急性心筋梗塞後の心室中隔穿孔にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を合併し、アルガトロバンを用いて手術を施行した 1 例

吉岡 祐希* 鈴木 龍介* 宮本 智也* 上木原 健太*
坂口 健* 松川 舞* 平山 亮* 中島 昌道*

症例は 66 歳，男性．既往歴は不明．前医で急性心筋梗塞（AMI）の診断で左前下行枝 #6-7 に経皮的冠動脈形成術を施行され，心エコーで心室中隔穿孔（VSP）を認めたため当院へ紹介搬送となった．入院後，ヘパリン投与中に血小板の急激な減少と左室内血栓，深部静脈血栓症を認め，ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）と考えられた．体外循環の確立のためにはアルガトロバンでは活性化全血凝固時間（ACT）の延長が不十分だったため，メシル酸ナファモスタットを併用し，冠動脈バイパス術と心室中隔穿孔修復術を施行した．術後も ACT の延長は改善せず，再開胸止血術を要した．術後 37 日目に転院となった．今回，AMI 後の VSP 症例の経過中に HIT を合併し，アルガトロバンを用いた心臓手術を施行したが，ACT のコントロールに難渋した．HIT を合併した VSP に手術を施行した報告はなく，文献的考察を踏まえ，本症例を報告する．日心外会誌 46 巻 6 号：305-310（2017）

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症；心室中隔穿孔；アルガトロバン；メシル酸ナファモスタット

A Surgery Case of Heparin-Induced Thrombocytopenia as a Complication of Ventricular Septal Perforation after Acute Myocardial Infarction

Yuki Yoshioka*, Ryusuke Suzuki*, Tomoya Miyamoto*, Kenta Uekihara*, Takeshi Sakaguchi*, Mai Matsukawa*, Ryo Hirayama* and Masamichi Nakajima* (Department of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital*, Kumamoto, Japan)

A 66-year-old man with an unknown medical history developed chest pain and a diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) was given by his physician. Percutaneous coronary intervention was performed in the left anterior descending artery. Echocardiography revealed ventricular septal perforation (VSP); therefore, the patient was transferred to our hospital. After admission, his platelet count dropped rapidly during heparin administration, and left ventricular thrombosis and deep vein thrombosis were noted, raising a suspicion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). To establish cardiopulmonary bypass, argatroban alone was insufficient to prolong the Powered by Editorial Manager® and Prodxion Manager® from the Aries Systems Corporation activated clotting time (ACT); thus, nafamostat mesilate was also used for coronary artery bypass grafting and surgical repair of VSP. It took many hours to normalize the ACT, requiring re-exploration for excessive bleeding. On the 37th postoperative day, the patient was transferred to another hospital. We performed cardiac surgical procedures using argatroban in a patient who developed HIT during the course of VSP following AMI; however, we had difficulty in controlling the ACT. Since, to the best of our knowledge, there are no previous studies reporting surgical case of VSP complicated by HIT, we present this case with a review of the relevant literature. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 46: 305-310 (2017)

Keywords: Heparin-induced thrombocytopenia; ventricular septal perforation; Argatroban; Nafamostat mesilate

心室中隔穿孔（VSP）は急性心筋梗塞（AMI）の重篤な機械的合併症の 1 つであり，根本的治療のためには外科的治療を必要とする．加えて，ヘパリン起因性血小板減少症

（HIT）はヘパリン投与後に血小板減少と動静脈血栓症を合併し，致死的な経過をたどる危険性のある重大な薬剤有害反応である．今回，AMI 後の VSP 症例の経過中に HIT

2016 年 12 月 19 日受付，2017 年 8 月 29 日採用
Corresponding author: Yuki Yoshioka
Department of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross
Kumamoto Hospital, Kumamoto, Japan
E-mail: yuki.yoshioka.0919@gmail.com

*熊本赤十字病院心臓血管外科

〒 861-8520 熊本市東区長嶺南 2-1-1

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.

