

2. 冠動脈

虚血性心疾患に対する自己骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管新生療法の治療成績 最長4年の経過観察と剖検例からの知見

高瀬 信弥¹ 横山 斉¹ 矢尾板裕幸² 丸山 幸夫² 猪狩 次雄³ 大戸 斉³

要 旨：重症虚血性心疾患における心拍動下冠動脈バイパス術と自己骨髄・末梢血単核球細胞移植を同時に10例で施行し、最長4年の治療経験を得た。治療関連有害事象はなく、安全性には問題はなかった。術後評価では移植部位の血流増加を認めたものの、局所壁運動の改善は得られなかった。非治療関連死4例から得られた組織所見では、治療部位での微小血管増加が認められた。以上より本治療は血管新生を誘導し、有用であった。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 253-261)

Key words: angiogenesis, ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery

はじめに

現在、虚血性心疾患に対しては、カテーテルインターベンションや心拍動下冠動脈バイパス手術などが施行され、より低侵襲に治療することができるようになってきた。しかし、そのような治療が適応とならないような病変を有した患者も多く、多くは生活制限と薬剤により経過観察のみとなっている。

一方、再生医療の発達の中で、血管新生治療が注目されてきた。従来成人における血管新生は、近傍にある血管内皮細胞が増殖・遊走し形成されるものと考えられていたが、成人の末梢血液中や骨髄に、内皮細胞に分化し得る内皮前駆細胞の存在が明らかになった。そこで、この血管内皮前駆細胞を虚血部に直接注入し、虚血部周辺の組織の血管新生および側副血行の発達を促すことで、虚血組織に血液を供給し壊死や臓器障害を防ぐ血管新生療法が臨床応用され始めている。

2002年2月、当施設において虚血性心疾患および四肢虚血性疾患に対しての自己骨髄・末梢血単核球細胞

移植術が承認され、2002年5月に臨床応用が開始された。今回最長4年を経過した症例と剖検例を経験したので報告する。

対象と方法

【適応】2002年2月福島県立医科大学内倫理委員会により承認された内容に基づき、過去の内科治療に反応せず、外科治療は非常に困難であるか、以前に試みられても再閉塞などでそれ以上外科治療を続けられない、狭心症、心筋梗塞患者を対象とした。適応年齢は開始当初40～75歳としたが、社会的要請により2003年10月に年齢の制限を解除した。腫瘍性疾患、中等度以上の糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ合併症例は適応外とした。狭心症、心筋梗塞については大動脈-冠動脈バイパス術との併用治療も対象とした。

【症例】2002年5月から2005年9月までに、血管新生療法の適応となった虚血性心疾患患者は10名であった(男性9名、女性1名、年齢12～69歳、平均54.8±19.7歳)。

【移植方法】自己単核球細胞は、末梢血からと骨髄血

¹福島県立医科大学医学部心臓血管外科学講座

²福島県立医科大学医学部第一内科学講座

³福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部

2007年4月12日受理

からとを交互に行う方針とした。

末梢血から採取する場合には、採取前々日と採取当日にG-CSF(5 μ g/kg皮下注)を投与して単核球を動員した。採取は、心拍、血圧、心電図モニター装着下、乳酸リンゲル液(ヴィーンF™)を点滴しながら肘静脈ないしは大腿静脈にラインを確保しアフエーレーシスにて採取し4°Cに保存し48時間以内に移植した。

骨髄の場合には、G-CSFは投与せずに、手術当日全身麻酔下に腸骨から500~1000ml採取し、手術室にてフィルターに通した後、輸血部の無菌室にて比重分離法にて濃縮・保存した。

濃縮された細胞は、心拍動下冠動脈バイパス施行直後、目的とする部位をスタビライザー(Octopus™, Starfish™, Medtronic社製)にて固定し、23G針にて約1cm間隔に1カ所あたり0.2mlを心内膜側心筋に注入した。注入部位の決定については、術前の冠動脈造影および核医学検査にて、虚血が存在しているものの冠動脈バイパス適応不可能部位としたが、術中に心筋梗塞部位(線維化)と判断された部位には施行しなかった。症例5以後は心表面にフィブリンを噴霧した後に穿刺注入し、注入部位からの漏出を最小限にとどめた。

