

であることから、新たな評価法が求められてきた。SPP の測定結果から、中枢側に血管病変を有する ASO では AP と SPP がよい相関を示したのに対し、TAO では両指標の相関関係は弱く、足関節部の血流と足趾の皮膚灌流との間にばらつきがみられた。今回の結果は SPP が AP よりも足趾の病態を正確に反映しうることを示しているものと考えられ、TAO における肢趾虚血重症度を客観的に評価しうる指標として適当であると考えられた。

保存的治療においても、外科的治療においてもアンケート時には 25%前後が重症虚血肢に属する結果となったが、このことから比較的軽症例には禁煙を遵守させ、抗血小板剤を中心とする内科的治療法により治療を開始し、より重篤な症例や内科的治療を行っても悪化する症例においては外科的治療を選択するのがよいと考えられた。種々の治療を行っても 4 分の 1 の例で潰瘍が残存することになるが、これらの症例に対して更なる外科的治療は行われておらず、比較的症状が落ち着いて寛解に至っているものと考えられた。

長期にわたって観察した結果、加齢に伴い、高血圧・糖尿病・高脂血症など動脈硬化性病変をきたす疾患に罹患するようになり、虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などを合併する症例も認められた。TAO は主として下腿動脈を侵し、ASO は大腿動脈より中枢側が侵されることが多いため、両疾患の合併

は肢の虚血を増悪させる。このため動脈硬化性疾患の危険因子となる病態を合併している症例では、より嚴重な肢の観察が必要である。また、喫煙歴に加えて加齢に伴い増加すると考えられる悪性疾患の合併も、非常に多岐にわたる臓器に認められ、肢の予後のみならず生命予後を改善するためには、肢の観察のみならず、悪性疾患の合併も念頭において経過観察することが必要であると考えられた。

## E. 結論

TAO の肢保護には、初診後の禁煙を徹底し、SPP を中心とした肢虚血重症度評価を行って病態を把握し、保存的治療が有効でない症例に対しては、交感神経切除や血行再建術などの外科的治療を加えて集学的に治療することが有用であると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Inoue S., Koyama H., Miyata T., Shigematsu H. Cell replication induces in-stent lesion growth in rabbit carotid artery with preexisting intimal hyperplasia. *Atherosclerosis* 162:345-353, 2002.
2. Inoue S., Koyama H., Miyata T., Shigematsu H. Pathogenic heterogeneity of in-stent lesion formation in human peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 35:672-678, 2002.
3. Kimura H., Miyata T., Sato O., Furuya T., Iyori K., Shigematsu H.

- Infrainguinal arterial reconstruction for limb salvage in patients with end-stage renal disease. *European J Vasc Endovasc Surg* 25:29-34, 2003.
4. Komiyama T., Onozuka A., Miyata T., Shigematsu H. Oxygen saturation measurement of calf muscle during exercise in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23:388-392, 2002.
  5. Ninomiya M., Koyama H., Miyata T., Hamada H., Miyatake S., Shigematsu H., Takamoto S. Ex vivo gene transfer of basic fibroblast growth factor improves cardiac function and blood flow in a swine chronic myocardial ischemia model. *Gene Therapy* 10: 1152-1160, 2003
  6. Uetera Y, Shigematsu H., Baba Z, Kumada N, Kawamura K: Role of the wireless thermologger system in the management of the autoclave unequipped with sensor ports. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 5:404-409, 2003.
  7. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H., Tada Y: Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 108: 1474-1480, 2003
  8. Komiyama T, Kihara H, Hirose K, Yoshimoto R, Shigematsu H. AT-1015, a novel serotonin 2A receptor antagonist, improves resaturation of exercised ischemic muscle in hypercholesterolemic rabbits. *J Vasc Surg* 39:661-667, 2004.
  9. Nishikage S, Koyama H, Miyata T, Ishii S, Hamada H, Shigematsu H.: In vivo electroporation enhances plasmid-based gene transfer of basic fibroblast growth factor for the treatment of ischemic limb. *J Surg Res* 120:37-46, 2004.
  10. Hosaka A., Koyama H., Kushibiki T., Tabata Y, Nishiyama N, Miyata T, Shigematsu H., Takato T, Nagawa H.: Gelatin hydrogel microspheres enable pinpoint delivery of basic fibroblast growth factor for the development of functional collateral vessels. *Circulation* 110:3322-3328, 2004.
  11. Hoshina K, Koyama H, Miyata T, Shigematsu H., Takato T, Dalman RL, Nagawa H: Aortic wall cell proliferation via basic fibroblast growth factor gene transfer limits progression of experimental abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 40:512-518, 2004.
  12. Ishii S, Koyama H, Miyata T, Nishikage S, Hamada H, Miyatake S, Shigematsu H. Appropriate control of ex vivo gene therapy delivering basic fibroblast growth factor

- promotes successful and safe development of collateral vessels in rabbit model of hind limb ischemia. *J Vasc Surg* 39:629-638, 2004.
13. Kanetaka T, Komiyama T, Onozuka A, Miyata T, Shigematsu H: Laser Doppler skin perfusion pressure in the assessment of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27:414-416, 2004.
  14. Kondo K, Koyama H, Miyata T, Takato T, Hamada H, Shigematsu H: Conduction performance of collateral vessels induced by vascular endothelial growth factor or basic fibroblast growth factor. *Cardiovasc Res* 61:132-142, 2004.
  15. Miyahara Y, Koyama H, Miyata T, Shigematsu H, Inoue J, Takato T, Nagawa H: Inflammatory signaling pathway containing TRAF6 contributes to neointimal hyperplasia. *Cardiovasc Res* 64:154-164, 2004.
  16. Saito A, Komiyama T, Aramoto H, Miyata T, Shigematsu H: Ischemic preconditioning improves oxygenation of exercising muscle in vivo. *J Surg Res* 120:111-118, 2004.
  17. Sugiura M, Komiyama T, Akagi D, Miyata T, Shigematsu H: Compression of the iliac vein by a synovial cyst. *Ann Vasc Surg* 18:369-371, 2004.
  18. Uetera Y, Shigematsu H, Baba Z, Kumada N, Kawamura K: Air removal effect of vacuum pulses evaluated using the wireless logger in the prevacuum autoclave without sensor ports. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 6:46-50, 2004.
2. 学会発表
1. Kanetaka T, Nishikage S, Oshiro H, Miyata T, Shigematsu H: Laser Doppler skin perfusion pressure in ischemic lower limb. The 5<sup>th</sup> Congress of the Asian Society for Vascular Surgery, May 18, Singapore, Singapore 2002
  2. Shigematsu H: Long-term follow up of patients with Buerger's disease in Japan. May 23, 2004, Rome, Italy
  3. Shigematsu H, Shigematsu K, Miyata T, Yasuda K: The fate of Buerger's disease- Long term follow up study in Japan-, The 9<sup>th</sup> International Surgical Congress of SAARC Surgical Congress, Dec 5, 2004, Dhaka, Bangladesh
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- いずれも特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

