

今回の文献は**原因不明のアナフィラキシーの総説**です。アナフィラキシーの原因を探すのに、問診は欠かせませんが、それでも不明場合があります。その場合抗原検査を闇雲に行っても、ほとんど無意味です。しかしその前に何かを食べていれば検査をする価値はあります。それでも解らないことがあります。そのような場合に、とりあえずすべき又はした方がベターな検査について記載されています。この中で最近来られた患者さんで、**α-GAL 抗体陽性**の患者さんがおられました。このα-GALによるアレルギーは獣肉、カレイの卵にアレルギーがあり、肉に関しては摂取後5-6時間後に症状が出てきます。この原因はマダニです。その大部分の方は犬を飼育されています。犬がマダニを外から連れて帰ってきたためだと想像されています。別の原因として食品の中にダニが繁殖して、それを食べてアナフィラキシーを起こす方がおられます。日本では**お好み焼きの素**を開封して、残りをそのまま放置して、数ヶ月後に使用してアナフィラキシーを起こします。当院では数例経験があります。実際その残りのお好み焼きの素を顕微鏡で見ると無数のダニが動き回っていました。外国ではパンケーキ症候群として知られています。その他マスト細胞症 **mastocytosis** についても記載があり、大変役立つ論文です。

Idiopathic Anaphylaxis

Paul A. Greenberger

J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:243-50

Idiopathic anaphylaxis is a perplexing problem that accounts for approximately 30% to 60% of cases of anaphylaxis in ambulatory adults and perhaps 10% of cases in children. 特発性アナフィラキシーは、成人の救急においてアナフィラキシー症例の約 30% ~ 60% を占め、おそらく小児のアナフィラキシー症例の 10% を占める厄介な問題です。

Advances in our knowledge of idiopathic anaphylaxis have occurred over the past decade with the elucidation of mast cell activating disorders and the discovery of episodes of anaphylaxis caused by galactose-α-1,3-galactose.

マスト細胞活性化障害の解明と、ガラクトース-アルファ-1,3-ガラクトースによって引き起こされるアナフィラキシーエピソードの発見により、特発性アナフィラキシーに関する知識は過去 10 年間に進歩しました。

Most patients do well because fatalities can usually be prevented with proper therapy, and many individuals, for reasons not understood, undergo spontaneous remission.

通常、死亡は適切な治療によって防ぐことができるため、ほとんどの患者は良好であり、多くの人で理由は不明ですが自然寛解します。

The first report of patients with multiple episodes of anaphylaxis without discernible cause was published in 1978.¹ The investigation originated at the Northwestern University Medical School, Division of Allergy-Immunology, under the direction of the late Roy Patterson, MD.

原因不明のアナフィラキシーが複数回発生した患者に関する最初の報告は 1978 年に発表されました。¹ この調査は、故ロイ・パターソン医学博士の指導の下、ノースウェスタン大学医学部アレルギー免疫学部門で始まった。

Many of the subsequent reports that deal with this disorder have come from the same institution. Since the original article, there have been a total of 102 published articles that deal directly with this condition or that indirectly clarify its diagnosis, natural history, and treatment.²⁻⁹²

この疾患を扱ったその後の報告の多くは同じ機関からのものです。

最初の論文以来、この状態を直接扱ったり、診断、自然史、治療を間接的に明らかにしたりする記事が合計 102 件発表されています。²⁻⁹²

The diagnosis of idiopathic anaphylaxis is one of exclusion. Patients with idiopathic anaphylaxis also may have experienced anaphylaxis from recognizable causes such as foods (5%)¹⁷ or exercise (11%).¹⁷

特発性アナフィラキシーの診断は除外診断の 1 つです。特発性アナフィラキシーの患者は、食品 (5%)¹⁷ や運動 (11%) などの認識可能な原因によってアナフィラキシーを経験したことがある可能性もあります。

Preexisting urticaria and/or angioedema had occurred in 23% of the Northwestern series of 335 patients with idiopathic anaphylaxis, and, during episodes, all the patients had either urticaria, angioedema, or both.¹⁷

既存の蕁麻疹および/または血管浮腫は、ノースウェスタンの特発性アナフィラキシー患者 335 人のシリーズの 23% で発生しており、エピソード中にすべての患者が蕁麻疹、血管浮腫、またはその両方を患っていました。¹⁷

The typical attack began suddenly and reached a peak over minutes to a few hours. But a few patients reported urticaria for 3 days before anaphylaxis occurred.⁷ Furthermore, from the series of 335 patients, 15 patients (4.5%) had known reactivity to nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents, and 65 (19%) reported penicillin allergy.¹⁷

典型的な症状は突然始まり、数分から数時間かけてピークに達します。

しかし、少数の患者はアナフィラキシーが起こる前に 3 日間蕁麻疹が出現していました。7 さらに、一連の 335 人の患者のうち、15 人の患者 (4.5%) が非選択的非ステロイド性抗炎症薬に対する既知の反応性を有し、65 人 (19%) でペニシリン アレルギーが報告されていました。

But, episodes of idiopathic anaphylaxis were distinct and not explained by such exposures or alternative diagnoses.⁷ These findings imply that the physician may need to reassess the working diagnosis of idiopathic anaphylaxis.

しかし、特発性アナフィラキシーのエピソードは明確であり、そのような曝露や代替診断では説明できません。7 これらの所見は、医師が有効な診断を再評価する必要がある可能性があることを示唆しています。

It was noted early on that the manifestations of idiopathic anaphylaxis are identical to those that occur during episodes with known cause.⁴⁻⁶ As more patients were reported, other key features were discovered. Many patients had severe life-threatening events,^{9,10} and fatalities occurred.¹⁸

特発性アナフィラキシーの症状は、原因がわかっているエピソード中に発生する症状と同一であることが早くから注目されていました。⁴⁻⁶ より多くの患者が報告されるにつれて、他の重要な特徴が発見されました。多くの患者は生命を脅かす重篤な事象を起こし^{9,10}、死亡者も出た¹⁸。

Patients with idiopathic anaphylaxis were found to have a high incidence of atopy, as high as 58% in 1 series,³² and there was a significantly higher incidence in women, than in men,^{26,32} after puberty and until menarche at which time the incidence became equal.

特発性アナフィラキシーの患者は、アトピーの発生率が高く、1 シリーズでは 58% という高さであることが判明し³²、思春期以降からは男性よりも女性の方が有意に発生率が高かった^{26,32}。初潮までは同数であった。

For many years, reports of idiopathic anaphylaxis were limited to the United States. However, beginning in the 1990s, reports began to appear from other countries, including Spain,²⁹ France,^{31,32} Ireland,³³ Germany,³⁴ and Brazil.³⁵

長年にわたり、特発性アナフィラキシーの報告は米国に限定されていました。しかし、1990 年代に入ると、スペイン²⁹、フランス^{31、32}、アイルランド、³³ ドイツ³⁴、ブラジル³⁵ など、他の国からも報告が出され始めました。

INCIDENCE

頻度

The exact incidence of idiopathic anaphylaxis is unknown. In 1995, Patterson et al¹⁶

estimated the incidence in the United States (population 263,000,000) to be between 20,592 and 47,024 cases based on a survey of allergists and extrapolation to 4,000 allergists in the United States.

特発性アナフィラキシーの正確な発生率は不明です。1995年に、Pattersonら¹⁶は、アレルギー専門医の調査と米国内のアレルギー専門医4,000名の推測に基づいて、米国(人口2億6,300万人)での発生率を20,592～47,024件と推定しました。

At that time, the current total number of identified cases of idiopathic anaphylaxis by allergists in the United States was 1020. Thus, it was assumed that the majority of cases went unreported.

当時、その時点で米国でアレルギー専門医によって特定された特発性アナフィラキシーの症例総数は1,020件でした。したがって、症例の大部分は報告されないと考えられていました。

An insight into the incidence can be obtained by ascertaining the percentage of cases of patients who presented with anaphylaxis to an allergist-immunologist and remain idiopathic after an extensive evaluation to determine the cause. In a population skewed to adults, approximately one-third¹¹ to two-thirds²⁶ of episodes have no known cause.

発生率についての洞察は、アレルギー専門医と免疫専門医にアナフィラキシーを訴え、原因を特定するための広範な検査の後にも特発性が残る患者の割合を確認することで得られます。**成人に偏った集団では、エピソードの約3分の1¹¹から3分の2²⁶は原因が不明**です。

It should be noted that in the study that shows a two-thirds incidence, episodes due to allergen immunotherapy and insect stings were excluded.²⁶ This exclusion would tend to produce a higher incidence than if these causes were included in the series. In children, the incidence of idiopathic anaphylaxis is much lower, but episodes in children have been reported.^{21,22,45}

3分の2の発生率を示した研究では、アレルギー免疫療法と昆虫刺されによるエピソードが除外されていることに注意する必要があります²⁶。この除外により、これらの原因がシリーズに含まれる場合よりも発生率が高くなる傾向があります。小児では、特発性アナフィラキシーの発生率ははるかに低いですが、小児でのエピソードが報告されています。^{21、22、45}

Regardless of the overall incidence, in any given patient, idiopathic anaphylaxis can have a profound effect on quality of life because there is no known way for a patient to avoid a potential trigger.

