

ダビガトラン内服中に両側頸部頸動脈狭窄に対し ステント留置術を施行した一例の周術期管理

荻野達也^{1,2,3}、上山憲司^{1,2}、進藤孝一郎^{1,2,3}、丸賀庸平^{1,2,3}、遠藤英樹^{1,2,3}、
野村亮太^{1,2}、石川耕平¹、石塚智明¹、岡村尚泰¹、瀧崎智紀¹、村橋威夫^{1,2}、
麓健太郎^{1,2}、渡部寿一^{1,2}、大里俊明^{1,2}、中村博彦¹

¹中村記念病院 脳神経外科、²中村記念病院 脳卒中センター ³中村記念病院 脳血管内治療センター

Perioperative medical management of carotid artery stenting for bilateral carotid stenosis in a patient treated with dabigatran

Tatsuya OGINO, M.D.^{1,2,3}, Kenji KAMIYAMA, M.D.^{1,2}, Koichiro SHINDO, M.D.^{1,2,3}, Yohei MARUGA, M.D.^{1,2,3},
Hideki ENDO, M.D.^{1,2,3}, Ryota NOMURA, M.D.^{1,2}, Kohei ISHIKAWA, M.D.¹, Tomoaki ISHIZUKA, M.D.¹,
Naoyasu OKAMURA, M.D.¹, Tomoki FUCHIZAKI, M.D.¹, Takeo MURAHASHI, M.D.^{1,2}, Kentaro FUMOTO, M.D.^{1,2},
Toshiichi WATANABE, M.D.^{1,2}, Toshiaki OSATO, M.D.^{1,2}, Hirohiko NAKAMURA, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

²Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital

³Center for Endovascular Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

Email: ogino@med.nmh.or.jp

Abstract

Direct-acting oral anticoagulant has been approved for preventing stroke in patients with atrial fibrillation (AF). We report perioperative medical management of carotid artery stenting (CAS) for bilateral carotid stenosis in a patient treated with dabigatran. The patient was a 69-year-old man. He presented with cardiac cerebral embolism. AF was noted. The administration of dabigatran 300mg per day was continued. Asymptomatic severe stenosis of bilateral internal carotid artery was demonstrated. Revascularization therapy was considered necessary. As preprocedural antiplatelet therapy, aspirin 100mg and clopidogrel 75mg per day were administered. Bilateral CAS were performed with dual protection system. The patient was systemically heparinized during the procedure. Heparin was guided by the activated clotting time (ACT). The postoperative course was uneventful. ACT may be useful for assessment of the anticoagulant activity of dabigatran.

Key words:

Dabigatran, Activated clotting time, Carotid artery stenting, Dual antiplatelet therapy

はじめに

近年、DOAC (direct-acting oral anticoagulant) による抗凝固療法が浸透し、心原性脳塞栓症の発症および再発予防に広く用いられている。DOACを内服している症例において、虚血性心疾患や頸動脈狭窄などの動脈硬化性病変を合併することは稀ではなく、抗血小板薬の併用も必要となる場合がある。頸動脈狭窄が外科的治療の適応にある場合、周術期の心原性脳塞栓を確実に防止することが必須であるとともに、出血性合併症の回避に対する細心の注意が求められる。一方、DOAC内服中の症例における、周術期凝固能のモニタリングは確立されていない。

今回、ダビガトランを内服中に両側の頸動脈狭窄に対しCAS (carotid artery stenting) を施行した症例を経験し、服薬管理、抗凝固能評価、ヘパリン投与量について考察する。

症 例

69歳男性。左片麻痺、構音障害をきたし、当院救急搬入となった。搬入時NIHSS: 9/42。MRI (DWI) にて右視床梗塞、MRAにて脳底動脈先端部閉塞を認め、最終未発症から120分でrt-PA静注療法を実施した。血栓回収療法を行うべく血管造影を行ったところ、最初の造影にて脳底動脈先端部の閉塞を認めたが (Fig.1A)、間もなく再開通が得られた (Fig.1B)。MRI (DWI, T2*) では右視床に出血性梗塞を認めた (Fig.2A,B)。心房細動があり、ダビガトラン300mg/dayを開始した。入院後

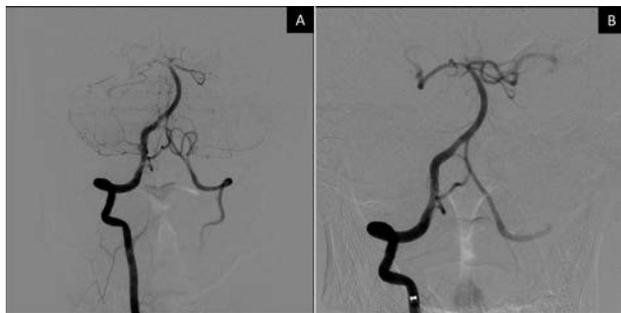


Fig.1
(A) Right vertebral angiography showing occlusion at the top of the basilar artery.
(B) Recanalization of the basilar artery was observed after intravenous tissue plasminogen.

