

抗菌薬が被疑薬である Kounis 症候群に関する国内外医薬品副作用データベースを用いた調査

中蔵伊知郎¹⁾・坂倉 広大¹⁾・天野 翔子¹⁾・若林 智仁¹⁾
坂本 麻衣¹⁾・中野 一也¹⁾・上野 智子¹⁾・川端 一功¹⁾

¹⁾ 国立循環器病研究センター薬剤部*

受付日：2023 年 10 月 25 日 受理日：2023 年 12 月 21 日

Kounis 症候群は、薬剤等により発生する「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」として知られており、薬剤性の Kounis 症候群では、抗菌薬の関与も広く知られている。過去に医薬品副作用データベースを用いた Kounis 症候群の解析は行われているが、抗菌薬が関与する Kounis 症候群に関する内容は乏しい。今回、日本の医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER) および米国の FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) のデータを用い、Kounis 症候群発症のうち、抗菌薬が被疑薬となっているものについて調査を行ったため報告する。JADER データおよび FAERS データにおける Kounis 症候群の報告症例のうち、抗菌薬が被疑薬であった延べ薬剤数はそれぞれ 37 件および 775 件であった。JADER では、9 種類の抗菌薬で報告があり、clarithromycin が 12 件と最も報告件数が多かった。FAERS では 33 種類の抗菌薬で報告がされており、clavulanic acid/amoxicillin が 133 件と最も多かった。このうち、JADER では 8 剤、FAERS では 29 剤で安全性シグナルの検出を認めた。本報告では、過去の報告において Kounis 症候群の報告されていない抗菌薬が被疑薬として確認できた。安全性シグナルの検出を認めた薬剤のうち、metronidazole においては、添付文書の副作用の項目に、「ショック」、「アナフィラキシー」および「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」は明記されていなかった。このため、ショック、アナフィラキシーの報告がない薬剤においても Kounis 症候群が発症する可能性を想定しておく必要があると考えられた。

Key words: antimicrobial, adverse effect, Kounis syndrome

はじめに

Kounis 症候群はアレルギー反応により肥満細胞から放出される種々のメディエーターにより発症する急性冠症候群であり、急性冠症候群とアナフィラキシーもしくはアナフィラキシー様症状が相互に作用する炎症細胞が関与する病態の併発であると定義されている¹⁾。Kounis 症候群は、冠動脈疾患の素因をもたない症例においても発症する冠動脈攣縮性の I 型、冠動脈プラークの破裂に起因する II 型、冠動脈ステント留置患者におけるステント内血栓に起因

する III 型の 3 類型が知られている¹⁾。Kounis 症候群は、さまざまな条件、薬剤、環境への曝露、食品、冠動脈ステント等によって誘発されることが知られている¹⁾。Kounis 症候群の確立した診断基準は存在しないが、臨床症状および徴候に加えて、臨床検査値、心電図、心臓超音波検査および血管造影の結果に基づいて診断が行われる。

Kounis 症候群について、日本国内では、厚生労働省により、令和 3 年 10 月に sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の使用上の注意に「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」が追加され、同年 11 月

*大阪府吹田市岸部新町 6 番 1 号

に医薬品・医療機器等安全性情報 No.387 にて Kounis 症候群に関する特集が掲載されたことで日本国内でも注目された。一般的に薬剤起因性の Kounis 症候群のうち、抗菌薬が原因となるケースは知られている¹⁾が、リアルワールドデータを用いた評価^{2,3)}は限られている。特に、ケースレポート等で個々の抗菌薬に関する Kounis 症候群の発症に関する報告は多数報告されているが、抗菌薬が Kounis 症候群の被疑薬とされている場合の安全性シグナルに関する評価についての報告は乏しい。今回、医薬品が関連する Kounis 症候群のうち、抗菌薬が被疑薬とされているものについて調査を行ったため報告する。

I. 材料と方法

今回の調査では、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公開している医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER) およびアメリカ食品医薬品局が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) のデータを用いた。いずれも 2023 年 7 月時点で公表されているデータのうち、2012 年 4 月から 2023 年 6 月までのデータを利用した。

