

新たな視点：慢性静脈不全と心臓血管病との関連性

富田 伸司

●要 約：これまで慢性静脈不全は局所の問題として扱われてきた。2021年Gutenberg Health Studyにて、高いCEAP分類は、元来心疾患を持っていない人が10年間に心臓血管病を発症する強力な予測因子であり、慢性静脈不全は全死亡の強力な予測因子であることが報告された。さらに共通危険因子に関して多くの報告がなされてきた。われわれは、胸部症状のない慢性静脈不全患者の35%が冠動脈カルシウムスコア100以上であり、慢性静脈不全が冠動脈カルシウムスコアの独立危険因子で無症候性虚血性心臓病のリスクであることを報告した。また慢性静脈不全が局所の問題ではなく、全身の浮腫へ影響することを報告した。慢性静脈不全はもはや足だけの問題ではなく心臓血管病と言える。啓蒙活動を含め動脈硬化リスク因子の検査、コントロールが必要である。そのためには足に関わる全医療関係者の協力が必要である。

●索引用語：慢性静脈不全，心臓血管病，共通危険因子，冠動脈カルシウムスコア（CACS），全身浮腫

静脈学2025; 36(1): 19-23

I. 慢性静脈不全の有病率

慢性静脈不全や慢性静脈病は下肢静脈高血圧により引き起こされた病態と称されている。一次性下肢静脈瘤，血栓後症候群，機能的静脈不全が含まれる¹⁾。海外では長らくBasel Studyが引用され，現在のCEAP分類では慢性静脈不全はC4, 5, 6に該当し重症の病態を示していた²⁾。慢性静脈不全の定義もばらばらでこれまでのレビューではばらつきが多かった。1993年に国際的にCEAP分類が統一して定義され，現在では2020年改訂版が出ており³⁾，最近ではCEAP分類に該当する下肢疾患の全体が，慢性静脈不全として利用されることが多い。Eur J Vasc Endovasc Surg 2022年版では，C0S: 9%，C1: 26%，C2: 19%，C3: 8%，C4: 4%，C5: 1%，C6: 0.4%であり，合計67.4%であった。Gutenberg Health Studyでは，12423人の解析では，静脈瘤が13%，慢性静脈不全が41%であった⁴⁾。70歳以上の人では慢性静脈不全が

60%を超えており大きな公衆衛生問題であることがクローズアップされた。一方，日本国内では，日本静脈学会サーベイは存在するが治療対象疾患のみが扱われているため，一般人口に対する慢性静脈不全全般の有病率に関する大規模な疫学データは存在しない。

II. 慢性静脈不全と心臓血管病との関連性

下肢静脈瘤と末梢動脈疾患の関係性についての報告は，1981年頃から散見される。下肢静脈瘤を持つ患者は間欠性跛行を持つリスクが高いことが報告された⁵⁾。Mäkivaaraらは，一般人6874人を5年追跡調査した結果，下肢静脈瘤を持っていた人は，新たに末梢動脈疾患を発症するオッズ比は2.0であると報告した⁶⁾。1988年Framingham Studyでは一般人3822人を対象に疫学調査がなされた。下肢静脈瘤を持っている女性は，肥満，不活動，高血圧，8時間以上座りっぱなし，立ちっぱなし（sedentary）であることが多かった⁷⁾。静脈瘤を持っていない人に比し，有意に動脈硬化性心臓血管病を持つことが明らかになった。静脈瘤を持っている人には運動と体重コントロールが重要であり，下肢静脈瘤と動脈硬化性心臓血管病の両方のリスクの軽減に寄与すると考えられた。また，慢性静脈病を持っている女性は，冠

