

重篤副作用疾患別対応マニュアル

アナフィラキシー

平成 19 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本アレルギー学会マニュアル作成委員会

福田 健	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授
海老澤 元宏	独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長
永田 真	埼玉医科大学呼吸器内科教授
平田 博国	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬理学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院服薬部部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授

	笠原 忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

アナフィラキシー

英語名 : Anaphylaxis

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

急性の過敏反応である「アナフィラキシー」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。造影剤、抗がん剤、解熱消炎鎮痛薬、抗菌薬、血液製剤、生物由来製品、卵や牛乳を含む医薬品（塩化リゾチーム、タンニン酸アルブミンなど）でみられる場合があるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

**「皮ふのかゆみ」、「じんま疹」、「声のかすれ」、「くしゃみ」、
「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「どうき」、「意識の混濁」など**

※「息苦しい」場合は、救急車などを利用して直ちに受診してください。

1. アナフィラキシーとは？

医薬品（治療用アレルゲンなどもふくみます）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後多くの場合は30分以内で、じんま疹などの皮膚症状や、腹痛や嘔吐などの消化器症状、そして息苦しさなどの呼吸器症状などを示します。さらに、血圧低下が急激にあらわれることがあります。これはアナフィラキシー・ショックと呼ばれ、生命の維持上危険な状態です。医薬品によるものは年間で数百例が発生していると推測されます。

頻度の多い医薬品には、造影剤、抗がん剤、解熱消炎鎮痛薬、抗菌薬や血液製剤、生物由来製品などがあげられます。

小児においては内服薬で、食物アレルギーと関連して卵由来の成分を含む塩化リゾチーム、牛乳由来蛋白を含むタンニン酸アルブミン、乳酸菌製剤、経腸栄養剤によるもの、インフルエンザワクチンによるものが主なものです。発症機序は主として即時型（I型）アレルギー反応によると認識されていますが、一部の薬物では初回投与時にもみられるなど、これで説明がつかないものも存在します。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の投与開始直後からときには5分以内、通常30分以内に症状があらわれます。内服薬の場合は症状発現がこれより遅れることがあります。以前に使用したことのある医薬品の再投与時に発現することが多いのですが、抗がん剤の一部では、この限りではありません。

多くの場合、まず最初に「皮膚のかゆみ」、「じんま疹」、「紅斑・皮膚の発赤」などの皮膚症状がみられ、また「胃痛」、「吐き気」、

などの消化器症状や、「視覚の異常」などがみられ、「声のかすれ」、「くしゃみ」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」などの呼吸器症状が出現してくることもあります。これらの症状がみられる場合であって、医薬品を服用している場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「息苦しさ」が発現した段階では、とにかく緊急に医療処置を要請する必要があります。緊急医療の対象となりますので、医療機関の外におられた場合には救急車を呼ぶことが大切です。

やがて、循環器系の症状で血圧低下を伴って動悸がしたり、不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状が現れてきます。この段階では、血圧が極端に低下して、アナフィラキシー・ショックに至っている可能性が高いものと考えられ、危険な状態です。

小児の場合には、大人のように症状が明確でない場合や、症状を正確に自分で訴えることができないために注意が必要です。何となく不機嫌、元気がない、寝てしまうなどということなどがアナフィラキシーの初期症状であることもありますので、大人よりも注意深い観察が必要です。

(参考) その他知っておいた方がよいこと

息苦しさなどの呼吸器症状がみられれば、まず、アドレナリン（エピネフリン）という薬の筋肉内注射（通常 0.3～0.5 mL）を行います。一度アナフィラキシーを経験された患者さんでは、再度の接触を避けるとともに、上記の自己注射薬を携帯していただく場合もあります。心配な方は、アレルギー科、皮膚科などの専門家にご相談ください。

すでにご自分でこの治療薬をお持ちの場合で、医療機関外におられた場合、あるいは医療機関にいても医療者の対応が遅れるような場合には、自己注射を行うことが望まれます。ぜんそくやアレルギー性疾患をお持ちの場合は、お手持ちのお薬、例えば

発作止めの気管支拡張薬の吸入や抗アレルギー薬、ステロイド薬の内服をとりあえず行うこともよい手です。

なお、アナフィラキシーでは一見軽症でも状態が変化することがしばしばおこり、急激に状態が悪化することがあります。一定の時間が経過していても、何らかの症状があればできるだけ早急に医療機関に受診してください。

なお、この病態の発症危険因子は、他の医薬品でアレルギー反応の既往のある方、食物アレルギーで特に卵または牛乳アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーなどアレルギー性疾患の既往のある方などです。高血圧や心臓疾患、前立腺肥大の治療に用いられる β 遮断薬や α 遮断薬を服用されている場合には、注意が必要です。その旨を当該医療関係者にお伝え下さい。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

B. 医療関係者の皆様へ

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常 5～30 分以内で、じん麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時あるいは急激に複数臓器に現れることをいう。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

アレルギー領域のマニュアルは、「アナフィラキシー」、「NSAIDs による蕁麻疹」、「喉頭浮腫」、「血管性浮腫」を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

1. 早期発見と早期対応のポイント

（1）副作用の好発時期

好発時期：薬剤の投与開始直後から 5 分以内に生じることがあり、通常 30 分以内に症状があらわれることが多い。一般には医薬品の再投与時に発現することが多い。経口薬の場合は吸収されてからアレルギー反応が生じるため症状発現がやや遅延することがありえる。

（2）患者側のリスク因子

他の医薬品での副作用、とくにアレルギー反応の既往、アレルギー歴（食物アレルギー（特に小児で卵または牛乳アレルギー）、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーなど）、疲労など。米国での統計では女性に多いとされる。

喘息では重篤化しやすいといわれる。

（3）投薬上のリスク因子

非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬（NSAIDs）、抗菌薬、抗がん剤、造影剤、アレルギー性疾患治療用アレルゲン、生物由来製品などで多い。抗がん剤などでは初回投与時から発症することがあり、注意が必要で

ある。

β 遮断薬との併用投与では出現しやすくなることが想定され、さらに治療に用いるアドレナリン（エピネフリン）の作用が発現しえなくなることがあるため、重篤化の恐れがある。前立腺肥大などに用いられる α 遮断薬との併用では、アドレナリンにより血圧が低下することがあるので、注意が必要である。

