

僧帽弁形成術を実施した犬72例における術後抗血栓療法の必要性の検討

安平 佑正 Yuma YASUHIRA¹⁾、三原 吉平 Kippei MIHARA¹⁾、佐藤 恵一 Keiichi SATO¹⁾、
渡辺 樹 Itsuki WATANABE¹⁾、鈴木 裕弥 Yuya SUZUKI¹⁾、名倉 隼平 Jumpei NAGURA¹⁾、
金本 勇 Isamu KANEMOTO¹⁾

犬の僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術後の抗血栓療法の必要性を検討した。対象72例中69例を、術後にクロピドグレルを投与した群と抗血栓薬を投与していない群に分類して、術後の合併症および予後に関して比較・解析した。その結果、両群間において術後の合併症発生率および予後に有意差は認められなかった。本研究によって、我々は犬の僧帽弁形成術後において、抗血栓療法の有無は合併症の発生および予後に影響しないことを示した。

Key Words : 犬、僧帽弁閉鎖不全、僧帽弁形成術、抗血栓療法、クロピドグレル

はじめに

犬の僧帽弁形成術(以下MVP)は、僧帽弁閉鎖不全の根治的治療法として近年注目されている^{6,10)}。僧帽弁形成術は、心臓内にePTFE人工腱索やプロジェットなどの人工物の挿入および体外循環下において血液と回路との接触が生じる手技である²⁾。そのため、術後には人工物による血液の乱流、血小板の凝集および凝固・線溶系環境の変化などによって血栓塞栓症の発生リスクが増大するとされている⁸⁾。

人のMVPにおいては、術後3ヵ月間の抗血栓療法は予後を改善するとされており、ガイドライン化されている^{1,4)}。しかしながら、実際には抗血栓療法の弊害として、易出血性に伴う合併症が発生することも知られており、その必要性に関しては議論の余地がある^{3,7)}。

犬においては、MVP後の抗血栓療法に対するガイドラインが存在しないのが現状であり、我々も血栓塞栓症および抗血栓療法に関連した合併症の両方を経験している。そこで、本研究では、MVPを実施した犬72例を用いて、術後の抗血栓療法の有無に伴う合併症の発生リスクおよび予後について検討した。

材料および方法

症例は2017年2月から2018年5月までに、茶屋ヶ坂動物病院においてMVPを実施した犬72例(10.4±2.8歳, 4.0±1.8 kg)を対象とした。対象犬の医療記録を回顧的に調査し、年齢、体重、雌雄、犬種、術前および術後1, 3, 5, 7日後の血液検査、胸部レントゲン検査、心臓超音波検査、手術時間、人工腱索本数、退院日数、凝固機能に関連した合併症発生率、生存率および退院率について調査した。なお、合併症に関しては入院期間および退院後も追跡して調査した。体外循

環に関しては、ヘパリン(400IU/kg)の静脈内投与により活性化凝固時間(以下ACT)が480秒以上になるのを確認して開始した。また、体外循環離脱時にはプロタミン(4.0～6.0mg/kg)を緩徐に静脈内投与し、術前のACTに戻ることを確認した。

症例は術後にADP受容体阻害薬であるクロピドグレルを投与した群(以下クロピドグレル群)(n=50)と抗血栓薬を投与しなかった群(以下非投与群)(n=19)とに分類した。クロピドグレル群は、術後1～4日目からクロピドグレルを0.3～3.5mg/kg, SIDにて経口投与を開始し、その後0.3～2.0mg/kg, SIDの用量にて3ヵ月間投与した。

各検査項目に関して、クロピドグレル群および非投与群の2群間においてStudent-t検定を用いて、雌雄差、合併症発生率、退院率および生存率に関してはFisherの正確確立検定を用いて解析した。術前後における血液検査結果の推移に関してはフリードマン検定(Bonferroni法)を用いて解析した。すべての解析において $P<0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

対象の72例中3例は、術後1日以内に死亡したため除外した。

クロピドグレル群と非投与群における比較では、無投薬群において大動脈遮断時間および体外循環時間が有意に長かったことを除いて、有意差は認められなかった(表1)。術前後の両群の血小板数は、術前と比較して術後3日目を最下点として有意に減少した(図1)。非投与群においては、術後5日目の時点で術後7日目と比較して有意差が認められなくなる程まで血小板数が上昇した。

¹⁾ 茶屋ヶ坂動物病院：〒464-0003 愛知県名古屋市中千種区新西1-1-5

クロピドグレル群の12例において凝固機能に関連した合併症が発生し、そのうちの3例は術後7, 13, および24日後に死亡した。内訳は、消化管出血を含む消化器症候群が5例、中枢神経症状が2例(1例死亡)、左房内血栓が2例、感染性心内膜炎が1例、肺血栓塞栓症疑いが1例(死亡)および重度血小板減少症が1例(死亡)であった。なお、50例中7例において食欲不振、嘔吐および軟便を含む一般状態の低下または合併症の発生によりクロピドグレルの一時的な休薬が必要であった。一方、非投与群の4例において合併症が発生したが、全頭が生存して退院した。内訳は、消化器症候群が1例、中枢神経症状が2例および血小板減少症が1例であった。

考 察

本研究より、クロピドグレル群と非投与群間において、合併症発生率、生存率、退院率および退院日数に有意差が認められなかったことから、犬のMVP後における抗血栓療法の有無は、術後の予後に影響しない可能性が考えられた。人においてMVPは僧帽弁置換術(機械弁)に比較して血栓が発生する可能性は低いことから、術後の抗血栓療法の必要性について議論されている。実際に、人の報告においてはMVP、僧帽弁置換術および大動脈弁置換術(生体弁)において抗血栓療法の有無は予後に影響しないことが示されている^{8,9)}。本研究によって、犬においてもMVP後の抗血栓療法の必要性に関しては、今後検討すべき課題となった。

