エドキサバンが効果的であった右上半身深部静脈血栓症の 1 例

篠原 禎雄¹⁾ 山中 祐路¹⁾

要旨：症例は 75 歳女性。完全房室ブロックに対してペースメーカー留置の既往があるが血栓性既往はない。交通外傷で右鎖骨骨折、肋骨骨折、血胸と診断された。第 8 病日に軽快退院したが、第 12 病日より右上肢と顔面の腫脹および頭頸部痛が出現し、第 13 病日に来院した。造影 CT で右鎖骨下静脈から右内頸静脈に至る血栓症を認め、ただちにヘパリン点滴を開始した。第 18 病日からエドキサバン 30 mg の内服を開始、症候増悪なく 26 病日に退院後は症候軽快し、第 87 病日の造影 CT では血栓の消失が得られていた。以後再発なく経過した。鎖骨下静脈から内頸静脈に至る上半身深部静脈血栓症に対してもエドキサバンは安全かつ有効な治療の第一選択になりえる。

Key words: upper torso, internal jugular vein, venous thromboembolism, edoxaban, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

はじめに

元来、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) に対してはワルファリンによる抗凝固療法が一般的である。しかしこの数年、非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: NOAC) が VTE に対しても次々と適応を取得し始めている。右鎖骨下静脈から右内頸静脈に形成した比較的まれな深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) に対してエドキサバンが効果的であった 1 例を経験したので、次々と NOAC が VTE に対して保険適応となっている過渡期である現在の VTE 治療とともに報告する。

症 例

患者：75 歳、女性

主訴：右上肢および右顔面の腫脹、頭頸部痛

既往歴：完全房室ブロック (10 年前にペースメーカー留置術施行)、高血圧、脂質異常症

家族歴・生活歴：特記事項なし

現病歴：2015 年 1 月某日、歩行者対自動車の接触事故による交通外傷で当院へ救急搬送された。右鎖骨骨折、右第 2 から第 5 肋骨骨折、右血胸と診断された。保

存的治療で症候安定を得られ第 8 病日に退院した。第 12 病日の夜間より右上肢と顔面の腫脹および頭頸部痛が出現し、第 13 病日の未明に来院した。

入院時現症：身長 152 cm、体重 53 kg、血圧 123/71 mmHg、脈拍 71 回/分・整、SpO₂ 95 % (室内気)、神経学的には異常所見を認めなかったが、右頸静脈怒張を認め、右頸部に硬結を触知した。軽度の圧痛を認めた。右上肢の著明な腫脹あり。顔面の右半分に腫脹を自覚していた。胸痛や呼吸困難は認めなかった。

入院時検査所見：D ダイマー 17.8 μg/ml と著明に高値。クレアチニン 0.83 (クレアチニンクリアランス 49 ml/min)。その他の血液生化学検査に異常値を認めなかった。動脈血液ガス分析では室内気で pH 7.422、pCO₂ 39.0 mmHg、pO₂ 74.7 mmHg だった。心電図は脈拍 75 回、ペースメーカー調律。軸偏位や伝導障害、また胸部誘導の陰性 T 波は見られなかった。

造影 CT で鎖骨下静脈から右内頸静脈内に陰影欠損像を認め、その鎖骨下静脈の末梢側は骨折部を超えて鎖骨中央部まで、中枢側は上大静脈内に留置してあるペースメーカーリードに接触しているようであった。右鎖骨骨折の転位はあるが近傍の鎖骨下静脈への圧排は認めなかった (Fig. 1)。

経過：病歴と画像所見から外傷による右鎖骨骨折からの局所炎症の波及による鎖骨下静脈から内頸静脈に至る深部静脈血栓症と診断し、ただちにヘパリン点滴を開始。APTT 値が正常の 2 倍前後を目標に調整した。

¹⁾小田原市立病院脳神経外科
(2016 年 1 月 19 日受付、2016 年 2 月 15 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10425

検査前にヘパリン点滴を終了し、第17病日に脳血管撮影検査を施行すると、右内頸静脈内造影欠損像を認め、その頭側で静脈が拡張していた。一部血栓の周囲から静脈還流もあり、また左内頸静脈、右外頸静脈や椎骨静脈叢からの還流があり頭蓋内の還流遅延は認めなかった。同時に施行した両側上肢静脈造影では右腋窩静脈から末梢の静脈が拡張しており、鎖骨下静脈から近位へは静脈還流を認めなかった(Fig. 2)。

