

## 大動脈瘤・大動脈解離のガイドラインを踏まえての診断， 治療面における血液凝固系異常

新沼 廣幸

**要 旨：**大動脈解離は血管内腔に連続する内膜裂孔と大動脈中膜の剥離が生じ、発症直後から、解離偽腔では血管内皮障害や高度の炎症に起因する凝固系の亢進が生じるため、生化学マーカーとしてD-dimerや血管平滑筋由来のミオシン重鎖は診断に有用である。一方、慢性期ADでは拡大した血栓化偽腔を中心に凝固・線溶系が亢進し、時に播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併するため、適切な抗凝固療法と外科治療を必要とする。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 55-60)

**Key words:** acute aortic dissection, biomarker, D-dimer, DIC

### はじめに

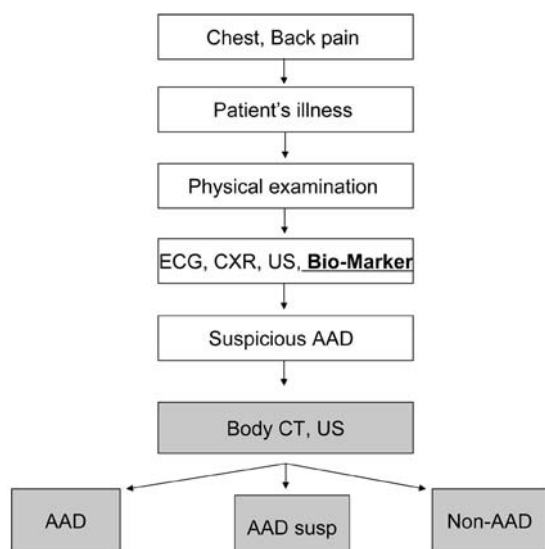
大動脈解離は大動脈中膜の破綻を意味し、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン2006年改訂版によれば、「大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し、動脈走行に沿ってある長さを持ち二腔になった状態」と定義される。この二腔は真腔と偽腔と呼ばれ、その間はフラップで隔てられ1～数個の内膜裂孔で交通している<sup>1)</sup>。このため、発症直後から大動脈解離の急性期には内膜裂孔と偽腔壁で凝固亢進状態が生じていると考えられており、発症早期からD-dimerによる診断が可能となっている根拠とされている<sup>2-4)</sup>。

大動脈解離の急性期には偽腔形態によりさまざまな臨床症状や血液学検査異常が生じると考えられるが、臨床研究の報告は多くないためいまだ解明されていない点が多い。また、慢性期に解離性動脈瘤を生じた場合に少なからず凝固異常を呈する場合も散見されるが、その臨床病態や診断法または治療方法などは確立されておらず、2006年改訂版の診療ガイドラインでも多くは述べられていない。

本稿では現時点で報告されている研究や症例報告に若干の私見を加えて、大動脈解離を血液凝固異常の観点から述べてみる。

### 大動脈解離と急性期診断； 血液生化学マーカーの役割

急性胸痛症候群の鑑別診断のなかで致死的な疾患である急性心筋梗塞症、急性大動脈解離、急性肺動脈血栓塞栓症は必ず考慮されるべきものである。急性大動脈解離は非侵襲的画像診断技術や外科治療成績の進んだ現在でも死亡率が高く、発症から1～2%/時間と言われている<sup>5)</sup>。このため、発症から迅速に診断され可及的な降圧管理をはじめとした集中治療を行うことが重要である。しかし、急性大動脈解離の60%以上が急性心筋梗塞症や急性心膜炎または胆嚢炎などと診断されていたとの報告もあり、疑われない限り一般的に診断は困難なものと考えられる<sup>5)</sup>。胸痛症例の鑑別では、臨床症状に加えて、心電図変化や心エコー図検査による左心室壁運動の低下または血清学的マーカーとしてトロポニンTや心筋由来脂肪酸結合蛋白などを用いているが(Fig. 1)、急性冠症候群の確定診断に至らず急性大動脈解離症例に抗血栓療法を開始したため破裂死亡したとの報告もある<sup>6)</sup>。ガイドラインでも示されているように、臨床症状が多彩で心電図変化は不定かつ急性冠症候群とは異なり、特異的血清学的マーカーが確立されていないため画像診断に至らない症例が存在する。一方、本邦では諸外国に比較して多列マルチスラ



**Figure 1** Diagnostic tree of acute aortic dissection.  
ECG: electrocardiogram, CXR: chest X-ray, US: ultrasound, CT: computed tomography, AAD: acute aortic dissection.

