本態性血小板血症を合併した大動脈弁狭窄症の手術経験

古 田 晃 久 今 井 章 人 井 上 知 也 鈴 木 登 志 彦
 柚 木 継 二 久 持 邦 和 吉 田 英 生

本態性血小板血症（ET）は慢性骨髓増殖性疾患に属し、血栓形成傾向と易出血性傾向の相反する二面を併せ持つ複雑な病態を有する。本症を合併する症例に対する人工弁置換術の報告はきわめて稀であり、その病態から術中の出血傾向と術後の血栓症が懸念される。今回、ET を合併した大動脈弁狭窄症（AS）に対し、生体弁による大動脈弁置換術を経験した。症例は 69 歳女性。検診で心雑音を指摘され、近医の心エコー検査で AS を指摘された。弁口面積は 0.73 cm^2 、左室-上行大動脈の圧較差 113 mmHg の AS であり、手術の方針となった。入院時血小板数は $70 \text{ 万}/\mu\text{l}$ で、ヒドロキシカルバミドは術直前まで内服し、シロスタゾールは術前 3 日に中止し、術前 2 日よりヘパリンを開始した。術中はヘパリンで活性化凝固時間（ACT）を 400 秒以上に維持し、生体弁を用いて大動脈弁人工弁置換術を施行した。術中易出血性は認めず問題なく手術終了した。術後血小板数は $30 \sim 40 \text{ 万}/\mu\text{l}$ で推移し、出血も問題なくドレーンは術後 2 日目で抜去可能であった。また血栓による合併症も認めず、術後 13 日目に退院となった。ET 合併例に対して開心術を施行する場合、周術期の出血と術後の血栓症が問題となり、術前の血小板増多に対する処置と術後の抗血栓療法が重要となる。日心外会誌 43 巻 2 号：49-52（2014）

キーワード：本態性血小板血症；大動脈弁置換術；開心術；血栓症；出血

Aortic Valve Replacement in a Patient with Essential Thrombocythemia

Akihisa Furuta, Akito Imai, Tomoya Inoue, Toshihiko Suzuki, Keiji Yunoki, Kunikazu Hisamochi and Hideo Yoshida (Department of Cardiovascular Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima, Japan)

Essential thrombocythemia (ET) is an uncommon type of myeloproliferative disorder, characterized by both thrombotic and hemorrhagic diatheses. No clear guidelines exist for the pre- or post-operative management of patients with ET undergoing cardiac surgery. Here, we present a rare case of a patient with essential thrombocythemia and severe aortic stenosis, who needed an aortic valve replacement on cardiopulmonary bypass and who suffered no complications. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 43: 49-52 (2014)

Keywords : essential thrombocythemia ; aortic valve replacement ; cardiac surgery ; thrombosis ; bleeding

本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）は、慢性骨髓増殖性疾患に属し、末梢血の持続的な血小板増多とその機能障害に起因する血栓形成傾向と易出血性傾向の相反する二面を併せ持つ複雑な病態を有し、その続発症が予後を左右する。本症を合併する症例に対する人工弁置換術の報告はきわめて稀であり、その病態から術中の出

血傾向と術後の血栓症が懸念される。今回、ET を合併した大動脈弁狭窄症（AS）に対し、生体弁による大動脈弁置換術（AVR）を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：69 歳、女性。

主訴：なし。

現病歴：検診で心雑音を指摘され、近医の心エコー検査で AS と診断された。当院へ紹介され、心エコー検査で弁口面積は 0.73 cm^2 、左室-上行大動脈の圧較差 113 mmHg の AS であり手術の方針となった。

既往歴：8 年前に ET と診断され、シロスタゾール、ヒドロキシカルバミド（HU）を内服していた。

入院時現症：大動脈弁位に Levine IV/VI 度の収縮期雑音を聴取する。その他特記すべき所見はなかった。

2013 年 5 月 29 日受付，2013 年 10 月 20 日採用

Corresponding author : Akihisa Furuta

Department of Cardiovascular Surgery, Hiroshima City Hospital

E-mail : frankfuruta0915@yahoo.co.jp

広島市立広島市民病院心臓血管外科

〒 730-8518 広島市中区基町 7-33

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
 None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

