

《症例報告》

慢性播種性血管内凝固症候群に少量トラネキサム酸内服が有効であった高齢慢性腎臓病患者の2例

有井 薫, 辻 和也, 坂本 敬, 小松 俊哉, 安田 早佑理

要旨：大動脈瘤や大動脈解離に慢性播種性血管内凝固症候群（Chronic Disseminated Intravascular Coagulation syndrome: 慢性 DIC）が合併することはこれまでも報告されている。一方、その根治的治療法は外科的治療が原則となるが、超高齢社会へと突入した現在、手術適応とならない症例も多くなり、併発した慢性 DIC に対する治療に抗凝固療法や抗線溶療法を選択せざるを得ない状況になることも少なくない。今回、慢性 DIC を合併した大動脈瘤や大動脈解離に抗線溶療法であるトラネキサム酸の単独治療が有効であった高齢慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）患者の2例を報告した。トラネキサム酸内服は、手術療法が適応とならない患者に対し、QOL 維持を目的に考慮すべき慢性 DIC 治療選択肢のひとつになり得ると考えられた。

キーワード：大動脈瘤, 大動脈解離, 慢性腎臓病, 慢性播種性血管内凝固症候群, 抗線溶療法

【はじめに】

大動脈瘤や大動脈解離に臨床的に問題となる慢性播種性血管内凝固症候群（慢性 DIC）を合併する頻度は約 4%¹⁾ と言われている。一方、加齢に伴い増加してくる慢性腎臓病（CKD）患者に大動脈瘤や大動脈解離が発症することは少なくない。今回我々は、大動脈瘤あるいは大動脈解離に伴う慢性 DIC に、抗線溶療法であるトラネキサム酸の単独治療が有効であった高齢 CKD 患者の2例を経験したので報告する。

【症例】

症例 1：87歳男性

主 訴：全身倦怠感

現病歴：CKD, 高尿酸血症, 高血圧症のため近医内科に、僧帽弁閉鎖不全症, 胸部大動脈瘤のため当院にそれぞれ通院治療中であった。1年前より貧血が徐々に増悪, その精査を目的に近医

内科より当科紹介, 入院（1回目）となった。

身体所見：身長 166 cm, 体重 66 kg, 意識清明, 血圧 94/53 mmHg, 心拍数 120 / 分。右上肢に広範な皮下出血と腫脹を認めた。

検査所見：尿検査で潜血反応（4+）, 蛋白定性（4+）, 末梢血液像で貧血（赤血球 $150 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 4.3 g/dL, Ht 13.1 %）と血小板減少（ $8.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ）, 血液生化学検査で腎機能障害（血清 Cr 1.76 mg/dL, eGFR 29 mL / 分 / 1.73m²）を認めた。血清鉄は低下（51 $\mu\text{g/dL}$ ）, フェリチン値は正常（329.6 ng/mL）であった。画像検査では、CT 検査でこの数年間に胸部動脈瘤の突出と大動脈径の増大（図 1）を認めた。

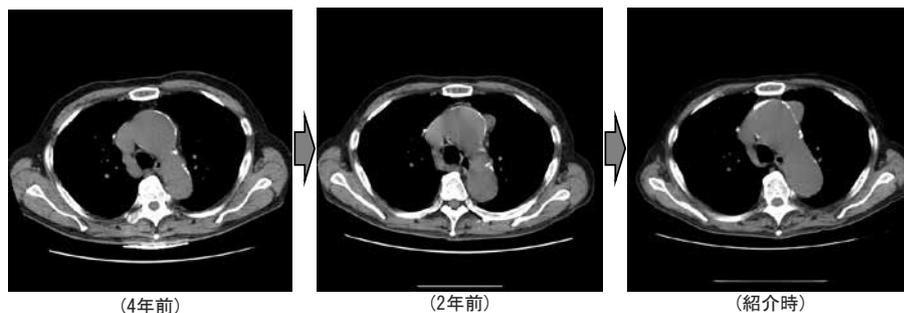


図 1 胸部 CT 検査 胸部大動脈瘤の突出と大動脈径の増大を認める

臨床経過 (図3)：腎性貧血に広範な皮下出血が加わり貧血が悪化したと考え対症的に輸血を行い退院となった。しかし、その5ヶ月後に左背部、7ヶ月後には右臀部(2回目入院)に新たな出血斑(図2a)が出現、同部 CT 検査(図2b)で筋肉内出血を認めた。



