

症例報告

DOAC 内服中に小腸壁内血腫により腸閉塞をきたした1例

多根総合病院 外科

今中 孝 加藤 弘記 川端 浩太 松井 佑起
 小池 廣人 廣岡 紀文 細田 洋平 小川 稔
 森 琢児 小川 淳宏 上村 佳央 西 敏夫
 刀山 五郎 丹羽 英記

要 旨

症例は84歳, 男性. 患者は心房細動および脳梗塞の既往があり, リバーロキサバンを内服中であった. 上腹部痛および吐下血を主訴に当院に救急搬送となった. 腹部単純CT検査で小腸内の高濃度腫瘍および腫瘍より口側の小腸拡張を認めた. 同日施行した腹部造影CT検査では腫瘍全体は造影効果に乏しく, 内部が一部早期より造影される所見であった. 血液検査では貧血を認めており, 画像所見と併せて小腸壁内血腫あるいは小腸腫瘍内出血およびそれに伴う腸閉塞と診断した. 腸閉塞症状や貧血を認めたため, 緊急手術の適応と判断し, 同日に小腸部分切除術を施行した. 摘出標本の肉眼所見で小腸壁内血腫と診断した. 病理学的所見では腫瘍成分は認めず, 粘膜下層を主座とした出血と血腫形成を認め小腸壁内血腫の所見と矛盾はなかった. 今回われわれは, DOAC (Direct Oral Anticoagulant: 直接経口抗凝固薬) 内服中に腸壁内血腫を発症し, 緊急手術を施行した1例を経験した. このような症例に対する治療方針の確立はされていない. 今後, 同様の症例報告の集積が望まれる.

Key words: 腸壁内血腫; 腸閉塞; DOAC

はじめに

抗凝固療法中に発症した腸壁内血腫の報告はこれまでに数十例存在する. ただし, ほぼ全例がワーファリン内服中に発症した事例である. 2011年に開発されて以降, DOAC (直接経口抗凝固薬) を使用する患者数が増加しているが, 現在, DOAC内服中に腸壁内血腫を発症したという報告例はほとんど存在しない.

今回われわれはDOAC内服中に小腸壁内血腫を発症した稀な1例を経験したので若干の文献的考察を含め報告する.

症 例

患者: 84歳, 男性.

主訴: 吐下血.

既往歴: 心房細動, 脳梗塞, 慢性心不全.

現病歴: 201X年Y-1日より上腹部痛が出現し, Y日には上腹部痛の増悪および吐下血を認め当院救急搬送.

内服薬: リバーロキサバン 15 mg, ビソプロロール fumarate 0.625 mg, アゼセミド 30 mg, アムロジピンベシル酸塩 5 mg, ランソプラゾール 15 mg.

現症: 意識清明, 血圧 134/81 mmHg, 心拍数 75 回/分, SpO₂ 93% (room air). 腹部は軽度膨満しており, 上腹部に圧痛を認めたが, 反跳痛は認めなかった.

血液生化学検査所見: Hb 9.7 g/dl と軽度の貧血, WBC 10.8×10³/mm³ と軽度上昇を認めた. また, BUN 20.9 mg/dl, Cre 1.02 mg/dl とともに軽度上昇を認めた. PT (INR) は 1.26 であった.

