

小児病院におけるアナフィラキシーと二相性反応

1) 国立成育医療研究センター総合診療部

2) 同 教育研究部

3) 同 成育社会医学研究部

4) 同 アレルギー科

長野 智那¹⁾ 石黒 精¹⁾²⁾ 余谷 暢之¹⁾
阪井 裕一¹⁾ 藤原 武男³⁾ 大矢 幸弘⁴⁾

【背景・目的】アナフィラキシーは、抗原の暴露後に急速に進行する全身性の致死的反応である。小児におけるアナフィラキシーの詳細な報告は少ないため、二相性反応を含めたアナフィラキシーの実態把握を目的とした。

【方法】2002年から2010年の8年間にアナフィラキシー症状を呈して当センターを受診した345例を対象とした。原因、年齢・性別、症状、治療について診療録により後方視的に検討した。

【結果】年齢の中央値は36カ月、男児が63%を占めていた。アナフィラキシーショックは7例(2%)で、死亡例は認めなかった。アナフィラキシーの主要原因は食物293例(85%)、薬物10例(3%)であった。食物では卵、乳製品、ナッツ類が多く認められた。多い初期症状は、皮膚粘膜症状(90%)、呼吸器症状(71%)であった。初期治療としてのアドレナリン使用は75例(22%)であった。初発時から当センターで観察した340例中、二相性反応は3例に認め発症頻度は0.9%であった。年齢、性別、Grade、症状については二相性反応と单相性の間に有意差は認めなかった。

【結語】わが国で初めて、小児のアナフィラキシーにおいて二相性反応は0.9%に起こったという頻度を明らかにした。

Key words: anaphylaxis — biphasic reaction — children — food allergy

緒 言

アナフィラキシーは、皮膚・呼吸器・消化器などの多臓器に及ぶ、全身性の重篤な過敏反応をいう¹⁾²⁾。従来、IgE介在性アレルギーに基づくものに限って「アナフィラキシー」とし、非IgE介在性アレルギーを「アナフィラキシー様反応」と区別していたが、2004年のWorld Allergy Organizationによる用語では、両者を区別することなく、重篤な全身症状をとらえる広い概念として「アナ

フィラキシー」を定義した。

アナフィラキシーは、日常診療で多くの医師が遭遇する可能性のある疾患である。海外の報告によると成人を含めた検討では1.2%~16.8%で起こり³⁾、小児においては100人に0.59人の割合で起こるといわれている⁴⁾。しかし、日本全体を網羅する疫学的な調査報告は見当たらず、特に即時型反応に引き続いて生ずる遅発型反応を生ずる二相性反応に関する頻度や詳細な実態は知られていない。われわれは、アナフィラキシーの実態の把握

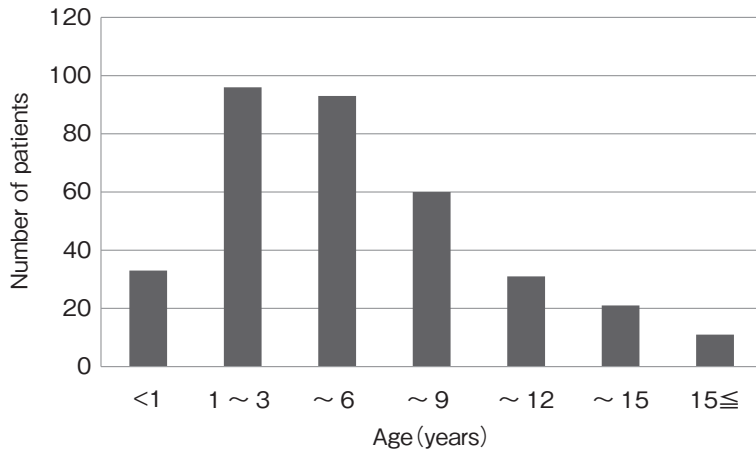


Fig. 1. Age distribution of patients at the onset of anaphylaxis.

