

内因性サイトカイン活性型冠動脈バイパス術用
ハイブリッド小口径代用血管の開発

(課題番号 09470287)

平成9,10,11年度科学研究費補助金(基盤研究B)
研究成果報告書



平成12年3月

研究代表者 遠藤真弘

(東京女子医科大学循環器外科学講座 教授)

内因性サイトカイン活性型冠動脈バイパス術用
ハイブリッド小口径代用血管の開発

(課題番号 09470287)

平成9,10,11年度科学研究費補助金 (基盤研究B)
研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 遠藤真弘

(東京女子医科大学循環器外科学講座 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. この度の研究計画および成果の概要	9
2. 細胞と組織移植によるバイオ人工血管	13
3. 内因性サイトカインの活性化による虚血心筋における 血管新生および側副血行路形成	21
4. Transmyocardial perfusion due to angiogenesis	25
3. 参考論文	
1. 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	39
2. レーザー冠血行再建術transmyocardial laser revascularization (TMLR)	43
3. 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	55
4. TMLR後に左室冠状動脈瘻を認めた1例	61
5. 狭心症の治療	65
6. 心原性ショックとPCPS	75
7. Use of arterial grafts for coronary revascularization; Experience of 2987 anastomoses	85
8. Acute coronary syndromeの外科的治療：適応と実際	91
9. Two new drainage tubes for minimally invasive cardiac surgery	103
10. New graft holder for coronary artery bypass using arterial conduits	109

虚血性心疾患にタイする冠状動脈バイパス術は臨床応用されてから 30 年以上となり、我が国では年間 13、000 例、米国で 40 万例、欧州で 16 万施行されている。疾患が進行性の動脈硬化に起因するため、再手術、再々手術も多くなってきた。バイパスに使用するグラフトは従来の自家静脈から内胸動脈、胃大網動脈、橈骨動脈に大きくシフトされてきた。しかしながら、自家血管には数の点で限界がある。ちょうど心移植と完全人工心臓の両輪のごとく、バイパス用の小口径人工血管の開発は必須となってきた。

小口径人工血管は入手性、抗血栓性、易縫合性、抗感染性、物理的安定性等を考慮して開発しなければならない。

小口径人工血管は現在、三つの方向で研究が進まれている。

1. シヤント機構付代用血管

大動脈近位部吻合-冠状動脈吻合-右房吻合の、sequential バイパスで、右房へシヤントを高流量にする。

2. 抗血栓性を追求する

Carboxylated polyurethane graft とミクロ相分離材料と抗血栓性物質を組み合わせたヒルジン共有結合多孔質ポリウレタンで、抗血栓性を追求する方向がある。

3. 内皮細胞の早期被覆増長

coacervated α -Elastin により内皮細胞の増殖は抑えないで平滑筋細胞の遊走を抑制するとの研究もある。

我々は抗血栓性の最も良いものは血管の内皮細胞であることに注目した。すばやく内皮細胞の早期被覆増長と誘導に内因性サイトカインの活性が重要であると考え、研究を進めている。

