

原 著

真性大動脈瘤の病変面積と血液凝固・線溶能の変化

東京女子医科大学 循環器内科学教室 (主任: 細田 瑛一 教授)

ムラ イ ジュン コ
村 井 純 子

(受付 平成6年11月2日)

**Analysis of Coagulation and Fibrinolytic Activity in
True Abdominal Aortic Aneurysm****Junko MURAI**Department of Cardiology (Director: Prof. Saichi HOSODA), The Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical College

Coagulation abnormalities and irregular fibrinolytic activities sometimes occur in patients with aortic aneurysm, and disseminated intravascular coagulation (DIC) is rare but life-threatening complication. Therefore coagulation abnormalities and abnormalities in fibrinolysis in patients with true abdominal aortic aneurysm (AAA), and their relationship to the clinical severity of AAA were investigated.

Various parameters of coagulation and fibrinolytic activities were assayed in 38 patients (35 males, 3 females) with AAA, including fibrinogen levels, thrombin-antithrombin III complex (TAT), fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), D-dimer, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC), and β -thromboglobulin (β -TG), as well as platelet count.

The size and intraluminal surface area of the aneurysms were measured by computed tomographic scan (CT) or nuclear magnetic resonance imaging (MRI). The correlation between those parameters and fibrinolytic activity and the size and the intraluminal surface area of the AAA was investigated. D-dimer levels ranged from 152.5 to 1,775.0 ng/ml with a mean of 718.8 ± 408.3 ng/ml, and exceeded the normal level in all patients (100%). TAT levels ranged from 2.2 to 60.0 ng/ml with a mean of 17.1 ± 12.6 ng/ml, and were abnormally elevated in 36 patients (94.7%). PIC levels ranged from 0.37 to 9.07 μ g/ml with a mean of 2.61 ± 2.11 μ g/ml, and were abnormally elevated in 33 patients (86.8%). The β -TG levels ranged from 13.5 to 84.3 ng/ml with a mean of 39.6 ± 15.7 ng/ml, and were abnormally elevated in 25 patients (71.4%). The fibrinogen levels were below normal (200 mg/dl) in only one patient, while FDP levels were above normal in 24 patients (62.3%). The low platelet count was below $12 \times 10^4/\mu$ l in two patients. DIC was not clinically diagnosed in any of the patients. The AAA diameter ranged from 4.8 to 9.5 cm, and the length of aneurysms ranged from 6.0 to 20.0 cm. The intraluminal surface areas were 55~341 cm². The length of AAA correlated positively with FDP ($r=0.51$, $p<0.001$), D-dimer ($r=0.54$, $p<0.001$), and PIC ($r=0.62$, $p<0.001$). The length of AAA and TAT tended to correlated positively ($r=0.38$, $p<0.02$). The intraluminal surface area in AAA correlated positively with FDP ($r=0.54$, $p<0.001$), D-dimer ($r=0.57$, $p<0.001$), and PIC ($r=0.54$, $p<0.001$). The maximum diameter of AAA and D-dimer correlated positively ($r=0.52$, $p<0.001$).

All patients with AAA showed hypercoagulability and increased secondary fibrinolysis and were in the pre DIC condition. The TAT, D-dimer, and PIC were useful for detecting hyper-

coagulability and the hyperfibrinolytic state in patients with AAA. This study also demonstrated a positive correlation between the length and intraluminal surface area of the aneurysms and of coagulation and fibrinolytic activity in AAA.

緒 言

1967年に Fine ら¹⁾が解離性大動脈瘤における凝固能の異常例を初めて報告して以来、1976年には Mulcare ら²⁾が18例の腹部真性大動脈瘤患者の40%にフィブリン分解産物の増加が認められたことを報告し、さらに大動脈瘤の血管内膜の変化や局所の血流異常、壁在性血栓などが原因と考えられる、いわゆる“local” disseminated intravascular coagulation syndrome (local DIC) が大動脈瘤の合併症として知られるようになった^{2)~9)}。

解離性大動脈瘤患者での DIC 合併報告は比較的多い^{10)~15)}。一方、真性大動脈瘤では、一般的に大動脈瘤の破裂や何らかの合併疾患がなければ顕性の DIC は起こらないであろうといわれている²⁾³⁾が、明らかな合併症がなく DIC を起こした報告例も散見され^{16)~21)}、また、凝固・線溶能に異常を来すことが知られている^{2)9)22)~27)}。

大動脈瘤患者における凝固・線溶能の亢進の程度は大動脈瘤自体の大きさやその形態に関係するであろうことが示唆されてはいる⁸⁾²⁴⁾が、両者の関係を定量的に検討した成績はみられない。

本稿では、真性大動脈瘤患者における凝固・線溶能および血小板機能の変化を、最近開発された凝血学的分子マーカーと従来用いられてきた諸検査とを用いて測定し、さらに、大動脈瘤の大きさとこのような凝血学的各指標との関係の有無について検討した。また臨床的な出血傾向や顕性の DIC の合併の有無を DIC score や手術時の出血量を参考に調べた。その結果若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は、東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所に1990年から1993年までに精査目的で入院した腹部真性大動脈瘤患者のうち、大動脈瘤の最大拡張部位の直径、および大動脈の拡張が認められる範囲の広さ（大動脈瘤形成範囲長径）の計測が

可能であった38例である。解離性大動脈瘤は対象外とした。また胸部大動脈瘤は大動脈弓部での拡張した部分の直径の計測が困難なため、研究の対象から除外した。

対象例の年齢は55~81歳（平均68.5±6.4歳）、性別は男性35例、女性3例であった。血糖値の安定している合併症のない軽~中等症の糖尿病²⁸⁾、高度でない高脂血症²⁹⁾、血清尿素窒素値30mg/dl以下の腎障害³⁰⁾、肝硬変以外の肝機能検査値が安定している軽症の慢性肝炎³¹⁾、慢性虚血性心疾患、服薬中の肺結核（CRP<0.3）などでは凝固・線溶能、血小板機能への影響は比較的少ないと考え、検討対象例に加えた。

また、凝固・線溶能、血小板機能に影響を及ぼす可能性のある合併疾患^{30)~33)}を有するため検討対象例からは除外したが、透析中の慢性腎不全、肝細胞癌、慢性肝炎・肝臓癌の疑い、の3例については別に症例呈示の上、考察を加えた。

2. 方法

1) 大動脈瘤の大きさの計測法

腹部大動脈瘤の最大拡張部位の血管壁を含めた外径（直径）を computed tomographic scan (CT) 画像を用いて計測し、大動脈の拡張が認められる範囲の広さ（長径）を nuclear magnetic resonance imaging (MRI) 画像を用いて計測した（図1）。

造影 CT により最大拡張部位での血流部分の直径を測定し、最大外径との差を壁在性血栓によるものと推定して、これを血栓量の指標とした（図2）。また、瘤内の血流に接触する表面積の近似値として、大動脈瘤の最大拡張部位での血流部分の円周×瘤形成範囲長径を計算して用いた（図3）。

2) 凝固・線溶能、血小板の検査

凝固系の指標としては、フィブリンゲンを Coagmaster（三共）を用いて、thrombin-anti-thrombin III complex (TAT) をエンザイグノスト（ペーリンガー）を用いて、enzyme immuno-

