

原 著

薬剤溶出性冠動脈ステント留置症例における消化器悪性腫瘍に対する外科切除および周術期管理

小倉記念病院外科, 同 循環器科¹⁾, 同 消化器科²⁾, 同 麻酔科・集中治療部³⁾

藤川 貴久 田中 明 安部 俊弘 吉本 裕紀
近藤 克洋¹⁾ 横井 宏佳¹⁾ 白石 慶²⁾ 吉田 智治²⁾
瀬尾 勝弘³⁾ 延吉 正清¹⁾

はじめに：当院で経験した，冠動脈疾患に対して薬剤溶出性ステント（DES）留置後に外科切除を行った消化管悪性腫瘍症例につき検討を行った．方法：2007～2009年までの2年5か月間に当院にてDES留置後に消化管悪性腫瘍に対して外科手術を施行した15例を対象とした．術前状態および周術期管理，術後合併症の発生状況と転帰につき検討した．結果：疾患の内訳は胃癌が9例，結腸癌が3例，直腸癌が3例であり，施行術式は幽門側胃切除6例，胃全摘+脾摘1例，胃全摘2例，結腸切除（腹腔鏡下手術含む）3例，直腸低位前方切除（腹腔鏡下手術含む）3例であった．DES留置後より外科切除までの期間は中央値17か月であり，特に直近の10症例のうち4例がDES留置後12か月以内の外科切除を余儀なくされた．チエノピリジン系薬剤投与は術前1週間前に中止しヘパリン投与に切り替え，手術前日までのアスピリン内服継続による周術期管理を原則とした．術中術後を通してステント血栓症や重篤な出血性合併症は認めず，安全に外科切除を完遂しえた．考察：DES留置後においても，厳密な周術期の投薬管理により消化管悪性腫瘍への外科切除は安全に行うことが示された．今後はさらに症例の増加が予想され，DES留置前の消化器癌を含めた悪性腫瘍スクリーニングの重要性を強調するとともに，周術期の投薬管理のプロトコール確立が重要と考えられた．

はじめに

我が国の冠動脈疾患においては，経皮的冠動脈治療（percutaneous coronary intervention；以下，PCI）が普及しており，なかでも冠動脈ステントの登場により治療成績が飛躍的に向上している．近年になり，従来の金属ステント（bare-metal stent；以下，BMS）の課題とされていた再狭窄の減少を目的として開発された薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent；以下，DES）が2002年に初めて欧州で臨床適応され，2004年には我が国にも導入されて現在広く使用されている¹⁾²⁾．日本では現在2種のDESが保険償還されており，免疫抑制剤であるシロリムスを用いたステント（sirolimus-

eluting stent；以下，SES）およびタキサン系抗癌剤であるパクリタキセルを用いたステント（paclitaxel-eluting stent；以下，PES）が使用されている．しかしながら，いずれのDESにおいてもその特徴である新生内膜の抑制作用が内皮の血栓阻止作用をも抑制することになり³⁾，DES留置後は長期にわたりステント内血栓形成のリスクを背負うこととなった．この予防のために，DES使用患者では長期間の抗血小板薬の服用が必須となる．

2007年の米国心臓協会（American Heart Association；以下，AHA）および関連する諸学会が行ったDES使用に関する緊急の勧告⁴⁾では，DES使用後に最低12か月の2剤併用抗血小板薬療法（アスピリンとチエノピリジン系薬の併用）を必要としている．一方，DES留置後に消化器癌が指摘

<2010年1月27日受理>別刷請求先：藤川 貴久
〒803-8555 北九州市小倉北区貴船1-1 小倉記念病院外科

された場合、抗血小板薬の休止が必要となるが、この場合の安全性に関するエビデンスはなく、各施設で対応が異なるのが現状である。医学中央雑誌で、「薬剤溶出性冠動脈ステント」、「消化器癌（または胃癌、大腸癌）」をキーワードとして1983～2009年の範囲で会議録を除き検索したところ、わずかに3例の症例報告⁵⁾⁶⁾を認めるのみで、DES留置後にやむをえず消化器癌に対して外科切除を行う場合の抗血栓療法に関わる具体的なガイドラインやプロトコルの詳細な検討は報告されていない。本研究では、当院外科でこれまで対応してきたDES留置後の消化器癌に対する外科切除症例15例について基礎疾患や施行術式、術後転帰につき詳細に検討し、現時点での治療に関する問題点および今後の対策について検討した。

症例と方法

2007年7月より2009年11月までの2年5か月間に当科にて施行した全身麻酔下開腹手術症例966例のうち、胃癌切除例は160例（うち腹腔鏡手術が22例）、大腸癌切除例は228例（うち腹腔鏡手術が44例）であった。このうち、DES留置後に胃癌および大腸癌と診断され外科手術を施行した15例を対象とした。肝切除等の他臓器を同時に合併切除した症例は除外した。15症例の年齢の中央値は75歳（51～84歳）で、男性13例、女性2例であった。周術期管理については全症例で当院循環器科、麻酔科と相談し決定した。

