プロタミン含有インスリン投与歴のある糖尿病患者で、 体外循環離脱直後に重篤なプロタミンショックを起こした1例

山本 希誉仁 平 岩 卓 根 伊 藤 久 人

症例は60歳、女性。2型糖尿病のためインスリン治療中で、プロタミン含有インスリン（ヒューマリンN®）の使用歴があった。今回、近医で心電図異常を指摘され、当院紹介となった。冠状動脈造影で慢性完全閉塞の2枝を含む3枝病変と診断され、冠状動脈バイパス術となった。体外循環終了後、プロタミンを投与したところ、心臓の収縮は良好であるにもかかわらず、収縮期血圧が急激に35 mmHgまで低下したので、ただちに体外循環を再開した。エピネフリンを投与したところ、血圧は上昇し、体外循環を離脱できた。その後はプロタミンの中和を行わずに手術を終了した。術後経過は良好で、術後18日目に独歩退院した。術後に10倍希釈プロタミンによるプリックテストを行ったところ、陽性であった。プロタミン含有インスリンの使用歴があると、プロタミンに対して免疫学的に感作されている可能性があり、プロタミンの投与により重篤なショックに陥る危険性が高く、注意が必要と思われた。日心外会誌 37 巻 1 号：29-31（2008）

Keywords：プロタミンショック、プロタミン含有インスリン、体外循環

Severe Circulatory Shock Induced with Protamine Sulfate during Cardiac Surgery in a Diabetic Patient Who Had Exposure to Neutral Protamine Hagedorn Insulin

Kiyohito Yamamoto, Takane Hiraiwa and Hisato Ito (Department of Cardiovascular Surgery, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan)

A 60-year-old woman was admitted to our hospital due to abnormal findings on an electrocardiogram. She was a diabetic patient and had been taking neutral protamine Hagedorn insulin previously. After admission, since a coronary angiography was performed and showed three-vessel disease we performed coronary artery bypass grafting. After the cardiopulmonary bypass, she was given protamine sulfate. Subsequently her systolic blood pressure decreased below 35 mmHg. Immediately cardiopulmonary bypass was restarted as an assist device for circulation. We administered epinephrine, and her blood pressure increased. After the second cardiopulmonary bypass, protamine administration was not given. Her postoperative course was uneventful, and she was discharged on the 18th postoperative day. A skin test titration to protamine was done. She had positive reaction at a dilution of 1 mg/ml. Neutral protamine Hagedorn insulin use may immunologically sensitize patients to protamine, leading to anaphylactic reaction upon subsequent exposure to protamine sulfate during cardiac surgery. It is important to avoid adverse reaction to protamine. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 37: 29-31 (2008)

ヘパリンの拮抗薬であるプロタミンは、インスリン製剤の添加物としても使用されている。プロタミンはそれ自体に、血管拡張作用があり、投与時には血圧が低下する。さらに、以前にプロタミン含有インスリン（neutral protamine Hagedorn insulin：NPH インスリン）の使用歴があると、プロタミンに対して免疫学的に感作されている可能性があり、重篤なアナフィラキシー様反応を起こすこともある。今回、NPH インスリンの使用歴がある糖尿病患者で、体外循環離脱直後に重篤なショックが出現した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：60歳、女性。

主訴：左肩の痛み。

既往歴：20歳から糖尿病のため近医通院中。以前はヒューマリンN®（NPH インスリン）を使用していたが、現在はノボラピッド®使用。49歳、十二指腸潰瘍。54歳、網膜剥離。59歳、高血圧。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：飲酒なし、喫煙1日10本×40年間。

アレルギー：loxoprofen sodium、魚アレルギー（-）。

現病歴：1カ月ほど前から、労作時に左肩痛が出現していたが、安静にして軽快していた。近医を受診したさいに、心電図異常を指摘され、当院に紹介となった。心エコーで下壁の壁運動の低下を認め、虚血性心疾患を疑い、

図1 術中経過と平均体血圧，中心静脈圧の推移
CPB：人工心肺，mBP：平均体血圧，CVP：中心静脈圧。

冠状動脈造影を施行した。

入院時現症：意識清明，身長 154 cm，体重 61 kg，栄養状態良好，血圧 120/60 mmHg，脈拍 80/分・整，頸静脈怒張なし，心雑音なし，呼吸音清明，下腿浮腫なし。ほかに神経学的異常を認めなかった。

