バーガー病
—高齢者の病変変化について—

岩井 武尚1, 2 小泉 博子1, 2, 小栄 伸也1, 2, 桜澤 健一1, 2, 本間 香織1, 2, 
小笠原紘子2, 武村 民子2, 岸野 充浩1, 加賀山知子1

要旨：バーガー病患者の高齢化に伴い出現する血管病変については粥状硬化がオーバーラップするといわれるが1)。詳細な報告はない。そこで、50歳を過ぎてから高血圧、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）など粥状硬化促進因子を発症した場合はどのような所見になるのであろうか？発症した3例の高齢者について検討した。その結果、血管撮影、病理材料、エコー所見などから粥状硬化症がバーガー病変に上乗せされることが判明した（J Jpn Coll Angiol 2021; 61: 107–113）

Key words: Buerger disease, thromboangiitis, aging, atherosclerotic risk factors, atherosclerosis

受付：2021年4月28日 受理：2021年7月9日 公開：2021年9月10日

序言

わが国のバーガー病患者が減少の一途をたどっている2)。その原因の一つには、バーガー病の診断基準の複雑さと関係がありそうだ。さらにわれわれの研究結果から禁煙やオーラルケアの普及によるところが大きいと考えている3)。われわれは、11年間で34例の新患者を経験した7)。

今回50歳を超えてから粥状硬化症促進因子が加わり、加療しなかった3例（71歳男性、74歳女性と82歳男性）のバーガー病患者について検討した。いまだでなく50歳以前の発症時には完全に塩野谷の診断基準を満たしていた（Table 1）8)。また、促進因子のなかった50歳を超えた70歳代7例と対比した。

対象と方法

2007年から2020年の間に経験したバーガー病患者のうち50歳を超えてから高血圧、高脂血症や糖尿病を併発した症例で手術材料または診断的手技により粥状硬化症と確信した3例を対象とした。その3例の経過は以下のようなである。

表1  Clinical diagnostic criteria (from Shionoya8)1

| 1 | Smoking history |
| 2 | Onset before the age of 50 years |
| 3 | Infrapopliteal arterial occlusive lesions |
| 4 | Either upper limb involvement or phlebitis migrans |
| 5 | Absence of atherosclerotic risk factors other than smoking |

症例1. 71歳男性。32歳左足部の骨折で発症し診断された。さらにかかと、第5趾に安静時痛（激痛）と進行した。35歳時に潰瘍ができた第一趾を切断した。その後50歳ころから左足趾の小切開を経験した（Fig. 1）。喫煙30本30年間。50歳ころから高血圧（薬用剤不使用で150–160/80 mmHg程度）、糖尿病または予備軍（HbA1c 6.7から7.1%程度、空腹時血糖120 mg/dL程度）

图1 Preoperative view of the left foot in Case 1

1 慶応会つくば血管センター
2 認定NPO法人バーガー病研究所
doi: 10.7133/jca.21-00011

BY-NC-ND

THE JOURNAL of JAPANESE COLLEGE of ANGIOLGY Vol. 61
Figure 2  Several months after the operation
Patient can walk without any pain.

Figure 3  Preoperative angiography of Case 1
The left iliac artery occlusion and patent profunda femoris artery are seen. Below the groin, the left main arteries are occluded showing typical Buerger disease angiogram.

度、投薬なく経過）併発。51歳時左総腸管動脈-左大腿深動脈人工血管バイパスを施行し、経皮酸素分圧は正常化し、左足部潰瘍は治癒し通常歩行も可能となった（Fig. 2）。動脈撮影検査では外腸骨動脈閉塞（32歳時には認められていない）と鼠径部以下は典型的バーギャー病動脈所見であった（Fig. 3）。欠損歯は3本であるが、

Figure 4  Case 2
This shows the severe aortic stenosis and typical arterial occlusions and collateral systems of Buerger disease below the groin.

歯みがき時の出血などを繰り返していたという。

症例2. 74歳女性。40歳ころより跛行が出現しバーギャー病の診断を受けた。投薬を中止したところ56歳時に安静時痛が出現し、検査にて鼠径部以下バーギャー病変に加え、大動脈の高度狭帯が認められた（Fig. 4）。58歳時腹部大動脈-両総腸骨動脈バイパスを受け軽快した。ABIは両側0.54程度であるが日常生活には支障はない。50歳以降高脂血症（脂質異常症、LDL 150–140 mg/dL程度、後に60歳ころからイコサベン酸エチル（EPA）治療を開始した。タバコは30歳ころより1日5本であるが完全に吸いきるまで時間をかけて吸い、15年間吸ってきたという。欠損歯は多く、歯周ポケットも4–5 mmと深いことから重症の慢性歯周炎と診断された。

