

原 著

解離性大動脈瘤における凝血学的検討

東京女子医科大学 循環器内科学教室 (主任: 細田 瑛一 教授)

サ トウ カ ヨ コ
佐 藤 加 代 子

(受付 平成8年8月17日)

Analysis of Coagulopathy in Patients with Dissecting Aortic Aneurysm

Kayoko SATO

Department of Cardiology (Director: Prof. Saichi HOSODA), The Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical College

When deciding on the method of treatment for patients with dissecting aortic aneurysm (DA), the following factors should be taken into consideration: the duration of disease, the diameter of the aneurysm, and whether the pseudolumen is thrombosed. Coagulation and fibrinolytic activity were investigated in the acute phase (1-14 days from the onset), subacute phase (15-56 days), and chronic phase (>57 days) of DA, and the aneurysms were classified as thrombosed type (type T) or open communicated type (type O).

Eighty-six patients (56 men and 30 women) with DA were studied. Twenty-three patients had DeBakey type I aneurysms, while 4 had type II, 7 had type IIIa, and 52 had type IIIb. Thirty-five patients had type T disease and 51 had type O. We measured thrombin-antithrombin III complex (TAT), prothrombin fragment 1+2 (F₁₊₂), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor activity (PAIact), D-dimer, β -thromboglobulin (β -TG), and platelet factor 4 (PF4) levels.

All patients with DA showed secondary hypercoagulability and hyperfibrinolysis in the acute phase, so they were recognized to be in a pre-DIC state. Type T patients showed hypercoagulability and the onset of thrombus formation in the dilated pseudolumen was suggested to occur in early acute phase due to elevated TAT and β -TG levels. Type O patients showed increased secondary fibrinolysis, because D-dimer levels were higher than in type T patients during each phase. The maximum aneurysm diameter and changes of coagulation parameters were correlated positively in type T patients during the acute and chronic phases, and in type O patients during the acute phase, so these patients were recognized to be in the pre-DIC state. No significant changes were seen in coagulation parameters between the preoperative and postoperative periods in both types of DA, probably due to the effect of graft implantation and residual dissection of the aorta.

This study suggested that measurement of coagulation parameters may be useful in distinguishing type T and type O aneurysm, and may help to decide on the treatment of DA.

緒 言

解離性大動脈瘤は致命率の高い疾患であり、発症時期、最大血管径と偽腔の血栓による閉塞の有無を考慮した慎重な治療方針の決定が重要であ

る。一方解離性大動脈瘤と凝血学的異常の関連性については Fine ら¹⁾の報告以来数多くの報告がみられ、局所的な血管内凝固異常として local disseminated intravascular coagulation syndrome

(local DIC) の概念でとらえられ、さらに重症例では臨床的にも consumption coagulopathy として認められる例もあり、注意が必要であるとされてきた^{2)~4)}。また近年、新しい凝血学的分子マーカーによる凝血学的異常の変化の解析も試みられているが⁵⁾⁶⁾、その臨床病型あるいは臨床病態との関連性を検討した報告は少ない⁷⁾。

本稿では解離性大動脈瘤における凝血学的変化を血栓閉塞型、血栓非閉塞型での差異、動脈瘤の大きさとの関係、および手術前後における変化について検討し、また凝血学的検討が治療方針の選択上に有用な指標になり得るかについても調べた。

対象および方法

1. 対象 (表1)

対象は、東京女子医科大学附属日本心臓血管研

表1 対象

症例数	86例
男/女	56/30
年齢	63.4±10.3(31~82)歳
病型	
血栓閉塞型	35例
血栓非閉塞型	51例
DeBakey 分類	
I型	23例
II型	4例
III a型	7例
III b型	52例

究所に1989年1月から1996年6月までの7年6カ月間に精査加療目的で入院した解離性大動脈瘤患者のうち、凝血学的検査の可能であった動脈硬化性解離性大動脈瘤86例であった。年齢は31~82歳、63.4±10.3歳、性別は男性56例、女性30例であった。

解離性大動脈瘤は造影 computed tomographic scan (CT) 画像上、発症早期に偽腔が血栓で閉塞する血栓閉塞型 (thrombosed type: type T) と偽腔に血流が解離後も存続している血栓非閉塞型 (open communicated type: type O) の2群に分類した(図1)。その結果、血栓閉塞型が35例、血栓非閉塞型51例であった。

DeBakey 分類では I 型23例、II型4例、IIIa型7例、IIIb型52例であった。

また解離性大動脈瘤の発症時期より急性期(第1~第14病日)、亜急性期(第15~56病日)、慢性期(第57病日以降)に分け検討した。その結果、急性期20例、亜急性期15例、慢性期51例であった。

2. 方法

1) 解離性大動脈瘤の最大血管外径の計測法

CT 画像を用い解離性大動脈瘤の最大拡張部位の血管外径を計測した。

2) 凝血学的検討 (表2)

早朝空腹時、肘静脈より原則として駆血帯を用いずに採血した。

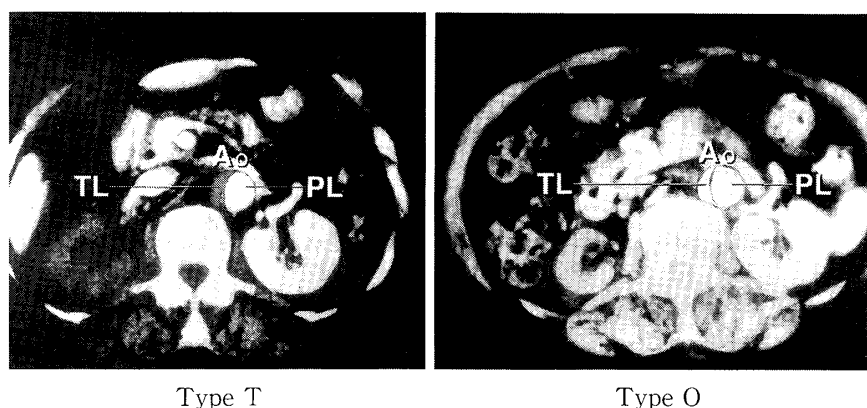


図1 血栓閉塞の有無による解離性大動脈瘤分類

Type T: 血栓閉塞型, Type O: 血栓非閉塞型. Ao: 大動脈, TL: 真腔, PL: 偽腔. 図は腹部造影 CT.

