

経皮的冠動脈形成術中に血栓症を発症し アルガトロバンが有効であった2症例

Acute Thrombosis after Coronary Stenting: Two Cases Successfully Treated with Argatroban

山本 明和 芦田 和博* 岡部 俊孝 山下 賢之介 斎藤 重男 星本 剛一 御子柴 幸 薬師寺 忠幸
磯村 直栄 荒木 浩 小原 千明 落合 正彦

Myong Hwa YAMAMOTO, MD, Kazuhiro ASHIDA*, MD, PhD, Toshitaka OKABE, MD, Kennosuke YAMASHITA, MD,
Shigeo SAITO, MD, Koichi HOSHIMOTO, MD, Yuki MIKOSHIBA, MD, Tadayuki YAKUSHIJI, MD,
Naoei ISOMURA, MD, Hiroshi ARAKI, MD, PhD, Chiaki OBARA, MD, PhD, Masahiko OCHIAI, MD, PhD, FJCC

昭和大学横浜市北部病院心臓血管カテーテル室

要約

PCI (Percutaneous coronary intervention) に伴うステント血栓症は致死的合併症の一つである。原因は多岐にわたり、手技的要因、血小板の活性に関与する因子、病変のもつ血栓性など、多くの因子が複雑に関与していると考えられている。一方で、ヘパリンの副作用としてヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia; HIT) があり、血小板減少やそれに伴い血栓症が起きる。HITはPCI中の血栓症として気付かれる例もあるが、血栓症は他の要因でも惹起しうるため、HITの診断が困難な事も少なくない。また、PCI中の血栓症は致死的状态であり、早急な治療を要する。今回我々は、PCI中に血栓症を発症し、HITを疑いアルガトロバンを使用し、治療に有効であった2症例を経験した。

<Keywords> 血栓症
冠動脈疾患
ステント

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 95 – 99

はじめに

PCI (Percutaneous coronary intervention) に伴うステント血栓症は致死的合併症の一つであり、一定の頻度で認められる¹⁾。ステント血栓症の要因は、手技的要因、血小板活性に関与する因子、病変のもつ血栓性等、多くの因子が複雑に関与していると考えられている²⁾。一方で、ヘパリンの副作用として、ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia; HIT)^{3,4)}があり、血小板減少やそれに伴い血栓症が起きる。通常HITは、ヘパリン投与開始後5-14日の間に血小板減少として発症し、その中の約半数が血栓症を併発する。HITの中には、過去のヘパリン投与によりHIT抗体を保持しているため、ヘパリン再投与により1日以内に急激発症するタイプもあり、PCI中の血栓で気付かれることもある⁵⁾。HITの治療はヘパリンの中止と代替

抗凝固療法であり、本邦ではHIT治療薬としてアルガトロバンが承認されている。HITは臨床診断と血清学的診断とを組み合わせ最終診断を行うが、発症が稀であり、特にPCI中の血栓症は他の要因でも惹起しうるため、診断が困難なことも少なくない。また、PCI中の血栓症は致死的状态であり、早急な治療を要する。今回我々は、PCI中に血栓症を発症し、HITを疑いアルガトロバンを使用し、治療に有効であった2症例を経験したため報告する。

症例1

患者 68歳, 男性.

主訴: 労作時胸痛.

既往歴: 高血圧症, 深部静脈血栓症 (ヘパリン使用歴有), 脳梗塞.

現病歴: 2008年12月頃より労作時胸痛出現し当院受診。アスピリン100 mg/日を開始し、2009年2月17日冠動脈造影検査施行した。冠動脈3枝に有意狭窄を認め、同年2月20日にPCIを施行した。

* 昭和大学横浜市北部病院心臓血管カテーテル室
224-8503 横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1
E-mail: kazuhiro_ashida@yahoo.co.jp
2010年7月14日受付, 2010年8月17日受理

