

(様式4)

学位論文の内容の要旨

藤塚 健次 印

Comparison of the efficacy of continuous intravenous infusion vs intramuscular injection of epinephrine for initial anaphylaxis treatment

(アナフィラキシーの初期治療におけるエピネフリンの持続静脈内投与と筋肉注射の効果比較)

アナフィラキシーは、アレルゲンに反応して急速に発症し、生命を脅かす可能性のある重篤なアレルギー反応である。アナフィラキシーの治療はエピネフリン投与であり、迅速かつ安全であることから筋肉注射（筋注）が推奨されている。しかし、時に効果が不十分であり、反復投与が必要になることがある。一方で、シリンジポンプを用いた持続静脈内投与（持続静注）があり、これは調節性と血管内に直接投与されることから即効性がある。多くの場合は、エピネフリン筋注で症状が改善しない場合に考慮される投与方法である。アナフィラキシーショックのイヌモデルを用いた過去の研究では、低用量持続静注が、皮下注、筋注、静脈内ボラス投与と比較して血行動態を有意に改善したことが示されている。アナフィラキシーの初期治療として、エピネフリン持続静注は筋注と比較し、安全かつ効果的に管理できる可能性がある。しかし、シリンジポンプの準備が必要なため、治療開始までの時間が長くなる可能性がある。本研究は、アナフィラキシーの初期治療として、エピネフリン持続静注と筋注の効果比較を行い、治療経過と結果を検討した。

2005年4月から2016年3月まで、群馬県内のある救命センターに、アナフィラキシーでエピネフリン投与を受け入院した18歳以上の患者を対象とし、後方的に診療録を調査した。心停止、転院症例、複合投与は除外した。持続静注群と筋注群の2群に分け、比較検討した。

結果、対象症例は142例、うち持続静注群78例、筋注群は64例であった。持続静注群は、収縮期血圧が低く、呼吸器症状が多く、APACHEII scoreが高値だったが、エピネフリンの総投与量と有害事象は少なく、二相性反応の発生率が低値だった。さらに、筋注群と比較して、患者接触からエピネフリンの投与までの時間は有意に長いですが、エピネフリン投与から症状改善までの時間と患者接触から症状改善までの総経過時間は、有意に短かった。

今回の結果より、エピネフリン投与方法による①有害事象、②症状改善までの時間、③二相性反応について考察した。①について、エピネフリンは投与方法に関係なく、頭痛、振戦、動悸などの軽度の有害事象を引き起こすことがあり、時に心室性不整脈、狭心症、異常な高血圧といった重度の事象も引き起こすことがある。静脈内ボラス注射は、重度の循環不全時に行われ、有害事象が強く発生する可能性があることから、専門家のみが使用することが推奨されている。本研究では、持続静注群の患者は、血圧が低く、APACHEII scoreが高値であった。しかし、有害事象は認められず、これは持続静注が、筋注や静脈内ボラス注入と異なり、投与量を患者の状態に合わせて調整できるためと考えられた。このことよりアナフィラキシー管理において、持続静注がより安全である可能性がある。②について、患者接触からエピネフリン投与までの時間は、筋注群で有意に短かく、これは投与方法が簡便であることが考えられた。一方持続静注は、静脈路確保とシリンジポンプの準備が必要なため、患者接触からエピネフリン投与までの時間は長くなったが、エピネフリンを投与すると効果がすぐに現れ、症状の改善までの時間は有意に短くな

った。さらに、患者接触からエピネフリン投与後の症状改善までの経過時間は有意に短かったことから、シリンジポンプが利用可能な状態であれば、持続静注は有用な可能性がある。また筋注は、皮下脂肪が厚い場合、重度の循環不全下で筋肉血流が減少している場合には、頻回投与が必要になることがある。しかし本研究では持続静注群で低血圧患者が多く認められたが、総エピネフリン投与量は少ない結果だった。持続静注は循環不全を伴うアナフィラキシー管理において、有用な可能性がある。③について、二相性反応のリスクは、エピネフリン投与までの時間が長い、初期反応が重篤であると言われている。本研究では、筋注群より持続静注群で、発症からエピネフリン投与までの時間が長い傾向にあったが、二相性反応は少ない結果であった。二相性反応の病因は未だ不明である。考えられている病因の一つに、初期反応に引き続いて起こる二次的なメディエーター上昇によるものがある。エピネフリンの単回投与よりも持続静注により、エピネフリン血中濃度が維持され、メディエーターの上昇を抑制し、二相性反応を減少させた可能性が考えられた。本研究の研究限界として、単変量解析による単施設後方視的研究であり、バイアスや交絡因子調整を十分できておらず、大きな効果を示した可能性がある。また、エピネフリン投与方法は担当医により選択されており、血行動態不安定な患者に持続静注をしていた可能性、また持続静注は医師間のスキルレベルに差があった可能性がある。初療室に常に蘇生製品とシリンジポンプが常備されており、治療開始時間は他施設と異なっている可能性がある。

アナフィラキシーの初期診療におけるエピネフリン持続静注は、筋注と比較し有害事象が少なく、症状改善までの経過が速やかであった。さらに持続静注は、二相性反応の発生率を低下させる可能性がある。