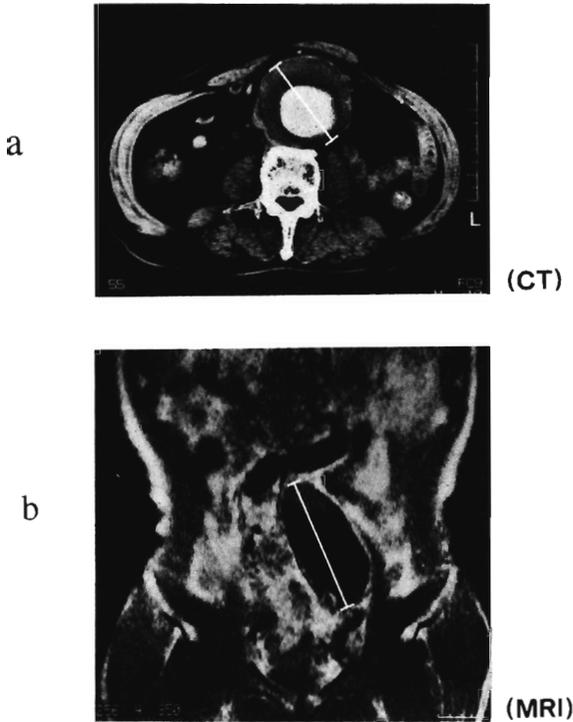


図1 大動脈瘤の大きさの計測法

a: 最大外径の計測法, CT: computed tomographic scan, b: 拡張部分長径の計測法, MRI: nuclear magnetic resonance imaging.

assay (EIA) 法で測定した³⁴⁾.

線溶系の指標として, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) をエルピア FDP (Latex 凝集法, 帝国臓器) で, D-dimer をダイマーテスト EIA (AGEN)³⁵⁾で, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC) を α_2 PI コンプレックスステイジン EIA-B (帝人) を用いて EIA 法で測定した³⁶⁾.

血小板の指標としては, 末梢血の血小板数を Coulter thrombocounter (日科機) で β -thromboglobulin (β -TG) をアセラクロム β -TG (ペーリンガーマンハイム山之内) を用いて EIA 法で測定した³⁷⁾³⁸⁾.

なお, TAT, D-dimer, PIC, β -TG は最近開発された凝血学的分子マーカーとして, フィブリノゲン, FDP, 血小板数は従来の凝固・線溶能, 血小板機能検査として検討を行った. 新しい分子

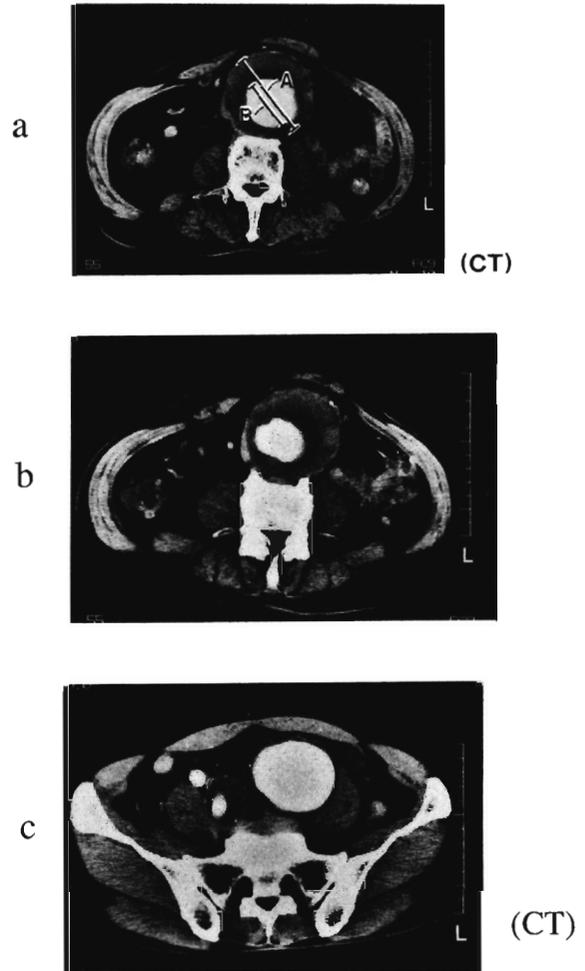


図2 壁在性血栓量の指標の求め方と実例の呈示

a: 壁在性血栓量の指標 = $A - B$, A: 大動脈瘤の最大外径 (直径), B: 造影 CT による大動脈瘤の最大拡張部分での血流部分 (造影された部分) の最大径 (直径). b: 壁在性血栓量が多い大動脈瘤. c: 壁在性血栓量が少ない大動脈瘤.

マーカーの各測定項目の正常値は我々の研究室で検討されたものである. フィブリノゲン, FDP, 血小板数の正常値は, 厚生省の DIC 診断基準 (表 1)³³⁾に基づいた.

3) 統計処理

凝固・線溶能, 血小板機能検査測定値と大動脈瘤の大きさとの相関関係は各測定値の散布図と回帰直線から Pearson 相関係数 (r) を求め, Fisher's t 検定により $p < 0.05$ をもって有意な相関と

表1 DIC診断基準—1988年改訂—(文献33より引用)

| | 得点 | |
|--|----|---|
| I. 基礎疾患 | | V. 診断のための補助的検査成績, 所見 |
| あり | 1 | 1) 可溶性フィブリンモノマー陽性 |
| なし | 0 | 2) D-Dダイマーの高値 |
| II. 臨床症状 | | 3) トロンビン・アンチトロンビンIII複合体の高値 |
| 1) 出血症状(注1) | | 4) プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体の高値 |
| あり | 1 | 5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現, とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現, |
| なし | 0 | 6) 抗凝固療法による改善 |
| 2) 臓器症状 | | VI. 注1: 白血病および類縁疾患, 再生不良性貧血, 抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で, 高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし, 判定はIV-2)に従う. |
| あり | 1 | 注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする. |
| なし | 0 | a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には, 総得点から3点減点した上で, IV-1)の判定基準に従う. |
| III. 検査成績 | | b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は, 本診断基準をそのまま適用する. |
| 1) 血清FDP値($\mu\text{g/ml}$) | | 注3: DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績, 所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する. |
| 40 \leq | 3 | VII. 除外規定 |
| 20 \leq < 40 | 2 | 1) 本診断基準は新生児, 産科領域のDICの診断には適用しない. |
| 10 \leq < 20 | 1 | 2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない. |
| 10 $>$ | 0 | |
| 2) 血小板数($\times 10^3/\mu\text{l}$)(注1) | | |
| 50 \geq | 3 | |
| 80 \geq > 50 | 2 | |
| 120 \geq > 80 | 1 | |
| 120 $<$ | 0 | |
| 3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dl) | | |
| 100 \geq | 2 | |
| 150 \geq > 100 | 1 | |
| 150 $<$ | 0 | |
| 4) プロトロンビン時間 | | |
| 時間比(正常対照値で割った値) | | |
| 1.67 \leq | 2 | |
| 1.25 \leq < 1.67 | 1 | |
| 1.25 $>$ | 0 | |
| IV. 判定(注2) | | |
| 1) 7点以上 DIC | | |
| 6点 DICの疑い(注3) | | |
| 5点以下 DICの可能性少ない | | |
| 2) 白血病その他(注1)に該当する疾患 | | |
| 4点以上 DIC | | |
| 3点 DICの疑い(注3) | | |
| 2点以下 DICの可能性少ない | | |

