

症例報告

ワルファリンの投与中に肺胞出血を合併した腎不全の一症例

蒲郡市民病院 内科¹⁾, 豊川市民病院 循環器内科²⁾, 腎臓内科³⁾高橋 美玖¹⁾, 鈴木 健²⁾, 高松 真市²⁾, 西 大輔²⁾, 齊木 真郎²⁾, 伊藤 慧²⁾,伊藤 彰典³⁾, 伊藤 裕之³⁾

はじめに

日本では、クレアチニンクリアランス (CCr) < 30 mL/min の慢性腎不全患者において使用が認められている抗凝固薬はワルファリンのみであり、直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) は CCr 15 ~ 30 mL/min では条件付きでの使用であり、CCr < 15 mL/min では禁忌である。一方、アメリカでは透析患者にも DOAC が投与されており、ワルファリンよりも出血リスクが低いことが報告されている¹⁾。今回、非弁膜症性心房細動の末期腎不全のワルファリン投与中に肺胞出血をきたした症例を経験した。ワルファリンの用量調整に難渋したために、アピキサバンへの切り替えを行った。日本では禁忌とされている DOAC への変更により、その後は出血性合併症を起こすことなく安定した経過を辿ったので報告する。

症 例

患者: 85 歳、男性、身長 163.8cm、体重 63.0kg、BMI 23.5

主訴: 咯血

既往歴: 右鼠径ヘルニア、大腸ポリープ、胃潰瘍

内服薬: ワルファリン 3mg/日、カンデサルタンシレキセチル・アムロジピンベシル酸塩 HD1 錠/日、メチルジゴキシン 0.05mg/日、フロセミド 20mg/日、ロスバスタチンカルシウム 2.5mg/日、ラベプラゾール 10mg/日、シルニジピン 1mg/日、炭酸水素ナ

トリウム 2000mg/日、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム 15g/日、トラセミド 8mg/日、スピロノラクトン 50mg/日

現病歴: 19 年前に高血圧症、脂質異常症で近医を受診し、初診時に非弁膜症性心房細動が見つかり、ワルファリンの内服を開始した。定期通院の血液検査で徐々に腎機能が低下し、慢性腎不全となった。5 年前に通院の都合で前医から紹介となり、eGFR 22mL/min のためアピキサバン 5mg/日に変更され、通院可能な近医へ紹介となった。同時期に慢性肝障害も指摘された。腎機能障害は徐々に進行し近医から紹介となり、eGFR 9mL/min でアピキサバン 5mg/日からワルファリン 3mg/日へ変更となった。2 週間毎に PT-INR を確認していたが、5 か月半前に PT-INR 3.51 と過延長を認めたため、2mg/日に漸減された。3 か月半前には PT-INR 1.44 となり、2.5mg/日に漸増されたが PT-INR は低めで推移していた。その後 1 週間前から咯血が出現した。咯血は 1 日 2 ~ 3 回で頻回咳嗽を伴わず、排痰時に鮮血を認め、泡沫状痰ではなかった。1 週間持続していたが食事摂取は良好であり、労作時および安静時の呼吸困難を認めなかった。

来院時現症: 意識清明、呼吸数 18/分、血圧 138/50mmHg、心拍数 76/分、体温 36.8℃、SpO₂ 97% (室内気)。心雑音は聴取せず、肺雑音を聴取できなかった。皮膚粘膜に出血を認めなかった。両側に下腿浮腫を認めた。

検査結果: 血液検査では、eGFR 7mL/min と腎機能障害の進行はなく、PT-INR 2.52 と延長を認めた。コリンエステラーゼが低下傾向にあり、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) も 55 秒と延長しているなど、肝機能障害および凝固障害を認めた。また、CPK 407U/L および LDH 367U/L と上昇があり、ヘモグロビン濃度 (Hb) 6.2g/L と 1 年前の 10g/dL 程度より貧血の進行を認めた。白血球は

A case of renal failure complicated by alveolar hemorrhage during warfarin administration

