

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

大型血管炎の臨床研究分科会 研究報告書（中間報告）

### 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究

分担研究者	東京医科大学外科学第二講座	重松 宏
研究協力者	東京医科大学外科学第二講座	小櫃 由樹生
	東京医科大学外科学第二講座	岩橋 徹

#### 研究要旨

炎症性腹部大動脈瘤(IAAA: inflammatory abdominal aortic aneurysm)は、原因不明の炎症によって腹痛、腰背部痛、発熱や、イレウス、水腎症といった周囲組織との癒着による症状を呈する難治性疾患である。外科手術においては炎症による癒着剥離困難や易出血性などにより通常の大動脈瘤(AAA; abdominal aortic aneurysm)に比して困難を極める。本疾患に対する治療の明確なストラテジーは内科的治療、外科的治療を含め未だ明瞭なもの確立されていない。近年、普及してきた腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術 (EVAR; endovascular aneurysm repair)は新しい治療選択として注目される。本研究は本邦における IAAA の実態把握および、本症に対する EVAR の有効性を Retrospective に実証していく事を目的とする。2010 年度に日本心臓血管外科学会基幹施設、関連施設に登録されている 120 施設においてアンケート調査を行い、2006 年 1 月から 2009 年 9 月までに IAAA と診断された症例 290 症例の回答を得た結果、EVAR 症例は 10 例のみであった。しかしながら Open surgery の周術期での消化管合併症、腎臓合併症の頻度に比して、EVAR は Open surgery に比してそれらの合併症頻度が少なく、有効な治療と期待された。しかし術後炎症再発が 2 例存在し、自験例でも Type II endoleak を残した症例では mantle sign の残存を認めた。IAAA に対する EVAR の長期予後については未だ明らかになっておらず、今後ステントグラフト実施認定施設を中心に別途アンケートを行う予定としている。

#### 【研究目的】

炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic

Aneurysm)は、原因不明の炎症の存在によって腹背部痛、発熱などの症状発現や水腎症などの他臓器障害、壁の易出血性や脆弱性、周囲組織との癒着に

よる手術手技の困難さを特徴とする難治性疾患である。本疾患に対する治療の明確なストラテジーは不明瞭である。本研究は多施設のアンケートにより、日本における IAAA 患者の疾患背景、予後、術後合併症などの実態把握と血管内治療の有効性につき retrospective に検討する事を目的とする。

#### 【研究方法】

A. 日本血管外科学会基幹施設、関連施設において、IAAA 手術症例に関してアンケートを行い、疾患背景および術後合併症を含めた予後につき調査を行った。診断基準としては、画像診断上、mantle sign などの特徴的像を呈したものの、術中所見で瘤壁の光沢や白色調変化、浮腫、易出血性などの所見を認めたもの、病理学的に IAAA と診断されたものとし、以上を満たした症例につき分析した。性別、年齢、初診時症状(腹痛、背部痛、腰痛、食思不振、腹部拍動性腫瘍、破裂、発熱)、炎症所見 (WBC >10000/mm<sup>3</sup>, CRP >0.5)、腎機能障害(Creatinine >1.2mg/dl)、水腎症、画像所見(最大瘤径、大動脈周囲の繊維性肥厚(mantle sign)), 術式、手術時間、術後合併症、手術関連死亡(術後 30 日以内)につき回答を得た。これらのデータを Open surgery 群(O 群)と Endovascular

surgery 群(E 群)に分け、比較検討した。

- B. EVAR 施行症例に関して、術前後の炎症所見(WBC, CRP, 赤血球沈降速度(ESR))、腎機能障害(Creatinine)、水腎症画像所見(最大瘤径、大動脈周囲の繊維性肥厚(mantle sign))の経時的変化、術式、手術時間、術後合併症、endoleak、手術関連死亡(術後 30 日以内)、ステロイドもしくは免疫抑制剤の併用の有無につき調査を行った。
- C. (倫理面への配慮) 本アンケートはカルテ検索などによる retrospective study である。各患者を特定する情報は氏名のみであり、これは本研究報告者の管理下に厳重に管理される。

#### 【研究結果】

前回、2006 年 1 月から 2009 年 9 月までの全国アンケート調査にて、全施設中 120 施設より回答を得る事ができ(回収率 27%)、腹部大動脈瘤(AAA; abdominal aortic aneurysm)手術症例は 11048 症例であった。内、IAAA と診断され、手術を行った症例は、290 症例(2.7%)であった(O 群; 280 例, E 群; 10 例)。術式は開腹 Y 型人工血管置換術が 234 例(83.6%)、開腹直型人工血管置換術 25 例(8.9%)、他、後腹膜アプローチ例が 11 例、EVAR が 10 例であった。このうち水腎症合併症例

(O群; 47例, E群; 0例) では尿管ステントを47例中18例(38.3%)の症例で要した、他の症例は尿管剥離のみで改善が得られた。

EVARを施行された10例の内訳はOriginal device 1例, Zenith AAA® (Cook社) 2例, Excluder AAA® (Gore社) 5例, Powerlink® (Endologix社) 2例であった。手術成績, 術後合併症に関しては, 術死(術後30日内死亡)が7例(2.4%)(O群; 7例(2.5%), E群; 0例(0%))であり破裂症例(消化管内破裂を含む)が3例、術後肺炎が2例、心臓血管系イベントが2例であった。術後合併症は, 消化器系25例(O群; 25例(27.8%), E群; 0例(0%)), 心血管系5例(O群; 5例(1.8%), E群; 0例(0%)), 呼吸器系8例(O群; 7例(2.4%), E群; 1例(10%)), 腎機能障害23例(O群; 23例(8.2%), E群; 0例(0%)), 脳血管系1例(O群; 1例(0.4%), E群; 0例(0%)), 術後炎症再燃2例(O群; 0例(0%), E群; 2例(20%))であった。

手術合併症としてO群で術後出血が3例, 吻合部瘤が1例, 末梢動脈血栓が2例, グラフト脚閉塞が2例, 消化管損傷が3例, 尿管損傷が1例報告された。E群では1例でType II endoleakを認め、1例はステントグラフトを目的位置に留置できず, 術中にOpen surgeryへ術式変更された。また, E群で2例にperiaortitisの再燃を認

め, 1例はステロイド投与で沈静化, 1例は保存的に経過観察が行われた。

#### 【症例提示】

##### A. 症例1.

57歳女性. 主訴; 右下腹部痛, 食思不振, 高熱. 既往歴; 回盲部癌併存.

