

総説（循環器病予防総説シリーズ33：記述疫学編8）

国内外の末梢血管疾患の疫学

松本知沙*^{1,2} 富山博史*²

はじめに

末梢血管疾患は、本邦においても高齢化や生活様式の欧米化に伴う動脈硬化危険因子の増加を背景に増加傾向にあることが懸念されている。末梢血管疾患は末梢動脈疾患（Peripheral arterial disease; PAD）ならびに末梢静脈疾患（上大静脈、下大静脈以外の静脈の疾患）により構成されるが、PAD患者では末梢動脈の特定の領域のみの病変を有するのではなく、冠動脈や脳血管など他の血管領域にも動脈硬化性病変を合併することが多く、脳心血管疾患の強力な危険因子であることから、循環器疾患予防において極めて注意が必要な疾患である。また末梢静脈疾患についても、その代表である静脈血栓塞栓症（Venous thromboembolism: VTE）は致死性の循環器疾患の一つであり、加齢や本邦の死亡原因の第一位である悪性腫瘍がその危険因子であるほか、昨今では新型コロナウイルス感染症との関連も指摘され、注目されている。本稿では循環器疾患予防において極めて重要であるPADおよび末梢静脈疾患の国内外の疫学について取り上げる。

I. 末梢動脈疾患（Peripheral arterial disease; PAD）

PADは国内外のガイドラインはじめ、書籍によりその定義が異なることから注意が必要である。日本循環器学会／日本血管外科学会による末梢動脈疾患ガイドライン（2022年改訂版）では、PADとし

ては冠動脈以外の末梢動脈である四肢動脈、頸動脈、腹部内臓動脈、および大動脈の閉塞性疾患が取り上げられている¹⁾。一方、2011年改訂のアメリカのACC/AHAの「PAD患者の管理に関するガイドライン」のPADには、大動脈瘤などの拡張性疾患も含まれるが²⁾、2017年のヨーロッパ心臓病学会（ESC）の「PADの診断と治療に関するガイドライン」では、大動脈疾患は含まれていない³⁾。

また、PADは下肢の閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans; ASO）の同義語として用いられることが多かったが、最近では下肢の末梢動脈疾患はlower extremity artery disease（LEAD）として扱われることが多く、PADとは区別して使用されている。これはPADはLEADのみならず、他の領域の末梢動脈疾患も含む末梢動脈疾患の総称名である為である。本稿ではPADを、“冠動脈疾患ならびに大動脈疾患を除いた末梢動脈疾患”として取り扱う（表1）。

尚、PADの原因としては、動脈硬化のみならず、血管炎や形成異常、解剖学的走行異常などがあるが、本稿ではPADの原因として最も多い動脈硬化性のPADを中心に概説する。

1. 下肢動脈疾患（lower extremity artery disease: LEAD）

下肢の閉塞性動脈硬化症を示す名称としてASOやPADが類義語として使用されてきたが、下肢動脈疾患については、他のPADとの区別するためにも近年はLEADと表現することが増えてきた。2022年改訂の日本循環器学会／日本血管外科学会による末梢動脈疾患ガイドラインでも、下肢動脈疾患はLEADとして取り扱われている¹⁾。また本邦において、従来はASOではなく閉塞性血栓性血管炎（Buerger病、TAO）の頻度が多かったことから、TAOと

*1 東京医科大学病院 健診予防医学センター
〒163-1307 東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー7F

*2 東京医科大学病院 循環器内科

受付日 2022年2月2日・受理日 2022年7月14日

表1 本稿および各ガイドラインにおける PAD 定義

	本項	JCS/JSVS2022	ACCF/AHA2011	ESC2017
四肢動脈閉疾患 (LEAD 等)	○	○	○	○
腹部内臓動脈疾患 (腎動脈等)	○	○	○	○
頸動脈・椎骨動脈疾患	○	○	-	○
大動脈閉塞性疾患	-	○	-	-
大動脈拡張性疾患 (大動脈瘤)	-	-	○	-

・JCS/JSVS2022: 日本循環器学会/日本血管外科学会 末梢動脈疾患ガイドライン (2022年改訂版)¹⁾
 ・ACCF/AHA2011: アメリカ ACCF/AHA の“PAD 患者の管理に関するガイドライン (2011年改訂版)²⁾
 ・ESC2017: ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) の“PAD の診断と治療に関するガイドライン (2017年)³⁾

ASO を区別する目的で、下肢の閉塞性動脈硬化症は ASO と記載されることが多かったが、現在本邦における下肢動脈疾患の大半は ASO であり、日常的には“LEAD≒ASO”として扱われていることが多い。一方で、ASO は本来、「閉塞性動脈硬化症」という病態生理にもとづく分類であり、必ずしも下肢の閉塞性動脈硬化症のみを指す名称ではなく、頻度は極めて少ないが下肢以外の上肢などの閉塞性動脈硬化症もこれに含まれる。本稿では“ASO=下肢の ASO=LEAD”として取り扱う。

1) LEAD (閉塞性動脈硬化症: ASO)

