

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19515

研究課題名(和文)末梢動脈疾患の病態進展における糖尿病の寄与の解明

研究課題名(英文) Impact of diabetes mellitus on peripheral artery disease

研究代表者

高原 充佳 (TAKAHARA, Mitsuyoshi)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：00751067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：末梢動脈疾患患者における糖尿病と予後との関連、ならびに糖尿病患者における末梢動脈疾患の病態進展リスクに関して検討を行なった。末梢動脈疾患患者において、糖尿病は下肢大切断と関連していた。重症下肢虚血症例において糖尿病は膝下動脈病変の存在ならびに病変の石灰化と関連し、糖尿病合併患者では血管内治療後の主要下肢事故リスクが高かった。また糖尿病合併の有無が血行再建方法と治療成績との関連に影響を及ぼす可能性が示された。糖尿病患者において、神経障害と末梢動脈疾患の直接的な関連は見いだせなかった。また足関節上腕血圧比が境界域であることを加味することにより、末梢動脈疾患の診断予測精度が向上することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The impact of diabetes on prognosis in patients with peripheral artery disease and the risk of peripheral artery disease in diabetic patients were investigated. In patients with peripheral artery disease, diabetes was associated with major amputation. In cases with critical limb ischemia, diabetes was associated with blow-the-knee lesion and arterial calcification, as well as an increased risk of major adverse limb events after endovascular therapy. Diabetes had a potential to influence the association of revascularization strategies and clinical outcomes. In diabetic patients, peripheral neuropathy was not directly correlated with peripheral artery disease. The assessment of borderline ankle-brachial index was associated with improved diagnostic accuracy of peripheral artery disease.

研究分野：糖尿病

キーワード：末梢動脈疾患 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

末梢動脈疾患 (PAD: peripheral arterial disease) は虚血性心疾患、脳血管障害と並ぶ主要な心血管疾患の1つであり、進行した症例では、虚血性心疾患と同様、血管内カテーテル治療や外科的バイパス手術など血行再建術の適応となる。PADのうち慢性の下肢虚血により安静時疼痛や足潰瘍・壊疽を来したものはとくに重症虚血肢 (CLI: critical limb ischemia) と呼ばれる。CLIの予後は極めて不良であり、わずか1年で約4分の1が死亡、約4分の1が下肢切断に至り、1年後に下肢を切断せずに生存しうる者はわずか半数に過ぎない。

しかし、虚血性心疾患や脳血管障害と比べPADの研究は十分には進んでおらず、とくにCLIに関しては、その臨床的特徴や予後規定因子も、ほとんど解明されていない。

PAD・CLIの病態進展のリスクを考えるうえで糖尿病の存在は無視できない。わが国を含め全世界で糖尿病の患者数が増加の一途をたどっている昨今、糖尿病がPAD・CLIの病態進展にどのような影響を及ぼしているのかを明らかにすることは、今後のPAD・CLI診療のエビデンス確立のうえで極めて重要な課題と考えられた。

2. 研究の目的

こうした課題を克服すべく、本研究では、PAD・CLI患者において、糖尿病およびその関連因子がその病態進展にどのような影響及ぼすのかを明らかにすることを第1の目的とした。さらに、糖尿病患者におけるPAD進展リスク、すなわち下肢血流障害の進展リスクを明らかにすることを第2の目的とした。

3. 研究の方法

第一に、糖尿病がPAD・CLIの病態進展に及ぼす影響を明らかにするため、糖尿病に関連した情報を含むPAD・CLI患者のデータベースを用いて解析を実施した。

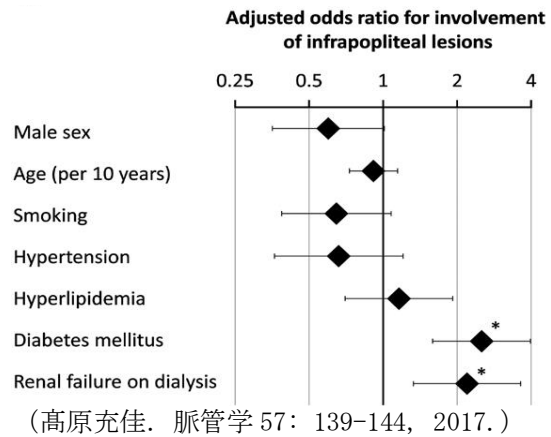
第二に、糖尿病患者におけるPAD・CLI進展のリスクを検討するため、PAD・CLIに関連した情報を含む糖尿病患者のデータベースを用いて解析を実施した。

