

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

藤塚 健次 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

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）

Acute Medicine & Surgery in press

Kenji Fujizuka, Mitsunobu Nakamura, Junichi Tamura, Keiko Kawai-Kowase

論文の要旨及び判定理由

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。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ため、今回の研究では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された。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、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。このことから、①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と考えられることから、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こと。②持続静注は、シリンジポンプが利用可能な状態であれば、患者接触から治療を開始できるため、症状の改善が早く、かつ循環不全を伴うアナフィラキシー管理においても、有用な可能性があること。③二相性反応の発生率を低下させる可能性があること。以上が考えられた。本研究は、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が、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り、二相性反応の発生率を低下させる可能性があることを示し、アナフィラキシーショックの治療の発展に寄与すると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査2022年12月2日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 救急医学分野担任	大嶋 清宏	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 小児科学分野担任	滝沢 琢己	印

参考論文

1. Anaphylaxis
(アナフィラキシー)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 125: S161-81, 2010
Simons FER
2. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis
(アナフィラキシーにおけるエピネフリン複数回投与：システマティック・レビューとメタ・アナリシス)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 148:1307-1315, 2021
Nandinee P, Kok WC, Alexander YGY, Despo I, Joan B, Robert JB, Paul JT
3. Emergency treatment of anaphylactic reactions—guidelines for healthcare providers
(アナフィラキシー反応の緊急治療 — ヘルスケアプロバイダーのガイドライン)
Resuscitation 77:157-169, 2008
Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Joseph UD, Warrell D
4. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs
(ボラス投与ではないエピネフリン持続静注は、イヌのアナフィラキシーショックの血行動態を改善する)
Clinical & Experimental Allergy 34:1776-1783, 2004
Mink SN, Simons FE, Simons KJ, Becker AB, Duke K
5. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation
(虫刺されアナフィラキシー；静脈内アドレナリンと輸液蘇生による治療の前向き評価)
Emergency Medicine Journal 21:149-154, 2004
Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ
6. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report
Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium
(アナフィラキシーの定義と管理の第2シンポジウム：概要報告)

- Journal of Allergy and Clinical Immunology 117:391-397, 2006
Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NFJr, Bock SA, Branum A, Brown SGA, Camargo CAJr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor ADJr, Hepner D L, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FER, Thomas S, Wood JP, Decker WW
7. Anaphylaxis: evidence-based long-term risk reduction in the community
(アナフィラキシー：コミュニティにおけるエビデンスに基づいた長期的なリスクの軽減)
Immunology and Allergy Clinics of North America 27:231-248, 2007
Simons FER
 8. Effect of epinephrine on platelet-activating factor-stimulated human vascular smooth muscle cells
(血小板活性化因子で刺激されたヒト血管平滑筋細胞に対するエピネフリンの効果)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 129:1329-1333, 2012
Vadas P, Perelman B
 9. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine
(アナフィラキシーにおけるエピネフリン：エピネフリンの静脈内ボラス投与は、筋注よりも心血管合併症および過剰投与のリスクが高い)
Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 3:76-80, 2015
Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, Hess EP
 10. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues
(エピネフリンを筋肉内組織に投与する際のエピネフリン自動注射針の長さの妥当性)
Annals of Allergy, Asthma & Immunology 94:539-542, 2005
Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJM, Chowdhury BA
 11. Biphasic anaphylaxis: a review of the literature and implications for emergency management
(二相性アナフィラキシー：文献のレビューと緊急事態管理への影響)
American Journal of Emergency Medicine 36:1480-1485, 2018
Pourmand A, Robinson C, Syed W, Mazer-Amirshahi M.
 12. Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis
(アレルギー反応またはアナフィラキシーのある救急外来患者における臨床的に重要な二相性反応の発生率)
Annals of Emergency Medicine 63:736-744, 2014
Grunau BE, Li J, Yi TW, Stenstrom R, Grafstein E, Wiens MO, Schellenberg RR, Scheuermeyer FX
 13. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy
(アレルギー免疫療法後の二相性反応の発生率と特徴)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 123:493-498, 2009
Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH

14. Association between biphasic reactions and the systems of symptoms and treatment in patients with anaphylaxis hospitalized from the emergency department
 (救急外来から入院したアナフィラキシー患者の二相性反応と症状と治療のシステムの関係)
Acute Medicine & Surgery 7:e599, 2020
 Nomura T, Sekii H, Sugita M, Nakahara S
15. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: a prospective cohort study
 (救急部門のアナフィラキシー患者における二相性反応：前向きコホート研究)
Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 8:1230-1238, 2020
 Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL
16. Risk factors and characteristics of biphasic anaphylaxis
 (二相性アナフィラキシーのリスク因子と特徴)
Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 8:3388-3395, 2020
 Kraft M, Hofmeier KS, Rüeff F, Pfoehler C, Renaudin JM, Bilò MB, Treudler R, Lang R, Cichocka-Jarosz E, Fernandez-Rivas M, Christoff G, Papadopoulos NG, Ensina LF, Hourihane J O'B, Maris I, Koehli A, García BE, Jappe U, Vogelberg C, Ott H, Lange L, Spindler T, Dölle-Bierke S, Worm M
17. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis
 (アナフィラキシー - 2020年のパラメーター更新、システマティック・レビューとGRADE分析)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 145:1082-1123, 2020
 Shaker MS, Wallace DV, Golden DB, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, Dinakar C, Ellis A, Greenhawt M, Khan DA, Lang DM, Lang ES, Lieberman JA, Portnoy J, Rank M, Stukus DR, Wang J, Riblet CN, Bobrownicki AMP, Bontrager T, Dusin J, Foley J, Frederick B, Fregene E, Hellerstedt S, Hassan F, Hess K, Horner C, Huntington K, Kasireddy P, Keeler D, Kim B, Lieberman P, Lindhorst E, McEnany F, Milbank J, Murphy H, Pando O, Patel AK, Ratliff N, Rhodes R, Robertson K, Scott H, Snell A, Sullivan R, Trivedi V, Wickham A
18. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations
 (二相性アナフィラキシー：発生率、臨床的予測因子、および観察に関する推奨事項のレビュー)
Immunology and Allergy Clinics of North America 27:309-326, 2007
 Tole JW, Lieberman P
19. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study
 (単一施設研究は多施設研究よりも大きな治療効果を示す：メタ疫学的研究からの証拠)
Annals of Internal Medicine 155:38-51, 2011
 Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P