

厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

救急救命士による救命救急処置に関する研究

= アナフィラキシーショックの救命率向上に関わる

早期処置の妥当性とその実施方法 =

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 野口 宏

平成20年4月10日

目次

I 総括研究報告

研究報告書概要及び骨子	-----	1
-------------	-------	---

愛知医科大学病院高度救命救急センター 野口 宏(主任研究者)

II 分担研究報告

1 救急初療におけるアナフィラキシーショック

① 想定される事例(ハチ、食物、薬物等)・疫学的分析	-----	3
----------------------------	-------	---

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部 海老澤元宏

② アナフィラキシーショックに対する急性期治療の意義と重要性	-----	10
--------------------------------	-------	----

日本医科大学救急医学講座 久志本成樹

2 病院前救護におけるエピペン導入医学的効果、副作用	-----	15
----------------------------	-------	----

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部 海老澤元宏

3 本邦における救急救命士のエピペン使用における課題

① ワシントン州シアトル市およびキング郡の実態調査より	-----	18
-----------------------------	-------	----

愛知医科大学病院高度救命救急センター 中川 隆

② 教育、資格、プロトコール、MCとの連携	-----	27
-----------------------	-------	----

救急救命九州研修所 郡山 一 明

4 救急救命士に求められる今後の処置拡大	-----	36
----------------------	-------	----

島根大学医学部救急医学講座 坂野 勉

5 病院前救急医療における救急救命士に求められる役割	-----	39
----------------------------	-------	----

名古屋市立大学病院救急部 竹内 昭 憲

I 総括研究報告

研究報告書概要及び骨子

愛知医科大学病院高度救命救急センター 野口 宏(主任研究者)

1) 研究目的

アナフィラキシーショックの発生は年間5,000～6,000人とも言われている。それらのうち50～60人が死亡するとされる。

その原因とされるものは食物、蜂などの有害動植物や天然ゴム製品など多岐にわたる。そのため日常的に非医療現場での発生が多くみられる。これに対応する為には、AHAの2005年ガイドラインにも示された様に、現場でのエピネフリンの投与(以下エピペン)が推奨されている。我が国においても2003年から医師の処方下に自己または保護者の使用が認められている。しかしながら、本人が年少者でありエピペンを自ら使用できず、かつ保護者が同伴していない状況等のように、予めエピペンの処方を受けていても何らかの理由で使用できない場合や、医師から予めエピペンの処方を受けていない者がアナフィラキシーショックに陥った場合の現場での対応が課題である。現在、救急の現場に駆け付ける救急救命士もその使用は認められていない。

そのため救急救命士にその使用を認めることで我が国の病院前におけるアナフィラキシーショックの救命率向上に如何に関与するか、また救急救命士にその使用を認めるためには如何なる条件が必要かを検討することを目的とした。

2) 研究方法と検討項目

救急救命士によるアナフィラキシーショックに関連する救急処置に関してその救命率向上に関わる早期処置の妥当性について文献並びにアメリカでの現地調査により以下の点を中心に検討した。

- a 我が国におけるアナフィラキシーショックの発生状況
- b アナフィラキシーショックに対する急性期治療の意義と重要性
- c 病院前救護におけるエピペン導入の医学的効果, 副作用
- d 救急救命士による投与が有効と思われる場合の救急救命士への教育, 資格, プロトコル, メディカルコントロール体制との連携について, 検討すべき課題について, アメリカでの現状調査
- e 今後救急救命士に求められる処置拡大

3) 結果と考察

我が国の疫学的調査では年間60人前後が死亡し、その原因としてはハチ、薬物、食物などが挙げらる。1995年から導入された林野庁職員では蜂刺傷で8年間に15例にエピペンが使用され

I 総括研究報告

14例が救命されたとのことである。食物アレルギーによる玉置らの全国の救急施設での調査では4例の死亡例の検討報告がなされているが、いずれも救急施設到着時には心肺機能停止状態であり、病院前救護でのアドレナリン使用の重要性が示唆されている。

アナフィラキシーの重症化の予測は困難とされている。診断治療の遅れは気道閉塞、循環虚脱を来し、致命的病態となる。そのため早期に重症化を認識し、適切な処置が必要とされる。

このことから緊急治療を要する症状の判断能力を身につけ、その有効性が立証されているアドレナリンの早期投与が必要となる。

先の林野庁でのエピネフリン自己注射(エピペン)の報告、それ以降に採用された各種アナフィラキシーショックに対する病院前でのエピペンの使用による劇的な効果を挙げているとの報告から、その有効性は明らかとなっている。一方アメリカ・ワシントン州シアトル市、キング郡での調査でもその有効性は示され、EMTによるエピペン投与が少女のナッツアレルギーによるアナフィラキシーショック死以来、可能となっている。

アナフィラキシーショックの救命率向上のための早期処置として、使用のタイミングや使用方法の講習・指導さえ受ければエピペンの救急救命士による使用はその有効性、使用上の安全性をも勘案して妥当と言える。ただし現在養成している救急救命士に対して何らかの方法と期間を付加した教育(観察プロトコルの作成、使用法の実技)体制の構築が必要である。

一方各種ショックをはじめ病院前救護での早期救急処置は早期に現場から開始されるべきであることは論を待たないところである。

救急救命士の病院前救急医療での処置内容に関しては現在まで薬剤投与はその投与経路を問わず心肺停止者に対してのみに限定されていた。2005年国際的ガイドライン(AHA)との整合性を保つことが必要な時期にきたとの考えもある。そのため我が国における救急救命士の業務に関して再検討する必要があることも研究で言及した。

4) 研究により得られた成果の今後の活用・提供

アナフィラキシーショックに対する病院前救護でのエピペンの有効性が確認できたことから今後救急救命士による使用が可能となれば、アナフィラキシーショックの救命率改善をもたらすであろう。安全性については、医師からエピペンの処方を受けられた患者に対して、救急救命士がエピペンを使用することは問題がないと考えられるが、処方を受けていない患者に対しては、更に救急救命士に現場での観察能力とメディカルコントロール体制の向上・充実を図ることが肝要となる。今後、実現に向けてプロトコルの周知、検証体制の確立、教育研修体制に整備を行う必要が生じるがこれも病院前救護のレベルアップに繋がることは疑う余地のないことである。

