ヘパリン起因性血小板減少症を合併した僧帽弁位人工弁周囲逆流に対する再手術の１例

加藤寛城　矢鋪憲功　飯野賢治　富田重之　渡邊　剛

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を合併した症例に対する心臓手術のさいには，抗凝固管理が重要となる．今回我々はアルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを併用した人工心肺下再手術を経験した．今回，アルガトロバンは 0.25 mg/kg の bolus 投与と 5〜10 μg/kg/min の持続投与，またメシル酸ナファモスタットは 100 mg/h で使用した．人工心肺中や周術期に血栓症などの合併症は認めなかった．アルガトロバンとさらに半減期の短いメシル酸ナファモスタットを使用したにもかかわらず，抗凝固作用が遷延し多量の輸血を要することとなったが術後経過は良好であった．日心外会誌 40 巻 3 号：112–114（2011）

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症，体外循環，再手術，アルガトロバン，メシル酸ナファモスタット

A Case of Re-operation for Paravalvular Leakage after Mitral Valve Replacement Complicated by Heparin-Induced Thrombocytopenia

Hiroki Kato, Noriyoshi Yashiki, Kenji Iino, Shigeyuki Tomita and Go Watanabe（Department of General and Cardiothoracic Surgery, Kanazawa University, Kanazawa, Japan）

Anticoagulation management in cardiac surgery can be difficult in patients with heparin-induced thrombocytopenia（HIT）. We report a patient who underwent reoperation of cardiopulmonary bypass（CPB）using argatroban in combination with nafamostat mesilate. A bolus of 0.25 mg/kg argatroban was administered, followed by continuous infusion of 5–10 μg/kg/min argatroban and 100 mg/h nafamostat mesilate. No complications such as thrombosis were observed during either CPB or the perioperative period. Although we used argatroban and nafamostat mesilate, which has a shorter half-life than argatroban, the anticoagulant effect was prolonged, and the patient had an uneventful postoperative course despite requiring substantial blood transfusion.　Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 40 : 112–114（2011）

Keywords：heparin-induced thrombocytopenia, cardiopulmonary bypass, reoperation, argatroban, nafamostat mesilate

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）合併症例に対する周術期抗凝固療法はいまだ確立していない．今回，われわれは HIT 合併症例に対し，アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを用いた人工心肺使用手術を経験したので報告する．

症　　例

症例：81 歳，女性．

主訴：ふらつき，易疲労感

既往歴：慢性心房細動（1992 年〜）．2003 年僧帽弁狭窄症，三尖弁閉鎖不全症にて僧帽弁置換術（27 mm St. Jude Medical Mechanical valve）＋三尖弁形成術を施行した．

現病歴：2007 年 7 月頃より，ふらつきと易疲労感を認めるようになり近医を受診し，貧血と心不全との診断にて当院紹介となった．

入院時現症：身長 143.8 cm，体重 42.2 kg，血圧 108/55 mmHg，脈拍 72/分・不整．眼瞼結膜に貧血あり．心尖部に Levine III/VI の収縮期雑音を聴取した．

血液生化学所見：Hb 7.4 g/dl，Plts 12.8 万/μl，AST 59 IU/l，ALT 17 IU/l，LDH 1,058 IU/l，T-Bil 1.5 mg/dl，D-Bil 0.3 mg/dl，BNP 172.4 pg/ml．

