

5580:765-771, 2005

- 6) Sato, E., Sagae, M., Obara, H., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.: Demonstration of flash K-edge angiography utilizing gadolinium-based contrast medium. SPIE, 5580:817-823, 2005
- 7) Obara, H., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.: Superposition of x-ray spectra using a double-target plasma tube. SPIE, 5580:824-831, 2005
- 8) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: Compact monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube. Med. Phys., 32:49-54, 2005
- 9) Sagae, M., Sato, E., Tanaka, E., Hayasi, Y., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: Quasi-monochromatic X-ray generator utilizing graphite cathode diode with transmission-type molybdenum target. Jpn. J. Appl. Phys., 44:446-449, 2005
- 10) Hattan, N., Kawaguchi, H., Ando, K., Kuwabara, E., Fujita, J., Murata, M., Suematsu, M., Mori, H., Fukuda K.: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc. Res., 65:334-344, 2005
- 11) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Kajita, T., Shigeto, F., Tanaka, E., Shinozaki, Y., Mori, H., Kiyooka, T., Katsura, M., Ohkuma, S., Masami, Goto, Ogasawara, Y., Fumihiko, K.: Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. JACC, 45:599-607, 2005
- 12) Fujii, T., Nagaya, N., Iwase, T., Murakami, S., Miyahara, Y., Nishigami, K., Ishibashi-Ueda, H., Shirai, M., Itoh, T., Ishino, K., Sano, S., Kangawa, K., Mori, H.: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 288: H1444 - H1450, 2005
- 13) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays. SPIE, 5745: 810-817, 2005
- 14) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: High-speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator. Opt.Eng., 44:049001(1-6), 2005
- 15) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma. Opt.Eng., 44:049002(1-6), 2005
- 16) Kawada, T., Yamazaki, T., Akiyama, T., Shishido, T., Mori, H., Sugimachi, M.: Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischemia and local ouabain administration. Acta.Physiol. Scand., 184:187-193, 2005
- 17) Hirata, A., Minamino, T., Asanuma, H., Sanada, S., Fujita, M., Tsukamoto, O.: Erythropoietin just before reperfusion reduces lethal arrhythmias and infarct size via phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. Cardiovasc.Drugs.Ther., 19:33-34, 2005
- 18) Kitagawa, H., Yamazaki, T., Akiyama, T., Sugimachi, M., Sunagawa, K., Mori, H.: Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemic and reperfusion. Am.J.Physiol.Heart.Circ.Physiol., 289:H924-H930, 2005
- 19) Nagaya, N., Kangawa, K., Itoh, T., Iwase, T., Murakami, S., Miyahara, Y., Fujii, T., Uematsu, M., Ohgushi, H., Yamagishi, M., Tokudome, T., Mori, H., Miyatake, K., Kitamura, S.:

- Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 112:1128-1135, 2005
- 20) Kuroko, Y., Fujii, T., Yamazaki, T., Akiyama, T., Ishino, K., Sano, S., Mori H.: Contribution of catechol O-methyltransferase to the removal of accumulated interstitial catecholamines evoked by myocardial ischemia. *Neuroscience Letters*, 388:61-64, 2005
- 21) Ben Ammar, Y., Takeda, S., Sugawara, M., Miyano, M., Mori, H., Wakabayashi, S.: Crystallization and preliminary crystallographic analysis of the human calcineurin homologous protein CHP2 bound to the cytoplasmic region of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1. *Acta Cryst. Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, F61:956-958, 2005
- 22) Sato, E., Yamadera, A., Ichimaru, T., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K.: Conventional Enhanced K-edge angiography Utilizing cerium x-ray generator. *原子核研究*, 49:69-74, 2005
- 23) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing copper plasma triode. *原子核研究*, 49:61-67, 2005
- 24) Ichimaru, T., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: Quasi-monochromatic fine polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *Bull. Health, Sci. Hirosaki*, 4:83-91, 2005
- 25) Ichimaru, T., Yamadera, A., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: Cone-beam K-edge angiography utilizing cerium x-ray tube in conjunction with cerium oxide filter. *Bull. Health, Sci. Hirosaki*, 4:93-100, 2005
- 26) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Ito, F., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.: Variations in cerium x-ray spectra and enhanced K-edge angiography. *Jpn.J.Appl.Phys.*, 44:8204- 8209, 2005
- 27) Sato, E., Hayasi, Y., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.: Enhanced K-edge angiography utilizing tantalum plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media. *Jpn.J.Appl.Phys.*, 44:8716-8721, 2005
- 28) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawakami, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Ichimaru, T., Takayama, K., Ido, H.: Enhanced magnification angiography including phase-contrast effect using a 100-um focus x-ray tube. *SPIE*, 5918:591811;1-9, 2005
- 29) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Ichimaru, T., Takayama, K., Ido, H.: Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution. *SPIE*, 5918:591819;1-7, 2005
- 30) Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido H.: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator. *SPIE*, 5920:59200V;1-8, 2005
- 31) Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Obara, H., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized copper plasma. *SPIE*, 5920:59200U;1-7, 2005
- 32) Obara, H., Sato, E., Hayasi, Y., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Takayama, K., Ido, H.: Superposition of x-ray spectra using a brass-target plasma triode. *SPIE*, 5920:59200W;1-8, 2005
- 33) Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T.,

Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.:
Enhanced K-edge plasma angiography achieved
with tungsten Kα-rays utilizing gadolinium-based
contrast media. SPIE, 5920:592012;1-8, 2005

34) Sato, E., Hayashi, Y., Germer, R., Tanaka, E.,
Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato,
S., Ichimaru, T., Takayama, K., Onagawa, J., Ido,
H.: Monochromatic flash x-ray generator
utilizing a disk-cathode silver tube. Opt.Eng.,
44:096501(1-6), 2005

35) Sato, E., Yamadera, A., Tanaka, E., Mori, H.,
Kawai, T., Ito, F., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S.,
Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.: X-ray
spectra from cerium target and their application
to cone beam K-edge angiography. Opt.Eng.,
44:096502(1-6), 2005

36) Schwenke, D.O., Pearson, J.T., Tsuchimochi, H.,
Mori, H., Shirai, M.: Exogenous nitric oxide
centrally enhances pulmonary reactivity in the
normal and hypertensive rat. Clinical and
experimental pharmacology and physiology,
32:952-959, 2005

37) Sato, E., Tanaka, T., Mori, H., Kawai, T., Inoue,
T., Ogawa, A., Takahashi, K., Sato, S., Takayama,
K.: X-ray spectra from characteristic x-ray
generator with a molybdenum tube. Annual
Report of Iwate Medical University, School of
Liberal Arts and Sciences, 40:1-7, 2005

38) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue,
T., Ogawa, A., Takahashi, K., Sato, S., Takayama,
K.: Measurement of cerium x-ray spectra using a
cerium oxide powder filter and enhanced K-edge
angiography. Annual Report of Iwate Medical
University, School of Liberal Arts and Sciences,
40:9-15, 2005

【総説】

Nagaya, N., Mori, H., Murakami, S., Kangawa, K.,
Kitamura, S.: Adrenomedullin: angiogenesis and
gene therapy. (Invited Review)

Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.,
288:R1432-R1437, 2005

(研究業績「和文」)

【原 著】

佐藤英一、林 保臣、小原春雄、田中越郎、盛
英三、河合敏昭、井上 敬、小川 彰、佐藤成
大、市丸俊夫、高山和喜、白杵辰巳、佐藤公悦：
シンクロトロンにかわる医用単色 X 線装置の
開発と応用. 医学物理, 25:25-38, 2005

【総 説】

なし

学会発表：

【海外】

- 1) Mori, H., Chiku, M., Nishigami, K.: Novel
micro-angiography for clinical therapeutic
angiogenesis. 2nd World Congress on
Regenerative medicine (Leipzig, Germany,
2005.5)
- 2) Sukmawan, R., Yada, T., Neishi, Y., Kume, T.,
Toyota, E., Shinozaki, Y., Mori, H., Akasaka, T.,
Ogasawara, Y., Yoshida, K.: Edaravone preserves
coronary microvascular endothelial function
under ischemia reperfusion injury in vivo beating
canine heart by scavenging reactive oxygen
species. American Heart Association (Dallas,
Texas, 2005.11)
- 3) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Goto,
M., Ogasawara, Y., Kajiya, F., Mori, H.,
Shinozaki, Y.: Cardioprotective role of hydrogen
peroxide as an endogenous EDHF, during
ischemia-reperfusion injury in canine coronary
microcirculation in vivo. American Heart
Association (Dallas, Texas, 2005.11)
- 4) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Goto,
M., Ogasawara, Y., Shinozaki, Y., Mori, H.: Role
of hydrogen peroxide as an Endogenous EDHF
during pacing-induced metabolic dilatation in

canine coronary microcirculation in vivo.
American Heart Association (Dallas, Texas,
2005.11)

- 5) Akiyama, T., Yamazaki, T., Mori, H.:
Large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels
regulate the in vivo sympathetic ganglionic
transmission. American Heart Association
(Dallas, Texas, 2005.11)

【国内】

- 1) 松原孝宜、金相佑、盛 英三、井上裕康:
Expression and purification of proteins related to
arachidonate cascade for development of novel
drugs. 第4回ナノテクノロジー総合シンポ
ジウム (東京、2月)
- 2) Takeda, S., Masuda, M., Sone, M., Kamioka, Y.,
Ohki, T., Mori, H., Mochizuki, N. : Crystal
structure of Endophilin BAR domain: two
mechanisms to drive membrane curvature. 第五
回日本蛋白質科学会 (福岡市、6月)
- 3) Ammar, Y.B., Takeda, S., Mori, H., Wakabayashi,
S. : Crystal structure of CHP2 complexed with
cytoplasmic binding region of Na⁺/H⁺ exchanger
NHE1. 第五回日本蛋白質科学会 (福岡市、6
月)
- 4) Igarashi, T., Takeda, S., Araki, S., Oishi, Y., Mori,
H. : 血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する
ヘビ毒メタロプロテアーゼの X 線結晶構造
解析. 第五回日本蛋白質科学会年会 (福岡、
6月)
- 5) 武田壮一、増田道隆、曾根麻奈美、上岡雄治、
大木高志、盛英三、望月直樹 : エンドフィリ
ン BAR ドメインの結晶構造 : 脂質二重膜を
曲げる二つの機構. 日本生物物理学会第 43
回年会 (札幌市、11月)
- 6) 五十嵐智子、武田壮一、荒木聡彦、大石裕子、
盛英三 : 血管内皮細胞のアポトーシスを誘導
するヘビ毒メタロプロテアーゼの X 線結晶
構造解析. 日本生物物理学会第 43 回年会 (北海
道、11月)

