

房室弁置換術後の血栓弁に対し recombinant tissue plasminogen activator による 血栓溶解療法を施行した単心室幼児例

安田 和志¹⁾, 石川 司朗¹⁾, 石川 友一¹⁾, 中村 真¹⁾
牛ノ濱大也¹⁾, 佐川 浩一¹⁾, 森鼻 栄治²⁾, 総崎 直樹²⁾
檜山 和弘³⁾, 中野 俊秀³⁾, 角 秀秋³⁾

福岡市立こども病院・感染症センター循環器科¹⁾, 新生児循環器科²⁾,
心臓血管外科³⁾

Key words:

prosthetic valve thrombosis, throm-
bolytic therapy, tissue plasminogen
activator, single ventricle, atrioven-
tricular valve replacement

Thrombolytic Therapy with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Prosthetic Valve Thrombosis in a Two-year-old Boy with a Single Ventricle after Atrioventricular Valve Replacement

Kazushi Yasuda,¹⁾ Shiro Ishikawa,¹⁾ Yuichi Ishikawa,¹⁾ Makoto Nakamura,¹⁾ Hiroya Ushinohama,¹⁾
Koichi Sagawa,¹⁾ Eiji Morihana,²⁾ Naoki Fusazaki,²⁾ Kazuhiro Hinokiyama,³⁾ Toshihide Nakano,³⁾
and Hideaki Kado³⁾

Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology, ²⁾Neonatal Cardiology, ³⁾Cardiovascular Surgery,
Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan

We report on thrombolytic therapy with a recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for prosthetic valve thrombosis in a two-year-old boy with a single ventricle after an atrioventricular valve replacement (SJM Regent, 23 mm). An increase in urine volume and improvements of symptoms and signs of congestive heart failure were observed about 30 minutes after an intravenous injection of rt-PA (alteplase 40,000 I.U./kg of body weight). Fluoroscopy showed that an immobile leaflet remained fixed in the closed position before and after the therapy, while the other leaflet, which was hypomobile, improved to the normal range. Only slight nasal bleeding was observed as an adverse effect. After some improvement of congestive heart failure, he underwent atrioventricular valve replacement again, this time using an On-X mitral 23-mm valve. We conclude that thrombolytic therapy with rt-PA for the prosthetic valve thrombosis in this patient with a deteriorated hemodynamic condition was effective as a bridge therapy toward the valve re-replacement.

要 旨

右心バイパス術前の単心室男児(2歳)に生じた房室弁置換(SJM Regent 23 mm)術後の血栓弁に対して、recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA)による血栓溶解療法を行った。rt-PA(アルテプラーゼ)40万国際単位/kgを静脈内投与し、開始後30分頃から尿量が増加、うっ血性心不全の症状は軽減した。X線透視では、閉鎖位で固定していた一葉は治療後も固定したままであったが、わずかな可動性を有していたもう一葉はその可動制限を排除できた。本治療法の副作用としてごく軽微な鼻出血を認めたが、患者の循環動態が改善したのち、より安定した状態で再房室弁置換術(On-X mitral 23 mm)を施行しえた。rt-PAによる血栓溶解療法は循環動態の悪化した本症例において、再弁置換術へのbridge therapyとして有用であった。

平成21年11月2日受付
平成22年9月27日受理

別刷請求先：〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田1-2
あいち小児保健医療総合センター循環器科 安田 和志

