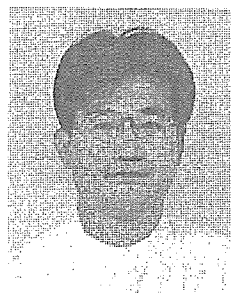


その他の新しい治療法

## 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

はじめに

本書で取り上げたように、バージャー病患者さんに対して、幹細胞移植や遺伝子治療など新しい治療法が、ここ数年の間に続々と臨床応用され効果を挙げつつあります。それと共に、最近炭酸浴療法による治療が進められており、難治性の潰瘍の治療等において効果を挙げていますので、本項では炭酸浴療法について詳しく説明します。

自己幹細胞移植による血管再生療法や遺伝子治療は、まさに世界の最先端を行く画期的な治療法ですが、炭酸浴療法による治療法はヨーロッパでは非常に古い歴史を持つ治療法であると言えます。炭酸泉とはお湯に炭酸ガスの溶け込んだ温泉のことを言います。日本にある温泉は炭酸ガスの濃度が高くないため、炭酸浴として用いることはほとんどできませんでした。ヨーロッパではローマ時代でも既に炭酸泉が健康に役立つことが知られており、療養目的の炭酸泉浴が行われていました。現在でもイタリアやドイツでは天然の炭酸泉を使った治療法が行われており、特にドイツでは国土全域に炭酸泉が湧き出しているため、国民の多くがレジャーや

治療に炭酸浴を利用しています。日本にも数ヶ所に天然炭酸泉があり、なかでも大分県の長湯温泉は高濃度の炭酸泉が利用できますが、一般的に炭酸ガスは高温のお湯には溶けにくいので日本のような湯温の高い温泉で高濃度に炭酸ガスが溶け込んでいるところは稀です。そのため、日本では近年まで、炭酸浴による治療は行われてきませんでした。最近高濃度の炭酸泉を人工的に作る技術が開発され、日本においても容易に炭酸泉を利用することが可能になりました。

### 1. 人工炭酸浴による足浴で血流が改善します

炭酸（入浴剤やサイダーなどにも含まれる、あの炭酸です）には血管を拡張し、血流を良くするという作用がよく知られています。炭酸浴ではこの生理的な作用を応用していますので、体に優しく自然に血流を増やすことができます。炭酸泉に手足をつけると炭酸泉に浸かっている皮膚に炭酸ガスの気泡がたくさん付着し、約5分から10分程度で、入浴した部分の皮膚が真っ赤に紅潮します。この紅潮は天然の炭酸泉と同様に炭酸ガスの作用により血のめぐりがよくなったために起こります。バージャー病の患者さんも炭酸浴により炭酸ガスが皮膚から吸収され

ると、皮膚の血管が開いて多くの血液が流れるようになりますので、特に皮膚の虚血性潰瘍に効果が高いようです。実際の治療では、炭酸ガス濃度が1000ppm以上という非常に高い濃度の炭酸水の温度を37度ぐらいに調節し、潰瘍のある手足を15分程度浸けておきます<図1>。するとその場所での血流が改善し、血液が良く流れることにより潰瘍等の皮膚の病変に効果があります。皮膚の紅潮は炭酸水からあがると5分程度で消えますが、この炭酸泉の効果は入浴中だけでなく、その後も1日程度は持続すると考えられています。

## 2. 人工炭酸浴の治療効果

手足の血流の改善を目的とした炭酸浴は、バージャー病の患者さんだけでなく、動脈硬化のために足の血管がつまる閉塞性動脈硬化症という病気の患者さんや血液透析中の患者さんなどに広く使われ始めています。炭酸は皮膚から吸収し皮膚血流を増やす働きが非常に強いので、特に皮膚に潰瘍がある患者さんには効果が高いのが特徴です。最近私たちの病院に入院されたバージャー病の患者さんも、足先の潰瘍が長期間治らずに一度は指の切断も考えておられましたが、炭酸浴を1日2回、2週間程度続けた事により潰瘍が治癒し無事退院されました。また、他の病院でも炭酸浴により血流が改善し、症状が良くなった症例が多数報告されています。

炭酸泉は末梢の血管を広げることに効果が高い治療法であり、通常は足(あるいは手)を炭酸泉に浸すだけです。治療自体は温泉に浸かるようにゆったりとした気分でうけることができ

