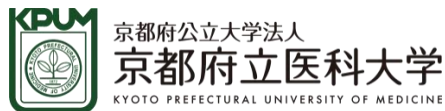


[PRESS RELEASE]

平成31年2月18日



膠原病、特に強皮症にともなう末梢血管閉塞に対する 細胞治療の効果を多施設共同研究で証明

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 医師 庄司 圭佑ら研究グループは、膠原病、特に強皮症にともなう末梢血管閉塞による重症虚血肢(Critical Limb Ischemia; CLI)に対して自家骨髄単核球細胞移植が効果的であることを実証し、本研究成果に関する論文が科学雑誌『Circulation Journal』に2019年2月7日(木)付けで掲載されましたのでお知らせします。

重症虚血肢は末梢循環不全による壊疽や四肢の切断に至る重症疾患であり、従来の薬物療法や外科手術等による血行再建術では、症状の改善や大切断回避には十分な治療とは言えませんでした。

我々は以前より自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法に着目し、下肢閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病関連の重症虚血肢に対する治療効果・検証を行った結果、本治療の長期的な安全性・有効性を2018年に報告しました。その中で特にバージャー病と膠原病関連の重症虚血肢においては80%以上の切断回避率でありました。そして今回は、膠原病にともなう病態に着目し、長期臨床成績調査のサブ解析を行い、膠原病の中でも強皮症という疾患群において本治療が切断回避に有効である可能性が示唆されました。

引き続き臨床研究を進め、強皮症をはじめとする膠原病への有効性・安全性を示すことで、本治療がより多くの症例へ普及したいと考えています。

【研究グループ】

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

医師 庄司 圭佑

助教 矢西 賢次

教授 的場 聖明

【論文名】

Impact of therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow-derived mononuclear cells implantation in critical limb ischemia with scleroderma; Subanalysis of the long-term clinical outcomes survey.

【掲載雑誌】

科学雑誌 Circulation Journal [2019年2月7日(木)オンライン掲載]

URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726805>

問い合わせ先

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 医師 庄司 圭佑

教授 的場 聖明

電話 : 075-251-5511 E-mail : shjksk@koto.kpu-m.ac.jp, matoba@koto.kpu-m.ac.jp

本研究成果のポイント

- 1 膠原病に関連する重症虚血肢はカテーテルや外科的な血行再建術の成績が良好とは言えず、虚血症状の持続や下肢の切断に至る症例が多く存在する。特に強皮症は重症虚血肢に至る症例が多く、薬物療法の効果も限定的であり、新たな血流改善のための治療が必要である。
- 2 自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法により、従来の治療に抵抗性あるいは忍容性のない選択肢のない膠原病関連、特に強皮症に関連する重症虚血肢の虚血症状の改善と高い救肢率が証明された。
- 3 本治療は多くの重症虚血肢を呈する強皮症をはじめとする膠原病症例の症状緩和・救肢に貢献できる可能性がある。

1. 本研究の背景

自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法は多くの基礎実験を経て、末梢閉塞性動脈疾患による重症虚血肢症例に臨床導入されてきました。2018年には10年間に及ぶ長期の臨床結果調査での安全性と有効性が多施設共同研究で報告されました。その中でも、バージャー病と膠原病関連の重症虚血肢に対する本治療は高い切断回避率を有していました。膠原病の中でも、強皮症は皮膚や臓器が肥厚し硬化する疾患であり、血管壁の肥厚などのため末梢循環不全を呈し、難治性指尖潰瘍などの四肢の虚血性症状を呈することが多い疾患です。強皮症関連の重症虚血肢に対するエンドセリン受容体拮抗薬などの薬物療法の効果は限定的であり、副作用や薬価などの観点からも十分に安全で継続可能な治療がないのが現状です。さらに膠原病関連の重症虚血肢に対するカテーテルや外科的な血行再建術の成績も下肢閉塞性動脈硬化症に対するものと比較して切断回避率や血管の開存率も有意に低いと報告されています。強皮症をはじめとした膠原病関連の難治性重症虚血肢（no-option CLI）に対する新たな血流改善のための治療が必要となっています。

2. 膠原病、強皮症について

膠原病とは真皮などを構成する蛋白質であるコラーゲンに全身的に障害・炎症を生じる様々な疾患群の総称です。膠原病には強皮症をはじめ、関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・血管症候群などの疾患があり、血管病変を呈することが多く、末梢循環不全から四肢に虚血性変化を及ぼすことがあります。その中でも強皮症は四肢の循環不全を呈することが多く、四肢の切断にいたる症例が多く存在します。また、強皮症は血管障害の機序が他の膠原病疾患と異なり、炎症性変化が乏しいという特徴を有しています。今回はそういった背景から強皮症と強皮症以外の膠原病（非強皮症）に分けて、長期間の臨床結果調査の解析を行いました。

3. 本研究の結果

自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法を臨床導入している10施設にて本治療を施行された膠原病関連の重症虚血肢症（no-option CLI）例（69例）をそれぞれ強皮症関連群（39例）、非強皮症関連群（30例）にわけて解析を行いました。追跡期間中央値は36.5ヶ月でした。10年の全生存率は強皮症関連群、非強皮症関連群それぞれ59.1%、82.4%でした。また10年の四肢の大切断回避率はそれぞれ97.4%、82.6%でした。また、四肢の大切断・小切断は強皮症関連群でより少ない傾向にありました。さらに術前術後での安静時の疼痛スコアの改善度は両群で有意に改善していました。また、この治療に関連する重大な合併症や死亡は治療後6ヶ月以内では認めず、長期間の追跡で治療に起因する死亡は認めませんでした。