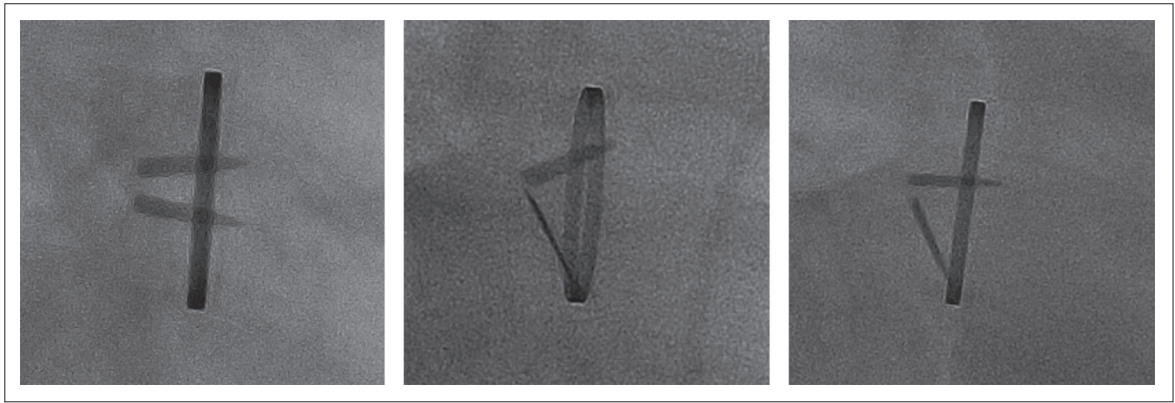


Fig. 1 Fluoroscopy showing that A) both leaflets functioned well after the first atrioventricular valve replacement; B) one leaflet was fixed at the closed position, and the other leaflet was hypomobile due to valve thrombosis; and C) after thrombolytic therapy, the hypomobile leaflet was normalized, but the immobile leaflet remained fixed.

A | B | C

はじめに

人工弁置換術後の人工弁機能不全は、急速な循環不全を来しうる致死的合併症である。従来は緊急手術の適応とされてきたが¹⁾、重症心不全症例では術後死亡率が高い²⁻⁴⁾。人工弁機能不全の原因としては人工弁縫着部位の線維組織増殖や血栓などが指摘されているが、血栓である場合は血栓溶解療法が奏功するとの報告がみられる⁵⁻⁷⁾。しかし、血栓溶解療法は出血や遊離血栓による塞栓症などの合併症を来しうるため、特に左心系人工弁では血栓弁に対する治療の第一選択としては意見が分かれている^{8, 9)}。

チアノーゼ型心臓病患者では血栓症を合併することが知られ、低酸素血症や多血症などが向血栓性の誘因とされている¹⁰⁻¹²⁾。また近年、右心バイパス術の適応が拡大するにつれ、高度な房室弁閉鎖不全を合併する症例に対しても人工弁置換術を併用した Fontan 型手術を行う例が散見されるが^{13, 14)}、このような症例では血栓症のリスクはより高いと考えられる。今回われわれは、右心バイパス術前の単心室幼児例(2歳男児)に生じた房室弁置換術後の血栓弁に対して、recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) による血栓溶解療法を行った。その適応や方法、効果について検討したので報告する。

症例提示

1. 症例

2歳1カ月(血栓溶解療法施行時)の男児。在胎30週の胎児超音波検査にて単心室、内臓逆位と診断された。

在胎33週5日に自然経膈分娩(出生体重2106g)にて出生した。生後診断は、心房内臓錯位症候群(右側相同、無脾症)、右室型単心室、単心房、共通房室弁、肺動脈狭窄、総肺静脈還流異常(Darling分類Ib型)であった。

2. 病歴

出生時より共通房室弁閉鎖不全はI度であったが、日齢57に右BTシャント術変法(3.5mm)にて必要な肺血流量を確保し、月齢7カ月に総肺静脈還流異常修復術を施行した。1歳2カ月時の心臓カテーテル検査では、肺血流量4.22 L/min/m²、体血流量6.69 L/min/m²、肺体血流比0.63、平均肺動脈圧24 mmHg、肺血管抵抗3.8 Wood単位、心室拡張末期容積319%(正常右室比)、心室駆出率(EF)67%、心室拡張末期圧13 mmHg、房室弁閉鎖不全II~III程度であった。肺動脈圧および肺血管抵抗値が高く、また心室機能も不良と判断されたため、内科的肺高血圧治療・心不全治療(在宅酸素療法、アンジオテンシンII受容体拮抗薬およびエンドセリン受容体拮抗薬、利尿剤内服)を優先し、グレン循環により適した条件になるまで待機する方針とした。しかしその後、房室弁閉鎖不全悪化(エコー上、IV度)により心不全症状が増悪し、1歳6カ月時に房室弁置換術(SJM Regent 23 mm)を施行した。ワーファリンとアスピリン内服による抗血栓療法を行い、退院時のPT-INR 2.51、FDP 1.5 µg/ml、d-dimer 0.8 µg/mlであった。経胸壁エコーでは、最大心室流入血流速は2.0 m/sで、X線透視下で人工弁葉の可動性は良好であった(Fig. 1A)。

