

原 著

抗凝固，抗血小板療法中に梗塞，出血のイベントを 起こしたフォンタン術後患者の検討

田中 裕治

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

Thrombotic or Bleeding Complications in Patients Undergoing the Fontan Procedure and Receiving Prophylactic Anticoagulation and/or Antiplatelet Therapy

Yuji Tanaka

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center, Kagoshima, Japan

Background: Although many patients undergoing the Fontan procedure require anticoagulants or antiplatelet drugs, there is no consensus regarding thromboprophylaxis after this procedure.

Methods: To clarify the incidence of thrombotic or bleeding complications and their characteristics, we retrospectively studied 49 patients (34 male and 15 female) who underwent the Fontan procedure between 1989 and 2012. Their average age was 16.3 ± 7.7 years, the average age at which total cavopulmonary connection surgery was performed was 4.5 ± 3.7 years, and the mean duration of postoperative observation was 59.1 ± 45 months.

Results: All patients received warfarin and all but one received aspirin. Three patients developed cerebral infarction, one of whom also developed renal infarction. With prompt treatment, all three patients recovered without sequelae. With regard to bleeding complications, one of three patients who developed pulmonary hemorrhage died. Gastrointestinal bleeding occurred on six occasions in three patients, only one of whom had associated abdominal pain. Urgent blood transfusions were necessary on five of these occasions. Additionally, subcutaneous hemorrhage, macrohematuria, ovarian hemorrhage, and polyhypermenorrhea also occurred. In patients with bleeding complications, the mean prothrombin time/international normalized ratio was 1.9 ± 0.5 . These hemorrhagic events were managed by the discontinuation of aspirin and reduction of the warfarin dosage.

Conclusion: It is necessary to determine whether a combination of aspirin and warfarin is indicated for maintaining adequate circulation after the Fontan procedure. Because combination treatments are likely to cause more bleeding complications, the use of individual drugs should be investigated.

背景：従来フォンタン術後患者に血栓塞栓予防目的で抗凝固，抗血小板治療が行われているが，薬剤使用にあたっての基準が存在しない。

目的：抗凝固，抗血小板治療の現状を把握し，フォロー中に梗塞，出血のイベントを起こした患者の特徴を調べる。

方法：1998～2012年に当科にて外来フォローしたフォンタン術後患者49名を後方視的に検討した。性別は男性34名，女性15名，平均年齢 16.3 ± 7.7 歳，TCPC手術時年齢 4.5 ± 3.7 歳，平均術後経過 59.1 ± 45 ヶ月であった。

結果：ワーファリンは全員，アスピリンは48名が内服していた。梗塞例は脳梗塞3名，腎梗塞1名に認めたが，幸い早期治療で後遺症なく治癒していた。出血例は肺出血3名中1名が死亡，消化管出血を3名で6回経験，5回は緊急輸血が必要であった。他に皮下出血，肉眼的血尿，卵巣出血，過多月経

2014年12月2日受付，2015年7月31日受理

別刷り請求先：〒892-0853 鹿児島県鹿児島市城山町8-1 国立病院機構鹿児島医療センター小児科 田中裕治

doi: 10.9794/jspccs.31.229

があり、出血イベント時の平均 PT-INR は 1.9 ± 0.5 であった。各々でアスピリン中止やワーファリン減量で対処されていた。

結論：アスピリン、ワーファリン併用が良好なフォンタン循環を保つのかどうかを含め、今後根拠に基づく戦略が必要である。ただし治療にあたっては、出血合併症へ最大限の配慮をして個別に薬物選択を検討しなければならない。

Keywords: Fontan, thromboprophylaxis, anticoagulation, antiplatelet, bleeding ulcer

はじめに

フォンタン手術 (F 術) が確立され、成人期に達する患者が増加している。F 術の予後は良好とされているが、3 大死因として血栓塞栓症 (Thromboembolism: TE)、心不全と突然死が報告されている¹⁾。

従来、動脈硬化を基盤とした動脈血栓予防には抗血小板療法が、静脈血栓予防には抗凝固療法が用いられているが、F 術後患者の薬剤使用にあたっての基準が存在しない。静脈血栓の代表格である心房細動では血栓が形成される機序として、規則的な収縮、弛緩の喪失によって心房壁に炎症性的変化が認められる²⁾とされており、拍動流が減弱した F 術後においても、フォンタン循環そのものが過凝固状態である可能性がある³⁾。また TE 予防としてアスピリン、ワーファリンの優劣が議論されているが決着はついておらず、両者ともに不十分との報告もある^{4,5)}。

