

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：若手研究 (B)	
研究期間：2006 年～2008 年	
課題番号：18790628	
研究課題名 (和文)	自家末梢血単核球細胞移植を用いた糖尿病性末梢神経障害および足病変への治療
研究課題名 (英文)	Implantation therapy by peripheral blood mononuclear cells for diabetic peripheral neuropathy or diabetic foot
研究代表者	長谷川 隆正 (HASEGAWA TAKAMASA) 関西医科大学・医学部・助教 研究者番号：90351535

研究成果の概要:

難治性糖尿病性末梢神経障害患者に、これまで 2005 年までに 1 例、2006 年から 2008 年までに 1 例を対象に自家末梢血単核球細胞移植を行った。visual analog scale、タッチテストスコア、組織酸素分圧については改善傾向にあったが糖尿病性末梢神経障害の評価に最も重要な末梢神経伝達速度の改善が認められなかったため無効と判断致しました。

難治性糖尿病性足潰瘍の患者に対して 1 例自家末梢血単核球細胞移植を行う予定であったが、患者の同意が得られず、PRP (platelet Rich Plasma) 療法を行った。治療後、組織酸素分圧の改善が認められ潰瘍部の皮弁術を行い移植組織の生着を認めた。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,200,000 円	0 円	1,200,000 円
平成 19 年度	1,100,000 円	0 円	1,100,000 円
平成 20 年度	1,100,000 円	330,000 円	1,430,000 円
年度			
年度			
総計	3,400,000 円	330,000 円	3,730,000 円

研究分野:糖尿病

科研費の分科・細目:

キーワード:) 末梢血単核球細胞移植, 糖尿病性末梢神経障害, 糖尿病性足潰瘍

1. 研究開始当初の背景

当科松原・正木らは骨髄細胞を用いた血管新生治療の補充療法、循環動態が悪化し全身麻酔の危険な症例に対しての血管新生療法として自家末梢血単核球細胞分画移植治療を 2001 年 6 月の倫理委員会承認後 (関医倫第 0102 の 1 号)、約 30 例の慢性閉塞性動脈硬化症およびビュ

ルガー病の症例に実施し、自家骨髄単核球細胞分画移植にはやや劣るものの良好な臨床成績が得られました。また現時点までに際立った副作用も認めなかったことより、自家末梢血単核球細胞の下肢筋内移植は安全で有効な末梢血管新生療法と考えられました。

糖尿病性神経障害の発生機序は、慢性

高血糖に起因する種々の代謝異常に由来する可能性、または神経線維への栄養血管である微小血管の血流障害による虚血により惹起される可能性が提唱されている。当科長谷川らは糖尿病性末梢神経障害モデルラット(STZラット)に末梢血および骨髓単核球細胞分画移植を行うことで神経内血流の改善とともに末梢神経伝達速度が改善することを報告した(Experimental Neurology 199(2006) 274-280)。この自家末梢血単核球細胞の下肢筋内移植をヒトの糖尿病性末梢神経障害または足潰瘍患者に行いその有効性に関して検討を試みた。

2. 研究の目的

今回の研究目的は末梢血より採取分離した前駆内皮細胞を含む自家単核球細胞分画の下肢への移植により閉塞性動脈硬化症が軽度な糖尿病性末梢神経障害や足部潰瘍が改善するか否かを臨床的に明らかにすることである。

3. 研究の方法

1) 対象

明らかな慢性閉塞性動脈硬化症を認めない難治性の糖尿病性下肢末梢神経障害および足部潰瘍、各種内服、点滴静注などの既存の薬剤、免荷や局所の処置にてコントロール不能でQOLが障害されている症例。

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3年以内にその既往のある患者、糖尿病性網膜症不安定期の患者、インフォームドコンセントを得られない患者、その他主治医が不適当と判断した患者。

2) 方法

a) 末梢血単核球細胞採取および分離

関西医大第一内科・輸血部にて自動血液成分分離装置を用い上腕正中静脈等より末梢血を連続処理し単核球細胞成分を分離採取する。

b) 移植方法

分離採取した末梢血単核球細胞分画は仙骨硬膜外麻酔などの麻酔下に、約 3×10^7 個/0.5ml/1カ所の細胞数にて26G針を用いて下肢骨格筋、足背および足底など約30カ所筋肉内注射を行う。非移植肢にはコントロールのため同量の生理食塩水を筋肉注射を行う。難治性の糖尿病性下肢末梢神経障害患者のみ治療効果があった場合は非移植肢にも移植を考慮する。

c) 治療効果判定法

効果判定のために移植前と2、4週間後に、神経障害に対して末梢神経伝達速度(NCV)、振動覚計(SMV-5)により振動覚、visual analog scaleにより痛覚、モノフィラメントタッチテストにより触覚を評価する。また、末梢循環の評価にはankle-brachial pressure index(ABPI)、レーザードップラー血流計、経皮酸素分圧計、MRアンギオなどを測定する。

