

図2 バイオ CABG による血管新生(文献¹⁵⁾より引用)

白矢印: bFGF 徐放化シートと大網を塗布した部分(バイオ CABG).

a, b, タリウム SPECT(短軸像). c-f. シネ MRI による拡張末期および収縮末期像(短軸像).

術前: a, c, d. 術後: b, e, f.

* ストレス時の左室側壁~下壁の血流がバイオ CABG により改善している(a, b).

* 黒矢印: 拡張期および収縮期ともに心筋壁厚が改善している(c~f).

2) 臨床研究

更にこれらの結果を踏まえ、虚血性心疾患および重症下肢虚血に対して臨床試験を行った。

a. 虚血性心疾患

薬物治療が無効な虚血性心疾患に対する治療法としてカテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術(CABG)が行われているが、冠動脈がびまん性に狭窄している症例や重症虚血性心筋症に対しては有効性に限界がある。腹腔内臓器の大網は豊富な血流をもち、また種々の増殖因子を放出することで知られている。著者らはウサギの鈍縁枝を結紮した慢性心筋梗塞モデル⁷⁾を作製し、梗塞部に bFGF 徐放化ゼラチンシートを塗布し、その上から有茎大網を胃大網動脈ごと梗塞部に巻きつけたところ、豊富な血管新生と胃大網動脈から可視可能な側副血管を介して直接鈍縁枝に流入する血流を確認した。また大網からの複数のサイトカインの経時的協

調作用が心機能の著明な改善に寄与していることを示した。

著者らはこの血行再建法を生物学的バイパス吻合(バイオ CABG)と命名し、血行再建不可能なびまん性虚血領域をもつ患者に応用した¹³⁾。bFGF は皮膚科領域で褥瘡治療薬として製造販売されている bFGF スプレー製剤(フィブラストスプレー[®])を使用した。手術は通常 CABG に加えてバイオ CABG を行った。術後血管造影では胃大網動脈から直接に流入する血流を確認し、更に MRI による局所心機能の改善と心筋シンチグラフィーによる血流の改善を確認した(図 2)。

b. 重症下肢虚血

下肢動脈の閉塞による末梢性動脈疾患は、下肢の冷感・しびれや歩行距離の減少にて発症し、進行すると慢性疼痛や下肢潰瘍を合併する。カテーテル治療や外科的バイパス手術が適応とな

るが十分な効果が得られないこともあり、重症例では下肢切断となることも多く、患者のQOLに非常に影響する疾患である。著者らはウサギ大腿動脈を結紮し下肢虚血モデルを作製し、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子の大腿部筋肉内注射を行ったところ、投与4週後に血流改善効果ならびに組織像でも有意な血管新生を認めた¹⁴⁾。

更に、その有用性を検証すべく閉塞性動脈硬化症(ASO)3人、バージャー病4人、計7人の重症下肢虚血患者に対して第I-II相臨床試験を行った¹⁵⁾。bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子200 μ gを腰椎麻酔下に重症下肢虚血患者の下腿を中心に40カ所筋肉内投与を行い(単回投与)、4週・24週後に臨床効果の評価を行った。投与時間はbFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの準備時間を含めて約1時間程度であった。7症例の経験では明らかな有害事象は認めず、有効性評価としては、潰瘍を有した6例中3例で潰瘍消失、1例で縮小を認めた。また6分間歩行距離・疼痛スコアおよび経皮的酸素分圧(TcO₂)・Laser Doppler 血流計での評価血流は4週後・24週後ともに有意に改善した(図3)。また局所効果の指標であるbFGFの血中濃度の有意な上昇も認めなかったことから、この手法が優れたDDSであることが示唆された。

4 将来展望

以上の試みにより、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの有効性が示唆されたが、製剤の市販化・薬事承認までにはまだ多くのハードルが存在するのも事実である。市販化を目指すためには治験が必要であり、治験には技術的・資金的にも企業との連携が不可欠であるが、相応の臨床実績および有効性のデータがなければ、企業も手を出しにくく一朝一夕に契約合意に至ることは現実には困難である。

そこで著者らは厚生労働省の‘第3項先進医療(高度医療評価制度)’に着目した。薬事法承認が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、現時点では

原則として保険との併用が認められていない。そこで高度医療評価制度は、これらの医療技術のうち一定の要件下に行われるものについて保険診療との併用を認め、薬事法による申請などにつながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として2008年4月に創設された。

今回、前述の重症下肢虚血患者に対する第I-II相臨床試験を更に進め、bFGF(フィブラストスプレー[®])の効能外使用を含む高度医療評価制度の下で、保険医療に向けた臨床試験を開始した。対象患者は先行試験同様に重症下肢虚血のASOおよびバージャー病患者で、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの安全性および有効性を評価することを目的としている。

また今回の高度医療では、将来実施する予定の治験を勘案し、ゼラチンハイドロゲルの製造を‘治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)’に準じて調製を行っている。治験薬GMPとはgood manufacturing practiceの略で、医薬品や医療用具、食品などの安全性を含む品質保証の手段として、工場などの製造設備(ハード)およびその品質管理・製造管理(ソフト)についての基準であり、臨床治験に使用する薬剤は、治験薬GMP基準を満たしていることが要求される。今回の試験では京都大学薬剤部にGMP基準に則った特殊無菌製剤室を設置し、製造の手順書および記録書の整備・無菌試験や安定性試験などの品質管理項目を設定し、安全で高品質な試験薬を製造している。高度医療評価制度下での新規臨床研究は既に患者登録が終了しており2012年内に結果を報告予定である。

おわりに

再生医療の先駆けとして脚光を浴びた血管新生療法であるが、残念ながら製品化・保険診療化されたものは現時点では存在しない。血管新生療法には様々なアプローチがあるが、組織再生や臓器再生と比較して血管新生というシンプルな現象を誘導するには、同等の効果が得られるなら細胞移植や遺伝子治療よりも安全・簡便

VII

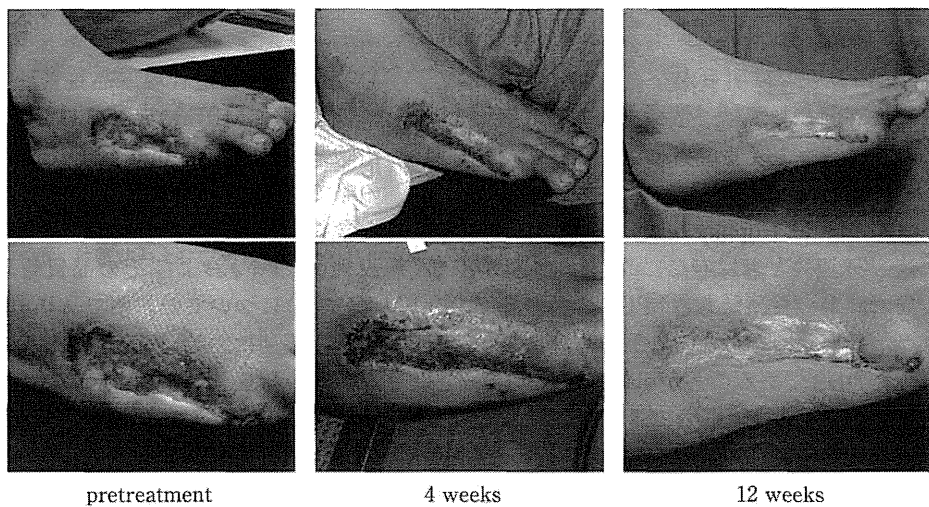
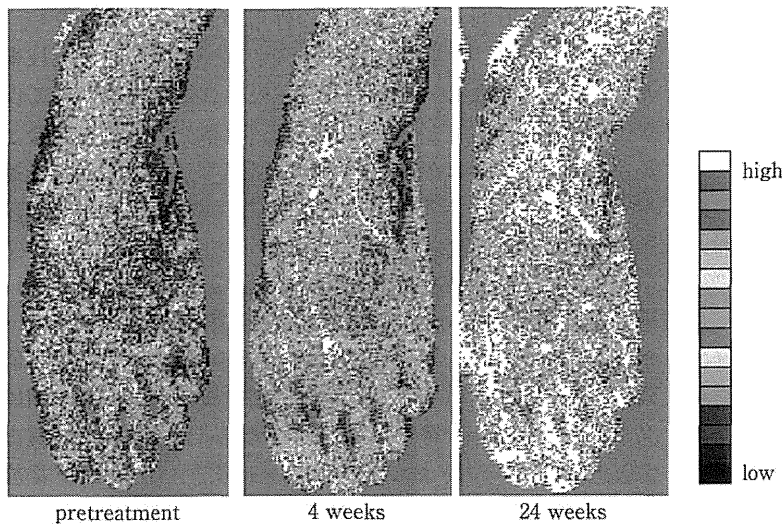