(4) 患者や家族等、並びに医療関係者が早期に認識しうる症状

- ・ 医薬品の投与数分から通常は 30 分以内に、蕁麻疹や掻痒感、紅斑・皮膚の発赤などの全身的な皮膚症状がみられ、これが初発症状のことが多く、最も重要な早期の症状である。
- ・ 一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがあるので注意が必要である。
 - ・ 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
 - ・ 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
 - ・ 唝声、鼻閉塞、くしゃみ、咽喉等の掻痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
 - ※ これらが発現したときは直ちに治療が開始されねばならない。
 - ・ 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
 - ・ 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状

(5) 早期発見と早期対応

- ・ 医薬品の投与後に上記の兆候が現れた場合、当該医薬品の投与を継続中であればただちに中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。
- ・ 犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射（通常 0.3~0.5 mL、小児：0.01 mL/kg、最大 0.3 mL）を行う。
- ・ 筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する。
- ・ 抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。
- ・ 反復するリスクの高いケースでは医療機関に到達する前にこれらを自己投与できるよう指導する。

2. 副作用の概要

医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与通常5～30分以内で、じんま疹などの皮膚症状や、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状、そして意識障害等を呈する。さらに、血圧低下が急激にあらわれるとアナフィラキシー・ショックと呼び、生命の維持上危険な状態である。医薬品によるものは年間で数百例が発生していると推測される。頻度の多い医薬品は造影剤、抗がん剤、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬、血液製剤、生物由来製品などである。発症機序は主として即時型（I型）アレルギーによるが、一部の医薬品では初回投与時にもみられるなど、これで説明がつかないものも存在する。

（1）自覚的症候

掻痒感、蕁麻疹、全身の紅潮等の皮膚症状が、はじめにみられることが多い。一部のケースでは皮膚症状が認められないが、この場合はしばしば重症化する傾向があるとされる。

皮膚症状に続き、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状がしばしばみられる。視覚障害や視野の異常がみられることがある。呼吸器症状として鼻閉塞、くしゃみ、嘎声、咽喉等の掻痒感、胸部の絞やぐ感、などは比較的早期からみられることがある。進展すると咳そう、呼吸困難、喘鳴、などがみられる。やがて動悸、頻脈、などの循環器症状や、不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状がみられる。そのほか、発汗、めまい、震え、気分不快などがみられることがある。

（2）他覚的症候（所見）

蕁麻疹や紅班などの皮膚所見がまずみられることが多い（図1～3）。口蓋垂の水疱形成がみられることもある（図4）。呼吸器系の所見として嘎声、犬吠様咳そう、喘鳴、呼気延長、連続性う音の聴取、また重篤化した場合にはチアノーゼがみられる。頻脈、不整脈がみられ、ショックへ進展すれば血圧の低下、また意識の混濁などを呈する。



図 1. アナフィラキシー例でみられた蕁麻疹。全身、特に前胸部から腹部にかけての膨疹がみられる。



図 2. アナフィラキシー例でみられた下口唇クインケ浮腫 (Quincke's edema)。



図3. アナフィラキシー例でみられた下肢皮膚症状



図4. アナフィラキシー例でみられた口蓋垂の水疱形成

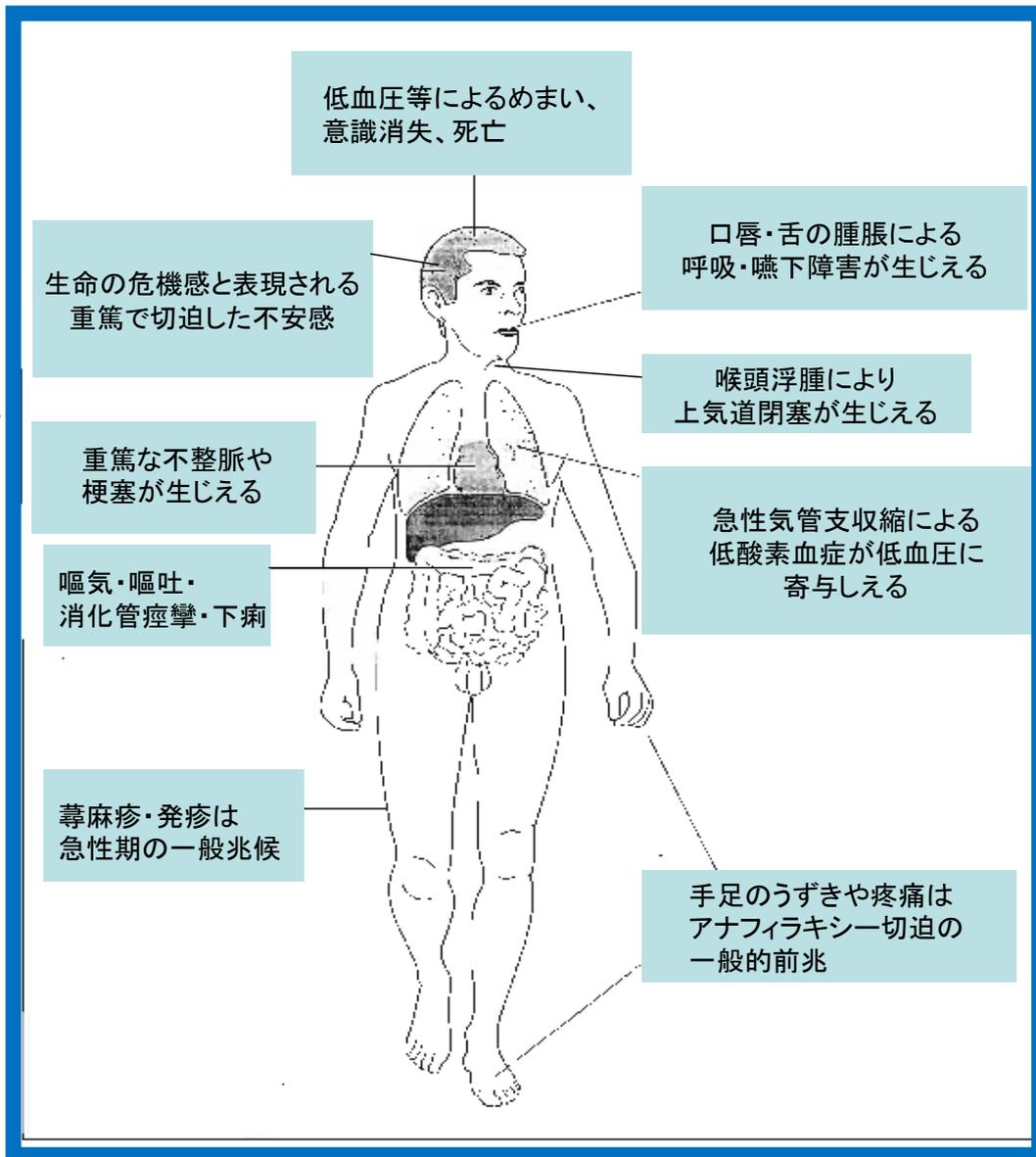


図5. アナフィラキシーで見られる主要症状
(文献9から引用、一部改変)

