

症 例

PCI中に発生した冠動脈内血栓に対し
アルガトロバンが奏功した1例

田口 哲也*, 星崎 洋*, 塚田 直史*, 佐々木 健人*
 水沼 寛代*, 村田 誠*, 宮石 裕介*, 簡 伯憲*
 小暮 真也*, 河口 廉*, 村上 淳*, 安達 仁*
 外山 卓二*, 大島 茂*

要 旨

症例は58歳の男性。断続する胸痛が出現し、不安定狭心症の診断で入院。冠動脈造影で左回旋枝と右冠動脈にそれぞれ90%狭窄を認めた。抗血小板薬の内服およびヘパリン・硝酸薬の持続点滴で経過観察後、左回旋枝に対し経皮的冠動脈形成術を行った。病変はびまん性で薬剤溶出性ステントを2本留置した。2本目のステントを留置した直後より冠動脈内に血栓が出現した。血管内超音波上ステント malapposition は無く、血小板数の低下も認めなかった。ACTを250秒以上に保ち、繰り返しステント内拡張術を行ったが、その都度血栓が出現した。そこで、アルガトロバンを投与したところ、血栓が消失した。ヘパリン起因性血小板減少症を示唆する所見は無かったが、臨床的にアルガトロバンが有効であった。

緒 言

急性冠症候群の患者に経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を施行する際、しばしば手技中に冠動脈内血栓の発生を認めることがある。ヘパリンの追加投与や血栓吸引を行ってもステント内血栓症を繰り返し、対処に難渋する事がある。ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)の可能性が懸念され、

血液検査を行うがHIT抗体の検査結果には時間を要し、また必ずしも診断基準を満たさない事も多い。待機的PCIでステント留置後に血栓が発生し、HITの診断基準を満たす所見は無かったが、アルガトロバンの投与が有効でステント内血栓症を回避できた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は58歳の男性。身長157cm、体重62kg。慢性胃炎で近医通院中の平成x年7月より労作時の胸痛が出現した。症状が頻回となり12月21日、当院に紹介受診となった。12月24日の入院予定としていたが、12月22日朝より断続的に症状出現するため当院に来院し、不安定狭心症と診断され同日入院となった。

既往歴として高血圧症、脂質異常症があり、喫煙歴があった。来院時の血圧133/95mmHgで、脈拍は74回/分、整で、心雑音(-)、肺ラ音(-)、下腿浮腫(-)であった。心電図は洞調律で、V5~6でST低下が認められた。胸部X線写真ではCTR=46.8%で、肺うっ血は無かった。検査所として、WBC 6,770/ μ l、RBC 532万/ μ l、Hb 17.2g/dl、Hct 48.9%、Plt 25.7万/ μ l、TP 7.2g/dl、GOT 29 IU/l、GPT 25 IU/l、LDH 206 IU/l、CPK 56 IU/l、CK-MB 8 IU/l、BUN 10.0mg/dl、Cr 0.94mg/dl、Na 140mEq/l、K 4.4mEq/l、Cl 106mEq/l、BS 105mg/dl、T-Cho 246mg/dl、TG 187mg/dl、HDL-Cho 42mg/dl、LDL-Cho 169mg/dl、Troponin I陰性、BNP 9.5pg/mlであった。

