

15. Makino, S., Fukuda, K., Miyoshi, S., Konisho, F., Kodama, H., Pan, J., Sano, M., Takahashi, T., Hori, S., Abe, H., Hata, J., Umezawa, A., and Ogawa, S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J. Clin. Invest.* **103**, 697, 1999.
16. Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., Ohgushi, H., Itoh, T., Uematsu, M., Yamagishi, M., Mori, H., Kangawa, K., and Kitamura, S. 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, 2004.
17. Reyes, M., Dudek, A., Jahagirdar, B., Koodie, L., Marker, P.H., and Verfaillie, C.M. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J. Clin. Invest.* **109**, 337, 2002.
18. Akahane, M., Ohgushi, H., Kuriyama, S., Akahane, T., and Takakura, Y. Hydroxyapatite ceramics as a carrier of gene-transduced bone marrow cells. *J. Orthop. Sci.* **7**, 677, 2002.
19. Schwartz, R.E., Reyes, M., Koodie, L., Jiang, Y., Blackstad, M., Lund, T., Lenvik, T., Johnson, S., Hu, W.S., and Verfaillie, C.M. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J. Clin. Invest.* **109**, 1291, 2002.
20. Deng, W., Obrocka, M., Fischer, I., and Prockop, D.J. *In vitro* differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **282**, 48, 2000.
21. Kotobuki, N., Hirose, M., Takakura, Y., and Ohgushi, H. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: Preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. *Artif. Organs* **28**, 33, 2004.
22. Kotobuki, N., Hirose, M., Machida, H., Katou, Y., Muraki, K., Takakura, Y., and Ohgushi, H. Viability and osteogenic potential of cryopreserved human bone marrow derived mesenchymal cells. *Tissue Eng.* **11**, 663, 2005.
23. Jones, K. H., and Senft, J. A. An improved method to determine cell viability by simultaneous staining with fluorescein diacetate-propidium iodide. *J. Histochem. Cytochem.* **33**, 77, 1985.
24. Uchimura, E., Machida, H., Kotobuki, N., Kihara, T., Kitamura, S., Ikeuchi, M., Hirose, M., Miyake, J., and Ohgushi, H. *In-situ* visualization and quantification of mineralization of cultured osteogenic cells. *Calcif. Tissue Int.* **73**, 575, 2003.
25. Pittenger, M.F., and Martin, B.J. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circulation Res.* **95**, 9, 2004.
26. Stewart, K., Walsh, S., Screen, J., Jefferiss, C.M., Chainey, J., Jordan, G.R., and Beresford, J.N. Further characterization of cells expressing STRO-1 in cultures of adult human bone marrow stromal cells. *J. Bone Miner. Res.* **14**, 1345, 1999.
27. Ohgushi, H., Goldberg, V.M., and Caplan, A.I. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells. *J. Orthop. Res.* **7**, 568, 1989.
28. Lasky, L.C., McCullough, J., and Zanjani, E.D. Liquid storage of unseparated human bone marrow. Evaluation of hematopoietic progenitors by clonal assay. *Transfusion* **26**, 331, 1986.

Address reprint requests to:

Motohiro Hirose, Ph.D.

Tissue Engineering Research Group

Research Institute for Cell Engineering (RICE)

National Institute of Advanced Industrial Science and

Technology (AIST)

Nakoji 3-11-46, Amagasaki, Hyogo 661-0974, Japan

E-mail: motohiro-hirose@aist.go.jp

動脈疾患 閉塞性動脈硬化症

竹下 聡\*  
たけした さとし

- 閉塞性動脈硬化症は quality of life への影響は大きい、生命予後に対する影響は小さい。
- 閉塞性動脈硬化症患者の生命予後は、合併する動脈硬化性疾患によって規定される。
- 閉塞性動脈硬化症の早期発見によって、動脈硬化の危険因子コントロールを早期に開始し、虚血性心疾患や脳血管疾患の予防へと結びつけることが肝要である。

**Key Words** ABPI, Fontaine分類, 血管超音波検査, 近赤外線分光法

はじめに

人は血管とともに老いると言われるように、動脈硬化は加齢とともに進行する。この進行に影響を与えるのが、糖尿病、高脂血症、高血圧、喫煙などの動脈硬化性危険因子である。これらの危険因子を治療することによって、狭心症や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の進行を阻止することが可能である。これは閉塞性動脈硬化症においても同様で、より早期に発見し危険因子のコントロールを開始することが患者予後の改善において肝要である。

