

アドレナリン自己注射薬(エピペン(R))の処方例と 使用例の患者背景調査

著者名	東 範彦, 大谷 智子, 野中 早苗, 小谷 碧, 二瓶 聡美, 竹下 淳子, 伊藤 幸栄, 國井 優子, 萩原 幸世, 竹下 英里, 松岡 典子, 杉原 茂孝
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	87
号	E1
ページ	E80-E87
発行年	2017-05-31
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031768

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra1_E80(https://doi.org/10.24488/jtwmu.87.Extra1_E80)

アドレナリン自己注射薬（エピペン®）の処方例と使用例の患者背景調査

東京女子医科大学東医療センター小児科

アズマ 東	ノリヒコ 範彦	オオタニ 大谷	トモコ 智子	ノナカ 野中	サナエ 早苗	コタニ 小谷	ミドリ 碧
ニヘイ 二瓶	サトミ 聡美	タケシタ 竹下	ジュンコ 淳子	イトウ 伊藤	サチエ 幸栄	クニイ 國井	ユウコ 優子
ハギワラ 萩原	サチヨ 幸世	タケシタ 竹下	エリ 英里	マツオカ 松岡	ノリコ 典子	スギハラ 杉原	シゲタカ 茂孝

(受理 平成29年3月6日)

A Study of Patients Prescribed the Epinephrine Auto-injector

Norihiko AZUMA, Tomoko OTANI, Sanae NONAKA, Midori KOTANI,

Satomi NIHEI, Junko TAKESHITA, Sachie ITO, Yuko KUNII,

Sachiyo HAGIWARA, Eri TAKESHITA, Noriko MATSUOKA and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Objective: In recent years, food allergy has become a social problem, and its relationship with anaphylaxis is very important. The epinephrine auto-injector EpiPen® is valuable in anaphylaxis treatment. We analyzed EpiPen® usage in patients with food allergy.

Method: We analyzed 187 pediatric patients prescribed EpiPen® in our department from 2005 to 2014.

Results: The number of patients prescribed EpiPen® increased 2012, after a case of death from food-allergy-induced anaphylaxis occurred in Japan. The major reason for EpiPen® prescription is a history of immediate reactions (IR, 84 %), followed by a history of food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA, 11 %). EpiPen® was used in 21 cases (19 patients). FDEIA cases are 9 cases (40 %). EpiPen® was injected by patient self in 7 cases, by parent in 12 cases, by faculty member in 1 case and by ambulance attendant in 1 case. Discussion: In the FDEIA group, the patients themselves are responsible for their anaphylaxis treatment. We should educate not only the guardians but also the patients in cases where EpiPen® is prescribed for FDEIA.

Conclusion: It is important to figure out the peculiarity of the cases of EpiPen® was used and construct ambulance system.

Key Words: anaphylaxis, epinephrine auto-injector, immediate reactions, food-dependent exercise-induced anaphylaxis, EpiPen®

はじめに

食物アレルギーを有する児は増加傾向にあり、食物アレルギーの啓発や食物アレルギーに対する社会的な体制の構築が急務とされている。2005年3月にアナフィラキシーに対する治療の第一選択薬であるアドレナリン自己注射薬（Adrenaline auto injec-

tor：以下、エピペン®）に、食物および薬物に起因するアナフィラキシーに対しての適応が追加され、食物アレルギーに対して処方することが可能になった。2011年9月にはエピペン®が保険収載され、広く活用されることになった。また、2012年12月に東京都調布市で生じた小学生児童の給食死亡事故は、社

