

●短報

血痰・喀血における経口抗血栓薬の関与

鈴木 直仁

要旨：現在，多数の抗血栓薬が種々の疾患に対して臨床応用されているが，血痰・喀血のリスクに関する具体的検証はまだ行われていない。著者が診療した97名の血痰・喀血患者を分析したところ，30名(30.9%)が抗血栓薬を服用していた。抗血栓薬服用者での原因肺疾患は，通常は血痰・喀血を伴うことのまれな慢性閉塞性肺疾患が最も多かった。服用していた抗血栓薬はアスピリンが最も多かった。血痰・喀血は致命的転帰に至る危険があり，抗血栓薬の使用に際しては，肺構造の破壊を伴う呼吸器疾患に特に注意を払う必要がある。

キーワード：血痰，喀血，抗血栓薬，喫煙，慢性閉塞性肺疾患

Bloody sputum, Hemoptysis, Antithrombotic drugs, Smoking,
Chronic obstructive pulmonary disease

緒言

経口抗血栓薬は血栓塞栓症を予防する薬剤として，多種類が発売され，広く臨床利用されている。これらの薬剤は出血を誘発・助長する可能性があり，多くは添付文書において「慎重投与」の対象として消化性潰瘍が記載されているが，呼吸器疾患は記されていない。使用のガイドライン¹⁾においても同様である。

著者は，血痰・喀血で診療したうち少なからぬ割合の患者が，抗血栓薬を服用していることに気づいた。そこで，血痰・喀血患者において，抗血栓薬服用者の割合，原因となった肺基礎疾患，抗血栓薬の種類などについて調査した。

研究対象と方法

2012年4月から2016年9月までにおいて，著者が診療した血痰・喀血患者を，院内電子カルテシステムから抽出して後ろ向きに調査した。

調査項目は，年齢，性別，喫煙歴，血痰・喀血の原因として診断または推定された呼吸器疾患，急患室受診，入院の有無，入院日数，抗血栓薬服用の有無ならびにその種類，服用の原因となった基礎疾患である。

呼吸器疾患が2種以上ある場合には，血痰・喀血への寄与が大きいと考えられるものを原因疾患とした。たとえば，肺癌患者の多くに慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併がみられたが，血痰・喀血の原因疾患は肺癌と判断した。肺非結核性抗酸菌症(NTM)ではしばしば部分的気管支拡張症(BE)がみられたが，血痰・喀血の原因疾患はNTMとした。耳鼻科領域(上気道)に出血原因が見いだされたものは除外した。

全例に胸部CTを施行し，画像所見で気道出血以外に器質的異常陰影がなく，上気道出血・消化管出血・血液疾患が否定された症例は「特発性」と診断した。

なお，本研究は上尾中央総合病院院内倫理委員会の研究承認を受けて行われた(承認番号383)。

成績

血痰・喀血患者97名のうち，30名(30.9%)が経口抗血栓薬を服用していた(Table 1)。抗血栓薬服用者は非服用者に比して男性が多い傾向があったが，有意差はなかった。年齢，全体での喫煙指数，非喫煙者割合は2群で有意差を認めなかったが，喫煙者のみでの喫煙指数は服用者が有意に高かった($p < 0.05$)。

急患室受診率では服用者と非服用者で有意な差を認めなかったが，入院率は服用者が有意に高かった($p < 0.05$)。悪性腫瘍患者，死亡した患者を除けば，平均入院日数に有意な差はみられなかった。

血痰・喀血の原因となったと考えられる基礎下気道疾患は，全体ではNTMが最も多かったが，抗血栓薬服用者に限るとCOPDが最も多かった。特発性の頻度は抗

連絡先：鈴木 直仁

〒362-8588 埼玉県上尾市柏座1-10-10

上尾中央総合病院呼吸器内科

(E-mail: suzuki.n@ach.or.jp)

(Received 19 Oct 2016/Accepted 11 May 2017)

Table 1 Summary of patients with bloody sputum and hemoptysis

| | Total | Anti-thrombotic (+) | Anti-thrombotic (-) | p [#] |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| n | 97 | 30 | 67 | |
| Male:female | 63:34 | 22:8 | 41:26 | NS |
| Age | 72.5 ± 11.1 (49-92) | 75.3 ± 6.0 (66-89) | 71.3 ± 12.5 (49-92) | NS |
| Smoking (pack-year) | 35.6 ± 40.4 (0-225) | 45.5 ± 49.4 (0-202) | 30.9 ± 40.8 (0-225) | NS |
| Non-smokers | 34 (35.1%) | 10 (33.3%) | 24 (35.8%) | NS |
| Smoking: smokers only (pack-year) | 55.7 ± 43.7 (0.5-225) | 68.3 ± 45.7 (10-202) | 49.4 ± 41.8 (0.5-225) | <0.05 |
| Underlying pulmonary disease | | | | |
| No.1 | NTM (n=24, 24.7%) | COPD (n=10, 33.3%) | NTM (n=18, 26.9%) | |
| No.2 | BE (n=14, 14.4%) | NTM (n=6, 20%) | BE (n=9, 13.4%) | |
| No.3 | Malignancy (n=13, 13.4%) | BE (n=5, 16.7%) | Malignancy (n=9, 13.4%) | |
| | Idiopathic (n=11, 11.3%) | Idiopathic (n=2, 6.7%) | Idiopathic (n=9, 13.4%) | |
| Emergency room visit | 28 (28.9%) | 9 (30.0%) | 19 (28.4%) | NS |
| Hospitalization | 37 (38.1%) | 16 (53.3%) | 21 (31.3%) | <0.05 |
| Hospitalization days | 12.7 (3-34) | 12.5 (3-34) | 12.8 (4-28) | NS |

