

症例報告

内視鏡治療周術期におけるヘパリン置換の際に 視床出血を生じた1例

中野 貴博^{*1,2}, 戸祭 直也², 川上 巧², 中津川 善和²
山田 真也², 鈴木 隆裕², 世古口 悟^{2,3}, 中村 英樹²
佐藤 秀樹², 奥山 祐右², 木村 浩之², 吉田 憲正²

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

²京都第一赤十字病院消化器内科

³松下記念病院消化器内科

Thalamic Hemorrhage Associated with Heparin Bridging for Endoscopic Pancreatic Stone Treatment: A Case Report

Takahiro Nakano^{1,2}, Naoya Tomatsuri², Takumi Kawakami², Yoshikazu Nakatsugawa²
Shinya Yamada², Takahiro Suzuki², Satoru Sekoguchi^{2,3}, Hideki Nakamura²
Hideki Sato², Yusuke Okuyama², Hiroyuki Kimura², Norimasa Yoshida²

¹Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

³Department of Gastroenterology, Matsushita Memorial Hospital

抄 録

症例は44歳男性。2009年2月に左内頸動脈ステント（CAS）留置術を施行しクロピドグレルを内服していた。2009年8月に上腹部痛を主訴に当院を受診。CTにて膵頭部周囲に炎症、膵石と膵管の拡張を認め、膵石陥頓による慢性膵炎急性増悪と診断し入院となった。同日内視鏡的膵管ステント留置術を施行した。膵石の破碎のためのESWLおよび内視鏡的膵石除去術に際し、抗血栓薬の休薬が望ましいがCASの再開塞が懸念され、ヘパリン置換を行った。ヘパリン置換開始3日後に左上下肢の不全麻痺を認め、右視床出血を認めた。抗血栓薬の休薬による偶発症予防目的に施行したヘパリン置換にて脳出血を発症した可能性がある報告は少ないため、文献的考察を加えて報告する。

キーワード：ヘパリン置換，視床出血，脳出血。

平成27年7月29日受付 平成27年9月29日受理

*連絡先 中野貴博 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町456番地
t-nakano@koto.kpu-m.ac.jp

Abstract

In February 2009, a 44-year-old man underwent left carotid artery stenting and was subsequently treated with oral clopidogrel. In August 2009, the patient presented to our hospital with epigastric pain. Because CT scanning revealed inflammation, pancreatic stones, and pancreatic duct dilatation in the head of the pancreas, the patient was hospitalized with a diagnosis of acute-on-chronic pancreatitis due to incarceration of pancreatic stones. Endoscopic pancreatic duct stenting was performed on the day of admission. Although antithrombotic therapy should be withdrawn before performing ESWL for stone crushing and subsequent endoscopic removal, heparin bridging was actually provided to avoid occlusion of the stented carotid artery. After 3 days of heparin therapy, he developed partial paralysis of the left upper and lower limbs due to right thalamic hemorrhage. Because only a few reports have been published concerning cerebral hemorrhage due to prophylactic heparin replacement therapy, this case is reported here together with discussion of the relevant literature.

Key Words: Heparin bridging, Thalamic hemorrhage, Cerebral hemorrhage.

緒 言

2005年に日本消化器内視鏡学会から作成された内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針¹⁾は、抗血栓薬の休薬による血栓・塞栓症の発症のリスクよりも、消化管内視鏡に伴う出血リスクを重視したものであった。国民の高齢化に伴い動脈硬化性疾患の増加により、抗血栓療法を施行している患者数が増加している。この社会の変化に伴い抗血栓薬の休薬による血栓・塞栓症の誘発にも配慮して2012年に日本消化器内視鏡学会から抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン²⁾が作成された。我々はこのガイドライン過渡期において、内視鏡治療目的のヘパリン置換に伴い偶発症を生じた1例を経験した。新ガイドライン公表前の症例であるが、ヘパリン置換にて脳出血を発症した報告は少なく文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：44歳男性。

主 訴：上腹部痛

既往歴：慢性腎不全で維持透析導入（30歳）、急性膵炎・膵膿瘍術後（34歳）、腎移植（39歳）、慢性膵炎急性増悪（40歳）、左被殻出血（43歳）、左内頸動脈狭窄症に対して左内頸動脈ステント留置術（CAS）施行（44歳）。

家族歴：特記事項なし

現病歴：他院で週3回維持透析をされ、CAS留置後からクロピドグレルを内服していた。2009年8月、上腹部痛を自覚し当院を受診。CTで膵頭部周囲の炎症、膵石と膵管拡張を認め、膵石陥頓による慢性膵炎急性増悪と診断し入院となった。

