

## 2. 冠動脈 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)による冠血管新生療法

片山 幸広 川筋 道雄

**要 旨**：われわれは不完全血行再建となる冠動脈病変患者17例に対し冠動脈バイパス術に併せて塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた冠血管新生療法を施行した。提示した2例では、血行再建できない冠動脈枝の領域にbFGF 500 $\mu$ gを心筋内投与した。心筋シンチでは2例ともbFGF投与領域の心筋灌流改善を認め、冠動脈造影では1例に投与領域の側副血行発達を認めた。2例とも狭心症状や合併症はなく経過は良好である。bFGFを用いた冠血管新生療法は不完全血行再建症例に対し有効であった。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 235-239)

Key words: bFGF, angiogenic therapy, coronary artery disease

### はじめに

冠動脈バルーンカテーテルやステントの改良, 人工心肺や手術関連機器の発達により経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)や冠動脈バイパス手術(coronary artery bypass grafting: CABG)が虚血性心疾患に対する治療法として安全かつ有効に行われるようになってきている。しかし, PCIやCABGが行えない高度びまん性冠動脈病変症例では, 虚血性心筋症となり予後不良である。わが国では, この重症虚血性心筋症に対する心移植治療はドナー不足のため困難な現状であり, 再生医療に対する期待が高まっている。また, PCIやCABGが可能でも不完全血行再建となり, 心筋虚血が残存する症例も多い。そこで, 虚血性心疾患に対する再生医療として, 冠血管新生療法や心筋再生療法の研究が行われてきた。現在, 冠血管新生療法については種々の細胞増殖因子やその遺伝子, 骨髄あるいは末梢血幹細胞が用いられている。われわれは, 2002年より, 強力な血管新生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)の心筋内投与による冠血管新生療法を開始し, これまで17症例に施行している。今回はbFGFによる冠血管新生療法を行った2症例を提示し, その効

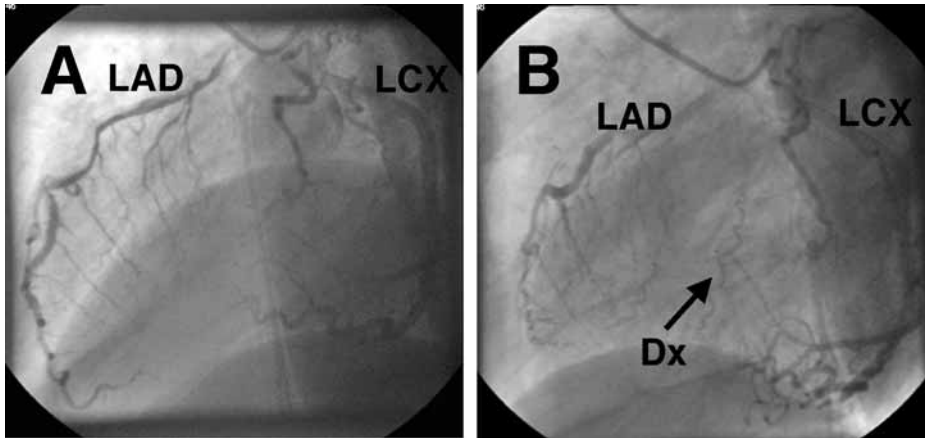
果と安全性について報告する。

### 症 例

症例 1: 65歳, 男性  
主訴: 労作時の胸部絞扼感  
既往歴: 特記すべき所見なし  
現病歴: 4年前, 労作時の胸部絞扼感を自覚した。冠動脈造影(coronary angiography: CAG)で, 左前下行枝の対角枝#9の完全閉塞, 左回旋枝#11の99%狭窄を認め, #11に対して冠動脈バルーンカテーテルによるPCIが施行された。定期受診時のトレッドミル運動負荷心電図で陽性であり, 胸部絞扼感を自覚するようになったため当院入院となった。  
入院時身体所見: 身長166cm, 体重64kg, 血圧112/62mmHg, 脈拍60/分・整。  
胸部X線写真: CTR 52%, 肺野うっ血, 胸水なし。  
心電図: 洞調律, 脈拍78/分, I, aVL誘導でsmall Q波を認めた。  
心臓超音波検査: LVDd 50mm, LVDs 39mm, FS 22%, 軽度の僧帽弁閉鎖不全を認めた。  
心臓カテーテル検査: 左前下行枝#6 just proximalに99%狭窄, 対角枝#9に完全閉塞を認めた。左回旋枝からの側副血行により対角枝がわずかに描出されるのみで

熊本大学大学院医学薬学研究部心臓血管外科学

2007年3月29日受理



**Figure 1** Coronary angiography of patient 1.  
 A: Preoperative coronary angiography didn't demonstrate diagonal branch.  
 B: Postoperative coronary angiography demonstrated the diagonal branch filled via collateral flow from the left circumflex coronary artery.

