

臨床経験

## 薬剤溶出性冠動脈ステント留置後に発見された胃癌症例の臨床経験

東京大学医学部附属病院胃・食道外科, 同 循環器内科\*

畑尾 史彦 和田 郁雄 山口 浩和 野村 幸世  
山田 和彦 吉川 朱実 森 和彦 藤田 英雄\*  
森田 敏宏\* 上西 紀夫

近年, 虚血性心疾患に対して行われる冠動脈ステント治療において免疫抑制剤や抗癌剤を表面に塗布し徐放化させる薬剤溶出性ステント (drug-eluting coronary stent; 以下, DES) が多用されている. DES は従来の金属露出型ステントより再狭窄率が低いという重要な長所を持つが, 留置後1か月以降に遅発性血栓症が起こるリスクを有しており, 使用患者はアスピリンの終生投与およびチクロピジンの最低3か月以上の投与が必須とされている. DES 留置後に消化器癌が指摘されると, 出血リスクを避けるために周術期に抗血小板薬の休止が必要となるが, ヘパリン点滴持続静脈投与への変更などによる抗凝固療法による代替の安全性に関するエビデンスは乏しい. 我々は DES 留置後に胃癌が発見された3症例を経験したため文献的考察を含めて検討し, 指針を考案した.

### はじめに

近年, 虚血性心疾患に対して行われる冠動脈ステント治療において従来の金属露出型ステント (bare metal stent; 以下, BMS) に代わって, 免疫抑制剤や抗癌剤を表面に塗布し徐放化させる薬剤溶出性ステント (drug-eluting coronary stent; 以下, DES) が一般化してきた. 日本では免疫抑制剤であるシロリムスを用いた Cypher<sup>®</sup> ステントが多用されている. シロリムスは元来マクロライド系抗生物質であるが, 強力な血管平滑筋増殖抑制作用が着目され DES に採用された. DES はその特性から従来のステントより再狭窄率が低いという重要な長所を持つが, 留置後1か月以降に遅発性血栓症が起こるリスクも有しており, 使用患者は長期間に及ぶ抗血小板薬服用が必須である. DES 使用ガイドライン<sup>1)</sup>においてアスピリンの終生投与およびチクロピジンの最低3か月以上の投与が推奨されている.

DES 留置後に消化器癌が指摘された場合, 手術

などを行うにあたって抗血小板薬の休止および抗凝固療法による代替が必要となるが, DES は発売後歴史が浅く抗血小板薬の休止の安全性に関するエビデンスが十分ではない. そのため, 現状では施設ごとに独自の判断で周術期に抗血小板薬中止のみから抗凝固療法による代替が行われる場合など対応に幅がある. 実際に DES 留置 29 か月後に手術 10 日前から抗血小板薬服用を中止して腹部手術を施行したところ, 手術直後に遅発性血栓症により急性心筋梗塞を発症した症例が報告されている<sup>2)</sup>.

### 目 的

DES 留置後に胃癌が発見された3症例を通して, 現状と問題点について検討する.

症例 1: 61 歳, 男性

現病歴: 05 年 4 月, 急性心筋梗塞を発症した. 当初は前医にて保存的に加療した. 同年 9 月, 狭心症症状が残り右冠動脈領域に viability があるということで経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; 以下, PCI) を施行された. このとき, 右冠動脈 #1, 3 に DES を留置した. その後, アスピリン 100mg,

<2007 年 7 月 25 日受理>別刷請求先: 畑尾 史彦  
〒113-8655 文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院胃・食道外科

チクロピジン 200mg/day を内服していた。

06年3月より下血があり上部消化管内視鏡検査を行い、胃癌を指摘された。5月上旬、前医指示によりチクロピジンを休薬され5月中旬に当科紹介受診となった。

紹介後の経過：精査にてcT2, N0, H0, P0, CYX, M0と診断された。進行癌にて当科の方針に従い腹腔鏡手術の適応外と判断し、開腹手術の方針となった。6月上旬に入院し、入院当日からアスピリンも休薬した。同時に入院当日から手術6時間前までヘパリン10,000単位/dayを点滴持続静脈投与した。入院9日目に手術（幽門側胃切除、D2, 胆嚢摘出、Roux en Y再建）を施行した。出血量は675gであった。術後2病日にヘパリン10,000単位/dayの点滴持続静脈投与を再開した。術後4病日にアスピリン100mg, チクロピジン200mg/dayを再開した。同時にヘパリンを5,000単位/dayに減量した。術後9病日にヘパリンを中止した。術後16病日、合併症はみられず退院された。以降、07年4月現在までアスピリン、チクロピジンは服用を継続しており、胃癌の再発はみられていない。

