

二相性アナフィラキシーの特徴：
救急外来における多施設前向き観察研究

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系救急医学専攻

大屋聖郎

2021 年

指導教員 木下浩作

二相性アナフィラキシーの特徴：
救急外来における多施設前向き観察研究

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系救急医学専攻

大屋聖郎

2021 年

指導教員 木下浩作

目次

第1章 研究の概要

第2章 緒言

2-1 研究の背景

2-2 二相性アナフィラキシーについて

2-3 研究の目的

第3章 対象と方法

3-1 研究のデザインと設定

3-2 対象患者

3-3 アナフィラキシーおよび二相性アナフィラキシーの診断と定義

3-4 調査項目

3-5 アウトカム

3-6 統計の手法

第4章 結果

4-1 結果の概要

4-2 二相性アナフィラキシーの特徴

4-3 二相性アナフィラキシー症例の詳細

第5章 考察

第 6 章 結語

第 7 章 参考文献

第 8 章 表

第 9 章 研究業績

第 10 章 謝辞

概要

背景: アナフィラキシーとは、全身のアレルギー反応で、時として致死的となりうる。このアレルギー反応のほとんどは単相性であるが、なかには最初の反応の後に症状が再燃する二相性アナフィラキシーが存在する。この反応の発症頻度については 0.4%から 23%と報告に大きな差が存在し、またその危険因子や防御因子などの特徴についても不明な点が多い。本研究の目的は、救急外来における二相性アナフィラキシーの特徴を明らかにし、アナフィラキシーという重篤な疾患に対する適切な診療を提供することである。

対象と方法: 2016年6月から2019年5月までの3年間、国内2施設において前向き観察研究を実施した。救急外来でアナフィラキシーと診断されたすべての症例を対象とし、患者属性、病歴、臓器症状、使用した薬剤、臨床経過、契機となった物質を調査した。アウトカムは二相性アナフィラキシーの発症とし、調査項目とアウトカムの関係を統計学的に解析した。

結果: 最終的に 302 例が本研究に参入された。年齢の中央値は 32 歳 (IQR 13-37)で、女性は 182 例 (60.3%)であった。アナフィラキシーの契機となった物質で最も多かったのは食物の 230 例 (76.2%)であった。二相性アナフィラキシーは 19 例 (6.3%)に認められた。アレルギーの病歴や症候と二相性アナフィラキシーとの関連はなかった。治療に関しては、アドレナリンの使用と二相性アナ

フィラキシーの発症に関連がみられた (オッズ比 0.3 (95% CI: 0.1-0.9))。ステロイド等の使用、重症例、契機となった物質と二相性アナフィラキシーとの関連はなかった。二相性アナフィラキシーの発症時間は2時間から48時間であった (中央値10時間)。

結論: 今回の本邦初となる二相性アナフィラキシーに関する多施設前向き研究において、二相性アナフィラキシーの発症頻度は6.3%であった。初期治療においては、アドレナリンの投与が二相性アナフィラキシーの発症を抑制する可能性が示唆された。また二相性アナフィラキシーの発症時期は約半数が10時間を超える特徴を示した。従ってアナフィラキシー患者の診療においては、二相性アナフィラキシーの発症を防ぐための積極的なアドレナリンの投与と、適切な経過観察を考慮するべきである。

緒言

2-1 研究の背景

アナフィラキシーとは、時として致命的となりうる全身のアレルギー反応である。このアレルギー反応のほとんどは、症状が一度発現した後は終息する単相性であるが、なかには非典型的な経過を辿る症例が存在する。二相性反応とは、最初のアレルギー反応の後、原因となった物質との接触なしに症状が再燃もしくは新規の症状が出現するものとされる¹。この反応は病院でアナフィラキシーの治療を受けて、症状が消失して帰宅した後におこる可能性があり、また致命的となりうるため臨床医はしばしばこの反応を懸念している。

2-2 二相性アナフィラキシーについて

二相性反応の頻度については、小児の食物による致命的な症例群では23%に及んだとする研究が存在する²。また一方で、近年の救急外来における成人の後ろ向き研究では0.4%との報告があり³、二相性反応の頻度については報告により大きく異なっている。さらに二相性反応の特徴については、危険因子、重症度、再発時間などに関する報告は存在するが^{4,5,6}、これらは後ろ向きや単施設による限られた研究からの知見であり、その特徴については未だ明らかではない。またこれまでの研究における再燃反応は、なんらかの症状が再発した

ものを検討した場合がほとんどで、発疹のみで追加治療を要さない場合など臨床的に比較的重要性の低い症例も含まれていた。しかし臨床的な意義を追求するのであれば、蕁麻疹だけの再燃反応ではなく致死的となりうるアナフィラキシーの再発、すなわち二相性アナフィラキシーに関する検討を行うべきである。

2-3 研究の目的

本研究の目的は、臨床的に重要となる二相性アナフィラキシーの発症頻度と特徴を明らかにし、救急外来におけるアナフィラキシー患者の適切な診療を確立することである。

対象と方法

3-1 研究のデザインと設定

本研究は多施設前向き観察研究として、2016年6月から2019年5月までの3年間、国内2施設で実施した。いずれの施設も救命救急センターかつ臨床研修指定病院である。日本大学附属板橋病院は、東京都板橋区にあり、ベッド数1025床、救急医15名を有し、年間約27000人の救急患者を受け入れている。また横浜労災病院は、神奈川県横浜市にあり、650床、救急医15名を有し、年間約27000人の救急患者を受け入れている。

