

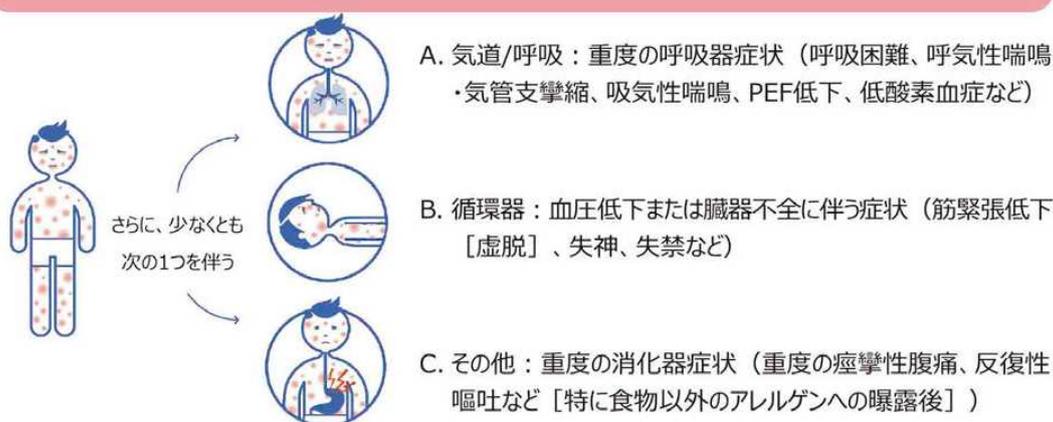
B. 医療関係者の皆様へ

定義：アナフィラキシーは重篤な全身性の過敏反応であり、通常は急速に発現し、死に至ることもある。重症のアナフィラキシーは、致死的になり得る気道・呼吸・循環器症状により特徴づけられるが、典型的な皮膚症状や循環性ショックを伴わない場合もある。

■ 診断基準

以下の2つの基準のいずれかを満たす場合、アナフィラキシーである可能性が非常に高い。

1. 皮膚、粘膜、またはその両方の症状（全身性の蕁麻疹、痒痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）が急速に（数分～数時間で）発症した場合。



2. 典型的な皮膚症状を伴わなくても、当該患者にとって既知のアレルゲンまたはアレルゲンの可能性がきわめて高いものに曝露された後、血圧低下*または気管支攣縮または喉頭症状#が急速に（数分～数時間で）発症した場合。

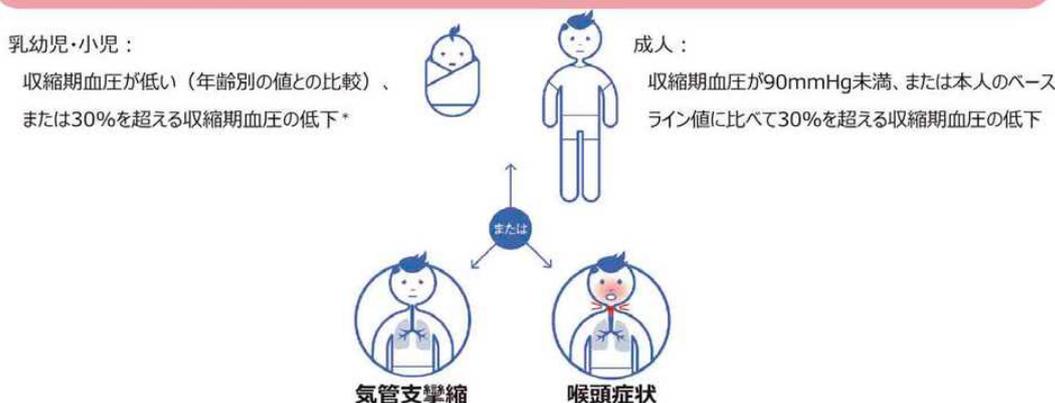


図1 診断基準

* 血圧低下は、本人のベースライン値に比べて30%を超える収縮期血圧の低下がみられる場合、または以下の場合と定義する。

i 乳児および10歳以下の小児：収縮期血圧が $(70 + [2 \times \text{年齢(歳)}])$ mmHg未満

ii 成人：収縮期血圧が90mmHg未満

喉頭症状：吸気性喘鳴、変声、嚥下痛など。

PEF（ピークフロー）：最大呼気流量

ACE阻害薬（Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor）：アンジオテンシン変換酵素阻害薬

NSAIDs（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs）：非ステロイド性抗炎症薬

図2 アナフィラキシーの診断基準
文献1, 2から引用

薬剤性アナフィラキシーは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）により生じるもので、医薬品投与直後～30分以内に発症することが多い。

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：医薬品の投与開始直後から10分以内に生じることが多く、概ね30分以内に症状があらわれる³⁻⁵。一般には医薬品の再投与時に発現することが多い。注射薬（特に血管内投与の場合）では症状発現が早く、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れて出現することがある。

(2) 患者側のリスク因子

年齢に関連する因子として乳幼児、思春期・青年期、妊娠・出産、高齢者、合併症として喘息などの呼吸器疾患、心血管疾患、マスト細胞症、アレルギー性鼻炎、湿疹、精神疾患は重篤化の因子となり得る。

またβ遮断薬、ACE阻害薬など一部の薬剤、アルコール、運動、急性感染症、精神的ストレス、旅行などの非日常的な活動、月経前状態などは症状を増幅させる可能性がある。

年齢に関連する因子

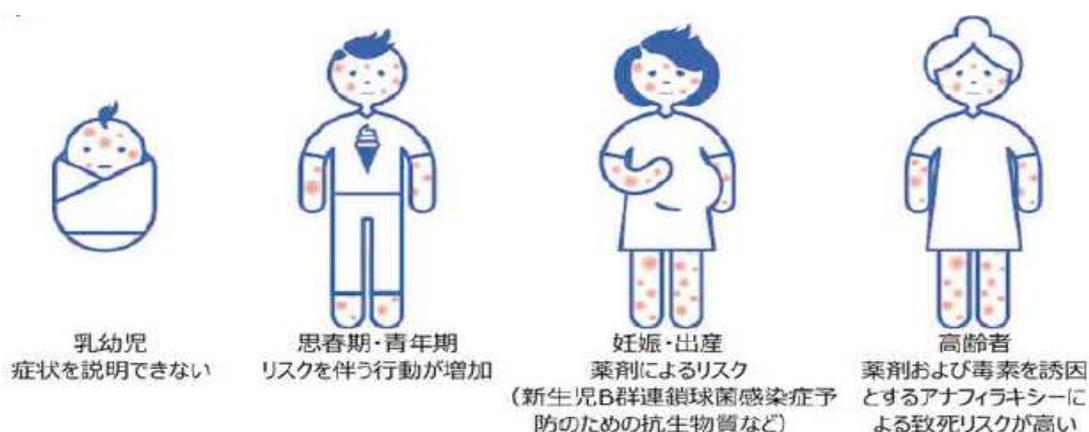
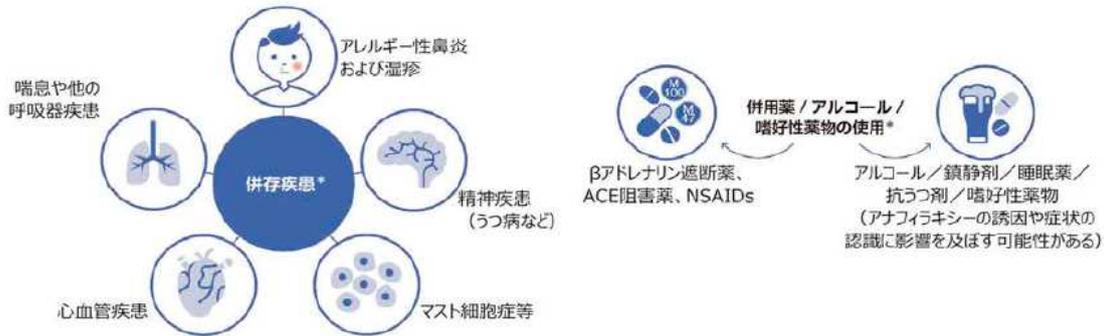


