# 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究
## ー内因性トロンビン産生能（ETP)を用いた活性化プロテインC感受性比（APC-sr）ー

県西部浜松医療センター　　小林　隆夫
浜松医科大学産婦人科　　平井　久也

【研究目的】入院患者、とくに術前患者において内因性トロンビン産生能（Endogenous Thrombin Potential：ETP）に基づく、活性化プロテイン C 感受性比（Activated Protein C sensitivity ratio：APC-sr）を測定し、後天性 APC 抵抗性の状態を把握することによって VTE リスクを評価し、本測定法による静脈血栓塞栓症予知スクリーニング法を確立する。

【方法】ETP とは、合成基質（S-2238）を用いて血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法として Hemker らが報告した手法で（Thromb Haemost .56(1)：9-17, 1986)、現在では合成基質に変わり蛍光基質（ZGGR-AMC）を用いた測定法となっている。すなわち、クエン酸加血漿にリン脂質、ヒトリコンビナント組織因子を添加し 37℃加温の後、蛍光基質及び $CaCl_2$ を添加し外因系凝固反応を惹起する。生成されたトロンビンは蛍光基質の発色基を切断し、その後アンチトロンビンにより中和され、反応が終結する。一部トロンビンは $\alpha_2$ マクログロブリンとも結合し、蛍光基質との反応を続けるため、コンピュータ解析によりその影響を除外する。このような蛍光基質の水解反応を一次微分した曲線がトロンビン産生曲線であり、その Area under the curve：AUC を ETP として算出する。本測定系に APC を添加・反応させることで ETP を抑制することができる。患者血漿と正常男性コントロール血漿に 8.7nM の APC を添加した際の ETP の抑制率を比で表したものを APC-sr として算出する。リスク評価されたそれぞれの県西部浜松医療センター入院患者（産婦人科、整形外科、外科等）で、研究に同意が得られた患者血漿の ETP および APC-sr を測定するが、同時にまた、従来の静脈血栓塞栓症のマーカーである D ダイマー、フィブリンモノマー複合体、プロテインＳ活性および抗原も測定して個々の相関を検討し、リスク評価に反映する。入院患者や手術予定患者は、術前（入院時)、術後 1 日、(術後 4 日)、術後 7 日、術後 14 日もしくは退院前の 4～5 回の採血となる。なお、研究対象患者は、入院時（手術前）および退院前に超音波検査で深部静脈血栓症の有無を検索し、臨床経過の参考にする。

【結果および考察】整形外科下肢手術（13 例)、外科悪性腫瘍（14 例)、帝王切開（4 例）と症例数が少なく、また超音波検査にて DVT 症例なかったため、現時点では明確な結論は出ていない。現在判明していることとして、妊産婦では ETP と APC-sr はともに高く、PS 抗原・活性はともに低かった。悪性腫瘍患者では術前の ETP と APC-sr はやや高く、術後にさらに増加した。整形外科患者では術前の ETP と APC-sr は正常より低いものの、術後に増加した、などである。

# 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：検診症例との比較

佐久間聖仁[1)]、中村真潮[2)]、中西宣文[1)]、山田典一[2)]、白土邦男[3)]、伊藤正明[2)]、小林隆夫[4)]

1）国立循環器病研究センター心臓血管内科、2）三重大学循環器内科、3）齋藤病院、4）県西部浜松医療センター

【背景と目的】

外来新患患者を対照とした場合、静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）の危険因子として長期臥床、活動性癌が有意な危険因子であり、外傷・骨折は統計学的有意とまではいえない事、更に生活習慣病との関連では糖尿病、高血圧、高脂血症は有意な危険因子ではなく、血液型との関連も認めない事を報告した。しかし、外来新患患者を対照とすれば、本症例登録での回答が多かった診療科の疾患を引き起こす危険因子がVTEの危険因子であるか否かについては正確な判断が困難である。

そこで、検診症例（学校検診、健康診断、住民検診）との比較から院外発症VTEの危険因子を検討した。

【方法】

全国医療機関へのアンケート調査により、2009年2月と3月の二ヶ月間での新規発症例を前向きに登録した。それぞれの症例に対応した同性、年齢差が5才以内という条件を満たす最初の検診症例も同時に登録し、コントロール症例とするmatched case-control studyの研究デザインとした。