皮膚症状	90%
蕁麻疹, 血管性浮腫	85-90%
顔面紅潮	45-55%
発疹のない痒み	2-5%
呼吸器症状	40-60%
呼吸困難, 喘鳴	45-50%
喉頭浮腫	50-60%
鼻炎	12-20%
めまい, 失神, 血圧低下	30-35%
腹部症状	
嘔気, 下痢, 腹痛	25-30%
その他	
頭痛	5-8%
胸痛	4-6%

表 1. アナフィラキシーの主な徴候と症状出現頻度

(*J Allergy Clin Immunol* 115;S483-S523, 2005 より引用)

(3) 検査所見 :

アナフィラキシーの現場では一刻一秒を争うことが多いので、医薬品の投与状況と上記の臨床経過と症候で臨床的に診断することが多い。

後日皮膚テスト（プリックあるいはスクラッチ）や皮内テストが陽性であるか否かなどで医薬品との関連性を確定できることがある。アレルギーの疑いのある場合は、専門医若しくは、専門医のいる総合病院で確認することが望ましい。

(参考)

プリックテストは100倍程度に希釈したもので行い、陰性であれば漸次原液でのプリック、ついで皮内テストと行うのがよい。この場合、再度アナフィラキシーを生じた場合の対処を準備しておく必要がある。歯科領域などで用いられる局所麻酔薬では実際のアレルギーは1%程度であるとされ、プリックテストと漸増皮下注射によるチャレンジテストによりアレルギーが否定できることが多い。

またアナフィラキシーを生じた後はいわゆる不応期が発現するため、一般に2週間以上待ってから検査を行うことが推奨される。IgE抗体の証明は低分子の医薬品では一般に困難である。

補助的な指標として、好酸球数、総IgE値、特異的IgE値の測定など

のアレルギー検査で高値あるいは陽性所見を認めることがある。

(4) 発生機序(図6) :

アナフィラキシーの主たる発生機序は、即時型(Ⅰ型)アレルギー反応と理解される。1902年にRichetがイソギンチャクの触手から抽出した毒素をイヌに注射し、毒素に対する免疫状態を賦与する目的で実験を行ったところ、2回目の毒素注射で激しい症状を起こしてイヌが死亡したことから、防御prophylaxisに対して無防御という意味からanaphylaxieと命名したのが語源である。

花粉症、アレルギー性鼻炎、喘息、ハチ・アレルギーなどのアレルギー性疾患治療のためのアレルゲン免疫(減感作)療法に用いられるアレルゲンエキスや、またワクチン、異種血清、塩酸リゾチーム、カゼイン添加薬物などの高分子の医薬品はそのものがアレルゲンとなる。また抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、など低分子の医薬品はハプテンとして作用してアレルギー反応が引き起こされる。

アレルギーの原因となるいわゆるアレルゲン(抗原)が体内に侵入すると、特定の個体ではアレルゲンに対するIgE抗体が作られ、これが主として、臓器のマスト細胞や、あるいは流血中にも存在する好塩基球の表面上の高親和性IgE受容体に固着する。その後、同一アレルゲンに再度暴露すると、そのアレルゲンがマスト細胞あるいは好塩基球上のIgE抗体と抗原抗体反応を起こすことにより、これらの細胞からヒスタミン、トリプテース(プロテアーゼの一種)、ブラジキニン、あるいはシステニルロイコトリエンに代表されるケミカルメディエーターが放出される。これらのエフェクター分子が、体内の様々な臓器に作用することで、種々の症状が惹起されると理解される。

ある種のアナフィラキシーを誘導する一部の薬物ではIgEを介さない機序も存在する(図2)。例えば免疫複合体あるいはその他の刺激により補体系が活性化されると、C3a、C5aといったアナフィラトキシンが形成される。これらはマスト細胞表面に固着でき、高親和性IgE受容体を介することなくマスト細胞由来のケミカル・メディエーターの遊離を誘導できる。

マンニトールなどの高調性溶液などのある種の薬物はIgEあるいは補体系を介さない未知のメカニズムによって、マスト細胞からのメディエーター遊離を刺激できる。

以上が、代表的なアナフィラキシーの発症機序であるが、これら以外にも臨床的にアナフィラキシーを発症させる機序は存在する。その一部のものにはIgGクラスの抗体によるマクロファージの活性化と、血小板活性化因子などの放出が関与することが想定されている。輸血用血液、

凍結血漿などで IgG クラスの抗体が関与する可能性が考えられている。

X線造影剤やモルヒネなども IgE の関与は必ずしも明らかでなくともアナフィラキシーを惹起する。モルヒネの場合はヒスタミン遊離促進因子のひとつであり、マスト細胞に直接的に作用することが推定される。タートラジン、安息香酸塩などの医薬品添加物などもいわゆるアスピリン喘息の患者でシステニルロイコトリエンの放出などを介して発作を誘発することが確立された物質であり、マスト細胞などへの直接作用が考えられる。NSAIDs は本来の作用機序そのものがシステニルロイコトリエンの過剰産生を増強する可能性がある。

ある種の薬物では初回投薬時からアナフィラキシーが生じる。特に抗がん剤では頻度が高いといわれる。抗がん剤のなかでタキサン系、特にパクリタキセルでは、比較的高頻度に報告され、含有物のポリオキシエチレンヒマシ油が原因物質の一つと想定される。本薬はこれの含有製剤、例えばシクロスポリン注射液等に対し過敏症の既往歴がある患者には禁忌となっている。

一方で、パクリタキセルそのものにも問題がある可能性も指摘されている。タキサンは、マスト細胞などに発現する 4 型 Toll 様受容体に結合しえることから直接的にマスト細胞の活性化を惹起できる可能性が理論的に想定しえるが、現段階でこのような機序がアナフィラキシーの発症に関与しているか否かは十分に解明されていない。

