

# (鳥越 雄史) 論文内容の要旨

## 主 論 文

Clinical relevance of heparin-PF4 complex antibody in DVT after total joint replacement

下肢人工関節置換術後の深部静脈血栓症と HIT 抗体の関連性

鳥越 雄史、本川 哲、前田 由美、前田 和成、日浦 健、高山 剛、田口 憲士、  
進藤 裕幸、右田 清志

BMC Musculoskeletal Disorders 10 ; 42 2009 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：進藤 裕幸教授)

## 緒 言

下肢人工関節置換術後に術後深部静脈血栓症 (DVT) の合併が多いことは周知のことである。そのため種々の抗凝固療法を行い予防を行っている。一方で抗凝固剤であるヘパリン投与により血栓塞栓症を来すヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) が問題になってきている。この研究の目的は下肢人工関節置換術における DVT 発症と関連する因子を調べることである。

## 対象と方法

対象は初回人工関節置換術 104 例で、内訳は人工股関節置換術 (THA) 60 例、人工膝関節置換術 (TKA) 44 例であった。男性 17 例、女性 87 例、年齢は平均 68.0 歳であった。原疾患は変形性関節症 (OA) 86 例、関節リウマチ (RA) 18 例であった。TKA 症例においては全例に空気止血帯を使用し、インプラント固定には骨セメントを用いた。術後 DVT 予防として術中、術翌日に未分画ヘパリン投与を行った。全例術後 1 週間で D-dimer を測定し、D-dimer 高値を呈すもの、腫脹・疼痛・発赤等の臨床徴候を認めた例に静脈造影や下肢造影 CT を施行し DVT の有無の確認を行った。年齢、性別、肥満の有無、

高血圧や糖尿病等の血栓症を来しやすい合併症の有無、術式、原疾患と DVT 発症の関連性を調査した。また ELISA 法を用い術後 1 週間の HIT 抗体を測定し、術後 DVT 発症と HIT 抗体の関連性を調査した。統計学的有意差検定は  $\chi^2$  検定と Mann-Whitney *U* 検定を用いて行い、危険率 0.05 未満を有意差ありとした。

## 結 果

術後 108 例中 16 例(14.8%)に症候性の DVT を認め全例遠位型であった。肺血栓塞栓症(PE)を来した症例は認めなかった。70 歳以上の高齢者において有意に DVT を発症していた( $p=0.04$ )。性別、肥満の有無、合併症の有無、術式、原疾患においては DVT 発症に有意差を認めなかった( $p>0.05$ )。術後 1 週間で 104 例中 36 例(34.6%)に HIT 抗体陽性者を認め、抗体陽性者 36 例中 11 例(30.6%)に DVT を認めた。抗体陽性者は陰性者と比較して有意に DVT を発症していた( $p=0.0028$ )。術前後を比較して 1 例に血小板減少を来した以外は、有意に血小板減少を来した症例は認めなかった。

## 考 察

HIT はその発症のメカニズムよりタイプ I と II に分類される。タイプ I はヘパリン投与後早期にヘパリンの直接的な血小板凝集作用で起こり、血小板減少も軽度で特別な治療も必要なく自然に血小板数も改善する。タイプ II は投与後 5 から 14 日後に発症し血小板数は 50%以上もしくは 10 万以下へ減少し、50%以上に血栓塞栓症を合併し、死亡率は 10 から 20%といわれている。HIT 抗体陽性率や発症率は基礎疾患により変わることが指摘されている。心臓血管外科手術では人工心肺の使用などで大量にヘパリンを投与するが HIT 抗体陽性率は 25~50%でその 1 から 2%に HIT を発症するといわれている。人工関節置換術では抗体陽性率は約 14%と低いが HIT 発症は 3~5%と高率に起こると報告されている。Xa 阻害剤では抗体陽性率は約 1%、低分子ヘパリンでも 2~8%認めると報告されている。

現在術後 DVT 予防としては Xa 阻害剤、低分子ヘパリン投与が主流になってきている。両群においても調査を行ったが HIT 抗体陽性者をそれぞれ 17.7%、17.9%に認めたが、DVT 発症と HIT 抗体の関連性は認めなかった。

今回の調査において未分画ヘパリン投与下における、下肢人工関節置換術後の DVT 発症に HIT 抗体が関与することが示唆された。これはヘパリンの直接作用によるものと考えられた。一方 Xa 阻害剤、低分子ヘパリンにおける抗体陽性は、手術侵襲による血管内皮細胞の損傷等を表している可能性が考えられた。