胸腹部単純CT検査: 小腸内に 70×45×50 mm 大の高濃度腫瘍を認めた (図1). また, 腫瘍より口側



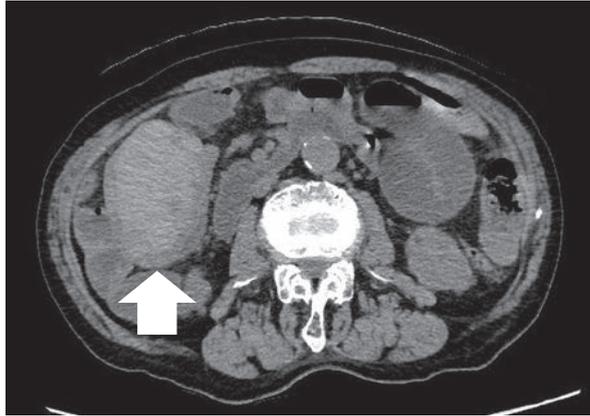


図1 腹部単純CT検査（横断）
小腸内に70×45×50 mm大の高濃度腫瘍（矢印）を認め、腫瘍より口側の小腸拡張を認めた。

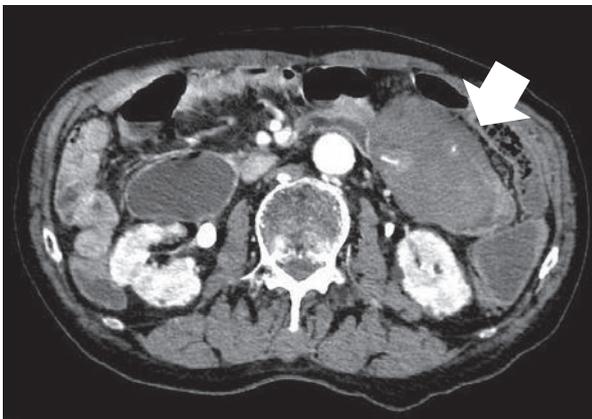


図2 腹部造影CT検査（動脈相）
腸管の位置が変化し、腫瘍様構造（矢印）は左側に移動。腫瘍全体は造影効果に乏しく、内部は一部早期より造影された。

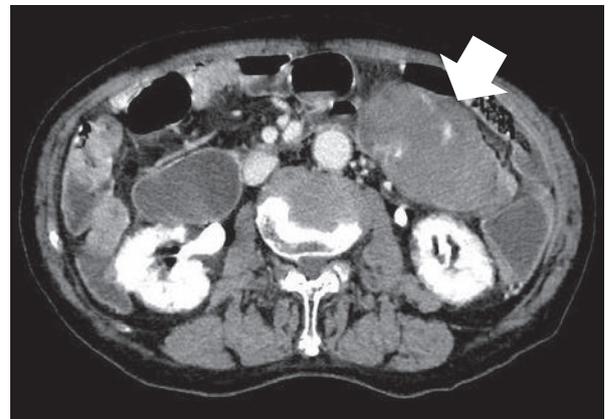


図3 腹部造影CT検査（平衡相）
平衡相において腫瘍内部は一部造影効果（矢印）が得られた。



図4 摘出標本
小腸壁に血腫があり、粘膜側と漿膜側の双方に隆起突出を認めた。
〈電子版カラー掲載〉

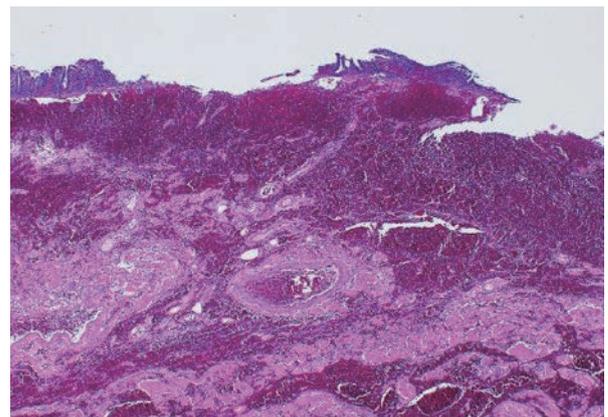


図5 病理組織学検査（HE染色 ×20）
粘膜下層を主座とした著しい出血と血腫形成を認めた。血腫には多量の赤血球と好中球を認めたが、腫瘍成分は認めなかった。
〈電子版カラー掲載〉

の小腸拡張を認めた。胸部では両側肺野に浸潤影を認め、誤嚥性肺炎が疑われた。

腹部造影CT検査：単純CT検査から約2時間後に撮像したところ腸管の位置が変化し、腫瘍様構造は左

側に移動し、腫瘍全体は造影効果に乏しく、内部は一部早期より造影された（図2, 3）。

入院後経過：貧血や画像所見より、小腸壁内血腫あるいは小腸腫瘍内出血およびそれに伴う腸閉塞と診断

した。貧血や腸閉塞症状を認めていたため、緊急手術を施行した。術後貧血進行を認めなかったため、経口摂取開始とした術後15日目にリバーロキサバンの内服を再開した。誤嚥性肺炎の影響で長期管理となったが、第25病日で退院となった。