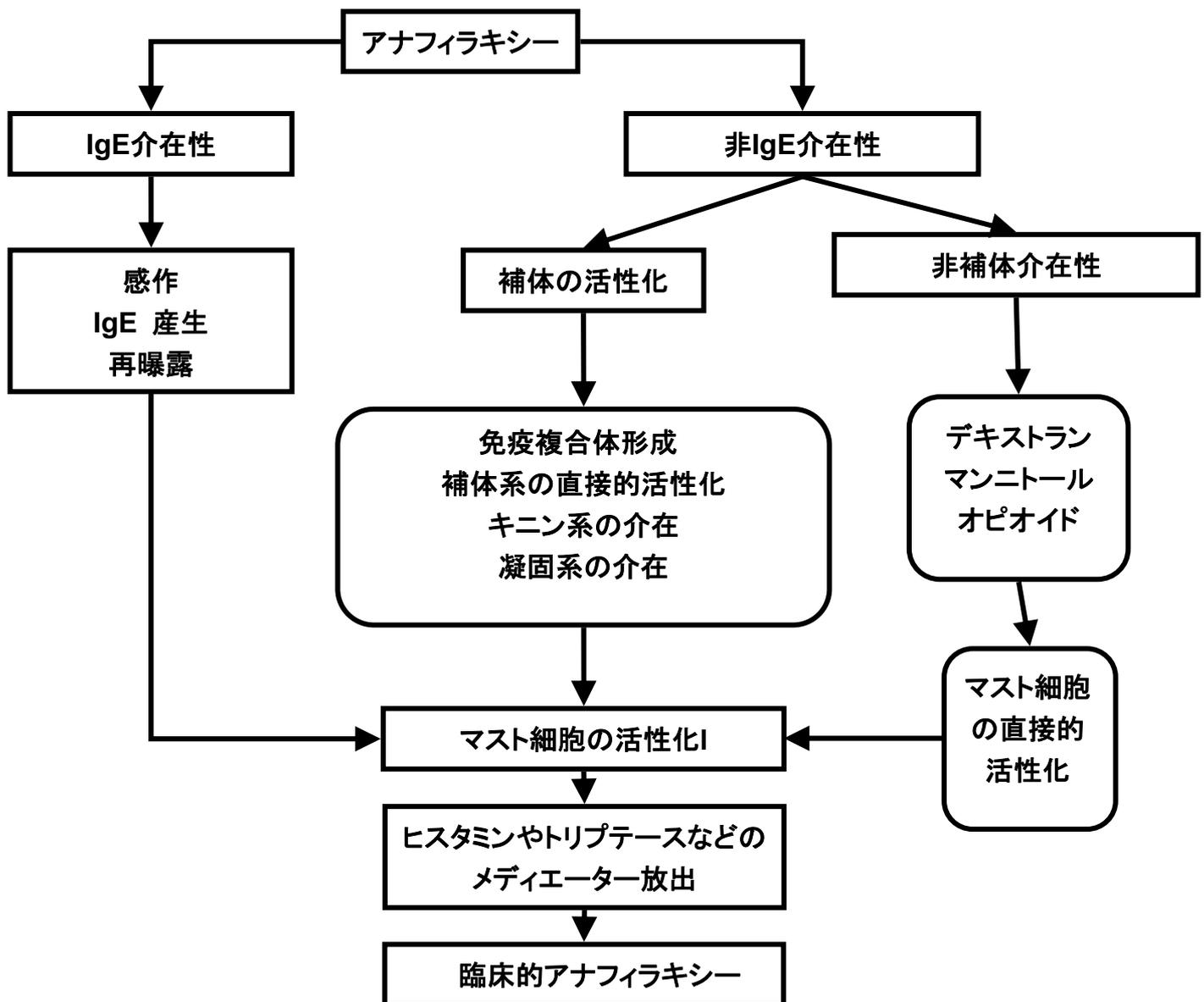


図6. アナフィラキシーのメカニズムによる分類(文献9より引用、一部改変)

(5) 薬剤ごとの特徴：

各医薬品のいずれにおいても、主に数分～30分以内に現れる急性のアレルギー反応であるが、経口薬の場合は吸収されてからアレルギー反応が生じるため、症状発現がやや遅延することがありえる。

アレルゲン免疫療法における治療用アレルゲンの注射は、米国では非常に一般的なアナフィラキシーの原因である。我が国では、この治療自体の普及頻度が米国と比較してはるかに低いため、これによるアナフィラキシーも低率と考えられる。

投与するアレルゲンの濃度（使用バイアルに表記）、用量を必ず二重確

認することが、最も基本的でかつ重要な予防策である。特に投与量の増量過程においては、注射後 20 分は待機させ、副作用の出現しないことを確認の上で帰宅させる。20 分後の皮膚発赤径を評価し、無理な増量を回避するよう心がける。皮膚反応の径からアナフィラキシーを予想することは一般に困難といわれるが、発赤径が 3 cm を超える場合は、通常アレルゲン量を増量しないことが安全である。ただし入院管理下でいわゆる急速導入療法を用いる場合は例外である。この場合は必ずヒスタミン H1 拮抗薬などの前投与を行う。アレルゲンの注射の 250 万回に 1 回は致死的なアナフィラキシーが生じると報告されている。このことはあらかじめ予期される副反応であるため、インフォームド・コンセントの内容に含まれねばならない。

まれではあるが、アレルゲン検索のための皮内テストまたはスクラッチテストでもアナフィラキシーを生じることが指摘されている。検査時においても、患者を 20 分は待機させておくことが望ましい。プリックテストでは、非常にまれとされるが、理論的にはその可能性が皆無でないため、同様の対処が望まれる。

ある種の医薬品では初回投薬時からアナフィラキシーが生じることには、特に注意が必要である。特にタキサン系（パクリタキセルなど）に代表される抗がん薬ではこのパターンの頻度が高いとされる。

漢方薬では小紫胡湯、紫朴湯など複数で報告がある。漢方薬の含有成分のうち、遅延型アレルギーに関与する物質としてオウゴンが指摘されているが、アナフィラキシーの発症に関与するか否かは不明である。漢方薬はそもそも複数の生薬の“合剤”であり、原因成分が含有されるものであればいずれの製剤でも生じる可能性が考えられるので注意が必要である。

