

図 1. 高血圧の下位尺度：国民標準値との比較

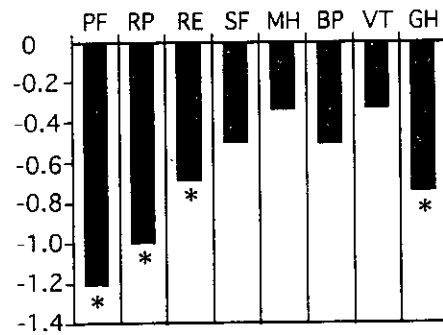


図 2. バージャー病の下位尺度：国民標準値との比較

付 1. 高安動脈炎の疾患特異的質問項目

問 13 高安動脈炎に関することがらについて、あなたは以下のような経験をしましたか。それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。(1 いつも、2 ほとんどいつも、3 ときどき、4 まれに、5 ぜんぜんない)

- 1 めまい、失神発作などがある。
- 2 上肢の冷感、しびれ感、だるさがある。
- 3 息切れが強く、駅の階段を途中で休まない。
- 4 時々胸が締めつけられる感じがある。
- 5 脈の不整がある。
- 6 血圧が高く、薬を常時服用している。
- 7 微熱や全身倦怠感がある。

問 14 高安動脈炎に関連することがらについて、あなたは以下のような経験をしましたか。それぞれの質問について、「はい」「いいえ」のどちらかに○をつけてください。(1 はい、2 いいえ)

- 1 この病気のため手術を受けたことがある。
- 2 手術によって日常生活に大きな影響がある。

付 2. バージャー病の疾患特異的質問項目

問 13 バージャー病に関連して過去 1 年間あなたは以下のような症状がありましたか。それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。(1 いつも, 2 ほとんどいつも, 3 ときどき, 4 まれに, 5 ぜんぜんない)

- 1 手(足)がしびれる
- 2 手(足)が冷たい.
- 3 手(足)が痛む.
- 4 手(足)が白くなる.
- 5 歩くと足が痛くなる.
- 6 手(足)の静脈が発赤する.
- 7 手(足)の毛が抜ける.
- 8 手(足)の爪がもろい.
- 9 手(足)の皮膚が硬い.
- 10 手(足)に潰瘍ができる.

問 14 あなたは健康のために普段心がけていることがありますか。(1 まったくそのとおりである, 2 だいたいそのとおりである, 3 どちらでもない, 4 あまりそうではない, 5 まったくそうではない)

- 1 禁煙することを普段から心がけている.
- 2 具合の悪いところを冷やさないように心がけている.

問 15 バージャー病に関連することがらについて、過去 1 カ月間、あなたはどのように思っていますか。それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。(1 いつも, 2 ほとんどいつも, 3 ときどき, 4 まれに, 5 ぜんぜんない)

- 1 バージャー病のことを考えるとこわい
- 2 バージャー病のため手や指、足や足の指の切断になるかもしれないと、不安である.

- 3 バージャー病のため仕事や家事が制限される。
- 4 バージャー病のため他人とのつきあいが制限される。
- 5 バージャー病のため制限された人生を送っている。

問 16 バージャー病の治療に関連して、過去 1 カ月間、あなたはどのように思っていますか。それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。(1 まったくそのとおりである、2 だいたいそのとおりである、3 どちらでもない、4 あまりそうではない、5 まったくそうではない)

- 1 バージャー病の治療のため仕事や家事が制限された。
- 2 バージャー病の治療のため他人とのつきあいが制限される。
- 3 バージャー病の治療のため制限された人生を送っている。

問 17 バージャー病に関連して、過去 1 年間、あなたは以下のような経験をしたことがありますか。それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。(1 まったくそのとおりである、2 だいたいそのとおりである、3 どちらでもない、4 あまりそうではない、5 まったくそうではない)

- 1 バージャー病のため就職がさまたげられた。
- 2 バージャー病のため仕事をかえた。
- 3 バージャー病のため仕事をやめた。
- 4 バージャー病のため収入が減った。

3. 中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡との 関連性の調査成績

中・小型血管炎の疫学・予後・QOLに関する小委員会

委員長 中林公正（杏林大）

委員 小林茂人（順天堂大）

松岡康夫（市立川崎病院）

吉田俊治（名古屋保健衛生大）

吉田雅治（東京医大）

尾崎承一（京都大）

有村義宏（杏林大）

津坂憲政（埼玉医大）

KEY WORDS=血管炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、
アレルギー性肉芽腫性血管炎、悪性関節リウマチ、免疫抑制剤、感染症

