

初診時の症状及び所見

年齢 61～70 歳 (平均 66 歳)

男 : 女 = 3 : 2

症状	筋痛	5 / 5	末梢神経炎	5 / 5
	>38℃	4 / 5	livedo	5 / 5
	体重減少	4 / 5	腎炎所見	0 / 5
			肺臓炎	0 / 5

	肺・腎以外の病型 (n = 5)	腎・肺腎・全身型の病型 (n = 45)
年齢	66 歳 (61～70)	64 歳 (18～91)
男 : 女	3:2	15:30
筋痛	5/5(100%)	17/45(38%)
>38℃	4/5(80%)	19/45(42%)
体重減少	4/5(80%)	18/45(40%)
末梢神経炎	5/5(100%)	8/45(18%)
腎炎所見	0/5(0%)	45/45(100%)
肺臓炎所見	0/5(0%)	36/45(100%)

生検部位と病理組織所見

(n=5)

	生検部位 (7 個所)	壊死性血管炎 (6 個所)
筋肉	2 例*	0 (1) ⁺ 例
神経	1 例*	1 例
皮疹	3 例*	3 例
腎	1 例	0(1?) ⁺

* : 2 組織生検症例 (2 例)

0 (1) ⁺ : () 内は毛細血管炎症例

検査成績

(n=5)

CK 上昇	1/5
RA 因子陽性	5/5
ANA 陽性	3/5
抗 MPO 抗体 300~100 EU	2/5
<100 EU	3/5
Ca 合併	0/5

肺・腎以外のみの臨床症状を呈した症例の

14. ビュルガー病における(C677T)MTHFR 遺伝子多型の意義と葉酸投与による神経症状改善効果について

分担者研究者 川崎富夫 大阪大学附属病院血管外科

宮田敏行 国立循環器病センター研究所病因部

研究要旨： ビュルガー病患者に共通な喫煙は、葉酸を低下させ高ホモシステイン血症をもたらすことが知られている。ビュルガー病自体あるいは症状形成に何らかの影響を与えていると推測できる。(C677T)MTHFR (5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase) 遺伝子多型が存在すると高ホモシステイン血症を招きやすい。ビュルガー病患者76名と健常人128名について、MTHFR 遺伝子多型の関係を検討したところ、MTHFR 遺伝子多型の存在はビュルガー病自体の発症(発症年齢や四肢切断率)には無関係であった。しかし、ビュルガー病の個々の症状について1ヶ月の葉酸補充による影響を検討したところ、8名のビュルガー病患者のうち6例の神経症状が改善した。ビュルガー病の神経症状には葉酸投与により改善しうるものが含まれており、ビュルガー病の症状形成には高ホモシステイン血症が関与している可能性が強い。

A. 研究目的

ビュルガー病はヘビースモーカーの男性に発症がみられる原因不明の末梢動脈閉塞性疾患である。症状には、動脈の閉塞による虚血症状と、同じく虚血と関係があると従来考えられてきた神経症状(強い腫脹感、Raynaud 症状、実際の虚血の程度より強い足趾・足底の疼痛)が知られている。ところで、一般に喫煙や栄養不良はビタミンを低下させ、そのうち葉酸が特に低下することが知られている。

さらに葉酸の低下は、高ホモシステイン血症を招くことが知られている。高ホモシステイン血症は特に男性に多いことが知られており、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と報告されている。また、高ホモシステイン血症、特に高ホモシステイン尿症では、血管障害以外に著しい神経障害が生じ、これらが葉酸投与により改善したとの報告が散見される。これらの点も、ビュルガー病における諸症状と類似する。従っ

て、喫煙によってもたらされる葉酸低下に基づいた高ホモシステイン血症が、ビュルガー病自体あるいはその症状形成に何らかの影響を与えている可能性が高いといえる。しかし、この点に関しては世界的にも明らかになっていない現状である。

これまで我々が報告した内容をまとめると、空腹時の葉酸とホモシステイン血中濃度をビュルガー病患者と健常者と比較した結果、葉酸はビュルガー病患者の方が健常人より低下する傾向にあった。測定時点での喫煙者と非喫煙者に分けて検討すると、ビュルガー病患者では健常者と同様に喫煙者は非喫煙者に比べて葉酸値が低下していたが、その度合いはビュルガー病患者で著しかった。特に、非喫煙者においては、ビュルガー病患者と健常者で葉酸値の差は認められなかったのに対して、喫煙者では健常者に比べてビュルガー病患者で葉酸値が著しく低下しているのが特徴的であった。また、血中ホモシステイン濃度はビュルガー病患者と健常人で有意な差が認められなかった。測定時点での喫煙者と非喫煙者に分けて検討すると、健常者では喫煙者と非喫煙者間で血中ホモシステイン濃度の差が明らかでなかったのに対して、ビュルガー病患者では非喫煙者に比べて喫煙者では著しく血中ホモシステイン濃度が増加していた。次に、血中ホモシステイン

