

## 腹部大動脈瘤の破裂予測因子として sLOX-1 に関する研究

(主任又は分担) 研究者 坂田隆造、増田 宏、岩元 智

研究要旨 腹部大動脈瘤の破裂予測因子として瘤径およびその変化は破裂とよく相関している。これらの予測因子と血清マーカーとの相関を分析し、予測因子としての意義を検討する。

## A. 研究目的

腹部大動脈瘤を有する患者の瘤破裂の予知因子となりうるかどうかを臨床的に検討する。

## B. 研究方法

瘤径 3cm 以上の腹部大動脈瘤を有する患者群を対象に経時的に採血を行い、各種血清マーカーを測定する。なお sLOX-1 は京都大学循環器学講座に依頼する。

## C. 研究結果

平成 16 年 2 月に倫理委員会で承認され、現在 2 名を登録した。

## D. 考察

まだ検討するほどデータは揃っていません。

## E. 結論

同上

## F. 健康危険情報

採血だけですので特に問題ないと思われれます。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

## 腹部大動脈瘤の破裂予測因子として sLOX-1 に関する研究

(主任又は分担) 研究者 坂田隆造、増田 宏、岩元 智

研究要旨 腹部大動脈瘤の破裂予測因子について瘤径、その変化、血清マーカーについて分担研究するが、手術、剖検に至った症例では同時に大動脈瘤壁の病理組織学的検索を行う。出来れば in situ hybridization まで行う。

## A. 研究目的

腹部大動脈瘤を有する患者の手術、剖検等で瘤壁の標本が得られた場合、瘤破裂の各種予測因子の測定と病理組織学的検索を行い、その発生のメカニズムについて検討する。

## B. 研究方法

瘤径 3cm 以上の腹部大動脈瘤を有する患者群を対象に経時的に採血を行い、各種血清マーカーを測定する。経過中に瘤破裂、手術希望などの理由で大動脈瘤壁のサンプルが得られる症例を対象にし、in situ hybridization も含めて病理組織学的検索を行う。

## C. 研究結果

平成 16 年 2 月に倫理委員会で承認され、現在 2 名を登録した。

## D. 考察

まだ検討するほどデータは揃っていません。

## E. 結論

同上

## F. 健康危険情報

採血だけですべて特に問題ないと思われます。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合  
(総括・分担)研究報告書

研究事業)

大動脈瘤の発生部位、形態、性状が sLOX-1 に及ぼす影響 に関する研究  
(主任又は分担) 研究者 坂田隆造、増田 宏、岩元 智

研究要旨 大動脈瘤病変と sLOX-1 の関係に瘤のサイズ以外の発生部位、形態、性状等の因子が如何に影響しているかを検討する。

## A. 研究目的

臨床的に大動脈瘤の発生部位、形態、性状等の因子は病態に深く関与している。SLOX-1 の発現に影響はないかどうかを検討する。

## B. 研究方法

全ての大動脈瘤症例を対象とし、sLOX-1 を含めた血清マーカーを測定する。後の病理組織学的検討のために瘤壁のサンプルは保存しておく。

## C. 研究結果

平成 16 年 2 月に倫理委員会で承認された。遡り登録も含めて 30 例を登録し sLOX-1 の測定のみ行っているがまだ明らかな傾向は得られていない。

## D. 考察

まだ検討するほどデータは揃っていません。

## E. 結論

同上

## F. 健康危険情報

採血だけでするので特に問題ないと思われれます。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合  
(総括・分担)研究報告書

研究事業)

閉塞性動脈硬化症 (ASO) の病態進行予測因子としての sLOX-1 に関する研究  
(主任又は分担) 研究者 坂田隆造、増田 宏、岩元 智研究要旨 ASO における末梢循環障害の程度を血清マーカーで予想できないかどうかを  
臨床的に検討する。

## A. 研究目的

ASO 病変の程度を反映する血清マーカーを探る。

## B. 研究方法

動脈造影で ASO と診断され PTA やバイパス手術あるいは保存的に経過を追っている症例を対象  
に定期的採血を行い血清マーカーと症状の動きを比較検討する。

## C. 研究結果

平成 16 年 2 月に倫理委員会で承認されました。まだ sLOX-1 の測定を行っておらず結果をだす  
状態ではありません。

## D. 考察

同上

## E. 結論

同上

## F. 健康危険情報

採血だけでするので特に問題ないと思われます。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

左冠動脈主幹部病変及び三枝病変における負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチの心機能指標に関する研究

