

アナフィラキシー に対する対応

プラクティカルガイド

公益社団法人 日本麻酔科学会

作成：安全委員会 アナフィラキシーに対する
対応プラクティカルガイド作成 WG

WG 長：森松 博史

WG 委員：高澤 知規
原 哲也
光畑 裕正
山浦 健
萬 知子

制定日 2021年2月26日

目次

はじめに	3
エッセンシャルサマリー	4
1 総論	6
2 疫学	11
3 術前診断	12
4 発症時診断（鑑別診断含む）	15
5 治療	22
6 術後診断	25

はじめに

本プラクティカルガイドは、すべてのアナフィラキシー患者を対象としたものではなく、あくまで麻酔中に発生するアナフィラキシーに関するものである。麻酔中の患者と一般的な患者との大きな違いは、アナフィラキシーの原因の違いと、アナフィラキシー発症時に静脈ルートや気道が確保できているか否かの違いである。また、フルモニタリング下にあるためバイタルサインの異常に気づきやすい反面、覆布がかかっている場合には皮膚症状の出現に気づきづらいことである。

アナフィラキシーは比較的まれな病態であり、比較試験はほとんど皆無で、いわゆるエビデンスに基づいた吟味は難しい。したがって、本プラクティカルガイドではエビデンスレベルや推奨度を示さず、現時点での研究成果を述べるのみにとどめている。

日本麻酔科学会は、今後も麻酔中のアナフィラキシーに関する調査を行っていく予定であり、その結果により本プラクティカルガイドも変更されていく可能性がある。

エッセンシャルサマリー

Key Sentences

治療

- アナフィラキシーでは、迅速な診断と治療が救命の鍵である。
- アナフィラキシーショックでは、心肺蘇生に準じた治療が必要である。
- アナフィラキシー治療の第一選択薬は、アドレナリンである。
- アドレナリンは必要に応じて追加投与する。反復投与が必要なら、持続静脈内投与を開始する。低血圧：0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与する。循環虚脱：0.05 - 0.3 mg を静脈内投与する。静脈路がなければ、0.3 mg を筋注する（小児は 0.01 mg/kg）。
- アナフィラキシー治療の第二選択薬として、副腎皮質ホルモン製剤や抗ヒスタミン薬がある。
- カテコラミン抵抗性の循環抑制には、バソプレシンの投与を考慮する。

診断

術前

- 一般的な患者には、麻酔薬や製品に対してのアレルギーに関するスクリーニング検査を行う必要はない。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応のあった患者は、アナフィラキシーのリスク患者である。
- アトピーの患者や麻酔薬以外の薬へのアレルギーの既往のある患者では、麻酔中に使用する薬や製品に関するテストを行う必要はない。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった場合は、できるかぎり以前の麻酔記録を入手する。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった患者で麻酔記録が確認できない場合は、筋弛緩薬とラテックスの皮膚テストを行うことを推奨する。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった患者の緊急手術では、できるだけ局所麻酔で行うか、筋弛緩薬やモルヒネやペチジンなどのヒスタミン遊離作用のある薬は使用しない。

発症時

- 昇圧薬抵抗性のショック時は、皮膚所見なしでもアナフィラキシーとして治療を開始する。
- 皮膚所見がなくても、被疑薬があればアナフィラキシーを疑う。
- ショック時は、アナフィラキシー性急性冠症候群も鑑別に入れる。
- 重症病態の鑑別と併存の可能性も考慮する。
- トリプターゼ・ヒスタミン検査用採血は、発症時と発症後基準値の2時点で行う。

術後

- アナフィラキシーが発生したさいには、麻酔科医が主体性を持って、原因物質を同定するための検査を実施する。

- アナフィラキシー発生から 4-6 週間後に、術後診断のゴールドスタンダードである皮膚テストを実施する。
- 皮膚テストにはプリックテストと皮内テストがあり、プリックテストが陰性であった場合に皮内テストを実施する。
- パッチテストやリンパ球刺激試験（DLST）は、アナフィラキシーの診断ツールとして適切ではない。
- 術後診断の精度を上げるため、好塩基球活性化試験（BAT）やヒスタミン遊離試験、アレルギー特異的 IgE の測定など、*in vitro* の検査を行うとよい。

周術期の重篤な有害事象のひとつとして、アナフィラキシーが挙げられる。アナフィラキシーは、原因薬物が投与されたときに免疫学的反応または非免疫学的反応を呈し、治療が迅速に的確に行わなければ重篤な予後に至る急性期疾患である。麻酔科医はアナフィラキシーの診断・治療に習熟する必要がある。

アナフィラキシーとは“アレルゲンなどの侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与えうる過敏反応”をいい、“アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合をアナフィラキシーショック”と日本アレルギー学会は定義している¹⁾。アナフィラキシーの欧米での定義は、World Allergy Organization (WAO) ガイドラインでは“Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is rapid in onset and may cause death (アナフィラキシーは急速に発症し死に至ることもある重篤なアレルギー反応)”^{2)~4)}、American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI/ACAAI) ガイドラインでは“An acute life-threatening systemic reaction with varied mechanisms, clinical presentations, and severity that results from the sudden release of mediators from mast cells and basophils (肥満細胞と好塩基球から突然放出される化学伝達物質により、さまざまな機序と臨床像、重篤度を伴う急性の生命を脅かす全身反応)”⁵⁾、European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ガイドラインでは“A severe life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction (急性の生命を脅かす全身性の過敏反応)”⁶⁾と定義されている。

アナフィラキシーの用語を統一し、治療、研究、教育、臨床免疫学に使用することがEAACIにより提唱されている⁷⁾。アナフィラキシーを免疫学的アナフィラキシーと非免疫学的アナフィラキシーに分類し、免疫学的アナフィラキシー (immunologic anaphylaxis) には免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig) E 介在性アナフィラキシー、または非 IgE (IgG 介在性、免疫複合体補体介在性) アナフィラキシーが含まれる。免疫学的機序を介さない非特異的な反応を非免疫学的アナフィラキシー (non-immunologic anaphylaxis) とし、従来のアナフィラキシー様反応 (anaphylactoid reaction) は使用しない。発症機序が明らかになるまで、すべての反応をアナフィラキシーとして扱う。

日本をはじめ欧米各国でアナフィラキシーの発症頻度は以前に比べ増加している⁸⁾⁹⁾。オーストラリアでは、血管性浮腫 3.0%/年、蕁麻疹 5.7%/年、アナフィラキシー 8.3%/年 (食物抗原 8.5%) の増加が見られ、その全体的な頻度は 3.7/100,000 (1993-4 年) から 10.8/100,000 (2004-5 年) と増加している¹⁰⁾。米国では、18 歳以下の小児での頻度は 2000 年から 2009 年では倍になっ

ている¹¹⁾。

アナフィラキシーショックでの不幸な予後を避けるためには、迅速にアナフィラキシーと診断し、適切かつ積極的な治療が必須である。アナフィラキシーの初期治療としては、救急蘇生時と同様に、気道の確保、呼吸の補助、循環の維持を図ることが重要であり、適切なアドレナリンの投与と高濃度酸素の吸入、十分な補液を行う。アナフィラキシーの治療原則は、以下のとおりである。①アナフィラキシーであることを迅速に認識し診断し、迅速に治療を開始、②アナフィラキシーと診断したならば仰臥位で下肢挙上、③循環虚脱や重度な気管支痙攣の場合には心肺蘇生に準じた治療が必要であり、気道の確保、呼吸の管理、循環の管理〔救急蘇生の A (airway) B (breathing) C (circulation) ⇒CAB の順〕、④重篤な患者ではただちに第一選択薬であるアドレナリンを大腿外側に筋注する〔投与の遅れが死亡率の増加 (30 分以内の投与で死亡率を低下)〕、⑤副腎皮質ホルモン製剤や抗ヒスタミン薬はあくまで第二選択薬、⑥静脈路を確保、⑦十分な補液を行う (aggressive fluid resuscitation)、⑧アナフィラキシーの機序確認のため、可能なかぎり経時的に採血をする (最低限ショック安定後 β トリプターゼを測定する)。

医薬品やラテックスでのアナフィラキシーの既往歴がある患者、もしくは特異 IgE 抗体のある患者では、その抗原薬物 (物質) の使用は禁忌である。アナフィラキシーの既往歴のある患者では、抗原物質の認識は、再度のアナフィラキシーを発症させないため必須である。アナフィラキシーの予防は、徹底した抗原の曝露の排除であることを銘記すべきである。