した。

4) 凝血学的異常所見と臨床的な出血傾向の評価

各症例で1988年改訂の厚生省DIC診断基準(表1)³³⁾に従い, DIC scoreを計算した。38例中29例が人工血管を用いた大動脈置換術を施行された。手術施行例では手術時の止血困難の有無を検討した。極端に出血量の少ない例は, 閉鎖回路体外循環を用いて術中に出血を体内に戻したものである。

結 果

1. 凝固・線溶能に影響を与えらるる合併疾患を有しない38例での検討結果

1) 大動脈瘤の大きさの計測結果

(1) 大動脈瘤の最大拡張部での直径

最小4.8cmから最大9.5cm, 平均6.6 \pm 1.2cmであった。

(2) 大動脈瘤形成範囲の広さ(長径)

最小6.0cmから最大20.0cm, 平均10.5 \pm 3.5cmであった。

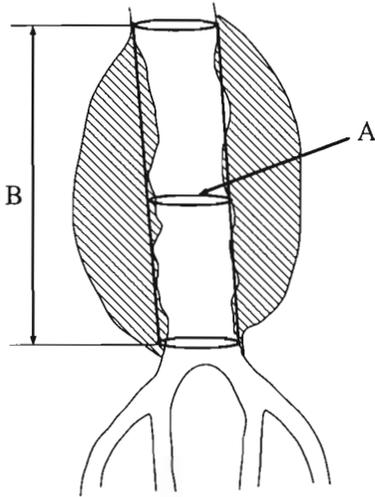


図3 大動脈瘤内で血流に接触する部分の表面積の計測法

A：造影CTによる大動脈瘤の最大拡張部分での血流部分円周(血流部分直径×3.14)，B：MRIによる大動脈瘤の拡張範囲長径，血流接触部分の表面積＝A×B。

(3) 壁在性血栓の指標とした、大動脈瘤の最大外径(直径)から血流部分の直径を引いた値

0cmから5.0cm，平均 2.5 ± 1.3 cmで，壁在性血栓が多い例(図2b)からほとんどみられない例(図2c)までさまざまであった。

(4) 大動脈瘤内で血流に接触する部分の表面積

44cm²から314cm²，平均 141 ± 75 cm²であった。

2) 凝固・線溶能，血小板機能測定検査結果各測項目ごとの変化の程度を図4にまとめて示した。

(1) フィブリノゲン値は120～579mg/dl(平均 323 ± 89 mg/dl)で，正常値150～350mg/dlを越える高値を示したのは14例(36.8%)，150mg/dl以下の低値を示したのは1例(2.6%)であった。

(2) FDP値は3～66μg/ml(平均 17 ± 14 μg/ml)で，38例中24例(63.2%)で正常値(10μg/ml未満)を越える高値を示した。

(3) 血小板数は $11.6 \times 10^4 \sim 36.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (平均 $20.6 \pm 5.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$)で， $12 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下は2例(5.3%)のみであった。

(4) TATは2.2～60.0ng/ml(平均 17.1 ± 12.6 ng/ml)で，38例中36例(94.7%)で正常値(3.0ng/ml以下)を越える高値であった。

(5) D-dimer値は152.5～1,775.0ng/ml(平均 718.8 ± 408.3 ng/ml)で，全例が正常値(150ng/ml以下)以上の高値を示した。

(6) PICは0.37～9.07μg/ml(平均 2.61 ± 2.11 μg/ml)で，正常値(0.8μg/ml以下)を越える高値を示したのは38例中33例((86.8%)であった。

(7) β-TGは13.5～83.4ng/ml(平均 39.6 ± 15.7 ng/ml)で，採血手技の問題から異常高値を示

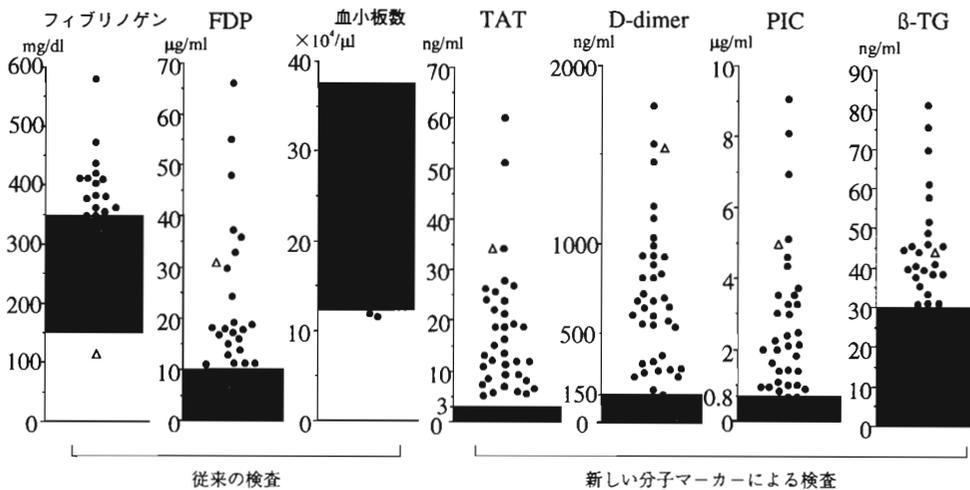


図4 凝固・線溶能，血小板機能検査結果

■：正常値，△：DIC score 最高値(5点)の症例の検査測定値。

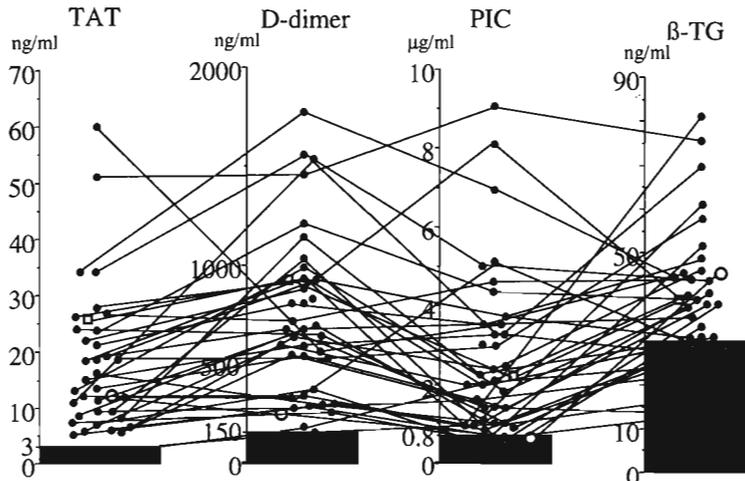


図5 凝固・線溶能，血小板機能検査の症例ごとの相関
□：壁在性血栓が最も多い例，○：壁在性血栓がほとんど認められない例。

したと思われる3例は除き，35例中25例(71.4%)で正常値(30ng/ml以下)以上の高値であった。

3) 凝固・線溶能，血小板機能検査の各測定値間の相関関係

各症例ごとにTAT，D-dimer，PIC， β -TGの測定値を線で結んだグラフを図5に示した。

各症例とも凝固・線溶能，血小板機能は，高値例はいずれの検査値も高値で，低値例はいずれの検査値も低値と，全体としてみるとほぼ平行して動く傾向にあった。図5中□印で示したのは壁在性血栓量の指標が5cmと多い症例で，○印で示したのは壁在性血栓がほとんど認められない症例である。凝固能の亢進がつよく，壁在性血栓量が多い例，線溶能の亢進がつよく，壁在性血栓が少ない例があるかどうかを検討してみたが，明らかではなかった。