重症難治性慢性虚血肢・心に対する血管再生治療

-自己骨髄幹細胞移植及び DDS 徐放化蛋白質による総合的治療戦略-

分担研究者 高野 照夫 日本医科大学第一内科 教授

研究要旨：現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients)重症難治性虚血肢（バージャー病，ASO,糖尿病潰瘍・壊疽，PSS）25 例，重症冠動脈性疾患（狭心症，虚血性心筋症）8 例に対して自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法を施行し，その有効性及び安全性を示した。  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine(TF) perfusion scintigraphy 等による種々の評価法により，4 週以後良好な血流増加を証明し，疼痛の消失，緩和，QOL の著明な改善をもたらした。本治療法は，limb salvage のための新しい戦略となりうると考えられた。

A. 研究目的

現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients)重症難治性虚血肢（バージャー病，ASO,糖尿病潰瘍・壊疽，PSS）に対する自己骨髄幹細胞移植を中心とする各種血管再生療法の有効性を評価する。

B. 研究方法・C. 結果

**①自己骨髄幹細胞移植による血管再生治療**：他治療無効な難治性慢性動脈閉塞症である Buerger 病,全身性強皮症(PSS),閉塞性動脈硬化症(ASO),糖尿病性潰瘍 壊疽に対して現在まで 25 例実施した(全国 4 施設目として高度先進医療承認)。 $^{99m}\text{Tc}$ -TF perfusion scintigraphy により平均 19%の血流増加を認め (Cell Transplant 13,429-437,2004), 自覚症状・他覚所見の著明な改善を示したが，重症糖尿病壊疽症例 2 例では患肢切断を余儀なくされた。②自己骨髄

**幹細胞浸透人工真皮を用いた新しい創傷治癒法の開発**

：重症虚血肢に対する治療を専門科にとらわれず創傷治癒まで含めトータルに考え，自己骨髄幹細胞浸透人工真皮を用いた新しい創傷治癒法を開発し，1 年以上他大学病院にて治癒不能であった糖尿病性壊疽・潰瘍患者 4 例に応用し（1 例は血液透析中），3 例において難治性壊疽・潰瘍がきれいに治癒した(Complication 8,31-37 2003), ③重症難治性慢性冠動脈疾患に対する自己骨髄幹細胞移植による血管再生治療：これら良好な結果を基盤として他療法無効な重症虚血性心疾患（重症狭心症，虚血性心筋症）に対しても CABG との併用下或いは非併用単独治療として心筋内直接注入法により 8 例実施し，自覚的(SF-36 を使用)にも他覚的にも心不全，狭心症状が著明に改善し， $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT により明らかな血流増加を認めた。④DDS 徐放

## 化 b-FGF (塩基性繊維芽細胞増殖因子)

### microsphere 浸透人工真皮を用いた創傷治

療法:細胞による血管再生治療のみならず、低コストで侵襲の極めて少ない、虚血部位への注射のみで治療可能な新しい血管再生治療として、biodegradable な担体により増殖因子を徐放化し、これをさらに人工真皮テルダーミス® に浸透させた新しい創傷治療法を開発した。獣医学臨床分野において15歳猫の難治性肩甲部潰瘍が治癒し、11ヵ月ボルゾイ犬の胸部難治性潰瘍も治癒し、極めて良好な結果を得ている。⑤「医療用無菌ウジによる難治性潰瘍・壊疽治療」: 付属病院倫理委員会承認のもと、わが国2施設目となる「医療用無菌ウジによる難治性潰瘍・壊疽治療」を平成16年12月8日より開始した。前大学病院整形外科にて切断の可能性も話されていた多剤耐性緑膿菌感染重症糖尿病性壊疽患者が4日間の医療用ウジ留置後、自家皮膚移植術も可能となり28日間で歩いて退院した。これは、2004年1月FDAで生体材料として承認され、糖尿病患者等の虚血肢に生じた抗生剤耐性菌を有する重症難治性壊疽を医療用ウジにより biological debridement を行う画期的 limb salvage 法である。

(倫理面への配慮)

日本医科大学付属病院倫理委員会及び日本医科大学倫理委員会の承認を受け、その適応に関しては各科(6科7人)よりなる血管再生適応評価委員会において1症例毎の適応を選択した。

## E. 結論

現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない重症難治性虚血肢(バージャー病, ASO, 糖尿病潰瘍・壊疽, PSS) 25例, 重症冠動脈性疾患(狭心症, 虚血性心筋症) 8例に対して自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法を施行し, その有効性及び安全性を示した。<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmine(TF) perfusion scintigraphy 等による種々の評価法により, 4週後良好な血流増加を証明し(平均15%), 疼痛の消失, 緩和, QOLの著明な改善をもたらした。虚血肢の血流増加のみならず, これら新しい感染制御, 肉芽増殖法を組み合わせた総合的治療法は, limb salvage のための新しい戦略となりうると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ①Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K.: Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):465-70.
- ②Miyachi Y, Kobayashi Y, Morita N, Iwasaki YK, Hayashi M, Ohmura K, Kato T, Takano T.: Successful radiofrequency catheter ablation of an anteroseptal (superoparaseptal) atrioventricular accessory pathway from the left ventricular outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 May;27(5):668-70
- ③Akutsu K, Nejima J, Kiuchi K, Sasaki K, Ochi M, Tanaka K, Takano T.: Effects of the patent false lumen on the long-term outcome

of type B acute aortic dissection. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Aug;26(2):359-66.

