

症例報告

メシル酸ナファモスタット不耐性患者における 白血球除去療法中のブラジキニンによる症状を メシル酸ガベキサートで改善できた1例

梶原 健吾¹ 中村 享道¹ 勝屋 弘明² 柿 添 豊³
 前川 愛³ 関 健博³ 井上 秀樹³ 北村 健一郎³
 富田 公夫³
 熊本市市民病院腎臓内科¹ 同消化器内科² 熊本大学医学薬学研究部腎臓内科学³

キーワード：白血球除去療法, ブラジキニン, メシル酸ガベキサート, メシル酸ナファモスタット
 〈要旨〉

白血球除去療法 (LCAP) は、体外循環下に患者末梢血から白血球を除去する治療法であり、潰瘍性大腸炎 (UC) の重要な治療法の一つである。LCAP 施行の際には、メシル酸ナファモスタット (NM) が抗凝固剤として選択される。これは UC 患者における消化管出血のリスク軽減のためや、セルソーバ EX[®] を構成する陰性荷電膜と血液の接触によるブラジキニン (BK) の産生を抑制し、BK に誘発される血圧低下などのアナフィラキシー様症状を抑制するためである。しかし NM に対しアレルギーを有する患者にヘパリンを抗凝固剤として使用すると、産生された BK による症状のため LCAP を中止せざるを得ないことがある。今回、私たちは初めて NM アレルギーの患者に対し、NM の代わりにメシル酸ガベキサート (GM) を使用することで、LCAP 施行中の BK 産生抑制および BK 関連症状の消失を認めため報告する。BK による症状のため LCAP を中止せざるを得なかった NM 不耐性患者において、GM は LCAP の継続を可能とし、UC の改善に貢献するものと思われる。

Gabexate mesilate ameliorates bradykinin-related symptoms during leukocytapheresis in an ulcerative colitis patient with intolerance to nafamostat mesilate

Kengo Kajiwara¹, Takamichi Nakamura¹, Hiroaki Katsuya², Yutaka Kakizoe³, Ai Maekawa³,
 Takehiro Kho³, Hideki Inoue³, Kenichiro Kitamura³ and Kimio Tomita³

Division of Nephrology, Kumamoto City Hospital¹; Division of Gastroenterology and Hepatology, Kumamoto City Hospital²; Department of Nephrology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University³

Key words : leukocytapheresis (LCAP), bradykinin (BK), gabexate mesilate (GM), nafamostat mesilate (NM)
 〈Abstract〉

Leukocytapheresis (LCAP) is an effective therapeutic strategy for ulcerative colitis (UC). A synthetic serine protease inhibitor, nafamostat mesilate (NM), is clinically used as an anticoagulant during LCAP. NM reduces the bleeding risk and inhibits bradykinin (BK) generation during LCAP. For NM-intolerant patients, NM is usually substituted with heparin sodium (HS) to perform LCAP. Since HS has no inhibitory property against BK generation, NM-intolerant UC patients are often compelled to discontinue LCAP due to BK-associated symptoms. Because gabexate mesilate (GM), a synthetic serine protease inhibitor, also suppresses BK generation, we used GM instead of NM during LCAP, and successfully prevented BK-related symptoms. Therefore, we conclude that LCAP is applicable for NM-intolerant UC patients by substituting GM for NM as an inhibitor of BK generation.

梶原 健吾 熊本市市民病院腎臓内科 〒862-8505 熊本県熊本市湖東 1-1-60

Kengo Kajiwara Tel : 096-365-1711 Fax : 096-365-1796 E-mail : kajiwara.kengo@cityhosp-kumamoto.jp

〔受付日：2009年2月6日，受理日：2009年3月4日〕

緒言

白血球除去療法 (LCAP) は体外循環下で白血球を末梢血から除去する治療法である¹⁾。この治療法は潰瘍性大腸炎 (UC) に対して有効であることが 1995 年に報告され²⁾、現在では免疫抑制療法や手術療法に代わる治療法の一つである。LCAP を施行する際には、抗凝固剤としてセリンプロテアーゼ阻害剤であるメシル酸ナファモスタット (NM) が選択される。これは NM が LCAP 施行中の消化管出血の危険性を軽減することや³⁾、ブラジキニン (BK) 産生を阻害すること⁴⁾による。しかし LCAP 療法が必要な患者の中には、NM に対するアナフィラキシーショックなどの副作用のため LCAP を中止せざるを得ない患者が存在する⁵⁾。今回、私たちはセリンプロテアーゼ阻害剤であるメシル酸ガベキサート (GM) を使用することで、LCAP 施行中の BK 生成を抑制し、BK による症状を消失させることができた。この GM を使用した LCAP は、NM アレルギーや BK による症状のため LCAP の継続が困難であった UC 患者に対し、治療法の選択肢を広げるものと考えられた。

