

国内第 I 相臨床試験 —目的—

■ 主要目的：

- 進行性固形癌患者を対象として、セツキシマブの安全性および忍容性を検討する。

■ 副次的目的：

- セツキシマブの日本人における薬物動態 (PK) を検討する。
- ヒト抗キメラ抗体 (HACA) の発現について検討する。
- 用量制限毒性 (DLT) の発現状況を検討し、可能であれば最大耐量 (MTD) を推定し、第 II 相臨床試験の推奨用量を検討する。
- 探索的に抗腫瘍効果を検討する。

国内第 I 相臨床試験 —デザイン—

- 試験デザイン：2施設共同非無作為化非盲検試験
- 症例数：各用量群 6例 (合計 30例；多段階増量試験)
- DLT評価期間：6週間 (DLT評価期間後も継続可能とする)
- 治療薬の用法・用量

(単位：mg/m²)

国内第 I 相臨床試験 —主な選択基準—

- 組織学的、または細胞学的に固形癌であることが確認されている患者
- 標準的治療が無効あるいは標準的治療法が確立されていない進行性の癌患者
- 免疫組織化学的検査によりEGFR陽性である患者
- 年齢が20～74歳の患者
- ECOG PSが0～2であり、3ヵ月以上の生存が期待される患者
- 骨髄、肝臓、腎臓の機能が維持されている患者
- 前治療終了時から登録日までに適切な無治療期間を有する患者

国内第 I 相臨床試験 —DLTの定義—

初回投与から6週間に観察された下記の事項をDLTと定義

- 1) Grade 4の皮膚毒性、電解質異常、食欲不振、悪心、ALP
- 2) Grade 3以上の副作用 (上記を除く)
- 3) Grade 3の皮膚毒性のため連続3回スキップした場合
- 4) Grade 3の皮膚毒性が3回発現した場合
- 5) 1)～4)に該当しない場合で、副作用 (過敏症、Grade 3の皮膚毒性を除く) により2回スキップした場合
- 6) 急性肺障害、間質性肺炎等が発現した場合

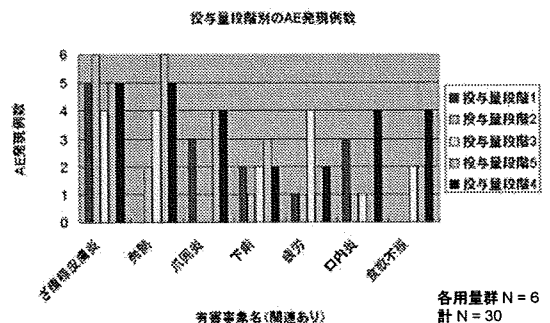
※ 過敏症 (アレルギー反応およびアナフィラキシー様反応) については、個々の患者の反応性に依存し、投与量とは関連しないため、GradeにかかわらずDLTの評価から除外する。

国内第 I 相臨床試験 —患者背景—

EGFR検査実施症例数 47例
EGFR陽性症例数 43例 (91.5%)
試験組入れ症例数 30例

年齢 中央値 (範囲) 54歳 (36-73)
性別 (男性/女性) 15/15
ECOG PS (0/1/2) 20/9/1
原発部位 (結腸・直腸/肺) 29/1
組織型 (腺癌/扁平上皮癌) 30/0

国内第 I 相臨床試験 —有害事象 (関連あり)：投与量群別—



※国内試験は全て、有害事象をMedDRA用語にて解析

国内第 I 相臨床試験
—Grade 3以上の毒性：投与量群別—

投与量群	患者数	Grade 3以上の毒性発現例数	発現割合 (%)
100 mg/m ²			
250 mg/m ²			
400 mg/m ²			
500 mg/m ²			

※黄色：関連あり（但し、DLT評価期間以降に発現）

国内第 I 相臨床試験
—DLT、HACAの発現—

■ DLT評価期間におけるDLT発現

投与量群	患者数	DLT発現例数	発現割合 (%)
100 mg/m ²			
250 mg/m ²			
400 mg/m ²			
500 mg/m ²			

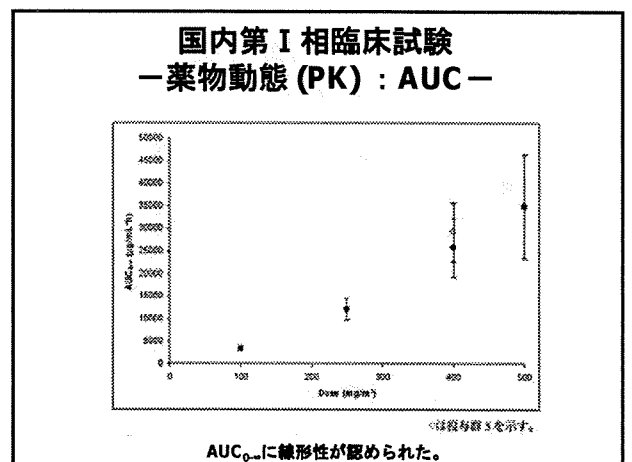
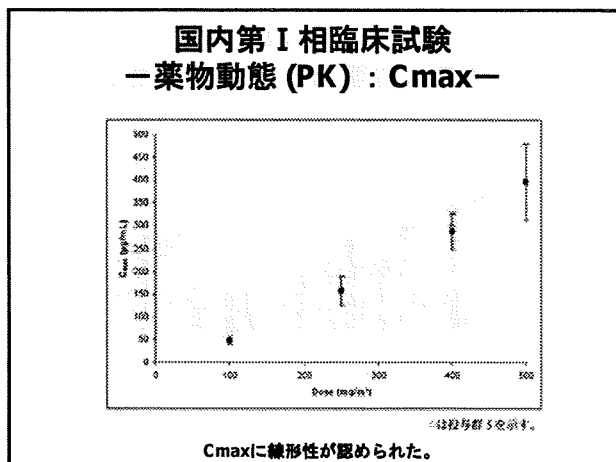
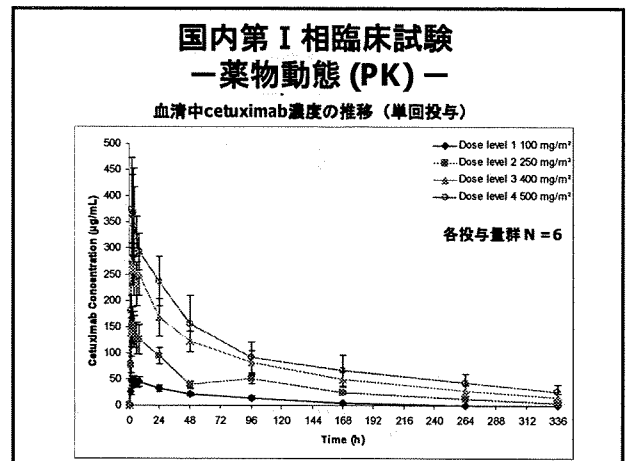
■ ヒト抗キメラ抗体 (HACA) の発現状況