全体的な発生率に関係なく、患者が潜在的な引き金を回避する方法が知られていないため、特発性アナフィラキシーはどの患者においても生活の質に重大な影響を与える可能性があります。

TABLE I. Theories offered to explain episodes of idiopathic anaphylaxis

Hidden allergen
Aberrant cytokine profile lowering the threshold for mast cell degranulation
Female hormone effect on mast cells and/or basophils
An alteration in the T-cell population
Increased sensitivity to histamine at the target organ site
Presence of serum histamine releasing factor
Presence of IgE autoantibodies

表 I 特発性アナフィラキシーのエピソードを説明するために提案された理論

隠れたアレルゲン

マスト細胞脱顆粒の閾値を低下させる異常なサイトカインプロファイル

肥満細胞および/または好塩基球に対する女性ホルモンの影響

T 細胞集団の変化

標的臓器部位でのヒスタミンに対する感受性の増加

血清ヒスタミン放出因子の存在

IgE 自己抗体の存在

THEORIES OF PATHOGENESIS

病院と理論

Serum tryptase is elevated acutely but is usually normal, <11.4 ng/mL, at baseline. Similarly, urine histamine or its metabolite can be elevated acutely. Several attempts have been made to discern the underlying cause of mast cell activation.

血清トリプターゼは急激に上昇しますが、通常は正常で、ベースラインでは <11.4 ng/mL です。同様に、尿中のヒスタミンまたはその代謝産物が急激に上昇することがあります。マスト細胞活性化の根本的な原因を特定するために、いくつかの試みがなされてきました。

Theories that resulted from these attempts are summarized in Table I. Perhaps the earliest hypothesis as to the origin of idiopathic anaphylaxis was the postulation that episodes were really antigen and/or allergen related, with failure to detect the culprit.

これらの試みから得られた理論を表 I にまとめます。おそらく、特発性アナフィラキシー

の起源に関する最も初期の仮説は、エピソードが実際には抗原および/またはアレルゲンに関連しており、原因を検出できなかったという仮定でした。

Such a “hidden allergen” might exist as a food additive because there was no test to detect the presence of specific IgE to such ingredients. Investigators pursued this hypothesis by performing oral challenge tests with food additives in a blinded manner.

このような「隠れたアレルゲン」は、そのような成分に対する特異的 IgE の存在を検出する検査がなかったため、食品添加物として存在する可能性があります。研究者らは、盲検法で食品添加物を用いた経口負荷試験を実施することにより、この仮説を追求した。

They found that food additives, for example, potassium metabisulfite, failed to trigger episodes with patients in whom they were suspected to be responsible.⁵⁶ In addition, studies carried out to identify reproducible reactions to monosodium glutamate⁸⁷ and aspartame⁸⁸ could not confirm reactions even if people were emphatic about the connection.

研究者らは、食品添加物、例えばメタ重亜硫酸カリウムは、その原因が疑われる患者のエピソードを引き起こすことができないことを発見した⁵⁶。さらに、グルタミン酸ナトリウム⁸⁷ とアスパルテーム⁸⁸ に対する再現可能な反応を特定するために行われた研究では、研究者は関連を強調していましたが、再現可能な反応を確認できなかった。

Alternatively, 2 health care workers were referred with a provisional diagnosis of idiopathic anaphylaxis and were found to have latex allergy such that avoidance of latex was associated with no additional episodes of anaphylaxis.⁹³

あるいは、2 人の医療従事者が特発性アナフィラキシーの暫定診断を受けて紹介されたところ、ラテックスアレルギーがあることが判明し、ラテックスを回避していたので、アナフィラキシーのさらなるエピソードはなかった⁹³。

Extensive food testing has been shown to uncover the culprit in some cases of anaphylaxis previously diagnosed as or suspected to be idiopathic.³⁷ In a study of 102 patients initially diagnosed as having experienced episodes of idiopathic anaphylaxis, a battery of 79 food-antigen skin prick tests were selected to include foods reported or suspected of provoking episodes.

特発性であると以前に診断されていた、または特発性であると疑われたアナフィラキシーの一部の症例では、広範な食品検査が原因を明らかにすることが示されています[37]。特発性アナフィラキシーのエピソードを経験したと最初に診断された患者 102 名を対象とした研究では、疑われる食品を含めて選択された 79 個の食物抗原の皮膚プリック試験を行い、その検査で、アナフィラキシーを誘発することが報告された。

Previously, a detailed history, results of a physical examination, and results of conventional laboratory tests had ruled out all known causes of anaphylaxis. Thirty-two patients (31%) had positive tests to one or more food antigens. With 5 of these patients,

subsequently eating a food that elicited a positive test provoked an anaphylactic event. これまでは、詳細な病歴、身体検査の結果、従来の臨床検査の結果によって、アナフィラキシーの既知の原因はすべて除外されていました。32人の患者(31%)が1つ以上の食物抗原に対する検査で陽性反応を示しました。これらの患者のうち5人では、その後、検査で陽性反応を示した食品を食べたことがアナフィラキシー現象を引き起こしました。

Two patients who eliminated the foods completely stopped having reactions. The researchers concluded that a battery of selective food-antigen skin prick tests can provide a useful method for identifying an offending allergen. In their series, this occurred in 7% of individuals evaluated.³⁷

食物を除去した2人の患者は反応が完全になくなった。研究者らは、一連の選択的食料抗原皮膚プリックテストが原因となるアレルギーを特定する有用な方法を提供できると結論付けた。彼らのシリーズでは、これは評価された個人の7%で発生しました。³⁷

The possibility that enhanced mast cell “releasability” due to the extracellular cytokine milieu bathing these cells might be present has also been investigated. The fact that a large number of patients with idiopathic anaphylaxis are atopic suggested that perhaps an increase in Th2 cytokines could lower the threshold dose for mast cell degranulation to exogenous stimulus.

これらの細胞を浸す細胞外サイトカイン環境によるマスト細胞の「放出性」の強化が存在する可能性も研究されています。特発性アナフィラキシー患者の多くがアトピー性であるという事実は、おそらくTh2サイトカインの増加により、外因性刺激に対するマスト細胞の脱顆粒の閾値線量が低下する可能性があることを示唆しています。

Reed et al⁵⁵ did find that patients with idiopathic anaphylaxis exhibited higher levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13) produced by lymphocyte stimulation when compared with nonatopic individuals and individuals with allergic rhinitis. In fact, even patients who were nonatopic but who had episodes of idiopathic anaphylaxis were found to have higher levels of interleukins associated with a Th2 response.

Reedら⁵⁵は、特発性アナフィラキシー患者は、非アトピー性患者やアレルギー性鼻炎患者と比較して、リンパ球刺激によって産生されるTh2サイトカイン(IL-4、IL-5、およびIL-13)のレベルが高いことを発見しました。実際、アトピー性ではないが特発性

アナフィラキシーのエピソードがあった患者でも、Th2反応に関連するインターロイキンのレベルが高いことが判明しました。

Because episodes are more common in females patients, investigators looked at whether female hormones could lower mast cell and basophil degranulation thresholds. Results

of these studies have been inconclusive.⁵⁷ Two of 4 women were reported to have developed remission of anaphylaxis when treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, and the responders had experienced anaphylaxis within 30 to 60 minutes of infusion during provocation testing.⁵⁹

エピソードは女性患者でより一般的であるため、研究者らは女性ホルモンが肥満細胞と好塩基球の脱顆粒閾値を低下させることができるかどうかを調べた。これらの研究の結果は決定的ではありません。⁵⁷ 女性 4 人中 2 人は、黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬で治療した場合にアナフィラキシーの寛解を示したと報告されており、反応者は誘発試験中に点滴後 30 ～ 60 分以内にアナフィラキシーを経験しました。⁵⁹

These patients should not be labeled as having idiopathic anaphylaxis because another explanation was identified. Grammer et al⁶¹ found that patients with idiopathic anaphylaxis exhibited the presence of activated T cells.

別の説明が特定されたため、これらの患者は特発性アナフィラキシーであると分類されるべきではありません。Grammer ら⁶¹ は、特発性アナフィラキシーの患者には活性化された T 細胞が存在することを発見しました。

They found that, when comparing patients with acute idiopathic anaphylaxis with those in remission, those experiencing episodes had a higher percentage of CD3⁺HLADR⁺ cells.

彼らは、急性特発性アナフィラキシーの患者と寛解期の患者を比較すると、エピソードを経験している患者の方が CD3+HLA-DR+ 細胞の割合が高いことを発見しました。

They also noted that patients who experienced episodes while on prednisone as well as patients who were in remission had a significantly higher percentage of activated B cells (CD19+CD23+) than did normal volunteers, but it was unclear as to whether these findings were a result of events or were part of the underlying pathology.⁶¹

彼らはまた、プレドニン投与中にエピソードを経験した患者および寛解中の患者は、正常なボランティアよりも活性化 B 細胞(CD19+CD23+)の割合が有意に高かったが、これらの所見がイベントまたは基礎的な病理の一部であった結果であるかどうかは不明であると指摘した。⁶¹

Investigators tested whether idiopathic anaphylaxis might be from increased target organ sensitivity and reported that some patients with idiopathic anaphylaxis had increased sensitivity to the injection of histamine.⁶² In contrast, there was no evidence for cutaneous hypersensitivity (threshold reactive concentration for a reproducible 5-mm wheal and/or erythema from histamine, leukotriene D₄, and platelet activating factor) in idiopathic anaphylaxis compared with patients with chronic idiopathic urticaria⁸⁹ and actually less reactivity than for patients with allergic rhinitis or asthma.⁹⁰ These data are consistent with receptor downregulation from mediator release.

