

医療機器の素材としての有機-ナノ無機ハイブリッド材料

生体に接触もしくは埋め込む医療機器は、10年を超える開発期間を必要とするが、一医療機器の市場は数十~数百億円と創薬に比べ小規模である。上市・臨床というゴールに至るには、材料コンセプトがオリジナルかつゴールが明確である必要がある。ここでは有機-ナノ無機ハイブリッド材料から感染防止機器創出を目指した我々の取り組みを紹介する。

古 蘭 勉
岡 田 正 弘

1. はじめに

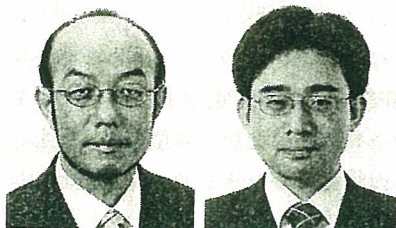
バイオマテリアル研究者が医療機器を設計する場合に、一般に二通りの方法がある。一つは自己がすでに保有しているオリジナル材料もしくは他の産業で使用されている材料から、臨床で求められている医療機器を設計する方法である。もう一つは臨床で要求されているものの実現を目指し、ゼロから材料コンセプトを発案し機器を設計する方法である。この二者の違いは、材料開発の出発点にある。近年、わが国のバイオマテリアル開発の趨勢をみると、後者が増えているようである。他の産業に供せられる材料と異なり、生体に接触もしくは埋め込む医療機器は、創薬には及ばないが10年を優に超える開発期間を必要とする。国による規制も多く、臨床に近づくにつれてそのハードルはさらに高くなる。しかしながら一創薬の市場が数千億円規模であることに對し、一医療機器では数十億円~数百億円と比較的小さい。そのため上市・臨床というゴールに至るには、材料コンセプトがオリジナルであり、かつゴールが明確であり、さらにあきらめることなく強い情熱で推進することが必要である。本稿で紹介する有機-ナノ無機ハイブリッド材料は上記の二つの方法のうち、後者すなわち特定の医療機器の創出を目指しゼロから発案された材料の範ちゅうに入る。

ハイドロキシアパタイト [$\text{HAp: Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] は骨や歯の成分であり、整形外科および歯科領域に用いられて

いるバイオマテリアルである¹⁾。セラミックス固有の「硬い・もろい」という問題から応用範囲の拡大が制限されていたが、近年、この問題点を克服する技術が報告されるようになってきた。たとえば、高分子マトリックスの中にHAp微粒子を充填する方法²⁾、HApとコラーゲンを自己組織的に複合化する方法³⁾、生体模倣反応により基材表面にアモルファスHApを結晶成長させる方法⁴⁾、迅速・簡便にアモルファスHAp層を基材表面に形成させる方法(交互浸漬法)⁵⁾などである。筆者らはセラミックス固有の性質を重視し、焼成したHApナノ粒子(結晶)を化学結合で基材表面にコートし、機械的特性は基材に依存し表面は溶解性が低いHApセラミック層からなる有機-ナノ無機ハイブリッド材料を創出した。そのキーテクノロジーは①HApナノ粒子の粒径、形態および分散性制御、および②化学結合によるナノ界面複合化である。当該材料のゴールは細菌感染を防止する医療機器の創出である。

2. HAp ナノ粒子の粒径、形態および分散性制御

高分子の機械的特性を損なうことなくその表面にHApナノ粒子をコートするためには、HApの形態を制御して良好に基材への結合を促す必要がある。このために要求されるHApナノ粒子の条件は、①高分子基材とより広い接着面積にて結合する面を有する板状あるいはロッド状の形態であること、②分散媒体に分散しやすいこと、である。



FURUZONO, Tsutomu (左)

国立循環器病センター 研究所先進医工学センター 生体工学部 (565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)・室長, 博士(工学). 1996年 鹿児島大学大学院工学研究科博士課程修了. 専門はバイオマテリアル, 人工臓器, 血液浄化療法.

OKADA, Masahiro (右)

同上・流動研究員, 博士(工学). 2004年 神戸大学大学院自然科学研究科修士課程後期課程修了. 専門は高分子化学, コロイド化学, バイオマテリアル.

An Organic-Nano Inorganic Hybrid Material as a Biomaterial for Medical Device

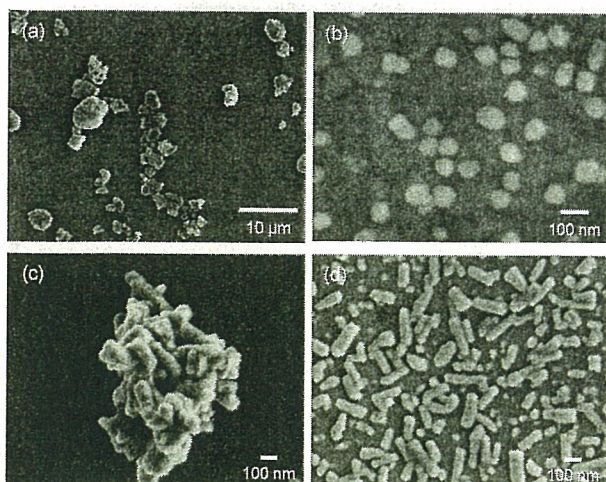


図1 球状 HAp (a, b) およびロッド状 HAp (c, d) を 800°C で 1 時間焼成した後の走査型電子顕微鏡写真
従来の焼成法 (a, c); マトリックス支援焼成法 (b, d)

筆者らは独自にマイクロエマルジョン法を改良することで、ロッド状の構造をもち、さらに、ナノスケールで粒子径を制御した HAp の合成法を提起している^{6), 7)}。この改良マイクロエマルジョン法は、油相中に形成させたノニオン性界面活性剤の逆ミセル中で HAp の核形成および成長を行うものであり、ノニオン性界面活性剤の曇点を利用して、反応温度を制御することで成長（粒子径）を制御することが可能となる。

ここで、マイクロエマルジョン法によって調製した HAp は、生体内での溶解性を低減させることを目的として、800°C で焼成して結晶性を高めた後に用いている。一般にセラミックスを焼成する場合、結晶化の進行と同時に粒子間の融着（焼結）によって多結晶体（二次粒子）が生成してしまうことが知られている^{8), 9)}。そこで、焼成時における HAp どうしの融着を防止するため、新規焼成法（マトリックス支援焼成法）を開発している^{10), 11)}。この焼成法は、融着防止剤（カルシウム/ポリアクリル酸複合体）中に HAp を内包することで HAp どうしの接触を防ぎ、さらに、焼成後に融着防止剤を除去することでナノサイズの HAp 単結晶体を取り出すものである。

改良マイクロエマルジョン法によって調製した球状およびロッド状 HAp を焼成した結晶の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真を図 1 に示した。従来の焼成法では結晶が融着したミクロンサイズの多結晶体がほとんどであったが、新規焼成法を行うことで個々の結晶がほぼ分離して観察された。赤外分光分析および X 線回折法の結果、新規焼成法を行った場合でも HAp 以外の結晶相の混入は認められず、単一の HAp 結晶相であることを確認している。

図 2 には、新規焼成法によって作製した HAp の透過型電子顕微鏡写真および電子線回折像を示した。個々の粒子は HAp の単結晶体であることがわかる。また、粒子成長を抑制した球状 HAp の表面には明確な結晶面は観察されていない。一方、ロッド状 HAp の長軸は HAp 格子の *c* 軸

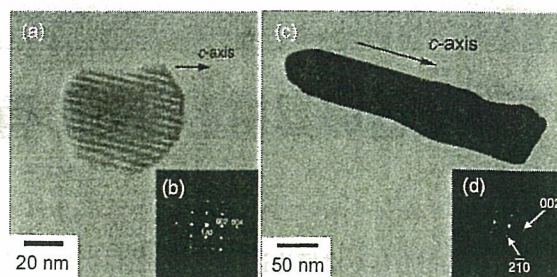


図2 球状 HAp (a, b) およびロッド状 HAp (c, d) を 800°C で 1 時間焼成した後の透過型電子顕微鏡写真 (a, c) と電子線回折像 (b, d)

方向であることがわかる。ここで、HAp の *a* 面はカルシウムイオンリッチであり、また *c* 面はリン酸イオンリッチであるとされており、HAp の形態を制御することで、粒子 1 個の電荷制御が可能であることを示している。

