Nafamostat mesilate によりアナフィラキシー様症状が誘発された維持透析患者の 5 例

米田 達明 白川 浩希 滋野 和志 椎名 浩昭
井川 幹夫 姫野 安敏*¹
島根医科大学泌尿器科 姫野クリニック*¹

key words : nafamostat mesilate, アナフィラキシー, 血液透析

〈要旨〉

1999 年 1 月から 2000 年 4 月までに、維持透析患者数が約 90 名の 1 施設において nafamostat mesilate (メシル酸ナファモスタット) により 5 例にアナフィラキシー様症状を経験したので報告する。各症例において透析歴、原疾患に一定の傾向はみられず、症状の発現は全例とも 30 分以内であった。著明な血圧低下がみられた 3 例では症状の消失までにおよそ 1 時間を要した。血圧下降の軽度な 2 例はアナフィラキシー様症状のみで 20 分以内に改善した。全例において過去に複数回のメシル酸ナファモスタットの使用歴があった。DLST では 4 例中 3 例が陽性であったが、IgE 抗体はいずれも陰性であった。全例で薬物アレルギーの既往歴はなく、使用したダイアライザー膜の材質は様々であった。本薬剤によるアナフィラキシーショックは最近散見されるようになったが、症状の発現を予測することは困難なため、常にアナフィラキシー様症状が発現する可能性を考慮して本剤を使用する必要がある。

Five cases of anaphylaxis induced by nafamostat mesilate in the maintenance of hemodialysis

Tatsuaki Yoneda, Hiroki Shirakawa, Kazushi Shigeno, Hiroaki Shiina, Mikio Igawa, Yasutoshi Himeno*¹

Department of Urology, Shimane Medical University ; Himeno Clinic*¹

Recently, in the hemorrhagic tendency and pre- and post- operative status, nafamostat mesilate has often been used as an anticoagulant drug during extracorporeal circulation, and reports of anaphylaxis induced by nafamostat mesilate have accumulated. We have observed five cases of anaphylaxis which were induced by the injection of nafamostat mesilate in patients undergoing maintenance of hemodialysis during the past sixteen months. These patients had a history of nafamostat mesilate administration, but had never experienced allergic reactions. Within 30 minutes after initiation of hemodialysis, all 5 cases developed anaphylaxis. Severe hypotension appeared in three cases. The result of a lymphocyte stimulation test (DLST) using nafamostat mesilate was positive in the three of four cases, although antibody of anti-nafamostat mesilate IgE was negative in all cases. There were no other factors present that might have induced dyspnea and hypotension. Therefore, it might be surmised that this event was induced by nafamostat mesilate. It is difficult to anticipate the occurrence of anaphylaxis, but should be considered when the possibility of anaphylaxis nafamostat mesilate is used.

緒 言

血液透析療法中の血液凝固を予防するためヘパリン

ナトリウムが頻用されているが、出血性疾患や観血的治療を行う場合、予測できない出血をきたすことが指摘されている^{1,2)}。メシル酸ナファモスタットは抗凝固作用持続時間が短いため、その作用が全身に及びにく

米田 達明 島根医科大学泌尿器科学教室 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1 (0853-20-2253)

Tatsuaki Yoneda Fax 0853-20-2250 e-mail : yonedat@shimane-med.ac.jp

〔受付：平成 12 年 9 月 4 日，受理：平成 13 年 1 月 24 日〕

表 1 5 症例の患者背景

症例	年齢	性別	透析歴	原疾患	既往歴	薬剤使用理由	症 状	発症と消失時間	血圧低下	処 置	膜材質
1	77	男	3年5か月	CGN	多発性骨髄腫	脂肪腫摘出術	全身痒痒感 呼吸困難	25分, 50分	150/90 → 98/60	ステロイド 塩酸エチレフリン 25%アルブミン	EVAL
2	55	男	12年	CGN	S状結腸切除	透析中の鼻出血	全身痒痒感 呼吸困難	5分, 15分	な し	ステロイド 抗ヒスタミン剤 テオフィリン	CA
3	57	男	18年	腎結核	な し	鼻出血	悪心 呼吸困難	2分, 20分	な し	ステロイド	PS
4	59	男	1年6か月	CGN	な し	ポリペクトミー	咽頭不快 手指痒痒感	5分, 50分	140/70 → 86/	ステロイド 塩酸エチレフリン 25%アルブミン	CA
5	82	女	3年2か月	糖尿病性腎症	イレウス	便潜血陽性	嘔気, 嘔吐	1分, 45分	180/90 → 46/	ステロイド 塩酸エチレフリン 25%アルブミン	CTA

図 血圧とクリットラインの変化

く、安全に血液透析が施行可能なためヘパリンナトリウムの代わりに使用される機会が増してきた。しかし、メシル酸ナファモスタットを複数回使用した症例においてアナフィラキシーショックをきたしたという報告が散見される^{1,2)}。今回、メシル酸ナファモスタットによりアナフィラキシーが誘発された5例を経験したので報告する。

I. 症 例

1999年1月から2000年4月までの期間に透析患者数が約90名の1透析施設において、症例1を含め類似の5症例を経験した。表1にその概要を要約して示す。

症例1

患者：77歳、男性。

主訴：全身痒痒感、呼吸困難。

既往歴：1996年、慢性糸球体腎炎のため血液透析導入。1997年、多発性骨髄腫。

現病歴：1999年10月、右肘部の脂肪腫摘出術のためメシル酸ナファモスタットを30 mg/hの維持投与量で開始した。透析開始25分より、咽頭不快、顔面の浮腫と全身痒痒感がみられ、その後胸部不快、呼吸困難が出現し血圧が150/90 mmHgから98/60 mmHgへ急速に低下した。またクリットラインにて著明な循環血液量の低下がみられた(図1)。

