

●症 例

第Xa因子阻害薬，エドキサバンの内服中に破裂した末梢性肺動脈瘤の1例

眞水 飛翔 大坪 亜矢 田中 知宏
太田 毅 古川 俊貴 石田 卓士

要旨：症例は80歳男性。1年前よりエドキサバン (edoxaban) を内服していた。定期検査の胸部単純X線写真で右下肺野にすりガラス影を指摘されたが無症状だった。1週間後に喀血が出現し、胸部CTで右中葉に造影剤で濃染される結節を認めた。気管支動脈造影で右下肺野に13mm大の動脈瘤を認め、喀血は肺動脈瘤の破裂によるものと診断した。その原因として抗凝固薬の関与が推測された。抗凝固薬として投与されていた薬剤が比較的出血リスクの低い第Xa因子阻害薬であったため、出血は緩徐に持続するにとどまったと考えられた。

キーワード：エドキサバン，肺動脈瘤，喀血

Edoxaban, Pulmonary artery aneurysm, Hemoptysis

緒 言

肺動脈瘤は稀な疾患で、先天性心疾患や肺高血圧が基礎にある場合や、感染、炎症、外傷、肺動脈硬化症や中膜などの肺動脈壁成分の欠損などが原因でおこる場合が考えられている。今回我々は既存の気管支・肺疾患のない患者で抗凝固薬のエドキサバン (edoxaban) 内服中に破裂した末梢性肺動脈瘤の1例を経験したため、文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：80歳，男性。

主訴：喀血。

既往歴：77歳 急性胆嚢炎，79歳 心房細動，80歳 脳出血。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒なし。

現病歴：A医院に定期通院しており，20XX-1年より心房細動に対してエドキサバンの投薬を受けていた。これまで鼻出血など，出血傾向はなかった。20XX年7月に同院を受診したときに，定期検査として胸部単純X線写真が撮影された。その際，自覚症状はないものの，右下

肺野にすりガラス影を認めたため，B病院を胸部CTの検査目的で紹介，受診された。胸部単純CTでは，右中葉S⁴に気道に沿って拡がる浸潤影があり，肺炎を疑われた。1週間後にB病院での胸部CTの結果説明のためA医院を受診した。同日朝より血痰を認めており，その後に鼻，口から大量の出血を認めたため，当院へ紹介，入院となった。

入院時現症：身長160cm，体重55kg，意識清明，体温36.5℃，血圧128/68mmHg，脈拍106回/分・不整，呼吸回数15回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)。衣服に大量の血液の付着あり。肺雑音は聴取せず。

入院時検査所見 (表1)：WBC 6,500/μL，C反応性蛋白 (CRP) 0.8mg/dLと炎症所見は認めなかった。Hb 11.8g/dL

表1 入院時検査所見

血算		生化学	
WBC	6,500/μL	TP	7.9g/dL
Neu	72.6%	Alb	3.6g/dL
Lym	14.8%	BUN	20.5mg/dL
Mono	11.3%	Cr	0.78mg/dL
Eos	1.1%	T-bil	0.8mg/dL
Baso	0.2%	AST	14U/L
RBC	420×10 ⁴ /μL	ALT	8U/L
Hb	11.8g/dL	LDH	122U/L
Ht	36.3%	ALP	410U/L
Plt	13.7×10 ⁴ /μL	Na	135mmol/L
		K	4.7mmol/L
		Cl	101mmol/L
		CRP	0.8mg/dL
		Glu	121mg/dL
		HbA1c	5.5%
凝固			
PT-INR	1.26		
APTT	53.3s		
Fbg	413.6mg/dL		

連絡先：眞水 飛翔

〒943-0192 新潟県上越市新南町205

新潟県立中央病院呼吸器内科

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

(Received 9 Mar 2018/Accepted 28 Jun 2018)

