

⑤ 〈MMSE〉

	質問内容	回答	得点
1 (5点)	今日は何年ですか。 今の季節は何ですか。 今日は何曜日ですか。 今日は何月何日ですか。	年	
		曜日	
		月	
		日	
2 (5点)	ここはなに県ですか。 ここはなに市ですか。 ここはなに病院ですか。 ここは何階ですか。 ここはなに地方ですか。(例：関東地方)		
3 (3点)	物品名 3 個 (例：りんご，電車，着物) 検者は物の名前を 1 秒間に 1 個ずつ言う。その後，被験者に繰り返させる。 正答 1 個につき 1 点を与える。3 個すべて言うまで繰り返す。(6 回まで) 繰り返した回数____回		
4 (5点)	100 から順に 7 を引く (5 回まで)。		
5 (3点)	3 で提示した物品名を再度復唱させる。		
6 (2点)	(時計を見せながら) これは何ですか。		
	(鉛筆を見せながら) これは何ですか。		
7 (1点)	次の文章を繰り返す・		
	「みんなで，力を合わせて綱を引きます」		
8 (3点)	(3段階の命令)		
	「右手にこの紙を持ってください」		
	「それを半分に折りたたんでください」		
	「机の上に置いてください」		
9 (1点)	(次の文章を読んで，その指示に従ってください)		
	「眼を閉じてください」		
10 (1点)	(なにか文章を書いてください)		
11 (1点)	(次の図形を書いてください)		
得点合計			

⑥ 〈Clinical Dementia Rating〉

	健康 (CDR 0)	痴呆の疑い (CDR 0.5)	軽度痴呆 (CDR 1)	中等度痴呆 (CDR 2)	重度痴呆 (CDR 3)
記憶	<input type="checkbox"/> 記憶障害なし。時に若干もの忘れ	<input type="checkbox"/> 一貫した軽いもの忘れ。出来事を部分的に思い出す良性健忘	<input type="checkbox"/> 中等度記憶障害、とくに最近の出来事に関するもの日常活動に支障	<input type="checkbox"/> 重度記憶障害。高度に学習した記憶は保持、新しいものはすぐに忘れる	<input type="checkbox"/> 重度記憶障害。断片的記憶のみ残存
見当識	<input type="checkbox"/> 見当識障害なし	同左	<input type="checkbox"/> 時間に対しての障害あり。検査では場所、人物の失見当なし。しかし時に地理的失見当あり	<input type="checkbox"/> 常時、時間の失見当、時に場所の失見当	<input type="checkbox"/> 人物への失見当識もあり
判断力と問題解決	<input type="checkbox"/> 適切な判断力、問題解決	<input type="checkbox"/> 問題解決の障害が疑われる	<input type="checkbox"/> 複雑な問題解決に関する中程度の障害。社会的判断力は保持	<input type="checkbox"/> 重度の問題解決能力の障害。社会的判断力の障害	<input type="checkbox"/> 判断不能。問題解決不能
社会適応	<input type="checkbox"/> 仕事、買い物、ビジネス、金銭の取り扱い、ボランティアや社会的グループで、普通の自立した機能	<input type="checkbox"/> 左記の活動の軽度の障害もしくはその疑い	<input type="checkbox"/> 左記の活動のいくつかにかかわっていても、自立した機能が果たせない	<input type="checkbox"/> 家庭外(一般社会)では独立した機能は果たせない	同左
家庭状況および趣味、関心	<input type="checkbox"/> 家での生活趣味、知的関心が保持されている	<input type="checkbox"/> 同左、もしくは若干の障害	<input type="checkbox"/> 軽度の家庭生活の障害。複雑な家事は障害。高度の趣味・関心の喪失	<input type="checkbox"/> 単純な家事のみ限定された関心	<input type="checkbox"/> 家庭内不適応
介護状況	<input type="checkbox"/> セルフケア安全	同左	<input type="checkbox"/> とくとき注意が必要	<input type="checkbox"/> 着衣、衛生管理など身の回りのことに介助が必要	<input type="checkbox"/> 日常生活に十分な介護を要する。しばしば失禁

⑦DSM-III R

<input type="checkbox"/>	A. 記憶（短期、長期）の障害
<input type="checkbox"/>	B. 次のうち少なくとも1項目以上
<input type="checkbox"/>	(1) 抽象的思考の障害
<input type="checkbox"/>	(2) 判断の障害
<input type="checkbox"/>	(3) 高次皮質機能の障害（失語、失行、失認、構成障害）
<input type="checkbox"/>	(4) 性格変化
<input type="checkbox"/>	C. A, Bの障害により、仕事、社会活動、人間関係が損なわれる
<input type="checkbox"/>	D. 意識障害のときには判断しない（せん妄の除外）
<input type="checkbox"/>	E. 病歴や検査から脳器質性因子の存在が推測できる

（上記A～E全てを満たしたとき痴呆有りとして診断する）

判定：痴呆症 有、なし

<糖尿病患者におけるサブ解析>

<糖尿病病型分類>

I型糖尿病、II型糖尿病、その他：_____

<眼底所見> 最新の検査結果（CD34陽性細胞測定より1年未満の検査）

福田分類 _____

<腎機能>

血中クレアチニン濃度 : _____ mg/dl

血中BUN濃度 : _____ mg/dl

<介護保険利用患者におけるサブ解析>

記入日 平成 年 月 日 (CD34 陽性細胞測定より 6 ヶ月以内)

診断名 1 : _____ 診断名 2 : _____ 診断名 3 : _____

<日常生活の自立度>

- ・ 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 正常 J1 J2 A1 A2 B1 B2 C1 C2
- ・ 痴呆性老人の日常生活自立度 正常 I IIa IIb IIIa IIIb IV M

<理解及び記憶>

- ・ 短期記憶 問題なし 問題あり
- ・ 日常の意志決定を行うための認知能力 自立 いくらか困難 見守り必要 判断できない
- ・ 自分の意志の伝達能力 伝えられる いくらか困難 具体的要求に限られる 伝えられない
- ・ 食事 自立ないし何とか自分で食べられる 全面介助

<問題行動の有無>

- | | |
|----------------------|--|
| 有 | 無 |
| 有の場合・・・幻想・幻聴
不潔行為 | 妄想 昼夜逆転 暴言 暴行 介護への抵抗 徘徊 火の不始末
異食行動 性的問題行動 その他 () |

<医学的管理の必要性>

- | | | |
|-------------|----------|----------|
| 訪問診療 | 短期入所療養介護 | 訪問栄養食事指導 |
| 訪問看護 | 訪問歯科診療 | その他 () |
| 訪問リハビリテーション | 訪問歯科衛生指導 | |
| 通所リハビリテーション | 訪問薬剤管理指導 | |

過去の記録 (CD34 陽性細胞測定より 7 ヶ月以降 18 ヶ月以内)

記入日 平成 年 月 日 (CD34 陽性細胞測定より 6 ヶ月以内)

診断名 1 : _____ 診断名 2 : _____ 診断名 3 : _____

<日常生活の自立度>

- ・ 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 正常 J1 J2 A1 A2 B1 B2 C1 C2
- ・ 痴呆性老人の日常生活自立度 正常 I IIa IIb IIIa IIIb IV M

<理解及び記憶>

- ・ 短期記憶 問題なし 問題あり
- ・ 日常の意志決定を行うための認知能力 自立 いくらか困難 見守り必要 判断できない
- ・ 自分の意志の伝達能力 伝えられる いくらか困難 具体的要求に限られる 伝えられない
- ・ 食事 自立ないし何とか自分で食べられる 全面介助