胸部 X 線写真：心胸郭比 62%，両肺野の肺血管影増強を認めた．

心エコー検査：左室駆出率 79%，左房径 68.4 mm，僧帽弁の機械弁に高度弁周囲逆流，中等度三尖弁逆流を認めた（図 1）．

以上より，人工弁周囲逆流，三尖弁閉鎖不全症に伴う溶血性貧血と心不全と診断し手術適応と判断した．その後，術前心臓カテーテル検査を施行した．

心臓カテーテル検査結果：冠動脈に有意狭窄なし．心係数 2.8l/min/m^2，肺動脈圧 52/24 mmHg，右房圧 16

2010 年 6 月 29 日受付，2010 年 12 月 8 日採用
金沢大学心肺・総合外科
〒 920-8641 金沢市宝町 13-1

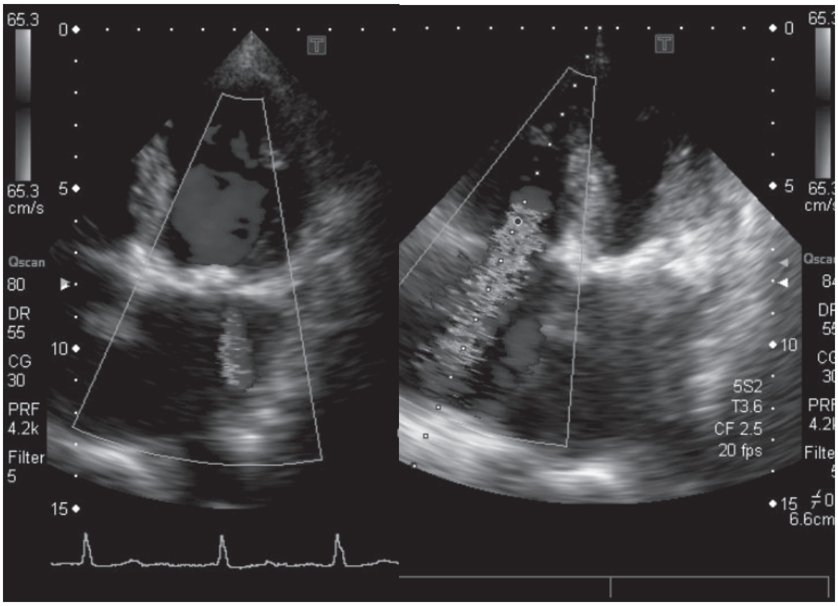

図 1 術前心エコー
僧帽弁の機械弁に弁周囲逆流と中等度三尖弁逆流を認めた．

mmHg，肺動脈楔入圧 18 mmHg であった．左室造影検査では，Sellers III 度の僧帽弁逆流を認めた．

カテーテル検査後，手術予定とし，術前にワーファリンを中止しヘパリン持続点滴へ切り替えたところ，血小板の減少（12.8 万/μl→3.6 万/μl）を認めた．その他のデータには特に異常を認めなかったため，ヘパリン起因性血小板減少症と判断し，ヘパリン中止後アルガトロバン 0.25 μg/kg/min の持続投与に切り替えた．血栓症の症状は認めず，ヘパリン中止後速やかに血小板数も改善した．HIT 抗体陰性ではあったが，血小板減少が高度であり，ヘパリンを使用せず手術を施行することとした．

術前準備：圧モニターラインには生食を使用し，Swan-Gantz カテーテルならびに中心静脈カテーテルもヘパリンコーティングなしのカテーテルを使用した．人工心肺回路ならびに人工肺もヘパリンコーティングなしのものを使用した．

手術：全身麻酔，分離肺換気下に右前第 5 肋間開胸にてアプローチした．手術開始時の activated clotting time（ACT）は 126 秒であった．心膜切開後，アルガトロバンをまず初期投与にて 7 mg 投与後，目標までの ACT 延長を得られず ACT の早期延長を期待し 3.5 mg 追加投与し，5 μg/kg/min での持続投与を開始した．その後，アルガトロバン持続投与量を 10 μg/kg/min まで増量したが ACT 351 秒と目標の 400 秒を超えなかった．そのため，メシル酸ナファモスタットを 100 mg/h で投与を開始し，同時にアルガトロバンは 5 μg/kg/min に減量して投与した．その後，ACT は 510 秒まで延長し，右大腿動脈送血，上下大静脈脱血，右上肺静脈ベントにて人工心肺を開始することができた．人工心肺開始と同時に，アルガトロバンの投与を終了した．心室細動とし，右房切開＋経中隔アプローチにて人工弁を観察すると，人工弁の開放性は良好であったが，後尖弁輪との縫着部が 1/3 周ほど外れており，これが僧帽弁逆流の原因と判断されて，2-0 Pledget 付エチボンド針にて補強した．弁周囲からの逆流がないことを確認し，心房中隔を閉鎖した．つづいて三尖弁に対し，De Vega 法による弁輪縫縮術を行った．手術時間 290 分，人工心肺時間 109 分，心室細動時間 40 分であった．人工心肺使用中の最長 ACT は 811 秒，最低体温 27.4℃であった．術中の輸血使用量は，赤血球濃厚液（RCC）16 単位，新鮮凍結血漿（FFP）10 単位，血小板製剤（PC）20 単位であった．

術後経過：術後は，出血量が 2,155 ml/13 h と多かったが，術後 13 時間目に ACT が 157 まで戻った後は 40 ml/h 程度まで減少した．術後の総輸血使用量は，RCC 18 単位，FFP 14 単位，PC 10 単位であった．術後第 2 病日よりワーファリン内服を開始した．しかし，ワーファリンコントロールがつくまでの期間（術後第 5 病日～第 9 病日）はアルガトロバンを 0.25 μg/kg/min の持続投与を併用した．その後は経過良好にて第 17 病日に退院となった．

考　察

HIT は出血傾向に次ぐヘパリンの重篤な副作用であり，投与されたヘパリンによって血小板が活性化され血小板減少や血栓塞栓症を伴う疾患である．HIT を確実に診断でき