を合併し、アルガトロバンを用いた心臓手術を施行した。術中、術後と活性化全血凝固時間 (ACT) のコントロールに難渋し、メシル酸ナファモスタットの併用と再開胸止血術を要した。

HIT を合併した AMI 後 VSP 症例に対して、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを用いて心臓手術を施行した報告はなく、今回経験した症例について文献的考察を踏まえ報告する。

症 例

症例：66 歳，男性。

既往歴：病院受診歴がなく不明。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：某日未明より胸痛を自覚していたが放置していた。日中になっても症状が改善しないため近医を受診し、心電図で AMI が疑われ前医に紹介となった。緊急で冠動脈造影検査 (CAG) を施行したところ、左前下行枝 (LAD) #7 に完全閉塞を認め、薬剤溶出性ステントを留置された。CAG 後に施行された心エコーで心尖部付近に VSP を認めたため、加療目的に当院へ紹介搬送となった。

入院時現症：身長 177 cm，体重 89 kg，BMI 28.4。意識清明，脈拍 122/min・不整，血圧 100/83 mmHg，呼吸数 22/min，SpO₂ 95% (Room air)，体温 35.9℃。第 3 肋間胸骨左縁を最強点とする Levine III/VI 度の全収縮期雑音を聴取した。

心電図：HR 118 bpm，af rhythm，正常軸。V2～6 で ST 上昇，V1～6 で QS pattern を認めた。

経胸壁心エコー：心尖部～心室中隔・前壁は akinesis。LVEF 41%。心尖部には VSP によるシャント血流を認めた。エコーでの肺体血流比 (Q_p/Q_s) 1.53 であった。

胸部 X-p (臥位)：心胸郭比 61%，軽度の肺うっ血を認めた。

血液検査：Hb 15.3 g/dl，Plt 26.6 万/ μ l，AST/ALT 332/90 U/L，BUN/Cr 37.4/1.49 mg/dl，CPK/CK-MB 2,612/294.8 IU/L，Tro-T 9.74 ng/ml。

入院後経過：当院搬入後，緊急で大動脈バルーンパンピング (IABP) と Swan-Ganz カテーテルを留置した。右心カテーテルでの Q_p/Q_s 1.38 であった。Fick 法では C.I. 3.4 L/min/ m^2 ，PCWP 27 mmHg であった。前医の CAG では左回旋枝 (LCx) #11 に 90%，右冠動脈 (RCA) #2 に 75% 狭窄を認めた。呼吸循環動態は比較的安定していたため，急性期は内科的治療で経過をみる方針とした。薬剤溶出性ステント留置後でありアスピリンとクロピドグレルの内服を開始し，また頻脈性心房細動，IABP 留置による血栓予防のため 15,000 単位/日のヘパリン持続静注を開始した。集中治療病棟 (ICU) 入院後も呼吸循環動態は安定し

The platelet count

Fig. 1

The platelet count dropped rapidly during heparin administration.

ていたため，第 7 病日に IABP を離脱した。心エコーでは左室壁運動に著変はなかったが，第 8 病日には心尖部の瘤化と Q_p/Q_s 2.10 とシャント率の増加を認めた。

血栓予防目的にヘパリン持続投与を継続していたが，活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は不十分で 35,000 単位/日まで増量した。第 8 病日には 17.4 万/ μ l だった血小板数が第 10 病日には 2.9 万/ μ l と急激に低下した (Fig. 1)。この原因として HIT が疑われたためヘパリンを中止したところ，その後，血小板数は第 11 病日 3.4 万/ μ l，第 12 病日 4.6 万/ μ l と微増した。第 12 病日に全身の血栓を検索したところ，心エコーでは左室心尖部に 12×16 mm 大の血栓を認め，下肢静脈エコーでは右総腸骨静脈から浅大腿静脈までに血栓を，また右大腿部から下腿部まで深部静脈血栓 (DVT) を認めた。4T's clinical scoring system¹⁻³⁾では計 7 点と HIT が強く疑われたため，ヘパリンの中止に加え，アルガトロバン持続静注 (0.65 μ g/kg/min) を開始した。左室内血栓による塞栓症のリスクと，VSP 修復目的に，第 14 病日にアルガトロバンを用いて人工心肺下に手術を行う方針とした。

