歯科用キシロカイン®中に含まれるピロ亜硫酸ナトリウムによる アナフィラキシーショックの1例

西 條 英 人・西川久美子・森 良 之
小 泉 敏 之・坂 田 康 彰・高 戸 毅

A case of anaphylactic shock caused by sodium metabisulfite contained in Xylocaine® for dental treatment

SAIJO Hideto・NISHIKAWA Kumiko
MORI Yoshiyuki・KOIZUMI Toshiyuki
SAKATA Yasuaki・TAKATO Tsuyoshi

Abstract: We report a rare case of anaphylactic shock during tooth extraction. The patient had atopic dermatitis for about 20 years. Although the serine IgE level was high, the results of drug lymphocyte stimulation tests (DLST) against all ingredients in the local anesthetics were negative.

However, when we performed skin-tests against sodium metabisulfite and para-oxy benzoic acid methyl, small amounts of which were contained in the local anesthetics, sodium metabisulfite induced an allergic reaction.

We conclude that this was a rare case of anaphylaxis caused by sodium metabisulfite in a patient with atopic dermatitis.

We should be especially cautious when we use local anesthetics in patients with atopic dermatitis.

Key words: sodium metabisulfite (ピロ亜硫酸ナトリウム), anaphylactic shock (アナフィラキシーショック), local anesthesia (局所麻酔), skin test (皮内テスト), atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎)

緒 言

局所麻酔薬中に含まれる添加物によるアレルギー反応は知られているが、その添加物をアレルギーとして特定した報告はまれである。今回われわれは、アトピー性皮膚炎の患者に対して、歯科用キシロカイン®の局所麻酔を行った際にショックをおこし、その後アレルギーを特定し得た1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：22歳，男性。

初診日：2001年3月■。

主 訴：右側下顎智歯部の疼痛。

既往歴：小児喘息，アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，アレルギーは不明。

家族歴：両親，実兄ともに軽度のアトピー性皮膚炎。

現病歴：2001年3月上旬頃，下顎右側智歯部に疼痛を自覚し，当大学保健センターを受診，拔牙目的に当科に紹介され来院。

現 症：

全身所見：体格はやや痩せ型，栄養状態は良好。

顔貌所見：両側の眼瞼周囲にびまん性の紅斑を認めた。また，頸部および，四肢の皮膚は乾燥状態であった。

口腔内所見：下顎右側智歯に深いう窩および周囲歯肉の発赤を認めた。

X線所見：「8」は「7」に対して近心傾斜しており，歯髄に近接するX線透過像を認めた。

診断名：右側下顎智歯周囲炎。

処置および経過：2001年5月■，外来において，局所麻酔下にて「8」拔牙術の際，歯科用キシロカイン®（2%リドカイン8万倍エピネフリン含有）約0.5mlを周囲歯肉

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
（主任：高戸 毅教授）

Department of Oral-maxillofacial Surgery, Dentistry
and Orthodontics, The University of Tokyo Hospital
(Chief: Prof. TAKATO Tsuyoshi)

受付日：2002年8月19日

採択日：2002年12月17日

表1 初回皮内テスト15分値の結果

被 検 薬	発 赤	膨 疹
A: 歯科用キシロカイン®	+	+
B: 2%キシロカイン®E	+	+
C: 2%キシロカイン® (エピネフリン非含有)	-	-

写真1 初回皮内テスト施行後15分後の写真

A: 2%キシロカイン®E, B: 2%キシロカイン® (エピネフリン非含有), C: 歯科用キシロカイン®

に浸潤麻酔した直後、呼吸困難を訴え、数分後には顔面蒼白、脈拍低下（51回/分）血圧低下（収縮期血圧61mmHg、拡張期血圧は触知せず）および眼瞼周囲に浮腫が認められるとともに、意識レベルの低下を認めた。経皮的酸素飽和度の値は70%にまで低下、呼吸音の聴診ではわずかながら喘鳴も認められた。ただちにマスクによる100%O₂投与、急速な輸液を行うとともに、塩酸エフェドリンを約5分おきに4回合計16mg投与し、約40分後に循環動態は安定したが、眼瞼周囲の浮腫は残存していたため、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム500mgの経静脈内投与により数時間後に消退した。以上の状況から、アナフィラキシーショックと判断し、拔牙を中止した。

