

平成 31 年 4 月 24 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16721

研究課題名(和文) 周術期アナフィラキシー原因薬物の新しい同定法確立：好塩基球刺激試験を用いて

研究課題名(英文) The study for identifying the culprit drug of perioperative anaphylaxis by using basophil activation tests

研究代表者

折原 雅紀(Orihara, Masaki)

群馬大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10795272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：周術期アナフィラキシーの原因薬物同定法として好塩基球刺激試験(BAT)の有用性を調べた。

BATを実際にアナフィラキシーを起こした患者とアレルギー歴のない健康人に行い、周術期アナフィラキシーの原因薬物として上位を占めたスガマデクスとセファゾリンについて、その有用性を確認した。各アナフィラキシー患者に対するBATの診断精度は、スガマデクスで感度88%、特異度100%、セファゾリンで感度86%、特異度100%と共に良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周術期アナフィラキシーの原因薬物同定法として従来行われてきた皮膚テストは、感度が比較的高いものの、特異度が低く信頼性に欠ける場合がある。また、疼痛を伴うことや、実際の被疑薬を使用するため、0.3%程度の確率でアナフィラキシーが再現すること等の欠点がある。好塩基球刺激試験(BAT)は、血液中の好塩基球を調べる検査である。BATによりアナフィラキシーの原因薬物を同定することが可能になれば、検査を受ける患者の負担を減らすことができる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the diagnostic accuracy of basophil activation tests (BAT) for perioperative anaphylaxis. The patients with perioperative anaphylaxis and the healthy volunteers were involved in this study. The sensitivity and specificity of the BAT for diagnosing sugammadex-induced anaphylaxis was 88% and 100%, respectively. Similarly, BAT allowed us to diagnose cefazolin-induced anaphylaxis with high accuracy (sensitivity 75%; specificity 100%). The BAT seems to have comparable diagnostic accuracy to skin tests for the diagnosis of sugammadex- and cefazolin-induced anaphylaxis.

研究分野：麻酔科学

キーワード：周術期管理学 周術期アナフィラキシー 好塩基球刺激試験 皮膚テスト

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アナフィラキシーは重篤で命に係わる全身性の過敏反応と定義される。その頻度は5000-20000件に1人程度と報告されているが、全てのアナフィラキシー症例が報告されているとは限らないため、実際数はさらに多いと考えられる。頻度は決して高くないものの、対応を誤れば患者を死に至らしめる可能性があり、発生した際には適切な対応が求められる。また、手術中にアナフィラキシーが発生した場合には、手術を中止し後日再手術となる事も多いが、原因薬物を特定できなければ、以降の手術の際にアナフィラキシーを再現してしまう可能性がある。したがって、原因薬物を同定することは麻酔管理上非常に重要である。

従来行われてきた原因薬物同定法としては、皮膚テスト(プリックテスト、皮内テスト)などがある。皮膚テストは感度が比較的高いものの、特異度が低く信頼性に欠ける場合がある。また、疼痛を伴うことや、実際の被疑薬を使用するため、0.3%程度の確率でアナフィラキシーが再現すること等の欠点がある。アナフィラキシーの発生時には、肥満細胞や好塩基球からさまざまな化学物質が放出されることで症状が出現する。肥満細胞は血液中には存在しないため、その活性化を調べることは困難である。しかし、好塩基球は血液中に存在するため、*in vitro*で比較的簡単にその活性化の程度を調べることができる。

### 2. 研究の目的

好塩基球刺激試験(BAT)は比較的新しい検査法であり、薬剤ごとの感度・特異度についての研究が行われていない。皮膚テストで陰性が確認された健常人ボランティアに対して、周術期にアナフィラキシーの頻度が高い薬剤を用いてBATを行う。患者と健常人の結果を合わせることで、BATの感度・特異度を算出し、診断ツールとしての有効性を薬物ごとに調べる。