手術所見：正中切開で小開腹すると血性腹水を中等量認めた。腫瘍は回腸末端より50 cm程度の箇所、小腸壁に腫瘍として触知した。可動性良好であったため開腹創より容易に小腸内腫瘍を含む小腸を腹腔外に引き出すことができた。腫瘍を含めて30 cm程度回腸を切除し、吻合して腹腔内洗浄し、閉創した。切除標本において腫瘍は小腸壁内に存在し、可動性良好かつ軟であり、腸管壁内血腫と考えられた(図4)。術中、易出血性による出血などは特に認めなかった。手術時間は45分であった。

病理組織学的所見：粘膜下層を主座とした著しい出血と血腫形成を認めた。血腫には多量の赤血球と好中球を認めたが、腫瘍成分は認めなかった。出血傾向による小腸壁内血腫と診断した(図5)。

考 察

抗凝固薬内服中の腸壁内血腫の症例は1952年にBermanら¹⁾によって初めて報告された。非外傷性腸壁内血腫は抗凝固療法、血液疾患、動脈瘤、血管炎、睪炎、悪性腫瘍などが原因で生じうる。その成因の中で抗凝固療法によるものが最も多いと報告されている²⁾。また、抗凝固療法の中で現在までの報告はワーファリン内服中の症例がほぼ全数を占めている³⁾。ワーファリンはPT-INRを指標に内服量を変更する場合の薬剤であり、変更によって出血傾向が生じうる。芳川らは、ワーファリン内服中に過剰な抗凝固状態になる原因として併用薬による相互作用が示唆される症例を報告した。一方、DOAC内服中の症例では、その作用にビタミンKが関与しないことや薬剤相互作用は少ないことから相互作用により出血傾向をきたすとは考えにくい^{4,5)}。また、本症例はDOACに関しては内服量を変更していないことから、内服量の変化や相互作用により出血傾向をきたしたかは不明であり、DOAC内服が小腸壁内血腫をきたした原因となっているかは定かではない。

腸壁内血腫では、腹部CTでドーナツ型腸管肥厚像と内腔の狭小化、血流のある筋層に挟まれた血腫による腸管壁の三層構造、同心円状壁肥厚などが特徴的である^{3,6-8)}。また、腹腔内出血による腹水貯留もしばしば見られる⁷⁾。本症例では造影CTで小腸壁は肥厚し、low-high-lowからなる同心円状の三層構造を呈

しており典型的な所見であったことから術前診断は可能であったと考えられる⁹⁾。

治療に関しては、ワーファリン内服中の場合はビタミンK投与による保存的加療やPT-INR値でモニタリングが可能である。また、腸壁内血腫において腹膜刺激症状や貧血所見を認めれば外科的治療も考慮される²⁾。しかしながら、DOACに関しては現在、保険適応外の中和剤しか存在せずモニタリングも十分ではない¹⁰⁾。そのため保存的加療は抗凝固薬の中止が考えられるが、抗凝固療法は脳梗塞や心疾患などで使用されているため中止に伴うリスクも高い。本症例では画像所見から腸壁内血腫の可能性があり、イレウス症状や貧血を認めたため緊急手術を施行すべきであると判断した²⁾。ただ、抗凝固療法は出血傾向をきたすため、手術に伴うリスクも高く、臨床症状や血液検査所見、画像所見を踏まえた上でリスクとベネフィットを総合的に考え治療法を選択することが重要である。現在、DOAC内服中に腸壁内血腫をきたした症例についての治療法は確立されていないため、同様の症例報告の集積が望まれる。

結 語

今回、DOAC内服加療中に腸壁内血腫により小腸閉塞をきたし、緊急手術を施行した1例を経験した。比較的稀な疾患ではあるが、今後、病態は増加するのではないかと考えられ、抗凝固剤内服治療中の急性腹症の鑑別として念頭に置く必要があると考える。

