

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、同時また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：通常投与開始直後から 30 分以内が多い
アンジオテンシン変換酵素阻害薬は投与開始 1～21 日以内が多い
- (2) 患者側のリスク因子：薬剤に過敏反応歴、アレルギー歴、高齢者、感冒罹患、疲労強い時
- (3) 投薬上のリスク因子：以前に過敏反応などの副作用が見られた薬剤の使用は避ける。但し、以前同じ薬剤の投与に問題がなかったから安全ということにはならない。
- (4) 患者や家族等が早期に認識しうる症状、早期発見に必要な検査のポイント
呼吸困難の自覚と訴え、浅く速い呼吸
随伴症状として顔面、口唇、口内、咽頭の腫脹や掻痒感
喉頭視察による喉頭浮腫の確認
- (5) 患者が重篤副作用の初期症状を訴えてきた際、検査で重篤副作用の発現が疑われた場合の対応のポイント
服薬の中止と処方医への連絡・確認、応援医師の要請

気道確保の準備

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

呼吸困難感の訴えがあれば、直ちに喉頭所見を確認する。

ファイバースコープの有用性が高い。

2. 副作用の概要

耳鼻科領域に発生する血管性浮腫は多様な形をとる。組織の浮腫により、限局した領域の一過性の皮膚、粘膜下腫脹から範囲が広がり全身反応へ移行していくものまで存在する。また、急速に発症し数時間で消失してしまうものから、2~3日持続するものもある。この中に喉頭浮腫により呼吸困難が出現するもの、さらに進行して気道確保が必要となるものがある。

(1) 自覚症状

呼吸運動は通常意識されないが、咽・喉頭に抵抗が増大すると呼吸運動を自覚し不快な抵抗感、さらに苦痛を自覚する。他覚的には呼吸が浅く速い傾向になる。

咽喉頭や鼻の粘膜の浮腫、炎症から迷走神経、三叉神経が刺激され、咳、くしゃみ、鼻汁分泌が引き起こされる。

(2) 他覚症状

- ・呼吸困難：咽・喉頭の抵抗が増大すると努力性の呼吸となるが、特徴として吸気性呼吸困難がみられる。呼吸リズムに変化が生じる吸気性の呼吸困難であるが、呼気は比較的楽である。肺炎や喘息による下気道の気道抵抗の増大では呼気性の呼吸困難を訴える。
- ・起座呼吸：特に喉頭浮腫では、頸椎を伸展し頭部を後屈して喉頭腔を広げるような姿勢をとる(Schotter 徴候)。
- ・吸気性喘鳴：狭窄性雑音 (stridor)
- ・嘔声：音声は粗造となりさらに失声することもある。
- ・チアノーゼ：口を開き、顔質は苦悶状、冷汗もみられる。
- ・著しい呼吸補助筋の協調運動：吸気時の胸腔内圧低下に伴って胸鎖乳突筋の緊張膨隆、胸骨および鎖骨上窩、心窩部、肋間腔の吸気性陥没
- ・喉頭の吸気性下降：喉頭の呼吸性移動が出現し、吸気時に喉頭下方移動、