血栓閉塞型は発症早期に偽腔が血栓で閉塞する type で、血栓非閉塞型は解離後も偽腔に血流が存続している type である。

表2 凝血学的検査項目と測定方法

	正常値
I. 凝固能	
Fibrinogen : STA fibrinogen (Diagnostica STAGO) ; トロンビン時間法	150~350 mg/dl
Thrombin-antithrombin III complex (TAT) : Enzygnost TAT (Behring) ; EIA 法	≤3.0 ng/ml
Prothrombin fragment 1+2 (F ₁₊₂) : Enzygnost F1+2 micro (Behring) ; EIA 法	≤0.8 nM
Prothrombin time : Simplastin-Plus (Organon Technica) ; Quick 1段法	10.2~12.2 sec
II. 線溶性	
Tissue type-plasminogen activator (t-PA) : Asserachrom tPA (Diagnostica STAGO) ; EIA 法	1.0~12.0 ng/ml
Plasminogen activator inhibitor activity (PAIact) : Spectrolyse (PL) PAI (Biopool) ; Chromogenic substrate assay	5.5±5.0 U/ml
D-dimer : Dimer test EIA (AGEN) ; EIA 法	≤150 ng/ml
Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) : LPIA FDP (帝国臓器) ; Latex 凝集法	<10 μg/ml
III. 血小板機能	
β-thromboglobulin (β-TG) : Asserachrom β-TG (Diagnostica STAGO) ; EIA 法	10~40 ng/ml
Platelet factor (PF4) : Asserachrom PF4 (Diagnostica STAGO) ; EIA 法	≤5.0 ng/ml

(1) 凝固能の検査項目と測定方法

fibrinogen を STA fibrinogen (Diagnostica STAGO 社) を用いトロンビン時間法により, thrombin-antithrombin III complex (TAT) は Enzygnost TAT (Behring 社) を用い, prothrombin fragment 1+2 (F₁₊₂) は Enzygnost F1+2 micro (Behring 社) を用い, いずれも enzyme immunoassay (EIA) 法で測定した. prothrombin time は Simplastin-Plus (Organon Technica 社) を用いて Quick 1 段法で測定した.

(2) 線溶性の検査項目測定方法

tissue type-plasminogen activator (t-PA) は Asserachrom tPA (Diagnostica STAGO 社) を用い EIA 法で, plasminogen activator inhibitor activity (PAIact) は Spectrolyse (PL) PAI (Biopool 社) を用い chromogenic substrate assay により測定した. D-dimer は Dimer test EIA (AGEN 社) により EIA 法で, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) を LPIA FDP (帝国臓器社) により Latex 凝集法で測定した.

(3) 血小板機能検査と測定方法

末梢血の血小板数算定を行い, β-thromboglobulin (β-TG) を Asserachrom β-TG (Diagnostica STAGO 社) により, platelet factor 4 (PF4) を Asserachrom PF4 (Diagnostica STAGO 社) により EIA 法を用いて測定した.

(4) DIC score の判定

DIC score は厚生省研究班の DIC 診断基準⁸⁾に基づいて算定した.

3. 統計処理

数値は平均値±標準偏差で表し, 統計は分散分析およびポストホックテストとして Fisher の PLSD 法, Paired-test 法, Pearson 相関係数 (r) を求め Fisher's to z 検定を用い p<0.05 をもって有意とした.

結 果

1. 患者背景

動脈硬化の危険因子は86例中高血圧63例 (73.3%), 糖尿病27例 (31.4%), 高脂血症33例 (38.4%), 高尿酸血症39例 (54.7%), 喫煙歴41例 (47.7%) に認められた. また, 血清クレアチニン値1.4mg/dl 以上の腎機能障害を23例 (26.7%) に認めたが透析例はなかった. 冠動脈疾患の合併は15例 (17.4%), 脳血管障害の合併は19例 (22.1%) に認められた.

2. 解離性大動脈瘤の最大血管外径 (表3)

最大血管外径 (mm) の平均値は急性期, 亜急性期, 慢性期ではそれぞれ47.5±12.5, 45.6±13.4, 54.5±14.7で亜急性期に比し慢性期で有意 (p=0.035) に拡大していた.

また血栓閉塞型においても, 最大血管外径 (mm) は亜急性期41.8±12.2に比し慢性期では52.8±13.6で有意 (p=0.043) に拡大が認められた.