投与量群	患者数	HACA発現例数	発現割合 (%)
100 mg/m ²			
250 mg/m ²			
400 mg/m ²			
500 mg/m ²			

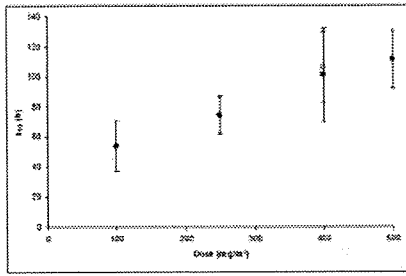
国内第 I 相臨床試験
—有効性：抗腫瘍効果—

投与量群	患者数	有効性発現例数	発現割合 (%)
100 mg/m ²			
250 mg/m ²			
400 mg/m ²			
500 mg/m ²			

※()内は95%信頼区間

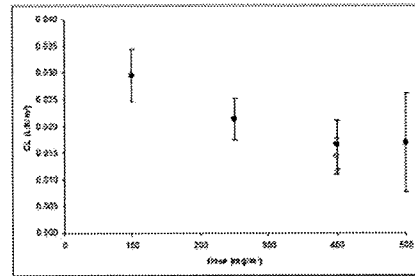


国内第 I 相臨床試験
 一薬物動態 (PK) : 半減期 ($t_{1/2}$) 一



100~500 mg/m²の単回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は、53.9~111.4時間であり、高用量において延長された。
 海外の推奨用量である400/250 mg/m²での $t_{1/2}$ は88.1~153.2時間であった。

国内第 I 相臨床試験
 一薬物動態 (PK) : クリアランス (CL) 一



100~250 mg/m²の投与量範囲では、CL 値は投与量とともに減少した。
 250 mg/m²以上の投与量ではCL 値は一定であった。

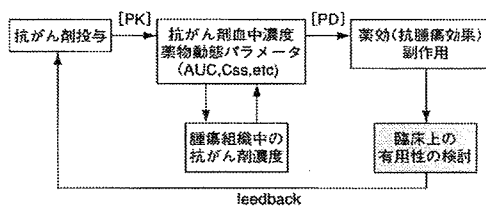
国内第 I 相臨床試験
 一薬物動態 (PK) : まとめ 一

- C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加した。
 - CLは用量依存的に減少し、250 mg/m²以上で安定し、低い CL_{ss} 値が得られた。
 - V_{ss} は用量に依存することなくほぼ一定であった。
 - C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及びCLの平均値は、同一投与量で実施された海外試験の平均値と類似した値を示した。
- ↓
- 日本人におけるセツキシマブの主要な薬物動態学的パラメータは、欧米人におけるパラメータと類似していた。

国内第 I 相臨床試験
 一結語 一

- いずれの投与量段階でもDLTの発現はなく、MTDには到達しなかった。
- 安全性プロファイルは、いずれの用法・用量においても海外で実施された試験の結果と一致していた。
- PKパラメータは日本人および海外の患者で類似した結果を示した。
- 結腸・直腸癌の症例において2例の奏効例が認められた。
- 評価可能例全例においてHACAの発現は認められなかった。
- 海外での推奨用量である「初回投与量400 mg/m²、維持投与量250 mg/m²の週1回投与」は、日本人症例においても耐容性が確認されたことから、日本においてもこの用量を用いることが推奨される。

PK と PD



PK (pharmacokinetics) : 薬物動態学 AUC : 曲線下面積
 PD (pharmacodynamics) : 薬力学 C_{ss} : 平衡状態での濃度

薬剤の至適投与法を決定するためには、まず薬剤のPKとPDを求め、それらの相関を解析し、より適切な投与法へとfeedbackしてゆく。

(佐々木康訓, 抗がん剤の臨床薬理学, 1993, 27改定)

第 II 相臨床試験

EGFR陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するCetuximabおよび塩酸イリノテカン併用療法の有効性・安全性評価のための第 II 相臨床試験

EMR62202-049/CA225-259

**国内第Ⅱ相臨床試験
—目的—**

■ **主要評価項目**

➢ セツキシマブおよび塩酸イリノテカン併用療法の奏効率

■ **副次評価項目**

- 1. 安全性
- 2. 奏効期間
- 3. 無増悪期間 (TTP)
- 4. 病勢コントロール率 (CR+PR+SD)

**国内第Ⅱ相臨床試験
—デザイン、評価基準—**

- 試験デザイン：多施設共同、非盲検、非ランダム化
- 被験者数：38例（有効性評価可能例として）
 - 閾値奏効率を5%、期待奏効率を20%と設定し、真の奏効率が閾値奏効率以下であった場合の α エラーを0.05（片側）以下に、期待奏効率以上であった場合の検出力を90%以上にするという条件で設定。
- 有効性評価：RECIST判定規準に基づいて行い、判定委員会で最終判定を行う。セツキシマブが投与された測定可能病変を有するすべての被験者で有効性の評価を実施する。
- 安全性評価：有害事象はNCI-CTC Version 2.0 日本語訳 JCOG版（第2版）に基づいてその重症度判定を行う。

**国内第Ⅱ相臨床試験
—選択基準-1—**

- 結腸・直腸癌と組織学的に確定診断された治癒切除不能な進行・再発例
- 測定可能な標的病変（RECIST判定規準）を有する
- 免疫組織化学的検査にてEGFR陽性
- 下記の前治療歴を有す
 1. 塩酸イリノテカンを投与しPD
 2. フッ化ピリミジン系薬剤にfailure*
 3. オキサリプラチンにfailure*
 - * 以下のいずれかとする
 - ・ 画像診断によるPD、臨床的PDを認めた症例、または、術後補助化学療法の実施中または最終投与後6か月以内に再発を認めた症例。

**国内第Ⅱ相臨床試験
—選択基準-2—**

- 全身状態：ECOG PSが0~2であり、2ヵ月以上の生存が期待される患者
- 前治療終了時から登録日までに適切な無治療期間を有する患者（例：前治療が化学療法の場合は4週間、放射線療法の場合は6週間 等）
- 骨髄、肝臓、腎臓の機能が維持されている患者
- 年齢が20歳以上75歳未満（同意取得時）の患者