濃度が高くなりやすく、遺伝子多型の頻度が希でない (C677T)MTHFR (5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase) 遺伝子多型について、ビュルガー病との合併の可能性につき検討した。インフォームドコンセントを得られた日本人のビュルガー病患者 76 例と健常者 85 例を対象として、ビュルガー病における (C677T)MTHFR 遺伝子多型の頻度を PCR-RFLP 法を用いて調べた。その結果、また、T allele の頻度はビュルガー病と健常者の間に有意差は無かった。さらに、発症年齢および下肢切断率も MTHFR 遺伝子多型の有無で有意差を認めなかった。しかし、ビュルガー病が低葉酸血症に伴う高ホモシステイン血症を合併していることは事実であり、またその症状も高ホモシステイン血症に酷似することから、ビュルガー病の神経症状発現には葉酸低下による高ホモシステイン血症が関与しているとの仮説を立ててさらに検討した。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得られた 7 名のビュルガー病患者に 1 ヶ月間葉酸投与を行い、血管炎 (遊走性静脈炎) と神経症状 (虚血によると考えられるよりも激しい足趾・足底の疼痛、強い腫脹感、Raynaud 症状) が改善するかどうかを検討した。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)。

C. 研究結果

ビュルガー病患者 7 例中 5 例に症状の改善をみた。重複を含めて、遊走性静脈炎の改善 (1 例)、足趾・足底の疼痛改善 (4 例)、強い腫脹感の改善 (1 例)、Raynaud 症状の改善 (1 例) であった。うち一例では、葉酸を中止すると足趾・足底の疼痛が再燃し、再度葉酸投与すると改善し、葉酸に依存する疼痛が確認できた。しかし、間歇性跛行の改善は認められなかった。

D. 考察

難病であるビュルガー病に対して、いまだビュルガー病自体を治す直接的な治療法は無いが、合併する高ホモシステイン血症による症状考えられる血管炎 (遊走性静脈炎) ならびに神経症状 (虚血によると考えられるよりも激しい足趾・足底の疼痛、強い腫脹感、Raynaud 症状) については、葉酸投与により改善できる可能性がある。

E. 結論

一連の研究で、ビュルガー病はその本

体である動脈炎による症状と、喫煙に付随する葉酸代謝異常による高ホモシステイン血症に伴う諸症状 (静脈炎と神経症状障害) が重なり合って病態を複雑にしている可能性が高いと考えられ、少なくとも高ホモシステイン血症に伴う症状はビタミン剤 (葉酸あるいはホモシステイン代謝に関係するビタミン B 6, B 12 を含めて) 投与により改善できる可能性が高い。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawasaki T., Fujimura H., Kakinoki E., Uemichi A. Miyata T. Is there a role for genetic polymorphism of C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Buerger's disease? *Thromb Haemost* 2000; 84: 736-737.
2. Fujimura H, Kawasaki T, Sakata T, Ariyoshi H, Kato H, Monden M, Miyata T. Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in

patients with predisposition to thrombophilia. *Thrombos Res* 2000; 98: 1-8.

3. 川崎富夫. 特集、バージャー病の最新治療、内科的薬物療法、難病、2002 (印刷中)

2.学会発表

1. 川崎富夫、藤村博信、宮田敏行。
ビュルガー病における虚血性神経障害の治療。第30回日本血管外科学会、2002。
2. 川崎富夫、宮田敏行、末久悦次、有吉秀男、藤村博信、柿木英祐、上道 哲、門田守人。Burger病と高ホモシステイン血症、第27回日本血管外科学会、1999。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

15. ビュルガー病に対するHGF遺伝子を用いた血管再生治療

分担研究者 森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学

ビュルガー病に対するヒトHGF遺伝子による臨床研究の結果、ビュルガー病に対するHGF遺伝子を用いた血管再生療法は、血管増生をもたらす血流増加（ABI増加）、潰瘍改善、安静時疼痛改善をもたらした。ビュルガー病に対する画期的な治療法として有効である可能性がある。

A、研究目的

ビュルガー病における画期的な治療法として血管新生が期待されている。米国においては、ビュルガー患者へのVEGFプラスミドの筋肉内投与による遺伝子治療で良好な成績が報告された。我々は、VEGFに変わりうる血管新生因子として肝細胞増殖因子HGF遺伝子導入による血管再生を利用した治療法の有用性を検討する。

