

—症例から学ぶ—

偽腔開存型急性大動脈解離に伴う慢性消費性凝固障害に対し 抗線溶療法が著効した1例

坪井 一平¹ 平山 悦之¹ 村田 広茂¹ 高野 仁司¹ 高木 元¹
水野 杏一¹ 時田 祐吉² 田中 啓治² 汲田伸一郎³

¹日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

²日本医科大学付属病院集中治療室

³日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

A Case of Acute Aortic Dissection with Chronic Consumption Coagulopathy Successfully Treated
with Antifibrinolytic Therapy

Ippei Tsuboi¹, Yoshiyuki Hirayama¹, Hirosige Murata¹,
Hitoshi Takano¹, Gen Takagi¹, Kyoichi Mizuno¹,
Yukichi Tokita², Keiji Tanaka² and Shinichiro Kumita³

¹Division of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine, Department of Internal Medicine,

Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Coronary Care Unit, Nippon Medical School Hospital

³Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

An 80-year old man with a history of abdominal aortic aneurysm was emergently admitted to our hospital with suspected ileus. The previous day he had had back pain and abdominal pain. A chest X-ray film showed widening of the aortic shadow. A computed tomography scan with contrast enhancement revealed aortic dissection (Stanford B, De Bakey IIIb). We started conservative hypotensive therapy with nicardipine, without operation or stent grafting, because of the involvement of the major branches of the aortic arch. However, the false lumen was not thrombosed during conservative therapy. Three months later a computed tomography scan with contrast enhancement revealed aortic dissection with a false lumen from the left subclavian artery through the level of the diaphragm. Petechiae were noted over the skin of the thorax and abdomen. Coagulation studies revealed a low platelet count and increased levels of fibrin degradation products and thrombin-antithrombin, indicating disseminated intravascular coagulation due to chronic consumption coagulopathy associated with aortic dissection. Because the bleeding tendency persisted in spite of the initial hypotensive therapy and blood transfusion, we began antifibrinolytic therapy with tranexamic acid. After the antifibrinolytic therapy, the platelet count and levels of fibrinogen and fibrinogen degradation products improved, and the false lumen of the aortic dissection was thrombosed. We conclude that antifibrinolytic therapy with tranexamic acid is effective for treating disseminated intravascular coagulation and for thrombosing the false lumen of aortic dissection.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 167-171)

Key words: aortic dissection, chronic consumption coagulopathy, tranexamic acid

Correspondence to Ippei Tsuboi, Division of Cardiology, Hepatology, Geriatrics and Integrated Medicine, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s00-051@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

緒言

急性大動脈解離は様々な合併症を引き起こす予後不良の疾患である。大動脈偽腔に血栓が形成されると、それがトリガーとなって線溶系と凝固系の活性化が連鎖的に繰り返り起こり、播種性血管内凝固症候群(DIC)に至るケースがある。この場合の根本的な治療は凝固線溶系亢進の原因である解離腔を外科的に切除することである。しかし様々な臨床的理由から外科治療が行えず内科的に対応しなくてはならないことが少なからずある。その場合、抗凝固療法を行うか、抗線溶療法を行うか、いまだ一定の見解は得られていない。私たちは大動脈解離にDICを合併した症例にトランキサミン(トランサミン[®])による抗線溶療法が有効であった症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

症例：80歳，男性

主訴：背部痛，腹痛

既往歴：79歳胃潰瘍（幽門側胃切除），

79歳腹部大動脈瘤

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：タバコ10本/日（30～80歳），日本酒1合/日（20歳～80歳）

現病歴：2007年11月1日に食後背部痛を自覚したが数分で軽快したため放置していた。11月×日朝より背部痛を自覚，徐々に疼痛部位が背部から腰部，腹部へと広がっていくため近医を受診。腹部X線撮影し，術後の癒着性イレウスの疑いを指摘され当院紹介となった。

入院時現症：身長156cm，48kg，意識清明，血圧132/80mmHgで左右差なし，脈拍80/分整，呼吸数24/分，体温37.9℃，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音清，心雑音なし，腹部平坦・軟だが腹部全体に圧痛あり，腸蠕動音低下あり，下腿浮腫なし，四肢躯幹に湿疹なし，神経学的異常所見を認めず。

