

## 【症例報告】

## 経皮的心房中隔欠損閉鎖術後に ニッケル過敏症と思われる症状を呈した3症例

小島 拓朗, 小林 俊樹, 住友 直方  
埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科

### 要 旨

本邦の経皮的心房中隔欠損閉鎖術で用いられるデバイスには、ニッケルとチタンの合金であるニチノールが使用されている。今回、経皮的心房中隔欠損閉鎖術後に全身性のニッケル過敏症(NH)と思われる症状を呈した3症例を経験した。症状は頭痛、発熱、発疹、背部痛であった。頭痛、発熱、発疹は術後数日で、背部痛は術後1ヶ月で発症していた。3症例のうち2症例には、アクセサリで皮膚炎を発症した既往を認め、この2症例においては、デバイス留置後の遠隔期に実施したパッチテストが陽性であった。治療として、2症例に対しステロイド配合抗ヒスタミン薬の投与が行われ、1症例は経過観察となった。いずれの症例も症状は比較的軽度であり、外来通院のみで症状は改善した。NHは、ニッケルに対する接触アレルギーを呈する人の約5%に認められると報告されており、決して稀ではない。本邦にも、潜在的な患者が多く存在すると思われる。一方で、NHの診断のためのパッチテストや内服負荷試験、血中のニッケル濃度測定は本症を確実に診断するものではないため、患者への病歴聴取および臨床症状から、総合的に診断を行う必要がある。

キーワード: Nickel hypersensitivity, Percutaneous atrial septal defect closure, Urticaria, Antihistaminic agents

### I. 背景

金属アレルギーは、装身具(ピアスやネックレス)、歯科金属、食事(ココア、豆類など)に含まれる各種金属(金、水銀、パラジウム、スズ、コバルト、ニッケル、クロムなど)の生体への曝露により発症し、近年は顕在患者が増加している<sup>1)</sup>。また、骨接合金属、血管内ステント、ビタミン製剤なども生体内への金属供給源になりうる。一般的に、これらの金属は経皮、経粘膜、経腸管あるいは経気道経路で吸収され、汗、乳汁、涙、尿そして糞便中に排泄される。金属アレルギー患者では、その金属が生体内に吸収されることでさまざまな臨床症状を呈する<sup>1)</sup>。

金属アレルギーのうち、ニッケルとチタンの合金であるニチノール製の医療器具を体内に留置することで、全身性のニッケル過敏症(Nickel Hypersensitivity; NH)を発症することが知られている<sup>2)</sup>。心房中隔欠損症(ASD)に対する経皮的心房中隔欠損閉鎖術で用いられるデバイスの多くに、このニチノールが使用されている。

接触型のニッケルアレルギーは約10~15%の人に認められ、女性に多く、近年増加傾向にある。また、このようなニッケルに対する接触アレルギーを示す人

の中でNHを発症する人は約5%と言われており<sup>2)</sup>、海外では経皮的心房中隔欠損閉鎖術後のNH発症に関する報告が散見されている。しかしながら、本邦においては経皮的心房中隔欠損閉鎖術後のNHの報告はない。今回、当院において経皮的心房中隔欠損閉鎖術後にNHと思われる症状を呈した3症例を経験したので、文献的考察も加え報告する。

### II. 症例

#### 【症例1】

42歳 女性

人間ドックにて血球減少を指摘された。抗核抗体も陽性であったことから、混合性結合組織病(MCTD)が疑われた。内臓病変をスクリーニングされた際に、心エコー図検査にてASDを指摘された。ASDは18mm×12mmであり、経皮的心房中隔欠損閉鎖術の適応であると判断された。

#### 【既往歴】

なし

#### 【家族歴】

叔母: 乳がん

妹: 類内臓腺がん

2020年11月17日受付 2021年1月22日受理

連絡先: 小島 拓朗, 埼玉医科大学国際医療センター,

〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1, E-mail: t\_kojima@saitama-med.ac.jp

