

12. 注射用抗生物質等の皮内反応試験の有用性

2003年8月、日本化学療法学会の皮内反応検討特別部会は、アナフィラキシーショックの予知について、皮内反応試験の有用性に関する十分なエビデンスはないと報告した。同学会および日本抗生物質学術協議会は、厚生労働省に対して皮膚反応試験を推奨する記載を削除するよう要望書を提出し、その上で、画一的な皮内反応試験の実施よりも、実際の薬剤投与の際に稀に出現するショックおよびアナフィラキシー様症状に対する準備をしておくことがより効果的・現実的であると判断した。両学会の皮内反応試験に対する見解は表1のとおり。

表1 皮内反応試験に対する見解

(日本化学療法学会がとりまとめた提言)

- ・本邦における注射用βラクタム系抗菌剤等の添付文書中に「事前に皮内反応を実施することが望ましい」等と記載されているが、皮内反応を実施する意義について十分な検証がなされていない。
- ・抗菌剤の静脈内投与時におけるアナフィラキシーショックの予知目的で行われる皮内反応実施の有用性に関するエビデンスは存在しない。
- ・皮内反応を通常行わない米国とわが国のβラクタム系抗菌剤におけるアナフィラキシーショックの頻度は、米国の方が低い傾向にあり、皮内反応がアナフィラキシーショックを予知しているとは言い難い。
- ・皮内反応を実施している臨床現場で、皮内反応陽性例は真のアレルギー陽性例に比較して圧倒的に多く、治療に必要な抗菌剤の投与を受けられず不利益を被っている患者がいることが推測される。

以上のような検討事項と臨床現場の医師の意識調査を勘案して、アナフィラキシーショックの予知に用いられる注射用抗菌剤等の皮内反応は、可及的速やかに中止することを提言する。

ただし、きわめて低頻度であるがアナフィラキシーショックが発現するので、事前に抗菌剤によるショックを含むアレルギー歴の問診を必ず行い、静脈内投与開始20～30分間における患者の観察とショック発現に対する対処の備えをしておくことが必要である。

(日本抗生物質学術協議会からの要望書)

- ・βラクタム系注射剤の皮内反応は、注射用製剤に含有されていた不純物に起因するアレルギー反応を予知するために設定された試験であり、製剤の純度が著しく向上した今日においては、皮内反応を実施する意義は薄れたと考えられる。
- ・「ペニシリンショック」という社会問題は既に沈静化しており、皮内反応の存続意義は薄れたと考える。また、ペニシリンショックが頻発した製剤は解明され、既に製造は中止されている。
- ・用量－反応が未だ確立していない皮内反応を実施することは、現在の医療倫理の観点から問題があると考える。
- ・現在臨床現場に提供されている皮内反応用バイアルには、製剤とは異なるロットの薬剤が充填されており、製剤に含有する添加物も添加されていない場合が多い。

以上より、今日においては、βラクタム系注射剤の皮内反応は科学的に根拠が乏しい試験であり、今後継続する意義はないものと結論付けられる。

要望書について検討された結果、すべての患者に皮膚反応試験を実施する意義は十分でないと判断され、「注射用の抗生物質製剤等」の「使用上の注意」の改訂が行われ、添付文書の「重要な基本的注意」の項のショックに関する記載（事前に皮内反応を実施することが望ましい等）を削除し、下記の事項が追記されることとなった（表2）。

表2 添付文書の「重要な基本的注意」の追記内容

1. 注射用の抗生物質製剤、サルファ剤および合成抗菌剤

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- (2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- (3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

2. 坐剤用の抗生物質製剤およびサルファ剤

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

なお、注射用抗生物質製剤等のショック・アナフィラキシー様症状の対策として、日本化学療法学会の「抗菌薬投与に関するアナフィラキシー対策のガイドライン」は下記のとおりである。

[抗菌薬投与に関するアナフィラキシー対策のガイドライン]

(予防対策)

- (1) 患者の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行う。
- (2) 抗菌薬に関するアレルギー歴がある患者
 - ① 抗菌薬にショックの既往がある患者
 - ・当該抗菌薬の投与は禁忌とする。
 - ・類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、同じβ-ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する。
 - ② 抗菌薬にショック以外の過敏症の既往がある患者
 - ・当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。
 - ・類似抗菌薬は慎重に投与する。

皮膚反応試験には、プリックテストおよび皮内反応試験がある。当該薬による薬剤アレルギーの存在が疑われる患者では、プリックテストから行うのがより安全である。皮膚反応試験は実薬の一部を使用する。事前にアレルギー専門医に相談することが望ましい。
- (3) アレルギー疾患（気管支喘息等）や抗菌薬以外の薬剤に対するアレルギー歴がある患者は、慎重に投与する。

(投与時の観察)

- (1) 即時型アレルギー反応を疑わせるもの

局所反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、腫瘍、疼痛、搔痒感等
全身反応：しびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部異常感、口渴、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹等
- (2) 注射中のみならず、終了後も異常を自覚したら、直ちに申告するよう患者に説明する。
- (3) 皮内反応では5分後から反応は増大し、最大値に達するのは15分後である。点滴、静注ではより早くから反応が起こると考えられるので、投与開始直後から投与終了後まで注意して観察する。
- (4) 患者が何らかの異常を訴えた場合、あるいは他覚的異常を認めた場合には、速やかに注射を中止する。

(救急時の対応)

ショックおよびアレルギー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する（表3・4）。

中等症～重症の場合はできる限りの対応をしながら、対応可能な施設に速やかに移送する。

表3 ショック・アレルギー様症状の目安となる微候

症 状		目 安 と な る 徴 候
軽症	血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度	注射部位から中枢に向けての熱感、疼痛、恶心、嘔吐、くしゃみ、搔痒感、蕁麻疹
中等症	血圧低下を認めるが、意識障害はみられない、あるいは軽度の気道閉塞症状がみられる	血圧低下：収縮期血圧70～80mmHg、顔面蒼白、発汗、冷汗、強い嘔吐 気道閉塞：呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支痙攣、咳嗽、喘鳴
重症	意識低下・喪失と高度の気道閉塞を伴う病態	脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈（期外収縮、発作性頻拍）、痙攣、高度の喘鳴、泡沫状の喀痰 さらに進行すれば、四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止状態となる

表4 ショック等の発現時に必要な薬剤例

薬 剤	一 般 名 （主な商品名）
アナフィラキシー初期治療薬	エピネフリン（ボスマイン）
副腎皮質ステロイド薬	ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ等）
抗ヒスタミン薬	マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注）
気管支拡張薬	アミノフィリン（ネオフィリン）
昇圧薬	ドパミン（イノバン等）
輸液製剤	生理食塩液あるいは乳酸リングル液