症例3. 82歳男性。34歳2月ころから下肢冷感と跛行が出現し徐々に悪化した。40歳ころから手指の安静時、足趾の冷感、しびれなどが進行し45歳時血管外科を受診、バーギャー病の診断を受けた。血管撮影では下肢に典型的バーギャー病の所見が見られた。最近の下肢エコー所見と神経に絡みつくcork screw側副路を示す（Fig. 5）。腹部アンギーナ症状があり膣腔動脈の閉塞と上
腸間膜動脈の狭帯を認めた。46歳時、腹部大動脈-総肝動脈バイパス、腰皮切を受けた。術後、止血剤などで症状が沈静化した。喫煙は10代から10本50年、口腔内は40歳で全歯欠損状態であった。高LDL血症は155 mg/dL程度で10年以上放置、3年前からスタチン投与を開始した。最近のABI右0.45、左0.58、TBI右0.3、左0.31であった。この間鼠径部以下の変状はほとんど変化していない。

以上3症例について共通点を述べると、全例抗血小板剤や少量アスピリンを投与していた。冠動脈や脳血管障害についてはEKG、心エコー、頭動脈エコーでは有意な所見は認めなかった。CT、CAGやMRAは全例には施行していない。

一方、50歳以降粥状硬化促進因子を発症しなかった70歳以上の7例（すべて男性、平均76.4歳、ただし2名は50歳前後から高血圧があったがよく管理されていたため促進因子発症に含めていない）の大動脈-腸骨・大腿動脈の粥状硬化の有無を造影CTやエコー検査、腹部・鼠径部の聴診・触診にて検討した。

本研究は、医療法人慶友会倫理委員会の承認を得ている。（No.R03-01）

本研究はヘルシンキ宣言に則って行われた。

結果

症例1の手術時採取した腸骨動脈片のHE染色（Fig.6）からは高度の線維性肥厚を伴う粥状硬化性変化が見られ外腸骨動脈閉塞は粥状硬化によるものと判断した。症例2の腹部大動脈から採取された動脈片では石灰化が強く粥腫を伴い粥状硬化症と診断された（ともに手術を受けた大学病院病理学教室の報告）（Fig.7）。症例3では動脈エコーで右側の総大腿動脈にコーラルリーフ様

Figure 5 Case 3
Below the knee, echo gram shows posterior tibial or anterior tibial arterial occlusions. Cork screw collateral are recognized along with the nerve (middle).
アテロームの沈着を認めた（Fig. 8）。

促進因子を発症しなかった7例では、大動脈-腸骨/大腿動脈領域に石灰化はあるものの狭索や閉塞を生じるようなアテロームの存在（閉塞性動脈硬化症）は認めなかった。頸動脈エコーでも、血管雑音なく粥状硬化を示唆する所見はなかった。

考察

バージャー病の高齢者でなぜ動脈硬化がオーバーラップするか、その原因を調べた臨床研究が今回の論文である。Fig. 9は最近出版した文献6）から引用したバージャー病および粥状硬化症の発生過程を示したものである。さらにFig. 10は1998年田中倉三教授が示したバージャー病と粥状硬化症発症の仮説（一部減筆）である9）。ともに両者は一線以上にある類似、辻縁疾患となる。すなわちバージャー病に関する限り、人材料からのPCRによる歯周病菌同定、同菌を使った無菌マウスへの菌感染による血栓作成、その病理材料がバージャー病変各病期に酷似していた5）。その研究成功によりコッホの3原則を満たし、さらに免疫学的検討を加え自然免疫であることを証明したことからコッホの4原則まで満たしたものと考えている6）。この発生過程が正しく認められれば、バージャー病患者の粥状硬化促進因子や加齢が加わればバージャー病血管変化に加えて粥状硬化症が新しく発症するはずである69）。今回紹介した3例はその証拠として2例には病理標本を1例には典型的エコー所見で示すことができた。一方、50歳を超えて70歳台になっても粥状硬化増悪因子の発症しないバージャー病患者7名（すべて男性）を検討したがはっきりしたアテロームを伴う粥状硬化症の併発の所見はなかった。

さらにバージャー病の枠を外してみると、Fig. 9から歯周病があり菌血症を起こし、粥状硬化の促進因子が加われば粥状硬化症が出現するルートがあることが理解できる。大根田ら10）は高齢者の剖検例からバージャー病と粥状硬化症の併存例を認めていたが前述から観察していない。今までのバージャー病研究の経過から見ると、ヘビ的な喫煙歴があり、高血圧もなく、糖尿病もなく、高脂血症もないという極めて限られた
Possible mechanism of Thrombo-angiitis and Atherosclerosis

Figure 9  Iwai's proposal of pathogenesis in Buerger disease and athrosclerosis

Modified from Prof. K. Tanaka
International Journal of Cardiology 66(Suppl.1)(1998)S237-242

