先天性アンチトロンビン欠乏症患者の大動脈弁置換術 における周術期管理の経験

田 上 可 桜 齋 藤 綾 木 下 修 川 島 大
柴 田 深 雪 師 田 哲 郎 本 村 昇 小 野 稔

先天性アンチトロンビン欠乏症患者の大動脈弁置換術における周術期管理の経験を報告する。症例は72歳女性で62歳時に下肢深部静脈血栓症から肺血栓塞栓症を来し、下大静脈フィルター挿入および肺動脈血栓除去術を施行された。そのさいに先天性アンチトロンビン欠乏症と診断され、以後ワーファリンによる抗凝固療法が開始された。今回大動脈弁狭窄症に対し大動脈弁置換術を施行した。入院時AT活性53%と低値であり、ワーファリン投与を中止の上AT III 製剤補充とヘパリン投与を行い手術に臨んだ。術当日はAT活性>80%に維持し、通常どおりACT値を基にヘパリンを用いた人工心肺管理を行い得た。周術期はワーファリンによる抗凝固療法を再開して、PT-INRが目標域に達するまでAT III 製剤を補充しながらヘパリン投与を継続し、血栓症の合併なく軽快し退院した。日心外会誌 43 巻 3 号：101-104 (2014)

キーワード：先天性アンチトロンビン欠乏症；大動脈弁狭窄症；AT 活性；AT III 製剤；人工心肺；抗凝固療法

Perioperative Management of Anticoagulation Therapy in a Case with Inherited Antithrombin Deficiency Receiving Aortic Valve Replacement

Kao Tanoue, Aya Saito, Osamu Kinoshita, Dai Kawashima, Miyuki Shibata, Tetsuro Morota, Noboru Motomura and Minoru Ono (Department of Cardiothoracic Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)

A 72-year-old woman was admitted to our department with a diagnosis of severe aortic stenosis was also diagnosed inherited antithrombin deficiency was also diagnosed after she suffered from a pulmonary thromboembolic event 10 years previously and had been taking warfarin since then. On admission, her antithrombin activity was 53% of normal, and her PT-INR level was maintained around 2.5. Preoperative management of anticoagulation therapy included discontinuation of warfarin, and supplementation of antithrombin with heparin infusion. On the day of operation, antithrombin activity was maintained above 80% by administering antithrombin, and aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis was carried out under standard cardiopulmonary bypass support using heparin. Heparin infusion was continued with antithrombin supplementation until PT-INR recovered to round 2.5 with warfarin. Her intra-and postoperative courses did not show any thromboembolic events, and she was discharged 14 days after the surgery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 43: 101-104 (2014)

Keywords : inherited antithrombin deficiency ; aortic stenosis ; antithrombin ; cardiopulmonary bypass ; anticoagulation

先天性アンチトロンビン（以下AT）欠乏症は常染色体優性の遺伝性疾患であり¹⁾、抗凝固機能の低下により下肢

深部静脈、腸間膜静脈、脳静脈洞、肺動脈の血栓症^{2,3)}を高率に発症する疾患である。本症は手術、外傷、分娩、経口避妊薬の内服などにより血栓塞栓症の頻度が上昇するといわれており、本症を伴う患者の手術のさいには、凝固機能亢進状態に伴う血栓症の発生予防に重点をおいた周術期管理が必要である。今回われわれはAT欠乏症を合併した大動脈弁狭窄症例の大動脈弁置換術を経験した。AT欠乏症の人工心肺使用下での手術報告は非常に限られており、出血の状況や血栓形成の有無、AT活性の推移、AT III 製剤や抗凝固療法の投与方法について文献的考察を交えつつ、われわれの経験を報告する。

2013年9月12日受付、2013年12月10日採用

Corresponding author : Aya Saito

Department of Cardiothoracic Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

E-mail : ayasaitou-ths@umin.ac.jp

東京大学医学部附属病院心臓外科

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

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.