Statistical Analysis of Infection Death in Patients Receiving Immunosuppressive Drugs
with Medium-and Small-Vessel Vasculitides

Kimimasa Nakabayashi, Yoshihiko Arimura (Kyorin Univ.), Shigeto Kobayashi (Juntendo Univ.),
Yashuo Matsuoka (Kawasaki City Hospital), Toshiharu Yoshida (Fujita Health Univ.), Masaharu
Yoshida (Tokyo Medical Univ.), Shoichi Ozaki (Kyoto Univ.), Norimasa Tsusaka (Saitama Medical
School)

Statistical analysis was performed for infection death in patients receiving immunosuppressive drugs with medium-and small-vessel vasculitides. The data of these patients were collected through the major hospitals in nation wide survey. Infection death occurred more frequently in patients with classical polyarteritis, microscopic polyangiitis, and malignant rheumatoid arthritis who were treated with immunosuppressive drugs than in those patients who were not treated with immunosuppressive drugs. However, the difference between two groups of patients did not reach statistic significance by chi-square test. In contrast, no different prevalence of infection death occurred in patients with Wegener's granulomatosis and allergic granulomatous angiitis who received immunosuppressive drugs and did not receive these drugs. Therefore, it is concluded that immunosuppressive treatment in these vasculitides induces some susceptibility to infection death even though the treatment improves the prognosis of these diseases.

目的：中・小型血管炎における免疫抑制剤の使用と感染症死を併発する頻度との関連性について、一昨年の全国調査に基づいて解析を行った。なお、対象として疾患は、古典的多発動脈炎（古典的 PN）、顕微鏡的多発血管炎（顕微鏡的 PN）、Wegener 肉芽腫症（WG）、悪性関節リウマチ（MRA）、アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）である。

方法：一昨年に施行した全国調査成績^{1,2)}を用いて、免疫抑制剤の有無により、感染症死を来した頻度について解析を行った。今回は、免疫抑制剤の種類、投与法は問わないこととした。なお、悪性関節リウマチでは、高頻度に行われている methotrexate (MTX) の経口ミニ・パルス投与法による治療は、今回の免疫抑制剤療法には含めないこととした。使用された免疫抑制剤は、cyclophosphamide (CY)、azathioprine (AZP)、mizorbine (MZB)、cyclosporin (CyA) であったが、80%症例が CY であった。また、CY は経静脈的投与の症例も存在したが、他の症例は総て経口投与であった。投与有りとは、経静脈的 CY 投与を 1 回以上受けた症例か、経口投与の場合は 2 週間以上投与を受けた症例とした。感染症死とは、主治医が死因に関連した感染症があると記載した場合とした。統計学的有意差検定は、2 群間比較であるので χ^2 検定によった。

成績：

1. 古典的 PN の免疫抑制剤使用と感染症による死亡（表 1）

古典的 PN の 28 例の内、13 例が死亡していた。免疫抑制剤はこの内の 6 例で使用され、7 例では使用されていなかった。使用例の内 3 例（50%）が感染症で死亡していたが、非使用例では 2 例（29%）が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

2. 顕微鏡的 PN の免疫抑制剤使用と感染症による死亡（表 2）

顕微鏡的 PN 206 例の内、73 例が死亡していた。その内訳は、腎限局型 7 例、肺腎型 44 例、全身型 22 例であった。免疫抑制剤はこの死亡例の内 40 例で使用され、33 例では使用されていなかった。使用例の内 19 例（50%）が感染症で死亡していたが、非使用例では 9 例（27%）が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、数値的には両群間に大きい差異が存在したが、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

1) 顕微鏡的 PN の全身型の免疫抑制剤使用と感染症による死亡（表 3）

全身型の 45 例の内、22 例が死亡していた。免疫抑制剤はこの内の 16 例で使用され、6 例では使用されていなかった。使用例の内 7 例（44%）が感染症で死亡していたが、非使用例では 6 例（33%）が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

2) 顕微鏡的 PN の肺腎型の免疫抑制剤使用と感染症による死亡（表 4）

肺腎型の 95 例の内、44 例が死亡していた。免疫抑制剤はこの内の 23 例で使用され、21 例では使用されていなかった。使用例の内 11 例（48%）が感染症で死亡していたが、非使

