

ulcerations and are hard to treat by revascularizations, including catheter angioplasty and surgical bypass grafting, because of peripheral artery lesions. Patients with Buerger's disease, however, tend to have less systemic atherosclerotic lesions and normal cardiac function. These suggest that patients with Buerger's disease are the ideal candidates for therapeutic angiogenesis using autologous BMT.

Discrepancy between clinical improvements and conventional angiographic findings after BMT

BMT improved critical limb ischemia clinically. Promoted collateral vessels after the treatment were not, however, visualized well by conventional angiography. These vessels are quite small and the detection limit of small vessels by conventional angiography is about 200 μ m in diameter.

Novel micro-angiography

Recently, synchrotron radiation system characterized by high brightness, monochromatic and collimated nature bypass, revealed micro-vessels in situ. However the high cost of a synchrotron system strictly limits its clinical application (100 million dollars or more). We developed an in-house micro-angiographic system with a relatively low cost of approximately 1million dollars, which consisted of a high-voltage power X-ray source and a detecting system with a high spatial resolution (25 μ m) and high sensitivity (100 times of CCD camera). We evaluated collateral micro-vessels one month after therapeutic angiogenesis by using the conventional and micro-angiographic system. The in-house micro-vessel angiographic system could detect the micro-vessels more precisely than conventional angiographic system. We thought that the present micro-angiography should be useful for evaluating efficacy of therapeutic angiogenesis in clinical settings.

Conclusions

Conventional angiography failed to disclose the promoted collateral vessels after BMT although BMT improved the critical limb ischemia clini-

cally. The in-house micro-angiographic system could detect the micro-vessels more precisely than conventional angiographic system and the sum of the radio-absorption in the equipment could be acceptable in clinical settings. The novel in-house micro-angiographic system can be useful in the evaluation of therapeutic angiogenesis clinically.

References

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al.(1997) Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science* 275:964-966
- Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, et al.(2002) Angiogenesis by Implantation of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Platelets into Ischemic Limbs. *Circulation* 106:2019-2025
- Inaba S, Egashira K, Komori K (2002) Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? *Lancet* 360:2083.
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al.(2001) Augmentation of Postnatal Neovascularizaion with Autologous Bone Marrow Transplantation. *Circulation* 103: 897-903
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.(2002) Therapeutic angiogenesis for patients with imb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells:a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*,360:427-35

4. 画像解析-微小血管造影-

知久 正明・西上 和宏・内藤 博昭・盛 英三・佐藤 英一

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症に対する新しい治療戦略として血管再生治療^{用解1)}が期待されている。実際の臨床では、血管造影を含めた臨床検査で臨床症状の効果を十分には反映していない。これは、既存の血管造影装置の解像度は約200～300 μm であり、再生される新生血管は約100 μm 以下の微小血管であるからである。微小血管造影の先駆けとなったシンクロトロンによる微小血管造影法^{用解2)}は200～500 μm 以下の微小血管の定量と50～200 μm 以下の微小血管の可視化が可能である。さらに、臨床の場で簡便に使用できる微小血管造影装置も開発された。本稿では、再生治療後の微小血管の評価方法について概説する。

はじめに

血管再生には、一般に既存の血管から血管内皮細胞が増殖，リモデリングし，新しい血管枝が形成される狭義の血管新生（angiogenesis）と，血管内皮前駆細胞である血管芽細胞が集合・分化して血管が形成される血管発生（vasculogenesis）の2つが考えられている。血管発生は，主に胎生期に行われると考えられていたが，成人末梢血中のCD34陽性単核球の分画から血管内皮細胞へと分化する血管内皮前駆細胞（endothelial progenitor cell：EPC）があることが報告され，成人においても血管発生による血管再生が起こりうることを示された¹⁾²⁾。特に単核球分画中で血管内皮細胞に分化しうる単核球は，主に骨髄に存在するため，動物実験の虚血モデルに骨髄単核球細胞移植をすることにより，血管新生や側副血行路が発達し，下肢血流量増加作用や心機能が改善することが確認された。これに基づき，重症下肢虚血患者に対し自己

骨髄細胞移植や末梢血幹細胞移植が臨床導入され，良好な成績が報告されている³⁾。しかし，既存の血管造影装置では空間解像度が200 μm 前後で，ミリメートルオーダーの血管を主たる観察対象としている。そのため，新生血管床の構築と機能の評価には極めて不十分といわざるを得ない。そこで，微小血管を観察できる微小血管造影法に期待がもたれている。