NTM, non-tuberculous mycobacteriosis; BE, bronchiectasis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. [#]χ²-test.

Table 2 Antithrombotic agents and basal diseases

| | |
|----------------------------|-----------|
| Antithrombotic agents used | |
| Aspirin | 15(50.0%) |
| Apixaban | 5(16.7%) |
| Clopidogrel | 5(16.7%) |
| Rivaroxaban | 4(13.3%) |
| Warfarin | 3(10.0%) |
| Prasugrel | 2(6.7%) |
| Dabigatran etexilate | 1(3.3%) |
| Dipyridamol | 1(3.3%) |
| Combination | 6(20.0%) |
| Basal diseases | |
| Ischemic heart disease | 11(36.7%) |
| Atrial fibrillation | 8(26.7%) |
| Cerebrovascular disease | 7(23.3%) |
| Valvular disease | 3(10.0%) |
| Others | 5(16.7%) |
| Overlap | 4(13.3%) |

血栓薬服用者で2名(6.7%)、非服用者で9名(13.4%)であったが、この差は統計的に有意ではなかった。

服用していた抗血栓薬はアスピリン(aspirin)が最も多く、15名(50%)であった(Table 2)。2剤併用は6名で、いずれもアスピリンに他の1剤が併用されていた。

抗血栓薬投与の対象となった疾患は、重複を含めて、虚血性心疾患が最も多く、11名(36.7%)であった。

抗血栓薬服用で最も重篤な症状を呈した例は、脳梗塞でアスピリン、アピキサバン(apixaban)の2剤服用中に左下葉からの出血をきたした80歳COPD男性患者で、一時的に挿管となったが、両剤内服中止で出血は減少・停止し、気管支動脈塞栓術は回避できた。

他の抗血栓薬服用患者も、薬剤中止あるいは減量、さ

らには止血薬点滴・内服で出血をコントロールできた。

悪性疾患合併患者を除いて、出血が原因となって死亡したのは2名で、ともにびまん性肺胞出血であり、抗血栓薬服用はなかった。気管支動脈塞栓術を要した患者は1名で、原疾患はBEであり、抗血栓薬は服用していなかった。

考 察

血痰・咯血は致死的となりうる病態であり、医原性は極力避けられるべきである。

今回の調査で、血痰・咯血患者の約3割が抗血栓薬服用中の発症であることが判明した。単施設での後ろ向き調査であり、抗血栓薬服用患者にどのくらいの頻度で血痰・咯血が出現しているのかは不明である。ちなみに、当院で抗血栓薬の処方を受けている患者数は年間約5,500人(そのうちアスピリンが2,600名)であり、今回の報告対象のうち当院で抗血栓薬の処方を受けていたのは8名(アスピリンが5名)であったので、単純な推定では抗血栓薬による血痰・咯血の頻度は約0.16%(アスピリンで約0.2%)となる。しかし、当院では血痰・咯血による受診者の大半は初診時が紹介または急患室受診で、抗血栓薬処方以外の施設で行われており、正確な発症率の推定は困難である。

たとえ発症率が高くなくても、血痰・咯血は重大な有害事象として把握されるべきである。Table 1に示したように、急患室受診や入院を要するケースも多く、特に抗血栓薬服用者の入院率は非服用者より有意に高くなっている。先に提示した重症例は当院入院中の発症であったが、もし家庭で発症していたら生命の危険が非常に大きかったと推定される。このような見地から、呼吸器疾

患、なかでも肺構造破壊を伴う基礎疾患を有する患者に対して、抗血栓薬投与は慎重に行われるべきであろう。

特に、抗血栓薬服用中に血痰・咯血を呈した患者のなかにCOPDが多いことは注目すべきである。COPDは本来、血痰・咯血をきたしやすい疾患とは認識されておらず、ガイドラインにも記載されていない。しかし、海外の総説ではCOPDを、咯血をきたすetiologyとして記載した文献²⁾がある。一方で、COPDにおける咯血を「特発性」と扱った報告³⁾もあるが、この報告自体が39例ものCOPD咯血患者を報告しており、COPDでは気道出血をきたしやすい素地があることをむしろ示唆しているのではないかと考えられる。

