

図 1 急性心筋梗塞への末梢血単核球移植

経皮的冠動脈形成術にて閉塞部再疎通に成功した ST 上昇型急性心筋梗塞症例を対象とする。再疎通した冠動脈にバルーンを挿入し、約 5 億個の末梢血単核球分画を低圧膨張させたバルーン先端より 3 回に分けて 2 分かけて注入する。

表 1 急性心筋梗塞への冠動脈を介した骨髄単核球移植の大規模臨床成績

臨床試験	改善	改善なし	デザイン
Dusseldorf (Strauer, et al)	regional LV-function Infarct size	LVEDV	
Frankfurt (TOPCARE)	regional LV-function global EF Infarct size	LVEDV	
Hannover (BOOST-1)	regional LV-function global EF Infarct size	LVEDV	ランダム化
Spain	regional LV-function global EF	LVEDV	
Belgium (Janssens, et al)	Infarct size	regional LV-function global EF LVEDV	ランダム化 二重盲検
Frankfurt (REPAIR-AMI)	global EF+2.5% (better Tx > 5 days, EF < 49%)	LVEDV	ランダム化 二重盲検
Norway (ASTAMI)		global EF Infarct size LVEDV	ランダム化

regional LV-function: 局所的左室機能, Infarct size: 梗塞サイズ, global EF: 左室駆出率, LVEDV: 左室拡張末期容積

ル先端より注入移植することで心筋血流分布、冠予備能や左室駆出率が 10% 前後改善されるという興味ある結果が報告された (図 1)<sup>4-6)</sup>。最初の報告では 6 ヶ月後の心臓収縮機能の有意な改善 (10% 前後,  $p < 0.001$ ) が発表され<sup>4-6)</sup>、世界中の注目が集まり、症例数を増やして、ランダム化研究が実施され

た (表 1)。このうち、二重盲検 (骨髄採取を全例に実施し細胞・生食投与の二重盲検 2 アーム) は Frankfurt 大学 (ドイツ, Reperfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction: REPAIR-AMI 研究)<sup>7)</sup>、Leuven 大学 (ベルギー, Janssens, et al)<sup>8)</sup> の 2 つの

臨床研究だけであるが、前者は対照群と比較して2.5%の左室駆出率 (ejection fraction: EF) 増加 (左室造影で評価)、後者は有意差なし (MRI 評価) と報告している。ただし、REPAIR-AMI では PCI 5 日以降の移植や EF<49% の症例では 7.5% とその効果は倍増していることが報告され、心機能低下例や心筋リモデリング開始時への移植が有効であることは興味深い。ASTAMI (Autologous Stem-Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction) 研究は PCI 翌日に細胞移植を行っているので、REPAIR-AMI の移植タイミングのデータと合致する。二重盲検ではないが、ランダム化試験デザインでなされた同様の臨床試験では、有意差なし (MRI 評価) と報告されている<sup>9)</sup>。骨髄単核球の調整方法が REPAIR-AMI とは異なり、回収細胞数や細胞の遊走能の違いが、臨床結果の違いを説明するともいわれている。

AMI に対するこれら 3 つの臨床試験の結果を受けて発表されたエディトリアル・コメントは、再生医療におけるプラセボを用いた二重盲検試験の重要性がクローズアップされたとともに、AMI への骨髄単核球を使った血管新生治療の有効性には否定的な意見が述べられている<sup>10)</sup>。しかしながら、筆者は PCI 後の心機能低下症例への適用については、有用

性が再検討されるべきではと考えている。広範囲梗塞などのショック症例はこれらの臨床試験では除かれている。まさに、これらの重症 AMI 症例こそが再生医療の対象になるのではと、考えている。これら 3 つの試験の結果を参考にして、患者病態を考慮した AMI に対する骨髄単核球を使った新たな臨床試験が欧州を中心に進んでいる (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-elevation Infarct Regeneration Trial: BOOST-2)。

### ● 急性心筋梗塞に対する末梢血単核球を利用した血管新生治療

急性心筋梗塞の際には急性期 4~7 日目をピークとして骨髄から末梢血に血管内皮前駆細胞が動員されることが、室原博士のグループから報告された<sup>2)</sup>。われわれはブタの慢性狭心症モデルに末梢血由来単核球をカテーテルで心内膜側から心筋内移植すると、局所血流が改善するとともに低下した心筋壁運動が改善することを報告した<sup>11)</sup>。

これらの報告をもとに、われわれは左前下行枝 (LAD) に限局した ST 上昇型 AMI の PCI 再灌流成功後に、末梢血由来単核球を責任冠動脈から注入する血管新生の臨床研究を奈良県立医科大学との共同



図 2 急性心筋梗塞への末梢血単核球移植の実際  
末梢血を患者大腿静脈より採取し①、単核球分画を血球分離器にて分離する。②~④再破通した冠動脈にバルーンを挿入し、約 5 億個の細胞を低圧膨張させたバルーン先端より細胞を 3 回 (1 回 2 分間注入、2 分間バルーン圧減圧) に分けて注入する。評価項目として移植後 3 ヶ月、6 ヶ月の心機能を LVG, MRI, 心エコーで評価する。

研究にて2004年2月より開始した(図2)。細胞移植時期はAMI後3日以内であるが、非細胞治療群に比較して(4.5% EF改善)、末梢血単核球の注入群では12%ものEFの有意な改善がみられている。REPAIR-AMI試験と同様に、移植前の心機能の悪い症例のほうが改善度が高く、適用症例の選択が必要と考えられる。

PCIにて閉塞部再疎通後の急性心筋梗塞に対して骨髄や末梢血単核球の移植を行うことで心機能が改善するメカニズムとしては、移植細胞から放出され

るVEGF, FGF, IGF, PDGFなどの因子(それ以外の未知因子かもしれない)により、虚血心筋部位での血管新生促進や虚血心筋細胞への抗アポトーシス効果が生じる結果、心筋の保護が促されたり、血管新生や線維芽細胞からのコラーゲン産生が梗塞巣のexpansionを抑制したりすることで、梗塞心のリモデリングが抑制され心機能が改善する可能性が考えられている<sup>12)</sup>(図3)。移植骨髄細胞からの心筋再生の可能性についてはいまだ明らかではないが、骨髄間葉系幹細胞からのtrans-differentiationやfusionの問題とともに、今後解明されなければならない課題が残っているといえる。

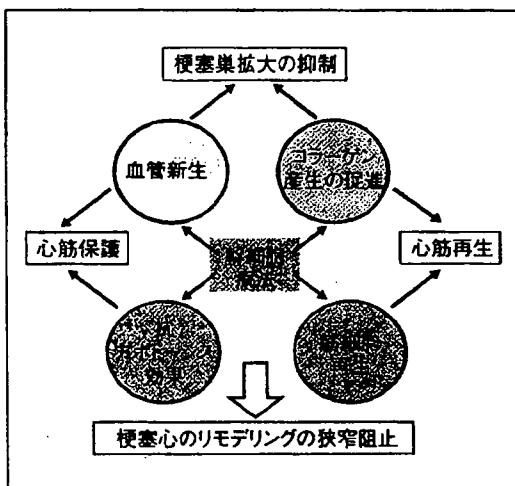


図3 急性心筋梗塞への末梢血単核球移植による心機能改善メカニズム

### ● 陳旧性心筋梗塞に対する骨髄細胞移植治療

ブタ動物を用いた基礎的研究に基づき<sup>13)</sup>、私たちはこれまでに、わが国において4例の重症狭心症患者に外科バイパスと併用しない虚血冬眠心筋への骨髄細胞移植のみの治療を行った。提示する症例は64歳の男性で、心筋梗塞発症後8年を経過し、バイパス手術2回、冠動脈形成術5回受けている。CCS class IVの重症狭心症であり、安静時狭心痛が頻発し、1日15回程度のニトログリセリンスプレーを使用している。肋間小切開にてNOGA mappingシステムで同定された虚血冬眠心筋に心外膜側より、自家骨髄単核球を30ヵ所に移植した。経カテーテル的に冬眠心筋に骨髄単核球を移植した部位は著しく運動低下が改善した。14日以内に狭心痛は全く消失し

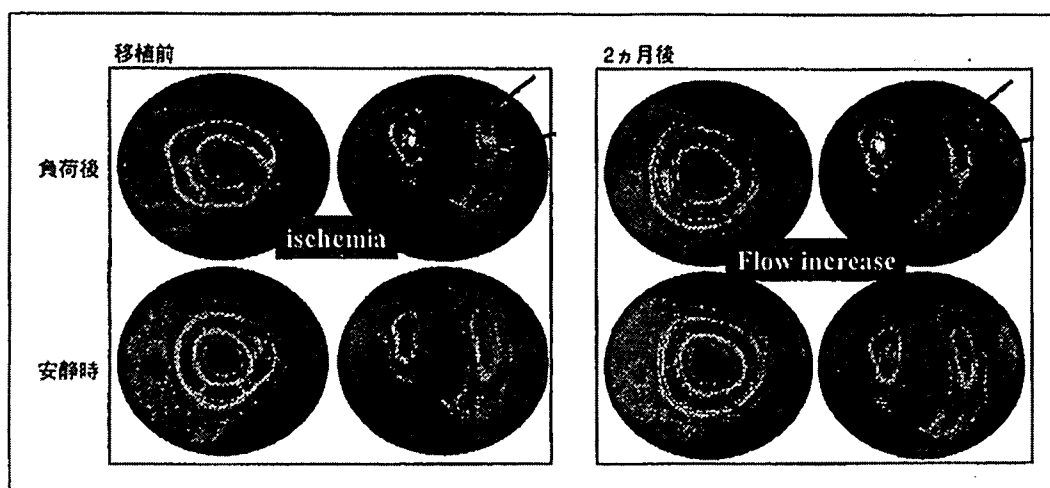


図4 SPECT-sestamibi 心筋シンチグラムによる狭心症症例への骨髄単核球移植効果の評価  
左室下壁側壁の負荷後再分布領域(矢印)は骨髄単核球移植の2ヵ月後には消失している。