それぞれの凝固・線溶能，血小板機能検査値の相関関係を表2に示した。

凝固能の指標であるフィブリノゲン値とTAT，線溶能の指標であるFDP，D-dimer，PICはいずれとの間にも有意な相関関係が認められ，血小板機能の指標である β -TGや血小板数との間でも相関係数は低いものの相関関係が認められた。

4) 凝固・線溶能，血小板機能検査測定値と大動

表2 凝固・線溶能，血小板機能検査測定値の相関関係

| | |
|------------------|------------------------|
| フィブリノゲン：FDP | $r = -0.53, p < 0.001$ |
| フィブリノゲン：D-dimer | $r = -0.31, p < 0.05$ |
| フィブリノゲン：PIC | $r = -0.39, p < 0.02$ |
| フィブリノゲン：血小板数 | $r = 0.37, p < 0.02$ |
| TAT：フィブリノゲン | $r = -0.42, p < 0.01$ |
| TAT：FDP | $r = 0.51, p < 0.001$ |
| TAT：D-dimer | $r = 0.48, p < 0.005$ |
| TAT：PIC | $r = 0.60, p < 0.001$ |
| TAT： β -TG | $r = 0.40, p < 0.02$ |
| FDP： β -TG | $r = 0.41, p < 0.02$ |
| FDP：D-dimer | $r = 0.80, p < 0.001$ |
| FDP：PIC | $r = 0.62, p < 0.001$ |
| D-dimer：PIC | $r = 0.54, p < 0.001$ |
| PIC：血小板数 | $r = -0.38, p < 0.02$ |

r：相関係数，P：統計的有為差。

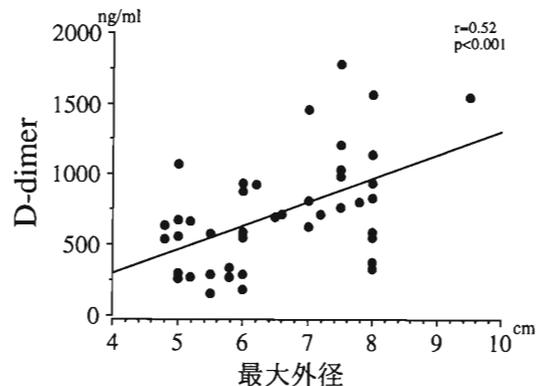


図6 大動脈瘤の最大外径とD-dimerとの相関関係

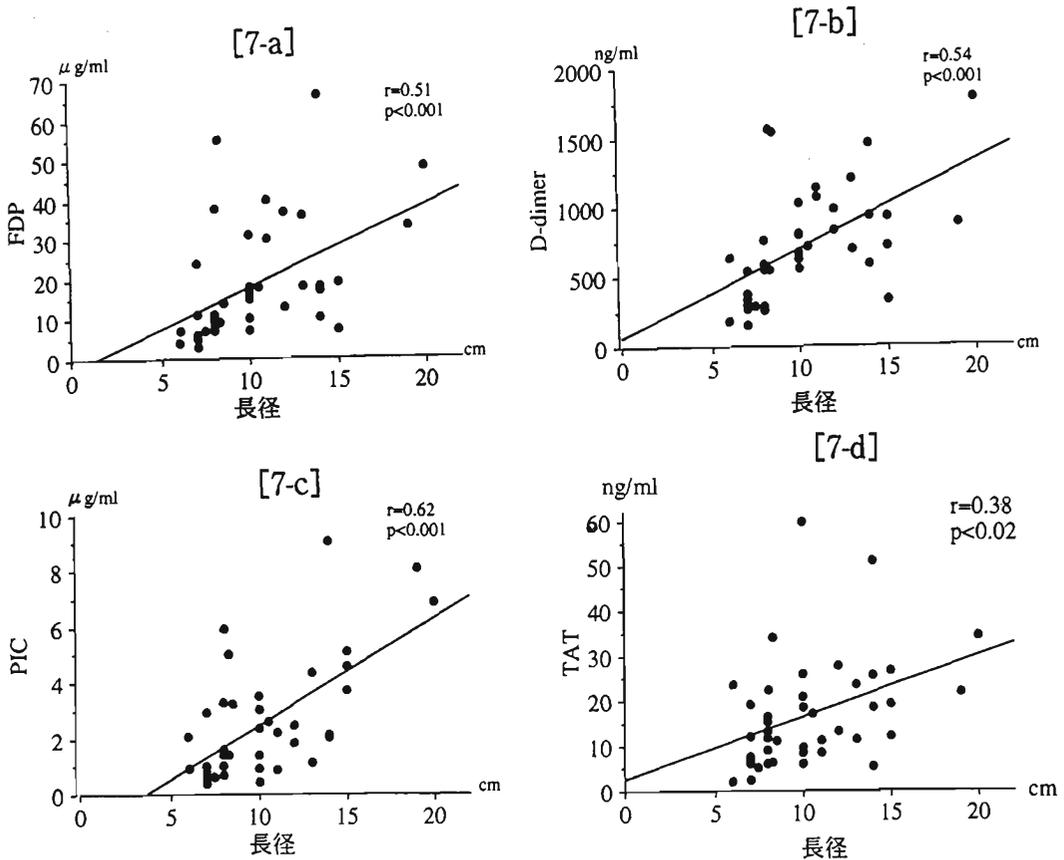


図7 大動脈瘤の拡張範囲の長さとは凝固・線溶能, 血小板機能検査測定値との相関関係

脈瘤の大きさとの相関関係

(1) 大動脈瘤の最大外径と凝固・線溶能, 血小板機能との関係 (図6)

図6に示したように大動脈瘤の最大外径とD-dimerは正相関し, 大動脈瘤の外径が大きい程, D-dimerも高くなる傾向を示した。しかしフィブリノゲン, TAT, FDP, PIC, β -TG, 血小板数は, いずれも大動脈瘤の最大外径との相関は認められなかった。

(2) 大動脈瘤形成範囲の広さ(長径)と凝固・線溶能, 血小板機能との関係 (図7)

