

$\beta$ -D glucan 7.7pg/ml と両者ともに改善し、ステロイドや免疫抑制剤などを投与することなく透析を一時離脱しえた。呼吸障害や意識障害を認め脳血管炎の進行と考え、メチルプレドニゾロン 1g のパルス療法を施行したが、肺うっ血、急性呼吸不全、急性循環不全となり、頭部 CT にて広範囲な脳梗塞像を認め、多量の肺泡出血を認め肺血管炎による出血と考え、血漿交換療法を施行したが呼吸不全の進行が著しく死亡された。【剖検所見】脳の一部に血管炎を疑わせる細胞浸潤、皮質下壊死像を認め、ほぼすべての肺組織に ASP 肺炎像を認め、一部には血管壁への浸潤像を認めた。腎ではほぼ diffuse に繊維性半月体を有する糸球体と硬化糸球体を認め、胆嚢に血管炎所見を認めた。

#### D. 考察

最近、植物、食物、真菌など自然界に広く存在し、特異的免疫応答が注目されている  $\beta$  グルカン<sup>1)</sup> に対する抗体産生に関して検討した。 $\beta$  グルカンは一般に免疫原性が低いと考えられており、細胞壁  $\beta$  グルカンに対する抗体産生についてはこれまで十分に検討されていない。我々はカンジダ細胞壁  $\beta$  グルカン(CSBG)の可溶化方法を開発し、種々の活性を見出し報告した。また、カンジダをマウスに免疫すると抗 CSBG 抗体価が上昇することも見出した<sup>2)</sup>。そこで、可溶化したカンジダ細胞壁  $\beta$  グルカンを抗原とした抗体(抗 CSBG)抗体の測定系を ELISA により樹立し、AAV の真菌感染症およびカリニ肺炎の予知および宿主の免疫能の指標として

の臨床的意義について検討した。抗 CSBG 抗体力価は、生体内の自然免疫および獲得免疫として機能していると考えられ、健常人では平均 2677U と高かった。一方、AAV の抗 CSBG 抗体は健常人に比較して発症未治療活動期に平均 691U と低く、さらに免疫抑制療法後は平均 547U とさらに有意に低下した( $P < 0.01$ )。抗 CSBG 抗体を AAV において経時的に測定すると、免疫抑制療法により血管炎の寛解例は抗 CSBG 抗体価は徐々に上昇する傾向を示した。一方、AAV で免疫抑制療法中に、カリニ肺炎を併発した例は抗 CSBG 抗体が急激に低下する傾向を示した。恐らく、 $\beta$  グルカンとの抗原、抗体反応に伴う抗 CSBG 抗体の低下が考えられた。ST 合剤の治療によりカリニ肺炎が軽快治癒すると、抗 CSBG 力価は上昇した。AAV の抗 CSBG 抗体測定は、非特異的免疫抑制療法時の免疫能およびカリニ肺炎の予知および予後予測に有用と考えられた。アスペルギルスの細胞壁に存在する  $\beta$  グルカン (BG) を抗原とした特異的抗体 (抗 ASBG 抗体) を、ELISA により樹立し、<sup>3)</sup>。健常人、AAV (ASP を含む) を測定した。ST 合剤の抗 *Aspergillus* (A) 活性を測定するために、天然培地に SMX-TMP 5:1 混和物を添加し、*A.fumigatus*, を植菌し、コロニーサイズを測定し、ST 合剤の作用を観察した。剖検にて肺、脳の深在性アスペルギルス (*Asp*)感染症を認めた MPO-ANCA 関連血管炎症例に標的治療として ST 合剤を投与した臨床経過について解析した。抗 AS

BG抗体は健常人に比較し、未治療期AAVは有意に低値を示し( $P < 0.01$ )、ASP併発時にはBGの上昇に加え抗ASBG抗体はさらに有意に低下したが( $P < 0.01$ )、ST合剤を含めた抗真菌療法によりASP感染が回復すると抗ASBG抗体は速やかに上昇した。*A.fumigatus* はST合剤の濃度依存的にコロニーサイズが減少した。MPO-ANCA関連血管炎例の臨床経過の解析より、ST合剤の単独治療のみでMPO-ANCAが低下し、透析離脱を認めた時期があり、投与されていたST合剤が血管炎の活動性及び潜在的なASP感染の活動も抑制していた可能性がある。ST合剤が細菌だけでなく、真菌の予防投与としても利用できる可能性が示唆され、AAVに対するST合剤は血管炎に対する免疫抑制療法及びASPの標的治療の一つとして有効と考えられた。

#### E. 結論

AAVの抗 $\beta$ グルカン抗体(抗CSBG抗体)測定は、自然および獲得免疫による $\beta$ グルカンに対する宿主の免疫能、および深在性真菌症およびカリニ肺炎の併発予知および予後予測に有用で、AAVの至適免疫抑制療法、感染症対策上の臨床的指標として重要と考えられた。ST合剤はグラム陽性、陰性菌など、広い抗菌スペクトルを持つ薬剤であるが、今回の検討から、ST合剤のサルファ剤に抗真菌活性があることが示された。ST合剤が細菌だけでなく、真菌の予防投与としても利用できる可能性が示唆された。ST合剤はMPO-ANCA関

連血管炎に対する免疫抑制療法施行下のアスペルギルス感染症の標的治療の一つとして有効であり、その際、抗ASBG抗体は、AAVのASP感染の予知、予測の指標として臨床上有用と考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ohno N, Uchiyama M, Tsuzuki A et al: Solubilization of yeast cell-wall  $\beta$ -(1-3)-D-glucan by sodium hypochlorite oxidation and dimethyl sulfoxide extraction. *Carbohydrate Research* 316:161-172, 1999.

2) Masuzawa S, Yoshida M, Ishibashi K. et al: Solubilized *Candida* Cell Wall  $\beta$ -Glucan, CSBG, is Epitope of Natural Human Antibody. *Drug Development Research* 58: 1-11, 2003

3) Ken-ichi Ishibashi, Noriko N. Miura, Yoshiyuki Adachi, Hiroshi Tamura, Shigenori Tanaka, Naohito Ohno. The solubilization and biological activities of *Aspergillus*  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan. *FEMS Immunol. Med. Microb.*, 42, 155-166, 2004

4) Ken-ichi Ishibashi, Masaharu Yoshida, Iwao Nakabayashi, Hiroyasu Shinohara, Noriko N Miura, Yoshiyuki Adachi, Naohito Ohno. *FEMS Immunol. Med. Microb.*, in press 2005

##### 2. 学会発表

石橋健一、吉田雅治、大野尚仁 *Candida*、抗*Aspergillus*細胞壁グルカン抗体価の比較

検討。真菌症フォーラム第 4 回学術集会  
2003 年 2 月 22 日、

2. 江原美里, 飛田俊介, 石橋健一, 三  
浦典子, 安達禎之, 中林巖、吉田雅治,  
大野尚仁: *Aspergillus* 菌体の糖ならびにタ  
ンパク成分に対する抗体の検討。真菌症  
フォーラム第 6 回学術大会 2005 年 1 月 29  
日

