

## Fontan 型手術後の抗凝固療法

長野県立こども病院心臓血管外科  
坂本 貴彦

Fontan 型手術は 1971 年に Fontan がその術式を報告して以来<sup>1)</sup>, 30 数年にわたり発展し, 現在わが国においては ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) graft を用いた心外導管型 TCPC (total cavopulmonary connection) 手術<sup>2)</sup> が一般的となっている. 過去の手術成績は世界のトップレベルと考えられていたポストン小児病院においても, Mayer らの報告によると 1973 年から 1985 年の間に 167 例の Fontan 型手術を施行し, その成功率は 76%であった<sup>3)</sup>. わが国においても今井らは 1974 年からの初期例を含めた連続 106 例の病院死亡率が 11.3%であったと報告している<sup>4)</sup>. 時代の変遷とともに, 特に 1990 年代に入ってから Fontan 型手術の成績は向上し, 日本胸部外科学会の統計によると 2006 年には全国での病院死亡率が 2.9%にまで低下した<sup>5)</sup>. こうした手術成績の向上を踏まえて, Fontan 型手術の問題点は急性期手術成績から遠隔期の諸問題に変わったと言える. Fontan 型手術の遠隔期の問題には心不全, 蛋白漏出性胃腸症, plastic bronchitis, 肺動静脈瘻, 不整脈, 血栓塞栓症, 房室弁逆流などがあり, 現在多くの学会発表や論文などで幅広く議論されている.

血栓塞栓症は一般的に小児においてもさまざまな疾患の死亡率が減少してきたなかで最近注目を浴びようになってきた<sup>6, 7)</sup>. 先天性心疾患においても同様であるが, 特に Fontan 型手術において心外導管型 TCPC 手術が主流となってからは人工血管を用いるため抗凝固療法をいかに行うかが問題となってきた. また元来, APC (atrio-pulmonary connection) 型 Fontan 手術は自己組織のみで行えることが多いため, ワーファリン, アスピリンといった抗凝固薬の投与は必要ないとされてきたが, 遠隔期に発作性心房細動や心房粗動が出現するにつれて抗凝固薬の投与が開始されているのが現状で, Fontan 循環そのものの凝固能異常に対する疑問も呈されている<sup>8, 9)</sup>.

心外導管型 TCPC 手術後の抗凝固療法に関しては生涯ワーファリンを内服させる施設, 1~3 年で中止する施設, 最初からアスピリン単剤の施設など, さまざまである. こういったなかで, 宇野論文<sup>10)</sup>の主旨は心外導管型 TCPC 手術においても術後 1 年後からは凝固・線溶系機能が正常化していくことが多く, 抗凝固療法を緩和していくことが可能であるというものである. 心臓外科医, 循環器小児科医の好みと経験にのみ基づいた, ある意味, 盲目的とも言える現在の抗凝固療法に関して, エビデンスに基づいた初めての報告であり, 価値の高い論文であると考えられる. しかしながら, (1) 症例数が少ない, (2) high-risk 群を除いた standard-risk 群のみでの検討である, (3) 術前のデータがない, などといった点が残念である. 今後検討を重ねてもう一步踏み込んだ報告を期待したい.

Fontan 型手術後の抗凝固療法に関しては低用量のアスピリン投与で十分であるとする報告<sup>11)</sup>がある一方, ワーファリンの内服は血栓塞栓症の予防に有効であるとする報告もある<sup>12)</sup>. 最近, Raffini らは thromboelastography を用いた研究で Fontan 型手術の患者の凝固能亢進は以前から言われている血栓塞栓症の頻度ほど高くはない<sup>13)</sup>と述べており, Rask らも Fontan 型手術後平均 9.6 年のフォローアップで調べたところ, 現在の抗凝固療法は十分に凝固能に関する incidence は低かった<sup>14)</sup>と報告している. また抗凝固療法を強化することが多い心外導管型 TCPC 手術の遠隔期においても MRI を用いた研究で, 低用量アスピリン 10 例, ワーファリン 2 例, 抗凝固薬なし 1 例において血栓塞栓症は 1 例も認めなかったとの報告もあり<sup>15)</sup>, ワーファリンを一生投与し続けることにはいくらかの疑問がある. 一方, 血栓塞栓症発症の危険因子としては, (1) APC 型 Fontan 手術後の巨大右房, (2) 心房性頻脈, (3) 遺残右左短絡, (4) lateral tunnel 型の Fontan 手術などが指摘されており<sup>16, 17)</sup>, ワーファリン内服の有無は関係がないともされている. Monagle ら<sup>18)</sup>は, 1971 年から 2000 年の 30 年間に及ぶ文献的考察で Fontan 型手術後の血栓塞栓症に対する最適な抗凝固療法は確立されておらず, 多施設大規模研究が必要であると指摘している. これらから類推するに, Fontan 型手術後の抗凝固療法に関しては一定の見解がないのが現状で, 術式や抗凝固療法の種類よりもむしろ患者それぞれの特性によるところが大きいと考えられる. したがって, Fontan 型手術後に, 盲目的にワーファリン, アスピリンといった抗凝固薬を投与し続けることにはいくらかの問題がありそうである. 当院でも TCPC 手術後にワーファリンを内服させていたが肺出血, 脳出血といった合併症を契機に抗凝固療法を中止している症例が数例存在するが, 現在までにこのことによる血栓塞栓症の合併症は認めていない. 宇