日本での薬物アナフィラキシーの原因薬物は、8,348 症例の薬物アレルギーのアンケート調査の結果、解熱・鎮痛・非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) が 2.89%、抗生物質 1.25%、サルファ剤 0.24%、局所麻酔薬 0.16%、ワクチン 0.16%、放射性造影剤 0.14% の報告がある¹²⁾。薬事法に基づく薬剤副作用の報告によれば、2008 年での薬物誘発性アナフィラキシーの原因物質の中でもっとも多いのは、抗がん薬、造影剤、血液製剤である。一方、論文報告では抗生物質、NSAIDs、造影剤が多い¹³⁾。抗生物質では、セフトリアキソン、セファゾリン、セファクロルなどのセフェム系抗菌薬が多く、キノロン系のガレノキサシン、レボフロキサシンによるアナフィラキシー症例が増加している¹³⁾。フランスでの 2002 - 2010 年間の 333 名の薬物によるアナフィラキシーの頻度分析では、抗生物質 (49.6%)、筋弛緩薬・ラテックス・麻酔薬 (それぞれ 15%)、NSAIDs (10.2%)、アセトアミノフェン (3.9%)、放射性造影剤 (4.2%)、免疫治療・ワクチン (3.9%) である¹⁴⁾。抗生物質では、アモキシリン (97 症例)、他のペニシリン製剤 (4 症例)、セファロsporin (41 症例)、キノロン (15 症例)、プリスチナミシン (7 症例) の順である。ポルトガルの統計では、薬物アナフィラキシーの 47.9% の原因薬物が NSAIDs であり、25.6% がアナフィラキシーであった¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの薬物には、シクロオキシゲナーゼ (COX)-1 抑制薬やアセトアミノフェンも含まれる。

薬物アナフィラキシーは過小認識・評価されがちであり、一方、臨床症状に基づいては過大認識されている。薬物に対する IgE が関与しているアナフィラキシーは、典型的には 1 時間以内に発症する。抗生物質を静脈投与する場合には、投与開始 15 分間は厳密に観察する必要がある。心停止に至るような激しいアナフィラキシーほど発症時間が早い¹⁷⁾。薬物によるアナフィラキシー

発症までの時間は、病院内では5分、病院外では10-20分である。いかなる薬物がいかなる経路で投与されても、アナフィラキシーが発症する可能性があることを常に念頭に置く必要がある。

麻酔中のアナフィラキシー治療は、一般的にガイドラインに示されているものと特に変わるものではない。原因と思われる薬物投与をすべて中止にして、100%酸素で換気を行う。手術の進行具合と患者の状態の判断により、手術チームとともに手術の続行が可能か否かを決定する。100%酸素の換気下で酸素飽和度をモニターし、低酸素血症を最大限防ぐ。血圧低下については、軽度の場合はエフェドリンやネオシネジンなどの昇圧薬を使用し、皮膚粘膜所見が全身的で、血圧低下が改善しないときには、アドレナリンを投与する。低血圧： $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与する。循環虚脱： $0.05\text{-}0.3 \text{ mg}$ を静脈内投与する。静脈路がなければ、 0.3 mg を筋注する（小児は $0.01 \text{ mg}/\text{kg}$ ）。

重症アナフィラキシーショックの生存症例では、口唇・顔面浮腫と四肢の浮腫が多いが、死亡症例では、喉頭・咽頭浮腫や舌の浮腫の発現頻度が高い¹⁸⁾。そのため、重篤なアナフィラキシーショックが術中見られたときには、術後早期の抜管には十分注意しなければならない。喉頭・咽頭浮腫の程度を確認したうえで抜管時期を決定する。もし、喉頭・咽頭浮腫が見られたときには、積極的な気道確保と人工呼吸を行い、浮腫の改善を確認したのちに抜管する。

アナフィラキシーの予防のためには、既往歴の徹底的な検討が必須である。蕁麻疹、血管性浮腫、紅潮、痒疹、上気道の閉塞または狭窄、消化器症状（嘔気・嘔吐、下痢）、意識消失または意識消失になりそうになった、血圧低下、下気道の閉塞（気管支喘息様症状）、めまいなどの症状発現の有無を確かめる。このような症状を呈したときの状態と、抗原物質（薬物や食物、昆虫刺傷など）との関連を検討する。既往歴を聴取するときには皮膚粘膜所見が重要であり、皮膚粘膜所見がないときにはアナフィラキシーではない可能性が高い。もし既往歴で疑わしい抗原物質があるときには、その物質および交差抗原性のある物質の曝露を避けることが最大の予防法である。抗原の徹底的な排除によってしか、アナフィラキシーを防ぐことができない。一般的には、薬物の非経口投与は経口投与に比べて、より重篤な反応を示す。薬物を静脈内投与したときには20-30分は観察下に置き、また経口投与では2時間は経過観察する。麻酔前の H_1 ・ H_2 遮断薬とコルチコステロイドの前投薬はほとんど意味がなく、むしろアナフィラキシーが起こったときに、これらの薬物の前投薬により初期症状の発現が抑制され、アナフィラキシーの診断が遅れ、アナフィラキシーショックを重篤な状態でしか認識できないことがある。そのため、このような前投薬は行わないほうがよいとの意見もある¹⁹⁾。システマティックレビューでは、前投薬の有用性は疑われており、アレルギー反応の既往歴のある患者に対し、このような前投薬が有用であることを支持するような十分なデータはない。このような患者を治療するとき、医師は前投薬の効果を信頼すべきではないとされている²⁰⁾。

患者がアナフィラキシーと診断されたならば必ず原因物質の検索を行い、文書で危険性のある物質（薬物）を患者に教え、その抗原を避けることを患者に指導する。アナフィラキシーの臨床診断から治療を行い、状態が落ち着いた段階で、その反応が免疫学的アナフィラキシーか非免疫学的アナフィラキシーかの診断は必須である。反応の機序を確認することは、患者の将来的予後

にとって重要である。もしIgE アナフィラキシーであれば、抗原物質を日常生活で排除する必要がある。また、薬物によるアナフィラキシーでは、可能なかぎり抗原となった薬物の確定が必要である。将来的な医療で使用できる薬物であるか否かを患者とともに医師が把握しておくことは重要である。免疫学的アナフィラキシーであれば、再度抗原物質に曝露されると、1回目以上の激烈な反応を起こす可能性が高い。一方、非免疫学的アナフィラキシーでは、原因物質（薬物）に再度曝露されても、アナフィラキシーを起こすとはかぎらない。免疫学的アナフィラキシーであれば、原因物質によってアナフィラキシーを起こす可能性があることを明記した書類を常に身に着けておくことで、もしアナフィラキシーが不幸にして発症した場合には的確な治療を行うことができる。早期の検査では、その有害反応の原因が何であるかの検討のために採血を行う。有害反応発症後4-6週で十分に抗体が回復したのちに、原因物質の確定検査を行う必要がある。アナフィラキシーショックの急性期の治療とともに、原因物質の確認をもってアナフィラキシーの治療が終了するともいえる。

□ 参考文献

- 1) 日本アレルギー学会 anaphylaxis 対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン. 東京: 一般社団法人日本アレルギー学会; 2014.
- 2) Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93. e1-22.
- 3) Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 13-37.
- 4) Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 Update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32.
- 5) Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 477-80. e1-42.
- 6) Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
- 7) Johansson SG, Bieber T, Dahl R, 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.
- 8) Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1075-83.
- 9) Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: Current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy* 2014; 69: 983-91.
- 10) Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 878-84.
- 11) Rudders SA, Arias SA, Camargo CA Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 960-2. e3.
- 12) 山口正雄. 薬物アレルギー. *薬事* 2010; 52: 685-9.
- 13) 堀川達弥. 薬物によるアナフィラキシー. *薬事* 2014; 56: 2141-5.
- 14) Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al. Severe drug-induced anaphylaxis: Analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013; 68: 929-37.
- 15) Aun MV, Blanca M, Garro LS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 414-20.
- 16) Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Invest*

- tig Allergol Clin Immunol 2014 ; 24 : 40-8.
- 17) Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004 ; 257 : 116-28 ; discussion 128-32, 157-60, 276-85.
 - 18) Greenberger PA. Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 ; 26 : 753-67.
 - 19) Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1381-95.
 - 20) Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, et al. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media : Systematic review. *BMJ* 2006 ; 333 : 675.