図2 7ヶ月後におこった右臀部の皮下・筋肉内出血
a)右臀部の皮下出血斑と臀部腫脹
b)臀部 CT 検査：右臀部の筋肉内血腫(18.8cm×7.8cm大)

2回目入院時の血液検査で貧血(Hb4.7 g/dL)、血小板減少($6.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、ハプトグロビン低下($<10 \text{ mg/dL}$)を認めた。凝固線溶系検査では、フィブリノーゲン濃度著減(51 mg/dL)、PT-INR1.5、APTT 40.0秒と延長、FDP50.7 $\mu\text{g/dL}$ 、D-dimer35.8 $\mu\text{g/mL}$ 、TAT $>60.0 \text{ ng/mL}$ 、PIC8.4 $\mu\text{g/mL}$ と上昇していた。クロスミキシングテストでは、下に凸型、Rosner index3.6%を示し凝固因子欠乏型と判定した。この数年の経過で動脈瘤が増大していることを考えあわせ、一連のエピソードが動脈瘤に関連した慢性DICによるものと診断、慢性DICの治療として動脈瘤切除を第一選択と考え手術療法を本人・家族に勧めたが、同意は得られなかった。

輸血など補充支持療法を行い一旦退院となっていたが、紹介より11ヶ月後、左臀部に4回目の出血斑が出現(3回目入院)したため十分な説明の上ト

ラネキサム酸500mg内服単独治療を開始した。その後は新たな皮下・筋肉内出血はみられず、血小板数、凝固線溶系検査値異常も改善した。自宅退院後も数年間新たなエピソードの出現なく経過している。

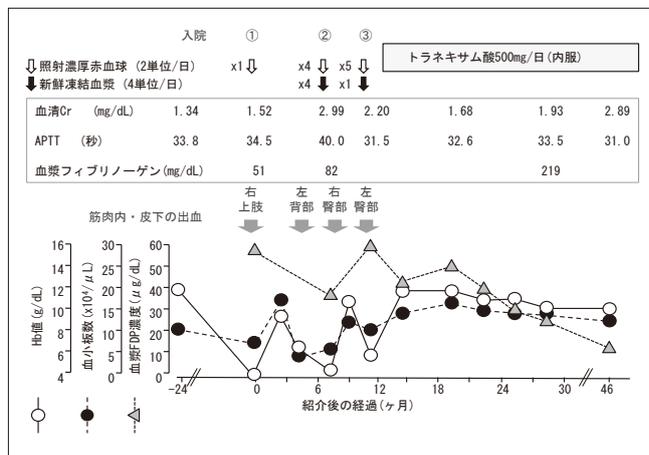


図3 臨床経過

症例2：95歳男性

主訴：意識障害

現病歴：CKD、高血圧症のため近医内科通院治療中であつた。入浴中に倒れているところを家人に発見され当院に救急搬送となつた。

身体所見：身長168 cm、体重70 kg、意識障害(Glasgow Coma Scale:E4 V4 M6)、血圧149/84 mmHg、心拍数79/分。

検査所見：尿検査で潜血反応(3+)、蛋白定性(1+)、末梢血液像で貧血(赤血球 $185 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb6.4 g/dL、Ht18.8%)と血小板減少($3.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、血液生化学検査で重度腎機能障害(血清Cr3.92 mg/dL、eGFR 12 mL/分/1.73m²)を認めた。凝固線溶系検査では、フィブリノーゲン濃度93 mg/dLと低下、PT-INR1.3、APTT35.2秒と延長、FDP 64.4 $\mu\text{g/dL}$ 、D-dimer44.2 $\mu\text{g/mL}$ 、TAT 28.1 ng/mL、PIC3.0 $\mu\text{g/mL}$ と上昇していた。クロスミキシングテストでは下に凸型、Rosner index2.5%であつた。画像検査では、CT検査(図4)で胸部、腹部大動脈に大動脈解離を、その下方腹部大動脈には壁在血栓を伴った大動脈瘤を認めた。

