

造影剤によるアナフィラキシーの病態と その対処方法を理解する

塩谷清司¹⁾, 須田 智²⁾, 渡邊直人³⁾

¹⁾聖隷富士病院 放射線科/医療安全管理室(注1)

²⁾聖隷富士病院 薬剤課/医療安全管理室

³⁾聖隷横浜病院 アレルギー内科(注2)

キーワード

造影剤, アレルギー, 過敏症, アナフィラキシー, アドレナリン

©日本放射線科専門医会・医会

はじめに

著者らはこれまでに、医療安全の観点から見た造影剤投与後のアナフィラキシー対応をJCRニュース(日本放射線科専門医会・医会誌)に報告してきました(4,5)。今回は、免疫に関与する細胞やサイトカインなどにも触れて、免疫機序の観点からアレルギーについて説明し、造影剤によるアナフィラキシーの病態とその対処方法をもう少し詳しく述べます。国家試験レベルの免疫学、病理学、薬理学に関する知識を持っているだけで(注3)、前記だけでなく、さまざまな疾患の病態や数多くの薬剤の作用機序が理解しやすくなり、他科とのカンファレンスでも役立ちますので、医療系国家試験の過去問題を多数掲載しました。

1 免疫とは

免疫は、自身の体の構成成分である「自己」と、「非自己」を認識し、非自己を排除して自己を守るという生体防御機構です。非自己である異物とは、外部から体内に侵入した細菌、真菌、ウイルスなどの病原微生物、異種タンパク質、移植臓器や、自己の体内に生じた癌などの変異細胞、障害された細胞、老廃組織などを指します。特異的な免疫反応を起こさせる異物を「抗原(antigen)」と呼びます。

2 免疫の歴史(9,10)

免疫の名称は「疫病(伝染病)を免れる」ことに由来しており、昔は、一度疫病に感染すると、同じ疫病から免れる、もしくは軽症で済む「二度なし」現象を指していました。

古代ギリシアの歴史家テュキュディデスは彼の著書「ペロ

ポネソス戦記」の中で、ペストに感染して回復した者は二度と感染しなかったことを、「二度なし」という言葉で記述しました。紀元前5世紀のペロポネソス戦争時、古代ギリシアの植民都市であったシラクサ(現シチリア島)がフェニキア人の都市カルタゴ(現チュニジアの首都チュニス近郊)から攻め込まれたとき、「二度なし」現象でペストを免れていたシラクサ軍が、ペストに苦しむカルタゴ軍に勝利したと伝えられています。

中世ヨーロッパでは、一度ペストに感染してから回復したキリスト教騎士や修道士が、ペスト患者の看護などの慈善活動



図1 死の舞踏(11)

北ドイツ・リューベックの聖マリエン教会にある絵の一部です。実際は横に非常に長い絵巻となっています。

Fig.1 Dance of Death(11)

This is part of a painting in the St. Marienkirche in Lübeck, Northern Germany. In reality, it is a very long picture scroll.

受領：2022年8月23日 採択：2022年12月20日

責任著者：塩谷清司

聖隷富士病院 放射線科/医療安全管理室

〒417-0026 静岡県富士市南町3番1号

E-mail: s.shiotani@sis.seirei.or.jp

をしていました。「二度なし」現象は、神のご加護によるものと信じられ、ローマ教皇により兵役や課税から免除(免役, 免税)されました(注4)。

中世ヨーロッパの人々は、地中海を行き来していた船がペストを運んでくることを大体理解しており、人の交流を絶てば病は広がらないのではないかという経験的な知識を持っていました。14世紀のペスト大流行時(注5)、イタリアのベネチア(ベニス)では、外国からの船の入港に当たり、船を沖に40日間(イタリア語でquarantena)停泊させ、ペスト感染者が発生しないことを確認してから接岸を許可しました。40日間、船を港から隔離させる感染症対策は当時「40日(quaranta giorni)」と呼ばれており、検疫を意味する英語quarantineの語源となりました。

18世紀末、エドワード・ジェンナーは、「二度なし」現象(ウシ天然痘に感染すると、ヒト天然痘に感染しないという交叉免疫)をもとに、牛痘ウイルス(Variolae vaccinae)をヒトに接種することで天然痘を予防できることを発見しました。これが人類にとって最初のワクチン接種(vaccinaeウイルスが語源)となりました。1980年、世界保健機関WHOは天然痘の撲滅を宣言し、天然痘は人類が根絶した唯一の感染症となりました(注6)。

19世紀後半、ルイ・パスツールは「二度なし」現象と免疫の概念を提唱し、狂犬病などさまざまな感染症に対するワクチン製造法を確立しました。ワクチンという名前はパスツールがジェンナーの業績を記念して付けました。

1890年、北里柴三郎とフォン・ベーリングは、破傷風菌、ジフテリア菌の毒素を投与して免疫した動物の血清中に、毒素を無毒化する抗毒素があることを発見しました。抗毒素は、今日で言う「抗体(antibody)」に相当します。彼らは、これを血清療法(=抗体療法)へ応用しました(注7)。

2021年(令和3年)第115回医師国家試験 E問題15(15)

世界的な大流行を引き起こし、中世ヨーロッパでは黒死病として恐れられた感染症はどれか。

- a 結核
- b コレラ
- c 天然痘
- d ペスト
- e 発疹チフス

(正答:d)

解説: ペストを発症すると、皮膚は紫斑と壊死で黒く変色し、敗血症で死亡したのでblack deathと言われました。

2021年(令和3年)第30回歯科衛生士国家試験 午後問題12(16)

ペスト菌を発見したのはどれか。1つ選べ。

- a 大村 智
- b 志賀 潔
- c 野口 英世
- d 北里 柴三郎

(正答:d)

解説(17,18): 1894年(日清戦争の年)、北里柴三郎はペストが大流行していた香港でペスト菌を発見しました。しかし、アレクサンドル・エルサンも同時期にペスト菌を発見していました。現在、ペスト菌の学名はエルサンの名前にちなんだエルシニア・ペスティスYersinia pestisとなっており、北里柴三郎の名前は残っていません。

3 免疫記憶

感染症に一度かかり、その病原体が排除された後、多くの

細胞は死んでしまいます。しかし、病原体排除に関わった一部の細胞は、その免疫情報を記憶したメモリー/記憶(memory)細胞としてリンパ節などに数十年と生き続け、2回目以降の同じ病原体の侵入に備えます。同じ病原体が再び体内に侵入すると、前記を免疫記憶したそれぞれのヘルパー/助性T細胞(helper T cell)がすぐに反応し、キラー/細胞傷害性T細胞(killer/cytotoxic T cell)(注8)に対して病原体に感染してしまった細胞を攻撃するように、そしてB細胞(B cell)にはプラズマ/形質細胞(plasma cell)へ変化して多量の抗体を作るように司令を出します。その結果、初回感染よりも迅速に病原体を排除することができ、一度かかった感染症は発症しないか、あるいは発症しても軽い症状で済みます。この「二度なし」現象は、免疫記憶の機能があるからです。

2015年(平成27年)第100回薬剤師国家試験 薬学一般問題119(19)

下図(図2)は、ある抗原をマウスに投与したときの血液中の抗体価を調べた実験結果である。実験では、同一の抗原を矢印(1)及び(2)で示す時期に投与した。曲線A及びBは、それぞれIgGあるいはIgMのいずれかの測定値である。これに関連する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 曲線AはIgG、曲線BはIgMの測定値をそれぞれ示している。
- 2 曲線Bの30日目以降に認められる抗体価の急激な上昇には、記憶細胞の形成が関与する
- 3 (2)の抗原投与の後、曲線Bのように急激に抗体価が上昇する現象は、自然免疫の特徴である。
- 4 (2)の抗原投与の後、曲線Aに比べ曲線Bがより顕著に上昇する現象には、抗体のクラススイッチが関与する。

(正答:2, 4)

解説: B細胞が最初に産生する抗体のクラスは必ずIgMですが、その後、抗原の種類とそれに伴うヘルパーT細胞の産生するサイトカインに応じてクラススイッチ(class switch)が起こり、他のクラスの抗体(IgA, IgD, IgE, IgG)を産生するようになります(20)。そのため、感染病原体に特異的なIgM抗体が検出されて、IgG抗体がまだ検出されなければ、感染初期と一般的には判断されます。抗原が体内に初めて侵入したときに起こる一次免疫応答時、一部のB細胞はIgGを産生する記憶B細胞となるので、抗原が再び体内に侵入すると、IgGの抗体価が顕著に上昇します。新型コロナウイルスワクチンを2

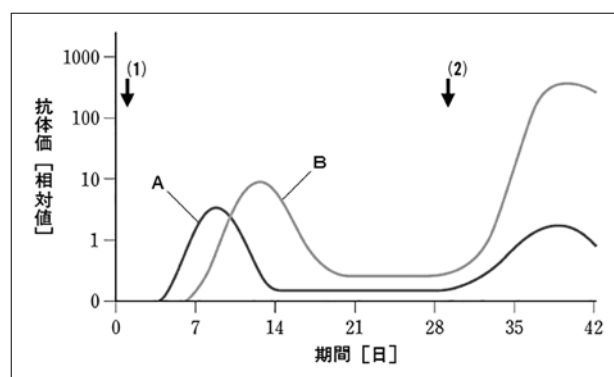


図2 第100回薬剤師国家試験 薬学一般問題119(19)

Fig.2 100th National Pharmacist Examination, Pharmacy general question 119(19)

表1 白血球の分画(括弧内は末梢血白血球中での大まかな割合)

Table 1 Fractionation of white blood cells (rough percentage in peripheral blood white blood cells in parentheses)

顆粒球 (65%) granulocyte	好中球 neutrophil (60%) 好酸球 eosinophil (4%) 好塩基球 basophil (1%未満)
無顆粒球 (35%) agranulocyte	リンパ球 lymphocyte (30%) : B細胞 B cell, T細胞 T cell, ナチュラルキラー細胞 natural killer cell 単球 monocyte (5%) : マクロファージ macrophage へ分化

回以上投与する理由は、抗体の産生が速くなるだけではなく、産生量が増すブースター効果を得るためです。

4 生体防御の種類

生体防御には、異物が体内へ侵入するのを防ぐ皮膚・粘膜などによる物理的・化学的防御と、体内に侵入または生じた異物を白血球 (white blood cell : WBC / leukocyte) が排除する免疫があります。白血球は骨髄にある造血幹細胞から作られ、免疫細胞として働きます(表1, 図3)。

2019年(平成31年)第32回臨床工学技士国家試験 午後問題21(22)

顆粒球はどれか。

- a 好中球
- b 好酸球
- c 好塩基球
- d 単球
- e リンパ球

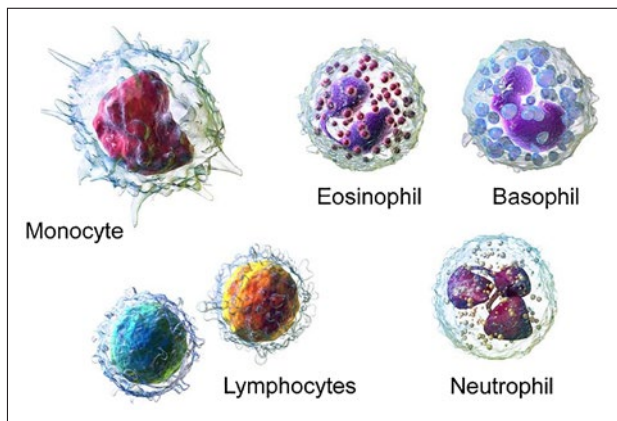


図3 白血球の種類(21)

好酸球 (eosinophil) の顆粒は赤色、好塩基球 (basophil) の顆粒は青色、好中球 (neutrophil) の顆粒はほとんど無色透明です。リンパ球 (lymphocytes) の核は大きく、細胞質はほとんどないように見えます。単球 (monocyte) は、他よりも大きく、独特な核のくびれを持っています。

Fig.3 Types of white blood cells(21)

Eosinophil granules are red, basophil granules are blue, and neutrophil granules are almost colorless. Lymphocytes have large nuclei and appear to have little cytoplasm. Monocytes are larger than other cells and have a unique nuclear constriction.

1 a, b, c 2 a, b, e 3 a, d, e 4 b, c, d 5 c, d, e
(正答 : 1)

5 自然免疫と獲得(適応)免疫

免疫には、先天的に備わって、非特異的に防御する自然免疫と、後天的に獲得して、特異的に防御する獲得(適応)免疫があります。自然免疫系は動物、植物、菌類など広く見られるもので、ほとんどの生物ではこれが唯一の防御機構となっています。一方、哺乳類を含む脊椎動物の多くは、自然免疫に加えて獲得免疫も兼ね備えています(注9)。体内に異物が侵入すると、最初の防御機構として自然免疫が働き、それで異物を排除できなかった場合、次の防御機構である獲得免疫が働きます。

自然免疫は病原体に共通する特徴を幅広く認識して非特異的に、迅速にそれを排除(簡単な情報で速やかに異物を処理)します。学習、記憶して働くわけではないので、特定の病原体に再感染しても、その作用が増強することはありません。

獲得免疫の主な特徴は、リンパ球(T細胞, B細胞)が数多くの異物それぞれに対して特異的に防御する多様性と特異性です。免疫細胞の働きを調節して異物を攻撃、排除するT細胞が働く細胞性免疫と、異物を排除するのに必要な抗体を産生するB細胞が働く液性/体液性免疫(注10)とに大別されます。自然免疫よりも応答に時間がかかりますが、免疫記憶の形成後は、同じ病原体に再感染しても効果的にそれを排除できます。

1999年(平成11年)第88回看護師国家試験 午前問題19(23)

細胞性免疫に関わる細胞はどれか。

- a T細胞
- b B細胞
- c 肥満細胞
- d マクロファージ

1 a, b 2 a, d 3 b, c 4 c, d
(正答 : 2)

2007年(平成19年)第20回臨床工学技士国家試験 午前問題18(24)

液性免疫の説明はどれか。

- 1 活性化したB細胞が形質細胞に分化して抗体を産生する。
- 2 肥満細胞がヒスタミンを放出し炎症を引き起こす。
- 3 血流中に放出されたホルモンが組織の抵抗力を上昇させる。
- 4 細胞傷害性(キラー)T細胞が感染した細胞を破壊する。
- 5 好中球が体内に侵入した微生物を貪食する。

(正答 : 1)

6 自然免疫系

自然免疫は、病原体を貪食して、炎症反応を起こして、排除するという仕組みです。自然免疫を担う主な免疫細胞は、好中球、単球といった貪食細胞、ナチュラルキラー細胞、好塩基球、好酸球などです(簡単に言うと、リンパ球以外の白血球)。そして、補体や数多くの炎症メディエーターも自然免疫を担います。

自然免疫は、後述するトール様受容体 (Toll-like receptor : TLR) などを介して病原体を認識し、初期応答しますが、原始的な免疫系というわけではありません。獲得免疫形成には、自然免疫の作動が必要不可欠です。

2016年(平成28年)第110回医師国家試験 B問題14(25)

自然免疫に関与するのはどれか。

- a NK細胞

- b 形質細胞
 - c ヘルパー T細胞
 - d 細胞傷害性T細胞
 - e Bリンパ球(B細胞)
- (正答：a)

7 好中球

好中球(注11)は末梢白血球中60%と最多を占めており、白血球上昇の多くは好中球増加に起因します(好中球を正規軍とすると、好酸球と好塩基球は特殊部隊です)。病原体侵入により生じた炎症性サイトカインなどの刺激により、炎症部位に向かって血管内から血管外組織へ遊走(人体を構成する細胞の中で白血球は唯一移動可能な細胞)、異物を貪食、ライソゾーム内の各種分解酵素で消化、ミエロペルオキシダーゼ(過酸化水素 H_2O_2 と塩素イオン Cl^- から次亜塩素酸 $HOCl$ を産生)などを介して殺菌後、自身も死滅(戦死)し、膿となります。細菌、真菌感染に対する最初の防御反応の中心的役割を果たし、急性期には単球より早く反応します。

2014年(平成26年)第108回医師国家試験 G問題36(26)

末梢血塗抹May-Giemsa染色標本(別冊No. 3)を別に示す(図4)。矢印で示す血球で正しいのはどれか。2つ選べ。

- a 抗体を産生する。
- b 貪食能を有する。
- c 遊走能を有する。
- d 細胞性免疫に関与する。
- e ウイルス感染細胞を傷害する。

(正答：b, c)

解説：矢印は分葉核好中球を指しています。

8 単球

単球は白血球の中で最も大きく、好中球と同様に強い貪食能で異物を貪食します(注12)。循環血中の単球が血管外組織へ遊走して、マクロファージコロニー刺激因子の影響下で成熟すると組織マクロファージ(大食細胞)へと分化します。マクロファージはさまざまな臓器の細胞間に存在し、単球と比べると移動性に乏しく、脳ではミクログリア、肺では肺泡マクロファージ、肝臓ではクッパー細胞、骨では破骨細胞などと固有の名前で呼ばれています。

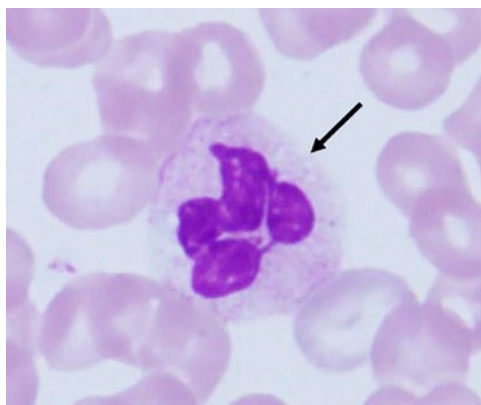


図4 第108回医師国家試験 G問題36(26)

Fig4 108th National Examination for Medical Practitioners, G question 36(26)

好中球(ミクロファージや小食細胞と呼ばれることがあります)は貪食、殺菌能力に優れていますが、その寿命は短く、死滅した細胞は取り込まませんし、抗原提示能も持っていません。それに対してマクロファージは、組織内に長く生存して、壊死細胞の異物処理をし、抗原提示能も持っています。

マクロファージは病原体の侵入を感知すると、腫瘍壊死因子アルファ(tumor necrosis factor- α ：TNF- α)やインターロイキン(interleukin：IL)などの炎症性サイトカインや、ケモカイン(注13)を放出して、炎症を起こします。

2016年(平成28年)第101回薬剤師国家試験 必須問題15(27)

貪食能を有し、単球に由来する細胞はどれか。1つ選べ。

- 1 B細胞
- 2 ヘルパー T細胞
- 3 形質細胞
- 4 マクロファージ
- 5 肥満細胞

(正答：4)

9 ナチュラルキラー細胞

ナチュラルキラー細胞はリンパ球の一種で、自然免疫の主要因子として働く、生まれつきの殺傷細胞です。ナチュラルキラー細胞には免疫グロブリンもT細胞受容体も発現しておらず、抗原非特異的に単独で素早く標的細胞を攻撃、排除します。ナチュラルキラー細胞はインターフェロンガンマ(interferon- γ ：INF- γ)を産生して、白血球による炎症を強化(マクロファージや細胞傷害性T細胞を活性化)します。ナチュラルキラー細胞は、がん細胞やウイルス感染細胞を見つけると、細胞傷害因子であるパーフォリンや細胞傷害酵素であるグランザイムを放出します。パーフォリンは標的細胞の細胞膜を貫通し、この孔からグランザイムが細胞内へ入り、DNAを切断する酵素へ働きかけます。これらの作用により、標的細胞は、遺伝子にプログラムされた細胞死であるアポトーシス(apoptosis)(注14)が誘導されます。

アポトーシスは生理的な細胞死です(自然死、能動的な死、自殺とも言われます)。細胞は萎縮し、核は凝縮、断片化しますが、細胞膜は維持されて細胞内容物は放出されず、周囲組織に炎症は起きません。マクロファージが断片化した細胞を貪食してきれいに処理しますので、アポトーシスに陥った細胞は消失してしまいます。

それに対して、ネクロシス(necrosis)は、病理的な細胞死です(病死、受動的な死、他殺とも言われます)。細胞は膨潤、破裂し、細胞内容物が放出されて、周辺組織に炎症を起こしますので、傷害や痕跡が残ります。主な壊死の型は、凝固壊死(壊死組織が凝固して硬化、代表例：心筋梗塞)、融解壊死(タンパク質分解酵素で壊死組織が液化、代表例：脳梗塞)、乾酪壊死(チーズの和名が乾酪で、脂肪成分が多い壊死組織の断面がチーズのそれに似ている、代表例：結核)です。

2022年(令和3年)第115回医師国家試験 F問題31(28)

ウイルスに初感染した際に感染初期から働く免疫担当細胞はどれか。2つ選べ。

- a B細胞
- b T細胞
- c NK細胞
- d 形質細胞

e マクロファージ

(正答：c, e)

2016年(平成28年)第105回看護師国家試験 午後問題30(29)

アポトーシスで正しいのはどれか。

- 1 群発的に発現する。
- 2 壊死のことである。
- 3 炎症反応が関与する。
- 4 プログラムされた細胞死である。

(正答：4)

10 病原体関連分子パターンとパターン認識受容体 (30,31)

自然免疫系は病原体を認識して、食食や炎症反応を起こします。マクロファージ、樹状細胞、好中球などの自然免疫系の細胞は、特異的配列を読む方法ではなく、パターンを認識するという方法で病原体を認識しています。これらの細胞はその表面に発現しているパターン認識受容体 (pattern-recognition receptor：PRR) を介して、ヒトにはないが、細菌やウイルスなどの病原体に共通して常に存在し、進化上保存された特徴的な分子構造である病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular pattern：PAMP) を抗原として認識することで、病原体排除に必要な免疫反応を誘導します。

病原体を感知するパターン認識受容体には複数種類あり、その代表的はトール (Toll) 様受容体です。

2019年(平成31年)第65回臨床検査技師国家試験 午後問題85(32)

細菌に対する自然免疫の機能で誤っているのはどれか。

- 1 Toll様受容体が菌体成分を認識する。
- 2 補体系では主として古典経路が働く。
- 3 好中球は血中から炎症箇所に移動する。
- 4 粘膜を覆っている粘液には抗菌作用がある。
- 5 樹状細胞は抗原提示により獲得免疫への橋渡しを行う。

(正答：2)

解説：補体活性化の三つの経路のうち、副経路は免疫複合体がなくても活性化する自然経路そのものです(項目17参照)。

11 トール遺伝子とトール様受容体

トール (Toll) 遺伝子はショウジョウバエ (多産で、特別なエサも必要ないので、研究者が好んで使う小さなハエ) の発生において、背腹軸を決定する遺伝子として、1985年にドイツ人生物学者クリスティアーネ・ニュスライン・フォルハルトによって発見されました。トール遺伝子が欠損した異型のショウジョウバエは、背側が退縮し、腹側の構造が拡張しており、彼女が思わずToll! (今の日本語で‘やばい’といった語感) と叫んだことが、そのまま名前となりました(33)。

1996年、トール遺伝子に変異があるショウジョウバエは、カビ(真菌)に覆われて感染死すると報告され、トール遺伝子は自然免疫を制御していることがわかりました。さらに1997年、トール遺伝子と類似した塩基配列を持つ遺伝子がマウスで見つかり、その遺伝子から作られるタンパク質のトール様受容体は、病原体センサーとして同定されました。トール様受容体は、自然免疫に非常に重要な役割を果たす抗原受容体で、ヒトでは現在までに10種類以上が確認されています。

2007年(平成19年)第92回薬剤師国家試験 問題59(34)

自然免疫に関する記述の正誤について、正しい組み合わせはどれか。

- a 好中球、マクロファージ、樹状細胞などに発現するToll様レセプター (TLR) は、微生物に由来する特徴的な分子構造を認識する。
- b 樹状細胞は、抗原提示能力の高い細胞であり、抗原に初めて出会うT細胞を活性化できる。
- c 補体は、抗原刺激により脾臓でつくられ、血液中に放出される多種類のタンパク質の総称である。
- d ナチュラルキラー (NK) 細胞は、ウイルス感染細胞やがん細胞を攻撃するほかに、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) 反応のエフェクター細胞として働く。

- | | a | b | c | d |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 正 | 誤 | 誤 | 正 |
| 2 | 誤 | 正 | 正 | 正 |
| 3 | 正 | 正 | 誤 | 正 |
| 4 | 誤 | 誤 | 正 | 誤 |
| 5 | 正 | 誤 | 誤 | 誤 |

(正答：3)

解説：c補体は肝臓で作られます(項目17参照)。

12 リポ多糖とトール様受容体4

リポ多糖 (Lipopolysaccharide：LPS) は、多糖と脂質が共有結合した糖脂質の総称です。主として、グラム陰性菌 (大腸菌、サルモネラ菌、緑膿菌など) の細胞壁の構成成分で、内毒素 (エンドトキシン) として知られています。外毒素 (主成分はタンパク質) は生きた菌が産生して菌体外に放出するのに対し、内毒素はグラム陰性菌の死滅や融解により、遊離されます。

1998年、免疫細胞のトール様受容体の1つであるトール様受容体4 (Toll-like receptor 4：TLR4) が、リポ多糖を認識することが発見されました。細菌の内毒素を認識することで、炎症性サイトカインの産生などを介して免疫反応を過剰に亢進させ、強い炎症を引き起こします。これは重要臓器の機能不全を引き起こし、重篤な場合はエンドトキシンショックから敗血症性死に至ります。

2015年(平成27年)第100回薬剤師国家試験 必須問題15(19)

細菌の内毒素 (エンドトキシン) に関する記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 グラム陰性菌外膜の成分である。
- 2 主成分はタンパク質である。
- 3 外毒素に比べ、加熱処理に対して安定である。
- 4 細菌の種類により、構造的な多様性がある。
- 5 宿主の免疫反応をかく乱し、ショック症状をおこす。

(正答：2)

13 炎症

「炎症 (inflammation)」は、傷害に対する生体の非特異的防御反応の1つで、局所の傷害→組織の再生→修復に至る過程です。言葉の中に‘炎 flame’を含んでいるとおり、赤く腫れ上がって熱をもった状態を、炎の燃える様子になぞらえたものです。

第1期：循環障害と滲出(図5a)

局所組織が傷害されると、傷害部位では、種々の炎症メディエーター (項目15参照) が産生、放出されます。これらが血管内皮に作用して局所毛細血管の平滑筋が弛緩すると、血管内

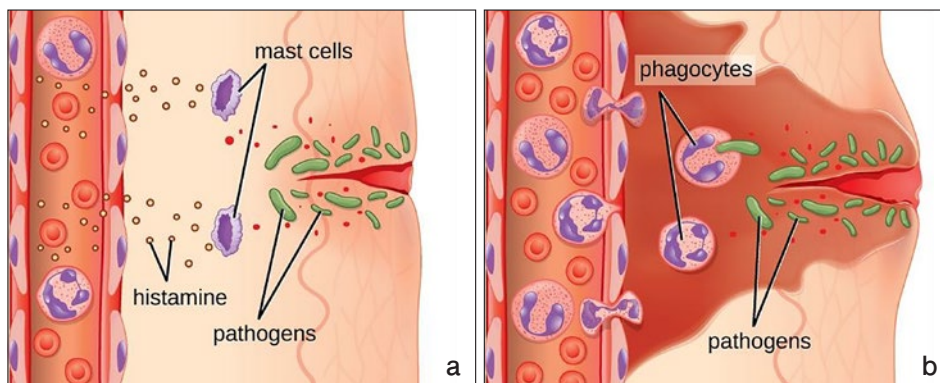


図5 炎症(35)

a: 病原体(pathogens)が体内に侵入すると、マスト細胞(mast cell)(注15)などからヒスタミン(histamine)などの炎症メディエーターが放出されます。

b: 好中球などの貪食細胞(phagocytes)などが血管外へ滲出し、炎症部位に集まります。

Fig.5 Inflammation(35)

a: When pathogens invade the body, inflammatory mediators such as histamine are released from mast cells, etc.(Note 15).

b: Phagocytes such as neutrophils extravasate and gather at the site of inflammation.