すべての症例は少なくとも1人の救急科専門医が診療を担当している。アナフィラキシーやアレルギー反応に対する明確なプロトコール等は存在しないため、診療はアナフィラキシーに関するガイドラインをもとに担当医の判断で行われる^{7,8,9,10}。すなわち初期治療においては、アドレナリンを体重に応じて0.01mg/kg筋注し(成人の最大量は0.5mg、小児の最大量は0.3mg)、また必要に応じて追加投与を行い、さらにステロイドやヒスタミンH1拮抗薬、ヒスタミンH2拮抗薬の投与を考慮する。

本研究は、2施設それぞれの倫理委員会の承認を得て実施した(日本大学附属板橋病院：RK-170912-10、横浜労災病院：27-68)。また対象となったすべての患者に研究の説明を行い、書面による同意を得た。

3-2 対象患者

救急外来でアナフィラキシーと診断されたすべての患者さんを対象とした。また心肺停止状態で来院された患者については、病歴などの情報が少なくアナフィラキシーの正確な診断が困難なため除外した。

3-3 アナフィラキシーおよび二相性アナフィラキシーの診断と定義

本研究におけるアナフィラキシーの診断基準は、National Institutes of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) 基準を採用した (表 1)¹¹。

二相性アナフィラキシーについては、最初のアレルギー反応の後に 1 時間以上の無症候性期間をはさんで原因となったアレルゲンとの接触なしに症状が再燃したもので¹、かつ臨床的な重要性を考慮して、再燃した症候に対しても NIAID/FAAN の診断基準を満たすものと定義した。すなわち発疹だけの再燃症状などは二相性アナフィラキシーからは除外した。

3-4 調査項目

患者属性 (年齢、性別)、アレルギーの病歴 (アナフィラキシー、気管支

喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー、薬剤アレルギー)、臓器症状と理学的所見(皮膚、呼吸、循環、消化器)、ショックの有無、使用した薬剤(アドレナリン、ステロイド、ヒスタミン H1 拮抗薬、ヒスタミン H2 拮抗薬)、臨床経過、重症度、契機となった物質について調査を行った。またこれらの項目については、以前の研究を参考にして選択した^{2,3,4,5,6}。

臨床経過については、再診もしくは帰宅後約1週間を経過した時点で電話による経過の確認を行った。また電話での問診で再発の疑われた症例は、速やかに救急外来を再診することにより経過を確認した。二相性アナフィラキシーの発症時間については、初期症状が消失してから症状が再燃するまでの時間と定めた。重症度については、初期の症状と再発の症状とでそれぞれ異なる基準により評価を行った。初期症状の重症度については、ショックもしくは複数回のアドレナリン投与のある場合を重症、そうでないものを非重症とした。また再発時の重症度については、初期症状と比較して再燃時の症状がどの程度変化するかを調査の目的とし、初期症状と同程度の場合を中等症、初期症状よりも軽度の場合を軽症、初期症状よりも重篤な場合を重症とする3段階による評価を行った。この3段階評価については、3人以上の救急医の多数決により判定した。アナフィラキシーの契機については、病歴をもとに可能な限り検索し、原因が明らかでない場合には不明とした。

3-5 アウトカム

二相性アナフィラキシーの出現とした。

3-6 統計の手法

すべての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学さいたま医療センターのホームページで無償配布されている。

連続変数については平均値と標準偏差 (standard deviation: SD)、もしくは中央値と四分位点 (interquartile range: IQR)を適切に用い、名義変数については数値と百分率 (%)で示した。また連続変数については Student T test もしくは Mann-Whitney U test を、名義変数については Pearson χ^2 もしくは Fisher exact tests を適切に使用した。アウトカムに影響を及ぼす因子について、上記の単変量解析を用いて、オッズ比 (odds ratio: OR)および 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI)を算出した。p 値が 0.05 未満の場合、統計学的有意とした。

結果

4-1 結果の概要

3年間の研究期間中にアナフィラキシーと診断されたのは307例であった。同意書が取得できなかった2例と、フォローアップができなかった3例が除外となり、最終的に本研究に参入されたのは302例であった。患者基本特性を表2に示す。年齢の中央値は32歳 (IQR 13-37)で、女性は182例 (60.3%)であった。病歴に関しては、アナフィラキシー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー、薬剤アレルギーのうち、いずれかに該当する症例 (アレルギー疾患の既往をもつ症例)は179例 (59.3%)であった (1症例に複数の疾患が併存する場合もあり)。初期症状が重症であったのは14.6%で、入院率は80.8%であった。アナフィラキシーの契機となった物質で最も多かったのは食物 (230例 (76.2%))で、次に薬剤 (33例(10.9%))の順となっていた。また全症例を通じて死亡例はなかった。

4-2 二相性アナフィラキシーの特徴

302例のうち、二相性アナフィラキシーは19例 (6.3%)に認められた。表3に二相性アナフィラキシーの特徴に関する詳細を示す。アレルギーの病歴 (アナフィラキシーの既往など)や症候と二相性アナフィラキシーとの関連はなかつ