動脈疾患、糖尿病歴、肥満、脂質異常症（中性脂肪上昇、HDL（high density lipoprotein）低下）、CRPが有意に多い（あるいは高い）ことが報告され、慢性静脈病が心臓病とその危険因子に強く関連性を有することが示された⁸⁾。下肢静脈瘤と心不全の関連においては、下肢静脈瘤患者は、性差、年齢、肥満、末梢動脈病変、高血圧の影響を除去しても心不全のリスクが高いことが報告された⁹⁾。下肢静脈瘤術前ではBNP（brain natriuretic peptide）が高値であったが、術後有意差を持って減少したとTamuraらは報告した。この研究は、何らかの形で下肢静脈瘤が心臓へ負荷を及ぼし、術後その負荷が軽減された可能性を示している¹⁰⁾。

2021年Gutenberg Health Studyでは、一般人12423人を対象にCEAP分類を含めた疫学的調査がなされた⁴⁾。慢性静脈不全と心臓血管疾患との間に共通危険因子が存在し、より高いCEAP分類は元来心疾患のない人の10年間の心臓血管病発症の強い予測因子であることが報告された。追跡期間は 6.4 ± 1.6 年であり、慢性静脈不全は全死亡の強力な予測因子（ハザード比1.46）であることが明らかになった。慢性静脈不全の有病率は高く、心臓血管病危険因子あるいは心臓血管病と関連しており、慢性静脈不全を持っていることが、年齢、性別、心臓血管危険因子から独立し死亡リスクを増加させることが報告された。このProchaskaらの報告に対して、Hamburg（European Heart Journal Editorial）が、一般にわかりやすく紹介している¹¹⁾。“これまで、足の静脈は心臓の動脈とは異なり心臓発作を引き起こすことはないと説明していた。しかし、Prochaskaらは静脈と動脈疾患とを別物として扱う従来の考え方に異議を唱えている。世界的には静脈瘤は単なる局所的な症状として見られてきたが、この視点を変え、静脈瘤が全身性疾患の指標となり得ることを認識する時が来たのである。またAHA（American Heart Association）のキャンペーンでは、靴下をぬいで足を見ようと言われたが、これは末梢動脈病変に対することであり、Prochaskaらは慢性静脈不全という別の新たな視点で足を見る必要性について説明している。これまでのように慢性静脈不全のみを治療していた治療体系ではなく、心臓、末梢血管系も含めた動脈硬化リスク管理が必要であることを患者、医療関係者が認識することが重要である。”と論じている。WuらのTaiwan保険データベースによるコホート研究においても、静脈瘤を有する患者が心血管イベントおよび死亡リスクを抱えていることが示された。このことは静脈瘤の存在が予後および治療において注意を要することを示唆している¹²⁾。

III. 慢性静脈不全と心臓の共通危険因子と共通病態生理

共通危険因子として、肥満、年齢、喫煙、糖尿病、共通病態生理として、血管内皮障害、炎症、血栓が挙げられている¹¹⁾。Beebe-Dimmerらのレビューは、下肢静脈瘤と機能的静脈不全のリスク因子を比較している¹³⁾。共通危険因子は、年齢、家族歴、長時間立位勤務、蜂窩織炎の既往がある。下肢静脈瘤では、女性、肥満である。機能的静脈不全では、女性、肥満、職業、高血圧に関して関連性にばらつきがある。

2003年、San Diego Studyでは、高齢は下肢静脈瘤（オッズ比2.4）と慢性静脈不全（オッズ比4.9）それぞれに対して強く影響していることが報告された¹⁴⁾。また肥満（BMIが30以上）が、男性（オッズ比6.5）と女性（オッズ比3.1）で慢性静脈不全のリスクに影響することが報告された¹⁵⁾。肥満が慢性静脈不全と動脈硬化性病変に影響するメカニズムとして、血液流速の低下、凝固性の亢進、LDL、中性脂肪の上昇、高血圧、糖尿病などが、血管内皮障害、炎症を引き起こすと考えられている。

