

【原著・臨床】

病院薬剤部を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査

木津 純子¹⁾・山川 佳洋¹⁾・前澤佳代子¹⁾・寺島 朝子¹⁾・吉田 正樹²⁾・堀 誠治²⁾¹⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座*²⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部

(平成 23 年 4 月 15 日受付・平成 23 年 5 月 17 日受理)

2004 年 9 月、厚生労働省の指示により、長年にわたり注射用抗菌薬の添付文書に記載されていた「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」あるいは「事前に皮内反応をすること」などの記載が削除され、アレルギー反応が発生する危険性があること、アレルギー反応発症に対してはいち早く対応することなどが記載されるにいった。しかしながら、現在でも注射用抗菌薬の皮内反応液は依然として製造され、医療施設に届けられている。今回、全国の病院薬剤部を対象に皮内反応実施および皮内反応液の保管に関するアンケート調査を実施した。2010 年 3 月、全国有床診療施設のなかから、地域別、病床数別に抽出した 1,000 施設の薬剤部宛に書き込み式のアンケート用紙を郵送した。448 施設より回答が得られ、皮内反応を原則中止しているのは 346 施設、医師の判断や患者のアレルギー歴により実施しているのは 32 施設、基本的に実施 25 施設であった。病床数の少ない施設、ICT のない施設での実施率が高かった。皮内反応液を常備しているのは 158 施設で平均常備品目数は 12.6 品目であった。また、54 施設が必要に応じて取り寄せており、過半数の薬剤部が皮内反応液を取り扱い、多くの問題を抱えていることが認められた。(社)日本化学療法学会からも、“アナフィラキシーショックを予知する手段としての皮内反応は 1 日も早く中止すべきである”と提言されている。製薬企業にも働きかけ、中止への動きを支援する必要性があろう。

Key words: drug allergy, intracutaneous reaction test, questionnaire

本邦において、注射用 β -ラクタム系薬やフルオロキノロン系薬などの添付文書には、「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」あるいは「事前に皮内反応を実施すること」と記載され、アナフィラキシーショックの予知目的に皮内反応の実施が推奨されてきた。しかしながら、2003 年 8 月に日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応特別作業部会より、現状の調査結果とともに、注射用抗菌薬の皮内反応は可及的速やかに中止するよう提言がなされた¹⁾。さらに、この提言を受け、2004 年 9 月、厚生労働省より注射用抗菌薬の添付文書における使用上の注意が改訂され、皮膚反応、皮内反応の実施に関する記載が削除され、既往等について十分な問診を行うこと、ショック等に対する救急処置の準備をしておくこと、投与開始から投与終了まで十分な観察を行うこと、が記載されるにいった²⁾。さらに、医薬品医療機器総合機構は、2004 年以降、製造販売業者から報告されたショック等の副作用報告状況などについて調査を行い、2009 年 12 月検討結果が報告された³⁾。すなわち、皮内反応の推奨を中止した対応については見直す必要がないと判断され、注射用抗菌薬の使用に際して、添付文書および(社)日本化学療法学会が作成した「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策のガイドライン

(2004 年版)⁴⁾に従い、十分な問診、早期発見および早期治療への準備を徹底することとされた。

しかしながら、今日でも注射用抗菌薬の皮内反応液は依然として製造され、医療施設に届けられている。今回、全国の薬剤部宛にアンケート用紙を送付し、皮内反応実施の実態、注射用抗菌薬投与時の患者状態の観察、皮内反応によるアレルギー症状発現の経験、皮内反応液の保管状況および薬剤部の希望などについて把握した。

I. 対象と方法

2010 年 3 月、全国有床診療施設のなかから、地域別、病床数別に抽出した 1,000 施設の薬剤部(科)宛に注射用抗菌薬の皮内反応・皮内反応液に関する書き込み式アンケート(付録参照)を郵送し、回答を依頼した。

II. 結果

1. 回答施設の背景

100 床未満 101 施設、100 床～300 床未満 102 施設、300 床～500 床未満 84 施設、500 床以上 159 施設、病床数不明 2 施設の計 448 施設から回答が得られた(回収率 44.8%)。ICT は 73% の施設に設置されていた(Table 1)。

