二弁置換術後に血小板減少の改善が得られた 大動脈弁狭窄症および僧帽弁狭窄症の1例

森 晃 佑* 矢 野 光 洋* 松 山 正 和*
西 村 征 憲* 川 越 勝 也* 岩 崎 あ や 香*

症例は77歳女性。重症大動脈弁狭窄症および僧帽弁輪に高度の石灰化を伴う重症僧帽弁狭窄症の診断で入院した。術前血小板数が7万台と減少していたが、骨髓検査では異常を認めず、弁膜症に伴う shear stress による血小板破壊が原因と考えられた。手術は大動脈弁置換 (ATS AP360 18 mm)、僧帽弁置換 (ATS Standard 23 mm)、左室流出路心筋切除を行った。僧帽弁には高度の弁輪石灰化を伴っていたため、CUSA による脱灰後に弁置換を行った。術後は一過性の sick sinus syndrome を認めた以外に経過は良好で、血小板数は自然と回復した。術後12カ月以上が経過したが、血小板数は11万前後を維持している。日心外会誌 47巻5号: 220-223 (2018)

キーワード: 大動脈弁狭窄症; 僧帽弁狭窄症; 血小板減少; shear stress

A Case of Aortic and Mitral Stenoses Recovered from Thrombocytopenia after Double Valve Replacement

Kousuke Mori*, Mitsuhiro Yano*, Masakazu Matsuyama*, Masanori Nishimura*, Katsuya Kawagoe* and Ayaka Iwasaki* (Department of Cardiovascular Surgery, Miyazaki Medical Association Hospital*, Miyazaki, Japan)

A 77-year-old woman was hospitalized at our institution following the diagnosis of severe aortic and mitral stenoses. Although she had thrombocytopenia before surgery, bone marrow examination revealed no abnormality. Thrombocytopenia was thought to be caused by shear stress accompanying valvular diseases. She underwent surgery for the replacement of aortic and mitral valves and the resection of left ventricular outflow tract myocardium. Because the mitral valve involved the calcification of the annulus the valve replacement was performed after decalcification using CUSA. After surgery, she experienced a transient sick sinus syndrome; however, the overall course was good, and the platelet counts spontaneously recovered. More than 12 months have passed since surgery, but the platelet counts remains around 110,000. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 47: 220-223 (2018)

Keywords: aortic stenosis; mitral stenosis; thrombocytopenia; shear stress

大動脈弁狭窄症 (AS) をはじめとする種々の弁膜症における溶血性貧血の合併はよく知られている。その機序としては、弁膜症において血液が狭窄部あるいは逆流口を通過する際に生じる乱流とずり応力 (shear stress) が原因と考えられている。一方で、弁膜症に関連した血小板減少についての報告はほとんどない。

今回著者らは、高度の弁膜症に伴う shear stress による血小板破壊が原因と思われる血小板減少を合併した連合弁膜症の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 77歳, 女性。

既往歴: 高血圧症, 脂質異常症, 慢性閉塞性肺疾患。

現病歴: 約10年前からかかりつけ医で収縮期心雑音を指摘されていた。3年ほど前から労作時息切れを自覚するようになり, 1年前から徐々に症状が増悪した。かかりつけ医で経胸壁心臓超音波検査を施行され, 僧帽弁狭窄症 (MS) の疑いで当院紹介となった。

入院時現症: 身長 152.1 cm, 体重 44.4 kg, 血圧 108/78 mmHg, 脈拍 80 回/分・整, 体温 36.0 度, 収縮期雑音および拡張期雑音あり, 頸静脈怒張なし, 下腿浮腫なし。

血液検査: WBC 4,100/ μ l, Hb 13.2 g/dl, Plt 7.6×10^4 /

2017年9月29日受付, 2018年5月24日採用

Corresponding author: Kousuke Mori

Department of Cardiovascular Surgery, Miyazaki Medical Association Hospital, Miyazaki, Japan

E-mail: kousuke_mori@med.miyazaki-u.ac.jp

*宮崎市郡医師会病院心臓血管外科

〒880-0834 宮崎市新別府町船戸 738-1

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.

Fig. 1

Preoperative echocardiography revealed diffuse left ventricular hypertrophy and the calcification of aortic and mitral valves.