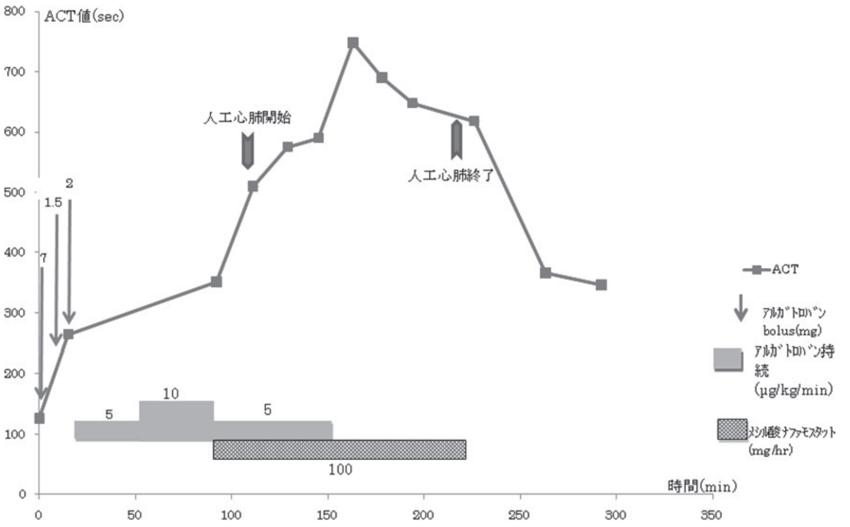

図 2　術中の薬剤投与量と activated clotting time（ACT）の推移

る検査は現在存在しないが，現実的には臨床的診断と血清学的診断法を組み合わせて HIT を診断するしかない．

HIT 患者に対する人工心肺（CPB）時の抗凝固薬の使用に関しては，推奨されているアルゴリズムでは，HIT 抗体が陰性であれば，術中のみヘパリンを使用してもいいとされている[1]．本症例は，血栓塞栓症の合併もなく HIT 抗体陰性であることから HIT I 型の可能性も考えられたが，血小板の減少率が 70% と高度であったことから，HIT II 型に準じてヘパリンを使用せず手術を行うこととした．

CPB 時のアルガトロバンの使用量に関しては，初回投与が 0.1～0.3 mg/kg で 5～10 μg/kg/min の持続投与を併用での投与量で以前は投与されていた[2]．しかし，この投与量ではなかなか ACT が目標値まで達することが難しく，比較的多くの bolus 投与追加や持続投与量の増量を要するとの報告も多い[3, 4]．

しかし，アルガトロバンの使用により，術中や術後の凝固能の回復が遷延し，出血量，輸血量が多くなると報告されている[2]．また，アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを併用した報告もあるが，メシル酸ナファモスタットを併用してもアルガトロバン使用量を減少させることができなかったと報告されている[5]．

今回我々は，アルガトロバンを急速静注で 7 mg（0.17 mg/kg）投与後，目標までの ACT 延長を得られず total 3.5 mg 追加した．また，アルガトロバンを 5 μg/kg/min で持続投与を開始し，10 μg/kg/min まで増量したが，ACT が 400 秒を超えなかった．これ以上のアルガトロバンの増量により術後出血量の増加が危惧されたため，メシル酸ナファモスタットを併用することとした．メシル酸ナファモスタットは 100 mg/h で開始し，ACT が 400 秒を超えた段階で人工心肺を開始し，アルガトロバンの持続投与は中止した（図 2）．しかし，人工心肺使用時の最高 ACT 値は 811 秒まで延長し，術後 ACT 値が 150 台に戻るまでに 13 時間も要した．それによる術後出血での再開胸手術までは必要なかったが，術中と術後ともに大量の輸血が必要であった．

今までの報告においても，アルガトロバンの半減期は 40～50 分とされているにもかかわらず，ACT が元に戻るには，7～26 時間とかなりの時間を要する[3, 5, 6]．今回，メシル酸ナファモスタットを使用し，人工心肺を離脱する 90 分前にアルガトロバンの使用を中止したが，ACT が戻るには時間を要した．そのため，アルガトロバンの使用に関しては，半減期は短いものの拮抗剤がないため十分注意して投与を行っていく必要があると考えられた．

文　　献

1) 宮田茂樹，山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の治療．血栓止血誌 **19**：195–198, 2008.
2) Martin, M.E., Kloecker, G.H. and Laber, D.A.: Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. Eur. J. Haematol. **78**: 161–166, 2007.
3) Azuma, K., Maruyama, K., Imanishi, H. et al.: Difficult management of anticoagulation with argatroban in a patient undergoing on-pump cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. **24**: 831–833, 2010.
4) Edwards, J. T., Hamby, J.K. and Worrall, N. K.: Successful use of argatroban as a heparin substitute during cardiopulmonary bypass: Heparin-induced thrombocytopenia in a high-risk cardiac surgical patient. Ann. Thorac. Surg. **75**: 1622–1624, 2003.
5) 坪内宏樹，西田　修：ヘパリン起因性血小板減少症の心臓手術における抗凝固管理の検討．バイオメディカル **16**：31–38, 2006.
6) Furukawa, K., Ohteki, H. and Hirahara, K. et al.: The use of argatroban as anticoagulant for cardiopulmonary bypass in cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **12**: 1255–1256, 2001.