

## 組織プラスミノゲンアクチベータ静注療法後に口舌血管性浮腫を来した オルメサルタン内服中の心原性脳塞栓症患者の1例

南 知沙,<sup>\*,a</sup> 荒木良介,<sup>a</sup> 濱本知之,<sup>b</sup> 山田英紀<sup>a</sup>

### Orolingual Angioedema after Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Cardiogenic Cerebral Embolism Patient Using Olmesartan: A Case Report

Chisa Minami,<sup>\*,a</sup> Ryosuke Araki,<sup>a</sup> Tomoyuki Hamamoto,<sup>b</sup> and Hideki Yamada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Yamato Municipal Hospital; 8-3-6 Fukami-nishi, Yamato, Kanagawa 242-8602, Japan;  
and <sup>b</sup>Laboratory of Applied Therapeutics, Center for Education and Research on Clinical Pharmacy, Showa  
Pharmaceutical University; 3-3165 Higashitamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan.

(Received June 15, 2021; Accepted September 28, 2021)

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), which is used to treat acute cerebral infarction, may cause angioedema immediately after administration particularly in patients who are taking angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. On the other hand, unlike ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs) do not act directly on bradykinin, and are therefore considered an alternative to ACE inhibitors in patients with bradykinin-related side effects. We report a case of orolingual angioedema in an 82-year-old male patient who is taking ARB, which occurred after rt-PA administration for acute cerebral infarction. The patient, who has been on medications for hypertension including ARB (olmesartan 40 mg/day) and for hyperuricemia, was transported to our hospital with the chief complaint of right conjugate deviation of the eyes and left hemiplegia. Head magnetic resonance imaging revealed cerebral infarction in the right mesencephalic artery area including the insular cortex. He was diagnosed with cardiogenic cerebral embolism, and rt-PA administration was started 4 h after onset. The patient developed eyelid edema 2.5 h after the start of administration, and orolingual angioedema and breathing difficulty 15.5 h after. The patient was treated with methylprednisolone, *d*-chlorpheniramine maleate, and famotidine, and the symptoms improved gradually in 1.5 h. We should pay attention to the occurrence of orolingual angioedema not only at the beginning of rt-PA administration but also for a long time thereafter when it is used in patients taking ARBs.

**Key words**—angiotensin II receptor blocker; recombinant tissue plasminogen activator; edema

## 緒 言

急性期脳梗塞の治療薬である組織プラスミノゲンアクチベータ (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) は、稀に口舌血管性浮腫を来することがあり、脳梗塞患者の1.7–5.1%で認められる。<sup>1,2)</sup>ただし、アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme; ACE) 阻害薬内服患者では、rt-PA投与後に血管性浮腫を発症するリスクが13.6倍に高まることが報告されており、<sup>2)</sup>その原因はACE阻害薬が血管拡張及び血管透過性亢進作用を有するブラジキニン (bradykinin; BK) の活性を増強するためと考えられている。

一方、同じレニン-アンギオテンシン系阻害薬であるアンギオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) は、BKの活性を増強しない。そのため、BK関連の副作用歴がある患者においてACE阻害薬の代替薬となると考えられているものの、<sup>3)</sup>臨床現場ではARB内服患者でも血管性浮腫の発症が複数報告されている。<sup>4-6)</sup>今回、われわれはARB内服中にrt-PA静注療法を施行し、rt-PA投与から長時間経過後に著明な口舌血管性浮腫のため呼吸困難を呈した症例を経験したので報告する。

## 症例及び臨床経過

### 1. 患者背景

症例：82歳 男性

主訴：右共同偏視、左片麻痺、痰

<sup>a</sup>大和市立病院薬剤科, <sup>b</sup>昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター応用薬物治療部門