表3 解離性大動脈瘤の病期および病型別の最大血管外径とDIC score

	急性期	亜急性期	慢性期
最大血管外径(mm)	47.5±12.5	45.6±13.4* n.s.	54.5±14.7** p=0.035
血栓閉塞型(Type T)	43.9±8.7	41.8±12.2* n.s.	52.8±13.6** p=0.043
血栓非閉塞型(Type O)	50.3±14.4	50.0±14.3* n.s.	55.5±15.5** n.s.
DIC score	3.1±1.8	1.5±0.9* p<0.001	1.6±1.0* p<0.001
血栓閉塞型(Type T)	2.3±1.2	1.3±0.7* p=0.032	1.4±0.9* p=0.033
血栓非閉塞型(Type O)	3.6±2.0	1.7±1.1* p=0.006	1.7±1.1* p<0.001

p: 危険率, n.s.: not significant, *v.s. 急性期, **v.s. 亜急性期.

大動脈瘤最大外径は全体の平均値と血栓閉塞型において亜急性期に比し有意に拡大していた。DIC score は急性期は亜急性期, 慢性期に比し有意に高値であった。

表4 各病期における凝血学的検査結果

	急性期	亜急性期	慢性期
TAT (ng/ml)	74.5±63.5	12.1±11.0* p<0.001	14.6±14.5* p<0.001
Type T	64.5±50.8	10.4±9.0* p<0.001	11.1±15.1* p<0.001
Type O	81.0±72.1	14.2±13.4* p<0.001	16.6±14.0* p<0.001
F ₁₊₂ (nM)	5.9±4.5	2.2±2.0* p<0.001	2.6±2.0* p<0.001
Type T	6.2±5.7	1.9±0.9* p=0.013	2.3±1.8* p=0.007
Type O	5.7±3.7	2.4±2.8* p=0.013	2.8±2.1* p=0.003
t-PA (ng/ml)	11.6±4.6	8.9±2.9* p=0.046	9.7±3.7* n.s.
Type T	11.5±3.1	8.4±2.4* n.s.	10.2±3.6* n.s.
Type O	11.6±5.5	9.3±3.5* n.s.	9.4±3.7* n.s.
PAIact (U/ml)	16.2±13.2	6.1±3.9* p=0.001	10.2±7.4* p=0.012
Type T	13.3±10.1	4.7±2.1* n.s.	12.1±10.1* n.s.
Type O	18.2±14.8	7.5±5.0* p=0.011	9.0±4.8* p=0.003
D-dimer (ng/ml)	3,095.8±2,679.2	1,192.3±1,241.7* p=0.004	1,050.7±1,531.6* p<0.001
Type T	1,670.7±2,192.8	628.6±475.4* n.s.	601.4±729.4* p=0.045
Type O	4,046.0±2,622.3	1,756.0±1,540.6 p=0.020	1,326.0±1,818.3* p<0.001
β-TG (ng/ml)	117.5±103.7	65.7±52.8* p=0.015	42.0±29.2* p<0.001
Type T	106.3±101.5	54.9±43.0* n.s.	33.4±26.3* p=0.005
Type O	126.2±110.6	76.5±62.7* n.s.	47.5±30.2* p=0.001
PF4 (ng/ml)	16.3±25.8	11.5±12.3* n.s.	6.6±6.7* p=0.017
Type T	15.2±21.4	8.8±8.1* n.s.	5.8±5.5* n.s.
Type O	17.2±30.0	14.2±15.6* n.s.	7.1±7.4* n.s.

TAT: thrombin-antithrombin III complex, F₁₊₂: prothrombin fragment 1+2, t-PA: tissue type-plasminogen activator, PAIact: plasminogen activator inhibitor activity, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, β-TG: β-thromboglobulin, PF4: platelet factor, Type T: 血栓閉塞型, Type O: 血栓非閉塞型, p: 危険率, n.s.: not significant, *v.s. 急性期. TAT, F₁₊₂, D-dimer は急性期は亜急性期, 慢性期に比し高値を示し, 慢性期でもなお多くの例で高値であった。TAT, D-dimer, β-TG, PF4は血栓非閉塞型のほうが血栓閉塞型よりいずれの時期も高値を示す傾向であった。

3. 凝血学的検討

急性期, 亜急性期, 慢性期における解離性大動脈瘤の発症から凝血学的検査までの間隔は, 急性期は1~4日(平均2.8±2.8日), 亜急性期では20~31日(平均27.8±2.5日), 慢性期では57~8,923日(平均1,384.8±1,478.5日)であった。

1) 各病期における凝血学的変化(表4)

解離性大動脈瘤全体での急性期におけるTATは74.5±63.5ng/ml, F₁₊₂は5.9±4.5nM, PAIactは16.2±13.2U/ml, D-dimerは3,095.8±2,679.2ng/ml, β-TGは117.5±103.7ng/mlで, いずれも正常域を越え高値を示し, 亜急性期, 慢性期のい

ずれに比しても有意に高値を示していた。また TAT, F1+2, D-dimer は慢性期においてもそれぞれ86例中43例 (84.3%), 84例中43例 (91.5%), 81例中44例 (88.0%) でなお高値の持続がみられた。

t-PA は急性期 11.6 ± 4.6 ng/ml で亜急性期に比し有意に高値を示していたが、いずれの時期においても変動はわずかであった。

PF4は急性期 16.3 ± 25.8 ng/ml で慢性期に比し有意に高値を示していた。

2) 血栓閉塞型, 血栓非閉塞型における凝血学的変化の違い (表4)

血栓閉塞型の急性期における TAT は 64.5 ± 50.8 ng/ml, F1+2は 6.2 ± 5.7 nM で亜急性期, 慢性期に比し急性期では有意に高値であった。また急性期の D-dimer は $1,670.7 \pm 2,192.8$ ng/ml, β -TG は 106.3 ± 101.5 ng/ml で慢性期に比し有意に高値を示した。

