Hydrocortisone の静注でアナフィラキシー反応を呈した 気管支喘息の一例

熱 田 純¹⁾ 藤 澤 隆 夫¹⁾ 増 田 英 成¹⁾
駒 田 美 弘²⁾ 内 田 幸 憲³⁾

1) 国立療養所三重病院小児科

2) 国立三重大学病院小児科

3) 博多検疫所福岡空港支所

Key words: アナフィラキシー反応, hydrocortisone sodium succinate,
特異的 IgE 抗体, Prausnitz-Küstner 反応 (P-K 反応)

はじめに

hydrocortisone をはじめとするステロイド剤は、気管支喘息発作の治療にあたり重要な薬剤の一つである。また重篤な副作用は稀で一般診療上、安心して使用しうる薬剤の一つとして考えられている。しかし、1977年の Mendelson 等の報告¹⁾以来ステロイド剤に対する過敏症が注目されるようになり、ステロイド剤の使用による喘息発作の誘発、ショック、蕁麻疹等の予期せぬ症状が出現することも知られている。

我々は、hydrocortisone sodium succinate 注射剤 (Solu-Cortef®, Saxizon®) を静脈内投与したところ発作に伴う呼吸困難の増強とアナフィラキシー症状を呈し、Prausnitz-Küstner 反応 (P-K 反応) で特異的 IgE 抗体の存在が示唆された気管支喘息の一例を経験したので報告する。

症例: S.T. 18歳男

家族歴: 母親がスギ花粉症に罹患している。

既往歴: 16, 17歳時に気管支喘息発作に際し自然気胸を合併した。

現病歴:

5歳の時より、喘息の発作を認めるようになり、以後梅雨時期から、夏季にかけて小発作を時々認めていたが、対症的に治療されていた。14歳頃より喘息発作の症状が増悪し、近医でネオフィリンの点滴による投与を繰り返し受けるようになったが、ステロイド剤の全身投与歴は無い。平成3年5月21日より喘息大発作をおこし近医で入院加療を受けていた。Solu-Cortef® 200mg を静注したところ3~4分後より鼻部不快感

を訴え、間もなくチアノーゼを伴う呼吸困難が出現した。酸素吸入、アミノフィリン持続投与にて症状は次第に改善したが、再度、発作時に Solu-Cortef® を投与したところ、同様の症状が出現した。その後も喘鳴が継続し改善しないため、平成3年7月16日当院へ転院した。

入院時現症:

体格中等度、血圧 120/76 mmHg、体温 37.2℃、脈拍 90/分、整、チアノーゼなし。眼瞼、球結膜に貧血や黄疸はなし。心音純。両肺野に乾性ラ音を聴取した。浮腫、腹水貯留等は認めなかった。

入院後経過:

入院時の SpO₂ 92% で動脈血酸素分圧の低下を認めた。このため酸素吸入とアミノフィリンの持続点滴を開始したが症状が改善しないため、ステロイド剤の投与が必要となった。しかし前医でのエピソードよりステロイドホルモン自体又は Solu-Cortef® に含まれる安定剤 (パラベン) に対するアレルギー反応の可能性が考えられた為、パラベンを含まないハイドロコルチゾン製剤である Saxizon® を注意深く投与することにした。

まず Saxizon® 100mg を側管よりゆっくり注入したところ、鼻部不快感に続いて発汗、胸内苦悶、チアノーゼを伴う呼吸困難が増強、ベット柵をつかんで立ち上がろうとする不穏な動作が認められた。SpO₂ はモニター上での測定値で95%から80%まで低下を認めた。先に述べた臨床症状は20分後には改善した。以上より hydrocortisone に対する過敏症を疑い諸検査を実施した。

入院時検査所見:

入院時の検査（表1）では末梢血好酸球が12%と増加し、IgE RAST検査ではコナヒョウヒダニ、ネコ皮膚屑、イヌ毛に対して陽性を示した。アルテルナリア、カンジダ、ブタ草、卵白、牛乳は陰性であった。

