

症例報告

薬物溶出性ステント (DES) を留置後亜急性血栓閉塞を 2枝同時に発症した症例

浜松赤十字病院 循環器科

田村 純, 俵原 敬, 諏訪賢一郎, 野中大史, 尾関真理子, 浮海洋史

要 旨

症例は77歳男性。平成10年に急性心筋梗塞発症、他院にて左前下降枝近位部に冠動脈インターベンション (PCI) が施行された。平成11年4月に同部位に再狭窄が認められ再度PCIを施行されたが、翌日に亜急性血栓閉塞 (SAT) を発症した。平成20年8月施行の冠動脈造影で左前下行枝ステント内の再狭窄と回旋枝の新規病変が認められたため、同部位に薬物溶出性ステントが留置され翌日同院退院。退院3日後に意識朦朧、胸痛を主訴に当院へ救急搬送となった。ショック状態のため経皮的心肺補助装置 (PCPS)・大動脈バルーンポンピング使用・冠動脈造影にて左前下行枝および回旋枝の完全閉塞が認められたことより、両冠動脈に対しバルーンによる血行再建を行った。循環動態は維持困難で第3病日に死亡した。経過からチエノピリジン系薬剤への抵抗性が関与したSATによる2枝同時閉塞の症例と考えられた。

Key word

DES, PTCA, 亜急性血栓閉塞, 急性心筋梗塞, チエノピリジン抵抗性

I. 緒 言

急性心筋梗塞に対する冠動脈インターベンション (Percutaneous coronary intervention: PCI) は、薬物溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) の使用により、格段に再狭窄のリスクを軽減させることが可能となったが、ステント内の遅延性血栓閉塞の出現などの新たな問題が懸案となっている。また現在においてもステント内の急性あるいは亜急性血栓閉塞 (subacute thrombosis: SAT) の発生率はbare metal stent (BMS) も同程度である¹⁾。さらに複数枝の同時発症は極めて稀であり、また臨床的にも重篤な症状を呈することが多い²⁾。今回我々はsirolimus eluting stent (SES) 留置後の亜急性期に左冠動脈前下行枝と回旋枝の2枝同時に閉塞した症例を経験したため、若干の考察を含めて報告する。

II. 症 例

症 例：77歳男性
主 訴：胸痛 意識朦朧
既 往 歴：特記すべき事項なし
冠危険因子：糖尿病のみ
生 活 歴：喫煙歴なし
家 族 歴：なし
現 病 歴：平成8年より糖尿病にて近医加療中であつた。平成10年10月 急性心筋梗塞発症、某院に入院となり緊急冠動脈造影 (coronary angiography: CAG) 施行した。左前下行枝 #7 に完全閉塞病変を認め、バルーン拡張にて25% に改善した。Max CPK は1993 IU/lであつた。平成11年4月に施行された6ヵ月後フォローアップCAGで左前下行枝 #7 99%の再狭窄を認めたため、PCIが施行された (NIR stent 2.5mm留置)。このときからバイアスピリン (100mg/day)・チクロピジン (200mg/day) の処方が開始された。しかし術後5日目にSATを発症した。

表1 入院時血液所見

TP	6.2 g/dl	Na	139 mEq/l	WBC	10410 / μ l
ALB	3.8 g/dl	K	3.5 mEq/l	RBC	385 $\times 10^4$ / μ l
T-Bil	0.8 IU/l	HDL	41 mg/dl	Hb	12.2 g/dl
GOT	34 IU/l	LDL	95 mg/dl	Hct	36 %
GPT	41 IU/l	TG	84 mg/dl	PLT	18.3 $\times 10^4$ / μ l
LDH	248 IU/l	血糖	422 mg/dl	INR	0.98
CPK	101 IU/l	HbA1c	6.1 %	APTT	27.9 sec
BUN	14.8 mg/dl	CRP	0.2 mg/dl	Fib	361 mg/dl
CRE	1.02 mg/dl			D-ダイマー	(-)
UA	7.0 mg/dl			BNP	89.5 pg/ml