II 分担研究報告

1 救急初期治療におけるアナフィラキシーショック

① 想定される事例(ハチ、食物、薬物等)・疫学的分析

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部 海老澤元宏

1) 想定される事例

● アナフィラキシーとその分類

アナフィラキシーは全身性のアレルギー反応で複数の臓器で症状が出現しショックに進展しうる状況を指すことが多い¹⁾。発症は通常急激であり、症状は軽症例から致命的な例まで存在する。アナフィラキシーの原因として多いものは昆虫刺傷(主にハチ毒)、食物、薬物が代表的なものであり、しばしば致死例も存在する。図1に示すようなアナフィラキシーによる発症機序による分類が一般的である。大きくIgE依存性の反応と非IgE依存性の反応に分けられるが、実際の救急現場での両者の臨床症状の区別はつけられない。反応の早さや重症度を決定するのは原因物質の進入ルート(静注・筋注・皮下注・経口の順に遅い)や原因アレルゲンの量、さらに宿主側の要因によることが多い。

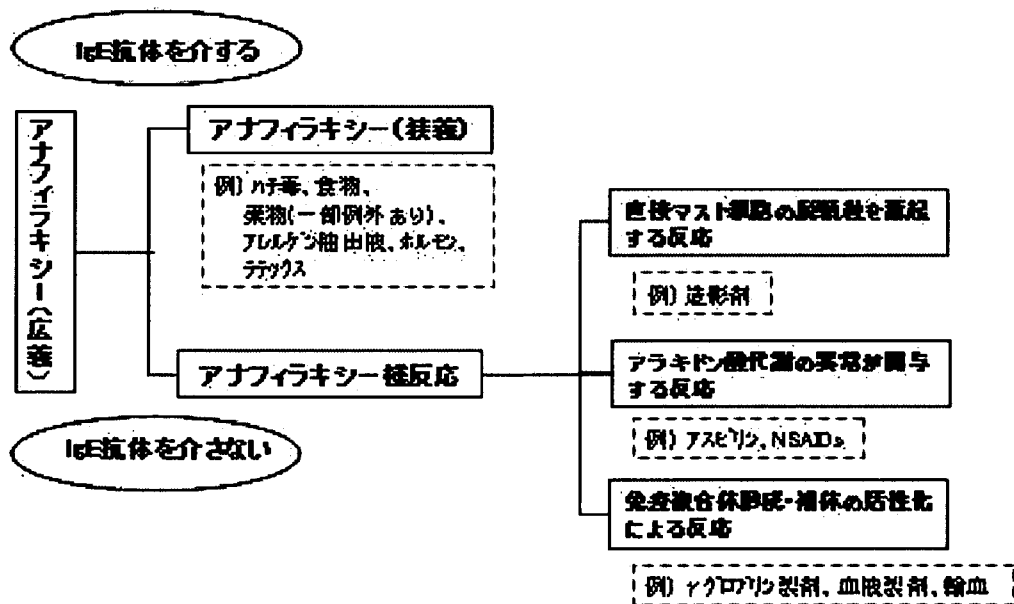


図1:発症機序によるアナフィラキシーの分類

II 分担研究報告

2) 疫学的分析

アナフィラキシーの我が国における有病率の実態は不明であるが、平成19年4月に文部科学省から発表された平成16年度6月末時点での全国の公立の小、中、高等学校3万6061校に所属する児童生徒12,773,554名のアレルギー性疾患の有病率調査においてアナフィラキシーの既往を持つ児童は0.14%であることが示されている(図2)²⁾。

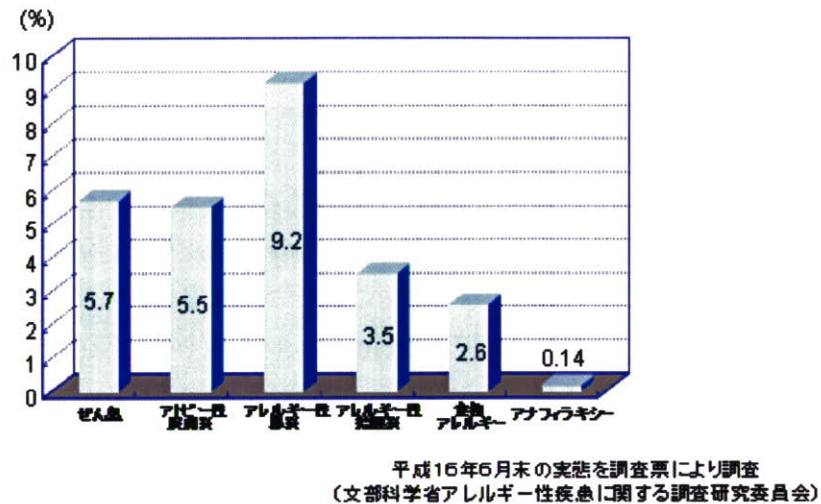


図2: 児童生徒全体のアレルギー疾患有病率

表1: 我が国アナフィラキシーショックによる死亡例の疫学 (厚生労働省人口動態統計より)

死因	95年	96年	97年	98年	99年	00年	01年
総計	60人	46人	46人	51人	55人	61人	58人
ハチ	31人	33人	30人	31人	27人	34人	26人
食物	4人	2人	2人	4人	3人	1人	3人
薬物	18人	8人	10人	12人	18人	19人	17人
血清	1人	0人	0人	1人	0人	1人	0人
不明	6人	3人	4人	3人	7人	6人	12人

表1に示すように我が国におけるアナフィラキシーショックによる死亡で最も多い原因はハ

チ刺傷、次いで薬物である。1995年から2001年までのデータにおいて毎年ほぼ一定であった³⁾。ハチ毒によるアナフィラキシーショックの疫学の詳細は不明であるが、ハチ刺傷のほとんどはスズメバチとアシナガバチでミツバチの頻度は少ない。長野県佐久総合病院のハチ刺傷の患者の統計では7月から10月に多く認められている。佐々木らの報告によるとわが国ではチ毒によるアナフィラキシーショックの事例に対してエピペンが以前より試験的に用いられている⁴⁾。林野庁で働く職員は国有林の管理を行っておりハチ刺傷率は毎年総職員の5～8%に及び、林野庁は1995年から国有林で働く職員を対象にエピペンを導入している。林野庁が職員へのエピペンの交付を開始したのは1987年に3名の職員がハチ刺傷により死亡し、刺傷5分以内に症状が出現し20分以内に死亡していると推定されたからである。刺傷場所はいずれも山奥であり患者の搬送に手間取り医療機関到着まで時間がかかり、エピペンの導入以外にハチ刺傷による死亡例を防ぐ手だてがないと判断したのである。エピペン導入後の8年間にハチ毒によるアナフィラキシーのうち15例においてエピペンが使用され、14例は救命され死亡は1例のみであったと報告されている。死亡例の原因としては3番目であったが、アナフィラキシーの発生の原因として発生件数で圧倒的に多いものは食物である。