<問題行動の有無>

- | | |
|----------------------|--|
| 有 | 無 |
| 有の場合・・・幻想・幻聴
不潔行為 | 妄想 昼夜逆転 暴言 暴行 介護への抵抗 徘徊 火の不始末
異食行動 性的問題行動 その他 () |

<医学的管理の必要性>

- | | | |
|-------------|----------|----------|
| 訪問診療 | 短期入所療養介護 | 訪問栄養食事指導 |
| 訪問看護 | 訪問歯科診療 | その他 () |
| 訪問リハビリテーション | 訪問歯科衛生指導 | |
| 通所リハビリテーション | 訪問薬剤管理指導 | |

過去の記録 (CD34 陽性細胞測定より 19 ヶ月以降 30 ヶ月以内)

記入日 平成 年 月 日 (CD34 陽性細胞測定より 6 ヶ月以内)

診断名 1 : _____ 診断名 2 : _____ 診断名 3 : _____

〈日常生活の自立度〉

- ・ 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 正常 J1 J2 A1 A2 B1 B2 C1 C2
- ・ 痴呆性老人の日常生活自立度 正常 I IIa IIb IIIa IIIb IV M

〈理解及び記憶〉

- ・ 短期記憶 問題なし 問題あり
- ・ 日常の意志決定を行うための認知能力 自立 いくらか困難 見守り必要 判断できない
- ・ 自分の意志の伝達能力 伝えられる いくらか困難 具体的要求に限られる 伝えられない
- ・ 食事 自立ないし何とか自分で食べられる 全面介助

〈問題行動の有無〉

- | | |
|----------------------|---|
| 有 | 無 |
| 有の場合・・・幻想・幻聴
不潔行為 | 妄想 昼夜逆転 暴言 暴行 介護への抵抗 徘徊 火の不始末
異食行動 性的問題行動 その他 () |

〈医学的管理の必要性〉

- | | | |
|-------------|----------|------------------------------|
| 訪問診療 | 短期入所療養介護 | 訪問栄養食事指導 |
| 訪問看護 | 訪問歯科診療 | その他 () |
| 訪問リハビリテーション | 訪問歯科衛生指導 | |
| 通所リハビリテーション | 訪問薬剤管理指導 | |

過去の記録 (CD34 陽性細胞測定より 31 ヶ月以降 42 ヶ月以内)

記入日 平成 年 月 日 (CD34 陽性細胞測定より 6 ヶ月以内)

診断名 1 : _____ 診断名 2 : _____ 診断名 3 : _____

〈日常生活の自立度〉

- ・ 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 正常 J1 J2 A1 A2 B1 B2 C1 C2
- ・ 痴呆性老人の日常生活自立度 正常 I IIa IIb IIIa IIIb IV M

〈理解及び記憶〉

- ・ 短期記憶 問題なし 問題あり
- ・ 日常の意志決定を行うための認知能力 自立 いくらか困難 見守り必要 判断できない
- ・ 自分の意志の伝達能力 伝えられる いくらか困難 具体的要求に限られる 伝えられない
- ・ 食事 自立ないし何とか自分で食べられる 全面介助

〈問題行動の有無〉

- | | |
|----------------------|---|
| 有 | 無 |
| 有の場合・・・幻想・幻聴
不潔行為 | 妄想 昼夜逆転 暴言 暴行 介護への抵抗 徘徊 火の不始末
異食行動 性的問題行動 その他 () |

〈医学的管理の必要性〉

- | | | |
|-------------|----------|------------------------------|
| 訪問診療 | 短期入所療養介護 | 訪問栄養食事指導 |
| 訪問看護 | 訪問歯科診療 | その他 () |
| 訪問リハビリテーション | 訪問歯科衛生指導 | |
| 通所リハビリテーション | 訪問薬剤管理指導 | |

〈脳梗塞による入院歴のある患者におけるサブ解析〉

退院年月日
昭和、平成 年 月 日

入院時

Barthel Index :
NIHSS :
modified Rankin Scale :

退院時

Barthel Index :
NIHSS :
modified Rankin Scale :
MMSE :

Relations of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels With Silent Brain Infarction

Taku Hoshi, MD; Kazuo Kitagawa, MD, PhD; Hiroshi Yamagami, MD, PhD; Shigetaka Furukado, MD; Hidetaka Hougaku, MD, PhD; Masatsugu Hori, MD, PhD

Background and Purpose—Small silent brain infarction (SBI) is often found on magnetic resonance (MR) images of apparently healthy individuals at cardiovascular risk. Particularly, small SBI found in subcortical white matter, basal ganglia, or thalamus is thought to be caused by cerebral small vessel disease. Although several lines of evidence suggest a role of inflammatory processes in atherothrombotic vascular events, their involvement in SBI remains to be determined. This study examines the associations between serum inflammatory markers and SBI as a manifestation of cerebral small vessel disease.

Methods—One hundred ninety-four patients without histories of cardiovascular accidents were prospectively enrolled for this study. All patients underwent brain MR imaging and carotid ultrasonography, and patients with SBI diagnosed underwent further MR angiography. As common inflammatory markers, serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin-6 (IL-6) were evaluated.

Results—SBIs were found in 40 patients, and all of those were located in subcortical and infratentorial area, without MR angiographic evidence for obstructive lesions in proximal cerebral arteries. Mean hsCRP and IL-6 levels were higher in patients with SBI than in those without. Also, higher levels of both hsCRP (odds ratio [OR], 1.85 per standard deviation [SD] increase) and IL-6 (OR, 2.00/SD increase) were associated with higher likelihood for SBI. Moreover, the associations were only slightly attenuated when adjusting traditional cardiovascular risk factors and carotid IMT.

Conclusions—Higher levels of hsCRP and IL-6 appear to be associated with small SBI, suggesting a role of inflammatory processes in cerebral small vessel disease. (*Stroke*. 2005;36:768-772.)

Key Words: inflammation ■ interleukins ■ magnetic resonance imaging

Silent brain infarction (SBI), often seen on brain magnetic resonance (MR) images of healthy elderly individuals, is associated with increased risk for stroke and cognitive decline.¹ In previous studies, >90% of such SBIs were small (<15 mm in diameter) and found in subcortical white matter, basal ganglia, thalamus, or infratentorial region.²⁻⁵ Also, autopsy studies have shown that cerebral small vessel disease underlies such asymptomatic brain lesions.⁶⁻⁸ Although several risk factors have been identified for the occurrence of SBI, including age, hypertension, diabetes,^{5,9,10} homocysteine,¹¹⁻¹³ and carotid intima-media thickness,^{14,15} whether inflammatory processes are involved in its cause remains to be determined

Recent studies in vascular biology have shown that chronic inflammation plays a crucial role in the development of atherosclerosis.¹⁶ Particularly, several lines of evidence suggest the value of measuring serum levels of inflammatory markers, such as high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin-6 (IL-6), for predicting stroke and other cardiovascular events.¹⁷⁻²⁰ Additionally, such inflammatory

markers have been associated with plaque progression and its instability in large arteries.^{21,22} However, we are unaware of studies investigating the involvement of inflammation in SBI.

In the current study, we examine the associations of hsCRP and IL-6 with SBI in neurologically asymptomatic patients at cardiovascular risk to explore the relationships between inflammation and cerebral small vessel disease.