B、研究方法

安静時疼痛もしくは虚血性潰瘍を示すビュルガー病（3名）及び閉塞性動脈硬化症（3名）患者の虚血下肢にヒトHGFプラスミド（2mg）を筋肉内投与（一ヶ月ごとに2回）した。投与後、血管造影、ABI測定、疼痛測定（VAS）などを定期的実施した。

（倫理面への配慮）

全ての臨床研究は、施設内の遺伝子治療臨床研究委員会及び文部科学・厚生労働両省の遺伝子治療審査委員会の許可を得て実施した。

C、研究結果及び考察

- ①血管造影：治療投与2回目4週後に撮影可能であった5症例中5症例（100%）において、投与部位周辺に血管増生を認めた（担当医判定）。
- ②虚血性潰瘍：4症例中3症例（75%）において最大長径潰瘍の25%以上の縮小を認めた。
- ③ABI：5症例中5症例（100%）において0.1以上の改善を認めた。
- ④安静時疼痛：6症例中5症例（83%）において1cm以上、6症例中4症例（67%）において2cm以上の改善を認めた。また、鎮痛剤の使用状況については、遺伝子治療前に

使用の必要があった5症例中3症例で治療後に使用量の減少を認め、さらに1症例では使用を必要としなくなった。

D、考察

現在までに6人の閉塞性動脈硬化症およびビュルガー病患者にヒトHGF遺伝子を投与した。血管造影で有意な血管陰影増強が確認される一方、全例で0.1以上のABI改善もしくは疼痛の改善においてもVASスケールで1cm以上の改善を認めている（Efficacy rate = 100%）。安全性に関しては重篤な副作用は認めず、VEGF遺伝子治療で見られた投与部位の浮腫は認められなかった。現在までの成績では、VEGF遺伝子治療より有効性が高く、安全性に優れる可能性が示されつつある。

E、結論

ビュルガー病に対するHGF遺伝子を用いた血管再生療法は有効である可能性がある。

「参考文献」Morishita R, Aoki M, Kaneda Y, Ogihara T. Gene Therapy in vascular medicine: recent advances and future perspectives. *Pharmacology & Therapeutics* 2001;91:105-114

F、健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表
1. Aoki M, **Morishita R**, Taniyama Y, Kida I, Moriguchi A, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of

- essential transcription factor for angiogenesis, etc. *Gene Therapy* 2000;7:417-427
2. aniyama Y, **Morishita R**, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Kim S, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Potential contribution of a novel anti-fibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamster. *Circulation* 2000;102:246-252
3. **Morishita R**. Adventure of gene therapy into the brain: a new era for cardiovascular gene therapy. (Editorial) *Circulation Research* 2000;87:719-721.
4. Hayashi K, Nakamura S, **Morishita R**, Moriguchi A, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Sakai N, Ogihara T. In vivo transfer of human hepatocyte growth factor gene accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after balloon injury in rat model. *Gene Therapy* 2000;7:1664-1671
5. Taniyama Y, **Morishita R**, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hind limb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Therapy* 2001;8:181-189
6. Taniyama Y, **Morishita R**, Hiraoka K, Aoki M, Nakagami H, Yamasaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat diabetic hind limb ischemia model: molecular mechanisms of delayed angiogenesis in diabetes. *Circulation* 2001;104:2344-2350.
- H、知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

2. 学会発表

10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy Morishita R,
 The American Society of Gene Therapy 4th Annual Meeting Tomita N, Higaki J, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Development of tissue-specific strategy of gene therapy to glomerulonephritis 2001 2001.5.31

16. Positron Emission CT(PET)を用いた高安動脈炎 炎症評価の試み

分担研究者 小林 靖 東京医科歯科大学医学部循環制御科

研究要旨：高安動脈炎などの大型血管炎の炎症評価や治療効果は現在、臨床症状や全身的な炎症マーカーである血沈や CRP 値などに基づいて、その活動性を推定しながら行われている。また、高安動脈炎の診断は全身の非特異的な炎症所見と血管病変の存在に基づき診断が行われている。しかしながら、直接血管の炎症を評価できれば本症の診断や治療が大きく進歩することが考えられる。そこで、近年、腫瘍の検索に用いられている FDG-PET 法の応用を試みた。FDG は腫瘍や炎症など糖代謝が亢進している細胞に取り込まれることが知られている。その結果、高安動脈炎患者において動脈炎を生じている血管に一致して強い取り込みが認められる可能性が示された。高安動脈炎の早期診断や治療効果の判定、あるいは再燃などの診断に有用だと考えられた。

