



Department of Cardiovascular Medicine



# 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第47号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年1月12日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

## 認知症に対する超音波治療治験の開始

東北大学病院循環器内科 下川宏明

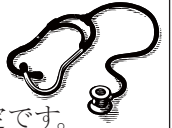
明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。

世界的な高齢社会の進行に伴い、循環器疾患やがんに加えて、**認知症患者**の増加が深刻な問題となっています。久山町研究では、高齢者における認知症の頻度は、2012年に約7人に1人だったものが、2050年には約5人に1人まで増加することが予想されています。認知症にはいくつかの型がありますが、**脳血管性認知症**と**アルツハイマー型認知症**が代表的な2つの型であり、両者を合わせて、認知症の約7割になります。アルツハイマー型認知症に対しては、これまで何種類かの薬剤が開発されてきましたが、どの薬剤も症状改善薬であり、根本的な治療薬ではありませんでした。また、脳血管性認知症に対しては薬剤そのものが開発されていませんでした。

最近の話題の一つとして、認知症の成因には**脳循環障害**が重要な関与をしていることが明らかになってきています。例えば、血管内皮から産生・遊離される**一酸化窒素(NO)**は臓器血流の維持に重要な役割を果たしていますが、内皮型NO合成酵素(eNOS)を欠損させたマウスは認知症が進行しやすいこと

が知られています。当科では、これまでも数回ご紹介してきましたように、**音波(特に超音波)**の持つ血管新生効果に着目して、**虚血性心臓病に対する非(低)侵襲性治療**を開発してきました。**超音波治療法**は、eNOSの発現を著明に増加させ、また、薬物治療の場合に問題となる**「血液脳関門」**を全く問題とせず、脳に直接作用させることができることから、認知症にも有効ではないかと仮説を立てモデルマウスで検討を行いました。その結果、脳血管性とアルツハイマー型のどちらの認知症モデルマウスでも著効し安全であることが明らかになりその共通の機序として**eNOSの活性化**が確認されました。

そこで、AMEDに臨床治験を申請したところ、幸い今年度から採択されました。まずマウスとヒトの脳・頭蓋骨は大きく異なりますので、この1年間をかけて、マウスでの治療条件を再現できるヒトでの治療条件を検討し、平行してヒト治験に用いる治験機器の開発を行いました。現在、治験機器の最後の安全性試験を行っているところです。来年度から2年間をかけて**医師主導の探索的治験**を実施し(実治療群とプラセボ治療群各々20例)、有効性と安全性が確認できれば平成20年度から**企業主体の検証的治験**を2年間で行う予定です。



## 2017年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

2017年(1~12月)の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2017年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,434件**と例年通りの数字でした(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**は、冠動脈インターベンション(PCI)総数は198件と高水準を維持しています。適応に関して、FFR/iFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を確実にを行い、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は28例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**は、昨年は、慢性肺動脈血拴塞栓症に対する**バルーン肺動脈形成術(BPA)**を50件施行し、心筋生検を166例施行しました。当科は、BPAの厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後もご紹介の程、宜しくお願い申し上げます。**不整脈グループ**は、**アブレーション総数は249件**と変わらぬ例数でした。その中心は心房細動症例の154件でした。植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペーシング治療(CRT)・ペースメーカー治療はそれぞれ45・36・40件施行しました。また昨年に引き続き、皮下植え込み型ICD(S-ICD)の植え込みを10例、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いたリード抜去を4例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後もどのような症例にも迅速に対応させていただきます。本年も宜しくお願い申し上げます。

(文責: 杉村宏一郎、講師・医局長)