同年10月■, 患者の希望により全身麻酔下にて拔牙を行うと同時に、全身麻酔導入後に局所麻酔薬の皮内テストを施行した。拔牙時の局所注射は20万倍ボスミン生食を使用した。一方、循環動態の変動は認められなかった。一方、麻酔導入直後に行った皮内テストの被検薬は歯科用キシロカイン®と2%キシロカイン®E（エピネフリン含有）、および2%キシロカイン®（エピネフリン無添加）の計3種類の局所麻酔薬について行った。その結果、15分後の判定において、循環動態、呼吸状態に変化は認められなかったものの、歯科用キシロカイン®では約20×20mm、2%キシロカイン

表2 血清学的検査

	検査値	基準値 ¹⁰⁾
WBC	5500	(4000~8000/mm ³)
EOS	11.0	(0~4%)
BASO	0.6	(0~0.5%)
IgE	1300	(0~170U/ml)
IgA	468	(110~410mg/ml)
IgG	1286	(870~1700mg/ml)
IgM	57	(35~220mg/ml)
C3	140	(65~135mg/dl)
C4	34	(13~35mg/dl)

E®では約40×40mmの膨疹が認められ陽性と判定した。しかし、エピネフリンを含有していない2%キシロカイン®では陰性を示した（表1）、（写真1）。以上の結果より、被検薬に使用した局所麻酔薬の成分を比較したところ、リドカイン、パラオキ安息香酸メチルはすべてに含まれているのに対し、陽性を示した局所麻酔薬にはエピネフリンとpH安定剤であるピロ亜硫酸ナトリウムが含まれていた。この時点でわれわれは、アレルゲンとしてピロ亜硫酸ナトリウムを疑った。また、同年10月■にアレルゲンの特定のため、in vitroの検査である血清学的検査および、リンパ球幼若化試験（以下DLST試験と略す）を行った。DLST試験の被検薬には局所麻酔薬中に含まれる添加物を追加し、歯科用キシロカイン®, 2%キシロカイン®E, 2%キシロカイン®（エピネフリン無添加）、パラオキ安息香酸メチル、ピロ亜硫酸ナトリウムの計5種について行った。その結果、血清学的検査においてはIgA, IgG, IgMおよび補体価に異常は認められなかったものの、IgE抗体価は1300U/ml、好酸球は11.0%と非常に高い状態であった（表2）。一方、DLST検査については、すべての被検薬に対して陰性であった。さらに、われわれは、in vivoの検査を行うこととし、DLST試験の被検薬と同様5種の薬剤について当院皮膚科医師とともに皮内テストを施行した。その結果、歯科用キシロカイン®, 2%キシロカイン®E, 2%キシロカイン®（エピネフリン無添加）については、1/100希釈液、1/10希釈液で陰性であった。また、パラオキ安息香酸メチルについては、注入時に一時的な紅斑がみられたもの

表3 追加皮内テストの結果

被 検 薬	1/10希釈液		1/100希釈液	
	発 赤	膨 疹	発 赤	膨 疹
歯科用キシロカイン®	—	—	—	—
2%キシロカイン®E	—	—	—	—
2%キシロカイン® (エピネフリン非含有)	—	—	—	—
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	—	—
ピロ亜硫酸ナトリウム	30×30	12×12	15×15	7×7

(単位: mm)

写真2 追加皮内テストの結果 (1/10希釈)

a: パラオキシ安息香酸メチル, b: ピロ亜硫酸ナトリウム

のただちに正常に戻ったため陰性と判定した。しかしながら、ピロ亜硫酸ナトリウムについては15分後の判定にて、1/100希釈液では約15×15mmの紅斑がまた1/10希釈液では約30×30mmの紅斑および、約12×12mmの膨疹を認められたため、陽性と判定した(表3)(写真2)。

