

平成27年2月18日
函館循環器病懇談会

高齢者の末梢動脈疾患の成因は
通常の動脈硬化性疾患と異なるのか？
-共同研究の目指すもの-

中島内科循環器科メンタルクリニック

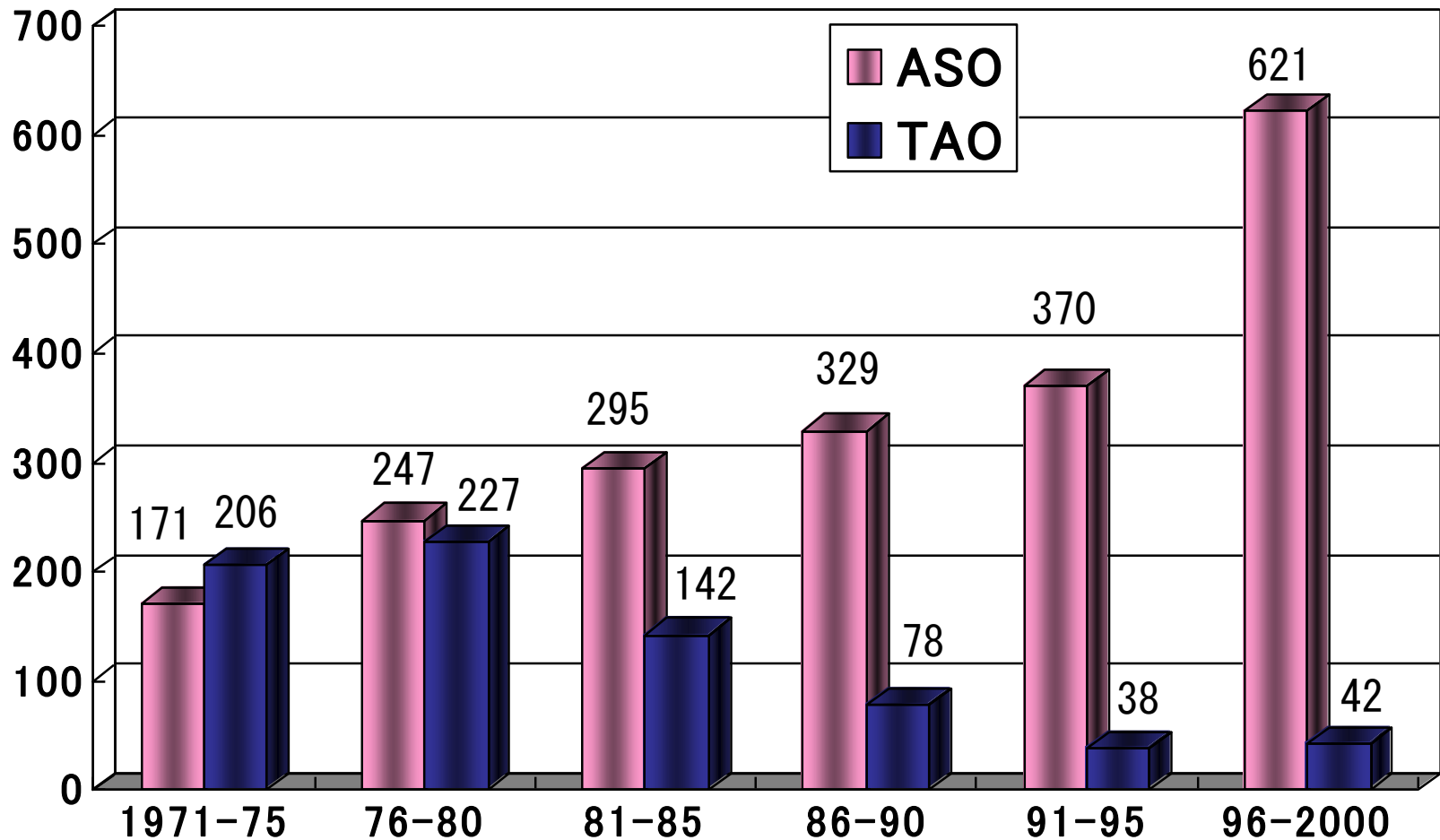
中島 滋夫

ASOからPADへ？

- ① 我が国では現在、末梢動脈疾患Peripheral arterial disease (PAD)の大多数を占めているのは閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis obliterans: ASO)。
- ② 欧米諸国ではPADは我が国におけるASOと同義。
- ③ 1970年代頃まで、我が国では江戸時代以来いわゆるバージャー病、閉塞性血栓性血管炎 (Thromboangiitis obliterans: TAO) が特発性脱疽と呼ばれてPADの中心。
- ④ TAOがASOとは異なる一疾患単位であることを明らかにするために、我が国ではPADをASOと同義とはしないで、TAOと区別。
- ⑤ 近年、**原因は明らかではないが**TAOは激減しASOが急増し、慢性動脈閉塞症の95%以上。
- ⑥ このような近年の急速な疾病構造の変化から現在では我が国でもPADをASOと同義に用いることが多くなっている。

ASO、TAO外来患者数の推移

東京大学血管外科



バージャー病 (バングラディッシュ人)



バージャー病の歴史

- 1879年Winiwarterが57歳男性の慢性下肢動脈閉塞症患者の切断肢で動脈壁の内膜肥厚による内腔狭窄を認めendoarteritisの用語。
- 1908年Buergerが切断肢について検討し、動脈壁の炎症性変化、主幹静脈や表在性静脈の血栓性静脈炎を認め、血栓性閉塞を主な原因と考えてthromboangiitis obliterans (TAO) と呼称。

バージャー病の疫学

1. 疾患数

1. 人口10万人に4～5人の発生。
2. 1970年代の後半を境に急速に減少。

2. 年齢・性

1. 発症年齢は喫煙歴のある20～40歳代。
2. 男性がほとんど。

3. 職業・遺伝など

1. 肉体労働者に多い。
2. アジア人に多い。
3. 遺伝的素因や国内の地域差なし。
4. 歯周病と関連。

バージャー病の原因？

1. 喫煙

2. 感染

3. 遺伝？

4. 自己免疫？

5. 血管内皮細胞の活性化？

歯周病と血管疾患に関する疫学的研究

- ① 歯周病と冠状動脈疾患の関係を1147名について18年間追跡したところ、歯周病が重度（歯槽骨の吸収度が20%より大きい）なグループは、歯周病が軽度（20%以下）なグループと比べてリスクが2.8倍。
- ② 歯周病と脳血管疾患の関係について9962名について歯周病の程度を調べ18年間追跡したところ、相対リスクが1.66倍。

① Beck J et.al. *J Periodontol* 1996; 67: 1123- 1137.

