

# 急性肺動脈血栓塞栓症における先天性血栓性素因と抗リン脂質抗体の役割

# Potential Role of Primary Hypercoagulability and Antiphospholipid Antibody as a Risk Factor of Acute Pulmonary Thromboembolism

徳山 権一  
木内 要  
子島 潤  
高山 守正  
高野 照夫  
早川 弘一\*

Kenichi TOKUYAMA, MD  
Kaname KIUCHI, MD  
Jun NEJIMA, MD  
Morimasa TAKAYAMA, MD  
Teruo TAKANO, MD, FJCC  
Hirokazu HAYAKAWA, MD, FJCC\*

## Abstract

To examine whether primary hypercoagulable states, such as protein C and protein S deficiencies and antiphospholipid antibody, are associated with an increased risk, severity and recurrence of acute pulmonary thromboembolism, the blood levels of antithrombin III, protein C, protein S, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies were measured in 23 patients with acute pulmonary thromboembolism, 7 men and 16 women (mean age  $\pm$  SD,  $52 \pm 5$  years), admitted to Nippon Medical School Hospital from January, 1990 through December, 1997.

Four patients (17.4%) had protein C deficiency, one had protein S deficiency (4.3%), 10 had lupus anticoagulant (43.5%), and 2 had anticardiolipin antibodies (8.7%). Hemodynamic evaluation by Swan-Ganz catheter and venography of the lower extremity to detect deep venous thrombi were carried out in 20 and 21 patients, respectively. There were no differences between the patients with and without primary hypercoagulable states in age ( $52 \pm 14$  vs  $52 \pm 19$  years), gender, or percentage of patients with deep venous thrombi in the lower extremity (91.7% vs 88.9%). Mean pulmonary arterial pressure ( $38 \pm 9$  vs  $26 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ ) and total pulmonary vascular resistance ( $10 \pm 5$  vs  $6 \pm 2$  Wood unit,  $p < 0.1$ ) were higher in the 13 patients with primary hypercoagulable states compared with the 10 patients without primary hypercoagulable states. Recurrence of pulmonary thromboembolism tended to be higher in the 13 patients with primary hypercoagulable states compared with the 10 patients without primary hypercoagulable states (46.2% vs 10.0%,  $p < 0.1$ ).

These findings suggest that primary hypercoagulable states, such as protein C and S deficiencies and antiphospholipid antibody, are associated with the severity and increased risk and recurrence of acute pulmonary thromboembolism.

J Cardiol 1998; 32(4): 263-268

## Key Words

- Pulmonary embolism
- Thromboembolism
- Anticoagulants
- Thrombosis (deep vein)
- Protein C and S deficiencies

## はじめに

急性肺動脈血栓塞栓症は急性心筋梗塞、急性大動脈

解離と並び、胸痛を主訴とする致死的血管疾患の一つである。本症は主として肺以外の静脈血栓に起因するが、その発生には血液凝固亢進状態が深く関与し、血

日本医科大学 集中治療室, \*第一内科: 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

Intensive and Coronary Care Unit and \*The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Address for reprints: KIUCHI K, MD, Intensive and Coronary Care Unit, Nippon Medical School, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603

Manuscript received April 22, 1998; revised July 22, 1998; accepted August 19, 1998

小板活性化の寄与する程度は低いといわれている。本症の最も重要な発生要因は深部静脈血栓症で、臨床上有意な急性肺動脈血栓塞栓症の95%以上に下肢の深部静脈血栓症が認められると報告されている<sup>1)</sup>。深部静脈血栓症の危険因子として、心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍、外科手術4週間以内、下肢骨折、カテーテル検査後、妊娠、エストロゲン療法、肥満、脱水、血栓性静脈炎、3日間以上の臥床、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、ループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン抗体陽性などがある<sup>2-4)</sup>。