腔は拡張し、血液量が増えて、血流速度は低下します。そして、血管内皮の細胞間隙も拡大するので、血管透過性は亢進します。これらは、白血球(好中球、マクロファージなど)や血漿タンパク質(アルブミン、フィブリノゲンをはじめとする凝固因子、免疫グロブリンや補体を含んでいる)の血管外滲出を容易にします。

第2期：浸潤と増殖(図5b)

炎症部位に白血球と血漿タンパク質が集まり、異物の解毒、排除と、組織傷害後の壊死物質が処理されます(腫脹は活発な物質交換の場を提供しています)。

第3期：修復

線維芽細胞の増殖、血管新生をはじめとする肉芽組織が形成されます。そして、豊富な毛細血管構築で、除去された老廃物を運搬し、組織の修復に必要な材料を輸送します。組織修復が進むと、毛細血管は減少し、膠原線維成分が増し、瘢痕化します。

2014年(平成26年)第23回歯科衛生士国家試験 午前問題10(37)

炎症の開始から終息までの過程を下に示す。

「①」→「②」→白血球浸潤→「③」→瘢痕

正しい組み合わせはどれか。

- a ①滲出 ②肉芽組織 ③血管拡張
- b ①血管拡張 ②滲出 ③肉芽組織
- c ①肉芽組織 ②滲出 ③血管拡張
- d ①肉芽組織 ②血管拡張 ③滲出

(正答：b)

14 炎症の4大徴候

古代ローマのケルススは、炎症の4徴候を、発赤(rubor/redness)、腫脹(tumor/swelling)、発熱(calor/heat)、疼痛(dolor/pain)として記載しました。この4徴候にローマ時代のガレーノスが記載した機能障害を加え、炎症の5徴候と呼ぶ場合もあります。

患部血管が拡張して局所血流量が増加(充血)すると発赤し、

熱感を持ちます。血管透過性が亢進して、血液成分が血管外へ滲出するので、局所は腫脹します。白血球が発熱物質を産生し、それが視床下部に働いて発熱すると、免疫細胞、修復細胞は運動量が増大し、活性が高まります。充血、浮腫による局所内部圧力上昇、発痛性起炎物質などが痛み感覚の受容器を刺激し、疼痛となると、自分の意志で局所の運動制限をして、悪化させないようにします。

2021年(令和3年)第110回看護師国家試験 午後問題85(38)

炎症の4徴候に含まれるのはどれか。2つ選べ。

- 1 壊疽
- 2 腫脹
- 3 膿瘍
- 4 発赤
- 5 浮腫

(正答：2, 4)

15 炎症メディエーター

細胞間の情報伝達の役割を担う化学物質を化学伝達物質(chemical mediator)、特に炎症反応に関与するそれを炎症メディエーターと呼びます。炎症メディエーターは、傷害組織および炎症部位に浸潤した白血球、マスト細胞、マクロファージ、血小板などから産生、放出されます。これらは、ヒスタミン、セロトニン、アラキドン酸代謝産物、フリーラジカル(活性酸素、一酸化窒素)、炎症性サイトカイン(TNF- α 、インターロイキン)、補体成分(C3a、C5a)、キニン、キニンノーゲン、ブラジキニンなどです。これらは、血管拡張、血管透過性亢進、好中球などの炎症性細胞の活性化と遊走化、組織破壊、平滑筋収縮、発痛作用増強など、炎症を増強させる作用を持っています。

2018年(平成30年)第69回獣医師国家試験 A問題39(39)

炎症性メディエーターに関する記述として誤っているのはどれか。

- 1 ヒスタミンは血管透過性亢進作用を有する。
- 2 ロイコトリエンの産生はアスピリンで阻害される。

- 3 プロスタグランジンはアラキドン酸代謝産物である。
 4 ブラジキニン強い疼痛を引き起こす。
 5 プラスミンは補体系のC3aを産生する。
 (正答: 2, 項目16参照)

16 アラキドン酸カスケード(図6)

組織が損傷されると、ホスホリパーゼにより、細胞膜のリン脂質から炭素数20の不飽和脂肪酸(注16)であるアラキドン酸が遊離します。遊離アラキドン酸はさらに二つの経路で代謝され、一連のアラキドン酸代謝物/エイコサノイド(eicosanoid: ラテン語で20を意味するeicosaに由来)が生成します。シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX)によりプロスタグランジン、トロンボキサンが生じ、リポキシゲナーゼ(lipoxygenase: LOX)によりロイコトリエンが生じます。アラキドン酸を出発点として滝のように進行する代謝経路なのでカスケード(cascade)と呼ばれます。

抗炎症剤の多くはアラキドン酸カスケードの過程のどこかに作用して、化学伝達物質の産生を抑制します。副腎皮質ステロイド薬は、ホスホリパーゼを阻害してアラキドン酸カスケードそのものを抑制するので、強力な抗炎症作用があります。非ステロイド性抗炎症剤(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)はシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害します(注17)。ロイコトリエン受容体拮抗薬はロイコトリエンの作用に拮抗します。

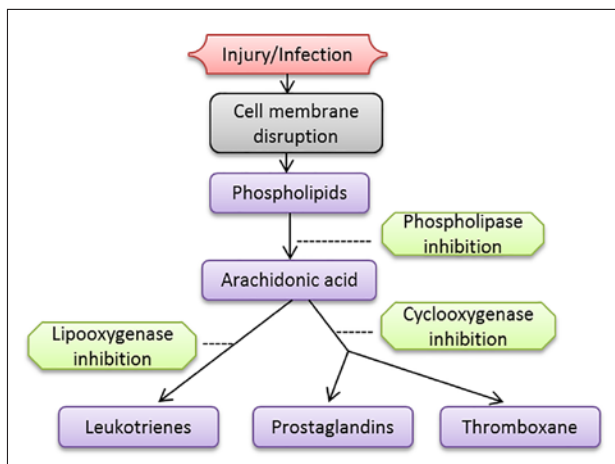


図6 アラキドン酸カスケード(40)

組織の傷害や感染(injury/infection)により細胞膜が崩壊(disruption)して、細胞膜リン脂質(phospholipids)にホスホリパーゼ(phospholipase)が作用すると、アラキドン酸(arachidonic acid)が遊離します。ステロイドはホスホリパーゼを阻害(inhibition)します。アラキドン酸にシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX)が作用するとプロスタグランジン(prostaglandins)とトロンボキサン(thromboxane)が生成し、リポキシゲナーゼ(lipoxygenase: LOX)が作用するとロイコトリエン(leukotrienes)が生成します。

Fig.6 Arachidonic acid cascade(40)

Arachidonic acid is liberated by phospholipase acting on cell membrane phospholipids when cell membranes are disrupted by tissue injury or infection. Steroids inhibit phospholipase. Cyclooxygenase (COX) acts on arachidonic acid to generate prostaglandins and thromboxanes, and lipoxygenase (LOX) acts to generate leukotrienes.

2016年(平成28年)第109回歯科医師国家試験 A問題107(41)

リン脂質の代謝経路の模式図(図7)を示す。

酵素①を不可逆的にアセチル化するのはどれか。1つ選べ。

- A アスピリン
 B インドメタシン
 C アセトアミノフェン
 D ジクロフェナクナトリウム
 E ロキソプロフェンナトリウム水和物

(正答: A)

解説: 古代ギリシアのヒポクラテスはヤナギの樹皮を解熱鎮痛目的で使用していたようです(42)。その後、西洋白柳(学名サリックスアルバ)からサリチル酸が得られました。アセチル基 CH_3CO を導入する反応をアセチル化と言い、‘サリチル酸+無水酢酸→アセチルサリチル酸(アスピリン)’は高校化学で学習しました。アセチル(‘汗散る’)サリチル酸は解熱鎮痛剤です。

2007年(平成19年)第92回薬剤師国家試験 基礎薬学問題57(34) エイコサノイドに関する記述のうち、正しいものの組み合わせはどれか。

- a エイコサノイドは、アラキドン酸などの炭素数20の飽和脂肪酸から生成される種々の生理活性物質の総称である。
 b シクロオキシゲナーゼ又はリポキシゲナーゼの触媒作用により、アラキドン酸から様々なエイコサノイドが生成される。
 c 代表的なエイコサノイドに、プロスタグランジン、トロンボキサン及びロイコトリエンがある。
 d エイコサノイドは、合成した細胞自身又は近接した細胞に作用する局所ホルモンとして知られている。
 e インドメタシンは、プロスタグランジン、トロンボキサン及びロイコトリエンの生成を阻害する。

1 a, b, c 2 a, b, d 3 a, b, e 4 b, c, d 5 b, c, e 6 c, d, e
 (正答: 4)

17 補体

生体に侵入した病原微生物を排除する際、貪食細胞や抗体などを補完するようにして、「補体(complement)」という血清中の一群の易熱性タンパク質(主に肝臓で産生、56℃、15分という非働化条件で完全に失活)が働きます。名前からは単に補助するだけのようには思われますが、補体がないと病原微生物を死滅させることができず、感染防御において重要な役割を果たしています。補体の役割は、抗原のオプソニン化(病原体に

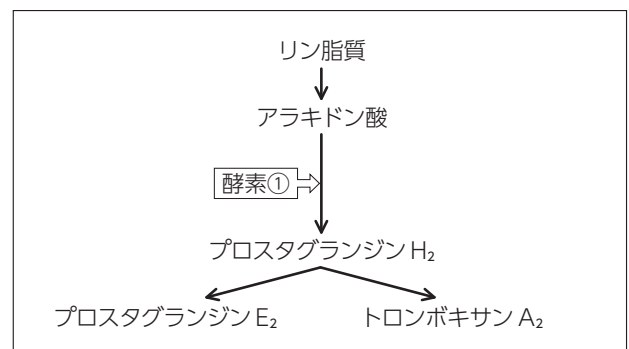


図7 第109回歯科医師国家試験 A問題107(41)

Fig.7 109th Dentist National Examination, Question A 107 (41)

結合することによって、好中球やマクロファージなどの食食細胞が病原体を食食する作用を促進する(注18)、細胞溶解反応(溶菌)、炎症反応促進(アナフィラトキシン生成)の3つです。

補体には主としてC1-9の9種類あり、血液中で不活性前駆体として循環しています。その活性化経路は、古典経路、副経路(代替経路、第二経路)、レクチン経路の3つです(図8)。C3変換酵素は共通経路に収束し、C3変換酵素がC3を分解して活性化し、C3aとC3bが生じ、カスケードはさらに連鎖的に活性化します。最終的にC5bとC6-9が重合したリング状の膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)が細菌や感染細胞の細胞膜上に形成されると、それはドリルや爆薬のように働いて、細胞膜に穴を開けます。すると、水、電解質が細胞内に流入して、膨張、破裂しますので、病原微生物は死滅します(溶菌)(注19)。

補体が活性化する過程で生成されるC3a、C5aはアナフィラトキシンと呼ばれています(生理活性はC5a>C3a)。これらは、好塩基球やマスト細胞の脱顆粒を起こして、血管透過性亢進および平滑筋収縮を起こします。C3bは、病原体表面に結合してオプソニン化を行います。

2016年(平成28年)第101回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題)119(43)

補体に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 補体は主として、感染時に抗原刺激を受けたB細胞により産生される。
- 2 補体は、その遺伝子が再構成されて、多様な抗原結合特異性を獲得する。
- 3 補体成分の分解生成物の中には、血管透過性を亢進させるものがある。
- 4 病原体の表面に結合したC3bは、食細胞による取り込みを促進する。
- 5 補体系の活性化は、病原体表面に結合した抗体が補体成分を加水分解することにより始まる。

(正答: 3, 4)

2020年(令和2年)第105回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題)117(44)

補体の活性化と機能に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 補体の3つの活性化経路には、いずれもキナーゼ(リン酸化酵素)の連鎖反応が関わっている。
- 2 補体活性化の古典経路は、レクチンが微生物表面のマノースやマンナンを認識することで始まる。
- 3 C3aやC5aは、過剰な炎症反応を抑制する。
- 4 病原体の表面にC3bが結合すると、C3b受容体を介して食細胞による病原体の食食が促される。
- 5 C5bの生成は、膜侵襲複合体(MAC)形成の引き金となり、病原体が破壊される。

(正解は4, 5)

18 アレルギー(10)

「アレルギー(allergy)」は、体内に侵入した、本来は無害な異物に対して免疫が過剰に反応し、生体に全身性または局所性に障害が起きた状態です。例えば、花粉自体は本来無害で、体外へ排除する必要がない異物ですが、花粉症では生体防御機能が過剰に反応し、炎症を起こしてそれを排除しようとします。具体的には、入ってきた花粉をくしゃみで吹き飛ばし、涙

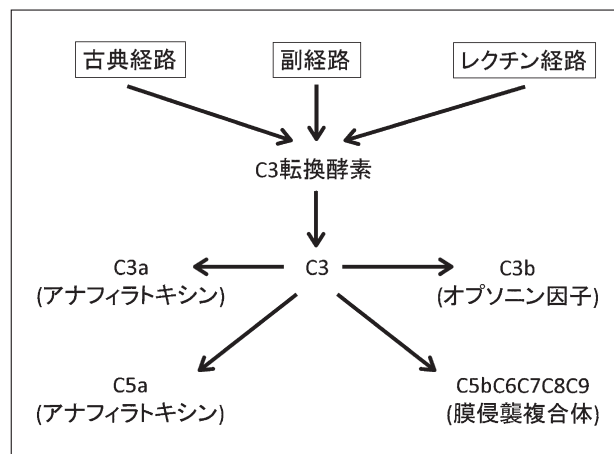


図8 補体経路

- ・古典経路(classical pathway)
抗原と抗体(IgG, IgM)の免疫複合体にC1が結合すると、C1→C4→C2→C3と順次活性化します(数字通りの活性化順ではありません)。
- ・副経路(alternative pathway)
免疫複合体がなくても活性化する自然免疫そのものの経路です。C3が病原微生物の細胞表面成分に自発的に反応して活性化が起こります(その際B因子、D因子が必要)。副経路は、古典経路よりも後に発見された反応系なので、そう呼ばれていますが、進化上は古典経路より前から存在していました(副経路は脊椎動物より前からある自然免疫機構で、獲得免疫による古典経路は脊椎動物から存在)。
- ・レクチン経路/マンノース結合レクチン経路(lectin pathway)
マンノース(病原体菌体の細胞表面の糖鎖)に、マンノース結合レクチン(糖鎖に結合活性を示すタンパク質複合体)が認識して結合すると、C4→C2→C3と順次活性化していきます。古典経路の抗原抗体複合体+C1が、病原微生物と結合したレクチンに置き換わった形となっており、抗体非依存性です。

Fig.8 Complement pathway

- ・Classical pathway
When C1 binds to the antigen-antibody (IgG, IgM) immune complex, it is activated sequentially in the order of C1→C4→C2→C3 (not in numerical order).
- ・Alternative pathway
This is the pathway of innate immunity itself that is activated without immune complexes. C3 responds spontaneously to cell surface components of pathogenic microorganisms and is activated, requiring B and D factors. The alternative pathway is so called because it was discovered later than the classical pathway, but in terms of evolution, it existed before the classical pathway (the alternative pathway is an innate immune system that predates vertebrates, and the classical pathway as part of the acquired immune system first appeared in vertebrates).
- ・Lectin pathway/Mannose-binding lectin pathway
When mannose (a sugar chain on the cell surface of pathogenic bacteria) is recognized and bound by a mannose-binding lectin (a protein complex that exhibits binding activity to sugar chains), it is activated sequentially in the order of C4→C2→C3. Antigen-antibody complex plus C1 of the classical pathway is replaced by lectin bound to pathogenic microorganisms and is antibody-independent.

表2 ゲルとクームスが提唱したアレルギー分類
免疫応答が関与する過敏反応(I〜IV型)は広い意味でのアレルギー、IgEが関与する過敏反応(I型)は狭い意味でのアレルギーです。

Table 2 Allergy classification proposed by Gel and Coombs		
Hypersensitivity reactions involving immune responses (types I to IV) are allergies in a broad sense, and hypersensitivity reactions involving IgE (type I) are allergies in a narrow sense.		
アレルギー型	関与因子	疾患例
I型 (即時型, アナフィラキシー型)	IgE抗体 マスト細胞, 好塩基球	じんま疹, アレルギー性鼻炎(花粉症), 喘息, アナフィラキシーショック,
II型 (細胞傷害型, 細胞融解型)	IgG, IgM抗体 (補体, T細胞)	血液型不適合輸血による溶血性貧血, 特発性 血小板減少症紫斑病, グッドパスチャー症候群
III型 (免疫複合体型, アルサス型)	IgG, IgM免疫複合体 (補体, 好中球)	慢性関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 急性糸球体腎炎
IV型 (遅延型, 細胞免疫型)	T細胞	臓器移植拒絶反応, 接触性皮膚炎, 結核 (ツベルクリン反応)

や鼻水で洗い流し、鼻づまりでさらに花粉を入れないようにする
防御反応の結果、不快な症状が起こります。

Allergyの語源は、ギリシャ語のallos(other:変じた)とergo
(action:作用・能力, 力, 反応)で、本来、生体の防御機構で
ある免疫が変じて、有害に作用する病的状態‘変作動’を表現
しています。アレルギーという言葉は、1906年にウィーン大
学の小児科医クレメンス・フライハー・フォン・ビルケが、免
疫反応と過敏症との共通概念として、ドイツ語のAllergieと題
する論文の中で初めて用いました。

19 アレルギー分類

アレルギー反応の分類法としては、1963年にゲルとクーム
ス(Gell and Coombs)が提唱した分類(表2)が最も有名で、現
在でも広く用いられています。I〜III型は血清抗体が関与する
体液性免疫、IV型は感作T細胞による細胞性免疫と大別され
ます。症状発現までの時間でみると、I型は即時型アレルギー、
IV型は遅延型アレルギーに属します。それぞれのアレルギー
の本来の望ましい作用は、I型:寄生虫排除(注20)、II型:細
菌の殺傷、III型:感染巣への好中球遊走、IV型:ウイルス感
染細胞の破壊です。

2014年(平成26年)第28回管理栄養士国家試験 午前の部
49(45)

アレルギーに関する記述である。正しいのはどれか。1つ選べ。
1 I型アレルギー反応には、ヒスタミンが関与する。
2 II型アレルギー反応は、細胞性免疫による。
3 自己免疫性溶血性貧血は、III型アレルギー反応である。
4 IV型アレルギー反応は、免疫複合体の組織沈着により生
じる。
5 花粉症は、IV型アレルギー反応である。
(正答:1)

2007年(平成19年)第92回薬剤師国家試験 問60(34)

アレルギーに関する記述のうち、正しいものの組み合わせはど
れか。
a I型アレルギーは、抗原特異的なIgEと結合した肥満細胞
が、アレルゲンの結合により脱顆粒して起こる反応で、即
時型過敏反応とよばれる。
b II型アレルギーは、抗原と抗体による免疫複合体が組織に
沈着することで起こる。
c III型アレルギーでは、抗原と特異的に結合したIgGやIgM

に、補体やエフェクター細胞が作用して細胞傷害が起こる。
d IV型アレルギーは、抗原に感作されたT細胞の分泌するサ
イトカインがマクロファージなどを活性化して起こる反応
で、遅延型過敏症とよばれる。
1 a, b 2 a, c 3 a, d 4 b, c 5 b, d 6 c, d
(正答:3)

20 I型アレルギーの機序

体内に抗原となる異物が侵入すると、抗原提示細胞(antigen
presenting cell:APC)はそれを取り込んで消化し、ペプチド
(タンパク質断片)へ分解します。抗原提示細胞は、MHCクラ
スI分子以外にMHC分子クラスII分子を持っており、抗原ペ
プチドは、MHCクラスII分子により抗原決定基として細胞表
面に移動し、細胞外に抗原提示されます(図9)。まだ抗原に一
度も接したことがない未感作なヘルパーT細胞(ナイーブT細
胞/Th0)は、インターロイキン4と呼ばれるサイトカインの存
在下で抗原提示されると、2型ヘルパーT細胞(type 2 helper
T cell/Th2)へ分化します。2型ヘルパーT細胞が産生するイ
ンターロイキン4, 5, 13などのTh2型サイトカイン(注21)は、
本来は寄生虫排除として機能するものですが、I型アレルギー
性疾患の原因にもなります。

抗体を産生するB細胞は、脾臓やリンパ節などの二次リン
パ組織内リンパ濾胞領域に集まっています。抗原が体内に侵
入後、抗原刺激を既に受けていたB細胞に濾胞性ヘルパーT
細胞が産生するインターロイキン4(注22)が作用すると、B細
胞表面の免疫グロブリン(immunoglobulin:Ig)のクラススイッチ
(IgM→IgE)が起こります(図10)。このB細胞が増殖して、抗
原に特異的に結合するIgE抗体を産生する形質細胞/プラズ
マ細胞へ分化し、それを血液中に放出します(図11)。

IgEは、組織中や血液中のマスト細胞や好塩基球の細胞膜
上にある高親和性IgE受容体FcεRI(Fcイブシロン・レセプ
ター・ワン)に結合し、アレルギーが起こる準備状態となりま
す(感作)(図11)。

感作された状態で再び同一の抗原が侵入し、そのIgE-Fc受
容体複合体に結合してそれらを架橋すると、FcεRIが集合し、
マスト細胞や好塩基球からヒスタミンをはじめとするさまざ
まな化学伝達物質が遊離されて(脱顆粒)、種々のアレルギー症
状が起こります(図11)。

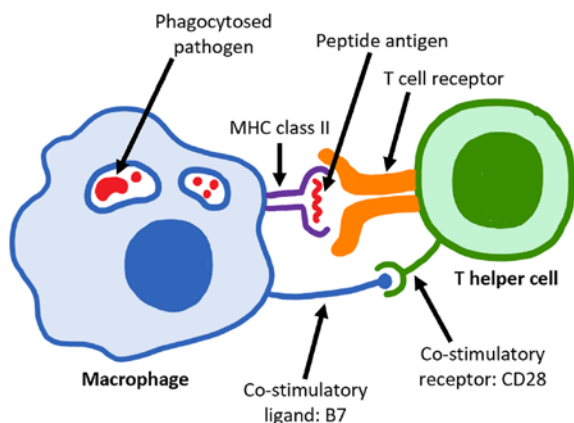


図9 T細胞活性化(46)

マクロファージ(macrophage)や樹状細胞などの抗原提示細胞に貪食された病原体(phagocytosed pathogen)は、MHCクラスII分子上にペプチド抗原(peptide antigen)として提示され、ヘルパーT細胞(T helper cell)上のT細胞受容体(T cell receptor)がこれらに結合します。T細胞活性化にはさらに、二つの共刺激分子(co-stimulatory molecule)の結合が必要です。図では鍵に相当するリガンド(ligand)のB7 (CD80/CD86)と鍵穴に相当する受容体(receptor)のCD28が結合しています。

Fig.9 T cell activation(46)

Pathogens phagocytosed by antigen-presenting cells such as macrophages and dendritic cells are presented as peptide antigens on MHC class II molecules, and T cell receptors on helper T cells bind to them. T cell activation also requires the binding of two co-stimulatory molecules. In the figure, the ligand B7 (CD80/CD86), which corresponds to the key, and the receptor CD28, which corresponds to the keyhole, are bound.

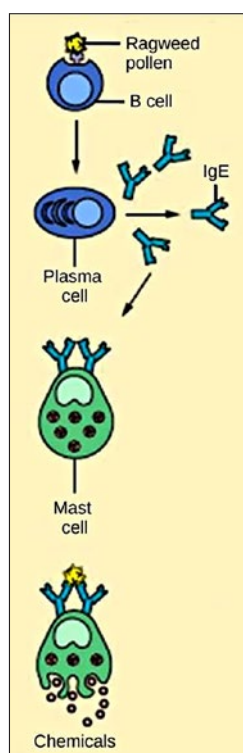


図11 I型アレルギー(52)

ブタクサ花粉(ragweed pollen)のような抗原が体内に侵入すると、図9, 10の過程を経て、B細胞(B cell)から分化した形質細胞(plasma cell)が抗原特異的なIgE抗体を産生します。IgEがマスト細胞(mast cell)の高親和性IgE受容体に結合すると、感作された状態となります。再び抗原が体内に侵入してIgE受容体に結合して、それらを架橋すると、マスト細胞が化学伝達物質(chemicals)を脱顆粒します。

Fig.11 Type I allergy(52)

When an antigen such as ragweed pollen invades the body, plasma cells differentiated from B cells produce antigen-specific IgE antibodies through the processes shown in Figures 9 and 10. A sensitized state occurs when IgE binds to high-affinity IgE receptors on mast cells. When the antigen reenters the body and binds to the IgE receptors, cross-linking them, mast cell degranulation occurs.

