

令和元年6月20日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19723

研究課題名(和文) 下肢静脈瘤の発症に関与する疾患感受性遺伝子の探索とリスク要因の解明

研究課題名(英文) Understanding the development of varicose veins

研究代表者

河野 邦江 (Kohno, Kunie)

島根大学・医学部・特別協力研究員

研究者番号：20432619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：下肢静脈瘤は、加齢とともに有病率が高まり、下肢諸症状から生活の質や労働生産性低下させる。本研究では、Shimane CoHRE Studyの調査基盤を活用し、島根県中山間地域に居住する中高年を対象として、厳密なエコー検査を用いた下肢静脈瘤の疫学調査を行うことにより、下肢静脈瘤の対応策を講じることを目的とした。成果として、加齢、立ち仕事の中でも立位で動きの少ない立ち仕事、家族歴、性別(女性)および生活習慣(喫煙やアルコール摂取)が下肢静脈瘤の罹患と関連することを解明した。スウェーデンとの共同研究により、家族歴には、遺伝的要因のみならず家族を取り巻く生活環境が影響することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、下肢静脈瘤の診療に携わる臨床現場への提言を可能とするものであり、治療を受ける患者や患者家族のみならず、下肢静脈瘤の予防の観点から下肢静脈瘤予備軍に対しても利益をもたらすものである。また、生活環境要因の解明による下肢静脈瘤予防戦略の構築により、下肢静脈瘤罹患者の再発予防の観点からも重要な知見を得ることが出来た。健康寿命の延伸を図る我が国において、下肢に着目した健康維持は重要と考えられ、その社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Varicose veins (VVs) increase in prevalence with age. Leg symptoms caused by VVs affect quality of life and labor productivity. However, less information is available. In this study, we conducted an epidemiological survey of VVs using an echo equipment for elderly people using the research base of the Shimane CoHRE Study. We have clarified that standing work with low movement, family history, gender (female) and lifestyle are associated with the occurrence of VVs in lower extremities. We further conducted to determine the familial aggregation of VVs from the point of genetic and environmental factor using adoptees model of Swedish Nation-wide database. The effect of genetic factor was confirmed and we further found the additive effect of familial environmental factor. These results are of worth for the future prevention strategy of VVs. In Japan, where we are in the age of a super-aging society, our research may contribute the maintenance of health in the lower extremities.

研究分野：皮膚科学、疫学

キーワード：下肢静脈瘤 Shimane CoHRE Study 生活習慣 中山間地域 疫学調査

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

下肢静脈瘤は、重症化すると湿疹や潰瘍などの皮膚症状をきたすことから、皮膚科においても把握する必要があり、近年注目されている。下肢静脈瘤の罹患者では、むくみや夕方方の重だるさ等の慢性症状ゆえに、生活の質（Quality of life: QoL）が低下し、さらには、労働生産性が低下する。ヨーロッパの研究では、下肢静脈瘤が、深部静脈血栓とそれに起因する肺塞栓症のリスクを高めることが報告されており、こうした観点からも、注意すべき疾患と言える。

下肢静脈瘤は、他の生活習慣病がそうであるように、遺伝要因および生活環境要因により規定されると考えられている。しかしながら、本邦において、疫学的アプローチからの研究報告は少なく、下肢静脈瘤の包括的な解明はなされていない。このため、先行研究における知見が乏しく、効果的な予防法のあり方を検討するための情報も十分でない。

申請者は、島根大学が実施する「地域疫学調査基盤（Shimane CoHRE Study）」を活用して約 380 名に超音波エコー検査を実施し、静脈瘤を厳密に診断して、下肢静脈瘤と立ち仕事や肥満等の生活環境要因との関連を解明してきた。本調査により、地域高齢者の下肢静脈瘤の有病率は約 20%であることが示された。また、下肢静脈瘤と関連する要因として、加齢、立位の立仕事（5 時間以上）、肥満（Body mass index: BMI 25 以上）、性別（女性）を確認し得て論文報告してきた。本申請では、上記研究をさらに深める。

我々は、下肢静脈瘤の予防戦略を確立する上で、まずは十分な現状把握を行うことが重要と考えた。加えて、下肢静脈瘤に影響する遺伝要因、生活環境要因を明確にし、エビデンスに基づいた対策を講じることを念頭に本研究を実施した。

2. 研究の目的

下肢静脈瘤の発症に強固に関連する遺伝要因に加えて、生活環境要因の違いを明らかにできれば、疾患の予防法の開発につながるエビデンスが得られる。そこで、本研究では、下肢静脈瘤の遺伝要因を明確にし、さらに生活環境要因を含めた下肢静脈瘤のリスクを包括的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 下肢静脈瘤の現状把握（Shimane CoHRE Study）

下肢静脈瘤の実態把握を行うため、島根大学が自治体と共同で実施する持続的疫学調査基盤である Shimane CoHRE Study の調査基盤を活用して、約 1,000 名の対象者に対して下肢静脈瘤の厳密なエコー検査を行った。併せて、健康調査の基礎的事項（性別、年齢、身長、体重、地域、既往歴等）に加えて、下肢静脈瘤に関連する生活環境要因（立ち仕事歴、飲酒、喫煙などの生活習慣）、下肢静脈瘤の家族歴などについて、丁寧な問診を行った。

