

Emer Log エマログ 4

2019

Vol. 32

No. 4

チームで読める 救急医療の専門誌

◆新装刊◆

「エマージェンシー・ケア」改題

謹呈

MCメディア出版

選択の「**根拠**」が見える

救急薬剤 プラクティス

連載

「手強い」「人泣かせ」な心電図がやってきた!

やっかいな心電図クイズ

診断の鍵は上側にあり

「意味いた」「の脈拍おせしませ」

非典型的な救急画像はこう読む

「異常腸管ガス像がない＝腸閉塞ではない」は成り立つ?

救急現場ではどうする!?

患者家族の苦しみかた 一救急現場

全人的苦痛の緩和

MCメディア出版

I. ERでの薬剤

5 アナフィラキシー

—アドレナリン、抗ヒスタミン薬、ステロイド、 β_2 刺激薬など

鈴木勇三 Suzuki Yuzo

クローバーホスピタル 院長

本稿で紹介する薬剤

エピペン®注射液 (アドレナリン)、ポララミン®注 (抗ヒスタミン薬)、オルガドロン®注射液 (ステロイド)、 β_2 刺激薬、グルカゴンGノボ (グルカゴン)

CASE

17歳、女子高校生。主訴：全身の膨疹、呼吸困難。既往歴：スギ花粉症。現病歴：学校で昼食に惣菜パンを食べた。午後の体育の授業でランニングしたところ、皮膚掻痒感を自覚した。その後全身に膨疹が出現し呼吸困難感も伴うようになったため救急受診した。来院時現症：意識清明、血圧76/50mmHg、心拍数102回/min、呼吸数26回/min、SpO₂96%、胸部聴診で喘鳴なし、全身の皮膚に地図状の膨疹を認めた。

来院後経過：皮膚症状に加えて呼吸器症状と血圧低下が急速に出現していることからアナフィラキシーと診断した。患者を仰臥位にして下肢を挙上するとともに、直ちに大腿中央前外側部にアドレナリン (アドレナリン注) 0.3mg を筋注した。静脈の確保を行い生理食塩水を急速輸液した。抗ヒスタミン薬 (ポララミン®注) 5mg とステロイド (オルガドロン®) 3.8mg も点滴投与した。症状は2時間程度で軽快したが、二相性アナフィラキシーの出現を考慮し一晩経過観察入院とした。診断：後日判明したアレルギー検査結果は、総IgE 252IU/mL、特異的IgE抗体は小麦とグルテンは陰性、w5グリアジンはclass3であった。C4は26mg/dLと正常であった。小麦のアレルゲンコンポーネントであるw5グリアジン特異的IgE抗体が陽性であり、食後の運動でアナフィラキシーを発症していることから、小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis; WDEIA) と診断した。発作予防として、小麦を含む食事後2時間は運動しないよう指導し、発作時対策としてアドレナリン自己注射薬 (エピペン®) を処方した。

解説

■ アナフィラキシー治療の第1選択薬は、アドレナリン！ (表1)¹⁾

アナフィラキシーと診断した場合またはアナフィラキシーの疑いがある場合は、直ちにアドレナリンの筋注を行いましょう。アドレナリンはアナフィラキシーによる生命の危機的状況を是正する唯一の薬剤であり、打つタイミングが遅れると命取りになります。「迷わず打つべし!」です。アナフィラキシー発作以外で筋注してしまったエピペン[®]の報告では、重篤な副作用はなかったとされています。投与量は成人0.3~0.5mg、小児0.01mg/kg (最大0.3mg)です。投与ルートは筋注です。筋肉は血流が多いため、筋注した場合アドレナリンの最高血中濃度が高くなりその到達時間も速いためショック時も効果が得られます。筋注部位は上腕よりも