アスピリン静注負荷試験（表2）のためアスピリンを25mgから200mgまで静注負荷したが、自他覚症状、呼吸機能検査とも正常範囲を示した。

各種ステロイド剤を表3に示したごとく、0.1mg/mlから50mg/mlの間の濃度に生理食塩水を用いて希釈し、その0.02mlを皮内に注射して皮内反応を実施した。その結果、静注負荷にて陽性であった Solu-Cortef[®]、Saxizon[®]、その他 Hydrocortone[®] (Hydrocortisone sodium phosphate)、Solu-Medrol[®] (Methylprednisolone sodium succinate) が50mg/mlの濃度で、Orgadrone[®] (Dexamethasone sodium phosphate) が5mg/mlの濃度でそれぞれ20×20 mm以上の陽性反応を呈した。Solu-Cortef[®] の溶解液は陰性であった。なお、健常人4名で行なった同じ液を用いた皮内反応は全ての薬剤について陰性であった。

ヒスタミン遊離試験は、患者末梢血よりデキストラ

ン沈降法により白血球層を分離、Solu-Medrol[®]、Saxizon[®] を血中濃度に相当する濃度で添加し30分後の遊離ヒスタミン量をオートアナライザー（テクニコン社）で測定したが、有意なヒスタミン遊離は認められなかった。患者血清25%添加によっても遊離は無かった（表4）。P-K反応は、患者の家族（兄）の協力を得て実施した。前腕皮内に患者血清、IgE抗体を不活化する目的で56℃ 2時間加熱し非働化した患者血清

表2. Aspirin intravenous challenge test

aspirin challenge dose	FEV1 (l)
pre.	2.30
25mg	2.25
50mg	2.65
100mg	2.40
200mg	2.65

表3. Intradermal skin test

表1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Serum electrolytes	
RBC	573X10 ⁴ /mm ³	Na	142 mEq/l
Hb.	16.7 g/dl	K	3.4 mEq/l
Ht.	52.5 %	Cl	105 mEq/l
WBC	13600	Immunoglobulin	
stab.	28 %	IgG	1079 mg/dl
seg.	53 %	IgA	188 mg/dl
eo.	12 %	IgM	208 mg/dl
lym.	7 %	IgE	480 IU /ml
Plt.	32.4X10 ⁴ /mm ³	IgE RAST score	
Serological test		Df.	4
ESR(mm/60')	14	cat dander	2
CRP	0.00 mg/dl	dog hair	1
ASLO	100> Todd.	alternaria	0
Blood chemistry		candida	0
ZTT	5.4 U	ragweed	0
GOT	23 IU/l	egg white	0
GPT	32 IU/l	cow milk	0
LDH	405 IU/l	Serum protein analysis	
CPK	277 IU/l	TP	7.5 g/dl
ALP	166 IU/l	Alb.	70.5 %
BUN	6.6 mg/dl	α1-gl.	3.0 %
CRE	0.72 mg/dl	α2-gl.	8.0 %
		β-gl.	7.3 %
		γ-gl.	11.2 %
Urinalysis		no abnormality	

	flare (mm)	wheel (mm)
Solu-Cortef		
50mg/ml	40x31	8x7
1mg/ml	10x10	(-)
0.1mg/ml	(-)	(-)
Saxizon		
50mg/ml	30x29	5x5
1mg/ml	8x8	(-)
Hydrocortone		
50mg/ml	37x33	10x8
5mg/ml	(-)	(-)
Cleiton		
50mg/ml	(-)	(-)
Solu-Medrol		
50mg/ml	44x41	8x8
1mg/ml	12x12	(-)
Predonine		
10mg/ml	(-)	(-)
1mg/ml	(-)	(-)
Decadron		
4mg/ml	15x12	(-)
1mg/ml	(-)	(-)
Orgadrone		
5mg/ml	37x29	6x5
1mg/ml	12x8	(-)
0.1mg/ml	(-)	(-)
Rinderon		
4mg/ml	(-)	(-)
Solu-Cortef solution	(-)	(-)
Saline	(-)	(-)
House Dust	50x35	12x10