文 献

- 1) Berman H, Mainella FS: Toxic results of anticoagulant therapy. N Y State J Med, 52 (6): 725-727, 1952
- 2) 原 義明, 渡辺直純, 林 達彦, 他: 抗凝固療法中に発生した非外傷性空腸壁内血腫の1例. 日腹部救急医学会誌, 27 (6): 887-890, 2007
- 3) 山田秀久: 抗凝固療法中に急激な凝固能低下をきたし小腸壁内血腫を発症した1例. 日腹部救急医学会誌, 33 (4): 767-771, 2013
- 4) 芳川篤志, 野崎秀一, 田邊智子, 他: 抗凝固療法中に発症した小腸壁内血腫によるイレウスの1例. Prog Med, 26 (1): 147-151, 2006
- 5) 奥村恭男, 永嶋孝一: 抗凝固療法の適応と実際. 日内会誌, 108 (2): 225-233, 2019
- 6) Sears AD, Hawkins J, Kilgore BB, et al: Plain roentgenographic findings in drug induced intramural hematoma of the small bowel. Am J

- Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 91 : 808-813, 1964
- 7) Abbas MA, Collins JM, Olden KW, et al : Spontaneous intramural small-bowel hematoma: clinical presentation and long-term outcome. Arch Surg, 137 (3) : 306-310, 2002
- 8) Wiot JF, Weinstein AS, Felson B : Duodenal hematoma induced by coumarin. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 86 : 70-75, 1961
- 9) Balthazar EJ, Hulnick D, Megibow AJ, et al : Computed tomography of intramural intestinal hemorrhage and bowel ischemia. J Comput Assist Tomogr, 11 (1) : 67-72, 1987
- 10) 篠原徹二, 高橋尚彦 : 非弁膜症性心房細動における抗凝固療法のガイドライン改訂. 日血栓止血会誌, 31 (6) : 555-561, 2020

Editorial Comment

高齢化がすすむ日本社会において、高齢者にみられる代表的な不整脈疾患で塞栓症の原因となる心房細動の有病者数は増加することが予測されている。心房細動は、脳梗塞などの塞栓症の原因となる疾患で、その治療の中心的な役割を果たしているのが Direct oral anticoagulants (DOACs) である。DOACs は、2011 年以降に登場した経口抗凝固薬の総称で、かつては唯一の経口抗凝固薬であったワルファリンと比較して、心房細動患者の脳卒中／全身性塞栓症の発症予防効果

が同等以上で、頭蓋内出血などの出血性合併症の発症率が低いことが示されている。DOACs を内服する患者は今後増えることは確実であり、その合併症としては稀な腸管壁内血腫の症例を報告することは有意義である。

脳神経内科
白石翔一

DOAC は新規の経口抗凝固薬で現在処方数は日々増加していている。ワルファリンに比して出血リスクは低いと言われているが全くないわけではない。本症例は DOAC 内服の副作用と思われる小腸出血を経験した貴重な症例と考えられる。また、今後 DOAC 内服増加に伴うこういった合併症が増加していくと推

察され、今後も症例を蓄積して治療方法の確立を行っていく必要があると考える。

消化器内科
藤本直己

直接阻害型経口抗凝固剤 (DOAC) 投与中に生じた小腸壁内出血に対して外科治療を行った貴重な報告である。日本は 2010 年に超高齢社会 (65 歳以上の割合が人口の 21% を超えた社会) を迎え、高齢化とともに心房細動の有病率が上昇していく。DOAC 療法中の出血性合併症発現率はワルファリンと同等かそれ以下であるとされるが¹⁾、分母となる心房細動患者数が増加するため、今後も DOAC 服用患者の外科治療の機会が増加していくと考えられる。

PCC には 4-factor として第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子が含まれるが、ワルファリンの中和剤として国内承認され、DOAC に対しては適応外 (off-label) 使用となる。高価なので当院のような民間病院では使いにくい。リバーロキサバンまたはアピキサバン服薬中の脳出血に対する andexanet alfa と 4F-PCC の中和 (止血) 効果を比較した米国ボストンの Massachusetts General Hospital (MGH) の研究では良好な止血が得られたのは andexanet 群 88.9% (n=18)、4F-PCC 群 60% (n=11) であったと報告されている²⁾。

DOAC 療法中の出血時には、止血処置と DOAC の中止、適切な点滴で利尿による体外排出の促進が必要となる¹⁾。数種の DOAC が発売され、本論文で報告されたリバーロキサバン (商品名: イグザレト[®]) は第Ⅹ因子 (Xa) 阻害剤で、andexanet alfa が中和薬として米国では 2018 年 5 月に承認されている (アピキサバンの中和薬でもある)。日本では未承認なので使用できない。止血処置として手術が必要な際には、本報告のようにそのまま緊急手術に望むか、プロトロンビン複合体濃縮製剤 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC, 商品名: ケイセントラ[®]) を投与してから手術を行うオプションしかない。

