OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	危険因子解析に基づく下肢深部静脈血栓症の治療
Author(s)	川崎, 富夫; 上林, 純一; 有吉, 秀男 他
Citation	日本血管外科学会雑誌. 1996, 5(2), p. 131-135
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2972
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日血外会誌 5：131-135，1996

危険因子解析に基づく下肢深部静脈血栓症の治療

川崎　富夫　　上林　純一　　有吉　秀男　　門田　守人

要　旨：下肢深部静脈血栓症患者96例を対象として先天性血栓性素因を中心としたリスクファクターの解析を行うとともに，当科で行っている低用量ワーファリン療法の有効性と限界について検討した．その結果，先天性血栓性素因の頻度が40％で最も高かったが，リスクファクターが不明のものも40％存在していた．高脂血症は新規の重要なリスクファクターと考えられ，深部静脈血栓症における頻度は58％であったが，その機序は不明であった．また，先天性血栓性素因が存在すると肺血栓塞栓症の合併する頻度が高かった．先天性血栓性素因の存在する症例では，深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の再発が高いことから，ワーファリン治療を中止することは困難であった．当科では，低用量ワーファリン療法を行っているが，深部静脈血栓症の過凝固状態の抑制にワーファリン少量投与（PT/40～60％，INR/1.5～2）で十分であった．その際，TAT（thrombin-antithrombin complex），PIVKA IIを経時的にモニターすることにより，治療の有効性を確認できた．ただし，プロテインCおよびS欠損症では，ヘパリン存在下にワーファリンを漸増し，（PT/25～35％，INR/2.5～3）に保つことが必要であった．以上より，深部静脈血栓症の治療と肺血栓塞栓症の予防には，プロテインCおよびS欠損症を除き，低用量ワーファリン療法が有効であると結論された．（日血外会誌 5：131-135，1996）

索引用語：深部静脈血栓症，低用量ワーファリン療法，血栓性素因，リスクファクター

はじめに

本邦における下肢深部静脈血栓症の頻度は欧米に比してきわめて少ないとされてきた．しかしながら，診断法の進歩や新しいリスクファクターの発見による関心の高まりなどにより症例が最近増加している．経口の抗凝固剤としてワーファリンが使用されるが，その維持量に関してはコンセンサスが得られていない．当科では慢性下肢深部静脈血栓症に対して低用量ワーファリン療法を中心とした治療を行っている．今回，低用量ワーファリン療法の有効性とその限界について先天性血栓性素因を中心としたリスクファクターの面から検討を加える．

方　法

1989年1月より1994年9月まで当科を受診した下肢深部静脈血栓患者96例（男性49例，女性47例）を対象とした．平均年齢は49±15歳であった．深部静脈血栓症の診断はduplex scan, MRI, RI静脈造影あるいは静脈造影にて行った．肺血栓塞栓症の診断はRI肺シンチグラフィーにて行った．患者より3.8％クエン酸化血を採取し乏血小板血漿を調整して－80 °Cにて保存し，当院にて以下の検査を行った．先天性血栓性素因の存在が凝われた症例に対しては再検査を行って

大阪大学医学部第2外科（Tel：06-879-3251）
〒565　吹田市山田丘2-2
受付：1995年8月31日
受理：1996年3月11日

表1 高脂血症のタイプと下肢深部静脈血栓症

	N	*TC のみ高値	§TG のみ高値	両方高値
¶DVT 患者	24	10	1	5
健常人（年齢・性一致）	59	10	5	2
p（χ^2）		<0.02	NS	<0.02

¶危険因子が存在しない深部静脈血栓患者.
* 血清総コレステロール値>220 mg/dl.
§ 血清トリグリセリド値>150 mg/dl.

確認した．全症例とも抗高脂血症剤の投与はなく，血清総コレステロール値が220 mg/dlを超える症例と，血清トリグリセリド値が150 mg/dlを超える症例をそれぞれ高コレステロール血症と高トリグリセリド血症とした．プラスミノーゲン活性はS-2251（Kabi Vitrum, Sweden）を使用した合成基質法を用いた．正常値は当院の健常人458名の測定結果に基づき設定した（100±15％；mean±SD）[1]．

プラスミノーゲン抗原量はM-Partigen plates (Behring-Werke, Germany；normal range, 9～13 mg/dl）を使用して測定した．プラスミノーゲン異常症のヘテロタイプの診断は活性値/抗原量比が0.5で抗原値が正常なもの，ホモタイプは0.2以下のものとした．アンチトロンビンIIIの活性は合成基質S-2238を使用したキット（テストチーム，第一化学薬品）を使用した．正常値は当院の健常人458名の測定結果に基づき設定した（101±9％；mean±SD）[1]．プロテインC活性は合成基質PGPA-MNA（Berichrom, Behring-Werke）にて測定した．正常値は当院の健常人292名の測定結果に基づき設定した（100±17％；mean±SD）．プロテインS活性はCompの方法による凝固活性にて測定した[2]．