入院時現症：体温36.0℃、血圧173/116mmHg、HR73/分、腹部は平坦・軟で右季肋部から上腹部にかけて圧痛があるも反跳痛はない

臨床検査成績（Table 1）：腎機能、膵酵素と炎症反応の上昇を認めるほか軽度の貧血を認めた。

腹部造影CT（Fig. 1a, 1b）：膵周囲の脂肪濃度上昇、膵頭部主膵管に膵石と尾側の主膵管の拡張を認めた。

Table 1. 血液検査所見

WBC 11940/ μ l	TP 7.5g/dl
RBC 381万/ μ l	AST 11IU/l
Hb 10.9g/dl	ALT 13IU/l
Hct 32.4%	ALP 226IU/l
PLT 22.4万/ μ l	T-Bil 0.2mg/dl
	AMY 406IU/l
PT 13.2秒	BUN 43mg/dl
PT 95%	Cre 12.30mg/dl
INR 1.0	CRP 6.1mg/dl
APTT 33.1秒	
フィブリノゲン578mg/dl	

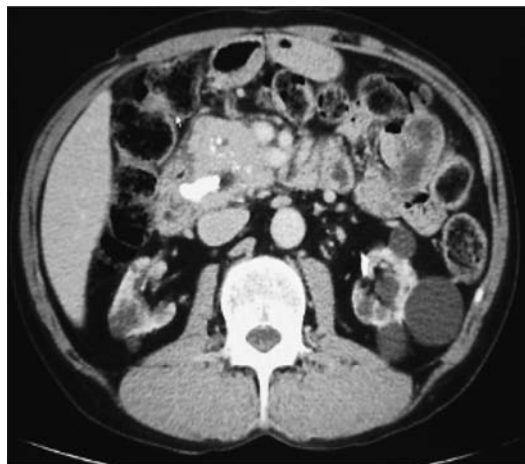


Fig. 1a



Fig. 1b

臨床経過：第1病日に ERCP を施行し、膵管内圧減少を期待して膵管ステントを留置した (Fig. 2a, 2b). 術後は絶食にてセフトリアキソン 2g/日の投与を開始し、アミラーゼの低下、腹部症状及び炎症反応の改善を認めた. 膵石の破碎には ESWL (体外衝撃波結石破碎術) と内視鏡的膵石除去術が必要と考えた. 泌尿器科と脳神経脳卒中科との協議の結果, CAS の再閉塞が懸念され, 入院時から継続していたクロピド

グレルを第7病日から休薬とともに代替療法として, ヘパリン投与 1万単位/日の 24 時間持続静脈内投与を開始した. 第10 病日の透析 (抗凝固薬: ヘパリン) 後に左上下肢の不全麻痺が出現, 頭部 CT を施行したところ, 右視床出血を認めた (Fig. 3). しかしながら, その際の凝固検査は PT12.7 秒 PT (対照) 12.9 秒 APTT56.5 秒 APTT (対照) 33.1 秒と過度な延長は見られなかった. プロタミン硫酸塩 10 mg の投与にて

