

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790618

研究課題名（和文）胸腹部大動脈瘤患者における血液凝固線溶異常の原因およびその意義

研究課題名（英文）The relation between fibrinolytic abnormalities and the morphological changes in patients with aortic aneurysms

研究代表者

林 朋恵 (HAYASHI TOMOE)

金沢大学・大学病院・医員

研究者番号：10377393

研究成果の概要（和文）：

当院心臓血管外科外来通院中の大動脈瘤患者のうち本研究への参加同意をえられた患者を対象に血液凝固関連検査を行い、CT 所見および臨床経過と比較検討した。計 64 人の患者（未治療経過観察患者 11 人、ステントグラフト内挿術後患者 33 人、人工血管置換術後患者 26 人（重複あり））に対し検討したところ、切迫破裂やエンドリーク、血栓症合併症例においてイベント前より血中 D ダイマーの上昇がみられた。凝固線溶マーカーおよび血小板数が瘤進展、特に切迫破裂の予測および合併症の予測に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We recruited consenting 64 patients with aortic aneurysms who had regularly visited the outpatient department of cardiovascular surgery in our hospital. We followed their clinical course, blood coagulation tests, and CT findings. 33 cases of endovascular repair, 26 cases of open repair, and eleven cases of no therapy were included. It revealed that plasma D-dimer levels increased before and after impending rupture, endoleak of stentgrafting, and cerebrovascular disease. In aortic aneurysm patients, the morphological changes of the lesion were thought to be deeply involved in the fibrinolytic abnormalities. Further evaluation is needed to assess the potential diagnostic and prognostic value of hemostatic and fibrinolytic markers in aortic aneurysm patients.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |

研究分野：血栓止血学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：大動脈瘤，凝固線溶異常

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の到来や食生活の変化に伴い、動脈硬化を基盤とする血管病変が増加している。代表的な大血管疾患である腹部大動脈瘤も例外ではなく、2008年本邦における腹部大動脈瘤手術件数は年間7906例にのぼっている。しかし、待機手術死亡率が1%前後であるにもかかわらず、破裂瘤の緊急手術の死亡率は約30%と依然高く、医療機関への搬送に至らない症例を含めると死亡率はさらに高いものと推定される。このように破裂動脈瘤の予後は極めて不良であるにもかかわらず、その予測因子として確立しているものは動脈瘤径、および瘤拡張速度のみであり、これらの把握には超音波検査あるいはCT、MRIといった画像学的検査が不可欠である。

大動脈瘤を有する患者ではしばしば血液凝固線溶異常がみられる。以前、申請者が腹部大動脈瘤症例において瘤径、瘤体積、瘤内血栓量と血中FDP（フィブリン/フィブリノゲン分解産物）およびD-dimerについて比較検討したところ、瘤形態と血中FDP、D-dimer値はさほど強い相関はみられないものの、瘤内血栓と血流境界が不明瞭な症例ほど有意に血中FDP、D-dimer値が高い傾向がみられ、腹部大動脈瘤における壁在血栓の状態は、腹部大動脈瘤患者における線溶活性化の病態（血中FDP、D-dimerの上昇）に深く関与していると考えられた。

これまでの報告から、大動脈瘤患者における壁在血栓は、様々な炎症性サイトカインやMMPをはじめとする様々な蛋白分解酵素の供給源であることが分かっている（Houard X et al. *J Pathol*, 2007, Houard X et al. *Cardiovasc Res*, 2009）。また、壁在血栓の存在は大動脈壁にかかる高い圧力に対する緩衝材の役割も果たしていると推測され、壁

在血栓の状態は瘤形成および進展に大きく関与していると考えられている。以上より瘤内血栓の状態を反映する可能性のある血中D-dimerをはじめとした血液凝固線溶マーカーが大動脈瘤進展のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

大動脈瘤患者における各種血液凝固線溶マーカーの変動と瘤の進展度について、特に瘤内血栓の状態に注目し前向きに検討することで、大動脈瘤患者にみられる凝固線溶異常の原因を明らかにし、加えて血液凝固線溶マーカーが瘤進展の予測因子となりうるかどうかについて考察する。

3. 研究の方法

(1). 症例の登録、およびデータ収集

①研究対象者の選択

i) 金沢大学附属病院心臓血管外科外来にて経過観察されている20歳以上の胸腹部大動脈瘤患者

ii) 本研究参加に関して同意が文書で得られている者

②予定人数50例

③研究スケジュール

前述した選択基準を満たす胸腹部大動脈瘤患者を対象に、研究登録時、以後3~6ヶ月毎に

- ・ 造影CT検査
- ・ 採血検査 (EDTA加血4ml、クエン酸ナトリウム加血4.5ml)

