

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。

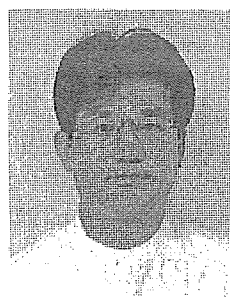
私達患者団体は、国、都道府県の公的活動資金の援助はおろか、難病患者が生活費を削って自助努力の運営を行い、実績をあげております。バージャー病患者に必要な医療情報の提供、専門医療講演会、検診会、相談会に取り組み、広報活動にはインターネット通信、難病テレホン相談、専門病院、専門医師の紹介。また、ポスター・パンフレットを製作し、茨城県保健福祉部及び、市町村福祉行政に配布し、地域の難病患者が等しく共存し、相互の親睦が図られることを目的としています。さらには、独居居宅患者の訪問、入院患者の病院訪問、転院支援など、体制づくりに磐石な姿勢で取り組んでおります。

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。この治療法に適應できる患者も、適應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”は骨髓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. 骨髓の幹細胞とは

骨の中には骨髓といわれる部分がありここには様々な細胞があります。骨髓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、骨髓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 骨髓幹細胞と呼ばれる細胞は普通の骨髓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。

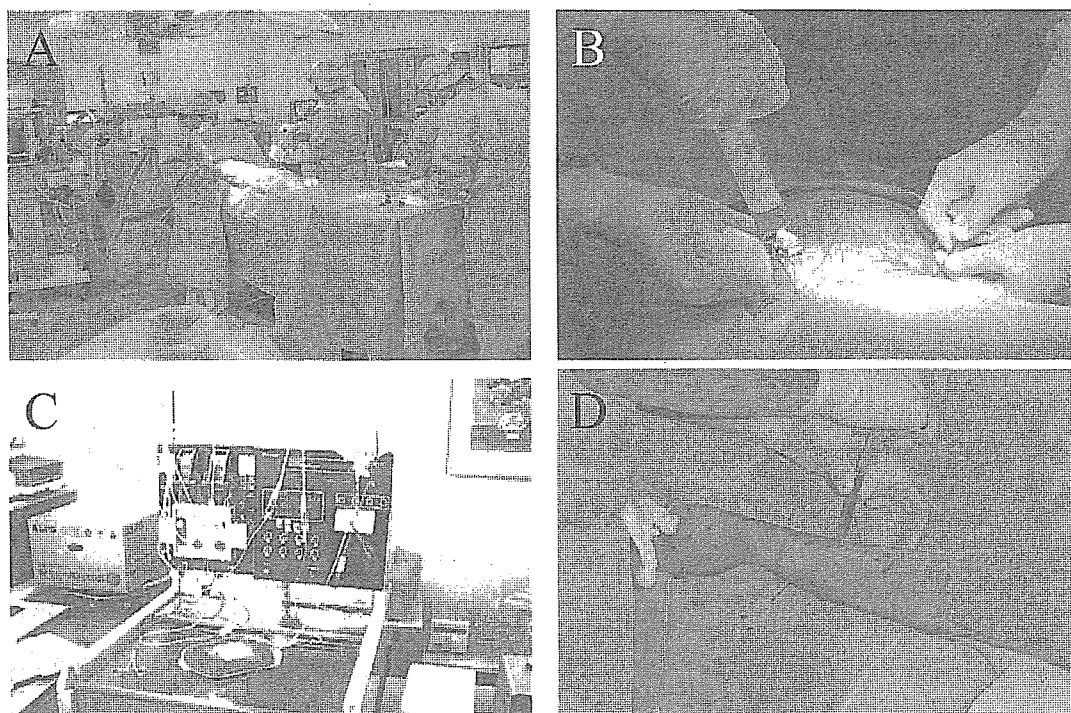


図1 A. 骨髄採取は全身麻酔下で行います
 B. 両側腸骨（腰の骨）より骨髄を500-800ml 採取します
 C. 機械で単核球（血管になる細胞）だけを分離します
 D. 血管が必要とされる部分に注射します

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。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広がっていった。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