用例では 5 例 (24%) が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、数値的には両群間に大きい差異が存在したが、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

3) 顕微鏡的 PN の腎限局型の免疫抑制剤使用と感染症による死亡 (表 5)

腎限局型 66 例の内、7 例が死亡していた。免疫抑制剤はこの内の 1 例で使用され、6 例では使用されていなかった。使用例の内 1 例 (100%) が感染症で死亡していたが、非使用例では 2 例 (33%) が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、数値的には両群間で大きい差異が存在したが、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

4) 顕微鏡的 PN の感染症死亡例の内訳 (表 6,7)

全症例 206 例の内、73 例 (35%) が死亡していたが、感染症を合併して死亡した症例は 28 例であり、死亡例の内 38% (28 例/73 例) を占めていた。この死亡例 28 例の内、免疫抑制剤を使用していた症例は 19 例 (68%) であり、免疫抑制剤を使用していなかった症例は 9 例 (32%) であった。この数値を見る限り、免疫抑制剤を使用した症例の方が、感染症を伴い死亡する症例が多くなる傾向を示していた。次に、免疫抑制剤使用の有無による死亡症例の感染症の種類を解析した。免疫抑制剤使用死亡例 19 例の、その感染症の内訳は、細菌感染性肺炎 13 例 (68%)、サイトメガロ/カリニ肺炎 4 例 (21%)、敗血症 2 例 (11%) であった。これに対し、免疫抑制剤非使用死亡例 9 例の、その感染症の内訳は、細菌感染性肺炎 5 例 (56%)、サイトメガロ/カリニ肺炎 2 例 (22%)、敗血症 2 例 (22%) であった。両群間に発症する感染症疾患の統計学的有意差は認められなかった。

3. Wegener 肉芽腫の免疫抑制剤使用と感染症による死亡 (表 8)

Wegener 肉芽腫症の全症例 176 例の内、34 例が死亡していた。その内訳は E 期 5 例、EL 期 10 例、ELK 期 19 例であった。免疫抑制剤はこの内の 28 例で使用され、6 例では使用されていなかった。使用例の内 11 例 (39%) が感染症で死亡していたが、非使用例では 2 例 (33%) が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

Wegener 肉芽腫症の各病期である E 期、EL 期、ELK 期における免疫抑制剤使用と感染症による死亡との関係を、表 9,10,11 に示した。いずれの病期においても、免疫抑制剤使用により感染症死の頻度が増加しているとの統計学的有意差は認められなかった。

4. 悪性関節リウマチの免疫抑制剤使用と感染症による死亡 (表 12)

悪性関節リウマチの全症例 72 例の内、16 例が死亡していた。その内訳は Bywater 型 11 例、Bevans 型 5 例であった。免疫抑制剤はこの内の 7 例で使用され、9 例では使用されていなかった。使用例の内 4 例 (57%) が感染症で死亡していたが、非使用例では 2 例 (22%) が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、数値的には両群間に大きな差異が存在したが、両群間において統計学的な有意差は認められなかった。

5. アレルギー性肉芽腫性血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡 (表 13)

アレルギー性肉芽腫性血管炎の 73 例の内、9 例が死亡していた。免疫抑制剤はこの内の 6 例で使用され、3 例では使用されていなかった。使用例の内、感染症で死亡した症例は存在し

なかったが、非使用例では1例(33%)が感染症死であった。免疫抑制剤使用に関しての感染症死の割合は、両群間において統計学的有意差は認められなかった。

考察

今回の成績から、古典的 PN、顕微鏡的 PN、悪性関節リウマチでは、免疫抑制剤を使用することにより、感染症を伴い死亡する症例数の割合が増加する傾向が伺えたが、統計学的有意差は認められなかった。又、Wegener 肉芽腫症やアレルギー性血管炎では、免疫抑制剤を使用しても感染症を伴ない死亡する症例数が増加する傾向は伺えず、統計学的有意差も認められなかった。何故に上記 3 疾患で感染症死が増加傾向を示したかに関しては、今回の調査結果からその原因を明らかにすることはできなかった。