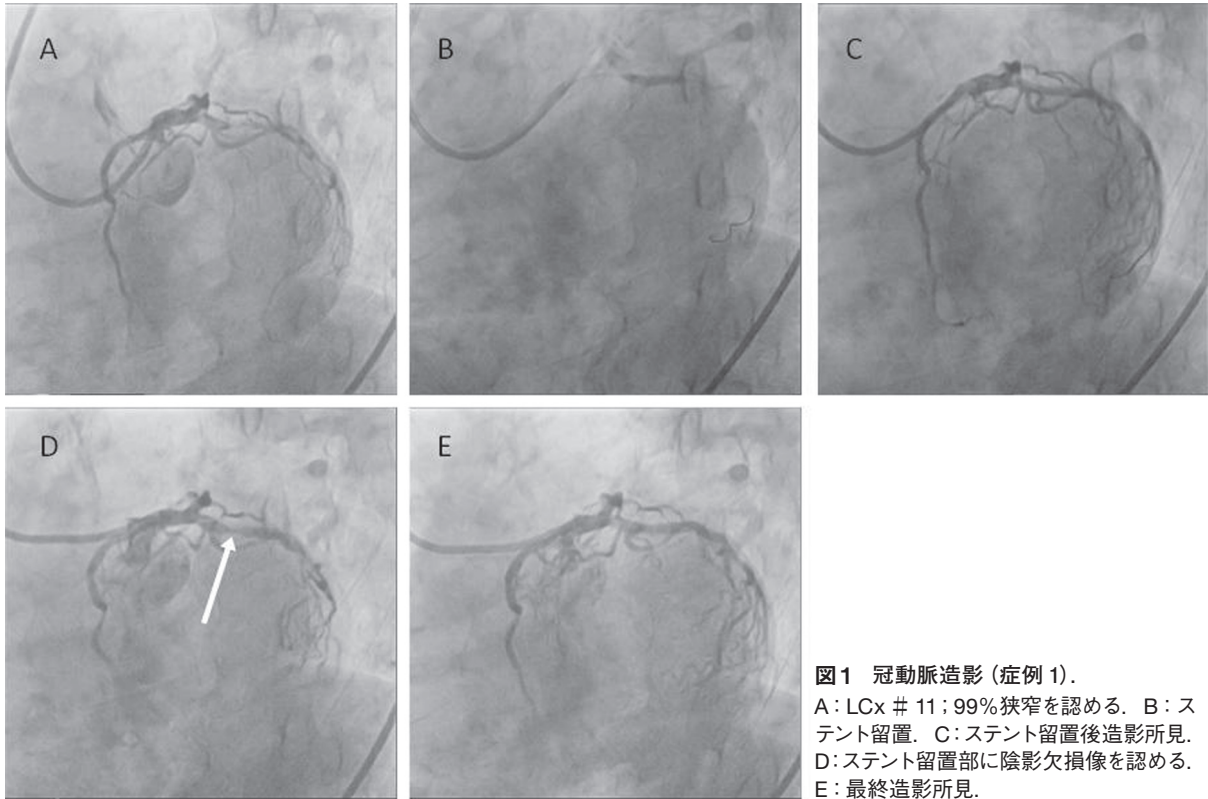


図1 冠動脈造影 (症例 1).
 A: LCx # 11; 99%狭窄を認める. B: ス
 テント留置. C: ステント留置後造影所見.
 D: ステント留置部に陰影欠損像を認める.
 E: 最終造影所見.

入院時現症：血圧132/89 mmHg, 脈拍98回/分, 心雑音・肺雑音聴取せず, 下腿浮腫なし.

血液検査：WBC 5,030/ μ l, RBC 436万/ μ l, Plt 27.1万/ μ l, CPK 64 U/l, AST 23 U/l, ALT 20 U/l, BUN 14.4 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, LDL-Chol 154 mg/dl, HDL-Chol 61 mg/dl.

心電図：正常洞調律.

胸部X線：異常所見なし.

冠動脈造影：右冠動脈#1～2:90%, 左前下行枝#6～7:90%, 左回旋枝 (LCx) #11; 99%.

左室造影：壁運動正常.

PCI経過：LCx # 11; 99%を標的的病変とした (図1A). 未分画ヘパリン8,000単位を静注し, 5分後のACT (Activated coagulation time) は293秒であった. 右橈骨動脈より7Fr Mach1 CLS 4.0を挿入し, Runthroughガイドワイヤで病変通過. Ryujin Plus 2.5/15 mmにて前拡張し, TAXUS 2.75/28 mmを留置した (図1B). Quantum 2.75/15 mmにて後拡張し, 造影とIVUS (Intravascular ultrasound) にて

良好な拡張を確認 (図1C, 図2A). しかし, 最終造影にて, ステント留置部に陰影欠損像を認めた (図1D). 再度IVUSにて観察すると, ステント内腔に先のIVUS像では認めなかった180度に渡る血栓像の出現を認めた (図2B). Hiryu 3.0 mm/15 mmにて拡張を繰り返し, 一時的な改善を認めるも, 血栓が次々と出現し内腔が狭窄した. ACTは267秒であった. Plt 18.6万/ μ lと約30%の低下を認め, この時点でHITを疑い, ヘパリンの使用を中止し, アルガトロバン10 mgを静脈内にボラス投与, 6 μ g/kg/分で持続静注施行した. TAXUS 3.0/12 mmをステント内に留置し, 血栓を圧砕. IVUSにて確認すると, 血栓出現を認めず, 10分後も悪化を認めないため, PCIを終了した (図1E).