表 2 虚血性心臓病への骨髄単核球の心筋直接移植による大規模臨床成績

著者	移植方法	移植細胞	疾患	移植日時	結果	掲載論文
Strauer BE, et al	Intracoronary transplantation	骨髄単核球 (BMCs)	AMI	5~9 日	冠血流, 心機能の改善	Circulation 2002; 106: 1913
Assmus B, et al	Intracoronary transplantation	BMCs CPCs	AMI	4.3 日	冠血流, 心機能の改善	Circulation 2002; 106: 3009
Perin EC, et al	Catheter (NOGA)-based transplantation	BMCs	ICM	—	冠血流, 心機能の改善	Circulation 2003; 107: 2294
Stamm C, et al	Transplantation with CABG	BMCs	MI	10 日~3 ヵ月	冠血流, 心機能の改善	Lancet 2003; 361: 45
Tse HF, et al	Catheter (NOGA)-based transplantation	BMCs	AP OMI	—	冠血流, 心機能の改善	Lancet 2003; 361: 47
Kang HJ, et al	Intracoronary transplantation	Peripheral blood stem cells mobilized with G-CSF	AMI OMI	6 日以後	冠血流, 心機能の改善	Lancet 2004; 363: 751
Wollert KC, et al	Intracoronary transplantation	BMCs	AMI	4.8 日	心機能の改善	Lancet 2004; 364: 141

AMI: 急性心筋梗塞, ICM: 虚血性心筋症, MI: 心筋梗塞, AP: 狭心症, OMI: 陳旧性心筋梗塞

た。4 ヶ月間, 週 1 回 24 時間 Holter 心電図でフォローしたが不整脈の出現はみとめなかった。CPK, troponin で評価される心筋傷害は最小限であり, 4 日以内に正常域に復帰した。左心室収縮率は 43% から 52% へと増加した。心筋シンチグラムでは負荷後再分布現象は消失し, 運動対応能は 3 倍も亢進した (図 4)。その他の症例も胸痛の消失, 心機能の改善がみられている。特異的な副作用は出現していない。

これまでに報告された虚血性心臓病に対する細胞移植再生医療を表 2 に示す。Stamm らは心筋梗塞発症後 3 ヶ月以内の 6 人の患者に, 他の領域へのバイパス手術と併用して  $1.5 \times 10^6$  個の AC133<sup>+</sup> 自家骨髄単核球細胞を梗塞境界領域に移植し, 心筋血流分布とともに EF による心機能の改善がみられたことを報告した<sup>14)</sup>。また Tse らは, 8 人の狭心症患者に NOGA mapping システムを用いて経カテーテル的に自家骨髄単核球細胞を移植し, われわれと同様に狭心痛の軽減, MRI で評価した心筋血流分布や局所壁運動の改善を報告している<sup>15)</sup>。米国では同様に経カテーテル的に重症の虚血性心不全患者 21 人に自家骨髄単核球を移植する治療が行われ, 安全性とともに虚血部血流増大や心機能の改善がみとめられている<sup>16)</sup>。この成績をもとに米国 FDA (食品医薬品局) は, 慢性虚血性心筋症の患者への自家骨髄単核球の心筋内移植治療の臨床応用を 2004 年許可した。現在, NOGA ナビゲーションのもとでの MYOSTAR カ

テーテルを用いた二重盲検臨床試験が米国で実施されている。

#### ● 造血性サイトカイン (G-CSF, GM-CSF) による血管新生治療

Orlic らによる造血性幹細胞 (Lin<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup>) の梗塞心筋内移植が豊富な心筋再生現象を誘導するとの報告ののち, G-CSF+SCF 投与による循環血中の造血性幹細胞増加も心筋再生に有効であるとの動物実験結果をもとに, 慢性冠動脈疾患患者に対して臨床試験が実施された (表 3)。米国 NIH (国立衛生研究所) グループは G-CSF (10 μg/kg・日を 5 日間) 投与を 16 人に対して実施した。wall motion score, regional perfusion, exercise duration は有意に改善したが, CRP は上昇し, G-CSF 投与 8 時間後に心筋梗塞発症が 1 人, 17 日後に心筋梗塞を発症し死亡例が 1 例出現したために, 中止された<sup>17)</sup>。スイスのグループは GM-CSF (10 μg/kg・日を 14 日間) をランダム化, 二重盲検で計 14 人に投与した。collateral blood flow の有意改善がみられたが, 投与群 7 例中で 2 人で急性冠症候群 (ACS) 発症がみられた<sup>18)</sup>。このように, 慢性冠動脈疾患患者に対して G-CSF, GM-CSF の投与は ACS を誘発させ禁忌と考えられる<sup>19)</sup>。

その後, AMI において PCI 成功後に G-CSF (10 μg/kg・日を 5 日間) を投与するランダム化, 二重

表 3 心筋梗塞への G-CSF 投与による臨床成績

急性心筋梗塞	改善	改善なし	主要心血管イベント	デザイン
Rostock, Germany (FIRSTLINE-AMI)	global EF+6% LVEDD (n=50) segmental wall thickening		なし	ランダム化 二重盲検
Munich, Germany (REVIVAL 2)		global EF Infarct size LVEDV (n=114)	なし	ランダム化 二重盲検
Denmark (STEMMI)		EF, systolic thickening	なし	ランダム化 二重盲検
高野・小室ら	global EF+4.6% (n=18)	LVEDV		ランダム化
陈旧性心筋梗塞	改善	主要心血管イベント	デザイン	
NIH, USA (Hill et al, GM-CSF 10μg, 5 日間)	wall motion score regional perfusion, maxVO <sub>2</sub>	8 時間後の心筋梗塞発症 G-CSF (n=16) 17 日目の心筋梗塞死 1 例		
Bern, Switzerland (Zbinden et al, GM-CSF 10μg, 14 日間)	collateral flow index	急性冠症候群 2 例 (n=14)		ランダム化 二重盲検

global EF : 左室駆出率, LVEDD : 左室拡張末期径, Infarct size : 梗塞サイズ, LVEDV : 左室拡張末期容積

盲検臨床試験 (front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction trial : FIRSTLINE-AMI, Regenerate Vital Myocardium by Vigorous Activation of Bone Marrow Stem Cells trial : REVIVAL-2) が 2 つのグループにより実施された。いずれも再狭窄増強などの有害事象はなかった。FIRSTLINE-AMI<sup>20)</sup>では EF 6%改善, 左室拡張末期径 (LVEDD), wall thickening の改善がみられたが, REVIVAL-2 (2005 AHA : 米国心臓協会)<sup>21)</sup>では心機能改善効果はみられなかった (表 3)。わが国では千葉大学医学部循環器内科の小室教授のグループにより実施され, 半年後の心機能改善は 4.6%と有意な改善がみられている<sup>22)</sup>。

#### ● 心筋梗塞に対する骨髄細胞移植治療の将来展望

TOPCARE などの初期の臨床成績からは通常の PCI 後に 10%前後の心機能や心筋リモデリング改善効果が得られ, インターベンション治療と再生医療の組み合わせが新しい標準治療となる可能性が示唆され, 世界中の循環器内科医の注目を集めた。その後, 2 つのランダム化, 二重盲検試験が実施され, 最近発表された<sup>7,8)</sup>。その結果は期待とは反するものであり, 有効であったとしても 2~5%の EF 改善であり, 梗塞巣の縮小, リモデリング抑制効果も小さ

く, 骨髄採取の侵襲度を考えると標準治療として拡大する見込みは少ないと思われる。一方, 慢性虚血性心臓病の冬眠領域への骨髄細胞の心筋内移植は狭心症の軽減も含めて, 心機能改善の点では非常に有効との報告が多い。しかしながら, 重症疾患患者が多いため, ランダム化, 二重盲検試験は困難と考えられたが, 2005 年 3 月より米国で実施されており, その結果が待たれる。

#### ● 心筋梗塞への心筋再生医療 (ヒト心筋由来心筋幹細胞の発見と心筋再生治療)

広範囲の梗塞巣を有する心筋梗塞や心筋破壊の進んだ心筋症では, 心筋細胞の移植・補充が心筋収縮能の改善には必要である。心筋再生医療を実施するためには, ヒト心臓から心筋前駆細胞を採取・増殖させ病態心筋へ移植する必要がある。心筋幹細胞マーカーとして c-kit, sca-1, isl-1 が報告されている。われわれは臨床応用を目的に, 手術時に得られたヒト心房, 肺動脈組織や心筋生検組織から単クローン幹細胞の単離に成功した。この幹細胞は無血清培地で sphere とよばれる間葉系幹細胞の表現系を強く呈する浮遊系の細胞塊を形成し, 高い増殖能を示した。特異的成長因子の存在で神経細胞, 上皮細胞, 脂肪細胞に分化可能な間葉系由来の多能性幹細胞であった。電気生理学的にも成熟心筋と同じ

