

●症 例

エドキサバンによる薬剤性肺障害の1例

川口 諒^a 東 盛志^a 小林 恵子^a
三枝 修^a 都倉 昭彦^a 宮下 義啓^b

要旨：症例は89歳，女性．深部静脈血栓症にてワルファリンを内服中であった．小脳出血を発症し，出血のリスクを考慮されエドキサバンの内服に変更し当院でリハビリ中であったが，2ヶ月後に微熱・経皮的酸素飽和度の低下が出現した．両側肺野に斑状すりガラス様陰影を認め，気管支肺泡洗浄液ではリンパ球増多があり，臨床経過よりエドキサバンによる薬剤性肺障害を考え内服を中止し，ステロイドパルス療法を行い速やかな改善を認めた．エドキサバンによる薬剤性肺障害の論文報告はみられておらず，薬剤性肺障害の可能性に留意する必要がある．

キーワード：エドキサバン，薬剤性肺障害，間質性肺炎

Edoxaban, Drug-induced lung injury, Interstitial pneumonia

緒 言

活性化凝固第X因子阻害薬であるエドキサバン(edoxaban)は，抗凝固薬として我が国では2011年7月に発売された．非弁膜症性心房細動による血栓症発症抑制への効能が2014年9月に追加され，ワルファリン(warfarin)と比較して血栓予防効果に優れ，副作用としての出血頻度が少なく安全性も高いといえる¹⁾²⁾．そのため，今後も循環器・神経領域での使用頻度が増えることが予想される．今回，我々はエドキサバンによる薬剤性肺障害の1例を経験した．これまでに，同じ活性化凝固第X因子阻害薬であるリバーロキサバン(rivaroxaban)，アピキサバン(apixaban)の薬剤性肺障害は報告されている³⁾⁴⁾，しかしエドキサバンによる薬剤性肺障害の報告はまれであり，今後注意する必要があると考えられるため，新規経口抗凝固薬による薬剤性肺障害の考察を加え報告する．

症 例

患者：89歳，女性．
主訴：発熱．
既往歴：深部静脈血栓症．

家族歴：特記事項なし．

職業歴：農業．

喫煙歴：なし．

内服薬：エドキサバン，ラフチジン(lafutidine)，ビソプロロールフマル酸塩(bisoprolol fumarate)，トリクロルメチアジド(trichlormethiazide)．

現病歴：これまで，深部静脈血栓症のためワルファリンを内服していた．X年4月3日に左小脳出血をきたし，他院脳神経外科で4月27日にワルファリンをエドキサバンに変更した．5月18日にリハビリテーション目的に当院に転院した．入院時は経皮的酸素飽和度96～100%（室内気）であったが，6月3日から労作時に90%台前半への低下が出現し，6月10日には体温37℃台前半の微熱が出現した．軽度の咳嗽，喀痰の症状を認めることから，気管支炎と考え抗菌薬を開始した．しかし6月13日には経皮的酸素飽和度80%台までの急激な低下があり，呼吸状態の悪化を認めたため呼吸器内科に紹介受診となった．

現症：身長135.8cm，体重39.0kg，体温37.2℃，血圧110/80mmHg，脈拍79/min・整，呼吸回数20回/min，経皮的酸素飽和度80%（室内気），意識清明，顔面浮腫なし．貧血・黄疸なし．頸静脈怒張なし．表在リンパ節触知せず．両側肺野にてfine cracklesを聴取．心音異常なし．腹部は平坦，軟，圧痛なし．下腿浮腫なし．皮疹や関節腫脹なし．

検査所見（表1）：白血球は4,960/μlと正常範囲内であり，CRPは7.16mg/dlと上昇していた．ANCAや抗GBM抗体などの各種自己抗体は陰性であった．各種ウイルス

連絡先：川口 諒
〒408-0114 山梨県北杜市須玉町藤田773

^a北杜市立塩川病院内科

^b山梨県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: m05023mk@jichi.ac.jp)

(Received 29 Nov 16/Accepted 10 Apr 2017)

