

1 血栓症リスクはどこまで許容できるのか？

* 本節の概要 *

summaries of this section

- 静脈血栓症は男性よりも女性に多い疾患である。
- 静脈血栓症がある場合、あるいはその既往がある場合にはホルモン補充療法は避けた方がよい。
- 息切れの有無などの問診、血圧測定、下肢の状態のチェック、糖尿病の有無、腎機能障害の有無について office gynecology にて診察してもらう方が女性の健康管理上 better と思われる。
- いくつかの理由で抗血小板剤あるいは抗凝固剤を内服しているような場合、ホルモン補充療法は控えた方が better ではないかと思われる。処方内容を見ることで、ホルモン補充療法の可否を概ね想像することは可能である。

血栓症は血管内に血栓が形成されることである。血管網は閉鎖回路である。生理的にはこの閉鎖回路がつまることなく血液をうまく循環させることが重要である。したがって血管内では血液が固まらないように線溶系がうまく機能しなければならない。しかし、閉鎖回路であるため血管に損傷が生じたときには出血を止める必要が出てくる。ここには凝固系がうまく作用しなければならない。さらに、血液だけではなく血管側の因子、および血液の流速など多くの因子と凝固と線溶の微妙なバランスによって血管および血流のホメオスタシスが保たれている。したがって、状況に応じて凝固に傾いたり、線溶に傾いたりしている。

血栓症には動脈血栓症と静脈血栓症が存在する。動脈血栓は進行した動脈硬化病変から血栓が飛んで発症する、動脈-動脈血栓症（artery to artery embolism：A to A embolism）、心内血栓が飛んで出現する心原性塞栓症、静脈血栓が心房中隔卵円孔を通して動脈系に入り出現する奇異性塞栓症の3つに分類できる。A to A embolism は進行した動脈硬化病変をもつ方、また心原性塞栓症は心疾患をもつ方に出現するのが大部分である。このような方々はホルモン補充療法の適応から外れると思われる。本稿では男性よりも女性に多い静脈血栓症を中心に述べる。

A ● 2つの肺血栓症

1) 急性肺塞栓症

肺血栓症は欧米では虚血性心疾患、脳血管障害と並んで頻度が多い血管疾患である。社会の

高齢化と食生活の変化に伴い日本でも近年増加しており、まれな疾患ではなくなってきた。1996 年は 3,492 人/年（28 人/100 万人）であったが¹⁾、2006 年には 7,864 人/年と 10 年間で 2.25 倍に増加している（62 人/100 万人）²⁾。米国の 500 人/100 万人と比較すると少ないようである。血栓形成には、① 血流停滞、② 血管内皮障害、③ 血液凝固能の亢進の 3 つが大きな役割をはたしていると Rudolf C. Virchow は提唱している（Virchow の 3 要素）。先天性危険因子としてプロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、アンチトロビン欠乏症、高ホモシスチン血症などがあげられる。一方、肥満、長期臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、抗リン脂質抗体症候群、薬剤（ステロイド、エストロゲン製剤など）、長距離旅行、手術などが後天的危険因子としてあげられる。急性肺塞栓症の塞栓源は下肢、骨盤内静脈血栓であるため、起立、歩行、排便など下肢筋肉が収縮し、筋肉ポンプ作用で静脈還流量が増加するときに発症しやすい。エコノミークラス症候群は航空機内の長時間同一姿勢、機内の低湿度、脱水傾向などが原因と考えられている。航空機に限らず自動車、列車、船舶、劇場などでも同一姿勢を長期間とると血栓症は生じることがある。自覚症状は一般的には急性の胸痛と呼吸困難であるが、肺血管床を閉塞する広さ、患者の肺予備能などにより無症状から突然死まで多彩である。

2) 慢性肺塞栓症

器質性血栓により肺動脈が慢性閉塞することにより発症する。慢性とは半年以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環が大きく変化しない状態のことと定義されている。慢性肺血栓症は肺動脈の多くが閉塞し、その結果、肺高血圧を合併し労作時呼吸困難などの症状が出現する（慢性血栓塞栓性肺高血圧症あるいは特発性慢性肺血栓塞栓症 chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）。厚生労働省の調査では男女比は 1:2.8、平均年齢 62 歳で、特に 40 歳以上では女性に多いという特徴がある。急性肺塞栓症の既往は 29%、深部静脈血栓の既往は 28%に過ぎない³⁾。成因については明らかではない。肺微小循環の障害の存在から small vessel disease の概念もある⁴⁾が、詳細な発症機序についてはさらなる研究が必要である。自覚症状は労作時呼吸困難に加えて低酸素血症に伴いチアノーゼ、頻脈、頻呼吸がみられる。