μL , AST 37 U/L, ALT 21 U/L, LDH 237 U/L, T-Bil 0.5 mg/dl, Cre 0.66 mg/dl, Alb 4.3 g/dl, BNP 443.4 pg/ml, PT 12.2 s, PT-INR 1.06, fibrinogen 313 mg/dl, D-dimer 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

胸部単純 X 線写真：CTR 52%，その他に異常を認めず。

心電図：心拍数 52 回/分，洞調律。V5～6 で ST 低下，I/aVL/V5～6 で陰性 T 波，左室高電位を認める。

経胸壁心臓超音波検査：左室拡張末期径/収縮末期径 38.4/23.5 mm，左室駆出率 59%，左室壁運動異常なし，びまん性左室肥大（心室中隔厚/左室後壁厚 15.4/16.5 mm）を認める（Fig. 1）。左房径 41.6 mm. severe AS (PFV 5.91 m/s, max PG 140.0 mmHg, mean PG 77.0 mmHg, AVA 0.39 cm^2), moderate MS (MVA 1.08 cm^2) を認める。

経食道心臓超音波検査：severe AS (AVA 0.39 cm^2), severe MS (MVA 0.89 cm^2) を認める。

造影 CT：大動脈弁および僧帽弁に高度の石灰化を認め，僧帽弁の石灰化は弁輪部から弁下組織に及んでいる（Fig. 2）。脾腫なし。

冠動脈造影：冠動脈に有意狭窄を認めず。

術前に血液内科を受診し，血液検査や骨髄検査を施行されたが，抗血小板抗体陰性（PA-IgG 17.6 ng/10⁷ cells），骨髄検査でも異常は認められない（巨核球数 31.2/ μL ，血球形態異常なし）ことから血液疾患は否定的と判断された。

手術所見：胸骨正中切開アプローチ，上行大動脈送血，上下大静脈脱血にて体外循環を確立し，心停止を得た。大動脈を斜切開し大動脈弁を観察すると，弁は 3 尖，各弁尖ともに高度の石灰化を認め，加齢に伴う変性が原因と考えられた。弁尖を切除し，CUSA を用いて脱灰処理を行った。左室流出路の心筋肥大が高度であったため，左冠尖と

Fig. 2

Preoperative computed tomography revealed marked mitral annular calcification (arrow).

Fig. 3

Spontaneous recovery from thrombocytopenia after surgery is shown.

右冠尖の交連部から 1 cm 下方の部分 を 2.0×3.0×1.5 cm 大に切除した。右側左房切開にて僧帽弁へ到達すると，後尖弁輪部に著明な石灰化を認めた。前尖を切除した後，後尖は辺縁のみを切除し，石灰化部分は CUSA で処理を行った。P2 に相当する部分の弁輪が bare となったが，範囲が限局していたためパッチ形成は行わず，後尖側のみスパゲッティ付縫合糸にプレジェットを付けたものを non-everting mattress で糸をかけた。前尖側は everting mattress とし，ATS Standard 23 mm を縫着した。大動脈弁は ATS AP 360 18 mm を supra-annular position で置換した。手術時間は 256 分，体外循環時間は 244 分，大動脈遮断時間は 192 分，最低直腸温は 28.2℃，輸血量は赤血球濃厚液 4 単位，新鮮凍結血漿 5 単位，血小板 20 単位であった。

術後経過：術当日に抜管し，術後 3 日目に ICU を退室した。その後一過性に洞不全症候群をきたし，一時的に心室ペーシングによるバックアップを要したが， β 遮断薬減量で徐々に軽快した。血小板数は術直後（血小板 20 単位

輸血後)には $9.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値であったが、その後徐々に増加し、入院中は基準値範囲内で経過した (Fig. 3). 術後 28 日目に施行した心臓超音波検査では、大動脈弁の最大流速は 2.05 m/s, 平均圧較差は 8.0 mmHg, 僧帽弁の最大流速は 1.18 m/s, 弁口面積は 1.26 cm^2 とそれぞれ改善を認めた. 術後 29 日目, リハビリテーション継続目的に転院となった.

考 察

弁膜症が原因で生じる溶血性貧血は, 1964 年に Dameshek ら¹⁾により初めて報告されて以来, これまでに大動脈弁狭窄症や僧帽弁狭窄症などの弁膜症²⁾, 閉塞性肥大型心筋症³⁾, 感染性心内膜炎⁴⁾などでの報告が散見される. その機序としては, 弁膜症において, 血液が狭窄部あるいは逆流口を通過する際に生じる乱流とずり応力 (shear stress) が原因と考えられている. 一方, 弁膜症に関連した血小板減少についての報告はほとんどない. 著者らが今回検索した限りでは本邦報告はなく, 海外においても Jacobson ら⁵⁾による報告のみであった. Jacobson らは溶血性貧血または血小板減少を有する AS/HOCM 患者 24 名について検討しており, 5 例に血小板減少を認め, そのうち 1 例は本症例同様に溶血性貧血を伴わない血小板減少のみの患者であった.