*東京都港区芝公園 1-5-30

付録 注射用抗菌薬皮内反応に関するアンケート

<p>※該当する () に○印, [] 内に数字, { } に 適当な言葉をご記入下さい。</p> <p>1. 所在地 () 県</p> <p>2. 貴施設の経営主体はどこですか? (1つ選択) () 国 () 公的医療機関 () 社会保険関係団体 () 医療法人 () 学校法人 () その他法人 () 個人 () その他 { } }</p> <p>3. 貴施設の許可病床数は何床ですか? (療養型病床数は除いて ください) [] 床</p> <p>4. 薬剤師数は何名ですか? 常勤 [] 名</p> <p>5. Infection Control Team (ICT) はありますか? () はい () いいえ</p> <p>6. Infection Control Doctor (ICD) はいですか? () いる ① 医師 [] 名 ② 薬剤師 [] 名 ③ その他 { } [] 名 () いない</p> <p>7. Infection Control Nurse (ICN) はいですか? () いる: [] 名 () いない</p> <p>8. 感染制御専門薬剤師はいますか? () いる: [] 名 () いない</p> <p>9. 貴施設では現在皮内反応の実施についてどのように対応して いますか? ① 貴施設での対応は? (1つ選択) () 全診療科で統一 () 診療科で独自に決定 () 薬剤部では把握していない ② 貴施設の対応を具体的に教えてください (1つ選択) () 原則中止 () 基本的に実施 () 薬剤部では把握していない () 抗菌薬アレルギー歴のある患者のみ実施 () アレルギー疾患のある患者のみ実施 () 抗菌薬アレルギー歴あるいはアレルギー疾患のある患 者のみ実施 ③ 皮内反応を実施している診療科は? (複数回答可) () 内科 () 外科 () 小児科 () 産婦人科 () 泌尿器科 () 耳鼻咽喉科 () 整形外科 () 眼科 () その他 { } }</p> <p>10. 貴施設における注射用抗菌薬投与時の患者状態の観察につい てお答えください ① 貴施設の対応は? (1つ選択) () 全診療科で統一 () 診療科で独自に決定 () 薬剤部では把握していない</p>	<p>② 貴施設の観察方法は? (複数回答可) () 医師が観察: 約 [] 分間 () 看護師が観察: 約 [] 分間 () 薬剤師が観察: 約 [] 分間 () 時々診に行く: 約 [] 分間 () 患者自身がナースコール () 薬剤部では把握していない</p> <p>11. 薬剤部で把握している貴施設での皮内反応によるアレルギー 症状発現の経験はありますか? () はい ① [] 回経験 原因の皮内反応液 { } ② その症状は? (複数回答可) () 全身皮疹 () 蕁麻疹 () 喉頭浮腫 () ショック () その他 { } () いいえ () 薬剤部では把握していない</p> <p>12. 抗菌薬の投与開始直後にアレルギー症状が発現して投与を中止 した場合の抗菌薬の請求はどのようにされていますか? (1つ選択) () 保険請求 () 施設で補填 () 患者に請求 () DPC 施設 () 薬剤部では把握していない () その他 { }</p> <p>13. 薬剤部に抗菌薬の皮内反応液を保管していますか? ① () 常備している ② () 使用頻度の高いものを常備している →①, ②は Q14 へ ③ () 必要に応じて取り寄せている ④ () 薬剤部では保管していない</p> <p>14. 皮内反応液を常備している理由は? (複数回答可) () 医師の依頼 () 看護師の依頼 () メーカーの依頼 () いつ必要になるかわからないから () その他 { }</p> <p>15. 常備している皮内反応液の品目数 [] 品目</p> <p>16. 皮内反応液の保管上の問題は? (複数選択可) () 使用期限が短い () メーカーへの手配 () 保管場所の確保 () 冷所保管 () 診療科への交付 () 後発品を採用 () その他 { }</p> <p>17. 皮内反応液の保管に関する薬剤部の希望 (複数回答可) () このままでよい () 廃止したい () 保管量を減らしたい () 保管する種類を減らしたい () その他 { }</p>
--	--

