

原著 フォンタン術後患児における抗血栓療法と 出血事象発現の実態調査

細井 政佳^{*1,3)} 大林 真幸¹⁾ 宮原 義典²⁾
藤井 隆成²⁾ 喜瀬 広亮²⁾ 向後 麻里¹⁾

抄録：フォンタン術後患児における抗血栓療法の安全性情報を提供するため、フォンタン術後患児の抗血栓療法の用法・用量ならびに血液凝固能と出血事象との関係を検討した。2011年3月から2020年9月に、昭和大学病院の小児循環器・成人先天性心疾患センターおよび昭和大学横浜市北部病院循環器センターにてフォンタン手術を受けた患児22例を対象とした。患者背景、抗血栓療法の用法・用量、ならびに術後1年間の血液凝固能の推移を出血群と非出血群で比較した。フォンタン手術時の月齢の中央値は36か月（22-164）であった。術後21例はワルファリンが投与され、その投与量の中央値は0.08 mg/kg/日（0.03-0.16）であった。出血事象は9例（41％）に発症し、その発症日の中央値は抗血栓療法開始後10日（1-127）であった。そのうち4例は抗血栓療法の開始日が術後4日目であった。開始時から4週間後までにPT-INR値が2以上の延長を認めた症例は11例、そのうち4例で出血事象が生じ、7例は生じなかった。出血した9例のうち、ワルファリンの投与量は6例が0.1 mg/kg/日未満、3例は0.1 mg/kg/日以上であり、抗血栓療法開始時と出血時のワルファリンの投与量に大きな違いは認められなかった。また、PT-INR値が5以上の症例は1例であったが出血事象は生じなかった。その症例の投与量は0.1 mg/kg/日未満であった。フォンタン術後患児において、ワルファリンの投与量とPT-INR値と出血との関連性はみられなかったが、術後早期はPT-INR値が変動しやすいことが示された。フォンタン術後患児にワルファリンを投与する場合は、抗血栓療法開始2週間以内のPT-INR値に影響を及ぼす要因（ワルファリンの用法用量、アスピリンの併用、術後の循環動態、薬物相互作用）をモニタリングすることが重要である。

キーワード：フォンタン手術、抗凝固療法、小児、出血

緒言

先天性心疾患は生まれながら心臓や心臓周囲の血管に構造的異常を有する状態であり、全出生児の約1％に発症する。そのうちの100～200人に1人は、単心室症を含む複雑心奇形の機能的修復術であるフォンタン手術が必要となる^{1,2)}。しかしながら、フォンタン手術後患者では、静脈血が右心室を介さずに肺に流れる特有の血行動態となり、宿命的な血液うっ滞による血栓形成傾向が生じる。そのため、術後6か月～1年以内に血栓症の発症が多く^{3,4)}、血栓症を発症した際の死亡率は25～73％と高い^{4,5)}。

フォンタン術後の血栓塞栓症の予防は、国内外のガイドラインにおいてワルファリンやアスピリンによる抗血栓療法が推奨されており⁶⁻⁸⁾、その有効性は同等であると報告されている^{9,10)}。また、フォンタン術後患児を対象にしたメタ解析において、抗血栓療法を行った患児では行っていない患児と比較して血栓塞栓症の発現が50％以上抑制されたとの報告がある¹⁰⁾。

一方、抗血栓療法の主な有害事象として出血が挙げられる。フォンタン術後の抗血栓療法の有効性を検討したランダム化比較試験では出血事象の頻度が、ワルファリン投与群で35％、アスピリン投与

¹⁾ 昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門

²⁾ 昭和大学病院小児循環器・成人先天性心疾患センター

³⁾ ファイザー株式会社

*責任著者

〔受付：2022年3月29日、受理：2022年6月6日〕

群で16%であった⁹⁾。出血事象の発現は致死的な出血事象や死亡のリスクを上昇させる¹¹⁾。

患児を対象にした抗血栓療法に伴う出血事象と関連する因子についての既存の報告がいくつかある。術後1年以内の抗血栓療法に伴う出血事象と関連する因子として、手術時の年齢やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が報告されている⁴⁾。また、川崎病の患児を対象にワルファリン投与後の出血事象に関連する因子として3以上のPT-INR値が報告されている¹²⁾。