研究者らは、特発性アナフィラキシーが標的臓器の感受性の上昇によるものである可能性があるかどうかをテストし、特発性アナフィラキシーの一部の患者がヒスタミン注射に対する感受性を高めていたと報告した 62。対照的に、皮膚過敏症（再現性のある 5mm の閾値反応濃度）については証拠はなかった。特発性アナフィラキシーでは、慢性特発性蕁麻疹の患者と比較して、特発性アナフィラキシーにおける膨疹および/または紅斑（ヒスタミン、ロイコトリエン D4、および血小板活性化因子による膨疹および/または紅斑）が見られ 89、アレルギー性鼻炎や喘息の患者よりも実際に反応性が低い 90。これらのデータは、メディアーター放出による受容体のダウンレギュレーションと一致しています。

In addition, it remains to be established whether patients with idiopathic anaphylaxis have impaired inactivation of platelet activating factor by platelet activating factor acetyl hydrolase as has been described in severe or fatal anaphylaxis from peanuts⁹⁴ and in survivors of anaphylaxis, including 5 patients with idiopathic anaphylaxis.⁹⁵

さらに、特発性アナフィラキシー患者が、ピーナッツによる重度または致死性アナフィラキシー⁹⁴、および特発性アナフィラキシー患者 5 人を含むアナフィラキシー生存者で報告されているように、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼによる血小板活性化因子の不活性化が損なわれているかどうかは、まだ確立されていない。 95

Histamine releasing factors have been found in patients with idiopathic anaphylaxis.⁶³ Finally, autoantibodies to the IgE receptor also have been noted.²⁸ But it is unclear as to whether these antibodies are active in producing the degranulation of mast cells.

ヒスタミン放出因子は、特発性アナフィラキシーの患者で発見されています 63。最後に、IgE 受容体に対する自己抗体も注目されています 28。しかし、これらの抗体がマスト細胞の脱顆粒を引き起こす活性があるかどうかは不明です。

The number of mast cells/mm² in biopsy specimens of skin has been reported as follows: normal, 38 cells/mm²; idiopathic anaphylaxis or unexplained flushing, 72 cells/mm²; urticaria pigmentosa or indolent systemic mastocytosis, nonlesional skin, 168 cells/mm²; urticaria pigmentosa, lesional skin, 597 cells/mm²; and indolent systemic mastocytosis, lesional skin, 721 cells/mm².⁹¹ So, although the number of mast cells in nonlesional skin is higher than found in normal skin, it is approximately 10% of that found in lesional skin from patients with indolent systemic mastocytosis.⁹

皮膚の生検標本中のマスト細胞/mm² の数は次のように報告されています。正常、38 細胞/mm²。特発性アナフィラキシーまたは原因不明の紅潮、72 細胞/mm²。色素性蕁麻疹または無痛性全身性肥満細胞症、非病変皮膚、168 細胞/mm²；色素性蕁麻疹、皮膚病変、597 細胞/mm²；無痛性全身性肥満細胞症、皮膚病変、721 細胞/mm²。 91 したがって、非病変皮膚の肥満細胞の数は正常な皮膚で見られるものよりも多いものの、無痛性全身性肥満細胞症患者の病変皮膚で見られるマスト細胞の約 10% です。 .9

Thus, an increased mast cell burden does not appear to play a role, at least in the

majority of patients. When considering theories of pathogenesis, it is important to note that empiric treatment with prednisone has proved effective in reducing the number and severity of episodes of idiopathic anaphylaxis, consistent with a steroid-responsive condition. 8,17,68,72,75

したがって、少なくとも大多数の患者においては、肥満細胞の増加が何らかの役割を果たしているとは考えられない。病因の理論を検討する場合、プレドニゾンによる経験的治療が、ステロイド反応性症状と一致して、特発性アナフィラキシーのエピソードの数と重症度を軽減するのに効果的であることが証明されていることに留意することが重要です。

8,17,68,72,75

The positive findings were of patients classified as having frequent episodes, which means 6 or more per year or 2 episodes in 2 months.⁷² The decision to administer prednisone was made because empiric treatment with H1- with or without H2-antagonists or acute only treatment with oral steroids and H1 receptor antagonists could not be counted on to avert future episodes of anaphylaxis.^{68,72}

陽性所見は、頻繁なエピソードがあると分類された患者であった。これは、年間6回以上、または2か月に2回のエピソードを意味する⁷²。プレドニン投与の決定は、H2拮抗薬の有無にかかわらず、H1による経験的治療、または急性のみの治療のため行われた。経口ステロイドとH1受容体拮抗薬では、将来のアナフィラキシーの発症を回避できるとは期待できません。^{68,72}

However, Khan and Yocum,⁸¹ in a retrospective review of 37 patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis, found that patients treated with only antihistamines and adrenergics underwent remission or improvement as frequently as those treated with chronic glucocorticoids.

しかし、Khan と Yocum は⁸¹、特発性アナフィラキシーと診断された37人の患者を遡及的に検討し、抗ヒスタミン薬とアドレナリン作動薬のみで治療した患者は、慢性グルココルチコイドで治療した患者と同程度の頻度で寛解または改善を経験したことを発見した。

Thus, the expectation of pharmacologically induced or spontaneous remissions of idiopathic anaphylaxis contributes to the challenges in elucidating pathogenesis. None of the aforementioned studies have produced a conclusive link of cause and effect between their findings and anaphylactic events.

したがって、特発性アナフィラキシーの薬理的誘発または自然寛解への期待は、病因の解明における課題に貢献しています。前述の研究ではいずれも、研究結果とアナフィラキシー事象との間の因果関係を決定的に示したものではありません。

In spite of these studies, there has been no satisfactory mechanism that could account for idiopathic anaphylactic episodes, their onset, frequency, and remission.

これらの研究にもかかわらず、特発性アナフィラキシーのエピソード、その発症、頻度、お

よび寛解を説明できる満足のいくメカニズムはまだ存在していません。

TABLE II. Some tests and procedures to help establish or refute the etiology of anaphylactic events

Skin tests to foods or to drugs when indicated
a. Skin tests by using standard commercially available extracts
b. Skin tests by using fresh food
Serum-specific IgE to foods and drugs when indicated
Consider a diagnostic-therapeutic trial with prednisone
Oral challenge
Serum anti- α -gal IgE
Baseline and during anaphylaxis serum tryptase
Baseline and during anaphylaxis 24-h urinary histamine metabolites
Prostaglandin D ₂ (urine or plasma or urinary metabolite 9 α , 11 β -prostaglandin F ₂)
Peripheral blood c-KIT mutation for codon D816V
Bone marrow examination

表 II アナフィラキシー事象の病因を立証または反駁するのに役立ついくつかの検査および手順

必要に応じて食品または薬物に対する皮膚検査を行う
a. 標準的な市販の抽出物を使用した皮膚テスト
b. 生鮮食品を使った皮膚検査
必要に応じて食品および薬剤に対する血清特異的 IgE
プレドニゾンによる診断・治療試験を検討する
経口負荷試験
血清抗 α -gal IgE
ベースラインおよびアナフィラキシー中の血清トリプターゼ
ベースラインおよびアナフィラキシー中の 24 時間尿中ヒスタミン代謝物
プロスタグランジン D ₂ (尿または血漿または尿代謝産物 9 α 、11 β プロスタグランジン F ₂)
末梢血コドン D816V の c-KIT 変異
骨髄検査

訳注：stem cell factor 受容体のことを KIT とよぶ。マスト細胞症 mastocytosis では昨日獲得型突然変異が認められる。

PHYSICAL EXAMINATION

身体検査

At the time of acute episodes of idiopathic anaphylaxis, urticaria, angioedema, or both were present in all 335 patients in the Northwestern University series, whereas objective evidence of upper airway obstruction was noted in 63% of patients.¹⁷

特発性アナフィラキシーの急性エピソードの時点では、ノースウェスタン大学の患者 335 人全員に蕁麻疹、血管浮腫、またはその両方が存在していましたが、患者の 63% で上気道閉塞の客観的証拠が認められました。¹⁷

This obstruction could consist of clearly observed tongue enlargement, voice change with proven laryngeal edema, oropharyngeal edema, or stridor. Wheezing dyspnea was present in 39% of patients and hypotension or syncope in 23%. Some patients present with anaphylactic shock and cyanosis with or without cardiac arrhythmia.^{9,18,43,68}

この閉塞は、明らかに観察される舌の肥大、喉頭浮腫を伴う声の変化、中咽頭浮腫、喘鳴などからなる可能性があります。患者の 39% に喘鳴性呼吸困難、23% に低血圧または失神が見られました。一部の患者は、不整脈の有無にかかわらず、アナフィラキシーショックやチアノーゼを呈します。^{9、18、43、68。}

When the episode resolved, these findings cleared. A careful search for urticaria pigmentosa lesions should be made because the presence of these lesions suggests the presence of mastocytosis instead of idiopathic anaphylaxis.

