

## バージャー病臨個票解析に関する研究

研究分担者 渡部芳子 川崎医科大学 医学部（講師）

研究要旨 バージャー病に関する疫学調査を実施することによってエビデンスを集積し、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動によって医療者や患者に対してバージャー病に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

### A. 研究目的

バージャー病は希少な難治性疾患であり、原因および診断方法や診断マーカー、ならびに治療法は未だ十分に確立されていない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドラインが必要である。診断基準に関しては現在いくつかの基準が利用されているが、わが国で従来用いられている基準も含め、提唱されてから数十年が経過している。診断には患者の実際の臨床像をより詳細に把握し、新しい知見を加味し、さらに各種診断技術の進歩や、環境などの時代的変遷にともなう患者背景の変化にも配慮する必要がある。そのためには、近年の日本におけるバージャー病診断の実態、患者の発生頻度、および治療を受けている患者の臨床像などを調査することが求められる。そしてその結果を受けて、よりよい診断が行えるように診断基準を見直す必要がある。

本研究では、我が国のバージャー病の疫学について臨床個人調査票情報を中心に調査し、その臨床像と診療の実態の解明を進める。

### B. 研究方法

2013年度臨床調査個人票を解析した。データ

は、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。全例について性、年齢、発症年齢、喫煙歴、現在の喫煙状況、臨床症状、重症度、趾肢の切断歴、社会生活、合併症のデータを集計した。社会生活と合併症に関しては、年齢を10歳ごとに層別化して解析した。各項目における総計を求めるとともに、可能な項目については新規登録者と更新登録者のデータの比較を行った。更新登録者に関しては、臨床症状と重症度について初診時と2013年度との比較を行った。重症度と趾肢の切断歴に関しては、喫煙歴がある患者と無い患者との比較も行った。社会生活に関しては、趾肢の切断歴がある患者と無い患者との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは全受給者分ではなかった。

（倫理面への配慮）

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通

知する。

### C. 研究結果

#### 【臨床個人調査票の解析】

横断的な患者構成と病状を解析中である。2013年度の医療受給者証保持者数は6,979人であった。そのうち臨床調査個人票のデータが得られたのは3,220人分であった。うち新規受給者は80人(2.5%)、更新患者は3,140人だった。2013年度の新規受給者(男性69人[新規のうち86%]、年齢46.5 [37.25-57.75]歳、推定発症年齢45 [36.25-56.5])と受給更新者(男性2,751人[更新のうち88%]、年齢65 [56-73]歳、推定発症年齢43 [35-50])との間に、男女比、推定発症年齢の分布に差はなかった。全患者の年齢分布は60歳代が最も多く(罹患期間中央値20年)、最小年齢は14歳、最高年齢は96歳で、80歳以上の患者が306人(9.5%)を占めた。明らかな喫煙歴を有した割合は2,715人(84%)だった。彼らにおける現在の喫煙状況は、新規受給者73人のうちでは喫煙継続が25人(34%)、やめたが32人(44%)であった。更新者2,642人のうちではやめた割合が増えていたが(2,112人、80%)、200人(8%)で継続していた。

初診時の臨床症状は、全体で冷感、しびれ感、レイノー症状は93%、間歇性跛行は66%、趾の安静時痛は66%、潰瘍は40%、壊死は22%、静脈炎は17%の患者が有していた。新規患者では更新患者と比べ、間歇性跛行を有した割合が少なく、安静時疼痛の割合が多く、潰瘍と壊死の頻度は差がなかった。更新患者では、最終更新時にはいずれの症状も初診時よりも保有率が低かったが、四肢の冷感、しびれ、レイノー現象は83%の患者で、間歇性跛行は50%の患者で残存していた。

初回登録時の重症度の分布は全体で1度14%、2度31%、3度21%、4度13%、5度16%(無記載4%)で、3度以上が約半数を占めた。更新者における最近6ヶ月以内の重症度は、87%の患者が2度以下になっていた。

肢切断が546例(17%)で認められ、新規受給者のうち4例(5%)(minor切断3例、不明1例)、更新患者のうち542例(17%)(major切断186例、minor切断283例、不明73例)であった。切断に至った患者は初診時に潰瘍があった患者1,272人のうち372人(29%)、初診時に壊死があった患者709人のうち298人(42%)、初診時に潰瘍も壊死もなかった1,917人のうち164人(9%: major 65, minor 78, 不明 21)であった。

発症から切断を経験するまでの年数は、切断経験者546人中の325人でデータが得られた。半数以上の切断が発症から3年以内に行われ、最長は48年であった。この325人中には初診時に潰瘍も壊死もなかった93人が含まれていた。

喫煙歴の有無で病状を比較すると、喫煙歴がある患者の方が初回登録時に重症度が重かった( $p = 0.0004$ )。また、喫煙歴を有する患者は有しない患者に比べ、切断を経験した割合が高かった(18% vs 13%,  $p = 0.04$ )。

