

## ステントグラフト内挿術におけるトラネキサム酸の線溶系抑制効果 および type 2 endoleak 抑制効果の検討

新垣 正美 横井 良彦 東 隆 遊佐 裕明 外川 正海  
笹生 正樹 大森 一史 富岡 秀行 青見 茂之 山崎 健二

**要 旨：**【目的】ステントグラフト内挿術後には動脈瘤の急激な血栓化により凝固線溶系が亢進することが知られている。トラネキサム酸を投与することで術後の線溶系亢進および type 2 endoleak が抑制されるかについて検討を行った。【方法】腹部大動脈瘤 51 例、胸部大動脈瘤 38 例の計 89 例を対象とし後方視的に検討を行った。周術期に凝固線溶系を測定、また type 2 endoleak の評価は術後 1 週間目および 6 カ月目の造影 CT にて行った。【結果】PT(INR)、APTT、AT、血小板数においてはトラネキサム酸の投与に影響がなかった。Fibrinogen はトラネキサム酸投与群で有意に高値を示し消費の抑制が示唆された。FDP は非投与群で術後 5 日目より再上昇を示し線溶系の亢進を認めたが、トラネキサム酸投与群ではその再上昇が有意に抑制されていた ( $43.8 \pm 36.6$  vs  $18.3 \pm 17.1$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0.004$ )。Type 2 endoleak は術後 1 週間目において非投与群が 22.0%であったのに対し投与群が 6.3%と有意に抑制され ( $p=0.031$ )、その傾向は 6 カ月目でも持続した。【結論】トラネキサム酸を投与することでステントグラフト内挿術後の線溶系亢進および type 2 endoleak が抑制されることが示唆された。(日血外会誌 2014;23:675-680)

**索引用語：**ステントグラフト内挿術、type 2 エンドリーク、トラネキサム酸

### はじめに

大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術では急激な瘤内の血栓化により凝固線溶系が亢進することが知られている<sup>1-4)</sup>。線溶系のなかでも D ダイマーが上昇することからフィブリン分解に関わる二次線溶が亢進すると推測されている。われわれは type 2 endoleak の発生もしくは維持に、異常に亢進した二次線溶が関連しているのではないかと仮定した。周術期の詳細な凝固線溶系の推移に加え、二次線溶抑制薬であるトラネキサム酸を術後に投与することで二次線溶の亢進が抑制できるのか、また type 2 endoleak が抑制できるのかについて検討を行った。

### 対象と方法

2010 年 1 月から 2012 年 8 月までに当院にて施行した

東京女子医科大学心臓血管外科 (Tel: 03-3353-8111)

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

受付：2013 年 7 月 15 日

受理：2013 年 9 月 13 日

第 41 回日本血管外科学会学術総会 (2013 年 5 月、大阪)にて発表

doi: 10.11401/jsvs.13-00071

ステントグラフト内挿術の症例を対象とした。

2011 年 5 月より全例にトラネキサム酸の内服を開始し投与群とし、それ以前の症例を非投与群として後方視的に比較検討を行った。

術中にヘパリンを初期投与量として 3000 単位使用し、以後活性化全血凝固時間で 200 秒以上を維持するよう追加投与を施行、手術終了時にはプロタミンを使用した。トラネキサム酸は術翌日より 750 mg 分 3 で内服を開始し、以後外来でも継続投与を行った。術後 6 カ月目の CT 検査までに何らかの理由でトラネキサム酸を休薬もしくは自己中断した症例は除外した。血液検査を術前、術後 1, 2, 3, 5, 7, 9 日目 (POD) に施行し、PT (INR)、APTT、AT、Fibrinogen、FDP、血小板数を測定した。Type 2 endoleak の評価は術後 1 週間目および 6 カ月目の造影 CT にて行った。ワーファリンやアスピリン、その他の抗血小板薬などを内服している症例は休薬せず通常通り内服を継続した。統計処理は JMP 10 (SAS Institute Japan, 東京) で行い、平均値  $\pm$ SD で記載した。

