

別紙1:ヨード造影剤のショックについて

ヨード造影剤のショックについて

XXX病院 薬剤科 勉強会

開示すべきCOIはありません

A社 学術部
宇野 勝次

ショックとは

定義

末梢循環不全を意味し、重要臓器の血流(特に微小循環)が障害されて起こる急性の疾患群

分類

1. アナフィラキシーショック
2. 神経原性ショック(脊髄損傷など)
3. 敗血症性ショック(緑膿菌感染症によるエンドトキシンショック)
4. 出血性ショック(外傷性臓器出血、消化管出血など)
5. 心原性ショック(心筋梗塞など)
6. その他のショック(重症熱傷、肺塞栓症、糖尿病性アシドーシスなど)

アナフィラキシーショックとは

語源

アナフィラキシー(Anaphylaxis):
ギリシャ語のana(ana: 反抗して)とφύλαξις(phylaxis: 防御)を語源とする

従来の定義

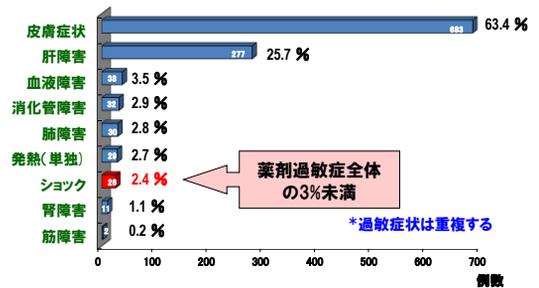
I型アレルギー(IgEを介した)反応に基づいてヒスタミンなどのメディエーターにより毛細血管拡張や血管透過性亢進が起こり、血液の循環障害により重要臓器で低酸素や機能障害が起こっている状態
> IgEが介在しないショック症状は“アナフィラキシー様症状”と命名

定義の変更

世界アレルギー機構(World Allergy Organization, WAO)
2004年広義の概念を提唱
“アナフィラキシー”: 重症で致命的な全身に及ぶ過敏症反応
> “アナフィラキシー様(anaphylactoid)”と言う用語は用いない
> “アレルギー性アナフィラキシー”と“非アレルギー性アナフィラキシー”に分類

薬剤性ショック症状の頻度

水原郷病院の過去15年間(1990-2004年)の
薬剤過敏疑症患者1,078例の過敏症状の頻度



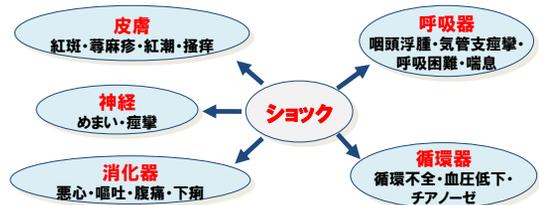
薬剤性ショックの発現率

水原郷病院の過去15年間(1990-2004年)における
薬剤性ショックの発現率

服薬人数	ショック発現人数	ショック発現率(人数に対して)	
180,000	26	0.014%	約1人/7千人
処方件数	ショック発現件数	ショック発現率(処方に対して)	
2,700,000	26	0.001%	約1件/10万処方

アナフィラキシーショックの症状

初期症状: 口内異常感、痒痒感、痺れなどの初期症状に続いて、
気分不快、冷汗、めまいなどの意識障害が現れる



別紙1:ヨード造影剤のショックについて

アナフィラキシーショックの重症度

◆軽症

▶ 血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度

目安となる徴候：注射部から中枢に向けての熱感・疼痛、悪心・嘔吐、くしゃみ、掻痒感、蕁麻疹

◆中等症

▶ 血圧低下、軽度の気道閉塞症状を認めるが、意識障害はみられない

目安となる徴候：血圧低下(収縮期血圧 70~80mmHg)、顔面蒼白、発汗、冷汗、強い嘔吐、気道閉塞、呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支痙攣、咳嗽、喘鳴

◆重症

▶ 意識低下・喪失と高度の気道閉塞を伴う病態

目安となる徴候：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈(期外収縮・発作性頻拍)、痙攣、高度の喘鳴、泡沫状の喀痰
さらに進行⇒四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止状態