イスCTを含むCT装置が普及しているため、疑いを持たれた症例では造影CT検査を容易に行うことが可能であり、急性大動脈解離を疑診へ導くための簡便な血液生化学マーカーの確立が望まれる。

### 各種血液生化学マーカー

急性大動脈解離の発症直後に変動を示すと考えられている血液生化学マーカーは主に炎症性マーカーで、①白血球、②C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)、③フィブリノーゲン、④B型ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide: BNP)、⑤血管平滑筋ミオシン重鎖、⑥可溶性エラスチン切片、⑦D-dimerなどが挙げられる。

大動脈解離の急性期では血液中で白血球数が著明に上昇するが、CRPは正常範囲内を示し、時間経過とともに前者は漸減し後者は第4～5病日を頂点とし白血球数に遅れて漸減することが報告されている<sup>7)</sup>。また、CRPは経過中の再解離などの偽腔形態の変化を反映するものである<sup>8)</sup>。

また、フィブリノーゲンも上昇は認めるものの、急性および慢性大動脈、急性肺動脈血栓症または急性心筋梗塞症などで有意差を示さないため不適と考えられる<sup>3)</sup>。

BNPは一般的には心不全の生化学マーカーとされて心機能低下や左心室筋の圧負荷で分泌されるが、高度な炎症を示す大動脈解離の急性期および慢性期にも上昇を示すことが報告されている<sup>9)</sup>。しかし、同研究では発症からの検体採取時期が不明であり、BNP値が急性期と慢性期で有意差を示さないことから有用とは考えられない。

血管平滑筋由来のミオシン重鎖は心筋梗塞症時に上昇するミオシン軽鎖とは異なり、急性大動脈解離の発症3時間以内に特異的な上昇を示す。Suzukiらの報告によれば発症3時間後でカットオフ値を $2.5\mu\text{g/l}$ とした場合、感度90.9%、特異度98.0%、正診率96%と良好な診断能であった<sup>10)</sup>。大動脈解離が生じている部位の血管平滑筋由来であることも考慮すると有用な検出方法と考えられ、ベッドサイドで使用できる簡便なキットの作成が望ましい。

可溶性エラスチン切片は大動脈壁の構成成分であるマトリックス構成蛋白の一つである。大動脈解離では大動脈壁の中膜解離部分に沿って炎症性細胞が浸潤し、それに伴いエラスチンの変性と破壊を生じるエラスターゼやメタロプロテナーゼ(metalloproteinase: MMP)などの細胞分解酵素が生じる。このため大動脈解離では分解され、血液中に放出された可溶性エラスチン断片が検出されると考えられる<sup>11)</sup>。可溶性エラスチン断片は偽腔開存型または偽腔閉塞型でも一部開存している症例で高値を示し88.9%が陽性であったが、完全な偽腔閉塞型では陽性例は検出されず、偽腔開存型より有意に低値であった。生化学マーカーとしての可能性を示されたが、臨床使用は行われていない。

D-dimerはフィブリンの代謝産物であり、血栓形成を反映するため急性肺動脈血栓症の診断に有用で臨床使用されている<sup>12)</sup>。急性大動脈解離では大動脈壁中膜の解離に伴い、偽腔全体において大動脈壁の組織因子から凝固系が惹起され血栓形成傾向が出現し、このため線溶系もまた亢進しD-dimerが生じると考えられる<sup>3,4)</sup>。実際にD-dimerを急性大動脈解離の診断に用いた場合、その診断能はカットオフ値により変化するが、感度92～100%、特異度54～73%と報告されている<sup>3,4,13-15)</sup>。急性冠症候群で用いられているトロポニンTと同様に、D-dimerでは簡易キットが市販されており、感度100%、特異度54%、陽性的中率58%、陰性的中率100%であった。さらに検査時の収縮期血圧180mmHg以