表1 アドレナリンの薬理作用・臨床的効果・想定される有害作用 (文献1より転載)

| | | |
|--------------|---|---|
| 推奨度* | B~C | |
| 注射投与時の薬理学的作用 | α_1 アドレナリン受容体 血管収縮作用の強化および血管抵抗の増加 (多くの器官系において) 血圧上昇 気道の粘膜浮腫の抑制 β_1 アドレナリン受容体 心収縮力増大 心拍数増加 β_2 アドレナリン受容体 メディエーターの放出低下 気管支拡張の促進 | |
| 臨床的意義 | 血圧上昇による低血圧およびショックの防止と緩和 上気道閉塞の軽減 蕁麻疹および血管浮腫の軽減 下気道閉塞 (あるいは狭窄) の軽減 | |
| 想定される有害作用 | 通常量の投与時 * 1:1,000 (1mg/ml) 0.01mg/kg の筋肉注射 * 最大量: 成人 0.5mg、小児 0.3mg | 蒼白、振戦、不安、動悸、浮動性めまい、頭痛。 上記症状は、薬理作用量が注射されたことを示す。 |
| | アドレナリン過量投与時 * 過度の急速静脈内投与 * 静脈内ボラス投与 * 1:1,000 (1mg/ml) 溶液を希釈せず静脈投与するなどの用量の誤りなど | 心室性不整脈、高血圧、肺水腫。 心臓自体がアナフィラキシーの標的臓器になりうることに注意。 したがって、既知の冠動脈疾患を有する患者、無症状の冠動脈疾患が判明した患者、冠動脈疾患を有しておらず、一過性の血管攣縮による症状を呈する患者 (小児を含む) において、アナフィラキシーの治療を行わない場合であっても、急性冠動脈症候群 (狭心症、心筋梗塞、不整脈) が発生しうる。 |

*推奨度 B: 少なくとも1つの非無作為化対照試験または他の種類の準実験的研究の結果によるもの、あるいは、こうした試験や研究からの類推によって得られた結果によるもの。

C: 比較研究などの非実験的記述的研究から得られたエビデンス、または無作為化対照試験もしくは準実験的研究からの類推によって得られた結果によるもの。

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

大腿の方がより血流が多く適しています。臀部は皮下脂肪が厚いため適していません。皮下注はショック時血流が低下しており効果が期待できないため不可とされています。効果不十分なら5~15分後に再投与します。

注1) 抗精神病薬との併用禁忌解除

ブチロフェノン系・フェノチアジン系などの抗精神病薬や α 遮断薬投与中の患者にはアドレナリンは併用禁忌でしたが、2017年6月30日付でアナフィラキシーの治療に関しては禁忌解除となりました。 α_1 受容体遮断下でアドレナリンを投与すると、 $\beta_{1,2}$ 受容体刺激が優位となり、「アドレナリン反転」と呼ばれる降圧作用が出現する危険があるとされるためですが、抗精神病薬の α_1 受容体遮断作用は比較的弱く、海外の添付文書にはクロロプロマジン以外は併用注意となっていません。

注2) β 遮断薬内服中はグルカゴンを投与する

β 遮断薬投与中でアドレナリンに十分な反応を示さない患者には、グルカゴンを投与します。グルカゴンは β 受容体を介さずに心筋のcAMP濃度を上昇させて心拍増加と心筋収縮力増強作用を示します。投与方法はグルカゴン (グルカゴンGノボ) 1~2mgをゆっくり静注します。効果不十分な場合は5~10分ごとに1mgを追加投与します。催吐作用があるため嘔吐による誤嚥に注意する必要があります。

■ アナフィラキシー治療の第2選択薬は、抗ヒスタミン薬、ステロイド、 β_2 刺激薬III 抗ヒスタミン薬 (H_1 受容体拮抗薬)

掻痒感、じんましん、血管性浮腫などの皮膚・粘膜症状に対して効果が認められています。したがって皮膚・粘膜症状がある症例に対して使用します。投与方法はポララミン[®]注 2.5~5mgを点滴投与します。内服可能であれば第1世代抗ヒスタミン薬 (ポララミン[®]、レスタミンコーワ) や効果発現が速い第2世代抗ヒスタミン薬 (タリオン[®]、ザイザル[®]、アレロック[®]、ピラノア[®]) も代用可能です。

抗ヒスタミン薬として、 H_2 受容体拮抗薬を H_1 受容体拮抗薬と併用投与すると、皮膚症状改善効果が高まるという報告がありますが、一定の見解は得られていません。 H_2 受容体拮抗薬単独投与で効果不十分である場合は、 H_2 受容体拮抗薬の併用を試みてもよいと考えます。投与はザンタック[®]注射液 50mg またはガスター[®]注射液 10mgを点滴投与します。