【生活歴】

飲酒歴：なし 喫煙歴：なし

【アレルギー歴】

アクセサリーで皮膚炎を発症したことがある

【入院時現症】

身長：171.9cm 体重：62.8kg

体温：36.8°C 心拍数：76回/分 呼吸数：20回/分 血圧：118/74mmHg 経皮的酸素飽和度（室内気）：99%

【経過】

アクセサリーによる皮膚炎の既往があったことから、デバイス留置によりNHを発症する可能性がありうることを事前に説明の上、インフォームドコンセントが得られた。チクロピジンを開始の上、Figulla Flex 2 (Occlutech International AB, Helsingborg, Sweden) 21mmによる経皮的心房中隔欠損閉鎖術が行われた。術後3日目に退院した。

術後4日目、入浴時に腹部の発疹に気が付いた。

術後5日目、37.9°Cの発熱が出現し、発疹の拡大を認めた (Figure 1)。当科を受診し、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩の内服が開始された。

術後8日目、発疹は改善傾向を示した。チクロピジン、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩の内服は継続された。

術後14日目、発疹は完全に消失した。ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩は中止された。経過中、頭痛や背部痛は認めなかった。

アクセサリーによる皮膚炎の既往および臨床経過か

らNHが疑われたため、パッチテストが行われ、陽性反応を示した。

以降、発疹の再燃は認めず、外来にて経過観察されている。

【症例2】

39歳 女性

職場の健康診断にて、心電図での右軸偏位を指摘された。近医でASDと診断され、当科を紹介受診した。ASDは径16mm×18mmで、経皮的心房中隔欠損閉鎖術の適応と判断された。

【既往歴】

29歳時：イレウスで入院

不妊治療歴あり

頭痛時に、市販の解熱鎮痛消炎薬を頓用している

【アレルギー歴】

アクセサリーで皮膚炎を発症したことがある

【入院時現症】

身長：160cm 体重：46.8kg

体温：36.5°C 心拍数：65回/分 呼吸数：24回/分 血圧：112/70mmHg 経皮的酸素飽和度（室内気）：99%

【経過】

アクセサリーによる皮膚炎の既往があったことから、デバイス留置によりNHを発症する可能性がありうることを事前に説明の上、インフォームドコンセントが得られた。アスピリンの内服が開始され、Amplatzer Septal Occluder 24mmによる経皮的心房中隔欠損閉鎖術が行われた。術後3日目に退院した。



Fig. 1 Urticaria widely spread at abdomen.

退院後から頭痛が出現した。患者自身が、術前から認めていた頭痛と判断し市販薬を頓用していた。

その後、頭痛は治まったものの、術後1ヶ月後から間欠的な背部痛が持続した。背部痛は自制範囲内であったものの、3ヶ月程度持続した。心エコー図検査では、erosionを示唆する所見は認めなかった。アクセサリーによる皮膚炎の既往および臨床経過から、NHが疑われた。確定診断のためのパッチテストが行われ、陽性反応を示した。その後、背部痛は自然に消失し、以降は再燃を認めていない。

### 【症例3】

46歳 男性

健康診断の心電図にて、完全右脚ブロックを指摘された。近医でASDと診断され、当科を紹介受診した。ASDは、径16mm×14mmであり、経皮的心房中隔欠損閉鎖術の適応と判断された。

### 【既往歴】

40歳時：扁桃切除

### 【家族歴】

母：子宮がん

### 【生活歴】

飲酒歴：3合缶2本を毎日摂取 喫煙歴：41歳時まで喫煙歴あり

### 【アレルギー歴】

エビ・カニ

### 【入院時現症】

身長：170cm 体重：78kg

体温：36.7°C 心拍数：78回/分 呼吸数：14

回/分 血圧：125/74mmHg 経皮的酸素飽和度(室内気)：98%

### 【経過】

入院後からチクロピジン内服が開始された。Amplatzer Septal Occluder (Abbot, Chicago, Ill, USA) 17mmによる経皮的心房中隔欠損閉鎖術が行われ、術後3日目に退院した。