イオン電流・活動電位をもち、心筋移植後には connectin-43 などの gap junction 蛋白も正常に発現する心筋細胞へ分化しており、心筋創生に向けた探索医療に十分適合した幹細胞ソースである。虚血心筋に移植されたときには、移植後の生存度が大きな問題となるが、われわれはゲラチンシートを用いて特異的な幹細胞維持因子を徐放させ、移植後の生存率が大きく改善することを発見した。このシートとヒト心筋由来幹細胞を用いたハイブリッド療法が現在では最もすぐれた心筋再生治療と考えられ、現在は OMI のブタモデルにて前臨床試験を京都大学探索医療センターで実施している。

#### 文献

- 1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. *Lancet* 2002 ; 360 : 427-35.
- 2) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. *Circulation* 2001 ; 103 : 897-903.
- 3) Murry CE, Field LJ, Menasche P. *Circulation* 2005 ; 112 : 3174-83.
- 4) Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. *Circulation* 2002 ; 106 : 3009-17.
- 5) Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. *Circulation* 2002 ; 106 : 1913-8.
- 6) Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, et al. *Circulation* 2003 ; 108 : 2212-8.
- 7) Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al ; REPAIR-AMI Investigators. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1210-21.
- 8) Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1199-209.
- 9) Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. *Lancet* 2006 ; 367 : 113-21.
- 10) Rosenzweig A. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1274-7.
- 11) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 1804-10.
- 12) Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. *Circulation* 2003 ; 108 : 1139-45.
- 13) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. *Circulation* 2001 ; 104 : 1046-52.
- 14) Stamm C, Westphal B, Kleine H-D, et al. *Lancet* 2003 ; 361 : 45-6.
- 15) Tse HF, Kwong YL, Chan JK, et al. *Lancet* 2003 ; 361 : 47-9.
- 16) Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, et al. *Circulation* 2003 ; 107 : 2294-2302.
- 17) Hill JM, Syed MA, Arai AE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1643-8.
- 18) Zbinden S, Zbinden R, Meier P, et al. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1636-42.
- 19) Matsubara H. *Lancet* 2004 ; 363 : 746-7.
- 20) Ince H, Petzsch M, Kleine HD, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 3097-106.
- 21) Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, et al. *JAMA* 2006 ; 295 : 1003-10.
- 22) Takano H, Hasegawa H, Komuro I, et al. Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, in press

## 心筋梗塞への再生医療の現状と展望

Regenerative cell therapy for myocardial infarction

木下英吾 浦岡真季 中村英夫 西澤信也 松原弘明

### 〈Abstract〉

心筋梗塞への再生医療として末梢血単核球あるいは骨髄単核球を利用した血管新生治療が臨床応用されている。急性心筋梗塞(AMI)の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)治療後に骨髄単核球を冠動脈から注入する血管新生治療が欧米で2001年ころからスタートした。初期のオープンラベル臨床試験では半年後の心機能が10%前後と改善し世界中の注目をあびたが、最近の2重盲検試験では有意な改善が見られないとの報告もあり、適応症例の選択が必要になった。造血性サイトカイン(G-CSF)をAMI後に投与して、心機能を改善させる臨床試験も実施されている。一方、陳旧性心筋梗塞(OMI)への骨髄単核球の直接心筋移植は、有効例が多く報告され、開胸・カテーテルを利用した再生医療が期待されている。ヒト心筋からの多能性幹細胞も分離され低心機能の重症心筋梗塞への移植もまもなくである。心筋梗塞への再生医療の最新の臨床試験の成績を中心に述べ、将来展望についてもふれてみたい。

### ● 骨髄細胞による血管新生と心筋再生

骨髄細胞中には造血系や間葉系幹細胞が含まれる。血管内皮細胞は造血系・間葉系幹細胞の両細胞群から分化可能とされる。造血系・間葉系幹細胞を含む骨髄単核球移植は虚血下肢や心筋において血管新生を誘導するが、新生血管のすべてが移植骨髄細胞から派生した(vasculogenesis)ものではなく、移植細胞から分泌されるVEGF, bFGFなどの血管内皮増殖因子が血管新生(angiogenesis)に大きな役割を演じている。虚血下肢への骨髄単核球移植による血管新生細胞治療の有効性は国際的に承認され、本邦だけでなく世界中において実施されている<sup>1)</sup>。

骨髄造血系幹細胞からの心筋細胞分化は現在では否定されている、まれに観察されたとしても既存心筋細胞との融合現象であろう。骨髄間葉系幹細胞にはMAPCと呼ばれる多能性幹細胞群が存在し心筋細胞に分化可能とされる。骨髄中に存在するとされる間葉系多能性幹細胞(MAPC)の存在数の低さを考えると、OMIやAMIへの骨髄単核球移植による心臓ポンプ機能の改善効果は心筋再生によるものとは考えにくく、移植細胞からの血管新生誘導因子や心筋保護因子の分泌などの関与と考えるのが正しいであろう。

### ● 急性心筋梗塞への細胞治療

急性心筋梗塞の際には急性期4～7日目をピークとして骨髄から末梢血に血管内皮前駆細胞が動員されることや、幹細胞のhoming factorであるstromal cell-derived factor 1(SDF-1)が心筋に発現し、SDF-1を導入した線維芽細胞を移植しておくことと梗塞心に骨髄幹細胞のhomingが促進され、血管新生効果と心機能改善効果が増強されることが示されている<sup>2)3)</sup>。

最近、ST上昇型AMIのPCI再還流成功後に骨髄単核球細胞または末梢血内皮前駆細胞を採取し、さらに梗塞責任冠動脈より低圧バルーン拡張カテーテル先端より注入移植することで心筋血流分布、冠予備能や左室駆出率が10%前後改善されるという興味ある結果が報告された(図1)<sup>4)~6)</sup>。最初の報告では6カ月後の心臓収縮機能の有意な改善(10%前後,  $p < 0.001$ )が発表され<sup>4)~6)</sup>、世界中の注目が集まり、症例数を増やして、randomized研究が実施された(表)。このうち、double-blind(骨髄採取を全例に実施し細胞・生食投与の二重盲検2アーム)はFrankfurt大学(ドイツ, REPAIR-AMI研究)<sup>7)</sup>、Leuven大学(ベルギー, ASTAMI研究)<sup>8)</sup>の2つの臨床研究だけであるが、前者は対照群と比較して2.5%のEF増加(左室造影で評価)、後者は有意差なし(MRI評価)と報告して

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学  
Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University Faculty School of Medicine

Eigo Kinoshita, Maki Uraoka, Hideo Nakamura, Shinya Nishizawa, Hiroaki Matsubara

● Key words ; 再生医療, 血管再生, 心筋梗塞, 心筋再生, 幹細胞

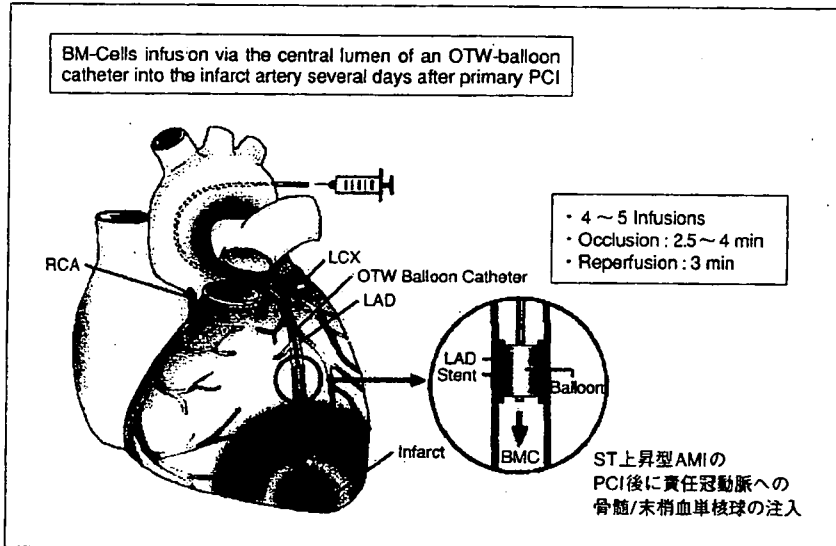


図1 AMIへの末梢血単核球移植  
 PCIにて閉塞部再疎通に成功したST上昇型AMI症例を対象とする。再疎通した冠動脈にバルーンを挿入し、約5億個の末梢血単核球分画を低圧膨張させたバルーン先端より3回にわけて2分かけて注入する。

