

交通外傷後の Myonephropathic metabolic syndrome (MNMS) に おいて線溶過剰抑制状態が観察された一例

望月利昭*¹ 土井松幸*² 佐野秀樹*² 中川智永子*²
藤井俊輔*¹ 白石義人*³ 数井暉久*⁴ 佐藤重仁*¹

*¹ 浜松医科大学 麻酔・蘇生学講座 *² 浜松医科大学 医学部附属病院 集中治療部

*³ 浜松医科大学 医学部附属病院 手術部 *⁴ 浜松医科大学 第一外科学講座

要旨

多発交通外傷を受傷した74歳男性が二度の病院間搬送後当院ICUに搬送された。入室時所見はsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)に一致した。右下肢動脈血栓除去術後に腎不全を発症、高カリウム血症および代謝性アシドーシスの進行よりmyonephropathic metabolic syndrome (MNMS)と診断した。多臓器障害が進行し、第5病日永眠された。同日のtissue plasminogen activator (t-PA) 33.9ng/ml (基準値10 ng/ml以下)、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 659.3ng/ml (同50ng/ml以下)、PAI-1 complex 25.4 ng/ml (同17ng/ml以下)、Euglobulin clot lysis time (ECLT) 25.7時間 (同6-12時間)だった。受傷時情報は不明だったが遅発性左下肢循環障害も観察されたため多臓器障害進行には挫滅症候群の関与も疑われた。

本症例の多臓器障害の進行には高PAI-1血症による線溶系過剰抑制が示唆された。

キーワード：PAI-1, Myonephropathic metabolic syndrome, 挫滅症候群, 線溶, 線溶過剰抑制

はじめに

Myonephropathic metabolic syndrome (MNMS)は虚血肢における筋壊死を契機とし、患肢の血行再建後に高ミオグロビン血症、高カリウム血症、腎障害、代謝性アシドーシスなどの多彩な症状を呈する症候群で、いったん発症すると予後はきわめて不良である。また、挫滅症候群は、骨格筋が長時間の圧迫を受け、圧迫解除後に急速に現れる横紋筋融解症とこれによって引き起こされるショックや急性腎不全を含む全身症状を呈する症候群である。今回我々は交通外傷による多発外傷のため病院間搬送された症例に急性動脈閉塞血行再建を行ったところMNMSを発症し、多臓器障害が進行した症例を経験した。

多臓器障害の進行に挫滅症候群の機序も関与したと推測された。この経過中に線溶過剰抑制状態を観察した。

症例

74歳男性、身長152cm、体重57kg、平成8年肺悪性リンパ腫に対し右肺中葉切除が行われた。

自動車運転中にガードレールに激突し受傷した。1) 両側血胸、2) 縦隔気腫、3) 腹部臓器損傷の疑い、4) 大血管損傷の疑いより当院集中治療部に搬送された。二度の病院間搬送があったため、受傷現場を目撃した救急隊員に現場到着時受傷状況を聴取できなかった。

来院時、不穏、前胸部皮下気腫があり、両側胸腔ドレナージ施行中が施行され、両側大腿は軽度暗赤色を呈し、右下腿は蒼白、ドップラー法により右前および後脛骨動脈血流は検知不能であった。胸部CT上、大動脈損傷はなかった。心拍数120bpm、血圧136/84mmHg、体温35.0°C、呼吸数32bpm、白血球数10,300/mm³、赤血球数4,580,000/mm³、ヘモグロビン濃度14.5mg/dl、ヘマトクリット39.9%、血小板数137,000/mm³、CRP0.6mg/dl、総ビリルビン0.7mg/dl、GOT136IU/l、GPT41IU/l、CPK28,100IU/l、BUN16.4mg/dl、クレアチニン0.8mg/dl、K⁺4.6mmol/lであった。動脈血血液ガス分析はベンチュリーマスク100%酸素10l/min吸入自発呼吸にてpH7.397、PaCO₂25.4mmHg、PaO₂74.2mmHg、HCO₃⁻15.6mmol/l、BE-8.0mmol/l、SaO₂96.9%であった。気管挿管後、人工呼吸管理を行った。両側血胸はドレナージのみでコントロール可能であった。腹腔内フリーエアが疑われたが、縦隔気腫の腹腔外進展によるものと判断された。

受傷約7時間後(来院1時間後)血管造影にて右下肢急性動脈閉塞と診断された。受傷約9時間後(来院3時間後)より両下肢の冷感、皮膚色の蒼白化が進行し、受傷約10時間後(来院4時間後)に右下肢血栓除去術を