**国内第Ⅱ相臨床試験
—併用療法の用法・用量—**

■ **セツキシマブ**

セツキシマブは週1回投与とし、初回投与は400 mg/m²を2時間かけて静脈内投与する。以降の週1回反復投与は250 mg/m²を1時間かけて静脈内投与する。

■ **塩酸イリノテカン**

前治療（塩酸イリノテカンを含む化学療法）を毎週投与法で行った場合は、下表に示す投与法(a)で投与する。
2週間間隔投与法で行った場合は、投与法(b)で投与する。

**国内第Ⅱ相臨床試験
—患者背景—**

※EGFR陽性症例数/EGFR検査実施症例数 = 44/46

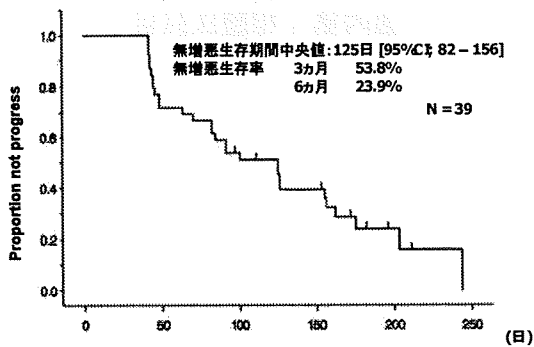
国内第Ⅱ相臨床試験
—前化学療法歴—

国内第Ⅱ相臨床試験
—有効性：抗腫瘍効果—

	EMR62202-049/ CA225-259 (N = 39)	BOND・併用療法群 (N = 218)
CR	0例 (0%)	0例 (0%)
PR	12例 (30.8%)	50例 (22.9%)
SD	13例 (33.3%)	71例 (32.6%)
PD	14例 (35.9%)	68例 (31.2%)
NE	0例 (0%)	29例 (13.3%)
奏効率	30.8% (95%CI: 17.0 – 47.6%)	22.9% (95%CI: 17.5 – 29.1%)
病勢コントロール率	64.1% (95%CI: 47.2 – 78.8%)	55.5% (95%CI: 48.6 – 62.2%)
無増悪生存期間 中央値	125日 (4.1ヵ月) (95%CI: 82.0 – 156.0日)	4.1ヵ月 (95%CI: 2.8 – 4.3ヵ月)

副次評価項目の「無増悪期間(TTP)」は、BOND試験に合わせ、PFSで解析を行った。
(結果はTTPと同等の値)

国内第Ⅱ相臨床試験
—有効性：無増悪生存期間—



国内第Ⅱ相臨床試験
—有効性：サブグループ解析1—

国内第Ⅱ相臨床試験
—有効性：サブグループ解析2—

国内第Ⅱ相臨床試験
—ざ瘡様皮疹—

※治験薬投与期間中にざ瘡が回復した症例はなかった。

—Infusion-related reaction—

本邦での臨床試験で認められたInfusion-related reactionは「発熱」のみであり、重症（Grade≥3）の事象の発現はなかった。

**国内第Ⅱ相臨床試験
—結語—**

- 奏効率は30.8%であり、海外での塩酸イリノテカンとの併用による第Ⅱ相試験（BOND：22.9%）と同等（又はそれ以上）の有効性が示された。
- セツキシマブと塩酸イリノテカンの併用療法は、個々の薬剤単独の場合と比較し、有害事象の発現率や重症度の悪化がみとめられなかった。
- 塩酸イリノテカン、オキサリプラチン、フッ化ピリミジン（3剤）無効の結腸・直腸癌に対するセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法は、本邦においても安全で有効な治療となり得ることが示された。

**治験組織
—国内第Ⅰ相臨床試験—
(順不同・敬称略：以降同様)**

**治験実施医療機関
—国内第Ⅰ相臨床試験—**

**治験組織
—国内第Ⅱ相臨床試験—**

**治験実施医療機関
—国内第Ⅱ相臨床試験—**

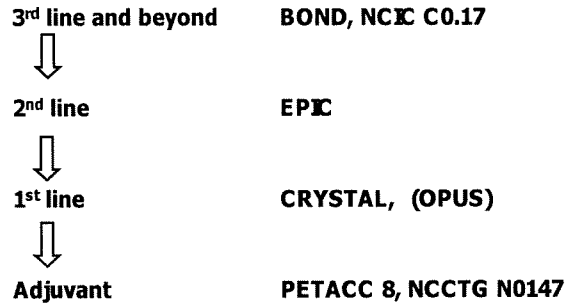
※治験終了後に聖マリアンナ医科大学病院 血液・腫瘍内科へ異動

承認申請について

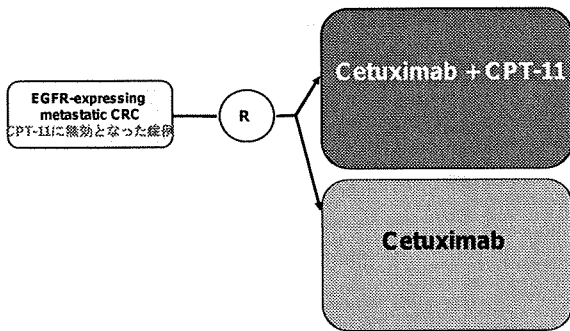
- 2007年1月に承認申請
 <申請効能>
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 ↓
 現時点で審査中

<効能・効果に関連する使用上の注意> (抜粋)
 EGFR発現が確認されていない結腸・直腸癌の患者における有効性は確立していないので、本剤投与前にEGFR発現を確認する検査を実施し、EGFRの発現が認められた患者に投与すること。なお、EGFR発現の検査は、十分な経験を有する検査施設において確立された検査法を用いて実施すること。

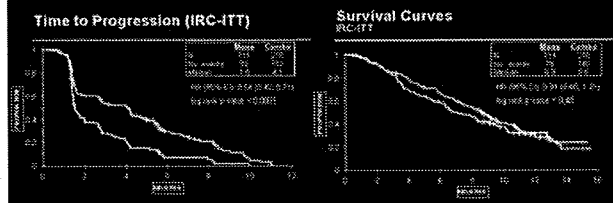
CETUXIMAB : Clinical Development Program



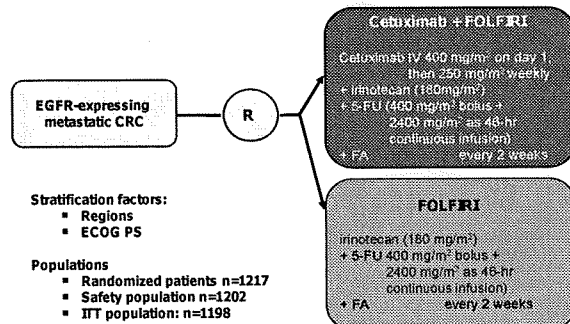
Study EMR 62202-007 'BOND'



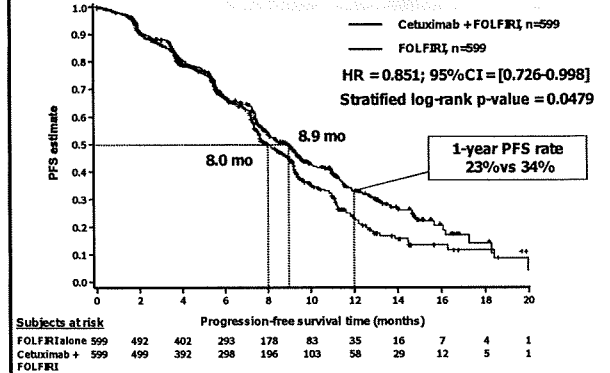
Cetuximab (ErbixTM) in combination with irinotecan or as single agent in patients with EGFR-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (Study EMR 62202-007 'BOND')

