

僧帽弁狭窄症における左房  
内血栓の凝血学的検査法に  
よる診断

Laboratory diagnosis of  
left atrial thrombi in  
patients with mitral  
stenosis

林 育生  
宮内 大樹  
坂本 和孝  
真田 純一  
中村 一彦  
有馬 暉勝  
尾辻 省吾\*  
平 明\*\*

Ikuo HAYASHI  
Taiki MIYAUCHI  
Kazutaka SAKAMOTO  
Jun-ichi SANADA  
Kazuhiko NAKAMURA  
Terukatsu ARIMA  
Shogo OTSUJI\*  
Akira TAIRA\*\*

**Summary**

Left atrial (LA) thrombi sometimes occur in patients with mitral stenosis (MS) and may cause systemic embolization resulting in serious and fatal complications. Several clinical techniques are used to detect the presence of LA thrombi, but even echocardiography, the most widely used, has some drawbacks depending on the sizes and locations of the thrombi. This study evaluated D-dimer, fibrinopeptide A (FPA), and thrombin-antithrombin III complex (TAT) as molecular markers for diagnosing the presence of LA thrombi in 26 patients with MS who underwent cardiac surgery. Atrial fibrillation was detected in all patients. Patients with episodes of obvious thromboembolic diseases were excluded. Blood was obtained from the brachial vein before the surgery ( $3 \pm 1$  days; mean  $\pm$  SD). The presence or absence of thrombi was confirmed at surgery in all patients. Levels of both D-dimer and TAT were significantly higher in patients with thrombi than in those without thrombi or in normal subjects. FPA levels did not differ significantly between the three groups. The levels of D-dimer and TAT correlated significantly with the weights of the LA thrombi. LA thrombi ( $ca \geq 2$  g) were always confirmed at surgery in patients with levels of D-dimer higher than 200 ng/ml and/or levels of TAT higher than 4 ng/ml. These results indicate that D-dimer and TAT are simple and useful diagnostic markers for determining LA thrombi in patients with MS.

**Key words**

D-dimer                      Thrombin-antithrombin III complex (TAT)                      Fibrin peptide A (FPA)                      Mitral  
stenosis                      Left atrial thrombi

鹿児島大学医学部 第二内科学

\*同 臨床検査医学

\*\*同 第二外科学

鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 (〒890)

The Second Department of Internal Medicine, \*Department of Laboratory Medicine and \*\*The Second Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine, Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima 890

Received for publication November 19, 1991; accepted October 20, 1992 (Ref. No. 37-102)

## はじめに

僧帽弁狭窄症では、しばしば左房内血栓が認められる。その存在の有無は血栓塞栓症合併と関連し、治療方針決定上、臨床的に重要な意味をもっている。現在、左房内血栓の診断法としては、心エコー図法などを中心とした形態学的診断法が一般に用いられている。しかし僧帽弁狭窄症の左房内血栓に関して、分子マーカーを用いた凝血学的研究の報告は少なく、実際に手術で確認し左房内血栓とを比較検討した研究はない。本研究では、近年測定可能となった分子マーカーのうち fibrinopeptide A (FPA)<sup>1-3)</sup>, thrombin-antithrombin III complex (TAT)<sup>4)</sup> を凝固亢進の指標として、D-dimer<sup>5-7)</sup> を二次線溶亢進の指標として用い、手術適応のある僧帽弁狭窄症の患者を対象として、術中確認された血栓の有無と対比し、その存在診断に有用であるか否かを検討した。

## 対象と方法

対象は僧帽弁狭窄症の手術を受け、術中左房内血栓の有無が確認された26例(有血栓群10例、無血栓群16例)であり、平均年齢および男女比はそれぞれ60±5歳、男:女=4:6; 49±8歳、男:女=7:9であった(**Table 1**)。臨床的に明らかな肝機能障害例、深部静脈血栓症、閉塞性動脈硬化症の患者は除外した。対照群として、健常成人10例(平均年齢50±5歳、男:女=4:6)から採血した。**Table 1**には僧帽弁閉鎖不全症の合併例のみ示したが、その他大動脈弁疾患、三尖弁疾患などが大部分の症例において認められ、僧帽弁狭窄単独症例は、有血栓群で3例、無血栓群で2例であった。また全例、心電図上、心房細動を呈していた。ワーファリン内服症例は有血栓群で2例、無血栓群で3例であった。

