原 著

経口抗凝血薬療法中に神経痛発作を呈した 出血性副作用の二症例

伴 一 郎* 仲 田 幸 文* 平 井 正 文*
河 合 誠 一* 塩野谷 恵 彦*

Two cases of neuralgia during oral anticoagulant treatment

Ichiro BAN*, Yukifumi NAKATA*, Masafumi HIRAI*,
Seiichi KAWAI* and Shigehiko SHIONOYA*

Key words : oral anticoagulant, warfarin, neuralgia, hemorrhagic diathesis and thrombotest

242 patients suffering from peripheral occlusive vascular diseases have been treated with oral anticoagulant, warfarin potassium. Side effects were encountered in 5 cases. They were as follows, epistaxis, left sciatica and bleeding into the groin muscle, left brachial neuralgia and generalized subcutaneous and intramuscular bleeding, bleeding into the calf muscle, and gastrointestinal disorder. Two cases presented in this paper had neuralgia prior to the manifestation of hemorrhagic diathesis which could not be diagnosed at the first time of consultation. One case was vasculo-Behçet disease, 43 year old male who had been treated with 3 mg per day of warfarin for the recurrent thrombophlebitis in the right lower limb. Left sciatica and painful swelling in the left thigh occurred approximately two months later after discharge. He was diagnosed as thrombophlebitis and 5 mg per day of warfarin were administered, consequently hemorrhagic diathesis was manifested in the left lumbar region and the left ankle joint. Immediately warfarin was discontinued and vitamin K₂ and K₁ was administered. Hemorrhagic diatheses subsided within one week. He became ambulant and discharged. The other case was Buerger's disease, 42 year old male. He underwent thromboendarterectomy for the partial obstruction of right radial artery. After discharge, he had been followed with warfarin potassium 3 mg per day. Nine months later, he complained of left brachial neuralgia. At this time, no manifestation of hemorrhagic diathesis was found, in spite of thrombotest less than 5%. He was treated with aminopyrin 1.0 g per day. The following day, body temperature rose to 38°C and he complained of severe sore throat. Three days after the first attack of brachial neuralgia, he was admitted. At the admission, subcutaneous bleeding around the neck, myalgia all over the body and submucosal bleeding in the throat and high fever were recognized. Discontinuation of warfarin and administration of vitamin K₁ and tranexamic

* 名古屋大学附属病院分院外科 (〒461 名古屋市東区東桜2-12-1), Nagoya University, School of Medicine, Branch Hospital, Surgical Department, Nagoya, Japan.

acid were instituted. Neuralgia, myalgia and hemorrhagic diathesis were all disappeared within 2 weeks, and thrombotest returned to 100%. We should keep in mind that neuralgia might occur as the first symptom of side effect prior to manifestation of hemorrhagic diathesis during oral anticoagulant treatment.

During oral anticoagulant therapy, if thrombotest decreased less than 5%, discontinuation of anticoagulant should be recommended and daily laboratory examination must be carried out. The range of control of thrombotest should be 5—15% during admission and after discharge, 10—25%.

緒 言

Warfarin (3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin) は米国 Wisconsin 大学の K. P. Link¹⁾により1943年に発見されたクマリン系抗凝血薬であり, Wisconsin Alumni Research Foundation の頭文字と Coumarin の arin をとり Warfarin と名づけられたものである。臨床的には1946年 Wright により急性心筋硬塞に対して抗凝血薬療法の投与が提唱されて以来, 広く一般に経口的抗凝血薬として各種の血栓症に投与されて来た。今回, ワーファリン投与中に神経痛発作を生じ来院し, ワーファリンの副作用による神経痛と診断できず, 次第に出血性素因が増強し, 入院治療を必要とした2症例を経験したので, ここに報告するとともに, トロンボテスト値によるコントロールの問題について検討を加える。