- 7) Masuda, M., Takeda, S., Sone, M., Kamioka, Y.,
Ohki, T., Mori, H., Mochizuki, N.: Endophilin
BAR domain uses two mechanisms to drive
membrane curvature. 日本細胞生物学会 (大宮
市、6月)
- 8) 五十嵐智子、武田壮一、盛英三 : Crystal
structure of the N-terminal domain of human
cardiac troponin C in complex with
alcalcium-sensitizer; trifluoperazine. The
22nd Annual Meeting of the Japanese Section of
the International Society of Heart Research (大
阪、12月)

H. 知的財産権の出願・登録

出願番号 : 特願 2005-19802

Mono-layered mesenchymal stem cells

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

（分担）研究者 佐藤英一 岩手医科大学教養部教授

研究要旨：平成16年度に製作したセリウムプラズマX線装置を改良し、高輝度化を試みた。次に固定陽極のセリウムX線管を製作し、これをポータブルX線装置に組み込み、セリウムK系列特性X線によるヨウ素Kエッジ強調造影の基礎研究を行った。さらにセリウム回転陽極X線管を製作するための基礎実験を行った。これらのセリウムX線装置からは、シャープなK系列特性X線が得られ、CRでは100 μm 程度、フィルムでは50 μm 以下の空間分解能を得ることができた。

A. 研究目的

セリウムターゲットから発生するK系列特性X線はヨウ素系造影剤に効率良く吸収されるので、微小血管の造影には非常に有用である。一般にプラズマX線装置からはクリーンなK系列特性X線が発生するが、プラズマを形成しない場合には制動X線も発生する。したがって、単色化に関する研究も非常に重要となる。

平成17年度では、セリウムプラズマX線装置の高輝度化、セリウム固定陽極管による微小血管造影、そしてセリウム回転陽極X線管を製作するための基礎研究などを行った。

B. 研究方法

プラズマX線装置を用いて特性X線強度を増加させるためには、コンデンサーの静電エネルギーを増加させること、そしてエネルギーを有効にX線へと変換することが大切である。プラズマ装置では約400 nFの大容量コンデンサーを採用し、充電電圧を高め、ターゲットと陰極間の距離と収束電極の形状を調整することにより、電子ビー

ムを有効にターゲット先端に集中させた。

ポータブルセリウムX線装置から発生するX線をアルミニウム、硫酸バリウム、酸化セリウムのフィルターを用いて単色化し、CRやフィルムを用いて微小血管の造影を行った。

回転陽極のセリウムX線管を製作するため、セリウムをタングステンの回転陽極にスパッタリングする方法、セリウムをタングステンに直接溶接する方法を試みた。

C. 研究結果

セリウムプラズマX線装置からは強烈なK系列特性X線が発生し、150 mm厚のアクリル板を透過した。実験では約1 μs 程度のX線照射時間で、微小血管を造影できた。

試作したセリウム定常X線装置からはシャープなK系列特性X線が発生した。前述の3種のフィルターを用いることにより、制動X線を除去し、造影を試みた結果、サンプリングピッチが87.5 μm のCRを用いた場合の空間分解能はほぼ100 μm であった。一方、フィルムを用いた場合には50 μm 以下の分解能が得られた。

セリウムターゲットの回転陽極へのスパッタリングでは、金を下地としてスパッタすることによりほぼ良好な成果を得ることはできたが、所々でセリウムの酸化が見られた。また、セリウムターゲットの回転陽極への直接溶接にも成功したので、セリウム回転陽極X線管は製作可能となった。

D. 考察

微小血管を造影するにはセリウムのK系列特性X線がもっとも有用である。しかし人体を撮影するには、セリウムよりも少しだけフォトンエネルギーの高いサマリウムやガドリニウムの特性線も利用できる。

近年は回転陽極の10 μm フォーカスX線管が開発されたが、管電流は1 mA程度である。したがって、このX線管を組み込んだX線装置を臨床に応用するには、さらに感度の良い撮像システムが必要となる。

E. 結論

セリウムK系列特性X線は微小血管造影には有用で、コーンビームを用いることができる。回転陽極X線管の製作もできるので、病院設置型装置のX線源として有用である。またセリウムと比較して前述のサマリウムやガドリニウムの融点は高く酸化し難いことから、これらのターゲットの基礎研究と微小血管造影を積極的に行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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年1月

2. 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年1月

3. 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**, 38-44, 2005年1月

4. 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*, **5537**, 75-81, 2005年1月

5. 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*, **5537**, 182-188, 2005年1月

6. E. Sato, A. Yamadera, T. Ichimaru, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato and K. Takayama: Conventional enhanced K-edge angiography utilizing cerium x-ray generator, *原子核研究*, **49(5)**, 69-74, 2005年2月

7. 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*, **49(5)**, 61-67, 2005年2月

8. 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. Hiroasaki*, **4**, 83-91, 2005年2月