2012-2016年の日本麻酔科学会の偶発症例調査では、9,069,662症例中400症例のアナフィラキシーショックが報告され、その発生頻度は4.41/100,000症例である。経年の発生頻度は4.75, 4.54, 4.38, 3.93, 4.52/100,000症例でほとんど変化がなかった。400症例中、心停止に至った者は11症例、高度低酸素、致死的不整脈など25症例、それ以外の高度低血圧は364症例であった。調査期間中の死亡症例は4症例で、術中心停止症例2症例、術中高度低血圧症例2症例であった。

高度低血圧症例で見ると男性が191症例(52.2%)、女性が173症例(47.5%)であった。年齢別で見ると18-65歳が177症例(48.6%)でもっとも多く、続いて66-85歳が151症例(41.5%)で18-85歳の成人症例で9割を占めていた。手術部位別で見ると下腹部手術症例が88症例(24.2%)でもっとも多く、次いで上腹部68症例(18.7%)、心臓・血管64症例(17.6%)であった。

麻酔法別で見た場合、全身麻酔(吸入)が185症例(4.28/100,000症例)、全身麻酔(吸入+硬・脊・伝麻)が101症例(6.12/100,000症例)であったが、麻酔法によるアナフィラキシーショック発生頻度は大きく変わらなかった。体位別で見た場合、仰臥位が272症例でもっとも多く、次いで碎石位37症例、側臥位36症例であったが、その発生頻度は4.34, 3.02, 4.56/100,000症例で大きく変わらなかった。

麻酔薬関連のアナフィラキシーの原因薬物に関しては、フランスでの解析では、麻酔中の692症例(734薬物)での薬物によるアナフィラキシーの頻度は、筋弛緩薬(61.6%)、ラテックス(16.6%)、抗生物質(8.3%)、静脈内麻酔薬(5.1%)、コロイド(3.1%)、麻薬(2.7%)、その他(2.6%)である¹⁾。筋弛緩薬によるアナフィラキシーのリスクファクターは、男性(女性:オッズ比=0.4;95%信頼区間0.2-0.7;P=0.0004)、緊急手術(オッズ比=2.6;95%信頼区間1.5-4.6;P=0.0007)、高血圧の既往歴(オッズ比=2.5;95%信頼区間1.5-4.4;P=0.0010)、心血管疾患(オッズ比=4.4;95%信頼区間2.4-8.1;P<0.0001)、肥満(オッズ比=2.4;95%信頼区間1.1-5.3;P=0.0376)、β遮断薬の服用(オッズ比=4.2;95%信頼区間1.8-9.8;P=0.0011)であった。肥満の男性で心疾患の既往歴があるβ遮断薬を服用している患者での緊急手術時の筋弛緩薬によるアナフィラキシーは、非常に危険性が高い²⁾。

□ 参考文献

- 1) Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 796-809.
- 2) Reitter M, Petitpain N, Latarche C, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: A risk factor and management analysis. *Allergy* 2014; 69: 954-9.

Key Sentences

- 一般的な患者には、麻酔薬や製品に対してのアレルギーに関するスクリーニング検査を行う必要はない。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応のあった患者は、アナフィラキシーのリスク患者である。
- アトピーの患者や麻酔薬以外の薬へのアレルギーの既往のある患者では、麻酔中に使用する薬や製品に関するテストを行う必要はない。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった場合は、できるかぎり以前の麻酔記録を入手する。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった患者で麻酔記録が確認できない場合は、筋弛緩薬とラテックスの皮膚テストを行うことを推奨する。
- 以前の麻酔中にアレルギー反応があった患者の緊急手術では、できるだけ局所麻酔で行うか、筋弛緩薬やモルヒネやペチジンなどのヒスタミン遊離作用のある薬は使用しない。

1. 術前診断

アナフィラキシーのリスク患者とは、以下のとおりである^{1)~5)}。

- ① 過去の麻酔中に投与された薬物に起因するアレルギーについて確定診断されている。
- ② 過去の麻酔中にアレルギー症状が出現した。
- ③ 以前にラテックスに対してアレルギー反応があった。

2. 術前のアレルギーテスト

麻酔の前には、アレルギーのリスクを体系的に調査すべきである。一般的な患者には、麻酔薬や製品に対してのアレルギーに関するスクリーニング検査を行う必要はない。アトピーの患者や麻酔薬以外の薬へのアレルギーの既往のある患者でも、麻酔中に使用する薬や製品に関するテストを行う必要はない。リスクのある患者では、麻酔を開始する前に感作の有無を調べる必要がある。

薬物アレルギーの既往のある患者では、以前の麻酔記録を入手して、もし筋弛緩薬に対するアレルギーの場合は新しく使う可能性のある筋弛緩薬もテストする。以前の麻酔でアレルギー反応があった患者では、に従って検査を進める。特に麻酔方法がよく分からない患者では、筋弛緩

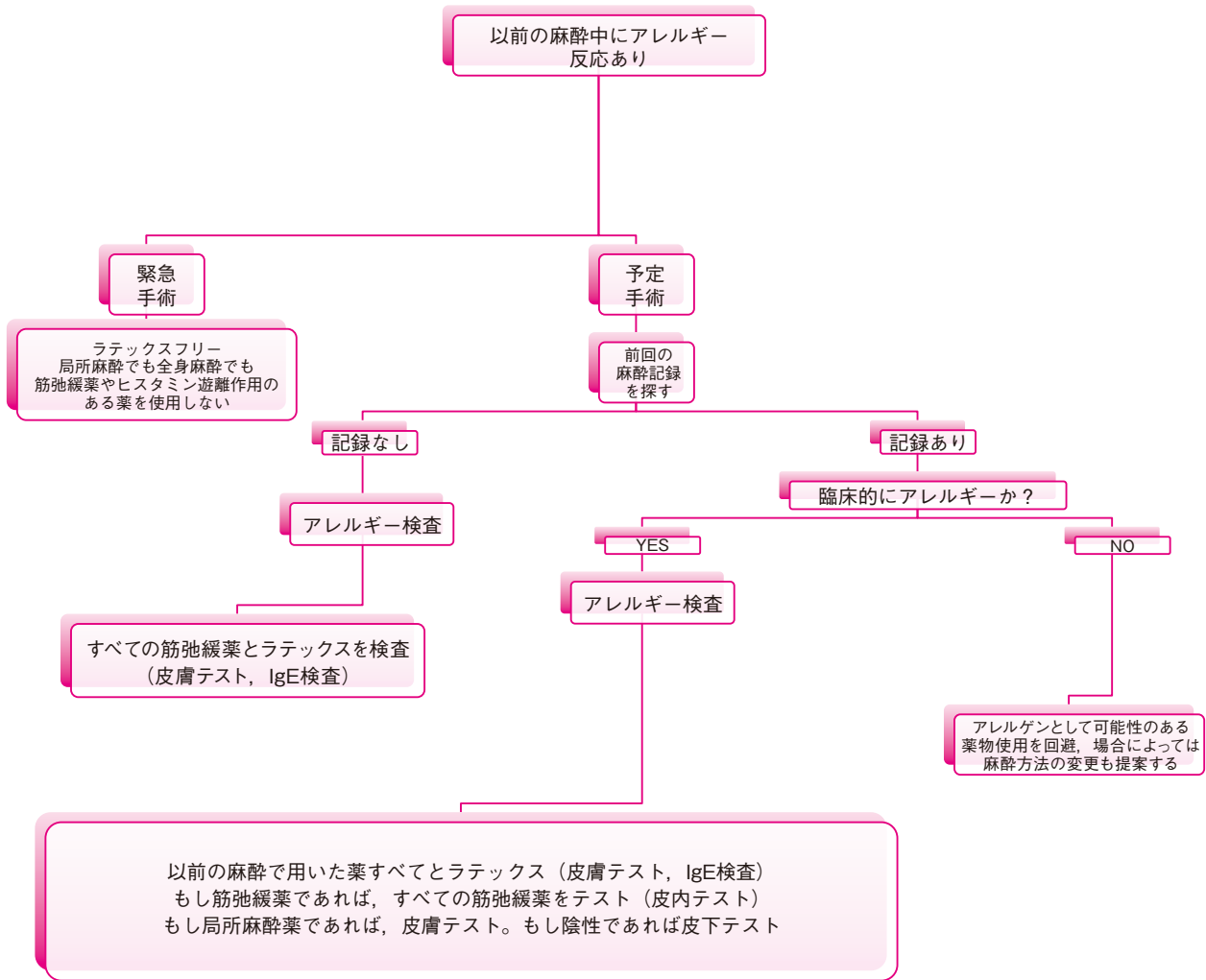


図 アナフィラキシー高リスク患者における術前診断のフローチャート

[Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia : 2011 Updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011 ; 21 : 442-53 より改変転載]

薬とラテックスについて皮膚テストと免疫グロブリン E (immunoglobulin E : IgE) 検査を行うことを推奨する。麻酔方法が分かっているときは、麻酔記録に記載してある薬物すべてとラテックスの皮膚テストを行う。緊急手術の場合は、ラテックスフリーで、局所麻酔で行う。もし全身麻酔を選択する場合は、筋弛緩薬とヒスタミン遊離作用のある薬は使わない。ラテックスアレルギーのリスクのある患者では、ラテックスに対する皮膚テストと IgE 検査を行うことを推奨する。

3. 特別な状況とアレルギーテスト

- ① 非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) の投与直後からのアレルギー反応では、原則 NSAIDs は投与しない。COX (シクロオキシゲナーゼ)-2 阻害薬は、多くの場合問題にならない。アセトアミノフェンは減量して投与できる。

- ② モルヒネやコデインに対するアレルギーの場合は、モルヒネとコデインは投与しない。ほかのオピオイドは投与できる。
- ③ 甲殻類や魚に対するアレルギーでは、ヨウ素含有薬物も安全に投与できる。
- ④ プロタミンアレルギーの患者では、プロタミン投与は禁忌である。

□ 参考文献

- 1) Sampson HA, Muñoz-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. *Ann Emerg Med* 2006 ; 47 : 373-80.
- 2) Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 ; 51 : 655-70.
- 3) Harper NJN, Dixon T, Dugué P, et al. Working Party of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009 ; 64 : 199-211.
- 4) Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, et al. BSACI Guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010 ; 40 : 15-31.
- 5) Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia : 2011 Updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011 ; 21 : 442-53.

