

## 深部静脈血栓症の病態

上嶋 繁<sup>1,2</sup>, 松尾 理<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 近畿大学農学部食品栄養学科, <sup>2</sup> 近畿大学医学部第2生理学教室

### はじめに

血栓が静脈内に生じると静脈血栓症を発症するが、そのほとんどは下肢に起こる。特に下肢筋膜下の深部静脈に血栓が生じた場合、それを深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) と呼ぶ。深部静脈の血栓が遊離し、血流によって肺に到達して肺動脈を閉塞すると肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) を併発する。PTE の症状は重篤で致死的であることから、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) で臨床的に問題となるのは、DVT と PTE であるといっても過言ではない。

日本人を含むアジア系人種においては欧米人に比べて DVT の発症は少ないと報告されていた<sup>1)</sup>。しかし、DVT に起因する PTE による死亡者数は年々増加しており、DVT 発症率も欧米と大差のないことが報告されている<sup>2,3)</sup>。

本稿では、DVT 発症の特異な病態について述べるとともに、整形外科手術において頻発する DVT 発症の要因について言及する。

### DVT の発症要因

血栓形成には3つの要因が絡み合っていることが知られている。3つの要因とは、血管壁の変化 (changes in the vessel wall)、血流の変化 (changes in the blood flow) および血液性状の変化 (changes in the blood composition) であり (図 1)、Virchow's Triad と呼ばれている。血管内皮細胞は抗凝固機能や線溶機能などにかかわる因子を産生していることから、抗血栓性を有している。しかし、手術や外傷による血管壁の機械的傷害は血管内皮細胞を傷害して抗血栓性を低下させる。このように、血管壁の変化を引き起こす種々の要因は DVT 発症の引き金となり得る。

Changes in the vessel wall	Changes in the blood flow	Changes in the blood composition
Surgery	Immobilization for a long time	Pregnancy
Trauma	Obstruction or compression of the iliac or femoral veins	Estrogen therapy
Indwelling I.V. catheters	Congestive heart failure	Malignancy
Injection of irritating substances	Shock	Inherited coagulopathies
I.V. drug abuse	Varicose veins	Dehydration
Prior DVT		Polycythemia rubra vera

図 1 DVT 発症にかかわる3つの要因 (Virchow's Triad)

また、静脈内の血流が滞ることも DVT の発症につながる。静脈、特に下肢静脈内の血液は重力に逆らって静脈弁と筋ポンプの作用により心臓へと環流することから、長時間同じ姿勢 (座位) が強いられる飛行機の機内などでは DVT を発症することがある。さらに、血液中の血栓形成に関与する因子の変化も DVT の発症にかかわる。脱水などで血液が濃縮されると血栓形成が容易となる。また、凝固を抑制するプロテイン C の欠損症<sup>4)</sup>や線

溶系因子であるプラスミノゲンの異常症<sup>5)</sup>などでは遺伝的な凝固亢進状態が誘発され、DVTの発症を引き起こす可能性がある。

### DVT 発症における静脈弁ポケットの関与

前述のように、静脈弁は血液を末梢から心臓へ環流するための生理的な機能を果たしている。しかし、一方でこの弁ポケット (valve pocket) はその特殊な環境から、この部位での血栓形成をきたしやすい<sup>6)</sup>。弁付近の血液が乱流であるため、弁ポケット内部で血液がうっ滞しやすく、血流が滞ることから、体循環で運ばれるマイクロパーティクルや血小板、白血球などがこの部位に留まりやすい (図 2 A)。

また、弁ポケット部位では血液がうっ滞するために、ずり応力が低下するとともに、低酸素状態に陥る。ずり応力の低下は、血管内皮細胞における tissue factor pathway inhibitor (TFPI) の発現を抑制する<sup>7)</sup>。TFPI は凝固系を抑制することから、ずり応力の低下による TFPI の発現抑制は血栓形成を誘発する。さらに、低酸素血症は血管内皮細胞での plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 発現を促進すると報告されている<sup>8)</sup>。PAI-1 は線溶系を抑制することから、低酸素血症による PAI-1 発現の促進は血栓形成を誘発すると考えられる。これらの要因が相まって、弁ポケット部位から血栓が形成される (図 2 B)。