術前のインフォームドコンセントについては、当院の消化器科、循環器科、麻酔科とそれぞれの症例について検討を行った結果をふまえて患者および家族に行った。いずれの症例においても、(1)DES留置後で抗血小板剤内服の継続が必要な状態であり、周術期に内服を中断することにより梗塞性合併症、特にステント血栓症が発症するリスクが上昇すること、(2)抗血小板剤内服および周術期のヘパリン持続静脈投与の影響で、通常の手術の場合に比べ出血性合併症のリスクが高くなること、(3)消化器悪性腫瘍に対する手術の必要性および手術を行わない場合の病状進行に伴う不利益、(4)代替治療としての化学療法等による治療を選択する場合の利益と不利益、以上を数度の機会を

設定して説明を行い、いずれの症例においても最終的に手術の同意を得た。

当院における胃癌および大腸癌のリンパ節郭清を含めた術式選択については、病変の部位、進行度に応じて胃癌治療ガイドライン（2004年版）⁷⁾および大腸癌治療ガイドライン（2005年版）⁸⁾に準じて行っている。このうち腹腔鏡手術については、胃癌の場合は進行度がcT1（深達度がMまたはSM）でかつcN0、M0の症例で、病変部が幽門側胃切除にて切除が可能な場合を適応（胃全摘は適応外）とした。大腸癌の場合は、結腸切除については明らかな漿膜浸潤を伴わない腫瘍に対しては積極的に腹腔鏡手術を適応したが、直腸癌に対しては原則としてcStage Iまでを適応とした。抗血栓療法については腹腔鏡手術の適応に際し原則としてその有無を問わないこととしているが、重篤な心合併症例や肺機能低下症例などの臓器予備能が低下し長時間手術が困難と予想される症例は慎重に適応を決定した。

対象の15例の術前状態（心機能、DES留置部位と留置から消化管腫瘍手術までの期間、抗血小板薬療法の有無、他の基礎疾患の有無）およびインフォームドコンセントの内容、手術術式、周術期管理、術後合併症の発生状況と転帰につき、詳細を検討した。このうち、DES留置直後に胃癌を指摘された症例の詳細について症例呈示し、現時点でのDES留置後患者における消化管悪性腫瘍への外科治療および周術期管理に関する問題点について検討した。

連続変数については最小値、最大値および中央値で表記し、このうち抗血小板剤およびヘパリンの休薬期間、手術時間、出血量については平均値±標準偏差の形で補足表記した。

結 果

15症例の術前状態および周術期管理をTable 1に示す。疾患の内訳は胃癌9例（早期胃癌3例、進行胃癌6例）、結腸癌が3例、直腸癌が3例であった。15例中8例に心筋梗塞の既往を認めた。NYHA分類では2例がII度、他の13例はI度であり、左室駆出率（EF）は平均値が57.5%（47～73%）で左心機能の著明な低下は認めなかった。

Table 1 Background data review of patients undergoing digestive surgery after coronary drug-eluting stent placement

No.	Age	Sex	Digestive Malignancy	Concurrent Disease	NYHA stage	EF (%)	Type of DES	Placement of DES	Time to Ope. after DES placement (mons)	PreOp aspirin used	PreOp TPs used	PreOp aspirin stopped	PeriOp heparin used
1	75	M	GC	AP	I	62	SES	LCx	25	yes	yes	no	yes
2	51	M	GC	AP, post-MI, DM	I	63	SES	LAD	19	yes	no	no	yes
3	80	M	GC	AP, post-MI, ASO	I	55	PES	RCA	8	yes	yes	no	yes
4	65	M	GC	AP, ASO, DM	I	48	SES, PES	LAD×3, LCx	1.5	yes	yes	no	yes
5	84	M	GC	AP, post-MI, CI, DM	II	47	SES	LAD, RCA	25	yes	yes	no	yes
6	68	M	GC	AP, post-MI	I	70	SES	LMT, LAD, LCx	19	yes	yes	no	yes
7	79	M	GC	AP, post-MI, CI, CRT-D	II	38	SES	RCA×3	14	yes	yes	no	yes
8	71	F	GC	AP	I	73	SES	LAD×2	6	yes	yes	no	yes
9	69	M	GC	AP	I	69	SES	LAD	17	yes	yes	no	yes
10	74	M	A-CC	AP, post-MI	I	51	SES	LCx	32	yes	yes	no	yes
11	60	M	RC	AP, post-MI	I	60	SES	LAD	28	yes	yes	yes	no
12	82	F	A-CC	AP	I	58	PES	RCA	13	yes	yes	no	yes
13	82	M	S-CC	AP, post-MI	I	55	PES	LCx×3	6	yes	yes	no	yes
14	82	M	RC	AP	I	59	SES	LCx	11	yes	yes	no	yes
15	79	M	RC	AP	I	54	SES	LAD	28	yes	yes	no	yes

*Abbreviations : GC : gastric cancer, A-CC : ascending colon cancer, RC : rectal cancer, S-CC : sigmoid colon cancer, AP : angina pectoris, MI : myocardial infarction, ASO : arteriosclerosis obliterans, DM : diabetes mellitus, NYHA : New York Heart Association, EF : ejection fraction, SES : sirolimus-eluting stent, PES : paclitaxel-eluting stent, LCx : left circumflex branch, LAD : left anterior descending artery, RCA : right coronary artery, TPs : thienopyridines, PreOp : preoperative, PeriOp : perioperative.