手術所見：術前に IABP，Swan-Ganz カテーテル，下大静脈フィルターを挿入した。手術では全身麻酔導入後，アルガトロバンを 0.1 mg/kg 静注し，5.6 μ g/kg/min で持続静注を開始した。しかし手術開始後も ACT は 250 秒程度と延長が不十分であったため，持続静注を 7.5 μ g/kg/min に増量し，かつ 0.1 mg/kg 静注を数回追加した。それにもかかわらず手術開始 1 時間半後も ACT は 350 秒程度と延長が不十分であったため，人工心肺回路からメシル酸ナファモスタット 2.2 mg/kg/h を投与開始し，体外循環を確立した (Fig. 2a)。その後は ACT 500 秒程度まで延長したため，大動脈遮断，心停止下に冠動脈バイパス術 (CABG) (SVG-RCA#3-LCx#14) と，Gore-Tex パッチ®を用いた心室中隔穿孔修復術 (infarct-exclusion technique)，

The activated clotting time (ACT)

(a)

The activated clotting time (ACT)

(b)

Fig. 2

(a) The activated clotting time (ACT) had been prolonged insufficiency to establish cardiopulmonary bypass. (b) The ACT prolonged excessively after weaning cardiopulmonary bypass, requiring re-exploration for excessive bleeding.

左心耳閉鎖術を行った。左室内には白色血栓を数個認めたため、これらを摘除した。

術中、ACTは600秒台で保たれていたため、半減期を考慮しアルガトロバンを漸減していった。漸減中、ACT 630秒であったが、人工心肺の静脈リザーバー内に多量の血栓を認めた (Fig. 3)。そのためアルガトロバンは一時的に増量し、再度漸減していった。人工心肺離脱前にはACT 886秒と過延長を認めたため、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットは投与終了した (Fig. 2b)。閉胸時はACT>600秒であったが、明らかな出血を認めなかったため手術終了とした。手術時間352分、人工心肺時間162分、大動脈遮断時間118分。最低深部体温 32.3℃。

術後経過：ICUに帰室後、ドレーンから1,000 ml/h以上の出血が始まり、FFPの大量輸血を行ったがACT>350秒と改善を得られず、同日夜間に再開胸止血術を施行した。心嚢内には血液が貯留しており、凝血塊をほとんど認

Fig. 3

Many thrombi were formed in the venous blood reservoir of cardiopulmonary bypass.

めなかった。心尖部の縫合部より出血を認めたため止血を行ったが、ほとんどが非外科的出血だったため、出血傾向が改善するまで心嚢内の洗浄と圧迫止血を行い、ACT 200秒台まで改善したところでようやく止血が得られ、手術を終了した。手術時間327分。

再度ICUに帰室後、アルガトロバン投与終了から約16時間後の翌朝10時、ACT<200秒となった頃からドレーン出血量は減少した。アルガトロバン投与終了後から、ACT<150秒になるまで26時間、正常値に戻るまで36時間を要した。術中から術翌日までに合計でFFP 80単位、PC 30単位、RBC 44単位の輸血を行った。その後、呼吸循環動態は安定した。術後5日目にIABPを離脱し、その後、肺炎を発症するも術後11日目に抜管した。血小板数は徐々に増加し、術後4日目には10.7万/ μ l、術後7日目には14.3万/ μ lと正常値まで回復、その後も30~40万/ μ lで安定した。術後の心エコーでVSP閉鎖は問題なく、心

臓 CT でグラフトは開存していた。脳神経学的合併症を疑う所見はなく、術後 37 日目にリハビリ病院へ転院となった。

第 14 病日に採取した血液検体を国立循環器病研究センターに検査依頼したところ、抗体検査では抗体価 OD 値 2.206 (cut off 0.400)、機能検査では強陽性パターンであり、HIT の確定診断を得た。