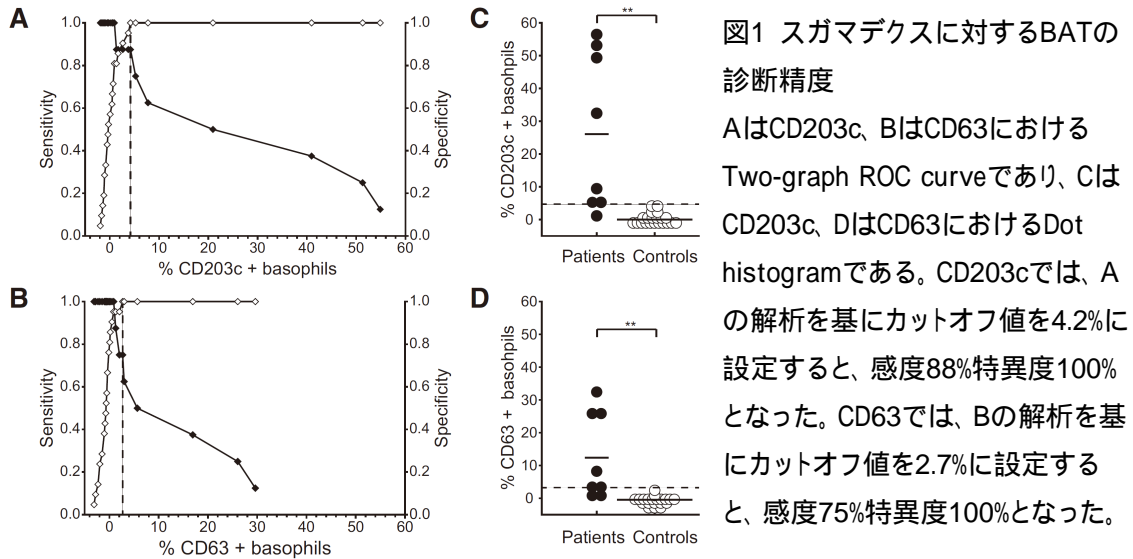
BATは限られた研究施設でしか行われておらず、検査に用いる抗体は施設間で異なるケースが多いため、標準化された方法がない。フローサイトメトリーによって、活性化した好塩基球を検出するためには、どのような抗体の組み合わせが最適なのかを調べる。

### 3. 研究の方法

実際にアナフィラキシーを起こした患者とアレルギー歴のない健常人を対象に皮膚テストとBATを行う。皮膚テストは陽性コントロールのヒスタミン溶液と被疑薬を用いたプリックテストと皮内テストを施行する。BATはCD3-CRTH2-CD203c抗体に加え、CD203cの代わりにCD63抗体を用いた試験も行う。アナフィラキシー患者と健常人との結果を比較することでTG-ROC法によりBATの感度・特異度を原因薬物別に計算し、アナフィラキシーの診断ツールとしてのBATの有効性を確認する。

### 4. 研究成果

皮膚テストで診断を確定したスガマデクスによるアナフィラキシー患者8人と健常人ボランティア21人を対象とし、好塩基球活性化のマーカーであるCD203cとCD63を用いてBATを行った結果、BATの診断精度は、CD203cで感度88%・特異度100%、CD63で感度75%・特異度100%と良好であった(図1)。また、スガマデクスと同様に、セファゾリンによるアナフィラキシー患者に対するBATについても調べた結果、BATの診断精度は、CD203cで感度86%・特異度100%、CD63で感度100%・特異度100%と良好であった。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計4件)

Horiuchi T, Takazawa T, Orihara M, Sakamoto S, Yokohama A, Takahashi J, Tomioka A, Yoshida N, Hagiwara K, Saito S. Required cefazolin concentration to maximize diagnostic accuracy of the basophil activation test for cefazolin-induced anaphylaxis. *J Anesth.* 2018 Dec;32(6):797-805. (査読有)

Horiuchi T, Yokohama A, Orihara M, Tomita Y, Tomioka A, Yoshida N, Takahashi K, Saito S, Takazawa T. Usefulness of Basophil Activation Tests for Diagnosis of Sugammadex-Induced Anaphylaxis. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1509-1516. (査読有)

Orihara M, Takazawa T, Saito S. Is sugammadex alone sufficient to cause anaphylaxis? *J Anesth.* 2018 Apr;32(2):307. (査読有)

折原雅紀, 高澤知規, 堀内辰男, 岩光麗美, 渡邊巖, 齋藤繁. 2回目のスガマデクス投与によりアナフィラキシーを呈した1症例. *臨床麻酔* 42巻4号 Page619-621(2018.04) (査読有)

### 〔学会発表〕(計4件)

折原雅紀, 高澤知規, 坂本晋也, 堀内辰男, 齋藤繁. ロクロニウムによるアナフィラキシー患者の再手術に対して被疑薬を使用せずに麻酔管理を行った1症例. 日本麻酔科学会支部学術集会 2018. (査読有)

坂本晋也, 高澤知規, 堀内辰男, 折原雅紀, 南雲一洋, 齋藤繁. 日本国内における周術期アナフィラキシーの文献的考察. 日本麻酔科学会支部学術集会 2018. (査読有)

坂本晋也, 華山智, 折原雅紀, 堀内辰男, 高澤知規, 齋藤繁. 国内で発生した周術期アナフィラキシー352症例の解析. 日本麻酔科学会学術集会 2017. (査読有)

折原雅紀, 高澤知規, 堀内辰男, 岩光麗美, 渡邊巖, 齋藤繁. 2回目のスガマデクス投与によりアナフィラキシーを呈した一例. 日本麻酔科学会支部学術集会 2017. (査読有)

### 〔図書〕(計0件)

### 〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：

出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。