3. 有機-ナノ無機ハイブリッド材料

HAp ナノ粒子をほぼ単層で基材表面に結合させた有機-ナノ無機ハイブリッド材料を創出している。アルコキシシリル基およびイソシアネート基は HAp 結晶骨格の水酸基と共有結合で結合し、カルボキシル基は HAp 表面の Ca^{2+} とイオニックに相互作用する。筆者らはこれらの反応性基を有するポリマーを基材表面にグラフト重合し^{12)~14)}、このグラフト鎖を足場に HAp ナノ粒子をほぼ単層にてコートしている。ここではシルク繊維への HAp 複合化法について説明する。まず重合ガラス管に十分に精製したシルク繊維、ラジカル開始剤である ammonium peroxodisulfate (APS) および水を混合し、その中に非イオン性界面活性剤と γ -methacryloxypropyl trimethoxysilane (MPTS) モノマーを混合した溶液を添加する。脱気・封かん後、所定時間および温度にて反応させ、得られた反応物は直ちに脱水エタノールにて洗浄し、グラフトに関与しないホモポリマーを取り除く。脱水エタノール中に分散させた HAp ナノ粒子希薄溶液中にグラフト重合させた繊維を浸漬し、ナノ粒子を吸着させた後、100°C 程度の温度でカップリング反応させ複合繊維を調製する。表面に重層した弱い相互作用のナノ粒子は超音波処理により取り除く。図 3 に高分子基材としてシルク繊維を用いた場合の有機-ナノ無機ハイブリッド材料表面の走査型電子顕微鏡像を示す。ロッド状 HAp ナノ粒子はほぼ単層で基材上に結合している様子が観察できる。媒体となるアルコールの極性を制御することにより、高分子表面の HAp ナノ粒子の表面被覆率を制御することが可能である。

原子間力顕微鏡 (AFM) のコンタクトモードによって HAp ナノ粒子-基板間の結合強度を定量的に評価している。まず AFM のカンチレバーのたわみ変位を一定とし、加わる力を一定に保った状態でカンチレバーを走査した。この際、HAp ナノ粒子に加わる力が HAp ナノ粒子-基板

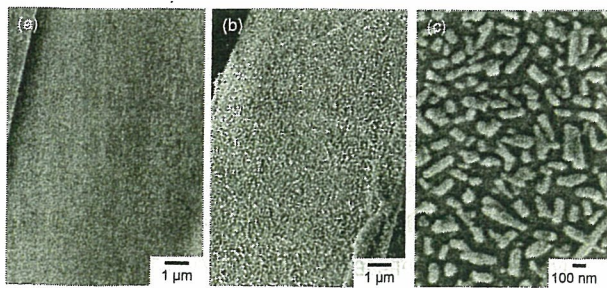


図3 未処理シルクフィブロイン繊維 (a) とロッド状 HAp/シルクフィブロイン複合体 (b, c) の走査型電子顕微鏡写真 (a, b) 低倍率写真; (c) 高倍率写真

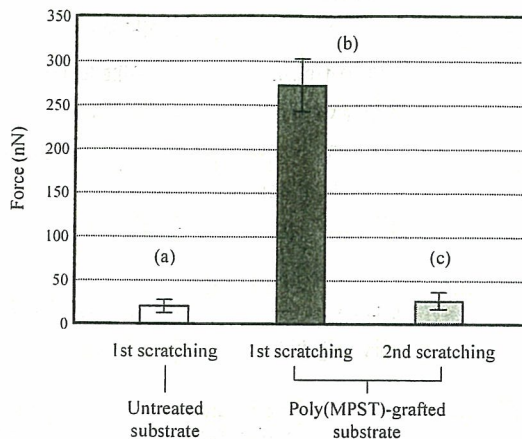


図4 AFM測定によって求めた未処理基板 (a) あるいはシランカップリング剤を側鎖にもつグラフト鎖を導入した基板 (b) に結合させた HAp ナノ結晶の結合強度. (c) は一度移動した粒子を再度測定した結果を示す.

間の結合力より小さい場合には HAp ナノ粒子は移動しないが、結合力よりも大きい場合に移動する。HAp ナノ粒子が移動するまでカンチレバーのたわみ変位を段階的に大きくしながら走査し、移動したときのたわみ変位から HAp ナノ粒子-基板間の結合強度を算出した。

結合強度の測定用の基板としては、表面にアルコキシシリル基をもつ高分子をグラフト化したステンレス (SUS316L) を用いた。日本ビーコ (株) 製 DI3100AFM およびカンチレバーとして MikroMasch 社製 CSC 37/ALBS/15 (たわみバネ定数 k , 0.3 N/m) を用い、室温、大気圧下で測定した結果を図 4 に示した。未処理の場合と比較して、HAp ナノ粒子を吸着させた状態でシランカップリング処理を行うことで結合強度が約 13 倍に上昇した。また、移動後の HAp ナノ粒子を再度移動させた場合、結合強度が大幅に減少していることから、HAp ナノ粒子を移動させることで化学結合が切断されたことが確認できる。また、グラフト鎖長によって結合強度が向上することを示唆する結果を得ており、グラフト鎖長および密度を制御して基板-HAp 間の表面ラフネスの不一致を相補できる高分子効果の精密設計を進めるなど、界面複合化反応に関する基礎概念の構築も行っている。

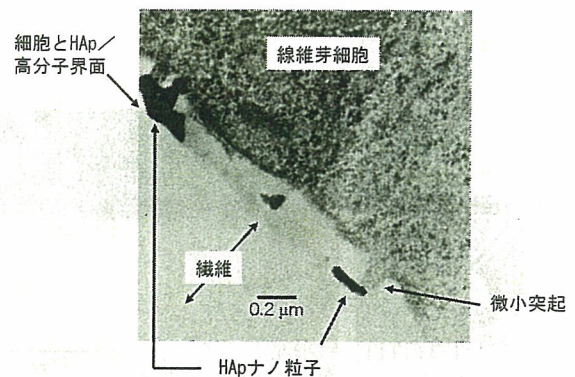


図5 線維芽細胞が接着したハイブリッド材料の断面像 (TEM, 24 時間培養) 黒く染色された箇所が線維芽細胞で、白く抜けた箇所が高分子基材の断面。線維芽細胞から微小突起が、繊維上に結合した HAp ナノ粒子上に選択的に延伸している。

4. ハイブリッド材料の細胞接着性

高分子もしくは金属基材表面に HAp ナノ粒子を化学結合させることで、細胞接着性を向上させることができる。現段階では、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、骨髄単核球細胞が接着性試験に試されている。細胞種による特異性はないように思われるが、ナノ粒子の粒径、被覆率など十分な検討が必要である。有機-ナノ無機ハイブリッド材料上に接着した線維芽細胞 (L929 細胞) をマイクロームで切断し、透過型電子顕微鏡にて観察すると、接着初期において細胞から微小突起が HAp ナノ粒子に対して選択的に延伸していることがわかる (図 5)。基材表面に結合したロッド状 HAp ナノ粒子の場合、カルシウムリッチな a 面が表面に露出している可能性が高いことから、細胞膜表面が陰性荷電している細胞が接着しやすいことが推察される。さらに血清中の細胞接着性タンパク質 (フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニンなど) や線維芽細胞から産生されるコラーゲンが HAp に吸着しやすいこと¹⁵⁾、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) が炭酸含有 HAp に強く吸着しやすいこと¹⁶⁾ などが知られている。筆者らの独自技術で c 軸方向への粒径および結晶面を制御した HAp ナノ粒子を表面に単層結合させた基材を用いて、接着性タンパク質の吸着挙動やコンホメーションを詳細に明らかにする必要がある。

5. デバイス加工と経皮的動物埋植実験による評価

皮膚組織と密着し細菌感染を防ぐデバイスは、最適化された形状に成形加工することにより創製される。まずシルク繊維を約 100 μm 長に裁断し、その繊維に HAp ナノ粒子を共有結合で単層結合させる。この HAp コーティング繊維をあらかじめ中心静脈カテーテル用に設計したシリコーン製端子の表面に植毛 (フロック加工) することにより、セラミック経皮端子が製造される (図 6)。この端子は