あった (Fig. 1A)。左室造影にてEF 60%で、前壁はhypokinesisを示した。

運動負荷心筋シンチ：stress imageにて前側壁の灌流低下を認め、delayed imageにて再分布を認めた。

手術所見：手術は心拍動下に左前下行枝#7に左内胸動脈グラフトをバイパスした。対角枝は細くバイパスは不可能と判断した。心筋虚血の残存が予想される対角枝領域にbFGF 500 $\mu$ gを15カ所に分けて心筋内投与した。注入部にフィブリン糊を散布し止血を行った。

術後経過：術後は特に問題なく経過し、術後1カ月で退院となった。

術後心臓カテーテル検査：内胸動脈グラフトの血流は良好であった。左回旋枝からの側副血行により対角枝が良好に描出された (Fig. 1B)。

術後運動負荷心筋シンチ：前側壁の虚血所見は改善した。

症例2：71歳、男性

主訴：労作時の息切れ

既往歴：CABG (16年前)、脳出血 (10年前)

現病歴：16年前、労作時の前胸部痛を自覚し、CAGにて冠動脈3枝病変と診断されCABG 静脈グラフトを左前下行枝に、静脈グラフトを右冠動脈と左回旋枝にバイパス)を施行された。その後、最近2~3年は時折胸部違和感を自覚していた。今回、腹壁癒痕ヘルニアの

術前検査にて腹部大動脈瘤を指摘され、手術目的で当院に入院した。術前のCAGにて全グラフトの閉塞、心筋シンチで虚血所見を認めたため、まず虚血性心疾患に対する治療を行うこととなった。

入院時身体所見：身長165cm、体重81kg、血圧128/62mmHg、脈拍58/分・整。胸部正中手術創と創下部の腹壁癒痕ヘルニアを認めた。

胸部X線写真：CTR 50%、肺野うっ血、胸水なし。

心電図：洞調律、脈拍60/分、完全右脚ブロックを認めた。

心臓超音波検査：LVDd 48mm、LVDs 31mm、FS 35.5%、軽度の大動脈弁閉鎖不全と僧帽弁閉鎖不全を認めた。

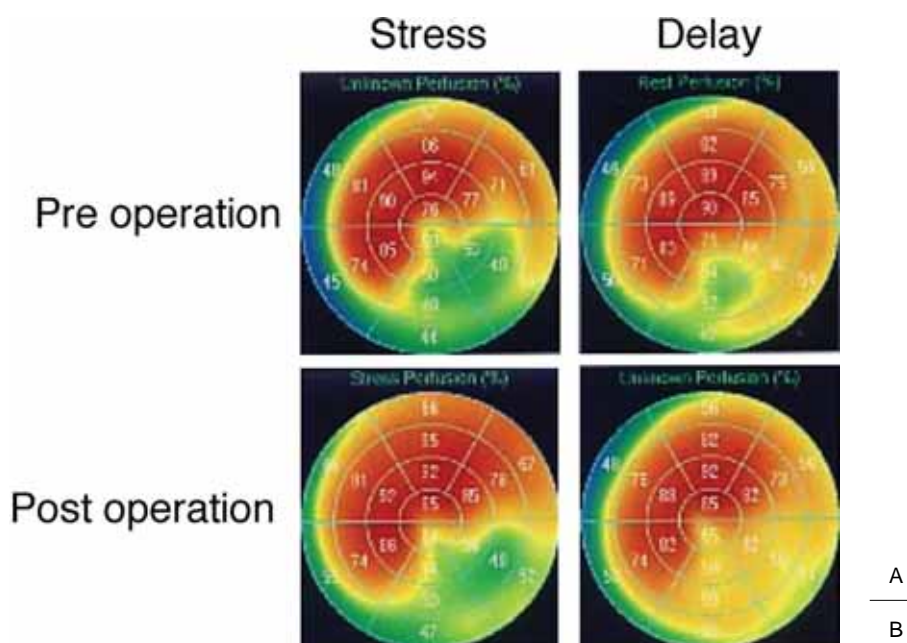
心臓カテーテル検査：大伏在静脈グラフトは2本とも閉塞を示した。左前下行枝はびまん性狭窄、左回旋枝#12に完全閉塞、#14に90%狭窄を認めた。右冠動脈は低形成で#2で完全閉塞を認めた。

