

令和 6 年 5 月 11 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08942

研究課題名（和文）周術期アナフィラキシーの発症機序解明：好塩基球活性化試験と受身感作を用いて

研究課題名（英文）The study for elucidation of underlying mechanism of perioperative anaphylaxis by using basophil activation tests and passive sensitization

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） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：周術期アナフィラキシーの発症機序を調べた。好塩基球活性化試験を行う際に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、発症機序にIgEが介在している可能性が示唆された。また、健常人の好塩基球と患者の血清を混合する受身感作を用いることで、ある原因薬剤において、発症機序に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

アナフィラキシーの発症過程におけるIgE関与の有無を調べることで、in vitro検査である特異的IgE抗体測定による原因薬同定の可否が判明する。低侵襲で実施可能な検査の選択肢が増えれば、患者の利益は大きい。また、発症機序の解明により、予防薬の開発に繋がる可能性がある。予防薬が開発できれば、アナフィラキシーによって手術が中止された患者の再手術や、原因薬剤が同定されていない患者の新たな麻酔を安全に行うことができるため、患者に加えて医療従事者の利益も大きい。

研究成果の概要（英文）：We investigated the underlying mechanisms of perioperative drug-induced anaphylaxis. We found that an IgE-dependent pathway was suggested for perioperative anaphylaxis induced with some drugs by using basophil activation tests and passive sensitization.

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 受身感作

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、手術の低侵襲化、麻酔薬や麻酔技術の向上などにより、手術中の合併症は減少する傾向にある。その一方で、手術や麻酔に使用される薬剤によるアナフィラキシーが増加している。現代においては、日常生活で多種多様な化学物質に暴露されることで、免疫系の過敏性が増していることが原因と考えられている。

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。全身の肥満細胞や血液中の好塩基球が活性化することで脱顆粒し、顆粒中のトリプターゼやヒスタミンといった化学物質が各種臓器に作用することで発症する。アナフィラキシーが発症した際、適切に対処しなければ生命が脅かされる危険性がある。現在、アナフィラキシーの発症を予測することは困難であり、その予防薬も存在しない。そのため、アナフィラキシーの再発を防ぐためには、原因となった薬剤をつきとめ、原因薬剤の再投与を回避するしか方法がない。

アナフィラキシーの発症機序は多岐にわたるが、最も頻度の高い機序は IgE が関与する免疫学的機序である。IgE が関与する機序に多く見られる誘因は食物、刺咬昆虫の毒、薬剤である。薬剤は、IgE が関与しない免疫学的機序、およびマスト細胞を直接活性化することによっても、アナフィラキシーの誘因となりうる。しかし、周術期に使用される薬剤については、その発症機序が解明されていないものが多い。

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いない。本研究では、周術期アナフィラキシーの原因薬剤について、アナフィラキシーの発症過程における IgE 関与の有無を調べる。これにより、*in vitro* 検査である特異的 IgE 抗体測定、更にはアナフィラキシーの予防法開発へ繋げたい。

3. 研究の方法

IgE 依存性経路の薬理的な抑制

アナフィラキシー発症時の好塩基球活性化経路は、IgE 介在性と非介在性に大別される。IgE 介在性は Phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kin) を経由する。しかし、非介在性は経由しない。したがって、PI 3-kin の阻害薬である wortmannin によっ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。

好塩基球活性化試験 (BAT: basophil activation test) 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。患者血液を被疑薬に暴露した際の好塩基球の活性化を調べる。CD203c (Beckman Coulter, Allergenicity kit) と CD63 (Beckman Coulter, CD63-FITC) を好塩基球の活性化マーカーとして利用し、フローサイトメーター (Becton Dickinson, FACSLyric) により検出する。周術期にアナフィラキシーの臨床診断基準を満たした患者の血液で BAT を行う際に、wortmannin を試験管に加え、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。

受身感作成立の有無

IgE を介する経路によりアナフィラキシーが発生した場合、患者の血清中には、原因となった薬剤に対する特異的 IgE 抗体が存在するはずである。健常人の好塩基球と患者の血清を試験管内で混合すると、健常人の好塩基球表面に存在する Fc 受容体に患者由来の IgE が結合する。つまり、受身感作が成立した状態となる。この状態で、アナフィラキシーの原因薬剤を試験管内に加えると、IgE が架橋され、脱顆粒がおきる。脱顆粒によって放出されたヒスタミンを ELISA 法 (Abcam, Histamine ELISA kit) により検出する。ヒスタミン濃度の上昇が認められれば、患者血清に含まれる IgE を介して健常人の好塩基球が活性化したことになる。つまり、IgE 依存性の機序が証明できる。一方、IgE を介さない経路によって発生したアナフィラキシーの患者血清には、特異的 IgE 抗体は存在しない。したがって、受身感作は成立せず、原因薬剤を加えても好塩基球の脱顆粒は起きない。