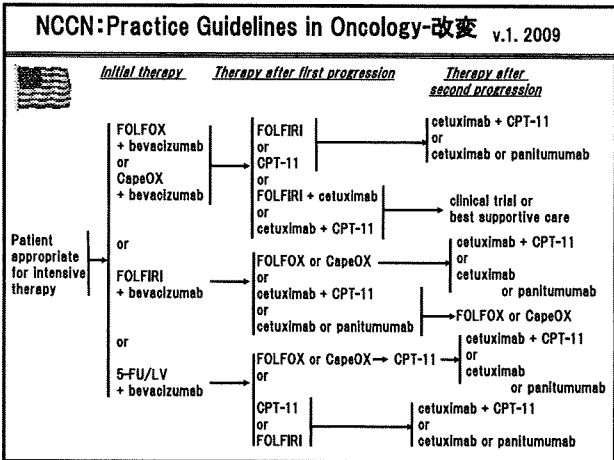


CRYSTAL trial: Study design



CRYSTAL trial: Primary endpoint PFS met ITT population independent review



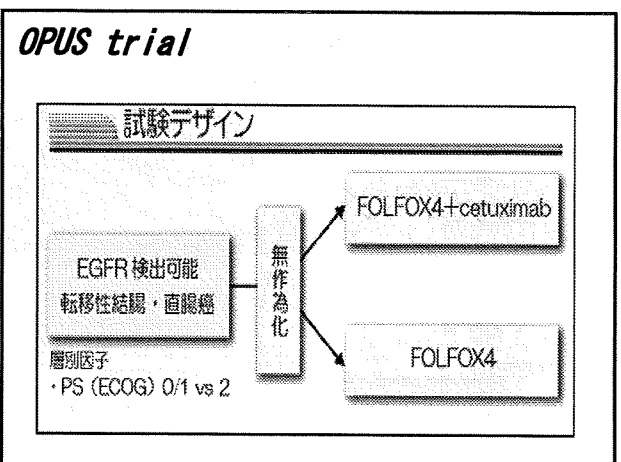
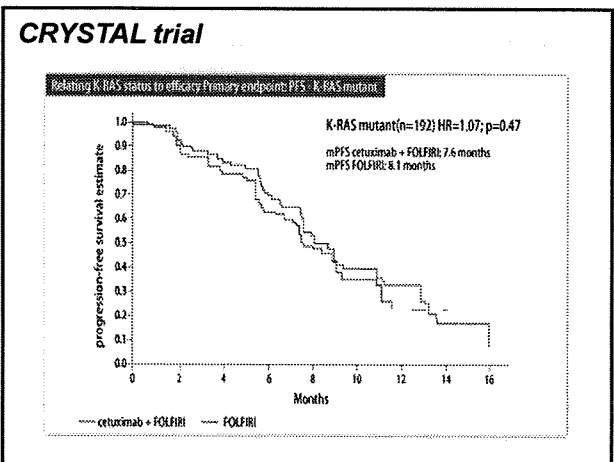
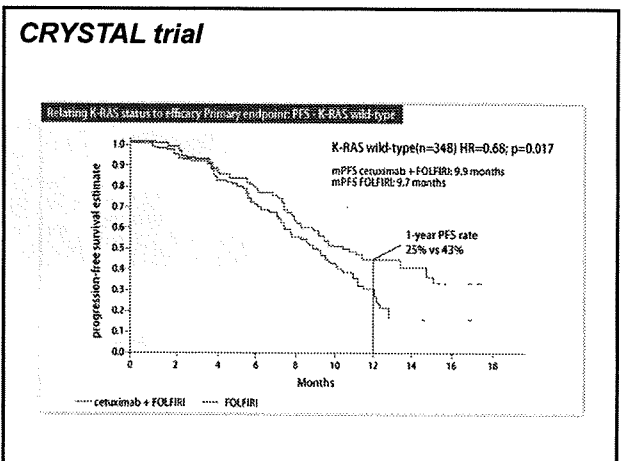
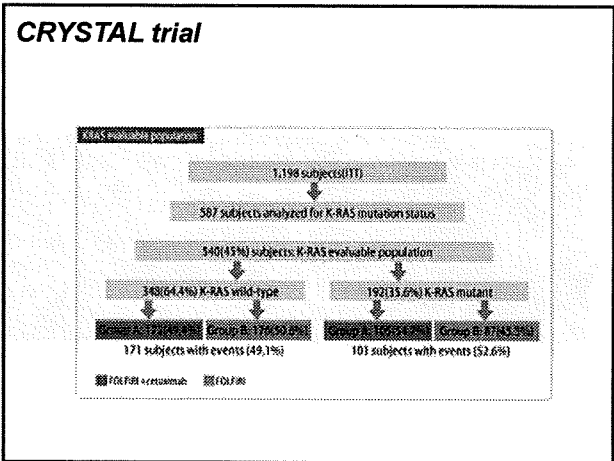


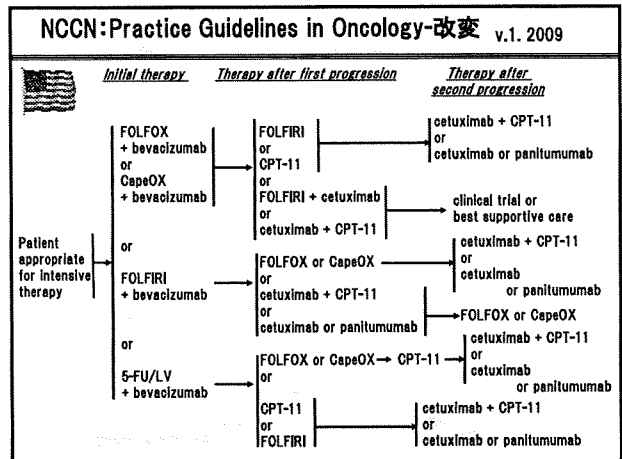
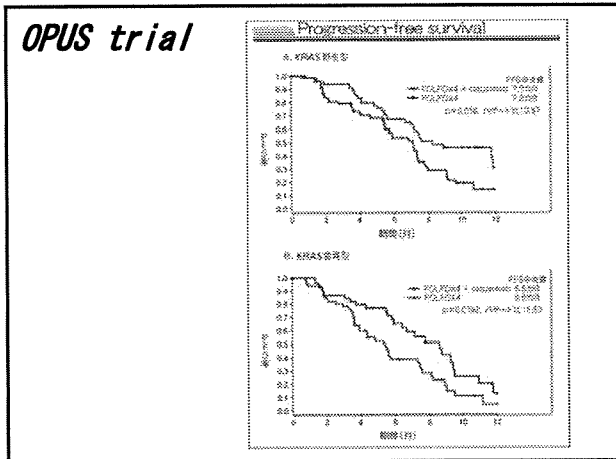
承認申請