JADER データおよび FAERS データにおいて、有害事象として Kounis 症候群が登録されているものを対象とし集計を行った。対象薬剤のうち、被疑薬として登録されているものを集計し、併用薬として登録されているものは除外してカウントした。各被疑薬において、抗菌薬が関与したもののうち、患者の転帰が死亡となっているものについて集計を行った。

Kounis 症候群の被疑薬となった抗菌薬について、安全性シグナルの指標として、報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio, ROR) を算出した。ROR の算出は 2×2 分割表を用い、行に対象の薬剤・対象の薬剤以外、列に Kounis 症候群・Kounis 症候群以外の副作用の報告件数を入力し算出した。95% 信頼区間の下限值が 1 を超える場合、安全性シグナル検出ありとした。さらに、抗菌薬の副作用発現を視覚的に確認するため、過去の報告⁴⁾に倣い、Volcano plot を作成した。Volcano plot は、ROR の自然対数値 (ln ROR) を横軸、Fisher の正確検定による P 値の常用対数の符号を反転した値 (-log P) を

縦軸とした散布図である⁴⁾。本報告における Volcano plot では、ln ROR が横軸正方向に大きくなることは、注目する薬剤の副作用報告数が多いことを意味し、-log P が縦軸正方向に大きくなることは、P 値が小さくなることから、当該薬剤においては、統計学的有意差が顕著な副作用発現であることを推察可能である。

今回、JADER および FAERS データにおいて、被疑薬となった抗菌薬のうち、安全性シグナルの検出を認めた薬剤について、日本国内の添付文書上、副作用の項目に、「ショック」、「アナフィラキシー」および「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」に該当するものの記載があるかについて、PMDA が運営している医療用医薬品情報検索⁵⁾を用い、各薬剤の電子添付文書の確認を行った。

統計解析は、JMP[®] 17 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

なお、本検討では、取り扱ったデータベースにおけるデータの性質上、すべての重複を正確に除外することは非常に困難であった。過去の報告³⁾を参考に、データの一貫性を保つことを目的とし、重複データの除去は行わずに、前述の一連の処理を行った。

本報告における倫理的配慮について、公的機関の公表しているデータベースを用いた内容であり、個人を特定できるデータに該当しない。このため、当院では、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に沿った倫理審査の対象外である。本報告は、それぞれのデータベースの利用規約等に基づきデータを利用し作成した。

II. 結果

JADER データは 1,173,547 件、FAERS データは 20,467,721 件のデータを対象として解析を行った。

JADER データおよび FAERS データにおける Kounis 症候群の報告症例数および延べ被疑薬剤数はそれぞれ 163 例および 271 件、1,498 例および 2,664 件であった。このうち、抗菌薬が被疑薬であった延べ薬剤数はそれぞれ 37 件 (13.7%) および 775 件 (29.1%) であった。内訳の詳細は Table 1 および Table 2 に示した。JADER では、9 剤で報告があり、clarithromycin (CAM) が 12 件と最も報告件数が多かった。一方、FAERS では 33 剤で報告を認め、clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) が 133 件と最も多かった。FAERS では報告がなく、

Table 1. Reports of cases of Kounis syndrome caused by antimicrobials in the JADER database

Antimicrobials classification	Antimicrobials	Total cases	ROR	95% CI	P-value*
Penicillins	Piperacillin	1	16.84	2.364-119.090	0.058
1st generation cephalosporins	Cefazolin	6	25.11	11.144-55.966	<0.01
2nd generation cephalosporins	Cefaclor	3	74.61	23.741-226.798	<0.01
3rd generation cephalosporins	Cefcapene Pivoxil	4	19.96	7.421-53.222	<0.01
Cephameycin	Cefmetazole	2	19.91	4.948-79.418	<0.01
β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors	Sulbactam/Ampicillin	3	11.42	3.656-35.494	<0.01
	Sulbactam/Cefoperazone	5	44.99	18.471-107.429	<0.01
Cyclic lipopeptides	Daptomycin	1	6.28	0.882-44.662	0.148
Macrolides	Clarithromycin	12	24.73	13.812-43.818	<0.01

* P-value obtained by Fisher's exact test.

CI: Confidence Interval; JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database; ROR: Reporting Odds Ratio
More than one of the suspected drugs listed in this table are reported as responsible for some patients.