I. 微小血管造影法

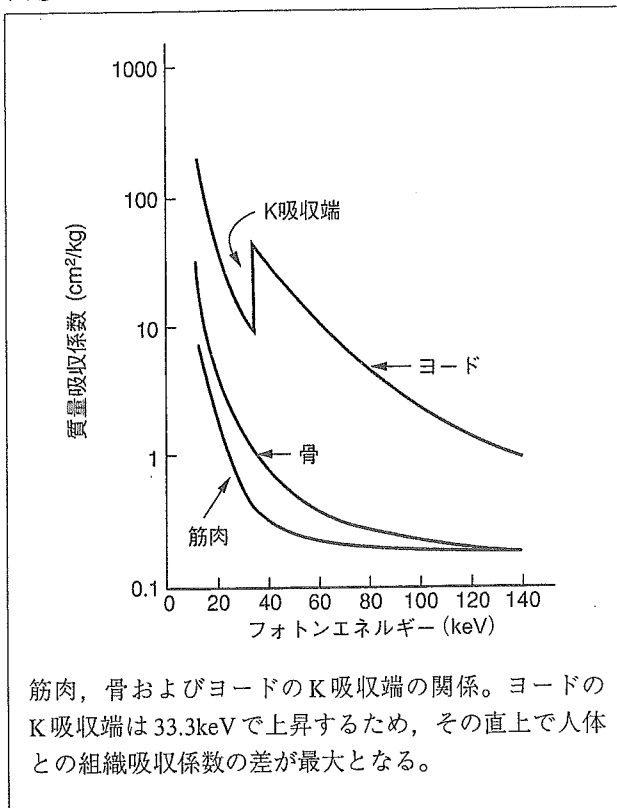
1. 放射光微小血管造影法

再生された微小血管を血管造影検査で評価するためには，微量の造影剤を検出できる装置が必要となる。その要素としてはX線の性質が高輝度で，平行性，単色性であり，なおかつ検出系が高感度，高解像度であることが重要である。これらの要素をすべて取り揃えているのが放射光施設内の微小血管造影装置である⁴⁾。放射光とは広域のスペクトルを持つ白色光であり，太陽光のように限りなく

key words

微小血管造影，血管再生治療，新生血管，単色X線，放射光微小血管造影法，病院設置型微小血管造影法，プラズマX線微小血管造影法，angiogenesis，vasculogenesis，endothelial progenitor cell

図① X線エネルギーと質量吸収係数



平行に近い性質がある。単色光の利点として，ヨードは33.3keVのエネルギーレベルでK吸収端を持つ。これは質量吸収係数が不連続に上昇し，X線のエネルギーをヨードのK吸収端の直上のエネルギーに変換すると，ヨードと周囲組織との質量吸収係数の差が最大となる(図①)。組織とヨードとのコントラストが最良となるため，微量のヨードを検出できやすくする効果がある。放射光のX線は，既存のX線装置より約108倍以上も輝度が高く，シリコン結晶を用いてヨード吸収端の直上に設定することにより，単色化しても十分な光子量を維持することが可能である。検出系は高解像度・高感度蛍光板で作製した蛍光像を，超高感度・高精細撮像管であるアバランシェ型ハイビジョンモノクロ新Super-HARPカメラで撮影する。これらの検出器系から高解像度微小血管造影像(50 μ m)が得られる⁵¹⁻⁵³⁾。既存の撮影装置のようにイメージンテンシファイヤーとCCDカメラを用いた検出器では，感度と解像度が低いため，高精細画像として微小血管を描出するには限界がある。

図② 病院設置型微小血管造影装置

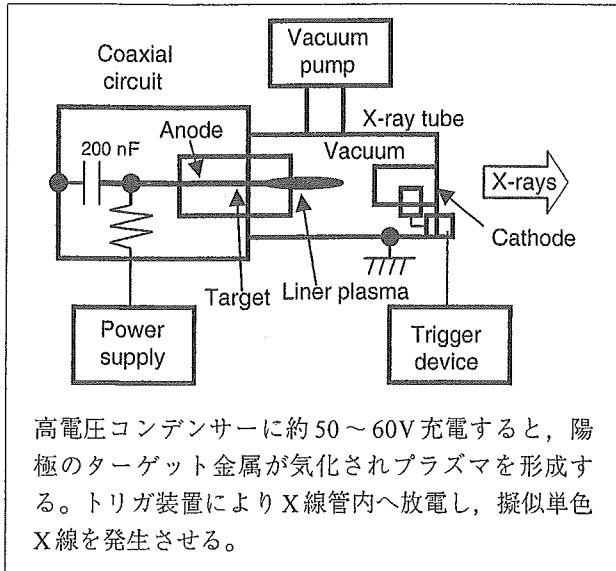


2. 病院設置型微小血管造影法

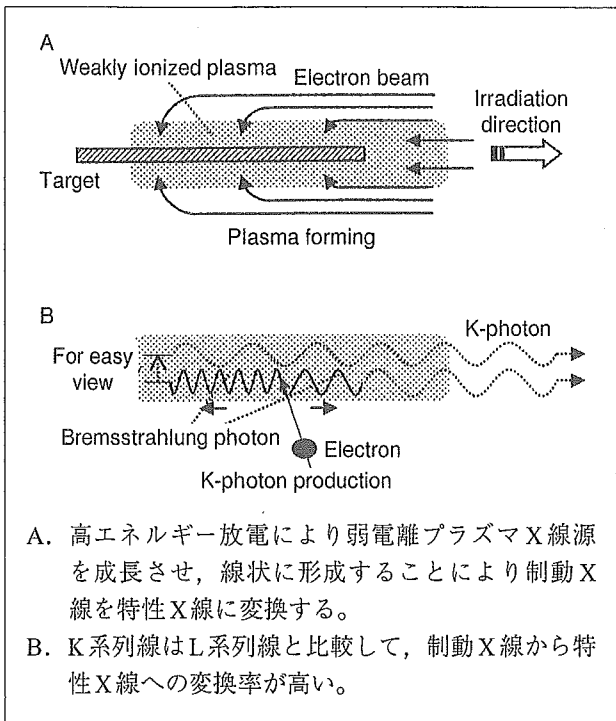
放射光施設は多額のコストと広大な敷地を必要とし，臨床導入するには時間的・空間的にも問題がある。そこで微小血管造影法が臨床応用できるように，新エネルギー・産業技術開発機構(NEDO)の支援により，病院設置型の微小血管造影装置を浜松ホトニクス・NHKエンジニアリングの協力を得て共同開発した。X線管は最大陽極熱容量が5MHUと世界最大級の大きさであるCT用管球を転用した(図②)。X線高電圧装置も大出力化し，市販の装置では不可能な70kVp・800mAで高輝度のX線を連続20秒間まで撮影できる。疑似単色化はランタノイド系の金属を複合したフィルターで，ヨードのK吸収端である33keV付近に頂点を有し，約20keVのバンド状の照射X線スペクトルに変換した。検出系は，放射光微小血管造影法と同じ，NHKの高感度・高精細撮像管であるアバランシェ型ハイビジョンモノクロ新Super-HARPカメラを用いている。

