

原著

補助人工心臓施行時における 凝血学的パラメータの評価

田 中 國 義* 佐 藤 友 昭* 矢 田 公*
湯 浅 浩* 草 川 實* 那 須 通 寛**
岡 田 行 功** 庄 村 東 洋**

要 旨

開心術後、人工心臓から離脱不能に陥った2症例に対し、左心補助心臓 (Left Ventricular Assist Device, LVAD) を使用し、その凝血学的パラメータの推移を検討した。いずれの症例も、activated coagulation time (ACT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) は正常ないし軽度延長を示すに留まったが、Fibrinopeptide A (FPA) および Thrombin/antithrombin III complex (TAT) は、装着後数日間のうちに著明に上昇し、その後低下傾向を示すものの終了時まで異常高値が持続した。さらにfibrinopeptide B β 15-42 (FPB β 15-42) および α 2 plasmin inhibitor/plasmin complex (PIC) も同様に LVAD 装着中は異常高値が持続した。以上より、LVAD 中は、明らかな臨床所見は認めなくとも、凝固系、線溶系ともに強い活性化が起こっている事は明らかで、予防的抗凝固療法の必要性が示唆された。

はじめに

急性心筋梗塞や、開心術後の重篤な心不全症例に対し、補助人工心臓 (Ventricular Assist Device, VAD) が使用されるようになって以来、従来は救命しえなかったような重症例においても生存例が得られるようになってきている。しかし一方、VAD 施行中の血栓、塞栓に関する合併症、あるいはヘパリン使用による出血に関する合併症はい

まなお大きな問題点としてのこされている。今回われわれは、開心術後、人工心臓から離脱不能に陥った2症例に対し、LVAD を使用し、その凝血学的パラメータの推移を近年開発された分子マーカーを用いて検討した。

症例および研究方法

開心術後、人工心臓から離脱不能に陥った2症例に対し LVAD を使用した。症例1には、空気駆動方式、ダイアフラグム型 (国立循環器病センター型) の人工心臓を、症例2に対しては、空気駆動方式、サック型 (東京大型) の人工心臓を、左房脱血、上行大動脈送血にて使用した。いずれも、血液接触面はセグメント化ポリウレタンにて構成されている。採血は橈骨動脈留置針より経時的に行った。血液は十分の一容の3.8%クエン酸 Na を加えて試験管に採取した。なお、FPA および FPB β 15-42 の測定用検体には抗凝固剤として五分の一容のクエン酸 Na、ヘパリン、トラジロールを含んだ溶液を用いた。測定項目は、PT、APTT、ACT などの従来の凝血学的検査に加え、表1に示すような分子マーカーの測定を行った。

結 果

症例1は、62歳男性で、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症に対し、僧帽弁置換術および三尖弁形成術を施行した。しかし、術中、カテコラミンや大動脈バルーンパンピングにも反応しない重篤な左心不全を来し、体外循環から離脱不能に陥った。このため、7時間におよぶ体外循環の後、LVAD が装着された。LVAD 中、抗凝固剤は使用しなかったが、LVAD 8日目に心エコー

*三重大学医学部胸部外科学教室

**神戸中央市民病院胸部外科

表1 測定項目および方法

A. Coagulation System	
1. Activated clotting time (ACT)	Hemocron
2. Activated partial thromboplastin time (APTT)	
3. Prothrombin time (PT)	
4. Heparin	Chromogenic substrate assay (S-2222)
5. Fibrinopeptide A	Radioimmunoassay
6. Thrombin-antithrombin III complex	Enzyme-linked-immunosorbent assay (Enzygnost-TAT, Behringwerke AG, Marburg, FRG)
B. Fibrinolytic System	
1. Fibrinopeptide B β 15-42	Radioimmunoassay
2. α 2 Plasmin inhibitor-plasmin complex	Enzyme-linked-immunosorbent assay (PIC, Teijin, Tokyo, Japan)