【結果】

登録総数561例、この内訳は院外発症が明らかなのは230例であり、住民検診症例とのペアが作れたのは161（70%）であった。高齢者ほどコントロール症例が得られなかった。

住民検診症例とのmatched case-control studyの解析結果は単変量解析では長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が有意な危険因子であった（全て$P<0.0001$）。肥満（body mass index>25）はVTEで少なかった（$P=0.01$）。活動性癌でBMIが有意に低く、それ以外の条件ではBMIは症例と対照間に有意差がなかった。生活習慣病との関連では糖尿病、高脂血症は有意な危険因子ではなく、高血圧はVTEで少ない傾向にあった（$P=0.09$）。血液型ではA型が多く（$P=0.02$）、O型で少なかった（$P=0.02$）。

【まとめ】

住民検診症例との比較では、長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が有意な危険因子であり、血液型との関連も示唆された。

# 震災後のDVTについての検討

新潟大学大学院呼吸循環外科　榛沢和彦

## １．中越地震３年後のDVT検診結果

平成22年7月17日、18日に国立新潟病院で新潟県中越沖地震被災者のDVT検診を行った。被災者には広報とコミュニティーFM、葉書で通知して行った。検診受診者総数は374人（男102人、女272人、平均年齢67.7±11.0才）で、このうち初めて検診を受けた方は93人であった。検査は下腿静脈のエコー検査と血液検査を行った。DVTは27人に認め、このうち初めて受けた方で6人(6.5%)にDVTを認めた。これは新潟県阿賀町で行った対照地DVT検査結果(1.8%)よりも高い頻度であった。またDVT有り群のDダイマー値は828.6±553.8 ng/ml、平均年齢75.5±8.2才で、DVT無し群のDダイマー値(489.2±379.2 ng/ml)、平均年齢67.2±11.2才とDVT有り群でそれぞれ有意に大であった($p<0.001$)。一方、DVT無し群のDダイマー値は60才未満282±159ng/ml、61-69才430±374ng/ml、70-79才551±284ng/ml、80才以上898±661ng/mlで年齢とともに有意に増加した($p<0.01$)。そのためDダイマー500ng/ml以上は145人(48.5%)となり陰性除外閾値としては不適であった。高血圧既往および検査時に２回以上収縮期血圧(SBP)141mHg以上の受診者（高血圧群）は204人で、このうち19人にDVTを認め(9.3%)、高血圧既往無くSBP140mmHg以下では4.7%であり、高血圧群で有意に多くDVTを認めた(オッズ比1.98)。一方、糖尿病と高脂血症はDVTと関連を認めなかった。DVT有り群のtPAI-1値は20.5±11.3μg/ml、DVT無し群では19.2±9.7μg/mlで有意差は認めず、震災直後及び1年後の検査結果より両者とも有意に低かった。またSBPとDダイマーとの間に相関は認めなかったが、SBPとtPAI-1との間に相関を認めた(Peason法で$r=0.29$)。

## ２．新潟県中越地震６年後のDVT検診結果

平成22年11月13日、14日に小千谷市で、11月28日に十日町市で中越地震被災者の検診を行った。これまでに検査していることを知らなかったという被災者の声があったことから今回はテレビ1社、AMラジオ1社、FMラジオ2社、新聞4社、コミュニティーFM2社により事前に広告CMを流してできるだけ多くの被災者に通知した。エコー装置は医療機器メーカー各社から借用し、計14台で下腿の静脈エコー検査を行った。血栓の有無は圧迫法により判断し、複数の技師、医師で診断した。また血液検査を希望者に行い、その場で遠心分離して凍結血漿とし後でDダイマーをELISA法で測定した(VIDAS)。さらに自動血圧計とポータブル酸素飽和度計で血圧と酸素飽和度を測定した。検査および問診は新潟県内外からの医師・検査技師のべ70人で行い、厚生労働省科学研究費補助金で行った。

検診受診者総数は869人（男233人、女636人)、平均年齢65.9±11.2才で、初めて検査を受けた方は292人であった。エコー検査で下腿静脈のDVTを85人に認め、このうち17人(5.8%)は初めて受診した方であったことから、現在でも

