

自己単核球細胞移植による難治性血管炎に対する血管新生療法

高橋 将文¹ 石ヶ坪良明² 藤本 和輝³ 宮本 正章⁴ 堀江 卓⁵ 相澤 義房⁶
天野 純⁷ 簗田 清次⁸ 室原 豊明⁹ 松原 弘明¹⁰ 池田 宇一¹

要 旨：強皮症などの膠原病患者では、主として小動脈や毛細血管の血管病変を生じ、血流の低下からレイノー症状や指趾の皮膚潰瘍、さらには壊疽を生じることが知られている。膠原病と同様の“自己免疫反応”がその発症に関わっていると考えられているバージャー病において、最近、自己骨髄単核球細胞移植が血流の改善に有効であることが示されている。そこで、本研究では、膠原病に関連した指趾虚血患者に対して自己骨髄・末梢血由来単核球移植療法の有効性と安全性を検証することを目的として、多施設臨床試験を行った。自己骨髄・末梢血由来単核球移植により虚血性疼痛の減少や皮膚潰瘍の改善が認められ、重大な有害事象も認めなかった。これらの結果から、膠原病関連の指趾虚血による皮膚の疼痛や潰瘍に対しても、自己単核球細胞移植が有効であることが示された。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 421–424)

Key words: angiogenesis, Buerger's disease, collagen disease, vasculitis

はじめに

近年、薬物療法や血行再建術といった既存の治療では十分に治療できない重症末梢動脈閉塞性疾患(peripheral arterial disease: PAD)に対する新たな治療方法として、自己骨髄細胞移植による血管新生・再生療法が行われている。この治療法は、国内の多施設共同研究TACT(Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation)により、その有効性と安全性が報告されたことから¹⁾、現在では国内外の数多くの施設において行われており、2003年には閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans:

ASO)およびバージャー病(Buerger病)に対する高度先進医療として保険認可されている。興味深いことに、TACT臨床研究が行われてきた当時から、この治療法がASOと比較してバージャー病に対してより治療効果が高いことが指摘されてきた。バージャー病は、四肢末梢の小型から中型動脈に閉塞性の非動脈硬化性の血管炎を生じてくる難治性疾患である。そこで、われわれは、同様の血管炎を基盤として発症してくる膠原病に関連する血管炎にも有効性ではないかと期待し、平成16年度から厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として難治性血管炎への自己単核球移植による血管新生療法の多施設臨床研究(代表研究者：池田宇一、信州大学大学院医学系研究科)を開始している。

難治性血管炎

難治性血管炎とは、血管を炎症の場として発症する治療抵抗性の血管炎症候群の総称であり、血管炎を主病変とする独立した疾患と、全身性エリテマトーデスや悪性関節リウマチなど他の疾患に二次性に血管炎を伴う病

¹信州大学大学院循環器病態学分野

²横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学

³熊本医療センター心臓血管センター

⁴日本医科大学大学院器官機能病態内科学

⁵札幌北楡病院外科

⁶新潟大学大学院器官制御内科学

⁷信州大学心臓血管外科

⁸自治医科大学内科学アレルギー膠原病学

⁹名古屋大学大学院病態内科学

¹⁰京都府立大学大学院循環病態制御学

2008年6月10日受理

態とに分けられ、その多くは膠原病(collagen disease)に含まれている。これらの疾患は、1993年のChapel Hill会議において罹患血管のサイズによって分類され²⁾、大型血管に病変が生じる高安動脈炎や巨細胞動脈炎、中型血管の結節性多発動脈炎やバージャー病、小型血管や毛細血管の顕微鏡的多発動脈炎やChurg-Strauss症候群などがある。これらのうち、バージャー病は血管炎を主体とする疾患ではあるが、その病因が不明のため膠原病とは別個に扱われている。

バージャー病は、20～40歳代の青壮年期男性(男女比：9.7対1)に好発する非動脈硬化性の血管炎を主体とする疾患であり、本邦では約1万人の患者がいと推計されている。1908年にLeo Buergerが本疾患における11例の切断肢の病理所見を報告したことから、バージャー病(英語読み)あるいはジュールガー病(ドイツ語読み)と名付けられた。また、その病理学的な所見から閉塞性血栓性血管炎(thromboangiitis obliterans: TAO)とも呼ばれている。本疾患は、一般に四肢末梢の中型から小型動脈が全層性の炎症細胞浸潤を伴う炎症所見を示し、進行すると内膜肥厚と内腔の血栓性閉塞が認められ、四肢や指趾の虚血症状を示す。また、静脈もしばしば罹患し、血栓性静脈炎を合併することが知られている。本疾患の原因は不明であるが、膠原病と同様に“自己免疫(autoimmune)”的機序が推測されている。また、ほとんどすべての症例に喫煙(受動喫煙を含む)との関連が認められている。本疾患の診断のためには厚生労働省の診断基準があるが、喫煙歴のある50歳未満の男性に発症した下肢慢性動脈閉塞症では本疾患が疑われる。

