

[Case Report]

Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve during Anti-Coagulation with Dabigatran

Rie Tsuji* and Atsushi Tsuji**

* Department of Neurosurgery, Aino Hospital

** Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

Abstract

We report a case of an embolic stroke caused by thrombosis on a mechanical aortic valve during anti-coagulation therapy with dabigatran etexilate. A 61 year-old Japanese man had a 25 mm St. Jude bileaflet mechanical aortic valve replacement for aortic regurgitation in November 2011. He had normal left ventricular function and sinus rhythm. While he was initially treated with anti-coagulation therapy using warfarin potassium, he received dabigatran etexilate alternatively in April 2012. He suddenly developed left hemiplegia (NIHSS=15/42) due to an occlusion of from a top of the internal carotid artery to a proximal portion of middle cerebral artery one month after starting dabidatran etexilate. The patient underwent an endovascular treatment, but revascularization was not achieved.

Key Words : thrombosis, mechanical aortic valve, dabigatran etexilate, warfarin potassium, endovascular treatment

機械弁置換術後にダビガトランで抗凝固療法を行い 脳塞栓症を発症した1例

辻 理 絵*, 辻 篤 司**

【要 旨】 抗トロンビン薬であるダビガトランが、非弁膜症性心房細動に起因する心原性塞栓症予防に有効であることが証明され、臨床利用されて5年が経過した。適応疾患である非弁膜症性心房細動だけでなく、適応外である機械弁置換術後にダビガトランが使用され、直後に脳塞栓症を発症した症例の治療を経験した。61歳 男性 2011年11月大動脈弁閉鎖不全症に対し機械弁による弁置換術を施行された。2012年4月に患者希望でワルファリンからダビガトランに変更され、1ヵ月後に右内頸動脈閉塞による左片麻痺（NIHSS=15/42）を発症した。血栓回収療法を行ったが改善が得られなかった。

キーワード：塞栓症，大動脈機械弁，ダビガトラン，ワルファリン，血管内治療

I. はじめに

抗トロンビン薬であるダビガトラン（プラザキサ[®]）が、非弁膜症性心房細動に起因する心原性塞栓症予防に有効であることが証明され^{1,2)}、臨床使用が開始されて5年余りが経過した。ワルファリンに代表されるビタミンK拮抗薬しか存在しなかったこの分野に全く機序の異なる新規経口抗凝固薬が登場したことは、患者・医療者双方に非常に大きな期待を抱かせたのは事実であった。一般診療所などではワルファリンの代替薬（スーパーワルファリン）という認識が先行したため、本来の適応疾患である非弁膜症性心房細動だけでなく、現在では適応外と明記されているが、機械弁置換術後の塞栓症予防のための抗凝固薬としてダビガトランが使用される症例が存在した。我々もダビガトラン長期投与可能となった2012年4月にワル

ファリンからダビガトランに変更され、直後に脳塞栓症を発症した機械弁置換術後の患者を経験した。新薬が登場した際には実臨床における使用に関して注意を要すると思われる、我々の治療経験を報告し、文献的考察を行う。

II. 症 例

61歳 男性 2011年8月に健康診断で大動脈弁閉鎖不全症を指摘され、2011年11月大動脈弁閉鎖不全症に対し機械弁による弁置換術（Rejent 25 mm ST. JUDE MEDICAL）を施行された。ワルファリンによる抗凝固療法（PT-INR=2~3）を開始され、心臓エコーでも異常なく経過良好であった。不整脈は指摘されていなかった。診療と投薬を担当していた診療所で、当初はワルファリンが継続処方されていたが、ダビガ