近年、先天性血栓性素因や抗リン脂質抗体などの止血、血栓、線溶系の異常が本症の成立および難治化に関与するとの報告<sup>5-12)</sup>があるが、この点に関する集学的な報告は認められない。本稿では先天性血栓性素因や抗リン脂質抗体などの止血、血栓、線溶系の異常が本症の成立、重症度、難治性、および再発に関与しているかについて検討した。

### 対象と方法

対象は1990年1月-1997年12月に日本医科大学附属病院集中治療室において、肺動脈造影、肺血流換気シンチグラフィ、剖検のいずれかにより確定診断された急性肺動脈血栓塞栓症28例中23例(男性7例、女性16例、平均年齢 $52 \pm 5$ 歳)において、入院時、治療開始前にアンチトロンビンⅢ、プロテインC、プロテインS、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体を測定した。アンチトロンビンⅢは発色性合成基質法、プロテインC・S活性およびループスアンチコアグラントは活性化部分トロンボプラスチン凝固時間法、プロテインC抗原量はラテックス近赤外免疫比濁法、プロテインS抗原量および抗カルジオリピン抗体は酵素免疫測定法にて測定を行った。

なお、23例の患者においてはビタミンK利用能・吸収能の低下、凝固亢進状態などを引き起こす肝障害、各種腸疾患、播種性血管内凝固、腎疾患などの合併は認められず、また経口避妊薬や抗生物質の長期投与などはなされていなかった。また21例で下肢静脈造影を施行し、下肢深部静脈血栓症の有無を検討した。更に20例でSwan-Ganzカテーテルにより血行動態を測定した。アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症など、先天性血栓性素因や

ループスアンチコアグラント陽性や抗カルジオリピン抗体陽性などの止血、血栓、線溶系の指標に異常を認めた群[血栓性素因(+群)]と認めなかった群[血栓性素因(-群)]における臨床像について比較検討した。

統計学的検討は、性差、基礎疾患、下肢深部静脈血栓症の合併率、再発率の4項目については $\chi^2$ 検定により行い、年齢、入院時平均肺動脈圧および総肺血管抵抗などの各測定結果は平均±標準偏差で示した。群間の有意差検定はStudentのt検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

### 結 果

**Table 1**に示すごとく、23例の急性肺動脈血栓塞栓症のうち13例(56.5%)に止血、血栓、線溶系の指標に異常が認められた。すなわちプロテインC欠乏症(**Fig. 1**; プロテインC抗原 $41 \pm 16\%$ 、プロテインC活性 $30 \pm 14\%$ )4例(17.4%)、プロテインS欠乏症(**Fig. 2**; プロテインS抗原42%、プロテインS活性47%)1例(4.3%)、ループスアンチコアグラント陽性10例(43.5%)、抗カルジオリピン抗体陽性2例(8.7%)を認め、アンチトロンビンⅢ欠乏症は認められなかった。

**Table 2**に示すごとく、血栓性素因(+群)と(-群)間の年齢( $52 \pm 14$  vs  $52 \pm 19$ 歳)および男女比(男性の割合: 30.8% vs 30.0%)に差は認められなかった。

両群間で明らかな基礎疾患の相違は認められなかった。すなわち血栓性素因(+群)の基礎疾患は脳血管障害3例、婦人科疾患と心筋梗塞各2例、血管造影後、外科手術後、および甲状腺機能亢進症各1例、明らかな基礎疾患を認めないものが3例であった。一方、血栓性素因(-群)の基礎疾患は脳血管障害3例、悪性疾患3例、婦人科疾患2例、明らかな基礎疾患を認めないものが2例であった。