従来報告では、免疫抑制剤使用により Wegener 肉芽腫症や血管炎症候群、関節リウマチで感染症が増加するとの報告がある^{3,4,5)}。一方、感染症の頻度はあまり変わらないとの報告もある^{6,7)}。今回の成績も、上記 3 疾患で感染症死が増加する傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。Wegener 肉芽腫症やアレルギー性血管炎では、感染症死の増加傾向すら認められなかった。

以上のごとく、中・小型血管炎に免疫抑制剤を使用することは、生命予後を多少改善させるが²⁾、感染症死の頻度を幾分増加させることが考えられた。今後、感染症に対する対策を十分講じることにより、さらに生命予後の改善が期待されると思われた。

文献

1. 中林公正：中・小型血管炎の疫学、予後、QOL に関する小委員会報告.厚生省特定疾患免疫調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書：38-48,1999.
2. 中林公正, 小林茂人, 松岡康夫, 吉田雅治, 吉田俊治, 尾崎承一：中・小型血管炎の免疫抑制剤使用頻度と予後・再発に関する調査成績.厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 平成11年度研究報告書：27-39,2000.
3. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP : Infectious complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis. Arthritis Rheum 32:45-53,1989.
4. Cupps TR, Silverman GJ, Fauci AS : Herpes zoster in patients with treated Wegener's granulomatosis : a possible role of cyclophosphamide. Am J Med 69:881-885,1980.
5. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association : A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 283:883-889,1970.
6. Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM : Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc 55:146-155,1980.
7. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM : Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 98:76-85,1983.

表 1. 古典的 PN の免疫抑制剤使用と感染症による死亡

28 症例の内 13 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	6 例	感染症死(+)	3 例(50%)
		感染症死(-)	3 例(50%)
免疫抑制剤使用(-)	7 例	感染症死(+)	2 例(29%)
		感染症死(-)	5 例(71%)

ns

表 2. 顕微鏡的 PN の免疫抑制剤使用と感染症による死亡

206 症例の内 73 例が死亡	腎限局型	7 例	
	肺腎型	44 例	
	全身型	22 例	
免疫抑制剤使用(+)	40 例	感染症死(+)	19 例(50%)
		感染症死(-)	21 例(50%)
免疫抑制剤使用(-)	33 例	感染症死(+)	9 例(27%)
		感染症死(-)	24 例(73%)

ns

表 3. 顕微鏡的 PN の全身型の免疫抑制剤使用と感染症死

45 症例の内 22 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	16 例	感染症死(+)	7 例(44%)
		感染症死(-)	9 例(56%)
免疫抑制剤使用(-)	6 例	感染症死(+)	2 例(33%)
		感染症死(-)	4 例(67%)

ns

表 4. 顕微鏡的 PN の肺腎型の免疫抑制剤使用と感染症死

95 症例の内 44 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	23 例	感染症死(+)	11 例(48%)
		感染症死(-)	12 例(52%)
免疫抑制剤使用(-)	21 例	感染症死(+)	5 例(24%)
		感染症死(-)	16 例(76%)

ns

表 5. 顕微鏡的 PN の腎限局型の免疫抑制剤使用と感染症死

66 症例の内 7 例が死亡				
免疫抑制剤使用(+)	1 例	感染症死(+)	1 例(100%)	ns
		感染症死(-)	0 例(0%)	
免疫抑制剤使用(-)	6 例	感染症死(+)	2 例(33%)	ns
		感染症死(-)	4 例(67%)	

表 6. 顕微鏡的 PN の感染症死亡例の内訳

全症例	206 例
死亡例	73 例 (73/206=35%)
感染症を合併して死亡した症例	28 例 (28/73=38%)
免疫抑制剤使用(+)症例	19 例 (19/28=68%)
免疫抑制剤使用(-)症例	9 例 (9/28=32%)

表 7. 顕微鏡的 PN の感染症死亡例の内訳

免疫抑制剤使用(+)	症例	19 例	
肺感染症		13 例(68%)	ns
サイトメガロ/カリニ肺炎		4 例(21%)	
敗血症		2 例(11%)	
免疫抑制剤使用(-)	症例	9 例	
肺感染症		5 例(56%)	ns
サイトメガロ/カリニ肺炎		2 例(22%)	
敗血症		2 例(22%)	