当科では以前より微小血栓でも長期的には肺血管床に悪影響を及ぼす可能性を考慮して、グレン術後から原則、ワーファリンとアスピリンの併用を行っているが、成人例が増えるにしたがい合併症に遭遇する機会が増えてきている。そこで今回、抗凝固、抗血小板治療の現状を把握する事を目的に、外来フォロー中に梗塞、出血のイベントを起こした患者の特徴を後方視的に検討した。

対象と方法

対象は 1998～2012 年に当科外来にてフォローした TCPC 術後患者 49 名。全員県外の施設で手術及び心臓カテーテル検査を受けていた。

性別は男性 34 名、女性 15 名、平均年齢 16.3 ± 7.7 歳 (5～39 歳)、TCPC 手術時平均年齢 4.5 ± 3.7 歳 (2～25 歳)、平均術後経過 59.1 ± 45 ケ月 (31～310 ケ月)、手術方法は Ex-TCPC 36 名 (Björk→TCPC conversion 1 名)、Lt-TCPC 10 名、intra-atrial conduit 2 名、atriopulmonary connection 1 名であった。疾患の内訳は Asplenia 10 名、TA (severe TS を含む) 10

名、DORV 9 名、MA 6 名、HLHS 4 名、Ebstein, DOLV, PA-IVS 各 2 名、Polysplenia, Criss-cross heart, TGA III 型, CAVSD 各 1 名であった。また合併症として肺内動静脈瘻を 1 例、肺動脈スタンプ残存を 11 例認め、機械弁が 5 例であった。

術後抗凝固療法としてグレン手術終了後より、PT-INR 1.6～2.2 目標にワーファリンを開始、人工弁患者は PT-INR 2.5 目標とし、原則少量アスピリン (1～2 mg/kg/day, 成人はアスピリン腸溶錠を使用) と心筋保護目的にアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を併用していた。

退院後は、1～2 ケ月ごとの定期的外来通院でワーファリンコントロールチェックのための採血を行い、経胸壁エコー (TTE) を 3～6 ケ月ごとに実施した。今回は梗塞、出血関連のイベントの有無を後方視的に検討した。

結 果

1. イベント前の内服薬

Warfarin 49 名 (100%)、Aspirin 48 名 (98%)、ACE-I 16 名 (33%)、ARB 30 名 (61%)、 β blocker 15 名 (31%)、aldosterone blocker 11 名 (22%)、Bosentan 5 名 (10%)。

2. 梗塞例 (Table 1)

脳梗塞を 49 例中 3 例 (6%) に認めた。発症年齢はそれぞれ 35 歳、26 歳、15 歳で、発症前の定期検診で血栓は発見できなかった。症例①はもともと肺内動静脈瘻があり、重度過多月経でアスピリンを中止、その後ワーファリンも休薬中に脳梗塞を発症していた。脳梗塞発症時の PT-INR 1.28、D-dimer 0.13 であった。症例②ではワーファリンのみ内服中、PT-INR 2.13 と効いていたにもかかわらず麻痺を発症、TTE、経食道エコー (TEE) にて盲端肺動脈スタンプ内に血栓とモヤモヤエコーを認めた (Fig. 1)。入院後、ヘパリン、脳保護療法を開始、アスピリンも併用

Table 1 Characteristics of patients with cerebral infarction

Case	Age of onset (years)	Years after Fontan procedure (years)	Surgical procedure	Diagnosis	Risk factors for thromboembolism	drugs	PT-INR
1	35	18	Ex-TCPC (TCPC conversion)	TA1b	Pulmonary arterio-venous fistula	W+A interrupted	1.28
2	26	18	Lt-TCPC	DORV	Pulmonary blind pouch	W	2.13
3	15	5	Ex-TCPC	Asplenia	Artificial valve	W+A	1.80

(A, aspirin; DORV, double outlet right ventricle; Ex, extra-cardiac conduit; Lt, lateral tunnel; TCPC, total cavo-pulmonary connection; TA, tricuspid atresia; W: warfarin).

