

表 題 スタンフォード A 型急性大動脈解離における発症早期  
D ダイマー値と解剖学的形態及び周術期・遠隔期予後との相関  
に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 板垣 翔

所 属 自治医科大学 医学部 総合医学第二講座  

---

2019年 4月15日申請の学位論文

紹介教員 専攻 地域医療学系 専攻科 外科系総合医学  
職名・氏名 教授 山口 敦司  

---

	目次	頁
要約		3
1. 緒論		5
2. 研究方法		
2-1 対象患者		7
2-2 D ダイマー測定方法		8
2-3 解剖学的形態評価		9
2-4 外科的手術方法		11
2-5 統計処理		12
3. 結果		
3-1 D ダイマー値の分布		13
3-2 D ダイマー陰性症例の患者背景		14
3-3 D ダイマー値と大動脈解離病変の解剖学的形態との関連性		15
3-4 D ダイマー値による術前患者背景の比較		18
3-5 D ダイマー値による周術期背景の比較		21
3-6 D ダイマー値による周術期成績の比較		23
3-7 D ダイマー値による遠隔期成績の比較		24
4. 考察		26

5. 結論	31
引用文献	32

## 要約

スタンフォード A 型急性大動脈解離は緊急手術加療を必要とする自然予後不良の救急疾患であるが、多くの手術術式の検討解析による手術成績の改善にも関わらず、依然としてその周術期及び遠隔期の治療成績は十分なものではない。本疾患の治療成績向上のためには早期診断が特に重要であり、疾患の病態に基づく診断技術の確立と、予後不良因子に対応した治療戦略の構築が今後の課題として挙げられている。

D ダイマーは、血液凝固・線溶系において安定化フィブリンがプラスミンによって分解された血栓分解産物であり、凝固線溶系が亢進する肺塞栓症などの診断マーカーとして、また血栓溶解療法の効果判定基準として広く用いられてきた。急性大動脈解離をはじめとする急性期大動脈疾患の臨床でも D ダイマーは現在広く使用されているが、大動脈疾患における生物学的特性や治療に及ぼす影響などは十分に解明されていない。そこで本研究では、緊急手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例を対象として、発症早期の D ダイマー値を大動脈解離の進展範囲と偽腔形態から解析するとともに、発症早期の D ダイマー濃度と周術期・遠隔期予後との関連性も検証した。

その結果、急性大動脈解離における D ダイマー値の診断感度は 98.9% であり、また発症早期 D ダイマー値が解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く相関

しているという結果が得られた。すなわち、大動脈解離の進展範囲が広範囲であるほど D ダイマーは偽腔形態に関わらず高値であった。また、偽腔形態の観点からは、部分開存型で D ダイマー値が最も高値であり、完全閉塞型及び ULP 型では他の群と比較して有意に低値であった。さらに、発症早期の D ダイマーの上昇は、遠隔期予後との関連性は認められなかったものの、術前血小板数の減少、及び手術時間増加、術中出血量増加、術中輸血使用量増加との相関を認め、在院死亡の独立した予後不良因子であった。

本研究結果は、発症早期の術前 D ダイマー濃度と急性大動脈解離の解剖学的形態との関連性を示し、D ダイマーの上昇が早期治療成績に及ぼす影響も明示したものである。これらの病態理解は、急性大動脈解離診療において、より迅速且つ正確な診断と周術期成績の向上に大きく寄与するものと考えられる。

## 1. 緒論

急性大動脈解離は自然予後不良な循環器緊急疾患であり、上行大動脈に解離が波及するスタンフォード A 型では外科的緊急介入が基本的治療方針とされる。本邦における手術治療成績は近年改善傾向であるが【1】、欧州より発表された直近の大規模臨床研究である International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) グループからの報告では、スタンフォード A 型急性大動脈解離の在院死亡率は 18%と依然として高い【2】。スタンフォード A 型急性大動脈解離は、手術治療なしでは発症 48 時間以内に約半数が、2 週間以内では 80%の症例が死亡するとの報告もあり【3】、治療成績（周術期及び遠隔期）の改善には手術戦略の検討のみでなく、早期の確定診断と治療介入及び予後不良因子に関する患者背景と病態の解明が重要である。

フィブリン血栓の分解産物である D ダイマーは、凝固カスケードの活性化及び血栓線溶系亢進に関連して上昇し【4】（図 1）、肺塞栓症や深部静脈血栓症の診断マーカーや血栓溶解療法の効果判定因子として使用されている。これらの静脈血栓性疾患以外にも、播種性血管内凝固症候群、敗血症、悪性新生物、さらには急性心筋梗塞などの複数の病態における診断基準としても汎用されている【5, 6】。近年、大動脈解離を含む急性大動脈疾患の診断においても D ダイマーへの注目が高まっており【7-11】、European Society of Cardiology (ESC)

ガイドラインでは、D ダイマー値上昇を急性大動脈疾患の診断項目において Class II a としてその重要性を推奨している【12】。

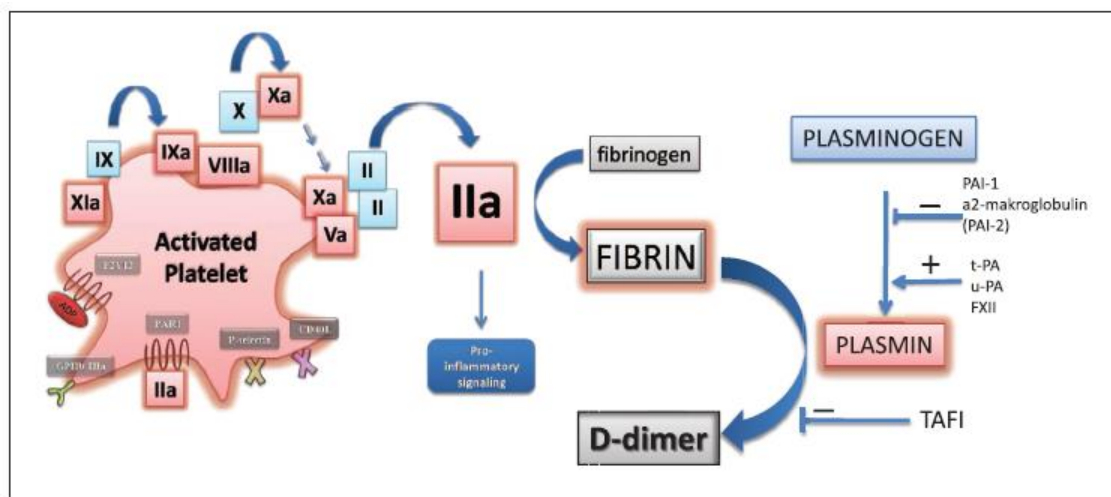


図 1: D ダイマー形成の病態生理

凝固カスケードにおいて、活性型血小板の表面にてプロトロンビンからトロンビンが形成、さらにトロンビン作用によりフィブリノゲンはフィブリン血栓へ変換される。線溶系亢進に伴い安定化フィブリンがプラスミンにより分解され D ダイマーが形成される。

急性大動脈解離症例における D ダイマー値上昇は以前より認識されており、最近の報告では D ダイマー値上昇と大動脈解離の進展範囲との関連性が指摘されている【13-15】。さらに、偽腔血栓閉塞型では血栓開存型と比較して D ダイマー値が優位に低値であったとの報告もある【13,16】。遠隔期成績との関連性に関しては、スタンフォード B 型急性大動脈解離【17,18】だけでなく、外科的介入を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離においても、D ダイマー値の上昇が遠隔予後に影響を与えるとの報告がなされた【19,20】。一方、D ダイマーの血中半減期は 8 時間とされ、急性大動脈解離発症後、経時的に血中濃度が減少

していくことも知られているが【21】、発症から病院到着までの時間によるバイアスを除外して解析を行った研究報告はほとんどない。この影響もあり、D ダイマー値の濃度変化と急性大動脈解離の解剖学的形態との関連性、特に偽腔部分開存型との関係や、D ダイマーの濃度変化が急性期治療に及ぼす影響は十分な解明がなされていない。

これらの背景をもとに、本研究ではスタンフォード A 型急性大動脈解離における発症早期の D ダイマー値と、大動脈解離の解剖学的特徴（偽腔形態及び解離進展範囲）との関連性及び、D ダイマー値上昇が周術期・遠隔期において患者予後に与える影響についての検討を行った。

## 2. 研究方法

本研究は自治医科大学さいたま医療センター倫理審査委員会にて承認され（承認番号 S16-100）、患者へのインフォームドコンセント作成については省略可とされた。

### 2-1 対象患者

2009 年 11 月から 2016 年 10 月の期間に自治医科大学さいたま医療センターにおいて手術加療を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例 321 例の内、発症後 24 時間以内に病院を受診し初診時 D ダイマー値測定を行った 262



例（男性 143 名、女性 119 名、平均年齢 64.5 歳）を研究対象とした。321 例中 288 例で来院時 D ダイマー値の測定が行われていたが、26 例では発症より 24 時間以上経過しての来院であったため、本研究対象より除外した。

本研究ではカットオフ値 8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  にて、対象を D ダイマー高値群及び低値群の 2 群に割り付け、両群間の患者背景及び周術期背景、周術期成績（在院死亡率、合併症発生率）及び遠隔期成績（生存率、大動脈イベント回避率）を比較した。患者背景、既往歴等の臨床情報については診療記録より後ろ向きに収集を行った。大動脈イベントに関して、大動脈再手術、再大動脈解離、大動脈破裂及び突然死を定義とした。尚、対象群割り付けにおけるカットオフ値については、D ダイマーと周術期及び遠隔期成績に関する直近の報告を参考に【22-24】、本研究対象群における統計学的四分位である 8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  をカットオフ値として使用した。

