

バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療の有効性を評価する研究

京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科
矢西 賢次

1. 諸言

バージャー病（閉塞性血栓血管炎）は四肢末端の血管に閉塞をきたし、重症化すれば耐え難い痛みや難治性の皮膚潰瘍・壊疽を引き起こす疾患である。20歳から50歳代の若年男性に多く、いまだ原因不明で難病疾患に登録されている。バージャー病は重症化すると約20%で肢切断に至ると報告されており、切断に至るとADLやQOLは低下し、若年者の就労制限や活動制限の原因となっている¹⁾。重症化した症例（重症虚血肢）では、薬物治療や血行再建術（カテーテル治療やバイパス治療）などの既存の標準的治療が奏功しないことが多い。血行再建術に関しては、成功率や慢性期開存率が十分ではなく、早期に再閉塞し、複数回の血行再建術が必要になる症例も多い²⁾。バージャー病は若年者に多く、重症化すれば本人は精神的・肉体的な苦痛を強いられ、また自力歩行が困難となり社会への復帰が難しくなる場合も少なくない。そのためバージャー病に伴う重症虚血肢に対する救肢率の向上のため、新たな治療法が切望されている。

※ 血管再生治療とは：

従来、成人個体における血管新生は血管新生（angiogenesis）のみと考えられていたが、血管内皮前駆細胞（EPCs）が成体の循環血液中に存在し、新規血管の発生に関与することが明らかとなり、胎生児期のみ存在すると考えられた血管発生型の血管形成（vasculogenesis）が成体内においても成立している可能性が示唆された³⁾。その後の研究においてEPCsは骨髄に由来し、必要に応じて末梢血液中に動員され、血管新生部位に取り込まれることが明らかとなり、多くの基礎実験にて骨髄単核球細胞やEPCsを用いた血管新生療法の有効性が証明された⁴⁾。上記の基礎研究成果を基盤として、「自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療」が先進医療として臨床導入され、既存の標準治療に難治性の重症虚血肢に対し安全性と有効性が報告されている。本血管再生治療は、自己骨髄から骨髄液を採取し、その骨髄液に含まれる骨髄単核球細胞を虚血下肢へ移植することで末梢血管新生を促し、患部の血流を改善する治療法である。全身麻酔下での治療ではあるが、非常に低侵襲な治療

である。

2.方法

本研究は多施設共同、単群、前向き介入試験である。禁煙や薬物治療、血行再建術などの既存の標準治療に難治性のバージャー病に伴う重症虚血肢を対象に、自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療の安全性と有効性を評価する研究である。今回の臨床試験では、虚血性潰瘍や安静時疼痛の治癒を促す指標である末梢皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure : SPP) や経皮的酸素分圧 (transcutaneous oxygen tension : TcPO₂) の改善を評価し、より臨床に即した項目の評価を行う。

- 試験治療：自家骨髄単核球細胞移植による血管再生治療
- 先進医療 B 特定臨床研究 (jRCTb050190082)
- 対照の種類：無
- ランダム化の有無：該当なし
- 盲検化のレベル：該当なし
- 目標症例数：25 例
- 実施医療機関 (単施設／多施設)：多施設
- 登録基準：患側肢の SPP 値が 30 mmHg 未満のバージャー病に伴う重症虚血肢
- 主要評価項目：患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量
- 副次評価項目：①6 分間歩行距離、②Numerical Rating Scale による登録時からの疼痛の変化、③造影 CT による患肢の膝窩動脈以下の血管 Volume の変化、④TcPO₂ 値の登録時からの変化、⑤30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成 など
- 安全性評価項目：①有害事象の有無、および程度と重篤性、②全生存期間
- 研究期間：計 5 年間
症例登録期間：4 年間、観察期間：6 ヶ月、最終登録観察期間終了後に転帰調査施行

3.結果

本試験では 22 例が登録され、全症例に自家骨髄単核球細胞移植が実施された。1 例の被験者において規定の 6 ヶ月間の観察を完遂しなかったため、有効性の解析は、有効性解析対象集団：FAS (21 例) を対象とした。

3.1 有効性評価項目

主要評価項目である患側肢 SPP 値の平均値は、登録時で 23.7 [mmHg]、移植後 6 ヶ月で 50.1 [mmHg] であった。登録時から移植後 6 ヶ月の SPP 値の変化量は平均で 26.5 [mmHg] であり、Wilcoxon 符号付順位検定において、片側有意水準 2.5% で統計学的有意差が認め