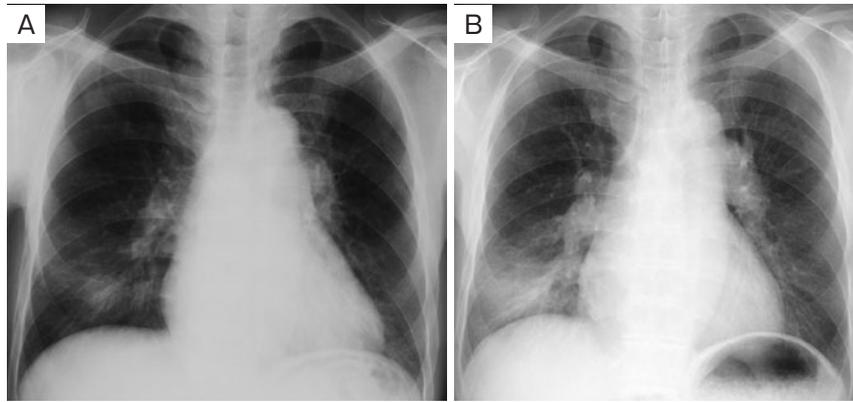


図1 胸部単純X線写真所見. (A) 最初に異常を指摘された時点のもの. 右下肺野にすりガラス影を認めた. (B) 1週間後(第1病日)では, 右下肺野のすりガラス影は広がっていた.

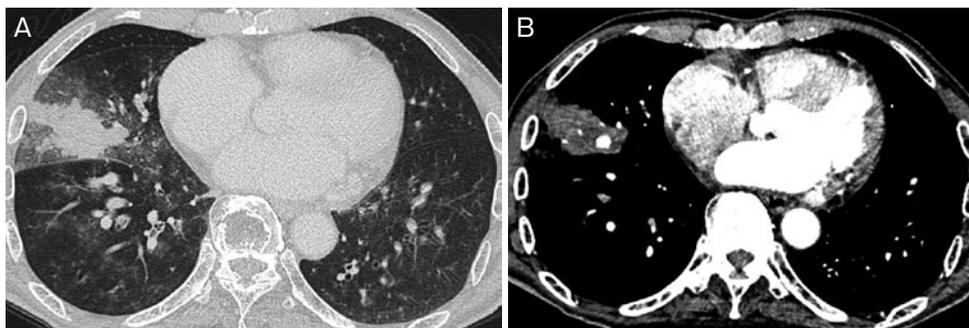


図2 胸部造影CT(第1病日)所見. (A) 右中葉にconsolidationを認め, (B) 内部に造影剤で, 肺動脈と同時相で濃染される結節を認めた.

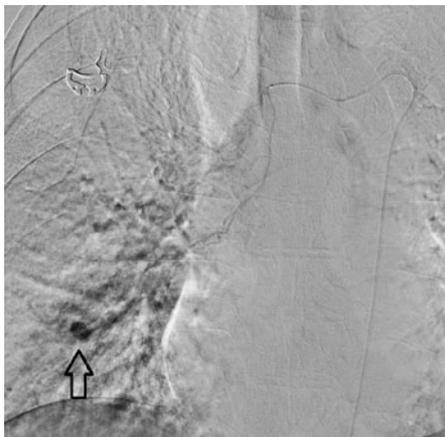


図3 気管支動脈造影(第1病日)所見. 右下肺野に13mm大の動脈瘤を認めた(矢印).

と貧血を認めた. ANCAは陰性であった. 痰培養からは常在菌のみ検出され, 抗酸菌塗抹は陰性であった.

入院時画像所見: 胸部単純X線写真で右下肺野にすりガラス影を認め, 1週間前よりも陰影は広がっていた(図1A, B). 胸部造影CTで右中葉にconsolidationを認め,

内部に造影剤で濃染される結節を認めた(図2A, B). 3年前に急性胆嚢炎で当院に入院した際にも造影CT検査が行われていたが, そのときには同様の所見を認めなかった.