Table 1. Background variables of the facilities responding to the questionnaire

		Number of facilities		Number of facilities		
Form of operation	Medical corporation	154 (34%)	Number of pharmacists	Less than 10	191 (43%)	
	Public medical facility	146 (33%)		Over 10 and less than 20	138 (31%)	
	Other corporation	74 (17%)		Over 20 and less than 30	69 (15%)	
	Educational corporation	34 (8%)		Over 30 and less than 40	16 (4%)	
	State	25 (6%)		Over 40 and less than 50	11 (2%)	
	Social insurance-related organization	12 (3%)		Over 50	12 (3%)	
	Individual	2 (1%)		No answer	11 (2%)	
	No answer	1 (1%)		ICT installed	Present	325 (73%)
District	Hokkaido	28 (6%)	Absent	123 (27%)		
	Tohoku	35 (8%)	ICD	Physician	Present	289 (65%)
	Kanto	115 (26%)		Absent	157 (35%)	
	Chubu	79 (18%)		No answer	2 (1%)	
	Kinki	77 (17%)	Pharmacist	Present	20 (4%)	
	Chugoku	37 (8%)		Absent	426 (95%)	
	Shikoku	12 (3%)		No answer	2 (1%)	
	Kyushu	65 (15%)	Other profession	Present	8 (2%)	
	Okinawa	3 (1%)		Absent	438 (98%)	
	No answer	1 (1%)		No answer	2 (0%)	
Number of approved beds	Less than 100	101 (23%)	ICN	Present	214 (48%)	
	Over 100 and less than 300	102 (23%)		Absent	232 (52%)	
	Over 300 and less than 500	84 (19%)		No answer	2 (1%)	
	Over 500	159 (35%)	Pharmacist specializing in infection control	Present	62 (14%)	
	No answer	2 (1%)		Absent	386 (86%)	

n = 448

2. 施設における皮内反応の実施状況と具体的な対応
皮内反応実施状況について，“全診療科で統一している”のは回答 440 施設中 331 施設 (75%)，“診療科により実施している”は 75 施設 (17%)，“薬剤部では把握していない”33 施設 (8%) であった。“実施している診療科 (複数回答)”としては“内科”42 施設，“外科”22 施設，“小児科”14 施設，“産婦人科”14 施設，“泌尿器科”13 施設，“耳鼻咽喉科”11 施設，“整形外科”19 施設，“眼科”8 施設であった。

具体的な対応 (Fig. 1) として皮内反応を“原則中止 (Canceled as a rule)”としているのは 346 施設 (82%)，“基本的に実施 (Implemented as a rule)”は 25 施設 (6%) であった。また，“医師の判断により実施 (Implemented at a physician's judgement)”は 14 施設，“抗菌薬アレルギー歴のある患者のみ施行 (Implemented only for patients with a history of allergy to antimicrobial drugs)”18 施設，“抗菌薬アレルギー歴あるいはアレルギー疾患のある患者のみ施行 (Implemented only for patients with a history of allergy to antimicrobial drugs or allergic disease)”11 施設であった。

“基本的に実施 (Implemented as a rule)”している 25 施設は、100 床未満 18 施設、100 床～300 床未満 6 施設で

あり、500 床以上の施設はなかった。また、25 施設のうち、ICT が設置されていない (ICT absent) 施設が 13 施設、ICD がいない (ICD absent) 施設が 16 施設、ICN がいない (ICN absent) 施設が 20 施設、感染制御専門薬剤師がいない (pharmacist specializing in infection control absent) 施設が 24 施設であった (Fig. 2)。

3. 注射用抗菌薬投与時の患者状態の観察

観察方法について“全診療科統一”しているのは、251 施設/445 施設 (56%) であり，“診療科独自に決定”69 施設 (16%)，“薬剤部では把握していない”120 施設 (27%) であった。また、具体的な観察方法 (回答 437 施設；複数回答) として“看護師が観察”260 施設，“医師が観察”74 施設，“患者自身がナースコール”47 施設，“時々見に行く”42 施設であった。

具体的な観察時間については、看護師の観察 (Nurse's observation time)、医師の観察 (physician's observation time) ともに約 15 分間が最も多く、次いで約 5 分間、約 30 分間であった (Fig. 3)。

4. 皮内反応によるアレルギー症状発現の経験

皮内反応によるアレルギー症状を経験したことがある施設は、58 施設/445 施設 (13%) であり、経験なし 197 施設 (44%)、薬剤部では把握していない 190 施設 (43%)

