

ECC-Fontan 術後の凝固・線溶系機能の経時的変化と 抗凝固療法緩和についての検討

宇野 吉雅, 森田紀代造, 山城 理仁, 篠原 玄, 村松 宏一

東京慈恵会医科大学心臓外科

Key words:

postoperative anticoagulation, extracardiac conduit Fontan procedure, coagulation abnormality

Postoperative Changes of Coagulability and Fibrinolytic Function in Fontan Circulation: Possibility of the Conversion of Anticoagulation Therapy

Yoshimasa Uno, Kiyozo Morita, Masahito Yamashiro, Gen Shinohara, and Koichi Muramatsu

Department of Cardiac Surgery, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Background: There is still no consensus concerning the postoperative use and duration of warfarin as anticoagulation therapy for Fontan patients. The indication and timing for conversion to an antiplatelet agent are dependent on the surgeons or cardiologists in each hospital. We evaluate the changes of coagulability and fibrinolytic function after the surgery and try to use them as an indicator of anticoagulation therapy.

Methods: Plasma levels of thrombin antithrombin-3 complex (TAT) as the index of coagulability and α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC) as the index of fibrinolytic function were measured in 16 extracardiac Fontan patients (mean age at operation, 4.2 years). Intracardiac thrombus was also detected using primarily trans-thoracic echocardiography during the period of this study. Mean follow-up was 18.7 months (6 to 60 months) after the surgery.

Results: There were no late deaths or major complications. Both levels of TAT and PIC remained higher than normal within 6 months after surgery, even when taking warfarin. The levels began declining gradually and were almost normalized by 12 months. Confirming these results, we have converted warfarin to an anti-platelet agent for those cases. Even after its conversion, plasma levels have remained normal and no patient showed a thromboembolic event in echocardiography.

Conclusions: This study suggests that Fontan patients should receive warfarin as anticoagulation therapy for the first postoperative year, because of their activated status of coagulability. However, warfarin could be replaced by an anti-platelet agent for patients with normal results and no major complication up to 12 months after surgery.

要 旨

背景: Fontan 循環確立後遠隔期の抗凝固療法の緩和については、いまだその指標となる明確な基準が確立しておらず議論の多いところではあるが、当施設では術後遠隔期の凝固・線溶系機能を評価し、それを指標として抗凝固療法の緩和を行ってきた。今回 extracardiac conduit 型 Fontan (ECC-Fontan) 術後遠隔期の凝固・線溶系機能の経時的変化を評価するとともに、その経過による抗凝固療法緩和の妥当性について検討を行った。

方法: 2002 年 12 月～2006 年 12 月に当施設にて手術を行った ECC-Fontan 手術症例連続 16 例 (Fontan 到達年齢: 平均 4.2 歳) を対象とした。術直後より遠隔期にわたり thrombin antithrombin-3 complex (TAT) および α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC) を経時的に測定し、その推移により術後の凝固・線溶系機能の評価を行い、抗凝固療法の緩和 (warfarin から抗血小板薬内服に変更) を行った。

結果: 術後観察期間は最長 60 カ月。対象症例に遠隔期死亡あるいは血栓塞栓症発症に関連した合併症例なし。測定結果において TAT, PIC 値は術後 3 カ月以内では全例高値を示し亢進状態であったが、6 カ月以降は低下傾向を示し 12 カ月以降はほぼ正常化した。この結果より術後 1 年を目安に原則投与していた warfarin を中止し抗血小板薬へ移行しているが、それ以降も両項目の測定値は正常範囲内で推移し、また血栓塞栓症の発生も認められていない。

平成 21 年 6 月 8 日受付 別刷請求先: 〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

平成 21 年 9 月 24 日受理 東京慈恵会医科大学心臓外科 宇野 吉雅

結論：ECC-Fontan 術後 1 年は凝固・線溶系機能ともに亢進状態にあると考えられ warfarin による抗凝固療法が適切と考えられたが、両機能が正常化してくる 1 年目以降はその結果により抗凝固療法を緩和するという治療方針は妥当であると思われた。