LEAD は下肢の主幹動脈の狭窄・閉塞により、下肢の冷感や間歇性跛行、疼痛などの症状をきたし、進行すると潰瘍や壊疽、下肢切断のリスクとなる包括的高度慢性下肢虚血を来す疾患であるが、無症候の場合もある。LEAD の診断は、非侵襲的な機能検査 (血流の量的評価) にて行われ、さらに治療の適応や治療法の選択等に必要の場合は、画像検査 (CT 血管造影や MRA、超音波検査など) を行う。LEAD の診断に簡便かつ有用で最も利用される機能検査は足関節上腕血圧比: Ankle brachial index (ABI) である。ABI の測定法には従来法で主に欧米で使用される Doppler 法と、簡便な測定が可能で本邦やアジアを中心に使用される Oscillometric 法があるが、両者の相関は良好であり、ABI 測定の使用機器の差異は LEAD の有病率には影響しないと考えられている。通常、足首関節レベルの収縮期血圧は上腕血圧の収縮期血圧よりも 10~15 mmHg 程度高いため、健常人における ABI は 1.0~1.40 であるが、足関節より中枢の主幹動脈に狭窄・閉塞があるとその重症度と相関して ABI が低下し、臨床的

には $ABI \leq 0.90$ の異常低値をもって LEAD と診断されることが多い。尚、ABI: 0.91~0.99 はボーダラインと考えられており⁴⁾、必要に応じて上腕動脈の血圧で足趾レベル血圧を除いた足趾上腕血圧比 (Toe brachial index: TBI) や運動負荷 ABI などの検査を行い診断をすすめる。また、下肢動脈の狭窄・閉塞があるのにも関わらず $ABI \geq 1.4$ の高値を示すことがある。これは糖尿病や維持透析症例などで下肢動脈の石灰化が高度である場合に認められ、この場合も ABI の代わりに TBI を用いた評価がされ、TBI の正常値は 0.70 以上とされている。尚、ABI が基準値以下であっても、間歇性歩行などの症状を認める症候性 LEAD は全体の 1/5~1/3 程度であることは特筆すべきであり^{5),6)}、自覚症状を伴わなくとも重度の下肢虚血を認める例があることには注意が必要である。従って、糖尿病や維持透析症例、高齢などの動脈硬化危険因子を保有するハイリスク患者においては、自覚症状を認めない場合も、LEAD の可能性を考慮し、下肢動脈の触診をはじめ、下肢の皮膚の色調・温度の変化、汗腺の機能障害に基づく乾燥肌、爪の肥厚や成長遅延などの下肢虚血を示唆する所見の有無の診察を行い¹⁾、LEAD が疑われる場合は ABI 等による評価が必要である。

尚、研究においては LEAD の診断に ABI: 0.90 未満を用いている場合と ABI: 0.90 以下を用いている場合があり留意されたい。

LEAD の危険因子は古典的な動脈硬化危険因子と同様であり、加齢、性別 (男性)、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙などがその危険因子である⁷⁾。LEAD の有病率は、世界的な高齢化や糖尿病の増加、中-低所得国における喫煙などにより増加傾向

にあり、日本を含む世界33か国からの118報告を含むLEAD有病率ならびに危険因子に関するシステムティックレビューでは、2015年における全世界でのLEAD患者は約2億3,600万人と推測されている⁸⁾。尚、LEAD有病率は、対象集団のLEADの危険因子保有の状況により異なるため、その比較においては対象者の属性や保有する危険因子の確認が必要である。

一般住民におけるLEAD有病率については、我が国では上腕-足首間脈波速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) および Oscillometric 法によるABIの予後予測指標としての有用性を検証するために行われたメタ解析のJ-BAVEL研究 (10,679人、平均年齢: 61 ± 12 歳) によると、LEAD有病率 ($ABI \leq 0.9$) は1.1%であったことが報告されている⁹⁾。またJ-BAVEL研究には含まれていない本邦の研究では、北海道の地域住民を対象にした端野・壮瞥町研究 (1,398人: 平均年齢: 65.7 ± 9.8 歳) におけるLEAD有病率 ($ABI < 0.9$) は2.7%であり¹⁰⁾、沖縄県住民13,211人 (平均年齢: 52.1 ± 11.1 歳) を対象にした研究でのLEAD有病率 ($ABI \leq 0.9$) は0.5%であった¹¹⁾。

これに対し欧米では、デンマークで実施された65歳から74歳の一般男性、約18,000人を対象にした研究では、LEAD有病率 ($ABI < 0.9$, $ABI > 1.4$) は10.9%であり⁶⁾、またドイツで実施された65歳以上の6,880人を対象にした研究でのLEAD有病率 ($ABI < 0.9$) は男性: 19.8%、女性: 16.8%と⁵⁾、これら欧米の研究の対象集団は本邦での研究よりは高齢であるものの、本邦のLEAD有病率は欧米よりも低い傾向にあった。尚、米国でLEAD有病率の人種差を検証するために行われたメタ解析では、LEAD有病率 ($ABI < 0.9$) はアフリカ系米国人で多く、アジア系米国人では少ない傾向にあったことが報告されており、LEAD有病率には人種差が関与している可能性も示唆されている¹²⁾。

一方、LEADの罹患率については本邦及び世界でも報告が少ない。ABIによるLEAD罹患率の評価ではオランダから平均7.2年追跡した研究があるが、同研究では無症候性LEAD ($ABI < 0.95$) の罹患率 (95% CI) は男性: 7.8 (4.9-20.3)/千人年、女性: 12.4 (7.7-24.8)/千人年であり、また間歇

性跛行を有する症候性LEADの罹患率は男性: 0.4 (0.3-10.0)/千人年、女性: 1.8 (1.0-10.3)/千人年と、女性の方が男性より罹患率が高い傾向を認めた¹³⁾。