## 2-2 D ダイマー測定方法

血清 D ダイマー測定は、モノクローナル抗体によるラテックス免疫比濁法を用いた測定キット（ナノピア D ダイマー、積水メディカル、測定閾値 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を使用した【25】。測定原理を簡潔に述べると、検体中の D ダイマーが抗ヒト D ダイマーマウスモノクローナル抗体感作ラテックスと抗原抗体反応を起こし、凝集して濁度が増加、この濁度の変化量を分光光度計にて測定するものである。

Dダイマー値解析において、測定基準以下の陰性症例(<1 µg/mL)では0.5 µg/mLを数値として用いた。

### 2-3 解剖学的形態評価

急性大動脈解離の診断は全例胸腹部造影 CT にて行った。解剖学的形態評価は、大動脈解離進展範囲及び偽腔形態の観点から、全対象患者において術前胸腹部造影 CT を用いて行った。CT 画像による評価は放射線科医及び心臓血管外科医が独立して二重に行い、解剖学形態に関しては分類定義を十分に共通確認

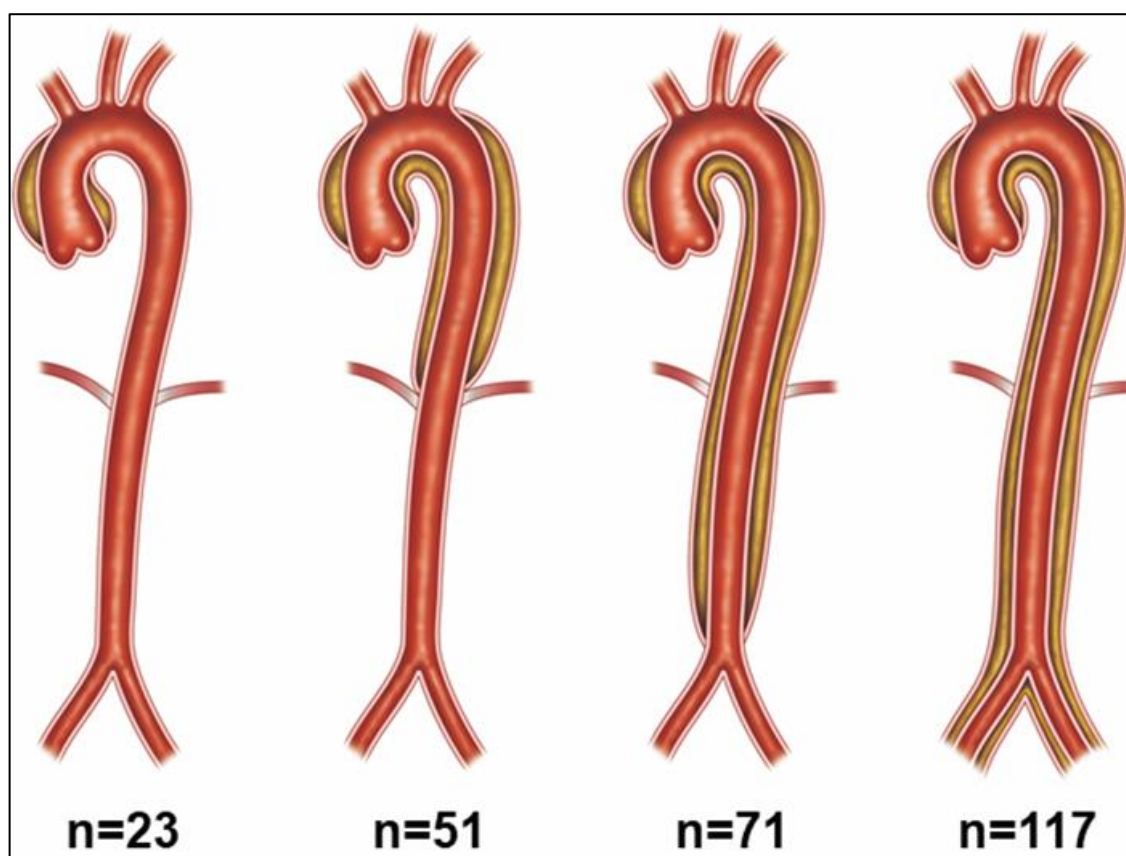


図 2:大動脈解離進展範囲に伴う解剖学的分類

大動脈解離の進展範囲により 4 つの群へ分類した。図中左側より、上行大動脈に限局する症例 (ドベーカーII 型, n=23)、横隔膜上の下行大動脈までの進展症例 (n=51)、横隔膜下腹部大動脈までの進展症例 (n=71)、腸骨動脈以下への進展症例 (n=117)。

した。偽腔形態の評価は基本として造影 CT 静脈相において行ったが、対象の内 23 例においては動脈相のみの撮影であったため同時相での評価を行った。

大動脈解離進展範囲に関して、図 2 の如く分類した。すなわち、上行大動脈に限局する症例（ドベーカーII 型, n=23）、横隔膜上の下行大動脈までの進展症例（n=51）、横隔膜下腹部大動脈までの進展症例（n=71）、腸骨動脈以下への進展症例（n=117）、とした。

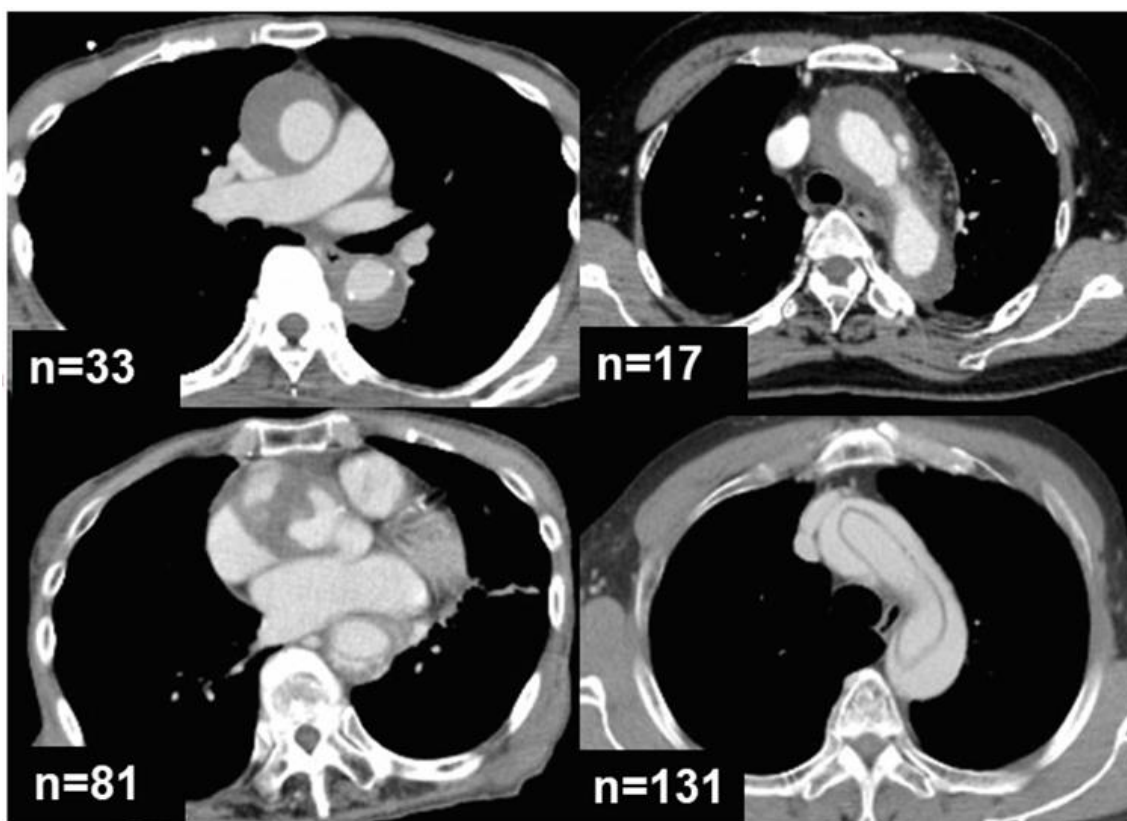


図 3:術前 CT による偽腔形態分類

左上段—完全血栓閉塞型 (n=33)、右上段—ULP 型 (極めて少量の造影剤流入のみを認める、n=17)、左下段—部分血栓閉塞型 (n=81)、右下段—完全開存型 (偽腔血栓を認めない、n=131)。

偽腔形態分類に関しては文献を参考に図 3 の 4 グループへの割り付けとした【26】。すなわち、完全血栓閉塞型 (n=33)、部分血栓閉塞型 (n=81)、完全開存型 (偽腔血栓を認めない、n=131)、ULP 型 (極めて少量の造影剤流入のみを認める、n=17) とした。