図7a, b, cに示したように, 大動脈瘤長径とFDP, D-dimer, PICとの間にはそれぞれ正相関が認められた。

TATも図7dに示したように大動脈瘤の長径が長いほど高くなる傾向を示した。フィブリノゲン

ン, 血小板数, β -TGは大動脈瘤の長径との相関関係は認められなかった。

(3) 壁在血栓量と凝固・線溶能, 血小板機能マーカーとの関係

造影CTによる大動脈瘤の最大拡張部分の直径から血流部位の最大径を引いた値を壁在性血栓量の指標として, 凝固・線溶能, 血小板機能マーカーとの関係を調べたが, フィブリノゲン, TAT, FDP, D-dimer, PIC, β -TG, 血小板数とも有意な相関は認められなかった。

(4) 大動脈瘤内で血流に接触する表面積と凝固・線溶能, 血小板機能との関係 (図8)

図8a, b, cに示したように, 血流接触表面積とFDP, D-dimer, PICの間にはそれぞれ正相関が認められた。

フィブリノゲン値, TAT, 血小板数, β -TGは

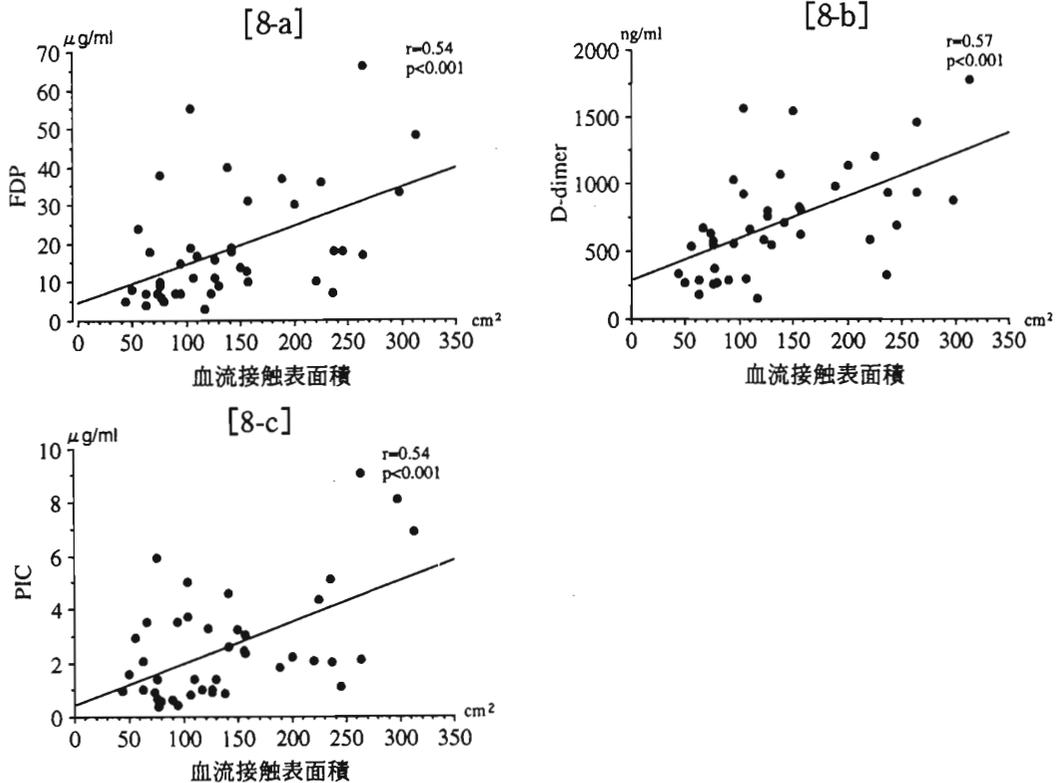


図8 大動脈瘤内で血流に接触する表面積と凝固・線溶能、血小板機能検査測定値との相関関係。

血流接触表面積とは相関が認められなかった。

5) DIC score と臨床像

凝固・線溶能に影響を与える合併疾患を有しない真性大動脈38症例のうち、顕性DICを発症した症例は認められなかった。

合併疾患のない症例では、DIC診断基準(表1)³³⁾でDICおよびDIC疑いとされるscore 6点以上の例はみられず、最高scoreの5点は、フィブリノゲン値が118mg/dlの低値を示した1症例であった。この症例の凝固学的検査値は図4に△印で示した。いずれの検査値も高値であったが、出血傾向は認められなかった。最低のDIC scoreは、基礎疾患として大動脈瘤を有するために与えられる1点であった。38例のDIC scoreの平均値は2.1点であった。2～4点の症例のほとんどはFDP値上昇がscoreをあげており、血小板数減少がscoreを上げたのは2例であった。

38例中29例に人工血管を用いた大動脈置換術を

施行したが、手術時の出血量は60mlから2,500mlで(出血した血液を閉鎖回路体外循環を用いて体内に戻したものを含む)術中に出血傾向による止血困難に悩まされた例はなかった。

2. 凝固・線溶能、血小板機能に影響を及ぼす可能性がある合併疾患を有する症例での検討

1) 症例1 69歳、男性

臨床診断：腹部真性大動脈瘤、慢性腎不全、狭心症、DIC。

慢性腎不全のため透析中の患者で、腹部拍動性腫瘍を主訴に入院した。入院中に胸痛発作があり、冠動脈造影を施行した結果、三枝病変が認められた。腹部大動脈瘤は最大外径5cm、長径11cmであった。大動脈瘤の手術前に冠動脈バイパス術の適応となり、手術待ちの期間に特に誘因なく皮下出血斑が出現した。血小板は $4 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで減少。フィブリノゲン159mg/dl, FDP 40μg/ml, プロトロンビン時間比1.21でDIC score 8点となり

DICと診断された。ヘパリンとメシル酸ガベキサートの持続投与で血小板数 $12 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、フィブリノゲン $354\text{mg}/\text{dl}$ 、FDP $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 、DIC score 4点まで改善したが、血性胸水を合併した。経過中に急性心筋梗塞が原因と考えられる突然死をした。病理解剖は行えず、DICおよび突然死の原因について確定診断は行えなかった。

この症例の凝血学的変化の程度を合併疾患のない38例と比較すると、D-dimerは $1,070\text{ng}/\text{ml}$ で7番目の高さであり、 $\beta\text{-TG}$ は $83.4\text{ng}/\text{ml}$ と最高値であった。TAT $11.1\text{ng}/\text{ml}$ やPIC $0.86\mu\text{g}/\text{ml}$ は38例の平均以下であった。

2) 症例2 65歳、男性

臨床診断：腹部真性大動脈瘤、慢性C型肝炎、肝細胞癌。

腹部拍動性腫瘍を主訴に来院した。慢性C型肝炎があり、最大外径 5.5cm 、長径 8.1cm の腹部大動脈瘤とともに径 $2 \times 2.5\text{cm}$ の肝細胞癌が発見された。入院時血清総ビリルビン $0.5\text{mg}/\text{dl}$ 、GOT $83\text{IU}/\text{l}$ 、GPT $66\text{IU}/\text{l}$ 、LDH $166\text{IU}/\text{l}$ 、トロンボテスト 53.9% 、ヘパラスチンテスト 64.6% であった。大動脈瘤は手術適応であったが、肝細胞癌に対し血管塞栓術を優先して施行する予定となった。フィブリノゲン低下($158\text{mg}/\text{dl}$)、FDP上昇($37\mu\text{g}/\text{ml}$)、血小板数減少($8.4 \times 10^4/\mu\text{l}$)が認められ、TATは $22.4\text{ng}/\text{ml}$ 、PICは $5.96\mu\text{g}/\text{ml}$ で合併疾患のない38例の平均値に比し高値であった。出血傾向はみられず、DIC scoreは5点でDICの可能性は低く、凝血学的検査値の変動には表1の注2に従い、肝硬変に近い慢性肝炎および肝細胞癌の存在による影響を考慮するべきであると考えられた。

