

獨協医大 ハートセンター ニュース No.12

再生医療センターについて

(獨協医科大学心臓・血管内科 准教授 田口 功)

獨協医科大学病院に「再生医療センター」が設立されることになりました。

皆さま御存じの通り、再生医療はまだ一般臨床で実用化されておらず研究段階ですので、再生医療センターは直ちに患者様を治療する組織ではありません。近い将来、臨床応用を実現するために、基礎研究領域、心臓・血管領域（心筋および末梢血管再生）、泌尿器科領域（膀胱括約筋再生）、形成外科領域（乳房再建）、皮膚科領域（褥瘡治療）の研究者、臨床医が横断的に活動しながら、基礎研究、厚生労働省「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」の承認の獲得、そして臨床応用と発展させるための組織であります。

再生医療とは

再生医療とは、人工的に培養した細胞や組織を用いて、病気やけがなどによって失われた臓器や組織を修復・再生する医療です。現在の臓器移植や人工臓器による治療は、臓器提供者の不足や、人工臓器機能の再現に限界があるといった問題を抱えています。一方、再生医療はそうした問題を克服し、新たな治療の可能性を広げるものとして注目されています。開発が進み、患者様自身の細胞を元に、組織や臓器を培養できるようになれば、拒絶反応の心配がない移植も可能になるからです。

この再生医療で重要な役割を果たすのは、さまざまな細胞になる能力を持った「幹細胞」です。この幹細胞は主に3つのステージの細胞で研究が進められています。受精卵から作られるのが「ES細胞 (Embryonic stem cell)：胚性幹細胞」です。非常に再生能力が高いため、万能細胞ともよばれていますが、人間の元となる受精卵を使用することから倫理的問題も残されています。一方皮膚などの細胞に遺伝子を導入して作る「iPS細胞 (Induced pluripotent stem cell)：人工多能性幹細胞」は、2006年に京都大学の山中伸弥氏らのグループによって世界で初めて作られました。ES細胞のように受精卵を使うのではなく、成体の体細胞に数種類の遺伝子を導入することにより、ES細胞のように様々な細胞に分化できる分化万能性と自己複製能が獲得された細胞です。すでに心筋細胞への分化誘導の報告もありますが、多能性ゆえに奇形腫等の発現も認められ、まだ実験段階です。受精卵が分裂する途中段階の細胞が「体性幹細胞」です。1997年、浅原孝之氏によって「血管内皮前駆細胞：EPC (endothelial progenitor cell)」が発見されて以来、体性幹細胞による再生医療が急速に発展してきました。体性幹細胞はヒトの体の中の骨髄、心臓、脂肪、皮膚、血液、神経、肝臓、といったありとあらゆる場所から見つかっています。

ハートセンターと再生医療センター

ハートセンターにおける再生医療の最も近い目標は、前述の体性幹細胞を重症下肢虚血、急性心筋梗塞、慢性心筋虚血等の虚血筋組織へ投与することで、現在、薬物治療や手術では治療不能な患者様の病態を改善することにあります。

国内でも、骨髄由来幹細胞による重症下肢虚血治療、骨格筋前駆細胞シートによる重症心不全治療、心筋由来前駆細胞による慢性心筋虚血治療の臨床研究が進められております。しかし、いずれの細胞も、その採取と幹細胞抽出に侵襲と時間を要します。わ

れわれが計画しているのは「脂肪組織由来幹細胞：ADRC(adipose-derived regeneration cell)」です。「脂肪組織由来幹細胞」は、その採取が低侵襲かつ短時間行えるうえに、他の組織より多くの幹細胞を有しているという大きな利点があります。国内では乳房再建などで一定の効果が認められていますが、心血管領域ではまだ報告がありません。

ハートセンターでは、泌尿器科、形成外科、皮膚科等のスタッフと協力しながら、国内での「脂肪組織由来幹細胞」を用いた再生医療の先駆けとなり、数年以内には臨床応用できることを目標に活動中であります。

当院の末梢血単核球細胞移植による血管再生治療および急性心筋梗塞患者に対するerythropoietin投与による心機能改善効果に関する研究 (EPO-AMI-II) について

(獨協医科大学循環器内科 小林 直彦)