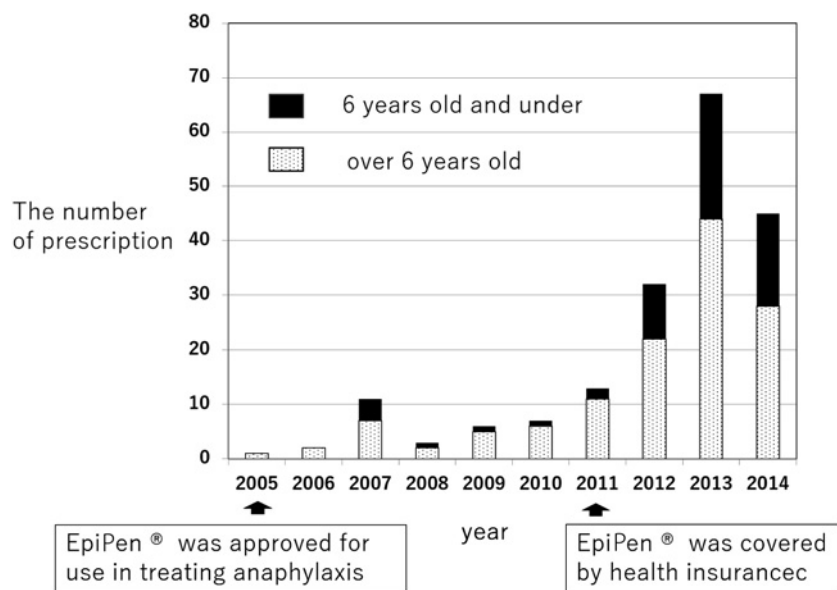


Fig. 1 The number of prescription by calendar year

会に大きな衝撃を与えた。エピペン®が処方され手元にあったにもかかわらず、適切に使用されなかったことが重く受け止められ、2013年7月に日本小児アレルギー学会と厚生労働省から「一般向けエピペン®注射の適応」が明示された。さらに2014年11月に日本アレルギー学会からアナフィラキシーガイドライン¹⁾が発行された。今後、ますますエピペン®の処方が増えることが予想され、アナフィラキシーへの初期対応において中心的な役割を担うと考えられる。エピペン®が処方された症例における使用理由や、実際に症状を起こすまでの時間・処置までの時間など使用された際の状況を理解しておくことは、食物アレルギー児が安全な生活を送るための臨床医としての対応を考えていく上で非常に重要である。今回、エピペン®が食物アレルギーに認可された2005年3月から2014年12月までに東京女子医科大学東医療センター小児科でエピペン®を新規に処方した症例について、臨床的特徴等を後方視的に検討した。

対象と方法

2005年3月から2014年12月まで当科で処方した15歳以下の小児187例(男児119例、女児68例)を対象とし、診療録を後方視的に調査した。新規処方の年次推移、処方年齢動向、処方理由、実際にアナフィラキシーが発症した症例について、発症時の年齢、原因となった食物、原因食物摂取からアナフィラキシー発症までの時間、アナフィラキシーの症状および重症度、発症からエピペン®接種までの時間、エピペン®を接種した場所と接種者、アナフィラキ

シー発症から病院に到着するまでの時間、過去のアナフィラキシーの既往について検討した。今回の検討には経口免疫療法関連の症例は含まれていない。統計学的検定はJMP pro12を使用し、2群間の有意差検定はWilcoxonの順位和検定にて施行した。研究を行うにあたり、東京女子医科大学病院倫理委員会の承認を得た(承認番号第3801号)。

結果

当科で新規にエピペン®を処方した症例数の推移をFig.1に示す。2011年9月より増加傾向となり、2012年から2013年にかけては大幅に増加した。また、エピペン®を新規処方した際の平均年齢は経年的に低年齢化していた(Fig.2)。エピペン®が食物アレルギーに認可された当初から数年における新規処方の平均年齢は9歳から10歳であったが、2011年以降には6歳未満の年少児への処方の割合が増加し、2011年には8.6歳、2013年は6.9歳、2014年は6.4歳と平均年齢の低下を認めた。

当科で新規処方した187症例の処方理由をFig.3に示す。食物アレルギーによる即時型のアナフィラキシーは158例であり84%と大部分を占めていた。食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food dependent exercise induced anaphylaxis:FDEIA)の既往が理由での新規処方20例(11%)、口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome:OAS)は4例(2%)であった。アナフィラキシーの既往はないものの、アナフィラキシーのハイリスクと考えられ、親や学校から要請されて処方した症例は5例(3%)

