

下肢静脈不全症に対する診断の変遷と分子生物学的研究

佐戸川弘之 猪狩 次雄 小野 隆志 高瀬 信弥
三沢 幸辰 横山 斉 緑川 博文* 星野 俊一*

要 旨：慢性静脈不全症の診断においては，脈派法と超音波検査を併用した機能的診断と画像診断の組み合わせが重要である。弁不全の機序として，臨床的研究の結果，表在静脈では径の拡大，深部静脈では弁尖の変形の関与が大きいと考えられた。分子生物学的研究では，単球の浸潤，IL-6，IL-8やICAM-1などのサイトカインと接着因子の関与が明らかとなった。今後基礎的研究の成果と臨床病態との結び付き，治療への反映が課題と考えられた。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 107-110)

Key words: Chronic venous insufficiency, Plethysmography, Duplex scanning, Cytokine, Adhesion molecule

はじめに

慢性静脈不全症に対する治療を教室では積極的に行ってきたが，弁不全の病態が徐々に明らかとなり，診断法も変遷してきている。また，研究の多様化によりさまざまな面から静脈不全症の研究が行われるようになってきている。そこで，教室における慢性静脈不全症に対する弁不全の臨床診断による病態の解明，分子生物学的手法による研究の成果を述べ，今後の展望について考察する。

対象と方法

1988年4月以降，教室で外科治療を施行した慢性静脈不全症は423例588肢であった。症例の内訳は男性198例，女性225例，年齢は16～91歳(平均48歳)。CEAP分類上は，C_{2s} 146肢，C_{3s} 382肢，C_{4s} 28肢，C_{5s} 21肢，C_{6s} 11肢であった。静脈不全の診断には脈派法，超音波検査，サーモグラフィー，静脈造影，さらに血管内診断法として血管内視鏡，血管内超音波法を用いて診断を行ってきた。各検査法による臨床成果を述べ，検査法の意義について検討した。さらに1996年までの前期とそれ以降の後期に分け，診断法の変遷について検討した。分子生物学的手法による研究は，静脈組織におけ

る単球，サイトカイン，接着分子の発現についての成果を紹介した。

統計学的検討はStudent t-検定， χ^2 検定，Mann-Whitney U-test，Wilcoxon検定にて行い，危険率5%以下で有意とした。

結 果

1. 臨床診断の成果

(1) 脈派・超音波検査による血流評価

外科治療を施行した103例174肢を対象とし，CEAP分類C_{2,3}群123肢，とC₄₋₆群51肢として比較検討した。SPGによる下腿静脈容積(VC)，最大静脈還流量(MVO)，駆出量(EV)，再充満時間(RT)について測定。超音波はAloka社製SSD680を用いて，立位にて下腿に幅25cmのカフを巻き，100mHgの圧で圧迫解除，逆流波形から最大速度(Vp)，平均速度(Vm)，逆流時間(Re-T)を測定した。その結果MVOは，C₄₋₆群がC_{2,3}群に比し，有意に高く，RTは有意に短縮していた(Fig. 1)。大伏在静脈の逆流は，C₄₋₆群ではVp 89.2 ± 68.6 cm/秒，Vmは 47.5 ± 38.1 cm/秒とC_{2,3}群の 61.7 ± 44.4 ， 47.5 ± 38.1 cm/秒に比べ有意に高値を示し，逆流時間はC₄₋₆群 3.6 ± 2.0 秒とC_{2,3}群の 4.8 ± 2.5 秒に比べ有意に短くなっていた(p<0.05)。逆流の存在した静脈の部位別の平均逆流流量(平均逆流速度に静脈面積を乗じた値)の総