安全性の検討として，照射X線量と散乱X線量

図③ プラズマX線微小血管造影装置 (文献9より改変)



図④ プラズマX線の発生原理 (文献9より改変)



を計測した。X線発生装置から1mに検出器を設置し、管電圧70kV、管電流500mAで20秒照射した場合、0.547Sv (62.7R)であった。検査の撮影条件としては最低でも1検査あたり100R以下 (3R/sec)を目標としており、妥当な線量と考えられる。また、X線発生装置から1mの距離にファントムを置き、50cm側方で散乱X線を検出した場合の散乱X線量は0.0225mSv (2.58mR)であった。放射線医

療従事者の年間被曝量の限度は50mSvであり、許容範囲内と考えられる。本装置は、2004年3月に国立循環器病センターに設置され、医師主導のもと、臨床応用が開始される。

3. プラズマX線微小血管造影法

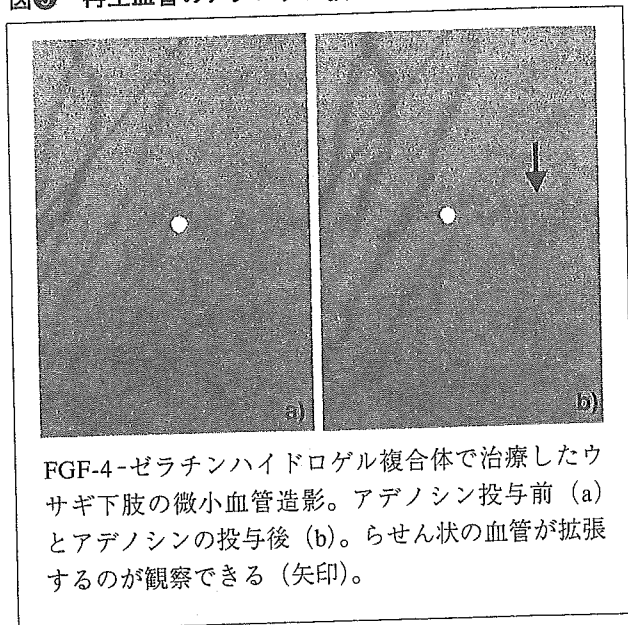
装置は高電圧電源、高電圧コンデンサー、プラズマX線管からなり、高電圧コンデンサーの容量を増すことによりX線の高輝度化が可能となる(図③)。プラズマX線はシャープなK系列特性X線であり、その発生原理は高エネルギー放電により弱電離プラズマX線源を成長させ、線状に形成することにより制動X線を特性X線に変換する。特性X線はプラズマを容易に通過するので、高線量の疑似単色X線が発生する(図④A)。さらに、K系列特性線は蛍光吸収率が高いので、L系列線と比較して制動X線から特性X線への変換率が高い(図④B)。プラズマX線は金属ターゲットの種類により、特性X線のエネルギーを任意に選択することができる。例えば、セリウムを陽極に用いると約34keVの特性X線を得られ、ヨードのK吸収端である33keV直上のエネルギーを持つ疑似単色X線での撮影が可能となる⁹⁾。

II. 微小血管の画像による評価

1. 正常血管と再生血管の比較

Takeshitaらは、放射光微小血管造影装置を用い、ラットの大腿動脈を結紮した後の再生血管と結紮処置をしていないコントロールの血管性状を比較した¹⁰⁾。結紮してから4週後に血管撮影をした結果、線状とらせん状の2種類の血管が存在したが、コントロールでは線状の血管のみであり、らせん状の血管は観察されなかった。このことから、再生される血管には線状とらせん状の2種類の構造を持つ血管があるが、線状の血管は既存の血管であった可能性もあると示唆した。しかし、らせん状の血管はコントロールでは観察されないため、少なくとも虚血により再生した結果で生じた血管であるとしている。また、血管内皮依存性の血管拡張薬であるアセチルコリンを投与した場合、線状の血管は拡張するものの、らせん状の血管は拡張しなかった。さらに、血管内皮増殖因子である

