

厚生労働科学研究研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

心筋微小血管造影装置の開発による

糖尿病性心筋微小循環障害の可視化

(H16-循環器 (生習) -009)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 盛 英三

平成17年 (2005年) 3月

目次

I. 総括研究報告	
心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化-----	1
盛 英三	
II. 分担研究報告	
1. 心筋微小循環障害の可視化を目指した微小血管造影装置の開発-----	10
主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター 研究所心臓生理部長	
2. 心筋微小血管造影装置を用いた肺高血圧症例における肺微小血管閉塞の同定と予後との関係-----	14
分担研究者 越後茂之 国立循環器病センター臨床栄養部長 (小児科)	
3. 磁気共鳴法による心筋微小循環障害へのアプローチ-----	17
分担研究者 後藤 葉一 国立循環器病センター心臓血管内科医長	
4. 病院設置型微小血管造影法を用いた臨床試験-----	20
分担研究者 西上和宏 国立循環器病センター 心臓血管内科医長	
5. 糖尿病性微小循環障害の可視化に関する研究-----	22
分担研究者 吉政 康直 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科部長	
6. セリウムプラズマX線装置の高輝度化とセリウム回転陽極X線管製作に関する研究-----	23
分担研究者 佐藤英一 岩手医科大学教養部教授	
7. 微小血管造影装置撮像システムの開発 -----	28
分担研究者 望月 亮 財団法人 NHKエンジニアリングサービス主幹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	30
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	43

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
（総括）研究報告書

心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化

主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター研究所 心臓生理部長

研究要旨：糖尿病は、末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本研究では、3種類の病院設置型の微小血管造影法を開発し、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指す。

分担研究者

越後茂之（国立循環器病センター）

後藤葉一（同）

内藤博昭（同）

西上和宏（同）

吉政康直（同）

佐藤英一（岩手医科大学）

望月 亮（財団法人NHK システムエンジニアリング）

A. 研究目的

糖尿病は末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本研究では、3種類の病院設置型の微小血管造影法を開発し、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指す。3種類の装置とは、①連続照射型（白色）X線造影装置（病院設置型1号機）②プラズマ単射型 X線撮影装置③回転セリウム陽極連続照射型 X線源装置である。

B. 研究方法

①連続照射型（白色）X線造影装置（病院設置型1号機）は連続照射が可能で動画撮影ができる。白色X線であるためヨード造影剤の検出能は通常の撮影装置と同様であり、微小血管の検出下限に制限が生じる可能性がある。本年度は循環器病センターに設置した臨床用試作機（病院設置型1号

機）を用いて、安全性と有用性を検討するための臨床試験を開始した。対象は下肢循環障害の症例で、撮影モードは安全性の確認を第一義として考え、線量の少ない単色X線に変換して行った。②プラズマ単射型X線撮影装置はセリウムの蛍光X線（34 keV）が主成分の疑似単色X線源であるので、微小血管の検出下限に優れると予想できる。本年度は実験用試作機を用いてチャート撮影による空間分解能の確定と心臓微小血管ファントムの撮影による微小血管検出能の評価等を行った。③連続照射型X線撮影装置は陽極にセリウムを用いて、かつ、制動X線を酸化セリウムフィルターで高効率にセリウムの特性X線に変換させる。これで34 keVにピークを有する疑似単色線を得て、微小血管中の微量ヨード検出を連続撮影で実現する。十分な線量を得られれば理想的な装置と成りうる。本年度は試作機作成を開始するための予備研究を行った。

倫理面への配慮：

1. 動物操作に当たっては、本施設の動物実験指針に従って行った。
2. 基礎的研究において遺伝子改変動物、プラスミドDNAを用いる場合は使用に際しては遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき研究を実施した。
3. 本研究の課題のひとつである「病院設置型装置を用いた微小血管造影法による血管再生療法の評価、申請者：内藤博昭・放射線診療

部長」の施行が平成 15 年 9 月 30 日に国立循環器病センター倫理委員会で承認された(承認番号 15-21)。これに基づいて病院設置型一号機による下肢の微小血管造影が実施されていた。

4. 心筋微小血管造影装の臨床応用等に関しては、別途倫理委員会の承認を受けた上で、臨床研究を進めた。「末梢血単核球移植とアドレノメデュリン持続皮下注による複合的血管再生治療の臨床試験」2004 年 5 月 25 日、承認番号 15-52-2)

C. 研究結果

連続照射型 X 線造影装置(病院設置型 1 号機)を使用した臨床試験は、3 人の四肢循環障害症例を対象として血管再生治療前後で各々 2 回、合計 6 回の臨床試験撮影を行った。生命の危険を伴うような副作用、あるいは放射線の過量投与に因ると思われる皮膚潰瘍の合併などは全く認められなかった。また、比較のためにおこなった既存の血管造影装置では評価が困難であった微小血管の観察を本装置の用いることで実現できること、さらに、再生治療の効果を裏付ける血管の再生を検出できることを確認した。プラズマ単射型 X 線装置の解像度の検討では、チャートにおいて、一般の血管造影では 250 μm が限界であったが、造影装置では、50 μm まで観察できた。37%のヨード含量をもつプラスチック性マイクロスフェア(直径 15 ミクロン)を充填して作成した犬冠動脈のファントムを作成した。一般の血管造影では、心筋貫通枝の十分な描出ができなかったが、プラズマ単射型 X 線装置では、心筋貫通枝の第 4 分岐以下まで明瞭に描出できた。回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置に関してはセリウムと保護膜を陽極に蒸着する技術の開発を日立メデイコ社とともに継続中である。

D. 考察

本分担研究で開発中の微小血管造影装置は、50 μm の空間分解能を有する。従来の血管造影法では観察と評価が困難である 100 ミクロンオーダーの微小血管の描出と(半)定量評価を成人の心