胸部 X 線：CTR 0.50. 肺うっ血なし。

心電図所見：洞調律で、心拍数 69/分、QRS 軸は 60 度で ST 変化もなく、異常所見は認めなかった。

心エコー検査：大動脈弁は二尖弁であり、弁輪部に石灰化を認めた。弁口面積、左室-上行大動脈の圧較差は前述のとおりであり、左室駆出率は 69% であった。

血液検査所見：血小板数は 73 万/ μ l と高値を認めたが、PT INR 1.02, APTT 32.4 秒、フィブリノーゲン 313 mg/dl, アンチトロンビン III 106%, D ダイマー <0.5 μ g/ml と凝固系を含め他に異常所見を認めなかった。

冠動脈造影所見：冠動脈の有意な狭窄を認めなかった。

なお、本態性血小板血症の診断が確定していたため、骨髓穿刺は施行しなかった。

経過：以上より、ET を合併した AS であり、大動脈弁置換術の適応と判断した。術前管理として HU は術直前まで内服し、シロスタゾールは術前 3 日に中止し、術前 2 日よりヘパリン持続投与を開始した。

術中経過：ヘパリン投与 (300 単位/kg) で活性化凝固時間 (ACT) を 400 秒以上に維持し、ナファモスタットメシル酸を 50 mg/h で投与した。大動脈弁は二尖弁であり、切除後、生体弁 (Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease Aortic Heart Valve 19 mm) を用いて AVR を施行した。術中、易出血性傾向は認められず、問題なく手術を終了した。

術後経過：ヘパリンは術中より継続投与し、HU は経口摂取可能となった術後 1 日より再開した。ドレーン出血量は術当日 12 時間で 105 ml、術後 1 日目で 65 ml であったため術後 2 日目にドレーンを抜去した。また同日よりワーファリンを投与開始した。PT-INR が 2.2 となった術後 7 日目にヘパリンを中止した。術後血小板数は 30~40 万/ μ l で経過し、APTT は 40~50 秒、PT INR は 2.0~2.5 となるようにコントロールを行った (Fig. 1)。その後の経過は良

好で、出血や血栓による合併症も認めず、術後 12 日目にシロスタゾール内服再開し、術後 13 日目に退院となった。退院時の血小板数は 31 万/ μ l で、HU、シロスタゾール、ワーファリン内服中の術後 1 年経過中の血小板数は 70~80 万/ μ l で推移している。

考 察

ET は慢性骨髓増殖性疾患に分類される稀な疾患であり、末梢血の持続的な血小板増多と機能障害に起因する血栓形成傾向と易出血性傾向の相反する二面を併せ持つ複雑な疾患である。ET の診断は基本的に除外診断で行われる。血小板増多を認めた場合の鑑別疾患として、まず反応性血小板増多症が考えられ、その基礎疾患として鉄欠乏性貧血、脾損傷、転移性癌、急性出血、溶血、感染症、炎症性疾患などがあげられる。さらに他の骨髓増殖性疾患 (慢性骨髓性白血病、真性骨髓性白血病、真性赤血球増多症、骨髓線維症) を除外する必要がある。また骨髓異形成症候群も鑑別する必要がある。本症は慢性骨髓性白血病と異なり、急性転化や致命的合併症はさきわめて稀であり、自然予後は一般的に良好であるとされているが、その続発症 (脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞) が予後を左右する。ET の自然歴として、血栓症が 9~22% 程度、また出血傾向が 3~37% 程度に発症するとされている¹⁾。