図1 炭酸浴治療  
炭酸水の温度を37度ぐらいに調節し、潰瘍のある手足を15分程度浸けるだけです。



ますので、症状が軽いうちからでも気軽に治療が受けられます。また、非常に簡単な原理でヨーロッパでは古くから行われてきた治療法ですので、特に考えなければならぬ副作用もありません。目に見えるほどに皮膚の血流も増加しますので、皮膚の潰瘍などには良く効くことが多いのも特徴です。

この治療法の短所として挙げられる点は①毎日続けても効果が現れるまで1週間から1ヶ月程度かかること、②現在のところあまり多くの病院には普及していないこと、③大きな血管自体の血流はあまり増えないため、間歇性跛行(歩行時の足の痛み)等の症状には改善効果が弱い、等があります。

## 3. どこで炭酸浴治療がうけられるか

はじめにも述べましたように日本には高濃度に炭酸ガスが溶け込んでいると天然温泉は稀です。そのため、病院などで治療を受けるのが一

一般的で、徐々に一般の病院にも普及して来ています。また、この治療法は血液透析患者さんの皮膚潰瘍治療にも使われ、効果を挙げてきていますので、血液透析を行っている病院では積極的に導入するところが増えてきています。炭酸浴による治療を希望される方は大学病院などの大病院と共に血液透析を行っている病院や診療所に問い合わせると良いでしょう。

他の方法としては炭酸ガス入浴剤として市販されているものを使って炭酸泉を作ることができますが、入浴剤によってできた炭酸泉の炭酸ガスの濃度は理想的な濃度の10分の1程度にしかなりませんので、効果はあまり強くないようです。家庭用に高濃度の人工炭酸泉を作る機械も市販されており、機械の取り扱いもごく簡単ですので、この“人工炭酸泉製造装置”を手に入れることができれば、毎日自宅で療養する事

も可能で、最近新しい製品も登場しているようです。(購入には40万円程度かかります)

#### 4. 人工炭酸泉製造装置に関する問い合わせ先は

日本では三菱レイヨンエンジニアリング株式会社が人工炭酸泉製造装置を製造、販売しています。この機械を使って炭酸浴を行っている病院を探すときや、購入やレンタルを考えているときは手助けをしてくださるようです。連絡先は以下の通りです。

三菱レイヨンエンジニアリング株式会社  
水環境事業部  
メディカルシステム部  
〒108-8506 東京都港区港南1-6-41  
品川クリスタルスクエア  
TEL: 03-5495-3287 FAX: 03-5495-3294  
ホームページ <http://www.co2spa.com>