病理組織学的検査所見：Type 3, 2.2×1.2cm in size, Locus M/Ant-Less, por2, depth ss, sci, INF $\gamma$ , ly0, v1, pm-, dm-, n (0/45)。

最終診断：fT2N0H0P0CY0M0 Stage IB。

本症例の周術期の抗凝固治療およびAPTT値の経過を示した (Fig. 1)。

症例2：67歳、男性

現病歴：00年、3枝病変に対してBMSステントを留置された。05年3月にPCI施行し、左回旋枝に狭窄を認めDESが留置された（前医）。同年3月下旬より、心窩部痛を訴えていた。4月下旬に上部消化管内視鏡検査が行われ、M領域が主座の広範な0-IIa+IIc病変が指摘されたがアスピリンを服用していたため観察のみとなった。6月上旬にアスピリンを休薬して内視鏡が再検され、組織生検が行われ悪性所見を指摘され当院へ紹介となった。

紹介後の経過：6月中旬当科を初診された。7月上旬に検査入院を行い、循環器内科によって術

前に心臓カテーテル検査を行った。回旋枝#15に99%狭窄、右冠動脈#4AVに75%狭窄を認めたが、末梢病変にて手術に大きな支障はないと判断された。胃癌はcT1(SM), N0, H0, P0, CYX, M0と診断された。心疾患を有するため腹腔鏡手術の適応外と判断し開腹手術を行う方針となった。7月に入院となった。チクロピジンは前医では処方されていなかった。アスピリンを休薬し、同時に入院当日から手術6時間前までヘパリン10,000単位/dayを点滴持続静脈投与した。入院9日目に手術（胃全摘術、D1+ $\beta$ , 空腸間置）を行った。出血量は330gであった。術後3病日にアスピリン100mg, チクロピジン200mg/dayを再開した。8月上旬、合併症もなく無事退院された。07年4月現在までアスピリン、チクロピジンの服用は継続され、胃癌の再発はみられていない。

病理組織学的検査所見：0-IIa+IIc+IIb, 5.5×5.0cm, Locus M/Less, tub1>tub2, por2, depth sm, INF $\beta$ , ly0, v0, pm-, dm-, n (0/27)

最終診断：fT1N0H0P0CY0M0 Stage IA。

本症例の周術期の抗凝固治療およびAPTT値の経過を示した (Fig. 2)。

症例3：74歳、女性

現病歴：84年、完全房室ブロックを認め、ペースメーカーが留置された。92年、05年にペースメーカー交換が行われた。06年4月、うっ血性心不全により当院循環器内科へ入院となった。PCIを施行し、#1, 2, 6, 7, 12, 13にDESが留置された。留置後からアスピリン、チクロピジンの投薬を開始した。その後、貧血が遷延し、消化管内視鏡検査を施行したところ胃前庭部の陥凹性病変および幽門の軽度狭窄が指摘され、進行胃癌が疑われたが抗血小板薬服用中にて観察のみにとどめ、当科へ紹介となった。

紹介後の経過：6月中旬に家族、本人、循環器内科医と面談した。胃癌を積極的に疑う所見のため、抗血小板療法をヘパリン点滴持続静脈投与に一時変更したうえで、内視鏡による組織学的検査を勧めるも「服薬を中断することで血栓症のリスクが高くなるのが怖いので、3か月の服薬は遵守したい」ということで同意が得られず、循環器内科

Fig. 1 Anticoagulation treatment during the perioperative period in Case 1.