3. 中林巖、吉田雅治, 江原美里, 飛田

俊介, 石橋健一, 大野尚仁: 剖検にて肺、  
脳の深在性 *Aspergillus* 感染症を認めた  
MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例。真菌症フ  
ォーラム第 6 回学術大会 2005 年 1 月 29 日

H、知的財産権の出願、登録状況

- 1、特許取得:申請中
- 2、実用新案登録:なし

Fig.1

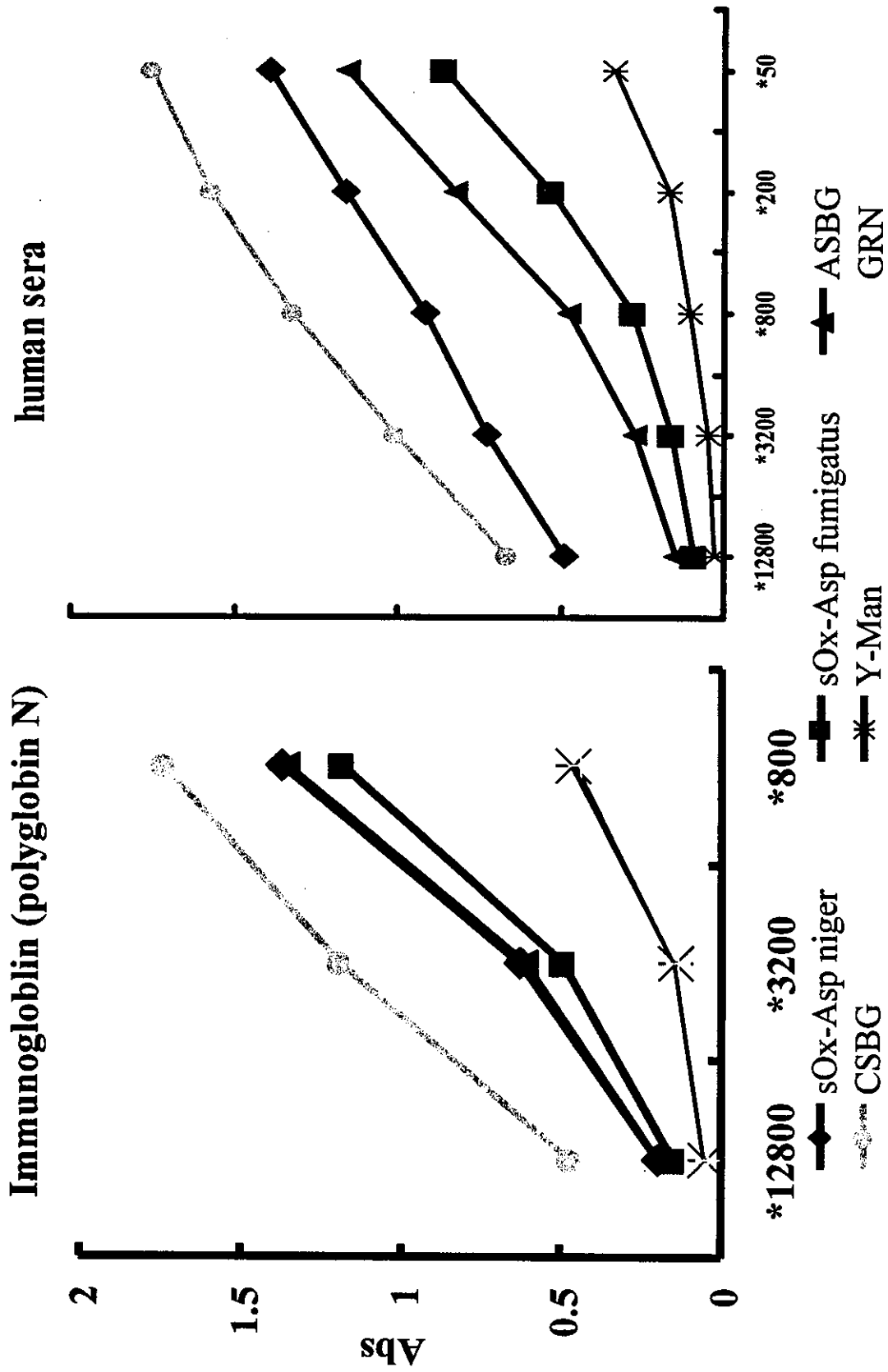
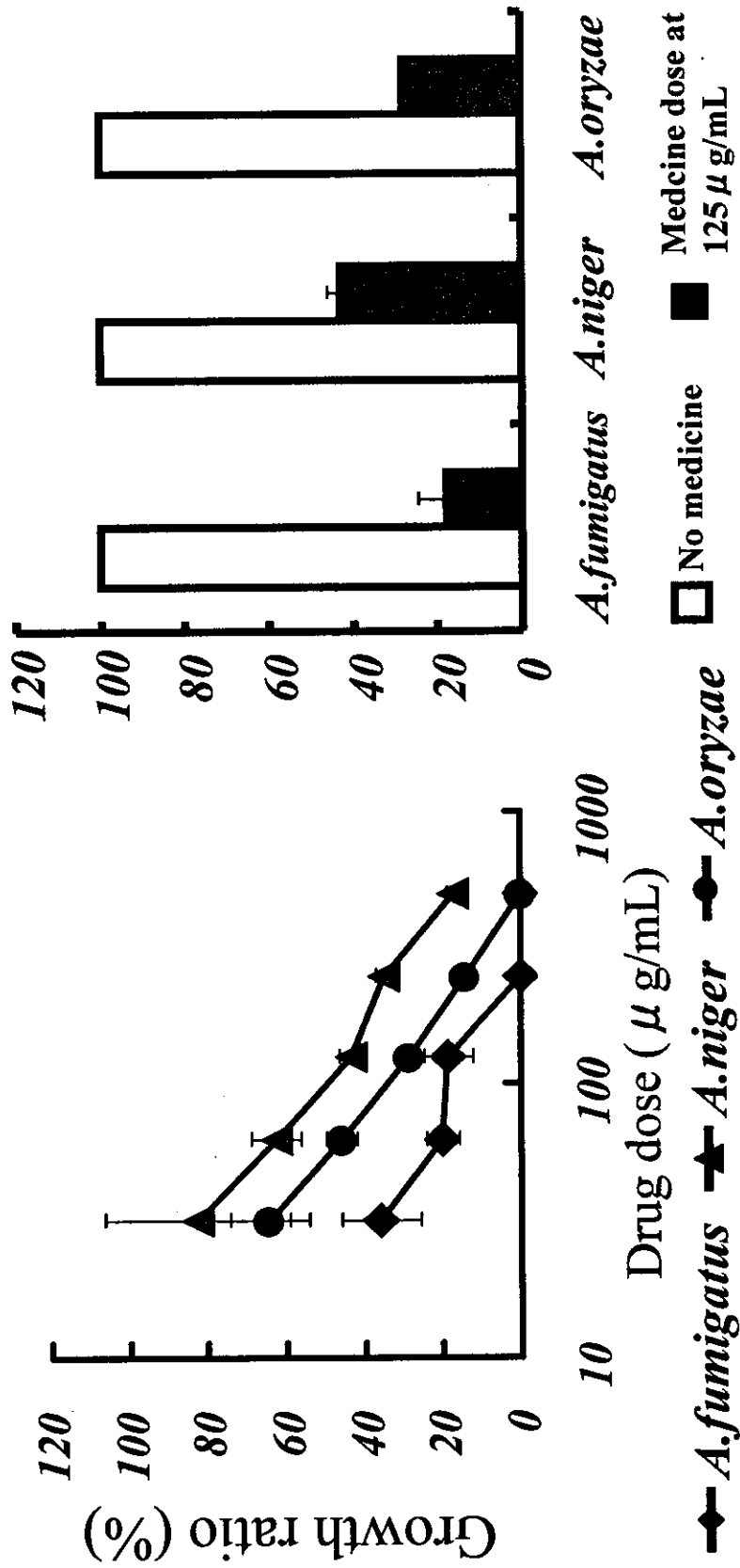