術後5日目、自宅で突然の頭痛が出現した。また、37°C台の発熱も認めた。

術後6日目、頭痛に加え全身に掻痒を伴う発疹が出現した。

術後7日目、症状が持続するため、当科を受診した。チクロピジンの内服を中止し、サルボグレラートに変更された。その後、発疹は一旦消失したことから、症状はチクロピジンの副作用によるものと思われた。

術後16日目、両上肢の機械性蕁麻疹が出現した (Figure 2)。

心エコー図検査では、erosionを示唆する所見は認めなかった。臨床経過からNHが疑われ、バタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩とフェブキソスタットが処方された。その後、蕁麻疹は改善傾向を示した。

術後1ヶ月程度で蕁麻疹は完全に消失したが、間欠的な背部痛を認めた。背部痛は比較的軽度であり、自制範囲内であった。

術後5ヶ月、背部痛も認めなくなり、全ての内服薬を中止した。

臨床経過からNHの可能性が考えられたため、確



Fig. 2 Mechanical urticaria induced by nickel hypersensitivity.

定診断のためのパッチテストが行われたが、陰性であった。

以降、内服中止後も症状の再燃なく経過している。

### III. 考察

本邦で使用される経皮的心房中隔欠損閉鎖デバイス (Amplatzer Septal Occluder および Occlutech Figulla Flex 2) はいずれもニチノール製であり、これはチタン45%とニッケル55%を含む合金である<sup>3)</sup>。ニチノールは、その視認性、弾性、耐久性および形状記憶性から、医療器具に広く利用されている<sup>4)</sup>。一方、NHは欧米では広く知られており、ニッケルに対する接触アレルギーを示す人の約5%に認めると言われている。今回、当院で経皮的心房中隔欠損閉鎖術後にNHと思われる症状を呈した3例を経験した。

今回の3症例のうち、症例1では発熱と発疹を、症例2では背部痛を、症例3では頭痛、発熱、発疹、背部痛を認めた。これらの症状のうち、頭痛、発熱、発疹はデバイス留置後数日の経過で出現し、背部痛は留置後1ヶ月後以降に出現していた (Table 1)。NHの臨床症状として発熱、頭痛、発疹、背部痛に加え、動悸や胸部不快感、労作時呼吸困難などの症状が報告されている<sup>5)</sup>。このうち、胸部不快感は術後24時間以内に、頭痛、発熱、発疹は術後数日以内に、動悸、労作時呼吸困難は術後3週間以内に、背部痛は術後1ヶ月以内に発症することが多いと言われている。頭痛や発熱、背部痛などの症状は自然軽快することも多く、発疹などの皮膚症状もステロイド薬や抗ヒスタミン薬の投与により2~3週程度で改善すると報告されている<sup>6)</sup>。今回の3症例でも、これまでの報告と同様に頭痛、発熱、発疹については術後数日で認められた。一方、症例3では一度軽快した発疹が術後16日経過してから再度、機械性蕁麻疹として症状が再燃していた。

体内に取り込まれた金属は、イオン化し溶出する。

金属イオン自体は不完全抗原であるが、局所のキャリアタンパク質と結合することで、アレルゲンとしての性質を有する完全抗原となる。この抗原は、遊走するLangerhans細胞に処理され、T細胞に抗原提示される。T細胞は増殖・分化を繰り返し、エフェクターT細胞が産生される。これにより、金属アレルギーの感作が成立する。これ以降、イオン化した金属が侵入してくると、金属イオンは金属イオン・タンパク結合体を形成し、Langerhans細胞のHLA-DR抗原に表現される。感作リンパ球はそれを非自己と認識し、種々のサイトカインを放出し炎症を引き起こす<sup>1)</sup>。

