

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

星ヶ丘厚生年金病院内科

鶴田俊介, 小松正佳, 山本広光, 矢崎晃広

星ヶ丘厚生年金病院整形外科

澁谷亮一

奈良県立医科大学第一内科学教室

坂口泰弘

A CASE OF ANAPHYRAXIS INDUCED BY  
NAFAMOSTAT MESILATE  
IN THE LONG-TERM MAINTENANCE OF HEMODIALYSIS

SHUNSUKE TSURUTA, MASAYOSHI KOMATSU,  
HIROMITSU YAMAMOTO and AKIHIRO YAZAKI

*Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital*

RYOICHI SHIBUYA

*Department of Orthopaedic Surgery, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital*

YASUHIRO SAKAGUCHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received January 16, 1997

*Abstract*: We observed a case of anaphylaxis which was induced by the injection of nafamostat mesilate in a patient undergoing long-term maintenance of hemodialysis. The 62-year-old male had been receiving hemodialysis for 20 years because of chronic glomerulonephritis. This patient also suffered from renal osteodystrophy for the last 3 years, and had undergone 5 operations for bone fracture or carpal tunnel syndromes. During surgery, nafamostat mesilate was used instead of heparin sodium to avoid bleeding, and no problems occurred with respect to continuation of hemodialysis.

However, anaphylaxis appeared during injection of nafamostat mesilate at a dental extraction on April 17 and accompanying a thigh contusion with hematoma on August 23, 1996. The anaphylaxis was clinically more severe on August 23. The results of a lymphocyte stimulation test for nafamostat mesilate were positive. There were no other factors present that might have induced hypotension (heart failure, antihypertensive drug therapy, anemia, inappropriate dry weight, etc.). We therefore report this as a case of acquired allergy to nafamostat mesilate during long-term maintenance of hemodialysis.

## Index Terms

anaphylaxis, drug lymphocyte stimulation test, maintenance of hemodialysis, nafamostat mesilate

## はじめに

血液透析療法を安全に施行し得る前提条件の一つに、透析回路内での血液凝固の防止が挙げられる。ヘパリンナトリウムは、この条件を満たす薬物であり、頻用されている。しかし、出血性疾患合併時や観血的処置を必要とする場合には、病変部や手術創からの出血を増加することも指摘されている<sup>1,2)</sup>。一方、メシル酸ナファモスタットは、ヘパリンナトリウムに比して抗凝固作用持続時間が短く、透析回路内に限って有効な抗凝固作用を示すといわれている<sup>3)</sup>。つまり、メシル酸ナファモスタットは抗凝固作用が全身に及ばないので、観血的処置を必要とする場合にも同薬物の使用で維持透析を安全に施行できる。したがって最近では、メシル酸ナファモスタットの使用される頻度が増加している。ただし、本薬物にも過敏性の絡んだ問題がないわけではない。

今回著者らは、メシル酸ナファモスタットを繰り返し投与してきた長期透析患者にメシル酸ナファモスタットに起因すると考えられるアナフィラキシーショックを経験したので報告する。

## 症 例

患者：62歳，男性，無職  
主 訴：全身掻痒感およびショック状態  
既往歴：慢性C型肝炎  
家族歴：特記することなし。

現病歴：昭和51年に慢性糸球体腎炎が原因の慢性腎不全のために血液透析療法が導入され、以後、週3回の維持透析が継続されていた。透析合併症として、約15年前頃から2次性副甲状腺機能亢進症および腎性骨異常栄養症が出現した。平成5年11月に手根管症候群を発症しており、右手根管開放術を受けた。また、翌年2月には腰部脊柱管狭窄症のために頸椎前方後方固定術を受けている。通常の維持透析時は、抗凝固薬にヘパリンナトリウムが使用されていたが、これら2回の手術時にはメシル酸ナファモスタットに変更されていた。平成6年12月には左手根管症候群のために再度手根管開放術、平成7年11月には腎性骨異常栄養症による右大腿骨頸部骨折のために右大腿骨観血的整復固定術、同年12月には右大腿骨抜釘術を受けたが、いずれの場合も血液透析時にメシル

酸ナファモスタットが使用されている。これらの血液透析時には特に問題がなかった。平成8年4月のドライウエイトは39.5から40.5kgの間に設定されており、心胸郭比は40.0から43.5%に縮小していた。また、血圧も透析開始時あるいは透析中に低下することはなかった。

平成8年4月17日、歯科で抜歯を予定していたため、メシル酸ナファモスタット20mgを静脈内投与してから血液透析を開始した。しかし、この静脈内投与直後から口唇周囲に始まる強い掻痒感が出現し、全身に広がった。また胸部不快感も出現し、同時に収縮期血圧が130mmHgから106mmHgへ急速に低下した。メシル酸ナファモスタット投与の中止、メチルプレドニゾロン(125mg)の点滴静注、および低分子量ヘパリンへの変更より、血行動態は回復して症状も消失し、血液透析が継続された。以後、ヘパリンナトリウムを使用して安定した維持透析を継続した。平成8年8月23日、股関節部打撲による血腫のためにメシル酸ナファモスタットを使用した血液透析を開始したが、直後から口唇の掻痒感、胸部不快感、激しい動悸、吐気および嘔吐が出現すると同時に収縮期血圧が60mmHgまで低下した。下肢挙上、酸素吸入、およびメチルプレドニゾロン(125mg)の点滴静注を開始するとともに、メシル酸ナファモスタットを低分子量ヘパリンに変更した。これらの処置によって血行動態は安定し、4時間の血液透析が継続できた。血液透析後に、経過の観察を目的として入院した。