成 績

(1)術前評価

術前の症例の状態は多枝冠動脈病変を有した狭心症にとどまらず、心筋梗塞後狭心症および虚血性左心不全(虚血性心筋症)の症例が多かった(Table 1)。術前心室頻拍(ventricular tachycardia: VT)発作を伴っていた症例は2例であった。また、術前の超音波検査において、左室駆出率が50%以上の症例は10例中2例のみであり、左室駆出率35%以下の症例は10例中5例(50%)に及んでいた(Table 2)。

(2)周術期

冠動脈バイパス術と自己単核球細胞注入部位は、Table 1のごとくである。また、注入された単核球細胞は、平均 $2.67 \pm 3.49 \times 10^6$ 個、1カ所あたりの注入細胞数は平均 $6.6 \pm 8.9 \times 10^5$ 個であった。CD34⁺細胞数は平均 $5.21 \pm 7.83 \times 10^6$ 個であった。全例周術期に特記すべき合併症の出現を認めなかった。また、G-CSFを使用した症例では、投与後白血球最高値は3000/ μ l以下であり、狭心症増悪や心筋梗塞の発症を認めなかった。さ

らに、末梢血から採取された有核細胞数と骨髄から採取されたそれ($4.5 \pm 1.3 \times 10^6$ vs $7.2 \pm 3.2 \times 10^6$)には統計学的な有意差を認めなかった¹⁾。

術後経過においては、3日以上のカテコラミンの使用例や、2日以上に及ぶ人工呼吸器使用例などは認められなかった。

症例6は術前よりVTを認めていたが、術後2日目にVTを認めDCショックを施行した。術後14日目にICD植え込みを施行したが、その後VTの出現を認めていない。

(3)術後近接期評価

【冠動脈造影】同時施行された、冠動脈バイパスは平均 2.5 ± 1.1 枝であり、術後1カ月以内の冠動脈造影にて全例で開存していた。術後1~3カ月の間に施行された心臓カテーテル検査では、冠動脈グラフトはすべて開存していた。しかし、注入部位での新生血管像や造影剤の貯留所見などは認められなかった。

【超音波検査】手術施行後3カ月までの心臓超音波検査において、注入部位と考えられる位置において、「局所壁運動の特異的な改善」と評価された症例はなかった。乳頭筋部位での短軸像からPombo法にて算出された左心室駆出率では、10%以上の増加を認めたのは3例(30.0%)のみであった。

【核医学検査】ジピリダモール負荷および安静時心筋シンチ(^{99m}Tc-tetrofosmin)における注入部位とバックグラウンドとの相対血流量を術前後で比較すると、冠動脈バイパス部位、単核球細胞注入部位ともに術後の核種の取り込み増加を認めたため、冠動脈バイパス部位のみならず単核球細胞注入部位においても血流が増加したと判断できた。一方、安静時での取り込み増加は認められず、両部位での心筋量の増加はないと判断した。また、末梢血由来および骨髄細胞由来単核球移植を施行した部位での負荷心筋シンチでは、施行前後で両群共に血流増加を認め、群間では有意差を認めなかった(Fig. 1)。

(4)安全性評価

術後1年を経過した時点で、10症例全例に24時間心電図、体全体のCT検査、眼底検査を施行した。

24時間心電図では、すべての症例が術前Lown分類IVb以上に分類された。術後1年の時点では心室性期外収縮

Table 1 Characteristics of patients.