I. 症例

患者は 52 歳女性。

38 歳時に UC を発症し、メサラジンを投与されていたが、43 歳および 45 歳時に症状が増悪したためメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を施行された。以後寛解増悪を繰り返し、mPSL パルスとメルカプトプリン (6MP) の併用治療、さらには顆粒球除去療法 (GCAP) を施行されていた。その後 6MP による重度の骨髄抑制、ステロイドによる大腿骨頭壊死などの副作用が出現したため、LCAP を中心とした治療法に変更され UC は寛解していた。今回再度増悪を認めたため、3 度目の LCAP 療法を施行することとなった。今回の入院期間も含め、ACE 阻害薬の内服歴はない。

LCAP はセルソーバ EX[®] (旭化成メディカル) を使用し、血流量 50 mL/分 で 1 回あたり 3 L の血液量を処理する予定とした。抗凝固剤は NM を 30 mg/hr で持続投与した (図 1)。LCAP (通算 18 回目) 開始直後より全身痒感、全身紅潮、発汗、不穏、血圧低下などの NM に対するアレルギー様症状が出現したため、抗凝固剤を NM からヘパリン (HS) に変更した (HS-LCAP)。HS-LCAP 施行の際は開始時に 1,000 IU の HS を投与し、以後 2,400 IU/hr の持続投与を行った。

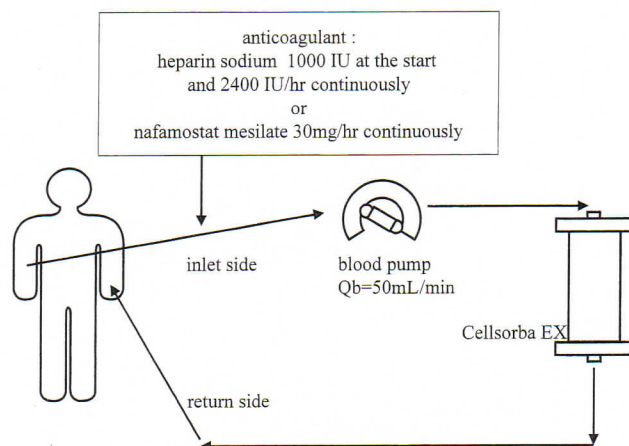


図 1 Leukocytapheresis with nafamostat mesilate or heparin sodium

HS-LCAP 施行時は毎回開始後 5 分頃から頻脈、皮疹、鼻閉、腹痛、粘膜浮腫、気道浮腫および全身硬直などの症状が出現した。これらの症状は HS-LCAP 開始後およそ 10 分で最も強くなり、15 分頃から徐々に消失した (図 2)。HS-LCAP 施行時に産生された BK が原因と考えられ、この関連を明らかにするために血液中の BK 濃度を RIA-PEG 法にて経時的にカラム前後で測定したところ、BK 濃度はカラム後で著明に上昇していた (図 2、表 1)。また、BK 濃度は HS-LCAP 開始後 10 分頃に最高値となり、以後徐々に減少し、終了時にはほぼ開始時の値に戻っており、症状の推移と一致していた。

BK が LCAP 施行時の症状を惹起している可能性および GM が BK 産生を抑制し症状を消失させる可能性を患者に十分説明し同意を取得したうえで、LCAP 施行の際に GM を投与した。GM を用いた LCAP (GM-LCAP) はレミナロン[®] (高田製薬) を使用し、200 mg で回路を充填した後 300 mg/hr の持続投与を行った。これにより HS-LCAP で認められた症状および、カラム後の BK 濃度の上昇は消失した (表 1、図 2)。GM-LCAP 施行中にアレルギー症状や BK 関連症状などの副作用は一度も認められなかった。さらに GM には短時間ではあるが抗凝固作用があるため、HS 投与量を徐々に減量したところ、最終的に HS を用いず LCAP 施行が可能となった。10 回の GM-LCAP 施行により UC の臨床症状は改善した。