1. 研究課題名：研究組織・研究経費・研究発表

【研究課題名】

内因性サイトカイン活性型冠動脈バイパス術用
ハイブリッド小口径代用血管の開発

研究課題番号 09470287

【研究組織】

研究代表者 遠藤真弘（東京女子医科大学循環器外科教授）

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 4,100 千円

平成10年度 1,800 千円

平成11年度 2,100 千円

計 8,000 千円

【研究発表】

学会誌

1. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Koyanagi H: Two new devices for MIDCAB or off pump CABG, Cardiovascular Surg, 7(Suppl1):120, 1999
2. Endo M, Nishida H, Koyanagi H: New graft holder for coronary artery bypass using arterial conduits, Ann Thorac Cardiovasc Surg, 5:280-281, 1999
3. Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, Koyanagi H: Comparative study of bio-compatibility between the open circuit and closed circuit in cardiopulmonary bypass, Artif Organs, 23:547-551, 1999
4. Hachida M, Endo M, Koyanagi H: Our experience with mechanical circulatory support for end-stage heart failure, Transplant Proc, 31:Jun-94, 1999
5. Kitamura M, Endo M, Koyanagi H: Current strategy of temporary circulatory support for severe cardiac failure after operation. Ann Thorac Surg, 68:662-5, 1999
6. Kitamura M, Endo M, Koyanagi H: Clinical experience of left ventricular assist systems at the heart institute of Japan, Artif organs, 23:286-289, 1999
7. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Koyanagi H: Two new drainage tubes for minimally invasive Cardiac Surgery, Heart Surg Forum 2:341-4, 1999
8. Morishita A, Endo M, Koyanagi H: Bretschneider-HTK 液による心筋保護下での terminal warm blood cardioplegia の臨床的検討, 胸部外科, 52:831-5, 1999
9. 遠藤真弘: マイテクニク 回旋枝本幹または鈍縁枝基部への静脈バイパス, 胸部外科, 52:216-215, 1999
10. 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 木原信一郎, 小柳 仁: 慢性心筋梗塞の治療心自由壁破裂に対する治療, 救急医学, 23:1080-1084, 1999

11. 遠藤真弘:人工心臓の現況および将来の展望、日本醫事新報、3926:105、1999
12. 上松瀬勝男、相澤忠範、住吉徹哉、遠藤真弘:虚血性心疾患をめぐるコンロヴァーシ、心臓、31:485、1999
13. 遠藤真弘、小川彰:頸動脈と冠動脈の合併疾患にどう対応するか、Medical tribune, 32:26, 1999
14. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、小柳仁、鶴見由起夫、笠貫宏:カテーテル治療の合併症、不成功例にタイする外科治療、Coronary, 16:241, 1999
15. 遠藤真弘:討論 1.急性心筋梗塞後左室自由壁破裂の手術、胸部外科、51:533,1999
16. 遠藤真弘、西田博、小柳 仁:TMR(transmyocardial laser revascularization), Cardiologist, 3:771-772, 1998
17. 遠藤真弘、西田博、小柳 仁:②長期治療成績からみた血行再建法の検討; 外科的冠血行再建法の長期治療成績と問題点, Heart Nursing, 11:68-73, 1998
18. 遠藤真弘、西田博、富澤康子、小柳 仁:Maximally Invasive Direct Coronary Bypass(MIDCAB)の臨床成績, Therapeutic Research,20:238-241, 1999
19. 遠藤真弘:内因性サイトカインの活性化による虚血心筋における血管新生および側副血行路形成, 日本心臓血圧研究振興会平成10年業績集, 1999
20. 近藤治郎、上田恵介、青見茂之、遠藤真弘、小柳 仁、松本昭彦:ゼラチン被覆ポリエステル人工血管の臨床試験成績, 人工臓器, 28:261-267, 1999
21. 西中知博、西田 博、遠藤真弘、富澤康子、小柳 仁:冠動脈バイパス手術後に上部消化管出血を合併した症例の検討, 冠疾患誌, 5:46-49, 1999
22. 西田 博、遠藤真弘、小柳 仁:人工心肺回路の生体適合性向上を目指して-各種ヘパリンコーティングと新しいアプローチ, 循環制御, 20:394-403, 1999
23. 西田 博、遠藤真弘、小柳 仁:循環器内科医に役立つ心臓外科の最新情報(12) TMLRは臨床に役立つか, 心臓, 31:817-826, 1999
24. 西田 博、遠藤真弘、小柳 仁:医用機器に用いられる生体材料第7回 IABPバルーンの材質, Clinical Engineering, 10:1161-1167, 1999
25. 西田 博、遠藤真弘、小柳 仁:虚血性心疾患治療の新しい展開 V.血管新生療法 TMR;レーザー心筋内血行再建術, PharmaMedica, 17:101-106, 1999
26. 西田 博、古川博史、遠藤真弘、小柳 仁:特集 PCPS:経皮的心肺補助法 心原性ショックと PCPS, Clinical Engineering, 10:908-916, 1999
27. 西田 博、青見茂之、遠藤真弘、小柳 仁:組織接着剤;フィブリン・タココンブ等-特に循環器外科領域について, 医薬の門, 39:341-348, 1999
28. 西田 博、富澤康子、遠藤真弘、小柳 仁:シリコンコーティング中空系の高度生体適合性;非コーティング中空系との比較, 医工学治療, 11:428-429, 1999
29. 西田 博、富澤康子、遠藤真弘、小柳 仁:人工心肺回路における開放式回路と閉鎖式回路の生体適合性の比較, 医工学治療, 11 2:274-278, 1999
30. 西田 博、富澤康子、遠藤真弘、小柳 仁:初回待機的冠動脈バイパス手術の障害枝数別早期および遠隔成績, Coronary, 16:221-228, 1999