Case	Lesions	CABG & cell implantation site	Source All No. CD34 ⁺
Case#1, Y.H., 68y.o. male AAA (postope)	#6: 100%, #11: 80%, #12: 75%, Poor; OM	LITA-LAD, RA-LCX, <i>Lateral</i>	PBMCT 2.9 × 10 ⁹ 3.5 × 10 ⁶
Case#2, A.A., 54y.o. female, DM (HD)	#3: 100%, #11: 90%, Poor run-off; LAD & OM	LITA-D1, <i>Antero-lateral</i>	BMCT 1.6 × 10 ⁹ 24.1 × 10 ⁶
Case#3, M.O., 61y.o. male, DM, CRF	#2,3: 75%, #6: 100%, #11: 75%, Poor run-off; OM & 4AV	LITA-LAD, RA-PL, GEA-4PD, <i>Postero-inferior</i>	BMCT (HBV+) 0.21 × 10 ⁹ 1.7 × 10 ⁶
Case#4, A.T., 69y.o. male, DM, AAA	#3: 100%, #5,6: 75%, #9: 100%, #11: 90%, Poor run-off; LCX	LITA-LAD, RA-PL, GEA-4PD, <i>Posterior</i>	PBMCT 2.9 × 10 ⁹ 1.17 × 10 ⁶
Case#5, S.H., 66y.o. male, AP/OMI	#2: 100%, #6: 100%, #13-15: 90%, Poor; #4	LITA-LAD, LITA-RA-OM, <i>Posterior, Inferior</i>	BMCT 4.37 × 10 ⁹ 0.01 × 10 ⁶
Case#6, E.I., 54y.o. male, OMI, myopathy, VT	#2: 100%, #7: 90%, #13: 99%, Poor run-off; LAD & OM	LITA-LAD, RA-PL1-PL2, GEA-4PD, <i>Posterior, Inferior</i>	PBMCT 11.6 × 10 ⁹ 4.4 × 10 ⁶
Case#7, T.S., 12y.o. male, MCLS, myopathy	#6: 90%, Poor run-off; LAD	LITA-LAD, <i>Postero-inferior</i>	PBMCT 2.26 × 10 ⁹ 1.6 × 10 ⁶
Case#8, T.K., 66y.o. male, AP/OMI, AAA	#6: 90%, #9,10: 99%, #12: 99%, #15: CTO, Poor; lateral	LITA-LAD, LITA-RA-OM2, <i>Lateral</i>	BMCT 2.57 × 10 ⁹ 5.21 × 10 ⁶
Case#9, T.K., 64y.o. male, AP/OMI, VT	#2: CTO, LMT: 75%, #6: CTO, Poor; lateral	LITA-LAD, Ao-RA-OM2, <i>Lateral</i>	PBMCT 29.9 × 10 ⁹ 32.9 × 10 ⁶
Case#10, S.S., 66y.o. male, AP/OMI	#3: 100%, #7: 100%, #12: 75%, D1: 75%, Poor inferior	LITA-D1-OM, RITA-LAD, <i>Inferior</i>	PBMCT 0.2 × 10 ⁹ 1.69 × 10 ⁶

AAA: abdominal aortic aneurysm, OM: obtuse marginal, R & LITA: right & left internal thoracic artery, LAD: left anterior descending artery, RA: radial artery, LCX: left circumflex artery, D1: first diagonal artery, PL1 & 2: first and second postero-lateral artery, GEA: gastro-epiploic artery, PD: postero-descending artery, OM: obtuse marginal artery, DM: diabetes mellitus, HD: hemodialysis, CRF: chronic heart failure, AP: angina pectoris, OMI: old myocardial infarction, MCLS: muco-cutaneo-lymphpatheic syndrome, VT: ventricular tachycardia, CTO: chronic total occlusion, PBMCT: peripheral bone marrow cell transplantation, ■■■■: deaths

の状態が悪化した症例はなかった。術前よりVT発作のあった2例のうち、1例では術直後にICD植え込みを施行されたが、その後もVTの出現なく経過している。

CT検査では腫瘍形成などをチェックしたが、全例で新たな病変は認められなかった。

眼底検査においても、全例で異常所見を認めなかった(Table 3)。

(5) 術後経過

【術後急性期】症例6において術後2日目にVTを認めDCにて除細動施行した。術後14日にICD植え込みを施行したが、その後VTを認めていない。

【遠隔期】10例中4例が死亡した。症例3は術前より心不全を呈していたが、術後27カ月目に心停止の状態に搬送された。症例9の剖検ではバイパスグラフトは

Table 2 Postoperative assessment and prognosis

Case	Graft patency	EF (UCG)%		RI-scinti perfusion	RI-scinti viability	Prognosis
		Pre	Post			
Case#1, Y.H.	Patent	34	36			Non cardiac
Case#2, A.A.	Patent	46	53			Non cardiac
Case#3, M.O.	Patent	22	25			Cardiac; HF
Case#4, A.T.	Patent	37	40			
Case#5, S.H.	Patent	51	54			
Case#6, E.I.	Patent	31	30			
Case#7, T.S.	Patent	32	42			
Case#8, T.K.	Patent	39	42			
Case#9, T.K.	Patent	21	23			Cardiac; AMI
Case#10, S.S.	Patent	52	60			

Graft patency was evaluated by coronary angiography at 3 months after operation. Ejection fraction (EF) was measured from transthoracic echocardiography at 3 months after operation.
 ■ : deaths

