症 例

経皮的冠動脈形成術に引き続く、抗血小板薬 2 剤併用療法の後、
アスピリン単剤継続下に手術を行った原発性肺癌の 1 例

米井 彰洋, 森山 裕一

要 旨

抗血小板薬 2 剤併用療法後、アスピリン単剤継続下で手術を行った経皮的冠動脈形成術後の肺癌肺切除症例を報告する。症例は 70 歳男性。当院紹介 2 週間前に労作性狭心症にて前医へ入院となり、薬剤溶出性ステントが留置された。直後よりアスピリン、およびクロピドグレルが開始となった。同入院中に、左肺腫瘍が指摘されたため、当科へ紹介となった。

抗血小板薬 2 剤併用療法が終了する 3 ヶ月を待った後、冠動脈造影にてステント留置部の良好な開存を確認し、アスピリン単剤とした。経過中、左下葉肺腫瘍性病変は 23 mm から 46 mm へのサイズアップを認め、超音波ガイド下経皮針生検で扁平上皮癌の診断を得た。造影 CT, PET CT でリンパ節転移、遠隔転移を疑う新規病変は認められなかったため、アスピリン単剤継続下に左下葉切除 + ND2a-1 を行った。術後経過は良好で、術後 6 日目に自宅退院となった。

索引用語：原発性肺癌、肺葉切除、虚血性心疾患、抗血小板薬 2 剤併用療法
primary lung cancer, lobectomy, ischemic heart disease, dual antiplatelet therapy

はじめに

近年、肺癌患者の高齢化に伴い心・血管疾患や脳血管障害などの合併症を併存し、術前に抗血小板療法又は抗凝固療法が施行されている肺癌手術症例が増加している。同様に心血管系疾患の精査の過程で偶発に指摘される肺癌症例も増加していると考えられる。虚血性心疾患に対しては多くに経皮的冠動脈インターベンション (PCI: percutaneous coronary intervention) が行われており、呼吸器外科紹介時には抗血小板剤内服中であることが少なくない。しかし、抗血小板剤内服中の呼吸器外科手術に於いて、その内服継続、あるいは中止について、明確に記載したガイドラインはない。

今回我々は、労作性狭心症に対する PCI に引き続く 3 ヶ月の抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT: dual antiplatelet therapy) 終了後に、アスピリン単剤投与下

に手術を行った肺癌症例を経験したため報告する。

症 例

症 例：70 歳、男性。

主 訴：なし。

既往歴：12 歳時に結核性胸膜炎、70 歳時に糖尿病、70 歳時に狭心症。

喫煙歴：current smoker (40 本/日×52 年)。

現病歴：症例は 70 歳男性。当院紹介 2 週間前に労作性狭心症にて前医へ入院となり、冠動脈造影 (CAG: coronary angiography) の結果、左冠動脈前下行枝 (LAD: left anterior descending artery, seg.6) に 90% 閉塞病変が認められたため、第 3 世代薬剤溶出性ステント (Synergy™: ボストンサイエンティフィックジャパン) が留置された。直後より DAPT が開始となった。同入院中に、左肺腫瘍が指摘されたため、当科へ紹介となった。

初診時検査所見：空腹時血糖 303 mg/dl, HbA1c 8.0%, CEA 1.2 ng/ml, SCC 0.8 ng/ml, SLX 37 U/ml, シフラ 1.9 ng/ml であった。

心電図検査：心拍数は 80 回/分、リズムは整、軸偏位

なし、完全右脚ブロック。

経胸壁心臓超音波検査：左心室壁肥厚あり、明らかな壁運動異常なし、肺高血圧なし、軽度の僧帽弁閉鎖不全、左室駆出率は70%。

胸部 X 線所見 (Fig. 1)：左下肺野に 42 mm 大の境界明瞭な石灰化病変と、その中枢側に 25 mm 大の結節性病変を認めた。

胸部 CT 所見 (Fig. 2)：(A) 左下葉に 23 mm 大の充実

Fig. 1 A chest radiograph shows a clearly demarcated and calcified lesion with a 42-mm mass shadow in the lower left lung field, and a 25-mm nodule shadow centrally.