I. 症 例

＜症例1＞ Vasculo-Behçet 病, 43歳, 男子, 職業(自家営業)。既往歴: 扁桃炎, 扁桃摘除術。現病歴: 昭和47年, 両下腿に結節性紅斑, 陰囊潰瘍, アフター性口内炎が発症する。昭和48年11月, 頭部にシビレ感あり, 昭和49年1月下旬, 右鼠径部の疼痛と右大腿の腫脹あり, 血栓性静脈炎の診断をうける。ブドー膜炎を合併する。同年5月15日, 当科へ入院, ウロキナーゼ1日12,000国際単位, ヘパリン1日15,000単位(分3)の皮下注射投与を13日間受ける。5月27日, 腫脹消退し経過良好のため退院。以後外来にてワーファリンの内服を続ける。同年7月1日, 左坐骨神経痛, 左腰部疼痛を訴え来院する。左大腿の腫脹著明, 左足関節の疼痛のため歩行困難あり。同年7月5日, 血

栓性静脈炎の診断のもとにワーファリン1日5mgの投与を受けた。同年7月8日, 歩行不能となり担送入院する。

ワーファリンによる坐骨神経痛と診断し, ワーファリンを中止, VK₁, VK₂, トランサミンの投与を行った。約1週間後同年7月16日, トロンボテスト値の正常化とともに, 坐骨神経痛, 腰痛も軽快し, 歩行可能となり退院。臨床経過については(図1)に示した。

入院時所見: 左臀部に圧痛あり, 左ラセグテスト陽性, 左大腿に腫脹あり, 左足関節に腫脹疼痛, 運動障害あり, 赤血球440万, 白血球12,400, 血色素81.5%, 血小板10.6万, 血球容積37%, 出血時間2分, 凝固時間11分30秒, トロンボテスト12.1%, フィブリノーゲン174mg/dl, プラスミノーゲン7.4mg/dl, アンチトロンビンⅢ21mg/dl, α_2 -マクログロブリン342mg/dl, α_1 -アンチトリプシン245mg/dl, C_{3c}49mg/dl, C₄41mg/dlであった。

再入院前に比較して, α_2 -マクロの増加, C_{3c}の低下, C₄の増加が認められ補体系の活性化が考えられた。フィブリノーゲン, アンチトロンビンⅢ, プラスミノーゲンについては有意義な変動はみられなかった。

＜症例2＞ バージャー病, 42歳, 男子, 事務員。既往歴: 右股関節脱臼。現病歴: 昭和46年6月, 右第Ⅴ指に疼痛あり, 接骨医にて電気治療を受け増悪。同年7月29日, 当科入院。動脈撮影により右橈骨動脈の分節的閉塞を認める。同年8月25日, 右橈骨動脈血栓内膜摘除術をうける。術後低分子デキストラン1日500ml, ウロキナーゼ1日6,000国際単位, ヘパリン1日10,000単位, ワーファリン1日3mg(分3)にて治療する。同年9月6日, 経過良好退院。退院後も外来通院にて1日3mgのワーファリン

Fig. 1 Vascular Behçet disease, 43 years old, male. Clinical course of side effects during oral anticoagulant treatment.

Fig. 2 Buerger's disease, 45 years old, male. Clinical course of side effects during warfarin treatment.

内服を続け、2週間に1回トロンボテストの測定を続けていた。翌年6月21日、左上腕神経痛を訴えて来院する。

トロンボテストは5%以下であった。1日1

mgに減量し、ワーファリン内服を続けた。2日後6月23日、全身の筋肉痛と発熱(38℃)を訴える。6月24日、咽頭痛、発熱、全身の筋肉痛のため1日1.0gのスルピリン投与を受ける。

Fig. 3 Thrombotest and γ +K (thromboelastogram)

6月25日, 咽頭痛軽快せず, アミピロ2錠の頓用内服が投与された。6月26日, 左上腕の激痛と前頸部に出血斑が現れる。直ちに入院, ワーファリンによる副作用と診断し, ワーファリンの中止, VK_1 , トランサミンの投与を開始した。約2週間で全身の出血斑は消失し, トロンボテストは100%に改善した。