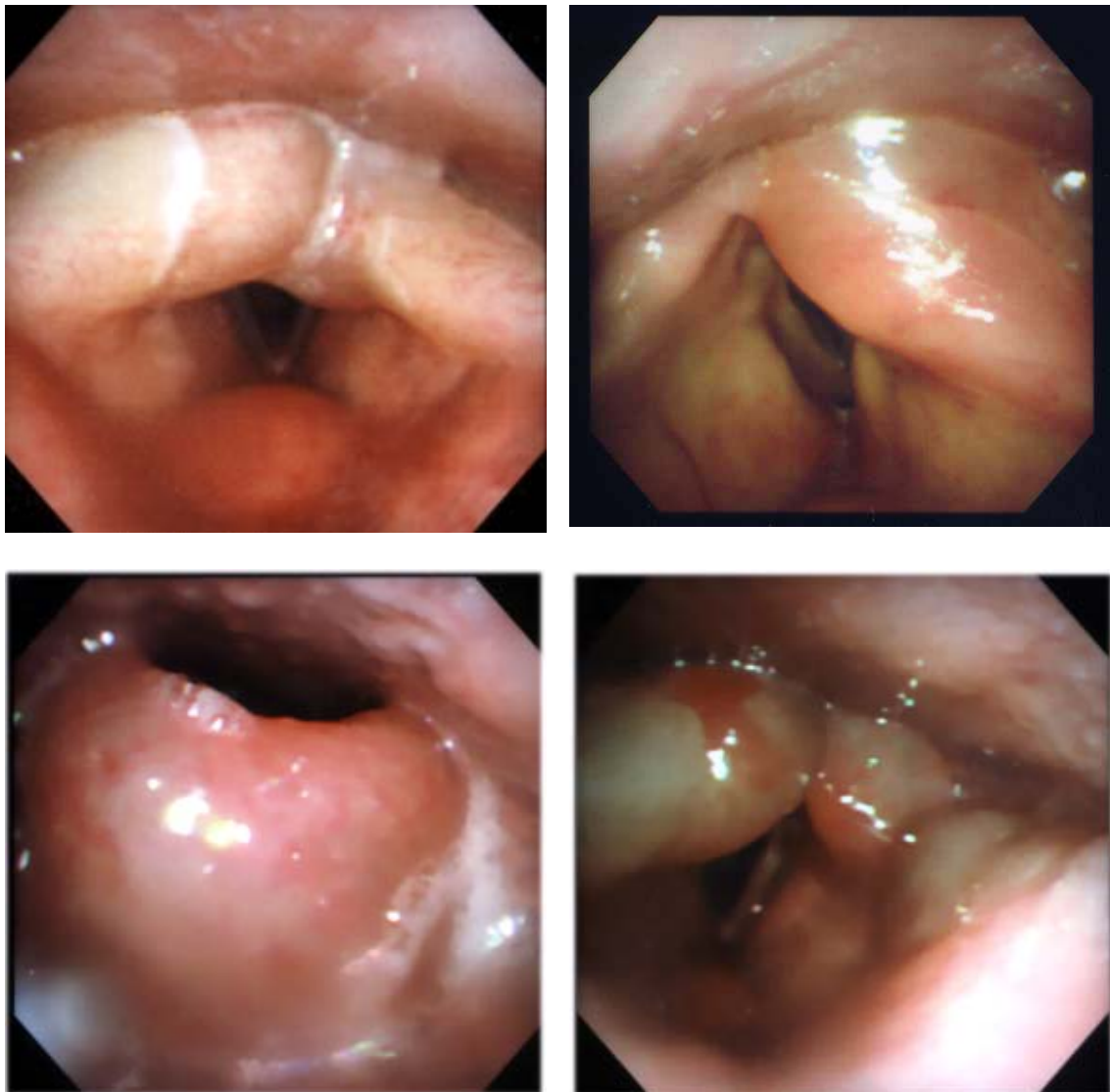
呼気時に上方への移動がみられる。

- ・ 随伴症状：顔面（眼瞼含む）、口唇、舌の浮腫や、しびれ、搔痒感を伴うこともある。

（3）所見

口腔・鼻咽喉の診察：ファイバースコープを用いた診察は有用である。呼吸苦の訴えや喘鳴がみられ気道狭窄を疑われる患者では、咽頭に異常がみられなくても必ず喉頭所見を確認する。

図 喉頭浮腫



喉頭蓋、喉頭披裂部、披裂喉頭蓋ヒダに浮腫状腫大を認める。声門部には腫脹や発赤を認めないことが多い。

(4) 臨床検査値

血液像、radioimmunosorbent test (RIST)、radioallergosorbent test (RAST)により好酸球数、総IgE値、特異的IgE値の測定などのアレルギー検査で高値を認めることがある。反復性であればC3、C4を測定し、C1INH欠損症による喉頭浮腫との鑑別を行う（C3正常、C4低値）。