表 急性心筋梗塞への冠動脈を介した骨髓単核球移植の大規模臨床成績

急性心筋梗塞への細胞治療

臨床試験	改善	非改善	試験デザイン
Dusseldorf (Strauer et al)	regional LV-function Infarct size	LVEDV	
Frankfurt (TOPCARE)	regional LV-function global EF Infarct size	LVEDV	
Hannover (BOOST-1)	regional LV-function global EF Infarct size	LVEDV	Randomized
Spain	regional LV-function global EF	LVEDV	
Belgium Janssens et al	Infarct size	regional LV-function global EF LVEDV	Randomized Double-blind
Frankfurt (REPAIR-MI)	global EF +2.5% (better Tx >5 days, EF <49%)	LVEDV	Randomized Double-blind
Norway (ASTAMI)		global EF Infarct size LVEDV	Randomized

いる。ただし、REPAIR-AMIではPCI 5日以降の移植やEF<49%の症例では7.5%とその効果は倍増していることが報告され、心機能低下例や心筋リモデリング開始時への移植が有効であることは興味深い。ASTAMI研究はPCI翌日に細胞移植を行っているので、REPAIR-AMIの移植タイミングのデータと合致する。二重盲検ではないが、randomized trialデザインでなされた同様の臨床試験では、有意差なし(MRI評価)と報告されている<sup>9)</sup>。骨髓単核球の調整方法がREPAIR-AMIとは異なり、回収細胞数や細胞の遊走能の違いが、臨床結果の違いを説明

するともいわれている。

AMIに対するこれら3つの臨床試験の結果を受けて発表されたeditorialコメントは、再生医療におけるプラセボを用いた二重盲検試験の重要性がクローズアップされたとともに、AMIへの骨髓単核球を使った血管新生治療の有効性は事実だとしても、標準治療としては否定的な意見が述べられている<sup>10)</sup>。しかしながら、筆者はPCI後の心機能低下症例への適用については、有用性が再検討されるべきではと考えている。広範囲梗塞などのショック症例はこれらの臨床試験では除かれている。まさに、こ



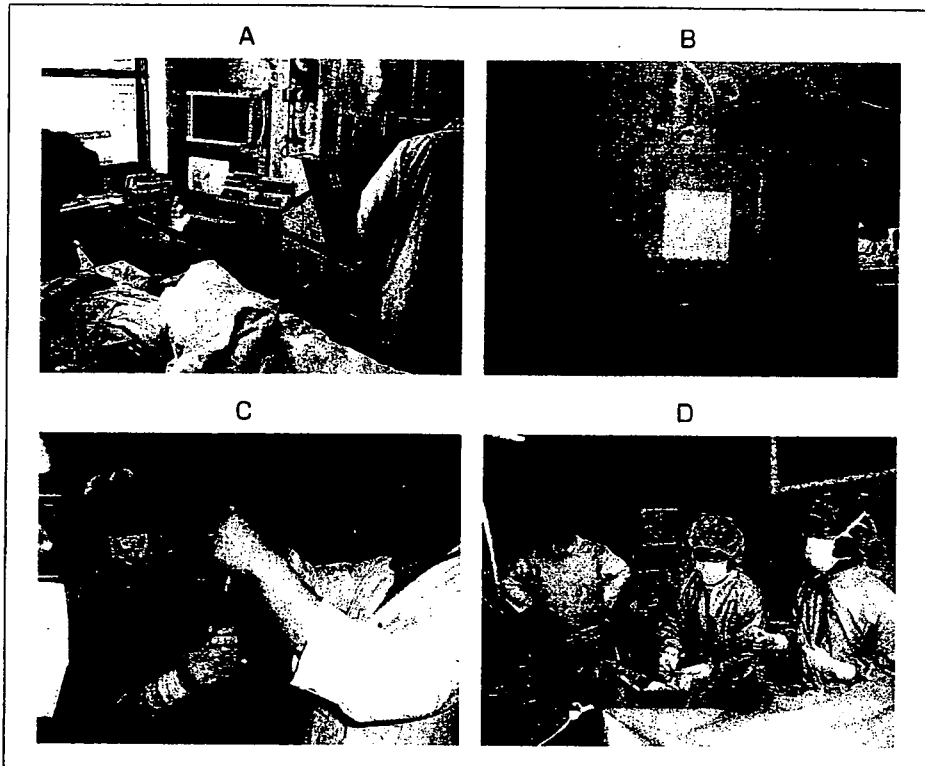


図2  
AMIへの末梢血単核球移植の実際  
A：末梢血(PB-MNCs)を患者大腿静脈より採取し，B：単核球分画( $5 \times 10^8$ 個)を血球分離器にて分離する，C，D：再疎通した冠動脈にバルーンを挿入し，約5億個の細胞を低圧膨張させたバルーン先端より細胞を3回(1回2分間注入，2分間バルーン圧減圧)にわけて注入する．評価項目として移植後3カ月，6カ月後の心機能をLVG，MRI，心エコーで評価する．

これらの重症AMI症例が，再生医療の対象になるのではと，考えている．これら3つの試験の結果を参考にして，患者病態を考慮したAMIに対する骨髄単核球を使った新たな臨床試験が欧州を中心に進んでいる(BOOST-2 Trial)．

### ●急性心筋梗塞に対する末梢血単核球を利用した血管新生治療

急性心筋梗塞の際には急性期4～7日目をピークとして骨髄から末梢血に血管内皮前駆細胞が動員されることが室原博士のグループから報告された<sup>2)</sup>．われわれはブタの慢性狭心症モデルに末梢血由来単核球をカテーテルで心内膜側から心筋内移植すると局所血流が改善するとともに，低下した心筋壁運動が改善することを報告した<sup>11)</sup>．

これらの報告をもとに，われわれは左前下降枝LADに限局したST上昇型AMIのPCI再還流成功後に，末梢血由来単核球を責任冠動脈から注入する血管新生の臨床研究を奈良県立医科大学との共同研究にて2004年2月より開始した(図2)．細胞移植時期はAMI後3日以内であるが，非細胞治療群に比較して(7.4% EF改善)，末梢血単核球の注入群では13.4%ものEFの有意な改善が見られている(図3)．REPAIR-AMI試験と同様に，移植前の心機

能の悪い症例の方が改善度が高く，適用症例の選択が必要と考えられる<sup>12)</sup>．

PCIにて閉塞部再疎通後の急性心筋梗塞に対して骨髄や末梢血単核球の移植を行うことで心機能が良くなるメカニズムとしては，移植細胞から放出されるVEGF，FGF，IGF，PDGFなどの因子(それ以外の未知因子?)により，虚血心筋部位での血管新生促進や虚血心筋細胞への抗アポトーシス効果が生じる結果，心筋の保護が促されたり，血管新生や線維芽細胞からのコラーゲン産生が梗塞巣のexpansionを抑制することで，梗塞心のリモデリングが抑制され心機能が改善する可能性が考えられている<sup>13)</sup>．移植骨髄細胞からの心筋再生の可能性についてはいまだ明らかではないが，骨髄間葉系幹細胞からのtrans-differentiationやfusionの問題とともに今後解明されなければならない課題が残っているといえる．

### ●陳旧性心筋梗塞に対する骨髄細胞移植治療

ブタ動物を用いた基礎的研究に基づき<sup>14)</sup>，われわれはこれまでに，本邦において4例の重症狭心症の方に外科バイパスと併用しない虚血冬眠心筋への骨髄細胞移植のみの治療を行った．提示する症例は64歳の男性で，心

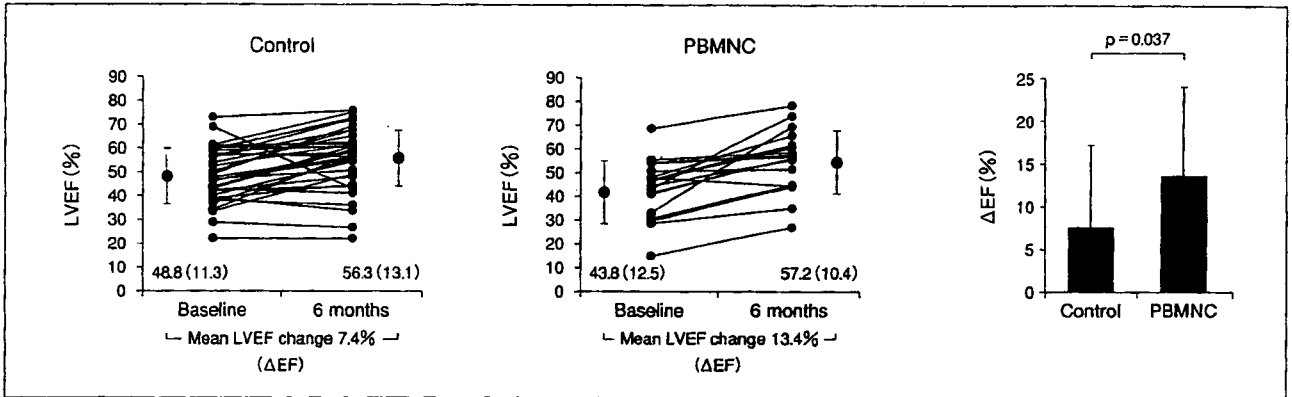


図3 AMIへの末梢血単核球移植による心機能改善

非細胞治療群(control)に比較して(7.4%改善), 末梢血単核球の注入群(PBMNC)では13.4%もの左室収縮能(LVEF)の有意な改善が移植前(baseline)と比較して6ヵ月後に観察されている。