Patients and Methods

Patients

The subjects for this study were enrolled from neurologically asymptomatic patients who consecutively visited the Department of Internal Medicine and Therapeutics at Osaka University Hospital between April 2002 and December 2003. The majority of patients had been referred from another hospital or department for the risk assessment and primary prevention of stroke. At the time of referral, comprehensive neurological evaluations were performed by our stroke neurologists, including physical and psychological examinations. When no neurological signs/symptoms were identified, patients were found to be candidates for this study. Thus, patients with histories of stroke or other neurological disease were not included in

Received August 12, 2004; final revision received December 13, 2004; accepted January 11, 2005.

From the Division of Stroke Medicine, Department of Internal Medicine and Therapeutics (A8), Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Correspondence to Taku Hoshi, MD, Division of Stroke Medicine, Department of Internal Medicine and Therapeutics (A8), Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Ymada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail thoshi@medone.med.osaka-u.ac.jp

© 2005 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000158915.28329.51

the study sample. Additionally, patients who had ever experienced nonspecific neurological symptoms, such as dizziness, vertigo, headache, tinnitus, and syncope, were included, but only if the symptoms were not present at the time of neurological evaluations. Given the nature of study sample, many of the patients had cardiovascular risk factors, including hypertension, hyperlipidemia, and diabetes.

During the study period, 236 patients were found to be potential candidates for this study. However, patients with ischemic heart disease ($n=24$) or peripheral vascular disease ($n=7$) were excluded. Additionally, patients with collagen disease ($n=5$), malignant disease ($n=2$), or acute viral infection ($n=4$) were excluded, because such conditions could increase the levels of inflammatory markers, potentially modifying the relationships between inflammatory markers and SBI. Consequently, this study comprised 194 neurologically asymptomatic patients (mean \pm standard deviation age, 67.3 ± 7.5 years) who subsequently underwent brain MR imaging.

This study was approved by the Ethics Committee of Osaka University Graduate School of Medicine. All patients gave written informed consent before entry to the current study.

Diagnosis of SBI

All MR imaging was performed with 1.5-T Signa Horizon (GE Medical Systems) or 1.5-T Magnetom Vision (Siemens). The whole brain was scanned, and 20 axial images were produced; slice thickness was 5 mm and interslice gap was 2 mm. The imaging protocol was consisted of a T2-weighted spin-echo (repetition time/echo time [TR/TE]=5000/130 ms), T1-weighted spin-echo (TR/TE=500/9 ms), and fluid-attenuated inversion-recovery (TR/TE=8000/155 ms, inversion time=2000 ms) imaging.

A single trained physician who was blinded to patients' clinical details evaluated the existence, location, and size of brain infarcts on MR images. Thereby, SBI was defined as an area of focal hyperintensity on T2-weighted images with corresponding low signal intensity on T1-weighted images, which was ≥ 3 mm in diameter. Also, the diagnosis was made only when such a lesion was surrounded by hyperintense gliotic rim on fluid-attenuated inversion-recovery images to exclude dilated perivascular space.

When patients had SBI diagnosed, they subsequently underwent MR angiography to explore the existence of large vessel disease that could explain the cause of SBI.

Measurement of Serum Inflammatory Markers

After MR examination, blood was drawn with minimally traumatic venipuncture for measurement of serum inflammatory markers. Blood was then centrifuged at 3000 rpm at 4°C for 15 minutes, and aliquots were stored at -70°C. Circulating hsCRP was measured by latex turbidimetric immunoassay with a sensitivity of 0.01 mg/dL (Shionogi Biomedical Laboratory Inc). Serum IL-6 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (High Sensitivity Quantikine kit; R&D System). The detectable limit for IL-6 was 0.10 pg/mL.

Evaluation of Cardiovascular Risk Factors

Supine blood pressure was measured before the MR imaging examination. Fasting blood glucose, serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and serum creatinine levels were determined from the blood sample taken for inflammatory marker evaluation. Information on patient medical history and medication use was obtained from the clinical records, with investigators blinded to the MR findings. Hypertension was defined by casual blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or by current use of antihypertensive agents. Diabetes mellitus was defined by fasting blood glucose level ≥ 7.0 mmol/L or by use of glucose-lowering agents. Hyperlipidemia was defined by fasting serum total cholesterol level >5.7 mmol/L, triglycerides level >1.7 mmol/L, or by use of cholesterol-lowering agents. Smoking status was evaluated based on self-reports. Patients were categorized according to their smoking habits as nonsmoker (never smoked) or ever-smoker (smoked habitually at some time in their lives).

Evaluation of Carotid Atherosclerosis

Duplex carotid ultrasonography was performed to evaluate the severity of carotid atherosclerosis. All ultrasound examinations were performed with a Phillips SONOS 5500 equipped with a 7.5-MHz linear-array transducer. The intima-media thickness (IMT), defined as the distance between the intimal-luminal interface and the medial-adventitial interface, was measured as previously described.²³ We calculated the mean carotid artery IMT (mean IMT) by averaging the thickness at 12 sites: the near and far walls of both the right and left distal common carotid artery, carotid bifurcation, and internal carotid artery.

Statistical Analyses

Because the distributions of hsCRP and IL-6 levels appeared to be left-skewed, they were normalized by logarithmic transformation. To analyze the associations between inflammatory markers and patient characteristics, we used Pearson correlation analysis and 2-sample *t* test. To compare prevalence of SBI by the tertile of hsCRP and IL-6, we used χ^2 test. To analyze the relation between SBI and patient characteristics, we used χ^2 test for categorical data and 2-sample *t* test for continuous data. Odds ratio was calculated for the likelihood of SBI by multivariate logistic regression analyses, in which logarithmically transformed values of inflammatory markers were used. Of note, odds ratio was shown per standard deviation in log (inflammatory marker) increase. Probability values were 2-tailed, and values of $P < 0.05$ were considered significant. All statistical analyses were performed with SPSS 11.5J (SPSS Japan Inc).

Results

Patient Characteristics

Forty patients (21%) were found to have 1 or more SBIs on MR images (26 patients had a single infarct, whereas 14 had from 2 to 8 infarcts). Also, 50% of infarcts were located in the subcortical white matter (corona radiata, centrum semiovale, subcortical frontal, temporal and parietal lobes), and 45% were in the basal ganglia and thalamus (Figure 1). No patients had cortical infarcts in the study sample. Additionally, all infarcts ($n=72$) were <15 mm in diameter, and 97% of those were <10 mm. By MR angiographic examinations, 38 of 40 patients had no significant obstructive lesions in the proximal cerebral arteries. Although 2 patients had stenotic lesions (50% to 75%) in the horizontal portion of middle cerebral arteries, they were on the contralateral side to SBI.

Relation Between SBI and Inflammatory Markers

By univariate analysis, age, BMI, prevalence of hypertension, and systolic blood pressure were higher in patients with SBI than in those without, and so were hsCRP and IL-6 levels (Table 1). Additionally, prevalence of SBI was higher in the highest tertile of hsCRP level than in the lowest or middle tertile (Figure 2). Also, the prevalence was higher in the middle and highest tertiles of IL-6 level than in the lowest tertile.