入院時身体所見：意識は清明。身長159cm。体重41.3kg。収縮期血圧112/70mmHg、脈拍76/分、整。体温36.0℃。全身皮膚に色素沈着を認める。結膜に貧血と黄染はない。表在リンパ節を触知しない。表在静脈の怒張もない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は清で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的には正中神経領域に知覚障害、短母指外転筋に従手筋力テストが3の筋力低下を認める。両肩関節、両手関節、および右股関節に可動域の低下があり、右股関節に右臀筋内への後方脱臼を認める。

入院時検査所見：末梢血検査では、軽度の正球性正色素性貧血と軽度の血小板数減少を認めた。血液生化学検査では、 $\gamma$ -GTP、尿素窒素、血清クレアチニン、および尿酸の上昇あるいは増加、さらに軽度の高カルシウム血

症, 高リン血症を認めた. 免疫血清検査では, HCV 抗体と HCV-RNA が陽性であった. 一方, ICG 15 分値は, 正常範囲内にあった (Table 1).

胸部レントゲン写真: 心胸郭比は, 44.5% であり, 増大していなかった. 縦隔および肺野にも異常はなかった.

心電図所見: 特に異常所見はなかった.

腹部超音波検査: 肝の辺縁がやや鈍, 肝内部エコーが粗であったが, 肝硬変を示唆する所見を欠いていた.

入院後経過: 以後の維持透析には, メシル酸ナファモスタットを使用していない. 透析は, その他の条件を変更することなく, 安定して継続できた. 臨床症状と経過から薬物アレルギーによるアナフィラキシーが疑われた. メシル酸ナファモスタットに対する DLST (drug lymphocyte stimulation test) は, 陽性であった. なお,

経過中の投与薬を Table 2 に示したが, 降圧薬など直接血圧低下に関与する可能性のある薬物は投与されておらず, 今回のショックに先行して新規に投与された薬物もなかった (Table 2).

## 考 察

1. ヘパリンナトリウムとメシル酸ナファモスタットとの比較

本例は, 20 年に及ぶ長期間に渡って血液透析療法を継続している症例である. 透析患者に合併する出血性疾患のうち最も頻度が高いのは腎移植手術や消化管手術によるものであり, 次いで消化管潰瘍がこれらに続く. これらの出血性疾患が透析患者に合併する割合は, 長期透析患者の増加により増大しており, 現在では全透析患者の 27% に及んでいる<sup>1)</sup>.

本例では, 手根管症候群, 腎性骨異常養症, および 2 次性副甲状腺機能亢進症による頸椎症と大腿骨骨折などで数回以上の観血的処置を必要とした.

一般的に血液透析に使用されるヘパリンナトリウムは, 血中のアンチトロンビン III と結合し, これを活性化させる. 活性化されたアンチトロンビン III は, 抗トロンビン作用を発揮して血液の凝固活性を低下させる. ヘパリンナトリウムの半減期は約 60 分であるが, 腎不全患者では半減期が 90 から 120 分に延長する. つまり, ヘパリンナトリウムの抗凝固活性持続時間は 2 時間程度とされている. したがって, ヘパリンナトリウムは, 観血的処置を予定する場合には使用を避ける必要がある<sup>2)</sup>. 一方, メシル酸ナファモスタットは, 半減期が 8 分以内の短時間であり, しかも体外循環回路内に限って抗凝固作用を発揮する<sup>3)</sup>. したがって, 本例のような透析患者の手術時には, 出血量の増大を防止するため, ヘパリンナトリウムをメシル酸ナファモスタットに変更して血液透析を継続することが望ましい<sup>4)</sup>.

2. 透析施行中のショック誘発の要因

本例では, 過去に数回の手術時にメシル酸ナファモス

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		Na	135 mEq/l
RBC	322 × 10 <sup>4</sup> /μl	K	4.4 mEq/l
Hb	10.9 g/dl	Cl	101 mEq/l
Ht	33.7 %	Ca	11.1 mg/dl
WBC	55 × 10 <sup>3</sup> /μl	P	6.6 mg/dl
Platelet	11.1 × 10 <sup>4</sup> /μl	Mg	2.4 mg/dl
Biochemistry		Fe	129 μg/dl
TP	6.4 g/dl	Al	<10 μg/l
T-Bil	3.8 g/dl	BS	103 mg/dl
Alb	0.3 mg/dl	Serology	
GOT	15 IU	HCV-Ab	(+)
GPT	15 IU	HCV-RNA	(+)
ALP	168 IU/l	HBs-Ag	(-)
LDH	323 IU	CRP	<0.3 mg/dl
γ-GTP	113 IU	AFP	3 ng/ml
ChE	0.73 ΔpH	CEA	3.5 ng/ml
T-Chol	193 mg/dl	S-β <sub>2</sub> MG	18.2 mg/l
TG	174 mg/dl	PTH	<0.4 ng/ml
BUN	54.0 mg/dl	Miscellaneous	
S-Cr	7.3 mg/dl	ICG (15min)	3.8 %
UA	7.2 mg/dl	DLST	349 %

