原　　著

ビュルガー病の成因に関する患者・対照研究

――成長期の身体状況との関連――

自治医科大学衛生学教室（主任：野見山一生教授）
角田　正史
新潟大学医学部衛生学教室（主任：山本正治教授）
中平　浩人・遠藤　和男・山本　正治

A Case-Control Study of Buerger's Disease-In Special Reference to the Physical Development during the Adolescent Stage

Masashi TSUNODA*, Hiroto NAKADAIRA, Kazuo ENDOH and Masaharu YAMAMOTO

**Department of Environmental Health, Jichi Medical School (Director: Prof. Kazuo NOMIYAMA)*
Department of Hygiene and Preventive Medicine, Niigata University School of Medicine (Director: Prof. Masaharu YAMAMOTO)

A case-control study was conducted to identify the risk factors of Buerger's disease except for smoking. This study was carried out on the basis of a working hypothesis that the physical inactivity, debility and having diseases during the adolescent stage inhibit the development of arteries and predispose to Buerger's disease. Cases were 121 male patients who were receivers of national financial aids for the treatment of the disease in Niigata Prefecture. Controls were matched to the case by age (±5 years old), sex and the place of residence. Especially for the purpose of exclusion of the effect of smoking, a control for a case who had experience in smoking was also smoker. The results of statistical analyses among smokers were as follows; 1)Overweight at age of the entrance to junior high school was significantly associated with Buerger's disease. There were also dose-response relationships between the extent of body weight and Buerger's disease

Reprint requests to: Masashi Tsunoda, Department of Environmental Health, Jichi Medical School, Yakushiji 3311-1, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi, 329-04, JAPAN.

別刷請求先:
〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1
自治医科大学衛生学教室　　角田正史

at the age of the entrance to junior and senior high schools. 2)Controls were engaged in physical exercises as an extracurricular activity in higher grades at a primary school.

Key words: Buerger's disease, adolescent stage, obesity, exercise, a case-control study
ビュルガー病，成長期，肥満，運動，患者・対照研究

I. 緒　　言

ビュルガー病の成因について，従来より数多くの研究があるが，はっきりしているのは喫煙の関与のみである[1]．中平ら[2]の患者・対照研究においても喫煙の重要性は明らかで，量－反応関係も認められた．しかし，それ以外の要因は不明であった．

ビュルガー病の素因として現在まで報告されているものとして，Weber[3]の「ビュルガー病の患者では動脈系が体長に比べ低形成である」という指摘がある．また，塩野谷[1]は「ビュルガー病の患者においては腹部大動脈の腎動脈遠位部が先細りを示す」という報告をしている．腹部大動脈の低形成を示すものでは，先天的には先天性風疹症候群における風疹ウイルスの感染によるもの[4]，後天的には幼児期の放射線照射によるもの[5]が知られている．これらの他疾患と比較し，また，成長期における発育や健康，運動の状態が血管系の発達に影響を与える可能性を考え，成長期に焦点を合わせ「成長期における運動不足や虚弱体質，或いは何らかの疾患の罹患により動脈系の発達が阻害され，ビュルガー病の素因が作られる」という仮説を設定した．そして，この仮説を基に患者・対照研究を行い，喫煙以外の要因を明らかにする事が本研究の目的である．

II. 対象及び方法

1．患者の選定：新潟県内の保健所管内の住民でビュルガー病で特定疾患治療研究事業により，1985年4月～1992年3月の間に新規に医療費の給付対象者となった者から，協力が得られた者を患者として選定した．性別については男性に限定した．この男性の給付対象者の総数は148名であった．

2．対照の選定：対照は患者と同一保健所管内に居住する住民の中から患者1名に対し1名選定した．その際の必要条件としては男性で年齢差は5歳以内とした．また，喫煙以外の要因を検討するため，原則的には対照者は喫煙者とし，喫煙歴のない患者には非喫煙者を対照とした．

3．調査の形式：過去の健康・身体状況等に関する自記式の調査票を作成した．調査票には過去の事について記憶に頼らざるを得ない事を考慮し，以下のように回答可能な項目を設定した．即ち1)性別，2)生年月日，3)現在の身長・体重，4)過去の身体状況（中学校，高校入学時の身長及び体重の程度，身長の一番伸びた時期），5)10～18歳時のスポーツの状況（小学校高学年，中学校，高校時，或いはそれらに相当する各時期毎に，正課の授業時間の運動の有無，種類，期間及び頻度について），6)18歳までの骨折の有無，部位及び回数，7)18歳までの既往歴（発病時期を含む），8)喫煙の状況についてである．項目数は計95項目であった．喫煙については，患者に対しては過去形で発病以前からの喫煙の状況について，対照に対しては現在形で質問した。患者には調査票を郵送し，回答に不備のある場合には，再度回答を求めた．対照についても同様に自記式の回答を求めた．統計学的検定法は，解析可能なデータには McNemar 法を用い，量－反応関係の検討については Mantel-extension 法を用いた．危険因子間の関連については χ^2 検定を用いて検定した．