(検査結果)

血液検査所見; WBC; 5,500 /ul, CRP; 7.8 mg/dl, ESR; 74.0 mm. 腹部造影CT所見; 最大瘤径 65 mm, PAF (perianeurysmal fibrosis) 11 mm.

(手術)

術式; EVAR, 使用ステントグラフト; Power Link(Endologix®) 25-16-140BL + Infrarenal cuff 28-28-75L x2, 手術時間; 200分, 初期成功; Type II endoleak.

合併症; 無し(Figure 1A,B).



Figure 1. A; ステントグラフト内挿前. B; ステントグラフト内挿入後.

(術後経過)

術後1週間目の血液検査にてCRP; 4.4 mg/dl, ESR; 54 mmまで改善。さらに3ヶ月後にはCRP; 0.3 mg/dl以下となった。腹部造影CT上, 術後1週間目の大動脈瘤径は63 mm, PAFは9

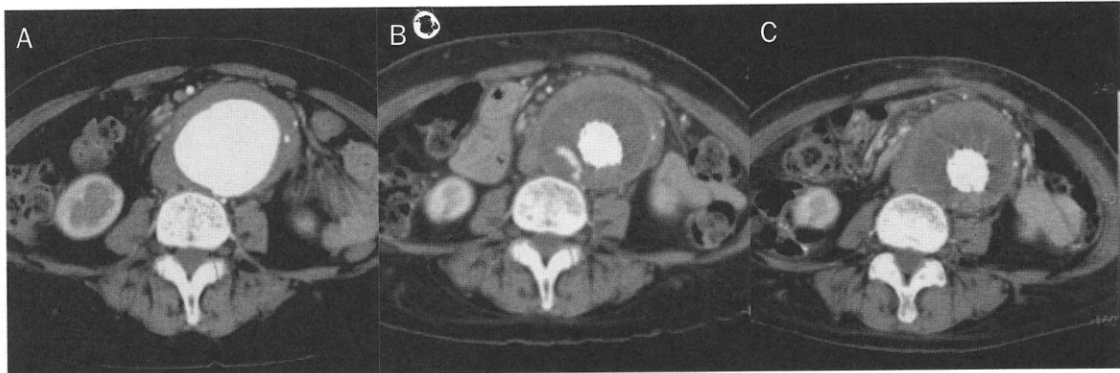


Figure 2. 症例 1. 腹部造影 CT.  
C; 術 3 ヶ月後.

A; 術前. B; 術 1 週間後

mm, 3 ヶ月目では各 63 mm, 11 mm と著変なく, mantle sign も残存した (Figure 2A-C).

#### B. 症例 2.

76 歳男性. 主訴 ; 腹部拍動性腫瘍, 体重減少. 既往歴 ; 狭心症.

#### (検査結果)

血液検査所見 ; WBC; 3,700 /ul, CRP; 1.1 mg/dl. 腹部造影 CT 所見 ; 最大瘤径 56 mm, PAF; 5.4 mm.

#### (手術)

術式 ; EVAR, 使用ステントグラフト ; Power Link(Endologix®) 25-16-155BL + Infrarenal cuff 25-25-75L.

, 手術時間 ; 118 分, 初期成功 ; endoleak 無し. 合併症 ; 無し.

#### (術後経過)

術後 1 週間目の血液検査にて CRP; 3.9 mg/dl まで改善. 腹部造影 CT 上, 術後 1 週間目の大動脈瘤径は 55 mm, PAF は 2.8 mm と縮小, mantle sign の改善を認めた(Figure 3A-B).

#### 【考察】

本邦における IAAA アンケート結

果が回収率 27% と低いにも関わらず, おおむね文献的報告と比して大きな差が認められないことが明らかとなった. しかしながら, IAAA に対して EVAR を施行されている患者は 10 例と少なく, 未だ長期の経過観察も行われていない. OVID および Medline に登録されている IAAA 症例の Systematic review では Open surgery と EVAR の予後調査で術後 30 日以内死亡は Open ; 6.2%(n=999), EVAR; 2.4% (n=121) ( $p = 0.1$ ), 術後 1 年死亡は Open; 14%, EVAR: 2% ( $p = 0.01$ ) と報告されている<sup>1)</sup>. 一方で, 自験例でも Type II endoleak を残した症例では mantle sign の改善を得られなかったことや, アンケートの 10 例中 2 症例が炎症の再燃を示していた. 文献的にも EVAR 後の mantle sign 改善は 54.5 ~ 65% 程度と示されている<sup>1, 2)</sup>. 水腎症も同様に EVAR 単独では改善が得られない症例も多い<sup>1)</sup>. 以上より, IAAA に対する EVAR には課題も残されており, 中-長期予後, endoleak と mantle sign との関係, ステロイドなど

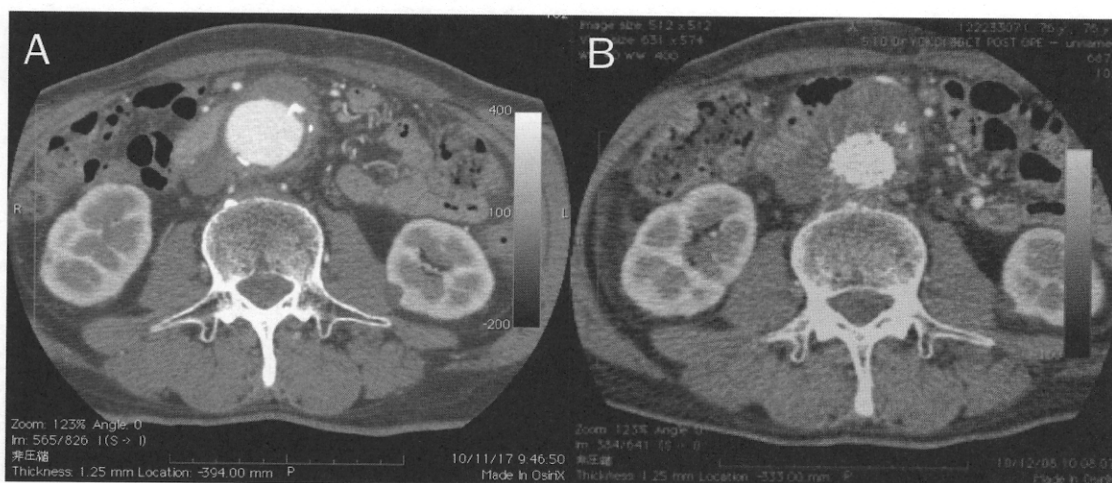


Figure 3. 腹部造影 CT A; 術前

B; 術後

追加治療の効果等につき検討する必要があると考えられる。今後の予定としてはアンケート調査の継続とともに、日本ステントグラフト実施基準管理委員会認定の実施施設を中心に別途 EVAR 症例を対象としたアンケートを行う予定である。