入院時検査所見：表1のとおりで血小板が7.3万/ μ Lと低下し，プロトロンビン64.5%と延長，D-dimer 78.6 μ g/mL，FDP 189.7 μ g/mL，TATは61.4ng/mL，PIC 3.3 μ g/mLであった。

心電図：洞調律，心拍数84/分整，左軸偏位，aVLにて陰性T波認めた。明らかなST変化は認めず。

胸部X線写真：縦隔陰影の拡大を認めた。左横隔膜下に結腸ガス貯留を認めた（図1）。

心臓超音波検査：左室駆出率62%，軽度僧帽弁閉鎖不全あり。

胸部造影CT：大動脈左鎖骨下動脈起始部から腹部大動脈の腎動脈分岐部まで広がる偽腔開存型の大動脈解離（Stanford B，De Bakey IIIb）を認めた。上腸間膜動脈・下腸間膜動脈の血流遮断は認めなかった。

臨床経過：入院後直ちにニカルジピンの持続静注による降圧を開始し血圧は100～120/60～70mmHgに維持した。その後背部痛，腹痛は改善し，消化器症状も出現せず。入院7日目の造影CTで偽腔の血栓化傾向を認め，血液検査でも入院時認めた血小板減少，凝固線溶系の異常も改善したため安静度を徐々にゆるめ，降圧剤は内服薬（テノミン[®] 25mg[®]）へ変更した。しかし入院14日目のCTでは胸部下行大動脈にulcer like projectionが出現したため，再びベッド上安静とした。しかし入院30日目に行ったCTでは左鎖骨下動脈起始部から腹部大動脈の腎動脈分岐部まで広範に偽腔内が造影され，胸部大動脈径は50mmから55mmへ拡大していた。そこで外科治療あるいはステントグラフト治療を検討したが，80歳と高齢であり，手術リスクが高く，偽腔は広範でしかも大動脈主要分岐血管に届くため，これら治療の適応はないと判断した。そこで引き続き降圧剤による血圧コントロールとベッド上安静を保ち偽腔の血栓化を待つ保存治療を行うことにした。しかしこれら治療は効果なく偽腔は慢性的開存状態として経過した（図2左）。すると入院3カ月頃より点状の皮下出血が四肢からやがて腹部と背部全体に認められるようになり，その際の血液検査で血小板が6.8万/ μ Lと減少し，D-dimer 65.4 μ g/mL，FDP 185.5 μ g/mL，TAT 125.4ng/mLと上昇していた。これら所見より大動脈解離にDICを合併したと診断した（DICスコア10点）。血小板や凝固因子の減少に基づく出血症状に対症療法として濃厚赤血球，血小板，新鮮凍結血漿の輸血を行った。一時的な症状改善はみられたが皮下出血を繰り返し，血小板，凝固因子は徐々に減少し，DICスコアも徐々に増加していった。大動脈解離に合併するDICに抗線溶療法が有効で，DICの改善とともに出血症状は軽快し偽腔閉鎖が進行する¹²という報告がみられたため，われわれも抗線溶薬であるトランキサミン（トランサミン[®]）1,500mg/日の内服を開始した。すると内服2週間後には点状の皮下出血は消失し，血小板とフィブリノーゲンは増加し，FDP，D-ダイマー，TAT，PICは減少した。DICスコアもトランキサミン内服直

表1 血液検査所見

| 血算 | | 生化学 | | 凝固 | |
|---------|-----------------|----------------|-------------|----------|------------------|
| WBC: | 7,600 / μ L | AST: | 25 U/L | PT (%) : | 64.5 % |
| Neutro: | 72.8 % | ALT: | 15 U/L | PT-INR: | 1.28 |
| Lym: | 19.0 % | LDH: | 258 U/L | APTT: | 34.5 sec |
| Mono: | 5.6 % | CK: | 162 U/L | Fib: | 366 mg/dL |
| Eosino: | 2.4 % | AMY: | 45 U/L | HPT: | 78.5 % |
| Baso: | 0.2 % | T-Bil: | 1.7 mg/dL | ATIII: | 87.0 % |
| RBC: | 406 万 / μ L | Na: | 131 mEq/L | D-dimer: | 78.6 μ g/mL |
| Hb: | 12.5 g/dL | Cl: | 103 mEq/L | FDP: | 189.7 μ g/mL |
| Ht: | 37.0 % | K: | 4.3 mEq/L | TAT: | 61.4 ng/mL |
| Plt: | 7.3 万 μ L | BUN: | 18.2 mg/dL | PIC: | 3.3 μ g/mL |
| | | CRE: | 0.72 mg/dL | | |
| | | TP: | 8.0 g/dL | | |
| | | Alb: | 3.6 g/dL | | |
| | | ALP: | 262 U/L | | |
| | | γ -GTP: | 31 U/L | | |
| | | CRP: | 10.96 mg/dL | | |