分担研究者 土井 修

研究要旨 重症冠動脈患者の正診率を上げるためには、負荷 Tl 心筋シンチから得られる QGS パラメーターと従来の SPECT 画像の他に、正常者と比較した洗い出し率が有用である。

A. 研究目的

重症冠動脈患者を非侵襲的な負荷 Tl 心筋シンチを用いて、正確に診断して、しかるべき治療を行う。

洗い出し率を加えれば正診率が上がる。

F. 健康危険情報

特に無し

B. 研究方法

運動負荷または薬物負荷 Tl 心筋シンチを行い、QGS を用いて左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、駆出率、並びに洗い出し率を算出し、正常者と比較検討する。

G. 研究発表

1. 論文発表 未発表

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントをとって検査を施行し患者さん個人の同定は不可。

C. 研究結果

QGS パラメーターよりも、全体的な洗い出し率が重症虚血性心疾患患者のスクリーニング検査には有用であった

2. 学会発表

第 39 回東海循環器核医学研究会

D. 考察

負荷による虚血性の心拡大や心機能の低下は一過性で、通常の撮影のタイミングではすでに消失していると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

E. 結論

冠動脈疾患患者のスクリーニング検査に負荷 Tl 心筋シンチを用いるときは、SPECT 画像や QGS パラメーターの他に全体的な

# 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

## 分担研究報告書

### 急性心筋梗塞に対する再疎通療法に関する研究

分担研究者 延吉 正清、野坂秀行 酒井孝裕

研究要旨：急性心筋梗塞は生命予後を規定する疾患であるが、再疎通療法により予後を改善してきている。再疎通療法としての直接冠動脈形成術；direct PTCA は、高い再疎通成功率を示した。再疎通療法の成功は、院内予後を改善した。

#### A. 研究目的

急性心筋梗塞に対する再疎通療法の手段別の成功率、再疎通成否による院内予後を検討する。

#### B. 研究方法

1982年1月から1998年12月までの18年間に、小倉記念病院に入院した急性心筋梗塞患者に対して緊急冠動脈造影検査を施行した2667名(男性73%)を検討した。

(倫理面への配慮)

再疎通療法の際には、事前に文章による説明を行ない、書面による承諾を得た後に実施した。

#### C. 研究結果

138名(5%)は冠動脈造影検査のみにて終了した。578名(22%)に対しては血栓溶解療法、388名(15%)に対しては血栓溶解療法+冠動脈形成術；rescue PTCAを施行した。1563名(59%)の患者に対しては、直接冠動脈形成術；direct PTCAを施行した。このdirect PTCA群には402名の冠動脈ステント使用例も含んでいる。再疎通成功率は血栓溶解療法76%、rescue PTCA 82%、direct PTCA 91%であった。direct PTCA群で有意に高い成功率であった( $p<0.01$ )。冠動脈ステント群においては98%であった。全体の院内死亡率は7.1%あった。再疎通の成否と院内死亡率の関係を検討すると、TIMI 3 flowの再疎通を達成した場合には5%の死亡率であるのに対して、TIMI 2 flowでは18%、TIMI 0 and 1 flowでは22%であった( $p<0.001$ )。

#### D. 考察

急性心筋梗塞は、冠動脈の閉塞により引き起こされ、生命予後を規定する。その急性期治療として冠再疎通療法は有用であるが、その主たる意義は梗塞責任血管の閉塞を解除することにより梗塞サイズ

を縮小し、合併症を減少させ、急性期および慢性期の予後を改善することにある。再疎通療法として1970年代の後半にRentropらにより冠動脈内血栓溶解療法が導入され、死亡率の減少が報告された。しかし、血栓溶解療法の最大の問題点である再疎通成功率が70%台であり、direct PTCAより低率なことがあげられる。本研究にてもdirect PTCAは、高い再疎通成功率を示した。さらに、再疎通療法の成功は、院内予後を改善した。