下肢静脈瘤と糖尿病の関係性については、下肢静脈瘤を持っている糖尿病患者が、持っていない人よりも細動脈レベルでの合併症が多いことや静脈機能は血糖と中性脂肪に関連性があることが報告されている¹⁶⁾。Jarošíkováらは、糖尿病患者は、慢性静脈瘤、末梢動脈病変両方に高いリスクを持っていると報告した¹⁷⁾。糖尿病と下肢静脈瘤は本来異なる疾患群であるが、動脈硬化リスクにより血管内皮機能障害や炎症など、動脈、静脈でも類似の反応が起こっていることが徐々に解明されてきている¹⁸⁾。静脈高血圧を原因として多くの炎症カスケードが活性化される。シェアストレス、接着因子が影響を受け、白血球が内皮細胞へ接着し侵入し、血管壁の損傷や間質の炎症を引き起こす¹⁹⁾。Lattimerらは、静脈瘤内の血液サンプルからのIL-6、IL-8、MCP-1などの炎症系サイトカインが有意に上昇していることを報告した²⁰⁾。狭心症患者の伏在静脈内の血液サンプルから高過酸化酸素や酸化ストレスが検出され、それらが血管内皮障害に影響を及ぼし、LDLコレステロールが血管内皮障害の決定因子であることをAl-Bennaらは報告した²¹⁾。

静脈の血栓症と動脈の血栓症については、これまで研究されているがまだ不明な点が多い。2019年ゲノム解析により、今まで考えられていたよりも静脈疾患と心臓血管病の遺伝子の共通点が多いことが明らかになりつつある²²⁾。

IV. 慢性静脈不全から全身（心臓）への新たな作用

Prochaskaらは、CVIが直接的な原因としてどのように心臓血管病に影響しているのかに関しては、その一部が共通危険因子で説明されるかもしれないとし、まだ検討されていない共通危険因子（運動不足など）や、未知の相互作用があるかもしれないと考察している⁴⁾。

別の視点で慢性静脈不全が冠動脈や心臓へ影響する可能性についていくつかの報告がある。Rusinovichらは、心臓エコーを用いた研究で、C6の患者はC2患者に比べ、下大静脈の拡張障害があり右心室の能動的拡張障害があることを報告している²³⁾。Aykanらは、CVI患者がコントロール群に比べ平均血圧、CAVI (cardio-ankle vascular index) が高値を示し、慢性静脈不全は血管硬化の一形態であり、動脈と静脈の連続性について分離することなく考えなければならないと報告している²⁴⁾。慢性的な静脈高血圧による機能的な動脈血管抵抗上昇と病理組織学的な非可逆性変化が考えられ、そのうち静脈瘤手術後には、静脈高血圧の低下により機能的な動脈血管抵抗の低下が想定される。慢性静脈不全が心臓に対する前負荷と後負荷の上昇を引き起こし、心臓機能に悪影響を及ぼしていることが考えられるかもしれない。他の報告で静脈瘤術前にBNPが高値であることがこの推論の傍証として挙げられる¹⁰⁾。

これまで浮腫は全身浮腫と局所浮腫に分類され、慢性静脈不全は局所浮腫の一因として分類されていた。われわれは、静脈瘤は局所のみならず全身浮腫を引き起こすことをInBody770（細胞外水分比測定）を用いて明らかにした²⁵⁾。また下肢静脈瘤術後の細胞外水分比の減少とともにむくみから由来する臨床症状（顔、手のむくみ、対側の足のむくみ、夜間頻尿）の軽減が見られることを報告した²⁶⁾。これらの研究結果は、慢性静脈不全が全身（心臓）へ悪影響を及ぼす新たなメカニズムの解明の可能性を示唆している。慢性静脈不全と動脈硬化性疾患との間の直接的因果関係に関しては、未だ不明な点は多く、これからの研究を待たねばならない。

