

カテーテルアブレーション時のダビガトランブリッジ で問題を生じた2例

松 永 夏 実, 遠 藤 達 也, 関 川 祐 貴 子,
畠 山 綾 子, 成ヶ澤 稔 彦, 八 木 哲 夫*

要旨: 心房細動を有する患者の抗凝固療法の主流となっている直接経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulants: DOAC) は, 出血性の副作用が生じた時の対処が問題となっており, カテーテルアブレーション時の DOAC 継続や中止, ヘパリン化に関しても一定の方向性が示されていない。DOAC に対する初めての特異的拮抗薬であるイダルシズマブの発売に伴い, 当院ではカテーテルアブレーションを行う患者の一部でダビガトランブリッジを行っていたが, 2例で問題が生じた。1つはダビガトランによる食道潰瘍の発生である。直接的な原因として添加物の酒石酸が挙げられ, ダビガトランの食道停滞を防ぐことで予防できると考えられた。もう1つはダビガトランブリッジを行ったことによる DOAC の飲み間違いが生じ, 過量投与してしまった症例である。いずれも服薬指導や多職種との連携により防ぐことのできた事例であると考え, 薬剤師の視点から問題が発生した原因と対処方法について考察した。

はじめに

2017年以降, 当院循環器内科では, カテーテルアブレーションを行う一部の患者で経口直接Xa因子阻害薬(エドキサバン, リバーロキサバン, アピキサバン)を服用している際に, 経口トロンビン直接阻害薬であるダビガトランへ変更後に処置を行っている(以下, ダビガトランブリッジ)。今回, ダビガトランブリッジがきっかけとなり問題が生じた2例を経験した。今後安全にダビガトランブリッジを行うべく, 薬剤師的な観点から考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 58歳 女性

主 訴: 動悸

既往歴: 高血圧, 咳喘息, 胃潰瘍(2年前)

家族歴: なし

現病歴: 2年前に健診で心房細動を指摘され, 他院でエドキサバン 60 mg/日とビソプロロール 2.5 mg/日による薬物治療を行っていたが, 今年に入って動悸症状を訴えるようになった。ホルター心電図を施行したところ基本調律心房細動が認められ, カテーテルアブレーション治療目的で当院に入院となった。

経 過: 入院当日からボノブラザン 10 mg/日の内服を開始し, カテーテルアブレーション前日からエドキサバン 60 mg/日をダビガトラン 300 mg/日へ切り替えた。当日は朝のみダビガトランを中断してクライオバルーンにより肺静脈隔離術を施行。術中の食道温低下も見られず問題なく治療終了し, その後は洞調律を維持していた。しかしカテーテルアブレーション翌朝に心窩部痛を訴え, 食後に嘔気も出現した。咳嗽・血痰などの症状はなく貧血も認められなかった。バイタルも安定しており, レントゲンおよびCT検査では胃拡張は見られなかった。症状が落ち着くまでは絶食管理とし, 補液およびオメプラゾール静注を開始,

仙台市立病院薬剤科

*同 循環器内科

嘔気出現時はメトクロプラミド静注で対応した。胃痛も出現したためアセトアミノフェンを点滴で使用したが改善はなかった。消化器内科へコンサルトをし、術後3日目に上部内視鏡検査を行った。食道潰瘍が認められ、一部青みがかかった部分があるため、ダビガトランによる粘膜障害が疑われた。ダビガトラン 300 mg/日は術前日から2日間投与され、術翌日にエドキサバン 60 mg/日が再開となっている。術後4日目ボノプラザンを 20 mg/日へ増量し、食事も開始された。その後、胃部不快感も出現することもあったが徐々に改善した。術後7日目、上部内視鏡検査で食道潰瘍が改善傾向であることが確認され、術後8日目に退院となった。

症例 2: 73歳 女性

主 訴: 動悸

既往歴: 高血圧、糖尿病、脂質異常症

家族歴: 父（急性心筋梗塞）、兄（心臓病）

現病歴: もともと高血圧、糖尿病、脂質異常症で他院に通院治療していた。半年前に動悸が出現し、健康診断で心房細動を指摘されたためエドキサバン 30 mg/日が開始された。その後1~2回/月くらいの症状があり1か月前にピルシカイニド 150 mg/日が開始された。カテーテルアブレーションの適応の有無について当院に紹介受診され、カテーテルアブレーション治療目的で入院の運びとなった。

経 過: 入院後からピルシカイニド 150 mg/日、エドキサバン 30 mg/日が中止となり、カテーテルアブレーションの前日からダビガトランブリッジ(220 mg/日)を行った。カテーテルアブレーションは合併症なく終了した。翌日、少量の血痰があったが、術後2日目にエドキサバン 30 mg/日を再開し自己管理となった。しかしながら血痰は続き、術後4日目にエドキサバンを1日1回服用すべきところ1日2回で服用していることが発覚した。そのため退院を1日延期し、経過観察。看護師および薬剤師からエドキサバンの服用方法について再指導を行ってから退院となった。その後の外来では血痰は認められていない。