本患者の血小板数は 2006 年時点では $18.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ と正常であった. 2007 年頃から徐々に減少傾向となったが (Fig. 4), ちょうど心雑音を指摘され始めた時期とほぼ一致していた. 今回の手術前においては肝機能障害を認めず, また膠原病に伴う 2 次性血小板減少やヘパリン誘発性血小板減少, 播種性血管内凝固症候群, 特発性血小板減少性紫斑病といった血液疾患など, 血小板減少をきたし得るこれらの疾患は否定的であった. 血小板が減少し始めた 2007 年頃には薬剤投与も受けておらず, 薬剤性の血小板減少も否定的と思われた. さらに術後血小板数が回復していることから, 弁膜症が血小板減少に関与していた可能性が高い.

Nevaril ら⁶⁾は *in vitro* の実験で, shear stress と溶血の出現に直線的な相関関係を認めており, 溶血が起こる shear stress は $3,000 \text{ dyn/cm}^2$ であるとしている. また, Jacobson ら⁵⁾によると, 大動脈弁狭窄症における大動脈弁圧較差が 50 mmHg のときの shear stress は $4,000 \text{ dyn/cm}^2$ にも達するとされている. さらに, Hung ら⁷⁾は *in vitro* の実験において, 血小板と shear stress との関係について検討し, 血小板は赤血球と比べ, 約 10 分の 1 の強度の shear stress によっても破壊が起こることを示した. 本症例においては, 大動脈弁の圧較差は最大で 140 mmHg と高度であり, また重度の僧帽弁狭窄症も併存しており, 血液が非

Fig. 4

The preoperative platelet count is shown, which gradually decreased from 2007.

常に強い shear stress に曝されていたことが推察される. 上記の実験結果を踏まえると, 本症例においてはその shear stress による血小板破壊が起こり得たのではないかと考えられた.

本症例は 77 歳と高齢であり, 通常であれば生体弁が選択されるケースが多いと思われるが, 左室が比較的小さく, 左室肥大により左室流出路も狭小化しており (Fig. 1), 生体弁の場合, 術後の左室破裂や左室流出路狭窄, 人工弁機能異常をきたすリスクが高いと考えられたため, 機械弁を選択した. 今回使用した ATS 弁は, その Open Pivot 構造により人工弁閉鎖時の逆流フェーズにおいて, 血液に対する shear stress が Cavity 構造のヒンジを有する人工弁と比べて少なく, そのことにより血小板の凝固活性が 30% 低いとの報告がある⁸⁾. また, 別の研究では他の人工弁と比較し, 術後の LDH 値が低いことから溶血のレベルを低く抑えることができるともいわれている⁹⁾. 本症例は術後 12 カ月以上が経過したが, 術前 7 万台であった血小板数は現在 11 万前後で推移しており, 術前と比べると血小板数の改善が得られている (Fig. 3). また, 血清 LDH も 300 U/L 前後 (退院後の LDH: 274~303 U/L) で推移しており, 二弁置換術後としては比較的低値で経過している.

結 語

血小板減少を合併した重症連合弁膜症患者に対して二弁置換術を施行し, 術後血小板数が自然と改善した症例を経験した. 血小板減少を有する重症弁膜症患者においては shear stress による血小板破壊の病態も考慮する必要があると考えられた.

文 献

- 1) Dameshek W, Roth SI. Case records of Massachusetts

- General Hospital. Case 52-1964. *New Engl J Med* 1964 ; 271 : 898.
- 2) Brodeur MTH, Sutherland DW, Koler RD et al. Red blood cell survival in patients with aortic valvular disease and ball-valve prostheses. *Circulation* 1964 ; 3 Suppl : 55.
 - 3) Solanki DL, Sheikh MU Fragmentation hemolysis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *South Med J* 1978 ; 71 : 599-601.
 - 4) Huang HL, Lin FC, Hung KC et al. Hemolysis anemia in native valve infective endocarditis: a case report and literature review. *Jpn Circ J* 1999 ; 63 : 400-3.
 - 5) Jacobson RJ, Rath CE, Perloff JK. Intravascular haemolysis and thrombocytopenia in left ventricular outflow obstruction. *Br Heart J* 1973 ; 35 : 849.
 - 6) Nevaril CG, Lynch EC, Alfrey CP et al. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J Lab Clin Med* 1968 ; 71 : 784.
 - 7) Hung TC, Hochmuth RM, Joist JH et al. Shear-induced aggregation and lysis of platelets. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976 ; 22 : 285-91.
 - 8) Dumont K, Vierendeels J et al. Comparison on the hemodynamic and thrombogenic performance of two bileaflet mechanical heart valves using a CFD/FSI model. *J Biomech Eng* 2007 ; 129 : 558-65.
 - 9) Krian A. Clinical results of a large series of ATS valve implants. *Advancing the Technology of Bileaflet Mechanical Heart Valves*. 1st ed. Krian A, Matloff JM, Nicoloff DM, ed. Darmstadt : Steinkopff ; 1988, pp 53-71.