JADER でのみ報告を認めた抗菌薬は、piperacillin (PIPC), SBT/CPZ, cefcapene pivoxil (CFPN-PI) であった。

抗菌薬が関連した Kounis 症候群のうち、JADER では 8 剤、FAERS では 29 剤で安全性シグナルの検出を認めた (Tables 1, 2)。

Volcano plot において、JADER, FAERS での各薬剤における Kounis 症候群の発現傾向について、それぞれ Figs. 1, 2 に示した。JADER では、cefazolin (CEZ), SBT/CPZ, CAM が、FAERS では CEZ, CVA/AMPC, cefuroxime axetil が図の右上部に位置した。

抗菌薬が関連した Kounis 症候群の転帰のうち、死亡について、JADER では 1 剤、1 件、FAERS では 5 剤、18 件認め、両データベースでの共通性は認めなかった (Table 3)。また、被疑薬とされる抗菌薬延べ薬剤数で検討した際の発生率は、JADER では 2.7% (1/37), FAERS では 2.3% (18/775) であり、統計学的な差は認めなかった (P -value=0.592, Fisher の正確検定)。

JADER もしくは FAERS のいずれかで安全性シグナルの検出を認めた薬剤のうち、国内未承認薬を除く 28 剤について、添付文書の副作用の項目に、「ショック」、「アナフィラキシー」および「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」が明記されているか確認した内容は Table 4 に示した。このうち、metronidazole (MNZ) においては、3 つの項目はいず

れも明記されていなかった。

III. 考察

本検討では、JADER および FAERS における報告数および発生要因となった抗菌薬の種類の違い、安全性シグナルの検出を認める薬剤の相違を認めた。また、医薬品添付文書上、ショックやアナフィラキシーが明示されていない抗菌薬においても Kounis 症候群を認めた。

Kounis 症候群についてリアルワールドデータを用いた過去の報告では、VigiBase, EudraVigilance および VigiLyze のデータが用いられている^{2,3)}。このうち、Renda らの報告では、2014 年末までのデータにおいて、Kounis 症候群が報告されている 51 例のうち、8 報告で抗菌薬が関連していた²⁾。その内訳は、CVA/AMPC, amoxicillin, tazobactam/piperacillin, levofloxacin, MNZ の 5 剤であることが報告されている²⁾。Renda らの別の報告³⁾では、EudraVigilance および VigiLyze に 2016 年 2 月までに報告されたデータのうち、抗菌薬の内容について詳細に検討がされている。この報告では、合計 23 例について検討されており、抗菌薬の内訳は、先の報告²⁾に示されていた 5 剤に加え、CEZ, ceftriaxone (CTRX) が含まれており、転帰で死亡症例は認めていない³⁾。さらにこの報告では、CVA/AMPC の Kounis 症候群の発生関与について、安全性シグナルを proportional reporting ratio を用い検討されており、CVA/AMPC の安全性シグナルの検出を確

Table 2. Reports of cases of Kounis syndrome caused by antimicrobials in the FAERS database

