

令和 4 年 4 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16199

研究課題名（和文）末梢動脈疾患の進展と予後に対する糖尿病の影響の解明

研究課題名（英文）Association of diabetes mellitus with peripheral artery disease

研究代表者

高原 充佳（TAKAHARA, Mitsuyoshi）

大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：00751067

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：冠動脈疾患に比べて、末梢動脈疾患では糖尿病の合併頻度が明らかに高かった。重症虚血肢の無症候性対側肢において、神経障害・維持透析の合併は重度虚血と関連していた。一方、間欠性跛行患者において、若年ほど糖尿病等の心血管リスクの集積を認め、国民平均に対する死亡リスクが高かった。このほか、拡張性の末梢動脈疾患である大動脈瘤においては治療後の死亡リスク・心血管イベント発症リスクは糖尿病合併患者で高くなっていった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢動脈疾患と冠動脈疾患は同じ心血管疾患に属するが、その背景は大きく異なっており、とくに糖尿病の合併頻度は末梢動脈疾患で明らかに高かった。末梢動脈疾患と冠動脈疾患は別の疾患であり、冠動脈疾患の知見は末梢動脈疾患にはそのまま当てはまらない可能性があり、末梢動脈疾患自身のエビデンスの確立が不可欠である。本研究により末梢動脈疾患と糖尿病との関連の一端が明らかとなった。今回の知見は今後の診療戦略に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Diabetes mellitus was more common in peripheral artery disease than in coronary artery disease. In patients with critical limb ischemia (chronic limb-threatening ischemia), loss of pressure sensation and dialysis-dependent renal failure were associated with the severe ischemia of asymptomatic contralateral limbs. In patients with intermittent claudication, younger patients had poor cardiovascular risk control and had a higher risk ratio for mortality relative to the same-aged nationals. Among patients who underwent endovascular repair for aortic aneurysm, those with diabetes mellitus had a higher incidence rate of all-cause mortality and cardiovascular events.

研究分野：糖尿病

キーワード：末梢動脈疾患 糖尿病

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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、進行例では血管治療の適応となる。下肢 PAD のうち、慢性虚血により安静時疼痛や足潰瘍・壊疽を呈するものはとくに包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI: chronic limb-threatening ischemia) (または重症虚血肢 [CLI: critical limb ischemia]) と呼ばれ、その予後は極めて不良であり、他の下肢 PAD とは区別される。

しかし、同じ心血管疾患である虚血性心疾患や脳血管障害と比べても、PAD は研究が遅れており、とくに CLTI に関しては、臨床的特徴や予後規定因子すら十分に解明されていない。PAD 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 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 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

糖尿病が PAD の病態進展に及ぼす影響を明らかにすること。

3. 研究の方法

糖尿病の関連情報を含む末梢動脈疾患患者の多施設共同研究のデータベースの分析を行なった。いずれのデータベースも、本来は全国多施設の循環器内科・血管外科により血管治療の治療成績評価を主目的に構築されたものである。本研究では、研究の作業仮説に応じてこれらを個別に、あるいは統合して、縦断的、および横断的に解析を実施した。このほか、生活習慣背景に着目した多施設共同研究も進めた。加えて、糖尿病患者における末梢動脈疾患・重症虚血肢の進展リスクを明らかにすべく、下肢血流障害の進展リスクに関連する情報を含む糖尿病患者のデータベースの分析を進めた。

4. 研究成果

(1) 糖尿病を含む心血管リスク因子の集積状況

日本心血管インターベンション治療学会のレジストりに登録された全国 110 万件のカテーテル治療症例の症例背景を分析し、末梢動脈疾患と冠動脈疾患の症例背景は大きく異なり、冠動脈疾患に比べ、末梢動脈疾患症例では、たとえば糖尿病や透析の頻度が極めて高いこと、その傾向

