

症例報告

Gabexate Mesilate と Nafamostat Mesilate の交差反応によって 術後アナフィラキシーショックを呈した1例

東京慈恵会医科大学外科

小田 晃弘 三澤 健之 矢永 勝彦

症例は64歳の男性で、乳頭部癌の診断で膵頭十二指腸切除術を施行した。術後Nafamostat Mesilate (以下、FUTと略記)を20mg点滴静注開始直後に、全身の発疹、浮腫を伴いショック症状を呈した。補液、酸素療法、ステロイドの静注により次第に意識が回復し、1時間後に呼吸・循環動態は正常化した。ショック後の採血では好酸球の増多ならびにFUTおよびGabexate Mesilate (以下、FOYと略記)に対するIgE抗体価の異常高値が認められた。また本症例は術前のERCP施行時と1年前の胆嚢摘出術施行時に、FOYの投与歴があった。FUTとFOYは抗原決定基の化学構造上の類似性を有する。このため、本症例はFOYで感作された後、交差反応によりFUTでアナフィラキシー反応を呈したものと考えられた。

はじめに

FUT、FOYなどの蛋白分解酵素阻害剤は、肝胆膵領域の外科疾患において術後急性膵炎や播種性血管内凝固(DIC)の改善などを目的に広く使用されているが、一方でこれらの薬剤に対するアナフィラキシーショックの報告も近年散見される。今回、我々はFOYで感作され、FUTによってアナフィラキシーショックを引き起こしたと思われる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：64歳、男性

主訴：食思不振、体重減少

既往歴：平成11年8月上旬に、胆石、総胆管結石で入院した。8月下旬に総胆管結石に対し、ERCPおよびendoscopic sphincterotomy(EST)を施行した。検査後に急性膵炎を併発したが、FOY 600mg/日を7日間投与して軽快した。FOY投与に際して副作用の発現はなかった。平成11年9月上旬、胆石症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。なお、薬剤過敏症、アレルギー歴はない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成12年8月上旬、食思不振と体重減少を主訴に外来を受診した。白血球増多、肝機能障害、胆道系酵素の上昇が認められた。腹部CTにて総胆管と主膵管の拡張を指摘され、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：全身状態良好。眼球、眼瞼結膜に黄染、貧血なし。腹部所見に異常なし。

入院時検査所見：貧血および肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーは、CA19-9が535U/mlと高値を示した(Table 1)。

入院後経過：入院後の超音波検査で、総胆管の拡張と下部胆管の腫瘍性陰影を認めた。また、上部消化管内視鏡検査でVater乳頭部に腫瘍性病変を認め、生検を行った。第5病日にERCPおよびendoscopic naso-biliary drainage(ENBD)を施行した。この際、膵炎予防のため、FOY 600mg/日を点滴静注したが、投与当日に穿刺部の疼痛と発赤、腫脹を認め、直ちにFOYの投与を中止している。生検の結果、papillary adenocarcinomaと診断され、各種画像診断とあわせて、乳頭部癌の胆管浸潤と診断し、手術を施行した。手術は第28病日、膵頭十二指腸切除術、Child法(PD-II)を施行した。手術時間10時間35分、術中出血1,046gで、術中

新鮮凍結血漿を6単位輸血した以外、特に問題はなかった。

術後経過：帰室後病棟で、術後肺炎対策にFUT 20mg/5% glucose 100mlを約30分で点滴静脈注した。投与終了直後に軽い頭痛を訴え、意識レベルが低下し呼吸困難となった。収縮期血圧は60 mmHg, 脈拍は40回/分まで低下し、動脈血酸素飽和度が60%となった。また、全身の発汗, 上半

身を中心とした発赤, 浮腫が出現した。直ちにマスクによる呼吸補助と純酸素の投与, および昇圧剤の投与を行った。また, 経過と症状より薬剤性ショックを疑い, ソル・コーテフ(hydrocortisone sodium succinate) 500mg およびポララミン(d-chlorpheniramine maleate) 5mgを静脈内投与をした。1時間後, 血圧は120/70mmHg, 脈拍80回/分, 動脈血酸素飽和度98%まで回復し, 翌日には発赤, 浮腫も消失した(Fig. 1)。その後は順調に経過し, 術後29日で軽快退院した。