② Wu T et.al. *Arch Intern Med.* 2000;160:2749-2755

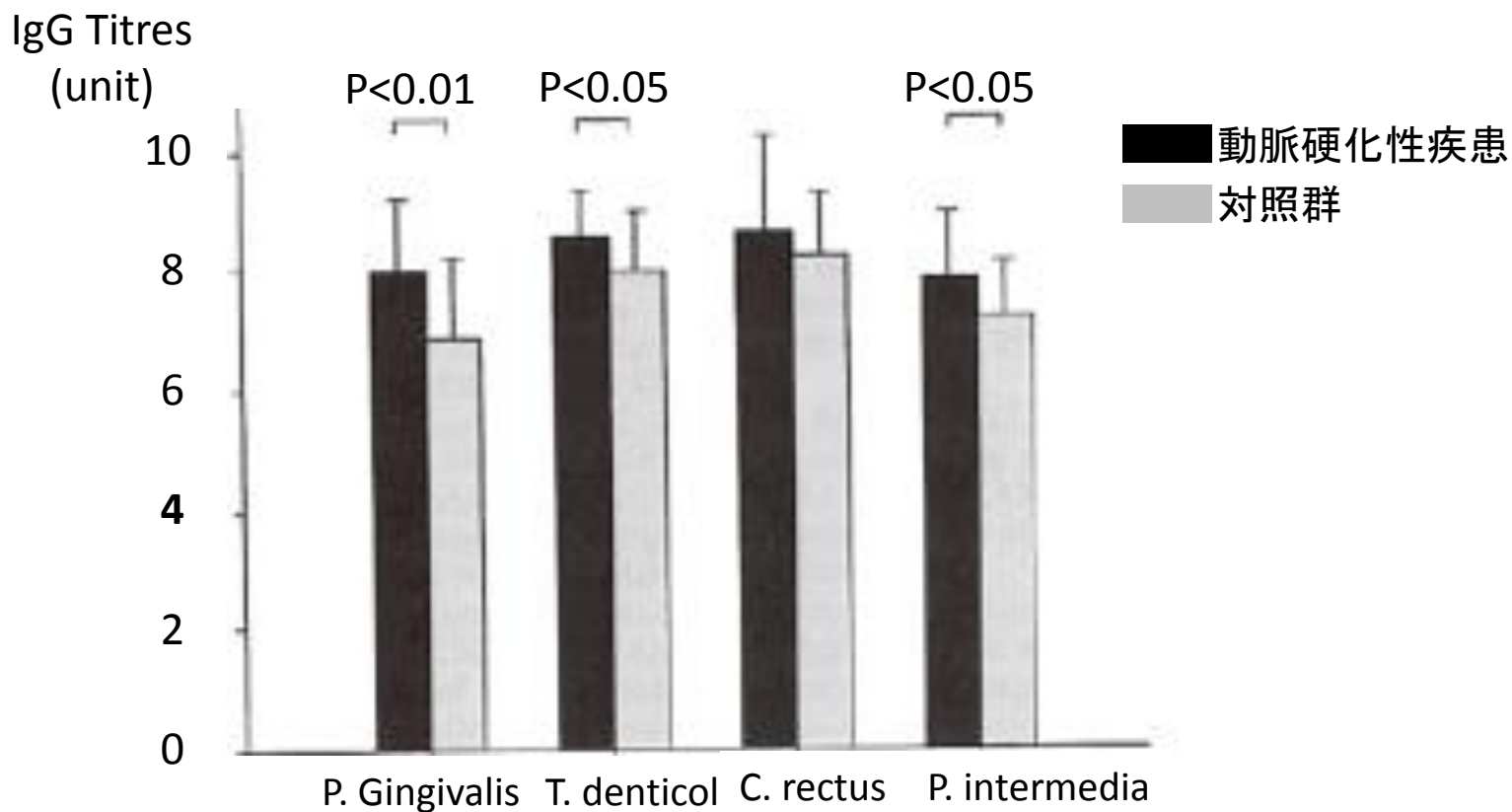
唾液サンプルにおけるロサンゼルスでの P. gingivalis の検出率、保菌リスク

人種	N	検出率%	p	オッズ比
白人	52	32.7		1
黒人	49	60.8	0.0159	2.95
アジア系	48	57.1	0.0004	5.74
ヒスパニック系	50	72.0	0.0001	8.72
加齢(10年)			0.0004	1.2