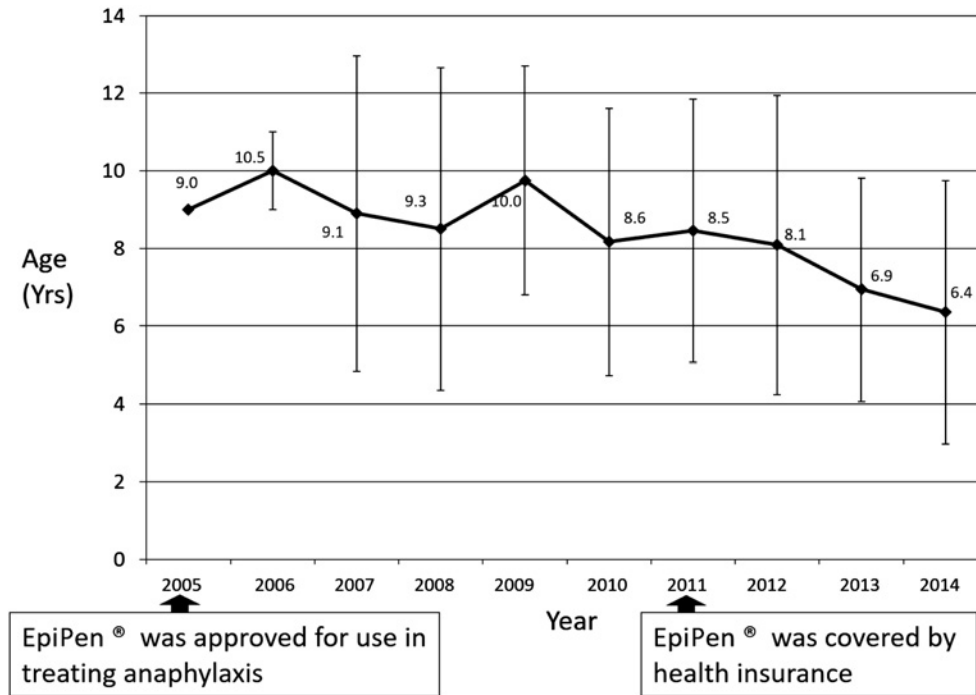


Fig. 2 The average age of prescription by calendar year

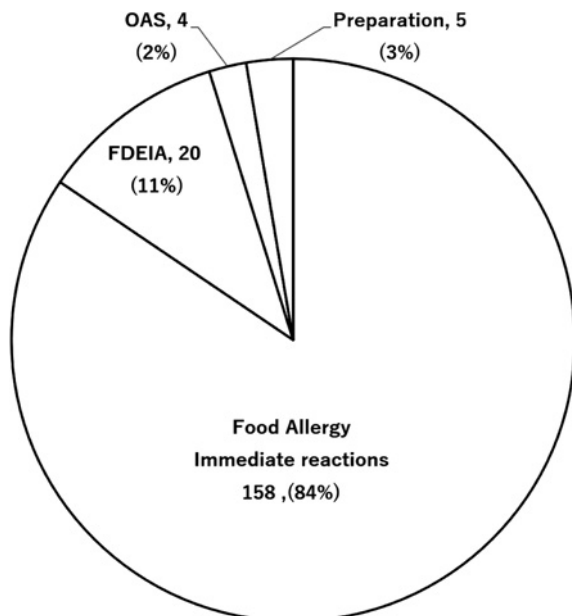


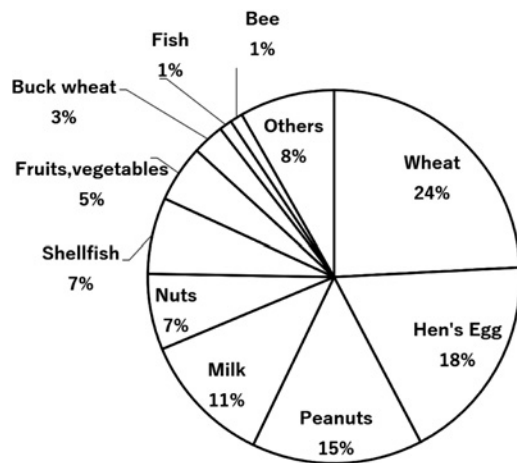
Fig. 3 Reasons of EpiPen® was prescribed
FDEIA: food-dependent exercise-induced anaphylaxis,
OAS: oral allergy syndrome.

であった。エピペン®が処方された原因抗原を Fig. 4 に示す。小麦が 44 例 (24%) と最多であり、続いて鶏卵が 33 例 (18%)、ピーナッツが 27 例 (15%)、牛乳が 21 例 (11%)、ピーナッツ以外のナッツ類が 12 例 (7%)、貝類が 12 例 (7%)、フルーツや野菜が 9 例 (5%)、ソバが 5 例 (3%)、魚が 2 例 (1%)、蜂