#### 2-4 外科的手術方法

手術は、これまでの当グループの報告と同じく【27-29】、全例、胸骨正中切開アプローチにて行った。人工心肺の確立は、大腿動脈・鎖骨下動脈・心尖部・上行大動脈の内、いずれか 1 か所もしくは複数か所の送血部位より行い、深部体温 (直腸温) 20-25° C の全身冷却下で手技を行った。大動脈人工血管置換の範囲は、エントリーの位置・末梢側大動脈径・末梢側偽腔形態により総合的に判断した。末梢側大動脈に真腔狭窄を認める症例においては、フローゼンエレファントトランク法：オープンステントグラフト (Japan lifeline, Tokyo, Japan) を用いた弓部大動脈置換術を施行した。全弓部大動脈置換術または部分弓部大動脈置換術においては選択的順行性脳灌流を基本術式として使用し、末梢側吻合は循環停止法を用いて施行した。中枢側断端は内側及び外側二重テフロンフェルトにて補強し、一部の症例においてはフィブリングルーまたはバイオグルーでの固定を行った。GRF グルーは全症例で使用しなかった。大動脈基部拡大症例もしくは大動脈基部にエントリーを認める症例では Bentall 法大動脈基部置

換術もしくは自己弁温存大動脈基部置換術を行った。

## 2-5 統計学的処理

全ての数値結果は平均値±標準偏差、または中央値及び四分位範囲で示した。D ダイマー値と解剖学的形態との相関について、群間比較は Kruskal-Wallis 検定にて行った。D ダイマー低値 (<8.3 µg/mL) 及び在院死亡に関する独立予測因子の解析は多変量ロジスティック回帰分析にて行った。解析は以下の項目について行われ、在院死亡の予測因子については、D ダイマー高値を項目として追加した。すなわち、年齢、性別、マルファン症候群、大動脈二尖弁、肥満 (BMI>30)、喫煙、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、人工透析、心臓手術の既往、冠動脈疾患の既往、脳血管障害の既往、重症大動脈弁閉鎖不全、術前ショック (収縮期血圧<80 mmHg)、臓器虚血 (脳、冠動脈、腹部臓器、下肢)、エントリー部位、上行または胸部下行大動脈までの解離範囲、偽腔形態 (完全閉塞型、ULP 型、部分血栓閉塞型、完全開存型)。患者背景における 2 群間比較については、 $\chi^2$  検定または Fisher 正確確率検定 (カテゴリー変数)、Student t 検定 (正規分布した連続変数)、Mann-Whitney U 検定 (対数変換後も非正規分布する連続変数) を用いた。D ダイマー値と周術期背景 (術前血小板数、手術中出血量、輸血使用量) との相関について、非正規分布する連続変数解析として Spearman 順位相関係数を使用した。遠隔期成績におけるイベン

ト回避率（死亡または大動脈イベント）の解析については Kaplan–Meier 法による log rank 検定を使用した。全ての統計解析は SPSS 23.0（IBM Corp, Armonk, NY, USA）を用いて行い、 $P<0.05$  を統計学的有意差有りとした。

### 3. 結果

#### 3-1 D ダイマー値の分布

対象群における発症早期（24 時間以内）D ダイマー値の分布は以下の通りであった（図 4）。

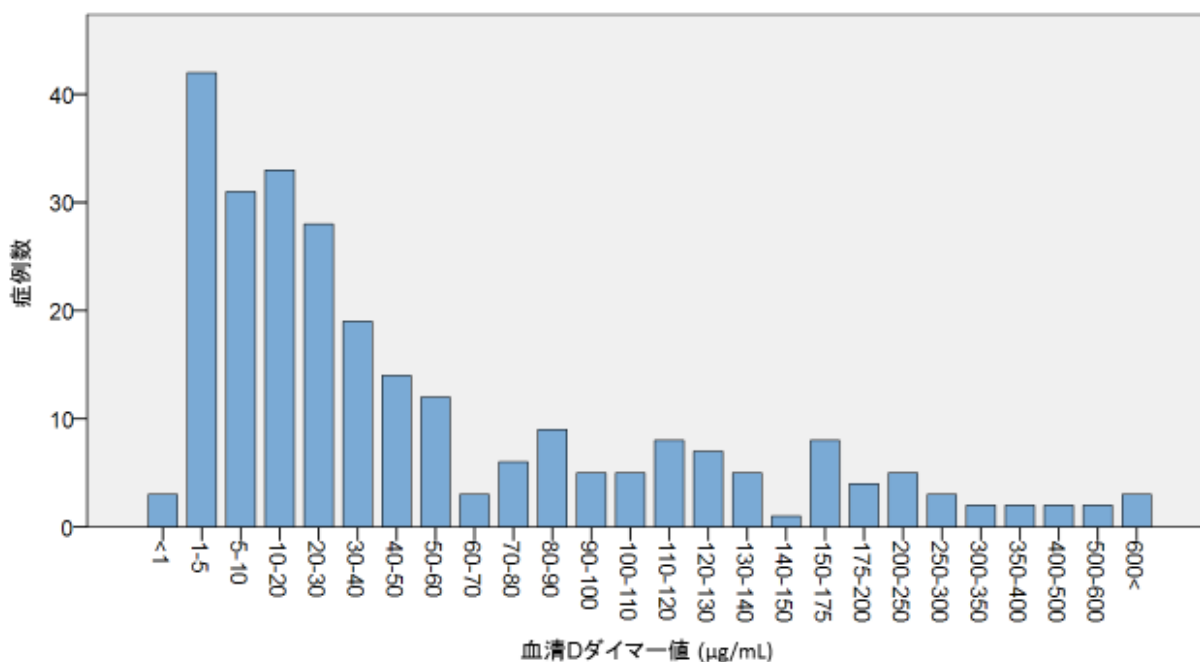


図 4:発症早期（24 時間以内）D ダイマー値の分布

平均値  $68.2 \pm 108.5 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク範囲は  $1-5 \mu\text{g/mL}$  であり、陰性症例 ( $<1 \mu\text{g/mL}$ ) を 3 例に認めた。

D ダイマー値の全平均値は  $68.2 \pm 108.5 \mu\text{g/mL}$  であり、中央値は 26.7 (8.3–85.9)  $\mu\text{g/mL}$ 、ピークは  $1\text{--}5 \mu\text{g/mL}$  であった。3 例 (1.1%) において D ダイマー値が測定基準以下 ( $<1 \mu\text{g/mL}$ )、陰性判定であり、スタンフォード A 型急性大動脈解離診断における D ダイマー陽性の診断感度は 98.9% (259/262) であった。

### 3-2 D ダイマー陰性症例の患者背景

D ダイマー陰性となった 3 例の患者背景 (表 1) 及び CT 画像 (図 5) を以下に示す。

症例	発症-来院 の時間	患者背景	白血球	解離 進展範囲	上行 大動脈径	偽腔形態	循環動態/ 臓器虚血	エントリー 部位	術式・結果
#1									自己弁温存型
42歳 男性	2.5時間	高血圧	6,930/ $\mu\text{L}$	腸骨動脈	51 mm	開存	安定/ 下肢	上行-弓部	基部置換 +弓部置換 /自宅退院
#2		高血圧 糖尿病 高脂血症 虚血性心疾患	13,570/ $\mu\text{L}$	腸骨動脈	47 mm	開存	安定/ 冠動脈 下肢	胸部下行	上行置換 +CABG /自宅退院
#3		脳梗塞	6,450/ $\mu\text{L}$	胸部下行	45 mm	完全閉塞	安定/ なし	不明	上行置換 /自宅退院
78歳 女性	6 時間								

表 1: D ダイマー陰性症例背景

症例 2 では発症から来院まで 23 時間が経過していた。症例 3 では解離進展範囲が横隔膜上下行大動脈及び偽腔完全閉塞型であった。また、症例 1 及び 3 では来院時白血球数が正常であった。

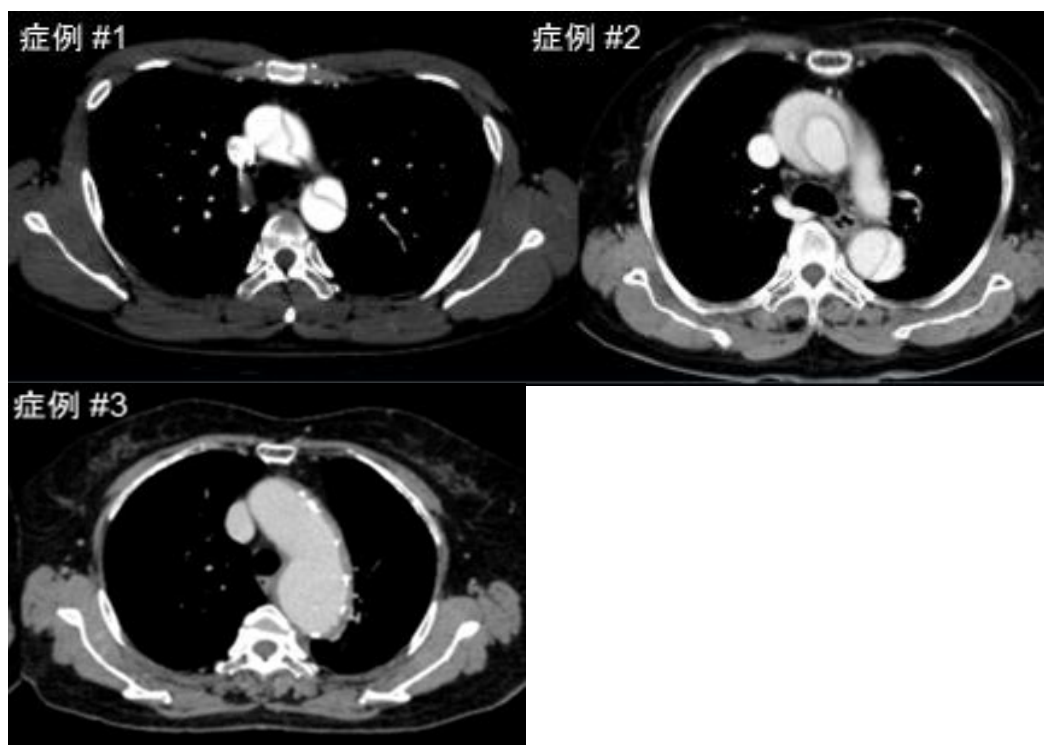


図 5:D ダイマー陰性症例 CT 所見

症例 1 及び 2 は偽腔完全開存型、症例 3 は偽腔完全閉塞型であった。進展範囲は症例 1 及び 2 で腸骨動脈まで、症例 3 では胸部下行大動脈までであった。

