

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

アナフィラキシー

令和元年 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、一般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。

○一般社団法人日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会

海老澤 元宏	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター総合診療科部
岡本 美孝	千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学
斎藤 博久	国立成育医療研究センター研究所
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
永田 真	埼玉医科大学呼吸器内科/アレルギーセンター
平田 博国	獨協医科大学埼玉医療センター呼吸器・アレルギー内科
山口 正雄	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学
Ruby Pawankar	日本医科大学小児科

○作成協力者

佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
杉崎 千鶴子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
柳田 紀之	国立病院機構相模原病院臨床研究センター

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所  
所長

※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事

上野 茂樹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部会長

薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授

笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長

城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事

黒岩 義之 財務省診療所所長

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

島田 光明 公益社団法人日本薬剤師会常務理事

多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任

滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

## 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

# 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。

「アナフィラキシー」は、じんましんなどの皮膚症状、腹痛や嘔吐などの消化器症状、息苦しさなどの呼吸器症状が複数の臓器に同時にあるいは急激に出現する過敏反応で、医薬品によって引き起こされる場合があります。造影剤、血液製剤、抗菌薬、抗がん剤、解熱消炎鎮痛薬、一般用医薬品（市販薬）などでみられる場合があるので、何らかのお薬を使用していて、次のような症状がみられた場合には、近くにいる医療スタッフに申し出るか、すみやかに医療機関を受診してください。

**「皮ふの赤み」、「じんま疹」、「のどのかゆみ」、「吐き気」、「くしゃみ」、「せき」、「ゼーゼー」、「声のかすれ」、「息苦しさ」、「どうき」、「ふらつき」など**

※アナフィラキシーを疑う場合は、直ちに救急車で医療機関を受診してください。

## 1. アナフィラキシーとは何ですか？

食物、ハチ毒、医薬品などにより、過敏反応が複数の臓器に同時にあるいは急激に出現することをアナフィラキシーと言います。血圧の低下を伴い意識レベルの低下（呼びかけに反応しない）や脱力を来すような場合をアナフィラキシーショックと呼びます。

医薬品によるものは、多くの場合、投与後 30 分以内にアレルギー症状が出現します。年間で 1000 例以上が発生していると推測され、頻度の多い医薬品には、造影剤、血液製剤、抗菌薬、抗がん剤、解熱消炎鎮痛薬などがあります。

食物アレルギーがある場合には、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、経腸栄養剤で起こることがあります。

## 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。注射薬では症状発現が特に早く、内服薬ではやや遅れる傾向があります。過去に複数回、安全に使用できた医薬品でも、アナフィラキシーを発現することがありますが、初回投与時に生じることもあります。

アナフィラキシーの症状には、「皮ふの赤み」、「じんま疹」、「皮ふのかゆみ」などの皮膚症状、「のどのかゆみ」などの粘膜症状、「腹痛」、「吐き気」、などの消化器症状や、「くしゃみ」、「せき」、「ぜーぜー」、「声のかすれ」、「息苦しき」などの呼吸器症状があり、「顔色が悪い」、「意識障害」などのショック症状

が出現してくることもあります。

これらの症状がみられ医薬品を使用している場合には、近くにいる医療スタッフに申し出るか、すみやかに最寄りの医療機関を受診してください。

「息苦しき」などの呼吸器症状や「顔色が悪い」などのショック症状がある場合は、一刻も早く治療しなければなりません。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。

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、再度の暴露を避けるとともに、アドレナリン自己注射薬（エピペン<sup>®</sup>）の携帯を推奨しています。小児科、アレルギー科、皮膚科などの専門家にご相談ください。ただし、他の疾患の合併及び治療のために薬を服用されている場合には、アドレナリンの使用には注意が必要です。その旨を当該医療スタッフにお伝え下さい。

すでにご自分でエピペン<sup>®</sup>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スタッフの対応が遅れるような場合には、エピペン<sup>®</sup>を自己注射することが望まれます。エピペン<sup>®</sup>は図1のように使用しますが、具体的な使用法は医師から指導してもらいましょう。また一般向けエピペン<sup>®</sup>の適応（表1）に示した症状がひとつでもあればすみやかにエピペン<sup>®</sup>を使用してください。