入院時検査所見：HbA1c 6.5%と上昇。そのほかは血液一般，生化学，凝固検査に異常を認めなかった。

入院時心電図所見：洞結節調律，II，III， a_VF 誘導に異常 Q 波を認めた。

冠状動脈造影：右冠状動脈；#1 完全閉塞。回旋枝から #4 AV へ側副血行を認めた。左前下行枝；#6 完全閉塞。回旋枝；び慢性に 50～75%狭窄。左室造影；Seg. 2～5 hypokinesis, Seg. 6 akinesis, ESVI/EDVI=51/118 ml/m² と EDVI は高値であった。LVEF 56%。慢性完全閉塞の 2 枝を含む 3 枝病変と診断され，冠状動脈バイパス術となった。

術中経過：体外循環下冠状動脈バイパス術（左内胸動脈→#7，右胃大網動脈→4 PD，大伏在静脈→#13）を施行した。体外循環終了後，プロタミン原液 24 ml (240 mg) を約 10 分間かけて，2.5 ml/min で投与した。その途中から，輸液の負荷にもかかわらず，血圧が急激に低下し，収縮期圧は 35 mmHg となった。心臓の収縮は良好で，肺動脈圧，中心静脈圧の上昇はなかった。プロタミンショックと判断し，フェニレフリン 0.1 mg を 3 回，エピネフリン 0.1 mg を 1 回投与したが，反応なく，ただちに体外循環を再開した。しかし，血圧は上昇しなかったため，さらに，エピネフリン 0.1 mg を 1 回，0.25 mg を 1 回投与したところ，血圧は上昇した。その後ほどなく体外循環は離

脱できた。2 度目はプロタミンを使用せずに手術を終了した。術後のドレーン出血は許容範囲内だった（図 1）。

術後造影：冠状動脈造影；グラフトは 3 本とも開存していた。左室造影；Seg. 2 hypokinesis, Seg. 1 3～6 normal, ESVI/EDVI=14/63 ml/m²，LVEF 78%，左室の壁運動は改善した。

術後経過：神経学的異常は認めず，経過良好で，術後 18 日目に独歩退院した。退院前に施行したプロタミンのブリックテストの結果を以下に示す。

ブリックテスト：方法；プロタミンの 10 倍希釈液，100 倍希釈液，対照として生理食塩水を各 1 滴皮膚に落とし，26 G 注射針で，皮膚に出血しない程度の傷をつけた。判定は 15 分後に行った。膨疹が径 4 mm 以上あるいは対照液の 2 倍以上の場合，または，発赤が 15 mm 以上の場合を陽性と判定した。結果；100 倍希釈液で陰性，10 倍希釈液で陽性であった。

考 察

ヘパリンの拮抗薬であるプロタミンは，インスリン製剤の添加物としても使用されている。インスリンにプロタミンや亜鉛を添加すると，インスリンを結晶化させ，皮下投与後の溶解時間を延長させることができるため，中間型および混合型のインスリン製剤にはプロタミンが添加されている場合がある。

心大血管手術でプロタミンを使用するさいに，以前に NPH インスリンの使用歴があると，プロタミンに対して免疫学的に感作されている可能性があり，重篤なアナフィラキシー様反応を起こす危険性が高くなる。Vincent ら¹⁾

は心臓カテーテルのさいに、プロタミンを使用した3,341例をretrospectiveに解析した。3,341例中171例にNPHインスリンの使用歴があった。プロタミン投与による有害事象の発生をNPHインスリン非使用群と使用群の2群に分け比較したところ、有害事象の発生はNPHインスリン非使用群で2/3,170 (0.06%)、NPHインスリン使用群で1/171 (0.6%)と10倍の発生率であったと報告している。また、Gottschlichら²⁾は2,996例の冠状動脈バイパス術患者をretrospectiveに検討したところ、プロタミンによる有害事象は、NPHインスリン非使用群では0.07%に、NPHインスリン使用群では2.9%に発生し、約40倍の発生率であったと報告している。心臓血管外科手術患者でより有害事象が発生する確率が高いのは、以前のカテーテル検査でプロタミンに暴露される可能性があることや、使用するプロタミンの量が多いからである¹⁾。

プロタミン投与による副作用は、1) 急速投与による低血圧、2) アナフィラキシー様反応、3) 重篤な肺血管収縮による肺高血圧の3型に分類される。2)のアナフィラキシー様反応はさらに、A) アナフィラキシー反応、B) 即時型アナフィラキシー様反応、C) 遅発型アナフィラキシー様反応に分類される³⁾。