図⑤ 再生血管のアデノシン投与による反応



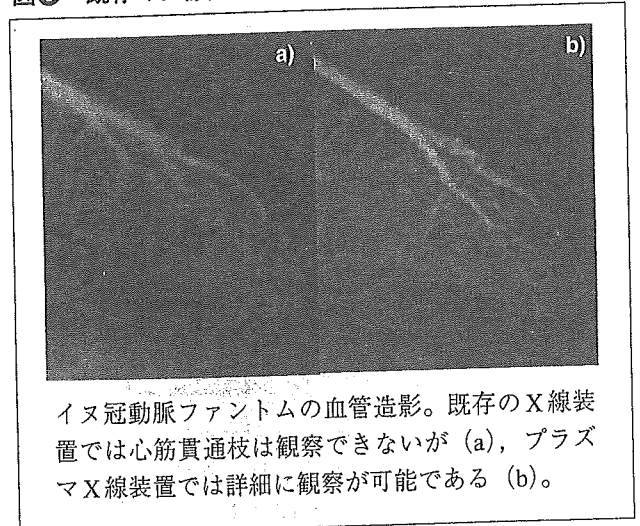
FGF-4-ゼラチンハイドロゲル複合体で治療したウサギ下肢の微小血管造影。アデノシン投与前 (a) とアデノシンの投与後 (b)。らせん状の血管が拡張するのが観察できる (矢印)。

vascular endothelial growth factor (VEGF) で治療したラットで観察されたらせん状の血管も拡張せず¹¹⁾，以上のことから虚血により生じた再生血管や VEGF により再生したらせん状の再生血管は，内皮機能が備わっていない不完全な再生血管であると考えられた。一方，fibroblast growth factor 4 (FGF-4)-ゼラチンハイドロゲル複合体にて血管再生治療後のウサギの下肢虚血モデルを撮影した。観察されている血管は再生血管と考えられ，アデノシンの投与によりらせん状の血管が拡張したと報告されている¹²⁾。病院設置型の微小血管造影装置でも同様に，FGF-4-ゼラチンハイドロゲル複合体で治療した場合，アデノシンの投与によりらせん状の血管が拡張した (図⑤)。これにより，FGF-4-ゼラチンハイドロゲル複合体で治療した場合には，より成熟した血管が再生したと考えられる。

2. 病院設置型とプラズマX線微小血管造影装置

病院設置型の微小血管造影装置のX線源では，その単色X線光子数の限界から，現在は体厚が8cmの下肢の微小血管造影に対象が限られている。

図⑥ 既存のX線装置とプラズマX線装置の比較



イヌ冠動脈ファントムの血管造影。既存のX線装置では心筋貫通枝は観察できないが (a)，プラズマX線装置では詳細に観察が可能である (b)。

体厚が8cm程度の被写体では微小血管を描出できるが，10cmを超えると血管像をほとんど得ることができない。一方，プラズマX線装置は，コンデンサーの容量を増加させることで，高輝度化することが可能であるため，人体を通過する疑似単色X線が得られる可能性があると考えられている。マイクロファイバーを充填したイヌ冠動脈ファントムをプラズマX線装置と既存の血管造影装置とで比較した場合，プラズマX線で撮影した場合は心筋貫通枝レベルのミクロンオーダーの微小血管が詳細に観察できたが，既存の血管造影装置では観察できなかった (図⑥)。

おわりに

微小血管造影法にて観察されている血管は，必ずしも新生血管とは限らず，側副血行路の血流の増加やあらかじめ存在していた微小血管の拡張であるかもしれないということを忘れてはならない。しかし，微小血管造影法による画像評価は，血管の種類や反応性の評価まで可能となる。今後の臨床導入により，さらに詳細に検討されることを期待している。

用語解説

1. 血管再生治療：虚血性疾患において、血行再建や薬剤治療に抵抗する症例に対し、新生血管を形成させ、血流を改善させる治療である。現在は、自己骨髄やサイトカインなどを用いて臨床応用されている。
2. 微小血管造影法：既存の血管造影装置の空間解像度は200～300 μm であるが、100 μm 以下の解像度を持つ撮影装置にて微小血管の造影が可能となっている。血管再生治療で再生された血管の評価に期待されている。

参考文献

- 1) Asahara T, Murohara T, et al : Science 275, 964-966, 1997.
- 2) Shintani S, Murohara T, et al : Circulation 103, 897-903, 2001.
- 3) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, et al : Lancet 360, 427-435, 2002.
- 4) Mori H, Hyodo K, et al : Circulation 89, 863-871, 1994.
- 5) Tanioka K : Proc SPIE Int Soc Opt Eng 1656, 1-12, 1992.
- 6) Kubota M, Kato T, et al : IEEE Trans Broadcasting 42, 251-258, 1996.
- 7) Umetani K, Ueki H, et al : J Synchrotron Rad 5, 1130-1132, 1998.
- 8) Tanioka K, Ohkawa Y, et al : IEEE Workshop on CCD and Advanced Image Sensors, 2001.
- 9) Sato E, Hayasi E, et al : SPIE 4682, 538-548, 2002.
- 10) Takeshita S, Isshiki T, et al : Circulation 95, 805-808, 1997.
- 11) Takeshita S, Isshiki T, et al : Circulation 98, 1261-1263, 1998.
- 12) Kasahara H, Tanaka E, et al : J Am Coll Cardiol 41, 1056-1062, 2003.

参考図書

- * 機能・代謝画像診断法と分子画像, 西村恒彦 編, 南山堂, 2003.
- * INNERVISION 17(8), 疑似X線レーザーを用いた普及型微小血管造影装置の開発, 知久正明, 西上和宏 他, インナービジョン, 2003.