臓や脳などの厚い被写体でも実現できればあらたな医療パラダイムの構築に資すると考えられる。

E. 結論

病院設置型 1 号機では四肢の微小血管の撮影が臨床現場で可能となった。被写体の厚さの上限は 8cm までであった。成人の心臓や脳などの厚い被写体での微小血管の描出を目指してプラズマ単射型 X 線装置、回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置等の開発が必要となる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

盛 英三

- 1) Pang T, Hisamitsu T, Wakabayashi S, Mori H, et al: Role of calcineurin B homologous protein in pH regulation by the Na^+/H^+ exchanger 1: Tightly bound Ca^{2+} ions as important structural elements. *Biochemistry*, 43: 3628-3636, 2004.
- 2) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Murakami K, Kooriyama Y, Tanaka E, Mori H, et al: Weakly ionized plasma flash x-ray generator and its distinctive characteristics. *SPIE*, 5196: 383-392, 2004
- 3) Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, et al: Quasi-monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *SPIE*, 5196: 412-420, 2004
- 4) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Mori H, et al: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004

- 5) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Mori H: Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia - Benefits of nonviral vector, gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004
- 6) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Simultaneous monitoring of acetylcholine and catecholamine release in the in vivo rat adrenal medulla. *Neurochemistry International*, 44: 497-503, 2004
- 7) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: In vivo assessment of catechol O-methyltransferase activity in rabbit skeletal muscle. *Auton Neurosci*, 30; 111(2): 140-143, 2004
- 8) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Effects of Ca²⁺ channel antagonists on acetylcholine and catecholamine releases in the in vivo rat adrenal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(1): R161-166, 2004
- 9) Sato E, Hayasi Y, Gerner R, Tanaka E, Mori H, et al: Portable x-ray generator utilizing a cerium-target radiation tube for Angiography. *J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 699-704, 2004
- 10) Sato E, Hayasi Y, Gerner R, Tanaka E, Mori H, et al.: Quasi-monochromatic parallel radiography utilizing a computed radiography system. *J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 705-711, 2004
- 11) Sato E, Hayasi Y, R. Gerner, Tanaka E, Mori H, et al: Sharp characteristic x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma, *J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 713-720, 2004
- 12) Pearson JT, Shirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H, ... Mori H, et al: In Situ Measurements of Crossbridge Dynamics and Lattice Spacing in Rat Hearts by X-Ray Diffraction. Sensitivity to Regional Ischemia. *Circulation*, 109: 2976-2979, 2004
- 13) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region. *Cardiovasc Res*, 64: 125-131, 2004
- 14) Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H, ... Mori H, et al: Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation*, 8; 109(22): 2773-2779, 2004
- 15) Asanuma H, Sanada S, Ogai A, Minamino T, Takashima S, ... Mori H, et al: Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43(4): 574-579, 2004
- 16) Sato E, Sagae M, Tanaka E, Hayashi Y, Gerner R, Mori H, et al: Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode molybdenum tube. *Jpn J Appl Phys*, 43: 7324-7328, 2004
- 17) Sagae M, Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, et al: Monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *Jpn J Med Phys*, 24: 78-85, 2004
- 18) Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S, ... Mori H, et al: Optimal windows of statin use for immediate infarct limitation 5'-nucleotidase as another downstream molecule of

- phosphatidylinositol 3-kinase.
Circulation, 110: 2143-2149, 2004
- 19) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, ...Mori H, et al: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287: H2670-H2676, 2004
- 20) Sato E, ...Mori H, et al: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a cerium target x-ray generator. Med. Phys., 31(11): 3017-3021, 2004
- 21) Sato E, Germer R, Hayasi Y, Kooriyama Y, Murakami K, Tanaka E, Mori H, et al: Weakly ionized cerium plasma radiography. SPIE, 5210: 12-21, 2004
- 22) E. Sato, et al.: Intense monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma, SPIE, 2004 (accept)

【著書】

Mori H, Matsuda H: Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches. Springer, 2005

論文発表 (和文):

【雑誌】

知久正明、西上和宏、盛英三、河合敏明、望月亮: 病院設置型微小血管造影装置の開発と臨床応用の可能性、血管医学、5: 17-25、2004

【著書】

知久正明、西上和宏、内藤博昭、盛英三、佐藤英一: 画像解析-微小血管造影-再生医療へのブレイクスルー(その革新技术と今後の方向性)、遺伝子医学 MOOK 1、2004、223-227

2. 学会発表

海外:

1. Fujii T, Nagaya N, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Iwase T, Ito T, Yutani C, Sano S, Mori H, Adrenomedullin Enhances Therapeutic Potency of Bone Marrow Transplantation for Acute Myocardial Infarction in Rats, The Annual Scientific Session 2004, American College of Cardiology (New Orleans, USA), 2004.3
2. Chiku M, Nishigami K, Mori H, Development of In-house Micro-angiographic System for Visualizing Collateral Micro-vessels Induced by Regeneration Therapy, The Annual Scientific Session 2004, American College of Cardiology (New Orleans, USA), 2004.3
3. Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ito T, Murakami S, Uematsu M, Mori H, Kanngawa K, Intravenous Administration of Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats, American College of Heart Association (New Orleans, USA), 2004.11
4. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto Masami, Tanaka E, Mori H, Kajiya F, Beneficial Effects of Hydorxyfasudil, a Specific Rho-kinase Inhibitor, on Ischemia-Reperfusion Injury in Canine Coronary Microcirculation in Vivo, American College of Heart Association (New Orleans, USA), 2004.11
5. Mori H, Chiku M, Nishibami K., Tanaka E, Kimura K, Kawai T, Suzuki K, Mochizuki R, Okawa Y, Micro-angiographic system using synchrotron radiation and conventional x-ray source for visualizing angiogenic vessels induced by cardiovascular regeneration therapy, 7th International School and Symposium on Synchrotron Radiation in Natural Science 2004 (Zakopane, Poland), 2004.6