**Table 1** Patient characteristics

	Non-tranexamic acid group (n=41)	Tranexamic acid group (n=48)	p value
<b>Patients</b>			
Age (year-old)	74.1±8.4	74.8±9.0	0.736
Sex (male/female)	38/3	39/9	0.116
Procedure (TEVAR/EVAR)	15/26	23/25	0.281
Diameter of the aneurysm (mm)	53.0±10.5	53.6±9.4	0.777
DIC score (points)	2.07±0.33	2.12±0.19	0.907
<b>Comorbidities</b>			
Coronary artery disease	12/41 (29.3%)	13/48 (27.1%)	0.819
Chronic Kidney disease	6/41 (14.6%)	3/48 (6.3%)	0.191
COPD	3/41 (7.3%)	4/48 (8.3%)	0.859
Diabetes mellitus	3/41 (7.3%)	5/48 (10.4%)	0.610
<b>Medications</b>			
Warfarin use	3/41 (7.3%)	4/48 (8.3%)	0.859
Aspirin use	13/41 (31.7%)	19/48 (39.6%)	0.440
Dual AntiPlatelet therapy	6/41 (14.6%)	6/48 (12.5%)	0.769

**Table 2** Aortic devices

EVAR	Powerlink	Zenith	Excluder	ENDURANT	TALENT
Non-tranexamic acid group	13	8	2	2	1
Tranexamic acid group	2	11	4	8	0
TEVAR	Najuta	TX2	TAG	TALENT	VALIANT
Non-tranexamic acid group	8	2	2	2	0
Tranexamic acid group	14	9	0	0	1

## 結 果

### 1. 患者背景

対象症例は 89 例，男性 77 名，女性 12 名であった。胸部大動脈瘤 (TEVAR) 38 例，腹部大動脈瘤 (EVAR) 51 例，平均年齢は 74.5±8.7 歳であった。

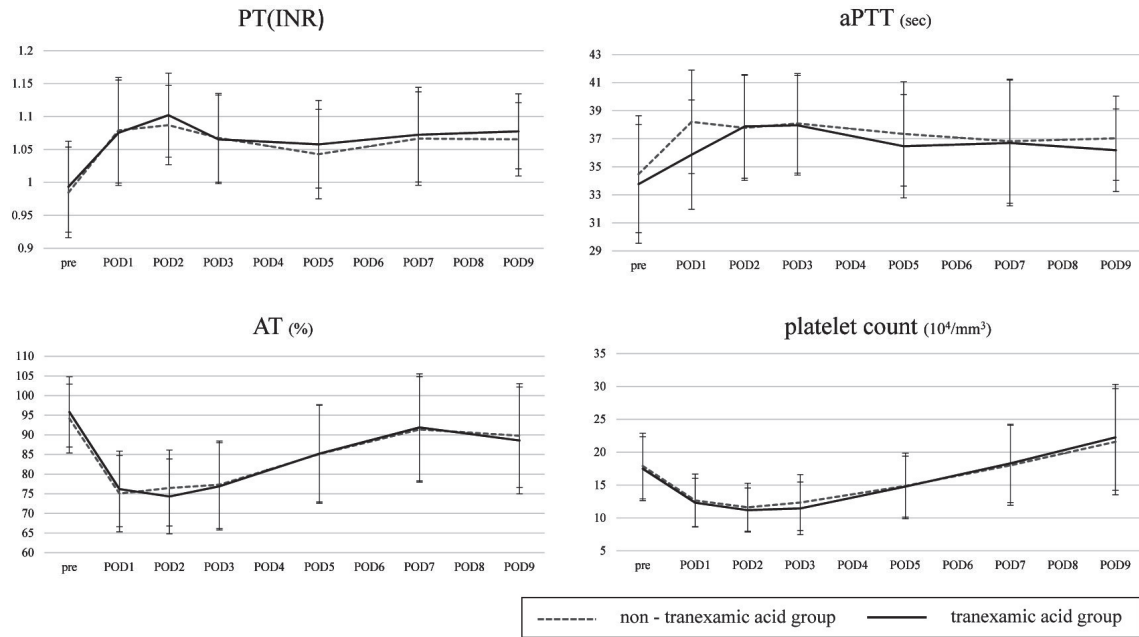
患者背景において両群間に有意差は認めなかった (Table 1)。冠動脈治療を行った既往のある症例は 28.1% (25 例) であった。ワーファリンの内服は 7.9% (7 例)，アスピリンの内服は 36.0% (32 例)，2 剤以上の抗血小板剤使用は 13.5% (12 例) であった。