A. 研究目的

高安動脈炎の診断は全身的な炎症所見と画像診断による大動脈並びにその分枝血管病変の確認が診断基準としてあげられている。しかしながら、全身的な炎症は消失しているにもかかわらず、血管病変が臨床上進行していると考えられる症例や、血管炎があってもその程度によっては狭窄や拡張など血管病変の形成には至らない症例が少なからずあると考えられる。そのため大動脈における炎症を直接評価することができれば、早期の診断や確実な治療効果の判定ができると考えられる。そこで、本

研究では大型血管炎を生じている大型血管の炎症を直接評価する方法として FDG-PET を用いた検討を行う。

B. 研究方法

厚生労働省難治性血管炎研究班による高安動脈炎診断基準に基づいて診断された急性期 2 名ならびに慢性期 2 名の患者さんを用いて検討を行った。検査に際しては大学の規定に従いインフォームドコンセントを得た。

本研究では大動脈ならびにその分枝血管における可視化の試みとして FDG をトレーサーとして Positron

Emission CT (PET) を解析の系として用いた。PET は腫瘍や心臓病などの診断で用いられており、形態よりは代謝を知るための画像診断法である。

トレーサーとして 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) を用いた。FDG はグルコースのアナログであり、同位元素[18F]でラベルしたものである。グルコースと同じように細胞に取り込まれて代謝を受けるため、腫瘍細胞や炎症細胞では代謝が亢進しているため、グルコースやそのアナログである FDG の取り込みが亢進することが予想される。空腹状態で FDG を静注後、1 時間後に PET を用いてイメージを作成した。

C. 研究結果

急性期の高安動脈炎患者では、腕頭動脈、左右の総頸動脈、大動脈弓に由来とする FDG 取り込みの増強が観察された。一方、このような取り込みは炎症所見が消失した慢性期の患者では認められなかった。

D. 考察

FDG-PET を用いて高安動脈炎により炎症を生じている大血管を直接可視化できる可能性が示された。現在、大動脈を可視化する方法としてはダイナミック MRI を用いる方

法がある。

これらの方法により大動脈炎が直接同定できれば、若い女性で不明熱症例の鑑別が早期に行えることが期待される。特に、狭窄や拡張といった血管病変に至っていない本症の診断が可能になることが考えられる。また、慢性期患者の本症の再燃時の検討にも用いられる可能性がある。

E. 結論

FDG-PET は高安動脈炎の早期診断や治療効果の判定、あるいは再燃などの診断に有用だと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Takahashi M, Kobayashi Y, Ichiki M, Ouchi H, Numano F, Kimura A: HLA-linked susceptibility and resistance to Bueger's disease in Japanese. *MHC* 5:7-12, 1999
2. Numano F, Kobayashi Y: Takayasu arteritis - beyond pulselessness *Internal Medicine* 38: 226-232, 1999
3. Brown M, Ramprasad M, Umeda P, Tanaka A, Kobayashi Y, Watanabe T, Shimoyamada H, Kuo W, Li R, Song R, Bradley W, Gianturco S: A macrophage

- receptor for apolipoprotein B48: cloning, expression, and atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 7488-7493, 2000
4. Gustavo M, Hashimoto Y, Kobayashi Y, Maruyama Y, Numano F: Usefulness of β blocker therapy in patients with Takayasu arteritis and moderate or severe regurgitation. Japanese Heart Journal 41: 325-337, 2000
5. Tamura M, Tanaka A, Kobayashi Y, Nihei Z, Numano F: Expression of Apolipoprotein B-100 in isolated human small intestinal epithelium. Hormone and Metabolic Research. 32:343-349, 2000
6. Numano F, Kishi Y, Tanaka A, Ohkawara M, Kakuta T, Kobayashi Y : Inflammation and atherosclerosis Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. Atherosclerosis V Annals of the New York Academy of Science 904 : 65-76, 2000
7. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y: Takayasu's arteritis. Lancet 356: 1023-1025, 2000
8. Yokoseki O, Suzuki J, Kitabayashi H, Watanabe N, Wada Y., Futamatsu H, Kobayashi Y, Isobe M: cis Element "Decoy" Against Nuclear Factor- κ B Attenuates Development of Experimental Autoimmune Myocarditis in Rats. Circulation Research, in press
9. Haraguchi G, Kobayashi Y, Tanaka A, Isobe M, Brown ML, William A. WA, Gianturco SH: Peroxisome proliferator-Activated receptor- α and γ Ligands Inhibit Expression of the Monocyte-Macrophage Apolipoprotein B-48 Receptor in Human Monocytes and THP-1 Cells. Circulation, in press
10. Kobayashi Y, Numano F: Takayasu Arteritis. Internal Medicine, in press.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