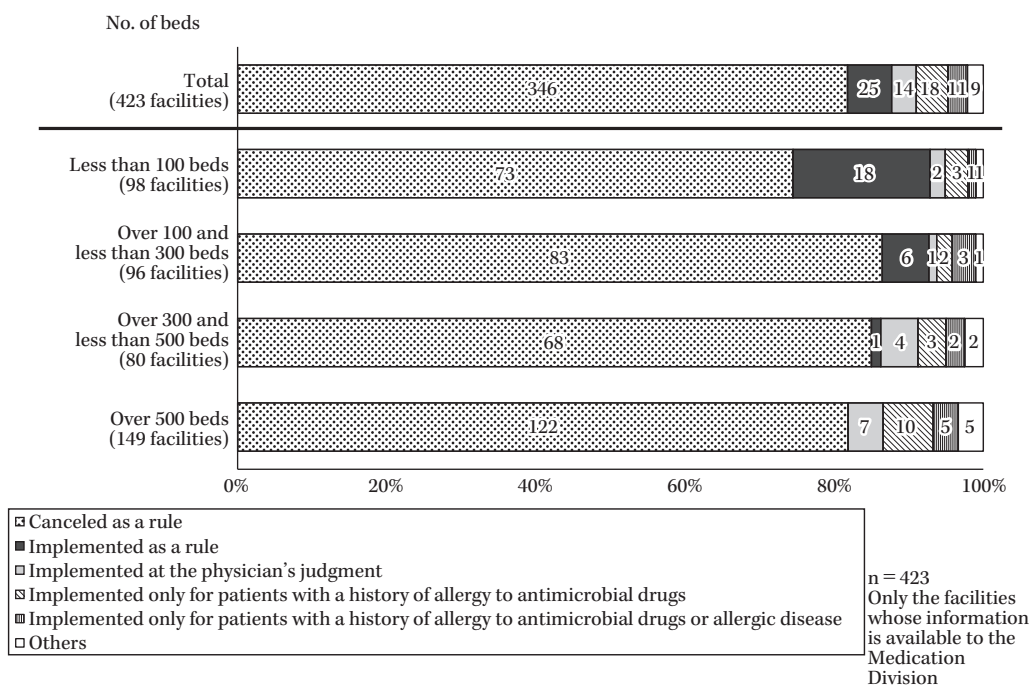


Fig. 1. Statistics of the intracutaneous reaction test at the facilities (analysis by the number of beds).