Associations between inflammatory markers levels and SBI are summarized in Table 2. In unadjusted analysis, each 1 SD greater log hsCRP and each 1 SD greater log IL-6 were associated with 1.85-fold and 2.00-fold higher likelihood for SBI, respectively. Adjustments for age and sex modified these associations only slightly (model 1). After additional adjustments for traditional cardiovascular risk factor and medication use (model 2), both hsCRP and IL-6 remained to be associated with SBI. After further adjustments for mean IMT (model 3), these associations persisted.

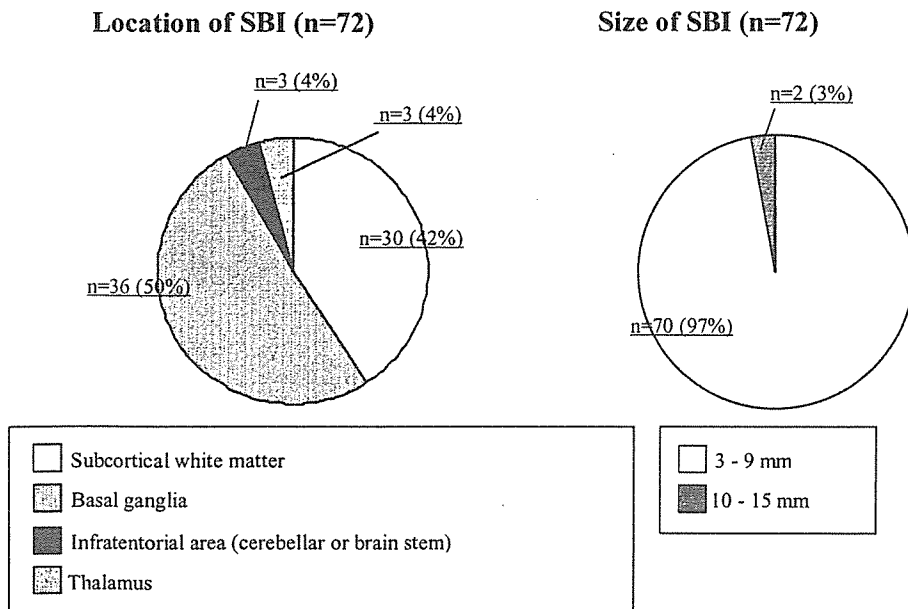


Figure 1. Distribution of infarct location and size in patients with silent brain infarct on MR imaging.

Discussion

Recently, SBI has attracted much attention because it increases the risk for future stroke¹ and dementia.²⁴ In the present study, levels of hsCRP and IL-6 were higher in patients with SBI than

in those without. Also, higher levels of such markers were associated with higher likelihood for SBI. To the best of our knowledge, this is the first study that demonstrates the associations between inflammatory markers and SBI.

TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients With and Without Silent Brain Infarction

Index	All Patients (n=194)	Silent Brain Infarction		P Value
		No (n=154)	Yes (n=40)	
Age, y	67.3±7.5	66.5±7.6	70.6±6.0	0.002
Male sex, no. (%)	93 (48)	69 (45)	24 (60)	0.087
BMI, kg/m ²	23.0±2.7	22.8±2.6	23.8±3.3	0.03
Hypertension, no. (%)	128 (66)	94 (61)	34 (85)	0.004
Diabetes mellitus, no. (%)	31 (16)	21 (14)	10 (25)	0.081
Hyperlipidemia, no. (%)	130 (67)	101 (66)	29 (73)	0.4
Atrial fibrillation, no. (%)	5 (3)	3 (2)	2 (5)	0.6
Ever smoker, no. (%)	78 (40)	59 (38)	19 (48)	0.3
Systolic blood pressure, mm Hg	137.3±15.0	135.3±14.6	145.1±14.4	<0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	81.4±10.0	81.3±10.0	81.8±9.9	0.7
Total cholesterol, mmol/L	5.50±0.83	5.54±0.85	5.41±0.75	0.3
HDL cholesterol, mmol/L	1.54±0.41	1.50±0.39	1.46±0.41	0.5
Triglyceride, mmol/L	1.45±0.67	1.44±0.68	1.31±0.56	0.3
Fasting blood glucose, mmol/L	5.63±1.02	5.58±1.02	5.79±1.03	0.3
Serum creatinine, mg/dL	0.80±0.40	0.76±0.24	0.95±0.73	0.1
Mean IMT, mm	0.99±0.24	0.97±0.23	1.05±0.26	0.054
Medication use, no. (%)	105 (54)	81 (53)	24 (60)	0.4
Inflammatory marker				
High-sensitivity CRP, mg/dL	0.13±0.42 (0.05)	0.08±1.69 (0.04)	0.33±0.86 (0.08)	0.004
Interleukin-6, pg/mL	2.08±3.57 (1.32)	1.67±1.96 (1.20)	3.63±6.69 (1.89)	<0.001
Mini-Mental State Examination	28.1±2.0	28.1±2.2	28.0±1.6	0.6

Values are unadjusted mean±SD (median) or no. of patients (percentage).

P values are χ^2 test for the categorical data, and 2 sample t test for the continuous data.

Medication use means the percentage of patients who are using at least one anti-inflammation agent; Aspirin, HMG-CoA reductase inhibitors, angiotensin converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers.

*Statistical tests performed in logarithmically transformed variables.

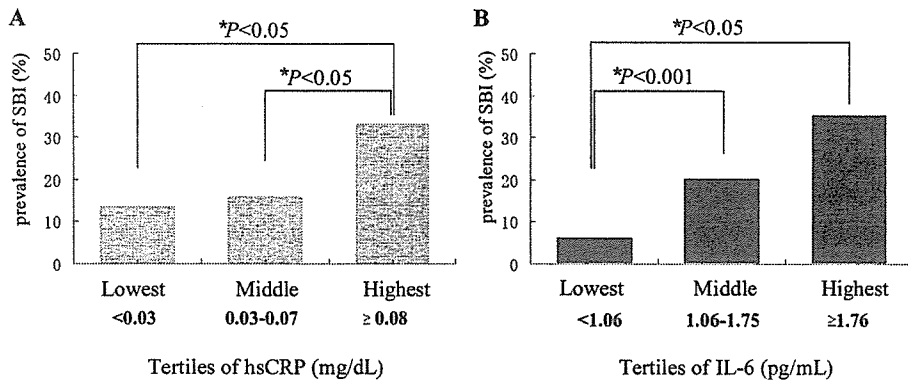


Figure 2. Prevalence (%) of silent brain infarction (SBI) by tertile of high-sensitivity CRP (lowest, <0.03 mg/dL; middle, 0.03 to 0.07 mg/dL; highest, ≥0.08 mg/dL (A), and interleukin-6 (lowest, <1.06 pg/mL; middle, 1.06 to 1.75 pg/mL; highest, ≥1.76 pg/mL (B)). *P computed by χ^2 analysis.

In previous studies, prevalence of SBI is reported to be 10.6% to 24.8% in apparently healthy individuals.^{1,2,9,10,12} In the current study, 21% (40 out of 194) patients were found to have SBI, which is not surprising when the nature of our study sample is taken into account. Also, 95% of SBIs were located in the subcortical white matter, basal ganglia, or thalamus, and 97% of those were <10 mm (Figure 1). These findings are consistent with the commonly known features of SBI. Moreover, MR angiographic examinations revealed no significant obstructive lesions that could explain the occurrence of such SBI. Taken together, SBI found in this study is likely to be the manifestation of cerebral small vessel disease.