エピペン<sup>®</sup>をお持ちでない場合には、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ヒスタミン薬、ステロイド薬の内服を行うこともよい手です。

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。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、アナフィラキシーを起こしやすい方は、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、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疾患の既往のある方などです。

アナフィラキシーの徴候や症状を感じたときに、太ももの前外側に速やかに注射してください。  
 ここではエピペン注射液0.3mgを用いて使用方法を説明しています。エピペン注射液0.15mgも同じ使い方です。  
 お尻や腕には絶対に注射しないでください。  
 もしも、誤ったところにエピペンを使用してしまったら、直ちに最寄りの医療機関を受診してください。

## アナフィラキシーがあらわれたら

### ★誤注射を避けるための正しい持ち方

- オレンジ色のニードルカバーの先端に指などを押し当てると、針が出て危険です。絶対に行わないでください。
- 危険ですので絶対に分解しないでください。



正しい  
持ち方



誤った  
持ち方

## 1 準備

携帯用ケースのカバーキャップを指で押し開け、エピペンを取り出します。  
 オレンジ色のニードルカバーを下に向けて、エピペンのまん中を片手でしっかりと握り、もう片方の手で青色の安全キャップを外し、ロックを解除します。



## 2 注射

エピペンを太ももの前外側に垂直になるようにし、オレンジ色のニードルカバーの先端を「カチッ」と音がするまで強く押し続けます。太ももに押し付けたまま数秒待ちます。エピペンを太ももから抜き取ります。



### 患者本人以外が投与する場合

注射時に投与部位が動くや注射部位を損傷したり、針が曲がって抜けなくなったりするおそれがあるので、投与部位をしっかりと押さえるなど注意すること。

## 3 確認

注射後、オレンジ色のニードルカバーが伸びているかどうかを確認します。  
 ニードルカバーが伸びていれば注射は完了です（針はニードルカバー内にあります）。



## 4 片付け

使用済みのエピペンは、オレンジ色のニードルカバー側から携帯用ケースに戻します。



「エピペン®を処方された患者様とご家族のためのページ」より抜粋 <https://www.epipen.jp/howto-epipen/use.html>

図1 アドレナリン自己注射薬（エピペン®）の使い方および指導

表1 一般向けエピペン<sup>®</sup>の適応（日本小児アレルギー学会）  
 エピペン<sup>®</sup>が処方されている患者でアナフィラキシーショックを疑う場合、  
 下記の症状が一つでもあれば使用すべきである。

臓器			
消化器	繰り返し吐き続ける	持続する強い（がまんできない）おなかの痛み	
呼吸器	のどや胸が締め付けられる	声がかすれる	犬が吠えるような咳
	持続する強い咳込み	ゼーゼーする呼吸	息がしにくい
全身	唇や爪が青白い	脈を触れにくい・不規則	
	意識がもうろうとしている	ぐったりしている	尿や便を漏らす

※ 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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金]9時～17時（祝日・年末年始を除く）

## B. 医療関係者の皆様へ

アナフィラキシーとは、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義される<sup>1</sup>。「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」を、アナフィラキシーショックという。