末梢血単核球細胞移植による血管再生治療

これまで動脈硬化性疾患、特に虚血性心血管疾患に対する治療法が精力的に研究開発されているにも拘らず、先進諸国の死亡原因のトップは心血管疾患であります。虚血性心血管疾患、特に閉塞性動脈硬化症 (ASO) による末梢動脈疾患が増加していますが、特に最近では、糖尿病を原因とする血液透析患者の急増に伴い、重症虚血肢が増加し、さらに高齢者で冠動脈疾患や脳血管疾患などの主要臓器の動脈硬化性疾患を併発しています。ASOの治療法として内服加療の他にPTAや血行再建術などがありますが、当科で行っている末梢血単核球細胞移植による血管再生医療についてご紹介致します。細胞移植は骨髄液を用いた自己骨髄細胞移植が2003年厚生労働省より再生医療では初めての高度先進医療として承認されましたが、患者は重篤な合併症を併発していることが多く、大量の骨髄採取時の全身麻酔に過大なリスクを伴います。そこで骨髄採取時の全身麻酔の必要のない、低侵襲な末梢血単核球細胞移植による血管新生治療を、当科から当院倫理委員会に申請

を行い、2004年10月に承認されました。その後末梢血単核球細胞移植による再生医療が2005年6月から高度先進医療として承認されました。また本年度より獨協医科大学でもホームページ上に掲載され、高度先進医療費として算定出来る運びとなりました。末梢血単核球細胞移植は繰り返し治療することも可能で、透析患者やバイパス術後の患者など重症合併症を併発している患者でも施行可能な治療法です。治療対象患者はASOやバージャー病で、Fontaine分類Ⅲ度以上、除外項目として80歳以上、過去5年以内に悪性新生物の既往を有する、未治療の糖尿病性網膜症を有する患者です。最近までの当院での症例についてであります。2005年6月22日に第1例目が施行されて以来、2009年5月30日までに26例の患者に血管再生治療を施行しております。年齢は49～77歳 (平均66.7歳)。男性17例、女性9例で、血液透析施行中の患者が11例 (42.3%)。一方、糖尿病合併例は18例 (69.2%) と高率でした。また狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患を合併した症例は10例 (38.5%) で、そのうち6症例 (60%) は冠動脈バイパス術後の患者でした。以上のうち、改善例は16例 (61.5%) で、大切

断に至らず指先のみ的小切断で改善している例は4例で、以上20例(76.9%)の症例で改善が認められています。また大切断に至っている症例は、血管再生治療を始めた初期症例が多く、最近では適応など症例をよく検討して施行しており、改善率が上昇しております。このため、当院へご紹介頂く場合は、なるべく早時期に紹介頂ければと思いますので、宜しくお願ひ申し上げます。

心筋梗塞に対するerythropoietin投与による心機能改善効果に関する研究(EPO-AMI-II)

急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、また梗塞後心不全はQOLの低下や医療費増大を招くため、心筋梗塞への取組みは循環器医にとって重要な課題であります。急性期心筋梗塞治療として、心筋梗塞サイズ縮小を目的としたPCIなどの再灌流療法や心筋リモデリング抑制を目的にARB, statin等の治療が施行されます。しかしこれらの治療戦略は一定の成果を残しつつも、梗塞後心不全を来す症例は増加する傾向にあります。そのため、急性心筋梗塞に対する新たな治療法の開発が期待されておりました。

最近、当教室では、大阪大学など多施設共同試験として、PCI成功例の急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与療法を、本年度より高度先進医療として厚生労働省より承認されました。この治療法は既にEPO-AMI-Iというpilot studyとして良好な成績が得られ報告しておりますが、これをbaseとして、初回発症の急性期心筋梗塞患者で、発症から6時間以内に再灌流に成功した患者を対象として、エポエチンベータおよびプラセボを試験治療とする多施設共同二重盲検無作為化並行群試験によって、エポエチンベータが再灌流障害を用量依存的に改善することを、左室駆出率の急性期から6ヶ月にかけて改善度を指標として評価し、適切な臨床投与量を推定することを目的としております。このため、初回発症の心筋梗塞患者がおりましたら、是非ご紹介頂ければと思いますので、宜しくお願ひ申し上げます。以上のように、当教室では新しい治療法を駆使して、虚血性心血管疾患の治療に努力しておりますので、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、宜しくお願ひ申し上げます。