#### 【結論】

1. 前回より進行中であるアンケート調査の回収率が27%と低く、再アンケートを行う必要がある。
2. EVAR を施行した症例は全体で10例および当院で新たに施行した4例と全体数が少ないため、EVAR 施行例に関しては新たなアンケートを施行する必要がある、今後予定する。

#### 【参考文献】

1. Paravastu SC, Ghosh J, Murray D, Farquharson FG, et al. A Systematic Review of Open Versus Endovascular Repair of Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc*

*Surg* 2009; 38: 291-297.

2. Lange C, Hobo R, Leurs LJ, Daenens K, et al. Results of Endovascular Repair of Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysms. A Report from the EUROSTAR Database. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 363-370.

#### 【研究発表】

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 【知的財産権の出願・登録状況】

該当するものなし。

## 高安病の診断と予後に関する調査研究

東京医科歯科大学大学院循環制御内科学

磯部 光章

### 研究要旨

高安病は診断が困難な疾患であり、また診療の問題点として血管合併症がある。本研究では、まず単一施設で診療を受けている高安病患者の合併症について、1995年以前に発症した症例と1996年以後に発症した症例で比較検討した。1995年以前に発症した症例（60例）では1996年以後発症群（23例）に比して、頸部3血管の閉塞例、腎動脈狭窄例、失明に至る眼病変例が有意に減少していた。さらにより特異的で簡便な診断の開発を行った。血漿PTX3の測定は、CRPよりも感度、特異度が優れており、特に免疫抑制治療下での再燃の診断に有用であることが示された。また、FDG-PET/CTは炎症部位の特定が可能であり、max SUV (Standard Uptake value)を2.1をカットオフ値とすると、診断感度、特異度ともCRPや血沈より優れた指標であった。

### A. 研究目的

高安病は比較的希少な疾患である。症状が多彩であり、多臓器にわたることから診断が困難な疾患である。近年は画像診断が進歩し、早期発見例が増加しているものと想定される。一旦血管合併症が発症すると症状が遷延し、後遺障害を残すことも多い。早期治療、特に難治例では免疫抑制剤の使用により血管合併症の発症を減少させることができるものと考えられる。

現状での診療上の問題点は、1) 感度と特異性の高い血液学的診断、2) 低侵襲で鋭敏な血管合併症の画像診断、3) 安全性の高い免疫抑制療法の確立にある。当施設では約100名の高安病患者を診療する中でこれらについて検討を進めている。

本研究事業における研究の第一の目

的は高安病患者の血管合併症における長期予後に関する観察研究である。画像診断の進歩を背景に高安病患者の予後や血管合併症の発生は改善していると考えられる。現在診療中の患者のうち1995年以前に発症した症例と1996年以降に発症した症例で合併症の頻度について検討した。

次に診療において、治療を継続しているにもかかわらず再燃を起こす患者がみうけられ、そのなかに現在主に使用されているバイオマーカーの上昇を認めない患者がいることをしばしば経験する。これらの患者においては、既存のバイオマーカーに代わる新しいより鋭敏に高安病の活動性を反映するバイオマーカーが求められる。今回は血管炎の炎症局所から産出されると考えられる。PTX3の測定意義につ

いて検討した。また画像診断として FDG-PET/CT を用い FDG の取り込みを表す maxStandardized uptake value(max SUV)の定量的評価について調べる事を目的とした。

## B. 研究方法

1. 血管合併症の予後に関する検討  
対象は東京医科歯科大学循環器内科に通院中または入院中の高安病で、1995年以前発症の60例と96年以降発症の23例である。罹患部位、病惱期間等について検討した。さらに合併症の有無について検討した。血管合併症は全例MRIまたは血管撮影(DSA)により、胸部、頸部、腹部血管を撮像し狭窄、閉塞、拡張を診断した。

2. PTX3の測定意義に関する検討  
通院または入院中の高安病患者40例で採血時の前後2年間において、高安病に特徴的な臨床症状(頸動脈の狭窄、上腕の易疲労感や疼痛、持続する発熱、顎の痛みなど)の出現、画像診断(動脈の狭窄・拡張など)、血液検査所見(CRPや血沈の上昇)により、臨床的再燃を認めた患者と認めなかった患者に分類した。Pentraxin3および既存のバイオマーカーであるCRPの血中濃度をそれぞれの患者で比較検討した。

3. FDG-PET/CTの診断特性に関する検討

27名の高安患者にFDG-PET/CTを施行した。2時間絶食の後にFDGを3.7MBq/kg静注しPET/CTの撮影を施行した。画像データから血管壁にROIをとりmaxSUVを計測した。撮影した日ないしその最短日の採決採取検体

からCRP、ESR、PTX3を比較対象の統計データとした。NIHの基準により全患者をFDG-PET/CT撮影日の全身状態から、急性期と寛解期に分類した。急性期と寛解期におけるmaxSUVとCRP、ESRについて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会に置いて、その目的や方法などが検証され、倫理より問題がないとの判断を受けた上で研究に着手した。研究は患者の同意を得て行った。

## C. 研究結果と考察

1. 血管合併症に関する検討  
対象83例で、表1に示すように、95年以前発症群60例(女性60例)、95年以降発症例が23例(男性1例、女性22例)であった。発症時年齢( $27.6 \pm 11.9$ 歳、 $25.2 \pm 11.6$ 歳)に差はない。罹患血管の分布は、全体で、頸部・胸部に限局するもの81%、腹部に限局するもの4%、胸腹部の両方に病変を持つもの16%であり、両群に差はない。免疫抑制剤を服用している患者は96年以降群に多かった( $p < 0.005$ )。

