

閉塞性動脈硬化症における内因性血液凝固線溶異常の臨床的意義

駒井 宏好 川後 光正 重里 政信

要 旨：下肢閉塞性動脈硬化症患者96例において血液中のprotein C(PC), protein S(PS), plasminogen(PLG), antithrombin(AT)活性を測定した。PCは18.8%, PSは16.7%, PLGは15.6%, ATは24.0%で低下を認めた。血行再建後の動脈イベントはPCまたはPS低下例およびPLG低下例でそれぞれの正常例より有意に多く発生した。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 405-410)

Key words: peripheral arterial disease, thrombophilia, revascularization, prevalence, outcome

序 言

血管病、特に閉塞性動脈硬化症ではその病因の一つとして以前より血液凝固線溶異常が提唱されている。矢尾ら¹⁾は閉塞性動脈硬化症35例の検討で、thrombin-antithrombin III complex(TAT), fibrinopeptide A, α 2 plasmin inhibitor-plasmin complexなどが上昇しており、凝固線溶亢進状態であるとした。また β thromboglobulinの上昇より血小板機能の亢進も指摘している²⁾。新本ら³⁾も、大動脈瘤のみならず閉塞性動脈硬化症患者においてもTATが上昇しており慢性的な凝固能亢進状態であると結論している。しかし、閉塞性動脈硬化症患者における内因性血液凝固線溶因子の活性低下に関する報告は少なく、その合併頻度や患者の予後に関しての検討はほとんどなされていない。われわれは日常診療において閉塞性動脈硬化症患者を多く扱っているが、バイパス術後の原因不明の閉塞や再狭窄などを経験することがある。そこで閉塞性動脈硬化症症例での内因性凝固阻止因子や線溶因子低下による血液凝固線溶異常がどのように関与しているかを知ることによって同症患者の管理がより改善される可能性があると考え、本研究を行った。

対象と方法

対象は当院に来院し、症状や理学的所見と血管造影検査にて確定診断した下肢閉塞性動脈硬化症患者で、

済生会和歌山病院心臓血管外科

本人の許可を得て採血を行えた連続96例である。年齢は42~92歳(平均71歳)、男女比は74/22であった。慢性肝炎、肝硬変、ネフローゼ症候群、膠原病合併例や悪性腫瘍末期、炎症性疾患などの消耗性疾患例はなかった。初診時の下肢症状は間歇性跛行が51例(53%)、安静時痛や下腿潰瘍、壊死を伴う重症虚血が45例(47%)であった。合併疾患は糖尿病51例(53%)、高血圧75例(78%)、高脂血症26例(27%)、維持透析の必要な慢性腎不全18例(19%)、冠動脈造影で有意狭窄の認められた虚血性心疾患48例(50%)、症候性脳血管疾患20例(21%)であった。96例中69例にバイパス手術(人工血管使用31例、自家静脈使用34例)、または血管内治療(4例)による血行再建術が施行されていた。

informed consentを得られた対象患者から約9mlの静脈血を採取し、protein C(PC), protein S(PS), plasminogen(PLG), antithrombin(AT)活性を以下の方法(測定キット)で測定した。

PC活性：APTT凝固時間法(STS protein C clotting; Diagnostica Stago, 正常値：64~146%)

PS活性：APTT凝固時間法(STS protein S clotting; Diagnostica Stago, 正常値：60~150%)

PLG活性：発色性合成基質法(テストチームS PLG; 第一化学薬品, 正常値：75~125%)

AT活性：発色性合成基質法(テストチームS AT III; 第一化学薬品, 正常値：79~121%)

