

心臓血管外科手術中にアナフィラキシーショックが疑われた症例の検討

野村 佳世 加藤 道久 當別當庸子 井関 明生 郷 律子

徳島赤十字病院 麻酔科

要 旨

2008年1月から2010年12月までに施行された開胸心臓血管外科手術の717例を対象として、麻酔記録の循環動態と投与薬剤からアナフィラキシーショックに陥ったと疑われた症例を後ろ向きに調査した。術中重篤なショックに陥った症例は、5例(0.69%)であった。アナフィラキシーショックに陥ったと疑われた症例の詳細は、プロタミン投与後にショック症状を呈した症例が3例、濃厚血小板投与後の症例が2例であった。治療は、アドレナリンを投与した症例が全例、IABPを挿入した症例が2例であった。すべての症例が、術翌日に覚醒・抜管し合併症を認めなかった。プロタミンによる重篤なショックに陥った症例のうち、2例がNPHインスリン使用患者であり、1例は過去に使用経験があった。心臓血管外科手術中は、輸血用血液製剤やプロタミン投与時のアナフィラキシーショックに注意すべきである。

キーワード：アナフィラキシーショック、プロタミン、心臓血管外科手術

はじめに

全身麻酔中のアナフィラキシーの発症頻度について、麻酔指導病院のアンケート結果では、1990年の年間平均手術件数101,187件のうち9例のアナフィラキシーが認められ、日本での麻酔中の頻度は0.01%で死亡率は4.76%であると報告されている^{1),2)}。全身麻酔中のアナフィラキシーにおける原因薬剤で頻度の高い順は、筋弛緩薬、ラテックス、抗生物質であり、これらの3つの薬物で90%を占めている³⁾。心臓血管外科手術中は、他の手術よりも多数の薬剤や輸血に暴露される。また手術侵襲や心機能低下、不整脈、体液バランスの変動や出血に伴う循環血液量不足など多くの因子により循環系が極めて不安定な状態になっている。このような時期にアナフィラキシーショックが発生すると、重症化しやすいことが想定される。我々は、2008年からの3年間に当院で開心術を施行した患者におけるアナフィラキシーの発生頻度と原因薬物、治療法、転帰等について後ろ向きに検討を行った。

対象と方法

2008年1月から2010年12月までの3年間、当院心臓

血管外科手術において、開心術を施行した717症例（弁置換術・弁形成術・冠動脈バイパス術・上行大動脈置換術・心房中隔欠損閉鎖術・心腫瘍摘出術）を対象に、麻酔記録の循環動態と投与薬剤から、アナフィラキシーショックが疑われた症例を抽出した。調査対象は、1)皮膚症状と呼吸器系症状・血圧低下のどちらかを伴う症例、2)著しい血圧低下を呈し、アナフィラキシーに対する治療（アドレナリンやステロイド剤の投与など）を行った症例を該当症例とした。該当症例の麻酔記録・カルテを調査し、原因薬物、治療法、転帰等について検討した。

結 果

3年間の心臓血管外科手術症例717例でアナフィラキシーショックが疑われた症例は5例(0.69%)であった。この5症例の詳細を表1に示した。血小板に起因すると考えられた症例は、2症例共に上行弓部大動脈置換術で生じた。症状としては血圧低下・膨疹を伴い、それぞれアナフィラキシーに準ずる治療を行った。1症例はIABP挿入も行ったが、2症例とも転帰は良好であった。プロタミンが原因と思われたのは3症例あり、著しい血圧低下を伴い、アナフィラキシーに準ずる治療を行った。IABP挿入を行った症例も

表1 アナフィラキシーショックの該当症例の詳細

年齢・性別	原因	症状	治療	予定術式	転帰
65・M	血小板	BP 30mmHg 台に低下 全身発赤・熱感	フェニレフリン 0.2mg アドレナリン 0.05mg アドレナリン 0.3ml皮下注 メチルプレドニゾロン 250mg IABP 挿入	上行弓部大動脈置換術	術2日後抜管 術3日後ICU 転出
67・M	血小板	BP 60mmHg 台に低下 全身膨疹	フェニレフリン 0.1mg アドレナリン 0.1mg	上行弓部大動脈置換術	術翌日抜管 術2日後ICU 転出
72・M	プロタミン	BP 20mmHg 台まで低下	アドレナリン 0.3mg クロルフェニラミン 5mg メチルプレドニゾロン 250mg	CABG (off-pump)	術後15時間後抜管 術2日後ICU 転出
55・M	プロタミン	BP 40mmHg 台に低下	フェニレフリン 0.2mg×2 アドレナリン 0.05mg×2 メチルプレドニゾロン 125mg IABP 挿入	CABG (off-pump)	術翌日抜管 IABP 抜去
85・M	プロタミン	BP 40mmHg 台に低下	フェニレフリン 0.15mg+0.3mg アドレナリン 0.03mg+0.01mg	CABG (off-pump)	術翌日抜管 術2日後ICU 転出