はじめに

Fontan 循環確立後の凝固能は亢進状態にあると考えられ、特に人工血管を用いた ECC-Fontan 術後は通常 warfarin を基本とした抗凝固療法が長期的に行われている。しかしながらその抗凝固療法の継続・緩和においては、原疾患、心内形態に加え術後の合併症の有無などにより、個々の症例において主治医の判断に負うところがほとんどで、いまだその指標となる明確な基準が確立していない。そこで当施設では ECC-Fontan 術後の凝固・線溶系機能を経時的に測定し、その経過を臨床所見と併せて評価することにより、術後抗凝固療法緩和の指標としてきた。今回これらの経時変化を評価するとともに、その経過により行った抗凝固療法緩和の妥当性について検討を行った。

対 象

2002 年 12 月～2006 年 12 月に当施設にて expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE, Gore-Tex®, W.L.Gore & Associates, Inc., DE, USA) 人工血管を用いて ECC-Fontan 手術を施行した症例連続 16 例 (Fontan 到達年齢：1 歳 2 カ月～15 歳、平均 4.2 歳) を対象とした。原疾患の内訳は、両大血管右室起始症 (DORV) 4 例、大血管転位症 (TGA) 2 例、房室中隔欠損症 (AVSD) 2 例、僧帽弁閉鎖症 (MA) 2 例、三尖弁閉鎖症 (TA) 2 例、純型肺動脈閉鎖症 (PPA) 1 例、無脾症 (asplenia) 2 例、多脾症 (polysplenia) 1 例で、全例 16 または 18 mm 径の ePTFE 心外導管を用いた上下大静脈肺動脈吻合 (total cavopulmonary conduit : TCPC) 型 Fontan 手術を行った。術後の抗凝固療法は全例で warfarin の経口投与を行い、退院後も定期的外来通院において PT-INR : 1.5～2.0 を目標に投与量を調節した。

方 法

外来受診時の静脈採血検体より、凝固系機能の指標として thrombin antithrombin-3 complex (TAT, 正常値 : 3.0ng/ml \geq) を、また線溶系機能の指標として α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC, 正常値 : 0.8 μ g/ml \geq) を経時的に測定した。測定時期は術後 1, 3, 6, 12, 18, 24 カ月として、測定値の経時変化を評価し、その間両者が正常化した時点で warfarin を漸減のう

中止し経口抗血小板薬へと移行した。さらに抗凝固療法緩和後も測定を継続し、また術後 6～12 カ月ごとに心エコー検査を併せて行い心内血栓の有無を確認した。

結 果

術後観察期間は平均 18.7 カ月、最長 60 カ月で、対象症例中に遠隔死亡例あるいは臨床上の血栓塞栓症発症例は認めなかった。TAT, PIC 測定値は術後 1～3 カ月では高値を示す傾向にあったが、6 カ月以降低下傾向を示し 12 カ月以降はほぼ正常化した (1 カ月 : TAT 16.3 \pm 7.9, PIC 1.52 \pm 0.52, 3 カ月 : TAT 9.7 \pm 6.1, PIC 1.13 \pm 0.15, 6 カ月 : TAT 3.8 \pm 2.3, PIC 0.87 \pm 0.17, 12 カ月 : TAT 2.2 \pm 0.7 ng/ml, PIC 0.71 \pm 0.08 μ g/ml) (Fig. 1, 2)。また両者ともに正常化した症例数の推移は、6 カ月 : 10/16, 12 カ月 : 13/16, 24 カ月 : 16/16 例であった (Fig. 3)。この結果および心エコー検査所見より術後 1 年を目安に warfarin を中止し、経口抗血小板薬へ順次移行していった。さらにその後も両測定値ともに正常範囲内にて経過しており (18 カ月 : TAT 2.5 \pm 1.2, PIC 0.67 \pm 0.07, 24 カ月 : TAT 2.4 \pm 1.3, PIC 0.77 \pm 0.11, 36 カ月 : TAT 1.8 \pm 0.3, PIC 0.55 \pm 0.05, 60 カ月 : TAT 1.2 \pm 0.3 ng/ml, PIC 0.47 \pm 0.03 μ g/ml) (Fig. 4)、また現在まで臨床、画像所見上いずれにおいても新たな血栓塞栓症の発生は認められていない。

