

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19643

研究課題名(和文) 完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈内皮機能異常に関する検討

研究課題名(英文) Evaluation of coronary vasomotor function using Positron Emission Tomography in patients following Arterial Switch Operation for Complete Transposition of the Great Arteries

研究代表者

岸本 慎太郎 (Kishimoto, Shintaro)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60648632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：完全大血管転位は、チアノーゼ・循環不全で乳児期にほとんど死亡する先天性心疾患であるが、近年の心臓手術の進歩は約90%の遠隔期生存をもたらした。しかし、術後遠隔期合併症として冠状動脈の閉塞・狭窄が約10%あり、突然死することもある。その機序は現在も不明である。我々の仮説は、手術操作により冠状動脈に慢性炎症があり、それにより冠状動脈機能異常を来しているというものである。PET/CTと心臓カテーテル検査により冠状動脈の慢性炎症と機能異常の有無を調べることにした。しかし、入院が必要な事、侵襲・被曝を伴う事、希少疾患であることから研究参加希望患者はなかなか集まらず、PET/CTは2名にしか出来なかった。

研究成果の概要(英文)：Because of progressive hypoxia and heart failure, death occurs in almost 100% of patients with complete transposition of the great arteries without surgical operation. The arterial switch operation is established as the procedure of the choice and the operative mortality rate for neonates is down to around 6%. However coronary events occurred in 10% of postoperative patients, so the long-term success of this operation depends principally on the coronary events. And the mechanism of postoperative coronary event remains unclear. Therefore, we test the vasoreactivity of the translocated coronary arteries after arterial switch operation using Positron Emission Tomography and coronary angiography. Only 2 patients underwent Positron Emission Tomography. Most patients were unwilling to be exposed to radiation and participated in this study.

研究分野：医歯薬学

キーワード：完全大血管転位 冠状動脈機能異常 希少疾患 被曝 参加者不足

1. 研究開始当初の背景

(1) 完全大血管転位は、先天性心疾患の1つで、先天性心疾患は生産児の1%で、完全大血管転位は先天性心疾患の8%と希少疾病である。完全大血管転位の症候としては、出生直後からチアノーゼを認め、低酸素血症・循環不全のため、手術なしでは乳児期にほとんどが死亡するが、近年、心臓手術の進歩は約90%の遠隔期生存をもたらしした。しかし、術後合併症として冠状動脈の閉塞・狭窄を来すことがあり、しかも、それが術後10年以上たっても突然見られることがある。突然死を含む術後遠隔期の冠状動脈イベントは8-10%に認められ、現在なお未解決な問題である。

完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈に関する先行研究として、ニトログリセリン負荷で冠動脈拡張障害、アセチルコリン負荷やアデノシン負荷で冠血流量の相対的低下を来すという報告がある。すなわち、完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈では血管内皮機能異常を来している

ことが示されたが、その機序は現在も不明である。

(2) 成人領域の冠状動脈疾患には血管の慢性炎症が強く関与していることが明らかになっているが、完全大血管転位の根治手術では、大動脈と肺動脈を入れ替え、冠状動脈は近位部から剥離し、新しく形成した大動脈に移植しており、手術操作により、冠状動脈近位部に慢性炎症が生じる可能性は考えられる。もし、完全大血管転位術後遠隔期冠状動脈に慢性炎症があれば、それが冠状動脈血管内皮機能異常の原因である可能性が高い。

(3) 炎症を可視化する画像検査法としては、炎症の局在と程度を解析でき FDG-PET/CT があり臨床応用されており、実際、我々のグループでも FDG-PET/CT を用いて川崎病遠隔期患者の冠状動脈瘤に慢性炎症があることを世界で初めて見出した経験を有する。

そこで、我々は完全大血管転位術後遠隔期冠状動脈に慢性炎症が生じているのかを FDG-PET/CT を用いて検討し、完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈の血管内皮機能異常の病態解明を進めることとした。

本研究で TGA 術後遠隔期冠状動脈に慢性炎症が明らかになれば、完全大血管転位術後患者の評価法を変え、その炎症を抑える治療を開発すれば患者の生命予後改善につながることを期待できる。また、PET/CT で検出された冠状動脈の炎症の程度と、血管の炎症の簡便な指標である高感度 CRP 値などの間に相関が認められれば、血液バイオマーカーの測定も臨床上意義深いものとなると考えられる。

2. 研究の目的

研究の主目的は、完全大血管転位術後遠隔期

患者を対象として、PET/CT を用いて冠状動脈の形態と炎症の有無を、アセチルコリン負荷冠状動脈造影で冠状動脈の血管内皮機能の評価し、完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈の血管内皮機能障害の機序を解明することである。

体重、腹囲、血圧、血糖・脂質系の血液検査、頸動脈エコー、脈波伝播速度検査データも併せて検討し、PET/CT で検出された冠動脈の炎症が、冠動脈だけに起こっている事なのか(手術操作の影響で冠状動脈特異的に起こることなのか)、一般的な全身性動脈硬化の影響で起こったことなのかを調べる。