た。初期治療に関しては、207例 (68.5%)にアドレナリンが使用されていた。またアドレナリンの使用と二相性アナフィラキシーの発症には有意な関連を認めた (OR 0.3 (95% CI:0.1-0.9), p 値 = 0.02)。ステロイド等の薬剤の使用、重症例 (ショックもしくは複数回のアドレナリン投与)、また契機となった物質と二相性アナフィラキシーとの関連はなかった。

4-3 二相性アナフィラキシー症例の詳細

二相性アナフィラキシーを呈した19例の詳細を表4に示す。二相性アナフィラキシーの発症時間は2時間から48時間の間であった (中央値10時間)。初期の重症度については、19例中18例が非重症で、1例のみが重症であった。再発時の重症度に関しては、軽症7例、中等症8例、重症4例であった。また再発の治療として19例中7例にアドレナリンの投与が行われていた。19例のうち11例には初期治療でアドレナリンが使用されておらず (アドレナリン使用率 42.1%)、またこの11例のうち8例 (72.7%)は食物が契機となった症例であった。

考察

二相性反応は、1925年に Duke によって初めて唱えられ、その後 1986年に Stark と Sullivan によって 25 例のアナフィラキシー患者に対して初めての研究が行われた⁴。それ以降いくつかの単施設後ろ向き研究が実施され、2007年には Ellis と Day による 103 例を対象とした単施設前向き研究において二相性反応の頻度が 19.4%と報告された¹²。しかし、2014年には Grunau らによる 496 例を対象とした比較的大規模な 2 施設後ろ向き研究によって、臨床的に重要となる二相性反応の頻度が 0.4%と報告された³。また同年 Lee らは、541 例の単施設前向き研究により、二相性反応の危険因子が、アナフィラキシーの既往、契機となった物質が不明、下痢・Wheezing の症候である可能性を報告した¹³。翌年には Ko らと Grunau らがそれぞれステロイドの使用と二相性反応に関する報告を行ったが、両者の主張は異なるものであった^{14,15}。2017年に Lee らは、改めて後ろ向きと前向きを合わせた 872 例の単施設研究を行い、二相性アナフィラキシーの頻度が 4.1%、また危険因子としてアナフィラキシーの既往、契機となった物質が不明、アドレナリン使用の遅延を報告した¹⁶。さらに本年、Lee を含む Liu らによる 2 施設前向き研究により、二相性アナフィラキシーの頻度が 5.1%、アドレナリン使用の遅延が危険因子だと発表した¹⁷。一方本邦においては、2014年に著者によって行われた後ろ向き単施設研究が本疾患に対する主

要な研究であったが⁶、今回実施した本研究が、本邦で初めて実施された、また同時期に発表された Liu らと並んで世界初となる、二相性アナフィラキシーに関する多施設共同前向き研究となった (表 5 参照)。

本研究の主な結果は以下である。まず、二相性アナフィラキシーの発症頻度は 6.3%であった。次に、アドレナリンの使用と二相性アナフィラキシーの発症との間に有意な関連性を認めた。最後に、二相性アナフィラキシーの発症時期については、約半数が 10 時間を超えていた。

二相性反応の出現する頻度については先にも述べたとおり、0.4%から 23%との報告がある^{2,3}。今回の二相性アナフィラキシーの発症率は 6.3%であったが、これは近年行われた米国の救急外来での後ろ向きと前向きを合わせた研究結果の 4.1%、また同じ研究者により 2 施設まで拡大して行った前向き研究での 5.1%と同様の結果となった^{16,17}。これは本研究と近年のこれらの研究においては、二相性アナフィラキシーの診断基準に NIAID/FAAN が用いられており、これにより厳密に診断されたことが比較的近い数値となった要因のひとつと考えられた。

二相性アナフィラキシーの関連因子については、アドレナリンの使用が防御因子となる可能性が本研究において示唆された。これまで、発症から 1 時間以内に限定したアドレナリン投与と二相性反応との関連について述べられた調

査は存在する^{16,17,18}。しかし本研究では、投与時期に限定を加えることなく、アドレナリンを投与すること自体が二相性アナフィラキシーの発症を抑制する可能性が示された。このことは、アナフィラキシーという致命的となりうる患者に対して、より積極的なアドレナリンの投与が必要であることが示唆されることから、本研究結果が今後の救急診療に与える影響力は決して低くないと考えられる。この二相性アナフィラキシーの機序に関してはいくつかの仮説があるが、そのひとつに不十分な初期治療のために症状を制御できず後で症状が明らかになるとする説が存在する^{19,20}。またアドレナリンは、 α および β アドレナリン刺激による各臓器への効果に加えて、サイクリック AMP を増加させることによる β アドレナリン受容体の刺激により、肥満細胞および好塩基球からのさらなる炎症性メディエーター放出を阻害するとされる²¹。もしこれらの説が正しければ、アナフィラキシーに対するアドレナリンの使用が、二相性アナフィラキシーの発症を抑制できる可能性が考えられる。またアドレナリンの投与については現行のガイドラインにおいて強く推奨され、さらにこれは患者がショック状態等の比較的重篤な場合でなくても使用されるべきとされる^{7,8,9,10}。しかしこれまでの研究におけるアドレナリンの使用率は、Grunau らの 54%³、Lee らの 51%と 59%^{13,16}、Liu らの 71%で¹⁷、本研究でも 68.5%に留まっていた (表 5)。また今回二相性アナフィラキシーを呈した症例のうち、循環器