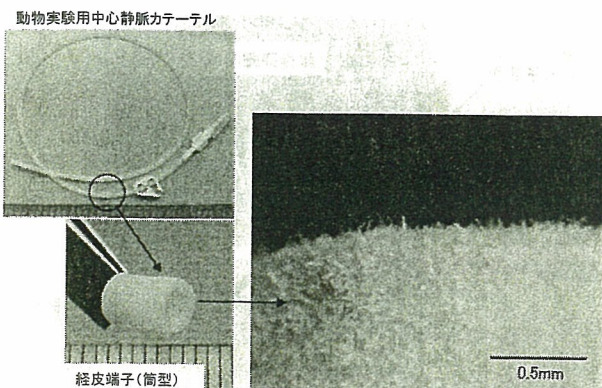


図6 フロック加工された経皮端子の外観
HAp コート繊維 (約 100 μm 長) が三次元的にシリ
コン製端子上に植毛されている。



図7 ウサギ背部に経皮的に埋植された該経皮端子付きカ
テーター (17 カ月目) と周辺像。端子は皮下にある。

白色状でセラミックスでありながら柔軟性を有している。動物実験による軟組織密着性および感染防止の効能は、当該経皮デバイスを装着したカテーターをウサギ背部に埋植し、病理学的評価、血液学的評価、外観 (炎症、膿瘍の有無)、長期埋植を行うことで総合評価している。図7にウサギ背部に埋植した17カ月目の外観写真を示す。現在、もっとも長期の試験例は25カ月にも及び、皮膚組織はデバイスと密着し、外観上、大きな炎症や膿瘍などはとくに認められていない。

6. ま と め

感染防止を実現する医療機器 (中心静脈用カテーター) の開発を目指して、ソフトナノセラミック・プロセッシングにより有機-ナノ無機ハイブリッド材料を創出し、材料評価、デバイス加工、医療機器としての効能評価を行ってきた。

中心静脈用カテーターのわが国における感染率は約10%であり、カテーター感染が直接、死亡原因となるのは

2.3 万人/年と推定されている [肺炎と不慮の事故による死亡原因の中間 (死亡統計の第5位) に位置]¹⁷⁾。この数値から細菌感染は非常に重大な問題であることがわかるが、現実に臨床試験 (治験) で10%という値を統計学的に有為に低減させることの実証は非常に困難である。これまで多くの方法論により皮膚貫通部の密着性を効能として、細菌侵入を防ぐデバイスが開発されてきた。海外では抗菌剤コートカテーターが推奨されるが、わが国では過敏症により死亡例が発生したことにより販売中止となったこともあり、有効なカテーター感染を防止する機器は現存しない。前述したように当該医療機器に関するわが国の市場規模が大きくないこともあり、エンジニア側からの開発も医師側からの開発も、感染評価が不確定であるため効能を償還価格に反映させる可能性を見いだせず、よって開発に多くの予算と時間をかけることができない。ではどうすれば良いか。機器開発を推進すると同時に臨床におけるカテーター感染評価法 (1,000 カテーター日) と整合性のある前臨床感染評価法を発案・提唱し基準化することである。バイオマテリアルの成功はゼロからゴールまで国による規制を考慮しつつ絶え間ない挑戦が必要だ。

謝 辞 AFM測定にご協力いただいた大阪大学産業科学研究所・田中秀和助教授、柳澤吉彦氏に感謝申し上げます。本総説は (独) 科学技術振興機構研究成果活用プラザ大阪育成研究および厚生労働科学研究費の成果の一部をまとめたものである。

文 献

- 1) H. Aoki, *et al.*: *Med. Progr. Technol.*, **12**, 213 (1987)
- 2) M. Wang, *et al.*: *Biomaterials*, **19**, 2357 (1998)
- 3) M. Kikuchi, *et al.*: *Biomaterials*, **22**, 1705 (2001)
- 4) M. Tanahashi, *et al.*: *J. Am. Ceram. Soc.*, **77**, 2805 (1994)
- 5) T. Taguchi, *et al.*: *Chem. Lett.*, 711 (1998)
- 6) T. Furuzono, *et al.*: *J. Mater. Sci. Lett.*, **20**, 111 (2001)
- 7) K. Sonoda, *et al.*: *Solid State Ionics*, **151**, 321 (2002)
- 8) J. E. Barralet, *et al.*: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **11**, 719 (2000)
- 9) D. Bernache-Assollant, *et al.*: *J. Eur. Ceram. Soc.*, **23**, 229 (2003)
- 10) M. Okada, T. Furuzono: *J. Mater. Sci.*, **41**, 6134 (2006)
- 11) M. Okada, T. Furuzono: *J. Nanoparticle Res.*, in press (published online at 22 July 2006)
- 12) A. Korematsu, *et al.*: *J. Mater. Sci.*, **39**, 3221 (2004)
- 13) A. Korematsu *et al.*: *J. Mater. Sci.*, **16**, 67 (2005)
- 14) T. Furuzono *et al.*: *J. Artif. Organs*, **7**, 137 (2004)
- 15) K. L. Kilpadi, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **57**, 258 (2001)
- 16) V. Midy, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **41**, 405 (1998)
- 17) 武澤 純, 井上善文: “エビデンスに基づいた感染制御”, 小林寛伊, 吉倉 廣, 荒川宜親編, メヂカルフレンド社, 2002, p. 28

別刷

Angiology Frontier

Vol.5 No.2
2006. 6

メヂカルレビュー社

1. 腸骨動脈領域閉塞性疾患 血管内治療

Vascular intervention (iliac arterial steno-occlusive disease)

田中良一 Ryoichi Tanaka

国立循環器病センター放射線診療部
(現 岩手医科大学放射線科)

Summary

腸骨動脈における血管内治療はその低侵襲性と安定した治療成績により、適応が広がりつつある。また、種々のデバイスが開発され、使用可能となっていることも追い風となっている。同時に、重症病変に対する治療も多く行われるようになっており、合併症もわずかながら増加傾向にある。適応を重視し、手技に習熟すること、また、さまざまなデバイスの特徴を知り、治療にあたるのが重要である。さらに、領域ごとに異なる解剖や血行動態および病態を理解し、治療にあたるのが肝要である。

血管内治療は有用な治療方法であるが、対象の状態にあわせて外科的の血行再建や内科的治療と正しく組み合わせる事が最も重要である。

Key words

- 腸骨動脈
- 血管内治療
- スtent
- 合併症

はじめに

下肢閉塞性動脈疾患の血管内治療は低侵襲的治療として広く行われるようになってきているが、領域によってはいまだ安定した治療成績が出ていないのも現状である。そのなかで腸骨動脈領域では、バルーンによる血管拡張術(バルーンPTA)の時代から治療効果に対する研究がなされ、金属stentの登場により、安定した遠隔期治療成績を出せるようになってきている数少ない領域の1つである。また、本邦において血管系自己拡張型stentの適応症となっている唯一の領域でもある。

ここでは、腸骨動脈における閉塞性動脈疾患に対する血管内治療について、その特徴と変遷および問題点と今後の展望について自験例を交えながら記す。

1 腸骨動脈の特徴

腸骨動脈は下肢動脈のなかでも最も中枢に位置し、大動脈より連続している。下肢は体幹部に続き容積の大きい部位であり、その中枢に位置する腸骨動脈を流れる血液量も多い。したがって、腸骨動脈レベルでの

狭窄もしくは閉塞性病変は同側の下肢全体に影響を及ぼすことになる。

解剖学的には腸骨動脈は血管の蛇行が顕著に現れる部位である。拍動や下肢運動に伴う血管の変形が起こる部位でもあるが、この動きは比較的単純である。

また、腸骨動脈は下部腰椎レベルで分岐し、後腹膜で仙骨および腸骨の近傍を走行するため、これらの部位に外科的にアプローチするためには、それなりの侵襲が加わることになる。

2 腸骨動脈領域の側副路

腸骨動脈領域では側副路となる経路は比較的多い。たとえば腰動脈から病変側内腸骨動脈や深腸骨回旋動脈、対側内腸骨動脈から病変側内腸骨動脈、内胸動脈から下腹壁動脈を介して総大腿動脈などは重要な側副路であり、閉鎖動脈を介した総大腿動脈と内腸骨動脈の末梢吻合や両側外恥骨動脈の吻合もしばしばみられる。腸骨動脈病変の治療において総腸骨動脈から外腸骨動脈への連続病変の場合、内腸骨動脈入口部の処理は議論があるところである。一般に多くの症例で内腸骨動脈にすでに狭窄や閉塞性病変が及んでいることも多く、また、豊富な側副路により保護されているため、万一入口部閉塞が起こっても重篤な合併症に結びつくことはほとんどないが、男性の場合はvascular impotenceが生じる可能性があることには留意が必要である。