\*e-mail: c\_minami3@yahoo.co.jp

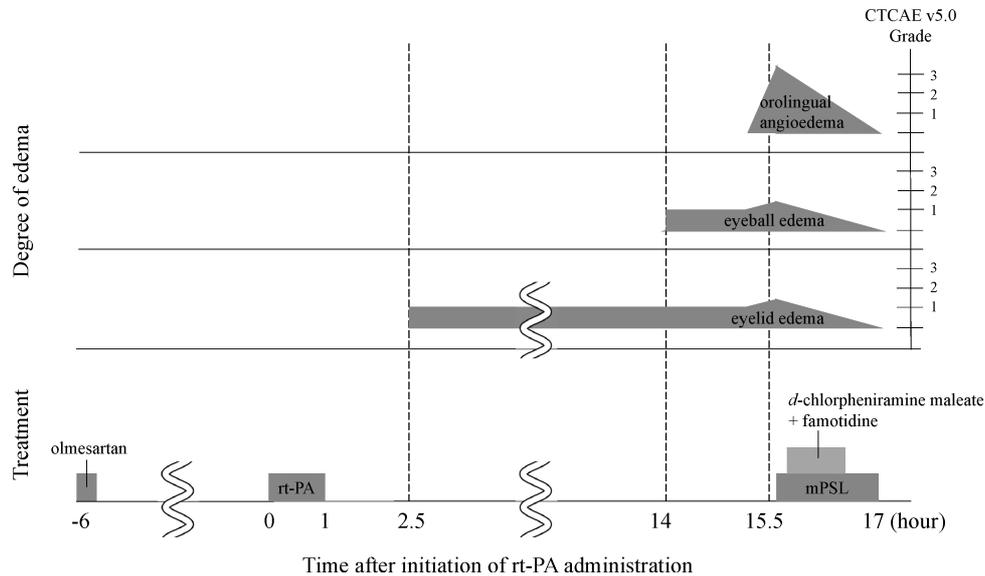


Fig. 1. Degree of Edema and Treatment after rt-PA Administration

CTCAE v5.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0; rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator; mPSL: methylprednisolone.

既往歴：心原性脳塞栓症，発作性心房細動，高尿酸血症にてオルメサルタン（olmesartan; OLM，1回20 mg，1日2回朝夕食後），ニフェジピン（1回20 mg，1日2回朝夕食後），フェブキソスタット（1回20 mg，1日1回朝食後）を内服中であった。

薬剤性アレルギー歴：なし

現病歴：タクシーで外出時に上記主訴の症状を生じ，発症1時間40分で当院救急外来へ搬送された。

**2. 臨床経過** 搬送時，患者の意識レベルはJapan Coma Scale 1-1であり，頭部のmagnetic resonance imaging (MRI)で右中大脳動脈皮質側に脳梗塞を認めた。心原性脳塞栓症の診断で発症から4時間でrt-PA静注療法が開始された。なお，上記の常用薬3剤は，発症当日の朝食後（rt-PA静注を開始する約6時間前）まで内服していた。Figure 1にrt-PA静注開始後の経過を示す。rt-PA静注開始2.5時間後に有害事象共通用語規準v5.0のGrade 1に該当する眼瞼浮腫が生じ，14時間後には眼瞼浮腫の継続とGrade 1の眼球浮腫を認めた。さらに，静注開始15.5時間後には眼瞼と眼球浮腫の増強に加え，Grade 3の舌小体の浮腫が出現し呼吸困難となった。一時は気管切開を考慮したが，メチルプレドニゾロン，*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩，ファモチジンの点滴と酸素吸入により，治療開始から1.5時間後には症状の改善を認めた。また，rt-PA静注後から口舌血管性浮腫が出現するまでの

間，痰の絡みの訴えがあったため喀痰吸引を複数回実施した。

rt-PA静注開始24時間後よりヘパリンナトリウム持続静注を開始した。その後はアピキサバンの内服にて抗凝固療法を継続しながらリハビリテーションを行い，第41病日に転院となった。