9. 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. Hiroasaki*, **4**, 93-100, 2005 年 2 月

10. E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic cerium flash angiography, *SPIE*, **5580**, 146-152, 2005 年 3 月

11. 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-target triode, *SPIE*, **5580**, 535-542, 2005 年 3 月

12. 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**, 579-585, 2005 年 3 月

13. 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**, 674-680, 2005 年 3 月

14. M. Komatsu, E. Sato, H. Ojima and K. Takayama: Influence of internal geometric configuration of soft flash x-ray tube in radiated dosage, *SPIE*, **5580**, 750-757, 2005 年 3 月

15. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Ojima and K. Takayama: Irradiation of orderly multilines spectra from linear plasma formed by vacuum discharge capillary, *SPIE*, **5580**, 758-764, 2005 年 3 月

16. 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**, 765-771, 2005 年 3 月

17. 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**, 817-823, 2005 年 3 月

18. H. Obara, 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, *SPIE*, **5580**, 824-831, 2005 年 3 月

19. 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, *SPIE*, **5580**, 873-880, 2005 年 3 月

20. 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(4)**, 049001-1-6, 2005 年 4 月

21. 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(4)**, 049002-1-6, 2005 年 4 月

22. 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**, 810-817, 2005 年 5 月

23. 佐藤英一, 林 保臣, 小原春雄, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 井上 敬, 小川 彰, 佐藤成大, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: シンクロトロンにかかわる医用単色X線装置の開発と応用, *医学物理*, **25(4)**, pp.25-38, 2005 年 9 月

24. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode silver tube, *Opt. Eng.*, **44**, 096501-1-6, 2005 年 9 月

25. E. Sato, A. Yamadera, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: X-ray

- spectra from a cerium target and their application to cone beam K-edge angiography, *Opt. Eng.*, **44**, 096502-1-6, 2005 年 9 月
26. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced magnification angiography including phase-contrast effect using a 100- μm focus x-ray tube, *SPIE*, **5918**, 591811-1-9, 2005 年 10 月
27. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution, *SPIE*, **5918**, 591819-1-7, 2005 年 10 月
28. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic x-rays from weakly ionized plasma, *SPIE*, **5920**, 59200U-1-7, 2005 年 10 月
29. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator, *SPIE*, **5920**, 59200V-1-8, 2005 年 10 月
30. H. Obara, E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using a brass-target plasma triode, *SPIE*, **5920**, 59200W-1-8, 2005 年 10 月
31. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge plasma angiography achieved with tungsten K α rays utilizing gadolinium-based contrast media, *SPIE*, **5920**, 592012-1-8, 2005 年 10 月
32. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, A. Yamadera, S. Sato, F. Ito, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: Variations in cerium x-ray spectra and enhanced K-edge angiography, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**, 8204-8209, 2005 年 11 月
33. E. Sato, Y. Hayasi, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: Enhanced K-edge angiography utilizing tantalum plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**, 8716-8721, 2005 年 12 月
34. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takahashi, S. Sato and K. Takayama: Measurement of cerium x-ray spectra using a cerium oxide powder filter and enhanced K-edge angiography, *Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Sch. Lib. Arts Sci.* **40**, 9-15, 2005 年 12 月
35. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takahashi, S. Sato and K. Takayama: X-ray spectra from a characteristic x-ray generator with a molybdenum tube, *Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Sch. Lib. Arts Sci.* **40**, 1-7, 2005 年 12 月
36. E. Sato, H. Sugiyama, M. Ando, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido, "Tunable narrow-photon-energy X-ray generator utilizing a tungsten-target tube," *Rad. Phys. Chem.*, **74**, 2006, in press.
37. E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido, "Preliminary study for producing higher harmonic hard X-rays from weakly ionized nickel plasma," *Rad. Phys. Chem.*, **74**, 2006, in press.
38. E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, H. Ido, "K-edge angiography utilizing a tungsten plasma X-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media," *Rad. Phys. Chem.*, **74**, 2006, in press.
39. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and J. Onagawa, "Characteristic x-ray generator utilizing angle dependence of

bremsstrahlung x-ray distribution," Jpn. J. Appl. Phys., 45, 2006, in press.

2. 学会発表

40. 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, Medical Imaging 2005, San Diego, 2005年2月14日

41. E. Sato: Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing plasma diode for shock wave research, Proc 2nd Int. Symp. On Interdisciplinary Shock Wave Research, Sendai, 2005年3月1日

42. E. Sato: Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing intense plasma diode, Proc 2nd Int. Symp. On Interdisciplinary Shock Wave Research, Sendai, 2005年3月1日

43. 佐藤英一, 寒河江康朗, 田中越郎: 高フォトンエネルギー準単色フラッシュX線装置, 平成16年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005年3月19日

44. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三: 擬似X線レーザー装置の特性, 平成16年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005年3月19日

45. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三: X線位相イメージングの基礎研究と高速化, 平成16年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005年3月19日

46. 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: セリウムターゲットX線管から発生するスペクトルとKエッジ造影, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

47. 佐藤英一, 林 保臣, 寒河江康朗, 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: ガドリウムKエッジ低線量造影の基礎研究, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

48. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: Kエッジ位相造影の基礎研究, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

