

末梢動脈疾患(PAD)に対する 血管再生治療

社会医療法人北楡会 札幌北楡病院 外科

堀江 卓

有隣厚生会 東部病院 血管外科

花田 明香

対象疾患の概略

慢性動脈閉塞症とは、四肢の主幹動脈が徐々に狭窄あるいは閉塞し、その末梢組織に種々の循環障害をきたす疾患のことで、主に以下の2つの病気が対象となる。

- ① ASO 閉塞性動脈硬化症
- ② バージャー病 閉塞性血栓性血管炎

	ASO	バージャー病
性、年齢	男性、40～70歳	男性、30～50歳
好発閉塞部位	下肢、中・大動脈	上・下肢、末梢中小動脈
特異な他症状		逍遙性静脈炎
危険・増悪因子	高血圧、糖尿病、高脂血症	喫煙
合併症	虚血性心疾患、脳血管障害、腎不全	
特異な検査所見	動脈石灰化、低HDL血症	
血管造影所見		
閉塞状態	不規則、途絶状	途絶、先細り状
開存状態	虫食い、蛇行	平滑
側副血行	不良	細いものが豊富

現在の治療法と予後

1. リスクファクターに対する治療
リスクファクターは、性、年齢、喫煙、糖尿病、高脂血症、高血圧および慢性腎不全である。また、心血管合併症を減少させるため、抗血小板薬は有効である。

2. 自覚症状分類-Fontaine分類に沿った治療法と予後

- ① Fontaine II度(間歇性跛行)

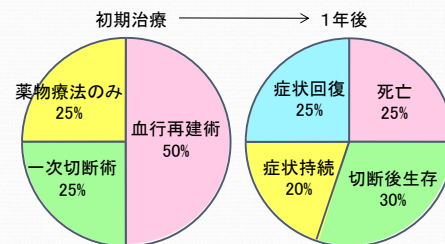
監視下運動リハビリテーション、薬物療法
有意に悪化するのは1/4のみで5年間で大切断となるのは1～3.3%である

- ② 重症下肢虚血

Fontaine III度(安静時疼痛)

Fontaine IV度(潰瘍・壊疽)

疼痛管理と血行再建(血管内治療:PTA、ステント)とバイパス手術
予後は不良である



背景 慢性閉塞性動脈硬化症に対する治療

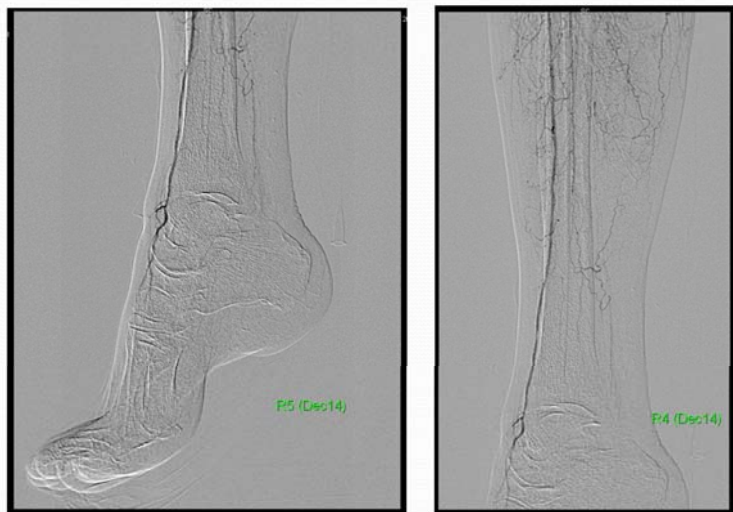
マクロ
アンギオパチー

- ・ 血管内治療
- ・ バイパス手術

ミクロ
アンギオパチー

- ・ LDLアフェレシス、DFPP
- ・ 積層型ダイアライザー
- ・ 高圧酸素療法・・・
- ・ **血管新生療法**

症例 74 女性 ASO HD(+) DM(+)