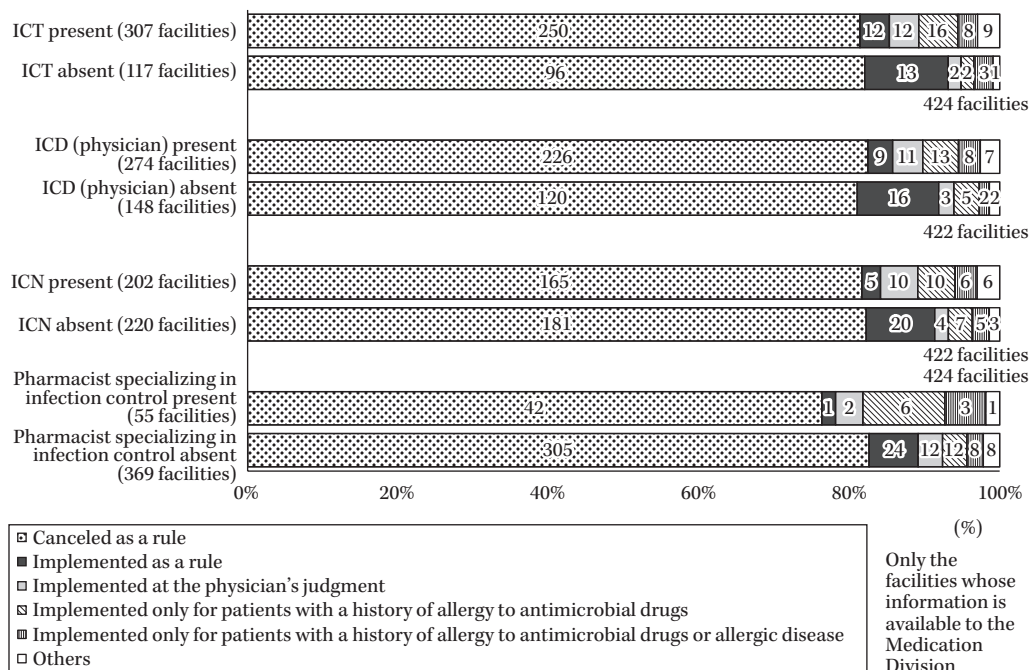


Fig. 2. Statistics of the intracutaneous reaction test at the facilities (analysis by background variables of facilities).

であった。また、原因の皮内反応液について（回答施設 20 施設：複数回答）は、ピペラシリンナトリウムなどの“ペニシリン系薬”8 施設、セフォチアム、セフトリアキソンなどの“セフェム系薬”14 施設であった。症状について（回答 39 施設：複数回答）は“蕁麻疹”27 施設、“全身皮疹”9 施設、“ショック”9 施設、“発赤”4 施設、“喉頭浮腫”

3 施設であった。

5. 抗菌薬の投与開始直後にアレルギー症状が発現して投与を中止した場合の薬剤費の請求先

“DPC 施設であるので請求しない”136 施設/444 施設 (31%)、“保険請求している”101 施設 (23%)、“施設で補填している”33 施設 (7%)、“患者に請求している”14 施設

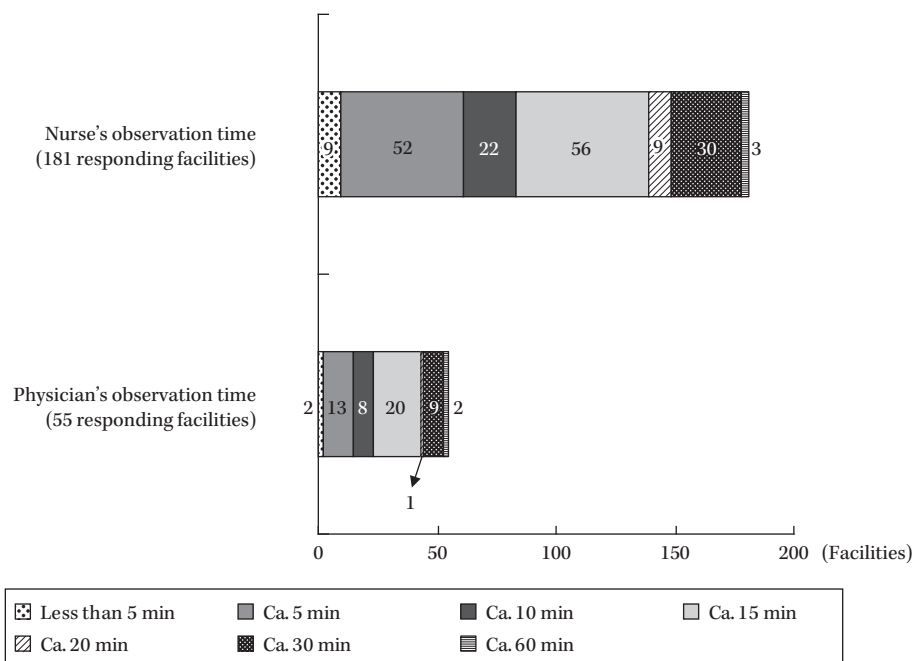


Fig. 3. Duration of patient observation by nurse/physician following injection of antimicrobial drugs.

設 (3%) であった。

6. 皮内反応液の保管状況

薬剤部内で皮内反応液を“常備している (Kept ready for use)”のは 132 施設/411 施設 (32%)，“使用頻度の高いもののみ常備 (Frequently used materials kept ready for use)”26 施設 (6%)，“必要に応じ取り寄せている (Ordered when needed)”54 施設 (13%)，“常備していない (Not kept ready for use)”199 施設 (48%) であった。皮内反応液を“常備している (Kept ready for use)”と回答した 158 施設のなかには、皮内反応を“原則中止 (Canceled as a rule)”としている施設が 101 施設含まれていた (Fig. 4)。

