

論文内容の要旨

A Fever in Acute Aortic Dissection is Caused by Endogenous Mediators that Influence  
the Extrinsic Coagulation Pathway and Do Not Elevate Procalcitonin

急性大動脈解離における発熱は外因系凝固経路に関する内因性物質が関与し、  
プロカルシトニンを上昇させない

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野  
研究生 井上（有田）淑恵

Internal Medicine 第 55 巻第 14 号（2016）掲載

【背景】急性大動脈解離（AAD）では胸痛、背部痛、腹痛、下肢痛、意識障害や対麻痺など様々な症状を呈し、AAD の約三分の一で発熱を認めると報告されている。発熱の原因には全身性炎症反応症候群（SIRS）の関与や血腫・血栓形成による凝固線溶系の亢進など諸説あるが、未だ原因は解明されていない。プロカルシトニン（PCT）は C 反応蛋白（CRP）と比較して細菌感染の指標として感度・特異度ともに高く、重症細菌感染の有無を判断する目的で発熱時にしばしば測定される。そこで感染のない AAD 患者において、炎症反応マーカーや凝固線溶因子、PCT を測定することで AAD における発熱の原因を解明する目的で本研究を行った。

【方法】日本医科大学附属病院集中治療室に AAD と診断され入室した連続 94 例のうち、手術施行例、転院例、肺炎や急性胆嚢炎など発熱の原因が明らかな症例を除外した 43 例を対象とした。対象患者を入院後 1 週間以内の最高体温が 38 度より高い症例を A 群、38 度以下の症例を B 群の二群に分類した。二群間の患者背景に関しては単変量解析で比較、発熱に対する寄与因子は多変量解析にて検索した。

【結果】43 例中 19 例が A 群、24 例が B 群に分類された。解離の背景に関しては両群間で有意差は認めなかった。最高体温を記録した入院病日は、A 群は B 群と比較し有意に長くなった（ $3.6 \pm 1.8$  病日 vs  $2.2 \pm 1.0$  病日、 $p=0.003$ ）。A 群の 8 例で血液、尿、痰の各種培養検査が施行され、いずれも陰性だった。SIRS 診断基準を満たしたものは A 群では B 群と比較して有意に多かった（79% vs 42%、 $p=0.001$ ）。血清 PCT は A 群と B 群においてそれぞれ 14 例（74%）、8 例（33%）で測定されいずれも  $0.5\text{ng/ml}$  以下だったが、両群間で平均値に有意差はなかった。CRP（ $12.0 \pm 7.9$  mg/dL vs  $6.0 \pm 5.9$  mg/dL、 $p=0.007$ ）および PT-INR（ $1.23 \pm 0.10$  vs  $1.15 \pm 0.08$ 、 $p=0.004$ ）は A 群では B 群と比較して有意に高かった。次に PT-INR と CRP に関して発熱  $>38^\circ\text{C}$  を従属因子として多変量解析をしたところ、PT-INR（odds 比 4.617、95%信頼区間  $0.59\text{-}3.61 \times 10^8$ 、 $p=0.065$ ）、CRP（odds 比 1.09、95%信頼区間 0.91-1.21、 $p=0.12$ ）であり、いずれも寄与因子として有意ではなかった。ただし PT-INR に関しては発熱に寄与する傾向にあった。

【考察】AAD における発熱の原因に関して、SIRS と血栓形成との関与が推定されている。

本研究において A 群では B 群と比較して SIRS 基準を満たした症例が 79%であり SIRS の関与が示唆された。SIRS は細菌性エンドトキシンのような病原微生物由来の外因性物質によるものと、細胞壊死により放出される内因性物質によるものに分類される。PCT はカルシトニンの前駆ホルモンで、甲状腺、肺、腸管より分泌される。一般的にはウイルス感染症や自己免疫疾患、悪性腫瘍、限局性細菌感染症では上昇しないが、重症細菌感染症では上昇する。本研究において PCT の上昇は認めなかったことにより、AAD における発熱は外因性物質ではなく内因性物質によって引き起こされる SIRS が関与していると考えられた。

一方、発熱は凝固カスケードの活性化によって引き起こされる血栓形成の過程で引き起こされるとの考え方がある。凝固カスケードには外因系、内因系、共通系がある。内因系は血漿による「接触因子」によって活性化され、その活動性は aPTT に反映される。外因系は

組織因子 (TF) により活性化され、PT-INR に反映される。解離中膜において TF が血液と接触することで第Ⅶ因子が活性化され、その後の凝固反応によりトロンビンと血小板が活性化され血栓が形成される。また傷害組織細胞膜におけるプロテアーゼ活性受容体が活性化され、TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$ 、IL-6 などの炎症性サイトカインが放出される。実際、AAD において肝臓内で CRP 産生を引き起こす血中 IL-6 の濃度が上昇すると報告されている。

AAD において、外因系も内因系も活性化する可能性があるが、本研究結果では PT-INR が多変量解析の結果、発熱に対して寄与する傾向にあり aPTT はそうではなかった。すなわち AAD において外因系が内因系より発熱に寄与しているといえる。したがって外因系の主役である TF が発熱に関与していると推定されるが、本研究結果では TF は測定されていない。

**【結語】** AAD における発熱は、PCT を上昇させず外因系凝固活性経路に影響する内因性物質によって引き起こされている可能性が示唆された。