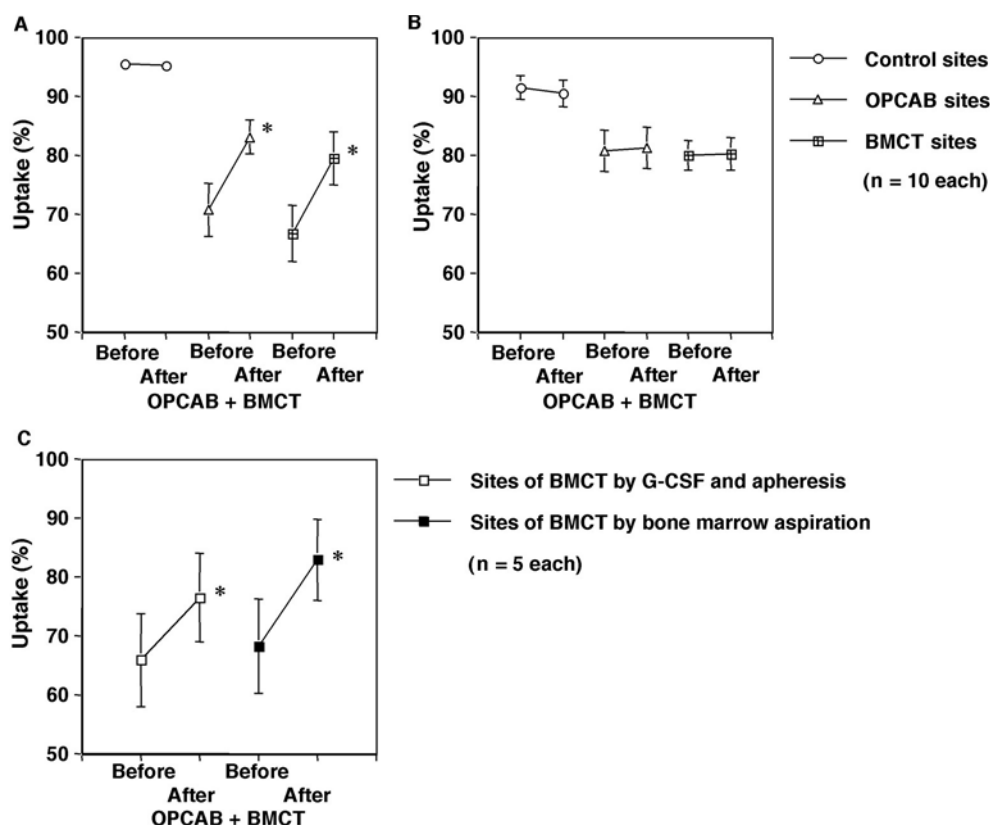


Figure 1 Myocardial uptake of ^{99m}Tc-tetrofosmin on dipyridamole-stress (A) and at resting condition (B) before and 1 month after OPCAB and BMCT in regions of no ischemia (control), OPCAB, and BMCT treatment. Comparison of myocardial uptake of ^{99m}Tc-tetrofosmin on dipyridamole-stress among different methods for bone marrow-derived mononuclear cell correction by G-CSF and apheresis or by bone marrow aspiration (C).

*: p < 0.05 vs before OPCAB + BMCT.

Table 3 Safety assessment

Case	Arrhythmia (PVC/VT)		Ab. anigogenesis (CT)	Retinal findings
	Pre	Post 1 y		
Case#1, Y.H.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#2, A.A.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#3, M.O.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#4, A.T.	PVC (IVb), Af	PVC (IVb), Af	non	non
Case#5, S.H.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#6, E.I.	VT	VT (post ope) ICD	non	non
Case#7, T.S.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#8, T.K.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non
Case#9, T.K.	VT (DC)	non sust. VT	non	non
Case#10, S.S.	PVC (IVb)	PVC (IVb)	non	non

The assessment was done at 1 year after operation in terms of characteristics of arrhythmia, new generation of neoplasma, and abnormal finding of retina. Lown classification was indicated in parentheses if patient has arrhythmia.