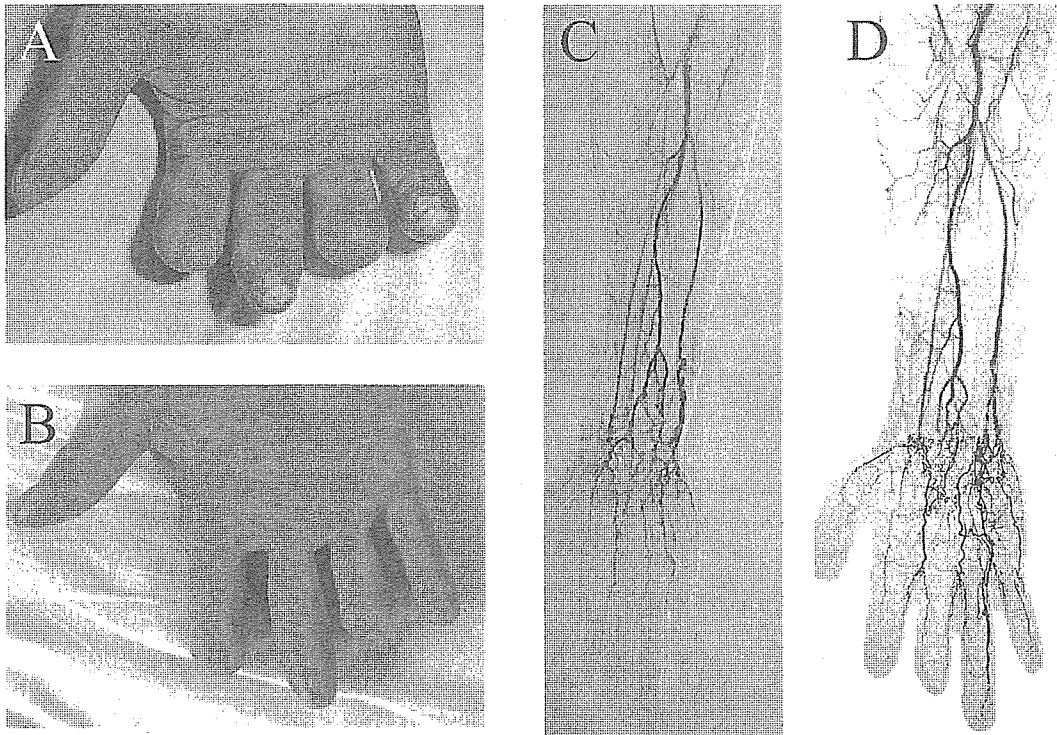


図2 A. 骨髄移植前：難治性の潰瘍がありました
 B. 骨髄移植16週後：潰瘍は完全に消失しています
 C、D. 骨髄移植前（C）に比べて移植後（D）は血管の増加が見られます

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

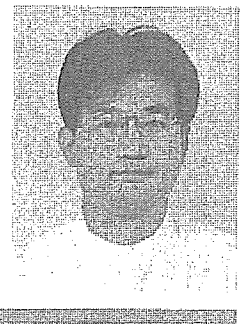
12年より始められた新しい治療法です。そのためはまだ大規模な解析がなされていませんが、各施設からの報告では良好な経過をとる症例が多いようです。今後は自己幹細胞移植による血管再生療法が、難治性 Buerger 病治療の標準的な治療法になると考えています。

——痛みを軽減し、患肢の切断を防ぐ

治療法です——

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が、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いため、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ない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受けられるか

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

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てみると良いでしょう。

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

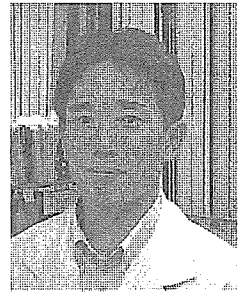
も可能で、最近新しい製品も登場しているようです。(購入には40万円程度かかります)