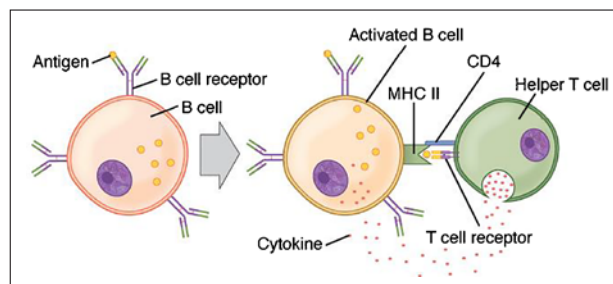


図10 B細胞活性化(51)

濾胞性ヘルパーT細胞(図中では単に helper T cell と表記)が産生するインターロイキン4(図中では単にサイトカイン cytokine と表記)がB細胞に作用すると、B細胞は活性化され、免疫グロブリンのクラススイッチが起こり、IgEを産生する形質細胞へ分化します。図中には描かれていませんが、図9のT細胞活性化と同様に、B細胞活性化でも共刺激分子の結合が必要です。

Fig.10 B cell activation(51)

When interleukin 4 (simply referred to as cytokine in the figure) produced by follicular helper T cells (simply referred to as helper T cells in the figure) acts on B cells, the B cells are activated, and immunoglobulin class switching occurs to differentiate into IgE-producing plasma cells. Although not depicted in the figure, B cell activation, like T cell activation in Figure 9, requires the binding of co-stimulatory molecules.

2016年(平成28年)第101回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題) 120(27)

I型アレルギーに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 I型アレルギーの原因となるIgEは、主としてヘルパーT細胞により産生される。
- 2 I型アレルギーでは、ヒスタミンがB細胞内の顆粒から放出される。
- 3 アレルゲンに対して産生されたIgEは、肥満細胞上の特異的受容体と結合する。
- 4 ウルシによる接触皮膚炎は、I型アレルギーに分類される。
- 5 花粉、ダニ、ハウスダストなどが抗原となってIgEが産生され、感作された状態では、同じ抗原が再度侵入した時にI型アレルギーの症状があらわれる。

(正答: 3, 5)

21 樹状細胞(53)

樹状細胞(dendritic cell: DC)は、樹木の枝が四方八方に伸びたような姿をした、抗原提示に特化した免疫細胞です。単球、マクロファージ、B細胞といった他の抗原提示細胞と比べて、樹状細胞は最も強い抗原提示能力を持っています。

樹状細胞は、外界と隣接して異物が体内に侵入して来やすい皮膚(表皮のランゲルハンス細胞)、気道、消化管、尿路、生殖管などの粘膜下組織やリンパ組織だけでなく、体内に広範囲に存在し、周囲に突起を伸ばして外来から侵入してくる細菌やウイルスなどの異物を監視する見張りとして機能しています。

未熟な樹状細胞は抗原の貪食能に富み、抗原を取り込むと、リンパ管を通してT細胞が集まる最寄りのリンパ節まで移動しながら成熟します。成熟した樹状細胞は抗原提示能に富み、

ナイーブT細胞に抗原を提示して、これを活性化します(図9)(注23)。樹状細胞は、感染情報を獲得免疫系に伝える伝令の役割を果たしており(注24)、これが獲得免疫発動のきっかけとなります。

自己の細胞ががん細胞に突然変異すると、非自己となり、排除の対象となります。樹状細胞は体内で発生したがん細胞も抗原としてT細胞に提示しますので、免疫の作用でがんを退治する天然のアジュバント(免疫賦活剤)になります。樹状細胞を体から取り出し(末梢血中の単球を樹状細胞へ分化、成熟させ)、がん抗原を取り込ませて体に戻すと、抗原特異的にT細胞を活性化する免疫応答を誘導することができます。このようにしてがん細胞を排除するのが抗腫瘍免疫療法で、現在研究が進められている段階です。

2013年(平成25年)第22回歯科衛生士国家試験 午前問題12(54)

抗原提示細胞はどれか。

- a 好中球
- b 肥満細胞
- c 樹状細胞
- d 好塩基球

(正答:c)

22 主要組織適合性複合体

生物が自己と非自己を識別するために、細胞膜表面には主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex:MHC)と呼ばれる遺伝子群によって決定されるタンパク質(MHC抗原)があります。MHCクラスIは、細胞内で合成しているタンパク質の部分ペプチドをT細胞に提示する仕組み(注25)で、ほとんど全ての有核細胞に発現しています(赤血球は無核なので発現していません)。MHCクラスIIは、細胞外の抗原を取り込み消化したペプチド断片をT細胞に提示する仕組みで、樹状細胞、マクロファージ、B細胞、胸腺上皮細胞などの抗原提示細胞に発現しています(図9, 10)。

1950年代前半、ABO式血液型が一致しているのに、輸血の副作用が起きることが観察されたことから、頻回に輸血を受けた患者の血清中に他人の白血球を凝集させる抗体が発見されました。そして、この抗体が認識する白血球細胞表面の抗原(を支配する遺伝子)は、ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen:HLA)と命名されました。HLAは白血球の血液型として発見されましたが、現在では、体のほとんど全ての細胞表面で発現していることがわかっています。ヒトでは、ヒト白血球抗原HLAがMHCとして機能し、HLA-A, B, CがMHCクラスIに、HLA-DP, DQ, DRがMHCクラスIIに相当します。

HLA適合により、臓器移植の拒絶反応(宿主対移植片反応:患者側のリンパ球が移植臓器を異物と認識して攻撃)、輸血や骨髄移植の移植片対宿主病(graft-versus-host disease:GVHD)(移植片対宿主反応:ドナー側のリンパ球が患者細胞を異物と認識して攻撃)の発症が軽減します。

2018年(平成30年)第64回臨床検査技師国家試験 午前問題79(55)

MHCクラスII分子を発現している細胞はどれか。

- 1 赤血球
- 2 血小板
- 3 好中球

4 T細胞

5 B細胞

(正答:5)

解説:赤血球はMHC分子を持っていません。血小板、好中球、T細胞はMHCクラスI分子を、B細胞はMHCクラスI分子・クラスII分子の両方を持っています。

2019年(平成31年)第65回臨床検査技師国家試験 午前問題81(32)

MHC分子について正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 クラスI分子はヘルパーT細胞と結合する。
- 2 クラスI分子は外から入ってきた蛋白抗原を提示する。
- 3 クラスII分子にはHLA-DR, DQ, DPがある。
- 4 クラスII分子はマクロファージに発現している。
- 5 クラスII分子には β 2-ミクログロブリンが結合している。

(正答:3, 4)

2021年(令和3年)第30回歯科衛生士国家試験 午後問題11(56)(注26)

抗原提示を模式図に示す(図12)。①で示すのはどれか。1つ選べ。

- a CD4
- b Fcレセプター
- c MHCクラスII
- d Toll様レセプター4

(正答:c)

23 T細胞

T細胞は骨髄の造血幹細胞が、一次リンパ組織である胸腺(thymus)へ移動して分化・成熟するリンパ球です(Tはthymusの頭文字)。未熟なpreT細胞(CD4分子とCD8分子の両方に陰性(注27))は、胸腺に入ると細胞膜上に抗原を認識するT細胞受容体(T cell receptor:TCR)を発現するT細胞となります。T細胞受容体は遺伝子再編成を経ているので、非常に高い抗原認識の多様性を持っています。T細胞は受容体を発現すると、CD4分子とCD8分子の両方に陽性となります。

T細胞受容体は偶然の組み合わせで作られており、正しく働くことができないものも混在していますので、網目のように発達した胸腺上皮細胞上で選別されます。胸腺上皮細胞はMHC分子上に自己抗原を提示して、T細胞受容体が自己MHCを認識するか、自己抗原に反応するかどうかを試します。T細胞

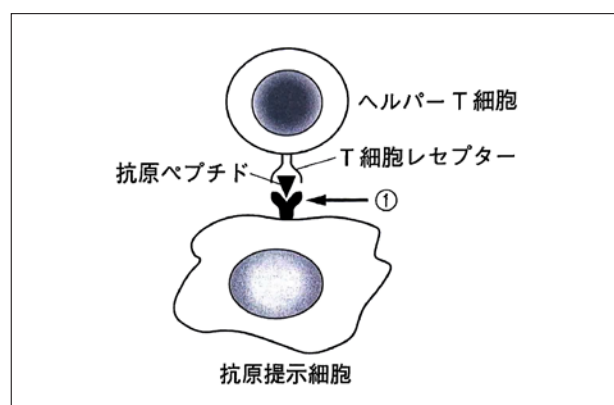


図12 第30回歯科衛生士国家試験 午後問題11(56)

Fig.12 30th National Dental Hygienist Examination, Afternoon question 11(56)

胞受容体が自己MHCを認識できるかという正の選択 (positive selection) と、自己抗原に反応しないという負の選択 (negative selection) を受け、そのT細胞は生き残ります。自己MHCを認識しないT細胞受容体は役立ちませんし、自己抗原に強く反応して、自己を攻撃する可能性を持つものは有害なので、これらはアポトーシスにより除去されます。

胸腺上皮細胞のMHCクラスIを認識したT細胞はCD8陽性 (CD4 マイナス CD8 プラス) の細胞傷害性T細胞に分化します。MHCクラスIIを認識したT細胞はCD4陽性 (CD4 プラス CD8 マイナス) のヘルパー T細胞に分化します (注28)。このようにして選別に残った数%程度の細胞は成熟ナイーブT細胞として体循環系に入り、二次リンパ組織中で活性化されエフェクター/機動型T細胞となります。

後天性免疫不全症候群 (acquired immuno-deficiency syndrome: AIDS) の原因であるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) は、ヘルパー T細胞の表面にあるCD4分子に結合してその細胞内に侵入して、増殖し、細胞を殺します。免疫の司令塔であるヘルパー T細胞の破綻は、免疫系全体の破綻を意味します。

2017年 (平成29年) 第102回薬剤師国家試験 一般問題 (薬学理論問題) 118 (57)

免疫系における胸腺の役割に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 T細胞の前駆細胞は骨髄でつくられた後、胸腺に移動して分化・成熟する。
- 2 胸腺において、T細胞抗原受容体の遺伝子の再構成が起る。
- 3 胸腺は、成人において造血が行われる主要な器官である。
- 4 胸腺は、二次リンパ器官の1つである。
- 5 B細胞は主として胸腺で産生され、リンパ節で分化・成熟する。

(正答: 1, 2)

2017年 (平成29年) 第111回医師国家試験 G問題11 (58)

T細胞について正しいのはどれか。

- a 形質細胞に分化する。
- b 自然免疫系に分類される。
- c 末梢血リンパ球の約20%を占める。
- d 細胞傷害性T細胞はCD4陽性である。
- e 後天性免疫不全症候群 (AIDS) ではCD4/CD8比が低下する。

(正答: e)

解説: リンパ球の3/4程度がT細胞です。

2013年 (平成25年) 第102回看護師国家試験 午後問題77 (59)

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が感染する細胞はどれか。

- 1 好中球
- 2 形質細胞
- 3 Bリンパ球
- 4 ヘルパー (CD4陽性) Tリンパ球
- 5 細胞傷害性 (CD8陽性) Tリンパ球

(正答: 4)

24 細胞傷害性T細胞

細胞傷害性T細胞は、ウイルス感染細胞 (細胞内感染を起こしたウイルスは、抗体による外からの攻撃ができない)、がん細胞、移植組織の細胞などを、MHCクラスI抗原を介して非

自己と認識して、それらの細胞を特異的に傷害します。ナチュラルキラー細胞と同様に、インターフェロンガンマを産生して、白血球による炎症を強化 (マクロファージや細胞傷害性T細胞を活性化) したり、パーフォリンやグランザイムを放出し、直接アポトーシスを誘導して細胞を破壊します。細胞傷害性T細胞が異物を直接攻撃して排除する細胞性免疫は、ウイルス感染、腫瘍免疫、移植免疫 (注29) において重要な役割を果たしています。

2016年 (平成28年) 第109回歯科医師国家試験 A問題96 (41)

ヒト同種移植時における拒絶反応の際に抗原となるのはどれか。1つ選べ。

- a CD4分子
- b CD8分子
- c Fc受容体
- d Toll様受容体
- e MHCクラスI分子

(正解: e)

2018年 (平成30年) 第111回歯科医師国家試験 A問題21 (60)

ある免疫担当細胞が腫瘍細胞を認識する機構の模式図を示す (図13)。アはどれか。1つ選べ。

- a 形質細胞
- b マクロファージ
- c ヘルパー T細胞
- d 細胞傷害性T細胞
- e ナチュラルキラー細胞

(正答: d)

25 ヘルパー T細胞

抗原刺激を受けていない未感作ヘルパー T細胞 (ナイーブT細胞/Th0) は末梢リンパ組織を循環しており、生体内に異物が侵入すると、MHCクラスIIをもつ樹状細胞などの抗原提示細胞が提示する抗原によって活性化されます。ナイーブT細胞はその周囲環境に応じて、侵入した病原体の排除に最適な免疫応答を活性化 (特徴的なサイトカインを産生して炎症の性質を決定) する1型、2型、17型ヘルパー T細胞 (Th1, Th2, Th17) 細胞と、逆にそれらの免疫反応の収束や抑制に関わる制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg) の複数種類へ分化します (図14) (注30)。免疫反応の司令塔であるヘルパー T細胞は、通常は互いにバランスを取りながら正常な免疫反応を担っています (図15)。

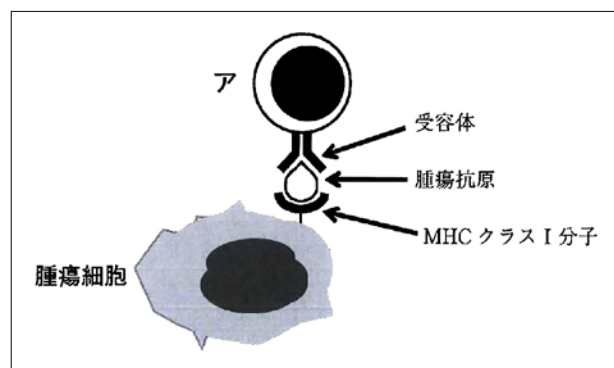


図13 第111回歯科医師国家試験 A問題21 (60)

Fig.13 111th Dentist National Examination, A question 21 (60)

2013年(平成25年)第59回臨床検査技師国家試験 午前問題 79(63)

ヘルパー T細胞について誤っているのはどれか。

- 1 CD4が陽性である。
- 2 Th1とTh2がある。
- 3 細胞性免疫に関与する。
- 4 MHCクラス I 抗原と反応する。
- 5 インターロイキン2を産生する。

(正答: 4)

・2型ヘルパー T細胞

未感作ヘルパー T細胞は、主にインターロイキン4の存在下で2型ヘルパー T細胞(Th2)へ分化します(図14)。分化後はインターロイキン4, 5, 13などのTh2型サイトカイン(注31)を産生します(図15)。Th2型サイトカインは、IgE産生や好酸球を誘導し、寄生虫排除として機能する一方で、花粉症や喘息などのI型アレルギーの原因にもなっています。

2013年(平成25年)第107回医師国家試験 E問題12(64)

Th2(ヘルパー T細胞のサブセット)について誤っているのはどれか。

- a 液性免疫を活性化する。
- b Th1細胞応答を抑制する。
- c 寄生虫感染で活性化される。
- d マクロファージを活性化する。
- e インターロイキン4(IL4)を産生する。

(正答: d)

解説: インターフェロンガンマを産生してマクロファージを活性化するのは1型ヘルパー T細胞です(後述)。

2012年(平成24年)第106回医師国家試験 B問題22(65)

IgE産生に関連が深いのはどれか。

- a インターロイキン1(IL-1)
- b インターロイキン2(IL-2)
- c インターロイキン3(IL-3)

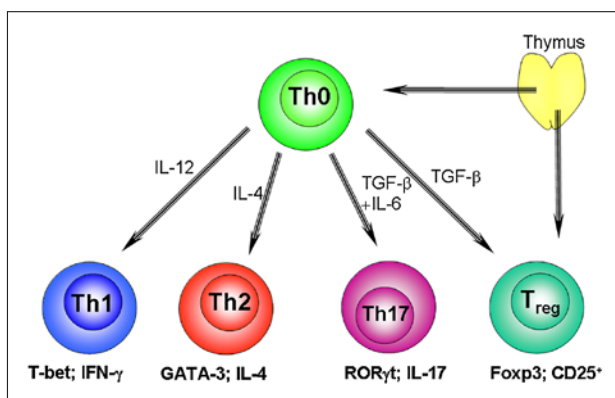


図14 ヘルパー T細胞の分化(61)

Th1, Th2, Th17, Tregの下に記載されている記号は、ナイーブT細胞(Th0)からそれぞれの細胞への分化における転写因子と主に産生するサイトカインを示しています。

Fig.14 Differentiation of helper T cells(61)

The symbols below Th1, Th2, Th17, and Treg indicate the transcription factors and predominantly produced cytokines in the differentiation of naive T cells (Th0) to the respective cells.

d インターロイキン4(IL-4)

e インターロイキン5(IL-5)

(正答: d)

・1型ヘルパー T細胞

未感作ヘルパー T細胞は、主にインターロイキン12(マクロファージや樹状細胞が産生)の存在下で1型ヘルパー T細胞(Th1)へ分化します(図14)。分化後はインターフェロンガンマを代表とするTh1型サイトカインを産生します(図15)(注32)。

1型ヘルパー T細胞細胞は、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性T細胞を活性化して細胞性免疫を誘導します。マクロファージを中心とした炎症であるIV型アレルギーも起こします。これらは、液性免疫(抗体)が攻撃できない、細胞内に逃げる結核などの病原体を攻撃したり、ウイルス感染細胞、がん細胞などを排除するための戦闘形態です。

・17型ヘルパー T細胞

未感作ヘルパー T細胞は、主にインターロイキン6とTGFβの存在下で、17型ヘルパー T細胞(Th17)へ分化します(図14)。分化後はインターロイキン17を代表とするTh17型サイトカインを産生します(図15)。

17型ヘルパー T細胞は、好中球の遊走を誘導し、好中球主体の炎症を起こします。これは、大腸菌や黄色ブドウ球菌などの細胞外増殖性の細菌や真菌を攻撃するための戦闘形態です。

・制御性T細胞(66)

未感作ヘルパー T細胞は、主にTGF-βの存在下で、制御性T細胞へ分化します(図14)。分化後はTGF-βやインターロイキン10などの抑制性サイトカインを産生します(図15)。

制御性T細胞は、1型、2型、17型ヘルパー T細胞の活性を抑

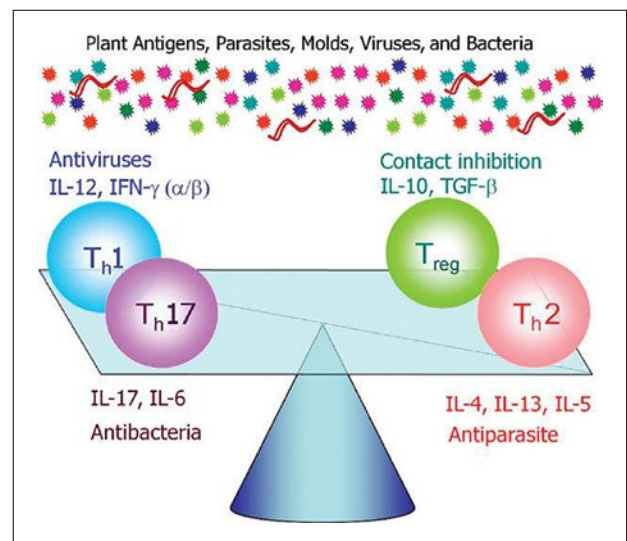


図15 ヘルパー T細胞間のバランス(62)

植物抗原(plant antigens)、寄生虫(parasites)、かび(molds)、ウイルス(viruses)、細菌(bacteria)の生体内侵入に対して、最適な免疫応答をするヘルパー T細胞が誘導されます。これらは相互抑制的に働き、バランスを保っています。

Fig.15 Balance between helper T cells(62)

Helper T cells are induced for an optimal immune response against invading organisms such as plant antigens, parasites, molds, viruses, and bacteria. They work in a mutually inhibitive manner to maintain balance.

制的に制御します。抗原処理が終わると免疫反応を能動的に終結させ、過剰な免疫応答を抑制し、炎症反応を収束させます。自己免疫疾患の発症抑制やアレルギー疾患の終息に関わります。

2019年(平成31年)第113回医師国家試験 F問題18(67)

各種Tリンパ球(T細胞)とその働きで正しいのはどれか。

- a Th1細胞 ————— マクロファージの活性化
- b Th2細胞 ————— 好中球の活性化
- c Th17細胞 ————— 好酸球の活性化
- d 細胞傷害性T細胞 ——— 抗体産生の誘導
- e 制御性T細胞(Treg) — IL-6産生の誘導

(正答：a)

2018年(平成30年)第103回薬剤師国家試験 一般理論問題118(68)

サイトカインに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 IFN- γ (インターフェロン- γ) は、マクロファージを活性化して、その食食能を増強させる。
- 2 エリスロポイエチンは、主に脾臓で生合成・分泌される。
- 3 IL-2 (インターロイキン-2) は、キラーT細胞の増殖及び分化を抑制する。
- 4 IL-4 (インターロイキン-4) は、Th0細胞(0型ヘルパーT細胞)からTh1細胞(1型ヘルパーT細胞)への分化を促進する。
- 5 TGF- β (トランスフォーミング増殖因子- β) は、免疫抑制作用を示す。

(正答：1, 5)

26 T細胞間バランス

1型ヘルパーT細胞が産生するインターフェロンガンマと2型ヘルパーT細胞が産生するインターロイキン4はお互いの働きを抑制しあうように働いており、細胞性免疫に関わる1型ヘルパーT細胞と液性免疫に関わる2型ヘルパーT細胞細胞の分化は相互排他的です。そして、1型ヘルパーT細胞と2型ヘルパーT細胞の分化と17型ヘルパーT細胞の分化はお互いに抑制的です。さらに、1型、2型、17型ヘルパーT細胞は免疫応答を推進するアクセルで、制御性T細胞はそれを抑えるブレーキです。各T細胞はお互いに良好なバランスをとりながら免疫をコントロールしていますが(図15)、このバランスが崩れるとさまざまな病気が発症します。

自己、非自己に対する免疫応答の強弱で出現する病気が異なります(表3)。1型、17型ヘルパーT細胞が強すぎると自己抗原が誤って非自己として認識されるようになり、自己免疫性疾患の発症や悪化を起こします。2型ヘルパーT細胞が強すぎるとアレルギー疾患が発症します。一方、1型、2型、17型ヘルパーT細胞が弱かったり、制御性T細胞が過剰に働くと、がん細胞の排除ができなかったり、病原体に感染しやすくなるなどの不都合があります。

2010年(平成22年)第95回薬剤師国家試験 基礎薬学問題60(69)

免疫に関する記述のうち、正しいものの組み合わせはどれか。

- a I型アレルギー反応におけるエフェクター細胞は、1型ヘルパーT(Th1)細胞型サイトカインの影響を受けて増殖・活性化する。
- b Th1細胞は、インターロイキン-2(IL-2)やインターフェロン γ (INF γ)を産生し、細胞性免疫に関与する。
- c インターロイキン-12(IL-12)は、NK細胞を活性化し、INF

表3 免疫応答バランスと病気

Table 3 Immune response balance and diseases

	自己に 対する免疫応答	非自己(外部異物)に 対する免疫応答
強	自己免疫疾患	アレルギー疾患
弱	癌	感染症

γ を産生させる。

- d INF γ は、II型ヘルパーT(Th2)細胞からのインターロイキン-4(IL-4)の産生を増強する。

1 a, b 2 a, c 3 a, d 4 b, c 5 b, d 6 c, d

(正答：4)

27 衛生仮説とTh1/Th2バランス

近年、アレルギー疾患の罹患率が先進国を中心に急増してきた原因として、最も引き合いに出されるのは、1989年にイギリスから最初に報告された「衛生仮説」です(70)(注33)。英国で1958年3月のある週に出生した小児17,414人を対象として23年間観察した結果、生まれたときの上の兄弟姉妹数が多いほど花粉症や湿疹が少なかったことから、近年の少子化や衛生環境の改善により家庭内での同胞間の交叉感染の機会の減少したことが、花粉症をはじめとするアレルギー疾患の増加の一因ではないかと推察されています。衛生仮説は、乳幼児期の不衛生な環境で細菌やウイルスに感染することが、成長後のアレルギー疾患の発症を抑制するのに重要な役割を果たしていることを主張しています。

生育期の環境において、ナイーブT細胞は抗原と接触し、次第にTh1細胞やTh2細胞に分化していきます。乳児期に細菌やウイルスに感染すると、Th1型免疫応答を強く誘導します。具体的には、細菌、ウイルスの菌体成分はトール様受容体を介して樹状細胞などの抗原提示細胞を強く刺激します。すると、抗原提示細胞はインターロイキン12を分泌して、ナイーブT細胞はTh1細胞へと分化します。しかし、衛生的な環境で感染を受ける機会が少なくなり、トール様受容体が強く刺激されないと、Th1型免疫系が発達せずに、Th2細胞が優位の状態となります。そして、そのまま成長するとアレルギー疾患を起こしやすくなります。

衛生仮説が報告された当時、ヘルパーT細胞はTh1とTh2細胞の2種類しか知られていなかったため、Th1/Th2バランスが生体の免疫応答の性質を決めると説明されていました。Th17、Treg、自然リンパ球が発見された現在では、Th1/Th2バランス説は古典的となりましたが、現在でもある程度通用する考え方です。

28 B細胞

B細胞は、鳥類のファブリキウス嚢(bursa of Fabricius)で発達する細胞として発見されました。ヒトのB細胞は、骨髄(bone marrow)の造血幹細胞から派生し、骨髄で分化成熟します。どちらにしても、それらの頭文字がBなので、B細胞と名付けられました。

B細胞は骨髄内の成熟過程で、免疫グロブリンの遺伝子座に再構成と組み換えが起こり、多彩な配列の抗体遺伝子が形成されます。そして、細胞表面上に膜結合型IgM分子を含むB細胞受容体(B cell receptor: BCR)(注34)を発現するナイー

ブB細胞となります(図10)。これは抗原を認識する受容体として機能します。これらの細胞は骨髄から脾臓やリンパ節などの二次リンパ組織へ移動して、抗原に対する反応に備えます。

