急性大動脈解離における fibrinogen 値と体外循環への影響

塚本 三重生 進 藤 正 二 尾 花 正 裕
秋 山 謙 次* 塩 野 元 美* 根 岸 七 雄*

大動脈解離と凝固因子とくに fibrinogen に注目し、急性大動脈解離手術における出血量、輸血量を減少させる目的で当科で経験した発症 24 時間以内の大動脈解離症例 100 例をもとに検討を行った。大動脈解離では急性期に fibrinogen が低値であり、Stanford A 型は Stanford B 型と比較して、広範囲解離 (DeBakey I 型あるいは III 型逆行性解離) は限局解離 (DeBakey II 型) と比較して、偽腔開存型は偽腔閉塞型と比較して有意に低値を示した。また、発症後 24 時間以内の Stanford A 型急性大動脈解離手術 34 例において検討したところ、体外循環中の著明な activated clotting time (ACT) の延長 (ACT $\geq 1,000$ 秒) は輸血量の増加をもたらすことが判明した。ACT が著しく延長することを阻止する手段として、体外循環時のヘパリン投与量を 300 単位/kg と定めるのではなく、術前の fibrinogen 値により 50~250 単位/kg で随時変動させ、ACT を 400 秒以上に維持したところ ACT は有意に低下し、fibrinogen が低値であっても ACT 値が適正值にコントロールされた。Fibrinogen は院内で測定でき、しかも短時間で結果が得られるため、この値によりヘパリン量を決定することは、Stanford A 型急性大動脈解離手術での ACT をコントロールするうえで大きな役割を果たしていると考えられた。日心外会誌 32 巻 3 号: 121-125 (2003)

Keywords: 大動脈解離, fibrinogen, activated clotting time (ACT), ヘパリン

Fibrinogen Level and Its Influence on Cardiopulmonary Bypass in Surgery for Aortic Dissection

Saeki Tsukamoto, Shoji Shindo, Masahiro Obana, Kenji Akiyama*, Motomi Shiono* and Nanao Negishi* (Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Tokyo Disaster Medical Center, Tokyo, Japan and The Second Department of Surgery, Nihon University School of Medicine*, Tokyo, Japan)

For the purpose of reducing blood loss and blood transfusion, 100 cases of acute aortic dissection treated at this department were studied, focusing on surgery for aortic dissection and coagulation factors, fibrinogen in particular. In cases of aortic dissection, fibrinogen decreased at the acute stage, and showed concentrations significantly lower in Stanford Type A than in Stanford Type B, in extensive dissection (DeBakey Type I or Type III retrograde dissection) than in limited dissection (DeBakey Type II), and in open false lumen type than in closed false lumen type. In the assessment of 34 cases of acute Stanford Type A aortic dissection operated on within 24 h of onset, it was found that a marked prolongation of activated clotting time (ACT $\geq 1,000$ s) during cardiopulmonary bypass causes an increase in blood transfusion. When ACT was maintained for 400 s or longer, to inhibit the marked prolongation of ACT, by changing at any time the dose of heparin during cardiopulmonary bypass by 50-250 units/kg on the basis of the preoperative fibrinogen level, instead of fixing it at 300 units/kg, ACT decreased significantly, and was controlled at appropriate levels despite the low concentration of fibrinogen. As fibrinogen can be measured in the hospital, and the result obtained in a short time, it is considered to play an important role in controlling ACT to determine the dose of heparin based on its concentration. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 32: 121-125 (2003)

急性大動脈解離手術では時に activated clotting time (ACT)¹⁾の著明な延長と出血のコントロールに難渋し、手術時間の延長、大量輸血を余儀なくされることがある。当院で経験した症例をもとに、凝固系因子、とくに fibrinogen に注目し出血量を減少させるために行っている

方針を報告する。

対象と方法

1. 急性大動脈解離、冠動脈バイパス術症例での比較、検討

2000 年 1 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日の間に発症 24 時間以内に当院を受診した大動脈解離症例は 100 例であり、内訳は Stanford A 型 54 例、Stanford B 型 46 例である。また、同時期に行った体外循環を用いた予定冠動脈バ

2002 年 5 月 21 日受付, 2002 年 12 月 3 日採用
国立病院東京災害医療センター心臓血管外科
〒190-0014 東京都立川市緑町 3256

* 日本大学外科学講座外科 2 部門

イパス術 (CABG) 症例は 36 例である。これらの症例に対し、血液中のヘモグロビン値 (Hb)、血小板値 (Plt)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、fibrinogen 値を急性大動脈解離、CABG 症例間で比較、検討した。