使用デバイスに関しては両群間に相違が認められた (Table 2)。EVAR においては非投与群に比べ投与群で Powerlink が減少し Zenith, Excluder, ENDURANT が増加していた。TEVAR においては TAG, TALENT が減少し Najuta, TX2 が増加していた。

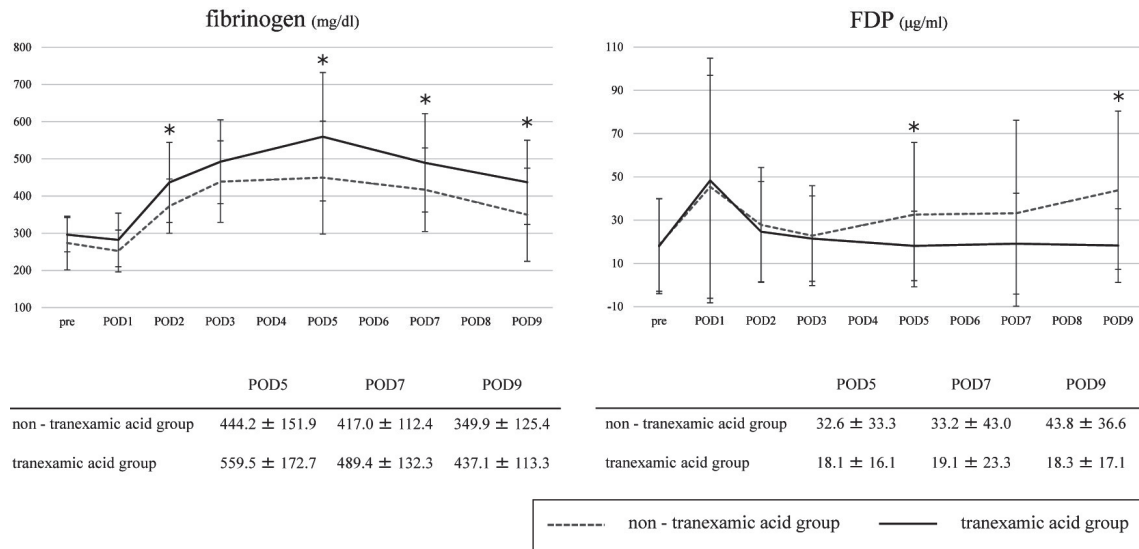
厚生労働省の播種性血管内凝固症候群診断基準 (DIC score) を用い術前の DIC 評価を行った。ワーファリン内服症例は除外した。平均 DIC score は 2.11±1.23 点，0～3 点の症例が 85.9% (57 例中 49 例)，4～5 点の症例が 14.1% (57 例中 8 例) であったが，「DIC の可能性あり (6 点)」もしくは「DIC (7 点以上)」の診断基準を満たす症例はなかった。術前に DIC 治療を行っていた症例もいなかった。

### 2. 凝固線溶系の推移

PT (INR)，APTT の推移は，POD 1 にそれぞれ 1.08±0.07，37.2±4.1 秒と軽度の延長を認め以後ほぼ同様の水準で推移した。POD 9 でもそれぞれ 1.07±0.07，36.5±4.1 秒と延長していたが変動幅はごくわずかであった。AT は POD 1 に 75.6±8.7% まで減少したが，その後徐々に上昇し POD 9 には 89.0±10.3% まで改善していた。Fibrinogen は POD 1 に 264.8±65.3 mg/dl まで低下を示すもその



**Fig. 1-1** Changes in intravascular coagulation and fibrinolysis. There were no significant difference between the two groups.



**Fig. 1-2** Changes in intravascular coagulation and fibrinolysis. Fibrinogen and FDP showed significant difference between the two groups (\*p<0.05).

後徐々に上昇し POD 5 の 514.4±172.0 mg/dl をピークに減少に転じた。FDP は POD 1 に 47.6±53.3 μg/ml まで増加したがその後 20 μg/ml 前後で推移した。血小板数は POD 2 に 11.4±3.6 万と最も減少したがその後徐々に増加し POD 9 でも 22.0±7.5 万と増加傾向が続いた。