II. 考察

今回私たちは、LCAP 施行中に NM アレルギーを認めた患者に対し、NM の代わりに GM を投与することで、BK 関連症状が消失し LCAP の継続が可能となっ

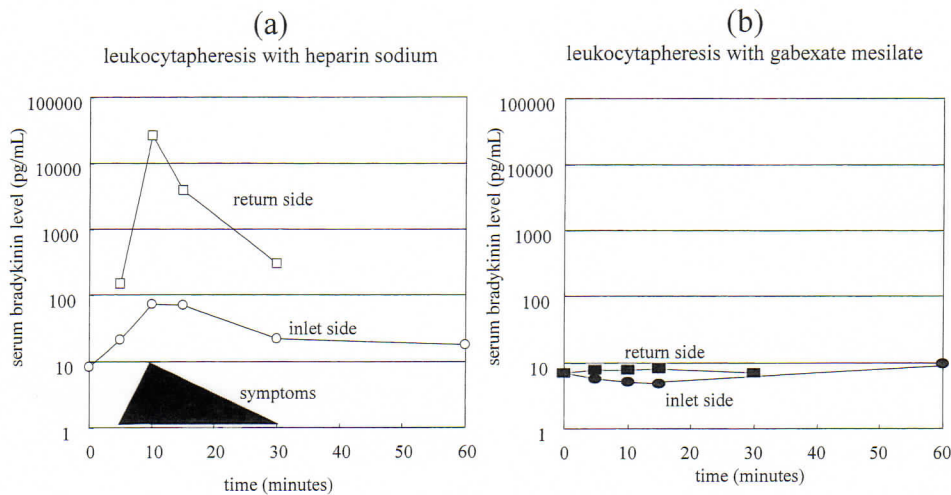


図 2 Serum bradykinin level and bradykinin-related symptoms during leukocytapheresis

表 1 Serum bradykinin levels during leukocytapheresis (pg/mL)

Time (minutes)	0	5	10	15	30	60
inlet side : HS-LCAP	8.5	21.4	72.8	70.6	22.7	18.1
return side : HS-LCAP		150	26,400	3,850	305	
inlet side : GM-LCAP	7.2	5.7	5.1	4.8		9.7
return side : GM-LCAP	7.2	7.9	7.9	8.2	7.1	

HS-LCAP : leukocytapheresis with heparin sodium

GM-LCAP : leukocytapheresis with gabexate mesilate

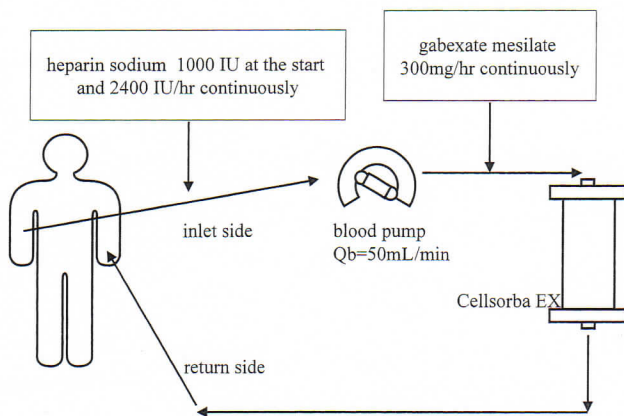


図 3 Leukocytapheresis with gabexate mesilate

た症例を経験した。

LCAPはUC患者の臨床症状を改善することが広く認められており¹⁾、PSLの減量を可能とすることや、高用量のPSLより改善率が高く副作用が少ないことが報告されている⁶⁾。成人⁷⁾・小児⁸⁾いずれにおいても安全かつ効果の高い治療法である。このLCAPでは白血球除去フィルター(セルソーバEX[®] 旭化成メディカル)が使用される。LCAPにより末梢血中や組織中の活性化された白血球が除去され、血液中の

TNF- α などのサイトカインを低下させるなどの抗炎症効果が得られることも明らかとなってきた⁹⁻¹²⁾。

このセルソーバEX[®]に使用されているポリエチレンテレフタレートは表面の陰性荷電が強いため、血液との接触により凝固の内因系が活性化される。このため凝固第II因子やプレカリクレインの活性化が導かれ高分子キニノーゲンが分解されることでBK産生が亢進する(図4)^{13,14)}。BKは血圧低下や鼻閉感、顔面紅潮、喉頭部不快感、頭痛、腹痛、発熱などのアナフィラキシー様症状をひきおこす(陰性荷電膜症候群)。ヘパリンや低分子ヘパリンはBK産生を抑制しないため⁴⁾、抗凝固作用とBK産生抑制作用を持つNMがLCAPの抗凝固剤として使用されている。