31. 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁:心臓血管外科 レーザー冠血行再建術 transmyocardial laser revascularization(TMLR), Annual Review 循環器 1999, 230-240, 1999
32. 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁:Acute Coronary Syndrome の外科的治療:適応と実際, ハートナーシング, 12:758-768, 1999
33. 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁:私の診療経験から 狭心症の治療 PTCA か冠状動脈バイパス手術か, 臨床と研究, 76:360-368, 1999
34. 西田博, 富澤康子, 青見茂之, 八田光弘, 遠藤真弘, 小柳仁:慢性透析患者に対する CABG 周術期の循環管理 77 例の経験から, 循環制御, 20:30-33, 1999
35. 西田博, 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳仁:緊急冠状動脈バイパス術における動脈グラフトのみによる多枝バイパス手術, 胸部外科, 52:8 Suppl 688-92, 1999
36. 西田博, 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳仁:血管新生と臨床医学; Laser による Transmyocardial Revascularization, 呼吸と循環 47:455-463, 1999
37. 青見茂之, 八巻文貴, 富岡秀行, 遠藤真弘, 小柳仁:弓部大動脈再建術における進歩-脳保護法, 拡大再建, 再手術における工夫, 脈管学, 39:423-425, 1999
38. 石田 徹, 西田 博, 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳仁:家族性コレステロール血症を基礎疾患に持つ兄弟再 CABG 例 2 組の検討, Coronary, 16:163-166, 1999
39. 村田 明, 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 小柳仁:脊柱管狭窄症を合併した虚血性心疾患患者に対する冠動脈バイパス手術, 冠疾患誌, 5:149-151, 1999
40. 島袋高志, 西田 博, 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳仁:急性心筋梗塞に対する冠動脈形成術, 冠疾患誌, 5:145-148, 1999
41. 日比野成俊, 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 福本 淳, 小柳仁:TMLR 後に左室左室冠状動脈瘻を認めた一例, 胸部外科, 52:488-91, 1999
42. 富岡秀行, 西田 博, 富澤康子, 北村昌也, 遠藤真弘, 小柳仁:動脈グラフトの病理組織像とグラフト材としての限界, 冠疾患誌, 5:110-115, 1999
43. 富澤康子, 西田 博, 遠藤真弘, 小柳仁:医療用具の使用状況; IABP バルーンの使用におけるヒューマン・エラーと不具合, 人工臓器, 28:566-569, 1999
44. 平田欽也, 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁, 鈴木進:AA° リンコティンクによる膜型人工肺の耐血漿漏出性の向上, 膜型肺, 22:27-28, 1999
45. 北村昌也, 小寺孝治郎, 川合明彦, 八田光弘, 遠藤真弘, 小柳仁:補助人工心臓のモニタリングシステムの新展開, 人工臓器, 28:551-556, 1999
46. 北村昌也, 森下 篤, 山崎健二, 遠藤真弘, 小柳仁:経大動脈的カテーテル左室イベント法の左室補助効果と臨床応用, 人工臓器, 28:315-319, 1999
47. 江石清行, 西田博, 橋本明政, 遠藤真弘, 小柳仁:心臓血管疾患の診療と看護, 編集; 小柳仁、メディカ出版、p267-74、1999
48. Koyanagi H, Kitamura M, Aomi S, Nishida H, Endo M:Mechanical circulatory support for severe heart failure after operation, Artif Organs, 22:82-84, 1998
49. Tomizawa 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
50. 遠藤真弘:手術のコツ AC バイパス 内胸動脈グラフトの skeletonization 法の