表 4. Histamine releasing test

Solu-Medrol	100 μ g/ml	0%
	10 μ g/ml	0%
	1 μ g/ml	0%
Saxizon	100 μ g/ml	0%
	10 μ g/ml	0%
	1 μ g/ml	0%
Patient serum (25%) + Solu-Medrol	100 μ g/ml	0%
	10 μ g/ml	0%
	1 μ g/ml	0%
Patient serum (25%) + Saxizon	100 μ g/ml	0%
	10 μ g/ml	0%
	1 μ g/ml	0%
<i>Dermatophagoides farinae</i> extract (Torii)		
	1 μ g/ml	72%
spontaneous release		0%

をそれぞれ0.1ml注射し、48時間後にその皮膚局所に Solu-Medrol® (10mg/ml) , Saxizon® (10mg/ml) , および生食をそれぞれ0.02ml注射した。P-K 反応は Solu-Medrol® , Saxizon® とも陽性であり、56℃ 2時間加熱した患者血清では、反応が約半分に減弱した。コントロールとして実施した家族（兄）の皮内反応は陰性であった（表 5）。

次にP-K反応に関与した抗体を明らかにするため、Affinity chromatography にて IgE 及び IgG を吸収した血清を用いてP-K反応を行なった。Affinity chromatography の方法は、CNBr (cyanogen bromide) activated Sepharose 4B beads を0.1M HCl で膨化した後ホウ酸緩衝液 (pH 8) で洗浄し、ヤギ抗ヒト IgE 抗体 (IgG分画, Cappel) , またはヤギ抗ヒト IgG 抗体 (IgG分画, TAGO) をそれぞれ加え4℃で一夜攪拌した。続いてホウ酸または酢酸緩衝液で交互に洗浄を行なった後、カラムに充填し生理食塩水で懸濁した。その後、それぞれのカラムに患者血清を加え IgE または IgG の吸収を行なった。吸収効果は、IgE は元の血清の216IU/ml より<10 IU/ml まで低下し、IgG は

表 5. P-K test (1)

	flare (mm)	wheel (mm)
Patient serum +Solu-Medrol (10mg/ml)	42X28	12X10
Patient serum +Saxizon (10mg/ml)	21X19	5X5
Patient serum +Saline	(-)	(-)
Patient serum (56℃.2hours) +Solu-Medrol (10mg/ml)	21X17	(-)
Patient serum (56℃.2hours) +Saxizon (10mg/ml)	12X7	(-)
Patient serum (56℃.2hours) +Saline	(-)	(-)
skin test		
Solu-Medrol (10mg/ml)	4X3	(-)
Saxizon (10mg/ml)	(-)	(-)
Saline	(-)	(-)

表 6. P-K test (2)

	flare (mm)	wheel (mm)
Patient serum (untreated) + Saxizon (10mg/ml)	36X32	11X9
Patient serum (IgG absorbed) + Saxizon (10mg/ml)	35X25	10X9
Patient serum (IgE absorbed) + Saxizon (10mg/ml)	10X10	(-)
Saline + Saxizon (10mg/ml)	8X5	(-)

479mg/dl より196mg/dlまで低下した。対照として、患者の未処理血清、56℃ 2時間加熱した患者血清と生食を用いた。処理血清又は吸着血清を用いたP-K反応の結果は、IgE 吸着除去血清を用いた部位と加熱処理血清を用いた部位で反応が陰性化した(表6、図1)

考 案

本症例では、hydrocortisone sodium succinate 静注によりアナフィラキシー反応が誘発され、喘息発作の増悪を認めた。IgE 吸着処理患者血清を用いたP-K反応でhydrocortisone sodium succinate に対する反応の減弱が証明されたので、本反応はIgE 関与の反応であったと考えられた。

ステロイドホルモンは、気管支喘息の治療にあたり不可欠な薬剤である。特にhydrocortisoneは速効性であり、急性発作の治療に最も頻繁に用いられている。その副作用も稀で安全性の高い薬剤とされていたが、Mendelsonによるhydrocortisone (Solu-Cortef®) 静注による喘息発作の急性増悪の症例報告¹⁾以来、ス