表1 入院時検査所見

血算		生化		血清	
WBC	4,960/ μ l	TP	6.4 g/dl	CRP	7.16 mg/dl
Neut	79.5%	Alb	2.9 g/dl	KL-6	421 IU/ml
Lym	12.7%	BUN	20.1 mg/dl	SP-D	130 ng/ml
Eos	2.0%	Cr	0.41 mg/dl	BNP	44.4 pg/ml
RBC	398×10^4 / μ l	Na	132 mEq/L	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
Hb	11.8 g/dl	K	4.4 mEq/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
Ht	35.2%	Cl	95 mEq/L	<i>Mycoplasma</i> Ag	(-)
Plt	37.7×10^4 / μ l	Ca	8.8 mg/dl	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM	(-)
		AST	32 IU/L	CMV antigenemia	(-)
		ALT	16 IU/L		
		LDH	290 IU/L		
		T-Bill	0.5 mg/dl	抗核抗体	< 40×
		γ -GTP	18 IU/L	抗CCP抗体	(-)
		ALP	255 IU/L	抗ds-DNA抗体	(-)
		Glu	109 mg/dl	抗SS-A, SS-B抗体	(-)
				抗Jo-1抗体	(-)
				抗セントロメア抗体	(-)
				抗GBM抗体	(-)
				MPO-ANCA	(-)
				PR-3ANCA	(-)

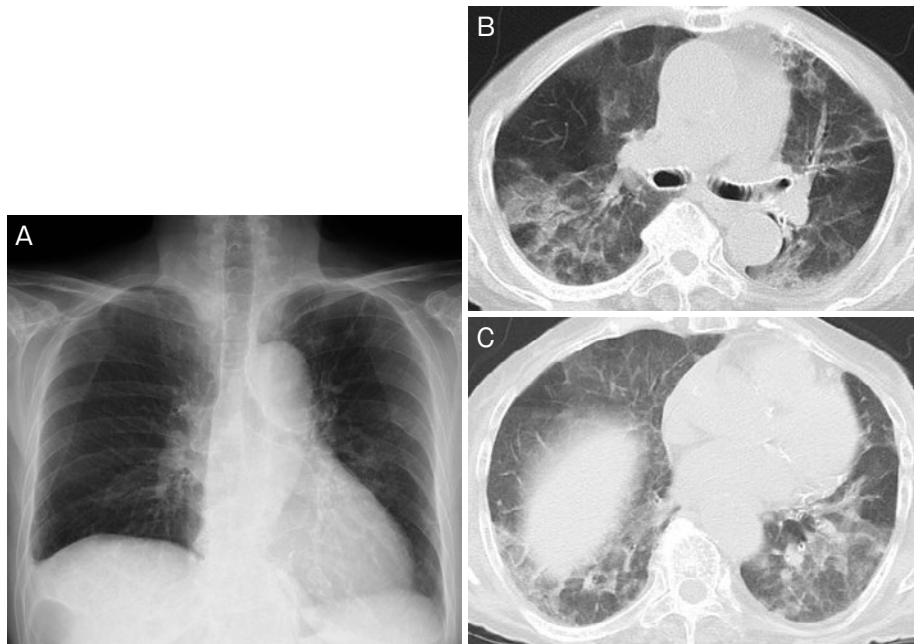


図1 (A) 6月13日の胸部X線写真. 両側中・下肺野全体に中枢側優位なすりガラス様陰影を認めた. 両側の肋骨横隔膜角が鈍であった. (B, C) 6月13日の胸部単純CT. 両側に広範なすりガラス様陰影を認め, 下葉には気管支血管束周囲に優位な網状影を含んでいた. わずかに気管支拡張像があるが, 構造改変は認めなかった.

系・真菌系検査の異常は認めなかった. KL-6は421 IU/mlと正常範囲内であったが, SP-Dは130 ng/mlと上昇していた.

画像所見: 胸部X線写真では両側中・下肺野に中枢側優位なすりガラス様陰影を認めた(図1A). 前年7月

の胸部単純CTでは肺野に異常所見はなかったが, 6月13日の単純CT(図1B, C)では両肺に広範なすりガラス様陰影を認め, 下葉には網状影を伴っていた.