閉塞性動脈硬化症とは

従来、閉塞性動脈硬化症はわが国では少なく、同じ末梢動脈閉塞疾患である Buerger 病が多数を占めるとされていた。しかしながら、食生活の欧米化とともに閉塞性動脈硬化症が増加し、Buerger 病の占める割合は次第に減少してきた。

わが国における閉塞性動脈硬化症の発生頻度については、大規模な疫学データが存在しないため詳細は不明であるが、欧米における罹患率は人口の数パーセント程度とされている<sup>1)</sup>。

閉塞性動脈硬化症では、末梢動脈の粥状動脈硬化によって血管内腔の狭窄が進行し、下肢虚血が生じる。これにともない、しびれ、冷感、間歇性跛行、疼痛、潰瘍、壊疽などのさまざまな症状が出現する。自覚症状による病期分類としては Fontaine 分類が代表的である (表 1)。Fontaine

表 1 Fontaine 分類

グレード	症状
I	無症状
II	間歇性跛行
III	安静時疼痛
IV	皮膚潰瘍、壊疽

I 度の軽症 (無症状) 患者に対しては、禁煙指導を行ったり、糖尿病・高血圧など動脈硬化の危険因子コントロールを行いながら経過を観察する。病状が進行してくると、Fontaine II 度に見られるような間歇性跛行が出現する。間歇性跛行とは、一定距離の歩行後に下肢の疼痛が出現するが、休息により痛みは一時的に消失し、再び歩行することによって再出現するといった特徴的な症状をいう。閉塞性動脈硬化症でもっとも多い症状は、この間歇性跛行である。間歇性跛行が軽度の場合、運動療法や抗血小板剤などによる薬物療法を行うが、重症例では狭窄した血管をカテーテルによって拡張する経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty: PTA) や外科手術 (バイパス手術) による血行再建が必要となる。Fontaine III~IV 度を重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) と呼ぶ。このような状態にまで進行すると、安静時にも下肢疼痛が出現し、皮膚潰瘍や壊疽も見られるようになる。重症下肢虚血を呈する患者では、痛みや壊疽のために運動療法を施行するのは困難で、薬物治療に対する反応性も

\* 国立循環器病センター 心臓血管内科

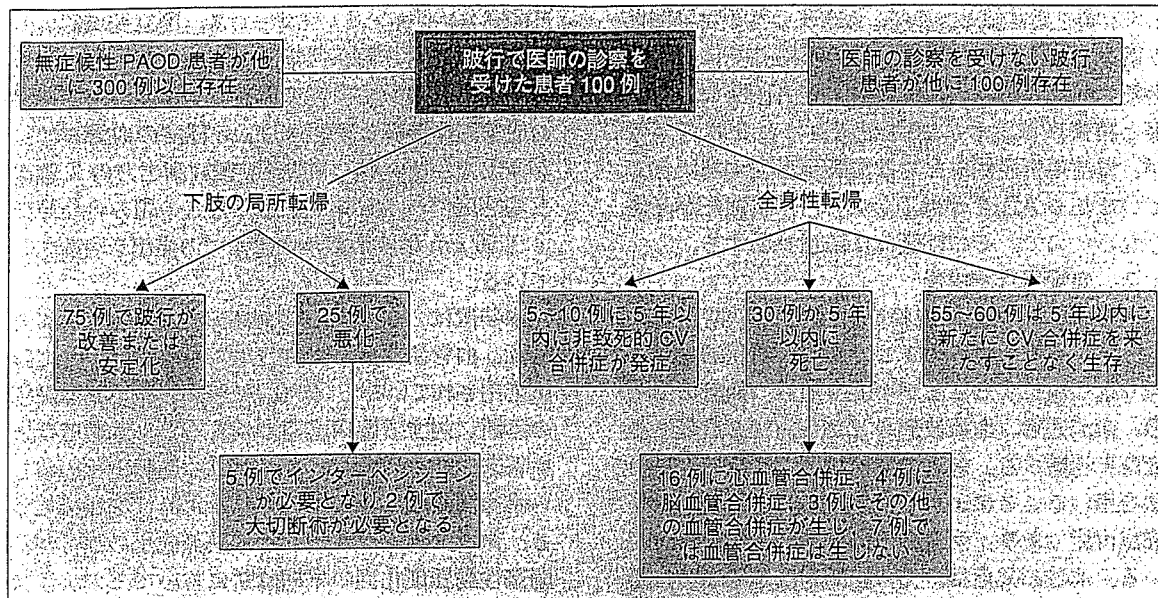


図1 跛行患者の5年間の経過

(文献1日本語訳：日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 日本語版，p.21，2000より引用)