Fig. 1. Reactivity of human sera or immunogloblin (polyglobin N) to *Aspergillus* cell wall glucans on ELISA plate

Fig.2

**Anti-Aspergillus activity of SMX-TMP in C-limiting medium agar, a synthetic medium**



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療法の確立と前向き臨床試験による EBM の確立に関する研究

分担研究者 山田 秀裕 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科（助教授）

**研究要旨**

MPO-ANCA 関連血管炎の治療に関するエビデンスは世界的にも確立されていない。この3年間の研究では、1) 我が国におけるエビデンス確立のための前向き臨床試験に対する専門医間のコンセンサス作り、2) 難治性血管炎治療における日和見感染症対策とその予後に与える影響、ならびに3) MPO-ANCA 関連血管炎におけるびまん性肺疾患の臨床的意義について明らかにした。

**A. 研究目的**

難治性 ANCA 関連血管炎に対する治療法とその予後に関する EBM を確立するためには、多施設共同で前向きに比較対照試験を行うことが必要である。そのためには、現時点で最良と考えられる標準的治療法を対照としたプロトコールを作成することが先決である。そこで、これまでの研究成果をもとに標準的治療法試案を作成し、多くの専門医間のコンセンサス作りのためのたたき台とすることを第1の目的とした。

第2に、重症血管炎患者にシクロホスファミドを併用投与する際の日和見感染症対策の重要性和生命予後に与える影響を明らかにし、前向き臨床試験プロトコールを補佐することを目的とした。第3には、MPO-ANCA 関連血管炎患者には、高率にびまん性肺疾患が合併することが知られ、特に肺胞出血は重篤な合併症である。一方、特発性肺線維症として経過観察中に、壊死性腎炎その他の血管炎症状が発現し、MPO-ANCA が陽性であることが判明する症例が増加している。このような慢性型間質性肺炎の臨床経過や予後は不明であり、治療も確立されていない。そこで MPO-ANCA 関連血管炎症候群患者に合併するびまん性肺疾患の臨床像、経過、予後を明らかにし、肺病変に対する早期診断法の開発と治療法に向けた基礎資料を得ることを目的とした。

**B. 研究方法**

前向き臨床試験をデザインする上で必要な臨床的根拠を、我が国および欧米で行われた臨床研

究の解析結果を利用した。この際に、科学的根拠に乏しいアンケート調査や後ろ向き調査報告は参考程度にとどめ、前向き臨床試験、ランダム化対照試験(RCT)またはそれらを集積したメタ分析の結果を根拠のある研究成果として採用した。

過去15年間に教室で経験した MPO-ANCA 関連血管炎患者の病歴を追跡調査した。症例の選択基準は、MPO-ANCA または p-ANCA 陽性で、厚労省の顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎の診断基準に準じた。治療開始時の活動性の指標は BVAS-new、臓器障害は FFS を用いた。シクロホスファミドの投与量は体重換算し、年齢と腎機能とで補正する欧米の基準より多く投与された症例をシクロホスファミド高用量群とした。間質性肺炎の診断は、厚労省特発性間質性肺炎の診断基準に準じた。間質性肺炎の臨床病型分類は、呼吸器症状発症から診断までの期間が6ヶ月以上の場合を慢性型、3ヶ月以内の場合を亜急性型、1ヶ月以内の場合を急性型とした。肺胞出血の診断は、気管支肺胞洗浄液が血性または多数のヘモジデリン貪食マクロファージを認めた場合とした。

**C. 研究結果**

文献的根拠をもとにして、難治性血管炎に対する標準的治療法の有用性を検討する前向き臨床試験を以下のようにデザインした。対象患者は、ANCA 関連血管炎患者で重要臓器（中枢神経、心筋、肺、腸管、腎）のうち1つ以上の障害を有する患者とする。悪性腫瘍、感染症合併例は除外

する。標準的治療法は、シクロホスファミド 0.5g/mm<sup>2</sup> の4週ごとの間歇静注とプレドニゾン 1mg/kg の連日投与の併用療法とした。シクロホスファミドの投与量は70歳以上で半減し、腎機能に応じて減量する。4週毎に6ヶ月間投与し、以後3ヶ月毎に計2年間継続投与する。プレドニゾンは2ヶ月以内に20mg/日以下まで漸減する。日和見感染症対策として一定のプロトコールを定める。1ヶ月ごとにBVAS、3ヶ月ごとにVDIおよびSF36の評価を行い、BVAS=0となった時点を見解導入時点とし、その後BVAS=2以上となった時点を見解再燃とする。評価項目は、死亡、見解導入、再燃、見解維持期間、臓器障害(VDI)、QOL(SF-36)とする。目標症例は20症例とする。臨床試験は参加各施設の倫理委員会の承認のもと、患者から文書同意を得て行う。このプロトコールをたたき台として、専門医間の討論のたたき台とし、コンセンサス作りを目指した。平成16年春には改訂された標準的治療プロトコールが完成し、多施設共同の前向き臨床試験が開始された。

一方、顕微鏡的多発血管炎12例、アレルギー性肉芽腫性血管炎8例、古典的多発動脈炎とWegener肉芽腫症が2例ずつを対象とした病歴調査では、ステロイド単独群に比較し、IVCY群は有意に年齢が高く(68 vs 52)、血清Crが上昇し(1.9 vs 0.7)、FFSでみた臓器障害数が多く(2.5 vs 1.2)、BVASスコアが高かった(20 vs 14)。シクロホスファミド併用例21例の追跡調査の結果11例が死亡していた。見解例に比較して死亡例は、治療開始時において高齢(67 vs 55)、FFS高値(2.6 vs 1.5)の傾向があり、有意にBVASスコアが高く(24 vs 15,  $p < 0.05$ )、シクロホスファミド高用量群が多かった(64% vs 10%,  $p < 0.05$ )。死因は血管炎によるもの3例(肺胞出血2例、心不全1例)に対して感染症によるものが8例(PCP 3, CMV 5, MRSA 2, TB 1, 重複あり)であった。感染症8例中バクタの予防投与が行われた例はなく、INHの予防投与1例であった。見解例にはバクタやINHの予防投与例が多い傾向であった。