PAD・CLI患者における糖尿病のインパクト、糖尿病患者におけるPAD・CLIのインパクト双方を検討することにより、両者の関連についてエビデンスの確立に貢献することを目指した。

4. 研究成果

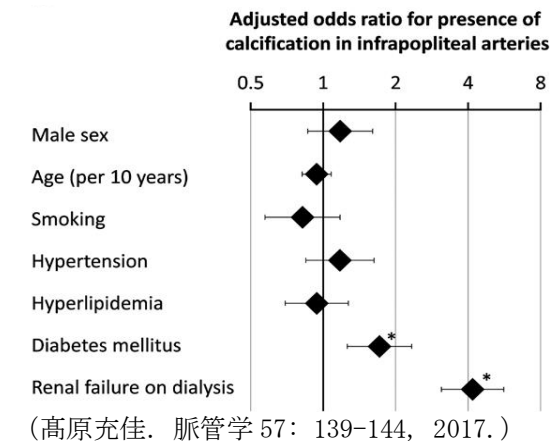
(1) PAD・CLI患者における糖尿病と動脈病変との関連

CLIに対して血管内治療を受けた患者544例の多施設データベースを用いて、動脈病変の局在との関連因子を後ろ向きに検討したところ、糖尿病を合併していることは、維持透析症例であることと並び、膝下動脈病変の存在と独立した関連を示していた (下図)。



(高原充佳. 脈管学 57: 139-144, 2017.)

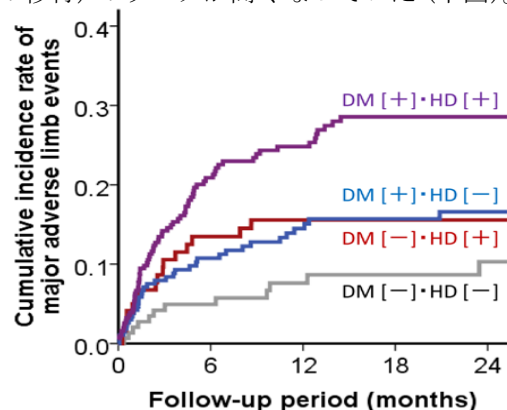
さらに膝下単独病変に対して血管内治療を受けたCLI患者374名の多施設データベースを後ろ向きに解析したところ、糖尿病の合併は、維持透析中であることと並び、病変の石灰化の独立した関連因子であった (下図)。



(高原充佳. 脈管学 57: 139-144, 2017.)