採血は抗凝固、抗プラスミン剤として、ヘパリンおよびトラジロールを使用し、手術前(平均3±1日)、早朝空腹時に肘静脈より行い、4°C, 2,000 G, 15分間遠沈して得られた血漿を用いた。

**Table 1. Clinical characteristics of patients with mitral stenosis**

	Th + n=10	Th - n=16
Age (yrs)	60±5	49±8
Sex (M/F)	4/6	7/9
Time from sampling to operation (days)	3±1	3±1
MR		
-	6	5
I	2	7
II	2	3
III	0	1
IV	0	0

mean±SD.

Th=thrombi; MR=mitral regurgitation.

D-dimer は D-dimer モノクローナル抗体(DD-3B6)と酵素標識抗体(DD-4D2)を用いた DIMER TEST-EIA (MABCO) により測定した。FPA は <sup>125</sup>I-FPA を FPA 抗体に競合反応させて、RIA キット (IMCO) にて測定した。また、同時に 3.8% クエン酸加採血後、4°C, 2,000 G, 15分間遠沈して得られた血漿を用いて、TAT をエンザイグノスト TAT (Behringwerke) を用いた EIA 法により測定した。さらに、3.8% クエン酸加採血で得られた血漿を用いて、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間および AT-III などを測定した。なお、術前に全例で、経胸的心エコー図検査を施行した。

有意差検定は Student's *t*-test にて行い、各指標間の相関を Pearson 法にて求めた。D-dimer, FPA および TAT については、対数変換後、統計処理を行った(以下、平均は幾何学的平均を意味する)。

## 結 果

末梢血および一般凝固検査結果は有血栓と無血栓群間においては有意差を認めなかった(**Table 2**)。

D-dimer, FPA および TAT については、実測値を対数変換して示したが (**Figs. 1-5**), D-

Table 2. Laboratory examination results

	Th + n=10	Th - n=16	p value
Fibrinogen (mg/dl)	273±70	322±96	NS
PT (%)	78±25	80±22	NS
APTT (sec)	32±7	32±4	NS
Plt (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	18±4	19±6	NS
Ht (%)	40±4	40±4	NS
AT-III (%)	98±14	97±15	NS

mean±SD.

PT=prothrombin time; APTT=activated partial thromboplastin time; Plt=platelet; Ht=hematocrit; AT-III=antithrombin-III; NS=not significant. Other abbreviations as in Table 1.

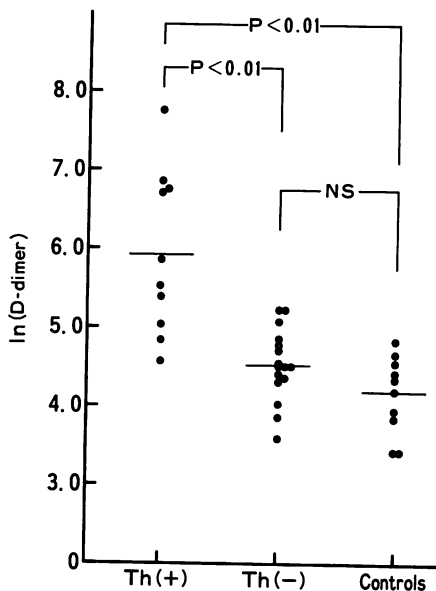


Fig. 1. Plasma D-dimer levels in patients with mitral stenosis (MS).

ln=natural logarithm; --=geometric mean.

dimer の平均値は有血栓群にて 378 ng/ml, 無血栓群では 93 ng/ml, コントロール群では 64 ng/ml であり, 有血栓群は無血栓群およびコントロール群に比し有意な高値を示した ( $p < 0.01$ , Fig. 1).