参考ホームページ

- ・ 大型放射光施設 SPring-8
<http://www.spring8.or.jp/>
- ・ 高エネルギー加速器研究機構
<http://www.kek.jp/ja/index.html>

知久正明

- 1994年 日本大学医学部卒業後, 日本大学第二内科入局
 - 1996年 日本大学医学部大学院入学
 - 2000年 大学院卒業後, 国立甲府病院循環器科に勤務
 - 2003年 国立循環器病センター修練医
- 現在は, 大血管疾患から末梢血管疾患の非侵襲的診断法および血管再生治療における微小血管造影法の研究を行っている。

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も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。

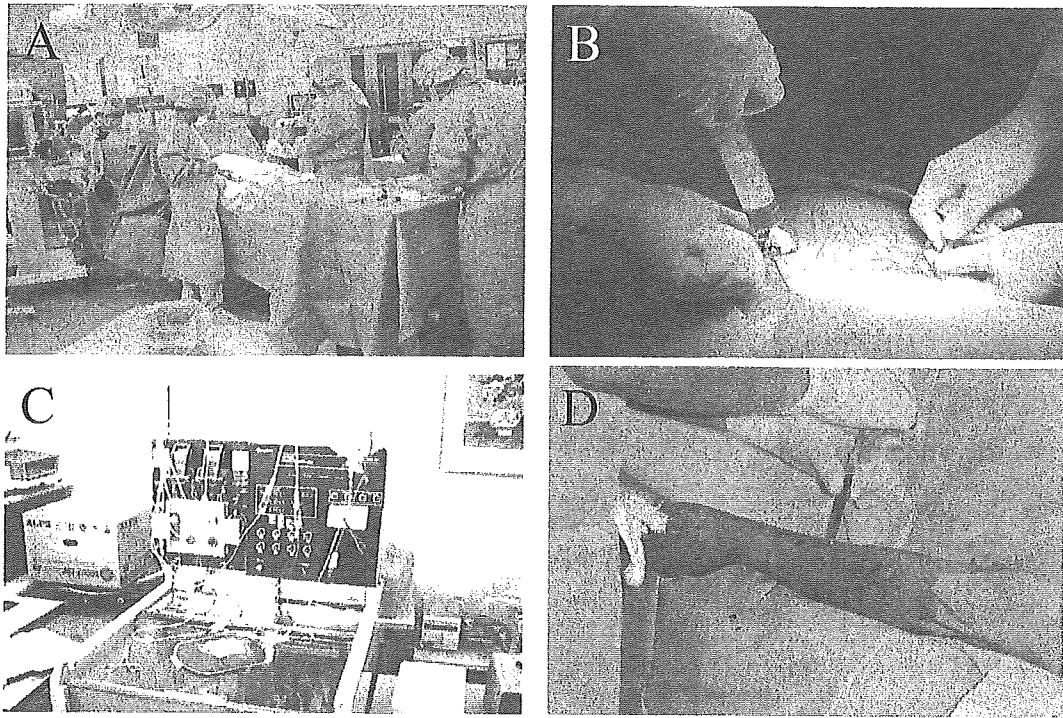


図1 A. 骨髄採取は全身麻酔下で行います
 B. 両側腸骨（腰の骨）より骨髄を500-800ml採取します
 C. 機械で単核球（血管になる細胞）だけを分離します
 D. 血管が必要とされる部分に注射します

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もあります。
- 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、それに伴わない6ヶ月以上も治らなかつ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

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

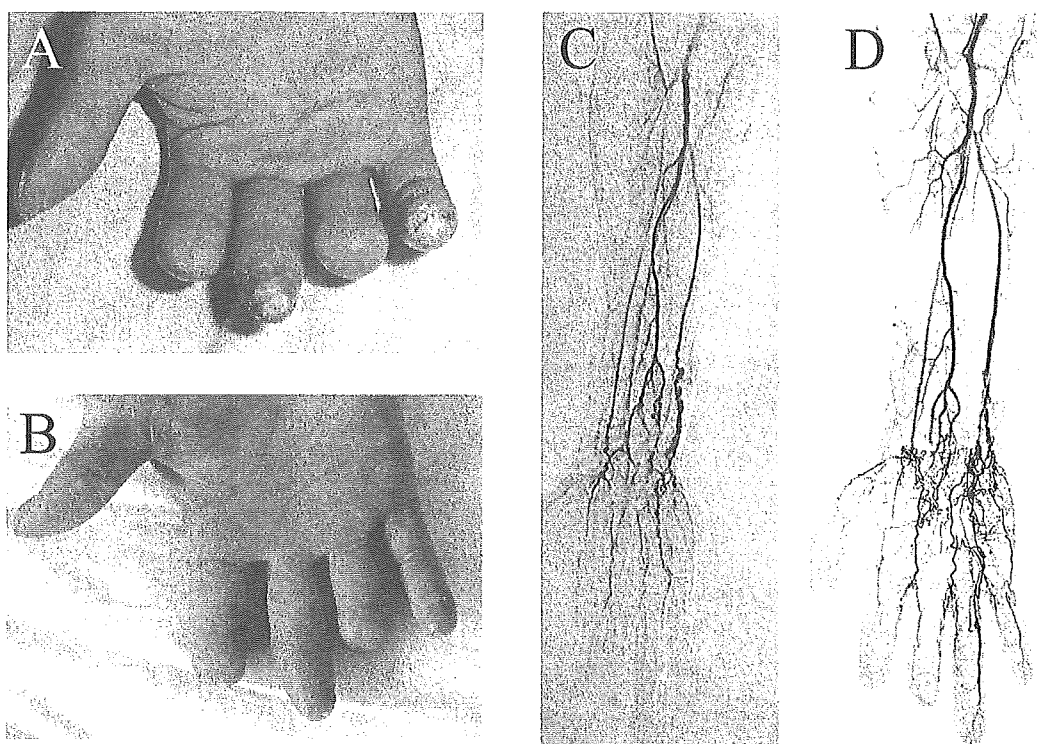


図2 A. 骨髄移植前：難治性の潰瘍が有りました
 B. 骨髄移植16週後：潰瘍は完全に消失しています
 C、D. 骨髄移植前（C）に比べて移植後（D）は血管の増加が見られます