図 3a アナフィラキシーに影響を及ぼす因子および促進因子

文献 1, 2 から引用

併存疾患・併用薬*



アナフィラキシーを増幅させる促進因子*



* 年齢関連因子、併存疾患、併用薬は、重篤または致死性のアナフィラキシーの一因となる可能性がある。促進因子はアナフィラキシーを増幅させる可能性がある。一部のアナフィラキシー発症には、複数の因子および促進因子が関与していると考えられる。

図 3b アナフィラキシーに影響を及ぼす因子および促進因子

文献 1, 2 から引用

(3) 投薬上のリスク因子

あらゆる医薬品で発症する可能性がある。造影剤、血液製剤、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、抗悪性腫瘍薬などで多い (表 2)。過去に複数回、安全に使用できた薬剤でも発症することがある。また抗悪性腫瘍薬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。

表 2 薬効分類別アナフィラキシー症例

	アナフィラキシー症例			アナフィラキシー死亡例			死亡例%*
	全体	<20 歳	≥20 歳	全体	<20 歳	≥20 歳	
症例数(n)	16,916	1,784	15,132	418	9	409	2.5%
薬効分類							
1. 診断用薬 (体外診断用医薬品を除く) : X線造影剤・機能検査用試薬 等	3,428 (20.3%)	67 (3.8%)	3,361 (22.2%)	120 (28.7%)	2 (22.2%)	118 (28.9%)	3.5%
2. 生物学的製剤 : 血液製剤類・ワクチン類・混合生物学的製剤・抗毒素及びレプトスピラ血清類・毒素及びトキソイド類 等	3,405 (20.1%)	742 (41.6%)	2,663 (17.6%)	36 (8.6%)	2 (22.2%)	34 (8.3%)	1.1%
3. 腫瘍用薬 : 抗腫瘍性植物成分製剤・抗腫瘍性抗生物質製剤・代謝拮抗剤・アルキル化剤 等	2,147 (12.7%)	80 (4.5%)	2,067 (13.7%)	50 (12.0%)	0 (0%)	50 (12.2%)	2.3%
4. 抗生物質製剤 : 詳細は図4参照	2,103 (12.4%)	265 (14.9%)	1,838 (12.1%)	100 (23.9%)	2 (22.2%)	98 (24.0%)	4.8%
5. その他						109 (26.7%)	1.9%

解析対象期間 :

2004年4月～2018年2月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告され、発生時期が 2005年1月～2017年12月の症例

に対するアナフィラキシー死亡例の比率

解析対象 :

医薬品による副作用が疑われた症例のうち、有害事象の項目がアナフィラキシー反応である症例

杉崎千鶴子 他. アレルギー. 2022;71:231-41

文献 1, 6 から引用

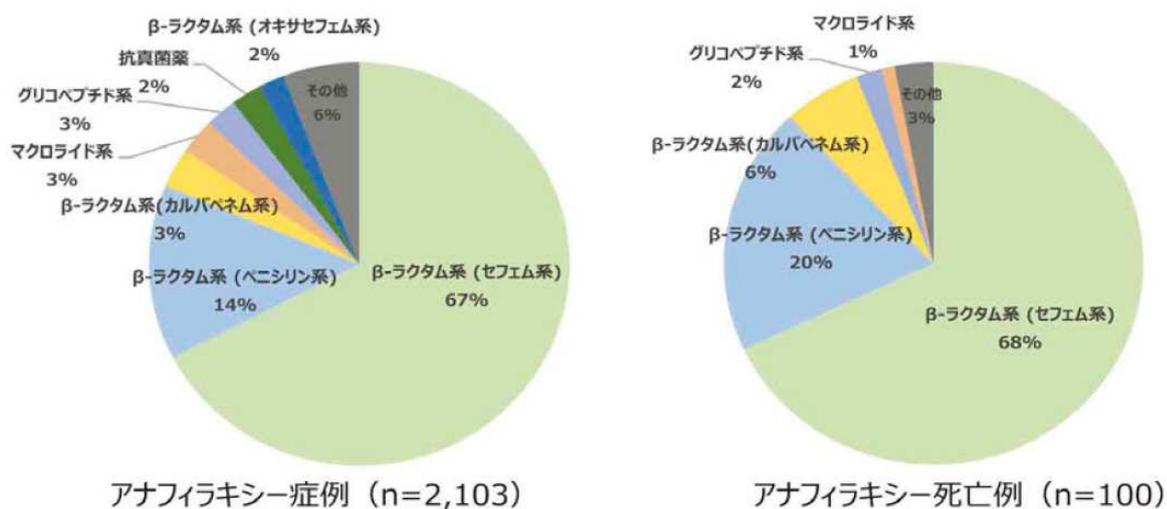


図 4 抗生物質製剤 内訳

なお、キノロン系を含む合成抗菌薬は化学療法剤であり、上記グラフには含まれない。合成抗菌薬としてアナフィラキシー症例697例、死亡例8例が報告されている。

文献 1 から引用

(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

初発症状は、じんま疹や痒痒感、皮膚の紅潮・発赤などのことが多いが、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。

- ・ 消化器症状： 腹痛・嘔吐・吐き気・下痢など
- ・ 眼症状： 視覚異常・視野狭窄など
- ・ 呼吸器症状： くしゃみ・咳・喘鳴・嚔声・呼吸困難・鼻閉
胸部の絞やく感・犬吠様咳嗽・チアノーゼなど
- ・ 循環器症状： 胸痛・動悸・頻脈・不整脈・血圧低下など
- ・ 神経症状： 不安・恐怖感・意識の混濁など

