◆トピックス◆

膠原病関連血管炎に対する血管再生療法

高橋 将文*

Therapeutic angiogenesis in patients with collagen disease-associated vasculitis

Masafumi TAKAHASHI*

Key words: angiogenesis, Buerger disease, collagen disease, endothelial progenitor cell, vasculitis

高橋将文

平成元年 自治医科大学医学部卒業
平成7年 ワシントン大学(シアトル)留学
平成9年 自治医科大学大学院卒業
宮城県花山村診療所所長
平成11年 自治医科大学循環器内科助手
平成13年 自治医科大学分子病態治療研究センター/循環器内科講師
平成15年 信州大学大学院臓器発生制御医学講座助教授

はじめに

近年、薬物療法や血行再建術といった既存の治療では十分に治療できない重症末梢動脈閉塞性疾患(Peripheral arterial disease: PAD)に対する新たな治療方法として、自己骨髄細胞移植による血管新生・再生療法が行われている。この治療法は、国内の多施設共同研究 TACT (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation) により、その有効性と安全性が報告されたことから¹⁾、現在では国内の数多くの施設において行われており、2003年には閉塞性動脈硬化症(Arteriosclerosis obliterans: ASO)およびバージャー病(Buerger病)に対する高度先進医療として保険認可されている。興味深いことに、TACT臨床研究が行われてきた当時から、この治療法がASOと比較してバージャー病に対してより治療効果が高いことが指摘されてきた。バージャー病は、四肢末梢の小型から中型動脈に閉塞性の血管炎を生じてくる原因不明の難治性疾患である。そこで、我々は、同様の血管炎を基盤として発症してくる膠原病に関

連する血管炎にも有効性ではないかと期待し、平成16年度から厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として難治性血管炎への血管再生療法の多施設臨床研究(代表研究者:池田宇一[信州大学大学院])を開始している。

1. 難治性血管炎

難治性血管炎とは、血管を炎症の場として発症してくる治療抵抗性の血管炎症候群の総称であり、血管炎を主病変とする独立した疾患と、全身性エリテマトーデスや悪性関節リウマチなど他の疾患に2次性に血管炎を伴う病態とに分けられ、その多くは膠原病(Collagen disease)に含まれている。これらの疾患は、1993年のChapel Hill会議において罹患血管のサイズによって分類され²⁾、大型血管に病変が生じる高安動脈炎や巨細胞動脈炎、中型血管の結節性多発動脈炎やバージャー病、小型血管や毛細血管の顕微鏡的多発動脈炎やChung-Strauss症候群などがある。これらのうち、バージャー病は血管炎を主体とする疾患ではあるが、その病因が不

*信州大学大学院 臓器発生制御医学講座 循環病態学分野 [〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1]

Division of Cardiovascular Sciences, Department of Organ Regeneration, Shinshu University Graduate School of Medicine [3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621]

Tel: 0263-37-3352 Fax: 0263-37-2573 e-mail: masafumi@sch.md.shinshu-u.ac.jp

図1 バージャー病および膠原病関連血管炎における自己骨髄細胞移植療法の有効性

明のため膠原病とは別個に扱われている。また、膠原病関連血管炎で、バージャー病類似の指趾虚血症状を示してくるのは、中型から小型以下の血管が障害される血管炎疾患と考えられるが、強皮症（進行性全身性硬化症：Systemic scleroderma：SSc）や混合性結合組織病（Mixed connective tissue disease：MCTD）などでもレイノー現象から指趾末端の疼痛や潰瘍、壊疽などを生じてくることが知られている。これらの血管炎疾患は、その多くが厚生労働省の難病に指定されており、現在においても決定的な治療法がないことから、症例によっては自己骨髄細胞移植療法の適応となると考えられる。

2. 自己骨髄細胞移植療法

平成16年度から全国5施設で臨床試験を開始したが、症例数をより増やす目的で平成18年度から4施設を加えて計9施設で行っている。自己骨髄細胞移植療法のプロトコールについては、本誌に以前、概説したのでそちらを参照していただきたい³⁾。

班員施設でバージャー病40例、膠原病関連血管炎14例に自己骨髄細胞移植療法を施行した。膠原病の内訳は、SSc 9例、CREST症候群2例、MCTD 1例、結節性多発性動脈炎（Polyarteritis nodosa：PN）1例、抗リン脂質

症候群（Anti-phospholipid antibody syndrome：APS）1例であった。このうち、バージャー病40例での有効率は96.3%であり、膠原病での有効率は71.4%であった（図1）。膠原病の中でも、SScでは治療経過の違いはあるが、全例で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の著明な改善を認めた。他の膠原病関連血管炎症例では非改善例が多く、その有効性の判定に関しては、今後の症例の積み重ねが必要であると考えられる。

バージャー病における自己骨髄細胞移植の治療効果については、TACT臨床研究での追跡調査がある。TACT臨床試験における治療4年後までの追跡調査（平成19年3月の日本循環器学会総会にて発表）では、計115例の重症虚血指趾（ASO 74例、バージャー病41例）が解析され、その3年目の生存率は、ASOで80%、バージャー病で100%であり指趾の非切断率はASOで53%、バージャー病で94%であった。また、ASOでの死亡は敗血症3例、心不全2例を含む11例であり、有害事象については、バージャー病で1例（動脈血栓）、ASOで15例（急性冠症候群1例、心不全1例、狭心症1例、脳卒中3例、重症感染症4例など）を認めている。これらのことから、バージャー病ではASOに比較して有効性が高く、治療効果も持続することが明らかとされた。

おわりに

バージャー病については、TACT 臨床研究の結果からも、すでに自己骨髄単核球移植療法による有効性と安全性がある程度は確立されている。一方、膠原病関連血管炎に対する治療効果については、疾患そのものが稀であることやこの治療法の適応となる症例が少ないことから、現時点でその有効性や安全性を判断するには時期尚早である。現在、このような難治性血管炎に対して本治療法を行っている施設があれば、我々の研究班に是非参加していただければ幸いである。

謝 辞：本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業により行われた。分担研究者である松原弘明先生（京都府立大学大

学院）、室原豊明先生（名古屋大学大学院）、簗田清次先生（自治医科大学）、天野純先生（信州大学）、相澤義房先生（新潟大学大学院）、石ヶ坪良明先生（横浜市立大学大学院）、宮本正章先生（日本医科大学）、藤本和輝先生（熊本医療センター）ならびに主任研究者である池田宇一先生（信州大学大学院）に深謝いたします。

文 献

- 1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* **360** : 427-35, 2002.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. : Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* **37** : 187-92, 1994.
- 3) 高橋将文 : 骨髄細胞による血管新生・血管再生. *日本血栓止血学会誌* **17** : 715-718, 2006.