- コツ, 外科治療, 78:117-121, 1998
51. 森下 篤, 北村昌也, 渋谷益宏, 栗原寿夫, 遠藤真弘, 小柳 仁: 経大動脈左室ベント併用 PCPS による左室補助効果の検討, 人工臓器, 27:390-393, 1998
 52. 佐々木英樹, 遠藤真弘, 小柳 仁: 狭小大動脈弁輪におけるサイズ 19mm SJM-HP 弁の弁機能と弁輪合併症の評価, 人工臓器, 27:448-450, 1998
 53. 西田 博, 西中知博, 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳 仁: 上市された日本発の循環器系人工臓器, 産学共同における臨床的ニーズ・データフィードバックの重要性, 人工臓器, 27:551-554, 1998
 54. 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: 心筋内レーザー術(TMLR)の現況と展望 本邦における TMR 治療の現況, Coronary, 15:29-43, 1998
 55. 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: 心臓手術の新しい展開 レーザー心筋内血行新生術, ハートナーシング, 11:168-179, 1998
 56. 遠藤真弘: TMR, Cardiologist, 3:771-2, 1998
 57. 上部一彦, 遠藤真弘, 小柳 仁: III群治験薬 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
 58. 古川博史, 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: 非手術症例に対する PCPS による長時間 VA バイパスの適応と問題点, 人工臓器, 27:144-146, 1998
 59. 佐藤志樹, 西田 博, 遠藤真弘, 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
 60. 古川博史, 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 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
 61. 青見茂之, 遠藤真弘, 小柳仁: DeBakey I 型大動脈解離の外科治療と遠隔成績, DeBakey I 型解離に対する広範囲大動脈置換術の成績向上のための対策, 日胸外会誌, 46(増刊):115-116, 1998
 62. 富澤康子, 遠藤真弘, 小柳仁: 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術, Coronary, 15:165-170, 1998
 63. 岡 徳彦, 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 小柳 仁: 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, Coronary, 15:171-175, 1998
 64. 鮎澤慶一, 遠藤真弘, 富澤康子, 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, 胸部外科, 51:731-734, 1998
 65. 富澤康子, 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁: 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 に関する一考察, 冠疾患会誌, 4:71-74, 1998
 66. 遠藤真弘: 急性心筋梗塞後左室自由壁破裂の手術 - oozing 型に対する心嚢ドレナージ手術の中期・遠隔成績 - 討論 1, 胸部外科, 51:533-534, 1998
 67. 遠藤真弘: 孤立性冠動脈入口部狭窄に関する高橋・赤阪両論文に対するコメント, 心臓, 30:156-158, 1998
 68. 遠藤真弘, 西田 博, 富澤康子, 小柳 仁: CABG - 多枝障害に対する in situ 動脈グラフトの多用, 臨成人病, 28:1329-1331, 1998
 69. 坂本貴彦, 遠藤真弘, 富澤康子, 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, 46:996-970, 1998
70. 小林健介, 遠藤真弘他: Extramammary Paget's disease で植皮術施行後に、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
 71. Kitamura M, Endo M: Effective cross-circulation technique of venoarterial bypass for differential hypoxia condition, *Artif Organs*, 21:786-792, 1997
 72. Nishida H, Endo M, Koyanagi H: Clinical evaluation of pulsatile flow mode of Terumo Capiox centrifugal pump, *Artif Organs*, 21:816-821, 1997
 73. Shibuya M, Endo M: Significant left ventricular unloading with transaortic catheter venting during venoarterial bypass, *Artif Organs*, 21:789-792, 1997
 74. Kurihara H, Endo M, Koyanagi H: Effect of transaortic catheter venting on left ventricular function during venoarterial bypass, *ASAIO J*, 43:M838-841, 1997
 75. Katsumata T, Endo M, Koyanagi H: An alternative procedure to intra-arterial aortoinfundibuloplasty, *Cardiovasc Surg*, 4:340-344, 1997
 76. Kanda I, Endo M: Coronary artery spasm: a hypothesis on prevention by progesterone, *Med Hypotheses*, 49:183-185, 1997
 77. 青見茂之, 遠藤真弘, 小柳 仁: 胸部大動脈瘤の外科治療 弓部全置換術および胸腹部全置換術, *Cardiovasc Anesth*, 1:37-40, 1997
 78. 西田 博, 富澤康子, 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—, *Cardiovasc Anesth*, 1:95-97, 1997
 79. 鈴木 進, 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: 人工心肺操作を行って臨床工学技士と麻酔医との連携の重要性について, *Cardiovasc Anesth*, 1:164-165, 1997
 80. 遠藤真弘, 西田博, 富澤康子, 小柳仁: 動脈グラフトによる冠動脈バイパス術の最前線 In situ, 3本動脈グラフトによる CABG, *Coronary*, 14:59-66, 1997
 81. 佐藤一樹, 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁: 胃大網動脈を使用した冠動脈バイパス術における胃電図(EGG)とその臨床意義の検討, *Coronary*, 14:33-38, 1997
 82. 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
 83. 遠藤真弘, 西田 博, 小柳 仁: 狭心症の治療 冠状動脈バイパス手術の選択, *Mod Physician*, 17:65-69, 1997
 84. 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁: 虚血性心疾患の予後と QOL, CEA 狭心症に対する各種治療法と CEA(cost effectiveness analysis), *Mod Physician*, 17:87-94, 1997
 85. 富澤康子, 遠藤真弘, 西田 博, 小柳 仁: MIDCAB における工夫, *冠疾患誌*, 3:71-74, 1997
 86. 遠藤真弘: Minimally Invasive Surgery, *Medical tribune*, 31:9, 1997
 87. 河口正雄, 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: CCU における急性心不全の治療成績, *循環器科*, 41:223-224, 1997
 88. 前田朋大, 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁: I A B P バルーン(8Fr, 40ml)の臨床使用経験, *循環器科*, 42:159-160, 1997
 89. 上杉英之, 遠藤真弘, 小柳仁: 定常流体外循環下開心術における拍動流発生装

