

SPP-5
プロタミンの
至適投与量

2013. 1

Standard protocol project

佐藤奈々子, 杉浦孝広

プロタミン

- ▶ プロタミンは低分子量の強塩基性蛋白であり、アンチトロンビンと拮抗しプロタミン・ヘパリン複合体を形成することでヘパリンの抗凝固作用を中和する。
- ▶ 急速にヘパリンの中和が必要な場合、一般的投与量はヘパリン1000単位に対してプロタミン10~15mgを投与する。
- ▶ 投与後はAPTTやACTを用いて評価を行う。
- ▶ 過量投与による抗凝固作用に注意する (<50mg/1000単位)

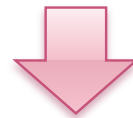
添付文書より引用



麻酔科医としては

体外循環後のプロタミン投与量をどうしたらよいのでしょうか？

- 例) ・ヘパリン初回or総投与量1000単位に対してプロタミン10~15mg？
- ・追加投与10mg、20mg、30mg？



そこで、今回のテーマは

プロタミンの至適投与量は？ ACTが戻るまで？
過量投与とは？

プロタミン投与に関する2つの指針

◆STS/SCAガイドライン

Blood transfusion/conservation in cardiac surgery

STS and SCA practice guideline AnnThoracSurg.2011

プロタミンの予測投与での対ヘパリン比率を減らしたり（例：総ヘパリン量の50%）、タイトレーション投与を実践することでCPB終了後の出血量・輸血量を減少させる。（level of evidence B, class II b）

◆EACTSガイドライン

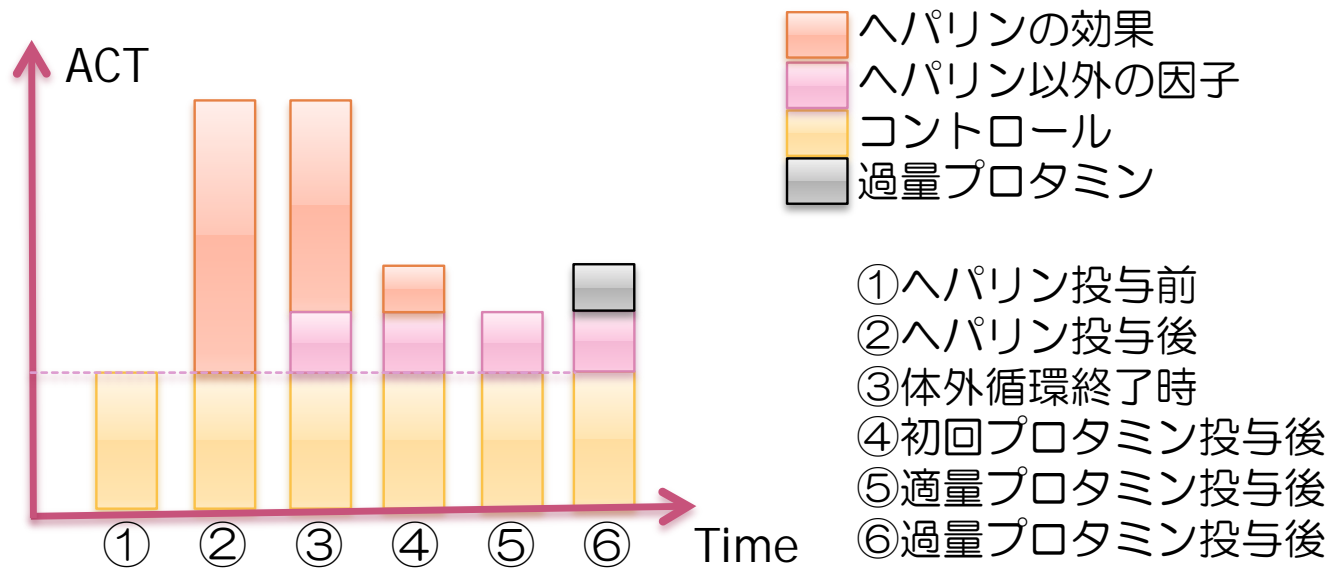
Guideline on antiplatelet and anti coagulation management in cardiac surgery Eur J Cardiovasc Surg.2008