考 察

Fontan 循環確立後は肺循環における拍動流が減弱あるいは消失するため、凝固能は恒常的に亢進状態にある^{1, 2)}と考えられている。さらに現在術式の主流となっている人工血管を用いた ECC-Fontan 症例では、低圧系に人工物が介在するためその抗凝固療法が特に重要³⁾と考えられており、ほぼ生涯にわたる warfarin の内服が行われているのが現状である。しかしながら小児期 Fontan 術後症例、特に低年齢児症例においては同一の投与量下でも PT-INR の変動が大きく、長期にわたる適正な warfarin 投与量の管理が難しいことが多い。また両親の就業や転居、あるいは本人の就学等種々の理由により、その内服が不規則あるいは中断、中止される場合も稀ではないのが現状である。しかしながらこのような症例において血栓塞栓症が高率に発

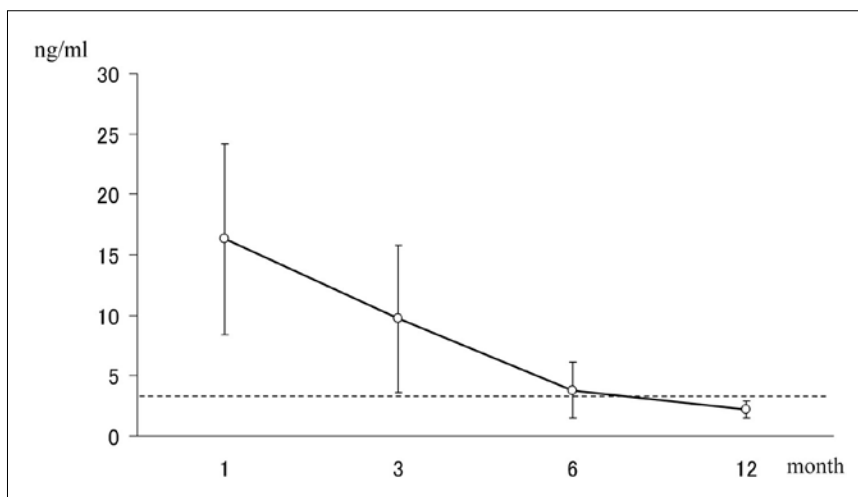


Fig. 1 Changes of thrombin antithrombin-3 complex (TAT).
Broken line shows the normal range.
Data declined gradually and normalized at 12 months after surgery.

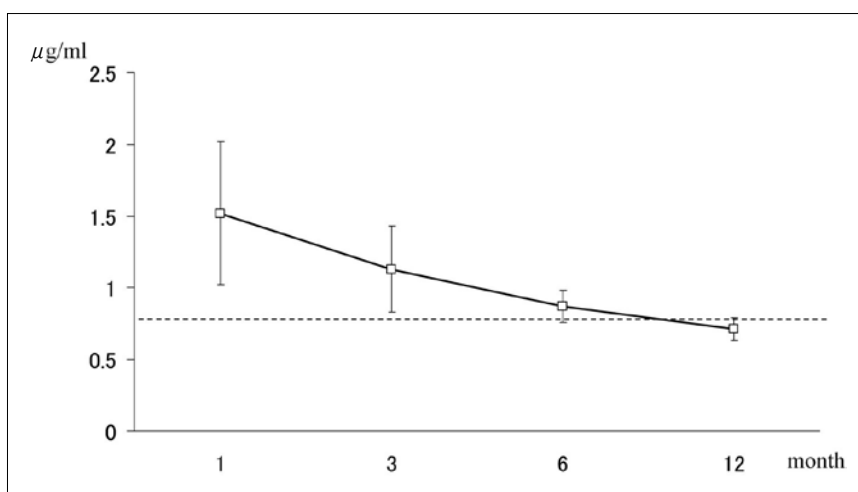


Fig. 2 Changes in α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC).
Broken line shows the normal range.
Data declined gradually and normalized at 12 months after surgery.

