

冠動脈バイパス術時の自己のbFGFによる
血管新生作用を利用した虚血改善法の開発

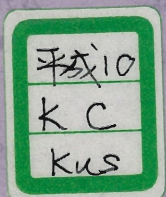
(課題番号 09670844)

平成9、10年度科学研究費補助金(基盤研究C)
研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 楠元雅子

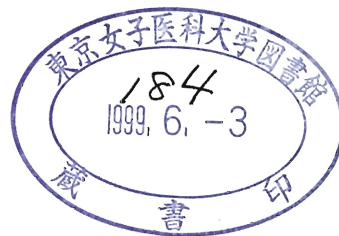
(東京女子医科大学循環器内科学講座教授)



冠動脈バイパス術時の自己のbFGFによる
血管新生作用を利用した虚血改善法の開発

(課題番号 09670844)

平成9、10年度科学研究費補助金（基盤研究C）
研究成果報告書



平成11年3月

研究代表者 楠元雅子

(東京女子医科大学循環器内科学講座教授)

目次

はしがき	1
1. 研究課題名・研究組織・研究経費・研究発表	3
2. 研究成果	
1. この度の研究計画及び成果の概要	7
2. Transmyocardial perfusion due to angiogenesis.....	11
3. ミズオオトカゲとグリーンイグアナの心臓の観察からの Transmyocardial perfusionに関する一考案.....	25
4. 皮下に植え込まれた人工血管の治癒過程におけるbFGFの動向; 下結合組織片および骨髄組織の播種による影響	29
5. Endogenous basic fibroblast growth factor for endothelialization due to angiogenesis in fabric vascular prostheses	39
6. 人工血管内皮化促進のためのin vivo組織内培養における 内因性サイトカインの活性化	49
3. 参考論文	
1. TMLR術1時間後の左室造影で心筋へのチャンネルを 認めなかった1例	59
2. 各種動脈グラフトの組織学的特性	65
3. Evaluation of small caliber vascular prostheses implanted in small children; activated angiogenesis and accelerated calcification.....	69
4. 先天性心疾患の姑息的シャント術に使用された 人工血管壁の変化	75
5. Blalock-Taussig短絡に用いたePTFE人工血管壁に石灰化が 認められた1症例	81
6. 細胞と組織移植によるバイオ人工血管	89
7. 人工血管 -現状と将来-.....	97
8. 先天性心疾患の妊娠と出産	105

1872年にサンフランシスコで、走っている馬の四本の足がすべて地面を離れる瞬間を科学的に証明できるか、という議論が起こった。マイブリッジ氏は馬が走って糸を切りシャッターが上から落ちるような仕組みを作り、馬場にカメラを多数並べて、馬が走るときの足の解析に成功した。これが動画の起源であり、映画の発明につながっている。マイブリッジが映画を発明した後にエジソンが蓄音機を発明している。マイブリッジは『Animal in Motion』(1898年)の序文で『近い将来、人間の行動と会話が同時に記録できるようになるであろう』と推論し、1927年に音付き映画が公開され、初めて実現した。

X線の発見は1895年12月であるが、翌年にマッキンタイヤーがレントゲンと映画を結びつけて、最初のシネアングيوفイルムを制作した。現在では冠動脈バイパス術前の狭窄の評価、複雑な先天性心疾患の手術適応、および術式の決定になくはならない重要なものになっている。

歴史に残る優れた研究は、その最終産物を予想せずに行われることが多く、大多数は偶然によってである。もちろん、最終産物に到達する前は『ばかげた役に立たない研究』と見なされ研究費に苦勞する研究者が多い。マイブリッジの研究のためにはスタンフォード大学の創始者のスタンフォード氏から資金と場所(馬場)が提供されたが、その後も教育関係者や心ある人が資金を提供し完成に至っている。

研究成果を記載した報告書は重要な意味を持ち、提供された資金が有効に使われたかを知る手がかりの一つになる。マイブリッジが100年前に作成した莫大であるがよくまとめられた報告書は現在、スタンフォード大学グリーン・ライブラリーの特別収蔵庫に保管され、世界中の研究者が動画の原点に触れようと今も多数訪れている。

現在、サイトカインおよび血管新生因子は盛んに研究されているにもかかわらず、残念ながら虚血心筋に血管新生因子を用いて新生血管を誘導し、造影で、あるいは組織学的に、直接に新生血管を証明した報告は見られない。この度の我々の報告書はこの2年間の研究成果であり、血管新生に関するわずかな部分しか解明に至っていない。今後、この『虚血心筋にバイパスグラフトから新生血管を誘導する』という課題を成し遂げるようさらに努力を続けたい。