国内：

1. Mori H, Nagaya N, Kangawa K, Tabata Y, Special Program: Plenary Session; Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells, 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京), 2004.3
2. Chiku M, Sato E, Tanaka E, Nishigami K, Mori H, Special Program: Plenary Session; The evaluation of micro-coronary vessels using a plasma X-ray angiographic system for better management and cost/effectiveness to ischemic heart disease, 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京), 2004.3

H. 知的財産権の出願・登録状況
準備中 1 件

共同研究者：

竹下 聡

国立循環器病センター 心臓血管内科

知久正明

国立循環器病センター 心臓血管内科

越後 茂之

1. 論文発表

- 1) Tsuda E, Echigo S et al: Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*, 2004
- 2) Tsuda E, Echigo S et al: Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart*, 91: 177-182, 2005
- 3) Kitano M, Echigo S, et al: Total Anomalous Pulmonary Venous Return with the Circular Pulmonary Venous Connection, Outcome of Common Pulmonary Venous Agenesis. *Pediatr Cardio*, 25(4)427-428, 2004

- 4) Ohuchi H, Echigo S et al: Blood pressure dynamics during simulated ventricular tachycardia in patients after right ventricular outflow tract reconstruction mainly for tetralogy of Fallot compared with patients after ventricular septal defect closure. *Am J Cardiol*, 93(11)1445-1448, 2004
- 5) Watanabe K, Echigo S, et al: Early Sympathetic Reinnervation Demonstrated by Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging in a Child after Cardiac Transplantation. *Pediatr Cardiol*, 25: 568-569, 2004
- 6) Takasugi H, Echigo S, et al: Improvement of left ventricular function after changing the pacing site in a child with isolated congenital complete atrioventricular block and dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*, 2004
- 7) Ohuchi H, Echigo S, et al: Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation*, 110(17), 2601-2608, 2004

2. 学会発表

- 1) 細田和孝、越後茂之他：フローラン持続注入療法中のカテーテルトラブル. 第 18 回近畿小児循環器 HOT 研究会. 2004.6. 大阪
- 2) 浜道裕二、越後茂之他：先天性心疾患術後の肺拡散能の低下と運動耐容能の低下. 第 52 回日本心臓病学会. 2004.9 京都
- 3) 浜道裕二、越後茂之他：フォンタン型心内修復術後における肺拡散能の低下と運動能の低下：2 室型心内修復術後との比較. 第 19 回近畿小児循環器 HOT 研究会. 2004.12 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し。

後藤葉一

- 1) Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Miyazaki S, Nonogi H: Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids. Coronary arterial hyperreactivity caused by local inflammation? *Circulation J*, 68: 17-22, 2004
- 2) Takagi S, Sakuragi S, Baba T, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Sumida H, Nonogi H, Goto Y: Predictors of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction participating in cardiac rehabilitation. Brain natriuretic peptide and anterior infarction. *Circulation J*, 68: 214-219, 2004
- 3) Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H: Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction. Its relationship to exercise capacity and brain natriuretic peptide levels. *Circulation J*, 68: 304-307, 2004
- 4) Kojima S, Tago N, Ono K, Ohmi K, Tsujimoto G, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y: p53Arg72Pro polymorphism of tumour suppressor protein is associated with luminal narrowing after coronary stent placement. *Heart*, 90: 1069-1070, 2004
- 5) Itoh T, Nonogi H, Miyazaki S, Itoh A, Daikoku S, Morii I, Goto Y: Local delivery of argatroban for the prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty. A prospective randomized pilot study. *Circulation J*, 68: 615-622, 2004

西上和宏

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 西上和宏、徳永宣之、神田宗武、白井幹康、笠原啓史、田中越郎、盛英三: 血管再生療法

の未来と画像評価法, 日本エム・イー学会雑誌, 16: 45-50, 2002

- 2) 知久正明、西上和宏、佐藤栄一、盛英三: 擬似 X 線レーザーを用いた普及型微小血管造影装置の開発, *Innervision* 8: 36, 2003
- 3) 知久正明、西上和宏、盛英三、河合敏明、望月亮: 病院設置型微小血管造影装置の開発と臨床応用の可能性, *血管医学*, 5: 17-25, 2004

【書籍】

- 1) 國本 聡、笠原啓史、福山直人、田中越郎、知久正明、永谷憲歳、西上和宏、岩畔英樹、増田治史、浅原孝之、盛英三、遺伝子による血管新生, *再生医療の実際*, 2003, 116-123
- 2) 知久正明、西上和宏、佐藤栄一、盛英三、放射光および普及型 X 線源を用いた微小血管造影による再生血管の評価, *機能・代謝画像診断法と分子画像*, 2003, 177-186
- 3) 知久正明、西上和宏、内藤博昭、盛英三、佐藤英一: 画像解析-微小血管造影- 再生医療へのブレイクスルー(その革新技术と今後の方向性), *遺伝子医学 MOOK 1*, 2004, 223-227

佐藤 英一

1. 論文発表

1. E. Sato, A. Yamadera, T. Ichimaru, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Conventional enhanced K-edge angiography utilizing cerium x-ray generator, *原子核研究*, 2005, in press.
2. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing copper plasma triode, *原子核研究*, 2005, in press.
3. E. Sato, A. Yamadera, T. Ichimaru, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge angiography utilizing cerium-target diode, *Proc. KEK*, 2005, in press.
4. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma, *Proc. KEK*, 2005,