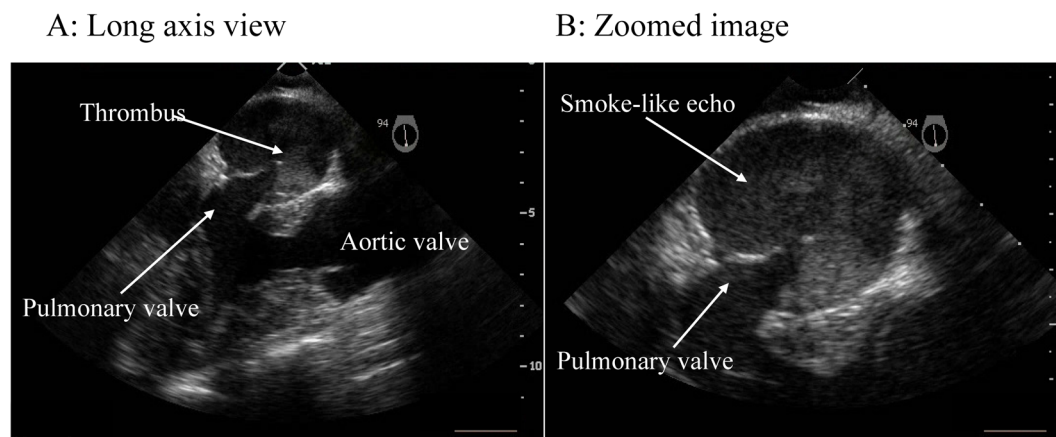


Fig. 1 Transesophageal echocardiography findings in a patient with cerebral infarction from a thrombus in a blind intracardiac pouch

し脳梗塞は回復したが、経過中に腎梗塞を合併したため、ワーファリン増量のうえ後日肺動脈弁閉鎖手術を実施した。症例③は房室弁人工弁置換術後の患者で、ワーファリン、アスピリン内服中ながら、PT-INR 1.80 と低いときに麻痺、構音障害で発症し、TEEにて心房内に壁血栓、モヤモヤエコーを認めた。

幸い、全例脳内科入院し血栓溶解療法を行い後遺症なく軽快していた。

3. 出血例

脳出血：なし

消化管出血：3名 (Table 2)

消化管出血を3名の患者で計6回経験した。腹痛を訴えたのは1例のみで2人は腹痛を訴えなかった。5回は緊急輸血が必要となり、全例ワーファリン、アスピリン内服中であった。症例1-①～④は同一症例（無脾症）であり、1-①、②の時点での上下部消化管造影、メッケルシンチと数日後に行った内視鏡では出血部位の診断がつかなかった。1-③のときに尿中ピロリ菌抗原陽性が判明、除菌が不成功であったため潰瘍

の懸念からアスピリンが中止された。13歳のときにメトロニダゾール併用でピロリ菌除菌が成功し、アスピリン腸溶錠を隔日内服で再開。しかし、15歳で房室弁人工弁置換手術を受け、弁置換術後2ヶ月後に潰瘍を再発した（症例1-④）。この際、輸血後の緊急内視鏡で十二指腸球部後壁に凝血塊の付着を認め、その下に約3mmの浅い潰瘍と動脈性に出血する露出血管を確認、高調食塩水局注でも完全に止血できなかったため、クリッピングにて止血を行った（Fig. 2）。症例2は19歳男性（類同交通のあるPA-IVS、陳旧性心筋梗塞、左冠動脈前下降枝閉塞）で、数日前から黒色便に気づいていたが腹痛がないため様子を見ていたところ、顔色不良となりプレショック状態で入院した。症例3の9歳男児（TAIIc, CoA）のみが腹痛を訴え、近医小児科を受診したが腹部エコーで異常なく、便秘と診断され浣腸で様子を見ていたところ、5日後にプレショックとなった。再三、母親に黒色便がないかと注意を促していたにもかかわらず、母親は気づけなかった。症例1-③以外では緊急で輸血が必要であり、ワーファリン、アスピリン中止のうえ、メナテト

Table 2 Characteristics of patients with gastrointestinal hemorrhage

Case	Age (years)	Chief complaint	PT-INR	Pre Hb	Post Hb	Aspirin	<i>H. pylori</i>	Blood transfusion	Emergency endoscopy
1-①	6	Common cold, fever	1.77	10.7	5.4	1.8 mg/kg/day	Not examined	+	Not done
1-②	7	Pale face	1.66	10.5	6.1	1 mg/kg/day	Not examined	+	Not done
1-③	8	Fatigue	1.82	13.7	8.9	1 mg/kg/day	Positive	-	Not done
1-④	15	Pallor	3.50	15.0	9.4	Enteric-coated aspirin 100 mg/alternate-day	Negative (after pylorus eradication)	+	Bleeding ulcer
2	19	Fatigue	2.74	15.8	7.7	Enteric-coated aspirin 100 mg/alternate-day	Negative	+	Bleeding ulcer
3	9	Abdominal pain	2.23	12.7	4.7	1.25 mg/kg/day	Negative	+	Bleeding ulcer

(1-①-④ denote four episodes in the same patient).

