

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08809

研究課題名（和文）周術期アナフィラキシー確定診断法の開発：抗原特異的IgEと尿中マーカーの測定

研究課題名（英文）Development of a definitive diagnosis of perioperative anaphylaxis: measurement of antigen-specific IgE and urinary markers

研究代表者

高澤 知規 (Takazawa, Tomonori)

群馬大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30400766

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では周術期にアナフィラキシーを発症した患者から尿検体を採取し、Tetranor-PGDM濃度の測定を行った。これまでのところ、11症例分の尿検体を採取済みで、全ての症例において質量分析装置によるTetranor-PGDM濃度の測定が終了している。これにより、周術期のアナフィラキシー症例におけるTetranor-PGDM濃度の推移が明らかになりつつある。また、申請者らはスガマデクスに対する血中特異的IgE測定法の開発にも取り組んでいる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らが研究対象としてきた周術期アナフィラキシーにおいて、技術と経験の蓄積によって、皮膚テストとBATの診断精度は高まった。しかし、患者によっては侵襲のある皮膚テストを敬遠し、検査が行えないことがある。しかし、今回の開発対象となる特異的IgE測定や尿中マーカーが実用化されれば、低侵襲で実施可能な検査の選択肢が増えることになり、研究開発の意義は大きいと考える

研究成果の概要（英文）：In this study, urine samples were collected from patients who developed anaphylaxis during the perioperative period, and the Tetranor-PGDM concentration was measured. So far, urine samples for 11 cases have been collected, and measurement of Tetranor-PGDM concentration by mass spectrometer has been completed in all cases. As a result, changes in Tetranor-PGDM concentration in perioperative anaphylaxis cases are becoming clear. Applicants are also working on the development of a blood-specific IgE measurement method for sugammadex.

研究分野：麻酔科学

キーワード：アナフィラキシー

1. 研究開始当初の背景

アナフィラキシーの発生時には、肥満細胞や好塩基球といった免疫細胞が、様々な生理活性物質を産生する。その中でも、肥満細胞はヒスタミンに加えて、Prostaglandin D2 (PGD2) という物質を大量に産生することが報告されてきた。しかし、PGD2 は生体内で急速に (50 秒) 代謝されるため検出が難しく、その生理作用については不明であった。研究分担者の村田は、PGD2 の最終代謝産物である Tetranor-PGDM が、アレルギー特異的かつ症状の程度に比例して尿中に排泄されていることを発見した。

これまでアナフィラキシーの補助診断のために測定されてきた血液中のトリプターゼやヒスタミンは、半減期が短く、採血のタイミングが遅れると偽陰性となる問題があった。tetranor-PGDM は室温でも非常に安定であり、症状発症後 2-12 時間と長い時間排泄されることが分かっている。つまり、患者の救命処置が終了してから採取・測定できる Tetranor-PGDM は、麻酔科医にとって有用なアナフィラキシー診断ツールとなる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、尿中 tetranor-PGDM の測定により周術期アナフィラキシーの新しい診断法を開発することと、サクシニルコリン以外の周術期使用薬剤で、アナフィラキシーリスクの高いスガマデクスの特異的 IgE の測定技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

研究期間に発生が予想される 50 名のアナフィラキシー患者を対象とする。手術室または病棟で尿検体を採取する。同意書を取得後、アナフィラキシー発生から 4-6 週間後に皮膚テストを実施すると共に、BAT と特異的 IgE 測定のための血液検体を採取する。以下の要領で測定を行い、両検査のアナフィラキシーの診断における有効性について検証する。

1. 質量分析装置による Tetranor-PGDM 測定

アナフィラキシー症状が出現してから 4-12 時間後の尿を採取、尿検体を凍結保存のうえ、研究分担者に送付する。尿に内部標準物質を入れる (PGDM の重水素体)。固相抽出 (精製と濃縮) を行った後、質量分析装置を用いて、tetranor-PGDM の絶対濃度を測定する。

2. 特異的 IgE 測定キットの開発

血液検体を採取後、遠心機で血漿を分離して凍結保存する。固相化したスガマデクスの入ったシリンジに患者の血漿を流し、特異的 IgE を定量する。

4. 研究成果

本研究では周術期にアナフィラキシーを発症した患者から尿検体を採取し、Tetranor-PGDM 濃度の測定を行った。これまでのところ、11 症例分の尿検体を採取済みで、全ての症例において質量分析装置による Tetranor-PGDM 濃度の測定が終了してい