膠原病関連血管炎で、バージャー病類似の指趾虚血症状を示してくるのは、中型から小型以下の血管が障害される血管炎疾患と考えられるが、強皮症[進行性全身性硬化症(systemic sclerosis: SSc)]や混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)などでもレイノー現象から指趾末端の疼痛や潰瘍、壊疽などを生じてくることが知られている。これらの血管炎疾患は、その多くが厚生労働省の難病に指定されており、現在においても決定的な治療法がないことから、症例によっては自己骨髄細胞移植療法の適応となると考えられる。

自己骨髄細胞移植療法

平成16年度から全国5施設で本臨床試験を開始したが、平成18年度から4施設を加えて計9施設で行っている。

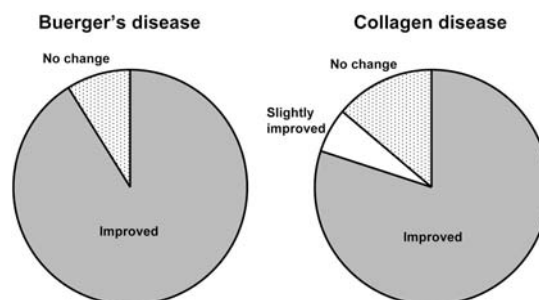


Figure 1 Interim results of autologous mononuclear cell transplantation for Buerger's and collagen diseases.

る。現在、施設による使用細胞の違いから自己骨髄由来あるいは末梢血由来(末梢血単核球・G-CSF誘導末梢血単核球)の単核球を用いた臨床試験となっている。自己骨髄・末梢血単核球移植療法のプロトコールについては、他誌に概説したのでそちらを参照していただきたい³⁾。

班員施設でバージャー病55例、膠原病関連指趾虚血36例[SSc 19例、全身性エリテマトーデス5例、CREST症候群2例、MCTD 2例、結節性多発性動脈炎(polyarteritis nodosa: PN)2例、抗リン脂質症候群(anti-phospholipid antibody syndrome: APS)4例、その他2例]に自己骨髄・末梢血単核移植療法を施行した。評価項目としては、臨床症状[しびれ、冷感、疼痛レベル(VAS)]や潰瘍サイズなどについて検討してその改善度を判定した。

バージャー病での有効率は90.9%(改善50/55、不変5/55)であり、膠原病関連指趾虚血に対する有効率は86.4%(改善29/36、軽度改善2/36、不変5/36)であった(Fig. 1)。膠原病のなかでも、SScでは治療経過の違いはあるが、19例中16例で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の著明な改善を認め、2例で軽度改善、1例が不変であった。他の膠原病関連血管炎症例では症例も少ないことから、今後の症例の積み重ねが重要であると考えられる。また、本治療法による有害事象としては、SScの1例で移植後9カ月まで治療効果が持続したが原疾患の増悪により指趾虚血が再燃した症例と、移植直後にめまいと咽頭痛のあった症例がSScで1例ずつ認められた。

バージャー病における自己骨髄細胞移植の治療効果については、班員らが中心となって行ってきたTACT臨床研究での追跡調査がある。TACT臨床試験における治療4年後までの追跡調査(松原ら、第71回日本循環器学会総会、2007年)では、計115例の重症虚血指趾(ASO 74

例, バージャー病41例)が解析され, その3年目の生存率は, ASOで80%, バージャー病で100%であり指趾の非切断率はASOで53%, バージャー病で94%であった。また, ASOでの死亡は敗血症3例, 心不全2例を含む11例であり, 有害事象については, バージャー病で1例(動脈血栓), ASOで15例(急性冠症候群1例, 心不全1例, 狭心症1例, 脳卒中3例, 重症感染症4例など)を認めている。これらのことから, バージャー病ではASOに比較して有効性が高く, 治療効果も持続することが示された。さらに, 本臨床研究においてもバージャー病に対する自己骨髄・末梢血単核球移植が非常に有効かつ安全であることが確認された。しかし, 2006年に国立循環器病センターからバージャー病に対する本治療法の有害事象の報告がなされており⁴⁾, 自己骨髄細胞移植治療を行ったバージャー病11肢(8症例)において, 術後4週目で11肢すべてに改善が認められたが(4例で疼痛の完全消失, 皮膚潰瘍も8例すべてにおいて改善), 突然死(20カ月後), 皮膚潰瘍の再燃(4カ月後), 安静時疼痛の増悪(8カ月後), 動静脈シャント(7カ月後, 1年後には自然消失)があったと報告されている。これらの有害事象と本治療法との関連は明らかではないが, 今後, この治療法を継続していくうえで十分な注意が必要であることを示唆している。