■ 2007年1月に承認申請
 <申請効能>
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

↓
 現時点で審査中

<効能・効果に関連する使用上の注意> (抜粋)
 EGFR発現が確認されていない結腸・直腸癌の患者における有効性は確立していないので、本剤投与前にEGFR発現を確認する検査を実施し、EGFRの発現が認められた患者に投与すること。なお、EGFR発現の検査は、十分な経験を有する検査施設において確立された検査法を用いて実施すること。





承認申請

▪ 2007年1月に承認申請
 <申請効能>
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

↓

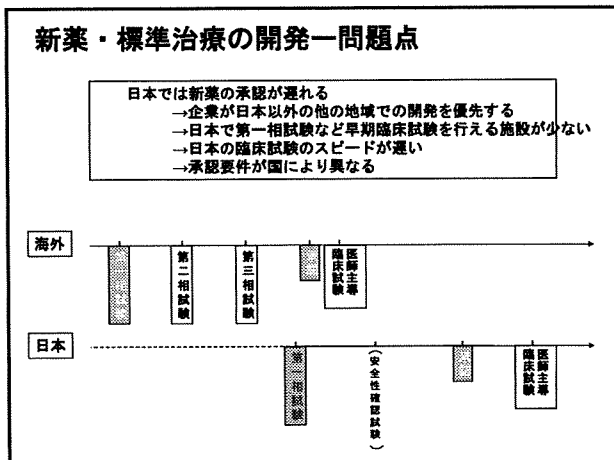
現時点で審査中

<効能・効果に関連する使用上の注意> (抜粋)

EGFR発現が確認されていない結腸・直腸癌の患者における有効性は確立していないので、本剤投与前にEGFR発現を確認する検査を実施し、EGFRの発現が認められた患者に投与すること。なお、EGFR発現の検査は、十分な経験を有する検査施設において確立された検査法を用いて実施すること。

ゲノム解析による個別化治療の早期取り組み

治療の適応
 治療効果の予測

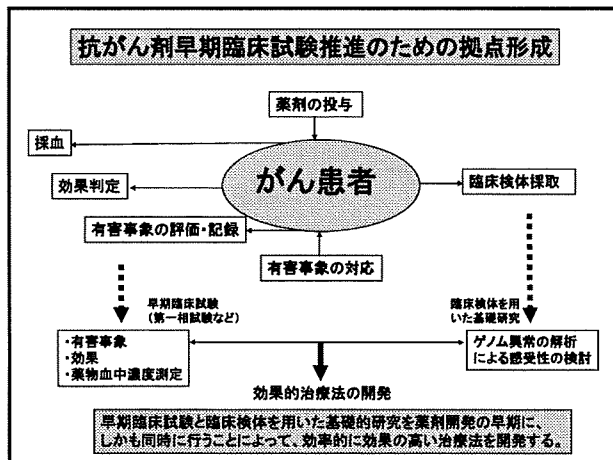


大分大学は？

- ・ 総合病院を有している (多様化する副作用に対応できる)
- ・ 早期臨床試験を行える基盤を備えている (CTU)
- ・ 腫瘍内科を有している
- ・ 基礎研究講座との協力体制がある

↓

早期臨床試験が行える
 ゲノム解析による個別化治療の早期取り組みができる



臨床研究推進公開セミナー

血管内皮細胞は現在、様々な心血管病に重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。浜松医科大学の渡邊裕司教授は長年血管内皮細胞の細胞内Caイオンの研究を行っており、世界的な成果を挙げております。今回は血管内皮細胞内のシグナル伝達を中心に最新の知見をお話しいただくことになりました。

当セミナーは臨床研究にご興味ある方はどなたでも参加できます。
どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

「血管内皮細胞シグナルと 心血管病へのアプローチ」

浜松医科大学医学部 臨床薬理学・臨床薬理内科
附属病院臨床研究管理センター

教授

渡邊 裕司 先生

日時：平成21年10月26日(月)17:30～

場所：医学部図書館 1階 視聴覚室

*** 多数のご参加をお待ちしております。***

主催：大分大学医学部附属病院/総合臨床研究センター

共催：大分大学医学部附属病院/循環器内科

お問い合わせ先：総合臨床研究センター（臨床薬理）:097-586-5952 須崎

臨床研究推進公開セミナー

京都薬科大学薬物動態学分野の高田寛治教授はナノメディシンにおける我が国の先進的研究の第一人者です。高田先生はワクチンを含むペプチド製剤に先駆的な投与方法を開発され、注目を集めておられます。今後、さまざまな分野に応用可能だと思われれます。

当セミナーは臨床研究にご興味のある方はどなたでも参加できます。
どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

「新規経皮投与 DDS マイクロニードル : 経皮ワクチンへの応用」

京都薬科大学薬物動態学分野 教授
高田 寛治 先生

日時:平成21年11月2日(月)17:30~19:00
場所:医学部図書館1階 視聴覚室

*** 多数のご参加をお待ちしております。***

主催:大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

共催:大分大学医学部微生物学講座

お問合せ先:総合臨床研究センター(臨床薬理) 097-586-5952 須崎

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。

臨床研究推進公開セミナー

今回の臨床研究推進公開セミナーは、放射線科の松本俊郎准教授より、放射線科における新しい治療法の開発、特に Intervention 技術を応用した医療 device の開発を含めた御研究を紹介していただきます。当セミナーは臨床研究にご興味のある方はどなたでも参加できます。どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

第10回セミナー

「新たなる低侵襲治療法の 開発研究」

放射線科 准教授

松本 俊郎 先生

日時:平成21年11月26日(木)17:30~19:00

場所:研究棟 1F 会議室

*** 多数のご参加をお待ちしております。***

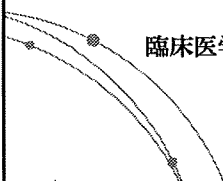
主催:大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

お問合せ先:総合臨床研究センター(臨床薬理) 097-586-5952 森本

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。

Interventional Radiology
 における臨床研究とデバイス開発


臨床医学系 放射線医学講座
 松本 俊郎



テーマとなる治療手技

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術
 (Balloon-occluded retrograde
 transvenous obliteration: B-RTO)

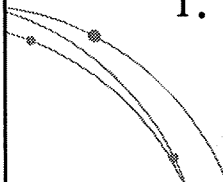
大動脈ステントグラフト内挿術
 (Endovascular aneurysm repair: EVAR)