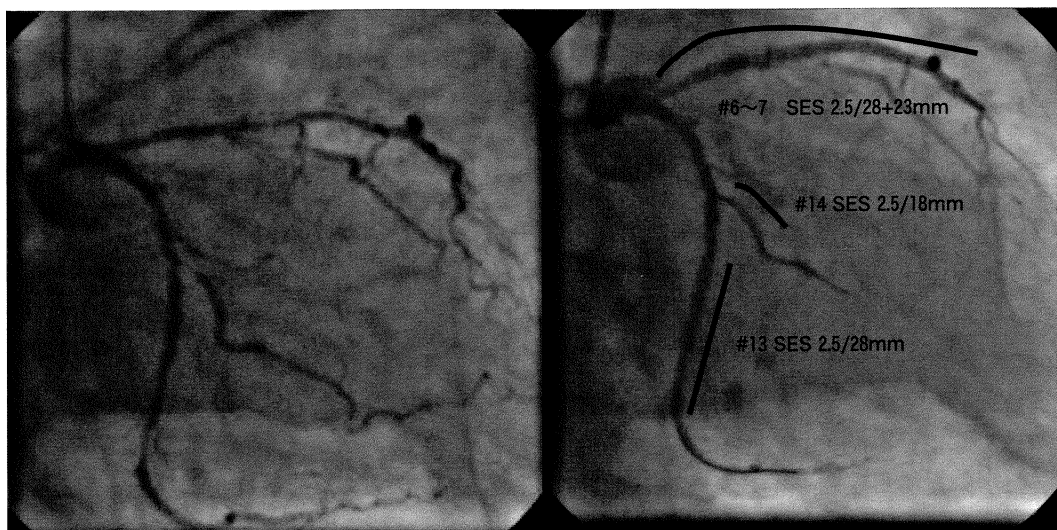


図1 平成20年8月19日 PTCA前(左)後(右)
前下行枝#6のBMS留置部からステント遠位部まで(～#7)と、
回旋枝#13および#14にSESが留置された。

ステント近位部の100%病変に対しGFX stent 3.0mmを連結して留置し0%で終了し軽快退院となった。数ヵ月後労作時の胸痛が再発したため、平成11年10月再度CAG施行した。左前下行枝 #7 75%狭窄 (in-stent restenosis), #9 90%狭窄を確認したが、虚血所見を認めないためこのままPCI施行せず内服治療継続となった。

その後状態は安定していたが、平成20年5月の負荷心筋シンチグラムで前下行枝領域に虚血が確認されたため、8月19日再度同院に入院しCAGが施行された。前下行枝は起始部からステント遠位部までび慢性の狭窄があり、回旋枝にも高度狭窄が認められた(#6 90%, #7 75%,

#12 90%, #13 75%, #14 75%)。このため再度PCI施行され、左前下行枝 #6～#7へ Cypher stent 2.5 \times 28mm+2.5 \times 23mmを、また左回旋枝 #13 75% にCypher stent 2.5 \times 28 mm, #14 75%にもCypher stent 2.5 \times 28 mmが留置され、血管内超音波にて前下行枝・回旋枝両血管でのステントの圧着を確認し終了した(図1)。術後はバイアスピリン・チクロピジンに加えシロスタゾール(200mg/day)の処方が追加され、翌8月20日退院となった。しかし退院2日目の平成20年8月22日13時頃胸痛が出現、自宅で意識朦朧となっているところを家族が発見し、当院へ救急搬送となった。

