

## 凝固・線溶分子マーカーからみた高齢者 心原塞栓性脳梗塞および心房細動例の検討

—脳塞栓, 心房細動, 加齢による凝固・線溶分子マーカーの変動—

東京医科大学老年病学教室 (指導: 高崎 優主任教授)

深谷 修一 中村 喜江 岩本 俊彦

**【要旨】** 高齢者心原塞栓性脳梗塞における凝固・線溶分子マーカーの変動とその意義を知る目的で, その慢性期 41 例 (心原塞栓群) の血中 fibrinopeptide A (FpA), thrombin-antithrombin III 複合体 (TAT), D-dimer を心房細動群 (n=46), 脳血栓群 (n=58), 高齢者群 (n=29), および若年者群 (n=30) と比較検討した。またこれらのマーカーを年代別に検討し, 加齢による影響をみた。その結果は次のとおりである。

1) 各群の平均年齢は 73.2 歳から 79.0 歳で, FpA, TAT, D-dimer は若年者群よりいずれも高かった。若年者を除く各群では心原塞栓群の各マーカーが高齢者群, 脳血栓群より高かったが, 心房細動群との間には差はみられなかった。

2) 年代別にみると, 心原塞栓群の D-dimer が心房細動群より有意に高かったのは 80 歳未満 (n=92) で, 80 歳以降 (n=82) 差はみられなかった。また, 心原塞栓群の TAT は 80 歳以上で高値を示したが, FpA 同様各年代とも心房細動群との間には差はみられなかった。

3) 全マーカーに異常を認めた頻度は, 心原塞栓群で 46%あり, 心房細動群, 脳血栓群より有意に高かったが, 高齢者群でも 34%にみられた。

以上より凝固, 線溶分子マーカーは加齢によって影響され, D-dimer も 80 歳以上では心原塞栓群と心房細動群との間には差はみられなくなった。これには凝固, 線溶系の亢進を伴う疾患が加齢に伴って増加することを示唆すると同時に, 心房細動群では脳塞栓発症の危険性が加齢とともに増すことを示していた。

### 緒 言

心原塞栓性脳梗塞 (以下脳塞栓) は大梗塞を呈し<sup>1)</sup>, 再発しやすいことから<sup>2)3)</sup>, 脳梗塞の中でも生命予後は悪く, したがってその予防対策は急務とされる。その原因として心房細動 (以下 Af) が重要であることに異論はないが<sup>3)4)5)</sup>, Afがあっても必ずしも脳塞栓をきたすとは限らず, その発症にはさらに別の因子, 例えば僧帽弁狹窄症<sup>3)4)5)</sup> やうっ血性心不全<sup>3)4)</sup> などの関与が示されている。一方凝固学的な面でも凝固・線溶分子マーカーを用いた易塞栓性 Af の検討がなされ, 脳塞栓の急性期例<sup>6)~9)</sup> や心房血栓を有する例<sup>10)~12)</sup> での凝固・線溶の著明な亢進が指摘されている。しかし分子マーカーによる検討の結果, これらのマーカーが Af<sup>13)14)</sup> や加齢<sup>15)16)</sup> による

影響を受けやすいことも報告され, 高齢者に多い脳塞栓における測定成績の解釈にはなお不明な点が多い。そこで高齢者の脳塞栓における凝固・線溶系の変動とその意義を知る目的で, 脳塞栓例や Af 例の分子マーカーを加齢との関連から検討した。

### 対象と方法

大正は Af を有する 87 例で, これを臨床所見および頭部 CT 所見より 2 群に分類した。すなわち 1) CT 上皮質梗塞を有し, 脳塞栓と診断された 41 例 (心原塞栓群), 2) CT 上梗塞巣を認めない, Af のみの 46 例 (心房細動群) であった。対照には 3) CT 上種々の梗塞巣から脳血栓症と診断された, Af を有さない 58 例 (脳血栓群), 4) 頭部 CT, 心電図にて異常を認めない高齢者 29 例 (高齢者群) および 5) 健常若

