

## DES 移植後症例に対する冠動脈バイパス術の経験

湖東 慶樹<sup>1</sup>, 土居 寿男<sup>1</sup>, 古田 豪記<sup>2</sup>, 山下 昭雄<sup>1</sup>, 三崎 拓郎<sup>1</sup>

Drug-eluting stent (DES) はその再狭窄率が低いという特徴を生かし、急速に普及してきている。一方、抗血小板剤の休薬に伴う、ステントの急性閉塞の問題点が指摘されている。今回、われわれは DES 移植後に冠動脈バイパス術 (CABG) を施行した症例を検討したので報告する。【対象】対象は 2004 年 9 月から 2008 年 7 月までに施行した単独 CABG 267 例の中で術前に DES を用いた経皮的冠動脈インターベンションを受けていた 12 例 (4.5%) である。DES 移植から CABG までの期間は平均 7.3 カ月であり、再狭窄症例 6 例、他病変の進行が 2 例、新規病変の出現が 4 例であった。【結果】手術方法では on-pump CABG が 1 例、off-pump CABG が 11 例で、平均バイパス本数は  $3.0 \pm 1.1$  本であった。早期成績では 1 例を術後第 3 病日に DES の急性閉塞にて失った。【結語】DES 移植後 6 カ月以内の CABG においては、DES の急性閉塞を常に念頭において管理する必要があると考えられた。

KEY WORDS: coronary artery bypass grafting, drug-eluting stent, stent thrombosis, antiplatelet therapy

Kotoh K, Doi T, Furuta H, Yamashita A, Misaki T: **Coronary artery bypass grafting in patients after drug-eluting stents implantation.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 23-26

### I. はじめに

Drug-eluting stent (DES) はその再狭窄率が低いという特徴を生かし、急速に普及してきている。しかしながら、DES では 0.4 ~ 1.6% の程度で急性閉塞や亜急性閉塞を来すと報告<sup>1, 2)</sup>されている。急性閉塞や亜急性閉塞の予防には 2 剤以上の抗血小板剤の投与が推奨<sup>3)</sup>されている。また、急性閉塞や亜急性閉塞の危険因子として、抗血小板剤の中止が報告<sup>4, 5)</sup>されている。DES 移植後の状況の変化により抗血小板剤の使用中止を余儀なくされる場合は注意が必要とされ、消化管出血や外科的手術が必要となる場合に問題となること<sup>6, 7)</sup>が多い。今回、われわれは DES 移植後に冠動脈バイパス術 (CABG) を施行した症例を検討したので報告する。

### II. 対象と方法

対象は 2004 年 9 月から 2008 年 7 月までに富山大学附属病院において施行した単独 CABG 267 例の中で術前に DES を用いた経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を受けていた 12 例 (4.5%) である。同時期に DES 以外のステント移植を受けた症例は 21 例 (7.9%) であった。CABG 施行時の冠動脈病変は一枝病変 1 例、二枝病変 2 例、三枝病変 9 例、左主幹部病変 4 例であり、併存症としては

糖尿病 6 例、高血圧 9 例、高脂血症 3 例、血液透析症例が 3 例であった。DES の挿入 (表 1) は左前下行枝 (LAD) 4 本、回旋枝 (Cx) 3 本、右冠動脈 (RCA) 7 本であった。DES の種類としては sirolimus-eluting stent (SES) が 9 本、paclitaxel-eluting stent (PES) が 5 本であった。

CABG の適応では DES の再狭窄が 6 例、他病変の進行が 2 例、新規病変の出現が 4 例であった。DES 移植から CABG までの期間は全体で平均 7.3 カ月 (5 日目 ~ 25.2 カ月) であり、再狭窄症例では平均 5.3 カ月 (13 日目 ~ 9.6 カ月)、新規病変、他病変の進行例では平均 9.2 カ月 (5 日目 ~ 25.2 カ月) であった (表 2)。

周術期の抗凝固療法に関しては全例で、手術 5 日前から抗血小板剤を全て中止し、ヘパリンの投与を開始した。また、術後の抗凝固療法は術後第 1 病日昼からヘパリンの持続点滴を行い、術後第 2 病日朝から 2 剤の抗血小板剤の内服を開始し、術後第 2 病日昼の時点でヘパリンの持続点滴を中止した。