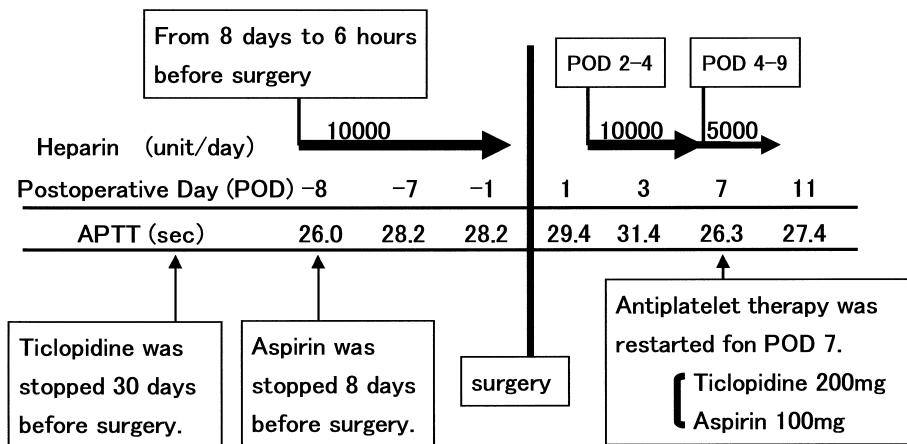
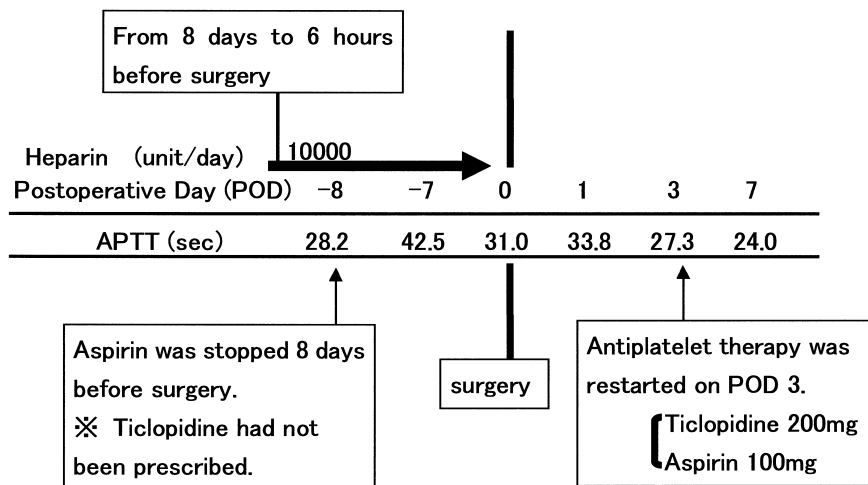


Fig. 2 Anticoagulation treatment during the perioperative period in Case 2.



を退院された。8月中旬、DESの留置から3か月が過ぎ、患者の同意が得られたため当科へ検査入院となった。抗血小板療法をヘパリン点滴持続静脈投与に一時変更し、内視鏡を再検し組織学的検査にて分化型腺癌の診断となり、cT2N0M0 H0 Stage IBにて手術を予定していた。しかし、8月下旬に幽門の軽度狭窄により誤嚥性肺炎を発症し、その後敗血症となり、さらに心不全となったため循環器内科へ転科された。9月中旬、全身状態はやや改善したが、心不全は持続した状態であった。この時点で「胃癌に対して根治を目指すなら切除手術が必要であるが、全身状態が良くないので手

術侵襲によって致命的になる危険性がある」ということを説明し、もともと本人とご主人が手術に消極的であった経緯もふまへ、手術は行わず緩和治療を中心としていく方針となった。この際にアスピリン、チクロピジンも再開した。9月下旬、少量ながら食事も摂取し、全身状態が安定したため一時退院を試みた。その後、心不全の増悪などにより循環器内科へ再入院となった。この際に幽門の通過障害に対する症状緩和を目的に放射線治療を行った。再度食事摂取も少量なされていた。12月中旬に緩和ケア目的に近医へ転院された。

## 考 察

PCIの最大の課題であった新生内膜の増殖による再狭窄抑制を目的に開発されたDESは、海外での大規模臨床試験において臨床的有用性が示され<sup>3)</sup>、本邦においても急速に広まり、PCIにおける中心的な治療手段となった<sup>4)5)</sup>。冠動脈ステントの合併症として最も重大なのはステント血栓症であり、発症時は2/3以上が心筋梗塞を発症し、その死亡率は約50%とされる<sup>6)</sup>。ステント血栓症の予防として90年代後半にまだBMSのみが行われていた時期に、種々の臨床試験によりアスピリンと第一世代チエノピリジンであるチクロピジンの併用投与が最も有益であることが報告された<sup>6)</sup>。従来のBMSでは、ステント表面を内皮が覆い始める2週間を過ぎると血管内異物に対する反応がなくなり、血栓症のリスクは低下するためチクロピジンの投与は留置後1か月程度で終了しても問題にならないとされている<sup>5)</sup>。また、海外の報告ではBMS留置後2~6週間以内の手術(非心臓)は血栓症の発症リスクを増加させるため、予定手術の場合は4週間以上経ってから手術を行うことを推奨している<sup>7)</sup>。