られた ($p < 0.001$)。

副次評価項目である②～④はすべて有意差 ($p < 0.025$) をもつ改善を認め、①も改善する傾向を認めた ($p = 0.049$)。また、虚血性潰瘍を有する Fontaine 分類 IV 度の患者(12 例)において、潰瘍面積は登録時の平均値 4.4cm^2 から移植後 6 ヶ月には平均値 1.7cm^2 まで縮小し、登録時から移植後 6 ヶ月に 30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小を達成した割合は 80.0%であった。

3.2 患肢大切断の有無及び大切断までの期間

FAS (21 例) を対象とした解析では、患肢大切断は発生しなかった。安全性解析対象集団：SAS (22 例) を対象とした解析では、患肢大切断が 1 例 (4.5%) で発生した。移植後 1 年時および 3 年時の無切断確率は、それぞれ 95.5%と 95.5%であり、長期的な救肢率も維持されていた。

3.3 死亡および重篤な有害事象

本試験における死亡例は 22 例中 2 例 (9.1%) であった。死亡理由は、自殺 1 例 (4.5%)、腎不全 1 例 (4.5%) であった。血管再生治療後 1 年時の全生存確率は、95.5%、2 年時の全生存確率は、89.5%であった。

両症例ともに本血管再生治療との因果関係はなかった。腎不全による死亡は、移植後 585 日が経過しており、患者背景疾患の悪化に伴うものであった。重篤な有害事象の発現件数は 4 件であり、22 例中 2 例 (9.1%) に発現した。重篤な有害事象の内訳は、敗血症、創傷感染、自殺既遂、腎不全が各 1 例 (4.5%) であったが、いずれも本血管再生治療との因果関係はなかった。

4. 考察

SPP 値が 30 mmHg 未満のバージャー病に伴う重症虚血肢患者を対象とした。標準治療に難治性であり、非常に切断率が高い集団であったが、大切断回避は 95%で得られており、予定外小切断に至った症例は認めなかった。観察期間終了後に大切断に至った症例はなく、血管再生治療の効果は持続していた。また、有効性については主要評価項目を含む各評価項目で有意な改善を認めていた。治癒指標である患側肢の SPP や TcPO₂ 値の改善だけでなく、臨床的な自覚症状である疼痛レベル、潰瘍径および歩行距離においても、血管再生治療半年以内に有意な改善を認めていた。標準治療に難治性の症例を対象とした研究において、本血管再生治療の有効性が示された。また、安全性についても、本血管再生治療に起因する死亡や重篤な有害事象の発生は認めなかった。

バージャー病においては、標準治療（経皮的血行再建術やバイパス治療など）を施行しても、10%程度で大切断に至ることが報告されている¹⁾。また一般的に重症虚血肢に至る

と標準治療を施行しても 20%で切断が必要となり、また一度改善が得られてもその 1 年後にも一定の割合で切断が必要となることが報告されている。本研究結果では、切断は十分回避されており、長期にわたりその効果が持続していた。ランダム化試験ではないため標準治療と直接的な比較はできないが、ヒストリカルデータと比べても本血管再生治療の有効性は遜色ないものであると考える^{5,6)}。

5.結語

自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療は、バージャー病に伴う重症虚血肢に対し安全で有効な治療法であり、既存の標準治療（バイパス術や経皮的血行再建術）に比べても、有効な治療選択肢として十分期待しうる治療法であると考え。

6.文献

- 1) Hida N, et al. Current Status of Patients with Buerger Disease in Japan. *Ann Vasc Dis.* 2013; 6: 617-623.
- 2) Ohta T, et al. Clinical and social consequences of Buerger disease. 2004; 39: 176-180.
- 3) Asahara T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 964-967.
- 4) Tateishi-Yuyama E, 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.* 2002; 360: 427-35.
- 5) Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45: S5-S67.
- 6) Miyahara T, et al. Long-Term Results of Treatment for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis.* 2015; 8: 192-197.

7.成果発表

本研究結果は生物統計専門家により解析され、本年 11 月に報告書が確定された。

学会発表

・ Ayumu Fujioka, Kenji Yanishi. A Multicenter Prospective Interventional Trial of Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Implantation for Patients with Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans. 日本循環器学会学術集会. 福岡. 2023.

雑誌論文

・ Ayumu Fujioka, **Kenji Yanishi (Corresponding Author)**, Arito Yukawa, Kojiro Imai, Isao Yokota, Satoaki Matoba, et al. A Multicenter Prospective Interventional Trial of Therapeutic Angiogenesis

Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Implantation for Patients with Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans. 2023 Mar 10. Online ahead of print.