Key Sentences

- 昇圧薬抵抗性のショック時は、皮膚所見なしでもアナフィラキシーとして治療を開始する。
- 皮膚所見がなくても、被疑薬があればアナフィラキシーを疑う。
- ショック時は、アナフィラキシー性急性冠症候群も鑑別に入れる。
- 重症病態の鑑別と併存の可能性も考慮する。
- トリプターゼ・ヒスタミン検査用採血は、発症時と発症後基準値の2時点で行う。

1. 発症時期

周術期のアナフィラキシーの90%は導入時に発症している¹⁾。その理由は、アナフィラキシーの原因となる筋弛緩薬、抗生物質、静脈麻酔薬、オピオイドなどの薬物投与や、ラテックス製手袋などの資材への曝露が麻酔導入時に集中するためである。通常、曝露から30分以内に発症するが、早いと曝露から数秒あるいは数分で発症し急速に症状が悪化する場合もある。一方、時間単位で発症することもある。また、麻酔中に早期に治療が奏効し、曝露薬物・物質を排除しても、数分後から数十時間後に再度ショック症状が発症することもあり²⁾、アナフィラキシー発症後は十数時間の監視が必要となる。

2. 症状

アナフィラキシーの診断基準は、World Allergy Organization (WAO) と日本アレルギー学会のガイドラインに提示されているものが一般的である（表1）³⁾。全身麻酔下では、患者が自覚症状を訴えることができないので、腹痛や嘔吐のような消化器症状や、皮膚症状のうち自覚症状である痒痒感や、呼吸困難感は検知できない。また、筋緊張低下、虚脱、失神、失禁などの随伴症状も隠される。区域麻酔で麻酔中意識が鮮明であれば、それらのうち一部の自覚症状の訴えがあるかもしれない。

麻酔中のアナフィラキシーは、急激な血圧低下とエフェドリンやフェニレフリンなど麻酔中常用する昇圧薬に反応しないことで気づくことが多い。皮膚症状を伴うこともあるが、術中は覆布に隠され、初発症状として気づかないことも多く、昇圧薬抵抗性の循環虚脱によりアナフィラキ

表1 アナフィラキシーの臨床診断基準表

1. 皮膚、粘膜または両者の症状・所見（例：全身的な蕁麻疹、痒痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫）を伴う急性（数分から数時間）に発症する疾病：
同時に、少なくとも下記の1つがあること
 - a. 呼吸器系症状・所見（例：呼吸困難、ラ音-気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速の減少、低酸素血症）
 - b. 血圧低下や随伴症状〔例：筋緊張低下（虚脱）、失神、尿失禁〕
2. 患者に対しアレルギーの可能性がある物質に曝露されたのち急激（数分から数時間）に発症する2つ以上の下記の症状
 - a. 皮膚-粘膜の所見（例：全身的な蕁麻疹、痒痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫）
 - b. 呼吸器系症状・所見（例：呼吸困難、ラ音-気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速の減少、低酸素血症）
 - c. 血圧低下、またはそれに伴う症状〔例：筋トーン低下（虚脱）、失神、尿失禁〕
 - d. 持続的な消化器症状（痙攣様腹痛、嘔吐）
3. 患者に対し明らかな抗原物質の曝露後の血圧低下
 - a. 乳児と小児：収縮期血圧（年齢相当の）の低下、または収縮期血圧の30%以上の低下
 - b. 成人：収縮期血圧の90 mmHg以下への低下、または個々の患者での通常血圧の30%以上の低下

以上の3基準のうち1つが満たされていればアナフィラキシーの可能性が高い。

[Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis : Summary report. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 115 : 584-91 より改変転載]

表2 麻酔中のアナフィラキシー診断のための臨床症状

臓器	他覚所見（全身麻酔下）	自覚所見（区域麻酔で意識があるとき）
循環器症状（50%） 小児 20%	急激な血圧低下，頻脈>徐脈，不整脈	虚脱感，動悸，前胸部痛
呼吸器症状（70%） 小児 90%	喘鳴/気管支痙攣，呼気二酸化炭素波形の気道狭窄所見，従圧式人工呼吸時の1回換気量減少，従量式人工呼吸時の最高気道内圧の上昇，上記に伴う低酸素血症（SpO ₂ ，PaO ₂ 低下）	嘎声，喉頭絞扼感，喘鳴，呼吸困難，呼吸停止
皮膚・粘膜（90%） 小児 97%	紅潮，紅斑，血管性浮腫，麻疹様発疹，眼瞼周囲の紅斑，浮腫，結膜紅斑，流涙，口唇・舌・口蓋垂の浮腫	皮膚痒痒感
消化器症状（30%）	—	持続的な仙痛発作，嘔吐
中枢神経症状（35%） 小児 30%	—	意識喪失，昏睡，痙攣
随伴症状	—	失神，失禁

[参考文献 4)~7)のデータをもとに作成]

シーを疑ったあとに覆布をめくって皮膚所見を確認することもしばしばである。また、気管挿管中は上気道が確保されているので、咽頭・喉頭浮腫などで窒息することはないが、気管支痙攣により気道狭窄症状が発生する。喘息発作との鑑別も重要であるが、気管支痙攣をチューブトラブルと見誤ると、適切な対処が遅れて、特に小児では呼吸障害が重篤化する恐れがあるので、迅速かつ厳密な鑑別が必要である。

成人の周術期のアナフィラキシーの約50%は血圧低下、循環虚脱、心停止などの初期症状によりアナフィラキシーと気づく⁴⁾。小児のアナフィラキシーは咽頭・喉頭浮腫、気管支痙攣などの呼吸器症状で気づくことが多く、血圧低下、循環虚脱などはあまりない⁵⁾。気管支痙攣の鑑別として喘息発作があるが、喘息の既往はアナフィラキシー発症および重篤化のリスクファクターであり、症状が併発することもある。また、気管支痙攣を気管チューブの閉塞、狭窄による喘鳴と見誤ると、対処が遅れて重篤な換気障害を招く危険性があるので、気道確保状態については常に留意しておく（表2）^{4)~7)}。

表3 Ring and Messmer 重症度分類

Grade 1	皮膚粘膜所見：発赤，蕁麻疹，血管性浮腫を伴うか伴わない
Grade 2	中等度の多臓器にわたる所見： 皮膚粘膜所見 血圧低下，頻脈 呼吸困難，換気困難 消化器系の異常所見
Grade 3	重症：生命を脅かす1臓器または多臓器所見 循環虚脱 徐脈，頻脈，不整脈 気管支痙攣 皮膚粘膜所見 消化器系異常所見
Grade 4	心肺停止，心肺蘇生が必須

[Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights. Anesthesiology 2009; 111: 1141-50 より改変転載]

術中，原因不明の循環虚脱や気管支痙攣を来したときは，覆布をめくって皮膚所見を確かめるとともに，換気トラブルや心疾患などの重篤な状況，症状との鑑別を速やかに行う必要がある。アナフィラキシーでは，末梢血管拡張による全身性発赤や広範な蕁麻疹などの皮膚所見，眼瞼や口唇の血管性浮腫などの粘膜所見が見られることがほとんどであるが，循環虚脱時に交感神経が活性化し血管収縮が起きた場合は，鳥肌，乳首の起立，蒼白などの症状が先行することがある。アナフィラキシーの重症度分類を表3⁸⁾に示す。

3. 原因物質の同定

アナフィラキシーの臨床診断には，特徴的な症状を認めるとともに，誘因となった可能性の高いアレルゲンの同定も重要である。

周術期のアナフィラキシーの原因として多いのは，筋弛緩薬，抗菌薬，ラテックス，クロルヘキシジンなどである。より頻度が低いのは，麻酔導入に使用する静脈麻酔薬，オピオイド，膠質輸液製剤などである。さらに頻度が低いものは，造影剤，血液製剤，薬液に含まれる保存剤，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs），ポビドンヨードに含まれるポビドン，灌流液，局所麻酔薬，ヘパリンおよびその他の抗凝固薬，プロタミン，着色剤などである⁹⁾。

麻酔導入から30分以内の発症では，抗菌薬，筋弛緩薬，静脈麻酔薬が原因であることが多い。30分以降の発症であれば，ラテックス，膠質輸液，輸血，プロタミン，着色剤などが原因であることが多い。

4. リスクファクター

アレルゲンの同定とともに重要なのは，事前にその患者のアナフィラキシーのリスクファク

ターを確認しておくことである。

麻酔中のアナフィラキシーのリスクファクターは、女性、アナフィラキシーの既往、薬物アレルギーの既往、喘息、頻回の手術の既往、肥満細胞の異常に起因する疾患などである¹⁰⁾。筋弛緩薬、静脈麻酔薬のアナフィラキシーは女性患者が多い。重症化のリスクファクターは、高齢者、喘息、高血圧、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンギオテンシンⅡ拮抗薬、β遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬などの降圧薬の内服や、基礎トリプターゼ値の高値、心血管疾患などである¹¹⁾。