Table 2. All medications before anaphyraxis in this case

Drugs	Daily doses	Direction for use	Administration
Calcitriol	0.5 μg	after breakfast	oral
CaCO <sub>3</sub>	1.0 g	twice daily after meals	oral
Ticlopidine hydrochloride	200 mg	twice daily after meals	oral
Rebamipide	200 mg	twice daily after meals	oral
Famotidine	20 mg	hora sonnos	oral
Lormetazepam	1 mg	hora sonnos	oral

タットを使用したか、特に重篤な問題がなかった。しかし、最近になって血液透析開始時に出現したメシル酸ナファモスタット静注直後のショックを2回経験した。

さて、従来から angiotensin converting enzyme (ACE)阻害薬とポリアクリロニトリル膜との相互作用によるアナフィラキシーショック様反応はよく知られている<sup>6)</sup>。ただし本例では、表2に示すようにACE阻害薬は、投与されていない。また2度のショック出現時に使用した透析膜素材は、1度目がセルロースアセテート (FB 190 U)、2度目がポリメチルメタクリレート (BK 1.6 P)であり、各透析毎に異なっていた。したがって、ACE阻害薬について知られるような薬物と透析膜との相互作用によるショックの誘発は否定されよう。

本例に認められたショック症状は、メシル酸ナファモスタットの投与直後に出現していること、口唇や皮膚の掻痒感も同時に出現していること、メシル酸ナファモスタットの中止と副腎皮質ステロイドの投与で症状および臨床所見が回復したこと、さらに血圧の低下度が1度目のエピソードより2度目でより重篤であったことなどから、メシル酸ナファモスタットによる即時型アレルギーである可能性が強い。さらに、薬物に対する過敏性の有無を証明しうるDLSTは、メシル酸ナファモスタットに対して陽性であった。DLSTは、I型反応に対して診断的意味がないとする文献はあるが<sup>6)</sup>、一般には、DLSTによって証明されるアレルギー反応はI型、II型、III型およびIV型アレルギーすべてを包括しているという<sup>7)</sup>。

以上から本例のアナフィラキシーショックは、メシル酸ナファモスタットに起因するものと結論される。

現在、長期透析患者は増加傾向を続けており、維持透析の経過中に観血的処置を要する機会も増加するものと考えられる。したがって、血液透析の抗凝固薬の選択に際しては、過去に安全に使用できた薬物にも感作される可能性のあることを考慮に入れる必要があると考えられた。

## ま と め

メシル酸ナファモスタットにより感作されてショック症状を呈した症例を経験した。長期透析患者の出血性疾患合併時に際して注意を喚起する事例と思われたので報

告した。

稿を終えるにあたり、終始ご指導を賜りました奈良県立医科大学第1内科学教室土肥和鈺教授に深甚なる感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 越川昭三, 秋沢忠男, 三村信英, 平沢由平, 太田和夫, 風間睦美, 千葉栄市, 関野 宏, 高橋 寿, 金田 浩, 浅野 泰, 松井則明, 小出桂三, 中村一路, 関口 高, 佐藤昌志, 鈴木好夫, 笹岡拓雄, 丸茂文昭, 日台英雄, 平良隆保, 荒川正昭, 前田憲志, 吉田文直, 斎藤 明, 伊藤周二, 飯田喜俊, 内藤秀宗, 小野山 薫, 藤見 惺: 血液透析患者における出血性合併症の実態. 腎と透析. 23, 765, 1987.
- 2) 秋沢忠男, 高橋淳子: 抗凝固法の進歩. Annual Review 腎臓. 中外医学社, 東京, p166, 1991.
- 3) Akizawa, T., Sato, M., Kitaoka, T., Koshikawa, S., Asano, Y., Hirasawa, Y., Iida, K., Mimura, N., Nakamura, K., Kazama, M. and Ota, K.: The usefulness of the multienzyme inhibitor nafamostat mesilate in high bleeding risk hemodialysis. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 22: 334, 1985.
- 4) Akizawa, T., Koshikawa, S., Ota, K., Kazama, M., Mimura, N. and Hirasawa, Y.: Nafamostat mesilate; A regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. Nephron 64: 376, 1993.
- 5) Tielemans, C., Madhoun, P., Lenaers, M., Schandene, L., Goldman, M. and Vanherweghem, J. L.: Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. Kidney Int. 38: 982, 1990.
- 6) 鈴木修二, 田所憲治: 薬物アレルギー. 臨床検査 35: 115, 1991.
- 7) 田所憲治: 薬剤アレルギー. 最新医学 49: 659, 1994.