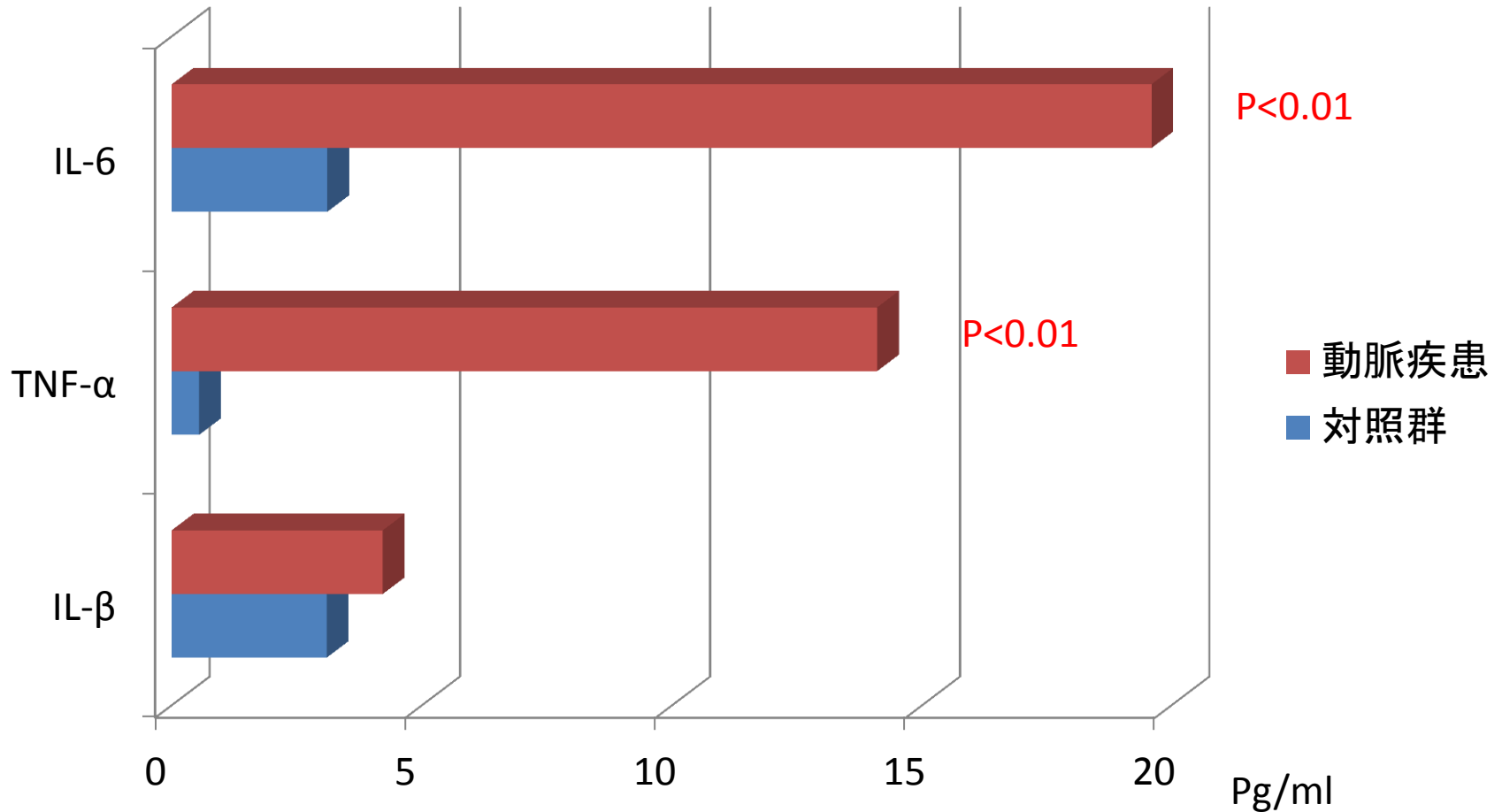
日本人の各集団における 歯周病原細菌の口腔からの検出率(%)

集団 例数 平均年齢	小児 56例 8.3才	親 42例 39.5才	血管疾患患者 132例 年齢65.2才
P. Gingivalis	7.3	54.8	86.6
T. forsythia	25.2	54.8	79.1
T. denticola	41.8	88.1	79.1
P. intermedia	12.7	23.8	87.5
P. nigrescens	25.2	28.6	57.5
C. rectus	87.2	88.1	79.1

動脈硬化性疾患における 歯周病原菌に対する血清IgG抗体価



動脈(硬化性)疾患に対する 炎症性サイトカインの比較



バージャー病患者および対照群の 歯周病の状態

	バージャー病	対照群	P
歯周病の罹患頻度	(17/19) 89.5 %	(4/15) 26.7 %	< 0.001
中等度・重度歯周炎	(13/19) 68.4 %	(2/15) 13.3%	< 0.001
軽度歯周炎	(4/19) 21.1 %	(2/15) 13.3 %	1.00

バージャー病患者13例における動脈および口腔 サンプルからの歯周病原細菌DNAの検出率

	動脈(%)	口腔(%)
P. gingivalis	35.7	92.9
T. forsythia	14.3	92.9
T. denticola	85.7	100
C. rectus	42.9	100
P. intermedia	21.4	71.4
P. nigrescens	14.3	71.4

歯周病による末梢動脈疾患の成因

- 歯周病原細菌は、歯周組織破壊の進行が急な部位、侵襲性歯周炎など進行が速い歯周疾患において高率で検出。
- これらの細菌は、歯周ポケットのみにとどまらず、ポケット内面の潰瘍面を通過、侵入して生体組織内に病巣を形成。
- リンパ系を介し、血小板にとりこまれ白血球の防御機構からの攻撃を受けることなく末梢の血管に運ばれ、血管疾患に関わる。
- 動脈硬化症や大動脈瘤患者においては、健常者と比較して歯周病が進んでおり、動脈疾患病変から歯周病原細菌DNAが検出されるのみならず、これらの歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価も高く、高い炎症性サイトカインレベルを示した。

