒト病態への関与が証明されれば、eNOS アンカッピングへの介入が既存の NO 吸入療法やプロスタサイクリン誘導体、PDE5 阻害薬と

いったNO産生を上昇させ肺血管抵抗を改善させる治療法よりも効率的な治療法となり、これら既存の治療への不応例 (non-responder) にも適用できる可能性が考えられる。

## V. 結論

今回、臨床研究においては、心拡張不全、CKDさらには肺動脈性廃校血症という現在、循環器領域で非常に注目されている難治性疾患に着目し、それぞれにおけるROSの関与、とくにeNOSアンカッピングという新しいROS産生源を中心に検討を行った。

結果、我々の既存の基礎研究と同様に、臨床研究においてもCKDや心拡張不全にはROSが関与している可能性が示唆され、さらにeNOSアンカッピング現象をはじめとしたeNOSの機能不全がこのROS産生に影響している可能性が示唆された。さらに、これまで報告が皆無であるヒト肺高血圧患者におけるROSの関与に関しても、ROS増加をとまなう血管内皮機能障害の関与を示唆する興味深い知見がえられつつある。

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

## VI. 研究協力者

山本英一郎・熊本大学医学部附属病院循環器内科・診療講師・助教

杉山正悟・陣内病院・循環器科部長

陣内秀昭・陣内病院・院長、熊本大学医学部附属病院 循環器予防医学先端医療寄附講座・客員准教授  
松井邦彦・山口大学医学部附属病院総合診療医学分野・教授

掃本誠治・熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学・准教授

平田快紘・熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学・大学院生

## VII. 参考文献

1) Yamamoto E., Yamashita T., Tanaka T., et al.: Pravastatin enhances beneficial effects of olmesartan on vascular injury of salt-sensitive hypertensive rats, via pleiotropic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007; 27:556-563.

- 2) Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al.: Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2007;27:2569-2575.
- 3) Yamamoto E., Tamamaki N., Nakamura T., et al.: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats, through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke.* 2008;39:3049-3056.
- 4) Yamamoto E., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Role of xanthine oxidoreductase in reversal of diastolic heart failure by candesartan in salt-sensitive hypertensive rat. *Hypertension.* 2007;50:657-662.
- 5) Yamashita T., Yamamoto E., Kataoka K., et al. Apoptosis signal-regulating kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency. *Hypertension.* 2007;50:519-524.
- 6) Yamamoto E., Dong YF., Kataoka K., Yamashita T., et al.: Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. *Hypertension.* 2008;52:573-580.
- 7) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol.* 2005;95:514-517.
- 8) Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, et al.: Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1880-1885.
- 9) Hokamaki J, Kawano H, Soejima H, et al.: Plasma thioredoxin levels in patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 2005;99:225-231.

- 10) Miyamoto S, Kawano H, Hokamaki J, et al.: Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Intern Med.* 2005;44:1127-1132.
- 11) Shimano M, Shibata R, Inden Y, et al.: Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:935-940.
- 12) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18:127-130.
- 13) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:673-676.
- 14) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al.: Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1688-1696.
- 15) Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al.: Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1778-1786.
- 16) Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, et al.: Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2014;15:173:481-486.
- 17) Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al.: Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:2747-2754.
- 18) Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, et al.: Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J.* 2009;73:955-962.

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 2013(平成 25)年度

---

2014 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