④Yamamoto T, Sato N, Tajima H, Takagi H, Morita N, Akutsu K, Fujita N, Yasutake M, Tanaka K, Takano T.: Differences in the clinical course of acute massive and submassive pulmonary embolism. Circ J. 2004 Nov;68(11):988-92.

⑤Miyamoto M, Yasutake M, Takano H et al. Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy Cell Transplant 13, 429-437, 2004

⑥宮本正章. 自然免疫を応用した先端医療  
自然免疫 innate immunity 研究会 121-132, 2004

## 2. 学会発表

①宮本正章 他 第 66 回日本臨床外科学会総会シンポジウム 日本臨床外科学会雑誌 2004

②宮本正章 他 第 47 回日本形成外科学会総会ランチョンセミナー12 2004

③宮本正章 他 第 68 回日本循環器病学会総会ランチョンセミナー25 2004

④宮本正章 他 第 3 回日本再生医学会総会 再生医療 2004

⑤宮本正章 他 第 19 回糖尿病足病変研究会 診療と新薬 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

難治性血管炎に関する調査研究：大型血管炎の臨床研究

分担研究者 森下竜一 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座教授

研究要旨

末梢性血管疾患に対する HGF 遺伝子を用いた遺伝子治療臨床研究を実施し、2 年間のフォローアップ期間の追跡調査により、短期及び長期にわたり一定の改善度・安全性を確認した。さらに新たなターゲット遺伝子として、PGIS 遺伝子・ets 遺伝子の有用性を基礎実験において示し、HGF 遺伝子の作用をさらに増強させる次世代治療法の可能性を明らかにした。

A. 研究目的

遺伝子導入による血管新生療法の開発を目的とする。肝細胞増殖因子（Hepatocyte growth factor: HGF）遺伝子を用いた閉塞性動脈硬化症・バジュー病に対する遺伝子治療を実施し、ヒト臨床研究においてその有用性・安全性を検討する。さらに効果的な次世代血管新生遺伝子治療の開発にも取り組む。

B. 研究方法

閉塞性動脈硬化症・バジュー病に対する遺伝子治療臨床研究では Fontaine IIb, III, IV の重症虚血肢 22 症例（ASO14 例、TAO8 例）を対象とした。本臨床研究では第 1 ステージ（6 例）と第 2 ステージ（16 名）に分かれ、第 1 ステージは Fontaine 分類 III 度以上の重症虚血肢に対して実施され、安全性及び効果が検討された。第 2 ステージでは適応を Fontaine IIb まで拡大し、容量も 2 段階（4mg：14 例、8mg：8 例）に設定し、至適容量が検討する。2 年間の追跡調査を行う。また、新しい治療戦略開発のため、マウス、ラット下肢虚血モデルを作成し、PGIS 遺伝子・ets 遺伝子を下肢筋肉に導入し、血流改善効果とそのメカニズムについて検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子治療ガイドラインを遵守し、また大阪大学遺伝子治療臨床研究審査委員会の管理・指導のもと行っている。

C. 研究結果

HGF 遺伝子を用いた遺伝子治療臨床研究において、遺伝子投与後 2 ヶ月の初期成績では ABI 上昇は測定可能症例 17 症例中 11 症例に認め、25%以上の最大潰瘍サイズの縮小は 11 症例中 7 症例に認めた。Visual analog scale により統計学的に有意な安静時疼痛の改善も見られた。この効果は遺伝子投与後 24 ヶ月においてもほぼ維持されており、さらなる改善症例も認められた。高容量・低容量間に有意な差は認めない。また ASO 群と TAO 群にも改善度の差はなかった。その他サブ解析において有意な差を認めたパラメータはなかった。遺伝子投与に起因する重篤有害事象は確認できず、安全性は臨床上許容範囲であると考えられた。

さらにマウス下肢虚血モデルに対する PGIS/HGF 遺伝子の共導入は HGF 単独群に比し有意な血流改善効果を示し、血管拡張作用を有する PGIS 遺伝子を用いた治療の可能性

る HGF, VEGF の過剰発現を惹起し、さらに ets そのものの内皮細胞遊走作用・管腔形成作用を伴って強力な血流改善効果を示した。HGF, VEGF の中和抗体によりこの作用は阻害され、ets に誘導される growth factor の作用が主たるメカニズムと考えられた。

#### D. 考察

遺伝子治療臨床研究においては、プラセボを設定していないため、厳密な有効性評価は困難であり、今後 PHASE III における検討が必要である。また局所で遺伝子発現している証拠がヒト研究においては取得困難であること、そのため改善度との相関が確認できないこと、改善度を最も反映するパラメータ・検査が何であるか、血管新生を画像的あるいは定量的に測定する手法が現存しないことなど、今後末梢性血管疾患に対する臨床研究を行うにあたっての問題点が明らかになった。

#### E. 結論

HGF 遺伝子治療の安全性・有用性は臨床研究において示唆された。今後プラセボ群を設置した二重盲検法によるさらなる有効性評価を実施する必要がある。さらに PGIS 遺伝子・ets 遺伝子は、その血流増加作用あるいは HGF 遺伝子の作用増強効果により、末梢性血管疾患に対する新しいターゲット遺伝子としての可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Matsuda H, Kaneda Y, Ogihara T. Safety evaluation of clinical gene therapy using Hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension*. 2004 Aug;44(2):203-9. Epub 2004 Jul 06.

- 2) Koike H, Morishita R, Iguchi S, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Yokoyama C, Tanabe T, Ogihara T, Kaneda Y. Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene. *FASEB J*. 2003 Apr;17(6):779-81. Epub 2003 Feb 05.
- 3) Hashiya N, Jo N, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Sato Y, Ogata N, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. In vivo evidence of angiogenesis induced by transcription factor Ets-1: Ets-1 is located upstream of angiogenesis cascade. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):3035-41. Epub 2004 Jun 01.
- 4) Nakagami H, Morishita R, Nishikawa T, Shimizu H, Iguchi S, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Lack of association between the hepatocyte growth factor receptor, c-met, and the anti-apoptotic action of bag-1 in endothelial cells. *Hypertens Res*. 2004 May;27(5):359-65.
- 5) Yamasaki K, Aoki M, Makino H, Hashiya N, Shimizu H, Ohishi M, Ogihara T, Morishita R. Effect of nifedipine on endothelial function in normotensive smokers: potential contribution of increase in circulating hepatocyte growth factor. *J Hum Hypertens*. 2004 Oct;18(10):701-5.
- 6) Matsuki A, Yamamoto S, Nakagami H, Aoki M, Tamai K, Matsumoto K, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. No influence of tumor growth by intramuscular injection of hepatocyte growth factor