血栓非閉塞型の急性期における TAT は 81.0 ± 72.1 ng/ml, F1+2は 5.7 ± 3.7 nM, PAIact は 18.2 ± 14.8 U/ml, D-dimer は $4,046.0 \pm 2,622.3$ ng/ml で血栓閉塞型と同様に亜急性期, 慢性期に比較し有意に高値を示した。急性期の β -TG は 126.2 ± 110.6 ng/ml で慢性期に比し有意に高値を示した。

t-PA, PF4は血栓閉塞型, 血栓非閉塞型ともに, PAIact は血栓閉塞型で, 各病期間の比較でいずれも有意差が認められなかった。ただし, PAIact は慢性期の方が両型とも亜急性期より高値を示す傾向にあった。

TAT, β -TG, PF4は各病期を通じ, 血栓非閉塞型が閉塞型より有意ではなかったが高値を示した。D-dimer は急性期においては有意 ($p=0.0489$) に, 血栓非閉塞型 $4,046.0 \pm 2,622.3$ ng/ml が閉塞型 $1,670.7 \pm 292.8$ ng/ml より高値であった。

3) 凝血学的分子マーカーの急性期, 亜急性期, 慢性期の3つの病期での経過 (表4)

D-dimer, β -TG, PF4は血栓閉塞型, 血栓非閉塞型および両型をあわせた全体の平均値とともに, いずれも急性期, 亜急性期, 慢性期の経過にした

がって低下した。 β -TG については慢性期にほぼ正常化した。

4) 血小板数

血小板数は急性期は $16.7 \pm 7.8/\mu\text{l}$ で亜急性期の $29.0 \pm 8.3/\mu\text{l}$ ($p < 0.001$), 慢性期の $21.5 \pm 6.0/\mu\text{l}$ ($p=0.012$) に比しいずれも有意に低値であった。また, 亜急性期では慢性期に比し有意 ($p=0.001$) に高値であった。各病期における血栓閉塞型, 血栓非閉塞型での血小板数には差異は認められなかった。

5) 各病期における DIC score の結果 (表3)

(1) 大動脈瘤全体での DIC score

DIC score の解離性大動脈瘤全体の各病期の平均値は, 急性期 3.1 ± 1.8 は亜急性期 1.5 ± 0.9 , 慢性期 1.6 ± 1.0 に比較し有意 ($p < 0.001$) に高値であった。

(2) 血栓閉塞型, 血栓非閉塞型別での DIC score

血栓閉塞型, 血栓非閉塞型別の検討においても同様に, 急性期血栓閉塞型 1.4 ± 0.9 , 血栓非閉塞型 1.7 ± 1.1 はいずれも亜急性期, 慢性期に比し有意 ($p < 0.001$) に高値を示していた。

(3) DIC の合併例

また臨床的に DIC を呈したのは急性期血栓非閉塞型の2例 (2.3%) のみで, DIC score は6点 (68歳女性, DeBakey I型) と7点 (76歳女性, DeBakey II型) でいずれも急性期に瘤破裂が原因で死亡した。第2病日に前者では血小板数は $9.8/\mu\text{l}$ と低下, TAT は 50.5 ng/ml, D-dimer は $5,341.3$ ng/ml, FDP は $81\mu\text{g/ml}$ と著増し, 後者では血小板数は $9.0/\mu\text{l}$, fibrinogen 57mg/dl と低下, TAT は 170.0 ng/ml, D-dimer は $4,391.1$ ng/ml, FDP は $99\mu\text{g/ml}$ で著増が認められた。

6) 凝血能の経時的変化 (図2)

86例中経時的に凝血学的検査が可能であった13例 (血栓閉塞型7例, 血栓非閉塞型6例) について, 血栓閉塞型と血栓非閉塞型間の凝血能の経時変化の比較検討を行った。