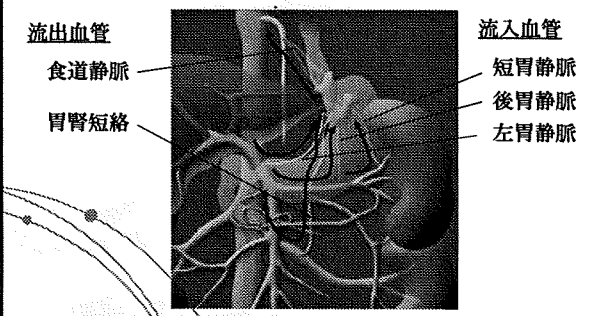
テーマとなる治療手技

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術
 (Balloon-occluded retrograde
 transvenous obliteration: B-RTO)

1. 胃静脈瘤の病態



門脈圧亢進症に伴う胃食道静脈瘤の血行動態



2. 消化管静脈瘤（胃食道静脈瘤）に対する治療

a) 外科的治療

- ・Hassab術（脾摘＋胃周囲血行遮断）
- ・杉浦法（胸腔内傍食道血行遮断＋脾摘＋胃周囲血行遮断）

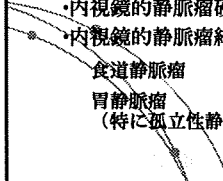
→ 侵襲性の問題

b) 内視鏡的治療

- ・内視鏡的静脈瘤硬化療法
- ・内視鏡的静脈瘤結紮術

食道静脈瘤 良い適応
胃静脈瘤 (特に孤立性静脈瘤) 短絡径が大きく血流が速い アプローチが困難

↓
治療困難，残存再発



2. 消化管静脈瘤（胃食道静脈瘤）に対する治療

c) Interventional Radiology

- ・TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)

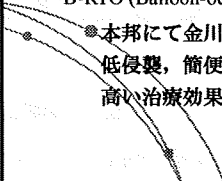
→ 再発，門脈血栓化，肝性脳症

- ・B-RTO (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)

◎ 本邦にて金川らにより報告*

低侵襲，簡便
 高い治療効果

Kanagawa H, et al. J Gastroenterol Hepatol 1996.



3. B-RTOの治療手技

大腿静脈よりアプローチ

↓

バルーンカテーテルを胃腎短絡に挿入

↓

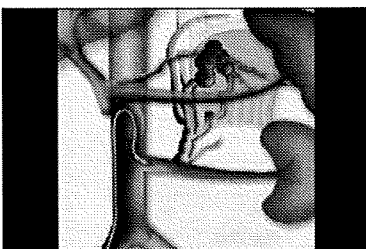
マイクロカテーテルを静脈瘤に挿入

↓

バルーンを拡張させ、短絡血流を遮断

↓

硬化剤 (Ethanolamine Oleate) を静脈瘤に充填

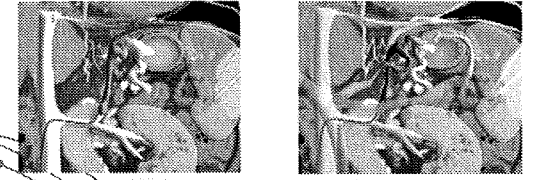


Animation

B-RTOの治療困難例

..... 硬化剤の充填・停滞が十分に得られない場合

副流出路が存在する 流入静脈に大きなシャント



↓

術前の流入路・流出路の詳細な把握が必要

4. B-RTOに関する臨床研究

丸野, 清未ら 日本医学放射線学会総会 2006

研究内容 MDCTを用いて胃静脈瘤の流入・流出路の解剖学的構築を検討。

研究対象 MDCTにて胃壁内に静脈瘤を認めた33症例

年齢 43-79歳 (平均66.7歳)

原疾患 hepatitis C virus 22, hepatitis B virus 3, primary biliary cirrhosis 2, non-alcoholic steatohepatitis 1, alcoholic cirrhosis 2, unknown 3


4. B-RTOに関する臨床研究

流入静脈の種類と頻度		流入静脈の数
Afferent vein	Number of cases	
LGV	23 (69.7%)	平均 2.1本 1本 10 cases 2本 13 cases 3本 8 cases 4本 2 cases
PGV	24 (72.7%)	
SGV	15 (45.5%)	
GEV	1 (3.0%)	

LGV: left gastric vein, PGV: posterior gastric vein
SGV: short gastric vein, GEV: gastroepiploic vein

4. B-RTOに関する臨床研究

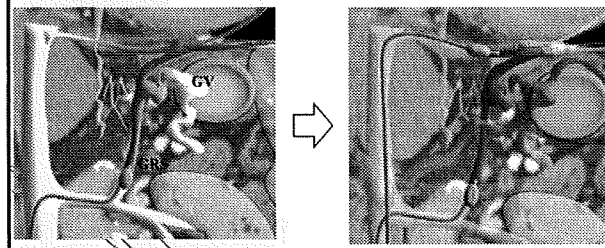
流出静脈の種類と頻度	Number of cases (%)
GR shunt	20 (60.6%)
GR and GC shunt	7 (21.2%)
GC shunt	1 (3.0%)
GR shunt & PCPhV	1 (3.0%)
Esophageal varices	3 (9.1%)



GR shunt GC shunt Esophageal varices

5. B-RTOに関するデバイス開発

治療困難例に対する治療手技 (側副血行路への対応)

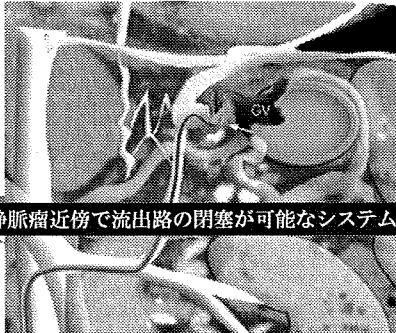


↓

Double balloon Coil 塞栓術

手技をよりシンプルに...

5. B-RTOに関するデバイス開発



静脈瘤近傍で流出路の閉塞が可能なシステム

5. B-RTOに関するデバイス開発

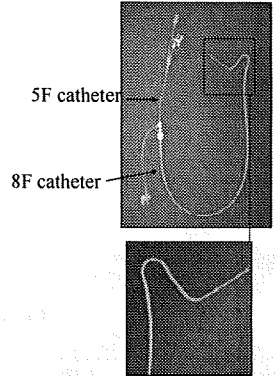
Type I <single balloon type>

8F catheter

長さ 60cm
先端形状 フック型

5F balloon catheter

長さ 90cm
先端形状 直線型
バルーン径 1cm

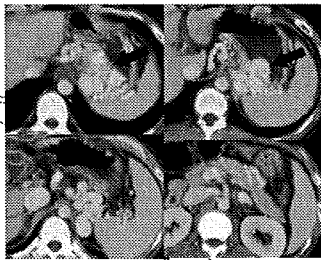


5. B-RTOに関するデバイス開発

Type I 使用例

硬化剤注入 24ml

Dynamic CT 門脈優位相

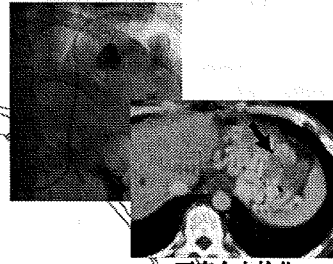


5. B-RTOに関するデバイス開発

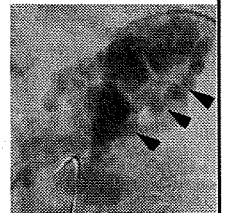
Type I 使用例

硬化剤注入 30min後

術前portographyにて副流出路の存在!