函館地区における70歳以上の 末梢動脈疾患(PAD)の実態調査第4報

- 対象

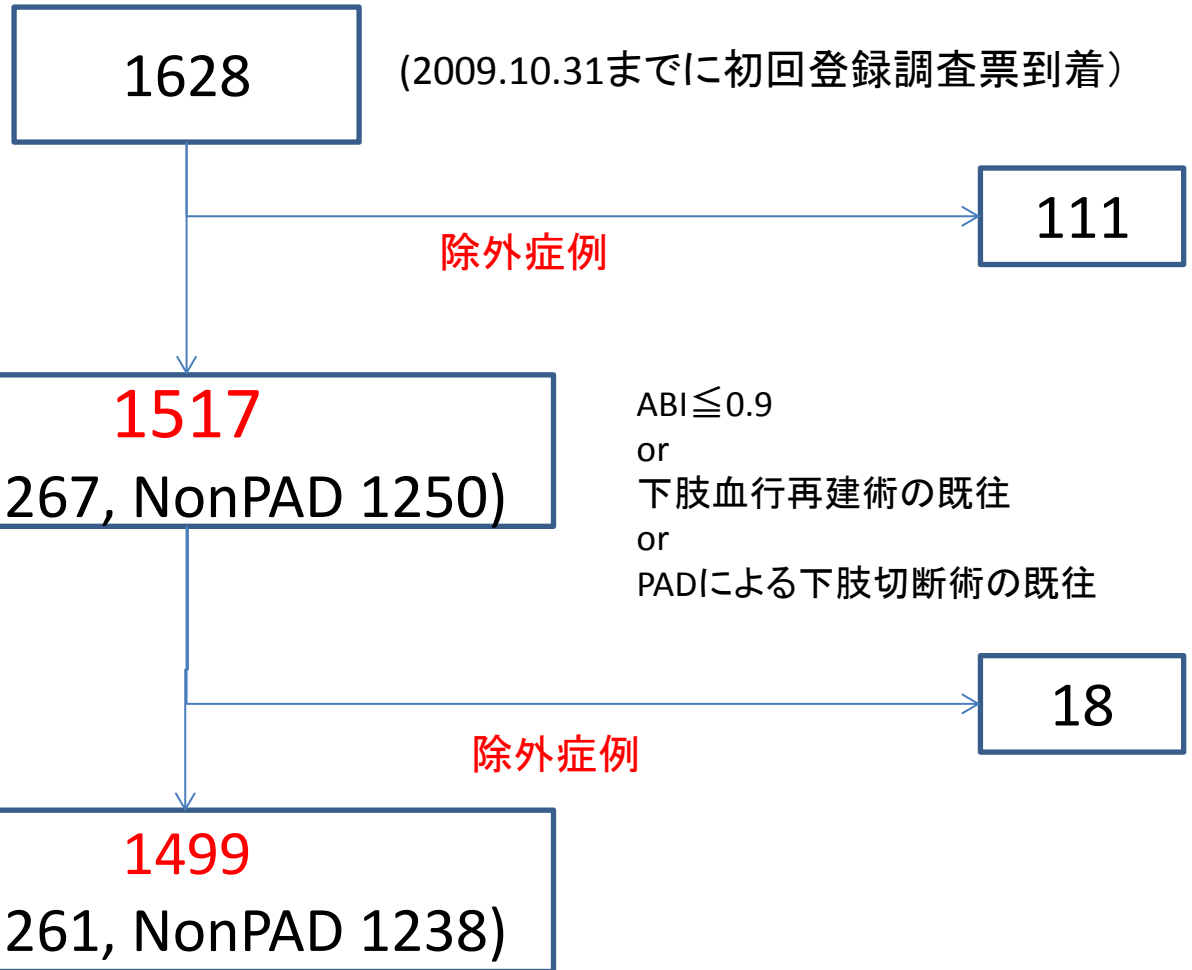
2009年5月1日から6月30日までの間に、循環器懇談会会員医師の外来を受診した70歳以上かつ心房細動のない患者、連続100人以上