3 例中 1 例は解離進展範囲が横隔膜上下行大動脈及び偽腔完全閉塞型であった (症例 3)。他 2 例はいずれも腸骨動脈以下の解離進展範囲及び偽腔開存型であったが、内 1 例では発症から来院まで 23 時間が経過していた (症例 2)。

陰性症例 3 例の内 2 例において来院時白血球数が正常値であった (症例 1 及び 3)。

### 3-3 D ダイマー値と大動脈解離病変の解剖学的形態との関連性

D ダイマー値と大動脈解離進展範囲との関連性 を以下に示す (図 6A)。各グループの D ダイマー中央値は、上行大動脈群 (n=23) : 3.9 (2.4-12.6)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胸部下行大動脈群 (n=51) : 8.1 (4.4-20.5)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、腹部大動脈群 (n=71) : 37.8



(11.2-87.0)  $\mu\text{g/mL}$ 、腸骨動脈群 (n=117) : 43.7 (21.7-114.4)  $\mu\text{g/mL}$  であった。解離進展範囲ごとの D ダイマー値は 4 群間で有意差を認め、進展範囲が広範囲であるほど D ダイマーは高値であった ( $P < 0.01$ )。さらに、各偽腔形態ごとのサブグループ解析を行ったところ (図 6B-D)、同様の結果を認め、偽腔形態に依存することなく、解離進展範囲と D ダイマー値の強い関連性が示された。

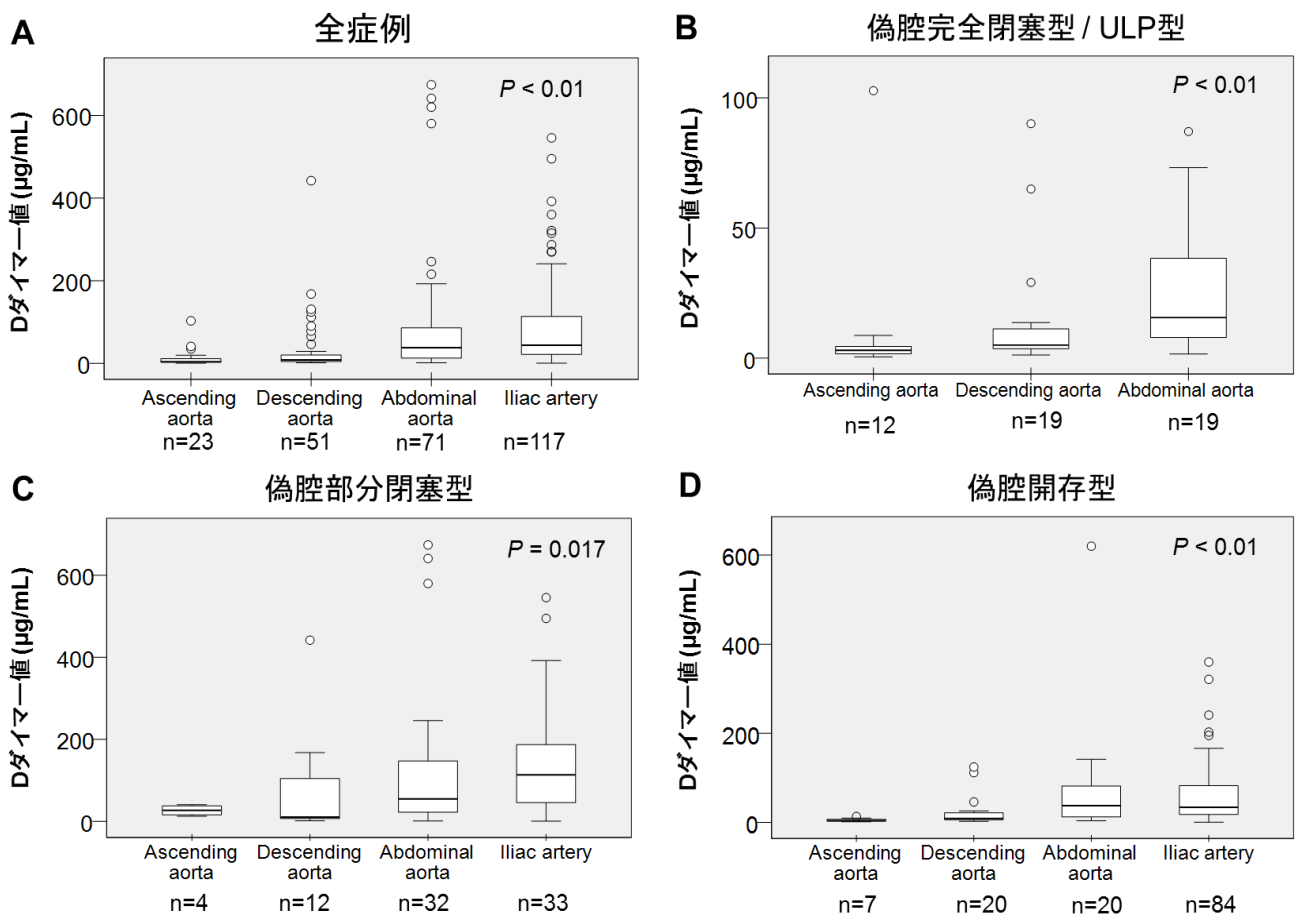


図 6: 発症早期 D ダイマー値と大動脈解離範囲の相関

A:全症例、B-D:各偽腔形態によるサブグループ解析。全解析において、進展範囲が横隔膜以下にまで達する症例では、より中枢にとどまる症例と比較して D ダイマー値が有意に高値であった。

引き続き、Dダイマー値と偽腔形態との関連性に関する検討を行った（図7）。

各グループのDダイマー中央値は、完全閉塞型（n=33）：5.0（2.6-18.0） $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、

部分閉塞型（n=81）：60.9（19.4-160.4） $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、完全開存型（n=131）：28.6（10.0-

70.9） $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ULP型（n=17）：8.7（3.2-26.9） $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、全症例の検討