PVC: premature ventricular contraction, VT: ventricular tachycardia

すべて開存していたものの、細胞移植部位以外の新たな急性心筋梗塞の所見を認めた。症例1は腹部大動脈瘤術後感染性吻合部仮性動脈瘤破裂、症例2はインスリン不適切使用によると思われる代謝異常による死亡であり、いずれも非心臓関連死であった。

術後1年8カ月目に非心臓死をした症例2の剖検例は、右冠動脈#2完全閉塞による下壁の心筋梗塞およびその周囲の境界領域に認められた虚血部位へ自己単核球細胞移植が施行され、術後の核医学検査においても同部位の血流増加所見が得られていた (Fig. 2)。下壁の心筋組織像では、散在性の陳旧性心筋梗塞周囲に、線維化を伴ったやや集簇した血管像を認めた (Fig. 3A, B)。さらに、CD34⁺に対する抗体を用いた血管内皮細胞染色では、梗塞部位と比較して明らかな血管数の増加を認めた (Fig. 3C ~ F)。これらの血管径は5~10 μ mのものが多く、毛細血管レベルの血管新生と判断した。

考 案

冠動脈バイパス移植と自己骨髄あるいは末梢血単核球細胞移植を同時施行し、最長48カ月まで経過観察した10名の患者を経験した。

(1) 安全性について

当施設で施行したこの治療方法は、関連する心イベントや、異所性腫瘍などの有害事象は認められなかつ

た。なかでも、多くの臨床試験で懸念されている不整脈の増加は認められなかった。したがって、中期の安全性には問題はないと考えている。自己単核球細胞の心筋内移植後の組織所見の報告は、知り得る限りではわれわれが初めてである。経験した症例の剖検所見では散在性で均等な血管新生が認められるだけではなく、一部では、血管新生が集簇性に認められたり、線維化を伴った所見も認められる。不整脈は悪化することはなかったものの、著明な改善は少なかったことも合わせて、長期にわたって注意深い観察と検証が必要であると考えられた。

(2) 治療の効果について

1) 血管新生について

術後評価を総合すると、核医学的検査より自己単核球細胞を注入された部位の局所血流量は増加していた。細胞移植を行った局所での血管新生は確かに生じていることは、剖検組織所見からも妥当性があると判断できる。また、血管造影で確認できるようなレベルでの血管新生は生じていないと考えている。新生血管径については、剖検所見からも新生血管の直径は50 μ m以下であり、血管造影の描出能力が100 μ m程度であることを考え合わせると造影では描出できなかった所見と合致すると考えている。

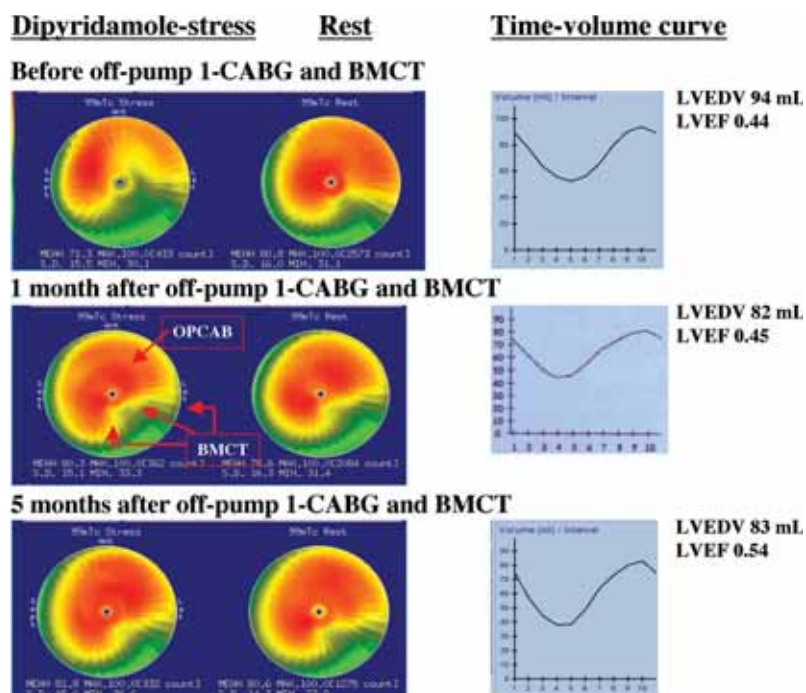


Figure 2 Scintigraphic assessment of representative case (case 2). Polar maps on myocardial ^{99m}Tc -perfusion SPECT during dipyridamole-stress and at rest, and time-volume curve (volume [mL]/interval) on QGS (from left to right) before and 1 and 5 months after OPCAB and BMCT. Compared with before, after OPCAB and BMCT, myocardial perfusion at dipyridamole-stress was ameliorated in posterolateral wall (BMCT site) and anterolateral wall (OPCAB site), although myocardial perfusion at rest was unchanged. LVEF increased 5 months after compared with before OPCAB and BMCT. LVEDV: LV end-diastolic volume.