しかし、NMの副作用として血管炎、高カリウム血症、低ナトリウム血症、尿細管性アシドーシス、発疹、嘔気嘔吐、血清クレアチニン上昇¹⁵⁾、好酸球血症¹⁶⁾、アナフィラキシー¹⁷⁻¹⁹⁾などがある。NMをLCAPに使用した患者の11.4%にアレルギー症状が出現したとの報告があり²⁰⁾、またLCAP施行患者の12.2%に抗NM-IgE抗体が陽性であったとの報告もある⁵⁾。このような副作用によりNMが使用できない患者ではBK関連症状のためにLCAPを中止せざるを得ないこと

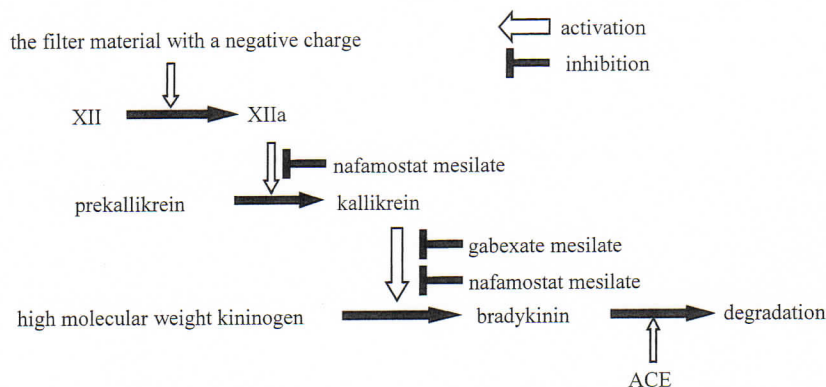


図 4 Bradykinin generation during leukocytapheresis and inhibition of bradykinin generation by nafamostat mesilate and gabexate mesilate

が多い。今回の症例もヘパリンを用いた LCAP 施行時の頻脈、腹痛、粘膜・気道浮腫などの症状は血中 BK 濃度の推移と一致しており、BK 関連症状と考えられた。

GM はセリンプロテアーゼインヒビターであり、NM と同様にカリクレインを阻害することで BK 生成を抑制することが知られている²¹⁾。さらに、GM は活性化凝固第 X 因子 (F.Xa)、トロンビンを阻害することで抗凝固作用を持ち、かつては体外循環における抗凝固剤として使用されていた²²⁾。今回の症例では NM に対するアレルギー症状と BK 関連症状により LCAP の継続が一時困難となったが、GM を使用することで BK 生成および BK 関連症状が消失し、LCAP の継続が可能となり、UC の寛解導入が得られた。GM は血中半減期が 1 分と短いことから当初 HS を抗凝固剤として用いたが、本症例では最終的には GM のみで LCAP を行うことができた。以上のことから、HS を減量し GM を主体に用いることで、UC 患者の消化管出血の危険性を軽減させることが可能であると考えられた。しかしながら、LCAP 施行時に BK 産生抑制効果と抗凝固作用が同時に得られる GM の最低用量設定などにはさらなる検討が必要である。

結 語

GM は LCAP 施行時の BK 産生を抑制し、BK による症状を消失させた。その結果、NM 不耐性患者において LCAP が可能となり UC を寛解に導入することができた。したがって、GM を使用した LCAP は NM 不耐性 UC 患者に対する治療の一つの選択肢となると考えられた。

