

# 急性期における外傷重症度と凝固線溶動態について

—分子マーカーを用いた検討—

大阪府立泉州救命救急センター検査室

小島義忠, 石田浩美, 久保田芽里, 福田篤久

**要 旨**：外傷患者では急性期より凝固線溶系は亢進すると言われており、特に頭部が受傷部位に含まれる場合はそれが著しいと言われている。

今回我々は、急性期の外傷重症度と凝固線溶系の関連を検討するにあたり、頭部外傷の有無が凝固線溶系に及ぼす影響について検討した。その結果、凝固線溶系が外傷重症度に応じて亢進する傾向がみられ、特に頭部外傷の有無が凝固線溶系に関連している可能性が示唆された。

**Key words**：外傷重症度、頭部外傷、凝固線溶異常、分子マーカー

## はじめに

外傷患者では急性期から、重症度が高いほど凝固線溶系が変化する<sup>1-6)</sup>。このことは、DIC(汎血管内凝固症候群)が無いにも拘わらず thrombin や plasmin の産生が亢進し、凝固線溶分子マーカーである TAT (thrombin-antithrombin III complex), PIC (plasmin- $\alpha_2$ -plasmininhibitor complex), D-D (FDP D-dimer) が高値を示し、特に急性期の頭部外傷でこれが著明であることはよく知られている<sup>2)</sup>。実際、受傷部位に頭部が含まれる場合は、凝固線溶系の変化は他部位の重症度に関係なく著しい傾向が感じられる。今回我々は、分子マーカーを用いて急性期における外傷重症度と凝固線溶系の動態について、特に頭部外傷がこれに与える影響を中心に検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

大阪府立泉州救命救急センターに搬入された、新鮮鈍の外傷患者 44 症例を対象とした。その内訳は、男性 34 例、女性 10 例、平均年齢 35 歳(16 歳～81 歳)で、搬送時間は平均 32 分であった。検体には搬入直後に採血された血液を、抗凝固剤として 3.13% クエン酸ナトリウム入りのスピッツに入れ、3000rpm、10 分の遠心分離後に得られた血漿を用いた。対照は、健常人より採血したものを同様に用いた。尚、検体は測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で

凍結保存した。

### 2. 測定項目と測定方法

TAT, PIC, D-D, TM (thrombomodulin) [Teijin Diagnostic]は、EIA 法を用いてエルジア F 300 [国際試薬]で、PMN-E (顆粒球エラストラーゼ) [Merck] は、免疫比濁法を用いて Dimension AR [Dade Behring] で測定した。

### 3. 外傷分類

重症度は AIS 90 (Abbreviated injury scale 90) を用いて分類し、便宜上、全区域で 3 点未満の症例を軽度外傷、1 区域のみ 3 点以上を有するものを単独外傷、2 区域以上に亘るものを多発外傷とした。この分類方法を用いると本対象症例は、軽度外傷が 11 例、単独外傷が 25 例、多発外傷が 8 例であった。また、AIS 90 より ISS (Injury severity score) を求めた。

### 4. 検討方法

(1) 外傷分類した三群間で、TAT, PIC, D-D, TM, PMN-E の測定値の比較を行った。

(2) 単独頭部外傷群と頭部以外の単独外傷群間で、TAT, PIC, D-D, TM, PMN-E の比較を行った。

(3) 同様に ISS とそれぞれのパラメーターの相関係数を比較した。

なお、統計学的処理は分散分析と Unpaired t-test を用いて行い、いずれも  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

表1 外傷重症度分類と分子マーカーの関係

		対照 (20例)	軽度外傷群 (11例)	単独外傷群 (25例)	多発外傷群 (8例)
PIC	μg/ml	① 1.1±0.9	② 2.0±2.0	③ 6.4±6.7	④ 20.4±20.7
TAT	ng/ml	① 3.0±1.5	② 38.8±49.2	③ 175.8±187.4	④ 343.4±243.4
D-D	μg/ml	① 0.3±1.8	② 6.8±8.9	③ 20.0±22.3	④ 67.8±55.5
TM	U/ml	① 8.2±2.1	② 10.9±4.2	③ 8.7±2.7	④ 10.6±4.1
PMN-E	μg/l	① 47±22	② 122±113	③ 91±55	④ 130±63

Unpaired t-testによる両群間の有意差検定

PIC		TAT		D-D		TM		PMN-E	
①-②	N.S	①-②	P<0.01	①-②	P<0.05	①-②	N.S	①-②	P<0.05
①-③	P<0.01	①-③	P<0.01	①-③	P<0.01	①-③	N.S	①-③	P<0.01
①-④	P<0.01	①-④	P<0.01	①-④	P<0.01	①-④	N.S	①-④	P<0.05
②-③	P<0.01	②-③	P<0.01	②-③	P<0.05	②-③	N.S	②-③	N.S
②-④	P<0.05	②-④	P<0.01	②-④	P<0.05	②-④	N.S	②-④	N.S
③-④	N.S	③-④	P<0.05	③-④	P<0.05	③-④	N.S	③-④	N.S