Previous studies have shown associations of SBI with age, hypertension, and diabetes.^{5,9,10} In line with such studies, age and prevalence of hypertension were higher in patients with SBI than in those without (Table 1). Also, hsCRP and IL-6 levels were higher in SBI patients than in those without (Table 1), suggesting an enhanced level of chronic inflammation in SBI patients. Moreover, prevalence of SBI increased in a stepwise fashion across the tertiles of hsCRP and IL-6 levels (Figure 2). Additionally, increases in such inflammatory markers were associated with higher likelihood for SBI (Table 2, model 1), and the associations persisted when traditional cardiovascular risk factors were adjusted (Table 2, model 2). These findings suggest the link between inflammation and SBI. Of note, recent studies have shown associations of SBI with carotid atherosclerosis.^{14,15} Given such studies, we have performed additional analysis with carotid IMT taken into account. When such parameters were included in the model (Table 2, model 3), the association between inflammatory markers and SBI were only slightly modified, further supporting their linkages.

Our findings suggest that inflammation is related to pathologic changes in cerebral small vessels that cause lacunar

infarction. By measuring soluble plasma markers (eg, soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble endothelial leukocyte adhesion molecule, and thrombomodulin), previous studies have shown inflammatory endothelial activation and endothelial dysfunction in patients with cerebral small vessel disease.^{25,26} Also, autopsy examinations revealed migration of foamy macrophages in the vessel walls of cerebral arterioles together with hyaline thickening and ectasia of parenchymal arteries in 15 out of 20 patients with ischemic vascular dementia.²⁷ These clinical and autopsy studies may support our result. In other words, although whether inflammatory endothelial activation induces arteriolosclerosis and lipohyalinosis is not established, it is likely that chronic inflammatory response in cerebral small vessels is involved in the pathology of this microangiopathy.

This study has some limitations. First, because the current study is cross-sectionally designed, we cannot refer to the causal relationships between inflammatory markers and SBI. Second, recent studies have reported that elevated level of plasma homocysteine is associated with the risk factor for SBI,^{11-13,28} which could potentially impact on the relationships between inflammatory markers and SBI. Third, although SBI found in this study is likely to represent cerebral small vessel disease, possibility of cardiogenic or arteriogenic emboli cannot be completely denied. Taken together, extensive prospective studies are necessary to establish the link between inflammation and cerebral small vessel disease.

In conclusion, this study demonstrates that levels of circulating hsCRP and IL-6 are associated with SBI independent of traditional cardiovascular risk factors, suggesting an involvement of inflammation in cerebral small vessel disease.

TABLE 2. OR (95% CI) for The Prevalence of SBI According to Levels of Inflammatory Markers

	Multivariate Logistic Regression Analysis			
	Unadjusted OR (95% CI)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)	Model 3 OR (95% CI)
hsCRP, mg/dL per SD in log (hsCRP) increase	1.85 (1.29-2.63)	1.73 (1.20-2.51)	1.49 (1.00-2.22)	1.50 (1.00-2.24)
IL-6, pg/mL per SD in log (IL-6) increase	2.00 (1.39-2.88)	1.87 (1.29-2.71)	1.85 (1.24-2.78)	1.85 (1.24-2.78)

Model 1, adjusted for age and sex.

Model 2, adjusted for age, sex, BMI, smoking, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and medication use.

Model 3, adjusted for age, sex, BMI, smoking, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, medication use and mean IMT.

SD for log (hsCRP)=0.55; SD for log (IL-6)=0.30.

Acknowledgments

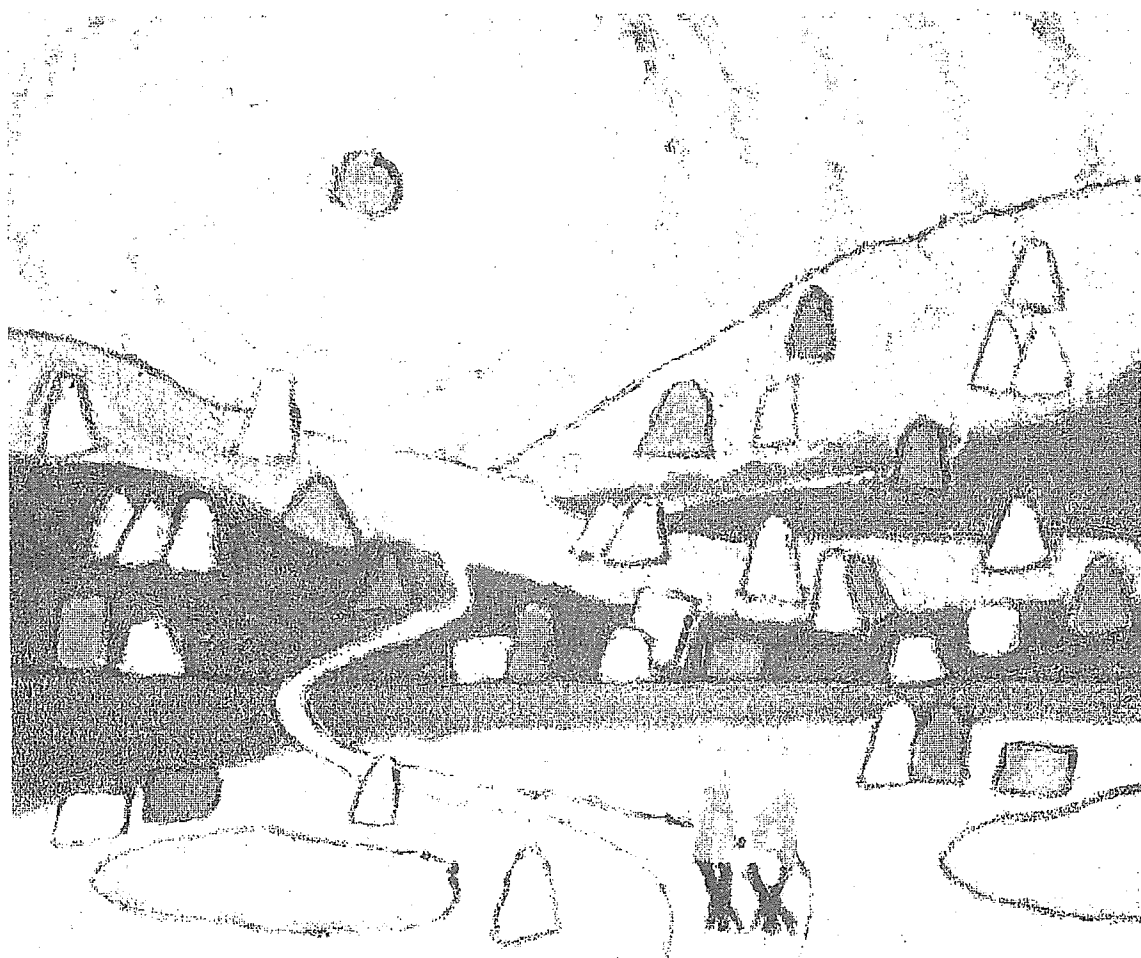
The present study was supported in part by the Smoking Research Foundation of Japan. We thank A. Kanzawa, M. Ikusawa, S. Imoto, and R. Morimoto for their secretarial assistance.