アナフィラキシーショックの治療

処置項目	具体的な処置・治療
1. 気道確保	気管内挿管⇒不可能:輪状甲状間膜切開
2. 呼吸管理	高流量(6~8L/min)の酸素を投与
3. 循環保持	乳酸リンゲル液又は生食(10mL/kg/hr)を点滴
4. アドレナリン投与	アドレナリン0.1%液(0.5mg)を筋注
5. ステロイド投与	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル500mg~1000mgを点滴
6. 抗ヒスタミン薬投与	クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mgを静注
7. 呼吸の改善	気道閉塞:アドレナリン0.1%液を吸入 気管支痙攣:アミノフィリン250mgを静注
8. 循環の改善	血圧低下が遷延⇒昇圧薬投与 ドパミンを1~5 μg/kg/minで点滴
8. 痙攣の抑制	ジアゼパム10mgを筋注

アナフィラキシーショックの救急処置

1. 自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに原因物質(抗原、薬など)の除去や投与を中止する。
2. バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。
※バイタルサイン:心拍(数)・呼吸(数)・血圧・体温・意識

アナフィラキシーショックのABC

A: Airway
(気道確保)

B: Breath
(呼吸管理)

C: Circulation
(循環保持)

具体的な救急処置	目的
1. 頭を低く寝かせる ▶ 足側を15~30cm高し、寝かせる	脳血流の確保 心拍出量の保持
2. 気道の確保 ▶ 頭部後屈顎先挙上法	気道閉塞の改善
3. 呼吸の管理 ▶ 人工呼吸	呼吸の改善

アナフィラキシーショックの治療:軽症

1. 輸液投与: 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間で開始する
心不全患者や高齢者の場合は適宜減量する
2. 酸素投与: 十分な酸素投与を行う
3. 対症療法: 必要に応じて行う
※抗ヒスタミン薬(マレイン酸クロルフェニラミン 5mg 静注)の投与
4. エピネフリンの投与: 症状の改善がみられない場合は反復投与
1) アナフィラキシーショックの治療薬の第一選択薬⇒エピネフリン
2) エピネフリン0.1%液0.2~0.5mgを皮下注射あるいは筋注

アナフィラキシーショックの治療:中等症~重症

1. エピネフリンの投与: エピネフリン0.1%液を0.2~1mg皮下注or筋注
※静注を要する場合、エピネフリン0.25mgの10倍希釈をゆつくり静注し、効果不十分な場合、5~15分おきに追加投与
2. 輸液投与: 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間で開始
3. 酸素投与および気道確保: 高濃度(60%以上)の酸素投与
1) 効果不十分な場合⇒気管内挿管⇒100%酸素での人工呼吸に切り替える
2) 喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可の場合⇒輪状甲状間膜切開を行う
3) 咽頭狭窄⇒エピネフリン0.1%液の吸入
4) 気道痙攣⇒アミノフィリンの有効血中濃度維持療法
4. 循環管理: 血圧低下が遷延⇒昇圧剤を併用
※昇圧剤投与: ドパミンを1~5 μg/kg/分点滴静注を併用
5. ステロイド投与:
※ヒドロコルチゾンコハク酸エステルを500mg~1000mg点滴静注
6. 抗ヒスタミン薬:
※クロルフェニラミンマレイン酸塩を5mg静注



アドレナリン(エピネフリン)

◆アナフィラキシーショックの治療薬の第一選択

作用: アドレナリン⇒非選択的α作用薬(α作用=β作用)

アドレナリン受容体	ショック関連の作用
α1	末梢血管収縮 ⇒血圧上昇、脳血流の増大、皮膚粘膜充血の抑制
α2	血小板凝集 特定の血管平滑筋収縮
β1	心機能亢進(心拍数、拍出量)
β2	気管支平滑筋弛緩 肥満細胞の脱顆粒抑制 血管拡張、骨格筋収縮
β3	心筋収縮抑制

別紙1:ヨード造影剤のショックについて

アナフィラキシーショックの緊急補助治療

エピベン®(アドレナリン)

蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する緊急補助治療剤で、0.15mg製剤と0.3mg製剤(筋注)がある。(推奨用量:0.01mg/kg)