- in press.
5. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays, *SPIE*, **5745**, 2005, in press.
 6. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode silver tube, *Opt. Eng.*, **44**, 2005, in press.
 7. E. Sato, A. Yamadera, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: X-ray spectra from cerium-target and their application to cone-beam K-edge angiography, *Opt. Eng.*, **44**, 2005, in press.
 8. E. Sato, A. Yamadera, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: High speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator, *Opt. Eng.*, **44**, 2005, in press.
 9. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: High speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator, *Opt. Eng.*, **44**, 2005, in press.
 10. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma, *Opt. Eng.*, **44**, 2005, in press.
 11. T. Ichimaru, E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, and K. Takayama: Quasi-monochromatic fine polycapillary imaging utilizing a computed radiography system, *Bull. Health, Sci. Hirosaki*, **4**, 2005, in press.
 12. T. Ichimaru, A. Yamadera, E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, and K. Takayama: Cone-beam K-edge angiography utilizing cerium x-ray tube in conjunction with cerium oxide filter, *Bull. Health, Sci. Hirosaki*, **4**, 2005, in press.
 13. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Compact monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube, *Med. Phys.*, **32**, 49-54, 2005.
 14. M. Sagae, E. Sato, E. Tanaka, Y. Hayasi, R. Germer, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic x-ray generator utilizing graphite cathode diode with transmission-type molybdenum target, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**, 446-449, 2005.
 15. E. Sato, A. Yamadera, M. Sagae, T. Ichimaru, Y. Morino, M. Ikeda, C. Ikeda, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Cerium x-ray spectra without filtering and their application to high-contrast angiography, *Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci.*, **39**, 1-9, 2004.
 16. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Bremsstrahlung x-ray spectra for enhanced K-edge angiography, *Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci.*, **39**, 11-17, 2004.
 17. E. Sato, M. Sagae, E. Tanaka, Y. Hayasi, R. Germer, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **43**, 7324-7328, 2004.
 18. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a cerium target x-ray generator, *Med. Phys.*, **31**, 3017-3022, 2004.
 19. E. Sato, F. Obata, K. Takahashi, S. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Extremely soft x-ray generator and its applications, *SPIE*, **5537**, 2004. in press.
 20. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Compact x-ray generator utilizing cerium-target tube for angiography, *SPIE*, **5537**, 2004. in press.
 21. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode silver tube, *SPIE*, **5537**, 2004. in press.
 22. E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Weakly ionized linear plasma x-ray generator with molybdenum, *SPIE*, **5580-75**, 2004. in press.
 23. E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic cerium flash angiography, *SPIE*, **5580-76**, 2004. in press.
 24. E. Sato, M. Sagae, M. Komatsu, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing

- copper-target diode, SPIE, 5580-79, 2004. in press.
25. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Energy selective high-speed radiography utilizing stroboscopic x-ray generator, SPIE, 5580-99, 2004. in press.
26. E. Sato, M. Sagae, H. Obara, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Demonstration of flash K-edge angiography utilizing gadolinium-based contrast medium, SPIE, 5580-178, 2004. in press.
27. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using double target plasma triode, SPIE, 5580, 2004. in press.
28. M. Sagae, E. Sato, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing molybdenum-target diode, SPIE, 5580-179, 2004. in press.
29. H. Obara, E. Sato, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using double-target plasma triode, SPIE, 5580, 2004. in press.
30. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Portable x-ray generator utilizing a cerium-target radiation tube for angiography, J. Electron Spectrosc. and Related Phenom., 137-140, 699-704, 2004.
31. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic parallel radiography utilizing a computed radiography system, J. Electron Spectrosc. and Related Phenom., 137-140, 705-711, 2004.
32. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Sharp characteristics x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma, J. Electron Spectrosc. and Related Phenom., 137-140, 713-720, 2004.
33. M. Sagae, E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, H. Obara, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system, Jpn. J. Med. Phys., 24, 78-85, 2004
2. 学会発表
1. 佐藤英一, 林 保臣, 小島英則, 高山和喜: 高速セリウムX線装置, 平成 15 年度衝撃波シンポジウム(千葉大), 2004 年 3 月 20 日
2. 佐藤英一, 寒河江康朗, 小松 真, 林 保臣, 小島英則, 高山和喜: 小型単色フラッシュX線装置, 平成 15 年度衝撃波シンポジウム(千葉大), 2004 年 3 月 20 日
3. 佐藤英一, 林 保臣, 小島英則, 高山和喜: 弱電離線状プラズマから発生する単色X線と特性, 平成 15 年度衝撃波シンポジウム(千葉大), 2004 年 3 月 20 日
4. 小松 真, 佐藤英一, 小島英則, 高山和喜: 高速度撮影における Ti ターゲットフラッシュX線源の性能評価, 平成 15 年度衝撃波シンポジウム(千葉大), 2004 年 3 月 20 日
5. 佐藤英一, 寒河江康朗, 林 保臣, 小原春雄, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: 制動X線の角度分布を利用した準単色フラッシュX線装置, 日本医学物理学学会第 87 回学術大会(横浜), 2004 年 4 月 10 日
6. 寒河江康朗, 佐藤英一, 小松 真, 林 保臣, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: 電界放出X線管を用いた準単色定常X線撮影, 日本医学物理学学会第 87 回学術大会(横浜), 2004 年 4 月 10 日
7. 佐藤英一, 林 保臣, 小原春雄, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: 弱電離プラズマから発生するレーザーのような強烈でシャープな単色X線, 日本医学物理学学会第 87 回学術大会(横浜), 2004 年 4 月 10 日
8. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: ポータブルフラッシュX線装置, 日本医学物理学学会第 87 回学術大会(横浜), 2004 年 4 月 10 日
9. 佐藤英一, 佐藤成大, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: バイオテロ対策を主目的とした炭素菌滅菌用軟X線装置, 日本医学物理学学会第 87 回学術大会(横浜), 2004 年 4 月 10 日
10. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S.