医薬品によっては、アナフィラキシーとは異なるが類似する急性の副作用がみられることがあり、注意が必要である。よく報告されているのは歯科領域などで用いられる局所麻酔薬である。この場合は動悸、呼吸困難、震えなどが多くみられるが、含有されるアドレナリンによる心刺激性や、過換気症候群の誘発によるものが多いとされる。実際のアレルギーは 1% 程度であるとされ、アナフィラキシーはさらに少ないと推定される。

（6）副作用出現頻度（報告数）

正確な頻度は不明確であるが、有害な薬物反応 (adverse drug reactions (ADRs)) のうち、アレルギー性機序によるものは 6~10% と考えられ、致死的な ADRs にはアレルギー機序のものが多いとされる。これらのうち少なくとも一部はアナフィラキシーと推定される。

2006 年度米国アレルギー・喘息・免疫学会における報告では、米国における全アナフィラキシーの 7% がアレルゲン免疫療法によるもの、7%

が他の医薬品によるものであったとされ、合計すると 14%に達する。

我が国においては米国で頻用されている標準化ダニ・アレルゲンの治療における使用が認可されていないなど、アレルゲン免疫療法によるものの比率は低いものと推測される。

(7) 自然発症の頻度（非薬剤性アナフィラキシー）

非薬剤性アナフィラキシーの実態については不明な点が多いが、米国におけるアレルゲンワクチン以外の医薬品におけるアナフィラキシーの頻度が全体の 7%であることから、年間数千例規模で生じている可能性がある。

米国アレルギー・喘息・免疫学会が発行している市民向け資料には、全米国民の 15%が、なんらかの因子に過敏であるなどの理由によって、アナフィラキシーのリスクを保有するとされる。全アナフィラキシーのうち、90%以上は非薬物性のものであり、成人では原因不明のもの、ついでハチなどの昆虫刺傷によるものが多く、小児では食物アレルギーによるものが多いとされる。

米国では年間で、ハチアレルギーで約 40 名、食物アレルギーで約 100 名が死亡しているとされる。我が国での年間の死亡はハチで約 20 名、食物では 10 名以下と推定される。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 蕁麻疹

通常の蕁麻疹では呼吸困難、喘鳴などの呼吸器症状や血圧低下を招来することは、ほとんどみられない。

(2) 過換気症候群：

蕁麻疹などの皮膚症状を起こすことはまれである。喘鳴は通常聴取されず、また動脈血ガス分析によってPCO₂の低下、pHの上昇がみられるが、低酸素状態は呈さない。

(3) 気管支喘息発作

喘息発作自体では皮膚症状や消化器症状を同時に呈することはまれである。アスピリン喘息では NSAIDs の投与後通常 30 分以内に激しい呼吸困難を呈することが多いので、アナフィラキシーとの鑑別が特に重要である。アスピリン過敏には皮膚症状を主とするタイプがあるが、喘息と皮膚症状とを急性に同時に生じることがまれで、また不整脈や血圧低下などは、発作による低酸素血症が著明とならなければ通常は生じない。なおアスピリン喘息は小児ではまれとされる。喘息発作の場合も、アドレナリンの投与が有効であり、とくにアスピリン喘息の場合はこれを第一選択として推奨

する見解がある。

(4) 喉頭領域の急性炎症

仮性ク룹あるいは急性喉頭蓋炎などで喉頭の浮腫性病変による呼吸困難がみられる。これらの病態では発赤、咽頭痛、嚥下痛などの炎症症状を強く伴うことが多い。通常これらはアナフィラキシーでみられる皮膚症状や消化器症状を呈さない。

4. 治療方法(図7)

- (1) 原因である可能性の医薬品の投与中であれば、早期に中止する。
- (2) ただちに血圧測定を行い、また可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定を行う。
- (3) 犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射(小児：0.01 mL/kg、最大0.3 mL、成人：通常0.3~0.5 mL)、またはアドレナリン自己注射用製剤(体重15 kg~30 kg：0.15 mg 製剤、体重30 kg以上0.3 mg 製剤)の投与指示を行う。

過去に重篤なアナフィラキシーの既往のあるケースで、同類の医薬品を誤って投与された場合には、早期に投与する。注射の部位は上腕三角筋または大腿外側広筋とし、筋肉注射後15分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合は追加投与を考慮する。

アドレナリン自己注射薬(商品名エピペン)を医療機関外で用いた場合、必ず直ちに医療機関に受診するよう指導する。なお α 遮断薬投与中では、アドレナリンの β 2作用による血管拡張を介して血圧低下を助長する可能性があり、注意を要する。

β 遮断薬投与中の患者ではアドレナリンの効果は期待できない。グルカゴン1~5 mg(20~30 μ g/kg)を経静脈的に5分以上かけて投与し、以降は5~15 μ g/分で投与する。副作用として嘔吐による誤嚥に注意する。酸素投与(6~8 L/分マスク)を開始する。低酸素状態あるいはチアノーゼがみられれば必須である。

- (4) 血管確保し、収縮期血圧の20 mmHg以上の低下または90 mmHg以下のショック状態の場合は、可能であれば最初の5分間で生理食塩水5~10 mL/kgを急速輸液する。改善がなければリンゲル液などに変更して輸液を継続する。さらに改善がなければドパミンの投与を行う。

喘息や遷延または遅発型薬物アレルギーの既往のある場合、またショックの場合にはヒドロコルチゾン100~200 mgまたはメチルプレドニゾン40 mgを6~8時間間隔で点滴静脈注射する。心電図モ

ニター装着、経時的な血圧および可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定し、同時に酸素投与、気道確保の準備を行う。

