



Title	AHGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患(閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病)の臨床研究的治療における看護婦の役割と今後の課題
Author(s)	松本, 和子
Citation	大阪大学看護学雑誌. 2002, 8(1), p. 20-25
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56772
rights	©大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

HGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）の臨床研究的治療における看護婦の役割と今後の課題

松 本 和 子

Nurses' Role in Clinical Trial of Peripheral Vascular Disease Gene Therapy Using Plasmid HGF DNA

Matumoto,K.

I はじめに

日本で初めてのHGF(肝細胞増殖因子)を用いた遺伝子治療が、2001年5月に厚生労働省・文部科学省の承認を得て開始された。本治療の対象となる下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)は、慢性化した生活習慣病で、特に糖尿病を起因とする高度の動脈硬化症は血流低下のため歩行時疼痛・安静時疼痛を生じ、血行再建術が不可能な場合は壊死した下肢の切断を余儀なくされている。虚血性疾患であるビュルガー病(TAO)もまた本治療の対象に含まれている。重症(難治性)のASOやTAO患者にとってこの治療法の確立は朗報といえる。

このたびHGF遺伝子治療の臨床研究を受ける患者さんに関わる機会を得たので、その経過と看護婦としての果たす役割と今後の課題について検討し報告する。

II 遺伝子治療について

HGF遺伝子を用いた遺伝子治療とは血管新生療法ともいわれ、HGFの血管新生作用を利用している。下肢疼痛・潰瘍のある患者の下肢筋肉内にヒトHGF遺伝子を持つプラスミドDNAを注射することにより、血管を新生し、血流の增量をはかり、疼痛の軽減、潰瘍の悪化を防ぐことが期待されている。欧米では1994年より下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)に対して血管内皮細胞増殖因子(VEGF)遺伝子を用いた血管新生の遺伝子治療が始まっている。特に大きなトラブルも無く治療効果が期待できることが明らかにされている。

今回、遺伝子治療を開始するにあたって、2001年3月上旬に遺伝子治療グループより、対象病棟(老年高血圧

内科・呼吸器内科、特殊診断治療部)のスタッフに対して、この臨床研究の進め方、遺伝子治療グループとしての対応、患者のケア、時間外の体制などの説明があった。

治療の進め方を下記に述べる。

1 臨床研究第一ステージの対象となる患者の選定基準について

第一ステージは<安全性と治療効果の確認>であり、実施予定者は6名である。

- 1) 適応疾患：慢性閉塞性動脈硬化症、ビュルガー病
- 2) 性別：男性及び女性(妊娠中及び妊娠の可能性のある女性を除く)
- 3) 年齢：原則として、40歳以上80歳未満
- 4) 対象：上記疾患により著しくQOLが障害されているが、血行再建術の適応が無く、またこれまでの内科的治療により改善がみられず、将来切断が予想される患者
- 5) 臨床症状：安静時痛または虚血性潰瘍・壊死を有する患者
Fontaine分類 III度およびIV度
Rutherford慢性虚血肢臨床分類 II度4群、III度5群及び6群
- 6) 適応除外事項：
 - ・合併症により余命が1年以内と考えられる患者
 - ・過去3ヶ月以内にアルコールもしくは薬物依存のある患者
 - ・悪性新生物を有する患者及び5年以内に其の既往のある患者

- ・肝硬変、HB、HC、HIV、ATLAを有している患者
- ・過去3ヶ月以内に手術の既往のある患者
- ・重症の糖尿病性網膜症を有する患者
- ・別途規定の諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者
- ・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 臨床研究の流れについて

(表1 : 第一ステージの観察・検査項目及び時期参照)

安静時の痛みまたは虚血による潰瘍や壊死を有する閉塞性動脈硬化症やピュルガー病の患者は現存の治療法の可能性を確認するため（既に現存の治療法が無効な患者のみを対象としている）、血管造影（AOG）などを行い血管の状態を確認する。また、コンピューター断層装置（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）等の検査を行い癌の有無を確認し、眼科にて糖尿病性網膜症の有無を確認する。各諸検査で担当医師が遺伝子治療臨床研究に該当すると判断した場合、患者は遺伝子治療臨床研究のための説明を受け、同意をした上で同意書に署名をする。患者の病歴、全身状態を含めた諸検査結果は同意書と共に大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」）に提出され、最終的に遺伝子治療の適否が判定される。なお、治療を開始する前に4週間の観察期間があり、定期的に各項目について観察・検査