その後、B細胞は、B細胞受容体で外来抗原を捕捉して、それを細胞内に取り込み消化し、その抗原ペプチドをMHCクラスII分子を介してヘルパーT細胞に提示します(図10)。樹状細胞から同一抗原を既に提示されて活性化していたヘルパーT細胞は、この抗原ペプチド+MHCクラスIIの複合体を認識して結合し、B細胞を活性化して分裂増殖を促進します。初期にB細胞はIgM型の抗体を産生、分泌するので、血中ではIgM型の免疫グロブリンが検出されます。その後、ヘルパーT細胞から産生されるサイトカインにより、クラススイッチ(IgM型から、同じ抗原結合特性を持つ、異なる型の抗体へ変更)(注35)が誘導され、B細胞は抗原に特異的に結合する分泌型のIgEやIgG型の抗体を産生する形質細胞へと成熟分化します。

2021年(令和3年)第106回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題) 117(74)

免疫担当細胞に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 B細胞は骨髄で発生・分化し、抗体の遺伝子再編成を経た後、二次リンパ器官に移動して、成熟B細胞となる。
- 2 樹状細胞は、マクロファージと異なり、MHCクラスIIによる抗原提示をしない。
- 3 キラーT細胞は、MHCクラスIIにより提示された抗原をT細胞受容体により認識し、細胞障害活性を示す。
- 4 ナチュラルキラー細胞は自然免疫系で働くリンパ球で、細胞傷害性活性を示すだけでなく、インターフェロン γ (IFN- γ)を産生する。
- 5 CD8分枝を表面に有する成熟T細胞は、産生する特徴的なサイトカインの特性により、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞に分類される。

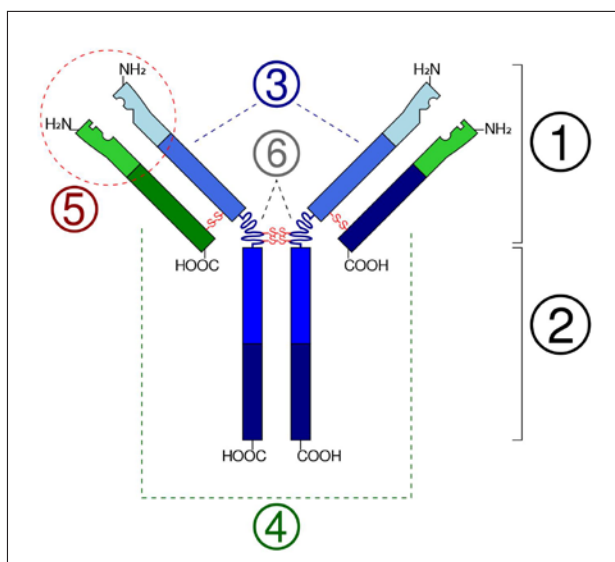


図16 免疫グロブリン(75)

- ①Fab領域 ②Fc領域 ③重鎖 ④軽鎖
⑤抗原結合部位(可変領域) ⑥ヒンジ部

Fig.16 Immunoglobulin(75)

- ①Fab region ②Fc region ③heavy chain
④light chain ⑤antigen-binding site (variable region)
⑥hinge regions

胞に分類される。

(正解:1, 4)

29 免疫グロブリンの機能、構造

免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig)は、血液や体液中において、抗原と特異的に結合する抗体としての機能と構造を持つタンパク質です。機能は以下の3つです。

- ・中和作用: 病原体に結合して分裂増殖を阻止し、産生毒素に結合して無毒化します。
- ・オプソニン効果: 好中球やマクロファージなどの貪食細胞が病原体を取り込みやすいように抗原に目印をつけます(注18)。
- ・補体活性化: 補体と共同して病原体を破壊します(補体の古典経路は抗体依存性)。

免疫グロブリンは、短い軽鎖(light chain)と長い重鎖(heavy chain)の2種類のポリペプチド鎖が2本ずつ(計4本)がY字型に結合してできています(図16)。軽鎖と重鎖の先端部には可変領域(variable region)という抗体ごとにアミノ酸配列が異なる部分があり、カギとカギ穴の関係のように、これに合致する構造とだけ特異的に結合します(抗原抗体反応)。可変領域以外は定常領域(constant region)で、同じクラスの抗体であればほぼ同一の配列です。

ジスルフィド結合(S-S結合)よりも上の枝部分は抗原結合断片領域(Fragment antibody binding: Fab)、同結合よりも下の幹部分は結晶化可能断片領域(Fragment crystallizable: Fc)です。

2022年(令和4年)第107回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題) 118(76)

図は、ヒト免疫グロブリンG(IgG)の構造を模式的に示したものである(図17)。領域A～領域Eで示したIgGの部分構造に関する記述のうち、正しいものはどれか。2つ選べ。

- 1 領域Aは、個体ごとに決められた一定のアミノ酸配列を示す。
- 2 領域Bで、N-結合型の糖鎖修飾がなされている。
- 3 領域Cでは、2本のH鎖がシステイン残基間で共有結合を示す。

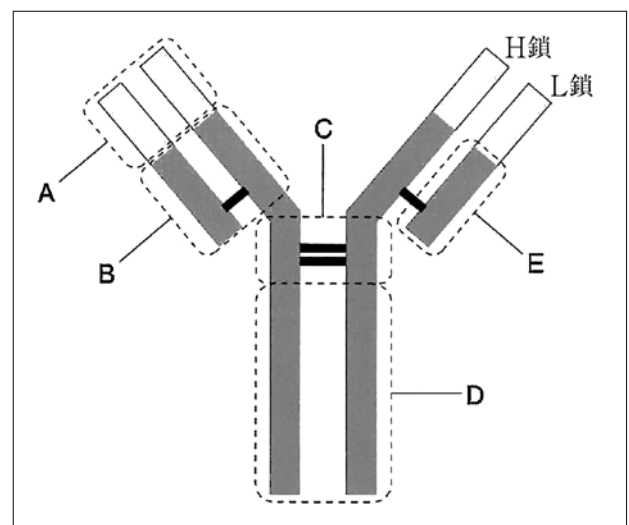


図17 第107回薬剤師国家試験 一般問題(薬学理論問題) 118(76)

Fig.17 107th National Pharmacist Examination, General question (pharmaceutical theory questions) 118(76)

ている。

4 領域Dは、マクロファージの細胞膜上の受容体に結合する。

5 領域Eにより、IgGのサブクラスが決定される。

(正答：3, 4)

2010年(平成22年)第95回薬剤師国家試験 基礎薬学問題59(69)

免疫グロブリン分子に関する記述のうち、正しいものの組み合わせはどれか。

- a 免疫グロブリン分子と抗原との間には、ファン・デル・ワールス力や疎水性結合などの分子間力が働く。
- b 免疫グロブリン分子可変領域のアミノ酸配列の多様性は、免疫グロブリン遺伝子の再構成により生じる。
- c 免疫グロブリン分子は、2本のH鎖と2本のL鎖がジスルフィド結合しており、還元するとFab断片とFc断片に分割される。
- d 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、Fab断片の特異性により分類される。

1 a, b 2 a, c 3 a, d 4 b, c 5 b, d 6 c, d

(正答：1)

30 免疫グロブリンの種類

免疫グロブリンは、定常部の違いにより5種類に分類されています。

- ・IgG：単量体。ヒト血清免疫グロブリン全体の3/4を占め(最多)、液性免疫の主役です。4種類のサブクラス(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)が存在します。胎児には胎盤を介して母親のIgGが供給され、新生児免疫に重要です。中和作用やオプソニン効果が最も強く、二次応答の中心となります。
- ・IgM：ヒト血清免疫グロブリンの約10%を占めます。5つのY字構造が互いに結合し5量体化していますので、最も分子量が大きく、親和力も大きく、補体活性化効果が高いです。細菌やウイルスの感染時、最初にB細胞から素早く産生され、感染初期段階で一時的に増加します。
- ・IgA：ヒト血清免疫グロブリンの10-15%を占めます。血液にある血清型は単量体、粘膜に分泌されている分泌型IgAは主に2量体です。血液中よりも気道(喉、気管支)や腸管の粘膜からの分泌物(鼻汁、唾液、腸液)に多く存在しており、細菌やウイルスなどの病原体が粘膜から侵入するのを防いでおり、粘膜免疫の主体となっています。母乳に含まれるIgAは新生児消化管を病原体から守っています。
- ・IgE：ヒト血清免疫グロブリンの0.001%以下と極微量しか存在しません。本来は寄生虫に対する免疫応答のために存在していますが、I型(即時型)アレルギー反応に大きく関与しています。古くから抗原と反応する抗体の存在が予想され、それはレアギンと呼ばれていました。一時期、レアギンの正体はIgA抗体であるとされていましたが、1966年に石坂公成、照子夫妻はそれがIgEであることを発見しました(77,78)(注36)。
- ・IgD：微量。B細胞表面にあり、抗体産生を誘導しますが、その機能はよくわかっていません。

2005年(平成17年)第19回管理栄養士国家試験問題107(79)

免疫グロブリンに関する記述である。正しいのはどれか。

- 1 IgGは補体と結合して殺菌作用を促進する。
- 2 IgAは胎盤を通過して新生児の免疫を担う。
- 3 分泌型IgMは消化管の局所免疫を担う。
- 4 IgDは抗原の侵入によって即時型アレルギーを引き起こす。

5 IgEは抗原に対する一次免疫応答において産生される。

(正答：1)

31 抗体の多様性(80,81)

利根川進博士は、突然変異の時以外は変化しないと思われていた遺伝子に組み換えが起こることで、無数の異物に対応する抗体が作られることを証明しました。抗体の重鎖可変部の遺伝子は、Variable遺伝子群、Diversity遺伝子群、Joining遺伝子群のそれぞれからランダムに1つずつの断片が選ばれて1つの遺伝子に再構成されます(VJD再構成)。V遺伝子は65個、D遺伝子は27個、J遺伝子は6個の断片から構成されているので(注37)、作られる重鎖は $65 \times 27 \times 6 = 10,530$ 種類となります。軽鎖でも同様なことが起こり、作られる軽鎖はV遺伝子40個×J遺伝子5個=200種類となります。これらを組み合わせるだけでも、 $10,530 \times 200 = 2,106,000$ 種類となります。さらに、断片と断片の間のつなぎ換えの部分にズレや新たな塩基の付加が生じたり、V遺伝子では高頻度に突然変異(体細胞超変異)(20)が起こりますので、実際的にはあらゆる抗原に対応できる多様性が得られます。

2012年(平成24年)第97回薬剤師国家試験 薬学一般問題119(82)

ヒトの抗体及びその遺伝子に関する記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 定常部は、重鎖(H鎖)及び軽鎖(L鎖)に存在する。
- 2 H鎖の定常部及び可変部をコードする遺伝子は、染色体上で離れて存在する。
- 3 H鎖の可変部は、V、D及びJの3つの遺伝子断片によってコードされる。
- 4 遺伝子の組換えにより、可変部の多様性が生み出される。
- 5 L鎖の可変部の種類は、V遺伝子の数とほぼ等しい。

(正答：5)

32 マスト細胞と好塩基球(83)

マスト細胞(注38)は1878年、好塩基球は1879年、いずれもパウル・エールリヒによって発見されました。マスト細胞と好塩基球は胞体内に多数の酸性顆粒(好塩基性顆粒)を持っています。この顆粒は高度に硫酸化されたムコ多糖類(ヘパリンやコンドロイチン硫酸)で、塩基性色素で強く染色されます。トリジンブルー(青い塩基性色素)染色では、赤紫色に染まる異染色性/メタクロマジー(=染色液本来の色調と異なった色に染まること)を示します。

血液中の好塩基球(末梢血の白血球の1%未満と希少)と組織内にいるマスト細胞はI型アレルギー反応に関与し、機能的には非常に類似していますが、異なる細胞です(血液中の好塩基球が組織内へ移動してマスト細胞になったものではありません)。これらの細胞表面には、抗原に反応して産生されるIgEのFc領域と結合する高親和性IgE受容体(FcεRI)が発現しています。細胞表面に結合したIgEに抗原が結合し、その架橋が成立すると、ヒスタミンを始めとする各種化学伝達物質が放出されます(脱顆粒)。ヒスタミンを遊離する細胞は、好塩基球とマスト細胞の2種類のみです。

組織内のマスト細胞は全身組織に広く分布していますが、生体内へ侵入する外来抗原と戦うために、特に皮膚、結膜、気道や腸の粘膜、粘膜下組織、末梢血管系と心臓内の血管近傍、神経周辺などに戦略的に多く配置されています。

2010年(平成22年)第104回医師国家試験 E問題8(84)

IgEと抗原との反応によってヒスタミンを遊離する細胞はどれか。2つ選べ。

- a B細胞
- b 好酸球
- c 好中球
- d 好塩基球
- e マスト細胞

(正答：d, e)

2017年(平成29年)第111回医師国家試験 E問題29(58)

末梢白血球のWright-Giemsa染色標本(別冊No. 5①～⑤)を別に示す(図18)。細胞表面にIgEに対するレセプターを持ち、脱顆粒を起こしヒスタミンを遊離するのはどれか。

- a ① b ② c ③ d ④ e ⑤

(正答：e)

解説：①リンパ球、②好酸球、③好中球、④単球

33 マスト細胞と好塩基球から脱顆粒する化学伝達物質

マスト細胞や好塩基球がアレルギー性、非アレルギー性に刺激されると、次のような多数の化学伝達物質が経時的に脱顆粒します。

- ・秒単位：細胞質顆粒内の貯蔵メディエーターを放出します。それらは、ヒスタミン、セロトニン、ヘパリン、トリプターゼ(注39)やキマーゼなどの各種タンパク分解酵素、ブラジキニンなどです。
- ・分単位：刺激から数分以降、細胞膜からアラキドン酸が遊離、アラキドン酸カスケードが始動して、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンといった一連のアラキドン酸代謝産物が生成されます。アラキドン酸カスケード由来ではないですが、ヒスタミンよりも作用が強力な血小板活性化因子(platelet activating factor：PAF)も細胞膜リン脂質から生成されます。
- ・時間単位：各種サイトカイン類(インターロイキン、ケモカイン、TNF- α など)が新合成されます。

これらの化学伝達物質の中で代表的なヒスタミンの作用は、末梢血管拡張と毛細血管透過性亢進、平滑筋収縮、腺粘液分泌亢進、感覚神経末端の刺激などの炎症作用です。ヒスタミ

ン放出によりヒスタミン受容体を持つ部位の血管が拡張すると、血管内皮細胞同士の結合がゆるみます。血管透過性が亢進して血管内血液の血漿成分が血管外へ漏出すると、その周囲の組織に浮腫が起こります。浮腫が各臓器で起きた時の症状は以下の通りです。

- ・結膜：結膜炎の症状(涙、目のかゆみ、充血)
- ・皮膚：発赤／紅斑、じんま疹の症状(膨疹、かゆみ)
- ・鼻粘膜：鼻炎の症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)
- ・気管支：喘息の症状(気管支平滑筋収縮と気管支腺からの粘液分泌増加も重なり、咳嗽、喘鳴などの気道狭窄症状)→気管支痙攣、気道閉塞、呼吸困難、喉頭浮腫、窒息
- ・腸管：悪心、嘔吐、蠕動亢進、腹部痙攣、腹痛、下痢
- ・全身：血管拡張と循環血液量減少→血圧低下、失神、ショック(アナフィラキシーショックでは10分以内に血液内水分の50%が血管外へ漏出(88))

致死的なアナフィラキシー症例において、呼吸停止や心停止までの時間の中央値は、その原因別に薬剤5分、ハチ15分、食物30分と報告されています(89)。薬剤が原因のアナフィラキシーの場合には脱顆粒抑制作用を持つアドレナリンを特に早急に投与する必要があります。反応を最初の脱顆粒のみに抑えて、アラキドン酸カスケード以降の反応まで進行させないためです。新たな脱顆粒を抑制できれば、アナフィラキシーは比較的速やかに収束します。アナフィラキシーの持続は脱顆粒が起こり続けていることを意味します。時間経過と共に化学伝達物質放出は指数関数的に増加し、アドレナリンを投与しても焼け石に水の状態となってしまいます。アナフィラキシー急性期の最初数分間に治療が行われないと、以降の治療が困難となります(85)。

抗ヒスタミン剤は、ヒスタミン受容体に対してヒスタミンと競合することで、受容体拮抗薬として作用します。予防的投与では、ヒスタミン受容体に抗ヒスタミン剤を先に結合させておいて、後から来るヒスタミンが受容体を占拠することがないようにします。被検者が造影剤による反応を既に起こしている(ヒスタミンが既に受容体に結合している)も、抗ヒスタミン薬はヒスタミンを受容体から追い出します。このようにして、抗ヒスタミン薬はくしゃみ、鼻閉、掻痒感、皮膚紅潮、蕁麻疹を軽減します。しかし、アナフィラキシーの場合、多数の化学伝達物質内の一つであるヒスタミンしかブロックせず、気道閉塞や血圧低下／ショックを防止、改善できないために救命効果がないので、抗ヒスタミン薬は第2選択薬となります。

ステロイドも二相性アナフィラキシーの防止、緩和目的に投与されることが多いですが、その効果は立証されていません。作用発現には数時間を要しますので、少なくとも発症初期数時間の救命効果はないと考えられます。

2018年(平成30年)第103回薬剤師国家試験 一般実践問題298, 299(68)

50歳男性。庭で草むしり中にハチに刺された。その直後に全身の掻痒感と発赤が認められ、口唇部から頸部にかけての異和感と呼吸苦が出現した。40分後に救急搬送され、治療が開始された。搬送時には、頸部、体幹、四肢に広く膨隆疹、頸部顔面全体に発赤腫脹を認め、意識はもうろう状態であった。検査データ：血圧78mmHg／測定不能(収縮期／拡張期)、脈拍98bpm、呼吸数25回／min、酸素飽和度90%、体温35.8℃動脈血ガス：pH 7.38、PaO₂ 68 Torr、PaCO₂ 33 Torr問298(病態・薬物治療)

この患者の病態や症状に関する記述のうち、正しいのはどれ

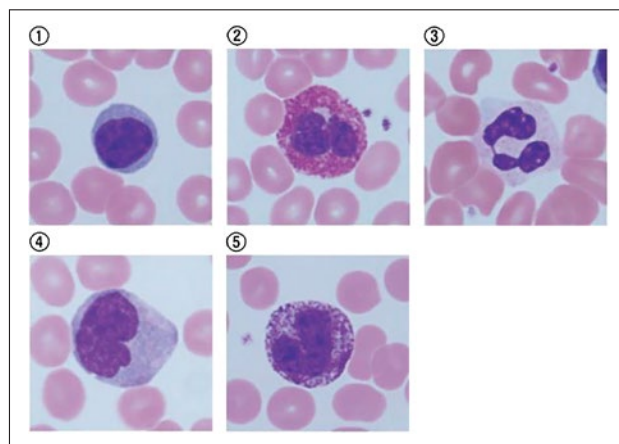


図18 第111回医師国家試験 E問題29(58)

Fig.18 111th National Examination for Medical Practitioners, E question 29(58)

か。2つ選べ。

- 1 発症にはⅢ型アレルギーが関与している。
- 2 肥満細胞からの化学伝達物質の急激な放出により、全身ショック状態になった。
- 3 通常は原因物質侵入後5～10分以内に症状が発現する。
- 4 血圧低下の原因は血管透過性の低下である。
- 5 酸素飽和度は正常である。

(正答：2, 3)

問299(実務)

初療段階でこの患者に使用する注射薬として適切でないのはどれか。2つ選べ。

- 1 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
- 2 ヒトインスリン
- 3 α -クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 4 アドレナリン
- 5 プロプラノロール

(正答：2, 5)

解説：1はステロイド，3は抗ヒスタミン剤，5は β （アドレナリン受容体）遮断薬です。

34 好酸球

好酸球の顆粒は、主要塩基性タンパク質、好酸球陽イオンタンパク質、好酸球ペルオキシダーゼ（過酸化水素水およびハロゲン化物の存在下で酸化ラジカルを発生）、好酸球由来ニューロトキシンの4つの塩基性タンパク質を含んでおり、これらの顆粒蛋白と活性酸素群は強力な細胞傷害作用を持ちます。

好酸球が脱顆粒したり、エトース（好酸球が自爆して内部顆粒を周囲へ放出）(90)を起こすと、その部位の組織は強い炎症で傷害されます。これは本来、寄生虫に対する感染防御反応（一般的に寄生虫は白血球が貪食できない位に大きく、IgGも役に立ちません）として、Th2型の炎症が惹起されるものですが、好酸球主体のアレルギー反応や気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患の原因ともなります。

アナフィラキシーでは、抗原侵入直後に起きるマスト細胞主体の即時性反応が一度収まっても、その数時間後以降、抗原刺激なしに好酸球主体の遅発性反応(注40)として再発（二相性反応）することが少なくありません。マスト細胞からの脱顆粒物質は、アレルギーを引き起こす好酸球、好中球、リンパ球などの炎症細胞を反応局所に遊走させます。炎症部位に集積してきた炎症細胞は炎症性サイトカインを放出します。2型ヘルパーT細胞が放出するインターロイキン5は、好酸球を活性化（遊走、生存延長）します。遅発性反応では好酸球や好中球が炎症の主体となり、先行アナフィラキシーと類似した全身反応を起こします。これが、アナフィラキシーを起こした患者さんを1泊入院させる理由です。

2002年(平成14年)第15回臨床工学技士国家試験 午前問題33(91)

寄生虫疾患の際に増加するのはどれか。

- 1 好中球
- 2 好酸球
- 3 好塩基球
- 4 単球
- 5 リンパ球

(正答：2)

表4 過敏症とアレルギーの違い(92)

Table 4 Difference between hypersensitivity and allergy(92)

◆非アレルギー性過敏症
◆アレルギー性過敏症
・IgE依存型(I型)
・IgE非依存型(Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ型)

35 過敏症とアレルギーの違い

「過敏症／過敏反応(hypersensitivity)」は「ある刺激に対する過剰な反応」、アレルギーは「免疫学的機序によって開始される過敏症」です。世界アレルギー機構(World Allergy Organization: WAO)は、過敏症とアレルギーの違いを強調して表4のように分類しています(92)。

表4に従うと、造影剤過敏症も、非アレルギー性造影剤過敏症とアレルギー性造影剤過敏症に大別されます。臨床現場で造影剤過敏症が発症したときに、それをただちに造影剤アレルギーと呼ぶことは間違いです。免疫学的機序が関与していたかどうかを精査されることはまれですし、多くの造影剤過敏症例は非アレルギー性と現時点では考えられているからです(後述)。

36 アナフィラキシー(10,36)

紀元前27世紀、エジプトのメネス王(第1王朝の始祖)がハチに刺されて死亡したことがヒエログリフ(古代エジプト象形文書)に記載されています。これが人類史上、アナフィラキシーに関する最初の記載となりました。

1902年、シャルル・リシェとポール・ボワチェは、イソギンチャク毒素(の抽出物)に関する実験を行いました(注41)。致死量の毒素をイヌに注射すると、イヌは死亡しました。致死量に至らない用量ではイヌは反応を起こしたものの、健康を回復しました。1か月後、この回復したイヌに少量の同一毒素を注射すると、呼吸困難、下痢、ショックなどの激しい症状を起こして短時間に死亡しました。彼らはこの現象をアナフィラキシー(anaphylaxis)と命名しました(注42)。彼らの動物実験モデルは、あらかじめ毒(非自己タンパク質)に感作されたイヌに、本来、非致死量であるその毒タンパク質が注射されると、過敏に反応してアナフィラキシーショックで死亡するという、I型(即時型)アレルギー反応でした。

2019年(平成31年)第108回看護師国家試験 午後問題84(93)

アナフィラキシーショック(anaphylactic shock)で正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 徐脈になる
- 2 重症例では死に至る
- 3 気道粘膜の浮腫を生じる
- 4 Ⅲ型アレルギー反応である。
- 5 副腎皮質ステロイドは禁忌である。

(正答：2, 3)

2019年(平成31年)第112回歯科医師国家試験 D問題38(94)

アナフィラキシーショックでみられる血圧低下の原因はどれか。2つ選べ。

- a 徐脈
- b 貧血
- c 血管拡張

- d 気管支拡張
e 血管透過性亢進
(正答：c, e)

37 アナフィラキシーとアナフィラクトイド

2013年2月に厚生労働省医薬食品局が提供した医薬品・医療機器等安全性情報に、「副作用名「アナフィラキシー」について」と題する参考資料(95)が添付されています。その内容の一部を『』内に転載します。

『はじめに

…この度、従来、添付文書で使用してきた副作用名「アナフィラキシー様症状」について、最近の知見に基づき、「アナフィラキシー」に変更することとしました。

1. 経緯

アナフィラキシーの主たる発生機序は、IgEが介在する即時型(I型)のアレルギー反応ですが、実際の臨床症例では、診断時にはIgEが測定されていない場合も多く、IgEが介在するのか介在しないのかを判別することが必ずしもできないことを踏まえ、両者を包括する用語として、これまで「アナフィラキシー様症状」の用語を使用してきました。

しかし、近年、厚生労働省が学会の協力を得て策定した「重篤副作用疾患別対応マニュアル」や世界アレルギー機構(WAO)の提唱等において、IgEの介在の有無にかかわらず、「アナフィラキシー」という用語を用いる考え方が主流になってきていることを受けて、添付文書で使用する用語の変更を検討しました。

2. アナフィラキシーの分類(重篤副作用疾患別対応マニュアル(96)より)

アナフィラキシーの主たる発生機序は、即時型(I型)アレルギー反応です。通常、ある種の医薬品(アレルゲン)に感作された後に、同一のアレルゲンに曝露すると、そのアレルゲンがマスト細胞あるいは好塩基球上のIgE抗体と抗原抗体反応を起こすことによりこれらの細胞からヒスタミン、トリプターゼ、ブラジキニン、あるいはシステニルロイコトリエン等のケミカルメ

ディエーターが放出され、種々の症状が惹起されます(注43)。

また、IgEを介さない機序も存在します。免疫複合体あるいはその他の刺激により補体系が活性化されると、C3a、C5a等のアナフィラトキシンが形成されます。これらはマスト細胞表面に固着でき、高親和性IgE受容体を介することなくマスト細胞由来のケミカルメディエーターの遊離を誘導できます。これら以外にも、マンニトールなどの高張性溶液などのある種の医薬品はIgEあるいは補体を介さない未知のメカニズムによって、マスト細胞からのメディエーター遊離を刺激できます。IgGクラスの抗体によるマクロファージの活性化と、血小板活性化因子などの放出が関与すると想定されます(注44)。オピオイドもマスト細胞に直接的に作用すると推定されます。NSAIDsは本来の作用機序そのものがシステニルロイコトリエンの過剰産生を増強する可能性があります。