FPA については, その平均値は有血栓群にて 7.9 ng/ml, 無血栓群にて 4.9 ng/ml, コントロー

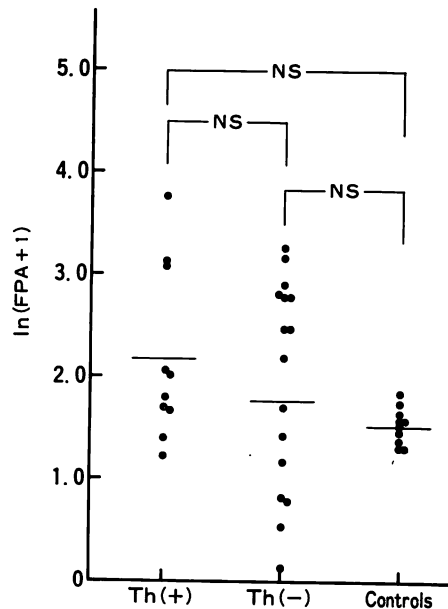
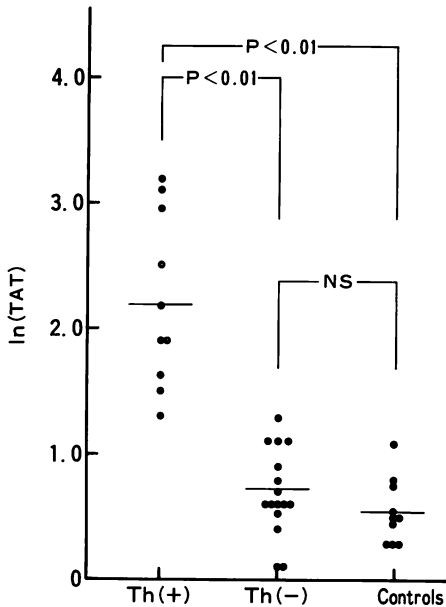


Fig. 2. Plasma FPA levels in patients with MS.

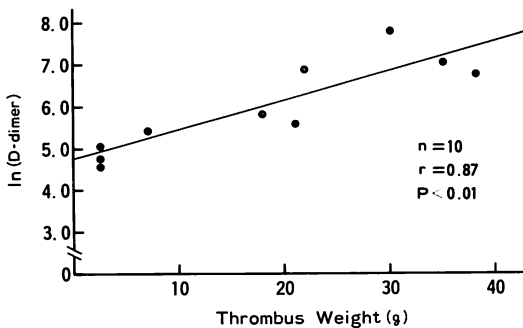
FPA=fibrinopeptide A. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

ル群にて 3.7 ng/ml と各群間において有意差を認めなかった (Fig. 2).

TAT については, その平均値は有血栓群にて 9.1 ng/ml, 無血栓群にて 2.0 ng/ml, コントロール群で 1.7 ng/ml であり, 有血栓群は無血栓群およびコントロール群に比し有意の高値を示した ( $p < 0.01$ , Fig. 3). なお, D-dimer と摘出血栓重



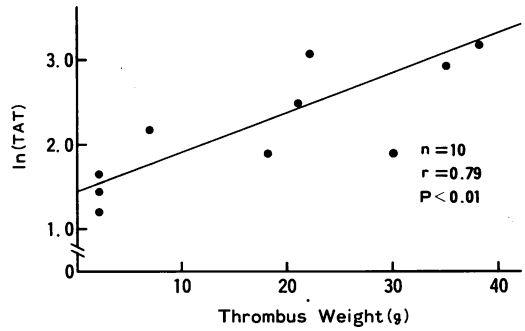
**Fig. 3. Plasma TAT levels in patients with MS.**  
TAT=thrombin-antithrombin-III complex.  
Other abbreviations as in Table 1, Figs. 1, 2.



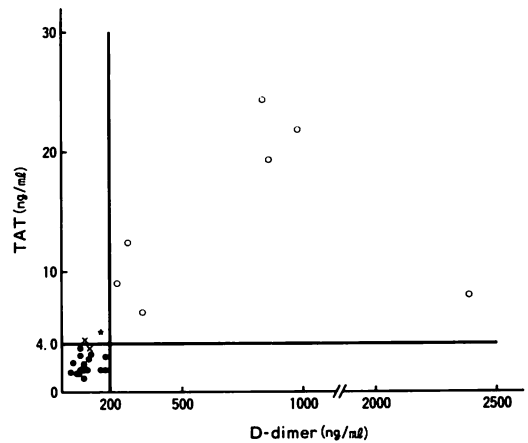
**Fig. 4. Correlation between thrombus weights and plasma D-dimer levels in patients with MS.**  
Abbreviations as in Fig. 1.