B ● 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症の頻度は米国では約 50 人/10 万人/年である⁵⁾。わが国でもこの 10 年間で約 30 倍頻度が増加している。12 人/10 万人/年と 2006 年に報告されている²⁾。深部静脈血栓には問診が重要である。症状、診察所見、および患者の背景、危険因子を総合的に判断し、鑑別診断を行う必要がある。短時間に簡単にできる検査として D ダイマーがあげられる。確かに D ダイマーが高ければ急性期であることが疑われる。しかし、確定ではないので画像診断の併用が必要である。慢性期の場合には D ダイマーは正常であるので注意を要する。

エストロゲンは弱い付加的な血栓症の危険因子に分類されている⁶⁾（表 1）。添付文書でも静脈血栓症のリスクはエストロゲンで上昇することが記載されている。もちろん、前向き大規模研究でもホルモンの補充療法が静脈血栓を増加させた報告がある。したがって、ホルモン補充療法を行う際

表 1・静脈血栓塞栓症の付加的な危険因子の強弱

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満，エストロゲン治療，下肢静脈瘤
中等度	高齢，長期臥床，うっ血性心不全，呼吸不全，悪性腫瘍，中心静脈カテーテル留置，癌化学療法，重症感染症
強い	静脈血栓症の既往，血栓性素因，下肢麻痺，ギプスによる下肢固定

血栓性素因：アンチトロンビン欠乏症，プロテインC 欠乏症，プロテインS 欠乏症，抗リン脂質抗体症候群など

には，上記3つの静脈血栓症の有無，およびその既往については評価しておく必要があると思われる．特に下肢のむくみ，軽労作での息切れなど症状がある場合には事前に評価しておく方が無難である．著者は循環器内科を専門としているが，ホルモン補充療法を実施する際には，静脈血栓症の家族歴，既往歴，息切れの有無などの詳細な問診を行うことにしている．その上で，血圧測定，下肢の状態のチェック，糖尿病の有無，腎機能障害の有無，および心電図検査，ABI（上下肢の血圧測定）を実施している．さらに疑いがある場合にはベッドサイドにて心エコー検査で肺高血圧の有無，超音波を用いて深部静脈血栓の評価を行うことにしている．Office gynecology ではこれらの検査をすべて実施することは難しいと思われる．可能であれば，静脈血栓症の家族歴，既往歴，息切れの有無などの問診，血圧測定，下肢の状態のチェック，糖尿病の有無，腎機能障害の有無の検査は実施した方が better ではないかと思われる．静脈血栓症が証明された場合，あるいはその既往がある場合，ホルモン補充療法は控えた方がよいと思われる．

C・動脈血栓症（心筋梗塞を含む）

冠動脈疾患に代表される動脈硬化性疾患は女性よりも男性に多い疾患であり，男女比は概ね2：1程度で，しかも男性の方が女性よりも若くして発症する．特に，急性心筋梗塞や不安定狭心症を急性冠症候群と近年よばれている．これは冠動脈の血栓が原因で発症するという共通の病因のためである．現在まで冠動脈疾患の一次および二次予防にホルモン補充療法が有効だったという，前向き研究の結果はない．これらの研究は急性心筋梗塞を一次エンドポイントとして行われた研究である．冠動脈疾患の原因はいろいろである．したがって，ホルモン補充療法が虚血性心疾患全てを増やしているわけではない，という点に注意が必要である．循環器専門医は冠動脈疾患の病因に応じて治療法を変えている．急性冠症候群の二次予防としてはアスピリンに代表される抗血小板剤を使用している．

一方，急性冠症候群および脳血管障害に対するアスピリンの一次予防における有用性の報告はない．したがって，抗血小板剤を内服しているような場合は動脈性の血栓症二次予防の目的で使用している．このような場合は，やはりホルモン補充療法は避けた方がよいと思われる．その他，脳血管障害，全身の動脈硬化が進行しているなどの理由で抗血小板剤を内服している，あるいは人工弁