LEADの心血管予後については良好ではなく、先述の本邦のJ-BAVEL研究からの報告では、 $ABI \leq 0.90$ は $1.10 \leq ABI \leq 1.19$ と比較して、古典的循環器疾患危険因子で調整した脳心血管疾患+総死亡のリスクは約1.6倍であり、またボーダーラインレベルの $0.91 \leq ABI \leq 0.99$ においても約1.4倍の有意なリスク上昇を認めた。更に $ABI \geq 1.3$ もリスク上昇と有意に関連したことが示されており、ABIと脳心血管疾患、総死亡リスクはJ型の関連があることが報告されている⁹⁾。また、間歇性跛行を伴うLEADでは、5年間追跡中に約20%が心筋梗塞または脳卒中を発症し、10-15%の死亡を認めたことが報告されている¹⁴⁾。尚、無症候性LEADと症候性LEAD ($ABI < 0.90$) の5年間の心血管死亡のリスクを比較したドイツからの研究 (対象: 65歳以上のプライマリケア医を受診した患者) では、症候性LEAD、無症候性LEADは共に非LEAD患者と比較して有意に心血管死亡リスクが高く、また無症候性LEADと症候性LEADの総死亡リスクには有意差がなかったことが報告されており¹⁵⁾、症状の有無に関わらずハイリスク患者においては必要に応じたLEADの評価および危険因子の管理が必要である。

2) 閉塞性血栓血管炎 (Buerger病、Thromboangitis obliterans: TAO)

閉塞性血栓血管炎 (Buerger病、TAO) は50歳未満の男性の喫煙者に好発する四肢末梢動脈の閉塞性疾患で、アテローム性動脈硬化や膠原病とは異なる病態を首座とし、遊走性静脈炎などの静脈性病変を伴うのが特徴である。冷感や痺れ感、レイノー現象などの症状から始まり、間歇性跛行に進展し、壊死・肢切断に至ることもある本邦の指定難病であるが、生命予後に関してはLEADと異なり脳心血管や他の大血管病変の合併が少ないため、一般的に良好であるとされている。TAOの原因は特定のHLAや喫煙との関連が疑われているが、未だにその発症機序は不明であり、本邦において1970年代頃まではこのTAOが下肢の慢性閉塞性動脈疾患の中心をしめてきたものの、現在は大幅に減少し、2012年時点

での同疾患での医療受給者数は7,109人であった¹⁶⁾。また厚生労働省の研究班からの報告でも、本邦での2000年におけるTAOでの推定医療受給者数は10,089人(10万人当たりの推定患者数:7.98人)に対し、2014年における同数は7,043人(10万人当たりの患者数:5.54人)と減少傾向にあることが報告されている¹⁷⁾。また、同報告では全身の閉塞性末梢動脈疾患のうちTAOが占める割合も減少傾向にあることが報告されており、2008年では推定7.15%だったのに対し、2014年における同割合は推定6.12%であった¹⁷⁾。

2. 頸動脈硬化、頸動脈狭窄

頸動脈狭窄は、動脈硬化を首座にプラークが形成され内頸動脈の狭窄を来したものであり、プラーク破綻・血栓形成により末梢脳血管が閉塞するとアテローム血栓性脳梗塞が惹起されるほか、狭窄遠位の血流減少による脳梗塞を引き起こす。通常は頸動脈狭窄のみでは症状を認めないが、脳が血流不足に陥った場合は脳梗塞や一過性脳虚血発作の症状を呈し、無症候性頸動脈狭窄患者における同側の脳梗塞発症率は年間0.5~2.0%と推察されている^{18)~20)}。日本脳卒中データバンク2021によると、本邦における2000年以降の急性期脳卒中の内訳は脳梗塞が74.0%、脳出血が19.5%、くも膜下出血が6.5%であり、脳梗塞の亜病型としてはアテローム血栓性脳梗塞が最も多く、脳梗塞の31.5%を占めることから²¹⁾、頸動脈狭窄は極めて注意が必要な病態であることが示唆される。頸動脈狭窄の診断は頸動脈カラードプラ超音波検査が有用であり、更に末梢側の評価が必要な場合はCTAやMRAなどの検査を行う。

頸動脈硬化症、頸動脈狭窄も世界人口の高齢化や糖尿病の増加に伴い増加しており、Songらによる59研究を基にしたメタ解析では、2020年における全世界の30-79歳における頸動脈狭窄($\geq 50\%$)の推定有病率は約1.5%、人口にして約5,779万人と換算されており、2000年の頸動脈狭窄の推定有病者数との比較では約59%増加していると考えられている²²⁾。

本邦における頸動脈狭窄の有病率については、50歳から79歳の一般市民1,694人を対象とした吹田研究では、男性の7.9%、女性の1.3%に無症候性頸動脈狭窄(頸動脈狭窄率 $> 50\%$)を認めたことが報告

されている²³⁾。頸動脈狭窄は同研究でも報告されているように、年齢や血圧、喫煙などの動脈硬化危険因子と相関し、高齢化に伴いその頻度も増加するが、吹田研究から報告された頸動脈狭窄の頻度は欧米等の海外の報告と比較しても同等である。先のSongらによるメタ解析では、頸動脈狭窄($\geq 50\%$)の推定有病率は50歳~79歳では男性:1.68%~6.93%、女性:1.01%~4.26%であり²²⁾、また欧米の地域住民を対象とした4研究からなるメタ解析(23,706人、平均年齢:60.5 \pm 12.1歳)では、無症候性頸動脈狭窄($\geq 50\%$)を50歳~79歳の男性:0.7~6.0%、女性:0.5%~3.6%に認めたことが報告されており、本邦と欧米の無症候性頸動脈狭窄の有病率は同程度であることが推測される²⁴⁾。