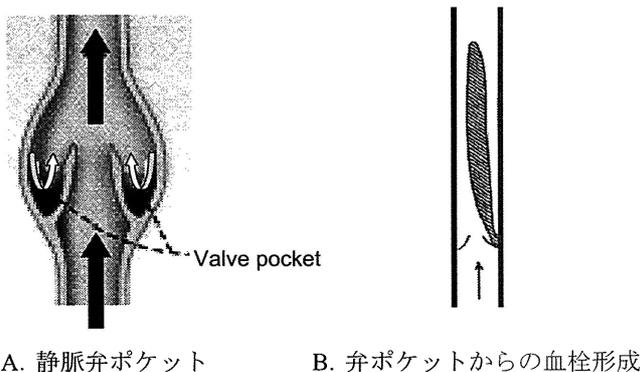


図 2 静脈弁と弁ポケットからの血栓形成

(文献 6 より改変)

### 整形外科手術時における DVT の発症

上述のように、外科手術は DVT 発症の引き金となる。外科手術の中でも整形外科手術、特に下肢の人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty: TKA) における DVT の発症率は約 50% と非常に高い<sup>9)</sup>。そのため、TKA で高い DVT 発症率をきたす原因を明らかにする目的で、近畿大学医学部付属病院にて実施された TKA について検討が行われた。

TKA では術中の手術野を確保するためにターニケットが使用される。しかし、手術中にターニケットを使用した症例では PTE の発症に結びつく可能性のある近位血栓の形成がターニケット非使用群に比べて多いことが下肢末梢静脈エコーによる調査で示された<sup>10)</sup>。そこで TKA 術中ターニケットの使用が凝固線溶能に及ぼす影響について調査した。インフォームドコンセントが得られた TKA 連続 50 症例を対象とし、これらが無作為に術中ターニケット使用群 (25 例) とターニケット非使用群 (25 例) に分けた。ターニケット使用群においては、TKA 術中のコンポーネントトライアルおよびセメンティングに際し、約 45 分間、大腿部のターニケットを作動させて血流を止めた。TKA 前、ターニケットの使用前後、TKA 直後、TKA 後 1 日目および 10 日目に採血を実施して、周術期の凝固・線溶系マーカーの変化をターニケット使用群とターニケット非使用群で比較した。その結果、ターニケット使用群において TAT は手術直後から手術翌日にかけて、D-dimer、PIC および TPAIC はターニケット使用後から手術直後にかけて、ターニケット非使用群よりも有意な増加を示した<sup>11)</sup>

(図 3)。TAT と D-dimer は凝固活性の亢進を反映することから、ターニケットの使用により凝固活性が促進され、血栓が形成された可能性が示唆された。また、線溶系活性の亢進を反映する PIC および TPAIC の有意な上昇がターニケット使用群で認められたが、これは、形成された血栓を溶解して取り除くための生理的反応の結果と考えられた。さらに、ターニケット使用群では TKA 直後に 25 例中 10 例 (40%) に膝窩静脈より近位で PTE の発症をきたしやすい近位血栓が認められた。一方ターニケット非使用群では近位血栓の形成は TKA の 20% に認められターニケット使用群の半数に減少していた。さらにターニケット使用群では呼吸困難や動脈血酸素分圧の低下など、PTE 発症の可能性を疑う所見が認められたが、ターニケット非使用群ではこれらの所見は認められなかった。

TKA では人工関節を装着する際に骨髄操作が行われる。この骨髄操作によって血液中に

流入する骨髄液の血栓形成におよぼす影響が検討された。TKA 中に骨髄液を採取し、骨髄液中の線溶系活性と tissue factor (TF) 抗原量を TKA 後の血栓存在群と血栓非存在群で比較した。

骨髄液中には約 1000 pg/ml の TF が認められ、血栓存在群 (10 例) の TF 抗原量は血栓非存在群 (10 例) よりも高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

骨髄液中プラスミノゲンアクチベータ活性をフィブリンエンザイモグラフィーにて検討したところ、u-PA と t-PA に相当する活性バンドが認められた。しかし、血栓存在群と血栓非存在群との間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、骨髄液中には凝固活性を亢進する TF が存在することが判明した。TKA に限らず骨髄操作によって血液中に流入する骨髄液が局所での凝固活性を亢進させて、その部位で血栓形成に関与すると考えられた。