過量のプロタミンは血小板機能低下と出血量増加を引き起こし得る。（Grade B based on level 1b and 2B studies）

Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1998

CPBを施行した63人の患者を対象。プロタミン濃度の差による凝固・血小板機能への影響を調べた結果、プロタミン/ヘパリン比>2.6:1でACTは著明に延長し、>5:1で血小板機能低下を認めた。

ガイドラインを考慮した プロタミンの至適投与



- ヘパリンの効果を打ち消す量のプロタミン投与が理想的
- プロタミン必要量を測定して投与する場合には専用機器が必要であり手順が煩雑となる。(タイトレーション)
- ⑤を目指したつもりがプロタミンの過量投与(⑥)とならないよう④⇒⑤を目指す必要性がある。

タイトレーションの重要性は分かったけれど実際は・・・

タイトレーションは必須？

決め打ち投与ではだめ？

Low dose protamine based on heparin-protamine titration method reduce platelet dysfunction after CPB. J thorac cardiovasc Surg 1999

CPBを施行された34人の患者を対象。プロタミンタイトレーション群の方が、3mg/kgに固定したコントロール群よりもプロタミン投与量は有意に少なく血小板機能も保たれた。

Protamine dosage based on two titrations reduced blood loss after valve replacement surgery: a prospective/double-blind, randomized study Can J Cardiol. 2012

心臓弁置換術の患者60人を3群に分類（①ヘパリン投与量によって固定②1回のタイトレーションを実施③2回のタイトレーションを実施）し、プロタミン投与後24時間の出血量を比較した結果、①730±385ml③526±131mlと③で有意に少なかった（p=0.019）

- ▶ タイトレーションを行った方が出血量や輸血量は減少する。
- ▶ 専用の機器をそろえて厳密に行う必要性には疑問が残る。
- ▶ 過量投与は絶対に避けるべき。

Heparin and protamine titration do not improve haemostasis in cardiac surgical patients Can Anaesth 1998

135人の心臓手術患者を4つのグループ（①；ヘパリン・プロタミンを決め打ち投与②；ヘパリン、プロタミンをin vitroでタイトレーション③；ヘパリンのみin vitroでタイトレーション④；プロタミンのみin vitroでタイトレーション）に分類した結果、ヘパリン中和不全、リバウンドに差はなく、術後出血量・輸血量にも差を認めなかった。