野らの主張<sup>10)</sup>に基づき、少なくとも TAT、PIC といった指標をモニタリングすることが重要であると考えられる。

さて、Fontan 型手術後の凝固異常のメカニズムに関しては、ボストン小児病院からの報告では Fontan 型手術における肺循環において拍動流が減弱あるいは消失するために凝固能が恒常的に亢進していることが問題と指摘している<sup>8, 9)</sup>。すなわち、Fontan 循環そのものが凝固亢進状態を惹起していると考えられている。Odegard らの報告によれば、両方向性 Glenn (bidirectional Glenn : BDG) 手術前の単心室患者の凝固能を調べたところ、コントロール群より有意に悪く、この凝固能低下は単心室修復の初期の段階から起こっていたとされている<sup>8)</sup>。また単心室患者の凝固能は BDG 手術と Fontan 型手術の間隔と逆相関を示した<sup>19)</sup>。その原因としては AT-III の低下<sup>9)</sup>、あるいは特に Fontan 術後の第 VIII 因子の低下<sup>20)</sup>が挙げられているが、議論のあるところである。これに対して、Cheung らは凝固能異常は Fontan 型手術前から存在し、術後は正常化する傾向があり、それには全身の酸素化の改善が関与している可能性があるとして述べている<sup>21)</sup>。これは言葉を変えればチアノーゼ自体が凝固能異常の原因である可能性があるということであるし、また単心室患者の凝固能は BDG 手術と Fontan 型手術の間隔と逆相関を示したという報告<sup>19)</sup>と一致し、BDG 手術後のチアノーゼの進行、酸素化の低下と凝固能の悪化に関連があるとも言えるのかもしれない。シャント手術のみを行っている成人のチアノーゼ性心疾患では術後の止血が極めて困難であったり、術前から血栓塞栓症の既往を認めることが多いことをしばしば経験するが、このことは Cheung らの主張を支持する事実である。しかしながら、決定的なエビデンスはなく、Fontan 循環によるか、チアノーゼによるかの結論は出していない。

以上、さまざまな文献的考察や日常経験する事実を照らし合わせると、(1) チアノーゼ、特に高度な低酸素血症や長期間持続するもの、肺循環における拍動流の減弱あるいは消失は凝固能にいくらかの影響を及ぼしている可能性がある、(2) Fontan completion はその時間経過とともに凝固能の改善をもたらす可能性がある、(3) 遠隔期の血栓塞栓症には抗凝固療法の内容よりもむしろ患者それぞれの特性によるところが大きい、などが言える。今後は宇野論文にならった TAT、PIC などの凝固能検査を多数例で施行し、各施設で行われている抗凝固療法の是非を慎重かつ適確に判断していくことが重要であると考えられる。今後、欧米と比較してきめ細かい術後フォローアップが可能であるわが国の小児循環器医療の特性を活かし、多くの施設で同様の研究が行われ、エビデンスを積み重ね世界に発信されることを希望する。

## 【参考文献】

- 1) Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; **26**: 240–248
- 2) Marcelletti C, Corno A, Giannico S, et al: Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; **100**: 228–232
- 3) Mayer JE Jr, Helgason H, Jonas RA, et al: Extending the limits for modified Fontan procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; **92**: 1021–1028
- 4) 今井康晴, 黒澤博身, 福地晋治, ほか: Fontan 型手術の適応と手術成績—106 例の経験からの検討. *臨床胸部外科* 1989; **9**: 133–137
- 5) Ueda Y, Fujii Y, Udagawa H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2006: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery: Committee for Scientific Affairs. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 365–388
- 6) Chan AK, Deveber G, Monagle P, et al: Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 1443–1455
- 7) Gerotziapas GT: Risk factors for venous thromboembolism in children. *Int Angiol* 2004; **23**: 195–205
- 8) Odegard KC, McGowan FX Jr, DiNardo JA, et al: Coagulation abnormalities in patients with single-ventricle physiology precede the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**: 459–465
- 9) 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
- 10) 宇野吉雅, 森田紀代造, 橋本和弘, ほか: 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. *日小循誌* 2008; **24**: 283
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Raffini L, Schwed A, Zheng XL, et al: Thromboelastography of patients after Fontan compared with healthy children. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 771–776
- 14) Rask O, Hanséus K, Ljung R, et al: Lower incidence of procoagulant abnormalities during follow-up after creation of the Fontan circulation in children. *Cardiol Young* 2009; **19**: 152–158
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Monagle P, Karl TR: Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; **5**: 36–47
- 19) 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
- 20) Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, et al: Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 934–941
- 21) Cheung EW, Chay GW, Ma ES, et al: Systemic oxygen saturation and coagulation factor abnormalities before and after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1571–1575