一方、DESは内膜の生成が遅延するため、血栓形成のリスクが長期間にわたって持続する可能性が指摘されてきた<sup>6)</sup>。その結果、BMSではそれほど問題とならなかった留置後1か月以降に遅発性血栓症が起きること<sup>8)</sup>が考慮され、抗血小板薬の長期投与の必要性が指摘されてきた。国内において主に使用されているDESであるCypher<sup>®</sup>ステント留置後の血栓症に関しては、集計が発表<sup>9)</sup>されており、発生頻度は0.3%程度で、DES留置から30日以内が77%であり、血栓症発生の原因は抗血小板薬に関連するものが32%であったとされている。これらの結果がチクロピジンをDES留置後に最低3か月間は投与することを推奨する根拠となっている。

しかし最近になって、チクロピジンの服用を1年以上続けることを推奨する報告が増えてきた。ステント留置患者における非心臓手術後の心血管イベントの発生リスクをBMSとDESで比較した報告<sup>10)</sup>によるとBMS後患者には心血管イベン

トは発生しなかったが、DES後患者138名のうち3名にステント血栓症が発症し、うち2名はステント留置後それぞれ264日、367日後に手術を行った症例であった。DES群に重症例が多いと推測されるため単純には評価できないが、留置から1年以上過ぎていてもリスクがあるという結果は重要であり、DES留置後の手術に際する抗血小板薬の休止には注意が必要であると考えられる。

また、米国の関連主要5学会が07年に合同で行った報告では、DES留置後はステント血栓症予防のために抗血小板薬を1年以上は続ける必要があることが提言された<sup>11)</sup>。ステント内血栓症による死亡率は20から45%とされ、DES留置後にチエノピリジン系薬剤を早期に中断することの危険性を説いている。また、手術に関連したことは以下のように提言されている。

・12か月以内に手術を控えている場合DESを避けBMSにて一時的に血管形成を行うべきである。また、予定手術はDES留置後なら12か月、BMS留置後なら1か月は待機するべきである。

・手術治療をする際、出血を避けるためにチエノピリジン系薬剤を中断することによるステント血栓症のリスクを十分に考慮する。

・DES留置患者がチエノピリジン系薬剤を中断せざるを得ない場合は、可能なかぎりアスピリンは継続し、チエノピリジン系薬剤は術後可能な限り早く再開するべきである。

この提言にもある通り、手術予定の患者に冠動脈狭窄が発見された場合は、ステント留置の適応については病状から心血管イベントリスクを十分に考慮し、検討する必要がある。当院では広範囲な灌流域を持つ責任血管の90%以上の高度狭窄症例や不安定狭心症の場合には、周術期に心血管イベントを引き起こすリスクが高いと憂慮されるため術前にステント留置の適応としているが、この場合DESの留置は避け、必要最小限の範囲にBMSを留置し、術後に必要に応じてDES留置を行うことを原則としている。ただし、BMSであっても留置後1か月は抗血小板薬を中断することは亜急性ステント血栓症のリスクが高まるため、症例の消化器疾患の緊急性などによって十分に適応

を検討する必要があると考えている。

また、前述の5学会の合同提言ではやむを得ず手術を行う場合の抗凝固治療などの具体的な代替案は示されていない。医学中央雑誌で「薬剤溶出性ステント」「手術」をキーワードに2003年～2007年の期間で検索したところ、DES留置後手術が必要になった場合の周術期の抗血小板治療の代替治療に関する国内でのアンケート調査<sup>12)</sup>の一報告がなされていた。それによると、1)ヘパリンを使用したうえでアスピリン、チクロピジンを休止(8施設)、2)2剤とも直前まで服用(2施設)、3)チクロピジンのみ休業しヘパリンを併用(11施設)、4)2剤とも休止し、ヘパリンも不使用(7施設)、というように施設ごとに異なる方針であった。

今回、我々はDES留置後に胃癌が発見された2例についてはヘパリン点滴持続静脈投与による代替を用いて無事に手術を行うことができたが、1例については、全身状態の問題もあって結果的に根治的治療を行うことができないという残念な結果になった。当院ではCancer Boardを開催して各科に横断的な課題を含む症例について積極的に討論している。今回報告した3症例の経験を踏まえ、消化器外科、消化器内科および循環器内科でこの問題について討論を重ね、DES留置後に手術が必要となった場合にステント血栓症予防の観点から推奨される周術期の抗凝固療法の基本方針を以下のごとく設定した。