TAT (図2a), β -TG (図2c) は血栓閉塞型では急性期から亜急性期の間に再上昇後低下, 血栓非閉塞型では急性期より徐々に低下する例を多く

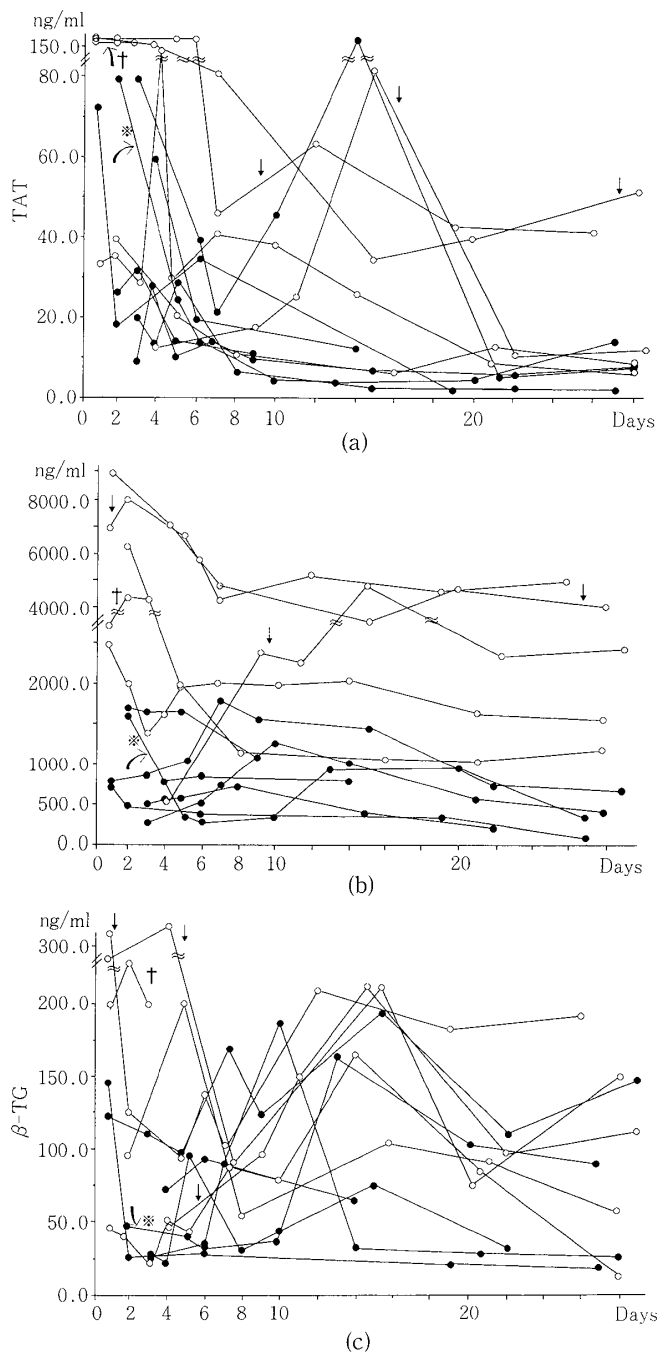


図2 TAT (a), D-dimer (b), β -TG (c) の経時的変化

TAT: thrombin-antithrombin III complex, β -TG: β -thromboglobulin, ●: 血栓閉塞型, ○: 血栓非閉塞型, †: 死亡例(大動脈瘤破裂), ↓: 偽腔に再血流の生じた例, ※: トラネキサム酸投与例. TAT, β -TG では血栓閉塞型では急性期から亜急性期にかけて再上昇後低下, 血栓非閉塞型では急性期より徐々に低下を認めた例が多かった. D-dimer は血栓非閉塞型が閉塞型より明らかに高く, 血栓非閉塞型では徐々に低下, 閉塞型では急性期に最上昇後低下したが異常値が遷延した例が多かった. 偽腔に再血流を生じた例では TAT, D-dimer, β -TG の値は再上昇した. トラネキサム酸投与例では投与により TAT, D-dimer, β -TG の値は低下した.

認めた.

D-dimer (図 2b) は各病期とも血栓非閉塞型が閉塞型より明らかに高く, 血栓非閉塞型では全例とも徐々に低下する例が多かった. 閉塞型では急性期に再上昇後低下したが, 異常高値が遷延する例がみられた.

血栓非閉塞型の 1 例 (図中 † 印) は大動脈瘤の破裂で死亡した.

図中矢印の血栓非閉塞型 3 例は経過中偽腔に再血流を生じ, それに伴い TAT, D-dimer, β -TG の再上昇が認められた.

偽腔の血栓化を促すために抗線溶剤であるトラネキサム酸 1,500mg/日を第 1~第 10 病日静注, 第 24 病日以降同量を経口投与した例 (図中 ※ 印) では, 本剤投与中止により TAT, D-dimer, β -TG 値はともに上昇をみたが, 投与再開により再び低下が認められた.

7) 大動脈瘤の最大血管外径と凝血学的関係

表 5 は大動脈瘤の最大血管外径と各凝固線溶因子の関係を表したものである.

(1) 血栓閉塞型での検討

血栓閉塞型では TAT と D-dimer はいずれも急性期, 亜急性期, 慢性期に大動脈瘤の最大血管外径と有意な正相関を示した. したがって TAT と D-dimer は大動脈瘤が大きいほど高値を示すことがわかった.

F₁₊₂ と DIC score は急性期と慢性期において, β -TG は慢性期においてのみ最大血管外径と正相関を認め, 大動脈瘤が大きい程高値を示す結果であった.

(2) 血栓非閉塞型での検討

血栓非閉塞型では F₁₊₂ は急性期と慢性期において, β -TG と DIC score は急性期にのみ, TAT は慢性期にのみ最大動脈瘤径と正相関を認め, 大動脈瘤が大きい程高値を示した.

8) 手術前後での凝血学的検討

人工血管による大動脈瘤置換術を施行した 9 例での術前後の凝固線溶因子, DIC score を表 6 に示す. 手術後の各測定値は手術自体の影響をさけるため, 術後約 1 カ月以降に測定した値である. 手術施行により TAT (ng/ml), D-dimer (ng/ml)

表5 各病期における動脈瘤の最大血管外径と凝血学的検査の関係

	血栓閉塞型			血栓非閉塞型		
	症例数	相関係数	p値	症例数	相関係数	p値
急性期						
TAT	8	0.814	0.014		n.s.	
F ₁₊₂	8	0.870	0.005	19	0.531	0.019
D-mimer	8	0.922	0.001		n.s.	
β -TG		n.s.		15	0.633	0.011
DIC score	6	0.887	0.019	15	0.729	0.002
亜急性期						
TAT	8	0.755	0.031		n.s.	
F ₁₊₂		n.s.			n.s.	
D-mimer	7	0.828	0.022		n.s.	
β -TG		n.s.			n.s.	
DIC score		n.s.			n.s.	
慢性期						
TAT	19	0.462	0.046	31	0.522	0.003
F ₁₊₂	18	0.516	0.029	28	0.399	0.036
D-mimer	19	0.502	0.029		n.s.	
β -TG	18	0.533	0.023		n.s.	
DIC score	18	0.481	0.043		n.s.	

TAT: thrombin-antithrombin III complex, F₁₊₂: prothrombin fragment 1+2, β -TG: β -thromboglobulin, p: 危険率, n.s.: not significant.