17. 虚血肢の SPP(skin perfusion pressure)測定について

分担研究者	重松 宏	東京大学大学院血管外科学分野
研究協力者	兼高武仁	東京大学大学院血管外科学分野
	宮田哲郎	東京大学大学院血管外科学分野
	大城秀巳	東京大学大学院血管外科学分野
	新本春夫	東京大学大学院血管外科学分野
	小山博之	東京大学大学院血管外科学分野
	重松邦広	東京大学大学院血管外科学分野
	北川 剛	東京大学大学院血管外科学分野
	木村秀生	東京大学大学院血管外科学分野
	小野塚温子	東京大学大学院血管外科学分野

研究要旨：Buerger 病は末梢動静脈の閉塞により，四肢の虚血症状を呈する疾患であるが，API や toe pressure は病状を正確に反映しない場合がある．Buerger 病患者の QOL は潰瘍，壊死等の皮膚病変に左右されることから，皮膚灌流圧測定に着目し，閉塞性動脈硬化症症例との比較検討を，患肢の第 1 趾の SPP と API を用いて行った．SPP と API の相関係数は Buerger 病で $R^2=0.31$ ，ASO で $R^2=0.52$ で，ASO 症例でより高い相関関係が得られた．Buerger 病では API が高値であっても SPP が低値を示す症例が ASO よりも多く認められた．Buerger 病症例を足部の潰瘍の有無で 2 群に分けると，API は 2 群間で有意差を認めなかったのに対し，SPP は潰瘍のある群で有意に低かった($P=0.036$)．これらは Buerger 病の末梢血管病変を反映したものと考えられ，SPP が Buerger 病の病勢あるいは病変の進行を客観的に評価しうる指標となる可能性が示唆された．

A. 研究目的

Buerger 病は末梢動静脈が血管炎により閉塞を来とし，四肢末梢部に虚

血症状を呈する疾患である¹⁾．本症では中枢側の動脈に明らかな病変を認めないことも多く，現在一般的に行

われている, API(Ankle Pressure Index), toe pressure などの非侵襲的評価法では測定結果と臨床症状とが必ずしも合致しない症例を経験する場合もあり, 臨床的重症度を反映しうる新たな客観的検査法の確立が求められている。

皮膚灌流圧 (SPP; skin perfusion pressure) は以前より血管外科領域に置いて臨床応用されてきたが²⁾, 近年の測定機器および検査手技の改良によって当初より簡便に皮膚組織の灌流状態を測定することが可能になってきている³⁾。

一方, Buerger 病患者における QOL は, 潰瘍, 壊死等の皮膚症状そのものに大きく影響されると考えられる⁴⁾。そこで我々は SPP を用いて, 皮膚灌流の観点から本症の病態評価を試み, 臨床的重症度との関連について検討した。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 2001 年 12 月までに当科を受診した Buerger 病症例 7 例

9 肢 (全例男性, 平均年齢 57.9 歳) を対象とした。また代表的な末梢動脈疾患として, 糖尿病合併例を除く閉塞性動脈硬化症症例 19 例 33 肢 (男性 15 例, 女性 4 例, 平均年齢 70.5 歳) においても同様の測定を行い, Buerger 病症例と比較検討した。

SPP の測定には Vasamedics 社製の Laser Dopp PV-20000 を用い, 室温 25 度の検査室で, 被検者を仰臥位で安静臥床とした後に, 患肢の第 1 趾で測定を行った。また, その他の指標として API を全例で測定し, SPP と API の相関関係および両指標と臨床症状との関連について検討した。

C. 研究結果

SPP と API の相関係数は Buerger 病で $R^2=0.31$, ASO で $R^2=0.52$ であり, ASO 症例においてより高い相関関係が得られた。Buerger 病では API が高値であるにもかかわらず SPP が低値を示す症例が ASO よりも多く認められた (図 1)。