*群馬県立心臓血管センター

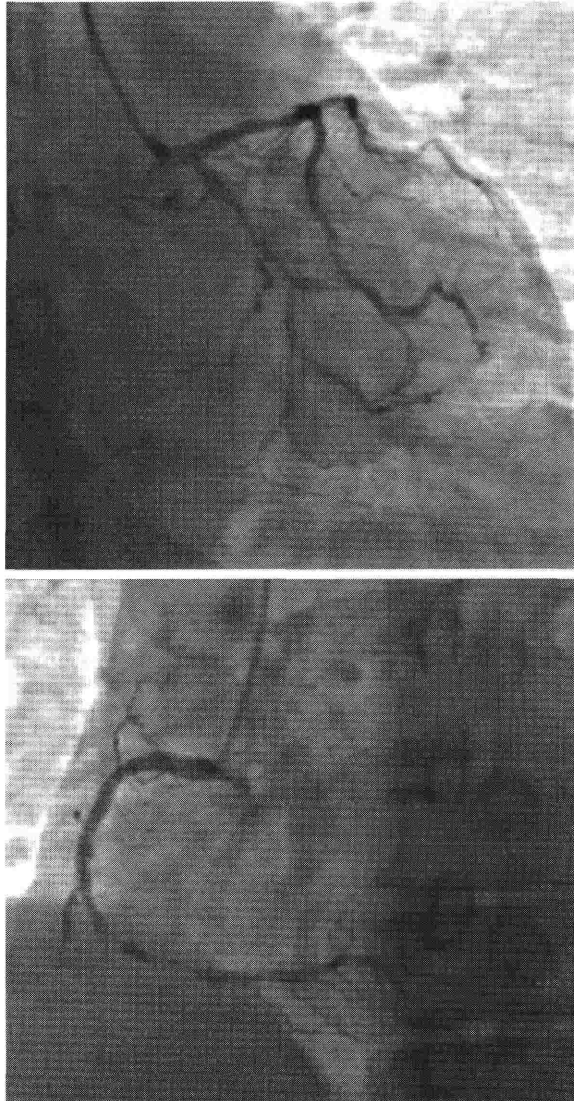


図1 入院時のCAG

左回旋枝#11および#PLと右冠動脈#3にそれぞれ有意狭窄を認めた。

入院当日に冠動脈造影 (coronary angiography: CAG) を施行したところ、左回旋枝 (LCX) と右冠動脈 (RCA) にそれぞれ有意狭窄を認めた (図1)。左回旋枝 #11 は血栓の存在を疑わせる造影所見であり、こちらが責任病変と考えられた。抗血小板薬の内服およびヘパリン、硝酸薬の持続点滴で経過観察とし、12月24日に待機的に責任病変である左回旋枝に対し PCI を行った。右大腿アプローチで 7Fr シースを挿入した。ヘパリンは 5,000 単位を bolus 投与し、末梢より 500 U/h で持続点滴を行った。ガイドイングカテーテルは 7Fr Launcher SL3.5

SH(-) を用い、ガイドワイヤーは BALANCE with hydrocoat と Runthrough NS を使用した。回旋枝本幹に BALANCE、#PL に Runthrough を通過させ、#PL に対して血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) を行った。まず、#11 ~ #PL に対し、TAXUS Liberte (Boston Scientific) $\phi 3.0 \times 28\text{mm}$ を 10 気圧で留置した。続いて #11 に対し、先のステントにオーバーラップさせて、TAXUS Liberte (Boston Scientific) $\phi 3.5 \times 16\text{mm}$ を 10 気圧で留置した (図2)。

確認造影を行ったところ、#PL 側の末梢で造影遅延を認めた。IVUS を行ったところ、ステントは

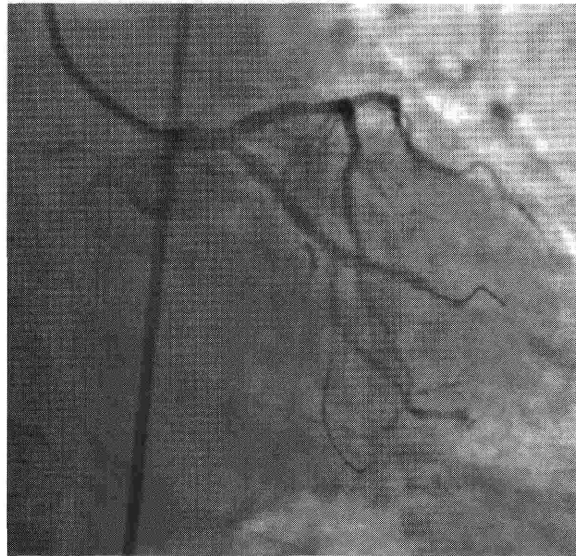


図2 左回旋枝に対する PCI
回旋枝に対して Taxus Liberté を 2 本留置した後の造影所見.