臨床経過について(図2)に示した。

再入院時所見: 前頸部, 左上腕, 左下腿に広範な皮下出血が認められ, 全身に筋肉痛を訴えていた。咽頭痛は強度にあり, 軟口蓋部, 咽頭に粘膜下出血を認めた。鼻出血, 腸管出血, 下血等は認めなかった。赤血球323万, 白血球5,600, 血色素69.5%, 血球容積31.5%, 出血時間2分, 血小板9万, トロンボテスト42%, 血清蛋白6.8g/dl, GOT 20単位, GPT 17単位, LDH 280単位, クレアチニン0.8単位/dl, BUN 17mg/dlであった。

トロンボテストによる治療域: トロンボテスト値とスロンボエラストグラムとの関係について(図3)に示したが, トロンボテスト値が25%程度まではスロンボエラストグラムによる $r+K$ の延長はそれ程認められず, 5%以下になると急速に $r+K$ の延長が認められることから

5%以下では出血の副作用が急速に出現する可能性が大となる。またトロンボテストが5%にコントロールされていて, 下肢の血栓塞栓症を発症した症例を経験しており²⁾, 血液中のⅡ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ因子の活性を抑制しておくのみでは十分な抗血栓性の状態とはいえない。臨床的には入院中は5~15%のトロンボテスト値の領域でコントロールし, 通院治療では10~25%にコントロールする。絶対に5%以下にならないようにする。

II. 考 察

経口抗凝血薬としてワーファリンのみにより治療した末梢血管疾患242症例の中出血の副作用を訴えたものが4例(1.7%)あった。鼻出血1例, 左腓腹筋内出血1例, 左坐骨神経痛を伴った腰部臀筋内出血1例, 左上腕神経痛に始った全身の皮下出血1例であった。今回の2症例は何れも出血症状が現れる以前に神経痛発作があり, この時点で直ちにワーファリンの中止, VK_1 , VK_2 等の適切な投与がなされていれば予防できた症例であった。経口抗凝血薬の副作用として副腎内出血³⁾, 肝破裂⁴⁾, 唾液腺内出血⁵⁾, 心臓破裂⁶⁾, 乳房壊死⁷⁾等の種々の副作

用の報告がみられる。ワーファリンの投与量と効果には個人差があり、一概に投与量を決定することはできないが、常に細心の注意と臨床的経過の観察と上記のごとき各種副作用のあることを念頭に入れ治療する必要がある。

結 語

242 例の経口凝血薬療法で 4 例に出血の副作用があり、その中 1 例が鼻出血であり、他の 3 例は初期に出血の副作用が診断されず、初期症状として神経痛、血栓性静脈炎等の診断をうけている。副作用の初期症状としてこのような経過をとる症例のあることを念頭に入れて治療すべきである。入院中の тромбоテストは、5～15%、通院患者では 10～25% にコントロールし、5% 以下に低下した場合は直ちにワーファリンを中止すべきである。

文 献

- 1) Link, K.P.: The anticoagulant from spoiled sweet clover hay. Harvey Lectures, **39**; 162, 1944.
- 2) 伴 一郎: 抗凝血薬療法の実際. 日本医事新報, **2323**; 11, 1968.
- 3) O'Connell, T. X. and Aston, S. J.: Acute adrenal hemorrhage complicating anticoagulant therapy. S.G.O., **139**; 355, 1974.
- 4) Robert, M.H. and Jonson, F. R.: Hepatic rupture from anticoagulant therapy. Arch. Surg., **110**; 1152, 1975.
- 5) DeCastro, C. M., Hall, R. J. and Glassen, S. P.: Salivary gland hemorrhage An unusual complication of Coumarin anticoagulation. Amer. Heart J., **80**; 675, 1970.
- 6) Wright, I. S., Marple, C. D. and Beck, P. F.: myocardial infarction: its clinical manifestations and treatment with anticoagulant. Grune & Stratten, New York, 1954.
- 7) Romanucci, D., Jakovic, L. G. and Smedberg, K.: Anticoagulants and Hemorrhage-Breast Necrosis: A case report. Angiology, **25**; 612, 1974.
- 1) Link, K.P.: The anticoagulant from spoiled sweet clover hay. Harvey Lectures, **39**;