- 置としての IABP Transcranial doppler を用いた遠心ポンプ拍動流モードとの比較, 循環器科, 42:181-182, 1997
90. 遠藤真弘:梗塞後左室自由壁破裂, 心臓, 29:323-328, 1997
 91. 古川博史, 遠藤真弘, 西田 博, 小柳 仁:多発性動脈瘤に合併した動脈硬化性冠動脈瘤の 1 例, 心臓, 29:41-44, 1997
 92. 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁:わが国の補助循環治療大系の現状・変遷および問題点, 人工臓器, 26:798-802, 1997
 93. 西田 博, 遠藤真弘, 小柳 仁:テルモ直線流路型遠心ポンプの拍動流機能の開心術における臨床評価, 人工臓器, 26:81-85, 1997
 94. 西中知博, 西田 博, 遠藤真弘:Delphin ポンプとローラーポンプ、遠心ポンプ間の開心術使用における血液損傷の比較検討, 人工臓器, 26:280-282, 1997
 95. 遠藤真弘:乳頭筋不全（僧帽弁逆流）と低心機能を有する症例の CABG, 日胸外会関西地方会第 24 回学術セミナー, 69-71, 1997
 96. 北村昌也, 富沢康子, 遠藤真弘, 小柳 仁:遠隔成績からみた弁膜症手術の術式選択;弁置換術と弁形成術比較検討, 日胸外会誌, 45:406-407, 1997
 97. 遠藤真弘:虚血部血管壁より側副血行路の形成される冠動脈バイパス術用小口径代用血管の開発, 文部省科学研究平成 7・8 年度基盤研報 B, 1-107, 1997
 98. 遠藤真弘, 西田 博, 小柳 仁:高安病が示唆される冠動脈疾患の造影所見と外科治療, 脈管, 37:765-771, 1997
 99. 西田博, 遠藤真弘, 小柳仁:遠心ポンプの開心術への積極的展開①補助循環から開心術ポンプ使用へ②低侵襲型人工心肺の開発, 薬理と臨, 7:1127-1130, 1997
 100. 遠藤真弘:狭心症、今日の治療指針、編集 日野原重明、阿部正和、医学書院、p333-4、1997
 101. 遠藤真弘、西田博、小柳仁:冠動脈再建の現状と展望、編集 幕内雅敏、新外科学大系追補、中山書店、p183-93, 1997