男性12例、女性11例の計23例について解析した。間質性肺炎は、慢性型4例、亜急性型3例、急性5例、計12例(52%)に合併した。かかる間質性肺炎の経過中に肺胞出血を併発した例が4例、血管炎の治療後日和見感染症と共に肺胞出血を併発した例が2例あった。その他は、2

例に肺内の結節性病変、7例には肺病変が見られなかった。間質性肺炎・肺胞出血を来した14例とびまん性肺病変の合併していない9例とを比較した。両群間に年齢、性差、発症から治療までの期間、重要臓器病変の有無、BVASスコア、MPO-ANCA値、治療法に有意差は見られなかった。ところが、Kaplan-Mayerの生命表分析では、びまん性肺病変を有する患者の治療開始後の生命予後は有意に不良であった( $p < 0.05$ , Log-rank test)。また、急性型間質性肺炎のうち1例に肺胞出血が併発した。亜急性型は急性増悪例と肺胞出血併発例を1例ずつみとめた。慢性型間質性肺炎は4例とも経過中に急性増悪し、2例は肺胞出血を併発した。血管炎の治療後に肺感染症を併発し肺胞出血をも併発した2例を含め、急性型と亜急性型の予後は不良であった。潜在性の肺胞出血の検出に非侵襲的なMRIが有用であった1例を経験した。慢性型の急性増悪には、シクロホスファミド間歇静注療法が有用であった。

#### D. 考察

血管炎のような稀少疾患を対象とする前向き臨床試験を我が国で遂行し、質の高いエビデンスを確立するためには、以下の作業が必要と考えられる。1) 現時点で多くの専門医が合意できる標準的治療法と診療プロトコールの作成、2) 標準的治療法を対照として試験的治療法のデザイン、3) 患者 outcome を中心とした評価方法とエンドポイントの設定、4) 全国的な診療ネットワークの形成と全患者の登録システムの確立。5) 予算の確保。

かかる前向き臨床試験のもう一つの意義は、治療開始前に保存された血清などの患者試料を用いて、治療反応性や予後などを規定する因子の解析を可能にする。

一方、過去に教室で経験した症例のみならず、我が国における全身性血管炎の治療方針は、まずステロイド大量療法を行い、重症例やステロイド無効例・効果不十分な症例に対してシクロホスファミドなどの免疫抑制薬が後から追加併用されてきた。このようなアプローチは、治療を受ける患者に長期間の免疫抑制状態を強いることになり、日和見感染症併発の危険性が増大する。本研究においても日和見感染症は免疫抑制薬を併用する血管炎患者の生命予後を大きく

規定することが再確認された。かかる問題を改善する手段として三つのことが重要であると考えられる。第1には、シクロホスファミドの投与量を、年齢、体重、腎機能によって調節し、過度の免疫抑制を回避することである。実際、欧米においてはこの点が設定され前向き臨床試験などに用いられている。今回の検討においても、高用量投与群に日和見感染症の併発が多かったことから、投与量の調整の重要性が確認された。第2に、日和見感染症に対する予防投与の重要性が確認された。特に、カリニ肺炎やサイトメガロウイルス感染症の予防対策は厳重に行うことが重要と考えられた。第3に、一定の重症度のある例にはステロイドと同時にシクロホスファミドを投与し、可及的速やかに血管炎の進展を阻止することが重要と考えられる。何故なら、非可逆的な梗塞壊死病変が進行性に進展する血管炎の性質を考えると、治療開始時期が遅れるほど臓器障害は進行し、ステロイド投与量も増加することになり、その結果日和見感染症のリスクも増大するからである。欧米では10年前からシクロホスファミドとステロイド大量投与が同時に開始されており、その結果、累積ステロイド投与量が我が国の標準的ステロイド投与量の約半分量で寛解導入されていることが、欧米で行われている前向き臨床試験のプロトコールから明らかとなった。結論として、年齢、体重、および腎機能に応じたシクロホスファミド投与量の補正、および日和見感染症対策、特に PCP, CMV 感染症に対するスクリーニングと厳格な予防対策が、重症血管炎患者の生命予後を改善するものと考えられた。

一方、MPO-ANCA 関連血管炎の間質性肺炎と肺胞出血は共通の病因、すなわち肺胞毛細管炎によるものであると推察され、慢性型では、臨床症状の発現なしにミクロのレベルで肺胞出血が繰り返されて、徐々に肺機能障害を来すものと推定される。また、MRI を用いることにより、血痰のない肺胞出血を同定できた症例を経験した。肺胞出血の早期診断法として有用と考えられた。さらに、慢性型間質性肺炎に対してもシクロホスファミド間歇静注療法が有用であることが示唆された。

## G. 研究発表

- 1) 山田秀裕: 免疫抑制薬の基礎と臨床: シクロホスファミドとアサチオプリン. 最新医学. 第60巻3号, 362-70, 2005
- 2) 山田秀裕, 尾崎承一: 血管炎症候群. GUIDELINE 膠原病・リウマチ. P70-87, 2005
- 3) 山前正臣, 山田秀裕: 間質性肺炎. リウマチ・膠原病診療チェックリスト. P.67-71, 2004

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

大型血管炎に関する研究

臨床分科会長 安田慶秀 北海道大学大学院医学研究科循環器外科 教授

研究要旨：以下の4プロジェクトについての一応の知見が得られた。

1. バージャー病に対する長期予後調査；肢趾保護には禁煙の徹底が重要で、重症例には血行再建手術灯の外科治療が有用である。
2. 高安動脈炎長期予後調査
3. 大動脈炎症候群活動性評価における FDG-PET の有効性に関する研究；早期診断、治療効果判定、再燃例診断に有用である。多数例での検証し研究を進めるためには財政処置が必要である。
4. 「炎症性」腹部大動脈瘤に対する長期予後調査；周術期および晩期合併症の発生頻度が高く、診断、外科治療についての啓発活動は依然として重要である。
5. バージャー病を対象とした HGF 遺伝子プラスミドの一般臨床試験；病態および客観的評価基準を盛り込んだ臨床治験プロトコールに則り治験が進行している。

1. バージャー病に対する長期予後調査

A. 研究目的

バージャー病に対する長期予後調査。

B. 研究方法

日本血管外科学会との協力による全国の血管外科施設へのアンケート調査。

（倫理面への配慮）

調査の趣旨を患者に理解してもらうとともに、情報管理には十分留意した。

C. 研究結果

547名（50施設）のアンケート結果を得た。内訳は男性503名、女性44名であり、発症時年齢42.