1995 年 2 月 2 日受付, 1995 年 4 月 14 日受理

キーワード: 凝固・線溶分子マーカー, 心原塞栓性脳梗塞, 心房細動, 高齢者。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学老年病学教室 深谷修一)

年者30例(若年者群)を用いた。なお高齢者群の一部に高血圧や糖尿病で加療中のものが含まれていたが、他の多くは臨床的に異常を認めず、また心原塞栓群、心房細動群では抗凝固療法、抗血小板療法を施行中のものは除いた。

採血は21ゲージ注射針を用い、上腕に駆血帯を軽く巻いて肘静脈より行った。脳梗塞例の採血時期はいずれも発症1カ月を過ぎた慢性期(ちなみに心原塞栓群の採血時期は発症後1カ月-39カ月、平均15カ月)であった。検討項目は、凝固系の指標としてfibrinopeptide A(以下FpA)、thrombin-antithrombin III複合体(以下TAT)を、また線溶系の指標としてD-dimerを用いた。FpA、D-dimerの測定はヘパリン、トラジロール含有容器に採取後、氷冷、遠心し、ELISA法にて、またTATの測定は3.8%クエン酸Na含有容器に採取後、遠心し、EIA法にて各々定量した。なお一部の例では同時に別容器(テオフィリン、アデノシン、ジピリダモール、クエン酸Na、クエン酸含有)に採取した血液より、血小板放出因子 $\beta$ -thromboglobulin(以下 $\beta$ -TG)、

血小板第4因子(以下PF4)をEIA法にて測定した。各検討項目の正常上限値は、95%信頼限界よりFpA 2.0 ng/ml, TAT 3.0 ng/ml, D-dimer 150 ng/ml,  $\beta$ -TG 50 ng/ml, PF 4 20 ng/mlとし、これ以上を異常値とした。

また、若年者群を除く各群について80歳未満と80歳以上の2群に分けて、各マーカーの年齢による影響をみた。

これらの統計学的解析にはUnpaired t検定、分散分析およびFisher's Protected Least Significant Difference (Fisher's PLSD)、カイ二乗検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

1) 各群の背景因子(表1):心原塞栓群、心房細動群、高齢者群の平均年齢は各々78.6歳、79.0歳、78.0歳で、これらは脳血栓群(73.2歳)より有意に高かった。基礎疾患では高血圧が脳血栓群の72%にみられ、他の群より多かった。糖尿病の合併頻度に差はなく、また高齢者群でも高血圧、糖尿病が各々28%、

表1 各群の背景因子

	心原塞栓群	心房細動群	脳血栓群	高齢者群	若年者群
n	41	46	58	29	30
年齢(歳)	78.6±8.9† (55-91)	79.0±8.7† (59-96)	73.2±8.8 (56-91)	78.0±7.9* (61-92)	26.5±2.7 (23-31)
性比(男/女)	22/19	22/24	41/17	13/16	16/14
基礎疾患(%)					
高血圧	41%†	28%‡	72%	28%‡	-
糖尿病	15%	20%	26%	7%*	-

\* $P < 0.05$ , † $P < 0.01$ , ‡ $P < 0.001$  vs 脳血栓群 (Unpaired t検定, カイ二乗検定)

表2 各群における血中fibrinopeptide A (FpA), thrombin-antithrombin III複合体 (TAT)およびD-dimer値

	心原塞栓群	心房細動群	脳血栓群	高齢者群	若年者群
n	41	46	58	29	30
FpA (ng/ml)	7.93*‡ ±8.40	9.11†¶ ±9.23	4.87 ±3.74	4.13 ±3.24	1.16 ±1.42
TAT (ng/ml)	7.02†‡ ±8.37	5.40 ±5.54	4.59 ±4.00	3.42 ±2.26	1.35 ±1.02
D-dimer (ng/ml)	299.8†¶ ±229.7	277.1*‡ ±333.2	178.6 ±159.3	155.2 ±90.7	52.9 ±26.4
3項目とも異常高値の頻度(%)	46%§	26%	24%	34%	-