括弧内は%。 $p < 0.05$ は1995年以前発症群と1996年以後発症群間での差。最近2年間に炎症の悪化を認めた症例は95年以前群で12%、96年以降群57%( $p < 0.05$ )であった。頸部三血管に狭窄をもつ症例数は両群に差がなかったが、1枝以上に完全閉塞を示したのは、95年以前群で42%、96年以降群で6%、腎動脈狭窄は同様に23%と

4%と96年以降群で低値であった。失明に至る眼病変症例は前者で4名(5眼)、後者では0名であった。大動脈弁閉鎖不全症例には差がない。

全83例中末梢血管のバイパス手術を受けたのは8例であった。この症例でバイパスの開存率は62.5%であった(平均観察期間13.3±12.6年)。(表2)

発症が12年以前であった症例と最近11年間であった症例では、重篤な血管合併症の頻度が減少していた。頸部主要三血管の閉塞や腎動脈狭窄など重大な合併症が減少している。最近の紹介例では、早期発見例が明らかに多く、頸部エコーや胸部CTで、血管壁肥厚のみの所見が見られるといったケースも散見される。早期発見と早期治療が合併症の重篤化を抑止している可能性が高い。もう一つの要素はより適切な免疫抑制治療の普及にあると考えられる。今回の検討症例でも副腎皮質ホルモンに免疫抑制剤を追加して使用している症例は96年以降発症群で有意に多かった。

## 2. PTX3の測定意義に関する検討

Pentraxin3、高感度CRPにおいては、臨床的再燃を認めた群において有意にその血中濃度が高い。感度、特異度およびarea under the curve (AUC)を計算したところ、Pentraxin3は感度82.6%、特異度78.3%、AUC0.903と、CRPより鋭敏なマーカーであることが示された。同様にMMP3についても検討したが、プレドニン投与の影響を強く受け血中濃度が上昇することが示

された。

## 3. FDG-PET/CTの診断特性についての検討

急性期患者や寛解期患者と比べて統計的に有意にmax SUVが高かった(max SUV;2.9±0.2 v.s 2.0±0.1, 1.8±0.1p=0.001)。max SUVを2.1のカットオフで急性期診断とすると、診断精度は感度が93.3%、特異度が83.3%であったのに対して、CRPはカットオフ値0.5 mg/dlで感度93.3%、特異度66.7%であった。ROCカーブのArea under the curve(AUC)はSUVはCRP、ESRと比較して有意に優れていた(Max SUV:96.7%v.sCRP:78.9%(p=0.0448), ESR:72.8%(p=0.0227))

## E. 結論

高安病における最近の重篤合併症の減少、血漿PTX3測定、FDG-PET/CT撮影の診断的意義について報告した。画像診断の進歩と免疫抑制治療の進歩によって、高安病の予後は改善している。また、より特異的で臨床的に有意な指標を提唱した。今後さらに症例を増し、長期的な観察を行う必要がある。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by Pentraxin3, a new biomarker. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by Pentraxin3,



a new biomarker. J Am Coll Cardiol,  
in press

2. 磯部光章、石原卓、手塚大介：高  
安動脈炎の新しい診断と病勢の評価。  
Heart View

14: 28-34, 202010

3. 磯部光章：高安病発見から1世紀-  
研究と診療のあゆみ. 医学のあゆみ  
233: 263-267, 2010

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定  
含む）

なし

表 1

症例 数	全体		1995 年以前発 症		1996 年以後発 症		
	83		60		23		
男/女	1/82		0/60		0/22		
現在年齢	50.7	± 16.7	57.8	± 12.4	32.2	± 11.8	p<0.05
発症時年齢	27.1	± 11.8	27.6	± 11.9	25.2	± 11.6	
発症後年数	23.9	± 14.4	30.6	± 11.0	6.5	± 2.7	p<0.05
罹患部位							
胸部・頸部	67	(81%)	53	(88%)	14	(61%)	
腹部	3	(4)	1	(2)	2	(□)	
胸腹部	13	(16)	6	(10)	7	(30)	
プレドニン内服中	31	(37)	11	(18)	20	(87)	p<0.05
免疫抑制剤内服中	20	(24)	2	(3)	8	(35)	p<0.05
再燃（非寛解）	20	(24)	7	(12)	13	(57)	p<0.05

表 2 合併症の頻度

症例数		全体	1995 年以前発症	1996 以後発症	
		83	60	23	
胸部大動脈	拡張	10 (12)	6 (10)	4 (17)	
	狭窄	6 (7)	5 (8)	2 (9)	
腹部大動脈	拡張	15 (18)	9 (15)	6 (26)	
	狭窄	7 (8)	5 (8)	2 (9)	
頸部三血管	閉塞	27 (33)	25 (42)	2 (9)	p<0.05
腎動脈	狭窄	15 (18)	14 (23)	1 (4)	p<0.05
大動脈閉鎖不全		17 (21)	13 (22)	4 (17)	
眼病変 (失明)		4	4	0	p<0.05
耳病変		1	0	1	

括弧内は%。p<0.05 は 1995 年以前発症群と 1996 年以後発症群間での差。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

血管疾患における *Porphyromonas gingivalis* による全血凝集反応について

東京医科歯科大学 血管・応用外科 井上芳徳講師

研究要旨

Buerger 病 (BD) は四肢動脈の血栓性閉塞を来たす疾患であり、喫煙や歯周病がリスクファクターである。多血小板血漿に歯周病菌 (*Porphyromonas gingivalis*: Pg 菌) が取り込まれ血小板凝集が惹起されること、血管疾患症例では IgG 抗体価が有意に上昇していることを報告してきた。Pg 菌による全血凝集反応および Pg 菌 IgG 抗体価を測定した。血管疾患群、健常者群で各々  $10.1 \pm 2.2$ 、 $5.9 \pm 2.2$  (Ohm) で 2 群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。血管疾患症例では健常者と比較し Pg 菌による全血凝集反応が増強しており、IgG 抗体価の上昇が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Buerger 病 (BD) は四肢動脈の血栓性閉塞を来たす疾患であり、喫煙や歯周病がリスクファクターであることが知られている。多血小板血漿に歯周病菌