豊富な側副路による代償により、腸骨動脈の部分的な病変の重症度と症状とは必ずしも相関しないことがある。ただし、これらの側副路だけでは負荷がかかった状態で十分な血流を確保することが難しく、側副路の発達だけで血行再建を必ずしも回避できるわけではない。また、側副路にも動脈硬化による閉塞性病変が生じることも多く、一般に閉塞性動脈疾患を有する症例での腸骨動脈領域では血流路は複雑である。とはいえ、側副路は治療のバックアップとなることも多く、側副路を温存するように治療することも重要である。また、血管造影で側副路の描出が消失することが治療成功の指標になることもある。

3 腸骨動脈閉塞性病変に対する血管内治療の変遷と現状

閉塞性動脈疾患に対する血管内治療の基本はバルーンPTAであり、腸骨動脈においてもバルーンPTAによる治療が行われてきた。バルーンPTAが主流の時代は限局性狭窄が主たる治療対象であったが、金属ステント¹⁾の登場によりびまん性病変への対応も可能となってきた。また、バルーン拡張型ステントでは柔軟性に乏しく、対応できる病変が限定されていたが、柔軟性に富む自己拡張型ステントが登場したことにより屈曲部病変への対応が可能となり、適応の範囲も広がってきた²⁾。金属ステントの登場により遠隔期成績が安定してきたことも、血管内治療の普及に拍車をかけたが、2000年のTransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)⁴⁾に記されているように、腸骨動脈においても血管内治療の積極的適応とされる病変は比較的単純なものに限られていた。しかし、閉塞性病変における比較的安定した治療成績が報告されるようになり^{5),6)}、腸骨動脈領域における血管内治療の役割は広がりつつある。特にTASC type C, Dに分類されるような比較的長区域の閉塞性病変であっても、十分に手技に習熟すれば95%以上の成功率で治療を行うことが可能である(図1)。また、これらの病変を含む遠隔期治療成績も5年前後のprimary patencyで75~85%、secondary patencyでは80~90%と良好である。

4 金属ステントの使い分け

金属ステントの長期成績は腸骨動脈では良好であり、特に自己拡張型ステントの果たす役割は大きい。ステントの構造やデリバリーシステムの構造によりさまざまな特徴があり、留置時に注意すべきことや遠隔期に注意すべきこともおのずと異なってくる。Wallstentは本邦では腸骨動脈において最初に自己拡張型ステントとして認可を受けたものであり、なじみも深いステントであるが、留置時に短縮する構造であり、他の自己拡張型ステントとはかなり特徴が異なる。ステントの短縮はステントの拡張とともに起こるため、留置後も後拡張を行うとともに短縮する。したがって、

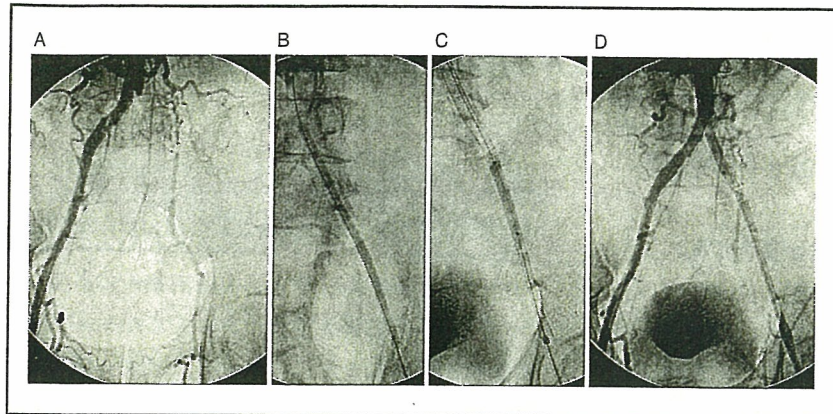


図 1

TASC type D長区域病変に対する血管内治療
 A：治療前の血管造影。左総腸骨動脈から外腸骨動脈遠位までの長区域閉塞病変を認める。
 B：前拡張。10cm長のlong balloonを使用している。
 C：ステント挿入後、後拡張。
 D：治療後の血管造影。良好に開存している。
 (田中良一：腸骨動脈におけるインターベンション。Vascular Lab 2(4)：62-67, 2005より引用)

短縮率の予想をきちんと行っておかないと、最終的にステントの長さが足りない、もしくは長すぎるといった事態に陥ることもありうる。留置時に十分に短縮させておけば後拡張時に不要な短縮が起こることを防止でき、プッシュインテクニックはWallstent留置において重要なテクニックである。留置時の途中までであれば再収納が可能であるという特徴を同時に生かせば、Wallstentでもかなり厳密なステント留置が可能である。一方で、他のナイチノールステントでは短縮はほとんど起こらないため、ステント留置時の厳密な位置決めが比較的容易にできるものの、Wallstentとは異なり再収納はできないため、ステント留置は一発勝負である。また、ステント種によっては、ステントメッシュが大きく開いているため、間から内腔へプラークが突出することもある。特に閉塞性病変では非常に柔らかいプラークが含まれるため、できるだけメッシュが細かなステントを使用すべきであろう。

5 Kissing stentとsubintimal recanalization

Kissing stentは総腸骨動脈近位部病変に対する治療でしばしば使われる手段であるが、遠隔期の安定した成績も報告されており⁹⁾、大動脈に連続するような病変に対する治療法として重要である。

Subintimal recanalizationは大腿動脈や下腿動脈において意図的に内膜下を通して血流腔を確保する手技として考案されたものである。腸骨動脈における

subintimal recanalizationという報告もあるが¹⁰⁾、これは本質的に大腿動脈や下腿動脈におけるsubintimal recanalizationとは異なる。腸骨動脈においては閉塞部を再開通させる場合、結果的に途中でガイドワイヤーが内膜下を通ることがあるが、原則として真腔を通過させることが必要である。多くの場合、ガイドワイヤーは部分的に内膜下に存在するため、前拡張により病変部内膜が裂開し、ガイドワイヤーは真腔に戻る。したがって、問題になることは少ないが、内膜下の脆弱な腔にステントを留置するとステントエッジなどで損傷した場合、血管穿孔を起こすことになる(図2)。大腿動脈などで行うsubintimal recanalizationは閉塞の全長にわたって内膜下を通すテクニックであり、もともとステントを使用しないで再開通を得るために考案された方法である。したがって、バルーン拡張で内膜を扁位させ内膜そのものが裂開しないため、確保された血流腔の壁は薄く脆弱である。腸骨動脈では出血時には後腹膜腔に広く出血するため、止血が困難であり、このリスクを考慮すると同様の手技を腸骨動脈においては行うべきではないと考える。

6 血管内治療の合併症

閉塞病変に対する血管内治療が増加してきたことにより、若干ではあるが合併症の頻度も高くなっている。穿刺部関連の合併症などは従来同様であるが、比較的大きな遠位塞栓(図3)や血管穿孔が起こりうる。全合併症を含めても2~3%以内であるものの、重篤な合

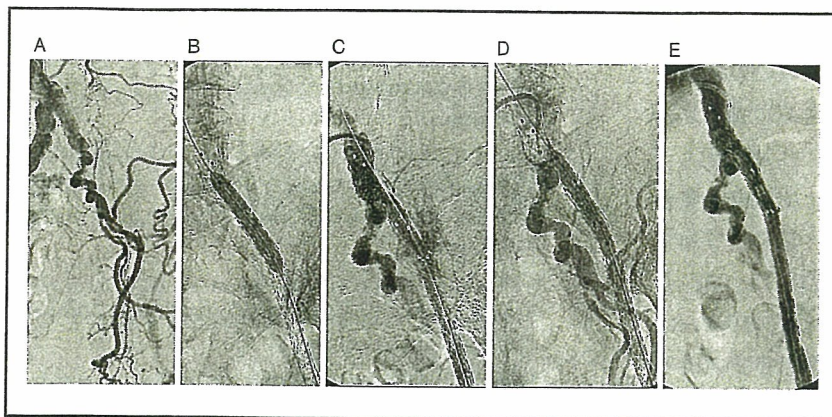


図 2

血管穿孔

A：治療前。
 B：ステント留置後の後拡張。通常にはない強い痛みの訴えがあった。
 C：血管造影にて血管外漏出を確認。
 D：直ちにバルーンによる低圧拡張で血流を遮断し、ヘパリンを中和して止血を行った。
 E：30分後の造影にて血管外漏出は消失。
 (田中良一：腸骨動脈におけるインターベンション。Vascular Lab 2(4)：62-67, 2005より引用)