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>

Quasi-monochromatic cerium flash angiography

Eiichi Sato^{*a}, Rudolf Germer^b, Etsuro Tanaka^c, Hidezo Mori^d, Toshiaki Kawai^e, Toshio Ichimaru^f, Shigehiro Sato^g, Hidenori Ojima^h, Kazuyoshi Takayama^h and Hideaki Idoⁱ

^a Department of Physics, Iwate Medical University, 3-16-1 Honchodori, Morioka 020-0015, Japan

^b ITP, FHTW FB1 and TU-Berlin, Blankenhainer Str. 9, D 12249 Berlin, Germany

^c Department of Nutritional Science, Faculty of Applied Bio-science, Tokyo University of Agriculture, 1-1-1 Sakuragaoka, Setagaya-ku 156-8502, Japan

^d Department of Cardiac Physiology, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 Japan

^e Electron Tube Division #2, Hamamatsu Photonics K. K., 314-5 Shimokanzo, Toyooka Village, Iwata-gun 438-0193, Japan

^f Department of Radiological Technology, School of Health Sciences, Hirosaki University, 66-1 Honcho, Hirosaki 036-8564, Japan

^g Department of Microbiology, School of Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

^h Shock Wave Research Center, Institute of Fluid Science, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Sendai 980-8577, Japan

ⁱ Department of Applied Physics and Informatics, Faculty of Engineering, Tohoku Gakuin University, 1-13-1 Chuo, Tagajo 985-8537, Japan

ABSTRACT

The cerium target plasma flash x-ray generator is useful in order to perform high-speed enhanced K-edge angiography using cone beams because K-series characteristic x rays from the cerium target are absorbed effectively by iodine-based contrast mediums. In the flash x-ray generator, a 150 nF condenser is charged up to 80 kV by a power supply, and flash x rays are produced by the discharging. The x-ray tube is a demountable diode, and the turbomolecular pump evacuates air from the tube with a pressure of approximately 1 mPa. Since the electric circuit of the high-voltage pulse generator employs a cable transmission line, the high-voltage pulse generator produces twice the potential of the condenser charging voltage. At a charging voltage of 80 kV, the estimated maximum tube voltage and current were approximately 160 kV and 40 kA, respectively. When the charging voltage was increased, the K-series characteristic x-ray intensities of cerium increased. The K lines were clean and intense, and hardly any bremsstrahlung rays were detected at all. The x-ray pulse widths were approximately 100 ns, and the time-integrated x-ray intensity had a value of approximately 10 $\mu\text{C}/\text{kg}$ at 1.0 m from the x-ray source with a charging voltage of 80 kV. In the angiography, we employed a film-less computed radiography (CR) system and iodine-based microspheres.

Keywords: flash x-ray, cerium target, characteristic x rays, bremsstrahlung x-ray distribution, K-edge angiography

1. INTRODUCTION

The potential of monochromatic parallel x-ray beams using a synchrotron and a monochromator poses a major challenge to competing image acquisition technology, for example, x-ray phase imaging^{1,2} and enhanced K-edge angiography.^{3,4} Recently, cone-beam phase imaging⁵ for the edge enhancement technique has been employed using a mini-focus x-ray tube. Subsequently, K-edge angiography has also been performed using cone beams of cerium K α rays⁶ of 34.6 keV, since K-series characteristic x rays from the cerium target are absorbed effectively by iodine-based contrast media.

Currently, most flash x-ray generators utilize cold-cathode x-ray tubes and produce extremely high-dose-rate pulse x rays with durations of less than 1 μs .⁷ A number of flash x-ray generators have been developed in order to perform high-speed radiography, and the generators with maximum photon energies of less than 150 keV can be employed to

perform soft radiography including biomedical applications.⁸⁻¹²

In a former experiment, we performed a preliminary experiment of high-speed K-edge angiography using a cerium plasma x-ray generator,¹³ which produced both characteristic and bremsstrahlung x rays. As compared with a steady state x-ray generator with a constant tube voltage, the effective x-ray photon energies are lower, since both the tube voltage and current display damped oscillations; the tube current increases with decreasing tube voltage. Therefore, the condenser charging voltage should be increased as much as possible to increase the cerium characteristic x-ray intensity. In the present research, we improved a plasma x-ray generator¹⁴⁻¹⁸ with a cerium-target tube, and used it to perform a preliminary study on angiography achieved with cerium K-series characteristic x rays.