### III. 結 果

手術方法としては on-pump CABG が 1 例、胸骨正中切開下の off-pump CABG が 11 例で、平均バイパス本数は  $3.0 \pm 1.1$  本であった。バイパス吻合部位は LAD へ 12 例、Dx へ 4 例、Cx へ 10 例、#4PD へ 7 例、#4PL へ 2 例であった。CABG のグラフトの種類としては内胸動脈が 12 本、橈骨動脈が 2 本、大伏在静脈が 21 本であった (表 3)。手術時間は平均  $212.5 \pm 50.7$  分、手術中出血量は平均  $1526.8 \pm 705.0$  ml であり、無輸血手術は 4 例であった。早

<sup>1</sup> 富山大学医学部第一外科 (〒930-0194 富山市杉谷 2630), <sup>2</sup> 現 篠ノ井総合病院心臓血管外科 (本論文の要旨は第 22 回日本冠疾患学会学術集会, 2008 年 12 月・東京にて発表した) (2009.6.30 受付, 2009.10.3 受理)

表1 DES 挿入部位

診断	DES 挿入部位			DES 再狭窄	
	LAD	Cx	RCA		
Case 1	OMI		SES	-	
Case 2	OMI		PES	-	
Case 3	OMI	SES		-	
Case 4	OMI		SES	-	
Case 5	OMI	SES		-	
Case 6	OMI		SES	-	
Case 7	OMI	PES*		+	
Case 8	EAP	SES*		+	
Case 9	OMI	PES*		+	
Case 10**	UAP	SES*	SES*	PES*	+
Case 11	EAP		SES*		+
Case 12	OMI		PES*		+

\*再狭窄を来したステント, \*\*死亡例, DES, drug-eluting stent; LAD, Left anterior descending artery; Cx, circumflex artery; RCA, right coronary artery; OMI, old myocardial infarction; EAP, effort angina pectoris; UAP, unstable angina pectoris; SES, sirolimus-eluting stents; PES, paclitaxel-eluting stent

表2 DES の最終挿入日から手術までの期間

	DES 再狭窄	日数(日)	平均
Case 1	-	350	
Case 2	-	5	
Case 3	-	756	277.3±269.3
Case 4	-	96	
Case 5	-	138	
Case 6	-	319	
Case 7	+	288	
Case 8	+	245	
Case 9	+	13	157.8±110.4
Case 10*	+	41	
Case 11	+	142	
Case 12	+	212	

\*死亡例, DES, drug-eluting stent

表3 冠動脈バイパス手術術式

	術式	LAD	Dx	Cx	PD	PL
Case 1	OPCAB	LITA				
Case 2	OPCAB	LITA		SVG		
Case 3	OPCAB	LITA	SVG	SVG	SVG	
Case 4	OPCAB	LITA		SVG		SVG
Case 5	OPCAB	LITA		SVG		
Case 6	OPCAB	LITA	SVG	SVG	SVG	
Case 7	OPCAB	LITA			SVG	
Case 8	on pump CABG	LITA		SVG	SVG	
Case 9	OPCAB	LITA	SVG	SVG	SVG	
Case 10*	OPCAB	LITA		SVG		SVG
Case 11	OPCAB	LITA		SVG	SVG	
Case 12	OPCAB	LITA	RA	RA	SVG	

\*死亡例, OPCAB, off-pump coronary artery bypass grafting with a median sternotomy; LITA, left internal thoracic artery; SVG, saphenous vein graft; RA, radial artery

期成績では1例(Case 10)を術後第3病日にDESの急性閉塞にて失った. 本例(Case 10)は3枝それぞれにDESが移植されている血液透析例で, 最終のDES移植後41日目にoff-pump CABGを施行した症例であった(図1). 術後第2病日の血液透析の終了時に心室細動を来し, 緊急冠動脈造影にてRCA #1に移植されていたPESの急性閉塞が確認された. バイパスは全て開存しており, 他の2カ所のDESには問題を認めなかった. 閉塞したRCA領域は冠動脈バイパスがプロテクトしていない領域であった. 他の11例には心事故を認めなかった. また, 術後の出血再手術, 術後脳梗塞は認められなかった.

