

原 著

冠動脈再建術と薬物アレルギー

若松正樹** 北村 豊* 三宅 均*
堀之口典子* 高木 治* 畔 政和*

要 旨

心臓手術中の循環合併症に薬物アレルギーが如何に関与しているかを検討した。まず過去3年間の冠動脈再建術 (CABG) と弁修復術において術中の薬物性ショックの発生頻度を調査した。次に体外循環後の蕁麻疹・顔面紅潮の出現頻度および血中ヒスタミン濃度の変化を最近の症例において比較した。その結果、薬物性ショックは CABG (314例) では6例発生したが、弁修復術 (501例) ではみられなかった。一方、最近の153例では9例において蕁麻疹・顔面紅潮が出現し、その頻度は CABG (8/68, 11.8%) が弁修復術 (1/85, 1.2%) に比べて高かった。体外循環離脱後の血中ヒスタミン濃度も弁修復術では変化がみられなかったが、CABG では増加する症例が認められた。このように CABG では薬物アレルギーの発生頻度が高く、術中の血圧低下時には常に皮膚性状を観察することがショック対策には重要であると考えられた。

はじめに

心臓手術では血液製剤を含め多彩な薬物が使用されるうえ、体外循環による補体活性化のため薬物アレルギーの発生は一般手術以上に懸念される。実際、我々も蕁麻疹や顔面紅潮の出現をとくに冠動脈再建術 (CABG) においては少なからず経験している。また、冠動脈攣縮がアレルギー反応に起因する可能性を示唆する報告もある¹⁻³⁾。し

かし、心臓手術中の重篤な循環合併症に薬物アレルギーがどの程度関与しているかはよく知られていない。本研究では CABG と弁修復術において、まず術中の薬物性ショックの発生頻度を調査し、次に体外循環後の蕁麻疹・顔面紅潮の出現頻度および血中ヒスタミン濃度の変化を比較検討した。その結果、CABG では術中血圧低下の一因として薬物アレルギーも重要であることが判明した。

対象および方法

術中、原因不明の血圧低下 (収縮期圧 60 mmHg 以下, 10分以上持続) に蕁麻疹または顔面紅潮を伴う場合を薬物性ショックと定義してその発生頻度を調査した。対象は、過去3年間で当センターにおいて行われた心臓手術症例のうち、前投薬および麻酔方法が近似した CABG 及び弁修復術の成人例815例とした。2群の症例数並びにグラフト数、修復弁数の内訳を表1に示す。次に、蕁麻疹や顔面紅潮の体外循環後の出現頻度を最近6ヶ月間に行われた上記2群の成人153例について prospective に検討した。蕁麻疹の検索は上肢並びに頸部で術中観察可能な範囲に限定した。また、術中輸血を行った別の18例 (各群9例) を対象として、ヒスタミン遊離量を調べた。ヒスタミン濃度は麻酔導入直後とプロタミン投与1〜

表1 薬物性ショック検索の対象

冠動脈再建群	314例	弁修復群	501例
1本	(82)	1弁	(273)
2本	(144)	2弁	(177)
3本	(81)	3弁	(51)
4本	(7)		

*国立循環器病センター麻酔科 (**現: 中部労災病院麻酔科)

2時間後の2回において、動脈血を用いて RIA 法で測定した。測定値は血漿蛋白濃度により補正した。

結果

薬物性ショックは CABG 群 (314例) では6例発生したが、弁修復群 (501例) には1例もみられなかった。表2に6例の年齢、術前内服薬、ショック発生時期と体外循環離脱後の使用血管作動薬・輸血量並びに対処方法を示した。いずれも明らかなアレルギーの既往はなかったが、症例1, 4, 5は安静時にも狭心痛を認めた。ショックはプロタミン投与後 (平均53分) で循環動態の安定した時期に発生したが、その原因物質は特定できなかった。また、体外循環離脱後ショック発生まで全例が輸血 (新鮮血, 平均 692 ml) を受けていた。ショック時の心電図において、症例3, 5, 6は ST 上昇を認めた。対処方法として、皮疹発見前は主に α 刺激薬と CaCl_2 , その後はステロイドを全例に、アドレナリンとノルアドレナリンを各3