が 2 例 (1%) であった。

エピペン®を処方された症例のうち、実際に使用した患者数は 16 例、21 事例 (全新規処方数の 8.5%) であった。各事例の臨床的背景を Table 1 に提示する。複数回接種した患者が 2 例含まれており、それぞれ 4 回 (case1) と 3 回 (case10) 接種していた。2013 年以前には実際に使用された症例は 4 例 (2 症例) であったが、2012 年 12 月の学校給食による死亡事故の翌年の 2013 年には 11 例、2014 年には 6 例と 2013 年以降増加していた。Case12 と Case14 の 2 事例では他院に救急搬送され、搬送先の医療機関から診療情報を得た。

エピペン®の使用事例では、食物による即時型が 12 例、FDEIA が 9 例であった。それぞれの病態における臨床像の比較を行った (Table 2)。処方時の年齢中央値は即時型では 7.5 歳、FDEIA では 12 歳と、有意差はないが ($p=0.054$)、FDEIA で年齢が高い傾向を示した。アナフィラキシーの既往回数については、即時型の中央値は 2 回、FDEIA では 3 回と FDEIA で既往回数が多い傾向にあったが、有意差は認めなかった。即時型の新規処方 158 例の中で実際に使用されたのは 9 例 (5.7%) であった。FDEIA では新規処方の 20 例中、実際に使用されたのは 7 例 (35%) であり、FDEIA で有意に高く使用されていた ($p=0.0005$)。抗原摂取からアナフィラキシー発症までの



Causative agent	Number
Wheat	44
Hen's egg	33
Peanuts	27
Milk	21
Nuts	12
Shellfish	12
Fruits , Vegetables	9
Buck wheat	5
Fish	2
Bee	2
Others	15
Total	182

Fig. 4 Causative agents for prescription of EpiPen®

Table 1 Cases of EpiPen® was injected

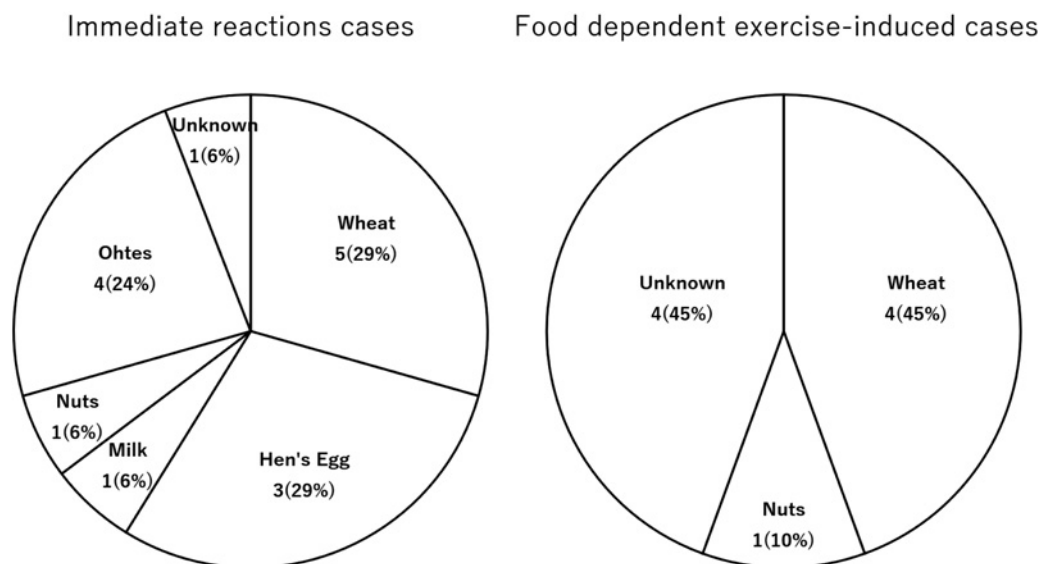
Case No.	Year	Age (yrs)	Causative food	Time from intake induced food to onset of anaphylaxis (min)	Critical form	Sampson Grade	Place of onset	Time from onset to injection of EpiPen® (min)	Person who injected EpiPen®	Time from injection to admission (min)	Number of past anaphylaxis history
1-1	2007	10	squid	20	IR	3	Restaurant	30	Mother	15	2
1-2	2008	11	Wheat	80	FDEIA	4	Home	15	Mother	25	3
1-3		11	Wheat	30	IR	3	School	20	Mother	15	4
2	2009	13	Wheat	120	FDEIA	4	Home	20	Patient	30	4
3	2013	9	Wheat	30	IR	4	Home	60	Father	35	14
4		5	Hen's Egg or Wheat or Milk	Immediatry	IR	2	School	50	Ambulance Attendant	10	2
1-4		16	Loquat	Immediatry	IR	1	Home	20	Mother	15	7
5		10	Pumpkin	5	IR	2	School	27	Patient	48	6
6		4	Wheat or banana	30	IR	3	School	50	Facutity member	25	2
7		17	Peanut	5	IR	4	Home	10	Patient	5	2
8		9	Wheat	160	FDEIA	4	Home	22	Father	48	2
9		11	Nuts	30	FDEIA	4	Home	118	Mother	37	1
10-1		12	Unknown (School meals)	140	FDEIA	4	School	100	Patient	50	3
11		12	Unknown (School meals)	85	FDEIA	2	School	95	Patient	45	1
10-2		13	Unknown (School meals)	210	FDIEA	4	School	19	Patient	51	3
12	2014	6	Salmon Roe	20	IR	4	Home	10	Mother	70	0
10-3		3	Wheat	40	IR	4	School	110	Mother	60	1
13		13	Unknown (School meals)	240	FDEIA	4	School	35	Patient	60	3
14		4	Hen's egg	10	IR	4	Ambulance	42	Mother	18	2
15		7	Unknown (Restrant)	50	FDEIA	4	Home	70	Mother	35	1
16		6	Wheat	30	IR	4	Home	25	Mother	30	5