アンチトロンビンIII，プロテインC，プロテインSの欠損症の診断は，肝機能障害がなく，ワーファリン投与を受けておらず，かつprotein induced by vitamin K absence（PIVKA）の量が正常値である条件下で活性が65％以下を示すものに対して行った．当科での深部静脈血栓症に対する治療方針は，急性期にはヘパリンとウロキナーゼを，退院後の患者や慢性期患者に対しては低用量ワーファリン療法（PT/40～70％，INR/1.5～2）を行った．つまり，全例に低用量ワーファリン療法をまず行い，一部の治療に反応しない症例に対して高用量ワーファリン療法（PT/25～35％，INR/2.5～3）を行った．PT, TAT (thrombin-antithrombin complex), DD (FDP d-dimer), PIVKA IIをモニターとして低用量ワーファリン療法を中心とした治療を行った．

結　果

下肢深部静脈血栓症のリスクファクターとして，血液うっ滞，悪性腫瘍，先天性血栓性素因が挙げられた．血液うっ滞は長期臥床・ギブス固定・下腹部の手術や外傷・妊娠を含んでおり，悪性腫瘍は1例で腺癌であった．また，先天性血栓性素因として，プラスミノーゲン異常症，アンチトロンビンIII欠損症，プロテインC欠損症，プロテインS欠損症，ルプス・アンチコアグラント，活性化プロテインCレジスタンス（APCレジスタンス）が存在した．下肢深部静脈血栓症における各々のリスクファクターの頻度は先天性血栓性素因（40％），血液うっ滞（35％），悪性腫瘍（10％），血小板増多症（3％）であり，先天性血栓性素因の頻度が最も高かった．しかしながら，今まで報告されているような危険因子の存在しないいわゆるリスクファクターの不明なものが40％を占めていた．そこで，まだ明らかになっていないが重要なリスクファクターが見落とされている可能性を考えて，深部静脈血栓症患者のデータを再考した．その結果，深部静脈血栓症において高脂血症の頻度が実に58％にのぼることが明らかとなり，新規リスクファクターである可能性が高かった．高脂血症をリスクファクターの1つとして含めると，頻度は18％に減少した[3]．

表1より高脂血症の内でも高コレステロール血症が高頻度で深部静脈血栓症に合併しており，高コレステロール血症が深部静脈血栓症の発症に関与していると考えられた．高脂血症に続いて頻度が高いのは先天性血栓性素因であり，その内訳を**表2**に示す．深部静脈血栓症におけるこれらの異常症の出現率はいずれも高

頻度であった．

また，肺血栓塞栓症における先天性血栓性素因の頻度を**表3**に示す．肺血栓塞栓症の診断を行い得た症例において，APCレジスタンスを除く何らかの先天性血栓性素因が存在すると，50％以上の頻度で肺血栓塞栓症を合併していた．特に，アンチトロンビンIII欠損症とルプス・アンチコアグラント症例では100％に達していた．

下肢深部静脈血栓症の治療は，急性期にはヘパリンとウロキナーゼを，慢性期患者に対しては低用量ワーファリン療法(PT/40～70％，INR/1.5～2)を原則として行ってきた．特に慢性期患者において，プロテインC欠損症およびプロテインS欠損症を除き，低用量ワーファリン療法で十分であり，出血傾向による合併症がなく，かつ，深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の再発や発生がなかった．ワーファリンの平均投与量は3.2±1.9 mg/day (0.5～6.5)であった．深部静脈血栓症を再発した症例は，プロテインC欠損症1例とプロテインS欠損症1例の計2例で，ともに低用量ワーファリン療法施行中であった．治療中の肺血栓塞栓症の再発はプロテインS欠損症の1例であった．このようなプロテインC欠損症およびプロテインS欠損症に対しては，ヘパリン皮下注（高濃度ヘパリン5,000～7,500U，皮下注，2回/日），あるいは高用量ワーファリン療法（PT/25～35％，INR/2.5～3）を必要とした．