III. 結　　果

1. 回収状況：有効回答数は121組（回収率81.8％）であった．喫煙歴のある患者は121名中115名であり，以後，この集団を中心に分析した．

2. 喫煙群に関する分析結果

1)年齢分布：**表 1** に患者群と対照群の現在満年齢分布を示した．満年齢は1992年3月現在とした．患者群の

表 1　喫煙患者群及び対照群の現在満年齢分布

年　齢	患　者　群	対　照　群
20～29歳	2（ 1.7％）	1（ 0.9％）
30～39歳	14（ 12.2％）	11（ 9.5％）
40～49歳	32（ 27.8％）	36（ 31.3％）
50～59歳	33（ 28.7％）	43（ 37.4％）
60～69歳	31（ 27.0％）	20（ 17.4％）
70～79歳	3（ 2.6％）	4（ 3.5％）
全　体	115（100.0％）	115（100.0％）

平均年齢及び標準偏差は51.9±10.44歳であり，対照群においては51.5±10.08歳であった．両群の平均年齢についてt検定で比較したところ有意差は認められなかった．**表2**に本調査の患者群と1984年度全国調査の患者群の現在満年齢分布を示した．リジット解析の結果では，両群の分布に差を認め，本調査の患者群は高年齢に偏っていた（$p<0.01$）．

2)喫煙に関する検討：18歳以前に喫煙を開始した者は患者群で115名中15名（13.0％），対照群で115名中8名（7.0％）であり，両群の間には有意差はなかった．但し，喫煙開始年齢の平均値については平均値±標準偏差が患者群19.7±3.33歳，対照群20.9±5.55歳であり，患者群が有意に低値を示した（$p<0.05$），1日の喫煙本数については患者群，対照群で有意差を認めず，喫煙程度にも有意な差はなかった．また，両群の喫煙年数には有意差があり，喫煙指数は患者群543.3±391.85，対照群664.3±321.14で，対照群が有意に高値を示した（$p<0.05$）．

表2　喫煙患者群と全国受給者群（1984年度）の年齢分布

年　齢	患　者　群	全国受給者群
20歳未満	0	15（ 0.4％）
20～39歳	16（ 13.9％）	817（ 19.5％）
40～59歳	65（ 56.5％）	2671（ 63.6％）
60歳以上	34（ 29.6％）	693（ 16.5％）
全　体	115（100.0％）	4196（100.0％）
Ridit 値	0.5772**	0.5000

注）**：$p<0.01$

3)現在の身体状況：身長，体重，BMI（Body Mass Index）の平均値について患者群と対照群の間に有意差を認めなかった．

4)過去の身体状況：過去の身長の程度及び身長の伸びた時期について，McNemar 法を用いた検討で有意差を認めなかった．過去の体重の程度については同級生または同年代に比べ，「太っていた」「普通だった」「やせていた」の各項目に分けて質問した．「太っていた＋普通だった」と「やせていた」に分けて McNemar 法を用いて検討したところ，中学校入学時の体重について「太っていた＋普通だった」が患者群に有意に多かった．しかし高校入学時の体重の程度については有意差を認めなかった（**表3**）．但し中学校入学時の体重の程度について Mantel-extension 法を用い検討したところ，量－反応関係が認められた（**表4**）．この量—反応関係については，高校入学時の体重についても同様に認められた（**表5**）．

5)過去の運動：学校での正課の運動及び課外の運動について質問した．小学校高学年時の正課の運動について有意差を認めなかったが，その時期の課外活動で「定期的に運動をしていた」者が患者群に有意に多かった（**表6**）．これについては定期的に運動をしていた期間の平均値も「していなかった」者を0年として計算すると患者群1.33±1.353年，対照群0.94±1.310年となり，患者群が有意に高値を示した（$p<0.05$）．但し運動の種目で有意差が認められた項目はなく，運動の頻度別の検討についても無回答があるため，どの頻度で区分しても有意差を