症状を認めたのは 19 例のうち 1 例のみで、また消化器症状を認めたものもわずか 5 例であった。これは循環器症状に乏しい症例、また消化器症状を呈さないことで多数の臓器に症状を認めない症例が、一見軽症にみえることでアドレナリンの積極的な使用を見送られた可能性も考えられた。このため仮にアドレナリンがすべてのアナフィラキシー患者に使用されていたなら、二相性アナフィラキシーの発症頻度がさらに低下した可能性も考えられた。さらに本研究においては、アナフィラキシーの契機となった物質の 76.2%が食物であり、これはこれまでの研究のほとんどが 30%程度であったのと比べて明らかに高い割合を占めていた^{15,16,17}。また一般に薬剤や蜂毒に比べて食物によるアナフィラキシーの発症経過は緩徐となることが報告されている²²。これらのことを踏まえると、食物がアナフィラキシーの誘因となる際は、症状の発現が比較的緩徐となることで、当初は比較的軽症と判断されてアドレナリンの積極的な使用が見送られ、後に症状が明らかになるという可能性が考えられた。実際、本研究において二相性アナフィラキシーを呈した 19 例のうち、11 例には初期治療でアドレナリンが使用されておらず (アドレナリンの使用率は 42.1%)、またこの 11 例のうち、少なくとも 8 例 (72.7%)は食物が契機となった症例であった。従って先に述べたように、アナフィラキシーの発症からの時間経過によらずにアドレナリンを積極的に投与することは、特に契機となった物質が食物において

は有用である可能性が考えられた。以上の理由により、われわれはたとえ症状が軽症であってもアナフィラキシーの診断基準を満たす症例においては、ガイドラインで推奨されている入院率や死亡率を減少させるためだけでなく^{7,8,9,10}、二相性アナフィラキシーの発症を抑制する可能性を考慮してアドレナリンの積極的な投与を推奨する。

また二相性アナフィラキシーに影響する因子として、これまでの研究ではステロイドの使用、アナフィラキシーの既往、契機となった物質が不明などの指摘があった^{4,5,14,23}。しかし今回の我々の結果においては、これらの事項と本症との関連性は認めなかった。

臨床経過に関する研究では、これまで最長で72時間後の再燃が報告されていた²⁴。しかし現行のガイドラインにおいて推奨されている最低限の経過観察時間は、米国では4時間から8時間⁷、欧州では6時間から8時間⁸、またWorld Allergy Organizationでは4時間、通常8時間から10時間にとどめられている^{9,10}。さらに近年のある研究では、6時間よりも長い経過観察であれば95%の再発を除外できるため、6時間から12時間の経過観察が現実的だと報告した²⁵。しかしながら今回の結果では、再発時間は2時間から48時間であり、またその中央値は10時間となっており、約半数の二相性アナフィラキシーは10時間を超えてから発症していた。これらの症例に対しては、本研究の入院率は

80%を超えており、この比率はこれまでの報告よりも高いことから^{26,27}、入院による約24時間の経過観察により、比較的安全な対応が可能であった。このことから、前述のごとく特にアドレナリンを使用していないアナフィラキシー症例においては二相性アナフィラキシーの発症の危険が高まるため、24時間程度のより長い経過観察を考慮するべきと考えられた。なお本年米国から発表された最新のガイドラインの推奨では、重症例に対する経過観察時間を延長することが追加された²⁸。しかし本研究では、二相性アナフィラキシーを呈した19例のうち初期症状が重症であったのは1例のみに留まっていることから、重症例に対する適切な経過観察に関しては今後も注視していく必要がある。また患者を帰宅させる際には、本疾患の教育、再発した際でも対処できる帰宅後の環境、またエピペンの処方などを十分に考慮することが必要となる。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず本研究は東京都板橋区と神奈川県横浜市という比較的都市部で行われ、またアナフィラキシーの契機となった物質の多くが食物であったことから、この結果を一般化することができない可能性がある。次に、本研究では心肺停止患者を対象から除外しており、また原因不明のショック患者のなかにアナフィラキシーの症例が存在していた可能性も

否定できない。もしこれらの重症例が本研究に参入されていたならば、もっと多くの二相性アナフィラキシーが観察されたかもしれない。また再発の重症度に関しては、軽症、中等症、重症の3段階にて判別を行った。結果的には検者間で判定の相違は認めなかったが、これらの評価に関する検者間信頼性を評価していないことから、この重症度評価に対する信頼性は乏しい可能性がある。

最後に、結果的に二相性アナフィラキシーの発症数が少なく、このため統計の手法は単変量解析に留まったことから、年齢、性別、また偶然の交絡因子の調整についても考慮する余地を残す。このため今後は、都市部から離れた地域や、アナフィラキシーの契機となる物質が蜂毒や薬剤の比率が比較的高い対象患者を含めた大規模研究を実施することで、今回示されたアドレナリンの使用が二相性アナフィラキシーの発症を抑制するかどうかの検証を行っていきたい。