アナフィラキシーショックを発現する危険の高い患者に医師が自己注射として処方することができる。



カバーキャップをとる 片手で握る 安全キャップを外す 先端を垂直に押し付ける 数秒間待つ 数秒間揉む

薬剤の使用上の注意

アドレナリンの使用上の注意:アドレナリン投与自体によるショック

アドレナリンのβ作用により骨格筋の血管拡張が起こって血流が倍近くになる。気管支喘息発作時は強い低酸素状態にあり、全身に低酸素状態の血液がさらに強く流れてショック状態をひき起こす可能性がある。したがって、喘息患者に対しては、アドレナリンの皮下注射(あるいは筋肉内注射)は患者の発作の状態(低酸素状態にあるかどうか)をよく観察して投与する必要がある。

併用禁忌:

カテコラミン製剤・アドレナリン作動薬(イソプレナリン)⇨不整脈・心停止

ステロイドの使用上の注意:

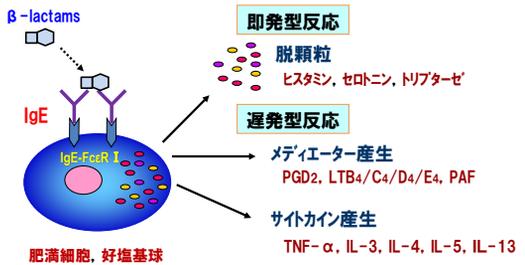
ステロイドの投与により、**肺炎感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分の注意が必要である。

併用禁忌:生ワクチン⇨感染症誘発

その他の治療薬

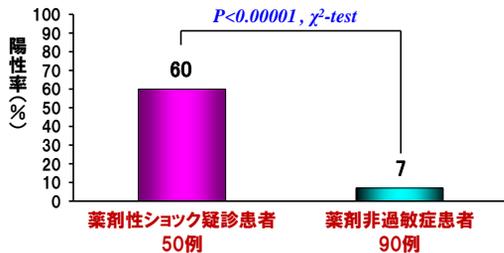
治療薬	ショック関連の作用
抗ヒスタミン剤 (クロルフェニラミン)	ヒスタミンとヒスタミンH ₁ 受容体の結合を阻害して、ヒスタミンの作用を抑制
ステロイド剤 (ヒドコルチゾン)	血管透過性抑制、白血球遊走抑制、アラキドン酸代謝抑制、炎症性サイトカインの産生抑制
昇圧剤 (ドパミン)	心収縮力増強、心拍出量の増加、腎血流量の増加により血圧上昇
テオフィリン製剤 (アミノフィリン)	気管支拡張作用による気管支喘息の改善
抗痙攣剤 (シアセハム)	γ-アミノ酪酸(GABA _A)レセプター中に存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合してGABA _A レセプターの機能を亢進し、鎮静・催眠作用、抗不安作用および抗痙攣作用を発現

アレルギー性アナフィラキシーショックのメカニズム

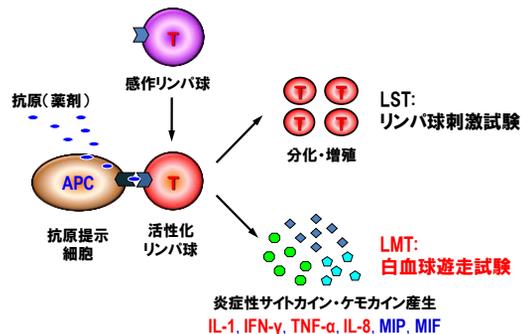


薬剤性ショックにおける白血球遊走試験(LMT)の陽性率

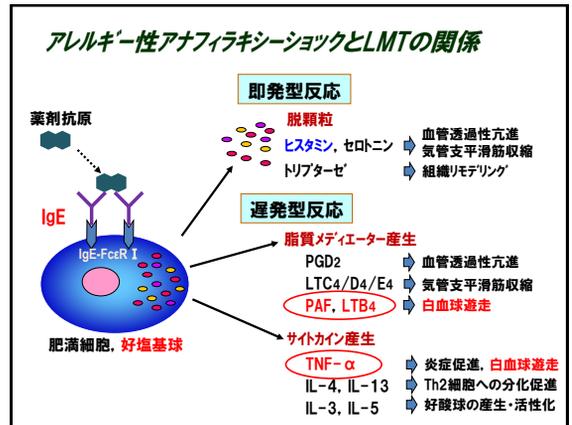
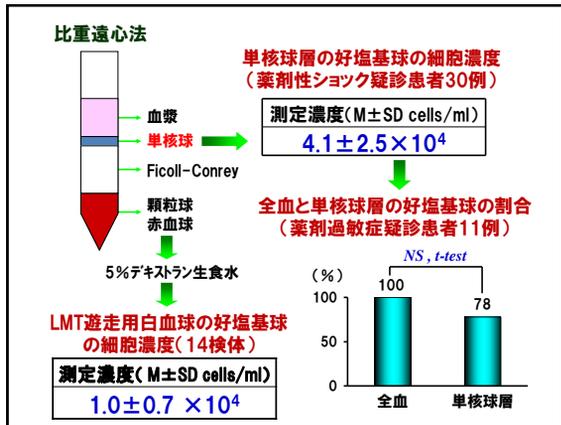
水原郷病院(他施設)の過去18年間における薬剤性ショック疑診患者50例のLMT結果