表 8. Wegener 肉芽腫症の免疫抑制剤使用と感染症による死亡

176 症例の内 34 例が死亡		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>E 期</td> <td>5 例</td> </tr> <tr> <td>EL 期</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>ELK 期</td> <td>19 例</td> </tr> </tbody> </table>		E 期	5 例	EL 期	10 例	ELK 期	19 例
E 期	5 例								
EL 期	10 例								
ELK 期	19 例								
免疫抑制剤使用(+)	28 例	感染症死(+)	11 例(39%)						
		感染症死(-)	17 例(61%)						
免疫抑制剤使用(-)	6 例	感染症死(+)	2 例(33%)						
		感染症死(-)	4 例(67%)						

表 9. Wegener 肉芽腫症の E 期の免疫抑制剤使用と感染症死

63 症例の内 5 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	5 例	感染症死(+)	3 例(60%)
		感染症死(-)	2 例(40%)
免疫抑制剤使用(-)	0 例	感染症死(+)	0 例(0%)
		感染症死(-)	0 例(0%)

表 10. Wegener 肉芽腫症の EL 期の免疫抑制剤使用と感染症死

40 症例の内 10 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	8 例	感染症死(+)	4 例(50%)
		感染症死(-)	4 例(50%)
免疫抑制剤使用(-)	2 例	感染症死(+)	1 例(50%)
		感染症死(-)	1 例(50%)

ns

ns

表 11. Wegener 肉芽腫症の ELK 期の免疫抑制剤使用と感染症死

73 症例の中の 19 例が死亡			
免疫抑制剤使用(+)	15 例	感染症死(+)	4 例(27%)
		感染症死(-)	11 例(73%)
免疫抑制剤使用(-)	4 例	感染症死(+)	1 例(25%)
		感染症死(-)	3 例(75%)

ns

表 12. 悪性関節リウマチの免疫抑制剤使用と感染症による死亡

72 症例の中の 16 例が死亡			
		(Bywater 型 11 例 Bevans 型 5 例)	
免疫抑制剤使用(+)	7 例	感染症死(+)	4 例(57%)
		感染症死(-)	3 例(43%)
免疫抑制剤使用(-)	9 例	感染症死(+)	2 例(22%)
		感染症死(-)	7 例(78%)

ns

表 13.アレルギー性肉芽腫性血管炎の免疫抑制剤使用と

感染症による死亡

73 症例の中の 9 例が死亡

免疫抑制剤使用(+)	6 例	感染症死(+)	0 例(0%)	ns
		感染症死(-)	6 例(100%)	
免疫抑制剤使用(-)	3 例	感染症死(+)	1 例(33%)	ns
		感染症死(-)	2 例(67%)	

4. 高ホモシステイン血症とビュルガー病

川崎富夫（大阪大学附属病院血管外科、大阪大学大学院病態制御外科）
宮田敏行（国立循環器病センター研究所脈管生理部）

【研究要旨】

コントロール群およびビュルガー病患者群において、血中の各種ビタミン濃度と血中ホモシステイン濃度の関係を検討した。コントロール群では男性で血中ホモシステイン濃度が高く、一般に葉酸だけでなく各種のビタミン欠乏において高ホモシステイン血症がもたらされ、さらに、ビタミン欠乏の種類が多いほど相加的に血中ホモシステイン濃度が高くなっていた。ビュルガー病患者群では、血中葉酸濃度と血中ホモシステイン濃度は強い負の相関を示していた。MTHFR 遺伝子多型の TT および CC homo 間では、ビタミン B12 および葉酸の血中濃度はともに両群間で差が無いにも関わらず、血中ホモシステイン値は有意に有意に TT homo で高値を示した。ビュルガー病患者では、MTHFR 遺伝子多型 TT homo が存在すると、ビタミン濃度によらず高ホモシステイン血症がもたらされるものと考えられる。ビュルガー病の諸症状の中で Raynaud 症状と知覚神経の強い刺激症状については高ホモシステイン血症が原因である可能性は否定できない。

【研究目的】

ビュルガー病は喫煙を続ける男性に特異的な病気であり、治療として禁煙や物理的・心理的ストレスの回避が最も有効とされている。一般に、喫煙や栄養不良はビタミンを低下させることが知られており、特に男性では圧倒的に高ホモシステイン血症を招きやすいとされている。ビュルガー病患者では高ホモシステイン血症を合併していることはすでに報告されており、高ホモシステイン血症が Buerger 病自体あるいは症状形成に何らかの影響を与えていることが容易に推測できる。そこで、私たちは、高ホモシステイン血症を招きやすい遺伝子多型の中で、まず(C677T)MTHFR (5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase)の遺伝子多型とビュルガー病の関係を検討した。その結果、MTHFR 遺伝子多型の頻度はビュルガー病とコントロール群では変わらないこと、高ホモシステイン血症を招きやすい MTHFR 遺伝子多型の TT homo はビ

