

入院患者における静脈血栓塞栓症（VTE）発症予知に関する研究

一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）

およびPS抗原とPS活性の比活性測定によりVTE予知は可能か一

研究分担者

浜松医療センター 院長 小林 隆夫

研究協力者

浜松医療センター産婦人科 平井 久也

【目的】術前入院患者における内因性トロンビン産生能（ETP）に基づく活性化プロテインC感受性比（APC-sr）、プロテインS（PS）抗原・PS活性を測定し、これらがVTE予知に可能であるかどうか検討する。【方法】ETPとは血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法で、本測定系にAPCを添加・反応させた際のETPの抑制率をcontrolとの比で表したものをAPC-srとして算出する。浜松医療センター倫理委員会で承認された本研究に同意が得られた入院患者についてETP、APC-sr、PS抗原（totalとfree）およびPS活性（シノテスト法）を測定して個々の相関を検討した。さらに研究に同意が得られたVTE患者も同様に測定し、陽性対象として解析した。【結果】手術患者56例、VTE患者22例（肺塞栓症：PE16例、深部静脈血栓症：DVT単独6例）で検討した。1）PS抗原とPS活性の比活性が0.7（-3SD）未満を呈した症例はVTE19例中7例、PE16例中6例であり、そのうちPS活性60%未満はVTE19例中5例、PE16例中4例であった。PSのⅡ型欠乏症が疑われた。2）APC-srとfreePS抗原（ $P<0.01$ ）・PS活性（ $P<0.05$ ）の間には負の相関がみられ、APC-srの増加とPSの減少との関連性が示唆された。3）予防的抗凝固薬投与中はETPとAPC-srともに抑制されるが、抗凝固療法施行前に採血できたVTE患者14例のAPC-srは 2.92 ± 1.47 で、悪性腫瘍患者術前の 1.27 ± 0.68 と整形外科患者術前の 1.27 ± 0.69 より有意に高かった（ $P<0.01$ ）。また、術後DVT症例の術前の値は2.76と高値で、かつPS比活性は0.61と低値であった。【考察および結論】VTE高リスク患者のAPC-srおよびPS抗原とPS活性の比活性測定がVTE予知に寄与する可能性が判明した。この方法は未だどこの施設でも臨床応用されていないが、将来的に日常臨床で応用されれば入院患者におけるVTEの予知が可能であり、PS異常症患者のスクリーニングをはじめ内科入院患者や術後患者のVTE予防として最適な抗凝固薬使用が推奨可能で、予防可能な院内死亡減少に大いに寄与できるであろう。このことは国民の健康維持ひいては厚労行政にとって大きな朗報となると思われる。

「震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究」

新潟大学医歯学系呼吸循環外科、新潟大学災害・復興科学研究所 榛沢和彦

1. 新潟県中越地震被災地の深部静脈血栓症 (DVT) 検査・調査

対象と方法：平成25年11月9日、10日に新潟県十日町市産業振興センター（クロステン）で、12月7日、8日に新潟県小千谷市市民楽集センターで中越地震9年目のDVT検診を行った。市の広報、新聞広告、新聞記事、ラジオ広告、テレビなどで期日・場所・時間などを住民に通知し、さらに地震直後から2年以内及び昨年検診を受けた方など約1500人に葉書で通知した。検診ではアンケート調査、血圧測定、酸素飽和度測定、希望者にDダイマー、NT-proBNPの血液検査（NT-proBNPは一部受診者のみ）、下腿部の下肢静脈エコー検査を行い、希望者に弾性ストッキングの配布と着用指導を行った。