以下の3つの項目のうちいずれかに該当すればアナフィラキシーと診断する。

<p>1. 皮膚症状(全身の発疹、掻痒または紅斑)、または粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分~数時間以内)発現する症状で、かつ下記a、bの少なくとも1つを伴う。</p>									
 皮膚・粘膜症状	さらに、少なくとも右の1つを伴う	 a. 呼吸器症状 (呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)	 b. 循環器症状 (血圧低下、意識障害)						
<p>2. 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露の後、急速に(数分~数時間以内)発現する以下の症状のうち、2つ以上を伴う。</p>									
 a. 皮膚・粘膜症状 (全身の発疹、掻痒、紅潮、浮腫)	 b. 呼吸器症状 (呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)	 c. 循環器症状 (血圧低下、意識障害)	 d. 持続する消化器症状 (腹部痙攣、嘔吐)						
<p>3. 当該患者におけるアレルゲンへの曝露後の急速な(数分~数時間以内)血圧低下。</p>									
 血圧低下	収縮期血圧低下の定義：平常時血圧の70%未満または下記 <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>生後1ヵ月~11ヵ月</td> <td>&lt; 70mmHg</td> </tr> <tr> <td>1~10歳</td> <td>&lt; 70mmHg + (2×年齢)</td> </tr> <tr> <td>11歳~成人</td> <td>&lt; 90mmHg</td> </tr> </table>			生後1ヵ月~11ヵ月	< 70mmHg	1~10歳	< 70mmHg + (2×年齢)	11歳~成人	< 90mmHg
生後1ヵ月~11ヵ月	< 70mmHg								
1~10歳	< 70mmHg + (2×年齢)								
11歳~成人	< 90mmHg								

図2 アナフィラキシーの診断基準

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<sup>2</sup>。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。

### （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、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬（NSAIDs）、抗悪性腫瘍薬などで多い。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。

### （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、じんま疹や掻痒感、紅潮・皮膚の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。

- ・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
- ・嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭の掻痒感、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
- ・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。

初期対応の手順を図3に示す。

<p><b>1 バイタルサインの確認</b> 循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。</p>	
<p><b>2 助けを呼ぶ</b> 可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。</p>	
<p><b>3 アドレナリンの筋肉注射</b> 0.01mg/kg(最大量:成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5~15分毎に再投与する。</p>	
<p><b>4 患者を仰臥位にする</b> 仰向けにして30cm程度足を高くする。 呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。 嘔吐しているときは顔を横向きにする。 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。</p>	
<p><b>5 酸素投与</b> 必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6~8L/分)の酸素投与を行う。</p>	
<p><b>6 静脈ルートの確保</b> 必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5~10分の間に成人なら5~10ml/kg、小児なら10ml/kg投与する。</p>	
<p><b>7 心肺蘇生</b> 必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。</p>	
<p><b>8 バイタル測定</b> 頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。</p>	

Simons FE, et al. WAO Journal 2011; 4: 13-37 を引用改変

図3 初期対応

医薬品の投与に関連してアナフィラキシーを疑う症状(表2)を認めたら、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。

表2 アナフィラキシーの重症度評価

		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	←
	痒痒	軽い痒痒(自制内)	強い痒痒(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 <sub>2</sub> ≤ 92%、締 めつけられる感覚、 嘔声、嚥下困難
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、不穩、 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

柳田紀之ほか：日本小児アレルギー学会誌 2014；28：201-10 より引用

## 2. 副作用の概要

医薬品によるものは年間で1000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種である。通常、症状は、皮膚・粘膜、上気道・下気道、消化器、心血管系、中枢神経系の2つ以上の器官系に生じる。

・アナフィラキシー患者では、皮膚および粘膜症状が80~90%、気道症状が最大70%、消化器症状が最大45%、心血管系症状が最大45%、中枢神経系症状は最大15%に生じる<sup>3</sup>。

・薬剤性アナフィラキシーでは、致死的反応において呼吸停止または心停止までの時間（中央値）は5分との報告がある<sup>4</sup>。

・アナフィラキシーの臨床所見を表3に示す。

表3 アナフィラキシーの症状

皮膚・粘膜	紅潮、痒痒感、蕁麻疹、血管浮腫、麻疹様発疹、立毛、眼結膜充血、流涙、口腔内腫脹
呼吸器	鼻痒痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ 咽頭痒痒感、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	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

Simons FE, et al. WAO Journal 2011; 4: 13-37を引用改変

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じんま疹。全身、特に前胸部から腹部にかけての膨疹がみられる。



写真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）。



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

(2) 重症度評価：

・重症度（グレード）判定は、表2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。

(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。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稀であるとされる。