Antimicrobials classification	Antimicrobials	Total cases	ROR	95% CI	P-value*
Penicillins	Amoxicillin	56	16.95	12.983-22.032	<0.01
	Ampicillin	1	2.57	0.362-18.247	0.322
	Penicillin G	6	8.12	3.641-18.059	<0.01
	Flucloxacillin	14	68.72	40.388-114.929	<0.01
1st generation cephalosporins	Cephalexin	12	13.28	7.526-23.371	<0.01
	Cefazolin	48	90.93	67.677-119.399	<0.01
2nd generation cephalosporins	Cefaclor	2	14.657	3.662-58.453	<0.01
	Cefuroxime Axetil	52	54.19	40.940-70.756	<0.01
3rd generation cephalosporins	Cefditoren Pivoxil	1	38.42	5.411-270.234	0.026
	Cefixime	2	15.70	3.923-62.619	<0.01
	Cefoperazone	1	34.93	4.919-245.887	0.028
	Ceftazidime	3	8.81	2.839-27.294	<0.01
	Cefotaxime	10	24.84	13.321-46.029	<0.01
	Ceftriaxone	57	24.03	18.434-31.133	<0.01
Cephameycin	Cefmetazole	2	120.12	29.886-468.183	<0.01
β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors	Clavulanic Acid/Amoxicillin	133	47.10	39.360-55.729	<0.01
	Sulbactam/Ampicillin	19	98.99	62.427-153.061	<0.01
	Tazobactam/Piperacillin	29	13.807	9.563-18.869	<0.01
Carbapenems	Meropenem	1	0.71	0.100-5.054	1
Aminoglycosides	Gentamicin	1	1.27	0.179-9.013	0.545
Quinolones	Gemifloxacin Mesylate	2	117.37	29.205-457.733	<0.01
	Moxifloxacin	2	1.24	0.310-4.960	0.679
	Ciprofloxacin	34	6.51	4.643-9.132	<0.01
	Levofloxacin	51	10.52	7.964-13.856	<0.01
Cyclic lipopeptides	Daptomycin	16	14.92	9.112-24.328	<0.01
Glycopeptides	Vancomycin	76	20.78	16.502-26.025	<0.01
Lincomycins	Clindamycin	34	16.72	11.900-23.392	<0.01
Macrolides	Clarithromycin	20	8.11	5.219-12.575	<0.01
	Azithromycin	26	7.21	4.897-10.599	<0.01
	Erythromycin	7	8.02	3.818-16.819	<0.01
Ketolides	Telithromycin	1	78.42	11.041-545.900	0.013
Nitroimidazole	Metronidazole	35	14.31	10.234-19.928	<0.01
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	Sulfamethoxazole-Trimethoprim	21	5.23	3.405-8.034	<0.01

* P-value obtained by Fisher's exact test.

CI: Confidence Interval; FAERS: FDA Adverse Event Reporting System; ROR: Reporting Odds Ratio

More than one of the suspected drugs listed in this table are reported as responsible for some patients.

認している。Dai らの報告では、周術期に関連した薬剤での Kounis 症候群の発症についてまとめているが、抗菌薬では、CVA/AMPC, cefuroxime, ciprofloxacin, CEZ, CTRX の関与について示されている⁶⁾。以上のように、過去の報告の多くでは、Kounis 症候群の原因となった抗菌薬として、MNZ, β -ラクタム系、キノロン系抗菌薬が示されている。さらに、ケースレポート、総説では、マクロライド系^{7,8)}、グリコペプチド系⁹⁾、sulfamethoxazole-trimethoprim¹⁾、daptomycin¹⁰⁾、アミノグリコシド系¹⁾、リンコマイシン系¹⁾、ケトライド系抗菌薬¹¹⁾の

関与も示されている。本報告の原因薬剤として、過去に報告されている多くの系統の抗菌薬が含まれていたが、前述で報告をされていない薬剤として、PIPC, cefmetazole, cefaclor, CFPN-PI, flucloxacillin, telithromycin が安全性シグナルの検出を認める薬剤として見出された。

データベース間における報告内容やシグナル検出の相違については、過去の報告¹²⁾より、JADER と FAERS では、報告されている有害事象のタイプ、医薬品の種類および 1 症例あたりの平均有害事象報告数の不一致が潜在的な要因とされている。また、