量および TAT と摘出血栓重量との間にはそれぞれ  $r=0.87$ ,  $p<0.01$  および  $r=0.79$ ,  $p<0.01$  と正の相関を認めたが (Figs. 4, 5), FPA と摘出血栓重量との間には相関は認められなかった。

一方, D-dimer, TAT の実測値の分布をみる



**Fig. 5. Correlation between thrombus weights and plasma TAT levels in patients with MS.**  
Abbreviations as in Figs. 1, 3.



**Fig. 6. Distribution of plasma D-dimer and TAT in MS patients with or without left atrial thrombus.**

○ : thrombus weights  $>2$  g, detected by echocardiography; ★ : thrombus weights  $\leq 2$  g, detected by echocardiography; × : thrombus weights  $\leq 2$  g, not detected by echocardiography; ● : thrombus -.

と (Fig. 6), 手術にて血栓を認めなかった 16 例すべてにおいて, D-dimer は  $200\text{ ng/ml}$  以下, TAT は  $4\text{ ng/ml}$  以下の範囲に存在した. また, 手術にて血栓を認めた 10 例のうち, D-dimer が  $200\text{ ng/ml}$  以下および TAT が  $4\text{ ng/ml}$  内外あるいはそれ以下の 3 例 (D-dimer/TAT:  $97/4.3$ ,  $119/3.6$ ,  $160/5.1$ ) は, いずれも摘出血栓重量が  $2\text{ g}$  以下の

**Table 3. Diagnostic values of D-dimer and TAT for the detection of left atrial thrombus in patients with mitral stenosis**

	D-dimer		TAT		Echo	
	<200 ng/ml	>200 ng/ml	<4 ng/ml	>4 ng/ml	Th +	Th -
Th +	3/10	7/10	1/10	9/10	7/9	2/9
Th -	16/16	0/16	16/16	0/16	0/16	16/16

Abbreviations as in Table 1, Fig. 3.

小さな血栓であった。なお、血栓の存在部位としては、左心耳内に及ぶ血栓を2例、左心耳内のみの血栓を1例 (D-dimer/TAT: 97/4.3) 認めた。

術前の心エコー図検査では、無血栓群16例全例で血栓を認めず、有血栓群10例中8例で血栓を検出、他の2例では検出できなかった [1例は2g以下の左心耳内血栓例 (D-dimer/TAT: 97/4.3)] (Table 3)。

### 考 按

現在、左房内血栓の診断法としては、心エコー図法<sup>8-10)</sup>、心血管造影法<sup>11-13)</sup>、CT法<sup>14)</sup>、MRI法<sup>15)</sup>、血小板シンチ法<sup>16,17)</sup>などが一般に用いられているが、とくに侵襲が少なく、繰り返し検査が可能であり、かつ診断率が高いとされる経胸的心エコー図法によっても、微小血栓、左心耳内血栓、後壁のび慢性血栓、新鮮血栓に関しては、診断が困難であることが指摘されている<sup>11,17-19)</sup>。また太田ら<sup>20)</sup>は、手術にて僧帽弁狭窄症の左房内血栓の有無を確認した29症例 (血栓重量: 平均 17.5g; 2-135g) において、10g以下の17例中9例は術前的心エコー図法で検出できなかったと報告している。Bansalら<sup>21)</sup>は、同様に手術にて確認した13症例中、術前的心エコー図法で2×3cmの左房内血栓は認めたが、2×3cmの左心耳内血栓は検出できなかったと報告している。Shresthaら<sup>10)</sup>は、同様の51症例において術前的心エコー図法で確認できた最小の血栓は2.0×1.5×1.5cmであったと報告している。今回の研究においても、Table 3およびFig. 6に示すように、心エコー図法では2g以下の小さな血栓の診断は3例中2例

において困難であった。

一方、最近、D-dimer、FPA、TATなどの分子マーカーを用いた各種血栓症における凝固線溶系の動態についての検討がなされている。Pelzerら<sup>4)</sup>は、深部静脈血栓症や肺塞栓症の患者においてTATの有意な上昇を認めたと報告している。Rowbothamら<sup>7)</sup>は、深部静脈血栓症の患者において、静脈造影法施行前のスクリーニングとしてのD-dimer測定が有用であると報告している。また冠動脈内血栓が関与していると考えられている心筋梗塞や狭心症においてFPAの上昇を認めたとする報告もある<sup>3,22)</sup>。僧帽弁狭窄症に関しては、矢坂ら<sup>23)</sup>が心エコー図との対比で、可動性血栓を有する例ではD-dimerは300ng/ml以上であったと報告している。しかし僧帽弁狭窄症の左房内血栓の検出に対する分子マーカーの有用性についての研究は少なく、手術時所見と対比検討した報告はない。