(2) 下肢静脈瘤の遺伝要因と生活環境要因の関連性の解明（スウェーデン養子研究）

下肢静脈瘤の遺伝要因と生活環境要因の関連性を解明するため、申請者らは、共同研究施設の、Bengt Zöller 博士ら（Lund University, Sweden）とともに、下肢静脈瘤の要因を包括的に解明する取り組みを開始した。スウェーデンの国民調査基盤より抽出した養子データを活用し、下肢静脈瘤を発症した養子およびその実父母、養父母の下肢静脈瘤の発症数を抽出し、遺伝要因と環境要因の観点から、下肢静脈瘤の標準化罹病率を算出した。

4. 研究成果

(1) 下肢静脈瘤の現状把握（Shimane CoHRE Study）

島根県中山間地域に居住する高齢者（平均年齢 70 歳）における下肢静脈瘤の有病率は、先行研究と同様に女性に多く、男性で 14%（61 名/436 名）、女性で 22.7%（142 名/625 名）であり、全体では 18.8%（203 名/1080 名）であった。要因解析においては、加齢による影響、立位の立ち仕事による影響が確認され、これらの要因が強固に下肢静脈瘤と関連することが示された。BMI については、やせ型（BMI 18.5 未満）、普通体重（BMI 18.5-24.9）、肥満の順で段階的にオッズ比の高まりが見られ、やせ型では下肢静脈瘤になりにくい事が示された。さらには、飲酒、喫煙などの要因を加味した解析において、下肢静脈瘤と飲酒の間に関連が示され、さらに、飲酒量の多いグループでは喫煙の影響もみられた。これら研究成果については現在論文投稿中である。

(2) 下肢静脈瘤の遺伝要因と生活環境要因の関連性の解明（スウェーデン養子研究）

スウェーデンの国民調査基盤より抽出した養子データベースを活用して、下肢静脈瘤のリスクとして強固に確立されている家族歴（遺伝要因と家族内の生活環境要因の両作用）を遺伝要因（実父母の罹患比）、生活環境要因（養父母の罹患比）、遺伝+生活環境要因（実・養父母の罹患比）の観点から詳細に検討した（図 1）。その結果、下肢静脈瘤の罹患には遺伝要因が有意に影響し（標準化罹患比 2.21 倍、図 1—項目 2）、なおかつ生活環境要因の修飾効果がある（標準化罹患比 4.58 倍、図 1—項目 4）ことを見出した（論文 2）。

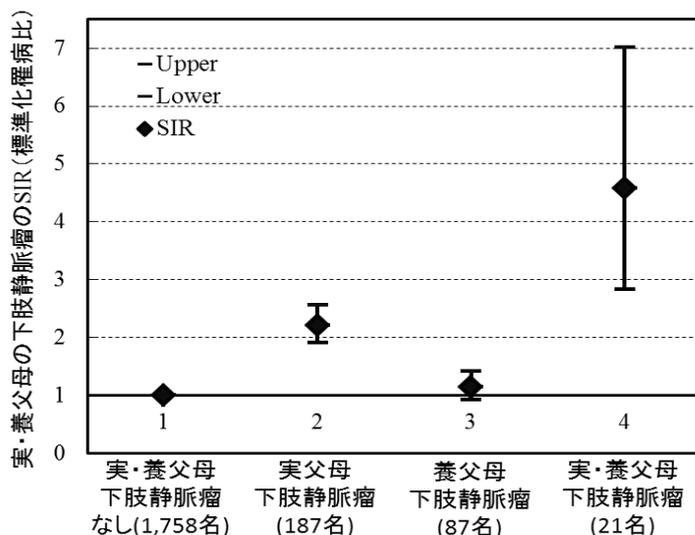


図1. 養子の実父母、養父母の下肢静脈瘤罹患比 (対照：1、実父母、養父母ともに下肢静脈瘤のない養子)

本研究においては、上記結果1に示すように、本邦の中山間地域に居住する高齢者において、下肢静脈瘤の有病率は18.8%と高く、5-6名に1人の割合で下肢静脈に逆流を持つ対象者が存在することが示された。先行研究では、エコー検査による本邦の中老年(50-60歳代)における有病率が約11%との報告があり、本調査結果と合わせて、下肢静脈瘤が加齢とともに有病率の高まる疾患であることが確認された。要因解析により、生活習慣の影響が明らかとなったことから、予防法を考案するために、極めて有用なエビデンスが得られたと言える。

さらには、上記結果2に示すように、スウェーデン国民調査データを用いた養子研究の成果から、下肢静脈瘤には、家族内に集積した生活環境要因による修飾効果が強く存在することが示された。下肢静脈瘤は、先行研究において遺伝要因の強固な影響が知られ、また、有病率が高く古くから認知されてきた疾患であるために、一般的にも遺伝要因の影響が強いと考えられてきた。このため、スウェーデンの国民調査より抽出した養子データを活用した家族研究において、生活環境要因の影響の強さを明示した本研究成果は、下肢静脈瘤の予防戦略上極めて重要であり、上記結果1で明確にした下肢静脈瘤に影響する生活環境要因を加味することで、下肢静脈瘤の予防戦略の構築に資する本研究の重要な成果となったと言える。