表2 薬物性ショック発生例

年齢	術前内服薬	プロタミン* 投与後(分)	血管作動薬	輸血量# (ml)	ショック 対処法
1) 57	①②③	25	TCN	750	体外循環
2) 56	①②③	55	T	800	
3) 67	①②	100	T	700	胸骨再開
4) 67	①②	20	TD	400	
5) 52	①②③	50	TCDN	700	IABP 挿入
6) 46	①②	70	TD	800	

術前内服薬:

①硝酸エステル, ②Ca 拮抗薬, ③ β 遮断薬

体外循環後の使用血管作動薬:

T; ニトログリセリン, C; ジルチアゼム

D; ドーパミン, N; ノルアドレナリン

*: プロタミン投与後ショック発生までの所要時間

#: 体外循環離脱後ショック発生までの輸血量

表3 無作意抽出例における2群間の比較 (術前)

	冠動脈再建群 (50例)	弁修復群 (50例)
硝酸エステル	49	9
β 遮断薬	16	0
Ca 拮抗薬	49	8
ジギタリス	4	40

例に、アミノフィリンを1例に使用した。また、難治例には表2に示す対処方法が余儀なくされた。

次に、代表例として症例5を呈示する。

52歳 (男)。前日までニフェジピン、プロプラノロール、硝酸イソソルビド、ニコランジルを服用。体外循環移行までは特に問題なく、離脱後もドーパミン、ノルアドレナリンを必要としたが順調に経過した。しかし、プロタミン投与50分後に突如血圧低下 (収縮期圧: 100→40~60 mmHg) を来した。昇圧はメトキサミン、ノルアドレナリンでは得られなかった。上肢、顔面の蕁麻疹に気づきアドレナリン、ステロイド、アミノフィリン、ハイドロキシジン、また EKG 変化より冠動脈攣縮を疑いニフェジピンをそれぞれ投与したが著効を

表4 無作意抽出例における2群間の比較 (術中)

	冠動脈再建群 (50例 ¹⁾)	弁修復群 (50例 ²⁾)
年齢 (才)	59± 8 [#]	53± 9
麻酔時間 (分)	460±106*	413± 94
体外循環時間 (分)	132± 43*	153± 48
体外循環後輸血量 (ml)	814±452	996±613
体外循環後ノルアドレナリン使用頻度	21/50	9/50

#: p<0.01, *: p<0.02 (t-検定, 弁修復群に対して)

1) グラフト本数: 1本(10), 2本(22), 3本(17), 4本(1)

2) 修復弁数: 1弁(26), 2弁(15), 3弁(9)

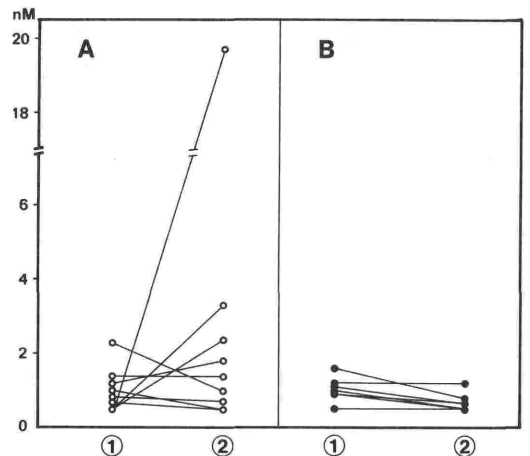


図1 血中ヒスタミン濃度の変化

A: 冠動脈再建群, B: 弁修復群 ①: 麻酔導入直後, ②: 体外循環離脱後プロタミン投与1~2時間後 (正常値は9 nM 以下)

示さなかった。ショック発生35分後に IABP を挿入して循環虚脱の危機を脱し得た。

表3は過去3年間の上記対象例から無作意に抽出した各50例において、術前内服薬について比較したものである。CABG 群では硝酸エステルと Ca 拮抗薬のほか、約1/3の症例に β 遮断薬が投与されていた。同様に、各50例において、体外循環および麻酔に関するデータを比較したところ、CABG 群では弁修復群に比べ年齢が高い上、麻酔時間に占める体外循環時間が短かった。体外循環後の輸血量も少ない傾向を示した。一方、離脱後のノルアドレナリン使用は CABG 群で多かった(表4)。