る。これにより、周術期のアナフィラキシー症例における Tetranor-PGDM 濃度の推移が明らかになりつつある。また、申請者らはスガマデクスに対する血中特異的 IgE 測定法の開発にも取り組んでいる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Garvey LH, Ebo DG, Kroigaard M, Savic S, Clarke R, Cooke P, Dewachter P, Garcez T, Guttormsen AB, Hopkins PM, Hepner DL, Khan DA, Kolawole H, Kopac P, Marshall S, Mertes PM, Platt P, Rose M, Sabato V, Sadleir P, Savic L, Scherer K, Takazawa T, Volcheck GW, Voltolini S, Laguna JJ.	4. 巻 123
2. 論文標題 The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 e126-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.03.018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, Guttormsen AB, Platt PR, Dewachter P, Ebo DG, Garcez T, Garvey LH, Hepner DL, Khan DA, Kolawole H, Kopac P, Kroigaard M, Laguna JJ, Marshal SD, Mertes PM, Rose MA, Savato V, Savic LC, Savic S, Takazawa T, Volcheck GW, Voltolini S, Sadlier PHM	4. 巻 123
2. 論文標題 Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 e29-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.02.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Savic LC, Khan DA, Kopac P, Clarke RC, Cooke PJ, Dewachter P, Ebo DG, Garcez T, Garvey LH, Guttormsen AB, Hopkins PM, Hepner DL, Kolawole H, Kroigaard M, Laguna JJ, Marshal SD, Mertes PM, Platt PR, Rose MA, Savato V, Sadlier PHM, Savic S, Takazawa T, Voltolini S, Volcheck GW.	4. 巻 123
2. 論文標題 Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 e82-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.01.026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Kolawole H, Mertes P, Voltolini S, Clarke RC, Cooke PJ, Tomaz G, Guttormsen AB, Ebo DG, Hopkins PM, Khan DA, Kopac P, Kroigaard, Laguna JJ, Marshal SD, Platt PR, Rose MA, Savato V, Sadleir P, Savic L, Savic S, Scherer K, Takazawa T, Volcheck GW.	4. 巻 123
2. 論文標題 Management of suspected immediate perioperative allergic reactions -an international overview and consensus recommendations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 e50-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.04.044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, Sakamoto S, Nagumo K, Tomita Y, Tomioka A, Yoshida N, Yokohama A, Saito S.	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 Shiraishi T, Nakamura M, Horiuchi T, Takazawa T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Anaphylaxis caused by butylscopolamine bromide: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-020-00331-w.	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 Takahashi M, Hotta K, Inoue S, Takazawa T, Horiuchi T, Igarashi T, Takeuchi M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Mepivacaine-induced anaphylactic shock in a pregnant woman undergoing combined spinal and epidural anesthesia for cesarean delivery: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-019-0302-6.	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 高澤知規	4. 巻 39
2. 論文標題 手術室発症のアナフィラキシーショック	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 408-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高澤知規	4. 巻 26
2. 論文標題 病態から見る血圧：アナフィラキシーショック	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 LiSA 別冊秋号	6. 最初と最後の頁 157-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takazawa Tomonori, Sabato Vito, Ebo Didier G.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mertes Paul Michel, Ebo Didier G., Garcez Tomaz, Rose Michael, Sabato Vito, Takazawa Tomonori et al.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2019.01.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Horiuchi Tatsuo, Yokohama Akihiko, Orihara Masaki, Tomita Yukinari, Tomioka Akihiro, Yoshida Nagahide, Takahashi Kenichiro, Saito Shigeru, Takazawa Tomonori	4. 巻 126
2. 論文標題 Usefulness of Basophil Activation Tests for Diagnosis of Sugammadex-Induced Anaphylaxis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 1509 ~ 1516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000002879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horiuchi Tatsuo, Takazawa Tomonori, Orihara Masaki, Sakamoto Shinya, Yokohama Akihiko, Takahashi Junko, Tomioka Akihiro, Yoshida Nagahide, Hagiwara Kazuaki, Saito Shigeru	4. 巻 32
2. 論文標題 Required cefazolin concentration to maximize diagnostic accuracy of the basophil activation test for cefazolin-induced anaphylaxis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 797 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2555-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Orihara Masaki, Takazawa Tomonori, Saito Shigeru	4. 巻 32