また, Buerger 病症例を足部の潰瘍

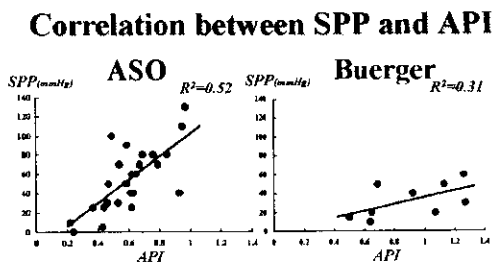


図1) ASO : $Y = -18 + 121X$; $R^2 = 0.52$,
TAO : $Y = 2 + 34X$; $R^2 = 0.31$

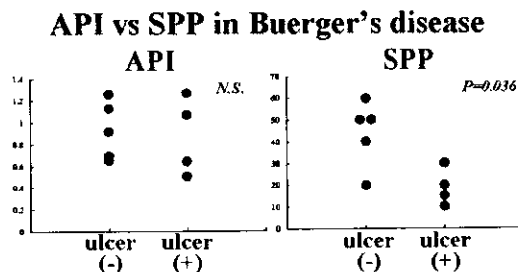


図2) Buerger病症例を潰瘍の有無で分けると, API では両群に差は無いが, SPPでは潰瘍有り群で有意に低かった。

の有無で 2 群に分けると、API は 2 群間で有意差を認めなかったのに対し、SPP は潰瘍のある群で有意に低い値を示した(P=0.036) (図 2)。

D. 考察

皮膚灌流圧は皮膚虚血の指標として 1977 に Holstein²⁾が Radionuclide Washout 法により測定したのが始まりである。測定部位に放射性物質を皮下注したのち、カフを加減圧し、放射線をカウントすることにより測定されたが、手技が煩雑で測定に時間を要し、患者負担が大きい点が問題であった。Laser Doppler 法は 1992 年に非侵襲的な検査法として Malvezzi³⁾が報告した。これは laser 光の Doppler 効果を利用して、血管内を移動する赤血球を感知することにより局所の SPP を測定する方法であるが、Radionuclide Washout 法と同等の検査結果が得られるうえ、測定時間が大幅に短縮され、患者負担も軽減した。

Buerger 病は末梢動静脈が血管炎により閉塞を来し、間歇性跛行、潰瘍、壊死などのさまざまな下肢虚血症状を呈する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。ASO が Fontaine 分類の 1 度から 4 度へと順に症状が進行するのに対し、Buerger 病では、潰瘍や壊死が初発症状であることも頻繁に見受けられ⁵⁾、従来の

病期分類を単純にあてはめることができない点が本症の客観的な重症度評価を困難にしている原因のひとつであると考えられる。今回の検討では、下肢末梢における皮膚虚血の程度が Buerger 病の臨床的重症度に關与する重要な要素となりうるのではないかとこの観点から足趾 SPP の測定を行った。その結果、中枢側に血管病変を有する ASO では API と SPP がよい相関を示したのに対し、Buerger 病では両指標の相関関係は弱く、足関節部の血流と足趾の皮膚灌流との間にばらつきがみられた。Buerger 病では足関節より末梢部に病変を有する症例も多く、今回の結果は SPP が API よりも足趾の病態を正確に反映していることを示しているものと考えられた。より興味深いのは Buerger 病を潰瘍の有無で 2 群に分けた場合の結果である。臨床症状の相違により SPP に群間で有意差がみられ、SPP が Buerger 病における経過中の病勢あるいは病変の進行を客観的に評価する指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

測定部位の問題等、解決すべき事項もあり、さらなる症例の積み重ねが必要であるが、SPP 測定は Buerger 病の病態を的確に把握するうえで、有用な情報を提供する非侵襲的検

査法のひとつとなりうると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

1. Buerger L: Thromboangitis obliterans:
A study of the vascular lesions leading
to presenile spontaneous gangrene. Am
J Med Sci 136:567-580,1908
2. Holstein P: Skin perfusion pressure
measured as the external pressure
required to stop isotope washout.
Scand J Clin Lab Invest 37:649-
659,1977
3. Malvezzi L: The correlation between
three methods of skin perfusion
pressure measurement: Radionuclide
washout, laser Doppler flow. And
photoplethysmography. J Vasc Surg
15:823-830,1992
4. 松尾汎: バージャー病患者の長期予
後と Quality of Life に関する検討.
脈管学 37:883-886,1997
5. Olin JW: The changing clinical
spectrum of thromboangitis obliterans
(Buerger's disease).Circulation
82(Suppl IV):IV-3-IV-8,1990

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
なし

18. 高安大動脈炎外科治療症例の検討

分担研究者 安田慶秀 北海道大学大学院医学研究科循環器外科
研究協力者 松崎賢司 北海道大学大学院医学研究科循環器外科

【要旨】高安動脈炎外科治療症例について手術成績を報告する。

（対象）1991年1月～2001年11月に外科治療を要した高安動脈炎症例11例、男性5例、女性6例で平均年齢は48才（27～69才）。術前プレドニン量は0～20mg。頸部血管狭窄に対するバイパス手術が3例で1例は腎動脈狭窄に対し自家腎移植による腎動脈再建も行った。広範囲動脈瘤に対する人工血管置換が4例（計画的分割手術2例、一期的手術2例）。大動脈弁逆流に対するベントール型手術1例、大動脈弁置換2例。左冠動脈主幹部狭窄に対するパッチ形成1例。