## 考 察

血管性浮腫は，皮膚や粘膜の限局した範囲に発作性に出現する深部浮腫で，顔面や頸部，特に眼瞼や口唇に好発する。口腔粘膜や舌，咽頭・喉頭に血管性浮腫が出現した場合，気道狭窄及び閉塞を来し得るため極めて危険である。<sup>7)</sup>

rt-PAによる血管性浮腫の発症は，アレルギー性とBK起因性の大きく2つに分けられる。<sup>8)</sup>前者は蕁麻疹や掻痒感を伴い急速な発症を特徴とするが，本症例ではいずれも該当しないことからその可能性は低いと考えた。一方，後者は通常蕁麻疹を伴わず，浮腫の持続時間は前者よりも長い傾向があり，高分子量キニノーゲンの開裂に起因するBKレベルの上昇が関連していると考えられている（Fig. 2）。<sup>2)</sup>特にACE阻害薬を内服中の場合，キニナーゼ阻害作用によりBKの代謝が抑制されることから，ACE阻害薬はrt-PA静注療法施行時の血管性浮腫のリスク因子として知られている。<sup>1)</sup>それに対し，ARBはBKの代謝に関与しないため血管性浮腫を

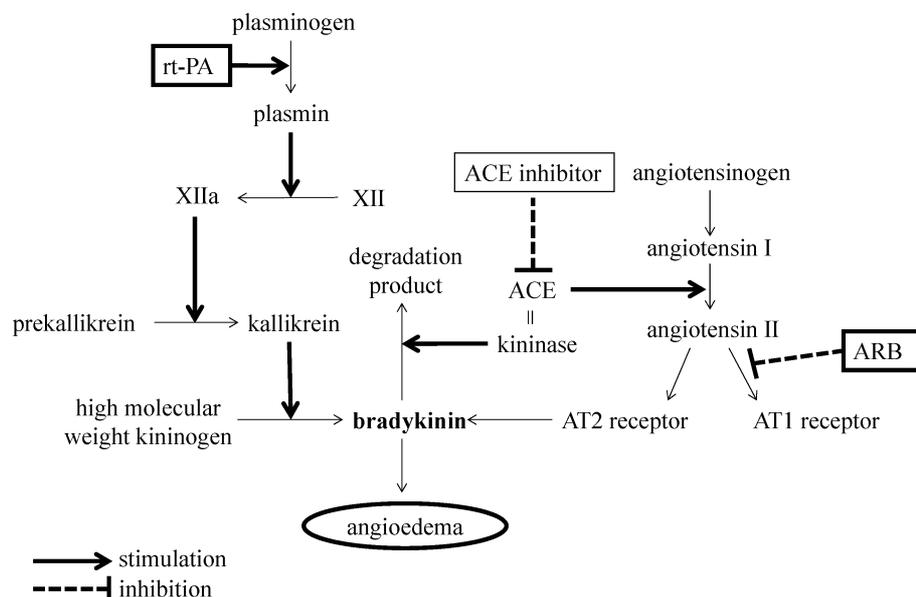


Fig. 2. Mechanism of Angioedema Associated with rt-PA, ACE Inhibitor, and ARB

rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin II receptor blocker; AT1: angiotensin II type 1; AT2: angiotensin II type 2; XII: coagulation factor XII; XIIa: coagulation factor XIIa.