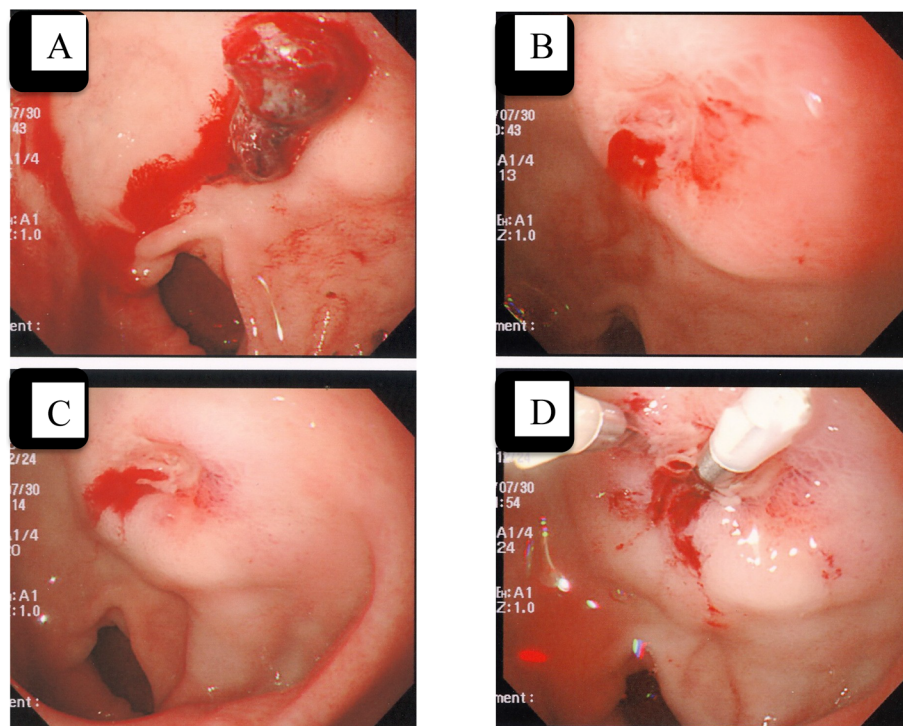


Fig. 2 A case of a duodenal ulcer treated successfully with endoscopic clipping

A: Adherent blood clot. B: Spurting bleed from the exposed vessel. C: Local injection of hypertonic saline-epinephrine. D: Clipping of the responsible vessel.

レノンを使用し、全例プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併用が開始された。

その後、全ての症例で状態が安定した後に PPI 併用継続しながらワーファリンのみ再開していたが、冠動脈後遺症のある症例 2 のみは、後日アスピリン腸溶錠も隔日内服で再開されていた。

肺出血：3 名

27 歳男性 (無脾症, atriopulmonary connection 術後) が F 手術 14 年後に危機的肺出血で死亡した。こ

の例は以前から血痰が認められていたため心臓カテーテル検査が勧められていたが、前回心臓カテーテル造影後に肉眼的血尿があったこともあり 10 年間心カテを拒否されていた。ワーファリン、アスピリンを内服中で、入院時の PT-INR は 1.48 と比較的低値であったにもかかわらず、突然の大出血で救命できなかった。異常側副血管の有無は CT やエコーでの検索も行われておらず、病理解剖の承諾も得られなかったため不明であった。

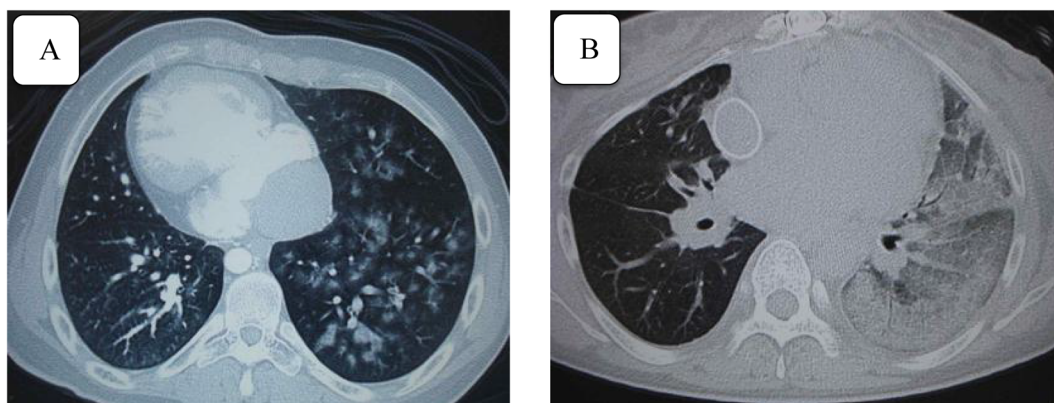


Fig. 3 Thoracic computed tomography (CT) findings

A: 19-year-old man. Enhanced CT image shows diffuse alveolar hemorrhage. B: 38-year-old woman. Plain CT image shows left pulmonary hemorrhage.