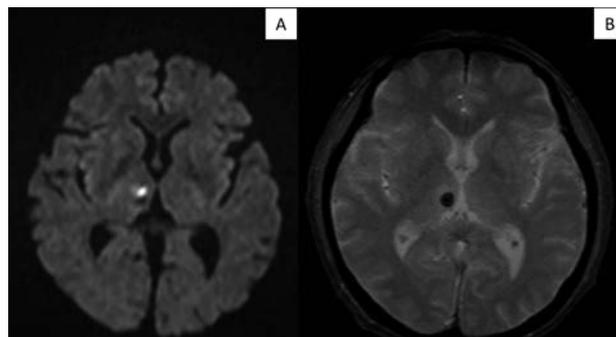


Fig.2
(A) MR diffusion-weighted imaging showing an acute ischemic lesion.
(B) T2 star weighted image showing a hemorrhagic change.

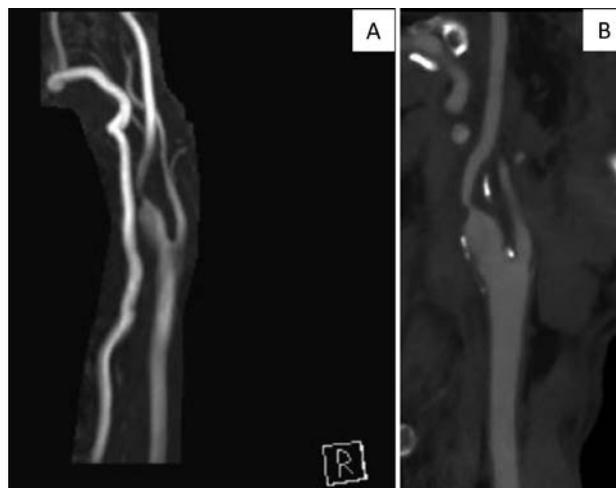


Fig.3
MRA(A) and CTA(B) shows severe stenosis of the right internal carotid artery.

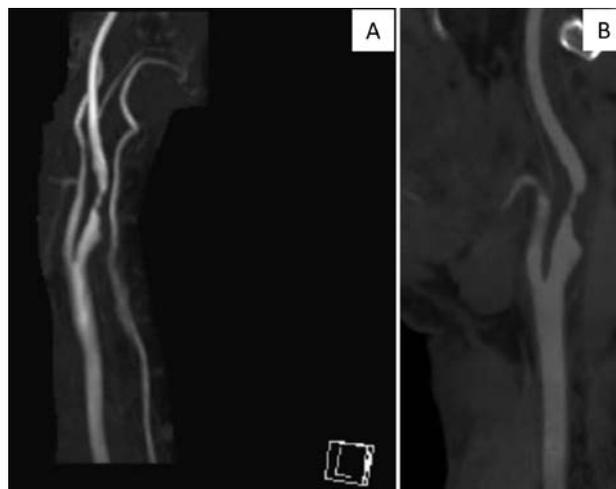


Fig.4
MRA(A) and CTA(B) shows high-grade stenosis of the left internal carotid artery.

に実施したMRA、3D-CTAにて無症候性の両側頸部内頸動脈高度狭窄を認めた (Fig.3, Fig.4) が、出血性梗塞を認めていたため、抗血小板薬の開始は慢性期まで見送ることとした。発症から16日後、mRS2で退院した。

脳梗塞発症から5ヶ月後、mRS1に回復した。頸動脈エコー検査では右側がPSV: 334.5cm/s、左側がPSV:352.5cm/sであった。クロピドグレル50mgを開始した。内服薬にて嚴重に血圧を管理し、収縮期血圧を120台に安定させた後、アスピリン100mgを追加した。

脳梗塞発症から6ヶ月後、右側のCASを実施した。術前のVerifyNowはPRU 121 (52%)、ARU 379であった。

ダビガトランは半減期、トラフを考慮して術前日夕まで内服を継続し、ACT (activated clotting time) を確認しヘパリン投与量を決定することとした。ダビガトラン最終服用から15時間後にあたる術直前のACTが196秒であり、残存するトロンビン阻害作用が凝固時間延長に反映されていると考えられた。ヘパリン1000単位静注にてACTが278秒となり、さらにヘパリン500単位を追加し、ACTは306秒となった。9FのMo.Ma Ultra (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を用い (Fig.5A)、Precise Pro RX (Cordis, Miami, FL, USA) 10×40mmにてステント留置を行った (Fig.5B)。術後はアルガトロバンの持続静注を行い2日間継続し、術後3日目の朝にアルガトロバンを中止してダビガトラン内服を再開した。術後のMRIにてDWI高信号所見も認めず、合併症なく退院となった。



Fig.5
(A) Right carotid angiography (lateral view) shows positioning of the Mo.Ma Ultra (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) at the cervical portion of the external carotid artery.
(B) A Precise (Cordis, Miami, FL, USA) 10×40 stent was deployed at the stenotic site. Post-carotid artery stenting angiography shows good dilatation of the internal carotid artery.