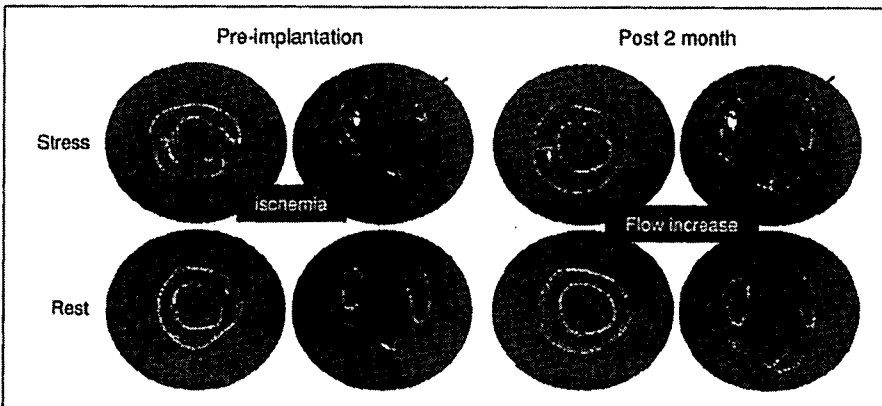


図4

SPECT-sestamibi心筋シンチによる狭心症例への骨髄単核球移植効果の評価

左室下壁側壁の負荷後再分布領域(矢印)は骨髄単核球移植の3ヵ月後には消失している。

筋梗塞発症後8年を経過し、バイパス手術2回、冠動脈形成術5回受けられている。CCS class IVの重症狭心症であり、安静時狭心痛が頻発し、1日15回程度のニトログリセリンスプレーを使用している。肋間小切開にてNOGA mappingシステムで同定された虚血冬眠心筋に心外膜側より、自家骨髄単核球を30箇所に移植した。経カテーテル的に冬眠心筋に骨髄単核球を移植した部位は著しく運動低下部位が改善した。14日以内に狭心痛はまったく消失した。4ヵ月間、週一回24時間Holter心電図フォローした不整脈の出現は認めなかった。CPK, troponinで評価される心筋傷害は最小限であり、4日以内に正常域に復帰した。左心室収縮率は43%から52%へと増加した。心筋シンチでは負荷後再分布現象は消失し、運動対応能は3倍も充進した(図4)。その他の症例も胸痛の消失、心機能の改善がみられている。特異的な副作用は出現していない。

米国では同じく経カテーテル的に重症の虚血性心不全患者21人に自家骨髄単核球を移植する治療が行われ、安全性とともに虚血部血流増大や心機能の改善が認められている<sup>15)</sup>。この成績をベースに米国FDAは慢性虚血性心筋症の患者への自家骨髄単核球の心筋内移植治療の臨床応用を2004年許可した。現在、NOGAナビゲーションのもとでのMYOSTARカテーテルを用いた二重盲検臨床試験が米国で実施されている。

### ● 心筋梗塞に対する骨髄細胞移植治療の将来展望

TOPCAREなどの初期の臨床成績からは通常のPCI後に10%前後の心機能や心筋リモデリング改善効果が得られ、インターベンション治療と再生医療の組み合わせが新しい標準治療となる可能性が示唆され、世界中の循環器内科医の注目を集めた。その後、2つのrandomized, double-blind試験が実施され、最近発表された<sup>7)8)</sup>。その

結果は期待とは反するものであり、有効であったとしても2～5%のEF改善であり、梗塞巣の縮小、リモデリング抑制効果も小さく、骨髄採取の侵襲度を考えると標準治療として拡大する見込みは少ないと思われる。一方、慢性虚血性心臓病の冬眠領域への骨髄細胞の心筋内移植は狭心症の軽減も含めて、心機能改善の点では非常に有効との報告が多い。しかしながら、重症疾患患者が多いため、randomized, double-blind試験は困難と考えられたが、2005年3月より米国で実施されており、その結果が待たれる。

### ● 心筋梗塞への心筋再生医療(ヒト心筋由来心筋幹細胞の発見と心筋再生治療)

広範囲の梗塞巣を有する心筋梗塞や心筋破壊の進んだ心筋症では心筋細胞の移植・補充が心筋収縮能の改善には必要である。心筋再生医療を実施するためにはヒト心臓から心筋前駆細胞を採取・増殖させ病態心筋へ移植する必要がある。心筋幹細胞マーカーとしてc-kit, sca-1, isl-1が報告されている。われわれは臨床応用を目的に、手術時に得られたヒト心房、肺動脈組織や心筋生検組織から単クローン幹細胞の単離に成功した。この幹細胞は無血清培地下でsphereと呼ばれる間葉系幹細胞の表現系を強く呈する浮遊系の細胞塊を形成し、高い増殖能を示した。特異的な成長因子の存在で神経細胞、上皮細胞、脂肪細胞に分化可能な間葉系由来の多能性幹細胞であった。電気生理学的にも成熟心筋と同じイオン電流・活動電位を持ち、心筋移植後にはconnectin-43などのgap junction蛋白も正常に発現する心筋細胞へ分化しており、心筋創生に向けた探索医療に十分適合した幹細胞ソースである。虚血心筋に移植された時には、移植後の生存度が大きな問題となるが、われわれはゲラチンシートを用いて特異的な幹細胞維持因子を解放させ、移植後の生存率が大きく改善することを発見した。このシートとヒト心筋由来幹細胞を用いたハイブリット療法が現在では最もすぐれた心筋再生治療と考えられ、現在はOMIのブタモデルにて前臨床試験を京都大学探索医療センターで実施している。

### 文 献

- 1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells : a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 427-435
- 2) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al : Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 2001 ; 103 : 897-903
- 3) Murry CE, Field LJ, Menasche P : Cell-based cardiac repair-reflections at the 10-year point. *Circulation* 2005 ; 112 : 3174-3183
- 4) Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al : Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002 ; 106 : 3009-3017
- 5) Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al : Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002 ; 106 : 1913-1918
- 6) Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, et al : Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). Mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003 ; 108 : 2212-2218
- 7) Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al : REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1210-1221
- 8) Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al : Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1199-1209
- 9) Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al : Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 113-121
- 10) Rosenzweig A : Cardiac cell therapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1274-1277
- 11) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al : Improvement of collateral perfusion and regional function by implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 1804-1810
- 12) Tatsumi T, Ashihara E, Yasui T, et al : Intracoronary transplantation of non-expanded peripheral blood-derived mononuclear cells promotes improvement of cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2007 ; 8 : 1199-1207
- 13) Forrester JS, Price MJ, Makkar RR : Stem cell repair of infarcted myocardium. An overview for clinicians. *Circulation* 2003 ; 108 : 1139-1145
- 14) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al : Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001 ; 104 : 1046-1052
- 15) Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, et al : Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003 ; 107 : 2294-2302

## 14. 閉塞性動脈硬化症

*Arteriosclerosis obliterance*

辰巳 哲也\*  
TATSUMI Tetsuya

的場 聖明  
MATOBA Satoaki

木戸 淳道  
KIDO Atsumichi

安威 俊秀  
YASUI Toshihide

松原 弘明\*\*  
MATSUBARA Hiroaki

Key Words / 動脈硬化 足関節/上腕血圧比 (ankle brachial pressure index; ABI) Fontaine 分類 間歇性跛行 血管新生療法

### 疾患の概要

#### 1. 疫 学

人口の高齢化や食生活の欧米化に伴って、わが国でも慢性閉塞性動脈疾患の患者は年々増加傾向にある。厚生労働省の第5次循環器疾患基礎調査によると、間歇性跛行の有病率は加齢とともに増加して、70歳以上では12.6%であった。従来、わが国では下肢動脈病変といえば閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）が主要な疾患であったが、20～30年前からバージャー病と閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterance; ASO）の頻度が入り替わり、最近では慢性閉塞性動脈疾患のなかでも、とりわけ ASO 患者数の占める割合は95%と急速に増加してきている。

#### 2. 診断・治療

糖尿病や高血圧、高脂血症といった血管の危険因子は相互に影響して動脈硬化を促進する。これらの危険因子を多く併せ持つ ASO が、全身の動脈硬化性病変の一部症として重要な意味を持つことが注目されている。ASO の診断は足関節部や足趾動脈圧の測定、経皮的組織酸素分圧測定か

京都府立医科大学大学院循環器病態制御学 \*助教授  
\*\*教授・京都大学医学部探索医療センター「重症心不全への細胞移植プロジェクト」

ら血管造影に至るまでさまざまな検査が行われて、Fontaine 分類や Rutherford 分類を用いた重症度分類がなされている。ASO に対する診断や治療はこれまでに得られた多くのデータを集約し、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) 管理に対する一定の consensus document として報告された TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) によりある程度標準化された。PAD 患者に対する治療としては危険因子の除去、運動療法、抗血小板薬や血管拡張薬などによる薬物療法、さらには経皮的血管形成術などの血管内治療や外科的バイパス治療が行われているが、既存の治療に抵抗性を示す症例も少なくなく、毎年5千人近い患者が四肢切断を余儀なくされている。最近では骨髄単核球細胞移植を用いた血管新生の有効性が報告され、2003年には厚生労働省より高度先進医療に認可され、重症虚血下肢の救済に役立てられている。