房室弁置換術後4カ月(1歳11カ月)の外來受診時のPT-INRが1.56に低下していたが、この時点では心不

全症状はなく、聴診上機械弁音の消失には気づかれなかった。心エコーでの最大心室流入血流速は1.7 m/sで、流速の増加を認めなかった。ワーファリンを増量し、2週後にはPT-INR 3.08まで上昇、以後3.03~3.30で推移した。房室弁置換術後7カ月(2歳1カ月)時に頻回の水様便を発症し、徐々に活気が低下し、食事・水分摂取不良、尿量減少を来した。急性胃腸炎および脱水症として、水様便発症後2日で入院管理となった。

3. 入院時現症、検査所見

身長81 cm、体重10.4 kg。顔色不良で活気は乏しかったが、呼吸窮迫症状は認めなかった。聴診所見では呼吸音は清でラ音や喘鳴を聴取せず。胸骨左縁第2肋間にLevine III/VIの収縮期雑音を聴取するも、機械弁音は不明瞭であった。腹部は膨満なく柔らかく、肝を剣状突起下に3 cm触知した。末梢冷感には認められなかった。皮膚の緊張は軽度低下していたが、口腔粘膜は湿潤であり、体重の明らかな増減はなかった。

血液検査は以下の通りで、心負荷、血管内脱水、ワーファリン効果過剰を示唆するデータであった：WBC 8030/ μ l、RBC 574万/ μ l、Hb 10.7 g/dl、Ht 36.6%、Plt 48.5万/ μ l、PT-INR 5.35、Fib 277 mg/dl、AT3 61%、FDP 0.7 μ g/ml、d-dimer 0.5 μ g/ml、TP 6.7 g/dl、Alb 4.2 g/dl、BUN 54 mg/dl、Cre 0.6 mg/dl、UA 15.2 mg/dl、Na 133 mEq/l、K 6.2 mEq/l、Cl 101 mEq/l、AST 38 U/l、ALT 13 U/l、LD 836 U/l、 γ GTP 19 U/l、CK 76 U/l、TB 0.7 mg/dl、CRP 0.54 mg/dl、ANP 1220 pg/ml、BNP 1460 pg/ml。便のロタウイルスおよびアデノウイルス迅速診断はともに陰性で、便培養においても有意な菌は検出されなかった。

4. 入院後経過

入院当初、急性胃腸炎、脱水症として輸液療法(ソリタ[®]-T1号液、のちにソリタ[®]-T3号液)を施行し、ワーファリン内服を中止した。その後、便性は水様から有形となり、排便回数も減少、活気も改善した。一方、輸液に伴い浮腫が出現し、肝腫大の増大(剣状突起下6 cm)、胸水貯留、体重増加(最大11.5 kg、入院時体重+1.1 kg)を来した。入院第3日からフロセミド静注を、入院第5日からドパミン持続静注を開始したが薬剤投与に対する反応性は乏しかった。入院第7日の心エコーで心房、下大静脈、肝静脈の著明な拡大を認め、人工弁葉の開閉は不明瞭であった。最大心室流入血流速は2.5 m/sに達したため、人工弁機能不全を疑った。X線透視にて、一葉が閉鎖位で固定(immobile leaflet)され、他葉も明らかに開閉制限(hypomobile leaf-

let)されている所見を観察した(Fig. 1B)。この時点で、一連の症状は人工弁機能不全による循環障害に起因するものと診断した。後方視的にこの人工弁機能不全のはじまりは、PT-INR 低値の時期、家族が「機械弁音が気にならなくなった」と感じ始めた時期と判断し、人工弁機能不全の原因は血栓によるものと推察した。患児は以前の心臓カテーテル検査にて心室機能不良と判断されていたこと、この時の心エコーでのEF=50%程度であったことなどから、外科手術より内科的治療が望ましいと考えた。よって、出血や遊離血栓による塞栓症など合併症のリスクを説明し、ご家族の同意を得たうえで血栓溶解療法を行う方針とした。