V. 慢性静脈不全と心臓血管病にどのように向きあうか

これまでの慢性静脈疾患と心臓血管病の共通危険因子また共通病理生理学的に関するさまざまな報告から、Hamburgがコメントしているように¹¹⁾、いかに対峙していくかを真剣に考える時が来たと考えるのは自然である。炎症を制御する意味で、海外ではMPFF (micronized purified flavonoids fraction) などのVAD (vasoactive

drug) の臨床研究がさかんに行われている²⁷⁾。しかし、日本国内では保険認可されたものは存在しない。

実臨床においては、有病率の高い慢性静脈不全患者からどのように心臓血管病を診断、管理するかなど具体的な方策についてはこれまで研究されていない。冠動脈カルシウムスコア (CACS) は、単純CTで行う簡便な方法で冠動脈カルシウムを層別化し治療戦略に利用するものであり、CACSの上昇は、狭心症、全死亡を増加させるなどの報告がある²⁸⁾。われわれは、慢性静脈病患者に対して通常外来でCTによるスクリーニングを行っている。その際同時にCACSを測定し解析した²⁹⁾。胸部症状のない外来慢性静脈病患者246例では、35%がCACS 100以上であり、そのうち3.5%が実際に冠動脈治療を受けた。外来に足の診察に来たにもかかわらず、無症状である心臓の話をするのは現時点では一般的ではないため、心臓CT、心筋シンチへの施行率は低かった。心筋シンチを施行した17例中3例の17.6%が治療に回った事実から考えると、さらに埋もれている患者は多いことが推測される。CACS 1000以上は、数年以内に心臓血管イベントが起こる確率が高いという報告もある。

さらにわれわれは、この慢性静脈不全自体が、冠動脈カルシウムプラークに関連する独立した危険因子であるか否かを検証した³⁰⁾。年齢、性別をマッチさせた同数のアブレーショングループをコントロール群として比較検討した。慢性静脈不全とコントロール群ではCACS (214 ± 578 , 64.8 ± 233)、CACS > 100 (Calcified plaque) (35%, 12%) といずれも慢性静脈不全の冠動脈カルシウムプラークが有意に高度であった。多変量解析を行ったところ、慢性静脈不全、年齢、高血圧、脂質異常症が、冠動脈カルシウムプラークの独立危険因子であることが明らかになった。クリニックなどでCTがない場合でも、慢性静脈不全、年齢 (75歳以上)、高血圧、脂質異常症のある場合には、無症候性虚血性心臓病リスク群として循環器内科にコンサルテーションするか、LDL強化療法として70 mg/dL以下をめざすOMT (optimal medical therapy) をかかりつけ医と検討していただくことが望まれる。

興味深い症例を提示する。88歳男性、157 cm、78 kg (BMI 32)。一人暮らし。胸痛を主訴に当院外来を受診した。来院時無症状。肥満、高血圧 (無治療)、脂質異常症 (無治療)、不活動。喫煙歴あり。CAVI (cardio ankle vascular index) 10。逸脱酵素なし。心電図変化なし。3年間の治療歴がある静脈性潰瘍 (C6) に対して3日後に他病院皮膚科に入院の予定であった。外来受診時、冠動脈

文 献

CTが施行され、CACS 2456, LAD (left anterior descending: 左前下行枝) 99%の狭窄が確認されたが、病状は安定していたため、予定どおり3日後他病院に入院した。しかし1週間後不安定狭心症となり当院へ救急車にて搬送された。幸いPCI治療がなされ7日後退院した。静脈性潰瘍については3カ月後治癒した。この患者は、かかりつけ医にかかるも、高血圧、脂質異常症については無治療だった。このような患者をスクリーニングの時点でCACSが異常高値であることが明らかになれば今回のような状況を回避できた可能性があると思われる。

2022年Gianesini SらはUIPシンポジウムで慢性静脈不全と心臓血管病に関して総括している²⁷⁾。慢性静脈不全は心血管疾患である可能性があり、慢性静脈不全患者は動脈(動脈硬化)および静脈(血栓塞栓症)疾患を発症しやすい。慢性静脈不全と心血管疾患の一般的な病態生理的特徴は、内皮障害、過凝固状態、および全身性炎症である。慢性静脈不全では、炎症が主に微小循環に影響を与え、毛細血管透過性の変化、静脈壁および弁の再構築、酸化ストレスの増加が見られる。一度慢性静脈不全の症状や徴候が現れると、患者は身体活動を減少させる傾向があり、これが心血管疾患のリスクを高める可能性がある。慢性静脈不全の存在は、末梢動脈疾患や心不全(HF)を含む心血管疾患のリスク増加と関連しており、慢性静脈不全の重症度が増すと、心血管イベントのリスクも増加する。慢性静脈不全の管理には、静脈系および動脈系の両方に関連するリスク因子を評価するための多専門的アプローチが必要である。慢性静脈不全と心血管疾患の両方を制御するために、内皮の炎症の解消に焦点を当てた治療が1つの選択肢として期待される。

