ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型患者に対し 人工心肺を施行した4症例

四井田英樹 山崎康祥 西垣孝行 高橋裕三 吉田幸太郎
三木梨紗子 小川浩司 金子麻衣 定 亮志 西岡 宏
木下由佳 峠崎純一 三谷雅美 松本泰史 山中泰弘 林 輝行

要旨 ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型患者に対して、抗凝固薬としてアルガトロバンを使用した人工心肺を4症例経験した。人工心肺中のACTは600秒以上を維持できたが、全例において静脈リザーバーおよびカルディオトミーフィルターで血栓が形成された。人工心肺施行後のACTは長時間にわたって遷延傾向にあった。今後、半閉鎖型人工心肺の使用やアルガトロバン投与量の再検討が必要と考えられた。

索引用語：アルガトロバン、人工心肺、体外循環、HIT

Impact of Cardiopulmonary bypass for the patients with Heparin induced thrombocytopenia

Hideki Yotsuida, Yasunori Yamasaki, Takayuki Nishigaki, Yuzo Takahashi, Kotaro Yoshida, Risako Miki, Koji Ogawa, Mai Kaneko, Ryoji Sada, Hiroshi Nishioka, Yuka Kinoshita, Junichi Tokesaki, Masami Mitani, Yasufumi Matsumoto, Yasuhiro Yamanaka, Teruyuki Hayashi

Key words : Heparin induced thrombocytopenia, HIT, CPB, Argatroban

[J Extra-Corporeal Technology 34(4) : 301-304, 2007]

I. はじめに

人工心肺を使用する心臓手術はヘパリンを用いた抗凝固療法の確立が大前提のうえ成立する。しかし、近年、ヘパリン投与による重篤な副作用としてヘパリン起因性血小板減少症が問題となっている。

ヘパリン起因性血小板減少症は、非免疫的機序のⅠ型と免疫的機序のⅡ型がある。Ⅰ型では、ヘパリン投与により軽度の血小板減少が起き、臨床症状や血栓形成がなく、ヘパリン投与を中止することなく回復すると言われている。しかし、Ⅱ型（以下、HIT）では重篤な血小板減少と致死的血栓塞栓症を併発する^{1,2)}（表1）。我々はこのHIT併発患者4名に対しヘパリンの代替薬としてアルガトロバン（スロンノン[®]：第一製薬）を使用した人工心肺を経験した。本邦でのHITに対するアルガトロバンを使用した人工心肺の症例報告は少なく、今回この4症例の経験を報告する。

表1 HITの分類

	Ⅰ型 (HAT)	Ⅱ型 (HIT)
発症	ヘパリン投与2～3日後	ヘパリン投与5～14日
機序	非免疫的機序	ヘパリン依存性抗体の出現
血小板	10～20%の減少	10万/μg以下の減少、50%の減少
頻度	約10%	0.5～5%
経過	ヘパリン離脱可、自然に回復	ヘパリンの中止で速やかに回復
治療	不要、基礎疾患によりⅡ型に準ずる対応が必要	代替薬による抗凝固療法の継続

* 和 中 敬 子 Medical Technology Vol32 No2

II. 対 象

2001年から2005年までにHITと診断された4症例（表2）である。

III. 方 法

1. 代替薬品の選択

ヘパリンの代替薬品としてアルガトロバンを選択した。選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンはトロンビンに直接作用することにより、トロンビンの作用を強力に抑制する³⁾。このため、「トロンビンの嵐」と称される血栓塞栓症を合併するHITでは選択的抗トロンビン作用を持つアルガトロバンが有効とされ、欧米においても有効なエビデンスが報

表2 患者背景

	性別	年齢	疾患	手術
Case1	男	41	SCB	LVAD
Case2	女	22	SCB PT	Cere ablation
Case3	女	22	SCB	LVAD
Case4	男	74	AB CBF F/D ATR CASE	急性心不全 CASE X2

(Case4, Case5 使用)

告されている⁴⁾。しかし、アルガトロバン単独使用下での人工心肺は未だ確立されていない。通常、HITで人工心肺を使用する手術が必要な場合、可能な限りHIT抗体が陰性になるまで手術を待機し、その後ヘパリンを使用し、人工心肺を確立すべきと報告されている⁵⁾。しかし、緊急を要する症例では、アルガトロバンをヘパリンの代替薬として人工心肺を確立しなければならない。

我々はアルガトロバンを使用した人工心肺を施行するにあたり、担当医が十分に患者家族への説明を行い、更に当センター倫理委員会に対して使用許可を申請し、患者の生命に危機があると判断されアルガトロバンの使用許可を得た。

2. 人工心肺回路

HIT患者に対しヘパリンコーティング回路を使用したことにより、血栓塞栓症が発生した症例報告はない。しかし、我々は血液とヘパリンコーティング面との接触による血栓形成を危惧し、人工心肺はすべてノンヘパリンコーティング（リザーバー：Terumo RX25[®]、遠心ポンプ：Terumo CX-SP45[®]、人工肺：Terumo RX25[®]、動脈フィルター：POUL Auto Vent SV[®]、回路：UBE 補研製国立循環器病センターL型ノンコーティング回路[®]）を使用した。

3. 人工心肺中の抗凝固管理

人工心肺開始前に、ACT400秒以上を目標に中心静脈ラインからアルガトロバン0.1-0.3mg/kg投与

した。人工心肺中はACTを確認しながらカルディオオトミーフィルター及び脱血ポートに5-25 μ g/kg/min持続投与を行った。血栓形成を確認した場合0.1mg/kgを静脈リザーバーに追加投与した。