- plasmid DNA: safety evaluation of therapeutic angiogenesis gene therapy in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Feb 27;315(1):59-65.
- 7) Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Hiraoka K, Shimizu H, Azuma J, Kurinami H, Ogihara T, Morishita R. Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor.
- 8) Shimamura M, Sato N, Oshima K, Aoki M, Kurinami H, Waguri S, Uchiyama Y, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. Novel therapeutic strategy to treat brain ischemia: overexpression of hepatocyte growth factor gene reduced ischemic injury without cerebral edema in rat model. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):424-31. Epub 2004 Jan 05.
- 9) Koibuchi N, Kaneda Y, Taniyama Y, Matsumoto K, Nakamura T, Ogihara T, Morishita R. Essential role of HGF (hepatocyte growth factor) in blood formation in *Xenopus*. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3320-5. Epub 2003 Dec 30.
- 10) Tomita N, Morishita R, Taniyama Y, Koike H, Aoki M, Shimizu H, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Angiogenic property of hepatocyte growth factor is dependent on upregulation of essential transcription factor for angiogenesis, ets-1. *Circulation.* 2003 Mar 18;107(10):1411-7.
- 11) Nakabayashi M, Morishita R, Nakagami H, Kuba K, Matsumoto K, Nakamura T, Tano Y, Kaneda Y. HGF/NK4 inhibited VEGF-induced angiogenesis in in vitro cultured endothelial cells and in vivo rabbit model. *Diabetologia.* 2003 Jan;46(1):115-23. Epub 2002 Dec 06.
- 12) Matsumoto K, Morishita R, Tomita N, Moriguchi A, Yamasaki K, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Impaired endothelial dysfunction in diabetes mellitus rats was restored by oral administration of prostaglandin I2 analogue. *J Endocrinol.* 2002 Oct;175(1):217-23.
- 13) Nakagami H, Morishita R, Yamamoto K, Taniyama Y, Aoki M, Yamasaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Hepatocyte growth factor prevents endothelial cell death through inhibition of bax translocation from cytosol to mitochondrial membrane. *Diabetes.* 2002 Aug;51(8):2604-11.
- 14) Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Hiraoka K, Yamasaki K, Hashiya N, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T.

Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. *Hypertension*. 2002 Jul;40(1):47-53.

- 1 5) Yoshimura S, Morishita R, Hayashi K, Kokuzawa J, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Ogihara T, Sakai N, Kaneda Y. Gene transfer of hepatocyte growth factor to subarachnoid space in cerebral hypoperfusion model. *Hypertension*. 2002 May;39(5):1028-34.

## 2. 学会発表

- 1) 森下竜一、血管再生遺伝子治療薬の開発、第3回 日本再生医療学会総会、2004年3月23-25(火、水、木)
- 2) 牧野寛史、Long Tear Evaluation of Clinical Trial of Human Gene Therapy for Peripheral Arterial Disease Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer (Featured Research Session)、第68回 日本循環器学会、2004年3月27-29(土、日、月)
- 3) 橋弥尚孝、Therapeutic angiogenesis by a transcription factor,Ets-1 for peripheral arterial disease、第68回 日本循環器学会、2004年3月27-29(土、日、月)
- 4) 小池弘美、Improvement of Diabetic Neuropathy by HGF Gene Transfer、第68回 日本循環器学会、2004年3月27-29(土、日、月)
- 5) 梶座康夫、Acceleration of wound healing by combination gene transfer of Hepatocyte Growth Factor and Prostacyclin Synthase with Shima Jet、第68回 日本循環器学会、2004年3月27-29(土、日、月)
- 6) 森下竜一、末梢動脈疾患の遺伝子治療 (教育セッション)、第68回 日本循環器学会、2004年3月27-29(土、日、月)
- 7) 森下竜一 (特別発言)、パネルディスカッション徹底討論 3 再生医療・遺伝子治療の適応と再評価：どこまで有効か、第32回 日本血管外科学会学術集会、2004年5月13日(木)
- 8) 森下竜一、血管疾患に対する遺伝子治療の現状と紹介—閉塞性動脈硬化症から大動脈瘤まで—、第32回 日本血管外科学会学術集会、2004年5月13日(木)
- 9) 森下竜一、遺伝子治療の虚血性心疾患治療への応用、第13回 日本心血管インターベンション学会 学術集会、2004年6月30日(水)
- 10) 梶座康夫、富田奈留也、富田哲也、谷山義明、小池弘美、森下竜一、シマジェットを用いたHGF遺伝子及びPGIS遺伝子導入による難治性潰瘍の治療、8回 MolecularCardiovascular Conference、2004年9月3日(金)、4日(土)、5日(日)
- 11) 橋弥尚孝、城信雄、青木元邦、金田安史、荻原俊男、森下竜一、ラット後肢虚血モデルに対する転写因子Ets-1を用いた遺伝子治療、第27回日本高血圧学会総会、2004年10月7日(木)~9日(土)
- 12) 森下竜一、閉塞性動脈硬化化に対す