これらは、IgEを介在するかどうかにかかわらずアナフィラキシーと称されています(図19)。

3. WAOによるアナフィラキシーの定義

WAOは、「anaphylaxis」を「重症で致命的な全身に及ぶ過敏症反応」と定義して広い概念とすることを提唱しており、「anaphylactoid」という用語は使用すべきでないとしています(104,105)。また、IgEをはじめ、IgGや免疫複合体等の免疫学的機序による反応については「allergic anaphylaxis」という用語を用いるべきであるとし、「allergic anaphylaxis」以外のものは「nonallergic anaphylaxis」とすべきであるとしています。

4. 今後の対応

「アナフィラキシー」の概念をWAOが提唱する「重症で致命的な全身的に及ぶ過敏症反応」と解釈し、添付文書で用いる副作用名は、その機序によらず「アナフィラキシー」と表現することとします。なお、特記すべき機序(免疫複合体を介する反応等)がある場合は、その旨を記載する場合があります。』

前記安全情報が発表される前には、非アレルギー性アナフィラキシーを、「アナフィラキシー様反応(anaphylactoid or anaphylaxis-like reaction)」や「偽性アナフィラキシー反応(pseu-

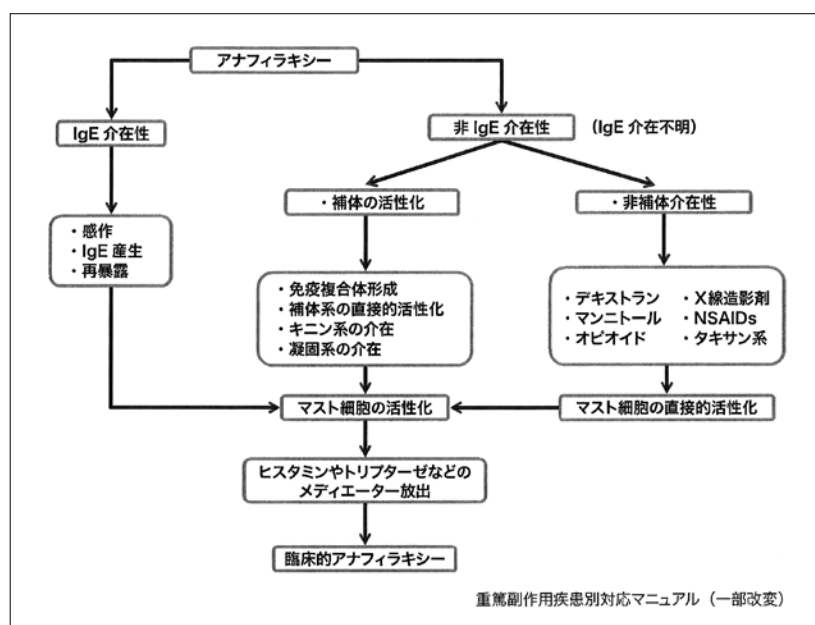


図19 アナフィラキシーの機序による分類(96)

Fig.19 classification by mechanism of anaphylaxis(96)

doanaphylactic reaction)’などと呼んでいました。しかし、上記発表後は、免疫学的機序の有無にかかわらず、‘アナフィラキシー’と呼ぶことになりました。IgEやIgGが介在する場合にはアレルギー性アナフィラキシー (allergic anaphylaxis)、介在しない場合には非アレルギー性アナフィラキシー (nonallergic anaphylaxis)と呼びます。

38 造影剤過敏症は原則的に非アレルギー性

造影剤による過敏症の機序は、複数の要因が関与しているために複雑で、詳細はまだ明らかになっていません(注45)。造影剤過敏症の少数例ではアレルギー性 (IgE介在)と報告されていますが、多数例は非アレルギー性 (IgE非介在)とされています(108~115)(注46)。そのため、造影剤を初めて投与された(まだ造影剤に感作されていない)被検者にも過敏症が起こります。そして、ある造影剤で過敏症が起こった被検者に同じ造影剤を投与してもそれが起こらなかったり、造影剤過敏症の既往歴がなかった被検者に同一の造影剤を投与してそれが起こったなどは少なからず経験します(アレルギー性なら造影剤が投与されるたびに過敏症が起こるはずです)(注47)。

1986年~1988年に日本国内で実施された水溶性ヨード造影剤に関する大規模副作用調査では、予備テスト(ヨード造影剤の重篤な副作用を予知するために少量の造影剤を静脈内に投与する)は、非イオン性造影剤における予知能(予備テストで陽性と出た場合に、実施検査で重篤副作用が発現すると予測できる率)は0%、感度(実施検査で重篤副作用が発現した症例のうち、予備テストが陽性であった率)0%と、有用性が全くないと報告され(118,119)、その後、予備テスト用のテストアンプルは廃止されました。造影剤過敏症は原則的に非アレルギー性の複数要因が関与しているために、このような結果になったと考えられます。

2002年4月に公表された日本医学放射線学会・医療事故防止委員会による「放射線診療事故防止のための指針」(120)は、『「ヨードテスト」(検査の相当時間前に造影剤を少量投与し副作用の有無を観察する方法)を行ってはならない。ヨード造影剤による重篤なショックは造影剤投与既往の無い個人にも、過去の造影剤投与により何ら副作用の無かった個人にも生じ(それぞれ、アナフィラキシー様ショック、および、アナフィラキシーショック)、これらを確実かつ安全に予知する方法はない』と記載しています。

さらに同指針は、『造影剤によるショックは医療事故であるが、医療過誤ではない。医療過誤には、以下のような場合が考えられる。

- 1 検査目的を事故時点の標準的医学水準から見て、造影が必要なかった場合
 - 2 造影剤の危険を知らせず造影の承諾をとった場合
 - 3 造影剤使用の禁忌があるのに造影した場合
 - 4 “ヨードテスト”で生じた場合
 - 5 上記のいずれにも該当しないが副作用発現後の処置が不適切だった場合』
- と注意書きしています。

2017年(平成29年)第111回医師国家試験 E問題21(58)

医療関連死に含まれないのはどれか。

- a 脂質異常症治療中の自殺
- b 負荷心電図検査中の心房細動による死亡
- c 入院食誤嚥後の急性呼吸不全による死亡

- d 造影剤投与後のアナフィラキシーショックによる死亡
 - e 脳梗塞後のリハビリテーション時の脳出血による死亡
- (正答：a)

39 なぜ造影剤過敏症は非アレルギー性が多いのか？

免疫系が認識できるのはタンパク質で、抗体産生を誘導する免疫原性の要件の一つは、高分子量です(分子量が大きくても糖類などは一般的に認識されません)。分子量1,000未満の低分子化合物や1,000~6,000の中等度の大きさの分子は免疫原性がありません。一般的に、薬剤分子やそれらの代謝物の分子量は、免疫原性を持つほど大きくありません。

ハプテン(hapten)は、それ単体では免疫細胞に抗原として認識されない低分子物質ですが、抗体に結合する免疫反応性は持っている不完全抗原です(109,111,113)。ハプテンが、分子量が大きく複雑性を備えている担体(キャリアー)タンパク質(血清タンパク質や細胞タンパク質)と共有結合してハプテン・タンパク質複合体になると、免疫細胞はそれを免疫原性がある完全抗原と認識します。ペニシリンアレルギーでは、ペニシリン単体では抗体は産生されませんが、ペニシリンが例えば赤血球表面のタンパク質と結合した段階で、免疫細胞に認識されて抗体が産生される可能性があります。

臨床現場で使用しているヨード造影剤の分子量は800前後(注48)なので、造影剤分子自体は抗原となりません。そして、造影剤は血漿タンパクにほとんど結合しません。抗造影剤抗体が検出されたという症例報告はありますが、まれです(108)。原則的に造影剤はハプテンとして抗体産生を誘導しないと考えられます(注49)。

40 非アレルギー性造影剤過敏症の機序(109~115)

造影剤による非アレルギー性アナフィラキシー反応の発生機序はいくつか推測されており、実際には複数の機序が同時に起こっている可能性があります。

・浸透圧変化がマスト細胞膜を直接刺激

造影剤の浸透圧は血液よりも高い(注50)ので、造影剤を投与すると局所的な浸透圧変化が起きます。これが、マスト細胞、好塩基球の膜を直接刺激して、脱顆粒させます。イオン性造影剤による過敏症が非イオン性造影剤のそれよりも高い理由の1つは、イオン性造影剤の浸透圧が非イオン性造影剤のそれよりも高いためです。

・IgEのFc部分への造影剤付着

マスト細胞膜上の隣接する2つのIgE抗体を架橋できる物質であれば、高親和性IgE受容体の凝集が起こって、脱顆粒します(124)。造影剤は低分子量の単純化学物質なので、ハプテンキャリアー複合体とならないとIgEのFab部分を架橋することができません。しかし、ベンゼン環のヨード原子がIgEのFc部分に付着して、架橋が起こる可能性が示唆されています。

・血漿接触系と補体系活性化

内因系凝固経路は、血液が陰性荷電表面を持った異物(例：ガラス(注51)、エンドトキシンなどの細菌リポ多糖類、血管内皮損傷後に露出した内皮下結合組織のコラーゲンなど)と接触すると活性化されます。凝固系の第XII(12)因子／ハーゲマン因子は陰性荷電表面上で不活性型から活性型のXIIaに変換され、これは第XI(11)因子を活性化します(図20)。

血管内に注入された造影剤の高浸透圧と化学毒性は、抗血栓性のある血管内皮細胞を傷害し(126)、第XII因子を活性化させます(注52)。血液凝固カスケードの進行と同時に、キニン・カ

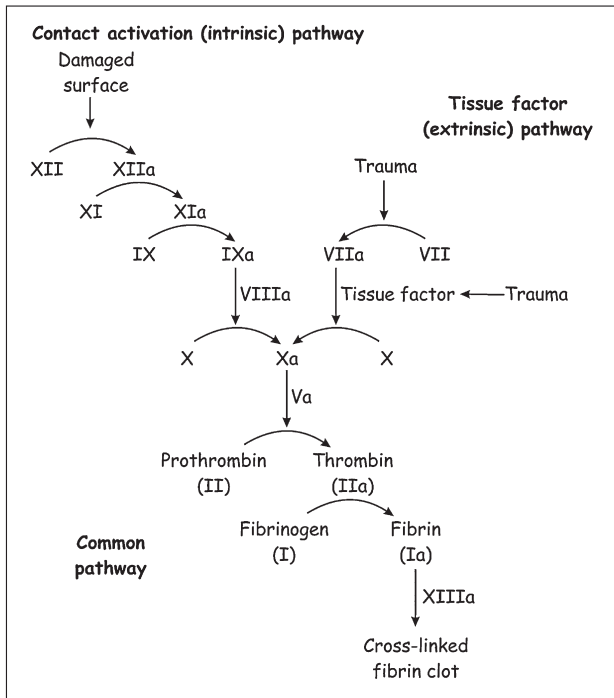


図20 血液凝固カスケード(125)

血液凝固の活性化機序には、接触活性化／内因性経路 (contact activation/intrinsic pathway) と組織因子／外因性経路 (tissue factor/extrinsic pathway) の二つの経路があります。内因系は、必要な因子が全て内 (血中) にあるのでそう呼びます。血管内皮の損傷 (damaged surface) は、第XII (12) 因子を活性化します。外因系は、外傷 (trauma) など血液が血管外の組織因子と混じると、第VII (7) 因子が活性化します。第X (10) 因子から先の凝固過程は内因系、外因系共通で、プロトロンビン (prothrombin) → トロンビン (thrombin)、フィブリノゲン (fibrinogen) → フィブリン (fibrin) と変化して、最終的に重合フィブリン網 (cross-linked fibrin clot) が形成されます。

Fig.20 Blood coagulation cascade(125)

There are two pathways for activation of blood coagulation: the contact activation/intrinsic pathway and the tissue factor/extrinsic pathway. The intrinsic pathway is so called because all the necessary factors are inside (in the blood). The damaged surface of the vascular endothelium activates factor XII (12). In the extrinsic pathway, factor VII (7) is activated when blood mixes with extravascular tissue factors due to trauma. The coagulation process beyond factor X (10) is common to both intrinsic and extrinsic pathways. Prothrombin converts to thrombin, fibrinogen converts to fibrin, and finally a cross-linked fibrin clot is formed.

リクレン系の活性化が起こり、ブラジキニンやアナフィラトキシン (C3a, C5a) が生成されます (図21)。ブラジキニンはヒスタミンに似た性質を持っていますが、作用はより強力です。マスト細胞はブラジキニン受容体を持っており、それにブラジキニンが結合すると、脱顆粒が起こります。第XII因子は外因性に補体系の古典経路を活性化しますので、これによってもアナフィラトキシン (C3a, C5a) が生成されます (図8)。

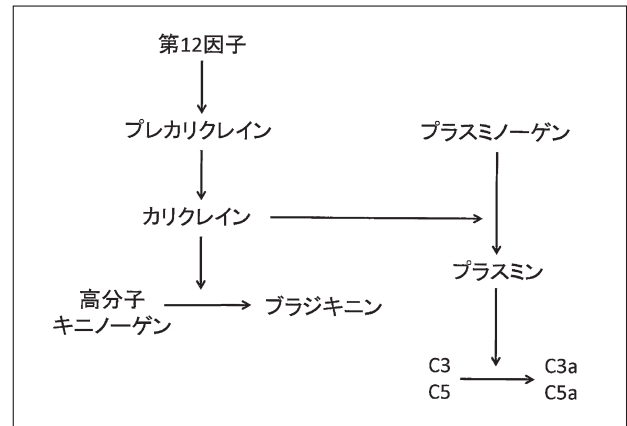


図21 キニン・カリクレイン系

第XII (12) 因子がキニン・カリクレイン系に働くと、ブラジキニンとアナフィラトキシン (C3a, C5a) が生成されます。

Fig.21 Kinin-kallikrein system

When factor XII (12) acts on the kinin-kallikrein system, bradykinin and anaphylatoxins (C3a, C5a) are produced.

41 注射剤によるアナフィラキシーに係わる死亡事例の分析(129)

医療事故調査・支援センター／日本医療安全調査機構による医療事故の再発防止に向けた提言第3号「注射剤によるアナフィラキシーに係わる死亡事例の分析」は、「死亡に至ることを回避する」という視点からまとめられており、非常に実践的です。その提言と、それぞれの解説内で特に重要とわれわれが考える部分を『 』内に抜粋しました。

『【アナフィラキシーの認識】』

提言1：アナフィラキシーはあらゆる薬剤で発症の可能性があり、複数回、安全に使用できた薬剤でも発症し得ることを認識する。

『【薬剤使用時の観察】』

提言2：造影剤、抗菌薬、筋弛緩薬等のアナフィラキシー発症の危険性が高い薬剤を静脈内注射で使用する際は、少なくとも薬剤投与開始時より5分間は注意深く患者を観察する。

『【症状の把握とアドレナリンの準備】』

提言3：薬剤投与後に皮膚症状に限らず患者の容態が変化した場合、確定診断を待たずにアナフィラキシーを疑い、直ちに薬剤投与を中止し、アドレナリン0.3mgを準備する。

●アドレナリン筋肉内注射0.3mgの準備

…アナフィラキシーの初期対応は、バイタルサインの測定や助けを呼ぶことと並行して、酸素投与や静脈路の確保等の救急対応よりも、アドレナリンの筋肉内注射を優先する。…

『【アドレナリンの筋肉内注射】』

提言4：アナフィラキシーを疑った場合は、ためらわずにアドレナリン標準量0.3mg (成人) (注53) を大腿前外側部に筋肉内注射する。

●ためらわずにアドレナリン0.3mgを筋肉内注射する

…アナフィラキシーによる死亡の多くは、アドレナリン投与の遅延等が関与していた。…筋肉内注射の時期を逸して、心肺停止後や心肺停止に近い状況で、蘇生目的によるアドレナリン1mgの静脈内投与が実施されていた。

注射剤を使用後、アナフィラキシーを疑う症状を認め、ショッ

ク症状あるいは収縮期血圧の低下(目安として90mmHg未満あるいは通常血圧よりも明らかな低下)が見られる場合には、成人の場合、直ちにアドレナリン0.3mgを大腿前外側部に筋肉内注射する。

なお、抗ヒスタミン薬と副腎皮質ホルモン薬はあくまで第2選択薬であり、それらの投与が救命に寄与するとのエビデンスは存在しないことを認識しておく必要がある。

●有害事象が起きる可能性が低いアドレナリン0.3mgの筋肉内注射

アドレナリンの0.3mgの筋肉内注射であれば、有害事象が起きる可能性は非常に低い。

…。アナフィラキシーは致命的な緊急事態であり、ためらわずに筋肉内注射を実施する。

●静脈内注射よりも筋肉内注射が推奨される理由

アドレナリンを静脈内投与すると血中濃度が急激に上昇し、重篤な心筋虚血、不整脈、肺水腫等を引き起こす可能性がある。アドレナリンは、効果が得られる血中濃度と副作用の発現する血中濃度の差が小さく、治療域が非常に狭いことが指摘されているため、0.3mgの筋肉内注射が推奨されている。

アナフィラキシーの初期治療において静脈内注射によるアドレナリンの投与は推奨しない。アドレナリンを静脈内注射する場合は、繰り返しアドレナリンを筋肉内注射したにもかかわらず効果が認められなかった場合や、心停止に近い状態または心停止した場合に限られる。心肺蘇生に用いるアドレナリン1mgの静脈内注射と適応が異なるため混同してはならない。

●筋肉内注射の部位

一般的に骨格筋は血流が豊富であり、血中濃度の上昇が比較的速い。過去の研究で、アドレナリン0.3mgの上腕への皮下注射と筋肉内注射、大腿部への筋肉内注射を比較した結果、大腿部の筋肉内注射後にアドレナリンの至適血中濃度が速やかに得られ、アナフィラキシーの初期治療に適していることが報告されている。

【アドレナリンの配備、指示・連絡体制】

提言5：アナフィラキシー発症の危険性が高い薬剤を使用する場所には、アドレナリンを配備し、速やかに筋肉内注射できるように指示・連絡体制を整備する。

●アドレナリンの配備

現行ではアドレナリン1mg/mlのアンプルから0.3mg/0.3mlを使用している。緊急時の迅速かつ確実な実施のために、アナフィラキシー治療専用のアドレナリン0.3mgの筋肉内注射プレフィルドシリンジ製剤が開発されることを期待する。

歯科診療所も含め、医療機関の状況に応じて、アドレナリン0.3mg(場合によってはエピペン注射液0.3mg)を配備すると共に、アドレナリン筋肉内注射のトレーニングを実施する必要がある。

【アレルギー情報の把握・共有】

提言6：薬剤アレルギー情報を把握し、その情報を多職種間で共有できるようなシステムの構築・運用に努める。』

42 アドレナリンとエピネフリン

副腎髄質ホルモンのアドレナリンは、‘戦うか逃げるか(fight or flight)’というストレス反応の中心的役割を果たします。アドレナリンとエピネフリンの名称は同一物質を指す別名で、それらは副腎に由来しています(130)(注54)。

1901年、高峰譲吉と助手の上中啓三は世界で初めてアドレナリンの結晶化に成功しました。同時期にジョン・エイベル(米)も抽出してエピネフリンと命名し、高峰らの業績を盗作と

表5 アドレナリン受容体の分布と作用

Table 5 Distribution and action of adrenergic receptors

受容体	分布	作用
$\alpha 1$	(骨格筋以外の)血管平滑筋	血管収縮→血圧上昇
$\beta 1$	心筋	心収縮力増大(陽性変力作用) &心拍数増加(陽性変時作用) →強心作用→血圧上昇
	(骨格筋の)血管平滑筋	血管拡張→血圧下降
$\beta 2$	気管支平滑筋	気管支拡張
	マスト細胞	脱顆粒(顆粒放出)抑制

主張しましたが、彼の方法では抽出できないことが後に判明しました。歴史的にはアドレナリンが正しい呼称で、ヨーロッパや日本では高峰らの功績を認めてアドレナリンの名称を使用していますが(日本では2006年4月に一般名がエピネフリンからアドレナリンへ変更)(86,131,132)、アメリカではエイベルの影響の名残でエピネフリンの名称が一般的です。テレビドラマのER(緊急救命室)では、‘エピ!’や‘エピネフリン!’と叫んでいる場面で、字幕上は‘アドレナリン’と翻訳されていました。

43 アドレナリン受容体

アドレナリン受容体には、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 受容体があります。アナフィラキシーに関連する $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 受容体について、国家試験対策的に簡単にまとめると表5のようになります。

アドレナリンは、 $\alpha 1$ と $\beta 1$ 受容体刺激で循環不全を改善させます(注55)。そして、 $\beta 2$ 刺激で気管支を拡張して呼吸状態を改善させることに加え、マスト細胞からの脱顆粒を抑制します。アナフィラキシーにアドレナリンが第一選択されるのは、昇圧や気管支拡張に加えて、 $\beta 2$ 作用でアナフィラキシーの元凶であるマスト細胞からの脱顆粒を抑制するからです(133)。アナフィラキシーが起こったときに、できるだけ早くアドレナリンを投与して新たな脱顆粒を抑制できれば、アナフィラキシーは比較的速やかに収束します。

ノルアドレナリンは α 作用が主で、 $\beta 1$ 作用はアドレナリンより弱く、 $\beta 2$ 作用は(ほとんど)ありません。血管収縮させて昇圧させるのには有効ですが、アレルギー反応の進行は止めませんので、アナフィラキシーには無効です。

1997年(平成9年)第82回薬剤師国家試験問題 医療薬学I 126(134)

アドレナリン作動薬に関する次の記述の正誤について、正しい組み合わせはどれか。

- エピネフリンは、血管平滑筋の α 受容体に直接作用することにより血管を収縮させる。
- エピネフリンは、副腎皮質で生合成され、交感神経の興奮により血液中に放出され、マンデル酸に代謝され、尿中に排泄される。
- イソプレナリンは、気管支平滑筋の $\beta 1$ 受容体を刺激して気管支を拡張させるが、心臓の $\beta 2$ 受容体も刺激し心拍数を増加させる。
- ノルエピネフリンは、毛細血管を拡張させるので、局所麻酔薬の作用時間を延長する目的で併用される。

e 塩酸エフェドリンは、 α 及び β 受容体に直接及び間接的に作用し、血圧上昇や気管支拡張を起こす。

- | | a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 正 | 誤 | 誤 | 誤 | 正 |
| 2 | 誤 | 正 | 誤 | 正 | 誤 |
| 3 | 正 | 誤 | 誤 | 正 | 正 |
| 4 | 正 | 誤 | 正 | 誤 | 誤 |
| 5 | 正 | 誤 | 誤 | 誤 | 誤 |
- (正答：1)

44 アドレナリン昇圧反転

アドレナリン注射液の添付文書には次の『 』内のような記載があります(135～137)。「ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の向精神病薬、 α 遮断薬を投与中の患者には投与しないこと(ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りではない)。本剤の昇圧作用の反転により、低血圧が現れることがある。これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。』

アドレナリン昇圧反転(adrenaline reversal)は、 α 1 受容体拮抗薬投与後、アドレナリンの血圧上昇作用が血圧下降作用に反転する現象です。アドレナリンは α 1 受容体に作用して(血管収縮により)血圧を上昇させ、 β 2 受容体に作用して(血管拡張により)血圧を下降させる拮抗作用がありますが、通常は α 1 受容体を介した作用が優位なので、アドレナリンを投与すると血圧は上昇します。しかし、 α 1 受容体遮断薬や α 1 遮断作用を持つ抗精神病薬が投与された状態では、 β 2 受容体を介した作用が優位となり、血圧が低下する可能性があります(注56)。アナフィラキシーショックの救急治療時のアドレナリン併用禁忌は、2018年3月に解除されて禁忌としない旨(‘ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りではない’)が追記されました(138)。

2018年(平成30年)第111回歯科医師国家試験 B問題51(60)
アドレナリン添加の局所麻酔薬は α 1 遮断作用をもつ抗精神病薬と併用禁忌である。併用によって起こり得るのはどれか。一つえらべ。

- a 徐脈
b 頻脈
c 血圧上昇
d 血圧低下
e 呼吸促進
(正答：d)

45 β 遮断薬内服下のアナフィラキシーでグルカゴンが投与される理由

β 遮断薬内服患者は、造影剤アレルギーを含むアナフィラキシーのハイリスク群であり、アナフィラキシーが起こった場合には、それに対する第一選択薬のアドレナリンの効果が減弱し、推奨投与量の数倍量が必要となります。それらの理由は、 β 遮断薬内服下では、マスト細胞からの脱顆粒が抑制されるからです。そのような場合、グルカゴンの投与が必要になることがあります(86)。

アドレナリン受容体とグルカゴン受容体は異なる細胞膜受容体ですが、どちらも G タンパク質共役受容体です(注57)。アドレナリン受容体にアドレナリンが結合、またはグルカゴン受容体にグルカゴンが結合すると、

・アデニル酸シクラーゼ活性化系刺激性 G タンパク質を刺激
→ G タンパク質は、細胞膜に局在するアデニル酸シクラーゼ(adenylate cyclase : AC)を活性化
→ AC は、ATP をサイクリック AMP (cyclic AMP : cAMP) へ変換
→ cAMP は、プロテインキナーゼ A (protein kinase A : PKA) を活性化
→ PKA は、種々のタンパク質を活性化(リン酸化)
という共通のシグナル伝達系に作用するため、結果的に同一の反応を引き起こします(図22)。

グルカゴンはアドレナリン受容体を介さずに細胞内 cAMP を上昇させるので、グルカゴン受容体のある心筋に対しては、 β 遮断薬の影響を受けることなく β 1 作用(強心作用)を発揮します。しかし、著者が調べた限りでは、グルカゴン受容体が肥満細胞の表面に発現しているという文献記載はありませんでした。グルカゴンは弱い強心作用を持っているものの、マスト細胞からの脱顆粒を抑制しませんが、 β 遮断薬内服患者のアナフィラキシーでもアドレナリンが第1選択薬となります。

病院薬剤師が主人公のテレビドラマ「アンサング・シンデレラ」(140)第1話冒頭は(視聴されていない方はこの後ネタバレ注意)、アドレナリンを投与しても回復しないスズメバチによるアナフィラキシーショック患者が β 遮断薬を内服していたことが判明したので、グルカゴンを投与して救命したというエピソードでした(注58)。

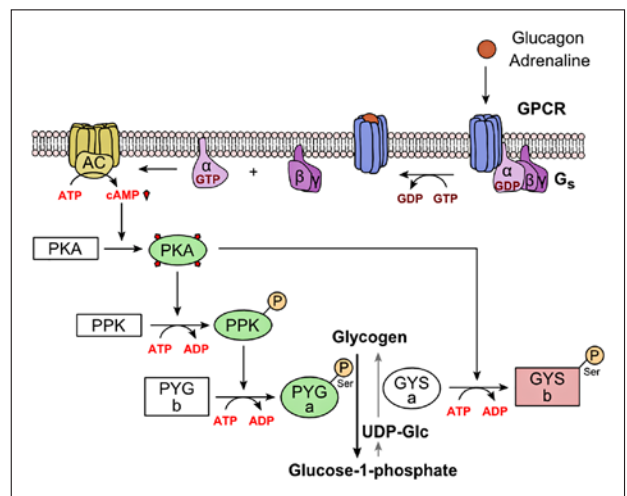


図22 G タンパク質共役受容体(139)

グルカゴンやアドレナリンが G タンパク質共役受容体(G-protein-coupled receptor : GPCR)に結合すると、受容体と G タンパク質の相互作用で G タンパク質が活性化します。活性化した G タンパク質が、近傍のアデニル酸シクラーゼ(AC)に移動して、それを活性化すると、サイクリック AMP (cAMP) が産生されます。サイクリック AMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、その後次々に反応が進行します。

Fig.22 G protein-coupled receptor(139)

When glucagon or adrenaline binds to a G-protein-coupled receptor (GPCR), the interaction between the receptor and the G protein activates the G protein. The activated G protein moves to nearby adenylate cyclase (AC) and activates it to produce cyclic AMP (cAMP). Cyclic AMP activates protein kinase A (PKA), followed by a series of reactions.