検査後はヘパリン点滴を再開せず、第18病日からエドキサバン 30 mg の内服を開始、他覚的所見として頸静脈の怒張や硬結触知、また右上肢の腫脹ともに改善は見られなかったが、右顔面から頸部腫脹症状の軽快を自覚し、また出血性合併症を生じることなく、第26病日に独歩自宅退院した。第39病日に外来受診時には右上肢の腫脹左右差はなく、頸静脈怒張も改善していた。Dダイマー値は第20病日には14.9 µg/mlであったが、6カ月後には0.6 µg/mlと正常化した。第87病日の造影CTでは血栓の消失が得られていた(Fig. 3)。以後1年間に内服を継続しており、自覚症状はなく、画像上も静脈血栓症の再発を認めず、また出血性合併症を生じることなく良好な経過を得ている。

考 察

本例は鎖骨下静脈から腕頭静脈、右内頸静脈に連続するDVTであり、Majorらは同様のDVTを上半身深部静脈血栓症(upper torso DVT: UTDVT)としている¹⁾。上肢静脈血栓症(upper extremity DVT: UEDVT)と混同されて報告されているが、UEDVTの頻度はDVT全体の1～4%程度と報告されている²⁾ことから、UTDVTの頻度はさらに稀であると思われる。特発性と二次性のものがあり、二次性の危険因子としては、中心静脈カテーテル留置、悪性腫瘍、外科的手術合併症、外傷、凝固異常などがある^{3,4)}が、その報告のほとんどが中心静脈カテーテル留置に伴う合併症であり、内科的入院管理における中心静脈カテーテル留置頻度の上昇から、その合併症としてUEDVTの頻度も増えている^{1,4,5)}。本例では受傷12日目から症状が急速に出現してきたため、交通外傷による鎖骨骨折がDVTを形成した原因と思われた。骨折による機械的圧迫が静脈還流障害を来して血栓形成を生じた可能性も否定できないが、造影CTでは明らかな圧迫所見がないことから骨折局所炎症の波及が血栓形成の主因と考えられた。また造影CTで血栓の近位端がペースメーカーリードと接触しているようにも見え、リードが血栓形成を助長した可能性がある。心房細動のないペースメーカー植込み例に対する抗凝固療法は推奨されてい

ない⁶⁾が、血栓形成を助長するような状況においては慎重な観察が必要である。

現行の国内のガイドラインでは急性VTEに対してはヘパリンとワルファリンの併用がClass Iで推奨されている⁷⁾。良好な血栓溶解と再開通が得られるが、ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)やワルファリンによる出血のリスクなど安全性の面では課題が残る。

エドキサバンは2014年9月に、本邦では初めにVTEに対して保険承認を得たNOACである。Hokusai-VTE試験⁸⁾で、急性症候性DVT(膝窩、大腿、腸骨静脈)または急性症候性肺塞栓症患者において初期治療としてenoxaparinまたは未分画ヘパリンを使用後の、ワルファリン群に対する同等の有効性と高い安全性を示した。有効性の主要評価項目である症候性VTE再発(DVTまたは非致命的/致命的肺塞栓症)において、エドキサバン群3.2%、ワルファリン群3.5%で、非劣性を示した(HR 0.89, 95% CI 0.70–1.13, 非劣性 $p<0.001$)。また安全性の主要評価項目である大出血および大出血ではないが臨床的に問題となる出血の複合イベントではエドキサバン群8.5%、ワルファリン群10.3%(HR 0.81; 0.71–0.94, $p=0.004$)と有意に出血を抑制した。その他のNOACであるリバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトランも同様の試験結果が得られており^{9–11)}、リバーロキサバンは2015年9月に、アピキサバンは2015年12月にVTEに対して適応を取得している。本例では当時唯一NOACでVTEに対して保険適応を有していたエドキサバンを選択したが、再発や肺塞栓症を生じることなく速やかな症候改善と血栓消失を得ることができた。また薬剤選択までにヘパリンによるbridging therapyを行ったが、NOACでは速やかに効果を発揮することから今後は初めからNOACで治療を開始することでHITのリスクも回避できる可能性がある。

DVTの治療では抗凝固療法が無効時にcatheter-directed thrombolysis(CDT)や血栓破砕術も考慮されるが、CDTによる肺塞栓症を生じるリスクもあり、山田らは下肢のDVTにおけるCDTでは下大静脈フィルター留置は必須としている¹²⁾。UEDVTやUTDVTは下肢DVTと比較して、肺塞栓症発症のリスクや再発に関して一定の見解がないのが現状である^{13–15)}。UEDVTにおける、肺塞栓症予防目的の上大静脈フィルター留置の効果や長期成績についても報告はある¹⁶⁾が、依然として報告は少ない。本例ではペースメーカーリードがあり、また血栓がリードと接触するまでに近位側へ進展しているため、上大静脈にフィルターを留置することは不可能と思われ

Fig. 1 受傷後 13 病日の造影 CT 冠状断(A), 矢状断(B), 軸位断(C)