図1 カテーテル検査総数

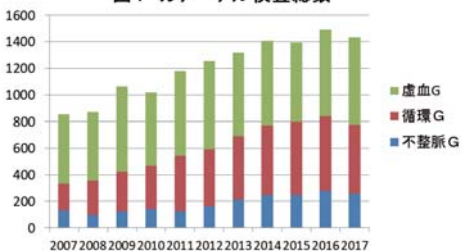


図2 インターベンション治療数

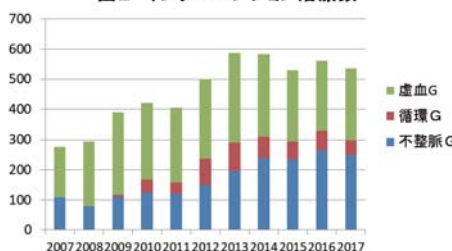
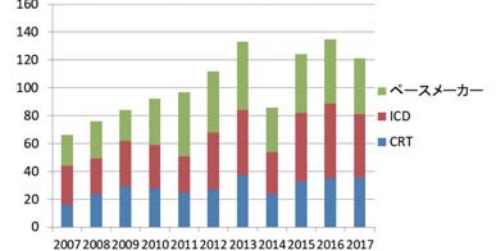


図3 ペースメーカー・デバイス治療数



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

# 冠動脈攣縮の成因としての冠動脈外膜の炎症の重要性

## 1. はじめに

虚血性心疾患の死亡率は年々緩やかな減少傾向を示していますが、その発症率はここ 40 年間横ばいで推移しているため、虚血性心疾患の早期発見とそのための非侵襲的診断法の進歩が期待されています。冠動脈は内膜・中膜・外膜の 3 層から構成されていますが、当科では冠動脈病変の形成に**冠動脈外膜**の関与が重要であることを提唱してきています。

当科ではこれまで、ブタモデルを用いて虚血性心疾患における冠動脈外膜の役割を明らかにしてきました。ブタ冠動脈外膜にサイトカインやケモカインによる慢性炎症刺激を加えると、動脈硬化様病変が形成され、同部位に冠攣縮反応が生じることを世界に先駆けて報告し、同モデルを用いて **Rho-kinase 活性化**による中膜平滑筋の過収縮が、冠動脈攣縮の中心的な分子機構であることを明らかにしました (総説, Shimokawa H. *Eur Heart J* 2014)。さらに冠動脈外膜の外側には**血管周囲脂肪組織 = Perivascular adipose tissue (PVAT)**が存在します (図 1)。

近年、ブタやマウスモデルにおいて、炎症の生じたPVAT由来のサイトカインやアディポカインが血管壁に浸潤し、動脈硬化性病変の形成に関与することが示されており、**PVAT の炎症**が心血管病の進展・増悪において重要な役割を果たしていることが注目されています。そこで、本稿では**冠動脈攣縮における外膜・PVAT の炎症**とその非侵襲的検出方法である **<sup>18</sup>F-FDG PET** の有用性に関する当科の基礎研究・臨床研究をご紹介します。

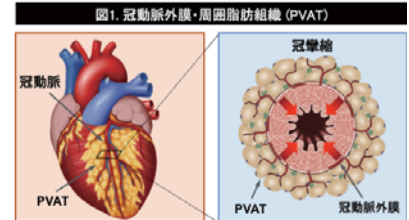


図1. 冠動脈外膜・周囲脂肪組織 (PVAT)  
Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018.

## 2. <sup>18</sup>F-FDG PET を用いた薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent) 留置後の冠動脈過収縮反応における PVAT の炎症性変化の検討

狭心症に対する DES 留置後に胸痛が残存もしくは新規発症する例があり、その主因として **DES 留置後の冠動脈過収縮反応**の問題が注目されています。そこで、今回ブタ冠動脈に DES 留置を行い、1 カ月後にカテーテルを用いて冠動脈過収縮反応を調べ、さらに **<sup>18</sup>F-FDG PET** を施行し **PVAT の炎症性変化**を評価しました。