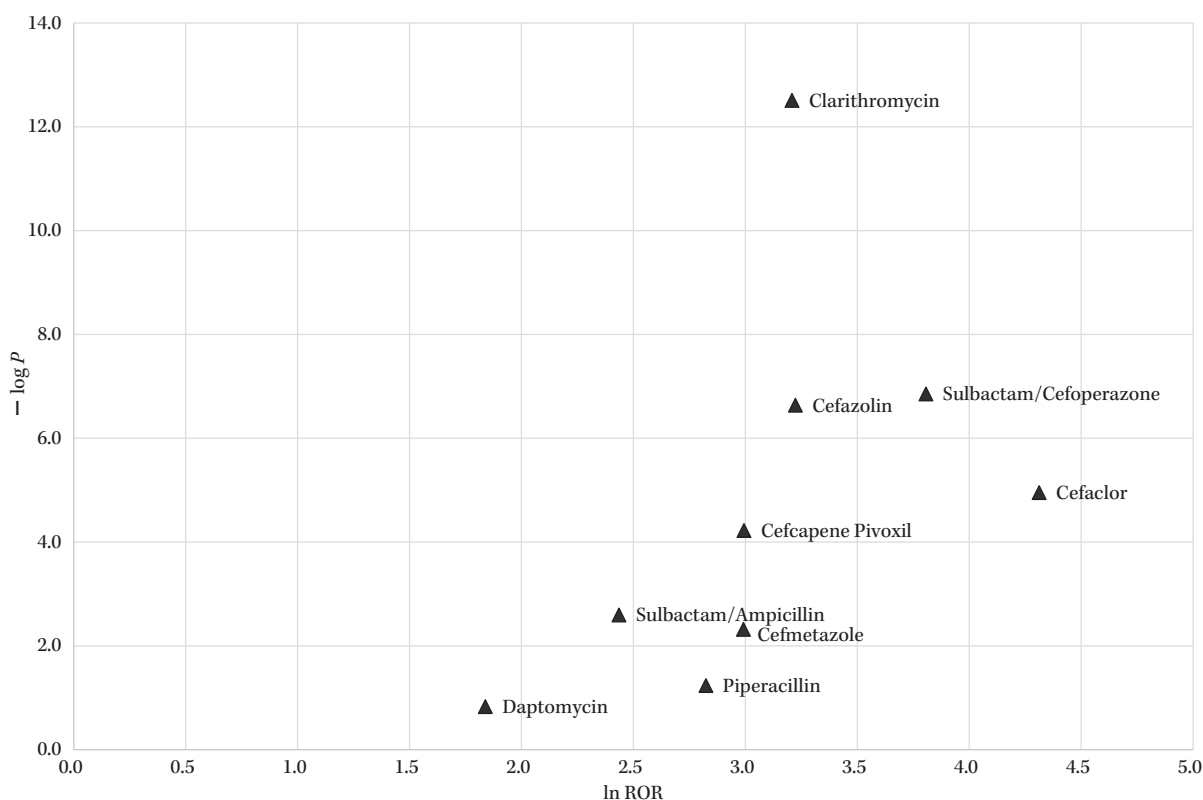


Fig. 1. Occurrence trend of Kounis syndrome as an adverse event in a volcano plot based on the JADER data. ln ROR: natural logarithm of Reporting Odds Ratio; $-\log P$: Common logarithm of the P -value obtained by Fisher's exact test

日本では、非重篤な事象を個別症例報告に入れない傾向があるが、米国では非重篤な個別症例報告を行うため、また、データ提供方法の違いがあり、同一症例が重複して報告されているため、FAERSにおいて報告の事象数が多くなることが指摘されている¹³⁾。Kounis 症候群の発生要因となる抗菌薬の種類の相違については、日本および米国における抗菌薬の処方量・種類の違いが関連しているものと考えられた。例えば、内服抗菌薬について、日本においては、AMR 臨床リファレンスセンターが公表している全国抗菌薬販売量サーベイランス¹⁴⁾によると、3 世代セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、キノロン系抗菌薬が上位 3 位を占めている。一方、米国では、Centers for Disease Control and Prevention が公表している Outpatient Antibiotic Prescriptions¹⁵⁾によると、ペニシリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、セファロスポリン系（1 世代セフェム系）抗菌薬が上位を占めている。このように、国内外で処方動向の相違が認められることが、Kounis 症候群の発生要因の抗菌薬に違いが出てき

ている一因と考えられた。以上のことより、JADER と FAERS における報告数および発生要因となった抗菌薬の種類の違い、シグナル検出を認める薬剤の相違を認めたものと考えられる。

一般に、Kounis 症候群はアレルギー反応により肥満細胞から放出される種々のメディエーターにより発症する急性冠症候群であると報告されている¹⁾。このため、ショックもしくはアナフィラキシーショックの症状を呈することが知られている¹⁾。本報告の原因抗菌薬のうち、MNZ については、日本国内の医薬品添付文書の副作用の項目に、アレルギーおよびアナフィラキシーショックに関する事項が記載をされていない（フラジール内服錠 250 mg 添付文書 2022 年 9 月改訂 第 3 版、アネメトロ点滴静注液 500 mg 添付文書 2023 年 8 月改訂 第 3 版）。既報²⁾のとおり、MNZ は原因薬剤として報告はされているが、ショックやアナフィラキシーが添付文書の副作用の項目に明記されていない薬剤においても発症する可能性がある。このため、本報告で明らかとなったシグナル検出を認めた抗菌薬を投与中の