年齢層ごとにみた社会生活については、20~59歳の15%近くが就労・就学以外(家事労働、在宅療養、入院、入所など)の状態であった。切断ありの患者では、切断なしの患者よりも就労割合が低かった(38% vs 53%)。30~59歳の年齢層での就労割合は、切断ありでは61~73%、切断なしでは81~87%であった。

年齢層ごとにみた合併症については、20歳代で糖尿病の罹患率がみられた。併存症の保有率は高年齢であるほど多かった。

#### 【診断基準と重症度分類】

バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼し、厚生労働省に提出した。また、循環器病の診断と治療に関するガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版)にて、バージャー病の診断について情報を発信した。

#### D. 考察

臨床調査個人票の解析からは、日本ではバージャー病患者は新たな患者が少なく、過去からの患者が多くを占め高齢化していた。生命予後が悪くないことや、禁煙が困難な患者があることを裏付けたデータであった。新規登録者と更新登録者として、初回登録時の患者特性と病状に大きな差はなく、2013年まで均質な診断が行われていたと推定された。

バージャー病自体は四肢以外の臓器を障害することはなく、生命予後は良好とされる。しかし、喫煙関連疾患が生命を縮めるリスクは高い可能性がある。加えて、発症から数十年を経過後に切断を経験した患者は、閉塞性動脈硬化症の合併が強く考えられる。バージャー病は将来の閉塞性動脈硬化症の発生リスクも高い集団でありえる。動脈硬化関連の合併症が若年層から見られたこと、更新者の殆どで虚血症状が持続していたことから、禁煙指導と注意深い疾患管理が必要と考えられた。同時に、動脈硬化関連の合併症が若年層から見られることは、これらを除外基準含めるバージャー病診断が、近年の生活習慣に伴う疾病構造の変化に対応できないという問題を提起した。

喫煙は最大の病状増悪因子とされ、喫煙の継続によって切断に至る割合が多いことや、血行再建術の成績が不良であることが報告されている。この研究で、喫煙歴のある患者のほうが初回登録時の重症度が重かったこと、及び長期的に切断を経験する割合が高かった結果は、喫煙が病態に悪影響を与える従来の知見と相違なかった。更新者では、禁煙した患者が増え、静脈炎、潰瘍、安静時痛を有する患者が減った。ただし、喫煙患者がいつ禁煙したのかの情報は無かったため、初診以降の喫煙状況と病状経過との因果関係は評価できなかった。

更新者の87%の患者は内科療法で病態が安定していた。しかし、殆どの患者で冷感、しびれ感、レイノー症状がみられた。17%もの患者が何らかの指趾や四肢の切断を経験し、初診時に

潰瘍や壊死がない患者も含まれた。しかも、切断の半数は発症から3年以内に行われていた。このことは、新規患者で重症度が重かったこととともに、バージャー病では虚血が発病初期に急激に進行する事実をよく反映していた。つまり、多くの患者が就労年齢に重度の症状に苦しむことを表していた。また、罹患早期に肢趾の切断手術が行われ、若年での就労状況に影響している可能性が示唆された。

また、発症時の症状に関して、新規登録者で間歇性跛行の割合が更新者より少なかった理由は、すでに安静時痛や潰瘍へと病状が進行していた患者が多かったためと推測でき、近年の患者は歩行負荷が少ないなど、間歇性跛行を自覚しにくい生活習慣が、発見を遅らせたかもしれない。バージャー病は稀少疾患ではあるが、早期発見のためには疾患の存在と特徴について一般に広く発信することが重要である。また、完璧な予防法は未確立だが、喫煙などのリスクについて啓発し、一時予防にも努めるべきである。

以上の結果については、これまで小規模な単施設研究で報告されてきた結果に矛盾せず、従来の知見を大規模データで裏付けたことに、大きな意義があると考えた。

#### E. 結論

本研究活動を継続することによって、バージャー病の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図ることが可能になると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・循環器病の診断と治療に関するガイドライン (班長:東信良), 『末梢動脈疾患ガイドライン(日本

循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン(2022年改訂版)』掲載:日本循環器学会ホームページ公開のみ. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022\\_Azuma.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf) (○協力員として共著)

・

## 2. 学会発表

・渡部芳子、種本和雄. バージャー病の疫学を見直す. 第50回日本血管外科学会学術総会(小倉)

2022年5月25日.

・渡部芳子、種本和雄. 日本におけるバージャーマー病人口と年齢分布の動向. 第63回日本脈管学会学術総会(横浜) 2022年10月15日.

・渡部芳子、種本和雄. バージャー病の診断における年齢要素の問題点. 第53回日本心臓血管外科学会学術総会(旭川) 2023年3月23日.

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。