2. 急性大動脈解離症例での比較、検討

急性大動脈解離 100 例を対象とし、性別、年齢別 (70 歳未満の非高齢者と 70 歳以上の高齢者)、Stanford A 型と B 型、限局解離と広範囲解離 (Stanford A 型では DeBakey II 型と DeBakey I 型あるいは III 型逆行性解離、Stanford B 型では DeBakey IIIa 型と IIIb 型)、偽腔開存型と閉塞型でそれぞれ比較、検討した。

3. 急性 Stanford A 型大動脈解離手術症例での比較、検討

Stanford A 型解離 54 例のうち発症 24 時間以内の手術症例 34 例を対象とした。当科の大動脈解離手術における体外循環では抗凝固剤としてヘパリンを使用し、ACT により凝固能を管理している。当初は CABG と同様にヘパリン 300 単位/kg の固定量を投与していたが、しばしば ACT の著明な延長を経験するため、症例ごとにヘパリン投与量を決定し投与する方針に変更した。ヘパリンの中和はいずれも硫酸プロタミンにより行い 1,000 単位に対して硫酸プロタミン 15 mg を投与し ACT 値により追加投与した。ここに最も延長した ACT が 1,000 秒以上となった症例 (A 群) と 999 秒以下であった症例 (B 群) を、さらにヘパリン投与量が 300 単位/kg の固定群と症例ごとにヘ

パリン投与量を決定した変動群を fibrinogen 値、ヘパリン投与量、手術時間、出血量、輸血量などで比較し、それをもとにしていかにして ACT を適正値にコントロールするかを検討した。なお、体外循環開始前および体外循環終了後は手術終了まで自己血回収装置を用いて返血しているため、術中出血は非常に少量であり評価の対象としなかった。

数値は平均±標準偏差で示し、統計学的有意差は unpaired *t* 検定あるいは Mann-Whitney *U* 検定で行い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 急性大動脈解離、CABG 症例での比較、検討 (表 1)

Hb は急性大動脈解離、CABG 間では差を認めなかった。

Plt は急性大動脈解離で低値を示し、CABG 症例との間で有意差を認めた。

内因系凝固に関する検査では APTT (正常値 24~45 秒)、外因系凝固機構を反映する PT (正常値 10~13 秒) はいずれも正常範囲であった。

Fibrinogen (正常値 200~400 mg/dl) は急性大動脈解離で低値を示し、CABG との間で有意差を認めた。

2. 発症 24 時間以内の急性大動脈解離症例での比較、検討 (表 2)

Hb、Plt は同様の傾向を示し A 型-B 型間、偽腔開存-閉塞間、非高齢者-高齢者間で有意差を認めた。

表 1 入院時凝固系検査所見

症例群	<i>n</i>	年齢 (歳)	Hb (g/dl)	Plt ($10^4/\mu\text{l}$)	APTT (s)	PT (s)	Fibrinogen (mg/dl)
急性解離	100	67.6±10.9	12.8±1.9	16.1±4.7	29.7±7.4	12.7±1.6	255.9±115.0
CABG	36	67.2±8.7	13.1±1.7	20.8±5.3	30.9±5.0	12.4±1.9	349.5±87.6

表 2 入院時凝固系検査所見 (急性大動脈解離)

症例群	<i>n</i>	年齢 (歳)	Hb (g/dl)	Plt ($10^4/\mu\text{l}$)	APTT (s)	PT (s)	Fibrinogen (mg/dl)
男	60	66.3±11.6	13.5±1.8	15.9±4.2	28.8±4.5	12.5±1.1	255.5±106.6
女	40	69.5±9.5	11.9±1.6	16.2±5.4	30.9±9.9	13.0±2.1	256.5±128.0
非高齢者	53	59.3±7.2	13.7±1.6	17.6±4.9	28.7±6.1	12.4±1.0	260.7±104.7
高齢者	47	76.9±5.4	12.0±1.8	14.4±4.0	30.9±8.6	13.1±2.0	250.6±126.4
偽腔開存型	51	64.1±12.0	12.9±2.0	14.8±4.1	30.6±8.4	13.1±1.7	213.0±96.3
偽腔閉塞型	49	71.3±8.2	12.8±1.9	17.3±5.1	28.7±6.1	12.3±1.3	304.3±116.4
A 型解離	54	68.3±11.0	12.4±1.9	15.1±4.4	30.0±8.5	13.1±1.8	219.4±117.2
(限局解離)	10	72.5±8.6	12.1±1.6	17.4±4.6	26.7±4.1	12.7±1.0	257.5±53.0
(広範囲解離)	44	67.4±11.4	12.5±1.9	14.5±4.2	30.9±9.1	13.2±2.1	208.6±128.4
B 型解離	46	66.7±10.7	13.4±1.9	17.2±5.0	29.3±5.9	12.2±0.9	301.3±95.7
(III a 型)	8	67.8±9.3	13.9±2.6	18.5±5.5	29.7±7.5	11.3±0.8	284.6±68.4
(III b 型)	38	66.5±11.1	13.2±1.8	17.0±4.9	29.3±5.7	12.4±0.8	304.0±100.0