5. 血栓溶解療法

ウロキナーゼよりフィブリンとの親和性が高く、副作用である出血のリスクが低いrt-PA(アルテプララーゼ)を投与することとした。用法・用量は急性心筋梗塞における冠動脈血栓溶解法に準じ、アルテプララーゼ40万国際単位(約0.7 mg)/kgを、総量の10%を2分で、残り90%を1時間で静脈内投与し、終了後1時間からヘパリンの持続静注(400単位/kg/day)を開始した。入院第3日より再開されていたワーファリンの内服は中止した。アルテプララーゼ投与開始後30分頃から尿量は増加し、聴診上の機械弁音が明瞭となった。心エコーにおける最大心室流入血流速は2.5 m/sで不変であったが、人工弁葉の可動性は明らかに改善し、患者の心不全兆候も軽快した。翌日もアルテプララーゼを初回の半量、20万国際単位(約0.35 mg)/kgを同様の方法で投与し、これを1クールとした(Fig. 2)。1クール終了後、ある程度軽減したものの浮腫、肝腫大(4~5 cm)は残存した。5日後にさらに1クール追加したが、第2クールの前後で、臨床症状および検査所見にさらなる改善は認められなかった。アルテプララーゼ2クール(計4回)終了後のX線透視で、治療前は開閉制限のあったhypomobile leafletの可動性改善を確認したが、他方のimmobile leafletは閉鎖位で固定のままであった(Fig. 1C)。一連の副作用として、初回投与後にごく軽微な鼻出血を認めたが、容易にかつ速やかに止血した。

6. 再弁置換術

血栓溶解療法によるうっ血性心不全症状の軽減に伴い、血漿ANP、BNP値はそれぞれ715、567 pg/mlに低下した(Fig. 3)。しかし効果は限定的で浮腫や肝腫大は残存したため、血栓溶解療法終了後5日(入院19病日)に再房室弁置換術(On-X mitral 23 mm)を施行した。術中所見および病理所見から血栓付着による人工

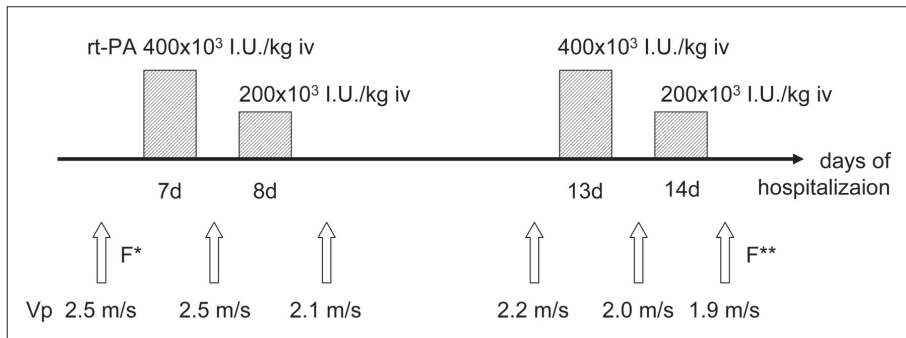


Fig. 2 Time course of thrombolytic therapy and findings of Doppler echocardiography and fluoroscopy. Doppler echocardiography revealed that the peak velocity (Vp) across the prosthetic valve into the ventricle decelerated after thrombolytic therapy. Fluoroscopy before thrombolytic therapy (F*) showed that one leaflet was hypomobile and the other leaflet was immobile at the closed position. After the therapy (F**), the motion of the hypomobile leaflet improved to normal, but the other was still immobile.