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

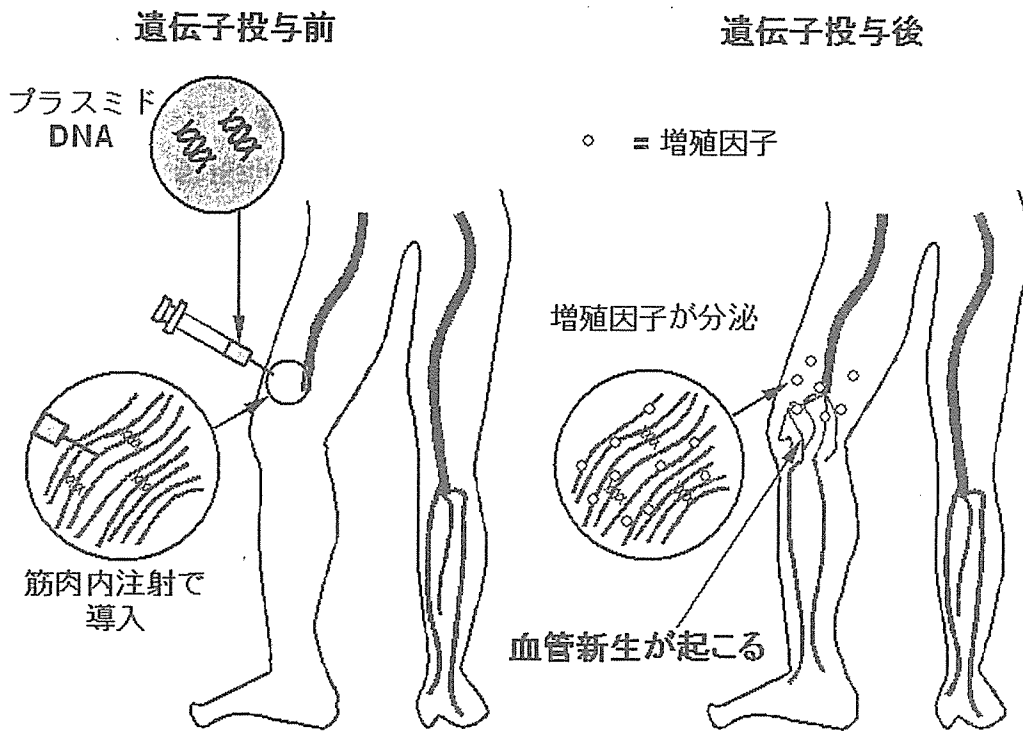
大規模調査によれば60-70歳男性のうち3-6%が間歇性跛行症状をもっており、そのうち50-75%は無治療で経過観察可能であるが、年間1%は下肢切断の危機にあり、慢性虚血肢の発生率は50-100/10万人・年であるといわれる¹⁾。近年のインターベンションや手術療法の進歩は著しいが、それにもかかわらず安静時疼痛や虚血性潰瘍を呈する重症虚血肢患者の20%は既存の療法に反応せず下肢切断を余儀なくされ、QOLを障害されている。さらに下肢切断にまで至る患者は元来高いリスクを抱えており生命予後も不良で、例えば膝下切断患者の場合5年生生存率50%との報告がある。このような従来の治療に抵抗性あるいは適応外とな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)

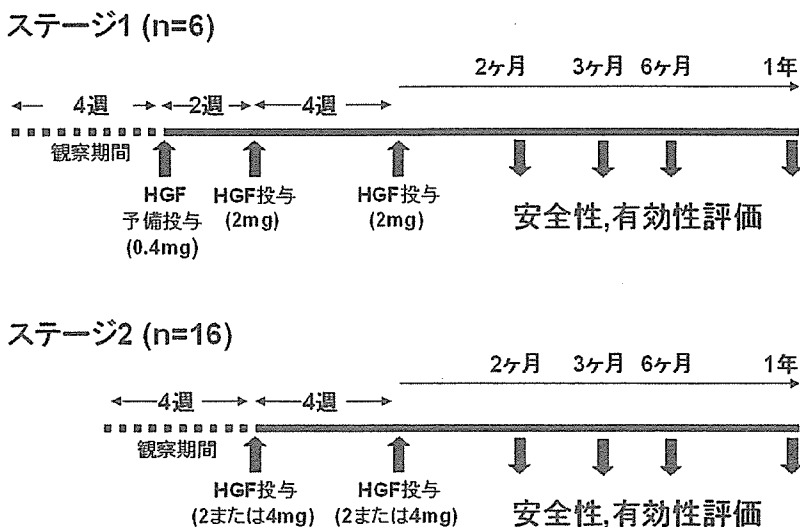
FGFは線維芽細胞をはじめ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の増殖を促進する。FGFを用いた血管新生療法は閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis Obliterans ; ASO) あるいは冠動脈疾患患者に対して実際に臨床応用がなされ、

結果が報告されつつある。Comerotaら²⁾は51例の閉塞性末梢動脈疾患を対象にアデノウィ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³⁾は重症 ASO 患者の下肢に VEGF の naked plasmid を筋注し、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⁴⁾、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⁵⁻⁶⁾。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-Herttua 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⁷⁻⁸⁾。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⁹⁾。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

