静脈血栓症におけるアンチトロンビンⅢの推移

大城 孟* 高橋 顕* 上林 純一*
向井 清* 神前 五郎*

Study on antithrombin III in venous thromboembolic diseases

Takeshi OHSHIRO*, Akira TAKAHASHI*, Junichi KANBAYASHI*,
Kiyoshi MUKAI* and Goro KOSAKI*

Key words : venous thromboembolism, antithrombin III, heparin resistance, thrombophlebitis, liver cirrhosis

It was well defined that antithrombin III (AT III) could neutralize thrombin, activated factor X and plasmin. partial deficiencies of AT III have been shown to be associated with recurrent venous thromboembolism.

This report presents the variations of AT III and heparin resistance (HR) of patients with ilio-femoral vein thrombosis, superficial vein thrombophlebitis or leg varicosis, compared with collagen disease or Buerger's disease. AT III was measured by immunodiffusion method.

The results were as follows :

1. Plasma AT III of all patients with venous diseases maintained almost normal values (26.2 ± 7.1 mg/dl), but out of them, ilio-femoral vein thrombosis showed low levels of AT III (24.7 ± 7.3 mg/dl), especially in acute phase (19.4 ± 4.7 mg/dl), and superficial vein thrombophlebitis retained within normal range (27.7 ± 7.2 mg/dl).

2. Two clinical cases demonstrated here showed the relative correlation between clinical feature and plasma AT III.

3. In a series of patients with or without liver cirrhosis who had undergone major surgery, plasma AT III decreased during 3—14 days after operation and recovered to preoperative value. But they did not suffer from deep vein thromboembolism.

From these investigations, we suppose that plasma AT III decrease in ilio-femoral vein thrombosis is due to the increased metabolism of AT III which combined with thrombin and that hypo-AT III-emia may cause venous thromboembolism together with other hypercoagulable factors.

* 大阪大学医学部第二外科 (〒553 大阪市福島区福島1-1-50), Second Department of Surgery, Osaka University Medical School, Osaka, Japan.

はじめに

血栓症とアンチトロンビンⅢ (antithrombinⅢ, ATⅢ) との関係を強調したのは Egeberg¹⁾ (1965), von Kaulla²⁾ (1967), Yin³⁾ (1971), Wessler⁴⁾ (1975) らである. すなわち彼らは ATⅢ は活性型第Ⅹ因子 (Ⅹa) およびトロンビン (thrombin) に対し強力な活性阻害作用を有するゆえに, この ATⅢ 減少は容易に血栓形成を誘発するであろうことを推察した. 事実 ATⅢ 欠乏患者ではしばしば血栓症を再発することが報告されている. ATⅢ の抗トロンビン作用については, Rosenberg⁵⁾ (1975) は ATⅢ の反応部位である arginine がトロンビンの活性中心である serine と複合体を形成しこれを中和することによりおこると言う. この中和能は, ヘパリン存在下でさらに増大する.

今回, われわれは静脈血栓症を対象に臨床症状と ATⅢ との関係を検討したので報告する. また, 術後患者の ATⅢ の推移をも検討したのであわせて報告する.

I. 症例および方法

対象とした症例は腸骨・大腿静脈血栓症 (いわゆる深部静脈血栓症), 表在静脈血栓静脈炎 (いわゆる遊走性血栓静脈炎) および下肢静脈瘤計36例と, 胃疾患または肝疾患に対する手術患者計10例である.

ATⅢ は免疫拡散法により, ヘパリン抵抗 (heparin resistance, HR) はトロンビン時間により測定した.

Table 1 AntithrombinⅢ and heparin resistance in various diseases

	AntithrombinⅢ (25~45 mg/dl)	Heparin resistance (32~36 sec)
Venous disease	26.2±7.1	34.5±12.7
Collagen disease	24.4±8.6	26.8±12.8
Buerger's disease	20.8±8.2	28.8±11.9
Liver cirrhosis	17.4±3.9	35.7±15.3
Others (Gastric cancer etc.)	28.4±5.0	25.9± 5.5

II. 成績

1. 静脈疾患の ATⅢ および HR

各種疾患および静脈疾患の ATⅢ および HR の成績はそれぞれ 図1 および 表1, 2 に示した.

