

症 例 報 告

大動脈瘤に伴う慢性播種性血管内凝固症候群を合併した
胃癌に対し安全に胃切除しえた一例

土 方 陽 介 須 田 健 永 川 裕 一
幕 内 洋 介 太 田 喜 洋 立 花 慎 吾
星 野 澄 人 逢 坂 由 昭 瀬 下 明 良
勝 又 健 次 土 田 明 彦

東京医科大学消化器・小児外科学分野

【要旨】 症例は81歳男性で、胃癌の生検した部位からの出血にて緊急入院となった。血液検査にて播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation; 以下、DIC と略記) を認めた。腹部大動脈瘤に対して人工血管置換術、解離性大動脈瘤 (Stanford B) に対してステントグラフト内挿術の既往があり、検査結果より大動脈瘤に伴う慢性 DIC と診断された。抗線溶療法として、術前よりトラネキサム酸とダナパロイドナトリウムを併用し、幽門側胃切除術を施行した。周術期に出血症状や血栓症状は認めなかった。大動脈瘤や解離性大動脈瘤に伴う線溶亢進型の慢性 DIC は出血症状を伴いやすいが、術前に抗線溶療法を併用し、安全に胃切除を施行しえたので報告する。

はじめに

大動脈瘤に伴う播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation; 以下、DIC と略記) は、緩徐に進行し長期に凝固活性化が持続する慢性 DIC で、線溶亢進型が特徴である。大動脈瘤に伴う線溶亢進型の DIC に対する抗線溶療法の有用性が報告されており¹⁾²⁾、今回我々は、大動脈瘤に伴う慢性 DIC を合併した胃癌に対してトラネキサム酸とダナパロイドナトリウムによる抗線溶療法後に安全に胃切除しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：81歳、男性

主訴：吐血

既往歴：胃潰瘍による数回の吐血歴。74歳時に腹部大動脈瘤に対し人工血管置換術。75歳時に解離性大動脈瘤 (Stanford B) に対してステントグラフト内挿術。76歳時にI型エンドリークに対しステントグラフト内挿術をそれぞれ施行した。

現病歴：吐血にて前医を受診した。上部消化管内視鏡検査を施行し胃癌からの出血を認めたため緊急入院となったが、精査加療目的にて当院に紹介となった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃角部小彎に40 mm

平成31年1月16日受付、平成31年3月13日受理

キーワード：慢性播種性血管内凝固症候群、抗線溶療法、トラネキサム酸、胃切除

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学消化器・小児外科学分野)

大の 0-IIc 病変と前医でのクリップを認め (Fig. 1)、生検では adenocarcinoma (tub1) であった。上部消化管内視鏡検査の 1 週間後の血液検査で Hb 10.2 g/dl から 5.8 g/dl と著明に低下し緊急入院となった。

入院時現症状：腹部は平坦・軟、肝、脾、腫瘍は触知しなかった。

血液生化学検査所見：Hb 5.8 g/dl と貧血を認め、血小板 7.2 万/ μ l と低値であった。凝固系検査ではフィブリノゲン 133 mg/dl (正常値 150-400 mg/dl)、FDP 125.5 μ g/dl (正常値 4 μ g/dl 以下)、PT 比 1.16 (正常値 0.85-1.15)、プラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex; 以下、PIC と略記) 12.5 μ g/ml (正常値 0.8 μ g/ml 以下)、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-anti-thrombin complex; 以下、TAT と略記) 58.5 ng/ml (正常値 3.0 ng/ml 以下) であった。

胸腹部造影 CT 検査所見：胸部下行大動脈瘤はステントグラフト内挿術後であり最大短径 70 mm であった (Fig. 2A)。腫瘍は指摘できなかった (Fig. 2B)。

臨床経過：緊急入院日に上部消化管内視鏡検査を施行した。前回の生検施行部位に凝血塊と滲出性出血を認め、バイポーラによる焼灼とトロンビン散布にて止血した。血小板減少、凝固能異常の原因検索として、骨髓生検を施行したが血液疾患は否定された。旧厚生省 DIC 診断基準では DIC スコア 8 点で、線溶系のマーカーである PIC が高値であり、大動脈瘤に伴う線溶亢進型の慢性 DIC と診断した。胃

