

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月13日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591532

研究課題名（和文） ラパマイシンフィルムの冠動脈バイパス手術への臨床応用に関する研究

研究課題名（英文） The Clinical Trial of Novel Biodegradable External Film Releasing Rapamycin for CABG

研究代表者 小田 克彦

(ODA KATSUHIKO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60323002

研究成果の概要（和文）：新規の冠動脈バイパスグラフト狭窄予防法の開発を目的に、ラパマイシン含有PLA/CLフィルムを合計13例の冠動脈バイパス手術のグラフト近位吻合部に貼付した。対照群（8例）としてはラパマイシン非含有PLA/CLフィルムを用いた。術後経過は全21例で良好であり、吻合部狭窄を認めなかった。フィルム貼付に伴う明らかな有害事象も認めなかった。本研究でフィルム使用の安全性が確立され、新しいDrug delivery systemが構築されたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To develop a novel technology to prevent saphenous vein grafts stenosis in CABG, the clinical trial of external application of rapamycin-eluting film at anastomotic sites was conducted. During the study period, total 21 patients had been enrolled in this study, and no graft occlusion and no adverse effect of this film was observed. With this clinical trial, the safety and feasibility of this new DDS system have been established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：Drug-delivery system / 循環器 / 心臓外科 / 臨床 / 虚血性心疾患

1. 研究開始当初の背景

本邦における虚血性心疾患は、糖尿病などの生活習慣病の増加とともに、重症度が増し、発症頻度も増加している。従って、その治療

成績向上は、国民の健康管理上、重要な意味を持っている。虚血性心疾患の代表的な治療法としては、主としてカテーテル・インターベンションによるステント治療と、外科的に

血行再建を行う冠動脈バイパス術があげられる。冠動脈バイパス術は内胸動脈を代表とする動脈グラフトの使用によりその手術成績は向上し、入院死亡率は 1%以下となっており、今後の課題は、長期遠隔成績の一層の向上と考えられる。その場合に重要とってくるのは、バイパスで用いられる代用血管（バイパスグラフト）の長期開存性である。内胸動脈の良好な長期開存性はすでに確立しているが、疾患背景の多様化などから、動脈グラフトの使用に制限があるような症例も増えており、依然として大伏在静脈をグラフトとして用いる頻度は多い。こうしたことから、内胸動脈に比肩しうるような長期開存性を何らかの方法で他のグラフトに備えさせることができれば、大きな福音となる。

2. 研究の目的

動物実験においてすでに有効性が確認されているラパマイシン徐放フィルムを初めて冠動脈バイパス術中の補助療法として臨床応用するものであり、その有効性、安全性を確認する事を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 対象：成人の初回待機的冠動脈バイパス術の症例で、大伏在静脈グラフト使用症例を対象とする。症例数はラパマイシン徐放フィルム群 20 例、コントロールフィルム群 20 例、計 40 例を予定している。群分けについては、無作為割り付けとする。

ただし、以下の症例は除外することとする。

①緊急手術症例

②急性心筋梗塞を合併している症例

③重篤な感染があると考えられる症例

④悪性疾患を有している症例

⑤Compromised host

⑥副腎皮質ホルモン長期服用者など創傷治癒が著しく障害されていると考えられる症例

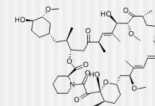
⑦研究の参加に同意が得られない症例

⑧その他医師が不相当と判断して症例

(2) 試験材料：ラパマイシン、及び生体吸収性素材：ポリ L 乳酸カプロラクトン共重合体 (PLA-CL, 50:50) (グンゼより人工硬膜として購入)

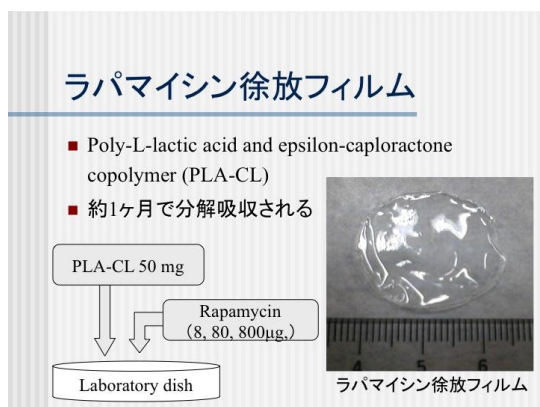
ラパマイシン (Rapamycin)