膠原病関連血管炎については, 症例数が徐々に増加してきてはいるが, 疾患そのものが比較的稀であることや, 膠原病の原疾患そのものも違いがあることから, その比較は困難である。もっとも多く自己骨髄・末梢血単核球移植施行されたSScに限ってみれば, 94.7%(18/19例)で改善が認められたことから, 本治療法がSScによる難治性皮膚潰瘍に対する有効な治療法となり得る可能性が示された。今後の検討すべき課題としては, 症例数の増加と共に膠原病の原疾患そのものによる違いやステロイド服用下での有効性, 長期的な有効性と有害事象の解析などがある。特に, 血管炎が活動期にある場合には細胞移植によりさらに炎症を増悪させる可能性があることから, どのような血管炎に, あるいはどのような炎症の状態の場合に本治療法を施行してよいのか, ステロイド

はどこまで減量してから本治療法を行った方がよいのかといった問題は早急に解明する必要がある。特にステロイドの問題に関しては, 現在, マウス下肢虚血モデルを用いて研究が進行中である。

おわりに

バージャー病については, TACT臨床研究の結果からも, すでに自己単核球移植療法による有効性と安全性がある程度は確立されてきている。一方, 膠原病関連の血管炎に対する治療効果については, 治療対象となる指趾潰瘍が比較的稀であることやこの治療法の適応となる症例が少ないことから, 現時点でその有効性や安全性を判断するには時期尚早であるが, これまでの臨床症例での結果から膠原病, 特にSScの皮膚潰瘍に対して本治療法が有効であるとの印象を得ている。今後, さらに症例を蓄積して本治療法の有効性と安全性を検証していくことで, 日本発の新たな治療法が確立されることが期待される。

謝 辞

本研究は, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業により行われており, ここに深謝いたします。

文 献

- 1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**: 427-435.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 187-192.
- 3) 高橋将文: 骨髄細胞による血管新生・血管再生. *日本血栓止血学会誌*, 2006, **17**: 715-718.
- 4) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N et al: Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation*, 2006, **114**: 2679-2684.

Therapeutic Angiogenesis by Autologous Mononuclear Cell Implantation in Patients with Intractable Vasculitis

Masafumi Takahashi,¹ Yoshiaki Ishigatsubo,² Kazuteru Fujimoto,³ Masaaki Miyamoto,⁴ Takashi Horie,⁵
Yoshifusa Aizawa,⁶ Jun Amano,⁷ Seiji Minota,⁸ Toyooki Murohara,⁹ Hiroaki Matsubara,¹⁰ and Uichi Ikeda¹

¹Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University Graduate School of Medicine, Nagano, Japan

²Department of Internal Medicine and Clinical Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan

³Cardiovascular Center, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, Kumamoto, Japan

⁴Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

⁵Department of Surgery, Sapporo Hokuyu Hospital, Hokkaido, Japan

⁶Divisions of Cardiology, Hematology and Endocrinology / Metabolism, Niigata University Graduate School of Medicine,
Niigata, Japan

⁷Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan

⁸Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

⁹The First Department of Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

¹⁰Department of Cardiovascular, Kyoto Prefectural University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Key words: angiogenesis, Buerger's disease, collagen disease, vasculitis

The vasculopathy in patients with collagen diseases including systemic sclerosis (SSc) mainly affects small arteries and capillaries and causes insufficient blood flow, which leads to clinical manifestations such as Raynaud's syndrome, fingertip ulcers, and gangrene. Recently, implantation of bone marrow-derived mononuclear cells (MNCs) has been successfully used for therapeutic neovascularization in Buerger's disease that is thought to be an "autoimmune" vasculitis. The purpose of this study was to determine the efficacy of autologous MNC implantation into the ischemic digits of patients with collagen diseases. This study was performed as a prospective, non-randomized, and multicenter clinical trial. Thirty-six patients who had painful ischemic digits with skin ulcers were enrolled in this study. Autologous MNCs obtained from bone marrow or peripheral blood were implanted into the ischemic digits. Ischemic pain and ulcers improved after MNC implantation. In particular, SSc patients showed dramatic improvement of these parameters. No serious adverse event was observed. These results demonstrate that implantation of autologous MNCs from bone marrow or peripheral blood into ischemic digits is feasible, safe, and effective for improvement of pain and skin ulcers in patients with collagen diseases.

(J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 421–424)