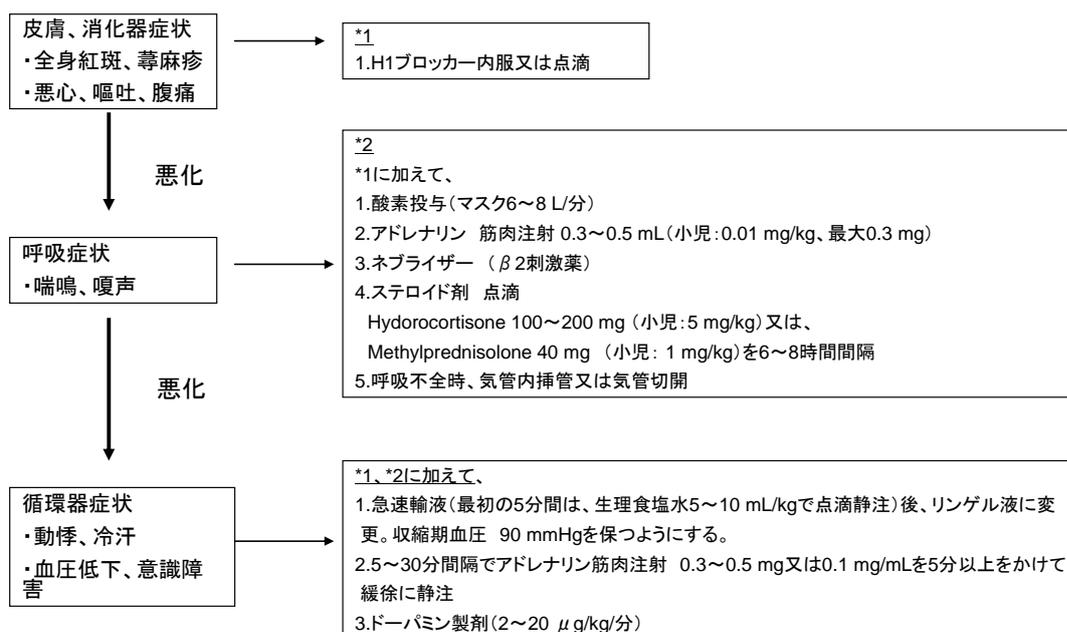
- (5) 応援医師を要請する。
- (6) 抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。具体的には血管が確保されていれば、例えば注射薬のクロルフェニラミン、アミノフィリンを点滴投与する。
- (7) 再発予防が極めて重要である。特に重篤なショックに至った例や、再発しているケースでは、可能な限りの原因検索、と第三者に明確にするために原因医薬品の名刺・カードなどによる明記、アナフィラキシーの患者教育、アドレナリン自己注射システム(商品名エピペン、図8)の導入・教育が検討されるべきである。

アドレナリンを使用する前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬と副腎皮質ステロイド薬を自己投与できるよう指導することも考慮される。米国ではアレルギー科医に必ず受診するよう指導されるが、日本ではアレルギー科を標榜していても専門医がいない医療機関が大多数であり、またアレルギー専門医を取得していても正しい管理指導ができるとは限らないので注意が必要である。

少なくともアドレナリン自己注射システムを導入している専門医に紹介・受診させることが合理的と考えられる。

図7. アナフィラキシーの治療手順

○アナフィラキシーが疑われたら、直ちにバイタルサインを確認し以下の様な手順で治療する。



注意: βブロッカー内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン 1~5 mg(20~30 μg/kg5分以上)静注。以後、5~15 μg/分で持続静注する。

図8. アドレナリン自己注射製品(商品名エピペン)について
※エピペンの使用については、保険適応外である。



①持ち方



②ストッパーを外すところ



③緊急時にズボンの上から打っているところ

(8) 発現症状別の対応のポイント

以下に、発現症状別のポイントを補足する。

①皮膚症状のみの場合

蕁麻疹、血管性浮腫や顔面紅潮などの皮膚症状のみが認められた場合、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を内服させた後、1 時間程度経過観察する。改善が認められたら、その後、2~3 日分の H 拮抗薬を処方したうえで帰宅可能である。改善がなければ、その後も病院内で経時的に観察する。

②消化器症状

腹痛、吐き気などの消化器症状が認められた場合、H1 と H2 拮抗薬の点滴静注後 1 時間程度経過観察する。改善が認められ、呼吸器症状や血圧の問題がない場合には、その後 2~3 日分の H1、H2 ブロッカーを処方したうえで帰宅可能である。改善がなければ、その後も病院内で経時的に観察する。

③呼吸器症状

喘鳴や喉頭浮腫が認められたら、0.1%アドレナリン0.3~0.5 mL(小児:0.01 mL/kg、最大0.3 mL)の筋肉注射(大腿部が推奨される)と β 2刺激薬をネブライザーにて吸入するとともに、低酸素の兆候のある場合には直ちに、酸素投与(6~8 L/分マスク)を行う。改善が無ければ30分間隔で同様の手順を繰り返す。また、気管支喘息の既往のある患者は、ステロイド薬としてヒドロコルチゾン(100~200 mg、小児では5 mg/kg)またはメチルプレドニゾン(40 mg、小児では1 mg/kg)を6~8時間間隔で点滴静脈注射する。上記処置にて治療抵抗性の場合気管内挿管や、喉頭浮腫が著明の場合には気管切開を考慮する。

④循環器症状

収縮期血圧20 mmHg以上の低下または90 mmHg以下のショック状態の場合、直ちに0.1%アドレナリン0.3~0.5 mL(小児:0.01 mL/kg、最大0.3 mL)を筋肉(大腿部が推奨)または静脈注射する。血管内の血漿や輸液量の50%は血管外へ流出するため、血管を確保し最初の5分間は、生理食塩水5~10 mL/kgを急速輸液する。5分後に改善がなければ0.1%アドレナリン0.3~0.5 mg(小児:0.01 mL/kg、最大0.3 mL)を追加投与し、リンゲル液などに変更し輸液を継続する。更に、改善がなければ、ドパミン(2~20 μ g/kg/分)を併用し、収縮期圧90 mmHg以上に保つように心がけ、5分間隔でvital signをチェックする。遷延予防のためステロイド薬を6~8時間間隔で点滴静脈注射する。H1、H2拮抗薬を投与することもよいとされる。

6. 典型的症例概要

以下の症例は症状の発現様式は典型的であるが、治療の内容は必ずしもアレルギー科的専門診療の水準のものではないことに注意されたい。

【症例1】1歳、男児

使用薬剤：インフルエンザワクチン

使用量：0.2 mL

卵白アレルギー、アトピー性皮膚炎を有する1歳児にインフルエンザワクチン0.2 mLを皮下接種したところ約10分後に局所の発赤、15分後から咳嗽が出現した。その後、蕁麻疹、呼吸困難、喘鳴が発現したため、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモン剤の投与、気管支拡張剤の吸入、さらにアドレナリンの筋注を行い、呼吸困難は消失した。皮膚の蕁麻疹などは約6時間後にはほぼ消失した。