臨床経過: 6月13日に気管支鏡検査を行った. 出血のリスクを考慮し右肺中葉B⁴bにて気管支肺胞洗浄のみ

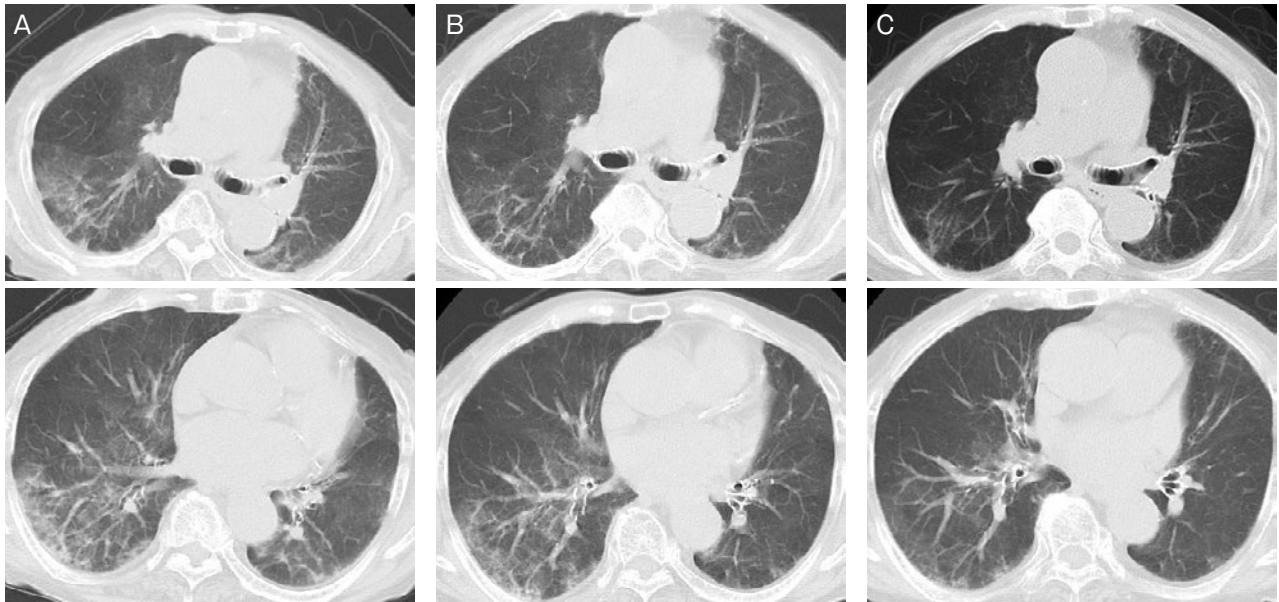


図2 胸部単純CTの経過。治療開始後5日目(A)にはすりガラス様陰影はほぼ消失し、12日目(B)には右下葉の網状影の残存以外は明らかな改善を認めた。37日目(C)には右下葉の網状影もほぼ消失した。

行った。回収した洗浄液は不透明な白色であった。回収率29% (44/150 ml)、総細胞数 4.36×10^5 /ml、細胞分画ではマクロファージ15.0%、好中球15.5%、リンパ球64.6%、好酸球6.0%と著明にリンパ球が増多していた。含鉄マクロファージはみられなかった。洗浄液の性状・細菌検査・細胞診からは肺胞出血・感染は否定的であった。各種自己抗体検査は陰性であり、以前の胸部単純CTにて所見がないため既存の間質性肺炎の増悪も否定的であった。また、発症前の居住環境に関する問診内容には特記事項はなく、過敏性肺炎の可能性も否定的と考えた。以上の検査結果と臨床経過から薬剤性肺障害と考えた。低酸素血症の悪化がみられたため、原因と考えられたエドキサバンの中止とともに6月13日よりステロイドパルス療法を施行し、後療法として0.5 mg/kg/dayのプレドニゾロン (prednisolone) の内服を行った。治療反応性は良好であり、酸素化とCRPはステロイドパルス後に著明に改善し、胸部単純CTも5日目(図2A)にはすりガラス様陰影がほぼ消失し12日目(図2B)には右下葉に網状影が残存するのみとなった。37日目(図2C)には右下葉の網状影もほぼ消失し、同日にプレドニゾロンの内服を終了した。エドキサバンに対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) を、ステロイド投与終了後約2ヶ月後に施行したところ陽性 [stimulation index (SI) = 230%] であった。深部静脈血栓症の治療についてはワルファリンの内服を再開し、エドキサバンの再投与は行わなかった。8月29日の胸部単純CTでは右下葉の陳旧性陰影のわずかな残

