

令和 3 年 8 月 24 日現在

機関番号：12301
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2020
課題番号：19K18286
研究課題名（和文）周術期アナフィラキシーの診断精度向上と発生機序解明：好塩基球活性化試験を用いて
研究課題名（英文）The study for improvement in diagnostic accuracy and elucidation of underlying mechanism 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・助教
研究者番号：10795272
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：好塩基球刺激試験（BAT）用に採取した血液検体の保管時間や温度が結果に与える影響と周術期アナフィラキシーの発生メカニズムを調べた。
血液検体の保管時間が長い程、血液検体の保管温度が高い程好塩基球活性化率は低下する可能性が示唆された。また、BATを行う際にIgEを介する反応を選択的に抑制する効果のあるwortmanninを用いることで、幾つかの原因薬剤において、発生メカニズムにIgEが介在している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好塩基球刺激試験（BAT）に用いる検体の取り扱い方法を最適化できれば、診断精度の向上が期待できる。さらに、アナフィラキシーの発症プロセスにおけるIgE関与の有無を調べることで、特異的IgE抗体測定による原因薬同定の可否が判明する。BATや特異的IgE抗体測定といった、in vitroの検査の診断精度を高めることで、患者を危険に曝すことなくアナフィラキシーの原因薬同定が可能となる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the optimal condition of blood samples during transportation for basophil activation tests. Further, we explored underlying mechanisms of perioperative drug-induced anaphylaxis. We found that the longer storage time and the higher storage temperature of the blood sample, the lower the basophil activation rate. In addition, an IgE-dependent pathway was suggested for perioperative anaphylaxis induced with some drugs.

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 好塩基球活性化試験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アナフィラキシーは、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、アナフィラキシー患者の原因薬物を特定できない場合、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。

原因薬同定のためのゴールドスタンダードは皮膚テスト(プリックテスト、皮内テスト)である。皮膚テストは感度が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、被疑薬を患者に投与するため 0.3%程度の確率でアナフィラキシーを再現する可能性がある。したがって、in vitro で実施可能な検査の開発が急がれる。

申請者のグループは、過去 8 年間に約 100 症例の患者を対象にして、皮膚テストと BAT を組み合わせて周術期アナフィラキシーの原因薬同定を行い、その成果を報告してきた (Journal of Anesthesia 2021, British Journal of Anaesthesia 2020, Journal of Anesthesia 2018, Anesthesia and Analgesia 2018, Journal of Anesthesia 2016, British Journal of Anaesthesia 2015)。

好塩基球刺激試験(BAT)は、患者血液を用いて in vitro でアナフィラキシーの原因検索が可能な検査である。患者血液に被疑薬を混合し、それによる好塩基球の活性化(膜表面における CD203c 等の出現)をフローサイトメトリーにより検出する。多くの薬剤で皮膚テストと同等の感度・特異度を持つことが分かってきており、理論上いかなる薬剤でも検査可能である。しかし、全ての医療機関にフローサイトメーターが設置されているわけではなく、検査の実施には専門的知識と経験が必要である。したがって、限られた施設でのみ行われているのが現状である。申請者のグループは、群馬県内に限らず、関東地方の他施設で発生した症例においても血液検体を当院へ輸送して BAT を実施している。

2. 研究の目的

アナフィラキシーは対症療法で救命することが可能であり、診断方法の開発や発症機序の解明が進んでこなかった。本研究では、BAT 用に採取した血液検体の保管時間や温度が結果に与える影響、周術期アナフィラキシーの発生メカニズムを調べる。

この研究により、BAT に用いる検体の取り扱い方法を最適化できるため、診断精度の向上が期待できる。さらに、アナフィラキシーの発症プロセスにおける IgE 関与の有無を調べることで、特異的 IgE 抗体測定による原因薬同定の可否が判明する。BAT や特異的 IgE 抗体測定といった、in vitro の検査の診断精度を高めることで、患者を危険に曝すことなくアナフィラキシーの原因薬同定が可能となる。

3. 研究の方法

BAT 用に採取した血液検体の保管時間や温度が結果に与える影響

健常人ボランティアから血液を 15ml 採取し、3 つの試験管に分注する。それぞれの試験管を 4、24、37 で保管し、採血直後と 2、4、8、24 時間後に BAT を行う。陽性コントロール(抗 IgE 抗体)による好塩基球活性化率を検体の保管時間と温度ごとに比較する。