46 アナフィラキシーに対するアドレナリン投与は大腿部への筋肉内注射

アドレナリンの筋肉内注射では最高血中濃度を得るまでの時間は8分、皮下注射のそれは34分と報告されています(141)。皮膚血管では $\beta 2$ 受容体より $\alpha 1$ 受容体の方が多く存在するため、皮下注射は同領域の血管を収縮させてしまい、吸収が遅くなります(注59)。骨格筋の血管では $\alpha 1$ 受容体よりも $\beta 2$ 受容体の方が多く存在し、筋肉内注射は同領域の血管を拡張させるので、吸収が早くなります。

アナフィラキシーショック時、血圧低下により末梢循環は減少しますので、できるだけ中枢に近く、大きくて血流の豊富な筋肉、しかも血管や神経損傷の危険性が低い場所へアドレナリンを打つ必要があります。これらの条件を満たすのが、大腿の筋肉です。殿部の筋肉も大きいのですが、仰臥位では打ちにくい場所ですし、皮下脂肪が厚ければ、注射針が届かずに皮下注射となってしまう可能性があります。上腕の筋肉では皮下注射と同程度の効果しか得られません。

2010年(平成22年)第99回看護師国家試験 午前問題23(142)

薬物血中濃度の上昇が最も早いのはどれか。

- 1 皮内注射
- 2 皮下注射
- 3 筋肉内注射
- 4 静脈内注射

(正答:4)

解説:薬物の吸収速度は、静脈内>筋肉>皮下>皮内の順です。

2015年(平成27年)第109回医師国家試験 H問題11(143)

アナフィラキシーショックにおけるアドレナリンの投与経路として適切なのはどれか。

- a 皮下
- b 皮内
- c 筋肉内
- d 骨髄内
- e 気管内

(正答:c)

2019年(平成31年)第113回医師国家試験 D問題18(67)

73歳の女性。ハチに顔面を刺され、意識がもうろうとなっているところを家族に発見され、救急車で搬入された。過去に一度ハチに刺されたことがある。JCS II-10。体温36.2℃。心拍数84/分、整。血圧80/50mmHg。呼吸数20/分。SpO₂ 99% (マスク4L/分酸素投与下)。全身に膨疹を認める。両側胸部でwheezesを聴取する。

直ちに行う治療はどれか。

- a $\beta 2$ 刺激薬の吸入
- b アドレナリンの筋注
- c 硫酸アトロピンの筋注
- d ノルアドレナリンの静注
- e 副腎皮質ステロイドの静注

(正答:b)

47 造影剤血管内投与の安全対策

2006年3月に日本医学放射線学会医療事故防止委員会が公表した「造影剤血管内投与のリスクマネジメント」の序文を次の『』内に抜粋しました(144)。記載されている状況は現在でも全く変わっていません。

『1. 造影剤血管内投与の安全対策

…造影剤の静脈内投与の副作用は軽症から重篤なものまで多岐にわたるが、リスクマネジメント上最も重要なのは生命にかかわる副作用である。

造影検査のリスクマネジメントを考える上で大切なポイントは下記のようなものである。

- ①造影剤によるショックのメカニズムは不明で、事故を予知することは出来ない。
- ②造影剤の副作用一定の頻度で起こり、軽いものでは皮疹程度から、頻度は低い重篤な例ではその場での死亡するものまである。
- ③重篤な副作用では迅速で万全な治療が要求され、死亡例では病院側が過失を問われ刑事訴訟に発展する例が少なくない。

検査の必要性和併せて副作用について説明し同意を得る(インフォームドコンセント取得)、検査室には副作用に対応できるようあらかじめ必要な装置および薬剤の準備を欠かさないこと、検査医は副作用が起こったら速やかに対応する。ショックでは直ちに一次処置を開始し、必要なら二次救命処置(advanced cardiovascular life support ACLS1)治療チームへ連絡することなどが重要な点である。重度の副作用の2次管理については、救急蘇生チームが行うべきである。』

病院内でアナフィラキシーが最も発生しやすい場所はCT室です(145)。造影CTでは、造影剤を短時間に大量に静脈内投与するので、反応が急速に出現しやすく、死亡を含む重篤な副作用が起こり得ます。普通に歩いて来た被検者が検査後に死亡すると、社会的影響が大きく、医療訴訟にも発展しやすくなります。造影検査の副作用による死亡例に対する裁判では、造影剤副作用が発現したときにアドレナリン注射や気管内挿管に遅滞はなかったかが争点の一つとなります。

造影CT検査後、アナフィラキシーショックを発症し、救命措置が施行されたが死亡した症例に対する裁判事例(146)(注60)では、患者の遺族らが、造影剤使用後の救命措置(アナフィラキシーの診断、アドレナリンの投与等)をより速やかに行うべきであったなどと主張して、医療機関の責任を追及する訴えが提起されていました。その裁判記録には以下のように記載されています。『アナフィラキシーショックが発症した時点から、どの程度の時間内にアドレナリンの投与が行わなければ、一般的な医療行為を逸脱しているとみるべきかについて、J鑑定人は、「…アナフィラキシーショックが発症した時点から5分ないし10分以内に救命措置が行われていれば、いわゆる普通の診療行為であって、大きく逸脱するような治療ではない」旨述べ、K鑑定人は、「アナフィラキシーショックが発症してからすぐにアドレナリンを投与するのが鉄則であるが、…アドレナリンの投与が数分から10分以内に行われていれば、治療としてそれほど大きく逸脱していない」旨述べ、J鑑定人も、「アドレナリンの投与は5分から10分以内に行われる必要がある」旨の意見を述べる。』

アナフィラキシーショック死の裁判事例は複数あります。それらは別の機会に執筆予定です。

48 アドレナリンの過量投与

アドレナリン投与に関連する問題には、上記投与遅延以外に過量投与があります(注61)。アドレナリンが過量投与されると、血圧の異常上昇という初期症状から肺水腫、脳出血がおこる可能性が、そして、頻脈、胸内苦悶、心室細動等の心室性不整脈という初期症状から心停止に陥る可能性が添付文書

に記載されています(135~137)。アドレナリンが間違っ過量投与(筋肉内注射でも1mg投与、0.3mgでも急速静注されたりして、アドレナリンの血中濃度が急激上昇)されたエピソードをインターネット上で閲覧すると次のような状況に陥るようです(注62)。

- ・症状：投与直後から動悸、胸痛、頭痛、くも膜下出血などの症状が急激に出現、その後、血清カリウム低下、振戦、筋攣縮持続
- ・血圧：200~300mmHg
- ・心電図：脈拍：200回／分前後の洞性頻脈～心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動、心停止

2013年(平成25年)第106回歯科医師国家試験 C問題34(147)

「ハインリッヒの法則」における重大事故、軽微な事故およびヒヤリハットの比で正しいのはどれか。1つ選べ。

重大事故 軽微な事故 ヒヤリハット

a	1	:	5	:	10
b	1	:	10	:	500
c	1	:	20	:	1,000
d	1	:	29	:	300
e	1	:	29	:	1,000

(正答：d)

解説：ハインリッヒの法則は労働災害の経験則ですが、医療事故の頻度にも当てはまります。

49 アドレナリン過量投与の医療事故事例

日本医療機能評価機構が発表している医療事故のうち、アドレナリンが過量投与された1例を紹介し(148)。アドレナリン投与に関係ある部分を抜粋しました。

【関連医薬品】

【販売名】アドレナリン注0.1%シリンジ

【製造販売業者】テルモ

事例概要

【事故の内容】…。19：02研修医が事前に調べた教科書に、大腿外側に0.1~0.3mg筋注との記載があり0.1mg使用する方針としたが、アドレナリンを使用した経験がなくアドレナリンシリンジの「0.1%」の記載を「0.1mg」と誤認。筋注用の針を探していたところ看護師から静注もできるとの声があり、そのまま側管より全量(1ml)IVした。消化器科医師が来棟すると、患者は突然あえぐような呼吸出現19：04意識レベル低下、頸動脈触知不能となった。…

【事故の背景要因の概要】

- ・研修医は患者の急変に慌てていた。またアドレナリン使用は今回が初めてであり不慣れであった。
- ・看護師は、アドレナリンシリンジは急変時に使用するという印象があるため「ラインから実施できる」と単に使い方を述べただけであった。
- ・SPO2/65%まで低下した時点で既にVFへの移行が考えられるが、今回はアドレナリン静注がVFの引き金になったと思われる。手元にシリンジしかない場合はシリンジから必要量を引いて使用する場合もあるが、いずれも筋注が条件となる。救急カートにはボスミンアンプルがあったが、研修医は使用方法に疎かった。
- ・(その他省略)

【改善策】

- ・消化器科指導医は使用する薬剤の容量・用法などを明確に

伝えるべきであった。さらに、アドレナリンを必要としている時点で研修医に任せず早急にベッドサイドへ行くか他の医師へ応援要請を行うべきであった。

- ・研修医はボスミン使用方法について指導医からの講義を受けることとした。
- ・(その他省略)』

‘アナフィラキシーにはアドレナリン0.3mg筋注’という知識自体があいまいだった、または知識はあったが緊急時にそれを忘れてしまったという場合、自らの誤った判断で、または周りから言われるままに過量投与してしまうことがあります。救急科専門医の志賀隆氏(現国際福祉大学救急医学主任教授)は、短期記憶の低下について次の『』内のように述べています(149)。「…この短期記憶というのは、・急いでいる・緊迫している・課題がとて多いなどのストレスが掛かった状況では著明に低下してしまうのです。…。しかし、夜間外来や当直の際に自身の専門ではない分野の緊迫した患者さんに対応する場合には、短期記憶をつかさどる脳の部分がストレスにより圧迫され、機能低下や機能不全が起こし、覚えていたはずの知識などを活用できなくなることがあります。…。アドレナリン0.3mg筋注は、アナフィラキシー治療の本丸です。アドレナリンを投与するのは常識なので、用量と投与経路をばっちりカバーしている「オッサン筋注」(注63)とだけ覚えてしまい、緊急時の応急処置としてまず実施していただき、その後、専門医などに応援を求めたり、対応マニュアルを読んで頂くのが良い、と思います。」

アドレナリンが過量投与された事例をもう一例紹介します(150)。

『事故の概要』

- (1)発生日時：令和3年10月3日(日)22時34分頃
- (2)発生場所：医療機関へ向け走行中の救急車内
- …
- (4)傷病者：10代女性
- (5)内容：令和3年10月3日(日)22時08分覚知の救急事案において、アナフィラキシー症状を呈する傷病者に対し、医療機関への搬送途上、ちば消防共同指令センターに常駐する医師から指示を受け、救急救命士がアドレナリンを静脈内投与した結果、傷病者に致死的不整脈が起り一時心肺停止状態となったもの。

事故の経過

22時08分(覚知)

本人から119番通報があった。

…

22時27分(現場出発・指示要請1)

救急隊員は、指令センター常駐医師(C病院所属)に連絡を取り、特定行為の指示要請を行った。救急隊員は、上記の傷病者情報※及びエピペンは所持していないことを伝えたあと「静脈路確保を実施してよろしいですか。あと、アドレナリンも？よろしいのでしょうか。」と聞いた。指令センター常駐医師はショック状態に対する静脈路確保と理解し、アドレナリンが静脈注射されることは全く想定せず、(すなわち、静脈路は確保するが、別途にアドレナリンは皮下注射するのかと考え)「わかりました。実施してください。」と返答し、終話した。救急隊員は、傷病者に「必要な処置として注射をします。」と伝え、傷病者の了解を取ったのち、右肘正中皮静脈に留置針22G針にて静脈路を確保した。

22時34分(処置完了報告・指示要請2)

救急隊員が、指令センター常駐医師に電話をかけ、静脈路

確保の完了に続いて、アドレナリン投与の準備が完了したことを伝えたと、指令センター常駐医師は、投与を許可した。救急隊員は、総頸動脈の拍動と心電図波形を確認せず、オンライン(電話をつないだままの状態)でのアドレナリン投与を行った。救急隊員は「三方活栓コック位置修正、投与開始、抵抗なし、投与完了、三方活栓コック位置修正、全開投与、1、2、3……20、投与完了しました。搬送先はB病院に決定して向かっています。容体変化あれば再度連絡します。」と報告し、終話した。…

22時35分(容体変化)

救急隊員は、患者監視モニターの容体変化アラーム音により、心室細動に気付いた。…。血圧は測定不能であった。

22時40分(セカンドコール)

救急隊員は、B病院へ容体変化によるセカンドコールを実施し、「静脈路確保完了後、アドレナリン1筒を投与、意識レベルが低下しています。」と報告した。B病院医師は非常に驚き、心肺停止になっていないかを確認したところ、橈骨動脈が触れることを聞いて少し安心した。…。この時点で救急隊員は、傷病者の容体変化がアドレナリンの静脈内投与によるものであることを認識した。

22時44分(病院到着)

救急隊は、B病院に到着し、傷病者を初療室ベッドへ移動させた。病院スタッフは心肺停止と判断して、当直医全員を集合させて直ちに蘇生を開始した。救急隊も胸骨圧迫に加わった。傷病者の心室細動は体外式膜型人工肺を稼働させるまで続き、難治性心室細動としての初期治療が行われ、その後初療室外へ搬送された。

各課題の検討

…

検討項目3 特定行為の指示要請に係るアドレナリンの知識について

…。しかし、静脈注射と筋肉注射の使い分けは非常に難しく、日本医療安全調査機構の「注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析」報告による提言においても、アドレナリンは治療域が非常に狭いため、0.3mgの筋肉注射(エピペン)が推奨されており、静脈注射の場合は細心の注意を払う旨が記載されている。…

発生原因

…

(2)救命救急士の行うアドレナリン投与に関する知識の不足について

…、そもそもアドレナリンの薬理作用、適応、禁忌及び適正な投与方法についての知識が十分にあれば、誤解及び都合の良い解釈の生まれる余地がなかったものと考える。』

50 アナフィラキシーにアドレナリン静注という禁忌選択肢問題(151)

医師国家試験における禁忌肢(これを一定数以上選択すると、他の問題が全て正解でも不合格になるという絶対アカン選択肢)は、平成9年(1997年)の第91回医師国家試験から新たに導入されました。禁忌肢問題(通称ドボン問題、地雷問題)は、「患者の死亡や不可逆的な臓器の機能廃絶に直結する事項」が出題されています。毎年10問前後が禁忌肢問題になっていると言われており、禁忌肢選択肢数の合格基準は数問以下です(その年によって異なっています)。試験を実施している厚生労働省は、どれが禁忌肢問題なのかを公表していませんが、例え

ば2009年第103回医師国家試験B問題56-58(152)は、「ペースメーカーにMRI」という超名作禁忌肢問題でした。

「アナフィラキシーにアドレナリン静注」も禁忌肢問題の一つです。実際の事故が少なからず起こっているため、国家試験でも繰り返し出題されています。覚えておくことは、「アナフィラキシーにはアドレナリン0.3-0.5mg筋注、心肺停止にはアドレナリン1mg静注」だけです。アナフィラキシーは緊急性があるからという理由でアドレナリン静注OKではありません。心停止でない患者(脈のある患者)さんにアドレナリン静注は禁忌です(注64)。次の過去問題は禁忌肢問題だったと推測されます。

2020年(令和2年)第114回医師国家試験 A問題1(153)

疾患と標準治療の組合せで誤っているのはどれか。

- a 蕁麻疹 ————— H1受容体拮抗薬内服
 - b 食物アレルギー ——— 原因食物除去
 - c アトピー性皮膚炎 —— 副腎皮質ステロイド外用
 - d アナフィラキシー —— アドレナリン静注
 - e 気管支喘息発作(急性増悪) ——— β_2 刺激薬吸入
- (正答：d)

2015年(平成27年)第109回医師国家試験 F問題30(143)

次の文を読み、30の問いに答えよ。

72歳の男性。意識障害のため搬入された。

現病歴：1週前から咳と痰とがみられた。次第に元気がなくなり、今朝から家族が呼びかけても反応が悪くなったため救急搬送された。

既往歴：10歳で虫垂炎。25年前から高血圧症で治療中。

生活歴：喫煙歴はない。飲酒は機会飲酒。

家族歴：父親が心筋梗塞のため83歳で死亡。

現 症：意識レベルはJCS I-3。身長173cm、体重58kg。体温38.2℃。脈拍112/分(微弱)、整。血圧86/64mmHg。呼吸数30/分。SpO₂ 94% (マスク4L/分酸素投与下)。眼瞼結膜と眼球結膜とに異常を認めない。甲状腺腫と頸部リンパ節とを触知しない。心音に異常を認めない。右の背下部にcoarse cracklesを聴取する。腹部は平坦、軟で、肝・脾を触知しない。顔面と四肢とに麻痺を認めない。腱反射に異常を認めない。四肢に浮腫を認めない。排尿がないため尿検査は実施していない。

30 まず行うべき治療はどれか。

- a アトロピンの急速静注
 - b アドレナリンの急速静注
 - c ジゴキシンの急速静注
 - d 生理食塩液の急速輸液
 - e 副腎皮質ステロイドの急速静注
- (正答：d)

解説：肺炎と脱水を疑います。禁忌肢はbです。

51 放射線科医はアドレナリンの使用法をよく知らない

Radiology誌2009年6月号に、「造影剤によるアナフィラキシー発生時のアドレナリンに関する放射線科医の知識は不十分である」と結論づけた論文が掲載されています(154)。著者らは、アメリカ、カナダの大学附属病院放射線科医253人を対象に、造影剤によるアナフィラキシー発生時の対応について電話で質問をして、次のような結果を得ました。

・ただちに投与すべき薬剤に関して、91% (231/253) の放射線科医がアドレナリン、4%が抗ヒスタミン剤、2%がステロ

イド, 2%が他薬剤と回答した。

- ・推奨される投与経路に関して, 26% (61/231)の放射線科医が皮下注射, 6% (15/231)が筋肉注射, 61% (141/231)が静脈注射と回答した。
- ・理想的な回答 (1,000倍希釈アドレナリン0.5mg筋注)をした放射線科医はいなかったが, 41% (94/231)の放射線科医が受け入れ可能なアドレナリンの投与経路, 濃度, 量を回答した。
- ・筋注に関して, 16% (40/253)の放射線科医が受け入れ可能量を, 13% (33/253)が過量を回答した。
- ・(皮下注, 静注に関する回答は省略)
- ・11%の放射線科医のみが, 彼らの病院の救急カート内ではどの濃度(注65)のアドレナリンが使用可能なのか, そして, それを患者に投与するために必要な備品(注射筒や注射針など)を知っていた。

著者らの考察は次の『』内のものでした(一部を抜粋)。「…。通常の患者ケアから離れてしまった放射線科医が治療を開始することをためらって, 急性期治療支援スタッフがアドレナリンを投与するまで待つことを選択してしまうことはあり得ることで, それは不必要な遅延と潜在的に有害な患者転帰をもたらします。

あらかじめ充填されたアドレナリン自己注射器をすぐに利用できることが, 患者ケアを劇的に改善するかもしれない簡単な解決策です。…。私達が強く提言するのは, 教育と, 静脈内へ造影剤を投与する全ての部署や診療室内へのアドレナリン自己注射器設置を併用することが救命に役立つだろうということです。これらの器具は必要になったら使えるように, すぐに見えて手に届くように, 壁あるいは装置ガントリーに取り付けられることを提案します。

…。私達も頻繁な生涯教育を強く支持し, 放射線科医はBLSとALS(一次, 二次救命処置)資格を使えるようにしておいたほうがよいと確信しています。…。』(注66)

American Journal of Roentgenology (AJR) 誌2015年7月号にも同様の論文が掲載されています(156)。著者らは, 彼らが所属するアメリカの大学附属病院放射線部(放射線科医46人, フェロー23人, レジデント28人, 看護師21人, 合計122人)で, アナフィラキシー発生時の対応について多選択肢式の抜き打ち試験をして, 次のような結果を得ました。

- ・ただちに投与すべき薬剤に関して, 97% (118/122)がアドレナリン, 2%がステロイド, 1%が抗ヒスタミン剤を選択した。
- ・静注に関して, 29% (35/122)が正答(1:10,000, 1-3mLを5分前後で緩徐に注入)を選択した。
- ・筋注に関して, 52% (63/122)が正答(1:1,000, 0.1-0.3mL)を選択した。

アナフィラキシーに対してアドレナリンを第一選択することができても, 用法用量に関する知識は不確実になる傾向があるようです。アメリカには静注用に1mg/10mLの1万倍希釈アドレナリン製剤があるので, 静注と筋注の用法用量をとっさに使い分けることが難しいことが, 原因の一つではないかと推測しています。

52 アナフィラキシーの緊急対応におけるエラーブルーフ

フルプルーフ (fool proof) とフェイルセーフ (fail safe) は, 医療に限らず, ヒューマンエラーによる事故防止において重要な概念です。フルプルーフは「エラーが起こらない仕組み(何も知らない人が扱っても大丈夫, そもそもミスできないように

なっている」, フェイルセーフは「エラーが発生しても安全が保たれる仕組み」のことです。救命科専門医の志賀隆氏(現国際福祉大学救急医学主任教授)は, 医療安全の原則に基づく「より単純化されて, 制約のある対策」について, 次の『』内のように述べています(149)。「…。では, アナフィラキシーの緊急対応における「エラーブルーフ」として, どのようなことが可能でしょうか? 私は個人的に, マイランEPD 合同会社が製造しているエピペン(図23, 表6)の院内使用が効果的だと考えています。現在は, 院外での使用にて承認されていますが, 今回のように「過剰投与や, 筋肉注射の前に点滴での投与が起きる事例がある」のであれば, エピペンの院内使用を真剣に検討してもいいのではないかと考えています。…。厚生労働省のみなさんや各学会を含めて, より安全な医療のため, 「エピペンの院内使用」について, 前向きな検討があったらいいなと考えております。』

聖隷富士病院放射線部は, 2018年7月からエピペン注射液0.3mgを放射線部内の救急カートに配備し, 造影剤投与後のアナフィラキシー初期対応時にはこれを利用しています(4,5)。その理由は次のようです。

- ・ボスミン注1mgアンプル1mLから0.3mL (=0.3mg)をシリンジ内に用意するのは案外時間がかかる

これまでの造影剤アナフィラキシー対応の経験から, 緊急時, 救急カート内ビドマー内からボスミン注1mgアンプルを探し出し, そのアンプルから0.3mgを正確に注射筒内に吸引するという一連の動作に1分前後の時間がかかって初期対応の律速段階となることがわかりました。1分近い時間のロスは致命的になりえます。エピペン注射液0.3mgは, 前記の一連の過程が不要となり, 時間の大きな節約となります。アナフィラキシー時のアドレナリン投与において, 自動注入器を利用すると, アンプルから吸引する方法よりも70秒も時間が短縮できたと報告されており(157), われわれの経験とも合致します。



図23 アドレナリン製剤

左から, 大きさ比較用の100円玉, ボスミン注1mgアンプル, アドレナリン注0.1%シリンジ(包装状態, 表/裏), エピペン注射液0.3mg(プラスチックカバー封入状態)。

Fig.23 Adrenaline preparation

From the left: 100 yen coin for size comparison, Bosmin injection 1 mg ampoule, Adrenaline injection 0.1% syringe (wrapped, front/back), EpiPen injection 0.3 mg (enclosed in plastic cover).

表6 アドレナリン製剤の比較

これらは全て濃度0.1% (weight/volume%) で、水100mL中に0.1gのアドレナリンが溶解しています (=水1000mL中に1g = 1000mg溶解→1mg/1mL)。エピペンは2mL入り製剤ですが、0.3mL射出されます。

エピペンは病院外使用が基本なので、造影剤によるアナフィラキシーショック発症時の病院内使用は適応外使用となり(病院内使用が禁止されているわけではありません)、保険適用されませんので、その費用は病院からの持ち出しとなります。さらにエピペンは1年間使用されなければ、それを廃棄して、新しいものに交換する必要があります(エピペンの使用期限は製造時から20ヵ月ですが、市中には期限が約1年程度の製品が流通しているため)。

Table 6 Comparison of adrenaline preparations

All of them have a concentration of 0.1% (weight/volume%), and 0.1g of adrenaline is dissolved in 100mL of water (1g=1000mg dissolved in 1000mL of water→1mg/1ml). The EpiPen is a 2-mL formulation, but 0.3 mL is injected. EpiPens are basically for use outside of hospitals, so use in hospitals when anaphylactic shock due to contrast medium occurs is off-label use (use in hospitals is not prohibited) and is not covered by insurance, so the cost is covered by hospitals. EpiPens must be discarded and replaced with new ones if they have not been used for one year, because those with expiration dates of about one year are in circulation, although the expiration date is 20 months from the time of manufacture.