白血球遊走試験の原理



別紙1:ヨード造影剤のショックについて



即時型過敏症ではTh1とTh2が混在

> β-ラクタム系抗菌薬過敏症患者(単核球に薬剤抗原刺激)

過敏反応	症例数	IL-4 mRNA	IFNγ mRNA	発現量
即時型	11	5	11	IFNγ > IL-4
遅延型	8	0	6	IFNγ > IL-4

Gaspard I, et al: IL-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions, *J Clin Immunol*, 20: 107-116, 2000

> ハウスダスト過敏症患者(単核球にダニエキスを刺激)

● IL-4とIFNγが共に上昇⇒感作Th1と感作Th2が混在

Laan MP, et al: Differential mRNA expression and production of interleukin-4 and interferon-gamma in stimulated peripheral blood mononuclear cells of house-dust mite-allergic patients, *Eur Cytokine Netw*, 9: 75-84, 1998

LMTがアナフィラキシーショックに有効な理由

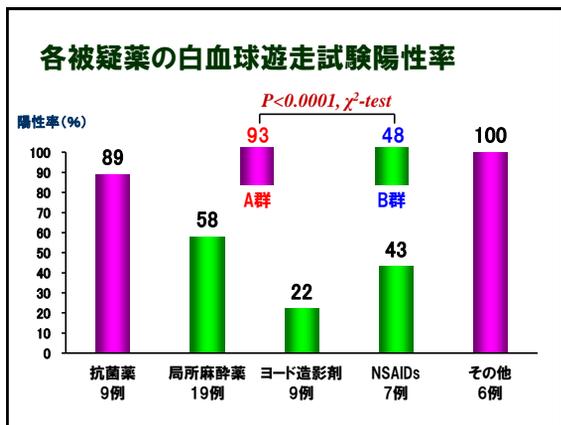
- 単核球層に好塩基球が混在⇒薬物抗原刺激により薬物特異的IgE結合の好塩基球から遅発反応で白血球の遊走に作用するLTB4, PAFおよびTNF-αが産生。
- 即時型過敏反応の患者のリンパ球⇒感作Th2細胞だけでなく、感作Th1細胞も混在⇒薬物抗原刺激によりTh1細胞からIFN-γ, 単球からIL-1やTNF-αが産生。

↓

I型アレルギー反応でもLMTは陽性を示す

↓

薬剤性ショックにLMTは有効性が高い



薬剤性ショックとアレルギー反応の関与

起因薬剤	主な発症機序	アレルギーの反応関与
β-ラクタム系抗菌薬	アナフィラキシー反応	アレルギー反応
NSAIDs	シクロオキシゲナーゼ阻害作用 アナフィラキシー反応	
ヨード造影剤	ヒスタミン遊離作用 補体活性化作用	
リドカイン	中枢神経抑制作用 心臓の刺激伝導系抑制作用	薬理学的作用

別紙1:ヨード造影剤のショックについて

薬剤性ショックの分類・機序・主な起因薬			
分類	主な機序	主な起因薬	
アナフィラキシーショック	アレルギー性	I型アレルギー反応	抗菌薬 酵素製剤 NSAIDs ウマ血清 キメラ型抗体医薬
		III型アレルギー反応	NSAIDs
	非アレルギー性	NSAIDs不耐(過敏)症	NSAIDs
		ヒスタミン遊離作用	ヨード造影剤 モルヒネ グリコペプチド系抗菌薬 タキサン系抗腫瘍薬 マンニトール
	補体活性化作用	フルオレセイン インドシアニングリーン	
神経原性ショック	大脳皮質抑制	アミド型局所麻酔薬 (リドカイン、プロピカイン)	
心原性ショック	心室細動・心室頻拍	ジノピラミド ランジオロール アミオダロン	
インフュージョンリアクション	炎症性サカカインの大量放出	抗腫瘍性抗体医薬	