\* $P < 0.05$ , † $P < 0.01$  vs 高齢者群, ‡ $P < 0.05$ , ¶ $P < 0.01$  vs 脳血栓群 (ANOVA, Fisher's PLSD),

§ $P < 0.05$  vs 心房細動群, 脳血栓群 (カイ二乗検定)

全てのマーカーは若年者群に対し、他の4群は有意に( $P < 0.001$ )高かった。4群では心原塞栓群が全てのマーカーで、また心房細動群が一部のマーカーで脳血栓群、高齢者群より高かった。

7%にみられた。なお臨床的に僧帽弁膜症は心原塞栓群の 5 例に、心房細動群の 2 例に認められた。

2) 各群の FpA 値, TAT 値, D-dimer 値(表 2) : 心原塞栓群, 心房細動群, 脳血栓群, 高齢者群の平均 FpA 値, TAT 値, D-dimer 値は, いずれも若年者群より有意に (P<0.001) 高かった。高齢者間で比較すると, FpA 値は心原塞栓群および心房細動群で有意に上昇していたが, 両群の間に差はみられなかった。TAT 値は心原塞栓群で高齢者群, 脳血栓群より有意に高かった。D-dimer 値は FpA 値同様, 心原塞栓群, 心房細動群で高く, 脳血栓群や高齢者群との間に有意差を認めた。

以上の各項目別の検討からは心原塞栓群と心房細動群との間に有意差はみられなかった。

一方 3 項目とも異常値を示した例の頻度は, 心原塞栓群で 46%あり, 心房細動群, 脳血栓群より有意に高かったが, 高齢者群でも 34%にみられた。

3) 年齢別にみた各群の FpA 値, TAT 値, D-

dimer 値 (表 3, 4, 図 1) : 80 歳未満 (n=92) については, 心房細動群の FpA 値が脳血栓群, 高齢者群より有意に高く, 一方心原塞栓群の D-dimer 値 (184.9 ng/ml) は他の 3 群より有意に高かった。3 項目とも異常値を示した頻度には群間差を認めなかった。

80 歳以上 (n=82) では心原塞栓群, 心房細動群の FpA 値が, また心原塞栓群の TAT が高齢者群より少なくとも高い傾向を示した。D-dimer 値も心原塞栓群, 心房細動群で高齢者群より高いものの, 心原塞栓群と心房細動群との間に差はみられなかった。3 項目とも異常値を示した頻度は心原塞栓群で 60%あったが 80 歳以上の高齢者でも 47%にみられ, 各群間に差はなかった。

全体では D-dimer 値, TAT 値が高齢者ほど高値を示し, また 3 項目とも異常値を示した頻度は心原塞栓群, 心房細動群で加齢とともに有意に (p<0.05) 増加した。

表 3 80 歳未満の各群における血中 fibrinopeptide A (FpA), thrombin-antithrombin III 複合体 (TAT), D-dimer 値

	心原塞栓群	心房細動群	脳血栓群	高齢者群
n	16	20	42	14
FpA (ng/ml)	6.53 ±6.24	10.09*† ±11.81	4.87 ±3.96	4.25 ±3.65
TAT (ng/ml)	4.57 ±3.94	4.22 ±4.57	4.41 ±3.63	2.71 ±1.57
D-dimer (ng/ml)	251.8 † ±250.0	138.9 ±93.6	158.4 ±121.1	131.3 ±84.0
3 項目とも異常高値の頻度 (%)	25%	10%	21%	21%

\*P<0.01 vs 脳血栓群, †P<0.05 vs 心房細動群, 脳血栓群, 高齢者群, ‡P<0.05 vs 高齢者群 (ANOVA, Fisher's PLSD)