頸動脈硬化の進展度の指標である内膜中膜複合体厚(Intima Media Thickness: IMT)については、50歳~79歳を対象とした吹田研究対象者のIMT(IMT-C10)は年齢と相関し、男性で0.85~1.02 mm、女性で0.84~0.99 mmと報告されている²³⁾。一方、45歳から64歳を対象にした米国のAtherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohortにおけるIMT(IMT-C10)は、左総頸動脈:男性:0.84 \pm 0.26 mm、女性:0.75 \pm 0.21 mm、右総頸動脈:男性:0.82 \pm 0.26 mm、女性:0.76 \pm 0.22 mmであった²⁵⁾。また、40-49歳の日本人男性と米国の白人男性のIMT(IMT-C10)を比較した研究では、日本人男性のIMTの方が米国白人男性よりも有意に少なかったことの報告もあり²⁶⁾、本邦一般住民と海外におけるIMTの比較については、更なる検証が必要と思われる。

このIMTの肥厚および頸動脈プラークの存在は、共に脳血管疾患の独立した危険因子であることが報告されている。Lorenzらによる欧米の8コホート研究からなるメタ解析では、総頸動脈IMTの0.10 mm増加は脳卒中リスク18%上昇と有意に関連することが報告されている²⁷⁾。また、本邦の60歳から74歳の一般男性1,289人を対象にした前向き研究では、4.5年の追跡期間中に34人の脳卒中発症を認め、総頸動脈の最大IMTが1.07 mm以上では0.77 mm以下(4分位の最高位 v.s. 最低位)と比べて脳卒中発症リスクが約3倍高く($P < 0.05$)、また総頸動脈の最大IMTが1.07 mm以上かつ内頸動脈の最大

IMTが1.93 mm以上では、総頸動脈の最大IMTが1.07 mm未満かつ内頸動脈の最大IMTが1.93 mm未満と比較して脳梗塞発症リスクが5.2倍 ($P < 0.05$)であった。さらに内頸動脈にプラークを有する場合の脳梗塞発症リスクは、プラークを有さない場合と比較して約4倍であった ($P < 0.05$)。またプラーク性状については、プラーク表面に不整や潰瘍形成を伴う場合は特に脳梗塞リスクが高いことも報告されている²⁸⁾。

頸動脈のプラークスコアはIMTとは異なり、動脈硬化の程度を広範囲に定量的に評価する方法であるが、このプラークスコアと脳卒中の関連も報告されている。日本人高血圧患者356人 (平均年齢: 62.4 ± 0.6 歳) を対象に平均 6.4 ± 0.2 年追跡を行った病院コホートでは、プラークスコア5点以上は0点と比較して脳梗塞リスクが3.86倍 ($P < 0.05$)であり、プラークスコアはIMTよりも脳卒中発症の予測能が優れていることが示唆されている²⁹⁾。

頸動脈硬化は脳梗塞のみならず、心血管疾患の危険因子でもある。これは頸動脈硬化もまた全身の動脈硬化を示す指標であるためでもあり、本邦からの報告でも吹田研究 (対象者4,724人、平均年齢: 59.7 ± 11.9 歳) では、最大IMTの増加に伴い冠動脈疾患のリスクが上昇することが報告されており、最大IMT > 1.7 mmは ≤ 0.9 mmと比較して冠動脈疾患のリスクが約4.22倍 (95% CI: 1.92-9.23)であった³⁰⁾。また、本邦以外でも17の観察研究に基づくメタ解析では、頸動脈狭窄 ($> 50\%$) の患者における総死亡 (5年追跡) の62.9%が心臓関連死であり、心臓関連死亡率は年間2.9%であることが報告されている³¹⁾。更に、先のLorenzらによるメタ解析では、総頸動脈IMTの0.10 mm増加は心筋梗塞リスクの15%上昇と有意に関連することが報告されている²⁷⁾。

一方、動脈硬化危険因子に対する薬物療法などによるIMT肥厚の改善は、脳心血管予後を改善することが119のRCTによるメタ解析 (対象100,667人、平均年齢: 62 ± 8 歳) で示されており、内頸動脈IMTの年間10 μm 減少は脳心血管疾患の相対リスクを0.91 (95% CI: 0.87-0.94) に低下させたことから、IMTを脳心血管疾患の指標として活用しながら動脈硬化危険因子を管理することの有用性が示

唆されている³²⁾。

3. 腎動脈狭窄

腎動脈狭窄は、腎血流の低下による腎障害とレニン-アンジオテンシン系 (RAA系) の活性化を来し、これに伴い高血圧、腎不全を惹起する。腎動脈狭窄の原因として最も多いのは動脈硬化であり、それ以外には線維筋異形成や大動脈炎症候群、大動脈解離などによる腎動脈狭窄があるが、高血圧・腎不全は脳心血管疾患の予後に重大な影響をあたえることから、腎動脈狭窄もまた臨床的に極めて重要なPADの一つである。腎動脈狭窄の診断には超音波検査やCTA、MRAが用いられる。

一般住民における腎動脈狭窄の有病率に関しては本邦からは報告がないが、米国の65歳以上の一般高齢者を対象としたコホート研究であるCardiovascular Health Study (CHS、平均年齢: 77.2 ± 4.9 歳) では、腎動脈狭窄 (腎動脈エコーによる腎動脈収縮期最高流速度 > 1.8 m/s または腎動脈閉塞) の有病率は6.8%であり、その危険因子は年齢、低HDLコレステロール (< 40 mg/dL)、および収縮期血圧であったこと報告されている³³⁾。