COPDにおいては、慢性的な気道炎症による気道粘膜の脆弱性が出血の素地になる可能性が考えられる。また、冠動脈病変や脳血管障害を伴いやすいように、気管支動脈にもDieulafoy's diseaseなどの破綻をきたしやすい病変を生じるのかもしれない⁴⁾⁵⁾。実際、抗血栓薬を服用していない血痰・咯血症例のなかにも4名のCOPD患者(悪性腫瘍やNTM合併例を除く)がいた。しかし、このうち3名は下気道感染症を伴っており、1名は肝硬変による血小板減少症を合併していた。これに対して、抗血栓薬服用者の場合は、感染の合併もなく血痰・咯血を生じている。先述したように挿管にまで至った例もある。

そもそも、今回の調査で血痰・咯血患者には重喫煙者が多い傾向があり、喫煙そのものが血痰・咯血の危険因子⁶⁾となっている可能性がある。試みに、著者の外来に定期通院している血痰・咯血の既往がない患者100名を抽出して調べたところ、非喫煙者は43%、全体での喫煙指数は 19.9 ± 26.8 (pack-years)、喫煙者のみで 36.2 ± 26.8 (pack-years)であり、血痰・咯血患者とは有意な差($p < 0.05$)があった。

ちなみに抗血栓薬服用者と非服用者では、全体としての喫煙指数や、非喫煙者の割合に有意差はなかったが、喫煙者だけの喫煙指数は抗血栓薬服用者で有意に高かった。これは、抗血栓薬服用を必要とする疾患、特に虚血性心疾患や脳血管障害が、重喫煙者に多いことを反映しているものと思われる。必然的にCOPDを合併している患者も多くなり、潜在的な気道損傷を有している例が少なくないのであろう。このような患者は、抗血栓薬内服で気道出血を生じるリスクが高いと推定される。

また、びまん性肺胞出血はしばしば予後不良であり、しかも再発がありうる⁷⁾。本調査の抗血栓薬服用者にびまん性肺胞出血の患者はいなかったが、過去には抗血栓薬〔ワルファリン (warfarin)] 内服中にびまん性肺胞出

血を発症し、治療に難渋した症例の報告がある⁸⁾。既往を持つ患者に対する抗血栓薬投与は、呼吸器専門医と相談した上で、慎重に行われるべきであろう。

ちなみに、本研究で気管支動脈塞栓術や手術による止血を必要とした抗血栓薬服用患者はいなかったが、万一必要性があった場合には、服用を中止したとしても数日は出血リスクのためにこれを実施することが困難になり、緊急時に対処できない可能性がある。

一方で、抗血栓薬服用患者で特発性血痰・咯血の増加はみられなかったことから、抗血栓薬は一樣に血痰・咯血のリスク増加をもたらすものではないと思われる。注意を要するのは、COPDを含めて肺構造破壊や血管増生を伴う基礎疾患を有する患者であろう。

本研究は小規模であるが、抗血栓薬による血痰・咯血誘発のリスクを示したものである。より大規模な臨床調査が行われ、注意が喚起されることを期待したい。

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) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2008年合同研究班. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン：2009年改訂版. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf
- 2) Earwood JS, et al. Hemoptysis: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2015; 91: 243-9.
- 3) Delage A, et al. Cryptogenic hemoptysis in chronic obstructive pulmonary disease: characteristics and outcome. *Respiration* 2010; 80: 387-92.
- 4) Parrot A, et al. Approach to diagnosis and pathological examination in bronchial Dieulafoy disease; a case series. *Respir Res* 2008; 9: 58.
- 5) Menchini L, et al. Cryptogenic hemoptysis in smokers; angiography and results of embolization in 35 patients. *Eur Respir J* 2009; 34: 1031-9.
- 6) Ketai LH, et al. ACR appropriateness criteria® hemoptysis. *J Thoracic Imaging* 2014; 29: W19-29.
- 7) 鈴木直仁, 他. 11年の寛解の後, 肺胞出血を再発したGoodpasture症候群の1剖検例. *日呼吸誌* 2017; 6: 22-6.
- 8) Ishikawa K, et al. Pulmonary capillary bleeding in a patient with severe left ventricular failure after acute myocardial infarction under anti-thrombotic therapy. *Intern Med* 2007; 46: 721-6.

Abstract**Involvement of oral antithrombotic drugs in bloody sputum and hemoptysis**

Naohito Suzuki

Division of Respiratory Medicine, Ageo Central General Hospital

Antithrombotic drugs are now widely used for many diseases, including various forms of ischemic heart disease. Although these drugs may provoke undesirable bleeding, the risk of bloody sputum and hemoptysis has yet to be estimated. The author investigated 97 patients with bloody sputum and hemoptysis and found that 30 (30.9%) of the cases were taking oral antithrombotic drugs. Among patients taking these drugs, the first of causal pulmonary diseases of bloody sputum and hemoptysis turned out to be chronic obstructive pulmonary disease, which itself rarely shows such symptoms. The most frequently used drug was aspirin. Because bloody sputum and hemoptysis may lead to a fatal outcome, antithrombotic drugs should be carefully administered, especially to patients who have pulmonary diseases accompanied by structure destruction.