#### E. 結論

血栓溶解療法と比較すると、direct PTCAで再疎通成功率が高かった。特に冠動脈ステントの有用性が示唆された。再疎通成功した患者の院内予後は良好であった。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し。

#### G. 研究発表

- 延吉正清、野坂秀行、齋藤滋、光藤和明、中村展招、小川鴨也：冠動脈造影時の冠攣縮に対するNK843L（ニトグ'レリ)注射剤)の臨床評価 - 硝酸イソルビド注射剤を対照とした第III相比較試験- 臨床試験統括論文報告書. 厚生省提出, 2000
- 延吉正清、野坂秀行、鈴木紳、齋藤滋、鈴木孝彦、光藤和明：冠動脈造影時の冠攣縮に対するNK843（ニトグ'レリ)注射剤)の臨床評価-冠動脈内投与による後期第II相試験- 臨床試験統括論文報告書. 厚生省提出, 2000

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

急性心筋梗塞に対する再疎通療法に関する研究

分担研究者 延吉 正清、野坂秀行 酒井孝裕

研究要旨：急性心筋梗塞は生命予後を規定する疾患であるが、再疎通療法により予後を改善してきている。再疎通療法としての直接冠動脈形成術；direct PTCA は、高い再疎通成功率を示した。再疎通療法の成功は、院内予後を改善した。

2004

- Nakagawa Y, Yufu K, Nakamori S, Kimura T, Yokoi H, Tamura T, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Clinical and angiographic follow-up after single long GFX coronary stent implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2000 May;50(1):40-7.
- Sakai K, Nakagawa Y, Kimura T, Doi T, Yokoi H, Iwabuchi M, Hamasaki N, Inoue K, Nosaka H, Nobuyoshi M : Comparison of Results of Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction in Patient  $\geq$  75 Years of Age Versus Patients  $<$  75 Years of Age Am J Cardiol 89: 797-800, 2002
- Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, Sakai K, Kaitani K, Inoue K, Nakagawa Y, Yokoi H, Iwabuchi M, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M : Long-Term Clinical and Angiographic Follow-Up After Coronary Stent Placement in Native Coronary Arteries Circulation ;105 2986-2991 2002
- Nobuyoshi M, Yokoi H : Long lesions and diffuse disease. Textbook of INTERVENTIONAL CARDIOLOGY 4th Edition edited by Topol EJ, : 367-379, W.B. SAUNDERS, Philadelphia, 2002
- Inoue K, Abe K, Ando K, Shirai S, Nishiyama K, Nakanishi M, Yamada T, Sakai K, Nakagawa Y, Hamasaki N, Kimura T, Nobuyoshi M, Miyamoto TA Pathological analyses of long-term intracoronary Palma-Schatz stenting ; Is its efficacy permanent? : Cardiovasc Pathol. 109-115 13 (2),

急性心筋梗塞に対する PCI での血栓吸引療法  
および末梢保護法の効果についての検討  
倉敷中央病院  
循環器内科 光藤和明

緒言；急性心筋梗塞に対する冠動脈インターベンション(PCI)時、病変部位の粥腫の量が多く、PCIの手技に伴い末梢塞栓症や No flow/slow flow をきたし、心筋レベルでの良好な再灌流が得られない場合がある。このような症例に対して、血栓吸引療法が行われたり、PercuSurge GuardWire による末梢保護法が行われるようになってきている。本研究では、当施設での、血栓吸引療法と末梢保護法の導入効果が院内死亡に与える影響と、当施設が参加した急性心筋梗塞に対する PCI 時の末梢保護法の併用の有効性を検討する無作為比較試験(EMERALD trial)の成績について、報告する。対象と方法；当施設単独での検討；1999年6月より2003年6月までに、当院で、発症24時間以内の急性心筋梗塞に対して、PCIを行った症例(PCPS例は除くが、ショック例は含む、1枝治療例)を、血栓吸引 device が使用可能になるまでの時期(血栓吸引前期、1999年6月から2000年5月まで、173例)、血栓吸引 device が使用可能になった時期(血栓吸引期、2000年6月より2002年5月まで、336例)、末梢保護 device が使用可能となった時期(末梢保護期、2002年6月から2003年6月まで、179例)に分け、No/slow flow, distal embolism の頻度、TIMI 達成率、院内死亡率を比較した。EMERALD trial;発症6時間以内の非ショック急性心筋梗塞501例で、PercuSurge GuardWire 使用可能例(1枝治療例)を対象とし、末梢保護群を行う群(252例)と通常の PCI 施行群(249例)で、無作為比