置換をしている、心房細動がある、ために抗凝固剤を内服しているような場合、ホルモン補充療法は控えた方が better ではないかと考えている。純粋な冠攣縮性狭心症の場合は抗血小板剤あるいは抗凝固剤を投与することはない。このような場合にはホルモン補充療法を行っても大きな問題はないと思われる。このように他医の処方内容をみることで、ホルモン補充療法の可否を概ね想像することは可能である。一般的に女性の動脈硬化性疾患は 60 歳代後半から増加してくる。更年期に動脈硬化性疾患をもつ女性はまれであり、動脈硬化性疾患があるのは、糖尿病、高血圧、家族性高脂血症など、濃厚な動脈硬化性疾患の家族歴をもつような場合である。そのため、生活習慣の改善や動脈硬化危険因子を厳重に管理する必要がある。実際は、このような症例はまれであり、もしいても内科にてすでに加療を受けておられる患者がほとんどである。多くの office gynecology を受診する更年期女性は、動脈硬化性疾患はもっていないと思われる。したがって、まずは動脈硬化危険因子の評価を行っていくことが大切である。

●文献

- 1) Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. Jpn Circ J. 1999; 63: 439-41.
- 2) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, pulmonary embolism alone. Circ J. 2009; 73: 305-9.
- 3) 田辺信宏, 岡田 修, 巽 浩一郎, 他. 呼吸不全 6 疾患の全国疫学調査. 我が国における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の検討. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書. 1998. p.129-39.
- 4) Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3: 571-6.
- 5) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systemic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003; 25: 1-5.
- 6) 日本循環器学会, 編. 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 (2009 年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告).

＜河野宏明＞

2 冠攣縮および微小血管狭心症の既往とは？

* 本節の概要 *

summaries of this section

- 冠攣縮および微小血管狭心症は必ずしも予後のよい疾患ではない。
- HRT の施行により冠攣縮自体は改善する可能性がある。
- 器質的冠動脈病変を合併することも多いので、HRT の適応は慎重に判断する。

HRT ガイドライン 2012 年度版では、心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往がある症例を「禁忌症例」とする一方、冠動脈疾患のうち「冠攣縮および微小血管狭心症の既往」は「慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例」と適応を分けて記載している。また、その解説には以下のように記載されている。

冠攣縮性狭心症は日本人に比較的多く、狭心症の約 40 % は冠攣縮である。冠動脈に器質的狭窄のない狭心症に対して経皮エストロゲン投与によって狭心症発作が抑えられた。日本循環器学会ガイドラインでも、冠攣縮に対するエストロゲン投与は禁忌ではなく有効性がある、と報告している。

以上の記載に関係する事項として、冠攣縮および微小血管狭心症の病態と診断・治療、エストロゲンとの関連、HRT を実践する上でのポイントをまとめた。

A ● 冠攣縮および微小血管狭心症の病態と特徴

冠攣縮とは、心臓の表面を走行する比較的大い冠動脈が一過性に異常に収縮した状態と定義される¹⁾。冠動脈が攣縮により完全または不完全に閉塞され、その灌流領域に虚血が生じると、心電図上 ST 上昇ないしは ST 下降を伴う狭心症発作が起こる。この病態を冠攣縮性狭心症という。攣縮の発生機序には局所の血管内皮機能障害が大きく関係すると考えられる。

一方、冠動脈造影では検出できない 100 μ m 以下の冠微小血管の異常も、大い冠動脈の狭窄あるいは攣縮の有無にかかわらず虚血を惹起しうる。微小血管の異常による心虚血の発生機序には、微小血管の拡張能低下あるいは不均一な血管拡張に起因する盗血現象と微小血管の攣縮などがあげられている。前者は労作性狭心症の原因となりうるし、微小血管の攣縮は心電図異常（ST 上昇あるいは下降）を伴う安静時狭心症を起こしうる。冠攣縮と同様、微小血管狭心症の発生機序には血管内皮機能障害が関与するとされる。

虚血性心疾患全体でみると、欧米人に比べて日本人の発症頻度は比較的小さいのに対して、冠攣縮性狭心症は欧米人に比べて日本人の発症率が高い。また男性の比率が高いのも日本人の特徴であ