6歳、平均観察期間15.7年であった。467例に症状の持続を認め、趾（指）切断112例、肢切断48例を認めた。外科的治療法として交感神経切除267例、血行再建術145例が行われていた。趾（指）切断、肢切断、交感神経切除、血行再建術のいずれも、初診後喫煙継続例に有意に多く施行されていた。外科治療を受けた症例では初診時安静時痛・潰瘍形成症例が70%であったが、アンケート時には26%と多くの症例で症状の改善を見ていた。内科的治療のみが施行された症例は215例あり、初診時安静時痛・潰瘍形成症例が57%であったが、アン

ケート時には25%と症状の改善を見た。

#### D. 考察および結論

禁煙を核とする保存的治療法にて多くの症例では症状の改善を見るが、より重篤な症例に行われたと考えられる外科的治療法は同程度まで症状を改善させていることから、禁煙を徹底し、保存的治療が有効でない症例や高度の虚血肢に対しては外科的治療を考慮することが、肢の保護に有用であると考えられた。

## 2. 高安動脈炎

### A. 研究目的

高安動脈炎患者臨床病態の推移を1) 予後、2) 治療状況、3) 外科手術の動向、4) 重症度について検討する。

(倫理面への配慮)

調査の趣旨を患者に理解してもらうとともに、情報管理には十分留意した。

### B. 研究方法

高安動脈炎の患者主治医あてアンケートによる調査。

### C. 研究結果

今回の調査から、本邦の高安動脈炎は合併症のなかでも特に心臓合併症による死亡が多いことが明らかになった。本症の3分の1に大動脈弁閉鎖不全が合併する心機能低下例に対する嚴重な管理が必要であると考えられる。

### D. 考察

全国調査の結果、高安動脈炎の年間

死亡率はおよそ1%、ステロイドを中心に治療が行われていた。死亡原因として、突然死などの心合併症によるものが多いことがわかった。外科手術は約17%で行われ、頭部上肢乏血症状、大動脈弁閉鎖不全に対する手術が多い。

### E. 結論

邦の高安動脈炎は合併症のなかでも特に心臓合併症による死亡が多いことが明らかになった。本症の3分の1に大動脈弁閉鎖不全が合併する心機能低下例に対する嚴重な管理が必要である。

## 3. FDG-PETを用いた高安動脈炎活動性の評価に関する研究

### A. 研究目的

大動脈における炎症を $^{18}\text{F}$ -FDG-PETを用いて直接評価して、早期診断、治療指標としての可能性を検討した。

### B. 研究方法

高安動脈炎急性期および慢性期患者、再燃例ならびに正常者で、300-360MBqのフッ素( $^{18}\text{F}$ )標識 フロロデオキシグルコース( $^{18}\text{F}$ -FDG)を投与後、PETカメラを用い撮像した。

(倫理面への配慮)

全員より書面での同意を得て、また、倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

急性期患者では60%で大動脈やその分枝血管に集積像を認めた。また、炎症マーカーと大動脈炎の炎症の消

失が一致しないことが明らかになった。

#### D. 考察

FDG-PETは高安動脈炎の早期診断、治療指標、再燃診断に有用である可能性がある。一方、動脈に集積するFDGが本当に局所の炎症を反映したものか今後の検討が必要である。

#### E. 結論

18F-FDGは高安動脈炎炎症血管部位の同定や活動性の検討に有用である可能性がある。また、症例によってはFDG-PETは治療の有力な指標となる可能性がある。FDG-PET法は高安動脈炎の早期診断ならびに治療に有用であると考えられる。

### 4. 「炎症性」腹部大動脈瘤に対する長期予後調査.

#### A. 研究目的

本研究班では1990年に「炎症性」腹部大動脈瘤に対する全国調査を行い治療指針を作成した。それより10年以上経過したため、本疾患の診断、治療の現状、長期予後を把握するためにアンケート調査を行った。

#### B. 研究方法

血管外科学会評議員に対する1985年1月から2002年12月までの「炎症性」腹部大動脈瘤手術症例全国アンケート調査。

(倫理面への配慮)

調査の趣旨を患者に理解してもらうとともに、情報管理には十分留意した。

#### C. 研究結果

1985年1月から2002年12月までに炎症性腹部大動脈瘤(IAAA)と診断された257症例と動脈硬化性大動脈瘤(AAA)11365例で病像、手術合併症、手術死亡に大きな差異があることがわかった。

#### D. 考察

IAAAの病因に関しては不明であり、病理検索でfibrosisとリンパ球浸潤があり特異的な像はない。動脈硬化性の瘤と成因が異なれば、普遍的な予防法もあり得るため今後の研究が待たれる。本症手術は合併症が多く周術期死亡率も高い。診断と治療の特殊性について引き続き本症に対する啓発活動を行うことが本邦における「炎症性」腹部大動脈瘤治療成績向上につながる。

#### E. 結論

IAAA手術症例は腹部大動脈瘤症例全体の2.2%を占めていた。

2)手術前検査でなんらかの炎症所見(WBC, ESR, CRPの上昇)を示したのは約半数に過ぎなかった。

### 5. バージャー病を対象としたHGF遺伝子プラスミドの一般臨床試験

#### A. 研究目的

AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験

#### B. 研究方法

重症虚血肢バージャー病患者に対するopen trial

#### C. 研究結果

厚労省の認可がおり、治験開始した。班員、研究協力者で治験の進め方、治験プロトコール確定し、虚血肢の客観的評価法（従来に虚血肢評価法に加え、RIによる組織血流測定法、TcPO<sub>2</sub>による評価法）を検討した。治験進捗状況はリストアップ19例、治験開始7、脱落4、進行中3である。

#### D. 考察

治験を進める上での問題点として、1) 治験期間中の症状の悪化、改善が認められる（組み入れのタイミングが困難）、2) 一定期間の入院が必要である（観察期：4週間、治療期：12週間）、3) 他施設からの紹介においては通院が不可のため同意取得が得られない、4) 鎮痛薬の変更および増量が必要となる等の問題がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi Y., et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography co-registered with enhanced computed tomography. The Journal of Nuclear Medicine. in press
- 2) Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, Takagi H, Takagi G, Mizuno H, Kumita S, Takano T. : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of

neovascularization by <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy. Cell Transplant. 2004;13(4):429-37

- 3) Kanetaka T, Komiyama T, Onozuka A, Miyata T, Shigematsu H: Laser Doppler skin perfusion pressure in the assessment of Raynaud's phenomenon. Eur J Vasc Endvasc Surg 27:414-416,2004.
- 4) Ishii S, Koyama H, Miyata T, Nishikage S, Hamada H, Miyatake S, Shigematsu H: Appropriate control of ex vivo gene therapy delivering basic fibroblast growth factor promotes successful and safe development of collateral vessels in rabbit model of hind limb ischemia. J Vasc Surg 39:629-638, 2004.
- 5) Hiromi Koike, Ryuichi Morishita, Sohta Iguchi, Motokuni Aoki, Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, Chieko Yokoyama, Tadashi Tanabe, Toshio Ogihara, Yasufumi Kaneda:Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene. The FASEB Journal 2003; 17: 779-781
- 6) Ryuichi Morishita:Cardiovascular Disease and Angiogenesis. Intesnal Medicine 2003; 3: 301-302

7) 森下竜一:末梢性血管障害の遺伝子治療.日本脈管学会 2003;43:75-80.