1. 研究課題名：研究組織・研究経費・研究発表

【研究課題名】

冠動脈バイパス術時の自己の bFGF による血管新生作用を利用した
虚血改善法の開発

研究課題番号 09670844

【研究組織】

研究代表者 楠元雅子（東京女子医科大学循環器内科教授）

研究分担者 富澤康子（東京女子医科大学循環器外科助手）

【研究経費】

平成9年度 2,100 千円

平成10年度 1,000 千円

計 3,100 千円

【研究発表】

学会誌・著書ほか

1. 楠元雅子:先天性心疾患における心不全 p195-203, 実地医家のための心不全治療マニュアル(高野照夫編)、医薬ジャーナル社、東京、1998
2. 楠元雅子:慢性心不全治療の指標、p2-4、専門医にきく最新の臨床:心臓病(永井良三他編集)、中外医学社、東京、1998
3. 楠元雅子:慢性心不全と β 遮断薬、p8-9、専門医にきく最新の臨床:心臓病(永井良三他編集)、中外医学社、東京、1998
4. 楠元雅子、西田水奈子:血管疾患を診る、炎症性血管疾患、p176-8、高安動脈炎(大動脈炎症候群)の概念とその変遷、1)内科、心臓病診療プラクティス 17、血管疾患を診る(高本真一、松尾汎編集)、文光堂、東京、1998
5. 楠元雅子:成人でみられる先天性心疾患、p195-203、循環器研修医ノート(責任編集:永井良三)、診断と治療社、東京、1997
6. 楠元雅子:妊婦循環器病の日常生活の指導、p975-977、循環器研修医ノート(責任編集:永井良三)、診断と治療社、東京、1997
7. 楠元雅子:成人期の先天性心疾患、p117-31、臨床発達心臓病学、改訂2版(高尾篤良他編集)、中外医学社、東京、1997
8. 楠元雅子、近藤瑞香:先天性心疾患の妊娠と出産、p144-8、臨床発達心臓病学、改訂2版(高尾篤良他編集)、中外医学社、東京、1997
9. Tomizawa Y, Takanashi Y, Noishiki Y, Nishida H, Endo M, Koyanagi H:
Evaluation of small caliber vascular prostheses implanted in small children;
Activated angiogenesis and accelerated calcification, ASAIO J, 44:M496-M500,
1998
10. 富澤康子:細胞と組織移植によるバイオ人工血管、人工臓器、27:708-714,

1998

11. 富澤康子、北村昌也、小柳仁：日本における長期植え込み型人工臓器のインプラント・データ・システム設立の可能性、人工臓器、27:92-96,1998
12. 富澤康子ほか：ミズオオトカゲとグリーンイグアナの心臓の観察からの Transmyocardial perfusion に関する一考案、冠疾患学会雑誌、4:71-74, 1998
13. 富澤康子、遠藤真弘、西田博、古川博、華山直二、安原清光、小柳仁、中村光司、羽生富士夫、高崎健:急性胆嚢炎により胆嚢摘出術または経皮経肝的穿刺ドレナージを必要とした虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス、Coronary, 15:165-170, 1998
14. 坂本貴彦、遠藤真弘、西田博、富澤康子、木原信一郎、小柳仁：術前左室造影施行不能例に対する冠状動脈バイパス手術の検討、日胸外会誌、46:966-970、1998
15. 古川博史、遠藤真弘、西田博、富澤康子、平田欽也、川合明彦、小柳仁:冠動脈内血栓が疑われ術中造影及び PTCR を施行した MIDCAB の 1 治験例、Coronary, 15:113-117, 1998
16. 上部一彦、遠藤真弘、西田博、富澤康子、小柳仁、大西哲、笠貫宏:III群治療薬 MS-551 が著効した致死性不整脈(VT, Vf)による人工心肺離脱困難例の経験、胸部外科、51:108-111、1998
17. 佐藤志樹、西田博、遠藤真弘、富澤康子、椎川彰、赤沢俊政、佐々木英樹、小柳仁:呼吸機能障害を伴った症例に対する冠動脈バイパス術の検討、日胸外会誌、46:145-149,1998
18. 鮎沢慶一、遠藤真弘、西田博、富澤康子、上部一彦、前田朋大、丁毅文、滝口信、石田徹、小柳仁：左中大脳動脈に高度狭窄を伴う狭心症例に対する 1 手術治験例;術中脳血流モニタリングの有用性、胸部外科、51:731-734, 1998
19. 小林健介、遠藤真弘、西田博、富澤康子、佐藤宏明、小柳仁: Extramammary Paget's Disease で植皮施行後に労作性狭心症に対する冠状動脈バイパス術を施行した 1 例、日胸外会誌、46:878-881, 1998
20. 岡徳彦、遠藤真弘、西田博、川合明彦、小柳仁: TMLR 術 1 時間後の左室造影で心筋へのチャネルを認めなかった 1 例、Coronary, 15:171-175, 1998
21. Noishiki Y, Yamane Y, Okoshi T, Tomizawa Y, Satoh Shinichi: Choice, isolation, and preparation of cells for bioartificial vascular grafts, Artif Organs, 22:50-62, 1998
22. Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, Koyanagi H: Multiple CABG with only In Situ Arterial Conduits, Cardiovascular Engineering, 3:22-25, 1998
23. 富澤康子、高梨吉則、野一色泰晴、今井康晴、小柳仁：先天性心疾患の姑息的シャント術に使用された人工血管の変化、人工臓器、26:524-528, 1997
24. 富澤康子、野一色泰晴、西田博、遠藤真弘、小柳仁:人工血管内皮化促進のための in vivo 組織培養における内因性サイトカインの活性化、人工臓器、26:699-703、1997