考 察

2011年の直接経口抗凝固薬(Direct oral anticoagulants: DOAC)発売以降、心房細動を有する患者の抗凝固療法は従来のワルファリンに代わり、DOACが主流となってきている。DOACが普及するにつれ、出血性の副作用が生じたときの対処が問題となっており、少数例の検討から血液製剤複合因子の投与などが検討されている¹⁾が、緊急出血病態時の有用性に関しては明らかではない。心房細動例のカテーテルアブレーション時の周術期の抗凝固療法に関しては、ワルファリンを中止せずに行った方が塞栓症の合併症が少なくなるという報告^{2,3)}や、ワルファリンを中止せずにカテーテルアブレーションを行った例では出血性の合併症が多いという報告⁴⁾もあり、周術期のワルファリンに関してコンセンサスは得られていない。また、カテーテルアブレーション周術期のDOAC投与方法や中止、ヘパリンブリッジに関しても一定の方向性は示されておらず、DOACを中止せずにアブレーションを行った方が出血性のイベント発生が少ないという報告^{5,6)}が見られる一方、出血時に拮抗する手段が明らかではないことが、カテーテルアブレーション時のDOAC継続投与は大きな問題点となっていた。

2016年11月、本邦で初めてDOACに対する特異的拮抗薬としてイダルシズマブが発売された。イダルシズマブはダビガトランの拮抗薬である。その特徴として、①注射投与数分以内に速やかにダビガトランの効果を消失させることができること、②血液凝固・線溶系の因子に最小限の影響しか及ぼさないことが挙げられ、その有効性が臨床例、特に救急症例で多数報告されている。そこで当院では出血性合併症が発現した場合に対処できるよう、一部のカテーテルアブレーション患者にダビガトランブリッジを始めた。2018年カテーテルアブレーションの年間症例数は291例であり、中でも左房内の血流低下や持続性心房細動、脳梗塞の既往がある場合など塞栓症のリスクが高いと考えられる患者に対してダビガトランブリッジが行われた。ダビガトランブリッジを行う

表1. ダビガトランブリッジの投薬スケジュール

	入院日	前日	アブレーション 当日		翌日
ダビガトラン	(朝) × (夕) ×	○	×	○* ×*	DOAC に切り換え または ダビガトラン継続し翌々日に DOAC 再開
他の DOAC	○	×	×		

カテーテルアブレーション前日からダビガトランに切り替える。2～3日間使用後は通常通りの用法で他のDOACを再開する。○：内服する，×：内服しない
※カテーテルアブレーションの開始予定時間が午後遅い場合

表2. ダビガトランブリッジを行わない場合の各 DOAC の投薬スケジュール

	前日	アブレーション 当日		翌日
1日1回服用薬 (エドキサバン・リバーロキサバン)	○	×		○
1日2回服用薬 (アピキサバン・ダビガトラン)	(朝) ○	×	○*	○
	(夕) ○	○	×*	○

1日1回服用するDOACはアブレーション当日のみ中止する。1日2回服用するDOACはカテーテルアブレーションの開始時間に合わせて、朝または夕食後を中止する。○：内服する，×：内服しない
※カテーテルアブレーション開始予定時間が午後遅い場合

場合と行わない場合の投薬スケジュールは表1および表2に示す通りである。

ダビガトランは「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発生抑制」に対し、1日2回経口投与することで効果を示す薬剤である。ワルファリンと比較すると食事による影響は少なく、血液検査による用量調節が不要である。通常1回150mgを服用するが、腎障害やP糖タンパク阻害薬の併用、70歳以上、消化管出血の既往がある患者では1回110mgへの減量投与も考慮する。主な副作用は出血の他に、食道粘膜傷害による悪心・腹部不快感・胸やけ・上腹部痛なども知られている。

ダビガトランの食道粘膜傷害の直接的な原因は、添加物の酒石酸であると考えられている。ダビガトランの原薬が強酸性下での溶解性が高く、pHが上昇すると溶解性が著しく低下する。そのため酒石酸を原薬でコーティングする形でカプセルに充填し、局所で強酸性環境を作り出している⁷⁾。また、薬剤の食道への停滞も原因としてあげられ

る。ダビガトランには75mgカプセルと110mgカプセルの2規格が存在する。大きさはそれぞれ2号（長さ×直径＝18mm×6mm）、1号（19mm×7mm）と比較的大きく、飲み込みにくい薬剤である（図1）。これにより薬剤が食道で停滞しやすくなり、そこで酒石酸が溶出され直接的に食道に作用することで傷害が生じると考えられる。