性腫瘍を認めた。また、その外側胸膜には石灰化病変を認めた。(B) 縦隔リンパ節の腫大は認められなかった。

PET CT 所見 (Fig. 3)：腫瘍に一致して SUV1 時間値で 15.8 の異常集積を認めた。リンパ節転移、遠隔転移を疑わせる所見は認められなかった。

手術に至るまでの経過：当科紹介時、PCI 後のアスピリンおよびクロピドグレルによる DAPT 中であったため、クロピドグレルが中止可能となる 3 ヶ月後まで手術を待機することとした。その間、今回初めて指摘された糖尿病に治療介入し、術直前の HbA1c は 6.8%、随時空腹時血糖は 100-150 mg/dl まで改善した。また、同時に心臓リハビリテーションを行った。PCI から 3 ヶ月後、改めて CAG を行い、LAD ステント留置部の開存も良好であることが確認された後、アスピリン単剤へと移行した。

術前胸部 CT 所見 (Fig. 4)：(A) 左下葉の充実性腫瘍は 46 mm 大に増大していた。(B) 縦隔リンパ節は 3 ヶ月前と変化は認められなかった。

経皮的超音波ガイド下腫瘍生検：扁平上皮癌の診断であった。

手術所見：アスピリンは術当日朝も内服した。抗血小板剤内服継続していたため、硬膜外麻酔は行わず、術後フェンタニルの持続静脈注射を計画した。12 歳時の結核性胸膜炎の既往と思われる胸膜の広範な石灰化病変を認めていたため、10 cm の後側方開胸および one port assist で手術を行った。術前の予想通り、広範な板状癒着があ

Fig. 2 (A) Chest CT shows a solid tumor of 23 mm in the left lower lobe. A calcified lesion was found in the outer pleura. (B) No enlargement of the mediastinal lymph nodes was found.

Fig. 3 PET CT shows a mass with FDG accumulation (SUV max = 15.8) in the left lower lobe, as Fig. 2 indicates. No findings suggestive of lymph node or distant metastasis were found.

Fig. 4 (A) The solid tumor in the lower left lobe had grown to 46 mm. (B) The mediastinal lymph nodes showed no change at 3 months.

り、extra-pleural での癒着剥離を行った。当初の計画通り、左下葉切除+ND2a-1を行った。術前精査でリンパ節転移を疑う所見なく、併存疾患を勘案し、上縦隔郭清は省略した。気管支断端の被覆は行わなかった。術中出血量は235 ml、手術時間は5時間34分であった。輸血は行わなかった。

術後経過：術翌日朝もアスピリンは内服し、そのまま退院まで継続した。術後胸腔ドレーンについては術翌日までに淡血性排液が384 ml、術後2日目までに淡血性排液が282 ml認め、術後3日目に250 mlで同日抜去した。術後6日目に軽快退院となった。

術後病理：腫瘍径；4.5 cm×3.0 cm×4.0 cm，Squamous cell carcinoma, G3, ly0 v0, pl0, br(-), pT2bN0M0, Stage IIA の診断であった。

術後補助化学療法：pStage IIA であり、ガイドラインに従ってCDDP+VNRを提案し、同意を得て開始したが、消化器副作用にて1コースで断念した。以後はUFTを内服中。術後1年現在無再発生存中である。

考 察

冠動脈疾患の発症リスクについては、男女ともに喫煙者で高いことはかねてより報告されているとおりである^{1,2)}。

一方、喫煙に対する肺癌のリスクについても、喫煙者は非喫煙者と比較し、男性では肺癌全体で約4.5倍、女性では肺癌全体で約4.2倍リスクが高まるといわれている³⁾。このことから、虚血性心疾患の精査および治療の過程で胸部CTを施行された場合、偶発に指摘される肺癌は通常のスクリーニングよりは高くなる可能性が示唆される。

虚血性心疾患に対し、PCIが施行された場合、留置したステント部に血栓を生じ冠動脈の閉塞を引き起こすステント血栓症が問題となり、それを防止する上で、現在ではアスピリンとクロピドグレルの併用がステント留置後の標準的な抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)とされている⁴⁾。