- Sato, K. Takayama and H. Ido: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays, SPIE International Symposium on Medical Imaging 2005 (February), 2005年2月14日
11. E. Sato, F. Obata, K. Takahashi, S. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Extremely soft x-ray generator and its applications, SPIE's 49th Annual Meeting (Denver), 2004年8月2日
12. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Compact x-ray generator utilizing a cerium-target tube for angiography, SPIE's 49th Annual Meeting (Denver), 2004年8月2日
13. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode tube, SPIE's 49th Annual Meeting (Denver), 2004年8月2日
14. E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic cerium plasma angiography, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月20日
15. M. Komatsu, T. Saito, E. Sato, K. Takayama, T. Ohkouchi, A. Suzuki, N. Konishi, K. Mitsui, S. Shibasaki and K. Shibasaki: Development of a high-speed CMOS drum camera with multiple focal depth, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月21日
16. E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Weakly ionized linear plasma x-ray generator PXG-04, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
17. E. Sato, M. Sagae, M. Komatsu, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator MFXG-04, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
18. M. Komatsu, E. Sato, K. Takayama, H. Ojima: Influence of internal geometric configuration of soft flash x-ray tube in radiated dosage, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
19. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Ojima and K. Takayama: Irradiation of orderly multi-line spectra from linear plasma formed by a vacuum discharge capillary, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
20. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Energy selective high-speed radiography utilizing a stroboscopic x-ray generator, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
21. E. Sato, M. Sagae, H. Obara, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Demonstration of flash K-edge angiography utilizing a gadolinium-based contrast medium, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
22. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using a double target plasma tube, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月23日
23. M. Sagae, E. Sato, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Intense monochromatic flash x-ray generator, 26th Int. Congr. On High Speed Photography and Photonics (Alexandria), 2004年9月24日

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

心筋微小循環障害の可視化を目指した微小血管造影装置の開発

主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター 研究所心臓生理部長

研究要旨：病院設置型1号機の循環器病センターへの設置を完了させたことに引き続いて、2種の微小血管造影装置の開発を行った。プラズマ単射型 X 線撮影装置（セリウムプラズマ X 線装置）を岩手医大の佐藤英一とともに開発し、摘出臓器の微小血管ファントムの撮影等を実施した。セリウム回転陽極連続照射型単色 X 線撮影装置については、日立メデイコ社とパイロット研究を開始し、平成17年度の本格的機器開発に向けた基盤整備を行った。

A. 研究目的

糖尿病は末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本分担研究では、すでに開発が完了して臨床試験が開始された連続照射型（白色）X 線撮影装置（病院設置型1号機）に加えて、新たに2種類の病院設置型の疑似単色 X 線微小血管造影法の開発に取り組み、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指す。2種類の装置とは、①プラズマ単射型 X 線撮影装置と②回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置である。

B. 研究方法

プラズマ単射型 X 線撮影装置に関しては、岩手医大の佐藤英一とともに開発をすすめている。本年度は試作機を国立循環器病センター研究所内に設置し、これを用いてチャート撮影による分解能の判定、摘出臓器の微小血管ファントムによる微小血管の検出能力の検討を行った。プラズマ X 線はシャープな K 系列特性 X 線であり、コンデンサーの大容量化により高輝度化が達成できるという利点がある。コンデンサーに充電後、トリガー電圧の印加で X 線管に放電する。放電を受けた陽極側の金属は管電流により気化され、弱電離線状プラズマが成長し、これとともにセリウムの特性 X 線が発生する。

セリウムの K α 特性 X 線はエネルギーレベルが34.7keVなので造影剤中のヨードの K 吸収端33.2keV のほぼ直上と見なす事ができる。このエネルギーレベルの X 線を用いると、人体組織と造影剤の x 線吸収効率の差が最大となり、微量造影剤の検出が可能となる。一方、再充電が完了するまで2度目の放射ができないので動画モードでの撮影ができないという欠点もある。

回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置では、セリウム陽極を回転型にした X 線管を作成する。この方法により冷却効率が改善し、連続照射に耐えられる X 線発生装置を作成できる可能性が生ずる。この X 線発生装置を用いて、人体組織の動画撮影を34.7keVの疑似単色 x 線で実現しようという計画である。この開発においては、セリウムと保護膜を陽極に蒸着する技術の開発が鍵となる。本年度は X 線開発メーカーの大手である日立メデイコ社とともにパイロット研究を実施し、来年度の本格的装置開発の下準備とする。

C. 研究結果

プラズマ単射型 X 線撮影装置の解像度をチャート撮影によって検討した。一般の血管造影法では250 μm が解像度の限界であったが、造影装置では、50 μm まで観察できた。37%のヨード含量をもつポリスチレン性マイクロスフェア（直径15ミクロン）で犬冠動脈を充填し

て作成した心臓血管ファントムを用いて微小血管検出能を検討した。一般の血管造影では心筋貫通枝の十分な描出ができなかったが、プラズマ単射型 X 線撮影装置では心筋貫通枝の第 4 分岐以下まで明瞭に描出できた。回転セリウム陽極連続照射型疑似単色 X 線源装置に関しては、セリウムと保護膜を陽極に蒸着する技術の開発を日立メデイコ社とともに継続中であり、現時点では本格的開発の移行するための十分条件はまだ整っていない。