著者連絡先: 〒443-8501 愛知県蒲郡市平田町向 1-1

蒲郡市民病院 内科

原稿受理日: 2025 年 1 月 15 日

採択日: 2025 年 9 月 25 日

表1 咯血で受診した時の血液検査

白血球	9400 /mm ³	グルコース	97	mg/dL
好中球	78.7 %	CPK	407	U/L
リンパ球	5.7 %	尿素窒素	84.9	mg/dL
赤血球	222 10 ⁶ /mm ³	クレアチニン	6.35	mg/dL
Hb	6.2 g/dL	eGFR	7	mL/min
ヘマトクリット値	20.2 %	尿酸	7.6	mg/dL
MCV	91.0 fL	Na	144	mmol/L
MCHC	30.7 g/dL	K	3.9	mmol/L
血小板	24.8 10 ⁴ /mm ³	Cl	104	mmol/L
プロトロンビン時間	31.6 秒	Ca	8.7	mg/dL
プロトロンビン活性	19 %	IP	5.1	mg/dL
PT-INR	2.52	CRP	16.43	mg/dL
APTT	55 秒	β -D グルカン	9.5	
フィブリノゲン	692 mg/dL	NT-pro BNP	10797	pg/mL
総蛋白	6.7 g/dL	MPO-ANCA	<1.0	U/mL
アルブミン	2.9 g/dL	PR3-ANCA	<1.0	U/mL
総ビリルビン	0.5 mg/dL	抗 GBM 抗体	<2.0	U/mL
AST	20 U/L	T スポット	陰性	
ALT	16 U/L	MAC 抗体	<0.5	U/mL
コリンエステラーゼ	120 U/L			
LDH	367 U/L			

(β -D グルカンは咯血で受診後1週間、NT-Pro BNP はワルファリン増量後1週間の値)

上昇なくCRP 高値であったが、 β -D グルカンは陰性、血液培養および喀痰培養も陰性だった。抗酸菌塗抹検査および抗酸菌培養検査は陰性で、T スポットおよびMAC 抗体も陰性だった。3週間後の値ではあるが、NT-pro BNP は10,797pg/mLと高値であり、MPO-ANCA およびPR3-ANCA、抗GBM 抗体は陰性だった(表1)。

画像検査では、胸部X線像に両肺の中枢側優位のすりガラス陰影あり、胸部CTでは両肺全葉にすりガラス病変を認め、上葉優位で末梢胸膜下は比較的保たれていた(図1)。2か月前と比較して心拡大はやや増悪、両側胸水は減少傾向であった。

治療経過:1週間続く咯血として緊急性が高いと判断し、同日呼吸器内科に紹介となった。炎症反応が高値であり、感染契機の心不全増悪やニューモシスチス肺炎など真菌感染症が鑑別に挙げられ、 β -D グルカンおよび各種培養検査を提出した。抗酸菌塗抹検

査は陰性、MAC 抗体は陰性であり、抗酸菌感染症の可能性は低かった。また、ANCA や抗GBM 抗体はいずれも陰性であり、ANCA 関連血管炎およびグッドパスチャー症候群などの膠原病も否定的と考えた。

PT-INR は2.52と過度な延長ではなかったが、出血性合併症を来しても矛盾しない程度であり、腎機能障害の進行をさほど認めない状況で貧血が進行していた点から肺胞出血は否定できないと判断し、肺胞出血の診断となった。呼吸困難の症状はなく酸素化は保たれていた。また咯血は少量持続で大量出血が活動的に出続けているわけではなく血圧も安定していた。このため、85歳と高齢であり、入院により認知機能低下やADL 低下が進行することを考慮し、入院ではなく外来で保存的に加療する方針となった。

複数の医師で協議の結果、ワルファリンの投与は中止し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム90mg/日とトラネキサム酸750mg/日の内服で経過を評価する

方針とした。1週間後に腎臓内科と呼吸器内科を再受診し、咯血は治まっていた。血液検査ではHb 7.3g/dLと改善しており、eGFRは6mL/minと軽度低下、CRPは4.43mg/dLと低下傾向にあり、プロカルシトニン[®]は0.241ng/mLと弱陽性にとどまった。胸部X線の両側すりガラス陰性も概ね軽快していることから、肺胞出血は改善したと判断し、ワルファリンを2.5mg/日で再開した。その後、eGFR 6mL/minでワルファリンを3.5mg/日に増量し、増量後1週間ではeGFR 5mL/minでPT-INR 1.23であり、3週間で

はeGFR 4 mL/minでPT-INR 2.89であり、3.5mg/日で継続した。増量後4週間ではeGFR 5mL/minでPT-INR 3.30と過延長となった。短期間でPT-INRのフォローアップを行ったが変動は大きく、ワルファリンのコントロールは不安定と評価した。そこでアピキサバン2.5mg/日に切り替えた。透析療法については、本人の意向で未導入のまま、eGFR 4mL/minで推移した。その後は、出血性合併症や脳梗塞の新規発症なく経過している(図2、図3)。