* 医療法人恒昭会藍野病院脳神経外科

** 滋賀医科大学脳神経外科

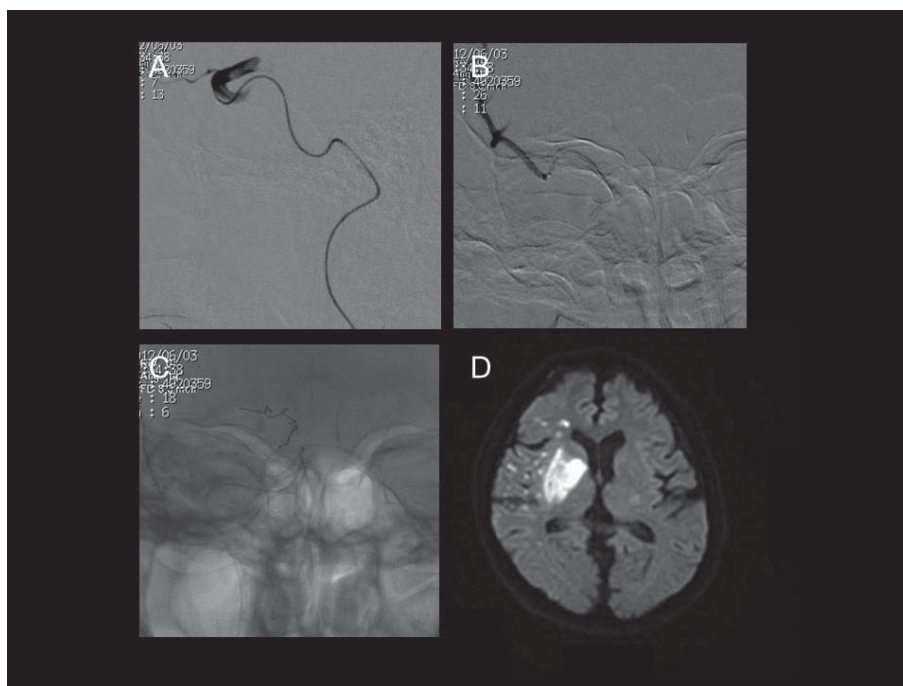


(A) A diffusion-weighted image (DWI) shows cerebral infarction of the right basal ganglia. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)—DWI: 10/11
(B and C) A MR angiogram shows an occlusion of from the internal carotid artery (ICA) to a proximal portion of middle cerebral artery (MCA).

Fig. 1 Neuroimaging on admission

トランの長期投与が解禁された2012年4月から、患者希望に従い、ワルファリンからダビガトラン150mg×2回/日の投与に変更された。1週間後から胸部不快を自覚し、めまい・頭重感・全身倦怠の悪化のため数回診療所を受診した。約1ヵ月後の2012年6月農作業中に左片麻痺(NIHSS=15/42)を発症し救急搬入された。入院時のMRI拡散強調画像(Fig. 1A)で右基底核部に高信号を認め(ASPECT-DWI=10)、MRA(Fig. 1B, C)で右内頸動脈閉塞と診断した。発症から5時間45分を経過しており、アルテプラゼ静注血栓溶解治療は施行せず、ペナンプラ領域が存在すると判断し、右内頸動脈閉塞に対し血管内手術による機械的血栓除去術を試みることにした。解剖学的特徴(高身長)のためにバルーン付ガイディングカテーテルが右内頸動脈まで到達せず、8F Launcher(Medtronic Japan)を右内頸動脈に留置した。Penumbra system 054(Penumbra, Inc)の内腔にPenumbra system 032(Penumbra, Inc)を挿入し、ラジフォーカスガイドワイヤーM(GTwire)(TERUMO)で右内頸動脈先端部の閉塞近位まで誘導できた。血管造影で(Fig. 2A)右内頸動脈先端部閉塞と診断した。032は右中大脳動脈まで誘導可能であり、054を内頸