右側のCASから1ヶ月後、左側のCASを実施した。ダビガトランは術前日夕まで内服し、術直前のACTは201秒とほぼ前回同様であった。前回の投与量を踏まえ、ヘパリンを1500単位静注した。ACTは347秒となった。Mo.Ma Ultra 9Fを用い (Fig.6A)、Precise Pro Rx 9×40mmにてステント留置を行った (Fig.6B)。術後は前回同様に、2日間のアルガトロバン持続静注を行い、術後3日目からダビガトラン内服へ切り替えた。術後のMRIにて、DWI高信号を認めず、経過良好で退院となった。二度の治療いずれも、出血性合併症も認めなかった。術後のCTA (Fig.7A,B) を示す。経過良好にて、3ヶ月後にアスピリンを終了し、ダビガトラン、クロピドグレルを継続した。初回の脳卒中から2年以上が経過し、脳卒中再発を認めていない。



Fig.6
(A) Left carotid angiography (lateral view) shows positioning of the Mo.Ma Ultra (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).
(B) A Precise (Cordis, Miami, FL, USA) 9×40 stent was deployed at the stenotic site. Post-carotid artery stenting angiography shows good dilatation of the internal carotid artery.

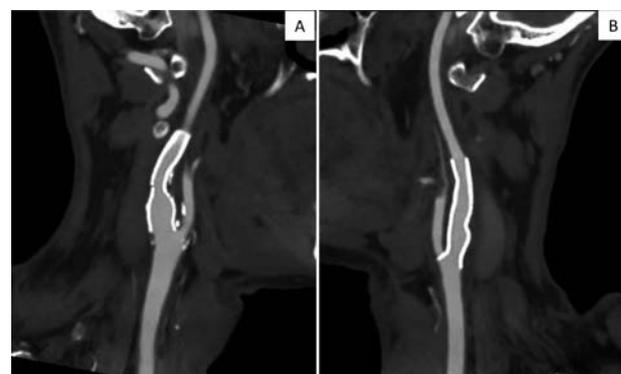


Fig.7
CTA findings sagittal section after right(A) and left(B) carotid artery stenting.

考 察

心房細動を有しワルファリンを内服している症例が待機的手術やカテーテルアブレーションなどの治療介入を受ける周術期には、ワルファリンを中断しヘパリンを用いるヘパリンブリッジが行われてきた。作用持続時間が短いDOACの普及に伴い、術前日までDOACを服用し、ヘパリンを使用しない周術期管理も試みられているが、求められるリスクマネジメントは疾患や手術の種類により様々である。抗凝固療法の管理については、アブレーション周術期について多く検討されており、ワルファリンを継続投与する方が中断するよりもイベント発現率が低いことが報告されている¹⁾。DOACについても継続投与での検討が行われ²⁾³⁾⁴⁾、血栓塞栓症および出血性合併症の発現頻度においてワルファリンの継続投与と同様であり、代替薬となり得ることが示されている。

CASの周術期管理において、DOAC内服症例の抗凝固療法について検討されることはこれまで多くはなかった。DOAC内服中の症例にCASを実施する際の注意点として、アスピリン、クロピドグレル等の内服すなわちDAPT (dual antiplatelet therapy) の追加が必要となることが挙げられる。周術期にも心原性脳塞栓を防止するための抗凝固療法の継続は必須であり、さらにステント留置に伴う血栓症に配慮し、かつ出血性合併症の回避にも留意する必要がある。アスピリン、クロピドグレルの抗血小板作用は、DOACの併用による影響を受けないことが報告されている⁵⁾が、抗血小板薬との併用自体が出血を助長する恐れがある⁶⁾。

DOACは通常、モニタリングは不要であるとされている。ただし、CASを実施する場合にはヘパリン化が必須であり、抗凝固能の評価が必要となる。aPTT (activated partial thromboplastin time) はダビガトラン血漿濃度と曲線関係がみられることが示されている⁷⁾が、ダビガトランの抗凝固能を評価する適切な指標は確定しているとは言い難い。添付文書⁶⁾には、aPTTは、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性があること、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かったこと、が記載されているのみである。