考 察

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、非免疫性機序の I 型と免疫性機序の II 型に分類されるが日常診療では II 型を意味し、ヘパリン投与により HIT 抗体が産生され、過凝固状態となり血栓が多発し、全身の動静脈血栓症と消費による血小板減少を引き起こす^{4,5)}。臨床経過としては、ヘパリン投与開始後 5~14 日に、血小板数が 50% 以下もしくは 10 万/ μ l 以下へ減少を認める^{6,7)}。なお HIT 抗体は一過性に存在する抗体であり、一般的に 50~85 日で陰性化するとされている^{5,6)}。近年では HIT 抗体が陰性化した後は、再度ヘパリンに曝露されても HIT の再発はむしろ少ないことが報告されており^{5,8)}、2012 年 ACCP ガイドライン⁹⁾においても、非緊急手術が必要な HIT 患者では HIT 抗体が陰性化するまで手術を延期するのが望ましく、また HIT 抗体が陰性化した患者で開心術が必要な場合はヘパリンの使用が推奨されている。本症例の手術時期に関しては、AMI 後 VSP を認めたが、入院時の呼吸循環動態は安定していたため、急性期は IABP 補助下に内科的治療を行った。入院後も循環動態に大きな問題はなかったが、経過中に HIT を合併し左室内に血栓を形成したため、血栓の飛散による脳塞栓症を含めた動脈塞栓症のリスクは高いと考え、第 14 病日にアルガトロバンとメシル酸ナファモスタット併用による心臓手術を施行した。手術では ACT コントロールに難渋し抗凝固作用の遷延を認め、術後大量出血により再開胸止血術を要したが、術後経過において脳神経学的異常所見を含め、明らかな動脈塞栓症を疑う所見は認めなかった。

海外の報告ではヘパリン使用患者の 0.5~5% が HIT を発症するとされており^{2,4)}、低分子分画ヘパリンよりも未分画ヘパリン^{1,10)}が、内科治療患者よりも外科治療患者^{2,11)}が、皮下投与よりも静脈内投与が¹²⁾、短期投与よりも長期投与^{3,13)}が発症しやすいとの報告がある。なお外科治療患者の中でも心臓手術後の患者に多いとされているが³⁾、今回は術前に HIT を発症した症例であり、また病院受診歴がないことから過去にヘパリン曝露歴はなかったと考えられ、診断目的の CAG、血栓予防目的のヘパリン持続投与、動脈圧ラインや中心静脈カテーテルなどへのヘパリン加生

食の使用などが HIT のリスクであったと考えられる。また HIT による血栓症は動脈血栓よりも静脈血栓のほうが一般的で、動脈血栓塞栓症は心筋梗塞・脳梗塞・四肢動脈閉塞など多臓器に合併するが、心内血栓は HIT の合併症としては珍しく、心内血栓を合併した HIT の報告はこれまで数例のみである^{5,14,15)}。本症例で左室内血栓を合併した原因としては、HIT に起因する血栓症だけではなく、AMI による左室収縮能の低下、心尖部瘤や VSP による血流動態により左室内血栓が形成しやすい状態であったことも原因として考えられる。

現在、本邦で HIT 治療薬として唯一承認されているアルガトロバンは、半減期が 40~50 分と短く調節性に優れ、APTT や ACT でモニタリングできるという利点がある。しかし、拮抗薬がなく、肝機能低下や血小板減少症、低フィブリノーゲン血症、術中低体温の場合は抗凝固作用が遷延するリスクがある^{16,17)}。アルガトロバンの人工心肺使用時における一般的な投与量は、最初に 0.1~0.3 mg/kg 単回投与し、5~10 μ g/kg/min で持続投与を行い、目標 ACT を 400 秒以上にすると報告されている^{18~20)}。本症例では、0.1 mg/kg 単回投与に加え 5.6~7.5 μ g/kg/min 持続投与を行ったが、体外循環確立に十分な ACT の延長を得られず、メシル酸ナファモスタットの追加投与を行った。その後 ACT は十分延長し、手術手技は問題なく施行できたが、体外循環離脱時に投与終了するも、その後も ACT の延長は遷延し再開胸止血術を要した。しかし術中術後の止血対策は ACT の改善を待つのみと考える。閉胸時には明らかな出血を認めなかったが ACT は 600 秒台と延長しており、ガーゼパッキングして手術を終了し、翌日以降に閉胸を行うという選択肢もあったと考えられる。