5. 検査所見

アナフィラキシーの迅速な治療を行うために、発症時診断は臨床診断基準に基づいて行うが、確定診断の補助としては、発症時早期の血漿トリプターゼ、ヒスタミンの増加をとらえることが有用である。いずれも、発症直後と基準となる発症前あるいは後の値の2時点での測定が必要である¹²⁾¹³⁾。

アナフィラキシーの補助診断となる検査の主なものは、トリプターゼ（血漿/血清）とヒスタミン（血漿）である。発症後速やかな採血が必要である¹²⁾¹³⁾。トリプターゼは発症後15分から3時間の採取血液で、基準値から141%以上、あるいは絶対値として15-25 μg/ml以上の増加であれば免疫グロブリン（immunoglobulin : Ig）E介在性アナフィラキシーの可能性が高い。基準値は発症前か発症後24時間以降の値とする。ただし、トリプターゼは心筋梗塞、外傷、窒息状態でも増加する。また、小児や低血圧がない場合はトリプターゼが正常値であることが多い。血漿ヒスタミンは、発症後15-30分で基準値に戻るため、血液検査で増加をとらえるには発症から5-10分以内の採血が必要である。しかし、ヒスタミンの代謝産物であるN-メチルヒスタミンは、発症後30-60分で尿中に排出され、数時間は検出が可能である^{12)~16)}。

6. 鑑別診断

麻酔中のアナフィラキシーの鑑別診断を表4に示す。麻酔中のアナフィラキシーは、急激な血圧低下や換気障害で発症に気づくことが多く、迅速な対処（治療）が必要である。それゆえ、鑑別も迅速さが要求される。アナフィラキシーショックに類似する病態として、導入時には、鎮静・鎮痛薬による血圧低下、気管挿管操作などによる迷走神経反射などがあるが、これらは通常、エフェドリン、フェニレフリンなどの昇圧薬、アトロピンなどで迅速に緩解する。これらの治療に反応せず、さらに皮膚所見が認められれば、アナフィラキシーとして治療を開始する。そのさい、術前状態、深部静脈血栓塞栓症（VTE）リスクによっては、心原性ショック、肺塞栓（pulmonary embolism : PE）も鑑別疾患として考慮する（**図**）。

導入直後の急激な換気障害が発症したとき、導入薬に起因する咽頭・喉頭浮腫あるいは気管支痙攣の可能性があり、このとき皮膚所見が見られればアナフィラキシーの診断基準を満たすの

表 4 鑑別診断

	鑑別すべき病態	鑑別のポイント
血圧低下	出血性ショック 心原性ショック（心筋梗塞，心筋虚血，不整脈） 肺塞栓 心タンポナーデ 緊張性気胸 循環血液量減少性ショック 導入時の静脈麻酔薬による低血圧 薬物過量投与 迷走神経反射 肺水腫 敗血症 カルチノイド症候群	いずれもアナフィラキシーに特徴的な皮膚症状はなく，対応する治療に反応する。ただし，アナフィラキシーショック時のアレルギー性急性冠症候群では蕁麻疹が発症する。 急激に皮膚の発赤が発症し，数秒から30分持続する。麻酔が誘因の場合は長時間症状が持続し，血圧が低下する。ソマトスタチンが著効する。
気管支痙攣	喘息発作 気管チューブトラブル（閉塞，逸脱）	通常，皮膚症状，血圧低下は生じない。ただし，アナフィラキシー経過中に喘息発作が起きることもある。通常皮膚症状はない。聴診，気管支鏡などで気道確保を確実に行うことが重要。
皮膚紅潮，発赤	レッドマン症候群 肥満細胞増多症	バンコマイシン急速投与 内因性ヒスタミン過剰。オピオイド，非ステロイド性抗炎症薬，バンコマイシン，筋弛緩薬などが誘因となることがある。
局麻時		
皮膚紅潮，呼吸困難	不安発作/パニック発作 自律神経性てんかん 遺伝性血管浮腫（C1 抑制因子欠損）	蕁麻疹，血管浮腫，喘鳴，血圧低下は生じない。てんかん発作に伴う。かゆみ，蕁麻疹はない。嘔気・嘔吐，腹痛，気道浮腫による呼吸困難。

で，治療を開始する。気管挿管前であれば，DAM（airway management guideline）のアルゴリズムに従って気道確保を行う。皮膚所見が見られなくても起因となる薬の投与が先行していれば，アナフィラキシーと診断してもよいが，鑑別としては喘息発作による気管支痙攣も考慮する必要がある。いずれにしても，アドレナリンの投与が治療となる。すでに気管挿管された状態で，換気障害が発症し，喘鳴を聴取し，気管支痙攣と判断したとき，皮膚所見があってもなくてもアナフィラキシーの可能性はあるが，気管チューブの閉塞，逸脱によるトラブルか否かを鑑別しなければならない。とくに，新生児や乳児の場合には注意が必要である（図）。

麻酔維持中に急激な血圧低下があった場合，出血性ショック，循環血液量減少性ショック，心疾患・不整脈などによる心原性ショック，PE，心タンポナーデ，緊張性気胸などとの鑑別が必要である。昇圧薬に抵抗性で皮膚所見があれば，ただちにアナフィラキシーとして治療を開始する。皮膚所見がなくても，起因となる薬物の投与，ラテックスへの曝露，輸血などにより引き続いて起きた場合も，ただちにアナフィラキシーとして対処する。それと同時に，重篤な病態の鑑別が必要である。出血状況の確認，心電図の変化，聴診による喘鳴の聴取，場合によっては経胸壁・食道心エコー検査，胸部 X 線写真撮影などを行う。前述のような病態とアナフィラキシーが併存することもあり，そのときは治療が多岐にわたることになる。いずれの場合も発症直後と発症後 24 時間以降で余裕があれば，トリプターゼとヒスタミン検査用の採血を基準値と併せて 2 時点で

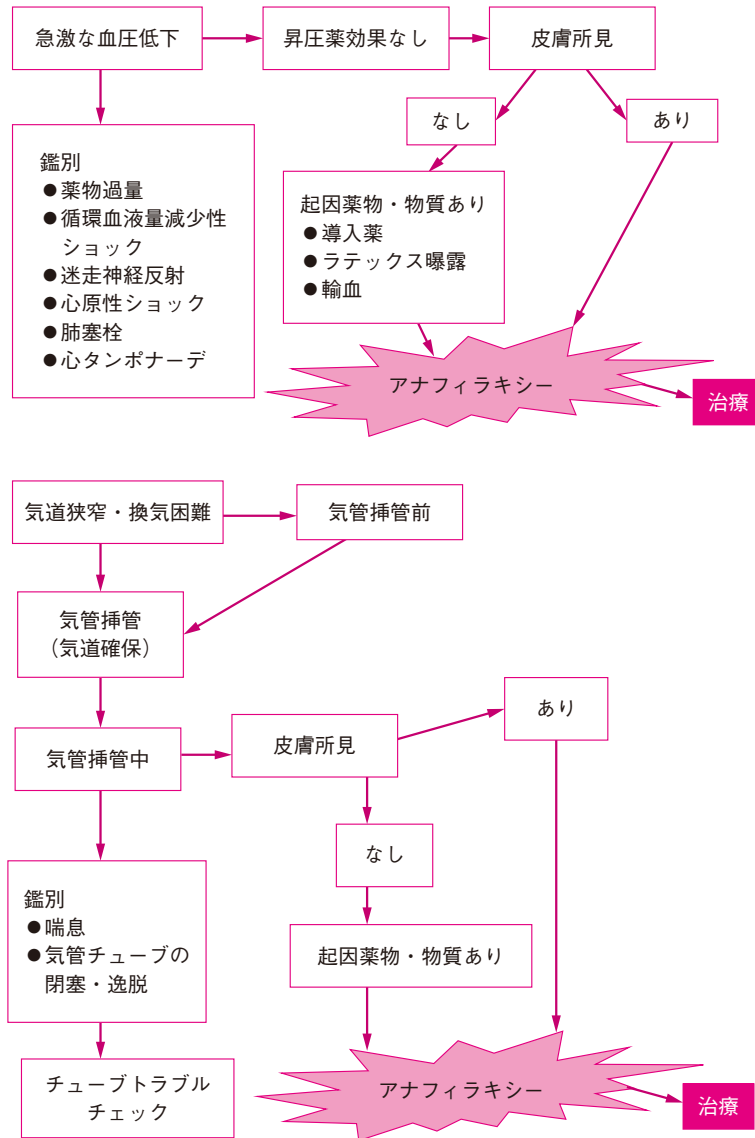


図 発症時の鑑別のフローチャート

行う。

参考文献

- 1) Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2007 ; 51 : 655-70.
- 2) Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis : A prospective evaluation of 103 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2007 ; 98 : 64-9.
- 3) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis : Summary report. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 115 : 584-91.
- 4) Sampson HA, Muñoz-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 2006 ; 117 : 391-7.