手術症例では、術後1週間以上経過し全身状態の安

2006年1月17日受付 2006年4月23日受理

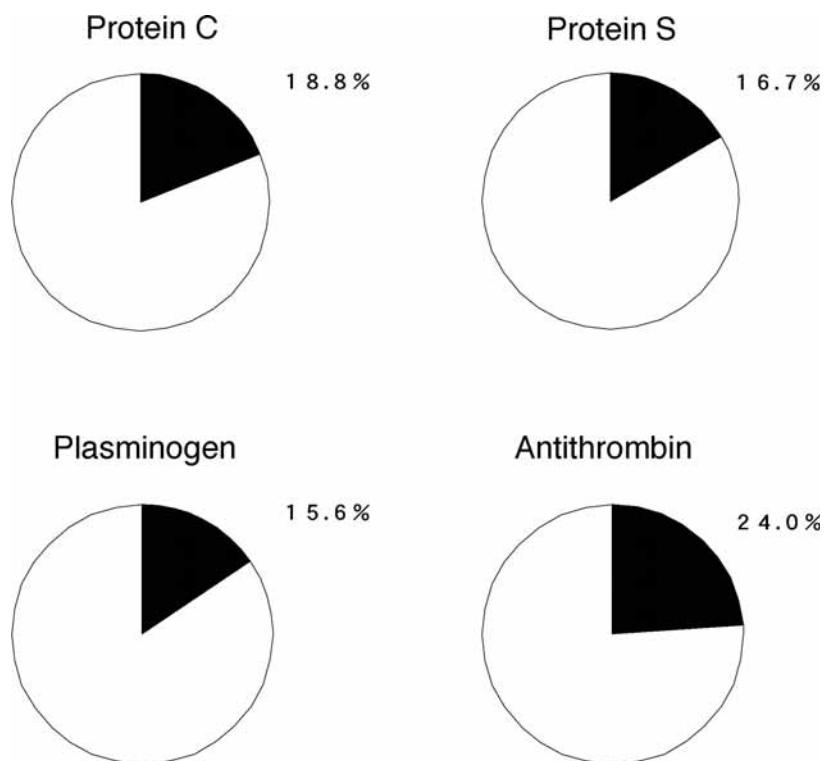


Figure 1 Prevalence of each factors of thrombophilia in patients with peripheral arterial disease.

定している時期に採血を行った。またワーファリン服用患者やヘパリン持続投与患者では、それらを中止し最低5日間経過した後に採血を行った(予備研究でワーファリンは5日間中止すればPC, PSの値は復することを確認している)。それぞれの正常値は、成人男性20例での平均 \pm 2SD(標準偏差)とし、各因子が正常値以下の症例を活性低下症例とした。各群での低下症例の割合の比較は χ^2 検定で、イベント回避率の比較はKaplan-Meier法(Mantel-Cox検定)で行い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1) 各因子の低下症例の頻度(Fig. 1)

PC活性は30~144(平均85 \pm 24)%で低下例は96例中18例(18.8%)、PS活性は28~195(平均88 \pm 28)%で低下例は16例(16.7%)存在した。このうち両指標とも低下している例は7例であった。低下例中の重症虚血例の割合はPCで11例(61.1%)、PSで9例(56.3%)と、両

因子とも正常であった患者69例中の重症虚血患者の割合(30例:43.5%)と有意差はなかった。PC活性低下例でPC抗原量も低下していた例は10例(低下例中の55.6%)、PS活性低下例で抗原量も低下していた例は2例(同12.5%)のみであった。

PLG活性は44~136(平均93 \pm 19)%で低下例は15例(15.6%)、AT活性は23~124(平均88 \pm 17)%で低下例は23例(24.0%)であった。重症虚血症例の頻度はPLGでは11例(73.3%)、ATでは17例(73.9%)と高く、特にAT低下例は同正常例(37.5%)に比べ有意($p < 0.05$)に重症虚血例の頻度が高かった。

2) 血行再建例での各因子低下と予後の関係

(1) protein C, protein S

手術または血管内治療を行った例(以下、血行再建例)69例中PC低下例は14例、PS低下例は12例、PC, PSとも正常であった症例は50例であった。血行再建後平均フォローアップ期間26カ月の間に血行再建側下肢動