III ステロイド (グルココルチコイド)

二相性アナフィラキシー反応の予防目的で投与します。また即時作用については一定の見解はありませんが、ほかの作用機序の共通するアレルギー疾患の効果から推測し、第1選択薬投与後速やかに使用することが推奨されています²⁾。

表2 ステロイド注射剤の分類と添加物

| | コハク酸エステル製剤 | リン酸エステル製剤 |
|-----------|------------------------|------------------------------|
| ヒドロコルチゾン | サクシゾン® ソル・コーテフ® (P) | ハイドロコートン® (P, S) |
| プレドニゾン | 水溶性プレドニン® | |
| メチルプレドニゾン | ソル・メドロール® (40mg:L) | |
| デキサメサゾン | | デカドロン® (P) オルガドロン® (B, X) |
| ベタメサゾン | | リンデロン® (S, So) |

添加物の記号：パラベン (P)、亜硫酸塩 (S)、ベンゼトニウム塩化物 (B)、乳糖 (L)、ソルビトール (So)、キシリトール (X)

ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ®) 100~200mg またはメチルプレドニゾン (ソル・メドロール®) 1mg/kg を点滴投与します。ただしステロイド注射剤そのものでアナフィラキシーを起こすことがあり注意が必要です。グルココルチコイドは水に難溶性のため、注射剤はコハク酸カリウムを側鎖につけたエステル構造で製品化されています (表2)。NSAIDs 不耐症では潜在的にコハク酸エステルに過敏になっています。また防腐剤や緩衝剤としてパラベン、亜硫酸塩、乳糖などが使用されている製品があり、これらに過敏反応を起こすこともあります。

投与方法は、ワンショットで静注せずに点滴投与すること、投与中は観察を十分に行うことが重要です。初めて投与する時や重症例に投与する時は、リン酸エステル製剤を選択した方が安全と考えます。当院ではパラベンや亜硫酸塩を含まないリン酸エステル製剤であるオルガドロン®を使用しています。

III β₂ 刺激薬

喘息様の喘鳴、咳嗽、呼吸困難がある場合、気管支拡張薬として短時間作用性β₂刺激薬 (SABA) を投与します。メプチン®ユニット 0.3~0.5mL を生理食塩水 3mL 程度で希釈してジェットネブライザーで投与します。状況に応じて15~30分ごとに繰り返します。

■ アドレナリン、抗ヒスタミン薬、ステロイドが無効なアナフィラキシーの鑑別疾患

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema ; HAE) は補体成分 C1 インヒビターの量的または質的欠損がもたらす遺伝性疾患です。5万人に1人の頻度で発症します。ブラジキニンが過剰に産生されることで血管透過性が亢進し、顔面・喉頭・消化管・四肢に血管性浮腫を繰り返し、喉頭や舌の高度浮腫のために窒息死することがあります。皮膚・粘膜症状とともに呼吸器や消化器症状を呈することから、アナフィラキシーと誤診されることがあります。補体の C4 測定がスクリーニング検査として有用です。C4 が低値であれば C1 インヒビター活性を測

表3 アナフィラキシーの診断基準 (文献1より転載)

1. 皮膚症状 (全身の発疹、掻痒または紅潮) 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



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)

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



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
(腹部疼痛、嘔吐)

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



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

| | |
|------------|---------------------|
| 生後1カ月~11カ月 | < 70mmHg |
| 1~10歳 | < 70mmHg + (2 × 年齢) |
| 11歳~成人 | < 90mmHg |









Simons, FE. et al. WAO Journal. 4, 2011, 13-37. Simons, FE. J Allergy Clin Immunol. 125, 2010, 9181-81. Simons, FE. et al. アレルギー. 62, 2013, 1464-500 を引用改変

定して確定診断します。治療は C1 インヒビター製剤 (ベリナート®P) の点滴かブラジキニン B₂ 受容体拮抗薬であるイカチバンド (フィラジル®) を皮下注します。アナフィラキシーの治療薬であるアドレナリン・抗ヒスタミン薬・ステロイドはいずれも効果がありません⁴⁾。