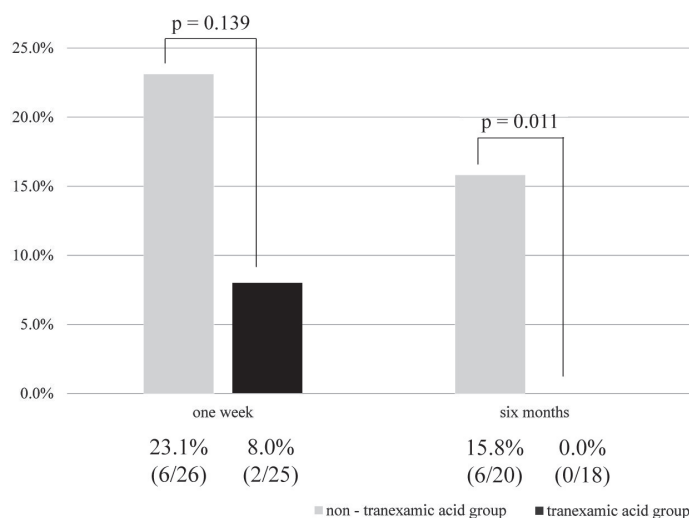
### 3. 群間比較

投与群、非投与群の比較では PT(INR)、APTT、AT、血小板数に有意な差は認めなかった(**Fig. 1-1**)。しかし、Fibrinogen と FDP では有意な差が認められた(**Fig. 1-2**)。Fibrinogen は POD 2 より投与群でより高値で推移しその傾向は POD 9 まで維持された。POD 5 のピーク値は投

**Table 3** Postoperative endoleaks

Endoleaks	One week				Six months			
	type 1	type 2		type 3	type 1	type 2		type 3
		non-LSCA	LSCA			non-LSCA	LSCA	
Non-tranexamic acid group	1/41 (2.4%)	9/41 (22.0%)	0/41 (0.0%)	0/41 (0.0%)	1/28 (3.6%)	6/28 (21.4%)	0/28 (0.0%)	0/28 (0.0%)
Tranexamic acid group	3/48 (6.3%)	3/48 (6.3%)	3/48 (6.3%)	1/48 (2.1%)	2/33 (6.1%)	0/33 (0.0%)	secondary interventions	secondary interventions
p value	0.387	0.031	0.103	0.353	0.654	0.005		

LSCA, left subclavian artery



**Fig. 2** The incidence of type 2 endoleak one week and six months after EVAR.

与群で  $559.5 \pm 172.7$  mg/dl, 非投与群で  $449.6 \pm 151.9$  mg/dl であった ( $p=0.013$ ). FDP は非投与群において POD 5 より  $32.6 \pm 33.3$   $\mu$ g/dl と再上昇を認め, 以後  $33.2 \pm 43.0$   $\mu$ g/ml (POD 7),  $43.8 \pm 36.6$   $\mu$ g/ml (POD 9) と上昇傾向が持続した. 投与群ではその再上昇が抑制され POD 9 で  $18.3 \pm 17.1$   $\mu$ g/ml と有意差を認めた ( $p=0.004$ ).

術後造影 CT の追跡率は術後 1 週間で 100.0%, 術後 6 カ月目は 61.8% であった. 術後の endoleak の発生頻度は **Table 3** のとおりである. Type 2 endoleak に関しては解剖学的要因の強い左鎖骨下動脈 (LSCA) からの endoleak を別記とした. LSCA からの endoleak を除いた type 2 endoleak は術後 1 週間目において非投与群で 22.0% (41 例中 9 例) であったのに対しトランエキサム酸を投与した群は 6.3% (48 例中 3 例) と有意に抑制されていた ( $p=0.031$ ). 術後 6 カ月目においても, 非投与群で 21.4% (28 例中 6 例) であったのに対し投与群では 0%

(33 例中 0 例) まで抑制されていた ( $p=0.005$ ). EVAR 群のみを抽出しサブ解析した結果, type 2 endoleak は術後 1 週間目では非投与群で 23.1% (26 例中 6 例), 投与群で 8.0% (25 例中 2 例) と抑制傾向が認められ ( $p=0.139$ ), 術後 6 カ月目では非投与群 15.8% (20 例中 6 例), 投与群 0.0% (18 例中 0 例) と有意に抑制された ( $p=0.011$ ) (**Fig. 2**).