経皮的心房中隔欠損閉鎖術においては、デバイス留置後ニッケルの血中濃度は通常1~3ヶ月後にピークになると言われており、血中のニッケル濃度は術前の5倍にまで上昇する。ニッケルの放出は、デバイス (の不動態酸化被膜) の上にリン酸カルシウム被膜が形成されるか、内皮化が完成するまでは持続する。血中のニッケル濃度が術前のレベルに戻るまでには、4~6ヶ月を要する<sup>3,7,8)</sup>。ニッケルによるアレルギー症状の程度には、血中に放出されたニッケル量、デバイスの露出面積、ワイヤーの性状など、いくつかの要素が影響している可能性がある。

ニッケルアレルギーの診断として確立されたものはないが、臨床所見に加えパッチテスト、内服負荷試験などが診断の参考となる<sup>1)</sup>。また、血中のニッケル濃度を測定することも、診断の一助となりうる。しかし、NH患者の中にはパッチテスト陰性である症例も多いこと、逆にパッチテスト陽性を示す症例の全てがNHを発症するわけではないこと、パッチテストと内服負荷テストの結果に乖離を示すものもあり、その診断は総合的に行われる必要がある<sup>5,6)</sup>。今回の症例では、過去にアクセサリーに対する過敏症を呈した症例1および症例2において、パッチテスト陽性であった。一方、頭痛、発熱、発疹、背部痛と多彩な症状を呈した症例3においては、パッチテストは陰性であっ

Table 1 Summary of 3 cases of nickel hypersensitivity after percutaneous ASD closure.

	Device	Symptom	Duration from the procedure	medication	Skin test	Allergy
Case 1	FF2	fever, urticaria	4 days	Betamethasone d-Chlorpheniramine maleate	Positive	Skin irritations by accessories
Case 2	ASO	back pain, (migraine)	1 month	None	Positive	Skin irritations by accessories
Case 3	ASO	migraine, back pain, fever, urticaria	migraine, fever: 5 days urticaria: 6 days back pain: 2 months	Betamethasone d-Chlorpheniramine maleate, Febuxostat	Negative	Shrimps, Crabs

FF2: Occlutech Figulla Flex 2, ASO: Amplatzer Septal Occluder.

た。過去の報告においては、NHの診断がパッチテストで行われたもの<sup>6)</sup>、臨床症状のみで行われたもの<sup>9)</sup>など、報告によりさまざまである。

今回の症例のうち、パッチテスト陽性を示した症例1および症例2ではアクセサリーで皮膚炎を起こした既往があることから、装具により事前にニッケルに感作されていた可能性がある。今回は、いずれの症例も閉鎖術後遠隔期でパッチテスト陽性が確認され、また臨床症状も比較的軽度で経過した。しかし、このような症例の中には内科的治療に抵抗性の重症例も存在し、そのような症例ではデバイス摘除を要する可能性もある。そのため、術前から金属アレルギーの可能性が疑われる症例に対しては、予めパッチテストを実施するなどの十分な術前評価が必要であると思われる。一方、症例3ではパッチテストが陰性であったものの、臨床経過からデバイス留置によるNHの可能性が否定できないと思われた。また、本症例はエビおよびカニのアレルギーがあるものの、これら甲殻類にはニッケルはほとんど含有されていないことから、今回の治療により初めて感作された可能性があった。機械性蕁麻疹が術後16日と比較的遅れて出現したのは、そのためであったと思われる。一方で、内服薬の変更により一旦は症状が改善していることや、パッチテストが陰性であったことは、本症例における症状が薬剤性など他の原因に起因するものであった可能性を示唆する。デバイス留置術後に、このような症状を呈した症例においては常にNHを鑑別する必要があるが、NHにおける臨床症状が非特異的であることから、パッチテスト陰性の症例においてはNHの確定診断に苦慮すると思われる。