#### 3. 予 後

ASO 患者の予後調査では跛行患者の5年後の死亡率は約30%で、重症虚血下肢患者では1年後の死亡率が約25%にまで達するといわれている。患者の病巣が下肢のみということはまずあり得ず、生命予後を規定する背景には心血管疾患の併存が重要な要素となる。それゆえに、ASO の診療・

表1 虚血肢の評価法

1. ドブラによる足関節部、足趾動脈圧の測定  
(足関節/上腕血圧比 ankle brachial pressure index ; ABI)
2. 経皮的組織酸素分圧の測定
3. プレチスモグラフィーによる下肢動脈流量の測定
4. レーザードブラによる皮膚血流量の測定
5. 皮膚灌流圧(SPP)の測定
6. 指尖容積脈波の測定
7. サーモグラフィーによる皮膚温の測定
8. 近赤外線分光法
9. 下肢MRアンギオ
10. 血管造影



図1 Ankle Brachial Pressure Index(ABI)

治療は下肢機能の回復・切断の回避だけにとどまらず、潜在する脳血管疾患、虚血性心疾患、腎疾患などの全身の動脈硬化性病変の検索と適切な治療、すなわち Total Vascular Care が求められる。

### 基本データと診断指針

#### 1. 血行動態・画像検査

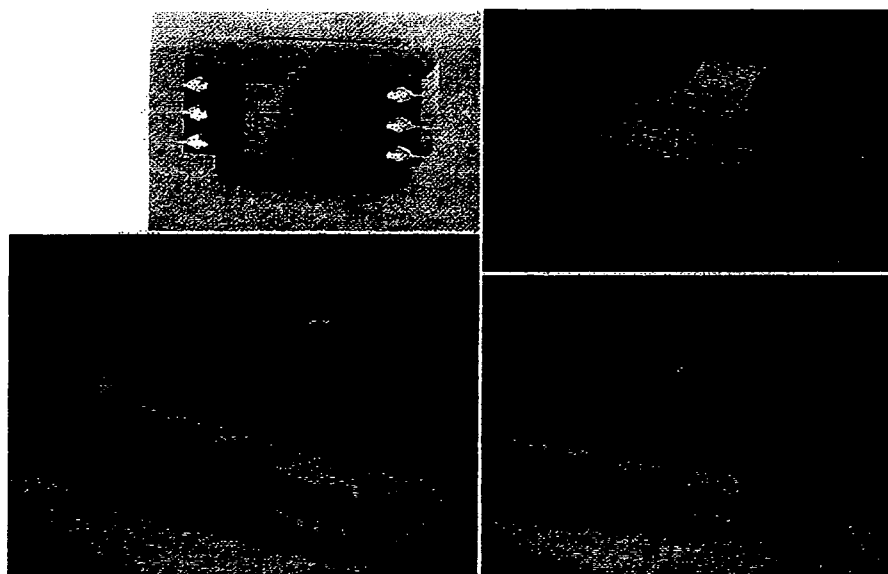
虚血肢の評価は、画像診断とともに血行動態検査が不可欠であり、患者の全身状態も合わせて総合的に評価する必要がある。それゆえに ASO の重症度評価には、ドブラによる足関節部や足趾動脈圧の測定から、皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure ; SPP) 測定まで多岐にわたる方法がある (表1)。比較的簡便で再現性が高い方法としては、超音波ドブラ法、オシロメトリック法、脈波法、レーザードブラ法による足部の動脈圧測定が世界

的なゴールドスタンダードといえる。

測定した上腕収縮機血圧に対する足関節の動脈圧の比を足関節/上腕血圧比 (ankle brachial pressure index ; ABI) と呼び、虚血の程度の評価に用いられる (図1)。正常肢では ABI は1.0よりやや高値となり、安静時の ABI が0.9未満の症例では、何らかの閉塞性動脈病変の可能性を考慮して、検査・診断を進めていくことが必要である。ただし、ABI は虚血の評価に頻用されるが、下腿動脈の石灰化が高度な糖尿病患者や透析患者では、虚血の指標とならないことに注意すべきである。足趾血圧や皮膚灌流圧では、動脈の石灰化を伴う糖尿病患者や透析患者でみられる ABI のオーバーシュートがほとんど認められずに虚血の評価が可能である。足趾/上腕血圧比 (toe brachial pressure index ; TBI) が0.6未満であれば病変が疑われる。四肢各部位の血圧値の臨床的意義を表2に示す。

表2 四肢各部位の血圧値の臨床的意義

測定部位	測定値の臨床的意義
上腕	左右差の許容範囲は20mmHg まで
足関節 (ABP)	健常肢では10~20mmHg 上腕血圧より高い 跛行肢では歩行により低下, 安静時血圧への回復が遅れる 潰瘍の治療可能性は55mmHg 未満で少ない 糖尿病肢では5~10%高値となる 糖尿病肢で300mmHg より高いと動脈中膜の石灰化がある
肘関節/上腕血圧 (ABPI)	健常肢は1.0以上 0.95未満で病変が疑われる 歩行により低下, 安静時 ABPI への回復は遅れる 血行動態再建成功例では術後6時間以内に0.1以上上昇する 糖尿病肢では0.90未満で病変が疑われる 糖尿病肢で1.3より高いと動脈中膜の石灰化がある
足趾 (TBP)	健常肢は上腕血圧の60%より高い 健常肢は上腕血圧より50~70mmHg 低い 潰瘍の治療可能性は20~30mmHg 未満で少ない 糖尿病肢では55mmHg 未満で潰瘍の治療可能性は少ない
足趾/上腕血圧 (TBPI)	0.6未満は病変ありと考える
下肢分節的血圧	2部位間の血圧差が20~30mmHg あれば病変が疑われる

図2 経皮的組織酸素分圧(TcPO<sub>2</sub>)

経皮的組織酸素分圧(TcPO<sub>2</sub>)は、組織の眞の酸素状態よりも加温による反応性充血下の組織への酸素供給程度を示しており、重症虚血下肢、とくに足関節以下の重症虚血の判定に有用である(図2)。6チャンネルで酸素分圧が測定できるラジオ

メーター社製(デンマーク)経皮酸素ガス分圧測定装置 TCM400(図2左上図)は、大腿・膝下領域から下趾への酸素分圧の勾配を同時に評価することができ、虚血部位の診断に有用である。プレチスモグラフィは下肢の動脈流入量をみており、安

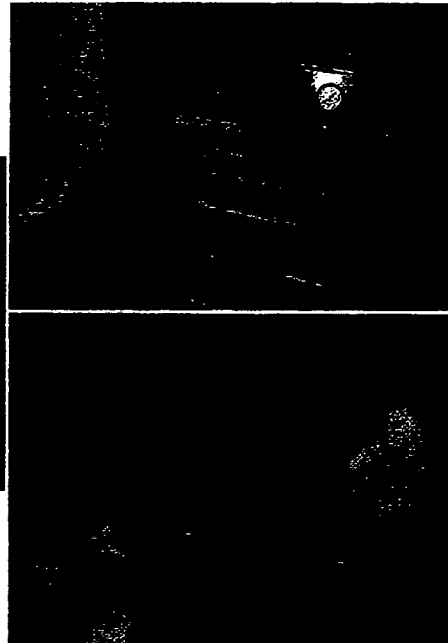
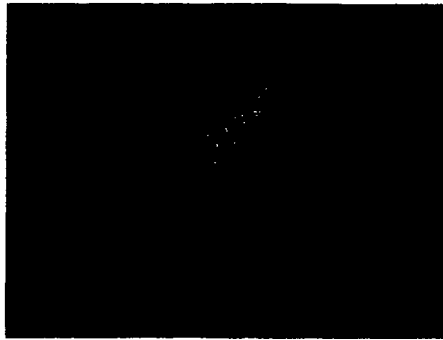


図3 下肢プレチスモグラフィ  
 安静時 3分間虚血後  
 右虚血肢 60.0ml/min 136.2ml/min  
 左健常肢 70.2ml/min 346.2ml/min



図4  
 58歳 男性：ASO  
 右下腿の間歇性跛行，安静時疼痛

表3 虚血肢の重症度分類—Fontaine 分類と米国血管外科学会分類

Fontaine 分類	Rutherford の特別委員会による肢虚血重症度分類			
重症度	重症度	細分類	臨床所見	客観的基準
I	0	0	無症状—血行動態に有意な閉塞性病変を認めない	運動負荷試験は正常
		1	軽度の間歇性跛行	運動負荷試験は可能；負荷後 AP は50mmHg 未満で血圧より25mmHg 以上低下
II	I	2	中等度の間歇性跛行	細分類1と3の間
		3	重症の間歇性跛行	運動負荷試験は終了できないで負荷後 AP は50mmHg 未満
III	II	4	安静時痛	安静時 AP は40mmHg 未満，足関節部や足背部で PVR はほとんど平坦，TP は30mmHg 未満
IV	III	5	小範囲の組織欠損—足部全体の虚血に難治性潰瘍，限局性壊死を伴う	安静時 AP は60mmHg 未満，足関節部や足背部で PVR はほとんど平坦，TP は40mmHg 未満
		6	広範囲の組織欠損—中足骨部および足部の機能回復は望めない	細分類5と同様