結語

今回の本邦初となる二相性アナフィラキシーに関する多施設前向き研究において、二相性アナフィラキシーの発症頻度は 6.3%であった。二相性アナフィラキシーの特徴については、アドレナリンの投与が本疾患の発症を抑制する可能性が示唆された。一方、ステロイドの使用、重症例などと本疾患との関連は認めなかった。また約半数の症例が 10 時間を超えて再燃していた。このことからアナフィラキシー患者の診療においては、初期反応における死亡率を低下させる目的だけでなく、二相性アナフィラキシーの発症のリスクを考慮して積極的にアドレナリンを使用し、また症例に応じて適切な経過観察時間を設定するべきである。

参考文献

1. Lieberman P. : Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95: 217-226, 2005
2. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. : Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Eng J Med* 327: 380-384, 1992
3. Grunau BE, Li J, Yi TW, et al. : Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis. *Ann Emerg Med* 63: 736-744, 2014
4. Tole JW, Lieberman P. : Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am* 27: 309-326, 2007
5. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, et al. : Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3: 408-416, 2015
6. Seiro Oya, Tomoki Nakamori, Hirohisa Kinoshita. : Incidence and characteristics of biphasic and protracted anaphylaxis: evaluation of 114 inpatients. *Acute Medicine & Surgery* 1: 228–233, 2014
7. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, et al. : Emergency department diagnosis

- and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 113: 599–608, 2014
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. : Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69: 1026-1045, 2014
 9. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, et al. : World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 127: 587–593, 2011
 10. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. : 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 8: 32, 2015
 11. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. : Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117: 391-397, 2006
 12. Ellis AK, Day JH. : Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98: 64-69, 2007
 13. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, et al. : Predictors of biphasic reactions in the

- emergency department. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2: 281-287, 2014
14. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, et al. : Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 115: 312–316, 2015
 15. Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, et al. : Emergency Department Corticosteroid Use for Allergy or Anaphylaxis Is Not Associated with Decreased Relapses. *Ann Emerg Med* 66: 381-389, 2015
 16. Lee S, Peterson A, Lohse CM, et al. : Further evaluation of factors that may predict biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5: 1295–1301, 2017
 17. Liu X, Lee S, Christine ML, et al. Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8: 1230-1238, 2020
 18. Alqurashi W, Ellis AK. : Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 5: 1194-1205, 2017
 19. Bleecker ER, Lichtenstein LM. : Systemic anaphylaxis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, editors. Current therapy in allergy and immunology. Philadelphia: BC Decker Inc 3-23, 1983
 20. Beall GN. : Anaphylaxis. In: Beall GN, editor. Allergy and clinical immunology.

New York: Wiley and Sons 125, 1983

21. Harvey SC. : Sympathomimetic drugs. In: Osol A, ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. *Easton, UK: MACK Publishing; 1980: 815-824.*
22. Pumphrey RSH. : Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy 30: 1144-1150, 2000*
23. Pourmand A, Robinson C, Syed W, et al. : Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management. *Am J Emerg Med 36: 1480-1485, 2018*
24. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP et al. : Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol 93: 977-985, 1994*
25. Kim TH, Yoon SH, Hong H, et al. : Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol 179: 31-36, 2019*
26. Brown AF, McKinnon D, Chu K. : Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol 108: 861-866, 2001*
27. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. : Anaphylaxis presentation to an emergency department in Hong Kong: incidence & predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med 28: 381-388, 2005*

28. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 145: 1082-1123, 2020

表 1 アナフィラキシーの診断基準

下記の 3 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。

1

皮膚症状（全身の発疹、癢痒または紅斑）、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。

- 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、癢痒、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。

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 ヶ月～ 11 ヶ月 <70mmHg

1 ～ 10 歳 <70mmHg + (2×年齢)

11 歳～成人 <90mmHg

表 2 患者特性 (n = 302)

項目	
年齢、歳、中央値 (IQR)	32 (13-37)
女性 (%)	182 (60.3)
病歴 (%)	
アレルギー疾患の既往歴	179 (59.3)
アナフィラキシー	51 (16.9)
気管支喘息	28 (9.3)
アトピー性皮膚炎	19 (6.3)
花粉症	25 (8.3)
食物アレルギー	112 (37.1)
薬剤アレルギー	13 (4.3)
重症 (%)	44 (14.6)
入院 (%)	244 (80.8)
契機となった物質 (%)	
食物 (FDEIA を含む)	230 (76.2)
薬剤	33 (10.9)
造影剤	12 (4.0)
その他	8 (2.6)
不明	19 (6.3)