では偽腔形態ごとのDダイマー値は有意に差を認め、完全閉塞型及びULP型

では他の2群と比較してDダイマーが低値であり、部分閉塞型では最も高値で

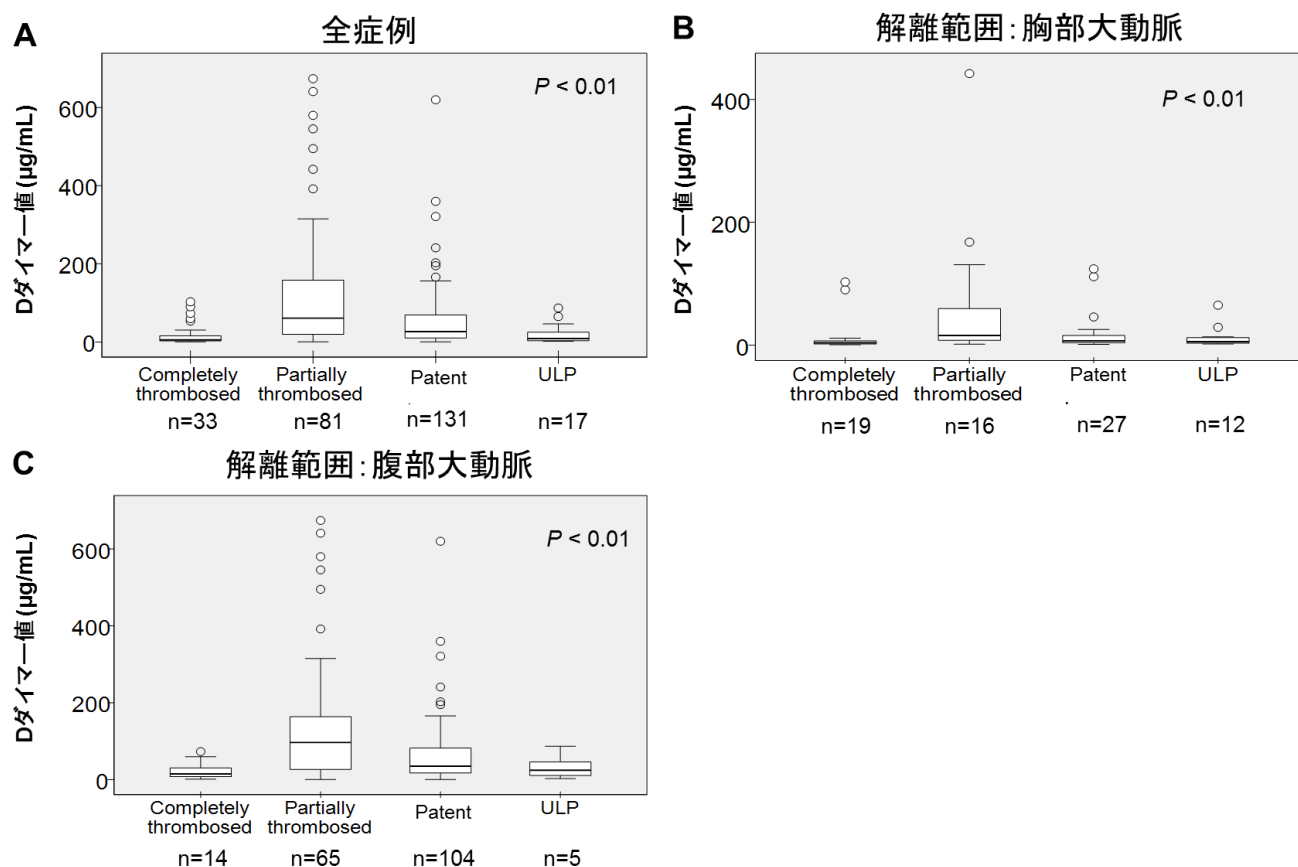


図7: 発症早期Dダイマー値と偽腔形態の相関

A:全症例、B-C:各解離進展範囲によるサブグループ解析。全解析において、偽腔部分開存型や完全開存型では完全血栓閉塞型と比べ有意に高いDダイマー値を呈した。

あった (図 7A、 $P<0.01$ )。解離進展範囲ごとのサブグループ解析でも、統計学的有意差をもって同様の結果が得られ、解離進展範囲と独立した偽腔形態と D ダイマー値の相関が明示された (図 7B-D)。

#### 3-4 D ダイマー値による患者背景の比較

統計学的四分位である  $8.3 \mu\text{g/mL}$  をカットオフ値として、対象群を D ダイマー高値群及び低値群の 2 群に割り付け、群間比較を行った。両群の患者背景を表 2 に示す。D ダイマー低値群では高値群と比較して、術前血小板数が有意に高く、また下肢虚血症例が有意に少なかった。又、脳虚血症例は D ダイマー高値群において高頻度であった。解剖学的形態については、低値群では上行大動脈に解離が限局するドベキーII 型症例が有意に多く、また偽腔完全閉塞型及び ULP 型の頻度が、高値群と比較して有意に高い結果であった。これに対して、部分閉塞型の頻度は、D ダイマー高値群において有意に高かった。両群間に有意差を認めた血小板数値に関して、対象群全体において D ダイマー値との相関を解析すると、発症早期 D ダイマー値と術前血小板数には負の相関関係を認めた (図 8)。

多変量解析の結果、上行大動脈または胸部下行大動脈までの解離進展、偽腔完全閉塞型及び脳虚血所見陰性の項目が D ダイマー低値の予測因子であった (表 3)。

	全症例 (n=262)	D ダイマー ≤8.3 μg/mL (n=66)	D ダイマー >8.3 μg/mL (n=196)	P 値
<b>患者背景</b>				
年齢 (年)	64.7±12.8	65.1±14.4	64.5±12.5	0.72
性別, 男性	142 (54.6%)	32 (48.5%)	111 (56.6%)	0.25
マルファン症候群	6 (2.3%)	3 (4.5%)	3 (1.5%)	0.35
大動脈二尖弁	7 (2.7%)	3 (4.5%)	4 (2.0%)	0.52
肥満 (BMI >30)	27 (10.3%)	6 (9.1%)	21 (10.7%)	0.71
喫煙	80 (30.5%)	17 (25.8%)	63 (32.1%)	0.33
高血圧	191 (72.9%)	46 (69.7%)	145 (74.0%)	0.49
脂質代謝異常	47 (17.9%)	11 (16.7%)	36 (18.4%)	0.76
糖尿病	25 (9.5%)	10 (15.2%)	15 (7.7%)	0.073
慢性閉塞性肺疾患	9 (3.4%)	2 (3.0%)	7 (3.6%)	1.0
人工透析	4 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)	1.0
再手術	2 (0.8%)	0 (0%)	2 (1.0%)	1.0
<b>臨床所見</b>				
症状				
胸背部痛	209 (79.8%)	53 (80.3%)	156 (79.6%)	0.90
腹痛	13 (5.0%)	0 (0%)	13 (6.6%)	0.069
意識障害	54 (20.6%)	12 (18.2%)	42 (21.4%)	0.57
ショック (sBP <80 mmHg)	56 (21.4%)	18 (27.3%)	38 (19.4%)	0.18
重症大動脈弁閉鎖不全	14 (5.3%)	4 (6.1%)	10 (5.1%)	1.0
臓器虚血				
脳	35 (13.4%)	4 (6.1%)	31 (15.8%)	0.071
冠動脈	22 (8.4%)	4 (6.1%)	18 (9.2%)	0.59
腸管	15 (5.7%)	1 (1.5%)	14 (7.1%)	0.16
下肢	43 (16.4%)	5 (7.6%)	38 (19.4%)	0.025
<b>検査所見</b>				
白血球 (x 10 <sup>3</sup> /μL)	12.8±6.8	13.4±10.8	12.6±4.8	0.38
ヘモグロビン (g/dL)	12.6±2.0	12.9±1.9	12.6±2.0	0.35
血小板 (x 10 <sup>4</sup> /μL)	18.8±6.3	21.0±6.3	17.9±6.2	< 0.001
AST (IU/L)	54.8±96.1	63.4±106.4	51.8±92.5	0.39
ALT (IU/L)	40.0±65.0	45.7±74.2	38.1±61.8	0.41
クレアチニン (mg/dL)	1.02±0.89	1.04±1.16	1.01±0.78	0.80
<b>解離形態</b>				
ドペーキー分類 I 型	239 (91.2%)	51 (77.3%)	188 (95.9%)	< 0.001
II 型	23 (8.8%)	15 (22.7%)	8 (4.1%)	< 0.001
<b>偽腔形態</b>				
完全閉塞型	33 (12.6%)	20 (30.3%)	13 (6.6%)	< 0.001
ULP 型	17 (6.5%)	8 (12.1%)	9 (4.6%)	0.032
部分閉塞型	81 (31.3%)	11 (16.7%)	71 (36.2%)	0.003
開存型	131 (50.0%)	27 (40.9%)	104 (53.1%)	0.088
<b>エントリー部位*</b>				
上行大動脈	153 (58.4%)	42 (63.6%)	111 (56.6%)	0.32
弓部大動脈	46 (17.6%)	7 (10.6%)	39 (19.9%)	0.086
下行大動脈または不明	67 (25.6%)	19 (28.8%)	48 (24.5%)	0.49

表 2:D ダイマー高値群及び低値群における患者背景

平均±標準偏差、カッコ内はパーセンテージで記載。\*複数のエントリー部位を認める症例を含む。

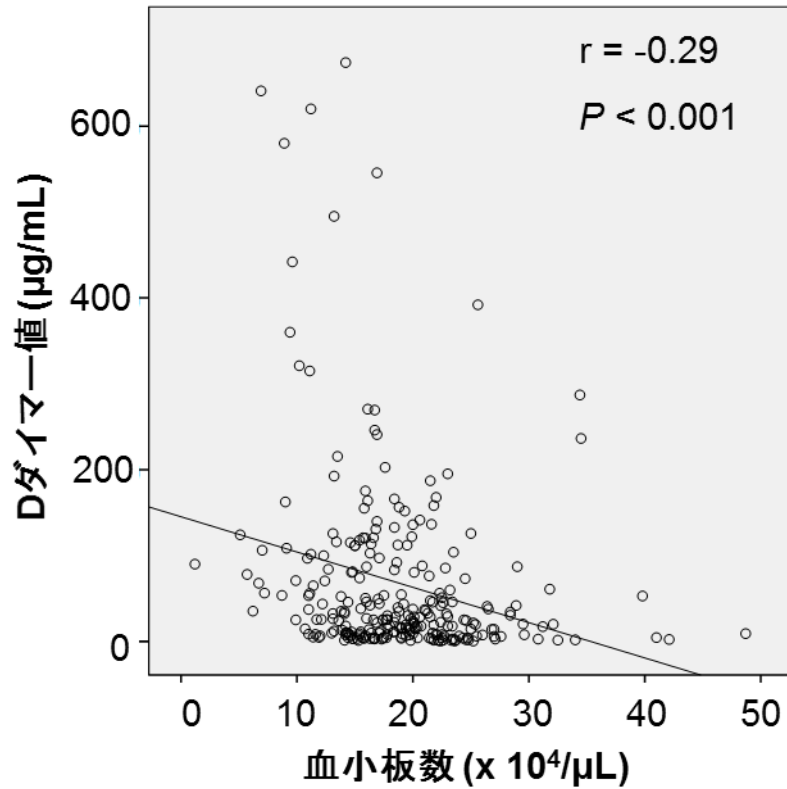


図 8:術前血小板数と発症早期 D ダイマー値の相関

発症早期 D ダイマー値と術前血小板数には負の相関関係を認めた。

	<i>P</i> 値	オッズ比	95%信頼区間
解離範囲			
上行大動脈	<0.001	9.81	3.60–26.73
胸部下行大動脈	<0.001	7.68	3.56–16.58
偽腔完全閉塞型	0.002	4.02	1.67–9.66
脳虚血なし	0.013	4.74	1.39–16.12