エピソードが解決すると、これらの所見は解消されました。色素変性じんましん病変の存在は、特発性アナフィラキシーではなく肥満細胞症の存在を示唆するため、色素変性蕁麻疹病変を注意深く検索する必要があります。

DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC ANAPHYLAXIS IN THE CONTEXT OF ITS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

鑑別診断との関連での特発性アナフィラキシーの診断

Before making a diagnosis of idiopathic anaphylaxis, one must clearly establish that the episode(s) in question was truly anaphylactic. This step can necessitate reviewing medical records for evidence of laryngeal or posterior pharyngeal edema (by laryngoscopic examination or radiographic examination), tongue enlargement,

hypotension, angioedema, and urticaria.

特発性アナフィラキシーの診断を下す前に、問題のエピソードが本当にアナフィラキシーであったことを明確に証明する必要があります。このステップでは、喉頭または咽頭後部の浮腫（喉頭鏡検査または X 線検査による）、舌の肥大、低血圧、血管浮腫、および蕁麻疹の証拠について医療記録を再検討することが必要になる場合があります。

One mimic of idiopathic anaphylaxis is the somatoform event first described by Choy et al³⁹ and Patterson et al,^{41,46,66} and later reported by others.³² In the somatoform reaction, patients have episodes that mimic anaphylaxis, but the symptoms are grossly out of proportion to observed findings.³⁹

特発性アナフィラキシー類似疾患の 1 つは、Choy ら³⁹ および Patterson ら^{41、46、66} によって最初に記載され、その後他の人によって報告された身体表現性反応です。身体表現性反応では、患者はアナフィラキシーと似たエピソードを経験しますが、その症状は観察された所見とは著しく不釣り合いです。³⁹

For example, a patient may develop acute localized or generalized urticaria or flushing, or both but report simultaneous acute severe, wheezing dyspnea, or loss of consciousness.³⁹

たとえば、患者は急性の局所的または全身性蕁麻疹や紅潮、あるいはその両方を発症するが、同時に急性の重篤な喘鳴を伴う呼吸困難、または意識喪失することがあります³⁹。

Although the acute episode is very real to the patient, an objective assessment of patients who do not have true anaphylaxis can identify vocal cord dysfunction, panic attack, hyperventilation without airways obstruction, normal blood pressure and pulse rate despite syncope or light-headedness, frightening stridulous sounds from contraction of neck muscles,⁹² transient reduction of pulse oximetry averted by distraction and deeper respirations, and scratch-induced shortlived, linear erythematous lesions without wheals that clear in 10 minutes (perhaps labeled “erythema fugax”).

急性エピソードは患者にとって非常に現実的ですが、真のアナフィラキシーではない場合の症状を呈する患者の客観的な評価は重要です。声帯の機能不全、パニック発作、気道閉塞のない過換気、失神やふらつきにもかかわらず正常な血圧と脈拍数、首の筋肉の収縮による恐ろしい轟音、注意力散漫によって回避されたパルスオキシメトリーの一時的な低下⁹²、呼吸が深くなり、ひっかき傷によって誘発された、膨疹を伴わない短命の線状の紅斑性病変（おそらく「真性紅斑」と名付けられる）があり、膨疹は 10 分以内に消失するなどで識別することができます。

In patients with undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis, empiric treatment with prednisone can increase the number of episodes as opposed to the expected decrease in idiopathic anaphylaxis.^{27,45}

鑑別できない身体表現性特発性アナフィラキシーの患者では、プレドニゾンによる経験的

治療により、予期される特発性アナフィラキシーの減少とは対照的に、エピソードの数が増加する可能性があります。27,45

Because the episode meets criteria for a somatoform event, the patient is convinced that the episode is genuine.³⁹ There is another form of anaphylaxis that can appear initially as idiopathic, in which the episodes are self-induced⁴⁰ and are a variation of Munchausen syndrome.

このエピソードは身体表現性事象の基準を満たしているため、患者はそのエピソードが本物であると確信します³⁹。アナフィラキシーの別の形式があり、最初の特発性として現れることがあり、この場合、エピソードは自己誘発性であり⁴⁰、ミュンヒハウゼン症候群の一種です。

Munchausen anaphylaxis is true anaphylaxis, whereas undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis is not.³⁹ In Munchausen anaphylaxis, the patient “consciously lies” about the self-induction of events, which are produced by the surreptitious ingestion of a known allergen (drug or food).

ミュンヒハウゼン アナフィラキシーは真のアナフィラキシーですが、鑑別できない体性特発性アナフィラキシーはそうではありません。³⁹ **ミュンヒハウゼン アナフィラキシーでは、患者は既知のアレルゲン（薬物または食品）を密かに摂取することによって引き起こされる事象の自己誘発について「意識的に嘘をつきます」。(訳注：虐待でもこのような事例はあり得ます。)**

In any case of idiopathic anaphylaxis, the physician or health care professional who cares for the patient should always keep these types of reactions in mind if a patient is not responding to treatment.

特発性アナフィラキシーのいずれの場合でも、患者をケアする医師または医療専門家は、患者が治療に反応しない場合に常にこの種の反応を念頭に置いておく必要があります。

Also, one should consider in the differential diagnosis some other organic conditions that can mimic idiopathic anaphylactic events or the ingestion of a hidden allergen. These include histamine poisoning attributable to Scombroidosis, which is due to the ingestion of “spoiled” fish.

また、**鑑別診断では、特発性アナフィラキシー現象や隠れたアレルゲンの摂取を模倣する可能性のある他の器質的狀態を考慮する必要があります。これらには、「腐敗した」魚の摂取によるスコムロイド症に起因するヒスタミン中毒が含まれます。**

These episodes can be related to eating fish of the scombroid variety (tuna, mackerel) as well as non-Scombroid fish (mahi-mahi, bluefish, salmon, sardines, herrings, amberjack).⁹⁶ Histidine is converted to histamine by histidine decarboxylase derived from bacteria in the tainted fish.

これらのエピソードは、スコムロイド種の魚（マグロ、サバ）だけでなく、スコムブロイ

ド以外の魚（マヒマヒ、ブルーフィッシュ、サーモン、イワシ、ニシン、カンパチ）を食べることに関連している可能性があります 96。ヒスタミンは、ヒスタミン脱炭酸酵素によってヒスタミンに変換されます。汚染された魚の細菌によるものです。

Alternatively, an example of the ingestion of a hidden allergen occurs when eating mite-contaminated foods when there is no evidence for antiwheat IgE antibodies.⁹⁷ Other conditions, such as the carcinoid syndrome,⁹⁸ vasointestinal polypeptide secreting tumors,⁹⁹ and paradoxical pheochromocytomas, should be considered.¹⁰⁰ However, urticaria and angioedema are not characteristic of the acute episodes of these conditions.あるいは、抗小麦 IgE 抗体がないときにダニに汚染された食品を食べるときに、隠れたアレルギー（ダニ）が摂取される例が 97 あります。カルチノイド症候群 98、血管腸ポリペプチド分泌腫瘍 99、逆説性褐色細胞腫などの他の症状も、同様に考慮すべきです。100 ただし、蕁麻疹と血管浮腫は、これらの症状の急性エピソードの特徴ではありません。

TABLE III. World Health Organization (WHO) criteria for systemic mastocytosis^{*,†}

Major criterion

The presence of multifocal dense aggregates of >15 mast cells as detected with tryptase or other special stains in bone marrow or other extracutaneous organs

Minor criteria

1. Atypical morphology or spindle shapes in >25% of the mast cells in bone marrow sections, bone marrow aspirate, or other extracutaneous tissues
2. Mutational analysis of KIT, showing a codon 816 mutation (eg, Asp816Val) in bone marrow, blood, or extracutaneous organs
3. Bone marrow or other extracutaneous mast cells expressing the surface markers CD2, CD25, or both
4. Baseline serum tryptase levels >20 ng/mL

*The definitive WHO diagnosis of systemic mastocytosis requires the presence of 1 major and 1 minor criteria, or 3 minor criteria.

†Data from reference 82.

表III 世界保健機関 (WHO) の全身性肥満細胞症の基準*、†

主な基準

骨髄またはその他の皮外臓器におけるトリプターゼまたはその他の特殊な染色で検出される、15 個を超えるマスト細胞の多焦点の高密度凝集体の存在

マイナー基準

1. 肥満細胞の > 25% に異常な形態または紡錘形がある

骨髄切片、骨髄穿刺液、またはその他の皮外組織

2. 骨髄、血液、または皮外臓器におけるコドン 816 の変異 (Asp816Val など) を示す KIT の変異解析

3. 表面マーカー CD2、CD25、またはその両方を発現する骨髄またはその他の皮外肥満細胞

4. ベースライン血清トリプターゼレベル > 20 ng/mL

*全身性肥満細胞症の WHO の最終診断には、1 つの主要基準と 1 つの副基準、または 3 つの副基準の存在が必要です。

†データは参考文献 82 から。

TABLE IV. Suggested criteria for the diagnosis of mast cell activating syndrome*

1. Symptoms typical of those produced by mast cell degranulation
2. A substantial transient increase in mast cell mediators (a serum tryptase increase of 20% plus 2 ng/mL within 4 h of an anaphylactic event)
3. A response to agents attenuating production of activities of these mediators or diminishing their effects on the target organ

*Data from references 80 and 105.

