

論 文 内 容 要 旨

題目 Appropriate Surgical Treatment of Symptomatic Primary
Varicose Veins Decreases Systemic Inflammatory Biomarkers

(症候性1次性下肢静脈瘤の適切な外科手術は全身性の炎症性物質
を軽減する)

著者 Hiroki Arase, MD, Noriko Sugasawa, PhD, Youhei Kawatani, MD,
PhD, Mikio Sugano, MD, Hirotsugu Kurobe, MD, PhD, Eiki
Fujimoto, MD, Takashi Kitaichi, MD, PhD, Tetsuya Kitagawa, MD,
PhD

令和1年発行 *Annals of Vascular Diseases* 掲載予定

内容要旨

慢性静脈疾患の中で下肢静脈瘤は最も罹患率の多い疾患である。弁機能不全の成因は職業や妊娠なども関係しており、若年者であっても発症しその罹病期間が長期となることもある。下肢静脈瘤と炎症の関係についてはこれまでも報告があり、慢性炎症の存在と動脈硬化などの全身性疾患との関連が近年注目されている。

申請者らは、下肢静脈瘤の罹患は全身性の慢性炎症を惹起し続けるのではないかと考え、静脈瘤の外科治療において、その治療効果を炎症性物質の血中濃度を減らせられるかという観点から検討した。

対象は1次性下肢静脈瘤に対して伏在静脈の抜去術またはレーザー焼灼術を主とする外科治療を行った12名である。術式は日本静脈学会のガイドラインに準じてレーザー焼灼術を第1選択としたが、結果として伏在静脈の抜去術を6名に、レーザー焼灼術を6名に施行した。術前の慢性静脈鬱滞のレベルを表すCEAP分類(The clinical, etiological, anatomical, pathophysiological classification)では、3mm径以上の静脈瘤を伴うC2が9例で、浮腫を伴うC3が1例、治癒潰瘍を伴うC5が1例、及び活動性の潰瘍を伴うC6が1例であった。

まず、組織学的検討として、抜去した伏在静脈壁と冠動脈バイパス施行時に採取した正常伏在静脈壁を、ヘマトキシリン・エオジン染色とMCP-1抗体を用

様式(8)

いた免疫染色を行って評価した。次いで、血中の炎症性物質（IL-6、MCP-1）濃度について、健常対照群（6例）ならびに患者群の術前の静脈鬱滞のレベル別に比較検討した。更に患者群では静脈瘤手術前と術後12週間が経過した時点のIL-6、MCP-1濃度の推移について分析し、また術式別にも比較検討した。血液検体は、いずれも上肢の末梢静脈より採取し、IL-6、MCP-1はELISAキットを用いて測定した。

得られた結果は以下の如くである

1. 免疫染色では正常伏在静脈壁の内皮にはMCP-1の産生がみられなかったが、静脈瘤患者の伏在静脈壁の内皮でその産生が認められた。
2. 患者群では術前の血中の炎症性物質濃度が有意に高値であった。
(MCP-1: 166 ± 12 pg/ml vs 99 ± 10 pg/ml $p=0.003$; IL-6: 5.1 ± 2.7 pg/ml vs 0.00 ± 0.00 pg/ml $p=0.001$)
3. 下肢静脈瘤のCEAP分類の皮膚所見の重症度と血中の炎症性物質濃度に正の相関がみられた。(MCP-1: $r_s=0.67$, $p=0.006$; IL-6: $r_s=0.88$, $p=0.003$)
4. 患者群における術前後の血中の炎症性物質濃度の比較では、術後に炎症性サイトカインが有意に低値であった。(MCP-1; 166 ± 12 pg/ml vs. 152 ± 10 pg/ml $p=0.048$)
5. 患者群における術前後の血中の炎症性物質濃度に関して、伏在静脈の抜去術とレーザー焼灼術による術式の差はみられなかった。