待機手術に関しても、少しずつ知見が蓄積されつつある。まず、DOAC をいつ休薬するかが、製薬メーカーが提供する適正使用ガイド 第 7 版 (2021 年 2 月)³⁾ には「手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後 24 時間以上経過した後にすることが望ましい」と記載されている。これだけを参考にすると 1 日前に中止すれば事足りるとも解釈できるが、そうではない。DOAC の薬物動態の理解と手術手技の出血リスクに応じた層別化が必要となる。すなわち、リバーロキサバン投与後の最高血中濃度 (Cmax) は 2~4 時間後であり、半減期 (T_{1/2}) は 5~13 時間である。

一般に、低～中出血リスクの手術では術前休薬期間は半減期の2～3倍(約24～36時間)、高出血リスク手術では半減期の4～5倍(約48～60時間)の術前休薬が望ましいとされる^{4,5)}。次に術後のDOAC再開も出血リスクに応じて低リスク手術では手術翌日、高リスク手術では2～3日目から再開する。実際にPAUSE試験では、北米と欧州23施設で3007人のDOAC服薬中の心房細動患者にこのプロトコールで周術期管理が行われた⁶⁾。この中で、リバーロキサバン群1082人(36.0%)の出血性合併症は低リスク手術で1.27%、高リスク手術で2.95%、血栓塞栓性合併症0.37%と報告された。この研究で実際のリバーロキサバン休薬時間は低リスク手術で術前48時間(IQR 40.7-51)、高リスク手術で術前72時間(IQR 65.6-75)であった。IQRはInterQuartile Range(四分位範囲)のことで、中央の50%症例が含まれる範囲を指す。多くの施設でより慎重に休薬したことが窺える。さらに興味深いのは、この条件下で、手術当日のDOAC活性が測定され、許容できる血中濃度(minimal residual anticoagulant level)を50 ng/mL以下に設定すると、高出血リスク手術群では98.8%で達成されていた。その中で、少し残存活性が残っている(血中濃度30～49.9 ng/mL)頻度は、ダビガトラン0.55%、アピキサバン4.8%、リバーロキサバン14.0%で、リバーロキサバンの残存活性が高いことが示されている。開頭術は高リスク手術に該当し、当科ではPAUSE試験に従ってリバーロキサバン術前2日休薬を基本としている。しかし、最近リバーロキサバン服薬中の脳腫瘍患者で、術中止血に難渋する症例を経験した。血管豊富な腫瘍だったので3日休薬でも良かったかもしれないと感じている。症例毎の判断を求められるが、術前に腫瘍の易出血性を予想することはまた難しい。抗凝固薬といえばワルファリンであった研修医時代からPT-INRやAPTTなどの検査値で凝固能がすべて表されるものではないとも感じる。抗凝固療法中の手術と止血の問題は今後も半永久的に続くであろう。

本論文ではリバーロキサバン服薬中であっても緊急手術に踏み切らざるを得なかった事情が読者にも伝わってくる。問診で最終の服薬時間を聴取でき、上記の薬物動態の知識があれば、どの程度止血に難渋する

可能性がありそうかという感触を術前に掴むことができ、術中に下す微妙な判断(どこまで切開や剥離範囲を拡大するかなど)に反映することができると思う。他のDOACも含めた最近の考え方が総説^{4,5)}にまとめられており、参考にしてほしい。本報告を含め、今後も知見が積み重ねられることを期待したい。

神経・脳卒中センター 脳神経外科
小川竜介

文献：

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. 循環器病ガイドラインシリーズ, 2022, <https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/> (参照2022.2.6)
- 2) Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al : Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*, 18 (7) : 1637-1647, 2020
- 3) バイエル薬品：イグザレルト適正使用ガイド 第7版. 製品基本情報, 2021, https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx9646/files/2021-12/XAR_PUG_SPAF_202112010.pdf (参照2022.2.7)
- 4) Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, et al : Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*, 14 (5) : 875-885, 2016
- 5) Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J : Periprocedural management of oral anticoagulation. *Med Clin North Am*, 104 (4) : 709-726, 2020
- 6) Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al : Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*, 179 (11) : 1469-1478, 2019