まず ATⅢ についてみると, 最も低値を示した疾患は肝硬変症で 17.4±3.9mg/dl, 次いでバージャー病, 膠原病であり, 静脈疾患では 26.2±7.1mg/dl と正常閾値内にあった. ただし静脈疾患の内訳けでみると, 腸骨・大腿静脈血栓症では 24.7±7.3mg/dl と低値を示し, とくに急性期と慢性期との比較では急性期で明らかに減少した. 表在静脈血栓静脈炎では 27.7±7.2 mg/dl, と正常閾値内であったが, 急性期には慢性期に比しやや低値を示した.

次いで HR についてみると, 最も低値を示した疾患は膠原病 (他疾患を除外) で 26.8±12.8 sec, 次いでバージャー病であり, 静脈疾患では 34.5±12.7sec と正常閾値内にあった.

なお, 図2 は静脈疾患における ATⅢ と HR

Table 2 AntithrombinⅢ and heparin resistance in venous diseases

	AntithrombinⅢ (mg/dl)			Heparin resistance (sec)		
Thrombosis of ilio-femoral vein	24.7±7.3	acute	19.4±4.7	32.1+13.6	acute	33.9±17.5
		chronic	26.6±7.1		chronic	31.6±12.2
Thrombophlebitis of superficial vein	27.7±7.2	acute	25.2±8.5	38.5±11.1	acute	36.8±10.0
		chronic	30.8±9.9		chronic	47.5±12.2
Varix of legs	27.4±4.5	acute	—	29.5± 9.5	acute	—
		chronic	27.4±4.5		chronic	29.5± 9.5

Fig. 2 Correlation between antithrombin III and heparin resistance in venous disease

Fig. 1 Antithrombin III and heparin resistance in various diseases

との関係をみたものであるが、腸骨・大腿静脈血栓症では急性期には ATⅢは減少、HRは増強の傾向を示したが、表在静脈血栓静脈炎ではこうした傾向を認めなかった。

2. 臨床経過と ATⅢ

急性期および慢性期と ATⅢとの関係はすでに述べたが、以下に 2 症例の臨床経過と ATⅢとの関係を述べる。

<症例> T. F. 58歳 主婦

診断 深部静脈血栓症

既往歴 リウマチ様関節炎

家族歴 特記すべきことなし。

現症 急に発熱、左鼠径部痛、左下肢腫張をきたし左腸骨・大腿静脈血栓症と診断された。

臨床経過 (図 3) 上記症状は安静および消炎剤、線溶酵素剤、抗凝固剤投与により軽快したが、その後 3 回にわたり再発を繰り返した。急性期の ATⅢはそれぞれ 14.0, 21.0, 13.2, 18.0mg/dl と低値を示したが、慢性期では 28.4, 28.8mg/dl と正常閾値内であった。

<症例> K. M. 38歳 会社員

診断 游走性血栓静脈炎

既往歴および家族歴 特記すべきことなし。

Fig. 3 Clinical course

Fig. 4 Clinical course

現症 1年前より左下肢に有痛性硬結をみるようになり、遊走性血栓静脈炎と診断された。

臨床経過 (図4) 上記症状は消炎剤、抗凝固剤、ステロイド剤投与により一時軽快したが、その後再三再発を繰り返し難治性であった。その期間のATⅢは19.0~28.4mg/dlと減少傾向にあった。

3. 術後患者のATⅢの推移

非肝硬変症で胃切除を施行した症例6例および肝硬変症で胃切除を施行した症例4例の術後ATⅢの推移を図5に示した。

ATⅢは非肝硬変症では術前 28.4 ± 5.0 mg/dl、肝硬変症では術前 17.4 ± 3.9 mg/dlと後者でより低値であったが、いずれも術後一過性に

Fig. 5 Serial changes of antithrombin III after gastrectomy with or without liver cirrhosis