中越地震被災者では対照地域（新潟県阿賀町）の DVT 頻度(1.8%)よりも高いと推測された。また初めて検査を受けた方の DVT 頻度は十日町市 8.4%、小千谷市 3.7%と十日町で多く認めた。被災者の平均年齢は小千谷市で 65.4±11.2 才(n=570)、十日町市で 66.5±11.0 才(n=299)と差を認めず、受診者の糖尿病、高血圧、高脂血症、そのほかの疾患などの頻度にも差を認めなかったことから十日町市における DVT の方が震災の影響をより強く受けている可能性が示唆された。D ダイマー値は DVT 有り群(792±637ng/ml)で DVT 無し群(538±489ng/ml)より有意に高値であり、また DVT 有り群の 40-59 才 301.8±96.9 ng/ml、60-69 才 733±633ng/ml、70-79 才 939±756.6ng/ml、80 才以上 941.3±332.2ng/ml、血栓無し群で 40-59 才 330±409.4、60-69 才 460.8±445.5ng/ml、70-79 才 663.7±519.5ng/ml、80 才以上 801.0±363.2ng/ml であり、血栓有り群、無し群とも年齢と関連を認めた。酸素飽和度は血栓無し群 97.4%、血栓有り群 97.6%で差は認めなかったが、95%以下の頻度は血栓有り群(7.8%)で血栓無し群(6.7%)よりも高い傾向を認めた。さらに今回の被災者全体の DVT のリスク因子を分析したところ高血圧が有意なリスク因子で($p<0.005$)、高血圧を合併した被災者では有意に DVT が多かった(オッズ比 1.86、$p<0.0001$)。また糖尿病、高脂血症では有意差はなかった。

3. 以上の震災被災者の検診結果から、DVTは震災後に発生すると遷延することが確認され、6年以上も影響が残っている。また中越地震、中越沖地震の両者の被災者においてDVTは高血圧既往または検診時に測定した血圧が高い方で有意に多いことから、震災時において高血圧や血圧が高い傾向（白衣高血圧など）がある方ではDVTにより注意する必要があると考えられた。

# ネフローゼ症候群患者における深部静脈血栓症の発生頻度調査

太田覚史、山田典一、中村真潮　（三重大学大学院医学系研究科循環器内科学）

【目的】　欧米では周術期や周産期だけでなく、内科領域の入院患者に対する静脈血栓塞栓症予防の必要性が認識され、普及しつつあるが、本邦における内科領域入院患者における疫学的調査はほとんど行なわれていない。我々は、これまでに日本人においてもうっ血性心不全による入院患者に高頻度に深部静脈血栓(DVT)が発生していることを示してきた。欧米にて内科領域の入院患者における危険因子とされているネフローゼ症候群患者で、日本人におけるDVTの発生頻度ならびにネフローゼ症候群の中でのDVT発生のリスクを明らかにする。

【方法】　三重大学にネフローゼ症候群で入院した連続53例（男性30例、平均年齢63.8±17.5歳）に対して、下肢静脈超音波検査（圧迫法）にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索した。但し、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後3ヶ月以内の症例は除外した。

【結果】　全体では24.5%(13/53)、検査時ワルファリン服用例9例を除くとDVT発生率は30.0%(13/44)と高率であった。血栓は両側7例、左側4例、右側2例で、存在部位（重複あり）はヒラメ静脈が最も多く12例、腓骨静脈4例、後脛骨静脈3例、膝窩静脈1例、小伏在静脈1例であった。DVT陽性例と陰性例の間には、ネフローゼ症候群をきたした基礎疾患やステロイド薬服用の有無に明らかな差はなく、Dダイマー値(・g/ml)(10.4±7.4vs6.1±6.2,p:n.s)、血中アルブミン値(g/dl)(2.5±0.7 vs 2.6±0.5, p:n.s.)、尿たんぱく量(g/gCrea)(10.0±11.4 vs 6.9±5.3, p:n.s.)にも有意差はみられなかった。

【結論】　日本人においても、ネフローゼ症候群患者では欧米と同程度の高頻度に深部静脈血栓症が発生しており、内科領域における危険因子として捉え、一次予防の徹底が必要と考えられた。