また、高感度 CRP など血管炎症のバイオマーカーの測定を行うことで、PET/CT で検出された冠動脈の炎症の傍証とし、日常診療上で経過を診るうえでの簡便な指標とならないかを調べる。

3. 研究の方法

(1) 完全大血管転位術後遠隔期の冠状動脈の血管内非機能異常に対する炎症の関与の解析

完全大血管転位術後遠隔期で、本研究参加への希望された患者を対象とし、入院して、アセチルコリン負荷冠状動脈造影で冠状動脈の血管内皮機能異常を確認。次に、18F-FDG-PET/CT 検査を施行し、冠状動脈の形態および炎症の局在と程度の定量的評価を行う。

(2) 完全大血管転位術後遠隔期冠状動脈の炎症の程度とバイオマーカーの相関性の解析

18F-FDG-PET/CT により定量的に評価した冠状動脈の炎症の程度と、血液検査上のバイオマーカーの相関の有無について統計学的解析を行う。

(3) 冠状動脈の炎症は、手術操作による冠状動脈特異的な炎症なのか、全身性動脈硬化の一部分症なのかを検討する

FDG-PET/CT により定量化した冠状動脈の炎症の程度(TBR 値という数値で表される)と、高感度 CRP、IL-6、MMP-3、MMP-9 値(血管の炎症を表す数値)や年齢、Body Mass Index、血圧、脂質、血糖値、脈波伝播速度検査値(粥状硬化の危険因子や程度を表す数値)の相関の有無を調べる。

解析方法は、TBR 値と血管炎指標・粥状硬化危険因子・粥状硬化程度の単回帰分析と重回帰分析を行い、TBR 値と最も相関する指標を調べる。

4. 研究成果

(1)最初に、久留米大学倫理委員会・聖マリア病院倫理委員会に研究計画を提出し、承認を得た。

次に、承認された研究計画書に基づき、久留米大学病院外来、聖マリア病院外来に本研究の概要を掲示し、患者の自由意志に基づく、研究参加希望者の募集を開始した。

しかし、完全大血管転位がもともと希少疾患であること、さらに病状が落ち着いている患者は年1回程度の頻度の術後外来受診であること、冠状動脈造影検査の侵襲性と入院の手間、PET/CTの被曝に対する患者側の危惧から、研究参加希望者は集まらなかった。研究の話を知って来られた方が少数おられたが、上記理由により結局研究には参加されなかった。

研究が予定通り進まなかった、この場合は研究参加希望者を募れなかったことから、研究計画の見直しを行った。

冠状動脈造影検査の侵襲性と入院の手間を理由に研究参加を回避される患者がおられたことから、冠状動脈検査を研究方法から外し、入院せずに外来検査のみの研究計画とした。

また、完全大血管転位自体が希少疾患で、かつ病状が落ち着いている患者は3か月以上外来受診間隔が空くため、病院の外来受診時に本研究のポスターを目にすること自体が少ないと考えられた。本研究そのものを研究の対象になりえる患者に周知できていないと考えられた。そこで、外来主治医からの説明や連絡を考慮したが、自由意志に基づく研究参加という原則を保持する必要があり、それは行わなかった。研究責任者より久留米大学病院小児科および聖マリア病院小児循環器内科受診中の完全大血管転位術後遠隔期患者に本研究の概要を記した手紙を送り、興味を抱いた方に研究代表者宛に電話してもらうこととした。

研究参加希望者が集まらず、研究が予定通りに進まなかったため、上記の通り、研究計画と研究参加希望者を募る方法に改良を加えた。

しかし、研究参加希望者はなかなか集まらなかった。PET/CT検査の性格上、すぐには結果が出ず、結果説明を検査施行日と別に行うことになるので、研究の話を訊きに來られた患者もその手間を面倒と言われた。つまり、定期受診日と別に研究に参加してPET/CT検査を受けに來られ、その結果はまた別の日に外来に聞きにこられないといかず、定期受診日以外に2日間余計に病院受診が必要だった。また、聖マリア病院小児循環器内科受診中の患者が研究に参加する場合、検査結果の整合性をとるため、久留米大学病院のPET/CT検査装置でPET/CT検査を受ける必要があり、かかりつけ以外の久留米大学病院を受診する手間を面倒に思われる方が多く、結局、聖

マリア病院からの研究参加者はいなかった。

研究終了時点で2名にPET/CT検査を施行できたが、症例報告レベルで、TGA術後遠隔期の冠状動脈に炎症が起きているのかを普遍的に解析レベルではなく、研究目的は果たせず、研究成果も挙げる事が出来なかった。

患者を対象とした研究で疾病自体が希少であること、PET/CTや冠状動脈造影という侵襲を伴う研究方法であること、などから研究参加者をうまく集めることが出来なかった。研究計画自体に実行面で難しい点があったと考えられ、残念であったし、非常に反省させられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

岸本 慎太郎 (KISHIMOTO, Shintaro)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：60648632

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者

須田 憲治 (Suda, Kenji)
久留米大学・医学部・教授

家村 素史 (Iemura, Motofumi)
聖マリア病院・小児循環器科・医長