上と組み合わせた場合、それぞれ感度40%、特異度96%、陽性的中率86%、陰性的中率72%と報告され急性大動脈解離の検出に有用と考えられる<sup>15)</sup>。また、D-dimerは急性大動脈解離の予後推定因子であるとの可能性を報告されているが確立したものではない<sup>16)</sup>。

### 慢性期大動脈解離と凝固異常

大動脈解離は大動脈壁中膜が解離した時点から偽腔の血栓化および凝固線溶系の亢進が始まる。このため、前医のCTでは開存していた偽腔が移送中に閉塞することや、逆に閉塞していた偽腔が開存することはしばしば見受けられる。しかし、内科的または外科的治療の治療開始後には偽腔の血栓化が進行することが多い。さらに経年的に慢性化した大動脈解離が瘤化し、手術時の病理標本でも真性瘤との鑑別が困難となることも少なくない。

Fig. 2に示す症例は急性期に偽腔開存型のB型解離であったが、慢性期には三腔解離と偽腔の血栓化を認め、かつ軽度凝固異常を認めた。壁在血栓を伴う大動脈瘤は凝固異常や播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC)を生じる原因の一つとされている<sup>17)</sup>。症例のように、大動脈解離の慢性期に真性大動脈瘤の壁在血栓と同様に偽腔の血栓化を生じた場合にDICを認めることが多い。経験的には偽腔閉塞型の症例ではDICを生じることは稀であるが、偽腔開存型で偽腔内の血栓形成や瘤化し壁在血栓を生じた症例に多いと考えられる。

大動脈瘤では稀であるがDICの合併を来すことが知られており、抗凝固療法や凝固因子補充などの保存的治療が無効である場合、外科治療を選択する必要がある<sup>17,18)</sup>。大動脈瘤においてもDICの合併頻度は0.5~1.0%程度と報告されており<sup>18)</sup>、慢性期大動脈解離ではさらに合併頻度は低いと考えられる。慢性期大動脈解離の凝固障害に対してはヘパリン投与が有効であったとの報告も散見される<sup>19,20)</sup>。

慢性期大動脈解離の凝固系変動について検討された研究報告は多くないが、Nakajimaらの検討によれば、残存解離を有し最大径45mm以上の症例では残存解離なしまたは残存解離を有し最大径45mm未満の症例より $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ TG)、thrombin-antithrombin III complex (TAT)、D-dimer、 $\alpha$ 2 plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC)が有意に高値を示していた<sup>21)</sup>。最大大動

脈径と $\beta$ TG、TAT、D-dimer、PICが強い相関を示すことから、凝固異常は大動脈解離術後の大動脈拡大に規定されると報告している。また、Iyanoらの検討では、血栓化マーカーである血小板と $\beta$ TGは偽腔形態で有意差がなく、凝固マーカーのprothrombin fragment 1+2 (PTF 1+2)は大動脈径と有意な相関を示し、TATとD-dimerは偽腔開存型で一部血栓化していた群で偽腔閉塞型より高値であった<sup>22)</sup>。Nomuraらの検討ではNakajimaらと同様にTATとD-dimerは残存解離を有する群で有意に高値であり、術後も凝固亢進状態は遷延していた<sup>23)</sup>。一方、B型慢性大動脈解離ではDICを合併しない症例では、胸部または腹部大動脈瘤と同様にステント留置後にFDPとD-dimerは一過性の上昇を示し1カ月後に正常化したとの報告や<sup>24)</sup>、発症から12年後に大動脈径の拡大と一部血栓化偽腔を有する症例でDICを発症し、ステント留置後にDICの改善と偽腔の血栓化が得られたとの報告がみられる<sup>25)</sup>。

症例数が少なく不明の点が多いが慢性期大動脈解離では偽腔内で一部血栓化を生じている場合に凝固異常を生じやすく、大動脈径の拡大と凝固異常に関連があるものと考えられる。