あったが、3症例ともに転帰は良好であった。

プロタミンによるアナフィラキシー疑いの3症例の術前合併症、インスリンの使用経験、皮内テストの結果を表2に示した。3症例のうち2例はNPHインスリンで治療中であり、1例は過去に使用経験が認められた。今回検討した症例では、糖尿病合併患者は206例(29%)で、インスリンによる治療を受けている症例が50例(7%)、そのうちNPHインスリンの利用者は29例(4%)であった。NPHインスリン利用者のうち2例(7%)でショックを生じた。

考 察

3年間の心臓血管外科手術症例717例でアナフィラキシーショックに陥ったと疑われた症例は5例(0.69%)

であった。プロタミンによるものが3例、血小板に起因すると考えられた症例が2例認められた。

全身麻酔中のアナフィラキシーの頻度は10,000-20,000症例に1例の頻度で、その死亡率は3-10%と報告されている²⁾。全身麻酔中のアナフィラキシーにおける原因薬剤で頻度の高い順は、筋弛緩薬、ラテックス、抗生物質であり、これらの3つの物質で90%を占めている³⁾。筋弛緩薬によるアナフィラキシーの頻度はほかの薬剤に比べて高く1:6,500であると報告されている。心臓手術症例では多くの症例が心機能障害を伴っており、また抗生物質、種々の血液製剤やポリペプチドなどを使用する機会が多く、アナフィラキシーに遭遇する危険性が高い。Levyらは心臓手術ではアナフィラキシーの頻度は0.46%と高く、筋弛緩薬に加えてプロタミンや抗生物質、血液製剤などが起因

表2 プロタミンによるアナフィラキシーをきたした3症例

年齢・性別	術前合併症	インスリン使用経験について	プロタミン皮膚テストの結果
72・M	高血圧 糖尿病	2008年8月～ ヒューマログ+ ヒューマリンN (中間型インスリン)	陰性
55・M	糖尿病 脳梗塞	1999年～ ヒューマカート3/7 (混合型インスリン)	陰性
85・M	心筋梗塞 糖尿病 脳梗塞	2008年～ イノレット30R (混合型インスリン) 2011年11月～ ノボラピッド+ランタス 2011年11月～ ジャヌビア	陰性

物質と報告している⁴⁾。今回の検討でも Levy らの報告と同様に心臓血管外科手術症例では一般手術症例と比べて高い頻度でアナフィラキシーが発生していた。

今回3症例でプロタミンが原因薬剤と考えられた。プロタミンによる低血圧は1) 急速投与による低血圧, 2) アナフィラキシー反応, 3) 重篤な肺血管収縮による肺高血圧に分類される⁵⁾。急速投与による低血圧は, 急速投与による一過性の血管拡張作用でしばしば低血圧を生じる。アナフィラキシー反応は投与速度には関係なく, 皮膚症状, 粘膜浮腫, 気管支収縮, 循環抑制を主症状とする。プロタミンによるアナフィラキシーの発生の頻度は0.69%と報告されている⁶⁾。プロタミン含有中間型(NPH)インスリンの投与歴, 魚アレルギー, アレルギー素因ありなどが危険因子といわれている。NPHインスリンに感作された患者では, 非感作患者に比べ, プロタミンアナフィラキシー反応の発生頻度は数倍~10倍前後になるという報告があるので, 特に注意が必要である⁷⁾。今回の調査では, 717例中29例がNPHインスリンを使用していたが, プロタミンが原因物質と考えられた3症例のうち, 2例はNPHインスリンで治療中であり, 1例は過去に使用経験が認められ, NPHインスリン使用患者でアナフィラキシーの頻度が高かった。プロタミンアレルギーの検査としては, 皮内反応・RAST・ELISAなどがあり, 今回の3症例にプロタミンに対する皮内反応が行われたが, 結果は陰性であり原因物質として特定はできなかった。