Figure 10  Tanaka's proposal of etiological mechanisms in Buerger disease and athrosclerosis

人がいが四肢動脈閉塞や静脈炎を伴った場合に、バーガー病と診断されるという厳しい診断基準となってい
る（Table 1）。このまでは、真のバーガー病は減少し、バーガー病診断基準を満たさない「バーガー病
の亜型」が増えることになる。現状では、バーガー病は例えば30歳までにバーガー病、その後粥状硬化増
悪因子が一つも加われば真のバーガー病ではなくなり診断基準を満たさず「バーガー病の亜型」とされ
るのは、粥状硬化症という。たとえ糖尿病は膝下動脈の
閉塞を伴うことが多発をもたらすこととなる。従って、診断をわかりやすくするためには三つの増悪因
子の一つでもあれば年齢に関係なくその閉塞性変化は粥
状硬化症（または閉塞性動脈硬化症）ということにすべ
きであろう。若ければ若年性をつけて若年性粥状硬化症
となる。実際には厚労省指定難病認定の際、委員会で
受ける厳しい診断基準の線りがバーガー病を減らして
いる一因となっている可能性がある。年齢制限がわが国では50歳であるが海外では45歳12)であるなど、条件がまちまちであることはこの問題に絡んで興味のあるところである。

バージャー病を起炎菌から診断することは無理がある。なぜならば粥状硬化症も歯周病菌やその他の口腔内細菌が絡んでいるらしいことは非常に多くの論文があり13–15)、この二つの違いは今回の論文が示すように、増悪因子があるかないかの違いであるといえるからである。増悪因子がないときの病態がバージャー病であり、増悪因子が加わった病態が粥状硬化であるからである。整理すると高血圧、高脂血症、糖尿病のないヘビースモーカーに生じるのがバージャー病であり、その一つであればその病気の出現を境にバージャー病プラス粥状硬化または粥状硬化症とすべきであろう。年齢制限が足かせとなっているのである。その結論に至った経過については最近の論文6)を参考にされた。わが国のバージャー病研究の過程で見ると、バージャー病に見られる腸骨動脈や大動脈などの中統側変化は2次性侷の進行と書かれている16)。

1950年代にバージャー病は若年性粥状硬化症であるという「バージャー病排他運動」があった。バージャー病患者から次々と中枢側に粥状硬化症が見つかかったからである17, 18)。この論争は禁煙でバージャー病は完全に緩和したという若者の症例が日本や韓国の症例を示すことで決着した19)。しかし、それに既非だにバージャー病の存在を信じない医師がいることは確かである1)。診断基準が狭く、年齢制限に加えて、さらに特殊状態でのみ診断という特別扱いで、かくもバージャー病は存在している。

歯周病菌を含む血小板塊や単球が全身にばらまかれる、グラム陰性嫌気性菌と呼ばれる細菌から歯はすぐに死んで、リポ多糖類（LPS）が放出され内皮細胞が破壊されていく20, 21)ことが始まりであると考えられる。死んだ細菌はinflammation core となって5)，それらの物質がうまく処理されない、またはできない手足では先端から動脈の閉塞が進んでいくと考えられる。全身の閉塞血管からは歯周病原菌は見つかっているがほとんどは無症状である22, 23)。

また、冠動脈閉塞症ではAa（Aggregatibacter actinomycetemcomitans）という極めて動脈の破壊力の強い菌が見つかっている。そのAa菌の破壊力の強さは最近の文献で紹介した8)。また、歯周病の程度については今までの報告で、程度の把握が不安定であったが、近年点数化が進められており医研究とのつながりがよりわかりやすくなる可能性がある24)。

血管に入込む菌は今までにクラミジア肺炎菌、サイトメガロウイルス、ビロリ菌など25)が見つかっているがそれらが歯周病菌の悪を後押しさせる可能性があるが、菌またはウイルスの種類、数からいって歯周病菌が圧倒的であろうと考えている。

結　論
バージャー病患者の高齢者の病理材料やエコー所見から、50歳を過ぎて粥状硬化促進因子が付加されるとバージャー病所見を残しながら、粥状硬化が進行することを説明できた。バージャー病の非常に狭い診断基準による市場の改善・変化を加える必要を述べた。