症例1では、カテーテルアブレーション中の食道温に問題はなく、内視鏡検査の所見からダビガトランによる食道潰瘍が疑われた。青みがかかった部分が食道に存在したことからダビガトランが停滞していた可能性がある。食道への停滞を防ぐために製薬会社は「食事中またはコップ1杯分の水を飲みます」よう注意を促している。症例患者は少量の水で服用していた可能性があり、食道停滞の危険性が高まっていたと考えられる。また、本症例は胃潰瘍の既往があった。ダビガトランは食前・食後の指定がなく食事による影響が少ないことから、このようなリスクの高い患者に対して、

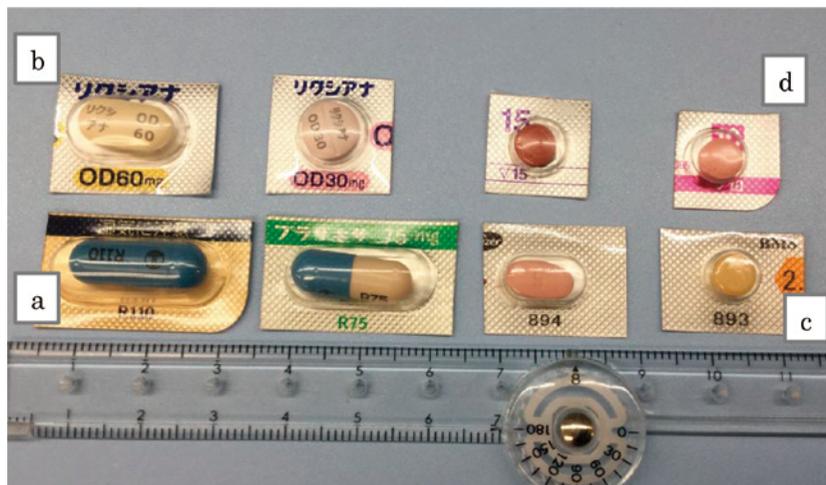


図1. 各DOACの大きさの比較
 a. ダビガトラン (110 mg · 75 mg) b. エドキサバン (60 mg · 30 mg) c. アピキサバン (5 mg · 2.5 mg) d. リバーロキサバン (15 mg · 10 mg)

★血液サラサラの薬の内服スケジュール★

	入院日 (/)	前日 (/)	アブレーション 当日 (/)	翌日以降 (/) (/ ~)	
ブラザキサ 	(朝) ×	○	○	○	×
	(夕) ×	○	×	○	×
リクシアナ 	(朝) ○	×	×	×	○ (いつも通り服用)

※スケジュールは変更になることがあります。
 分からないことがあればスタッフにお尋ねください。

図2. ダビガトランブリッジの投薬スケジュール表の例
 医師の指示に従って薬剤師がスケジュール表を作成し、カテーテルアブレーション前に説明、スタッフは再開のタイミングも合わせて患者と確認しながら服薬管理を行う。

食道停滞を回避するために食事での服用の提案も必要だったのかもしれない。一方、Heyらは服用した薬剤が通過するためには少なくとも90秒以上立位であることが必要だと報告している⁸⁾。ま

た、ダビガトランによる薬剤性食道潰瘍が疑われる患者に対して、150 mL以上の水で服薬しその後座位を30分維持するように服薬指導を行ったところ、症状が改善したとの報告もある⁷⁾。いず