(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、アナフィラキシーの可能性を考慮し、当該医薬品の投与を直ちに中止し、バイタル測定、応援要請する。アナフィラキシーと診断した場合（図 2）または強く疑われる場合には、0.1%アドレナリンの筋肉内注射[0.01mL/kg]（最大：成人 0.5mL、小児 0.3mL）を行い、仰臥位で足を挙上した体位で経過を追う。必要に応じて酸素投与や輸液を行う。

表3 アナフィラキシーにより誘発される器官症状の重症度分類

		グレード1 (軽症)	グレード2 (中等症)	グレード3 (重症)
皮膚・粘膜症状	紅斑・蕁麻疹・ 膨疹	部分的	全身性	←
	掻痒	軽い掻痒(自制内)	強い掻痒(自制外)	←
	口唇、眼瞼腫脹	部分的	顔全体の腫れ	←
消化器症状	口腔内、咽頭違和感	口、のどのかゆみ、 違和感	咽頭痛	←
	腹痛	弱い腹痛	強い腹痛(自制内)	持続する強い腹痛 (自制外)
	嘔吐・下痢	嘔気、 単回の嘔吐・下痢	複数回の嘔吐・下痢	繰り返す嘔吐・便 失禁
呼吸器症状	咳嗽、鼻汁、 鼻閉、くしゃみ	間欠的な咳嗽、鼻 汁、鼻閉、くしゃみ	断続的な咳嗽	持続する強い咳き 込み、犬吠様咳嗽
	喘鳴、呼吸困難	—	聴診上の喘鳴、 軽い息苦しさ	明らかな喘鳴、呼 吸困難、チアノー ゼ、呼吸停止、 SpO ₂ ≤ 92 %、締 めつけられる感覚、 嚔声、嚔下困難
循環器症状	脈拍、血圧	—	頻脈(+15回/分)、 血圧軽度低下、 蒼白	不整脈、血圧低下、 重度徐脈、心停止
神経症状	意識状態	元気がない	眠気、軽度頭痛、 恐怖感	ぐったり、不穏、 失禁、意識消失

血圧低下：

1歳未満<70mmHg、1～10歳<[70+(2×年齢)mmHg]

11歳～成人<90mmHg

血圧軽度低下：

1歳未満<80mmHg、1～10歳<[80+(2×年齢)mmHg]

11歳～成人<100mmHg

文献1,7から引用

2. 副作用の概要

医薬品によるものは年間で1,000例以上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、血液製剤、抗菌薬、抗悪性腫瘍薬、解熱消炎鎮痛薬などである。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) 症状

アナフィラキシーが発症する臓器は多岐にわたる。通常、症状は皮膚・粘膜、上気道・下気道、消化器、心血管系、中枢神経系といった複数の器官系に同時

に生じる。特に、アナフィラキシーでは 2 つ以上の器官系に症状が現れるのが一般的であり、重篤な場合であっても皮膚症状を伴わないこともある。実際、アナフィラキシー患者の約 80~90%に皮膚および粘膜症状が見られ、気道症状は最大 70%、消化器症状は最大 45%、心血管系症状も最大 45%、そして中枢神経系症状は最大 15%に発現するとされている⁴。また、薬剤性アナフィラキシーにおいては、致死的反応が生じた際の呼吸停止または心停止までの時間の中央値が5分であるとの報告³⁻⁵もある。

皮膚症状を来した症例の写真を示す。



写真1 アナフィラキシー例でみられた胸部から腹部にかけての紅斑およびじんま疹

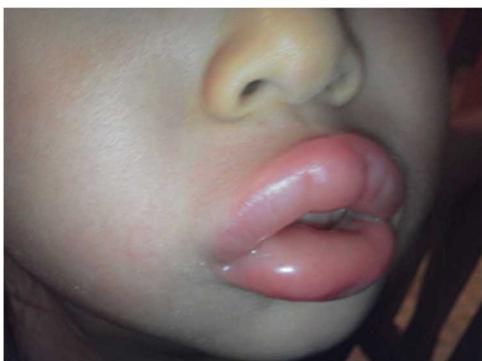


写真2 アナフィラキシー例でみられた口唇の血管性浮腫



写真3 アナフィラキシー例でみられた下肢皮膚症状



写真4 アナフィラキシー例でみられた口蓋垂の水疱形成



写真5 アナフィラキシー例でみられた両側の眼瞼浮腫

表4 アナフィラキシーの臨床所見

皮膚・粘膜	紅潮、癢痒感、蕁麻疹、血管性浮腫、麻疹様発疹、立毛、眼結膜充血、流涙、口腔内腫脹
呼吸器	鼻癢痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ 咽頭癢痒感、咽喉絞扼感、発声障害、嘔声、上気道性喘鳴、断続的な乾性咳嗽 下気道：呼吸数増加、息切れ、胸部絞扼感、激しい咳嗽、喘鳴/気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸停止
消化器	腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、嚥下障害
心血管系	胸痛、頻脈、徐脈（まれ）、その他の不整脈、動悸 血圧低下、失神、失禁、ショック、心停止
中枢神経系	切迫した破滅感、不安（乳幼児や小児の場合は、突然の行動変化、例えば、短気になる、遊ぶのを止める、親にまわりつくなど）、拍動性頭痛（アドレナリン投与前）、不穏状態、浮動性めまい、トンネル状視野

文献1から引用

(2) 重症度評価

重症度（グレード）判定は、表 3 を参考として最も高い器官症状によって行う。

(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、皮膚プリックテストや皮内テストが陽性となること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、専門医もしくは、専門医のいる総合病院で確認することが望ましい。

日本アレルギー学会 ガイドライン・その他の刊行物の皮膚テストの手引き（以下 URL）を参照

URL: https://www.jsaweb.jp/uploads/files/gl_hifutest.pdf

(参考)

プリックテストは原液を 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。

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 4 週間以上待ってから検査を行うことが推奨される。IgE 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 値の上昇（高値）、特異的 IgE 値の陽性所見を認めることがある。