テロイド剤投与によるアナフィラキシー反応が起こったとする症例が散見されるようになった²⁾⁻¹⁰⁾。この副作用がどのような機序で発現するのか、正確な点は不明である。溶液中の防腐剤であるパラベンが重要であるという報告もある¹¹⁾が、先に示したごとく本例の発作増悪にはパラベンは関与していない。またhydrocortisone sodium succinateによるアナフィラキシー反応の報告²³⁾に多いアスピリン過敏性についても本例では否定された。本例の原因はhydrocortisoneによる反応である可能性が極めて強い。しかし、hydrocortisoneのような低分子製剤は単独で抗原性を持つことは考えにくく、製剤自体がポリメライズするか、血清中の蛋白と結合していわゆるHapten-carrier系が形成され初めて抗原性を発揮すると考えられる。この点について根岸ら⁶⁾は、hydrocortisone sodium succinateがステロイド環C17位にR=COCH₂-CH₂-COONaを有し、その分子内陰性基RCOO⁻がイオン結合様式により生体内蛋白と結合すると述べている。またFreedmanら¹²⁾もmethylprednisolone sodium succinateを静注してアナフィラキシー反応が生じた例で、コハク酸でエステル化したステロイドに共通して皮内反応とプリックテストが陽性を示したことより、コハク酸エステルのアレルギー反応であると結論づけている。しかし、本例では図2に示したように、皮内反応に陽性を示したステロイドはコハク酸エステル、リン酸エステルの両者に存在しておりアレルギー反応を起こしうる一定のステロイド剤や、構造を推定するのは困難であった。もしかするとその血漿蛋白との結合率の違いが反応の有無に関係しているのかもしれないが正確な点は不明である。

須永ら⁷⁾はhydrocortisone phosphate, hydrocortisone disodium phosphateが何らかの形で特異的IgE抗体をつくり、発作惹起に関与している可能性を述べているが、証明はされていない。今回我々は、Affinity chromatographyを用いて患者血清よりIgE抗体を吸着除去し、その処理血清を用いてP-K反応を行なったところ、反応の減弱を認め間接的に患者血清中の特異的IgE抗体の存在を証明した。

ただし、皮内反応やP-K反応はあくまでも補助的診断であり、ステロイド過敏の例でもMendelsonら¹⁾が報告した例のように皮内反応で陰性を示すステロイド剤で喘息発作が誘発される事もありうる。このため、薬物アレルギーの診断には疑われる薬剤を実際に投与する以外確診の手段はない。本例は、hydrocortisone

図1. PK test

1. untreated serum+Saxizon
2. IgG absorbed serum+Saxizon
3. IgE absorbed serum+Saxizon
4. saline+Saxizon

sodium succinate , sodium acetate	sodium phosphate
<p>Hydrocortisone</p> <p>#Solu-Cortef #Saxizon</p>	<p>Hydrocortisone</p> <p>#Hydrocortone Cleiton</p>
<p>Prednisolone</p> <p>Predonine</p>	<p>Dexamethasone</p> <p>#Decadron #Orgadron (Rinderon)</p>
<p>Methylprednisolone</p> <p>#Solu-Medrol</p>	<p># : positive skin test</p>

図 2. Structural formula for steroids

sodium succinate 投与により喘息発作の増悪が惹起されたのは確かであるが、皮内反応で陰性であるその他のステロイド剤が安全であるかどうかの確認はできていない。ステロイド剤の副作用としてアナフィラキシーをはじめとするアレルギー反応は稀であり、喘息を中心に安全で効果の大きい薬剤として使用頻度が増しているが、使用に際してはアレルギー反応の危険性を留意し、投与時の充分な観察を怠らないようにする事が大切である。

結 語

- 1) 18歳の男性で気管支喘息発作時に hydrocortisone sodium succinate を投与したところアナフィラキシー反応を呈した。
- 2) 患者皮内反応にて、ハイドロコルチゾン、メチル

プレドニゾン、デキサメサゾンに陽性を示し、プレドニゾン、ベータメタゾンは陰性であった。

3) Affinity chromatography により IgE 吸着処理した血清を用いたP-K反応の減弱より、特異的 IgE 抗体の存在が示唆された。

文 献

- 1) Louis M. M., Eli O. M., and Robert N. H. : Anaphylaxis-like reaction to corticosteroid therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 54, 3, 125-131, 1974.
- 2) 村田嘉彦, 吉野邦雄, 佐藤信英, 大石不二雄, 倉島篤行: ハイドロコルチゾンサクシネート塩剤にてアナフィラキシー様症状を呈したアスピリン喘息の3例. 日胸疾会誌, 23, 375-379, 1985.