右下肢動脈造影(血管床が乏しい)

有隣厚生会東部病院 花田

治療方法①

1. G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を4日間皮下注。HD患者はHD後に投与。毎日検血を行い、白血球数が5万を越えたら $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ に減量。
2. 4日目にPBSCC(末梢血幹細胞採取)をCS-3000またはspectraを用いて行う。非透析患者にはWルルーメンカテーテルを挿入。
3. 採取されたCD34陽性細胞数をフローサイトメリー(FACScan)で計測。
4. 採取液を患肢に1ヶ所0.5~1.0mlずつ23G針を用いて筋注。麻酔は上肢は全身麻酔、下肢は腰麻による。
5. 術後1週間は白血球数や凝固系の変動を観察。
6. 効果の判定には自覚症状、プレチスモグラフィ、サーモグラフィ、ABI(足関節/上腕血圧比)、3D-CT、血流シンチなどによる。

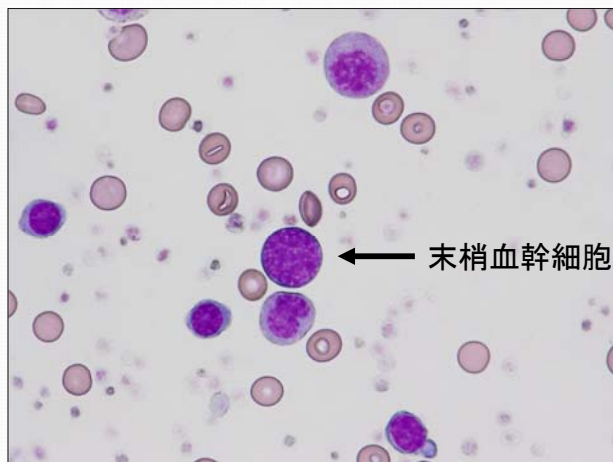


Spectra



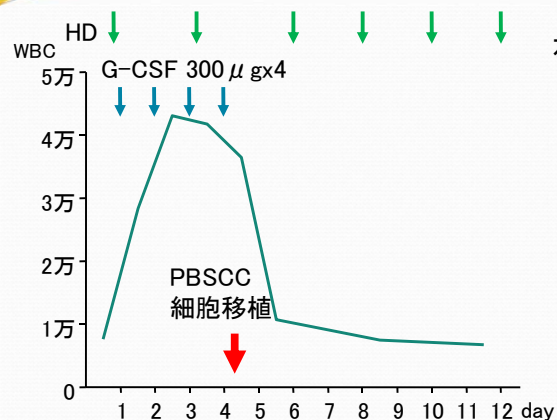
腰麻下に筋注

末梢血幹細胞採取液の塗抹標本

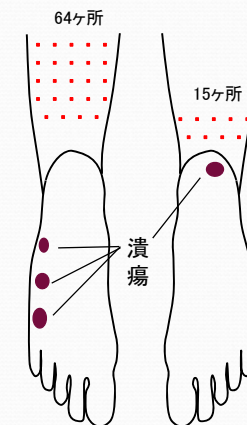


May-Giemsa染色 x100

治療方法② (症例1)



左下腿腓腹筋内を中心に64ヶ所
右下腿腓腹筋下半分に15ヶ所
0.5~0.8ml x 79ヶ所



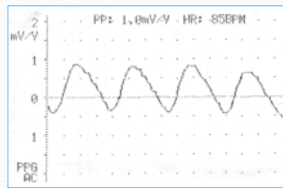
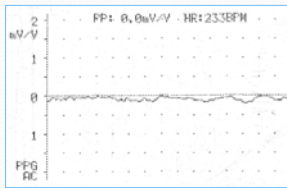
PBSCC処理量	10L (60ml/分)
採取細胞数	20.12×10^9
CD34/SSC	0.2% (FACS)
CD34陽性細胞数	40.24×10^6 (57ml)