血液製剤も心臓手術でのアナフィラキシーの起因物質と報告されている。今回の研究では2症例で血小板製剤に起因すると考えられるアナフィラキシーショックが認められた。日本赤十字社の報告では, 2009年には1,541件の非溶血性副作用が報告され, その26.5%がアナフィラキシーショックおよびアナフィラキシー反応と分類されている。使用薬剤別にみると血小板製剤の副作用発現頻度が最も高く, 6,000本に1件の頻度でアナフィラキシーショックが認められている⁸⁾。輸血で認められるアナフィラキシーの原因は完全には解明されていないが, 抗IgA抗体, 抗C4抗体, 抗ハプトグロビン抗体などの抗血漿成分抗体の関与が報告されている⁹⁾。今回の症例ではこれらの検討は行われておらず, 今後は原因解明のためアナフィラキシーが生じた際には, これらの血漿成分量や抗血漿成分抗体の測定などの検討が望まれる。

今回の研究の問題点としては, 麻酔記録を調査した後ろ向きの研究であることが挙げられる。前向き研究と異なり, 後ろ向きの研究ではその発症頻度が過小評価されているかもしれない⁶⁾。また, 麻酔記録よりアナフィラキシーの診断を行っているためアナフィラキシーの診断がやや曖昧になっている可能性がある。今回の該当症例の中で明らかな起因物質を特定できた症例はなかった。

結 語

我々の施設では麻酔記録の循環動態と投与薬剤からアナフィラキシーショックが疑われた開心術症例は3年間に5例(0.69%)であり, 全例転帰は良好であった。プロタミンと濃厚血小板製剤が起因物質として推測された。心臓血管外科手術中は循環動態が不安定なため, 輸血用血液製剤やプロタミン投与時にアナフィラキシーショックに注意すべきである。

文 献

- 1) 光畑裕正, 長谷川淳一, 松元茂, 他: 周手術期における薬物による即時型過敏反応の疫学および臨床像. 麻酔指導病院へのアンケート調査. 麻酔 1992; 41: 1825-31
- 2) Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW: Anaphylaxis and Anesthesia: Controversies and New Insights. *Anesthesiology* 2009; 111: 1141-50
- 3) 光畑裕正: 全身麻酔中のアナフィラキシー. 日臨麻会誌 2012; 32: 479-87
- 4) Levy JH, Adkinson NF Jr: Anaphylaxis during cardiac surgery: Implications for clinicians. *Anesth Analg* 2008; 106: 392-403
- 5) 瀬尾勝弘, 川島正章: プロタミンによる低血圧ヘパリン拮抗時のショックに注意. *LiSA* 2011; 18: 394-7
- 6) Nybo M, Madsen JS: Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 192-6
- 7) 持田製薬株式会社: ノボ・硫酸プロタミン静中用 100mg 使用上の注意及び有効成分に関する理化

学的知見改訂のご案内. 持田製薬株式会社資料
2010

8) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 赤十字血
液センターに報告された非溶血性輸血副作用-

2009年-. 輸血情報 2010;1010-126

9) 日本輸血・細胞治療学会輸血療法委員会: 輸血副
作用対応ガイド アレルギー反応 2011

Anaphylactic shock suspected during cardiovascular surgery

Kayo NOMURA, Michihisa KATO, Yoko TOBETTO, Akio ISEKI, Ritsuko GO

Division of Anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital

This retrospective study was performed to determine the incidence of anaphylactic shock during 717 cardiovascular surgeries performed between January 2008 and December 2010, based on the anesthesia records and the drugs that were administered. Of the five patients (0.69%) who experienced anaphylactic shock, three had adverse hemodynamic reactions after protamine neutralization of heparin, and two were suspected to have anaphylactic shock after administration of concentrated platelets. All patients were treated with adrenaline, and an intraaortic balloon pump was inserted in two patients. All patients showed no complications. In two patients with severe shock after protamine neutralization of heparin, neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin had been administered before surgery, and one patient had a history of treatment with NPH insulin. During cardiovascular surgery, careful attention should be paid to anaphylactic shock during transfusion of blood products and protamine administration.

Key words: anaphylactic shock, protamine, cardiovascular surgery

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:22-25, 2014