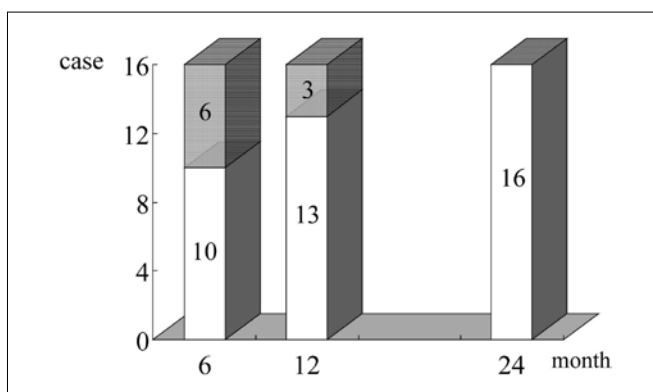


Fig. 3 Changes in normalized cases.
White block shows normalized cases, and an oblique-line shows abnormal cases.

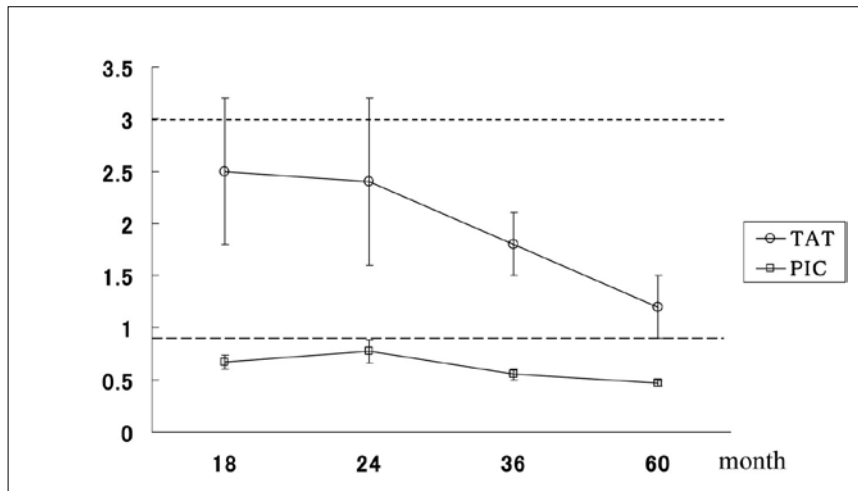


Fig. 4 Late changes in thrombin anti-thrombin-3 complex (TAT) and α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC). Small broken line shows the normal range of TAT, and the large one shows PIC. Both data remained within the normal range after the conversion of anticoagulation.

症しているわけではない。このような状況より、近年術後遠隔期の抗凝固療法の緩和に関する議論が多くなっており、同時にその指標となり得るものが検討されてきている。

これまで当施設では、手術直後より TAT, PIC を定期的に測定することにより Fontan 循環確立後の凝固・線溶系機能の経過を観察してきた。一般的に前者は凝固能、後者は線溶系機能の評価に用いられる指標であり、両者がともに高値を示す場合は凝固能が亢進状態にあるとされ、特に TAT 値の上昇はいわゆる pro-thrombotic condition を反映⁴⁾しており、血管内のいずれかにおいて血栓形成が認められるかあるいはその前駆段階にあると考えられている。今回対象とした症例群においても ECC-Fontan 手術直後は全例において両者が高値を示しており、易血栓形成状態にあると考えられた。そのため抗凝固療法として warfarin の内服投与を開始し、退院後も PT-INR:1.5~2.0 を目標としてコントロールしている。以後も外来通院にて内服管理を続けていたが、両者の値は時間経過とともに減少し 6~12 カ月後にはほぼ正常化していた。この時点で正常化した症例においては画像診断により血栓塞栓所見がないことを確認のうえ、内服薬を warfarin から ticlopidine あるいは aspirin の抗血小板薬に変更し、抗凝固療法の緩和を行った。これは、術後遠隔期は血栓塞栓症が認められなければ warfarin による抗凝固療法は必ずしも必要ではない^{5, 6)}とする報告も参考にしたが、やはり凝固・線溶系機能が正常化しているという