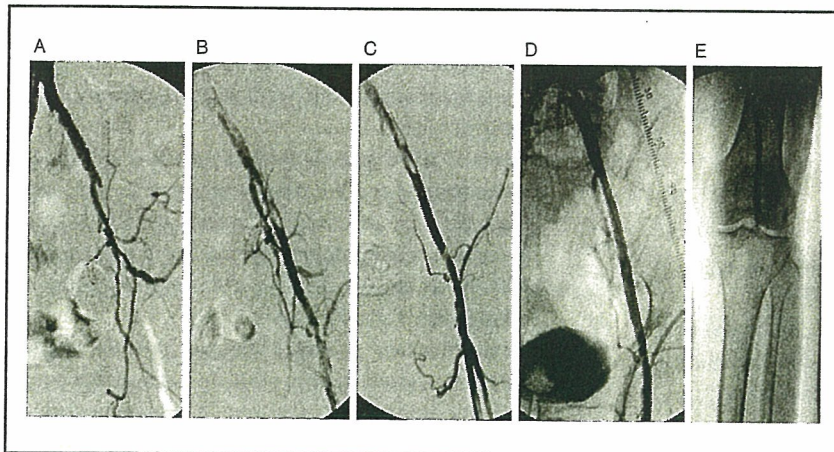


図 3

遠位塞栓

A：治療前。
 B：再開通後。前拡張にて外腸骨動脈にあったプラークが総大腿動脈に移動していることがわかる。
 C：血栓溶解術後。血栓の関与も考えられたため血栓溶解術を施行し、総大腿動脈は開存。
 D：ステント後。ステント挿入により外腸骨動脈の残存狭窄を解除した。
 E：左膝窩動脈部造影。残存したプラークが遠位塞栓を起こしている。引き続き外科的血栓除去術を施行した。
 (田中良一：腸骨動脈におけるインターベンション。Vascular Lab 2(4)：62-67, 2005より引用)

併症には注意を要する。遠位塞栓に関しては閉塞部通過の際のガイドワイヤーに伝わる抵抗でプラークの性状を判断し、柔らかいものであれば前拡張などで過拡張することなく、メッシュが細かなステントで押し込め込むことで、ある程度回避可能である。場合によっては血栓吸引カテーテルなどにより柔らかい成分を吸引してしまうことも有効である。

血管穿孔に関しては慎重な手技を行うことが重要だが、特に前項に挙げたような意図的なsubintimal recanalizationを避けることが重要である。そのためには、血管の閉塞端を慎重に同定し、カテーテルとガイドワイヤーの先端形状をうまく利用して誘導することが重要であり、ガイドワイヤーが確実に通過するまでは無理なカテーテル操作を行わないことが重要である。なぜなら、ガイドワイヤーのみの穿孔であれば孔

が小さく、ほとんどが閉塞部内からの穿孔になるため、ガイドワイヤーを抜くだけで問題ない場合も多くあるからである。無理にカテーテルを先行させると血管の穿孔部近くまで血流腔が伸び、出血のコントロールが効かなくなると考えられ、生命にかかわる重篤な事態に結びつきうる。

7 血管内治療の適応と限界

下肢閉塞性動脈疾患に対する血管内治療は生命予後を改善しない¹⁴⁾。重症虚血肢の場合を除き、血管内治療の目的は症状の改善が主たるものであり、QOLの改善に対して作用するものである。したがって、病変の状態にかかわらず、症状がなければ原則として適応とはならない。また、外科的血行再建も含め、内科的治

療など総合的診療を行うことが重要である。閉塞性動脈疾患を有する症例は他の心血管系合併症を有することも多く、場合によっては合併症の治療を優先させる必要がある。また、下肢閉塞性動脈疾患の治療を優先する場合においても、合併症に対する治療の妨げになるような血管内治療は厳に慎むべきである。特に総大腿動脈は種々の治療のアクセスルートとして重要であり、可能な限り温存すべきである。また、大動脈を含む病変も慎重に適応を考えるべきであり、かなり多量のプラークが付着することもあるため、手技にも注意を要する。また、大動脈の閉塞を伴う症例においては、現時点では血管内治療は禁忌と考えるべきであろう。カバードステントや多量の塞栓子にも対応できるようなエンボリックプロテクションデバイスが出てくれば適応が広がる可能性もあるが、末梢の塞栓だけではなく腸や腎臓への塞栓性合併症が起こるリスクも高いからである。低侵襲な治療であるためには合併症を起こさないことが重要であり、また、合併症が発生した場合にも重篤な事態を回避するための、次善の策を用意しておくことが必要である。

文 献

- 1) Palmaz JC : Balloon-expandable intravascular stent. *AJR Am J Roentgenol* **150**(6) : 1263-1269, 1988
- 2) Raza Z, Shaw JW, Stonebridge PA, et al : Management of iliac occlusions with a new self-expanding endovascular stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **15**(5) : 439-443, 1998
- 3) Rousseau H, Puel J, Joffre F, et al : Self-expanding endovascular prosthesis ; an experimental study. *Radiology* **164**(3) : 709-714, 1987
- 4) Dormandy JA, Rutherford RB : Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* **31**(1 Pt 2) : S1-S296, 2000
- 5) Murphy TP, Ariaratnam NS, Carney WI Jr, et al : Aortoiliac insufficiency ; long-term experience with stent placement for treatment. *Radiology* **231**(1) : 243-249, 2004
- 6) Carnevale FC, De Blas M, Merino S, et al : Percutaneous endovascular treatment of chronic iliac artery occlusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* **27**(5) : 447-452, 2004
- 7) Uher P, Nyman U, Lindh M, et al : Long-term results of stenting for chronic iliac artery occlusion. *J Endovasc Ther* **9**(1) : 67-75, 2002
- 8) Haulon S, Mounier-Vehier C, Gaxotte V, et al : Percutaneous reconstruction of the aortoiliac bifurcation with the "kissing stents" technique ; long-term follow-up in 106 patients. *J Endovasc Ther* **9**(3) : 363-368, 2002
- 9) Mouanoutoua M, Maddikunta R, Allaqaband S, et al : Endovascular intervention of aortoiliac occlusive disease in high-risk patients using the kissing stents technique ; long-term results. *Catheter Cardiovasc Interv* **60**(3) : 320-326, 2003
- 10) Thava VR, Stead RE, Smith RP : Subintimal recanalisation and stenting of a common iliac artery occlusion by a left axillary and an ipsilateral femoral retrograde approach using modified gooseneck grab aided by balloon dilatation of "dissection port". *Clin Radiol* **59**(6) : 527-530, 2004
- 11) Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, et al : Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease ; The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* **232**(2) : 491-498, 2004

CARDIAC PRACTICE

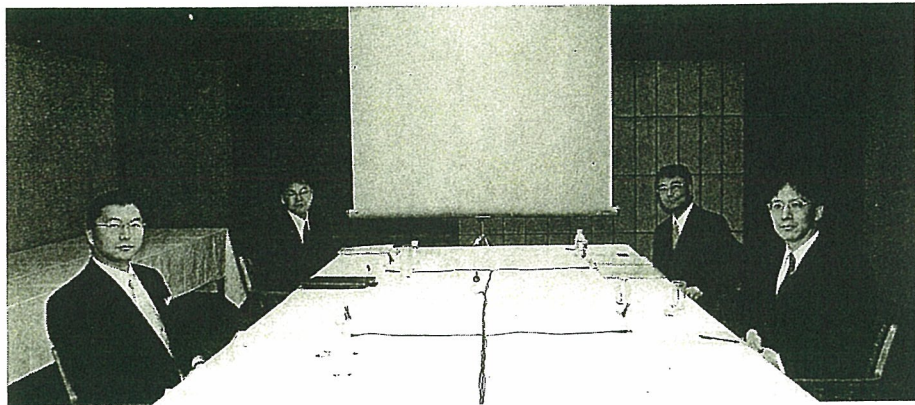
別刷

(株)メディカルレビュー社

特集 ■ 循環器疾患の画像診断 up to date

座談会

10年後の循環器イメージング



(発言順、敬称略)

司会 / 内藤 博昭 国立循環器病センター放射線診療部部长

出席者 / 角辻 暁 野崎徳洲会病院 心臓センター センター長
名古屋徳洲会総合病院 ハートセンター センター長
多田村 栄二 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線診断科
田中 良一 岩手医科大学 放射線医学講座

はじめに

内藤(司会) お忙しいところをお集まりいただきありがとうございます。今回の特集企画は、「循環器疾患の画像診断 up to date」というタイトルで、現在問題になっていることやトピックス、あるいは、将来の心臓病学の流れに対応した話題を選んでおります。