#### IV. 考 案

DESはその再狭窄率が低いという特長により広く普及してきている. しかしながらDESには, 急性期のみならず遠隔期においても急性閉塞を来す危険性が報告<sup>1, 2)</sup>されている. その予防には2剤の抗血小板剤の長期的使用が推奨<sup>3)</sup>されている. 抗血小板剤の長期使用時には, 外科的処置の必要性が生じることがあり, その際の抗血小板剤の休薬が問題を引き起こす危険性が考えられる. DESの急性閉塞は重篤な状態に陥る場合が多く, 救命のためには緊急PCIやCABGが必要になる場合<sup>8)</sup>が多い. 今回のわれわれの報告ではDES挿入2カ月以内の症例で, 周術

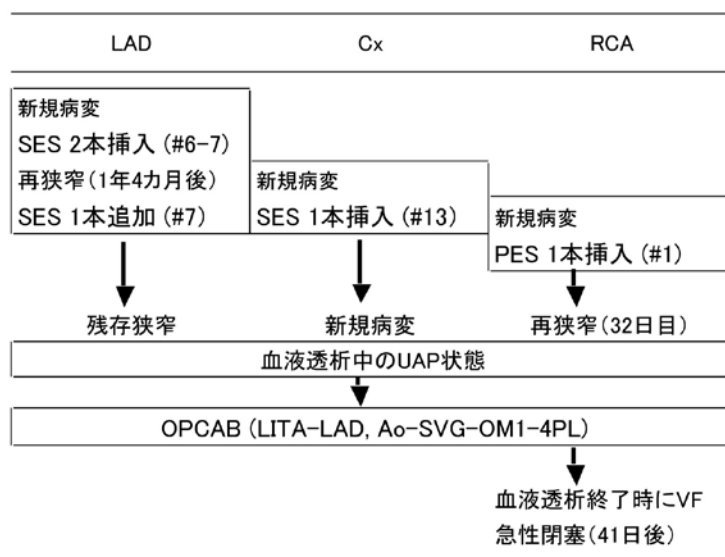


図1 Case 10の臨床経過

期にDESの急性閉塞を来して失う結果となった。本例では冠動脈バイパスでプロテクトされていない領域に移植されていたDESの急性閉塞による急性心筋梗塞が原因であった。今回の報告では術前5日間の抗血小板剤の休薬期間<sup>9)</sup>を取って手術を施行した。一方で、抗血小板剤を使用したままの状態、CABGを行う報告<sup>10, 11)</sup>もなされている。しかし、われわれの経験では抗血小板剤使用下でのCABGでは、術中出血量と術中輸血症例数が明らかに増加したため、われわれの施設では待機的CABGでは術前の抗血小板剤の休薬をすることとしていた。今回の症例のように、DESが移植されている領域が、冠動脈バイパスでプロテクトされないような場合は、抗血小板剤の使用下でのCABGも検討する必要があると考えられた。しかしながら、手術直後の絶食期間は抗血小板剤が休薬となるので注意が必要であると考えられる。

われわれの施設では、術直後の抗凝固療法として抗血小板剤再開への繋ぎとしてヘパリンの持続点滴を行っている。われわれは術後の抗血小板剤として通常アスピリンとシロスタゾールを用いている。これら薬剤の血小板凝集抑制効果の出現は経口投与から4時間程度と報告<sup>12-14)</sup>されており、内服後6時間程度でヘパリンの投与を中止している。しかしながら、外科手術直後の経口投与における薬物動態に関する詳細な報告はなく、薬効発現時期に関しては不明な点が多い。また、塩酸チクロピデンやクロピドグレルでは、血小板凝集抑制効果の出現には数日を要することが報告<sup>15, 16)</sup>されており、これらの薬剤を術後に使用する場合は、術後のヘパリンの中止時期の決定に注意が必要である。今回の報告ではDES挿入後のCABGであったが、一般的には消化管出血などの出血病変や癌に対する手術を行う頻度の方が高いと考えられる。