症 例

患者：72 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：2002 年労作時呼吸困難にて近医を受診した。下肢深部静脈血栓症（以下 DVT），肺高血圧，肺血栓塞栓症（以下 PE）を指摘され，このさいに AT 欠乏症と診断された。下大静脈フィルター留置後に当院紹介受診し，同年肺動脈血栓内膜摘除術を施行された。術後の経過は良好で，ワーファリン内服による抗凝固療法が行われ，定期的に経胸壁心エコー検査も行われた。2011 年 7 月より大動脈弁通過血流速度の中等度上昇（3.5 m/秒）を指摘され，2012 年 1 月には 4.2 m/秒へ進行し，同時期に労作時の息切れも出現した。心臓カテーテル検査が行われ，冠動脈造影で冠動脈病変を認めず，大動脈弁口面積（AVA）は 0.42 cm² と高度に狭小化しており，有症状の重症大動脈弁狭窄症と診断された。PE の再発もなく手術は可能と判断され，同年 3 月手術目的で入院となった。

既往歴：上記現病歴以外に特記すべき既往なし。

家族歴：父親に DVT の既往があり，同胞二人と長男は AT 欠乏症と診断されている。

入院時現症：身長 143 cm，体重 43 kg，体温 36.6℃，血圧 130/78 mmHg，脈拍 86/分，整，SpO₂ 100%（room air）。胸部聴診上第 2 肋間胸骨右縁を最強点とする Levine IV/VI の収縮期雑音を聴取した。その他，特記すべき所見なし。

入院時検査結果：AT 活性 56%（正常値 80～130），PT-INR 2.6（ワーファリン 2.5 mg/日内服），APTT 41.9 秒。生化学検査所見は異常なし。

経食道心エコー検査（TEE）：左室拡張期/収縮期径 44/26 mm，左室駆出率 71%，左室壁運動に異常なし。大動脈弁通過血流最大速度 4.38 m/秒，AVA（連続の式）0.46 cm²，平均大動脈弁圧較差 45 mmHg と重症大動脈弁狭窄症を認めた。

心臓カテーテル検査：冠動脈病変なし。Peak to peak の圧較差 70 mmHg と上昇を認めた。

胸腹骨盤下肢造影 CT：下肢深部静脈に石灰化を認めた。

以上より重症大動脈弁狭窄症と診断し大動脈弁置換術（AVR）の方針となった。

術前経過：手術 4 日前にワーファリンを中止した。3 日前の AT 活性は 56% であり，AT III 製剤 1,500 単位を投与した。術前 2 日前から AT III 製剤 1,000 単位を連日投与し，ヘパリン 15,000 単位/日を持続静注した。

手術所見：手術開始前，AT 活性 95%，PT-INR 1.01，ACT 125 秒であった。ヘパリンを継続のまま手術を開始

し，術中はヘパリン 600 単位/時間で投与継続した。人工心肺開始前にヘパリン 300 単位/kg を静注して ACT 449 秒と延長したのを確認した。ATS AP360（ATS Medical, Inc. Plymouth, MN, USA）18 mm を supra annular position に縫着して AVR を行った。人工心肺からの離脱は容易で，通常どおりプロタミン 3 mg/kg 投与し ACT は 125 秒に回復した。手術時間 5 時間 30 分，人工心肺時間 162 分，大動脈遮断時間 130 分で問題なく手術を終了した。

術後経過：術直後，AT 活性 57% まで低下しており同日に AT III 製剤 1,000 単位を追加投与した。覚醒後，神経学的合併症を認めず術後約 3 時間で抜管した。術後 1 病日目よりワーファリン内服を再開し，PT-INR が目標域に達するまでヘパリン 15,000 単位/日の持続静注を再開した。第 2 病日に AT 活性は 78% であり AT III 製剤 1,000 単位を投与し，集中治療室から一般床に転床した。術後 3 病日以降は AT 活性を隔日で測定し，80% 以下に低下したときには AT III 製剤を 1,000 単位投与する方針とした。第 6 病日に PT-INR が 1.9 となりワーファリンによる抗凝固療法が目標域に達したため，ヘパリン投与を中止した。術後経過は良好であり，第 14 病日に退院した。なお，深部静脈血栓症の予防として弾性ストッキングを術直前から十分離床できるまで装着し，集中治療室入室中は間欠的空気圧迫法を併用した。周術期を通じて出血傾向なく血栓症の合併も認めなかった（Fig. 1）。