ま と め

慢性静脈不全は心臓血管病との間で病態生理学的にもリスクを共有しており生命予後に関わる問題であることがこれまでの研究で蓄積されてきた。慢性静脈不全はもはや足だけの問題ではなく心臓血管病と言えるということを、一般人ならびに医療関係者に注意喚起、啓蒙していくことが肝要と思われる。動脈硬化リスク因子の検査・管理を含めてこの分野での理解を深めるためには、循環器内科学、血管外科学、静脈学、放射線学、リハビリテーション学などのさまざまな医療の研究者の協力が不可欠である。

利益相反

なし

- 1) 三澤 岳:新臨床静脈学(第1版), 日本静脈学会編, 東京, 2019, メジカルビュー社, p.157
- 2) Biland L, Widmer LK: Varicose veins (VV) and chronic venous insufficiency (CVI). Medical and socio-economic aspects, Basle study. *Acta Chir Scand Suppl* 1988; **544**: 9–11
- 3) Maeseneer MGD, Kakkos SK, Aherne T, et al: European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; **63**: 184–267
- 4) Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, et al: Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J* 2021; **42**: 4157–4165
- 5) Ducimetiere P, Richard JL, Pequignot G, et al: Varicose veins: a risk factor for atherosclerotic disease in middle-aged men? *Int J Epidemiol* 1981; **10**: 329–335
- 6) Mäkivaara LA, Ahti TM, Luukkaala T, et al: Persons with varicose veins have a high subsequent incidence of arterial disease: a population-based study in Tampere, Finland. *Angiology* 2007; **58**: 704–709
- 7) Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, et al: The epidemiology of varicose vein: the Framingham study. *Am J Prev Med* 1988; **4**: 96–101
- 8) Auzky O, Lanska V, Pitha J, et al: Association between symptoms of chronic venous disease in the lower extremities and cardiovascular risk factors in middle-aged women. *Int Angiol* 2011; **30**: 335–341
- 9) Mäkivaara LA, Ahti TM, Luukkaala T, et al: The risk of congestive heart failure is increased in persons with varicose veins. *Int Angiol* 2009; **28**: 452–457
- 10) Tamura K: Intervention for varicose veins of lower extremities lowers the brain natriuretic peptide values in varicose vein patients. *Ann Vasc Dis* 2017; **10**: 115–118
- 11) Hamburg NM: The legs are a pathway to the heart: connections between chronic venous insufficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021; **42**: 4166–4168
- 12) Wu NC, Chen ZC, Feng IJ, et al: Severe varicose veins and the risk of mortality: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2020; **10**: e034245
- 13) Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, et al: The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005; **15**: 175–184
- 14) Criqui MH, Jamosmos M, Fronck A, et al: Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol* 2003; **158**: 448–456
- 15) Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al: Food consumption and its impact on cardiovascular disease: importance of solutions focused on the globalized food system: a report from the workshop convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1590–1614
- 16) Zhong J, Chen J, Zhao Z, et al: Diabetes mellitus is associated with early chronic venous disorder of the lower extremities in Chinese patients with cardiometabolic risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30**: 505–512
- 17) Jarošíková R, Roztočil K, Husáková J, et al: Chronic venous disease and its intersections with diabetes mellitus. *Physiol Res* 2023; **72**: 280–286
- 18) Gastaldi G, Pannier F, Roztočil K, et al: Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int*