49. 寒河江康朗, 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 佐藤成大, 高山和喜, 井門秀秋: 環状陰極付きモリブデン二極管を利用した高出力準単色プラズマフラッシュX線装置, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

50. 小原春雄, 佐藤英一, 林 保臣, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: ダブルプラズマターゲットから発生するX線スペクトル, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

51. 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X線スペクトル, 日本医学物理学会第89回学術大会, 横浜, 2005年4月9日

52. E. Sato, H. Sugiyama, M. Ando, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido: Tunable narrow-photon-energy X-ray generator utilizing a tungsten-target tube," 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005年7月7日

53. E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic hard X-rays from weakly ionized nickel plasma, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005年7月7日

54. E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, H. Ido: K-edge angiography utilizing a tungsten plasma X-ray

generator in conjunction with gadolinium-based contrast media, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005年7月5日

55. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, and H. Ido: Enhanced phase-contrast angiography using a 20- μm -focus tungsten tube, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005年7月7日

56. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, and H. Ido: Characteristic X-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung X-ray distribution, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005年7月7日

57. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of Bremsstrahlung x-ray distribution, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005年8月3日

58. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Phase-contrast angiography using a small focus x-ray tube, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005年8月4日

59. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic x-rays from weakly ionized plasma, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005年8月4日

60. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005年8月4日

61. H. Obara, E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using alloy-target plasma triode, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005年8月4日

62. 佐藤英一：シンクロトロンにかわる医用単色X線装置の開発と応用，医学物理講習会，京大会館，2005年9月28日

63. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge angiography using a cerium x-ray generator, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005年9月30日

64. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic hard x rays from weakly ionized linear plasma, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005年9月29日

65. E. Sato, Y. Hayasi, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge angiography utilizing a tantalum plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005年9月29日

66. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced phase-contrast angiography utilizing a 20-mm-focus x-ray generator, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005年9月29日

67. E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic hard x rays from weakly ionized linear plasma, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005年9月30日

68. 佐藤英一, 會沢勝夫, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: 単色 X線装置の開発と蛍光 X線分析による癌診断, 第 39 回日本生体医工学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
69. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 川上博己, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: 位相コントラスト効果を含むヨウ素 K エッジ拡大造影の基礎研究, 第 39 回日本生体医工学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
70. 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: ハード X線領域における高調波発生の試みと応用, 第 39 回日本生体医工学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
71. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 山寺 亮, 高山和喜: セリウム X線管から発生するスペクトルと K エッジ造影, 第 39 回日本生体医工学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
72. 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: スーパーフルオレセント X線装置の開発とガドリニウム K エッジ低線量造影, 第 39 回日本生体医工学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
73. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized linear plasma, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 16 日
74. E. Sato, Y. Hayasi, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: X-ray spectra from a brass plasma triode, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 16 日
75. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Irradiation of super fluorescent x-rays and their application to enhanced K-edge plasma angiography, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 17 日
76. E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Energy-selective gadolinium angiography using stroboscopic x-rays, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 17 日
77. 佐藤英一: 電子ビームによる単色 X線の発生と医療を中心とした応用, 第 19 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム [特別講演], 名古屋大学, 2006 年 1 月 7 日
78. 佐藤英一: 単色 X線装置の開発と医療応用, 第 11 回日本放射光医学研究会講演会 [特別講演], 大阪大学, 2006 年 1 月 28 日

病院設置型微小血管造影法を用いた臨床試験

分担研究者 竹下 聡 国立循環器病センター 心臓血管内科医長

微小血管の可視化を目的とし、病院設置型微小血管造影装置の開発とその臨床応用を進めている。ファントムを用いた検討では、理論上直径 50 μm までの血管を描出することが可能であり、被検者の被曝量も、臨床上許容範囲にあることが判明した。血管新生療法を受ける患者を対象とし、治療前後における側副血行の発達を比較し、微小新生血管の描出を試みている。

A. 研究目的

難知性の重症末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法の臨床応用が進められている。しかしながら、自覚症状の改善に比べ、血管造影等の諸検査では、有意な改善が認められないことも少なく、血管新生療法の有効性に関する客観的な評価法の確立が望まれる。

糖尿病性微小血管障害に関しても、その病態把握や治療効果判定の手段は未だ確立されていないのが現状である。

本研究の目的は、病院設置型微小血管造影装置を開発、臨床応用することによって、上記のような微小循環障害の病態および治療効果の新しい評価法を確立することである。

B. 研究方法

新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）の支援のもと、浜松ホトニクス（株）を中心に、NHK エンジニアリングサービス、国立循環器病センター研究所、東海大学医学部等が協力して、病院設置型の微小血管造影装置を開発した。装置は、高出力の CT 用 X 線源とハイビジョンの高感度撮像系により構成されている。チャートを用いて、解像度を測定し、犬冠動脈のファントムで中核枝の評価およびウサギの虚血肢モデルでの再生血管の評価を行った。また、吸収線量および散乱線の測定を行い、安全性の検討をした。臨床応用では、末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法前後に微小血管造影を施行し、虚血肢下腿の微小血管を評価した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の審議・承認を得、本検査の合併症・効能・不利益・利益を説明し、本人及び家族の同意の元に施行した。