表IV 肥満細胞活性化症候群*の推奨診断基準

1. 肥満細胞の脱顆粒によって引き起こされる症状に典型的な症状
2. マスト細胞メディエーター（血清トリプターゼ）の一時的な大幅な増加
アナフィラキシー事象の 4 時間以内に 20% プラス 2 ng/mL の増加)
3. これらのメディエーターの活動の産生を弱める、または標的器官に対するそれらの効果を減少させる薬剤に対する反応

*参考資料 80 および 105 からのデータ

TABLE V. Drugs that place patients at risk for a more severe episode or complicate therapy

Potential agents include
1. β -adrenergic blocking agents
2. Angiotensin converting enzyme inhibitors
3. Angiotensin blockers
4. Monoamine oxidase inhibitors
5. Certain tricyclic antidepressants (eg, amitriptyline)

表5 患者をより重篤な症状に陥らせるリスクや治療を複雑にする薬剤
潜在的なエージェントには以下が含まれます：

1. β -アドレナリン遮断薬
2. アンジオテンシン変換酵素阻害剤
3. アンジオテンシン遮断薬
4. モノアミンオキシダーゼ阻害剤
5. 特定の三環系抗うつ薬（例、アミトリプチリン）

APPROACH TO DIAGNOSTIC TESTS

診断テストへのアプローチ

Once it was learned that patients with frequent episodes of anaphylaxis of unknown cause would experience a reduced incidence and severity of episodes when treated empirically with prednisone, hydroxyzine, and, if tolerated, oral albuterol, this combination of drugs has been used as a diagnostic and therapeutic regimen.^{7,27,72}

原因不明のアナフィラキシーが頻繁に起こる患者は、プレドニゾン、ヒドロキシジン、そして忍容性がある場合には経口アルブテロール（訳注：日本ではベネトリン、サルブタモールとして知られている）で経験的に治療すると、エピソードの発生率と重症度が軽減されることが判明すると、この薬剤の組み合わせは診断薬や治療薬として使用されてきました。

7,27,72

In particular, if the episodes of anaphylaxis continued despite the first 2 weeks of a minimum dose of prednisone 40 mg daily, in nearly all cases, idiopathic anaphylaxis can be excluded.⁴⁶ Some tests to establish or exclude a cause of anaphylaxis can be performed (Table II).

特に、プレドニゾンを毎日 40 mg の最小用量で投与した最初の 2 週間にもかかわらず、

アナフィラキシーのエピソードが続いた場合、ほぼすべてのケースで、特発性アナフィラキシーを除外されます。46 アナフィラキシーの原因を確立または除外するためのいくつかの検査を実行できます (表 II)。

These may include skin and in vitro tests for serum-specific IgE to foods and drugs, serum IgE to alpha-gal, baseline and acute phase serum tryptase, 24-hour urinary histamine metabolites, urinary prostaglandin D2, oral challenges, peripheral blood for the mutation of the gene D816V, and, in some cases, a bone marrow examination.

これらには、食品および薬物に対する血清特異的 IgE、 α -gal に対する血清 IgE、ベースラインおよび急性期の血清トリプターゼ、24 時間尿中ヒスタミン代謝産物、尿中プロスタグランジン D2、経口チャレンジ、遺伝子 D816V の変異、および末梢血に対する皮膚および in vitro 検査、場合によっては骨髄検査が含まれる場合があります。

On occasion, fresh food “prick-to-prick” testing is more sensitive than testing with commercial extracts and has been used to identify a food culprit undetected via testing with commercial extracts.⁸⁴

場合によっては、生鮮食品の「プリック・ツー・プリック」検査は、市販の抽出物を用いた検査よりも感度が高く、市販の抽出物を用いた検査では検出されなかった原因食品を特定するために使用されてきました⁸⁴。

Additional discoveries have altered our approach to the use of the laboratory to establish a causative agent. These are the discovery of the role of the carbohydrate determinant, alpha-gal,^{54,65} and the recognition of the importance of mastocytosis and mast cell activating disorders as causes of anaphylactic events.^{80,82,85,86}

さらなる発見により、原因物質を特定するための実験室の使用に対する私たちのアプローチが変わりました。これらは、炭水化物決定基である α -gal の役割の発見^{54,65}、およびアナフィラキシー事象の原因としての肥満細胞症および肥満細胞活性化障害の重要性の認識である^{80,82,85,86}。

In an elegant series of experiments Platts-Mills and Commins identified a novel IgE antibody to a mammalian oligosaccharide, alpha-gal that has been associated with 2 distinct forms of anaphylaxis, an immediate onset of an event to cetuximab, and a delayed onset of anaphylaxis, which usually occurs 3 to 6 hours after the ingestion of mammalian food products (eg, beef, pork, lamb).^{54,65}

Platts-Mills と Commins は、一連のエレガントな実験で、2 つの異なる形態のアナフィラキシー、セツキシマブに対する即時発現型および遅発型アナフィラキシーに関連する哺乳類のオリゴ糖、 α -gal に対する新規 IgE 抗体を同定しました。これは通常、哺乳類の食品 (牛肉、豚肉、子羊肉など) を摂取してから 3 ~ 6 時間後に起こります。^{54,65}

This oligosaccharide, alpha-gal, is a major blood group substance of nonprimate mammals and is a target of IgG antibodies that are present in the sera of all individuals

who are immune competent. Sensitization occurs via the bite of ticks.

このオリゴ糖、 α -gal は、霊長類以外の哺乳類の主要な血液型物質であり、免疫能のあるすべての個体の血清中に存在する IgG 抗体の標的ですが。感作はマダニに刺されることによって起こります。

The predominant cause in the United States is the bite of the Lone Star tick, *Amblyomma americanum*, but cases have been reported from other countries due to other species.

米国における主な原因は、ローンスタールダニである *Amblyomma americanum* による咬傷ですが、他の国でも他の種による症例が報告されています。

It is interesting that this IgE antibody to alpha-gal cross reacts with cat and dog allergens but does not appear to pose a risk for asthma. Of importance is that IgE antiealpha-gal is usually not detectable by skin testing with commercially available extracts but can be detected in some instances by performing prick-to-prick or intradermal testing by using fresh mammalian meat.

興味深いのは、 α -gal に対するこの IgE 抗体が猫や犬のアレルゲンと交差反応するものの、喘息のリスクを引き起こさないように見えることです。重要なことは、IgE 抗 α -gal は通常、市販の抽出物を用いた皮膚検査では検出できないが、場合によっては、新鮮な哺乳動物の肉を使用してプリック・プリック検査または皮内検査を行うことで検出できることです。

There also is a commercially available test to detect serum-specific IgE antie alpha gal. In some areas, a significant number of originally considered idiopathic anaphylactic events are due to this mechanism.⁵⁴

血清特異的 IgE 抗アルファ gal を検出するための市販の検査もあります。一部の地域では、当初考えられていた特発性アナフィラキシー事象のかなりの数がこのメカニズムによるものです⁵⁴。

A diagnostic clue is that the tick bite results in up to 2 to 3 weeks of itching, erythema, or swelling.⁵⁴ Alpha-gal is suspected as a culprit in any case without known cause, especially in events that occur 3 to 6 hours after eating, particularly those events that begin in the early morning hours because, for unknown reasons, episodes are delayed in onset and occur hours after ingestion.

診断の手がかりは、マダニに刺されると、最大 2 ~ 3 週間のかゆみ、紅斑、または腫れが生じることです⁵⁴。原因が不明の場合、特に 3 ~ 6 時間後に発生した場合には、 α -gal が犯人として疑われます。理由は不明ですが、エピソードの発症が遅れ、摂取から数時間後に発生するため、特に早朝に始まるイベントの場合は食事が重要です。

The discovery that IgE antie alpha-gal can produce episodes in previously diagnosed idiopathic anaphylaxis makes the consideration of ordering IgE antiealpha-gal important in any instance in which the cause of the event(s) is unclear and there is

delayed (3-6 hours) onset postprandial anaphylaxis.

以前に診断された特発性アナフィラキシーにおいて IgE 抗 α -gal がエピソードを引き起こす可能性があるという発見により、事象の原因が不明で遅延（3～6時間）がある場合には、IgE 抗 α -gal をオーダーすることを考慮することが重要になります。）食後アナフィラキシーを発症。

The realization that indolent systemic mastocytosis and mast cell activating disorders can be responsible for episodes erroneously thought of as idiopathic also has altered our approach to patients.

無痛性全身性肥満細胞症および肥満細胞活性化障害が、特発性と誤って考えられるエピソードの原因である可能性があるという認識も、患者に対する私たちのアプローチを変えました。

The seminal article that established a relationship between mastocytosis and mast cell activating disorders and idiopathic anaphylaxis was published in *Blood* in 2007.⁶⁴ In this article, Akin et al⁶⁴ studied patients who had been referred to the National Institute of Allergy and Infectious Diseases with confirmed idiopathic anaphylaxis or probable mastocytosis.