弁機能不全(血栓弁)と確定診断した(Fig. 4)。再弁置換術後の機械弁音は明瞭に聴取された。心エコーで弁葉の完全な開閉を確認でき、最大心室流入血流速は1.9 m/sであった。血漿 ANP, BNP 値はそれぞれ198, 297 pg/ml とさらに低下した(Fig. 3)。

考 察

人工弁置換術後、血栓による弁機能不全から循環障害を来すことがある。特に急性の血栓弁は致死的合併症であり緊急手術の適応とされてきたが¹⁾、循環動態が悪化した症例では術後死亡率は高いことが報告されている²⁻⁴⁾。一方、血栓溶解療法は手術侵襲を避けられるが、出血や遊離血栓による塞栓症などの合併症を来しうるため、左心系の血栓弁に対しては脳血栓塞栓症のリスクを考慮する必要がある、NYHA class の低い例や大きな血栓の症例に対しては外科的血栓除去および再弁置換術が行われてきた。最近では左心血栓弁に対する血栓溶解療法の成功率は向上し、死亡率・合併症罹患率が低下していることから、NYHA class や血栓サイズにかかわらず血栓溶解療法を第一選択として位置づける報告もあるが、いまだ意見の相違がある^{8, 9)}。

チアノーゼ型心臓病患者では低酸素血症や多血症などにより血栓症を合併しやすく¹⁰⁻¹²⁾、特に人工弁置換術を併用した症例ではリスクは高い。本症例は右心バイパス術前の単心室患者で、房室弁置換術後の血栓弁、つまり左心系血栓弁により NYHA class III-IV 相当の循環不全を有していた。心室機能障害を有する症例で外科手術のリスクが高いと判断されたこともあり、内科的血栓溶解療法を第一とした。

小児の動脈および静脈血栓症に対して血栓溶解薬が

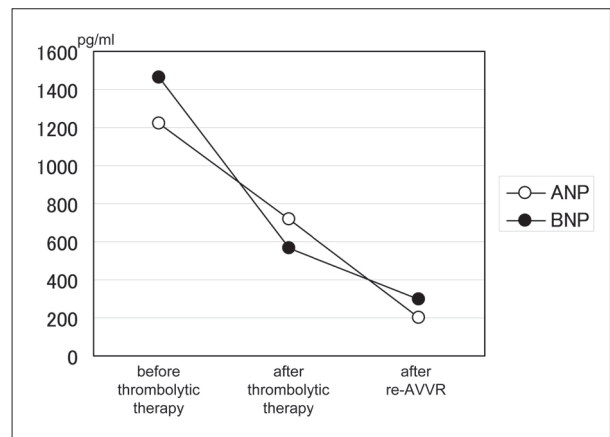


Fig. 3 Changes in plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and type B natriuretic peptide (BNP).

使用される頻度は増加しているが、米国においてはストレプトキナーゼやウロキナーゼは安全性と副作用の問題で避けられ、rt-PA が選択されることが多い^{15, 16)}。本邦で使用可能な血栓溶解薬はウロキナーゼと t-PA 製剤であるが、いずれもプラスミノゲンをプラスミンに変換・活性化し、フィブリンを分解することで血栓溶解作用を発揮する。t-PA およびプラスミノゲンはフィブリンとの親和性が高いため、血栓のフィブリン表面で両者は濃縮する。そこで生じたプラスミンがフィブリンを分解するため、t-PA 製剤の血栓溶解効果は高い。一方、ウロキナーゼは t-PA と異なりフィブリンとの親和性が低いため、大量でないとフィブリン分解作用、血栓溶解作用は弱い。また大量に存在すると、フィブリンのみならずフィブリノーゲンなど循環血液