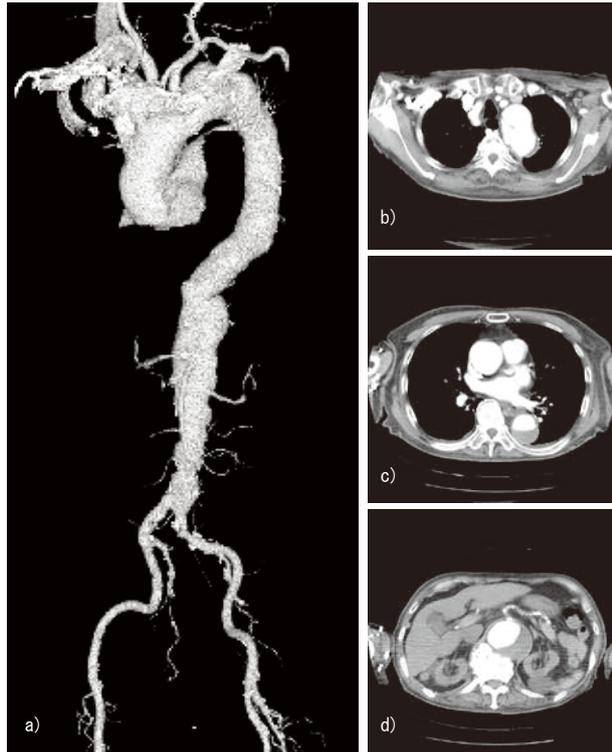


図4 胸部～腹部造影 CT 検査

- a) CT アンギオグラフィー
 b) 大動脈弓には ULP (ulcer-like projection) が疑われる
 c) 下行大動脈に解離像みられ偽腔は血栓化している
 d) 腹部大動脈に壁内血栓を伴った大動脈瘤を認める

臨床経過 (図5): 貧血による意識障害と大動脈解離, あるいは腹部大動脈瘤に関連した慢性 DIC と診断した. 重度腎障害のため手術療法が適応とならず, 輸血を行うとともにトラネキサム酸 250mg 内服治療を開始した. トラネキサム酸治療開始後は, 血小板数低値であるものの安定, FDP も正常化し退院となった.

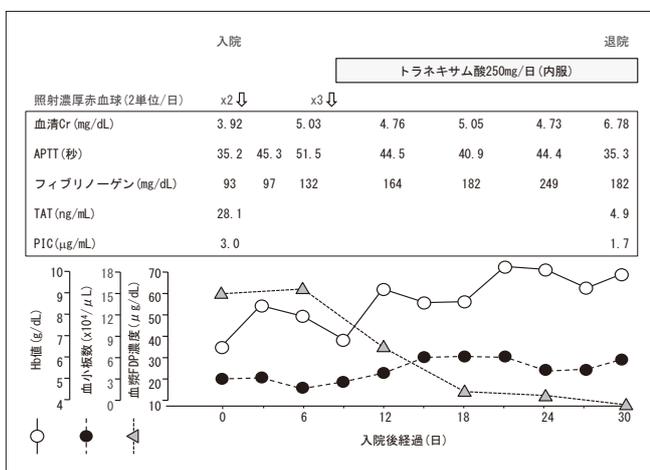


図5 臨床経過

【考察】

動脈硬化が原因となる腎硬化症による CKD は高齢者に多く認められる. 同じく動脈硬化にともなう大動脈瘤や大動脈解離も一般的に高齢者に発症しやすいと言われており, 超高齢社会を迎えた本邦において今後ますます CKD を合併した大動脈瘤や大動脈解離症例の頻度は増加してくるものと推測される.

一方, 大動脈瘤や大動脈解離の症例において慢性 DIC を合併することはこれまでも報告^{1) 2) 3) 4) 5)}されており, 動脈瘤内や解離腔内での持続的な血栓形成の結果と考えられている. 通常の DIC 症例の場合と比べ, 経過は緩徐で全身性の出血症状は乏しいとされており, 根治的治療は, 凝固線溶系亢進の原因となる動脈瘤や解離腔を外科的に切除することである. しかし, 今回報告した2症例のように, 高齢者や重度腎障害など手術リスクの高い, あるいは手術適応とならない慢性 DIC 患者においては, 手術を行わず抗凝固療法・抗線溶療法・補充支持療法のみが行われることとなる.

通常 DIC 治療の場合, 抗凝固療法を行うことが一般的で, 抗線溶療法のみを行うことは血栓形成を助長してさらなる重篤化を招く恐れがあるため推奨されていない⁶⁾. 大動脈瘤や大動脈解離に伴う DIC の場合も通常の DIC と同様にヘパリンなど抗凝固療法が有効とされる^{4) 5)}が, 根治的療法である外科的治療が行えない場合には抗凝固療法を永続的に続ける必要があり, コンプライアンスの観点から実施は困難である. 一方, ヘパリン使用で DIC は改善したものの解離腔が破裂し死亡したという報告⁷⁾や, 抗凝固療法でなく抗線溶療法を行う方が動脈瘤⁸⁾や解離腔^{9) 10)}の血栓化を促し有用であるとの報告もあり, 現時点で一定の見解は得られていない.