不完全血栓化



5. B-RTOに関するデバイス開発

Type II <double coaxial balloon system>

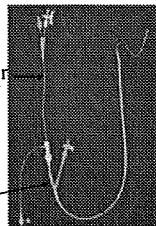
9F balloon catheter

長さ 60cm
先端形状 L字形, フック型
バルーン径 2cm

5F balloon catheter

長さ 90cm
先端形状 直線型
バルーン径 1cm

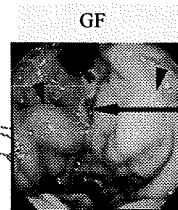
5F catheter



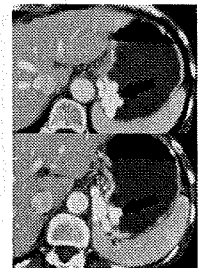
5. B-RTOに関するデバイス開発

Type II 使用例

Dynamic CT 門脈優位相

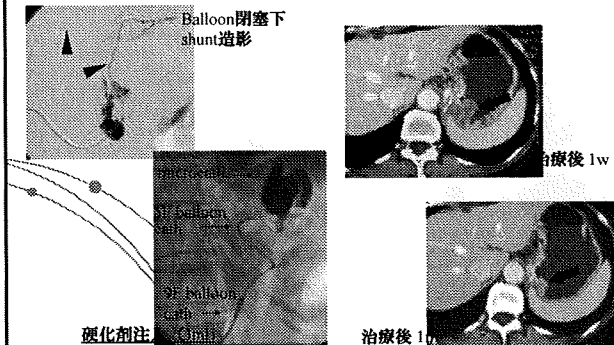


RC sign



5. B-RTOに関するデバイス開発

Type II 使用例



5. 今後のデバイス開発の方向性

バルーン径の拡大

→ より太径の流出路への対応

システムの細径化

→ より低侵襲に
(穿刺部出血性合併症の軽減)
(術後安静時間の短縮)
末梢側への選択性の向上

テーマとなる治療手技

胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (Endovascular aneurysm repair: EVAR)

- 1994年Dakeらにて報告
- 2008年より国内保険認可
- 従来の外科手術より圧倒的に低侵襲
- 保険収載されているステントグラフトはまだ少ない

*Dake MD, et al. N Engl J Med, 331:1729-1734,1994

1. ステントグラフト留置の適応

疾患

- 真性動脈瘤
 - 動脈硬化性
 - 炎症性
- 大動脈解離 (type B)
 - 急性期: 破裂, 臓器虚血, 拡大
 - 慢性期: 大動脈径の拡大
 - Ulcer-like projection (ULP) 由来の動脈瘤
- 仮性動脈瘤 (吻合部瘤, PAU, 外傷性, その他)
- 動脈管開存症

瘤の形態, 性状

- 紡錘型動脈瘤: 径5cm以上
- 嚢状瘤: サイズによらない
- 急速な増大傾向を有する瘤

2. ステントグラフト留置の方法

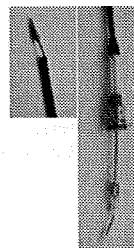
● 術前画像診断とデザイン

経静脈的造影下CT: 30 sec. 90 sec.
DICOM 3D workstationにて計測

ステント径: 宿主大動脈近位側Landing zoneの
平均直径(内径)の120%にステント径を設定
グラフト径: 設定したステント径-2mm
グラフト長: グラフトが瘤の前後20mm以上をカバーする。

● デリバリーシステム

- 大血管用シース
- プレロード用ダイレクタ
- ステント径 38mm ≧ 18Fr シース
- 40mm ≧ 20Fr シース



2. ステントグラフト留置の方法

- 全身麻酔下 (二期的手術の場合は局所麻酔下)

● アクセスルート

外科的露出下 総大腿動脈

※挿入が困難と思われる場合 → 腸骨動脈, 腹部大動脈

● システム導入

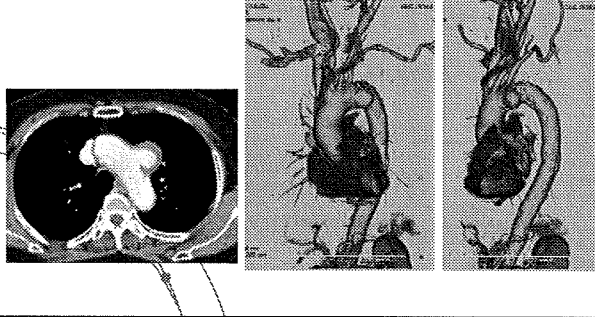
右上腕動脈からアクセスルートまで
ガイドワイヤにてpull-through法 (下行瘤の一部を除く)