福島県立医科大学医学部心臓血管外科
*福島第一病院心臓血管病センター

2002年12月17日受理

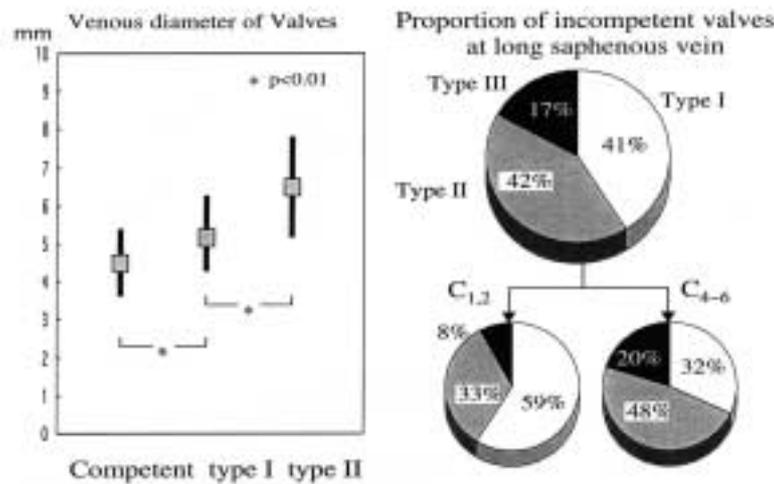


Figure 1 Venous diameter and proportion of venous valves according to angioscopic findings of the long saphenous vein.

和で示すと、C₄₋₆群では大伏在静脈に逆流を有する例が多く、全例10ml/秒以上で、潰瘍例はほとんどが深部静脈にも逆流が存在していた。

(2) 下行性静脈造影の負荷法の検討

慢性静脈不全33肢を対象とし下行性静脈造影の負荷法について検討した²⁾。右肘静脈穿刺にて5Fr造影カテーテルを大腿静脈まで挿入し、60度半立位、20～30ccの造影剤(ioversol 74.1%)を注入した。負荷は、立位安静時、膝関節屈曲運動後、Valsalva負荷、運動後+Valsalva負荷、さらに下腿に幅25cmカフを巻き100mmHgで圧迫後解除、カフ解除+Valsalva負荷を加えたものとした。その結果、Valsalva負荷において逆流度が増加する傾向を示し、下腿カフ解除にValsalva負荷を加えるとさらに逆流度は増加していた。血管内視鏡上不全弁が存在した例では、安静時II度2肢、III度1肢であったが、Valsalva負荷、カフ解除併用ではすべてIII度以上の逆流を示した。

(3) 血管内視鏡による検討

手術時に血管内視鏡 Olympus社製PFtype28, Original typeを大伏在静脈の分枝から挿入し、静脈弁の観察を施行した。不全弁の形態から、弁尖の延長によるtype I, 弁尖の変化に加え交連部の拡大を伴うものをtype II, その他のものをtype IIIに分類し検討した³⁾。大伏在静脈の直径は、健常弁 4.5 ± 0.9 mmに比較し、type I不全弁 5.3 ± 0.9 , type II不全弁では 6.5 ± 1.4 mmと有意に拡大していた。観察した不全弁の種類と部位に関しては、深部静脈である大腿～膝窩静脈で不全弁は60個で、内訳

はtype I 54個(90%), type III 6個(10%)であった。大伏在静脈において不全弁は348個でtype I 41%, type II 42%, type III 17%と深部静脈に比しtype II, type IIIの不全弁の割合が多くなっていった。皮膚症状の有無ではC_{1,2}群type I 59%, type II 33%, type III 8%に比し、C₄₋₆群で32%, 48%, 20%とtype II不全弁が有意に増加していた($p < 0.05$, Fig. 1)。

(4) 検査法の変化

静脈不全症の診断法の内訳については、前期は脈派法99%, 超音波97%, サーモグラフィ63%, 静脈造影法は81%, 血管内視鏡は78%といずれも高率に施行されていた。後期は、脈派法97%, 超音波検査98%と、ほとんどの例で行われていたが、静脈造影は24%, 血管内視鏡は9%と激減していた(Fig. 2)。

2. 分子生物学的研究

(1) 単球の静脈弁組織への浸潤

ストリッピング手術の際に採取した大伏在静脈の標本において、単球およびmacrophageに特異性のある抗CD64モノクローナル抗体(Ancell, Bayport, Minn)を用いた免疫組織染色を行い、顕微鏡的にその出現を評価した⁴⁾。その結果、弁尖の基部、近位側の静脈壁で有意に単球の存在が多く認められた(Fig. 3)。

(2) サイトカイン、接着分子の発現

同様に免疫組織染色でサイトカイン・接着因子の発現を見てみると、ICAM-1が弁の中核側および洞部に強い活性を示し、IL- α とTNF α は活性化が少なかった⁵⁾。次に摘出標本の抽出液のRNAをPCR法により検出し、

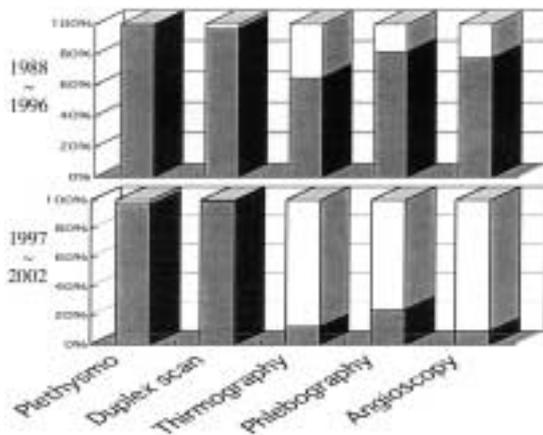


Figure 2 Changes in diagnostic procedures for chronic venous insufficiency. Plethysmo: Plethysmography.