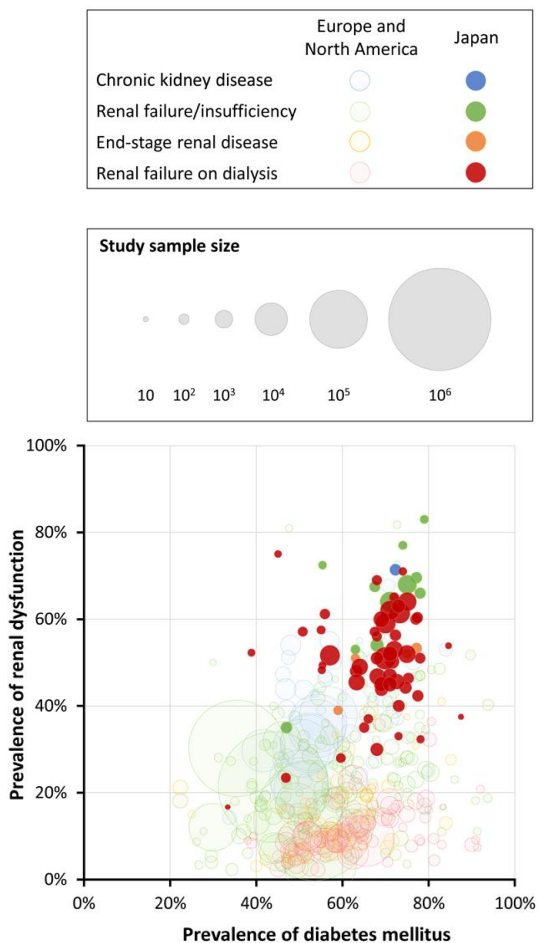
(2) PAD・CLI患者における糖尿病と下肢予後との関連

膝下動脈病変を有すること、標的血管が石灰化を有することは血管内治療の成功を難しくする要因となりうるため、糖尿病合併患者では治療成績が不良であることが予想される。実際、単径以遠の血管内治療を受けたCLI患者877名の多施設データベースを後ろ向きに分析したところ、透析の有無によらず、糖尿病合併患者では血管内治療後の主要下肢事故 (下肢大切断または外科バイパス術への移行) のリスクが高くなっていた (下図)。



(高原充佳. 脈管学 57: 139-144, 2017.)

(3) PAD・CLI 患者における糖尿病の合併頻度
 糖尿病が維持透析と並んで血行再建術の成績を左右するという事は、こうしたリスク因子の頻度が異なれば、施設全体の、ひいては全国の血行再建術の治療成績が異なるということになる。本邦血行再建術の治療成績を欧米等の他の先進国と比較する際には、糖尿病や腎疾患の頻度がどのくらい異なるのかに留意する必要がある。そこで本邦と欧米の CLI 患者を対象とした臨床研究論文を系統的に検索し、それぞれの有病率を調査したところ、本邦では欧米に比して糖尿病・末期腎不全を合併した CLI 患者の頻度が高いことが明らかとなった（下図）。



(高原充佳. 脈管学 57: 139-144, 2017.)

たとえば、Conte らは CLI に対する血行再建術の治療成績の目安として objective performance goal (OPG) を提唱したが (Conte MS, et al. J Vasc Surg 50: 1462-1473, 2009)、これをそのままわが国の治療成績の判断基準に採用することは難しい。というのもこの OPG は欧米で実施された 3 つの臨床試験から自家静脈グラフトを用いたバイパス術症例を抽出し、その治療成績を基に導き出したものであり、当然のことながら対象患者の糖尿病の有病率はわが国の実態とは異なる。しかも末期腎不全症例は対象から除外されており、こうした症例の治療成績から導き出され

た OPG を、わが国の CLI の治療成績の検証にそのまま適用しては、結果を見誤る可能性があり、注意を要するものと考え。

(4) PAD・CLI 患者における糖尿病と生命予後との関連

以前、我々が血管内治療を受けた CLI 患者 278 名の予後を調査したところ、糖尿病は下肢大切断リスクと有意に関連していたものの、死亡リスクと有意な関連は見いだせなかった (Takahara M, et al. Diabetes Care 33: 2538-2542, 2010)。ただし、単施設・少数例・後ろ向きの研究であり、その妥当性を検証する必要があった。今回、1000 例規模の多施設の PAD 患者のデータベースを後ろ向きに解析したところ、我々の既報と同様、糖尿病と下肢予後との間には有意な関連を認めなかった。また、前向き観察研究の 500 例規模のデータベースを用いて解析した場合も同様の結果であった。

従来の学説として、下肢予後が不良な患者は死亡率が高いという認識から、両予後の規定因子は同じと考えられることが多かった。また、一般住民、虚血性心疾患・脳血管障害患者を対象とした研究結果から、糖尿病は死亡リスクを高めるという認識が一般的であった。今回の知見はこうした従来の学説から予想されるものとは大きく異なるものであり、CLI の予後リスクは、従来の虚血性心疾患や脳血管障害を中心に確立されてきたエビデンスの延長では単純には捉えられないことを示唆している。

(5) PAD・CLI 患者における糖尿病と生活の質との関連

糖尿病を合併した CLI 患者において、血行再建後の下肢の状態（下肢大切断の有無、早期治癒の遷延）が生活の質の変化に関連していた。さらに血糖コントロール状態が、血行再建術後の生活の質の変化と関連することが示唆された。