15例中11例にSESのみを、3例にPESのみを使用しており、1例では4か所の複数病変にSES・PESの両方を使用していた。全症例について術前に当院循環器科において術前心機能評価および心臓カテーテル検査または冠動脈CT検査により冠動脈病変および留置ステントの開存性につき評価を行ったが、いずれの症例でも留置したDESは開存していた。DES留置後より外科切除施行までの期間は中央値17か月(1.5~32.3か月)であり、特に直近の10症例のうち4症例が12か月以内の外科切除を余儀なくされた。

15例中14例で術前に2剤併用抗血小板薬療法(アスピリンとチエノピリジン系薬(チクロピジンまたはクロピドグレル)の併用)が行われていた。

周術期の投薬管理としては、直腸癌の1例を除く14症例において手術前日までのアスピリン内服の継続を行い、全例で手術1週間前までにチエノピリジン系剤の投与を休止し、ヘパリン点滴持続静脈投与への切り替えを行った。術後1~3日目より抗血小板薬の内服を開始した。アスピリン、チエノピリジン系剤、ヘパリンの休薬期間はそれぞれ4±2日、10±1日、1±0.4日であった。

15症例に対する施行術式、術後合併症の有無および転帰をTable 2に示す。施行術式の内訳では、幽門側胃切除が6例(D1+α郭清が1例、D1+β郭清が2例、D2郭清が3例)、胃全摘+脾臓合併切除(D2郭清)が1例、胃全摘が2例(D1+α郭清が1例、D1+β郭清が1例)、結腸切除(腹腔

Table 2 Digestive malignancy, operative procedure, and postoperative outcomes in each patient with coronary DES

No.	Digestive malignancy	Final Stage	Operative Procedure	Operative Time (min)	Estimated Blood Loss (g)	Blood Transfusion	Postoperative Complication	LOS (days)	Outcome (months)
1	GC	fT2 N1H0P 0CY0M0, stage II	TG + Sp, D2	323	650	None	None	28	Alive, 29
2	GC	fT2 N1H0P 0CYXM0, stage II	DG, D1 + α	196	70	None	None	14	Alive, 24
3	GC	fT1 N1H0P 0CY0M0, stage IB	DG, D1 + β	210	10	None	None	15	Alive, 23
4	GC	fT2 N0H0P 0CY0M0, stage IB	DG, D1 + β	181	100	RCC 2U	None	16	Alive, 18
5	GC	fT2 N2H0P 0CYXM0, stage IIIA	TG, D1 + α	236	700	None	None	28	Alive, 10
6	GC	fT2 N0H0P 0CY0M0, stage IB	DG, D2	248	250	None	Anastomotic stenosis	28	Alive, 10
7	GC	fT1 N0H0P 0CY0M0, stage IA	TG, D1 + β	348	220	None	Wound infection	32	Alive, 6
8	GC	fT3 N3H0P 0CY0M1, stage IV	DG, D2	335	170	None	None	12	Alive, 2
9	GC	fT1 N0H0P 0CY0M0, stage IA	DG, D2	333	180	None	None	10	Alive, 2
10	A-CC	fSM N0H0P0M0, stage I	RHC, D3	200	140	None	None	14	Alive, 29
11	RC	fA1 N1H0P0M0, stage IIIa	LAR, D2	373	630	None	None	22	Alive, 18
12	A-CC	fMP N0H0P0M0, stage I	LA-RHC, D3	323	40	None	Wound infection	27	Alive, 18
13	S-CC	fSS N0H0P0M0, stage II	LA-LAR, D3	311	20	None	Bleeded hemorrhoids	14	Alive, 18
14	RC	fMP N0H0P0M0, stage I	LAR, D2	194	50	None	None	31	Alive, 16
15	RC	fSS N2H1P0M0, stage IV	LAR, D3	512	200	None	Anastomotic leak (minor), wound infection	43	Alive, 12

* Abbreviations: DES ; drug-eluting stent, GC ; gastric cancer, A-CC ; ascending colon cancer, RC ; rectal cancer, S-CC ; sigmoid colon cancer, TG + Sp ; total gastrectomy with splenectomy, DG ; distal partial gastrectomy, TG ; total gastrectomy, RHC ; right hemi-colectomy, LAR ; low anterior resection, LA ; laparoscopy-assisted, D1/2/3 ; D1/2/3 regional lymphadenectomy, RCC ; red cells concentrates, LOS ; length of postoperative stay.

