

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

# 皮下出血に不安を抱える エドキサバン服用中の患者への対応

清水隆也<sup>1,2</sup>, 辻本雅之<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> 株式会社メディカルー光

<sup>2</sup> 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

<sup>3</sup> 京都薬科大学 臨床薬学分野

問題点 (P) : エドキサバンを服用中の患者において, その関与が疑われる出血が発生した. 当該患者は出血に対し強い不安を感じていたため, 服薬アドヒアランスの低下も懸念された.

評価 (A) : 患者の腎機能低下と, P-糖蛋白質の阻害薬であるアミオダロンの併用により, エドキサバンの血中濃度が上昇した可能性が考えられる.

実施内容 (P) : エドキサバンの服用量を 30 mg から 15 mg に低減することを医師に提案した. さらに, 患者の服薬アドヒアランスの低下を防ぐため, 抗凝固薬の服用意義や服用中断することのリスクを患者に説明した.

成果 (O) : 処方医より, エドキサバンを 15 mg に減量する指示を頂き, エドキサバンによる出血リスクを低減させ, 患者の不安も軽減させることが出来た. また, 患者への服薬指導により, 病気に対する知識を補完し, エドキサバンの服薬アドヒアランスの低下を防ぐことに成功した.

キーワード : 直接経口抗凝固薬 (DOAC), 腎機能障害, P-糖蛋白質, 服薬アドヒアランス

受付日 : 2022 年 3 月 15 日, 受理日 : 2022 年 3 月 25 日

## 症例の背景

患者 : 70 代男性 身長 160 cm, 体重 50 kg  
既往歴 : 心筋梗塞 (X-14 年に手術実施), 心房細動, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD), てんかん  
服用薬 : アスピリン腸溶錠 100 mg 1 錠, ピ

タバスタチン Ca・OD 錠 2 mg 1 錠, アミオダロン錠 100 mg 1 錠, アゾセミド錠 60 mg 1 錠, マニジピン塩酸塩錠 10 mg 1 錠, スピロノラクトン錠 25 mg 1 錠, ボノプラザン錠 20 mg 1 錠, エドキサバン錠 30 mg 1 錠 (1 日 1 回朝食後), センノシド錠 12 mg 3 錠, ゴピクロン錠 7.5 mg 1 錠 (1 日 1 回就寝前), レベチラセタム錠 250 mg 2 錠 (1 日 2 回朝夕食後), 球形吸着炭 2 g 包 3 包 (1 日 3 回毎食後 2 時

\* 連絡先 :

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 臨床薬学分野

間後),

フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ピランテロール吸入薬 (1日1回1吸入)

X-3年, 皮下出血を中心とする出血が多発したため, それまで服用していたワルファリンカリウムからエドキサバン (図 1A) に切り替えて服用を開始した. 本患者は, エドキサバンを現在に至るまで服用を継続しており, アミオダロン (図 1B) を X-5年からX年に至るまで服用を継続している. 患者は, ワルファリンカリウムを飲んでいる頃から, 出血に対して不安を感じており, 敏感になっている. 今回, 腕の皮下出血がひどくなり, 鼻出血のような理由不明の出血もあるとの訴えがあった.

## 症例の臨床経過

患者の腎機能は, X-7年に44.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, X-4年に39.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, X-1年に32.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と徐々に低下していた. さらに, X年1月に27.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, X年4月は22.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と急激な腎機能低下が見られた. また, 本患者は, P-糖蛋白質の阻害薬であるアミオダロン (100 mg/day) を併用していた.

来局時の患者への服薬指導を通じて, 当該患者から皮下出血に対する不安や恐怖心について相談を受けた. 現在の処方継続した場合, 自己判断での服薬拒否につながる可能性を感じ, 自己判断による服薬中断の危険性について理解

して貰うこと, 並びに, 出血傾向に対してエドキサバンの服用量低減の必要性について検討する必要性を考えた. まずは, 患者に自己判断による服薬中断の危険性について理解して貰うため, 「心房細動のある患者は, 心房内で血液が滞留し, 血栓が発生しやすい状況にあること」「発生した血栓が心臓から脳まで移動することで脳梗塞のような重大な病気につながること」「エドキサバンは, そのような血栓の発生を未然に防ぐ重要な薬であるため, 自己判断で服用中断してはいけないこと」を説明し, 患者の理解を得た.