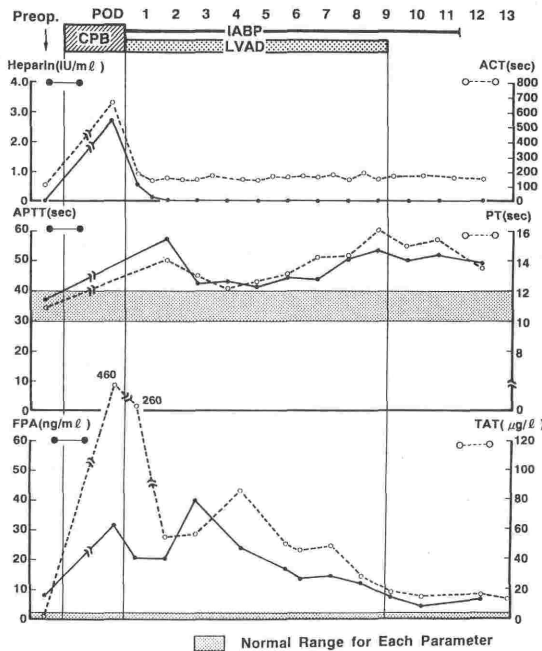


図1 症例1における凝固系パラメータの変化

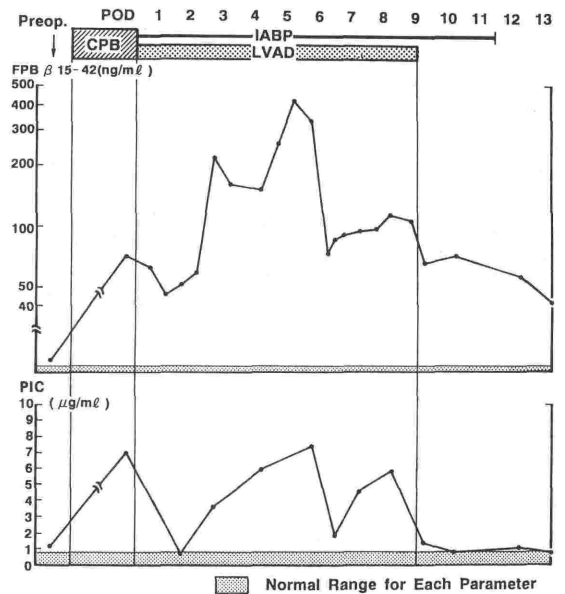


図2 症例1における線溶系パラメータの変化

にて左房内血栓が認められ、ウロキナーゼ 120,000単位を3回点滴静注した。心機能は徐々に回復し、9日間のLVADの後に離脱に成功した。図1にこの症例の凝固系パラメータの推移を示す。血中ヘパリン濃度は、人工心肺終了時には2.7 IU/mlであったが、LVAD 2日目には検出されなくなっていた。ACTは、人工心肺終了時678秒に対し、ヘパリン濃度の低下とともに低下するが、LVAD中、124秒から171秒と、軽度の延長を示した。PT, APTTはLVADの経過とともに徐々に延長傾向を示した。術前のFPAおよび

びTATの値はそれぞれ、7.8 ng/ml および 2.0 μ g/l であり、これらは人工心肺終了時には 31.2 ng/ml, 460 μ g/l と著明な上昇を示していた。LVAD移行後、一旦低下した後、再び上昇をはじめ、LVAD 3ないし4日目にそれぞれ 39.8 ng/ml, 86 μ g/l と最高値に達した。その後低下傾向を示すものの、LVAD終了時まで高値が持続した。図2に線溶系パラメータの推移を示す。FPB β 15-42、およびPICは、術前 6.6 ng/ml, 1.0 μ g/ml に対し、人工心肺終了時には 71.6 ng/ml, 6.9 μ g/ml と、著しい増加を示す。LVAD移行後、一旦低下した後、再び上昇し、LVAD 5ないし6日目に、最高値に達した後、低下傾向

を示すものの、LVAD 終了時まで高値が持続した。

症例 2 は76歳女性で、心筋梗塞後の中隔穿孔に対しパッチ閉鎖術が施行されたが、カテコラミン使用にも拘らず人工心肺から離脱不能となり、4時間後に LVAD が装着された。LVAD 移行直後、ヘパリンはプロタミンにより中和され、LVAD の経過中、抗凝固剤は一切使用しなかった。心機能は順調に回復し、7日目に LVAD から離脱した。図3に症例2における凝固系パラメータの推移を示す。ACT は、99ないし107秒で経過し、PT および APTT も正常ないし軽度延長するにとどまった。術前の FPA および TAT の値は、それぞれ 4.9 ng/ml, 18.6 $\mu\text{g/l}$ であるが、ともに、人工心肺中上昇し、終了直後にはそれぞれ、18.1 ng/ml, 76.8 $\mu\text{g/l}$ に達した。LVAD 移行後、さらに上昇し、2ないし3日目は、それぞれ 62.0 ng/ml, 108.8 $\mu\text{g/l}$ と最高値に達し、その後