4. 研究成果

難治性糖尿病性末梢神経障害患者に、これまで2005年までに1例、2006年から2008年までに1例を対象に自家末梢血単核球細胞移植を行った。移植は左下腿・足背・足底に合計30ヶ所筋肉注射を行いました。非移植肢には同量の生理食塩水を同部位に筋肉注射を行いました。評価として①NCV(神経伝達速度)②組織酸素分圧(Tcpo²)③タッチテストスコア(T. S.)④振動覚(C64音叉)⑤visual analogue scale(VAS)痛み・痺れ/違和感⑥足部MRアンギオを移植前・2週間後・4週間後に施行しました。

上記検査結果を以下に示します。

1例目(左下肢: 単核球細胞数 1.53×10^{10} 個)

① NCV(m/s): (腓骨神経 左/右)

移植前 47/47 → 2週間後 63/42 → 4週間後 46/42

NCV(m/s): (脛骨神経 右/左)

移植前 42/34 → 2週間後 34/36 → 4週間後 測定不可/31

② Tcpo² (mmHg) (左: 腓腹筋/足背)

移植前 78/58 → 2週間後 69/74 → 4週間後 72/67

Tcpo² (mmHg) (右: 腓腹筋/足背)

移植前

66/59→2 週間後 54/63 →4週間後 53/66

- ③ T. S. (点) (右/左)
移植前 1.11/1.11→2 週間後 1.22/1.44→4
週間後 1.22/1.56
- ④ 振動覚(内頰 右/左)
移植前 5/5.5→2 週間後 5/5→4週間後 5/5
- ⑤ VAS(点)(痛み・痺れ:右/左)
移植前 7/7→2 週間後 7/4→4週間後 7/4
VAS(点)(違和感:右/左)
移植前 7/7→2 週間後 7/4→4週間後 7/4
- ⑥ 足部 MR アンギオ
移植前 両足背動脈抽出不良→4週間後
両足背動脈抽出良好

2例目(左下肢:単核球細胞数: 0.67×10^{10} 個)

- ① NCV(m/s):(腓骨神経)
移植前検出せず→2 週間後検出せず→4
週間後検出せず
NCV(m/s):(脛骨神経 右/左)
移植前 40/40→2 週間後 40/36→4週間後
39/39
- ② Tcpo² (mmHg) (左: 腓腹筋/足背)
移植前 53/23→2 週間後 66/38→4週間後
82/64
Tcpo² (mmHg) (右: 腓腹筋/足背)
移植前 76/26→2 週間後 42/48 →4週間
後 40/46
- ③ T. S. (点) (右/左)
移植前 1.78/1.56→2 週間後 2/1.89→4週
間後 2.33/2.78
- ④ 振動覚(内頰 右/左)
移植前 3.5/2→2 週間後 4/3→4週間後
3.5/3
- ⑤ VAS(点)(痛み・痺れ:右/左)
移植前 2/2→2 週間後 2/1→4週間後 1/1
VAS(点)(違和感:右/左)
移植前 4/4→2 週間後 4/4→4週間後 4/4
- ⑤ 足部 MR アンギオ

移植前 両足背動脈抽出良好→4週間後
両足背動脈抽出良好

1例目では自覚症状の項目であるタッチテストスコアと visual analog scale が改善傾向を示し、足部 MR アンギオと組織酸素分圧も改善傾向であったが、糖尿病性末梢神経障害の評価に最も重要な NCV に関しては全く改善していなかった。

2例目では、visual analog scale、タッチテストスコア、組織酸素分圧については改善傾向にあったが、T. S. と VAS は非移植肢でも同様に改善傾向が認められました。また糖尿病性末梢神経障害の評価に最も重要な末梢神経伝達速度の改善が認められなかった。

以上より、今回の難治性糖尿病性末梢神経障害患者を対象とした末梢血単核球細胞移植は無効と判断致しました。

難治性糖尿病性足潰瘍の症例

63歳 男性 2型糖尿病・右足底潰瘍・敗血症で当院入院。抗生剤投与、潰瘍部洗浄とデブリドマン、インスリン強化療法、プロスタグランディン製剤の静注で感染巣の状態が改善したため形成外科転科となった。潰瘍部の皮弁手術が必要であったが下肢の血流障害が著しく(ABI右1.5左1.6,TBI右0.58左0.52,組織酸素分圧32mmHg)組織の生着が困難であった。そこで当科より自家末梢血単核球細胞移植を提案したが、形成外科にてPRP (platelet Rich Plasma)療法を選択された。移植後、組織酸素分圧が38mmHgまで改善したため皮弁手術を行い移植組織の生着を認めた。自家末梢血単核球細胞移植とPRP療法は血管新生因子 (VEGF, FGF, PDGFなど) を筋肉内に移植する観点からは同じようなものであり、同様の効果があったと推測される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)
「肥満と糖尿」Vol.5 No.6:954-956,2006
長谷川 隆正 査読なし

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

長谷川 隆正 (HASEGAWA TAKAMASA)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号:90351535

(2)研究分担者

(3)連携研究者