経過：メシル酸ナファモスタットによるアナフィラキシーショックを疑い、ヘパリンナトリウムへ変更、コハク酸メシルプレドニゾロンナトリウム(500 mg)、抗ヒスタミン剤、塩酸エチレフリン(10 mg)を投与後も自覚症状および血圧の改善はなく、25%アルブミン150 mlの投与で徐々に血圧の上昇と症状の軽快がみられ、発現から50分で症状は消失したため血液透析を継続できた。

II. 考 察

メシル酸ナファモスタットは蛋白分解酵素阻害作用により急性膵炎の治療薬として開発されたが、凝固因子にも阻止的に働き体外循環回路内での抗凝固作用を有し、半減期が5～8分と短いため、観血的手術時や消化管出血の症例の透析の抗凝固剤として使用されている。しかし、メシル酸ナファモスタットを抗凝固剤として複数回使用した症例において、アナフィラキシーショックをきたしたという報告が散見されている^{1,2)}。

自験例で認められたアレルギー様症状は、いずれもメシル酸ナファモスタットを30 mg/hで投与し、透析開始から30分以内に出現しており、全身掻痒感、咽頭不快、呼吸困難の出現と本剤の中止とステロイド、抗ヒスタミン剤、昇圧剤およびアルブミン製剤などの投与で症状の改善と血圧の上昇がみられたことから本剤により即時型アレルギーである可能性が高い。さらに薬物に対する過敏性の有無を証明するDLSTでは自験例の4例中3例がメシル酸ナファモスタットに対して陽性であったが、IgE抗体はいずれも陰性であった(表2)。DLSTはリンパ芽球化現象を形態学的に観察するか、放射線同位元素を用いて芽球化したリンパ球に起こる核酸合成、あるいは蛋白合成の亢進を測定する方法であるが、DLSTの陽性率は手技の問題や添加薬剤の濃度により差がみられ³⁾、薬剤によっては高頻度に陽性を示すこともあるが、DLSTの成績と臨床症状との一致率は60～80%といわれ比較的信頼性が高いといえる⁴⁾。アナフィラキシーの発症機序についての詳細は不明で、IgE抗体はいずれも陰性であったが、複数回の使用歴があり薬剤投与から短時間で症状が発現していることよりII型アレルギーと推測される。

また、最近注目されている透析液中のグラム陰性菌から放出されるリポポリサッカライド(LPS)は強力な外因性のピロジェンであり、十分量のLPSが血液透析中に患者の体内に入ると発熱を伴う様々な反応を生じるといわれている⁵⁾。我々の施設では透析液中のエンドトキシン量を測定する際に用いられるlimulus amoebocyte lysate (LAL)によりLPSを定期的に測定しており、透析液のLPSは陰性であった。さらに今回のアナフィラキシー様反応はいずれの症例も発熱を認めていないことからLPSとの関連性は否定である。また透析器については表1に示すように一定しておらず、透析器とLPSとの関連性も低いと思われる。

表2 DLSTと抗nafamostat mesilate IgE抗体の検査結果

症 例	DLST S.I. (%)	IgE 抗体
1	203 (陽性)	陰性
2	236 (陽性)	陰性
3	196 (陽性)	陰性
4	122 (陰性)	陰性
5	未実施	未実施

DLST ; Drug Lymphocyte Stimulation Index
(陽性 S.I. > 181)

岡田ら⁶⁾によるメシル酸ナファモスタットに対する皮内テストの報告では、アナフィラキシー様症状が生じた症例に対する皮内テストで陽性の結果が示されたが、DLSTは陰性であった。したがってメシル酸ナファモスタットに対する皮内テストはアナフィラキシーの発現の後にその原因を証明する手段としては有用であると思われるが、DLST陰性よりアレルギー反応を確認するまでには至らない。

自験例では全例において薬物アレルギーの既往はなく、またメシル酸ナファモスタットの複数回の使用歴があり、今回の症状発現まで連続して本剤を数回使用していたが、アナフィラキシー様症状は認めていなかった。しかし、現在のところアナフィラキシーの発現を予測する有用な方法はなく、常にアナフィラキシー様症状の発現、特に重症例ではショック状態に至る可能性を考慮してメシル酸ナファモスタットを使用し、症状の発現が疑われたならば、ただちに本剤を中止し、早急に適切な処置を行う必要があると考えられた。

結 語

維持透析患者は年々増加傾向にあり透析患者の合併症は非透析者より頻度が高く、観血的手術を要する機会も増加している。血液透析の抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを過去に問題なく使用できた症例でもアナフィラキシー様症状を生じる可能性があることを念頭におく必要がある。

文献

- 1) 鶴田俊介, 小松正佳, 山本広光, 矢崎晃広, 渋谷亮一, 坂口泰弘: アナフィラキシーショックがメシル酸ナファモスタットで誘発された長期維持透析患者の1例. 奈医誌 48: 61-64, 1997
- 2) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M,

- Miura N, Hirasawa Y : Nafamostat mesilate : A regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 64 : 376, 1993
- 3) 山口毅一, 市川尚一, 飯島敏彦 : 劇症肝炎の病因—薬物, その他. *肝胆膵* 3 : 657, 1981
- 4) 北見啓之, 山口毅一 : リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断. *臨床免疫* 15 : 727-736, 1983
- 5) Lonnemann G : Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 15 : 55-59, 2000
- 6) Okada H, Moriwaki K, Nakamoto H, Sugahara S, Suzuki H : Positive skin reaction test in haemodialysis patients allergic to nafamostat mesilate. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2166-2167, 1998