# 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

## はじめに

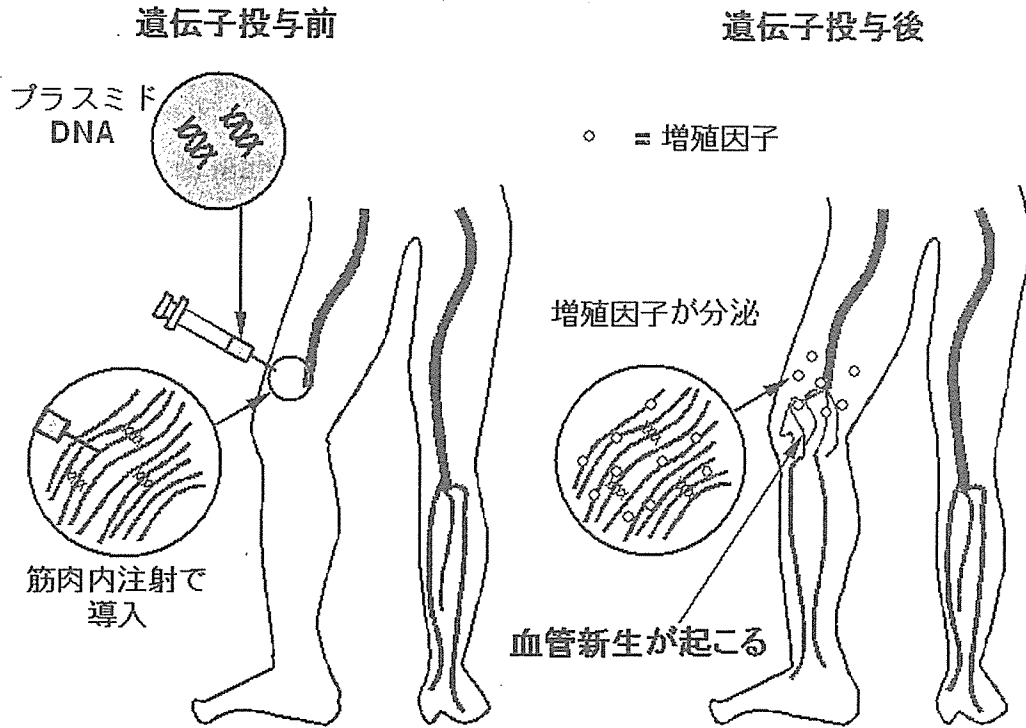
大規模調査によれば60-70歳男性のうち3-6%が間歇性跛行症状をもっており、そのうち50-75%は無治療で経過観察可能であるが、年間1%は下肢切断の危機にあり、慢性虚血肢の発生率は50-100/10万人・年であるといわれる<sup>1)</sup>。近年のインターベンションや手術療法の進歩は著しいが、それにもかかわらず安静時疼痛や虚血性潰瘍を呈する重症虚血肢患者の20%は既存の療法に反応せず下肢切断を余儀なくされ、QOLを障害されている。さらに下肢切断にまで至る患者は元来高いリスクを抱えており生命予後も不良で、例えば膝下切断患者の場合5年生存率50%との報告がある。このような従来の治療に抵抗性あるいは適応外となる重症虚血肢患者に対する新しい治療法として、遺伝子導入を用いた血管新生療法が注目されている。欧米ではすでに血管内皮増殖因子遺伝子を用いる治療は閉塞性末梢動脈疾患に対して VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮由来増殖因子) 遺伝子や FGF (fibroblast growth factor, 線維芽細胞増殖因子) 遺伝子を用いた血管新生療法が臨床応用の検討が進められている。日本で

は HGF (hepatocyte growth factor, 肝細胞増殖因子) 遺伝子を用いた、末梢血管疾患に対する遺伝子治療の臨床研究が開始された。

## 1. 遺伝子導入のアプローチ

遺伝子を用いた血管新生療法は VEGF, FGF, HGF などの遺伝子を導入して局所で増殖因子を分泌させ血管新生を刺激し、血流不全部に側副血行路形成を促す治療法である。遺伝子治療では補充した遺伝子を細胞内に効率よく導入することが課題になる。遺伝子のベクター(運び屋)として代表的なものはウイルスを用いたベクターである。導入効率は高いが、細胞毒性の排除など安全性を高めることが今後解決すべき点である。ウイルスベクターを用いない手法として naked plasmid DNA (加工していない DNA) や liposome-plasmid 複合体 (liposome という物質で加工した特殊な DNA) の投与がある。これらは導入効率と発現持続期間では劣るが、ウイルスベクターと異なり感染性がなく、さらに患者本人の遺伝子にも挿入されず、投与後1ヶ月以内には分解されるため、慢性疾患に対する長期使用においても有害作用は少ないと考えられ、安全性の面では非常に有利である。naked

図1 プラスミド導入による血管新生  
導入効率が低くとも、増殖因子は分泌タンパクであるので血管新生効果は十分得られる。



plasmidは導入効率の低いものの、血管新生療法では筋肉注射という簡便な手技で遺伝子導入が可能であり十分な効果をあげることができる。筋肉注射で導入した場合、遺伝子は筋肉内に一時的に滞留し、かつ遺伝子導入された細胞から分泌された増殖因子タンパクが周囲に効果を及ぼす<図1>。