低い。また、重症下肢虚血をきたすような血管は動脈硬化が高度で、血管形成術やバイパス手術の適応にならないことも少なくない。このような重症例に対しては血管新生療法 (therapeutic angiogenesis<sup>2)</sup>) が考慮されることになる。

#### 閉塞性動脈硬化症の早期発見

動脈硬化を原因とする疾患として、閉塞性動脈硬化症以外に心筋梗塞などの冠動脈疾患、脳梗塞などの脳血管疾患などさまざまな循環器疾患があげられる。心筋梗塞や脳梗塞が生命に関わるような重篤な疾患であるのに対し、閉塞性動脈硬化症は主に quality of life へ関与するため、その早期発見に対する医療従事者の関心は、冠動脈疾患などのそれに比べて低い。

閉塞性動脈硬化症の大部分は、Fontaine II度の間歇性跛行患者で占められる。Fontaine II度の閉塞性動脈硬化症が進行し、下肢血管に対する血行再建術や下肢切断術が必要となってくる確率は5年間で10%以下である。一方、これらの患者が、冠動脈疾患や脳血管疾患で死亡する確率は20%以上ときわめて高い (図1)<sup>1)</sup>。すなわち、閉塞性動脈硬化症患者の早期発見は、閉塞性動脈硬化症の進展阻止よりも、むしろ他の心血管合併症を阻止す

る意味において重要である。また、Fontaine I度の無症状患者は、間歇性跛行例の3倍以上存在し (図1)<sup>1)</sup>、潜在する無症候症患者をいかに見つけるか大きな課題といえる。

#### Vascular Lab

バスキュラーラボ (vascular lab：血管検査室) は、血管疾患の診断を行うためのさまざまな無侵襲検査装置を集約した検査室である。診断装置には四肢血圧脈波測定装置、末梢血管診断装置 (バソガード)、超音波診断装置、近赤外分光法、トレッドミルなどがある。DSA や CT-angiography などの診断法との大きな違いは、血管疾患の画像診断だけでなく、血管の機能評価も行える点にある。

##### 1. 上腕・足関節血圧比 (ABPI)

上腕・足関節血圧比 (ankle-brachial pressure index：ABPI) は、上肢と下肢の収縮期血圧の比から末梢動脈病変の有無を推定する基本指標である。四肢血圧脈波測定装置、末梢血管診断装置 (バソガード)、ドプラ血流計などを用いて測定する。上肢収縮期血圧は上腕動脈または橈骨動脈で、下肢収縮期血圧は足背動脈または後頸骨動脈で求め、下肢血圧の上肢血圧に対する比を算出する。

0.9未満を異常値とするが、ABPIの低下は早期より認められるため、無症状例の早期発見に有用である。閉塞性動脈硬化症に対するABPIの診断感度と特異度はともに90%を超えるとされているが、慢性透析症例などでは血管が高度に石灰化しているためABPIが低下しない（下肢血圧が高値となる）ので、その評価には注意を要する。

## 2. 血管超音波検査

血管超音波検査は末梢動脈疾患の早期診断にもっとも有用な検査の1つである。無侵襲なので繰り返し施行することが可能である。血管の断層像、血流速度、血流波形などから病変の有無や重症度を判断する。最近の機器では、カラードブラ法を用いることによって、きわめて良好に血流を描出可能であり、病変の検出率向上につながっている。本法の欠点は、その診断精度が術者の技量に大きく依存する点にある。術者の育成に加え、学会などによる検査法の標準化が急務といえる。