表2に「食物アレルギーの診療の手引き2005」に示されている臨床分類を示す⁵⁾。

表2 食物アレルギーの病型分類 (食物アレルギー診療の手引き2005より)

臨床型	発症年齢	頻度の高い食品	耐性の獲得(寛解)	アナフィラキシーショックの可能性	食物アレルギーの機序	
新生児消化器症状	新生児期	牛乳(育児用粉乳)	(+)	(-)	IgE非依存型	
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎*	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	多くは(+)	(-)～(+)	主にIgE依存型	
即時型症状 (じんましん、アナフィラキシーなど)	乳児期～成人期	乳児～幼児: 鶏卵、牛乳、小麦、そば、 魚類など 学童～成人: 甲殻類、魚類、小麦、果物類、 そば、ピーナッツなど	鶏卵、牛乳、 小麦、大豆など (+) その他の多く (-)～(±)	(++)	IgE依存型	
特殊型	食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FEIA/FDEIA)	学童期～成人期	小麦、エビ、イカなど	(-)～(±)	(+++)	IgE依存型
	口腔アレルギー症候群(OAS)	幼児期～成人期	果物・野菜など	(-)～(±)	(±)～(+)	IgE依存型

*慢性の下痢などの消化器症状、低タンパク血症を合併する例もある。
全ての乳児アトピー性皮膚炎に食物が関与しているわけではない。

II 分担研究報告

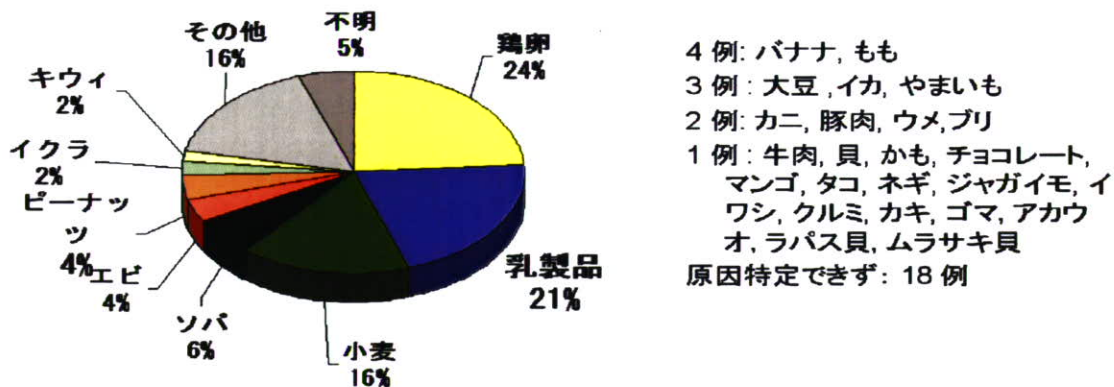


図3: ショック症状を誘発した原因食品

この分類においてそれぞれのタイプの特徴をまとめており、アナフィラキシーの起こし易さを(-)~(+++)まで表現している。厚生労働科学研究「食物アレルギーの実態および誘発物質の解明に関する研究」(主任研究者:海老澤元宏)における分担研究「平成13年全国食物アレルギーモニタリング調査」におけるアナフィラキシーのデータを紹介する⁶⁾。

食物アレルギーによる誘発症状として皮膚88%, 呼吸器27%, 粘膜23%で、アナフィラキシーは11%の症例に認められた。アナフィラキシーを誘発した食品は、鶏卵24%, 乳製品21%, 小麦16%と主要3抗原が半数以上を占めるが、それ以外にも図3に示すように多彩な食品が原因となっていた。即時型食物アレルギーに対する医療機関の対応は外来86%, 入院12%となっており、アナフィラキシー例11%の多くは入院加療が必要となっていると推定された。玉置らの全国の救急施設における調査にて我が国の食物アレルギーによるアナフィラキシーショックでの4例の死亡例の年齢・原因食品・死亡状況が初めて明らかにされた⁷⁾。

表3: 食物アレルギーによる死亡例 (1999年~2004年)

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢/性別	4歳/男	23歳/女	56歳/女	62歳/男
原因食品	チョコレート	甘エビ	ソバ	マグロの刺身
受診時DOA	あり	あり	あり	あり
摂取から発症まで	10分	1時間	直後	2時間
発症から搬送まで	32分	67分	25分	25分
発症からエピネフリン投与まで	35分	82分	45分	38分
原因食品の診断	あり	あり(カニ)	なし	あり
喘息合併	あり	あり	なし	なし
死亡年	2001年	2004年	2002年	2001年

表3に示すように死亡に至った状況は全例において救急施設到着時には心肺機能停止状態であり、病院前救護、特にアドレナリンの使用の重要性が示唆される。米国での食物によるアナフィラキシーによる致死例は年間50～100例あり、致死例の多くのケースで2相性反応が認められている。Bockらが米国の致死性アナフィラキシー32例を検討した結果、①思春期あるいは若年成人が多い、②原因食品の90%以上がピーナッツやナッツ類、③病歴が確実な21例中20例に喘息合併、④アドレナリンの非使用例が大部分—などが明らかになった⁸⁾。

3) エピペンの適応と使用のタイミングについて

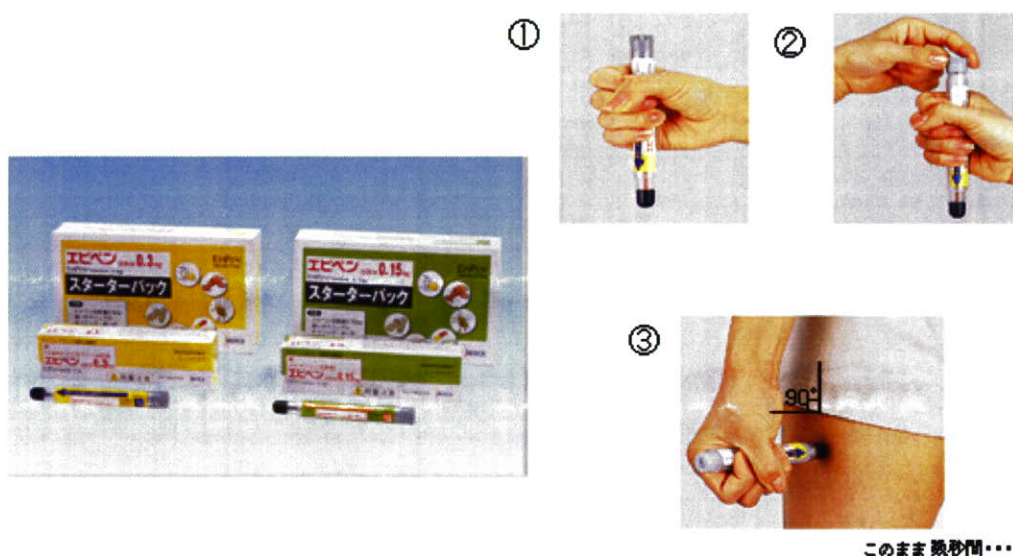


写真1: エピネフリン自己注射用製剤エピペン注射機0.3mg & 0.15mgと実際の使用方法

写真1に示すようにエピペンはわが国ではマイラン製薬より輸入販売されており、長さ14.4cm、重さ34.1gの円筒の中に0.1%のアドレナリンのアンフル(2ml)と注射針が内蔵され

