

孤立性ひらめ筋内静脈血栓と抗核抗体との関連

應儀 成二¹ 應儀 長子²

要 旨：孤立性ひらめ筋内静脈血栓において、静脈血栓と抗核抗体の関連を研究した。対象は 89 例 116 肢であった。超音波検査、D ダイマー、抗核抗体を検査した。診断後 3 カ月毎に観察した。静脈血栓は、急性 30%、慢性 70% であり、抗核抗体の陽性は 63% であった。診断後の再発は 26% で、急性と慢性で同率であり、抗核抗体の陽性は 100% であった。ひらめ筋内静脈血栓では、抗核抗体の陽性は再発に関連する危険因子の可能性がある。(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 417-422)

Key words: isolated soleal venous thrombi, recurrent deep vein thrombosis, ultrasonography, risk factor, anti-nuclear antibody

序 言

深部静脈血栓症では、初期には急性肺動脈血栓塞栓症(肺塞栓症)を阻止するため早期診断・早期治療が重要であり、また、遠隔期においても再発による反復性肺塞栓症を回避するため継続的管理が必要となる。しかし、現在でも再発の病態は不明な点が多い。静脈血栓の発症には、多くの危険因子が指摘され、再発には血栓性素因などの持続する危険因子が関与する¹⁾。抗リン脂質抗体症候群における自己抗体であるループス抗凝固因子や抗カルジオリピン抗体は、静脈血栓の危険因子と判明している²⁾。自己抗体の一つである抗核抗体は、膠原病で高率に陽性となり、レイノー現象などの血管障害に関与することから³⁾、静脈血栓の危険因子の可能性がある。

この研究では、孤立性ひらめ筋内静脈血栓において、静脈血栓と抗核抗体の関連を明らかにする。

対象と方法

対象は、2006 年 4 月から 2009 年 5 月までの期間に診療した骨盤・下肢深部静脈血栓症 124 例 170 肢のうち、孤立性のひらめ筋内静脈血栓 89 例 116 肢である。平均年齢は 70±14 歳であった。静脈血栓は、1 : 1.4 と男性よ

りやや女性に多く、1 : 0.4 で両側より片側に多かった。しかし、1 : 1.1 と左右差はなかった。主訴は、静脈血栓検索 41 肢、下腿部痛 29 肢、下肢浮腫 24 肢、下肢静脈瘤 22 肢であった。膠原病や自己免疫疾患は 3 例(強皮症、原発性胆汁性肝硬変、慢性甲状腺炎)であった。静脈血栓の危険因子は、一次性静脈瘤(伏在型)35%、慢性心不全 30%、長期ベッド上安静 12%、下肢手術 11%、腹部手術 10%、バージャー病 10%、下肢骨折 7%、妊娠 2%、ステロイド服用 2% であった。

検査は、診断、ならびに診断後の経過観察に際し超音波検査と血液検査を行った。骨盤・下肢静脈の超音波検査総数は 592 件であり、全て同一の医師が施行した。超音波検査では、断層法とカラードプラ法を用いて、探触子の圧迫法により静脈血栓を診断した。体位は、座位、あるいは仰臥位での下腿下垂位とした。血栓評価では、急性期血栓と慢性期血栓を判定した^{4,5)}。血栓の退縮度を半定量化するため、急性期血栓では非退縮と静脈径の半径以上の軽度退縮、また慢性期血栓では静脈径の半径以下から 2 mm までの中等度退縮と 2 mm 以下の高度退縮として、4 段階に区別した。診断後の血栓再評価では、退縮度の変化を判定した。退縮度の変化を半定量化するため、大きさが増した非退縮・軽度退縮を増大、大きさが変わらない中等度退縮を不変、大きさが縮んだ

¹日立記念病院血管外科

²日立記念病院内科

2010 年 3 月 5 日受付 2010 年 5 月 6 日受理

Table 1 Isolated venous thrombi in soleal muscle by ultrasonography

US finding	Acute	Chronic	Total No.
Early stage	26	6	32
non-retracted	9	0	9
slightly-retracted	17	6	23
Late stage	9	75	84
moderately-retracted	4	25	29
highly-retracted	5	50	55
Limb No.	35	81	116