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：

医薬品などによって生じるアナフィラキシーは、全身組織に分布するマスト細胞の活性化によっておこる。マスト細胞の活性化は医薬品等がアレルゲンとなりIgE抗体を介しておこる場合の他、医薬品そのものがマスト細胞を活性化させる場合がある（表4）。

表4 アナフィラキシーの機序

\*複数の機序によりアナフィラキシーの誘因となる

IgEが関与する免疫学的機序	食物	小児	鶏卵、牛乳、小麦、甲殻類、ソバ、ピーナッツ、ナッツ類、ゴマ、大豆、魚、果物など
		成人	小麦、甲殻類、果物、大豆（豆乳）、ピーナッツ、ナッツ類、アニサキス、スパイス、ソバ、魚など
	昆虫	刺咬昆虫（ハチ、蟻）など	
	医薬品	βラクタム系抗菌薬*、NSAIDs* ※2、生物学的製剤*、造影剤*、ニューキノロン系抗菌薬など	
その他	天然ゴムラテックス、職業性アレルゲン、環境アレルゲン、食物+運動、精液など		
IgEが関与しない免疫学的機序	医薬品	NSAIDs* ※2、造影剤*、デキストラン、生物学的製剤*など	
非免疫学的機序 (例：マスト細胞を直接活性化する場合)	身体的要因	運動、低温、高温、日光など	
	アルコール		
	薬剤*	オピオイドなど	
特異性アナフィラキシー (明らかな誘因が存在しない)	これまで認識されていないアレルゲンの可能性		
	マスト（肥満）細胞症	クローン性マスト細胞異常の可能性	

※2 NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) : 非ステロイド性抗炎症薬 Simons FE, et al. WAO Journal 2011; 4: 13-37 に引用改変

アナフィラキシーの発生機序に関して、用語の定義の変遷と動物種による反応の違いがもたらした混乱があり、教科書によっては注意が必要な場合がある。アナフィラキシーは1902年にRicketにより発見された現象である。臨床的なアナフィラキシーの定義が確立される以前には、アナフィラクトイド紫斑病や動物実験で用いられる受動皮膚アナフィラキシーPCA反応などのように、アレルギーと同義語として用いられていた。免疫複合体刺激に伴う補体活性化生成物であるC3aやC5aはアナフィラトキシンとも呼ばれ、試験管内でマスト細胞を活性化し脱顆粒反応を引き起こすが、実臨床でみられるアナフィラキシーに関与する証拠は

見当たらない。そのほか、モルモット、マウス等では IgG 抗体によるアナフィラキシーも観察されるが、ヒトでは IgG 抗体を介在したアナフィラキシーは生じない（試験管内の特殊条件下ではマスト細胞脱顆粒反応を引き起こしうるが）。Platelet-activating factor; PAF はマウスでは好塩基球からも産生されるが、ヒトではマクロファージが主な産生源であり、マスト細胞や好塩基球由来であるという証拠はない。なお、ヒト肺マスト細胞は（皮膚や心臓マスト細胞ではなく）PAF に対する受容体を高発現し、PAF 刺激で脱顆粒反応を生じうる。

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（アレルギーなど）、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)  $\alpha$  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。

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<sup>5</sup>。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）、フルオロキノロン系抗菌薬（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<sup>4</sup>。

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より換気困難、心電図変化を来し死亡した症例2例が報告されている（アナフィラキシーではあるが、皮膚症状がなく、心筋梗塞様所見のみられる、いわゆる Kounis 症候群が疑われる）。セフェム系、ペニシリン系薬剤は IgE 抗体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 を直接刺激することに注意が必要である。同じマスト細胞でも、肺のマスト細胞はモルヒネや substance P などの MRGPRX2 リガンドには反応しないのに対し、皮膚や心臓（何故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では MRGPRX2 リガンドによく反応する。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、どのような状態のときに、MRGPRX2 を介したアナフィラキシーをおこしやすいのか未だわかっていないが、慢性蕁麻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<sup>6</sup>。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などの理由から食物アレルギーによるアナフィラキシーと比較すると経過が速い。事実、「注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例」の症例全てにおいて注射後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さす。その機序は、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 が急激に減少することにより、システニ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 抗体検査など）は陰性であり、NSAIDs に対する感作は必要なく、初回投与でも生じえる。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、喘息発作や鼻閉主体の気道型と、蕁麻疹/血管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要することも多い。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、時にそれらにも反応を示す。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<sup>7</sup>、同様にアドレナリンが奏効する。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<sup>8</sup>。