症例1 68歳 女性 ASO HD(+) DM(+)

局注前

50日後

12ヶ月後



症例 N.T. 64才 男性 ASO HD(+) DM(+)

両総大腿動脈内膜摘除
PTA(右浅大腿動脈、
なお前脛骨動脈は不可)



細胞治療
CD34(+) 1.6x10⁷



症例11 29才 男性 バージャー病



治療前



1ヶ月後



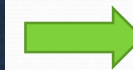
9ヶ月後

症例 K.Y. 41才 女性 バージャー病

治療前

細胞治療
CD34(+) 2.7x10⁷

3ヶ月後



ブプレノルフィン塩酸塩坐剤
モルヒネ塩酸塩水和物注射

ロキソプロフェンナトリウム水和物錠

末梢血管再生治療研究会 (JPRCT)

Japan Study group of peripheral vascular regeneration cell therapy

設立

平成18年1月

代表幹事

特定医療法人 北楡会 川村 明夫

目的

血管再生治療を中心とした末梢血管障害の集学的治療に向け、更なる発展を目指し、多くの研究者、臨床医に対し幅広い情報の提供と臨床研究を通じ、我が国における血管再生治療の発展に寄与する。

ホームページ <http://padct.jp/>

e-mail: saiseichiryu@hokuyu-aoth.org

JPRCT Impact Study

G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植の臨床効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査 (PAD-CT Retro)

対象 2001年12月1日から2006年12月31日までの間に下肢末梢血管障害 (ASO、バージャー病、膠原病、糖尿病性壊疽) の患者へ G-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した全症例

調査施設と登録症例数

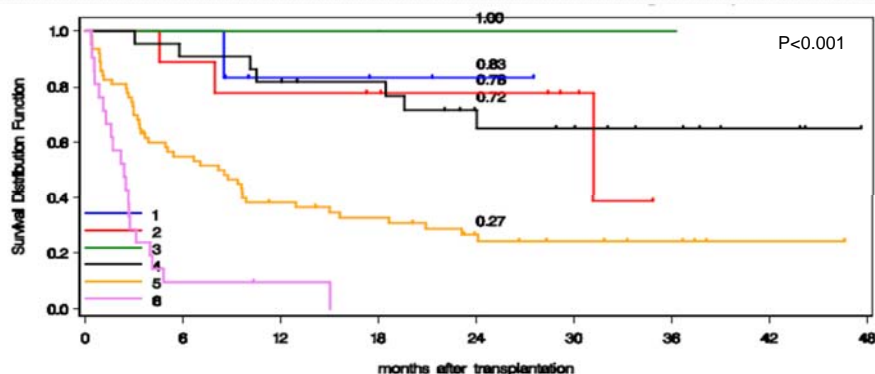
北楡会 札幌北楡病院	106例
板橋中央総合病院	15例
神奈川県立循環器呼吸器病センター	14例
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	12例
東京医科歯科大学医学部附属病院	8例
国立病院機構千葉東病院	7例
合計	162例

