

アナフィラキシーショックの薬

最近アナフィラキシーショック用の点鼻薬が発売されましたが、今回はその周辺のお話。

1) アナフィラキシーショックとは

アナフィラキシーガイドライン2022(日本アレルギー学会編集)によると以下の2つの基準のいずれかを満たす場合はアナフィラキシーである可能性が非常に高いとしています。

1. **皮膚、粘膜、またはその両方の症状**(全身性の蕁麻疹、掻痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹等)が急速に(数分～数時間で)発症した場合。さらに少なくとも次の1つを伴う。

- a. **気道または呼吸**: 重度の呼吸器症状(呼吸困難、呼気性喘鳴・気管支れん縮、吸気性喘鳴、PEF(最大呼気流速)低下、低酸素血症など)
- b. **循環器**: 血圧低下または臓器不全に伴う症状(筋緊張低下、失神、失禁など)
- c. **その他**: 重度の消化器症状(重度の痙攣性腹痛、反復性嘔吐など)

2. **典型的な皮膚症状を伴わない場合**で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極めて高いものに暴露された後、血圧低下(収縮血圧が90mmHg未満等)または気管支れん縮や喉頭症状(吸気性喘鳴、変声、嚥下痛など)が急速に(数分～数時間で)発症した場合。

2) アナフィラキシーに係わる死亡数

2001年から2020年までの集計ですが、**死亡総数は1,161例**になります。内訳は**医薬品452例(38.9%)**、**ハチ刺傷371例(32.0%)**、食物49例(4.2%)、血清9例(0.8%)、詳細不明280例(24.1%)となっています。医薬品が最も多くなっていますが2013年が37件と最も多く、2018年以降は10件から8件と減少傾向にあります。一方、ハチ刺傷は2001年から2004年までが26件～24件、2003年にエピペン注射が発売されましたが2004年から2007年は年平均21件と劇的には減少していません。それでも2017年から2020年では年平均12件とようやく減少してきた印象があります。これらはあくまでも死亡した人数であり適切な治療により改善されたアナフィラキシー例も多くあると思います。さらにハチ刺傷も見逃せません。

3) アナフィラキシーの発症機序

最も多いのは**免疫グロブリンE(IgE)が関与**する免疫学的機序で、その誘因物質には食物、刺咬昆虫(ハチ、アリ)の毒、薬剤があります。また**直接マスト細胞(肥満細胞)を活性化**しヒスタミン等のアレルギー物質を放出する非免疫学的機序もあり、その誘因物質は運動・寒冷・日光などの物理的要因、アルコール、薬剤があります。その他にも複数の機序の関与や解明されていない機序もあり複雑です。

4) 日本におけるアナフィラキシーの誘因別発症比率

日本アレルギー学会が2015年2月～2017年10月に調査した結果では、食物68.1%、**医薬品11.6%**、食物依存性運動誘発アナフィラキシー5.2%、昆虫刺傷4.4%等となっています。

2)の死亡数と比べると食物が7割近くと多くを占めていますが、その中では牛乳が22%、卵が20%、小麦が12%を占めていました。本ニュースでは医薬品に注目しているので医薬品に絞っていきます。誘因では食物の次に位置しているとはいうものの2)のように医薬品による死亡数は最多でした。また多くの医薬品の重大な副作用にアナフィラキシーショックが記載されています。

1. 医薬品のアナフィラキシー症例と死亡率(以下はPMDAでの集計報告になります)

2004年4月～2018年2月にPMDAに報告され発生時期が2005年1月～2017年2月の症例を集計した結果ではアナフィラキシー発症例は16,916例、死亡例は419例で死亡率は2.5%でした。言い換えるとアナフィラキシーを起こすと100人に2～3人は死亡するということになります。ただ母数が不明なのでアナフィラキシー自体を起こす確率は不明です。

2. 医薬品の種類別の発症例と死亡率(PMDA重篤副作用対応マニュアル「アナフィラキシー」より)

死亡率の最も多い医薬品は抗生物質でアナフィラキシー発症2,103例中の死亡数が100例で4.8%を占めます。次いで造影剤などの検査薬での死亡率が3.5%、さらに腫瘍薬の死亡率が2.3%と続きます。抗生物質の中ではβラクタム剤カルバペネム系のアナフィラキシー発症率3%で**死亡率が9.5%**。βラクタム剤ペニシリン系の発症率が14%で**死亡率6.8%**。βラクタム剤セフェム系の発症率が67%で**死亡率4.8%**。ニューキノロン系は別途に集計されておりアナフィラキシー発症例697例中8例の死亡が確認されており**死亡率は1.1%**になります。セフェム系の発症率が高いのはそれだけ他の抗生剤より使用の絶対数が多いためと考えられますがβラクタム剤の中では死亡率が低い数値を示しているのでペニシリン系よりは安全な薬と考えられます。ペニシリン系でアレルギーが多くなる機序はペニシリン骨格の開裂でできた**ペニシロイル基**がタンパク質と結合して高分子となって抗原になりアナフィラキシーの頻度を高くしていると考えられています。

5) 治療薬には何がよいか？(アドレナリン以外は第二選択薬の位置づけ)

①アドレナリン

第一選択薬の位置づけ。αβ受容体刺激作用をもちα1=α2、β1=β2と各受容体を同等に刺激する。

α1受容体刺激：血管収縮作用強化、血管抵抗性増加、血圧上昇、気道粘膜浮腫抑制

β1受容体刺激：心収縮力増大、心拍数増加

β2受容体刺激：炎症性メディエーター放出低下、気管支拡張促進。

以上の作用から低血圧およびショックを血圧上昇により防止・緩和。上気道閉塞の軽減。蕁麻疹および血管性浮腫の軽減。下気道閉塞あるいは狭窄の軽減などが期待できます。

製品：エピペン注射(筋注)、ネフィー点鼻液。この中で**ネフィー点鼻液は2026年2月**に発売された**新剤形**製剤の点鼻薬でエピペン注射の手技より簡便なところが特徴です。バラツキは大きいもののT_{max}はエピペン注射が8～15分、ネフィー点鼻が30分とエピペンの方が早く、有効性は評価方法が異なりますがエピペン注は14例中1例が死亡(インタビューフォーム)でネフィー点鼻は主症状の改善で73.3%(添付文書から11例/15例)となり有効性比較は難しいところです。ただネフィー点鼻は簡便とは言え**鼻の調子が悪いと吸収に影響が出る**可能性もあり、いずれにして両薬剤とも補助療法の薬剤のため**使用後は必ず医療機関を受診**するよう**警告**が発せられています。

②抗ヒスタミン薬(カルフエラミン又はゾフェンドラミン静注、セリジン経口投与等)

第二選択薬の位置づけですが、アドレナリンが最優先となります。皮膚症状や粘膜症状を軽減しますが気道閉塞や血圧低下およびショックは防止・改善できないため**救命効果はありません。**

③β2受容体刺激薬(サルメテロール吸入投与等)

喘鳴、咳嗽、息切れなどの下気道症状に有効ですが、上気道閉塞などの症状には無効、また血圧低下およびショックは改善できないため**救命効果はありません。**

④糖質副腎皮質ホルモン剤(ヒドロコルチゾン又はメチプレドニゾロン静注、プレドニソン又はプレドニゾロン経口投与等)

炎症促進性タンパク質をコードする活性化遺伝子の転写を阻害してアレルギーの遅発相反応を軽減しますが作用発現には数時間を要するためアナフィラキシー発症後の**最初の数時間の救命効果はありません。**遅延性アナフィラキシー防止に使用されるもののエビデンスはありません。(終わり)