- Streptomyces hygroscopicusより単離
- Cell CycleのG1→S phaseを阻害
- 免疫抑制作用
- 平滑筋増殖抑制作用
- Drug Eluting Stent (Cypher®)



脂溶性物質であるラパマイシンと PLA-CL とをクロロホルムを共溶媒とし直径 28mm のガラスシャーレ上で溶解し、24 時間、4℃乾燥させる。その後少量の蒸留水を用い、ガラスシャーレより作成したフィルムを剥離する。尚、作成するフィルムには 800 μg のラパマイシンを含有する。作成したフィルムは無色、透明であり、適度な弾力性を有する。今回使用する PLA-CL は、すでに人工硬膜として臨床使用されている製品を用いるため、安全性が高いと考える。また、共溶媒として用いる

クロロホルムは、残留試験で完成したフィルム中には全く存在しない事が確認されている。



(3) 手術：冠動脈バイパス術において、大動脈-大伏在静脈グラフト吻合部（グラフト近位吻合部）、大伏在静脈グラフト-冠動脈吻合部（グラフト遠位吻合部）に作成したラパマイシン徐放フィルムを吻合部全体が覆われるように貼り付ける。冠動脈吻合には通常使用されるモノフィラメント糸を使用する。尚、吻合操作による影響を考慮し、対象症例の手術は同一術者で行う。



(4) 評価：

①有効性の評価：下記の画像診断により吻合部狭窄の程度について観察する。

②安全性の評価：副作用については、観察期間中に発現した随伴症状について発現日、症状、処置、経過、転帰等の観察を行う。

4. 研究成果

研究準備として、ラパマイシン、および生体吸収性素材：PLA-CL、50:50（ゲンゼより人工硬膜として購入）研究計画書に基づいて予め作成し、ロット番号を明記し、担当薬剤師に管理を依頼し、使用時、処方箋にて処方する体制を確立した。

続いて、学内倫理委員会で研究計画が承認されたので、実際の手術時にフィルムの植え込みを開始した。冠動脈バイパス術において、大動脈-大伏在静脈グラフト吻合部（グラフト近位吻合部）に作成したラパマイシン徐放フィルム（もしくはコントロールフィルム）を吻合部全体が覆われるように貼付けた。冠動脈吻合には通常使用されるモノフィラメント糸を使用した。術中のグラフト開存性の評価は、ドップラー血流計を用いた。

研究期間中にラパマイシン徐放フィルム群13例、コントロールフィルム群8例、計21例が研究対象として治療を受けた。

効果評価として、術後に造影心臓CT検査および冠動脈造影検査を施行した。可能な症例では、冠動脈造影時に血管内エコー検査（IVUS）、もしくは近赤外線を用いて冠動脈を観察するOCT(optical coherence tomography)にて吻合部内膜の状態を評価した。これまでのところ、両群でグラフト閉塞は認めていない。現在、対象となった症例に対して施行された心電図同期CT検査、心臓

カテーテル検査を評価し吻合部形態の変化、



狭窄の程度、また IVUS、OCT での内膜肥厚について検討し統計学的解析を行っている。

研究開始から現在まで、フィルム使用に伴う有害事象を認めていない。フィルム使用の安全性が確立されていると考えられるが、引き続き臨床検査成績の推移を追跡し、副作用の出現について検討を行う。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

川本俊輔、齋木佳克 「ラパマイシン徐放フィルムを用いた冠動脈吻合部狭窄予防の臨床応用」第 16 回日本冠動脈外科学会学術大会 (平成 23 年 7 月 14-15 日、松本市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小田 克彦 (ODA KATSUHIKO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60323002

(2) 研究分担者

川本 俊輔 (KAWAMOTO SHUNSUKE)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20400244

本吉 直孝 (MOTOYOSHI NAOTAKA)

東北大学・病院・講師

研究者番号：40375093

齋木 佳克 (SAIKI YOSHIKATSU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50372298

田林 暁一 (TABAYASHI KOICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90142942

赤坂 純逸 (AKASAKA JUNETSU)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80343044

(3) 連携研究者