- る遺伝子治療の現状（教育講演）、  
第52回日本心臓病学会学術集会、  
2004年9月15日（水）
- 1 3）森下竜一、血管再生医療の最前線：  
血管再生医療の実現に向けて、第三  
回再生医療移植研究会、2004年11  
月24日（水）
- 1 4）森下竜一、HGF 遺伝子による血管  
再生医療の展開、第8回日本心血管  
内分泌代謝学会学術総会、2004年  
11月26日（金）
- 1 5）梶座康夫、富田奈留也、富田哲也、  
谷山義明、小池弘美、大塚マリアナ  
今日美、森下竜一、シマジェットを  
用いたHGF及びPGIS 遺伝子導入に  
よる難知性潰瘍の治療、第8回日本  
心血管内分泌代謝学会学術総会、  
2004年11月26日（金）
- 1 6）森下竜一、遺伝子治療のトランス  
レーショナルリサーチ、第30回肝  
臓研究会、2004年1月17日（土）
- 1 7）森下竜一、血管再生医学の進展開：  
末梢疾患から中枢疾患へ、第11回  
宮崎心臓疾患研究会、2004年1月  
26日（月）
- 1 8）森下竜一、Development of  
HGF(Hepatocyte Growth Factor) Gene  
Therapy Drug to Stimulate  
Angiogenesis, 4th Annual Workshop in  
Japan for Progress In Clinical Trials,  
2004年2月14日（土）
- 1 9）森下竜一、血管をターゲットとし  
た動脈硬化の新しい治療戦略—薬  
物療法から血管再生療法まで—、第  
20回東邦循環器研究会、2004年2  
月28日(土) 20)森下竜一、循環器  
疾患の遺伝子治療—現状と未来—、  
第40回 秋田循環器疾患治療研究  
会、2004年4月9日（金）
- 2 1）森下竜一、血管をターゲットとし  
た生活習慣病の治療戦略、第3回  
臨床動脈硬化診断フォーラム、  
2004年4月28日（水）
- 2 2）森下竜一、血管再生療法の基礎と  
臨床、第31回 細胞情報伝達系北  
海道研究会、2004年5月21日（金）
- 2 3）森下竜一、遺伝子治療と再生医療、  
バイオ部会定例セミナー 再生医  
療の現状と必要な研究と技術、  
2004年6月23日（水）
- 2 4）森下竜一、血管再生療法の基礎と  
臨床、第3回埼玉循環器フロン  
ティア、2004年6月25日（金）
- 2 5）森下竜一、Therapeutic angiogenesis  
using HGF(hepatocyte growth factor)  
gene to treat ischemic disease、Japan  
Society for the Promotion of  
Science Research for the Future  
Program Biology od  
neo-angiogenesis、2004年8月26日  
（木）
- 2 6）森下竜一、糖尿病合併に対する血  
管新生治療の最前線～基礎研究か  
ら実用化まで～、第5回 Osaka  
Bay Deabetes Forum、2004年9月  
11日（土）
- 2 7）森下竜一、透析患者の下肢閉塞性  
動脈硬化症に対する遺伝子治療、  
第17回日本透析医会シンポジウム  
透析医療における Consensus  
Conference2004、2004年11月  
14日（日）

- 28) 森下竜一、Application of regenerative medicine to cardiovascular disease, Autumn Scientific Session of Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis, 2003年9月26, 27日(金、土)
- 29) 鯉淵信孝、森下竜一、Essential Role of HGF(Hepatocyte Growth Factor)in Blood Formation in Xenopus \* pstor sessions, American Heart Association, 2003年11月9-12日(日、月、火、水)
- 30) 森下竜一、遺伝子治療の臨床研究と将来展望、遺伝子治療国際シンポジウム 遺伝子治療のテクノロジーおよび臨床研究の進展と展望、2003年2月6日(木)
- 31) 森下竜一、血管新生を標的とした遺伝子治療、第76回日本薬理学会年会、2003年3月25日(火)
- 32) 森下竜一、糖尿病性合併症に対する再生医学の応用、第17回糖尿病足病変研究会、2003年6月21日(土)
- 33) 森下竜一、血管再生を利用した循環器治療の現状と将来、第12回日本心血管インターベンション学会学術集会、2003年6月21日(土)
- 34) 森下竜一、血管新生の分子メカニズムの解明、第9回成人病の病因・病態の解明に関する研究会、2003年7月5日(土)
- 35) 森下竜一、血管疾患における遺伝子治療(HGF遺伝子を用いて)、第31回日本外科学会学術総会、2003年7月10日(木)
- 36) 森下竜一、ヒトHGF遺伝子を用いた虚血性疾患に対する遺伝子治療、第26回心筋代謝研究会、2003年7月19日(土)
- 37) 森下竜一、末梢性血管疾患に対する遺伝子治療、第10回日本遺伝子診療学会大会、2003年7月24日(木)
- 38) 牧野寛史、青木元邦、橋弥尚孝、山崎慶太、荻原俊男、森下竜一、金田安史、末梢動脈疾患に対する肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子による血管新生療法、第10回日本遺伝子診療学会大会、2003年7月24日(木)
- 39) 栗波仁美、青木元邦、橋弥尚孝、牧野寛史、山崎慶太、東純哉、荻原俊男、森下竜一、金田安史、Long Term Evaluation of Results from 1<sup>st</sup> stage in treat-HGF、第10回日本遺伝子診療学会大会、2003年7月24日(木)
- 40) 小池弘美、森下竜一、富田奈留也、荻原俊男、Gene Therapy to Treat Diabetic Neuropathy: Improvement Diabetic Peripheral Neuropathy by HGF Gene Transfer、2003年7月24日(木)
- 41) 橋弥尚孝、青木元邦、荻原俊男、森下竜一、転写因子 ets-1 を用いた下肢虚血性疾患に対する遺伝子治療、第10回日本遺伝子診療学会大会、2003年7月24日(木)
- 42) Yasushi Takeya, Ryuichi Morishita, Motokuni Aoki, Hirofumi Makino,