図3 重症下肢虚血に対する血管新生療法

上：レーザードップラー血流計による血流改善効果の確認。下：下肢潰瘍の著明な改善。

(Marui A. et al: A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. Circ J 71: 1181-1186, 2007. より転載)

かつ低コストと考えられるゼラチンハイドロゲルのようなDDSがより臨床応用に近いと思われる。

今後は臨床での応用を視野に入れ、各疾患の適切な増殖因子の選択・至適投与量・徐放期間・投与方法の検証を重ね、また臨床効果の標準的評価法を確立する必要がある。更に医薬品と

しての承認に至るには企業との提携が不可欠であり、企業参加を促すためにも、高度医療評価制度などの制度を最大限に活用した実績作りと、科研費などのナショナルグラントなどを獲得することにより、その手法の先進性・有望性を公的に示すことも産学連携の強化につながると思われる。今後は安全性に最大限配慮しつつもな

るべく早期の臨床応用を目指すことが、難治性疾患に苦しむ多くの患者の方々の救済に必要不可欠と考える。従来の遺伝子治療・細胞移植治療に加えて、このゼラチンハイドロゲルでのDDSが今後の再生医療の一領域として発展していくことを願っている。

文献

- 1) Epstein SE, et al: Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth factors: basic principles, early results and potential hazards. *Cardiovasc Res* 49: 532-542, 2001.
- 2) Tabata Y, et al: Enhanced vascularization and tissue granulation by basic fibroblast growth factor impregnated in gelatin hydrogels. *J Control Release* 31: 189-199, 1994.
- 3) Sakakibara Y, et al: Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 24: 105-111; discussion 112, 2003.
- 4) Takaba K, et al: A combination of omental flap and growth factor therapy induces arteriogenesis and increases myocardial perfusion in chronic myocardial ischemia: evolving concept of biologic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 891-899, 2006.
- 5) Sakakibara Y, et al: Prevascularization with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor enhances the benefits of cardiomyocyte transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 50-56, 2002.
- 6) Iwakura A, et al: Gelatin sheet incorporating basic fibroblast growth factor enhances healing of devascularized sternum in diabetic rats. *Circulation* 104(12 Suppl 1): I325-329, 2001.
- 7) Kanematsu A, et al: Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release* 99: 281-292, 2004.
- 8) Marui A, et al: Simultaneous application of basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor to enhance the blood vessels formation. *J Vasc Surg* 41: 82-90, 2005.
- 9) Arai Y, et al: Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia. *Circ J* 71: 412-417, 2007.
- 10) Bir SC, et al: Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in vitro and in the ischemic hind limb of the mouse. *J Vasc Surg* 50: 870-879, 2009.
- 11) Hirose K, et al: Novel approach with intratracheal administration of microgelatin hydrogel microspheres incorporating basic fibroblast growth factor for rescue of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136: 1250-1256, 2008.
- 12) Hirose K, et al: Sustained-release vancomycin sheet may help to prevent prosthetic graft methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Vasc Surg* 44: 377-382, 2006.
- 13) Marui A, et al: Biologic anastomosis: the first case of biologic coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138: 775-777, 2009.
- 14) Doi K, et al: Enhanced angiogenesis by gelatin hydrogels incorporating basic fibroblast growth factor in rabbit model of hind limb ischemia. *Heart Vessels* 22: 104-108, 2007.
- 15) Marui A, et al: A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* 71: 1181-1186, 2007.

VII

血管炎の血管新生療法と免疫療法

エビデンスに基づく至適冠血行再建

—CREDO-Kyoto からの検証—

丸 井 晃^{1,2} 岡 林 均³ 小 宮 達 彦⁴ 坂 田 隆 造¹

The CREDO-Kyoto Investigators

冠血行再建治療において本邦からのエビデンスレベルの高い報告は限られており、依然個々の医師・施設の経験に偏りがちな治療選択が行われることも多い。CREDO-Kyoto は本邦初の初回冠血行再建患者の多施設レジストリであり、これから得られるエビデンスが現時点では本邦で最も信頼性が高いと考えられる。2000～2002年にCREDO-Kyotoに登録された9,877名のうち多枝または左主幹部病変を有する6,327名(PCI/CABG=3,877/2,450)を対象とした。中央観察期間は3.5年で、PCIのうち85%はベアメタルステントが使用された。プロペンシティブスコア解析では、総死亡はPCIで有意に多く(ハザード比および95%信頼区間:1.37 [1.15~1.63], $p<0.01$)、心筋梗塞もPCIが多かった(1.82 [1.34~2.47], $p<0.01$)。脳卒中はPCIで少なかった(0.75 [0.59~0.96], $p=0.02$)。さらにEuroSCOREにより患者をリスク層別化し on-pump と off-pump CABG の成績を比較したところ、低リスク群(スコア0~3%)、中リスク群(3~6%)では差を認めなかったが、高リスク群(≥6%)では on-pump で脳卒中発症率が高かった(1.80 [1.07~3.02], $p=0.03$)。しかし死亡に関してはリスクにかかわらず差を認めなかった。多枝または左主幹部病変を有する患者ではCABGはPCIに比して長期予後に優れていることが示された。また特にハイリスク患者の脳梗塞回避において off-pump CABG の有用性が示された。日心外会誌 42 巻 1 号: 16-22 (2013)

キーワード: PCI, CABG, オフポンプ

Evidence-Based Optimal Myocardial Revascularization: Perspective from the CREDO-Kyoto Registry

Akira Marui^{1,2}, Hitoshi Okabayashi³, Tatsuhiko Komiya⁴, Ryuzo Sakata¹ and The CREDO-Kyoto Investigators (Department of Cardiovascular Surgery¹, and Department of Cardiovascular Medicine², Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, Department of Cardiovascular Surgery, Iwate Medical University School of Medicine³, Morioka, Japan, and Department of Cardiovascular Surgery, Kurashiki Central Hospital⁴, Kurashiki, Japan)

Although there have been several studies that compared the efficacy of percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG), the impact of off-pump CABG (OPCAB) has not been well elucidated. Among the 9,877 patients undergoing first myocardial revascularization enrolled in the CREDO-Kyoto Registry (a registry of first-time PCI using bare-metal stents and CABG patients in Japan), 6,327 patients with multivessel and/or left main disease were enrolled in the present study (PCI 3,877/CABG 2,450). Median follow-up was 3.5 years. Propensity-score-adjusted all-cause mortality after PCI was higher than that of CABG (hazard ratio [95% confidence interval]: 1.37 [1.15-1.63], $p<0.01$). The incidence of stroke was lower after PCI than that after CABG (0.75 [0.59-0.96], $p=0.02$). The predicted risk of operative mortality (PROM) of each patient of on-pump/off-pump CABG was calculated by the logistic EuroSCORE. Patients were divided into tertiles based on their PROM. The hazard ratio of the incidence of stroke in on-pump CABG compared with off-pump CABG in the high-risk tertile was 1.80 ([1.07-3.02], $p=0.03$). The adjusted overall mortality was not significantly different between the two procedures even in the high-risk tertile (1.44 [0.98-2.11], $p=0.06$). In patients with multivessel and/or left main disease, CABG was associated with better survival outcomes than PCI using bare-metal stents. Off-pump CABG as opposed to on-pump CABG is associated with short-and long-term benefits in stroke prevention in patients with higher risk as evaluated by the EuroSCORE. No survival benefit of OPCAB was shown, regardless of preoperative risk level. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 42: 16-22 (2013)

Keywords: PCI, CABG, off-pump

第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会優秀演題

2012 年 7 月 2 日受付, 2012 年 8 月 28 日採用

Corresponding author: Akira Marui

¹ 京都大学大学院医学研究科心臓血管外科

〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

² 京都大学医学部附属病院探索医療センター

³ 岩手医科大学心臓血管外科

⁴ 倉敷中央病院心臓血管外科

はじめに

近年、虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術 (PCI) と冠動脈バイパス術 (CABG) の治療成績の比較が海外を中心に多数報告されており、それらのエビデンスに基づく外科医・内科医のコンセンサスを得た冠血行再建治療のガイドラインの策定が行われている。2010年には欧州心臓病学会 (ESC) および欧州心臓胸部外科学会 (EACTS) の合同で冠血行再建のガイドライン¹⁾が報告されており、2011年には米国心臓病学会 (ACC) および米国心臓協会 (AHA) 合同で CABG²⁾ および PCI³⁾ に対する治療適応に関するガイドラインが報告されている。しかし本邦ではエビデンスレベルの高い報告は限られており、依然個々の医師・施設の経験に偏りがちな治療選択が行われることも多い。

一方、CABG に目を向けると、低侵襲化・治療成績の向上を目的として off-pump CABG (OPCAB) が普及しているが、最近のランダム化比較試験 (RCT) では conventional on-pump CABG (CCAB) との差を認めない報告が多く、OPCAB の有用性が明確となっていない。そのため OPCAB の普及度は世界的にはそれほど高くなく、全