8) 牧野寛史、森下竜一、荻原俊男:遺伝子を利用した血管再生治療 Geriatric Medicine (老年医学) 12月号 2003;41:1759-1764

9) 学会発表

Kobayashi Y, et al Aortitis inflammation imaged with [Fluorine-18] labeled fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography (18FDG-PET). American Heart Association Scientific Session 2002, Chicago, IL, USA, 2002年11月18日

Kobayashi Y, et al Aortitis inflammation imaged with

[Fluorine-18] labeled fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography (18 FDG-PET). 第67回日本循環器学会学術集会、福岡、2003年3月30日

小林 靖ら FDG-PET を用いた大動脈炎直接評価と臨床応用 第100回日本内科学会、福岡、2003年4月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## Buerger 病の長期予後および虚血肢評価に関する研究

分担研究者	重松宏	東京大学医学部附属病院手術部長
	重松邦広	東京大学医学部血管外科
	兼高武仁	東京大学医学部血管外科
	小野塚温子	東京大学医学部血管外科
	宮田哲郎	東京大学医学部血管外科助教授
	安田慶秀	北海道大学医学部循環器外科教授

### 研究要旨

高齢化しつつある Buerger 病患者の肢の長期予後について、血管外科領域の専門施設における現状を検討し、肢の保護に役立てることを目的に全国アンケート調査を行った。[方法] 日本血管外科学会評議員が所属している施設を受診している Buerger 病症例に発症時症状、喫煙歴、現症、手術歴、治療内容、併存疾患、合併症などにつきアンケート調査を行った。また Buerger 病患者の quality of life は潰瘍、壊死等の皮膚病変に左右されることから、皮膚灌流圧(SPP; skin perfusion pressure)測定に着目し、閉塞性動脈硬化症症例との比較検討を、患肢の第1趾の SPP と足関節部圧(AP)を用いて行った。

[結果] 547 名 (50 施設) のアンケート結果を得た。内訳は男性 503 名、女性 44 名であり、発症時年齢 42.6 歳、平均観察期間 15.7 年であった。このうち発症時に上肢潰瘍を認めた症例は 40 例、下肢に潰瘍を認めた症例は 190 例であった。467 例に症状の持続を認め、趾(指)切断 112 例、肢切断 48 例を認めた。外科的治療法として交感神経切除 267 例、血行再建術 145 例が行われていた。趾(指)切断、肢切断、交感神経切除、血行再建術のいずれも、初診後喫煙継続例に有意に多く施行されていた。外科治療を受けた症例では初診時安静時痛・潰瘍形成症例が 70%であったが、アンケート時には 26%と多くの症例で症状が改善していた。内科的治療のみが施行された症例は 215 例あり、初診時安静時痛・潰瘍形成症例が 57%であったが、アンケート時には 25%と症状の改善をみた。下肢潰瘍症例では発症時 182 例に喫煙歴を認めたが、アンケート調査時には 82 例に初診後喫煙歴を認めた。下肢大切断群では 77%に喫煙持続例が認め

られ、minor amputation 群では 55%が喫煙を継続していた。一方切断を受けなかった症例では 32%のみが喫煙を継続していた。Buerger 病症例 27 例 35 肢、糖尿病を除いた閉塞性動脈硬化症(ASO)症例 20 例 35 肢の検討では、SPP と AP の相関係数は Buerger 病で  $R^2=0.187$ 、ASO で  $R^2=0.78$  で、ASO 症例でより高い相関関係が得られた。Buerger 病では AP が高値であっても SPP が低値を示す症例が ASO よりも多く認められた。Buerger 病症例を足部の潰瘍の有無で 2 群に分けると、AP は 2 群間で差を認めなかったのに対し、SPP は潰瘍のある群で有意に低かった( $P=0.005$ )。これらは Buerger 病の末梢血管病変を反映したものと考えられ、Buerger 病における SPP の有用性を示唆するものと考えられた。

**[まとめ]** Buerger 病は末梢動脈病変を主座としており、SPP を中心とした肢虚血評価が重要で、禁煙を核とする保存的治療法にて多くの症例では症状の改善を見るが、より重篤な症例に行われたと考えられる外科的治療法は同程度まで症状を改善させていることから、禁煙を徹底し、保存的治療が有効でない症例や高度の虚血肢に対しては外科的治療を考慮することが、肢の保護に有用であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

我が国では急速な高齢化社会の出現や生活様式の欧米化により、糖尿病や高脂血症など動脈硬化の危険因子となる、いわゆる生活習慣病が急増し、末梢閉塞性動脈疾患では、閉塞性動脈硬化症症例が大多数を占める様になってきた。しかしながら、Buerger 病 (TAO: Thromboangiitis obliterans) の新規発生患者数は減少しているものの、生命予後が比較的良好な

TAO は若年発症することから、加療を行っている症例は高齢化してきているものの、患者数の減少にはつながっていない。さらに閉塞性動脈硬化症の合併により下肢虚血の重症化症例も報告されており、肢の保護の観点から、長期にわたる血管外科医による follow-up が必要と考えられている。そしてこれらの中で、QOL を大きく損ない治療に難渋する重症虚血肢、

すなわち安静時痛や虚血性潰瘍を有する例では、虚血重症度を客観的に評価し、適切な治療法を選択して大切断を避けることが必要となっている。

そこで Buerger 病患者の肢の長期予後について、全国アンケート調査を行って血管外科領域の専門施設における現状を検討し、肢の保護に役立つ虚血肢の評価法と治療法の選択を明らかにする目的で本研究を行った。

#### 1. アンケート調査

#### B. 研究方法

日本血管外科学会の了解のもと、日本血管外科学会評議員が勤務している血管外科専門施設で加療している Buerger 病症例にアンケート調査を依頼した。アンケート内容は発症時における症状・喫煙歴、初診後の治療内容・喫煙歴、アンケート回答時の症状、併存疾患などであっ

た。研究班から各施設に同アンケート用紙を送付し、各施設の担当医から直接対象患者にアンケート調査をお願いした。アンケート回収は各施設の担当医によって行われ、可及的にアンケートの正確性を期するために、カルテをもとに治療内容などを確認・訂正した上で、返送された。氏名など個人同定可能となる項目を除いて、各項目について解析・検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究のアンケート回答に際し、ご本人に個人の資料としては公になることないことを理解し協力が得られた患者から回答を得た。アンケート調査内容は、個人名が明らかとならない形で集計し、統計処理を行った。またアンケート内容には遺伝子解析に関わる項目は含まれていない。

### C. 研究結果

アンケートは50施設から返送され、547名のアンケート結果を回収した。内訳は男性503例(92.0%)、女性43例(8.0%)であり、外来初診時年齢は18歳から77歳におよび平均は42.6歳であった。初診時からの経過年数は1ヶ月から51年におよび平均15.7年であり、本アンケート回答時年齢は60.3歳であった。また発症時までの喫煙歴は519例(94.9%)に認められたが、25例(4.6%)には喫煙歴がなかった。

