

## メシル酸ガベキサート(FOY<sup>®</sup>)投与後にアナフィラキシー様反応と異型狭心症発作を生じた1例

小島志乃ぶ、宮本 信三、平井 信孝

症例は72歳女性。内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)の前処置としてメシル酸ガベキサート(FOY<sup>®</sup>)を投与されたところ、前胸部痛が出現しショック状態となった。心電図上II, III, aVFで著明なST上昇を認めたため緊急冠動脈造影を施行したが、器質的狭窄は認めなかった。5日後、再度メシル酸ガベキサートの投与を行ったところ、点滴開始直後に再びST上昇、前胸部痛を伴うショック状態となり、血中ヒスタミンが上昇していた。後日アセチルコリンによる冠拡張誘発試験を施行し、胸痛の出現や血圧の低下、心電図変化とともに造影上両冠動脈の拡張を認め、冠拡張性狭心症と診断した。本症例は、メシル酸ガベキサートによりアナフィラキシー様反応を惹起し、異型狭心症を併発したと考えられる興味ある1症例である。

KEY WORDS: coronary spasm, anaphylactoid reaction, histamine

Kojima S, Miyamoto S, Hirai N: Anaphylactoid reaction with variant angina after venous drip infusion of gabexate mesilate. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 192-195

### I. 現病歴

72歳女性。既往歴に胆囊摘出術と急性膵炎がある。2004年1月より上腹部痛が繰り返し出現するようになり、消化器内科で検査を受けていた。今回は自内障に対する手術目的で近医に入院中の2004年6月1日22時30分頃、ベッドで安静にしていたところ突然の上腹部痛が出現した。その際、意識消失しベッドから転倒、下顎に裂傷を生じたため、救急車で当院に搬送された。来院時には意識は清明で上腹部痛も消失していたが、収縮期血圧は触診で50mmHgと低下しており、精査加療目的で当院消化器科に入院とした。以下に入院時現症を述べる。

冠危険因子：高血圧(-), 糖尿病(-), 高脂血症(-), 喫煙歴(-), 肥満(+), 家族歴(-)

入院時一般検査所見：WBC 6300/mm<sup>3</sup>, T-Bil 0.7 mg/dl, GOT 102 IU/l, GPT 51 IU/l, γ-GTP 71 IU/l, ALP 266 IU/l, LDH 302 IU/l, コリンエステラーゼ 154 IU/l, アミラーゼ 97 IU/l, CRP 6.5 mg/dl, CK 152 IU/l, CK-MB 15.0 IU/l, トロポニンT定性：陰性

心電図(図1)：心拍数76/分の正常洞調律で、不完全右脚ブロックを呈したが、有意なST-T変化は認めなかった。

胸部レントゲン：心胸郭比は48.5%と心拡大なく、肺うっ血や胸水も認めなかった。

入院後経過：来院時の心電図は心筋虚血を示唆するよう

ST-T変化や陰性U波は認めなかった。また血圧低下は輸液等により速やかに回復した。慢性膵炎や総胆管結石の既往があり、6月3日に内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)が予定された。ERCPの前処置としてメシル酸ガベキサートの投与を開始したところ、点滴開始後数分で前胸部痛が出現し、急激に意識レベルが低下(JCS:300), 収縮期血圧も50mmHg程度となり、便失禁を伴うショック状態となった。心電図上洞徐脈に加えてI, aVLでの対側性ST下降を伴う、II, III, aVFで著明なSTの上昇を認めた(図2)。急性心筋梗塞の発症を疑い、血圧低下に対しドパミン投与を行いながら心臓カテーテル検査室に搬送した。検査室入室時には上昇していたSTはほぼ基線に戻り意識も回復していた(JCS:1)。硝酸イソソルビド(ISDN)投与前の造影では左右冠動脈はびまん性に狭小化していた。ISDN 0.5mgをそれぞれの冠動脈内注入後には左右冠動脈とも十分に拡張し、有意な器質的狭窄はみられなかった(図3)。

以上の結果より、多枝拡張によってショック状態が生じたと考え、拡張の予防のためニソルジピンの内服および硝酸薬の貼付を開始した。経時的な採血でも心筋逸脱酵素の上昇は認めず、以後胸部症状はみられなかった。