25. 富澤康子、西田博、遠藤真弘、小柳仁:各種動脈グラフトの組織学的特性、*coronary*, 14:5-8, 1997
26. 富澤康子、西田博、遠藤真弘、小柳仁: MIDCAB における工夫、日本冠疾患学会雑誌、3:71-74, 1997
27. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、八田光弘、北村昌也、青見茂之、小柳仁: In situ, 3 本動脈グラフトによる CABG-何も引かない、何も足さない、*coronary*, 14:59-66, 1997
28. 高梨吉則、富澤康子、野一色泰晴、吉原克則: Blalock-Taussig 短絡に用いた EPTFE 人工血管壁に石灰化が認められた 1 症例、胸部外科、50:71-73, 1997
29. 北村昌也、青見茂之、木原信一郎、大塚吾郎、平田欽也、富澤康子、八田光弘、西田博、遠藤真弘、小柳仁:遠隔成績から見た弁膜症手術の術式の選択:弁置換術と弁形成術の比較検討、日胸外会誌、45:406-407、1997
30. 西田 博、前田朋大、上部一彦、八巻文貴、平田欽也、中野秀昭、北村昌也、富澤康子、青見茂之、八田光弘、遠藤真弘、小柳 仁:人工心肺離脱困難時の補助循環-導入基準と Clinical Impression-, *Cardiovascular Anesthesia*, 1:95-98, 1997
31. Noishiki Y, Yamane Y, Tomizawa Y, Satoh S: Attempt to use natural cytokine synthesis from transplanted bone marrow, *Cell Eng*, 1997, 2(1):19-28
32. Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H, Tsukui H, Tomizawa Y, Hashimoto A, Sakomura Y: Heart valve operation in acromegaly, *Ann Thorac Surg*, 1997; 64:390-3

この度の研究計画及び成果の概要

東京女子医科大学循環器内科 楠元雅子

はじめに

ここでは本研究の全貌の大まかな理解のために、研究計画および成果のエッセンスを簡単に解説した。同時に、この研究を始めるに当たっての背景、社会的意義や位置づけについても明らかにしておきたい。そうすることによって、この研究の意義および成果の意味を浮き彫りにすることができ、また、この研究により導かれた論文、さらにわれわれの参考論文を読むに際して、一層深い理解が得られると思われる。

研究の背景

日本においても虚血性心疾患の外科治療が年々増加している。しかし、虚血性心疾患患者に外科治療を試みても、時に患者自身の冠動脈が動脈硬化で全体的に細く吻合できなかつたり、術後に虚血が残ったり、すでに心筋梗塞になっていてバイパスする意味がなかつたり、という問題を生じることがある。最近、循環器内科領域においてサイトカインの研究が盛んに行われているが、特に血管新生作用の強い basic fibroblast growth factor (bFGF) が注目され、冠動脈内注入時の血管新生を介した側副血行形成が話題になっている。しかし冠動脈内注入では健常部との境界領域には血流が少なく、効果が少ないことが予想される。

また、循環器外科領域では出力が強い CO₂ レーザーを用いて直視下に心筋を貫通する穴をあける Transmyocardial laser revascularization (TMLR) という治療法が諸外国で流行しているが、①内因性サイトカインによる血管新生は、内皮細胞の細胞分裂によりなされるが狭心痛が治療直後に消失するとされており、それほどの短時間では血管新生は起こらない、②

剖検例において癒痕組織は厚く、しかも血管新生は乏しく (Tex Heart Inst J, 1994)、未だその効果に関する直接的科学的根拠は示されていない。そのため新しい内科的および外科的治療を併せ持った虚血性心疾患の治療法の開発にかかる期待は大きい。

研究の目的

心筋梗塞後の心臓を手術時に直視下に観察すると心筋梗塞領域には白い癒痕組織が霜降り状に形成されているが、正常心筋の色彩を保った部分が想像以上に残存している。冠動脈バイパス術時にバイパス不可能な心筋梗塞境界領域に採取した患者自身の bFGF を局所注入し、局所で新生血管を形成させ、さらに冠動脈バイパスグラフトからも新生血管を誘導しそれが、患者の心筋の新生血管と結合することにより側副血行として働き、境界領域の虚血を減らし、冠動脈バイパス術を単独で行う以上の虚血改善効果を得ることを目指したい。この研究は虚血性心疾患の治療の進歩に貢献するばかりでなくサイトカインの臨床応用の面からも期待される。

この研究の独創的な点

従来からの心筋内血管新生法に比べて以下のような特徴および利点を有する。

- ① 自己の bFGF を用いるので、動物種、濃度、徐放制御に関し体外的な調節を必要としない。
- ② 治療効果は自己が自己を刺激する autocrine 型であり、周囲へも影響する paracrine 型でもある。
- ③ bFGF による血管新生作用を側副血行路形成に利用している。
- ④ bFGF は生体内で最も強い血管新生作

用を有する。

- ⑤自己の bFGF を活性化して用いる。
- ⑥冠動脈バイパス術時に同時に行う手技の開発であり、心筋への血液の供給源としてはバイパスグラフトで十分である。
- ⑦術中に直視下に bFGF 含有物質を心筋に局注するので注入部位が限定できる。
- ⑧自己の骨髄組織を用いた場合には他の組織に比べて効果が長いことが予想される。

これらの各点を生かすことにより特徴的な研究になっている。

この研究から予想される社会的意義

自己組織の利用は古くからされており、特に骨髄組織は最近注目されているが、中に含まれている内因性サイトカインを異所性に移植して活性化したものを利用することはなかった。古くからある材料の使用方法を変えることにより新しい性質を生み出すことがわかった。