較試験を行い、最終冠動脈造影後30分後ST上昇の改善率、Tc-99m-sestamibi 心筋シンチでの心筋梗塞サイズ、心筋 blush grade、30日 MACE(死亡、新たに発症した重症心不全、新たに発症した持続性の血圧低下、左室機能障害による再入院率)につき、両群で、比較した。結果；当施設単独例の検討；No /slow flow および Distal embolism の頻度に有意差を認めなかった。TIMI 達成率は、血栓吸引前期 85.5%、血栓吸引期 90.5%、末梢保護期 90.5%で、3期で、有意差を認めず、院内死亡率も、それぞれ、3.5%、2.4%、2.2%と有意差を認めなかった。EMERALD trial；PercuSurge GuardWire 使用群の76%で、粥腫あるいは血栓が吸引されたが、ST改善率(30分後)、Tc-99m-sestamibi 心筋シンチでの心筋梗塞サイズ、心筋 blush grade、MACE に両群で違いを認めなかった。

考察；急性心筋梗塞に対する PCI 時に、血栓吸引療法や末梢保護法を導入することによって、少なくとも、急性心筋梗塞全体での短期予後改善効果は認めなかった。末梢塞栓症や No flow/slow flow をきたす症例の頻度が必ずしも、多くないことや、血栓吸引効果や末梢保護効果が不十分な症例が存在することが影響した可能性があると思われた。結論；急性心筋梗塞の PCI 時において、少なくともルーチンに血栓吸引療法や末梢保護法を行うことの有用性は否定的ではあるが、今後、長期効果の検討と、血栓吸引 device や末梢保護 device の使用が効果を認める症例の検討を行う必要があると思われる。

班友

門田一繁 倉敷中央病院 循環器内科

Key words AMI, PCI, distal protection, aspiration



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

ピオグリタゾンの冠動脈ステント留置後の再狭窄予防効果に関する研究

分担研究者 田中 昌 大阪赤十字病院循環器部長

研究要旨 糖尿病患者およびインスリン抵抗性患者において、冠動脈ステント留置後の再狭窄は高率に認められるが、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンにより再狭窄を減少させることが可能である。

#### A. 研究目的

冠動脈形成術後の再狭窄は、心筋梗塞発症のリスクとなるが、糖尿病やインスリン抵抗性がステント植え込み後の再狭窄予知因子となるか、またインスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンが再狭窄を予防するかを明らかにすること。

#### B. 研究方法

労作性狭心症で冠動脈造影検査後にステント植え込み治療の対象となった患者を、耐糖能正常群 (n=20)、異常群(n=40)に分け、異常群はさらにピオグリタゾン治療群(n=20)と非治療群(n=20)に分けて再狭窄の程度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、患者様に充分その主旨を説明し、研究への参加は患者様の自由意志にまかせた。

#### C. 研究結果

耐糖能正常群に比し、耐糖能異常群では、ステント留置後の再狭窄の程度が高く、(.108±.06 vs .205±.07)、これはピオグリタゾンの投与により抑制された(.138±.09)

#### D. 考察

最近の metabolic syndrome の概念よりインスリン抵抗性は動脈硬化症の危険因子と考え

られているが、今回の研究でステント植え込み後の再狭窄の危険因子でもあることが明らかとなった。狭心症患者でステント留置術を施行され再狭窄を認めた症例において末梢血中の MCP-1 の上昇が報告されたり、ピオグリタゾンが PPAR- $\gamma$  のリガンドとしてマクロファージの産生する炎症性サイトカインを抑制することが知られているが、今回のピオグリタゾンによるステント留置後再狭窄の予防の機序として、ピオグリタゾンがマクロファージによる MCP-1 の産生を抑制することが考えられる。