動脈先端部に誘導することができたが、いずれからも全く血栓を吸引できなかった。引き続きMerci Microcatheter(Concentric Medical)をM2にまで誘導し、先端造影(Fig. 2B)で中大脳動脈本幹遠位には血栓は存在しなかった。Merci Retriever(2.5 mm SOFT)(Concentric Medical)による血栓除去を2回施行し、非常に強固な器質化した血栓を極少量回収したが閉塞状態に改善はなかった。Merci Retriever(2.5 mm FIRM)(Concentric Medical)を1回施行したが、非常に強固な塞栓子と血管壁の間にretrieverが展開できるものの、再開通が得られなかった(Fig. 2)。塞栓が非常に強固なため同部位でバルーンによる血管形成術は危険であると考え実施せず、発症から11時間が経過したため完全閉塞(TICI grade 1 AOL score 1)のまま手技を終了した。入院直後の心臓超音波検査では、わずかな経弁逆流を認めるのみで弁不全は認めず、弁尖の動きも良好であり、明らかな弁血栓も認めなかった。長時間の心電図モニターでも不整脈は検出されなかった。処置直後からヘパリン化(ACT=180~200)を行ない、第3病日からワルファリンによる抗凝固療法を導入した。第4病日に再度実施した心臓超音波検査でも入院直後と同様に弁不全・弁血栓を



(A) An ICA angiogram via a microcatheter shows an occlusion of a top of the ICA.
 (B) A MCA angiogram via a microcatheter shows a patency of the MCA.
 (C) A mechanical thrombolysis using a MERCI retriever was performed, but recanalization was not archived.
 (D) DWI shows multiple infarctions in a territory of the right middle cerebral artery.

Fig. 2 Endovascular treatment and post-operative neuroimaging

認めなかった。発症2ヶ月時点でも右内頸動脈先端部は完全閉塞であり、右基底核部に脳梗塞を形成し、左上下肢運動麻痺の改善は得られなかった。IMP-SPECTによる脳血流検査では右中大脳動脈領域の循環予備能の障害が認められたが、バイパス術による血行再建は希望されなかった。5ヶ月間のリハビリテーションを実施後 modified Rankin Scale 3 で退院した。発症10ヶ月経過時点でも右内頸動脈先端部は完全閉塞であるが、ワルファリンによる抗凝固療法下に脳梗塞再発や機械弁のトラブルなく経過している。

Ⅲ. 考 察

ダビガトランの第3相国際共同試験 (RE-LY 試験)^{1,2)} では、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制は、ワルファリン (INR 2.0-3.0) に対するダビガトラン 150 mg×2回/日投与の優位性とダビガトラン 110 mg×2回/日投与の非劣性とが示された。また頭蓋内出血の発現率は、ダビガトランの両用量ともワルファリンに比べて著しく低かった。この結果を受けて本邦でも2011年4月から世界に先駆けて臨床使用が開始された。

機械弁による血栓形成の抑制作用について、ダビガトランと未分化ヘパリンと低分子ヘパリンの三者を比較した基礎実験では有意差はなかったと報告された⁴⁾。Porcine heterotopic aortic valve model では30日間の機械弁血栓形成実験では、ダビガトランとエノキサパリンで差がなかったと報告された⁵⁾。機械弁置換術後のSwine model を使用しての実験で、死亡を一次エンドポイント、血栓や出血合併症を二次エンドポイントした検討では、ワルファリンと比較してダビガトラン使用の優越性が報告された⁶⁾。

その後、機械弁置換術後のダビガトランによる抗凝固療法は、2012年7月に欧州で phase 2 試験 (REALIGN trial)⁸⁾ が開始された。弁置換直後ないしは3ヶ月以上経過した患者に対して、ダビガトランの初期投与量をクレアチニンクリアランス (CCr) で調整し、CCr が 70 ml/分未満で 150 mg×2回/日、70-110 ml/分で 220 mg×2回/日、110 ml/分以上で 300 mg×2回/日とし、血中濃度 50 ng/dl 以上を維持するように維持量を調節したダビガトラン群と、用量調節 (INR=2.5-3.5) したワルファリン群とを比較したものである。ダビガトラン群で死亡 0.6%、脳卒中 5.0%、TIA 1.3%、弁塞栓症 2.5%、心筋梗塞 1.9%、死亡・脳