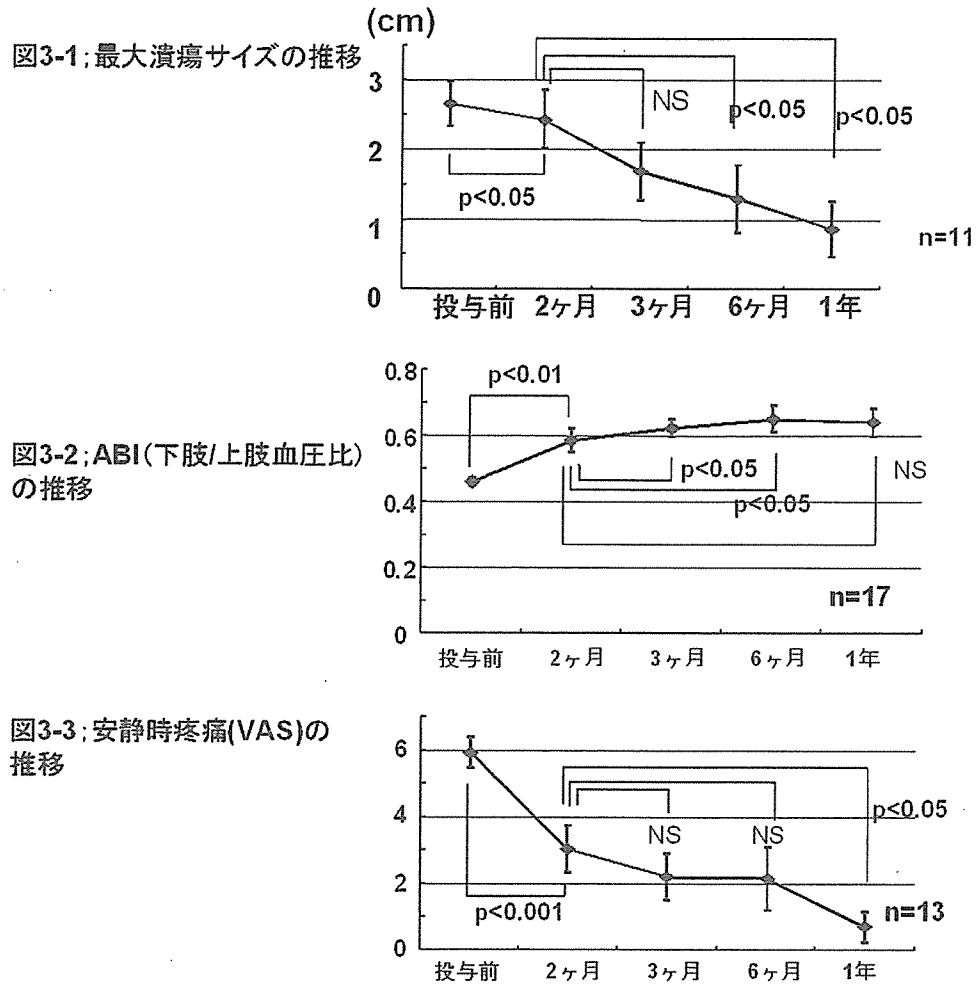


表1 評価項目改善症例数の推移

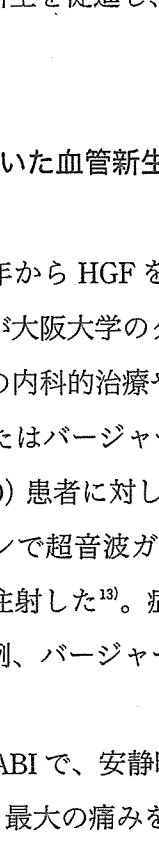
	2ヶ月	6ヶ月	1年
ABIが0.1以上改善	11/17 (65%)	12/16 (75%)	10/14 (71%)
安静時疼痛(VAS) 2cm以上改善	8/13 (62%)	9/11 (82%)	9/9 (100%)
潰瘍サイズが25% 以上縮小	7/11 (64%)	8/10 (80%)	8/10 (80%)

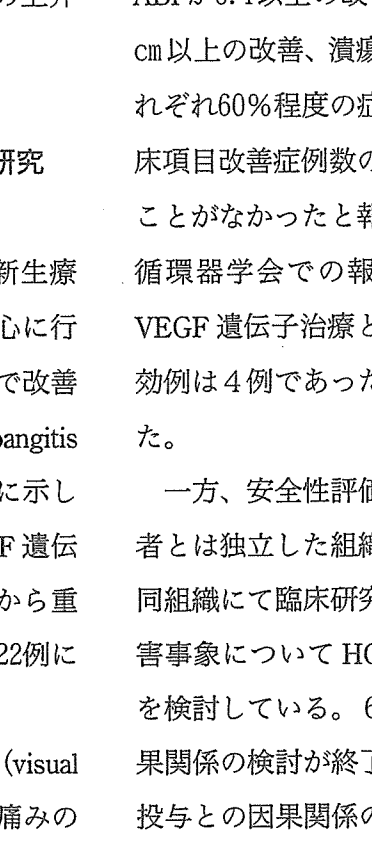
胞機能障害が起こる疾患において組織障害局所でHGFが低下しており¹⁰⁻¹¹⁾、その低下がますます内皮細胞の修復、機能改善の遅延を加速させる病態が想定される。従ってこれらの疾患にお

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¹²⁾。

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、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¹³⁾。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 extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial. J Vasc Surg 2002; 35: 930-36
- 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。