ユルガー病の発症年齢ならびに肢切断率に影響を与えていないことを明らかにした。この結果から、MTHFR 遺伝子多型の存在はビュルガー病自体の発症には無関係であると結論された。しかし、MTHFR 遺伝子多型以外にも高ホモシステイン血症をもたらす遺伝子多型が存在し、喫煙と各種ビタミンの欠乏により高ホモシステイン血症が容易にもたらされること、ビュルガー病の症状の中には高ホモシステイン血症により説明可能な症状が存在することから、今回は、ビュルガー病患者とコントロール群を対象に検討した。

【研究方法】

インフォームドコンセントを得られたビュルガー病患者76名と、コントロールとして健常人128名について、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12、ホモシステインの空腹時の血中濃度を測定した。問診にて喫煙の有無を確認した。ビュルガー病患者は全員男性、コントロール群は男性17人、女性111人。ビュルガー病患者の年齢は 52.9 ± 12.0 歳、コントロール群の年齢は男性 39.1 ± 12.8 歳、女性 35.3 ± 10.6 歳。ビュルガー病の臨床診断は、塩谷の方法によった（喫煙歴、50歳以前に発症、膝下動脈から末梢の動脈に閉塞、上肢の病変または遊走性静脈炎、喫煙を除いて動脈硬化症の危険因子を有していない、Shionoya S, Cardiovasc Surg 1993）。数値は全て Mean \pm SD にて示した。MTHFR 遺伝子多型の同定は PCR-RFLP 法にて行った。

【結果】

コントロール群における、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12 およびホモシステインの血中濃度は、それぞれ、 5.7 ± 4.0 ng/ml、 66.6 ± 75.7 nmol/l、 535 ± 218 pg/ml、 11.5 ± 3.2 μ mol/l であった。コントロール群における、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12 の各々の血中濃度とホモシステインの血中濃度の関係を検討したところ、各ビタミンの平均値を境に、いずれのビタミンでも血中ビタミン濃度が低下した症例でホモシステインが高値を示す傾向にあった（図1-3）。葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12 の各々の血中濃度が、いずれも平均以上 (n=10)、いずれか一つが平均以下 (n=27)、いずれか二つが平均以下 (n=47)、いずれも平均以下 (n=44) の4群に分けてみると、それぞれのホモシステイン濃度(uM)は $10.1 \pm 1.7^*$ 、 $10.5 \pm 2.3^\#$ 、 11.4 ± 2.9 、 $12.5 \pm 3.9^*\#$ (Bonferroni * p=0.03, #p=0.01)となっていた。コントロール群では血中濃度が低下したビタミンの種類が多い人ほど、ホモシステイン濃度が高かった。

コントロール群における各種ビタミンの血中濃度の男女間での比較では、葉酸 4.64 ± 1.51 vs 5.91 ± 4.33 ng/ml ($p=0.03$)、ビタミンB6 $57.8 + 41.8$ vs $67.9 + 79.7$ nmol/l ($p=0.81$)、ビタミンB12 $441 + 108$ vs $549 + 227$ pg/ml ($p=0.02$)、でビタミンB6を除き男性で低下しており、またホモシステインは 14.5 ± 4.3 vs 11.0 ± 2.7 umol/l ($p=0.0002$)で、男性で有意に高かった (Mann-Whitney)。

ビュルガー病患者における、葉酸、ビタミンB12 およびホモシステインの血中濃度は、それぞれ、 6.2 ± 2.5 ng/ml、 547 ± 286 pg/ml、 14.1 ± 3.0 umol/lであった。葉酸と血中ホモシステイン値の間には強い負の相関を認めた (図4-5)。MTHFR 遺伝子多型の TT homo では CC homo に比較して血中ホモシステイン値が高値であったが (13.2 ± 2.5 vs 16.3 ± 3.0 uM, $p=0.02$)。また、VB12 と葉酸値は MTHFR 遺伝子多型間 (CC, TC, TT) で差は認められなかった。