また、腎動脈狭窄の罹患率に関しては、同じくCHSによる8年の追跡研究 (対象119人、平均年齢: 82.8 ± 3.4 歳) では、その罹患率は年間0.5%であったことが報告されている³⁴⁾。

腎動脈狭窄も他のPADと同様に他の動脈硬化疾患の合併が多い。本邦で1990年代後半に行われた動脈硬化性疾患 (冠動脈疾患、脳血管疾患、LEAD) と腎機能低下 (血清クレアチニン: 1.5 mg/dL以上) を有する50歳以上の44人を対象にした横断研究では、その50%に腎動脈狭窄 ($\geq 75\%$) を認めた³⁵⁾。また1980年代から1990年代の剖検例を対象にした研究では、腎動脈狭窄 ($\geq 75\%$) を脳卒中既往例の約10%、心筋梗塞既往例の約12%に認めた³⁶⁾。更に心血管疾患が疑われ冠動脈造影を実施した本邦の連続289例を対象にした横断研究では、約7%に腎動脈狭窄 ($\geq 50\%$) を認め、特に冠動脈3枝病変及び高血圧の合併例では腎動脈狭窄の有病率が高い傾向があった³⁷⁾。

腎動脈狭窄の予後に関しては、他のPADと同様に良好とは言い難く、2001年に報告された冠動脈造影実施連続3,987例を対象にした前向き研究 (追跡

期間中央値：3.2年）では、腎動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）患者の非調整4年生存率は57%だったのに対し、非腎動脈狭窄患者での非調整生存率は89%（ $P < 0.001$ ）であり、また多変量解析では腎動脈狭窄の総死亡のリスクは約2倍（ $P < 0.001$ ）であった³⁸⁾。

腎動脈狭窄では他のPADと同様に他の血管領域にも動脈硬化病変を有するリスクが高いことに加え、高血圧や腎機能障害も合併することが少なくないことから、その管理には極めて注意が必要である。

4. 鎖骨下動脈狭窄、上肢動脈狭窄

LEADと比較して、上肢の動脈狭窄についての報告は乏しく、その大半が鎖骨下動脈狭窄といわれている。鎖骨下動脈狭窄では、椎骨動脈分岐より近位部に狭窄がある場合、椎骨動脈から逆行性に上肢へ血流が流れる subclavian steal phenomenon をきたす。Subclavian steal phenomenon では上肢の血圧左右差を認めるが、多くは無症候である。しかし、上腕の運動をした際に脳虚血症状（眩暈など）や上肢虚血症状（疼痛や痺れなど）を来すことがある。又、日常臨床においては左右の上腕動脈の血圧差（10または15 mmHg以上）をもって鎖骨下動脈狭窄の存在を疑うことも少なくなく、同方法を鎖骨下動脈狭窄の診断の基準としている研究もあるが、動脈造影による診断と比較して特異度は高いものの（90%）、感度は低い（50%）との報告もあり³⁹⁾、注意を要する。

鎖骨下動脈狭窄の有病率については欧米の研究では一般住民コホート（2,975人、平均年齢：60.1 \pm 11.5歳）での鎖骨下動脈狭窄の有病率は1.9%、また病院コホート（1,248人、平均年齢：63.3 \pm 11.6歳）における有病率は7.1%で、喫煙、低HDLコレステロール、LEADがその危険因子であったことが報告されており、特にLEAD患者における鎖骨下動脈狭窄の有病率は9%と高かったことが報告されている⁴⁰⁾。従って、鎖骨下動脈狭窄においても、他のPADと同様に動脈硬化危険因子の管理と必要に応じた他のPADの評価が重要である。

5. Polyvascular disease

多血管病（Polyvascular disease）は、“冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）、脳血管疾患（cerebrovascular disease: CVD）、PADのうちの2

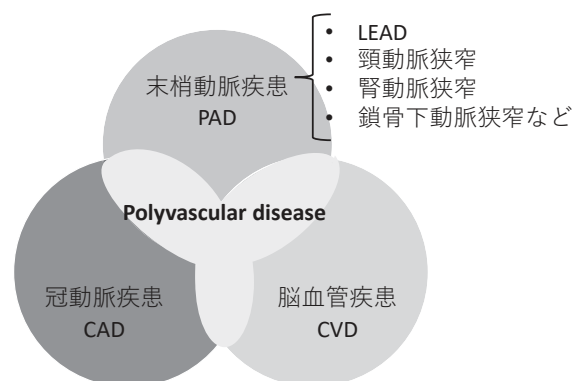


図1 末梢動脈疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患、Polyvascular disease の関係

領域以上の異なった血管床にアテローム性動脈硬化症をきたした状態”として定義される全身性の動脈硬化性疾患で、脳心血管疾患の強力な危険因子であることから十分な注意が必要な疾病である。これまで概説したように、PAD患者では末梢動脈の特定の領域のみの動脈硬化病変を有するのではなく、このPolyvascular diseaseの病態であることが少なくない（図1）。