TAT = thrombin - antithrombin III complex

PIC = plasmin - α2-plasmininhibitor complex ; D-D = FDP D-dimer

TM = thrombomodulin ; PMN-E = 顆粒球エラスターゼ

表2 単独頭部外傷群と頭部以外の単独外傷群の比較

		単独頭部外傷群	頭部以外の単独外傷群	
PIC	μg/ml	9.1±8.1	4.8±5.4	N.S
TAT	ng/ml	294.9±243	90.9±78.3	P<0.05
D-D	μg/ml	33.6±28.8	9.8±8.8	P<0.05
TM	U/ml	9.3±1.8	8.5±3.4	N.S
PMN-E	μg/l	74±57	113±48	N.S

単独頭部外傷群 n=10

頭部以外の単独外傷群 n=13

## 結果

(1) 重症度分類と各分子マーカーの比較。

TAT, PIC, D-Dは、重症度が高くなるに従い高値となる傾向を認めた。

PMN-Eは、対照群と比較して高値であったが、軽度、単独、多発外傷群間では有意差は認められなかった(表1)。

(2) 単独頭部外傷群とそれ以外の単独外傷群間での、TAT, PIC, D-D, TM, PMN-Eの比較。

単独頭部外傷群が、TAT, PIC, D-Dで高値となる傾向を認めた。

TM, PMN-Eは二群間で有意な差は認められなかった(表2)。

(3) 同様に二群間での、ISSとそれぞれのパ

ラメーターの相関係数の比較。

TAT, PIC, D-Dは、単独頭部外傷群でISSと有意な相関関係を認めたが、頭部以外の単独外傷群では相関関係は認められなかった。

TM, PMN-Eは二群間でISSと相関関係は認められなかった(図1-a, b)。

## 考察

外傷急性期におこる凝固線溶系の亢進は一過性のものとされ、DICにかかわらずTATやPIC, D-Dが高値を示すが、破綻することなく自然寛解するとされる<sup>1)</sup>。しかし、頭部が受傷部位に含まれる場合は、たとえ軽傷症例であっても凝固線溶系の著しい亢進を認めるという報告もある<sup>2)</sup>。そこで頭部の受傷が凝固線溶系へ与える影響を、分子マーカーを用いて単独頭部外傷群とそれ以外の単