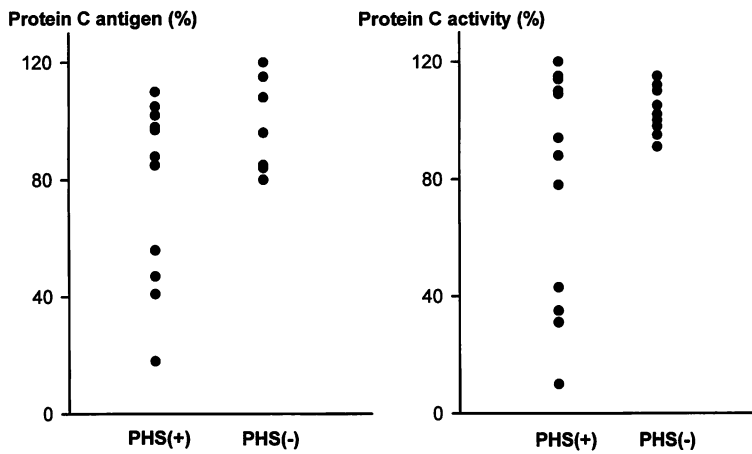
血栓性素因(+群)の12例、(-群)の9例において下肢静脈造影を施行した。両群ともに下肢深部静脈血栓症の検出率は、それぞれ91.7%、88.9%と高値であり、両群間で差を認めなかった。

血栓性素因(+群)の12例、(-群)の8例において、Swan-Ganzカテーテルにより肺血行動態を測定した。血栓性素因(+群)の入院時平均肺動脈圧は $38 \pm 9$ mmHgであり、血栓性素因(-群)の $26 \pm 4$ mmHgと比較して有意に高かった(**Fig. 3**;  $p < 0.05$ )。また総肺血管抵抗も血栓性素因(+群)で高い傾向にあった

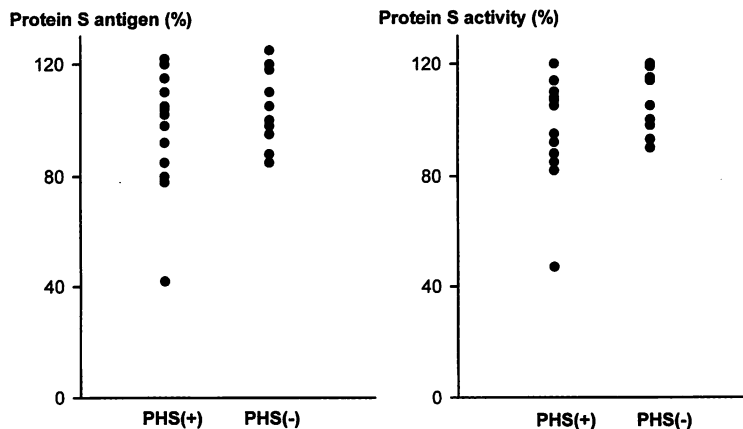
**Table 1 Characteristics of 13 patients with hypercoagulability**

Patient No.	Age (yr)	Sex	Preceding clinical conditions	Hypercoagulability
1	62	M		LA
2	51	M		LA
3	32	M	Myocardial infarction	LA
4	62	M	Cerebral infarction	LA
5	79	F	Myocardial infarction	PC deficiency
6	51	F	Uterine myoma	PC deficiency
7	39	F	Postoperative state	LA
8	57	F	Angiography	LA
9	67	F	Cerebral infarction	LA
10	36	F	Hyperthyroidism	LA, ACA PC & PS deficiencies
11	40	F	Pregnancy (cesarian section)	LA, ACA
12	60	F	Cerebral hemorrhage	LA
13	45	F		PC deficiency

M= male ; F=female ; LA=lupus anticoagulant ; PC=protein C ; PS=protein S ; ACA=anticardiolipin antibodies.