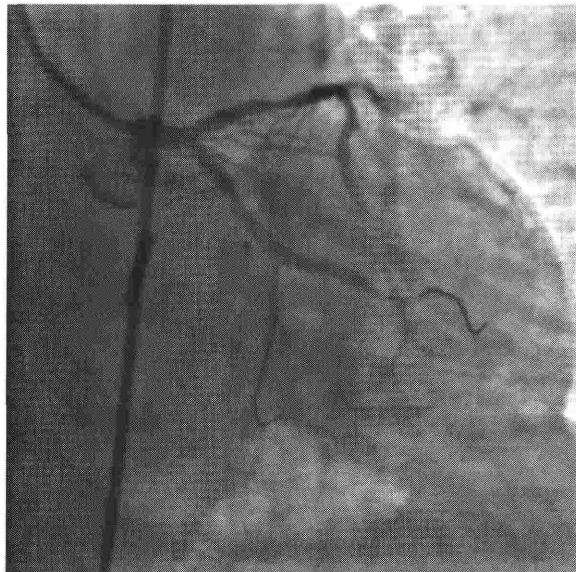


図3
バルーン拡張によって一時血栓の消失を認めたが、10分後には再度血栓様所見を認めた。

malapposition を認めず、ステント内に血栓様の所見を認めた。この時点でヘパリン 3,000 単位を追加投与し、ステント内を ϕ SPRINTER 3.0 \times 20mm で拡張した。しかし本幹側が造影遅延していたため、大動脈内バルーンパンピング (intraaortic balloon pumping: IABP) を留置し、#PL と #13 に対し Kissing balloon technique (KBT) を行った。この時

ACT は 274 秒であった。造影で冠血流の改善を認めたが、数分後に造影すると、中枢側のステント内に血栓像を認めた。ステント内を ϕ SPRINTER 3.0 \times 20mm で拡張し、造影上で血栓の消失を認めた。しかし、10 分後の造影ではステント内に多発性に血栓を認めた (図3)。

この時点で HIT を疑い血算を計測したが、Plt

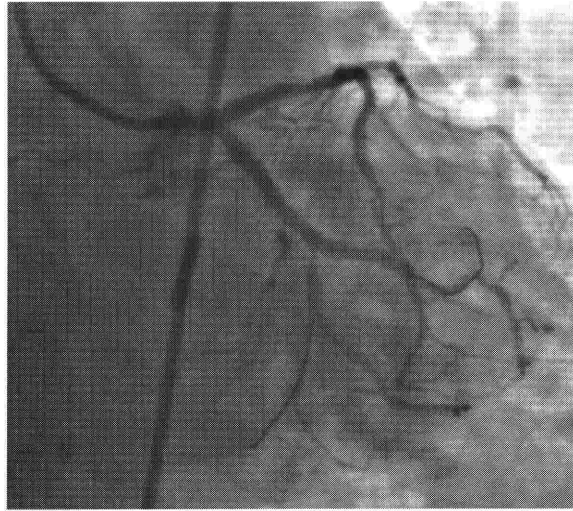


図4

アルガトロバンの投与により血栓の消失を認めた。

23.2万/ μ lと低下を認めなかった。HITの可能性を否定できずアルガトロバン10mgをivしたところ、血栓の消失および冠血流の改善を認めた(図4)。10分後の再造影でも血栓は認めなかった。その後はアルガトロバン0.7 μ g/ml/minの持続点滴を行い、手術当日にはIABPを抜去した。翌日のCPKは489IU/lであり、軽度の上昇を認めた。4日後に右冠動脈に対するPCIを行う前に左回旋枝の造影を行ったところ、良好な冠血流を認めた。続いて右冠動脈に対してステントを用いてPCIを行い、5日目に退院となった。PCIに際しては、HITを考慮してアルガトロバン10mgを投与した。HIT抗体(ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体)を測定したが、陰性であった。

考 察

PCI中に次々と血栓が形成され、対処に難渋することが稀にある。主な原因としてはステントのmalappositionや解離が考えられるが、そのような所見が無くても血栓の形成が止まらないことがある¹⁾。このような状況の時HITの関与を考えるが、実際の手術中に診断をつけることは困難な事が多い²⁾。HITはヘパリンを投与された患者の0.5~5%に生じるとされており、様々な因子に依存する³⁾。PCI中に起こるHITの場合、PCIの物理的操作により、内皮が損傷されるため損傷部位から凝固促進物質が放出され易血栓性となる。損傷内皮上でvon Willebrand因子が露呈し、血小板の粘着凝集が

起こり、活性化された血小板からHITの抗原となる血小板第4因子(PF4)の血中レベルが上昇する。PF4とヘパリンが複合体を作ることによって、4量体で存在するPF4に構造変化が起こり、抗原決定基が露出する。ヘパリン使用中のPCIではHITの抗原となるPF4とヘパリンの複合体を作る機会が多いため、HITの発症リスクが高くなる⁴⁾。