- Naotaka Hashiya, Keita yamasaki,  
Junya Azuma, Yasufumi Kaneda,  
Toshio Ogihara. Clinical results from  
TREAT-HGF. The Japan Society of  
Gene Therapy, 2003年7月18日(金)
- 4 3) H Koike, N tomita, M Shimamura,  
T Ogihara, Y Kandeda, R Morishita,  
Gene Therapy by naked human HGF  
plasmid transfer to Parkinson's  
Disease. The Japan Society of  
Gene Therapy, 2003年7月18日(金)
- 4 4) 森下竜一、プラーク破綻の危険で  
ある血管新生における転写因子  
ets-1 の重要性、第 35 回日本動脈硬  
化学会総会、2003 年 9 月 28 日(日)
- 4 5) M Aoki, R Morishita, T Ogihara,  
Clinical results from TREAT-HGF  
(japan trail to treat peripheral arterial  
deisease by therapeutic angigenesis  
using hepatocyte groth factor gene  
transfer)、XIII th Interanational  
Symposium om Atherosclerosis, 2003  
年 9 月 28 日(金) ~10 月 2 日(木)
- 4 6) 橋弥尚孝、森下竜一、青木元邦、  
牧野寛史、山崎慶太、東純哉、  
金田安史、荻原俊男、末梢動脈疾  
患に対する肝細胞増殖因子(HGF)  
遺伝子による血管新生療法、  
第 26 回日本高血圧学会総会、2003  
年 10 月 31 日(土)
- 4 7) 森下竜一、血管再生因子を用いた  
新血管疾患に対する遺伝子治療、  
第 7 回 日本新血管内分泌代謝学  
会学術総会、2003 年 11 月 21,22 日  
(金、土)
- 4 8) 森下竜一、循環器疾患における遺  
伝子医療の最前線、第 5 回大山心  
臓血管外科カンファレンス、2003  
年 11 月 22 日(土)
- 4 9) R Morishita(Prenary)、Current  
Knowledge on Cardiovascular  
Angiogenesis. The Third Congress of  
the Asian Pacific Society of  
Atherosclerosis and Vascular Diseases,  
2002 年 2 月 20 日
- 5 0) R Morishita(Symposjum)、  
Angiogenesis as an Innovative  
Treatment to Peripheral Arterial  
Disease. The Third Congress of the  
Asian Pacific Society of  
Atherosclerosis and Vascular Diseases,  
2002 年 2 月 20 日
- 5 1) Ryuichi Morishita、Gene Therapy  
using therapeutic angiogenesis to treat  
cardiovascular disease、2002 Human  
Gene Therapy Symposium、2002 年  
4 月 2 日
- 5 2) 小池弘美、森下竜一、金田安史、  
Co-transfection of human  
prostacyclin synthase(PGIS) Gene  
with angiogenic growth factors  
exaggerated collateral formation in  
ischemic hindlimb mouse、第 12 回  
国際血管生物学会、2002 年 5 月  
13 日
- 5 3) 鯉淵信孝、森下竜一、荻原俊男、  
金田安史、Role of Hepatocyte growth  
factor(HGF) in blood formation  
during xenopus development、第 12  
回国際血管生物学会、2002 年 5 月  
13 日
- 5 4) R.Morishita、Hepatocyte Growth

- Factor-A New Threpeutic Agent,  
Therapeutic Angiogenesis &  
Myocardial Regeneration、2002年  
11月16日
- 5 5) 小池弘美、森下竜一、富田奈留也、  
谷山義明、田辺忠、金田安史、  
Co-transfection of Human  
Prostacyclin Synthase(PGIS) gene  
with Angiogenic Growth Factors  
Exaggerated Collateral Formation in  
Ischemic Hindlimb Mouse Model、  
第31回日本心脈管作動物質学会  
総会、2002年2月2日
- 5 6) 森下竜一、虚血性疾患に対する血  
管再生を利用した治療の現状と展  
望、第32回日本心臓血管外科学  
会、2002年2月15日
- 5 7) 森下竜一、血管障害の遺伝子治療、  
第22回日本神経外科コンgres、  
2002年3月15日
- 5 8) 森下竜一、再生医学の最前線：  
遺伝子による血管再生、第102  
回日本外科学会定期学術集会、  
2002年4月11日
- 5 9) 森下竜一(座長)、血管新生療法と  
遺伝子治療の新展開、第66回日本  
循環器学会総会・学術集会、  
2002年4月26日
- 6 0) 森下竜一、難治性循環器疾患の  
遺伝子治療の開発、第66回日本循  
環器学会総会・学術集会、2002年  
4月26日
- 6 1) 森下竜一、閉塞性動脈硬化症の遺  
伝子治療—国産遺伝子治療をめざ  
して—、第45回の本糖尿病学会年  
次学術集会イブニングレクチャー、  
2002年5月18日
- 6 2) 若山幸示、森下竜一、青木元邦、  
山崎慶太、牧野寛史、橋弥尚孝、  
東純哉、村上和司、金田安史、  
荻原俊男、高齢者閉塞性動脈硬化  
症に対するHGF遺伝子プラスミ  
ドを用いた血管新生療法の検討、  
第44回日本老年医学会学術総会、  
2002年6月12日
- 6 3) 東純哉、森下竜一、青木元邦、  
山崎慶太、牧野寛史、橋弥尚孝、  
若山幸示、村上和司、金田安史、  
荻原俊男、高齢者ピュルガー病に  
対するHGF遺伝子プラスミドを  
用いた血管新生療法の検討、第44  
回日本老年医学会学術総会、  
2002年6月12日
- 6 4) 森下竜一、  
Angiogenesis/Arteriogenesis と細胞  
移植・遺伝子治療、第34回日本動  
脈硬化学会総会、2002年7月  
19日
- 6 5) 竹屋泰、青木元邦、山崎慶太、  
橋弥尚孝、牧野寛史、森下竜一、  
荻原俊男、HGF遺伝子治療によ  
り症状の改善が認められたバージ  
ャー病の1例、第167回日本内科  
学会近畿地方会、2002年6月  
22日
- 6 6) 森下竜一、血管からみた生活習慣  
病の治療戦略—薬剤治療から遺伝  
子治療まで—、第75回日本内分泌  
学会学術総会、2002年6月29日
- 6 7) 青木元邦、森下竜一、山崎慶太、  
橋弥尚孝、牧野寛史、荻原俊男、  
HGF遺伝子を用いた末梢性血管