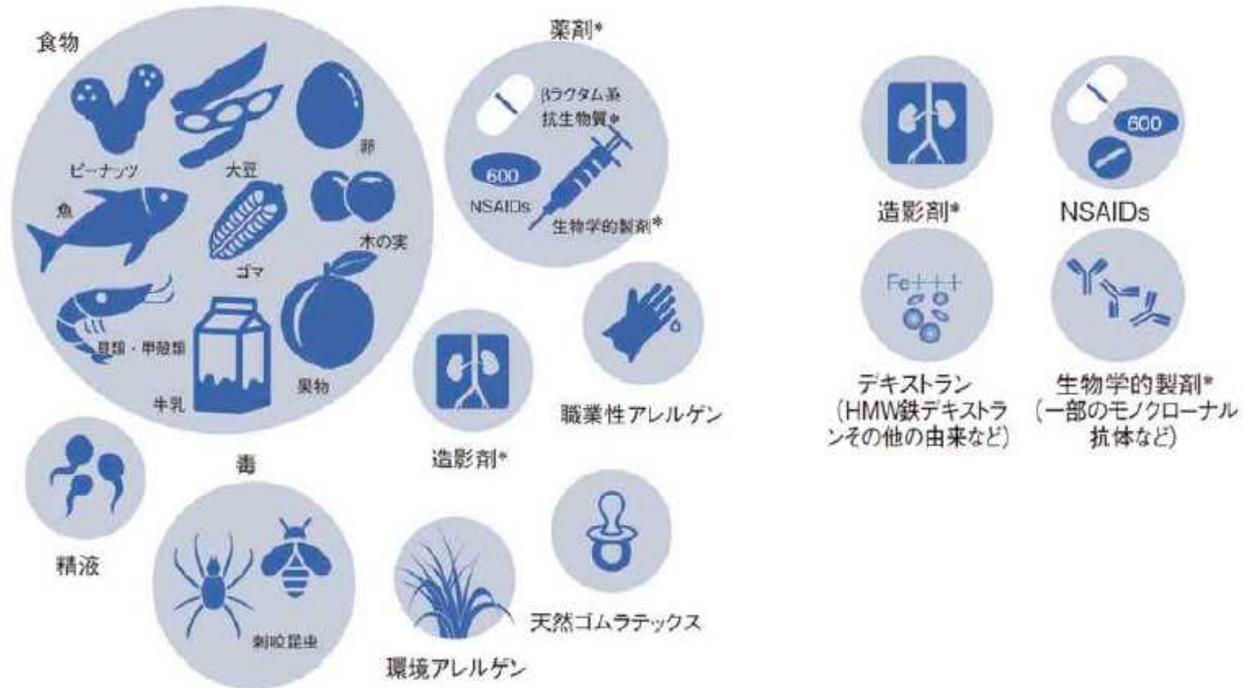
(4) 発生機序（図 5）

アナフィラキシーの機序は多岐にわたるが、最も頻度の高い機序は IgE が関与する免疫学的機序である。一方、IgE が関与しないアナフィラキシーには免疫学的機序と非免疫学的機序があり、マスト細胞が直接活性化されることでもアナフィラキシーを生じうる。

IgE が関与する機序に多く見られる誘因としては食物、刺咬昆虫（ハチ、アリ）の毒、薬剤が挙げられる。薬剤は、IgE が関与しない免疫学的機序や、マスト細胞を直接活性化することによっても、アナフィラキシーの誘因となりうる。また、造影剤は、IgE が関与する機序と関与しない機序の両者により、アナフィラキシーの誘因となりうる。

IgE が関与する免疫学的機序

IgE が関与しない免疫学的機序



非免疫学的機序 (直接的なマスト細胞活性化)

特発性アナフィラキシー (明らかな誘因なし)



* 複数の機序によりアナフィラキシーが誘発される

図5 アナフィラキシーの機序

文献 1, 2 から引用

マスト細胞への刺激

ヒトのマスト細胞を活性化する刺激は、①IgE 受容体を介するもの (アレルゲンなど)、②シグナル伝達分子 G 蛋白質と共役する受容体 (G-protein coupled receptor; GPR) を介するもの (サブスタンス P、C5a、PAF など)、③サイトカイン (IL-33 など) に大別できる。

①と②は脱顆粒によるヒスタミンや腫瘍壊死因子 Tumor-necrosis factor (TNF) α の放出やロイコトリエン等の脂質メディエーターの合成と放出を引き起こし、アナフィラキシーの原因となりうる。

③のサイトカインには、stem cell factor のような増殖因子、機能修飾因子（①の反応を増幅することが多い）として作用するものが多く、単独では脱顆粒反応を引き起こすことはない。

①の刺激後、数時間経過すると IL-8, IL-13 などの多くのケモカイン、サイトカインが合成され放出されるが、②の刺激ではサイトカイン等の合成はほとんどみられない。③のサイトカインのうち IL-33 は単独刺激でも、これらのケモカイン、サイトカインを合成し、放出させる。②の GPR を介した反応の場合、反応経過は非常に短時間であることが特徴である。①の IgE 受容体を介した刺激では、脱顆粒反応が終了するまで 10 分程度かかるのに対して、②の GPR を介した反応は数秒以内で脱顆粒反応が終了する。

マスト細胞の活性化のメカニズム

医薬品によるマスト細胞の活性化機序に関して、①の IgE を介した反応のほか、近年注目されているのが、前述の②の GPR に分類されるサブスタンス P など神経ペプチドやディフェンシンなど抗菌ペプチドに反応する受容体 Mas-related GPR (MRGPR) の発見である。

動物種によってマスト細胞に存在する MRGPR が異なるが、ヒトでは MRGPRX2 がマスト細胞上に発現し、種々の異なるリガンド刺激により脱顆粒を生じさせる⁸。現在までに MRGPRX2 に作用することが判明している代表的な医薬品として、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント、筋弛緩薬（ツボクラリン、ロクロニウム等）、ニューキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン）、オピオイド鎮痛薬などがあげられる。また、MRGPRX2 は特定の病態（例えば、慢性蕁麻疹）においても重要な役割を果たすことが示されている。

医薬品によるアナフィラキシーにおける MRGPRX2 の役割

日本医療安全調査機構によって発表された「注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例」においても、筋弛緩薬ロクロニウム投与直後に換気困難、心電図変化を来し死亡した症例が 2 例報告されている（アナフィラキシーではあるが、皮膚症状がなく、心筋梗塞様の所見がみられる Kounis 症候群が疑われる）。セフェム系、ペニシリン系薬剤は IgE が証明されることが多いのに対し、ニューキノロン系抗菌薬は MRGPRX2 を直接刺激するため注意が必要である。肺のマスト細胞はモルヒネやサブスタンス P などの MRGPRX2 リガンドに反応しないが、皮膚や心臓（なぜかマスト細胞が高密度に存在する）に存在するマスト細胞は MRGPRX2 リガンドによく反応することが知られて

いる。IgE を介した反応をおこしやすいアレルギー体質と異なり、どのような個人が、どのような状態で MRGPRX2 を介したアナフィラキシーをおこしやすいのかまだ完全には解明されていない。しかし、慢性じんま疹の患者の皮膚のマスト細胞で MRGPRX2 の発現が高いという報告がある⁹。

以上の作用機序からもあきらかなように、医薬品によるアナフィラキシーは、特に注射剤による場合、血管を通して速やかにマスト細胞が豊富な心臓などの組織に到達するため、食物アレルギーによるアナフィラキシーと比較して経過が速い。事実、「注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例」では、全ての症例で注射後5分以内に反応が出現している。