考 察

AT はセリン蛋白分解酵素の阻害作用を呈し，血液凝固の制御機構に関与する抗凝固因子である。AT が低下すると凝固亢進状態となり，60～65% 以下に低下すると血栓症を合併する危険性が高いとされている^{4,5)}。先天性 AT 欠乏症は 1965 年 Egeberg により初めて報告された常染色体優性遺伝疾患である⁶⁾。頻度は 0.01～0.03%⁷⁾で，診断基準は血中 AT 抗原量もしくは活性の低下があること，および AT 欠乏症の家族歴を有することとされる。おもに Type I と Type II に分類され，Type I は AT 抗原量と活性の両者が低値を示すもの，Type II は活性のみが低値を示すものである。本疾患は成人後，外傷，出産，手術，経口避妊薬の服用などを契機にして血栓症を高率に発症するとされる。また 30 歳ではその 50% が，70 歳では約 90% が血栓症の既往を有するに至る⁸⁾。本症例においては，62 歳時に初めて DVT および PE を指摘され，家族歴（同胞および長男）を有し，AT 活性が低値であることから先天性 AT 欠乏症 Type I と診断された。2004 年に国内で作成された肺血栓塞栓症/深部静脈血栓予防ガイドラインでは先天性 AT 欠乏症は最高リスクに属し，周術期において嚴重な血栓予防管理が必要とされている⁹⁾。本症のように AT 活性

Fig. 1 Anticoagulant regimen in perioperative period

が低値を示す症例は適切なヘパリンの抗凝固作用が期待できず、AT 活性が低い状態でヘパリン投与を行うと、AT 活性低下をむしろ助長させるといわれており¹⁰⁾、ヘパリン投与前の AT 活性是正が重要である。周術期における AT 活性の目標については、Mannucci ら¹¹⁾は 100% 以上に維持し、また Boyer ら¹²⁾は 80% 以上に保つ必要性を報告している。藤本らは AT 欠損症を合併した弓部大動脈瘤術後患者に、連日 1,500 単位の AT III 製剤の投与とヘパリン 10,000 単位/日の持続静注を行ったものの、術後 4 日目に脳梗塞を合併したと報告し、AT 活性が 70% 前後であったことからその AT III 製剤の補充では不十分であったとしている¹³⁾。また藤原らは AT 欠損症を有する患者に対する Bentall 手術の周術期管理において、AT 活性の目標を 70% として AT III 製剤を投与したところ、術後 11 日目に両側腎梗塞と脾梗塞を合併したと報告した。ワーファリンが十分に効くまでは AT 活性 80% 以上を目標として AT III 製剤を補充したほうが安全であるとしている¹⁴⁾。AT III 製剤投与量と効果の関連については体重 1 kg あたり 1 単位投与により AT 活性を 1% 上昇させると報告されており¹⁵⁾、本症例でも術前 3 日前に 1,500 単位投与して AT 活性が 56% から 94% に上昇しており、1%/kg の上昇に AT III 製剤 0.83 単位を必要とした計算となる。本疾患を有する症例に対する手術で血栓症を合併した報告では、術後 2 日目から 14 日目に血栓症を発症しており、術後 14 日間は AT 活性に留意し抗凝固療法の管理を行う必要がある¹⁶⁾。またワーファリンは AT の抗原量を高め、AT 活性を上昇させるため¹⁷⁾、本症でも術後 1 日目から内服を開始した。術後 7 日目までは AT 活性に応じて適宜 AT III 製剤の補充を行っ

た。ワーファリン内服による抗凝固療法は PT-INR 1.5~2.5 を目標に行うべきとされ¹⁸⁾、本症例でも PT-INR が 1.9 に到達した段階でヘパリンを終了し血栓症の合併を認めなかった。現在国内で AT 欠乏症患者における周術期管理を含めた人工心肺下の手術報告は 3 例^{2, 13, 14)}だけであるが、AT 活性の目標を 70% とした 2 例は術後血栓症を合併し、AT 活性を 80% 以上に維持した症例では血栓症の合併を認めず、AT 活性を 80% 以上に維持することが合併症予防に有用であると考えられる。