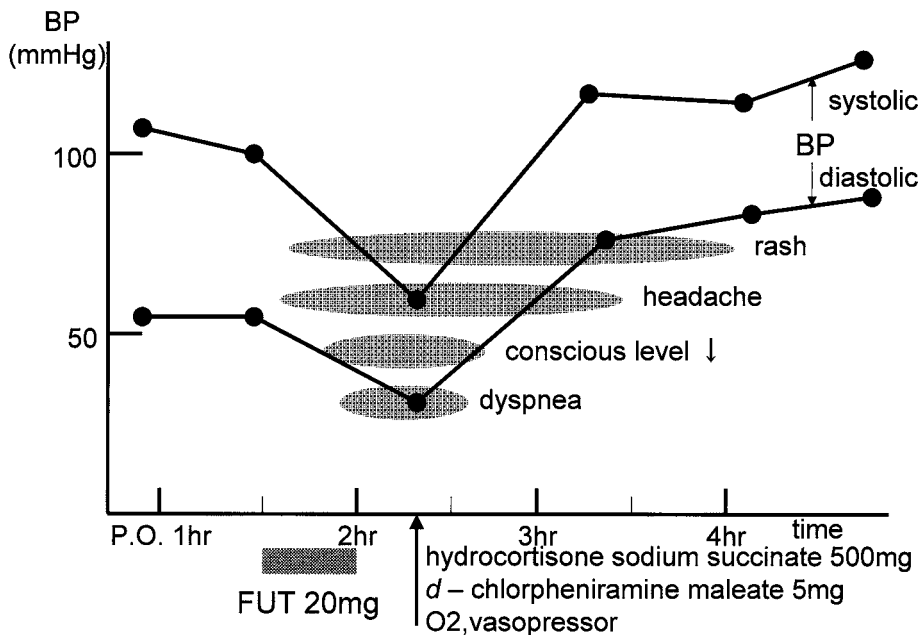
ショック後検査所見：FOY投与後およびFUT投与後に二峰性の末梢血の好酸球増多を認め(Fig. 2), アレルギー検査では, FUTおよびFOYに対する特異的IgE抗体が異常高値を示した。また, 希釈した患者血漿にFOYアルブミン結合物を吸着抗原として反応させた結果, 吸光度の上昇が見られたことから, 患者血漿中にFOYに対するIgE抗体が存在することが確認された。患者血漿をあらかじめFOYまたはFUTで前処置した

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	8,400 / μ l	AST	49 IU/l	UN	13 mg/dl
RBC	3.85×10^6 / μ l	ALT	67 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
Hb	11.5 g/dl	LDH	258 IU/l	Na	137 mEq/l
Ht	35.8 %	ChE	2,959 mU/ml	K	4.4 mEq/l
Plt	540×10^3 / μ l	T-Bil	1.0 mg/dl	Cl	100 mEq/l
		ALP	1,752 IU/l	CEA	1.9 ng/ml
lymph	15.2 %	γ -GTP	787 IU/l	AFP	3 ng/ml
mono	6.4 %	TP	7.6 g/dl	CA19-9	535 U/ml
gran	73.6 %	Serum amylase	181 IU/l		
baso	1.2 %				
eosino	3.6 %				

Fig. 1 Postoperative progress

Shock state occurred just after medication of FUT, but improved immediately by giving oxygen etc. (BP = blood pressure)



後に同様の反応を行うと、いずれの場合も吸光度の上昇が抑制されることから、FOYと反応するIgE抗体はFUTとも交差反応することが示唆された (Fig. 3). 以上の反応はIgG抗体でも同様に認められ、患者血漿中にFOY, FUTと交差反応するIgE抗体, IgG抗体が存在するものと判断さ

れた. なお, DLST (Drug-Lymphocyte Stimulation Test: 薬剤リンパ球幼若化試験) は, FOY, FUTとも陰性であった. また, 周術期においてFOY, FUT以外に使用した主要薬剤は抗菌剤の塩酸セフトリアム, カテコラミンの塩酸ドパミン, 硬膜外麻酔の塩酸プリバカインであるが, いずれも使用歴や臨床経過から, 今回のアナフィラキシーショックの原因薬剤としては否定的であった.

考 察

FUTは人工透析回路内の抗凝固を目的として頻用されており, 1994より2004年まで医学中央雑誌でフサン, アナフィラキシーショックをキーワードにして検索すると, 透析患者を中心にアナフィラキシーショックの報告例が増加している¹⁾²⁾ (Table 2). また, 動物実験では抗原性がないとされるFOYに関しても, 小野薬品工業株式会社ホームページ医薬品情報によると臨床的にはアナフィラキシーショックと思われる報告が散見され

Fig. 2 Change in eosinophilic leukocytosis

Eosinocyte count increased after the administration of FOY and FUT, respectively.