NSAIDs 不耐症について

NSAIDs 不耐症とは、主に成人に発症する、プロスタグランジン (PG) 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) 活性阻害作用を有する薬品や物質に対する非遺伝的過敏体質を指す。この状態は、特に COX-1 阻害作用を有する NSAIDs により、内因性の抗炎症性メディエーターである PGE2 の急激な減少が引き金となり、システインルロイコトリエン産生亢進やマスト細胞活性化が誘発される非免疫学的反応（薬理学的変調体質）である。

通常のアレルギー検査（皮膚検査や IgE 検査など）は陰性であり、NSAIDs に対する感作は必要なく、初回投与でも生じうる。確定診断のゴールドスタンダードは内服負荷試験である。

過敏症状は2通りあり、喘息発作や鼻閉が主体の気道型と、じんま疹/血管性浮腫が主体の皮膚型に分かれる。通常は COX-1 阻害作用を有する NSAIDs を服用後1時間以内に、強度の喘息発作や鼻閉が生じるが、皮膚型は過敏症状発現まで数時間を要することが多い。気道型 NSAIDs 不耐症では、COX-1 阻害作用がない選択的 COX-2 阻害薬（セレコキシブ）やアセトアミノフェンは安全に使用できるが、皮膚型 NSAIDs 不耐症では、時にこれらにも反応を示すことがある。急性過敏症状におけるメディエーター動態やマスト細胞活性化は IgE を介するアナフィラキシー反応と類似しており¹⁰、同様にアドレナリンが効果を示す。

判別（鑑別）すべき疾患として、NSAID 頻回使用による感作に基づく NSAID 単独アナフィラキシーや化学物質過敏症などがある¹¹。

(5) 薬剤ごとの特徴

X線造影剤を含む診断用薬や血液製剤を含む生物学的製剤が最も多く、次いで抗腫瘍薬や抗菌薬製剤が原因となることが多い。死亡例に占める割合は、診断用薬が28.7%、抗菌薬製剤が23.9%とされている。投与経路としては静脈内投与が最も多く、投与経路別の死亡率では冠動脈投与が最も高い。また、あらゆる医薬品がアナフィラキシーの誘因となる可能性があり、過去に複数回安全に使用できた医薬品でも発症する可能性がある⁶。そのため、アナフィラキシー発症の危険性が高い医薬品を静脈内注射で使用する際は、少なくとも薬剤投与開始時より5分間は注意深く患者を観察することが重要である。

参照：平成30年1月医療事故調査・支援センター一般社団法人日本医療安全調査機構医療事故の再発防止に向けた提言第3号

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。主な薬剤における特徴を下記に示す。

抗菌薬

- ・βラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系）が最多であり、ニューキノロン系抗菌薬の症例も報告されている⁶。
- ・投与前の問診が重要であり、抗菌薬によるアナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法はない¹²。

解熱鎮痛薬（NSAIDs等）

- ・アスピリン等のNSAIDsのうち、1剤だけで起きる場合と、複数薬剤のいずれでも起きる場合がある。
- ・IgEは通常関与しないが、1剤だけで起きる事例では関与しうる。

抗悪性腫瘍薬

- ・白金製剤が最多であるが、タキサン系抗腫瘍薬を原因とする報告も多い⁶。

局所麻酔薬

- ・自覚症状を訴える患者は多いが、アレルギー機序は稀で、心理要因または添加されている保存剤や血管収縮薬が原因であることが多い。

造影剤

- ・数千件に1件の頻度でアナフィラキシーが起きるといわれる。近年用いられている非イオン性、低浸透圧造影剤の重症の副作用の割合は0.04%と

される¹³。

- ・ IgE は通常関与しないが、一部の例では関与しうる。
- ・ X線造影剤でもMRI造影剤でも、アナフィラキシー重症化因子として気管支喘息が挙げられており、特に必要な場合にのみ慎重に投与するのが原則である。

輸血等

- ・ 重症アレルギー症状は血小板製剤 4,100 例に 1 例、赤血球製剤 32,000 例に 1 例、血漿製剤 7,600 例に 1 例と比較的多く報告されている。
- ・ 赤血球製剤では他製剤と比べて発熱と呼吸困難が、血漿製剤、血小板製剤ではアレルギー、重症アレルギーの報告割合が特に多い。

表 5 使用製剤・症状別副作用報告数（対供給本数に対する頻度）（2023 年）

製剤	血小板製剤*	赤血球製剤*	血漿製剤
供給本数	828,776	3,328,843	884,478
アレルギー	687 件 (約 1/ 1,200)	282 件 (約 1/ 12,000)	300 件 (約 1/ 3,000)
重症アレルギー	203 件 (約 1/ 4,100)	103 件 (約 1/ 32,000)	116 件 (約 1/ 7,600)
発熱	56 件 (約 1/ 15,000)	274 件 (約 1/ 12,000)	11 件 (約 1/ 80,000)
呼吸困難	21 件 (約 1/ 39,000)	68 件 (約 1/ 49,000)	13 件 (約 1/ 68,000)
血圧低下	18 件 (約 1/ 46,000)	66 件 (約 1/ 50,000)	8 件 (約 1/ 110,000)
TACO	7 件 (約 1/ 120,000)	71 件 (約 1/ 47,000)	7 件 (約 1/ 130,000)
TRALI	1 件 (約 1/ 830,000)	3 件 (約 1/ 1,100,000)	1 件 (約 1/ 880,000)
その他	57 件 (約 1/ 15,000)	168 件 (約 1/ 20,000)	13 件 (約 1/ 68,000)
合計	1,050 件 (約 1/ 800)	1,035 件 (約 1/ 3,200)	469 件 (約 1/ 1,900)

上記製剤には、放射線照射製剤及び未照射製剤の両方が含まれます。また2種類以上の製剤が使用された症例は除外しました。
 ※洗浄赤血球製剤、解凍赤血球製剤、合成血液、洗浄血小板製剤 (HLA適合製剤を含む) の使用症例は除外しました。

日本赤十字社 https://www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/yuketsuj_2408_183.pdf より引用