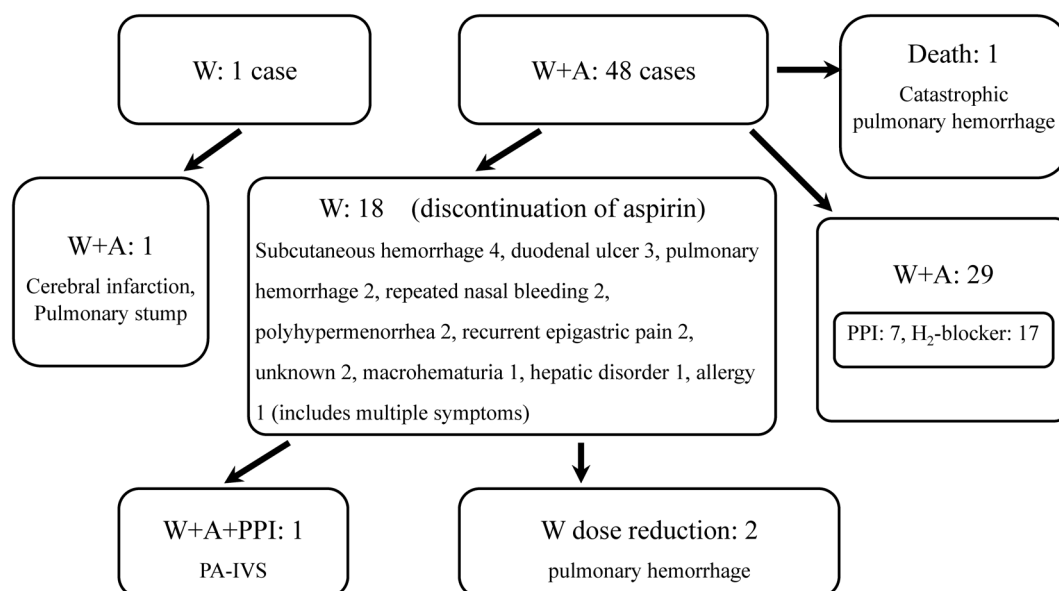


Fig. 4 Changes in medication of patients after Fontan procedure

(A, aspirin; PPI, proton pump inhibitor; PA-IVS, pulmonary atresia-intact ventricular septum; W, warfarin)

19歳男性(MA, 房室弁人工弁置換術後)はF手術16年後に、び慢性の肺胞出血(Fig. 3-A)を発症、側副血管のコイル塞栓後も咯血を繰り返し、アスピリン中止でも軽快しないため、人工弁にもかかわらずワーファリンの一時減量を余儀なくされた。呼吸器内科を受診し、気管の炎症を抑える目的でクラリスロマイシン少量持続内服を開始したところ、咯血発作が軽減していた。前述の脳梗塞既往のある38歳女性(TAIb)はワーファリンのみ内服中であつたが、脳梗塞の3年後の定期検診で左肺の浸潤影を指摘され、当初肺炎を疑われたが徐々に拡大しCTにて肺出血と診断された(Fig. 3-B)。診断時のPT-INR 2.29であつたためワーファリンの一時的な減量を行い、脳梗塞再

発することなく軽快した。

その他(重複あり)

重度な皮下出血: 4名

頻回の鼻出血, 重度の過多月経, 繰り返す心窩部痛: 各2名

肉眼的血尿, 卵巣出血, アスピリン薬疹, 肝障害: 各1名

全例アスピリン中止とワーファリンの一時的な減量, 止血剤投与にて対応可能であつた。また止血にやや時間を要した切創, 挫創の患者もいたが, 内服薬はそのまま, アルギン酸塩被覆材を用いて被覆, 密封することで止血可能であつた。

全出血イベント時の平均PT-INRは 1.9 ± 0.5 (1.47

～2.31) とワーファリンが効き過ぎではないが、しっかり効いているときに出血イベントが起きていた。ただし PT-INR が高いと必ず出血するわけでもなく、嘔吐下痢症に罹患 1 週間後の定期採血で一過性に PT-INR 10.5 まで上昇したが、幸い出血を起こさずに済んだ例もあった。

4. イベント後の内服薬の変更 (Fig. 4)

盲端肺動脈が残存し脳梗塞発症した例では、ワーファリンに加えてアスピリンが開始されていた。肺出血、消化管出血を含む 18 例でアスピリンが中止されワーファリン単剤とされており、肺出血の 2 例で一時的にワーファリンも減量が必要で、前述の冠動脈病変を伴う PA-IVS 症例のみ PPI 併用のうえアスピリンが再開された。また両者併用 29 例中のうち 24 例で潰瘍の有無に関係なく、経過中予防的に PPI または H2-ブロッカーが開始されていた。抗潰瘍薬開始後に消化管出血を起こした症例はいなかった。