重症：ショックまたは複数回のアドレナリンの投与のある症例

FDEIA: food dependent exercise induced anaphylaxis

表 3 二相性アナフィラキシーの特徴

	単相性 (n=283)	二相性 (n=19)	オッズ比 (95% CI)	p 値
年齢、歳、中央値 (IQR)	32 (13-47)	34 (29-38)	-	0.88
女性 (%)	168 (59.4)	14 (73.7)	1.9 (0.6-7.0)	0.24
病歴 (%)				
アレルギー疾患の既往歴	167 (59.0)	12 (63.2)	1.2 (0.4-3.7)	0.81
アナフィラキシー	47 (16.6)	4 (21.1)	1.3 (0.3-4.5)	0.54
気管支喘息	27 (9.5)	1 (5.3)	0.5 (0.01-3.6)	1.0
アトピー性皮膚炎	18 (6.4)	1 (5.3)	0.8 (0.01-5.8)	1.0
花粉症	22 (7.8)	3 (15.8)	2.2 (0.4-8.7)	0.20
食物アレルギー	107 (37.8)	5 (26.3)	0.6 (0.2-1.8)	0.46
薬剤アレルギー	11 (3.9)	2 (10.5)	2.9 (0.3-15.0)	0.19
症候 (%)				
皮膚/粘膜	278 (98.2)	19 (100.0)	-	1.0
呼吸器	230 (81.3)	18 (94.7)	4.1 (0.6-175.9)	0.21
循環器	54 (19.1)	1 (5.3)	0.2 (0.01-1.6)	0.21
ショック	40 (14.1)	1 (5.3)	0.3 (0.01-2.3)	0.48
消化器	145 (51.2)	5 (26.3)	0.3 (0.09-1.0)	0.06
治療 (%)				
アドレナリン	199 (70.3)	8 (42.1)	0.3 (0.1-0.9)	0.02
2 回以上の使用	7 (2.5)	0 (0)	-	-
ステロイド	230 (81.3)	15 (78.9)	0.9 (0.3-3.7)	0.76
ヒスタミン H1 拮抗薬	254 (89.8)	19 (100.0)	-	0.23
ヒスタミン H2 拮抗薬	188 (66.4)	15 (78.9)	1.9 (0.6-8.0)	0.32
重症 (%)	43 (15.2)	1 (5.3)	0.3 (0.01-2.1)	0.33
入院 (%)	230 (81.3)	14 (73.7)	0.6 (0.2-2.4)	0.38
契機となった物質 (%)				
食物 (FDEIA を含む)	217 (76.7)	13 (68.3)	0.7 (0.2-2.2)	0.41
薬剤	32 (11.3)	1 (5.3)	0.4 (0.01-3.0)	0.71
造影剤	11 (3.9)	1 (5.3)	1.4 (0.03-10.5)	0.55
その他	7 (2.5)	1 (5.3)	2.2 (0.04-18.6)	0.41
不明	16 (5.7)	3 (15.8)	3.1 (0.5-12.6)	0.11

95%CI: 95%信頼区間 IQR: 四分位範囲

重症: ショックまたは複数回のアドレナリンの投与のある症例

FDEIA: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

表 4 二相性アナフィラキシー19 症例の詳細

年齢 (歳)	性別	契機	初期症状	初期治療	重症度 (初期)	再発時間 (時間)	再発症状	重症度 (再発)	再発時の治療
34	女	不明	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	5	Skin,Resp	軽症	H1
32	女	食物	Skin,Resp,GI	CS,H1,H2	非重症	7	Resp,GI	軽症	H1
55	女	食物	Skin,Resp	CS,H1	非重症	10	Skin,Resp	軽症	H1
26	女	食物	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	14	Skin,Resp	軽症	H1
1	男	卵	Skin,Resp,GI	CS,H1,H2	非重症	24	Skin,Resp	軽症	H1
38	男	食物	Skin,Resp,GI	CS,H1,H2	非重症	24	Skin,Resp	軽症	H ₁
64	女	食物	Skin,Resp	CS,H1,H2	非重症	34	Skin,Resp	軽症	H1
32	女	食物	Skin,Resp,Card,GI	Epi,CS,H1,H2	重症	2	Card	中等症	Epi
36	女	酒	Skin,Resp,GI	Epi,CS,H1,H2	非重症	3	Skin,GI	中等症	Epi,H ₁
33	女	食物	Skin,GI	H1,H2	非重症	7	Skin,Resp	中等症	Epi,CS
36	男	薬剤	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	9	Skin,Resp	中等症	H ₁
37	女	食物	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	12	Skin,GI	中等症	CS,H1,H2
39	男	エビ	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	24	Skin,Resp	中等症	CS,H ₁ ,H ₂
22	女	整髪剤	Skin,Resp	Epi,CS,H1,H2	非重症	48	Skin,Resp,GI	中等症	H1
36	女	ガドリニウム	Skin,Resp	CS,H1,H2	非重症	48	Skin,Resp	中等症	CS,H1,H2
2	男	牛乳	Skin,Resp	H ₁ ,H ₂	非重症	2	Skin,Resp	重症	Epi,CS,H ₁ ,H ₂
8	女	食物	Skin,Resp	H ₁	非重症	2	Skin,Card,GI	重症	Epi,CS, H ₁ ,H ₂
32	女	不明	Skin,Resp	H ₁	非重症	6	Skin,Resp,GI	重症	Epi,CS, H1,H2
54	女	不明	Skin,Resp	CS,H1,H2	非重症	20	Skin,Resp,GI	重症	Epi,CS,H1,H2