D. 考察

本分担研究で開発中の微小血管造影装置は、 $50\mu\text{m}$ の空間分解能を有する。従来の血管造影法では観察と評価が困難である 100–500 ミクロンの微小血管の描出と(半)定量評価を成人の心臓や脳などの厚い被写体でも実現しようというものである。病院設置型 1 号機では撮影可能な被写体は厚さ 8cm までであった。このために、四肢の微小血管のみが応用の範囲であった。成人の心臓や脳などの厚い被写体での微小血管の描出を実現できれば、新たな診断と治療のパラダイムの創製に繋がる可能性がある。

E. 結論

プラズマ単射型 X 線装置に関しては、更なる高輝度化を実現して体厚 20cm の被写体でも微小血管の描出ができるように改良する必要がある。回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置については更に動画で厚い被写体での微小血管の描出を実現するために有用と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表：

- 1) Pang T, Hisamitsu T, Wakabayashi S, Mori H, et al: Role of calcineurin B homologous protein in pH regulation by the Na^+/H^+ exchanger 1: Tightly bound Ca^{2+} ions as important structural elements. *Biochemistry*,

43: 3628-3636, 2004.

- 2) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Murakami K, Kooriyama Y, Tanaka E, Mori H, et al: Weakly ionized plasma flash x-ray generator and its distinctive characteristics. *SPIE*, 5196: 383-392, 2004
- 3) Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, et al: Quasi-monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *SPIE*, 5196: 412-420, 2004
- 4) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Mori H, et al: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004
- 5) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Mori H: Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia - Benefits of nonviral vector, gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004
- 6) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Simultaneous monitoring of acetylcholine and catecholamine release in the in vivo rat adrenal medulla. *Neurochemistry International*, 44: 497-503, 2004
- 7) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: In vivo assessment of catechol O-methyltransferase activity in rabbit skeletal muscle. *Auton Neurosci*, 30; 111(2): 140-143, 2004
- 8) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Effects of Ca^{2+} channel antagonists on acetylcholine and catecholamine releases in the in vivo rat adrenal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(1): R161-166, 2004
- 9) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, et al: Portable x-ray generator utilizing a cerium-target radiation tube for Angiography.

- J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena, 137-140: 699-704, 2004
- 10) Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H, et al.: Quasi-monochromatic parallel radiography utilizing a computed radiography system. J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena, 137-140: 705-711, 2004
 - 11) Sato E, Hayasi Y, R. Gemer, Tanaka E, Mori H, et al: Sharp characteristic x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma, J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena, 137-140: 713-720, 2004
 - 12) Pearson JT, Shirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H,.....Mori H, et al: In Situ Measurements of Crossbridge Dynamics and Lattice Spacing in Rat Hearts by X-Ray Diffraction. Sensitivity to Regional Ischemia. Circulation, 109: 2976-2979, 2004
 - 13) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region. Cardiovasc Res, 64: 125-131, 2004
 - 14) Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H,.....Mori H, et al: Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. Circulation, 8; 109(22): 2773-2779, 2004
 - 15) Asanuma H, Sanada S, Ogai A, Minamino T, Takashima S,.....Mori H, et al: Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts. J Cardiovasc Pharmacol, 43(4): 574-579, 2004
 - 16) Sato E, Sagae M, Tanaka E, Hayashi Y, Germer R, Mori H, et al: Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode molybdenum tube. Jpn J Appl Phys, 43: 7324-7328, 2004
 - 17) Sagae M, Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, et al: Monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. Jpn J Med Phys, 24: 78-85, 2004
 - 18) Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S,....Mori H, et al: Optimal windows of statin use for immediate infarct limitation 5'-nucleotidase as another downstream molecule of phosphatidylinositol 3-kinase. Circulation, 110: 2143-2149, 2004
 - 19) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T,....Mori H, et al: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287: H2670-H2676, 2004
 - 20) Sato E, ...Mori H, et al: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a cerium target x-ray generator. Med. Phys, 31(11): 3017-3021, 2004
 - 21) Sato E, Germer R, Hayasi Y, Kooriyama Y, Murakami K, Tanaka E, Mori H, et al: Weakly ionized cerium plasma radiography. SPIE, 5210: 12-21, 2004
 - 22) E.Sato, et al.: Intense monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma, SPIE, 2004 (accept)
- 【総説】
なし
- 【著書】
Mori H, Matsuda H: Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches. Springer, 2005
- 論文発表（和文）：
【雑誌】
知久正明、西上和宏、盛英三、河合敏明、望月亮：病院設置型微小血管造影装置の開発と臨床応用の可能性、血管医学、5：17-25、2004

【著 書】

知久正明、西上和宏、内藤博昭、盛 英三、佐藤英一：画像解析-微小血管造影- 再生医療へのブレイクスルー(その革新技术と今後の方向性)、遺伝子医学 MOOK 1、2004、223-227

学会発表：

海外：

1. Fujii T, Nagaya N, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Iwase T, Ito T, Yutani C, Sano S, Mori H, Adrenomedullin Enhances Therapeutic Potency of Bone Marrow Transplantation for Acute Myocardial Infarction in Rats, The Annual Scientific Session 2004, American College of Cardiology (New Orleans, USA), 2004.3
2. Chiku M, Nishigami K, Mori H, Development of In-house Micro-angiographic System for Visualizing Collateral Micro-vessels Induced by Regeneration Therapy, The Annual Scientific Session 2004, American College of Cardiology (New Orleans, USA), 2004.3
3. Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ito T, Murakami S, Uematsu M, Mori H, Kanngawa K, Intravenous Administration of Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats, American College of Heart Association (New Orleans, USA), 2004.11
4. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto Masami, Tanaka E, Mori H, Kajiya F, Beneficial Effects of Hydorxyfasudil, a Specific Rho-kinase Inhibitor, on Ischemia-Reperfusion Injury in Canine Coronary Microcirculation in Vivo, American College of Heart Association (New Orleans, USA), 2004.11
5. Mori H, Chiku M, Nishibami K., Tanaka E, Kimura K, Kawai T, Suzuki K, Mochizuki R, Okawa Y, Micro-angiographic system using synchrotron radiation and conventional x-ray

source for visualizing angiogenic vessels induced by cardiovascular regeneration therapy, 7th International School and Symposium on Synchrotron Radiation in Natural Science 2004 (Zakopane, Poland), 2004.6