## 3. 近赤外線分光法

近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy: NIRS) は、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相対変化を測定することで虚血の有無を判定する検査法である。下肢の任意の部位における虚血判定が可能であること、トレッドミルによる歩行負荷時の虚血判定や、負荷後における虚血からの回復過程を経時的に観察可能なことなどが特徴である。たとえば、前述したABPIは閉塞性動脈硬化症に対して優れた診断感度と特異度を有する。しかしながら、安静時に下肢の血圧低下を呈さないような軽度狭窄病変例や、石灰化の高度な慢性透析例などでの診断には無効なことがある。NIRSは、歩行負荷などを加えることによって軽症例の診断に有用であり、また、マンシエットを必要としないため、高度石灰化例に対する診断にも有用である。

## □ 微小血管造影法の早期発見への応用

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、東海大学医学部などが協力して、病院設置型の微小血管造影装置を開発した。通常の血管造影装置は直径200 $\mu$ m程度の血管までしか描出できないが、本造影装置は高出力のX線源と高感度のハイビジョン撮像系との組み合わせにより50 $\mu$ m程度の微小血管までの描出を可能としている。

本装置は2004年に国立循環器病センターに移設され、血管新生療法の施行患者を対象にすでに臨床応用されている<sup>3)</sup>。また、糖尿病性微小循環障害の診断に対する臨床応用も始まった。本装置は近い将来、微小血管レベルにおける動脈硬化の新しい画像診断法として用いられる可能性を秘めている。微小血管レベルにおける動脈硬化の進行が、閉塞性動脈硬化症の早期診断においてどのような意味を持つのかは、今後の検討課題である。

## おわりに

閉塞性動脈硬化症はquality of lifeへの影響は大きいものの、生命予後に対する影響は小さい。その生命予後は、合併する動脈硬化性疾患によって規定されていると言ってよい。閉塞性動脈硬化症の早期発見によって、動脈硬化の危険因子コントロールを早期に行い、虚血性心疾患や脳血管疾患の予防へと結びつけることが肝要である。

## 文献

- 1) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral artery disease (PAD). TASC Working Group. J Vasc Surg 31: S1, 2000
- 2) Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al: Therapeutic angiogenesis: a single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. J Clin Invest 93: 662-670, 1994
- 3) 知久正明, ed: 微小血管の描出. メディカ出版, 大阪, 2005. 松尾 汎, ed: Vascular Lab 増刊 血管検査マニュアル

特集  
循環器疾患の  
画像診断  
up to date

モダリティの進歩と話題の検査法

# 微小血管造影 —新生血管描出への応用—

国立循環器病センター心臓血管内科医長

竹下 聡

Takeshita, Satoshi

日本大学医学部附属板橋病院循環器内科

知久 正明

Chiku, Masuaki

Microangiography-visualization of collateral development-

KEY WORDS

微小血管造影 / 血管新生

## はじめに

従来型の血管造影装置の解像度は200~300 $\mu$ mにしかすぎず、これを用いて血管新生療法後の新生血管を描出するのは困難である。なぜなら、血管新生療法により新生する血管は直径100 $\mu$ m以下の微小血管が主体であると考えられるからである<sup>1)・2)</sup>。放射光を用いた微小血管造影により、直径20~50 $\mu$ m前後の微小血管を描出可能であるが、放射光を発生させるには巨大な放射光施設が必要である。たとえば、播磨科学公園都市(兵庫県)にあるSPRing 8の周長は1,436mであり、放

射光を用いた微小血管造影装置を病院に設置することは現実問題として不可能なのである<sup>3)</sup>。

そこで、われわれは病院設置型微小血管造影装置を開発した。本稿では、この新しい造影法について概説する。

## 微小血管造影装置の概要

従来、血管新生療法後の微細な血管網の発達を評価するには、digital subtraction angiography (DSA) が用いられてきたが<sup>4)</sup>、その解像度は200 $\mu$ m程度とされており、100 $\mu$ m以下の微小血管を描出することは困難である。

血管新生療法後の微細な血管網の変

主な略語

DSA :  
digital subtraction angiography

CARDIAC PRACTICE  
VOL.17 NO.4

CARDIAC PRACTICE 63 (387)