を目的とし、当センターにおけるアナフィラキシー患者の背景および二相性反応に関する臨床的特徴について分析、検討した。

研究対象と方法

当センターにおいて2002年3月から2010年3月の8年間にアナフィラキシーと病名のついた症例を電子診療録の病名登録より検索し、後方視的に検討した。データの2次利用に際しては情報管理委員会の許可を得ておこなった。本研究ではアナフィラキシーを従来の報告⁵⁾に習って以下の①から③のいずれか一つにあてはまるものと定義した。①皮膚粘膜症状に続く呼吸器、消化器、循環器症状、②原因食物により急激に2つ以上の臓器症状の出現、③原因に曝露後速やかな血圧低下。年齢、性別、合併症、推定したアナフィラキシーの原因、初期症状、重症度、二相性反応の有無および治療方法について検討した。重症度については皮膚、消化器、呼吸器、心血管、中枢神経のそれぞれの臨床症状をGrade 1から5の5段階に分類した⁶⁾。それぞれのエピソード中のもっとも重い症状をアナフィラキシー重症度のGradeとした。統計解析にはSTATA SE statistical package, version 11を用い、t検定、フィッシャーの直接確率法を用いて比較した。

結果

1) 参加者の特徴

当センターの電子診療録の病名登録から検索し

た患者のなかで、〈研究対象と方法〉に記したアナフィラキシーの診断基準に当てはまる対象患者は345人であった。年齢の中央値は36カ月(4カ月～612カ月)、性別は男児216人(63%)、女児129人(37%)と男児に多かった。年齢別では1歳未満が33例(10%)、1歳以上3歳未満が96例(28%)、3歳以上6歳未満が93例(27%)、6歳以上9歳未満が60例(17%)、9歳以上12歳未満が31例(9%)、12歳以上15歳未満が21例(6%)、15歳以上は11例(3%)であった(Fig. 1)。救急受診者は326例、入院中にアナフィラキシーを発症したのは19例であり、うち16例は負荷試験中であった。救急受診者のうち入院管理となった例は85例(25%)であった。43名(12%)にアトピー性皮膚炎、45名(13%)に気管支喘息の合併を認めた。また、27例(8%)は以前にアナフィラキシーの既往があり、7例(2%)は運動誘発性アナフィラキシーであった。

2) 病因

アナフィラキシーの原因としてはFig. 2に示すように食物がもっとも多く293例(85%)、その他として薬剤10例(3%)、吸入抗原5例(1%)の順であった。食物の中では卵(21%)、乳製品(15%)、ナッツ類(14%)、小麦(10%)、魚介類(8%)の順に多く、原因不明なものも37例(11%)あった。

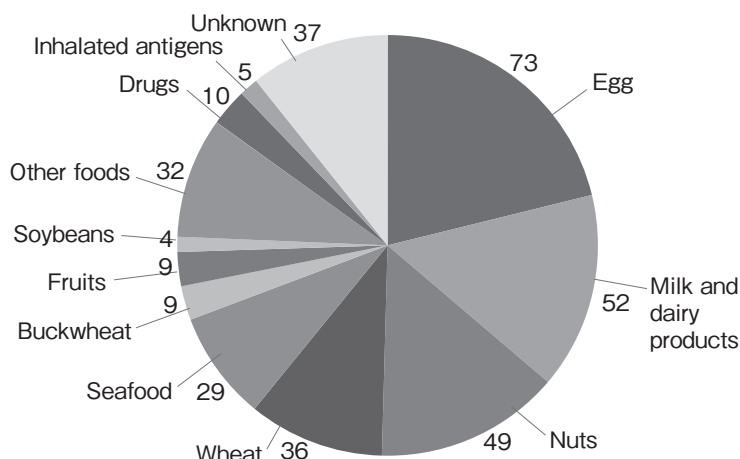


Fig. 2. Causes of anaphylaxis.

Table 1 Patients who showed biphasic reaction

	Sex	Age (month)	Cause	Time to biphasic reaction (minutes)	Therapies
1	M	6	unknown	310	H1
2	F	12	egg	1080	adrenaline, H1
3	M	24	salmon caviar	660	adrenaline, H1, H2, steroid iv
4	F	36	unknown	1440	H1, steroid p.o.
5	M	36	kiwi	1680	H1, steroid iv
6	F	48	unknown	720	H1
7	F	120	roast beef	180	H1
8	M	168	egg	325	H1, H2, steroid iv

H1, H1-blockers; H2, H2-blockers; iv, intravenous injection; p.o., oral administration