本研究の結果から、冠動脈過収縮反応の病態として冠動脈周囲に存在する PVAT に炎症性変化が誘導され、それにより PVAT の炎症が外膜から中膜平滑筋へ波及し、**Rho-kinase が活性化**されることで、最終的に冠動脈過収縮反応が生じることを明らかにしました。さらにこのようなPVATの炎症性変化を非侵襲的に捉える手段として、臨床的に応用可能な方法である **<sup>18</sup>F-FDG PET** を用いることで、冠動脈過収縮反応と関連する PVAT の炎症性変化が評価できることを明らかにしました (Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017.) (図 2)。

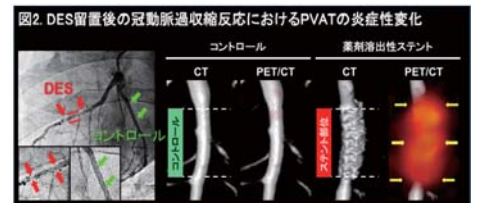


図2. DES留置後の冠動脈過収縮反応におけるPVATの炎症性変化  
Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017.

## 3. <sup>18</sup>F-FDG PET を用いた冠攣縮性狭心症患者における外膜・PVAT の炎症性変化の検討

続いて上述のブタを用いた基礎的知見をもとに、冠動脈過収縮反応がその病態として重要である冠攣縮性狭心症の患者において、**<sup>18</sup>F-FDG PET** を用いて**外膜・PVAT の炎症**が亢進しているか否か調べました。アセチルコリン負荷試験においてびまん性冠攣縮を示す冠攣縮性狭心症患者では、冠攣縮を示さなかった患者と比較して、攣縮部位の**外膜・PVAT の FDG 集積**が亢進していることを明らかにしました (図 3)。この外膜・PVAT の FDG 集積は、血管内イメージングである OCT (optical coherence tomography) を用いて測定した外膜の炎症性変化の指標である**血管壁栄養血管 = Vasa vasorum の増生**と相関しており、また**好中球 Rho-kinase 活性**とも相関することが明らかになりました。また冠攣縮性狭心症患者では、Ca拮抗薬を中心とした長期間の内服治療より、症状の改善と一致して<sup>18</sup>F-FDG PETを用いて評価された**外膜・PVAT の炎症**が低下することが明らかになりました (図 4)。これらの結果から、冠攣縮性狭心症の病態において**外膜・PVAT の炎症性変化**が重要な役割を果たしており、その活動性の評価において非侵襲的検査である **<sup>18</sup>F-FDG PET** が有用であることが明らかになりました (Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018.)。

図3. 冠攣縮性狭心症患者における外膜・PVAT の炎症性変化

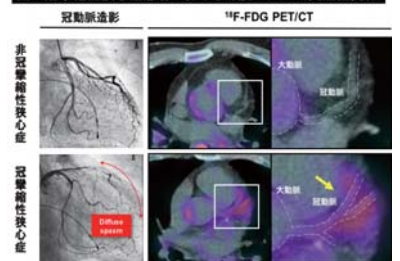
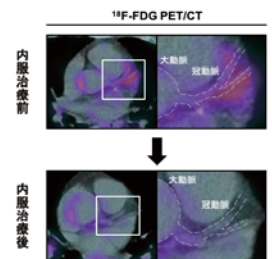


図4. 冠攣縮性狭心症患者における長期内服治療後の外膜・PVAT の炎症性変化の改善



Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018.

## 4. 今後の展望

冠動脈外膜には炎症の進展に関与する PVAT や vasa vasorum の他、**リンパ管**も存在しますがその役割は不明です。今後、冠攣縮の成因としての炎症やその治療標的になり得るリンパ管の役割を明らかにする必要があります。末筆ではございますが、皆様におかれましては、引き続きご支援の程、宜しく願い申し上げます。

(文責: 大山 宗馬 (大学院生)、松本 泰治 (院内講師))

### 東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局: 022-717-7153  
FAX: 022-717-7156  
外来: 022-717-7728  
病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓塞栓症**による肺高血圧の**バルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)