NHの治療として、今回の症例のように抗ヒスタミン薬を投与するほかに、クロピトグレルやステロイド投与の有用性が報告されているが、確立されたものはない。クロピトグレルについては、その抗炎症作用が症状の改善に寄与するものと推測されている<sup>5)</sup>。一方、上記治療にても症状の改善を認めない症例もあり、そのような症例に対してはデバイスの摘除を要する<sup>6)</sup>。

近年、NHに対する対策として、デバイス表面をコーティングすることで体内へのニッケルの溶出を予防する処置が施されるようになった。しかし、症例2ではコーティングが施されたデバイスが留置されていたことから、現時点ではコーティングにても完全なニッケル溶出予防は困難であると思われる。

欧米では、金属アレルギーへの曝露を予防するため、メーカーに対しアクセサリーへのニッケル含有を制限するという対策を講じている国も多い。一方、本邦では未だそのような規定はなく、また金属アレルギーへの認知度も低いのが現状である。NHの罹患率を考慮すると、本邦においても潜在的な症例が多く存在するものと思われる。今後は、そのような観点からも社会および患者への啓発が必要であると思われる。

#### IV. 結語

経皮的心房中隔欠損閉鎖術後に、NHと思われる症状を呈した3症例を経験した。本治療後のNHは決して稀ではなく、患者への病歴聴取および臨床症状から、積極的に鑑別診断を行うことが重要である。

#### 利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

#### 文 献

- 1) 有田孝司：金属アレルギーの診断と金属制限の実際。アレルギーの臨床。2001; **21**(14): 1103-15.
- 2) Warshaw EM, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American contact dermatitis group patch-test results, 2003-2004. *Dermatitis*. 2008; **19**: 129-36.
- 3) Reddy BT, Patel JB, Powell DL, et al. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; **74**: 647-51.
- 4) Wever DJ, Veldhuizen AG, de Vries J, et al. Electrochemical and surface characterization of a nickel-titanium alloy. *Biomaterials*. 1998; **19**: 761-9.
- 5) Wertman B, Azarbal B, Riedl M, et al. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **47**: 1226-7.
- 6) Prestipino F, Pragliola C, Lusini M, et al. Nickel allergy induced systemic reaction to an intracardiac Amplatzer device. *J Card Surg*. 2014; **29**: 349-50.
- 7) Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J*. 2003; **145**: 737-41.
- 8) Burian M, Neumann T, Weber M, et al. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo: a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occluder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; **44**: 107-12.
- 9) Rodés-Cabau J, Molina C, Serrano-Munuera C, et al. Migraine with aura related to the percutaneous closure of an atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; **60**: 540-2.

## **Nickel Hypersensitivity as a Suspected Adverse Side Effect after Percutaneous Atrial Septal Defect Device Closure**

Takuro Kojima, Toshiki Kobayashi, Naokata Sumitomo

Department of Pediatric Cardiology, Saitama Medical University International Medical Center

### Abstract

The interatrial shunt closure devices available in our country contain nitinol, which is an alloy composed of nickel and titanium. We report 3 cases of adverse events associated with nickel hypersensitivity (NH) in patients undergoing percutaneous atrial septal defect closures. Their symptoms include migraines, fever, urticaria, and back pain. The migraines, fever, and urticaria manifested a few days after the device implantation and the back pain manifested 1 month after the device implantation. Of the 3 cases, 2 cases had a history of skin irritations from accessories and they showed positive skin testing to nickel after the procedure. An antihistaminic agent was prescribed in 2 cases. The symptoms regressed with medication at the outpatient clinic. The remaining case did not require medical treatment. NH occurs in up to 5% of people who shows positive skin testing to nickel and it appears that there are many potential patients in our country. Because the patch test and oral provocation test for nickel have limitations, it is important to perform a comprehensive evaluation using the medical history and clinical symptoms.

Key words : Nickel hypersensitivity, Percutaneous atrial septal defect closure, Urticaria, Antihistaminic agents

---