**Fig. 1 Protein C antigen and activity in patients with and without primary hypercoagulable states (PHS)**



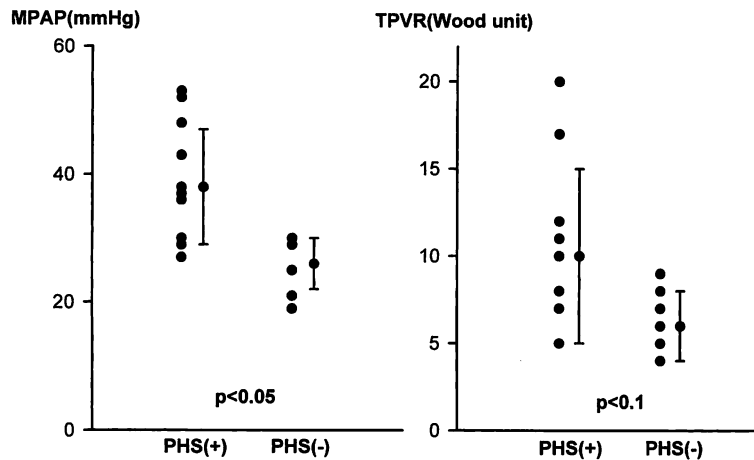
**Fig. 2 Protein S antigen and activity in patients with and without PHS**  
Abbreviation as in Fig. 1.

**Table 2 Characteristics of 23 pulmonary embolism patients with or without primary hypercoagulability**

Characteristics	Primary hypercoagulability		p value
	Present (n=13)	Absent (n=10)	
Age (yr)	52±14	52±19	NS
Sex (M/F)	4/9	3/7	NS
MPAP (mmHg)	38±9	26±4	<0.05
TPVR (Wood unit)	10±5	6±2	<0.1
DVT (%)	91.7	88.9	NS
IVC filters and heparin after discharge (%)	30.8	0	NS
Recurrence (%)	46.2	10	<0.1

Data are expressed as mean ± SD or number of patients.

MPAP=mean pulmonary arterial pressure; TPVR=total pulmonary vascular resistance; DVT=deep vein thrombosis; IVC=inferior vena cava. Other abbreviations as in Table 1.



**Fig. 3 Mean pulmonary arterial pressure (MPAP) and total pulmonary vascular resistance (TPVR) in patients with and without PHS**

Abbreviation as in Fig. 1.

(Fig. 3; 10 ± 5 vs 6 ± 2 Wood 単位,  $p < 0.1$ ).

入院後23例全例においてurokinaseあるいは組織プラスミノゲンアクチベーターによる血栓溶解療法, およびheparinによる抗凝固療法を施行した。

再発例は血栓性素因(+)群では6例(46.2%)に認められ, 血栓性素因(-)群の1例(10%)に比し多い傾向にあった( $p < 0.1$ )。血栓性素因(+)群の再発例のうち2例は肺塞栓症の既往があり, 4例は退院後十分なwarfarinの使用にもかかわらず再発した。そのため退院後再発した4例のうち2例に下大静脈フィルターを, 2例にheparinの皮下投与を6.3ヵ月間施行した。一方, 血栓性素因(-)群の1例の再発例は, 肺塞栓症の既往があるにもかかわらずwarfarinは投与されておらず, 抗血小板薬のみが投与されていた。Warfarinの

使用により血栓性素因(-)群では1例も, 下大静脈フィルター, heparinの皮下投与を必要としなかった。なお, warfarinの治療効果の指標となるInternational Normalized Ratioは, 血栓性素因(+)群と(-)群間で差は認められなかった(2.0 ± 0.2 vs 1.9 ± 0.2)。

## 考 察

これまで急性肺動脈血栓塞栓症患者とアンチトロンビンⅢ欠乏症<sup>5,6)</sup>, プロテインC欠乏症<sup>7,8)</sup>, プロテインS欠乏症<sup>9)</sup>など, 先天性血栓性素因やループスアンチコアグラント陽性や抗カルジオリピン抗体陽性<sup>11,12)</sup>などの止血, 血栓, 線溶系異常との関係は症例報告としては散見されるが, 集学的な研究としての報告はなされていない。今回の研究においてプロテインC欠乏症,

プロテインS欠乏症など、先天性血栓性素因やループスアンチコアグラント陽性や抗カルジオリピン抗体陽性など、抗リン脂質抗体が急性肺動脈血栓塞栓症患者の56.5%に認められたことは、これらの患者の背景として過半数に先天性、後天性の血栓性素因が存在することを示し、極めて興味深い。