本研究では、左房内血栓を手術で確認しえた症例において、その存在診断に対する有用性につき検討した。その結果、有血栓群は、無血栓群に比しD-dimerおよびTATの有意な上昇を認めた。TATの上昇はトロンビン活性の上昇を反映しており、血栓易形成状態にあることを示し、一方、D-dimerの上昇はプラスミン活性を反映しており、血栓形成に対する生体反応としての二次線溶の亢進状態を示しているものと思われた。また摘出血栓重量とD-dimerおよびTATが正の相関を認めたことより、D-dimerおよびTATの上昇は左房内血栓を反映しているものと思われた。摘出血栓重量が2g以下の値を示す3症例で

は, D-dimer および TAT がほとんど上昇を示さなかったが, このことはこれらの物質が生体内で希釈された可能性も考えられ, TAT および D-dimer 測定による左房内血栓の診断に対する感度の限界を示唆するものと思われた. しかしながら一方では, Fig. 7 に示すように, D-dimer および TAT がそれぞれ 200 ng/ml および 4 ng/ml 以上であれば 2 g 以上の左房内血栓の存在を示唆することが示された.

### 結 論

以上の結果から, 本凝血学的診断法は経胸的心エコー図法による僧帽弁狭窄症の左房内血栓の診断率と同程度の検出率を有することが示されるとともに, とくに経胸的心エコー図法では診断が困難といわれている左心耳内血栓の存在診断にも有用であることを示唆するものと思われた. なお FPA に関しては, 本研究では存在診断の指標としての有用性は認められなかったが, FPA の半減期の問題や血栓形成の時期と採血との時間的解離などが関与している可能性もあり, その詳細については今後の検討が必要と考えられた.

### 要 約

僧帽弁狭窄症において, しばしば左房内血栓が認められる. また, 臨床上重篤な血栓塞栓症を経験することもある. しかしながら, 従来の心エコー図法などを中心とした形態学的診断法では, 僧帽弁狭窄症における左房内血栓の存在診断には限界があり, ときとして正確な評価が困難なことがある. そこで本研究では, 凝血学的診断法を用い, 左房内血栓の存在診断に対する有用性について検討した. すなわち, 僧帽弁狭窄症のため手術を受け, 術中, 左房内血栓の有無が確認された 26 症例において, 術前 (平均  $3 \pm 1$  日), D-dimer, TAT および FPA を測定し, 以下の結果を得た.

1. 左房内有血栓群では無血栓群およびコントロール群に比し, D-dimer および TAT の有意な上昇を認めた (おのおの 378 vs 93 vs 64 ng/

ml,  $p < 0.01$ ; 9.1 vs 2.0 vs 1.7 ng/ml,  $p < 0.01$ ). しかし FPA に関しては 3 群間において有意差は認めなかった.

2. D-dimer および TAT と摘出血栓重量との間に正の相関を認めた (おのおの  $r = 0.87$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.79$ ,  $p < 0.01$ ).

3. D-dimer および TAT の測定により 2 g 以上の左房内血栓の存在診断が可能と考えられた.

以上の結果より, D-dimer, TAT 測定は僧帽弁狭窄症における左房内血栓の存在診断にとって有用な指標と考えられ, 臨床的にも簡便かつ非侵襲的に応用可能な方法と思われた.

### 文 献

- 1) Nossel HL, Ti M, Kaplan KL, Spanordi K, Soland T, Butler VP Jr: The generation of fibrinopeptide A in clinical blood samples: Evidence for thrombin activity. *J Clin Invest* **58**: 1136-1144, 1976
- 2) 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
- 3) Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS: Fibrinopeptide A: A marker of acute coronary thrombosis. *Circulation* **71**: 912-918, 1985
- 4) Pelzer H, Schwarz A, Heimburger N: Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* **59**: 101-106, 1988
- 5) Francis CW, Marder VJ: A molecular model of plasmic degradation of cross-linked fibrin. *Thromb Haemost* **8**: 25-35, 1982
- 6) Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ, Bunce IH: Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: An immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* **37**: 882-887, 1984
- 7) Rowbotham BJ, Carroll P, Whitaker AN, Bunce IH, Cobcroft RG, Elms MJ, Masci PP, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ: Measurement of cross-linked fibrin derivatives-use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* **57**: 59-