・手術1週間前にアスピリンおよびチクロピジンを休止し、ヘパリン点滴持続静脈投与を10,000～15,000単位/dayから開始しAPTTを前値2倍程度を上限目標に、手術時の出血リスクとの兼ね合いで投与量を調整する。

・ヘパリン点滴持続静脈投与は手術3～6時間前に休止し、術後は出血リスクが最小化した時点(原則として手術24時間後)からヘパリン点滴持続静脈投与を再開する。

・内服(抗血小板薬)を再開してから3日後にヘパリン点滴持続静脈投与を終了する。

DES留置後の外科手術の周術期に伴う抗血小板薬の中断、抗凝固治療による代替に関する安全性は、国内外を含めエビデンスがまだ十分とはい

えない。今後は症例を蓄積すると同時に prospective studyを行って検討し、根拠に基づいた周術期における代替抗凝固療法の標準化がなされる必要がある。

## 文 献

- 1) 上妻 謙, 田辺健吾, 門田一繁: シロリムス溶出性ステント使用に際して推奨される抗血小板療法 カテーテル治療. 日心血管カテーテル治会誌 5 (Suppl 2): 46-48, 2005
- 2) de Souza DG, Baum VC, Ballert NM: Late thrombosis of a drug-eluting stent presenting in the perioperative period. *Anesthesiology* 106: 1057-1059, 2007
- 3) Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al: Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 353: 653-662, 2005
- 4) 一色高明: INTERFACE 臨床 薬剤溶出性ステント (DES) に対する抗血小板療法をどうするか? *Int Rev Thromb* 1: 43-47, 2006
- 5) 宇治郷論, 寺川宏樹, 上田健太郎ほか: 薬剤溶出性ステント留置後にチクロピジンの内服を中止にせざるを得なかった症例についての検討. *広島医* 59: 693-699, 2006
- 6) Angiolillo DJ, Morikawa K, Costa MA et al: Clinical science how to develop antiplatelet treatment for drug eluting stents? *Int Rev Thromb* 1: 48-57, 2006
- 7) Wilson SH, Fasseas P, Orford JL et al: Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 42: 23-40, 2003
- 8) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 364: 1519-1521, 2004
- 9) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社: Cypher<sup>®</sup>ステントに関するお知らせ. 24, 2006 [http://www.cordiscardiology.jp/library/files/catalogue/info/cypher\\_info\\_24.pdf](http://www.cordiscardiology.jp/library/files/catalogue/info/cypher_info_24.pdf) 2006-06-15
- 10) Kim HL, Park KW, Kwak JJ et al: Stent-related cardiac events after non-cardiac surgery: drug-eluting stent vs. bare metal stent. *Int J Cardiol*: (In press, available online 8 March 2007)
- 11) Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al: 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 surgeons, and American dental association, with representation from the American college of physicians. *Circulation* 115: 813-818, 2007
- 12) 本田英彦, 目黒泰一郎: DES留置後に主要な手術

の必要が生じたとき. *Coronary Intervent* 1 : 57,  
2005

### **Cases of Gastric Cancer Discovered after Drug-Eluting Coronary Stent Implantation**

Fumihiko Hatao, Ikuo Wada, Hirokazu Yamaguchi, Sachiyo Nomura,  
Kazuhiko Yamada, Akemi Yoshikawa, Kazuhiko Mori, Hideo Fujita\*,  
Toshihiro Morita\* and Michio Kaminishi

Department of Gastrointestinal Surgery and Department of Cardiovascular Medicine\*,  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Drug-eluting coronary stents (DES) incorporating an eluting antiproliferative agent are commonly used to treat coronary heart disease. While DES reduce the rate of coronary artery restenosis, they have a higher incidence of late thrombosis compared to bare metal stents. Patients are maintained on dual antiplatelet therapy with aspirin and thienopyridine. If the patient suffers from digestive cancer after DES implantation, antiplatelet therapy is temporarily halted, and replaced by heparin administration to avoid perioperative bleeding risk. No evidence exists, to our knowledge is that this drug substitution is safe. We report two successfully treated and one unsuccessfully treated case of gastric cancer involving DES implantation. We review the literature and propose anticoagulation treatment guidelines for DES patients undergoing surgery.

**Key words** : drug-eluting coronary stent, antiplatelet therapy, perioperative control

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 269—274, 2008]

**Reprint requests** : Fumihiko Hatao Department of Gastrointestinal Surgery, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-Ku, 113-8655 JAPAN

**Accepted** : July 25, 2007