3) 症例3 62歳、男性

臨床診断：腹部真性大動脈瘤、慢性肝炎、肝癌疑い。

最大外径 7.5cm 、長径 8cm の腹部大動脈瘤があり人工血管置換術を施行した。慢性肝炎があったが、術前検査ではGOT $41\text{IU}/\text{l}$ 、GPT $45\text{IU}/\text{l}$ 、LDH $299\text{IU}/\text{l}$ で術中および術後も問題なく経過した。術後の腹部超音波検査で径 1.5cm 程度の肝癌が疑われた。この症例の凝血学的変化はほぼ同

サイズの大動脈瘤例と特に差異は認められず、慢性肝炎および肝臓腫瘍合併の影響は明らかではなかった。

考 察

1. 真性大動脈瘤が凝固・線溶能、血小板機能に及ぼす影響についての考察

解離性大動脈瘤患者のDIC合併報告は比較的多い^{10)~15)}が、真性大動脈瘤でのDIC合併の報告は散見^{16)~21)}されてはいるものの稀である。

大動脈瘤内に血栓が形成されることは^{13)I-}フィブリノゲン・シンチグラフィなどで明らかである¹²⁾¹³⁾²⁵⁾が、局所性の血管内凝固の亢進により果たして全身性の消費性凝固障害にまで至りうるかについては疑問も持たれてきた²³⁾²⁴⁾。しかし、他にDICを生じるような基礎疾患が認められず、一方大動脈瘤の切除により凝固障害は改善され²⁵⁾³⁹⁾、また剖検上肝、腎の細小血管内にフィブリン血栓の認められている例のあること¹⁰⁾からも、大動脈瘤によりDICが生じる例があると考えられている^{16)~21)}。

大動脈瘤でのDICの発生機序については、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、続いて起こる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^{10)~13)16)40)41)}。

今回の凝固・線溶能に影響を及ぼすと考えられる合併疾患のない真性腹部大動脈瘤患者38例の検討では、顕性のDIC発現に至った症例はみられず、平均DIC scoreは2.1点と低かった。しかし、新しい凝固線溶系分子マーカーを用いて調べた場合では、全症例で何らかの異常値を示し、また大動脈瘤を形成する範囲が広いほど、瘤内の血流に接触する表面積が広いほど、凝固・線溶能の亢進が著しくなる傾向が認められた。

これまでの報告でも、DICの発現に至る例は少ないが、一般に大動脈瘤では $\beta\text{-TG}$ の高値²⁶⁾、フィブリノゲンの寿命の短縮と交替率の増大²⁵⁾、フィブリノペプチドA²⁶⁾、FDPの増加²⁴⁾などの凝血能

の異常は認められている。

1976年に Mulcare ら²⁾は18例の腹部真性大動脈瘤の40%に、臨床的に播種性血管内凝固の症状を認めなかったにもかかわらず、フィブリン分解産物の増加をみたと報告している。また Fisher ら²⁴⁾は合併症のない76例の大動脈瘤患者（そのうち6例は解離性大動脈瘤）のうち39%に FDP 上昇が認められ、3例（4%）（解離性大動脈瘤1例）に明らかな DIC を合併したと報告している。

今回の著者の検討では、新しい凝固・線溶能、血小板機能の分子マーカーである D-dimer, TAT, PIC および β -TG によると、D-dimer は38例全例（100%）、TAT は38例中36例（94.7%）、PIC は38例中33例（86.8%）、 β -TG は35例中25例（71.4%）と、いずれも多症例で高値を示した。

FDP と D-dimer はどちらもフィブリンのプラスミンによる分解で生じた分解産物であるが、D-dimer が最終的な安定化フィブリン分解産物であるのに対して FDP にはフィブリノゲン分解産物や、YD/DY, YY/DXD などの高分子分解産物、さらに DD/E などが含まれ⁴²⁾、各 FDP 測定法によりこれらの FDP 分画に対する反応性が異なるため、線溶能のマーカーとしての精度には較差がみられる⁴³⁾。

本研究では、D-dimer でみると腹部真性大動脈瘤患者の全例（100%）で線溶能の亢進が認められたが、FDP でみると、亢進が認められたのは63.2%であった。さらに FDP とともに従来 DIC の凝血的検査に用いられてきたフィブリノゲンおよび血小板数については、フィブリノゲン値の低値を示したのは1例（2.6%）、血小板数減少が認められたのは2例（5.3%）にすぎなかった。

このことから、従来の FDP, フィブリノゲン値、血小板数を中心とした凝血的検査では凝固・線溶能、血小板機能の亢進を明らかにしえない場合でも、新しい分子マーカーを用いれば、真性大動脈瘤において凝固・線溶能、血小板機能に明らかな変化の存在することを明確に示しうることがわかった。

真性大動脈瘤患者では臨床的に明らかな出血傾向が認められない場合でも、凝固・線溶能、血小

板機能の亢進が顕著に認められ、pre DIC 状態にあると考えられた。

2. 大動脈瘤の大きさと凝固・線溶能、血小板機能の亢進程度との関係についての考察

大動脈瘤患者における凝固・線溶能、血小板機能の亢進の程度は大動脈瘤自体の大きさやその形態に関係するであろうことが示唆されている⁸⁾²¹⁾が、大動脈瘤の大きさと凝固線溶系の異常の程度との相関性を詳細に検討した報告はみられない。Fisher ら²⁴⁾は、大動脈瘤全体では DIC の合併は5%程度だが、胸腹部に及ぶ大動脈瘤では9%に DIC を合併し、おそらく広い表面積を持った大動脈瘤ほど凝固異常が起こりやすいのではないかとしている。Fisher ら²⁴⁾の報告では、大動脈全域に及ぶ大動脈瘤では50%、胸腹部大動脈瘤では44%、腹部大動脈瘤では36%に FDP 値の上昇が認められており、大動脈瘤を形成する範囲が広い程 FDP 値が高値を示す割合が高くなる傾向が認められている。

今回の著者の研究においては、FDP および線溶系の新しい分子マーカーである D-dimer, PIC は、大動脈瘤を形成する範囲が広い（大動脈瘤長径が長い）ほど、また大動脈瘤内の血流に接触する面積が広いほど高値を示し、いずれも有意な正相関関係にあることが認められた。