2. 論文標題 Is sugammadex alone sufficient to cause anaphylaxis?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 307 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2453-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高澤 知規	4. 巻 68
2. 論文標題 【筋弛緩管理up-to-date】 ロクロニウム、スガマデクスとアナフィラキシー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 41 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高澤知規, 杉山由紀	4. 巻 42
2. 論文標題 周術期アナフィラキシー研究の現状と今後の展望 好塩基球活性化試験の有用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1361 ~ 1367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高橋淳子, 堀内辰男, 熊倉みなみ, 大川牧生, 富岡昭裕, 高澤知規	4. 巻 67
2. 論文標題 スガマデクスが原因と思われるアナフィラキシーショック(Kounis症候群)の1症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 637 ~ 641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 戸田光, 石渡美和子, 不聞一貴, 佐藤克彦, 小坂康晴, 堀内辰男, 高澤知規, 岡本浩嗣	4. 巻 67
2. 論文標題 スガマデクスによりアナフィラキシーショックを発症した妊婦症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 647 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 折原雅紀, 高澤知規, 堀内辰男, 岩光麗美, 渡邊巖, 齋藤繁	4. 巻 42
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 619 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀内辰男, 高澤知規	4. 巻 25
2. 論文標題 【薬物アレルギーをめぐる】 全身麻酔中のアナフィラキシー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギー・免疫	6. 最初と最後の頁 50~57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, Sakamoto S, Nagumo K, Tomita Y, Yoshida N, Yokohama A, Saito S
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 for Anesthesiologists Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Horiuchi T, Takazawa T, Orihara M, Sakamoto S, Uchiyama M, Yota Y, Yano H, Mogi K, Taguchi M, Saito S
2. 発表標題 Intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin sealant probably caused by and IgE-dependent mechanism: A case report
3. 学会等名 EAACI Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤知規
2. 発表標題 周術期アナフィラキシーショック
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤知規
2. 発表標題 抗菌薬使用時の注意事項：アレルギー反応を含めて
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤知規
2. 発表標題 周術期に必要なアナフィラキシーの知識
3. 学会等名 2019年度 第12回周術期管理チームセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤知規
2. 発表標題 スガマデクスに由来するアナフィラキシーについて知っておくべきこと
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会（招待講演）
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 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 Ishibashi C, Matsumoto S, Horiuchi T, Orihara M, Takazawa T, Yamaguchi K
2. 発表標題 A case of sugammadex-induced anaphylactic shock
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Horiuchi T, Takazawa T, Saito S
2. 発表標題 Basophil activation tests can distinguish between IgE dependent and independent drug-induced anaphylaxis
3. 学会等名 EAACI Drug Hypersensitivity Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高澤 知規
2. 発表標題 手術室発症のアナフィラキシーショック
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第38回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高澤 知規
2. 発表標題 麻酔中のアナフィラキシー
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高澤 知規
2. 発表標題 抗菌薬の適正使用とアナフィラキシーショック対応
3. 学会等名 第22回 日本神経麻酔集中治療学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯塚 紗希、堀内 辰男、関 智子、須藤 亮、高澤 知規、齋藤 繁
2. 発表標題 ロクロニウムによるアナフィラキシーと診断した患者に対し筋弛緩薬を使用せずに再手術を行った1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第38回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本 尚子、加藤 崇央、杉本 真由、堀内 辰男、高澤 知規、小山 薫
2. 発表標題 複数の抗菌薬へのアレルギーの既往を有する患者の麻酔
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越。東京支部第58回合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本 晋也、高澤 知規、堀内 辰男、折原 雅紀、南雲 一洋、齋藤 繁
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越。東京支部第58回合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石 としえ、仲村 光世、平林 清子、益本 憲太郎、堀内 辰男、高澤 知規
2. 発表標題 ブチルスコポラミンに対するアナフィラキシーショックの1症例
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越。東京支部第58回合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折原 雅紀、高澤 知規、坂本 晋也、堀内 辰男、齋藤 繁
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越。東京支部第58回合同学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡元 和文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 484
3. 書名 救急・集中治療 最新ガイドライン 2020-'21	

〔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
研究 分 担 者	村田 幸久 (Murata Takahisa) (40422365)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授 (12601)	

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