心原塞栓群の D-dimer が他の 3 群より有意に高かった。

表 4 80 歳以降の各群における血中 fibrinopeptide A (FpA), thrombin-antithrombin III 複合体 (TAT), D-dimer 値

	心原塞栓群	心房細動群	脳血栓群	高齢者群
n	25	26	16	15
FpA (ng/ml)	8.84*‡ ±6.24	8.37 † ±6.78	4.88 ±3.20	4.01 ±2.95
TAT (ng/ml)	8.58 † ±10.02	6.31 ±6.12	5.05 ±4.95	4.09 ±2.63
D-dimer (ng/ml)	330.5 † ±215.2	383.4*‡ ±407.6	231.5 ±228.5	177.6 ±93.7
3 項目とも異常高値の頻度 (%)	60%	38%	38%	47%

\*P<0.10 vs 脳血栓群, †P<0.10, ‡P<0.05 vs 高齢者群 (ANOVA, Fisher's PLSD)

心原塞栓群の FpA, 心房細動群の D-dimer が高齢者群より有意に高かった。

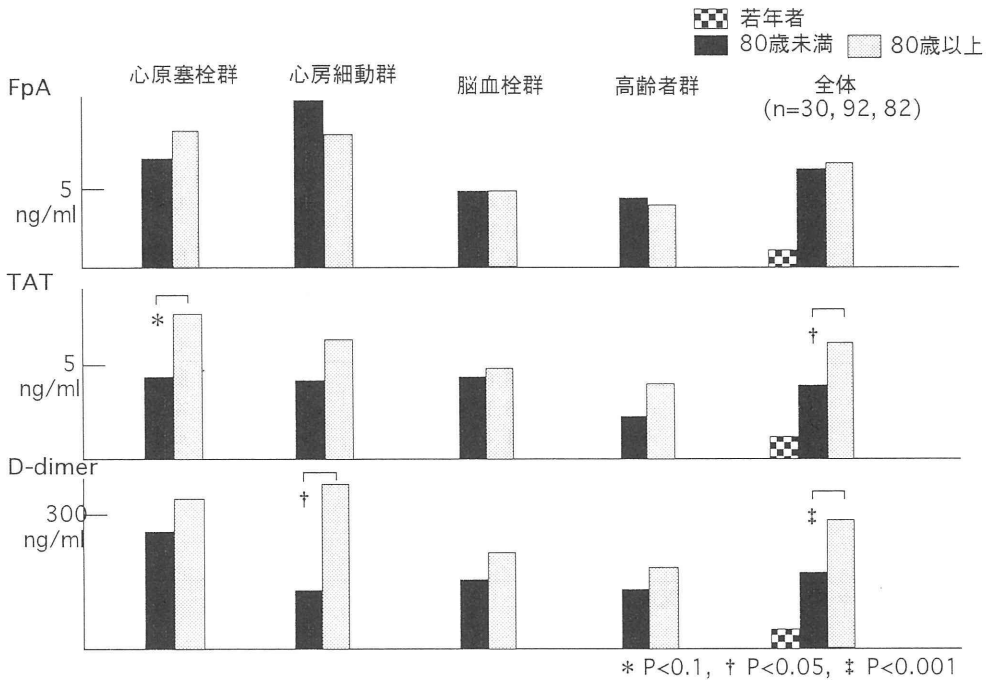


図 1 年代別にみた各群の凝固・線溶分子マーカーの変動  
 いずれも若年者より高く、特に D-dimer, TAT (thrombin-antithrombin III 複合体) は加齢とともに増加したが、FpA (afibrinopeptide A) は高齢者間に差はみられなかった。