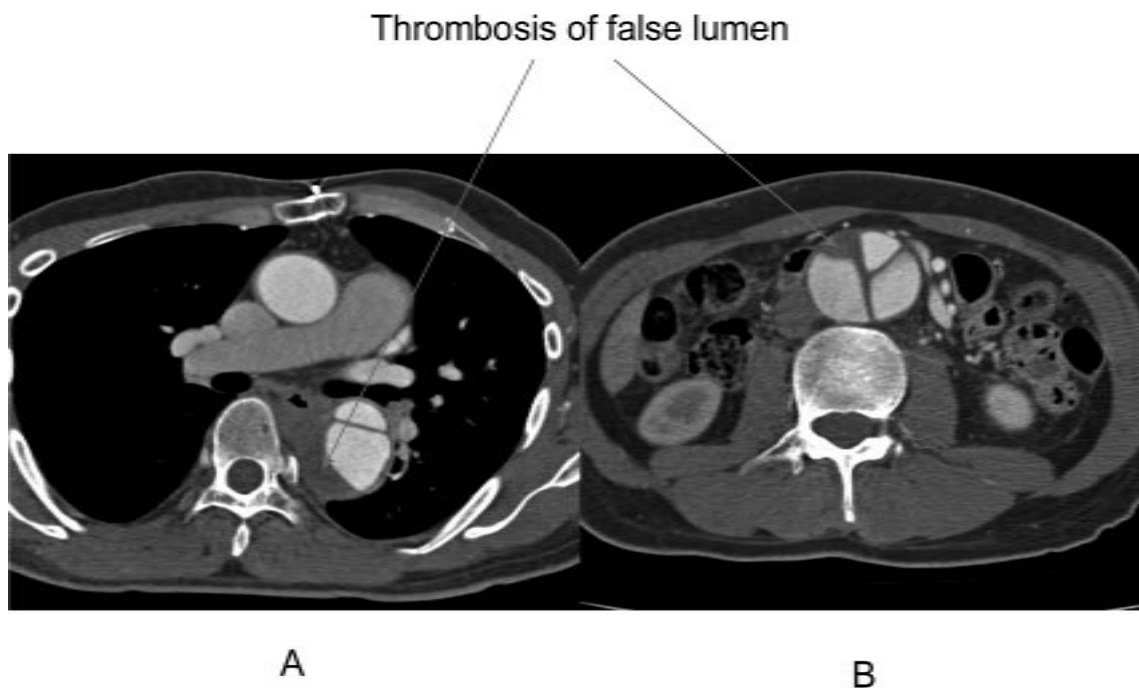
### 慢性大動脈解離に伴う凝固障害の治療法

DICの基本的な治療法は対症的な凝固異常の改善と根本的な基礎疾患の治療が原則である<sup>17)</sup>。大動脈瘤症例でDICを合併した場合、出血傾向は外科治療の適応外となるため基本的にはこの方針に準じて薬物治療を開始すべきである。

薬物治療として慢性期大動脈解離を対象としたランダム化比較試験の報告はないものの、①低容量ヘパリン投与<sup>20,26)</sup>、②血小板輸血<sup>27)</sup>、③凝固因子(血漿)輸血<sup>27)</sup>、④AT-III投与などは有効であると考えられる。またヘパリン無効例では通常のDICと同様アルゴトロバンも有効と考えられるがエビデンスの報告はない<sup>28)</sup>。

大動脈解離に合併したDICで薬物治療から外科治療に移行する時期に明確な指針はないが、症例の全身状態を考慮したうえで大動脈瘤に準じて薬物治療でコントロール不能である場合や薬物治療で安定化するものの再発する症例では人工血管置換術またはステント挿入術を行うべきと考えられる。