国内外の関連する研究の中での当研究の位置づけ

血管新生作用 "angiogenesis" は J. Folkman により腫瘍への血液を perfuse する因子が働いて起こる現象として観察されて(Folkman, 1971)以来、注目されてきた。虚血改善法としては、外科的には古くは心筋を針で穿刺するといった方法(Sen, 1965)に始まり、当研究所でも大動脈内から左室壁に向けて穿刺する方法が動物実験ではあるが検討された(Sakakibara, 1967)。最近のレーザーでの TMLR 等、種々の試みがなされているが、血管新生を促進したという直接的な事実は観察されていない。

内科的には虚血心モデルにおいて bFGF を冠動脈に直接注入したところ血管新生が起こり、心機能が改善した(Miwa, 1992)との報告がある。血管新生の研究は今まで recombinant の bFGF を用いてきた(Greisler, 1992)。自己の bFGF

を利用した方法としては冠動脈と内胸動脈間の間接的血行再建に利用されたことが報告されている(Vienverg, 1946)。当時は、現象は理解されたが、機序の解明は不可能であった。

研究計画

平成9年度には①～⑤を、平成10年度には⑥以降を施行予定であった。

- ①骨髄組織採取法の確立：採取にはラット等の小動物では腸管骨、雑種成犬では胸骨、腸骨を予定した。採取した組織を抗 bFGF 抗体を用いて免疫組織学的に検討する。
- ②実験動物における冠動脈結紮モデル作成：実験動物を気管内挿管下に開胸し、冠動脈を縫合糸で結紮することにより虚血心モデルを作成する。
- ③慢性動物実験：冠動脈結紮モデルにおいて、自己の骨髄組織を modify して、虚血領域に局所注入する。
- ④冠動脈造影による新生血管の観察：術後2週間、1ヶ月、3ヶ月と経時的に、冠動脈から形成される新生血管を観察し、計測する。
- ⑤病理組織学的・免疫組織学的評価：実験動物から採取した心筋組織を評価する。新生血管の数を標本上で単位面積あたり計測する。染色方法としてはヘマトキシリン・エオシン、バンギーソン、テキサクロム等を採用する。ファクターⅧで内皮細胞の、また抗 bFGF 抗体を用いて陽性に染色される所の評価を行う。
- ⑥実験的冠動脈バイパス術：冠動脈バイパス術を一次的血管内シャント法(Tomizawa Y, Asaio J, 1988)、あるいは体外循環装置を用いて行い(Tomizawa Y, Circulation, 1993)、バイパスした部位より近位の冠動脈を結紮する。用いるグラフトは自己の内胸動脈あるいは Tissue fragmented graft、自己静脈を用いる。このモデルにおいても冠動脈造影、病理組織学的評価を行う。

⑦ 摘出したグラフトの観察：(Tissue fragmented graft を用いて冠動脈バイパス術を行った場合) 肉眼的に血栓の付着状況、内面の色調を観察する。また内腔より注型用樹脂のメルコックスを注入することにより新生血管の分布状態を鋳型上で観察する。

研究成果と参考論文

この報告書の研究成果としてまとめた第一の『Transmyocardial perfusion due to angiogenesis』は心筋内への血管新生へ導くために過去に行われてきた研究をまとめ、また将来への方向性を検討した。第二の『ミズオトカゲとグリーンイグアナの心臓の観察からの Transmyocardial perfusion に関する一考案』では、最近日本においてレーザーを用いて間接的血管再建術が試されるようになったが、そのもとになっている爬虫類の心臓の構造を検討し心筋に単に穴をあけるだけでは酸素を供給できないことを示した。第三の『皮下に植え込まれた人工血管の治癒過程における bFGF の動向;結合組織片および骨髄組織の播種による影響』では内因性サイトカインを活性化することにより細胞増殖および遊走を誘導することができることを示すための基礎実験として行った。すなわち我々が内因性サイトカインを利用してどの様に血管新生を起こしたか示した。第四の『Endogenous basic fibroblast growth factor for endothelialization due to angiogenesis in fabric vascular prostheses』では第三の論文が皮下で現象を観察したのをさらに進め、人工血管壁に血管新生現象を導入し、血管新生が内膜形成に役に立った過程を示した。第五の『人工血管内皮化促進のための in vivo 組織内培養における内因性サイトカインの活性化』においてはさらにすすめ、植え込み後早期の bFGF の存在を抗 bFGF 抗体を用いて免疫組織学的に示した。

参考論文としては臨床家として研究者としての考えを示せるものを引用するよ

う努め、臨床で現在何が問題であるか、また、今後の方向性を示した。

さらに我々、循環器科臨床家が、日常的に遭遇する症例、および高度医療を必要とする症例の治療法について考察した。

まとめ

我々は『内因性サイトカインの活性化』において自然現象を無理なく利用する事により虚血性心疾患に血管新生導入することを試みた。内因性サイトカインの作用はまだ未知な部分が多く、さらに研究を進めていきたい。

Transmyocardial Perfusion due to Angiogenesis

Mr. Chairman, members and guests,

Dr. Cherian from India presented the interesting clinical outcome after Transmyocardial Laser Revascularization (TMLR) procedures. There are some arguments about the mechanism of TMLR, but we started a clinical trial of TMLR in Japan in 1997. I would like to discuss the published data and our findings.