AP：足関節圧 PVR：pulse volume recording TP：足趾動脈圧  
運動負荷試験：12%の勾配で毎時12マイルの速さで5分間歩行

静時と虚血後の反応性充血による流量比は再現性があり，虚血の重症度評価に有用である(図3)．虚血の正確な解剖学的部位診断，血行再建適応の評価には，さらに下肢 MR アンギオ，必要に応じて血管造影を行っている(図4)．

## 2. 重症度分類

重症度分類としては表3に示すように Fontaine 分類が簡便で広く用いられている．I度は冷感やしびれ感，II度は間歇性跛行，III度は安静時疼痛，IV度は潰瘍や壊死といった虚血肢の症状分類であり，虚血の進展過程に応じた病態の重症度を表現するものとして以前から広く用いられてきた．米国血管外科学会分類(Rutherford の分類)では，より客観性のある診断基準を作成する試みとして，ドブラ血流計による圧測定と臨床所見を併用した虚血肢の重症度分類を行っている．下肢のしびれ感や知覚鈍麻，運動障害を伴うときは神経原性の障害を疑う必要がある．また，間歇性跛行は ASO 患者の約7割を占めるが，脊柱管狭窄症や腰椎疾患などによる神経性跛行との鑑別が重要である．潰瘍や壊死がある場合は重症虚血下肢と考えて，血管内治療もしくは外科的バイパス術などの早急

な血行再建を考慮すべきである．重症虚血下肢の基準として TASC は，潰瘍や壊死，安静時疼痛などの虚血肢の臨床症状が存在し，さらに半年から1年程度の間に切断の可能性があると思われる虚血肢であることと，それに加えて客観的指標として，足関節血圧が50～70mmHg 未満，足趾血圧が30～50mmHg 未満，経皮酸素分圧(TcPO<sub>2</sub>)が30～50mmHg 未満のいずれかを満たす症例としている．

## 治療方針・治療目標，予後

### 1. 治療方針の立て方

ASO は全身の動脈硬化症の一分症であり，糖尿病，高血圧，高脂血症などの動脈硬化の危険因子や脳血管障害，冠動脈疾患などを伴うことが多い．それゆえに治療にあたっては患者の QOL を維持する下肢運動機能と虚血の重症度評価を行い，虚血下肢の予後を評価するとともに，患者の生命に大きく影響する脳血管障害，冠動脈疾患などの併存疾患の有無，重症度を評価し，動脈硬化を基盤とする全身疾患としての観点で本症をとらえることが大切である．



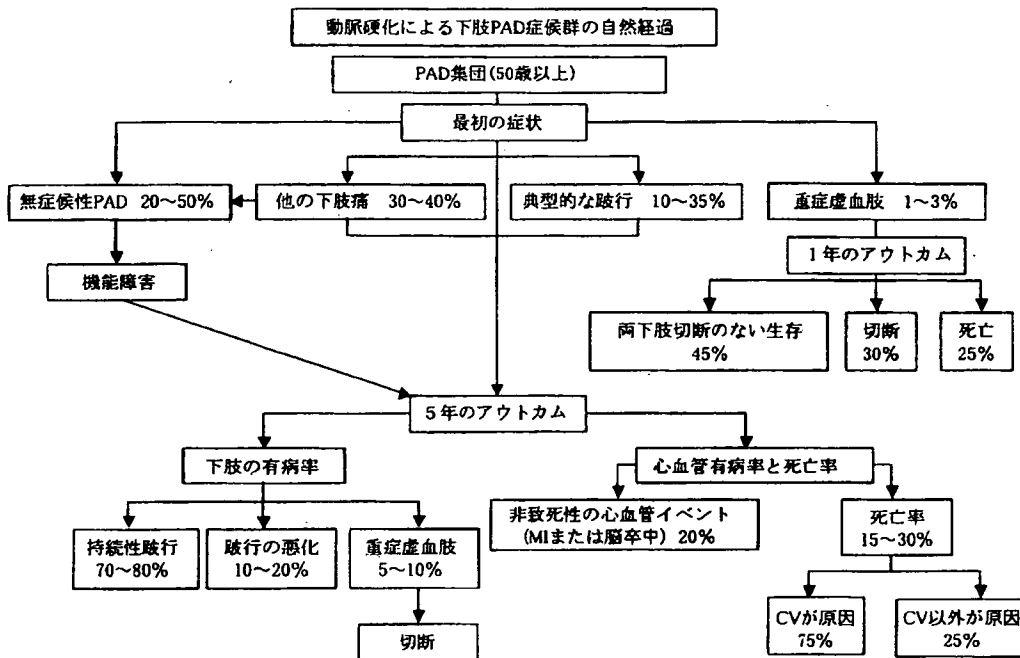


図5 5年間にわたる跛行患者の転帰(ACC/AHA ガイドラインより)

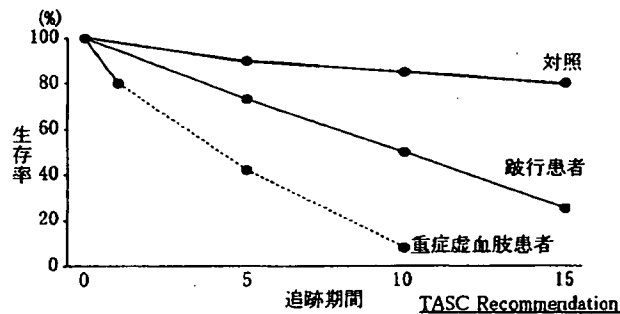


図6 ASO患者の生存率

図5にACC/AHAガイドラインに示されたPAD患者の5年間にわたる臨床経過の転帰を示す。長期追跡で間歇性跛行肢が重症虚血下肢に進むことは意外に少なく、間歇性跛行の診断から5年間に症状が改善あるいは不変であるのは約75%、増悪するものは約25%であり、血行再建術が必要となるものが全体の約5%、大切断となるものが約2%といわれている。多くの場合、下肢の虚血症状は改善または安定化する。しかし全身の動脈硬

化に基づく脳血管障害、冠動脈疾患のために間歇性跛行の予後は不良である。図6にASO患者の生存率を示す。すべての死因を含めた死亡率は5年で約30%、10年で50%、15年で70%であり、非跛行患者の約2.5倍で、死因の約80%が脳血管・心血管合併症であるといわれている。重症虚血下肢では1年後に約25%が亡くなっており、5年生存率は約40%とさらに予後が不良であることがわかる。このようにASO患者の予後は併存する心

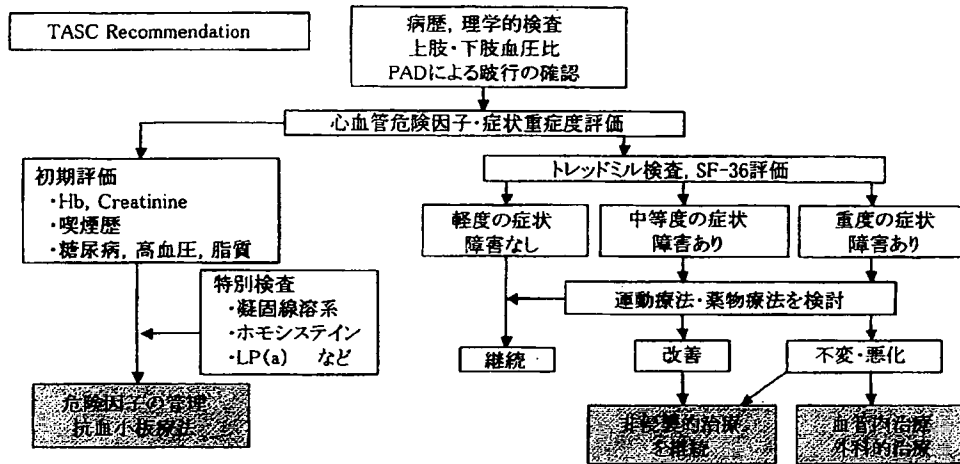


図7 間歇性跛行治療アルゴリズム

血管合併症が大きな影響を与えている。

## 2. 間歇性跛行, 重症虚血肢に対する治療

いわゆる冷感を主訴とする Fontaine I度の症例には, 内服治療を必要とする症例はほとんど認めない。PAD患者の7割から8割は間歇性跛行で受診する。それゆえに間歇性跛行患者 (Fontaine II度) をどのように対処するかがASOの臨床において重要である。間歇性跛行患者の治療目標は, 跛行距離の改善によるQOLの改善と下肢血管の閉塞性病変の進行による虚血の重症化を予防することにある。この観点からTASCでは図7のようなアルゴリズムが提唱している。すなわちTASC, Essential TASC (TASC II) では跛行症例に対する初期治療として, 監督下での運動療法プログラムを常に考慮すべきだと推奨している。方法はトレッドミル歩行にて疼痛が出現したら休息し, 改善したらまた歩く。次回は同じ負荷で10分以上歩いたら負荷を上げて続行するというものである。また, 跛行症状改善に対しての抗血小板薬を中心とした内科的治療としてシロスタゾールやクロピドグレルの3~6ヵ月の投与を推奨している。間歇性跛行を呈する症例のうち, 跛行距離の長い症例では抗血小板薬の処方に加えて, 積極的な運動療法を進めることにより症状の進展を食い

止めることを目標とする。跛行距離が100m以下の重症跛行例, さらに運動療法, 薬物療法で改善がみられなかった症例や, 患者本人が症状改善を希望する場合には, 血管内治療やバイパス術などの観血的治療を考慮する。