術後 6 カ月目の動脈瘤径は投与群で  $48.1 \pm 10.0$  mm (術前  $53.4 \pm 9.4$  mm), 非投与群で  $47.5 \pm 13.5$  mm (術前  $53.0 \pm 10.5$  mm) と差を認めなかった ( $p=0.831$ ). 術後 1 週間目の type 2 endoleak の有無を術前の DIC score で比較検討してみると, type 2 endoleak を認めなかった群の DIC score が  $1.92 \pm 1.13$  であったのに対し, type 2 endoleak を認めた群は  $3.25 \pm 1.28$  と有意に高値を示した ( $p=0.004$ ).

術後, 主要心脳血管イベント (MACCE) を 2 例に認め 1 例は死亡, 1 例は不安定狭心症であった. 2 例とも非投与群であった. 不安定狭心症の症例は術後 3 カ月目

に発症，薬物治療の方針となった。死亡の1例は重度肺気腫および中等度腎機能障害を有した症例で，術後よりDICおよび呼吸切迫症候群を発症し術後72日目に失った。

## 考 察

2007年にステントグラフトが保険償還され急速に普及したこともあり，近年，遠隔期 type 2 endoleak が大きな問題となっている。El Batti らは，再発性もしくは6カ月以上持続する type 2 endoleak は瘤径拡大の危険因子であると報告している<sup>5)</sup>。このような type 2 endoleak に対しさまざまな経皮的塞栓治療が試みられているがいずれも不確実であり確立した治療法は未だになく，開腹手術に至る症例も散見される。Sarac らの報告では，経皮的塞栓術を施行した患者のうち5年瘤径拡大回避率は43.7%に過ぎず，24.2%は2回以上の塞栓治療を行っている<sup>6)</sup>。そのため現在では type 2 endoleak をいかに抑制するかに焦点が移りつつある。

ステントグラフト内挿術によって術後に凝固線溶系が亢進することは以前より指摘されていたが周術期の詳細な報告はごくわずかである<sup>1-4)</sup>。Monaco らは術後10日目では依然として凝固線溶系が亢進しているとし<sup>1)</sup>，今回のわれわれの研究でも術後9日目には術前の状態に改善していないことが示された。とくにFDPに関しては術後5日目より再上昇を呈しており，瘤内の急激な血栓形成による凝固系亢進のちに線溶系が亢進することが示された。Dダイマーの測定ではないためわれわれの報告から二次線溶の特異的亢進と断定することはできないが，大量のフィブリンを有した血栓の線溶であることや一次線溶が特異的に亢進する病態は稀であること，また他の報告<sup>1,3)</sup>によるDダイマーの亢進を考慮してもステントグラフト内挿術後の線溶系亢進は二次線溶と考えられる。トラネキサム酸はこの二次線溶を特異的に阻害し，血栓の溶解を防ぐ働きを有しており，この効果から以前より周術期や外傷に対し止血剤として使用されてきた。

今回われわれはステントグラフト内挿術後に形成された瘤内血栓をトラネキサム酸の抗線溶効果によって安定化し type 2 endoleak を抑制できるかについて検討を行った。結果，二次線溶の亢進はトラネキサム酸により有意に抑制され，術後1週間目の type 2 endoleak の発生の抑制につながったものと推測された。それを支持するもう一つのデータとしてFibrinogenが挙げられる。急激な血栓形成によりFibrinogenが術後1日目に術前以下の数値

にまで低下するがその後反応性に産生され5日目をピークとする推移を示した。トラネキサム酸を投与することでFibrinogenは非投与群に比し高値が維持された。これはトラネキサム酸により二次線溶が抑制されFibrinogenの消費が抑制されたためと推測された。

このような二次線溶系の抑制効果を背景として，術後1週間目の type 2 endoleak は劇的に減少した。また術後6カ月目にも有意に type 2 endoleak を抑制していたが，type 2 endoleak の25%は自然治癒するとされることから<sup>7)</sup>，今回の6カ月目の抑制効果がトラネキサム酸によるものかどうかは不明である。しかし術後1週間目の線溶系抑制と type 2 endoleak 抑制が，瘤径拡大の一つの危険因子とされる6カ月目の type 2 endoleak の減少につながったことは間違いないと考える。

一方，トラネキサム酸投与で懸念される合併症として心筋梗塞を含む血栓塞栓症が挙げられる。トラネキサム酸は高容量と低容量で止血効果に差が乏しいとの報告もあり<sup>8)</sup>，また高容量化による合併症の増加の可能性も考えられることからわれわれは低容量での投与とした。また大動脈瘤を有する症例の3割程度に冠動脈疾患を合併していることが知られており，われわれの研究においても28.1%と同等の割合を示した。このように多くの冠動脈疾患合併症例を含むなかトラネキサム酸内服群でMACCEに至った症例はなかった。このことから少なくとも6カ月間の低容量トラネキサム酸の投与による合併症の危険性は低いのではないかと推測された。