CABG に対する OPCAB の割合は米国では 20% 前後であり、しかも一部の high volume 施設を除くとほとんどの施設は 5% 以下しか行っておらず、これは欧州でも同様の傾向がある⁴⁾。一方、本邦では毎年 60% 前後が OPCAB で行われていることから⁵⁻⁷⁾、本邦のデータからより客観的に OPCAB の有用性の評価が可能と思われる。

Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto (CREDO-Kyoto)⁸⁾ は国内 30 施設の初回冠血行再建患者のレジストリであり、これから得られるエビデンスが現時点では本邦で最も信頼性が高いと考えられる。そこでわれわれは CREDO-Kyoto のデータ解析を行い、①多枝または左主幹部 (LMT) 病変に対する PCI と CABG (CCAB, OPCAB) の治療成績の比較、② EuroSCORE でのリスク階層化による CCAB および OPCAB の治療成績の比較を行った。

スタディ①：多枝または LMT 病変に対する PCI と CABG の比較

対象と方法

2000～2002年に CREDO-Kyoto (Cohort I) に登録された 9,877 名のうち多枝または LMT 病変を有する 6,327 名

Table 1 Baseline characteristics

	PCI (n=3,877)		CCAB (n=1,381)		OPCAB (n=1,069)		*p-Value
Age (years)	68.3±10.0		66.3±9.3		68.6±9.4		<0.01
Male gender	2,704	70%	1,000	72%	757	71%	0.17
Body mass index (%)	23.7±3.3		23.5±3.2		23.6±3.2		0.02
Number of diseased vessels	2.36±0.53		2.58±0.73		2.55±0.74		<0.01
2-vessel disease	2,351	61%	305	22%	271	25%	<0.01
3-vessel disease	1,461	38%	958	69%	707	66%	<0.01
Left main disease	165	4%	410	30%	332	31%	<0.01
Left anterior descending artery disease	1,545	40%	791	57%	639	60%	<0.01
Chronic total occlusion	1,301	34%	672	49%	457	43%	<0.01
Emergency	191	5%	77	6%	75	7%	0.03
Ejection fraction (%)	62.1±13.6		58.6±15.0		61.2±13.7		<0.01
Prior myocardial infarction	1,006	26%	489	35%	342	32%	<0.01
Heart failure	569	15%	316	23%	303	28%	<0.01
Atrial fibrillation	254	7%	80	6%	60	6%	0.40
Stroke history	607	16%	237	17%	289	27%	<0.01
Peripheral artery disease	367	9%	239	17%	243	23%	<0.01
Chronic lung disease	83	2%	30	2%	22	2%	0.98
Current smoker	1,056	27%	355	26%	250	23%	0.04
Malignancy	321	8%	80	6%	79	7%	0.01
Diabetes mellitus	1,651	43%	642	46%	499	47%	0.01
Hypertension	2,810	72%	918	66%	805	75%	<0.01
Hyperlipidemia	1,955	50%	710	51%	609	57%	0.00
Chronic kidney disease	1,411	36%	532	39%	426	40%	0.08
Hemodialysis	167	4%	69	5%	54	5%	0.42
Hemoglobin (g/dl)	13.1±2.0		12.7±2.0		12.6±2.0		<0.01

Mean±standard deviation, or number of patients and percentage. p-Value is for comparison among PCI, CCAB, and OPCAB by analysis of variance or×2 test.

Table 2 Hazard ratios for outcomes after PCI compared with that after CABG adjusted by propensity score stratification

	Number of events		Hazard ratio	95% confidence interval	p-Value
	PCI (n=3,877)	CABG (n=2,450)			
All-cause death	454	279	1.37	1.15-1.63	<0.01
Cardiovascular death	282	186	1.39	1.12-1.73	<0.01
Stroke	192	171	0.75	0.59-0.96	0.02
Myocardial infarction	188	83	1.82	1.34-2.47	<0.01
Composite event*	564	369	1.19	1.02-1.39	0.03
Any revascularization	1,873	277	6.72	5.84-7.73	<0.01

*Cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

Table 3 Hazard ratios for outcomes after PCI or CCAB compared with that after OPCAB adjusted by propensity score stratification

	Number of events			vs. OPCAB	Hazard ratio	95% confidence interval	p-Value**
	PCI (n=3,877)	CCAB (n=1,381)	OPCAB (n=1,069)				
All-cause death	454	154	125	PCI	1.50	1.20-1.86	<0.01
				CCAB	1.18	0.93-1.51	0.33
Cardiovascular death	282	113	73	PCI	1.74	1.32-2.31	<0.01
				CCAB	1.49	1.11-2.02	0.02
Stroke	192	107	64	PCI	0.98	0.71-1.34	1.00
				CCAB	1.59	1.16-2.18	<0.01
Myocardial infarction	188	54	29	PCI	2.41	1.57-3.71	<0.01
				CCAB	1.61	1.01-2.55	0.09
Composite event*	564	230	139	PCI	1.52	1.24-1.86	<0.01
				CCAB	1.53	1.24-1.90	<0.01
Any revascularization	1,873	152	125	PCI	6.61	5.46-8.01	<0.01
				CCAB	0.97	0.77-1.24	1.00

* Composite event: cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction. ** Adjusted for multiple comparison by the Bonferroni correction.

を対象とした⁹⁾。プロトコルは全参加施設の倫理委員会に承認された。厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に基づき、必ずしも全例文書によるインフォームドコンセントは取得しなかった。主要エンドポイントは総死亡とし、副次エンドポイントは心臓血管死亡・脳卒中・心筋梗塞・心血管複合イベント（心血管死亡・脳卒中・心筋梗塞）、および追加血行再建（初回冠血行再建後の経過観察期間中に必要となった冠血行再建 [PCIまたはCABG]）とした。統計解析はプロペンシティブスコア解析にて行った。

結 果

PCIは3,877名、CABGは2,450名（CCAB=1,381、OPCAB=1,069）であった。中央観察期間は3.5年で、PCIのうち85%はベアメタルステント（BMS）が使用された。PCIに比してCCAB/OPCABは低左心機能・心不全既往・心筋梗塞既往・慢性腎臓病・脳卒中既往などのハイリスク患者が多かった（Table 1）。冠動脈疾患についてはCCAB/OPCABは3枝病変・LMT病変・左前下行枝（LAD）近位部病変・慢性閉塞病変が多かった。

全観察期間でPCIとCABG全体とを比較すると（Table 2: PCI vs. CABG）、総死亡および心臓血管死亡はPCIで有意に多く、心筋梗塞もPCIで多かった。脳卒中はPCIで少なかった。複合イベントはPCIで多く、追加血行再建はPCIが6.72倍多かった。

さらにCABGをCCABとOPCABとに分けて比較すると（Table 3: PCI vs. CCAB vs. OPCAB）、PCIはOPCABに比して総死亡・心筋梗塞発症が高く、脳卒中については差を認めなかった。CCABとOPCABの比較では、総死亡・心臓血管死亡・心筋梗塞・複合イベント・追加血行再建については差がなく、脳卒中発症のみCCABが高かった。

スタディ②: EuroSCOREでのリスク階層化によるCCABおよびOPCABの比較

対象と方法

CREDO-Kyoto (Cohort I) に登録された患者のうち単独CABGを受けた2,468名を対象とした¹⁰⁾。患者をEuroSCOREにてリスク階層化を行い、EuroSCORE 3%未滿を

低リスク群，3%以上6%未満を中リスク群，6%以上を高リスク群とした。主要エンドポイントは30日死亡および全観察期間の総死亡とし，副次エンドポイントは脳卒中，心筋梗塞，心血管複合イベント（心血管死亡・脳卒中・心筋梗塞），および追加血行再建とした。統計解析はプロペンシティスコア解析にて行った。

結 果

左内胸動脈・右内胸動脈・右胃大網動脈の使用率はOPCABで有意に高く，橈骨動脈・大伏在静脈はCCABで高かった（Table 4：患者背景）。全動脈グラフト再建率はOPCABで高かった。

EuroSCOREによる低・中・高リスク群はそれぞれ793，860，815名であった（Table 5：早期成績）。リスクにかかわらず術後30日死亡はCCABとOPCABとで差がなかった。一方，脳卒中については低リスク群では差がなかったが，中リスク群ではCCABで高い傾向を認め，高リスク群では有意にCCABで高かった。

リスクにかかわらず総死亡については差を認めなかった

（Table 6：長期成績）。脳卒中については高リスク群でCCABが有意に高かった。複合イベントは中リスクおよび高リスクでCCABが高かった。

考 察

本邦初の初回冠血行再建の多施設レジストリであるCREDO-Kyotoからは今回の検討で以下のエビデンスが得られた。多枝または左主幹部病変を有する患者では，①BMSを使用したPCIに比してCABGは生命予後改善効果を有し，心筋梗塞回避および追加血行再建回避も優れていた。②PCIに比してOPCABは生命予後改善効果，心筋梗塞回避，追加血行再建回避に優れ，脳卒中回避は同等であった。またCCABとOPCABの比較では，①高リスク患者ではOPCABは特に術後の脳梗塞回避に優れていたが生命予後は差がなかった。術後早期の脳卒中発症数を考慮すると，術後早期のOPCABの脳卒中回避がおもに影響していると思われた。②中・低リスクの患者では生命予後・脳卒中回避に差を認めなかった。