ET に対する治療には瀉血、血小板フェレーシスや抗腫瘍剤の投与を行う血小板減少療法や抗血小板療法、血栓症の危険因子の除去などがあり、血小板数を正常化させることが主体である。ET は高リスク群 (年齢が 60 歳以上、または血栓症の既往がある)、中間リスク群 (高リスク群、低リスク群のいずれにも該当しない)、低リスク群 (年齢が 60 歳未満、かつ血栓症の既往がない、かつ血小板数が 150 万/ μ l 未満、かつ喫煙・高血圧・糖尿病・高脂血症などの血管障害の危険因子がない) にリスク分類され、これに応じて治療開始される¹⁾。自験例においては年齢が 69 歳で高リスク群に該当するため、ET に対する治療として術前より血小板減少療法として HU の内服、抗血小板療法としてシロスタゾールの内服を行い、術後もこれを継続とした。Cortelazzo らによると、高リスク群を HU 使用群と非使用群に分けて観察したところ、使用群では 3.4% に、非使用群では 24% に出血または血栓症が発症し両群間に有意に差を認めた。高リスク群に相当する ET に対する血小板数の管理は化学療法下に 60 万/ μ l 以下 (高齢者では 80 万/ μ l 以下) が推奨されている²⁾。また Peter らによると、正常範囲外の血小板数は出血のリスクがあることに加え、白血球数の上昇は血栓症と出血と関係があると報告し、ET 患者における血小板数・白血球数の正常化を推奨している³⁾。また、本疾患は基本的に凝固能異常をきたす

Fig. 1 Transition of platelet count, APTT, and PT INR

Table 1 Reports of cardiac surgery with essential thrombocythemia

Author	Diagnosis (Procedure)	Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Pre-operation	Operation	Post-operation
Matsumura ⁴⁾	AS (AVR) *	80	No statement	Heparin 300 U/kg, ACT no less than 400 sec	Aspirin, Warfarin
Osawa ⁵⁾	MR (MVP) *	116	No statement	Heparin 300 U/kg, ACT no less than 400 sec	Aspirin, Warfarin, Hydroxycarbamide
Nonami ⁶⁾	MS (MVR) *	86	No statement	No statement	Warfarin, Busulfan, Gabexate mesilate
Kashif ⁷⁾	AS (AVR) *	87	INF- α	No statement	Aspirin, Warfarin,
Maria ⁸⁾	MR (MVR) *	80	Hydroxycarbamide	No statement	No statement

* AS, aortic stenosis ; AVR, aortic valve replacement ; MR, mitral regurgitation ; MVP, mitral valve plasty ; MS, mitral stenosis ; MVR, mitral valve replacement.

ことは少ないが、術前検査で凝固能の異常を認めた場合には、凝固因子投与などの策を考慮する必要がある¹⁾。

ET 合併例に対して開心術を施行する場合、問題となることは周術期の出血と術後の血栓症であり、これらに対して周術期管理を行うことが重要である。出血の予防に関しては現実的な予防法は存在せず、慎重かつ丁寧な手術手技、丹念な止血操作という手術の原則に従うのみである。一方、術後血栓形成の問題としては、人工弁置換術後の血栓塞栓症、冠動脈バイパス術後であればグラフトの血栓閉塞である。これらに対し術前管理としては、ET の治療基準に準じて治療を行い、極端に血小板の増加している例では血小板減少療法を行うことが重要である。ET を合併した弁膜症手術についての報告例は本邦・海外ともに報告例は少ない (Table 1)。松村らは ET を合併した AS に対し術前処置は行わず、術中はヘパリン 300 単位/kg で ACT 400 秒以上に維持し、術後はアスピリン、ワーファリン、HU を投与している⁴⁾。大澤らは ET 合併した僧帽弁逆流症 (MR) に対し、血小板数 116 万/ μl であったが術前処置は行わず、術中はヘパリン 300 単位/kg で ACT 400 秒以上に維持し、術後はアスピリン、ワーファリンを内服している⁵⁾。野並らは ET を合併した僧帽弁狭窄症 (MS) に対し、血小板数 86 万/ μl を瀉血により 81 万/ μl まで減少させ、術後はワーファリン、メシル酸ガベキサートを使用している⁶⁾。また海外での報告例として、Kashif らは ET 合併の AS に対し、血小板数 87 万/ μl をインターフェロン α を用いることで 30 万/ μl まで減少させ、術後はアスピリン、ワーファリンの内服としている⁷⁾。Maria A らは ET を合併した MR に対し、術前に HU を用いて血小板数 80 万/ μl を 30 万/ μl に減少させ手術施行している⁸⁾。自験例では術前より HU を内服しており血小板数 70 万/ μl とコントロールできていたことから、その他に特に治療を行わず HU は術直前まで内服とした。術中は通常のヘパリン量で ACT を 400 秒以上に維持した。術後の ET に対する血小板減少療法として術後 1 日目より HU、抗血栓療法と