等が実施される。そして、その結果が審査小委員会で審査され、問題がない場合、2週間以内に予備投与が開始される。

予備投与はヒトHGF遺伝子を持つプラスミドDNAを投与した場合の安全性を確認するため、少量のプラスミドDNAを筋肉内に注射し、急性のアレルギー反応を調べる。重いアレルギー反応が無い場合、2週後にある濃度のプラスミドDNAが筋肉内に注射される（本投与1回目）。投与法は症状のある側の足を超音波で見ながら、直接筋肉内にHGF遺伝子を4カ所注射する。更に4週後同量のプラスミドDNAを筋肉内に注射する（本投与2回目）。これで遺伝子治療は終了し、副作用と症状に対する効果とを調べる。遺伝子治療中・治療後もスケジュール表に沿って、定期的に検査・観察が行われる。

このような予備投与・本投与を受ける患者は6名であり、24ヶ月フォローされる。

また、遺伝子投与を実施する場所は遺伝子の拡散を防ぐため特殊診断治療部の陰圧ルームへ2泊3日あるいは3泊4日転棟して行われる。

全国各地から遺伝子治療を希望し入院された患者について適否の審査、観察期審査を行い、今回の遺伝子治療対象患者が設定された（表2）。

表1 第一ステージの観察・検査項目および時期

全体の経過	観察期 開始前	観察期 4週間	1週	2週	3週	6週	7週	10週	11週	15週	18週	19週	31週		
最終投与後							1週	4週	1月	2月	12週	3月	6月	1年	2年
遺伝子投与			試験		治療		治療								
小委員会	適応	適応		安全		安全				総合		総合	総合	総合	総合
説明と同意	○	○													
所見 症状	○	○													
無侵襲診断	○		○												
TcPO2	△		△												
血液（一般）	○		○												
血液（腫瘍）		○						○				○	○	○	
胸部Xp	○					○		○			○		○	○	○
血管造影	○					○		○			○				○
血管MRI	○					○		○			○				○
腹部CT		○													
頭部MRI		○													
下肢組織CT		△													
胃透視又は 内視鏡		○										○			○

必要と判断されたとき

III 事例紹介

事例 1：50才代男性

1997年ASOと診断され、血行再建術3回施行。右足疼痛のため尖足がある。また安静時にも疼痛がありペントジン注射1日3回、他経口鎮痛剤で疼痛コントロールをしており、入院生活を余儀なくされている。

ADLは車椅子使用にて自立。

喫煙：1日5～6本。禁煙・節煙指導に伴い遺伝子治療を機会に一時禁煙を試みられたが、ストレスが強く断念した。

中国地方より入院。家族の面会は少なく、AOG時は妻が来院され、外出・外泊時は息子が車で送迎をしていた。

事例 2：40才代男性

1981年糖尿病発症するが放置。1986年眼底出血にて硝子体手術。1993年糖尿病性腎症にて腎透析(HD)開始。1998年ASO発症。

2000年右足潰瘍にて、右足膝下切断。その後左足にも潰瘍ができるが、左踵部は歩くためにはどうしても残したいという思いが強く2001年当科受診。喫煙：1日10本。

糖尿病による慢性腎不全のためHDを週3回実施。抗

血小板剤等を服用のため血圧の低下や止血困難があり観察を要した。

PG製剤はスポットで1日2回投与された。

入院時より創部からMRSAが検出され、創傷管理に加え、感染管理も行った。

創傷の評価、包交方法に関しては形成外科にコンサルトして行った。

夜間疼痛が強く不眠にてペントジン注射と催眠剤を併用した。

ADLは車椅子にて自立されていたが、シャワー浴は部分介助、洗濯は看護スタッフが介助にて行った。

関東地方より入院。一人暮らしということもあり、家族の面会は全く無く、外泊されることもなかったが、会社との連絡は取っていた。

事例 3：40才代男性

1988年左第1趾壊疽出現し、ピュルガー病と診断されバイパス術を受ける。

2000年左足第2趾潰瘍出現し、疼痛が強く、加療目的で入院中のところ遺伝子治療の適応となる。

疼痛コントロールはボルタレンまたはレペタン座薬で行った。疼痛の増強がなく創傷管理が出来るように、包交は医療スタッフの指導により自分で行っていた。6月下旬、右足第1・2趾に膿瘍が形成し、MRSA