Table 4 CABG data

	CCAB (n=1,377)		OPCAB (n=1,091)		p-Value
Number of anastomotic sites	3.3±1.0		3.2±1.3		<0.01
Type of bypass grafts					
Left internal thoracic artery	1,260	92%	1,024	94%	0.03
Right internal thoracic artery	180	13%	571	52%	<0.01
Right gastroepiploic artery	276	20%	366	34%	<0.01
Radial artery	540	39%	250	23%	<0.01
Saphenous vein	1,022	74%	460	42%	<0.01
Total arterial revascularization	355	26%	631	58%	<0.01

Table 5 Propensity score analysis of 30-day outcomes in 2,468 patients undergoing CABG

EuroSCORE	n	Number of events (CCAB vs. OPCAB)		Odds ratio (CCAB vs. OPCAB)	95% confidence interval		p-Value
30-day death							
<3%	793	6	0	—	—	—	—
3-6%	860	5	2	4.64	0.68	31.4	0.12
≥6%	815	19	7	2.35	0.84	6.58	0.10
Composite event*							
<3%	793	16	5	2.05	0.64	6.55	0.22
3-6%	860	21	12	2.72	1.10	6.72	0.03
≥6%	815	38	14	2.58	1.27	5.23	0.01
Myocardial infarction							
<3%	793	10	3	1.55	0.33	7.32	0.58
3-6%	860	8	5	4.01	1.04	15.5	0.04
≥6%	815	5	6	0.49	0.13	1.78	0.28
Stroke							
<3%	793	3	2	1.74	0.26	11.9	0.57
3-6%	860	12	6	2.95	0.88	9.92	0.08
≥6%	815	20	3	8.30	2.25	30.7	<0.01

*Composite event: cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

Table 6 Propensity score analysis of long-term outcomes in 2,468 patients undergoing CABG

EuroSCORE	<i>n</i>	Number of events (CCAB vs. OPCAB)		Hazard ratio (CCAB vs. OPCAB)	95% confidence interval		<i>p</i> -Value
All-cause death							
<3%	793	17	15	1.08	0.47	2.47	0.86
3-6%	860	49	31	1.35	0.77	2.36	0.29
≥6%	815	85	81	1.44	0.98	2.11	0.06
Composite event*							
<3%	793	36	18	1.29	0.68	2.47	0.44
3-6%	860	81	46	1.68	1.07	2.66	0.03
≥6%	815	108	78	1.46	1.03	2.08	0.03
Myocardial infarction							
<3%	793	18	6	1.78	0.60	5.30	0.30
3-6%	860	20	8	3.55	1.33	9.50	0.01
≥6%	815	16	15	0.74	0.32	1.71	0.48
Stroke							
<3%	793	14	10	1.15	0.46	2.88	0.77
3-6%	860	44	24	1.64	0.87	3.09	0.13
≥6%	815	48	33	1.80	1.07	3.02	0.03
Any revascularization							
<3%	793	64	33	1.26	0.78	2.02	0.35
3-6%	860	51	48	0.75	0.46	1.21	0.23
≥6%	815	40	48	0.74	0.45	1.22	0.24

*Composite event : cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

1. PCI vs. CABG

PCI と CABG の比較については、従来の「3 枝/LMT=CABG」という図式から、PCI の技術的進歩や薬剤溶出ステント (DES) の出現により、状況は急速に変わりつつある。多枝病変についてはバルーン拡張術のみの時代や BMS 時代の高い再狭窄率から PCI が敬遠され CABG が第一選択とされていた。しかしその後さまざまな RCT/メタアナリシスにより死亡・心筋梗塞などのハードエンドポイントについても CABG と PCI で有意差を認めない報告が相次いだ¹¹⁻¹⁴⁾。

一方、real world を反映しているレジストリ試験では CABG の優位性を示す報告が多く、New York Cardiac Registry¹⁵⁾ や Northern New England Registry¹⁶⁾ などの報告では CABG の優位性が報告され、とくに 3 枝病変や LAD 近位部病変を含む症例では優位性が顕著であった。また最近 65 歳以上の多枝病変患者を対象とした PCI 103,549 名、CABG 86,244 名という大規模レジストリの結果が報告され¹⁷⁾、治療後 4 年では CABG のほうが PCI より死亡率が低い傾向が認められており、やはりレジストリ試験における CABG の優位性が示されている。

このような RCT とレジストリ試験の相違の理由として RCT における過剰な患者選択バイアスによりハイリスクの患者が除外されていることがあげられている。それらの欠点を補うべく SYNTAX 試験は、すべての患者が RCT 群またはレジストリ群に登録されるという All-comer design を取っている¹⁸⁾。その 3 年成績では、3 枝病変患者では総

死亡が有意に PCI で高く、心筋梗塞および心血管複合イベントについても PCI で高かったが、脳卒中は同等であった¹⁹⁾。これらのエビデンスはガイドラインに反映されており、2010 年の ESC/EACTS の合同冠血管再建ガイドライン¹⁾では、CABG は LAD 近位部病変を含まない 1~2 枝病変以外はすべて class I A の適応であり、特に 3 枝病変で SYNTAX スコア 22 以上の病変と LMT を含む 2 枝以上の病変で SYNTAX スコア 33 以上では PCI を行うべきでない²⁾とされている。

本邦でも今回報告した CREDO-Kyoto からのエビデンスを加味した外科・内科合同の「安定冠動脈疾患に対する冠血管再建術 (PCI/CABG) の適応」が先日冠動脈血行再建術協議会より提案された。これによると PCI の適応は LAD 入口部病変のない 1 枝または 2 枝病変までであり、それ以上は原則 CABG が第一選択となっている。今後はこれら本邦独自のエビデンスによるデータを中心に、客観的視点に基づいた患者本位のガイドラインを策定することが急務と考える。

2. CCAB vs. OPCAB

OPCAB の本邦での普及はめざましいものがあるが、前述のように世界的には十分に普及しているとはいいがたい。その原因として OPCAB を優位とする報告の多くは単一施設からの比較的少数患者によるものが多く、OPCAB の優位性が現時点では明確には示されていないことがあげられるであろう。多施設 RCT である ROOBY 試験²⁰⁾は、2,203 名の患者をランダムに CCAB/OPCAB に割り付けて

いるが、30日以内の死亡および再手術・脳梗塞等の発症に差がなく、術後1年以内の死亡・追加冠血行再建・心筋梗塞発症についてはむしろ OPCAB のほうが高かった。1年後のグラフト開存率も OPCAB で不良であり、入院中の脳卒中や医療費も差を認めないというものであった。しかしこの試験の欠点として、対象患者が比較的低リスクであり、さらに比較的经验の浅い若い術者が中心となって手術を行っていることが指摘された。最近報告された4,752名を対象とした大規模 RCT である CORONARY 試験²¹⁾では OPCAB は輸血量・再開胸止血術・呼吸器合併症・急性腎不全を減らすものの、主要複合アウトカム（死亡・脳卒中・心筋梗塞・新規透析）に差がなく、早期追加血行再建の頻度が高いことが報告された。この試験は5年間のフォローアップが行われており、今後注目したい。

一方、最近10年間の米国における CABG 前の予測死亡率と術後の実際の死亡率との関係をまとめた Puskas らのレジストリ研究²²⁾によると、STS データベースによる14,766の連続症例について、術後30日以内の予測死亡率別に4段階にリスク階層化を行ったところ、低リスクの2群については CCAB と OPCAB で手術死亡率は差がなかったが、高リスクの2群では死亡率が有意に OPCAB で低かった。また CCAB を受けた患者では、予測死亡率の上昇に伴い実際の死亡率も上昇したが、OPCAB では予測死亡率が上昇しても実際の死亡率はほとんど変わらなかった。つまり早期成績に関しては、高リスク症例ほど CCAB が威力を発揮することが示された。今回のわれわれの報告は同様のコンセプトでさらに長期成績を見たことになるが、死亡に関しては差を認めなかったものの、脳梗塞回避についてはハイリスク患者において OPCAB の有用性が示されている。しかし術中の血行動態悪化により OPCAB から CCAB に転換するいわゆる conversion 症例の死亡率が高いことが報告されており、今後はこれらのエビデンスを重ね、患者背景に応じて適切に CCAB/OPCAB を選択することが重要であると考えられる。

結 語

CREDO-Kyoto の検証の結果、多枝または LMT 病変を有する患者では CABG は PCI に比して長期予後に優れていることが示された。また特にハイリスク患者の脳梗塞回避において OPCAB の有用性が示された。今後はこれら本邦独自のエビデンスを中心に、客観的視点に基づいた患者本位の冠血行再建治療を選択することが必要と考えられる。また将来的には DES の成績や、SYNTAX スコアなどの患者リスク評価を加味したガイドラインに発展させる必要がある。