APTT は A 型の限局解離-広範囲解離間で有意差を認めた。しかしすべての群で正常範囲であった。

PT は広範囲解離の A 型解離、70 歳以上の高齢者、偽腔開存型で延長していた。

Fibrinogen を比較すると、A 型は B 型と比較して、偽腔開存型は偽腔閉塞型と比較して、また A 型では広範囲解離は限局解離と比較して、それぞれ有意に低値を示した (図 1)。

3. 発症 24 時間以内手術症例での比較検討 (表 3)

発症 24 時間以内の手術症例 34 例の発症から手術開始までの時間は平均 6.4 ± 2.9 時間であった。手術は全例右房脱血、大腿動脈送血で人工心肺を確立し、最低直腸温 $26 \sim 27^\circ\text{C}$ の intermediate hypothermia で脳分離体外循環を併用して行った。その結果 34 例中 26 例を救命したが、8 例 (23.5%) を失い、うち 5 例は術前ショック症例であった。手術症例 34 例中、最長の ACT が 999 秒以下であった A 群 ($n=26$) の平均年齢は 64.0 ± 11.1 歳で男：女 = 17 : 9、ACT が 1,000 秒以上となった B 群 ($n=8$) の平均年齢は 72.0 ± 11.6 歳、男：女 = 5 : 3 であった。入院時の fibrinogen 値、体外循環時間、手術時間、出血量に有意差はなかったが、輸血量は赤血球 (MAP)、凍結血漿 (FFP) で有意差をもって、血小板 (PC) も有意差は

図 1 Fibrinogen 値の比較

ないもののすべてで B 群で大量となった。

ヘパリン 300 単位/kg を投与して体外循環を行った症例の fibrinogen 値と ACT の関係を症例ごとにプロットした結果を示す (図 2)。これを回帰分析したところ fibrinogen 値と ACT には有意な負の相関関係が認められた ($r = -0.47$, $p = 0.0148$)。また出血コントロールに難渋する ACT 1,000 秒以上の症例が CABG ではみられないのに対して、大動脈解離手術で散見される。そこで fibrinogen 値により、まず 50~150 単位/kg のヘパリンを投与し、これにより得られた ACT の結果から必要に応じてヘパリンを追加投与して ACT を 400 秒以上に維持したところ fibrinogen が低値であっても安定した ACT 値をとるようになった。ヘパリンの総投与量は 142.8 ± 56.3 単位/kg (50~250 単位/kg) であった。しかしいまだに ACT 1,000 秒以上の症例が 3 例みられたが、これらの症例に対するヘパリン投与量はそれぞれ 50, 100, 150 単位/kg で、いずれも 70 歳以上の症例であった (図 3)。さらに固定群と変動群で ACT その他がどのように変化したかを比較したが (表 4)、ACT が 876.5 ± 135.8 秒から

図 2 大動脈解離および CABG における fibrinogen 値と ACT の関係

Fibrinogen 値と ACT は負の相関を認めた。 $y = -0.856x - 1018.3$; $r = -0.47$, $p = 0.0148$ 。

表 3 発症 24 時間以内手術での比較検討

	A 群	B 群	p
n	26	8	
男：女	17：9	5：3	
年齢 (歳)	64.0 ± 11.1	72.0 ± 11.6	0.087
Fibrinogen (mg/dl)	197.0 ± 66.3	180.7 ± 61.2	0.540
体外循環時間 (min)	202.2 ± 59.3	225.3 ± 77.2	0.376
手術時間 (min)	342.2 ± 75.2	363.3 ± 88.4	0.506
術後 24 時間出血量 (ml)	$1,626.4 \pm 1,094.6$	$2,058.6 \pm 693.9$	0.303
MAP (u)	18.9 ± 14.7	32.0 ± 12.9	0.030
FFP (u)	16.6 ± 8.5	24.4 ± 6.9	0.025
PC (u)	27.4 ± 17.0	41.3 ± 19.4	0.060

A 群：ACT が 1,000 秒以上となった症例、B 群：ACT が 999 秒以下であった症例。MAP：赤血球、FFP：凍結血漿、PC：血小板。

表 4 ヘパリン投与量での比較

	固定群	変動群	p
n	10	24	
男:女	8:2	14:10	
年齢 (歳)	61.2±12.9	67.9±10.6	0.125
Fibrinogen (mg/dl)	221.1±63.7	184.9±63.8	0.141
ACT (s)	876.5±135.8	701.6±178.9	0.009
体外循環時間 (min)	202.2±59.3	225.3±77.2	0.404
手術時間 (min)	384.1±88.2	331.6±68.9	0.072
術後 24 時間出血量 (ml)	2,165.4±1,189.4	1,538.6±889.5	0.100
MAP (u)	28.0±15.2	19.5±14.7	0.138
FFP (u)	22.0±8.3	17.0±8.6	0.129
PC (u)	34.5±12.6	29.1±20.4	0.357

固定群:ヘパリン投与量が 300 単位/kg の症例,変動群:fibrinogen, 年齢によりヘパリン投与量を決定した症例. MAP:赤血球, FFP:凍結血漿, PC:血小板.