4. 研究成果

IgE 依存性経路の薬理的な抑制

数症例に対して wortmannin を用いて BAT を行い、論文を執筆した。引き続き、データ取得を

継続する。

受身感作成立の有無

数症例に対して受身感作を行い、論文執筆中である。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6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Orihara Masaki, Takazawa Tomonori, Horiuchi Tatsuo, Nagumo Kazuhiro, Maruyama Noboru, Tomioka Akihiro, Saito Shigeru	4. 巻 8
2. 論文標題 Intraoperative chlorhexidine-induced anaphylaxis suggesting an immunoglobulin-E-dependent mechanism indicated by basophil activation tests: two case reports	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-022-00581-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 Suigiyama Yuki, Takazawa Tomonori, Watanabe Natsuko, Bito Kiyoko, Fujiyoshi Tetsuhiro, Hamaguchi Shinsuke, Haraguchi Takashi, Horiuchi Tatsuo, Kamiya Yoshinori, Maruyama Noboru, Masumo Hitoshi, Nakazawa Harumasa, Nagumo Kazuhiro, Orihara Masaki et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Japanese Epidemiologic Study for Perioperative Anaphylaxis, a prospective nationwide study: clinical signs, severity, and therapeutic agents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bja.2023.02.023	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 Takazawa Tomonori, Horiuchi Tatsuo, Nagumo Kazuhiro, Sugiyama Yuki, Akune Tsubasa, Amano Yasuhiro, Fukuda Masataka, Haraguchi Takashi, Ishibashi Chika, Kanemaru Eiki, Kato Takao, Katoh Keiichi, Kawano Takashi, Kochiyama Tsukasa, Kuri Michioki, Kurita Akihiko, Matsuoka Yoshikazu, Orihara Masaki et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Japanese Epidemiologic Study for Perioperative Anaphylaxis, a prospective nationwide study: allergen exposure, epidemiology, and diagnosis of anaphylaxis during general anaesthesia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bja.2023.02.018	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, Sakamoto Shinya, Orihara Masaki, Yokohama Akihiko, Uchiyama Mutsumi, Saito Shigeru	4. 巻 15
2. 論文標題 Possible immunoglobulin-E-dependent sugammadex-induced anaphylaxis caused by an epitope other than α -cyclodextrin: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13256-021-02894-3	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, Horiuchi Tatsuo, Sakamoto Shinya, Uchiyama Mutsumi, Saito Shigeru	4. 巻 7
2. 論文標題 Intraoperative anaphylaxis due to aprotinin after local application of fibrin sealant diagnosed by skin tests and basophil activation tests: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-021-00472-6	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 Horiuchi Tatsuo, Takazawa Tomonori, Haraguchi Takashi, Orihara Masaki, Nagumo Kazuhiro, Saito Shigeru	4. 巻 37
2. 論文標題 Investigating the optimal diagnostic value of histamine for diagnosing perioperative hypersensitivity: a prospective, observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 645 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-023-03199-z	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堀内辰男、高澤知規、折原雅紀、南雲一洋、原口崇、齋藤繁
2. 発表標題 周術期アナフィラキシーを診断するためのヒスタミン採血時間の検討: 多施設共同前向き観察研究 (JESPA)
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南雲一洋、高澤知規、堀内辰男、折原雅紀、原口崇、齋藤繁
2. 発表標題 周術期アナフィラキシーの薬剤別発生頻度の解析: 多施設共同前向き観察研究 (JESPA)
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本晋也、山添泰佳、萩原一昭、原口崇、南雲一洋、折原雅紀、堀内辰男、高澤知規
2. 発表標題 血圧の回復後に皮膚症状が出現したスガマデクスによるアナフィラキシーの1例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第42回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀内辰男、高澤知規、折原雅紀、南雲一洋、原口崇、齋藤繁
2. 発表標題 周術期アナフィラキシーの診断を目的とした血液中ヒスタミン濃度の閾値の検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南雲一洋、高澤知規、折原雅紀、堀内辰男、坂本晋也、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：好塩基球活性化試験による診断のためのカットオフ値の検討と発生頻度の調査
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口崇、高澤知規、南雲一洋、折原雅紀、堀内辰男、齋藤繁
2. 発表標題 皮膚テストは陰性だが好塩基球活性化試験で原因を特定できたロクロニウムに対す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41回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高澤知規、折原雅紀、竹前彰人、原口崇、南雲一洋、堀内辰男
2. 発表標題 免疫グロブリンEの関与が示唆されたプロタミンによるアナフィラキシーショックの1症例
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 M. Orihara, T. Horiuchi, T. Takazawa, K. Nagumo, T. Haraguchi, S. Saito.
2. 発表標題 Intraoperative protamine-induced anaphylaxis occurs by an IgE-dependent mechanism as indicated by basophil activation tests: a case report.
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology Annual Congress 2023.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Horiuchi, M. Orihara, T. Takazawa, T. Haraguchi, K. Nagumo, S. Saito.
2. 発表標題 Investigating the diagnostic value of histamine for perioperative anaphylaxis.
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology Annual Congress 2023.
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山蔭道明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 236
3. 書名 麻酔科専門医合格トレーニング	

〔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	高澤 知規 (Takazawa Tomonori) (30400766)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	山口 正雄 (Yamaguchi Masao) (10302704)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	

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