3) 臨床症状

初期の症状としては皮膚粘膜症状を呈する児が311人(90%)と最も多く、次に呼吸器症状が245人(71%)であった。呼吸器症状のうち咳、呼吸性喘鳴(wheeze)の占める割合が大きかった。消化器症状は117人(34%)で認め、その内訳は半数以上が嘔吐であった。血圧低下を認めた症例は7人(2%)であった。

重症度ではGrade 1が33例(10%)、Grade 2が124例(36%)、Grade 3が18例(5%)、Grade 4が165例(48%)、Grade 5が5例(1%)であった。呼吸器症状が多いため、Grade 4が多く認められた。

4) 治療

初期治療としてアドレナリン使用例は75例(22%)、うち自己注射液であるエピペン®の使用例は4例であった。症状の持続のため2回以上アドレナリンを使用した例は認めなかった。H1ブロッカー薬の使用は214例、H2ブロッカー薬は34例、ステロイド経口投与は56例、静脈注射は131例であった。

5) 二相性反応

二相性反応は8例(2%)に認められた。Table 1の中で症例1, 2, 3の3例が初発時からみた症例であり、その他の5例は二相目の反応を示した後に来院した症例であったため、初発時からみた症

Table 2 The differences of background factors between patients with and without biphasic reaction

		Without BR	BR	<i>p</i>
Age (month)	Median	59.4	56.3	0.88
Sex	Female	125	4	0.48
Symptoms				
Respiratory		239	6	>0.99
Cardiovascular		7	0	>0.99
Neurogenic		12	0	>0.99
Gastrointestinal		113	4	0.45
Skin		261	6	>0.99
Grade of anaphylaxis	1	32	1	0.16
	2	119	5	
	3	17	1	
	4	164	1	
	5	5	0	
Time (minutes)				
Time to first symptoms (median)		0-1440 (15)	0-150 (12)	
Time to epinephrine use (median)		5-240 (90)	50-1680 (120)	
Treatments				
H1-blockers		206	8	0.03
H2-blockers		32	2	0.18
Oral corticosteroid		55	1	>0.99
Intravenous corticosteroid		128	3	>0.99
Total patients		337	8	

BR, biphasic reaction

例 340 例中で二相性反応は 3 例 (0.9%) であった。

二相性反応を起こした全 8 例の年齢の中央値は 24 カ月 (6 カ月~168 カ月), 男児 4 例 (50%), 初期症状出現から二相性反応が出現するまでの時間の中央値は 11.5 時間 (3 時間~28 時間) であった (Table 1). 原因としては食物が 5 例, うち 2 例が卵, 不明が 3 例であった. 初発症状の出現までの時間は二相性反応を起こした例では中央値で 12 分であり, 単相性反応だけの例で中央値 15 分であったことと比較して有意差は認められなかった. また, アドレナリン使用までの時間は二相性反応を起こした例では 60~120 分 (中央値 90 分) であり, 単相性反応だけの例で 5~240 分 (中央値 90 分) と比較して有意差は認められなかった. また年齢, 性別, Grade, 症状においては二群間に有

意差は認めなかったが, H1 ブロッカー薬の使用については二相性反応を起こした群で有意に多く認められた ($p < 0.05$) (Table 2).

考 察

今回, われわれは 1 施設における小児アナフィラキシーの現状を明らかにした. 当院では年間 3~4 万人の救急外来受診者がいるので, 救急外来受診患者に占めるアナフィラキシーの割合は 1000 人に 1.1 人~1.4 人であった. 海外では成人で救急外来受診する 1000 人中に 2.3 人がアナフィラキシーであり, 人口を考えると 1000 人に 0.29 人といわれている. また, 小児では救急外来受診する 1000 人中に 1 人がアナフィラキシーであり, 人口を考えると 1000 人に 0.27 人であるといわれ

ている⁷⁾。そのため頻度としては海外と比べ著変ないと思われる。

われわれの検討では、合併症としてアトピー性皮膚炎を43名(12%)に認めた。また、以前にアナフィラキシーの既往がある例が27例(8%)であった。これまでの報告でもアレルギー素因のあるもの、食物アレルギーを持つものはアナフィラキシーをおこすリスクファクターといわれている⁸⁾⁹⁾。気管支喘息に関してはBraganzaらの報告⁸⁾によると36.8%、Yocumらの報告¹⁰⁾によると33%であり、コントロール不良の喘息はアナフィラキシーでの死亡のリスクとなるとされている¹¹⁾¹²⁾。当施設でも45名(13%)で気管支喘息の合併を認めていた。アナフィラキシーを予防するためにはこういったリスクファクターを知っておくことが重要である。