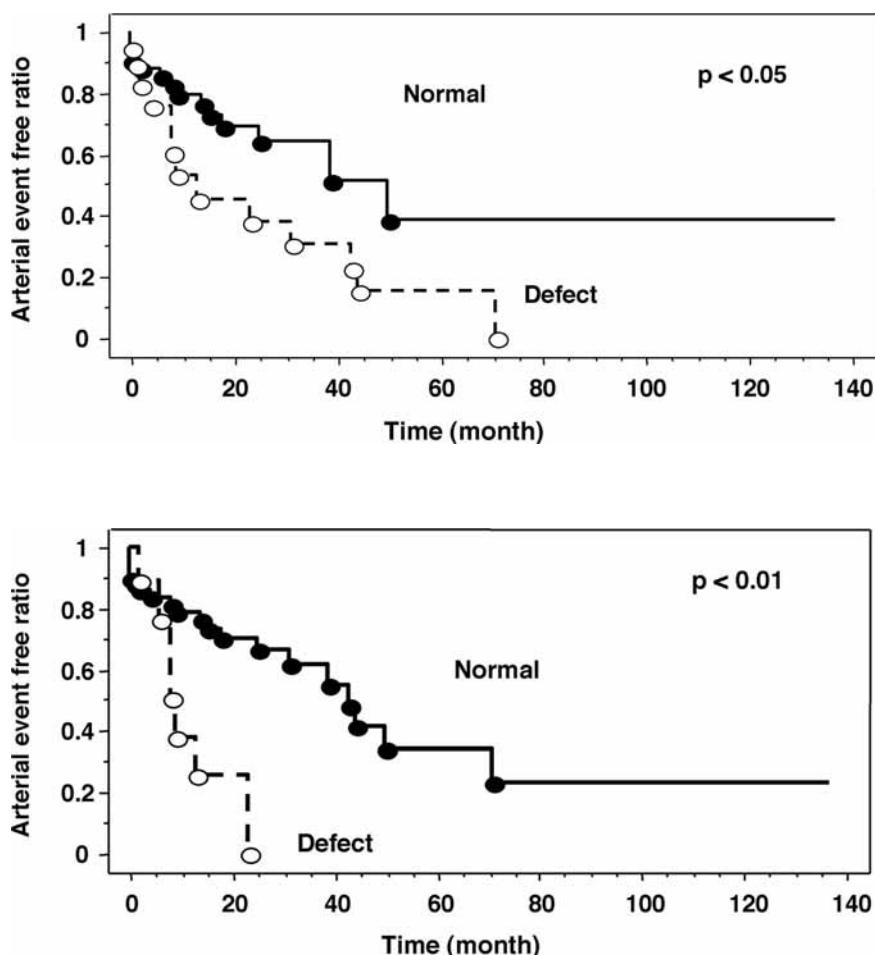


Figure 2 Arterial event free ratio of patients with and without protein C and/or protein S (A) and plasminogen (B) activity defects.

脈の再狭窄、病変進行、グラフト閉塞などの再建肢動脈イベントのあった例が28例に認められた。イベントの内訳は閉塞10例、吻合部やPTA部の再狭窄14例、末梢病変進行4例であり、イベント発生時期は0~71(平均 16 ± 19)ヶ月であった。イベント発生例はPC低下例中11例(78.6%)、PS低下例中9例(75.0%)といずれも正常の症例中の13例(26.0%)に比べ有意(それぞれ $p < 0.05$, 0.01)に多く発生していた。PCとPSは相互作用で抗凝固能を発揮するため、このいずれかの因子が低下している例といずれも正常な例の間で上述のイベントが生じなかった率(動脈イベント回避率)を比べてみると低下例で1, 3, 5年回避率は53, 30, 15%と、正常例のそれら(80, 64, 38%)より有意($p < 0.05$)に低かった(Fig. 2A)。

(2) plasminogen

血行再建例中PLG活性低下例は12例であった。フォローアップ中にイベントの発生した例は7例(58.3%)であり、PLG活性正常例(36.8%)に比べ多い傾向にあった(有意差なし)。イベント回避率は低下例1, 3, 5年で38, 0, 0%と正常例(79, 62, 34%)に比べ著しく低かった($p < 0.01$; Fig. 2B)。

(3) antithrombin

血行再建例中AT活性低下例は15例であった。フォローアップ中にイベントの発生した例は6例(40.0%)であり、AT活性正常例での発生率(40.8%)と差はなかった。イベント回避率も低下例、正常例で差はなかった。