そこで、この座談会ではさらにその先を考えたいと思います。10年後の循環器画像診断はどう

なっているのかについて、3人の気鋭の先生方にお集まりいただき、お話しいただくことにいたしました。

ディスカッションのテーマに取り上げる疾患は、①現在、最大のターゲットの虚血性心疾患、②最近の非常に重要なテーマである動脈硬化症、③将来の心臓病診療のターゲットとして注目される心不全と、不整脈です。これらの4つの病態とその治療法に関する10年後の画像診断について予想と希望を語っていただきたいと思います。

虚血性心疾患と 動脈硬化症

1. 虚血性心疾患の画像診断と 治療の方向

内藤 虚血性心疾患の場合、画像診断に求められる情報としては心筋虚血の診断、心筋梗塞の診断、それと冠動脈のイメージング、この3つが重要であると思います。

まず cardiologist の立場から、角辻先生、いかがでしょうか。

角辻 心筋梗塞をいかに予防するかということが一番のターゲットになっているのではないのでしょうか。CTで冠動脈狭窄を見つけ、さらに、フラットパネルCTで plaque を見つけ予防的に治療していくという形になり、結果、虚血性心疾患がなくなっていくのが10年後ではないかと思えます。

内藤 多田村先生、いかがですか。

多田村 私はまず、画像診断に本当に求められているのは何かについて考えました。たとえば、冠動脈狭窄を見つけるのは1つの大事なテーマですし、plaqueを見つけるのも重要なことです。しかし、常に治療に対応した診断が求められている中で、どういう治療法を選択するのが重要になります。日本はインターベンションがすごく盛んな国で、諸外国と比べても保険制度上インターベンション治療が過度に優遇されています。しかし、そうなるに診断とは狭窄部分を見つけることしか求められていないような風潮にあります。

vulnerable plaqueも同様に、「内科治療すべきだ」、「これはすぐにインターベンションした方がいいだろう」など、リスクを層別化するような発



内藤 博昭氏
Naito, Hiroaki

想が循環器内科の先生方には意外と少ないのではないのでしょうか。「狭窄部分を広げる」という発想の治療法を続けていると、どのようなイメージングに関しても狭窄部分を見つけられるかどうかのみに偏ってしまいます。ですから、循環器内科の先生がどのような態度で治療を進めていくかということが重要なのではないかと考えています。

インターベンションはすごく貴重で大事な面もありますが、一度そのために入院すると、200～300万円もかかる医療なのに、日本ではそれに対して明

確な適応基準がないのが問題だと思います。医師の裁量に任せられているわけですが、金儲けのために過度に施行される懸念もあり、それでいいのかな、と考えています。

内藤 ありがとうございます。インターベンションに関する将来展望について、田中先生はどのようにお考えですか。

田中 今、多田村先生からいきなりかなり難しいテーマのお話が出てきたのですが、私自身は虚血性心疾患の進む方向性はいくつかあると思っています。特に画像診断に対しては、急性期に対応するのか、慢性期に対応するのか、予防医学に対応していくのか、それとも治療を前提としてその診断に使っていくのかなど、いろんな考え方があると思っていますので、これからそれぞれについての使い分けがおのずと出てくるだろうと思っています。

やはり、心臓と動脈硬化、大血管病変となるとそれぞれの方策が違いますので、個々の疾患に応じた機器の特性や、使い分けが求められるように

なってきます。今後は機器の開発と同様、それを使う人間側のソフト面での向上が要求されてくるだろうと思います。それが10年後にどの程度のレベルまで達しているのが流れを決める1つの大きな要素ではないかと考えています。

心臓に関してはいろいろな考え方がありますが、カテーテルなどに至る前に非侵襲的に診断をし、そこで患者さんの治療方針を決定していくという意味において、CTやMRIの果たす役割は非常に大きくなってくると思います。

ただ一方で、カテーテルと比べるとどうしても精度が追いつかない部分があります。ボーダーラインではないかと判断され、治療スタンバイでカテーテルを行った際、本来治療の必要性がない場合も、「せっかくカテーテルを行ったのだから治療までしてしまおう」と over indication になる潜在的な問題があるかと思っています。それらさまざまなことを総合しながら、適応を考えていくことが求められてくるのではないかと考えています。

また、動脈硬化全般となると、先ほど言ったように疾患ごとに特徴があり、特に大動脈になると、狭窄性病変もあれば拡張性病変もありますので、それぞれの変化をどういうふうに捉えていくのが重要になってきます。大動脈瘤などでは、絶対的な大きさも必要ですが、拡大のスピードに応じて治療時期が決まってくるので、画像診断に求められてくるのが違ってきます。

また、外科手術の治療成績に対して、経カテーテル的大血管治療が発達してくればおのずと適応が変わってくるので、その時点で診断の方向性も



角辻 暁氏
Sumitsuji, Satoru

変わってくると思います。

内藤 いずれにしても動脈の狭窄性病変の治療は狭窄を解除するという方向で動くことは間違いのないですね。治療戦略がどのように変わっていくのかの予測に関して、角辻先生はどのようにお考えですか。

角辻 最終的には、患者さんのためにすることの意義ですかね。適用に関してもコスト面とのバランスなどさまざまな問題点はあると思いますが、今の日本の方向と欧米の方向とどちらが正しいかというところ、結果的には日本の方向にどんどん流れてくるのではないかと思います。

それは、たとえ200～300万円かかっても、カテーテル治療は、他の外科治療に比べると低侵襲的であることが大きく、ステントを使用した治療により狭窄部分を広げるという流れは、冠動脈ではしばらくの間ずっと続くだろうと思います。今現在、バイパスの症例が薬剤ステントによってインターベンションに流れてきています。この流れはしばらくの間止まらないと思いますので、「それをいかにうまく行うか」というところにイメージングが求められてくると思います。

普通の狭窄病変に対する治療としては、狭窄病変の発見が重要になるのではないのでしょうか。より詳しく予期、予想を含めた発見ができれば、その病変がそのままずっと安定していくのか、あるいは悪くなっていく可能性が高いのかがわかれば、中等度の病変でも治療する適用が出てくるだろうと思います。逆に、中～高度の狭窄病変や、虚血性心疾患の場合もそうですが、症状がなければ治療しなくても大丈夫だと示せます。特に、高齢者であれば、そういった判断ができるイメージ

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ングが求められると思いますし、また、それが可能になればよいと思います。

2. 心筋梗塞発症の予防

内藤 心筋梗塞発症予防については、どうお考えですか。

角辻 虚血性心疾患で私たちが最も防止したいのは心筋梗塞の発症です。安定狭心症において死亡率は高くありませんが、心筋梗塞をいかに防ぐか、また、そのもとである plaque をいかに見つけるかについての追求は、この10年、絶対にしていかなければいけないことであると思っています。

内藤 その冠動脈の不安定 plaque に関しては、すでに権威のある雑誌に major criteria あるいは minor criteria がすでに掲載されています。(Naghavi M, et al : Circulation 108 : 1664-1672, 2003) しかし、現実にはそれに従った診療が簡単にできるわけではありません。それを信じて本当にリスクの予想ができるのかということは今後も検討を続けられるべき問題だと思うのです。

角辻 今われわれが個々の患者さんを診療し、どのような症状が起こるかについて高率に診断できるかという、難しいですね。だからこそ心筋梗塞症患者さんが多数いるわけですね。また、多くの場合、心筋梗塞は診療に来ない人に起こります。ですから、もう少しイメージングの対象を広げる必要があるのではないのでしょうか。人間ドックや検診などで plaque のドックや検診をしていかないと心筋梗塞を本当に減らすことにはならないと思います。だから、そのように使用できるイメージングは絶対に必要だと思います。

田中 そうすると、より簡便で、かつ可搬性の



多田村栄二氏
Tadamura, Eiji

ある診断方法でないと将来性、発展性がないということになりますね。

角辻 そうですね。また、被曝、造影剤など、身体に対する負担もより少なくなるとスクリーニング的には使いにくいので、そういう方向にも進歩しなければなりません。また、その上、クオリティも上げる必要があります。

3. plaque の性状診断

内藤 現在、冠動脈の plaque の性状を診断する最も精度の高い方法は、観血的な冠動脈内アプローチのものでしょう。しか

しスクリーニング的に使うとなると、やはり非観血的な方法で侵襲が少なく、かつ精度の高いものということになるので、期待できるものの1つはCTですが、造影剤もあるし被曝もあります。そうすると次にMRI、RIが挙げられます。MRI、RIなどについての plaque の性状診断の今後については、多田村先生、いかがですか。

