

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 ± 1.8 病日 vs 2.2 ± 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0.5ng/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 ± 7.9 mg/dL vs 6.0 ± 5.9 mg/dL, $p=0.007$ ）およびPT-INR（ 1.23 ± 0.10 vs 1.15 ± 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 $0.59-3.61 \times 10^8$, $p=0.065$ ）、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り。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- α や IL-1 β 、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。