腹部大動脈ステントグラフト内挿術周術期の造影剤使用量を減らす工夫

(獨協医科大学心臓・血管外科 堀 貴行)

腹部大動脈ステントグラフト内挿術を施行するためには従来造影剤の仕様が不可欠と考えられてきました。術前に造影CTで大動脈瘤やその付近の大動脈の径や長さなどを計測し、使用するステントグラフトを選択します。術中も腎動脈や内腸骨動脈などの分枝の位置を、また腹部大動脈瘤の位置を造影剤による大動脈造影にて確認しながらステントグラフトを内挿します。術後も造影CTにてステントグラフト外(瘤内)への造影剤の漏れの有無を確認するのが望ましいとされています。このように周術期に造影剤を使用しなくてはならない手術方法のため、透析未導入の腎機能障害や造影剤アレルギーをもつ腹部大動脈瘤の患者様には行うのが困難な手術方法と考えられてきました。現在当科ではそのような患者様に対

して以下のような工夫を行うことで、周術期に造影剤を使用しない、もしくは極力減らして腹部大動脈ステントグラフト内挿術を行なっています。現在当科で行っている周術期の造影剤使用量を減らす工夫は以下になります。

- ①術前計測にMRIを併用もしくは代用する。
- ②術中大動脈造影を炭酸ガスにて行う。
- ③血管内超音波を使用し、腹部大動脈から腸骨動脈にかけての評価を行う。
- ④術後の評価にMRI、腹部エコーを利用する。

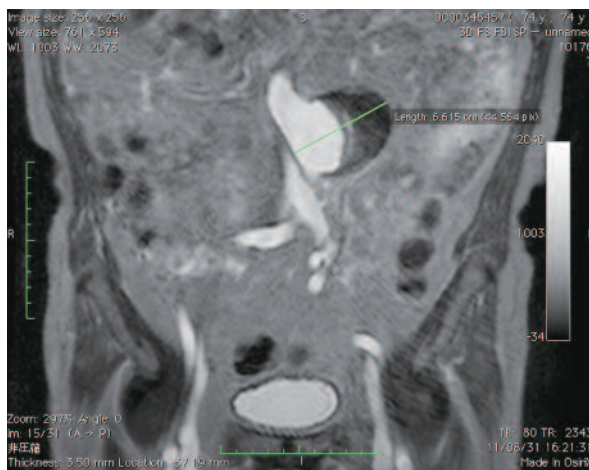
実際にその工夫を用いて手術を施行した症例の報告を致します。

◆症例：67歳、男性◆

【診断】 腹部大動脈瘤（最大径66.2mm、腎動脈下、囊状瘤）
慢性腎不全（stageⅣ、透析未導入、BUN 53、Cre 2.22、24hrCCR 25.3）肝細胞癌（TAE後）

【現病歴】 肝細胞癌に対しTAE施行後のfollow upで施行したMRIにて偶然、腹部大動脈瘤を認め、当科紹介となった。

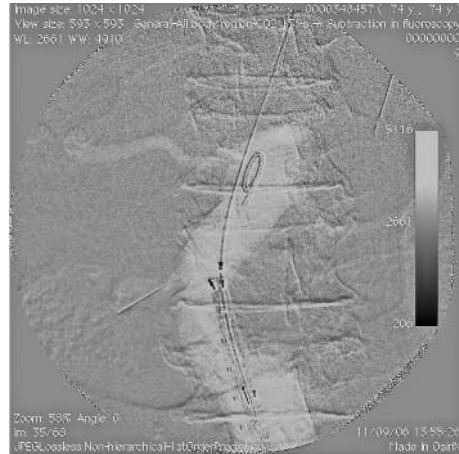
【画像】 MRIにて腹部大動脈瘤（最大径66.2mm、腎動脈下、囊状瘤）を認める。



【治療方針】 既往歴などの術前危険因子を考慮すると、腹部大動脈ステントグラフト内挿術による加療が望ましいと考えられたが、周期の造影剤使用により腎機能の悪化、透析導入が危惧された。そこで術前計測はMRIにて行い、術中は炭酸ガスによる大動脈造影、血管内超音波にて腹部大動脈ステントグラフト内挿術を行い、術後評価はMRIにて行う方針とした。