(5) 画像検査所見（必須ではない）

X線による喉頭腫脹の確認

(6) 病理検査所見

喉頭蓋、披裂部、仮声帯、さらに下咽頭粘膜の粘膜固有層に浮腫液貯留、コラーゲン線維、腺組織の解離、分泌産生亢進、好酸球などの細胞浸潤がみられる。

(7) 発生機序

- ・ IgE抗体の関与が考えられるもの：アレルギーエキスなど高分子薬剤はそのものがアレルギーとなり、また抗菌薬など低分子薬剤はハプテンとして作用して、I型アレルギー反応が引き起こされ、ヒスタミンやロイコトリエンなどのメディエーターが遊離される。

高分子薬剤：アレルギーエキス、ワクチン、パパイン、塩化リゾチーム、異種血清など

低分子薬剤：抗菌薬（βラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系など）、抗菌薬（キノロン系、サルファ系など）、筋弛緩薬、麻酔薬、抗コリン薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）など

- ・ IgG抗体の関与が考えられるもの
輸血用血液、凍結血漿など
- ・ アナフィラキシー様反応
IgE抗体の関与は明らかではないが、同様の反応が想定されている。
X線造影剤、モルヒネ散、デキストランなど
- ・ 解熱消炎鎮痛薬

シクロオキシゲナーゼ阻害によるが、その背景に PGE2 の減少、産生異常、ならびにシステニルロイコトリエンの過剰産生があると考えられている。

- ・ タートラジン、安息香酸塩などの医薬品添加物
NSAIDs 不耐症を増悪。
- ・ アンジオテンシン変換酵素阻害剤
アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換の阻害とキニナーゼ II の阻害によりキニンが皮下組織中に蓄積して血管性浮腫を発現する。また、サブスタンス P の分解阻害も浮腫の誘導に関与すると考えられている。

(8) 薬剤ごとの特徴

- ・ アレルゲンエキス、抗菌薬など
投与直後から 30 分以内の発症が多く、特に皮下投与、静脈投与では急速な全身アナフィラキシーへ発展するものが少なくない。発症が遅いほど予後は一般に良好である。
- ・ 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)
投与直後から 30 分程度の発症が多い。静脈投与の場合はやはり発現が速く、全身反応へ進展が多い。症状のピークは 4~5 時間で以後改善に向かうことが多い
- ・ アンジオテンシン変換酵素阻害剤
服用後 1~21 日以内に出現することが多く、通常投与直後にはみられない。浮腫は薬剤中止により 1~3 日で消退するが、喉頭浮腫は致命的になり得る。

(9) 自然発症の頻度：不明

3. 副作用の判断基準

- ①発赤が比較的少ない喉頭蓋
- ②披裂部、披裂喉頭蓋ヒダの浮腫
- ③声門の狭窄

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- ・胸部疾患や循環器疾患による呼吸困難
呼気性呼吸困難が多い。胸痛を伴うこともある。
- ・異物誤嚥
咳の合併が多い。X線による診断が有用。
- ・喉頭のポリープや肉芽腫の嵌頓
急に発症することもある。喉頭観察により鑑別する。
- ・喉頭痙攣
声門の過緊張による。喉頭観察により鑑別する。
- ・過換気症候群
不定愁訴が多い。血液ガス検査が有用（炭酸ガス分圧低下）。
- ・喉頭の急性炎症性疾患
急性喉頭蓋炎、仮性クループ、深頸部腫瘍など、喉頭の浮腫性病変による呼吸困難との鑑別は重要であり、これらは発赤、咽頭痛、嚥下痛などの炎症症状を強く伴う。
- ・徐々に生ずる呼吸困難として喉頭腫瘍、下咽頭腫瘍、反回神経麻痺などとの鑑別が必要