なお糖尿病、高血圧、透析など他の合併疾患の有無、性別による重症例比率、イベント発生率、イベント回避率の差はなかった。

考 察

閉塞性動脈硬化症における内因性凝固阻止因子欠損や線溶異常の関与に関してはいまだに定説はないが、過凝固状態により閉塞性動脈疾患が増悪するとの報告は多い^{4,5)}。動脈硬化の進展に凝固因子および血小板の関与する血栓形成は重要な役割を果たしていることは周知の事実である。また人工物使用や全身性炎症反応などによりバイパス術後などに早期血栓閉塞をきたすこともよく知られており、また慢性期の吻合部狭窄にも関与している可能性もある。血液凝固線溶異常は正常人でもある一定の頻度で存在することが知られている。本邦ではPC欠損症の頻度は約0.1~0.2%^{6,7)}、PS欠損は約2%^{7,8)}、PLG欠損は約1~4%^{9,10)}、AT欠損は約0.2%⁷⁾との報告がある。これらのうちPS欠損とPLG欠損は欧米人と比較して頻度が高いと言われている。一般的にPCやPS欠損症では深部静脈血栓症などの静脈系の血栓症が多いとされているが、動脈の閉塞性病変も多く合併することが報告されている。Sakataら¹¹⁾はPC欠損患者のほうがより若年で心筋梗塞や脳梗塞を発症したとしている。閉塞性動脈硬化症患者での血液凝固線溶異常の合併頻度は本邦では明らかにされていないが、今回のわれわれの結果は、正常人に比し非常に高い割合で合併していることになる。欧米での報告では、閉塞性動脈硬化症患者では正常人に比べ血液凝固異常の頻度が高いとしている論文が多い^{12,13)}が、個々の因子欠損の頻度を明らかにしたものは少ない。測定方法、正常値の設定、人種差など、いろいろな因子でわれわれの結果が高頻度になったことが考えられるが、本研究では推察の域を脱しない。いずれにしても、われわれの結果から考察するに、閉塞性動脈硬化症が進展する一因子として血液凝固線溶異常は大きな役割を演じているに違いない。

これらの活性低下が先天性異常なのか、動脈硬化性病変による二次的な異常なのかは本研究からではどちらとも判断しえない。先天性であればもっと早期、若年期より障害が生じるであろうし、血栓の起こりやすい静脈系での血栓症も早期に合併していてもおかしくはない。逆に後天性であればPC、PSの抗原量正常例も

多く存在することの説明がつかないし、活性値のまったく正常な重症虚血症例も少なからず存在していることも不思議である。活性低下例でも極端な低値を取る症例はまれなことから、ある程度の活性低下を生まれつき持った人が加齢に伴い動脈硬化病変をより生じやすいと考えるのが妥当であろう。AT低下例では、合併頻度の多さもさることながら、初診時の患者の重症度が非合併例に比べ非常に高いことが特徴的であった。当然、自覚症状発現の時期やほかの疾患合併による閉塞性動脈硬化症診断時期の差などはあるものの、ほかの因子欠損頻度は変わらなかっただけに、AT欠損は動脈硬化の早期進展に寄与しているのかもしれない。また逆に、ATはその産生が肝臓だけでなく血管内皮細胞も関与するため、血管内皮機能の低下しているとされる重症例でその活性が低下している可能性が考えられた。いずれにしても手術時などにヘパリンを使用する際の効果がAT低下例では減弱するので、これらの症例ではより注意が必要である。

血行再建後の予後に関しては非常に興味深い結果が得られた。PCまたはPS低下例、PLG低下例は重症下肢虚血患者が多いわけではないのだが、血行再建後のイベントが有意に多かった。この研究以前には低下例、正常例ともワーファリンなどの抗凝固療法の適応に差はなかったため、この結果は低下例で血栓形成が起きやすく、早期では血栓塞栓症、遠隔期では血栓形成から進展する動脈硬化症によるものと考えられる。閉塞性動脈硬化症における凝固線溶異常とその血行再建術後の予後に関する報告はほとんどみられない。Sampramら¹⁴⁾は、閉塞性動脈硬化症を合併するactivated protein C resistance(APC-R)の患者では術後のグラフト閉塞の率が有意に高かったとしている。欧米で多いfactor V Leiden mutationのようなAPC-Rは、そのカスケードから考えるとPC低下例と同様の機序による血栓形成によると推察され、われわれの結果を支持するものと考える。PLG低下に関しては同様の報告は皆無である。閉塞性動脈硬化症を合併しないPLG低下例では、Okamotoら¹⁰⁾が動脈血栓症のリスクとはならない、と報告しているが、Nagayamaら¹⁵⁾は若年脳血管障害の危険因子となりうると報告している。Vigら¹²⁾はその総説で、種々の因子によるhypercoagulabilityの存在する下肢閉塞性動脈硬化症症例ではグラフト不全が多いとの報告が多数を占めることを示している。