● 留置

ランディングゾーン: 20mm以上の確保を目指す
大動脈弓分枝にかかる場合は, バイパス術を併用
収縮期血圧を80mmHg以下に維持

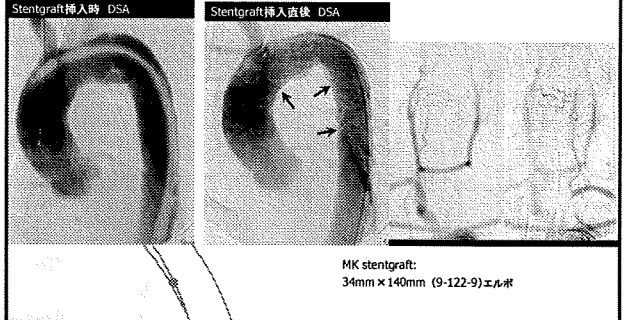
3. ステントグラフト内挿術の実際

入院時造影 CT



3. ステントグラフト内挿術の実際

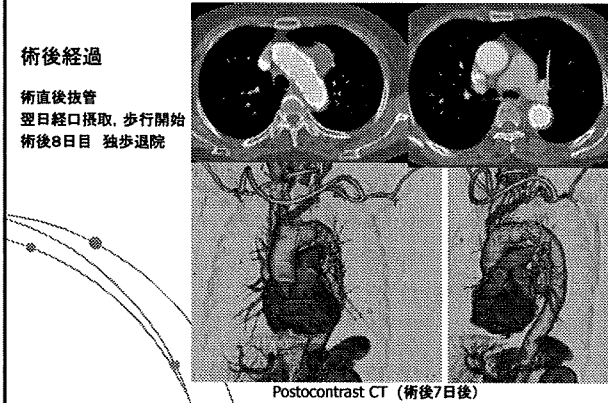
頷骨下一鎖骨下、総頸一総頸動脈バイパス術後 ステントグラフト留置



3. ステントグラフト内挿術の実際

術後経過

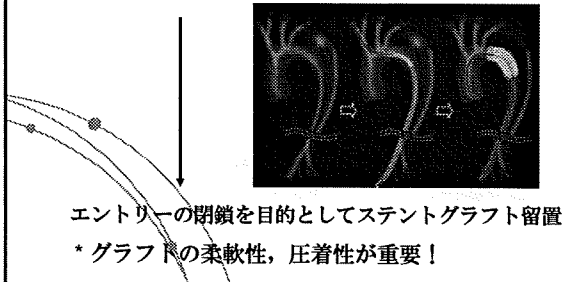
術直後抜管
翌日経口摂取、歩行開始
術後8日目 独歩退院



3. ステントグラフト内挿術の実際

大動脈解離に対するステントグラフト治療

外科手術困難 (全身状態不良, 合併症, etc.)
真腔の切迫閉鎖による臓器・下肢の虚血



3. ステントグラフト内挿術の実際

大動脈解離に対するステントグラフト治療

● 問題点

- ・ステントグラフトや手技に伴う内膜損傷

Gianturco Z-stent based stentgrafts: 38%*

Spiral X-stent based stentgrafts: 8%

➡ Reintervention, Surgical conversion

- 現時点では長期的臨床成績の検討が十分で無い

- リエントリーの残存

➡ 不完全な血栓化, 腹部での径増大

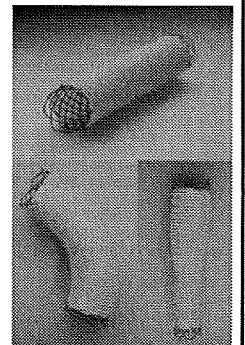
* グラフトの柔軟性, 圧着性が重要!

*Suzuki S, et al.: Ann Thorac Cardiovasc Surg. 12:42-49, 2006

4. ステントグラフト治療における新しいデバイス

MK (Matsui-kitamura)ステントグラフト

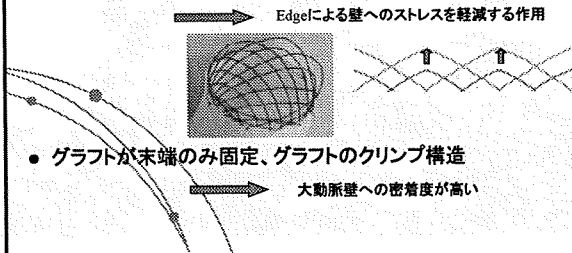
- Nitinol製自己拡張型ステント
1本のワイヤーの編み込み (0.3-0.4mm)
- グラフト: ポリエステル製
厚さ: 0.10mm
ポロシティ: 平均145.6ml
- 金沢大学にて開発
- 症例に合わせてステントグラフト径, 長さ, 形状を選択可能
- 柔軟な性状, 動脈壁への高い密着性



* Sanada J, et al.: Clinical application of a curved nitinol stent-graft for thoracic aortic aneurysms. J Endovasc Ther. 10:20-28, 2003

MK (Matsui-kitamura)ステントグラフト

- Z stentに比較しradial forceが少ない
- ステントの形態, ワイヤ径, メッシュの密度を変更することで, axial forceのコントロールが可能
- ステント末端が二段構造



- グラフトが末端のみ固定, グラフトのクrimp構造

Endovascular treatment using flexible curved stent-graft for acute and chronic type B aortic dissections

Patient characteristics in 31 patients

	Acute AD (n=11)	Chronic AD (n=20)	p
Age	59.8±4.7	67.3±2.7	0.14
Male (%)	10 (90.9)	12 (60)	0.07
Hypertension (%)	6 (54.5)	5 (25)	0.08
Preoperative comorbidities			
Neurological disease (%)	1 (9.0)	1 (5.0)	0.25
Cardiovascular disease (%)	3 (27.2)	5 (25.0)	0.89
Respiratory dysfunction (%)	3 (27.3)	1 (5.0)	0.08
Others			
Diabetes	0	0	-
Renal dysfunction (%)	6 (54.5)	5 (25.0)	0.47
Aortic rupture	0	0	-
End organ ischemia (%)	6 (54.5)	0	-

Result-1. Procedural data

	Acute AD (n=11)	Chronic AD (n=20)	p
Procedure success (%)	11 (100)	20 (100)	-
Emergency/elective	9/2	1/19	<0.0001*
General anesthesia	6	13	0.58
Combination surgery	2	5	0.68
Supra aortic debranching			
Access			
Femoral artery (groin)	10	20	-
Iliac artery (retroperitoneal)	0	0	-
Need for conduit	1	0	-
Duration of the procedure (min)	157.7±28.3	113.4±13.0	0.11
Postoperative endoleak (%)	1 (9.0)	2 (10.0)	0.93
Surgical conversion	0	0	-

*p<0.05.

Result-2. Early outcome (30days)

	Acute AD (n=11)	Chronic AD (n=20)	p
30-Day mortality (%)	1 (9.0)	0	-
Neurological disease			
Stroke	0	0	-
Paraplegia/paresis	0	0	-
Intracranial hemorrhage (%)	1 (9.0)	0	-
Cardiovascular disease			
Access injury	0	0	-
Distal embolism (%)	0	1 (5.0)	-
Respiratory disease			
Pneumonia (%)	4 (36.4)	2 (10.0)	0.08

Result-3. Late outcome

The mean follow-up period
Acute AD: 12.2±2.7 months
Chronic AD: 15.6±1.4months

	Acute AD (n=11)	Chronic AD (n=20)	p
Follow-up periods (months)	12.2±2.7	15.6±1.4	0.26
Secondary endoleak (%)	0	2 (10.0)	-
Stent fracture	0	0	-
Stent migration	0	0	-
Aneurysm growth (>5mm) (%)	0	1 (5.0)	-
Rupture	0	0	-
Intimal injury	2 (18.2)	0	-

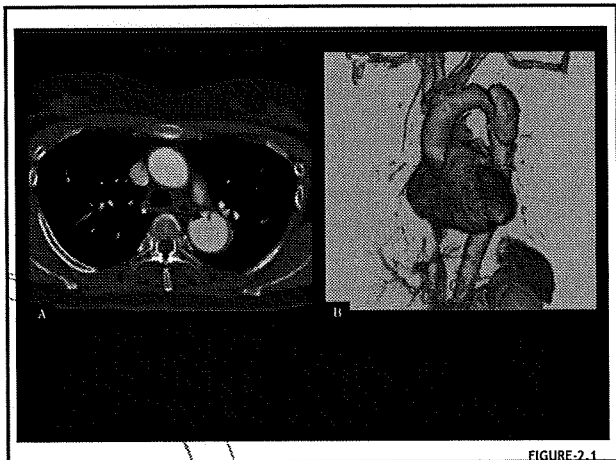


FIGURE 2-1