入院後経過: 血行動態は安定していたが, 咯血が持続していたため, 治療は気管支動脈塞栓術(bronchial arterial embolization: BAE)を選択した. 気管支動脈造影で, 右下肺野に13mm大の動脈瘤を認めた(図3). 造影剤の漏出は認めなかったが, 造影CT所見も併せて, 破裂した動脈瘤からの出血を疑い, ゼラチンスポンジ細片でBAEを行った. エドキサバンを内服中であり, 出血傾向と予想されたため, 入院後より内服を中止した. BAE後は暗赤色の血痰は認めるものの, 新鮮血を伴う血痰や咯血はなく経過した. 胸部単純X線写真で右下肺野のすりガラス影が改善したため第16病日に退院となった. 発熱や炎症所見は入院時から退院時まで認めなかった. Hbも入院時と同程度で推移し, 貧血は今回の咯血によらないものと判断した. 退院後は慎重に経過観察を続けているが, 1年以上経過した現在でも, 咯血, 血痰は認めていない.

考 察

本症例では、気管支動脈造影で気管支動脈の最末梢部、すなわちシャント部に動脈瘤を認めた。気管支動脈瘤や肺動脈瘤が考えられたが、造影CT検査で他の肺動脈の濃染と同時相で動脈瘤が描出されたことも併せ、肺動脈瘤と診断した。

肺動脈瘤は稀な疾患とされており、発症部位により肺動脈幹および左右主肺動脈に生ずる中枢性と、その末梢に生ずる末梢性に分類される¹⁾。中枢性は先天性心疾患およびそれらに続発した肺高血圧や血管炎を成因とすることが多い。末梢性は感染、炎症、外傷などを契機に発症する続発性と、肺動脈硬化症や中膜などの肺動脈壁成分の欠損などが原因でおこる特発性に分けられる²⁾。

本症例は末梢性肺動脈瘤であり、その原因として先天性心疾患および肺高血圧、血管炎を示唆する所見はなかった。動脈瘤の原因となる外傷もなかった。また、最初に胸部単純X線写真で異常を認めたときには自覚症状は全くなく、当院受診時にも炎症所見や発熱を認めなかったことから感染の関与も否定的であった。これより、胸部単純X線写真の所見は肺炎などの炎症ではなく出血であり、何らかの原因で肺動脈瘤を形成し、少なくとも咯血の1週間前には破裂していたと推測された。

本症例の病態として、抗凝固薬であるエドキサバンを内服しており、肺動脈瘤のわずかな損傷が十分に修復されず、少量の出血が持続したため、破裂してから咯血するまで時間を要したと予想された。末梢性肺動脈瘤は40～60%が破裂し³⁾、さらに破裂症例の54～87%が死亡する⁴⁾とされており、診断がつき次第、病因や動脈瘤径、症状の有無にかかわらず治療適応とすべきとの報告もある²⁾⁵⁾⁶⁾。ただ、Veldtmanらの報告では、低圧の肺動脈瘤は破裂する危険性が低く、保存的加療も勧められている⁷⁾。本症例では肺動脈瘤の破裂後、無症状で経過しており、検索した限りでは同様の報告はなかった。また、気管支動脈造影で動脈瘤から造影剤の漏出を認めなかったことから、出血自体は少量と考えられた。そのため、まずゼラチンスポンジによる塞栓術を行った。低圧の肺動脈瘤であったため、動脈瘤の表面をフィブリンや器質化が覆い、保存的加療のみで止血できたと推測された。

欧州心臓病学会は抗凝固療法中の心房細動患者における出血リスクとして高血圧、腎機能障害、肝機能障害、脳卒中、出血素因・貧血、不安定なPT-INR、年齢(>65歳)、薬剤、アルコールを評価項目として挙げている⁸⁾。このうち3項目以上が当てはまると大出血の発現率が高いとされる。本症例では脳卒中、出血素因・貧血、年齢の3項目が該当し、出血のリスクは高かった。