IR: immediate reactions, FDEIA: food-dependent exercise-induced anaphylaxis.

Table 2 Comparison IR cases and FDEIA cases

	Immediate reaction	Food-dependent exercise-induced anaphylaxis	p value
Number of cases	12 (9 patients) 1 patient experienced 4 times recurrence	9 (7 patients) 1 patient experienced 3 times recurrence	—
Age (year)	7.5 (3-17)	12 (9-13)	n.s
Numbers of past anaphylaxis history	2 (0-14)	3 (1-4)	n.s
Percentage of patients administrated EpiPen® for prescribed patients	5.7 %	35 %	0.0005
Time from intake causative food to onset (min)	20 (0-40)	120 (30-240)	0.0003
Time from onset to injection (min)	28.5 (10-110)	45 (15-118)	n.s
Time from injection to admission (min)	21.5 (5-70)	45 (30-60)	n.s
Sampson grade	3.5 (1-4)	4 (2-4)	n.s
Cases of re-administration of epinephrine®	1	1	n.s

Median (Range)

**Fig. 5** Causative agents of anaphylaxis

時間の中央値は、即時型が20分、FDEIAが120分と有意にFDEIAが長かった ($p=0.0003$)。発症からエピペン®接種までの時間の中央値は、即時型が28.5分、FDEIAが45分と、FDEIAで長い傾向を示したが、有意差は認めなかった。Sampsonの重症度分類の中央値は、即時型が3.5、FDEIAが4と有意差を認めなかった。2014年に発行されたアナフィラキシーガイドラインの重症度¹⁾に後方視的に当てはめると、即時型では重症が9例(75%)、中等症が2例(17%)、軽症が1例(8%)であるのに対し、FDEIAでは重症が8例(89%)、中等症が1例(11%)であり、アナフィラキシーガイドラインでの分類でも有意差は認めなかった。エピペン®接種した症例は全例で医療機関を受診しており、即時型の2例を除き追

加治療が行われていた。アドレナリンの再投与は即時型とFDEIAで1例ずつに施行されていた。

アナフィラキシーの原因抗原の比較をFig.5に示す。即時型では鶏卵が3例(20%)、牛乳が1例(6.7%)、小麦が5例(33%)であった。FDEIAでは鶏卵と牛乳の症例はなく、小麦が4例(44%)であった。エピペン®の接種者の比較をFig.6に示す。即時型では本人が2例(17%)、保護者が8例(67%)、教職者が1例(8%)、救命士が1例(8%)であり、保護者の割合が高かった。FDEIAでは本人が5例(56%)、保護者が4例(44%)と、本人が接種した割合が高い傾向にあった。エピペン®の接種場所は、即時型では自宅で5例(42%)、学校で5例(42%)、救急車で1例(8%)、飲食店内で1例(8%)であっ

