

## ナファモスタットメシル酸塩による重度の血小板減少を呈した一例

東京大学医学部附属病院 医療機器管理部<sup>1)</sup> 血液浄化療法部<sup>2)</sup>

宮崎 進<sup>1)</sup> 村澤 孝秀<sup>1)</sup> 久保 仁<sup>1)</sup> 土井 研人<sup>1)</sup> 濱崎 敬文<sup>2)</sup>

### 【症例】

74歳男性。糖尿病性腎障害による末期腎不全のためX-5年に腹膜透析(PD)を導入、X-2年にPD+血液透析(HD)併用療法が開始された。胃毛細血管拡張症による消化管出血を繰り返していたため、HD開始時より抗凝固薬はナファモスタットメシル酸塩(NM)を使用していた。

X年11月、オンライン透析(OHDF)後に意識障害、左上肢ミオクローヌス、発熱、透析後の採血で血小板減少(8.3万/ $\mu$ L $\rightarrow$ 0.5万/ $\mu$ L)を認め入院となった。入院時の採血データを表1に示す。

表 1 入院時採血データ

TP	5.7 (g/dL)	Na	139 (mmol/L)	Neutro	79.0 (%)
Alb	3.4 (g/dL)	K	4.3 (mmol/L)	Eosino	11.1 (%)
A/G	1.48	Cl	103 (mmol/L)	Baso	0.3 (%)
LD	246 (U/L)	CRP	0.95 (mg/dL)	Mono	6.5 (%)
AST	22 (U/L)	WBC	6.5 ( $\times$ 千/ $\mu$ L)	LYM	3.1 (%)
ALT	26 (U/L)	RBC	351 ( $\times$ 万/ $\mu$ L)		
$\gamma$ -GTP	172 (U/L)	MCV	98.9 (fL)	PT s	11.4 (秒)
ALP	131 (U/L)	MCH	33.3 (pg)	PT %	103.3 (%)
CK	39 (U/L)	MCHC	33.7 (g/dL)	PT INR	0.98
T-Bil	0.7 (mg/dL)	Hb	11.7 (g/dL)	Ratio	0.98
BUN	22.7 (mg/dL)	Hct	34.7 (%)	APTT	25.6 (秒)
Cre	8.66 (mg/dL)	Plt	0.8 ( $\times$ 万/ $\mu$ L)	D $\gamma$ イマ-	0.6 ( $\mu$ g/mL)
eGFR	5.3 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				
UA	2.6 (mg/dL)				

血小板低下以外に、リンパ球が低く好中球・好酸球数が高いが過去のデータと大きく変わりなくこの患者の正常範囲と考えられた。

入院後は血小板減少の原因を精査した。ヘパリン起因性血小板減少症については、ヘパリンを使用していないこと、HIT-IgG抗体が0.13未満と陰性であったことから除外した。播種性血管内凝固症候群については、表1のとおり凝固能に異常がないことから除外した。血栓性血小板減少性紫斑病についてはADAMTS13活性40%と低下はなく、破碎赤血球なども認めないことから除外した。特発性血小板減少性紫斑病については、血小板表面IgG(PA-IgG):51( $\text{ng}/10^7 \text{cell/s}$ )と軽度上昇あるものの、ループスアンチコアグラント:1.0、幼若血小板比

率：3.1 と陽性と判断できる結果ではなく、各種血液検査では血小板減少の原因追及には至らなかった。

原因として血液回路を疑い変更してみたが血小板減少は変わらず(HD 前 13 万/ $\mu$ L→60 分後 2.8 万/ $\mu$ L)、次いで膜の材質を疑い変更するも血小板減少は変わらなかった(HD 前 5.8 万/ $\mu$ L→60 分後 1.8 万/ $\mu$ L)。

そこで HD 開始当初から使用している抗凝固薬を疑い NM を低分子ヘパリン(LMWH)へ変更したところ、血小板減少は認めず(8.6 万/ $\mu$ L→8.8 万/ $\mu$ L)、以後 LMWH 使用にて血小板減少することなく HD を施行することができた。

#### 【考察】

ナファモスタットによる副作用としてショック・アナフィラキシー様症状が挙げられ、血圧低下、意識障害、呼吸困難、気管支喘息様発作、喘鳴、胸部不快、腹痛、嘔吐、発熱、冷汗、そう痒感、紅潮、発赤、しびれなどがあらわれる。その他、血小板減少、白血球減少、肝機能障害などがある<sup>1)</sup>。本症例で起きた意識障害、発熱、血小板減少はこれらの症状と矛盾せず、ナファモスタットアレルギーと考えられた。