NSAIDs:非ステロイド性抗炎症薬

造影剤のアナフィラキシーショックの副作用アセスメント1

薬剤との関連性

造影剤によるアナフィラキシーショックは、

- ①薬剤投与後1時間以内で症状が発現
- ②蕁麻疹などの皮膚・粘膜症状を発症
- ③血圧低下を発現
- ④呼吸困難などの呼吸症状を発症

が診断のポイントとなる。

①+②+③または④であれば、造影剤によるアナフィラキシーショックの関連性は高い。

造影剤の副作用アセスメント2

副作用の症状/重篤度

口内異常感や搔痒感などの初期症状から悪心・嘔吐や蕁麻疹(軽症)が起こり、血圧低下や呼吸困難(中等症)が出現し、さらに不整脈、痙攣高度な喘鳴および意識消失(重症)へと進行し、最終的に心肺停止へと病態が急速に悪化する。大部分は悪心・嘔吐や蕁麻疹などの軽症で終わるが、一部は重症まで進行する。

処置/治療

初期対応としてA(気道確保)、B(呼吸管理)、C(循環保持)を実施し、バイタルサインをチェックする。軽症では抗ヒスタミン薬により治療するが、中等症以上ではアドレナリンが第一選択薬となる。

回避対策

副作用(アレルギー)カードによるヨード造影剤副作用歴の管理、アレルギー既往歴の調査、安全性の高いヨード造影剤(低浸透圧、非イオン性、高親水性)の選択が重要である。

造影剤の副作用アセスメント3

病態

- ・発現率は0.04%(1/2,500)、重症は0.004%(1/25,000)
- ・大部分⇒非アレルギー性アナフィラキシー
- ・一部⇒アレルギー性アナフィラキシー

発症機序

- ・大部分⇒ヒスタミンの遊離作用・補体活性化作用で発症
- ・イオン性造影剤は電解質のバランスに影響
- ・高浸透圧性造影剤⇒血管内皮細胞への障害⇒カリクレインの活性化
- ・アレルギー性アナフィラキシー⇒ヨード造影剤アレルギーとヨードアレルギーが存在
- ・ヨード造影剤アレルギー⇒イオン性造影剤>非イオン性造影剤
⇒遅延型過敏反応(発疹や肝障害など)に関与する機会が多い
- ・ヨードアレルギー⇒稀⇒エビトープ⇒ヨードがアルブミンと結合したヨードチロシン⇒ヨウ素イオン溶液>イオン性造影剤>非イオン性造影剤

造影剤の副作用アセスメント4

発症要因

- ・気管支喘息患者⇒発現率が6倍に上昇
- ・中等症以上のヨード造影剤既往例⇒発現率が上昇
- ・アレルギー性アナフィラキシーの発現率⇒イオン性>非イオン性
- ・ヨード造影剤アレルギー⇒モノマー同士・ダイマー同士の交差アレルギーのリスクが高い

回避対策

1. リスク⇒高浸透圧性>低浸透圧性
- ・血液VSイオン性モノマー型:6~11倍、イオン性ダイマー型:2倍、非イオン性モノマー型:3倍以下、非イオン性ダイマー型:同じ
2. リスク⇒イオン性>非イオン性
- ・生体膜の機能への影響度⇒イオン性>非イオン性
3. リスク:疎水性>親水性
- ・疎水性は造影剤のタンパク結合能や細胞表面の刺激性を高める
4. 低浸透圧性、非イオン性、親水性のヨード造影剤はリスクが低い