文献

- 1) Shirokaze J : Leukocytapheresis using a leukocyte removal filter. *Therapeutic Apheresis* 6 : 261-266, 2002
- 2) Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, Yamada K, Yamamura M, Amano K, Amano K, Wada M, Tanida N, Satomi M, Shimoyama T : Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30 : 322-329, 1995
- 3) Akizawa T, Kinugasa E, Nakayama F, Kitaoka T, Koshikawa S : Clinical benefits of nafamostat mesilate as an anticoagulant for high bleeding hemodialysis. *Artificial Organs* 14 : 209-212, 1991
- 4) Kanke K, Hoshino M, Tominaga K, Nakano M, Terano A, Hiraishi H : Selection of anticoagulants for leukocytapheresis therapy in cases of active ulcerative colitis. *Blood Purif* 25 : 370-376, 2007
- 5) Nagase K, Fukunaga K, Ohnishi K, Kusaka T, Matoba Y, Sawada K : Detection of specific IgE antibodies to nafamostat mesilate as an indication of possible nafamostat mesilate as anticoagulant. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 8 : 45-51, 2004
- 6) Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, Hiwatashi N, Asakura H, Hibi T : Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Current Pharmaceutical Design* 9 : 307-321, 2003
- 7) Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Shimoyama T : Leukocytapheresis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 100 : 1362-1369, 2005
- 8) Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki S, Suzuki H : Leukocytapheresis with leukocyte removal filter for severe ulcerative colitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39 : 422-425, 2004
- 9) Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H : Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet

- counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. *Therapeutic Apheresis* 6 : 402-412, 2002
- 10) Andoh A, Ogawa A, Kitamura K, Inatomi O, Fujino S, Tsujikawa T, Sasaki M, Mitsuyama K, Fujiyama Y : Suppression of interleukin- 1β - and tumor necrosis factor- α -induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 39 : 1150-1157, 2004
 - 11) Noguchi M, Hiwatashi N, Hayakawa T, Toyota T : Leukocyte removal filter-passed lymphocytes produce large amounts of interleukin-4 immunotherapy for inflammatory bowel disease. *Therapeutic Apheresis* 2 : 109-114, 1998
 - 12) Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, Tozawa K, Tanaka T, Maruyama Y, Matsushita I, Iwaoka Y, Saniabadi A : Correlation of serum soluble TNF- α receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 99 : 1532-1538, 2004
 - 13) Kojima S, Shiba M, Kuramochi M, Yamamoto A : Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation and hemodynamis during LDL apheresis. *Artificial Organs* 19 : 135-139, 1995
 - 14) Hild M, Soderstorm T, Egberg N, Lundahl J : Kinetics of bradykinin levels during and after leucocyte filtration of platelet concentrates. *Vox Sang* 75 : 18-25, 1998
 - 15) Okajima K, Uchiba M, Murakami K : Nafamostat Mesilate. *Cardiovascular Drug Reviews* 13 : 51-65, 1995
 - 16) Nakanishi K, Kaneko T, Yano F, Horio M, Kawagoe H, Fujii M, Kashiwai K : Marked eosinophilia induced by nafamostat mesilate, an anticoagulant in a hemodialysis patient. *Nephron* 62 : 97-99, 1992
 - 17) Yamazato M, Mano R, Oshiro-Chinen S, Tomiyama N, Sakima A, Ishida A, Tana T, Tozawa M, Muratani H, Iseki K, Takishita S : Severe abdominal pain associated with allergic reaction to nafamostat mesilate in a chronic hemodialysis patient. *Intern Med* 41 : 864-866, 2002
 - 18) Higuchi N, Yamazaki H, Kikuchi H, Gejyo F : Anaphylactoid reaction induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate, following nine administrations in a hemodialysis patient. *Nephron* 86 : 400-401, 2000
 - 19) 三瀬直文, 清水英樹, 西 隆博, 興野寛幸, 正木一伸, 西尾恭介, 出川寿一, 多川 齊, 杉本徳一郎 : メシル酸ナファモスタットによる重篤な薬剤アレルギーの検討. *透析会誌* 37 : 65-70, 2004
 - 20) Ashizuka S, Nishiura R, Ishikawa N, Yamaga J, Inatsu H, Fujimoto S, Eto T : Leukocytapheresis for ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 10 : 54-58, 2006
 - 21) Ohno H, Kosaki G, Kambayashi J, Imaoka S, Hirata F : FOY [ethyl p-(6-guanidinohexanoyloxy) benzoate] methanesulfonate as a serine protease inhibitor. I. Inhibition of thrombin and factor Xa in vitro. *Thrombosis Research* 19 : 579-588, 1980
 - 22) Matsui N, Nakagawa S, Sasaoka T, Suenaga M, Yoshiyama N, Takeuchi J : Reduction of unfavourable effects of heparin with use of gabexate mesilate in dialysis. *Proc EDTA* 16 : 135-140, 1979