表3　過去の体重の程度のオッズ比（喫煙者）

項　　目	時　期	総　数	患者＋対照－	患者－対照＋	オッズ比	95％ CI
太っていた＋普通／やせていた	中学入学	114	34（29.8％）	12（10.5％）	2.83**	1.43～6.01
太っていた＋普通／やせていた	高校入学	105	21（20.0％）	10（ 9.5％）	2.10	0.95～4.99

注）**：$p<0.01$，中学では1組，高校では10組欠落あり

表4　中学入学時の体重の程度の水準別患者数及び対照者数（喫煙者）

水準 j	患者 aj	対照者	計 Mj	得点 Rj	オッズ比	〔やせていた〕
〔やせていた〕	16（14.0％）	38（33.1％）	54	0.1201	1.00	との有意差
〔ふ　つ　う〕	89（78.1％）	71（61.7％）	160	0.5873	2.98	$p<0.01$
〔太っていた〕	9（ 7.9％）	6（ 5.2％）	15	0.9694	3.56	$p<0.05$
合　　計	114	115	229			

$\Sigma Oj=62.919$，$\Sigma Ej=57.249$，$\Sigma Vj=3.093$，$\chi^2=10.395$（$p<0.01$）
患者群に無回答1名

表 5　高校入学時の体重の程度の水準別患者数及び対照者数（喫煙者）

水準 j	患者 aj	対照者	計 Mj	得点 Rj	オッズ比	〔やせていた〕
〔やせていた〕	15（13.9％）	28（25.0％）	43	0.1000	1.00	との有意差
〔ふ　つ　う〕	86（79.6％）	79（70.5％）	165	0.5727	2.03	$p<0.05$
〔太っていた〕	7（ 6.5％）	5（ 4.5％）	12	0.9750	2.61	$p<0.05$
合　　計	108	112	220			

$\Sigma Oj=57.580$，$\Sigma Ej=54.246$，$\Sigma Vj=2.626$，$\chi^2=4.234$（$p<0.05$）
患者群に無回答 7 名，対照群に 3 名

表 6　小学校高学年時の課外の運動の有無のオッズ比（喫煙者）

項　　目	時　期	総 数	患者＋対照－	患者－対照＋	オッズ比	95% CI
していた／していなかった	小学高学年	113	39（34.5％）	21（18.6％）	1.86*	1.07～3.32

注）*：$p<0.05$，2 組に欠落あり

表 7　過去の体重の程度のオッズ比（全体）

項　　目	時　期	総 数	患者＋対照－	患者－対照＋	オッズ比	95% CI
太っていた＋普通／やせていた	中学入学	120	35（29.2％）	14（11.7％）	2.50**	1.31～5.03
太っていた＋普通／やせていた	高校入学	111	22（19.8％）	13（11.7％）	1.77	1.03～3.14

注）**：$p<0.01$，中学では 1 組，高校では10組欠落あり

表 8　小学校高学年時の課外の運動の有無のオッズ比（全体）

項　　目	時　期	総 数	患者＋対照－	患者－対照＋	オッズ比	95% CI
していた／していなかった	小学高学年	119	39（32.8％）	22（18.5％）	1.77*	1.03～3.14

注）*：$p<0.05$，2 組に欠落あり

表 9　中学入学時の体重の程度の水準別患者数及び対照者数（全体）

水準 j	患者 aj	対照者	計 Mj	得点 Rj	オッズ比	〔やせていた〕
〔やせていた〕	19（15.8％）	40（33.0％）	59	0.1245	1.00	との有意差
〔ふ　つ　う〕	92（76.7％）	75（62.0％）	167	0.5934	2.58	$p<0.01$
〔太っていた〕	9（ 7.5％）	6（ 5.0％）	15	0.9710	3.16	N.S.
合　　計	120	121	241			

$\Sigma Oj=65.693$，$\Sigma Ej=60.249$，$\Sigma Vj=3.289$，$\chi^2=9.011$（$p<0.01$）
患者群に無回答 1 名

認めなかった．他の時期については，正課，課外の運動について有意差を認めなかった．

6)骨折，既往歴：両群の間で有意差を認めた項目はなかった．

3．喫煙群以外を含めた検討

喫煙群以外の 6 組を含めた McNemer 法を用いた検討では，中学入学時の体重について同様に有意差を認めた（**表 7**）．小学校高学年時の課外活動についても有意差を認め（**表 8**），この時期の課外活動の期間の平均値は患者群 1.29±1.354 年，対照群 0.94±1.305 年であった（$p<0.05$）．