References

1. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2003;34:1126–1129.
2. Giele JL, Witkamp TD, Mali WP, van der Graaf Y. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke*. 2004;35:742–746.
3. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:871–877.
4. Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K, Harada K, Oku N, Itoh T, Maeda H, Handa N, Kamada T. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension*. 1992;20:816–820.
5. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke*. 2003;34:392–396.
6. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1968;12:1–15.
7. Tuszynski MH, Petit CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke*. 1989;20:990–999.
8. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The hisayama study. *Stroke*. 1995;26:380–385.
9. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997;28:1932–1939.
10. Longstreth WT, Jr., Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 1998;55:1217–1225.
11. Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG. Hyperhomocystinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology*. 2003;61:1595–1599.
12. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*. 2001;32:1116–1119.
13. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam scan study. *Ann Neurol*. 2002;51:285–289.
14. Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, Kajimoto Y, Tsujino T, Hakui N, Matsumoto M, Hori M. A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:188–194.
15. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Uno T, Matsumae H, Sano T, Sakamoto N, Sakakibara T, Nakamura J, Hotta N. The incidence and characteristics of silent cerebral infarction in elderly diabetic patients: association with serum-soluble adhesion molecules. *Diabetologia*. 1998;41:911–917.
16. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
17. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, Harris TB. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*. 2001;103:947–953.
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–979.
19. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317–2322.
20. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767–1772.
21. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104:63–67.
22. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*. 2004;35:677–681.
23. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, Oku N, Hougaku H, Ohtsuki T, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:367–371.
24. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215–1222.
25. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Muhlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30:1647–1650.
26. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, Brown MM, Thomas DJ, Markus HS. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126:424–432.
27. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:931–945.
28. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Markus HS. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*. 2004;127:212–219.

Buerger病専門誌

—バージャー病治療と看護総覧—



茨城県バージャー病患者と家族の会

Buerger 病専門誌

Thromboangitis obliterans, TAO

—バージャー病治療と看護総覧—

目 次

目 次	2
はじめに	4
発刊に寄せて	茨城県議会議員 武藤 均 5
バージャー病の概論	筑波大学臨床医学系外科 榊原 謙 6
バージャー病の診察のポイント	自治医科大学循環器内科学 村上 善昭 8
バージャー病の内科治療のポイント	
	順天堂大学医学部循環器内科 加藤 洋一・代田 浩之 14
バージャー病の外科治療のポイント	筑波大学臨床医学系外科 佐藤 藤夫 18
バージャー病の看護のポイント	順天堂大学医学部附属順天堂医院看護部 戸島 郁子 20
自己幹細胞移植による血管再生療法	国立循環器病センター 田口 明彦 24
その他の新しい治療法 炭酸浴療法による血流改善	国立循環器病センター 田口 明彦 29
バージャー病に対する遺伝子治療	大阪大学医学部臨床遺伝子治療学教室 竹屋 泰 32
自己骨髄細胞移植による ～バージャー病における血管新生療法～	
	自治医科大学循環器内科学 村上 善昭 38
バージャー病患者さんの私記 不安と絶望が感謝から希望へ	福岡県 鴨井 大昌 50

難病行政（厚生労働省）の動向

資料編 難病情報センターから転載

「難病情報センター」の業務	64
特定疾患治療研究事業について	65
特定疾患治療研究事業の実務上の取扱いについて	70
特定疾患治療研究事業における軽快者の基準について	74
特定疾患治療研究事業における医療受給者証交付申請手続の流れ	75
ビュルガー病の重症度分類・ビュルガー病臨床調査個人票（1新規、2更新）	76
特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱	82
申請書（様式1及び様式1別紙）	
誓約書（様式2）	
承諾書（様式3）	
ビュルガー病（バージャー病）特定疾患医療受給者証年度別交付件数	90
ビュルガー病（バージャー病）特定疾患医療受給者証都道府県別交付件数	90
ビュルガー病（バージャー病）難治性血管炎に関する調査研究から転載	91
茨城県バージャー病患者と家族の会 会則	94
今後の活動について	96

はじめに

茨城県バージャー病患者と家族の会
会長 成田みつ江

わが国の難病対策は、昭和47年にまとめられた「難病対策要綱」に基づき、難病対策事業を行っています。昭和47年当初に（1）調査研究の推進、（2）医療施設の整備、（3）医療費の自己負担の解消を3本柱として事業が開始されましたが、現在では（3）を医療費の自己負担の軽減として、新たに（4）地域における保険医療福祉の充実・連携、（5）QOLの向上を目指した福祉施設の推進が加えられ、この5項目を柱に各種事業を運営・推進しています。難病患者の療養上、生活上の悩みや不安等の解消を図るとともに、電話や面接等による相談、患者会などの交流促進、就労支援など、難病患者等がもつ様々なニーズに対応した、きめ細かな相談・支援の整備を図るとあります。

しかしながら、その事業施策とは大きく異なり、難病患者のニーズにはほど遠く、患者の精神的負担や経済的負担は改悪するばかりです。また、介護支援施策も理想にはほど遠く、生活権の侵害は著しく、患者と家族に重くのしかかり、今後の療養生活に不安はつのるばかりであり、ますます疑心暗鬼となっています。

私達の侵されているバージャー病患者は、全国推計約10,000人といわれ、男女比は9.7対1と圧倒的に男性に多い病気です。発症年齢は男女とも30代から40代がもっとも多く、現在の患者の中心は45歳から55歳であり、患者の高齢化が示唆されています。

当患者会バージャー病患者と家族の会は、昭和62年4月12日茨城県で結成されましたが、現在は全国のどこにお住まいの方でも入会可能であり、一日も早い原因究明と治療法の確立を願って活動しています。

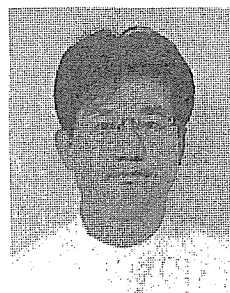
私達患者団体は、国、都道府県の公的活動資金の援助はおろか、難病患者が生活費を削って自助努力の運営を行い、実績をあげております。バージャー病患者に必要な医療情報の提供、専門医療講演会、検診会、相談会に取り組み、広報活動にはインターネット通信、難病テレホン相談、専門病院、専門医師の紹介。また、ポスター・パンフレットを製作し、茨城県保健福祉部及び、市町村福祉行政に配布し、地域の難病患者が等しく共存し、相互の親睦が図られることを目的としています。さらには、独居居宅患者の訪問、入院患者の病院訪問、転院支援など、体制づくりに磐石な姿勢で取り組んでおります。

近年の医療開発は、これまでの外科治療から、内科治療と双方の専門医師の研究開発によって自己骨髄細胞移植、遺伝子治療と科学的根拠に基づいた高度先進医療が薦められています。この治療法に適応できる患者も、適応できないとして受けられない患者も、先進医療に関心は高くより良い環境の基に、専門医師の専門的治療を受けたいと願っています。また、近い将来身近な地域の専門病院で再生医療を一般的治療法として受けられる日が近いことも実感しています。

この度、当会結成20周年を記念して、最先端医療開発の第一人者や循環器領域がご専門の先生方に文献の提供を賜りまして、「Buerger病専門誌・バージャー病治療と看護総覧」を完成することができました。ご尽力賜りました諸先生方には、心から厚く御礼申し上げます。

この専門誌には難病患者・家族が抱える病状と治療状況が詳細にまとめられています。難病医療の厳しさを再認識し、日々専門医師の指導の下に最小限の軽快者であり続けることが、治療の原点であると考えます。