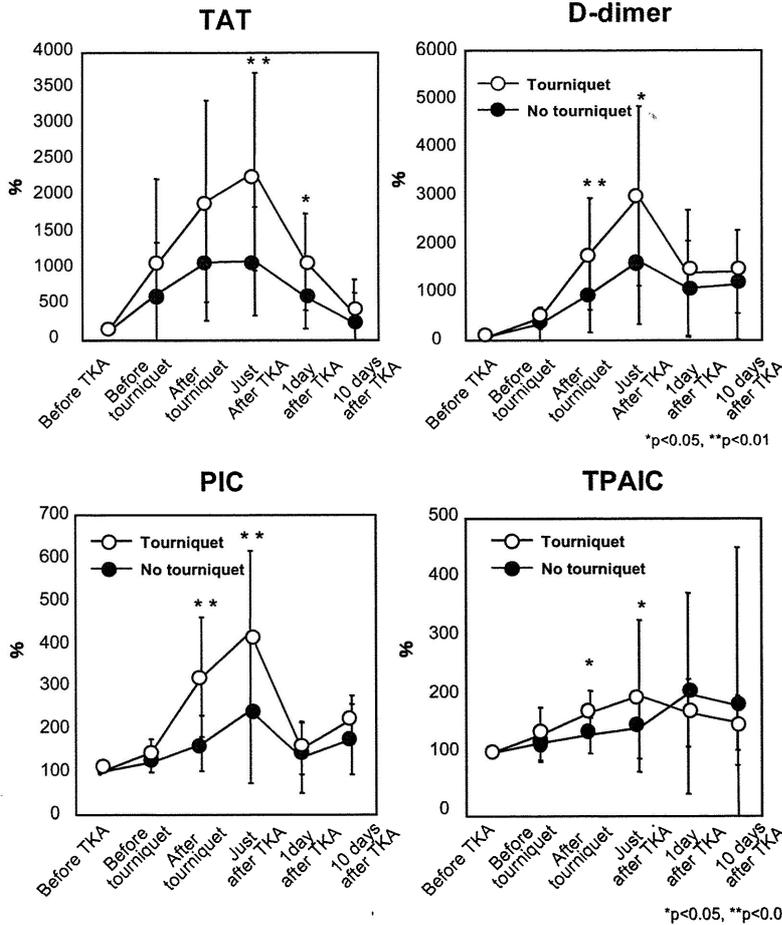


図 3 TKA 周術期における凝固・線溶系マーカーの変化

おわりに

近年、PTE の死亡数が増加していることから、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドラインが提言され、DVT や PTE の発症を予防する方策が全国的に行われるようになった。近畿大学医学附属病院ではリスクマネージメントはもちろんのこと、DVT の病態や発症要因を科学的に検証することによって、それまで年間十数件あった PTE の発症数を 2003 年の下期より年間 5 件以内と改善させ、2006 年 10 月から 2007 年 9 月の 1 年間には“PTE の発症なし”にまで至っている<sup>12)</sup>。今後も、病態に即した予防・治療が必要と思われる。

参考文献

- 1) Klatsky AL et al. Am J Cardiol 85(11):1334-1337, 2000.
- 2) Geerts WH et al. Chest 126:338S-400S, 2004.3) Sakon M et al. J Thromb Haemost 4(3):581-6, 2006.
- 4) Emmerich J et al. J Thromb Haemost 3(7):1428-1431, 2005.
- 5) Kawasaki T et al. Int Angiol 14(1):65-68, 1995.
- 6) Aird WC J Thromb Haemost 5(Suppl 1):283-291, 2007.
- 7) Westmuckett AD et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20(11):2474-2482, 2000.
- 8) Uchiyama T et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20(4):1155-1161, 2000.
- 9) Fujita S et al. Clin Orthop Relat Res 375:168-74, 2000.10) 森 成志 他 膝 29:85-89, 2004.
- 11) 森 成志 他, 高杉 嘉弘 他 編集 血栓塞栓症研究の新展開 28-31, 2007.
- 12) 保田 知生 他 第 8 回 TTM フォーラム プログラム・講演抄録集 48-49, 2008.