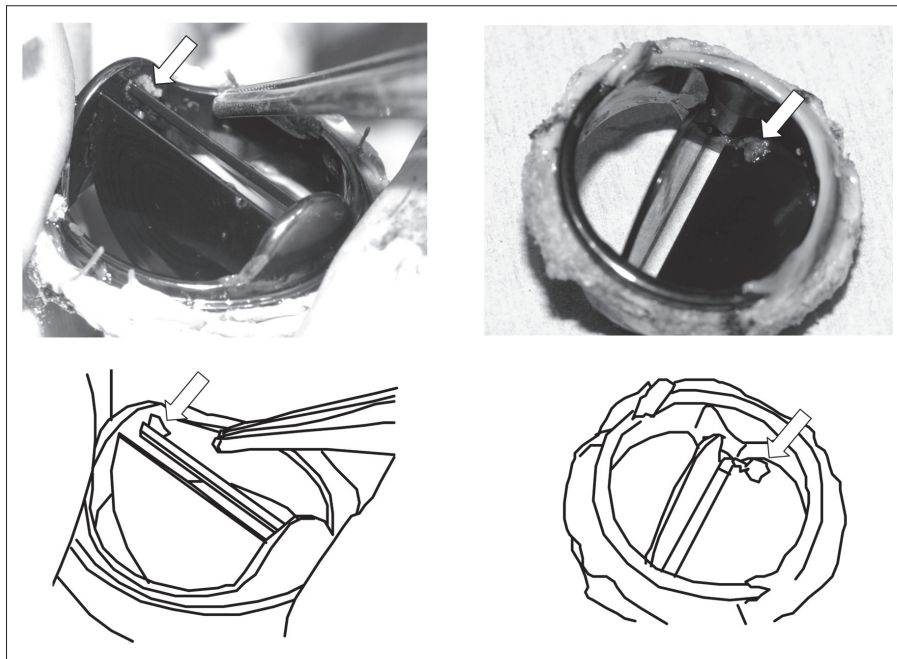


Fig. 4 A white thrombus was macroscopically observed around the hinge of one leaflet (arrows), and the diagnosis of a white thrombus was confirmed microscopically.

中の凝固因子をも分解するため、出血のリスクが高くなる¹⁷⁾。したがって本症例では保険適応外使用ではあるが、より効果が高くリスクの低いrt-PA(アルテプラゼ)を選択した。

小児のrt-PAの投与方法はいまだ確立しておらず、低用量(0.03–0.1 mg/kg/h)を比較的長時間(6時間から4日間)投与方法や、高用量(0.5–0.6 mg/kg/h)を短時間(6時間)投与方法などが報告されている^{15, 16)}。高用量投与方法は早急に血栓溶解を要する症例に適応されるが、出血リスクも増加する。American Society of Hematologyではrt-PAを初期投与(0.1–0.2 mg/kg/10 min)したのち、未分画ヘパリン(5–10 unit/kg/h)を併用しながら維持量(0.8–2.4 mg/kg/24 h)を投与方法を推奨し、出血や大手術後10日以内、重症仮死後7日以内、侵襲的処置後3日以内の症例などは禁忌としている¹⁸⁾。本症例ではアルテプラゼ投与の保険適応のある急性心筋梗塞における冠動脈血栓溶解法に準じて投与したが、これは上述した高用量・短時間での投与方法に相当するため、急を要する症例に試みる一つの方法と思われる。

Montorsiらは僧帽弁置換術後血栓弁を呈した成人例において、弁透視所見から血栓溶解療法の有効性を予測できるのかを検討している¹⁹⁾。X線透視にて弁葉の可動性低下(hypomobile)または可動性なし(immobile)と

診断された17例24葉に対してrt-PAによる血栓溶解療法を行ったところ、24葉中19葉の動きが正常化した。発症後21日以内の症例ではhypomobileかimmobileかにかかわらずすべての弁葉の可動性が改善した。それに対し、発症後21日を超えた症例ではhypomobile leaflet 8個のうち7個で可動性が改善したが、immobile leafletには無効であった。発症後21日を超え、二葉弁の一方がimmobile、他方がhypomobileの症例(NYHA class IVの2例)では、immobile leafletには無効であってもhypomobile leafletの可動性回復とともに臨床症状の改善が得られ、より安定した血行動態で再弁置換術を施行できたと報告している。以上より、彼らは血栓弁発症後の期間および弁透視所見から血栓溶解療法の適応を決定する治療戦略を提案し、血栓溶解療法は血栓弁治療の第一選択として、また術前状態改善目的での再弁置換術へのbridge therapyとして有用であると結論している。