しかしながら、フォンタン術後の患児を対象にしたPT-INR値と出血事象の関係性についての報告は限られている。さらに、日本のフォンタン術後の患児においては、至適PT-INR値が明らかになっておらず、術後の循環動態の変化とPT-INR値の変化は不明である。フォンタン術後の患児において抗血栓療法の用法・用量と血液凝固能、出血事象に関する安全性情報を集積できれば、抗血栓療法の薬剤の選択および用量の調節の一助となる。

そこで、本研究ではフォンタン術後患児における抗血栓療法の安全性情報を提供するため、フォンタン術後患児の抗血栓療法（ワルファリンならびにアスピリン）の用法・用量ならびに血液凝固能と出血事象との関係を検討した。

方 法

1. 対象

2011年3月1日から2020年9月30日までの間に、昭和大学病院の小児循環器・成人先天性心疾患センターおよび昭和大学横浜市北部病院循環器センターで、フォンタン手術を受けた患児22例を対象とした。

2. 治療

フォンタン手術には人工血管を用いたTotal Cavopulmonary Connectionが実施された。術後は、抗菌薬および抗血栓療法としてワルファリンおよびアスピリンが投与された。ワルファリンは、ガイドラインに準じた用量（0.04～0.10 mg/kg/日）で、PT-INRの目標値を1.5～2.0に設定し、上限を超えた場合は減量し、下限を下回った場合は増量した。アスピリンは、ガイドラインに準じた用量（3～5 mg/kg/日）で投与した⁸⁾。

3. 調査方法

調査項目は、性別、フォンタン手術時の月齢、体

重、手術歴、主診断名、術前の循環動態検査情報、手術情報、抗血栓療法開始時の臨床検査値、経胸壁心臓エコー図検査の実施回数、フォンタン手術後1年間の抗血栓療法の用法・用量、併用薬、プロトロンビン時間－国際標準化比（PT-INR：Prothrombin Time-International Normalized Ratio）値、血栓塞栓症ならびに出血事象についてフォンタン手術後1年間の診療記録から後方視的に調査した。血液凝固能に関する項目は、入院期間中はデータ取得予定日±4日、退院後はデータ取得予定日±1か月で最もデータ取得予定日に近いデータを収集した。血栓塞栓症および出血事象は、医療従事者が記載した診療記録上の全ての血栓塞栓症および出血事象を収集した。

手術情報としては、手術時間、人工心肺稼働時間、フェネストレーション、術後抗菌薬投与期間、入院期間を調査した。術前の循環動態検査としては、肺動脈圧、主心室駆出率、酸素飽和度、Ⅱ度以上の房室弁逆流を調査した。抗血栓療法開始時の臨床検査値としては、ヘモグロビン値、血小板数、アルブミン値、総ビリルビン値、ALT値、 γ -GTP値を調査した。

患者背景、抗血栓療法（ワルファリンならびにアスピリン）の用法・用量、ならびに術後1年間の血液凝固能の推移を出血群と非出血群で比較した。

4. 倫理的配慮

本研究内容については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、昭和大学の倫理委員会の承認（承認番号：389）を得て実施した。本研究は後方視的研究であるため、研究についての情報を当大学ホームページに掲載し、研究が実施されることについて患者およびその家族が拒否できる機会を保障した。

結 果

1. 患者背景

22例のうち、男児は11例、女児は11例、フォンタン手術時の月齢中央値は36か月（22-164）であった（表1）。主診断名の内訳は両大血管右室起始6例、三尖弁閉鎖3例、左心低形成症候群3例、完全大血管転位、肺動脈閉鎖、僧帽弁閉鎖、単心室は各2例、修正大血管転位1例であった。フォンタン手術前の肺動脈圧、主心室駆出率、酸素飽和度の中央値はそれぞれ11 mmHg、62%、86%、Ⅱ度以