4) D-dimer 著明高値 (400 ng/ml 以上) 例の検討 (表 5, 6) : D-dimer の著明高値 (400 ng/ml 以上) を示したものは 24 例あり、いずれも高齢 (平均年齢 83.2±6.1 歳) であった。多く (21 例) は D-dimer と共に FpA, TAT も上昇し、また同時に測定した  $\beta$ -TG も平均 107.8±67.1 ng/ml と高かった。測定時に随伴してみられた合併症として、心房細動群で心不全、脱水症が目立っていたが、心原塞栓群でも動脈硬化性病変を示唆する所見を呈するものもみられた。本検査施行 1 週間後に脳塞栓を発症した一例 (症例 No. 5) のマーカーは全て上昇し、凝固、線溶系、血小板系の亢進が示された。

### 考 案

Af は脳卒中の major risk factor に挙げられ<sup>3)5)</sup>、疫学的にも Af があるとその発症頻度は 5.6 倍増すとされている<sup>5)</sup>。そのほとんどは左心耳内に生じた血栓を塞栓源とする脳塞栓で、他の臓器塞栓と同様に抗凝固療法による予防が可能で、本梗塞をきたしやすい群を Af 群の中から見分ける必要が生ずる。

現在までこのハイリスク群として僧帽弁狭窄症<sup>3)4)</sup>、うっ血心不全<sup>3)4)</sup>、脳塞栓の既往<sup>3)4)</sup>、弁置換術後<sup>3)4)</sup>が知られ、さらに心房内血栓の存在<sup>3)</sup>、脱水状態<sup>17)</sup>などが挙げられている。

一方凝固学的には、種々の凝固・線溶系分子マーカーによる発症予知の検討がなされ、脳塞栓における変動が報告されている<sup>6)~9)</sup>。

本研究で用いられたマーカーは FpA, TAT, D-dimer で、FpA はフィブリンモノマー・ポリマーの産生量を、TAT はトロンビン生成量を各々反映する。その血中半減期には共に短く、その上昇はリアルタイムの凝固亢進状態を示すという<sup>18)19)</sup>。一方 D-dimer は安定化フィブリンの分解で生ずる高分子複合体で、フィブリノーゲンの分解には関与せず、二次線溶の指標とされる<sup>20)21)</sup>。この上昇はプラスミン活性の亢進と共に基質としての安定化フィブリンが多量に存在すること、すなわちフィブリン血栓量を反映し、実際に心エコーによる検討で、心腔内血栓、特に可動血栓を有する例で有意に上昇していたという<sup>10)~12)</sup>。

脳塞栓におけるこれらマーカーの変動に関して、

表 5 D-dimer 異常高値 (400 ng/ml 以上) 例の検討 (I)

	年齢	(M/F)	HT	DM	FpA	TAT	D-dimer	$\beta$ -TG/PF4	臨床的事項	
心房細動群	1	77	M	—	—	4.1	5.9	436		脱水症 (高Ht血症)
	2	80	F	—	—	7.4	8.2	1036	260/110	心不全
	3	81	M	—	—	1.9	3.1	800	35/7	大腸癌
	4	82	M	—	—	10.3	25.4	684	40/3	
	5	83	F	+	—	6.3	12.4	433	82/42	心不全, 1 週後脳塞栓
	6	85	F	—	—	23.2	10.3	571	41/17	
	7	86	F	+	—	14.0	8.7	442	170/90	甲状腺疾患
	8	88	F	—	—	19.6	16.4	1133	160/92	脱水症 (高Ht血症)
	9	93	M	—	+	4.5	1.1	580		
	10	96	F	—	—	10.6	11.2	1730		心不全, 2 ヶ月後死亡
脳血栓群	11	70	F	+	+	10.8	18.6	668	145/88	脳血栓再発
	12	78	F	+	—	13.8	5.1	542	62/3	家族性高脂血症
	13	82	F	—	+	13.4	11.4	1004	31/1	心不全
	14	91	F	+	—	5.8	5.7	464		
高齢者群	15	83	F	—	—	9.9	10.9	489	47/3	

高 Ht 血症はヘマトクリット値 45 %以上とした。

表 6 D-dimer 異常高値 (400 ng/ml 以上) 例の検討 (II)