以上より、下肢静脈瘤における局所組織の炎症性物質の高値が、血中の炎症性物質の高値をもたらしていると考えられるが、適切な静脈瘤の手術治療により、その炎症性物質を減少できることを示している。下肢静脈瘤の治療は静脈鬱滞による下肢症状を改善させるだけではなく、全身性炎症反応の改善をもたらす効果という観点からも有用であり、また、慢性静脈疾患の治療指標としての炎症性物質を用いることも期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1429 号	氏名	荒瀬裕己
審査委員	主査 佐田政隆 副査 原田雅史 副査 久保宜明		

題目 Appropriate Surgical Treatment of Symptomatic Primary Varicose Veins Decreases Systemic Inflammatory Biomarkers
 (症候性1次性下肢静脈瘤の適切な外科手術は全身性の炎症性物質を軽減する)

著者 Hiroki Arase, Noriko Sugasawa, Youhei Kawatani, Mikio Sugano, Hirotugu Kurobe, Eiki Fujimoto, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa
 令和元年発行 Annals of Vascular Diseases に掲載予定
 (主任教授 丹黒 章)

要旨 慢性静脈疾患である下肢静脈瘤については慢性炎症の存在と動脈硬化などの全身性疾患との関連が近年注目されている。申請者らは、下肢静脈瘤が全身性の慢性炎症増悪の一因であるのではないかと考え、静脈瘤の外科治療の治療効果を炎症性物質の血中濃度の軽減という観点から検討した。

対象は1次性下肢静脈瘤に対して伏在静脈の抜去術またはレーザー焼灼術を主とする外科治療を行った12名で、術式は日本静脈学会のガイドラインに準じてレーザー焼灼術を第1選択としたが、結果としてレーザー焼灼術を6名に、伏在静脈抜去術を6名に施行した。術前の慢性静脈鬱滞のレベルを表す The clinical, etiological, anatomical, pathophysiological (CEAP) classification は、3mm 径以上の静脈瘤を伴う C2 が 9 例、浮腫を伴う C3 が 1 例、治癒潰瘍を伴う C5 が 1 例、活動性

の潰瘍を伴う C6 が 1 例であった。

組織学的検討は抜去した伏在静脈と冠動脈バイパス術施行時に採取した正常伏在静脈を HE 染色と MCP-1 抗体を用いた免疫染色を行って評価した。次いで、血中の炎症性物質 (IL-6、MCP-1) 濃度を健常対照群 (6 例) と患者の静脈鬱滞のレベル別に比較検討した。また、静脈瘤手術前と術後 12 週間の IL-6、MCP-1 濃度を、ELISA キットを用いて測定、その推移を分析し、術式別にも比較した。得られた結果は以下の如くである

1. 免疫染色で正常伏在静脈内皮に MCP-1 の局在は認めなかったが、静脈瘤患者の伏在静脈内皮でその産生が認められた。
2. 患者群で術前血中の炎症性物質濃度が有意に高値であった。
(MCP-1: 166 ± 12 pg/ml vs 99 ± 10 pg/ml; $p=0.003$ 、IL-6: 5.1 ± 2.7 pg/ml vs 0 pg/ml; $p=0.001$)
3. CEAP 分類の皮膚所見重症度と血中の炎症性物質濃度に正の相関がみられた。(MCP-1: $rs=0.67$; $p=0.006$ 、IL-6: $rs=0.88$; $p=0.003$)
4. 患者群における術前後の血中炎症性物質濃度では、術後に MCP-1 が有意に低値であった。(MCP-1: 166 ± 12 pg/ml vs. 152 ± 10 pg/ml; $p=0.048$)
5. 患者群における術後の血中炎症性物質濃度に、伏在静脈の抜去術とレーザー焼灼術の術式の差はみられなかった。

以上の結果から、下肢静脈瘤における局所での炎症性物質が血中炎症性物質の上昇をもたらし、適切な静脈瘤手術により、その炎症性物質を減少できることが示された。下肢静脈瘤の治療は局所症状の改善だけでなく全身性炎症反応の改善をもたらすことが重要なことが示され、治療に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。