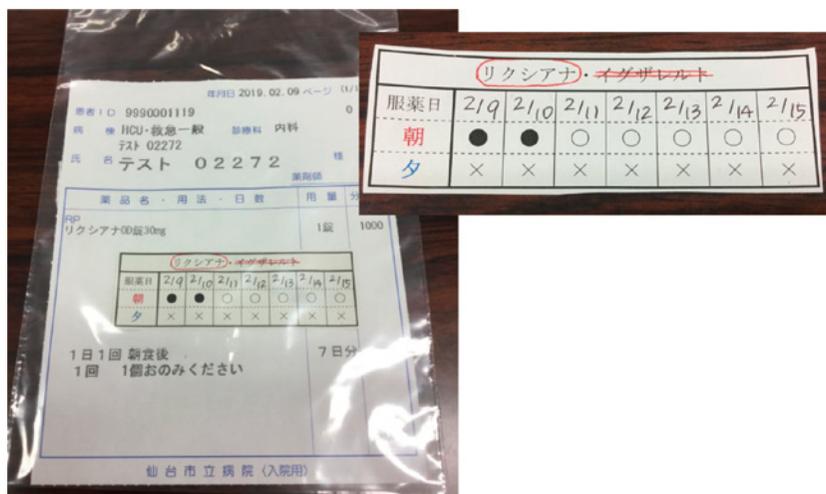


図3. 服薬管理ツールの例

スタッフが処方日に合わせて日付を記入し薬袋に貼付する。患者は表を用いて確認しながら内服してもらい、必要に応じて内服した日を塗りつぶしてもらう。

れにせよ、薬剤性食道潰瘍を回避するには食道停滞を予防することが大切であり、その方法として① コップ1杯の水でしっかり飲み切ること、② 食後から食事中への服用変更、③ 服薬後に座位の時間を設けることが挙げられ、服薬指導でも予防できる可能性があることが考えられた。

症例2では、高齢であるがもともと服薬管理ができていた患者だったため、ダビガトランブリッジ後のエドキサバン再開時より内服薬は自己管理としていた。しかし、その後患者がエドキサバンを1日1回服用すべきところ、誤って1日2回で服用していたことが発覚した。その原因として、3日間のダビガトランブリッジ中の1日2回の服用につられてしまったと考えられる。もし、ダビガトランの常用量である1回75 mg 2カプセルを1日2回に従ってブリッジを行う患者がDOAC再開の際に飲み間違えた場合、1回服用量および1日服用回数の2点で間違える可能性があり大変危険である。今回の症例では、血痰が出現していたがエドキサバン再開前から症状があったため、過量投与との関係性は明らかではない。しかし、飲み間違いにより少なからず症状を助長させていた可能性も否定できない。このような思い込みによる飲み間違いやそれに伴う出血リスクを防ぐた

めに、エドキサバン再開と同時に薬剤師が服薬指導に行くことが理想的であるが、勤務体制等により再開のタイミングに立ち会えないことも多い。それを踏まえた上での飲み間違い対策として2つの方法を考えた。1つは、ダビガトランブリッジやその後のDOAC再開も含めた投薬スケジュール表(図2)を作成し、カテーテルアブレーション前の服薬指導であらかじめ交付・指導することで、患者の理解度を向上させることである。しかし、カテーテルアブレーション当日のダビガトラン中断やダビガトランブリッジ後の抗血栓薬への切り替えタイミングが患者や術後の状態によって異なるため、表1に示す通り単一化されていない。そのため事前に準備し説明することは難しく、現状ではほぼ不可能である。指示を早く出してもらうよう医師の協力も必要になる。2つ目として、ダビガトランブリッジ後のDOAC再開と同時に患者管理へ戻した場合、飲み方を分かりやすく示したツール(図3)を作成し、薬袋に貼付することで患者参加型の服薬確認をとる方法である。この方法の利点は指示が出てから対応ができること、あらかじめ薬品毎に型を作成することで薬剤師が対応できなくても看護師の協力を得ることで指示の変更にも随時利用可能であると考えられ

た。今後、ダビガトランブリッジを行う場合はこれらの方法も検討し、薬剤師として貢献していきたい。

ま と め

当院では抗血栓薬内服中のカテーテルアブレーション予定の患者に対して、一部ダビガトランブリッジを行っていたが、2例で問題が生じた。いずれの問題も多職種との連携が必要であることが再認識された。薬剤師としてできることは服薬指導や服薬確認ツールを使用し患者の理解度を向上させることで、副作用や服薬間違いの予防へつなげることであると考えられる。

文 献

- 1) Eerenberg et al. : Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* **124** : 1573-1579, 2011
- 2) Kuwahara T et al. : Apixaban versus Warfarin for the Prevention of Periprocedural Cerebral Thromboembolism in Atrial Fibrillation Ablation : Multicenter Prospective Randomized Study. *J Cardiovasc Electro-physiol* **27** : 549-554, 2016
- 3) Kuwahara T et al. : Prevention of periprocedural ischemic stroke and management of hemorrhagic complications in atrial fibrillation ablation under continuous warfarin administration. *J Cardiovasc Electro-physiol* **24** : 510-515, 2013
- 4) Arshad A et al. : Comparative safety of periablation anticoagulation strategies for atrial fibrillation : data from a large multicenter study. *Pacing Clin Electro-physiol* **37** : 665-673, 2014
- 5) Romero J et al. : Uninterrupted direct oral anticoagulants vs. uninterrupted vitamin K antagonists during catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* **20** : 1612-1620, 2018
- 6) Calkins H et al. : RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **376** : 1627-1636, 2017
- 7) 泉川孝一 他 : 服薬指導が有用であったダビガトランによる薬剤性食道潰瘍の2例. *日本消化器病学会雑誌* **111** : 1096-1104, 2014
- 8) Hey H et al. : Oesophageal Transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J* **285** : 1717-1719, 1982