結果：小千谷市では841人（男236人、女604人、不明 1人、平均年齢68.7才）が受診し、十日町市では596人（男119人、女477人、平均年齢68.7才）が受診した。小千谷市では63人（7.5%）に下腿DVTを認め、十日町市では65人（10.9%）に下腿DVTを認めた。これらの受診者のうち今回の検診が初めての方（新規受診者）における下腿DVTの陽性率は小千谷市で159中5人（3.1%）、十日町市227人中20人（8.8%）であった。血液検査結果で小千谷市のDダイマー値はDVT陽性者 $0.55 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ （ $n=42$ ）、DVT陰性で疾患無し者 $0.27 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ （ $n=250$ ）、DVT陰性で何らかの疾患あり者 $0.88 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ （ $n=21$ ）であり、DVT有り者、DVT無しで疾患有り者ではDVT陰性者よりも有意に低かった（ $p < 0.01$ ）（Dダイマー値は測定限界値 $0.1 \mu\text{g/ml}$ を最低値として計算した）。十日町市のDダイマー値はDVT陽性者で $0.55 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ （ $n=60$ ）、DVT陰性で何らかの疾患あり者 $0.81 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ （ $n=37$ ）、DVT陰性で疾患無し者 $0.24 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ （ $n=403$ ）であり、DVT陽性者及びDVT陰性で疾患有り者では有意にDVT陰性者よりも高値であった（ $p < 0.001$ ）。また心不全を示すNT-proBNP値は十日町市のDVT有り者で $145.4 \pm 167.8 \text{ pg/ml}$ （ $n=60$ ）、血栓無しで何らかの疾患有り者 $595.1 \pm 650.3 \text{ pg/ml}$ （ $n=40$ ）、DVT陰性で疾患無し者 $95.6 \pm 57.7 \text{ pg/ml}$ （ $n=403$ ）であり、DVT陽性者及び何らかの疾患有り者では有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。小千谷市のNT-proBNPはDVT陽性で $119 \pm 102 \text{ pg/ml}$ 、DVT陰性で何らかの疾患有り者で $895 \pm 1407 \text{ pg/ml}$ 、DVT陰性で疾患無しで $94 \pm 51 \text{ pg/ml}$ でDVT陽性及びDVT陰性で何らかの疾患ありでは有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。

検診時のアンケート結果と聞き取り調査では震災後に肺塞栓症を7人、心筋梗塞・狭心症、他の心臓病を7人、脳梗塞・TIAを24人で発症していた。これらのうち検診時にDVT陽性または過去の検診でDVTを認めた受診者は肺塞栓症で4人、心筋梗塞、狭心症7人、脳梗塞・TIA 3人であった。これをカイ2乗検定による単変量解析を行うと検診時のDVT存在または

DVT既往者で肺塞栓症発症のオッズ比6.38 ($p < 0.00001$)、心筋梗塞発・狭心症。心臓病発症のオッズ比3.12 ($p < 0.000001$)、脳梗塞・TIA発症のオッズ比2.13 (n. s.)であった。

考察：平成25年に新規DVT発症したDVTからみると小千谷市・十日町市を合わせた地域全体では未だにDVT陽性率が高かった。しかし小千谷市での新規受診者のDVT陽性率は平成24年に行われた一般住民の下腿DVT頻度調査結果平均値の4%の低いことから地震の影響が少なくなった可能性がある(1)。一方、十日町では平成22年から継続して新規受診者DVT陽性率が小千谷市よりも2倍以上高く、一般住民のDVT陽性率より高い。これは震災直後の車中泊率や車中泊期間、避難環境と震災後の医療体制の復旧具合などが影響している可能性が考えられる。しかし小千谷市では再受診者のDVT陽性率が上昇しており再発や再々発など慢性反復性のDVTは減少していないことが示唆された。さらに十日町でも再診者のDVT陽性率は平成25年でも12.2%と高く同じ現象と考えられ注意が必要であると考えられた。一方、DVT保有者の脳・心・血管イベントについては平成23年、24年の検査結果では脳梗塞発症が有意に多かったが心筋梗塞・狭心症などでは多い傾向が見られるものの有意差は無かった。しかし平成25年ではDVT保有者で有意に心筋梗塞・狭心症・他の心疾患を有意に多く発症していた。これは平成25年では受診者の中に脳梗塞既往者が少なく、心筋梗塞・狭心症・他の心疾患が多かったことに起因するものと考えられた。

結論：未だ新潟県中越地震被災地でDVT頻度は高い地域があること、さらに再発者が多いことから今後も継続的な検査が必要である。阪神大震災後の検討では肺塞栓症による震災前に対する超過死亡が10年経過しても多かったことが判明している(2)。肺塞栓症の主な原因はDVTであることから新潟県中越地震被災地でも10年以上経過してもDVTが多いことが予想されることから今後の検査・調査が必要である。またDVT保有者で慢性期に脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症などの脳・心・血管イベントが多くなることが示されたが、デンマークではDVT保有者では20年経過しても脳・心イベントが多いことが示されていることから新潟県中越地震被災地の調査は重要であり、二次的健康被害の予防のために被災地での啓発が必要である。また日本人におけるDVTの長期予後についての研究は無いことから今後の検査・調査継続は重要であると考えられた。