プロテインCは分子量約62,000のグロブリンで、トロンビンによって活性化され、第V・Ⅷ因子を失活させる作用を持つ。そのためプロテインCが低下している患者では血液が凝固しやすく、血栓症患者におけるプロテインCの低下が証明されている<sup>7,8)</sup>。本症は常染色体優性遺伝で、ヘテロ接合体とホモ接合体とが知られている。大部分の報告例がヘテロ接合体で血中プロテインCレベルが正常の30-50%に低下している。臨床的には20歳頃までは無症状であるが、その後深部静脈血栓症や肺動脈血栓塞栓症を起しやすくと報告されている<sup>7,8)</sup>。本研究におけるプロテインC欠乏症は4例(17.4%)に認められ、年齢も36-79歳と若年者ばかりでなく高齢者にも認められた。

プロテインSは分子量約69,000のビタミンK依存性蛋白であるが、酵素活性は有しておらず、プロテインCの補助因子として抗血栓作用を発現する。プロテインS欠乏症はプロテインCやアンチトロンビンⅢ欠乏症と比較して若年での血栓症の発症が多いとされる<sup>9)</sup>。本研究におけるプロテインS欠乏症は1例(4.3%)に認められ、年齢も36歳と比較的若年者であった。

アンチトロンビンⅢは分子量約56,000の $\alpha_2$ グロブリンで、トロンビンだけでなく種々の活性型凝固因子やプラスミンをも阻害することが知られている。そのためアンチトロンビンⅢが低下すると血栓形成を促進すると考えられ、事実、アンチトロンビンⅢ欠乏症と血栓症の関係が数多く報告されている<sup>5,6)</sup>。しかしながら、今回の研究ではアンチトロンビンⅢ欠乏症は認められなかった。

ループスアンチコアグラントは1952年、Conleyら<sup>10)</sup>によって全身性エリテマトーデス患者において後天性の血液凝固阻害物質として報告された。ループスアンチコアグラントは凝固因子の活性を抑えることなく、リン脂質依存性血液凝固反応を抑制する免疫グロブリンである。したがって、ループスアンチコアグラントは*in vitro*では凝固時間を延長させるにもかかわらず、*in vivo*では血栓傾向を示すという特徴を持つ。ループ

スアンチコアグラントによる血栓形成の正確な機序は不明であるが、血小板のリン脂質に作用しトロンボキサンA<sub>2</sub>を産生させる、トロンビン-トロンボモジュリン複合体によるプロテインCの活性化を抑制する、更にプレカリクレイン活性を低下させフィブリン溶解を阻害するなどの機序が考えられている。本研究ではループスアンチコアグラントは10例(43.5%)において陽性で、年齢も32-67歳と幅広い年齢層にわたっていた。

本研究において最も重要な所見は、プロテインCおよびプロテインS欠乏症と抗リン脂質抗体などによる凝固亢進状態は、急性肺動脈血栓塞栓症の発症ばかりでなく、重症度、難治性、再発に関与していたことである。血栓性素因(+)群の入院時平均肺動脈圧および総肺血管抵抗は、血栓性素因(-)群と比較して高かった。この理由として、血栓性素因(+)群13例のうち2例に肺塞栓症の既往があり、これらの再発例で入院時平均肺動脈圧がそれぞれ53, 52mmHg, 総肺血管抵抗20, 17 Wood単位と高かったことが関与している可能性がある。再発例は血栓性素因(+)群では6例(46.2%)に認められ、(-)群の1例(10.0%)に比し多い傾向( $p < 0.1$ )にあった。血栓性素因(+)群の6例の再発例のうち2例は肺塞栓症の既往があり、4例は退院後再発した。そのため退院後再発した4例のうち2例は下大静脈フィルターを、2例はheparinの皮下投与を6.3ヵ月間施行した。肺塞栓症の既往があった2例はともにwarfarinは投与されておらず、1例に抗血小板薬が投与されていた。血栓性素因(-)群の1例の再発例は、肺塞栓症の既往があるにもかかわらずwarfarinは投与されておらず、抗血小板薬のみが投与されていた。Warfarinの使用により血栓性素因(-)群では1例も、下大静脈フィルター、heparinの皮下投与を必要としなかった。このように血栓性素因(+)群は(-)群と比較して下大静脈フィルター、heparinの皮下投与を施行するなど難治性であった(46.2% vs 0%,  $p < 0.05$ )。