以上の結果は，type 2 endoleak の発生の抑制が焦点となっている現在，今後のステントグラフト治療において非常に重要かつ意義あるものと考えられた。

## 結 論

ステントグラフト内挿術後に線溶系が亢進することが示された。トラネキサム酸の内服により線溶系が抑制され，type 2 endoleak が抑制されることが示唆された。

## 利益相反

著者全員に利益相反はない。

## 文 献

- 1) Monaco M, Di Tommaso L, Stassano P, et al. Impact of blood coagulation and fibrinolytic system changes on early and mid term clinical outcome in patients undergoing stent endografting surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:724-728.
- 2) Abdelhamid MF, Davies RS, Adam DJ, et al. Changes in thrombin generation, fibrinolysis, platelet and endothelial cell

- activity, and inflammation following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;**55**:41-46.
- 3) Davies RS, Abdelhamid M, Wall ML, et al. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011;**54**:865-878.
  - 4) Abdelhamid MF, Davies RS, Vohra RK, et al. Effect of endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair on thrombin generation and fibrinolysis. *J Vasc Surg* 2013;**57**:103-107.
  - 5) El Batti S, Cochenec F, Roudot-Thoraval F, et al. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm are not always a benign condition. *J Vasc Surg* 2013;**57**:1291-1297.
  - 6) Sarac TP, Gibbons C, Vargas L, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg* 2012;**55**:33-40.
  - 7) Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;**52**:19-24.
  - 8) Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001886.

## The Efficacy of Tranexamic Acid for Type 2 Endoleak after Endovascular Repair for Aortic Aneurysm

Masami Shingaki, Yoshihiko Yokoi, Takashi Azuma, Hiroaki Yusa, Masami Sotokawa, Masaki Saso, Kazufumi Omori, Hideyuki Tomioka, Shigeyuki Aomi, and Kenji Yamazaki

Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Women's Medical University

**Key words:** endovascular surgery, endoleak, tranexamic acid

**Objectives:** In the endovascular treatment of aortic aneurysm, type 2 endoleaks remain an issue. We created a hypothesis that type 2 endoleaks are associated with postoperative blood coagulation abnormalities. Intravascular coagulation and fibrinolysis are accelerated by the rapid progression of coagulation in the postoperative state after aortic aneurysm. We treated the patient via the chronic administration of oral tranexamic acid and assessed the efficacy of tranexamic acid in the suppression of fibrinolysis and type 2 endoleaks. **Methods:** Eighty-nine patients were included (51 EVAR and 38 TEVAR). Forty-eight patients were treated with tranexamic acid (Group T), and 41 patients were treated as controls (Group N). Patients took 750 mg oral tranexamic acid thrice daily as soon as possible after their operations. Plasma fibrinogen and Fibrinogen Degenerative Products (FDP) were measured during the perioperative period (POD 1, 2, 3, 5, 7 and 9), and type 2 endoleaks were assessed by using computed tomography at one week and six months after the operation. **Results:** During the perioperative period, the plasma fibrinogen levels of group T were significantly higher than those of group N ( $559.5 \pm 172.7$  vs.  $444.2 \pm 151.9$  mg/dl:  $p = 0.013$ ). FDP levels in group T were significantly lower than those in group N ( $18.3 \pm 17.1$  vs.  $43.8 \pm 36.6$   $\mu$ g/ml:  $p = 0.004$ ). One week after the operation, type 2 endoleaks were significantly less prevalent in group T than in group N (6.3 vs. 22.0%:  $p = 0.031$ ), and the number of type 2 endoleak patients in group T was significantly reduced by postoperative month 6 (0.0 vs. 27.2%:  $p = 0.005$ ). There were only two patients in group N who experienced Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE), which included one death and one unstable angina. **Conclusions:** This study showed that tranexamic acid may suppress the acceleration of fibrinolysis after endovascular treatment for aortic aneurysm and that this effect may contribute to the prevention and reduction of type 2 endoleaks.

(Jpn J Vasc Surg 2014;**23**:675–680)