In 1967, Professor Sakakibara at the Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, developed a new method to introduce blood from the aorta to the left ventricular wall by making a channel (Figure 1). The idea was excellent, since the channel received blood at the same pressure as the coronary arteries, and it was patent two months after the procedure in a canine study.

The idea, to allow the ischemic myocardium directly to contact the oxygenated left ventricular blood through the channels made by TMLR, originated from the observation of the spongy myocardial structure of the reptilian heart (Figure 2). Fishes, amphibians and reptiles have a spongy myocardium, with different configurations compared to the human solid heart. The ventriculogram of these creatures is different from that of human (Figure 3).

The channel wall made by laser is thrombogenic since it is not covered by endothelial cells. We took one patient directly from the OR to the catheter lab and performed left ventriculography. We observed no open channels one hour after TMLR (Figure 4). In another TMLR case, a shunt from the septal branch of the left coronary artery to the left ventricle was formed after the procedure (Figure 5). We suspected that whether we hit a small septal branch of the left coronary artery with the laser. As a result, we found that the patient developed a fistula which worked as a meaningless shunt and the shunt blood flow was opposite to our desired direction.

We often observe natural coronary collateral growth angiographically in patients with ischemic heart disease. This patient had CABG with LITA 24 years ago (Figure 6). The left coronary artery was occluded but the graft was still patent and good collateral circulation was maintained. It is well known that the heart is an organ rich in endothelial cells (Figure 7).

When channels were made using a high-power water jet loaded with physiological saline in a canine study, the channels were patent at 7 days and their wall was endothelialized without scar formation (Figure 8). However, these channels were closed to the left ventricular cavity.

In another canine study, in an acute myocardial infarction model with bone marrow injection into the myocardium, endothelial cell mitosis was accelerated (Figure 9). In the same experiment, basic fibroblast growth factor was positive immunohistologically (Figure 10).

Unfortunately, there are only a few published reports of the histological findings after TMLR in the literature. These reports mainly discuss the patency of channels. Dr. Cooley showed some postmortem pictures after TMLR, a few capillaries were observed in the dense scar tissue (Figure 11).

In a clinical study of gene therapy with VEGF, as a complication, spider angioma was reported in the Lancet by Dr. Isner (Figure 12). In the angioma lesions, CD31 and PCNA were positive immunohistologically. This was due to active angiogenesis and it was suggested that this method really worked by inducing angiogenesis. In the August issue of the Nature Medicine, the effect of autologous myoblast transplantation was reported by Dr. Taylor (ref. 1). Gene therapy and myoblast transplantation may be more effective than TMLR therapy.

Recently, it has been reported that the effect of TMLR is due to denervation or placebo effect (ref. 2), and until now, the exact mechanism of TMLR has not been determined. I feel this is the time to consider why and how we need TMLR.

References

1. Taylor DA: Regenerating functional myocardium; Improved performance after skeletal myoblast transplantation, Nat Med, 1998
2. Whittaker P, Kloner RA: Transmural channels as a source of blood flow to ischemic myocardium? Insights from the reptilian heart. Circulation 1997; 95:1367-1359

* この指定発言は第 12 回日本冠疾患学会学術大会(1998 年 11 月、名古屋)における Kotturathu M Cherian (Institute of Cardiovascular Diseases, Madras Medical Mission) による海外招請講演 IL1 “Role of Transmyocardial Laser Revascularization in Surgical Management of Patients with Diffuse Coronary Artery Disease” に対してのものである。

A NEW OPERATION FOR ISCHEMIC HEART DISEASE:
 Creation of the Intraseptal Coronary Artery.
 S. Sakakibara, M.D., S. Konno, M.D., H. Hiratauka, M.D.,
 T. Akimoto, M.D., M. Endo, M.D., T. Sato, M.D.

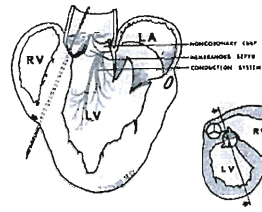
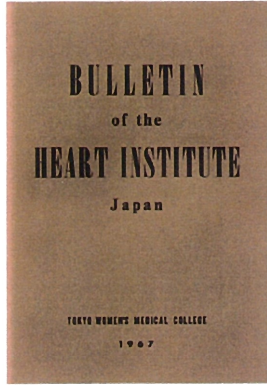


Fig. 1. Schematic drawing of the right sagittal section. The anatomical relationship between right coronary sinus, muscular septum and anterior descending branch of coronary artery is revealed.