(6) PAD・CLI 患者における糖尿病と血行再建術の治療成績との関連

糖尿病の合併の有無が、選択した血行再建方法と治療成績との関連に影響を及ぼす可能性が示された。糖尿病合併患者における治療戦略を考えるうえで重要な知見となる可能性があり、外的妥当性について今後検討を重ねていく必要がある。

(7) 糖尿病患者における末梢神経障害と PAD リスクとの関連

末梢神経障害は、PAD と同様、糖尿病合併症のひとつであり、PAD とともに糖尿病足病変のリスクとして重要であることを踏まえ、糖尿病患者における神経障害、とくに足病変発生リスクとして重要である圧触覚低下と血流障害との関連について検討した。532 例

の糖尿病患者を圧触覚と、足関節上腕血圧比 (ABI) と拇趾上腕血圧比 (TBI) で評価した血流障害との関連を検討したところ、圧触覚の低下を有する群と有しない群で ABI、TBI に有意な差は認めなかった。本標本数は、ABI、TBI とも、およそ 0.05 の差を 80% の検出力で検出できるだけのサンプルサイズであり、臨床的に意味のある差を検出するには十分なサンプルサイズと考えられる。すなわち、この結果より、圧触覚の低下の有無で血流障害の潜在を予測することは困難であり、PAD リスク管理を念頭に置いた糖尿病患者の診療においては、神経障害の進展状況に関わらず、PAD の進展リスクに留意する必要があることが示唆された。

(8) 糖尿病患者における終末糖化産物と PAD リスクとの関連

1 型糖尿病患者において終末糖化産物と末梢動脈疾患との関連について横断的に検討を行なったが、両者に明らかな関連は認めなかった。

(9) 糖尿病患者の PAD リスク予測における境界域 ABI の意義

ABI は PAD のスクリーニング検査のゴールドスタンダードである。通常、0.9-1.4 は基準値内として扱われるが、米国心臓協会 (AHA) ・米国心臓病学会 (ACC) 合同 PAD 診療ガイドラインでは、ABI の正常値は 1.0~1.4 とし、0.9~0.99 を境界域と定めている。しかし、これは、脳心血管イベント予測という別の観点に基づくものであり、PAD リスク評価のフローチャート上は、ABI の正常値と境界域では取り扱いに全く差がない。PAD のリスク評価において、境界域 ABI を正常 ABI と分別することの意義は不明であった。

我々は以前、糖尿病患者において ABI が基準値内であっても TBI が低値を示すリスク因子として、高齢であること・糖尿病罹患期間が長いこと・肥満指数 (BMI) が低値であること、の 3 因子を同定した (Takahara M, et al. *Atherosclerosis* 235: 76-80, 2014)。そこで今回、ABI が基準値内を示す糖尿病患者において、年齢・罹病期間・BMI の 3 因子に加え、ABI が境界域であるかどうかを加味することで、PAD (TBI 低下) の診断予測精度が向上するかを調査した。

ABI と TBI を両方測定し、ABI が 0.9~1.4 を示した糖尿病患者 795 名のデータベースを後ろ向きに分析した。TBI 低下の予測モデルをロジスティック回帰分析により構築し、その予測精度は ROC 曲線下面積にて検討した。その結果、境界域 ABI は TBI 低下の独立したリスク因子であった。境界域 ABI を説明変数として追加し、さらに他因子の TBI 低下に対するインパクトが、ABI が境界域かどうかで異なりうることを許容した多変量モデルを構築すると、ROC 曲線下面積の有意な向上を認めた (0.71 vs. 0.68、 $p < 0.01$)。

すなわち、ABI が基準値内を示す糖尿病患者において、ABI が境界域であるか否かを加味することで PAD スクリーニングの予測精度が向上することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

高原充佳. 重症下肢虚血のわが国の特徴とその潜在リスク. 脈管学 57: 139-144, 2017. Doi:10.7133/jca.17-00015 (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

高原充佳, 藤原優子, 片上直人, 坂本扶美枝, 松岡孝昭, 下村伊一郎. 末梢動脈疾患リスク予測における境界域 ABI の意義の検討. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.

Takahara M. Diabetes and risk management of critical limb ischemia. 3rd Korea-Japan Diabetes Forum, Busan, Korea, 2017.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高原 充佳 (TAKAHARA, Mitsuyoshi)
大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教
研究者番号: 00751067

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者