図1 咯血で受診した時の胸部X線と胸部単純CT検査

胸部X線では両肺の中葉側優位のすりガラス陰影あり、胸部CTでは両肺全葉にすりガラス病変を認め、上葉優位で末梢胸膜下は比較的保たれていた。

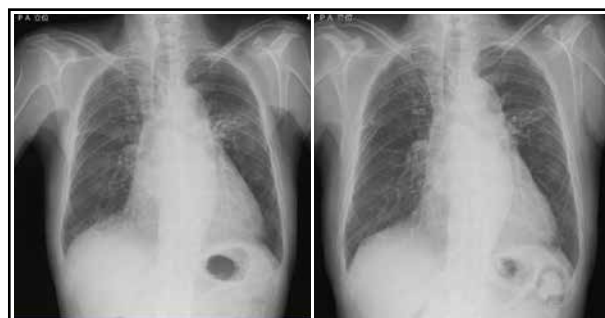


図3 胸部X線の経時的変化

左は咯血で受診した1週間後、右は咯血の1か月後の胸部X線写真。咯血で受診した1週間後には、左上葉のすりガラス陰影を除いておおむね軽快。咯血の1か月後では肺野全体にあったすりガラス陰影はほとんど目立たなくなった。

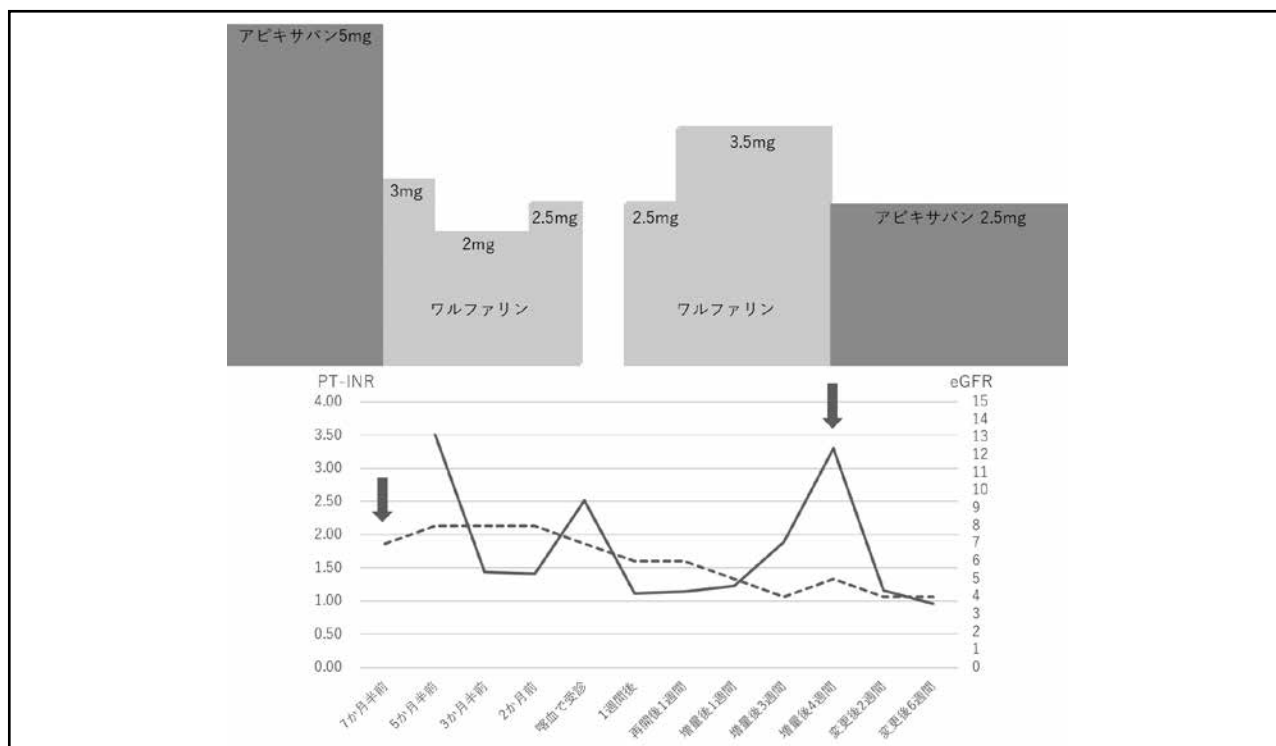


図2 PT-INR(実線)とeGFR(点線)および抗凝固薬の経過

咯血で受診する7か月半前、eGFR 7mL/minのためアピキサバンからワルファリンに変更となった。咯血で受診前からワルファリンのコントロールはやや不安定であり、咯血で受診時、ワルファリンは一時中止となり、1週間後に再開となった。ワルファリンの再開後1週間で3.5mg/日に増量したが、4週間後にはPT-INR 3.30と異常高値を示したため、腎機能に配慮して少量アピキサバンに変更した。