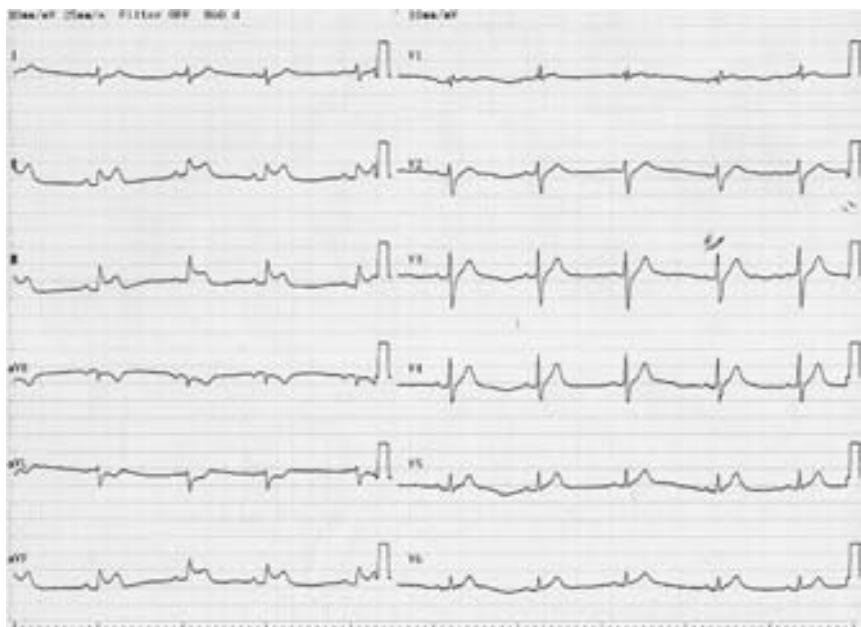
6月8日に上腹部痛の精査のため再びERCPを予定した。ニソルジピンの内服および硝酸薬貼付のまま、前処置として再度メシル酸ガベキサートの点滴静注が行われたが、点滴開始直後に前胸部痛が出現し、意識レベル・血圧が低下し、再びショック状態となった(JCS:300)。心電図では前回と同様のII, III, aVFでST上昇を認めた。直ちにメシル酸ガベキサートの投与を中止し、血圧維持のため

熊本市医師会熊本地域医療センター循環器内科(〒860-0811熊本市本荘5-16-10)(本論文の要旨は第18回日本冠疾患学会学術集会、2004年12月・熊本で発表した)

(2005.6.3受付, 2006.4.6受理)



図1 入院時心電図

図2 FOY<sup>®</sup>投与後の発作時心電図

塩酸エチレフリンを静注しながら、ISDN の静注(計 2.5 mg)を行った。メシル酸ガベキサートによるアナフィラキシーショックの関与も考えられたため、引き続きヒドロコルチゾン 300 mg の静注も行った。これらの処置により ST は発作後 20 分で基線まで回復した。血圧や意識レベルも徐々に改善し、前胸部痛は消失した。なお、発作直後の採血(ヒドロコルチゾン投与後)では非特異的 IgE(基準値 500 IU/ml 以下)は 156 IU/ml と上昇を認めなかつたが、ヒスタミンの血中濃度(正常値 0.2 ng/ml 以下)は 1.8 ng/ml と上昇していた。

冠攣縮の関与を評価するため、心血管薬の投与を中止後、6月22日にアセチルコリン(ACh)冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験を行った。初めに ACh 50 µg を左冠動脈内に注入したところ、まもなくペーシング波形となり、その後前胸部痛が出現した。ACh 投与から 1 分後の造影では左前下行枝、左回旋枝とともにびまん性の冠攣縮を認めた(図4)。ACh 投与から 6 分後に症状の消失と造影上冠攣縮が解除されたことを確認後、右冠動脈での誘発試験を行つた(20 µg, 50 µg)。50 µg を右冠動脈内に注入したところ、1 分後の造影では、右冠動脈入口部より造影遅延を伴