考 察

成人 F 術後患者では 17% (6 人に 1 人) silent pulmonary emboli があり、ワーファリン内服患者では認められなかったとの報告がある³⁾。同時に silent emboli が肺血管抵抗を徐々に上げるとしたら、抗凝固療法は F 循環の長期機能を改善し生存率を上げることができるかもしれないと考察されている。血流速度が遅くなると赤血球が連鎖形成し shear stress の増強により von Willebrand factor (vWF) が変化、血栓傾向が高まるとされる²⁾。ただし正常な層流のもとでは抗血栓に機能している血管内皮細胞が F 循環でどのように変わっているのか、また多血症や、うっ血肝による肝臓由来凝固因子への影響など、まだまだ判っていない。従来、成人領域の心房細動においては、ワーファリン単独群がクロピドグレルとアスピリン併用群に比べ高いイベント予防効果が報告され⁶⁾、フィブリン血栓では抗血小板薬より抗凝固薬の優位性が言われているにもかかわらず、フォンタンの静脈血栓ではワーファリンとアスピリンの優劣がついていない。

2011 年に Monagle ら⁴⁾ Fontan Anticoagulation Study Group から報告された、F 術後 2 年の TE 一次予防を目的としたワーファリンとアスピリンの多施設前向き比較試験では両群間に差はなく、両群の予防効果自体が不十分とされている。そのうえで遠隔期 TE 予防のためには、期間を限定しない新規抗凝固薬 (novel oral anticoagulants: NOAC) の Xa 阻害薬、ワーファ

リンとアスピリンの併用、または抗血小板薬の強化が将来の研究対象であると結論づけている。また今後の臨床試験では微小血管の血栓塞栓が肺循環、体循環に悪影響を及ぼしているかどうかを判定するため、定期的な TEE が必要と提唱している。同試験の 2 次解析では、McCrindle ら⁵⁾ が術後 2 年半で 31% に thrombosis を認め、ワーファリンとアスピリンでは差がなく、ワーファリンコントロール不良群 (PT-INR 2.0 未満) ではかえって血栓が多かったと報告している。ただし一方では血栓は全て静脈性であったとしており、やはり今後 NOAC の検討が必要と結論付けている。

Manlhiot ら⁷⁾ は、単心室患者の初回姑息術後、グレン手術後、F 術後のいずれの時期においても TE 予防が必要であるとしており、初回姑息術後、グレン手術後において低分子ヘパリンである Enoxaparin の予防効果を示し、F 術後ではワーファリン治療群の予防効果がアスピリン群や無治療群に勝り、出血性合併症は差がなかったと報告している。

対して宇野ら⁸⁾ は F 術後小児 16 例において thrombin antithrombin-3 complex および $\alpha 2$ -plasmin inhibitor-plasmin complex を測定し、術後 12 ヶ月で両者は正常化することから、術後 1 年はワーファリン、以降は抗血小板薬へ移行する治療を提唱している。Ohuchi ら⁹⁾ の F 術後の検討でも、ワーファリンとアスピリン併用例では早期に出血性合併症をきたしており、TE は術後 6 ヶ月以内と 15 年以上以降に好発時期があるので、リスクの少ない患者では出血性合併症を軽減するために F 術後 1 年でワーファリン中止していると報告されている。ただし 7% の患者ではワーファリンが再開されており、PT-INR の検討は行われていないなど抗凝固療法標準化の難しさを指摘している。

Hallas ら¹⁰⁾ によると心房細動の成人でも近年ますます、抗血小板薬と抗凝固薬の複数併用が増加しており、消化管出血の検討では、アスピリン単独、ワーファリン単独のオッズ比はそれぞれ 1.8 倍のところ、両者併用でオッズ比は 5.3 倍になったと報告している。これは併用療法において潰瘍予防の必要性が、ますます重要になっていると思われる。また 2013 年の Hokusai-VTE 試験¹¹⁾ では成人静脈血栓塞栓症の治療および再発抑制において、NOAC である Edoxaban がワーファリンに対して有効性で非劣性、出血などの安全性において優越性を示している。