使用時にバネの力により注射針が出て0.3ml(0.3mg)あるいは0.15ml(0.15mg)を筋肉注射することが可能になる自己注射用の製剤である。アドレナリンの使用量は通常0.01mg/kgであるのでそれを参考に体重から換算してどちらを選択するかは決めればよい。非使用時には安全キャッ

表4: エピペンの適応について

- 全身性のじんましんに喘鳴などの呼吸困難等を伴う場合(血圧低下がなくても適応である)
- 過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取した場合やハチ刺傷の場合に明らかな前駆症状などの異常を感じた場合
- 過去にショックを起こし循環不全に到ったケースでは食物摂取した場合やハチ刺傷された場合にたとえ症状が出現していなくても使用の適応である

II 分担研究報告

プが作動を止めており、使用時に安全キャップを取り外し大腿外側に針が出る側（安全キャップの反対側）を圧迫することにより衣類などの上からでも筋肉注射が可能である。エピペン[®]は1回限りの使い捨ての自己注射製剤であり再度使用はできない。わが国では平成15年8月よりエピペン0.3mgがハチ毒に対して承認され、さらに平成17年4月より薬物・食物によるアナフィラキシーに対してもエピペン0.3mgおよび0.15mgが承認され小児を含め処方可能となったが、使用頻度が処方例全体の0.3%程度のため保険適応はなく自費での購入に限られている。

表5 食物によるアナフィラキシーの臨床的重症度

Grade	皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
1	限局性痒感、発赤、じんましん、血管性浮腫	口腔内痒感、違和感、軽度口唇腫脹	-	-	-
2	全身性痒感、発赤、じんましん、血管性浮腫	上記に加え、悪心、嘔吐	鼻閉、くしゃみ	-	活動性変化
3	上記症状	上記に加え、繰り返す嘔吐	鼻汁、明らかな鼻閉、咽頭喉頭の痒感/絞扼感	頻脈(+15/分)	上記に加え、不安
4	上記症状	上記に加え、下痢	嘔声、犬吠様咳嗽、嚥下困難、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ	上記に加え、不整脈、軽度血圧低下	軽度頭痛、死の恐怖感
5	上記症状	上記に加え、腸管機能不全	呼吸停止	重度徐脈、血圧低下、心拍停止	意識消失

H. Sampson: Pediatrics. 2003; 111: 1601-8.

ハチ毒も含めアナフィラキシーショックの際にどのタイミングでエピペンを使用するかという点に関しては議論のあるところだが、少なくとも低血圧などのショック状態になってから使用するでは遅すぎると考えられている（ショック状態になればもちろん自己注射は不可能）。エピペンを使用するタイミングとしては表4に示す状況が提唱されている⁹⁾。前駆症状（例えばじんましの出現）があればすべてに使用するというのも過剰であるが、アナフィラキシーショックはハチ毒の場合のように急速で激烈な場合もあり、過去に重篤なアナフィラキシーショックの既往のある患者では異常な感覚におそわれた場合にはエピペンの使用をためらう必要はない。通常食物による致死的なアナフィラキシーショックではアドレナリンの投与を発症から30分以内に行うことが救命できるかの大きな分岐点になると報告されている⁸⁾。 Sampsonが提唱している食物によるアナフィラキシーの重症度分類を表5に示す¹⁰⁾。食物によるアナフィラキシーに対してはアドレナリンの筋注やエピペンの適応は表5においてグレード3以上で必要と考えればよい。アナフィラキシーショックの際には基礎疾患として喘息の合併も致死例において重要な危険因子であり、気道狭窄はアナフィラキシーショックの死亡の原因のかなりを占める⁸⁾。したがって皮膚症状

などに加えて喉頭・下気道症状が出現した時点でエピペンをを用いることは推奨される。副作用としては循環器系への作用を中心として心悸亢進、不整脈の出現、悪心、嘔吐、頭痛、振戦などが主なものである。アドレナリン自体が動脈硬化症・心室性不整脈・甲状腺機能亢進症・糖尿病などでは原則投与禁忌であるのでエピペンの処方高齢者では注意が必要である。エピペンはあくまで治療の補助という位置づけでありアナフィラキシーショックの治療を完結するものではなく、必ず医療機関を受診することが義務づけられている。処方する医師は登録制であり必ずエピペンに関して患者さんに十分理解していただくようにビデオまたはCD-ROMにて情報提供をしてから処方することになっている。平成19年4月30日現在で全国の登録医は24、353名で処方した医師は20、224名に上っている。またエピペンが使用されたケースはモニターされており発売から平成19年4月30日末までの総販売本数は33808本で、うち使用された例は181例(使用率:0.53%)であった。

References

- 1) Middleton's Allergy Principles & Practice 6th Edition vol 2: Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions, p1497-1535, Mosby, 2003
- 2) 文部科学省 アレルギー性疾患に関する調査報告書 アレルギー性疾患に関する調査研究委員会 平成19年3月
- 3) 海老澤元宏、玉置淳子、今井孝成 アナフィラキシーショックとエピペン 呼吸 25(8): 780-4, 2006.
- 4) 佐々木真爾、斉藤幾久次郎、臼田誠、他. 蜂毒アレルギーによるアナフィラキシーの予防と治療—林野庁における対応:エピペンの利用—、アレルギー・免疫; 10(9): 1154-1168, 2003
- 5) 海老澤元宏:食物アレルギーの対応について 厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き2005」、アレルギー-55(2): 107-114, 2006
- 6) 飯倉洋治、今井孝成:「重篤な食物アレルギーの全国調査に関する研究」(食物アレルギーの実態および誘発物質の解明に関する研究)、平成13年度厚生科学研究費補助金免疫アレルギー等研究事業報告書、p64-66。
- 7) 玉置淳子、島崎修次、海老澤元宏 食物によるアナフィラキシーの関与が推測された死亡例の国内調査 日本救急医学会雑誌 16:564-566, 2005.
- 8) Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol. Jan;107(1):191-3, 2001
- 9) Position Statement 34, Anaphylaxis in schools and other child-care settings. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Board of Directors.
- 10) Sampson H A, Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 111(6):1601-8, 2003.