多田村 plaque の前に動脈硬化に付け加えさせてください。私はインターベンションで動脈硬化を治しきることはできないと思っています。動脈硬化は喫煙、高脂血症、糖尿病、高血圧など原因がはっきりしている疾患であり、全身に表れる病気です。インターベンションはあくまでも局所治療ですので、予後の改善には限界があると思います。PCIは、その局所の狭窄を解除し、plaque の破綻を防いでいるにすぎません。いくらインターベンションをしても煙草を吸い続けていたら、どこかの血管がおかしくなるリスクを増やし続けているわけですし、糖尿病のコントロールが悪い人はどうしても治らないし、食生活が改善できない

人はどうしてもリスクはゼロにはならないわけです。根本が何かという理解をもって治療なりイメージングを用いることがむしろ本当は重要なのではないかと私は思っています。

インターベンションは急性期や症状の明確な場合においては非常に貴重であると思うのですが、非急性期の特に低リスクな患者さんの予後に役に立っているかという、決してそうは思わないし、現にそういう報告が2006年の日本循環器学会の会長講演の中で取り上げられています ([http://www.gclew.com/gakkai/70th_jcs/contents/24_](http://www.gclew.com/gakkai/70th_jcs/contents/24_02.php)

02.php)。むしろ生活習慣を徹底的に改善することを患者さんに教える方がはるかに動脈硬化の病気を防ぐことにつながると思っています。インターベンション至上主義という発想に原点をおいて、イメージングの使用を考えるととんでもない使われ方がされるのではないかと危惧するので

vulnerable plaqueを見つけるのは非常に大事なことだと思います。ただ、それが本当にピンポイントで見つかったらいいのですが、そんなにピンポイントで見つかるようなものではないと思うのです。vulnerable plaqueがどのくらいの時間サイクルでできるのかが十分わかっていないのですが、たとえば、それが1カ月の間に急激にできるようなものであれば、1年間に1回イメージングすればいいというものではなくなるわけです。それを考えると、ピンポイントでvulnerable plaqueを見つけることはすごく難しいのではないのでしょうか。plaqueは山のようにあり、急性心筋梗塞になるそれを見つけるのは、1万個の中から破れや



田中 良一氏
Tanaka, Ryoichi

すい1個を見つけられるかどうかぐらいの事象だと思うのです。それらを見つける労力や手間を考えると、本当に実効性があるものができるのかということでは、僕は内心やや否定的な部分をもっているわけです。

内藤 この春まで3年間にわたって循環器病研究委託費の班研究において、不安定 plaqueを画像診断で見つける研究を行い、専門家が集まってディスカッションをしました。そこでわかったことは、まず動脈硬化症をどんな病気と捉えるかの感覚がドクターによってかなり違うということでした。動脈硬化症の

学会などでは、動脈硬化症の予防は全身レベルで行うという考え方のディスカッションが中心になります。しかし、その一方で、現実の問題になってくるのは局所から起こるものですから、局所のリスクを防ぐことも併せて大事だと感じられました。つまり、画像診断あるいはその他の診断法でも、動脈硬化症を診断する方法は全身もしくは局所の2本立てであり、その戦略的応用が重要になるということだと思います。

plaqueの最大の問題点の1つは梗塞を引き起こすことです。心筋に対する冠動脈と脳に対する頸部頸動脈の2つが問題箇所だと思うので、その2つに関しては plaqueのイメージングは非常に重要だと思います。plaqueの危険性をみるときに血液マーカーのような全身的な指標を使うこともありますが、たとえば高感度CRPの測定が、局所の危険な plaqueを発見することになるかというのはまた別問題ですね。ですから、局所の生物学的な反応から plaqueの不安定性をみる方法としては、核医学の方法が非常によいのではないかとと思うの

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ですが、いかがでしょうか。

多田村 plaqueのイメージングで核医学的な手法というのはあまりなじみがありません。

田中 先ほど多田村先生が言われていたように、動脈硬化という広い概念を捉えたときに、インターベンションはあくまでも集学的治療の中の1本の柱であるという見地から進んでいかなければいけないと思います。また、画像診断も動脈硬化全体を捉える方向性と局所を捉える方向性の2本立てで進まないといけないと思います。

しかし、全体を捉えるための循環器系の画像診断では、装置が大がかりで portability がない現実があり、それをどう克服していくかが今後のテーマになってくるだろうと思っています。

たとえばCTはポータブルなものが出てきており、検診レベルで使用できます。石灰化スコアを發展させ、スクリーニングの段階で使用し、超音波検査なども駆使していく。そういうことのできるテクノロジストを育てていく方向性が必要なのではないでしょうか。

plaque のイメージングに関しては、スクリーニングの次の段階で局所をみていき、治療の方向性を決定するわけですが、総合的にそれがどこまで求められるべきかというところはまだ残る問題だと思います。現在のCT、MRI、超音波にしてもそうですが、機器には限界がありますので、すぐ明日にでも使用できるわけではないですし、5～10年後にそのまま使用できるかというところ、もう少し進歩しないと難しいのではないのでしょうか。しかし、CTは多列化の方向に向かっていますし、MRIは高磁場になりさらに精細な画像が期待されます。今後の発展によってはそのあたりのことも可能になってくるのではないかと考えています。

4. 予防医学

内藤 最近話題の予防医学というものの考え方自体にも全身的な予防と局所の予防があるかと思

うのです。動脈硬化症の全身的な予防としては煙草をやめることなども大切と思いますが、局所の予防という考え方からすると、病変を局所的に捉える方法は10年後も重要なのではないかと思うのですがいかがですか。

多田村 重要だと思えますし、CTなどは進歩していくと思います。しかし、検診時にそれを使用することには疑問を感じます。

田中 他に手段が出てくるかどうかだと思うのです。何も知らないで予防するのと、何かあることを知って、そこから先に進まないように予防していくのでは考え方が違ってきますよね。道具をどのように使うかということが大切だと思います。

それを10年後にどのように使い分けるのかというと非常に難しいと思うのですが、予防医学をする以上は、多くの人に簡単に受けてもらって的確な診断をくだせるような手法が今後求められてくると思います。その中で、画像診断機器の技術が発達し、今、大型機器にしか搭載されていないような能力が小型機器に搭載され、広く普及していくのはよい方向なのではないのでしょうか。

内藤 私自身の画像診断に対する感覚から言うと、画像診断を予防医学に使うとすれば、全身よりもむしろ局所の予防なのではないかと考えています。

田中 今は局所から全体を推し量ろうという試みがいくつかありますね。

内藤 動脈硬化症に関しては、全身をみる指標は血液生化学的なものの方がよいのではないのでしょうか。

田中 まだ大規模な study としては発表されていませんが、報告などをみていますと、心臓の plaque と頸動脈の plaque の相関や、大血管の石灰化や大動脈 plaque の状態と他の全身的な動脈硬化の個々の臓器別の疾患との相関などの関連性を検討した発表が散見されます。もしそこに決定的な

相関が出てくれば、それは今後の予防医学にもつながる研究になるのではないかと思います。

内藤 予防的心臓病学での大きなテーマの1つが、局所の問題を早く見つけて治療することではないでしょうか。

角辻 動脈硬化は systemic ですから、cardiologist, interventionist も完全に治せるとは思っていないと思います。ただ、その治療が患者さんにかかるに大事な部分かということは、多田村先生が思われている以上に大きいのではないかと思います。逆に少なくとも動脈硬化が全身性であり、それに対して予防が有効であることはたぶん患者さんもご存知でしょう。その上で、田中先生が言われたように同じ予防をするにしても、「冠動脈もしくは頸動脈がこうなっていて予防する」というモチベーションをもたせるためのイメージングは絶対に必要だと思います。

「禁煙」と何度言ってもできていないのは、患者さんがそのモチベーションをもてないからで、このままだとたぶん10年後もできないでしょう。多田村先生が言われるように、患者さんがきっちりした生活ができればいいのですが、それは容易ではありません。そういった患者さんたちをいかに治療し、モチベーションをもたせて予防の方向に進んでいくかと考えると、イメージングが絶対に必要だろうと思います。CTなどで、患者さんが自分の冠動脈をみて治療を決意する素早さと強さは、それまでの心電図を見せて説明するときと比べて格段のものがあるのです。