（結果）在院死亡なし。動脈瘤症例2例で術後脳梗塞をきたしたが退院までに症状は軽快。頸部バイパス症例の1例に血流過多による一過性の意識障害を認めた。

（結語）高安動脈炎の外科治療成績は良好である。

目的

高安動脈炎は大動脈およびその主要分枝、肺動脈、冠動脈に閉塞性および拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。外科治療の対象となるのはその20%といわれ、近年は頸動脈血行再建よりも動脈瘤手術例が増加しているとされる¹⁾。当科での外科治療症例の早期成績を報告する。

対象と方法（表1）

1991年1月から2001年12月までに手術を施行した高安動脈炎認定患者11例。男性6例、女性5例で手術時平均年齢は48才であった。6例で術前にステロイド治療を受けており2例で免疫抑制剤の併用を受けていた。Ueno分類のI型が2例、III型が1例でIV型8例であった。

I型に対する頸動脈血行再建術

いずれも再手術症例であった。1例で進行する視力低下が、1例では繰り返す一過性脳虚血発作が手術適応となった。1例には上行大動脈を inflow として 8mm の Dacron 人工血管にて左総頸動脈にバイパスした。もう1例は上行大動脈-左総頸動脈・左鎖骨下動脈 Y グラフトバイパス術後で腕頭動脈閉塞、左総頸動脈脚閉塞をきたした症例で術前の脳血流は左鎖骨下動脈脚によってのみ維持されている症例であった。上行大動脈への操作は術中の致命的な脳虚血の危険があり下行大動脈-左内頸動脈バイパス術を 7mmDacron 人工血管と自家静脈のコンポジットグラフトで施行した。

III 型に対する手術

異型大動脈縮窄症、右腎動脈狭窄、腎血管性高血圧に左鎖骨下動脈閉塞による一過性脳虚血を認めた症例である。クレアチニンクリアランス 48ml/分、腎レノグラムで右腎機能が 13%と低下していた。この症例に対し自家腎移植による右腎動脈再建のち二期的に左総頸動脈-左鎖骨下動脈バイパス術を施行した。

IV 型に対する手術

大動脈弁閉鎖不全症例に対して、上行大動脈径が 45mm 以下であった 2例で弁置換術を施行した。また、90mm の上行大動脈を伴った症例には

Bentall 型手術を施行した。また、合併した左冠動脈主幹部狭窄に対して主幹部のパッチ形成術を自己心膜を用いて行った。動脈瘤切除人工血管置換術を 4例に行った。分割手術が 2例であった。1例は上行、弓部、下行、腹部の瘤に対して一期目に elephant trunk 法 (ET) を用いた上行弓部置換術を、二期目に下行置換術を、三期目に腹部置換術を施行した。もう1例は、遠位弓部、下行と腹部の瘤に両鎖骨下動脈閉塞を合併した症例で左開胸下に遠位弓部下置換、左鎖骨下動脈再建術の後、二期的に腹部置換術を施行した。その他の 2例では一期的手術を施行した。1例は Crawford2 型の胸腹部大動脈瘤で通常胸腹部置換術を行った。もう1例は上行、弓部、下行の瘤であったが stented ET2) を用いた上行弓部置換術を施行した (図 1)。

結果 (表 1)

在院死亡例はなかった。また、感染合併症も認めなかった。出血再開胸が 2例であった。頸部血行再建例の 1例で術後 hyper-perfusion による一過性の意識障害を術直後に認めたが後遺症なく軽快した。一過性脳虚血発作は改善した。腎動脈再建例では腎レノグラムで右腎機能は 30.6% になった。大動脈弁置換術、Bentall 手

術後の症例では弁周囲逆流はなかった。また左冠動脈主幹部形成術後の症例では狭窄解除が造影 CT で確認し得た。動脈瘤切除人工血管置換術例では弓部置換を施行した 1 例で左総頸動脈の吻合部閉塞から脳梗塞をきたしたが症状は軽快し、二期目の下行置換の際に左鎖骨下動脈再建を同時施行した。また、もう 1 例の分割手術例でも初回術後に脳梗塞をきたしたが症状は改善した。一期的手術例は特に問題なく経過した。stented ET を用いた症例では末梢からの endoleak はなかった (図 1)。

考察

各種画像診断の進歩により高安動脈炎は早期に診断・治療が可能となりその予後も改善したとされる。予後決定因子として腎血管性高血圧や大動脈弁閉鎖不全による心不全、虚血性心疾患、大動脈瘤破裂などがあり、重症例では適切な外科治療が重要であろう 1)。高安動脈炎ではステロイド治療による創治癒不良や術後感染症の合併に注意が必要である。自検例では最大 20mg のプレドニン投与例があったが、感染合併症はきたさなかった。

頸動脈血行再建について

高安動脈炎におけるバイパス術の成績は比較的良好であるとされる 3)