2. PRINCIPLE OF K-EDGE ANGIOGRAPHY

Figure 1 shows the mass attenuation coefficients of iodine at the selected energies; the coefficient curve is discontinuous at the iodine K-edge. The average photon energies of the cerium $K\alpha$ and $K\beta$ lines are shown above the iodine K-edge. Cerium is a rare earth element and has a high reactivity; however, the average photon energy of $K\alpha$ and $K\beta$ lines are 34.6 and 39.2 keV, respectively, and iodine contrast media with a K-absorption edge of 33.2 keV absorb the lines easily. Therefore, blood vessels were observed with high contrasts.

3. GENERATOR

3.1 High-voltage circuit

Figure 2 shows a block diagram of a high-intensity plasma flash x-ray generator. The generator consists of the following essential components: a high-voltage power supply, a high-voltage condenser with a capacity of approximately 150 nF, an air gap switch, a turbomolecular pump, a thyatron pulse generator as a trigger device, and a flash x-ray tube. In this generator, a coaxial cable transmission line is employed in order to increase maximum tube voltage using high-voltage reflection. The high-voltage main condenser is charged up to 80 kV by the power supply, and electric charges in the condenser are discharged to the tube through the four cables after closing the gap switch with the trigger device.

3.2 X-ray tube

The x-ray tube is a demountable cold-cathode diode that is connected to the turbomolecular pump with a pressure of approximately 1 mPa (Fig. 3). This tube consists of the following major parts: a ring-shaped graphite cathode with an inside diameter of 4.5 mm, a stainless-steel vacuum chamber, a nylon insulator, a polyethylene terephthalate (Mylar) x-ray window 0.25 mm in thickness, and a rod-shaped cerium target 3.0 mm in diameter. The distance between the target and cathode electrodes can be regulated from the outside of the tube, and is set to 1.5 mm. As electron beams from the cathode electrode are roughly converged to the target by the electric field in the tube, evaporation leads to the formation of weakly ionized plasma, consisting of molybdenum ions and electrons, around the target. Because bremsstrahlung rays are not emitted in the opposite direction to that of electron acceleration (Fig. 4), cerium K-series characteristic x rays can be produced without using a filter.

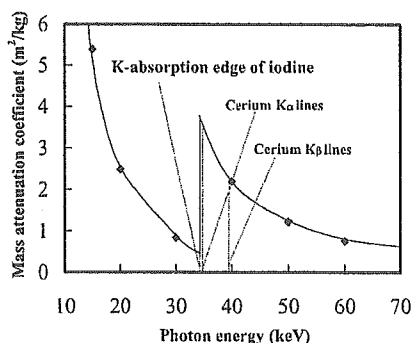


Figure 1: Relation between mass attenuation coefficient of iodine and average photon energies of cerium $K\alpha$ and $K\beta$ lines.

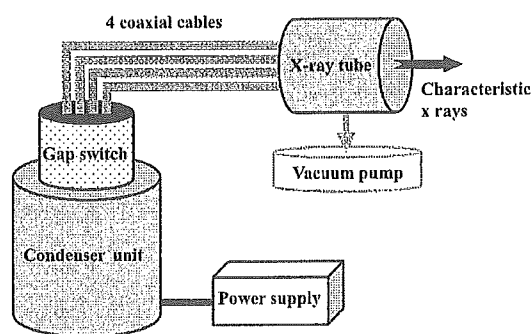


Figure 2: Block diagram of intense quasi-monochromatic flash x-ray generator.

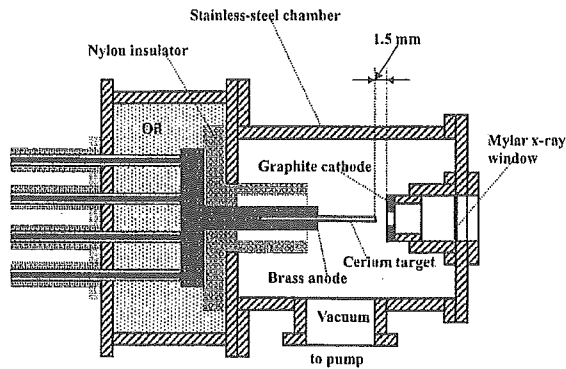


Figure 3: Schematic drawing of flash x-ray tube.

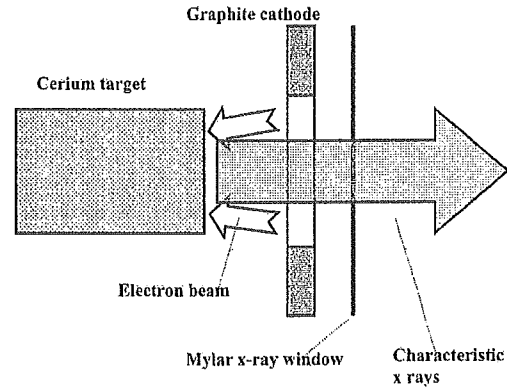


Figure 4: Irradiation of characteristic x rays.

4. CHARACTERISTICS

4.1 Tube voltage and current

In this generator, it was difficult to measure the tube voltage and current since the tube voltages were high, and there was no space to set a current transformer for measuring the tube current. Currently, the voltage and current roughly display damped oscillations. When the charging voltage was increased, both the maximum tube voltage and current increased. At a charging voltage of 80 kV, the estimated maximum values of the tube voltage and current were approximately 160 kV (2 times the charging voltage) and 40 kA, respectively.