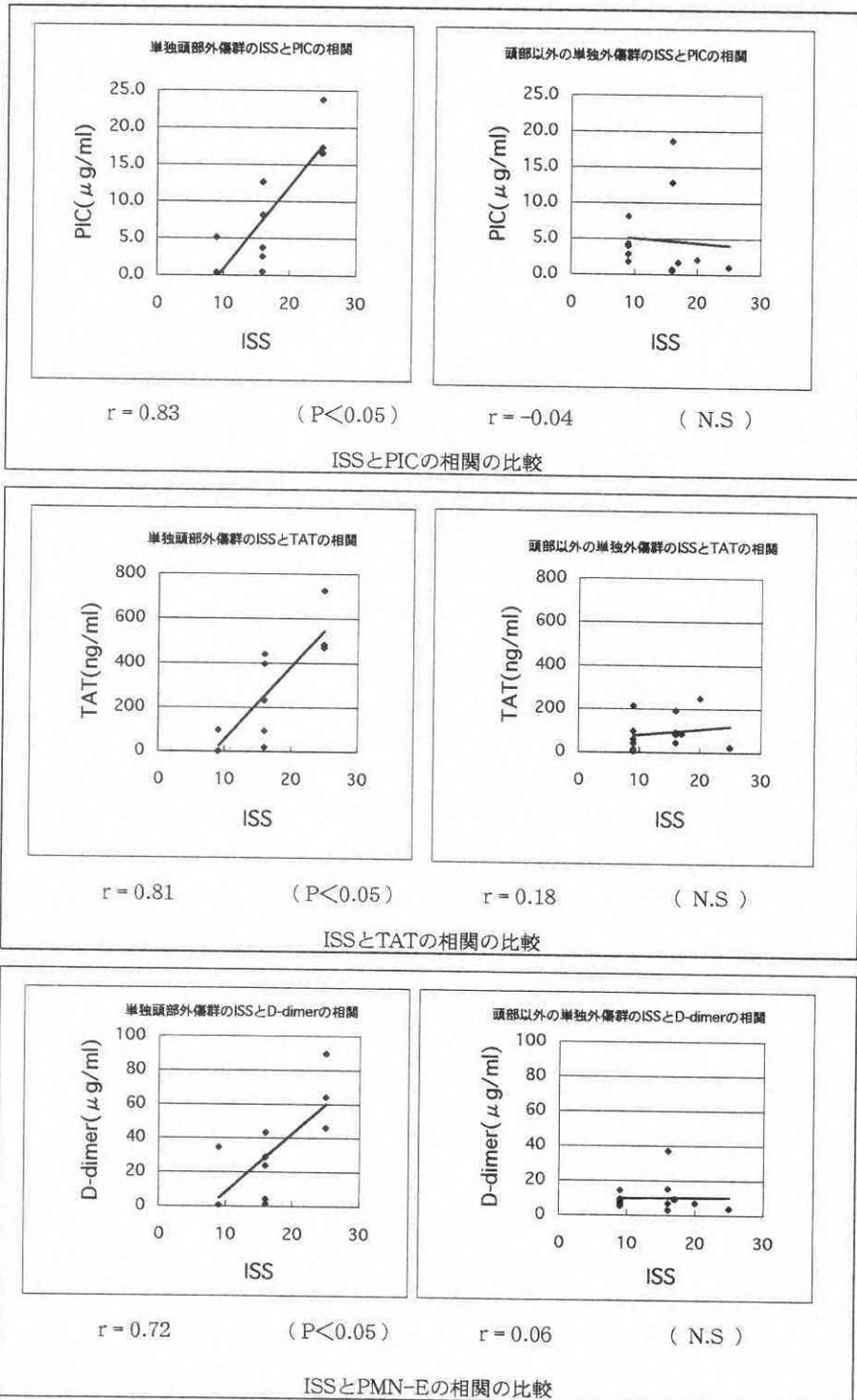


図 1 - a 単独頭部外傷群と頭部以外の単独外傷群の ISS と各分子マーカーの相関の比較

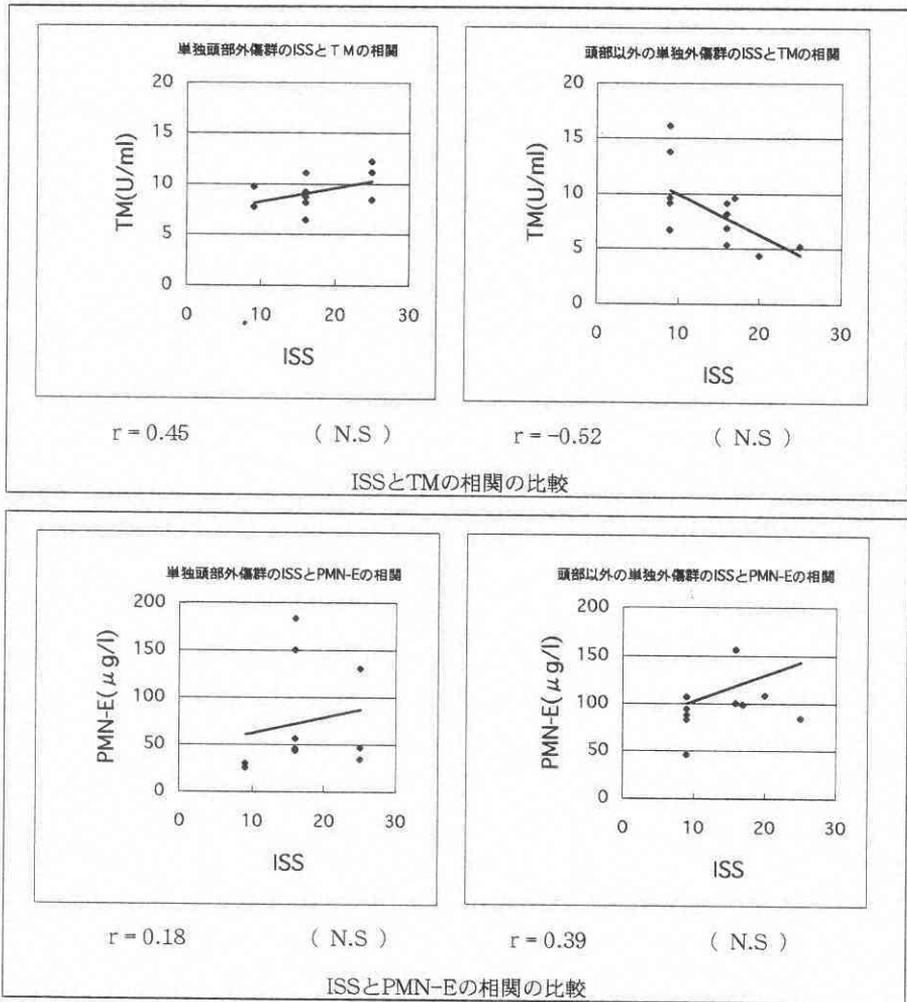


図1-b 単独頭部外傷群と頭部以外の単独外傷群のISSと各分子マーカーの相関の比較

独外傷群間で比較した。その結果、単独頭部外傷群が、TAT, PIC, D-D で高い傾向を認めた。同様に、二群間のISSと各分子マーカーの相関係数を比較した結果、単独頭部外傷群では、ISSとTAT, PIC, D-Dで有意の相関関係が認められたのに対して、頭部以外の単独外傷群では相関関係は認められなかった。通常、頭部以外の外傷においても、ショックや末梢循環不全によるアシドーシス、溶血によるホスホリビットの流出、組織トロンボプラスチンや内皮細胞の損傷などに起因する凝固線溶系の亢進が認められる<sup>1)</sup>。これらより、頭部以外の外傷群においても、凝固線溶系が重症

度に応じて亢進すると考えられたが、これに反して凝固線溶系と重症度との関連は低い結果が得られた。この理由として、我々が用いた重症度分類法の選択に無理があったのではないかと考えている。例えば、凝固線溶系への影響は低いと思われる頸部損傷では、AIS 90では最重症の‘5’の分類され、その結果ISSは‘25’となる。またISSが‘9’の四肢の外傷でも、受傷部位が複数に及ぶ症例と単独の症例を、同等にあつかうことに問題があると考えられる。つまり、予後推測の指標としてのISSを、外傷の損傷度の指標として本検討に用いたことが、今回の検討結果が従来の報告といくぶ

ん異なった一因ではないかと考える。その一方で、単独頭部外傷群でISSと各分子マーカーに相関関係が認められたことは、外傷急性期の凝固線溶系の亢進には、頭部外傷の有無が深く関与していることを示唆しており、その亢進は頭部の重症度に左右されると考えられる。これまでに示した頭部外傷に関連した凝固線溶系の研究は、1972年のDruskinをはじめとして<sup>2-4)</sup>、1992年に呉は、PT, APTT, FDPなどの従来の項目に分子マーカーを加えて検討し、脳組織トロンボプラスチンが軽度の頭部外傷でも凝固系の亢進に働くこと、そしてそれは直ちに終息することを報告している<sup>2)</sup>。これらのことは我々の検討結果を支持するものであり、頭部が受傷部位に含まれる場合は、凝固線溶系検査の評価には十分注意を払う必要があると考えられた。