参考

- (1) 日本における一般住民のDVT頻度調査結果（文部科学省科学研究費補助金事業） 研究代表者 榛沢和彦

対象と方法：大学祭、市民公開講座などに合わせ、広報、ホームページなどで通知し、参加した一般市民に直接呼びかけて検査を行った。

結果：2011年11月横浜市栄区で受診数230人中（男80人、平均62.6才）下腿DVTを7人(3%)に認め、2012年3月壬生町で140人

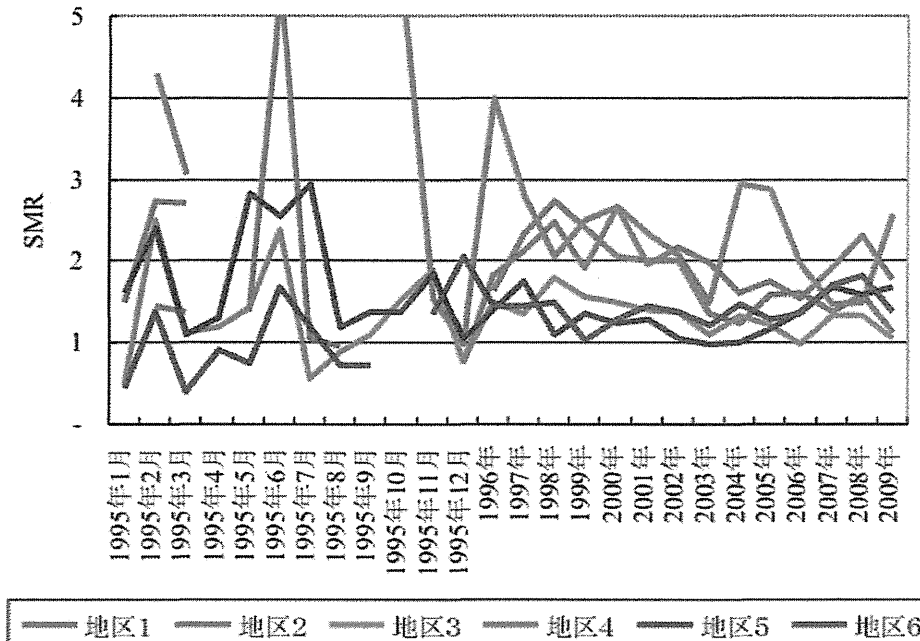
中(男 51 人、平均 65.8 才)下腿 DVT を 7 人(5%)に認め、2012 年 9 月新発田市で 63 人中(男 11 人、平均 59.9 才)下腿 DVT を 3 人(4.8%)に認め、2012 年 10 月新潟市で 81 人中(男 42 人、平均 47.7 才)下腿 DVT 認めず(0%)、2012 年 10 月横浜市泉区で予約検査 220 人中(男 29 人、平均 65.6 才)下腿 DVT を 12 人(5.5%)に認め、2012 年 12 月広島市で 32 人中(男 9 人、平均 60.5 才)下腿 DVT を認めず(0%)、2013 年 3 月壬生町で予約検査 133 人中(男 52 人、平均 65.2 才)下腿 DVT は 7 人(5.3%)に認めた。これらの合計 900 人中(男 275 人、平均 62.7 才)下腿 DVT は 123 人(4.0%)であった。このうち DVT リスク因子、何らかの疾病、最近の入院既往者・出産などを除いた低リスク群は 781 人で 21 人に下腿 DVT を認めた(2.7%)。

結論：集団検診の下腿 DVT 陽性率は地域、集め方、予約の有無などによって変化するが、現時点では 2.7%-4.0%が一般住民陽性率の目安になると考えられた。

- (2) 厚生労働省科学研究費補助金事業 H20-22 「災害・重大危機の発生時の対応体制及び健康被害抑止策に関する研究(H2-健康-一般-002)
研究代表者 尾崎米厚 (鳥取大学公衆衛生学)

SMR: 震災前に対する超過死亡率

SMR(男女計 1269 急性肺性心の記載のない肺塞栓症)



- (3) Sorensen HT, H-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. Lancet 2007, 30; 1773-1779