REACH Registry (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) は、日本を含む8地域44か国の、アテローム血栓症（CAD、CVD、PADのいずれかを有する患者。同研究で用いられたPADの定義はLEADの類義語として使用されている）、または動脈硬化危険因子を3つ以上有するハイリスク患者を対象にした国際共同大規模コホート研究（全登録患者数：67,888例）で、世界における動脈硬化危険因子および治療状況の動向を調査した研究である。動脈硬化ハイリスク集団のコホートである同研究では、対象者の15.9%にPolyvascular diseaseが認められ、またPolyvascular diseaseを有する割合はLEADにおいて最も多く、LEADの61.5%がPolyvascular diseaseを有していた⁴¹⁾（Polyvascular disease 合併率：CAD: 24.8%、CVD: 41.2%）。一方、本邦からのPolyvascular diseaseに関する報告としては、CVD患者101人を対象にした横断研究で、その18.8%のLEAD（ABI<0.9）を認めたことや⁴²⁾、また冠動脈造影実施患者1,734人を対象に研究では、頸動脈狭窄、LEAD、腎動脈狭窄の合併をそれぞれ6%、13%、7%に認めたことが報告されている⁴³⁾。更に冠動脈疾患既往のない健診受診者655人（平均年齢：60.2 \pm 10.6歳）

を対象に、全身のアテローム性動脈硬化の有病率を、冠動脈と腎動脈のMRA、頸動脈エコー、CTによる冠動脈石灰化、ABIを用いて検証した研究では、研究参加者の8.7%に動脈硬化性病変が認められ、このうちの8.6%がPolyvascular diseaseであったことが報告されており⁴⁴⁾、PAD患者においてはPolyvascular diseaseの病態が高率に存在することを念頭に置く必要がある。

Polyvascular diseaseの脳心血管予後については、先のREACH Registryでは、Polyvascular diseaseを認めた患者の約5人に1人が研究開始から一年以内に脳心血管イベント（心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中、またはアテローム血栓症による入院）に至ったことが報告され、Polyvascular Disease患者の脳心血管予後は極めて不良であることが示されている⁴⁵⁾。

PADは全身の動脈硬化の一端でPolyvascular diseaseである可能性も高く、脳心血管疾患の危険因子であることから、PADの管理においては当該PAD病変の管理だけでなく、脳心血管疾患リスクの評価ならびにその管理、また必要に応じて他の血管領域の動脈硬化疾患の有無の評価が極めて重要である。

II. 末梢静脈疾患

1. 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症（Deep venous thrombosis: DVT）は皮下の表在静脈ではなく、深筋膜より深い静脈に生じた血栓症を指し、その大半は下肢に発生する。肺血栓塞栓症（Pulmonary thromboembolism: PTE）とDVTは一連の病態であることから、静脈血栓塞栓症（Venous thromboembolism: VTE）と総称されるが、PTEおよびDVTはわが国でも急速な増加を指摘されている。VTEは特に欧米ではCAD、CVDに続く3大致死血管疾患と認識されており、1980年代の報告ではあるが、米国におけるPTEの年間発症数は50～60万人、死亡者数は年間10～15万人との報告がある⁴⁶⁾。一方、本邦におけるPTEは米国よりも少ないものの増加傾向にあることが報告されている。全国の大学病院ならびに100床以上の病院を対象にPTEおよびDVTに関するアンケート方式による疫学調査では、年度により回答施設数

及び有効回答率は異なるものの、1996年のPTEの発症数は3,492人（回答施設数：2,341施設、回答率：40.7%）であったのに対し、2006年の同発症数は7,864人（回答施設数：1,635施設、回答率：26.8%）と増加しており、人口100万人あたり62人の発症を認めたことが報告されている⁴⁷⁾。また、日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会から、1997年におけるDVT発症は506人との報告があるが⁴⁸⁾、2006年の厚生労働省血液凝固異常症の研究による短期アンケート調査によると、精神科以外でのDVT年間発症は14,674人（10万人あたり12人）と推定され⁴⁹⁾、10年前のそれと比較すると、調査法の違いや疾病認知度の変化などの影響の可能性もあるが、急速な増加傾向にある可能性も示唆された。一方、欧米における一般市民でのDVTの発生率に関しては、2003年のレビューでは、年間10万人あたり約50人と報告されており⁵⁰⁾、本邦におけるDVT発生率は欧米のこれよりも大幅に低い。しかし、VTEの原因としては3大要素：血流停滞、血管内皮障害、血液凝固能亢進があり、具体的には長期臥床、肥満、うっ血性心不全、加齢、下肢静脈瘤、喫煙、手術、悪性腫瘍、脱水などの要因があげられるが、超高齢社会であり、かつ死亡原因として悪性腫瘍が最も多い本邦においてはVTE増加が懸念される。

悪性腫瘍患者における血栓症については古くから報告されており、近年はがん関連血栓症（Cancer-associated thrombosis; CAT）として注目されている。CATにはVTEの他に、動脈血栓症や非細菌性血栓性心内膜炎、播種性血管内凝固などの病態が含まれるが、その頻度としてはVTEが圧倒的に多く、がん患者でのVTE発症率は非がん患者の約4～7倍といわれており、がん患者のおよそ15%がVTEを罹患し、更にはがん患者のVTEによる死亡率はがん死に次いで高いことが報告されている。中にはCATの発症を契機に悪性腫瘍が発見されることもあり、担がん患者におけるVTEリスクについては注意が必要である⁵¹⁾。

また2019年に中国において確認され、その後全世界に拡大した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）患者でのVTEリスクの上昇も報告されている。COVID-19では内皮機能障害や凝固能以上の合併が知られており、VTEもその合