結果によるところが大きい。なお術後 12 カ月を待たずに両者の測定値が正常化する症例もみられたが、抗凝固療法のいかにかわらず重篤な血栓塞栓症の発症は術後 6~12 カ月の早期に多く、また発症した場合重症化しやすい⁷⁻⁹⁾とする報告もあり、現時点では 12 カ月未満における抗凝固療法の緩和は尚早と考えこの期間内は warfarin 内服を継続している。その後は抗血小板薬の内服のみにて抗凝固療法を継続¹⁰⁾しているが、現在までのところ対象とした症例においては、最長 60 カ月後まで両者の値に再上昇は認められず正常範囲内で推移している。また画像所見上も明らかな血栓塞栓は認められておらず、warfarin 内服再開に至った症例はない。以上より、TAT, PIC を指標とした抗凝固療法の緩和は妥当であり、今後ひとつの選択肢となり得ると考えられる。しかしながら、Seipelt ら⁹⁾の Fontan 循環確立後 10 年目以降に血栓塞栓症発症の 2 度目のピークがあるとの報告や、成人期以降では 12~17% に無症候性の心房内血栓を認める^{11, 12)}とする報告があることより、術後 10 年以上を経過し長期遠隔期に至った症例に対しても心エコー検査に加え定期的な CT, MRI¹³⁾を含めた画像診断による慎重な経過観察を継続し、もし血栓塞栓症を疑わせる所見が認められた場合には、warfarin 再開を含めた抗凝固療法の再検討を常に念頭に置くことが重要と考えている。

なお、Fontan 術後に心房性不整脈や肺循環系血管の遺残狭窄などの合併症を認めるいわゆるハイリスク症例については、遠隔期においても血栓塞栓症の発症率

が高く¹²⁾、より慎重な抗凝固療法が望ましいと考えており、また中等度以上の房室弁逆流や低心室機能を有する症例、さらに右左シャントの残存症例⁷⁾についても、当施設ではハイリスク群として現在も warfarin による抗凝固療法を継続している。これは今回対象とした16例中にこのようなハイリスク症例は含まれておらず、合併症を有する症例の術後遠隔期の凝固・線溶系機能に関してはいまだ詳細な検討が行われていないこともある。そのためハイリスク症例に対する将来的な抗凝固療法の緩和に関しては現時点では不明確であるが、今後はハイリスクの原因となる合併症に対する治療戦略とともに、このような症例においてもより適切な抗凝固療法を検討していくことが重要な課題であると考えられた。

結 語

TAT, PIC 値の推移より ECC-Fontan 術後 12 カ月以降は凝固・線溶系機能の正常化が期待でき、画像所見上血栓塞栓症が認められないことを確認のうえ抗凝固療法の緩和が可能であると考えられた。

本論文の要旨は、第 44 回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008 年 7 月, 福島県郡山市)において発表した。

【参考文献】

- 1) Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al: Coagulation factor abnormalities in patients with single-ventricle physiology immediately prior to the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1770-1777
- 2) Jahangiri M, Kreutzer J, Zurakowski D, et al: Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **120**: 778-782
- 3) Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, et al: Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 499-505
- 4) Monagle P, Andrew M: Coagulation abnormalities after Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 732-733
- 5) Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, et al: Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 569-575
- 6) Cheung YF, Chay GW, Chiu CS, et al: Long-term anticoagulation therapy and thromboembolic complications after the Fontan procedure. *Int J Cardiol* 2005; **102**: 509-513
- 7) Mahnke CB, Boyle GJ, Janosky JE, et al: Anticoagulation and incidence of late cerebrovascular accidents following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**: 56-61
- 8) Walker HA, Gatzoulis MA: Prophylactic anticoagulation following the Fontan operation. *Heart* 2005; **91**: 854-856
- 9) Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, et al: Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 556-562
- 10) Jacobs ML, Pourmoghadam KK, Geary EM, et al: Fontan's operation: is aspirin enough? Is coumadin too much? *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 64-68
- 11) Tsang W, Johansson B, Salehian O, et al: Intracardiac thrombus in adults with Fontan circulation. *Cardiol Young* 2007; **17**: 646-651
- 12) Varma C, Warr MR, Hendler AL, et al: Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2252-2258
- 13) Takawira F, Ayer JG, Onikul E, et al: Evaluation of the extracardiac conduit modification of the Fontan operation for thrombus formation using magnetic resonance imaging. *Heart Lung Circ* 2008; **17**: 407-410