は、それぞれの重症型である重症虚血肢と急性冠症候群を比較した時に顕著であることを明らかにした (図 1) (Cardiovasc Diabetol 2019)。

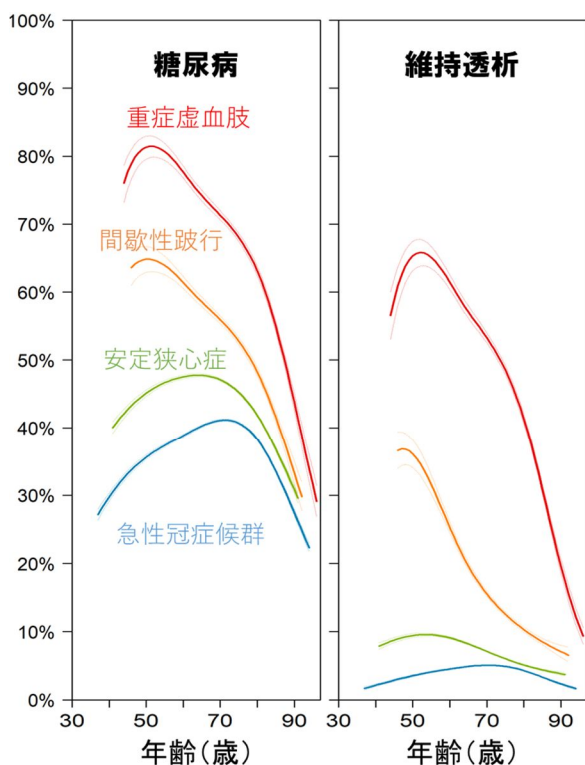


図 1. 末梢動脈疾患・冠動脈疾患における糖尿病・維持透析の合併率

(2) 疾患の季節性

さらに同レジストリを分析し、重症虚血肢の季節変動は急性冠症候群より振幅が大きく、位相は1ヶ月以上遅れており、その傾向は糖尿病の有無によらないことを示した (図 2) (J Atheroscler Thromb 2020)。

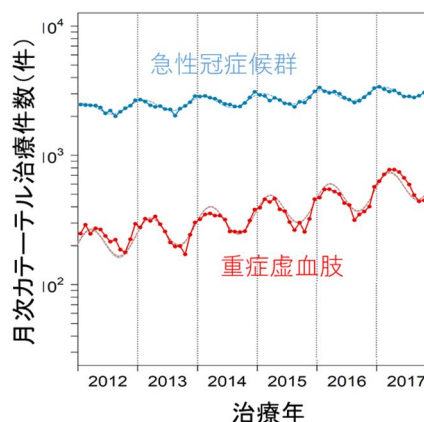


図 2. 糖尿病患者における重症虚血肢、急性冠症候群の治療件数の季節変動

(3) 糖尿病と血管病変との関連

間欠性跛行のため大腿膝窩動脈領域の血行再建術を受けた 2056 名の多施設後ろ向き研究のデータを分析し、糖尿病および透析は重症石灰化と正の関連を示したが、TASC II 分類で評価した血管病変の重症度および慢性閉塞病変とは負に関連すること、さらに糖尿病は病変長とも負に関連することを明らかにした (図 3) (BMC Cardiovasc Disord 2020)。