併症の一つと考えられている。2020年9月までの報告を対象としたメタ解析では、COVID-19におけるVTE有病率は約31.3%（DVT: 19.8%、PTE: 18.9%）であったことが報告されている⁵²⁾。一方、本邦では、厚生労働省研究班・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会によるアンケート調査で、COVID-19におけるVTE合併はDVTが0.7%、PEが0.5%との報告もあり⁵³⁾、欧米と比較するとそのリスクが低い可能性がある。但し、COVID-19については感染者数や死亡率が海外と日本では大きく異なり、また人種差に加え、医療体制などの社会的な違いなども存在するうえに、その病態もまだ不明な点も多く、これを取り巻く状況も劇的に変化していることから、VTE合併に関しても今後も注視が必要である。

DVTの予後については、急性期予後としては急性PTEや奇異性動脈塞栓症があるが、早期の抗凝固療法などによる適切な治療によりその予後は改善されることから、一次予防、二次予防ともに重要である。一方で、DVTにおいては再発が少なくなく、欧米のDVT患者2,554人を対象にしたメタ解析における累積再発率は、1年で9.5%、5年で36.3%との報告もあり⁵⁴⁾、症例に応じた抗凝固療法とその継続が必要である。

2. 下肢静脈瘤

静脈瘤は表在静脈が拡張したものであり、原因が不明の一次性と、DVT等による二次性、また先天性の下肢静脈瘤がある。本邦における下肢静脈瘤の有病率については、2016年に日本静脈学会が報告した一次性下肢静脈瘤に関するアンケート調査に基づく疫学調査で回答を得た193施設から合計年間36,078人の下肢静脈瘤患者が報告されており、特に高齢者および女性に多く認められているが、同学会が2013年に行った同様の調査よりも患者総数と治療施設数の増加が認められた⁵⁵⁾。また本邦の45歳以上の健診受診者318人を対象に、エコーを用いて下肢静脈瘤の頻度を検証した横断研究では、その20%（女性：24.4%、男性：12.4%）に下肢静脈瘤が認められ、加齢やBMI、立ち仕事はその危険因子であった⁵⁶⁾。一方、欧米における下肢静脈瘤の有病率は20~60%であり、このうち治療を必要とする症状を呈するものは約5%といわれている⁵⁷⁾。

下肢静脈瘤の心血管疾患予後については、良好ではないとの報告も少なくない。台湾の保険データ（対象212,984人、平均年齢：54.5±16歳、追跡期間中央値：7.3~7.8年）を用いた後ろ向き研究では、下肢静脈瘤を罹患した群の非罹患群と比較した傾向スコア調整後心血管疾患のリスクは、DVT: 5.30倍（95% CI: 5.05-5.56）、PTE: 1.73倍（95% CI: 1.54-1.94）、PAD: 1.72倍（95% CI: 1.68-1.77）と極めて高かったことが報告されている⁵⁸⁾。この原因としては、下肢静脈瘤は加齢や肥満など動脈硬化と共通の危険因子を有することが推測されている。

おわりに

PADはそれ自体も予後が不良な疾病であるが、脳心血管疾患の重大な危険因子であることからその予防・対策が極めて重要である。しかし、社会の高齢化を背景にPADは本邦を含み世界的に増加の一途をたどっている。PADの有病率・罹患率や各種危険因子の寄与度は社会の年齢構成や疾病構造により変化することから、その予防戦略をたてるうえで末梢血管疾患の疫学に関する研究は極めて重要であるが、本邦における報告は十分とはいえない。2018年に成立し、2019年から施行されている「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法（脳卒中・循環器病対策基本法）」は、循環器病の予防推進と、迅速かつ適切な治療体制の整備による健康寿命延伸、医療・介護費の軽減を目的としているが、同法においては末梢動脈疾患も含む循環器病に関する研究の推進が謳われており、本邦における末梢血管疾患に関する疫学研究の更なる推進が期待される。また、PADの国民における認知度は脳卒中や心臓病に比して著しく低いと考えられ、PADの予防啓発も今後更に重要になると考えられる。

参考文献

- 1) 日本循環器学会, 日本血管外科学会. 2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン2022. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf (2022年8月5日アクセス可能).
- 2) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the man-

- agement of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 501-531, doi: 10.1002/ccd.23373.
- 3) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763-816, doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
 - 4) American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2020-2045, doi: 10.1161/CIR.0b013e31822e80c3.
 - 5) Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105, doi: 10.1016/s0021-9150(03)00204-1.
 - 6) Grøndal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg* 2015; 102: 902-906, doi: 10.1002/bjs.9825.
 - 7) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329-1340, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61249-0.
 - 8) Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1020-e1030, doi: 10.1016/s2214-109x(19)30255-4.
 - 9) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al. Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: An individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018; 275: 141-148, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.048.
 - 10) Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, et al. Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan: Tanno-Sobetsu study. *Atherosclerosis* 2004; 177: 83-88, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.05.028.
 - 11) Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, et al. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 712-718, doi: 10.1177/2047487312462822.
 - 12) Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007; 32: 328-333, doi: 10.1016/j.amepre.2006.12.010.
 - 13) Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 666-672, doi: 10.1093/aje/153.7.666.
 - 14) Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and