施行した。

手術後、右大腿動脈留置カテーテルよりヘパリン 2,000 IU/day の持続投与を開始した。手術約 9 時間後から 0.5ml/kg/時間以下の乏尿をみとめ、第 2 病日には白血球数 142,000/mm³、CRP 17.5mg/dl、GOT 668 IU/l、GPT 235IU/l、CPK 1,128,000IU/l、BUN 24.2mg/dl、クレアチニン 1.4mg/dl、K⁺ 5.8mmol/l、となった。手術 15 時間後に Lactate 5.22mmol/l と上昇した。血清ミオグロビン値の測定はできなかったが、以上の臨床経過から MNMS と診断した。この時点の動脈血血液ガス分析は Bear[®] 1000 ventilator (Bear Medical Systems, Inc. Riverside, CA USA)、Tidal Volume 480ml、SIMV 16bpm + pressure support 6cmH₂O、F_IO₂ 1.0、PEEP 6cmH₂O の条件下で pH 7.361、PaCO₂ 50.7mmHg、PaO₂ 75.1mmHg、HCO₃⁻ 21.9mmol/l、BE 3.3 mmol/l、SaO₂ 95.0% であった。メシル酸ガベキサート、アンチトロンピン、PGE₁、シベレスタットを含む抗凝固、血管拡張、プロテアーゼインヒビター療法を行い、第 3 病日から持続血液濾過透析を行った。しかしながら第 4 病日には両下腿皮膚の暗赤色範囲が増大し、総ビリルビン 3.4mg/dl、GOT 3,440 IU/l、GPT 1,481 IU/l、CPK 81,900IU/l、BUN 38.3mg/dl、クレアチニン 3.21mg/dl、PT 21.4 秒(活性度 42%)、aPTT>200 秒(活性度 10% 以下)、血小板数 76,000/mm³ と多臓器障害が進行した。血清ミオグロビンは 136,234ng/ml (基準値:70 ng/ml 以下) であった。また持続血液濾過透析にもかかわらず K⁺ 5.71mmol/l と高カリウム血症が持続し、BE-8.3mmol/l、Lactate 13.9mmol/l と代謝性アシドーシスは増悪した。第 5 病日永眠された。

第 5 病日の tissue plasminogen activator (t-PA) 33.9 ng/ml (基準値:10ng/ml 以下)、total plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 659.3ng/ml (同:50ng/ml 以下)、PA PAI-1 complex 25.4ng/ml (同:男性 17 ng/ml

以下) Euglobulin clot lysis time (ECLT) 25.7 時間(同:6-12 時間) であった。また、同日のフィブリノーゲン 236 mg/dl (同:150-400 mg/dl)、プラスミノーゲン活性 40% (同:75-125%) であった。

第 1 病日から第 5 病日における体温、心拍数、呼吸数、白血球数および桿状核好中球の割合、CRP、SIRS スコアを表 1 に示した。

考 察

動脈が閉塞して組織が急激に虚血に陥った場合、低酸素状態の代謝産物として乳酸、ピルビン酸などが産生され細胞破壊が発生し、カリウムやミオグロビン、CPK、GOT、LDH などが細胞外へ流出する。虚血肢の神経は 4-6 時間、筋肉は 6-8 時間、皮膚は 8-12 時間で不可逆性変化を生じるといわれている¹⁾。また下肢の広範囲の虚血後に血行再建が行われると、単なる局所障害の問題だけでなく、活性酸素、サイトカイン、アポトーシスなどの関与で全身性代謝障害、再灌流障害である MNMS が発症し、腎不全、呼吸不全など多臓器障害を引き起こす^{2),3)}。

梅沢ら⁴⁾は急性動脈閉塞症に SIRS の概念を導入し、初診時判定の SIRS 群では MNMS の発生率が高いとした。SIRS とは種々の重篤な病態に対する全身性炎症反応性反応で、以下の四項目のうち二項目以上の陽性所見を呈するものをいう。すなわち、(1) 体温 > 38.0 °C または < 36.0 °C、(2) 心拍数 > 90bpm、(3) 呼吸数 > 20bpm または PaCO₂ < 32mmHg、(4) 白血球数 > 12,000/mm³ または < 4,000/mm³、もしくは桿状核好中球 10% 以上である。本症例では表 1 のごとく初診時 SIRS スコア 4 項目のうち 3 項目が合致した。初診時の白血球数は 10,400/mm³ であり SIRS 判定所見の一つとはみなされないが、74 歳という年齢から考えて臨床的に炎症所見の一つとして考えられる。また 0.6 mg/dl と軽度ではあ