薬剤負荷心筋シンチ：stress imageにて下後壁から側壁にかけて高度の灌流低下を認め、delayed imageにて不完全再分布を認めた (Fig. 2A)。

腹部CT：腹部大動脈は腎動脈分岐部直後より総腸骨動脈分岐部まで拡張し、最大径は50mmで、壁在血栓を認めた。

頸部血管エコー：内頸動脈は左95%、右50%狭窄を認めた。

手術所見：手術は心拍動下に行った。左前下行枝の前



**Figure 2** Myocardial scintigraphy of patient 2.  
 A: Preoperative scintigraphy demonstrated severe hypoperfusion at the stress image and incomplete re-distribution at the delayed image in the postero-inferior and lateral wall.  
 B: Postoperative scintigraphy demonstrated no change compared with preoperative scintigraphy at the stress image but demonstrated improvement of distribution in a part of the inferior wall at the delayed image.

回バイパス吻合部より末梢では動脈硬化性変化は弱く、バイパス可能と判断した。左内胸動脈を採取し、同部に吻合した。左回旋枝領域は冠動脈径が細くバイパス不可能と判断した。心筋虚血が残存する左回旋枝領域の左室側壁および下壁にbFGF 500 $\mu$ gを15カ所に分けて心筋内投与を行った。

術後経過：術後特に問題なく経過し、術後1カ月に退院となった。

術後心臓カテーテル検査：内胸動脈グラフトの血流は良好であった。

術後薬剤負荷心筋シンチ：stress imageでは術前の所見と変化がないが、delayed imageにて下壁領域の一部で再分布の改善が認められた( Fig. 2B )。

### 考 察

虚血性心疾患に対する細胞増殖因子を用いた冠血管新生療法は、これまで世界の数施設から報告されている<sup>1-4)</sup>。bFGF蛋白はヒト由来のbFGFゲノム遺伝子の発

現により組み換え体で産生される154個あるいは153個のアミノ酸残基からなり、強い血管新生作用があり、本邦では皮膚潰瘍に保険適用されている。bFGF蛋白の組織内での生物学的半減期は2.5日とされる。動物実験では虚血心筋内に投与したbFGFは7日まで組織に残存する<sup>5)</sup>。

当院では、先進医療倫理委員会の承認を得て、2002年1月よりbFGFを用いた冠血管新生療法の臨床試験を開始した。適応はCABG予定の冠動脈病変患者で、少なくとも1本のバイパスグラフト吻合が可能であるが、びまん性狭窄病変のためにバイパスできない冠動脈枝がありその領域に心筋虚血が残存する場合とした。糖尿病性網膜症、悪性腫瘍の既往、腎機能障害を有する患者を適応除外とした。これまで17症例に冠血管新生療法を施行した。症例の年齢は55～80歳、全例男性であり、平均2.1本の冠動脈バイパス術を併施した。5例はon-pump CABG、12例はoff-pump CABGを行った。再CABG症例を5例含んだ。bFGFの投与領域