さらに多くのサイトカインの発現を検討した⁶⁾。この結果、不全弁においてはIL-6, IL-8, TGF- β , ICAM-1, VCAM-1の発現が高頻度に認められた (Fig. 4)。

考 察

下肢の静脈不全症における診断では、従来静脈圧測定ならびに静脈造影がスタンダードとされてきた。しかし近年、脈派法においては多くの指標が測定できるAPGが登場し⁷⁾、超音波検査は解像度の向上およびカラードプラなどの発達により、中心的な画像診断法となってきた⁸⁾。この二つの検査法を用いた診断の結果より、皮膚病変をきたす重症例では下腿の静脈容積、逆流うっ滞がより高度であり、その結果VO, VC, RTが高値を示すことが明らかとなった¹⁾。また潰瘍例では、表在性静脈の逆流の存在の重要性と深部静脈の逆流の関与が強調されてきた。本研究でもC₃₋₆群で、ほとんどの例が大伏在静脈の逆流を伴い、さらに深部静脈に逆流の合併する例で潰瘍が生じることが判明した。

深部静脈の逆流診断においてGold standardとされてきた下行性静脈造影の検討では、従来のLea Thomasの原法である、半立位でのValsalva負荷の妥当性が示唆されたが、さらに下腿のカフ圧解除の併用が負荷として適していると考えられた²⁾。超音波検査による深部静脈の逆流診断も有用であるが、指標として一般的に認められたものはなく、この点下行性静脈造影の意義が

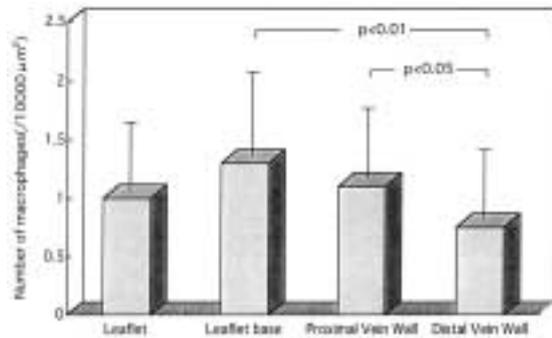


Figure 3 Macrophages per tissue area in varicose veins.

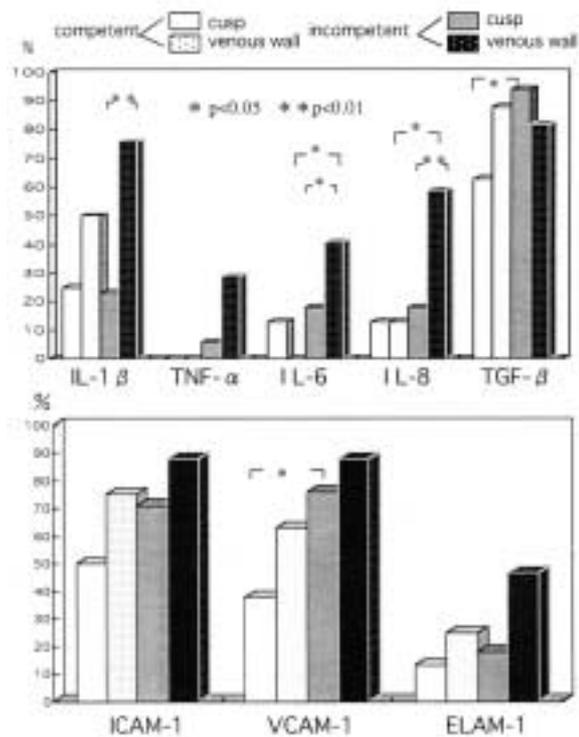


Figure 4 Expression of cytokines and adhesion molecules in competent and incompetent valves.