鏡補助下手術 1 例を含む, D3 郭清) が 3 例, 直腸低位前方切除(腹腔鏡補助下手術 1 例を含む, D2-D3 郭清) が 3 例であった. 症例 5, 8 についてはいずれも術前評価にて著明なリンパ節転移を認め根治性に乏しいものの, 易出血性の病変部に対して出血コントロール目的で外科的切除を施行した. また, 症例 15 については発見時すでに肝転移を伴う Ra 直腸癌であり, FOLFOX (5-FU, オキ

サリプラチン, アイソボリン) による化学療法を 4 コース行い腫瘍の縮小傾向を認めたため外科的切除に踏み切り, 原発巣のみ切除を行った(肝転移については多発であることもあり化学療法にて治療を継続することとした). この 3 症例を除く 12 例ではいずれも根治的に切除を施行しえた. いずれの症例においても術中術後を通してステント血栓症による急性冠動脈閉塞は認めなかった. 手

術時間は181~512分(中央値311分, 平均 288 ± 91 分)で, 出血量は10~700g(中央値170g, 平均 229 ± 235 g)であった. 手術時間については, 術中に丁寧な剥離操作および入念な止血確認を心がけたため300分を超える手術が15例中8例(53%)に認められたが, 術中に心電図変化を含めた血行動態の有意な変動は認めなかった. また, アスピリン内服の継続を原則としていたため剥離操作時に出血しやすい傾向にあったが, 出血量が500g以上にいたった症例は3例(20%)のみであった. 輸血についても, 術前より貧血を認めた症例4にのみ術後に濃厚赤血球2単位の輸血を行った. 周術期死亡例はなく, 合併症は創感染を3例に, 吻合不全を1例(保存的に軽快)に, 吻合部狭窄を1例(保存的に軽快)に, 出血性内痔核を1例に認めた. 後者は腹腔鏡補助下低位前方切除術を施行した症例で術後11日目に下血にて発症したが, 経肛門的にゴムバンド結紮を行い止血しえた. 術後在院日数の中央値は22日(10~43日)であった. いずれも現在外来フォロー中で, 消化器癌の再発・再燃を認めていない.

以下に, DES留置直後に胃癌を指摘された症例4の詳細について呈示する.

症例提示 (症例4)

患者: 65歳, 男性

主訴: 無症状

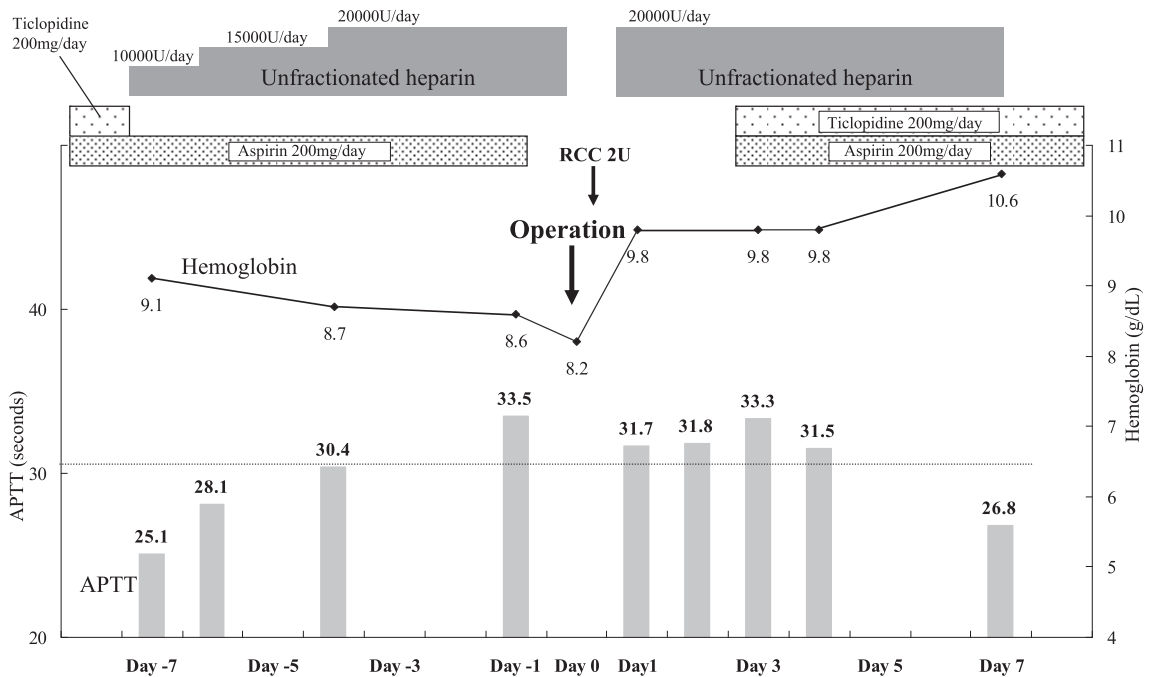
既往歴: 2000年に脳梗塞にて入院, 後遺症なく軽快. 2006年3月, 右総腸骨動脈瘤破裂のためY-グラフト置換術を施行した.