データセンター・統計解析

(財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

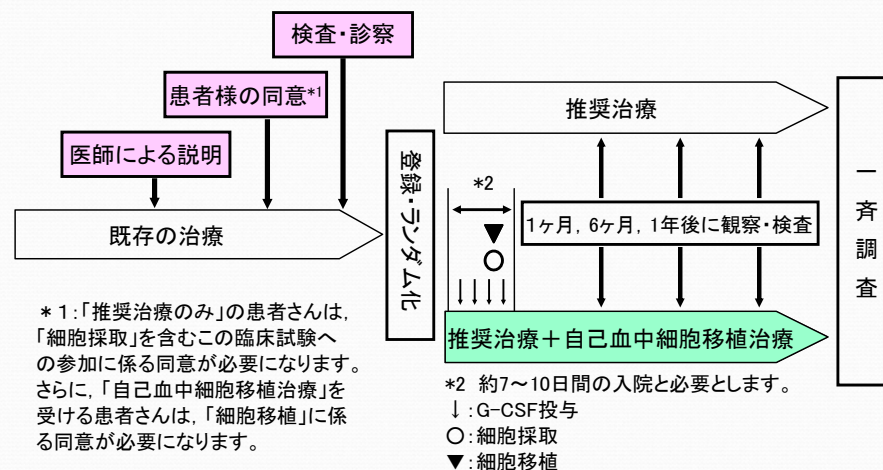
JPRCT Impact Study

下肢温生存期間 - Rutherford分類別 (ASO, n=140)



末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

(2009年1月～2013年12月) 末梢血管再生治療研究会



割り付け調査因子は ① Fontaine重症度分類 (II、III又はIV)、及び ② 透析 (施行又は非施行) とする。

JPRCT Impact Study

選択基準

下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。

1. 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者
2. Fontaine重症度分類のⅡからⅣかつ、より重症な一方の下肢がRutherford重症度分類の1から5群に分類される患者
3. 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者 (FontaineⅡ度又は狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が困難な患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者
4. 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
5. 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者

JPRCT Impact Study

除外基準

下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。

1. 1ヶ月以内にFontaine分類あるいはRutherford分類で重症度が増悪している病態進行性の患者
2. 大切断が予定されている患者
3. 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者
4. G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者
5. コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者
6. 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者
7. 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後6ヶ月未満の患者
8. 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり、これらの疾患に対して追加治療を要し、FontaineⅣ度に分類される透析施行中の患者
9. 糖尿病増殖性網膜症(新福田分類BIからBV)を合併する患者
10. 悪性腫瘍を合併する、又は3年以内の既往である患者

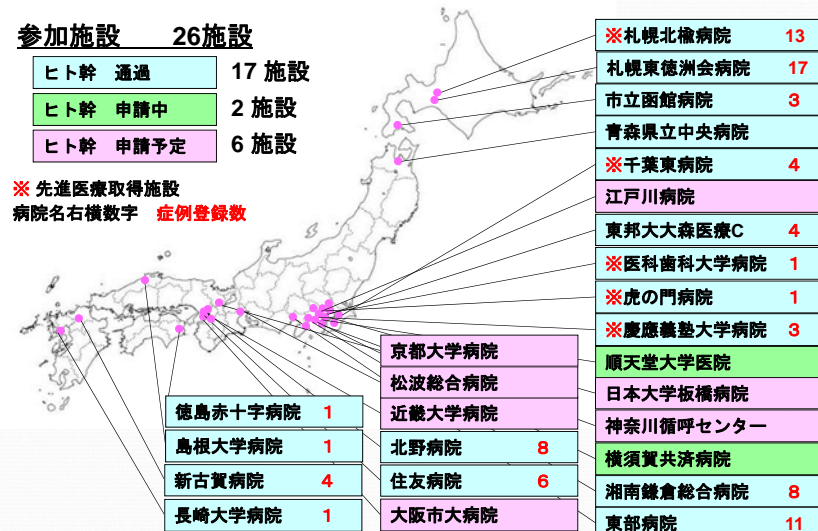
JPRCT Impact Study

IMPACT STUDY参加施設 (2013年3月17日時点)

参加施設 26施設

ヒト幹 通過	17 施設
ヒト幹 申請中	2 施設
ヒト幹 申請予定	6 施設

※ 先進医療取得施設
病院名右横数字 症例登録数



登録症例数 86例

JPRCT Impact Study

まとめ

1. ASOは、血行再建術でマクロアンギオパチーを治療し、細胞治療でミクロアンギオパチーを治療することで、その成績の向上が期待できる。
2. バージャー病は、細胞治療で疼痛を軽減し、潰瘍も縮小、消失させることが可能である。
3. 現在ランダム化比較試験を継続中である。