肥満細胞症および肥満細胞活性化障害と特発性アナフィラキシーとの関係を確立した独創的な論文は、2007年に *Blood* 誌に掲載されました⁶⁴。この論文で、Akinら⁶⁴は、特発性アナフィラキシーまたは肥満細胞症の可能性を確認された症状で国立アレルギー感染症研究所に紹介された患者を研究しました。

After bone marrow examination, it was demonstrated that there was a clonal disorder of mast cells. From a cohort of 72 consecutive patients, they reported 12 patients with recurrent anaphylaxis who did not have characteristic bone marrow biopsy findings characteristic of mastocytosis.

骨髄検査の後、肥満細胞のクローン疾患があることが証明されました。彼らは、72人の患者のコホートから、肥満細胞症に特徴的な骨髄生検所見を示さなかった再発性アナフィラキシーの患者12人を報告した。

That is, the biopsy specimens did not meet the criteria established by the World Health Organization cited as necessary to establish a diagnosis of this disorder (Table III). But some of the patients did demonstrate one or more minor criteria for mastocytosis, for example, being positive for the 816D>V (D816V) c-KIT mast cell activating mutation.⁶⁴ つまり、生検標本は、この疾患の診断を確立するために必要であるとして世界保健機関によって確立された基準を満たしていませんでした（表 III）。しかし、一部の患者は、例えば、816D>V (D816V) c-KIT マスト細胞活性化変異が陽性であるなど、肥満細胞症の1つ以上のマイナー基準を示しました。⁶⁴

Two of the 12 patients had baseline serum tryptase concentrations higher than 20

ng/mL.⁶⁴ Since that publication, a number of other studies that confirmed this observation have been published.

12 人の患者のうち 2 人は、ベースラインの血清トリプターゼ濃度が 20 ng/mL を超えていました。⁶⁴ その出版以来、この観察を裏付ける他の多くの研究が発表されました。

These investigations have prompted a proposed change in the nosology and classification of anaphylactic events.⁸⁰ The new proposed nosology was derived at an international conference convened to establish a consensus-based, evidence-supported diagnostic criteria for mast cell activating syndromes.

これらの研究は、アナフィラキシー事象の分類学および分類における提案された変更を促した⁸⁰。新しい提案された分類学は、マスト細胞活性化症候群のコンセンサスに基づいた証拠に裏付けられた診断基準を確立するために招集された国際会議で導き出された。

This proposed nosology suggests that mast cell activating conditions be classified into 3 distinct categories:

1. Mastocytosis and mast cell activating disorders.
2. IgE-mediated anaphylactic events.
3. Idiopathic anaphylactic episodes.

この提案された疾病分類学は、マスト細胞の活性化状態が 3 つの異なるカテゴリーに分類されることを示唆しています。

1. 肥満細胞症および肥満細胞活性化障害。
2. IgE 媒介アナフィラキシー事象。
3. 特発性アナフィラキシーエピソード。

Mast cell activating disorders resemble mastocytosis and can cause anaphylaxis but lack sufficient bone marrow findings to make a diagnosis of mastocytosis according to the criteria established by the World Health Organization (Table III).⁸²

肥満細胞活性化障害は肥満細胞症に似ており、アナフィラキシーを引き起こす可能性があります。世界保健機関によって確立された基準に従って肥満細胞症の診断を下すのに十分な骨髄所見がありません (表 III)。⁸²

Such patients have some of the bone marrow findings seen in mastocytosis and also can have a gain in function mutations in c-KIT. The diagnostic criteria for a diagnosis of a mast cell activating disorder⁸⁰ are seen in Table IV.

このような患者は、肥満細胞症で見られる骨髄所見の一部を有しており、c-KIT の機能変異が増加している可能性もあります。マスト細胞活性化障害⁸⁰ の診断基準を表 IV に示します。

The importance of the establishment that mastocytosis and mast cell activating disorders can be the cause of idiopathic anaphylaxis lies in the fact that mast cell activating disorders, on occasion, can be controlled with tyrosine-kinase inhibitors.^{85,86}

肥満細胞症および肥満細胞活性化障害が特発性アナフィラキシーの原因となり得るという確立の重要性は、肥満細胞活性化障害が場合によってはチロシンキナーゼ阻害剤で制御できるという事実にあります。85,86

Baseline, asymptomatic elevations in serum tryptase, plasma histamine, 24-hour urinary histamine metabolites, or prostaglandin D2 levels suggest the presence of these conditions.

血清トリプターゼ、血漿ヒスタミン、24 時間尿中ヒスタミン代謝産物、またはプロスタグランジン D2 レベルのベースラインでの無症候性の上昇は、これらの疾患の存在を示唆しています。

The traditional cutoff value of 20 ng/mL, used to establish an elevated level of serum tryptase, may be too high. Mastocytosis and mast cell activating disorders can be present in patients with lower concentrations of serum tryptase.

血清トリプターゼレベルの上昇を確立するために使用される従来のカットオフ値 20 ng/mL は高すぎる可能性があります。肥満細胞症および肥満細胞活性化障害は、血清トリプターゼ濃度が低い患者に存在する可能性があります。

An at-risk population for indolent systemic mastocytosis includes patients who have had Hymenoptera anaphylaxis and are found to have baseline serum tryptase concentrations >11.7 ng/mL.⁸³

無痛性全身性肥満細胞症のリスクのある集団には、蜂（ハチ）アナフィラキシーの経験があり、血清トリプターゼ濃度がベースラインであることが判明した患者が含まれます >11.7 ng/mL.⁸³

Because the most reliable way to make a diagnosis of mastocytosis or a mast cell activating disorder is to perform a bone marrow biopsy, one is faced with the decision as to whether or not to do a biopsy of patients in whom no cause for anaphylaxis has been determined.

肥満細胞症または肥満細胞活性化障害の診断を行う最も信頼できる方法は骨髓生検を実行することであるため、アナフィラキシーの原因がない患者に生検を行うかどうかの決定に直面することになります。

When to do so remains a cause of debate. Repeatedly elevated serum tryptase concentrations (baseline and during episodes) should raise the issue.

いつそうするかについては依然として議論の余地がある。血清トリプターゼ濃度が繰り返して上昇する場合（ベースラインおよびエピソード中）、問題が発生するはずでは

TABLE VI. Drugs used empirically to prevent or lessen the severity of episodes of idiopathic anaphylaxis

Name of medication	Dosage in adults	Dosage in children
H1 receptor antagonist		
Cetirizine (as example)	≥10 mg daily	Ages 6 mo to 5 y, 5 mg daily; ages 6-11 y, 5-10 mg daily
Sympathomimetic drugs		
Albuterol orally if tolerated	2-4 mg twice daily	Ages 6-12 y, 2 mg twice daily
Ketotifen (orally)*	2 mg three time daily	Ages ≥3 y, 1 mg twice daily
Prednisone	40-60 mg each morning daily for 1-2 wk, then on alternate mornings for 1 mo, then taper by 5-10 mg monthly if the patient is not experiencing anaphylaxis; attempt to taper and discontinue prednisone (see text)	1-2 mg/kg each morning daily for 1-2 wk, then convert to alternate mornings (similar as for adults)
Omalizumab	Optimal dosage unknown	Optimal dosage unknown

*Ketotifen is neither available nor approved by the US Food and Drug Administration as an oral product in the United States.

表VI 特発性アナフィラキシーの発症を予防または軽減するために経験的に使用される薬剤

薬の名前	成人の投与量	小児における投与量
H1 受容体拮抗薬		
セチリジン (例として)	1 日あたり 10 mg	6 か月から 5 歳まで、1 日 5mg 年齢 6~11 歳、毎日 5~10mg
交感神経興奮薬		
許容される場合は経口アルブテロール	2~4mg を 1 日 2 回	6~12 歳、2mg を 1 日 2 回
ケトチフェン (経口)*	2mg を 1 日 3 回	3 歳以上、1mg を 1 日 2 回
プレドニン	1~2 週間毎日毎朝 40~60mg を服用し、その後 1 か月間隔朝で服用し、患者がアナフィラキシーを経験していない場合は毎月 5~10mg ずつ漸減します。プレドニゾンの減量と中止を試みる (本文を参照)	1~2 週間毎日毎朝 1~2 mg/kg を摂取し、その後は隔朝に変更します (成人の場合と同様)
オマリズマブ	最適な投与量は不明	最適な投与量は不明

*ケトチフェンは、米国では経口製品として入手できず、米国食品医薬品局によって承認されていません。(訳注：日本では使用できますが、副作用として眠気がありますので、現在ではレボセチリジンが主として用いられます)

MANAGEMENT

管理

All patients with idiopathic anaphylaxis should be advised to avoid taking drugs that might complicate treatment or worsen an event (Table V). Risk-benefit analysis and consultation with the physician who originally prescribed the drug are involved in the process of deciding whether or not it is in the patient's best interest to discontinue the

particular drug in question.

特発性アナフィラキシーの患者はすべて、治療を複雑にしたり事象を悪化させたりする可能性のある薬剤の摂取を避けるようアドバイスされるべきです（表 V）。問題の特定の薬剤を中止することが患者にとって最善の利益であるかどうかを決定するプロセスには、リスクベネフィット分析とその薬剤を最初に処方した医師との相談が含まれます。

The drugs to be considered in this regard are β -adrenergic blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, monoamine oxidase inhibitors, and certain tricyclic antidepressants.