手技後経過：アルガトロバン0.7 μ g/kg/分で持続投与し, APTT2倍を目標にコントロールした. ACT 196秒, APTT 108であった. 術後翌日, Plt 15.9万/ μ lを最低値とし, その後は血小板数改善し, 術後3日目にアルガトロバン投与終了した. その他の血栓症合併は認めず, 出血性合併症も認めなかった. 後日報告されたHIT抗体 (PCI直後に検体採取) は陰性であった.

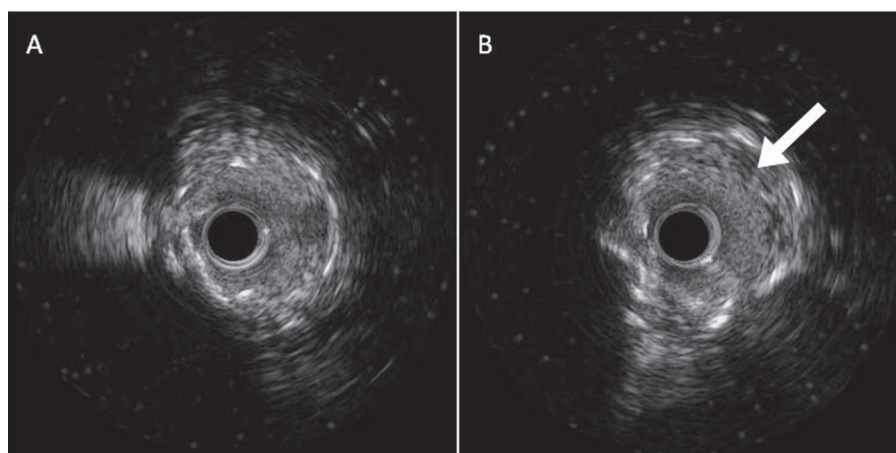


図2 IVUS像(症例1).

A: スtent留置直後. B: 11時～5時方向に血栓像を認める(白矢印).

症例2

患者 68歳, 男性.

主訴: 労作時呼吸苦.

既往歴: 高血圧症, 糖尿病性腎症.

現病歴: 糖尿病性腎症にて2008年12月より透析導入. 透析時はヘパリンを使用していた. 2009年2月頃より労作時呼吸苦出現し当院受診. アスピリン100 mg/日を開始し, 2009年2月16日冠動脈造影検査施行. LCxに有意狭窄を認め, 後日待機的PCI予定としていたが, 同年3月23日急性左心不全発症し, 緊急入院. 心不全改善後の4月1日に, LCxに対するPCIを施行した.

入院時現症: 血圧158/88 mmHg, 脈拍119回/分, 心収縮期雑音Levine2/6, 両側肺湿性ラ音あり, 下腿浮腫あり.

血液検査(3月31日; PCI手技前): WBC 8,260/ μ l, RBC 339万/ μ l, Plt 30.9万/ μ l, CPK 24 U/ ℓ , AST 19 U/ ℓ , ALT 13 U/ ℓ , BUN 48.4 mg/dl, Cr 7.0 mg/dl, LDL-Chol 89 mg/dl, HDL-Chol 54 mg/dl.

心電図(3月31日): 正常洞調律, 左室肥大.

胸部X線(3月31日): 心胸郭比46.7%, 肺うっ血なし.

冠動脈造影(2月16日): LCx#11; 90%.

左室造影: 全周性壁運動低下.

PCI経過: LCx #11; 90に対しPCI施行した(図3A). 未分画ヘパリン8,000単位を静注し, 5分後のACTは352秒であった. 右大腿動脈より6Fr Mach1 CLS4.0を挿入し, Routeガイドワイヤで病変を通過させ, Sapphire

2.0 mm/15 mmにて前拡張後, TAXUS 2.75 mm/32 mmを留置した(図3B,3C). スtent留置後, スtent留置部から近位部にかけてslow flowをきたし(図3D), Thrombusterにて吸引すると, 大量の血栓が吸引された(図4). IABP挿入し, ベラパミル100 μ を冠注, Hiryu 3.0/15 mmにて拡張を繰り返すも, バルーンにも血栓付着を認めた. ACTは330秒と延長を確認した. Plt 28.2万/ μ lと明らかな低下は認めなかったが, HITを疑い, ヘパリンの使用を中止し, アルガトロバン10 mgを静脈内にボース投与, 6 μ g/kg/分で持続静注した. アルガトロバン投与後のACTは262秒であった. POBAと血栓吸引を繰り返し, 徐々にflow再開し, TIMI3 flowにて終了した(図3E).