国内：

1. Mori H, Nagaya N, Kangawa K, Tabata Y, Special Program: Plenary Session; Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells, 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京), 2004.3
2. Chiku M, Sato E, Tanaka E, Nishigami K, Mori H, Special Program: Plenary Session; The evaluation of micro-coronary vessels using a plasma X-ray angiographic system for better management and cost/ effectiveness to ischemic heart disease, 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京), 2004.3

H. 知的財産権の出願・登録状況
準備中 1 件

研究協力者：

竹下 聡：
国立循環器病センター、心臓血管内科
知久正明：
国立循環器病センター、心臓血管内科

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告

心筋微小血管造影装置を用いた肺高血圧症例における肺微小血管閉塞の
同定と予後との関係

分担研究者 越後茂之 国立循環器病センター臨床栄養部長（小児科）

研究要旨：先天性心疾患における左右短絡疾患では、肺動脈に対する圧負荷と容積負荷によって肺血管床に不可逆的な変化が生じることがあり、この状態になれば手術適応はないとされる。手術適応の最終診断は肺生検によることが多いが、心筋微小血管造影装置を用いた比較的侵襲が少ない方法で手術適否の評価が可能かを検討するのが本研究の目的である。本年は不可逆的な変化の主な所見である細小動脈における内膜増殖による閉塞が、どのサイズの最小動脈に発生するかを肺組織像で検討した。

A. 研究目的

大きい欠損孔を持つ心室中隔欠損や共通房室弁口などの短絡疾患においては、心室レベルでの欠損孔を通過して左室から右室へ血液が短絡すると同時に、左室の高い心内圧が右室ならびに肺動脈にもかかる。このため肺動脈は圧負荷と容積負荷に晒され、肺血管床に血管内膜の増殖や閉塞などの不可逆的な変化が生じる場合がある。肺高血圧を合併する先天性心疾患では、肺血管床に不可逆性の変化が生じていれば手術適応はないとされる。通常この診断は心臓カテーテル検査時に心血管内の数カ所から採取した血液中の酸素含有量から肺血流量値を得て、この値と平均肺動脈圧から肺血管抵抗を算出して行う。いずれも高値を示す場合は、さらに酸素投与や血管拡張作用をもつ硫酸トラゾリン静注などによる平均肺血

圧や肺血管抵抗の減少の有無を検討し、その値によって手術適否を決定する。これらの負荷検査によっても、平均肺血圧や肺血管抵抗の変動が認められない症例やこれらの低下がわずかな患者では、手術適応が無いと判断する。一定の反応は認めるが十分でない場合は肺生検を行い、組織診断で手術適応を最終的に診断する。しかし、肺生検は患者に負担をかけるばかりでなく死亡することもあるので、これに代わる検査法の開発が求められている。

本研究の目的は、肺生検に比してはるかに患者への負担が少ない肺動脈造影法によって、不可逆的な変化の主な肺組織所見である細小動脈における内膜増殖による閉塞を評価して、肺高血圧を合併する先天性心疾患の手術の適否判定に肺生検に代わる有用な方法に成り得るかを検証することにあ

る。

B. 研究方法

肺生検による組織検査での手術適応の評価は、最小動脈における内膜増殖による閉塞の有無が重要である。本年度は、肺高血圧を伴う先天性心疾患のなかで手術適応がないとされる肺動脈の内膜増殖による閉塞を認める最小動脈径を、組織学的に計測した。

(倫理面への配慮)

次年度から心筋微小血管造影装置を用いた研究開始を計画しているが、動物実験については当センター実験動物委員会の指針に基づいて行う。臨床治験を行うにあたっては、当センター内の高度先駆的治療委員会、倫理委員会申請し、承認後に開始する。

C. 研究結果

共同研究者との検討によって、肺高血圧を伴う先天性心疾患のなかで手術適応がないとされる肺動脈の内膜増殖による閉塞は、100 μ m前後の細小動脈において発生していることを確認した。

D. 考察

0 から 2 歳の小児の胸部前後径は 10-15cm 程度であるので、病院設置型微小血管撮影装置の能力からして、径 50-100 μ m 以上の微小血管撮影が可能である。したがってこれらの年齢の患者を対象とした径 100 μ m 前後の細小動脈の閉塞や狭小化の診断が、肺生検を行うことなく可能であると

考える。

E. 結論

心筋微小血管造影装置を用いた肺動脈造影が、肺高血圧を合併する先天性心疾患手術の適否判定に応用できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuda E, Echigo S et al: Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*, 2004
- 2) Tsuda E, Echigo S et al: Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart*, 91: 177-182, 2005
- 3) Kitano M, Echigo S, et al: Total Anomalous Pulmonary Venous Return with the Circular Pulmonary Venous Connection, Outcome of Common Pulmonary Venous Agenesis. *Pediatr Cardio*, 25(4)427-428, 2004
- 4) Ohuchi H, Echigo S et al: Blood pressure dynamics during simulated ventricular tachycardia in patients after right ventricular outflow tract reconstruction mainly for tetralogy of Fallot compared with patients after ventricular septal defect closure. *Am J Cardiol*, 93(11)1445-1448, 2004

- 5) Watanabe K, Echigo S, et al: Early Sympathetic Reinnervation Demonstrated by Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging in a Child after Cardiac Transplantation. *Pediatr Cardiol*, 25: 568-569, 2004
- 6) Takasugi H, Echigo S, et al: Improvement of left ventricular function after changing the pacing site in a child with isolated congenital complete atrioventricular block and dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*, 2004
- 7) Ohuchi H, Echigo S, et al: Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation*, 110(17), 2601-2608, 2004
- 第19回近畿小児循環器HOT研究会. 2004.12
大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況
無し。

2. 学会発表

- 1) 細田和孝、越後茂之他：フローラン持続注入療法中のカテーテルトラブル. 第18回近畿小児循環器HOT研究会. 2004.6. 大阪
- 2) 浜道裕二、越後茂之他：先天性心疾患術後の肺拡散能の低下と運動耐容能の低下. 第52回日本心臓病学会. 2004.9 京都
- 3) 浜道裕二、越後茂之他：フォンタン型心内修復術後における肺拡散能の低下と運動能の低下：2室型心内修復術後との比較.