続いて, エドキサバンの服用量の低減について検討した. 本症例患者は, エドキサバンの1日1回15 mgへの減量が適当であると考え, 医師に処方提案した. 提案が功を奏し, 処方医より, エドキサバンの1日服用量を15 mgに低減する指示を受けた. エドキサバンの減量により, 塞栓予防効果は下がってしまう恐れがあるものの, それ以上に出血リスクを下げ, 不安を解消させた方が良いという判断である.

エドキサバンの1日投与量を15 mgに変更して7日後, 当該患者の家族に出血状況を確認したところ, 皮下出血はまだ出ているとの回答を得た. それ以降, 2か月程度服用を続けた後, 心不全の悪化と血圧上昇のため入院された. なお, 家族の話では, エドキサバンを減量した後も, 自己判断で服用中断することなく, 指示通りに服用されていたとのことである.

入院中に, エドキサバン1日1回15 mgからワルファリンカリウム1日1回1.25 mgに処方

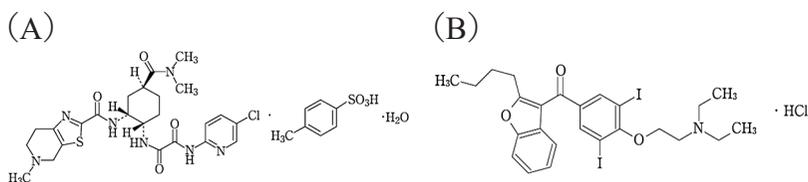


図 1 エドキサバントシル酸塩水和物 (A), アミオダロン塩酸塩 (B) の構造型

が変更された。X-3年前にワルファリンカリウムを服用していた際には1日1回1.5 mgの服用であり、当時よりも減量しての服用である。エドキサバンはP-糖蛋白質阻害薬の影響を受けてしまうため、P-糖蛋白質の影響を受けず、かつ、PT-INRにより効果判定し服用量の微調整可能なワルファリンカリウムを選択したと推察する。

## 考察

本症例患者における皮下出血の出現理由として、腎機能の低下、及び、アミオダロンとの併用によるエドキサバンの血中濃度上昇が疑われた。

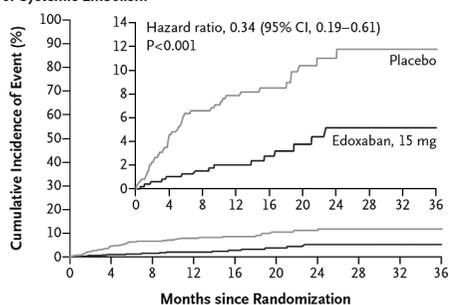
エドキサバンは、その50%が未変化体として尿中に排泄される抗凝固薬である<sup>1)</sup>。本症例患者の腎機能は、X-7年頃より徐々に低下しており、この1年で顕著な低下が観察されている。よって、この腎機能低下により、エドキサ

バンの抗凝固作用が強くなって、皮下出血が出現したと考えられる。一方で、エドキサバンは、P-糖蛋白質の基質として知られており<sup>1,2)</sup>、本症例患者が併用していたアミオダロンはP-糖蛋白質を阻害することが知られている<sup>3)</sup>。実際、アミオダロン(400 mg/day)の併用は、エドキサバン(60 mg/day)のC<sub>max</sub>を66%、AUCを40%、それぞれ有意に増大させることが報告されている<sup>4)</sup>。よって、アミオダロンの併用もまた、エドキサバンによる皮下出血出現の一因となっていると考えられる。

腎機能低下と、P-糖蛋白質の関わる薬物相互作用の2つの血中濃度上昇リスク因子が重なった場合、それぞれの関与は小さくても、重篤な副作用として顕在化し、より深刻な事態を招くことが考えられる。過去には、ダビガトラン服用患者において、腎機能が低下し、かつ、P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンを服用していた80歳代の患者の重篤な出血による死亡例が報告されている<sup>5)</sup>。本症例も同様に、2つの血中濃度上昇リスク因子をもつため、重大な出血の