表 3: 発症早期 D ダイマー低値(<8.3)の多変量ロジスティック回帰モデル

上行大動脈または横隔膜上下行大動脈までの解離進展、偽腔完全閉塞型及び脳虚血所見陰性の項目が D ダイマー低値の予測因子であった。

### 3-5 D ダイマー値による周術期背景の比較

両群における周術期背景を以下に示す (表 4)。大動脈中枢側の再建法について、両群の有意差は認めなかった。大動脈置換範囲については D ダイマー高値群で全弓部置換術が多い傾向にあった。特筆すべきは、手術時間、術中出血量、術中輸血使用量の項目が D ダイマー高値群で有意に高く ( $P<0.001$ )、全症例の解析でも D ダイマー値と出血量及び輸血量性の間には正の相関関係を認めた (図 9)。その他、エントリー切除の有無、人工心肺時間、心停止時間、最低体温に両群間の差は認めなかった。

	全症例 (n=262)	D ダイマー ≤8.3 µg/mL (n=66)	D ダイマー >8.3 µg/mL (n=196)	P 値
<b>手術変数</b>				
<b>中枢側再建</b>				
交連部つり上げ	233 (88.9%)	56 (84.8%)	177 (90.3%)	0.22
基部置換(Bentall 変法)	13 (5.0%)	5 (7.6%)	8 (4.1%)	0.98
自己弁温存型基部再建	2 (0.8%)	2 (3.0%)	0 (0%)	0.10
大動脈弁置換	14 (5.3%)	3 (4.5%)	11 (5.6%)	0.98
<b>末梢側再建</b>				
上行大動脈置換	210 (80.2%)	59 (89.4%)	151 (77.0%)	0.030
弓部大動脈置換	52 (19.8%)	7 (10.6%)	45 (23.0%)	0.030
オープンステント法なし	41 (15.6%)	6 (9.1%)	35 (17.9%)	0.090
オープンステント法	11 (4.2%)	1 (1.5%)	10 (5.1%)	0.37
エントリー切除	185 (70.6%)	44 (66.7%)	141 (71.9%)	0.42
手術時間 (分)	325 (261-414)	286 (233-361)	340 (277-431)	< 0.001
人工心肺時間 (分)	161.5±74.5	148.0±54.6	166.0±79.7	0.089
大動脈遮断時間 (分)	107.6±49.6	103.9±47.8	108.8±50.2	0.49
出血量 (mL)	820 (538-1315)	650 (448-1000)	925 (583-1573)	< 0.001
輸血量 (mL)	1720 (1120-2680)	1120 (640-1960)	1880 (1140-3000)	< 0.001
最低体温 (°C)	21.7±2.9	22.0±3.1	21.6±2.8	0.27
<b>周術期成績</b>				
在院死亡	23 (8.8%)	1 (1.5%)	22 (11.2%)	0.031
30 日死亡	18 (6.9%)	1 (1.5%)	17 (8.7%)	0.088
<b>合併症</b>				
術後脳梗塞	20 (7.6%)	1 (1.5%)	19 (9.7%)	0.058
呼吸不全	131 (50.0%)	29 (43.9%)	102 (52.0%)	0.25
再開胸手術	11 (4.2%)	0 (0%)	11 (5.6%)	0.11
胸骨縦隔炎	5 (1.9%)	0 (0%)	5 (2.6%)	0.43
腎不全	25 (9.5%)	4 (6.1%)	21 (10.7%)	0.38

表 4: D ダイマー高値群及び低値群における周術期変数及び周術期成績

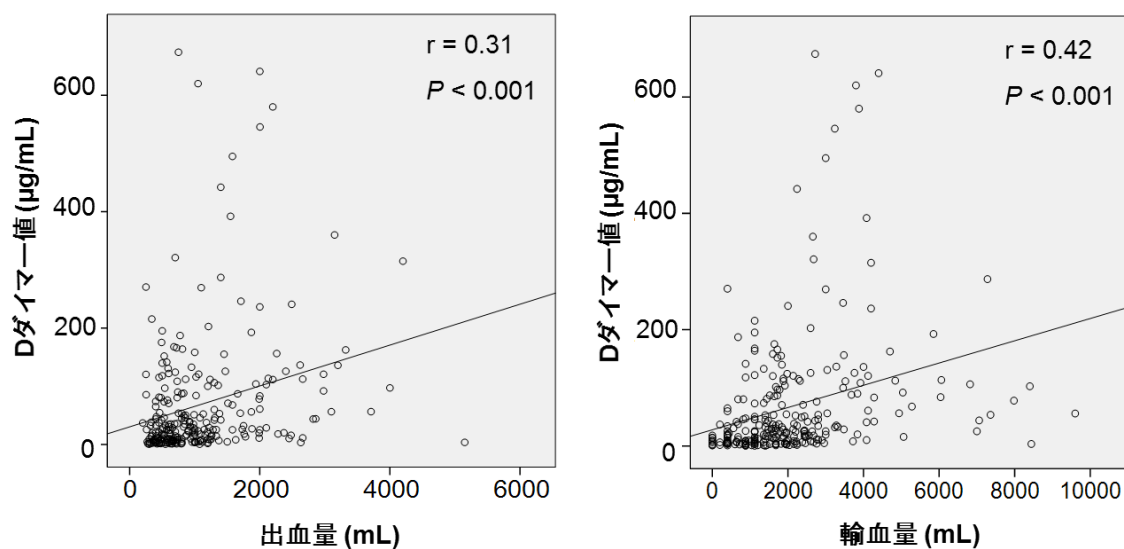


図 9: 術中出血量及び輸血使用量と発症早期 D ダイマー値の相関  
D ダイマー値と出血量及び輸血使用量の間には正の相関関係を認めた。

### 3-6 D ダイマー値による周術期成績の比較

在院死亡率は全体で 8.8% (23/262) と良好であった。D ダイマー低値群 1.5% (1/66) に対して高値群 11.2% (22/196) であり、高値群で有意に死亡率が高かった ( $P=0.031$ ) (表 4)。術後脳梗塞及び出血再開胸手術は D ダイマー高値群でより多い傾向であったが、両群に有意差は認めなかった。多変量解析の結果では、術前ショック (収縮期血圧<80 mmHg)、肥満 (BMI>30)、心臓手術の既往、術前脳虚血、腸管虚血及び D ダイマー高値が在院死亡の独立予測因子であった (表 5)。



	<b>P 値</b>	<b>オッズ比</b>	<b>95%信頼区間</b>
<b>D ダイマー &gt;8.3 µg/mL</b>	<b>0.033</b>	<b>11.83</b>	<b>1.21-115.5</b>
<b>ショック(sBP &lt;80 mmHg)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>22.1</b>	<b>5.27-92.74</b>
<b>肥満 (BMI &gt;30)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>33.2</b>	<b>6.70-164.49</b>
<b>再手術</b>	<b>0.002</b>	<b>137.06</b>	<b>6.04-3109.48</b>
<b>腸管虚血</b>	<b>0.003</b>	<b>11.74</b>	<b>2.27-60.69</b>
<b>脳虚血</b>	<b>0.004</b>	<b>6.95</b>	<b>1.83-26.34</b>
<b>人工透析</b>	<b>0.089</b>	<b>12.95</b>	<b>0.68-248.14</b>

表 5: 在院死亡に関する多変量ロジスティック回帰モデル

術前ショック(収縮期血圧<80 mmHg)、肥満(BMI>30)、心臓手術の既往、術前脳虚血、腸管虚血及び D ダイマー高値が在院死亡の独立予測因子であった。

### 3-7 D ダイマー値による遠隔成績の比較

生存退院群の遠隔期成績は以下の通りで、追跡率は 96.6% (231/239) であった (図 10)。7 年生存率は低値群で 93.4±3.9%、高値群では 77.5±5.8%であった ( $P=0.14$ )。7 年での大動脈イベント回避率は、低値群で 88.5±4.1%、高値群では 82.2±5.0% であり、両群で有意差は認めなかった ( $P=0.88$ )。経過観察中の死亡症例は 23 例であり、内 3 例は D ダイマー低値群であったが、両群間での遠隔死亡率に有意差は認めなかった。