HITの診断には4T's臨床スコアリングシステムを用いると有用である⁵⁾。4点以上でHITを強く疑うことになるが、本症例ではこの基準を満たさなかった。鈴木ら⁶⁾の報告では、PCI前より認められた血栓中のトロンビンが関与している可能性を述べている。トロンビンは凝固系の最終段階に位置し、血小板凝集を刺激し、血栓形成を惹起するが、トロンビンそれ自身が凝固系の初期段階を刺激し、ポジティブフィードバック機構により次々と血栓を形成していく。アルガトロバンは選択的抗トロンビン作用を有するため、冠動脈血栓内のトロンビンによる血栓形成を鎮静化する作用が期待されると報告している。

本症例もPCIによる狭窄病変へのバルーン拡張およびステント留置がトロンビン産生を亢進し⁷⁾、ポジティブフィードバック機構により血栓形成を促進していたことが考えられた。ステント血栓症は発生してしまうと、その長期予後は不良で再発率も高い⁸⁾ことから、避けるべき合併症であり、発症を防止することが重要である。

治療としては HIT に対して本邦で推奨されている治療法に準じて行った。すなわち、まず 100 μ g/kg を 1 回投与後、持続 6 μ g/kg/min で開始し APTT が 2.0~2.5 倍になるように容量調節を行った⁹⁾。有害な出血等の合併症なく経過し、後日行った残枝に対する PCI 時は最初からアルガトロバン投与下に行い、血栓形成を起こす事無く手技を終了した。

結 語

待機的 PCI 中に冠動脈内血栓の発生を繰り返す症例を経験した。ステントは malapposition 無く留置でき、解離の所見も認めなかった。そして術中ヘパリンを効かせていたにも拘らず血栓の発生を認めた。HIT を示唆する所見は認めなかったが、アルガトロバン投与により血栓の消失および良好な冠血流を認めた。

PCI 中にヘパリン投与下にも拘らず多発性に血栓を認めた場合、血小板減少等の HIT を示唆する所見がなくともアルガトロバン投与は有用な手段の 1 つと成り得る。

文 献

1) Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, et al: Predictors

and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23: 124-32.

- 2) Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 225-32.
- 3) Jang IK, Hursting MJ: When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671-83.
- 4) 松尾武文: 併発症: HIT PCI 治療のための Key words *Heart View* 2006.
- 5) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454-8.
- 6) 鈴木章彦, 曾澤佳昭, 吉村治彦: アルガトロバン冠注により bail out できた, 冠動脈内血栓形成を繰り返す急性心筋梗塞の 1 例. *CVIT Jpn Ed* 2009; 1: 81-4.
- 7) Marmur JD, Merlini PA, Sharma SK, et al: Thrombin generation in human coronary arteries after percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1484-91.
- 8) van Werkum JW, Heestermans AA, de Korte FI, et al: Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation* 2009; 119: 828-34.
- 9) 松尾武文: ヘパリン起因性血小板減少症の現況. *TDM 研究 Vol.24 No.1* 2007.

The Effectiveness of Argatroban for Coronary Thrombus during PCI

Tetsuya Taguchi*, Hiroshi Hoshizaki*, Naofumi Tsukada*, Takehito Sasaki*, Hiroyo Mizunuma*
Makoto Murata*, Yusuke Miyaishi*, Hakuken Kan*, Shinya Kogure*, Eiji Yamashita*
Ren Kawaguchi*, Jun Murakami*, Hitoshi Adachi*, Takuji Toyama*, Shigeru Oshima*

*Department of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Maebashi, Japan

A 58-year-old man was admitted to our hospital because of continual chest pain. The coronary angiography showed severe stenosis of the mid LCX and mid RCA. He was administered dual-antiplatelet therapy and received an infusion of heparin and nitroglycerin. We performed elective percutaneous coronary intervention (PCI) for the mid LCX. Two PES (3.0/28+3.5/16) were implanted on LCX. After stenting, coronary thrombus appeared suddenly. We performed intravascu-

lar ultrasound (IVUS) and recognized much of thrombus and no finding of dissection and stent malapposition. Platelets were not decreased. While plain old balloon angioplasty (POBA) was performed repeatedly under intra-aortic balloon pumping (IABP), coronary thrombus appeared. After argatroban was administered, coronary thrombus disappeared completely. We experienced a case which argatroban was clinically effective in spite of no evidence of heparin-induced thrombocytopenia.

Key words : PCI, HIT, argatroban

(Circ Cont 2011; 32: 90-94.)