この点で考慮すべき薬剤は、 β -アドレナリン遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、および特定の三環系抗うつ薬です。

β -Adrenergic blocking agents antagonize the β stimulatory effects of endogenously secreted and exogenously administered epinephrine. Even if the β -adrenergic blocker is a selective cardiovascular blocker, it would still be relatively contraindicated because a cardiovascular response (as well as a pulmonary response) to epinephrine is essential in the treatment of anaphylaxis (as opposed to the treatment of asthma).

β -アドレナリン遮断薬は、内因的に分泌されたエピネフリンおよび外因的に投与されたエピネフリンの β 刺激効果に拮抗します。たとえ β -アドレナリン遮断薬が選択的心血管遮断薬であるとしても、(喘息の治療とは対照的に)アナフィラキシーの治療にはエピネフリンに対する心血管反応(および肺反応)が不可欠であるため、やはり比較的禁忌となります。

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers block the compensatory response to hypotension that is induced by the activity of angiotensin-2. Angiotensin converting enzyme inhibitors also have a second and perhaps more important effect.

アンジオテンシン変換酵素阻害剤とアンジオテンシン受容体拮抗薬は、アンジオテンシン-2の活性によって誘発される低血圧に対する代償反応をブロックします。アンジオテンシン変換酵素阻害剤には、2番目の、おそらくより重要な効果もあります。

They prevent the catabolism of kinins, which are synthesized during an anaphylactic event. Monoamine oxidase inhibitors and certain tricyclic tranquilizers complicate the use of epinephrine because they can prevent its catabolism.

これらは、**アナフィラキシー事象中に合成されるキニンの異化を防ぎます。モノアミンオキシダーゼ阻害剤と特定の三環系精神安定剤は、エピネフリンの異化を防ぐ可能性があるため、エピネフリンの使用を複雑にします。**

Monoamine oxidase inhibitors do so by inhibiting its degradation by monoamine oxidase and some tricyclic antidepressants by preventing reuptake of norepinephrine at nerve endings. (By analogy, a patient who uses cocaine and who presents for what appears to

be anaphylaxis and receives epinephrine could experience a hypertensive crisis.)

モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、モノアミンオキシダーゼや一部の三環系抗うつ薬による神経終末でのノルエピネフリンの再取り込みを防止することで分解を阻害することでこれを実現します。(類推すると、コカインを使用し、アナフィラキシーと思われる症状が現れてエピネフリンを投与された患者は、高血圧クリーゼを経験する可能性があります。)

All patients with idiopathic anaphylaxis should also carry identification jewelry (eg, Medic Alert Foundation; Turlock, Calif) or information on them about their diagnosis. Drugs used to prevent or lessen the severity of episodes are seen in Table VI.

特発性アナフィラキシーのすべての患者は、識別用ジュエリー(例: MedicAlert Foundation、カリフォルニア州ターロック)またはその診断に関する情報も携帯する必要があります。エピソードの重症度を予防または軽減するために使用される薬剤を表 VI に示します。

In planning for treatment, it is useful to determine if the patient has had a single or an infrequent episode of idiopathic anaphylaxis or frequent episodes (2 in the past 2 months or 6 in the past 12 months).^{3,7,17,72}

治療計画を立てる際には、患者に特発性アナフィラキシーのエピソードが 1 回またはまれに発生しているか、または頻繁に発生しているか(過去 2 か月で 2 回、または過去 12 か月で 6 回)を判断することが役立ちます。^{3,7,17,72}

If the patient seemingly has a new diagnosis of idiopathic anaphylaxis, then prednisone (typically 60 mg each morning for an adult for a week), H1, and, optionally, H2 blockers should be the initial therapy.^{3,72}

患者が特発性アナフィラキシーと新たに診断されたと思われる場合は、プレドニゾン(通常、成人に対して毎朝 60 mg を 1 週間)、H1 ブロッカー、および必要に応じて H2 ブロッカーを初期治療とすべきです。^{3,72}

If the evidence of mast cell activation resolves, which means that urticaria has also cleared in a week, then prednisone can be discontinued. However, if a patient already is known to experience frequent attacks of idiopathic anaphylaxis, then, in the second week and thereafter, treatment consists of prednisone administered as alternate day therapy at 60 mg for adults.^{3,72}

マスト細胞の活性化の証拠が解消された場合、つまり蕁麻疹も 1 週間で治まった場合は、プレドニゾンの投与を中止できます。ただし、患者が特発性アナフィラキシーの発作を頻繁に経験することがすでにわかっている場合は、2 週間目以降の治療では、プレドニゾンを成人の場合 60 mg で隔日療法として投与します。^{3,72}

If the patient is asymptomatic, then prednisone can be tapered every 2 to 4 weeks until it is determined that the patient has had no more episodes of anaphylaxis and prednisone is not required or more episodes occur.

患者に無症候性の場合は、患者にアナフィラキシーのエピソードがなくなり、プレドニゾンが必要でなくなるか、アナフィラキシーのエピソードがさらに発生すると判断されるまで、プレドニゾンを 2 ～ 4 週間ごとに漸減します。

This empiric approach along with H1 antagonist and albuterol (if tolerated) has proven very effective in reducing the frequency and severity of future reactions.^{7,8,15,17,68,72} Some patients enter remission despite having experienced life-threatening anaphylaxis. H1 アンタゴニストとアルブテロール（忍容性がある場合）を併用したこの経験的アプローチは、将来の反応の頻度と重症度を軽減するのに非常に効果的であることが証明されています。7、8、15、17、68、72 一部の患者は、生命を脅かすアナフィラキシーを経験したにもかかわらず寛解状態に入ります。

For the patients who are prednisone dependent, ketotifen, which also is a mast cell stabilizer, has been shown to be a particularly effective agent in this regard.⁷¹ Sympathomimetic drugs have also been used (these include oral albuterol as well as previously ephedrine).⁷²

プレドニゾン依存症の患者にとって、マスト細胞安定剤でもある**ケトチフェン**は、この点で特に効果的な薬剤であることが示されている⁷¹。交感神経刺激薬も使用されている（経口アルブテロールや以前のエフェドリンが含まれる）。⁷²

One can speculate on the role of the usefulness of other agents to prevent and treat anaphylactic episodes. One such presently available class of drugs is the leukotriene antagonist.

アナフィラキシーエピソードを予防および治療するための他の薬剤の有用性の役割について推測することができます。現在利用可能なそのようなクラスの薬剤の1つは、ロイコトリエン拮抗薬である。

There are very sparse data in the literature regarding the role of this class of drugs in the management of anaphylaxis, and the results are mixed.^{101,102} At this time, although theoretically these drugs may be of benefit, there is no strong evidence to support their use.

アナフィラキシーの管理におけるこのクラスの薬剤の役割に関する文献データは非常に少なく、結果はまちまちです^{101,102}。現時点では、理論的にはこれらの薬剤は有益である可能性がありますが、その使用効果を裏付ける強力な証拠はありません。

The decision to start prednisone therapy and a discussion of its efficacy is contained in a 2012 review article³ and initial reports.^{7,17,68,72} For patients with infrequent episodes of idiopathic anaphylaxis, the regimen of (1) acute management with epinephrine, systemic corticosteroids, and H1 receptor antagonists, and then (2) hydroxyzine usually at 25 mg three times daily for 6 months was not associated with a reduction in the frequency of future episodes or emergency department visits.⁷²

プレドニゾン療法を開始する決定とその有効性についての議論は、2012年の総説論文3と最初の報告にあります。7、17、68、72 特発性アナフィラキシーの頻度が低い患者の場合、(1) エピネフリンによる急性管理、全身性コルチコステロイド、およびH1受容体拮抗薬、その後の(2)ヒドロキシジン通常25mgを1日3回、6か月間投与しても、将来のエピソードや救急外来受診の頻度が減少しなかった72。

In other words, patients who experienced 2 episodes per 6 months were found to have no reduction in episodes or emergency department visits over the next 6 months with empiric hydroxyzine treatment.⁷² Finally, in preliminary reports, omalizumab⁷⁶⁻⁷⁸ has proven to be a very helpful agent in the prevention of attacks.

言い換えれば、6か月に2回のエピソードを経験した患者は、経験的ヒドロキシジン治療によって次の6か月にわたってエピソードや救急外来受診の減少が見られなかった72。最後に、初期の報告では、オマリズマブ⁷⁶⁻⁷⁸が発作の予防に非常に役立つ薬剤であることが証明されています。

We repeat here that it is essential that patients be educated about the necessity of carrying self-injectable epinephrine at all times. Epinephrine is the drug of choice for the acute event, and it has been shown that strong educational efforts are helpful in encouraging adherence to the instructions to keep an autoinjector available.²⁶

ここで繰り返しますが、**自己注射可能なエピネフリンを常に携帯する必要性について患者に教育することが不可欠です。** エピネフリンは急性の場合に選択される薬剤であり、自己注射器を常に使用できるようにするための指示の順守を促すには、強力な教育的取り組みが役立つことが示されています²⁶。

For reasons that are not clear, the vast majority of patients with idiopathic anaphylaxis gradually improve, including patients who have frequent episodes and require prednisone and H1 (and/or H2 antagonists or albuterol) for months or even 2 to 3 years. **理由は明らかではありませんが、特発性アナフィラキシーの患者の大多数は徐々に改善します。**これには、頻繁にエピソードがあり、プレドニゾンとH1(および/またはH2アンタゴニストまたはアルブテロール)を何か月間、場合によっては2～3年間必要とする患者も含まれます。

Episodes decline in frequency and remissions occur in many instances but not necessarily in the absence of empiric treatment.^{79,81} This information may help provide some partial degree of reassurance to patients who live with fear of the next episode of idiopathic anaphylaxis.