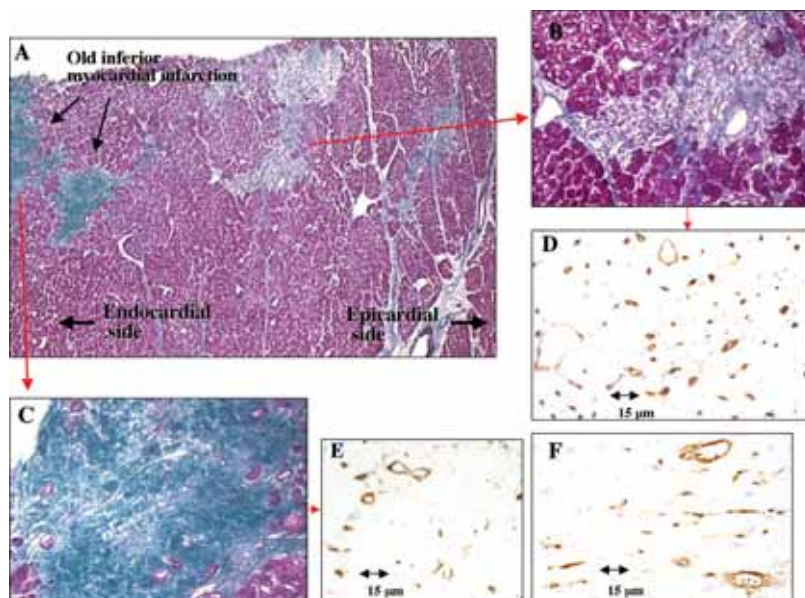


Figure 3 Histopathologic findings at autopsy: patient 2. Light microscopic findings by Azan staining of posterolateral wall (A, $\times 40$), of local areas corresponding to BMCT (B, $\times 100$), and of old myocardial infarction (C, $\times 100$). Light microscopic findings by CD34 immunostaining of area of BMCT (D, $\times 200$), of old infarction (E, $\times 200$), and of control (nonischemic) anterior wall (F, $\times 200$).

2) 心筋再生について

核医学的検査からは移植局所心筋量は増加していなかったことから、心筋再生には寄与していないとも考えられる。他の報告でも、自己骨髄細胞が移植部位で他の細胞に分化する確率は極めて低い²⁾とされていることから、この結果は推察可能である。

3) 心機能改善効果について

当施設の症例は重症虚血心の割合が多く、このような症例群において、全体的な収縮力の改善効果は残念ながら乏しかった。術前より慢性的な高度虚血が存在する心筋環境では、たとえ血管新生が生じたとしても、その血流に反応すべき心筋細胞数が少ない状態であれば局所運動の改善にはつながらず、結果的には全体的な心収縮力改善には至らないのかもしれない。同様な治療方法を施行した他の施設からの報告³⁻⁵⁾を見ると、全体的な収縮力改善のみならず局所収縮力の改善が認められるものもある。しかし、それらの改善が、冠動脈バイパス手術の単独効果なのか、それとも自己骨髄細胞移植単独あるいはバイパス手術併用での相加・相乗効果なのかを明確に区別して判断することは現時点では難しい。治療方法の確立と同じ重要度で、この治療法の客観性のある効果判定評価方法を確立する必要があると考える。その点で、今後の心臓核医学の評価法の改良に期待したい⁶⁾。

虚血心における血管新生治療適応を再考する

自己単核球細胞の虚血心における治療は、当施設の核医学的研究手法および剖検所見から血管新生を誘導する可能性が強いことが示唆された。一方で、重症虚血心においては、血管新生を誘導できても、局所心筋量増加には寄与せず、左室機能の改善にも劇的な改善をもたらすほどの治療能力を有していないことも示唆された。

さらに、移植細胞数が十分でない場合には血流改善効果も少ない傾向にあり、虚血部位が正常な血流部位から遠い場合には治療効果が少ない傾向がある(当施設下肢閉塞性動脈硬化症からの経験; データ未提示)。また、諸外国の血管新生蛋白、遺伝子、造血性サイトカインや本症例のような自己単核球細胞を用いた臨床試験においては、治療効果判定もさまざまである⁷⁻¹⁴⁾。