あると考えている。以上から、機能的診断法である脈派法と非侵襲的な超音波検査法を組み合わせ総合的に静脈不全の診断を行い、症例によって静脈造影、血管内診断を施行すべきであると考えている⁹⁾。

弁不全が発生する機序としては、静脈拡大説、静脈壁脆弱説等が考えられており、弁の基本的な変化は弁

尖付着部いわゆる弁交連部の拡大が強調されていた。しかし血管内視鏡の観察の成果により、交連部拡大のない不全弁の存在が判明した³⁾。さらにtype I不全弁に比し、type II不全弁は静脈径が有意に拡大しており、C₄₋₆群で多く認められた。このことから、静脈瘤においては静脈径の拡大が基本的病変であり、これに弁交連部の拡大を伴ってくると考えられ、type II不全弁はtype I不全弁の進行したものであることが推測された。さらに深部静脈では、type II不全弁はほとんど認められず、深部静脈における不全弁の発生には、径の拡大のほかに弁尖の変化を生じる機転があると考えられた⁹⁾。

しかし、この弁不全の病理学的成因はいまだ明らかとなっていない。教室における分子生物学的研究の結果では、静脈壁の拡張と弁破壊には、単球の浸潤が強く関与していることが明らかとなった⁴⁾。また白血球の活性化には、静脈壁近位側と弁尖におけるICAM-1、VCAM-1などの接着因子と、静脈壁内のIL-1 α 、TNF- α さらにIL-6、IL-8などのサイトカインが強く関与することが判明した^{5,6)}。しかし、静脈高血圧とshear stressが内皮細胞の活性化と白血球の浸潤にどのように作用しているか¹⁰⁾、これらのサイトカインや接着因子がどのように関連し作用するかは明らかとなっていない。

文 献

- 1) 佐戸川弘之, 星野俊一, 岩谷文夫他: 皮膚症状を呈する慢性下肢静脈不全症(C₄₋₆)の血流状態と外科治療. 日心血外会誌, 1996, 25: 290-294.
- 2) 佐戸川弘之, 星野俊一, 岩谷文夫他: 慢性静脈不全症の診断 - 下行性静脈造影の負荷法の検討, 静脈学, 1999, 10: 215-220.
- 3) 佐戸川弘之, 岩谷文夫, 猪狩次雄他: 血管内視鏡による静脈弁の形態と分類, 脈管学, 1992, 32: 395-401.
- 4) Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, et al: Monocyte infiltration into venous valves. J Vasc Surg. 1998, 27: 158-166.
- 5) Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW: Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. Ann Vasc Surg. 2000, 14: 427-435.
- 6) Satokawa H, Hoshino S, Igari T, et al: The appearance of cytokines and adhesion molecules in saphenous vein valves in chronic venous insufficiency. Phlebology, 2002, 16: 106-110.
- 7) 佐戸川弘之, 星野俊一: 静脈疾患 脈派法の種類とその特徴. 血管疾患の無侵襲診断法 (岩井武尚, 平井正文, 木村晃二他編), 医歯薬出版, 東京, 1998, 144-146.
- 8) 高瀬信弥: Color duplex scanning. 静脈学, 1996, 7: 405-417.
- 9) 深部静脈弁不全の診断と治療におけるstrategy - 術前診断と血管内視鏡下弁形成術. 静脈学, 1996, 7: 325-331.
- 10) Takase S, Lerond L, Bergan JJ, et al: The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. Microcirculation, 2000, 7: 41-52.

Changes in Diagnosis and Molecular Biological Research for Chronic Venous Insufficiency

Hirono Satokawa, Tsuguo Igari, Takasi Ono, Sinya Takase, Yukitoki Misawa, Hitosi Yokoyama, Hirohumi Midorikawa,* and Shunichi Hoshino*

Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan
*Cardiovascular Center, Fukushima First Hospital

Key words: Chronic venous insufficiency, Plethysmography, Duplex scanning, Cytokine, Adhesion molecule

The objective of this study was to assess the relationship between clinical study and basic research by molecular biology in the area of chronic venous insufficiency. It is important to diagnose whole limbs using plethysmography as a functional test and using duplex scanning as an imaging method. Clinical studies revealed that valvular insufficiency in superficial veins was caused primarily by vein wall dilatation and in deep veins, by cusp deformity. Molecular biological study suggests that infiltration of monocytes, cytokines, and adhesion molecules such as IL-6, IL-8, and ICAM-1 may be related to the occurrence of valve insufficiency. The association between the results of basic study and clinical pathophysiology, and the efficacy of treatments remain to be explored. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 107-110)