	年齢	(M/F)	HT	DM	FpA	TAT	D-dimer	$\beta$ -TG/PF4	臨床的事項	
心原塞栓群	16	73	M	+	—	5.2	7.5	415	191/98	
	17	76	M	—	—	6.4	6.4	421	101/53	胃潰瘍
	18	79	F	—	—	9.1	17.7	1105	36/2	
	19	83	F	—	—	11.3	22.6	753	210/53	心不全
	20	84	M	+	—	5.9	15.7	810	86/8	閉塞性動脈硬化症
	21	84	M	+	—	10.6	8.7	591	113/14	頸動脈雑音
	22	85	M	+	—	10.1	12.5	739	89/8	一過性脳虚血発作
	23	87	F	—	—	2.0	5.9	482		
	24	91	M	+	—	11.5	11.8	643	159/72	
	全体	83.2±6.1 歳 (70~96 歳)		HT (+) 10 例	DM (+) 3 例	9.5 ±5.1	11.0 ±6.0		107.8 ±67.1	40.2 ±39.8

急性期では TAT, D-dimer の, 亜急性期では FpA の, また慢性期では D-dimer の上昇が示され<sup>9)~9)</sup>, 急性期では血小板放出因子の検討から心腔内での血栓形成を反映し<sup>22)</sup>, 慢性期では内因性の線溶系が活性化されることを示唆しているという。さらに脳血栓での報告もなされ, 本研究では対照高齢者群と比較して差は認められなかったが, FpA の上昇が全経過中<sup>9)</sup>あるいは急性期のみ<sup>7)</sup>観察されたといい, D-dimer 上昇が慢性期<sup>9)</sup>や一過性脳虚血発作の非発作期<sup>23)</sup>でもみられたという。TAT, D-dimer は病態の把握, 塞栓再発の指標として有用と考えられ, 本研究でも心原塞栓群の FpA, TAT, D-dimer は脳血栓群, 高齢者群より上昇していたが, 心原塞栓群と心

房細動群との間で差がみられなかった点で検討した。

まず Af に関して Gustafsson ら<sup>14)</sup>は非弁膜症性 Af (NVAf) 例で脳卒中の既往のある NVAf 例と同様の D-dimer 上昇を認め, NVAf 例における脳卒中の危険性を示した。この D-dimer 上昇が心腔内で生じているかどうか問題として残るが, 本研究でも心房細動群の中に, 症例 5 のごとく, 脳塞栓発症例が含まれ, Af を有する例では脳塞栓を合併する危険が高いといえる。

さらに本研究で高齢者群のマーカー値が若年者群の基準値より高かった成績から, 他の報告同様<sup>15)16)21)</sup>, マーカーと加齢との関連が示された。

そこで加齢による影響を年代別に検討したところ,80歳未満の心原塞栓群でのみD-dimerが心房細動群より有意に上昇し,さらに加齢と共に高値(251.8 ng/ml → 330.5 ng/ml)を示した。これは易塞栓群でD-dimerが高いとされる報告<sup>10)</sup>に一致したが,80歳以降では有意差はみられなかった。この成績は慢性期のものであり,発症直前のものではないが,一般に脳塞栓は再発しやすい事実<sup>2)3)</sup>から,80歳未満のAf例でD-dimer高値のものでは脳塞栓発症の危険性に留意すべきことが示唆された。

しかし80歳以降ではAf例でもD-dimerの上昇がみられたため,心原塞栓群との区別は困難となった。加齢とともにD-dimerやTATが上昇(図1)した理由は,血管障害リスクを持つものも少なくない高齢者では,心腔外でも血栓が形成されている可能性が高い。Cadroyら<sup>15)</sup>は高齢者が血栓準備状態にあるとし,加齢と共に合併する血栓性疾患がマーカーに影響するものと考えられるが,従来のマーカーから凝固・線溶系の亢進が心腔内外かを区別することは不可能に近い。