② アナフィラキシーショックに対する急性期治療の意義と重要性

日本医科大学 救急医学

久志本成樹

多臓器の症状を呈するアレルギー反応であるアナフィラキシーは、その重症化の予測が困難であり、診断と治療の遅れは、上気道と下気道の閉塞および循環虚脱から致死的な病態となりうる。IgE抗体を介する狭義のアナフィラキシーとIgE抗体を介さないアナフィラキシー様反応は、いずれも肥満細胞や好塩基球からの大量のメディエーター放出により生じるものであり、急性期における診断と治療は同様である。身体の一部位にとどまるアレルギー反応から多臓器にわたるアナフィラキシー、さらにアナフィラキシーショックは一連の病態であり、重症化の認識を早期に行い、適切な治療を行うことがその転帰に大きな影響を与えるものである¹⁻³⁾。

1) 緊急の治療を要するアナフィラキシーの判断

原因となりうる食物、薬物の摂取や蜂による刺傷などの原因物質への暴露後、比較的短時間(多くは30分以内)に症状を認めることが多く、症状発現までの時間が短いほど、重症化する危険性が高いとされる。初期症状としては、限局性掻痒感、蕁麻疹、血管性浮腫がみられることがもつとも多いが、急速に症状の進行する場合には、これらの皮膚所見出現の遅れや欠如もある¹⁻⁴⁾。

初期症状の評価においては、①意識レベル(低酸素状態あるいは循環不全を反映する)、②上気道および下気道症状(発語障害、咳、stridor、wheeze、呼吸困難など)、③ショックの有無、④皮膚所見(発赤、掻痒感、蕁麻疹、血管性浮腫など)、⑤消化器症状(嘔気、嘔吐、下痢など)に注意する。どのような症状に対して、いかなる治療を行うかは臨床医の判断に委ねられるが、過去の重篤なアナフィラキシー歴のある場合、および食物アレルギーでは下記 Sampson の重症度分類⁵⁾による grade 3 以上で、後述する早期のアドレナリンの投与を考慮する。

Grade	皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
1	限局性掻痒感、 発赤、蕁麻疹、 血管性浮腫	口腔内掻痒感、 違和感、 軽度口唇腫脹	—	—	—
2	全身性掻痒感、 発赤、蕁麻疹、 血管性浮腫	上記症状に加え、 悪心、嘔吐	鼻閉・くしゃみ —	—	活動性変化
3	上記症状	上記に加え、 繰り返す嘔吐	鼻閉、明らかな鼻汁 咽頭・喉頭感(+/15/分) 掻痒感/絞扼感	頻脈	上記に加え、不安
4	上記症状	上記に加え、 下痢	嘔声、犬吠様咳嗽 嚥下困難 呼吸困難、喘鳴 チアノーゼ	上記に加え、 不整脈 軽度血圧低下	軽度頭痛、死の恐怖感
5	上記症状	上記に加え、 腸管機能不全	呼吸停止	重度徐脈 血圧低下、 心拍停止	意識消失

2) 心肺停止にいたる重症化を防ぐための超急性期治療

a 死亡症例とその原因病態

心肺停止の病因や臨床症状、発現する臓器症状は多岐にわたり、治療アプローチに関する無作為化試験はほとんど存在しない。急速に悪化しうる一連のアレルギー反応であるアナフィラキシーは、いずれも心停止につながる重篤な病態になる可能性があるとの認識が不可欠である。Pumphery RS らによるアナフィラキシーにより死亡した剖検56例の解析報告をみると、23例では咽頭・喉頭の浮腫があったが、23例ではアレルギー反応を示唆する所見が認められていない。このことは、上気道あるいは下気道閉塞によらず、急速な循環不全により死亡した症例が多く存在することを示唆するものと考えられる。しかし、食物アナフィラキシーでの死亡16症例では、呼吸不全が13例の死亡原因となっている⁶⁾。アレルゲンの種類によりその死亡原因には違いが報告されてはいるが、いずれにせよ、上気道または下気道閉塞による呼吸不全、あるいは循環虚脱が死亡につながるものである^{4,6,7)}。

臨床的に気管支閉塞による死亡例では、肉眼的にも顕微鏡的にも肺に著しい過膨張が認められる。気管支の顕微鏡的所見は、管腔内分泌物貯留、気管支周囲のうっ血、粘膜下浮腫、好酸球浸潤が認められる。喉頭蓋および喉頭での血管性浮腫では、機械的閉塞が生じる。呼吸不全のない血管虚脱から死に至った症例では、血管内容量減少を伴う諸臓器のうっ血が認められている^{3,5)}。

b アドレナリン早期投与の妥当性と有効性

アドレナリンは、 α アドレナリン作動性効果と β アドレナリン作動性効果の両方をもち、血管収縮作用、気管支平滑筋弛緩作用、細静脈透過性亢進の改善作用を有する。

Sampson らは食物によるアナフィラキシーでの死亡6例、気管挿管を要する致死症的症例7例を報告しているが⁸⁾、死亡6例では3～30分で症状が出現し、1時間以内でのアドレナリン投与は2例のみであった。一方、気管挿管を要したが生存した7症例では、全例5分以内に症状が出現しているものの、1例を除き、30分以内にアドレナリンの投与が行われていることが示されている。30分以内にアドレナリンの投与が行われなかった1例は、食物摂取2分後に嘔吐があったものの、その後全く症状がなく、90分後に全身性蕁麻疹や呼吸器症状が出現し、摂取130分後に投与されたものである。さらに、報告された case series においても死亡症例のうちアドレナリン投与を受けたものは非常に少ない⁸⁻¹⁰⁾。英国で登録された1992年から1998年までの死亡例をみても、いずれかのタイミングでアドレナリンを投与された症例は全体の20%にとどまるとされる⁹⁾。

Lee らによる小児の二相性反応例の解析によると、全体の6%が二相性反応を呈していたが、二相性反応(-)症例では初回アドレナリン投与までの平均時間は48分であったのに対して、二相性反応(+)例では平均190分と報告されており、早期のアドレナリン投与は死亡に至る重篤な状態の回避につながるるとともに、二相性反応の回避につながる可能性が示唆されている¹¹⁾。