- Angiol 2021; **40**: 457–469
- 19) Raffetto JD, Mannello F: Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; **33**: 212–221
- 20) Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, et al: Are inflammatory biomarkers increased in varicose vein blood? *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; **22**: 656–664
- 21) Al-Benna S, Hamilton CA, McClure JD, et al: Low-density lipoprotein cholesterol determines oxidative stress and endothelial dysfunction in saphenous veins from patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 218–223
- 22) Klarin D, Busenkell E, Judy R, et al; INVENT Consortium & Veterans Affairs' Million Veteran Program: Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet* 2019; **51**: 1574–1579
- 23) Rusinovich Y, Rusinovich V: Respiratory changes in biometry of suprarenal inferior vena cava in patients with varicose veins of lower extremities. *Phlebology* 2021; **36**: 313–321
- 24) Aykan AÇ, Menteşe S, Doğan E, et al: Assessment of arterial stiffness in patients with chronic lower extremity venous disease: an observational study. *Phlebology* 2016; **31**: 349–355
- 25) Tomita S, Mizukami T, Koyama Y, et al: Varicose vein treatment reduces edema not only in the treated legs but also in the entire body. *Phlebology* 2024; **39**: 527–533
- 26) Tomita S, Koyama Y, Inagaki M, et al: Surgical treatment of varicose veins reduces leg edema and generalized edema, alleviating clinical symptoms throughout the body. *Vasc Investig Ther* 2024; **7**: 54–56
- 27) Gianesini S, Luca LD, Feodor T, et al: Cardiovascular insights for the appropriate management of chronic venous disease: a narrative review of implications for the use of venoactive drugs. *Adv Ther* 2023; **40**: 5137–5154
- 28) Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, et al: Association of coronary artery calcium with long-term, cause-specific mortality among young adults. *JAMA Netw Open* 2019; **2**: e197440
- 29) Tomita S, Mizukami T, Imai S, et al: Utility of Coronary Artery Calcium Score for Risk Assessment in Patients with Chronic Venous Insufficiency: A Retrospective Cohort Study. Abstract. 24th European Venous Forum 2024. Abstract Session 6: Miscellaneous. https://sites.shocklogic.com/demos/portable_abstract_book/EVF-A_Book-2024/evf_abstract%20book.html (accessed 2024-6-29)
- 30) Tomita S, Mizukami T, Imai S, et al: Chronic Venous Insufficiency as an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence from Coronary Artery Calcium Score Analysis. Abstract. American Vein & Lymphatic societies 38th Annual Congress 2024. <https://annualcongress2024.eventscribe.net/agenda.asp?BCFO=&pfp=Browse%20by%20Day&fa=&fb=&fc=&fd=&all=1&mode=> (accessed 2024-10-11)

Abstract

The Relationship between Chronic Venous Insufficiency and Cardiovascular Disease

Shinji Tomita

Center for Leg Health & Vein Care, Gifu Heart Center

Key words: chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, shared risk, CACS (coronary artery calcium score), generalized edema

Up until now, chronic venous insufficiency (CVI) has been treated as a local problem. In 2021, Jürgen H Prochaska et al. reported that higher CEAP classification is a strong predictor of cardiovascular disease development over 10 years in individuals without pre-existing heart disease. CVI has emerged as a powerful predictor of overall mortality. Furthermore, numerous reports have been made about shared risks. In a retrospective cohort study CVI patients without chest symptoms with simultaneous lower limb CT and CACS measurements showed CACS > 100 at 35% of the total. Further, CVI is an independent risk factor for coronary artery disease. Edema presents itself in two primary forms: generalized edema and localized edema associated with varicose veins. We reported that varicose vein contributes to generalized edema and surgical treatment of varicose veins reduces leg edema and generalized edema: alleviating clinical symptoms throughout the body. Chronic venous insufficiency is no longer just a problem of the legs but can be considered a cardiovascular disease. Testing and controlling for arteriosclerosis risk factors are necessary. Therefore, the collaboration of all healthcare professionals involved with the legs is essential. Cooperation among researchers in various medical fields such as cardiology, vascular surgery, phlebology, radiology, and rehabilitation medicine is indispensable for advancing understanding in this field.

Jpn J Phlebol 2025; **36**(1): 19–23