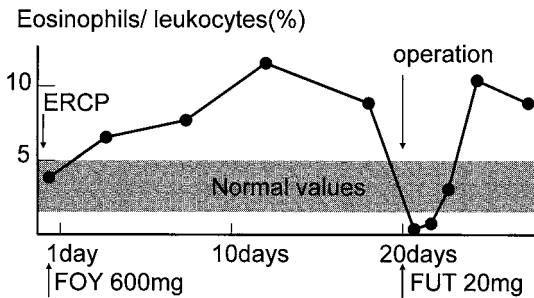


Fig. 3 IgE-Antibody in the patient's plasma

When FOY-albumin combination was used as absorbent antigen, it was found that absorbance increased obviously without predisposal of plasma, and depressed to increase with predisposal of plasma by FOY or FUT. So the existence of IgE antibody which occurred cross reaction with FOY and FUT was suggested in patient's plasma.

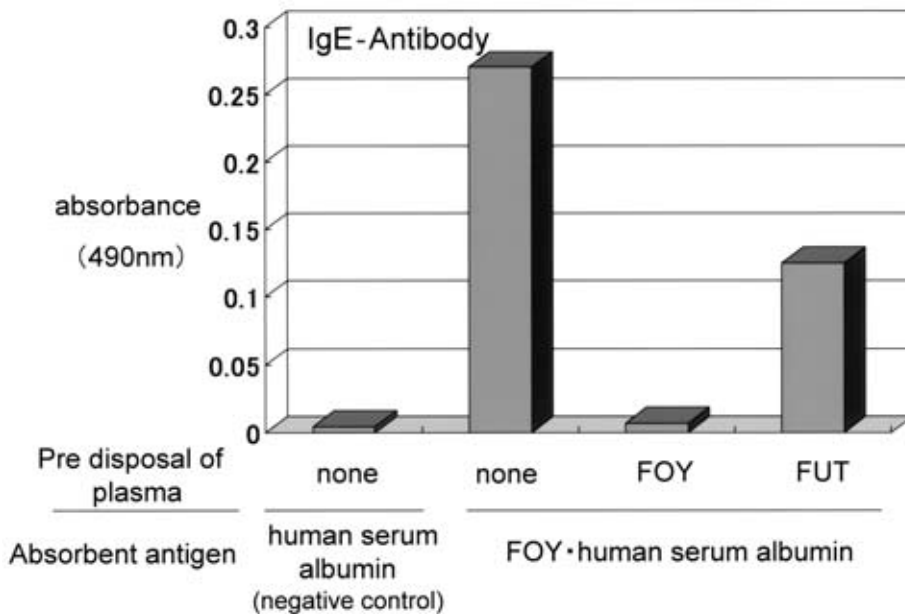


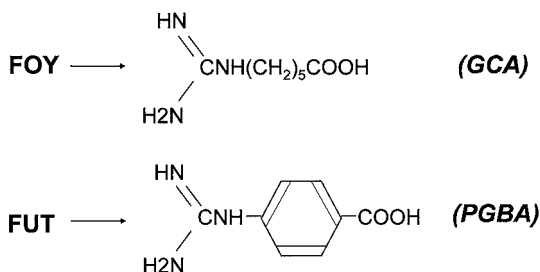
Table 2 Reported cases of anaphylactic shock by FUT in Japan (1994 ~ 2004)

Sex	Age (years)	Indication	Symptoms	Anti-IgE antibody	*1DLST
M	31	L-CAP	discomfort	(-)	
F	33	HD	abdominal pain	(+)	(+)
M	55	〃	hypotension	none	
F	75	〃	hypotension	none	
M	77	〃	itching of whole body	(-)	(+)
M	55	〃	itching of whole body	(-)	(+)
M	57	〃	nausea	(-)	(+)
M	59	〃	pharyngeal discomfort	(-)	(-)
F	82	〃	nausea	none	
M	65	〃	hypotension	eosino increase	
F	55	〃	chest discomfort		(+)
M	64	pancreatitis	headache	(+)	(-)
F	71	HD	itching of whole body		(+)
F	52	〃	hypotension		(+)
M	77	〃	pharyngeal discomfort	(-)	(+)
F	86	〃	nausea	(-)	(+)
M	64	*2LDL apheresis	flush of whole body	none	
M	54	HD	itching of whole body	(+)	
M	62	〃	itching of whole body		(+)
F	30	〃	chest discomfort	none	

*1DLST : drug lymphocyte stimulation

*2LDL : low density lipoprotein

Fig. 4 Antigenic determinant of FOY, FUT
GCA and PGBA are cleavage products and antigenic determinants of FOY and FUT. They are similar in structure.