Prospective study において、蕁麻疹または顔面紅潮は6ヶ月間で153例中9例に認められ、CABG 群(8/68, 11.8%)は弁修復術群(1/85, 1.2%)に比べ出現頻度が有意に高かった。弁修復術群の血中ヒスタミン濃度は体外循環離脱後も変化せず正常範囲内であった。一方、CABG 群は離脱後に増加傾向を示す症例が認められた(図1)。

考 察

CABG 群では薬物アレルギーの発生が弁修復群に比べ多いことが判明した。アレルギーの発生機序として、IgE を介した I 型アレルギー、補体活性化または薬物の直接作用によるヒスタミン遊離が挙げられている。しかし、本研究では IgE や補体活性を測定していないため免疫反応を介するか否かの判定は困難である。I 型アレルギーの原因薬物としてプロタミンが最も疑われるが、表2に示すごとくショックはプロタミン投与後少なくとも20分以上経過した時点で発生しているの否定的である⁴⁾。蕁麻疹や顔面紅潮の出現頻度が CABG 群で高いことは、ショックには至らないにせよ、CABG ではショック誘発物質の一つであるヒスタミンが容易に放出され得ることを物語っている。体外循環後は補体活性化のため各種化学伝達物質が遊離しやすく、この時期にさらにその遊離を助長する恐れのある薬物投与や輸血が、肥満細胞や好塩基球への非特異的刺激となりアレルギー反応を惹起するものと推定される。

麻酔法、体外循環時間、体外循環中の心筋保護法および輸血量を弁修復群と比較した場合、

CABG における薬物アレルギーの発生には疾患特有な治療薬 (β 遮断薬、硝酸エステル) の関与が疑われる。肥満細胞や好塩基球からの化学伝達物質の遊離には、刺激の如何を問わず細胞内 Ca^{2+} の増加が必須であり、一般には初期の急峻な上昇に続いて持続的な緩徐な Ca^{2+} 上昇が認められる。前者は細胞内 Ca^{2+} プールよりの動員でありイノシトールリン脂質代謝の変化 (PI レスポンス) の生成物質である inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3) により制御され、一方後者は細胞外からの流入によるとされている⁵⁾。サイクリック AMP (c-AMP) の上昇は PI レスポンスまたは脱顆粒現象自体の阻害によりヒスタミン遊離を抑制すると考えられている^{6,7)}。しかもヒスタミン遊離は刺激に先立つ細胞内 c-AMP レベルの上昇により抑制される⁸⁾。従って、 β 刺激薬やアミノフィリンと異なり、 β 遮断薬の術前使用はヒスタミン遊離を助長することになる。しかし、今回の6例の薬物性ショックのうち β 遮断薬の術前服用歴は3例のみであり(表2)、ヒスタミン遊離の原因をすべて β 遮断薬に求めることは困難であろう。一方、サイクリック GMP (c-GMP) はヒスタミン遊離を促進すると信じられている^{9,10)}。ニトログリセリンなどの硝酸エステルは、その血管平滑筋弛緩作用がグアニレートシクラーゼ活性化による c-GMP 濃度上昇のためである¹¹⁾ ことを考えれば、ヒスタミン遊離を促進すると推測される。しかし、c-GMP の上昇は PI レスポンスを抑制するため、硝酸エステルが IP_3 を低下させ細胞内 Ca^{2+} を減少させる可能性も否定できない。従って、薬物アレルギーにおける虚血性心疾患治療薬の位置付けには、肥満細胞活性化機構並びに脱顆粒現象における細胞内情報伝達系の相互作用の解明を待たねばならない。

CABG に薬物アレルギーが多いもう一つの背景として、疾患自体の問題が挙げられる。虚血性心疾患症例の冠動脈ではヒスタミン含有量が多く、それに対する収縮反応も強いことが証明されている^{12,13)}。さらに、薬物アレルギーと冠動脈攣縮の関連性を支持する報告も散見される^{1,2)}。これらは CABG 中に薬物アレルギー反応が惹起すれば、冠動脈攣縮を併発しショックにまで進展する恐れがあることを示唆するものである。この点、本研究の薬物性ショック症例のうち3例で ST 上