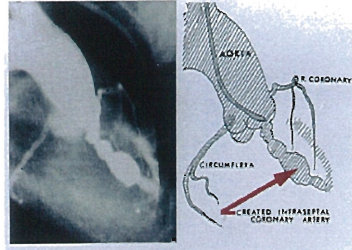
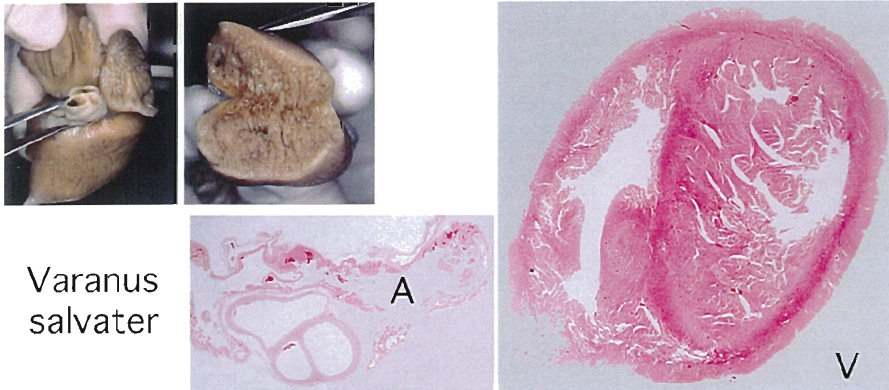


Fig. 2. Retrograde aortography of the dog which has underwent the operation 2 months prior.

図1 大動脈から左室への穿刺法(Bulletin of the Heart Institute Japan, 1967)
 図の右上は穿刺方向を示す。右下は動物実験で大動脈造影により穿刺孔の開存が2ヶ月後に確認された。

ミズオトカゲとグリーンイグアナの心臓の観察からのtransmyocardial perfusionに関する一考案



富澤康子 他. 冠疾患誌. 4:71, 1998

図2 爬虫類の心臓
 3本の大血管が心臓から起始しており、心室は心筋で満たされている。心房(A)の中も櫛状の心筋があり、心室は密に絨毛状の心筋で満たされている。



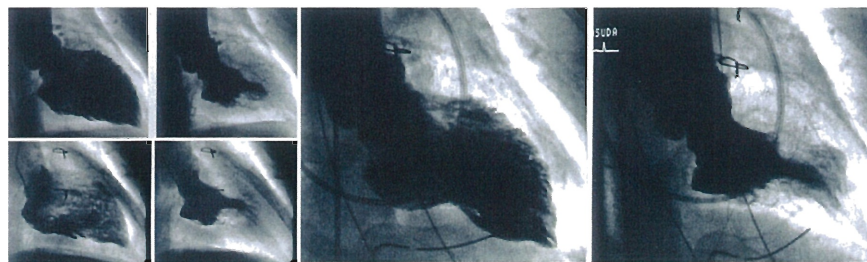
FIGURE 7. Roentgen planigraphy of the ventricle in the elasmobranch, *S. nasutus*. Note the thin outer section of compact myocardium and the sponge-like trabeculate ventricular structure (from Johansen & Hol, 1964).

Cardiovascular Dynamics in Fishes, Amphibians, and Reptiles

Johansen K.
Ann N Y Acad Sci.
127:414, 1985

図3 心室造影
心室はスポンジ状の心筋で満たされている。

A Case of Transmyocardial Laser Revascularization LVG



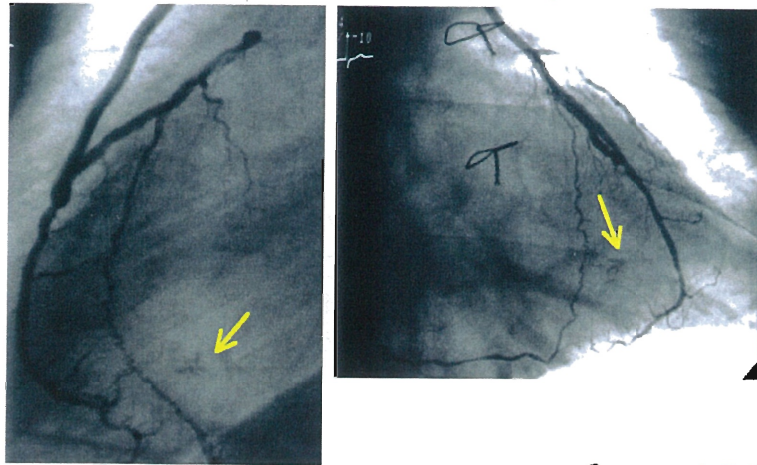
pre-op
3 weeks p.o.

1 hr P.O.

Oka T et al. Coronary. 15:171, 1998

図4 TMLR後1時間の左室造影
左室からの穿刺孔は造影上では存在が認められない。

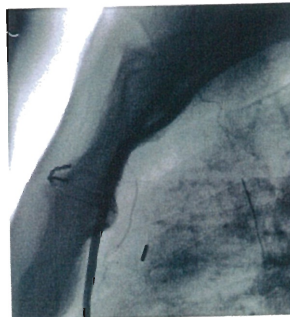
Direction of Blood: Coronary Artery to LV



One month P.O.