Skin: 皮膚症状、Resp: 呼吸器症状、Card: 循環器症状、GI: 消化器症状、

Epi: アドレナリン、CS: ステロイド、H₁: H₁拮抗薬、H₂: H₂拮抗薬

重症度 (初期): ショックまたは複数回のアドレナリンの投与のある症例を重症、そうでない場合は非重症

重症度 (再発): 初期症状と同程度の場合を中等症、初期症状よりも軽度の場合を軽症、初期症状よりも重篤な場合を重症

表5 二相性アナフィラキシーに関する主要な研究の歴史

西暦(年)	著者	研究のデザイン	対象数(人)	知見
1986	Stark と Sullivan	単施設前向き研究	25	二相性反応の頻度が 20% (5 人)
2007	Ellis と Day	単施設前向き研究	103	二相性反応の頻度が 19.4% (20 人)
2014	Grunau ら	2 施設後ろ向き研究	496	臨床的に重要な二相性反応の頻度が 0.4% (2 人) (全体のアドレナリン使用率 54%)
2014	Lee	単施設前向き研究	541	二相性反応の危険因子 アナフィラキシーの既往 契機となった物質が不明 下痢、Wheezing の症候 (全体のアドレナリン使用率 51%)
2014	大屋ら	単施設後ろ向き研究	114	二相性アナフィラキシーの頻度が 6.1% (7 人)
2015	Ko ら	単施設後ろ向き研究	415	ステロイド治療した場合、二相性の頻度が低い
2015	Grunau ら	2 施設後ろ向き研究	473	ステロイド治療は、二相性の抑制と関連しない
2017	Lee ら	単施設研究 (後ろ向き+前向き)	872	二相性アナフィラキシーの頻度が 4.1% (36 人) 二相性アナフィラキシーの危険因子 アナフィラキシーの既往 契機となった物質が不明 アドレナリン使用の遅延 (全体のアドレナリン使用率 59%)
2020	Liu ら	2 施設前向き研究	430	二相性アナフィラキシーの頻度が 5.1% (22 人) 二相性アナフィラキシーの危険因子 アドレナリン使用の遅延 (全体のアドレナリン使用率 71%)
2020	大屋ら	2 施設前向き研究	302	二相性アナフィラキシーの頻度が 6.3% (19 人) 二相性アナフィラキシーの抑制因子 アドレナリンの使用 (全体のアドレナリン使用率 69%)

研究業績

①原著論文 6

②症例報告 3

③総説 0

④著書 6

⑤学会発表 28

①原著論文

1. Seiro Oya, Tomoki Nakamori, Hirohisa Kinoshita. : Incidence and Characteristics of Biphasic and Protracted Anaphylaxis: Evaluation of 114 Inpatients. *Acute Medicine & Surgery* 1: 228-233, 2014
2. 大屋聖郎：心原性ショックに対する集中治療と転帰：北米型 ER 方式をとる救命救急センターの現状と課題 *ICU と CCU* 38: 691-696, 2014
3. 大屋聖郎、新庄貴文、藤井康、加茂 潤、照屋 秀樹、木下 弘壽：CPR に伴う胸部外傷についての検討—心肺蘇生ガイドライン 2005 と 2010 に準じた CPR の比較—*日本救急医学会雑誌* 26: 146-151, 2015
4. Seiro Oya, Takafumi Shinjo, Yasuhiro Fujii, Jun Kamo, Hideki Teruya, Hirohisa Kinoshita. : CPR related thoracic injury: A comparison of CPR guidelines between 2005 and 2010 *Acute Medicine & Surgery* 3: 351-355, 2016
5. 大屋聖郎、柏健一郎、新庄貴文、三田直人、中森知毅、木下弘壽：発熱患者の年齢による適切な JTAS レベルについての検討—65 歳未満の SIRS 診断基準 2 項目該当は緊急か？準緊急か？— *日臨救急医会誌* 19: 711-715, 2016
6. 大屋聖郎、高梨敏史、水野廉、金畑圭太、中川悠樹、入福浜由奈、新庄貴文、三田直人、中森知毅、木下弘壽：非典型的な主訴で来院する急性大動脈解離についての検討. *日救急医会関東誌* 37: 230-233, 2016

②症例報告

1. 大屋聖郎、三好立、白日高歩：横隔神経切除後の横隔膜弛緩症の1例. 胸部外科 58: 426-429, 2005
2. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：心嚢ドレナージ術を必要とした尿毒症性心膜炎の1例. 九州救急医学雑誌 8: 41-44, 2009
3. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：外傷性三尖弁閉鎖不全症の1例. 日本外傷学会雑誌 24: 37-41, 2010

③総説

なし

④著書

1. 大屋聖郎：輸液．ER・ICUの薬剤110 Emergency Care 2015年夏季増刊，
188-194，メディカ出版，大阪，2015
2. 大屋聖郎：膠質液・人工膠質液．ER・ICUの薬剤110 Emergency Care 2015
年夏季増刊，195-199，メディカ出版，大阪，2015
3. 大屋聖郎：循環器（心不全，心筋炎/心筋症，高血圧症）．ER・救急999の
謎，158-168，メディカル・サイエンスインターナショナル，東京，2017
4. 大屋聖郎：輸液．ER・ICUの薬剤121 Emergency Care 2018年夏季増刊，
208-217，メディカ出版，大阪，2018
5. 大屋聖郎：膠質液・人工膠質液．ER・ICUの薬剤121 Emergency Care 2018
年夏季増刊，218-223，メディカ出版，大阪，2018
6. 大屋聖郎：我が国の救急医であり続けたい理由；北米型ER体制をとる救命
救急センターの視点から．特集 Pick up! from ～ Love EM! 救急への思い ～
救急医学5月号，513-516，へるす出版，東京，2018