下のグラフは 2023 年に日本赤十字社に輸血の副作用として報告されたアレルギーおよび重症アレルギーの発症時間をまとめたものである

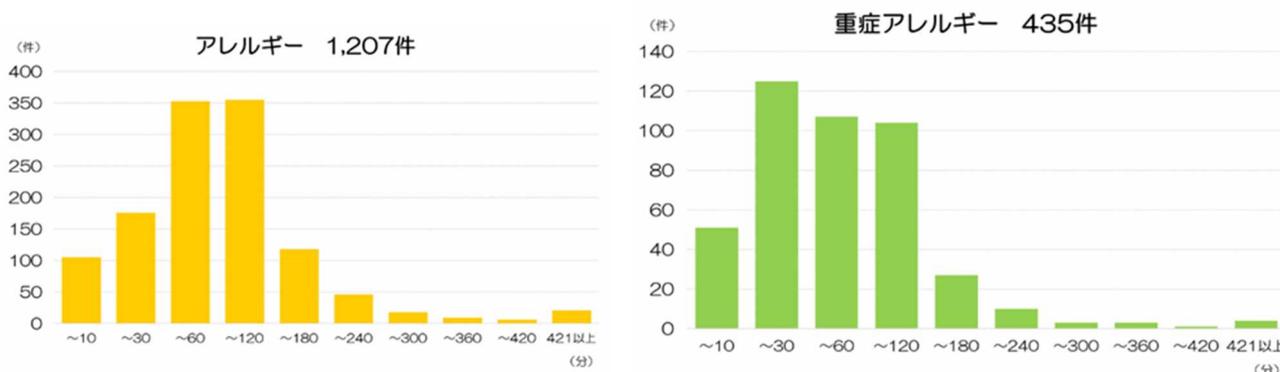


図 6 アレルギー及び重症アレルギーの発症時間

日本赤十字社 https://www.jrc.or.jp/mr/reaction/non_hemolytic/allergy/ より引用

生物学的製剤（バイオ医薬品）

- ・ 投与直後または投与の数時間後、薬剤によっては 24 時間以降にアナフィラキシーの発生が報告されている。多くは機序不明で、初回投与でも複数回投与後でも起こりうる。

漢方薬

- ・ 小柴胡湯、柴朴湯など複数で報告がある。漢方薬はそもそも複数の生薬の“合剤”であり、原因成分を含有する他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。

アレルゲン免疫療法

- ・ 皮下注射法の場合には、特に増量過程でアナフィラキシーが生じる可能性があり、100 万注射機会に 1 回重篤な全身反応が生じ、2,300 万注射機会に 1 回の頻度で死亡例がある¹⁴。
- ・ 維持療法においても投与量の誤り、または注射間隔の極端な延長などによって、アナフィラキシーが生じる可能性があり注意が必要である。
- ・ アレルゲン免疫療法による全身症状の頻度は、皮下注射法で 1127 例中 23 例、舌下免疫療法で 451 例中 9 例であり、アドレナリン投与を要したのは 2 例のみであった¹⁵。
- ・ わが国の舌下免疫療法による重篤な全身症状の頻度は、ダニ舌下錠で 0%–0.5%と報告されており^{16–18}、一方でスギ花粉舌下錠についても安全性が高いとされているが¹⁹、少数例で重篤な全身症状が報告されている^{20,21}。

手術関連

- ・ 周術期に生じるアナフィラキシーの誘因としては、麻酔に使用する薬剤（特に筋弛緩薬）²²、抗菌薬製剤、ラテックスが重要である。

皮膚試験

- ・ まれではあるが、アレルゲン検索のための皮内テストで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。

（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くとされる。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。

ヨーロッパ10カ国によるアナフィラキシー症例調査によれば、アナフィラキシーの18%が医薬品によるもので、抗菌薬、造影剤、解熱鎮痛薬が主な原因であった³。また致死的なアナフィラキシーの35%が医薬品であったとする報告もある²³。

(7) 種々の原因によるアナフィラキシー

- ・ 日本において、アナフィラキシーの既往を有する児童生徒の割合は、小学生0.70%、中学生0.55%、高校生0.49%である²⁴。
- ・ アメリカでは1.6%²⁵、ヨーロッパの10カ国では0.3%²⁶と報告されている。

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、成人では食物および原因不明のもの、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くとされる。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

アナフィラキシーの症状に類似する疾患・症状(表6)と主な判別(鑑別)のポイントを下記に示す。

- (1) 気管支喘息：喘鳴、咳嗽、息切れを認めるが、痒痒感、じんま疹、血管性浮腫、腹痛、血圧低下は生じない
- (2) 不安発作/パニック発作：切迫した破滅感、息切れ、皮膚紅潮、頻脈、消化器症状を認めるが、じんま疹、血管性浮腫、喘鳴、血圧低下は生じない。
- (3) 失神：血圧低下を認めるが、純粋な失神による症状は臥位をとると軽減され、通常は蒼白と発汗を伴い、じんま疹、皮膚紅潮、呼吸器症状、消化器症状がない。

表6 判別（鑑別）が必要な疾患・症状

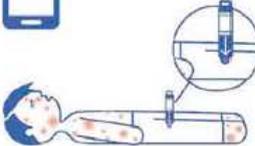
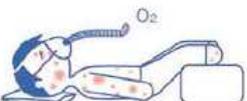
【臓器症状の側面から】	【発症背景や病態から】
気道症状	食事・食物関連
<input type="checkbox"/> 喘息の増悪（発作） ^a	<input type="checkbox"/> 仮性アレルギーによる中毒症状 ^c
<input type="checkbox"/> 異物の誤嚥・窒息	- ヒスタミン中毒、セロトニン中毒、チラミン中毒
<input type="checkbox"/> 過換気症候群 ^b	<input type="checkbox"/> グルタミン酸ナトリウムによる過敏症
- 器質的疾患によるもの	<input type="checkbox"/> 亜硫酸塩による過敏症
- 不安発作/パニック発作	<input type="checkbox"/> 生物毒による中毒（フグ、貝毒、スイセンなど）
精神・神経症状（意識障害）^d	<input type="checkbox"/> 狭義の食中毒（細菌、ウイルス、真菌など）
<input type="checkbox"/> 失神	<input type="checkbox"/> 消化管アニサキス症
- 血管迷走神経反射	<input type="checkbox"/> 乳糖不耐症
- 神経調節性失神（たちくらみ）	<input type="checkbox"/> グルテン不耐症
<input type="checkbox"/> 神経学的イベント	- セリアック病
- てんかん	内因性ヒスタミン過剰症
- 脳血管障害	<input type="checkbox"/> マスト（肥満）細胞症/クローン性マスト細胞異常 ^e
<input type="checkbox"/> 解離性（転換性）障害	<input type="checkbox"/> 好塩基球性白血病
皮膚・粘膜症状	各種のショック
<input type="checkbox"/> 急性全身性蕁麻疹 ^a	<input type="checkbox"/> 循環血流量減少性
<input type="checkbox"/> 血管性浮腫	<input type="checkbox"/> 心原性
<input type="checkbox"/> 自家感受性皮膚炎	<input type="checkbox"/> 血液分布異常性（アナフィラキシー以外） ^e
<input type="checkbox"/> 接触皮膚炎	精神疾患、精神心理的な要素が関わる病態
<input type="checkbox"/> マスト（肥満）細胞症/クローン性マスト細胞異常 ^e	<input type="checkbox"/> 過換気症候群 ^b
<input type="checkbox"/> 虫刺症 ^c	<input type="checkbox"/> 恐怖や不安に伴う血管迷走神経反射
<input type="checkbox"/> レッドマン症候群（バンコマイシン）	<input type="checkbox"/> 身体表現性障害（心身症）
消化器症状	<input type="checkbox"/> 解離性（転換性）障害
<input type="checkbox"/> 好酸球性消化管障害	皮膚が紅潮する疾患・病態^f
<input type="checkbox"/> 機能性ディスペプシア	<input type="checkbox"/> カルチノイド症候群
<input type="checkbox"/> 消化管アニサキス症	<input type="checkbox"/> レッドマン症候群（バンコマイシン）
<input type="checkbox"/> 食中毒	<input type="checkbox"/> 閉経周辺期
循環器症状	<input type="checkbox"/> 甲状腺疾患（バセドウ病、甲状腺腫瘍様癌など）
<input type="checkbox"/> 心血管イベント	<input type="checkbox"/> 赤血球增多症（多血症）
- 急性冠症候群（急性心筋梗塞 ^a 、不安定狭心症）	<input type="checkbox"/> 更年期障害
- 肺血栓塞栓症	<input type="checkbox"/> 肥満者の運動
<input type="checkbox"/> 心不全	その他
<input type="checkbox"/> 褐色細胞腫（奇異反応）	<input type="checkbox"/> 非アレルギー性血管性浮腫
<input type="checkbox"/> 全身性毛細管漏出症候群	- 遺伝性血管性浮腫 I型、II型、III型
	- 医薬品関連の血管性浮腫
	- ACE阻害薬
	- NSAIDs
	- 経口ピル ほか
	<input type="checkbox"/> 虐待、代理ミュンヒハウゼン症候群 ^g