癌に関しては、c-T1b (SM)、N0、M0 stage IA の診断し、血管外科、臨床検査医学科とも協議した上で DIC 治療を先行してから手術の方針とした。出血症状を伴っていたため、トラネキサム酸 1,000 単位/日の点滴静注による抗線溶療法とダナパロイドナトリウム 2,500 単位/日の点滴静注による DIC 治療を行った。治療開始後、FDP は速やかに減少し治療開始 9 日目に 5.0 μ g/dl、血小板とフィブリノゲンは 2 週間かけて徐々に増加し治療開始 14 日目に血小板 12.6 万/ μ l、フィブリノゲン 403 mg/dl となった。DIC スコアは治療開始 7 日目で 3 点、16 日目で 1 点となった。手術前日まで DIC 治療を行い、治療開始 20 日目に手術を施行した (Fig. 3)。

手術所見：幽門側胃切除、D1+郭清を施行した。術中は出血傾向があり、手術時間は 5 時間 32 分、

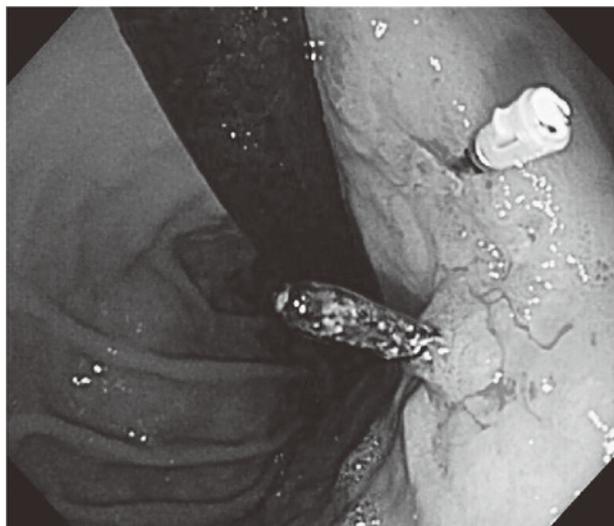


Fig. 1 0-IIc lesions and clips observed in lesser curvature of gastric angle.

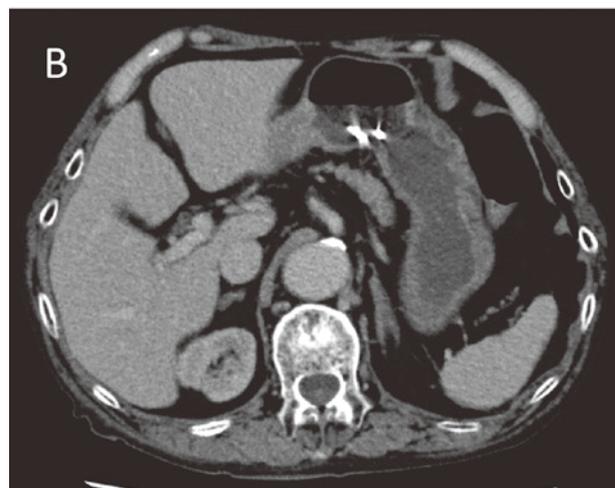
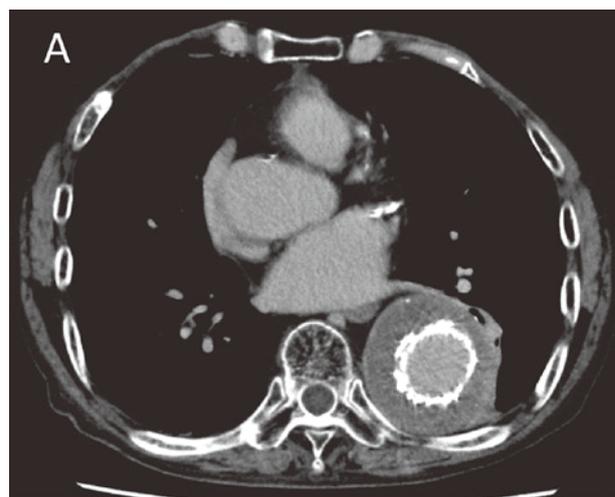


Fig. 2 Enhanced contrast CT images showed thoracic aortic aneurysm with maximum minor axis of 70 mm after thoracic endovascular aortic repair (A). Tumor could not be located (B).