■ アナフィラキシーについて

急速に発現する皮膚・粘膜症状 + a (呼吸器症状または循環器症状)、アレルゲン疑い物質曝露後に急速に2臓器以上に及ぶ症状、またはアレルゲン曝露後の急速な血圧低下に遭遇したらアナフィラキシーを疑うことが最も重要で、治療への第一歩となります (表3)。

表4 アナフィラキシー治療のプロトコル (文献1より転載)

| | |
|---|--|
| ①バイタルサインの確認 循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。 |  |
| ②助けを呼ぶ 可能なら蘇生チーム (院内) または救急隊 (地域)。 |  |
| ③アドレナリンの筋肉注射 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。 |  |
| ④患者を仰臥位にする 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。 |  |
| ⑤酸素投与 必要な場合、フェイスマスクが経鼻エアウェイで高流量 (6~8L/分) の酸素投与を行う。 |  |
| ⑥静脈ルートの確保 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。 |  |
| ⑦心肺蘇生 必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。 |  |
| ⑧バイタル測定 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。 |  |

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

アナフィラキシーを疑ったら、直ちに仰臥位にして下肢を挙上します (表4)。アナフィラキシー患者は坐位だと虚脱心臓の状態となるため、仰臥位での下肢挙上は単純な行為であるものとても重要です。そして直ちにアドレナリンを大腿中央前外側部に筋注します。

状況に応じて、酸素投与と急速輸液、および第2選択薬投与を行います。重症例に対しては、蘇生チームを編成して心肺蘇生を実施します。

アナフィラキシーは、搬送されてくるケースだけではなく、ERにおいては造影CTや抗菌

薬などの薬物を使用することによって院内発生するケースもまれではありません。

特に注射剤によるアナフィラキシーは、症状出現から心停止もしくは呼吸停止に至る時間 (中央値) が5分と短く、迅速な判断と対応が求められます。

日本医療安全調査機構による『注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析』において、「①アナフィラキシーはあらゆる薬剤で発症の危険があり、複数回、安全に使用できた薬剤でも発症し得ることを認識する」「②造影剤、抗菌薬、筋弛緩薬等のアナフィラキシー発症の危険性が高い薬剤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」「③薬剤投与後に皮膚症状に限らず患者の容態が変化した場合は、確定診断を待たずにアナフィラキシーを疑い、直ちに薬剤投与を中止し、アドレナリンを投与する」「④アナフィラキシー発症の危険性が高い薬剤を使用する場所には、アドレナリンを配備し、速やかに筋肉内注射できるように指示・連絡体制を整備する」などと提言されています²⁾。

常にアナフィラキシー発症の可能性を考えて、「アナフィラキシー対応プロトコル」を作成し、シミュレーションしておくことが大切です。

*アナフィラキシーの機序と薬剤効果



IgEを介する抗原刺激により肥満細胞や好塩基球が活性化

→ヒスタミン等の化学伝達物質を放出

- ・細動脈拡張 (血圧低下・ショック)
- ・毛細血管透過性亢進 (浮腫・じんましん)
- ・気管支平滑筋収縮 (喘鳴・呼吸不全)

~アドレナリンの作用~

←β₂受容体刺激作用で化学伝達物質放出抑制

←α₁受容体刺激作用で血管収縮・血圧上昇

β₂受容体刺激作用で心収縮力増大・血圧上昇

←α₁受容体刺激作用で浮腫改善

←β₂受容体刺激作用で気管支拡張

引用・参考文献

- 1) 日本アレルギー学会監修. アナフィラキシーガイドライン. 東京, 日本アレルギー学会, 2015, 1-23.
- 2) 西川正憲. アナフィラキシー, 日内会誌, 101, 2012, 3570-6.
- 3) 日本医療安全調査機構編. 注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析. 東京, 日本医療安全調査機構, 2018, 1-29.
- 4) 堀内孝彦ほか. 遺伝性血管性浮腫ガイドライン改定2014年版. 補休, 51 (2), 2014, 24-30.