起こし難いと考えられている。しかし、ARBによる重篤な口舌血管性浮腫の報告<sup>4,6)</sup>が散見されており、ビッグデータの解析<sup>9)</sup>からも実際の臨床現場ではARBによる血管性浮腫はACE阻害薬と同程度発症していることが推測される。ARBによる血管性浮腫の発症機序はいまだ不明であるが、アンギオテンシンIIタイプ1 (angiotensin II type 1; AT1) 受容体と拮抗する一方で、アンギオテンシンIIタイプ2 (angiotensin II type 2; AT2) 受容体を刺激することでAT2受容体のある臓器のBK活性を高める可能性が報告されている。<sup>10)</sup> 本症例ではARBであるOLMを内服していたことで血管性浮腫を発症し易い状態にあった可能性が考えられる。なお、本症例のOLM以外の内服薬のうち、フェブキソスタットについては、われわれが調べる限り口舌血管性浮腫との関連性を示す事例は報告されていないものの、Ca拮抗薬であるニフェジピンは浮腫を生じる薬剤として知られている。Ca拮抗薬による浮腫は、末梢動脈の拡張作用に比べて末梢静脈の拡張作用が小さく、末梢静脈でうっ血が生じて毛細管内圧が上昇し水分が間質へ移動するために発症し、特に下腿浮腫が多い。<sup>11)</sup> 本症例では下腿浮腫を生じておらず、ニフェジピンが被疑薬である可能性は低いと考えたが、アムロジピンが原因と疑われた眼周囲と口唇の血管性浮腫についての報告<sup>12)</sup>もあるため、その可能

性を完全には否定できない。

口舌血管性浮腫の発症時間に着目すると、過去の報告例<sup>8,13-16)</sup>ではrt-PA静注開始直後から約1.5時間後までに発症しているが、本症例は15.5時間後であった。グルトパ®注の添付文書よりrt-PAの最高血中濃度到達時間は55分、半減期は6.3分 ( $t_{1/2\alpha}$ ) 及び84.2分 ( $t_{1/2\beta}$ ) であり、BKの半減期は約17秒である。<sup>16)</sup> rt-PAの薬物動態とBKの半減期を考慮すると、過去の報告例はrt-PA静注療法開始直後からrt-PAによるBKの活性増強により急激な口舌血管性浮腫を発症したものと考えられ、早期にステロイド薬と抗アレルギー薬による治療が開始された。しかし、本症例はrt-PAの静注開始2.5時間後に眼瞼浮腫を認めたものの治療には至らず、口舌血管性浮腫に対する治療が開始される15.5時間後においても浮腫が継続していた。先述の薬物動態から考えると、rt-PAの作用だけで浮腫がこれほど長時間継続したとは考え難い。Wangら<sup>13)</sup>は、rt-PA静注療法後に口舌血管性浮腫を発症した患者に対し、浮腫が軽減した後にOLMの投与を開始したところ浮腫が再発したことを報告しており、その機序としてOLMによるBKの活性増強が関与した可能性があると考えしている。さらに、オルメテック® OD錠のインタビューフォームより、OLMの反復投与時の半減期は6.0-6.5時間で通常1日1回

投与の薬剤であることから、本症例は発症当日の朝まで内服していた OLM が浮腫の継続に關与した可能性が考えられる。ただし、本症例では rt-PA 静注療法後に OLM を内服しておらず、BK 濃度と活性は経時的に減少していくと考えられるため、口舌血管性浮腫の発症には他の要因が引き金となった可能性もある。ARB 又は ACE 阻害薬内服患者が口舌血管性浮腫を呈した事例では、舌背に咬創を認めた例<sup>17)</sup>や咽頭形成術直後に発症した例<sup>18)</sup>があり、舌への外的刺激の關連が指摘されている。本症例は rt-PA 静注療法後に喀痰吸引を複数回実施していたことから、BK 濃度と活性が増強された状況に喀痰吸引による舌への外的刺激が加わったことで、血管性浮腫を発症した可能性も考えられる。

一方、患者側の要因として、中大脳動脈領域の梗塞で島皮質を含む場合に口舌血管性浮腫が起り易いと報告されている。<sup>2)</sup> 本症例は当該部位の梗塞を認めたことから、梗塞病変が血管性浮腫に關与した可能性も考えられる。また、遺伝性血管性浮腫も BK 起因性浮腫の要因の 1 つに考えられる。その鑑別には血中の補体 C4 や C1 インヒビター活性の測定が有用である<sup>19)</sup>が、本症例ではそれらを検査していないため關連性は不明である。