※NSAIDs 不耐症・過敏症に関する参考ホームページ

独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センターホームページ

(<https://www.hosp.go.jp/~sagami/rinken/crc/nsaids/about/nsaids01.html>)

#### (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。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。
- ・ 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。

#### 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

- ・ 白金製剤やタキサン系（特に溶解剤としてポリオキシエチレンヒマシ油を含む薬剤）などを原因とする報告は比較的多い。

#### 局所麻酔薬

- ・ 自覚症状を訴える患者は多いが、アレルギー機序により発症する患者はアレルギーが疑われた症例の数%程度で、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。

#### 筋弛緩薬

- ・ 全身麻酔中に発症したアナフィラキシーの原因としては最も多い（50～70%）<sup>9</sup>。

## 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<sup>10</sup>。
- ・ 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となっている。

## 輸血等

- ・ アナフィラキシーショックは血小板製剤8,500例に1例、血漿製剤14,000例に1例、赤血球製剤87,000例に1例と比較的多く報告されている。
- ・ 発熱、稀に急性肺障害も起こりうる。

## 生物学的製剤

- ・ 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。

## アレルギー免疫療法

- ・ 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<sup>11</sup>。
- ・ 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。
- ・ 舌下免疫療法の場合はその頻度は低く、死亡例はないものの、アナフィラキシーを生じた症例が1億回の投与に1回程度の頻度で報告されている<sup>12</sup>。
- ・ 国内では舌下免疫療法に関する医薬品医療機器総合機構（PMDA）の重篤副作用情報では（2018年12月までに公表）では、因果関係は必ずしも明かではないが、ダニ舌下錠ではアナフィラキシー反応13症例と血圧低

下含む 2 症例（アドレナリンの使用なく自然改善）、スギ舌下液ではアナフィラキシー反応 8 例が報告されている。

#### 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。

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<sup>2</sup>。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<sup>13</sup>。

#### （7）自然発症の頻度（非薬剤性アナフィラキシー）

- ・ 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 0.6%、中学生 0.4%、高校生 0.3% である<sup>14</sup>。
- ・ アメリカでは 1.6%<sup>15</sup>、ヨーロッパの 10 カ国では 0.3%<sup>16</sup> 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。

### 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 5）と主な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、掻痒感、じんま疹、

血管浮腫、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、純粹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5 アナフィラキシーの鑑別診断

アナフィラキシーの症状に類似する疾患・症状には下記のようなものがある。

<b>鑑別困難な疾患・症状</b> <ul style="list-style-type: none"><li>喘息発作</li><li>失神</li><li>不安発作/パニック発作</li><li>急性全身性蕁麻疹</li><li>異物の誤嚥</li><li>心血管疾患（心筋梗塞、肺塞栓症）</li><li>神経学的疾患（けいれん、てんかん、脳血管疾患）</li></ul>	<b>内因性ヒスタミン過剰</b> <ul style="list-style-type: none"><li>マスト（肥満）細胞症</li><li>クローン性マスト細胞異常</li><li>好塩基球性白血病</li></ul>
<b>食事関連</b> <ul style="list-style-type: none"><li>ヒスタミン中毒</li><li>グルタミン酸ナトリウム過敏反応</li><li>亜硫酸塩過敏反応</li><li>食中毒</li></ul>	<b>皮膚紅潮症候群</b> <ul style="list-style-type: none"><li>閉経周辺期</li><li>カルチノイド症候群</li><li>自律神経性てんかん</li><li>甲状腺髄様癌</li></ul>
<b>ショック</b> <ul style="list-style-type: none"><li>循環血液量減少性</li><li>心原性</li><li>血液分布異常性</li><li>敗血症性</li></ul>	<b>非器質性疾患</b> <ul style="list-style-type: none"><li>声帯機能不全</li><li>過換気</li><li>心身症</li></ul>
	<b>その他</b> <ul style="list-style-type: none"><li>非アレルギー性血管浮腫 遺伝性血管浮腫Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型 ACE阻害薬*1関連の血管浮腫</li><li>全身性毛細管漏出症候群</li><li>レッドマン症候群（バンコマイシン）</li><li>褐色細胞腫（奇異反応）</li></ul>