- a. 喘息増悪（発作）の症状、急性全身性蕁麻疹、または心筋梗塞の症状は、アナフィラキシーと鑑別が困難な場合がある。
- b. 急性期におけるアナフィラキシー診療で、精神・神経症状とくに突如意識消失する病態との鑑別は容易ではない。切迫した破滅感や意図しない無呼吸とそれに続発する過呼吸はアナフィラキシーの神経・精神症状と非常に類似している。
- c. 常温下で保存されたサバやマグロなどの魚肉に由来するヒスタミンによる中毒が有名である。通常、その魚肉を摂食した複数名が発症するが、孤発例も少なくない。熟れた野菜や果実、貯蔵食品、ワイン、チョコレートなどにも生理活性物質が混入していることがある。
- d. マスト（肥満）細胞症/クローン性マスト細胞異常を有する場合、アナフィラキシーのリスクが高い。また、アナフィラキシーが本疾患の初期症状にもなりうる。
- e. 血液分布異常性ショックは、アナフィラキシーまたは敗血症または脊髄損傷に起因する。
- f. 過度な緊張や不安は顔面を含めた皮膚を紅潮させ、ときにアレルギーによる皮疹と区別が困難なred blotch（俗語：赤色斑）を生じる。また、強い不安から、患者自身が顔面を擦ったり、皮膚をなでたり引っ掻いたりすることで皮膚の発赤が生じ得る。
- g. 悪児があまりにも頻りにアナフィラキシー様症状や喘息様症状を引き起こしている場合には、保護者の代理によるミュンヒハウゼン症候群にも留意する。

文献1から引用

4. 治療方法(図7)

アナフィラキシー発症時の緊急対応手順

ステップ 4、5、6 を速やかに並行して行う	①	アナフィラキシーを認識し、治療するための 文書化された緊急時用プロトコールを作成し 、定期的に実地訓練を行う。		
	②	可能ならば、 曝露要因を取り除く 。 例：症状を誘発していると思われる検査薬や治療薬を静脈内投与している場合は中止する。		
	③	患者を評価する ：気道/呼吸/循環、精神状態、皮膚、体重を評価する。		
	④	助けを呼ぶ ：可能ならば蘇生チーム（院内）または救急隊（地域）。		
	⑤	大腿部中央の前外側に アドレナリン （1:1,000 [1mg/mL] 溶液）0.01 mg/kgを筋注する（最大量：成人 0.5mg、小児 0.3mg）。 投与時刻を記録し 、必要に応じて5～15分毎に再投与する。ほとんどの患者は1～2回の投与で効果が得られる。		
	⑥	患者を 仰臥位 にする、または呼吸困難や嘔吐がある場合は楽な体位にする。 下肢を挙上 させる。突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変することがある。		
	⑦	必要な場合 、フェイスマスクか経口エアウェイで 高流量 （6～8 L/分）の 酸素投与 を行う。		
	⑧	留置針またはカテーテル（14～16Gの太いものを使用）を用いて 静脈路を確保 する。 0.9%（等張）食塩水 1～2 Lの急速投与を考慮 する（例：成人ならば最初の5～10分に5～10 mL/kg、小児ならば10 mL/kg）。		
	さらに	⑨	必要に応じて胸部圧迫法で 心肺蘇生 を行う。	
		⑩	頻回かつ定期的に患者の 血圧、心拍数・心機能、呼吸状態、酸素濃度 を評価する（可能ならば持続的にモニタリング）。	

エピペン® が処方されている患者においてアナフィラキシーが疑われる場合は、表1（11頁）に記載された13の症状のうち、いずれか1つでも認められれば、使用する。

なお、患者自身による自己注射が困難な場合には、園や学校の職員が代わってエピペン® を使用しても差し支えない（医師法等には抵触しない）。

※学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン（令和元年度改訂）

※保育所におけるアレルギー対応ガイドライン（2019年改訂版）

図7 初期対応

文献1,2から引用

下記の(1)～(4)を同時に進めて対応する。

- (1) 原因医薬品の投与中止 (図7②)
 - ・原因と考えられる継続中の医薬品の投与を直ちに中止する
- (2) バイタルサイン測定 (図7③)
 - ・血圧測定
 - ・パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度測定
 - ・心電図モニター装着
- (3) 応援医師の要請 (図7④)
- (4) アドレナリン投与 (図7⑤)
 - ・0.1%アドレナリンの筋肉内注射
 - 投与量：0.01mL/kg, 最大：成人0.5mL、小児0.3 mL
 - 注射部位：大腿部中央の前外側
 - 改善がない場合(5～15分後)または症状悪化時は追加投与を考慮
 - ・アドレナリン投与中は血圧、心拍数、酸素飽和度、心電図などのバイタルサインの継続的なモニタリングが必要
- (5) 仰臥位にして、足を挙上させる (図7⑥)
- (6) 必要な場合、酸素投与(6～8L/分) (図7⑦)
 - ・呼吸状態が不安定な時は気管挿管を考慮
- (7) 輸液 (図7⑧)
 - ・ショック症状の出現時や収縮期血圧の20mmHg以上の低下または90mmHg以下のショックの場合：生理食塩水またはリンゲル液(等張液)
 - ・投与速度：10 mL/kgを5～10分間で急速投与
- (8) 補助的治療
 - ・H1受容体拮抗薬(抗ヒスタミン薬)投与(皮膚症状)
 - ・ β_2 刺激薬吸入・必要に応じて酸素投与(呼吸器症状)
- (9) 発現症状別の対応のポイント
薬剤によるアナフィラキシーの治療はアドレナリンの筋注が第一選択である。
 - ① 皮膚症状(じんま疹、血管性浮腫や顔面紅潮など)のみの場合
抗ヒスタミン薬を内服させ、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日分の抗ヒスタミン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 呼吸器症状
喘鳴や喉頭浮腫がある場合：0.1%アドレナリン0.01mL/kg(最大：成人0.5mL、小児0.3mL)の筋肉内注射
低酸素の兆候のある場合：直ちに酸素投与(6～8L/分マスク)