表 1

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日
体温 (°C)	35.0	36.7	38.4	35.9	35.6
心拍数 (bpm)	120	110	120	140	120
呼吸数 (bpm)	32	16	16	16	18
PaCO ₂ (mmHg)	25.4	43.9	58.0	36.1	46.3
白血球数 (/mm ³)	10400	14200	12400	16300	11100
桿状核白血球分画	N/A	N/A	37.0	32.0	31.0
CRP (mg/dl)	0.6	17.5	28.9	20.0	13.4
SIRSスコア	3	2	3	3	3

SIRS陽性所見項目は下線のごとく示した。

るがCRPにも炎症所見が認められた。なおCRPは第2病日以降陽性基準値の50倍以上に上昇した。したがって、本症例では全経過中においてSIRSの基準を満たしていたと考えられる。そして経過中に炎症性サイトカイン血症が進行したと推測する。また、IL-1 β 、TNF- α は炎症性サイトカイン血症の初期に中心的役割として虚血再灌流障害に関与する⁵⁾が、これら炎症性サイトカインは線溶抑制因子であるPAI-1の発現を誘導する^{6),7)}。本症例ではIL-1 β 、TNF- α の測定を行わなかったが、この炎症性サイトカイン血症により下肢血流再開後第5病日のPAI-1、PA PAI-1 complexの著明な上昇が引き起こされたのであろう。

血液凝固線溶系において、線溶の活性化は血栓形成過程における防御的役割をしている。線溶系が抑制されると血栓が生じやすくなり、全身的な循環障害が惹起される。組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)およびウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(u-PA)により線溶系が活性化されると、不活性型のプラスミノゲンからプラスミンが産生され、血栓内のフィブリンが分解される。プラスミノゲンの活性化はPAの作用を介して制御されているが、その一方、PA阻害因子としてPAI-1があり、プラスミン活性阻害因子として α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI、もしくは α_2 -antiplasmin)が存在する。したがって血管内での線溶活性はt-PA、u-PAなどの線溶活性促進因子とPAI-1、 α_2 -PIなどの線溶活性阻害因子のバランスによって規定される。ECLTはこの線溶活性が促進因子と阻害因子のバランスの上でどちらかに傾いているかを示す指標である⁸⁾。すなわち、この時間の短縮は線溶活性の促進を意味し、この時間の延長は線溶活性が抑制されていることを示す。本症例ではt-PA、PAI-1両者の上昇がみられたが、ECLT延長により、全体としては線溶活性が過剰に抑制されていたと考えられる。

ECLTに影響する基質にフィブリノーゲンとプラスミノゲンがある。本症例では第5病日のフィブリノーゲン236 mg/dlと正常範囲内であり、ECLTに影響しないと考えた。プラスミノゲンは40%と低値であった。第4病日以降の肝機能低下によりプラスミノゲン産生が低下したと推測された。このプラスミノゲン低下も、高PAI-1血症によるPA抑制を介したプラスミン産生量低下とともにECLT延長に影響を及ぼした可能性がある。

本症例は二度の病院間搬送があった症例であり、当集中治療部では受傷時から救出時までの四肢の圧迫程度と時間が確認できないままであった。そのため、本症例を挫滅症候群であると確定するには至らなかった。しかし

ながら、急性動脈閉塞を起こさず、したがって血行再建を要しなかった左下肢にも遅発的に循環障害が発生した。腎不全発症と多臓器障害の進行には横紋筋融解症を介する挫滅症候群⁹⁾も関与したかもしれない。

右下肢血栓除去術後に呼吸循環障害の進行が早く、MNMSと診断された時点ではすでに全身麻酔のリスクのほうが手術のリスクより高いと判断されたため、壊死に陥った患肢に対する切断術は断念せざるを得なかった。

高PAI-1血症は敗血症患者の致死の予後予測因子であるといわれている¹⁰⁾。また、PA PAI-1 complexは多臓器障害の進行に相関して上昇するという報告^{11),12)}がある。本症例では、PAI-1、PA PAI-1 complexの測定を第5病日の1ポイントのみ行うにとどまった。数多くのポイントで測定しておれば、病勢の進行を早い段階で予知できた可能性があり、かつ患肢切断術適応の早期判定が可能であったかもしれない。

欧米人では、PAI-1遺伝子において特定配列のプロモータを持つ個体では、重症外傷により敗血症が引き起こされた場合にはその他の個体よりもPAI-1が高値となり、生命予後が悪化する¹³⁾ことが判明した。日本人にも外傷由来の敗血症でPAI-1が高値になる特有の遺伝子多型性を有する個体があるかもしれない。今後の検討が望まれる。