存を残すのみで、再発を認めていない。

考 察

本症例は、エドキサバン内服から約2ヶ月後に発症した肺障害であった。薬剤性肺障害は原因薬剤の同定とともに、臨床所見、画像所見、気管支鏡検査所見などにより総合的に診断を行う⁵⁾。Camusら⁶⁾は、①薬剤性肺障害の原因となる薬剤の服薬歴がある、②過去に薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患が否定される、④薬剤の中止により病態が改善する、⑤原因となる薬剤の再投与により肺炎が増悪する、の5項目を診断基準としている。本症例では、市販後調査においてエドキサバンによる薬剤性肺障害の報告はみられること、また通常安全性の面から被疑薬の再投与が行われることはまれであり、本例でもエドキサバンの投与は行っていない。以上より、上記5項目中4項目の基準を満たすと考え、エドキサバンによる薬剤性肺障害と診断した。

近年、薬剤性肺炎の報告については、抗癌薬、免疫抑制薬、抗菌薬のみならず、漢方薬やサプリメントに至るまでさまざまな薬剤での報告がみられる^{7,8)}。そのなかで、新規経口抗凝固薬による薬剤性肺障害の報告が増加しており、長期の安全性と有用性については今後も検討が必要である⁹⁾。

エドキサバンによる肺障害は、我々が検索しえた範囲では論文報告はない。製薬会社による市販後調査(2014年9月26日~2015年6月7日)では約42,000人が対象となり、副作用として間質性肺疾患の報告は1件のみで

表2 活性化凝固第X因子阻害薬による間質性肺疾患の報告³⁾⁴⁾¹²⁾

報告者(年)	薬剤	年齢(歳代)	性別	肺疾患の既往	投薬期間(日)	KL-6(U/ml)	CT画像所見	治療	転帰
製薬会社 ³⁾ (2014)	R	80	男性	なし	10	437	両側すりガラス様陰影, 浸潤影	mPSL 1g パルス	死亡
	R	80	女性	なし	4	2,390	記載なし	mPSL 30 mg	改善
	R	80	男性	なし	52	1,610	両側上葉優位にすりガラス様陰影, 浸潤影	mPSL 50 mg	改善
製薬会社 ⁴⁾ (2015)	A	70	女性	なし	81	2,224	すりガラス様陰影, 浸潤影, 気管支拡張像	mPSL 1g パルス	改善
	Tomariら ¹²⁾ (2016)	A	90	男性	間質性肺炎	4	298	両側すりガラス様陰影, 線維化	mPSL 1g パルス
	A	80	男性	なし	3	266	両側すりガラス様陰影, 線維化	mPSL 1g パルス	改善
	A	70	男性	肺気腫	3	334	両側すりガラス様陰影, 線維化	mPSL 0.5g パルス	改善
	A	80	男性	肺結核	90	325	両側すりガラス様陰影, 線維化	mPSL 1g パルス	死亡

R: rivaroxaban, A: apixaban, mPSL: methylprednisolone.

あった¹⁰⁾。しかし、2014年9月26日から2016年3月25日まで集計された、効能追加後1年6ヶ月間の安全性情報については約13万人が対象となり、肺障害・間質性肺疾患の報告は7件と増加し、そのうち死亡例は5例であった¹¹⁾。間質性肺疾患の副作用を有する症例が徐々に増加し、死亡例もその半数以上存在している。

同じ活性化凝固第X因子阻害薬であるリバーロキサバンおよびアピキサバンによる薬剤性肺障害の症例において、製薬会社による報告³⁾⁴⁾とTomariら¹²⁾の報告における8例を検討した(表2)。すべて70歳以上の高齢者であり、発症までの期間は3ヶ月以内である。KL-6値については検査時期の違いがあり比較し難いが、正常範囲の例もあり発症予測の参考にするのは難しいと思われる。画像所見は全例で両側肺野に広範なすりガラス様陰影・浸潤影を認めており、線維化や気管支拡張像といった肺構造の改変を伴った例もみられる。全例でステロイドの投与がなされており、8例中6例は重症でありステロイドパルス療法を必要としていた。