昇を認めたこと、さらに今回の対象ではないが川崎病のため CABG を受けた小児例でも2例の薬物性ショックを経験したことは興味深いと言えよう。また、ショック誘発の一因として、虚血性心疾患症例ではヒスタミンに関する異常が冠動脈のみならず全身血管にも存在するのかもしれない。その場合、薬物アレルギーの発生は血管神経性浮腫により低容量性ショックを容易に招くことになろう。しかし、CABG と薬物性ショック発生との因果関係は推測の域を出ず、予防・治療法の検討も含め、今後多施設による臨床研究が必要と思われる。

結 語

冠動脈再建術中は薬物アレルギーの発生頻度が高いうえ、ヒスタミンを介した冠動脈攣縮発生の可能性もあることを常に念頭に置く必要がある。そして、血圧低下時には皮膚性状を観察することがショックの早期対策には重要であると考えられた。

引用文献

- 1) Bristow, M. R., Ginsburg, R., Kantrowitz, N. E., et al.: Coronary spasm associated with urticaria: Report of a case mimicking anaphylaxis. *Clin. Cardiol.* 5:238-240, 1982.
- 2) Egashira, K., Origuchi, H., Sagara, T., et al.: Coronary artery spasm during hydrocortison-induced allergic reactions. *Am. Heart J.* 113:1516-1517, 1987.
- 3) 北村 豊, 若松正樹, 高木 治, ほか: 麻酔導入時

に発生した薬物アレルギーショックによる1死亡例. *臨床麻酔* 13: 1099-1102, 1989.

- 4) Weiss, M. E., Nyhan, D., Peng, Z., et al.: Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N. Engl. J. Med.* 320:886-892, 1989.
- 5) White, J. R., Pluznik, D. H., Ishizaka, K., et al.: Antigen-induced increase in protein kinase C activity in plasma membrane of mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82:8193-8197, 1985.
- 6) Kurosawa, M., Parker, C. W.: A phosphatidylinositol kinase in rat mast cell granules. *J. Immunol.* 136:616-622, 1986.
- 7) Penner, R., Matthews, G., Neher, E.: Regulation of calcium influx by second messengers in rat mast cells. *Nature* 334:499-504, 1988.
- 8) Kaliner, M., Austen, K. F.: Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. *J. Immunol.* 112:664-674, 1974.
- 9) Kaliner, M., Orange, R. P., Austen, K. F.: Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. *J. Exp. Med.* 136:556-567, 1972.
- 10) 岡田和夫: アナフィラキシー・ショック. *救急医学* 2: 301-308, 1978.
- 11) Gruetter, C. A., Kadowitz, P. J., Ignarro, L. J.: Methylene blue inhibits coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by nitroglycerin, sodium nitrite, and amyl nitrite. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59:150-156, 1981.
- 12) Forman, M. B., Oates, J. A., Robertson, D., et al.: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N. Engl. J. Med.* 313: 1138-1141, 1985.
- 13) Kalsner, S., Richards, R.: Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: A mechanism for coronary spasm. *Science* 223:1435-1437, 1984.

Drug-induced allergy in coronary artery bypass graft surgery

Masaki Wakamatsu, Yutaka Kitamura, Hitoshi Miyake
Noriko Horinokuchi, Osamu Takaki and Masakazu Kuro

Department of Anesthesiology, National Cardiovascular Center
5-7-1, Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565, Japan

During cardiac surgery allergic reactions are expected to occur mainly due to use of various kinds of drugs and complement activation by cardiopulmonary bypass. The purpose of this paper is to elucidate whether patients with coronary artery disease (CAD) are more susceptible to drug-induced allergy than those with valvular heart disease (VHD). In 314 patients with CAD undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery 6 cases developed drug-induced shock after cardiopulmonary bypass, while no case precipitated into the shock in 501 patients with VHD undergoing valve plasty or replacement. Affecting drug

could not be determined in any shock case. In the prospective study, emergence of skin rash was recognized more frequently in CAD group (8/68, 11.8%) than in VHD group (1/85, 1.2%). Plasma histamine concentration also increased after cardiopulmonary bypass in some CAD group, unlike VHD group. These results suggest a close relationship between CAD and occurrence of drug-induced allergy. It is thus important for anesthesiologist, It is thus important for anesthesiologist to observe patient's skin when unexplainable hypotension occurred in CABG surgery.

Key Words: drug-induced allergy, intraoperative complication,
coronary artery bypass graft surgery