#### E. 結論

耐糖能異常は狭心症における冠動脈ステント留置術後再狭窄の予知因子となるが、ピオグリタゾンの投与はこれを抑制した。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) Soluble Lox-1 as a novel marker for acute coronary syndrome. Hayashida K, Kume N, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G,

KambaraH, Kita T : 第 67 回 日本循環器  
学会総会, プレナリーセッション ; 福岡  
2003.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

# 長寿科学総合研究事業2003報告書

京都通信病院第二内科 吉岡秀幸

医療の進歩と平均寿命の延長によって高齢者人口が増大し、それに伴う高齢者の尿失禁が大きな問題になってきている。欧米では、高齢者の尿失禁について、在宅者の20-30%が合併していると報告されている。我々は、いままで、特別養護老人ホーム入所高齢者及び入院脳梗塞高齢者の尿失禁について調査報告し、尿失禁と痴呆には有意の正相関が認められ、今回アルツハイマー型老人性痴呆(SDAT)及び脳血管性痴呆(VD)の入院高齢者を対象に尿失禁の頻度・程度及び尿失禁を増悪させる可能性のある因子との関連を検討した。調査した項目は、尿失禁・痴呆の程度、日常動作の制限の程度、既往疾患、内服薬剤、尿路感染の有無で、可能なものには膀胱内圧測定を施行した。さらに、血小板活性化指標の検討準備をする。尿失禁はSDATの72%、VDの96%に見られ、その半数は高度尿失禁であった。着衣・食事・入浴・排尿排便・歩行のうち一つでも介助を必要とする日常動作の制限を84%に認め、日常動作が強く制限されるほど尿失禁が増悪した。尿失禁と各既往疾患及び内

服薬剤との間に有意の関係はなかった。尿路感染症は32%に見られたが、尿失禁との関連はなかった。膀胱内圧測定を43%に施行し、排尿筋の無抑制収縮を78%に認め、無抑制収縮の有無と尿失禁・痴呆の有無に有意の相関を認めた。痴呆と動作障害は有意に尿失禁を悪化させるが、合併疾患・投薬治療・尿路感染については有意の相関は認められなかった。排尿筋の反射亢進を認め、痴呆と尿失禁との間に有意の相関があった。以上から、痴呆と動作障害は高齢者の尿失禁に対する独立した危険因子であると考えられる。さらに、血小板活性化指標の検討をしていく。

H.Yoshioka, N.Hayashi, K.Ueyama, et al: Urinary Incontinence in Elderly Patients with Senile Dementia of Alzheimer Type and Vascular Dementia in Japan. *International Psychogeriatrics*,15-2, 322, 2003.

## 顆粒球除去カラムを用いた新しい心筋梗塞再灌流療法の開発に関する研究

研究者氏名

服部隆一

所属機関・職名

近畿大学医学部奈良病院循環器科・教授

研究要旨：急性心筋梗塞(AMI)におけるPTCA等の再灌流療法による血流再疎通自体がもたらす細胞障害(再灌流障害)において、活性化顆粒球が重要な役割を果たしている。本研究者は、顆粒球除去カラム(アダカラム)により家兎AMIモデルの再灌流障害の軽減が可能であることを示した。本研究はAMIにおけるアダカラムの臨床的有効性及び安全性を検討するパイロット・スタディである。

### A. 研究目的

近年日本では心筋梗塞患者が激増しており、重大な社会問題となっている。急性心筋梗塞(AMI)において生命予後の最大の規定因子である心筋壊死サイズは、冠動脈閉塞部の早期再疎通により縮小可能であり、これを目的として経皮的冠動脈形成術(PTCA)等の再灌流療法が広く行われている。しかしながら、早期再疎通に成功しても壊死サイズの縮小が思わしくないケースにしばしば遭遇する。原因として、再疎通療法自体がもたらす心筋再灌流障害が第一に考えられる。この病態において白血球の活性化が重要な役割を果たしている。