## 結 語

今回我々は、分子マーカーを用いて急性期における外傷重症度と凝固線溶系の動態について、特に頭部外傷がこれに与える影響を中心に検討した。

結果、重症度が高くなるに従い凝固系分子マーカーであるTAT、線溶系分子マーカーであるPIC、D-Dは上昇傾向を認めた。そして急性期の凝固線溶系は、単独頭部外傷群がそれ以外の単独外傷群と比較して高値傾向を示した。またISSと

の相関も、単独頭部外傷群がそれ以外の単独外傷群に比較して良好であった。以上のことより外傷急性期の凝固線溶系の亢進には、頭部外傷の有無が深く関与していると推測され、頭部が受傷部位に含まれる場合には、凝固線溶系検査の評価に注意を払う必要があると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) 丸藤哲, 岸祐一, 住谷俊治, ほか: 外傷患者のDIC診断, 日救急医学会誌, 4: 211-217, 1993
- 2) 呉教東: 頭部外傷患者の凝固線溶系に関する研究, 日救急医学会誌, 3: 415-427, 1992
- 3) Druskin MS, Drijansky R: A fibrinogenemia with severe head trauma. 219: JAMA, 755-756, 1972
- 4) 丸藤哲, 辻永宏文, 寺戸一郎, ほか: 外傷患者の血液凝固, 線溶系, 救急医学, 11(2): 221-228, 1987
- 5) 青木克憲, 吉野篤人, 野木村弘, ほか: 多発外傷・重症熱傷におけるPlasminogen activator inhibitor-1の変動, 日救急医学会誌, 7: 649-659, 1996
- 6) 株丹浩二, 竹久紫乃, 谷口正廣, ほか: 集中治療領域の話題—凝固線溶系の異常, Medical Post-graduates, 34(2): 95-106, 1996
- 7) 赤堀通哉, 石倉宏恭, 田中孝也, ほか: 各種重症病態における凝固線溶異常の検討, 日救急医学会誌, 3: 428-436, 1992