血栓閉塞型では全期間を通じTAT, D-dimerが, 急性期にはF₁₊₂, 慢性期にはF₁₊₂, β -TGが, 血栓非閉塞型では急性期にF₁₊₂, β -TGが, 慢性期にはTAT, F₁₊₂が大動脈瘤最大血管外径と正相関を認めた。

表6 手術前後での凝血学的検査

	手術前	手術後	
TAT (ng/ml)	38.2±62.1	13.3±5.0	n.s.
F ₁₊₂ (nM)	3.10±3.28	2.08±0.90	n.s.
t-PA (ng/ml)	10.4±3.6	10.0±6.5	n.s.
PAIact (ng/ml)	12.3±11.8	12.2±8.7	n.s.
D-dimer (ng/ml)	1,461.2±1,788.8	708.4±385.3	n.s.
β -TG (ng/ml)	70.1±58.4	65.9±59.7	n.s.
PF4 (ng/ml)	8.5±8.3	9.4±8.0	n.s.
DIC score	1.6±0.7	1.7±0.7	n.s.

TAT: thrombin-antithrombin III complex, F₁₊₂: prothrombin fragment 1+2, t-PA: tissue type-plasminogen activator, PAIact: plasminogen activator inhibitor activity, β -TG: β -thromboglobulin, PF4: platelet factor, n.s.: not significant.

手術後での有意な凝血学的異常の是正は認められなかった。

はそれぞれ38.2±62.1から13.3±5.0に, 1,461.2±1,788.8から708.4±385.3と低下が認められたが, 症例による差が大きく各測定値の有意

な変化としては認められなかった。

考 察

1. 解離性大動脈瘤の基礎疾患とDICの発症について

今回の我々の検討では高血圧は73.3%に, 腎機能障害は26.7%に, 冠動脈疾患は17.4%に認め, Svenssonら⁹⁾の報告の高血圧76%, 腎機能障害14%, 冠動脈疾患29%とほぼ同様であった。また二つ以上の合併症をもつ例が85例(98.8%)と高率であった。

大動脈瘤に生じるDICの機序はMulcareら¹⁰⁾やScottら¹¹⁾の報告を始めとして, ①血管内皮細胞の障害により露出されたコラーゲンなどによる第XII因子の活性化と内因性凝固機序の活性化, ②障害血管から放出された組織トロンボプラスチンによる外因性凝固機序の活性化, ③赤血球, 血小板の損傷によりもたらされる凝固能の亢進, ④大動脈瘤局所における血流異常, などが考えられている。その後も解離性大動脈瘤にDICを合併した例の報告^{12)~18)}も多数見られる。

今回の検討では臨床的にDICを呈したのはFineら¹⁾の報告の4%とほぼ同様に2.3%に認められた。自検例はいずれも死亡例であり凝血学的に分子マーカーなど明らかな異常を示した。また臨床的にDICを呈さない例でも凝血学的異常は明らかで, DIC scoreは高値を示しDIC前駆状態にある例も多かった。したがって, DICを顕性化する恐れがあるので治療上も十分な注意が必要であると考えられた。

2. 解離性大動脈瘤における凝固・線溶能の亢進について

これまでの解離性大動脈瘤での新しい凝血学的分子マーカーによる検討では, TAT, t-PA, PAI-1, D-dimerが異常値を示すことは報告されている^{5)~7)16)19)}。しかし, 急性期から慢性期にいたる経時的变化について検討した報告はみられなかった。

今回の著者の検討では, 急性期の凝血学的変化の機序はintimal tearから大動脈血管壁の解離にともない本来内膜下であるはずの偽腔壁と血流が接触することで凝固, 血小板機能の亢進が生じ,

ひき続き二次線溶亢進を来たしたと考えられた。経過を通じ異常高値は徐々に低下したが、TAT, F1+2, D-dimer については慢性期においてもなお高値の持続が認められ、凝固線溶能の亢進が持続していると推測された。このことは解離腔の存続や偽腔内血栓の存在によるものと考えられた。

TAT, D-dimer, β -TG, PF4は血栓非閉塞型のほうが血栓閉塞型よりいずれの時期も高値を示す傾向にあり、特に D-dimer は急性期において血栓非閉塞型で有意に高値であった。これは血栓非閉塞型は内膜の存在しない偽腔内に血流があることで、凝固能、血小板機能が亢進し血栓形成傾向にあり、その結果二次線溶が亢進することによって考えられた。

3. 凝固・線溶能の経時的変化について

解離性大動脈瘤における急性期から亜急性期にかけての血栓閉塞型、血栓非閉塞型にわけて経時的に凝血的検討を加えた報告は少ない。国原ら¹⁹⁾は急性期に FDP $\leq 10\mu\text{g/ml}$, fibrinogen $\geq 300\text{ mg/dl}$ が血栓閉塞型の診断上参考所見となると報告した。森ら⁷⁾は血小板, fibrinogen, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, TAT, D-dimer の急性期から亜急性期にかけての経時的変化を血栓閉塞型において検討した。彼らは TAT は発症直後より急激に増加し、その後急激に減少したが、亜急性期においても高値が持続するとした。さらに D-dimer は TAT に遅れて増加し、その後も高値を持続したと報告している。

今回の検討でも TAT, β -TG は血栓閉塞型では急性期から亜急性期にかけて再上昇後低下、血栓非閉塞型では急性期より徐々に低下し、その動態は血栓閉塞型と非閉塞型で差異が認められた。D-dimer は血栓閉塞型では急性期に再上昇後低下したが、異常値が遷延したのに対し、血栓非閉塞型では閉塞型より常に高値ではあったが徐々に低下した。