図1 胸部X線

縦隔陰影の拡大を認めた。左横隔膜下に結腸ガス貯留を認めた。

前は11点であったが、内服7日目には6点へ、さらに2カ月後には3点と著しく改善した(図3)。またトラネキサム酸内服開始2週間後に行ったCTでは偽腔の血栓閉鎖傾向を認めた(図2右)。そこでトラネキサム酸の内服をさらに継続したまま、嚴重に血圧を管理しつつ、入院10カ月後に退院することができた。

考 察

大動脈瘤にDICを合併した症例は1967年にFineらによって初めて報告³されており、その合併頻度は

4%⁴とされている。このようにDICの合併頻度は低いものの、その予後は不良である。沢田らの報告によれば25症例中生存例は12例⁵と約半数が死亡しており、大動脈解離ではDICの合併の有無を評価することは臨床的にきわめて重要である。

大動脈が解離すると内皮下のコラーゲンが露出し、それに伴い内因系凝固因子の活性化と組織トロンボプラスチンによる外因系凝固因子の活性化が引き起こされ、偽腔内に血栓が形成される。血栓が形成されるとこれを処理するための生体防御機転として線溶系が活性化される。これら一連の反応が繰り返され、血小板や凝固線溶系因子の消費が進み、生体の持つ生産能力を上回ってしまうとDICに至る。特に本症例のように大動脈解離の範囲が広く、解離腔内での血栓形成が広範に及んだ場合、消費性凝固障害が強く引き起こされ、容易にDICに至ってしまうと考えられている。

DICは各臓器の微小血管に多発性に血栓が生じ、これが組織壊死を招き、様々な臓器不全を引き起こす致死的病態である。DICは悪性腫瘍、感染症など様々な疾患に合併し、その治療は抗凝固療法を行うことが一般的である。一方、抗線溶療法をDICの状態で行うと血栓形成を助長してさらに重篤な臓器障害を招いてしまう。そのため一般的にはDICに抗線溶療法を行うことは禁忌とされている。文献的にも大動脈解離に合併したDICではヘパリンによる抗凝固療法が80%に有効であった⁵と報告されている。しかしその一方でヘパリンを使用することでDICが改善したものの、解離腔が破裂して死亡したという例⁶も報告されている。また抗凝固療法ではなくむしろ抗線溶療法

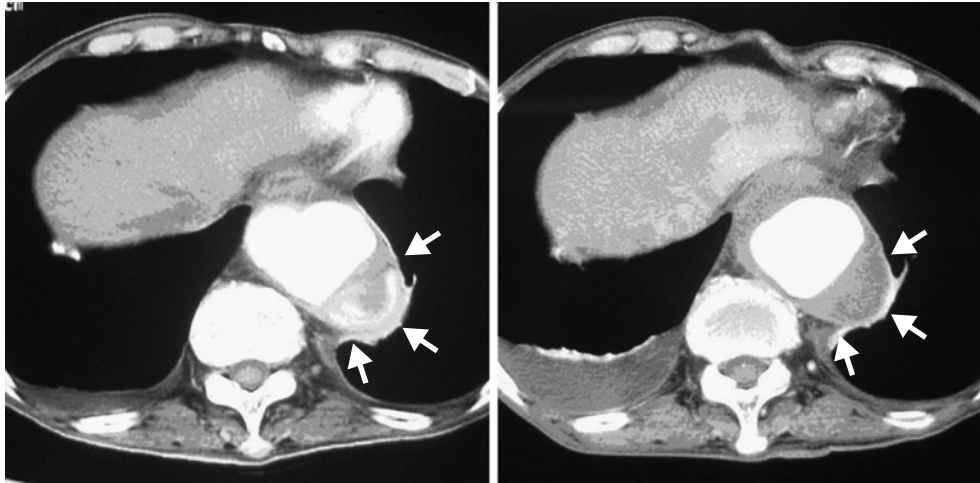


図2 胸腹部CT

左 トラネキサム酸内服前 横隔膜直下レベルの腹部大動脈偽腔で造影効果を認めた(矢印).
 右 トラネキサム酸内服2週間後 横隔膜直下レベルの腹部大動脈偽腔で血栓化の進行を認めた(矢印).