従来の血管造影では直径100  $\mu\text{m}$ 以下の微小血管の描出は困難である。

化を描出するには、微小血管に含まれるわずかな造影剤を検出する必要がある。X線が高輝度で、平行かつ単色であること、また、検出系は高感度・高解像度であることが必須条件となる。血管造影によって描出される血管像とは、血管壁と造影剤との吸収係数の差が写真用フィルム面に投影されたものである。しかし、X線の一部は人体組織に吸収・減衰されるため、検出系前面における単位面積あたりのX線光子量が減少すると撮像像が劣化する。十分にコントラストのある画像を得るには高輝度のX線が必要となる。放射光施設のX線は一般撮影のX線発生装置の100倍以上の高輝度で、一部が被写体に吸収されても検出系には十分なフォトン数を残すことが可能である。しかしながら、このエネルギー量をもつX線を作ること一般施設では不可能である。そこでわれわれは、病院設置型微小血管造影装置のX線源として、大容量・大出力を有するCT用X線管を改変して用いることとした。

血管造影にはヨード含有造影剤が使用されるのが一般的であるが、ヨードは33.3 KeVのエネルギーレベルでK吸収端と呼ばれる質量吸収係数が不連続に上昇する性質がある。X線のエネルギーをヨードのK吸収端の直上のエネルギー付近に単色化すると、ヨードと周囲組織との質量吸収係数の差が最大となるので、コントラストの高い画像を得ることができる。実際には金属

フィルターを用いて疑似単色化することにより、33.3 KeV(ヨードのK吸収端)前後に10 KeVのバンド幅をもつ疑似単色X線を得ることが可能となる。

病院設置型微小血管造影装置の撮像系は高解像度・高感度の蛍光板(浜松ホトニクス製)と、超高感度・高精細撮像管であるアバランシェ型ハイビジョンカメラ(NHK製)により成り立っている。蛍光板の役割は、X線透亮像を可視光線に変換しグリーン光を発することにある。われわれが用いた蛍光板は蛍光体のみを堆積して作製してあるため、膜厚が薄く光の拡散が小さいという特徴を有する。これは一般の蛍光板に比べ、高解像度化が可能という利点につながる。また、不純物を含まない高密度と微細な柱状結晶構造は減光を大幅に削減し、高感度を保つことが可能となる<sup>5) 6)</sup>。撮像管の光伝導膜はアバランシェ効果により信号増倍を定常状態の600倍まで増倍可能であり、さらに、増倍に伴う雑音が付加されないという特徴も有している。

テストチャートを用いた解像度の検討では、既存の血管造影装置が250  $\mu\text{m}$ であったのに対し、微小血管造影装置では50  $\mu\text{m}$ と高解像度が実現できた。イヌの冠微小血管の描出に関する実験では、既存の血管造影装置を用いると血管端が不明瞭で、分岐に伴う血管径の減少を確認できなかったが、微小血管造影装置を用いると、心筋貫通枝の血管径が分岐のたびに減じていく様子

が詳細に観察可能であった。ウサギの下肢虚血モデルを用いた実験では、既存の血管造影装置では小血管の描出が不良であったのに対し、微小血管造影装置ではアデノシン投与後に100  $\mu\text{m}$ 以下の微小血管が拡張する様子が鮮明に観察可能であった(図1)。

微小血管造影装置の安全性に関しては、管電圧70kV、管電流500mAで20秒照射した場合、吸収線量は0.547Sv(62.7R)、散乱X線量は0.0225mSv(2.58mR)であり、通常の造影装置と同等の被曝安全性が期待された。

## 微小血管造影装置の臨床応用

当施設における微小血管造影装置の臨床応用は、血管新生療法の施行症例に限定しており、これまでに計4名に対し合計8回の微小血管造影を施行した。

微小血管造影装置により、100  $\mu\text{m}$ 以下の微小血管を鮮明に描出することが可能となり、通常のDSAと比較すると、少なくとも1~2分枝以上の末梢側血管が描出可能であった(図2)。1ヵ月~1年の間隔をお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。なお、1回の検査における吸収線量は24mGryと臨床上問題のない線量であった。