考 察

局所麻酔注射後に起こる合併症として局所麻酔薬アレルギー、局所麻酔中毒、過換気症候群、エピネフリン過敏症、高血圧脳症、脳貧血、その他全身疾患の急性増悪がある^{1~3)}。特にアレルギーが疑われる場合、問診によりその状況や症状を把握することが重要である⁴⁾。また、本症例のようなアトピー体質の患者では健常人に比して3~10倍もアレルギーに対してアレルギー反応を誘発する報告もある⁵⁾。術前に過去の薬物アレルギーの有無を確認することは必須事項である⁶⁾。

本症例では局所麻酔薬を使用直後、呼吸困難を訴え、血圧降下、顔面浮腫、顔面および四肢末端の蒼白を認めたこ

とからアレルギー反応によるものと考えられた。原因を特定するために数種の局所麻酔薬を用いて皮内テストを行ったところ、同一成分薬物である歯科用キシロカインと2%キシロカインE®に対しては陽性反応を示したがエピネフリン非含有の2%キシロカイン®に対しては陰性反応を示したことから、それらの成分の分析比較の結果、ピロ亜硫酸ナトリウムが疑われた。陽性反応を示した麻酔薬に添加されているエピネフリンは、元来、副腎皮質ホルモンから分泌される生体ホルモンであることと全身麻酔下で行った抜歯の際には、歯肉にエピネフリン生食を局所注射に使用したが、循環動態、呼吸状態に変化が認められなかったことより、エピネフリンの過剰反応や過敏反応とは考え難い。よって、われわれはピロ亜硫酸ナトリウムをアレルゲンとして疑った。アレルゲンを特定するために種々の検査を行った。検査には安全性を重視し、非侵襲性の検査を第1選択とした。すなわち、DLST検査と血清学的検査を行った。DLST試験は遅延型アレルギー(Ⅳ型)だけでなく、即時型アレルギー(Ⅰ型)に対しても応用できるとされている^{7~9)}が、陽性率が一定していないことは欠点として挙げられる。しかしながら、今回の症例については安全性を考慮し第1選択とした。DLSTの検査結果はすべて陰性であったが血清学的検査の結果、IgE抗体価の上昇、好酸球値の著しい上昇により、即時型アレルギーが誘発されやすいアレルギー体質であったと考えられた。in vitroの検査ではアレルゲンの特定が不可能であったため、皮内テストを行った。皮内テストはアレルギー検査として頻繁に行われている検査であるが、皮内テストによりアナフィラキシーショックが起こり得ることもあり十分な注意が必要である。また、信頼性についても注射針の刺入によりヒスタミンが遊離され偽陽性になることや、ハプテンの場合担体タンパクと結合しなければ完全抗原となり得ないことと、皮膚タンパクは体の他の部位のタンパクと異なることから、偽陽性となる問題点も存在する¹¹⁾。さらに、皮内テストの陽性率は60~70%^{12,13)}と報告されている。われわれは、久世ら¹⁴⁾の基準に基づいて判定を行った。その結果、ピロ

亜硫酸ナトリウムの希釈液のみ陽性反応を示し、それ以外の薬品は陰性であった。特に、歯科用キシロカインについては、ピロ亜硫酸ナトリウムが含まれているにもかかわらず、陰性の結果を示した理由として、皮内反応に用いた試薬の濃度が低いことと、血管収縮薬の添加された薬物は皮内テストの結果不明瞭にするといわれており¹⁵⁾、エピネフリンにより刺入部周囲が虚血状態になり皮膚反応に対して拮抗的に作用したと考えられた。局所麻酔薬アレルギーの原因としてパラオキシ安息香酸メチルがアレルゲンとされた報告はみられるが¹⁶⁻¹⁸⁾、ピロ亜硫酸ナトリウムがアレルゲンとされた報告は渉猟し得た範囲では2例であった^{19, 20)}。ピロ亜硫酸ナトリウムは酸化防止剤として、医薬品の長期保存のため添加されており、歯科用キシロカインカートリッジにはアドレナリンの酸化防止のために含まれている²¹⁾。さらに、ピロ亜硫酸ナトリウムをはじめとする亜硫酸塩は医薬品ばかりでなく食品にも広く用いられている²²⁾ことから、治療以前から感作されていることも少なくないと考えられる。近年、アレルギー疾患は増加傾向にあり局所麻酔薬をはじめ、薬物使用についてはさらなる嚴重な配慮が必要と思われた。