大動脈瘤における DIC の発生機序は考察 1 に前記したように、血管内皮および血流接触表面に関係すると考えられるものが多い^{9)11)~13)16)40)41)}。大動脈瘤内の血流に接触する表面では血小板及び凝固系が活性化され、血栓が形成されると同時に二次線溶能により血栓が溶解する。Prentice ら⁴⁴⁾は血小板の粘着は正常な部分よりも粥状硬化の病変を有する大動脈の部分で強く、さらに粥状硬化巣では正常部に比して内因性のプロトロンビン・アクチベーター（トロンボプラスチン）の産生能も増加するとしている。また Satiani ら⁹⁾は大動脈瘤内にみられる新鮮な凝血塊に血小板および凝固因子が捕捉されていることを示唆した。したがって、瘤内の血流に接触する粥状硬化部や壁在性血栓の表面積が広いほど凝固・線溶能の亢進が著しくなる可能性が考えられ、今回の検討において、

大動脈瘤内の血流接触表面積と凝固・線溶能検査値との間に正相関が認められた結果は、これを裏付けるものと考えられた。

また、大動脈瘤を形成する範囲の広さ（大動脈瘤長径）と凝固・線溶能検査測定値との間に正相関が認められた理由として、瘤の範囲が広いほど瘤内の血流接触面積が大きくなること、大動脈瘤内局所の血流異常が原因で起こる凝固・線溶能の機能亢進は血流異常を起こしている範囲が広いほど著しくなるのであろうこと、が推測された。

3. 真性大動脈瘤における凝固・線溶能の異常の臨床的意義

Siebert ら³⁾は大動脈瘤が原因と考えられる DIC の診断基準として次の 4 項目をあげている。

- ① 慢性の後天性出血傾向
- ② 播種性血管内凝固とみなされる血液学的所見
- ③ 大動脈瘤切除、人工血管置換後の出血傾向の消失
- ④ 術後少なくとも 3 カ月は正常の血液凝固機序が保たれていること

この診断基準に適合すると考えられる真性大動脈瘤の DIC 合併報告もあるが、大動脈瘤が単独で DIC の原因となるかについては反論がないわけではない。Mulcare ら²⁾は腹部大動脈瘤に待機的手術を行った 32 例について術前後に詳細な凝血的検査を行い、術後に 20～30% の症例でプロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板数が有意に変動し、40～80% でフィブリンモノマー、FDP、あるいはプラスミノゲンが異常値を示したが、術前の凝血的検査所見には有意な異常は認められず、大動脈瘤だけが原因で大動脈置換術前に DIC が発症しうるとは結論するに至らないとしている。

また、Siebert ら³⁾の報告の腹部大動脈瘤に DIC を伴った例では臍癌や肝硬変を合併しており、破裂性でない真性大動脈瘤患者で DIC を合併した場合には、何らかの合併疾患を考えるべきであると結論している。

中島ら⁴⁵⁾は 1971～1989 年までに待機腹部大動脈瘤手術を行った 204 例（解離性大動脈瘤を含む）

のうち、術前の DIC 合併は 2 例 (0.98%) であったと報告しているが、DIC 合併例のうち 1 例は解離性大動脈瘤で、もう 1 例は瘤の破裂を伴った真性大動脈瘤であった。

Mulcare ら²⁾、Siebert ら³⁾、中島ら⁴⁵⁾の検討は新しい凝血的分子マーカーを用いたものではなく、合併疾患のない真性大動脈瘤において、手術前には臨床的に問題となる凝血的変化はないと結論することはできないが、真性大動脈瘤単独での顕性の DIC 発症は少ないことは確かであろう。

著者の検討でも、合併疾患がない腹部真性大動脈瘤 38 例中に顕性の DIC 発症は認められず、DIC score でも最高 5 点、平均 2.1 点と低く、DIC と診断されるものはなかった。このことは真性大動脈瘤では、合併疾患がなければ、単独では DIC は発症しないのではないかという説²³⁾を支持するものである。

一方、合併疾患があった場合はどうであろうか。松田ら⁹⁾は悪性腫瘍、感染症などが原因で起こったとされる DIC 症例 7 例をあげ、1 例に心室瘤の、6 例に大動脈瘤の合併が認められ、これらの例は心室瘤、大動脈瘤の存在が DIC の発現に促進的に作用していると思われるとした。凝血的異常を来しやすい疾患の患者では大動脈瘤が合併していると DIC がより発現しやすくなるであろうと考えられる。

本検討において DIC を発症したのは慢性腎不全を合併した真性大動脈瘤患者であった。病理解剖は行いえなかったが、一般的検査では悪性腫瘍や重症感染症の合併は認められておらず、臨床的には明らかな誘因がなく DIC を発症した。このことは、通常は DIC 発現に至らないような軽度の疾患の合併でも、大動脈瘤を有する患者では顕性の DIC 発症に至りえる可能性を示した。

本研究の肝細胞癌合併例では肝疾患が原因と考えられるフィブリンゲン値の低下や血小板数の減少が認められたが、出血傾向や DIC の発症はみられなかった。この症例では大動脈瘤を形成する範囲の広さ、拡張径、血流接触表面積とも合併疾患のない 38 例の平均以下であり、大動脈瘤が小さいため DIC を発症しにくかった可能性も考えられ

る。

真性大動脈瘤患者では凝血学的異常が認められる例が多く、真性大動脈瘤単独ではDICの発現に至ることは少ないが、通常はDICの原因とならないような軽度の疾患の合併でも容易にDICを発症する危険性があることを考慮する必要があるであろう。

真性大動脈瘤におけるDIC発症の誘因には合併疾患の有無、瘤の破裂の有無などに加えて、大動脈瘤形成範囲の広さおよび瘤内の血流接触面積の広さが関係すると考えられ、大動脈瘤を形成する範囲が広く、血流接触表面積が大きい大動脈瘤を有する患者では、特に手術後の凝血能の異常の進行にも注意する必要があると考えられた。

結 語

新しい凝血学的分子マーカーを中心として真性大動脈瘤患者における凝固・線溶能、血小板機能の変化を検討した。

1. 真性大動脈瘤患者では凝固・線溶能、血小板機能の亢進が認められる例が多く、pre DIC状態にあった。この変化は、従来の凝血学的検査である、フィブリノゲン、FDP、血小板数では明らかではなく、最近開発された凝血学的分子マーカーであるTAT、D-dimer、PIC、 β -TGを用いて検討することにより初めて明らかにできた。

2. 大動脈瘤患者での凝固・線溶能の亢進の程度は大動脈瘤を形成する範囲の広さおよび大動脈瘤内で血流に接触する表面積の大きさに正相関し、大動脈瘤を形成する範囲が広く、血流に接触する表面積が大きいほど凝固・線溶能の亢進が著しいことが示された。

3. 凝固・線溶能に影響を及ぼす合併疾患がない真性大動脈瘤患者では顕性のDICを発症することは少ないと思われるが、大動脈瘤の存在はDIC発現に促進的に働くため、大動脈瘤を形成する範囲が広く、血流に接触する表面積が大きい大動脈瘤を有する症例では手術に際して特に注意が必要であると考えられた。

稿を終わるに臨み、御懇切なる御指導、御校閲を賜りました細田瑳一教授に深謝いたします。さらに直接

御指導頂いた青崎正彦講師に深謝いたします。また、本研究に数々の御教示、御協力を頂きました岩出和徳博士、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、XIIIth Congress of Internal society of Thrombosis and Haemostasis (1991年7月, Amsterdam, Holland), 第31回日本脈管学会総会 (1990年10月, 札幌) で発表した。