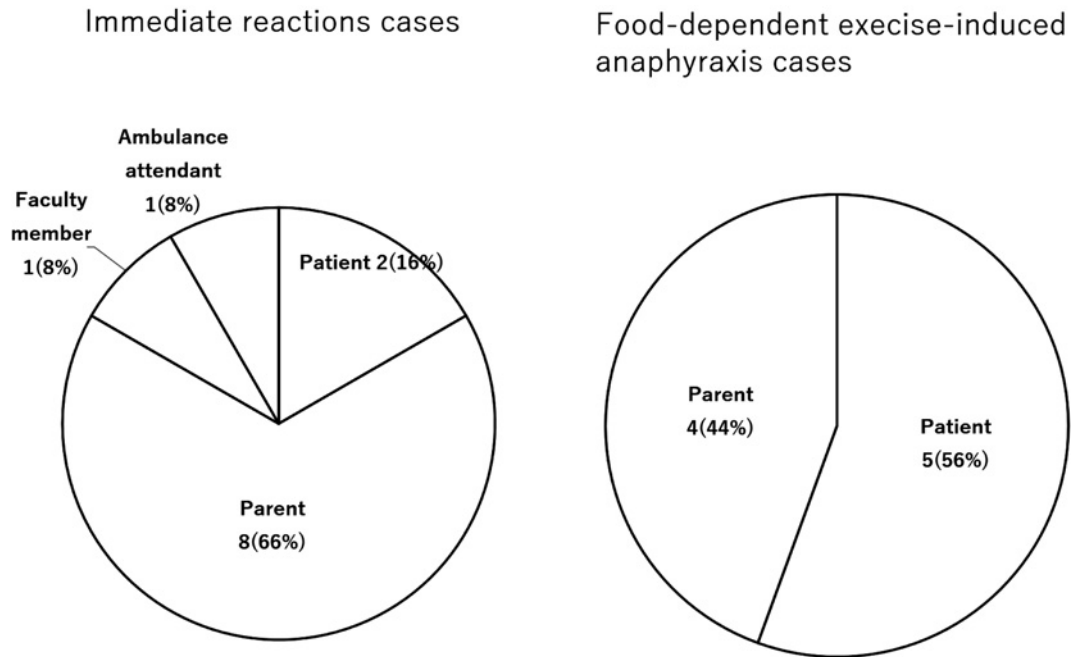


Fig. 6 Person who injected EpiPen®
The percentage of EpiPen® injected by patient tended to high FDEIA cases ($p=0.16$)

た。FDEIAでは自宅が5例（56%）、学校が4例（44%）であった。

考 察

2011年のエピペン®新規処方件数の増加は保険収載による影響、2012年の大幅な増加は学校給食での死亡事故によりアナフィラキシーとエピペン®の認知度が向上したためだと考えられる。6歳未満の低年齢での処方数が増加し、特に2012年以降の比率は高く、経年的平均年齢の低下を認めている。楠らが滋賀県内での全認可保育所264施設に行ったアンケート調査²⁾によると、食物アレルギーを持つ児童は全体の6.1%であり、そのうちアナフィラキシーを疑う症状を経験した児童は161例（食物アレルギー罹患児の10%）であったが、この中でエピペン®を所有しているのは39例（24.2%）に留まった。エピペン®処方の適応とされている体重15kg以上の児に限ってもエピペン®所有児は27例（31.8%）のみであり、今後はアナフィラキシーやエピペン®の認知度が向上するにつれ、低年齢でも適切にエピペン®が処方されることが期待される。しかしながら、エピペン®の適応は15kg以上の小児であり、食物アレルギーの有病率が高い低年齢児への処方が難しい状況となっている。さらに、エピペン®本体は、成人の着衣の上から接種することも想定し製造されているため、針の長さも比較的長く太い構造になっている。低年齢

における接種時の不十分な固定から、体動により傷害事故も報告されている³⁾。低年齢児に対して、より低用量で、安全に使用可能なアドレナリン自己注射薬の開発が望まれる。

エピペン®の処方理由では、即時型アナフィラキシーの既往を有する児とFDEIAの既往のある児で97%を占めていた。その原因抗原は小麦が最多で、鶏卵や牛乳、ピーナッツが続いていた。平成23年に消費者庁が主体となって施行された「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」における即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告⁴⁾では、2,954人のアナフィラキシー症例の原因抗原では鶏卵が39.0%と最多で、牛乳が21.8%、小麦が11.7%、ピーナッツが5.1%と続いており、今回の検討での上位4抗原が含まれていた。実際にエピペン®が使用された症例でのアナフィラキシーの原因は、即時型では小麦、鶏卵、牛乳、ナッツと処方理由での上位の抗原と同様であったが、FDEIAでエピペン®を接種した症例群の原因抗原は小麦が45%と半分近くを占めており、2007年に相原⁵⁾が報告したFDEIAの原因として小麦が62%と最多であることと同じであり、小麦が特に注意すべき抗原であることを示している。