## 2. 血管新生療法への応用

### 2-a. 線維芽細胞増殖因子 (FGF)

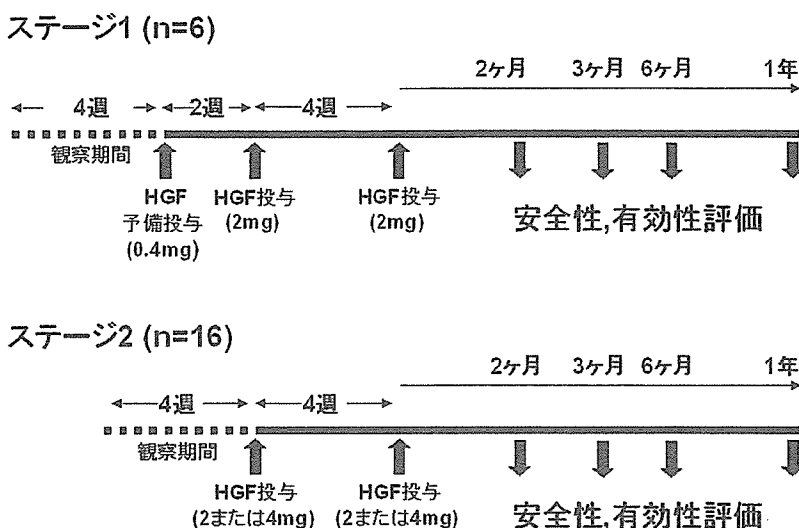
FGFは線維芽細胞をはじめ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の増殖を促進する。FGFを用いた血管新生療法は閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis Obliterans ; ASO) あるいは冠動脈疾患患者に対して実際に臨床応用がなされ、

結果が報告されつつある。Comerotaら<sup>2)</sup>は51例の閉塞性末梢動脈疾患を対象にアデノウイルスベクターを用いてFGF遺伝子を導入した。ベクターおよび遺伝子導入による重篤な有害事象は認めず、血中FGF濃度の上昇はなかった。有効性については自覚症状、潰瘍サイズ、ABI (ankle brachial pressure index, 足関節/上肢血圧比) の改善が認められた。

### 2-b. 血管内皮由来増殖因子 (VEGF)

VEGFは血管内皮細胞に作用する増殖因子である。バルーン傷害血管モデルを用いた検討では、FGFが平滑筋細胞にも作用し新生内膜肥厚を促進させるのに対し、VEGFは平滑筋細胞には作用せず、さらに内皮再生の強力な促進により内膜肥厚を抑制することが示された。動脈硬

図2 TREAT-HGF 臨床研究プロトコール



化性疾患では内皮細胞の損傷とそれに伴う平滑筋細胞増殖が血管狭窄の促進原因であることを考慮すると、この性質はより病態生理に沿っており有利である。Isner ら<sup>3)</sup>は重症 ASO 患者の下肢に VEGF の naked plasmid を筋注射し、血流改善効果を報告した。ABI (Ankle-Brachial Pressure Index)、Toe pressure の上昇や難治性潰瘍の改善を認め、従来の治療では不十分な重症虚血肢に有効な治療であることを示した。その後、彼らは VEGF 遺伝子を用いた血管新生療法を重症虚血性心疾患例に対して用いている。VEGF 遺伝子を小開胸下にて心筋に直接注入<sup>4)</sup>、あるいはカテーテルを用いて左室腔内から心筋へ VEGF 遺伝子を直接注射して導入し、安全性、有効性を認めたことを報告している<sup>5-6)</sup>。ウイルスベクターを用いた遺伝子治療も報告されている Ylä-Herttuala らのグループは ASO を対象にバルーンカテーテルを用いて血管内からのアプローチで下肢血管にアデノウイルスベクターにて VEGF 遺伝子を導入し、安全性と有効性を報告した<sup>7-8)</sup>。しかし一方で、アデノウイルスベク

ターを用いた VEGF 遺伝子治療について ASO を対象として Phase II に相当する無作為二重盲検試験が行われたが、その効果について有意差が見られなかった<sup>9)</sup>。VEGF の副作用として高率に浮腫が発生することが問題となっている。VEGF に血管透過性を高める作用があるためと考えられる。

### 2-c. 肝細胞増殖因子 (HGF)

HGF は当初、肝細胞の増殖因子として発見されたが、血管内皮細胞において線維芽細胞増殖因子 (FGF) や血管内皮由来増殖因子 (VEGF) に比べ強力な増殖作用をもち、血管再生を促進することが見出された。一方、血管平滑筋細胞に対しては増殖作用をもたず、VEGF と同様に内皮細胞特異的増殖因子に属することも明らかになった。平滑筋細胞増殖を誘導しないことは、動脈硬化性疾患の治療に対して有利である。さらに HGF は強力な内皮細胞増殖因子であると同時に内皮細胞保護作用も持ち合わせている。高血圧、糖尿病、虚血性疾患などの血管内皮細