ま と め

本症例は肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の最高リスクである AT 欠乏症を有する患者であったが、過去の文献や予防ガイドラインに沿って AT 活性 80% 以上を目標に管理を行うことで安全に人工心肺を使用でき、血栓症の合併を回避することができた。AT 欠乏症が疑われる患者に対しては、事前に周術期の抗凝固療法について綿密な計画を立てたうえで手術を行うことが重要である。

文 献

- 1) Sakuragawa, N.: Kessensho-no-byoutaiseiri. Jpn. J. Clinic Hematol. **44**: 1034-1041, 1986.
- 2) Ono, H., Mimura, H., Matsuda, T. et al.: A case of congenital antithrombin III deficiency associated with extensive extra hepatic portal occlusion and esophagogastric varices. Kanzo **26**: 249-253, 1985.
- 3) Murayama, H., Wakamatsu, K., Matsuda, M. et al.: A case of congenital antithrombin III deficiency associated with superior mesenteric venous thrombosis. Blood Vessel **13**: 568-572, 1982.
- 4) Matsuda, T.: Ketsueki no gyouko no ijyo. J. Clin. Exp. Med.

- 133 : 839-842, 1985.
- 5) Matsuo, T. and Oki, Y. : Clinical significance of antithrombin III with special reference to diabetic retinopathy. *Jpn. Med. J.* **3004** : 25-28, 1981.
- 6) Egeberg, H. : Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* **13** : 516-530, 1965.
- 7) Hattori, K., Miyauchi, M., Hisano, Y. et al : A case of abdominal aortic aneurysm with congenital antithrombin III D deficiency. *J. Jpn. Surg. Assoc.* **63** : 1383-1386, 2002.
- 8) Nakagawa, M., Tuji, H., Kawamura, T. et al : Antithrombin III ketuboshou no ichikakei. *Blood Vessel* **12** : 118-121, 1981.
- 9) Editorial Committee on Japanese Guideline for Prevention of Venous Thromboembolism : Japanese Guideline for Prevention of Venous Thromboembolism : Digest. Medical Front International Limited, Tokyo, 2004, pp. 3-21.
- 10) Kin, E., Nishi, T., Kawasaki, K. et al : A case of early gastric cancer associated antithrombin III D deficiency. *J. Jpn. Surg. Assoc.* **59** : 2284-2288, 1998.
- 11) Mannucci, P.M., Boyer, C., Wolf, M. et al : Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br. J. Haematol.* **50** : 531-535, 1982.
- 12) Boyer, C., Wolf, M., Laverigne, J.M. et al : Thrombin generation and formation of thrombin-antithrombin III complexes in congenital antithrombin III deficiency. *Thromb. Res.* **20** : 207-218, 1980.
- 13) Fujimoto, M., Nonaka, T. and Otomo, J. : Kyoubu daidomyakuryu shujutugo ni noukosoku wo hasshoushita antithrombin III ketuboshou no ichirei. *Rinsho* **35** : 1089-1093, 2011.
- 14) Fujiwara, Y., Yamada, T., Katsuyama, K. et al. : Annuloaortic ectasia associated with antithrombin III deficiency ; Report case. *Thorac. Surg.* **66** : 589-592, 2013.
- 15) Nakagawa, M., Tuji, H., Matsumoto, H. et al : Studies on antithrombin III kinetics in blood of patients with congenital antithrombin III (AT III) deficiency receiving transfusion of AT III concentrates (BI 6.013), and their clinical effects. *Shinryou to Shinyaku* **22** : 2139-2146, 1985.
- 16) Shichino, T. and Omatu, Y. : An anesthesia of an inborn antithrombin III deficiency patient. *J. Anaesth.* **38** : 1638-1640, 1989.
- 17) Nishio, K., Koyama, T., Cho, S. et al : A case of concomitant gastric cancer, ascending colon cancer, and congenital antithrombin III deficiency. *J. Jpn. Surg. Assoc.* **71** : 2728-2732, 2010.
- 18) Kobayashi, T. : Guidelines of prophylaxis and therapy for venous thromboembolism. *Jpn. J. Thromb. Hemost.* **19** : 12-17, 2008.