【考察】

コントロール群において、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12 のいずれのビタミンにおいても、血中濃度が低下すると血中ホモシステイン濃度が上昇していたことから、一般に葉酸だけでなく各種のビタミン欠乏において高ホモシステイン血症がもたらされることが判明した。さらに、ビタミン欠乏の種類が多いほど相加的に血中ホモシステイン濃度が高くなることが分かった。男女間での比較では、男性で血中ホモシステイン濃度が高く、すでに報告されている結果と合致していた。従って、栄養が片寄ってビタミン (葉酸、ビタミンB6、ビタミン12) の欠乏した男性は高ホモシステイン血症になりやすいといえる。今回の検討では、各種ビタミンの血中濃度および血中ホモシステイン濃度において、喫煙者と非喫煙者間で有意差は得られなかった。喫煙の調査は聞き取りにて行ったが、コントロール群では女性が多く、正確に喫煙の有無を答えていない可能性が高かった。喫煙と葉酸低下に関してはすでに報告があり、喫煙者で高ホモシステイン血症となりやすい事は間違いないと考えられる。

ビュルガー病患者において、血中葉酸濃度と血中ホモシステイン濃度は強い負の相関を示していた。ビュルガー病患者においても、各種ビタミンの血中濃度および血中ホモシステイン濃度において、喫煙者と非喫煙者間で有意差は得られなかった。喫煙の調査は聞き取りにて行っており、ビュルガー病患者は喫煙をきつく止められているので、実際の喫煙の有無について正確な情報を得られなかったためと考えられる。MTHFR 遺伝子多型の TT および CC homo 間では、ビタミンB12 および葉酸の血中

濃度はともに両群間で差が無いにも関わらず、血中ホモシステイン値は有意に有意に TT homo で高値を示したことから、ビュルガー病患者において、MTHFR 遺伝子多型 TT homo が存在すると、ビタミン濃度によらず高ホモシステイン血症がもたらされるものと考えられる。

ビュルガー病において、高ホモシステイン血症が存在することは間違いないと考えられる。ビュルガー病に伴う諸症状の中で高ホモシステイン血症により引き起こされる可能性がある症状の一つとして Raynaud 症状をあげることができる。高ホモシステイン血症と Raynaud 症状の関係についてはすでに報告がある(Olin JW et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990 ;82(5 Suppl):IV3-8; Levy Y et al. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999 Nov;26(11):2383-5)。もう一つの可能性は、ビュルガー病に伴う知覚神経症状としての強い痛みである。実際のビュルガー病患者の手術において、血管壁周囲の癒着に神経自体が巻き込まれていることをしばしば経験する。ビュルガー病に伴う強い痛みの原因は明らかでないが、血管炎に巻き込まれた神経の炎症か、あるいは神経炎による障害の可能性は残っていると考える。高ホモシステイン血症と神経障害については基礎的な報告が多い (Lipton SA et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (11): 5923-8)。

難病であるビュルガー病に対して、いまだ効果的な治療法が無い状況にあることから、いままでと違った角度からビュルガー病の治療を考える必要がある。現在のところ、ビュルガー病自体は MTHFR 遺伝子多型とは無関係と考えられる。しかし、ビュルガー病の諸症状は合併する高ホモシステイン血症で説明できる可能性が高い。特に、Raynaud 症状と知覚神経の強い刺激症状については、高ホモシステイン血症と関係している可能性が残っている。高ホモシステイン血症の治療はビタミン投与であるが、一旦引き起こされた Raynaud 症状や知覚神経症状が単にビタミン投与による高ホモシステイン血症の治療により改善するかどうかは今後検討する必要がある。

【結論】

健常人でもビタミン欠乏により高ホモシステイン血症が容易にもたらされる。ビュルガー病において高ホモシステイン血症が合併している可能性が高く、ビュルガー病自体の病因はともかく、ビュルガー病に伴う Raynaud 症状や知覚神経の強い刺

激症状については、高ホモシステイン血症で説明できる可能性がある。

研究論文

1. 論文発表

Is there a role for genetic polymorphism of C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Buerger's disease? Kawasaki T, Fujimura H, Kakinoki E, Uemichi A, Miyata T. *Thromb Haemost* 2000; 84 (4): 36-7.

2. 学会発表 なし

3. 知的所有権の取得状況 なし