表2 臨床研究第1ステージにおける対象患者

事例	年齢	性別	病名	Fontaine分類	背景
1	50歳代	男性	閉塞性動脈硬化症 ・安静時痛 ・右足：尖足	Ⅲ度	・鎮痛剤：ペントジン注 3A/日 ボルタレン、ロキソニン他 ・喫煙：5～6本/日 ・母、妻、息子の四人家族・公務員 ・中国地方
2	40歳代	男性	閉塞性動脈硬化症 ・右足膝下切断；義足使用 左足第1・2・3趾指潰瘍	Ⅳ度	・糖尿病 HD 3回/週 糖尿病性網膜症既往 狹心症 高血压 ・鎮痛剤：ペントジン注 3A/日 ボルタレン、ロキソニン他 ・喫煙：10本/日 ・一人暮らし ・会社員 ・関東地方
3	40歳代	男性	ピュルガー病 ・左足第1・2趾潰瘍	Ⅳ度	・鎮痛剤：レペタンまたはボルタレン座薬 2～3個/日 ・一人暮らし ・元会社員 ・近畿地方
4	60歳代	女性	閉塞性動脈硬化症 ・両足安静時痛 ・下肢冷感	Ⅲ度	・厚い靴下を履き、夏でも電気アンカで保温 ・一人暮らし ・元教師 ・中国地方
5	60歳代	男性	ピュルガー病 ・左足第1・3趾壊疽 ・右足第1・3趾壊疽	Ⅳ度	・BoP 既往 ・鎮痛剤：ボルタレン、ハイペン時に内服 ・妻と二人暮らし ・自営業 ・北陸地方
6	60歳代	男性	閉塞性動脈硬化症 ・左膝下切断；義足使用 ・右足第1趾潰瘍	Ⅳ度	・糖尿病 右目眼底出血既往 ・鎮痛剤：レペタン座薬、ハイペン内服 ・妻、息子夫婦、孫3人の7人家族 ・自営業 ・近畿地方

を検出する。左に感染しないように細心の注意を払って創傷管理を行った。

末梢への刺入困難のため、PG製剤は持続点滴にて1日2回投与された。

ADLは車椅子使用にて自立していたが、持続点滴のため、保清には介助を要した。

近畿地方より入院。一人暮しで家族の面会も少なく、時々友人に送迎され外泊をしていた。

事例4：60才代女性。

1997年ASOと診断。両下肢冷感、安静時痛あり、長距離歩行が出来ない。

夏でも厚い靴下を履き、電気アンカで保温していた。中国地方より入院。一人暮しであり、時々京都在住の妹が面会に来ていた。入院中は足が冷えると困ると言われ、外泊することは一度もなかった。

事例5：60才代男性。

2000年左足第1・3趾壊疽出現、疼痛あり、2001年右足第1・3趾も壊疽出現し、ピュルガーノ病と診断される。BOOP（閉塞性細気管支炎を伴う器質化肺炎）既往あり。

疼痛時はハイペン、ボルタレン内服にて軽減。

創傷管理は医療スタッフで行った。

北陸地方からの入院であったが、定期的に妻が来院され、一緒に外出して気分転換を図っていた。

BOOPのためPG製剤は使用できなかった。

事例6：60才代男性。

1982年左足疼痛あり、ASOにて左足第1～5趾切断。1983年再疼痛出現し閉塞にて左足膝下切断。1996年右足疼痛あり、バイパス術施行も3ヶ月後閉塞し、PG製剤点注開始。2001年第1趾潰瘍出現し当科受診。1985年糖尿病指摘され、1990年糖尿病性腎症、2000年右目眼底出血既往。