II 分担研究報告

c 超急性期における治療としてのアドレナリン投与

他の救急疾患と同じく、重症例に対しては、気道、呼吸と循環補助が不可欠であり、医療施設においてまず行うべきは、高流量酸素とアドレナリン投与である¹⁻⁴⁾。そして、アナフィラキシーに対する超急性期治療の第一選択薬として、医療施設内だけでなく、プレホスピタルにおいても位置づけられるのはアドレナリンであり、すでに記載したように、より早期の投与が重要となる。

- a) 皮下投与では吸収と最高血漿濃度到達の遅れがあること、さらにショック症例では著明に遅延することから、筋肉内投与が行われる(成人筋肉内投与量 0.3 - 0.5 mg)。臨床症状の改善が認められない場合、15~20分ごとに繰り返して投与する。
- b) 生命の危険が切迫した重篤なアナフィラキシー症例では、アドレナリンを静脈内投与する(0.1 mg を5分かけてゆっくりと静脈内投与する。または、1-4 μ g/分で持続静脈内投与する。

d アドレナリンとともに重要な急性期治療

アドレナリン投与とともに、以下に記載する急性期治療も高いレベルのエビデンスに基づくものではなく、コンセンサスに基づく診療行為として薦められるものである。

a) 酸素投与

アナフィラキシー症例の治療においては、低酸素状態を防ぐとの観点からも高流量酸素投与は必須の急性期治療である²⁾。とくに、皮膚症状にとどまらず、多臓器症状が継続するもの、低酸素、循環不全がすでに認められるもの、 β 作動薬の吸入を行うもの、アドレナリンの繰り返し投与を要するものなどには、酸素投与を行うことが推奨されている¹⁾。

b) 気道の確保

上気道の閉塞症状を呈する場合には、気管挿管あるいは輪状甲状靭帯切開による気道確保が必要である。下気道の閉塞に伴う酸素化あるいは換気不全が認められる場合、呼吸停止、心停止症例においても気管挿管を行う^{1,3)}。

c) 輸液療法

アナフィラキシーにともなう血管透過性の亢進により、循環血液量の50%もの血管内容量が10分以内に間質へ漏出しうる。アドレナリン投与により速やかなショックからの離脱が得られない場合には、循環動態の安定化のために輸液療法が必要である。成人では1~2Lの晶質液の輸液を行うが、はじめの5分間に5~10mL/kgを急速に投与する。小児においても、30ml/kgの輸液が初期1時間に必要となる。さらに、成人では4~8Lの急速輸液すら必要とされることがあり、アナフィラキシーショックに対する循環動態の維持に不可欠の治療である¹⁻³⁾。とくに、心停止症例では急速大量輸液が必要となる。

d) 抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬(H1受容体拮抗薬)は、アドレナリンに続くsecond-lineの薬剤として位置づけられるものである。ジフェンヒドラミン25~50mgあるいは1~2mg/kgを静脈内あるいは筋肉内に投与する。アナフィラキシーに対して単独で使用されるべき薬剤ではない¹⁻³⁾。

e) H2-ブロッカー

シメチジンやラニチジンなどの H₂ 受容体拮抗薬は、ジフェンヒドラミンとの併用時には、ジフェンヒドラミン単独投与と比較して有用である可能性がある。しかし、その作用発現には時間を要し、ジフェンヒドラミンと同じく、アドレナリンに続く second-line の薬剤として位置づけられるものである^{1,2)}。

f) 吸入β作動薬

アドレナリン抵抗性の気管支攣縮、または気管支攣縮のみが主症状である場合にはアルブテノールの吸入を行う(例: 2.5~3mg を3mLの生理食塩水に溶解して使用)。ただし、致死的喘息として治療される症例のなかにはアナフィラキシー症例が含まれている可能性があり、アドレナリンではなく、気管支拡張薬を繰り返し投与することには注意が必要である^{1-3,12)}。

g) 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドの有益な効果発現には4から6時間を要するとされ、急性の症状には無効である。しかし、気管支攣縮、低血圧、蕁麻疹の再発予防には有効であろう。また、上気道の反復性血管性浮腫を伴う特発性アナフィラキシー症候群では、発作の頻度や症状の重症度を軽減させるのに有効であろう¹⁻³⁾。

h) グルカゴン

アドレナリンが無効の場合、とくにβ遮断薬が投与されている患者にはグルカゴンが有効なことがある。作用時間が短いため、1~2mg を5分ごとに静脈内または筋肉内投与する。

多臓器の症状を呈するアナフィラキシーは、その診断と治療の遅れは、上気道と下気道の閉塞と循環虚脱から致死的な病態となりうる。この治療においては、高流量酸素投与とともにアドレナリンの早期投与がもっと重要となる。また、上気道あるいは下気道閉塞症状を呈し、呼吸不全をとまなう、または切迫した状態においては適切な気道確保が必要となる。循環虚脱に症例では、循環血液量の50%にまで達しうる間質への血漿成分の漏出に対する循環血液量の補正のために、迅速な輸液療法が求められる。致死的病態の回避には、速やかなアドレナリンの投与を柱とした、これらの治療がもっとも大切であることを強調したい。

References

- 1) Lieberman P, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-S523.
- 2) anaphylaxis. *Circulation* 2005;112:IV-143 – IV-145.
- 3) Austen KF. Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis. In *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th ed. Eds. Harrison TR, et al. McGraw-Hill, New York, 2005, pp1947-1956.
- 4) UpToDate; Fatal anaphylaxis.
http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=anaphyla/5402&selectedTitle=1~150&source=search_result
- 5) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-1608.
- 6) Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273-276.
- 7) Pumphrey, RS, Gowland, MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom,

II 分担研究報告

- 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018.
- 8) Sampson, HA, Mendelson, L, Rosen, JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327:380-384.
 - 9) Pumphrey, RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144-1150.
 - 10) Greenberger, PA, Rotskoff, BD, Lifschultz, B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:252-257.
 - 11) Lee, JM, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic Reactions in Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106:762-766.
 - 12) Rainbow J, Browne GJ. Fatal asthma or anaphylaxis ?. *Emerg Med J.* 2002;19:415-417.