常備している理由 (回答施設 188 施設：複数回答) としては、“皮内反応液がいつ必要になるかわからないから”116 施設，“医師の依頼”79 施設，“看護師の依頼”15 施設，“メーカーの依頼”2 施設であった。

皮内反応液を常備している施設において、備蓄品目数は 1~5 品目 24 施設、6~10 品目 38 施設、11~15 品目 52 施設、15~20 品目 51 施設、21 品目以上 13 施設であり、1 施設あたりの平均品目数は 12.6 品目であった。

7. 皮内反応液保管上の問題点

問題と感じていること (回答施設 251 施設：複数回答) として“使用期限が短い”204 施設，“メーカーへの手配”139 施設，“冷所保管”132 施設，“保管場所の確保”112 施設，“後発品を採用”36 施設，“診療科への交付”9 施設であった。

8. 皮内反応液の保管に関する薬剤部の希望

皮内反応液の保管 (回答施設 250 施設：複数回答) に

ついては、“廃止したい (Want to cease stocking materials)”と 131 施設が回答した。“このままでよい (Maintain conventional policy)”と 93 施設が回答したが、そのなかで皮内反応液を常備・頻度の高いもののみ常備している (keeping intradermal test materials or frequently used materials ready for use) 施設は 67 施設、必要時に応じて取り寄せ・在庫していない (ordering intradermal test materials when needed or keeping to stock of materials) 施設は 30 施設であった。保管量の減少を 21 施設、保管する種類の減少を 20 施設が希望していた (Fig. 5)。

III. 考 察

皮内反応ではショック・アナフィラキシー様症状を予知することはできないこと、真にアレルギーを有する者より偽陽性の者が圧倒的に多く適切な治療を受ける機会を失っていること、皮内反応の実施がアレルゲンを生じさせる可能性があることが指摘されている。さらに、医療現場に供給されている皮内反応液は、製剤とは異なるロットの薬剤が充填されており、製剤に含まれている添加物も添加されていない場合が多い。それゆえ、注射用抗菌薬を投与する前に、ショック等の予知目的に行われてきた皮内反応の有用性に関するエビデンスは存在せず、中止が提言されている²⁾。

今回の調査において、皮内反応を原則中止としている施設は 78% あり、2006 年の外科系診療科を対象としたアンケート調査⁵⁾の 54% より増加していた。しかしながら、医師の判断や患者のアレルギー歴により実施している施設が 7%、基本的に実施している施設も未だ 6% 存在していることが確認された。特に、病床数の少ない施