Mantel-extension 法を用いた量－反応関係の検討で

は中学校入学時の体重について同様に有意差を認めた（表9）が，高校入学時の体重については認めなかった．

IV．考　　察

従来の研究では，ビュルガー病は体格に比して動脈の発達が悪く，腹部大動脈の腎動脈遠位部が先細りを示す事が指摘されている．その原因を検討するに当り，成長期の身体状況，運動，既往歴に着目した．身体状況，運動の程度については，学籍簿等の客観的データを利用する事が望ましいが，実際にはデータ入手が困難であり，記憶に頼った調査を行なわざるを得ない．

本調査の患者群は特定疾患治療研究事業における医療費の受給者である．一般的には，受給者を対象にして調査を行う場合，高齢者が少なくなる問題や，特定疾患に認定されると医療費の負担が解消されるため類似の疾患が混入する恐れ等がある．この調査の患者群は，1984年度に行われた全国調査に比べ，高齢者が有意に多い．そのため，高齢者が少なくなるというバイアスは小さいと考えられる．また，新潟県においてはビュルガー病の診断基準に血管造影が入っているため，類似疾患の混入の恐れもない．より問題の少ない患者群であったと考えられる．

今回は既に判明している喫煙の影響を除外するため，対照群にも原則として喫煙という条件を付けた．喫煙開始年齢の検討では，喫煙開始年齢の平均値は患者群の方が低いが，アンケート対象時期に喫煙を開始した者は両群で差がなく，アンケート内容，特に運動についての影響を与える可能性は少ないと考える．他の項目でも有意差が認められたのは，喫煙年数に関するもので，患者群の発病をきっかけとした禁煙により差が出たと思われる．

今回の分析で有意差を認めたのは，過去の体重の程度について中学校入学時の体重が「太っていた＋普通だった」が患者群に多かったという点と，小学校高学年時の課外の運動が患者群に多かったという点の２つであった．

過去の体重の程度については，中学校入学時の体重が「太っていた＋普通だった」が患者群に多かったが，高校入学時には有意差がなかった．また，患者群に「太っていた」者が多いという結果は得られなかった．但し喫煙群においては中学校及び高校入学時両方に，量－反応関係が認められた．肥満とビュルガー病との関連を検討するには，患者数が比較的小さかったという問題点も指摘できる。また，成長期の肥満は成人後の肥満に関連する事が，しばしば指摘されているが[6)7)]，現在の BMI の平均値については有意差を認めなかった．ただ，ビュルガー病の発病が現在の体重に影響を及ぼしている可能性は残さている．

従来，肥満とビュルガー病との関係を指摘した研究はない．しかし，ビュルガー病の患者における20歳以前での偏食が指摘されている[8)]．肥満と偏食の関連は指摘されるところであり，本研究の結果は患者の偏食を反映するものかもしれない．

また，腹部大動脈の形成不全の例では早期の動脈硬化が起き[9)]，形成不全の動脈の影響の被りやすさが指摘されている．但し，病理学的には小動脈において，動脈硬化性病変とビュルガー病が異なる事は指摘されており[10)]，塩野谷[11)] はビュルガー病において動脈硬化症の危険因子の欠如を診断基準としている事にも留意するべきであろう．

成長期の肥満が，ビュルガー病の成因に何らかの関連を持つかどうか，今後より厳密に検討するためには入手が困難という問題点はあるが，学籍簿等から得られた客観的データから解析する事が望ましい．

一方，小学校時の課外の運動については，患者群の方が対照群より「していた」者が有意に多かった．これは作業仮説には反する結果であった．但し，この時期，正課の運動については差はなく，課外の運動の種類，頻度についても有意差がなかった．両群の間に運動の状況に大きな差があったとは考え難い．従来の研究では，運動については13～19歳時に「運動をよくやった」者が患者群に多いという結果があるが，小学校時代には差は見られていない[8)]．

なお，小学校高学年時の課外の運動状況と中学入学時の体重の程度の関連についてリジット解析で検討した結果では「課外の運動をしていた」者の方が肥満の傾向があった（$p<0.01$）．これを患者群と対照群に分けて検討すると，患者群では「していた」者と「していなかった」者の体重の程度の分布に差はなかったが，対照群では「していた」者が肥満の傾向にあった（$p<0.05$）．つまり，この対照群では運動と体重の程度に見かけ上の関連があり，バイアスの存在していた可能性を否定できない．宮西ら[12)] は，学童期の身体活動と BMI について負の相関を報告している．以上の点から見ると，ビュルガー病と運動の関連の意義については再検討する必要があろう．

その他，既往歴や骨折について検討したが，有意差を認めた項目はなかった．中平ら[2)] の調査ではアレルギー性鼻炎の既往が疑われたが，今回は有意差がなかった．関連の指摘がある凍傷[13)] についても有意差がなかった．