文 献

- 1) Kolh, P., Wijns, W., Danchin, N. et al.: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardio-thoracic. Surg.* **38**: S1-S52, 2010.
- 2) Hillis, L.D., Smith, P.K., Anderson, J.L. et al.: 2011 accf/aha guideline for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **124**: e652-e735, 2011.
- 3) Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C. et al.: 2011 accf/aha/scai guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* **124**: e574-e651, 2011.
- 4) Sellke, F.W., Chu, L.M. and Cohn, W.E.: Current state of surgical myocardial revascularization. *Circ. J.* **74**: 1031-1037, 2010.
- 5) Sakata, R., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **59**: 636-667, 2011.
- 6) Sakata, R., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **58**: 356-383, 2010.
- 7) Ueda, Y., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **57**: 488-513, 2009.
- 8) Kimura, T., Morimoto, T., Furukawa, Y. et al.: Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* **118**: S199-209, 2008.
- 9) Marui, A., Kimura, T., Tanaka, S. et al.: Investigators C-K. Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: A propensity score analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **41**: 94-101, 2012.
- 10) Marui, A., Okabayashi, H., Komiya, T. et al.: Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: A propensity-score analysis. *Circulation* **126** (Suppl. 1): S151-S157, 2012.
- 11) Serruys, P.W., Ong, A.T.L., van Herwerden, L.A. et al.: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease—The final analysis of the arterial revascularization therapies study (arts) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**: 575-581, 2005.
- 12) Daemen, J., Boersma, E., Flather, M. et al.: Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: A meta-analysis with 5-year patient-level data from the arts, eraci-ii, mass-ii, and sos trials. *Circulation* **118**: 1146-1154, 2008.
- 13) Bravata, D.M., Gienger, A.L., McDonald, K.M. et al.: Systematic review: The comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Intern. Med.* **147**: 703-716, 2007.
- 14) Hlatky, M., Boothroyd, D., Bravata, D. et al.: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: A collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials.

- Lancet **373**: 1190-1197, 2009.
- 15) Hannan, E.L., Racz, M.J., Walford, G. et al.: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N. Engl. J. Med.* **352**: 2174-2183, 2005.
 - 16) Malenka, D.J., Leavitt, B.J., Hearne, M.J. et al.: Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: Analysis of bari-like patients in northern new England. *Circulation* **112**: 1371-376, 2005.
 - 17) Weintraub, W.S., Grau-Sepulveda, M.V. and Weiss, J.M. et al.: Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* **366**: 1467-1476, 2012.
 - 18) Serruys, P., Morice, M., Kappetein, A. et al.: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **360**: 961-972, 2009.
 - 19) Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Mack, M.J. et al.: Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the syntax trial. *Eur. Heart J.* **32**: 2125-2134, 2011.
 - 20) Shroyer, A.L., Grover, F.L., Hattler, B. et al.: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* **361**: 1827-1837, 2009.
 - 21) Lamy, A., Devereaux, P.J., Prabhakaran, D. et al.: Investigators C. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N. Engl. J. Med.* **366**: 1489-1497, 2012.
 - 22) Puskas, J.D., Thourani, V.H., Kilgo, P. et al.: Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann. Thorac. Surg.* **88**: 1142-1147, 2009.

[質問]

滋賀医科大学 浅井 徹先生

Kyoto-CREDO registry は、わが国で唯一の大規模 CABG, PCI 登録研究で、その臨床的、研究的価値は図りしれず、ガイドラインにおいても大きな影響力を持つデータであります。しかしながら木村 剛先生を筆頭著者とする *Circulation* 誌の論文は、残念ながらそのデータの発表方法において、いくつかの問題点を残しました。その第一は、患者登録自体が左主幹部病変および多枝病変の初回治療患者であったにもかかわらず、PCI データが不利にならない多枝病変のみに焦点をあてていたこと、第二に、多枝病変のみのデータ自体でも CABG の優位性が示唆されたにもかかわらず、有意差の現れなかった 75 歳以下若年者グループの結果を結論の論調に導入したこと、これらは、登録事務局の内部が PCI 推進派一色であったことが原因と考えられ、同時に cohort I に参加した私ども心臓血管外科医がチェック機能を行ってしなかったことが反省点と私は

考えております。さて、先生のご発表に関して質問がございます。まず第一に、OPCAB の成績が PCI, on-pump CABG と比較して明らかな有意差を持って良好な成績を示されておりました。もとより登録研究では、RCT とは異なり比較患者群の背景が異なります。特に、外科血行再建が割り当てられた患者群に対して OPCAB か on-pump かの選択は、術者により、施設により、またその時期により異なるため比較検討は、CABG vs PCI 以上に注意を要すると考えられます。今回のご研究でその点で先生が行われた比較における実際の工夫とその限界をお聞きしたいと思っております。

次に、木村先生の *Circulation* 誌の同研究報告では、多枝病変に対して CABG が PCI に対して良好な傾向はあるものの有意差を持つにはいたらなかったという結論であったものが、今回左主幹部病変に対してのデータが加わることで明らかな特に OPCAB での優位性を示したと受け取られます。現在、世界では 3 枝病変より左主幹部病変が PCI が CABG よりベターかもしれないといった一部の憶測があります。だとすると、病変枝数別のサブ解析が行われると CREDO-Kyoto cohort I におきましては、左主幹部病変こそ PCI と比較して CABG が有意に優れた治療法であったとのまったく逆の印象をもつこととなります。病変枝数別のサブ解析データ、グラフは特に今回示されておられないようですが非常に重要と考えます。LMT は CABG が優れていたのではないですか？その点に関してコメントをお願いいたします。

[回答]

京都大学 丸井 晃先生

ご質問ありがとうございます。Off-pump と on-pump の治療選択に関してですが、レジストリや後ろ向き試験の宿命ですが、治療選択バイアスがかかっており、選択は各医師や各施設の判断にまかされています。論文の査読の際には、施設間のバイアスを補正するように指摘されますので、必ず統計的な処理をしています。しかし、浅井先生のご指摘のとおり、根本的な選択バイアスは残ると考えており、それが、本研究のようなレジストリ試験の限界と考えています。もう 1 点の LMT に関しましては、CREDO Kyoto Cohort I の検証では、先生のご指摘どおり、PCI に比べ CABG のほうが優位な傾向が出ております。

循環器学2012年の進歩

冠疾患学研究的進歩 —外科系の進歩—

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科 みな かた けん じ さか た りゅう ぞう
南方謙二, 坂田隆造

はじめに

第25回日本冠疾患学会学術集会は、2011年12月16・17日の2日間にわたって大阪国際会議場で開催された。テーマは「冠動脈疾患の統合的アプローチ——内科医・外科医・コメディカルの創る未来」とし、内科は近畿大学医学部循環器内科の宮崎俊一教授が、外科は京都大学大学院医学研究科心臓血管外科教授の坂田隆造が会長として主宰された。このテーマに込められた想いは、一人一人の患者の時間軸を中心にそのときどきに必要な治療法を重ねつないで寄与することこそ医療のあり方であるとの共通認識であり、一つの疾患に対する治療法を内科・外科と分け隔てるのではなく、コメディカルを含めた Heart Team として治療にあたることの重要性を強調したものである。プログラムの中では、シンポジウムはすべて内科・外科合同シンポジウムとすること、医師・コメディカルのシンポジウムや教育セッションを設けるなど、斬新な企画が盛り込まれ、活発な発表と討論が行われた。

招請講演

招請講演1として、米国メイヨークリニック心臓血管外科の Hartzell Schaff 主任教授が虚血性僧帽弁閉鎖不全症 (ischemic mitral regurgita-



図1 米国メイヨークリニックの Schaff 先生と筆者ら

tion:IMR) の病態および外科的治療を最新の知見をもとに講演された。心筋梗塞後の IMR の合併は頻度が高く、遠隔期の QOL や生命予後を大きく左右する危険因子であることが以前より同クリニックから報告されており、外科的介入の必要性が指摘されてきた。また、IMR の発症および病態のメカニズムについて心エコーによる解析ならびに容量的評価による外科的介入の意義が解説され、治療としては僧帽弁輪形成術および弁置換術に加えて、腱索や乳頭筋に対する付加的手技などが紹介された。加えて、1993年から2007年にメイヨークリニックで外科的治療を施行された IMR 症例387例を対象とした解析結果が報告された。平均年齢は70歳、弁形成が78%、弁置換が

[Key words] 冠動脈バイパス術 (CABG), 虚血性僧帽弁狭窄症, オフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB)