発症からエピペン®使用まで60分以上要した例を6例（28.5%）に認めた。Sampsonらの報告⁶⁾による

と、重篤なアナフィラキシーを発症しても発症1時間以内にアドレナリンを投与しなければ生命に危険な状態に進展していた症例は33%のみであり、早期にアドレナリンを投与する重要性を強調している。発症から時間が経過すれば、アナフィラキシーの症状が重症化することが予想される。2014年に日本小児アレルギー学会が刊行したアナフィラキシーガイドラインに記載されている一般向けエピペン®の適応は以下となっている¹⁾。①消化器の症状：繰り返し吐き続ける、持続する（我慢できない）腹痛、②呼吸器の症状：のどや胸がしめつけられる、声がかすれる、犬が吠えるような咳、持続する強い咳込み、ゼーゼーする呼吸、息がしにくい、③全身の症状：唇や爪が青白い、脈をふれにくい・不規則、意識がもうろうとしている、ぐったりとしている、尿や便をもらす、といった症状のうち一つでも症状があれば使用するべきであると記載されており、これらの症状が認められた場合にはエピペン®を直ちに接種するように丁寧に指導するべきであると考えられる。

向田らの報告⁷⁾では、アナフィラキシーを起こしてもエピペン®を使用しなかった症例の接種しなかった理由は「注射行為への不安8例」、「不携帯5例」、「内服のみで改善3例」、「すぐに救急外来を受診2例」といった理由があった。この中で問題となるのは「注射行為への不安」と「不携帯」であると思われる。当科外来では医師が患者または家族にエピペン®を手渡し、使用方法を直接指導しているが、注射行為への不安を訴える人は多い。また、Sanchezらはアドレナリン自己注射薬を携帯しているのはわずか9~28%であると報告しており⁸⁾、エピペン®を常に携帯するように指導することも重要であると考えられる。今回の検討ではアナフィラキシーが起きてもエピペン®を使用しなかった症例の存在は不明であり、それらを把握し検討することが今後の課題と考える。

アドレナリンの再投与を要した症例は即時型とFDEIAで共に1例ずつ認め、使用事例の中で9.5%を占めた。中田らの報告⁹⁾によると、あいち小児保健医療総合センターアレルギー科で2005年から2013年12月までの期間でエピペン®の使用事例は25例であり、このうち21例(84%)に追加治療がなされ、3例(12%)はアドレナリンの再投与が必要であった。食物アレルギー診療ガイドライン2016¹⁰⁾では、アドレナリン筋肉注射の単回投与でも状態の改善が見

られない場合には生理食塩水または各種リンゲル液による急速補液を施行した上で適宜再評価し、5~15分間隔でアドレナリン筋肉注射の再投与を行うことと記載されており、複数回筋肉注射を要したアナフィラキシーの症例は16~36%存在すると報告されている¹¹⁾。アドレナリンが複数回投与される原因としては、アドレナリンの単回投与では効果が不十分な場合と二相性の反応によって再投与がなされる場合があり、米国のガイドラインではハイリスクの患者ではアドレナリン自己注射薬を2個持つことが推奨されている¹²⁾。初回のエピペン®が奏功せずに再投与が必要な事例が存在することを認識し、単回投与のみで必ずしも救命されるわけではないことを熟知しておく必要がある¹³⁾。また、我が国でも、医療機関へのアクセスが良い地域では救急車等で迅速に医療機関を受診できるが、それ以外の地域では医療機関受診までにかかなりの時間を要する場合がある。エピペン®を2本処方され、効果不十分な場合や二相性の反応の出現時には再度接種することが可能となる状況を整えておくことも重要と考えられる。

接種者に関する検討では、即時型では主に保護者が、FDEIAでは主に患者本人がエピペン®を接種していた。小児科の外来では保護者のみに説明しがちになるが、特に処方年齢層の高いFDEIAの症例では患者本人にアナフィラキシーの症状やエピペン®の適応を十分に指導する必要がある。