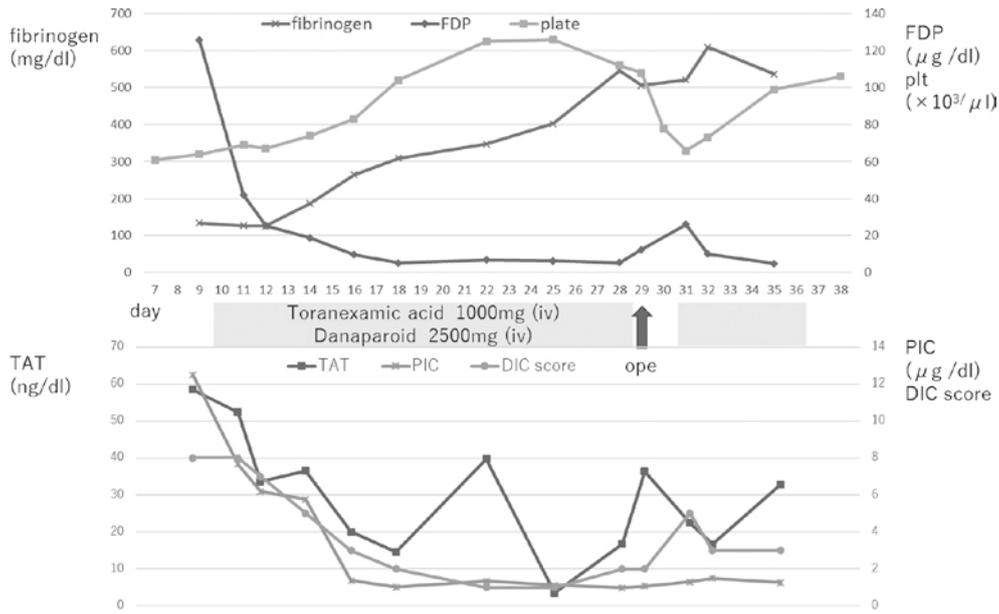


Fig. 3 Treatment with tranexamic acid and danaparoid sodium started ; FDP rapidly decreased ; platelets and fibrinogen gradually increased over 2 weeks. DIC score was 3 points on 7th day of treatment and 1 point on 16th day. Operation was performed on day 20 of treatment.

出血量は 624 ml であった。

病理組織学的検査所見は、41×22 mm 大の 0-IIc+ IIb 病変、por>sig>tub2、p-T1a (M)、N0、H0、P0、M0 Stage IA で根治手術が得られた。

術後経過：術後 2 日目よりトラネキサム酸とダナバロイドナトリウムを再開し、術後 6 日目まで施行した。術後経過は良好で術後 5 日目に経口摂取開始、術後 11 日目に退院となった。退院後、慢性 DIC に対しては治療を行わず、臨床検査医学科とともに月に 1 回の血液検査での経過観察を行っていた。出血症状は認めず、DIC スコアは 5～6 点であったがしかし、退院 10 か月後に脳梗塞を発症し永眠された。

考 察

DIC の本態は基礎疾患の存在下での病的な凝固活性の持続であり、微小血栓を形成し、微小循環不全による臓器障害や、血小板や凝固因子の消費による出血症状を来す。

大動脈瘤に伴う DIC は 1967 年に Fine らによって初めて報告され³⁾、厚生労働省のアンケート調査では大動脈病変の約 5.7% に DIC が合併すると報告されている⁴⁾。