文 献

- 1) Fine NL, Appelbaum J, Elguezal A et al: Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. Arch Intern Med 119: 522-526, 1967
- 2) Mulcare RJ, Royster TS, Phillips LL: Intravascular coagulation in surgical procedures on the abdominal aorta. Surg Gynecol Obstet 143: 730-734, 1976
- 3) Siebert WT, Natelson EA: Chronic consumption coagulopathy accompanying abdominal aortic aneurysm. Arch Surg 111: 539-541, 1976
- 4) Cillins GJ, Rich NM, Scialla S et al: Pitfalls in peripheral vascular surgery: Disseminated intravascular coagulation. Am J Surg 134: 375-380, 1977
- 5) Diskin CJ, Weitberg AB: Minidose heparin therapy; Treatment of chronic intervascular coagulation syndrome. Arch Intern Med 140: 263-266, 1980
- 6) Satiani B, Servin R, Evans WE: Consumption coagulopathy associated with arterial aneurysms. J Cardiovasc Surg 20: 273-278, 1979
- 7) Keagy BA, Pharr WF, Bowes DE: Unusual presentations of abdominal aortic aneurysms. J Cardiovasc Surg 22: 41-46, 1981
- 8) 三島好雄: 大動脈瘤とDIC. 内科Mook 30: 147-151, 1986
- 9) 松田 保: いわゆる local DIC. 医のあゆみ 109: 725-729, 1979
- 10) Mulcare RJ, Royter TS, Weiss HJ et al: Disseminated intravascular coagulation as a complication of abdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 180: 343-349, 1974
- 11) Ten Cate JW, Timmers H, Becker AE et al: Coagulopathy in ruptured or dissecting aortic aneurysms. Am J Med 59: 171-176, 1975
- 12) Scott J, Humphreys DR: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. Br Med J 1: 24, 1977
- 13) 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。臨床血液 21: 491-497, 1980
- 14) **Morishita Y, Tabata F, Saigenji H et al:** Disseminated intravascular coagulopathy associated with thromboexclusion for dissecting aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 27: 731-733, 1986
 - 15) **Fine FN, Appelbaum J, Elguezal A et al:** Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. *Arch Intern Med* 119: 522-526, 1967
 - 16) **新名主宏一, 岡留敏秀, 丸山征郎ほか:** 慢性消費性凝固障害と脳出血を合併した腹部大動脈瘤の 1 例。臨床血液 24: 1521-1527, 1983
 - 17) **Micallof-Eyraud PD, Ludlam CA:** Aortic aneurysm and consumption coagulopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2: 477-481, 1991
 - 18) **Schmetzer GW, Penner JA:** Chronic intervascular coagulation syndrome associated with atherosclerotic aortic aneurysm. *South Med J* 66: 264-238, 1973
 - 19) **Miyata T, Tada Y, Takagi A et al:** Disseminated intervascular coagulation caused by abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 29: 499-497, 1988
 - 20) **Macneily AE, Graham AM:** Coagulopathy induced by aortoiliac aneurysms. *Can J Surg* 31: 27-30, 1988
 - 21) **Thompson RW, Adams DH, Cohen RJ et al:** Disseminated intervascular coagulation caused by abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 4: 184-186, 1986
 - 22) **Gibney EJ, Bouchier-Hayes D:** Coagulopathy and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg* 4: 557-562, 1990
 - 23) **Fouser LS, Morrow NE, Davis RB:** Platelet dysfunction associated with abdominal aortic aneurysm. *Am J Clin Pathol* 74: 701-705, 1980
 - 24) **Fisher DF Jr, Yawn DH, Crawford ES:** Preoperative disseminated intervascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg* 118: 1252-1255, 1983
 - 25) **Staub PW:** Chronic intravascular coagulation: Localized or generalized? With evidence for thrombus turnover. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 56: 1-10, 1973
 - 26) **青崎正彦, 大木勝義, 甫仮妙子ほか:** 心血管疾患における凝固能の検討—フィブリノペプチド A, β -TG を中心として—, 第 7 回日本血栓止血学会プログラム・抄録集: 82, 1984
 - 27) **青崎正彦:** 心臓血管疾患と DIC. 臨床病理 63(特集): 112-125, 1985
 - 28) **服部 晃, 和田 研:** 全身性疾患と凝固線溶系—糖尿病—糖尿病における止血因子とその変動. *Medicina* 26: 2369-2371, 1989
 - 29) **出口克己, 森 美貴:** 全身性疾患と凝固線溶系—高脂血症. *Medicina* 26: 2372-2373, 1989
 - 30) **三室 淳, 和田洋一:** 全身性疾患と凝固線溶系—腎疾患. *Medicina* 26: 2374-2375, 1989
 - 31) **刃家利承, 佐野雅之:** 全身性疾患と凝固線溶系—肝疾患. *Medicina* 26: 2376-2378, 1989
 - 32) **前川 正, 小林紀夫, 権守日出男ほか:** DIC の診断基準について, 厚生省特定疾患汎発性血管内凝固症調査研究班 昭和54年度業績報告汎発性血管内血液凝固症 III: 5-12, 1980
 - 33) **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
 - 34) **辻 馨:** トロンピン—アンチトロンピン III (TAT) 複合体の測定, 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: 95-98, 1988
 - 35) **青木延雄:** EIA 法による α_2 PI (TD-80) 及び α_2 PI プラスミン複合体 (TD-80C) 測定キットの基礎的検討. 臨床病理 35: 1275-1281, 1987
 - 36) **大伴光栄:** フィブリンおよびフィブリノーゲン分解産物の測定. 日臨検自動化会誌 12: 200, 1987
 - 37) **高橋芳右:** 酵素免疫測定法による血小板第 4 因子および β トロンボグロブリンの定量. 血液と脈管 18: 326-335, 1988
 - 38) **木村昭郎, 蔵本 淳:** 血小板機能検査法. 検と技 14: 1355-1358, 1986
 - 39) **一橋浩二, 中島伸之, 足立郁夫ほか:** 胸腹部大動脈瘤に DIC を合併した 1 例. 胸部外科 36: 1005-1008, 1983
 - 40) **Colman RW, Robboy SJ, Minna JD:** Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *Am J Med* 52: 679-688, 1972
 - 41) **榎原英夫, 石川泰子, 間 栄ほか:** 大動脈瘤に伴った消費性凝固障害の 1 例. 臨床血液 21: 233-239, 1980
 - 42) **Pizzo SV, Nossel HL:** The effect of plasmin on the subunit structure of human fibrin. *J Biol Chem* 248: 4584-4589, 1973
 - 43) **福武勝幸, 藤巻道男:** 止血血栓の分子マーカーと臨床的意義. 日臨 47: 883-891, 1989
 - 44) **Prince CRM, McNicol GP, Douglas AS:** Effect on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation of normal and atherosclerotic aortic tissue. *J Clin Pathol* 19: 154-159, 1966
 - 45) **中島公博, 安田慶秀, 松井喜郎ほか:** DIC を合併した腹部大動脈瘤の治療経験. 臨床外科 44: 1235-1238, 1989