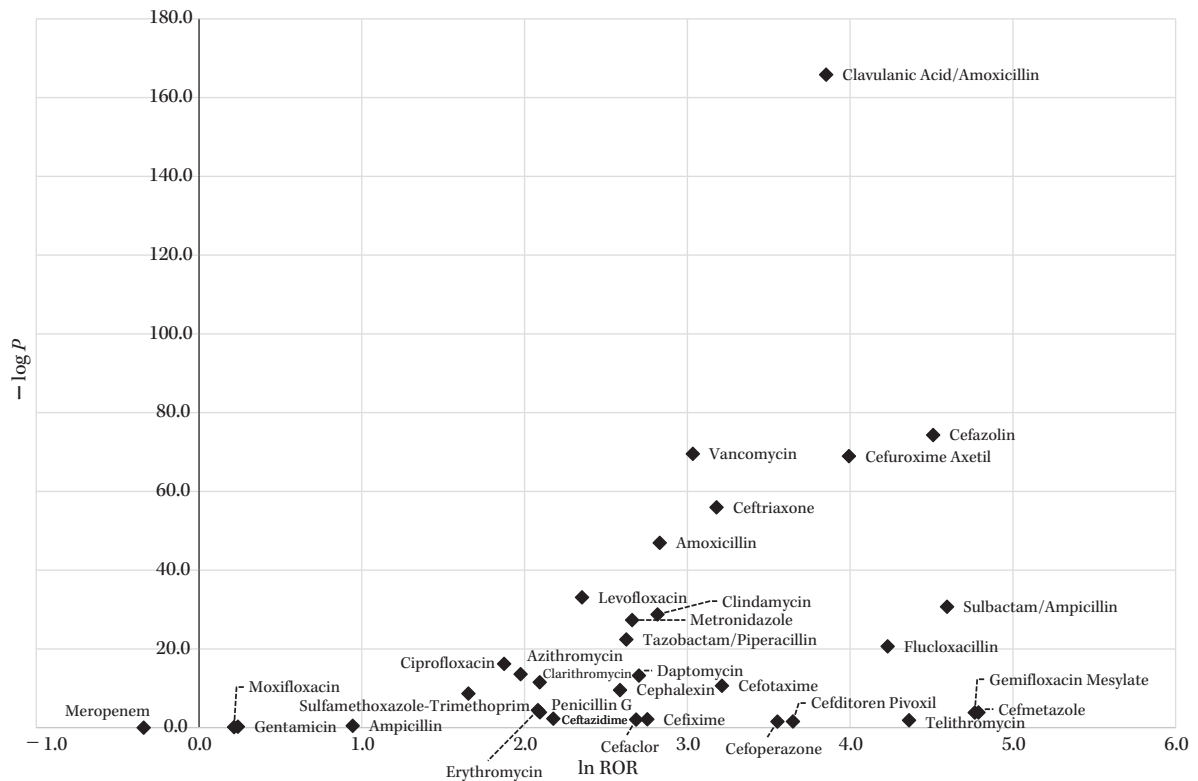


Fig. 2. Occurrence trend of Kounis syndrome as an adverse event in a volcano plot based on the FAERS data. In ROR: natural logarithm of Reporting Odds Ratio; $-\log P$: Common logarithm of the P -value obtained by Fisher's exact test

Table 3. Reports of cases of Kounis syndrome caused by antimicrobials with a fatal outcome in the JADER and FAERS databases

Antimicrobials classification	Antimicrobials	JADER Total cases	FAERS Total cases
Penicillins	Amoxicillin	-	2
3rd generation cephalosporins	Ceftriaxone Ceftazidime	- -	1 3
β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors	Clavulanic Acid/Amoxicillin Sulbactam/Cefoperazone	- 1	11 -
Glycopeptides	Vancomycin	-	1
Total		1	18

More than one of the suspect drugs shown in this table are reported as being responsible in some patients.