を実施する。

なお、研究登録時および経過観察の際には、随時、腹部大動脈瘤以外の合併疾患の有無およびその治療状況の確認を行う。

(2). 評価項目

①各種凝固線溶マーカーの測定

研究登録時および登録開始後3~6ヶ月毎に採取された血液より

- 血算
- プロトロンビン時間 (PT)
- 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- フィブリノゲン
- プロトロンビンフラグメント 1+2 (PF1+2)
- トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)
- 可溶性フィブリン (SF)
- プラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC)
- tPA-PAI-1 複合体
- FDP
- D-dimer

を測定する

②CT 画像解析

研究登録時および登録開始後3~6ヶ月毎に施行されたCT画像所見より

i) 瘤最大径、瘤体積、瘤内血栓体積を測定、以上の測定値より瘤増大率を算出する。

ii) 瘤内血栓の性状（内層低吸収の有無、血栓血流境界の状態など）を確認する

(3) データ解析、まとめ

①②で得られたそれぞれの結果につき比較検討し、結果をまとめ当該学会に報告する。

4. 研究成果

金沢大学附属病院心臓血管外科、大竹裕志医師の協力のもと、同医師外来通院中の胸腹部大動脈瘤患者をリストアップし、本研究への同意を確認の上、随時採血、検体保存を行った。並行してカルテ上より臨床経過およびCT所見の確認を行った。最終的に計64人の患

者について採血およびCT画像による瘤の形態の推移を確認することが可能であった。患者内訳は、未治療経過観察患者11人、ステントグラフト内挿術後患者33人、人工血管置換術後患者26人（重複あり）であった。最長で2004年からの経過をさかのぼって検討が可能であった。未治療経過観察患者では緩徐に瘤径の増大がみられる症例がほとんどであったが、経過中2例に切迫破裂の状態があり、その前後では凝固線溶マーカーの上昇がみられていた。ステントグラフト内挿術患者では全般的に血小板数の軽度低下がみられ、エンドリークや切迫破裂が疑われた際に凝固線溶マーカーの上昇が先行あるいは同時にみられている症例が複数みられた。またステントグラフト治療後の経過で脳梗塞を発症した症例では脳梗塞発症前より凝固線溶マーカーの異常がより目立つ印象であった。人工血管置換術を施行した症例ではおおむね血液凝固線溶関連検査は安定しており、CT画像上も安定した経過をとっている症例がほとんどであった。全症例において瘤所見の経過を数値化の上、統計学的評価をすすめた結果、凝固線溶マーカーおよび血小板数が瘤進展、特に切迫破裂の予測、およびステントグラフト内挿術治療後の合併症の予測に有用と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計3件）

- (1) [Hayashi T](#), Kadohira Y, Morishita E, Asakura H, Soury M, Ichinose A. of acquired FXIII deficiency with severe bleeding symptoms. *Haemophilia*. 2012;18:618-20. 査読有 doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02763.x
- (2) [林 朋恵](#), 大竹裕志, 森下英理子, 門平靖子, 朝倉英策, 中尾眞二. 腹部大動脈瘤患者における瘤内血栓と血液凝固線溶異常との関連～人工血管置換術施行10例での血

漿FDPとCT画像所見～ 日本検査血液学
会誌 12(3):351-363, 2011. 査読有

- (3) Sekiya A, Morishita E, Karato M,
Maruyama K, Shimogawara I, Omote M,
Wakugawa Y, Shinohara M, Hayashi T,
Kadohira Y, Asakura H, Nakao S, Ohtake
S.

antithrombin deficiency: a novel
frameshift mutation and a large
deletion including all seven exons
detected using two methods. Int J
Hematol. 2011 Feb;93(2):216-9. 査読有
doi: 10.1007/s12185-010-0763-x.

[学会発表] (計 1 件)

- (1) 吉田晶代, 林 朋恵, 近藤恭夫, 中尾眞二
ら. 出血傾向を認めたが病的骨折の手術
が可能であったアミロイドーシスの 1 例.
第 214 回日本内科学会北陸地方会, 2011
年 6 月 12 日, 福井県国際交流会館 (福井
県) .

[図書] (計 3 件)

- (1) 林 朋恵, 中外医学社, 血小板低下をとも
なう血栓性疾患 腹部大動脈瘤・解離性大
動脈瘤と DIC 臨床に直結する血栓止血学
2013 年, 出版確定.
- (2) 林 朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, メジカル
ビュー社, DIC の基礎疾患と病態の相違
侵襲と免疫 20, 2011, 2-7
- (3) 林 朋恵, 朝倉英策, 南江堂, 播種性血管
内凝固症候群の病態・診断. 「わかりや
すい血栓と止血の臨床」日本血栓止血学
会編, 2011, 190-194,

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 朋恵 (HAYASHI TOMOE)

金沢大学・大学病院・医員

研究者番号 : 10377393

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

大竹 裕志 (OHTAKE HIROSHI)

金沢大学・医薬保健学総合研究科・
特任教授

研究者番号 : 62283131

南 哲弥 (MINAMI TETSUYA)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号 : 60436813