図3 臨床効果評価項目の推移 p値は paired t-検定で評価

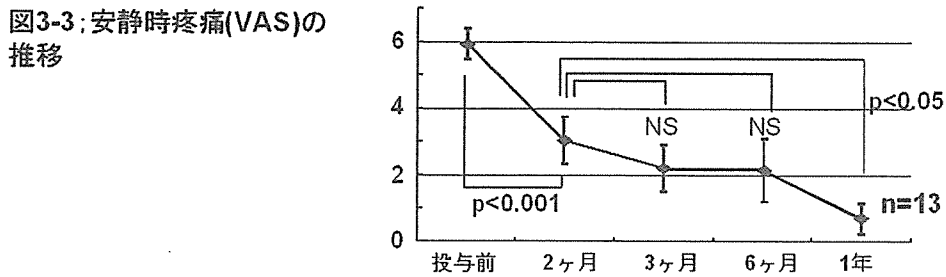
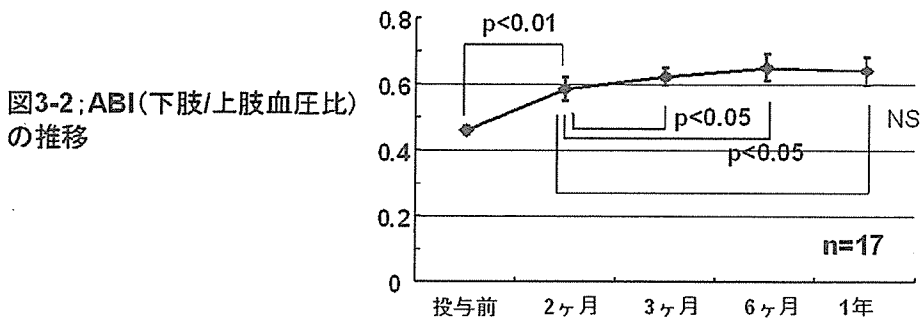
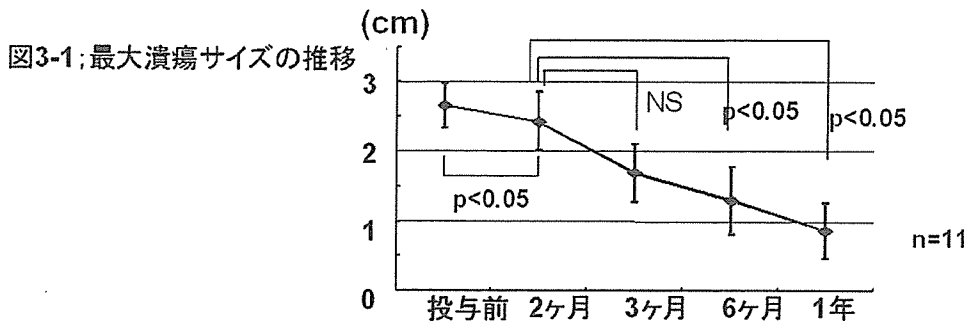


表1 評価項目改善症例数の推移

	2ヶ月	6ヶ月	1年
ABIが0.1以上改善	11/17 (65%)	12/16 (75%)	10/14 (71%)
安静時疼痛(VAS) 2cm以上改善	8/13 (62%)	9/11 (82%)	9/9 (100%)
潰瘍サイズが25% 以上縮小	7/11 (64%)	8/10 (80%)	8/10 (80%)

胞機能障害が起こる疾患において組織障害局所でHGFが低下しており<sup>10,11)</sup>、その低下がますます内皮細胞の修復、機能改善の遅延を加速させる病態が想定される。従ってこれらの疾患にお

いてHGFを補うことは非常に生理的に血管における内皮再生、虚血に対する側副血行路の発達を促進すると考えられた。実際ウサギ下肢虚血モデルへのHGF遺伝子の下肢筋肉への導入

は著明な血管新生を促進し、末梢血流量の上昇を誘導した<sup>12)</sup>。

### 3. HGF を用いた血管新生療法の臨床研究

本邦で2001年から HGF を用いた血管新生療法の臨床研究が大阪大学のグループを中心に行われた。従来の内科的治療や外科的治療で改善しない ASO またはバージャー病 (thromboangitis obliterans, TAO) 患者に対して、<図2>に示した試験デザインで超音波ガイド下に HGF 遺伝子を筋肉内に注射した<sup>13)</sup>。症例は中等症から重症の、ASO 14例、バージャー病 8例の計22例に適用された。