【手術】 腹部大動脈ステントグラフト内挿術（炭酸ガスによる大動脈造影＋血管内超音波を併用）
手術時間：156分、無輸血

【術中炭酸ガス造影】



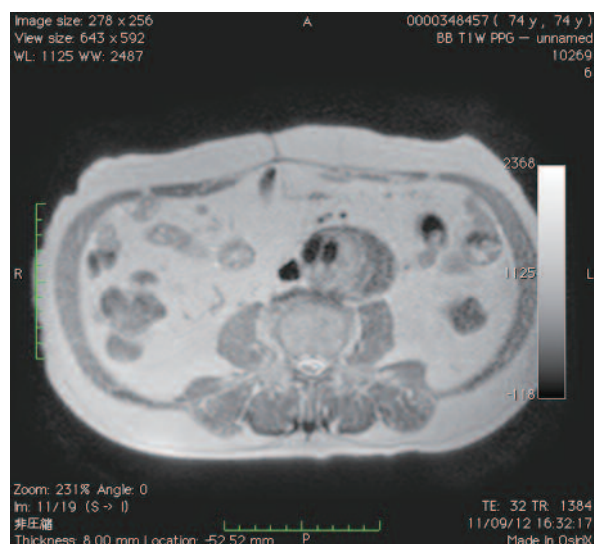
術中造影（腎動脈の評価）



術中造影（腎動脈の評価）

【術後経過】 術当日飲水開始。術第一病日朝より食事開始。術後第7病日にMRにて漏れ（endoleak）のないことを確認した。腎機能の悪化のないことを確認し、術後第14病日に自宅退院となった。2012年1月現在、術後半年が経過したが、腎機能の悪化なく経過しており、瘤径も縮小傾向を認めている。

【術後MRI】



獨協医科大学病院 ハートセンターからのお知らせ

1. 各種問い合わせおよび相談

連携医の先生方からの循環器疾患に関するお問い合わせ、患者さんの診察依頼、入院依頼などは下記にご連絡下さい。夜間、休日は心臓・血管内科、循環器内科、心臓・血管外科それぞれの当直医が担当させていただきます。

心臓・血管内科：Tel 0282-87-2146 Fax 0282-86-5633
 E-mail 1nai@dokkyomed.ac.jp
循環器内科：Tel 0282-87-2149 Fax 0282-86-1596
 E-mail junnai@dokkyomed.ac.jp
心臓・血管外科：Tel 0282-87-2301 Fax 0282-86-6390
 E-mail cvs@dokkyomed.ac.jp

2. ハートセンター外来担当表

心臓・血管内科	月	火	水	木	金	土
午前	阿部教授 菊地准教授 西 医員 荻野医員	井上教授 豊田准教授 有川講師 那須野医員 高野医員	阿部教授 鈴木講師 天野医員 景山医員 春山医員 有川講師	田口准教授 豊田准教授 上嶋講師 西野医員 菊地准教授	田口准教授 小田医員 大谷医員 伊波医員 有川講師	新患のみ
午後	(虚血性外来) 阿部教授	(心不全外来) 有川講師	(肺血栓外来) 天野医員	(心不全外来) 豊田准教授 (pacemaker) 上嶋講師	(虚血性外来) 田口准教授	

循環器内科	月	火	水	木	金	土
午前	堀中教授 長田准教授 八木講師 福嶋医員	沼部准教授 小林准教授 本多講師 阿部医員	堀中教授 小林准教授 植竹講師 石村医員	石光教授 八木講師 本多講師 家村医員 (高血圧外来) 長田准教授	植竹講師 石村医員 須藤医員 武島医員 (再生医療外来) 小林准教授	石光教授 武村医員 松橋医員 八木講師(2.5週) 本多講師(1週) 植竹講師(4週)
午後				(pacemaker) 阿部医員 武村医員 松橋医員		

心臓・血管外科	月	火	水	木	金	土
午前	堀医員 (新患外来) (血管外来)	柴崎講師 (新患外来)	福田教授 山田准教授 土屋医員 (新患外来) (血管外来)	武井医員 (新患外来)	井上医員 (新患外来) (血管外来)	交代制
午後	(血管外来) 栗田医員					