分子マーカーのうちTATは凝固系活性化の指標であるトロンビン形成の鋭敏なマーカーであり，FDP(D-D)は2次線溶の活性化の指標となるマーカーである．**表4**に低用量ワーファリン療法を行ったときの止血分子マーカーの動態の一例を示す．ワーファリン投与前にはTATが高値を示しており凝固系が活性化されているが，2 mg投与開始後はPTの低下およびPIVKA IIの上昇とともに徐々にTAT値の低下が認められた．その後TATが再上昇した時点ではPTが正常化しPIVKA IIも正常値になっていたためワーファリンを3 mgに増量した．その結果PTの低下およびPIVKA IIの上昇とともにTATの低下が認められた．また，プロトロンビン時間(PT)，TAT，PIVKA IIを経時的に測定することにより，容易に低用量ワーファリンによる治療効果の判定が行えた．

表2　深部静脈血栓症における先天性血栓性素因の頻度

アンチトロンビンIII欠損症	3/96	3％
プラスミノーゲン異常症	10/96	10％
プロテインC欠損症	9/79	11％
プロテインS欠損症	9/47	19％
ルプス・アンチコアグラント	6/35	17％
APCレジスタンス（<2.0)	7/43	16％

表3　肺血栓塞栓症における先天性血栓性素因の頻度

アンチトロンビンIII欠損症	3/ 3	100％
プラスミノーゲン異常症	5/ 9	56％
プロテインC欠損症	7/11	64％
プロテインS欠損症	5/ 8	63％
ルプス・アンチコアグラント	5/ 5	100％
APCレジスタンス（<2.0)	1/ 5	20％

表4　止血分子マーカーを指標とした低容量ワーファリン療法の1例

	94.4	94.7	94.11	95.2	95.3
warfarin	(−)	(−)	2	2	3
PT(%/INR)	118/0.89	118/0.89	88/1.07	97/1.01	44/1.89
TAT	5.5	16.8	4.6	7.8	2.6
DD	1.4	1.4	0.7	0.7	0.3
PIVKA II	<65	<65	1,344	<65	26,700

48歳女性の下肢DVT．Sheehan病の既往あり．肺血栓塞栓症および先天性血栓性素因を認めず．

考　察

今回の検討では，下肢深部静脈血栓症のリスクファクターとして先天性血栓性素因の頻度が最も高かった．プラスミノーゲン異常症は，本邦にて特に注意をはらう必要のある異常症である．欧米では比較的まれな異常症であるが，本邦では人口あたりの出現頻度は実に約3.6％と非常に高い[4]．日本でも，北海道で頻度が低く，四国・九州で高い傾向があるとされている．深部静脈血栓症患者におけるこの異常症の出現頻度は約12.5％であり明らかにリスクファクターの1つであると考えられた[5]．本症の深部静脈血栓症は40歳前後での発症が多い．プラスミノーゲン異常症において止血剤としてトラネキサム酸投与を契機として上腸管膜静脈血栓症が発症したことを報告しており，深部静脈血栓症においてもこのような医原性の機序が関与している可能性がある[6]．またプラスミノーゲン異常症以外

の止血機構異常症の人口あたりの頻度は1/1,000～10,000程度と考えられており，表2の結果から深部静脈血栓症ではかなり高頻度でこれらの止血機構異常症が存在することがわかる．高脂血症は動脈系の危険因子であるのみならず，深部静脈血栓症のリスクファクターと考えられたが，その機序は不明である．高コレステロール血症では凝固第VII因子が増加していると報告されており[7]，高脂血症が止血機構に作用して深部静脈血栓症の発症に関与している可能性が推測される．高脂血症の治療が深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の治療につながるかどうかについては現時点では不明である．

表3の結果から，先天性血栓性素因が存在すると治療開始時にすでに肺血栓塞栓症を合併する頻度が高いことが明らかになった．先天性血栓性素因の有無をチェックすることは，治療法の選択のみならず治療の中止を決定する際や肺血栓塞栓症の発症の危険性を予測する上で参考となると考えられる．

深部静脈血栓症の急性期にはヘパリンとウロキナーゼを十分量投与することが必要であるが，特にアンチトロンビンIIIの補充が不可欠である．プロテインCおよびS欠損症を除き，慢性期の治療として低用量のワーファリン療法を行うことにより，深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の再発を抑えることが可能であったことから，少なくともプロテインCおよびS欠損症以外の症例では低用量のワーファリン療法で十分であると考えられる．実際には，PT，TAT，PIVKA IIを経時的にモニターして，PTが40～60％(INR/1.5～2)までワーファリンを漸増させ，それに伴いTATが低下してくることを確認している．