初期症状については呼吸器症状を245名(71%)で認めており、成人では45~59%にみられたという報告と比較して多くみられた。循環器症状を呈した症例は7名(2%)と成人では15~30%にみられたという報告と比較して明らかに少なかった。小児は原因として食物が多いのに比べて成人では蜂によるものが多いため、小児ではより呼吸器症状を呈するものが多くなっている可能性がある¹³⁾¹⁴⁾。

小児のアナフィラキシーの原因としては食物が5~6割と多くを占めるとの報告があり⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、当院での症例も同様の結果であった。原因食物としては卵、乳製品が多く、これまでの報告とほぼ同じであった。また、ナッツ類の49例中31例はピーナッツによるアナフィラキシーであった。Pumphrey¹⁷⁾によるとピーナッツは他の食材より少量(ピーナッツ1g、その他の食物10g)で致命的な反応を起こすとあるので注意が必要である。

われわれの症例ではアドレナリン使用が75例(22%)となっており、以前の報告において26%~85%であったことと比較して、使用率は低くなっていた。この理由として、来院した際に症状が改善傾向であったことや、自宅で内服薬の対応があったために来院後のアドレナリン使用を躊躇したということが考えられる。また、エピペン[®]の使

用は4例であった。これには当院では6歳未満の症例が多く、また調査期間がエピペン[®]0.15mgの発売前であったことが影響していると考えられる。また、アドレナリン使用による著明な頭痛や不整脈等の副作用は認めなかった。アドレナリン使用は初期の治療において重要であり30分以内に投与する必要があるが、実際にすべての症例で適切な時期に使用されるわけではない。Braganzaらの報告⁷⁾では39%、de Silvaらの報告⁸⁾では85%にアドレナリンを使用していた。後者の報告では52%は皮下注射であった⁸⁾。皮下注射は循環が悪い児においては吸収効率が悪く適切ではないため注意が必要である。

当センターで最初から観察し得た症例中、二相性反応を認めたのは3例(0.9%)であった。二相性反応の頻度は、これまでの報告¹⁸⁾¹⁹⁾によると1%未満から最大20%までと大きな幅がみられる。初めの症状が消失してから二相目の反応までの時間は1時間から78時間と幅があるが、はじめの8時間に反応は起きやすい。二相性反応は致死的なものから軽微なものまで多種多様である。二相性反応がおきるリスクファクターとしては①経口抗原であること、②βブロッカーを使用している者、心疾患を有する年長者に症状が出現した場合、③抗原暴露から症状出現まで30分以上経過している場合、④初期症状に血圧低下、喉頭浮腫を生じているものがあげられている¹⁸⁾。また、①アドレナリン使用が遅れた場合、②初期治療のアドレナリン量が少ない場合、③ステロイドの使用量が少ない場合に二相性反応が生じやすいとの報告もある¹⁸⁾。小児の報告では頻度は11%であり、アドレナリンを2回以上使用したときや輸液負荷が必要な場合はリスクになるともいわれている²¹⁾。

二相性反応を来した全8例について解析した結果、原因の不明な3例を除いて5例すべてで食物が原因であった。うち、2例は卵が原因であった。アナフィラキシーの原因として食物は85%と大部分を占め、また、食物の中で、卵は21%を占めてもっとも多くかった。この結果から、二相性反応の有無にかかわらず、食物が主因であり、中でも卵の頻度の高いことが明らかになった。原因の