C. 研究結果

一般の血管造影では 250 μm が解像度の限界であったが、病院設置型微小血管造影装置では 50 μm まで観察可能であった。ヒトに対する臨床応

用として、血管新生療法を行う下肢末梢動脈閉塞症の患者を対象に、これまでに合計 7 回の微小血管造影を施行した。造影に伴う被曝線量は通常の血管造影と同レベルであることが判明した。微小血管造影によって通常の造影では描出困難な 100 μm 以下の微小血管が鮮明に描出された。DSA に比較して少なくとも 1-2 分枝末梢側の血管が描出可能であった。1 ヶ月から 1 年の間隔を置いて施行したフォローアップ造影における微小血管の再現性は良好であった。

D. 考察

病院設置型微小血管造影装置の 1 号機は、通常の血管造影と同等の安全性を有している。また、その微小血管描出能は通常装置に比し優れていることは明白で、ヒトの微小血管評価に用いることが可能な新しい検査法と言える。造影検査を繰り返して施行し得た症例における微小血管の再現性は良好であり、血管新生療法前後における新生血管の評価に関しても、本装置を用いて行うことが可能と思われた。ただし、現時点ではまだ症例数が少なく、新生血管出現の有無について結論するには至っていない。

E. 結論

本研究で開発された病院設置型微小循環造影装置は 50 μm の微小血管が観察可能であり、安全性や再現性にも問題なかった。末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法によって、微小血管新生がどのように促進されているのか、その評価については、今後の症例の積み重ねが必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【学会発表】

(1) Masaaki Chiku: Evaluation of novel

micro-angiography for clinical therapeutic angiogenesis, 日本循環器学会総会、2005 年 3 月 19 日、横浜

(2) 神谷千津子、林富貴雄、田中良一、坏宏一、竹下聡、野々木宏：浅大腿膝窩動脈領域を主病変とする閉塞性動脈硬化症への治療戦略、第 46 回日本脈管学会総会、2005 年 12 月 1 日、大阪

(3) 神谷千津子、林富貴雄、坏宏一、竹下聡、野々木宏：日本語 WIQ による症状転帰からみた PTA 適応の検討、第 46 回日本脈管学会総会、2005 年 12 月 1 日、大阪

【シンポジウム・講演】

(1) 竹下聡、“虚血下肢に対する血管新生療法” 厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会 ここまで来た心臓と血管を蘇らせる再生医療、2005 年 9 月 12 日、大阪。

(2) 竹下聡、“末梢動脈疾患の診断と治療－カテテル合併症から再生医療まで－” 第 53 回県央循環器検討会、2005 年 9 月 22 日、長崎。

(3) 竹下聡、“血管を診る－末梢動脈疾患の診断と治療－” 心血管病・病診連携講演会、2005 年 10 月 14 日、長崎。

(4) 林富貴雄、竹下聡、坏宏一、野々木宏、エビデンスに基づく閉塞性動脈硬化症の治療戦略“間歇性跛行肢に対する運動療法の有用性”、第 46 回日本脈管学会総会、2005 年 12 月 1 日、大阪

【著書】

(1) Nishigami K, Nakatani T, Chiku M, Mori H. A novel micro-angiography detecting angiogenesis, Application for autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in the patients with critical limb ischemia. In Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches. Ed by Mori H, Matsuda H, Springer, Tokyo, 191-199, 2005

(2) 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-。遺伝子医学 MOOK 1 再生医療へのブレイクスルー(その革新技術と今後の方向性)、田畑 泰彦編集、メディカルドゥ 223-227, 2005

【総説】

(1) 竹下聡, 血管新生療法. 治療学 39:775-777,

2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

共同研究者

西上和宏

(元、国立循環器病センター・心臓血管内科)

知久正明

(元、国立循環器病センター・心臓血管内科)

坏 宏一

(国立循環器病センター・心臓血管内科)

笠井智司

(国立循環器病センター・心臓血管内科)

研究要旨

糖尿病増加とともに合併する糖尿病性足病変の診断と治療法の確立が望まれるが、糖尿病に多い末梢血管障害である微小血管障害は、一般の血管造影では評価するのが困難である。そこで、本研究は、連続照射型（白色）X線源造影装置（病院設置型1号機）による糖尿病性微小血管障害の評価に関する臨床研究を行うことを目的とする。

そのため、糖尿病性末梢血管障害を有する症例と閉塞性動脈硬化症の症例で末梢動脈疾患の評価のため微小循環造影法を行い、微小血管の血管床面積と内皮依存性拡張能を比較する。本年は17年度に本研究を行うための準備を行っており、結果はない。

A. 研究目的

糖尿病増加とともに合併する糖尿病性足病変の診断と治療法の確立が望まれる。糖尿病性足病変は神経障害と末梢血流障害を基礎病態として発症し、閉塞性動脈硬化症を合併することも多い。しかしながら、糖尿病に多い末梢血管障害である微小血管障害は、一般の血管造影では評価するのが困難である。現在、血管再生治療をはじめとする先端医療により治療法が大きく進展しようとしており、末梢血管の精密な評価は必要とされている。しかし、これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の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。本研究は、連続照射型（白色）X線源造影装置（病院設置型1号機）による糖尿病性微小血管障害の評価に関する臨床研究を行うことである。