もともと血栓の少ない若年者では判定困難であるが、長期間にわたる微小血管の血栓塞栓はフォンタン循環不全を起こすのであろうか？ 以前より F 術後

には CVP 上昇, low output, 肝障害などのため様々な抗凝固因子が低下すると言われているが, Odegard ら¹²⁾は HLHS 小児例において血栓症の risk として第 VIII 因子の著明な増加, protein C の減少を報告している. 対して Tomkiewicz-Pajak ら¹³⁾は成人 F 術後患者において凝固因子は VIII 因子を含めてすべて正常下限ながら低値であることを報告. 凝固因子の低下が特徴的なのに出血が多くないこと, トロンビンの産生マーカーであるプロトロンビンフラグメント F1.2 の増加, 凝固阻止因子であるアンチトロンビン, 組織因子経路インヒビター (tissue factor pathway inhibitor) の上昇から, 凝固因子の低下は大量のトロンビン産生への代償反応ではないかと仮説を立てている. 同時にトロンビン活性化線溶阻害因子 (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) 活性の増加から線溶系の障害もあり, さらに vWF も高いと報告し, これは F 術後の脈波でない肺血流, ゆっくりと流れる体静脈, 低酸素が内皮障害を起こしている証拠と推測している. 加えて過去に塞栓症既往のある F 術後成人において, 血小板活性化により膜表面に露出する P-セレクチン, 可溶性 CD40 リガンドが上昇していることも発見し, 血小板活性も亢進しているとしている. このことは抗血小板療法を支持する理由になるが, 障害血管の活性化された内皮において少量アスピリン療法は CD40 リガンドなど血小板から発現されるタンパクを十分抑制しないことが報告¹⁴⁾されており検討の余地を残している. つまり F 術後成人では血小板活性化の亢進, 内皮障害, トロンビン産生亢進, 線溶系障害と多岐にわたる異常を持っている可能性があり, 出血の副作用が克服できれば抗凝固, 抗血小板薬の併用が理想的になりうるのかもしれない. トロンビン産生亢進が問題だとすれば, 今後, 抗トロンビン薬や Xa 阻害薬など NOAC は有望の可能性があり, またアスピリンを超える新規血小板凝集抑制薬も望まれる.

今回の検討で遠隔期後遺症として脳梗塞を起こした症例は, 肺動脈スタンプ残存, 肺内動静脈瘻合併, 房室弁人工弁置換術後と最初からハイリスクと思われる症例のみであった. また残念ながら脳梗塞発症時に凝固線溶系の詳しい検索はなされておらず, 血栓形成原因の検討はできなかった. 従来から肺動脈スタンプ残存は極めて危険であることが報告¹⁵⁾されており, 今回の結果はハイリスク例ではワーファリンとアスピリン併用でも不十分な可能性が示唆された. 積極的に TEE を行い, ワーファリンを強めに使用するか, 外科治療が考慮されるべきであろう.

肺出血による死亡は造影を拒否されていた患者で, 残念なことに側副血管検索のための CT やエコーでの下行大動脈 back flow の確認が行われていなかった. 異常側副動脈が原因であった可能性が高く, 心臓カテーテル検査を積極的に勧めるべきであったと考える. 残り 2 名はアスピリンの中止とワーファリン減量で対応可能であったが, び慢性肺胞出血の例では異常血管塞栓後も出血を繰り返し, 機序は不明ながらマクロライド少量内服を開始したところ咯血の減少をみた. 最近, マクロライドは肺内好中球を減らし IL-8 を減らして, 気道的好中球炎症を抑制するという報告¹⁶⁾があり, 肺障害を改善した可能性があると考えている.

消化管出血の合併においては, 今回, アスピリン 1~2 mg/kg/day の少量でもワーファリン併用例では大量出血をきたす潰瘍例が存在した. 特筆すべきはアスピリン潰瘍患者が腹痛を訴えないかもしれないということである. 今回の患者も 1 名以外は腹痛を訴えなかった. 腹痛のない軽度な潰瘍でも, 特にワーファリンを併用している場合は大出血になりうることを肝に銘じるべきであろう. アスピリン腸溶錠も万能ではなく, 最近のカプセル内視鏡を用いた検討では小腸潰瘍の報告がある. 今後は腹痛や血便がない, 急激にショックバイタルで発症する消化管出血例があることを念頭に, 抗凝固, 抗血小板治療中の患者では, 潰瘍への配慮が必要であると思われる. アスピリン潰瘍予防に成人では PPI 併用内服が汎用され, 一次予防に PPI, H2 ブロッカーが有効との報告^{17,18)}もあるが, 小児においてはあまり議論されていない. 2009 年 10 月に発刊された日本消化器学会「消化性潰瘍診療ガイドライン」によると, PPI が第一選択薬となっており, 胃潰瘍治療において H2 ブロッカーや粘膜保護剤を最初には使いにくい. 症例ごとの柔軟な対応が必要であるが, 成人では問題ないとされる長期にわたる胃酸抑制が大丈夫かどうかの問題も含め, 先天性心疾患患者や若年者の検討が望まれる.