※1 ACE阻害薬（angiotensin converting enzyme inhibitor）：  
アンジオテンシン変換酵素阻害薬

Simons FE, et al. WAO Journal 2011; 4: 13-37 を引用改変

## 4. 治療方法（図3、4）

下記の（1）～（4）を同時に進めて対応する。

（1）原因である可能性の医薬品の投与を継続中であれば、ただちに中止する。

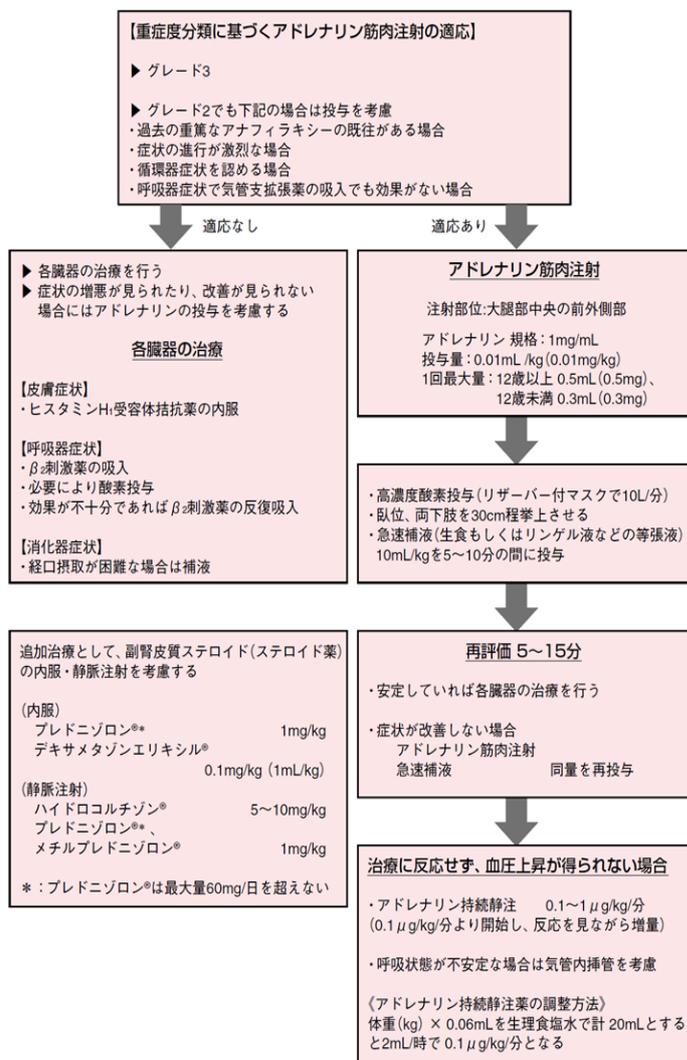
（2）初期対応の手順（図3）に準じ、ただちに血圧測定を行い、パル

スオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定、心電図モニター装着を行う。

(3) 応援医師を要請する。

(4) 薬剤投与に関連してアナフィラキシーを疑う症状を認めた場合、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。注射の部位は大腿部中央の前外側である。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(図4)。

※β遮断薬の服用者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の効果が減弱し、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、アドレナリンのβ2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。