重症虚血下肢 (Fontaine III~IV度) に対する治療目標は, 救肢可能な足を切断から回避しQOLをあげること, ならびに救肢不可能な足に対しては切断を行い, 感染症や安静時疼痛から開放するとともに, 切断後のリハビリを考慮し日常生活への復帰を図ることである。それゆえに血行再建術が第一選択となり, 疼痛管理を直ちに開始しながら, できるだけ早急に血行再建術が行えるように, 虚血下肢の血行動態, 画像検査を進める必要がある。TASCでは図8に示すような重症虚血下肢に対する治療アルゴリズムを提唱している。安静時疼痛や重症潰瘍がみられる症例で,  $ABI < 0.3$  や  $TcPO_2 < 30\text{mmHg}$  のものは切断の危険性が高いものとして治療を急ぐ必要があり, 併存疾患の精査を早急に行ったうえで, 血管内治療もしくは外科的バイパス術を考慮する。血管内治療の適応についてTASCでは, 腸骨動脈領域と大腿膝窩動脈領域にわけて病変を形態学的に層別化して検討している。腸骨動脈領域ではびまん性病変や外腸骨動脈の閉塞がない病変長10cm以下の狭窄病変や, 片

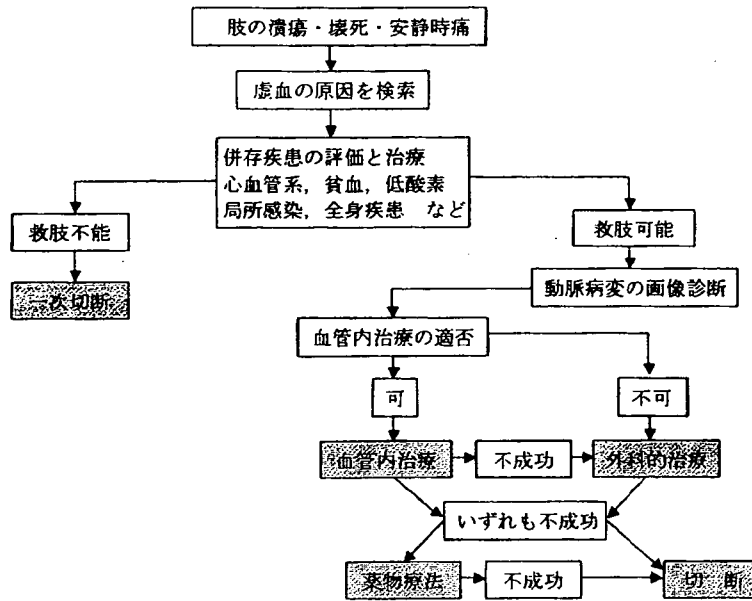


図8 重症虚血肢患者の治療アルゴリズム

側性の総腸骨動脈病変が血管内治療のよい適応となる。最近のステント使用により、片側性であれば10cmを越えるような閉塞でも、初期成功率は高く遠隔期開存率も80%程度といわれている。大腿膝窩動脈領域ではステントを使用しても遠隔期開存率が腸骨動脈領域よりも低く、病変長が5cm以下の狭窄病変が適応と考えられている。外科的バイパス術は血管内治療で対応できないびまん性・閉塞病変が適応となってくる。開存率は血管内治療より高いが、侵襲的であり今後、血管内治療の適応が大腿動脈以下の血管に広がる可能性があると思われる。

### 最新のニュース・トピックス

#### 骨髄細胞移植による重症虚血下肢への血管再生療法

経皮的血管形成術や、外科的バイパス治療に限界のある重症の虚血性心臓病や末梢性血管疾患 (ASO・バージャー病) に対して最近、虚血部周辺の組織からの血管新生や側副血行の発達を促し、虚血組織の血流を確保し、組織障害や壊死を軽減

させようとする試みがなされている。これらは治療的血管新生あるいは血管新生療法 (therapeutic angiogenesis) とよばれ、虚血組織や臓器の救済・機能回復という点で現在、重要な治療戦略になりつつある。骨髄単核球には血管内皮系幹細胞が存在し、内皮系幹細胞以外の造血系幹細胞は VEGF, angiopoietin-1 などの血管内皮増殖因子・血管成熟促進因子を合成・放出する (図9)。骨髄単核球の虚血下肢や虚血心筋への筋肉内投与が有効な血流増加・血管新生増加を誘導することが、われわれや久留米大学の室原博士らによって動物実験で確認された。これらの基礎データをもとに倫理委員会の承認を受け、ヒト虚血肢に対して vasculogenesis を利用した血管新生療法 (Japan Trial for Therapeutic Angiogenesis Using Cell Transplantation ; J-TACT) を久留米大学・自治医科大学と共同で2000年1月より開始した。2000年6月より、現在まで外科的・内科的治療によっても下肢虚血改善の認めない患者45人の虚血下肢 (Fontaine III~IV度) に対して自家骨髄細胞移植を実施した。コントロール不良の糖尿病・網膜症、悪性腫瘍の合併症例は除外した。全身麻酔下で自家骨髄液約

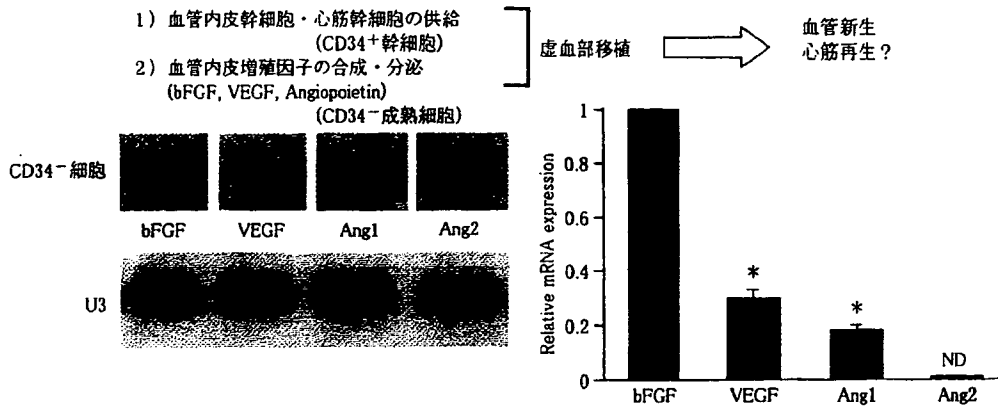


図9 骨髄単核球細胞移植

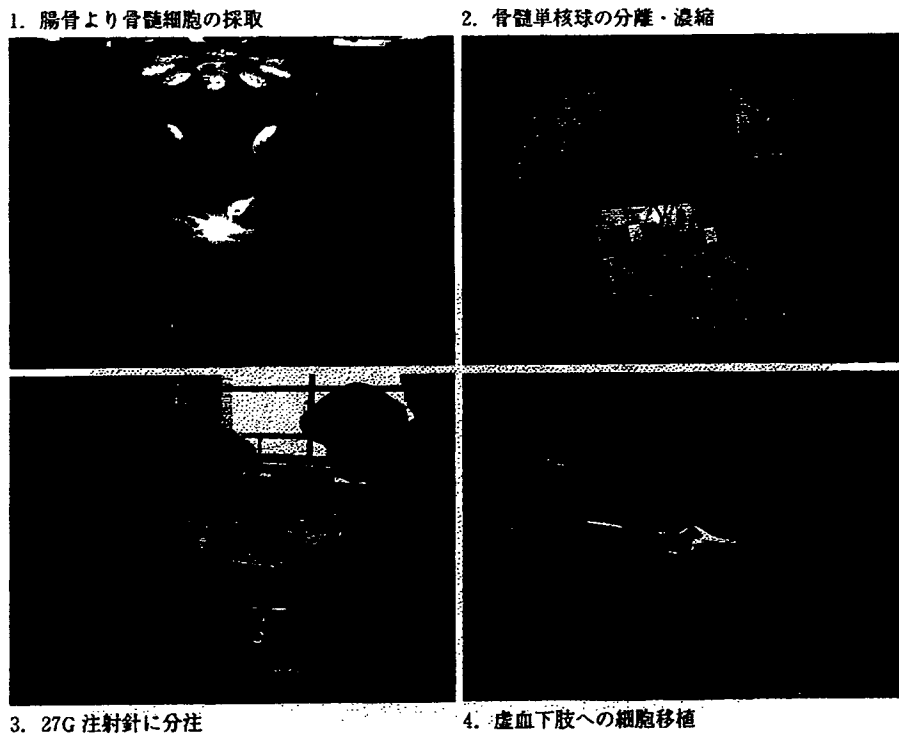


図 10

500cc を採取したのち速やかに骨髄単核球を分離し、約10億個の細胞を虚血肢の筋肉内40カ所に分割注入した(図 10)。骨髄移植群では ABI(上肢・下肢血圧比)が0.097増加し、対照群の ABI が0.024であり、統計学的有意な差を認めた。下肢

疼痛完全緩和が20人中18人でみられ(図 11)、トレッドミル歩行距離は約2.6倍以上増加した。この治療成績は Lancet に世界初の循環器病での細胞移植による血管新生治療として掲載され、2003年6月25日に、厚生労働省は再生医療としては初