また予想されたことであるが, F 術後の成人において下肢の慢性静脈機能不全が有意に多いとの報告がある¹⁹⁾. 今後 F 術後患者において加齢に伴い血栓性素因が顕在化し血栓症が増えることが懸念される. 今まで以上に内科医の協力が必要となるため, 手術方法, 循環動態, 予想される合併症の知識共有が必要である.

現在, F 患者, 家族には TE が起こりうることを説明し, 麻痺など脳梗塞を思わせる症状があれば血栓溶解療法を行うためにすぐ救急車で受診するように指導している. 同時に TE 予防薬は出血性合併症があるこ

とも伝え、黒色便の有無を毎日チェックしていただいております。抗潰瘍薬はアスピリン、ワーファリン併用患者には積極的に併用を考慮することになっている。また喀血がなくても異常血管の有無を調べるために、定期的な心臓カテーテル検査、血管造影が必要であることも随時伝えている。日常生活においては、下痢をしているときはビタミンK吸収阻害のためワーファリンが効きすぎることがあること、抗菌剤も腸内細菌抑制や代謝に影響してPT-INRが高くなることをその都度説明している。またPT-INRが治療域でも、小さな怪我で止血に時間がかかる可能性があるため、止血促進作用があるアルギン酸塩被覆材を購入しておくことも勧めている。

今回の検討では小児～若年期に消化器出血が多く、梗塞は成人期のハイリスク例でしかみられない傾向があった、これは術後数年でワーファリン中止、成人で再開することを支持するようと思われるが、現在、当科ではアスピリン単独で経過観察している患者がいないため、抗凝固群と抗血小板群の比較が不可能である。また当院ではF手術を行っておらず、同患者の心臓カテーテル検査も実施していないため、肺血管抵抗などの詳細な検討は行えていない。すぐに決着する問題ではなさそうであるが、将来、F手術例の登録制度による無作為抽出テストや多施設の前向き共同研究など詳細な肺血管抵抗の推移や定期的なTEEによる血栓の有無などフォンタン循環不全の比較検討により、ワーファリンは術後数年で中止して成人になってから再開がいいのか、silent emboliを予防して良好なフォンタン循環を保つためにはPPI、H2ブロッカーを併用しながらアスピリン、ワーファリン両者の生涯内服がいいのか、それともNOACがいいのか、自信を持って患者に説明できる日がくることを期待したい。

結 語

フォンタン循環は肺循環が正常脈波でないことから、凝固、線溶系の異常があり、血小板活性も亢進しているとされ、抗凝固、抗血小板治療の併用が有効との報告がある。アスピリン、ワーファリン併用が良好なフォンタン循環を保つのかどうかを含め、今後根拠に基づく戦略が必要である。治療にあたっては、出血合併症へ最大限の配慮をして個別に薬物選択を検討しなければならない。

また、循環器内科、消化器科、脳血管内科など様々な分野の医師の応援が素早くいただけるシステムが必須となる。

本論文の要旨は、第49回日本小児循環器学会総会・学術総会（2013年7月、東京都）において発表した。

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示項目はありません。

引用文献

- 1) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al: Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; **117**: 85–92
- 2) Watson T, Shantsila E, Lip GY: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; **373**: 155–166
- 3) 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
- 4) Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al: A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 645–651
- 5) McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al: Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 346–353
- 6) Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **367**: 1903–1912
- 7) Manlhiot C, Brandao LR, Kwok J, et al: Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation. *J Pediatr* 2012; **161**: 513–519
- 8) 宇野吉雅, 森田紀代造, 山城理仁, ほか: ECC-Fontan術後患者の凝固・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. *日小児循環器会誌* 2010; **26**: 49–53
- 9) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 Fontan patients: Their relation to anticoagulation and haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **47**: 511–519
- 10) Hallas J, Dall M, Andries A, et al: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; **333**: 726
- 11) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1406–1415
- 12) 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
- 13) Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al: Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg 2013; **13**: 650–658
- 14) Giannini S, Falcinelli E, Bury L, et al: Interaction with damaged vessel wall in vivo in humans induces platelets to express CD40L resulting in endothelial activation with no effect of aspirin intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; **6**: 2072–2079
 - 15) Lee SY, Baek JS, Kim GB, et al: Clinical significance of thrombosis in an intracardiac blind pouch after a Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2012; **1**: 42–48
 - 16) Walkey AJ, Wiener RS: Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012; **141**: 1153–1159
 - 17) Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al: Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2465–2473
 - 18) Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al: Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; **374**: 119–125
 - 19) Valente AM, Bhatt AB, Cook S, et al: AARCC (Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology) Investigators: The CALF (Congenital Heart Disease in Adults Lower Extremity Systemic Venous Health in Fontan Patients) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 144–150