他疾患で抗凝固薬や血小板機能抑制薬の投与を受けており、画像診断で解離した大動脈に血栓化した偽腔

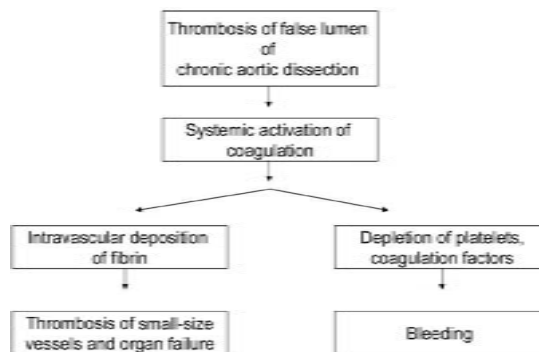


**Figure 2** False lumen thrombosis in patient with chronic type B aortic dissection. (Courtesy of Dr. Kunihiro Yoshioka, Iwate Medical University)  
 A: Axial enhanced computed tomographic image at right pulmonary artery level shows chronic dissecting dilated descending aorta with partially thrombosed true and false lumen.  
 B: Axial enhanced computed tomographic image at renal artery level shows chronic dissecting dilated abdominal aorta with triple barrel and partially thrombosed false lumen.

を認め，さらに一部偽腔が開存していた症例では血栓化偽腔がDICの要因となっていることが考えられる。凝固障害の是正を容易にするため，一時経口薬を中止し経静脈的にヘパリンやアルガトロバンなどを投与し凝固障害の改善を図る必要がある。経口薬の再開はあくまでも凝固障害のコントロールができた時点で考慮すべきであり，抗凝固薬や血小板機能抑制薬の中止により冠動脈内血栓症や左心房内血栓症または肺動脈内血栓塞栓症の再発が危惧される場合は可及的に再投与を検討すべきである。

### まとめ

急性大動脈解離は症状や病歴から画像診断による迅速な確定診断が重要であるが，非典型的な症例ではしばしば見逃され得る疾患である。診断率の向上を図るため，D-dimerの迅速キットを併用し陽性例では画像診断を行うことが望ましいと考えられる。また，慢性期の動脈解離では血栓化偽腔が原因と考えられるDICの



**Figure 3** Cascade of systemic activation of coagulation with aortic dissection.

合併を常に考慮し，可及的な薬物治療とステント内挿術を含む外科治療の選択を検討すべきである。

### 文献

- 1) 高本眞一，石丸 新，上田裕一他：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004-2005年度合同研究班