初回プロタミン投与後、

ACTが短縮しない OR 延長する場合は？

➤ ヘパリン以外の凝固系因子の影響


凝固因子の減少、血小板数・機能低下、低体温、血液希釈

➤ 回路残血などの投与

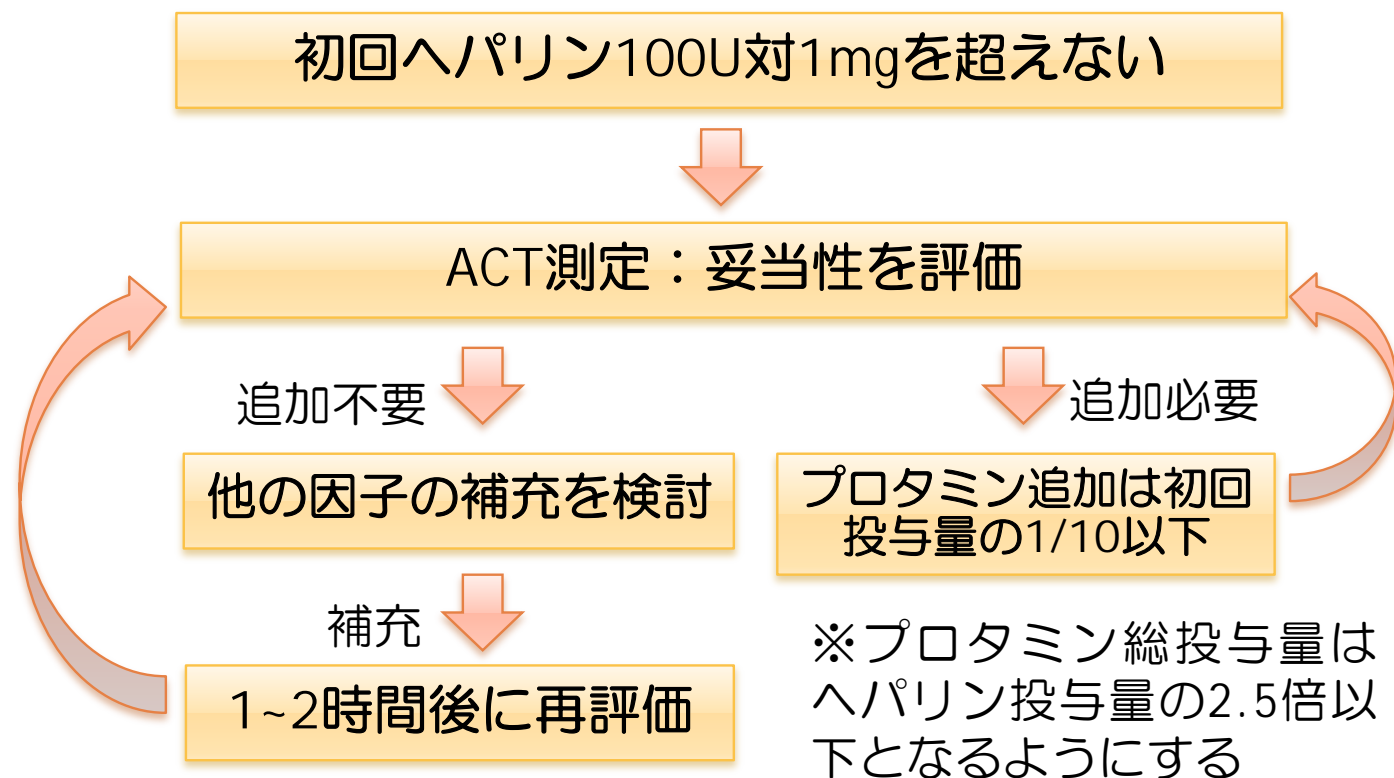
回路残血などヘパリン化された血液を投与した場合、わずかに抗凝固活性が出現する。回路残血20mlに対してプロタミン1mg程度の少量追加投与が有効といわれる

➤ ヘパリンリバウンド

CPB後1～3時間にみられる。プロタミンが蛋白分解酵素によって分解され、ヘパリンが遊離することなどが原因とされる。少量のプロタミンが有効。

プロタミン or それ以外の因子  判断する！

プロタミンの至適投与量@SPP



- ACT戻らないからといって**漫然と投与し続けるのはNG**
- ※血小板、凝固系検査を施行し、適宜補充
 - ※凝固障害を来すその他の因子（低体温、血液希釈）を補正

余談

プロタミン投与によるショック

- ▶ プロタミン投与によるショックは
 - 1)急速投与による低血圧
 - 2)アナフィラキシー様反応
 - 3)肺血管収縮による肺高血圧に分類される

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。これはインスリンを結晶化させ、皮下投与後の溶解時間を延長する目的で使用される。そのため中間型および混合型のインスリン製剤に含有されていることが多い。



インスリン使用歴のある患者ではプロタミンに感作されていることがあるため、重篤なアナフィラキシー様反応を起こす危険性がある。



その他の“診療方針標準化のすすめ”シリーズはこちら！