末梢血流を ABI で、安静時疼痛は VAS (visual analogue scale; 最大の痛みを10cmとして痛みの程度を患者自身がマークする方法) で、さらに虚血性潰瘍を持つ症例は最大潰瘍の長径サイズを計測し、臨床症状の改善度の評価が行われた。投与終了2ヶ月後に行われた ABI、疼痛スケール VAS、潰瘍サイズの推移を<図3>に示す。初期判定の2ヶ月時点で各項目ともに改善が認められた。これらの効果は投与後1年経過しても悪化することがなかった。個々の症例につき、

ABI が0.1以上の改善、疼痛スケール VAS が2 cm以上の改善、潰瘍の長径25%以上の改善がそれぞれ60%程度の症例に見られ、またこれら臨床項目改善症例数の率は1年経過後も悪化することがなかったと報告されている (2004年日本循環器学会での報告)。これらの臨床効果は VEGF 遺伝子治療とほぼ同等である。全くの無効例は4例であったが、悪化した症例はなかった。

一方、安全性評価については、臨床研究実施者とは独立した組織である評価委員会を設置し、同組織にて臨床研究期間中に発生した全ての有害事象について HGF 遺伝子投与との因果関係を検討している。6ヶ月経過後までに関して因果関係の検討が終了したが、この段階で遺伝子投与との因果関係のある重篤な有害事象はなかった。今後も安全性について検討が進められる。

大阪大学での研究の問題点は偽薬群を設置していない事であり、厳密な有効性の判定が困難であることである。現在、無作為二重盲検での治験が多施設で進行中であり、その結果が待たれる。今後さらに安全性と効果につき十分な検討が進められ、多くの患者にとって有効な治療法となる事が期待される。

- 1) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease(PAD). TASC Working Group. J Vasc Surg 2000; 31: S1-S296
- 2) Comerota AJ et al.: Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower
- 3) Baumgartner I et al.: Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development inpatients with critical limb



- ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114-23
- 4) Losordo DW et al: Gene therapy for myocardial angiogenesis: Initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98, 2800-4;
  - 5) Vale PR et al.: Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischaemia. *Circulation* 2001; 103, 2138-43;
  - 6) Losordo DW et al: Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002; 105, 2012-8;
  - 7) Mäkinen K et al.: Catheter-mediated gene transfer to human lower limb arteries after PTA. *Circulation* 1999; 100: I-770
  - 8) Mäkinen K et al.: Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: A randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol Ther* 2002; 6: 127-133
  - 9) Rajagopalan S et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease; A phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108: 1933-1938
  - 10) Hayashi et al.: Potential role of hepatocyte growth factor, a novel angiogenic growth factor, in peripheral arterial disease: downregulation of HGF in response to hypoxia in vascular cells. *Circulation* 1999; 100: II 301-308
  - 11) Morishita R et al.: Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 1997; 46, 138-42;
  - 12) Taniyama Y et al. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hind limb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Ther.* 2000; 8: 181-189
  - 13) Morishita R et al.: Safety evaluation of clinical gene therapy using Hepatocyte Growth Factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension* 2004; 44: 203-209

**Buerger病専門誌**  
**Thromboangitis obliterans,TAO**

—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**  
**結成20周年記念誌**

改正版 国立循環器病センター研究所  
循環動態機能部脳循環研究室 田口明彦室長 監修  
発行 茨城県バージャー病患者と家族の会 企画委員会  
責任者 茨城県バージャー病患者と家族の会 会長 成田みつ江  
TEL 0294(72)7436  
FAX 0294(72)7436  
E-mail : buerger@green.ocn.ne.jp  
URL : <http://www1.ocn.ne.jp/~buerger/>  
難病情報センターに当患者団体掲載  
URL : <http://www.nanbyou.or.jp>

印刷 社会福祉法人 東京コロニー  
コロニー印刷  
東京都中野区江原町2-6-7  
TEL 03(3953)3536

2005年9月30日  
本書に掲載された文章の一部、又は全文を発行者に無断で使用、転載することを禁じます。