本症例も89歳と高齢であり、画像所見は両側肺野に広範なすりガラス様陰影を示し、ステロイドパルス療法によって良好な経過を得た。しかし、症状出現時には発熱・咳嗽の症状に対して抗菌薬投与による対応を行ったのみであり、CTによる詳細な画像評価を施行していなかった。薬剤性肺障害を早期から考慮し画像所見を確認し、この時点で薬剤中止、もしくはプレドニゾロン換算で0.5~1mg/kg/dayの投与を行えば、ステロイドパルス療法まで行わずとも改善した可能性があった。活性化凝固第X因子阻害薬による薬剤性肺障害は予後不良の経過をたどり重症化する可能性があるため、本剤投与後は少なくとも3ヶ月間は呼吸器症状や胸部X線写真に注意して経過観察を行い、発熱、咳嗽などの症状が遷延している場合、積極的にCTを行うべきである。また、今

後も症例を蓄積し臨床経過を比較することにより、活性化凝固第X因子阻害薬による薬剤性肺障害の臨床像、画像所見を検討することは、早期診断に有用であると考えられる。

今回、我々はエドキサバンによる薬剤性肺障害を経験した。原因薬剤の中止とともに、早期のステロイド治療を行うことにより良好な経過を得ることができた。活性化凝固第X因子阻害薬による薬剤性肺障害の報告は年々増加しており、重症化しステロイド投与が必要となる例がみられるため、エドキサバンにおいても肺障害の発生に留意し、注意深く経過観察を行う必要があると考えられる。

本論文の要旨は第170回日本結核病学会関東支部学会・第221回日本呼吸器学会関東地方会合同学会(2016年9月、甲府)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Robert P, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
- 2) Harry R, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.
- 3) イグザレト®錠 10 mg, 15 mg—適正使用についてのお願ひ。大阪: パイエル株式会社。2014; 1-3.
- 4) 「使用上の注意」改訂のお知らせ, 経口FXa阻害剤エリキュース®錠 2.5 mg エリキュース®錠 5 mg. 東京: プリストル・マイヤーズ株式会社, ファイザー株式会社。2015; 1-4.

- 5) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2013; 6-7.
- 6) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 7) 杉山幸比古. 薬剤性肺障害と臨床. 日内会誌 2001; 90: 139-44.
- 8) 津島健司. その他の薬剤 (漢方薬, 抗菌薬, 抗循環器病薬など) による肺障害. 医のあゆみ 2014; 248: 114-8.
- 9) 田中耕太郎, 他. NOACの登場によって変化してきた心原性脳塞栓症の治療現場. 脳循環代謝 2015; 26: 57-62.
- 10) リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg (エドキサバン塩酸塩水和物錠) 市販直後調査結果のご報告. 東京: 第一三共株式会社. 2015; 4-5.
- 11) リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg (エドキサバン塩酸塩水和物錠) 効能追加後1年6か月間の安全性情報について. 東京: 第一三共株式会社. 2016; 4-13.
- 12) Tomari S, et al. Development of Interstitial Lung Disease after Initiation of Apixaban Anticoagulation Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1767-9.

Abstract

A case of drug-induced pneumonia caused by edoxaban

Makoto Kawaguchi^a, Seishi Higashi^a, Keiko Kobayashi^a, Osamu Saigusa^a,
Akihiko Tokura^a and Yoshihiro Miyashita^b

^aDepartment of Internal Medicine, Hokuto City Shiokawa Hospital

^bDivision of Respiratory Medicine, Yamanashi Prefectural Central Hospital

An 89-year-old woman had been prescribed oral warfarin for deep venous thrombosis. After an episode of cerebral hemorrhage, the warfarin was changed to oral edoxaban in consideration of the bleeding risk, and physical rehabilitation was continued in hospital. Two months later, she presented with a low-grade fever and oxygen desaturation. Her chest X-ray film and high-resolution CT revealed nonsegmental ground-glass opacities and the increase of lymphocyte count was shown in bronchoalveolar lavage fluid. Based on these findings, we diagnosed drug-induced pneumonia caused by edoxaban. Her respiratory condition and ground-glass opacities on CT improved with steroid pulse therapy. Although edoxaban-induced pneumonia has not been previously reported the possibility of drug-induced lung injury by edoxaban must be kept in mind.