症例の臨床解析

造影剤(イオキサグル酸)によるショック例

別紙1:ヨード造影剤のショックについて

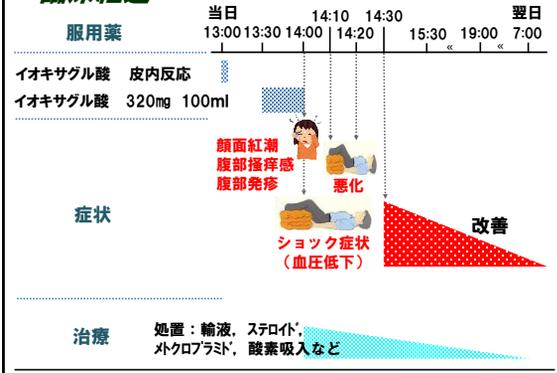
症例 70歳代, 女性 身長 148cm 体重 58kg

既往歴:気管支喘息, くも膜下出血, アレルギー歴:サバで発疹
現病歴:
当日 13:00 皮内反応を実施:に陰性
13:30 脳血管造影を開始, イオキサゲル酸320mg/mLを100mL点滴静注.
血圧:125/75
14:00 腹部揺痒感を訴え, 顔面紅潮, 腹部に発疹を認め, 血圧
(100/50)が低下する. 血管造影を中止し, コハク酸ヒドロコルチゾン
ナトリウム100mgを静注, 乳酸リンゲル液500mLを点滴静注して
酸素吸入(O₂:3L)を開始する.
14:10 胸苦, 不快感をおぼえ, 胃液を嘔吐. 口唇の色が不良.
メトクロプラミド10mgを静注. 血圧:88/62
14:20 血圧:88/52
14:30 血圧(125/72)が改善する.
15:30 揺痒感, 嘔気は消失する. 大群の発疹はまだ認める.
血圧:125/73, 脈拍数:72/分, 体温:36.8℃
翌日 19:00 大群の発疹は消失傾向.
翌日 7:00 発赤消失, 血圧正常
10:00 退院
10日後 白血球遊走試験(LMT)を実施:イオキサゲル酸に陰性

JASDS提唱の副作用重篤度(グレード)判定基準

重篤度	グレード	詳細
有害事象なし (No AE)	Grade 0	症状・検査値異常の発現がない場合
軽度(Mild)	Grade 1	被疑薬剤の中止のみで症状が改善した場合
中等度 (Moderate)	Grade 2	生命の危険はなく, 軽度な治療により 症状が改善した場合
重度 (Severe)	Grade 3	生命の危険があり, 濃厚な治療(入院 治療)を要した場合
	Grade 4	後遺症が生じた場合
致死的(Fatal)	Grade 5	死亡に至った場合

臨床経過



白血球遊走試験(LMT)結果

薬剤名	濃度(/ml)	MI値	t-test	判定
イオキサゲル酸	0.8 mg l	115	0.807	陰性
PHA	1 µg	600	0.000	陽性

↓
イオキサゲル酸によるアレルギー反応は不成立
↑
皮内反応(IDST): イオキサゲル酸 陰性

ヨード造影剤ショック

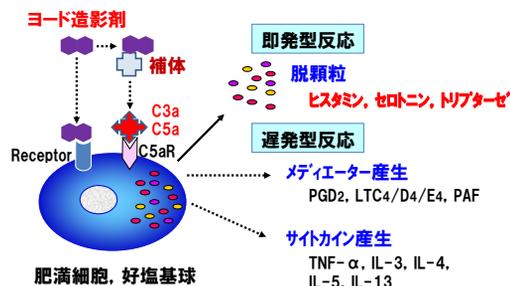
被疑薬剤	造影剤ショック	8割は非アレルギー性
症例数	9	
LMT陽性率(%)	22	

- ヨード造影剤の免疫活性化作用
 - 補体系を活性化してアナフィラトキシンを産生
 - 肥満細胞・好塩基球を直接刺激してヒスタミンを遊離

皮内反応陰性でもショックが起こる場合が多い

偽薬物アレルギー → 過剰反応性副作用

ヨード造影剤ショックの主要メカニズム



別紙1:ヨード造影剤のショックについて

JASDS提唱の被疑薬剤と有害事象の関連度評価基準

判定項目	判定項目の有無(+:あり, -:なし)							
	-	+	+	+	+	+	+	+
経時的関連性								+
デチャレンジ陽性 (服薬中止による症状軽減)		-	+	+	+	+	+	+
既存症状の悪化の可能性 [†]		+	-	-	+	+	-	±
薬理作用の説明の可能性 ^{**}					+	-	+	±
薬剤の関連性を示す検査 ^{***}						+		+
リチャレンジ陽性 (薬剤再投与による影響)			-					+
判定	0	1	1	2	2	2	3	4