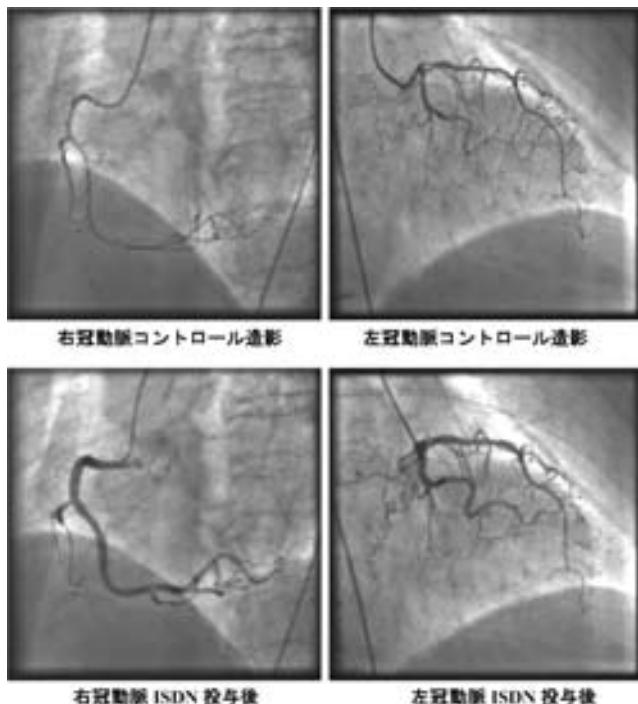


図3 緊急冠動脈造影  
ISDN:硝酸イソソルビド

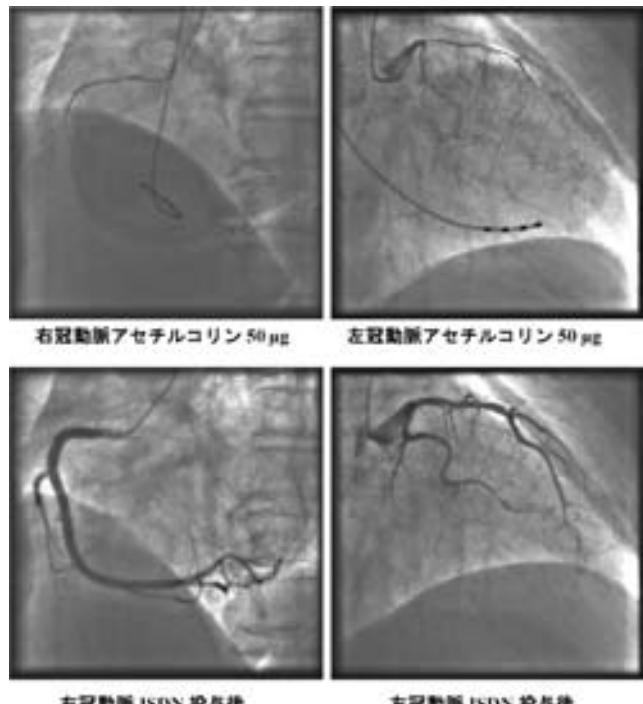


図4 アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験  
ISDN:硝酸イソソルビド

う高度の攣縮および右室枝の完全閉塞がみられ(図4)，心電図上 II, III, aVF での ST 上昇に加えて，V1, V2 で Brugada 様の coved 型 ST 上昇を認めた。さらに房室ブロックの出現もみられ、右室の高度虚血が惹起されたものと考えた。その際、動脈圧モニターでは 63/28 mmHg と高度の血圧低下が認められた(図5)。

以上の一連の病態および検査結果より本症例はメシル酸ガベキサートに対するアナフィラキシー様反応を生じ、冠攣縮による異型狭心症発作を併発したものと考えられた。

## II. 考 察

アナフィラキシーとは、ある物質が原因となりそれに対する生体の反応の結果、短時間のうちに粘膜浮腫、気管支攣縮、血圧低下などの広範な症状を呈する病態をいう。典型的な場合には IgE 抗体による I 型アレルギー反応の機序によって発症するが、一連の反応はしばしば重篤であり、急性の呼吸不全・循環不全に至る場合をアナフィラキシーショックという。またアラキドン酸代謝異常や中毒作用、肥満細胞や IgE 抗体を介さない直接作用、心因性作用などの様々な機序によってもアナフィラキシーが誘発されることがある。このように抗原抗体反応を介さずに典型的なアナフィラキシーと同様の症状や時間的経過を呈する場合はアナフィラキシー様反応(anaphylactoid)と呼ばれる。臨床的にはアナフィラキシーとアナフィラキシー様反応を区別することは困難であり、アナフィラキシー様反応もアナフィラキシー反応に含めて扱われている。