- PADの診断

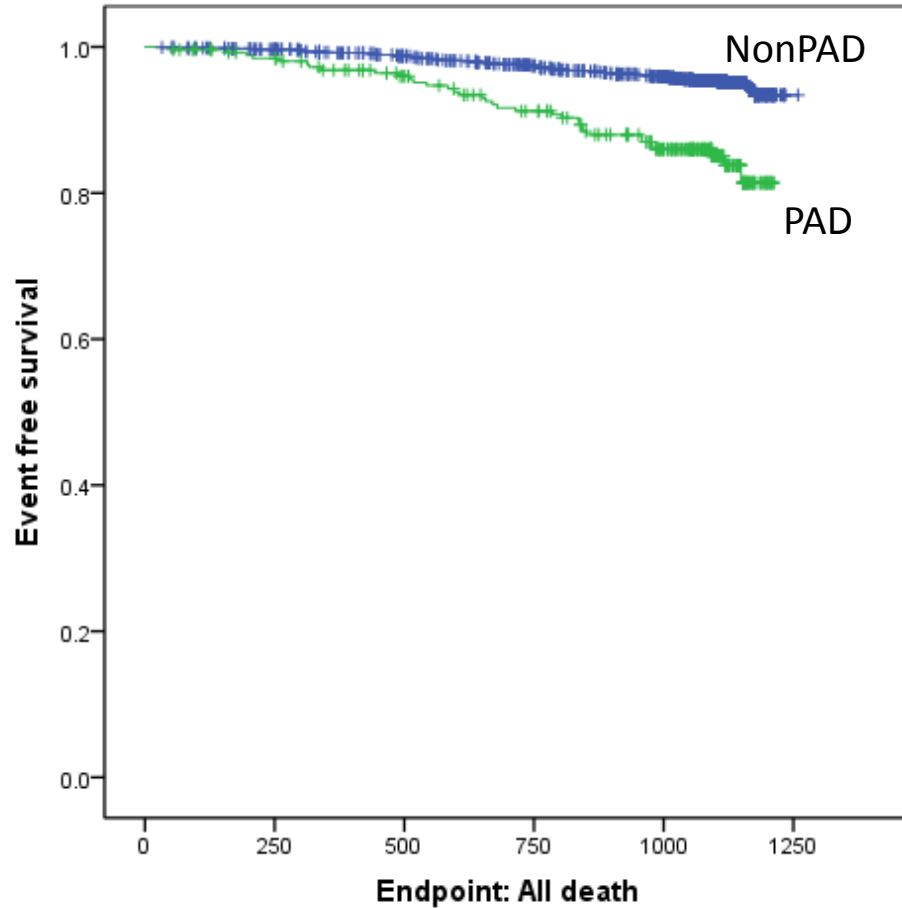
ABI \leq 0.9または下肢血行再建術、切断術の既往のあるもの

登録症例

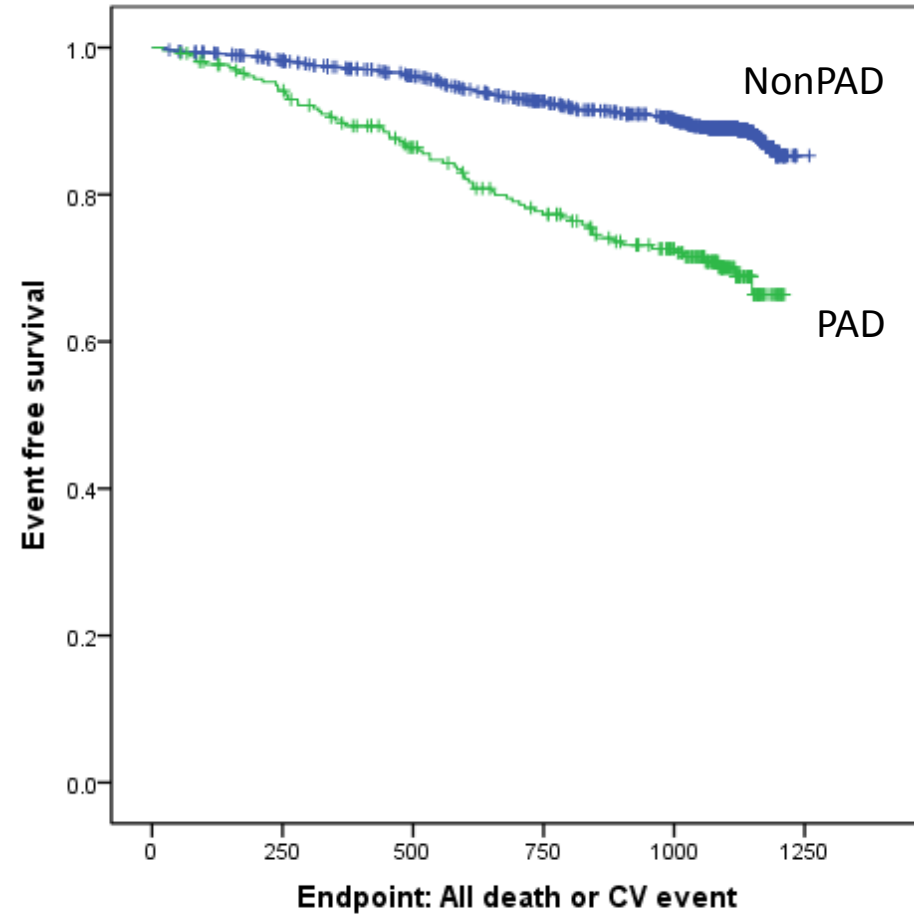
Data登録



Event free survival (PAD vs Non PAD)