図5 TMLR後に左冠動脈から左室へのシャントが認められた症例
TMLR後に予想に反して、望む方向と逆のシャントになった症例を経験した。

T.S. 70m 95032
cor15410
LIMA-LAD



1972/5/17 CABG
1996/12/11 CAG

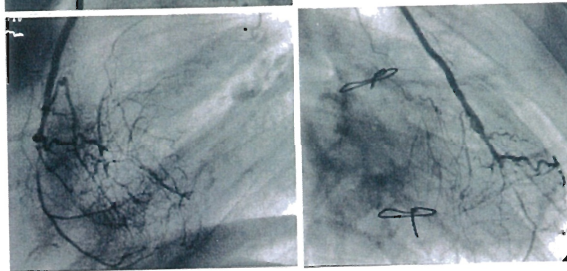


図6 LIMA を用いた冠動脈バイパス術後24年
患者の左冠動脈は閉塞しているが、グラフトは開存している。

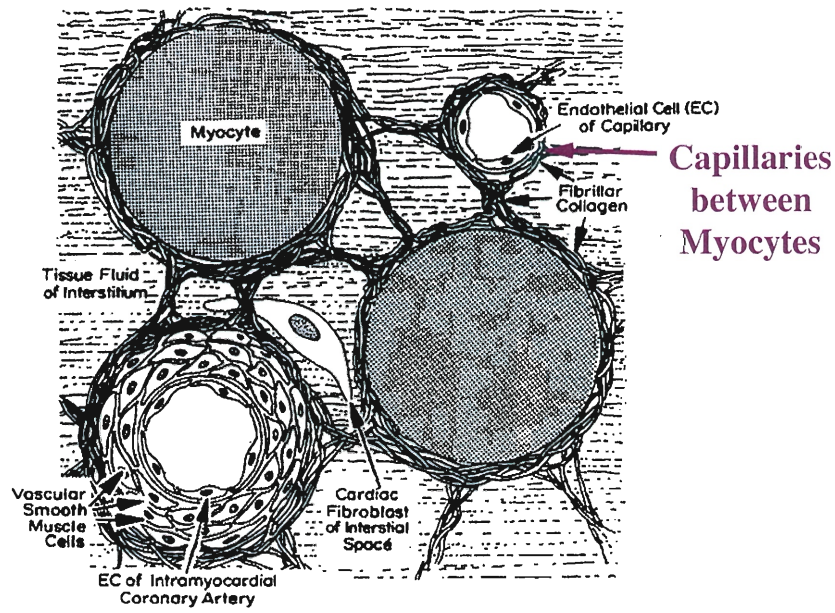


図7 心臓は内皮細胞に豊富な臓器である
1本の心筋の束には数本の毛細血管が伴走している。

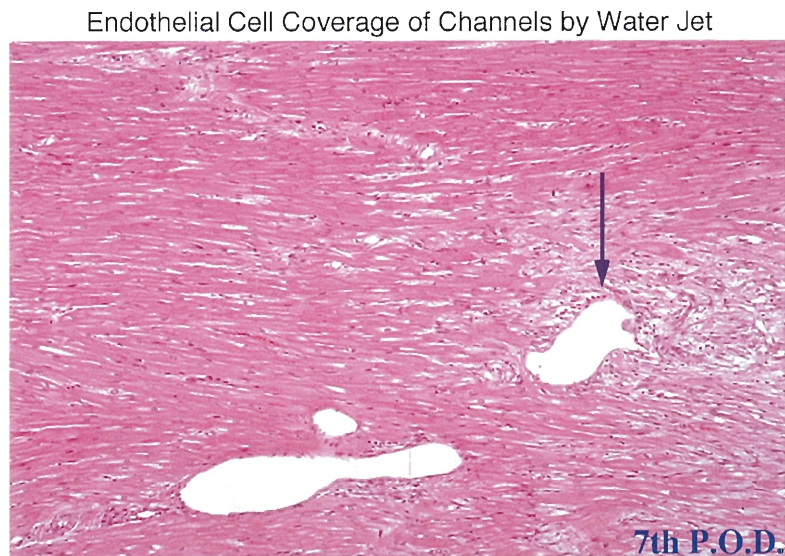


図8 高圧の Water jet で心筋を抜くと7日目にはその穿刺孔は癒痕組織なしに内皮細胞で被覆される (↓)