右内頸静脈から鎖骨下静脈にかけて連続的に造影剤の陰影欠損が見られる。頭側で右内頸静脈が拡張している。

Fig. 2 受傷後 17 病日の右内頸動脈撮影静脈相正面像(A), 右上肢静脈造影(B), 左上肢静脈造影(C)

右内頸静脈内に陰影欠損を認めるが頭蓋内還流遅延はない。右腋窩静脈が拡張し、鎖骨下静脈から閉塞している。左は腕頭静脈まで順行性に描出される。一部外頸静脈が描出される。

Fig. 3 造影 CT 経過 受傷 24 病日(A), 87 病日(B), 8 カ月後(C)

87 病日目の CT では右内頸静脈、および鎖骨下静脈内の血栓は消退している。

た。NOAC による薬物治療は本例のように肺塞栓症予防目的の静脈フィルターが留置できない UTDVT の治療において、安全性に優れる治療である可能性がある。

本例では椎骨静脈叢や外頸静脈により豊富な側副還流

路があり、頭蓋内の静脈還流障害を認めなかったが、側副還流路の解剖学的状況によっては内頸静脈に至る DVT から静脈還流障害を生じ、頭蓋内圧亢進症による死に至った例も報告¹⁷⁾されており、本例のように内頸静

脈にまで血栓が及ぶ場合には頭蓋内の静脈還流障害にも注意が必要である。

最後に、VTEに対するNOACの大規模研究⁸⁻¹¹⁾はいずれも下肢DVTと肺塞栓症患者が対象であり、UEDVTや内頸静脈にまで至るUTDVTに対するNOACによる治療のまとまった報告はない。今後さらなる報告の集積が望まれる。

結 語

外傷を契機に発症した右上半身深部静脈血栓症に対してエドキサバンが効果的であった1例を報告した。NOACが次々とVTEに対して適応を取得している現在において、その根拠となる大規模研究の対象患者はいずれも下肢DVTとそれに伴う肺塞栓症であり、本例のように上半身DVTにおいてもNOACは安全かつ有効な治療の第一選択となりえる。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Major KM, Bulic S, Rowe VL, et al: Internal jugular, subclavian, and axillary deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. *Vascular* 16: 73-79, 2008
- 2) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 454S-545S, 2008
- 3) Spiezia L, Simioni P: Upper extremity deep vein thrombosis. *Intern Emerg Med* 5: 103-109, 2010
- 4) Hingorani A, Ascher E, Markevich N, et al: Risk factors for mortality in patients with upper extremity and internal jugular deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 41: 476-478, 2005
- 5) Winters JP, Callas PW, Cushman M, et al: Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: the Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. *J Thromb Haemost* 13: 2155-2160, 2015
- 6) 堀 正二, 池田康夫, 石丸 新ら: 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). 日本循環器学会 pp 41-43, 2009
- 7) 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二ら: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版). 日本循環器学会 pp 44-49, 2009
- 8) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369: 1406-1415, 2013
- 9) EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363: 2499-2510, 2010
- 10) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369: 799-808, 2013
- 11) Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al: Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 129: 764-772, 2014
- 12) 山田典一, 中野 赳: 深部静脈血栓症: 血栓溶解療法, 下大静脈フィルター留置. *脈管学* 49: 247-254, 2009
- 13) Hingorani A, Ascher E, Hanson J, et al: Upper extremity versus lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 174: 214-217, 1997
- 14) Lechner D, Wiener C, Weltermann A, et al: Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence. *J Thromb Haemost* 6: 1269-1274, 2008
- 15) WATSON HG: Upper extremity deep vein thrombosis—not the same disease at a different site. *J Thromb Haemost* 6: 1267-1268, 2008
- 16) Usov F, Hingorani A, Ascher E, et al: Long-term follow-up for superior vena cava filter placement. *Ann Vasc Surg* 23: 350-354, 2009
- 17) Schummer W, Schummer C, Niesen WD: Unrecognized internal jugular vein obstruction: cause of fatal intracranial hypertension after tracheostomy? *J Neurosurg Anesthesiol* 14: 313-315, 2002

Abstract**A case of treatment with edoxaban for acute right upper torso deep venous thrombosis**

Tadao Shinohara, M.D.¹⁾ and Yuji Yamanaka, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Odawara Municipal Hospital

A 75-year-old woman presented with right hemifacial and right upper extremity swelling 12 days after rib and clavicular fracture caused by traffic injury. Contrast computed tomography (CT) revealed acute right subclavian, innominate, and internal jugular vein thrombosis. The patient was started with intravenous heparin immediately, and followed by oral anticoagulant edoxaban 30 mg. The symptom improved after 3 weeks and thrombus disappeared after 3 months. For the treatment of upper torso venous thromboembolism, edoxaban is an effective and a safe treatment.

Key words: upper torso, internal jugular vein, venous thromboembolism, edoxaban, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

(Jpn J Stroke 39: 140–144, 2017)