(*Porphyromonas gingivalis*: Pg 菌) が取り込まれ血小板凝集が惹起されること、血管疾患症例では IgG 抗体価が有意に上昇していることを報告してきた。今回、血管疾患において Pg 菌による全血凝集反応が亢進しているか否か、また全血凝集反応と歯周病重症度の関連性について IgG 抗体価測定により検討した。

B. 研究方法

Pg 菌の影響を検討する目的で、Pg 菌による全血凝集反応を血管疾

患症例と健常者で観察した。血管疾患群 (n=18) および健常群 (n=23) の全血を採取し、全血に Pg 菌 ( $10^7 \sim 10^8$ /mL) を添加し 6 分後の電気抵抗 (Ohm) により全血凝集反応を測定した。これを同一患者に 3-4 回施行し各データの中央値を選択した。また ROC 曲線から基準値を検討した。Pg 菌 IgG 抗体価を測定した。

(倫理面への配慮)

学内の倫理委員会に研究内容を呈示し、許可を得た上で、全員に書面を用いて説明し同意を得た場合のみ実施した。

C. 研究結果

血管疾患群、健常群で各々  $10.1 \pm 2.2$ 、 $5.9 \pm 2.2$  (Ohm) で 2 群間に

有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。Pg 菌による全血凝集反応から血管疾患群、健常群を評価した場合 ROC 曲線から感度 0.73、特異度 0.73、AUC 値 0.86、cut off 値 8.6 ohm だった。血管疾患群では全血凝集反応の亢進と IgG 抗体価の上昇の間には正の相関が認められた。

全血における Pg 菌による凝集反応を観察すると凝集反応の強弱は Pg 菌の濃度に依存し、さらに同濃度では血管疾患群では健常群と比較して強い凝集反応を示した。血管疾患群では IgG 抗体価が上昇していることと、内藤らの報告から IgG 抗体が血小板凝集に関与していることより、歯周病を有する症例では IgG 抗体価の上昇により血小板凝集が亢進しやすい状態であることが示唆された。

#### D. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

特にありません。

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得, 2. 実用新案登録, 3. その他

特にありません。

## 研究要旨

末梢血中に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が存在し、成体においても胎児期同様に血管の分化形成、すなわち **vasculogenesis** が起こるといことが報告されて以来、ヒト虚血性心血管疾患に対して骨髄細胞を用いた細胞治療が、主にアジアとヨーロッパで盛んに行われ、その有効性を検証する研究が始まっているがまだ不確定な点が多い。このような中、我々は独自に末梢血単核球を用いた血管新生治療について基礎研究を重ねてきた。その結果、末梢血単核球は高度な血管新生効果を持つこと、その効果は骨髄由来の単核球と比較して、勝るとも劣らないことを見出した。そこで我々は、十分な血管新生効果がより安全に期待できる、自家末梢血単核球移植を臨床応用する方針とし、本学倫理委員会承認のもと、バージャー病を含む重症末梢性動脈疾患（安静時疼痛や虚血性潰瘍あり）を対象とした臨床研究を 2002 年 7 月より開始し、以後これまでに 70 例以上に対して本治療を行っている。今年度は、昨年を引き続き重症間歇性跛行症例に対するプラセボコントロール試験を実施し、とくにクロスオーバー群における治療効果を解析した。

## A. 研究目的

成人期の血管形成にはこれまで **angiogenesis** と **arteriogenesis** の関与が知られていたが、1997-98 年いくつかの研究グループより新しい血管形成の概念が提唱された。それは末梢血中に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が存在し、成体においても胎児期同様に血管の分化形成、すなわち **vasculogenesis** が起こるといものである。動物を用いた虚血モデルにおいては、血管内皮前駆細胞を患部に直接移植する方法などによって、血管形成を誘導し病態を改善しうることが多くのグループから報告された。これらの基礎研究をもとにヒト虚血性心血管疾患に対して骨髄細胞を用いた細胞治療が、主にアジアとヨーロッパで盛んに行われ、その有効性を検証する研究が始まっているがまだ不確定な点が多い。

このような中、我々は独自に末梢血単核球を用いた血管新生治療について基礎研究を重ねてきた。その結果、末梢血単核球は高度な血管新生効果を持つこと、その効果は骨髄由来の単核球と比較して、勝るとも劣らないことを見出した（**Lancet 2002**）。そこで我々は十分な血管新生効果がより安全に期待できる、自家末

梢血単核球移植を臨床応用する方針とし、本学倫理委員会承認のもと、バージャー病を含む重症末梢性動脈疾患を対象とした臨床研究を 2002 年 7 月より開始し、以後これまでに 80 例以上に対して本治療を行っている。昨年度は重症間欠性跛行に対して、プラセボをコントロールとした 2 重盲験試験を開始し、その有効性と安全性を検証した。本年度は、さらにその有効性と安全性を検証するため、当該臨床試験の第 2 段階であるクロスオーバー試験を計画した。

## B. 研究方法

### 対象

末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）による重症間欠性跛行（Fontaine 2B 相当）を有するが、従来の内科および外科的治療にても症状が改善せず、将来的に虚血症状の悪化が見込まれる患者。

性別：男性および女性（妊娠中および妊娠の可能性のある女性を除く）

年齢：原則として 20 歳以上 80 歳未満

適応除外事項：悪性新生物を有する患者及び 5 年以内にその既往のある患者、重症の糖尿病性網膜症を有する患者、インフォームドコンセントを得られな

い患者、重症腎不全の患者、その他、主治医が不適当と判断した患者。

### (3)治療の手順

#### ①比較対照群

インフォームドコンセントを得た後、症例は以下の2群に無作為に分類する。

(i) 細胞移植群

(ii) プラセボコントロール群（生理食塩水）

なお、上記以外の薬物療法・血行再建療法は、各群とも最大限行うものとする。基本的に本研究は、二重盲験とする（評価者は、単核球の採取・移植には参加しない）。

#### ②末梢血単核球細胞採取および分離

千葉大学医学部附属病院輸血部にて自動血液成分分離装置を用い上腕正中静脈より末梢血を3時間連続処理し約 $10^{10}$ 個の単核球細胞成分を分離する。移植群では、単核球と血漿は遠心により分離して保管する。プラセボ群では血漿のみの採取とする。