- 5) Muraro A, Roberts G, Clark A, et al; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood : Position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007 ; 62 : 857-71.
- 6) Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis : A review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 39-43.
- 7) Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France : An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 366-73.
- 8) Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia : Controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 1141-50.
- 9) Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Essays Res* 2012 ; 6 : 124-33.
- 10) Reitter M, Petitpain N, Latache C, et al ; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents : A risk factor and management analysis. *Allergy* 2014 ; 69 : 954-9.
- 11) Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 Update of the evidence base : World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015 ; 8 : 32.
- 12) Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 1551.
- 13) van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, et al. Insect-sting challenge in 138 patients : Relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 110.
- 14) van der Linden PW, Struyvenberg A, Kraaijenhagen RJ, et al. Anaphylactic shock after insect-sting challenge in 138 persons with a previous insect-sting reaction. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 161.
- 15) Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 1980 ; 66 : 1072.
- 16) Halmerbauer G, Hauk P, Forster J, et al. In vivo histamine release during the first minutes after deliberate sting challenges correlates with the severity of allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 1999 ; 10 : 53.

Key Sentences

- アナフィラキシーでは、迅速な診断と治療が救命の鍵である。
- アナフィラキシーショックでは、心肺蘇生に準じた治療が必要である。
- アナフィラキシー治療の第一選択薬は、アドレナリンである。
- アナフィラキシー治療の第二選択薬として、副腎皮質ホルモン製剤や抗ヒスタミン薬がある。
- カテコラミン抵抗性の循環抑制には、バソプレシンの投与を考慮する。

1. 治療の原則

- ① 迅速な認識，診断，治療
- ② 診断したら仰臥位で下肢挙上
- ③ 循環虚脱や重度な気管支痙攣では，心肺蘇生に準じた治療（気道確保，呼吸管理，循環管理）
- ④ 重篤な患者では，ただちに第一選択薬のアドレナリンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注
- ⑤ 副腎皮質ホルモン製剤や抗ヒスタミン薬は，あくまで第二選択薬
- ⑥ 高濃度酸素の吸入
- ⑦ 静脈路の確保
- ⑧ 十分な輸液
- ⑨ 機序確認のために採血，蓄尿， β トリプターゼの測定

2. 手術室におけるアナフィラキシーショックの治療

アナフィラキシー反応に加え，血圧低下が急激に起こり意識障害などを呈する病態をアナフィラキシーショックと呼び，生命維持において危険な状態である。

手術の進行具合と患者の状態の判断により，手術チームとともに手術の続行が可能か否かを決定する。純酸素での換気により酸素飽和度のモニターを行い，低酸素血症を最大限防ぐ。アドレナリンを静脈内投与するさいには，循環動態を厳密にモニターする¹⁾。重症アナフィラキシーショックの死亡症例では喉頭・咽頭浮腫や舌の浮腫の発現頻度が高い²⁾。術後早期の抜管には十分注意し，喉頭・咽頭浮腫の程度を確認したうえで抜管時期を決定する。

- ① 原因と思われる薬物をすべて中止する。
- ② 人手を集め、経過と治療内容を記録する。
- ③ 仰臥位で下肢を挙上する。
- ④ マスクで酸素投与（6-8 l/min）、気管挿管されていれば100%酸素を投与する。
- ⑤ 静脈路がなければ確保する。
- ⑥ アドレナリン
 - 必要に応じて追加投与する。反復投与が必要なら、持続静脈内投与を始める。
 - 低血圧：0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与する。
 - 循環虚脱：0.05 - 0.3 mg を静脈内投与する。
 - 静脈路がなければ、0.3 mg を筋注する（小児は0.01 mg/kg）。
- ⑦ 喉頭・咽頭浮腫が進行すれば気管挿管する。
- ⑧ 輸液（血圧が回復するまで）
 - 最初の5分間で5-10 ml/kg
 - 小児は最初の1時間で30 ml/kg

3. 蘇生後の治療

1) 気管支拡張薬

気管支痙攣による換気困難には β_2 刺激薬の吸入を行う。

2) 副腎皮質ホルモン製剤

治療の第2段階で用いる。アナフィラキシー反応の遷延化を抑制できるかもしれない。最適な投与量に関するエビデンスはない。低血圧を避けるために緩徐に投与する。

ヒドロコルチゾンには、まれではあるがアナフィラキシーの報告がある³⁾⁴⁾。

成人：ヒドロコルチゾン 200 mg

小児 12歳以上：ヒドロコルチゾン 200 mg

6-12歳：ヒドロコルチゾン 100 mg

6カ月-6歳：ヒドロコルチゾン 50 mg

6カ月以下：ヒドロコルチゾン 25 mg

3) 抗ヒスタミン薬

治療の第2段階で用いる。抗ヒスタミン薬だけでは救命できない。治療に用いる根拠は弱い³⁾が、薬理学的適用はある⁵⁾。H₁遮断薬は、ヒスタミンを介した血管拡張と気管支収縮を軽減する。他のメディエータを介した反応は抑制できないが、抗ヒスタミン薬の安全性は高い。H₂遮断薬を常に併用する根拠はほとんどない。

4) 心血管作動薬

動物実験では、アドレナリンや輸液負荷に抵抗するショックに対するノルアドレナリン、バソプレシン、グルカゴン、アトロピンなどの有効性が示されている^{6)~10)}。

4. アレルギー性急性冠症候群

肥満細胞の活性化によるアレルギー反応と、急性冠症候群が同時に発症する病態を Kounis 症候群と定義し、1991 年に Kounis と Zavras によって報告された¹¹⁾。肥満細胞から放出される種々のメディエータの中で、ヒスタミンは冠動脈攣縮作用を有しており、トリプターゼとキマーゼは冠動脈のプラークを不安定化させる。アレルギー反応が重篤であるほど急性冠症候群を併発する危険性が高く、発症すると死亡率も上昇するため、アナフィラキシーに対する迅速な対応が重要である。アナフィラキシーに対する治療と急性冠症候群に対する治療を同時に行うが、アドレナリンは心筋虚血と冠攣縮を増悪させやすいため、慎重に投与する¹²⁾。モルヒネは肥満細胞を刺激するため使用しない。

参考文献

- 1) Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 Updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011 ; 21 : 442-53.
- 2) Greenberger PA. Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 ; 26 : 753-67.
- 3) Corominas N, Mañé JM, Codina C, et al. Hydrocortisone anaphylaxis: A new case report. *Pharm Weekbl Sci* 1992 ; 14 : 93-4.
- 4) Hölz W, Ludwig A, Forst H. Anaphylactic shock following intravenous hydrocortisone succinate administration. *Anaesthesist* 2002 ; 51 : 187-90.
- 5) Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000 ; 36 : 462-8.
- 6) Higgins DJ, Gayatri P. Methoxamine in the management of severe anaphylaxis. *Anaesthesia* 1999 ; 54 : 1126.
- 7) Heytman M, Rainbird A. Use of alpha-agonists for management of anaphylaxis occurring under anaesthesia : Case studies and review. *Anaesthesia* 2004 ; 59 : 1210-5.
- 8) Kill C, Wranze E, Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2004 ; 134 : 260-1.
- 9) Schummer W, Schummer C, Wippermann J, et al. Anaphylactic shock : Is vasopressin the drug of choice? *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 1025-7.
- 10) Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005 ; 22 : 272-3.
- 11) Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm : The concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991 ; 45 : 121-8.
- 12) Kounis NG. Kounis syndrome : An update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016 ; 54 : 1545-59.