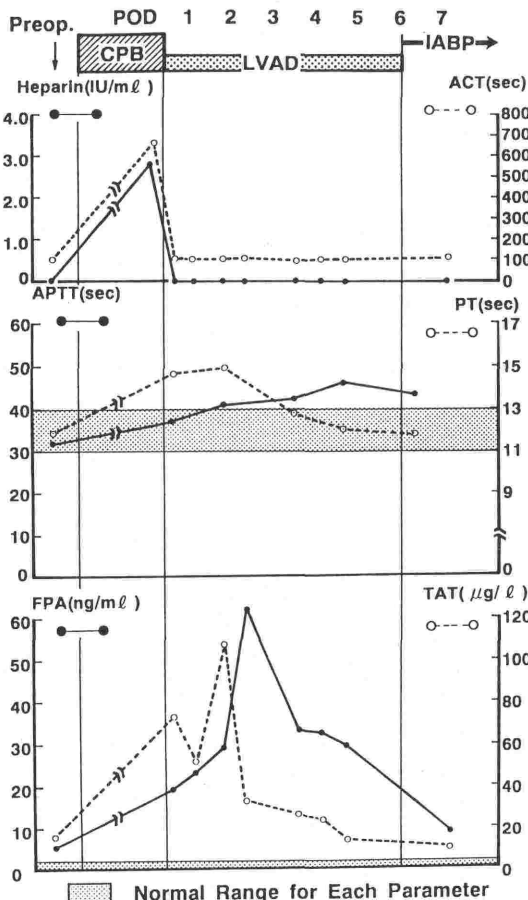


図3 症例2における凝固系パラメータの変化

も LVAD 終了時まで高値が持続した。図4に線溶系パラメータの推移を示す。FPB $\beta 15-42$ および PIC の値は、術前、それぞれ 10.8 ng/ml, 2.0 $\mu\text{g/ml}$ であったが、LVAD 開始後、著明な増加を示し、LVAD 2日目には、164 ng/ml および 10.9 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後も、LVAD 終了時まで高値が続いた。しかし、いずれも LVAD 離脱後は急速に正常値へ低下していった。

考 察

血液が人工材料表面に接触すると、凝固線溶系の活性化が引き起こされるが、これは、人工心肺や補助心臓においても例外ではない¹⁾。今回、我々は、LVAD 装着時における凝固線溶系の変化を、近年開発された分子マーカーを用いて検討した²⁾。

いずれの症例も ACT, PT あるいは APTT は、正常ないし軽度延長を示すにとどまったが、FPA および TAT は、LVAD 開始後3ないし4日以内に著明な上昇を示し、その後も LVAD 終