大動脈瘤に伴う DIC は、動脈瘤内での乱流や血流の鬱滞、血管内皮障害による抗血栓性の低下により、局所における血栓形成と線溶系の亢進が起こる

線溶亢進型であり⁵⁾、凝固異常が緩徐に進行し長期に持続する慢性的な DIC である。

線溶亢進型の DIC では、線溶系のマーカーである FDP と PIC の上昇と凝固系のマーカーである TAT の増加を認める。

線溶亢進型の DIC は出血症状を伴いやすく、歯科領域では抜歯後の止血困難例として報告されている⁶⁾⁷⁾。

通常、DIC に対する抗線溶療法は血栓形成を助長し、重篤な臓器障害を引き起こす可能性があり、特に感染症に伴う DIC には禁忌とされている⁸⁾。

その一方で、大動脈瘤や解離性大動脈瘤に伴う線溶亢進型の DIC に対する抗線溶療法の有用性の報告されている²⁾³⁾。

大動脈瘤内では局所での凝固と線溶が繰り返され凝固因子が消費しているが、抗線溶療法では線溶系を抑制し、腔内の血栓化を促すことでこの悪循環に歯止めをかけることができる。

抗線溶療法に用いられるトラネキサム酸は、プラスミノゲンと結合しフィブリン分解を抑制することで抗線溶作用を発揮する。

しかし、トラネキサム酸の単独での抗線溶療法は、血栓による重篤な合併症の報告もあり、ヘパリン類の併用が必要である⁹⁾。

本症例では FDP、PIC、TAT が高値であり、線溶

亢進型の慢性 DIC と診断し、トラネキサム酸とダナパロイドナトリウムの併用による抗線溶療法を行った。開始とともに FDP、PIC、TAT は速やかに減少し、FDP と PIC は 9 日目まで下がり続けた。また、消耗性に低下していた血小板数やフィブリノゲン値も改善し、血小板数は徐々に上昇し 16 日目に最高値となり、フィブリノゲン値は 4 日目で正常化し、20 日目に手術を施行した。

本症例のように大動脈瘤に伴う慢性的な DIC を合併した胃切除の症例は PubMed で「DIC」「aneurysm」「gastrectomy」をキーワードに検索したが認めなかった。

本邦では解離性大動脈瘤による線溶亢進型の DIC を伴った肝切除例が報告されているが、術前からメシル酸ナファモスタットによる抗線溶療法を行い、安全に手術を施行している¹⁰⁾。

メシル酸ナファモスタットはトラネキサム酸よりも重篤な血栓性合併症を引き起こす可能性が低いですが、止血効果はトラネキサム酸がより高い。

術前に DIC 治療を行う目的は、術中や術後の出血リスクの軽減であり、血小板や凝固因子の消費を抑制し回復させる必要がある。線溶亢進型の DIC に対する出血症状に対してはトラネキサム酸が有用である。医学中央雑誌 (1970 年～2016 年) で「動脈瘤」、「トラネキサム酸」と「播種性血管内凝固症候群」、「抗線溶療法」をキーワードして検索し、大動脈瘤や解離性大動脈瘤に伴う DIC に対してトラネキサム酸による抗線溶療法を行った症例を Table 1 に示す¹²⁾¹¹⁻¹⁷⁾。出血症状のあった 7 症例のうち、記載のあった 6 例全てで出血症状が改善した。血小板数が 8 万/ μ l 以下だった 6 症例は抗線溶療法の開始とともに血小板数上昇し、症例 2 では治療前 6.7

Table 1 Cases of chronic DIC associated with aortic aneurysm or aortic dissection.