US, ultrasonography

高度退縮を縮小として、3段階に区別した。中枢進展では、血栓の中枢端を確認した。動脈障害は、下腿動脈のドブラ血流音(3相, 2相, 1相, 無血流)から血流状態を判定した。3相と2相を正常, 1相と無血流を低下とした。血液検査では、Dダイマー(ラテックス免疫比濁法)と抗核抗体(蛍光抗体法)を測定した。多発や再発では、ループス抗凝固因子、凝固抑制因子(アンチトロンビン, プロテインS, プロテインC)を追加した。Dダイマー 1.0 µg/ml以上, 抗核抗体 40倍以上, ループス抗凝固因子 1.3以下, アンチトロンビン活性 79%以下, プロテインS総抗原量 65%以下, プロテインC抗原量 70%以下を異常と判定した。

診断は、問診で下腿部痛, あるいは診察でひらめ筋の圧痛があり, 検査で急性期血栓, あるいは慢性期血栓でDダイマー異常の場合に急性と判定した⁶⁾。慢性期血栓の場合には慢性と判定した。診断後の経過観察は、1カ月以内, 3カ月後, 以後3カ月毎に問診と診察を行い, 超音波検査, Dダイマー, 抗核抗体を追加した。経過観察では、下腿部痛, あるいはひらめ筋の圧痛があり, 急性期血栓, あるいは慢性期血栓でDダイマー異常の場合に再発と判定した⁶⁾。

治療は、急性では抗凝固療法と圧迫療法を併用した。慢性と抗凝固療法が適応できない急性では圧迫療法と運動療法を併用した。慢性で圧迫療法を希望しない場合には運動療法単独とした。抗凝固療法では、ヘパリン 3000単位皮下注2回/日を5日間, 低用量ワルファリン 2mg/日を3カ月間とした。圧迫療法では、弾性ストッキング(ハイソックス), あるいは弾性包帯(下腿部)を昼間に使用した。運動療法では、歩行可能者には歩行(30分以上朝夕), 歩行困難者には足関節屈伸(10分以上朝昼夕), 歩行不能者には下腿筋マッサージ(10分以上朝昼夕)を

指導した。

統計処理では、平均値は平均と1標準偏差で示した。等分散の2群間の比較にはt検定を施行し, 非等分散の2群間の比較にはCochran-Cox検定を施行した。また, 2群間の比率の比較には, カイ2乗検定を施行した。検定の有意水準はP<0.05とした。

結 果

1. 診断時所見

1) 症状と理学所見

ひらめ筋内静脈血栓は、急性35肢(30%), 慢性81肢(70%)であった。症状では、下腿部痛12%, だるさ17%であった。理学所見では、浮腫41%, ひらめ筋の圧痛21%であった。合併症として、症候性の肺塞栓症3例, 心房中隔欠損で奇異塞栓による脳梗塞1例を認めた。

2) 血栓評価

診断時の超音波検査による血栓評価では、急性期血栓32肢(28%), 慢性期血栓84肢であった(**Table 1**)。急性35肢では、非退縮26%, 軽度退縮49%であり, 急性期血栓が75%を占めた。慢性81肢では、中等度退縮31%, 高度退縮62%であり, 慢性期血栓が93%を占めた。

3) 血液所見

診断時の血液検査では、Dダイマーは、急性では1.4±1.4 µg/mlと上昇していたが, 慢性では0.8±1.1 µg/mlと正常で有意差はなかった。異常率としては、急性では47%(9/19)で慢性8%(3/37)より高率であった(P<0.01)。

自己抗体では、ループス抗凝固因子の陽性は0%(0/5)であった。抗核抗体の陽性は63%(35/56)と高値であったが, 急性と慢性で有意差はなかった(**Table 2**)。抗体価では、40倍が89%を占めた。染色型では、斑紋型・均質型が66%と最も多く, 斑紋型は全体で94%を占めた。

Table 2 Titer and stain patterns of anti-nuclear antibody

ANA	Acute	Chronic	Total case No.
negative	5	16	21
positive	11 (69%)	24 (60%)	35 (63%)
40×	9	22	31 (89%)
s	2	3	5
n	1	0	1
sn	1	1	2
sh	5	17	22
shg	0	1	1
80×	2	1	3
80×<	0	1	1

ANA, anti-nuclear antibody; s, speckled; n, nucleolar; h, homogeneous; g, granular

強皮症では斑紋型 160 倍，慢性甲状腺炎では斑紋型・均質型 40 倍，原発性胆汁性肝硬変では斑紋型 40 倍・細胞質型 80 倍・グラニューラ型 80 倍であった。