厚生労働科学研究補助金

分担研究報告書

磁気共鳴法による心筋微小循環障害へのアプローチ

分担研究者 後藤 葉一 国立循環器病センター心臓血管内科医長

研究要旨

心筋微小循環障害の病態への関与が想定され、心筋微小血管造影の応用を必要とする成人心疾患の臨床像を検討した。狭心症、心筋梗塞、左室収縮不全などの病態の一部に心筋微小循環障害が関与すると考えられた。

A. 研究目的

現在、冠動脈疾患の標準的診断法として用いられている冠動脈造影法は、径 $200\mu\text{m}$ 以上の冠動脈しか評価できないとされる。この冠動脈造影法による評価では心表面の径 $200\mu\text{m}$ 以上の太い冠動脈には狭窄病変が無く、心筋内の径 $200\mu\text{m}$ 以下の細い冠動脈に何らかの異常が存在すると想定されている成人の心疾患があるが、その臨床像や病態の詳細は不明である。本研究では、心筋微小循環障害が病因や病態に関与すると想定され、今後心筋微小血管造影の応用を必要とする成人心疾患の臨床像について検討するとともに、心筋梗塞患者の冠微小循環障害評価法として磁気共鳴法(MRI)による評価を検討した。

B. 研究方法

国立循環器病センターに入院した心疾患患者において、冠動脈微小循環障害が想定される疾患の臨床像を検討した。また心筋梗塞患者において MRI により急性期と慢性期の遅延造影像を比較し、心筋梗塞サイズの定量性を検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報の保護に十分配慮し、個人を特定できる臨床情報を同意なく公表あるいは施設外へ提供しない。

C. 研究結果

冠微小循環障害が関与すると考えられる病態として、以下のものが挙げられる：1) シンドローム X (microvascular angina)、2) たこつぼ心筋障害、3) 急性心筋梗塞再灌流療法後の心筋灌流障害と慢性期の左室リモデリング、4) 肥大心における心内膜下心筋虚血、5) 冠側副血行路依存の心筋灌流、6) 一部の虚血性心筋症、糖尿病性心筋症など。これらのうち主要なものの臨床像を記載する。

シンドローム X の臨床像は、労作で誘発される狭心症様胸痛、運動負荷心電図での ST 低下、冠動脈造影が正常ということで特徴づけられる。それに加えて運動負荷中の冠静脈洞採血で乳酸産生が示されること、冠血流予備能が低下していること、閉経後女性に多く症状は治療抵抗性であるが生命予後は良好である点が特徴である。微小循環障害の原因はいまだ不明である。

たこつぼ心筋障害の臨床像は、急性心筋

梗塞を思わせる突然の胸痛、心電図で急性期の心筋梗塞様の ST 上昇と慢性期の巨大陰性 T 波、左室心尖部の「たこつぼ」様の収縮低下といった急性冠症候群に類似した特徴を有するが、冠動脈造影像が正常であり、壁運動も慢性期には改善が見られる。閉経後女性に多く見られ、微小循環障害の原因として心理的ストレスなど交感神経活性の関与が想定されているが、本態は不明である。

急性心筋梗塞に対する急性期再灌流療法後に、冠動脈血流の遅延や停滞が生じる例があり、そのような症例では再灌流による梗塞サイズの縮小が得られず慢性期に左室リモデリングをきたす率が高い。心表面の太い冠動脈の閉塞が経皮的冠動脈形成術(PTCA)やステント留置により解除されているにもかかわらず、心筋内への灌流が達成されないことから、心筋微小循環障害が想定される。成因として、冠動脈の微小血栓、白血球塞栓、微小血管内皮の浮腫などが挙げられるが、詳細は不明である。

われわれは磁気共鳴法(MRI)を用いて、心筋微小循環と左室リモデリングについて取り組み、MRI における遅延造影所見が心筋微小循環障害を反映し、心筋梗塞サイズの定量に有用であるものの、慢性期評価に比較して急性期評価は梗塞サイズを過大評価することを見いだした。

D. 考察

成人心疾患において、冠微小循環障害が関与すると考えられる病態が少なからず存在し、多用な臨床像を呈する。しかしその病因の本態は依然として不明である。現時点では、冠動脈造影で太い冠動脈に有意な

狭窄がないという以外に特異的な診断法がなく、病因・病態の解明に心筋微小血管造影の応用が必要と考えられる。

E. 結論

成人心疾患において、心筋微小循環造影法を必要とする病態が少なからず存在する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Miyazaki S, Nonogi H: Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids. Coronary arterial hyperreactivity caused by local inflammation? *Circulation J*, 68: 17-22, 2004
- 2) Takagi S, Sakuragi S, Baba T, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Sumida H, Nonogi H, Goto Y: Predictors of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction participating in cardiac rehabilitation. Brain natriuretic peptide and anterior infarction. *Circulation J*, 68: 214-219, 2004
- 3) Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asami Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H: Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction. Its relationship to exercise capacity