⑤学会発表

1. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：ショックで来院し緊急心嚢ドレナージ術を必要とした尿毒症性心膜炎の一例、第11回日本救急医学会九州地方会、2007年5月
2. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：当施設における脳低温療法の現状、第26回福岡救急医学会、2007年9月
3. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：外傷性三尖弁閉鎖不全症に一例、第22回日本外傷学会、2008年5月
4. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：HBO 適応搬送症例の検討、九州高気圧環境医学会、2008年8月
5. 大屋聖郎、則尾弘文、岸川政信：溺水による肺炎の起炎菌の調査、第36回日本救急医学会総会、2008年10月
6. 大屋聖郎、安達普至、岸川政信：遷延した神経原性ショックの一症例、第36回日本集中治療医学会総会、2009年2月
7. 大屋聖郎、玉石順彦、安田冬彦：小児の軽症頭部外傷についての検討、第38回日本救急医学会総会、2010年10月
8. Seiro Oya. : A case of uremic pericarditis requiring pericardial drainage、第38回日本救急医学会総会日韓合同セッション3、2010年10月

9. 大屋聖郎、木下弘壽、兼坂茂：当院 ER における初期研修医教育についての検討、第 40 回日本救急医学会総会、2012 年 11 月
10. 大屋聖郎、木下弘壽、兼坂茂：小児の軽傷頭部外傷における頭部単純 X 線の有用性、第 40 回日本救急医学会総会、2012 年 11 月
11. Seiro Oya, Hirohisa Kinoshita, Shigeru Kanesaka : The utility of skull radiographs in children with minor head injury. The 1st Pan-Pacific Emergency Medicine Congress 2012, October
12. 大屋聖郎、木下弘壽、兼坂茂：研修医が ER で望むもの、第 16 回日本臨床救急医学会総会、2013 年 7 月
13. 大屋聖郎、木下弘壽、兼坂茂：Safety net の視点からみる ER 型救命救急センターの現状と課題、第 41 回日本救急医学会総会、2013 年 10 月
14. 大屋聖郎、木下弘壽、兼坂茂：入院治療を要したアナフィラキシー症例の検討、第 41 回日本救急医学会総会、2013 年 10 月
15. Seiro Oya, Fuyuhiko Yasuda, Shigeru Kanesaka : The Number of Critical Procedures Required In Residency. The 7th Asian Conference on Emergency Medicine, 2013, October
16. 大屋聖郎、兼坂茂、西澤英雄：心原性ショック患者への集中治療と転帰
第 41 回日本集中治療医学会総会、2014 年 2 月

17. Seiro Oya. : Is deeper chest compression harmful? International Conference on Emergency Medicine, 2014, June
18. 大屋聖郎 : 小児の軽症頭部外傷における頭部単純 X 線の有用性、第 28 回日本外傷学会、2014 年 6 月
19. 大屋聖郎、木下弘壽 : 胸骨圧迫と医原性胸部外傷についての検討、第 42 回日本救急医学会総会、2014 年 10 月
20. 大屋聖郎、木下弘壽 : ER 型救命救急センターにおける初期研修医教育についての検討、第 43 回日本救急医学会総会、2015 年 10 月
21. 大屋聖郎、木下弘壽 : 非典型的な主訴で来院する急性大動脈解離についての検討、第 66 回日本救急医学会関東地方会、2016 年 2 月
22. 大屋聖郎、柏健一郎、木下弘壽 : トリアージにおける SIRS 項目と適切な診療開始時間についての検討 —SIRS 2 項目該当は緊急か? 準緊急か?—、第 19 回日本臨床救急医学会総会、2016 年 5 月
23. 大屋聖郎、柏健一郎、木下弘壽 : 2 歳未満の軽症頭部外傷についての検討 第 44 回日本救急医学会総会、2016 年 11 月
24. 大屋聖郎 : 救急科専門医は急性期疾患を扱う Specialist、第 20 回日本臨床救急医学会、2017 年 5 月
25. 大屋聖郎 : 本邦の救急医であり続けたい理由 : 北米型 ER 体制をとる救命

救急センターの視点から、第 45 回日本救急医学会総会、2017 年 10 月

26. 大屋聖郎：本邦における救急医療のあり方：Next generation としての北米型

ER 施設の必要性、第 46 回日本救急医学会総会、2018 年 11 月

27. 大屋聖郎：ER 医として歩みそして ER 医を育てていく、第 46 回日本救急

医学会総会、2018 年 11 月

28. 大屋聖郎：これからの POCUS—ER 診療における有用性と限界— 第 47 回

日本救急医学会総会、2019 年 10 月

謝辞

本研究に関して、研究および学位論文のご指導を直接賜りました日本大学大学院医学研究科外科系救急医学分野、木下浩作主任教授に深謝致します。

また本研究は、独立行政法人労働者安全機構「病院機能向上のための研究活動支援」より助成頂きましてことに深謝致します。

最後に、本研究を行うにあたり、多大なるご協力を頂いた日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野の医局の皆様、また横浜労災病院救命救急センターの職員の皆様に深謝致します。