	ボスミン注1mg	アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」	エピペン注射液0.3mg
製造販売会社	第一三共株式会社	テルモ	ヴィアトリス製薬
薬 価	94円/管	149円/筒	9,810円/筒
規 格	1mg/1mL	1mg/1mL	0.3mg/0.3mL
希釈倍数	1000倍	1000倍	1000倍
剤 形	アンプル	プレフィルドシリンジ	プレフィルドシリンジ
用 法	皮下注, 筋注, 静注	皮下注, 筋注, 静注	筋注
有効期間	3年間	3年間	20ヵ月
そ の 他	・アンプルカット, 注射筒内への吸引に時間がかかる ・0.3~0.5mLを筋肉内注射するために, 緊急時, その量を早急に正確に注射筒内に吸引することが難しい	・心停止以外で1mg/1mLを静注してしまう可能性がある。 ・0.3~0.5mLを筋肉内注射するために, 緊急時, 0.7~0.5mLを早急に正確に捨てることが難しい	・注射筒が大きいので認識しやすい ・医療施設内使用は禁忌ではないが, 保険適用されない

・アドレナリン注0.1%シリンジでは過量投与の危険性がある

このシリンジは、心肺停止患者に1mg (=1mL) ワンショット静注するのには非常に便利です。しかし、アナフィラキシー患者にアドレナリンを投与するときは、0.7mLを捨ててから残りの0.3mLを筋肉注射する必要があります。緊急時には0.7mLを捨てることを忘れて、誤って全量を筋注またはワンショットの急速静注してしまう可能性があり、実際にこのような事例は少なくないようです。

エピペンは筋肉内注射しかできないようになっており、フルプルーフに基づいて設計されています。緊急時、これ以外に選択肢を考えないことが最も迅速にアドレナリンを投与できる方法です。当院放射線部の救急カート内にエピペンを導入後、私自身が実際に複数回エピペンを使用し、CT造影剤投与直後にアナフィラキシーショックに陥った被検者を救命できました(4,5)。今後、保険適用されて薬価が安く、有効期間の長い「アドレナリン0.3mg筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤」が開発されることを強く期待(129)していますが、現時点で、当院のような救命救急医不在の小規模病院ではエピペンが最適解と考えます。

2013年(平成25年)第106回歯科医師国家試験 C問題10(147)

医療事故の発生要因となるのはどれか。1つ選べ。

- a フェールセーフ
- b フールプルーフ
- c ヒューマンエラー
- d セカンドオピニオン

e リスクマネジメント

(正答:c)

2017年(平成29年)第106回看護師国家試験 午前問題10(158)

ヒューマンエラーによる医療事故を防止するための対策で最も適切なのはどれか。

- 1 性格検査の実施
- 2 事故発生時の罰則の規定
- 3 注意力強化のための訓練の実施
- 4 操作を誤りにくい医療機器の導入

(正答:4)

解説: 人は必ず間違えますし (Alexander Pope: To err is human), 失敗する可能性のあるものは失敗します (Murphy's law: If anything can go wrong, it will)。この問題は、'問題としては適切だが、必修問題としては妥当ではない'として、正解した受験者については採点対象に含め、不正解の受験者については採点対象から除外されました(159)。

2019年(平成31年)第104回薬剤師国家試験 一般問題(薬学実践問題)224-225(160)

7歳女児。卵アレルギーがある。小学校で給食を食べた直後、女児が異常を訴えた。ゼーゼーとした呼吸音(喘鳴)、皮膚の赤み、唇とまぶたの赤みを担任教諭が確認し、アドレナリン注射液(エピペン®注射液)を投与して、その後の適切な対応により改善した。この女児が引越しに伴い転校することになり、転校先の学校に母親より女児の受け入れ後の対応について相談があった。

問224 (物理・化学・生物)

この女兒の症状を引き起こした生体内反応として、最も適切なものはどれか。1つ選べ。

- 1 卵由来のアレルゲンと結合した細胞外マトリックス成分に対する抗体 (IgG) により、抗体依存性細胞障害が起きた。
- 2 卵由来のアレルゲンに対する抗体 (IgG や IgM) が免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体を活性化した。
- 3 肥満細胞上の抗体 (IgE) に卵由来のアレルゲンが結合して、肥満細胞の活性化を引き起こし、ケミカルメディエーターが放出された。
- 4 卵由来のアレルゲンを認識したT細胞が炎症性サイトカインを放出し、マクロファージを活性化した。
- 5 卵由来のアレルゲンと結合した抗体により、NK細胞が活性化した。

(正答: 3)

解説: 卵アレルギーによるアナフィラキシーは、I型アレルギーに分類されます。1と5はII型アレルギー、2はIII型アレルギー、4はIV型アレルギーの発症機序です。

問225 (実務)

この相談を受け、万が一に備えて小学校から学校薬剤師にアドレナリン注射液 (エピペン®注射液) の使用法講習の依頼があった。学校薬剤師が説明する重要なポイントとして、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 アナフィラキシーの初期症状が現れたら、ショック症状が発現する前に投与する。
- 2 正しい持ち方は、図のとおりである (図24)。
- 3 注射部位に垂直になるようにし、強く押し付ける。
- 4 お尻に注射する。
- 5 緊急時には、衣服の上からでも注射することができる。

(正答: 4)

解説: エピペン注射液 0.3mg は、ハチ毒、食物アレルギー等に起因するアナフィラキシーに対するアナフィラキシー補助治療を目的とした自己注射薬で、製剤名は「アドレナリン注射液自己注射キット製剤」です。アナフィラキシーを起こす可能性の高い患者さんがその発症時に自己注射することで、医療機関へ搬送されるまでの症状悪化防止に役立っています。

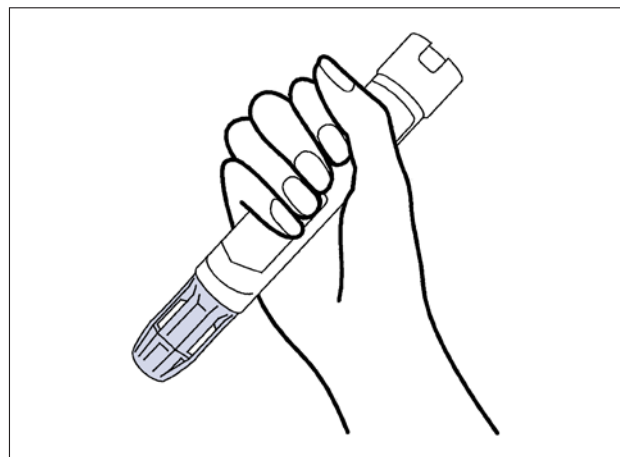


図24 第104回薬剤師国家試験 問225(160)

Fig.24 104th National Pharmacist Examination, Question 225(160)

おわりに

造影剤によるアナフィラキシーの病態とその対処方法を説明しました。放射線科医が常勤している病院では、造影剤投与後にアナフィラキシーが発生したら、最初に放射線科医が呼ばれることが多いと思います。アナフィラキシーは急速に死に至る究極の過敏症で、その対応は一刻一秒を争います。応援を呼んで、彼らが検査室に駆けつけるまでに、放射線科医が先にアドレナリン 0.3-0.5mg を筋注しておくことは、被検者の予後改善につながります。

利益相反: ありません。

謝辞: 図表の準備を手伝って頂いた山盛萌々氏 (筑波メディカルセンター病院放射線技術科) に感謝致します。

文 献 (ウェブページの最終閲覧は全て2022年8月15日)

- 1 塩谷清司: Ai時代に備える放射線科. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2018; No.224: 12-21.
- 2 塩谷清司: 筑波剖検センターで撮影された死後CTを聖隷富士病院で遠隔読影する話. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2021; No.241: 44-47.
- 3 塩谷清司, 山本正二, 高野英行: 検診肺癌見落としの2訴訟例: 骨減弱処理と経時差分処理の有用性. 臨床放射線 2020; 65: 53-59.
- 4 塩谷清司, 坪内秀生, 須田 智, 田中佳子: 小規模病院の医療安全—放射線部救急カート内へのエピペン導入—. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2019; No.229: 20-25.
- 5 塩谷清司, 須田 智: アナフィラキシーにはアドレナリン 0.3mg 筋注. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2021; No.241: 30-43.
- 6 塩谷清司: 第2章Aiの歴史. 死因不明社会2なぜAiが必要なのか. 第1版. 東京: 講談社; 2011年, pp.37-70.
- 7 塩谷清司: 川崎富作先生の思い出. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2020; No.236: 31-37.
- 8 塩谷清司: 歴史探訪の街道歩き2—古地理を知ると歴史が理解できる—. JCR ニュース (日本放射線科専門医・医会誌) 2022; No.245: 42-43.
- 9 梶田 昭: 医学の歴史. 第1版. 東京: 講談社; 2003.
- 10 厚生労働省: リウマチ・アレルギー情報 第1章アレルギー総論 <https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/jouhou01.html>
- 11 Bernt Notke: Totentanz Lübeck 5 https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Totentanz_Lübeck_5.jpg
- 12 Arthur Hailey: The final diagnosis <https://doclecture.net/1-681.html>
(アーサー・ヘイリー著「最後の診断」(新潮文庫)は絶版)
- 13 厚生労働省: サル痘について https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/monkeypox_00001.html#:~:text=%E3%82%B5%E3%83%AB%E7%97%98%E3%81%AF%E3%80%81%970%E5%B9%B4,%E3%81%AB%E6%8C%87%E5%AE%9A%E3%81%95%E3%82%8C%E3%81%A6%E3%81%84%E3%81%BE%E3%81%99%E3%80%82
- 14 森 旭彦: 世界で猛威を振るう「サル痘」について、天然痘の根絶に貢献した日本人予防医学者が考えていたこと <https://wired.jp/article/monkeypox-isao-arita/>
- 15 厚生労働省: 第115回医師国家試験問題および正答について. https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/topics/tp210416-01.html
- 16 シカカラDH学生: 〈夏期〉過去問10問チャレンジ⑨ <https://dhgakusei.shikakara.jp/archives/9539/>

- 17: テルモ：医療の挑戦者たち34 ベスト菌の発見③ ベスト菌発見者は、日本人か、フランス人か。
<https://www.terumo.co.jp/challengers/challengers/34.html>
- 18: テルモ：医療の挑戦者たち35 ベスト菌の発見④ 日本人の歴史的偉業，知られざる真実。
<https://www.terumo.co.jp/challengers/challengers/35.html>
- 19: 厚生労働省：第100回薬剤師国家試験問題及び解答
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/yakuzaishi-kokkashiken/kakomon-100.html
- 20: JT生命誌研究館：免疫のしくみに魅せられて一何ごとにも主体的に挑む 本庶佑
https://brh.co.jp/s_library/interview/37/
- 21: BruceBlaus：White Blood Cells
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0909_White_BloodCells.png
- 22: 医療機器センター：第32回臨床工学技士国家試験問題
<https://www.jaame.or.jp/rinsyo/siken17/releasedtest.html?row=4>
- 23: 看護師国家試験対策ネット予備校：第88回看護師国家試験
<https://www.512.co.jp/kai/kensaku/88kai/88a1.html>
- 24: MgKCa：臨床工学技士国家試験第20回午前
<https://mgkca.com/question/kokushiview?n=20&am=1>
- 25: 厚生労働省：第110回医師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp160411-01.html
- 26: 厚生労働省：第108回医師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp140512-01.html
- 27: 厚生労働省：第101回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000117691.html>
- 28: 厚生労働省：第115回医師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp210416-01.html
- 29: 厚生労働省：第105回看護師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp160411-03.html
- 30: ヘルシスト：免疫システムの常識を覆した「Toll様受容体」 審良静男
<https://www.yakult.co.jp/healthist/210/features1.html>
- 31: JT生命誌研究館：自然免疫の点と線をつなぐ 審良静男
https://brh.co.jp/s_library/interview/69/
- 32: 厚生労働省：第65回臨床検査技師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp190415-07.html
- 33: Weissmann G：Pattern recognition and gestals psychology: the day Nüsslei-Volhard shouted “Toll”
<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.10-0701ufm>
- 34: 東京薬科大学：第92回薬剤師国家試験問題
<https://www.ps.toyaku.ac.jp/~kosugi/92kokushi/92fram.html>
- 35: Tdpaustian：Inflammatory Process
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2213_Inflammatory_Process.jpg
- 36: 痛みと鎮痛の基礎知識：免疫
<https://plaza.umin.ac.jp/~beehappy/analgesia/react-immun.html#alergy>
- 37: 歯科衛生士求人.com：第23回歯科衛生士国家試験問題
<https://www.sikaieisei.com/dh-exam/201401am/>
- 38: 厚生労働省：第110回看護師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp210416-03_04_05.html
- 39: 農林水産省：第69回獣医師国家試験
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/zyui/shiken/shiken.html>
- 40: VCBuck：Inflammatory cascade
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Inflammatory_cascade.png
- 41: 厚生労働省：第109回歯科医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp160411-02.html
- 42: 痛みと鎮痛の基礎知識：痛みと鎮痛の歴史年表 NSAIDs
<http://plaza.umin.ac.jp/~beehappy/analgesia/history-aspirin.html>
- 43: 厚生労働省：第101回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000117691.html>
- 44: 厚生労働省：第105回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198922.html>
- 45: 厚生労働省：第28回管理栄養士国家試験の問題および正答について
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000089320.html>
- 46: Immcarle105：Activation of T and B cells
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Activation_of_T_and_B_cells.png
- 47: Nature ダイジェスト：自然リンパ球の開拓者
<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v11/n1/%E8%87%AA%E7%84%B6%E3%83%AA%E3%83%B3%E3%83%91%E7%90%83%E3%81%AE%E9%96%8B%E6%8B%93%E8%80%85/50241>
- 48: 茂呂研究室ホームページ
<https://morolab.jp/>
- 49: 東進タイムス(2020年4月1日号)：直径7マイクロメートルの天使と悪魔
https://www.toshin.com/top_leader/article/202004/index.php
- 50: 理化学研究所 RIKEN NEWS：サイトカイン研究でアレルギーと感染症に立ち向かう 久保允人
<https://www.riken.jp/medialibrary/riken/pr/publications/news/2017/rn201707.pdf>
- 51: CFCF：T and B cell binding
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2224_T_and_B_Cell_Binding.jpg
- 52: DO11.10：Mast cells
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mast_cells.jpg
- 53: JT生命誌研究館：しなやかに，たおやかに，樹状細胞と共に稲葉カヨ
https://brh.co.jp/s_library/interview/95/
- 54: シカカラDH学生：第22回歯科衛生士国家試験
<https://dhgakusei.shikakara.jp/archives/1153/>
- 55: 厚生労働省：第64回臨床検査技師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp180511-07.html
- 56: 厚生労働省：第30回歯科衛生士国家試験における採点除外の取扱いをした問題について
<https://www.mhlw.go.jp/general/sikaku/successlist/2021/siken19-2/dl/PM11.pdf>
- 57: 厚生労働省：第102回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000168886.html>
- 58: 厚生労働省：第111回医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp170425-01.html
- 59: 厚生労働省：第102回看護師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/topics/tp130723-03.html

- 60: 厚生労働省: 第111回歯科医師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp180919-01.html
- 61: Kantokano: Th1, Th2, Th17, Treg
https://en.wikipedia.org/wiki/File:Th1-Th2-Th17-Treg_origin.png
- 62: Orihara K, Nakae S, Pawankar R, Saito H: Role of regulatory and proinflammatory T-cell population in allergic diseases. *World Allergy Organ J* 2008; 1: 9-14.
https://www.researchgate.net/publication/234042834_Role_of_Regulatory_and_Proinflammatory_T-Cell_Populations_in_Allergic_Diseases/figures?lo=1
- 63: 厚生労働省: 第59回臨床検査技師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp130422-05.html
- 64: 厚生労働省: 第107回医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp130723-01.html
- 65: 厚生労働省: 第106回医師国家試験の問題および正答について
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/04/tp0420-01.html>
- 66: JT生命誌研究館: ゆらぐ自己と非自己-制御性T細胞の発見 坂口志文
https://brh.co.jp/s_library/interview/89/
- 67: 厚生労働省: 第113回医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp190415-01.html
- 68: 厚生労働省: 第103回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198920.html>
- 69: Commew: 第95回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://commew.shuyusha.co.jp/kakomon/>
- 70: Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1838109/pdf/bmj00259-0027.pdf>
- 71: TBS: インハンド第11話用語解説
<https://www.tbs.co.jp/inhand/dictionary/d11.html>
- 72: Wolday D, Gebrecherkos T, Arefaine ZG, Kiros YK, Gebregegabher A, Tasew G, et al: Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: a prospective observational cohort study. *eClinicalMedicine* 2021; 39: 101054
- 73: 日経メディカル(今満仁美): 寄生虫とコロナと衛生仮説
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/eye/202110/572243.html>
- 74: 厚生労働省: 第106回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198923.html>
- 75: Antonsusi: Immunoglobulin basic unit
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Immunoglobulin_basic_unit.svg
- 76: 厚生労働省: 第107回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198924.html>
- 77: JT生命誌研究館: 免疫とアレルギーのしくみを探る ～常識に合わない現象には未知の真実がある 石坂公成
https://brh.co.jp/s_library/interview/35/
- 78: 池田博明: 赤で推敲された「アレルギー」のページ
<http://spider.art.coocan.jp/biology2/allergy2012.htm>
- 79: 管理栄養士国家試験過去問に挑戦: 第19回管理栄養士国家試験問題(生化学)
http://kiwi.main.jp/RD_19_11.htm
- 80: JT生命誌研究館: 生命を分子の言葉で語るために 利根川進
https://brh.co.jp/s_library/interview/79/
- 81: テルモ: 北里が発見し、利根川が解明した「抗体」100年の謎
<https://www.terumo.co.jp/story/ad/challengers/19>
- 82: 厚生労働省: 第97回薬剤師国家試験問題及び解答
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/yakuzaishi-kokkashiken/kakomon-97.html
- 83: 斎藤博久: マスト細胞と好塩基球の起源に関するコンセプトの変遷. *臨床免疫・アレルギー科*. 2006; 46: 416-419.
<http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/Publication/0610SaitoBasophilMastOrigin-RinshoMen-eki.pdf>
- 84: 厚生労働省: 第104回医師国家試験の問題および正答について
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2010/04/tp0414-2.html>
- 85: Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al: World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis アナフィラキシーの評価および管理に関する世界アレルギー機構ガイドライン(日本アレルギー学会Anaphylaxis対策特別委員会翻訳). *アレルギー* 2013; 62: 1464-1500.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/arerugi/62/11/62_KJ00008987946/_pdf
- 86: 日本アレルギー学会: アナフィラキシーガイドライン(2022年8月30日第1版)
https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2022_0914.pdf
- 87: 日本麻酔科学会: アナフィラキシーに対する対応プラクティカルガイド
https://anesth.or.jp/files/pdf/response_practical_guide_to_anaphylaxis.pdf
- 88: Fisher MM: Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesthesia Intensive Care* 1986; 14: 17-21.
- 89: Pumphrey RSH: Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
- 90: 秋田大学: アレルギー・好酸球性炎症の研究
<http://www.med.akita-u.ac.jp/~gimclm/research.html>
- 91: MgKCa: 第15回臨床工学技士国家試験午前
<https://mgkca.com/question/kokushiview?n=15&am=1>
- 92: 斎藤博久: アレルギー用語の世界統一案解説. *小児科診療* 2005; 13: 1379-1383.
<http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/Publication/0508SaitoAllergy-ShonikaShinryo.pdf>
- 93: 厚生労働省: 第108回看護師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp190415-03_04_05.html
- 94: 厚生労働省: 第112回歯科医師国家試験問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/topics/tp190415-02.html
- 95: 厚生労働省医薬食品局: 医薬品・医療機器等安全性情報No.299(2013年2月): 副作用名「アナフィラキシー」について
https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyohou/299-5.pdf
- 96: 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1h.html>
- 97: Kounis NG, Zavras GM: Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991; 45: 121-128.
- 98: 厚生労働省: アレルギー反応に伴う急性冠症候群(コーニス症候群)について
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000851823.pdf>
- 99: Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* 1994; 370: 367-370.

- 100: Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, Morris SC, Strait RT: Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 449-457.
- 101: Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al: Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008; 28: 581-589.
- 102: Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al: Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
- 103: Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al: Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 8: 614.
- 104: Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al: Position paper: A revised nomenclature for allergy An EAACI statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
- 105: Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Oct 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
- 106: Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-628.
- 107: 片山 仁: 私と造影剤の関わり. *順天堂医学* 1999; 45: 176-183. https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjnmj/45/2/45_176/_article/-char/ja/
- 108: Mita H, Tadokoro K, Akiyama K: Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1133-1140.
- 109: Brasch RC: Allergic reactions to contrast media: accumulated evidence. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134: 797-801.
- 110: Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC, et al: Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209: 183-190.
- 111: Morcos SK: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br J Radiol* 2005; 78: 686-693.
- 112: Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A: Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 666-670.
- 113: Palmiere C, Comment L, Mangin P: Allergic reactions following contrast material administration: nomenclature, classification, and mechanisms. *Int J Legal Med* 2014; 128: 95-103.
- 114: Lasser EC: X-ray contrast media mechanisms in the release of mast cell contents: understanding these leads to a treatment for allergies. *Journal of Allergy* 2011; 276258. <https://www.hindawi.com/journals/ja/2011/276258/>
- 115: Szebeni J: Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol* 2014; 61: 163-173.
- 116: Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al: Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-241.
- 117: Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K: Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol* 2016; 26: 2148-2154.
- 118: 山口昂一, 片山 仁, 小塚隆弘, 佐古正雄, 鈴木宗治, 中田 肇, 他: ヨード造影剤予備テストの妥当性について検討する委員会報告. *日医放会誌* 1989; 41: 1439-1444.
- 119: Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, Kozuka T, Seez P, Matsuura K: Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting, a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1991; 178: 363-367.
- 120: 日本医学放射線学会: 放射線診療事故防止のための指針 http://www.radiology.jp/content/files/jikoboushi_shishin01.pdf
- 121: Pichler WJ: Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 301-305.
- 122: 橋爪秀生: p-i concept. *アレルギー* 2014; 63: 1140-1141.
- 123: Mayorga C, Fernandez TD, Montañez MI, Moreno E, Torres MJ: Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 2368-2381.
- 124: Ishizaka T: Analysis of triggering events in mast cells for immunoglobulin E-mediated histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 90-96.
- 125: Steinsky: Simplified coagulation cascade https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_simple.svg
- 126: Lieberman PL, Seigle RL: Reaction to radiocontrast material: anaphylactoid events in radiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 469-496.
- 127: Park HJ, Son JH, Kim TB, Kang MK, Han K, Kim EH, et al: Relationship between lower dose and injection speed of iodinated contrast material for CT and acute hypersensitivity reactions: an observational study. *Radiology* 2019; 293: 565-572.
- 128: Lasser EC: A coherent biochemical basis for increased reactivity to contrast material in allergic patients: a novel concept. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 1281-1285.
- 129: 医療事故調査・支援センター／一般社団法人日本医療安全調査機構 (2018年1月): 医療事故再発防止に向けた提言第3号「注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析」 <https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen-03.pdf>
- 130: 高峰譲吉博士研究会: Takadiastase, Adrenaline, Epinephrineの語源考 <https://npo-takamine.org/contribution/takadiastase-adrenaline-epinephrine/>
- 131: 厚生労働省: 「日本薬局方」ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>
- 132: 愛知県衛生研究所: 第十五改正日本薬局方が出ましたー高峰譲吉発見・命名の「アドレナリン」を日本名として採用! <https://www.pref.aichi.jp/eiseiken/3f/jph.html>
- 133: Brown AF: Anaphylactic shock: mechanisms and treatment. *J Accid Emerg Med* 1995; 12: 89-100.
- 134: 岡山大学薬学部: 第82回薬剤師国家試験 <http://owl.pharm.okayama-u.ac.jp/edu/nexam/82/sum.html>
- 135: 医薬品医療機器総合機構: ボスミン注1mg https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2451400A1030_1_07/
- 136: 医薬品医療機器総合機構: アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」(1mL) https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2451402G1040_1_04/
- 137: 医薬品医療機器総合機構: エビペン注射液0.15mg／エビペン注射液0.3mg https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2451402G2020_3_03/
- 138: 日本アレルギー学会: アドレナリンと α 遮断作用のある抗精神薬の併用禁忌に関する添付文書の改訂について (2018年3月29日) https://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?content_id=263

- 139: FrozenMan : Glucagon metabolic pathway to activate glycogen
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glucagon_Activation.png
- 140: フジテレビ：アンサンング・シンデレラ 病院薬剤師の処方箋
https://www.fujitv.co.jp/unsung/medical/index.html#medi_1_2
- 141: Simons FER, Gu X, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 871-873.
- 142: 厚生労働省：第99回看護師国家試験の問題および正答について
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2010/04/tp0414-3.html>
- 143: 厚生労働省：第109回医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryou/topics/tp150511-01.html
- 144: 日本医学放射線学会医療事故防止委員会 (2006年3月)：造影剤血管内投与のリスクマネジメント
http://www.radiology.jp/member_info/safty/20060301.html
- 145: m3.com臨床ニュース (2019年3月5日)：アナフィラキシー症例の最多原因は医薬品
<https://www.m3.com/clinical/news/663190>
- 146: メディカルオンライン医療裁判研究会：アナフィラキシーショックに対する救命措置とその記録
http://www.medicalonline.jp/pdf?file=hanrei_201604_01.pdf
- 147: 厚生労働省：第106回歯科医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryou/topics/tp130723-02.html
- 148: 日本医療機能評価機構医療事故情報収集事業：事例ID A1E60213EB6072AF0
<https://www.med-safe.jp/mpreport/view/A1E60213EB6072AF0>
- 149: 志賀 隆 (2019年4月7日)：アナフィラキシーには「オッサン筋注」か？エビペンか？ 過量なアドレナリンの投与を防ぐには
<https://www.m3.com/news/iryoishin/668671>
- 150: 千葉市救急業務検討委員会：救急活動時の救急救命処置による事故調査・検証報告書(令和4年2月15日)
<https://www.city.chiba.jp/somu/shichokoshitsu/hisho/hodo/documents/220311-3-2.pdf>
- 151: 厚生労働省：医師国家試験改善検討部会報告書について
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000079679_00001.html
- 152: 厚生労働省：第103回医師国家試験の問題および正答について
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/04/tp0422-1.html>
- 153: 厚生労働省：第114回医師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryou/topics/tp200421-01.html
- 154: Lightfoot CB, Abraham RJ, Mammen T, Abdoell M, Kapur S, Abraham RJ: Survey of radiologists' knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. Radiology 2009; 251: 691-696.
- 155: 坂本篤裕：放射線診療におけるリスクマネジメント 造影剤による急性副作用に対する処置. 日獨医報2004; 49: 95-103.
- 156: Nandwana SB, Walls DG, Torres WE: Radiology department preparedness for the management of severe acute iodinated contrast reactions: do we need to change our approach? AJR Am J Roentgenol 2015; 205: 90-94.
- 157: Asch D, Pfeifer KE, Arango J, Staib L, Cavallo J, Kirsch JD, et al: Benefit of epinephrine autoinjector for treatment of contrast reactions: comparison of errors, administration times, and provider preference. AJR Am J Roentgenol 2017; 209: 363-369.
- 158: 厚生労働省：第106回看護師国家試験の問題および正答について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryou/topics/tp170425-03_04_05.html
- 159: 厚生労働省：第106回看護師国家試験における採点除外等の取扱いをした問題について
https://www.mhlw.go.jp/general/sikaku/successlist/2017/siken03_04_05/dl/kangoshi_am10.pdf
- 160: 厚生労働省：第104回薬剤師国家試験問題及び解答
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198921.html>