#### ③移植方法

採取した末梢血単核球を $3 \times 10^8$ 個/0.5ml/1カ所の細胞数にて27G針を用いて虚血下肢骨格筋に30-40カ所筋肉内注射を行う。対照群として生理食塩水の筋肉内注射を行う。以上を1クールとし、2週間の間隔で2クルールの治療を行う。また移植後、採取した血漿は経静脈的に患者に戻すこととする。

#### ④治療効果の評価

6ヶ月後のトレッドミル検査による最大歩行距離（一次評価項目）、跛行出現距離、下肢血圧回復時間、ABPI、レーザードップラー、下肢シンチ、MRI、下肢動脈造影、QOLによる判定（二次評価項目）を治療前後に行い治療効果を詳細に評価する。

#### ⑤クロスオーバー試験の実施

6ヶ月後の治療評価後、プラセボコントロール群に対して新たに実薬を投与する。いっぽう実薬群はそのまま経過観察とする。初回エントリー12ヶ月後に、トレッドミル検査による最大歩行距離（一

次評価項目）、跛行出現距離、下肢血圧回復時間、ABPI、レーザードップラー、QOL（二次評価項目）を再度評価し、治療効果を詳細に評価する。

（倫理面への配慮）

#### 1 研究対象個人の人権の庇護

本治療計画の対象となるのは難治性の間欠性跛行によりADLを著しく障害され、将来的に虚血症状の悪化が予想される末梢性動脈疾患の患者である。患者自らの意志にて申請医療を希望する場合のみ施行する。患者本人の意志を尊重するとともに、マスメディアからは可能な限り隔離し臨床成績発表の際にも患者のプライバシーに関わる情報の公表は避けるなど、最大限人権保護を優先するように努める。

#### 2 同意を求める方法

添付説明文書にて末梢血単核球移植で発生する医学的合併症・効能・不利益・利益を十分に説明し、患者自らの意志にて移植医療を希望する場合のみ施行する。また細胞移植の実施中に患者さんより医療中断の意志が表明された際には即座に中止する。

#### 3 個人への不利益ならびに危険性への配慮

本治療に同意を得られた患者については治療に不利益となる他疾患の有無をスクリーニングするための検査を治療前に全例について行う。治療後は入院中・外来通院を通じて合併症の早期発見とその早期対応に努める。

#### C. 研究結果

初期10症例の移植治療のうち、クロスオーバー試験評価（初回エントリー12ヶ月後）が終了した8例について解析した。プラセボコントロール群は、1例を除き実薬投与を希望した。初回のプラセボ治療後には最大歩行距離や跛行出現距離が低下する傾向であったのに対して、クロスオーバー試験での実薬投与によって、全症例でこれらの指標が著明に改善した。初回に実薬を投与した群では、クロスオーバー期間における歩行距離が若干改善する傾向にあったが、有意ではなかった。

今回の解析によって、重症間欠性跛行を呈するパー  
ジヤード病に対する、末梢血単核球移植の有効性がさら  
に強く示唆された。今回の解析が進むことよって、よ  
りいっそう、その有効性と安全性を確認することがで  
きると考えられた。

#### D. 健康危険情報

膵臓癌による死亡1例（初回エントリー2か月；プラセ  
ボ群であり、本試験との因果関係なし）

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 舘野馨、森谷純治、横山真隆、原藤稔之、小  
笠原陽子、堅田明美、南野徹、小室一成  
(2010) 末梢血単核球細胞による血管再生  
治療の臨床応用. 実験医学 28 (17)  
2867-2872.
- (2) 舘野馨、横山真隆、森谷純治、南野徹、小室  
一成 (2010). 細胞治療による血管再生治療  
のエビデンス. 最新医学 65(2);207-213.
- (3) 森谷純治、南野徹 (2010) 次世代の血管新生  
治療の開発 J Jpn Coll Angiol 50(3) ;  
351-355.

##### 2. 学会発表

- (1) Moriya J, Tateno K, Minamino T, Yokoyama  
M, Komuro I. Long-term Clinical Outcome  
of Therapeutic Neovascularization Using  
Peripheral Blood Mononuclear Cells in  
Patients with Peripheral Arterial Disease.  
第74回日本循環器学会総会・学術集会 シン  
ポジウム 2010/3/5-7 京都
- (2) Minamino T. Another phase of therapeutic  
angiogenesis for cardiovascular disease.  
第16回日本遺伝子治療学会学術集会 シンポ  
ジウム 2010/7/1-3 宇都宮
- (3) Tateno K, Moriya J, Minamino T, Komuro I.  
Role of Notch Signaling in Therapeutic

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性血管炎に関する研究

研究分担者 古森 公浩

名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科学

研究要旨

バージャー病は主に四肢の血流障害を引き起こす、未だ原因不明の疾患である。その病理組織学的特徴として血管壁の三層構造が保持されている事が挙げられる。一方、同様の血流障害を起こす閉塞性動脈硬化症では病理組織学的に血管壁の構造が変性・破壊されている。今回、両疾患における病理組織学的差異が生じるメカニズムを免疫組織化学的に検討した。

A. 研究目的

バージャー病の特徴的病理組織学的特徴を免疫組織学的手法を用いてそのメカニズムを検討する。

B. 研究方法

塩野谷の診断基準にのっとりバージャー病と診断された13例、また閉塞性動脈硬化症患者6例、コントロールとして病変の無い担癌患者6例、の動脈病変を用い、H-E染色、E. V. G染色、抗uPA抗体、抗MMP-3抗体、抗PAI-1抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報に関して適応される法令や指針を遵守するとともに、名古屋大学個人情報保護規定等に基づき適切に管理される

C. 研究結果

バージャー病では、中膜、特に内弾性板付近で多く発現しているPAI-1の作用によりuPAさらにはMMP-3による壁構造破壊が抑制され、その動脈壁構造が維持されているものと思われた。

D. 健康危険情報

E. 研究発表

1. 論文発表

(1). Sato T, Tamai T, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K.