凝固抑制因子では，プロテイン S とプロテイン C の低下は 0% (0/5) であったが，アンチトロンビン活性の軽度低下 (70%) が 1 例存在した。

4) 寒冷過敏

レイノー現象を含む寒冷過敏の症状は，抗核抗体の陽性で 45% (17/38)，陰性では 39% (7/18) であった。足背動脈の血流低下は，抗核抗体の陽性では 32% (12/38) と陰性での 15% (2/13) の約 2 倍であったが，有意ではなかった。

2. 治療成績

3 カ月以内の初期治療として，急性では，抗凝固療法 6 肢，圧迫療法 26 肢，運動療法単独 3 肢を施行した。このうち，抗凝固療法の 1 肢と圧迫療法の 1 肢の 6% で再発した。慢性では，抗凝固療法 2 肢，圧迫療法 37 肢，運動療法単独 42 肢を施行したが，再発はなかった。

3 カ月以降の継続治療としては，急性では，抗凝固療法 2 肢，圧迫療法 9 肢，運動療法単独 24 肢を施行した。このうち，運動療法単独の 3 肢と圧迫療法の 1 肢の 11% で再発した。慢性では，抗凝固療法 1 肢，圧迫療法 28 肢，運動療法単独 52 肢を施行した。このうち，圧迫療法の 3 肢と運動療法単独の 5 肢の 10% で再発した。

3. 診断後再発

1) 血栓再評価

53 肢 (46%) で診断後の血栓再評価を施行した。再発は 14 肢 (26%) であり，進展再発 4 肢 (8%)，局所再発 10

肢 (19%) であった (Table 3)。局所再発は，退縮度の変化として，増大では 89% (8/9) であり，不変の 7% (2/28) より高率であった ($P < 0.01$)。急性では，進展再発 2 肢，局所再発 4 肢の 26% で再発した。また，慢性では，進展再発 2 肢，局所再発 6 肢の 27% で再発した。再発は急性と慢性で有意差はなかった。

2) 再発と抗核抗体

再発 14 肢では，未測定 of 1 肢を除き，抗核抗体は 100% (13/13) 陽性であった。局所再発の退縮度変化において，D ダイマーの高値は，増大では 78% であったが，不変では 13% で ($P < 0.01$)，縮小では全て正常であった (Table 4)。しかし，抗核抗体の陽性は，増大 100%，不変 80%，縮小 50% と全て 50% 以上であった。

経過中に抗核抗体を 3 回以上測定した 15 例において，再発と抗体価変動との関係を示した (Table 5)。抗体価変動は，陽性持続・陽性化 13 例，陰性持続・陰性化 2 例であった。再発 6 例では，抗核抗体は全て陽性であり，このうち 5 例では抗体価の増加期に再発した。

考 察

超音波検査による静脈血栓の診断では，診断精度は検査部位で異なる。骨盤・下股深部静脈血栓症において，診断精度は大腿領域では良好であるが^{1,5)}，腸骨領域や下腿領域では十分ではない^{6,7)}。しかし，腸骨領域と比較して，下腿領域では，一定の経験により妥当な診断精度が期待できる^{8,9)}。超音波検査の特性は，血栓輝度や静脈の圧縮性から，急性期血栓や慢性期血栓の評価が可能

Table 3 Propagation sites and local changes of isolated venous thrombi

US finding	Post-acute (rec. No.)	Post-chronic (rec. No.)	Total limb No.
Propagation site	2 (2)	2 (2)	4 (4)
femoral vein	1 (1)	0	1 (1)
peroneal vein	1 (1)	1 (1)	2 (2)
post. tibial vein	0	1 (1)	1 (1)
Local change	21 (4)	28 (6)	49 (10)
increase	4 (3)	5 (5)	9 (8)**
same	13 (1)	15 (1)	28 (2)
decrease	4	8	12
Limb No.	23 (6)	30 (8)	53 (14)

US, ultrasonography; **, P<0.01

Table 4 Recurrence and positive anti-nuclear antibody

US finding	Recurrence % (limb)	High DD % (limb)	Positive ANA % (limb No.)
Propagation	8 (4/53)	33 (1/3)	100 (3/3)
Local change	19 (10/53)	29 (10/34)	73 (32/44)
increase	89 (8/9)**	78 (7/9)**	100 (9/9)
same	7 (2/28)	13 (3/21)	80 (20/25)
decrease	0 (0/12)	0 (0/11)	50 (5/10)