自己幹細胞移植による 血管再生療法



国立循環器病センター
田口 明彦

——難治性Buerger病に対する

新しい治療法です——

はじめに

Buerger病の治療の第一ステップは禁煙することです。喫煙は病状の進行を促進し病気を悪化させます。禁煙と同時に薬の内服、あるいは点滴治療などの内科的治療が行われます。次にそのような内科的治療でも病気の進行を止めることができない患者さんに対しては血管バイパス手術、交感神経切除術等の外科的治療が行われます。しかし、これらの内科、外科治療でも病気が進行し、激しい痛みや皮膚の潰瘍、壊死などの重篤な症状で苦しむ症例もあり、指や手足の切断を余儀なくされる場合があります。そのような患者さんに対し痛みの軽減、手指、足の切断防止を目的とした“自己幹細胞移植による血管再生療法”が全国多数の施設で進められており、成果を上げています。

1. 幹細胞とは

血管は様々な種類の細胞により構成されていますが、古くなった細胞が取り除かれ、新しい

細胞にどんどん置き換わることにより維持されています。基本的に新しい細胞は、その付近の細胞が細胞分裂により増えることによって生み出されることが多いですが、それ以外にも“幹細胞”と呼ばれている、いろいろな細胞に分化することのできる細胞からも血管を構成する細胞を作ることが可能です。実際ヒトの体の中でもこの“幹細胞”が血管を構成する細胞に分化し、血管の維持に重要であることも判っています。これらの“幹細胞”は骨髄や血液中に多く存在することも判っており、この“幹細胞”を使った研究が進められ、ヒトでも自分の幹細胞を使って血管がうまく作れるようになってきました。

2. 骨髄の幹細胞とは

骨の中には骨髄といわれる部分がありここには様々な細胞があります。骨髄の細胞は主に赤血球、白血球、血小板等の血液細胞を作りますが、骨髄の細胞の中にはその他にもいろいろな能力を持った細胞があります。その中で

- ① 骨髄幹細胞と呼ばれる細胞は普通の骨髄細胞よりもより分化の程度が低いため、いろいろな細胞に変化できる性質を持っています。

この骨髄幹細胞は白血球などに変化することもできますし、また、血流の不足している筋肉などでは血管内皮細胞と呼ばれる血管の一番内側の細胞にも変化する能力も持っています。Buerger 病の患者さんの筋肉に注射された骨髄幹細胞は血管の内皮細胞になり、新しく血管を作ると考えられています。

- ② 血管の枠組みを作ることのできる細胞も含まれておりこれらの細胞は血管の支持細胞になると考えられています。
- ③ また、ホルモンの一種である血管増殖因子を分泌する細胞も含まれており、このような細胞から分泌される血管増殖因子により、血管新生が促進されます。

このように骨髄の中には様々な細胞が含まれており、それらが共同して血流の不足している手足の筋肉内で血管を新しく作ると考えています。

3. 血液中の幹細胞とは

骨髄は血管が豊富な組織であり、その中の幹細胞は血液中にも出て行きます。これらの幹細胞は細胞の表面に“CD34”と呼ばれる目印がでていることが多く、その目印を使って、血液中の幹細胞を集めてくるのが可能です。

4. 血管再生療法とは

Buerger 病は手足の血管が狭くなったり、詰まることにより起こる病気です（その原因は不明です）。血管の狭窄、閉塞により、その場所より

先の手足には十分な血流が供給されず、酸素や栄養などが足りないために痛みや潰瘍などの症状が起こります。内服薬や点滴治療は血管拡張および血管閉塞防止目的で行われますが、それだけでは十分な効果が得られない場合がしばしばあります。また、バイパス手術では狭くなった部分を迂回するように狭窄部の前と後ろの血管を自分の静脈などを使いつなぎますが、Buerger 病では手術できない症例や、手術後にバイパス血管も閉塞することなどがあり、効果は不十分なこともあります。

そのような患者さんに対して、自分の骨髄や血液中の幹細胞を使った血管再生療法が始められています。血管再生療法では血管を作るものとなる細胞（幹細胞）を自分の骨髄や血液中から採取し、その細胞を血管が必要な部位に注射します。幹細胞を血管に分化させることにより、必要な場所に新しく血管を作ることができます。そして新しく血管ができることにより、その部位での血の流れが改善し、虚血性潰瘍や激しい疼痛などの症状も軽減、消失します。

5. 実際の治療手順<図1>

私達の病院では骨髄を使った血管再生療法を行っていますので、ここでは自己骨髄幹細胞を用いた血管再生療法の実際の手順を紹介します。

- ① 手術室において全身麻酔下で骨髄細胞を採取します。この方法は通常の骨髄移植の時に行われる方法と同じであり、日本では年間1000例以上実施されています。骨髄の採取量は800ml程度が標準で、採取にかかる時間は2時間程度です。

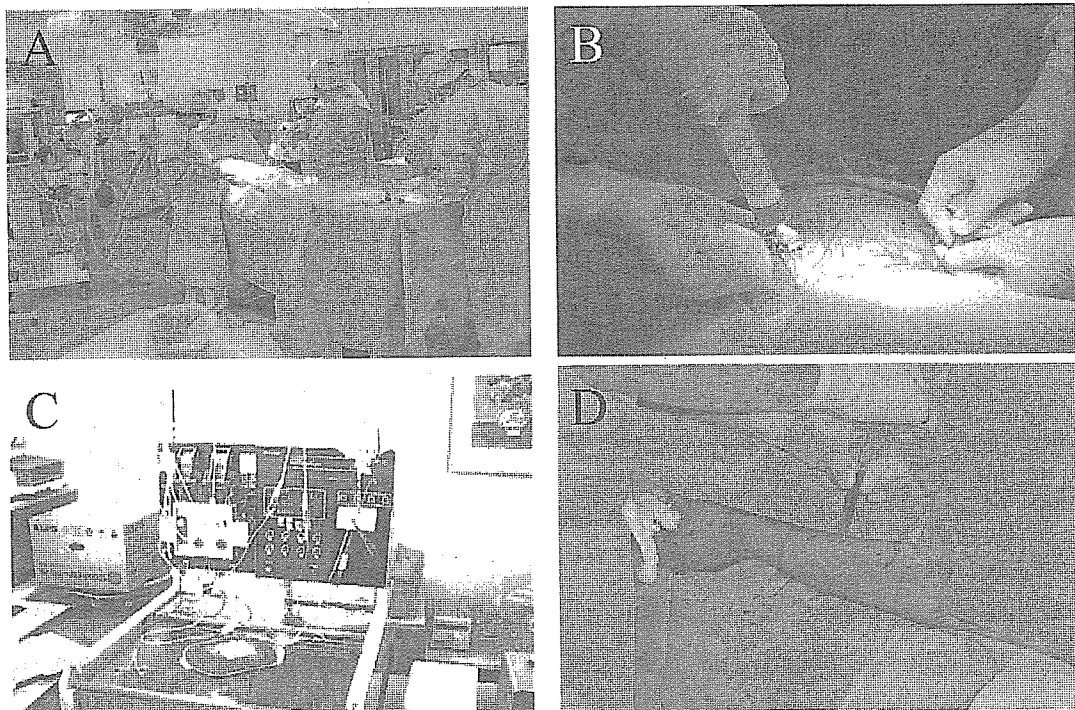


図1 A. 骨髄採取は全身麻酔下で行います
 B. 両側腸骨（腰の骨）より骨髄を500-800ml 採取します
 C. 機械で単核球（血管になる細胞）だけを分離します
 D. 血管が必要とされる部分に注射します