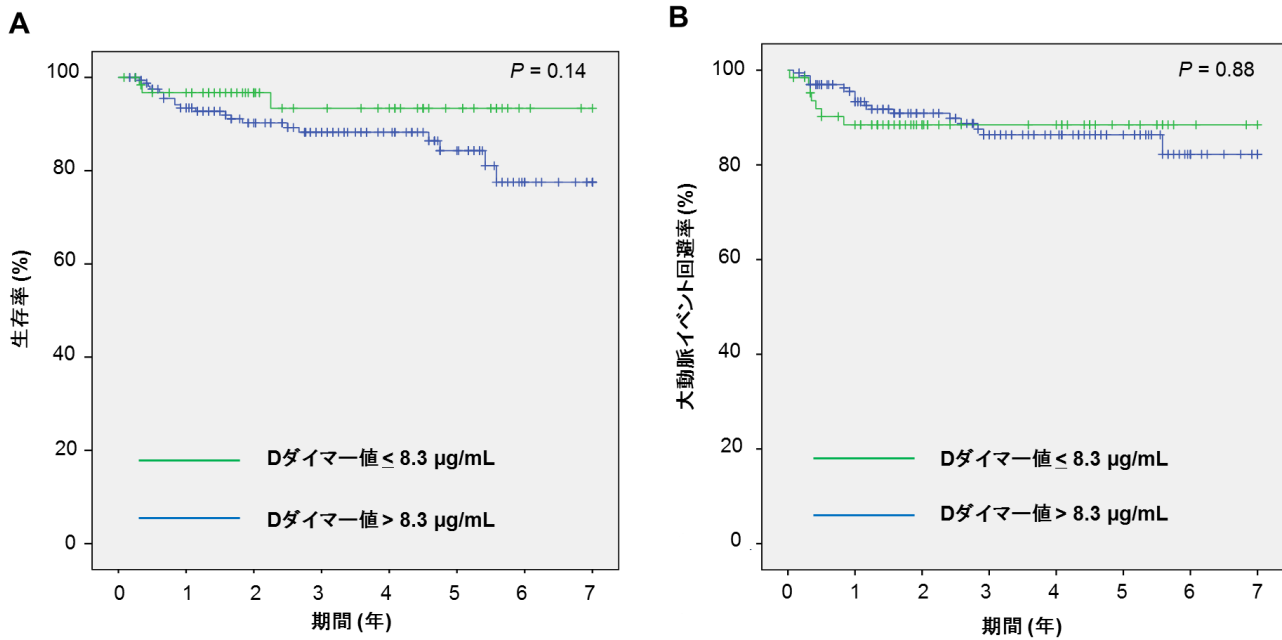


図 10: D ダイマー高値群及び低値群における生存率 (A) 及び大血管イベント回避率 (B) 追跡率は 96.6% (231/239) であった。23 例の在院死亡症例は解析から除外した。

	全症例 (n=23)	D ダイマー $\leq 8.3 \mu\text{g/mL}$ (n=3)	D ダイマー $> 8.3 \mu\text{g/mL}$ (n=20)	P 値
肺炎	5 (21.7%)	0 (0%)	5 (25.0%)	0.82
心不全	4 (17.4%)	0 (0%)	4 (20.0%)	0.97
悪性新生物	4 (17.4%)	1 (33.3%)	3 (15.0%)	1.0
大動脈破裂	2 (8.7%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	0.59
頭部血管障害	2 (8.7%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	0.59
腎不全	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (10.0%)	0.48
不明	4 (17.4%)	0 (0%)	4 (20.0%)	0.97

表 6: D ダイマー高値群及び低値群における遠隔死因

遠隔死亡症例の詳細は表 6 の通りであり、死亡原因に有意差は認めなかった。

#### 4. 考察

血清 D ダイマー値と急性大動脈解離の解剖学的形態に関するこれまでの報告は、対象患者数の比較的小さな研究がほとんどであり (n=24-114)、さらには発症からの経過時間に関してはほとんどが言及のないものであった【13-16】。我々の知る限り、本研究は外科的介入を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例を対象として D ダイマー値と解剖学的形態の解析を行った最大規模のものである。さらに D ダイマー値の時間経過における動態を背景にふまえ、本研究では発症から 24 時間以内という病態初期の解析に限定しており、その対象群は極めて均一背景であると考ええる。

本研究の中心となる結果は、スタンフォード A 型急性大動脈解離における発症早期 D ダイマー値が解離進展範囲及び偽腔形態の双方を強く反映している、という内容である。すなわち、大動脈解離が横隔膜以下にまで進展する症例ではより中枢にとどまる症例と比較して D ダイマー値が有意に高値であり、また偽腔部分開存型や完全開存型では、完全血栓閉塞型と比べ有意に高い D ダイマー値を呈した。さらに、上行大動脈もしくは胸部下行大動脈までの進展症例及び偽腔完全血栓閉塞型は、発症早期 D ダイマー低値の予測因子であった。2 群間比

較では、D ダイマー低値群と比較して高値群では術前血小板数の低下、輸血使用量の増加、手術時間の増加を認めた。これらを受け、D ダイマー高値は在院死亡率増加との関連性を認めたが、遠隔期死亡率とは相関を認めなかった。

実臨床での患者所見は循環動態の安定性や臓器虚血の有無により大きく変化し、時に典型的症状を示さない患者に対して造影CTの施行に躊躇する症例も存在する。特に欧米では診断医療施設において本邦程 CT 機器の普及は行われておらず、そのため急性大動脈疾患の診断において画像所見は確定診断に必須ではあるものの、その根拠の補助となる理学的所見及び検査所見を踏まえた総合的判断が重要と考えられる。これらの臨床的背景を元に、急性大動脈解離診断のための D ダイマー値の有用性に関して多くの研究が成されてきた。本研究では 1  $\mu\text{g/mL}$  (1000  $\text{ng/mL}$ )を急性大動脈解離診断のカットオフ値として用いた結果、D ダイマー陽性の診断感度は 98.9% (259/262) とこれまでの報告と比較して妥当な結果であったが、いくつかの文献では 0.5  $\mu\text{g/mL}$  という基準が使用されている【7,9,10,30】。これらのメタ解析では診断感度が 95–98%であったのに対し、特異度は 40–60%にとどまった【7,9,10】。このため、D ダイマーは急性大動脈解離診断において高感度・非特異的マーカーであると考えられてきた。一方で最近の報告では、急性大動脈解離リスクスコアと D ダイマー値との併用にて特異度の上昇を得られたとの結果が、後ろ向き【8】及び前向き研究【11】

双方で報告されている。このような総合的所見評価法が、急性大動脈解離の診療において、診断基準・除外基準の標準となることが予測される。

疾患の活動性／重症度の指標としての D ダイマーの有用性については、複数の疾患で報告されている。肺動脈塞栓症に関する報告では、D ダイマー値は造影 CT での血栓容積と相関しており【31】、 $>5\mu\text{g}/\text{mL}$  が在院死亡のリスク因子であった【32】。同様に深部静脈血栓症においてもエコー下で計測した血栓容量と D ダイマー値との相関が指摘されている【33】。これらの研究結果は広範囲大動脈解離における D ダイマー上昇との関連所見と矛盾しない【13-15】。本研究の主要結果の 1 つは、D ダイマー値上昇が偽腔形態に関わらず大動脈解離進展範囲に相関する、という点である。解離の形態が D ダイマー濃度に及ぼす影響に関しては、ULP 型が D ダイマー低値を呈するとの文献報告があるが【13,16】、本研究でも、偽腔完全閉塞型及び ULP 型が完全開存型と比較し、D ダイマー濃度が低下することが示された。急性大動脈解離における D ダイマーは、解離した大動脈偽腔内において形成されると考えられる。偽腔開存型の場合、D ダイマー形成後、全身循環に流入することで血清濃度が上昇する。本研究では大動脈解離の進展範囲に関わらず、部分血栓閉塞型が最も高い D ダイマー値を示した。本邦の他の研究グループは、スタンフォード B 型急性大動脈解離症例において、完全開存型または完全閉塞型と比較し、部分開存型でより FDP (D ダイマーと

類似するフィブリン分解産物)濃度が上昇するとの報告した【34】。他の偽腔形態と比較して、部分開存型では血栓形成傾向が惹起される傾向があり、これに伴い血栓線溶系の亢進も引き起こされると推測される。

D ダイマー上昇はフィブリン形成及びその溶解により引き起こされる。それらの病態には、外科手術後・不整脈・妊娠・外傷・感染・心筋梗塞・担癌状態あるいは肝硬変等が含まれる【6】。検査所見と臨床所見との乖離がある場合には、D ダイマーの臨床特性についての理解が不可欠となる。大動脈解離の解剖学的形態に加え、年齢【13】や発症からの経過時間【15,35】がD ダイマー値に与える可能性について、いくつかの報告がされてきた。通常D ダイマーは発症後6時間以内に上昇、24時間以内にピークを示すとされる【25,35】。また、D ダイマーの半減期は約8時間とされる【6】。このため、急性大動脈解離発症後10日におけるD ダイマー値上昇の診断感度が95.3%であるとする報告もあるが【21】、初療時期の遅れはD ダイマー値測定に不均一な影響を与えると考えられる。本研究では発症からの経過時間についてさらなる時間分布やD ダイマー血中動態についての解析は行っていないが今後の課題と考える。

急性大動脈解離の予後予測因子としてもD ダイマーへの注目が高まっている【14,22-24】。スタンフォードA型またはB型双方の急性大動脈解離を背景とした複数の研究で、D ダイマー高値と在院死亡率上昇との関連を認めると報告

されている【23,24】。また別グループからの報告では、保存的加療を行った症例を含むスタンフォード A 型急性大動脈解離症例において、D ダイマー高値群における在院死亡率及び遠隔死亡率が低値群と比較して有意に高かったとしている【22】。本研究は、強力な予後改善因子である外科的介入を行ったスタンフォード A 型急性大動脈解離症例のみを対象群とした研究デザインであり、保存的加療を選択した症例は除外している。統計学的四分位であるカットオフ値 8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を用いた本研究にて、高値群での有意な在院死亡率上昇を示した。

D ダイマー高値群で在院死亡率が上昇した要因としては、同群で臓器虚血症例が多く含まれていた点が挙げられる。これに加えて、高値群では人工心肺時間や術中最低温度に差がないにも関わらず、有意な手術時間の延長と輸血使用量の増加が認められた。D ダイマー高値群での術前血小板数の低下が、手術中の凝固機能不全と関連した可能性が考慮される。これらの結果は、手術加療に際しての準備輸血量や輸血使用のタイミングについて臨床外科医にとって診療成績改善の一助となると考える。また、DIC スコアやフィブリノゲン、FDP 等その他の凝固線溶系因子についてのサブ解析は本研究において行っていないが、追加研究として  $\text{PT-INR}>1.2$  をカットオフ値とした大動脈解離に伴う凝固障害の臨床特性について現在解析中である。D ダイマー値との有意な相関を認めた術後早期の治療成績と異なり、遠隔期成績については、2 群間での有意差を認めな