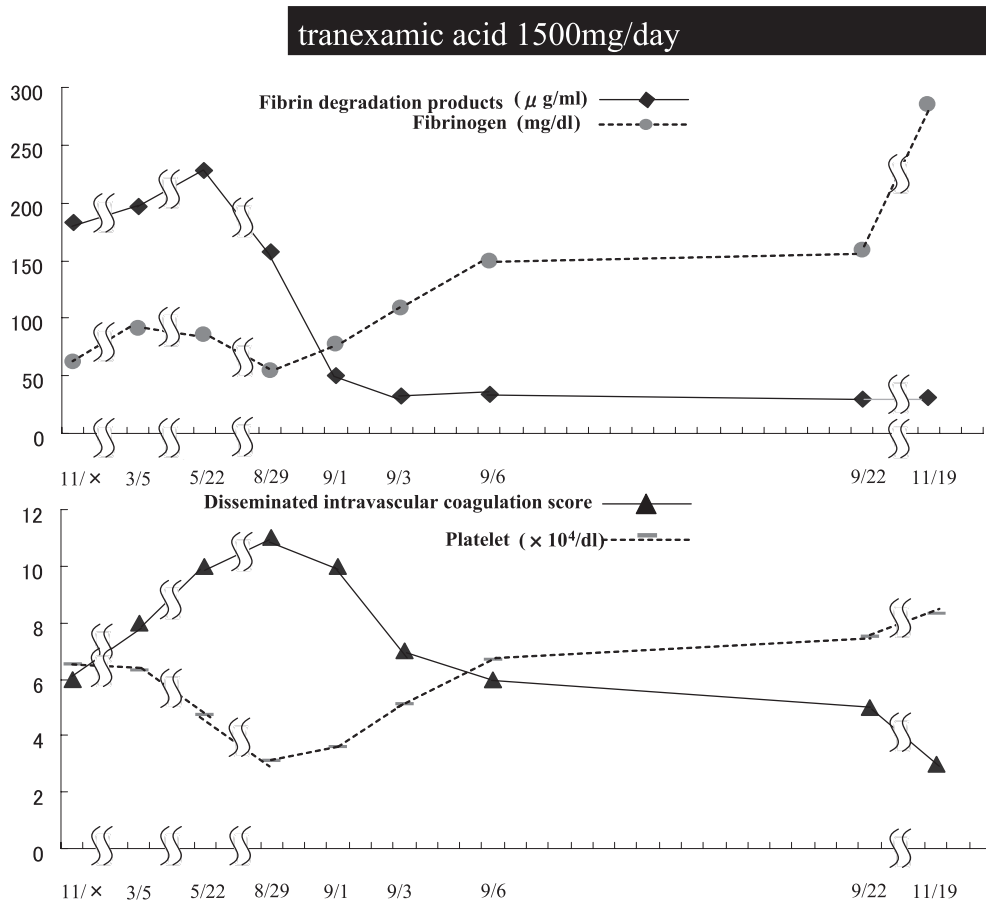


図3 入院後経過

を行い解離腔の血栓化を促すことの方が有用であるという報告^{1,29}もみられる. このように大動脈解離にDICを合併した場合の治療法に関しては, 抗凝固療法と抗線溶療法のどちらが望ましいのか, いまだ一定の見解

は得られていない.