### アナフィラキシーに対する注意点

- ・ 症状の進行は早く、アドレナリン投与を含めて迅速な対処行動が要求される。
- ・ 気管支喘息の存在はアナフィラキシーの重篤化の危険因子なのでコントロールを十分にを行う。
- ・ 自施設での対応が困難であれば、入院施設のある医療機関へ搬送することが望ましい。

図4 症状出現の薬物療法

- (5) 血管確保し、同時に酸素投与を行う。ショック症状の出現や収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下または 90 mmHg 以下のショックの場合は、生理食塩水またはリンゲル液などの等張液を 5~10 分間で 10 mL/kg を急速輸液する。改善がなければアドレナリン持続静注 0.1~1  $\mu$ g/kg/分の投与を行う。
- (6) 皮膚症状を緩和するために抗ヒスタミン薬の投与、呼吸器症状の改善のために  $\beta$ 2 刺激薬の吸入、必要により酸素投与を行う。追加治療として、遷延性または二相性アナフィラキシーを予防する効果が期待されるステロイド薬投与を考慮する。
- (7) 呼吸状態が不安定な場合は、気管内挿管を考慮する。

#### (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が、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皮膚症状のみの場合

じんま疹、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、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 H1 受容体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 受容体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 受容体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。

##### 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  $\beta$ 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

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) を筋肉注射する (大腿部が推奨)。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、生理食塩水またはリンゲル液 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、輸液を継続する。更に、改善がなければ、アドレナリン持続静注 (0.1~1  $\mu$ g/kg/分) を併用し、収縮期血圧 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 受容体拮抗薬を投与することもよいとされる。

- (9) 再発予防のために原因を特定し回避することが重要である。また第三者に明確にするために原因医薬品の名刺サイズのカードなどによる明記、情報共有、アドレナリン自己注射薬 (エピペン<sup>®</sup>) の処方及び使い方の指導が必要である (図 4)。このため、アナフィラキシー発症後には少なくともアドレナリン自己注射薬 (エピペン<sup>®</sup>) を処方できる専門医に紹介・受診させることが合理的と考えられる。

## 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、SpO<sub>2</sub> 78%と低下を認めた。臭化ロクロニウム10mgを追加投与し、気管内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の筋肉注射を、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。

【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、 $\alpha$ 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、SpO<sub>2</sub>（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。

## 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いわれている造影剤、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<sup>®</sup>）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。

## 7. 参考資料

1. アナフィラキシーガイドライン. 一般社団法人日本アレルギー学会 2014.
2. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
3. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
4. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
5. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):700-10.
6. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):622-33 e9.
7. Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, et al. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1084-91 e6.
8. 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭, 富田康裕, 上出庸介, 渡井健太郎, 他. NSAID アレルギーと NSAIDs 不耐症の臨床像, 病態, 鑑別診断. *アレルギー・免疫*. 2018;25(5):612-8.
9. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):366-73.
10. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621-8.
11. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):161-7.
12. Wise SK, Schlosser RJ. Evidence-based practice: sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(5):1045-54.
13. Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):367-75.
14. 公益財団法人日本学校保健会. 学校生活における健康管理に関する調査報告書 (平成 25 年度) .
15. Wood RA, Camargo CA, Jr., Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States.

J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):461-7.

16. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.

**参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したものの。

注) 「件数」とは、症例数ではなく、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。

2) 医薬品医療機器等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. 21.0 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 28 年 度	アナフィラキシー ショック	イオパミドール	107
		人血小板濃厚液（放射線照射）	71
		新鮮凍結人血漿	53
		イオヘキソール	44
		ナファモスタットメシル酸塩	40
		イオメプロール	32
		ロクロニウム臭化物	32
		人赤血球液（放射線照射）	32
		スガマデクスナトリウム	28
		オキサリプラチン	24
		その他	456
			合計