プロテインCおよびS欠損症では，深部静脈血栓症を繰り返す症例に濃縮ヘパリンの自己注射の併用を行わせているが，ほとんどの症例で大用量ワーファリン療法(PT/25～35％，INR/2.5～3)を行っている．プロテインCおよびS欠損症ではワーファリンの急速な大量投与により皮膚壊死が報告されていることから当科では，ヘパリン投与下にワーファリンを漸増してゆく方法を採っている．ワーファリン投与は，ビタミンK依存性の凝固第II，VII，IX，X因子の低下を期待するものであるが，同時に凝固の制御系蛋白であるプロテインCおよびSも低下させる．また，肝機能障害もプロテインCおよびSの活性を低下させる．

したがって，ワーファリン投与中はプロテインCおよびSが測定できないので，ワーファリン投与前に検体を採血しておくこと，肝機能障害の存在する場合は診断不能であることに注意が必要である．DVTの症状が取れていてTATが正常化していても画像上深部静脈の閉塞を認める症例が多く，閉塞自体がDVTの危険因子であることから副作用のない限り低用量ワーファリンを長時間行うことを原則としている．妊娠可能年齢の女性などワーファリンの中止が望ましい症例では，プロテインCおよびS欠損症を除き，TATが正常化した時点でワーファリンをいったん中止してTATの上昇が認められない場合にワーファリンの完全中止を決定している．

結　語

深部静脈血栓症の過凝固状態の抑制にワーファリン少量投与（PT/40～60％，INR/1.5～2）が有効である．その際，TAT，PIVKA IIを経時的にモニターすることにより，治療の有効性を確認できる．特に，プロテインCおよびS欠損症では，ヘパリン存在下にワーファリンを漸増し，(PT/25～35％，INR/2.5～3)に保つことが必要である．先天性血栓性素因の存在する症例では，深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の再発が高いことから，ワーファリンの中止には消極的にならざるを得ない．

文　献

1) Suehisa, E., Nishimura, K, Toyokawa, M. et al.: The ratio of plasminogen to antithrombin III activity is a useful marker of dysplasminogenemia. In: Progress in Clinical Biochemistry, Miyai, K., Kanno, T. and Ishikawa, eds., 1992, Elsevier Science Publishers, pp. 525-526.
2) Comp, P. C. and Esmon, C. T.: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N. Engl. J. Med., **311**: 1525-1528, 1984.
3) Kawasaki, T., Kambayashi, J. and Sakon, M.: Hyperlipidemia: A novel etiologic factor in deep vein thrombosis. Thrombos. Res., **79**: 147-151, 1995.
4) Aoki, N., Terano, K. and Sakata, Y.: Differences of frequency distributions of plasminogen

phenotypes between Japanese and American populations : New methods for the detection of plasminogen variants. Biochem. Genet., **22** : 871-881, 1984.

5) Kawasaki, T., Kambayashi, J., Uemura, Y. et al. : Involvement of dysplasminogenemia in occurrence of deep vein thrombosis. Internal. Angiol., **14** : 65-68, 1995.

6) Kawasaki, T., Kambayashi, J., Sakon, M. et al. : Portal vein calcification : A review of the last 50 years and report of a case with dysplasminogenemia. Surg. Today, **23** : 176-181, 1993.

7) Kelleher, C. C. : Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. Eur. J. Vasc. Surg., **8** (Supple 1) : 79-82, 1992.

Antithrombotic Therapy for Deep Vein Thrombosis Based on Risk Factor Analysis

Tomio Kawasaki, Jun-ichi Kambayashi, Hideo Ariyoshi and Morito Monden

Second Department of Surgery, Osaka University Medical School

Key words : Deep vein thrombosis, Etiology, Risk factor, Therapy, Warfarin

Although warfarin therapy has been widely advocated for the treatment of chronic deep vein thrombosis (DVT), the optimal dosage has not been established especially for thrombophilia. We analyzed risk factors including thrombophilia in 96 consecutive patients with DVT. There were some established risk factors involved in DVT such as thrombotic disorders, stagnation and immobilization, malignancy, and hematological disorders. The prevalence of thrombophilia in DVT was highest (40 %), and the prevalence of pulmonary embolism in DVT with thrombophilia was also high. Hyperlipidemia is a newly identified and important risk factor of DVT, the prevalence of which was 58 % in DVT. Low-dose warfarin therapy (PT : INR＝1.5～2) is sufficient for prevention of recurrent DVT and/or pulmonary embolism. However, high-dose warfarin therapy (PT : INR＝2.5～3) with gradual increase of dosage is recommended for DVT patients with protein C or S deficiency. (Jpn. J. Vasc. Surg., **5** : 131-135, 1996)