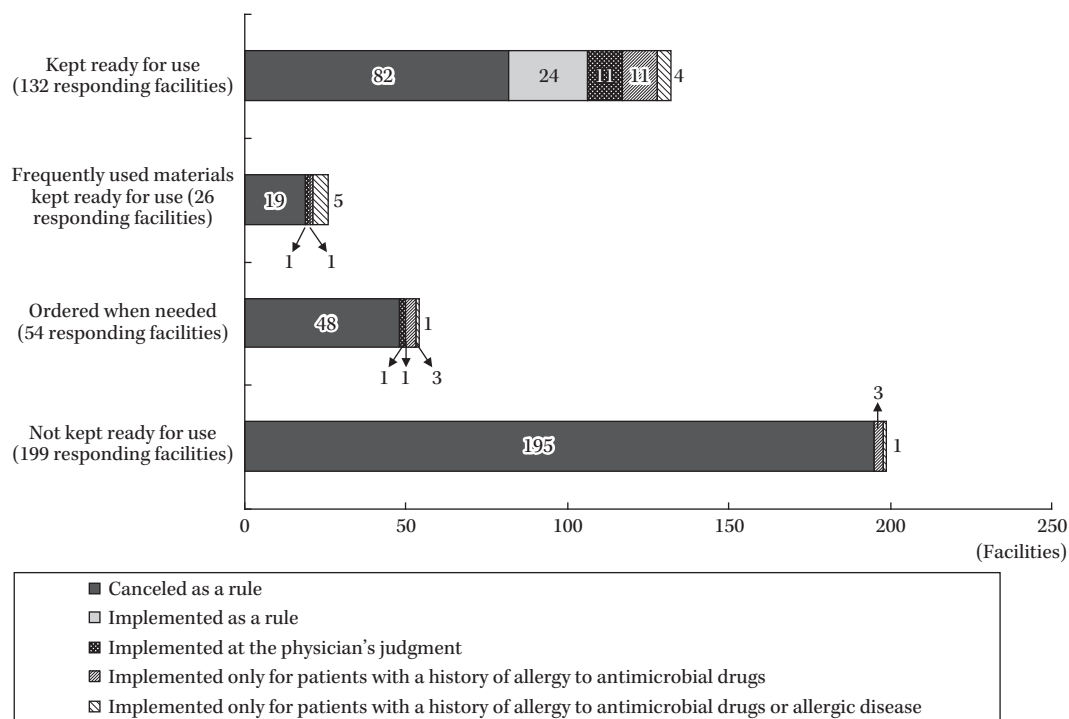


Fig. 4. Stock of intracutaneous reaction test materials and implementation of intradermal tests.

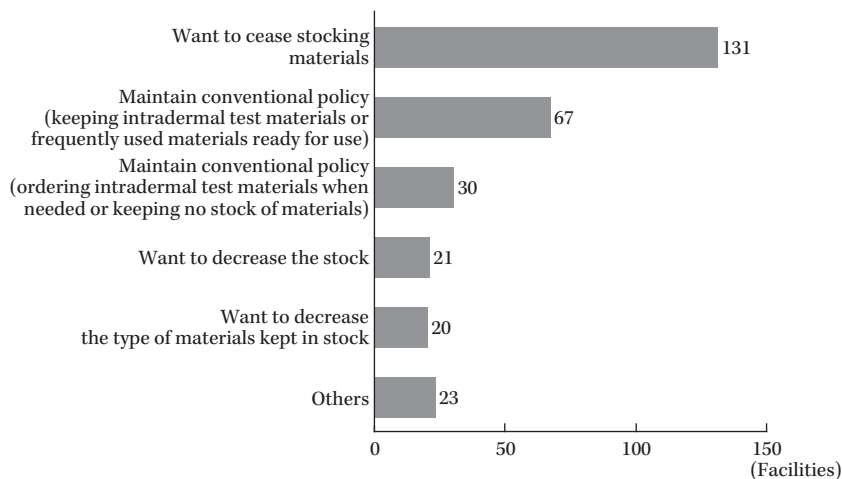


Fig. 5. Desire of the Medication Division about the stock of intracutaneous reaction test materials.

設や ICT のない施設において皮内反応の実施率が高い傾向が認められた。すべての医療施設に対し、患者に不利になる可能性がある皮内反応の中止に関する周知徹底が急務であろう (Figs. 1, 2)。

注射用抗菌薬の投与時には、安全対策として、静脈内投与開始 20~30 分間における患者の観察が必要であると提言²⁾されている。今回の調査においては、看護師が観察している施設が多く、観察時間は看護師、医師ともに約 15 分間が最も多く、次いで約 5 分間であった (Fig. 3)。今回、薬剤部からの回答であることから、施設の方針を

述べており、実際の観察時間と差がある可能性も高いが、2006 年の調査⁵⁾に比して長くなっていることが認められた。一方、患者自身がナースコールをする施設が 11% 認められたが、アナフィラキシーショックなどの重篤な症状に陥った時には、患者が自分でナースコールを押すことはきわめて困難である。忙しい日常業務のなかで、20~30 分間医療スタッフが常在して患者を観察し続けることは困難である施設が多いのが実状であろう。しかしながら、抗菌薬投与に伴い、アナフィラキシーショックが 10 万例中 2 例 (0.002%) 前後発現することが報告されて

いる¹⁾。注射用抗菌薬を投与する際には、30分程度誰かの目の届く範囲にいてもらうなど患者状態が確認できるような対処をするとともに、ショック発現に対する対処の備えをしておくことが重要である。本調査においても、皮内反応によるアレルギー経験を13%の施設が有しており、ショックも9例認められた。抗菌薬によるアナフィラキシーショックに対し、ガイドラインに基づいた適切な処置により救命しえたとの報告^{6,7)}もあり、救急処置がとれるよう準備しておくことは必須である。