空白「」は未検討・未施行。「±」は陽性・陰性を問わない
 0:たぶん関連性なし(Remote)
 1:たぶん可能性があり、関連性があるかもしれない(Possible)
 2:たぶん関連性あり(Probable)
 3:高い関連性が示唆される(Highly probable)
 4:確かな関連性がある(Definite)

[†] 新たな疾患発症(合併症を含む)の可能性も含む
^{**} 被疑薬剤が単数(限定的)、被疑薬剤の過量・不適正使用および薬剤間相互作用等により有害事象の発症に薬理作用が論理的に説明される場合を指す
^{***} 治療薬モニタリング(TDM)やアレルギー起因薬同定試験(種々の皮膚試験、DLST、LMTなど)等により薬剤と有害事象の因果関係を示す検査結果を指す

薬理作用の(論理的)説明の可能性**

** 被疑薬剤が単数(限定的)、被疑薬剤の過量・不適正使用および薬剤間相互作用等により有害事象の発症に薬理作用が論理的に説明される場合を指す

具体的には下記の事例を指す

- 添付文書・IFに記載+発症機序が解明+被疑薬剤が単数の場合
- 添付文書・IFに記載+発症機序が解明+過量投与の場合
- 添付文書・IFに記載+発症機序が解明+基礎疾患に不適切な使用の場合
- 添付文書・IFに記載+発症機序が解明+その副作用が高頻度発現(5%以上)の場合

臨床解析-1

- 入院治療したため、ショック症状の重篤度^① **重度**
- イオキサグル酸の点滴30分後に顔面紅潮、発疹、血圧低下などのショック症状を発現、40分後に消化器症状を発現して、イオキサグル酸中止と処置により速やかに改善
 ① 関連度:たぶん関連性あり(2)
- イオン性造影剤であるイオキサグル酸のヒスタミン遊離作用や補体活性作用により過剰反応性ショックを発症したと推論
 ① 関連度:高い関連性が示唆される(3)

↓

JASDS基準の判定・評価

重篤度	重症 (Grade 3)
関連度	高い関連性が示唆される (3)

ヨード造影剤の分類と種類

溶解性	電荷性	分子構造	ヨード造影剤	ヨード含有率	分配係数: n-オクタノール /水 [n-ブタノール /水]
水溶性	イオン性	モノマー型	アミトリン酸	29%、37%	0.0019 0.0030 0.0004 0.0008 0.0035 0.0000 [0.0090] 0.0000 [0.0380]
			イオタラム酸	14.1%、28.2%、40%	
		ダイマー型	イオキサグル酸	32%	
			イオトククス酸	5%	
	非イオン性	モノマー型	イオパミドール	15%、30%、37%	
			イオメプロール	30%、35%、40%	
			イオベルソール	24%、32%、35%	
		ダイマー型	イオヘキソール	14%、24%、30%、35%	
			イオプロミド	30%、37%	
			イオトロラン	24%、30%	
油性			イオジキサノール	27%、32%	
			ヨード化ケシ油脂肪酸エチル	48%	

臨床解析-2

- 本症例は気管支喘息の既往歴あり^①ヨード造影剤ショックの発症要因
- 回避対策
 - イオキサグル酸によるアナフィラキシーショック^②副作用カードを発行して二次的事故を防止
 - 非イオン性造影剤の親水性⇒イオトラン>イオジキサノール>イオベルソール⇒イオキソール>イオパミドール>イオメプロール⇒イオプロミドの順^③代替薬として脳血管造影用造影剤であるイオジキサノール、イオベルソール、イオキソールが推奨される
 - 今回、中等症以上のヨード造影剤副作用歴を有した^④ヨード造影剤使用1時間前にジフェンヒドラミンの経口投与を行う

JASDS提唱の臨床解析

発症要因	気管支喘息の既往歴
回避対策	<ol style="list-style-type: none"> 副作用カードの交付(二次的事故防止) 代替薬^①イオジキサノール、イオベルソール、イオキソール ヨード造影剤使用1時間前にジフェンヒドラミンの経口投与