本研究ではD-dimer高値例の中にうっ血性心不全,脱水症,動脈病変の存在が認められた。うっ血性心不全は血液のうっ滞による血栓形成を伴い,脱水症はアンチトロンビンIII低下とともに血栓を生じやすいという<sup>17)</sup>。また動脈病変の存在は血小板活性化を招き,本研究でも $\beta$ -TG,PF4の増加がみられた。ちなみにAf例でも凝固・線溶系亢進例の中に血栓症パターンが含まれていたという<sup>13)</sup>。

このように高齢者では複数の病変が存在するため,血中D-dimer値に影響を及ぼす因子数は増加することから,心房内血栓もその一つに過ぎず,群間差が消失するものと思われた。

Onoら<sup>16)</sup>は脳梗塞患者で上昇したD-dimer,TAT,FpAが高齢者(75歳以上)群ほど高値を示し,対照高齢者との間に有意差を認めたという。本研究では80歳以上の高齢者群と心原塞栓群との間で認められたが,脳血栓群ではみられなかった。これには本研究の脳血栓群では抗血小板療法を施行中のものが,また高齢者群で血管障害リスクを有するものが含まれていたことがマーカーによる分離を困難にした可能性があり,一方Onoら<sup>16)</sup>の対象の多くは動脈硬化による脳梗塞例で,動脈病変がより広範に進展していることが考えられた。

今後Af例における脳塞栓発症を的確に予測する

ためには,心房内血栓を有する例で多数の凝固,線溶分子マーカーが有意に上昇していた成績<sup>10)~12)</sup>から,特に高齢者では複数のマーカーによるスクリーニングと同時に心エコーなどの画像検査との併用が有用と考えられた。

## 文 献

- 1) Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y: Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* **20**: 1653~1656, 1989
- 2) Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham study. *Stroke* **14**: 664~667, 1983
- 3) Sherman DG: Cardiac embolism: The neurologist's perspective. *Am J Cardiol* **65**: 32C~37C, 1990
- 4) Halperin JL, Hart RG: Atrial fibrillation and stroke: New idea, persisting dilemmas. *Stroke* **19**: 937~941, 1988
- 5) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* **22**: 983~988, 1991
- 6) 山崎昌子: 心原性脳塞栓と脳血栓症における凝固学的分子マーカーの変動. *脳卒中* **13**: 385~393, 1991
- 7) Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJr: Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* **20**: 592~597, 1989
- 8) Tohgi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H: Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke* **21**: 1663~1667, 1990
- 9) Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T: Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* **22**: 12~16, 1991
- 10) Yasaka M, Miyatake K, Mitani M, Beppu S, Nagata S, Yamaguchi T, Omae T: Intracardiac mobile thrombus and D-dimer fragment of fibrin in patients with mitral stenosis. *Br Heart J* **66**: 22~25, 1991
- 11) 林 育生, 宮内大樹, 坂本和孝, 鬼丸 円, 橘 裕紀, 中村一彦, 橋本修治, 尾辻省悟, 丸古臣苗, 平 明: 僧帽弁狭窄症における左房内血栓の診断: D-dimerを用いて. *血液と脈管* **20**: 185~188, 1989
- 12) 坂井 誠, 浜松昌彦, 久保木謙二, 蔵本 築, 黒澤晋一郎: 高齢者心房細動例における心房内血栓と凝固線溶分子マーカー動態の検討. *日老医誌* **31**: 447