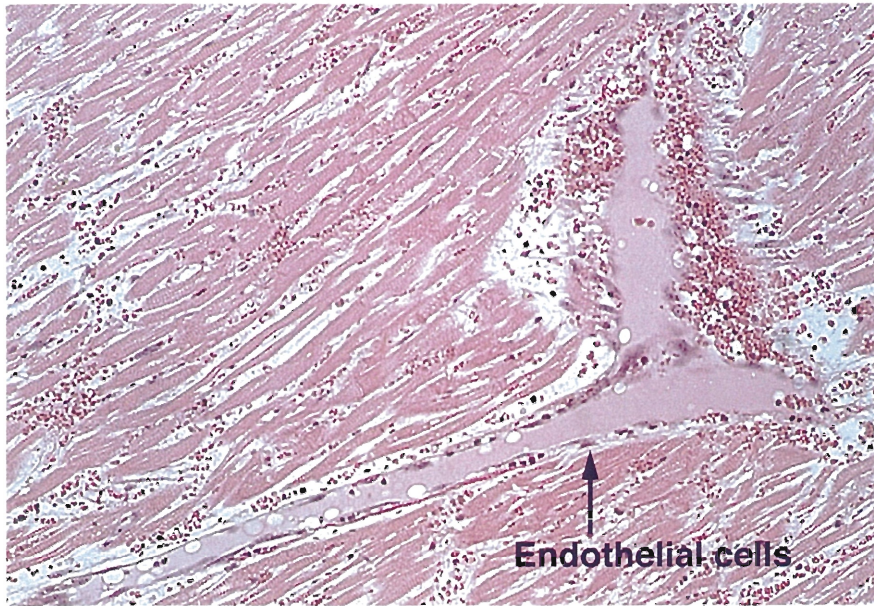


図9 骨髄組織を心筋内に注入すると
心筋に伴走する毛細血管の内皮細胞が有糸分裂するのが観察される。

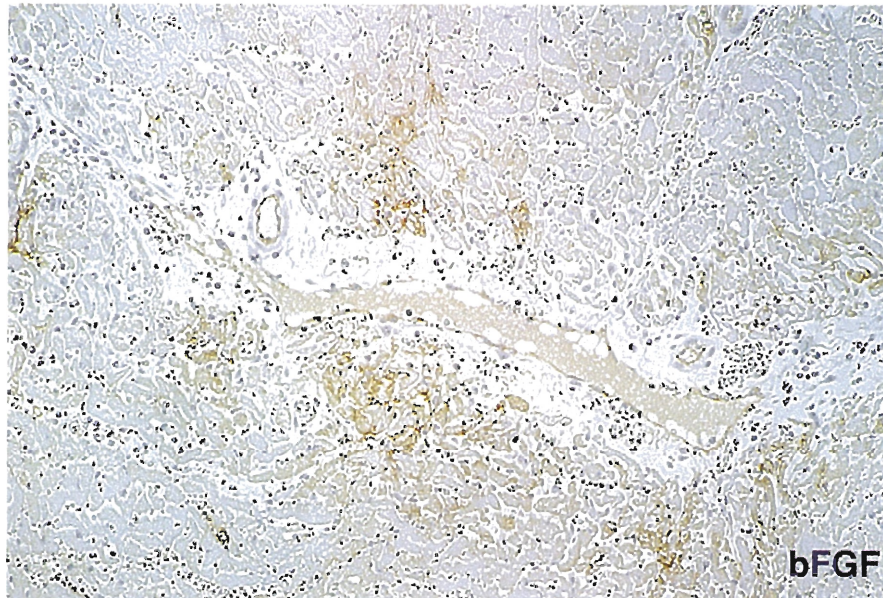


図10 骨髄を心筋内に注入し7日目に免疫組織学的に染色した
茶色のところがbFGFに陽性であるが、全周性に陽性なのがわかる

Transmyocardial Laser Revascularization; Anatomic Evidence of Long-Term Channel Patency

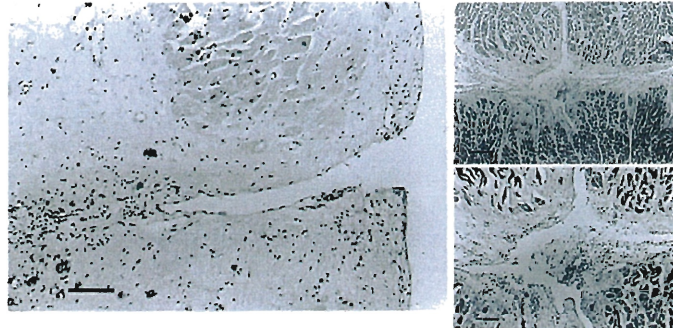


Fig. 1 Laser channel connecting to the endocardial surface: original magnification 100x; bar = 70 μ m.

Fig. 2 Laser channel (horizontal) connecting to transmural vessel (vertical). At original magnification 40x, bar = 180 μ m. B original magnification 100x; bar = 70 μ m.

Cooley DA et al. Tex Heart Inst J . 21:220, 1994

図11 TMLR 後の臨床からの剖検例

『チャンネルが遠隔期に開存している』と主張されたが、チャンネルの開存している深さは0.4mm未満で、周囲の癒痕組織は厚く、血管新生というにはおそまつな毛細血管が散在している。

Clinical Evidence of Angiogenesis After Arterial Gene Transfer of phVEGF₁₆₅ in Patient with Ischemic Limb

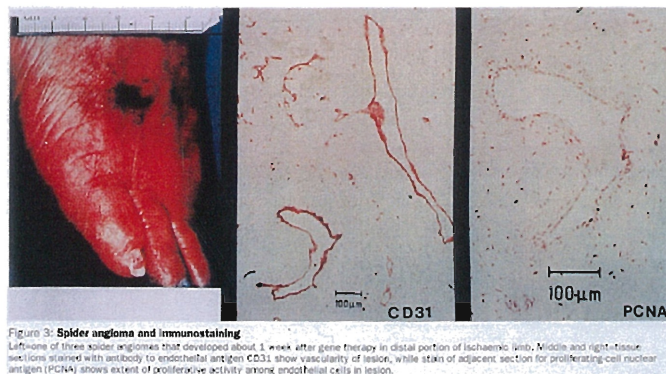


Figure 3: Spider angioma and immunostaining
Left: one of three spider angiomas that developed about 1 week after gene therapy in distal portion of ischemic limb. Middle and right: tissue sections stained with antibody to endothelial antigen CD31 show vascularity of lesion, while stain of adjacent section for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) shows extent of proliferative activity among endothelial cells in lesion.

Isner JM et al. Lancet. 348:370, 1996

図12 phVEGF₁₆₅を用いた遺伝子治療で合併症として血管腫が出現した
VEGFの遺伝子治療に用いたヒドロジェルバルーンのかげらがとび、患者の足の甲に血管腫が合併症として出現した。血管腫のバイオプシーの結果、内皮細胞で陽性となるCD31が陽性で、増殖性病変で陽性となるPCNAも陽性であった。