手技後経過: アルガトロバン0.7 μ g/kg/分持続投与と継続した. 血小板数最低値は22.5万/ μ lと有意な低下を認めなかった. 翌日, アルガトロバン使用下に冠動脈造影施行し, 病変部がTIMI3 flowであることを確認した. 術後第3病日にアルガトロバン投与中止し, 第5病日に退院となった. 後日報告されたHIT抗体(PCI中に検体採取)は陰性であった.

考察

PCIによるstent血栓症の予測因子は, 急性冠症候群, 低左心機能, 腎障害, 糖尿病, stent長, 分岐部病変, 多枝病変等が, 患者や病変に関連する因子として挙げられる^{5,6)}. また, stent血栓症の手技的予測因子としては, stent拡張不良, 前後の残存病変等がIVUSの検討におい

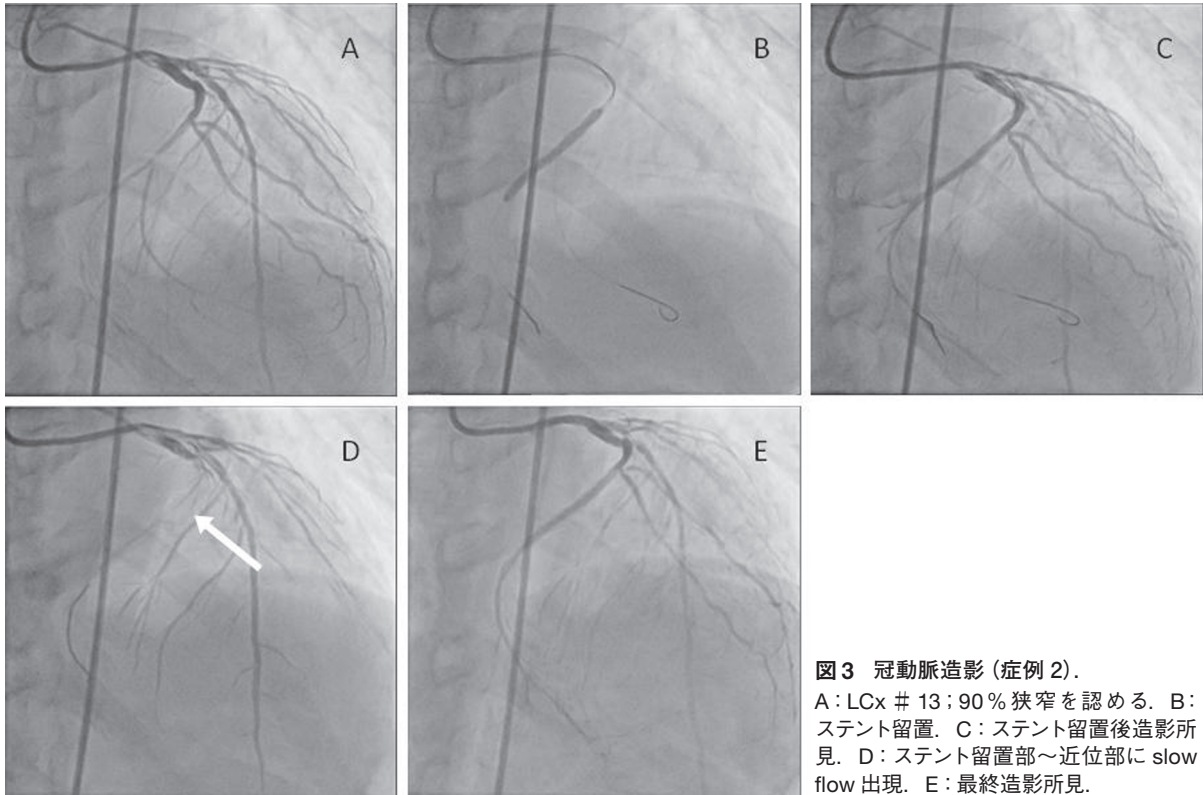


図3 冠動脈造影 (症例 2).
 A: LCx # 13; 90% 狭窄を認める. B:
 スtent留置. C: スtent留置後造影所
 見. D: スtent留置部~近位部に slow
 flow 出現. E: 最終造影所見.

