

《特別講演Ⅰ》

先端医療と診断学の融合

森 下 竜 一

大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝子治療学

遺伝子治療は、10年前より始まり、単一性遺伝子疾患やガンの治療から循環器疾患を含む生活習慣病にまで適応されるに至った。1990年代後半になり、著しいQOL悪化をもたらす下肢切断に至るような閉塞性動脈硬化症に対して、VEGFやFGF遺伝子を用いた治療的血管再生による遺伝子治療の開発が進められてきた。

国内でも、われわれは2001年6月よりHGF遺伝子を用いた日本で初めての末梢性血管疾患の遺伝子治療を開始した。22人(第一ステージ6人、第二ステージ16人)の閉塞性動脈硬化症およびピュルガー病患者にヒトHGF遺伝子を投与した。遺伝子の投与方法として、ヒトHGFプラスミドDNAを超音波下で直接筋肉内投与(4週および8週)を行った。投与量は、ステージ1では2mg(一回量)のみで、ステージ2では低容量(2mg)および高容量(4mg)の設定で実施した。第一ステージと第二ステージでの成績を合わせると、0.1以上のABI改善は71%(12/17)、25%以上の潰瘍サイズ縮小は72%(18/25)、VASで1cm以上の改善は95%(12/13)、2cm以上の改善は62%(8/13)で認められた。また、Fontaine IIIbを対象にした試験では、25%以上のトレッドミル運動負荷試験の延長を86%(6/7)で認めた。一方で、HGF遺伝子投与に関する重篤な有害事象は現在まで認めておらず、異常な血管増勢も確認されなかった。また、VEGF遺伝子治療で見られた投与部位の浮腫は認められなかった。血清および血漿HGF濃度は、遺伝子治療の前後で増加しておらず、局所でのHGF産生の増加が症状改善をもたらしたものと考えられた。以上の結果より、ヒトHGF遺伝子を用いた血管再生の遺伝子治療は、安全に行うことができ、潰瘍の改善やABIの増加など臨床症状の改善も期待される。現在、ブタ心筋梗塞モデルにおいてNOGAインジェクション・カテーテルを用いてhibernating myocardiumの回復をみるなど良好な成績を上げており、近く米国において狭心症に対するフェーズ1を開始する予定である。今後、虚血性心疾患への応用が期待される。さらに、パーキンソン病の治療への応用も進んでいる。また、新しい遺伝子導入法として超音波と造影剤の利用による方法も考案され、低リスクでの高効率な遺伝子導入が可能になっている。

このような遺伝子治療・再生医療の実用化のためには、診断技術の発展も不可欠であり、虚血下肢や虚血心筋治療においては血管再生の定量や虚血部位の同定方法の開発が必要となってきた。また、パーキンソン病の治療のためにはPETによる診断と責任部位の同定が必須であり、今後先端医療と診断学の融合が期待される。本講演では、先端医療の現状と将来、そして診断技術との融合について述べたい。

《特別講演 II》

Nuclear Cardiology: A Five Year Forecast

H. William Strauss, M.D.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

The clinical value of nuclear cardiology lies primarily in the ability to identify myocardial ischemia with rest and stress perfusion imaging. From a technical perspective, since this procedure was introduced 31 years ago, instrumentation has improved and pharmacologic stress is available as an alternative to exercise. In this period of time the mortality of acute infarction has decreased, but the cost of caring for patients with coronary artery disease continues to rise. This observation suggests that we are identifying coronary disease when it has evolved to an advanced state, usually requiring percutaneous intervention for treatment.

A major goal for the next five years is to detect and characterize disease when it is in an earlier state, when medical therapy can be more effective, and morbidity is reduced. This can be accomplished by adding several parameters to the imaging procedure, including:

- * Quantifying perfusion reserve
- * Expressing perfusion as absolute ml/min/gram of myocardium
- * Relating the distribution of perfusion to the distribution of calcium in the coronary vessels
- * Directly identifying vulnerable atheroma in the coronary and carotid arteries

These parameters can be readily determined with gated PET/CT imaging of the heart. PET provides attenuation corrected data which can be readily quantified. Fusing the attenuation corrected, quantified, rest and pharmacologic stress perfusion images will provide a precise map of global and regional myocardial perfusion reserve. Fusing stress perfusion images with CT will provide a map of the distribution of atheroma, as defined by the distribution of calcium, and the distribution of perfusion. When perfusion is normal in a territory perfused by a calcified vessel, it is likely that the vessel has had eccentric remodeling, and the disease is probably stable. In regions with perfusion abnormalities perfused by vessels with little calcification, either a lipid rich lesion or endothelial dysfunction is present. These territories represent high risk lesions. Performing additional imaging with FDG permits identification of sites of vascular inflammation, a hallmark of atherosclerosis. If the lesions are FDG positive, they should be confirmed with CT angiography or catheterization and intravascular ultrasound.

The evolution of SPECT perfusion imaging to PET/CT perfusion imaging will take nuclear cardiology to a new level of patient care, which will lower morbidity from coronary heart disease.