Key Sentences

- アナフィラキシーが発生したさいには、麻酔科医が主体性を持って、原因物質を同定するための検査を実施する。
- アナフィラキシー発生から 4-6 週間後に、術後診断のゴールドスタンダードである皮膚テストを実施する。
- 皮膚テストにはプリックテストと皮内テストがあり、プリックテストが陰性であった場合に皮内テストを実施する。
- パッチテストやリンパ球刺激試験（DLST）は、アナフィラキシーの診断ツールとして適切ではない。
- 術後診断の精度を上げるため、好塩基球活性化試験（BAT）やヒスタミン遊離試験、アレルギー特異的 IgE の測定など、*in vitro* の検査を行うとよい。

アナフィラキシーが発生したために手術が延期となったり、手術が遂行できたとしても将来麻酔を受ける可能性があったりするため、原因物質を同定する術後診断を行ったほうがよい。現在では、皮膚テストがゴールドスタンダードであるが、100%正しい診断ができるわけではない。可能であれば、*in vivo* の検査と *in vitro* の検査の両方を行って、診断の精度を高める努力をする。原因物質の同定が誤っていると、患者が再びアナフィラキシーを発症するリスクが高まるほか、本来であれば避ける必要のない薬物が使用できなくなるリスクがある。

1. *in vivo* の検査

1) 皮膚テスト

諸外国のガイドラインすべてで、アナフィラキシーの確定診断ツールとして推奨されている^{1)~4)}。フランスの調査では、薬物による重篤なアナフィラキシーのうち、72.9%は皮膚テストによって確定診断できたと報告されている⁵⁾。皮膚テストは他科の医師に依頼するだけでなく、麻酔科医自らによる皮膚テストの実施を考慮すべきである。その理由としては、将来の麻酔管理を考慮に入れた検査ができること、検査中に万が一アナフィラキシーが再発しても麻酔科医は対応できることが挙げられる。また、薬物投与とアナフィラキシー発生のタイミングから、被疑薬を絞り込むことは危険である。アナフィラキシー発生よりも前に投与した薬物は、すべて被疑薬に入れることを原則とする。陽性コントロールとしてヒスタミン二塩酸塩液（鳥居薬品、10 mg/

表1 皮膚テストに使用する薬の最高濃度

検査薬	プリックテスト最高濃度 (mg/ml)	皮内テスト最高濃度 (μ g/ml)
ロクロニウム	10	50
ベクロニウム	4	400
スキサメトニウム	10	100
スガマデクス	10	100
ミダゾラム	5	50
プロポフォール	10	1000
チオペンタール	25	2500
モルヒネ	1	5
レミフェンタニル	0.05	5
プピバカイン	2.5	250
レボプピバカイン	7.5	750
リドカイン	10	1000
メピバカイン	20	2000
ロピバカイン	10	1000

[Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA ; Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al, ENDA ; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia : 2011 Updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011 ; 21 : 442-53 より転載]

ml), 陰性コントロールとして生理食塩液を用いる。抗ヒスタミン薬, 抗うつ薬, 副腎皮質ホルモン製剤は, 皮膚テストの結果に影響を及ぼす可能性があるため, 可能であればテストの数日前から投薬を中止する²⁾。皮膚テストは, 非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), デキストラン, 造影剤に対しては無効な場合が多い⁴⁾。皮膚テストは, アナフィラキシーの発症から 4-6 週間後に実施するとよい¹⁾。これよりも前にテストしてもよいが, テスト結果は偽陰性の可能性が高いため, 陽性が出た場合にかぎり, その後の治療の判断材料として利用できる¹⁾。代替薬を探すために皮膚テストを行うことがあるかもしれない。しかし, 以前の麻酔で患者に未使用の薬物に対して陰性結果が得られた場合でも, その薬が安全とは言いきれない。つまり, 陰性の結果を判断材料に用いる場合は, 患者に投与したことがある薬に限定したほうがよい。とくに, アナフィラキシーの原因が筋弛緩薬であると判明した場合は注意したほうがよい。日本で使用できる筋弛緩薬は, ロクロニウム, ベクロニウム, スキサメトニウムの3薬であるが, この3薬には抗原交差反応が指摘されている。実際に, ロクロニウムによるアナフィラキシーの患者で, ベクロニウムに抗原交差反応を示す患者は 40%, スキサメトニウムに抗原交差反応を示す患者は 44%と報告されている⁶⁾。また, 皮膚テストに使用する薬の最高濃度には, 注意を払う必要がある (表1)。使用する薬物の濃度が高いと, アレルギー歴のない健常人でも偽陽性が出ることもあるからである。

(a) プリックテスト

プリックテストは通常, 前腕の掌側を使用する⁴⁾。アルコール綿を用いると皮膚が赤くなる場合があるので, 生理食塩液で軽く拭く。被疑薬を皮膚に垂らしたあと, 同部位にランセット針 (バイファケイテッドニードル, 東京エム・アイ商会) を用いて小さな穴を開ける。判定は 15-20 分

後に行う⁴⁾。膨疹が陰性コントロールより 3 mm 以上大きいか、陽性コントロールの半分以上の大きさがある場合を陽性とする¹⁾。原則として、被疑薬は最高濃度の 1,000 倍希釈液から始める。20 分待っても陰性の場合、さらに 10 倍濃い検査液を用いて同様の検査を行う¹⁾。

(b) 皮内テスト

皮内テストは、プリックテストが陰性であった場合に行う。皮内テストは、前腕の掌側か背中
の皮膚を使用する¹⁾⁴⁾。0.02 - 0.05 ml (The British Society of Allergy and Clinical Immunology :
BSACI のガイドラインでは 0.03 ml³⁾) の被疑薬を皮内に注入する¹⁾⁴⁾。陽性コントロールとして
1,000 倍に希釈したヒスタミン二塩酸塩液 (10 µg/ml) を用いる。陽性の判定は、諸国のガイドラ
インによってまちまちである。フランスのガイドラインによれば、薬物注入 20 分後に膨疹が薬物
注入直後と同等から 2 倍の大きさであれば陽性と判定する¹⁾。一方、イギリスのガイドラインで
は、膨疹の大きさが薬物注入直後より 3 mm 以上大きく、紅斑を伴う場合を陽性としている³⁾。

2) チャレンジテスト

アレルギーの被疑薬を少量ずつ投与して反応を見る検査である⁷⁾。アナフィラキシーの再現な
ど、合併症発生の危険性が高い。被疑薬が局所麻酔薬、抗菌薬、ラテックス、NSAIDs などでは、
皮膚テストで陰性であった場合に行うことがある。しかし、検査による利益が危険性を上回る場
合にのみ行うべきで、周術期のアナフィラキシーにおいてチャレンジテストの有用性は限定的で
ある¹⁾。抗菌薬や NSAIDs の一部では、代謝産物がアレルギーとなる場合があり、チャレンジテ
ストが唯一期待できる検査である。検査はアナフィラキシー発症から、少なくとも 1 カ月以上経
過してから実施したほうがよい。薬物の投与ルート (経静脈 or 経皮 or 経口) は、原則としてア
ナフィラキシー発症時と同じルートを利用する¹⁾。

3) パッチテスト

アレルギーの疑いのある物質を腕や背中に貼付して、皮膚の反応を調べる方法である。パッチ
テストは接触性皮膚炎や薬疹の検査であり、麻酔中のアナフィラキシーが疑われる場合には有用
ではない⁴⁾。

2. *in vitro* の検査

1) 好塩基球活性化試験 (basophil activation test : BAT)

採取した末梢血にアレルギーと思われる抗原を添加し、好塩基球の活性化をフローサイトメー
タで解析することにより、アレルギーを同定するのが BAT である。活性化した好塩基球のマ
ーカーとしては、CD63 と CD203c が代表的である。例えば、Allergenicity Kit[®] (Beckman Coulter
社) を用いた測定法では、CD3, CRTH2, CD203c の組み合わせにより血球中から好塩基球を同
定し、CD203c の発現量を測定できる。以前は CD63 が主流であったが、近年は CD203c を使用
した報告が増加してきた⁸⁾。マーカーとしての優劣は、薬物によって異なる (表 2^{9)~30)} 参照)。検

表2 BATの感度・特異度

被疑薬	対照検査	活性化好塩基球のマーカー	感度 (%)	特異度 (%)	患者数	文献
各種筋弛緩薬	H	CD63	64	81	26	9)
		CD45	43	96		
各種筋弛緩薬	H±ST	CD63	54	100	56	10)
各種筋弛緩薬	H	CD63	79	100	31	11)
		CD203c	36	100		
各種筋弛緩薬	H±ST	CD63	36-86	93	92	12)
ロクロニウム	H±ST	CD63	92	100	22	13)
各種筋弛緩薬	H±ST±IgE	CD63	60	100	49	
ロクロニウム	H	CD63	80	96	104	14)
各種筋弛緩薬	H±ST	CD63	68	100	56	15)
アトラクリウム	H±ST	CD63	71	100	75	16)
スガマデクス	H±ST	CD203c	88	100	8	17)
		CD63	75	100		
βラクタム	H	CD63	50	93	88	18)
βラクタム	H+DPT	CD63	39	93	53	19)
βラクタム	H±ST±IgE ±DPT	CD63	49	91	110	20)
アモキシシリン	H±ST	CD203c	52	100	41	21)
		CD63	22	79		
βラクタム	H	CD63	50	89-97	262	22)
βラクタム	H±ST±IgE	CD63-CCR3	55	100	39	23)
		CD63-IgE	53	NA		
アモキシシリン	H	CD63	29	NA	14	24)
アモキシシリン	H±ST±DPT	CD63	50	NA	61	25)
アモキシシリン	H±ST	CD63	50	NA	30	26)
セファゾリン	H±ST	CD203c	86	100	7	27)
		CD63	100	100		
各種造影剤	H+ST	CD63	100	100	3	28)
各種造影剤	H±ST	CD63	46-62	89-100	40	29)
各種造影剤	H±DPT	CD203c	63	100	28	30)

H : History, ST : Skin test, IgE : Immunoglobulin E, DPT : Drug provocation test
 [Uyttebroek AP, Sabato V, Faber MA, et al. Basophil activation tests : Time for a reconsideration.
 Expert Rev Clin Immunol 2014 ; 10 : 1325-35 より転載]