現病歴: 2007年12月頃より労作時胸部圧迫感を自覚, 冠動脈造影検査にて狭心症と診断, 2008年5月に前下行枝および回旋枝に対してPCIを施行した(#13 75%→0% (SES使用), #6 90%→0% (SES使用), #7 90%→0% (SES+PES使用), #9 75%→0% (SES使用)). 特に合併症などはなく終了し, 以後アスピリン200mg/日, チクロピジン200mg/日の内服を開始した. PCI後に, 右総腸骨動脈瘤術後のフォローのため腹部造影CTを行った際に胃小彎側のリンパ節腫大を認めたため, 上部消化管内視鏡検査を行ったところ, 胃体中部から胃角部後壁に腫瘍性病変を認め, 同

年6月にパナルジンを3日間中止しヘパリン10,000単位/日の点滴持続静脈投与下に内視鏡下生検を行い, Group V, 低分化腺癌との診断を得た. このため, 当院循環器科, 外科, 消化器科, 麻酔科の間で検討した結果, (1) DES留置例に対する消化器外科手術については症例数が少なく本施設としてのデータがない, また過去の文献やガイドラインでもDES留置後1年以内に手術を行う場合の手術の時期や周術期抗血栓療法に関する指針が示されていない, (2) DES留置後1か月以内はBMS留置後と同様ステント血栓症を含めた梗塞性合併症のリスクは極めて高いと考えられ手術を回避すべきである, (3) 周術期の抗血栓療法の必要性を考えると手術に伴う出血性合併症の頻度は高くなると予想されるが, 胃癌の進行度を考慮すると可及的早期の手術が望ましいと考えられる. 以上の点をふまえて, 留置後1か月日以降に外科的切除を行う方針とした. 御本人, 御家族に対して, 梗塞性合併症・出血性合併症両方のリスクを説明し, 特に前者は発症時には生命にかかわる危険性もある旨を説明したうえで, 外科的切除に関して同意が得られたため, 手術目的で外科に入院となった.

周術期の経過 (Fig. 1): 胃癌は精査にてcT2, cN0, cH0, cP0, CY X, cM0, cStage IBと診断された. 病変部が進行癌であること, DES留置直後でステント血栓症のリスクが高いことを考慮して腹腔鏡手術の適応外と判断し, 開腹手術の方針となった. 2008年6月下旬に入院し, 入院翌日よりヘパリンの持続静脈投与を10,000単位/日にて投与開始, APTT値をモニターしながら前値の1.3~2倍程度, つまり30~35秒を上限目標にし, 最終的に術直前までに20,000単位/日に増量した. チクロピジンは手術より1週間前に休薬としたが, アスピリンは手術前日まで内服を続行した. 入院12日目に手術(幽門側胃切除, 横行結腸間膜合併切除, D1+β, Billroth II法+ Braun吻合再建)を施行した. 病変部は横行結腸間膜に一部強固に癒着しており同部への浸潤が疑われたため, 横行結腸間膜の合併切除を施行した. 手術時間は3時間1分, 出血量は100gであった. 術前よりヘモグ

Fig. 1 Perioperative anti-thrombotic management in Case 4



ロビン値が8~9g/dL前後と貧血を認めており、また術後は8.2g/dLまで低下したため、心筋への酸素供給維持を考慮して術直後に濃厚赤血球2単位の輸血を行った。術後1日目よりヘパリンの点滴持続静脈投与を20,000単位/日で再開、術後3日目よりアスピリン100mg/日、チクロピジン200mg/日の内服を再開した。ヘパリンは術後7日目まで投与を継続した後に中止とした。術後に出血性合併症やステント閉塞による急性冠動脈閉塞の合併症を認めず、経過良好にて術後16日目に軽快退院となった。以後、2009年12月現在まで抗血小板薬2剤の服用を継続しており、胃癌の再発や合併症を認めていない。

病理組織学的検査所見：Type 2, 8.5×8.0cm in size, location M/Post, por1, depth ss, med, INFβ, ly0, v1, pm-, dm-, n (0/24)。

最終診断：T2, N0, H0, P0, CY0, Stage IB。

考 察

1990年代に導入されたBMSにより、それまでバルーン拡張術(plain old balloon angioplasty；以下, POBA)で5%に生じた急性冠閉塞は1%未満