アナフィラキシー 反応	人血小板濃厚液（放射線照射）	40
	イオパミドール	30
	人赤血球液（放射線照射）	23
	セフトリアキソンナトリウム水和物	20
	ロクロニウム臭化物	19
	オキサリプラチン	18
	スガマデクスナトリウム	18
	新鮮凍結人血漿	17
	インフルエンザHAワクチン	17
	パクリタキセル	9
	その他	381
合計		592
アナフィラキシー 様ショック	ナファモスタットメシル酸塩	2
	イオヘキソール	2
	レミフェンタニル塩酸塩	1
	リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒	1
	石炭水素塩	
	メトトレキサート	1
	ボノプラザンフマル酸塩	1
	フルベストラント	1
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	1
	スガマデクスナトリウム	1
	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	1
	イオパミドール	1
	アミノフィリン水和物	1
合計		14
アナフィラキシー 様反応	セフトリアキソンナトリウム水和物	4
	レボフロキサシン水和物	3
	人血小板濃厚液（放射線照射）	3
	ロクロニウム臭化物	3
	アセトアミノフェン	2
	イオパミドール	2
	ホスアプレピタントメグルミン	2
	ガドブトロール	2
	スガマデクスナトリウム	2
	イオメプロール	2
	その他	55
	合計	

平成 29 年度	アナフィラキシー ショック	イオパミドール	1 0 3
		人血小板濃厚液（放射線照射）	6 2
		イオヘキソール	4 9
		新鮮凍結人血漿	4 8
		ロクロニウム臭化物	4 0
		ナファモスタットメシル酸塩	3 1
		スガマデクスナトリウム	3 0
		オキサリプラチン	2 9
		イオメプロール	2 7
		セフトリアキソンナトリウム水和物	2 4
		人赤血球液（放射線照射）	2 4
	その他	4 9 1	
	合計	9 5 8	
アナフィラキシー 反応	人血小板濃厚液（放射線照射）	5 0	
	スガマデクスナトリウム	4 0	
	イオパミドール	3 1	
	ロクロニウム臭化物	2 3	
	新鮮凍結人血漿	2 2	
	オキサリプラチン	2 1	
	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	2 1	
	人赤血球液（放射線照射）	2 1	
	沈降 1 3 価肺炎球菌結合型ワクチン （無毒性変異ジフテリア毒素結合 体）	1 5	
	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破 傷風トキソイド結合体）	1 3	
	その他	4 1 8	
	合計	6 7 5	
アナフィラキシー 様ショック	イオヘキソール	3	
	ロクロニウム臭化物	2	
	イオメプロール	2	
	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	
	フェンタニルクエン酸塩	1	
	セフォペラゾンナトリウム・スルバ クタムナトリウム	1	
	イオパミドール	1	
	アモキシシリン水和物	1	
	アジスロマイシン水和物	1	
		合計	1 3

アナフィラキシー 様反応	イオパミドール	6
	イオヘキソール	5
	スガマデクスナトリウム	5
	セフトリアキソンナトリウム水和物	3
	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	2
	モキシフロキサシン塩酸塩	2
	イオメプロール	2
	アムホテリシンB	2
	人血小板濃厚液（放射線照射）	2
	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン （無毒性変異ジフテリア毒素結合 体）	2
	その他	39
合計		70

※ 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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.21.0 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、医学的状態等) 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」に関連する用語を下記に示す。また、MedDRA 標準検索式 (SMQ) に「アナフィラキシー反応 (SMQ)」「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (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
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

アレルギー性ショック	Allergic shock
○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 薬剤に対するアナフィラキシー反応 動物性毒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 Anaphylactic reaction to drug Anaphylactic reaction to venom
○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

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver. 21.0）に収録されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成25～29年度 (令和元年6月集計)	アナフィラキシーショック	X線造影剤 (721)	121
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613)	98
		解熱鎮痛消炎剤 (114)	50
		局所麻酔剤 (121)	23
		鎮けい剤 (124)	23
		その他	190
		合計	505
	アナフィラキシー反応	合成抗菌剤 (624)	45
		解熱鎮痛消炎剤 (114)	37
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613)	28
		去たん剤 (223)	27
		総合感冒剤 (118)	13
		消化性潰瘍用剤 (232)	13
		その他	79
合計	242		

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。  
なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

## ○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

### ○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

### ○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)