は、下壁 7 例、後壁 4 例、前側壁 5 例、側壁 2 例であった。全例、狭心症は改善し、bFGFに関連する有害事象なく経過している。

われわれは、運動負荷心筋シンチおよび冠動脈造影所見により冠血管新生療法の効果を検討している。運動負荷心筋シンチでbFGF投与領域の局所心筋灌流改善を認めたのは全17例のうち14例(82%)であった。CAGではbFGF投与領域の側副血行発達<sup>6,7)</sup>や微細血管陰影(myocardial blush<sup>8)</sup>)を用いて血流評価を行っている。術後CAGを行った15例中8例(53%)で局所心筋血流の改善を認めた。側副血行発達についてはRentrop scoreやcollateral connection(CC)gradeで評価している。Rentrop scoreは狭窄または閉塞のある冠動脈枝が側副血行によって描出される程度で0~3に分類される。CC gradeはRentrop scoreが2以上の側副血行について評価するもので、描出される側副血行の大きさにより0~2に分類される。15症例のRentrop scoreは術前 $1.9 \pm 1.2$ 、術後 $2.2 \pm 1.3$ で増加傾向( $p = 0.05$ )を認めた。CC gradeは術前 $0.9 \pm 0.8$ 、術後 $1.4 \pm 0.5$ と有意に( $p < 0.05$ )増加した。CAG所見で局所心筋血流の改善を認めた8例のうち6例は術前のRentrop scoreが2以上の症例であった。また、術前のRentrop scoreが2以上の11例全例で運動負荷心筋シンチによる局所心筋灌流の改善を認め、術前の側副血行が発達した症例でbFGFがより有効であった。

今回提示した2症例のうち症例1は、対角枝への側副血行がRentrop scoreで術前2から術後3へ、CC gradeで術前0から術後1へと発達を認めた症例である。この症例では、運動負荷心筋シンチにおいてもbFGFを投与した対角枝領域の虚血の改善を認めている。症例2では、左回旋枝への側副血行はRentrop scoreで術前2から術後2、CC gradeで術前1から術後1と変化は認めなかったが、術後に薬剤負荷心筋シンチでbFGF投与領域の虚血改善を認めている。

冠血管新生療法の安全性については、bFGF投与に起因すると思われる不整脈や出血量の増加、肝・腎機能障害などの合併症は認めていない。bFGFによる冠血管新生療法を併用した患者は併用しなかったCABG単独患者と比較して、炎症反応の指標である血中CRPやIL-6、TNF- $\alpha$ の値に差はなかった。心筋障害の指標である血中CK-MBやhFABPの値もCABG単独患者と差はなかった。また、最長5年経過しているが、合併症なく

全例生存している。

動脈硬化性狭窄病変が強く血管径が細いためバイパス不可能となり不完全血行再建となるような症例に対し、bFGFによる冠血管新生療法は側副血行の発達や冠血管床の増加で投与領域の虚血を改善する効果があった。

## 結 語

強力な血管新生因子であるbFGFを用いた冠血管新生療法は、不完全血行再建となる冠動脈病変症例に対し有効であった。今後も症例数を積み重ねて、冠血管新生療法の効果と安全性について評価を行っていく予定である。

## 文 献

- 1) Schumacher B, Pecher P, von Specht BU et al: Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation*, 1998, **97**: 645-650.
- 2) Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER et al: Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Ann Thorac Surg*, 1998, **65**: 1540-1544.
- 3) Reul M, Laham RJ, Parker JA et al: Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, **124**: 28-34.
- 4) Annex BH, Simons M: Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy. *Cardiovasc Res*, 2005, **65**: 649-655.
- 5) Laham RJ, Post M, Rezaee M et al: Transendocardial and transepical intramyocardial fibroblast growth factor-2 administration: myocardial and tissue distribution. *Drug Metab Dispos*, 2005, **33**: 1101-1107.
- 6) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H et al: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5**: 587-592.
- 7) Werner GS, Ferrari M, Heinke S et al: Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation*, 2003, **107**: 1972-1977.
- 8) Yan't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al: Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation*, 1998, **97**: 2302-2306.

## Angiogenic Therapy Using Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) for Coronary Artery Disease

Yukihiro Katayama and Michio Kawasuji

Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

---

**Key words:** bFGF, angiogenic therapy, coronary artery disease

We performed angiogenic therapy using basic fibroblast growth factor (bFGF) combined with coronary artery bypass grafting (CABG) in 17 patients with diffuse coronary artery disease. Of them two patients underwent off-pump CABG and received intramyocardial administration of bFGF (500  $\mu$ g) to ischemic lesions that were not amenable to revascularization. Postoperative myocardial scintigraphy showed improved perfusion at the bFGF-injected lesions in both patients. Postoperative CAG showed collateral development in one patient. They recovered uneventfully and remain well without complications. Angiogenic therapy using bFGF was effective in patients with diffuse coronary artery disease that was not amenable to complete revascularization.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 235–239)