### (A)

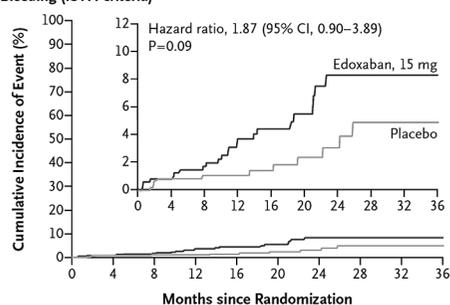
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk												
Edoxaban, 15 mg	492	451	394	323	238	163	116	71	30	7		
Placebo	492	439	388	314	237	170	120	74	32	6		

### (B)

B Major Bleeding (ISTH criteria)



No. at Risk												
Edoxaban, 15 mg	492	452	391	314	231	158	107	64	28	7		
Placebo	490	451	398	322	243	173	122	74	33	7		

## 図2 エドキサバンの有効性及び安全性

A: 脳卒中または全身性塞栓症の累積発生率を表す。プラセボ投与群と比較してエドキサバン15 mg投与群において、脳卒中または全身性塞栓症の発生率が低下していることが示されており、そのハザード比は0.34(95%信頼区間: 0.19-0.61)であった。

B: 大出血の累積発生率を表す。プラセボ投与群と比較して、エドキサバン15 mg投与群において、そのハザード比は1.87(95%信頼区間: 0.90-3.89)であり、大出血の発生率に有意差は認められなかった。

*N. Engl. J. Med.* 2020, 383(18): 1735-1745.

リスクが高い状況にあったと考える。

一方で、投与量低減のデメリットについても評価する必要がある。非弁膜症性心房細動の高齢日本人患者における調査において、エドキサバンの1日1回15 mg投与は、プラセボ投与群と比較し、脳卒中または全身性塞栓症の予防において優れていることが明らかになっている(図2A)<sup>6)</sup>。また、エドキサバンは、高齢日本人患者において、1日15 mgの投与でさえ、有意ではないものの大出血の発生率が高くなる傾向にあると報告されている(図2B)<sup>6)</sup>。この研究における対象患者は80歳以上の高齢者に限定されており、本症例患者(70代患者)とは必ずしも当てはまらない。しかしながら、本症例患者は、腎機能が低下していること、比較的小柄(体重50 kg)であること、アミオダロンを併用していることを複合的に考慮して、エドキサバンの1日1回15 mgへの減量が適当であると考えられた。

本症例患者は、抗凝固薬による出血に対して強い不安を有していた。このような患者において、薬識が低い場合、抗凝固薬の服薬アドヒアランスを維持することは特に難しく、自己判断で服用中断してしまうケースも散見される。これまでにDOAC治療の中断により、短期間の血栓塞栓性リスクが20倍以上増加することが報告されている<sup>7)</sup>。抗凝固薬の服薬アドヒアランスの低下原因として、効果を実感できないこと、病気や薬への知識が不足していることによる自己判断での服用中断の理由として挙げられる<sup>8)</sup>。特に、薬識の確保は、服薬アドヒアランスの維持・向上において重要であることが報告されている<sup>9)</sup>。

本症例では、重大な出血のリスクを低減するために抗凝固薬の減量を提案した。また、薬剤師による患者への服薬指導により病気に対する知識を補完し、エドキサバンの服薬アドヒアランスの低下を防ぐことに成功した。その結果、

腎機能低下および薬物相互作用に伴うエドキサバンの過量投与を防ぎ、重大な出血リスクを低減した。そのうえ、自己判断による服用中断を防ぎ、血栓塞栓症のような重大な疾患を回避できたと考ええる。

なお、本症例を経験した後の2021年8月には添付文書が改定され、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性の用法及び用量に「塞栓症の発症抑制出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15 mgに減量できる。」との文言が追記された<sup>1)</sup>。

---

## 症例の成果

---

本症例は、患者本人からの皮下出血の出現という訴えをきっかけに、エドキサバンの評価・検討した症例である。しかしながら、振り返ってみると、X-3年のエドキサバンの処方開始した時点でアミオダロンを既に服用中であったため、この時点で出血リスクが高まることを把握し、処方医にも情報提供すべきだった。また、X-1年時点から腎機能の顕著な低下が確認できたので、この時点でも介入の契機とすべきだった。このような状況に、より早く気付くことが出来れば、患者が不安視する皮下出血を未然に防ぐことができた可能性もあったと考えられる。