以上の点から現時点での理想的な適応は、心機能

軽度低下症例、CD34⁺細胞が 1×10^6 個以上採取できる症例、比較的狭い範囲での虚血部位、前述に加えて冠動脈バイパス手術やカテーテルによる再灌流法が不可能である症例、となるであろう。したがって、現時点において多枝病変かつ低左心機能であり、バイパス不可となる範囲が広い症例では、現在施行中の冠動脈バイパスや経皮経管的血管形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)による徹底的な再灌流と微小循環改善を目的とした自己単核球細胞移植による血管新生に加えて、やはり心筋再生が可能な治療方法を追加しなければ長期予後の改善までには至らないと推察される。一方で、純粋な意味での心筋再生を誘導する治療法はまだ動物実験での研究段階である。

自己単核球細胞移植による 虚血心治療の今後の展望

単独投与方法であるNOGAシステムを使用した心内膜側からの自己単核球細胞単独注入が血管新生、および局所壁運動の改善をもたらしたとする報告¹⁵⁾はすでにあり、信憑性も高い。一方でわれわれの経験した症例では、その治療効果が決して高いとは言い切れなかった。それぞれの治療対象群を単純に比較することは数的な問題からも妥当性が乏しい。この分野で世界をリードしていると言われているわが国で、適切な症例選択と各治療効果の判定をするために、多施設共同での大規模な研究を推進することが求められている。そのために、客観的な治療効果判定モデル、手法を確立すること、および、自己単核球細胞移植が血管新生をどのように誘導するのかの機序解明は今後も同時に進められるべきであると考え。また、すでに治療を終えた患者の長期的な注意深い経過観察も重要である。

自己細胞を利用できる本治療方法は、自己細胞をそのまま使用する点で安全かつ従来治療による血行再建不能領域の血流改善も期待できる有望な治療法であり、これまでの治療経験をふまえた適応症例の再設定、詳細な経過観察。および作用機序解明や治療効果判定方法を含めた問題点の解決を推進したい。

文 献

- 1) Yanoita H, Takase S, Maruyama Y et al: Scintigraphic assessment of the effects of bone marrow-derived mononuclear cell transplantation combined with off-pump coronary artery

- bypass surgery in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med*, 2005, **46**: 1610–1617.
- 2) Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*, 2004, **428**: 664–668.
- 3) Hamano K, Nishida M, Hirata K et al: Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*, 2001, **65**: 845–847.
- 4) Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 2003, **107**: 2294–2302.
- 5) Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*, 2003, **361**: 47–49.
- 6) 石田良雄：血管新生遺伝子治療への心臓核医学の貢献。医学のあゆみ，2002，**202**：399–401。
- 7) Henry TD, Annex BH, McKendall GR et al: The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*, 2003, **107**: 1359–1365.
- 8) Kang HJ, Kim HS, Zhang SY et al: Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*, 2004, **363**: 751–756.
- 9) Losordo DW, Vale PR, Hendel RC et al: Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation*, 2002, **105**: 2012–2018.
- 10) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**: 10344–10349.
- 11) Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ et al: Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation*, 2003, **108**: 1933–1938.
- 12) Seiler C, Pohl T, Wustmann K et al: Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 2001, **104**: 2012–2017.
- 13) Simons M, Annex BH, Laham RJ et al: Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation*, 2002, **105**: 788–793.
- 14) Takahashi T, Kalka C, Masuda H et al: Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*, 1999, **5**: 434–438.
- 15) 松原弘明，王 英正：難治性虚血性心臓病を細胞移植で再生治療する。医学のあゆみ，2004，**210**：642–647。

Clinical Assessment of the Effect of Autologous Bone Marrow-derived Mononuclear Cell Transplantation (BMCT) Combined with Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Heart Disease
—New Findings from 4-Year Observation and Autopsies—

Shinya Takase,¹ Hitoshi Yokoyama,¹ Hiroyuki Yaoita,² Yukio Maruyama,² Tsuguo Igari,³ and Hitoshi Ooto³

¹Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

²First Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

³Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

Key words: angiogenesis, ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery

We performed surgical application of BMCT combined with off-pump coronary bypass in 10 patients with ischemic heart disease. This therapy improved myocardial perfusion but not function. In addition to the gathering of the microvessels and fibrosis in some specimens, autopsy showed an increase in microvessels at the transplanted site compared with the bypass area and the myocardial infarction area. Although this therapy requires close observation in the long term, it is effective and safe for newly generated microvessels in ischemic heart in human.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 253–261)