図 3 Fibrinogen 値に対するヘパリン量と ACT の関係

701.6±178.9 秒に有意に低下した以外はいずれも有意差は認められなかった。なおヘパリン投与量を減じたことによる回路内の血栓などは経験しなかった。

考 察

急性大動脈解離手術では通常の開心術や大動脈手術と比較して、出血量をいかに抑えるかが大きな課題の一つである。人工血管の改良や GRF (Gelatin-Resorcine Formol) glue の登場などにより、吻合そのものの進歩には著しいものがある。しかし一方では体外循環を終了した後も長時間良好な止血状態を得ることができず、時に大量出血、大量輸血を余儀なくされることがある。

開心術あるいは大動脈手術での体外循環における抗凝固療法はひろくヘパリンが用いられており、その初期投与量は 250~300 単位/kg あるいは 2~3 mg/kg (1 mg はおよそ 130 単位に換算される) とする施設が多く²⁻⁴⁾、その後 ACT を 400 秒以上に維持するのが一般的である⁵⁾。ヘパリンに対する感受性には個体差があることが知られているが^{6,7)}、疾患別にはその投与量は論じられていない。しか

し急性大動脈解離手術で出血のコントロールに難渋する症例は ACT が著明に延長した症例で多いことから、いかにして ACT を適正值にコントロールするかが出血量を減らす大きな要因の一つであると考えた。ACT を延長する因子は血液希釈、低体温、血液凝固因子の減少、アプロチニンの投与などがいわれている。そもそもヘパリンはアンチトロンビン III と結合して fibrinogen がトロンビンにより活性化させられるのを抑制し抗凝固能を発揮するもので、fibrinogen が減少した状態においてはより強力な作用を示すと考えられる。これは偽腔での血栓形成のため大量の凝固因子が消費され播種性血管内凝固 (DIC) に陥っている急性大動脈解離での止血の困難さを示すものと考えられる。また、急性大動脈解離ではすでに線溶系が亢進していることも知られており⁸⁾、ヘパリンの作用が増強されることも容易に推測される。

ほとんどの施設では昼夜を問わずいつでも行うことのできる血液検査は限られており、しかも短時間で結果が得られなければ手術に反映することができない。Fibrinogen は院内で測定できしかも短時間で結果が得られるため、ACT をコントロールするためのヘパリン量の決定に大きな役割を果たした。また、今回どのような症例で fibrinogen が低値を示すかが明らかとなったことから、fibrinogen が未測定の症例であってもその解離形態からヘパリン投与量を調節し ACT を適正值にコントロールすることが可能であると考えている。

結 語

1. 大動脈解離では急性期に fibrinogen が減少し、A 型は B 型と比較して、偽腔開存型は偽腔閉塞型と比較して、また、A 型解離では広範囲解離が限局解離と比較して有意に低値を示した。

2. 術前 fibrinogen 値と ACT は負の相関を示し、急性

大動脈解離手術で体外循環中の ACT を適正值にコントロールするためには術前 fibrinogen 値に応じてヘパリン投与量を調節することが有効であった。

文 献

- 1) Hattersly, P. G.: Activated coagulation time of whole blood. JAMA **196**: 436-440, 1966.
- 2) 草川 實編：人工心肺装置の実際。体外循環の実際，南江堂，東京，1992，p. 90.
- 3) 柵木隆志：生体との接続。人工心肺—理論と実際，第2版，阿部稔雄編，名古屋大学出版会，名古屋，1992，pp. 55-60.
- 4) 山口敦司：体外循環と生体反応（体外循環中の病態生理）。最新体外循環，井野隆史，安達秀雄編，金原出版，東京，1999，pp. 131-133.
- 5) Roth, J. A., Cukingnan, R. A. and Scott, C. R.: Use of activated coagulation time to monitor heparin during cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. **28**: 69-72, 1979.
- 6) Bull, B. S., Korpman, R. A., Huse, W. M. et al.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **69**: 674-684, 1975.
- 7) Bull, B. S., Huse, W. M., Brauer, F. S. et al.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **69**: 685-689, 1975.
- 8) 島村吉衛，中島昌道，平山統一ほか：急性大動脈解離手術におけるトラネキサム酸大量投与の有用性。日胸外会誌 **46**: 616-621, 1998.