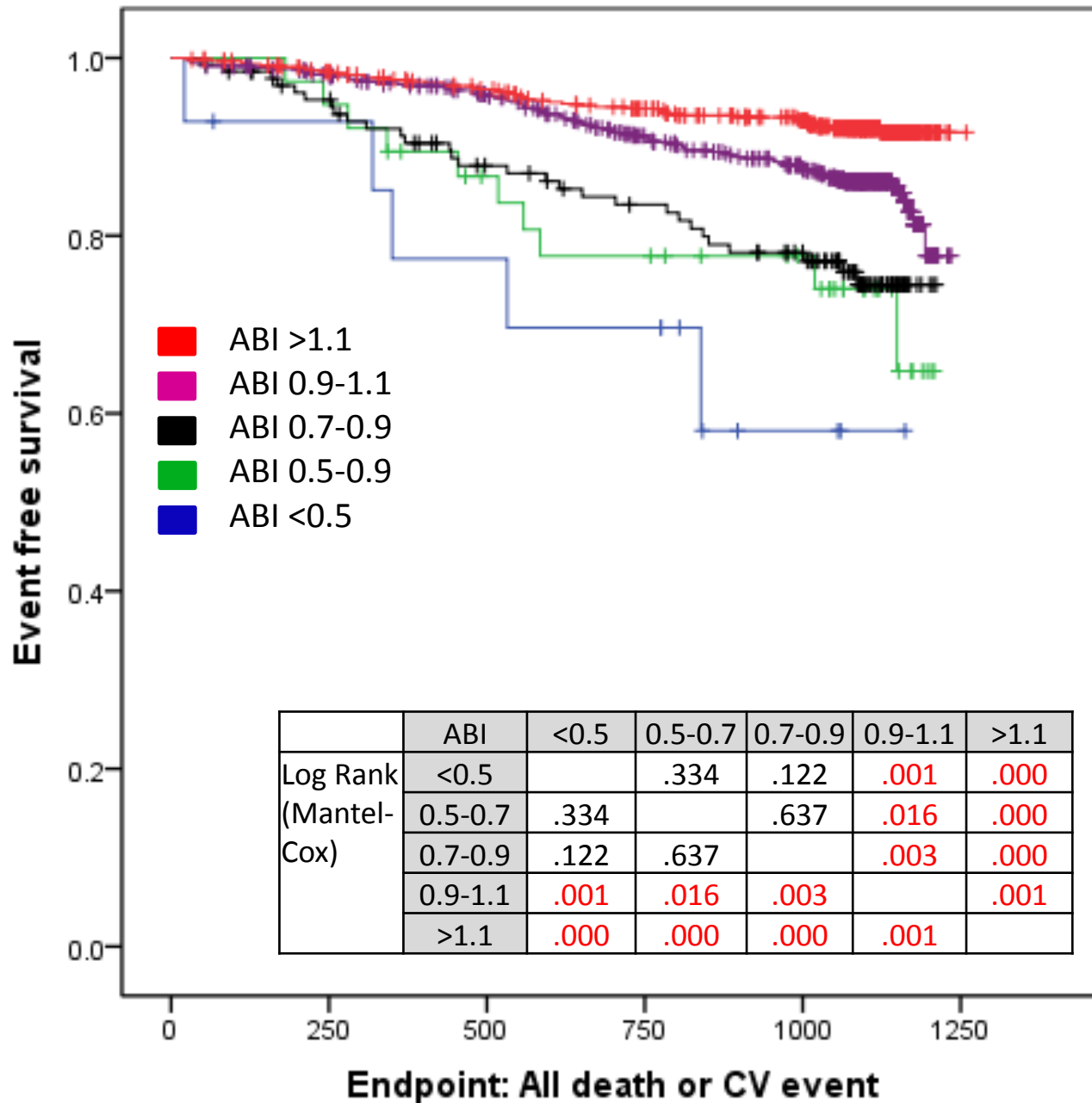


	カイ2乗	p
Log Rank (Mantel-Cox)	35.938	.000



	カイ2乗	p
Log Rank (Mantel-Cox)	63.866	.000

Event free survival (ABI別)

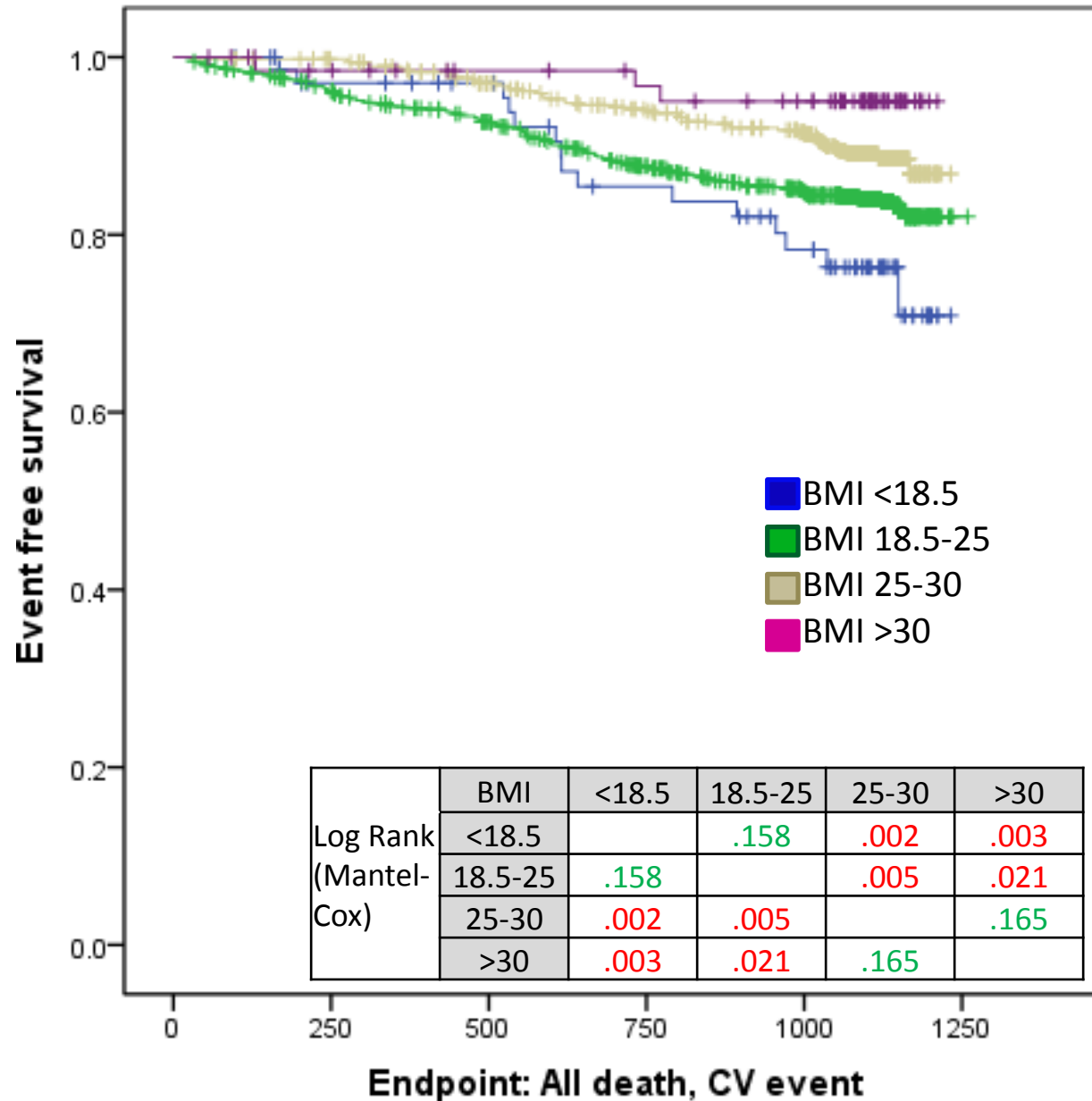


Entry時、下肢血行再建、
切断の既往のある症例は
除く

Univariate analysis (Endpoint:All death)