【症例2】 3歳、女児

急性胃腸炎（アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー）

使用薬剤：止瀉薬（タンニン酸アルブミン）

使用量・使用期間：0.5 g/回・1回

アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー（卵、牛乳、小麦）にて外来フォロー中。前日夜から頻回の下痢と嘔吐を認めたため本剤処方。帰宅し、本剤のみ内服後、約5分後に咳、喘鳴、顔面の発赤、腫脹、顔色不良、呼吸困難の症状が出現。直ちに再診し抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモン剤の投与、気管支拡張剤の吸入、さらにアドレナリンの筋注を行い症状のコントロールを得た。

検査結果（同月）

Total IgE 365 IU/mL

RAST ヤケヒョウダニ：3、卵白：5、牛乳：4、大豆：3、小麦：3、米：2、ゴマ：3、鶏肉：3、牛肉：3

【症例3】 20歳代、女性（図9）

近医で気管支炎の診断にて抗菌薬、セフトレン・ピボキシルが処方され（現在はカゼインを含有していない）、内服したところ20分後に全身蕁麻疹が出現したため受診。抗菌薬によるアナフィラキシーを考え、クロルフェニラミン（5 mg）の点滴を開始した。抗菌薬内服45分後に喘鳴が出現し、SpO₂（room air）85%、収縮期血圧89 mmHgとなりアナフィラキシー・ショックの治療のため、直ちに酸素投与（マスク6L/分）、アドレナリン 0.3 mg筋注、生理食塩水500 mL（10分）と同時にメチルプレドニゾロン 40 mgの点滴投与と塩酸プロカテロール 0.3 mgを吸入させた。内服55分後には、SpO₂（マスク6 L/分）93%、血圧110 mmHgとなり、以後、乳酸リンゲル 500 mL/時間の持続点滴し、抗菌剤内服120分後には、蕁麻疹は消退傾向で、喘鳴は消失し、SpO₂（鼻カテーテル2 L/分）98%、血圧120 mmHgまで改善し、内服180分後には、呼吸、循環状態は改善した。

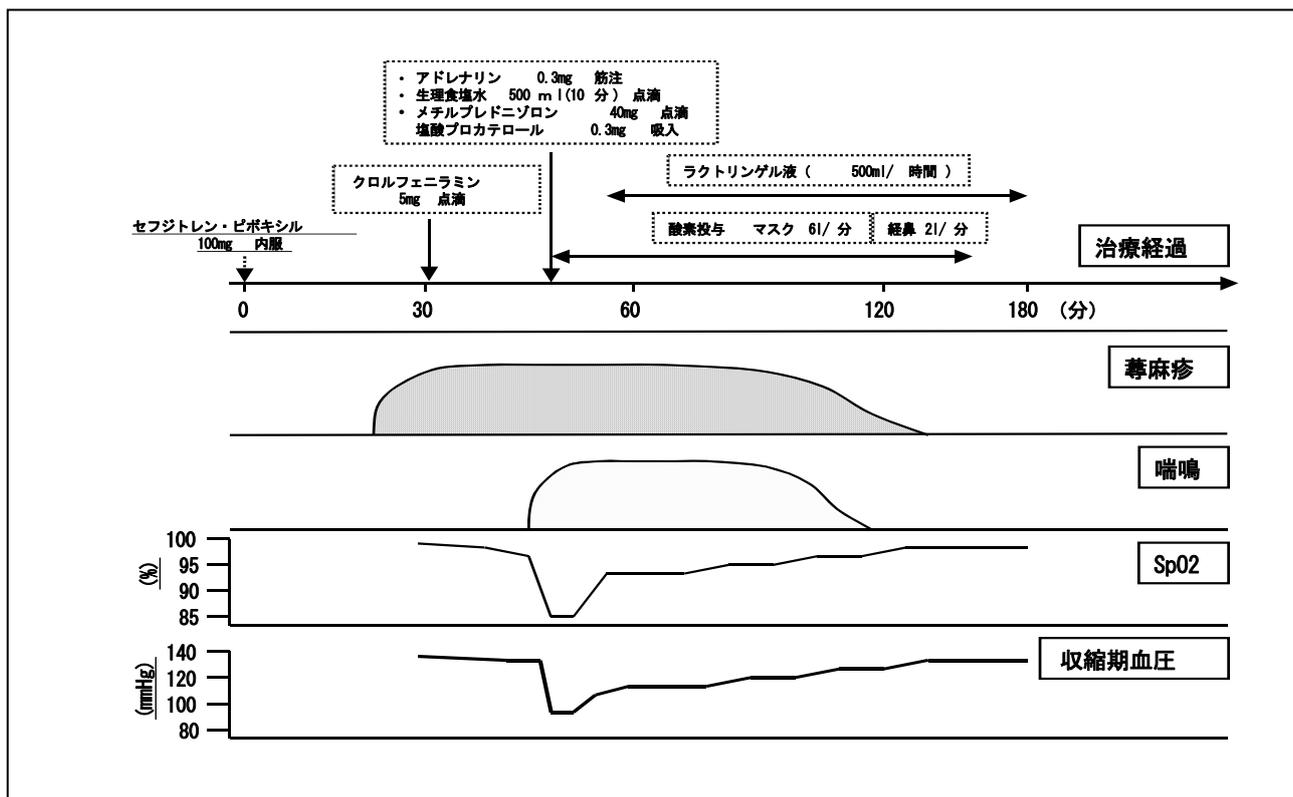


図9. 症例③の治療経過

【症例4】30歳代、女性

使用薬剤：アレルギー免疫（減感作）療法用室内塵（ハウスダスト）注射液

ダニ・アレルギーによる気管支喘息に対する注射目的で、アレルギー免疫療法を導入した。同注射液を増量しながら注射を反復していた。ある段階で注射後の皮膚の腫脹が著明となってきたが、喘息発作誘発などの全身的な副作用はなかったために担当医の判断でアレルギー増量をスケジュールどおり行ったところ、注射30分後に全身のかゆみ、顔面紅潮が出現した。さらに喘息発作が出現したため、0.1%アドレナリン0.3 mLの筋肉内注射を2回反復した。同時にステロイド薬の静脈内投与も行った。1時間後に回復した。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

医師は、全ての医薬品がアナフィラキシーを含むアレルギー反応を惹起する可能性が皆無でないことを、まず銘記すべきである。パクリタキセルなどの高頻度アナフィラキシーを生じる医薬品の投与については、ステ