血栓閉塞型では発症直後に偽腔の血栓化により偽腔の血流は急速に途絶したため、急速に各凝血的分子マーカーは低下するが、急性期中に何らかの原因で凝固能の亢進にともない軽度の二次線溶亢進が生じたと考えられた。一方、その原因の

一つとして以下の機序も考えられる。すなわち、血栓閉塞型では、経過中発症早期に偽腔がほぼ血栓化していた例が多かったが、CT 造影での突出像 ulcerlike projection¹⁹⁾²⁰⁾にともない偽腔に再血流を生じた例や偽腔の血流の増加を認めた例では、再び凝固線溶能、血小板機能が活性化されるため、TAT, D-dimer, β -TG の再上昇が生じるとの推測である。

血栓非閉塞型では血栓の形成と溶解が繰り返されていると推測され、二次線溶の亢進はその一端を示すものと考えられた。

4. 動脈瘤の大きさと凝血的考察

真性大動脈瘤における凝固能、線溶能、血小板機能の異常の程度は動脈瘤の大きさや形態に関係することについてはすでにいくつかの報告がある⁴⁾²¹⁾²²⁾。しかし、解離性大動脈瘤での検討成績はみられないようである。

本研究において血栓閉塞型では TAT, D-dimer は全期間を通じ動脈瘤の大きさ(最大血管外径)と正の相関を示したことから、偽腔を含めた大動脈瘤が大きいほど凝固能、線溶能ともにより亢進することが認められた。血栓非閉塞型においても動脈瘤の大きさと凝固能の亢進の程度とは比較的關係性の強いことが認められた。

これらの結果から、瘤径が大きいほど形態の異常の程度も強く、瘤壁と血流との接触面積が広く、血流異常の生じる範囲が大きいために、凝血的異常もより高度となると考えられた。

血栓閉塞型のほうが血栓非閉塞型より、より多くの凝固線溶能の分子マーカーが大動脈瘤の大きさと有意な正相関を示した。これは血栓閉塞型では、偽腔への血流がないため、解離による凝固線溶能への影響が血栓非閉塞型よりより少ないためと考えられた。

5. 手術前後での凝固線溶能の変化

真性大動脈瘤での検討^{4)23)~28)}、DIC を合併した解離性大動脈瘤での手術前後の凝血的検討¹⁵⁾¹⁸⁾²⁹⁾は報告されている。また術後も fibrinopeptide A, TAT, FDP, D-dimer, fibrinopeptide B β_{15-42} , plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, β -TG, PF4は高値を示す凝血的異常が持続し、

その原因として移植人工血管の影響が考えられている²⁴⁾³⁰⁾。

本研究においても解離性大動脈瘤の凝血学的異常は手術によっても明らかな是正は得られなかった。これは手術後も全例で小さくなったとはいえ解離腔がなお残存していたことや、人工血管自体により凝血能への影響が原因と推測された。

6. 本研究成果の臨床的意義

解離性大動脈瘤患者で凝血学的分子マーカーを測定することにより、DIC 前駆状態の有無およびその程度を知ることが可能であった。動脈瘤径の大きい例やさらに感染症や癌など DIC を生じうる基礎疾患の合併症のある例では、早急かつ慎重な対応を、加えて外科治療前後の補充療法などを行う上でも有用な指標を得ることになるものと考えられた。また、急性期から慢性期にかけて凝血学的分子マーカーを経時的に測定することは、本疾患の治療が順調に経過しているか、あるいは再解離などを来していないか、さらに解離性大動脈瘤の病態の推移を知り、内科治療の継続や外科治療への変更を決定する上でも有用な指標の一つとなるとも考える。

結 論

新しい凝血学的分子マーカーを中心にして、解離性大動脈瘤における病期や偽腔の血栓閉塞の有無による凝血学的変化を検討した。

1. 解離性大動脈瘤の急性期では亜急性期、慢性期に比し凝固能、線溶能、血小板機能ともに亢進状態がより強く、臨床的に DIC 前駆状態にある例が多かった。

2. 血栓閉塞型では急性期に TAT、 β -TG が再上昇するなど、発症急性期には凝固亢進状態がより強く、血栓形成傾向が強い状態にあることが示唆された。

血栓非閉塞型は血栓閉塞型に比し、急性期から D-dimer が高値であることから、二次線溶能の亢進の強いことが推測された。また偽腔に再血流を生じると凝固線溶能のいずれの分子マーカーも再上昇することを認めた。したがって、これらの分子マーカーの経時的測定は偽腔内の血流再開通の有無の鑑別上も有用であると推測された。

3. 解離性大動脈瘤では、大動脈瘤の大きさが大きいほど凝固能、線溶能ともに亢進が強く、より DIC 前駆状態にあることが認められ、したがって臨床的にも十分注意すべき病態であると考えられた。

4. 手術前後での有意な凝血学的改善は認められず、これは手術後にも残存する解離腔や移植人工血管による影響によるためと推測された。

5. 本研究の臨床的意義

凝固線溶学的分子マーカーは急性期から慢性期にかけて解離性大動脈瘤の病態の推移をよく反映する。また血栓閉塞型と非閉塞型では凝血学的分子マーカーに特徴的変化がみられた。したがって内科的治療の効果を知る上での指標として、また外科治療への変更の時期を決める上での指標の一つとして凝血学的分子マーカーを用いた検討は有用であると考えられた。

