

令和5年10月18日

「自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療（告示旧24）」の総括報告書 に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

京都府立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：

自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療

適応症等：

バージャー病（従来の治療法に抵抗性を有するものであって、フォンタン分類III度又はIV度のものに限る。）

医療技術の概要：

閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）は四肢の末梢血管に閉塞をきたし、四肢や指趾に虚血症状を引き起こす疾患である。四肢の主要血管に狭窄や閉塞が起こり骨格筋への血流が低下するために、軽症状では四肢の冷感・しびれ、間欠性跛行等であるが、重症化すれば安静時疼痛が出現し、その後四肢末梢部より皮膚の色調変化や爪の発育不良、さらには、難治性の皮膚潰瘍・壊死へと進行していく。

バージャー病は、動脈硬化による血管閉塞と異なり末梢ほど病変が強いために、血行再建手術が可能な症例は20%以下と少なく、またバイパスの開存率も十分には期待できず、症状の再発を繰り返すことが多いのが現状である。

本研究で用いる「自家骨髄単核球細胞移植による血管再生療法」は、自家骨髄液中から血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、虚血症状のある骨格筋内へ移植することにより、新たな血管を作る治療法である。

本研究では、バージャー病に対する骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法の有効性と安全性を検討する。

○主要評価項目：患側SPP値の登録時から移植後6ヵ月の変化量

○副次評価項目：

安全性評価基準：

- ①有害事象の有無、程度及び重篤性
- ②全生存期間

有効性評価基準：

- 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検査による患肢の膝窩動脈以下の血管内ボリュームの変化
- ④ABI及びTcPO₂の登録時からの変化
- ⑤移植後6ヵ月時点におけるSPP値30 mmHg以上の達成

⑥30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成 ⑦Fontaine分類 ⑧患肢大切断の有無及び大切断までの期間 ○予定症例数：25例（登録症例数：22例） ○試験期間：2017年10月～2022年5月 臨床研究登録ID：jRCTb050190082
医療技術の試験結果： ○有効性の評価結果 主要評価項目である患側 SPP 値の登録時から移植後6ヵ月の変化量の中央値は 24.0 mmHg であり、統計学的に有意な改善が認められた。 副次評価項目では、Numerical Rating Scale による疼痛評価、造影 CT 検査による患肢の膝窩動脈以下の血管内ボリューム及び TcpO₂ における登録時から移植後6ヵ月の変化量について、統計学的に有意な改善が認められた。副次評価項目のうち、6分間歩行距離及び ABI については、登録時から移植後6ヵ月の変化量で、統計学的な有意差は認められなかった。 移植後6ヵ月時点における SPP 値 30 mmHg 以上の達成率及び虚血性潰瘍面積の 30%以上の縮小達成率は、いずれも高かった（95.2%及び 80.0%）。Fontaine 分類は、登録時から移植後6ヵ月で、約半数（10 例/21 例）の被験者で改善が認められ、悪化した被験者はいなかった。FAS を対象とした解析では、患肢大切断はなかった。SAS を対象とした解析では、患肢大切断が1例で発生し、移植後1年時の無切断率は、95.5%（95%信頼区間：71.9%-99.3%）であった。 ○安全性の評価結果 有害事象は22例中20例（90.9%）に、副作用は22例中20例（90.9%）に発現した。発現率が50.0%以上であった有害事象は、C-反応性蛋白増加及びヘモグロビン減少が各20例（90.9%）、血中アルブミン減少及び四肢痛が各18例（81.8%）、総蛋白減少16例（72.7%）及び白血球数増加11例（50.0%）であり、いずれも移植直後に発現していた。そのうち、副作用と判定された有害事象は、C-反応性蛋白増加及びヘモグロビン減少が各20例（90.9%）、血中アルブミン減少及び四肢痛が各18例（81.8%）、総蛋白減少16例（72.7%）及び白血球数増加11例（50.0%）であった。なお、発現した有害事象のうち、後遺症があった有害事象はなかった。 移植後1年時の全生存率は95.5%（95%信頼区間：71.9%－99.3%）、移植後2年時の全生存率は89.5%（95%信頼区間：63.6%－97.3%）であった。 ○結論 本試験の結果から、従来の治療法に対し抵抗性を示すFontaine分類III度～IV度のバージャー病患者に対し、自家骨髄単核球細胞移植による血管再生療法の有効性が確認された。 また、安全性評価において、問題となる所見は認められなかった。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

- (1) 開催日時：令和5年10月12日（木）16:00～
（第154回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

京都府立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 重症下肢虚血を生じる末梢動脈疾患の中でも閉塞性動脈硬化症と病態が異なり、現状さらに有効な治療選択肢が少ないバージャー病にて、本技術は一定の有効性・安全性を示した数少ない選択肢と判断された。今後、技術の実施水準を担保しつつさらに実装に向け歩みを進めることを期待する。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 154 回先進医療技術審査部会 資料 1－1 参照

(評価技術の概要)

第 154 回先進医療技術審査部会 資料 1－3 参照