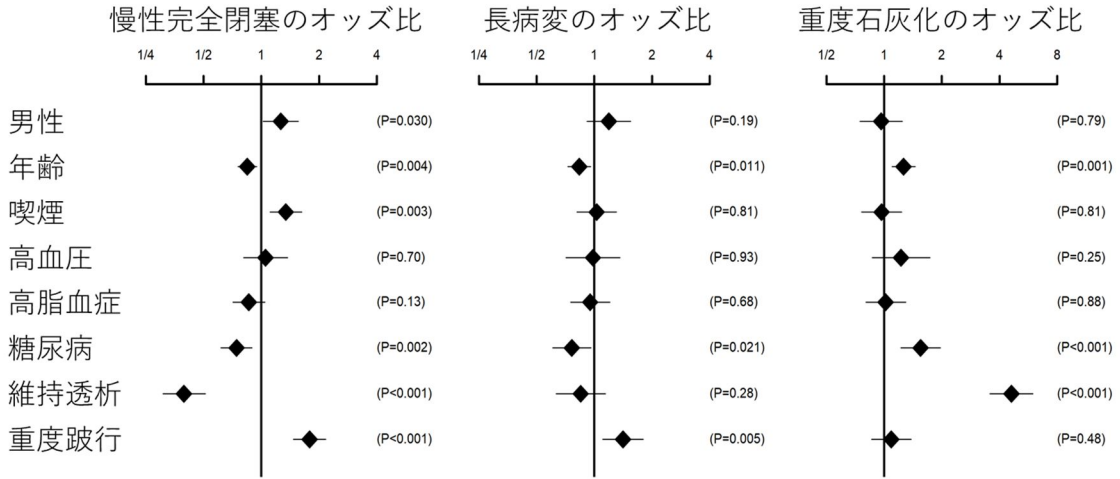


図 3. 間欠性跛行患者における大腿膝窩動脈領域の血管病変と心血管リスク因子との関連

(4) 年齢・死亡リスクの関連性

大腿膝窩動脈領域の血管内治療を受けた間欠性跛行症例において、高齢ほど3年死亡リスクが高かった一方、同年代の国民平均と比較すると、むしろ若年ほど死亡の相対リスク比が高いこと、さらに若年ほど糖尿病を含む心血管リスク因子の集積リスクが高いことを示した (図 4) (J Atheroscler Thromb 2022)。

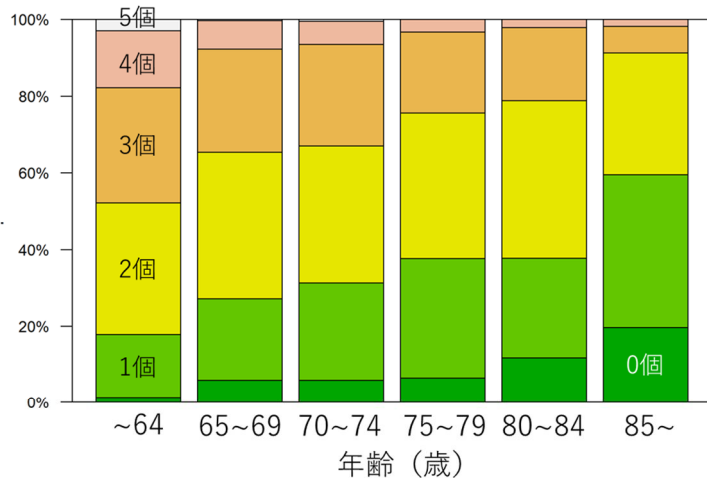


図 4. 間欠性跛行患者における心血管リスク因子 (喫煙、肥満、高脂血症、糖尿病、維持透析) の集積個数

(5) 無症候性対側肢における虚血重症度との関連性

重症虚血症 (包括的高度慢性下肢虚血) のため血行再建術を受けた 520 名の患者の多施設研究のデータを分析し、無症候状態にある対側肢の約半数が重症の虚血状態にあり、とくに患肢の重度虚血症例・高齢に加え、糖尿病主要合併症である神経障害 (圧触覚低下)・維持透析合併例ではその頻度が高いことを示した (図 5) (J Cardiol 2022)。

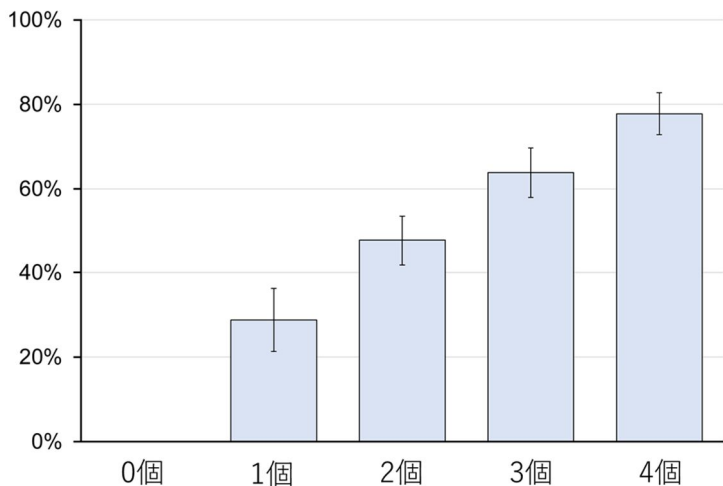


図 5. 包括的高度慢性下肢虚血患者における、①高齢、②圧触覚低下、③維持透析、④患肢の重度虚血の集積個数別にみた無症候性対側肢における重度虚血の頻度

(6) 拡張性末梢動脈疾患における糖尿病の関連性

拡張性の末梢動脈疾患である大動脈瘤のため血管内修復術を受けた 929 名の多施設研究のデータを分析し、同患者においては、糖尿病合併患者は心血管リスク因子が多く、死亡・心血管イ