そのため、虚血性心疾患の精査の過程で肺癌が指摘された場合、PCIのタイミング、およびステントの種類を含めた治療戦略が重要となる。

ステント表面を新生内膜が被覆するとステント血栓症は発生しにくくなる。1ヵ月ほどで被覆されるbare metal stent (BMS) と異なり、薬剤溶出性ステント (drug

eluting stent : DES) では薬剤の細胞増殖抑制作用により、ステント表面の被覆が遅れるため、DAPTについては、長期間の抗血小板療法が必要である。これを踏まえ、内外のガイドラインではDAPTの期間をBMSでは1ヵ月、DESでは12ヵ月程度と提示している。

DPAT 期間内に抗血小板剤を中止し、ヘパリン置換した上で手術を行うことについては、DESやBMS留置患者におけるヘパリン投与がステント血栓症を予防するとのエビデンスはなく^{5,6)}、また、ステント血栓症が起こると急性心筋梗塞の発症や死亡など重大な転帰をたどることが多く予後不良な病態であることが知られている。Tadaらは一定期間経過後、特に第2世代のDESではステント血栓症発症リスクの経時的増加はみられなくなったが、留置後1年はステント血栓に留意すべきと報告しており⁷⁾、ヘパリン置換がエビデンスのないものであれば、やはりDPAT 期間の抗血小板剤の中止はためらわれる。実際、松岡らは、周術期にヘパリン置換を施行した84例の中で、術後3日目に左冠動脈前下行枝のステント血栓症を発症した死亡例を報告している⁸⁾。

一方、最新の第3世代DESではステント血栓症の頻度が大きく減少しており、Solo Aspirin After 3 Months of Post-Stent DAPT Safe in High-Bleed-Risk Patients : EVOLVE Short DAPT Study⁹⁾ の結果を受け、DAPTの期間を3ヵ月程度に短縮できる可能性が示されている。我々の症例においても、第3世代ステント (SynergyTM) が留置されたため、3ヵ月でDAPTを終了し、アスピリン単剤継続下に手術を行った。アスピリン単剤継続下の肺癌肺切除周術期の安全性についてはOscarsson¹⁰⁾ら、Yuら¹¹⁾の報告をはじめ、多数の報告がみられる。Yuらはその報告の中で患者背景を一致させた対照群106例と比較し、58例の検討に於いて術中、術後出血は増えなかったことを報告している¹¹⁾。

次に、第3世代DESによるPCIを施行した際の、3ヵ月間の手術待機については、薄田らは肺癌の一般的な腫瘍倍加時間は約120日と報告し¹²⁾、またAokiらは腺癌で533±381日、扁平上皮癌で129±97日、小細胞癌で97±46日と組織型に応じて腫瘍倍加時間は異なると報告しており¹³⁾、up stageのリスクはあるものの、全く容認できないものではないと考える。しかし、我々の症例においては、3ヵ月の待機の間に、23 mm から46 mm への腫瘍サイズ増大を認め、結果、up stageした。やはり手術待機時期に関しては慎重にならざるを得ない。

一方, 更なる DAPT 期間の短縮についても臨床研究が行われている. Watanabe ら (STOPDAPT-2) は, 標準 12 ヶ月 DAPT と 1 ヶ月 DAPT を比較する非劣性 RCT (Randomized Clinical Trial) を行った (n=2,974) 結果, 1 ヶ月 DAPT とそれに続く抗血小板剤単剤 (ただし, ここではクロピドグレル) 療法の一次エンドポイント非劣性・優性が示された. 主要二次エンドポイントでも同様であった¹⁴⁾.

様々な要因を勘案し, PCI 施行前に肺癌が認められた場合は, その時点で循環器内科医と協議し, 留置するステントを DAPT 期間の短い BMS にし, 肺切除を行うか,あるいは一旦経皮的古典的バルーン血管形成術 (percutaneous old balloon angioplasty : POBA) で冠血流を維持させておいて, 肺切除が終わった後, 速やかに改めて冠動脈造影を行い, DES を留置することを考慮すべきであろう.