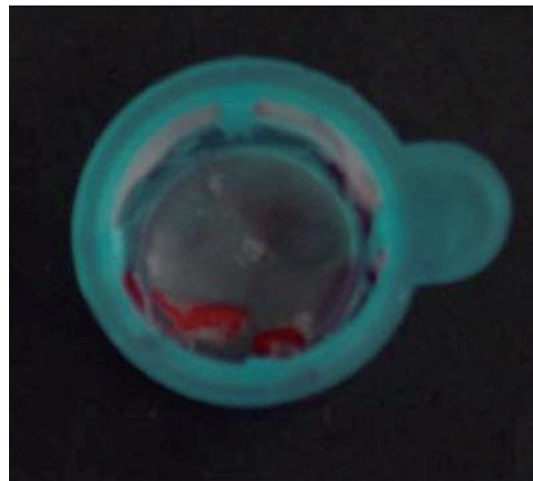


図4 吸引血栓 (症例 2).

て報告されている⁷⁾.

一方、HITの発生機序は、血小板第4因子とヘパリンの複合体に対する抗体が産生され、血小板を活性化し、最終的に血栓症を誘発すると推定されている。HITの最終診断は、臨

床診断と血清学的診断とを組み合わせる事が妥当であるとされる^{8,9)}。本症例は、血栓症の存在を認めたが、いずれも有意な血小板低下を認めず、HIT抗体は陰性であり、HITの最終診断には至らなかった。しかし、血栓症急性期HIT抗

体陰性例¹⁰⁾や、ヘパリン-PF4複合体以外に、interleukin-8, neutrophil-activating peptide-2に対する抗体が、同様にヘパリン依存性に血小板活性化を引き起こすことも報告されており^{11,12)}、HITを完全に否定することが困難であることも少なくない。また、PCI中にHITを併発すれば、致死状況となりうるため、臨床的にHITを疑った場合、血清学的診断を待つことなく、適切な治療を行う事が重要とされる。

今回の2症例は、ステント血栓症の複数の予測因子を有していたが、バイアスピリン、ヘパリンの事前投与を施行しており、手技中の十分なACTの延長を確認した。ステント拡張不良等の明らかな手技的要因も認めなかった。そのため、HITを疑いヘパリンの中止とアルガトロバン投与によるHITに準じた治療を施行したことで、致死状況を回避することができた。HIT情報センターによると、PCI中のアルガトロバン投与量は、初期量0.1 mg/kgをボーラス投与し、維持量として6 µg/kg/分をPCI終了4時間位まで継続し、以降は0.7 µg/kg/分で2, 3日投与することを推奨している。今回経験した2症例では、この推奨投与量で有効性が認められ、副作用の出現も認めなかった。また、トロンビン活性が亢進しているACS患者では、PCI前後での心事故予防のため、抗トロンビン薬が有用であることも報告されており¹⁴⁾、今後の抗トロンビン薬の適応に関するエビデンスの蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
- 2) Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-2058.
- 3) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-1292.
- 4) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454-458.
- 5) Isomura N, Araki H, Saitou S, Hoshimoto K, Mikoshiba Y, Ashida K, Obara C, Ochiai M. Acute thrombosis with heparin-induced thrombocytopenia immediately after coronary stenting: Two case reports. *Jpn J Interv Cardiol* 2008; 23: 259-265.
- 6) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-995.
- 7) de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, de Prado AP, Hernández JM, Sanchis J, Nodar JM, Gomez-Jaume A, Larman M, Diarte JA, Rodríguez-Collado J, Rumoroso JR, Lopez-Minguez JR, Mauri J; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 986-990.
- 8) Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995-998.
- 9) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765.
- 10) Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Troscaert M, Régina S, Gruel Y. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373-1379.
- 11) Refaai MA, Laposata M, Van Cott EM. Clinical significance of a borderline titer in a negative ELISA test for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 61-65.
- 12) Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer-Neumann C, Vissac AM, Fressinaud E, Poncz M, Meyer D. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88: 410-416.
- 13) Regnault V, de Maistre E, Carreaux JP, Gruel Y, Nguyen P, Tardy B, Lecompte T. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood* 2003; 101: 1419-1421.
- 14) Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-863.