に、新生内膜増殖により45%に生じた再狭窄は20~35%にまで減少し、PCIの適応が飛躍的に増加した¹⁾が、12か月後の予後は依然として心バイパス手術(coronary artery bypass grafting；以下, CABG)のほうが優れていた。PCIの最大の課題であった再狭窄抑制を目的に2000年以後に開発された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⁹⁾¹⁰⁾、ステント再狭窄は5~7%に低下し、12か月後の予後においてもCABGと同等になった。この結果を受けてDESは世界中に急速に普及することとなり、欧州では2002年、米国では2003年、我が国でも2004年より臨床使用が可能となり、2007年3月の時点で米国では全PCIの60%、欧州では40%の症例にDESが使用されており、日本でも施設により40~70%にまで使用頻度が高まっている¹⁾。

一方、ステント血栓症はPCIの合併症として最も重篤な合併症であり、発生頻度はPCI症例の1%未満とまれではあるが、発症時は2/3以上の症例で心筋梗塞を発症し、その死亡率は約50%にものぼる^{1)10)~12)}。BMSでは留置後早期のステント

血栓予防にアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬（チクロピジンやクロピドグレル）の併用投与が最も効果が高いことが示され^{13)~17)}，BMSステント内の再内皮化が完成するまでの留置後1か月間は2剤併用投与が必須となっている¹⁴⁾。これに対してDESでは，溶出する薬剤が長期間にわたって細胞増殖を抑制することから，ステント内腔の新生内膜の形成が抑制される。このため，ステント留置後の再狭窄を防止することができる一方で，内皮の持つ抗血栓性が阻害される³⁾。ステント留置後症例の剖検例の検討¹⁸⁾では，BMSでは留置2か月後で8割以上の再内皮化が起こり4か月までに完成するのに対し，DESでは留置50か月後でも再内皮化は約50%にとどまるため，長期間にわたって局所の血栓形成の亢進が生じステント血栓の可能性が残存することが示唆されている。

DES留置1か月後以降におこる遅発性ステント血栓症（late stent thrombosis；以下，LST）に関連して临床上最初に注目されるきっかけになったのは2004年のLancetに掲載された報告¹⁹⁾で，DES留置後の遠隔期（1年以上）に抗血小板薬療法の中止を契機に心筋梗塞を発症した4症例が報告された。その後，相次いでDES留置後のLST発症例やDESがBMSよりも有意にLSTを高率に発症する報告がなされた^{19)~23)}。こうした報告を受けて，AHAおよび関連する諸学会よりDES使用に関する緊急の勧告が2007年に行われた¹⁾。2006年のAHAガイドラインでは抗血小板薬2剤併用をBMSで1か月，SESでは3か月，PESでは6か月間継続となっていたが，新しい勧告ではDES使用后最低12か月は治療継続を必要としている。また，DES留置後は1年以内の待機的手術は延期すべきとしており，12か月以内に外科治療や観血的治療を必要とする患者ではDESを選択せずPOBAやBMSを選択するよう勧められている。DES留置後にどうしても手術が必要な場合は，特にステント血栓症の高リスク患者（ステント血栓既往，左主幹部へのステント，多枝病変へのステント，血流維持重要血管へのステント等）では周術期もアスピリンを中止せず使用し続けるよう推奨している。

当院では循環器科において冠動脈疾患に対して毎年約2,500例のPCIを施行しており，このため当科で行う外科手術症例においては基礎疾患に冠動脈疾患を含む循環器疾患を有する症例や術前に抗血小板薬療法や抗凝固療法（ワーファリン療法）を含めた抗血栓療法を受けている症例の割合が比較的多い（過去3年間の全身麻酔症例1,269例のうち，PCIもしくはCABGを施行されていた症例は154例（12%），抗血小板療法または抗凝固療法を術前に受けている症例は367例（29%）であった）。一方，当院でもここ数年は全PCI症例中の約5割に相当する年間1,200例前後の症例にDESステントを適用するまでに増加しており¹⁾，これを受けて2007年からは当科においてもDES留置後に胃癌や大腸癌等の消化器悪性腫瘍症例の手術適応を検討する機会に直面することとなった。特に消化器癌に対するリンパ節郭清を伴う外科手術では，手術侵襲が大きく周術期に抗血小板薬の数日間の休薬が必要となるため，周術期のステント血栓症のリスクが必然的に高くなる。この場合の安全性に関するエビデンスはなく，各ガイドラインでも具体的な周術期管理まで踏み込んだ記載はみられず，各施設で対応に苦慮しているのが現状である⁵⁾⁶⁾²⁴⁾。当院では，直近の2年5か月間に15例のDES留置後の消化器癌手術症例を経験した。全例で手術1週間前までにチエノピリジン系薬剤の投与を休止，1例を除く全例で手術前日までのアスピリン内服の継続および術前1週間前からのヘパリン持続静脈投与を行い，術後1~3日目より抗血小板薬内服を開始した。DES留置後45日目に進行胃癌に対して外科的切除を施行した症例（Fig. 1）を含め，術中術後を通して重篤な出血性合併症やステント血栓症に伴う急性冠動脈閉塞は認めず，安全に手術および周術期管理を行うことが可能であった。

なお，DES留置後に消化器癌と診断され外科切除を検討する際の腹腔鏡手術の適応については，当科の方針では原則として抗血栓療法の有無を問わないこととしている。DES留置症例のほかにも当科では脳梗塞のハイリスク例や緊急手術例等でのアスピリン内服下やヘパリン投与下での開腹手

Fig. 2 Perioperative management protocol in patients receiving antiplatelet therapy after drug-eluting coronary stent placement

* TPs : thienopyridines (ticlopidine or clopidogrel).