周術期アナフィラキシーの発生メカニズム

アナフィラキシー患者の血液で BAT を行う際に、IgE を介する反応を選択的に抑制する効果のある wortmannin を試験管内に加え、好塩基球の活性化が抑制されるかどうかを調べる。wortmannin を加えないものと比べて好塩基球の活性化が抑制されれば、その原因薬剤は IgE 介在性と考えられる。

4. 研究成果

BAT 用に採取した血液検体の保管時間や温度が結果に与える影響

血液検体の保管時間が長い程、血液検体の保管温度が高い程好塩基球活性化率は低下する可能性が示唆された。

予定数のデータ取得はほぼ終了し、データ解析中である。

周術期アナフィラキシーの発生メカニズム
幾つかの原因薬剤において発生メカニズムに IgE が介在している可能性が示唆された。
引き続き、データ取得を継続する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Orihara Masaki, Takazawa Tomonori, Horiuchi Tatsuo, Sakamoto Shinya, Nagumo Kazuhiro, Tomita Yukinari, Tomioka Akihiro, Yoshida Nagahide, Yokohama Akihiko, Saito Shigeru	4. 巻 124
2. 論文標題 Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and neostigmine: a retrospective multicentre observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 154 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.10.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Orihara Masaki, Takazawa Tomonori, Nagumo Kazuhiro, Sakamoto Shinya, Horiuchi Tatsuo, Saito Shigeru	4. 巻 34
2. 論文標題 Interpreting the results of early skin tests after perioperative anaphylaxis requires special attention: a case report and review of literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 624 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02802-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Orihara Masaki, Nagumo Kazuhiro, Takazawa Tomonori	4. 巻 8
2. 論文標題 Does sugammadex have multiple mechanisms for causing anaphylaxis?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 2457 ~ 2458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2020.04.049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Horiuchi Tatsuo, Takazawa Tomonori, Orihara Masaki, Sakamoto Shinya, Nagumo Kazuhiro, Saito Shigeru	4. 巻 35
2. 論文標題 Drug-induced anaphylaxis during general anesthesia in 14 tertiary hospitals in Japan: a retrospective, multicenter, observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 154 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02886-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 折原雅紀、高澤知規、富田行成、富岡昭裕、吉田長英、齋藤繁
2. 発表標題 スガマデクスによるアナフィラキシー発生数はなぜ多いのか？：アナフィラキシーの発生頻度と筋弛緩拮抗薬の使用状況の調査
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Orihara Masaki, Takazawa Tomonori, Horiuchi Tatsuo, Sakamoto Shinya, Nagumo Kazuhiro, Tomita Yukinari, Tomioka Akihiro, Yoshida Nagahide, Yokohama Akihiko, Saito Shigeru
2. 発表標題 Comparison of sugammadex and neostigmine in terms of the incidence of anaphylaxis: a retrospective observational study
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 折原雅紀、高澤知規、南雲一洋、丸山登、碓氷桃子、齋藤繁
2. 発表標題 IgEの関与が示唆されたクロルヘキシジンによるアナフィラキシーの1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuo Horiuchi, Tomonori Takazawa, Masaki Orihara, Shinya Sakamoto, Mutsumi Uchiyama, Yasushi Yota, Hiroyuki Yano, Koichi Mogi, Masaki Taguchi, Shigeru Saito
2. 発表標題 Intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin sealant probably caused by an IgE-independent mechanism: A case report
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology Annual Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南雲一洋、堀内辰男、折原雅紀、高澤知規、齋藤繁
2. 発表標題 スガマデクスによるアナフィラキシーが疑われた一例
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第59回合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本晋也、福良治彦、家島仁史、高橋利文、折原雅紀、堀内辰男、高澤知規、齋藤繁
2. 発表標題 術中アナフィラキシー発症後血中トリプターゼ値の経時的変化を認めた1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第39回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中曽根千草、折原雅紀、高澤知規、南雲一洋、廣木忠直、齋藤繁
2. 発表標題 術直後に血圧低下をきたし、薬剤性アナフィラキシーと鑑別を要した敗血症性ショックの1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内辰男、折原雅紀、坂本晋也、南雲一洋、高澤知規、内山睦、齋藤繁
2. 発表標題 好塩基球活性化試験により発症メカニズムが推定できた、スガマデクスによるアナフィラキシーの1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 編集 丸山一男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 334
3. 書名 薬事	

1. 著者名 編集 山口正雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 94
3. 書名 アレルギーの臨床	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------