問題は, 我々の症例のように PCI で DES が留置され, その後, 肺癌が指摘された場合である. 我々は, ガイドラインを遵守し, DAPT 終了を待った結果, up stage させてしまった. 反省点は経過をみながら, 増大スピードが速いと判断した時点で, DAPT 終了を待たず, 抗血小板剤 2 剤を継続させたまま手術を行うべきであったかもしれない. 検索した限り, 本邦報告ではクロピドグレル内服継続下の胸部外科手術の安全性を報告した文献は見当たらなかった. しかし, Cerfolio らは, その報告の中でクロピドグレル内服を中止することなく行った 33 症例に対する胸部一般外科手術の安全性を報告している¹⁵⁾. また前述の Yu らの 164 例の抗血小板薬継続下の胸腔鏡下肺切除については, その抗血小板内服内容はアスピリン単剤, クロピドグレル単剤, アスピリン+クロピドグレルであった¹¹⁾. 本邦におけるクロピドグレル内服継続下の肺切除安全性のまとまった報告が期待される.

結 語

今回我々は経皮的冠動脈形成術 (PCI) に引き続く, 抗血小板薬 2 剤併用療法の後, アスピリン単剤継続下に手術を行った原発性肺癌の 1 例を経験したため報告した. PCI 後の肺切除の治療戦略については, 更なる検討が必要と思われる.

利 益 相 反

本論文について申告する利益相反はない.

文 献

1. Baba S, Iso H, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; **13**: 207-13.
2. Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, et al. Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study. *Atherosclerosis* 2017; **261**: 124-30.
3. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: The JPHC study. *Int J Cancer* 2002; **99**: 245-51.
4. 許 俊鋭, 今中和人, 上田裕一, 齋木佳克, 澤 芳樹, 末田泰二郎, 他. 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン (2014 年改訂版) [Internet]. 東京: 日本循環器学会 [Cited: 2019 Aug. 10] Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_kyo_h.pdf.
5. Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **144**: 1848-56.
6. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2145-50.
7. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; **6**: 1267-74.
8. 松岡崇志, 井上幸治, 水野 桂, 北 悠希, 仲西昌太郎, 浅井聖史, 他. 周術期の抗血栓療法をヘパリンに置換した

- 手術症例の検討. 泌尿紀要 2012; **58**: 223-6.
9. Mauri L, Kirtane AJ, Windecker S, Yeh RW, Dauerman HL, Price MJ, et al. Rationale and design of the EVOLVE Short DAPT Study to assess 3-month dual antiplatelet therapy in subjects at high risk for bleeding undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2018; **205**: 110-7.
10. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; **104**: 305-12.
11. Yu WS, Jung HS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY, Lee CY. Safety of thoracoscopic surgery for lung cancer without interruption of anti-platelet agents. *J Thorac Dis* 2015; **7**: 2024-32.
12. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 相川広一, 桜田 晃, 陳 炎, 遠藤千顕, 他. 原発性肺癌における tumor doubling time の臨床病理学的特性. 肺癌 1994; **34**: 875-81.
13. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000; **174**: 763-8.
14. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI. The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **321**: 2414-27.
15. Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 970-6.

A case of primary lung cancer treated without interruption of aspirin monotherapy after dual antiplatelet therapy following myocardial infarction

Akihiro Yonei, Hirokazu Moriyama

Department of Respiratory Surgery, Miyazaki Zenjinkai Hospital

We report a case of pulmonary resection of lung cancer after percutaneous coronary intervention performed under aspirin monotherapy after dual antiplatelet therapy.

The case was a 70-year-old man. Two weeks prior to referral to our department, he was admitted to a cardiovascular facility for exertional angina, and a drug-eluting stent was placed. Immediately after this, he was started on aspirin and clopidogrel. During hospitalization, a left lung tumor was detected, and so he was referred to our department. Three months after completion of the dual antiplatelet therapy, coronary angiography confirmed good patency of the stent, and the patient was continued on aspirin therapy alone. During the clinical course, the size of the left lower lobe lung tumor increased from 23 to 46 mm, and a diagnosis of squamous cell carcinoma was obtained using ultrasound-guided percutaneous needle biopsy. No new lesions associated with suspected lymph node or distant metastasis were found on contrast-enhanced computed tomography (CT) or positron emission tomography (PET) CT. Left lower lobectomy+ND2 a-1 was then performed under continuous aspirin therapy alone. The postoperative course was good, and he was discharged home 6 days after the operation.