フォンタン手術後の出血事象

表 1 患者背景

調査項目	全体 n = 22	出血群 n = 9	非出血群 n = 13
	Median (Min - Max) n (%)	Median (Min - Max) n (%)	Median (Min - Max) n (%)
男性	11 (50)	3 (33)	8 (62)
月齢 (手術時)	36 (22-164)	36 (26-76)	36 (22-164)
体重 (手術時) (kg)	12 (10-37)	12 (10-15)	12 (10-37)
手術歴	21 (95)	9 (100)	12 (92)
主診断名			
両大血管右室起始	6 (27)	1 (11)	5 (38)
完全大血管転位	2 (9)	2 (22)	0 (0)
修正大血管転位	1 (5)	1 (11)	0 (0)
肺動脈閉鎖	2 (9)	0 (0)	2 (15)
三尖弁閉鎖	3 (14)	2 (22)	1 (8)
僧帽弁閉鎖	2 (9)	1 (11)	1 (8)
左心低形成症候群	3 (14)	2 (22)	1 (8)
単心室	2 (9)	0 (0)	3 (23)
循環動態検査項目 (術前)			
肺動脈圧 (mmHg)	11 (7-13)	10 (8-13)	11 (7-13)
主心室駆出率 (%)	62 (44-76)	62 (54-76)	63 (44-76)
酸素飽和度 (%)	86 (73-94)	88 (83-94)	85 (73-92)
Ⅱ度以上の房室弁逆流	9 (41)	1 (11)	8 (62)
フォンタン手術情報			
手術時間 (分)	341 (200-570)	337 (232-570)	375 (200-545)
人工心肺稼働時間 (分)	125 (60-227)	119 (95-227)	127 (60-199)
フェネストレーション	8 (36)	3 (33)	5 (38)
術後抗菌剤投与期間 (日)	11 (7-35)	14 (7-35)	11 (7-29)
入院期間 (日)	25 (15-54)	24 (20-54)	25 (15-45)
臨床検査項目 (抗血栓療法*開始時)			
ヘモグロビン値 (g/dl)	14 (12-16)	14 (12-15)	14 (12-16)
血小板数 (10 ⁴ /μl)	17 (10-33)	18 (11-27)	15 (10-33)
アルブミン値 (g/dl)	4 (3.1-4.8)	4 (3.1-4.8)	3.9 (3.6-4.6)
総ビリルビン値 (mg/dl)	0.8 (0.4-2.9)	0.8 (0.4-2.9)	0.8 (0.4-1.7)
ALT 値 (U/l)	16 (4-1,278)	42 (4-1,278)	14 (4-33)
γ-GTP 値 (U/l)	25 (8-124)	36 (11-89)	23 (8-124)
経胸壁心臓エコー図検査実施回数	11 (2-22)	10 (4-21)	12 (2-22)

*抗血栓療法：ワルファリンならびにアスピリン

上の房室弁逆流を有する症例は22例中9例であった。術後抗菌剤投与期間の中央値は11日間(7-35)、入院期間の中央値は25日間(15-54)であった。出血有無別で患者背景に大きな違いは見られなかった。

フォンタン手術後、21例はワルファリン(その内3例でアスピリン併用)、1例はアスピリンを単

剤で投与されていた。開始時のワルファリンの投与量の中央値は0.08 mg/kg/日(0.03-0.16)で、アスピリンの投与量の中央値は4.1 mg/kg/日(3.1-5.3)であった。手術後の抗血栓療法開始日(ワルファリンならびにアスピリン)の中央値は術後5日(3-16)であった。

フォンタン手術後1年間で血栓塞栓症を発症した症例は認められなかった。一方、抗血栓療法開始後の出血事象は9例に生じ、発症日の中央値は、10日(1-127)であった。

2. PT-INR 値の推移

フォンタン手術前から手術1年後までの個々の患者のPT-INR 値の推移を図1に示す。開始時から4週間後までにPT-INR 値が2以上の延長を認めた症例は11例、そのうち4例で出血事象が生じ、7例は生じなかった。出血した9例のうち、6例はワルファリンの投与量が0.1 mg/kg/日未満、3例は0.1 mg/kg/日以上だった。ワルファリンとアスピリンを併用した3例は、PT-INR 値が2以上を示し、1例で出血事象が生じた(表2)。また、PT-INR 値が5以上の症例が1例いたが出血は認められなかった。

その症例の投与量は0.1 mg/kg/日未満であった。退院時にPT-INR 値が2以上の延長を認めた症例は6例であったが、手術3か月後は1例を除きすべての症例でPT-INR 値が2未満であった。

3. 出血症例の安全性プロファイル

出血事象の内訳は皮下出血3例、創部出血2例、鼻出血、肺出血、心タンポナーデ、血尿が各1例であった(表2)。出血事象は9事象中6事象が抗血栓療法開始後2週間以内で生じていた。そのうち4例は抗血栓療法の開始日が術後4日目であった。出血事象前のPT-INR 値が2以上の延長を認めた症例は4例であった。出血した9例中、ワルファリンの投与量を変更しなかった症例は4例、出血後に投与量を変更または追加した症例は4例、出血前に投与量を減量した症例は1例であった。従って、ワルファ

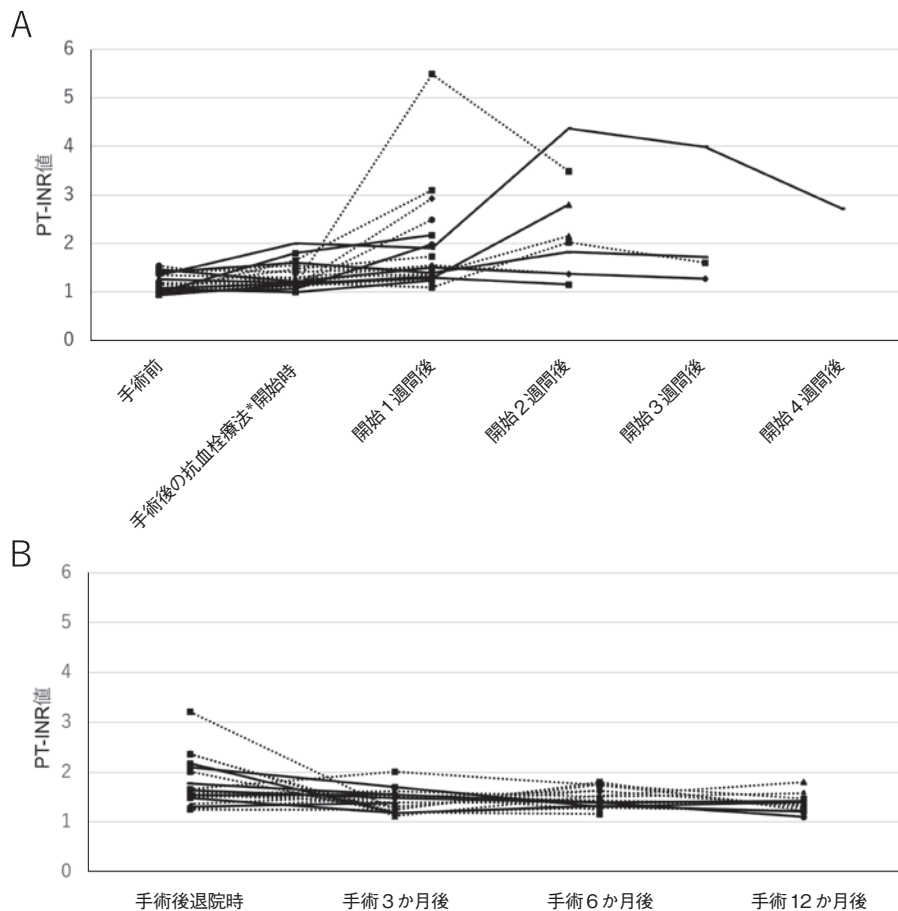


図1 出血群と非出血群の個々の患者のPT-INR の推移

A: フォンタン手術入院時 B: 退院後

フォンタン手術後1年以内に出血が生じた症例を実線、生じなかった症例を破線で示した。

*抗血栓療法: ワルファリンならびにアスピリン

フォンタン手術後の出血事象

表 2 出血症例の安全性プロファイル

症例	月齢	性別	主診断名	抗血栓療法* 開始日	調査期間中の抗血栓療法*の投与量の変化			抗血栓療法* 開始後の 出血日	出血の 種類	出血前の PT-INR 値	
					抗血栓療法* 開始時の投与量	1 回目の変更日 (開始後の日数) と変更量	2 回目の変更日 (開始後の日数) と変更量				
A	46	F	修正大血管転位	術後 10 日目	ワルファリン： 0.06 mg/kg	⇒ 変更なし		7 日目	鼻出血	2.2	
B	35	F	三尖弁閉鎖	術後 11 日目	ワルファリン： 0.11 mg/kg	⇒ 変更なし		10 日目	創部出血	1.5	
C	33	F	僧帽弁閉鎖	術後 8 日目	ワルファリン： 0.07 mg/kg アスピリン： 3.1 mg/kg	⇒ 変更なし	退院時 (24 日目) ワルファリン： 0.06 mg/kg アスピリン： 3.0 mg/kg	75 日目	肺出血	1.7	
D	36	F	完全大血管転位	術後 4 日目	ワルファリン： 0.1 mg/kg	⇒ 変更なし		3 日目	心タンポナーデ	2.5	
E	76	M	完全大血管転位	術後 4 日目	ワルファリン： 0.07 mg/kg	⇒ 変更なし	手術 3 か月後 (94 日目) ワルファリン： 0.08 mg/kg	11 日目	皮下出血	1.5	
F	45	F	左心低形成症候群	術後 14 日目	ワルファリン： 0.11 mg/kg	⇒ 変更なし		42 日目	皮下出血	2.7	
G	26	M	左心低形成症候群	術後 7 日目	アスピリン： 4.7 mg/kg	⇒ 変更なし	退院時 (25 日目) ワルファリン： 0.07 mg/kg アスピリン： 4.7 mg/kg	出血後 (129 日目) ワルファリン： 0.04 mg/kg アスピリン： 4.7 mg/kg	127 日目	皮下出血	2.7
H	34	M	両大血管右室起始	術後 4 日目	アスピリン： 4.4 mg/kg	⇒ 変更なし	退院時 (14 日目) ワルファリン： 0.06 mg/kg	1 日目	血尿	1.1	
I	42	F	三尖弁閉鎖	術後 4 日目	ワルファリン： 0.1 mg/kg	⇒ 変更なし	退院時 (19 日目) ワルファリン： 0.09 mg/kg	手術 6 か月後 (176 日目) ワルファリン： 0.11 mg/kg	4 日目	創部出血	1.3

*抗血栓療法：ワルファリンならびにアスピリン

リンの投与量と出血との関係は認められなかった。

考 察

フォンタン手術後患児において、ワルファリンの投与量と PT-INR 値と出血との関連性はみられなかったが、術後早期は PT-INR 値が変動しやすいことが示された。また、抗血栓療法の開始日が早い患

者においては、特に 2 週間以内に出血しやすい傾向が示された。これまでフォンタン手術後患児を対象に抗血栓療法後の出血事象の詳細についての安全性情報に関する報告はほとんどないため、本情報は重要なデータと考えられる。フォンタン術後患児のワルファリンの投与開始時期や用量、PT-INR 値の経時的変化、配慮すべき薬物相互作用などの安全性情

報は、出血リスク低減の一助になるであろう。

今回調査した症例では Monagleら⁹⁾の報告で示されたワルファリン投与時の出血事象率33%よりも多く発症した。一方、同報告では血栓塞栓症の発症は23%と報告しているが、本調査の22例においては血栓塞栓症の発症は認められなかった。その理由として、今回調査した症例ではフォンタン手術前の肺動脈圧が低く、酸素飽和度が高い傾向であり、既存の報告⁹⁾に比べ、静脈うっ滞が少ない良好な循環動態が維持されていると考えられた。また、Cheungらの報告によりフォンタン手術後の患者で血栓性素因であるプロテインSやプロテインC、アンチトロンビン-Ⅲの欠乏症が白人と比べてアジア人で少ないことが示されており¹³⁾、人種差の可能性も考えられた。さらに、Ohuchiらの日本人のフォンタン手術後患者を対象にした研究では血栓塞栓症よりも出血事象の方が多きことが示されている⁴⁾。成人疾患において日本人では海外と異なり、PT-INR値を少し低く設定した方が血栓塞栓症と大出血の発症を最小限にする至適治療域であることが報告されている^{14,15)}。よって、日本人は白人と比べて血栓塞栓症のリスクが低く、出血リスクが高いと考えられる。また、本調査では、術後の抗血栓療法開始後2週間以内に出血事象が多く生じていた。従って、小児のフォンタン術後早期は、抗血栓療法による出血事象に注意する必要がある。

国内のガイドライン⁶⁾では、米国心臓協会 (AHA)⁷⁾ や米国胸部医師学会 (ACCP)⁸⁾ のガイドラインを基に、フォンタン手術後の全例に対するアスピリン投与ならびにワルファリン投与の推奨クラスがそれぞれⅡa、Ⅱb、血栓症の危険因子を有するフォンタン手術後に対するワルファリン投与がⅡa、エビデンスレベルはいずれもBである。また、ガイドラインに記載されている用量はアスピリンが3～5 mg/kg/日、ワルファリンが0.04～0.10 mg/kg/日である。ワルファリン投与群とアスピリン投与群で比較したメタアナリシスでは、フォンタン手術後の抗血栓療法非投与下での血栓塞栓症発症率は18.6%であり、ワルファリンならびにアスピリンの投与によって発症を半分以下に抑えられることが示されている¹⁰⁾。われわれの施設ではフォンタン手術後に静脈血栓から肺塞栓症に至った症例を過去に経験していることから、フォンタン手術後の抗血栓療

法としてワルファリンを標準治療としている。一方、フォンタン手術後の抗血栓療法としてアスピリンとワルファリンの併用に関する報告は少なく、ガイドラインにはアスピリンとワルファリンの併用に関する記載はない⁶⁾。成人領域ではアスピリンとワルファリンの単剤投与よりも併用投与で出血事象が増加することが明らかになっている¹⁶⁾。本研究では、ワルファリンとアスピリンが3例で併用されており、その全例でPT-INR値が2以上を示し、1例で出血事象が生じた。このことから、小児においてもワルファリンとアスピリンを併用する際は、出血に十分注意すべきである。

当院ではワルファリン導入時の投与量を0.1 mg/kg/日に設定し、PT-INR値を参考に増減を行っている。しかし、本対象患者のほとんどは、ガイドライン推奨用量内であったにもかかわらず、半数の症例でPT-INR値の延長が認められた。また、抗血栓療法開始1週間後にPT-INR値が5を超えた症例は、ワルファリンの投与量が0.09 mg/kg/日であった(図1)。Harkinらは心血管手術後の患児にワルファリンを投与した際、35%以上の患者で目標PT-INR値が超過していたため、ワルファリンの投与量(目標PT-INR値:1.5～2.0)を0.1 mg/kg/日未満に設定し、頻繁にモニタリングすることが必要と提唱している¹⁷⁾。また、Thomasらはフォンタン手術後早期にワルファリンを開始した患者ではPT-INR値が治療域を超過していたことから、術後5日目までワルファリンの開始を控える必要があると報告している¹⁸⁾。本研究では、開始時から4週間後までにPT-INR値が2以上の延長を認めた症例は11例であったが、7例は出血を認めなかった。また、PT-INR値が5以上の症例が1例いたが出血しなかったため、PT-INR値と出血との関連性はみられなかった。さらに、出血を認めた症例のワルファリン投与量は、抗血栓療法開始時と出血時の間で大きな違いは認められず、ワルファリンの投与量とPT-INR値、出血との関連性はなかった。しかしながら、ワルファリンの至適投与量はPT-INR値を基に設定されており、成人領域ではPT-INR値の高値持続が出血事象のリスクに繋がることが知られている。従って、術後のワルファリン開始において目標値の超過を防ぐためにはPT-INR値を細かくモニタリングすることが出血リスク低減において重要である。

小児ではワルファリン内服時に安定した PT-INR 値を維持することが困難である。PT-INR 値が延長しやすい理由として、1つ目はフォンタン手術後の循環動態変化による凝固系異常が挙げられる。Kaulitz らはフォンタン手術後患者を対象に循環動態と臓器機能の変化について評価を行い、低蛋白血症の発現が多い事や一部の症例でプロテイン C 欠乏症を認めたと報告している¹⁹⁾。血液凝固線溶系の因子は大部分が肝細胞で産生されるため、肝うっ血による肝機能障害は凝固因子の産生低下を引き起こし、PT-INR 値の延長が生じる可能性がある。2つ目はワルファリンの薬物相互作用が挙げられる。ワルファリンはさまざまな相互作用が報告されており、抗菌薬併用に伴う出血や PT-INR 値の延長は成人だけでなく小児においても認められている²⁰⁾。高橋らは低年齢でその影響を受け易いことを報告している²¹⁾。本調査の 22 例の術後抗菌薬の投与期間の中央値は 11 日間で、フォンタン手術後の抗血栓療法開始の中央値は術後 5 日目であるため、抗血栓療法開始 1 週間以内は、抗菌薬を併用した状態でワルファリンを調節しなければならない (図 1)。3つ目はワルファリンの代謝に影響を及ぼす遺伝子多型である。ワルファリンの薬物動態における個体差については多くの報告があり、VKORC1 (VK-2・3 エポキシド還元酵素) と CYP2C9 の遺伝子多型がワルファリンの光学異性体の代謝遅延に影響し、ワルファリンの作用を増強すること、特にこれらの遺伝子多型はアジア人に多いことが報告されている²²⁾。従って、フォンタン手術後患児にワルファリンを投与する場合、特に抗血栓療法開始 2 週間以内は PT-INR 値に影響を及ぼす要因 (ワルファリンの用量、術後の循環動態、薬物相互作用) をモニタリングすることが重要である。

本調査で確認された 9 例の出血事象のうち、3 例で皮下出血が生じていた (表 2)。Attard らはフォンタン手術後にワルファリンを服用していた患者のうち 50% 以上の患者で皮下出血を経験していると報告している²³⁾。抗凝固薬を服用している成人患者を対象にしたシステマティックレビューでは、出血事象が治療アドヒアランスを低下させる主な原因であることが示されている²⁴⁾。また、治療アドヒアランス不良患者では血栓塞栓症だけでなく、出血リスクが高くなることが報告されている^{25,26)}。つまり、

出血事象は抗血栓療法の治療アドヒアランス低下に繋がり、さらに治療アドヒアランスの低下が出血リスクの増加に繋がる。本調査では 1 例で鼻出血が生じていた。Monagle らの報告では、ワルファリン投与時に生じた出血の 1/4 以上が鼻出血であった¹²⁾。鼻出血は小児によくみられる所見であり、多くは鼻いじりによる機械的な刺激が誘因となっている²⁷⁾。抗血栓療法に伴う出血は、臨床上重要な出血事象でなくても、治療アドヒアランスの低下や患者の QOL 低下に繋がる為、抗血栓療法の必要性や出血合併症の可能性について患児とその家族に十分に説明する必要がある。本研究の限界として、単施設後ろ向き観察研究であるため、症例数が限られる。そのため、患者背景因子と出血事象との関係について統計学的に評価していない。また、ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼす遺伝子多型について調査していない。

結 論

フォンタン術後患児においては、ワルファリンの投与量と PT-INR 値と出血との関連性がみられなかったが、術後早期は PT-INR 値が変動しやすいことが示された。フォンタン術後患児にワルファリンを投与する際は、抗血栓療法開始 2 週間以内の PT-INR 値に影響を及ぼす要因 (ワルファリンの用量、アスピリンの併用、術後の循環動態、薬物相互作用) をモニタリングすることが重要である。

利益相反

筆頭著者はファイザー株式会社の社員である。

文 献

- 1) 市田 露子, 赤木 禎治, 池田 智明, ほか. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017 年改訂版). 日本循環器学会. (2022 年 2 月 26 日アクセス) https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_ichida_h.pdf
- 2) d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, *et al*. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation*. 2007;116 (11 Suppl):157-164.
- 3) McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, *et al*. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after

- the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **61**:346–353.
- 4) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, *et al*. Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 Fontan patients: their relation to anticoagulation and haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;**47**:511–519.
 - 5) Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, *et al*. Thromboembolic complications after fontan procedures: the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;**115**:493–498.
 - 6) 安河内聰, 鮎澤 衛, 伊藤秀一, ほか. 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018年改訂版). 日本循環器学会. (2022年2月26日アクセス) https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf
 - 7) Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, *et al*. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;**128**:2622–2703.
 - 8) Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, *et al*. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;**141**:e737S–e801S.
 - 9) Monagle P, Cochrane A, Roberts R, *et al*. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011;**58**:645–651.
 - 10) Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, *et al*. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. *Heart*. 2015;**101**:1731–1737.
 - 11) Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;**139**:893–900.
 - 12) Low T, Jegatheeswaran A, Devlin PJ, *et al*. Bleeding risk associated with combination thromboprophylaxis therapy is low for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. 2020;**15**:321:6–11.
 - 13) Cheung YF, Chay GW, Ma ESK. Ethnic differences in coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2006;**27**:96–101.
 - 14) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, *et al*. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2013;**77**:2264–2270.
 - 15) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, *et al*. Target intensity of anticoagulation with warfarin in Japanese patients with valvular atrial fibrillation – subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2015;**79**:325–330.
 - 16) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, *et al*. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke*. 2008;**39**:1740–1745.
 - 17) Harkin M, Shaddix BP, Neely SB, *et al*. Evaluation of dosing and safety outcomes of low-dose prophylactic warfarin in children after cardiothoracic surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;**77**:1018–1025.
 - 18) Thomas CA, Taylor K, Schamberger MS, *et al*. Safety of warfarin dosing in the intensive care unit following the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis*. 2014;**9**:361–365.
 - 19) Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, *et al*. Sequelae after modified Fontan operation: post-operative haemodynamic data and organ function. *Heart*. 1997;**78**:154–159.
 - 20) Moffett BS, Kim S, Bomgaars LR. Readmissions for warfarin-related bleeding in pediatric patients after hospital discharge. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;**60**:1503–1506.
 - 21) 高橋勇人, 齊藤順平, 齊藤裕理奈, ほか. 小児ワルファリン使用患者における抗菌薬使用による凝固系への影響因子に関する検討. *医療薬*. 2020;**46**:373–377.
 - 22) Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thromb Res*. 2014;**134**:537–544.
 - 23) Attard C, Monagle PT, d'Udekem Y, *et al*. Long-term outcomes of warfarin versus aspirin after Fontan surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;**162**:1218–1228.e3.
 - 24) Buck J, Fromings Hill J, Martin A, *et al*. Reasons for discontinuing oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2021;**50**:1108–1117.
 - 25) Kimmel SE, Chen Z, Price M, *et al*. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med*. 2007;**167**:229–235.
 - 26) Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, *et al*. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleed-

ing, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide Fin-WAF Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*

2017;26:657-665.
27) 有本友季子. 鼻出血の鑑別と治療. 小児科. 2020;61:1710-1716.

Relationship between antithrombotic therapy and bleeding events in children after Fontan surgery

Masayoshi Hosoi^{*1,3)}, Masayuki Ohbayashi¹⁾, Yoshinori Miyahara²⁾,
Takanari Fujii²⁾, Hiroaki Kise²⁾ and Mari Kogo¹⁾

Abstract — This study aimed to determine the safety of antithrombotic therapy in children after Fontan surgery and the relationship between bleeding events, blood coagulability, and antithrombotic therapy dosage. We retrospectively evaluated 22 pediatric patients after Fontan surgery at Showa University Hospital and Showa University Northern Yokohama Hospital from March 2011 to September 2020. Patient background, antithrombotic therapy initiation and dosage, and blood coagulability 1 year after surgery were compared between the bleeding and the nonbleeding groups. The median age at the time of Fontan surgery was 36 months (22-164 months). After Fontan surgery, 21 patients underwent warfarin treatment with a median dose of 0.08 mg/kg/day (0.03-0.16 mg/kg/day). Nine patients (41%) experienced bleeding, with median onset at 10 days (1-127) after initiation of antithrombotic therapy. In four cases, antithrombotic therapy was started within 4 days of surgery. Of 11 cases with a prothrombin time and international normalized ratio (PT-INR) > 2 within 4 weeks after initiation of antithrombotic therapy, 4 had bleeding events and 7 cases did not. Among nine patients with bleeding events who were treated with warfarin, six received a dose of < 0.1 mg/kg/day and three received a dose of > 0.1 mg/kg/day. There was no significant difference between the warfarin dose at antithrombotic therapy initiation and that at the time of bleeding. Additionally, patient without any bleeding event had a PT-INR > 5. The warfarin dose in this case was < 0.1 mg/kg/day. There was no relationship between warfarin dose, PT-INR, and bleeding in pediatric patients after Fontan surgery. However, PT-INR was unstable during the perioperative period, and some cases exhibited suprathreshold PT-INR. Therefore, it is crucial to monitor the factors affecting PT-INR (warfarin dosage, combined use of aspirin, postoperative hemodynamics, drug interaction), particularly for 2 weeks after the initiation of antithrombotic therapy in pediatric patients after Fontan surgery.

Key words: fontan procedure, anticoagulants, pediatrics, hemorrhage

[Received March 29, 2022 : Accepted June 6, 2022]

¹⁾Department of Clinical Pharmacy, Division of Pharmacotherapeutics, School of Pharmacy Showa University

²⁾Pediatric Heart Disease and Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

³⁾Pfizer Japan Inc

* To whom corresponding should be addressed