これら凝固線溶異常に対する臨床的な対策としては、PC, PS低下に対してはフォローアップ時のワーファリンによる抗凝固を徹底することが肝心であろう。手術時の血栓症予防には活性化PC製剤を使用することも一つの方法だが、製剤が高価なため医療経済的には疑問が残る。PLG低下例には積極的な対応策がないが、手術の際トラネキサム酸などの抗プラスミン製剤の使用は控えるべきと考える。ATに対しても手術時にヘパリンの効果を確実にするために、AT製剤や新鮮凍結血漿の使用を考慮すべきであろう。しかし、これらの対策は今後きちんとした前向き研究でのエビデンスを得ることが大切と考える。

結論

今回の研究で血液凝固線溶異常による抗血栓性の低下した症例が閉塞性動脈硬化症に非常に多く存在することが明らかとなった。これらが血行再建処置後の閉塞などのイベントや動脈硬化進展の一因子になっている可能性が示唆され、これらの因子を測定し低下例では早期から適切に対処することが重要であると考えられた。

文献

- 1) 矢尾善英, 橋本雅史, 首藤 裕他: 慢性閉塞性動脈疾患における血液凝固線溶系の検討. 脈管学, 1995, 35: 1037-1041.
- 2) 矢尾善英, 未定弘行, 内野 敬他: 閉塞性動脈硬化症の血液凝固学的検討. 日心外会誌, 1989, 19: 481-483.
- 3) 新本春夫, 重松 宏, 畠山卓弥他: 腹部大動脈瘤および閉塞性動脈硬化症の手術前後における凝固線溶機能の比較検討. 日血外会誌, 1995, 4: 379-388.
- 4) Makin A, Silverman SH, Lip GY: Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. QJM, 2002, 95: 199-210.
- 5) 石丸 新: 血液凝固異常. 日外会誌, 1996, 97: 481-485.
- 6) Sakata T, Kario K, Katayama Y et al: Studies on congenital protein C deficiency in Japanese: prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive diseases. Semin Thromb Hemost, 2000, 26: 11-16.
- 7) Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T et al: Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12: 95-99.
- 8) Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T et al: Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. Thromb Res, 2000, 100: 367-371.
- 9) Kikuchi S, Yamanouchi Y, Li L et al: Plasminogen with type-I mutation is polymorphic in the Japanese population. Hum Genet, 1992, 90: 7-11.
- 10) Okamoto A, Sakata T, Mannami T et al: Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese: the Suita Study. J Thromb Haemost, 2003, 1: 2397-2403.
- 11) Sakata T, Kario K, Katayama Y et al: Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. Thromb Res, 1999, 94: 69-78.
- 12) Vig S, Chitolie A, Sleight S et al: Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004, 28: 124-131.
- 13) Ray SA, Rowley MR, Bevan DH et al: Hypercoagulable abnormalities and postoperative failure of arterial reconstruction. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997, 13: 363-370.
- 14) Sampram ES, Lindblad B, Dahlback B: Activated protein C resistance in patients with peripheral vascular disease. J Vasc Surg, 1998, 28: 624-629.
- 15) Nagayama T, Shinohara Y, Nagayama M et al: Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. Stroke, 1993, 24: 2104-2107.

Prevalence and Outcomes of Thrombophilia Defects in Patients with Peripheral Arterial Disease

Hiroyoshi Komai, Mitsumasa Kawago, and Masanobu Juri

Department of Cardiovascular Surgery, Saiseikai Wakayama Hospital, Wakayama, Japan

Key words: peripheral arterial disease, thrombophilia, revascularization, prevalence, outcome

To determine the prevalence and outcomes of thrombophilia defects in patients with peripheral arterial disease we measured protein C, protein S, plasminogen and antithrombin activities in 96 patients. The prevalence of each defect was determined; 18.8% for protein C, 16.7% for protein S, 15.6% for plasminogen and 24.0% for antithrombin. Outcomes for patients who underwent revascularization were analyzed in 69 patients by calculating the arterial event free ratio. Patients with protein C and/or protein S defect and patients with plasminogen defect were found to have a statistically significant lower event free ratio than those without. We concluded that the prevalence of thrombophilia defects is rather high in patients with peripheral arterial disease and that the outcomes for these patients are worse than for those without. Awareness and intense treatment for thrombophilia appears to be key to the improved prognosis of patients with peripheral arterial disease.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 405–410)