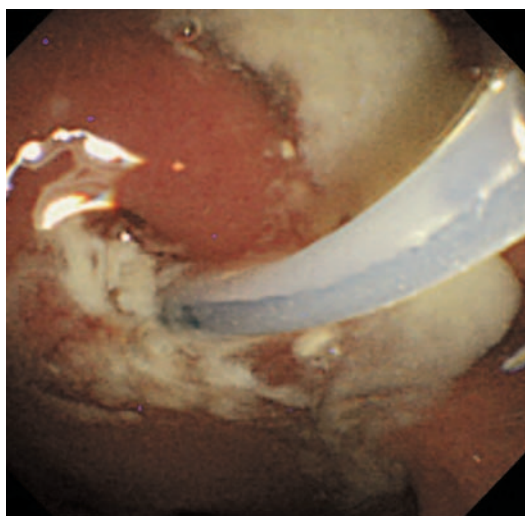


Fig. 2a

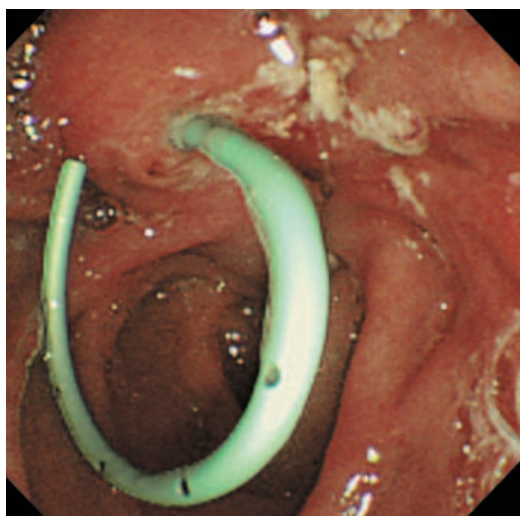


Fig. 2b

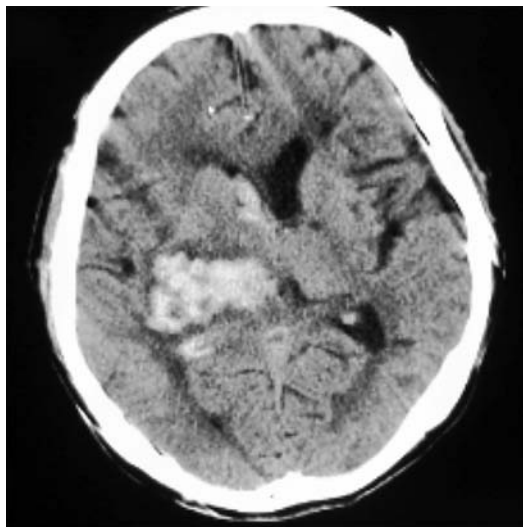


Fig. 3

中和を行った後に脳神経外科にコンサルトした。手術適応はなくカルバゾクロム50mg/日とファモチジン10mg/日の投与を開始した。一時血腫の増大と意識レベルの低下を認めたが保存的加療にて軽快した。

以前からの右不全麻痺に加え、今回の脳出血の後遺症として両不全麻痺が残ることとなった。

考 察

当科において、以前は生検や観血的処置を行う際には抗血栓薬を休薬し、出血性偶発症を防ぐよう努めてきた。しかし、休薬中に血栓・塞栓性偶発症を引き起こし重度の後遺症を残す症例を2006年8月から2011年3月までの期間で6例認めた(Table 2)。抗血小板薬単独の休薬例での偶発症は認めず、6例全てがワルファリン休薬例であり、うち5例で心房細動を合併し、重篤な転帰となっている。ワルファリンの休薬によるリバウンド現象³⁾により血栓塞栓症を起こす危険性が増大することが知られ、抜歯時にワルファリン内服を中止した場合、血栓塞栓症の発症率は約1%で全例重篤であり、血栓・塞栓症が一度発生すれば致死性であったと報告されている⁴⁾。さらに心房細動を有する患者の内視鏡検査で、30日以内の脳梗塞発症は、ワルファリンを継続した438例には認めなかったが、休薬・減量した987例1137回の検査で12例(1.06%)に認められた報告⁵⁾もあり、ワルファリンの休薬には特に慎重な対応が必要と考えられた。そのため、血栓・塞栓性偶発症の対策として内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針2005(以下:指針)に準じて、ワルファリン内服患者の内視鏡高危険手技の場合はヘパリン置換を行ってきた。その際のヘパリンの投

Table 2. 当科での休薬が契機となった塞栓症

	発病	中止薬	基礎疾患	休薬理由	転帰
80M	脳塞栓	WF+A	Af+MR, AR	大腸癌EMR	車椅子
74F	脳塞栓	WF	PAf+MR, AR	食道癌ESD	リハビリ
73M	脳塞栓	WF	Af	胃癌生検	車椅子
75M	脳塞栓	WF+T	Af+MR	癌原発検索	癌死
42M	腎梗塞	WF	OMI、心臓内血栓症	総胆管結石	軽快
73M	脳梗塞	WF	Af	食道癌生検	失語

観察期間:2006年8月から2011年3月

WF:ワルファリン、A:アスピリン、T:チクロピジン

与方法は様々な方法があるが³⁶⁾、活性化部分トロンボプラスチン時間を対照の1.5~2.5倍に延長するように1~2万単位/日の投与量を持続静注している。

一方、チクロピジンについての指針では血小板の半減期を考慮して10~14日前に中止し、その際高危険疾患では脱水の回避とヘパリン投与を考慮するとの記載のみで明確な対策は示されていない。また、脳血管再建術後の危険度の記載もなかった。石澤ら⁷⁾によると、抗血小板薬を休薬せずに施行された観血的内視鏡処置例では大量出血を来し止血術や輸血などの処置を要した症例があるが、外科的手術を要した例や死亡例は認めなかった。その一方で、休薬による血栓・塞栓症を発症した症例は、死亡1例、脳梗塞後遺症1例、PTCA施行1例などとQOL (Quality of Life) が障害され、休薬しなかった例では周術期に血栓・塞栓症を発症しなかったと報告している。つまり、抗血小板薬の継続では出血のリスクが上がるが、内視鏡治療で止血可能であるのに対し、休薬は重篤な転帰を来す血栓・塞栓症の発症に影響した可能性が高いと言える。