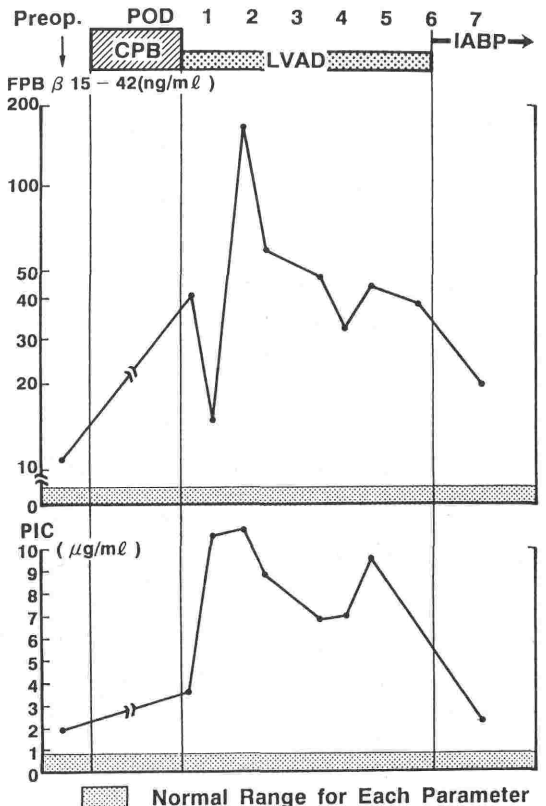


図4 症例2における線溶系パラメータの変化

了時まで異常高値が持続した。TAT は生体内における thrombin 生成を直接的に示しており、さらに FPA の増加は生成された thrombin が fibrinogen に作用し、fibrin の形成にまで凝固カスケードが進行していることを示している。このことから、LVAD 中は凝固系の強い活性化が起こり、しかも、それは特に装着後の数日間に強く起こることが推察される。一方、FPB β 15-42 や PIC も、LVAD 開始後、著明に上昇し、さらに離脱時まで高値が持続した。PIC は生体内における plasmin 生成を直接的に示しており、さらに FPB β 15-42 の増加は plasmin による fibrin の分解がおこなっていることを示している。従って、線溶系もまた LVAD 中、同様に強く活性化されているものと考えられる。一般に、補助心臓使用時にも時間の経過とともに、人工材料血液接触面には多重蛋白質層が形成されて抗血栓性が獲得されてゆくとされ³⁾、生体側の反応も protein C-thrombomodulin system をはじめとする生理的凝固制御因子が動員されて凝固カスケードに対する抑制がかかることが予想される⁴⁾。今回の検索でも、LVAD 4日目以降は TAT および FPA の低下傾向を認めた。しかし、これも正常域よりも遥かに高い範囲内での動きである。従って、人工心臓に明らかな血栓を認めなくとも、systemic には強い凝固亢進状態が続いていることは明らかで、LVAD 中は、なんらかの抗凝固療法が必要と考えられる。現在、開心術に広くもちいられているヘパリンは非常に強い抗凝固活性を示すが、調節性に乏しく、また、線溶系を活性化したり、血小板減少をきたすなどの副作用は重大で、開心

術後の補助心臓に使用した場合、出血等の合併症は時として致命的である。この点、蛋白分解酵素阻害薬は、凝固系だけでなく、線溶系に対しても、抑制効果が期待され、補助人工心臓施行時における抗凝固薬として有望と考えられ、現在その臨床応用について検討中である。

まとめ

1. 人工心肺から離脱不能に陥った開心術症例 2 例に対し、LVAD を使用した。
2. 従来の、ACT, PT, APTT の測定に加え、TAT, PIC 等の分子マーカーの測定を行った。
3. その結果、LVAD 施行中は、人工心臓に血栓形成を認めなくとも、systemic には、凝固系、線溶系ともに強い活性化が起こっていることが確認された。
4. LVAD 施行時には、予防的凝固療法は必要である。

参考文献

- 1) Joist, J. H., Pennington, D. G.: Platelet reactions with artificial surfaces. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33:341-344, 1987.
- 2) 田中国義, 片山芳彦, 下野高嗣ほか: 体外循環に伴う凝固線溶動態の解析—TAT および Plm. α 2PI complex 測定の有用性—. *人工臓器* 18: 915-919, 1989.
- 3) 松田武久, 岩田博夫, 高野久輝ほか: 補助心臓のシステム抗血栓性: バイパス流量/期間との関係. *人工臓器* 15: 621-624, 1986.
- 4) Tanaka, K., Wada, K., Morimoto, T., et al.: The role of protein C-thrombomodulin system in physiologic anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35:373-375, 1989.

Analysis of Hemostatic Parameters during Left Ventricular Assist Devices

Kuniyoshi Tanaka*, Tomoaki Sato*, Isao Yada*,
Hiroshi Yuasa*, Minoru Kusagawa*, Michihiro Nasu**,
Yukikatsu Okada** and Toyo Shomura**

*Department of Thoracic Surgery, Mie University
School of Medicine, Tsu, Mie

**Department of Thoracic Surgery, Kobe General
Hospital, Kobe, Hyogo, Japan

We evaluated the hemostatic alterations in two adult patients who were supported by left ventricular assist devices (LVADs) because of postcardiotomy heart failure. In both cases, instead of the normal or prolonged values of prothrombin time and activated partial thromboplastin time, fibrinopeptide A and thrombin-antithrombin III complex increased markedly during the first several days, and remained above normal over the entire procedure. Fur-

thermore, fibrinopeptide B β 15-42 and α 2 Plasmin inhibitor-plasmin complex were also markedly increased over the entire course of LVAD treatment. These data show that the LVAD system strongly activates both the coagulation and the fibrinolytic system, even when thromboembolic or bleeding complications are not clinically evident. Anticoagulant therapy is mandatory for the safe management of LVAD treatment.

Key words: Left ventricular assist device, Coagulofibrinolysis, Anticoagulant, Thrombin-antithrombin III complex, α 2 Plasmin inhibitor-plasmin complex.