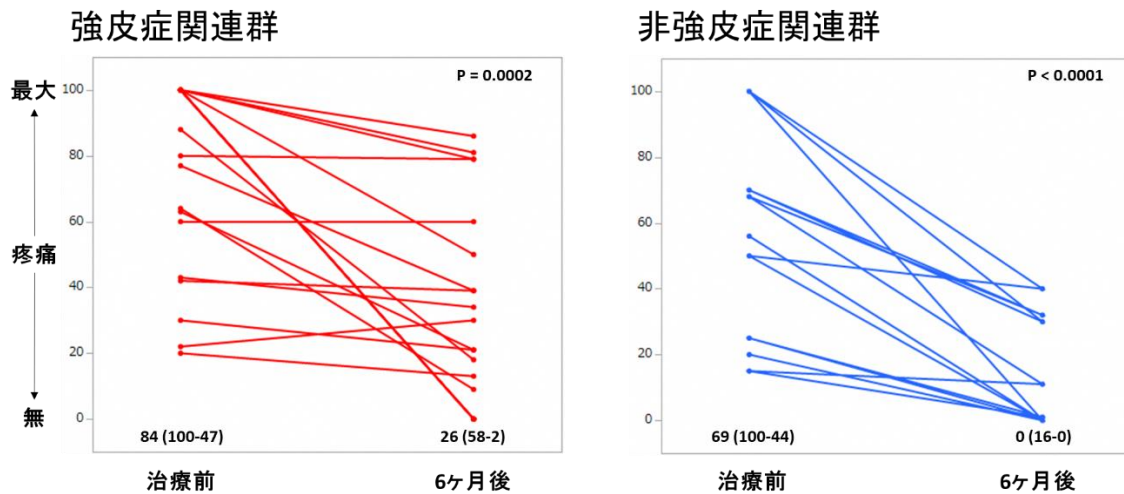
以上から膠原病関連の重症虚血肢に対する自家骨髄単核球細胞移植を用いた血管再生療法は

安全性・有効性を有しており，強皮症症例では他の膠原病を有する症例よりも四肢の救肢率が高い傾向にあったことが判明しました。

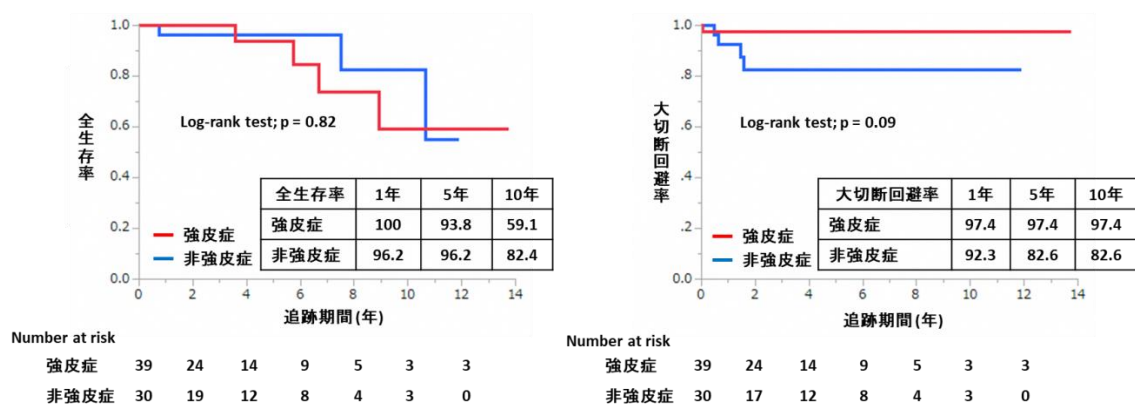
膠原病関連の重症虚血肢の虚血症状の改善・救肢率向上は，疼痛や切断による精神的・肉体的な苦痛を緩和し，ADLやQOLを改善させる効果があります。強皮症をはじめとした膠原病疾患症例の平均寿命は上がってきており，重症虚血肢を経験する症例も今後増加して行くことが予想されます。虚血症状の改善によって歩行や運動療法が可能となり，生活習慣や加齢により生じる動脈硬化性疾患などを予防できる可能性もあります。また本治療により新生された血管が維持されれば，長期的に虚血症状から解放され，高価な薬物療法を継続する必要がなくなり，医療費の削減にもつながる可能性があります。

今後さらなる臨床研究を行い，強皮症をはじめとした膠原病関連の重症虚血肢に対する本治療が普及し，症状の改善・救肢の向上に貢献できると考えます。

自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生医療による 治療前と治療後6ヶ月での安静時疼痛スコアの改善度



自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生医療後の 全生存率と大切断回避率(カプランマイヤー法)



【参考文献】

Kondo K, Yanishi K, Hayashida R, Shintani S, Shibata R, Matoba S, et al. Long-Term Clinical Outcomes Survey of Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia in Japan *Circ J* 2018; 82: 1168–1178.

【論文著者名】

Keisuke Shoji, Kenji Yanishi, Ryusuke Yoshimi, Naoki Hamada, Kazuhisa Kondo, Kazuteru Fujimoto, Hideaki Nakajima, Koichiro Kuwahara, Yukihiro Higashi, Yoshihiro Fukumoto, Toyooki Murohara, Satoaki Matoba, and TACT Follow up Study Investigators