アナフィラキシーが複数回生じ、エピペン®を接種したエピソードが複数回あった症例は2例あり、それぞれ4回、3回であった。Armstrongらは、アナフィラキシーの再発率は30~43%と報告しており¹⁴⁾、一度アナフィラキシーを起こした症例では再びアナフィラキシーを起こす可能性が高いと考えられる。アナフィラキシーを起こした症例に関しては、原因除去の再指導とアナフィラキシーを起こした時の対処方法について充分指導しておく必要がある。

即時型とFDEIAでは、臨床像が異なるため、誘因回避や再発予防の指導やアナフィラキシーが生じた際の対応について、分けて考える必要があると考えられた。今回の検討においても新規処方例に対して実際に使用された割合は即時型では5.7%、FDEIAでは35%と、有意に高率($p < 0.005$)であり、FDEIAでは重篤な症状が発症しやすく繰り返しアナフィラキシーを起こしやすい傾向にあることが分かった。また、FDEIAでは本人による自己注射の割合が56%と高いため、保護者だけではなく、本人への教

育が重要であると考えられた。

今回の検討では、エピペン®を使用した21症例を集計し、実際に当科に救急搬送された症例は19例であった。多くの報告がアンケート調査で終始しているのに対し、事例の詳細を把握し検討することが可能であった。アナフィラキシーは、発症する場所を選ばないことから、発症時のことを1つの医療機関ですべて網羅することは不可能に近い。今回の当科以外で対応した2例に関しては、治療先機関からの情報提供が十分になされていたことから、詳細を容易に把握することが可能であった。したがって、今回の検討は、当科で通院継続中のエピペン®新規処方者の実情であると思われる。今後は、エピペン®を使用しなかったアナフィラキシーを呈した症例を含め、対応の状況についても検討を重ねていきたい。

結 語

当科におけるエピペン®の新規処方は、経年的に増えるとともに低年齢への処方が多くなった。実際にエピペン®を使用した21例(全新規処方中8.5%)の中でFDEIAの割合が高く、発症から接種まで長時間を要する症例があり、誘因回避や再発予防等の教育が必要と考えられる。また、エピペン®が奏功せず、に再投与が必要な事例が2例存在した。単回投与のみで必ずしも救命されるわけではないことを認識する必要がある。

本論文の一部は、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会(2013年)、第52回日本小児アレルギー学会(2015年)において報告した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会：予防と管理。「アナフィラキシーガイドライン」(日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会編)，pp22-23, 日本アレルギー学会，東京 (2014)

- 2) 楠 隆, 野々村和男, 廣田恒夫ほか：保育所通所児におけるアドレナリン自己注射薬保有状況と保育所におけるアナフィラキシー対応. 日小児アレルギー会誌 30 : 567-573, 2016
- 3) 古川真弓, 佐々木真利, 松下祥子ほか：アドレナリン自己注射製剤(エピペン®)の使用部位に縫合が必要な挫傷を生じた一例. 日小児アレルギー会誌 29 : 569, 2015
- 4) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏：消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告. アレルギー 65 : 942-946, 2016
- 5) 相原雄幸：食物依存性運動誘発アナフィラキシー. アレルギー 56 : 451-456, 2007
- 6) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP: Fetal and near-fetal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 327: 380-384, 1992
- 7) 向田公美子, 楠 隆, 野崎章仁ほか：アドレナリン自己注射薬(エピペン®)を処方した食物アレルギー小児例の検討. アレルギー 63 : 686-694, 2014
- 8) Sánchez J: Anaphylaxis. How often patients carry epinephrine in real life? Rev Alerg Mex 60: 168-171, 2013
- 9) 中田如音, 佐々木溪円, 松井照明ほか：当科で処方したアドレナリン自己注射薬(エピペン®)の使用事例報告. 日小児アレルギー会誌 28 : 796-805, 2014
- 10) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会：第10章 症状の重症度判定と対症療法。「食物アレルギー診療ガイドライン2016」(日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成)，pp134-143, 協和企画，東京 (2016)
- 11) Lieberman PL: Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. Am J Med 127 (1 Suppl): S6-11, 2014
- 12) Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C et al: Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol 115: 341-384, 2015
- 13) 大谷智子, 野中早苗：アナフィラキシーの現状と診療の進歩 エピペン®処方剤の現状と課題. 臨床免疫・アレルギー科 62 : 186-191, 2014
- 14) Armstrong N, Wolff R, van Mastricht G et al: A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. Health Technol Assess 17: 1-117, 2013