考 察

心房細動は脳梗塞の発症リスク因子であり、多くの症例で抗凝固療法による脳梗塞予防が行われている。古くから使用されてきたワルファリンと並んで、近年は禁忌でない症例には DOAC の使用頻度が年々増加している。

2024 年日本の不整脈治療ガイドライン²⁾では、「 $\text{CCr} < 30\text{mL/min}$ かつ非透析導入の末期腎機能障害患者に、ワルファリンを用いた抗凝固療法を考慮してもよい」、「 $15\text{mL/min} \leq \text{CCr} < 30\text{mL/min}$ の重度腎機能障害患者に対し、DOAC（ダビガトラン以外）を用いた抗凝固療法を施行することを考慮する」と記載されているが、 $\text{CCr} < 15\text{mL/min}$ に対する DOAC の使用は認められていない。一方、アメリカのガイドライン³⁾では「 $\text{CCr} < 15\text{mL/min}$ または透析導入の末期腎機能障害患者に、ワルファリンまたはアピキサバンを使用することが妥当かもしれない」と記載されている。今回我々が日本ではまだ認可されていないアピキサバンを使用した理由は、ワルファリンの用量調整に難渋した症例であり、肺胞出血という重篤な合併症を発症したためである。ワルファリンによる PT-INR の変動が大きい原因として、腎機能障害、肝機能障害、他薬剤との相互作用、高齢、食生活や服薬アドヒアランスなどが考慮される。ワルファリンは CYP2C9 による肝代謝であるため、肝機能障害に依存したと考えられる。肝機能障害は、コリンエステラーゼ値や肝逸脱酵素でフォローしており、APTT やフィブリノゲンのフォローアップは不十分だった。PT 以外の凝固障害も経時的に見て PT-INR の挙動を予測するべきであった。他薬剤との相互作用については今回明らかに悪影響を及ぼした薬剤はなかった。食生活に関しては詳細に聴取できておらず、ビタミン K 含有の食事摂取をきちんと制限できていなかった可能性があるが、服薬遵守は良好だった。最後に、85 歳と高齢であることはワルファリン代謝に影響する因子であり、今回 PT-INR 不安定となってしまった原因の一つと考える。

以上を踏まえて、本症例は肝障害の経時的変化と食生活指導で PT-INR の変動を予測できた可能性があるが、重篤な出血性合併症のためワルファリンの継続を断念しアピキサバンに変更した。心房細動と末期腎機能障害のある患者におけるワルファリン、リバロキサバン、アピキサバンを比較したアメリカの報告では、消化管出血や頭蓋内出血といった大出血の合併症は、ワルファリンはアピキサバンと比較して多く（HR 1.85、95%CI 1.59-2.15）、リバロキサバンはアピキサバンと比較して多かった（HR 1.69、95%CI 1.33-2.15）。その一方で、虚血性脳卒中の発生率にはそれぞれ有意差は認めない結果であった（HR 1.14、95%CI 0.83-1.57、HR 0.71、95%CI 0.40-1.24）¹⁾。

本症例は肺胞出血を合併しており、出血性合併症のリスクがより低いアピキサバンへの切り替えを選択した。

結 語

非弁膜症性心房細動に対するワルファリン内服中に、肺胞出血を合併した末期腎不全症例を経験した。肺胞出血に対してワルファリンの一時中止による外来治療で軽快し、その後にアピキサバンに切り替えたことで安定した抗凝固管理となった。アピキサバンはワルファリンよりも大出血の合併症が少なく、心房細動を有する末期腎不全患者に安全に使用できる可能性があることが示唆された。現在の日本では保険適応外使用となるが、今後もワルファリンのコントロールに難渋するような症例で特に出血性合併症を起こすリスクの高い場合には、十分な説明と同意の中でアピキサバンへの切り替えが急性期治療の選択肢となる可能性がある。

参 考 文 献

- 1) Edouard L Fu, et al : Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2024 ; 83 : 293-305.
- 2) 日本循環器学会, 他 : 2024 年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版不整脈治療 . 2024 : 47-48
- 3) アメリカ心臓病学会, 他 : 心房細動の診断と治療のための 2023 年 ACC/AHA/ACCP/HRS ガイドライン . 2023 : 168-170