近年本邦において白血球の選択的除去が可能なカラム(製品名:アダカラム)が開発された。これを用いた体外循環療法では細胞障害と関わりの深い活性化白血球(顆粒球)が主に吸着除去され、正常白血球の多くは通過して体内に戻される。カラム内においては、顆粒球の表面接着因子の発現変化・活性酸素産生が惹起され、通過後には機能変化(炎症局所の浸潤能低下・活性酸素産生能低下・炎症性サイトカイン産生能低下)を起こすことが基礎実験で明らかとなった。従って免疫系に影響を与えることなく過剰な炎症機転のみを抑制できる可能性がある。本研究の目的は、同カラムを用いた新たな急性心筋梗塞再灌流療法を確立することである。

### B. 研究方法

本邦において医療器具として認可されている顆粒球除去カラム(製品名:アダカラム、製造元:日本抗体研究所)は、潰瘍性大腸炎については有用性と安全性が確認され、保険適用を受けている。本研究においてはAMIにおけるPTCA等の再灌流療法に、このカラム治療を併用することの臨床的有効性及び安全性を検討する。

#### [対象]

近畿大学奈良病院にて緊急PTCAを受ける初回発症AMI患者の内、本研究の目的、方法を理解されインフォームド・コンセントを得ることのできる方。PTCA開始まで完全閉塞(TIMI 0-1)を認め、梗塞発症から再疎通まで8時間以内の例に限る。除外:梗塞領域への側副血行が良好(3+)。血栓溶解薬使用例。血液学的異常のある例。心原性ショック。

#### [方法]

##### 1. カラム灌流プロトコール

アダカラムには特殊加工した酢酸セルロースビーズが吸着体として充填されており、専用循環回路、専用のポンプ・モニターのユニットと組み合わせて使用する。冠動脈造影と並行して、大腿静脈脱血-肘静脈返血の体外循環を血液量30mL/minで開始する。冠再灌流までに循環時間60分以上を目安とする。灌流終了後、通常通りPTCA等再灌流療法を行う。

## 2. 評価項目

治療群と非治療例(患者背景・再灌流までの時間・罹患冠動脈等で、治療群にマッチングさせた)の二群において以下項目を比較する。

- a) 心筋細胞および血管の炎症、障害の評価:  
一般血液生化学検査、血中サイトカイン(IL-6, -8, TNF $\alpha$ )、可溶性 ICAM-1 の測定
- b) 生理学検査:心臓超音波検査、左心室造影による心機能、リモデリングの評価
- c) 生命予後の評価:死亡、心不全、急性冠閉塞、再狭窄等心血管事故発生率

### インフォームド・コンセントの確認方法

専用の説明書を元に、本人及び家族に治療内容、起こりえる問題等を説明し、書面にて治療希望・研究協力の合意確認が取れた場合のみ治療を行う。尚、本研究におけるカラムの適応外使用については、近畿大学奈良病院倫理委員会において許可が下りている。

## C. 研究結果

これまでに4名に対し治療を行った。いずれにおいてもカラム灌流が直接血行動態に影響を与えることはなく、安全に実施された。

治療群 (n = 4) vs. 非治療群 (n = 6)、以下数値は全て平均値。

- a) peak CPK (mean): 5345 vs. 4352, peak CRP: 3.52 vs. 2.89, peak neutrophil count: 7680 vs. 8212, serum level of cytokines (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ )、可溶性 ICAM-1、いずれも治療群と非治療群で統計学的有意差を認めず。
- b) 心臓超音波検査(再灌流前・1週間後・1ヵ月後・6ヵ月後):左室を16分画に分けて各分画の壁運動を5段階にスコア化(normal=1, mild hypokinesis=2, severe hypokinesis=3, akinesis=4, dyskinesis=5)、平均値を wall motion score

index (WMSI) とし、心機能を判定量的に表した。左心室造影(1ヵ月後・6ヵ月後):左室拡張末期容積・左室駆出率を modified Simpson 法により求めた。いずれの項目も治療群と非治療群で有意差なし。

- c) 生命予後の評価:治療群の平均1.4年の観察において、心血管事故は1例も発生していない。非治療群においてステント留置後の再狭窄を1例のみ認めた(有意差なし)。