4)。遠隔期の吻合部瘤 5)、狭窄、閉塞 3) が問題であり、われわれの症例も 2 例とも再手術例であった。特に症例 2 では脳血流が前回手術時のグラフトによってのみ維持されておりその損傷をさけるため下行大動脈を inflow とする工夫を要した。また、頸動脈血行再建の適応となる高安動脈炎では術前の脳血流が脳 SPECT 上、いわゆる misery perfusion となっておりることが多く、手術により hyper-perfusion をきたしうる。われわれの症例でも 1 例で術直後の意識障害を認めた。幸い、症状は一過性で改善したが hyper-perfusion には注意が必要であり、その対策として適切なグラフト径、近位、遠位吻合部位の同定が重要であろう。

大動脈瘤に対する手術

自検例は Bentall 手術を含め 5 例の人工血管置換例があったがそのうち 3 例で広範囲大動脈瘤病変を認めた。われわれはこのような病変に対しても分割的に人工血管置換する根治的手術を推奨してきた 6) 7)。ET を用いることで二期手術はより安全に行いうる 7) が初回術後の全身状態の改善に時間がかかった場合や炎症の再燃した場合には不良な全身状態で二期手術に望まなくてはならないこともあり得る。これに対し最近の 1 例では stented ET による一期手術を行

った。stented ETでは、これ自体で瘤病変の根治が期待できるうえ、もし minor endoleakなどで根治が得られなくとも急速な瘤拡大をきたすことは考えにくく、二期手術までに十分な時間がとれる、などの利点がある。炎症による大動脈瘤に対する stent graft の効果は明らかではなく、慎重な follow が必要である。しかし、二期的手術も念頭におけば、高安動脈炎でも stented ET が適応しうると考える。

結語

高安動脈炎の外科治療早期成績は良好であった。プレドニン最大 20mg 投与例があったが感染合併症はなかった。頸部血行再建例では inflowなどを工夫することで安全な再手術が可能であった。広範囲動脈瘤症例では stented ET を用いることで一期手術も可能であった。

参考文献

- 1) 難治性血管炎に関する調査研究班:大動脈炎症候群(高安動脈炎) 難病の診断と治療指針改訂版 1:128, 2001
- 2) Suto Y, Yasuda K, Shiiya N, et al: Stented elephant trunk procedure for an extensive aneurysm involving distal aortic

arch and descending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 112: 1389, 1996

- 3) Giordano JM: Surgical treatment of Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 75 :s123, 2000

- 4) Weaver FA, Yellin AE, Campen DH, et al: Surgical procedures in the management of Takayasu's arteritis. J Vasc Surg 12: 429, 1990

- 5) Takagi A, Tada Y, Sato O, et al: Surgical treatment for Takayasu's arteritis. A long-term follow-up study J Cardiovasc Surg 30 : 553, 1989

- 6) Sasaki S, Kubota S, Kuniyama T, et al: Surgical experience of the thoracic aortic aneurysm due to Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 75: s129, 2000

- 7) Dudra J, Shiiya N, Kuniyama T, et al : Takayasu's aortitis treated surgically by extensive aortic replacement. A case report J Cardiovasc Surg 40: 865, 1999

表 1 : 症例 data ~ 1991/1/1 から 2001/12/30 までに手術をした高安動脈炎

症例 11 例

症例	年齢	性	Ueno 分類	steroid	術前診断	術式	術後合併症
1	26	女	I	あり	頸部血行再建術後 頸動脈閉塞	上行 - 左総頸動脈バイパス	一過性意識障害 (hyper-perfusion)
2	27	女	I	あり	上行 - 頸部血管 Y-graft バイパス後頸動脈閉塞	下行 - 左内頸動脈バイパス	
3	56	男	III	なし	右腎動脈狭窄・腎血管性高血圧 左鎖骨下動脈閉塞	右腎自家移植 二期的左総頸 - 鎖骨下バイパス	
4	41	男	IV	あり	AAE AR	Bentall 型手術	
5	56	女	IV	あり	AR	AVR	
6	44	男	IV	あり	AR	AVR	
7	69	女	IV	なし	LMT 狭窄	LMT バッチ形成術	出血再開胸
8	50	女	IV	なし	上行・弓部・下行・腹部瘤	上行弓部置換 + ET 下行置換 + 左総頸動脈再建 腹部置換	脳梗塞
9	60	男	IV	なし	遠位弓部・下行・腹部瘤 鎖骨下動脈閉塞	遠位弓部下行置換 + 鎖骨下再建 腹部置換	出血再開胸 脳梗塞
10	45	男	IV	なし	胸腹部瘤	胸腹部置換	
11	54	男	IV	あり	上行・弓部・下行瘤	上行弓部置換 + stented ET	

ET ~ elephant trunk 法