本症例では文献報告に基づきトラネキサム酸による抗線溶療法を行った. トラネキサム酸はプラスミノゲンと結合してプラスミノゲンによるフィブリン分

表2 大動脈解離・腹部大動脈瘤に慢性消費性凝固障害を合併した国内の症例

| 患者 | 原疾患 | 治療法 | 転帰 |
|--------|--------|--------------------------|------------------|
| ① 65 M | 大動脈解離 | ヘパリン | 皮下出血改善 (血栓閉鎖不明) |
| ② 76 M | 腹部大動脈瘤 | ダナゾール+ メシル酸カモスタット | 皮下出血改善 (瘤の変化不明) |
| ③ 75 M | 腹部大動脈瘤 | トラネキサム酸 →ヘパリン | 皮下出血改善 (瘤の変化不明) |
| ④ 79 M | 腹部大動脈瘤 | vitK → ATⅢ +ヘパリン | 皮下出血改善 (瘤の変化不明) |
| ⑤ 83 F | 腹部大動脈瘤 | トラネキサム酸 | DIC 改善 (切迫破裂回避) |
| ⑥ 78 M | 大動脈解離 | トラネキサム酸+ FFP + アプロチニン | DIC 改善 (血栓化進行) |
| ⑦ 56 M | 大動脈解離 | アプロチニン+ トラネキサム酸 | 症状・DIC 改善 (血栓閉鎖) |
| ⑧ 67 M | 大動脈解離 | メシル酸ナファモスタット →トラネキサム酸 | 症状・DIC 改善 (血栓閉鎖) |

引用文献：①-5, ②-7, ③-8, ④-10, ⑤-9, ⑥-9, ⑦-1, ⑧-2

解を抑制することで抗線溶効果を発揮する薬剤である。本症例ではトラネキサム酸内服により症状消失、DICの改善、同時に解離腔の血栓閉鎖傾向をもたらすことができた。これはトラネキサム酸により線溶活性を抑制することで連鎖的に繰り返されていた凝固線溶系の亢進状態という悪循環を断ち切ることができたこと、それがまた偽腔内の血栓化を促進させたと考えた。

国内報告ではあるが、表2に急性大動脈解離・大動脈瘤にDICを合併した際の治療法に関する報告をまとめた^{1,2,5,7-10}。その中でトラネキサム酸を用いた症例は4例あり^{1,2,9}、そのうちの2症例^{1,2}で偽腔血栓化およびその進行が確認されている。このように抗線溶療法が急性大動脈解離に合併したDICに対する治療法になりうるものと考えられる。しかし急性大動脈解離を有する場合、動脈硬化性病変、心筋梗塞など合併しているケースもあり、抗線溶療法を行う際にはこれら疾患が合併していないか、本症例で心電図や心臓超音波検査などで評価したように注意しなくてはならない。当然DICの原因となるほかの基礎疾患がないかにも留意すべきである。トラネキサム酸の内服継続は、凝固障害の改善、偽腔血栓化を目標として継続すべきである。

診療のポイント：偽腔開存型大動脈解離にDICを合併した際は抗線溶療法を検討する。

文 献

- 津島義正, 畑 隆登, 難波宏文, 曾根良幸, 手塚光洋, 篠崎雅人, 村上貴志, 濱中莊平, 谷口 堯: A型急性大動脈解離の内科的治療の1例. 呼吸と循環 1992; 40: 695-698.
- 木村靖和, 大島俊克, 高田恵一, 上嶋健治, 平盛勝彦: 大動脈解離に合併した慢性消費性凝固障害に抗線溶療法が有効であった1例. 心臓 1998; 30: 245-250.
- Fine NL, Applebaum J, Elguezal A, Castleman L: Multiple Coagulation Defects in Association with Dissecting Aneurysm. Arch Intern Med 1967; 119: 522-526.
- Fisher DF, Yawn DH, Crawford ES: Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. Arch Surg 1983; 118: 1252-1255.
- 沢田賢一, 種市幸二, 知本武久, 今野孝彦, 中川昌一: ヘパリンの自己注射で良好な経過をとっている播種性血管内凝固症候群を伴った大動脈瘤の1例. 臨床血液 1986; 27: 570-575.
- Scott J, Humphreys DR: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. Br Med J 1977; 11: 24-28.
- 網谷浩代子, 新名主宏一, 伊地知信二, 太良光利, 新名清成: 解離性大動脈瘤に伴った慢性消費性凝固障害の1例. 臨床血液 1987; 28: 917-923.
- 留奥 誠, 中瀬 勉, 森田孝一, 加藤正美: 慢性播種性血管内凝固症候群を伴った腹部真性動脈瘤の2例. 臨床血液 1989; 30: 2189-2193.
- 高橋俊明, 木村 衛, 吉田賢志, 木村 元, 植木 謙, 熊谷 肇, 伊藤百合子: 播種性血管内凝固をきたし、抗線溶療法にて瘤内血栓化の進行をみた大動脈瘤2例. 心臓 1994; 26: 1082-1086.
- 阪口周吉, 金子 寛, 小谷野憲一: 大動脈瘤手術とDIC. 外科治療 1996; 60: 3853-3860.

(受付: 2009年2月10日)

(受理: 2009年4月28日)