- 報告). 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版). *Circ J*, 2006, **70** (Suppl IV) : 1569–1646.
- 2) Weber T, Högl S, Auer J et al: D-dimer in acute aortic dissection. *Chest*, 2003, **123**: 1375–1378.
  - 3) Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C et al: Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**: 804–809.
  - 4) Weber T, Rammer M, Auer J et al: Plasma concentrations of D-dimer predict mortality in acute type A aortic dissection. *Heart*, 2006, **92**: 836–837.
  - 5) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al: The International registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*, 2000, **283**: 897–903.
  - 6) Davis DP, Grossman K, Kiggins DC et al: The inadvertent administration of anticoagulants to ED patients ultimately diagnosed with thoracic aortic dissection. *Am J Emerg Med*, 2005, **23**: 439–442.
  - 7) 静 毅人, 新沼廣幸, 大平篤志: 急性大動脈解離に合併する急性呼吸不全の発症に關与するC反応性蛋白と好中球エラスターゼの意義. *岩手医学誌*, 2005, **57** : 137–146.
  - 8) Makita S, Ohira A, Tachieda R et al: Behavior of C-reactive protein levels in medically treated aortic dissection and intramural hematoma. *Am J Cardiol*, 2000, **86**: 242–244.
  - 9) Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A et al: D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *Int J Cardiol*, 2007, **122**: 170–172.
  - 10) Suzuki T, Katoh H, Tsuchio Y et al: Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med*, 2000, **133**: 537–541.
  - 11) Shinohara T, Suzuki K, Okada M et al: Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 1839–1844.
  - 12) Schutgens RE, Ackermans P, Haas FJ et al: Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*, 2003, **107**: 593–597.
  - 13) Ohlmann P, Faure A, Morel O et al: Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med*, 2006, **34**: 1358–1364.
  - 14) Hazui H, Nishimoto M, Hoshiga M et al: Young adult patients with short dissection length and thrombosed false lumen without ulcer-like projections are liable to have false-negative results of D-dimer testing for acute aortic dissection based on a study of 113 cases. *Circ J*, 2006, **70**: 1598–1601.
  - 15) Akutsu K, Sato N, Yamamoto T et al: A rapid bedside D-dimer assay (cardiac D-dimer) for screening of clinically suspected acute aortic dissection. *Circ J*, 2005, **69**: 397–403.
  - 16) Weber T, Rammer M, Auer J et al: Plasma concentrations of D-dimer predict mortality in acute type A aortic dissection. *Heart*, 2006, **92**: 836–837.
  - 17) Levi M, Ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 586–592.
  - 18) Aboulafia DM, Aboulafia ED: Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Vasc Surg*, 1996, **10**: 396–405.
  - 19) Scott J, Humphreys DR: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. *Br Med J*, 1977, **1**: 24.
  - 20) Miyahara S, Yasu T, Yamada Y et al: Subcutaneous injection of heparin calcium controls chronic disseminated intravascular coagulation associated with inoperable dissecting aortic aneurysm in an outpatient clinic. *Intern Med*, 2007, **46**: 727–732.
  - 21) Nakajima T, Kin H, Minagawa Y et al: Coagulopathy associated with residual dissection after surgical treatment of type A aortic dissection. *J Vasc Surg*, 1997, **26**: 609–615.
  - 22) Iyano K, Kawada T, Aiba M et al: Correlation of hemostatic molecular markers and morphology of the residual false lumen in chronic aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, **10**: 106–112.
  - 23) Nomura F, Tamura K, Yoshitatsu M et al: Changes in coagulation condition, cytokine, adhesion molecule after repair of type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, **26**: 348–350.
  - 24) Monaco M, Di Tommaso L, Stassano P et al: Impact of blood coagulation and fibrinolytic system changes on early and mid term clinical outcome in patients undergoing stent endografting surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, **5**: 724–728.
  - 25) Sakamoto I, Matsuyama N, Fukushima A et al: Chronic aortic dissection complicated by disseminated intravascular coagulation: successful treatment with endovascular stent-grafting. *J Endovasc Ther*, 2003, **10**: 953–957.
  - 26) Feinstein DI: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy. *Blood*, 1982, **60**: 284–287.
  - 27) Feinstein DI: Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*, 1988, **14**: 351–362.
  - 28) Utoh J, Goto H, Hirata T et al: Anticoagulant effects of argatroban on the pre-DIC state in patients with an aortic aneurysm: a comparative study of heparin. *Int J Angiol*, 1998, **7**: 231–233.

## **Diagnostic and Therapeutic Aspects of Coagulopathy Associated with Aortic Dissection: From the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2006)**

Hiroyuki Niinuma

The Internal Medicine II, Cardiology, Memorial Heart Center, Iwate Medical University, Iwate, Japan

**Key words:** acute aortic dissection, biomarker, D-dimer, DIC

Aortic dissection (AD) is considered to be an intimal tear, flap, and abruption of the aortic media. Although many subjects with chest pain can be diagnosed correctly as having AD using diagnostic imaging such as enhanced computed tomography (CT) in the acute phase, asymptomatic or low-probability subjects might be misdiagnosed without using CT images that lack the suspicion of AD. Endothelial disorder and excessive inflammation may cause hyper-coagulopathy from the onset of AD, so that smooth muscle cell-derived myosin heavy chain or D-dimer may be useful biomarkers of the diagnosis of AD for asymptomatic and/or unremarkable subjects in the clinical setting.

One of the most important complications of chronic AD is a dilated, dissected aorta, or dissecting aortic aneurysm, which carries almost the same risk as true aortic aneurysm. In the chronic phase of AD, there is some inflammation and hyper-status of fibrinolysis and coagulation at the false lumen, which may cause rare but critical coagulopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC)-like aortic aneurysm with huge mural thrombus. This dissection-associated DIC tends to appear in patients with dilated and partially recanalized false lumen. In these cases, it should be primarily treated with heparin to correct coagulopathy, then adequate surgical repair including aortic stenting should be considered.

(J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 55–60)