上肢における発症時症状は、冷感82例、間歇性跛行5例、安静時痛21例、潰瘍形成40例であり、下肢では冷感26

例、間歇性跛行160例、安静時痛112例、潰瘍形成191例であり、下肢の症状が強い症例が多かった。上肢下肢合わせての症状では、冷感55例、間歇性跛行142例、安静時痛123例、潰瘍形成224例となり、重症虚血肢であるFontaine III・IV度症例が63%に上った。

アンケート回答時の症状をみると、冷感101例、間歇性跛行14例、安静時痛18例、潰瘍形成11例であり、下肢では冷感67例、間歇性跛行217例、安静時痛66例、潰瘍形成54例であった。上肢下肢合わせての症状では、症状なし80例、冷感108例、間歇性跛行212例、安静時痛71例、潰瘍形成76例となり、重症虚血肢例は26%に減少し多くの症例では、緩解状態にあると考えられた。

現在までの切断術歴では、趾(指)切断112例(20.5%)、肢切断48例(8.8%)を認めた。また虚血に対する手術として、交感神経切断術が267例(48.8%)、血行再建術が145(26.5%)に行われていた。初診後の喫煙歴に対する回答では、初診後喫煙者198例(継続70例、途中から禁煙128例)、禁煙継続者303例(60.5%)であった。趾(指)切断112例中初診後喫煙者66例、非喫煙者36例であり、非趾(指)切断431例中初診後喫煙者131例、非喫煙者300例であり、統計学的に初診後喫煙と趾(指)切断との相関を認めた。また肢切断48例中初診後の喫煙に関するアンケート返答があった42例中初診後喫煙者27例、非喫煙者15例で



あり、非趾（指）切断 494 例中初診後喫煙者 170 例、非喫煙者 324 例であり、統計学的に初診後喫煙と肢切断との相関を認めた。交感神経切断術施行症例で初診後喫煙に対して回答のあった 233 例中、初診後喫煙者 112 例、非喫煙者 121 例であり、非施行 257 例中初診後喫煙者 88 例、非喫煙者 169 例であり、統計学的に初診後喫煙と交感神経切断術施行との相関を認めた。さらに血行再建術施行症例で初診後喫煙に対して回答のあった 133 例中、初診後喫煙者 64 例、非喫煙者 69 例であり、非施行 364 例中初診後喫煙者 132 例、非喫煙者 232 例であり、統計学的に初診後喫煙と交感神経切断術施行との相関を認めた。

血行再建術ならびに交感神経切断術が行われた 337 症例において、初診時安静時痛 71 例、潰瘍形成 162 例と FontaineⅢ・Ⅳ度症例が 70%を占めたが、アンケート回答時安静時痛 49 例、潰瘍形成 37 例と FontaineⅢ・Ⅳ度症例は 26%に減少した。

交感神経切断術・血行再建術などの外科的治療法が行われず、薬剤による内科的治療法が行われた 215 症例において、初診時安静時痛 52 例、潰瘍形成 71 例と FontaineⅢ・Ⅳ度症例が 57%を占めたが、アンケート回答時安静時痛 27 例、潰瘍形成 26 例と FontaineⅢ・Ⅳ度症例は 25%に減少した。またこれら、保存的治療が行われた症例において初診後の喫煙歴とアンケート回答時の症状については相関を認めなかった。

これらを、潰瘍を有する例についてみると、上肢潰瘍症例 40 例の内訳は、男性 38 例女性 2 例であり、初診時平均年齢は 42.6 歳、アンケート時までの経過年数は 17.6 年であった。初診時までの喫煙歴を 39 例に認めた。外科的治療は 19 例に対して胸部交感神経節切除が施行されており、血行再建術の施行された症例はみられなかった。外科的治療なされた群において潰瘍の治癒しない症例は 3 例であった。禁煙と抗血小板剤や血管拡張剤投与などによる保存的治療は 21 例に施行された。2 例において潰瘍が治癒していなかった。経過中に大切断に至った症例はなく、指切断である minor amputation が 6 例に施行され、Minor Amputation は保存的治療症例に 2 例（喫煙 1 例）、胸部交感神経節切除群に 4 例（喫煙 2 例）認めた。アンケート時には 28 例において症状は改善し、冷感を認めるのみであった。

一方、下肢潰瘍症例 190 例の内訳は男性 172 例女性 18 例、初診時平均年齢は 42.0 歳、アンケート時までの経過年数は 16.4 年であった。初診時までの喫煙歴を 182 例に認めた。外科的治療は 117 例に対して腰部交感神経節切除が、57 例に対して血行再建術が施行されており、44 例には両者が施行されていた。

アンケート回答時に依然として重症虚血肢であったものは 55 例、29% (FontaineⅣ度 40 例、3 度 15 例) のみで、135 例、71% の症例では跛行または冷感を認めるのみ

(2度 78例、1度以下 57例)に改善していた。経過中に大切断を施行された症例は 22例であり、minor amputation を施行された症例は 62例であった。一方切断を受けていない症例は 121例であった。

腰部交感神経節切除や血行再建術などの外科的治療を施行された症例は 130例であった。このうち切断歴のない症例は 121例中 91例(75%)に外科的治療歴を認めたが、minor amputation された症例の 47例中 34例(72%)、大切断施行の 22例中 18例(82%)にそれぞれ外科的治療歴を認めた。一方保存的治療が選択された症例は 60例であり、経過中に大切断を施行された症例は 4例、minor amputation を施行された症例は 14例であった。(minor amputation 後に大切断に至った症例は大切断症例とした。)

一方初診後の喫煙歴は、大切断を施行された群では 22例中 17例(77%)に喫煙持続例が認められ、minor amputation された群では 47例中 26例(55%)が喫煙を継続していた。一方切断を受けなかった症例では 121例中 39例(32%)が喫煙継続していた。

回答が得られた 547例の現在までの動脈硬化に関わる合併症は、糖尿病を 75例(13.7%)高脂血症を 83例(15.2%)高血圧を 162例(29.6%)に認めた。また脳梗塞 40例、脳出血 5例、虚血性心疾患 35例、閉塞性動脈硬化症 26例、動脈瘤 10例、慢性腎不全 9例を認めた。また高齢化に従って増加する悪性疾患に

ついては、食道癌 3例、胃癌 16例、結腸癌 2例、直腸癌 2例、肺癌 7例、肝臓癌 3例、膵癌 2例、腎癌 4例、膀胱癌 2例、前立腺癌 3例、その他 4例などを認め、全体としては 48例(8.8%)に悪性疾患が認められた。

## 2. 皮膚灌流圧を用いた虚血肢評価

### B. 研究方法

これらの中で 2001年1月から 2002年12月までに当科を受診した Buerger 病症例 27例 35肢(男性 25例、女性 2例、平均年齢 60.7歳)を対象とし、皮膚灌流圧(SPP; skin perfusion pressure)測定を行った。また糖尿病合併例を除く閉塞性動脈硬化症(ASO: arteriosclerosis obliterans)症例 20例 35肢(男性 17例、女性 3例、平均年齢 71.3歳)においても同様の測定を行い、TAO 症例と比較検討した。