以上より、本症例では ARB 併用による BK の活性増強、外的刺激及び島皮質を含む梗塞部位の複合的な要因により、rt-PA 静注開始から長時間経過後に口舌血管性浮腫を発症した可能性がある。OLM と浮腫との關連性を明らかにするには BK 活性増強の持続を検証する研究が必要であるが、本症例は ARB 内服患者へ rt-PA 静注療法を施行する場合は、投与初期だけでなく長時間に渡って血管性浮腫の発症に注意が必要であることを示唆するものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) Engelter S. T., Fluri F., Buitrago-Télez C., Marsch S., Steck A. J., Rüegg S., Lyrer P. A., *J. Neurol.*, **252**, 1167–1170 (2005).
- 2) Hill M. D., Lye T., Moss H., Barber P. A., Demchuk A. M., Newcommon N. J., Green T. L., Kenney C., Cole-Haskayne A., Buchan

- A. M., *Neurology*, **60**, 1525–1527 (2003).
- 3) Cicardi M., Zingale L. C., Bergamaschini L., Agostoni A., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 910–913 (2004).
- 4) Nykamp D., Winter E. E., *Ann. Pharmacother.*, **41**, 518–520 (2007).
- 5) Sonoda N., Nagata T., Uchiyama Y., Tanaka H., Masumoto K., Hashimoto K., *Jpn. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **56**, 36–39 (2010).
- 6) Sakamoto R., Kamikawa Y., Nagayama T., Sugihara K., *Oral Ther. Pharmacol.*, **29**, 21–24 (2010).
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Jutoku fukusayou shikkanbetsu taiou manual, kekkanseifushu (Hi steroid sei kouenshouyaku ni yoranaimono).”: [https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h05\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h05_r01.pdf), cited 30 January, 2021.
- 8) Moellman J. J., Bernstein J. A., Lindsell C., et al., American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), Society for Academic Emergency Medicine (SAEM), *Acad. Emerg. Med.*, **21**, 469–484 (2014).
- 9) Hane Y., Umetsu R., Ueda N., Kato Y., Nakayama Y., Matsui T., Abe J., Kinoshita Y., Nakamura M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **41**, 556–565 (2015).
- 10) Rakugi H., Ogihara T., *Hypertens. Res.*, **7**, 912–917 (2000).
- 11) Kuzuya M., Akishita M., *Geriatric Medicine*, **47**, 235–237 (2009).
- 12) Kuruvilla M. E., Sanan N., *Allergy Rhinol.*, doi: 10.1177/2152656718764139 (2018).
- 13) Wang S., Bi X., Shan L., Zhou Y., *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **112**, 177–178 (2014).
- 14) Tanaka K., Matsumoto S., Kida H., Kobayakawa Y., Tanaka K., Kawajiri M., Yamada T., *Jpn. J. Stroke*, **32**, 296–300 (2010).
- 15) Hurford R., Rezvani S., Kreimeier M., Herbert A., Vail A., Parry-Jones A. R., Douglass C., Molloy J., Alachkar H., Tyrrell P. J., Smith C. J., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **86**, 520–523 (2015).
- 16) Kageyama T., Okanoue Y., Takai R., Suenaga T., *Intern. Med.*, **55**, 409–412 (2016).
- 17) Nakata K., Shimizu M., Shima T., Tanaka M., Hori K., *Shinzo*, **38**, 1110–1114 (2006).
- 18) Reed L. K., Meng J., Joshi G. P., *J. Clin.*

- Anesth.*, **18**, 226–229 (2006).
- 19) The Japanese Association for Complementary Research, “Idensei kekkansei fushu (Hereditary Angioedema: HAE) shinryou guideline kaitei 2019 nenban.”: [http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2019\\_3..pdf](http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2019_3..pdf), cited 2 August, 2021.