大動脈瘤患者では, DIC の合併, 非合併を問わず線溶系が亢進しているという報告¹¹⁾がある. このことから DIC に対する薬物治療として, メシル酸ナファモスタットやヘパリンなど抗凝固療法併用下でトラネキサム酸投与を行うことは治療安全上無難であると考えられる. しかしながら, メシル酸ナファモスタットやヘパリンが注射製剤であり, さらには永続的な治療が必要となることより, 今回報告した高齢者2症例には実施困難と我々は判断, 本人・家族と相談の上, QOL 維持を目的としたトラネキサ

ム酸内服の単独治療を選択した。さらに、今回は腎障害を有した 2 症例であり、腎排泄薬剤であるトラネキサム酸の血中濃度上昇によって血栓症など有害事象の発症も危惧される状況であったことから、トラネキサム酸をごく少量内服とし、十分な注意を払いながら治療を開始した。

トラネキサム酸は、プラスミノゲンのリジン結合部位と結合しフィブリンへの吸着を阻止することで抗線溶作用を発揮する薬剤である。血液凝固系への直接的な作用はないとされているが、動脈瘤内や解離腔内で連鎖的に繰り返される凝固線溶系の亢進状態という悪循環を断ち切ることで瘤内や偽腔内の血栓化を促進させると考えられている。これまでもトラネキサム酸単独療法が有効であったとする症例報告^{12) 13) 14) 15) 16)}は散見されており、今後同様な症例に対して治療選択肢のひとつになり得ると考えられた。

【結語】

大動脈瘤・大動脈解離に伴う慢性 DIC にトラネキサム酸単独療法が有効であった高齢 CKD 患者 2 例を報告した。線溶活性を抑制し、瘤内・解離腔内の血栓化を促進させることで凝固因子消費を抑制したものと考えられ、手術適応とならない患者の QOL 維持を目的とした場合に考慮すべき治療法のひとつと考えられた。

【引用文献】

- 1) Fisher DF Jr, et al.: Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. Arch Surg 118: 1252-1255, 1983.
- 2) 朝倉英策ほか: 慢性 DIC. 血腫瘍 32: 32-9, 1996.
- 3) Fine NL, et al.: Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. Arch Intern Med 119: 522-526, 1967.
- 4) Aboulaflia DM, Aboulaflia ED.: Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. Ann Vasc Surg 10: 396-405, 1996.
- 5) Levi M, Ten Cate H.: Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 341: 586-592, 1999.
- 6) Wada H, et al.: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Thromb Res 125: 6-11, 2010.
- 7) Scott J, Humphreys DR.: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. Br Med J 1 (6052): 24, 1977.
- 8) 高橋俊明ほか: 播種性血管内凝固を来した、抗線溶療法にて瘤内血栓化の進行をみた大動脈瘤の 2 例. 心臓 26: 1082-1086, 1994.
- 9) 津島義正ほか: A 型急性大動脈解離の内科的治療の 1 例. 呼吸と循環 40: 695-698, 1992.
- 10) 木村靖和ほか: 大動脈解離に合併した慢性消費性凝固異常に抗線溶療法が有効であった 1 例. 心臓 30: 245-250, 1998.
- 11) 赤池雅史ほか: 腹部真性動脈瘤に汎播種性血管内凝固症候群を合併した 2 症例と凝固線溶系の活性化. 呼吸と循環 41: 267-270, 1993.
- 12) Imai E, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 13: 621-630, 2009.
- 13) 辻隆宏ほか: トラネキサム酸が有効であった大動脈解離に伴う慢性播種性血管内症候群. 臨床血液 54: 769-771, 2013.
- 14) 坪井一平ほか: 偽腔開存型急性大動脈解離に伴う慢性消費性凝固障害に対し抗線溶療法が著効した 1 例. 日医大医学会誌 5: 167-171, 2009.
- 15) Gatate Y, et al.: Tranexamic Acid Controlled Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Dissection and Patent False Lumen for Three Years. Intern Med 526: 925-929, 2017.
- 16) Werbin A, et al.: Tranexamic Acid Use in a Patient with a Life-threatening Bleed Exacerbated by Coagulopathy Due to an Aortic Aneurysm with an Endoleak: A Case Report. Cureus 11: e5486, 2019.