SPP の測定には Vasamedics 社製の Laser Dopp PV-2000 を用い、室温 25度の検査室で、被検者を仰臥位で安静臥床とした後に、患肢の第1趾で測定を行った。また、その他の指標として足関節部動脈圧(AP: ankle pressure)を全例で測定し、SPP と AP の相関関係および両指標と臨床症状との関連についても検討した。

### C. 研究結果

SPP と AP の相関係数は TAO で  $R^2=0.187$ 、ASO で  $R^2=0.78$  であり、ASO 症例においてより高い相関関係が得られた。Buerger 病では AP が高値であるにもかかわらず SPP が低値を示す症例が ASO よりも多く認められた(図1)。

また、TAO 症例を足部の潰瘍の有無で 2 群に分けると、AP は 2 群間で有意差を認めなかったのに対し、SPP は潰瘍のある群で有意に低い値を示した ( $P=0.005$ ) (図 2)。

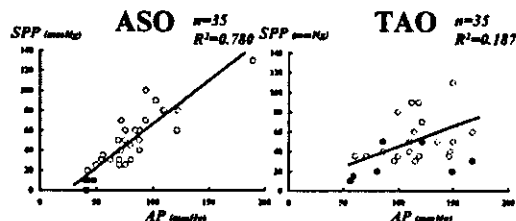


図1) SPPとAPの相関  
(○潰瘍なし、●潰瘍あり)

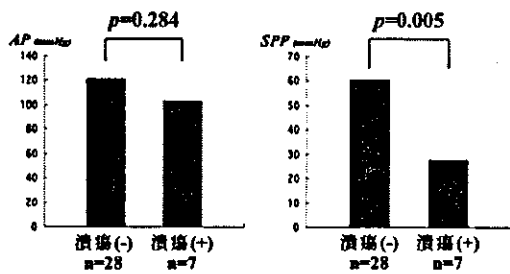


図2) 潰瘍の有無とAP, SPP

#### D. 考察

Buerger 病は、閉塞性動脈硬化症と異なり若年発症で、背景因子として動脈硬化症や加齢という危険因子が少ないことから、生命予後は良好とされてきた。しかしながら、若年発症であることから、現在各医療機関において治療・経過観察されている症例で初診時から同一医療機関を受診している割合は、高くはないと考えられ、肢の予後を長期にわたり追跡することは困難であった。今回、末梢血管疾患治療を専門としている日本血管外科学会評議員の施設の協力を得て、切断部位、時期、血行再建部位、時期などを可

級的に正確に調査することが可能となった。ただ、初診時に通常強く指導されるであろう禁煙に関しては、記載無しが少なからず認められ、患者自身もよくないこととは考えているものの、禁煙できないことをあらわしているものと考えられた。

禁煙を核とする内科的保存治療法によって、初診時 57%に認められたいわゆる Fontaine III・IV度症例が、アンケート時には 25%に減少していた。初診後の喫煙歴に関して症状とは有意な相関が認められなかったが、禁煙者に症状軽快例が多く認められる傾向にあった。Fontaine III・IV度症例が 25%であるが、切断に至らず内科的治療で対応できていると考え、症状としては比較的軽度な状態で寛解状態に至っているものと考えられる。

交感神経切断術もしくは血行再建術の外科的治療が施行された症例は、当然ながら初診時 Fontaine III・IV度症例が 70%を占め、前述の保存的治療群に比して重症患者が多く認められた。しかしアンケート時 Fontaine III・IV度症例は 26%に過ぎず、外科的治療法は有用と考えられた。また趾指切断、肢切断、交感神経切断術、血行再建術のいずれも、初診後喫煙者で優位に多く施行されていた。切断群においては、喫煙を継続したために症状の寛解が得られず、切断に陥った症例や切断後には症状がなくなり喫煙をさらに継続した症例の両者が混在しているものと考えられた。また交感神経切断術や血行再

建術が施行された症例においては、喫煙継続により症状悪化をもたらされたり、寛解が得られなかったりしたものが多いと考えられた。

潰瘍例についてみてみると、上肢は、下肢と比較して主幹動脈の閉塞時にも重症化することが少なく、発症時の症状としての上肢潰瘍症例は 547 例中 40 例 (7.3%) に認められるのみであったが、下肢潰瘍症例は 190 例 (34%) に認められた。同様にアンケート回答時の症状の検討においても、上肢潰瘍症例で発症した 40 例中大切断症例を認めず、5 例 (12.5%) に治癒していない潰瘍を認めるのみであるが、下肢潰瘍症例 190 例においては大切断 22 例 (11%) に加えて、40 例 (20%) が潰瘍例であった。これらの結果から、上肢 Buerger 病よりは下肢 Buerger 病のほうが重症化しやすく、いったん潰瘍形成など重症化すると難治であると考えられた。

上肢潰瘍症例では禁煙と抗血小板投与を核とする保存的治療の行われた 21 例中アンケート回答時に潰瘍が 2 例に認められたが、minor amputation の施行された 2 例も含めてそれ以外の 19 例では潰瘍は治癒していた。また胸部交感神経節切除の施行された 19 例中アンケート回答時に 3 例 Fontaine<sup>4</sup> 度で潰瘍が残っていたが、それ以外の 16 例は (minor amputation された症例も含めて) 潰瘍は認めなかった。胸部交感神経節切除術はより重篤な症例に対して施行されたと考

えられることを考慮すると、保存的治療が有効でなかった症例に対して胸部交感神経節切除を行うことにより、比較的良好な治療成績が得られるものと考えられ、上肢に対する血行再建を必要とする例は少ないと考えられた。

下肢潰瘍例は重症例が多く 190 例 34% の症例が初診時に潰瘍形成を認めていた。難治例が多いため外科的治療の施行されている症例が多く、130 例 (67%) に腰部交感神経節切除もしくは血行再建術が施行された。全体で 47 例に施行された Minor amputation のうち、34 例 (72%) は外科的治療を受けた症例であった。またさらに重症であったと考えられる大切断を施行された症例は全体で 22 例であり、うち 18 例 (82%) が外科的治療を受けた症例であった。切断の施行されなかった症例の 75%にあたる 91 例が外科的治療を施行されていた。

重症虚血肢であっても保存的治療が施行された症例では、6%に大切断に至った症例が認められたが、外科的治療を選択された症例よりは救肢率が有意に高かった。これは外来初診時からしっかりとした評価がなされており、適切な治療法が選択されたことを示していると考えられた。TAO では閉塞性病変が主幹動脈よりも末梢側に及んでおり、足部から足趾にかけての虚血評価が重要となり、足趾動脈圧測定の重要性がこれまでも指摘されてきたが、潰瘍例では測定困難な例のあること、潰瘍治癒には皮膚血流が重要