

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など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、嘔声、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嘔声、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