- ～455, 1994
- 13) 神田明美, 浜本 真, 長尾毅彦, 一堰 肇, 宮崎徳蔵, 加来 俊, 赫 彰郎: 高齢者心房細動患者における凝血学的分子マーカーの検討. 日老医誌 **30**: 382～386, 1993
  - 14) Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J: Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* **21**: 47～51, 1990
  - 15) Cadroy Y, Pierrejean D, Sie P, Boneu B: Influence of aging on activity of the hemostatic systemic prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimer in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years. *Nouv Rev Fr Hematol* **34**: 43～46, 1992
  - 16) Ono N, Koyama T, Suehiro A, Oku K, Fujikake K, Kakishita E: Clinical significance of new coagulation and fibrinolytic markers in ischemic stroke patients. *Stroke* **22**: 1369～1373, 1991
  - 17) Yasaka M, Yamaguchi T, Miyashita T, Park YD, Sawada T, Omae T: Predisposing factors of recurrent embolization in cardiogenic cerebral embolism. *Stroke* **21**: 1000～1007, 1990
  - 18) Nossel HL, Yudelman I, Canfield RE, Butler VP Jr, Spanondis K, Wilner GD, Qureshi GD: Measurement of fibrinopeptide-A in human blood. *J Clin Invest* **54**: 43～53, 1974
  - 19) 斉藤正典, 松田 保: トロンビン生成マーカー: トロンビン・AT III 複合体. 臨床検査 **33**: 1608～1613, 1989
  - 20) 緇荘和子, 藤巻道男: グイマー測定 of 臨床的意義. 総合臨床 **41**: 2663～2664, 1992
  - 21) 田村乾一, 川嶋雅浩, 東儀英夫: 血液検査: 凝固・線溶系 FDP, D-グイマー. 現代医療 **23**: 368～372, 1991
  - 22) 岩本俊彦, 佐々木明德, 柳川清尊, 高崎 優: 心原性脳塞栓症における血小板活性化の問題点. 脳卒中 **15**: 23～29, 1993
  - 23) Fon EA, Mackey A, Cote R, Wolfson C, McIlraith DM, Leclerc J, Bourque F: Hemostatic markers in acute transient ischemic attacks. *Stroke* **25**: 282～286, 1994

## Changes of Hemostatic Markers in Elderly Patients with Cardioembolic Stroke and with Atrial Fibrillation

Shuuichi FUKAYA, Yoshie NAKAMURA and Toshihiko IWAMOTO

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College  
(Director: Prof. Masaru Takasaki)

To clarify the changes of hemostatic molecular markers and their significance in elderly patients with cardioembolic stroke and with atrial fibrillation, plasma levels of fibrinopeptide A (FpA), thrombin-antithrombin III complex (TAT), and D-dimer of 41 patients with cardioembolic stroke (cardioembolic group) were studied in their chronic phase, compared to those of 29 age-matched controls (elderly group), 46 patients with atrial fibrillation alone (fibrillation group), 58 patients with cerebral thrombosis (thrombosis group), and 30 healthy young subjects (young group). In addition, they were also divided into three subclasses according to age; young (23-31 years-old), elderly (55-79 years-old: n=92), and aged (80-96 years-old: n=82). Compared to the young group, the mean values of FpA, TAT and D-dimer were significantly elevated in the other four elderly groups, especially in both the cardioembolic and fibrillation groups. Considering the subclasses, the D-dimer level of the cardioembolic group less than 79 years old was significantly higher than that of the fibrillation group. Although the D-dimer increased with age, the difference between these two groups was not seen over age 80. Some patients with high D-dimer values had congestive heart failure, dehydration or peripheral arterial diseases. One of the fibrillation group cases which had increased D-dimer, suffered from cardioembolic stroke 1 week after this study. There were no differences of FpA and TAT among those elderly groups. High levels of all these markers were noticed in 46% of the cardioembolic groups, which was significantly higher than those of the fibrillation and thrombosis groups. Elevated hemostatic markers in the elderly indicated that frequent

incidence with a variety of thrombotic disorders made it difficult to differentiate patients prone to cardioembolic stroke among the fibrillation group. However, it seemed that a high D-dimer level in patients with atrial fibrillation alone could indicate a high risk of cardioembolic stroke, especially in patients aged  $\leq 79$  years-old.

---

<Key words> Hemostatic markers, Cardioembolic stroke, Atrial fibrillation, Elderly.

---