われわれの症例は発症後2カ月程度経過していたと推察され、Montorsiらの報告と同様、血栓溶解療法後もimmobile leafletの回復は得られなかった。しかし悪いながらも可動性が残っていたhypomobile leafletには有効であり、結果として心不全症状の改善が得られたものと判断している。血栓弁が疑われる症例に対する血栓溶解療法の適応・方法について、われわれは以下

のように考えている。

1. 発症後間もない症例や弁透視にてわずかでも leaflet の可動性を確認できる症例は、禁忌項目が除外されれば rt-PA 投与の適応である。
2. 高度の循環不全を伴う例では上述の高用量・短時間で rt-PA を投与し、その後ヘパリンを併用する。翌日、効果判定を行い、場合によっては再投与も検討する。
3. 高度の循環不全がなければ、低用量・長時間投与方法を開始（ヘパリン併用）し、効果をみながら高用量・短時間投与方法への変更を検討する。
4. これらの血栓溶解療法で効果が得られない場合は外科的血栓除去および再弁置換術を検討する。

結 語

房室弁置換術後の血栓弁に対する rt-PA による血栓溶解療法は、その投与方法に検討の余地はあるが、発症後早期の症例および可動性が残存する hypomobile leaflet の機能改善に効果を期待できる。血栓弁治療の第一選択として、また術前状態改善を目的とした再弁置換術への bridge therapy としても有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Kontos GJ Jr, Schaff HV, Orszulak TA, et al: Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 60–65
- 2) Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, et al: Mechanical cardiac valve thrombosis. Is fibrinolysis justified? *Circulation* 1992; **86**: II8–II15
- 3) Bortolotti U, Milano A, Mossuto E, et al: Early and late outcome after reoperation for prosthetic valve dysfunction: analysis of 549 patients during a 26-year period. *J Heart Valve Dis* 1994; **3**: 81–87
- 4) Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, et al: Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **16**: 74–80
- 5) Silber H, Khan SS, Matloff JM, et al: The St. Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation* 1993; **87**: 30–37
- 6) 今井雅尚, 山口真弘, 大橋秀隆: St. Jude Medical 弁を用いた小児期僧帽弁置換術後の一葉血栓弁に対する血栓溶解療法の経験. *日心外会誌* 1995; **24**: 125–129
- 7) 松山南律, 麻田邦夫, 近藤敬一郎ほか: 二葉弁血栓弁に対する血栓溶解療法の検討. *日心外会誌* 1999; **28**: 39–43
- 8) Lengyel M: Thrombolysis should be regarded as first-line therapy for prosthetic valve thrombosis in the absence of contraindications. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 325; author reply 326
- 9) Das M, Twomey D, Al Khaddour A, et al: Is thrombolysis or surgery the best option for acute prosthetic valve thrombosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; **6**: 806–811
- 10) 佐川浩一, 石川司朗: チアノーゼ型先天性心臓病患者に対する血栓塞栓症予防医療の必要性について. *血栓止血誌* 2009; **20**: 208
- 11) Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al: Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1072–1077
- 12) Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, et al: Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J* 2007; **71**: 948–953
- 13) Mahle WT, Gaynor JW, Spray TL: Atrioventricular valve replacement in patients with a single ventricle. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 182–186
- 14) Lubiszewska B, Rozanski J, Szufladowicz M, et al: Mechanical valve replacement in congenital heart disease in children. *J Heart Valve Dis* 1999; **8**: 74–79
- 15) Albisetti M: Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res* 2006; **118**: 95–105
- 16) Raffini L: Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009; **21**: 9–14
- 17) 松田 保: 止血・血栓の臨床. 第2版. 東京, 新興医学出版社, 2001
- 18) Schneppenheim R, Greiner J: Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 86–96
- 19) Montorsi P, Cavoretto D, Alimento M, et al: Prosthetic mitral valve thrombosis: can fluoroscopy predict the efficacy of thrombolytic treatment? *Circulation* 2003; **108**: II79–II84