先発医薬品のナファモスタットによる血小板減少の副作用の発生頻度は 0.02%と記載されている<sup>1)</sup>が、今回使用したナファモスタットは後発医薬品であった。後発医薬品に記載されている副作用情報は先発医薬品のものであり発生頻度は不明となっている。血小板減少関連の副作用についてメーカーに問い合わせると 7 件との報告があった。ちなみに医薬品医療機器総合機構(PMDA)でナファモスタットによる血小板減少の副作用を調べると、2019-2022 の 4 年間で 2 件しかなく、アナフィラキシー関連の 82 件に比べ極めて稀であることが判明した<sup>2)</sup>。

フサンの製造元である鳥居薬品による副作用に関するレポートでは、「NM を繰り返し使用することで NM 特異 IgE 抗体が産生され NM に感作された状態となり、その後いずれかのタイミングで再度 NM を使用した際に、即時型の I 型アレルギー反応を起こして発症するものと考えられる。しかしながら、その後発時期は特定されていない」と記載されている<sup>3)</sup>。また副作用が血小板減少ではなく発熱だが、9 年間使用後にアレルギーを発症した例も報告<sup>4)</sup>されており発症は予見できない。ナファモスタットアレルギーは、どのように防ぐかより、発症した後の対処がより重要と考えられた。

表 2 アレルギー反応における coombs and Gell の分類<sup>5)</sup>

型	表現	反応の担い手	化学伝達物質	標的臓器	反応, 疾患の例
即時型	I アナフィラキシー反応	主に IgE (組織吸着性)	ヒスタミン, セロトニン, LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , PAF (補体の関与なし)	皮膚, 肺, 腸管など	PK 反応, アナフィラキシーショック, 喘息, 花粉症, アトピー, 腸管アレルギー, アレルギー性鼻炎, 薬物アナフィラキシー
	II 細胞障害性反応	IgG, IgM (マクロファージ, K 細胞)	補体活性化	赤血球, 白血球, 血小板, 腎, 甲状腺	溶血性貧血, 再生不良性貧血, 血小板減少症, 橋本病, 薬物誘発血球減少症, Goodpasture 症候群, Basedow 病
	III 免疫複合体反応	抗原抗体複合体 主に IgG, IgM	補体活性化, 蛋白分解酵素, 走化性因子, 活性アミン	血管, 皮膚, 関節, 腎, 肺など	Arthus 反応, 血清病, SLE, 膜性糸球体腎炎, 薬物アレルギー
遅延型	IV 遅延型アレルギー (細胞性免疫反応)	感作リンパ球	サイトカイン (補体の関与なし)	皮膚, 肺, 甲状腺, 中枢神経系など	ツベルクリン反応, 接触性皮膚炎, アレルギー性脳炎, 同種移植拒絶

しかし、表 2<sup>5)</sup>のように発熱や意識障害、アナフィラキシーショックなどは、IgE が主体となる即時型のアナフィラキシー反応で説明できるが、血小板減少はアナフィラキシー反応ではなく IgG, IgM が主体となる細胞障害型の免疫反応に該当している。濱田らの報告ではナファモスタットでアレルギー症状を呈した患者の IgG 抗体が陽性であったとの報告もあり<sup>6)</sup>、IgG による免疫反応により血小板減少につながる可能性も考えられた。

【結語】

ナファモスタットメシル酸塩(NM)による重度の血小板減少を経験した。NM による重篤なアレルギーは極めて稀であるが、使用時はアレルギー発症の可能性を十分考慮し、発症時は早急な対処が必要と考えられた。

【参考文献】

- 1) ナファモスタットインタビューフォーム
- 2) <https://www.pmda.go.jp/> 医薬品医療機器総合機構(PMDA)HP
- 3) 奥山 直美. ナファモスタットメシル酸塩(注射用フサン®)の安全対策における鳥居薬品株式会社の取り組み-特にアナフィラキシーの副作用に注視して-. 日本アフェレシス学会雑誌 36(2):121-124. 2017
- 4) 岩谷 洋介ら. 9 年間投与継続したメシル酸ナファモスタットで薬剤熱が発症した血液透析患者の 1 例. 透析会誌 53(5):259-264. 2020
- 5) 瀧澤 泰伸ら. 薬剤過敏症による臓器障害の病態と治療. アレルギー 56(10). 1240-1247. 2007
- 6) 濱田 哲ら. メシル酸ナファモスタットの先発医薬品、後発医薬品両者で異なるアレルギー症状を呈した血液透析患者の 1 例. 透析会誌 42(7):541-545. 2009