- 61, 1987
- 8) Beppu S, Park YD, Sakakibara H, Nagata S, Miura Y: Clinical features of intracardiac thrombosis based on echocardiographic observation. *Jpn Circ J* **48**: 75-82, 1984
  - 9) Schweizer PS, Bardos P, Erbel R, Meyer J, Merx W, Messmer BJ, Effert S: Detection of left atrial thrombi by echocardiography. *Br Heart J* **45**: 148-156, 1981
  - 10) Shrestha NK, Moreno FL, Narciso FV, Torres L, Calleja HB: Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease: A clinicopathologic study. *Circulation* **67**: 341-347, 1983
  - 11) Baue AE, Baum S, Wallace HW, Blakemore WS, Zinsser HF: The diagnosis of left atrial thrombus by cineangiography. *Arch Surg* **97**: 976-983, 1968
  - 12) Ormond RS, Drake EH, Gale HH: Angiographic study of the left atrium in mitral stenosis. *Radiology* **83**: 277-282, 1964
  - 13) Standen JR: "Tumor vascularity" in left atrial thrombus demonstrated by selective coronary angiography. *Radiology* **116**: 549-550, 1975
  - 14) Tomoda H, Hoshiai M, Furuya H, Kuribayashi S, Ootaki M, Matsuyama S, Koide S, Kawada S, Shotsu A: Evaluation of intracardiac thrombus with computed tomography. *Am J Cardiol* **51**: 843-852, 1983
  - 15) Imai H, Sakakibara M, Yoshida K, Watanabe S, Masuda Y, Inagaki Y, Ikehira H, Fukuda N, Tateno Y: Magnetic resonance imaging of cardiovascular thrombi. *J Cardiogr* **15**: 681-694, 1985 (in Japanese)
  - 16) 油井徳雄, 内田立身, 松田 信, 室井秀一, 佐藤信, 木島幹博, 蛭谷 勸, 岩谷恭子, 待井一男, 刈米重夫, 岩谷文夫, 星野俊一:  $^{111}\text{In}$  標識血小板による心腔内血栓の検索. *呼吸と循環* **30**: 401-410, 1982
  - 17) Stratton JR, Ritchie JL: The effects of antithrombotic drugs in patients with left ventricular thrombi: Assessment with indium-III platelet imaging and two-dimensional echocardiography. *Circulation* **69**: 561-568, 1984
  - 18) Hibi N, Yanagisawa K, Yokoi K, Itoh K, Nanki M, Matsubara T, Nishimura K, Kambe T: Cross-sectional echocardiographic study on left atrial thrombus: Detection rate by various cross-sections. *J Cardiogr* **11**: 969-977, 1981 (in Japanese)
  - 19) Suzuki S, Hoshino S, Nakamura K, Inoue Y, Onishi S, Higa K, Nagara H, Nishino H, Hiro-sawa K, Shigeta A: The diagnosis of left atrial thrombi by selective coronary arteriogram and two-dimensional echocardiogram. *J Cardiogr* **11**: 47-57, 1981 (in Japanese)
  - 20) 太田稔明, 神田裕史, 佐藤 洋, 西脇正美, 小沢修一, 志田 力, 岡田昌義, 中村和男: 僧帽弁狭窄症 100 例における左房内血栓に関する考察. *胸部外科* **40**: 364-367, 1987
  - 21) Bansal RC, Heywood JT, Applegate PM, Jutzy KR: Detection of left atrial thrombi by two-dimensional echocardiography and surgical correlation in 148 patients with mitral valve disease. *Am J Cardiol* **64**: 243-247, 1989
  - 22) Irie T, Imaizumi T, Matsuguchi T, Koyanagi S, Kanaide H, Takeshita A, Nakamura M: Increased fibrinopeptide A during anginal attacks in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* **14**: 589-594, 1989
  - 23) 矢坂正弘, 宮武邦夫, 三谷真由美, 別府慎太郎, 永田正毅, 山口武典, 尾前照雄: 僧帽弁狭窄症例における塞栓症発症の予知: 断層心エコー図検査と凝血学的検査による検討. *日内会誌* **78**: 1736-1741, 1989