減少した後3～14日目には術前値に回復する傾向を示した。しかし、この10例では臨床上当りかな深部静脈血栓症を呈したものはなかった。なお、HRもATⅢとほぼ同様の推移を示した。

III. 考 按

今回の成績から静脈血栓症におけるATⅢの特徴を整理すると、次の3点に括めることができる。

1. ATⅢは静脈血栓症ではほぼ正常閾値内の下限にあり、むしろ肝硬変症、バージャー病、膠原病で減少する。

2. ただし、静脈血栓症のうち腸骨・大腿静脈血栓症では減少し、とくに急性期では著明に減少する。これに反し表在静脈血栓静脈炎では急性期および慢性期とも正常閾値内にある。

3. ATⅢの推移から凝血学的に静脈血栓症の病態（急性期または慢性期）を推察することが可能である。

血栓形成とATⅢ減少との因果関係は明確にしえなかったが一応次のように推測する。

① 何らかの原因で血栓形成が促進されると血中に大量のトロンビンが出現、ATⅢはこのトロンビンと複合体を形成し早急に代謝され、血中から消失する（血栓形成→ATⅢ減少）。

② 何らかの原因でATⅢが減少すると血中の抗トロンビン作用、抗Xa作用は減弱、凝固亢進状態となり血栓症を発症させる（ATⅢ減少→血栓形成）。

今回の静脈血栓症の成績はこのうち前者の機序によるところが大と思われる。しかし、後者の機序も無視できず、とくに術後静脈血栓症の発症にはATⅢ減少も重要な因子の1つと考えられるゆえに、今後さらに術後のATⅢの推移と術後静脈血栓症との関係を検討していかなければならない。なおATⅢの活性化にはヘパリンの存在も重要でありHRの推移もまた大いに興味を持たれる。

文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Throm. Diath. Haemorrh.*, **13**; 516~530, 1965.
- 2) von Kaulla, K.N. and von Kaulla, E.: Antithrombin III and diseases. *Am. J. Clin. Pathol.*, **48**; 69~80, 1967.
- 3) Yin, E. T., Wessler, S. and Stoll, P. J.: Identity of plasma activated Factor X inhibitor with antithrombin III and heparin co-factor. *J. Biol. Chem.*, **246**; 1712~1719, 1971.
- 4) Wessler, S.: Factors in the initiation of deep venous thrombosis. *Thromboembolism*, London, MTP. 1975.
- 5) Rosenberg, R.D.: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *New Engl. J. Med.*, **292**; 146~151, 1975.

● 日常診療の落とし穴と安全性を示す！

小児の医療事故と救急処置

編集 日本大学小児科教授 馬場一雄 専門医50氏分担執筆
B5判 337頁 図52 表120 定価9,800円(〒240円)

日常の診療業務はいたるところに落とし穴の掘られている原野を進むようなものである。どんなに気をつけて歩いても、落とし穴に落ち込まないですむ保証はない。しかし、どこに落とし穴が隠されているか予め知っているのと知らないのとでは、安全の程度が全く異なる。本書は、小児の日常診療の場に隠されている落とし穴の位置と迂回路を示す羅針盤である。

● 内容：〔医療事故〕1.医療事故と医事紛争, 2.医療過誤の実態と責任の所在, 3.突然死の実態, 4.最近における医事紛争の問題点と小児科領域における診療事故死, 5.小児救急患者の実態, 6.過敏性体質, 7.臨床検査に伴う事故とその対策(その1), 8.臨床検査に伴う事故とその対策(その2), 9.注射に伴う事故とその対策, 10.輸血に伴う事故とその対策, 11.輸液に伴う事故とその対策, 12.交換輸血に伴う事故とその対策, 13.麻酔に伴う事故とその対策, 14.小児外科手術に伴う事故とその対策, 15.放射線照射に伴う障害とその対策, 16.看護に伴う事故とその対策, 〔救急処置〕1.急発症状と応急対策, 2.救急疾患と緊急治療, 3.救急医療。