特記すべき感染症の罹患もなく，赤痢，肺炎の可能性[8]も考えられない．骨折と既往歴に差がないので，X線撮影の機会も両群で差がないと考えられ，放射線による影響も，この時期に関しては否定的である．

本調査において関連を認めたのは，成長期における体重の程度と小学校高学年時の課外活動での運動が，患者群に多いというものであった．「成長期における運動不足や虚弱体質，或いは何らかの疾患の罹患により動脈系の発達が阻害され，ビュルガー病の素因が作られる」という作業仮説は証明されなかった．有意差が認められた項目については更に検討する必要があろう．

なお，本研究は，厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班プロジェクトの一つとして行われた．

V. ま　と　め

1．ビュルガー病の成因を明らかにするため，「成長期における運動不足や虚弱体質，或いは何らかの疾患の罹患により動脈系の発達が阻害され，ビュルガー病の素因が作られる」という作業仮説により，調査票形式で患者・対照研究を行った．喫煙の影響を除外するために，喫煙歴のある患者には対照にも喫煙という条件を付けた．また，男性患者に限定して分析を行った．

2．喫煙群を中心に分析を行った結果，中学入学時の体重について「太っていた＋普通だった」者が患者群に有意に多かった．また，体重についての量－反応関係が中学校及び高校入学時両方に認められた．

3．運動については小学校高学年時の課外の運動を「していた」者が患者群に多かった．他の発育や運動の状況，既往歴，骨折の有無等については有意差を認めなかった．

4．今後，学籍簿等の記録データの利用を含め，更に検討する必要がある．

参　考　文　献

1) **Shionoya, S.:** Buerger's disease：Pathology, diagnosis and treatment. The University of Nagoya Press, Nagoya, 1990.

2) **Nakadaira, H., Endoh, K., Yamamoto, M., Sakata, K., Omura, T., Hisashige, A., Kobayashi, M., Kurosawa, Y., Motegi, K., Nakajima, M., Terao, Y., Nose, T., Iwata, H., Nakamura, K., Hashimoto, T. and Yanagawa, H.:** A case control study of Buerger's disease. J. Epidemiol., **1**: 19～25, 1991.

3) **Weber, F.P.:** Thrombo-angitis obliterans (non-syphilic arteritis obliterans of Hebrews). Q. J. Med., **9**: 289～300, 1916.

4) **Siassi, B., Klyman, G. and Emmanouilides, G.C.:** Hypoplasia of the abdominal aorta associated with the rubella syndrome. Am. J. Dis. Child., **120**: 476～479, 1970.

5) **Coloquhorn, J.:** Hypoplasia of the abdominal aorta following therapeutic irradiation in infancy. Radiology, **86**: 454～456, 1966.

6) **Knittle, J.L.:** Obesity in childhood; A problem in adipose tissue cellular development. J. Pediatr., **81**: 1048～1059, 1972.

7) **Freedman, D.S., Shear, C.L., Burke, G.L., Srinivasan, S.R., Weber, L.S., Harsha, D.W. and Berenson, G.S.:** Persistence of juvenile-onset obesity over eight years：The Bogarusa Heart Study. Am. J. Public Health, **77**: 588～592, 1987.

8) **青木国雄，塩野谷恵彦，松原純一，佐々木隆一郎**：Case-control study による Buerger 病の疫学的研究．麒麟記念財団，東京，pp. 1～15，1984.

9) **Palmaz, J.C., Carson, S.N. and Hunter, G.:** Male hypoplastic infrarenal abdominal aorta and premature atherosclerosis. Surgery, **94**: 91～94, 1983.

10) **藤本輝夫，臼井典彦，柿木英佑，上道　哲，木下博明**：閉塞性血栓血管炎（Buerger 病）病理過程の組織学的性格．日外会誌，**91**: 1628～1635，1990.

11) **塩野谷恵彦**：特発脱疽から Buerger 病への変遷．名医学，**106**: 68～74，1984.

12) **宮西邦夫，豊嶋英明，林　千治，田辺直仁，相崎俊哉，若井静子，藤原満喜子，田中吉明，船崎俊一**：日常の身体活動と血清コレステロール値，体格指数との関係．—小学5年生学童とその両親における断面調査成績より—日本公衛誌．**40**: 451～458，1993.

13) **Mallory, T.B.:** Case reports of the Massachusetts General Hospital. N.E.J. of M., **214**: 882～884, 1936.

（平成5年7月20日受付）