US, ultrasonography; DD, D dimmer; ANA, anti-nuclear antibody; **, P<0.01

Table 5 Recurrence and titer changes of anti-nuclear antibody

Case	Type: US finding-rec.	Titer & stain changes at 3 m.	Titer pattern
63/F	chronic: same-rec.	40>-40>-sh40	to positive (+)
63/M	chronic: decrease	sh40-sh40-sh40-s40	stable +
66/M	chronic: not done	sh40-sh40-s40-sh40-sh40	stable +
79/F	chronic: increase-rec.	sh40-sh40-sh80-sh40-sh40	unstable +
80/M	chronic: increase-rec.	sh40-40>-sh40	unstable +
82/M	chronic: not done	40>-n40-n40-sn40-40>	unstable +
64/M	chronic: decrease	sh40-40>-s40	unstable +
86/M	acute: same	sh40-s40-40>-sh40	unstable +
91/M	chronic: increase-rec.	n320-n640-n640-n1280	unstable +
72/F	chronic: increase-rec.	sh40-s80-s80	unstable +
75/F	acute: same	sh40-sh80-sh80	unstable +
67/M	chronic: not done	sh40-sh40-sh80	unstable +
79/F	acute: same-rec.	sn80-s40n80-sn40-s40	unstable +
82/F	acute: same	s40-40>-40>-40>-40>	to negative (-)
78/F	chronic: not done	40>-40>-40>	stable -

US, ultrasonography; rec., recurrence; s, speckled; h, homogeneous; n, nucleolar; g, granular

な点である^{1,4,5}。新鮮血栓の判定は容易であるが、退縮が進むほど難しくなり、診断限界は規定されていない^{1,5,10}。この研究では、静脈血栓の退縮に関する半定量の指標として、退縮度を4段階、また退縮度の変化を3段階で判定した。探触子による圧迫法では、静脈の圧縮性は、消失する場合に正常、消失しない場合には異常と判定する¹。ここでは、2mm以下の高度退縮を診断限界とした。

深部静脈血栓症では、中枢型と比較して、還流障害が乏しい末梢型では診断が難しい。殊に、孤立性のひらめ筋内静脈血栓では、症状や所見が乏しく、急性と慢性の判断も容易ではない^{9,11}。急性では、問診や診察から疑診断して、客観的検査により判定するのが実際のである^{7,10}。この研究では、下腿部の疼痛や圧痛を超音波検査とDダイマーの適応条件として、急性や診断後の再発は、急性期血栓、あるいは慢性期血栓でDダイマー高値の所見から診断した。また、慢性は慢性期血栓の所見により診断した。

ひらめ筋内静脈血栓では、急性が30%であった。慢性が多い理由は、下肢浮腫や下肢静脈瘤の検査が多いためである。危険因子は、急性では長期ベッド上安静や下肢骨折が多く、慢性では下肢静脈瘤や慢性心不全が多かった。経過中の再発では、既存の危険因子の関与を否定できないが、反復性再発の場合には持続性と考えられる^{1,5}。

この研究では、抗核抗体が静脈血栓の危険因子と仮説して、血栓傾向に関する凝固抑制因子と自己抗体を検討した。自己抗体では、抗DNA抗体やリウマチ因子は予備試験で陽性が少なく、抗核抗体とループス抗凝固因子を測定した。ひらめ筋内静脈血栓では、抗核抗体の陽性は63%と高率であり、斑紋型・均質型40倍が63%と最も多かった。また、中枢側静脈血栓でも、抗核抗体には同じ特徴があり、斑紋型・均質型40倍は非膠原病の深部静脈血栓症に特徴的な所見と推察される。この抗核抗体の陽性は、急性、慢性とも同率で、かつ高率であることから、血栓傾向に関連する危険因子の可能性が推定される。しかし、現在まで、抗核抗体が血栓傾向に関与するとの報告はない。強皮症やSLEなどの膠原病では、抗核抗体とレイノー現象や血栓性静脈炎などの血管障害との関連が示されている^{3,12}。当科での強皮症では、ひらめ筋内静脈血栓と腓骨静脈血栓を合併し、抗核抗体は斑紋型160倍やセントロメア型1280倍以上の陽性であった。非膠原病とは異なる特徴が示唆される。一方、抗核

抗体陰性の血管炎であるバージャー病でもレイノー現象や血栓性静脈炎が出現する^{3,13}。この研究でも、バージャー病8肢でひらめ筋内静脈血栓を合併しており、血管炎は静脈血栓の危険因子となる可能性がある。