## D. 考察 および E. 結論

平成13年6月1日~15年12月31日の実施期間において、緊急PTCAを受けるAMI患者の内、治療できたのは約5%に過ぎず、ほとんどが対象除外となった。緊急PTCAを行うにあたり、本研究の実施のため再灌流療法の開始を遅延させることは許されない。わずかな時間の中で研究内容の説明から体外循環の準備まで行うのは、予想以上に困難であった。

最大の予後決定因子である心筋壊死サイズは、虚血領域(risk area)や虚血時間に加え、梗塞前狭心症の有無などで変化する。梗塞サイズ縮小効果の判定において、これら多因子を一定範囲に揃えるか、多変量解析せねばならないが、それにはかなりのサンプル数が求められる。現在の施行ペースでは、十分な統計処理可能に至るまで少なくとも5年を要すると予想される。プロトコルを変更するのが、現実的と思われ、現在、スタディ中断を余儀なくされている。

## F. 健康危険情報

カラム治療群において、臨床症状・一般血液生化学検査より副作用を疑わせる例は認めなかった(平均1.3年の観察期間)。

## 大動脈拡大性病変の破裂予測因子としての sLOX-1 の検討

近畿大学医学部心臓血管外科学講座 佐賀俊彦、井村正人

### 目的

大動脈拡大性病変の破裂予測因子として瘤径がよく知られているが、それが必ずしも定量的な予測因子とはいいがたく、各症例毎の固有の因子、瘤の形態と部位、発育速度、血栓内膜量、などのよって異なると思われる。また、慢性解離性大動脈瘤では動脈硬化性大動脈瘤で用いられている瘤径による手術適応とは異なり、手術時期の決定に難渋する場合も多い。sLOX-1 は破裂を予測する鋭敏なマーカーであることが期待される。拡大進行度や臨床経過、切迫破裂または破裂、手術などをエンドポイントとして種々の血清マーカーとの相関を検討する

### 対象と方法

対象：腹部および胸部大動脈瘤で、瘤径からみた手術適応には至っていない症例、1)腹部大動脈瘤では直径 4cm 以下、2)胸部大動脈瘤では直径 5cm 以下、3)Stanford B 型慢性大動脈解離症例

観察期間：主要エンドポイントが起こるまで、もしくは 2 年間

目標症例数：各病型 20 例

実施方法：初回登録時、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後に血圧を測定し採血を行う。また、同時期に CT 検査を行う。CT 検査は通常の経過観察で 6 ヶ月から 12 ヶ月毎に施行していて、侵襲の追加とはならない。

初回登録時に動脈硬化性病変の危険因子の検査を行う。

研究結果：現在進行中であり、考察すべきデータの収集中である。

考察：本研究の内、Stanford B 型慢性大動脈解離については、動脈硬化性拡大性（瘤化）病変に比べて、従来から臨床的に頻用される瘤径による手術適応基準も明確ではなく、sLOX-1 が鋭敏な拡大進行の予知因子となりうるかどうか、興味深い。また、なり得るとすれば今までに明らかにされていない知見であり、学術的、臨床的意義は大きい。

# IV. 研究成果の刊行に 関する一覧表



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kataoka, K., Hasegawa, K., Sawamura, T., Fujita, M., Yanazume, T., Iwai-Kanai, E., Kawamura, T., Hirai, T., Kita, T., Nohara, R.	LOX-1 Pathway affects the extent of myocardial ischemia-reperfusion injury	Biochem. Biophys. Res. Commun.	300	656-660	2003
Ashida N, Takechi H, Kita T, Arai H.	Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol-1,4,5 triphosphate-sensitive Ca2+ release in THP-1 cells.	J. Biol. Chem.	278	9327-9331	2003
Matsuzawa, Y., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki, M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., and the J-LIT Study Group	Sustained Reduction of Serum Cholesterol in Low-Dose 6-Year Simvastatin Treatment With Minimum Side Effects in 51, 321 Japanese Hypercholesterolemic Patients. -Implication of the J-LIT Study, a Large Scale Nationwide Cohort Study-	Circ. J	67	287-294	2003
Nagai, K., Arai, H., Yanagita, M., Matsubara, T., Kanamori, H., Nakano, T., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., Doi, T.	Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy.	J. Biol. Chem.	278	18229-18234	2003
Tanaka, M., Matsubayashi, K., Yokode, M., Kita, T.	Donepezil and atetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease.	J. Am. Geriatr. Soc.	51	889-890	2003.
Tabuchi A, Yoshioka A, Higashi T, Shirakawa R, Nishioka H, Kita T, Horiuchi H.	Direct demonstration of involvement of protein kinase Calpha in the Ca2+-induced platelet aggregation.	J. Biol. Chem.	278	26374-26379	2003