		All Death	Control	HR (95% CI)	p
Patients		90	1409		
PAD		35 (38.9%)	226 (16.0%)	3.392 (2.219-5.187)	<0.001
ABI (per0.1)		0.92+/-0.26	1.05+/-0.16	0.764 (0.698-0.837)	<0.001
Age(per5)		80.5+/-6.0	77.6+/-5.1	1.611 (1.337-1.942)	<0.001
Gender(male)		56 (62.2%)	655 (46.5%)	1.810 (1.182-2.772)	0.006
BMI (per5)		22.4+/-3.3	24.1+/-3.5	0.483 (0.354-0.660)	<0.001
HT		73 (81.1%)	1108 (79.0%)	1.104 (0.651-1.872)	0.713
HL		42 (47.7)	873 (62.2%)	0.544 (0.358-0.827)	0.004
DM		26 (29.2%)	302 (21.5%)	1.465 (0.928-2.313)	0.101
Smoking	Non	49 (55.1%)	1006 (72.2%)	1.659 (1.250-2.201)	<0.001
	Past	28(31.5%)	291 (20.9%)		
	Current	12 (13.5%)	96 (6.9%)		
Hemodialysis		2 (2.2%)	2 (0.1%)	13.505 (3.312-55.064)	<0.001
CAD		35 (39.3%)	429 (30.5%)	1.426 (0.932-2.182)	0.102
CVD		21 (23.3%)	170 (12.1%)	2.146 (1.316-3.498)	0.002
History of CV disease		53 (58.9%)	576 (40.9%)	1.992 (1.309-3.032)	0.001
SCr		1.16+/-0.80	0.89+/-0.42	1.648 (1.384-1.961)	<0.001
GFR		52.1+/-23.7	59.5+/-18.0	0.976 (0.965-0.988)	<0.001

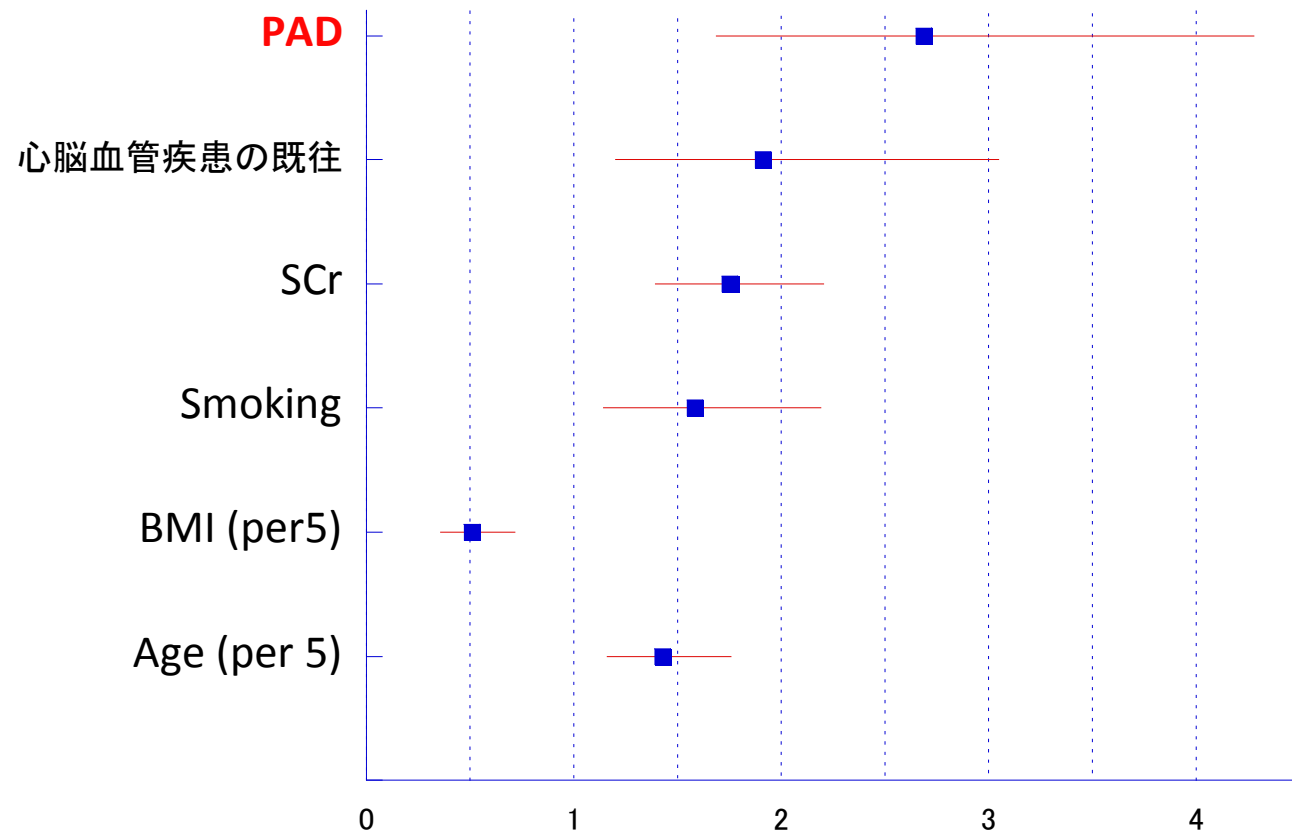
Event free survival, according to BMI



HR 0.508

Multivariate analysis (Endpoint:All death)

	HR (95% CI)	p
PAD	2.687(1.687-4.279)	<0.001
心脳大血管疾患の既往	1.914 (1.203-3.047)	0.006
SCr	1.753 (1.394-2.203)	<0.001
Smoking	1.584 (1.145-2.192)	0.005
BMI (per 5)	0.508 (0.361-0.715)	<0.001
Age (per 5)	1.430 (1.164-1.757)	0.001



Death

All death

PAD

35 case (13.4% of PAD 261)

NonPAD

55 case (4.4 % of NonPAD 1238)

		PAD	NonPAD
		14 (5.4%)	21 (1.7%)
Cardiovascular Death	Cardiac	8	14
	Cerebral	5	3
	Vascular	1	4
		17 (6.1%)	32 (2.6%)
Non Cardiovascular Death	Malignancy	10 (3.8%)	16(1.3%) <small>χSquare p=0.004</small>
	Infection	4	6
	Other	3	10
Death Unknown cause		4 (1.5%)	2 (0.2%)
Total		35	55