2 病院前救護におけるエピペン導入の医学的効果、副作用

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部 海老澤元宏

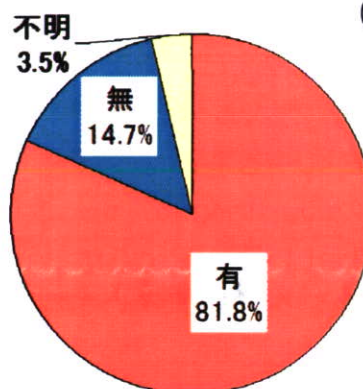
	10歳未満	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	不明	合計
ハチ毒	0	0	4	6	16	32	25	14	3	0	100
食物 (0.3mg)	1	7	2	4	1	5	2	2		1	25
食物 (0.15mg)	9	1	0	1	0	0	0	0	0	0	11
食物依存性運動誘発アナフィラキシー (0.3mg)	2	5	0	2	2	0	0	0	0	0	11
食物依存性運動誘発アナフィラキシー (0.15mg)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
薬物	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3
その他	1	2	2	3	3	2	3	1	0	0	17
合計	14	17	9	16	24	39	30	17	3	1	170

1) 解析対象(表 6)

我が国においてエピペンが承認された平成15年8月から平成19年4月末までにエピペンが実際に使用された181例のうち記載漏れなどを除いた170例に関して解析を加えた。使用された症例のアナフィラキシーの原因に関してはハチ刺傷が100例、食物が36例、食物依存性運動誘発が14例、薬物3例、その他が17例であった。0.3mg 製剤(154例)と0.15mg 製剤(16例)に分けて分析してみると0.3mg ではハチ毒が64.9%を占めたのに対して0.15mg では食物が68.8%を占めていた。ハチ刺傷に対する使用では50歳代が最多の32例、食物では食物依存性運動誘発も含めると10歳代が14例と最多で、10歳未満が13例と続いた。薬物に対する使用は40代で2例であった。ハチ刺傷はスズメバチとアシナガバチがほとんどで、食物に関しては小麦が最多であった。

アナフィラキシー症状の発現状況

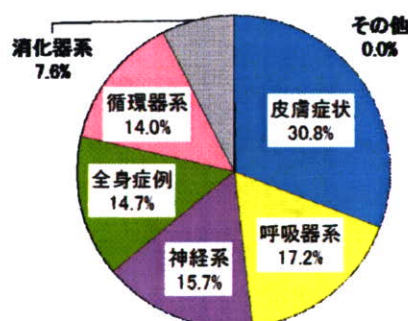
(n=170)



有	139
無	25
不明	6
合計	170

エピペン投与前に発現した症状

(140例 516件)



皮膚症状	159
呼吸器系	89
神経系	81
全身症状	76
循環器系	72
消化器系	39
その他	0
合計	516

2) 発現症状、時間経過について

エピペンの使用は過去にショックを経験

している例では原因に対する暴露があった場合に症状が出現しなくても使用に踏み切ることがある。今回の解析対象において使用前に何らかの症状があった症例は139例であった。それらの症状の内訳は皮膚症状が最も多く30.8%、次いで呼吸器症状17.2%、神経系症状15.7%、全身症状14.7%、循環器症状14%と続いていた。1症例あたりに平均3.7ずつの器官別症状が観察されていた。ハチ毒70例においてはアレルギーの暴露から症状の発現までの時間は5分以内が最多の52%で、15分以内に62.7%の症例において症状の出現が認められていた。食物(食物依存性運動誘発も含む)・薬物による35例ではハチ毒よりも症状の出現までの時間は多少長いも

の15分以内に症状の出現は43.6%に認められ、30分以内に症状が出現した割合は64.1%であった

3) エピペンの使用の実際

エピペンの投与を行っていたのは患者本人が最多で83.5%、家族8.2%、医師4.7%であった。エピペンの使用のタイミングはハチ毒では5分以内が61%、食物・薬物では30分以内が51.2%であった。

4) 効果および有害事象

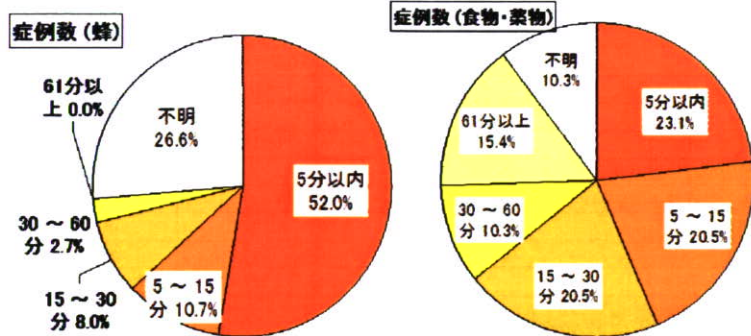
患者の転帰は回復が67.6%、改善が22.9%と著しい効果が認められていた。有効性の評価は80.9%において確認され、悪化例は1例も認められなかった。有害事象に関しては誤使用例以外では詳細不明例を除いて認められなかった。

5) まとめ・考察

エピペンは各年齢のアナフィラキシー患者に対して患者本人・保護者により使用されていたが、記載漏れ以外の報告例において有害事象は認められていなかった。記載漏れに関しては、有害事象があれば通常まず報告されることを考慮するとエピペンは安全に使用され劇的な効果を上げていたと言えると考えられる。医師からの指導のもと医学的に素人の患者および保護者がほと

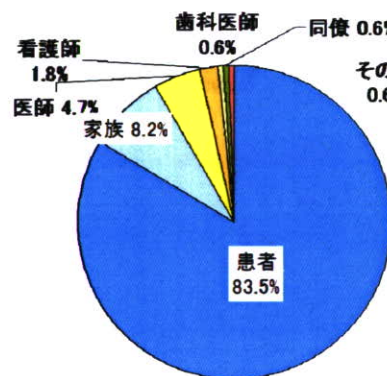
アレルギー曝露から症状発現までの時間

(初期症状無症例19例・誤注射症例6例を除く)



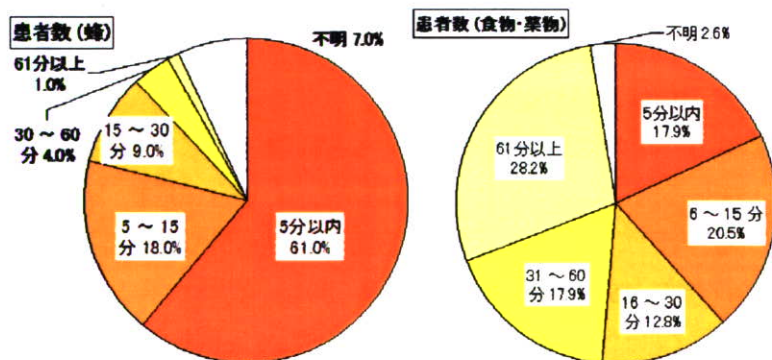
	5分以内	5～15分	15～30分	30～60分	61分以上	不明	合計
蜂	39	8	6	2	0	20	75
食物・薬物	9	8	8	4	6	4	39