➡上記処置にて治療抵抗性の場合には気管挿管や、喉頭浮腫が著明の場合には気管切開を考慮する。

③ 循環器症状

ショック症状や収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下または 90 mmHg 以下、10 歳以下の小児では $(70+[2 \times \text{年齢(歳)}])$ mmHg 未満のショック状態の場合

➡直ちに 0.1% アドレナリン 0.01 mL/kg 筋肉内注射（最大：成人 0.5 mL、小児 0.3 mL）

血管内の血漿や輸液が血管外へ漏出するため、血管を確保し最初の 5～10 分間は、生理食塩水またはリンゲル液 10 mL/kg を急速輸液する。

➡改善がなければ 5～15 分後にアドレナリン同量を追加投与し、輸液を継続する。

手術中にアナフィラキシーが発生した際は²⁷⁻³⁰、アドレナリン少量の静脈内投与を行う（静注は慣れている医師のみが行うこと。アドレナリンを希釈して正確に測りとり、成人に対してはアドレナリンアンプル(1mL)の 1/100～1/50 相当の量を、循環虚脱であれば 1/20 相当の量を静脈内投与）。静脈路が確保できていない場合は速やかにアドレナリンを筋肉内注射する。

➡アドレナリン注射を行っても低血圧が持続する場合はアドレナリンの持続静脈注射(持続静注の初期投与速度は 0.1 μg/kg/分から始め、患者の反応に応じて 0.1～1 μg/kg/分の範囲で調整)を開始する。アドレナリンの希釈は、通常、1 mg のアドレナリンを 50 mL の生理食塩水または 5%ブドウ糖液に希釈（濃度は 20 μg/mL）し、シリンジポンプやインフュージョンポンプを使用して、正確な投与量を調整しながら持続的に投与する。

(10) 再発予防のための対応

再発予防のためには、原因を特定し、第三者にも情報を共有し、回避策を徹底することが重要である。

- ・原因となる医薬品を明記したカード（名刺サイズなど）を携行させる
- ・アドレナリン自己注射薬（エピペン[®]）を処方し使用方法を指導する（図 1）
- ・アナフィラキシー発症後には、アドレナリン自己注射薬（エピペン[®]）を処方できる専門医への紹介と受診を行う。

5. 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：臭化ロクロニウム(筋弛緩薬)

マスク換気下に泌尿器科の手術(ラテックスフリー)が施行された。導入に臭化ロクロニウム5mg、フェンタニルが使用された。手術開始から約1時間後に突然の換気不良、SpO₂ 78%と低下を認めた。臭化ロクロニウム10mgを追加投与し、気管挿管を行なったところ、血圧の低下(60/30mmHg)、喘鳴、全身紅斑、膨疹を認めた。アナフィラキシーと診断し、アドレナリン0.1mgの筋肉内注射と、ヒドロコルチゾン100mg、クロルフェニラミン2.5mgを投与した。血圧低下が改善しなかったためアドレナリン0.1mgの筋肉内注射を2回追加し、手術開始3時間後に症状は軽快した。後日行なった皮内テストの結果から臭化ロクロニウムによるアナフィラキシーと診断した。

この事例では、事前に皮膚試験を行ってもアナフィラキシーの予測は困難であったと考えられる。筋弛緩薬を投与する際は、アナフィラキシーに対応できる体制を十分に整えておくことが重要である。

【症例2】70歳代、男性

使用薬剤：抗菌薬(セフォペラゾン・スルバクタム)

総胆管結石があり急性胆嚢炎を繰り返している。急性胆嚢炎を再び発症し救急外来を受診、直近の4ヶ月前に用いたのと同じ抗菌薬(セフォペラゾン・スルバクタム)の点滴静注を開始したところ、10分後より悪心、動悸、不安感を訴え、病院スタッフがかけつけたところ、皮膚の紅潮がみられ直後に意識消失を短時間生じた。抗菌薬の点滴を止めて補液を全開で開始し、アドレナリン0.3mgの筋肉内注射を行い、血圧は70台から徐々に上昇した。意識は清明となり、一般病室に入院の上で別系統の抗菌薬により胆嚢炎の治療を行った。

【症例3】67歳代、男性

使用薬剤：造影剤(イオメプロール)

1年半前に、胸腹部造影CTにてイオメプロールを使用した。アレルギー症

状は認めず、喘息の既往なし、 α 遮断薬および抗精神薬の内服なしであった。

造影CT室でイオメプロールを注入し撮影終了直後、くしゃみ、全身発赤、膨隆疹が出現した。造影剤によるアナフィラキシー発症を考え、ヒドロコルチゾン300mgを点滴投与、5分後、傾眠傾向、収縮期血圧50mmHgとなり、アドレナリン0.3mgを筋肉内注射し、同時に生理食塩水500mL（10分）を投与した。1回目のアドレナリン投与15分後、収縮期血圧50mmHg、SpO₂（室内気）88%、全肺野で乾性ラ音を聴取し、酸素投与（マスク10L/分）を開始し、2回目のアドレナリン0.3mgを筋肉内注射した。その後も収縮期血圧80～90mmHgにて、3回目のアドレナリン0.3mgを筋肉内注射すると共に、ドーパミンおよびノルアドレナリンの点滴も併用した。アナフィラキシー発症4時間後にバイタルは安定し、翌日軽快退院した。

症例2・3の事例では、一度安全に使用できた薬剤でも再投与時にアナフィラキシーが発生する可能性があるため、あらかじめアドレナリンの保管場所を確認しておくとともに、薬剤投与後もしばらくは患者の状態を注意深く観察する必要がある。患者から異常の訴えがあった場合は、速やかに原因薬剤を中止し、アナフィラキシーの発症が疑われた場合には、迅速にアドレナリンを投与することが重要である。

6. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

全ての医薬品がアナフィラキシーを含む過敏反応を惹起する可能性がある。注射薬（特に血管内投与）では経口薬に比べて症状出現が早く、初期の症状を見落とさないように注意深く観察することが大切である。またアナフィラキシーを生じやすいとされる造影剤、抗菌薬、筋弛緩薬等を使用する場所には、速やかにアドレナリン投与ができるよう事前の準備が重要である。

再発予防のためには、原因を特定するとともに、アナフィラキシーの際に早期に対応できるように、患者教育やアドレナリン自己注射薬（エピペン®）の処方・使用方法の指導（図1）が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。また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情報を事前に把握し、多職種間で共有することが重要である。