- 疾患に対する遺伝子治療臨床研究、  
第34回日本動脈硬化学会総会、  
2002年7月19日
- 68) 森下竜一、ポストゲノム時代の動  
脈硬化治療、第34回日本動脈硬  
化学会総会ランチョンセミナー3、  
2002年7月18日
- 69) 東純哉、青木元邦、牧野寛史、  
橋弥尚孝、山崎慶太、金田安史、  
森下竜一、荻原俊男、Preliminary  
clinical results from  
TREAT-HGF(Japan Trial to Treat  
Peripheral Arterial Disease by  
Therapeutic Angiogenesis Using  
Hepatocyte Growth Factor Gene  
Transfer)、第6回 Molecular  
Cardiovascular Conference、  
2002年8月31日
- 70) 森下竜一、血管新生療法、第50  
回日本心臓病学会学術集会、  
2002年9月10日
- 71) 牧野寛史、森下竜一、青木元邦、  
橋弥尚孝、山崎慶太、金田安史、  
荻原俊男、末梢動脈疾患に対する  
肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子  
を用いた遺伝子治療臨床研究、  
第25回日本高血圧学会総会、  
2002年10月11日
- 72) 青木元邦、森下竜一、金田安史、  
荻原俊男、末梢性血管疾患に対す  
る遺伝子治療臨床研究の試み、第  
17回日本糖尿病合併症学会、  
2002年10月12日
- 73) 森下竜一、血管再生の遺伝子治療；  
糖尿病性合併症の克服に向けて、  
第14回北海道MMC研究会、  
2002年10月26日
- 74) 森下竜一、Therapeutic Angiogenesis  
Genetherapy、CCT 2002 Beyond  
Restenosis and on to the next  
challenge、2002年10月30日
- 75) 森下竜一、末梢性血管疾患のポス  
トゲノム時代の治療(教育講演)、  
第43回日本脈官学会総会、  
2002年11月7日
- 76) 森下竜一、血管病の遺伝子治療、  
第23回血小板葎ノ湖カンファレ  
ンス、2002年11月10日
- 77) 森下竜一、血管再生遺伝子治療法  
の臨床薬理学、第23回日本薬理学  
会年会、2002年12月10日  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
①HGF 遺伝子からなる医薬 特願平  
7-245475  
②血管新生療法用医薬組成物 特願  
2000-192480
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 14,15,16 年度分担研究報告書

大型血管炎に関する研究

臨床分科会長 安田慶秀 北海道大学大学院医学研究科循環器外科 教授

研究要旨：以下の 2 プロジェクトについての知見が得られた。

1) バージャー病の長期遠隔成績；アンケートによる調査を行い、現行の治療でバージャー病の十分な再発抑制と高い quality of life を維持し得、再発防止には禁煙指導が重要であることが判明した。

2) 高安動脈炎に対する外科治療成績；過去 20 年間に 23 例の高安動脈炎に対し 30 回の手術が施行された。閉塞病変は弓部分枝が 6 例 8 手術、肝動脈、異型大動脈縮窄症、腎動脈病変が各 2 例であった。拡張性病変は全弓部、遠位弓部、胸腹部が各 2 例、下行、腹部が各 3 例あった。大動脈弁閉鎖不全の 6 例に弁置換術施行（大動脈基部再建 2 例）。在院死亡は 1985 年に 1 例認めただのみで、遠隔視棒は 2 例、10 年生存率は 70.5%、5 年心血管事故回避率は 72.7%と満足すべき成績が得られた。

1. バージャー病の長期遠隔成績  
A. 研究目的  
バージャー病（Thromboangiitis obliterans;TAO）に対するアンケート調査による quality of life (QOL) の 5 年間の変化

B. 研究方法  
1998 年度末にわれわれの施設に定期的に外来通院していた 88 例の TAO 患者のうち 2003 年末までに外来ならびに郵送にて回答を得られた 64 名の患者を対象とした。アンケートは外来での聞き取り調査と郵送方式で施

行し、質問項目は現在の職種、発症時と比較した現在の労働量、発症時と現在の喫煙量、Visual analogue scale (VAS) による現在の主観的健康度である。

C. 研究結果

TAO の QOL の 5 年間の変化；

1) アンケート結果：喫煙量は発症時 28±16 本から 1998 年に 4.5±7.7 本と有意に減少し ( $p < 0.0001$ )、今回も 4.7±7.4 本と同様に維持 ( $p < 0.0001$ )。禁煙率は発症時 4%から 1998 年に 65%まで有意に増加し ( $p < 0.0001$ )、今回も 61%と同様に維持 ( $p <$



0.0001)。VAS による主観的健康度は発症時  $0.49 \pm 0.28$  から 1998 年に  $0.66 \pm 0.18$  と有意に改善し ( $p < 0.0001$ )、今回も  $0.68 \pm 0.21$  と同様に維持 ( $p < 0.0001$ )。53% が発症時と同じ職業を継続し、1998 年の 62% より減少。発症時より軽い仕事量の職業をしている患者は 1998 年の 32% から今回 42% と増加。45% (前回 49%) が以前とほぼ同等の仕事量をこなし、13% (前回も 13%) は発症時よりむしろ激しい仕事をしてきた。

2) 再発率；再発は 19 例 (30%，1998 年以降は 9 例) に発症後平均  $8.4 \pm 6.3$  年に  $2.8 \pm 3.2$  回みられ、累積再発回避率は 91%/5 年、83%/10 年、71%/15 年、64%/20 年であり、1998 年とほぼ同等 (90%/5 年、80%/10 年、72%/15 年、58%/20 年)。

3) 再発に及ぼす危険因子：単変量解析では WARfARin ( $p = 0.0237$ )、Beraprost sodium ( $p = 0.0297$ )、発生時臨床症状 ( $p = 0.0224$ )、現在喫煙量 ( $p = 0.0184$ ) が有意な因子で、外科的治療方法に差異なし。多変量解析では Beraprost sodium ( $p = 0.0283$ )、Ticlopidine hydrochloride ( $p = 0.0111$ )、発生時臨床症状 ( $p = 0.0133$ )、現在喫煙量 ( $p = 0.0020$ ) が有意な因子。

#### D. 考察

1) TAO の QOL の 5 年間の変化；

58% の TAO 患者が発症時と同じあるいはそれ以上の仕事量をこなしており、改めて TAO 患者の高い社会活動性が確認され、高い QOL を維持することの重要性が再認識された。しかし発症時と同じ職業を継続しているものは 1998 年の 62% より 53% と減少しており、これは患者の高齢化が進み発症時より軽い仕事量の職業をしている患者が前回の 32% から今回 42% と増加したためである。さらに前回と同様な禁煙率を堅持できたことにより、臨床症状や VAS による主観的健康度もこの 5 年間で著変なく、われわれの治療方針の妥当性が証明された。

#### E. 結論

交感神経切除を中心とした積極的な外科治療と血管拡張剤を軸とした薬物療法の組み合わせにより、TAO の満足すべき再発抑制と切断回避率が得られ、その結果高い QOL を維持し得た。再発防止には徹底した禁煙指導が重要と考えられた。