顕著な腎機能低下の原因は不明であるが、ループ利尿薬を服用中であったため、脱水による腎虚血が助長してしまった可能性も考えられる。よって、脱水や腎障害を引き起こす併用薬についても早めに検討すべきであった。

一方で、本症例は、薬剤師が副作用の低減と服薬アドヒアランスの向上に貢献できた一例であった。今後、患者の意見を尊重しながら適切なアドバイスと提案出来る薬剤師が必要になる

ため、この経験を活かして薬剤師の育成に努めていきたい。

## Lehmann プログラムを振り返って

これまでに10年間、薬剤師としての経験を積んできた。薬の知識にはある程度自信をもっており、大抵のことは対応できると考えていた。しかしながら、この1年間を振り返ると、ただの井の中の蛙であったことを痛感している。

今回のLehmannプログラムを受講して、改めて薬学の奥深さを感じた。学生のとくに勉強したことは、所詮は上っ面の知識だけであった。改めて学び直してみると、実臨床における患者に当てはめて考えることができ、より深い考察ができるようになった。また、症例検討を進めるなかで、参考となる論文を検索したり、読み込んだりする経験はこれまでになく、とても新鮮な経験となった。

本Lehmannプログラムにおいて何より驚いたのは、Lehmannプログラムに参加する履修生の「意識の高さ」、「知識・経験の豊かさ」である。そのような履修生から多大な刺激を受けた。そして、私たち履修生を支えてくれた先生方の思慮深さにも感動した。今回得た経験を、しっかり自分の血肉としていきたい。そして、後進の育成に貢献していきたいと考えている。

### 【引用文献】

- 1) 第一三共株式会社：リクシアナ<sup>®</sup>錠インタビューフォーム（2021年8月改訂 第13版）。
- 2) Tsuyoshi Mikkaichi, Yasushi Yoshigae, Hiroshi Masumoto, Tomoki Imaoka, Veronika Rozehnal, Thomas Fischer, Noriko Okudaira, Takashi Izumi. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metab. Dispos.* **2014**, 42(4), 520–528.
- 3) サノフィ株式会社：アンカロン<sup>®</sup>錠インタビューフォーム（2022年1月改訂 改訂第13版）。
- 4) Jeanne Mendell, Hamim Zahir, Nobuko Matsushima, Robert Noveck, Frank Lee, Shuquan Chen, George Zhang, Minggao Shi. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* **2013**, 13(5), 331–342.
- 5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：安全性速報（ブルーレター）プラザキサ<sup>®</sup>カプセルによる重篤な出血について（2011年8月）。
- 6) Ken Okumura, Masaharu Akao, Tetsuro Yoshida, Masahito Kawata, Osamu Okazaki, Shintaro Akashi, Kenichi Eshima, Kimihiko Tanizawa, Masayuki Fukuzawa, Takuya Hayashi, Masahiro Akishita, Gregory Y H Lip, Takeshi Yamashita. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383(18), 1735–1745.
- 7) Nina Vene, Alenka Mavri, Mirjam Gubenšek, Gregor Tratar, Tjaša Vižintin Cuderman, Maja Pohar Perme, Aleš Blinc. Risk of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation after dabigatran or rivaroxaban discontinuation—data from the Ljubljana registry. *PLoS One.* **2016**, 11(6), e0156943.
- 8) Alessandro Di Minno, Gaia Spadarella, Antonella Tufano, Domenico Prisco, Giovanni Di Minno. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). *Thromb. Res.* **2014**, 133(5), 699–704.
- 9) 三浦 誠, 翁長真一郎, 杉山哲大, 尾濱直子, 宮里弥篤, 合田貴史, 國分千代, 中村美樹, 笹田みどり, 鈴木正論, 本田憲一, 花村菜月, 濱武久美子, 秋山裕史, 筒井由佳, 荒木哲也, 伊花和宏, 新沼芳文, 森島義行, 長田茂幸, 瀧田厚, 木村哲也, 吉田寿子, 新谷歩, 関利一. 非弁膜性心房細動患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬の服薬アドヒアランスの多施設共同大規模実態調査. *医療薬学.* **2021**, 47(3), 132–144.