Immunohistochemical properties in the Patients with Buerger's disease-possible Role of plasminogen activator inhibitor -1 for preservation of vessel wall architecture. Cardiovasc Pathol. in press

(2). Niimi K, Kobayashi M, Narita H, et al. Eva

uation of the efficacy of venous thromboembolism prophylaxis guideline implementation in Japan. Surg Today. 2010, 40:1129-1136

(3). Kodama A, Narita H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K. Usefulness of POSSUM Physiological score for the Estimation of Morbidity and Mortality Risk after Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair in Japan. Circulation J, in press.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に関する調査研究班報告書

バージャー病患者の臨床調査個人票に基づく疫学的・臨床的調査

Analysis of Clinical Database of Patients with Buerger' s Disease

愛知医科大学外科学講座血管外科 太田 敬、肥田典之

愛知医科大学公衆衛生学講座 菊地正悟、玉腰暁子

**研究要旨**

本疾患は若年の喫煙男性に好発し、下腿・足部動脈を病変の主座とする慢性動脈閉塞症であり、厚生省の特定疾患に認定されているが、1970 年代半ば頃から患者数の減少は著しい。厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（班長 榎野博史教授）の大型血管炎分科会（分科会主任研究者 重松 宏教授）において、平成 22 年度の研究テーマの一つとして「バージャー病患者の臨床調査個人票」に基づく疫学的・臨床的研究を行い、バージャー病の現況の把握による実態の解明を行うことになった。

**A. 研究目的**

「バージャー病患者の臨床調査個人票」に基づき、疫学的・臨床的な面からバージャー病の実態の解明を行うこと。

**B. 研究方法**

厚生労働省から臨床調査個人票使用の許可を得て、これを集計・解析した。初めに厚生労働省から入手した 2004 年～2008 年までの各都道府県からのデータ入力率は極めて低く（表 1）、集計・解析で困難であった。厚生労働省から各都道府県に対しデータ登録の依頼をした結果、2009 年度に限っての 2011

年 1 月 10 日現在入力済のデータを入手できたが、各都道府県の 2009 年度の登録患者数と実際の特定期間受給者数を比べてみるとデータ入力率は依然として 83.5%であった（表 2）。臨床調査個人票の記載項目のうち、性、年齢、居住地都道府県、出生地都道府県、発病年齢、初診年月日、診断基準、重症度分類、治療内容を集計・解析した。

なお、解析にあたり、新規登録申請バージャー病患者では臨床診断基準で 1. 発病年齢が 50 歳以上、2. 糖尿病合併例、3. 下腿動脈閉塞も上肢動脈閉塞もない患者は除外した。また、更新登録申請バージャー病患者では臨

床診断基準で1.発病年齢が50歳以上の患者は除外した<sup>1)</sup>。

## C. 研究結果

### 1. 新規患者について

バージャー病臨床調査個人個人票（新規）の記載項目（表3.）のうち、性、年齢、居住地都道府県、出生地都道府県、発病年齢、初診年月日、診断基準、重症度分類、治療内容を集計・解析した。

・ **対象患者**：新規登録申請バージャー病患者239人（男性201人、女性38人）のうち、本疾患の臨床診断基準を満たす1.発病年齢が50歳未満、2.下腿動脈閉塞がある、3.糖尿病に罹患していない患者は、129人（男性110人、女性19人、平均年齢41.7歳）（表4）に過ぎなかったが、この129人を対象とした。

・ **患者の年齢分布**：20歳未満2人（1.6%）、20歳代16人（12.4%）、30歳代44人（34.1%）、40歳代41人（31.8%）、50歳代15人（11.6%）、60歳代8人（6.2%）、70歳代2人（1.6%）、70歳代1人（0.8%）であった（表4）。

・ **発病年齢**：20歳未満6人（4.7%）、20歳代22人（20.2%）、30歳代58人（45.0%）、40歳代39人（30.2%）で平均年齢は34.8歳であった（表5）。

・ **患者居住地、出生地**：表6aと表6bに示した。

・ **診断**：129人中「確実」は112人（男性101人、女性11人、86.8%）、「疑い」は10人（男性6人、女性4人、7.8%）、「記載なし」は（男性3人、女性4人、5.4%）であった（表7）。

・ **喫煙**：喫煙歴「あり」は110人（男性97人、女性13人、85.3%）、「なし」は9人（男性5人、女性4人、7.0%）、「記載なし」は（男性8人、女性2人、7.8%）である（表8）。

喫煙歴は本疾患の臨床診断基準の重要なカギとなるものであり、「記載なし」で特定疾患認定はなされるべきではない。

・ **重症度**：129人中18人（14.0%）が1度、47人（36.4%）が2度、22人（17.1%）が3度、22人（17.1%）が4度、20人（15.5%）が5度あり、新規患者の3分の1に重症虚血徴候がみられる（表9）。

・ **罹患部位**：「上肢」罹患は33人（男性30人、女性3人、25.6%）、「下肢」罹患は103人（男性87人、女性16人、79.8%）である（表10）。

・ **臨床症状**：129人の初診時の臨床症状をみると、「四肢の冷感、しびれ感、レイノー現象」は120人（93.0%）、間歇性跛行」は80人（62.0%）、「指趾の安静時疼痛」は88人（68.2%）、「指趾の潰瘍」は55人（42.6%）、「壊死」は29人（26.3%）、遊走性静脈炎（皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など）は14人（10.9%）、

「皮膚潰瘍」は14人（10.9%）にみられている。

129人の調査票記載時の臨床症状をみると、「四肢の冷感、しびれ感、レイノー現象」は96人（74.4%）、間歇性跛行」は69人（53.5%）、「指趾の安静時疼痛」は54人（41.3%）、「指趾の潰瘍」は39人（23.3%）、「壊死」は20人（15.5%）、遊走性静脈炎（皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など）は4人（3.1%）、「皮膚潰瘍」は4人（3.1%）にみられてい

る。すべての虚血徴候の頻度は多くの患者で初診時よりも時間的経過により改善することが多いが、皮膚潰瘍については改善する患者は少なく難治性であることがわかる。(表 11)

・ **動脈造影**：129 人中 107 人 (82.9%) に動脈造影が行われているが (表 12)、

動脈病変の部位、範囲や側副血行路の発達の程度や形態は、本疾患の診断に重要であり、全例に行うべきである。

・ **動脈造影所見**：107 人についてみると、「閉塞」は 104 人 (88.1%)、「四肢末梢主幹動脈の多発性分節的閉塞」は 73 人 (61.9%)、「二次血栓の延長による慢性閉塞像」は 55 人 (46.6%)、「虫喰い像、石灰化沈着など動脈硬化性変化がない」は 100 人 (84.7%)、「閉塞は途絶状、先細り状」は 105 人 (89.0%)、「ブリッジ状、コイル状側副血行路」は 85 人 (72.0%) にみられる。このうち「閉塞」のない患者が 3 人 (11.9%) みられる点については理解できない (表 13)。