他

【特許、知的所有権】

1. 遠藤真弘：低侵襲性側枝付ドレナージチューブ、知的所有権登録 130591 号、平成 11 年 3 月 19 日、知的所有権協会
2. 遠藤真弘：Arterial Graft Holder、知的所有権登録 122977 号、平成 10 年 10 月 13 日、知的所有権協会
3. 遠藤真弘：心臓の自重を利用した接触型一時的ペーシング機構付排液管、知的所有権登録 91042 号、平成 9 年 4 月 22 日、知的所有権協会、
4. 遠藤真弘：外筒スライド式傘状籠開閉機構付脱血カニューレ、知的所有権登録 91043 号、平成 9 年 4 月 22 日、知的所有権協会
5. 遠藤真弘：一時的ペーシング機構付排液ドレーン、特許 2701135 号、平成 9 年 10 月 3 日、特許庁

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外科 遠藤真弘

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

今日、日本においても心血管系疾患患者は急速に増加しており、それに伴ってPTCA 及び冠動脈バイパス術(CABG)などの治療を受ける患者が年々増加している。しかし、虚血性心疾患患者を外科的に治療を試みても、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という問題を生じることがある。

近年、医療技術及び人工臓器の進歩はめざましいものがあるが、冠動脈バイパス術用小口径代用血管は未だ満足できるものが開発されていない。小口径では流量が少ないために血栓ができやすく、遠隔期の抗血栓性の保持が困難であることが知られている。既存の大血管用人工血管を植え込み、早期に開存していたとしても、内膜肥厚、血栓形成などにより遠隔期の内面の安定が得られ難い。そのため、縫いやすく、遠隔期に抗血栓性に優れ、内膜肥厚が起こらず、安心して用いることができる小口径人工血管の開発にかかる期待はきわめて大きい。またグラフト不足も増加しており、開存の良好な CABG 用小口径代用血管の開発にかかる期待はきわめて大きい。

最近、サイトカイン、中でも basic fibroblast growth factor (bFGF)と血管新生の研究が盛んであり、特に循環器領域では心筋虚血時の血管新生と側副血行路としての役割が注目されている。我々は内因性サイトカインの活性化による血管新生を人工血管壁内で誘導したが、この血管新生が bFGF によることを免疫組織学的に証明し、内皮細胞での内膜被覆に役立つことを世界で初めて明らかにした。

この研究をさらに一歩進め、血管新生を CABG 時の虚血部位への側副血行路として利用できる小口径代用血管の開発を試みた。

研究の目的

植え込み後側副血行路がグラフト壁から虚血心筋の方に形成され、虚血の改善に貢献する CABG 用小口径代用血管を開発することである。このグラフトは患者の冠動脈が動脈硬化の伸展により吻合部より遠位では完全閉塞しても、抗血栓性が優れているため側副血行が保たれている限り開存するよう設計したい。この研究は動脈硬化症の外科治療の進歩に大いに貢献するばかりでなく、将来の多機能型人工臓器への発展をも目指している。