ベントリスクが高いことを示した (図6) (BMC Endocrine Disorders 2022)。

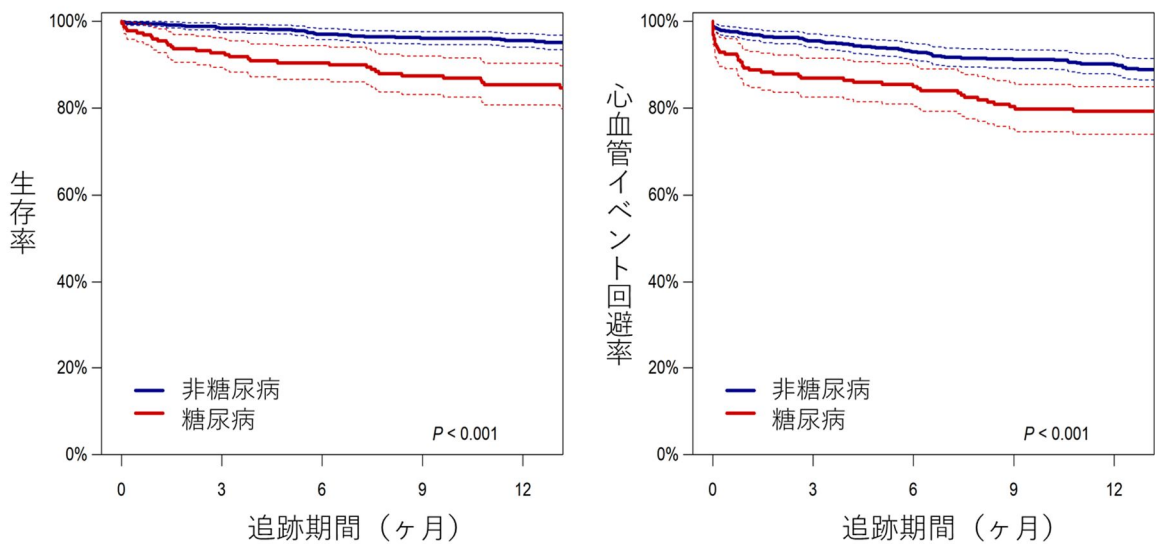


図6. 拡張性末梢動脈疾患 (大動脈瘤) における糖尿病の合併の有無別にみた予後

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi, Soga Yoshimitsu, Fujihara Masahiko, Kawasaki Daizo, Kozuki Amane, Iida Osamu	4. 巻 20
2. 論文標題 Inverse association of diabetes and dialysis with the severity of femoropopliteal lesions and chronic total occlusion: a cross-sectional study of 2056 cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 514
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12872-020-01805-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi, Soga Yoshimitsu, Fujihara Masahiko, Kawasaki Daizo, Kozuki Amane, Iida Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of Age with Mortality Rate after Femoropopliteal Endovascular Therapy for Intermittent Claudication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.62356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi, the J-EVT and J-PCI investigators, Iida Osamu, Kohsaka Shun, Soga Yoshimitsu, Fujihara Masahiko, Shinke Toshiro, Amano Tetsuya, Ikari Yuji	4. 巻 18
2. 論文標題 Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12933-019-0955-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi, Iida Osamu, Kohsaka Shun, Soga Yoshimitsu, Fujihara Masahiko, Shinke Toshiro, Amano Tetsuya, Ikari Yuji, on behalf of the J-EVT and J-PCI investigators	4. 巻 -
2. 論文標題 Presentation Pattern of Lower Extremity Endovascular Intervention versus Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.53330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi、Iida Osamu、Soga Yoshimitsu、Kodama Akio、Terashi Hiroto、Azuma Nobuyoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 Features of asymptomatic contralateral limb in patients with chronic limb-threatening ischemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 153 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.08.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahara Mitsuyoshi、Iida Osamu、Tazaki Junichi、Nishikawa Ryusuke、Nanto Kiyonori、Chiba Yoshiro、Sakamoto Kazuhisa、Kinoshita Makoto、Takahashi Naoki、Kamihira Satoshi、Yamaoka Terutoshi、Higami Hirooki、Nakane Takeichiro、Ohmine Takahiro、Guntani Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinical features and prognosis of patients with and without diabetes mellitus undergoing endovascular aortic aneurysm repair	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-022-01008-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高原充佳
2. 発表標題 糖尿病と末梢動脈疾患
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会・第25回日本糖尿病眼学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高原充佳
2. 発表標題 糖尿病医の視点からみた末梢動脈疾患患者の全身因子
3. 学会等名 第62回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------