高齢者PADでの 前向き観察研究でわかったこと

1. 70才以上の約6人に1人がPAD($ABI \leq 0.9$)。
2. PAD($ABI \leq 0.9$)のみならずABIが0.9~1.1でもリスクとなりうる。
3. PADでは心血管イベントのみならず総死亡やガン死のリスクが高い。
4. 肥満より痩せている方がリスクが高い。
5. 脂質が低いほどリスクが高い(かもしれない)。

Frailty Index

- Frailty(虚弱)は高齢期に様々な要因が関与して生じ、多臓器にわたり生理的予備能が低下するためストレス耐性が減弱し、adverse health outcomes(障害発生、入院、死亡など)を起こしやすい病態
- 栄養関連指標としてはBMI、総コレステロール、アルブミン、Hbなどが用いられる。

高齢者PADの 治療に関する前向き研究

- 抗血小板療法の選択
クロピドグレルvs他の抗血小板剤
1剤vs2剤以上
- 脂質低下療法は妥当か？
スタチンは投与しないほうが良い？

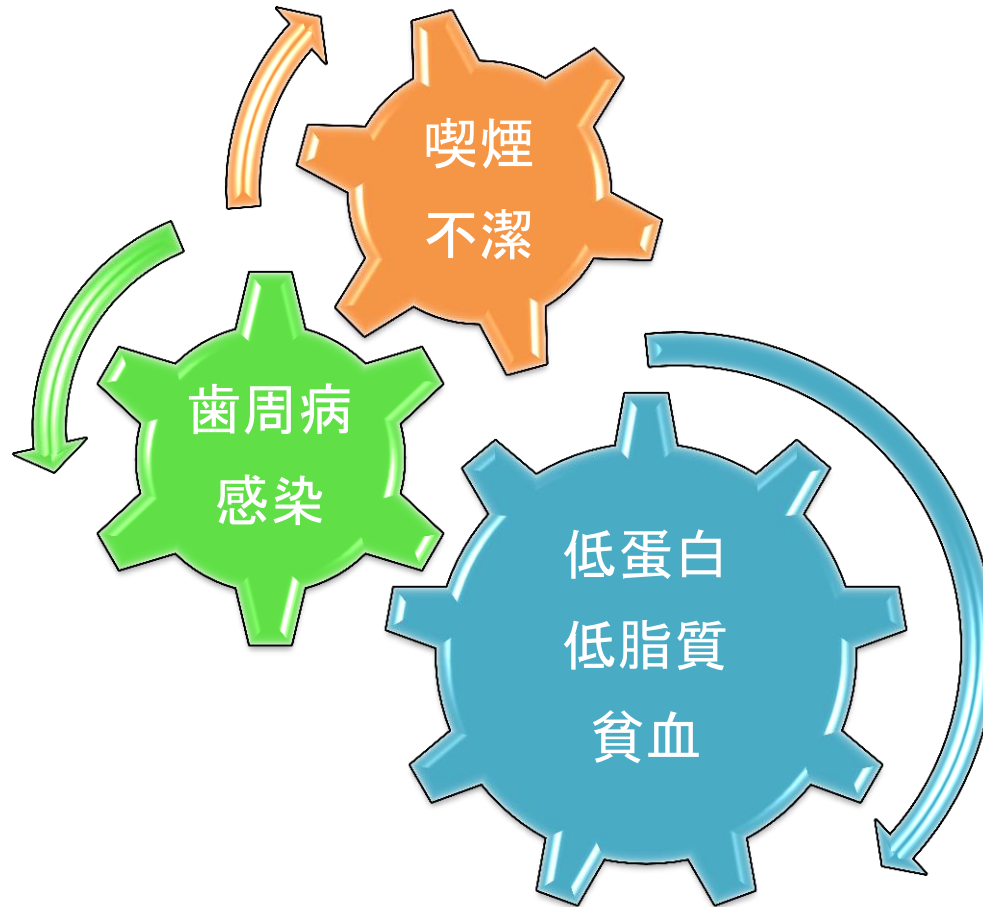
高齢者PADの 治療に関する前向き研究

- 形態 医師主導型前向き研究(非無作為)
- 対象 函館循環器病懇談会参加施設(医師)で2013年5月、1ヶ月間に外来を受診した70歳以上の連続100人以上の患者を登録
- 除外 ABI検査を施行できない患者
- PAD検査 登録日より6ヶ月以内にABIを施行
- 1次エンドポイント 心血管イベント、総死亡
- 2次エンドポイント 大出血、**ガン死**
- 観察期間 3年間
- UMINに前向き研究として登録(UMIN000013630)

高齢者PADの 治療に関する前向き研究

- 登録日、年齢、性別、身長、体重、喫煙の有無(既往)、心血管疾患の家族歴記載、自覚症状(間欠性跛行、安静時疼痛の有無)
- 登録時診断(合併症)
 - 高血圧、糖尿病、高LDL血症、高TG血症、低HDL血症、心筋梗塞、有意狭窄のある狭心症、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤、大動脈解離、脳梗塞(心原性脳塞栓症、ラクナ、アテローム血栓症、分類不能)、頭蓋内出血、悪性腫瘍
- 血液検査項目
 - TC、TG、HDL、LDL、BS、HbA1c、Alb、Hb、Cr

高齢者の末梢動脈疾患の増悪因子



スタチン？

結語

1. 高齢者の末梢動脈疾患は、いわゆる高LDL血症や肥満に基づく動脈硬化疾患と異なり、口腔内不潔による歯周病の増悪や下肢不潔による慢性感染に、低栄養（低蛋白、低脂質血症）や貧血、免疫能低下といった要因が加わって引き起こされている可能性がある。
2. 今回の前向き研究は、高齢者の末梢動脈疾患の病態をスタチン治療の是非を含めて明らかにすることが目的である。