No.	Author	Year	age	Sex	Disease	Bleeding tendency (Before treatment → after treatment)	Tranexamic acid	Combination therapy	Outcome
1	Tsushima ¹⁾	1992	56	M	DAA	(-) → (-)	1,000 mg (iv)	Aprotinin	Discharged (Long-term outcome not stated)
2	Takahashi ¹¹⁾	1994	83	F	TAA	(-) → (-)	1,000 mg (iv) → 2,000 mg (oral)	—	Dead (Sudden death at home 6 weeks after discharge)
3			78	M	TAAA	(-) → (-)	1,000 mg (iv) → 2,000 mg (oral)	Aprotinin	Discharged (Long-term outcome not stated)
4	Kimura ¹²⁾	1998	67	M	DAA	(+) → (-)	1,500 mg (oral)	—	Discharged (Long-term outcome not stated)
5	Takahashi ¹³⁾	1999	74	F	DAA	(+) → (-)	1,000 mg (iv) → 750 mg (oral)	—	Dead (DAA rupture after 26 months from treatment start)
6			85	M	AAA	(+) → (-)	500-1,000 mg (iv) → 750 mg (oral)	Heparin, Ulinastatin	Dead (AAA rupture after 15 months from treatment start)
7	Ontachi ²⁾	2005	63	M	AAA	(+) → (-)	1,500 mg (oral)	Danaparoid sodium	Alive (2 years from treatment start)
8	Tsuboi ¹⁴⁾	2009	80	M	DAA	(+) → (-)	1,500 mg (oral)	—	Discharged (Long-term outcome not stated)
9	Yoshimi ¹⁵⁾	2012	76	M	DAA	(-) → (-)	1,500 mg (oral)	—	Alive (Long-term outcome not stated)
10	Tsuji ¹⁶⁾	2013	82	F	DAA	(+) → Undescribed	750 mg (oral)	Cilostazol	Discharged (Long-term outcome not stated)
11	Otsui ¹⁷⁾	2015	91	F	AAA	(+) → (-)	+ (not stated)	Heparin, Camostat mesilate	Alive (Long-term outcome not stated)

AAA: abdominal aortic aneurysm, DAA: dissecting aortic aneurysm, TAA: thoracic aortic aneurysm, TAAA: thoracoabdominal aortic aneurysm.

万/ μ であったが、6日目に15.5万/ μ まで上昇、その他の症例は8万/ μ ～15万/ μ に上昇し、2週間から3カ月でプラトーとなった。フィブリノゲンが100 mg/dl以下であった8症例では1週間から4週間で150 mg/dl以上となった。

抗線溶療法の治療の効果判定には、線溶系活性化の直接的なマーカーであるPICが有用で、正常状態では体内にほとんど存在せず半減期が6時間と短いため鋭敏な治療効果判定ができる。術前には血小板やフィブリノゲンなどの凝固因子の上昇が望まれ、最低でも1週間以上の抗線溶療法が必要だと考えられる。

本症例では、出血症状を伴う線溶亢進型の慢性DICに対して、周術期にトラネキサム酸とダナパロイドナトリウムによる抗線溶療法を行い、出血や血栓症などの合併症なく安全に手術が可能であり、周術期の出血コントロールに有効であった。