体外循環後の血小板数低下は、機械的破壊および回路への接着をはじめ、人工物への血小板凝集や各臓器における出血および血小板血栓の発生により生じる^{2,11)}。人においては、心臓手術後の血小板数の減少に加えて、抗凝固療法によって易出血傾向となり、消化管出血をはじめとした合併症が発生することが報告されている^{3,5)}。本研究においても、術後の血小板数は両群ともに有意な減少を認めた。しかしながら、非投与群において術後5日目の時点で、早期の血小板数の回復が認められた。これはクロピドグレル群においては、術後に易出血傾向を助長し、血小板が消費されたためであると考えられた。なお、両群間において、体外循環時間および大動脈遮断時間に有意差が認められたが、合併症の発生率、生存率、退院率および退院日数には有意差が認められなかったことから、手術時間は合併症の発生や予後に大きく影響しない可能性が示唆された。

本研究は回顧的研究であったことから、血栓傾向の指標となるTAT, FDPおよびD-dimer測定については検討できなかったため、今後の検討が必要である。

本研究によって、我々は犬のMVP後において、抗血栓療法の有無は、合併症の発生および予後に影響しないことを示した。本研究は、犬の体外循環下心臓手術後における抗血栓療法の必要性を検討した初めての報告である。今後も症例数を増加して、慎重に検討していきたいと考えている。

参 考 文 献

1) Asopa S, Patel A, Dunning J(2006): Interact

Cardiovasc Thorac Surg, 5, 761-766.

- 2) Ballota A, Saleh HZ, Baghdady HW(2007): J Thorac Cardiovasc Surg, 134, 132-135.
- 3) Brtko M, Dusek J(2013): Cor Et Vasa, 55, 164-169.
- 4) Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.(2008): Eur J Cardiothorac Surg, 34, 73-92.
- 5) ElBaldissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, et al.(2010): J Thorac Cardiovasc Surg, 139, 1137-1045.
- 6) Kanemoto I, Taguchi D, Yokoyama S, et al.(2010): Vet Surg, 39, 674-679.
- 7) Leitman IM, Paull DE, Barie PS, et al.(1987): Surg Gynecol Obstet 165, 251.
- 8) Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, et al.(2013): Eur J Cardiothorac Surg, 44, 24-31.
- 9) Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al.(2005): J Thorac Cardiovasc Surg, 129, 1024-1031.
- 10) Uechi M, Mizukoshi T, Mizuno T, et al.(2012): J Am Vet Med Assoc, 240, 1194-1201.
- 11) Weerasinghe A, Taylor KM, et, al.(1998): Ann Thorac Sur, 66, 2145-2152.

	クロピドグレル群 (n=50)	非投与群 (n=19)	P値	オッズ比
年齢(歳)	10.4 ± 1.8	10.3 ± 1.6	0.89	
体重(kg)	3.9 ± 1.7	4.5 ± 1.9	0.18	
雌雄	46.0% 雄	52.6% 雄	0.79	
血小板数(×10 ³ /μl)	341.7 ± 120.2	320.7 ± 81.2	0.49	
VHS(椎体)	11.9 ± 1.0	12.3 ± 1.2	0.13	
CTR(%)	68.6 ± 6.5	71.4 ± 5.2	0.11	
LA/Ao	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.6	0.38	
LVIDd _{inc} (%)	44.1 ± 15.5	43.7 ± 20.6	0.94	
E波(cm/s)	147.1 ± 35.0	141.9 ± 44.7	0.62	
A波(cm/s)	81.7 ± 27.0	77.6 ± 22.0	0.56	
E/A	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.6	0.73	
体外循環時間(分)	121.5 ± 26.5	139.5 ± 25.1	0.01	
大動脈遮断時間(分)	63.4 ± 15.7	72.1 ± 16.1	0.04	
人工腱索本数(本)	7.6 ± 1.3	7.0 ± 1.1	0.07	
退院日数(日)	9.8 ± 4.0	9.8 ± 3.8	0.95	
合併症発生率(%)	12/50 (24%)	4/19 (20%)	1.00	1.18
生存率(%)	47/50 (94%)	19/19 (100%)	0.57	
退院率(%)	48/50 (96%)	19/19 (100%)	1.00	

表 1 術前の各種検査結果、手術時間、人工腱索本数、退院日数、合併症発生率、生存率および退院率

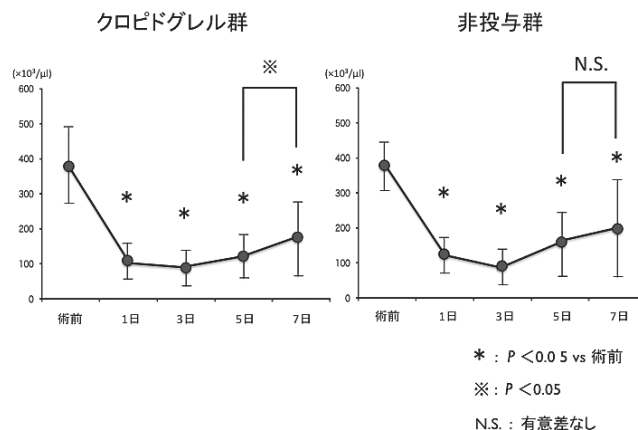


図 1 術前後における血小板数の推移