ている。これらの薬剤によるアナフィラキシーショック発現の機序については不明な点が多いが、体内で代謝された分解産物がハプテンとなり、免疫原性を獲得し、I型アレルギー反応を惹起させると考えられている³⁾。本症例は、FUTの初回投与時にアナフィラキシーショックを来したと考え

られるが、それ以前に2回のFOY投与歴がある。FOYとFUTの抗原決定基と推測されるそれぞれの分解産物であるGCA (ϵ -guanidinocapuroic acid)とPGA (p -guanidinobenzoic acid)は、化学構造上の類似性から交差反応を引き起こす可能性がある(Fig. 4)。臨床症状、好酸球増多、FOYおよびFUTに対する特異性IgE高値より、本症例はFOYで感作された後、FUTによって交差反応を呈し、アナフィラキシーショックを発現したと考えられた。さらに、今回の手術前に再投与されたFOYによって追加免疫効果(booster effect)が誘導された可能性もある。FOY再投与時の皮膚反応は初回投与時に副作用の発現はなく、予測困難であったが、FUT投与によるアナフィラキシーショックの予兆的臨床所見として、FOY再投与時の皮膚反応や投与後の好酸球増多から何らかのアレルギー反応が引き起こされたことを予見できた可能性はある。ただし、特異的IgE測定やDLSTは検査結果が判明するのに時間を要すること、ま

た、たとえアレルギー反応の原因薬剤がFOYと特定されても、本来分子構造が異なるFUTの投与は完全に避けられたであろうか。なお、本症例ではDLSTが陰性であったが、DLSTは主にIV型(遅延型)アレルギー反応を機序にした検査であり、その結果はI型(アナフィラキシー)アレルギー反応とは必ずしも結びつかない。さらに、薬剤の至適濃度や、測定時期、併用薬剤などに影響されやすく、抗原特異性に関して問題点が指摘されている⁴⁾。

FOY, FUTは肝胆膵外科領域で広く使用されているが、双方ともアナフィラキシーショックの報告があり、どちらか一方でアレルギー様症状を認めた場合は、その交差反応から他方でショック

を起す可能性があることを十分認識しておく必要がある。

文 献

- 1) 和泉賢一, 沼田晃彦, 鶴田裕子ほか: 白血球除去療法中にフサンによるアナフィラキシー様症状を認めた潰瘍性大腸炎の1例. 日輸血会誌 50: 132—135, 2004
- 2) Yamazato M, Mano R: Severe abdominal pain associated with allergic reaction to nafamostat mesilate in a chronic hemodialysis patient. Intern Med 41: 864—866, 2002
- 3) 猪好 孝, 織田 実, 鈴木祥之ほか: FUT-175(Nafamostat mesilate)の抗原性試験. 基礎と臨 18: 449—457, 1984
- 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. 臨免疫 15: 727—736, 1983

A Case of Post Operative Anaphylactic Shock Induced by Cross Reaction between Gabexate Mesilate and Nafamostat Mesilate

Akihiro Oda, Takeyuki Misawa and Katsuhiko Yanaga
Department of Surgery, Jikei University School of Medicine

We report a case of postoperative anaphylactic shock induced by a cross-reaction between gabexate mesilate (=FOY) and nafamostat mesilate (=FUT). A 64 year old man underwent pancreatoduodenectomy under a diagnosis of cancer of the papilla of Vater. He underwent postoperative infusion of FUT, 20mg. Immediately following the infusion, he suffered a whole-body rash and shock with edema. He recovered consciousness after oxygen therapy and steroid infusion. One hour later, respiration and circulation had returned to normal, despite increased eosinophilic leukocytes and abnormally high IgE antibody for FUT and FOY. Also, he had undergone infusion of FOY, second times, when he had got at the operation of laparoscopic cholecystectomy, which took place one year previously, and when he taken ERCP before the operation of pancreatoduodenectomy. We concluded that there were some possibility of a cross-reaction between FUT and FOY based on the similarity of an antigenic determinant, i.e., FOY sensitization and anaphylactic response to FUT

Key words : nafemostat mesilate, gabexate mesilate, anaphylactic shock

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 344—348, 2007]

Reprint requests : Akihiro Oda Department of Surgery, Jikei University, School of Medicine
3-25-8 Nisisinbasi, Minato-ku, 105-8461 JAPAN

Accepted : September 27, 2006