IV. 結果

1. Case1は人工心肺時間2時間56分、人工心肺中アルガトロバン総投与量155mg、人工心肺終了後ACT200秒までの復帰に要した時間は5時間15分であった。LVAS装着約4年後、心臓移植を施行した。
2. Case2は人工心肺時間2時間18分、人工心肺中アルガトロバン総投与量22mg、ACT200秒までの復帰は5時間であった。
3. Case3は人工心肺時間2時間16分、人工心肺中アルガトロバン総投与量103mg、ACT200秒までの復帰は7時間であった。LVAS装着約1年後、心臓移植を施行した（Case2と同一である）。
4. Case4は人工心肺時間6時間46分。間欠的血液併用型心筋保護法を使用した心停止時間1時間59

図2 カルディオオトミーフィルター部 (Case1)

図1 リザーバー部の血栓形成 (Case1)

図3 人工肺 (Case1)

分、人工心肺中アルガトロバン総投与量 250mg、ACT200 秒までの復帰は 10 時間であった。

全症例においてアルガトロバンを使用して ACT600 秒以上に管理できたが、全症例でリザーバー（図 1）およびカルディオトミーフィルターに血栓形成が確認され、フィルターの濾過が不能になり、リザーバー外に血液が流出した（図 2）。遠心ポンプおよび人工肺（図 3）、動脈フィルター（図 4）は目視および電子顕微鏡（図 5、6）で血栓形成は認めなかった。また、Case4 の間欠的血液併用型心筋保護回路では血流が一時停止するが、血栓形成は認めなかった。

V. 考 察

全症例でアルガトロバンの使用により ACT600 秒以上に管理できた。また、全症例で人工心肺回路、遠心ポンプ、人工肺、動脈フィルターに血栓形成は認めなかった。しかし、静脈リザーバー、カルディオトミーフィルターの空気接触面で血栓形成を認め

た。現在、アルガトロバンを使用して人工心肺を施行する場合、血液と空気の接触面で血栓が多発する報告はない。しかし、これら 4 症例においてアルガトロバンを使用した人工心肺では、ACT を十分に維持した場合でも空気接触面では血栓形成を認めた。今後、空気接触面を低減する目的で、ソフトリザーバーの使用を考えている（図 7）。また、全症例でカルディオトミーフィルター内の血栓形成を認めた。

この経験からカルディオトミーフィルターと静脈リザーバー体型ではなく、単体のカルディオトミーリザーバーを使用することで血栓形成時の迅速な交換が可能であると考えている。また、現在、HIT 発症時の治療薬としてアルガトロバン投与量の有効なエビデンスは存在するが⁶⁾、人工心肺施行時の抗凝固薬としてのアルガトロバン投与量は有効なエビデンスがない。拮抗剤のないアルガトロバンでは人工心肺終了後の速やかな凝固機能の発現と止血

図 4 動脈フィルター (Case1)

図 6 動脈フィルターの電子顕微鏡写真 (Case1)

図 5 人工肺の電子顕微鏡写真 (Case1)

図 7 半閉鎖回路
ソフトリザーバー、単体カルディオトミー
リザーバー

時間の短縮も重要な課題である。今回の4症例では、人工心肺終了後、ACTが200秒以下になるのに長時間を要した。これはアルガトロバン過量投与の可能性もあるが、空気接触面において血栓形成を認めているため、安易な投与量の低減は避けるべきであると考えている。また、アルガトロバンは肝臓で大部分が代謝され⁷⁾、肝機能の低下により半減期が延長する。しかし、人工心肺使用により肝酵素が上昇するとの報告はあるが⁸⁾、人工心肺と重症肝機能障害との関係は明らかになっていない。このため、人工心肺の使用とアルガトロバンの抗凝固作用時間延長の関係は不明であり、今後更なる至適アルガトロバン投与量の検討が必要である。

VI. まとめ

1. HIT II型患者に対して、アルガトロバンを使用して人工心肺を施行した。
2. アルガトロバンを使用して、十分なACTを確保しても空気接触面で血栓が形成された。
3. 今後、回路構成やアルガトロバン投与量を再検討し、アルガトロバンを使用した人工心肺法を確立する必要がある。

●参考文献

- 1) Warkentin TE : heparin-induced thrombocytopenia, diagnosis and management. *Circulation*, 110; e454-e458, 2004.
- 2) 和田敬子, 松雄美也子 : ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) とその発症メカニズム. *Medical technology*, 32(2);196-200.
- 3) Okamoto S, Hijikata A, Kimoto?, et al.: Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No850. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 101(2); 440-446, 1981.
- 4) Lewis BE, Wallis DE, Kelton JG: ARG911 study investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Circulation*, 103;1838-1843 2001.
- 5) Grocott HP, Root J, Berkowitz SD, et al.: Coagulation complicating cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia receiving the heparinoid, danaparoid sodium. *J cardiothorac Vasc anesth*, 11;875-877, 1997.
- 6) Bruce E, Marcie J: Argatroban Therapy in Heparin-induced Thrombocytopenia: Heparin-Induced Thrombocytopenia Second Edition. p.381.
- 7) Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A : synthetic selective inhibitors of thrombin. *Methods Enzymol* 222 : 328-340, 1993
- 8) 川田忠典, 三枝 隆, 安部裕之, : 抗トロンビン剤 (argatroban) による遠心ポンプ併用左心バイパス法. *胸部外科*, 47 : 803.

〔本論文は、第32回日本体外循環技術医学会大会にて報告した。〕