しかし、退院10か月後に脳梗塞を発症し永眠されている。周術期の抗線溶療法は10か月経過しており、脳梗塞との関連は低いと考えられる。慢性DICによる凝固異常が脳梗塞と関連している可能性もあり、慢性DICに対する治療介入時期や治療法などが今後の課題と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 津島義正、畑 隆登、難 宏文、曾根良幸、手塚光洋、篠崎雅人、村上貴志、濱中莊平、谷口堯：A型急性大動脈解離の内科的治療の1例 凝固・線溶系モニタリング下の抗線溶療法の試み。呼吸と循環 **40**：695-698, 1992
- Ontachi Y, Asakura H, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Saito M, Minami S, Nakao S: Effect of Combined Therapy of Danaparoid Sodium and Tranexamic Acid on Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated With Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ J* **69**：1150-1153, 2005
- Fine NL, Applebaum J, Elguezal A, Castleman L: Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. *Arch Intern Med* **119**：522-526, 1967
- 松田 保：DICの原因疾患に関するアンケート調査の結果について。厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班、平成4年度研究報告書：17-23, 1993
- 松田 保、坂井 誠：DICその病態の把握と診断 Local DIC。臨床血液 **27**：2008-2013, 1986
- 柴山尚大、吉田将亜、藤井ふみ、荒井五織、岡久美子、佐藤栄晃、岡田益彦、竹川政範、松田光悦：解離性大動脈瘤による慢性DIC状態が原因と考えられた抜歯後出血の1例。有病者歯医療 **25**：27-32, 2016
- 天野克比古、野村公子、旭 吉直、大道士郎、古郷幹彦：動脈瘤に起因する慢性DIC状態が原因と考えられた抜歯後出血の1例。日口腔外会誌 **54**：631-635, 2008
- 朝倉英策、林 朋恵、前川実生、門平靖子：後天性疾患の診断と治療 3. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) 2) DICの治療戦略。日内会誌 **98**：1640-1647, 2009
- 朝倉英策：DIC診療の新たな展開 (第4回) トラネキサム酸によるDIC治療 (内科)。Thrombo Med **7**：220-224, 2017
- 武居亮平、中沼伸一、林 泰寛、田島秀浩、高村博之、太田哲生：解離性大動脈瘤による線溶亢進型DICを伴った肝切除の1例。日臨会雑誌 **76**：2782-2787, 2015
- 高橋俊明、木村 衛、吉田賢志、木村 元、植木 謙、熊谷 肇、伊藤百合子：播種性血管内凝固症候群 (DIC) をきたし抗線溶療法にて瘤内血栓化の進行をみた大動脈瘤2例。心臓 **26**：1082-1086, 1994
- 木村靖和、大島俊克、高田恵一、上嶋健治、平盛勝彦：大動脈解離に合併した慢性消費性凝固障害に抗線溶療法が有効であった1例。心臓 **30**：245-250, 1998
- 高橋俊明、伏見悦子、関口展代、渡辺 一、林雅人、武田守彦：大動脈瘤に合併したlocal DICに対し抗線溶療法を行った2例 抗線溶療法の問題点。心臓 **31**：424-428, 1999
- 坪井一平、平山悦之、村田広茂、高野仁司、高木 元、水野杏一、時田祐吉、田中啓治、汲田伸一郎：症例から学ぶ 偽腔閉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。日医大医会誌 **5**：167-171, 2009
- 吉見 浩、坂井 誠、西村幸治、天野宏一：大動脈解離再発に併発した慢性DICに対しトラネキサム酸による抗線溶療法が有効であった1例。埼玉医会誌 **47**：74-79, 2012
- 辻 隆宏、森川敬子、平野太一、山崎 浩、津田弘之：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凝固症候群。臨床血液 **54**：769-771, 2013
- Otsui K, Yamamoto M, Aoki H, Ozawa T, Domoto K, Suzuki A, Iwata S, Takei A, Inamoto S, Inoue N: A super-elderly case of abdominal aortic aneurysm associated with chronic disseminated intravascular coagulation. *J Cardiol Cases* **11**：48-51, 2015

A case of gastrectomy for gastric cancer complicated with chronic disseminated intravascular coagulation syndrome associated with aortic aneurysm

Yosuke HIJIKATA, Takeshi SUDA, Yuichi NAGAKAWA, Yosuke MAKUUCHI,
Yoshihiro OTA, Shingo TACHIBANA, Sumito HOSHINO, Yoshiaki OSAKA,
Akiyoshi SESHIMO, Kenji KATSUMATA, Akihiko TSUCHIDA

Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Tokyo Medical University

Abstract

An 81-year-old man with a history of artificial blood vessel replacement for abdominal aortic aneurysm and stent graft interpolation for dissecting aortic aneurysm was admitted to this hospital due to bleeding from a biopsy site of gastric cancer. Laboratory data indicated disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). Based on examination results, the diagnosis was chronic DIC associated with aortic aneurysm. Anti-fibrinolytic therapy with tranexamic acid and danaparoid sodium was performed before surgery. During antifibrinolytic therapy, DIC improved and the postoperative course was uneventful.

We successfully and safely performed distal gastrectomy in a patient with fibrinolytic activated DIC with perioperative anti-fibrinolytic therapy.

〈Key words〉: Chronic disseminated intravascular coagulation syndrome, Anti-fibrinolytic therapy, Tranexamic acid, Gastrectomy