4.2 X-ray output

X-ray output pulse was detected using a combination of a plastic scintillator and a photomultiplier (Fig. 5). The x-ray pulse height substantially increased with corresponding increases in the charging voltage. The x-ray pulse widths were approximately 100 ns, and the time-integrated x-ray intensity measured by a thermoluminescence dosimeter (Kyokko TLD Reader 1500 having MSO-S elements without energy compensation) had a value of approximately 10 $\mu\text{C}/\text{kg}$ at 1.0 m from the x-ray source with a charging voltage of 80 kV.

4.3 X-ray source

In order to observe the $K\alpha$ x-ray source, we employed a 100- μm -diameter pinhole camera and an x-ray film (Polaroid XR-7) (Fig. 6). When the charging voltage was increased, the plasma x-ray source grew, and both spot dimension and intensity increased. Because the x-ray intensity is the highest at the center of the spot, both the dimension and intensity decreased according to both increases in the thickness of a filter for absorbing x rays and decreases in the pinhole diameter.

4.4 X-ray spectra

X-ray spectra were measured by a transmission-type spectrometer with a lithium fluoride curved crystal 0.5 mm in thickness. The spectra were taken by a computed radiography (CR) system¹⁹ with a wide dynamic range, and relative x-ray intensity was calculated from Dicom digital data. Figure 7 shows measured spectra from the cerium target. We observed clean K-series lines, while bremsstrahlung rays were hardly detected at all. The characteristic x-ray intensity substantially increased with increases in the charging voltage.

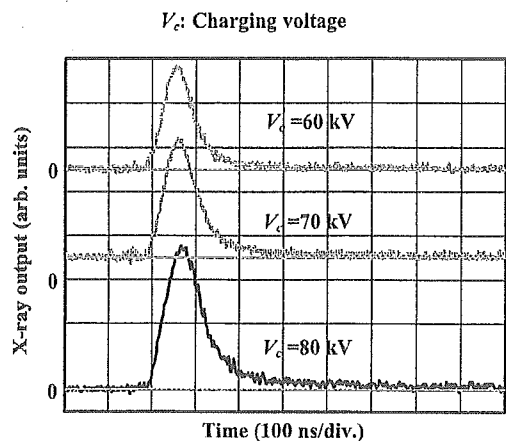


Figure 5: X-ray outputs at indicated conditions.

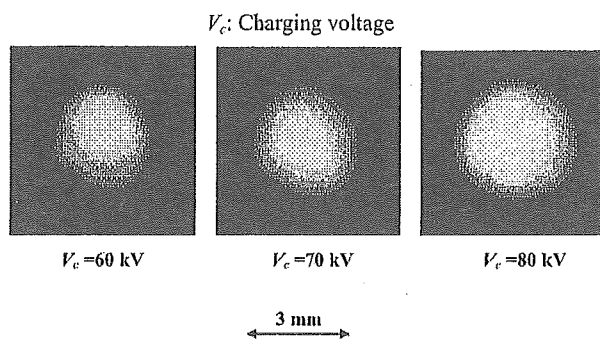


Figure 6: Images of characteristic x-ray source with changes in charging voltage.

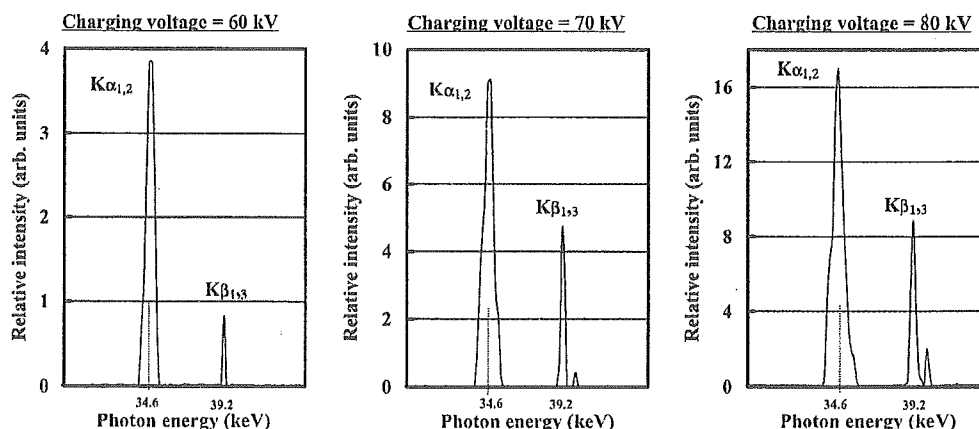


Figure 7: X-ray spectra from cerium target.

5. ANGIOGRAPHY

The plasma angiography was performed by the CR system (Konica Regius 150) without using a monochromatic filter, and the charging voltage and the distance between the x-ray source and the imaging plate were 70 kV and 1.2 m, respectively.

Figure 8 shows radiograms of tungsten wires coiled around a pipe made of polymethyl methacrylate. Although the image contrast increased with increases in the wire diameter, a 50 μm -diameter wire could be observed.

The image of water falling into a polypropylene beaker from a glass test tube is shown in Fig. 9. This image was taken with the slight addition of an iodine-based contrast medium. Because the x-ray duration was about 100 ns, the stop-motion image of water could be obtained.

Angiograms of rabbit hearts are shown in Fig. 10. These two images were obtained using iodine and cerium microspheres of 15 μm , respectively. In case where the cerium spheres were employed, the coronary arteries were barely visible. In angiography of a larger heart extracted from a dog using iodine spheres, fine blood vessels of approximately 100 μm were visible (Fig. 11).