

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。

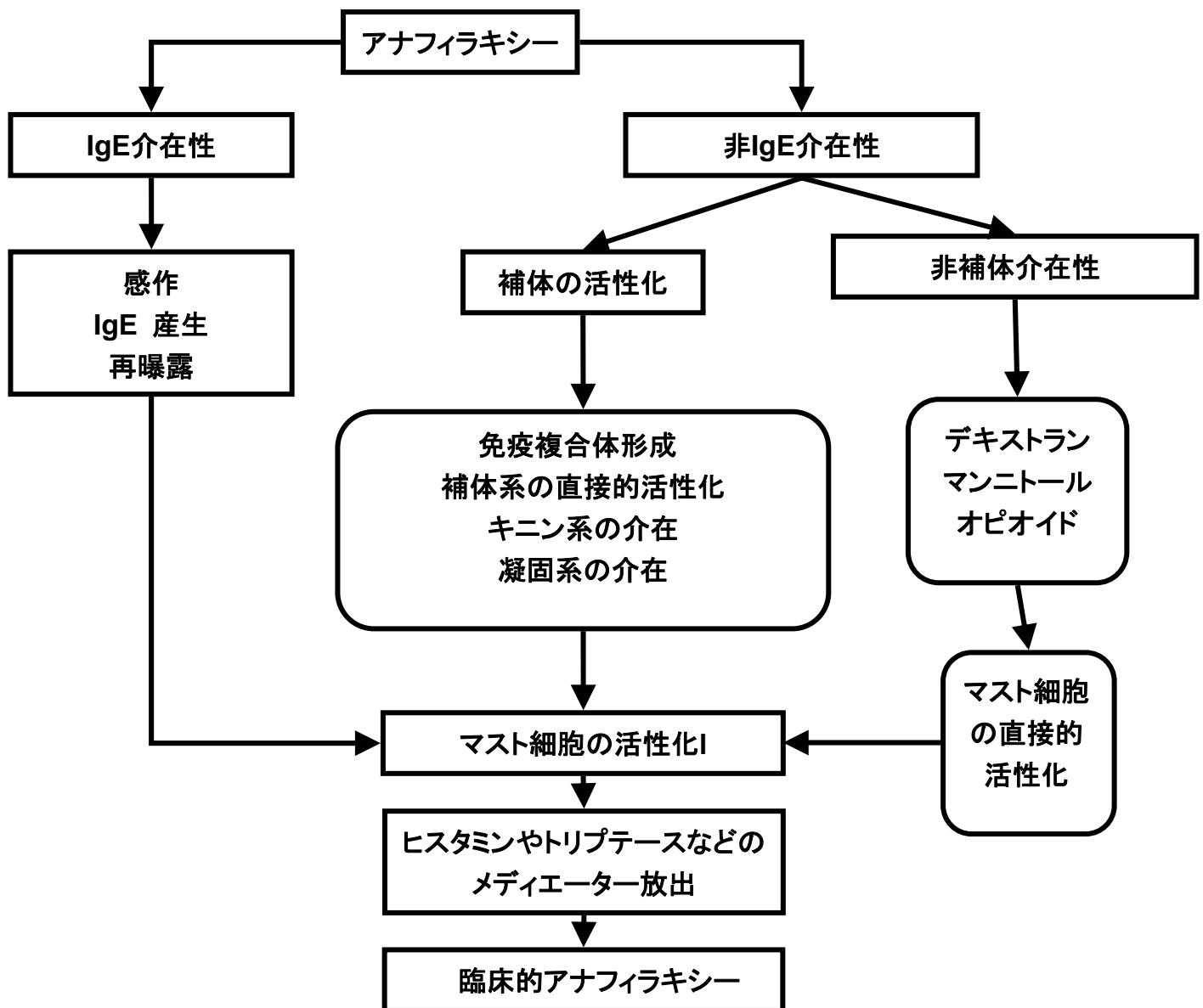


図6. アナフィラキシーのメカニズムによる分類(文献9より引用、一部改変)

(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。

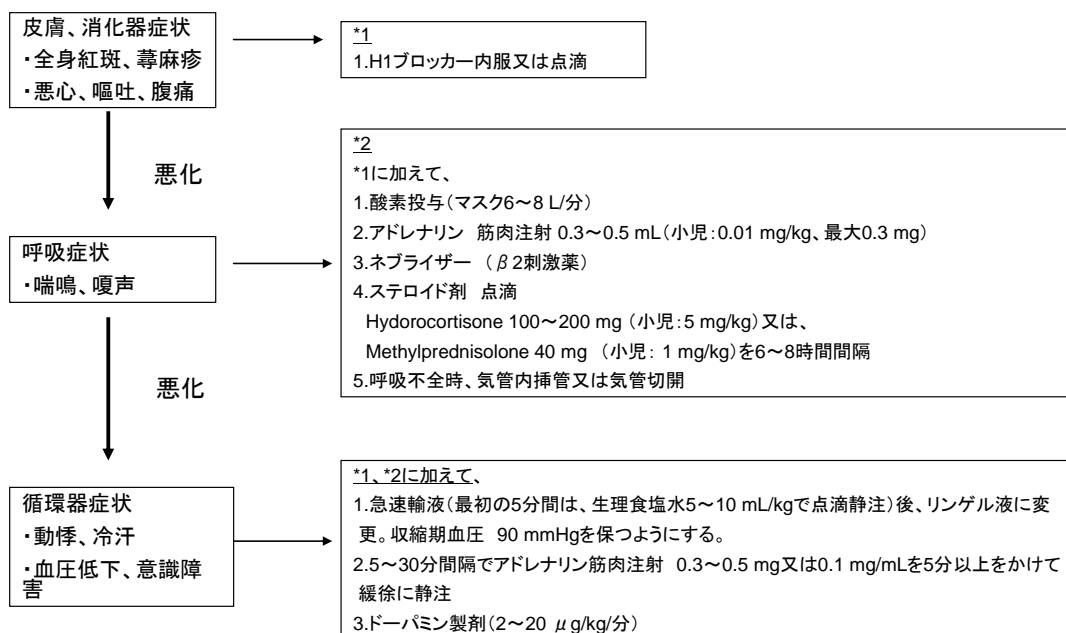
- (5) 応援医師を要請する。
- (6) 抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。具体的には血管が確保されていれば、例えば注射薬のクロルフェニラミン、アミノフィリンを点滴投与する。
- (7) 再発予防が極めて重要である。特に重篤なショックに至った例や、再発しているケースでは、可能な限りの原因検索、と第三者に明確にするために原因医薬品の名刺・カードなどによる明記、アナフィラキシーの患者教育、アドレナリン自己注射システム(商品名エピペン、図8)の導入・教育が検討されるべきである。

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。