これらの症例に対して、抗血小板剤の使用方法や周術期に有効な抗凝固療法を確立することが重要と考えられた。

血液透析はPCIにおける長期生存、心事故発生、再狭窄に対する危険因子<sup>17, 18)</sup>と考えられている。血液透析症例に対するDESを用いたPCIの成績に関しては複数の単施設から報告されているが、その有効性<sup>19-23)</sup>に関しては賛否が分かれている。また、これまでのDESに関する多施設トライアルでは血液透析が除外対象となっている可能性があり、血液透析症例に対するDESの有効性の判断は今後の臨床研究の動向にゆだねられている。

## V. 結 語

DES移植術後のCABGにおいては、DESの急性閉塞を常に念頭において管理する必要があると考えられた。また、抗血小板剤の内服下でのCABGも選択肢の一つであると考えられた。

## 文 献

- 1) Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, Hellige G, Tsuchida K, Morger C, Boersma E, Kukreja N, Meier B, Serruys PW, Windecker S: Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1134-1140
- 2) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1020-1029
- 3) Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American

- College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; **115**: 813–818
- 4) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; **119**: 987–995
  - 5) Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E: Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; **116**: 745–754
  - 6) Conroy M, Bolsin SN, Black SA, Orford N: Perioperative complications in patients with drug-eluting stents: a three-year audit at Geelong Hospital. *Anaesth Intensive Care* 2007; **35**: 939–944
  - 7) Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, Birdsey G: Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 19–22
  - 8) Vaknin-Assa H, Assali A, Ukabi S, Lev EI, Kornowski R: Stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. A single-center experience. *Cardiovasc Revasc Med* 2007; **8**: 243–247
  - 9) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; **110**: e340–e437
  - 10) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Kahn RA, Fischer G, Adams DH: Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases postoperative morbidity and blood product requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; **22**: 60–66
  - 11) Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YL: Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 59–64
  - 12) Ali M, McDonald JW, Thiessen JJ, Coates PE: Plasma acetylsalicylate and salicylate and platelet cyclooxygenase activity following plain and enteric-coated aspirin. *Stroke* 1980; **11**: 9–13
  - 13) Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH, Winther K, Williams GH, Muller JE: Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 258–262
  - 14) Yasunaga K, Mase K: Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. *Arzneimittelforschung* 1985; **35**: 1189–1192
  - 15) Helft G, Osende JL, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, Farkouh ME, Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH: Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 2316–2321
  - 16) Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M: Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; **85**: 92–93
  - 17) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; **293**: 2126–2130
  - 18) Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kiernan FJ, Shubrooks SJ Jr, Baim DS, Popma JJ, Kuntz RE, Cohen DJ: Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 485–489
  - 19) Ota T, Umeda H, Yokota S, Miyata S, Takamura A, Sugino S, Hayashi K, Ishiki R, Takeichi Y, Iwase M, Inagaki H, Murohara T: Relationship between severity of renal impairment and 2-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *Am Heart J* 2009; **158**: 92–98
  - 20) Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, Amano T, Uetani T, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T: Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J* 2008; **72**: 56–60
  - 21) Rosenblum MA, Robbins MJ, Farkouh ME, Winston JA, Kim MC: Diminished Benefits of Drug-Eluting Stents versus Bare Metal Stents in Patients with Severe Renal Insufficiency. *Nephron Clin Pract* 2009; **113**: c198–c202
  - 22) Ishio N, Kobayashi Y, Takebayashi H, Iijima Y, Kanda J, Nakayama T, Kuroda N, De Gregorio J, Kouno Y, Suzuki M, Haruta S, Komuro I: Impact of drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes in dialysis patients. *Circ J* 2007; **71**: 1525–1529
  - 23) Yachi S, Tanabe K, Tanimoto S, Aoki J, Nakazawa G, Yamamoto H, Otsuki S, Yagishita A, Kishi S, Nakano M, Taniwaki M, Sasaki S, Nakajima H, Mise N, Sugimoto T, Hara K: Clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; **54**: 299–306