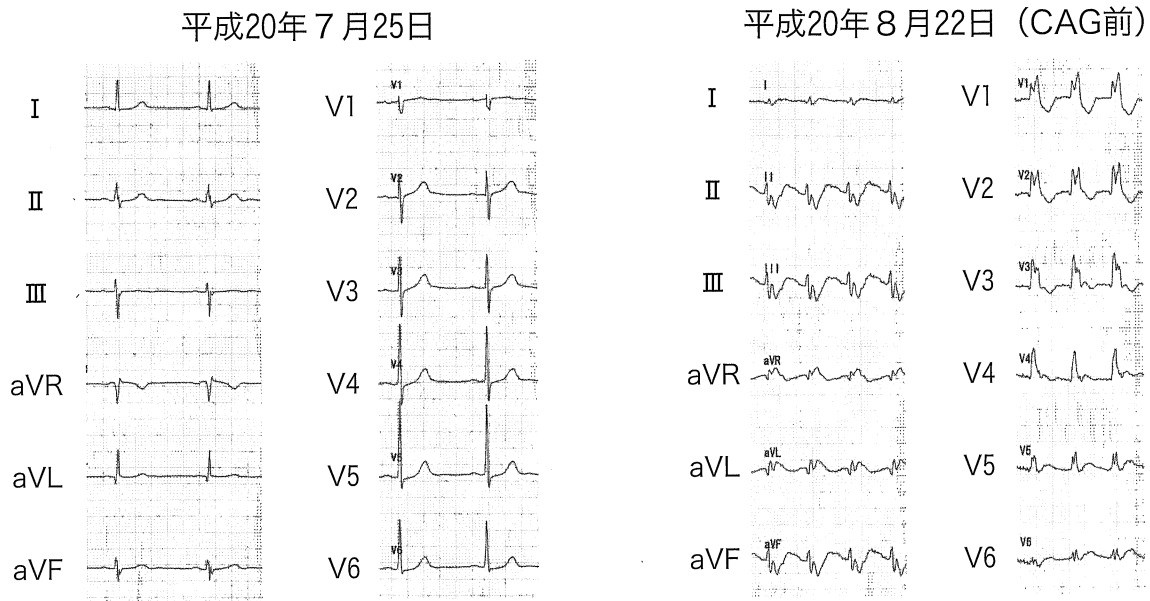


図2 入院前(左)・後(右)の心電図
入院時の心電図にて新たに1度房室ブロック、心室内伝導傷害
およびI・aVL・aVRのST上昇を認める。

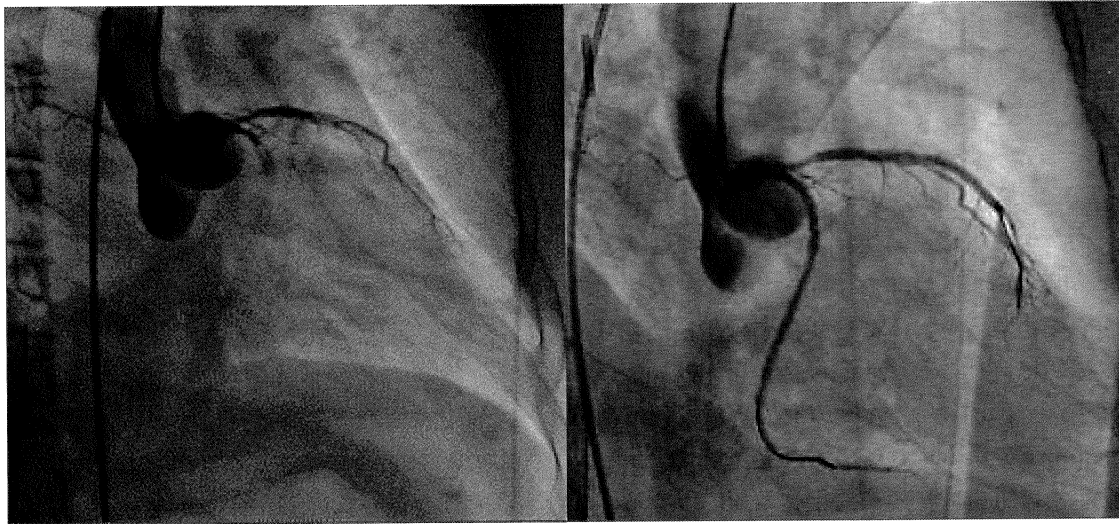


図3 平成20年8月22日 PCI前(左)および後(右)
左冠動脈前下行枝・回旋枝の完全閉塞を認めたため、
Maverick2.0mm×20mmバルーンで拡張した。

入院時現症：身長162cm，体重60kg，体温36.8℃。
意識レベルJCSII-10，血圧86/48mmHg，脈拍
118/min，酸素飽和度84% (room air)，頸動
脈怒張なし，呼吸音両側う音聴取せず，心雑音
聴取せず，腹部平坦・軟，四肢冷汗著明，浮腫
なし。

検査所見：入院時検査所見を表1に示す。白血
球・BNPの軽度上昇を認めるものの，CPKの上昇
は認めなかった。心電図上洞調律は保たれてい

るものの，前医退院時では認められなかった1
度AVブロック，心室内伝導障害とI・aVL・aVR
のST上昇を認めた(図2)。胸部X線では
CTR=63%で両肺門部を中心に高度なうっ血が
確認された。

入院後の経過：13時30分当院到着時は収縮期血圧
80mmHg台，心拍数118/min 洞調律であったが，
しばらくして心室細動となった。電氣的除細動
(Biphasic150J)で洞調律復帰後緊急入院とし

た。入院後収縮期血圧が60mmHg台となったためカテコラミンを開始したところ、再び心室細動が出現するためアミオダロンの投与も併用した。その後も時折心室細動となるため気管内挿管の上胸骨圧迫しつつ経皮的心肺補助装置・大動脈内補助循環装置を挿入し、引き続きCAGを施行した。

CAGの結果、前下行枝 #6・回旋枝 #11とも血栓によるステント内での完全閉塞を認めた。このため両血管ともにMaverick 2.0 mm×20 mmバルーンで拡張を行なったところ、slow flowは認めるものの、前下行枝・回旋枝ともに本幹の血流を回復させることに成功した(図3)。