22%の患者に施行され、術後1年以内の生命予後を左右する危険因子は再手術（冠動脈バイパス術（coronary artery bypass graft : CABG）後）、緊急症例、高齢、低左心機能であり、術後1年以降の予後規定因子は年齢、術前腎機能障害、糖尿病であった。興味深い点は、propensity match analysisによる弁形成術と人工弁置換術の比較で、5年生存率に有意差がなかったということで、これは近年他施設からも同様の報告があり、前向き無作為化試験によるさらに詳しい検討の必要性が強調された。

招請講演2として、カナダトロント大学のStephen Fremes教授がバイパスグラフトとしての橈骨動脈グラフトの有用性を静脈グラフトと比較しながら講演された。CABGのグラフトとしては内胸動脈グラフトが静脈グラフトに比べて長期開存性において優れ、生命予後改善効果があることは周知の事実であるが、同じ動脈グラフトである橈骨動脈の有意性に関しては未知な部分も多い。Fremes教授はトロント大学を中心とした大規模な多施設前向き無作為化比較試験を主導されており、その結果が報告された。左内胸動脈が左前下行枝に吻合された状態で、左回旋枝または右冠動脈のより優位な血管に対するグラフト選択として、橈骨動脈または静脈グラフトを無作為に割り付けて、術後1、5年の血管造影上の開存率を調べたところ、橈骨動脈グラフトのほうが静脈グラフトよりも有意に開存性に優れていた。したがって、CABGの第二のグラフトとして橈骨動脈は静脈グラフトに優ると結論づけた。

内科外科合同シンポジウム

合同シンポジウム1では、日本循環器学会内に設置されている虚血性心疾患に関する診療ガイドライン作成委員の中から、内科系は帝京大学医学部の一色高明教授、外科系は日本医科大学の落雅美教授によりそれぞれの立場から本邦独自の新しい診療ガイドライン作成の意義、方向性、進捗状況などが報告された。ほかに、本邦における大

規模レジストリー研究であるCREDO-Kyotoでの検討や国内施設からの報告を含めて、活発な討論が繰り広げられた。最後に、新しい診療ガイドラインは近日中に公表される予定であることが報告された。

合同シンポジウム2では、糖尿病（diabetes mellitus : DM）における冠疾患治療というテーマで、内科側から2題、外科側から5題の演題が発表された。DMを合併した重症冠動脈疾患に対してはCABGが積極的に行われる傾向があるものの、DM合併患者では慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）の合併が多いこと、術後の感染症リスクが高いこと、総死亡率が高いことなどが問題である。CABGの長期成績を向上させる目的で両側内胸動脈を使用する頻度が増えているものの、DM患者では胸骨感染が多くなるというデータがあり、使用が制限されることも少なくない。これに対し、超音波メスを使用したスケルトナイズ法による内胸動脈採取で感染症リスクが減弱できる可能性が示された。また、DMを合併した急性心筋梗塞患者において適切な心臓リハビリを行うこと、ならびに厳密な血糖管理を行うことで生命予後が改善できる可能性が示された。

合同シンポジウム3では、虚血性心不全を問うというテーマで虚血性僧帽弁閉鎖不全症（IMR）を中心に診断と病態生理、手術適応と至適時期、左室形成術を含めた手術術式とその限界について幅広い内容の発表が行われた。近年、心エコーや心臓MRIの解析からIMRの主因は左室の拡大に伴う弁尖の心尖部方向への引っ張り（leaflet tethering）であり、したがってvalvular diseaseというよりはventricular diseaseであるという概念が定着してきている。中等度以上のIMRに対しては積極的に外科的介入を行う傾向があり、人工弁輪による弁輪形成術が一般的となっているが、術後早期にMRが再発することも少なくない。また、MRが制御できても生命予後が改善できるかどうかは不明である。とくに左室拡大が高度な症例、心筋の線維化が進行した症例は予後不良であり、今後は再生医療の応用や心臓移植の可

能性を見据えた補助人工心臓の適応なども検討していく必要がある。

合同シンポジウム4では、心筋虚血を評価するというテーマで多列検出器コンピュータ断層撮影装置 (multi detector row computed tomography : MDCT) を用いた新しい心筋血流の定量的評価法、カテーテルによる心筋血流予備量比計測の有用性、CABG 術中のトランジット血流計によるグラフト流量測定の意義、SPY システムによるグラフト開存性評価の有用性と心筋血流の定量評価の可能性などについて報告された。近年、循環器領域におけるイメージング技術の進歩は目覚ましく、これまでの診断概念を大きく変えるものも少なくない。今後はこのような新しいイメージング技術を既存の評価法に加えることにより、術前・術中のより適正な心筋虚血の評価を行うことで PCI や CABG のさらなる治療成績向上につなげることが求められている。

外科パネルディスカッション

外科パネルディスカッションでは、胸部大動脈瘤を伴う冠動脈疾患に対する外科的治療ならびに急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) に対する CABG という2つのテーマで討論が行われた。近年、胸部大動脈瘤、とくに弓部大動脈瘤に対する外科手術の治療成績は著しく向上してきている。冠動脈疾患が合併している場合、CABG の同時手術が積極的に行われているが、動脈瘤手術単独群と CABG 同時施行群の比較検討で治療成績・生命予後に差がなかったとする報告と、CABG 同時施行群で周術期の合併症が有意に増加したという報告があった。また、冠動脈疾患を合併した胸部大動脈瘤症例に、手術侵襲低減の目的で open stent を併用した CABG との同時手術の有用性が報告された。さらには今後ますます適応の拡大が予想される胸部大動脈瘤ステントグラフィ内挿術 (thoracic endovascular aortic repair : TEVAR) も低侵襲手術の一つとして有用であり、これらを含めた治療オプションの中か

らもっとも安全性の高い、確実な術式を選択することの必要性が強調された。一方、ACS に対する初期治療は血行再建までの時間的優位性から PCI が選択されることが多く、CABG の適応とされる症例は左主幹部病変、分岐部病変、びまん性狭窄、高度石灰化病変など重症例が多い。術前に大動脈内バルーンパンピング (intra aortic balloon pumping : IABP) を積極的に使用することにより血行動態を安定させておくことが重要であり、多くの症例で心拍動下冠動脈バイパス術 (off-pump CABG : OPCAB) は安全に施行することが可能である。しかしながら、術中に血行動態が不安定になるような症例に対しては躊躇することなく人工心肺を導入し、迅速かつ確実に血行再建を行うことが成績向上のために必要である。

Meet the Expert

ここでは臨床の第一線で活躍されている経験豊富な心臓血管外科医として、岩手医科大学岡林均教授、ならびに福岡大学医学部田代 忠教授に、低左心機能症例における冠動脈バイパスについて講演いただいた。岡林教授からは心拡大を伴った低心機能症例で OPCAB を施行する場合の左回旋枝領域の展開の仕方、吻合のコツなども含め手技を中心に解説いただいた。また、田代教授は低左心機能症例に対する CABG に際して、残存生存心筋の評価、MR の有無、左室拡大の有無などを参考にしながら適切な術式選択を行うことの重要性を強調された。

特別企画「OPCAB コンテスト」

特別企画として、早稲田大学で開発された手術シミュレーターを利用した冠動脈吻合の技術を競う OPCAB コンテストが開催された。約20名の新進気鋭の若手心臓外科医が集まり、OPCAB を想定した吻合手術手技訓練装置 BEAT と冠動脈モデル YOUCAN を使って日ごろの吻合技術が披露された。厳正なる審査の後、京都大学心臓血



図2 特別企画「OPCAB コンテスト」

管外科の船本成輝先生が優勝を収め、certificateが授与された。

おわりに

本学会では年々複雑かつ重症化する冠動脈疾患に対して、内科・外科・パラメディカルが一体となった治療集団、つまりHeart Teamとしての統合的アプローチの重要性に焦点を当てたプログラム構成のもと、多数の方々に参加いただき、大変活発な討論が行われた。本邦における冠疾患治療は世界に誇るレベルにあり、これは多くの先達

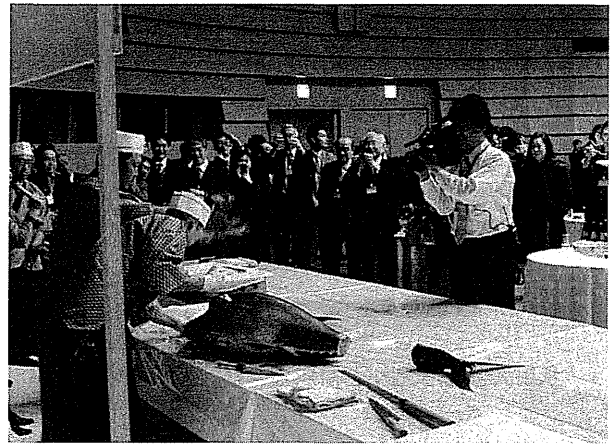


図3 会員懇親会で行われた近大マグロの解体ショー

がたゆまぬ努力を続けてこられた結果である。しかしながら、高齢者、糖尿病、慢性腎臓病、末梢血管疾患や胸部動脈瘤合併例、さらには重症心不全を合併したIMR症例や低心機能症例など、いまだ治療成績が満足できるものではない分野が多く存在するのも事実である。今後も引き続き、診断と治療の両面における技術革新と経験の蓄積を含めた基礎・臨床研究を推進していくことにより、さらなる治療成績の向上を目指さねばならないことを再認識した。この場をかりて本学会にご協力いただいた先生方に深い感謝の意を表明したい。