今回の症例は指針に準じ、さらに泌尿器科と脳神経脳卒中科と協議し、内視鏡的膀胱除去術の際に抗血小板薬の休薬による血栓症の発症を避けるため、10日間休薬し、ヘパリン置換を行った。慢性血液透析患者では年間0.6%~1.0%に脳出血を発症し健常人に比し5~10倍の危険性があるとされており⁸⁻¹²⁾、ヘパリンが至適濃度であったため、ヘパリンと視床出血の関連性は高いとはいえないものの、現在ヘパリンと脳出血の関連性についても明確ではなく、出

血を助長した可能性はある。医学中央雑誌やPubMedにて「ヘパリン置換」「脳出血」をキーワードに出版日制限なしで検索した結果は自験例を含めて2例のみであり、極めて報告が少なく、注意が必要である。

また、いずれもワルファリンに関する報告であるが、抗血栓療法中の脳出血に関する症例報告は散見され、我が国の特発性脳内出血のうち約8%は抗凝固薬投与中である¹³⁾。発症率は10~20/100,000人/年程度と言われているが抗凝固薬投与で7~10倍となり¹⁴⁾¹⁵⁾、死亡率も50%前後と予後が悪いといわれている¹⁵⁾¹⁶⁾。

今回の症例を2012年に改定された抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインを適用すると、今回の症例は脳血管再建術後6か月であり、血栓塞栓症の発症リスクが低いと判断され、内視鏡的膀胱除去術の際には抗血小板薬の休薬のみで良いと考えられ、脳出血を防げた可能性がある。出血性合併症としての消化管出血はほぼ全例内視鏡的止血術が可能と考えられる一方で、今回のような消化管以外の出血、特に脳出血は、予後に重大な影響を与えることになるため無視することはできない。

結 論

ヘパリン置換は現在では標準治療となったが、脳出血を含む消化管出血以外の出血性偶発症の発症のリスクになる可能性があるため、抗血栓療法中の患者には十分なインフォームドコンセントを行うことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 小越和栄, 金子榮藏, 多田正大, 峯 徹哉, 芳野純治, 矢作直久, 後藤信哉. 内視鏡治療時の抗凝固薬, 抗血小板薬使用に関する指針. *Gastroenterol Endosc* 2005; 47: 2691-2695.
- 2) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 樋口和秀, 岩切龍一, 坂本長逸, 内山真一郎, 柏木厚典, 小川久雄, 村

上和成, 峯 徹哉, 芳野純治, 木下芳一, 一瀬雅夫, 松井敏幸. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン *Gastroenterol Endosc* 2012; 54: 2073-2102.

- 3) Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Frascaro M, Grauso F, De Rosa F, Fortunato G, Coccheri S.

- Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants—a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72: 222-226.
- 4) Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Inter Med* 1998; 158: 1610-1616.
 - 5) Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003; 61: 964-968.
 - 6) Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 64S-94S.
 - 7) 石澤知子, 玉井佳子, 高見秀樹, 山形和史, 三上達也, 佐々木聡, 福田眞作, 棟方昭博. 観血的内視鏡手技と抗血小板薬投与中の脳内出血. *分子血管病* 2006; 48: 1102-1108.
 - 8) Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 1986 Sep; 27: 685-691.
 - 9) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 1086-1090.
 - 10) Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 991-996.
 - 11) Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1808-1813.
 - 12) Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64: 603-609.
 - 13) 豊田和則. 治療に起因する脳内出血(1). 抗凝固薬・抗血小板薬投与中の脳内出血. *分子血管病* 2006; 5: 181-187.
 - 14) Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial hemorrhage. *Blood Rev* 2008.
 - 15) Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, Ansell JE, Mayer SA, Norrving B, Rosand J, Steiner T, Wijdicks EF, Yamaguchi T, Yasaka M. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82-92.
 - 16) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner T. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006; 37: 1465-1470.