B. 研究方法

糖尿病性末梢血管障害と閉塞性動脈硬化症の治療を目的として入院した患者を対象とする。末梢動脈疾患の評価のため微小循環造影法を行う。微小血管造影法は主に大腿動脈より造影を行い、一般の透視装置で場所を確認後、下腿を中心に撮影を行う。放射線の照射線量と吸収線量の測定を行う。また、併せて皮膚の状態を評価し、放射線障害について検討する。微小血管の内皮依存性拡張能を調べるため、アセチルコリンおよび、ニトロプルシドナトリウムをそれぞれ投与し、それぞれで微小血管造影を行う。糖尿病性末梢血管障害を有する症例と糖尿病を有さない閉塞性動脈硬化症のみの症例および糖尿病と閉塞性動脈硬化症をともに有する症例で微小血管の血管床面積と内皮依存性拡張能を比較する。

（倫理面への配慮）

臨床研究については、当センター内の高度先駆的治療委員会、倫理委員会の審議を受ける。添付説明文書にて十分に微小血管造影法で発生する合併症・効能・不利益・利益を説明し、患者みずからの意思および家族の理解と承諾に基づいて、微小血管造影法を希望する場合のみ施行する。患者本人の意思を尊重し、臨床成績発表の際にも最大限にプライバシー保護に努める。

C. 研究結果

平成17年6月、国立循環器病センター倫理委員会にて「病院設置型装置を用いた微小血管造影法による糖尿病の微小血管障害の評価」の承認をうけた。現在、症例の選択のための準備を行っている。また、微小血管の2次的な評価に用いるために、糖尿病症例における血管内皮機能検査と心筋アンモニアPET検査の検討を行った。

D. 考察

該当なし。

E. 結論

該当なし。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

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の一つである。本年度は、先天性心疾患に著明な肺高血圧を合併し、肺高血圧治療薬であるエボプロステノロールの持続静注や、ボセンタンあるいはシルデナフィル内服を行っている小児患者またはキャリーオーバー患者4例についてその臨床経過を検討した。

A. 研究目的

大きい欠損孔を持つ心室中隔欠損、共通房室弁口などのほか、これらを合併する心疾患において、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。さらに、心房中隔欠損においても、左右短絡による肺血流量増加によって肺高血圧が進行することがある。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。

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が、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が、本年は心疾患に合併する著明な肺高血圧を認める小児患者症例について、その臨床像を中心に検討した。

B. 研究方法

先天性心疾患に著明な肺高血圧を合併し、2005年1月から1年の間に、肺高血圧の治療に効果があるとされるエポプロステノロール（プロスタグランディン I2 製剤）持続静注、経口ボセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）投与、シルデナフィル内服のうち、いずれかの投与を行った4例の小児患者またはキャリーオーバー患者について、臨床症状や検査データから臨床経過を検討した。

C. 研究結果

症例1：1歳の男児。生後4か月の時、心室中隔欠損、大動脈縮窄、肺高血圧と診断された。5か月の時、心臓カテーテル検査を行うことなく心エコー検査のみの診断にて、一次的修復術（心室中隔欠損閉鎖術、大動脈再建術）を施行した。術後にも心エコー検査にて著明な肺高血圧の持続が明らかになり、しばしば肺高血圧クライシスが生じた。一酸化窒素（以下NO）吸入療法によって状態は安定した。転院あるいは退院に向けて、NO投与量を徐々に減量したが、心エコー検査にて、肺高血圧による左室圧を凌駕する右室圧の上昇が認められた。6か月で、エポプロステノロール（プロスタグランディン I2）持続静注を開始したが、

改善は認められなかった。さらに、開始当初のNO投与量まで再び増量したが、肺高血圧クライシスが発生した。7か月から、経口ボセンタンの投与を開始した。この直後、心臓カテーテル検査を行い、肺動脈圧と大動脈圧を測定した。この時、NOの40ppm投与下では肺動脈圧 35/8/19mmHg、大動脈圧 83/45/63mmHg と肺高血圧が改善したが、NOの投与を中止したところ、直ちに肺動脈圧の上昇がみられ、肺動脈圧 75/26/50mmHg、大動脈圧 70/41/52mmHg と肺動脈圧は大動脈圧より高値を示した。以上の結果から肺動脈圧の改善は著しくNOに依存していることが判明した。このため、NO吸入と類似の効果が期待できるシルデナフィルの経口投与を開始し、生後1年の時点ではNO吸入療法の中止後も著明な肺高血圧の上昇が無く、安定した状態で経過している。

症例2：18歳男性。生後1か月で、心房中隔欠損、心室中隔欠損と診断され、心室中隔欠損は1歳時に自然閉鎖した。5歳の時、心臓カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 22mmHg、Qp/Qs 2.4、肺血管抵抗は 1.63WU・m² で、経皮的カテーテル心房中隔欠損術の実施を待機することになった。7歳時の心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧 60mmHg、Qp/Qs 1.4、肺血管抵抗は 19.9WU・m² であった。肺高血圧と肺血管抵抗増加のため手術適応はないと判断し、ベラプロストナトリウム投与を行った。17歳の時に心臓カテーテル検査を行い、肺動脈平均圧 61mmHg、Qp/Qs 1.2、肺血管抵抗は 25.7WU・

m2 で、エポプロステノロール持続静注を開始した。18歳で施行した心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧 58mmHg、Qp/Qs 2.3、肺血管抵抗は 15.3WU・m2 に改善した。更なる肺血管抵抗減少を期待して経口ボセンタンの投与を開始した。