- claudication. *J Vasc Surg* 2015; 61: 2s-41s, doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.009.
- 15) Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053-2061, doi: 10.1161/circulationaha.109.865600.
- 16) 難病情報センター. 診断・治療指針 (医療従事者向け). バージャー病. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/315> (2022年8月5日アクセス可能)
- 17) Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, et al. Current trends in epidemiology and clinical features of thromboangiitis obliterans in Japan—A nationwide survey using the medical support system database. *Circ J* 2020; 84: 1786-1796, doi: 10.1253/circj.CJ-19-1165.
- 18) Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009; 40: e573-e583, doi: 10.1161/strokeaha.109.556068.
- 19) Abbott AL, Brunser AM, Giannoukas A, et al. Misconceptions regarding the adequacy of best medical intervention alone for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2020; 71: 257-269, doi: 10.1016/j.jvs.2019.04.490.
- 20) Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 163-173, doi: 10.1159/000365206.
- 21) 国循脳卒中データバンク2021編集委員会. 脳卒中データバンク2021. 東京: 中山書店, 2021; 20-21.
- 22) Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e721-e729, doi: 10.1016/s2214-109x(20)30117-0.
- 23) Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997; 28: 518-525, doi: 10.1161/01.str.28.3.518.
- 24) de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 1294-1297, doi: 10.1161/strokeaha.110.581058.
- 25) Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, et al. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996; 27: 69-75, doi: 10.1161/01.str.27.1.69.
- 26) Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, et al. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in White men in the United States in the post-World War II birth cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 617-624, doi: 10.1093/aje/kwk053.
- 27) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467, doi: 10.1161/circulationaha.106.628875.
- 28) Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788-2794, doi: 10.1161/01.STR.0000147723.52033.9e.
- 29) Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, et al. Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2013; 36: 902-909, doi: 10.1038/hr.2013.61.
- 30) Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular disease in the suita study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7, doi: 10.1161/jaha.117.007720.
- 31) Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, et al. Long-term mortality in patients with asymptomatic

- carotid stenosis: Implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 573-582, doi: 10.1016/j.ejvs.2015.06.115.
- 32) Willeit P, Tschiederer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation* 2020; 142: 621-642, doi: 10.1161/circulationaha.120.046361.
- 33) Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-451, doi: 10.1067/mva.2002.127351.
- 34) Pearce JD, Craven BL, Craven TE, et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. *J Vasc Surg* 2006; 44: 955-962; discussion 962-953, doi: 10.1016/j.jvs.2006.07.031.
- 35) Uzu T, Takeji M, Yamada N, et al. Prevalence and outcome of renal artery stenosis in atherosclerotic patients with renal dysfunction. *Hypertens Res* 2002; 25: 537-542, doi: 10.1291/hypres.25.537.
- 36) Kuroda S, Nishida N, Uzu T, et al. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke* 2000; 31: 61-65, doi: 10.1161/01.str.31.1.61.
- 37) Yamashita T, Ito F, Iwakiri N, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Hypertens Res* 2002; 25: 553-557, doi: 10.1291/hypres.25.553.
- 38) Conlon PJ, Little MA, Pieper K, et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60: 1490-1497, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x.
- 39) Osborn LA, Vernon SM, Reynolds B, et al. Screening for subclavian artery stenosis in patients who are candidates for coronary bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 162-165, doi: 10.1002/ccd.10198.
- 40) Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 618-623, doi: 10.1016/j.jacc.2004.04.044.
- 41) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-189, doi: 10.1001/jama.295.2.180.
- 42) Hoshino H, Itoh Y, Yamada S, et al. Prevalence and clinical features of asymptomatic peripheral artery disease in Japanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 255-259, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.011.
- 43) Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014; 113: 30-35, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.015.
- 44) Ohmoto-Sekine Y, Ishihara M, Ishimura R, et al. Prevalence of atherosclerotic lesions in asymptomatic Japanese subjects in a Health Check-up [原著論文]. *Ningen Dock International* 2016; 4: 16-20, <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017152280> (2021年11月26日アクセス可能)
- 45) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206, doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
- 46) Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 403-410.
- 47) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 2009; 73: 305-309, doi: 10.1253/circj.cj-08-0372.
- 48) 星野俊, 佐戸川弘. 深部静脈血栓症 本邦における静脈疾患に関する (Survey I) [原著論文]. *静脈学* 1997; 8: 307-311, <http://search.jamas.or.jp/link/ui/1998010732> (2022年1月31日アクセス可能)
- 49) 佐久間聖人, 中村真潮, 小林隆夫. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究 血液凝固異常症に関する調査研究 肺塞栓

- 症と深部静脈血栓症の頻度, 臨床的特徴に関する研究. In; 2007.
- 50) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 1-5, doi: 10.1053/ejvs.2002.1778.
- 51) Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 173-190, doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.001.
- 52) Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 763-771, doi: 10.1055/s-0040-1715456.
- 53) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al. COVID-19-related thrombosis in Japan: Final report of a questionnaire-based survey in 2020. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 406-416, doi: 10.5551/jat.RPT001.
- 54) Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d813, doi: 10.1136/bmj.d813.
- 55) 佐戸川弘, 八巻隆, 岩田博, 他. 一次性下肢静脈瘤の治療 本邦における静脈疾患に関する Survey XVII [原著論文]. *静脈学* 2016; 27: 249-257, <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017186984> (2022年1月31日アクセス可能)
- 56) Kohno K, Niihara H, Hamano T, et al. Standing posture at work and overweight exacerbate varicose veins: Shimane CoHRE Study. *J Dermatol* 2014; 41: 964-968, doi: 10.1111/1346-8138.12643.
- 57) Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Corrigendum to 'Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines' [European Journal of Vascular & Endovascular Surgery 49/6 (2015) 678/737]. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 59: 495, doi: 10.1016/j.ejvs.2019.11.027.
- 58) Chang SL, Huang YL, Lee MC, et al. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral artery disease. *JAMA* 2018; 319: 807-817, doi: 10.1001/jama.2018.0246.
-