・ **鑑別疾患**：SLE、強皮症、血管ベーチェットとの鑑別が困難な患者が 5%前後みられるが (表 14)、特に SLE、強皮症を含む膠原病との鑑別には免疫学的検査を加味する必要がある。

・ **内服薬**：抗血小板剤 (85%)、血管拡張剤 (57%)、抗凝固剤 (18%) の順に多く投与されていることがわかる (表 15)。

・ **手術歴**：129 人中 41 人 (31.8%) にバージャー病に対する手術の既往がみられる (表 16)。

・ **手術歴の内訳**：血行再建術、肢 (指趾) 切

断、交感神経節切除術が、それぞれ 14%前後施行されている (表 17)。

## 2. 更新患者について

バージャー病臨床調査個人個人票 (更新) の記載項目 (表 18) のうち、性、年齢、居住地都道府県、出生地都道府県、発病年齢、初診年月日、診断基準、重症度分類、治療内容を集計・解析した。

・ **対象患者**：更新登録申請バージャー病患者 6290 人 (男性 5222 人、女性 768 人) のうち、「発病年齢が 50 歳未満」という本疾患の臨床診断基準を満たす患者は、3639 名 (男性 3194 人、女性 445 人、平均年齢 58.5 歳) に過ぎない。

・ **患者の年齢分布**：20 歳未満 4 人 (0.1%)、20 歳代 44 人 (1.2%)、30 歳代 243 人 (6.7%)、40 歳代 539 人 (14.8%)、50 歳代 939 人 (25.8%)、60 歳代 1201 人 (33.0%)、70 歳代 577 人 (15.9%)、80 歳代 92 人 (2.5%) と若年発症者の減少と患者の高齢化が相俟って申請更新患者の平均年齢は 58.5 歳に達している (表 19)。

・ **発病年齢**：表 20 に示すように、20 歳未満 66 人 (1.8%)、20 歳代 519 人 (14.3%)、30 歳代 1312 人 (36.1%)、40 歳代 1742 人 (47.9%) で平均年齢は 37.8 歳である。

・ **患者居住地、出生地**を表 21a と表 21b に示す。

・ **診断**：3639 人中「確実」は 3444 人 (男性 3027 人、女性 417 人、94.6%)、「疑い」は 112 人 (男性 91 人、女性 21 人、3.1%)、「記載なし」は (男性 76 人、女性 7 人、2.3%)

である (表 23)。

・ **喫煙**：喫煙歴「あり」は 3037 人 (男性 2749 人、女性 288 人、83.5%)、「なし」は 410 人 (男性 276 人、女性 135 人、11.3%)、「記載なし」は 192 人 (男性 170 人、女性 22 人、5.3%) である (表 23)。

喫煙歴は本疾患の臨床診断基準の重要なカギとなるものであり、「記載なし」で特定疾患認定はなされるべきではない。

・ **重症度**：3639 人の初診時の重症度をみると、476 人 (13.1%) が 1 度、1113 人 (30.6%) が 2 度、799 人 (22.0%) が 3 度、498 人 (13.7%) が 4 度、590 人 (16.2%) が 5 度あるが、初診時には 30% の患者に 4 度や 5 度の重症虚血徴候がみられるが、調査票記載時には 1376 人 (37.8%) が 1 度、1746 人 (48.0%) が 2 度、286 人 (7.9%) が 3 度、116 人 (3.2%) が 4 度、45 人 (1.2%) が 5 度であり、4 度や 5 度の割合は 4.4% と著しく低下している (表 24)。

・ **臨床症状**：「四肢の冷感、しびれ感、レイノー現象」は初診時の 3371 人 (92.6%)、調査票記載時には 3088 人 (84.8%) に、「間歇性跛行」は初診時の 2552 人 (70.1%) から記載時には 2050 人 (56.3%) に、「指趾の安静時疼痛」は初診時の 2371 人 (65.2%) から記載時には 1028 人 (28.2%) に、「指趾の潰瘍」は初診時の 1479 人 (40.6%) から記載時には 254 人 (7.0%) に、「壊死」は初診時の 860 人 (23.6%) から記載時には 112 人 (3.1%) に、「遊走性静脈炎 (皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など)」は、初診時の 701 人 (19.3%) から記載時には 260 人 (7.1%)

に、「皮膚潰瘍」は、初診時の 744 人 (20.4%) から記載時には 192 人 (5.3%) といずれも減少している。すべての虚血徴候の頻度は、多くの患者で初診時よりも時間的経過後に低下している。(表 25)

・ **内服薬**：抗血小板剤 (77.4%)、血管拡張剤 (53.6%)、抗凝固剤 (19.0%) の順に投与されていることがわかる (表 26)。

・ **手術歴**：3639 人の約 40% の患者にバージャー病に対する手術の既往がある (表 27)。

・ **手術歴の内訳**：血行再建術は 480 人 (13.2%)、肢 (指趾) 切断は 644 人 (17.7%)、交感神経節切除術は 946 人 (26.0%) に行われている (表 28)。

・ **最近 1 年間の経過**：3639 人中、軽快は 226 人 (6.2%)、不変は 2995 人 (82.3%)、徐々に悪化は 258 人 (7.1%)、急速に悪化は 26 人 (0.7%) であり、バージャー病の自然経過は比較的良好と言える。(表 29)

#### D. 考察と今後の課題

バージャー病患者の減少とともに、医療従事者ならびに地方行政の本疾患に対する関心が失われつつあることを痛感した。本研究を通じて、本邦におけるバージャー病患者の実数の把握を試みたが、60歳を超えて初発虚血徴候をきたした患者をバージャー病と診断する医師の見識、患者登録がオンライン化されたにもかかわらず厚生労働省に毎年報告を怠っているばかりか、2009年度をみても特定医療受給者数 (7591人) に対し臨床個人調査票登録数 (6338人) があまりにも少ないにもかかわらず放置し続ける地方自治体、生