エピソードの頻度は減少し、寛解は多くの場合に起こりますが、必ずしも経験的治療がなければ寛解するとは限りません。^{79,81} この情報は、次の特発性アナフィラキシーのエピソードを恐れながら生活している患者に、ある程度の安心感を与えるのに役立つかもしれません。

Methylene blue is a novel potential treatment for refractory anaphylaxis based on the index case of a 43-year-old patient with idiopathic anaphylaxis who developed acute urticaria and very severe, epinephrine resistant, wheezing dyspnea with a blood pressure reading of 170/90.103,104

メチレンブルーは、急性蕁麻疹と、血圧測定値 170/90 の非常に重度のエピネフリン抵抗性喘鳴性呼吸困難を発症した 43 歳の特発性アナフィラキシー患者の初発例に基づいた、難治性アナフィラキシーの新規治療法となる可能性がある。103,104

Methylene blue 1% (typical adult dose 1-2 mg/kg in 100 mL of 5% dextrose administered over 20 minutes) is a competitive inhibitor of guanylate cyclase, which may block vasodilation caused by nitric oxide.103

メチレンブルー 1% (成人の典型的な用量は 100 mL の 5% ブドウ糖中 1 ~ 2 mg/kg を 20 分間かけて投与) は、グアニル酸シクラーゼの競合阻害剤であり、一酸化窒素によって引き起こされる血管拡張をブロックする可能性があります。103

Methylene blue is a monoamine oxidase inhibitor and can produce arrhythmias, pulmonary hypertension, and hemolytic anemia.

メチレンブルーはモノアミンオキシダーゼ阻害剤であり、不整脈、肺高血圧、溶血性貧血を引き起こす可能性があります。

REFERENCES

1. Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clin Allergy* 1978;8:295-304.
2. Lieberman P, Taylor WW Jr. Recurrent idiopathic anaphylaxis. *Arch Intern Med* 1979;139:1032-4.
3. Blatman KH, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:S84-7.
4. Sale SR, Greenberger PA, Patterson R. Idiopathic anaphylactoid reactions. A clinical summary. *JAMA* 1981;246:2336-9.
5. Sheffer AL. Unraveling the mystery of idiopathic anaphylaxis. *N Engl J Med* 1984;311:1248-9.
6. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a review. *Ann Allergy* 1989;62:1-4.
7. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients. *Arch Intern Med* 1990;150:1323-8.
8. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: classification, evaluation, and treatment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:849-55.
9. Wong S, Greenberger PA, Patterson R. Nearly fatal idiopathic anaphylaxis reaction resulting in cardiovascular collapse and myocardial infarction. *Chest* 1990;98:501-3.
10. Stoloff RS, Orfan N, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE, Patterson R. Malignant idiopathic anaphylaxis: three additional cases and extended evaluation. *Ann Allergy* 1992;69:37-42.
11. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.

12. Stoloff R, Adams SL, Orfan N, Harris KE, Greenberger PA, Patterson R. Emergency medical recognition and management of idiopathic anaphylaxis. *J Emerg Med* 1992;10:693-8.
13. Stoloff R, Patterson R, Harris KE, Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Proc* 1993;14:135-6.
14. Patterson R, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis: a purely internal reaction. *Hosp Pract (1995)* 1996;31:47-51, 55-8, 64.
15. Krasnick J, Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: long-term follow-up, cost, and outlook. *Allergy* 1996;51:724-31.
16. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155:869-71.
17. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77: 285-91.
18. Patterson R, Clayton DE, Booth BH, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE. Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. *Allergy Proc* 1995;16: 103-8.
19. Mazur N, Patterson R, Perlman D. A case of idiopathic anaphylaxis associated with respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:546-8.
20. Krasnick J, Patterson R, Meyers GL. A fatality from idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:376-8.
21. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:320-6.
22. Hogan MB, Kelly MA, Wilson NW. Idiopathic anaphylaxis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:140-2.
23. Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 1999;20: 311-5.
24. Mastrovich JD, Patterson R, Davison R, Harris KE. Using test dose challenges to restore essential therapy in patients with idiopathic anaphylaxis and pharmacophobia: report of a patient with idiopathic anaphylaxis and statin phobia. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:303-9.
25. Lenchner KI, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:S54-6.
26. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:39-43.
27. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93.
28. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:305-11.
29. Tejedor Alonso MA, Sastre DJ, Sanchez-Hernandez JJ, Perez Frances C, de la Hoz Caballer B. Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:313-8.
30. Olalde SS, Fernandez Vieira L, Rodriguez Rodriguez J. Idiopathic anaphylaxis: presentation of 4 cases. *Rev Clin Esp* 1989;184:305-6.
31. Moneret-Vautrin DA. Idiopathic anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:13-9.
32. Moneret-Vautrin DA, Gay G. The so-called "idiopathic" anaphylaxis: allergic and pseudo-allergic reactions. *Allerg Immunol (Paris)* 1991;23:89-93.
33. Bourke J, Finucane J, O'Loughlin S. Idiopathic anaphylaxis. *Ir Med J* 1997; 90:62.
34. Ring J, Darsow U. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2: 40-5.
35. Geller M, Geller P. Malignant idiopathic anaphylaxis does exist in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:645.
36. Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson AL. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1994; 24:104-7.
37. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CE. Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:516-9.
38. Sanmugam G, Schwartz LB, Khan DA. Prolonged elevation of serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:950-1.
39. Choy AC, Patterson R, Patterson DR, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath K, et al. Undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis: nonorganic symptoms mimicking idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:893-900.
40. Hendrix S, Sale S, Zeiss CR, Utley J, Patterson R. Factitious Hymenoptera allergic emergency: a report of a new variant of Munchausen's syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:8-13.
41. Patterson R, Dykewicz MS, Grammer LC, Greenberger PA, Lawrence ID, Walker CW, et al. Classification of immediate-type, life-threatening or pseudoallergic reactions. *Chest* 1990;98:257-9.

42. Broom BC, Fitzharris P. Life-threatening inhalant allergy: typical anaphylaxis induced by inhalational allergen challenge in patients with idiopathic recurrent anaphylaxis. *Clin Allergy* 1983;13:169-79.
43. Greenberger PA. Life-threatening idiopathic anaphylaxis associated with hyperimmunoglobulinemia E. *Am J Med* 1984;76:553-6.
44. Saunders RL Jr, Halpern GM, Gershwin ME. Odor-associated idiopathic anaphylaxis. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23:35-7.
45. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol et immunopathol (Madr)* 2012;40:31-6.
46. Patterson R, Tripathi A, Saltoun C, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: variants as diagnostic and therapeutic problems. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:141-4.
47. Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. The evolution of a disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:425-8.
48. Sanchez I, Quinones D, Rodriguez F, Fernandez L, Bravo J, Garcia-Abujeta JL, et al. Erroneous diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 1999; 54:648-9.
49. Stoevesandt J, Grundmeier N, Trautmann A. Gastroesophageal Hymenoptera stings add to causes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:125-6.
50. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8.
51. Gulen T, Gottberg L, Dahlen B, Nilsson G, Hagglund H. Systemic mastocytosis. Underestimated condition in patients with idiopathic anaphylaxis. *Lakartidningen* 2012;109:474-7.
52. Bobolea I, Guillen D, Barranco P, Alvarez-Escola C, Quirce S. Recurrent anaphylactic reactions: an uncommon debut of lymphocytic hypophysitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:103-6.
53. Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther* 2013;35:548-62.
54. Stallings AP, Platts-Mills TAE, Oliveira WM, Workman L, James HR, et al. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticarial in children. *Pediatrics* 2013;134:e1545-52.
55. Reed J, Yedulapuram M, Lieberman P, Fitzpatrick E. Differences in cytokine production between idiopathic anaphylaxis (IA) subjects and controls. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S305.
56. Sonin L, Patterson R. Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:67-9.
57. Slater JE, Kaliner M. Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:285-90.
58. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-76.
59. Slater JE, Raphael G, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Meggs WJ, Kaliner M. Recurrent anaphylaxis in menstruating women: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist: a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1987;70:542-6.
60. Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Zeiss CR, Harris KE, Shaughnessy MA. Idiopathic anaphylaxis (IA): suggested theories relative to the pathogenesis and response to therapy. *Allergy Proc* 1993;14:365-7.
61. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:368-71.
62. Tejedor Alonso MA, Sastre Dominguez J, Sanchez-Hernandez JJ, Perez Frances C, de la Caballer H. Clinical and functional differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14: 177-86.
63. Tedeschi A, Lorini M, Sull C, Cugno M. Detection of serum histamine-releasing factors in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:122-5.
64. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood* 2007;110:2331-3.
65. Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:652-7.
66. Patterson R, Greenberger PA, Orfan NA, Stoloff RS. Idiopathic anaphylaxis: diagnostic variants and the problem of nonorganic disease. *Allergy Proc* 1992; 13:133-7.
67. Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients. *Allergy Proc* 1992;13:35-43.