#### 2. 高安動脈炎に対する外科治療成績

##### A. 研究目的

高安動脈炎動脈炎外科治療症例の長期遠隔成績の検討

##### B. 研究方法

1985年より2004年3月までに北海道大学病院で手術を施行した高安動脈炎 (TAkayasu's ARteritis:TA) 23例を対象とした。病態別手術数は、閉塞性病変14、大動脈弁および基部の拡張性病変6、基部以下の拡張性病変14であり、このうち4手術の重複があり、計30手術を経験した。グラフト不全に対するRedo手術が2例あり、6例(23%)で多発性病変に対する複数回の手術が行われた(1例は3回の手術を受けた)。

### C. 成績

- 1) 手術成績: 早期成績は、初期の1985年に術後2ヶ月目に死亡した1例を除く全例が生存退院した。早期グラフト閉塞は弓部置換後左の総頸動脈グラフト閉塞の1例のみ。2例に術後脳梗塞を認めたが、いずれも脳神経学的後遺症なし。
- 2) 遠隔期予後調査: 追跡率は100%、術後観察期間は3-140ヶ月の平均54ヶ月。遠隔期に10例で心血管事故が発生し、遠隔死2例、非致死的心血管事故8例。5年・10年累積生存率は95.4±4.6%、70.5±15.7%。5年累積心血管事故回避率は72.7±11.0%。
- 3) 周術期ステロイド療法: 16例中11例(69%)が周術期にステロイドを内服。8例が入院時より内服し、6例

(75%)はPrednisolone (PSL) 10 mg/日以下、平均11.9±8.9 mg/日。手術直前にはPSL 10 mg/日以下内服は5例で、平均投与量は10.9±5.7 mg/日と減少。退院時内服は10例で、5例はPSL 10 mg/日以下を内服し、平均14.1±8.5 mg/日と術前より増加したが有意差なし。最終フォローアップ時の内服量は14.8±11.3 mg/日と、退院時と著変なし。術前CRP陽性例は11例で、0.24-3.24 mg/dLの平均1.45±0.97 mg/dL。退院時CRP陽性例は12例で、0.25-3.99 mg/dLの平均1.98±1.77 mg/dLと若干上昇したが有意差なし。

### D. 考察

われわれのTA患者はほぼ沈静期にあり、平均年齢44±13歳は妥当。男女比は14:9と逆に男性に多く、大血管の拡張病変14例中男性が10例と高率であることが影響。TAの外科治療においては吻合部離開や仮性動脈瘤の発生、バイパスグラフトの閉塞、あるいはAVR例における人工弁逸脱によるperivalvular leakageなどの問題がある。われわれは、十分な縫い代、フェルト補強、縫合糸の増し締めなどでそれを予防。脳や上肢の虚血に対する血行再建術は1960年代以降、減少傾向にある。われわれが施

行した頸部動脈再建 6 例 8 手術例では、初回手術は全て 1998 年以前の症例であった。

HLA-B52 陽性例で AR 合併、重症例が多いという報告があり、われわれの AR 合併例や、三度の手術歴でも HLA-B52 陽性であった。

TA に伴う大動脈瘤の治療においては、elephant trunk 法を用いた計画的二次的手術や stented elephant trunk 法による一期的根治手術により低侵襲な外科的治療が可能となっている。腎血管性高血圧に対する腎動脈の血行再建法には様々な選択肢があるが、われわれの 2 例ではいずれも異所性自家腎移植を施行した。

TA における冠動脈疾患の外科治療においては、術式選択、グラフト選択がその遠隔成績において重要な鍵を握る。われわれの経験した 2 例は両者とも冠動脈入口部に 75%狭窄があり、自己心膜パッチを用いて冠動脈入口部のパッチ形成術を施行した。

## E. 結論

1. TA の外科治療においては炎症の程度を見極めた手術時期の選定、ステロイドを中心とした周術期・術後長期にわたる炎症のコントロール、再建方法の工夫、病態を考慮した補助手段、再建範囲、再建術式の選定が肝要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 國原 孝、若狭 哲、松崎賢司、椎谷紀彦、窪田武浩、村下十志文、安田慶秀：高安動脈炎に対する外科治療成績. 脈管学 2004;44:363-374.

2) Toshifumu Murashita, Kimihiro Yoshimoto, Hiroshi Sugiki, Keishu Yasuda : Bilateral coronAry ostial patch angioplasty with autologous pericARDium in Takayasu Arteritis: a case requiring replacement of the aortic valve and ascending aorta. European Journal of Cardio-thoracic Surgery . 2004;26:866-868.

### 2. 学会発表

1) 国原 孝、山下知剛、清水元良、今井利賢、安田慶秀：Sarpogrelate hydrochloride はこの 5 年間にバージェー病治療に何をもたらしたか？第 9 回北海道セロトニン (5-HT<sub>2</sub>) 研究会 2004.2.14 札幌

2) 杉木宏司、村下十志文、吉本公洋、国原 孝、椎谷紀彦、窪田武浩、安田 慶秀：大動脈炎症候群の冠動脈入口部狭窄に対する Superior approach による自己心膜パッチ拡大の経験. 第 9 回日本冠動脈外科学会学術大会 2004.7.8-9 札幌

3) 村下十志文、杉木宏司、吉本公洋、

安田慶秀：両側冠動脈入口部パッチ形成、大動脈弁および上行大動脈置換術を施行した大動脈炎症候群. 第57回日本胸部外科学会定期学術集会 2004.10.20-22 札幌

4) 若狭 哲、國原 孝、椎谷紀彦、安田慶秀：高安動脈炎治療における周術期ステロイド投与の検討. 第24回日本血管外科学会北海道地方会 2004.4.3 札幌

5) 杉木宏司、村下十志文、吉本公洋、椎谷紀彦、窪田武浩、安田慶秀、田中 進一郎、鈴木ひとみ、鈴木隆司：両冠動脈起始部拡大術を施行した高安動脈炎の1例. 第91回日本循環器学会北海道地方会 2004.5.15 札幌

6) 村下十志文、杉木宏司、吉本公洋、安田慶秀：両側冠動脈入口部パッチ形成、大動脈弁置換、上行大動脈置換を行った大動脈炎症候群の1例. 第7回北海道心臓外科フォーラム 2004.5.22 札幌

7) 村下十志文 他5名：大動脈炎症候群による冠動脈入口部狭窄に対する自己心膜パッチ拡大術. 第4回血管外科アカデミー 2004.8.21 岐阜

3.その他  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし