

●症 例

ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の1例

工藤健一郎^a 谷本 安^a 久本 晃子^a
市原 英基^a 谷本 光音^b 木浦 勝行^a

要旨：症例は74歳女性。2011年3月から慢性心房細動に対してダビガトランエテキシラートを処方されていた。同年6月下旬頃から咳嗽、血痰、肉眼的血尿を認め近医受診した。胸部X線写真、コンピューター断層写真にて、両肺にびまん性のすりガラス様陰影と一部融合像を認め、当院に紹介入院となった。肺胞出血を疑って気管支鏡検査を施行したところ、血性の気管支肺胞洗浄液が回収された。ダビガトランエテキシラート中止後はすりガラス様陰影と融合像は改善し、ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血と診断した。ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の報告はこれまでになく、臨床上注意すべき有害事象と考え報告する。

キーワード：ダビガトランエテキシラート、肺胞出血、気管支肺胞洗浄

Dabigatran etexilate, Alveolar hemorrhage, Bronchoalveolar lavage

緒 言

トロンビン拮抗薬ダビガトランエテキシラートメタン
スルホン酸塩(ダビガトランエテキシラート(dabigatran
etexilate), 商品名：プラザキサカプセル® (Prazaxa
Capsules))は、トロンビン阻害薬ダビガトランの経口
可能なプロドラックであり、非弁膜症性心房細動患者に
おける虚血性脳卒中および全身塞栓症の発症抑制に対し
て使用されている。ワルファリンカリウム(ワルファリ
ン(warfarin))のように食事指導やプロトロンビン時
間国際標準比(prothrombin time-international normal-
ized ratio: PT-INR)値の定期測定も不要であり、頻用
されつつある。致死性の出血などの有害作用もワルファリ
ンと同等かそれ以下と考えられている¹⁾が、今回我々は、
ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の1例を経
験した。今後、ダビガトランエテキシラートはワルファ
リンの代わりに汎用される可能性もあり、肺胞出血は重
篤な有害反応であることから、注意を喚起するために報
告する。

症 例

患者：74歳、女性。

主訴：血痰、肉眼的血尿。

既往歴：糖尿病、慢性心房細動。

手術歴：左膝人工関節置換術。

嗜好歴：喫煙歴なし。

アレルギー：なし。

職業：主婦。

ペット飼育歴：なし。

内服薬：メトホルミン塩酸塩、カンデサルタンシレキ
セチル・ベシル酸アムロジピン配合剤錠、ラベプラゾー
ルナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、プロチゾラ
ム、ダビガトランエテキシラート、ビソプロロールフマ
ル酸塩、フルルビプロフェン。

現病歴：糖尿病、慢性心房細動などで近医に通院中
であったが、心房細動に対する血栓予防目的で、平成23
年3月下旬からワルファリンに替えてダビガトランエテ
キシラート300mgが処方された。同年6月下旬頃から
血痰、咳嗽、血尿を認めるようになり、同日近医を受診
した。胸部X線写真で、両肺にびまん性のすりガラス
様陰影と一部融合像を認め抗菌薬を処方されたが軽快せ
ず、当院へ緊急入院となった。

入院時現症：体温38.1℃、心拍数136/min、血圧
128/78 mmHg、経皮的酸素飽和度96% (室内気)、呼吸
数15回/min。結膜に貧血あり、黄疸を認めず。胸部聴
診上、心音は清、リズムは不整、右下肺野を中心に
coarse cracklesを聴取した。腹部に異常なく、下肢浮腫

連絡先：工藤 健一郎

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

^a岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

^b岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸
器内科学

(E-mail: kudoken19800411@yahoo.co.jp)

(Received 19 Aug 2011/Accepted 15 Nov 2011)



Fig. 1 (A) A chest radiograph on admission shows ground-glass opacity and consolidation in the middle and lower lung fields. (B, C) Chest CT scans on admission show diffuse ground-glass opacities, consolidation, and reticular shadows in the middle and bilateral lower lobes of the lungs.

なし。

入院時検査所見：検尿所見は尿潜血(3+)。血液検査にてヘモグロビン値9.9 g/dlと貧血を認めた。血小板数、PT-INR 値は正常、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT) 値は37.0秒(正常範囲: 25.0~36.0)と軽度延長していた。C反応性蛋白5.97 mg/dlと炎症所見を認め、血清クレアチニン値1.10 mg/dl、内因性クレアチンクリアランス36 ml/min(コッククロフト法)と中等度の腎機能障害もみられた。抗核抗体を含めた各種自己抗体はすべて陰性であったが、血清乳酸脱水素酵素(LDH)、ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、シアル化糖鎖抗原(KL-6)や肺サーファクタントプロテインD(SP-D)は軽度上昇を認めた。

入院時胸部X線写真(Fig. 1A)で右中下肺野、左下肺野にすりガラス様陰影、一部融合像を、胸部CT写真(Fig. 1B, C)では両肺にびまん性、気管支血管束周囲性に多発すりガラス様陰影、網状影を認めた。心電図では心房細動の所見を認めた。

臨床経過：血痰や血尿などの出血症状やダビガトランエテキシラートを内服していたことからダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の可能性が高いと考え、入院後からダビガトランエテキシラートの内服を中止した。

また発熱を認めていたことや血液検査での炎症所見の上昇から感染症の合併も考慮し、アンピシリン/スルバクタムの投与も行った。第3病日からは血痰や肉眼的血尿の改善を認めた。画像経過でも第11病日の胸部X線写真や胸部CT写真(Fig. 2)ではすりガラス様陰影、融合像は改善傾向であり網状影や線状影を残すのみであった。第11病日に気管支鏡検査を行い、中葉で気管支肺胞洗浄を施行し、血性の気管支肺胞洗浄液(Fig. 3)を回収した。全身状態は安定しており第12病日に退院となった。

考 察

血痰や血尿などの出血症状や胸部CT写真所見(びまん性すりガラス様陰影)、血性の気管支肺胞洗浄液の回収、ダビガトランエテキシラート投与中止による迅速な臨床症状、画像所見の改善から、ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血と診断した。びまん性肺胞出血の鑑別診断として、Goodpasture症候群、抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎症候群、特発性肺胞出血、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの膠原病、薬剤性肺炎、心不全などが挙げられる。薬剤ではコカイン、ジフェニルヒダントイン、シロリムスやレフルノミドなどの免疫抑制剤や抗

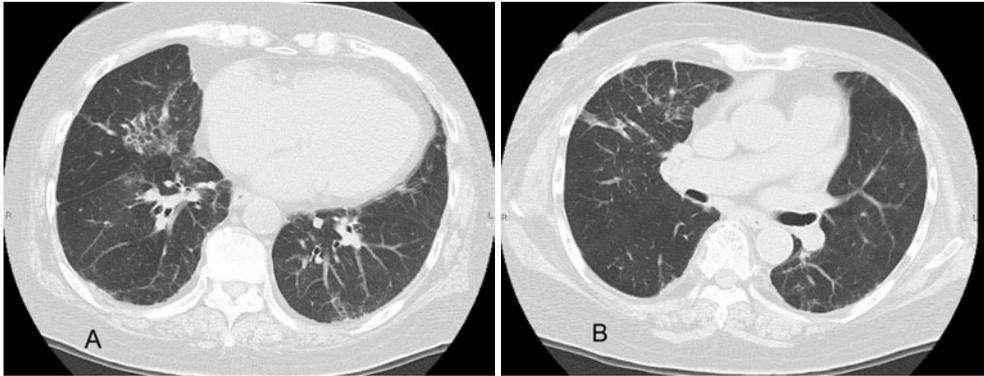


Fig. 2 (A, B) Ground-glass opacities and consolidation on a CT scan markedly improved 11 days after discontinuation of dabigatran etexilate.

凝固薬であるワルファリンによる肺胞出血が報告されている²⁾。本症例ではリウマチ因子、抗核抗体、抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (myeloperoxidase : MPO) -ANCA、抗好中球細胞質抗体 (PR3) -ANCA、抗基底膜抗体はすべて陰性であった。心不全については心臓超音波検査は施行していないが、陰影が改善後もBNP値はほぼ横ばい (第1病日 222.9 pg/ml → 第8病日 231 pg/ml) であったことから、慢性心不全は示唆されるが肺胞出血をきたすような急性心不全は否定的と考えられた。また、原因により肺胞出血は急性の経過で呼吸不全を呈し、死亡例や血漿交換が必要な症例も報告されており^{3,4)}、临床上早期に的確な鑑別診断と治療が必要である。

ダビガトランエテキシラートは、経口投与後速やかに消化管から吸収され、エステラーゼによりその活性型ダビガトランへと変換される^{5,6)}。Re-ly 試験においてダビガトランエテキシラートは、ワルファリンと比較して高用量の有効性と低用量の安全性が示されている。単回経口投与時のダビガトランの最高濃度到達時間 (T_{max}) は約2時間で、半減期 ($T_{1/2}$) は8時間、反復投与の場合の $T_{1/2}$ は14~17時間である。80%が未変化体として腎から排泄される。腎機能低下症例では血中濃度が上昇し、 $T_{1/2}$ も延長する⁷⁾。本症例では入院時に中等度の腎機能障害 (内因性クレアチンクリアランス 36 ml/min) を認めており、本来であれば110 mg×2で投与すべき症例であったところ、150 mg×2で投与されていた。そのため肺胞出血を起こしたと考えられ、内服開始当初からダビガトランエテキシラートを減量投与する必要性があった。

また本症例においては、肺胞出血時にKL-6、SP-Dの上昇が認められていた。通常のびまん性肺胞出血のみであればこれらの間質性肺炎のマーカーは上昇しないといわれており、肺胞出血と同時に肺胞上皮や間質の障害が存在していた可能性⁸⁾も示唆された。びまん性肺胞出血



Fig. 3 Bronchoalveolar lavage fluid in the middle lobe of the lung showed bloody fluid.

の胸部画像所見の特徴として、急性期には斑状もしくはびまん性に肺野領域の融合像が認められ、末梢部分はスベアされるといわれている⁹⁾。本症例においてもびまん性に一部融合像が認められており、肺胞出血の特徴的な所見であると考えられた。また小橋らはびまん性肺胞出血において初診時に血清LDH値が230 IU/L以上、動脈血中酸素分圧/吸入気酸素濃度比 PaO_2/FIO_2 (P/F ratio) の値300未満および胸部CT画像にての融合像が予後決定因子になると述べている¹⁰⁾。本症例ではLDH値、胸部CT所見は予後規定因子に該当したが、呼吸不全の状態には至らず経過は良好であった。融合像は認めていたが、すりガラス様陰影が主体であったことや左肺の出血が少なかったことが重症例に至らなかった原因と考えられた。本症例では酸素化は比較的保たれており、原因薬剤の中止のみで改善した。

ダビガトランエテキシラートの投与を継続すれば致死的となるような有害作用である肺胞出血を予防するためには、腎機能障害患者や高齢者への慎重投与や外来での出血症状の有無を確認し、血液凝固能などを検査する必要がある。ダビガトランエテキシラートの活性型であるダビガトランの抗凝固能の確認のためにはPT-INRは感

受性が低い。APTT値はダビガトランの抗凝固能の指標として用いることは部分的には可能であるが、ダビガトランが高濃度になるとAPTT値は参考とされないため、治療域濃度でのAPTT値は必ずしも感度は良好ではない。本例でも、PT-INR値・APTT値ともに肺胞出血を予想させる値ではない。ecarin clotting time (ECT) アッセイは、トロンビン阻害活性を直接測定する方法で、ECT延長はダビガトラン濃度と比例し、臨床試験でもAPTT値よりECT値のほうがダビガトランの測定に優れていることが示されている。ECTの測定は海外ではかなり広まってきたが、測定キットの標準化はまだ行われていない。今後本症例のような有害作用を防ぐためには、日本でのECT測定キットの標準化や腎機能障害患者へのダビガトランエテキシラート使用量の確認を徹底することが重要であると考えられた。

今回、ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の1例を経験した。今後慢性心房細動に対してダビガトランエテキシラートを投与する症例が増加すると考えられるが、本症例のようにダビガトランエテキシラートの投与を継続すれば致死的となるような有害作用である肺胞出血が起こる可能性があるため、投与前の症例選択と用量調節、その後の注意深い経過観察が必要と考えられた。

引用文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-50.
- 2) Erdogan D, kocaman O, Oflaz H, et al. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 155-9.
- 3) 磯部和順, 岩田基秀, 石田文昭, 他. マレイン酸メチルエルゴメトリンによる肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 1007-12.
- 4) 佐々木信, 望月吉郎, 中原保治, 他. 重症の急性呼吸不全を呈し、血漿交換を行った肺胞出血7例の検討. *日呼吸会誌* 2010; 48: 10-6.
- 5) Strangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
- 6) 内山真一郎. 経口直接トロンビン阻害剤. *Pharma Media* 2009; 27: 143-9.
- 7) Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
- 8) 坂本 晋, 鍋木教平, 後町杏子, 他. アジスロマイシンの再投与により再燃した肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 360-4.
- 9) Seo JB, Im JG, Chung JW, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol* 2000; 73: 1224-31.
- 10) 小橋保夫, 斎藤雄二, 戸谷嘉孝, 他. びまん性肺胞出血症候群14例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2009; 47: 265-9.

Abstract

Dabigatran etexilate-induced alveolar hemorrhage

Kenichiro Kudo^a, Yasushi Tanimoto^a, Akiko Hisamoto^a, Eiki Ichihara^a,
Mitsune Tanimoto^b and Katsuyuki Kiura^a

^a Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

^b Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

A 74-year-old woman had taken dabigatran etexilate for chronic atrial fibrillation since March 2011. She visited a local hospital, presenting with bloody sputum, cough, and macrohematuria in June 2011. A chest radiograph and computed tomography scan revealed diffuse ground-glass opacities and consolidation in the middle and bilateral lower lobes. She was referred to our hospital 3 days after the symptoms appeared. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) showed bloody fluid. The clinical symptoms and radiological features rapidly improved after dabigatran etexilate was discontinued. As far as we searched, this is the first report of pulmonary alveolar hemorrhage resulting from dabigatran etexilate.