メシル酸ナファモスタットは、半減期が約 8 分と非常に短く、人工心肺症例ではヘパリン抵抗性の症例やヘパリンを減量する目的でヘパリンと併用する症例がほとんどである。投与量は 0.5~2.0 mg/kg/h と報告者によってさまざまであり根拠については報告されていない^{21,22)}。本症例では人工心肺開始前に ACT 延長が不十分であったため、アルガトロバンの増量を余儀なくされたこと、メシル酸ナファモスタットを併用したことで、抗凝固薬の過剰投与となり抗凝固作用の遷延を招いた可能性が考えられる。また血液検査では肝逸脱酵素の上昇はなかったが、アルガトロバンは肝代謝であり、低心拍出症候群や低血圧によるうっ血肝などにより肝薬物代謝能が潜在的に低下していた可能性がある。また術中の低体温の影響も考えられるが、最低深部体温は 32.3℃であり、この影響は小さいと考えた。また、半減期が短いメシル酸ナファモスタットを併用したため、アルガトロバンを体外循環離脱直前ではなく、もっと早くに投与終了したほうがよかったとも考えられる。しか

し、アルガトロバンを漸減中、ACT>600 秒であったが静脈リザーバー内に多数の血栓が付着していたため、なかなか終了できなかったことも投与終了時期が遅くなった要因であった。本症例では ACT が過延長し術後出血に難渋したが、回路内に血栓を形成しており、安全で効果的に手術を施行するためには ACT をどのレベルで維持すればよいかも課題が残った。アルガトロバンでの人工心肺を用いた心臓手術については良好な報告がある一方、ACT は十分延長していたにもかかわらず静脈リザーバーに血栓を形成した症例^{20, 23)}や人工肺に血栓を形成した症例^{24, 25)}の報告がある。またアルガトロバンは半減期が短く調節性に優れるという利点があるが、off-pump CABG ではアルガトロバン投与終了後 2~3 時間で ACT が基準値に戻るのに対し、人工心肺使用時には 7~29 時間と一定ではないとの報告¹⁸⁾や、ACT>300 秒になると抗凝固作用が遷延する原因になるとの報告¹⁷⁾もある。実際に本症例でも、ACT<200 秒となりドレーン出血量が減少するまでにアルガトロバン投与終了後から 16 時間、ACT が基準値に戻るまでに 36 時間を要した。人工心肺使用時のアルガトロバンの安全で効果的な投与量や終了時期は確立されておらず^{2, 17)}、人工心肺中の血栓形成、術中の ACT コントロールおよび出血コントロールなどの問題をいまだ抱えており、十分に確立した方法とは言いにくい。

AMI 後 VSP の術前に HIT を合併し、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを用いた人工心肺下に手術を施行した報告はわれわれが検索した限り初めてである。今後、同様の症例に遭遇した場合、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットの併用が解決策の 1 つとなり得るが、安全で効果的な投与量や終了時期を含め、ACT コントロールに関しては議論の余地があり、さらなる検討が必要と思われる。

結 語

今回、AMI 後 VSP の経過中に HIT を合併し、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットを用いた人工心肺下の心臓手術を施行した症例を経験した。アルガトロバンの人工心肺手術での安全で効果的な投与法は確立されておらず、アルガトロバンとメシル酸ナファモスタットの併用が解決策の 1 つとなり得るが、投与量と終了時期に関しては、さらなる検討が必要と考える。

文 献

- 1) Warkentin, T.E. : Heparin-induced thrombocytopenia. Diagnosis and management. *Circulation* **110** : e454-e458, 2004.
- 2) Jang, I.K. and Hursting, M.J. : When heparins promote thrombosis : review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* **111** : 2671-2683, 2005.