して術後 12 日目よりシロスタゾールの内服とし、生体弁に対する抗凝固療法として術後 3 日よりワーファリンの内服を開始し、PT-INR を 2.0~2.5 となるようコントロールを行い、血栓症を認めなかった。また本来生体弁であればワーファリンは術後 3 カ月で内服中止とするが、自験例では ET を合併し高リスクであると判断したため本邦のガイドラインに従い、術後 3 カ月以降もワーファリン内服とした。ET を合併した人工弁置換術後においても血小板のコントロールがついていれば通常どおりの PT INR での管理で問題ないと考えられる。なお、弁置換術における弁の選択として本症例では ET という基礎疾患があるため血栓塞栓の危険因子をもつが、抗血栓療法により十分にコントロールできると考えられたため、65 歳以上の大動脈弁置換術を必要とする症例であったことから本邦のガイドラインに従い生体弁を選択した。

結 語

今回われわれは本態性血小板血症を合併した大動脈弁狭窄症の 1 症例を経験し、これに対し生体弁による大動脈弁置換術を施行した。出血・血栓予防として術前に ET の治療基準に基づき血小板減少療法、抗血栓療法を行い、術中は通常のヘパリン量にて ACT を 400 秒以上に維持した。術後は術前どおり ET の治療を継続して血小板数が 100 万/ μl 以上とならないようにコントロールし、生体弁に対する抗凝固療法としてワーファリンにて PT INR をコントロールすることで血栓症を認めなかった。

文 献

- 1) Fujimura, K. : The view of treatment of essential thrombocythemia. Jpn. J. Inter. Med. **89** : 1121-1125, 2000.
- 2) Cortelazzo, S., Finazzi, G., Ruggeri, M. et al. : Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N. Engl. J. Med. **332** : 1132-1136, 1995.
- 3) Campbell, P.J., MacLean, C., Beer, P.A. et al. : Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia : analysis of the prospective PT1 cohort.

- Blood **120** : 1409-1411, 2012.
- 4) Matsumura, Y., Sasaki, T., Hatitani, T. et al. : Aortic valve replacement associated with essential thrombocythemia. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **33** : 129-132, 2004.
 - 5) Osawa, H., Sakurada, T., Sasaki, J. et al. : Mitral regurgitation associated with essential thrombocythemia and gallbladder cancer. Jpn. J. Thorac. Surg. **63** : 462-465, 2010.
 - 6) Yoshiki, N., Sasahashi, N., Satou, K. et al. : A case report : mitral valve replacement for the patient with essential thrombocythemia. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **41** : 1567-1572, 1993.
 - 7) Kashif, A., Hunaid, A.V., Alison, M. et al. : Aortic valve replacement in a young with essential thrombocytosis. J. Cardiothorac. Surg. **3** : 5, 2008.
 - 8) Maria, A., Omar, G.-M., Araj, A. et al. : Mitroaortic valve replacement after aortic transapical approach failure in a patient with essential thrombocytosis. Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. **11** : 360-361, 2010.