一方、薬剤部内に皮内反応液を常備している施設が38%、必要に応じて取り寄せている施設も13%あり、過半数の薬剤部において、未だ皮内反応液の取り扱いをしていることが確認された(Fig. 4)。皮内反応液の保管においては、使用期限が短い、冷所保管など、多くの問題も抱えており、廃止を希望している薬剤部が多く認められた(Fig. 5)。しかしながら、皮内反応液を常備している施設の64%は、施設の方針では“原則中止”としている施設が占めていた。常備の理由も、“いつ必要になるかわからない”、次いで“医師の依頼”であり、施設としては“中止”としていても、必ずしもすべての臨床医にその主旨が徹底されていない可能性が高いと考えられる。

(社)日本化学療法学会からも、“アナフィラキシーショックを予知する手段としての皮内反応は1日も早く中止すべきである”と提言されている。皮内反応中止の背景を十分理解し、有害無益な皮内反応を全廃するため

に、製薬企業にも働きかけ、供給の中止への動きを支援する必要がある。

謝 辞

本研究を行うにあたり、アンケート調査にご協力いただきました薬剤部(科)の先生方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 齋藤 厚, 砂川慶介, 炭山嘉伸, 中島光好, 池澤善郎, 比嘉 太, 他: 皮内反応検討特別部会報告。日治療会誌 2003; 51: 497-506
- 2) 医薬品・医療用具等安全性情報 第206号: 平成16年(2004年)10月28日付, 厚生労働省医薬食品局
- 3) 医薬品・医療機器等安全性情報 第264号: 平成21年(2009年)12月25日付, 厚生労働省医薬食品局
- 4) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン(2004年版), 日本化学療法学会
http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis_gaiyo.pdf
- 5) 佐藤淳子, 炭山嘉伸, 長尾二郎, 草地信也, 有馬陽一, 吉田祐一, 他: 外科系診療科における注射用抗菌薬皮内反応のアンケート調査。日治療会誌 2006; 54: 315-20
- 6) 杉目史行, 杉野繁一, 山内正憲, 岩崎創史, 中山雅康, 金谷憲明, 他: 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドラインに基づき治療しえた手術中のショックの1例。日治療会誌 2006; 54: 531-4
- 7) 毛利 豊, 下川文子, 川副博子, 葦原義典: 抗菌薬皮内反応試験廃止の取り組み。日本医療マネジメント学会雑誌 2008; 9: 346-9

A questionnaire survey on the use of intracutaneous reaction tests at hospital pharmacies

Junko Kizu¹⁾, Yoshihiro Yamakawa¹⁾, Kayoko Maezawa¹⁾,
Tomoko Terajima¹⁾, Masaki Yoshida²⁾ and Seiji Hori²⁾

¹⁾ Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, Jikei University School of Medicine

In September 2004, when the precautions in the package inserts of injectable antibiotics were partially revised, the phrase “it is advisable to conduct an intracutaneous reaction test beforehand” or “conduct an intracutaneous reaction test beforehand” was deleted and replaced by precautions against allergic reactions and instructions to promptly deal with onsets of such reactions. However, intracutaneous reaction test solutions for injectable antibiotics are still manufactured and supplied to medical institutions. In this study, we conducted a questionnaire survey involving hospital pharmacies throughout Japan on their use of intracutaneous reaction tests and storage of intracutaneous reaction test solutions. In March 2010, we sent a written questionnaire by mail to 1,000 medical institutions with beds throughout Japan, which were extracted by region and the number of beds. We received answers from 448 institutions, comprised of 346 institutions which had stopped conducting intracutaneous reaction tests, 32 institutions which conducted tests in accordance with doctors’ decisions and patients’ history of allergy, and 25 institutions which basically conducted tests. The test implementation rate was higher at institutions with fewer beds and institutions without the ICT. A total of 158 institutions regularly stocked intracutaneous reaction test solutions. Among them, they stocked the solutions at an average of 12.6 items. Fifty-four institutions ordered the solutions as required. Thus, we observed that the majority of the hospital pharmacies used intracutaneous reaction test solutions and were faced with various associated problems. The Japanese Society of Chemotherapy also commented that “the use of intracutaneous reaction tests as a means to predict anaphylactic shock should be discontinued without delay”. It is also necessary to appeal to the pharmaceutical industry to support the movement to stop using intracutaneous reaction test solutions.