- 3) Hess, C.N., Becker, R.C., Alexander, J.H. et al. : Antithrombotic therapy in heparin-induced thrombocytopenia : guidelines translated for the clinician. *J. Tromb. Thrombolysis* **34** : 552-561, 2012.
- 4) Matsuo, T. : Heparin-induced thrombocytopenia : clinical diagnosis. *J. Jpn. Soc. Thromb. Hemost.* **19** : 191-194, 2008.
- 5) Kimura, T., Kuriyama, N., Matsuyama, A. et al. : Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in a patient with acute myocardial infarction complicated with giant intracardiac thrombus. *Heart's Origin*. **47** : 76-83, 2015.
- 6) Warkentin, T.E. and Kelton, J.G. : Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* **344** : 1286-1292, 2001.
- 7) Yamamoto, N., Nie, M., Hari, Y. et al. : Death due to undetected heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **60** : 511-513, 2012.
- 8) Potzsch, B., Klovekorn, W.P. and Madlener, K. : Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* **343** : 515, 2000.
- 9) Linkins, L.A., Dans, A.L., Moores, C.L.K. et al. : American College of Chest Physician : treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed., American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141** : e495S-530S, 2012.
- 10) Martel, N., Lee, J. and Wells, P.S. : Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis : a meta-analysis. *Blood* **106** : 2710-2715, 2005.
- 11) Warkentin, T.E., Sheppard, J.A., Greinacher, A. et al. : Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **108** : 2937-2941, 2006.
- 12) Ban-Hoefen, M. and Francis, C. : Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb. Res.* **124** : 189-192, 2009.
- 13) Smythe, M.A., Koerber, J.M. and Mattson, J.C. : The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* **131** : 1644-1649, 2007.
- 14) Sawai, D., Otani, Y., Kobayakawa, N. et al. : A case of heparin-induced thrombocytopenia with sepsis and congenital heart failure. First autopsy report in Japan. *Circ. J.* **68** : 1215-1218, 2004.
- 15) Ahmed, A., Al-Mondhry, H., Milling, T.J. Jr. et al. : Heparin-induced thrombocytopenia associated with massive intracardiac thrombosis. *Case Rep. Hematol.* 2012. doi:10.1155/2012/257023
- 16) Saito, T., Uchida, E., Saima, S. et al. : Anesthetic management for a patient with Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) undergoing off-pump coronary bypass surgery using argatroban, a direct thrombin inhibitor. *Anesthesia* **58** : 1169-1171, 2009.
- 17) Matsuyama, K., Kuinose, M., Maruno, K. et al. : Difficulty in the management of anticoagulation with argatroban during off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Cardiol. Cases* **8** : e1-e2, 2013.
- 18) Martin, M.E., Kloecker, G.H., Laber, D.A. et al. : Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *Eur. J. Haematol.* **78** : 161-166, 2007.
- 19) Yamanashi, Y., Ota, R., Kon, H. et al. : Off-pump CABG was successfully performed with Argatroban to the patients of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Cardiovasc. Anesth.* **15** : 283-286, 2011.

- 20) Furukawa, K., Ohteki, H., Hirahara, K. et al. : The use of argatroban as an anticoagulant for cardiopulmonary bypass in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **122** : 1255-1256, 2001.
- 21) Fukata, Y. : Reduction in dose of heparin by combined use of nafamostat mesilate for the control of cardiopulmonary bypass. *Iryo* **48** : 196-201, 1994.
- 22) Fukata, Y. : Pharmacokinetics of nafamostat mesilate under moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Jpn. J. Artif. Organs* **24** : 1003-1007, 1995.
- 23) Yotsuida, H., Yamasaki, Y., Nishigaki, T. et al. : Impact of cardiopulmonary bypass for the patients with Heparin induced thrombocytopenia. *J. Extra-Corp. Technol.* **34** : 301-304, 2007.
- 24) Follis, F., Filippone, G., Montalbano, G. et al. : Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass : a safe alternative?. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **10** : 592-596, 2010.
- 25) Ishida, H. and Yamasaki, T. : Use of argatroban during cardiopulmonary bypass for atrial septal defect with heparin induced thrombocytopenia after introduction of dialysis. *Jpn. J. Thorac. Surg.* **62** : 122-124, 2009.