

論文審査の結果の要旨

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 2016; 55(14): 1845-1852 掲載

急性大動脈解離（AAD）では胸背部痛以外にも様々な症状を呈し、約 1/3 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。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ために本研究を行った。

2010 年 1 月から 2012 年 11 月に当院集中治療室に入院し AAD と診断された連続 94 例のうち、手術施行例、転院例、発熱の原因が明らかな症例を除外した連続 43 例を対象とした。対象患者を、発熱群（n=19：入院後 1 週間以内の最高体温 $>38^{\circ}\text{C}$ ）、および非発熱群（n=24：最高体温 $\leq 38^{\circ}\text{C}$ ）の二群に分類した。背景に関しては両群間で有意差は認めなかった。SIRS の診断基準を満たしたものは、発熱群が非発熱群と比較して有意に多かった（79% vs. 42%, $p=0.001$ ）。血清 PCT 値は発熱群と非発熱群においてそれぞれ 14 例（74%）、8 例（33%）で測定され、両群間で差はなく（ $0.15 \pm 0.12 \text{ ng/mL}$ vs $0.11 \pm 0.17 \text{ ng/mL}$, $p=0.572$ ）、かつすべて 0.5 ng/mL 以下であった。発熱群では非発熱群と比較して CRP（ $12.0 \pm 7.9 \text{ mg/dL}$ vs $6.0 \pm 5.9 \text{ mg/dL}$, $p=0.007$ ）および PT-INR（ 1.23 ± 0.10 vs 1.15 ± 0.08 , $p=0.004$ ）が有意に高かった。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行ったところ、いずれも寄与因子として有意ではなかったが PT-INR に関しては発熱に寄与する傾向にあった（PT-INR；OR 4.617、95%CI $0.59\text{-}3.61 \times 10^8$, $p=0.065$ 、CRP；OR 1.09、95%CI $0.91\text{-}1.21$, $p=0.12$ ）。

これまで 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た。本研究において SIRS は 8 割程度の患者で認められておりその関与は明らかであった。また PT-INR との関連から外因系凝固カスケードが解離によって活性化されており、かつ PCT の上昇が認められないことから、何らかの内因系物質による血栓形成が解離における発熱の原因であると考えられ、組織因子などがその候補と推定された。本研究により 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された。

第二次審査では、PCT の測定率に関しての統計学的な解釈、AAD 後における新たな疾患発症の可能性、外因系凝固経路を誘導する組織因子（TF）と発熱の関係性、解離における発熱の原因などについて質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献学的考察からの確かな回答を得た。本研究は AAD における発熱原因について検討した論文であり、その臨床的意義は大きい。よって学位論文として価値あるものと認定した。