DOACで治療中の症例においては、その服用時間を把握する必要がある。ダビガトランについては、服用後2時間で血中レベルがピークとなり、半減期は11～

12時間、12～24時間後にトラフとなる⁸⁾。また、腎排泄率が80%と高いため、腎機能障害患者においては血中濃度が上昇しやすい⁹⁾。本症例は腎機能に異常無く、aPTTの極端な延長も認めなかったため、ダビガトラン300mg/dayを継続した。ダビガトラン150mgの1日2回投与では、ピークaPTTの中央値はコントロールの約2倍となり、最終投与12時間後にはコントロールの1.5倍になる¹⁰⁾。トラフのaPTTが正常上限の2倍を超える場合には、出血のリスクが高いとされる。ダビガトランは臨床的に用いられている濃度では、PT、PT-INRに影響がなく、INRはダビガトランの抗凝固活性の指標とはならない。

ダビガトランの抗凝固能評価についてはOkuboらが、ダビガトラン血中濃度がACTおよびaPTTと相関することを示し、ACTがダビガトランの凝固能評価に有用な可能性があることを報告している¹¹⁾。aPTTは個体差があることなどから絶対値での評価が困難となる可能性があるが、ACTは血管内治療中にも常にモニタリング可能な抗凝固指標であり、ACTがダビガトランの抗凝固能の指標となり得ることは、CASの際にヘパリンを使用する上でも活用できるものと考えられる。

本症例では、心房細動による心原性脳塞栓再発予防のため、CAS前日の夕までダビガトランの内服を継続した。最終服用から、CASに際しヘパリンを投与するまでの時間は15時間であった。ヘパリン投与前のACTは、2度の治療時にいずれも200秒程度であり再現性がみられた。心原性脳塞栓を防止するための抗凝固が術前に中断されていないと許容される範囲でヘパリンの投与につなげられたものと考えられた。

ヘパリンの投与量については、ダビガトランの残存する効果も考慮に入れる必要がある。アブレーション時の検討では、各種のDOACやワルファリンによりACTおよび初期ヘパリン投与の適正量が異なること¹²⁾、ヘパリン投与によるACTの延長に際してはワルファリン継続投与群よりダビガトラン投与群の方がACTが低く、延長も遅れること¹³⁾が報告されている。ただし本症例では、ヘパリン1500単位の投与にて、2度の治療時にいずれもACT 300秒以上への延長が得られており、少量の投与から開始した上でACTを確認する慎重な対応が必要と考えられる。

結 語

心原性脳塞栓のリスクの高い心房細動症例にCASを実施するに際しては、DOACの半減期、トラフを把握した内服継続による塞栓症の防止を確実にに行い、ACT値の確認に基づいた慎重なヘパリン投与につなげていくことが重要と考えられる。抗血小板薬の内服継続も必要であるため、出血性合併症を回避すべくVerifyNow等による判定を行うことが望ましく、適切な血圧管理を含めた厳重な周術期管理が求められる。

DOACの内服中にCAS等の血管内治療を必要とする症例は今後さらに多くなることが予測され、抗凝固療法、抗血小板療法の評価、薬剤のコントロールを各症例ごと入念に行い、経験を蓄積していくことが重要と思われる。

参考文献

- 1) Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 302-11.
- 2) Maddox W, Kay GN, Yamada T, et al. Dabigatran versus warfarin therapy for uninterrupted oral anticoagulation during atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 861-5.
- 3) Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 982-8.
- 4) Kaess BM, Ammar S, Reents T, et al. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015; 115: 47-51.
- 5) Olivier CB, Weik P, Meyer M, et al. Dabigatran and rivaroxaban do not affect AA- and ADP-induced platelet aggregation in patients receiving concomitant platelet inhibitors. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 161-6.
- 6) プラザキサ® 添付文書 第9版 2016年11月改定.
- 7) van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
- 8) 橋本洋一郎. 新規経口抗凝固薬 (NOAC) の比較. *脳神経外科速報*, 2014; 24: 298-303.
- 9) 高橋尚彦. 新規抗凝固薬の薬理学を理解する. *薬事*, 2015; 57: 1015-1019.
- 10) 棚橋紀夫. ワルファリンとNOACs内服中のモニタリング. *Mebio*, 2015; 32: 56-60.
- 11) Okubo K, Kuwahara T, Takagi K, et al. Relation between dabigatran concentration, as assessed using the direct thrombin inhibitor assay, and activated clotting time/ activated partial thromboplastin time in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1696-9.
- 12) Yamaji H, Murakami T, Hina K, et al. Adequate initial heparin dosage for atrial fibrillation ablation in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 837-48.
- 13) Konduru SV, Cheema AA, Jones P, et al. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 35: 277-84.