Abe M, Hasegawa K, Wada H, Morimoto T, Yanazume T, Kawamura T, Hirai M, Furukawa Y, <u>Kita T.</u>	GATA-6 is involved in PPAR-gamma-mediated activation of differentiated phenotype in human vascular smooth muscle cells.	Arterioscler Thromb Vasc. Biol.	404-410	2003
Yanazume T, Hasegawa K, Morimoto T, Kawamura T, Wada H, Matsumori A, Kawase Y, Hirai M, <u>Kita T.</u>	Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure.	Mol. Cell. Biol.	3593-3606	2003
Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Adachi S, Fujita M, Akao M, Kawamura T, <u>Kita T.</u>	Effects of endothelin-1 on mitochondrial function during the protection against myocardial cell apoptosis.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	898-903	2003
Shimaoka T, Nakayama T, Kuene N, Takahashi S, Yamaguchi J, Minami M, Hayashida K, Kita T, Ohsumi J, Yoshie O, Yonehara S.	Cutting edge: SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs through its chemokine domain.	J Immunol.	1647-51	2003
Izumi T, Kihara Y, Sarai N, Yoneda T, Iwanaga Y, Inagaki K, Onozawa Y, Takenaka H, <u>Kita T</u> , Noma A.	Reinduction of T-type calcium channels by endothelin-1 in failing hearts in vivo and in adult rat ventricular myocytes in vitro.	Circulation.	2530-2535	2003
Yamada SI, Takechi H, Kanchiku I, <u>Kita T</u> , Kato N.	Small conductance Ca <sup>2+</sup> -dependent K <sup>+</sup> channels are the target of spike-induced Ca <sup>2+</sup> release in a feedback regulation of pyramidal cell excitability.	J Neurophysiol.		2003
Yamauchi R, <u>Tanaka M</u> , <u>Kume N</u> , Minami M, Kawamoto T, Togi K, Shimaoka T, Takahashi S, Yamaguchi J, Nishina T, Kitaichi M, Komeda M, Manabe T, Yonehara S, <u>Kita T.</u>	Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 <sup>+</sup> T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	282-287	2004.

Shirakawa R, Higashi T, Tabuchi A, Yoshioka A, Nishioka H, Fukuda M, <u>Kita T</u> , <u>Horiuchi H</u> .	Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense-core granule secretion in platelets.	J Biol Chem.			2004 in press
Xu Y, <u>Arai H</u> , Zhuge X, Sano H, Murayama T, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T, Nishikawa SI, <u>Kita T</u> , <u>Yokode M</u> .	Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Cuff-Induced Vascular Injury in Mice.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	24	477-484	2004
Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N, <u>Kume N</u> , Takahashi S, Yamaguchi J, Minami M, Hayashida K, <u>Kita T</u> , Ohsumi J, Yoshie O, Yonehara S.	Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells.	J Leukoc Biol.	75	267-74	2004
<u>Kume N</u> , <u>Kita T</u> .	Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture.	Circ. Res.	94	269-270	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita I, Tanaka M.	Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics.	J Neuroimaging	14(1)	63-6	2004 Jan
Xu Y, Arai H, Zhuge X, Sano H, Murayama T, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T, Nishikawa S, Kita T, Yokode M.	Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Cuff-Induced Vascular Injury in Mice.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24(3)	477-82	2004 Mar
Yuan Z, Kishimoto C, Sano H, Shioji K, Xu Y, Yokode M.	Immunoglobulin treatment suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via the Fc portion.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	285(2)	H899-906	2003 Aug
Tanaka M, Yokode M, Kita T, Matsubayashi K.	Donepezil and athetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc.	51(6)	889-90	2003 Jun