注 釈

- 注1：第1著者の専門領域は死亡時画像診断／オートプシー・イメージング (Autopsy imaging : Ai) です(1,2)。医療裁判における生体画像～死亡時画像を鑑定する過程(3)で、数多くの裁判記録を読んできました。そして、麻酔科(求められる主な基礎医学知識は生理学、生化学、薬理学)に在籍して気管内挿管による全身麻酔を400例以上実施した経験と、7年間(週一回の割合)病理学教室で、顕微鏡を覗いていた経験があります。医療事故・紛争対応人材養成講座を受講していたことから、現所属病院では医療安全管理室室長を兼任しています。
- 注2：聖隷横浜病院アレルギー内科科長、NPO法人東京アレルギー・呼吸器疾患研究所理事長・所長。日本アレルギー学会認定専門医・指導医・代議員、日本禁煙学会専門医、日本内科学会認定医、日本温泉気候物理医学会温泉療法医・評議員、国際喘息学会日本・北アジア部会評議員、日本職業・環境アレルギー学会評議員、日本咳嗽学会評議員、臨床アレルギー研究会幹事、西横浜喘息・COPD懇話会発起人。喘息予防・管理ガイドライン2018作成委員、専門医のための遷延性・慢性咳嗽の診断と治療に関する指針2021年度版作成委員。第19回日本咳嗽研究会会長。テレビ出演多数。
- 注3：以前、中堅の心臓外科医から、「パウヒン弁ってどこでしたっけ?」と尋ねられて、驚いたことがあります。国家試験受験後、自分の専門領域以外の知識は忘れてしまいがちですし、その後に新しく加わった知見も多いことから、今回はできるだけ国家試験の過去問題を挿入して、知識を確認できるようにしました。その他、文章が無味乾燥にならないよう、史のエピソードや語源などにも言及しました(第1著者は歴史好きなのです(6~8))。
- 注4：ラテン語で否定のimと兵役や課税のmunusを足して、免役、免税のimmunitusになりました。これが免疫(immunity)の語源です。兵役や課税のmunusは、日本史上、飛鳥時代から奈良時代にかけての税制度「租・庸・調(そ・よう・ちょう)」の「庸」(＝京で労役、またはその代わりに米や布を納める税)に当たります。
- 注5：14世紀のベスト大流行の頃から、「メメント・モリ(memento mori)／死を思え、死を忘れるな」の説教が広く行われ、教会や墓地には「死の舞踏(dance of death)」と言われる生者と死者の舞踏行列が描かれるようになりました(図1)。これは、身分や立場を越えて平等にやってくる死の普遍性を示しています。ラテン語のmor, mortは死を表し(6)、それは「死者は生者に教える／屍は生ける師なり(Mortui Vivos Docent)」(12)という標語内にも入っています。
- 注6：日本では、1976年に天然痘ワクチン接種が廃止されました。2022年5月以降、サル痘流行国への海外渡航歴のないサル痘患者が、ヨーロッパやアメリカ等で報告されています(13,14)。サル痘は、天然痘ワクチンによって約85%の発症予防効果があるとされています。
- 注7：現在でも毒ヘビにかまれた場合に血清療法が施行されます。血清療法は、免疫記憶を作らないので、予防には役立ちません。
- 注8：キラーT細胞のキラー／殺し屋という言葉遣いはあまり良くないと反省から、最近は細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell : Tc)や細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T lymphocyte : CTL)という言葉が好まれています。
- 注9：獲得免疫系ができたことで、自然免疫系にはない免疫記憶という画期的な武器を持つことになりましたが、アレルギーという制度矛盾を抱え込むようになり、両刃の剣となっています。
- 注10：抗体は細胞と比べると非常に小さく、血清(血液から血球成分を除いた液性成分)内に含まれていることから、抗体による免疫を液性免疫と呼びます。
- 注11：顆粒性白血球(顆粒球)の名前は、どの染料に染まりやすいか

という性質がそれらの由来になっており、染色によって3種類に区別されます。中性染色液で良く染まる顆粒球が好中性顆粒球(好中球)、酸性染色液(エオシンという赤い色素)で良く染まる顆粒球が好酸性顆粒球(好酸球)、アルカリ性(塩基性)染色液で良く染まる顆粒球が好塩基性顆粒球(好塩基球)です。好中球neutrophilの語源は、‘ラテン語ne(否定not)+uter(どちらかeither)→どちらでもないneither’ + ‘ギリシア語phile(愛love)’です。好酸球eosinophilのeosはギリシア神話の暁の女神に由来しています。好塩基球basophilのbasoは塩基baseのことです。木灰(昔のアラビア人はアルカリと呼んでいました)を強熱すると、灰の一部は主に二酸化炭素となって消え、さらに強いアルカリ性物質が残ります。当時の人達は、加熱した後に残る部分はもとの灰よりも堅固な物質だと思い、ギリシア語の基礎(basis)にちなんで、塩基(base)と名付けました。

注12: 19世紀後半、ロシアの微生物学者イリヤ・メチニコフは白血球(好中球、単球)の食食作用を発見し、食食作用が体内に侵入した異物の排除に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。それまで、免疫の主体は液性因子と考えられていましたので、食細胞の発見は自然免疫研究の始まりとされています。メチニコフは、腸内細菌研究からヨーグルト不老長寿説(ヨーグルトを毎日食べているコーカサス地方の住民に長寿が多いのは、ヨーグルト中の乳酸菌が腸内で腐敗物質を作る有害菌を減らすため)を唱えたことでも有名です。

注13: サイトカイン(cytokine)は、cyto(cell)+kine(movement)というギリシア語由来の造語です。サイトカインは細胞から分泌される低分子タンパク質の総称で、細胞間の情報を伝達して、相互作用に関与する生理活性物質の総称です。ケモカイン(chemokine)は、化学走化性を持つchemotactic cytokineの略で、好中球や単球はケモカインが濃い方向へ引き寄せられます。新型コロナウイルス感染症の重症化の原因の一つは、血中サイトカインが異常上昇して重症炎症を起こす免疫暴走/サイトカインストーム(cytokine storm)です。致死的な呼吸不全に陥ることが知られており、炎症メディエーターの産生や活性を抑制するため、さまざまな抗炎症剤が使用されます。

注14: apo 離れて+ptosis 下降から、枯葉が枝から落ちる様子想像して下さい。

注15: マスト細胞は多くの顆粒を有する比較的大型の細胞です。1879年にバウル・エールリヒがこの細胞を発見したとき、栄養分の入った顆粒がぎっしり詰まった、周囲組織を栄養する細胞と勘違いをして、古代ギリシア語で乳房を意味するmastosから、マスト細胞と名付けました(36)。たくさんの顆粒は外部から物質を取り込んで膨れているようにも見えて肥満を想起させるためか、日本語では肥満細胞と訳されています。

注16: 炭素と炭素の間に二重結合が全くない脂肪酸を飽和脂肪酸、二重結合がある脂肪酸を不飽和脂肪酸と言います。

注17: COXには2種類あり、COX1は血小板、消化管、腎臓に常時発現しており、血小板凝集促進、消化管粘膜血流維持、腎血流維持に必要です。COX2は炎症で誘導され、炎症を促進します。そのため、解熱鎮痛薬を使ってCOXを抑えたとき、副作用として、胃腸粘膜障害や腎障害が出現します。そして、アラキドン酸がロイコトリエンへ大量に代謝されて増加して、喘息発作を起こすのがアスピリン喘息の発生機序です。

注18: 好中球やマクロファージの表面には補体(C3b)と抗体(IgGのFc部分)それぞれに対する受容体があり、病原体と結合しやすくなっています。

注19: 自己免疫性に補体が自己の赤血球を傷つけると溶血します。

注20: 歴史的に人類は寄生虫の排除にI型アレルギーを利用してきましたが、寄生虫感染の減少に伴って、I型アレルギーの機構だけが残った(戦うべき病原体がいなくなったので、仕事なくなった免疫系は病原体の代わりに自己を攻撃するようになった)と考えられています。花粉自体は本来無害ですが、寄生虫の構成成分との類似性から、寄生虫に感染したときと

同様にそれを排除しようとする反応(I型アレルギー)が起こります。

注21: これらのサイトカインは、Th2細胞だけでなく、好酸球、肥満細胞、2型自然リンパ球(innate lymphoid cells: ILCs)(47~49)などの細胞も産生することから、最近では2型サイトカインと呼ぶようになりました。

注22: ‘Th2細胞が産生するインターロイキン4がB細胞の抗体産生を制御している’と免疫学の教科書には長らく記載され、ドグマとなっていました。2012年以降、それが修正され(50)、教科書も書き換えられつつあります。

注23: 抗原を提示している樹状細胞は、リンパ節で手当たり次第にナイーブヘルパーT細胞と密に接して、提示しているMHCクラスII+抗原ペプチドにぴったり合うT細胞の抗原認識受容体を探します。T細胞抗原認識受容体の形状は1000億以上もあるので、ぴったり合うものが見つかります。

注24: これに対して、マクロファージはリンパ節へ移動することではなく、感染巣に留まり、最前線の兵士として細菌やウイルスと戦います。

注25: ウイルス感染細胞では、ウイルス由来の異常ペプチドが提示され、免疫系はそれを異常と認識します。

注26: この問題は、‘問題としては適切であるが、受験者レベルでは難しすぎるため。’という理由で、採点対象から除外されました。

注27: CD(clusters of differentiation)分類は、細胞表面の抗原分子を認識するモノクローナル抗体の国際分類です。当初、白血球の分化(differentiation)に関与する表面抗原を同じように認識するモノクローナル抗体群はひとつのクラスターclusterで分類され、CD分類と名付けられました。CD分類はモノクローナル抗体の分類ですが、それが認識する表面抗原の名称にも用いられます。現在では白血球以外にも、血小板、赤血球、血管内皮などの表面抗原や細胞内抗原にもCD分類の適応が拡大されており、350種類以上の表面抗原が認識されています。

注28: クラスI MHC分子はCD8、クラスII MHC分子はCD4という対の覚え方は、 $1 \times 8 = 2 \times 4$ です。T細胞がMHC分子上に提示された抗原を認識するときに、CD8はMHCクラスI分子と、CD4はMHCクラスII分子協調的に働く(図10)ことから、CD4、CD8はT細胞補助受容体と呼ばれます。

注29: 輸血用の血液製剤に放射線照射される理由は、ドナーのリンパ球を根絶して輸血後移植片対宿主病(GVHD)を予防するためです。

注30: ここに挙げたのは代表的なヘルパーT細胞の種類で、実際にはこれら以外にも多くの種類に分化します。

注31: 2型ヘルパーT細胞が産生するインターロイキン13, 10, 4, 5, 6の番号は‘13歳はお年頃’で覚えることができます。これらのTh2型サイトカインの産生を主軸とする炎症反応を2型炎症と言います。以前はTh2型炎症反応と呼ばれていましたが、Th2細胞以外に自然リンパ球などの関与も知られるようになったので、2型炎症反応へ改められました。Th2細胞が抗原特異的に活性化するのに対して、2型自然リンパ球は抗原認識機構を介さずに活性化します。

注32: インターフェロンガンマ遊離試験(interferon- γ release assays: IGRA)は、血液を使って結核菌に感染しているかどうかを診断する検査です。結核に感染しているヒトの血液中には、結核菌に特異的なタンパク抗原に対して抗原特異的に反応するTリンパ球が存在します。結核菌特異抗原でそれを刺激して、産生されたインターフェロンガンマを測定して、感染を診断します。

注33: 2019年のTBS金曜ドラマ「インハンド」第11話は、衛生仮説が背景テーマでした(71)。寄生虫学者役の山下智久氏が、「衛生仮説を知っておられるのですね」と発言している場面がありました。寄生虫感染によって免疫系が調整されているという考え方は衛生仮説に基づいています。実際に、寄生虫感染者では非感染者よりもCOVID-19重症化の割合が有意に低い

と報告され、Th2型免疫応答の活性化によって、COVID-19重症化の原因となるTh1型免疫応答の暴走が抑制されていると推測されています(72,73)。

注34: 細胞膜結合型IgMは分泌型IgMとは異なり、抗原受容体としてBリンパ球の表面に存在する免疫グロブリンです。抗体は分泌型の免疫グロブリンです。

注35: 例えばインターロイキン4によりIgM→IgEへ、インターフェロングammaによりIgM→IgGのクラススイッチが誘導されます。

注36: 石坂夫妻は自分達の皮膚などで実験し、微量のIgEを発見しました。文献77, 78にその写真が掲載されています。IgEのEの由来は、アレルギー性皮膚反応の紅斑(erythema)のEです。

注37: 実は教科書によって数が異なっています。

注38: おもしろくてためになる細胞擬人化漫画「働く細胞(清水茜原作、講談社刊)」に登場するマスト細胞は、白衣を着た黒髪ロングの美女として描かれています。他の細胞から「肥満細胞」、「ヒステリー細胞」と呼ばれると激怒します。第1巻第2話「スギ花粉アレルギー」では、B細胞がIgEを、そしてマスト細胞がヒスタミン取扱マニュアルに基づいてヒスタミンを放出すると、体内では大噴火(くしゃみ)、鼻粘膜の地殻変動(鼻づまり)、涙による大洪水が起こりました。そのときの会話は次のようでした。

一般細胞「どうしてくれるんだB細胞!! そもそもお前が抗体をガバガバと使うから!!」

B細胞「お お 俺のせいじゃないよ!! 悪いのはヒスタミンだろ!!」

一般細胞「マスト細胞のせいかな!!」

マスト細胞「アタシのせいじゃないわ IgEが原因よ!! アタシ マニュアル通り仕事しただけだもん!!」…。

注39: アナフィラキシーの補助診断となる主な検査は、ヒスタミンとトリプターゼです(85~87)。ヒスタミンの半減期は15~20分と非常に短く、アナフィラキシー発症後30分以内に基準値に戻るため、発症から5~10分以内の採血が必要です。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分で尿中に排泄され、数時間は検出可能です。トリプターゼの半減期は1.5~2.5時間とヒスタミンのそれよりも長く、採血時間に少し余裕がありますが、感度は低いです。

注40: ここで言及している遅発性反応(late-phase reaction)は、IV型アレルギー(抗体が関与しない、T細胞による免疫応答)の遅延性反応(delayed-type reaction)とは異なります。

注41: 20世紀初頭、コート・ダジュールにあるモナコでは海水浴客が電気くらげ(カツオノエボシ)に刺される事故が相次ぎ、問題となっていました。事態を重く見たモナコの皇太子がリシェとポワチエにくらげ毒素の研究を依頼しました。彼らはフランスに帰国後、カツオノエボシは入手困難だったので、イソギンチャクから毒素を抽出して研究しました。

注42: 最初は、防御を意味するギリシャ語phylaxis (guard, defence, protection)に、否定を表す接頭語aを付け、無防御の意味でaphylaxisを提案したようです。しかし、語呂が悪かったので、ana- (upward, excessive)を付け、過剰防御の意味でanaphylaxisと命名しました。

注43: アナフィラキシーが急性冠症候群を起こす病態は、コーニス(Kounis)症候群と呼ばれています(97,98)。ヒスタミンは冠動脈を攣縮させます。冠動脈プラークがあれば、それが破裂し、血小板活性化から血栓を形成して、冠動脈を閉塞することがあります。トリプターゼやキマーゼもプラーク破裂を起こすことがあります。コーニス症候群が起こった場合、アナフィラキシーと急性冠症候群の両方の治療を並行して行わなければならない。2022年7月、造影剤の添付文書の重大な副作用の項目に、「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」が追記されました。造影剤によってコーニス症候群が起きた場合、冠動脈血管造影で造影剤を使用せざるを得ない悩ましい状況に陥ります。

注44: IgE, マスト細胞, ヒスタミンが関与するアナフィラキシーが

有名ですが、IgE遺伝子欠損マウスやマスト細胞欠損マウスを用いた研究から、マウスにおいてはIgEやマスト細胞を介することなくアナフィラキシーを発症する経路が明らかとなりました(99~103)。このIgE非依存性経路では、IgG, マクロファージや好塩基球、血小板活性化因子が関与します。

注45: CT造影剤の副作用に関して引用が必須となっている、いわゆる片山レポート(106)を執筆された片山仁先生は、定年退職記念講演会の最後に次のように述べられました(107)。「最後に一言。造影剤が良くなったといっても完璧なものはない。人体にとってはあくまで異物であるし、副作用もある。特に喘息患者への投与は注意してほしい。イオン性は絶対脊髄腔内に注入してはいけない。適応と用法をきちんと守って使って欲しい。今、われわれのところで免疫学的手法を使って副作用の発症機序を何とか極めようとしているが、なかなか難しい。良い実験モデルが見つからない。…」 造影剤過敏症の発症機序は単一ではないことが、その研究を難しくしています。

注46: 実は、造影剤過敏症の少なくとも半数は免疫学的機序(アレルギー)で起こされているのではないかと報告(116)もあります。

注47: あるCT造影剤を使用して過敏症が起こったときに、それをヨードアレルギーと安易に呼ぶことも正しくありません。本当のヨードアレルギーであれば、別の種類のヨード造影剤に変更することで過敏症を回避すること(117)はできません。

注48: 例えばイオメプロールの分子式は $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ となっていますので、分子量は、 $12 \times 17 + 1 \times 22 + 127 \times 3 + 14 \times 3 + 16 \times 8 = 777$ となります。他のヨード造影剤も、800前後の分子量です。これに対してIgEの分子量は約19万です。

注49: 近年、Pichlerが、pharmacological interaction with immune receptors (p-i concept)という薬剤過敏症に関する新しい概念を提唱しました(121~123)。薬剤はT細胞受容体やMHCに緩く結合(共有結合とは異なり、イオン結合、水素結合、電気陰性度によるもの、ファンデルワールス力などの親和力)しただけで、T細胞を刺激し、抗体を産生することなく過敏症反応を誘発するという考え方です。これは遅延性の薬剤過敏症の機序を説明する仮説として注目されています。

注50: 現在、臨床現場で使用されている非イオン性水溶性ヨード造影剤は、それ以前に使用されていたイオン性造影剤に比べて浸透圧が低いことから低浸透圧造影剤と呼ばれています。しかし、造影剤300mgI/mL濃度の浸透圧は対生食比2~4と、血漿の浸透圧(280~290mOsm/kg)の数倍となっています。造影剤注入時の熱感も造影剤の浸透圧に依存します。

注51: 採血した血液を試験管に入れると血液は凝固します。これはガラスという異物に接触することで起こり、試験管で再現できる凝固反応として知られています。体外循環などで血液が医材と接触すると内因系凝固経路が活性化しますので、抗凝固作用を持つヘパリンを加えます。

注52: 投与する造影剤の減量や注入速度の低下は急性過敏反応の頻度を減少させると報告されています(127)。造影剤を減量したり、注入速度を低下させると、造影剤は血液内で希釈されやすくなります。造影剤流入経路に沿った浸透圧変化や化学毒性が軽減されると、それに伴って、マスト細胞、好塩基球への刺激や血管内皮細胞傷害の程度も軽減します。造影剤の急性過敏症の危険因子として、気管支喘息は良く知られています。その明確な機序はまだ解明されていませんが、喘息やアレルギーを持った患者では第XII因子が増加しているためではないかという推測があります(128)。

注53: 最新のアナフィラキシーガイドライン2022(86)上では、アドレナリンの最大投与量は成人0.5mgであり、簡素化して成人0.5mgとしてもよいと記載されています。

注54: アドレナリン(adrenaline)はラテン語系の語形成で、腎臓を意味するrenesの形容詞形renalisの語頭に前置詞ad(英語のtoに相当)を付加しています。エピネフリン(epinephrine)はギリ

シア語系の語形成で、腎臓を意味する nephros が形容詞化し、これに前置詞 epi (ラテン語の ad と同じ) を付加しています。

- 注55: オームの法則: 電圧=電流×抵抗と同様に、血圧=心拍出量×血管抵抗の関係があります。そして、心拍出量=心拍数×一回拍出量です。 β 1刺激は、収縮力と収縮数の両方を増やして、心拍出量を増やします。 α 1刺激は、血管を収縮させ、血管抵抗を上げます。血管収縮で血管性浮腫やじんま疹も軽快します。
- 注56: ノルアドレナリンは β 2作用がないので昇圧反転を起こしません。そのため、昔の精神病院では救急治療時、アドレナリンの代わりにノルアドレナリンを利用していたことがありました。
- 注57: Gタンパク質のGはグアニンヌクレオチド結合の略です。アデニル酸シクラーゼのシクラーゼ(cyclase)は‘環状にする酵素’で、ATPをcAMP=‘環状のAMP’に変換します。アドレナリンやグルカゴンをファーストメッセンジャー、cAMPをセカンドメッセンジャー(受容体に基質がやってきたというメッセージを細胞内に伝える役割から)と呼びます。
- 注58: アドレナリン注射液の用量も、アナフィラキシーショック時には0.3mg筋肉内注射、心肺停止状態に陥ってからは1mg静脈注射と変化していました。
- 注59: アドレナリンは、その血管収縮作用から手術時の局所止血や鼻出血などに対して用いられます(ガーゼ等に含ませ創面を覆ったり、鼻腔内へ充填したり、皮下に局所注入したりする)。局所麻酔薬のキシロカインには、‘E入り’という種類があります。このEはエピネフリンを指しています。これを用いて浸潤麻酔をした場合、アドレナリンの血管収縮作用で、出血量が少なくなります。
- 注60: CT造影剤による死亡事故の裁判後、人生が激変してしまった先生から、‘一度訴訟に巻き込まれると、精神的、肉体的、金銭的に大きな負担がかかる’と直接伺ったことがあります。医療訴訟は、遺族、病医院、医師に非常に大きな負担をかけ、病医院の倒産や医師の立ち去りにつながります。
- 注61: アドレナリンが必要時に投与されなかった間違いの原因は文献5で述べました。それらは、‘アドレナリンとノルアドレナリンの区別が付いていない’、‘アドレナリンとボスミンが同

じ物質であることが認識されていない’、‘単なる薬剤名称間違い’などでした。

- 注62: 間違っ過ぎて過量投与してしまった医師も、内因性アドレナリン分泌でドキドキが止まらなかったようです。
- 注63: 研修医の先生や慣れない当直アルバイトの先生用に、‘アドレナリン0.3mg筋注’を‘オッサン(0.3mg)キンチュウ!’と呼んで、覚えやすく、そして忘れにくくしています。知識として知っているだけでなく、緊急時に使いこなせる小脳レベルにしておく必要があります。
- 注64: アナフィラキシーに対応するアドレナリンの静脈内注射は、絶対禁忌ではありませんが、『注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析』(129)は、『アナフィラキシーの初期治療としてアドレナリンを静脈内注射する場合は、その投与量・投与速度に細心の注意を払う。医師による継続的な観察や、生体監視装置によるモニタリング等が可能な手術室等の限られた場所において、アドレナリンの静脈内注射が可能となる。』と記載しています。アナフィラキシー発生時、麻酔科医や救命救急医以外の医師が、アドレナリン1mg/mlを生理的食塩水19mlで希釈し、そのうちの1mlを緩徐に静脈内に注入するといった操作を落ち着いてできるとは思えません。生兵法は大怪我のもとなので、原則的に禁忌となっています。
- 注65: ボスミン(135)、アドレナリンシリンジ0.1%(136)、エピペン(137)は全て1mg/1mlの0.1%アドレナリン液(1,000倍アドレナリン)です(図23, 表6)。アメリカには、静注用に1mg/10mlの10,000倍液があります。
- 注66: 麻酔科医の坂本篤裕氏(現日本医科大学麻酔科学大学院教授)は、緊急治療における放射線科医の役割を次のように述べています(155)。『放射線科医と蘇生医の役割分担は個々の施設により異なってくる。救急蘇生対応が不十分であるほど、放射線科医の緊急処置の習熟が必要となってくる。…。放射線科医は蘇生医への応援要請のタイミングを逃すことなく、また最低限の心肺蘇生法の習得とともに、蘇生医を待つことなく迅速に施すべき処置について習熟しておくことが肝要である。』

Understanding the Pathophysiology of Contrast Media-induced Anaphylaxis and How to Manage It

Seiji Shiotani¹⁾, Satoshi Suda²⁾, Naoto Watanabe³⁾

¹⁾Department of Radiology / Medical Safety Manager, Seirei Fuji Hospital

²⁾Pharmacy Division / Medical Safety Manager, Seirei Fuji Hospital

³⁾Department of Allergy Internal Medicine, Seirei Yokohama Hospital

Abstract

In this review, the pathophysiology of anaphylaxis caused by contrast media and how to manage it from the viewpoint of medical safety are presented. Anaphylaxis is divided into allergic anaphylaxis associated with IgE and IgG and non-allergic anaphylaxis not associated with them. Most cases of contrast media-induced anaphylaxis are considered non-allergic. When a contrast medium is injected into a blood vessel, changes in blood osmotic pressure, adhesion of the contrast media to IgE on mast cells, and activation of the intrinsic coagulation pathway and the complement system occur, which stimulate mast cells to degranulate histamine, etc. Anaphylaxis is the ultimate hypersensitivity reaction that can rapidly lead to death. In the event of allergic or non-allergic anaphylaxis, adrenaline 0.3-0.5 mg should be administered immediately intramuscularly into the anterolateral thigh. National medical examination-level knowledge of immunology, pathology, and pharmacology is very helpful in understanding the above. Therefore, many past questions of medical national exams have been posted.

Keywords

Contrast media, Allergy, Hypersensitivity, Anaphylaxis, Adrenaline

Received: August 23, 2022 Accepted: December 20, 2022

Corresponding author: Seiji Shiotani

Department of Radiology, Medical Safety Manager, Seirei Fuji Hospital

3-1 Minami-cho, Fuji, Shizuoka 417-0026, Japan

E-mail: s.shiotani@sis.seirei.or.jp