創傷管理は医療スタッフで実施し、疼痛はハイペン内服、レペタン座薬でコントロールした。夜間は疼痛が強く不眠のため、催眠剤を併用した。

PG製剤はスポットで1日2回投与された。

近畿地方からの入院。面会は妻が定期的に来院し、時々外泊にて気分転換を図っていた。

自営業の経営は息子に委譲し、治療に備えられた。

対象患者はFontaine III～IV度で、いずれも激しい疼痛があり、潰瘍を伴っている症例が多い。また遠方からの入院が多く、独居・同居に関わらず家族の面会は少なく、サポートも得られにくい状況にあった。

入院と同時に従来の治療と併用して遺伝子治療が実施

されるため、疼痛のある患者には疼痛コントロール、潰瘍・壊疽のある患者には創傷管理・フットケアを実施する必要があった。

また、従来の内科的治療であるPG製剤（PGE1、バルクス）の連日静注、抗血小板剤（プレタール、プロサイン、パナルジンetc）投与は遺伝子治療前、観察期以降も実施される。

看護介入の目標としては現在の状態を維持し症状を悪化させないこと、遺伝子治療が6ヶ月以上に及ぶ長期入院となるため心理・社会面での援助をあげて取り組んだ。

IV 治療経過に伴う患者の反応

1 遺伝子治療開始前（観察期）

各諸検査の結果、遺伝子治療の適応と判断されたものの、4週間の観察期間があり、また、毎週連日のように検査があるので、潰瘍のある患者は「検査がつらい。遺伝子治療が始まる前に潰瘍が悪化するのではないかと心配」と気持ちを表していた。また、ある患者は「（発症後）3年7ヶ月の足の管理と3ヶ月余りの入院生活と検査で疲れている、HGFに対しての副作用等の心配がある」と語った。

このように、臨床研究に入る前に事前に主旨を説明し同意を得ているものの、患者の心理は新しい治療に対する期待と不安で絶えず揺れ動いていた。事例5は安全性の確認のため、事例1～4より更に観察期間が1ヶ月延び、その苛立ちは激しいものがあり、一時担当看護婦は訪室するのを躊躇するほどであった。事例6は他患者より入院が2ヶ月余り遅く、観察期間中に眼底出血により視力低下が起こり、遺伝子治療の可否が危ぶまれたが、審査委員会を通過した。その間の患者の不安は測りがたいものがあった。看護婦は患者の訴えに耳を傾け、不安の軽減に努めていった。

2 遺伝子治療：予備投与、本投与（1回目、2回目）

観察期間が終わり、審査を通った患者は2週間以内に予備投与に入るため、順番に2泊3日または3泊4日の予定で特殊診断治療部（東4階）へ転棟した。陰圧ルーム入室に備え、持ち込み可能な物品の説明をした。不安と期待で一杯の患者にとって転棟し、慣れない環境の中での治療、陰圧ルームでの隔離は大きなストレスとなったようである。

東4階から帰棟された患者の情報は即患者間で伝えられ、お互いに励まし合う姿が見られた。予備投与時は全員緊張された様子だったが、特に大きな問題も無かった。本投与2回目の時には気分転換を図るために物品の持ち込みについて考える余裕さえ伺えた。

遺伝子治療中も定期的な検査・治療は続行され、本投与1回目4週後にMRI、血管造影(AOG)が実施され、2回目の4週後も同様の検査があり、この検査が患者にとってかなりの精神的・肉体的な負担となっていた。この検査結果により客観的に「血管新生」が確認できるため、自分の病状を把握できるメリットがあった。

本投与2回目になると自覚的に疼痛が軽減してきたり、潰瘍が乾燥し縮小してきたり、他覚的に血流が改善してきた一方で変化の明らかでない人もあり、長期効果への期待を待つ状態であった。

3 遺伝子治療後

10月上旬で本投与2回目の検査が事例6を除き終了した。以後は効果と副作用を定期的に24ヶ月までスケジュールに沿って観察していく。

時間の経過と共に新たな不安が出現し、10月時点で自覚的にも所見的にも効果の出てきた人もあれば、まだ出てこない人もあり、「遺伝子の量をもう少し増やしてくれたら効果があったかもしれない」という声が事例1・事例2より聞かれた。