我々は、『内因性サイトカインの活性化による血管新生作用の人工臓器への導入』を人工血管に応用した場合に、開存性を高め遠隔期の内膜の安定が得られることを期待している。今回は特に、植え込み直後から人工血管の内膜被覆完了までの bFGF と血管新生との関係に焦点を絞って研究する。

この研究の独創的な点

従来からの人工血管に比べて以下のような特徴及び利点を有する。

①オートクリン型(自己の出すサイトカイン

で自己を刺激する)人工臓器である。

- ②早期の抗血栓性をヘパリンの徐放により獲得する。
- ③遠隔期の抗血栓性は自己の内皮細胞による。そのため抗血栓性については無理がない。この研究結果より、人工血管の内皮細胞形成不全の究明に寄与する可能性がある。
- ④ bFGF は自己の組織内に存在するものを利用するため免疫学的、効果的に問題ない。
- ⑤内因性サイトカインは細胞を死滅させないように組織を傷害して活性化する。
- ⑥基礎構築に高有孔性布製人工血管を用いるので遠隔期に内膜肥厚が生じにくい。
- ⑦人工血管作成は手術台の上で短時間に行うことが可能で、しかも特殊な器具を必要としない。

昔から自家組織は多用されてきたが、細切して使うといった使用方法を変えることにより新しい性質(内因性 bFGF の活性化)を生み出すことがわかり、過去からの知識や技術を利用しつつ、発想を転換することにより独創的な優れた人工血管を作り出すための先駆的な研究になっていると考えている。さらに、我々の努力で、どのような症例にも適用しやすいデバイスに発展させることができると考えている。

この研究から予想される社会的意義

現在、本邦では医療費高騰のおり cost-effective なより良い治療システムに対する要求度も高く、その開発が重要かつ緊急性を有することは明白な事実である。この血管新生療法によって虚血性心疾患の外科治療では完全血行再建および手術治療成績を大いに向上させ、高額な薬剤や補助循環手段の使用の減少、人的支援の削減、入院期間の短縮により、国家予算の多大な割合を占める医療費の軽減に大きく貢献できるため、社会的意義は大きいと考える。

国内外の関連する研究の中での当研究の位置づけ

創傷治癒にサイトカインが関係しているとの指摘は以前からされていたが、Thompson (Science, 1988)らが初めて血管新生と bFGF との関係を明らかにした。また Miwa (Science, 1992)らは実験的に心筋梗塞巣への bFGF の投与は血管新生をおこさせ、側副血行を増加させ、心機能を改善すると報告し、世界を驚かせた。また Chleboun ら (1994 年)は bFGF は筋肉内投与でも虚血を改善したと報告している。しかし、ヒトの bFGF はウサギには作用しないといった種特異性があり、さらに高濃度では無効との報告もあり、至適投与量の決定が困難である。Noishiki ら (J Thorac Cardiovasc Surg, 1992)は動脈位において、組織片を播種した人工血管の治癒が速やかで、内皮細胞被覆が特に優れていることを観察した。人工血管壁内の bFGF の存在は 1994 年に Noishiki らによって初めて報告され、オートクリン型人工臓器の概念が示された。それまで、人工血管の治癒を自己の bFGF を活性化させることにより促進するという研究はされておらず、我々の研究にて全く新たな知見が得られるものと期待される。

人工血管の開発では日本の独創性及び技術は素晴らしく、世界に先駆けて開存性の良好な CABG 用小口径人工血管が完成することを確信する。

研究計画

この度は研究期間を 2 年間とする。

1. 人工血管の設計：材料の選択(静脈、皮下脂肪、大網、筋肉)及び細切条件(ハサミ、ホモジナイザー)の設定。
2. 人工血管の作成：自己組織を採取し、細切する。人工血管は高有孔性のポロシテ ィ 3000 以上の市販のものを用意する。血管壁内への組織播種システムを用いて細切した組織片を内側から血管壁内に押し込む。作成した人工血管をヘパリン溶液に浸して露出する血栓性の高い結合組織にヘパリンを付着させる。
3. 作成した人工血管の in vitro 評価：細胞