しかし術後も収縮期血圧40~60mmHgで推移し、心エコー上駆出率は30%未満と循環動態は著しく不良であった。Max CPKは13629 IU/l (PCI後約8時間)と高値であった。また第2病日よりDIC合併し鼻出血が出現。止血困難・貧血進行のため輸血を開始した。第3病日の8月24日午前より徐々に血圧低下、8月24日17時37分死亡確認した。

Ⅲ. 考 察

多枝同時閉塞の頻度は非常に稀とされており、血行再建や補助循環を行っても死亡率は1枝病変に比して極めて高い^{2, 3)}。ただし急性冠症候群症例の剖検症例では約10%に複数の血栓形成を伴うplaque ruptureが認められるとの報告もある³⁾。こうした症例は急速に状態が悪化し致命的となることが多く、臨床的に認識されることは少ない可能性がある。

多枝同時閉塞の発生機序としては、冠動脈攣縮による狭窄や閉塞、心房・心室内血栓による塞栓、1枝狭窄・閉塞による灌流圧低下や凝固能亢進により他枝に血栓による閉塞をきたすなどが考えられている⁴⁾。本症例においては心房細動の既往が無いこと、緊急CAG施行時にニトロの冠動脈内注射にも反応が無かったこと、また前下行枝はSESがstent-in-stentの状態でも留置されていたことなどを勘案すると、まず左前下行枝が亜急性血栓閉塞し、その後の灌流圧低下により回旋枝の血栓閉

塞をきたしたと推察した。

また本症例はSATを2回繰り返した経過を考えると、チエノピリジン系薬剤への抵抗性が関与している可能性も考えられた。チエノピリジン系薬剤は肝臓のチトクロームP450であるCYP2C19, CYP3A4などにより活性化されるプロドラッグであり、P2Y12受容体へのADPの結合を競合阻害することにより血小板活性化を抑制する。チエノピリジン抵抗性の頻度は4~30%と報告されているが、CYP2C19は日本人の約20%が変異によってその活性を有しておらず、日本人は欧米人に対しチエノピリジン系抵抗性の割合が高い可能性がある⁵⁾。またアトルバスタチンなどのCYP3A4を競合するような薬剤により減弱するとの報告があり⁶⁾、プロトンポンプ阻害薬にもクロピドグレルの薬理学的特性を変化させ、抗血小板作用の低下をきたす可能性が指摘されている⁷⁾。クロピドグレルに反応性の乏しい患者はステント留置後6ヶ月間の心血管イベントが有意に高いとの報告もあるが⁸⁾、血小板凝集能の測定方法も統一されておらず、またin vitroの血小板機能検査がin vivoのイベント予測に適応されるのか自体についても議論の余地があり⁹⁾、今後の前向き研究の結果が待たれる。

Ⅳ. 結 語

今回我々はSES留置3日後、2枝同時に完全閉塞した稀な症例を経験した。急性心筋梗塞発症後SATを繰り返した経過から、チエノピリジン系等抗血小板薬への抵抗性の関与が高い可能性が考えられた。

- 1) Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents : a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
- 2) 稲葉 俊郎, 矢島 純二, 及川 裕二ほか. 冠動脈近位部での2枝同時閉塞による急性心筋梗塞の1例. *ICUとCCU* 2008 ; 32 (10) : 906-912.

- 3) 藤田 直也, 高良 綾子, 豊島 ゆかりほか.
二枝同時閉塞によると考えられた急性心筋梗塞の1例. 循環器科 1996;39 (2) :178-183.
- 4) Michael JD, Anthony Thomas, Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac death. N Engl J Med 1984 ; 310 (18) : 1137-1140.
- 5) 小竹 親夫, 木島 洋一, 鷺見 宜彦ほか.
急性期に右冠動脈と左回旋枝の2枝に同時閉塞を認めた急性心筋梗塞の1例. Coronary 1996 ; 13 (1) 67-70.
- 6) Wei CL, Lucy AW, Paul BW, et al.
Atrovastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. Circulation 2003 ; 107 (1) : 32-37.
- 7) Ho PM, Maddox PM, Wnag L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009 ; 301 (9) : 937-944.
- 8) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al.
Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patient with acute myocardial infarction. Circulation 2004 ; 109 (25) : 3171-3175.
- 9) Gorog DA, Sweeny JM, Fuster V.
Antiplatelet drug 'resistance.' Part2 : laboratory resistance to antiplatelet drugs-fact or artifact? Nat Rev Cardiol 2009 ; 6 (5) : 365-373.