利益相反
本論文において著者および共著者全員に利益相反はない。

文　献
1) 石川浩一：バージャー病の歴史と将来への展望。現代医療 1976; 8: 1285–1289
2) Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K: Current pathological and clinical aspects of Buerger’s disease in Japan. Ann Vasc Surg 2006; 20: 148–156
3) Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, et al: Current trends in epidemiology and clinical features of thromboangiitis obliterans in Japan: a nationwide survey using the medical support system database. Circ J 2020; 84: 1786–1796
4) 森岡恭彦：原因不明のまま消えていく疾患。感染学 News letter 2020; 36: 3–4
5) Iwai T, Matsui Y, Homma K, et al: Oral bacterial induced arterial and venous thrombus in rats: pathological and immunological studies. Clin Exp Dent Res 2019; 5: 497–504
6) Iwai T, Matsui Y, Homma K, et al: Pathological and immunological differences of arterial thrombi and wall caused by three different periodontal bacteria injections in rat models and proposals on the pathogeneeses of vascular diseases. Clin Exp Dent Res 2021; DOI: 10.1002/cre2.391
7) 本間香織，加賀山知子，小泉伸也: 他：最近のバージャー病患者34例の下肢静脈超音波検査の検討。脈管学会 2019; 30: 295–298
8) Shionoya G: Diagnosis. Buerger’s Disease: Pathology, Diagnosis and Treatment, 1st edition, (Ed. By Shionoya G), Univ. of Nagoya Press, Nagoya, 1990, 189–198
9) Tanaka K: Pathology and pathogenesis of Buerger’s disease. Int J Cardiol 1998; 66 Suppl. 1: S237–S242
10) 大根田玄寿，吉田洋一，鈴木慶二，他：Buerger病の
The Journal of Japanese College of Angiology Vol. 61

113

11) Kayssi A, Rogers LC, Neville RF: General considerations of diabetic foot ulcers. Rutherford’s Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 9th edition, (Ed. by Sidawy AN and Perler BA), Elsevier, Philadelphia, 2019, 1514–1526

12) Olin JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger’s disease). N Engl J Med 2000; 343: 864–869

13) Nakano K, Nemoto H, Nomura R, et al: Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. Oral Microbiol Immunol 2009; 24: 64–68

14) Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al: Relationship between periodontal infections and systemic disease. Clin Microbiol Infect 2007; 13 Suppl. 4: 3–10

15) Figuero E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechosso S, et al: Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. J Periodontol 2011; 82: 1469–1477

16) Gore I, Burrows S: A reconsideration of the pathogenesis of Buerger’s disease. Am J Clin Pathol 1958; 29: 319–330

17) Wessler S, Ming SC, Gurewich V, et al: A critical evaluation of thromboangiitis obliterans: the case against Buerger’s disease. N Engl J Med 1960; 262: 1149–1160

19) McKusick VA, Harris WS, Ottesen OE, et al: Buerger’s disease: a distinct clinical and pathological entity. JAMA 1962; 181: 5–12

20) Penn MS, Chisolm GM: Relation between lipopolysaccharide-induced endothelial cell injury and entry of macromolecules into the rat aorta in vivo. Circ Res 1991; 68: 1259–1269

21) Yee SB, Hanumegowda UM, Copple BL, et al: Endothelial cell injury and coagulation system activation during synergistic hepatotoxicity from monocrystaline and bacterial lipopolysaccharide coexposure. Toxicol Sci 2003; 74: 203–214

22) Li X, Kolltveit K, Tronstad L, et al: Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 547–558

23) Garcia RI, Henshaw MM, Kral EA: Relationship between periodontal disease and systemic health. Periodontol 2000; 25: 21–36

24) 井上祐貴、細中加珠、山本直史：他：多施設後ろ向き観察研究による臓器機能としての歯周炎発症例の基準値。日歯誌 2019; 61: 159–167

25) Sessa R, Pietro MD, Filaro S, et al: Infectious burden and atherosclerosis: a clinical issue. World J Clin Cases 2014; 2: 240–249 DOI: 10.12998/wjcc.v2.i7.240

Buerger Disease: Pathological Changes in Elderly Patients

Takehisa Iwai1,2, Hiroko Kume1,2, Shinya Koizumi1,2, Kenichi Sakurazawa1,2, Kaori Honma1,2, Hiroko Ogasawara2, Tamiko Takemura2, Mitsuhiro Kishino1, and Tomoko Kagayama1

1 Keiyukai Tsukuba Vascular Center, Ibaraki, Japan
2 NPO Buerger Disease Research Institute, Ibaraki, Japan

Key words: Buerger disease, thromboangiitis, aging, atherosclerotic risk factors, atherosclerosis

Reports of vascular lesion changes in elderly Buerger disease patients are rare. Patients are expected to continue to have typical Buerger disease even after the age of 50. However, after 50, when patients suffer from atherosclerotic risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia, what kind of changes will occur? We will report on 3 cases of hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia after or around 50 years of age. As a result, atherosclerosis was present in the iliac or aortic regions in the remaining thromboangiitis lesions below the groin area.

(B Jpn Coll Angiol 2021; 61: 107–113)

Online publication September 10, 2021

THE JOURNAL of JAPANESE COLLEGE of ANGIOLOGY Vol. 61