緊急の場合は上記以外でも診察させていただきます。それぞれの外来へ直接電話してお問い合わせ下さい。

心臓・血管内科：0282-87-2191
循環器内科：0282-87-2195
心臓・血管外科：0282-87-2206

今後とも先生方との連絡を密にしながら診療に取り組む所存ですのでよろしくお願いいたします。

編集後記

2011年7月にハートセンターが開設され2012年の今年から本格始動いたします。病棟を一つにまとめただけではなく、対外的にも学内的にも有機的なハートセンターを目指し一歩一歩着実に変革を遂げてまいりたいと考えています。その象徴として獨協医科大学病院ハートセンターのロゴマークを作成いたしました。大きなハートは「心臓と暖かなココロ」を表現しています。また種々の職種のスタッフが協力し合う姿やスタッフと患者様とのコミュニケーションなど人々の「調和と協力」を表現しています。更に人と人を暖かな心で「結ぶ」という意味でリボンのデザインに、赤と青のカラーは動脈と静脈のイメージです。

新たな船出です。今年も引き続きご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。



H.F.

Biotherapies for Life™ CSL Behring



特定生物由来製品 処方せん医薬品[®]
生理的組織接着剤

ベリプラスト P コンビセット 組織接着用
Beriplast[®] P Combi-Set Tissue adhesion [薬価基準収載]

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

特定生物由来製品 処方せん医薬品[®]
シート状生物学的組織接着・閉鎖剤

タココンブ[®] 組織接着用シート
TachoComb[®] Tissue Sealing sheet [薬価基準収載]

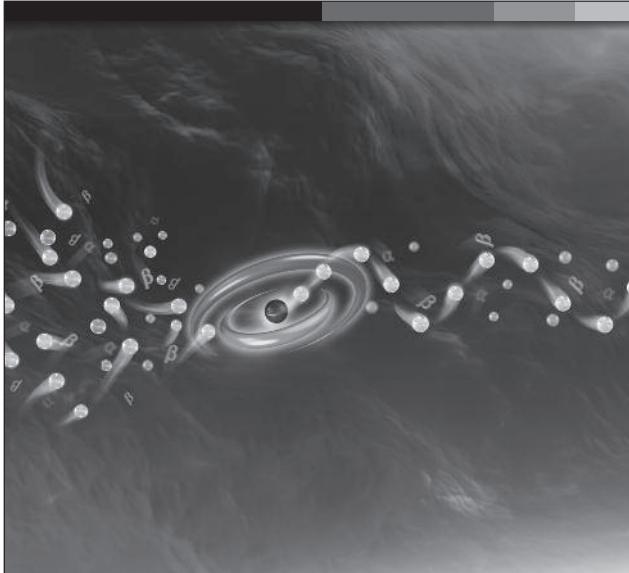
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

★効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

2009年11月作成

資料請求先: CSL ベーリング株式会社 <すり指線窓口>
☎ 0120-5341-587 FAX 03-35341-5861

製造販売: CSL ベーリング株式会社
〒104-0054 東京都中央区新富1丁目13番1号



選択的DPP-4阻害剤/糖尿病用剤 Januvia[®]

ジャヌビア錠 25mg 50mg 100mg
[薬価基準収載] [シタグリプチンリン酸塩水和物錠]

処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【禁忌を含む使用上の注意】等については、製品添付文書をご参照ください。

MSD MSD株式会社
製造販売元 [資料請求先]
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msdd.co.jp/

2011年6月作成
JAN11AD018-0616

astellas



血漿分画製剤(生体組織接着剤) [薬価基準収載]

ボルヒール[®] 組織接着用 [献血]

特定生物由来製品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること) **BOLHEAL[®]**

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

販売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区進根3-17-1
[資料請求先] 本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

一般財団法人
製造販売 化学及血清療法研究所
[資料請求先] 営業管理部/都本町大塚一丁目6番1号

2012/01作成 A6 E.01



高親和性AT₁レセプターブロッカー [薬価基準収載]

オルメテック[®]錠 5mg 10mg 20mg 40mg

処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること
一般名/オルメサルタン メドキシミル

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
Daichi-Sankyo

2011年4月作成(1112)