## 結 語

プロテインCおよびプロテインS欠乏症や抗リン脂質抗体など、止血、血栓、線溶系の異常は急性肺動脈血栓塞栓症の56.5%と高率に認められ、止血、血栓、線溶系の指標の異常が認められた群の入院時平均肺動

脈圧と総肺血管抵抗は、異常の認められなかった群のそれと比較して高かった。また、十分な血栓溶解療法および抗凝固療法を行っているにもかかわらず再発率も高かった。このように、先天性血栓性素因や抗リン脂質抗体による凝固亢進状態は、急性肺動脈血栓塞栓

症の原因としてばかりでなく、その重症度、難治性、再発に関与していることが示唆された。その急性期治療、慢性期再発防止には、これらの点を考慮する必要があることが示唆された。

### 要 約

血液凝固亢進状態が急性肺動脈血栓塞栓症の重症度、難治性、再発に関与しているか否かについて検討した。対象は1990年1月-1997年12月に日本医科大学附属病院に入院した急性肺動脈血栓塞栓症23例(男性7例, 女性16例, 平均年齢 $52 \pm 5$ 歳)である。このうちプロテインC欠乏症4例(17.4%), プロテインS欠乏症1例(4.3%), ループスアンチコアグラント陽性10例(43.5%), 抗カルジオリピン抗体陽性2例(8.7%)を認めたが, アンチトロンビンⅢ欠乏症は認められなかった。

Swan-Ganzカテーテルにより肺血行動態を, また下肢静脈造影により下肢深部静脈血栓症を評価したものは, それぞれ20例, 21例であった。血栓性素因(+)群13例と(-)群10例間の年齢( $52 \pm 14$  vs  $52 \pm 19$ 歳), 男女比(男性の割合: 30.8% vs 30.0%), および下肢深部静脈血栓症の検出率(91.7% vs 88.9%)に差は認められなかった。血栓性素因(+)群の入院時平均肺動脈圧( $38 \pm 9$  vs  $26 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ )と総肺血管抵抗( $10 \pm 5$  vs  $6 \pm 2$  Wood単位,  $p < 0.1$ )は, 血栓性素因(-)群と比較して高かった。血栓性素因(+)群の再発例は, 血栓性素因(-)群と比較して高い傾向にあった(46.2% vs 10.0%,  $p < 0.1$ )。血栓性素因(+)群の再発例6例のうち2例は, 肺塞栓症の既往があり, 4例は退院後十分なwarfarinの使用にもかかわらず再発した。そのため退院後再発した4例のうち2例は下大静脈フィルターを, 2例はheparinの皮下投与を施行した。

プロテインC・S欠乏症や抗リン脂質抗体は急性肺動脈血栓塞栓症で56.5%に検出され, その発生, 重症度, 難治性, 再発に関与している可能性が示唆された。

*J Cardiol* 1998; 32(4): 263-268

### 文 献

- Moser KM: Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1977; **115**: 829-852
- Schafer AI: The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; **102**: 814-828
- Moser KM: Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**: 235-249
- Ginsberg JS: Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1816-1828
- Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; **13**: 516-530
- Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA: Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood* 1974; **43**: 219-231
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; **68**: 1370-1373
- Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1298-1304
- Comp PC, Nixon RR, Cooper R, Esmon CT: Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; **74**: 2082-2088
- Conley CL, Hartmann RC: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; **31**: 621-622
- Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L: The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 524-531
- Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA: The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988; **259**: 550-554