以上のように、微小血管造影装置は従来の血管造影と同等の安全性を有し

■ 病院設置型微小血管造影装置は直径50 $\mu$ mの微小血管の描出が可能である。

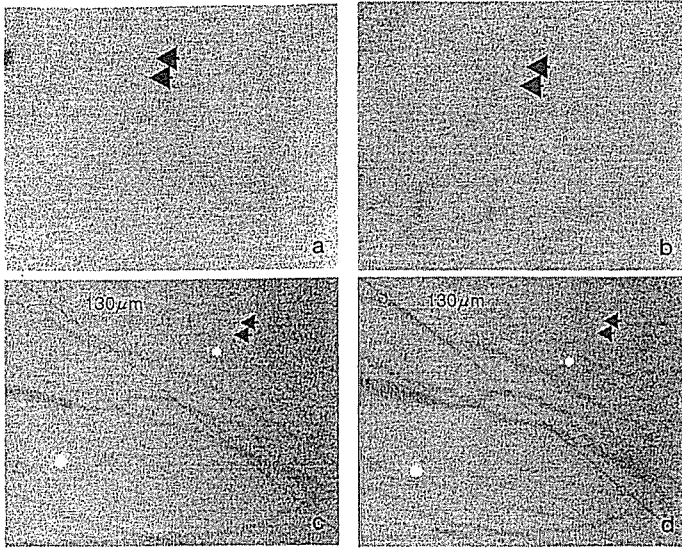


図1 従来の血管造影法と微小血管造影法による家兎の下肢側副血行路の比較

従来法では、アデノシン投与前(a)と投与後(b)のいずれでも側副路の描出は不可能である。しかし、微小血管造影法では側副路が明瞭に描出され、アデノシン投与後(d)では投与前(c)に比べ著明な拡張が認められる。

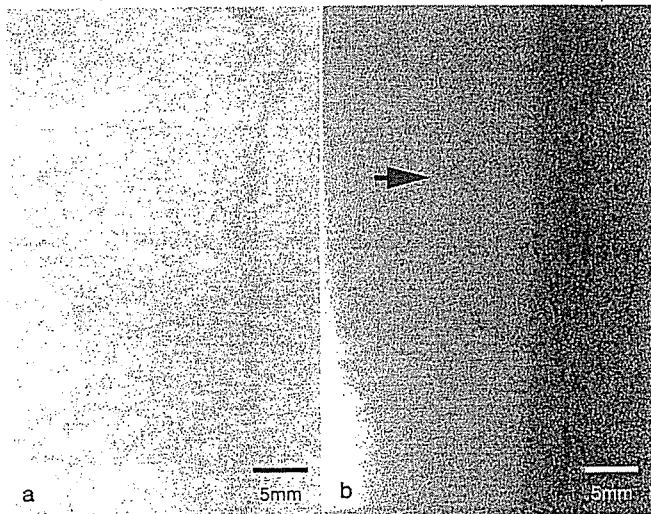


図2 バージャー病症例での微小血管造影

従来法によるDSAでは下肢血管はほとんど描出されないが(a)、微小血管造影法を用いると、そのような領域にも血管が存在することが確認可能である(b)。

ており、その血管描出能は通常装置に比し優れていることは明白である。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も良好で、血管新生療法前後における新生血管の評価に関しても、本装置を用いることにより、既存の装置では得られない微小血管レベルでの評価が可能と思われる。

### おわりに

病院設置型微小血管造影装置を用いることにより50 $\mu$ m前後の微小血管が観察可能であり、その安全性や再現性についても臨床問題にはなかった。末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法により、微小側副血管がどのように発達促進するのか、その解明には今後の症例の積み重ねが必要である。

### ●文献

- 1) Mori H, Hyodo K, Tobita K, et al : Visualization of penetrating transmural arteries *in situ* by monochromatic synchrotron radiation. *Circulation* 89 : 863-871, 1994
- 2) Takeshita S, Isshiki T, Mori H, et al : Use of synchrotron radiation microangiography to assess development of small collateral arteries in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation* 95 : 805-808, 1997
- 3) Takeshita S, Isshiki T, Ochiai M, et al : Endothelium-dependent relaxation of collateral microvessels

- after intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation* 98 : 1261-1263, 1998
- 4) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al, Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells ; a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360 : 427-435, 2002
- 5) Tanioka K : A highly sensitive camera tube using avalanche multiplication in an amorphous selenium photoconductive target. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1656 : 1-12, 1992
- 6) Kubota M, Kato T, Suzuki S, et al : Ultrahigh-sensitivity new super HARP camera. *IEEE Trans Broadcasting* 42 : 251-258, 1996
- 7) Umetani K, Ueki H, Takeda T, et al : High-spatial-resolution and real-time medical imaging using a high-sensitivity HARPICON camera. *J Synchrotron Radiat* 5 : 1130-1132, 1998
- 8) Tanioka K, et al : Ultra-high-sensitivity New Super-HARP Pickup Tube. *IEEE Workshop on CCD and Advanced Image Sensors*, 2001