今回の臨床研究では6例中5例は効果があったと治験グループより報告があった。安全性と治療効果の判定については審査委員会での検査結果を基にした評価を待つことになるが、症状の改善による患者の喜びは大きなものであった。

V 経過の振り返りと今後の課題

10月下旬に遺伝子治療グループ代表と看護婦とで話し合いの場を持ち、今回の経過の振り返りと今後の課題を検討した。

1. インフォームドコンセント(I.C.)について

[問題点] 医師からの説明はなされているが、患者の疑問や不安に対処しきれていないため、患者から不安の声が聞かれた。

[対応]

- ・患者に臨床研究の目的(データー収集による安全性・効果の科学的検討)を十分に理解してもらうよう説明をする。
- ・I.C.は一度ではなく観察期、治療期(予備投与、本投与)等節目毎に繰り返し行っていく。
- ・I.C.時看護婦は必ず同席し、患者の反応を観察し、理解度を確認する。
- ・患者の理解できていない点を明確にし、看護婦で対処できないときは医療チームで対応するように調整する。
- ・看護婦は患者の訴えに耳を傾け、必要時患者の気持ち

を医師に伝えていく。

- ・I.C.内容は必ずカルテに記載する。

2. チーム医療の必要性

[問題点]

- ・スケジュールに沿った検査手順が医療者間で充分に把握できていないため、医療チームとしての連携が取りにくかった。
- ・患者に疑問や問題が生じたときにはその都度カンファレンスを開き、患者の気持ち・看護婦の意見を婦長を通じて遺伝子治療グループ代表に伝えていったが、初めての治療ということでタイムリーな対応が困難であった。
- ・患者の問題に対して、遺伝子治療グループ(医師)・看護婦間で話し合う場を持てなかった。

[対応]

- ・患者・医療スタッフ間のコミュニケーションを十分にとり、信頼関係を築いていく必要がある。
- ・問題がある無しに関わらず、医師・看護婦は協力してチーム医療の連携が図れるように、定期的なカンファレンスの場を持つ。

3. 検査について

[問題点] 検査が多く、AOG等身体的侵襲の検査もあり、心身共に患者の苦痛、不安等の声が聞かれた。

[対応] 臨床研究のため安全性確認に必要な検査が多いので、患者に十分な説明をし、理解を得ると共に患者を励まし、安楽にし、支えていく看護が必要である。

現時点では遺伝子治療は臨床研究の段階である。看護婦は患者にとって不利益が抑えられ、少しでも利益が得られるように、患者の意思や気持ちに沿って治療が勧められるよう援助していく必要性がある。

今回の臨床研究を振り返ってみると、臨床研究段階であるため、治療が医師主導で進み、看護婦は治療に対して受動的な理解となり、患者に対しても積極的な関わりが難しかったように思われる。

医師からの説明だけでなく、遺伝子治療について積極的な情報収集と看護提供の試みが必要であったと反省している。

そして、看護婦は医療チームの一員として、患者の代弁者または擁護者として看護の役割を担う必要があると感じた。

VI 終わりに

2001年5月から始まった第一ステージの遺伝子治療は

10月で終了し、10月末より臨床研究第二ステージの遺伝子治療を希望する患者が適否評価のため、入院が始まっている。第二ステージの対象患者はFontaine II b(高度間歇性跛行)、III、IV度の16名が予定されている。11月からは当病棟で陰陽圧切替の無菌病室の工事が始まり、転棟することなく治療が受けられるので、患者の安心は高まると考えられる。

第二ステージでは患者の福音となる遺伝子治療に積極的に関われるように、遺伝子治療に対する学習を継続し、動向を見極め、援助していきたいと考えている。そしてそのプロセスの分析検討を継続していきたい。

参考資料

- 1) 老年・高血圧内科 “HGFを用いた遺伝子治療、遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書”

参考文献

- 1) 平岡和也他(2001). 血管病の遺伝子治療. HEART nursing,14(9),90-95.
- 2) 溝口満子 (2001). 遺伝子治療におけるナースの役割 .HEART nursing,14(9),96-100.