治験薬GMPに基づいた臨床試験用院内無菌製剤室の 設置と適合性評価

岡真千子, 米澤 淳, 豊国秀昭, 乾 賢一, 桂 敏也*

京都大学医学部附属病院薬剤部

Establishment and Suitability Evaluation of Manufacturing Facility for Investigational Sterile Drug Formulations Based on GMP for Investigational New Drugs

Machiko Oka, Atsushi Yonezawa, Hideaki Toyokuni, Ken-ichi Inui and Toshiya Katsura*

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

{ Received December 2, 2011 }
{ Accepted April 27, 2012 }

Translational research is important for applying the outcomes of basic researches to practical medical treatments. In exploratory clinical trials in the early-phase for an innovative therapy, researchers should often manufacture investigational agents by themselves. To supply investigational agents with safety and high quality in clinical studies, appropriate production management and quality control are essential. In the Department of Pharmacy of Kyoto University Hospital, a manufacturing facility for sterile drugs was established, independent of existing manufacturing facilities. Fifteen manuals about the production management and quality control were enacted. Staff organization based on the enacted manuals was also designated. The facility, manuals and staff organization were evaluated according to good manufacturing practice (GMP) for investigational new drugs (INDs). They were revealed to conform to GMP for INDs except for some clauses. Furthermore, the management of microparticles and microorganisms in the sterile room, referring to the Japanese Pharmacopeia, was determined, and the cleanness was evaluated. A manufacturing facility complying with GMP for INDs was established for supplying high-quality sterile drugs in clinical studies. These achievements can contribute to the safety of patients and reliability in clinical studies.

Key words — translational research, sterile drugs, manual, Japanese Pharmacopeia, quality control

緒 言

我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は国際的にも高い評価を受けている。しかしながら、臨床研究への橋渡しを支援する体制の基盤が十分整備されていないため、基礎研究成果が医療・製薬等の臨床現場に届いておらず、国民に成果が還元されていないと指摘されている (<http://www.tr.mext.go.jp/outline/index.html>)。第3期科学技術基本計画に基づき、平成19年度より基礎研究成果を効率的に臨床へ橋渡しするための基盤整備を目的とした文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムが開始された (<http://www.tr.mext.go.jp/>)。

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究成果を効率的に開発し実用化するためには、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験薬製造のような橋渡し研究の支援を行う機関を整備し、トランスレーショナルリサーチを推進していくことが重要であると考えられる。京都大学医学部附属病院は、文部科学省橋渡し研究推進プログラムの橋渡し研究支援推進機関として採択され、創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成を目指している。

基礎研究成果を基に臨床研究を実施するにあたり、試験薬（臨床試験を行う際に使用する薬剤）の供給は障壁の1つとなる。特に、細胞製剤を始

* 京都府京都市左京区聖護院川原町54

めとする革新的な試験薬を用いる場合、研究者が自ら製造する必要が生じる。治験を実施する際に製薬企業等で製造される治験薬の製造管理、品質管理については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」が定められている¹⁾。他方、試験薬を院内で製造する場合の製造管理、品質管理については明確な基準はない。しかし、被験者の安全と試験結果の信頼性を確保するためには、適切な製造管理、品質管理の下で製造された高品質な試験薬が必要である。平成 20 年 7 月 9 日に治験薬 GMP が改正され、マイクロドーズ臨床試験を含めた早期探索的臨床試験など、開発早期に用いる試験薬（治験薬）についても治験薬 GMP が適用されることとなった¹⁾。試験薬を院内で製造する場合にも、被験者の保護、臨床試験の信頼性確保の観点から考えると、治験薬 GMP レベルでの品質保証が望ましいと考えられる。

治験薬 GMP では、製造施設の構造設備および製造管理、品質管理のための手順に関する文書（手順書）や組織の整備について定められている。製造施設の構造設備については、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」²⁾ および「薬局等構造設備規則」³⁾ を参考に、治験薬の特性に基づき科学的観点から適切に対応することが要求されている¹⁾。さらに、無菌製剤の製造にあたっては、空気清浄度や環境微生物についての管理が必要となる。また、治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理および品質管理の方法については、各種の手順書や人的組織を整備することが求められている。そこで、治験薬 GMP 基準の臨床試験用院内製剤供給を目的とし、京都大学医学部附属病院薬剤部に新たに無菌製剤製造施設を設置し、治験薬 GMP に対する適合性について評価を行った。

方 法

新たに無菌製剤製造施設を設置し、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬 GMP）」について¹⁾の「治験薬の製造施設の構造設備基準」に基づき⁴⁾、構造設備の適格性について評価を行った。また、無

菌製剤製造施設運用に関する手順書を作成し、治験薬 GMP に従って手順書の対応について検証した¹⁾。さらに、手順書に記載された作業工程をまとめたフローチャートを作成して、業務の連続性について評価した。また、人員整備を行い、治験薬 GMP への対応について評価した¹⁾。

特殊無菌製剤室の衛生管理については、第十五改正日本薬局方参考情報「29. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」の記載に従って⁵⁾、特殊無菌製剤室内の清浄度の管理方法を規定し、清浄度について以下の評価を行った。浮遊微粒子数のモニタリング装置（KANOMAX, MODEL3715）を設置し、粒子径 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ の粒子数を測定した。表面付着微生物の測定は、クリーンスタンプ 25「ニッスイ」SCD 寒天（日水製薬（株）、06791）を用い、コンタクトプレート法によって行った。また、浮遊菌の測定は、M Air T テスター（Millipore, ATAS 05060）に M Air T カセット（Millipore, ATSMTTD60）をセットし、1000 L の空気を吸引した後、M Air T カセットを 30~35℃にて 5 日間以上培養した。

結 果

1. 製造施設の構造設備の整備

既存の無菌製剤室とは独立して、資材置き場、無塵衣の脱着を行う前室、器具の洗浄・滅菌を行う洗浄室、環境モニタリング装置を設置した無菌室からなる特殊無菌製剤室（1 ユニット）を新たに設置した（図 1-A, 1-B）。無菌室には環境モニタリング装置を有するクリーンベンチを設置した。また、洗浄室および前室には RO 精製水を供給する流しを設置した。

設置した特殊無菌製剤室について、「治験薬の製造施設の構造設備基準」のうち、第 1 条「治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備」および第 3 条「治験無菌製剤の製造施設の構造設備」への対応について検証を行った（表 1）。その結果、「調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室はそれぞれ専用であること。」および「治験注射剤とその他の治験無菌製剤を同一作業室で製造する場合には、治験注射剤の製造設備は、専用かつ閉鎖式であること」⁴⁾の記載は

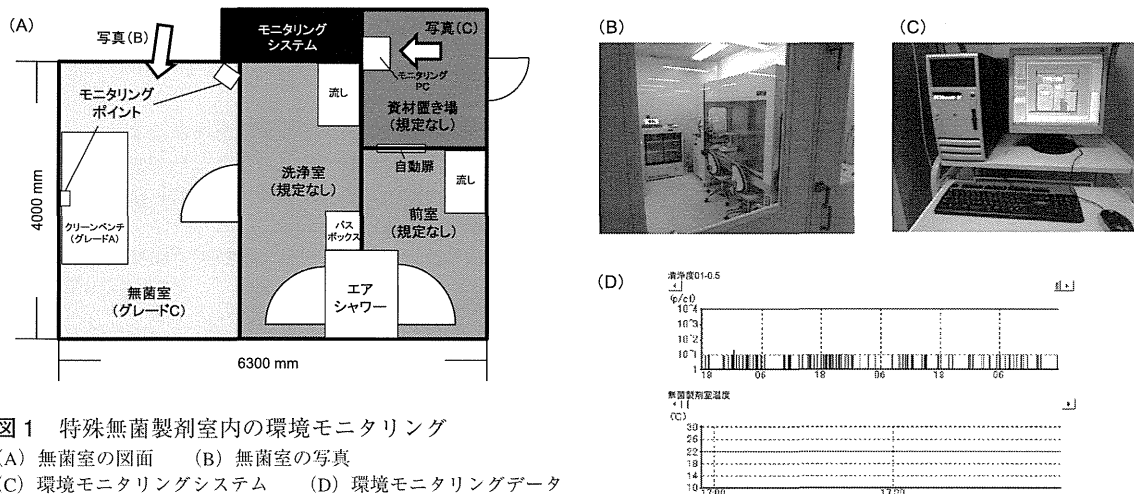


図1 特殊無菌製剤室内の環境モニタリング
 (A) 無菌室の図面 (B) 無菌室の写真
 (C) 環境モニタリングシステム (D) 環境モニタリングデータ

表1 特殊無菌製剤室の「治験薬の製造施設の構造設備基準」への適応評価

(治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備)		適応状況	(治験無菌製剤の製造施設の構造設備)		適応状況
第1条	一	○	第3条	一 イ	○
	二	○		ロ	○
	三	○		ハ	○
	イ	○		ニ (1)	○
	ロ	○		(2)	○
	ハ	○		(3)	○
	ニ	○		(4)	×
	ホ	○		(5)	×
	ヘ	○		ホ	○
	ト	該当しない	二	イ	○
	チ	○		ロ	○
	リ	該当しない		ハ	○
	ヌ	○		ニ	○
	ル (1)	○		ホ	×
	(2)	○		ヘ	×
	(3)	○	三		○
	(4)	○	四		○
	(5)	○	五		○
四		○	六	イ	該当しない
五		○		ロ	○
六		○		ハ	○
				ニ	○
				ホ	該当しない
				ヘ	○