卒中・TIA・弁塞栓症・心筋梗塞の合計10.0%，大出血3.8%，心嚢への出血3.1%，全出血事象22.5%を発症したのに対し，ワルファリン群では死亡2.2%，脳卒中0%，TIA2.2%，弁塞栓症0%，心筋梗塞0%，死亡・脳卒中・TIA・弁塞栓症・心筋梗塞の合計4.5%，大出血1.1%，心嚢への出血0%，全出血事象13.5%と明らかにダビガトラン群で有害事象が多く，開始から半年足らずの2012年12月に中止された。このRE-ALIGN試験の中止報告を受けてU.S Food and drug administration（米国FDA）では機械弁置換患者に対するダビガドラン使用を禁忌とするべきであるとの安全性情報を2012年12月19日に発信した³⁾。

ワルファリンは血液凝固因子のII, VII, IX, Xの産生を阻害することで持続的な抗凝固効果を得ており，その薬理作用をPT-INRでモニターすることができる。一方，ダビガトランはトロンピンを直接阻害し，血中濃度測定は可能なもののその薬理効果をモニターする方法が現時点では存在しない。またダビガトランは血中半減期が約13時間とワルファリンに比較して短く，服薬間隔が12時間であるとはいえ，抗凝固作用が変動していることが予測される。その結果，機械弁に起因する塞栓性合併症を減らすために投与量を増加させれば出血性合併症が増加し，出血性合併症を減らすために投与量を減量すれば塞栓性合併症が増加してしまい，RE-LY試験とは異なりRE-ALIGN試験では有効な結果が証明できなかったと推測される。

我々の症例発症時点では米国FDAからの安全性情報はまだ発信されてはいなかったが，はからずも実臨床において機械弁置換術後患者に対してダビガトラン使用が，ワルファリンと比較して予後を悪化させることを知らされることとなった。他国においてもダビガトランが使用された直後の2011年に，機械弁置換術後に心房細動を合併した患者が，ワルファリン服用による頭痛のため心房細動用量のダビガトラン（150mg×2/日）使用で，機械弁に血栓を形成し，多発性の脳塞栓症を発症した症例が報告されている。最終的にビタミンK拮抗薬であるPhenindioneを使用して弁血栓の形成をコントロールされている⁷⁾。

世界同時使用の新薬であり，世界に先駆けて日本で承認・使用開始された薬剤であるため，治験条件以外

の使用方法は，その有効性・安全性ともに検証されているものではない。今日まで世界で先行使用後に日本で承認されるという事象を日本の後進性と捉える機会が多かったが，世界に先駆けて臨床利用を開始することに併せ持つ危険と責任を再認識することとなった。医療先進国たることを国家の基本戦略とする日本において，今後も同様の事象を経験するが予想される。機械弁置換患者に対するダビガドラン使用については，既に米国FDAより注意喚起がなされている事象ではあるが，本邦でも広く知識を共有すべき症例であると考えられたので，本症例を報告した。

引用文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 2) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- 3) FDA Drug Safety Communication. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. 2016 [引用: 2016-3-14]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>
- 4) Maegdefessel L, Linde T, Krapiec F, et al. In vitro comparison of dabigatran, unfractionated heparin, and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. *Thromb Res* 2010; 126: e196-e200.
- 5) McKellar SH, Abel S, Camp CL, et al. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1410-6.
- 6) Schomburg JL, Medina EM, Lahti MT, et al. Dabigatran versus warfarin after mechanical mitral valve replacement in the swine model. *J Invest Surg* 2012; 25: 150-5.
- 7) Stewart RAH, Astell H, Young L, et al. Thrombosis on a mechanical aortic valve whilst anti-coagulated with dabigatran. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 53-5.
- 8) Werf FV, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163: 931-7.