査に使用する血液検体は、採血後4時間以内の新鮮なものを利用する³¹⁾。

2) ヒスタミン遊離試験 (histamine release test : HRT)

HRTでは、抗原刺激により好塩基球から遊離したヒスタミンの量をenzyme linked immunosorbent assay (ELISA)法で測定する。HRTは古くから行われていたが、必要な検体量が多いことや、採血後短時間で処理する必要があることなどから、広く普及していなかった。現在は、モノクローナル抗体を利用して全血から好塩基球を取り出し、その後に抗原と反応させるため、少量の血液で検査できるようになった。近年では、フローサイトメータを用いて、好塩基球から放出されたヒスタミンの量を定量化する方法も開発された³²⁾。

3) トリプターゼ、ヒスタミンの測定

アナフィラキシーの確定診断に有用であるが、発症直後に行うべきものであり、本章では割愛する。

4) アレルゲン特異的 IgE の測定

アナフィラキシーの発症に IgE が関与しているケースでは、患者の血液からアナフィラキシーの原因物質（アレルゲン）に特異的な免疫グロブリン（immunoglobulin : Ig）E が検出できるはずである。特異的 IgE を検出するためには、薬物を固相化し、患者の血漿と反応させる必要がある³³⁾。アレルゲン特異的 IgE 測定用の試薬は、かつては放射性同位元素を使用していたため、radioallergosorbent test (RAST) 法と称されていたが、現在は放射性同位元素を用いず、蛍光物質によって IgE を同定する方法 (CAP-fluorescence enzyme immunoassay : CAP-FEIA) や、IgE を認識する抗体を酵素で標識して定量する ELISA 法が主流となっている。国内では複数の会社がアレルゲン特異的 IgE 測定用の試薬を販売しているが、食物や植物、動物に対するアレルギーの検査用がほとんどである。サーモフィッシャーダイアグノスティックス株式会社で販売している試薬は、βラクタム系抗菌薬、スキサメトニウム、モルヒネ、クロルヘキシジン、プロタミンなどの周術期使用薬物に対する特異的 IgE の測定が可能である。これまでの報告では、βラクタム系の抗菌薬に対する特異的 IgE の測定は感度・特異度ともに高くはなく、それぞれ 0-85%、52-100%であった³⁴⁾。したがって、βラクタム系の抗菌薬に対する特異的 IgE の測定は、ルーチンに行う必要はない¹⁾。一方、筋弛緩薬に対する特異的 IgE の測定は、感度・特異度は比較的高かったと報告されており、それぞれ 38.5-92%、92-100%であった³⁴⁾。ロクロニウムに対する特異的 IgE 測定の報告は、研究用に開発されたキットを使用しており、今のところ国内で測定することは困難である。オピオイドに対する皮膚テストの有用性については明らかになっていないため、モルヒネに対する特異的 IgE の測定については感度・特異度の報告がない。一方、筋弛緩薬によるアナフィラキシー患者の多くがモルヒネに対する特異的 IgE を保有していたとの報告がある³⁵⁾。実際に、モルヒネに対する特異的 IgE の保有者は 5-10%と報告されている。したがって、モルヒネに対する特異的 IgE が検出できても、筋弛緩薬やオピオイドに対するアナフィラキシーの確定診断には利用できない³⁴⁾。消毒薬のクロルヘキシジンに対する特異的 IgE の測定は、感度・特異度ともに良好で、それぞれ 84.2-91.6%、93.7-100%と報告されている³⁶⁾³⁷⁾。

5) リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST)

DLST は、物質の刺激によるリンパ球の幼若化反応を利用した検査であり、IV型（遅延型）アレルギーのさいに有用である。一方、アナフィラキシーの多くは、肥満細胞や好塩基球が主体となる I 型アレルギーである。したがって、アナフィラキシーの患者に DLST を実施する意義は少ない。実際に、麻酔薬や筋弛緩薬に対するアナフィラキシー患者に行った DLST では、よい結果が得られなかったと報告されている³⁸⁾。

3. 術後診断データの利用

アナフィラキシーの原因物質が同定できても、その情報が患者や麻酔科医に伝えられ、次の麻酔管理に生かされなければ意味がない。術後診断の結果はカルテに記載するとともに、患者が

別の医療施設で麻酔を受ける可能性を考えて、書面で患者に伝えるようにする¹⁾。そのさいには、原因物質の一般名と商品名の両方を記載する。

参考文献

- 1) Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA : Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al, ENDA : EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia : 2011 Updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011 ; 21 : 442-53.
- 2) Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 ; 51 : 655-70.
- 3) Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010 ; 40 : 15-31.
- 4) Harper NJ, Dixon T, Dugue P, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009 ; 64 : 199-211.
- 5) Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al. Severe drug-induced anaphylaxis : Analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013 ; 68 : 929-37.
- 6) Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, et al. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs : Incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013 ; 110 : 981-7.
- 7) Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions : General considerations. *Allergy* 2003 ; 58 : 854-63.
- 8) Uyttebroek AP, Sabato V, Faber MA, et al. Basophil activation tests : Time for a reconsideration. *Expert Rev Clin Immunol* 2014 ; 10 : 1325-35.
- 9) Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 (2 Pt 1) : 411-8.
- 10) Monneret G, Benoit Y, Debard AL, et al. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol* 2002 ; 102 : 192-9.
- 11) Sudheer PS, Hall JE, Read GF, et al. Flow cytometric investigation of peri-anaesthetic anaphylaxis using CD63 and CD203c. *Anaesthesia* 2005 ; 60 : 251-6.
- 12) Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006 ; 61 : 311-5.
- 13) Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006 ; 61 : 935-9.
- 14) Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Allergy to rocuronium : From clinical suspicion to correct diagnosis. *Allergy* 2011 ; 66 : 1014-9.
- 15) Hagau N, Gherman-Ionica N, Sfichi M, et al. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013 ; 9 : 42.
- 16) Uyttebroek AP, Sabato V, Leysen J, et al. Flowcytometric diagnosis of atracurium-induced anaphylaxis. *Allergy* 2014 ; 69 : 1324-32.
- 17) Horiuchi T, Yokohama A, Orihara M, et al. Usefulness of basophil activation tests for diagnosis of sugammadex-induced anaphylaxis. *Anesth Analg* 2018 ; 126 : 1509-16.
- 18) Sanz ML, Gamboa PM, Antepará I, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 277-86.
- 19) Gamboa PM, Garcia-Aviles MC, Urrutia I, et al. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004 ; 14 : 278-83.
- 20) Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 1768-75.
- 21) Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 : 921-8.

- 22) De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production : A multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009 ; 19 : 91-109.
- 23) Eberlein B, Leon Suarez I, Darsow U, et al. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2010 ; 40 : 411-8.
- 24) Garcia-Ortega P, Marin A. Usefulness of the basophil activation test (BAT) in the diagnosis of life-threatening drug anaphylaxis. *Allergy* 2010 ; 65 : 1204.
- 25) Torres MJ, Ariza A, Fernandez J, et al. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 2010 ; 65 : 590-6.
- 26) Torres MJ, Romano A, Blanca-Lopez N, et al. Immunoglobulin E-mediated hypersensitivity to amoxicillin : In vivo and in vitro comparative studies between an injectable therapeutic compound and a new commercial compound. *Clin Exp Allergy* 2011 ; 41 : 1595-601.
- 27) Horiuchi T, Takazawa T, Orihara M, et al. Required cefazolin concentration to maximize diagnostic accuracy of the basophil activation test for cefazolin-induced anaphylaxis. *J Anesth* 2018 ; 32 : 797-805.
- 28) Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material : Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 190 : 666-70.
- 29) Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, et al. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011 ; 106 : 387-93.
- 30) Salas M, Gomez F, Fernandez TD, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013 ; 68 : 1203-6.
- 31) Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, et al. The basophil activation test in the diagnosis of allergy : Technical issues and critical factors. *Allergy* 2009 ; 64 : 1319-26.
- 32) Ebo DG, Bridts CH, Mertens CH, et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow) : A novel instrument to study the degranulation patterns of basophils. *J Immunol Methods* 2012 ; 375 : 30-8.
- 33) Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, et al. The in vitro diagnosis of drug allergy : Status and perspectives. *Allergy* 2011 ; 66 : 1275-86.
- 34) Decuyper II, Ebo DG, Uyttebroek AP, et al. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity : More shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta* 2016 ; 460 : 184-9.
- 35) Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, et al. Immunoglobulin E antibodies to rocuronium : A new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 253-9.
- 36) Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy—A large single-centre evaluation. *Allergy* 2014 ; 69 : 1390-6.
- 37) Anderson J, Rose M, Green S, et al. The utility of specific IgE testing to chlorhexidine in the investigation of perioperative adverse reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015 ; 114 : 425-6. e1.
- 38) Janot C, Moneret-Vautrin DA. Study of allergy to general anesthetics and muscle relaxants using the lymphoblast transformation test. *Ann Fr Anesth Reanim* 1983 ; 2 : 39-43.