「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬 GMP）について」（平成9年3月31日，薬食発第480号）の「治験薬の製造施設の構造設備基準」第1条，第3条の各条文について適応状況を示した。第2，4，5，6条については，本施設は該当しない。

満たしていなかった。また，作業所に有するべき設備のうち，「剤型が液体である治験注射剤の場合には，原液の容器に補充される空気浄化装置」および「治験注射剤の容器に補充される空気浄化装置」については有していなかった。その他の

項目については該当しないものを除き，基準を満たしていることが明らかになった。該当しなかった項目，適合していなかった項目の条文は表2に示した通りである。

表2 「治験薬の製造施設の構造設備基準」について、該当しない、適合していないと判断した項目の条文

該当しないと判断した項目	
第1条第三項	作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
ト	製造品目により有毒ガスを発生する場合には、その処理に要する設備を有すること。
リ	飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験薬又は交叉汚染することにより他の治験薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治験薬をその他の治験薬と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。
第3条第六項	次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
イ	密封状態検査を行う必要がある場合には、密封状態検査の設備及び器具
ホ	発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具
適合していなかった項目	
第3条第一項ニ(4)	調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。ただし、調整及び充てん作業又は調整、充てん及び閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合には、それぞれの作業が同一作業室で行われても差し支えない。また、治験注射剤以外の治験無菌製剤にあっては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合には、それぞれの作業が調整作業と同一作業室で行われても差し支えない。
第3条第一項ニ(5)	治験注射剤とその他の治験無菌製剤を同一作業室で製造する場合には、治験注射剤の製造設備は、専用かつ閉鎖式であること。
第3条第二項	作業所には、次に掲げる設備を有すること。
ホ	剤型が液体である治験注射剤の場合には、原液の容器に補充される空気の浄化装置
へ	治験注射剤の容器に補充される空気の浄化装置

2. 製造管理および品質管理方法の整備

治験薬 GMP に基づいて、原料や治験薬の保管管理、製造工程や構造設備の管理、治験薬の製造指図を示した文書の運用等を規定した「治験薬製造管理手順書」、試験検査の実施手順、外部試験検査機関利用手順等を規定した「治験薬品質管理手順書」、作業服装管理基準、作業室入退室手順、作業室物品搬入手順、清浄度評価基準、表面付着微生物や浮遊菌の測定手順等を規定した「衛生管理手順書」を含む 15 冊の手順書の作成を行った(表 3)。

作成した手順書と治験薬 GMP の記載事項との対応は表 4 に示した通りであり、治験薬 GMP の目的、適用範囲、基本的考え方等の概念を記載した「第 1 総則」および製造施設の構造設備について記載した「21. 治験薬の製造施設の構造設備」を除く全ての項目について、対応する手順書が作成できていることが確認できた。さらに、作成したそれぞれの手順書に記載された手順を図示したフローチャートを作成し、一連の流れを検証した(図 2-1, 2-2, 2-3)。その結果、製造依頼を受けてから試験薬を出荷するまでの一連の流れが構築

表3 治験薬 GMP に基づいた特殊無菌製剤室の業務手順書

作成手順書名	章数	ページ数
治験薬 GMP 標準業務手順書	7	15
治験薬製造管理手順書	11	31
治験薬品質管理手順書	10	21
衛生管理手順書	11	29
出荷判定手順書	1	3
バリデーション及びベリフィケーション手順書	1	10
変更管理手順書	1	5
逸脱管理手順書	1	4
品質等に関する情報及び品質不良処理手順書	1	4
回収処理手順書	1	4
自己点検手順書	1	3
教育訓練手順書	1	4
文書及び記録管理手順書	1	3
制定・改廃手順書	1	3
委託製造手順書	1	2

されていること、問題が発生した場合に、発生した問題に対してフィードバックを行い、改善を行う流れが構築されていることが示された。検証後、作成した手順書について、制定・改廃手順書に従って制定を行った。

京都大学医学部附属病院薬剤部製剤部門業務フローチャート

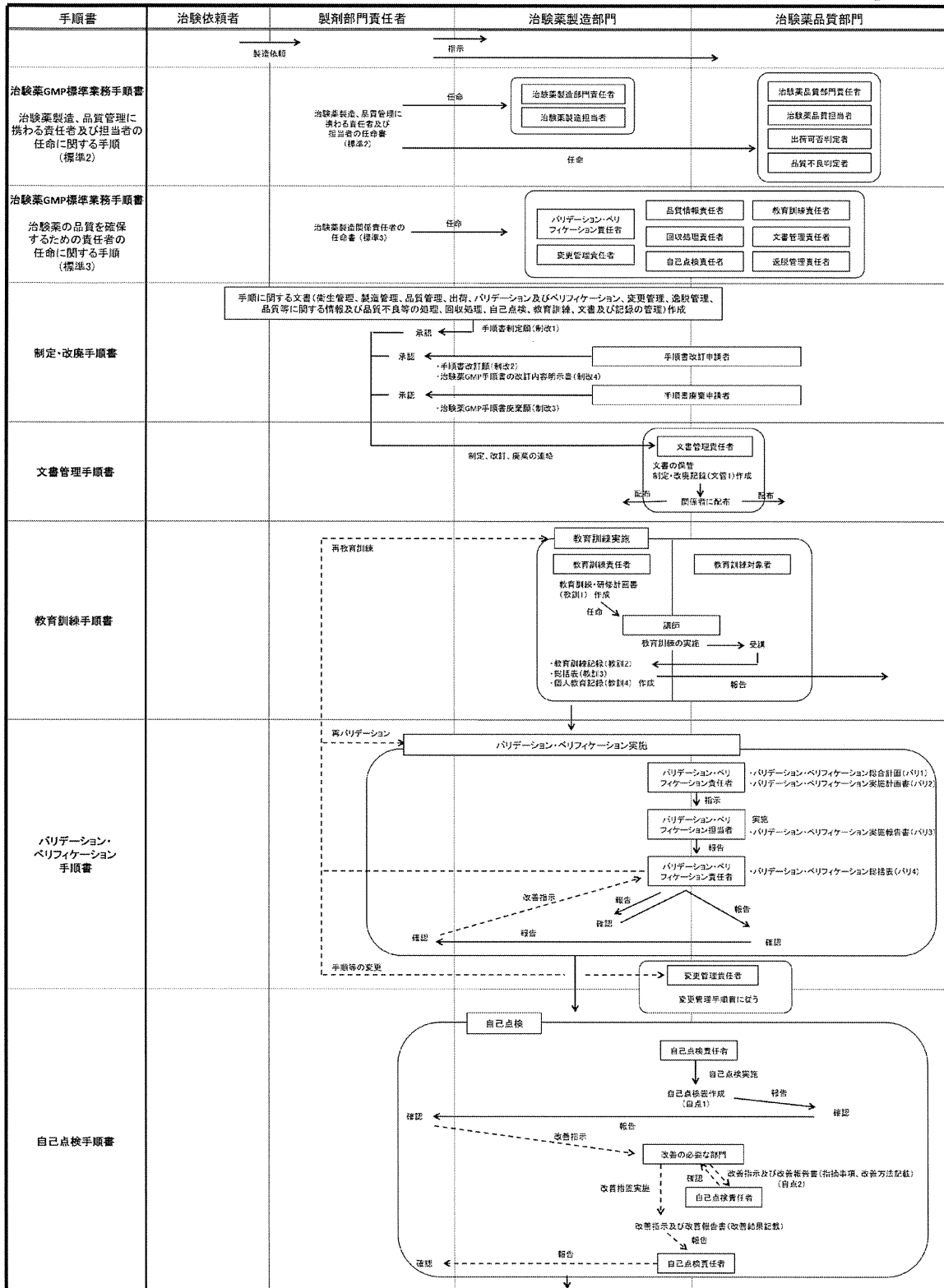


図 2-1 業務フローチャート