結語

交通外傷後、急性動脈閉塞症に対する血行再建後にMNMSが発症、多臓器障害が進行した症例を経験した。多臓器障害の進行に挫滅症候群の機序も関与したと推測された。この経過中に高PAI-1血症を介する線溶過剰抑制状態を観察した。早期にPAI-1を含む線溶活性評価を繰り返し行っていたら、治療計画決定に重要な情報がもたらされ、予後が改善した可能性がある。

謝辞

著者らは、t-PA、PA-PA inhibitor complex、PAI-1、ECLTの測定に際して、浜松医科大学第二生理学講座浦野哲盟教授から多大な協力をいただいたことに深謝いたします。

本稿の要旨は、第22回日本蘇生学会(2003年、長野市)において発表した。

文献

- 1) 根岸七雄：下肢急性動脈閉塞症の診断と治療. 外科 64: 1133-7, 2002

- 2) 知久信明：急性動脈閉塞症の再灌流障害における ICAM-1, IL-8 の関与に対する実験的検討. 日心臓血管外会誌 26:217-23, 1997
- 3) 新野哲也：下肢急性動脈閉塞モデルにおける虚血再灌流障害時のアポトーシスの関与についての実験的検討. 日血管外会誌 10:661-70, 2001
- 4) 梅沢久輝, 根岸七雄, 石井良幸, ほか：下肢急性動脈閉塞症の予後判定における systematic inflammatory response syndrome の有用性. 日心臓血管外会誌 27:1-5, 1997
- 5) Seekamp A, Warren JS, Remic DG, et al.: Requirements for tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in limb ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. *Am J Pathol* 143:453-63, 1993
- 6) Emeis JJ and Kooistra T: Interleukin-1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 163:1260-6, 1986
- 7) Sawdey M, Podor TJ and Loskutoff DJ: Regulation of type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 264:10396-401, 1989
- 8) 香川和彦：凝固・線溶関連検査. 臨床検査項辞典. 櫻林郁之介, 熊坂一成 監修, 伊藤機一, 宮地勇人, 前川真人, ほか 編 東京, 医歯薬出版, 2003, pp136
- 9) 横田順一郎：挫滅症候群. 日救急医学会誌 8:1-16, 1997
- 10) Mesters RM, Floerke N, Ostermann H, et al.: Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost* 75: 902-7, 1996
- 11) Hoshino M, Haraguchi Y, Hirasawa H, et al: . Close relationship of tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex with multiple organ dysfunction syndrome investigated by means of the artificial pancreas. *Critical Care* 5:88-99, 2001.
- 12) Okabayashi K, Wada H, Ohta S, et al.: Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am J Hematol* 76:225-9, 2004
- 13) Menges T, Hermans PW, Little SG, et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 357:1096-7, 2001

ABSTRACT

A case report of a patient of severe inhibition of fibrinolysis with myonephropathic metabolic syndrome (MNMS) after multiple trauma due to a traffic accident

Toshiaki Mochizuki*¹, Matsuyuki Doi*²
Shunsuke Fujii*¹, Hideki Sano*²
Chieko Nakagawa*², Yoshito Shiraishi*³
Teruhisa Kazui*⁴, Shigehito Sato*¹

*¹ *Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hamamatsu University School of Medicine 1-20-1 Handa-yama, Hamamatsu-city Shizuoka-pref. 431-3192, Japan*

*² *Division of Intensive Care, Hamamatsu University Hospital*

*³ *Division of Surgical Center, Hamamatsu University School of medicine*

*⁴ *The First Department of Surgery, Hamamatsu University School of medicine*

A 74-year-old male suffered from multiple trauma after a traffic accident and was eventually transferred to the ICU. Myonephropathic metabolic syndrome (MNMS) occurred on the second day after thrombectomy for acute arterial occlusion of the right lower limb. MODS including DIC, respiratory, liver and renal failure progressed. The patient expired on the 5th day after the surgery. Since delayed circulatory failure was observed on the left lower limb, the mechanisms of crush syndrome might contribute to MODS, although no information was obtained regarding the extent of the muscle damage at the time of the traffic accident.

Increases of tissue plasminogen activator (t-PA, 33.9 ng/ml > 10 ng/ml of the normal range), total plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1, 659.3 ng/ml > 50 ng/ml), PAI-1 complex (25.4 ng/ml > 17 ng/ml), and euglobulin clot lysis time (ECLT, 25.7 hr > 6-12 hr) were observed on the 5th day after surgery. Increased inhibition of fibrinolysis might be related to the progression of MODS.

Key words PAI-1, Myonephropathic metabolic syndrome, crush syndrome, fibrinolysis, increased inhibition of fibrinolysis