エドキサバンは低分子の経口抗凝固薬である。血液凝

固カスケードにおいて、活性化血液凝固第X因子(activated coagulation factor X:FXa)はプロトロンビンからトロンビンを生成し、フィブリン形成を促進することにより血栓を形成する。エドキサバンはこのFXaを選択的、可逆的かつ直接的に阻害することにより、血栓形成抑制作用を発現する。このように単一凝固因子の活性阻害に標的を絞ることで、複数の凝固因子に作用するワルファリン(warfarin)よりも出血性の副作用を少なくして安全性を高めている⁹⁾。心房細動患者でエドキサバンとワルファリンの脳卒中の発症抑制を比較するENGAGE AF-TIMI 48試験¹⁰⁾では、エドキサバンの投与量によらず、ワルファリンよりも出血の合併症の発現率が少ないと報告されている。また、同studyではエドキサバン内服患者の致死的な出血の年間発現率はエドキサバン60mg群で0.21%、30mg群で0.13%ときわめて稀であると報告されている。検索した限りではエドキサバン内服患者で呼吸器系の大出血を認めた報告はなかった。

エドキサバン内服中に破裂した末梢性肺動脈瘤の1例を報告した。肺動脈瘤の破裂の原因として抗凝固薬の関与が推測された。抗凝固薬として投与されていた薬剤が比較的出血リスクの低いFXa阻害薬であったため、出血は緩徐に持続するにとどまったと考えられた。

謝辞：本症例において気管支動脈塞栓術をご担当いただいた新潟県立中央病院放射線科の木原好則先生に深謝いたします。

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) Ungaro R, et al. Solitary peripheral pulmonary artery aneurysms. Pathogenesis and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 566-71.
- 2) 稲葉浩久, 他. 孤立性末梢性肺動脈瘤の2例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 384-8.
- 3) Monchik J, et al. Solitary aneurysm of the middle lobe artery. A case report and review of solitary peripheral pulmonary artery aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1974; 17: 496-503.
- 4) Benveniste O, et al. Ruptured mycotic pulmonary artery aneurysm: an unusual complication of right-sided endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 626-9.
- 5) 牧本伸一郎, 他. 大量咯血をきたした末梢性肺動脈瘤破裂の1例. *日臨外会誌* 2001; 62: 2658-61.
- 6) 松永壮人, 他. 緊急コイル塞栓術を施行した末梢性肺動脈瘤破裂の1例. *日臨外会誌* 2012; 73: 2215-8.
- 7) Veldtman GR, et al. Low pressure giant pulmonary artery aneurysms in the adult: natural history and management strategies. *Heart* 2003; 89: 1067-70.

- 8) Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
- 9) 小嶋哲人. 抗凝固薬の歴史とXa阻害薬の開発目的を
探る. 池田康夫, 他編. Xa阻害薬のすべて. 東京:
先端医学社. 2007; 68-75.
- 10) Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.

Abstract

A case of a ruptured peripheral pulmonary artery aneurysm in a patient taking edoxaban, a factor Xa inhibitor

Hikaru Mamizu, Aya Ohtsubo, Tomohiro Tanaka, Takeshi Ohta,
Toshiki Furukawa and Takashi Ishida

Department of Respiratory Medicine, Niigata Prefectural Central Hospital

An 80-year-old man with a history of taking edoxaban for 1 year presented with ground-glass opacity in the right lower lung field on chest radiograph at his regular checkup, although he was asymptomatic at that time. One week later, he was referred to our hospital with hemoptysis. Chest contrast-enhanced computed tomography images showed a nodule in the middle lobe of the right lung. Furthermore, selective bronchial angiography revealed an aneurysm with a diameter of approximately 13mm in the right lower lung field. Therefore, a diagnosis of a ruptured pulmonary aneurysm was confirmed. The anticoagulant might have caused the pulmonary artery aneurysm to rupture, but because the risk of hemorrhagic diathesis is low with factor Xa inhibitors, it had restricted the speed and volume of the bleeding after the rupture.