症例においては、急性冠症候群およびアレルギー様症状が発症している場合、Kounis 症候群の発生を想定し、必要な検査・処置等を行う必要があると考えられた。

本報告での Limitation として、まず 1 点目は、本報告で使用したデータベースの内容はいずれも自発報告に基づいている。また、Kounis 症候群の診断が非常に困難であり¹⁾、急性冠症候群やアナフィラ

キシー等と診断され、別の副作用として報告されている可能性がある。以上より、Kounis 症候群に該当する症例を正確に網羅できていないことが考えられる。2 点目として、今回用いた JADER および FAERS のデータベースの報告内容について、重複データがあることは広く知られており、今回はデータの一貫性を保つことを目的に、両データベースにおける重複データの削除を行わずに解析を行った。

Table 4. Indication of the Adverse Event in Japan Electronic Package Inserts

Antimicrobials classification	Antimicrobials	Shock	Anaphylaxis	Kounis synd.
Penicillins	Amoxicillin	+	+	+
	Penicillin G	+	-	-
	Piperacillin	+	+	-
	Flucloxacillin	NA	NA	NA
1st generation cephalosporins	Cephalexin	+	+	-
	Cefazolin	+	+	+
2nd generation cephalosporins	Cefaclor	+	+	-
	Cefuroxime Axetil	+	+	-
3rd generation cephalosporins	Cefditoren Pivoxil	+	+	-
	Cefcapene Pivoxil	+	+	-
	Cefixime	+	+	-
	Cefoperazone	NA	NA	NA
	Ceftazidime	+	+	-
	Cefotaxime	+	+	-
	Ceftriaxone	+	+	-
Cephameycin	Cefmetazole	+	+	-
β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors	Clavulanic Acid/Amoxicillin	+	+	+
	Sulbactam/Ampicillin	+	+	-
	Tazobactam/Piperacillin	+	+	-
	Sulbactam/Cefoperazone	+	+	+
Quinolones	Gemifloxacin Mesylate	NA	NA	NA
	Ciprofloxacin	+	+	-
	Levofloxacin	+	+	-
Cyclic lipopeptides	Daptomycin	+	+	-
Glycopeptides	Vancomycin	+	+	-
Lincomycins	Clindamycin	+	+	-
Macrolides	Clarithromycin	+	+	-
	Azithromycin	+	+	-
	Erythromycin	+	+	-
Ketolides	Telithromycin	NA	NA	NA
Nitroimidazole	Metronidazole	-	-	-
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	Sulfamethoxazole-Trimethoprim	+	+	-

Kounis synd.: Kounis syndrome (In the Electronic Package Inserts, it is marked as "Acute coronary syndrome associated with allergic reaction")

+ : Mentioned in the package insert; - : not mentioned in the package insert

NA: Not approved

このため、特に、症例数の多かった薬剤については、実際の症例数とは異なる可能性がある。過去の報告では、心血管系症状を伴うアナフィラキシーの発症率は年間 10 万人あたり 8.9 人であり、そのうち薬剤が関与しているものは 10 万人あたり 1.6 人であることが示されており¹⁶⁾、薬剤による Kounis 症候群の発症頻度はさきわめて低いものと考えられる。本報告で取り扱った Kounis 症候群のような発生がまれな副作用・有害事象に関して、自発報告データベースを用いた検証は意義があるものとする。最後に、今回用いたデータベースの報告内容は自発報告の内容に基づくものであり、性別、年齢、投与後

発症時期、投与量等に関する情報の欠損が多かった。このため、発症に関連する薬剤投与量、発症時期、患者側要因、Kounis 症候群の類型に関して検討することが困難であった。これらの情報については、観察研究等を実施し、さらに詳細な調査による検討が必要と考えられた。

今回の結果から、Kounis 症候群は抗菌薬が被疑薬として発生している報告は多数認められており、特に、医薬品の添付文書にショックやアナフィラキシーが明記されていない薬剤も含め、発症する可能性があることを念頭に薬剤の使用を行うことが望ましい。今後も、疫学データの内容を注視し、抗菌薬