抗核抗体が血栓傾向を促進する病態として、内膜細胞の細胞壁への結合による直接的内膜障害、あるいは内膜細胞の細胞内構造である核や細胞質への結合による間接的内膜機能障害が考察される^{2,3}。限定的に細胞壁へ結合する抗リン脂質抗体とは異なり、抗核抗体は細胞のさまざまな構造に結合することから、より多彩な機序で高率に血栓傾向に関与するものと推測される。一方、部位的特性として、ひらめ筋の筋ポンプ機能を考慮すると、筋肉の圧迫によりひらめ筋内動脈に血管障害が生じ、伴走静脈に波及する可能性も予測される。

診断後の経過中再発は、急性の30%に近い26%で、かつ急性後26%、慢性後27%であった。また、再発14肢では、未測定1肢を除き、抗核抗体は全て陽性であった。したがって、抗核抗体の陽性は、再発に関連する持続性の危険因子である可能性が考えられる。しかし、血栓再評価では、抗核抗体の陽性率に有意差がない退縮度の変化において、増大では不変や縮小より高率に再発した。それ故、抗核抗体の陽性は、再発の必要条件ではあるが、十分条件ではないものと判断される。抗体価の経時的変動を分析すると、再発は抗体価の増加期に発症する傾向が存在した。抗体価の変動様式には、陰性持続、陽性化、陽性持続、陰性化の4種類が区別され、陽性持続では変動型と安定型があった。抗体価の増加期を判定するには、少なくとも3回以上の抗体価を観察する必要がある。抗核抗体と再発との関係を解明するには、さらに詳細な経過観察が必要となる。

結 論

1. 孤立性ひらめ筋内静脈血栓において、抗核抗体の陽性は静脈血栓に関する危険因子の可能性がある。
2. 抗核抗体の陽性は、静脈血栓の再発に関与する可能性がある。

文 献

- 1) 安藤太三, 應儀成二, 小川 聡 他: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circulation J*, 2004, **68** (Suppl. IV): 1079-1152.
- 2) 山崎雅英: 抗リン脂質抗体症候群. 血栓・止血・血管学

- (一瀬白帝編), 中外医学社, 東京, 2005, 410–421.
- 3) 小林 靖, 沼野藤夫: 血管炎. 血管内科(森下竜一他編), メディカルレビュー社, 東京, 2001, 565–576.
 - 4) Ohgi S, Ito K, Tanaka K et al: Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vasc Surg*, 1991, **25**: 253–258.
 - 5) Meissner MH, Moneta G, Burnand K et al: The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*, 2007, **46** (Suppl. S): 4S–24S.
 - 6) Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML et al: Progress in the deep venous thrombosis: the efficacy of real-time B-mode ultrasonic imaging. *J Vasc Surg*, 1988, **7**: 638–642.
 - 7) Solis MM, Ranval TJ, Nix ML et al: Is anticoagulant indicated for asymptomatic postoperative calf vein thrombosis? *J Vasc Surg*, 1992, **16**: 414–419.
 - 8) Lohr JM, James KV, Deshmukh RM et al: Calf vein thrombi are not benign finding. *Am J Surg*, 1995, **170**: 86–90.
 - 9) Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M et al: Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology*, 1998, **49**: 759–764.
 - 10) 應儀成二, 金岡 保: 肺塞栓と深部静脈血栓症の超音波診断. *J Med Ultrasonics*, 2004, **31**: J337–J346.
 - 11) Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS et al: Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg*, 1991, **14**: 618–623.
 - 12) Kallenberg CG, Wouda AA, The TH: Systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Am J Med*, 1980, **69**: 675–680.
 - 13) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫 他: 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circulation J*, 2008, **72** (Suppl. IV): 1253–1318.

Relation between Isolated Venous Thrombi in Soleal Muscle and Positive Anti-Nuclear Antibody

Shigetsugu Ohgi¹ and Nagako Ohgi²

¹Department of Vascular Surgery, Hitachi Memorial Hospital, Shimane, Japan

²Department of Internal Medicine, Hitachi Memorial Hospital, Shimane, Japan

Key words: isolated soleal venous thrombi, recurrent deep vein thrombosis, risk factor, anti-nuclear antibody

In patients with isolated venous thrombi in soleal muscle (SVT), the relation between recurrent thrombi and positive anti-nuclear antibody (ANA) was investigated. The subjects were 116 lower extremities in 86 patients with SVT. They were diagnosed and examined by ultrasonography and blood serum analysis (D-dimer, ANA) and had been followed up every three months. They had acute SVT in 35 limbs (30%) and chronic SVT in 86 limbs (70%), and they had positive ANA in 63%. They had recurrent SVT in 26% and had all positive ANA. The positive ANA might be a risk factor of recurrent thrombi in patients with SVT. (*J Jpn Coll Angiol*, 2010, **50**: 417–422)