培養、組織培養により活性を評価する。組織片へ付着するヘパリン量測定、ヘパリンの徐放速度の測定、bFGF の免疫組織染色法の確立、組織片内の bFGF の経時的免疫組織学的評価

4. 実験動物における皮下への植え込み：植え込んだ試料への血管侵入状況、治癒過程を免疫組織学的に評価する。
5. 冠動脈位への人工血管の植え込み：動物実験には雑種成犬を全身麻酔下に左開胸する。上行大動脈の周囲、内胸動脈、及び左冠動脈回旋枝を 3cm ほど剥離する。ヘパリン投与後大動脈を部分遮断鉗子で遮断し、グラフトの近位部を 6-0 プロリンで縫合する。内胸動脈に一時的血管内シャントチューブ(東レ、アンスロンコーティング、特注)を注入し、遠位端を LCx に挿入し、遮断下の血行を確保する。グラフトの遠位端を 7-0 プロリンを用いて LCx に縫合するが、グラフトの中央部を剥離した冠動脈上を走るように余裕を持たせる。またその他に冠動脈の小枝を結紮することにより虚血部を作成しその外膜上をはわせる。なおコントロールグラフトとして市販のゴアテックス人工血管を用いる。
6. 人工血管の評価：1、3、6ヶ月目に植え込んだ試料を摘出し肉眼的、組織学的、免疫学的に評価する。摘出前に冠動脈造影を行う。摘出時には胸腔内への出血、胸水貯留、周囲との癒着状態、小血管の侵入状況を観察する。
7. 病理組織学的検討：ヘマトキシリン・エオシン、バン・ギーソン、テキサクロム等の染色法を用いて光顕的に血管新生の進行具合、内膜の器質化状況を観察する。
8. 免疫組織学的検討：抗 bFGF 抗体を用いて bFGF を染色し、吸収試験を行い抗体活性と染色性の平行性を調べる。またファクターⅧを染め内皮細胞を評価する。

研究成果と参考論文

この報告書の研究成果論文として、冠動脈バイパス術用人工血管としての方向性をまず『細胞と組織移植によるバイオ人工血

管』として考え方を示した。また内皮細胞および血管新生の重要性に注目し、基礎的検討として『内因性サイトカインの活性化による虚血心筋における血管新生および側副血行路形成』を記した。run-off が不良で優れた開存性が望めない次の手段として提案されている心筋への血管新生療法の現実を『Transmyocardial perfusion due to angiogenesis』にて内因性サイトカインの活性化、bFGF と血管新生を心臓において考察した。

また参考論文としては、爬虫類の心筋における血管構造を観察することによりほ乳類での血管新生療法を考察した『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 に関する一考察』、TMLR の臨床からの総括および問題点の提起した『レーザー冠血行再建術 transmyocardial laser revascularization (TMLR)』、『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』、および『TMLR 後に左室冠状動脈瘻を認めた 1 例』をまとめた。

また虚血性心疾患の外科治療を臨床家として『狭心症の治療』、また補助循環の治療を含め『心原性ショックと PCPS』現実を示した。冠動脈バイパス術は動脈グラフトの使用が盛んであるが当科の現況として『Use of arterial grafts for coronary revascularization; Experience of 2987 anastomoses』を、また『Acute coronary syndrome の外科的治療：適応と実際』をしめした。

さらに心臓外科医がよりよい手術をするためにドレーンおよびホルダーを開発し、『Two new drainage tubes for minimally invasive cardiac surgery』、『New graft holder for coronary artery bypass using arterial conduits』に示した。

まとめ

我々が用いた『内因性サイトカインの活性化』は自然現象を活性化して利用したため、器質化が進み生体内で因子が不必要になると効果が消退するという利点があった。

この度の研究成果をもとに、人工臓器に適
応しやすくさらに改良する予定である。