#Heparin : (1) Preoperative heparin will be introduced if duration between DES placement and operation is less than 12 months, otherwise no preoperative heparin will be used. (2) Postoperative heparin will be introduced only if duration of "nothing to eat or drink" is more than 2 days.

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Operation/ Diet									operation				diet	→		
Aspirin	→	→	→	→	→	→	→	→	Off			On	→	→	→	→
TPs*	→	Off										On	→	→	→	→
Heparin#		On	→	→	→	→	→	→	Off	On	→	→	→	→	→	Off

術例を比較的多く経験しており、このような状況下でも腹腔鏡操作において十分剥離面からの出血のコントロールが可能と考えている。このため患者へのインフォームドコンセントを十分に行い同意が得られた場合は腹腔鏡手術を行う方針としている。腹腔鏡手術を行った結腸直腸切除の2例においても術中の出血コントロールは可能で手術を完遂しえ、周術期の重篤な合併症も認めなかった。

周術期管理に関して、当初は個々の症例でどのように行うかを循環器科・麻酔科と入念に検討を行い対応してきたが、DES留置症例数が蓄積されるにつれてDES留置後に消化器悪性腫瘍と診断される症例も増加してきたため、外科・消化器内科・循環器科・麻酔科を含む病院全体でのDES留置症例に対する手術時の管理につき検討を行う委員会を発足させるにいたった。数度の討論を重ねた結果、(1) DES留置前に適応症例の厳密な選択をどのように行うか、(2) DES留置後に手術が必要となる場合に推奨される周術期の抗血栓療法をどうするか、以上の2点を中心に基本方針の設定を行った。

まず、DESの適応症例の厳密な選択については、(a)十分にインフォームドコンセントができない急性心筋梗塞などの緊急症例では原則として

DESを留置しない、(b) BMSで対応できる病変ではBMSを用いる、(c) DES留置が好ましいと判断した場合、出血性疾患や悪性腫瘍を合併していないかどうかのスクリーニングを行い、問題となる基礎疾患を有する場合はBMSでの対応やCABGの適応も検討する、以上の点を循環器科において徹底して行っていただくよう確認した。(b)については、消化器症状の有無や消化器疾患・悪性腫瘍の既往の有無、過去の上下部消化管精査既往のチェック、血液検査での貧血や肝機能障害・腎機能障害の有無、便潜血のチェックなどをまず系統立てて行い、腹部超音波検査を術前検査として全例に行うこととした。さらに、必要に応じて上下部消化管内視鏡検査やCTなどを追加して行うこととした。また、従来どおり、DES留置により生じるbenefitとriskの説明を充分に行いインフォームドコンセントを得ること、服薬コンプライアンスが良好であることを確認すること、などを引き続き徹底して行うことも確認した。

続いて、DES留置後に手術が必要となる場合に推奨される周術期の抗血栓療法についてであるが、DES留置後に消化器・一般外科手術症例を行う場合の当院における周術期管理プロトコルをFig. 2に示した。過去の文献で報告された症例で

は抗血小板剤を2剤とも術前1週間前より休薬とし周術期にヘパリン投与を行うことが多かったが^{5,6)}、抗血小板剤の2剤休薬がステント血栓症の独立した危険因子であるとのSES留置例の大規模登録調査(J-Cyper registry)の最近の報告²⁵⁾を踏まえ、当院のプロトコールでは周術期のヘパリン投与に加え、アスピリンの術直前までの内服継続を行うこととしている。具体的には、各症例につきまずステント血栓症のリスクおよび血性合併症のリスクの評価を行うが、消化器悪性腫瘍に対する手術についてはすべて出血リスクが大と考えられ、当院のプロトコールでは手術前日までのアスピリン継続を行いチエノピリジン系薬剤は術前1週間前に中止としている。また、2007年のAHAガイドライン⁴⁾ではDES留置後1年以内の手術はリスクが高いとされていることから、留置後1年以内の手術の場合にはチエノピリジン系薬剤の投与中止にあわせて1週間前より術前のヘパリン投与を行うことを原則としている。今後はこのプロトコールを用いて症例の蓄積を行い、適宜プロトコールの見直しおよび改善を行っていく予定である。