上記研究成果を日常臨床に適用するためには、対象者の生活習慣に加えて、家族歴(遺伝要因のみならず家族をとりまく環境、例えば生活習慣や仕事歴)について把握し、下肢静脈瘤の予防を考慮した生活習慣の見直しを図ることが重要であると考えられる。特に、下肢静脈瘤の素因(家族歴)がある上に立ち仕事が多い、肥満がある、といった高リスク者や再発懸念者に対して、こうしたエビデンスに基づいた生活指導に役立てることが可能である。

超高齢化社会を迎える現代社会において、健康寿命の延伸は社会課題である。こうした中で、シニア世代でも働くことが求められ、また、働きたいと考える人が増加している。下肢静脈瘤は、不可逆的な弁破壊を伴い、緩徐に進展する疾患であるため、加齢に伴い有病率が増加する。目視可能な下肢静脈瘤でも、初期には自覚症状を伴わないことが多く、加齢とともに自覚症状が生じるといったエピソードがよく聞かれる。高齢者において、下肢静脈瘤の自覚症状(むくみ、重だるさ、疼痛、湿疹、浮腫等)が生じているものの、それとは知らずにQoLの低下を来たす状態が生じ、ひいては労働生産性にも影響する状態が生じていると考えられる。下肢静脈瘤の自覚症状の改善に最も寄与するのは手術療法であるが、本研究成果のエビデンスに基づいて下肢静脈瘤の予防を行うことが出来れば、自覚症状出現の予防にも繋がり、労働生産性向上にも寄与すると考えられる。古来、老化は足からなどと言われるが、人の生活の基本動作は二足歩行を伴うため、どの年齢層においても、日常のあらゆる場面において下肢の健康維持は関心課題であると言えよう。下肢に不快な症状があると、日常生活に影響があることは想像に難くない。その予防戦略の確立に資する本研究成果は、健康寿命の延伸を図る我が国において、社会疫学的観点からも重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

1. Kusagawa H, Haruta N, Shinhara R, Hoshino Y, Tabuchi A, Sugawara H, Shinozaki K, Matsuzaki K, Nagata H, Niihara H, Kohno K, Takeda R; Japanese SEPS study group. Surgical methods and clinical results of subfascial endoscopic perforator surgery in Japan. *Phlebology*. 33(10):678-686. 2018.
2. Kohno K, Niihara H, Li X, Hamano T, Nabika T, Shiwaku K, Isomura M, Morita E, Sundquist K, Zöller B. Familial Transmission of Hospital-Treated Varicose Veins in Adoptees: A Swedish Family Study. *J Am Coll Surg*. 223(3):452-60. 2016.

[学会発表] (計2件)

1. 新原 寛之、河野 邦江、濱野 強、武田 美輪子、中川 優生、塩飽 邦憲、並河 徹、森田 栄伸、下肢静脈瘤に対する飲酒の影響評価—Shimane CoHRE Study—、第 82 回日本皮膚科学会東部支部学術大会、星野リゾート OMO7 旭川 (旭川市)、2018 年 10 月 6-7 日
2. 河野 邦江、濱野 強、武田 美輪子、塩飽 邦憲、中山間地域高齢者における下肢静脈逆流と下肢諸症状の関連、第 67 回日本農村医学会学術総会、TFT ホール (東京都)、2018 年 10 月 10-12 日

〔図書〕 (計 2 件)

1. 新原 寛之、河野 邦江、SEPS の全て、総論「慢性下肢静脈不全症の疫学」、内視鏡下静脈疾患治療研究会、2016
2. 新原 寛之、河野 邦江、篠崎 幸司、草川 均、SEPS の全て、付録「SEPS の治療成績」、内視鏡下静脈疾患治療研究会、2016

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://shimane-u-dermatology.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者：なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：新原 寛之

ローマ字氏名：(NIIHARA, hiroyuki)

研究協力者氏名：濱野 強

ローマ字氏名：(HAMANO, tsuyoshi)

研究協力者氏名：武田 美輪子

ローマ字氏名：(TAKEDA, miwako)

研究協力者氏名：磯村 実

ローマ字氏名：(ISOMURA, minoru)

研究協力者氏名：並河 徹

ローマ字氏名：(NABIKI, toru)

研究協力者氏名：塩飽 邦憲

ローマ字氏名：(SHIWAKU, kuninori)

研究協力者氏名：森田 栄伸

ローマ字氏名：(MORITA, eishin)

研究協力者氏名：シニヨン・リ

ローマ字氏名：(Xinjun, Li)

研究協力者氏名：クリスティーナ・サンドクイスト

ローマ字氏名：(Kristina, SUNDQUIST)

研究協力者氏名：ヤン・サンドクイスト

ローマ字氏名：(Jan, SUNDQUIST)

研究協力者氏名：ベント・ゾラー

ローマ字氏名：(Bengt, ZÖLLER)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。