結 語

われわれは、歯科用キシロカインによりショックをおこし、その後、ピロ亜硫酸ナトリウムをアレルゲンとして特定し得た1例を経験したので報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御教示頂いた当院皮膚科常深佑一郎医師に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 広瀬伊佐夫：局所麻酔に関する問題点。阪大歯学誌 28: 183-199 1983.
- 2) 小山 享：術前評価と偶発症の予防対策。日本歯科評論（別冊）：191-202 1991.
- 3) 新家 昇：局所麻酔アレルギー。東日本歯学誌 5: 177-127 1986.
- 4) 中條信義：局所麻酔薬は生体にどのような作用と障害を与えるか。日本歯科評論（別冊）：81-92 1991.
- 5) Miller, F.H.: History of drug sensitivity in a topic persons. J allergy 40: 46 1964.
- 6) 鈴木正二, 岡田宗久, 他：局所麻酔アレルギー患者に関する臨床的研究—特に血清免疫学的検討—。日口外誌 44: 83-89 1998.
- 7) 渥美令子, 南光弘子：薬疹におけるリンパ球幼若化試験の臨床応用の検討。厚生年金病院年報 16: 207-211 1989.
- 8) 中島一格：リンパ球刺激試験。Medical Technology 21: 722-726 1993.
- 9) 北見啓之, 山田毅一：リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断。臨床免疫 15: 727-736 1983.
- 10) 駒田敏之, 北見啓之, 他：薬物の副作用を防止するための臨床検査。和田 攻：臨床検査ガイド。初版文光堂, 東京, 1990, 161-166頁.
- 11) 松浦英夫, 小谷芳人：局所麻酔による全身合併症。歯科ジャーナル 19: 613-622 1984.
- 12) 大澤昭義：局所麻酔剤の皮内テスト（その1）。日歯麻誌 12: 559-562 1984.
- 13) 大澤昭義：局所麻酔剤の皮内テスト（その2）。日歯麻誌 12: 559-562 1984.
- 14) 久世照吾, 海木玄郷, 他：いわゆる薬剤過敏症患者の麻酔外来への consultation とその対応。日臨麻誌 2: 102-107 1982.
- 15) 渋谷 徹, 梶山加綱, 他：局所麻酔アレルギー症例の検討。阪大歯学誌 33: 505-508 1998.
- 16) 福田妙子, 遠藤陽一, 他：メチルパラベンによるアナフィラキシー様反応。日臨麻誌 10: 753-756 1986.
- 17) 長野記也, 浜田幸人, 他：キシロカインに添加された防腐剤メチルパラベンによるアレルギーの1症例。日歯麻誌 12: 274-282 1984.
- 18) 岡田 孝, 木吧知義, 他：局所麻酔薬アレルギーの1症例について。日口外誌 7: 43-45 1961.
- 19) 中條信義, 富岡重正, 他：局所麻酔中のピロ亜硫酸ナトリウムによるアナフィラキシーの1例。歯科と麻酔 2: 6-10 1988.
- 20) 松田三千雄, 昆 みゆき, 他：Sulfite（亜硫酸塩）過敏症—悪性リンパ腫に合併した1例—。日皮会誌 102: 497-503 1992.
- 21) Simon, R.A.: Adverse reactions to drug additives. J Allergy Clin Immunol 74: 623 1984.
- 22) 千葉友幸, 松延正之, 他：経口 sulfite（硫黄化合物）過敏症の2症例。アレルギーの臨床 6: 55-59 1986.