稿を終るに臨み、御懇切なる御指導、御校閲を賜りました青崎正彦講師および岩出和徳博士に深謝いたします。さらに本研究に数々の御教示、御協力を頂きました両宮邦子講師、本学心研研究部、大木勝義薬学士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Jerusalem (June 12, 1995, Israel), 第36回日本脈管学会総会(1995年10月31日, 沖縄), および第18回日本血栓止血学会総会(1995年12月1日, 福岡)で発表した。

文 献

- 1) Fine NL, Applebaum J, Elgueabal A et al: Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. Arch Intern Med 119: 522-526, 1967
- 2) Minna JD, Robboy SJ, Colman RW: Disseminated Intravascular Coagulation in Man. p31, CC Thomas, Springfield (1974)
- 3) 松田 保: いわゆる local DIC. 医のあゆみ 109: 725-729, 1979
- 4) Fisher DF Jr, Yawn DH, Crawford ES: Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. Arch Surg 118: 1252-1255, 1983

- 5) 山田誠一, 山田利津子, 石井明治ほか: 解離性大動脈瘤患者における線溶動態. 循環器科 32: 497-501, 1992
- 6) 津島義正, 畑 隆登, 難波宏文ほか: A型急性大動脈解離の内科的治療の1例—凝固, 線溶系モニタリング下の抗線溶療法を試み. 呼と循 40: 695-698, 1992
- 7) 森 和久, 奈良 理, 山本修司ほか: 救急医学とDIC—急性大動脈解離における凝固線溶系の変動—. 血栓と循環 1(3): 281-284, 1995
- 8) 青木延雄, 長谷川淳: DICの診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班昭和62年度研究報告書: 37-41, 1988
- 9) Svensson LG, Crawford ES, Hess KR et al: Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms—Improving early and long-term surgical results. Circulation 82(Suppl IV): IV24-IV38, 1990
- 10) Mulcare RJ, Royster TS, Weiss HJ et al: Disseminated intravascular coagulation as a complication of abdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 180: 343-349, 1973
- 11) Scott J, Humphreys DR: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. Br Med J 1: 24, 1977
- 12) 花田 尚, 依田安弘, 長澤俊郎ほか: 解離性大動脈瘤に合併したDIC症候群—凝血病態とその発生機序について—. 臨血 21: 491-497, 1980
- 13) 内田發三, 長沢弘明, 臼井由行ほか: 血管内凝固症候群を併発した解離性大動脈瘤の1例. 脈管学 22: 249-252, 1982
- 14) 奥田佳久, 宮 哲正, 出雲和秀ほか: 消費性凝固障害を合併し, 長期間意識消失を続けた解離性大動脈瘤の内科的1治療例. 心臓 18: 846-853, 1986
- 15) 成田英俊, 盛 英機, 加藤正史ほか: DICを伴った解離性大動脈瘤の1症例. 青森中病医誌 34: 271-275, 1989
- 16) 宍戸稔聡, 前川 勳, 川村詔導ほか: 長期間にわたり消費性凝固障害を呈した解離性大動脈瘤の1例. 現代医療 22(増II)295-300, 1990
- 17) 上田峻弘, 桜井哲男, 城下弘一ほか: 大動脈瘤に起因する局所DIC症例の検討. 札幌医誌 54: 207-213, 1994
- 18) Puxeddu A, Ribacchi R, Scionti L et al: Disseminated intravascular coagulation in dissecting aortic aneurysm—a case report. Panminerva Med 23: 39-42, 1981
- 19) 国原 孝, 俣野 順, 明神一宏: 早期閉鎖型解離性大動脈瘤の検討. 日胸外会誌 42: 852-859, 1994
- 20) 林 宏光, 川俣博志, 高木 亮ほか: 血栓閉鎖型大動脈解離の造影CT後期相の検討. 日医放線会誌 55: 845-854, 1995
- 21) 首藤 裕, 池田克介, 橋本雅史ほか: 腹部大動脈瘤の大きさ, 形態が凝固線溶系に及ぼす影響についての検討. 日血外会誌 3: 363-369, 1994
- 22) 村井純子: 真性大動脈瘤の病変面積と血液凝固・線溶能の変化. 東女医大誌 65: 170-182, 1995
- 23) Aramoto H, Shigematsu H, Muto T: Perioperative changes in coagulative and fibrinolytic function during surgical treatment of abdominal aortic aneurysm and arteriosclerosis obliterans. Int J Cardiol 47(Suppl): S55-S63, 1994
- 24) 佐藤洋一: 腹部大動脈瘤手術前後における血液凝固線溶能および血小板機能の検討. 日血外会誌 4: 59-70, 1995
- 25) 新本春夫, 重松 宏, 畠山卓弥ほか: 腹部大動脈瘤および閉塞性動脈硬化症の手術前後における凝固線溶機能の比較検討. 日血外会誌 4: 379-388, 1995
- 26) Oba J, Shiya N, Matsui Y et al: Alterations in coagulation and fibrinolysis after surgery for aortic aneurysm. Surg Today 25: 532-535, 1995
- 27) Siebert WT, Natelson EA: Chronic consumption coagulopathy accompanying abdominal aortic aneurysm. Arch Surg 111: 539-541, 1976
- 28) Gibbs NM, Crawford GPM, Michalopoulos N: Postoperative changes in coagulant and anticoagulant factors following abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 6: 680-685, 1992
- 29) 水原章浩, 井野隆史, 安達秀雄ほか: DICを合併した腹部大動脈瘤—腸骨動脈瘤, III型大動脈解離の1手術治療例. 外科 55: 1269-1271, 1993
- 30) 田辺貞雄, 山田崇之, 中原秀樹ほか: 人工血管移植手術後の凝固線溶系動態の検討. 人工臓器 22: 1130-1134, 1993