② 骨髄細胞の中で血管等になる細胞を分離します。分離に用いる機械は通常の骨髄移植に用いられるのと同じ機械を用い、血管新生に関係のない赤血球等の細胞を除外し、必要な細胞を取り出します。分離にかかる時間は2時間程度です。

③ 分離した細胞を患肢の筋肉に注射します。上腕や下肢のヒラメ筋、腓腹筋（ふくらはぎの筋肉）には一箇所につき0.5ml ずつ、手や足の裏、甲には0.2ml ずつ筋肉の中に注射を行います。合計で数十箇所に注射を行いますが、痛みの軽減のため全身麻酔下で行うこともあります。この注射にかかる時間は1時間程度です。

実際に要する時間はその他の時間を合計して

も6時間程度です。

6. 治療効果は

骨髄幹細胞や支持細胞、血管増殖因子分泌細胞等が共同して虚血部位で血管新生が occurs ます。移植後には血流が改善し、痛みの軽快や消失、潰瘍の治癒、およびそれに伴ない手足の切断を免れることも多い、と報告されています。

自己幹細胞による血管新生療法は治療法としては新しいため、全ての患者さんに十分な効果があるかどうかは明らかではありません。ただ、慢性動脈閉塞症の患者さんに比べて Buerger 病の患者さんでは、症状の改善が良好であることが多いと報告されています。

7. 危険性は

- ① 骨髄幹細胞や血液中の幹細胞を静脈注射することは白血病等の血液病の治療で以前より行われていますが、特に有害な副作用も報告されていません。
- ② 血流の乏しいところでは幹細胞は主として血管に変化すると考えられますが、幹細胞は血管だけでなく脂肪、軟骨、膠原線維などを作る能力もあります。動物実験やこれまでの血管再生治療後の患者さんでは血管以外のものは見つかっておりませんが、長期間後には何らかの異常が起こる可能性があります。
- ③ 他人からの細胞や臓器の移植と違い、自分自身の細胞を自分の手足に移植するため、拒絶反応はないと考えられています。
- ④ その他には骨髄採取の際の全身麻酔や血液中の幹細胞採取に伴う合併症の可能性、および足（または手）への注射に伴う痛み、浮腫および発赤等があります。

新しい治療法のため今後予期せぬ重篤な副作用が出現する可能性は否定できませんが、現在のところ自己幹細胞移植に伴う問題となるような副作用は報告されていません。

8. どの病院で治療が受けられるか

国立循環器病センターをはじめ、多くの大学病院などでも自己幹細胞移植による血管再生療法が行われています。治療にかかる費用は、各施設により異なります。

9. 実際の症例は

—国立大阪南病院（現：国立病院機構

大阪南医療センター）での症例—

病名 Buerger 病

37歳 男性

入院までの経過

平成元年頃より虚血性潰瘍のために手や足の指の切断を繰り返しており、薬物療法は無効であった。平成12年12月頃より左手の親指の感染が治らず、その部位より排膿していた。また、右手の第三指、第五指にも6ヶ月以上続く難治性の虚血性潰瘍があった。

入院後の経過

入院後、他の動脈閉塞性疾患との鑑別を行い Buerger 病と確定診断。また、血管造影検査などの結果よりバイパス手術等の手術適応はなく、院外委員を含めた症例検討委員会にて血管新生療法の適応症例であると判定。平成13年7月に骨髄細胞移植による血管新生療法を実施。

骨髄移植後5日目より、まず前腕部の皮膚の色が虚血を示す暗赤色より自然な肌色に変化を始め、徐々に指先の方にもその変化が拡がっていった。指先は10日目頃より、色の変化があり、それに伴もない6ヶ月以上も治らなかった虚血性潰瘍も縮小を始めた。移植後3週間で潰瘍が消失した。また、移植前は箸などを長く使うと疼痛が出現したが、移植後は痛みが起こらなくなった。また、手や指の血流を反映する経皮的酸素分圧測定や皮膚灌流圧の測定値でも血流が

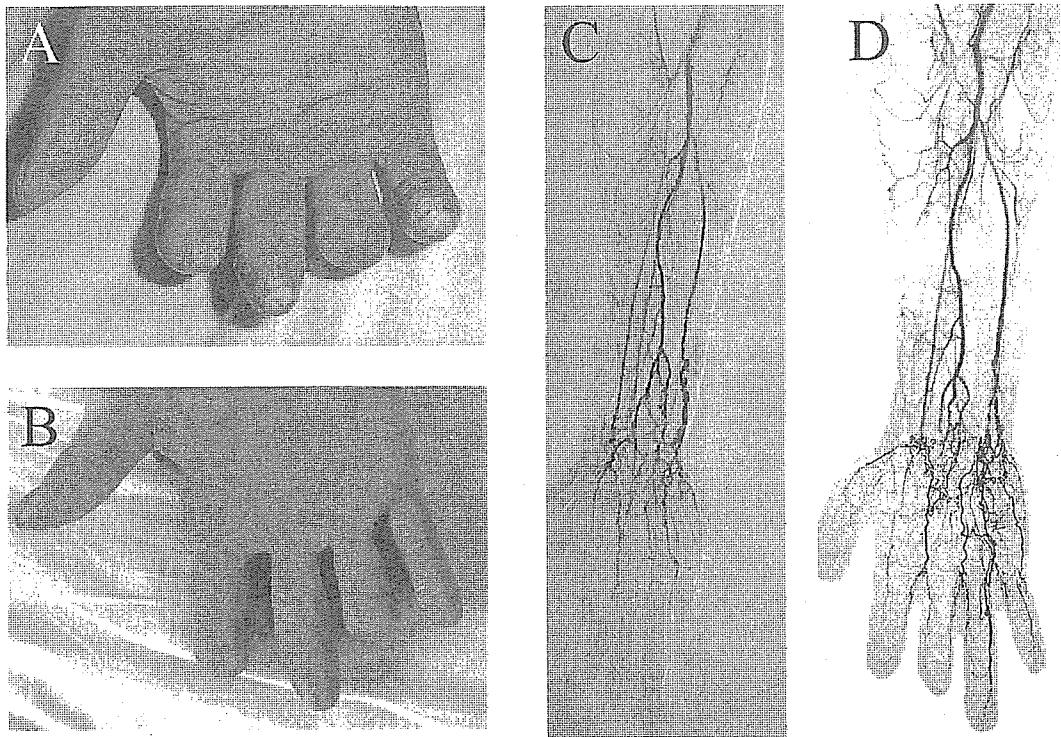


図2 A. 骨髄移植前：難治性の潰瘍がありました
 B. 骨髄移植16週後：潰瘍は完全に消失しています
 C、D. 骨髄移植前（C）に比べて移植後（D）は血管の増加が見られます

著明に改善しており、血管造影上も血行の改善を認めている。

移植4ヶ月目の現在では潰瘍のあった場所も完全な皮膚が張っており、痛みなどの症状も全く消失している。〈図2〉

まとめ

自己骨髄細胞移植による血管新生療法は平成

12年より始められた新しい治療法です。そのためはまだ大規模な解析がなされていませんが、各施設からの報告では良好な経過をとる症例が多いようです。今後は自己幹細胞移植による血管再生療法が、難治性 Buerger 病治療の標準的な治療法になると考えています。

——痛みを軽減し、患肢の切断を防ぐ

治療法です——