ダビガトラン内服中に急性腎傷害を発症し、著明な凝固障害から重篤な消化管出血を生じた1症例

松吉 健夫 佐々木庸郎 山口 和将
小島 直樹 稲川 博司 岡田 保誠

公立昭和病院救命救急センター (〒187-8510 東京都小平市花小金井8-1-1)

Key words: ①dabigatran, ②acute kidney injury, ③coagulopathy

はじめに

新規経口抗凝固薬であるダビガトランは、腎機能障害を有する患者において蓄積し、重篤な出血性合併症を起こすことが知られている¹⁾。今回我々は、ダビガトラン内服中に急性腎傷害 (acute kidney injury, AKI) を発症し、著明な凝固障害から消化管出血を生じた症例を経験したので報告する。

症 例

71歳の男性。3ヵ月前より、発作性心房細動に対してダビガトラン220 mg/dayの内服を開始された。開始時の血液生化学検査値は、BUN 9.3 mg/dL, Cr 0.71 mg/dL, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time, APTT) 31.6 secであった。1ヵ月前より股関節痛を生じ、10日前に近医にてロキソプロフェンが処方された。その後、心窩部痛、下血が出現し、前医を受診した。この際、著しい腎機能障害と凝固障害を認め、入院後も改善しないため、2日後に当院へ転送となった。

入院時現症：意識清明, vital signには特記すべき異常なし。強い股関節痛を訴えていた。外表では、肘、両下腿などに皮下出血があり、便は暗褐色であった。

血液検査値は、Hb 7.8 g/dL, BUN 165.6 mg/dL, Cr 12.67 mg/dL, プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR) 6.42, APTT 129.9 secと異常値を示した。

AKIによりダビガトランが蓄積し、それによる凝固障害から消化管出血を来したと考えた。まずは凝固障害の是正を優先する方針とし、血液製剤による補充のみならず、血液透析にてダビガトランを除去することにした。

入院後経過：第1病日に血液透析 (ポリスルホン膜、膜面積1.8 m², 血液流量180 mL/min, 抗凝固薬なし, 5時間) を施行し、併せて新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) 10単位、赤血球濃厚液 (packed red cell, PRC) 4単位を投与した。第2病日も血液透析 (透析条件は同様)、輸血を行ったところ、第3病日にはPT-INR 1.59, APTT 76.8 secまで改善した (Fig. 1)。この間貧血の進行は軽度であったため、さらに凝固能の改善を待ってから内視鏡治療を行うことにした。第4病日に血液透析 (ナファモスタット25 mg/hr投与、他同様)、FFP投与を行った後、第5病日に内視鏡検査を施行した。十二指腸潰瘍からの出血を認め凝固止血を施行したが、粘膜からの微小な出血が続き、その後も連日内視鏡による止血術を要した。

一方、股関節痛について、MRIにて骨盤骨に腫瘍の転移を疑う所見が見られた。高カルシウム血症、Bence Jones蛋白、頭部X線での骨打ち抜き像を認め、骨髓穿刺にて多発性骨髓腫と確定診断した。

第5病日以降は凝固障害の再燃はなかったが、腎機能は回復しなかった。第12病日に血液内科に転科となった。

Gastrointestinal bleeding due to marked coagulopathy from acute kidney injury in a patient taking dabigatran

Takeo Matsuyoshi, Nobuo Sasaki, Kazumasa Yamaguchi, Naoki Kojima, Hiroshi Inagawa, Yasusei Okada
Emergency and Critical Care Center, Showa General Hospital (8-1-1 Hanakoganei, Kodaira, Tokyo 187-8510, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:143-4.

Fig. 1 Clinical course
APTT, activated partial thromboplastin time; EGD, esophago-gastroduodenoscopy; FFP, fresh frozen plasma; HD, hemodialysis; PRC, packed red cell; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio.

考 察

本症例では、ダビガトラン投与開始前の血清Cr値は正常であり、高齢のため220 mg/dayで投与開始された。しかし、今回消化管出血にて前医を受診するまでの3ヵ月間、一度も腎機能の測定は行われていなかった。

本症例におけるAKIの原因は、多発性骨髄腫と考えられる。当初は、ロキソプロフェンによる薬剤性腎傷害を疑ったが、投与期間が短く、また経過中腎機能が回復することなく維持血液透析に移行したことは、薬剤性腎傷害には合致しない経過と思われる。

同様の症例報告はすでになされており^{1)~3)}、いずれも高齢かつ慢性腎臓病を有する患者にダビガトランを300 mg/day投与している。しかし、内服開始からイベントを起こすまでの期間は4日²⁾あるいは9日³⁾であり、本症例よりさらに短い。本邦では、ダビガトラン内服中の患者の腎機能モニタリングについて、具体的な間隔については言及されていない。ヨーロッパでは、75歳以上もしくは腎機能障害を有する患者では、少なくとも1年に1回は腎機能を測定するようにと注意喚起がされている⁴⁾が、上述した症例を考慮すると十分とは言い難い。とくに高齢者においては、他疾患の合併、薬剤などの影響でも急性に腎機能が悪化する可能性がある。本症例のように投与開始時の腎機能が正常であることを根拠として、腎機能のチェックを行わない場合、ダビガトラン内服中の患者では予期せぬ

出血が生じるリスクが高くなることに注意すべきである。

また、ダビガトランは抗凝固作用を中和する薬剤が確立していない。本症例ではFFPを投与し、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤やprothrombin complex concentrateを投与している報告もある^{1),2)}。しかし、FFPは容量負荷となり、他の血液製剤はすぐに使用できるとい状況にない。

一方、ダビガトランは血液透析で除去できることが知られている⁵⁾が、現状では具体的な透析条件、施行時間、回数についての一致した見解はない。APTTが正常値であることは、少なくともダビガトランの効果過剰を除外できる⁵⁾とされており、APTT正常化を指標に血液透析を施行する適応があると考え。血液透析は、施行にあたり相応のリスクがあるが、凝固能が悪化している症例においては、抗凝固薬の追加投与なく施行可能であり、メリットは大きい。ダビガトランが蓄積し、凝固障害による出血症状が出現している患者においては、治療法の1つとして十分考慮に値すると思われる。

本論文の要旨は第22回日本集中治療医学会関東甲信越地方会(2013年、つくば)で発表した。

本稿のすべての著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Maddry JK, Amir MK, Sessions D, et al. Fatal dabigatran toxicity secondary to acute renal failure. *Am J Emerg Med* 2013;31:462.e1-2.
- 2) Harinstein LM, Morgan JW, Russo N. Treatment of dabigatran-associated bleeding: case report and review of the literature. *J Pharm Pract* 2013;26:264-9.
- 3) Dumkow LE, Voss JR, Peters M, et al. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1646-50.
- 4) Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim implements additional guidance supporting appropriate use of Pradaxa® (dabigatran etexilate) in Europe. [cited 2013 Sep 3]. Available from: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2011/27_october_2011_dabigatran.html
- 5) Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et al. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol* 2011;7:281-7.

受付日2013年9月3日
採択日2014年7月22日