Bristow らは葦麻疹に関係した冠動脈の攣縮について<sup>1)</sup>、また Antonelli らはアナフィラキシーの経過中にみられる心電図上の一過性の ST 上昇について報告した<sup>2)</sup>。アナフィラキシーに伴って冠攣縮性狭心症や急性心筋梗塞が誘発されたという症例報告には、全身麻酔<sup>3)</sup>や皮膚消毒<sup>4)</sup>、アロプリノールとエナラプリル<sup>5)</sup>によるものがあり、また、本邦でも松本らが鮭の燻製摂取後のアナフィラキシーにより誘発されたと思われる冠攣縮性狭心症の一例<sup>6)</sup>を報告している。また、その際の誘発因子として肥満細胞や好塩基球、血小板から放出されるヒスタミンやセロトニン、トロンボキサン A2 などの化学伝達物質があげられ、これらはいずれも冠動脈の血管トーススの亢進に作用することが明らかにされている。Vigorito らはヒトにおいてヒスタミンの静脈投与が冠動脈に 2 種類の異なる反応、つまり拡張と収縮を生じることを報告した<sup>7)</sup>。また、奥村らは冠攣縮性狭心症患者にヒスタミンの投与を行ったところ、アセチルコリンやエルゴノビンで冠攣縮が誘発された部位に一致して攣縮が生じることを示した<sup>8)</sup>。つまり冠攣縮性狭心症の患者ではアナフィラキシー反応によっても発作が誘発される可能性があることを示唆している。

一方で、本症例はニソルジピン投与中の 6 月 8 日、再度メシル酸ガベキサートが静脈内投与された直後にもアナフィラキシー様反応と同様の ST 上昇発作を認めている。ニソルジピン投与にもかかわらず ST 上昇がみられた原因としてはニソルジピンが冠攣縮を抑制できなかった可能性がある。



図5 右冠動脈攣縮誘発時的心電図

なお、薬物アレルギーに対する精査として皮内テストは危険性が高いと判断し、リンパ球刺激試験をメシル酸ガベキサートのほかに同じ蛋白分解酵素阻害薬であるメシル酸ナファモstatt(フサン<sup>®</sup>)、ウリナスタチン(ミラクリッド<sup>®</sup>)の3剤に対し施行した。その結果、メシル酸ガベキサートでは有意なものは得られなかつたが、ウリナスタチンで陽性になった(コントロール 1194 cpm、メシル酸ガベキサート 1167 cpm、メシル酸ナファモstatt 949 cpm、ウリナスタチン 2205 cpm)。

本症例の日常の収縮期血圧は 90 mmHg と低く、血管拡張作用が強いジルチアゼムやニソルジピンを投与するのは困難であった。また、今回の入院以前には明らかな胸痛は認めておらず、メシル酸ガベキサートの投与を契機に冠攣縮が生じていることから、今後メシル酸ガベキサートを含め蛋白分解酵素阻害薬の投与を禁忌とし、アレルギー反応を惹起させないよう注意する必要があると考えられた。現在までニソルジピン投与で経過観察しているがショックや冠攣縮による発作は認められていない。

### III. 結 語

今回われわれは、メシル酸ガベキサート投与によりアナフィラキシー様反応と冠攣縮を生じたと考えられる症例を報告した。本症例ではI型アレルギーによるアナフィラキシーを強く示唆する検査所見は得られなかつたが、メシル酸ガベキサートに対する薬物アレルギーが強く疑われた。これまでにはアナフィラキシーショックの経過中に冠攣縮性狭心症や心筋梗塞が発症したとの報告が散見される。アレルギー反応と冠攣縮が併発する場合には急速にショック

状態に進行することが予想されるので迅速な処置が必要である。

### 文 献

- Bristow MR, Ginsburg R, Kantrowitz NE, Baim DS, Rosenbaum JT: Coronary spasm associated with urticaria: report of a case mimicking anaphylaxis. Clin Cardiol 1982; **5**: 238–240
- Antonelli D, Koltun B, Barzilay J: Transient ST segment elevation during anaphylactic shock. Am Heart J 1984; **108**: 1052–1054
- Fujita Y, Chikamitsu M, Kimura M, Toriumi T, Endoh S, Sari A: An anaphylactic reaction possibly associated with an intraoperative coronary artery spasm during general anesthesia. J Clin Anesth 2001; **13**: 221–226
- Kern MJ: Histaminergic modulation of coronary vascular resistance: are we missing a therapeutic adjunct for the treatment of myocardial ischemia? J Am Coll Cardiol 1991; **17**: 346–347
- Ahmad S: Allopurinol and enalapril: drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. Chest 1995; **108**: 586
- 松本千明, 藤井明人, 小野寺康博, 矢崎一雄, 舟山直樹: アナフィラキシーショックによって誘発されたと思われる冠攣縮性狭心症の一例. 日本国内科学会誌 1992; **81**: 111–113
- Vigorito C, Poto S, Picotti GB, Triggiani M, Marone G: Effect of activation of the H1 receptor on coronary hemodynamics in man. Circulation 1986; **73**: 1175–1182
- Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa H, Obata K: Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina: comparison with effect of acetylcholine. J Am Coll Cardiol 1991; **17**: 338–345