5. 治療方法

- ①原因となっている可能性がある医薬品を投与中であれば直ちに中止する。
- ②呼吸困難を訴える、あるいは努力性呼吸、喘鳴などの他覚所見がみられれば、早急な治療が必要。
 - ・咽頭、喉頭の浮腫の状態を確認：ファイバースコープが有用。
 - ・ベッドに寝かせ頭部を低く後屈させ、舌根沈下に注意し、喉頭腔を広げる。下肢をやや挙上、ネクタイやベルトをゆるめる。
 - ・バイタル確認：血圧、脈拍数、意識レベル

- ・酸素投与：酸素マスク、6 L/分の目安
- ・静脈確保：乳酸リンゲル液
- ・ステロイド投与：リン酸エステル型ステロイド（特にアスピリン喘息が疑われる場合）
- ・血圧の低下：アドレナリン皮下投与、上昇なければノルアドレナリン 1～2A 点滴追加
- ・呼吸困難、チアノーゼの増悪：まずは挿管を試みるが、喉頭浮腫が強ければ気管切開、輪状甲状靭帯の切開を行う。時間的余裕がなければ緊急の気管切開、あるいは輪状甲状靭帯切開となる。可能なら仰臥位で、呼吸困難で難しければ半座位で前頸部に局所浸潤麻酔を行う。喉頭隆起から胸骨上高まで縦切開を入れ、甲状軟骨、輪状軟骨正中を確認・露出し、輪状甲状靭帯から 1 mL の 4%塩酸リドカインを注入して咳を抑制して輪状甲状靭帯下縁に小切開を入れ鉗子で広げて挿管する。余裕があれば、通常気管切開として、第 2、第 3 気管輪切開にて気管腔に入り、気道を確保する。緊急時に電気メスが用意できれば甲状腺狭部はそのまま切開する。

6. 典型的症例概要

【症例 1】 60 歳代、男性

（既往歴）：高血圧あり。薬物アレルギーはなし。

ACE 阻害剤「マレイン酸エナラプリル」を処方され内服開始約 1 時間後より舌腫脹、疼痛、息苦しさ出現し近医受診する。舌から口腔底にかけて水疱、びらん、出血を認め喉頭蓋及び披裂部に高度の浮腫を認めた。両側顎下部にも浮腫がみとめられた。入院後、コハク酸ヒドロコルチゾン点滴静注し、抗菌薬も併用する。ACE 阻害剤は内服中止とした。呼吸困難含め症状は改善し、高血圧薬はニフェジピン投与にてコントロールは良好でかつ喉頭浮腫消失し、再発はない。（菊地俊彦他. 耳鼻 47: 251-255, 2001）

【症例 2】 70 歳代、女性

（既往歴）：薬剤アレルギー含めて特記すべきことなし。

反回神経麻痺の精査のため頸部造影 CT 検査を実施し、非イオン性造

造影剤イオプロミド 300 を自動注入器にて 0.8ml/秒の速度でボラス注入を開始したところ、突然嘔気訴えあり、検査は中止する。検査開始から約 50 秒経過し、約 40 mL の造影剤が注入されていた。ショック状態となり両眼球上転、呼名反応、自発呼吸ほとんどなく、脈拍も触知困難となった。他科の医師の応援を要請しながら乳酸リンゲル液で静脈確保し、ステロイド投与を行い、気管内挿管を実施した。心停止に対してエピネフリン、ドパミン、ステロイド、炭酸水素ナトリウムを投与しながら約 1 時間心肺蘇生術を行うも反応なく死亡した。病理解剖では、高度の咽喉頭浮腫を認め、喉頭入口部はほぼ閉塞していた。浮腫部には多数の肥満細胞を認めた。心臓、肝臓、腎臓などの臓器に異常なく、急性咽喉頭浮腫による窒息が直接死因と判断された。(清水勅君他. 日本医放会誌 62 : 749-750, 2002)

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

覚醒していれば、初期に必ず呼吸困難を自覚し訴えるが、十分に覚醒していない、あるいは小児では呼吸困難を訴えないことがあり注意が必要。呼吸が速い、吸入性喘鳴認めれば本症を疑い、喉頭の観察を行う。