症例3：18歳の女性。9歳の時、心房中隔欠損、部分肺動脈還流異常、肺高血圧と診断し、心臓カテーテル検査を施行した。肺動脈・大動脈収縮期圧比 0.69、Qp/Qs 1.5、肺血管抵抗 12.2WU・m2 を示し、酸素・硫酸トラゾリン負荷でも肺血管抵抗 9.2WU・m2 であり、肺高血圧と肺血管抵抗増加のため手術適応はないと判断した。13歳頃からチアノーゼを認めるようになったため、在宅酸素療法を開始し、14歳以降、ベラプロストナトリウムの投与を行った。15歳頃から呼吸苦を認めるようになり、徐々に運動能が低下した。16歳時に経口ボセンタン投与を開始した。心臓カテーテル検査を行ったところ、9歳時に比較して肺高血圧は進行したが、6分間歩行距離は経口ボセンタン投与前と比較して改善した。

症例4：22歳男性。7歳の時から、走行時の息切れや顔色不良がみられた。10歳で、心雑音を指摘され、心房中隔欠損、肺高血圧と診断された。心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧 78mmHg、肺血管抵抗 16.4WU・m2 で、硫酸トラゾリン負荷でも肺血管抵抗 9.8WU・m2 となり、手術適応はないと判断された。12歳から在宅酸素療法が開始され

た。14歳時の心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧は 78mmHg であったが、ベラプロストナトリウムによって 65mmHg まで低下したため、以後ベラプロストナトリウム投与を行った。15歳から、時々喀血がみられるようになった。21歳で、歩行にて呼吸困難が認められるようになった。22歳時の心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧は 83mmHg、肺血管抵抗は 27.6WU・m2 で、ボセンタン負荷にて平均肺動脈圧は 74mmHg に減少した。経口ボセンタン投与開始後 6分間歩行距離は投与前と比較して若干改善した。

D. 考察

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。昨年度は、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、これが 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。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と考えた。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判断した。

今年度の研究で検討した症例1は1歳であるので、上記の病院設置型微小血管撮影装置による評価を行って 100 μ m 前後の細

小動脈の状態を評価することは可能であったと考える。また、安静時ならびに各種の薬剤や吸入ガス負荷時の圧測定のほか、細小動脈を評価できておれば、肺高血圧クライシスなど危機的な状態にならずに、明確な方針を早期に決定できた可能性がある。

症例 2, 3, 4 は全て心房中隔欠損例であり、体格も大きいので病院設置型微小血管撮影装置による評価が可能かは明瞭ではない。しかし、肺の先端部分をターゲットにする造影であれば、細小動脈の評価が可能かもしれない。また症例 2 のように、心房中隔欠損例において肺高血圧は持続しているが Q_p/Q_s が増加している場合、この撮影装置によって細小動脈の状態が評価できれば、心房中隔欠損閉鎖術の適応の有無についての適切な判断を行う有用な方法になり得ると考える。

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に使用できれば、適切な治療方針決定に有用な方法になる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomita H, Echigo S et al : Impact of non coronary cusp prolapse in addition to right coronary cusp prolapse in patients with a perimembranous ventricular septal defect. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki Disease. *Int Cardiol*, 101:279-283, 2005
- 2) Tomita H, Echigo S et al : Late distortion of the original Palmaz stent implanted in postoperative lesions associated with congenital heart disease. *Pediatr Int*, 47: 466-182, 2005
- 3) Kitano M, Echigo S et al: Steep stent's angle to the reference vessel promotes neointima. *Congenital Cardiology Today*, 3:1-5, 2005
- 4) Ohuchi H, Echigo S et al: Post-operative cardiovascular dynamics in Fontan patients. Comparison with biventricular repair patients. *Int J Cardiol*, 101:129-136, 2005
- 5) Ohuchi H, Echigo S et al: Post-operative cardiovascular dynamics in Fontan patients. Negative chronotropic response to low-dose atropine is associated with parasympathetic nerve-mediated cardiovascular response and β sensitivity of the sinus node in postoperative patients with congenital heart disease. *99:455-462*, 2005
- 6) Tanaka T, Echigo S, et al: A case of aorto-right atrial tunnel associated with aortic and tricuspid atresia. *Pediatr Int* 47:466-468, 2005
- 7) Yasuda K, Echigo S, et al: Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int* 47: 121-125, 2005

2. 学会発表

- 1) 松尾真意、越後茂之他：小児おけるボセントンの使用経験. 第 21 回近畿小児循環器HOT 研究会. 2005.12 大阪
- 2) 濱道裕二、越後茂之他：原発生肺高血圧における血液ガス分析による肺血管抵抗の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.7 東京
- 3) 濱道裕二、越後茂之他：原発生肺高血圧における血液ガス分析による肺血管抵抗の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.97 東京
濱道裕二、越後茂之他：肺高血圧における運動負荷試験による心拍出量の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.7 東京
- 4) 濱道裕二、越後茂之他：先天性心疾患術後の心機能および呼吸筋力の低下と運動耐容能の低下. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005. 7 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。