以上、当院外科でこれまで対応してきたDES留置後の消化器癌に対する外科切除症例15例について検討を行った。DES留置後においても、厳密な周術期の投薬管理により消化管悪性腫瘍への外科切除は安全に行うことが示された。今後はさらに症例の増加が予想され、DES留置前の消化器癌を含めた悪性腫瘍スクリーニングの徹底および周術期の投薬管理プロトコールの確立が重要と考えられた。

文 献

- 1) 横井宏佳: DES時代のBMSの役割. *Heart View* **11**: 111—115, 2007
- 2) 外須美夫: 薬物溶出性ステント(DES)と周術期管理. *臨床麻酔* **32**: 693—699, 2008
- 3) Luscher TF, Steffel J, Eberli FR et al: Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* **115**: 1051—1058, 2007
- 4) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* **116**: 418—499, 2007
- 5) 畑尾史彦, 和田郁雄, 山口浩和ほか: 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. *日消外会誌* **41**: 269—274, 2008
- 6) 國武 歩, 大久保重明, 森信一郎ほか: 薬剤溶出性冠動脈ステント留置後早期に胃切除術を施行した1症例. *麻酔* **57**: 1005—1007, 2008
- 7) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン. 医師用2004年度版. 金原出版, 東京, 2004
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン. 医師用2005年度版. 金原出版, 東京, 2005
- 9) Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* **349**: 1315—1323, 2003
- 10) Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **350**: 221—231, 2004
- 11) Angiolillo DJ, Morikawa K, Costa MA: Clinical science how to develop antiplatelet treatment for drug eluting stents? *Int Rev Thromb* **1**: 48—57, 2006
- 12) Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al: A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* **356**: 989—997, 2007
- 13) Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al: Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* **98**: 1597—1603, 1998
- 14) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* **102**: 624—629, 2000
- 15) Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al: A clinical

- trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anti-coagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* **339** : 1665—1671, 1998
- 16) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al : A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* **334** : 1084—1089, 1996
 - 17) Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al : Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients : the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* **98** : 2126—2132, 1998
 - 18) Joner M, Finn AV, Farb A et al : Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* **48** : 193—202, 2006
 - 19) 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
 - 20) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al : Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* **293** : 2126—2130, 2005
 - 21) Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ et al : Late thrombosis of drug-eluting stents : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* **119** : 1056—1061, 2006
 - 22) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al : Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents : an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* **48** : 2584—2591, 2006
 - 23) 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* **123** : 353—354, 2008
 - 24) 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
 - 25) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y et al : Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* **119** : 987—995, 2009

Surgery Against Cancer of Gastrointestinal Tract and Perioperative Management in Patients Receiving Drug-Eluting Coronary Stent Implantation

Takahisa Fujikawa, Akira Tanaka, Toshihiro Abe, Yasunori Yoshimoto,
Katsuhiro Kondo¹⁾, Hiroyoshi Yokoi¹⁾, Kei Shiraishi²⁾, Tomoharu Yoshida²⁾,
Katsuhiro Seo³⁾ and Masakiyo Nobuyoshi¹⁾

Department of Surgery, Department of Cardiology¹⁾, Department of Gastroenterology²⁾
and Department of Anesthesiology³⁾, Kokura Memorial Hospital

Introduction : Drug-eluting coronary stents (DES) are widely used to treat coronary heart disease, although long-term dual antiplatelet therapy with aspirin and thienopyridine are needed to prevent stent thrombosis. No evidence exists, to the best of our knowledge, of the safety of drug substitution in patients undergoing major noncardiac surgery after DES implantation. **Methods** : We reviewed the cases of the most recent fifteen consecutive patients undergoing surgery for gastrointestinal tract cancer following DES implantation, assessing data on preoperative status, perioperative management, and patient outcome, including postoperative bleeding and thrombotic complications. **Results** : Surgical indications included nine cases of gastric cancer, three of colon cancer, and three of rectal cancer. Surgery involved six partial distal gastrectomies, three total gastrectomies, three colon resections including one laparoscopic surgery, and three low anterior resections including one laparoscopic surgery. Median duration to surgery after DES implantation was 17 months. In four of the ten most recent cases, surgery was done within 12 months after DES implantation. Perioperative antithrombotic management generally consisted of continuing aspirin therapy until one day before surgery and thienopyridine therapy interruption with substitute heparin administration one week before surgery. Surgery was safe and free of perioperative stent thrombosis and severe bleeding complications. **Conclusion** : Under rigorous perioperative antithrombotic management, patients with gastrointestinal tract cancer were successfully treated without severe complications after DES implantation. With the number of such patients expected to increase, perioperative antithrombotic management protocols and cancer screening before DES implantation must be established.

Key words : drug-eluting coronary stent, antiplatelet therapy, gastric cancer, colorectal cancer, perioperative management

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 882—892, 2010]

Reprint requests : Takahisa Fujikawa Department of Surgery, Kokura Memorial Hospital
1-1 Kifune, Kokurakita-ku, Kitakyushu, 803-8555 JAPAN

Accepted : January 27, 2010