かった。ある研究では DeBakey I 型スタンフォード A 型急性大動脈解離における手術介入後の偽腔部分閉塞が、遠隔期大動脈拡大を優位に引き起こすとの報告がされている【20】。一方で、本研究では術前偽腔形態に注目し部分閉塞型が最も高い D ダイマー値を示したが、これらの偽腔形態は手術介入前後によって変化する。このため、遠隔期予後予測因子としての発症早期 D ダイマーの有用性については、術後 D ダイマー値及び偽腔形態解析などの項目が必要と考える。

本研究の限界について述べる。まず、本研究は単施設における後ろ向き研究である。また、D ダイマーのモノクロナール抗体は全世界で約 30 の検査キット及び約 20 の異なる抗体が存在しており、これらの抗体はそれぞれが異なる検査感度及び特異度を示す【6】。特に欧米の主流である ELISA 法と比較し本邦での免疫比濁法は測定閾値が高く、相対的診断感度が低下すると考えられる。本研究でも、偽陰性症例 3 例中、症例 3 は横隔膜上下行大動脈に局限する偽腔完全閉塞型であり複数の D ダイマー低下因子を含んでいたことによる可能性が考えられ、症例 2 では発症から来院まで 23 時間が経過していたため D ダイマー値が時間経過によりピークアウトをした可能性が挙げられるが、症例 1 については若年である以外の D ダイマー低下因子は認めず免疫比濁法による診断感度の限界とも考えられる。本研究では統計学的四分位である 8.3 µg/mL をカットオフ値としたが、D ダイマー測定法の標準化がされていないのが現状であり、研究バ



イアスとなる可能性を含んでいる。本研究の結果の妥当性を検証するために、今後大規模多施設研究を実施する予定であるが、その際には測定方法の標準化が重要と考えられる。

## 5. 結論

スタンフォード A 型急性大動脈解離症例における発症早期 D ダイマー値は大動脈解離進展範囲及び偽腔形態の双方に強く相関することが示された。大動脈解離進展範囲と独立して、D ダイマー値は偽腔部分閉塞型で高く、偽腔完全閉型もしくは ULP 型において低い値を示した。D ダイマー高値は術前血小板数の低下と関連し、手術時間の延長及び輸血使用量の増加を背景に在院死亡率の上昇の要因となったと考えられる。本報告は発症早期 D ダイマー高値と手術リスクとの関連性を明示した報告であり、これらの病態理解は急性大動脈解離診療において、より迅速且つ正確な診断と周術期管理の向上に必ず寄与するものと思える。

## 引用文献

1. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Arai H, Endo S, Doki Y, Kobayashi J, Motomura N, Nishida H, Saiki Y, Tanaka F, Tanemoto K, Toh Y, Yokomise H.

- Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 63:670–701; 2015
2. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, Myrmet T, Larsen M, Harris KM, Greason K, Di Eusanio M, Bossone E, Montgomery DG, Eagle KA, Nienaber CA, Isselbacher EM, O'Gara P. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 66:350–358;2015
  3. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin.* 17: 615-35;1999
  4. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 38:673–682, 2012
  5. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S, American College of R, American Stroke A, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R, Society of Thoracic S, Society for Vascular M. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular

- Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 121:e266–369, 2010
6. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 6:69–80, 2017
  7. Watanabe H, Horita N, Shibata Y, Minegishi S, Ota E, Kaneko T. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep*. 6:26893;2016
  8. Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, Mahabadi AA, Schlosser T, Eggebrecht H, Bossone E, Jánosi RA. Accuracy of a diagnostic strategy combining aortic dissection detection risk score and D-dimer levels in patients with suspected acute aortic syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 6:371–378;2017
  9. Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of D-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 107:1227–1234;2011
  10. Asha SE, Miers JW. A systematic review and meta-analysis of D-dimer as a rule-out test for suspected acute aortic dissection. *Ann Emerg Med*. 66:368–378;2015
  11. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, Vanni S, Grimm K, Oliveira MT, Jr., Pivetta EE, Lupia E, Grifoni S, Morello F; ADvISED Investigators. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: the ADvISED Prospective Multicenter Study.

*Circulation*. 137:250–258;2018

12. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 35:2873–2926;2014
13. Hazui H, Nishimoto M, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, Murai M, Ohishi Y, Fukumoto H, Morita H. Young adult patients with short dissection length and thrombosed false lumen without ulcer-like projections are liable to have false-negative results of D-dimer testing for acute aortic dissection based on a study of 113 cases. *Circ J*. 70:1598–1601;2006
14. Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N, Cheneau E, Jesel L, Epailly E, Desprez D, Grunebaum L, Schneider F, Roul G, Mazzucotteli JP, Eisenmann B, Bareiss P. Diagnostic and prognostic value of circulating D-dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med*. 34:1358–1364;2006
15. Weber T, Högl S, Auer J, Berent R, Lassnig E, Kvas E, Eber B. D-dimer in acute aortic dissection. *Chest*. 123:1375–1378;2003
16. Ohlmann P, Faure A, Morel O, Kindo M, Jesel L, Radulescu B, Billaud P, Meyer N, Petit H, Trinh A, Epailly E, Roul G, Chauvin M, Mazzucotelli JP, Eisenmann B, Bareiss P. Lower circulating Sta-Liatest D-Di levels in patients with aortic intramural hematoma compared with classical aortic dissection. *Crit Care Med*.

37:899–901;2009

17. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, Smith DE, Suzuki T, Fattori R, Llovet A, Froehlich J, Hutchison S, Distant A, Sundt T, Beckman J, Januzzi JL Jr, Isselbacher EM, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med.* 357:349–359;2007
18. Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakakis K, Jakob H, Mahabadi AA, Schlosser T, Eagle K, Bossone E, Jánosi RA. Clinical features and prognostic value of stent-graft-induced post-implantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair in patients with type B acute aortic syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 49:1239–1247;2016
19. Tsai MT, Wu HY, Roan JN, Tsai YS, Hsieh PC, Yang YJ, Luo CY. Effect of false lumen partial thrombosis on repaired acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 148:2140–2146.e3;2014
20. Song SW, Chang BC, Cho BK, Yi G, Youn YN, Lee S, Yoo KJ. Effects of partial thrombosis on distal aorta after repair of acute DeBakey type I aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 139:841–847;2010
21. Albini P, Barshes NR, Russell L, Wu D, Coselli JS, Shen YH, Allison PM, LeMaire SA. D-dimer levels remain elevated in acute aortic dissection after 24 h. *J Surg Res.* 191:58–63;2014
22. Huang B, Yang Y, Lu H, Zhao Z, Zhang S, Hui R, Fan X. Impact of d-dimer levels on admission on inhospital and long-term outcome in patients with type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 115:1595–600;2015
23. Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS. Value of D-dimer and C reactive protein

- in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart*. 99:1192–1197;2013
24. Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, Mahabadi AA, Schlosser T, Eggebrecht H, Bossone E, Jánosi RA. Diagnostic role and prognostic implications of D-dimer in different classes of acute aortic syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 6:379–388;2017
25. Mori K, Tamune H, Tanaka H, Nakamura M. Admission values of D-dimer and C-reactive protein (CRP) predict the long-term outcomes in acute aortic dissection. *Intern Med*. 55:1837–43;2016
26. Tanaka A, Sakakibara M, Ishii H, Hayashida R, Jinno Y, Okumura S, Okada K, Murohara T. Influence of the false lumen status on clinical outcomes in patients with acute type B aortic dissection. *J Vasc Surg*. 59:321–326;2014
27. Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 136:1160–1166;2008
28. Kimura N, Itoh S, Yuri K, Adachi K, Matsumoto H, Yamaguchi A, Adachi H. Reoperation for enlargement of the distal aorta after initial surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 149:S91–8;2015
29. Rylski B, Czerny M, Beyersdorf F, Kari FA, Siepe M, Adachi H, Yamaguchi A, Itagaki R, Kimura N. Is right axillary artery cannulation safe in type A aortic dissection with involvement of the innominate artery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 152:801–7;2016
30. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: a pooled meta-analysis. *J Emerg Med*. 34:367–376;2008
31. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer

- level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 120:281–288;2007
32. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, Tiberio G; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 35:1937–1941;2007
33. Kurklinsky AK, Kalsi H, Wysokinski WE, Mauck KF, Bhagra A, Havyer RD, Thompson CA, Hayes SN, McBane RD 2nd. Fibrin d-dimer concentration, deep vein thrombosis symptom duration, and venous thrombus volume. *Angiology.* 62:253–256;2011
34. Nagaoka K, Sadamatsu K, Yamawaki T, Shikada T, Sagara S, Ohe K, Morishige K, Tanaka E, Tashiro H. Fibrinogen/fibrin degradation products in acute aortic dissection. *Intern Med.* 49:1943–1947;2010
35. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, De Luca Tupputi Schinosa L, Renzulli A, Sabino F, Nowak R, Birkhahn R, Hollander JE, Counselman F, Vijayendran R, Bossone E, Eagle K; IRAD-Bio Investigators. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation.* 119:2702–2707;2009