による Kounis 症候群発症について、さらなる知見を見出す必要があると考える。

謝 辞

本報告は第 71 回日本化学療法学会学術集会での著者発表内容より、日本化学療法学会より推薦論文として執筆依頼を受けて記述した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Kounis N G: Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1545-59
- 2) Renda F, Landoni G, Trotta F, Piras D, Finco G, Felicetti P, et al: Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol* 2016; 203: 217-20
- 3) Renda F, Marotta E, Landoni G, Belletti A, Cucinato V, Pani L: Kounis syndrome due to antibiotics: A global overview from pharmacovigilance databases. *Int J Cardiol* 2016; 224: 406-11
- 4) 植沢芳広：大規模副作用データベースと計算毒性学に基づく副作用予測。薬誌 2018; 138: 185-90
- 5) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品 情報検索 [cited 2023 Sep 20] <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 6) Dai B, Cavaye J, Judd M, Beuth J, Iswariah H, Gurunathan U: Perioperative Presentations of Kounis Syndrome: A Systematic Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 2070-6
- 7) Gogos C, Sachpekidis V, Moschovidis V, Styliadis I, Kounis N G: Kounis Syndrome in a Covid-19 Patient Following Intravenous Administration of Azithromycin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 32: 75-6
- 8) Ishikura M, Endo A, Sakamoto T, Tanabe J, Okazaki K, Ouchi T, et al: Clarithromycin-induced Coronary Vasospasms Caused Acute Coronary Syndrome in a 19-year-old Male Patient. *Intern Med* 2021; 60: 281-5
- 9) Leibe C, Getachew B, Ehmann M R: Vancomycin-induced Kounis Syndrome. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 1806.e3-5
- 10) Ichinomiya T, Sekino M, Toba M, Yokoyama A, Iwasaki N, Kasai Y, et al: Refractory cardiac arrest caused by type I Kounis syndrome treated with adrenaline and nicorandil: A case report. *Medicine* 2023; 102: e34535
- 11) Forlani D, Scarano G, D'Alleva A, Di Marco M, Paloscia L, Gatta A, et al: Kounis Syndrome as First Manifestation of Allergic Sensitization. *Case Rep Med* 2019; 2019: 6317956
- 12) Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, et al: Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3031-41
- 13) 赤沢 学, 野村香織：データベースの相違点が医薬品安全性の検討に与える影響—日米の副作用報告データベースを用いて—。医薬品情報学 2016; 18: N6-11
- 14) AMR 臨床リファレンスセンター：全国抗菌薬販売量サーベイランス [cited 2023 Sep 20] <https://amrcc.ncgm.go.jp/surveillance/020/20190902163931.html>
- 15) Centers for Disease Control and Prevention: Outpatient Antibiotic Prescriptions — United States, 2021 [cited 2023 Sep 20] <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/data/report-2021.html>
- 16) Helbling A, Hurni T, Mueller U R, Pichler W J: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 285-90

Investigation of Kounis syndrome with suspect antimicrobials using national and international databases of adverse drug reactions

Ichiro Nakakura¹⁾, Kota Sakakura¹⁾, Shoko Amano¹⁾, Tomohito Wakabayashi¹⁾,
Mai Sakamoto¹⁾, Kazuya Nakano¹⁾, Tomoko Ueno¹⁾ and Kazuyoshi Kawabata¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6-1 Kishibe-Shinmachi, Suita, Osaka, Japan

Kounis syndrome refers to “acute coronary syndrome associated with allergic reactions” caused by drugs or other causes. In drug-induced Kounis syndrome, involvement of antimicrobials is well known. Although there have previously been reports on Kounis syndrome using the database of adverse drug event, there are few reports of Kounis syndrome induced by antimicrobials. In this study, we report on the Kounis syndrome induced by antimicrobials and the suspect antimicrobials, using based on the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) and FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Among the reported cases of Kounis syndrome in the JADER and FAERS databases, there were 37 and 775 cases with suspected involvement of antimicrobials, respectively.

In JADER, 9 suspect antimicrobials were identified, and clarithromycin was the most frequently implicated antimicrobial (12 cases). In FAERS, 33 suspect antimicrobials were identified, with clavulanic acid/amoxicillin was the most frequently implicated antimicrobial (133 cases). In all, 8 antimicrobials in JADER and 29 antimicrobials in FAERS were found to have safety signals. In this report, antimicrobials that have not been reported to cause Kounis syndrome in previous reports were identified as suspect drugs. Among the antimicrobials with safety signals, “shock,” “anaphylaxis,” and “acute coronary syndrome associated with allergic reaction” were not listed as adverse drug reactions in the package insert for metronidazole. Therefore, the possibility of Kounis syndrome must be considered even for drugs for which there are no reports of shock or anaphylaxis.