エピペン注射液の投与者



患者	142
家族	14
医師	8
看護師	3
歯科医師	1
同僚	1
その他	1
合計	170

アレルギー曝露からエピペン投与までの時間

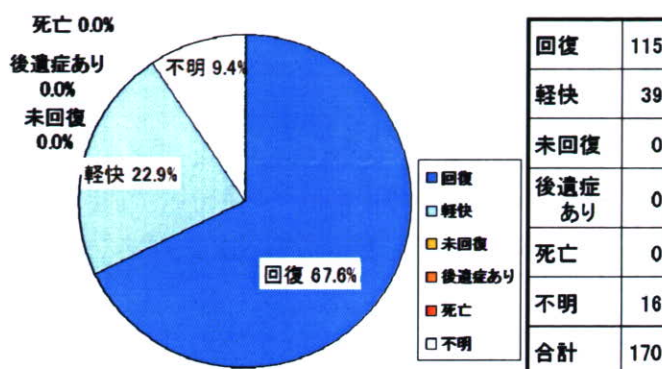


	5分以内	5～15分	15～30分	30～60分	61分以上	不明	合計
蜂	61	18	9	4	1	7	100
食物・薬物	6	8	6	7	11	1	39

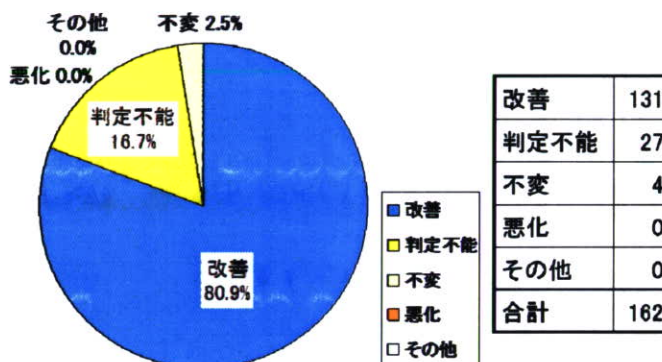
んどエピペンの注射を行っていた訳であるが、救命救急士であれば使用のタイミングや使用方法の講習・指導さえ受ければ安全に施行可能である。アナフィラキシー患者に対する病院前救護としてより広く行われた場合年間60名程度のアナフィラキシーによって失われている命の多くを救える可能性があるばかりではなく、治療の遅れから低酸素脳症を来たし後遺症を残す例の未然の防止も可能であると思われる。さらにアナフィラキシーショックまで進展し入院の集中治療にかかる治療のコストも軽減できることも大きなメリットとなるであろう。

資料提供;マイラン製薬

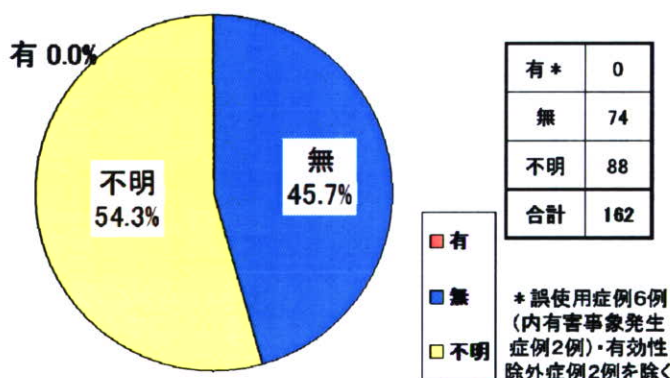
アナフィラキシー症状の転帰



エピペン注射液の有効性評価



有害事象発現状況



II 分担研究報告

3-① ワシントン州シアトル市およびキング郡の実態調査より

愛知医科大学病院 高度救命救急センター 中川 隆

1) はじめに

1992年にわが国では救急救命士がプレホスピタルケアの新たな担い手となったが、これは米国のパラメディック制度をお手本としてスタートした。救急救命士の心肺停止症例に対する特定行為は救急医療関係者のみならず一般市民からも大きな関心と期待が寄せられた。この救急救命士制度の健全な運用に欠かせないメディカルコントロールの重要性について、制度発足当初はごく一部を除き医療関係者や消防職員はもちろんのこと国・地方自治体行政担当者に十分に理解されているとは言い難い状況であった。しかし10余年を経過した今、全国各地のメディカルコントロールの取り組みは様々な形態を見せながらも定着してきた感がある。この間に救急救命士の業務高度化が図られ、包括的指示下の除細動に続き気道確保法として気管挿管、そしてアドレナリン投与も可能になったものの、あくまで心肺停止症例を対象にしたものであり、心肺停止の患者への器具を用いた気道確保、薬剤投与の枠の中での業務の拡大である。この点からみると制度発足から何ら変更がない。

一方では業務高度化の今後の方向性として、非心肺停止症例にこそ救急救命士の介入により救命が期待できる傷病例があることも確かである。その代表例のひとつがアナフィラキシーであり、ハチ刺傷、食物・薬物アレルギーにより危機的状態に陥ると死に至ることも稀でなく、かかる症例に遅滞なくアドレナリン投与ができれば救命の可能性が高まると考えられる。

救急救命士制度のモデルとなった米国においても有数の救急医療先進都市・地域であるワシントン州シアトル市およびキング郡を訪問し、アナフィラキシー症例に対するパラメディックおよび救急隊員の活動状況を調査した。ここで得た情報をもとにわが国の実情に即した救急救命士の今後の業務拡大につき考察した。

調査日:

2007年2月4～5日

訪問先:

ハーバービューメディカルセンター、シアトル市消防局メディック・ワン

情報提供者:

- ・Michael K. Copass (ワシントン大学ハーバービューメディカルセンター教授、シアトル市・キング郡救急医療メディカルディレクター)
- ・Jonathan M. Larsen (シアトル市消防局消防指令補、救急コーディネータ、訓練部門担当)
- ・Mike Helbock (シアトル市・キング郡公衆衛生部局 救急訓練・教育担当責任者)

2) シアトル市、キング郡における救急出動体制

救急車の現場派遣は基本的には2層出動体制であり、まずEMT隊が現場に出動する。通報者の情報から重症と判断される場合、あるいは現着したEMT隊の判断に基づいた要請により指令