一方、過剰診断、過剰治療だといわれてしまう理由として、確たる情報を持たず、治療した方がよい病変と、そうでない病変が見分けられず、すべてのケースにインターベンションを行ってしまっているという現状はあると思います。その状態を打破するために、1つでもものすごく精度の高い情報が出るイメージングが作られないといけないうわけです。

現在、PCIにしても、IVR(interventional radiology)にしても非常に治療レベルに差があります。「はっきりみえて、きっちり治療する」方法を確立させるためには血管造影とイメージングを組み合わせることが必要なのではないのでしょうか。10年後への方向性は人間の手を使いつつ、さらにイメージングを加え、だれもが同等に高レベルの治療ができるというものだと思います。また、そこに血管内超音波や、内視鏡などを用い、その局所の情報をしっかりとって治療に生かしていくということになっていくだろうと思います。

内藤 全身病で局所に問題を起こす場合に関しては、全身的診断と局所的診断を併せて進めていくバランスが重要だと理解してよろしいですね。

角辻 そうだと思います。

5. 心筋虚血と梗塞のイメージング

内藤 虚血性心疾患に関しては現在でも虚血あるいは梗塞を見つけるさまざまな画像診断の手法がありますが、心筋虚血を見つける方法に関して、10年後に何か大きな変化があると考えられますか。

多田村 10年前にMRIやCT、特にCTがここまで進歩してくることは予想していなかったのですが、10年後に何が起こるのかはわかりません。虚血をみる方法は電気生理学的には負荷心電図でしょうし、イメージングでいうとエコーもありますが、核医学検査かMRI、それは変わらないのではないかと思います。いろんなmodalityも確かに出てきたのですが、最先端を追い続けなくて、むしろ心電図をしっかり読みつつ、先端の医療に向かう時代になっていくのではないのでしょうか。これだけいろんな情報が溢れる時代になると、最先端以外のことを学ぶ姿勢がむしろ重要になってくるのではないかと思います。

内藤 心筋梗塞を見つける場合、遅延造影MRIが特に素晴らしい方法で、安静時の心筋シンチグ

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ラフィは必要ないのではないかと感じられます。しかし、虚血をみる方法としては依然として負荷心電図も、核医学の方法もよいですよ。単に精度だけでいえば、負荷心電図検査はCTの石灰化スタディで置き換え可能という話は以前からありますし、ヨード造影剤を使ったCT、あるいは、ガドリニウム造影剤を使ったMRIのperfusion studyの精度は心筋シンチグラフィに十分匹敵するといわれています。しかし、現実に置き換えるとなるとなかなか難しいですね。

多田村 実際に負荷してMRIを撮ることは、日常臨床レベルでは大変です。CTでも、負荷検査は造影剤との組み合わせの点から、安全性について疑わしいところがあります。一方、RIは運動負荷ができ、生理的な状況でST変化や運動耐容能とともに虚血の範囲程度をみることができます。したがって、その方法を好まれる cardiologist はいまだに多いと思います。RIに話題性はなくなっただけですが、MRI、CTに置き換わっていくというものでもないのではないかと考えています。

内藤 心筋血流検査でのCT、MRIと核医学における違いの1つは、負荷が薬剤か運動かということです。運動負荷の方がより生理的ではないでしょうか。

また、試薬の性質としてCT、MRIの造影剤は細胞外液製剤なので低灌流状況をみることになりませんが、核医学の試薬は心筋細胞の中まで取り込まれる薬剤ですので、そちらの方が物質移動も含めた心筋血流状態をより生理的にみているというところがあると思います。

多田村 事実是这样だと思います。ただ、高分解能の時代の中で、核医学は壁が薄いだけなのか、梗塞がそこにあるのか、厳密にいうと、わかりにくいというデメリットがあるといえはあります。

内藤 角辻先生、今後の核医学の方向はどのように思われますか。

角辻 多田村先生が言われた通り、多くの画像診断機器は高分解能に突き進んでいますね。それらの画像をみた後でRIをみたときの空間分解能の悪さがわかりやすいところはあると思います。実際、今のCTでも、その枝や分枝の領域で心筋がどのようなダメージを受けてしまっているかということはみえます。アイソトープになると前方、側面、下部もほぼわかるけれど、「この枝のここ」というところまで突き進めていける分解能はありません。私はそこが限界なのかなと思っています。

アイソトープは意味合いの違う内容も持っていますので、それをよりきれいにし出す何らかの革新的な変化が起これば、アイソトープは最も生理を含めた情報を出してくれる可能性は十分あると思うのですが、今の空間分解能では難しいです。

田中 今のお話を総合するような格好になってしまうのかもしれませんが、高分解能イメージングといっても、それぞれに特徴があって限界があるのは自明の理ですが、最終的には複合イメージングになってくるのかなと思っています。確かにMRIやCTにしても、冠動脈の狭窄性病変とともに心筋の虚血状態を描出することは可能だと思いますし、それをエキスパートが読めば正確な診断ができますが、今現在、だれが読んでもすぐにわかるという状況ではありません。したがって、融合イメージングとして、見慣れた心筋シンチグラフィのイメージと高分解能のイメージと重ね合わせてみていくということは、今PETの検診がこれだけ広く普及したのと同じように、可能性のある1つの方向性ではないかと思っています。

ただ、それぞれに求められる機器の性能なり技術的なトレーニングなりが今のPET検診とは違って高度なものになりますから、それがどの程度まで普及するのかについては未知数だと思います。

6. 再生医療

内藤 最近、虚血性心疾患の治療あるいは動脈硬化症の治療などで再生医療が少しずつ行われるようになってきています。この再生医療の将来性と、それにイメージングがどう関与すべきかについて、どのようなご意見をおもちでしょうか。

角辻 再生医療自体がどこまで本当にポテンシャルをもっているのかということに関しては、評判ほど本当にあるのだろうかと少し疑問に思っています。さらに、それにイメージングをどう使うのかということになると、現在では考えが出せません。

田中 私はどちらかというと心臓の再生医療に関しては門外漢になるので、そのイメージングに関してどうなるかということは予測できないのですが、今下肢の末梢の閉塞性動脈疾患における再生医療が行われており、それに対する微小血管撮影などのイメージングにかかわってきました。しかし、現段階で私が知るかぎりでは、少なくとも再生血管のイメージングはまだできていないのではないかと思います。

ただ、装置がもつポテンシャルはまだ余裕がありますので、今後さらに高精細化してくれば、再生血管を見つけて評価することは可能になってくるだろうと思います。ただ、本当に血管が再生して症状がよくなっているかどうかということを客観的に示すデータはなかなか出てきていないのが現実ですから、再生医療の進む方向性ととも画像診断の位置付けはおのずと変わってくると思います。

下肢の末梢などの動きがなくて比較的厚みの薄い臓器であれば、細かい血管をみるという方向性は方法論として成り立つのかもしれないのですが、特に心臓など動きのある体幹部のイメージングにおいては、別のアプローチが必要なのかなと思っています。

研究の段階として、血管が再生していることを

証明する必要性はあるのでしょうかけれども、最終的に有効性が確認もしくは否定された時点で、その血管自体を見る必要性はむしろなくなると思います。そういう意味ではトータルな機能をより低侵襲に、客観的に評価していく方法の方が求められてくるのではないかと思います。

多田村 「心筋再生すれば心機能がよくなる」ことをMRIでみられるようになる時代なのかもしれないのですが、私自身、今のところ再生医療にほとんど携わっておりませんので何とも明確な答えは言えません。

内藤 広い意味の“分子イメージング”で遺伝子から蛋白質ができて分子になり、化合物→構造物→細胞→組織になる一連の流れのどこをみるかですね。遺伝子や蛋白質レベルのものをみるツールとしては核医学の方法、特にPETの試薬に最も可能性があるのではないかと思います。また、MRIでも、細胞や、その細胞に取り込まれる特定の物質をラベルする特殊な造影剤が報告されていますね。

角辻 先生、心筋の梗塞部位に細胞を入れて再生させる医療が10年後にどうなっているかということについて、何かイメージをもっておられますか。

角辻 冠動脈はかなりの部分が治せます。治せないのは心筋で、1つの夢としてそれを何とかして治したいと思っています。そこで、今できることは、最終的には再生しないだろうと思うのですが、本当にきちっとした心筋ができて、機能的に動くようになるのかどうかということに対して若干懐疑的な部分があります。

心不全全体の話になってしまうのですが、心筋のダメージの具合、どの程度リカバーする能力があるかというところをしっかりと出してくるイメージングが重要なのではないのでしょうか。再生医療をするかどうか見極め、もしくは他の意味での、血管を治してどこまで戻るのだろうというところ