1)の急速投与による低血圧は最もよくみられる副作用であり、一過性の血管拡張作用により低血圧を生じる。多くは急速輸液により対処できる。2-A)のアナフィラキシー反応はIgE抗体が関与した純粋なアナフィラキシー反応である。2-B)の即時型アナフィラキシー様反応は補体を介する反応と考えられている。2-C)の遅発型アナフィラキシー様反応はロイコトリエンなどの関与が考えられており、肺毛細血管の透過性が亢進し、肺水腫をひき起こす。プロタミン投与後、20～60分で発症することが多い。3)の重篤な肺血管収縮による肺高血圧はプロタミン投与直後に急激に起こる。プロタミン-ヘパリン複合体から産生される物質(トロンボキサンなど)により起こると考えられている⁴⁾。重度の肺高血圧、右心不全、極度の低血圧を主症状とし、補助循環が必要な場合が多い^{5,6)}。

今回われわれが経験した症例は、ショック発現時、中心静脈圧、肺動脈圧の上昇がなかったため、重篤な肺血管収縮による肺高血圧のタイプではないと思われた。プロタミン投与直後に起きていること、アナフィラキシー反応に典型的な皮膚症状、気管支収縮などがなかったことより、アナフィラキシー様反応であったと推測される。

以上のように、NPHインスリンの使用歴がある患者はプロタミンによるショック、とくにアナフィラキシー様反応の危険性が高いので、術前に、プロタミンアレルギー検査を行うべきである。プロタミンアレルギー検査として

は、プリックテスト、皮内テスト、RAST (radioallergen sorbent test)、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) などがある。皮内反応は感度は高いが特異度が低く、RAST、ELISAなどの免疫学的反応は特異度は高いが感度は皮内反応より低いといわれている⁴⁾。

いずれの検査にしても、陽性の場合は、手術に際して、なんらかの対策をたてる必要がある。プロタミンによるショックの予防には、ステロイドや抗ヒスタミン薬が有効⁴⁾ともいわれているが、やはり、プロタミンショックの危険性の高い症例には、プロタミンの使用を控えたほうが良い。体外循環のさいに、ヘパリンを使用せずフサンを使用するか、ヘパリンを中和しないなどの対策が必要である。また、精査の結果が陰性でも、NPHインスリン投与患者では、プロタミンの慎重な投与方法が必要である。具体的には、まず、1 mgのプロタミンを100 mlに希釈したものを10分かけて投与し、反応を観察する。それで副作用がなければ、中和に必要な量を投与することとしている⁴⁾。また、当科では遅発型アナフィラキシー様反応の発生も考慮し、プロタミン投与終了後30分間はポンプを術野から下ろさないこととしている。いずれにしても、重篤なショックが起ってしまった場合は、速やかに補助循環を開始しなくてはならない。

結 語

心臓血管手術のさいに、以前にプロタミン含有インスリンの使用歴があると、プロタミンによるショックの発現率が高くなる。術前にプロタミンアレルギー検査を施行し、手術に際し、対策をたてておくことが重要である。

文 献

- 1) Vincent, G. M., Janowski, M. and Menlove, R.: Protamine allergy reactions during cardiac catheterization and cardiac surgery: risk in patients taking protamine-insulin preparations. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* **23**: 164-168, 1991.
- 2) Gottschlich, G. M., Gravlee, G. P. and Georgitis, J. W.: Adverse reactions to protamine sulfate during cardiac surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Ann. Allergy* **61**: 277-281, 1988.
- 3) Horrow, J. C.: Protamine: a review of its toxicity. *Anesth. Analg.* **64**: 348-361, 1985.
- 4) 中馬理一郎: 硫酸プロタミン. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン. 改定第2版, 与五沢利夫編, 社団法人日本麻酔科学会, 東京, 2004, pp. 300-303.
- 5) 井上聡己, 宮下徹也, 畔 政和: プロタミン投与によりcatastrophic pulmonary vasoconstriction型循環不全を2度生じた症例. *麻酔* **46**: 987-990, 1997.
- 6) 曹 永彤, 塩井健介, 成宮千浩ほか: 体外循環離脱直後の重篤なprotamineショックの経験. *胸部外科* **53**: 390-395, 2000.