- 3) 多田利彦, 中島明雄, 白井幹康: 数年来重症発作に著効を示してきたHydrocortisone sodium succinate に対しアナフィラキシー様症状を呈したアスピリン喘息の一症例. 呼と循, 30, 1173-1175, 1982.
- 4) 石川雄一, 田中一也, 松原秀樹, 上村直美, 城智彦, 桑原正雄: 気管支喘息重積発作に Hydrocortisone sodium succinate 静注後, 突然呼吸停止をきたしたアスピリン喘息の一症例. アレルギーの臨床, 4 (1), 52-55, 1984.
- 5) 柏木秀雄, 高橋好夫, 大久保伊都子, 藤井秀子, 大久保俊隆: ハイドロコルチゾンにてアナフィラキシー症状を起こしたアスピリン喘息の一例. アレルギーの臨床, 10 (8), 38-41, 1990.
- 6) 根岸雅夫, 林康夫, 橋本定寛, 井出宏嗣, 高橋昭三, 川上保雄: ハイドロコルチゾンサクシネート塩剤によるアナフィラキシー様反応を来した一症例. アレルギー, 27 (10), 806-809, 1978.
- 7) 須水吉信, 青木秀夫, 大友晋, 森昌明, 大沢雄二郎, 根本俊和, 中沢次夫, 本間誠一, 笛木隆三, 小林節雄: Hydrocortisone disodium phosphate 注射液静注で発作の誘発された気管支喘息の一例. 日胸疾会誌, 16 (10), 793-797, 1978.
- 8) 山口公一, 遠山敏, 岩崎栄作, 馬場実, 松井猛彦: 気管支喘息児におけるステロイド剤過敏症, アレルギーの臨床, 9 (11), 48-50, 1989.
- 9) 大橋裕二, 安東直彦, 沼尾利郎, 山井孝夫, 本島新司, 福田健, 池森亮介, 牧野莊平: Hydrocortisone sodium succinate (Saxizon) の静注で発作が増強し, 同剤による皮内反応陽性を示した気管支喘息の一例. 日胸疾会誌, 24 (9), 1034-1037, 1986.
- 10) 佐藤元泰, 矢島純, 服部怜美, 本田光芳, 福田純: ヒドロコルチゾンによる薬疹, および気管支喘息の誘発例. 皮膚臨床, 28 (5), 539-544, 1986.
- 11) 末次勸, 山中れい子: 重症難治性喘息の治療に関する臨床的検討~各種医薬品に添加されている賦形薬および防腐剤が発作増悪をもたらしていたと考えられる解熱鎮痛剤過敏性喘息の一治験例. アレルギー, 27, 328~329, 1978.
- 12) Michael D. F., Alan L. S., Norman C., John G. G.: Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. J. A. M. A., 245, 607-608, 1981.

A CASE REPORT OF A ASTHMATIC CHILDREN WHO SHOWED THE IgE-MEDIATED ANAPHYLATIC REACTION BY HYDROCORTISONE ADMINISTRATION.

Jun Atsuta, Takao Fujisawa, Hidenari Masuda, Yoshihiro Komada, Yukinori Uchida
Mie National Hospital

We report on patient with asthma who developed severe anaphylactic reaction to intravenous hydrocortisone.

A 18-years old man complained nasal itching, chest tightness, choking sensation immediately after intravenous Solu-cortef injection for an acute asthma attack. Cyanosis and exacerbation of asthma symptom were also observed and he was transferred to our hospital.

Suspecting that the symptoms were induced by a preservative, paraben, contained in Solu-Cortef, we administered another hydrocortisone preparation without paraben, Saxizon, which again resulted in exacerbation.

After the patient was recovered, we investigated etiology of the reaction.

Intradermal skin test was positive to hydrocortisone, methylprednisolone, and dexamethasone. Prausnitz-Küstner (P-K) test was also positive to hydrocortisone and methylprednisolone. Absorption of IgE from patient serum by affinity chromatography abolished the reaction in P-K test.

These results suggest that the patient had IgE antibody to hydrocortisone, which possibly caused severe anaphylactic reaction.

(Accepted: April 8, 1994)