違いが二相性反応の頻度に差をもたらさない可能性もあるが、さらに症例を増やして検討する必要がある。また、二相性反応の症状出現までの時間は中央値 11.5 時間 (3 時間~28 時間) であった。初発の症状出現時間は中央値 12 分 (二相性)、15 分 (单相性) であり、アドレナリン使用までの時間は中央値 90 分 (二相性)、单相性 90 分 (单相性) と、どちらも有意差を認めなかった。また、当センターではアドレナリンを 2 回以上使用した症例はなく、血圧低下を来した症例も少なかった。そのため、これまでに指摘されているようなリスクファクターとしては、経口抗原のみであるため二相性反応の頻度が少ない可能性がある。ステロイドの二相性反応への影響は議論の余地がある。Stark ら²²⁾は、二相性反応を予防したり軽減したりする可能性を否定しているが Douglas ら²³⁾は早期の大量ステロイドは二相性反応を予防できる可能性を示唆している。当院では二相性反応を認めた例のうち初期にステロイドを 1 例が内服、3 例が静脈注射で使用しており、統計学的にステロイド使用による二相性反応の予防効果は認めなかった。一方で单相性反応だけの群と二相性反応を起こした群を比較したところ、統計学的な有意差を認めたのは H1 ブロッカーの使用歴であった。二相性反応を示した 8 例は全例、初回の症状出現時に H1 ブロッカーを使用している。H1 ブロッカーを使用すると二相性反応を引き起こすと考えるよりも、二相性反応を認めるような場合は、初期に H1 ブロッカーを使用するような明らかな症状が出ていたとの推測が成り立つかもしれない。ただし、少数例での解析であり、さらに症例を増やして検討する必要がある。

当院でのアナフィラキシー症状を呈した 345 例の検討結果、原因、頻度としては以前の報告と大差はなかった。死亡例はなく、アドレナリンを使用した症例は少なかった。アレルギー素因のあるものはアナフィラキシーのリスクとなるためエピペン®を含めた対応が今後は必要である。二相性反応症例が少なかったため、二相性反応の予測因子に関しては母数を増やした今後のさらなる検討が必要である。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- 2) Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
- 3) Negut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161: 15-21.
- 4) Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 36-40.
- 5) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, 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* 2006; 117: 391-7.
- 6) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601-8.
- 7) Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159-63.
- 8) de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008; 63: 1071-6.
- 9) Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 285-90.

- 10) Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted Country: A population based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 452-6.
- 11) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Eng J Med* 1992; 327: 380-4.
- 12) Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-74.
- 13) Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 371-6.
- 14) Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004; 21: 149-54.
- 15) Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1364-70.
- 16) Alves B, Sheikh A. Age specific aetiology of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 348.
- 17) Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-90.
- 18) Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 309-26.
- 19) Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 217-26.
- 20) Smith DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentation to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005; 28: 381-8.
- 21) Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1390-6.
- 22) Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 76-83.
- 23) Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 977-85.

ANAPHYLAXIS AND BIPHASIC REACTION IN A CHILDREN HOSPITAL

China Nagano¹⁾, Akira Ishiguro¹⁾²⁾, Nobuyuki Yotani¹⁾,
Hirokazu Sakai¹⁾, Takeo Fujiwara³⁾ and Yukihiro Ohya⁴⁾

¹⁾*Department of General Pediatrics and Interdisciplinary Medicine,
National Center for Child Health and Development*

²⁾*Department of Postgraduate Education and Training, National Center for Child Health and Development*

³⁾*Department of Social Medicine, National Center for Child Health and Development*

⁴⁾*Division of Allergy, National Center for Child Health and Development*

Background and Aims: Anaphylaxis is an acute multi-systemic and potentially fatal reaction, resulting from the exposure to antigens. There are few detailed reports of children with anaphylaxis. We studied the actual condition of an anaphylaxis including biphasic reaction.

Methods: This is a retrospective case study of children presenting to the Emergency Department of the National Center for Child Health and Development with anaphylaxis between 2002 and 2010. Etiology, age, sex ratio, clinical features, and management were examined.

Results: The median age of the patients was 36 months. Boys were predominant (63%). Seven cases developed anaphylactic shock, but all survived. As causes of anaphylaxis, food was identified in 85% of the patients, including eggs, dairy products and nuts, and drugs were identified in 3% of the patients. Initial symptoms consisted of mucocutaneous lesions (90%) and respiratory symptoms (71%). Epinephrine was given in 75 patients (22%). The biphasic anaphylactic reaction was observed in 3 out of the 340 cases (0.9%). In age, sex, grade and symptoms, there was no significant difference between patients with biphasic anaphylactic reaction and monophasic reaction.

Conclusion: We clarified that the incidence of biphasic anaphylactic reaction was 0.9% in pediatric patients for the first time in Japan.