ロイド薬やヒスタミンH1受容体拮抗薬などの前投与が必要であり、またアドレナリンの投与が行えるよう事前の準備が望まれる。

再発予防がきわめて重要であり、薬物アレルギーや医薬品による副作用の既往についての詳細な問診も重要である。原因の検索とともに、再発の可能性が予期されるケースなどでは、早期に対応できるように、アナフィラキシーの患者教育やアドレナリン自己注射指導の可能なアレルギー専門医を擁する医療機関への受診を積極的に検討する。

8. 参考資料

- 1) deShazo RD and Kemp AF: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 278: 1895-1906 (1997)
- 2) Adkinson NF Jr: Drug allergy in “Allergy: Principles and practice.” 6th Edition. (edited by NF Adkinson Jr. et al.) *Mosby Year Book Philadelphia*, pp1679-1694 (2003)
- 3) 海老澤元宏:厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き(2005)
- 4) 山口正雄:薬物アレルギー. *アレルギー* 54:536-540(2005)
- 5) 村中正治:薬物アレルギー. *臨床アレルギー学*第二版, 南江堂, 東京 pp402-414 (1998)
- 6) The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115: s 483-523 (2005)
- 7) Guidelines for the management of anaphylaxis in the emergency department. *J Accid Emerg Med.* 15:96-98 (1998)
- 8) Simons FER: Anaphylaxis, killer allergy :Long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol.* 117; 367-77 (2006)
- 9) Lane SJ, Lee TH: Anaphylaxis. In “Allergy and Allergic Diseases,” edited by A.B.Kay, Blackwell Science Ltd. London, pp1550-1572 (1997)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 10.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数	
平成16年度 (平成17年7月集計)	アナフィラキシーショック	イオヘキソール	103	
		イオパミドール	45	
		メシル酸ナファモスタット	44	
		パクリタキセル	31	
		人血小板濃厚液（放射線照射）	28	
		セフトリアキソンナトリウム	22	
		セファクロル	22	
		イオメプロール	21	
		スルバクタムナトリウム ・セフォペラゾンナトリウム	21	
		新鮮凍結人血漿	17	
		ジクロフェナクナトリウム	17	
		コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	17	
		その他	583	
		合計	971	
		アナフィラキシー反応	人血小板濃厚液（放射線照射）	9
			メシル酸ナファモスタット	5
			セファクロル	5
			インフリキシマブ（遺伝子組換え）	5
			イオヘキソール	5

		硫酸セフピロム	4		
		人赤血球濃厚液（放射線照射）	4		
		レボフロキサシン	4		
		パクリタキセル	4		
		ネダプラチン	4		
		セフトリアキソンナトリウム	4		
		その他	117		
		合 計	170		
		アナフィラキシー様反 応		イオヘキソール	27
				インフリキシマブ（遺伝子組換 え）	12
セファクロル	9				
セフトリアキソンナトリウム	8				
レボフロキサシン	6				
メシル酸ナファモスタット	5				
パクリタキセル	5				
イオパミドール	5				
その他	123				
合 計	200				
平成 17 年度 （平成 18 年 10 月集 計）	アナフィラキシーショ ック	イオヘキソール	52		
		イオパミドール	40		
		パクリタキセル	37		
		メシル酸ナファモスタット	33		
		オキサリプラチン	33		
		人血小板濃厚液（放射線照射）	31		
		セフトリアキソンナトリウム	23		
		新鮮凍結人血漿	19		
		人赤血球濃厚液（放射線照射）	17		
		スルバクタムナトリウム ・セフォペラゾンナトリウム	17		
その他	559				
合 計	861				
	アナフィラキシー反応	人血小板濃厚液(放射線照射)	22		
		恵命我神散 S	9		
		セフトリアキソンナトリウム	8		
		レボフロキサシン	7		
		人赤血球濃厚液（放射線照射）	6		
		L-アスパラギナーゼ	6		
		パクリタキセル	6		
		オキサリプラチン	6		
		人赤血球濃厚液	5		
		その他	104		

	合 計	179
アナフィラキシー様反 応	オキサリプラチン	22
	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	12
	セフトリアキソンナトリウム	11
	イオヘキソール	11
	セファクロル	8
	塩酸モキシフロキサシン	7
	ロキソプロフェンナトリウム	5
	リン酸オセルタミビル	5
	ホスホマイシンナトリウム	5
	ネダプラチン	5
	その他	117
	合 計	208

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

「アナフィラキシー」に関連する用語数を下記に示す。また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) に「アナフィラキシー反応 (SMQ)」があるので、これを用いると、MedDRA でコーディングから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock
ナッツおよび種子によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to tree nuts and seeds
ピーナッツによるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to peanuts
ペニシリンショック	Penicillin shock
果物および野菜によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to fruits and vegetables
魚によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to fish
甲殻類によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to crustaceans
詳細不明の食物によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to unspecified food
食品添加物によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to food additives
乳製品によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to milk products
薬剤性ショック	Drug shock
有害食物反応によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to adverse food reaction
卵によるアナフィラキシーショック	Anaphylactic shock due to eggs

○PT：基本語 (Preferred Term) アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アナフィラキシー アナフィラキシー反応 ワクチンに対するアナフィラキシー反応 運動誘発アナフィラキシー 化学物質に対するアナフィラキシー反応 急性アナフィラキシー 急性アナフィラキシー反応 食物に対するアナフィラキシー反応 全身性アナフィラキシー 全身性アナフィラキシー反応 全身性アレルギー反応 薬剤に対するアナフィラキシー反応	Anaphylaxis Anaphylactic reaction Anaphylactic reaction to vaccine Exercise-induced anaphylaxis Anaphylactic reaction to chemical Acute anaphylaxis Acute anaphylactic reaction Anaphylactic reaction to food Systemic anaphylaxis Systemic anaphylactic reaction Systemic allergic reaction Anaphylactic reaction to drug
○PT：基本語 (Preferred Term) アナフィラキシー様ショック	Anaphylactoid shock
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アナフィラキシー様ショック	Anaphylactoid shock
○PT：基本語 (Preferred Term) アナフィラキシー様反応	Anaphylactoid reaction
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アナフィラキシー様反応 遅発性アナフィラキシー様反応	Anaphylactoid reaction Delayed anaphylactoid reaction