

【原著・臨床】

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

佐藤 淳子・炭山 嘉伸・長尾 二郎・草地 信也・有馬 陽一
吉田 祐一・中村 陽一・田中 英則・渡辺 良平

東邦大学医学部外科学第三講座*

(平成 18 年 2 月 14 日受付・平成 18 年 4 月 7 日受理)

本邦において、長年にわたり実施されてきた注射用抗菌薬投与時の皮内反応が、平成 16 年 9 月に原則中止とされたことから、その浸透状況について外科系診療科を対象にアンケート調査を行った。54.0% (148/274 診療科) の医療機関において、皮内反応が中止されていた。中止に踏み切った医療機関における最大の問題は、抗菌薬投与開始後の観察に要する人員の確保であり、当学会にて公表されている「従来の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」に記載されているような観察を実施すべく苦慮されている様子が伺えた。一方、現在も抗菌薬を投与する全症例に対し皮内反応を実施していると答えた医療機関は 18.2% (50/274 例) あり、その理由のなかには、投与開始後の十分な観察が実施困難なためというものもあった。今回の皮内反応の原則中止については、添付文書における使用上の注意の変更としてのみ情報伝達された医療機関もあり、中止となった理由、すなわち、「皮内反応は、アナフィラキシー発現の予知としての有用性に乏しい」という根拠までは浸透していない可能性が示唆された。また、皮内反応は継続すべきという意見も挙がっていることから、皮内反応中止後におけるアナフィラキシー反応等の発現状況についても調査を行い、適切に評価をすることが重要と考えられた。

Key words: questionnaire survey, antimicrobial agent, intracutaneous reaction test

本邦においては、数十年にわたり、 β -ラクタム系薬やニューキノロン系薬等の添付文書には、「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」あるいは「事前に皮内反応をすること」と記載があり、これらの薬剤の投与に際しては皮内反応を実施することが必要とされてきた。皮内反応によるアレルギー反応の予知性は確実とは言えず、また、皮内反応自体によるアナフィラキシー反応の発現もあるとされていること等から、皮膚反応の実施意義については疑問が投げかけられていた。しかしながら、アレルギー反応の発現頻度は著しく低率であること等から、比較臨床試験などにより皮膚反応が有用ではないことを検証することは困難であり、その必要性については疑問が持たれつつも慣習的に実施され続ける状況にあった。そのような折、平成 15 年 8 月に日本化学療法学会臨床試験評価委員会皮内反応検討特別部会により、現状の調査結果ならびに提言¹⁾が公表された。この提言は要望書として、厚生労働省にも提出され、厚生労働省における検討の結果、平成 16 年 9 月には、永年にわたり添付文書に記載され続けていた皮膚反応・皮内反応の実施についての記載が削除され、アレルギー反応が発生する危険性があること、いち早く検知するための対応等が記載されるに至った²⁾。しかしながら、その情報は、添付文書上の「使用上の注意」の変更という形で、各医療機関に情報伝達されたことから、この添付文書の記載の変

更を以って、本当に皮膚反応・皮内反応を中止してよいのか否かについて判断しかねた医療機関から、厚生労働省や日本化学療法学会に多くの問い合わせが届いたと聞いている。

今回、われわれは、抗菌薬投与に際した皮内反応の原則廃止がなされてから 6 カ月後の平成 17 年 4 月に日本外科感染症学会の会員が所属する診療科を対象として、皮内反応に関連したアンケート調査を実施したので、その結果について報告する。

I. 材料と方法

日本外科感染症学会会員が所属する診療科を調査対象とした。複数の会員が所属する同一医療機関の同一診療科については、1 名を選択し、調査票を送付した。調査票の送付ならびに回答の提出には、FAX を利用し、回答期間は平成 16 年 3 月 15 日より 4 月 15 日の 1 カ月間とした。質問は付録に示すとおりである。

II. 結果

527 診療科に調査票を送付し、274 診療科より回答を得た。回答率は 52.0% であった。医療機関の背景は Table 1 のとおりであった。

各質問事項に対する回答は下記のとおりであった。

「注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について (医薬品・医療用具等安全性情報第 206

*東京都目黒区大橋 2-17-6

【付録】 皮内反応中止に関するアンケート

ご回答戴く先生のご専門：

御施設の経営母体：大学病院，国立病院（独立行政法人も含む），私立，その他（ ）

病床数： 床（うちご回答の先生の所属診療科： 床）

<質問>

- Q1. 「注射用抗生物質製剤等によるショックに対する安全対策について」，もしくは，同様の情報が提供されましたか？
 はい（ ）→Q2へお進みください
 いいえ（ ）→Q7へお進みください
- Q2. Q1で「はい」とお答え戴いた方に質問致します。皮内反応が原則中止となったことを受け，貴部署における対応について議論されましたか？
 はい（ ）→Q3，Q4へお進みください
 いいえ（ ）→Q4へお進みください
- Q3. どのような点について議論をされましたか？（複数回答可）
 （ ）アレルギー歴，薬物アレルギー歴の問診について
 （ ）投与開始から終了までの間の十分な観察の実施可能性
 （ ）救急処置の準備について
 （ ）アナフィラキシーショックによる死亡など訴訟関係
 （ ）その他（具体的に下記にお書き下さい。）
- Q4. 皮内反応を原則として中止しましたか？（ひとつを選択して○を記入してください）
 （ ）原則中止とした →Q5へ
 （ ）抗菌薬アレルギー歴のある患者のみ皮内反応を施行している →Q5へ
 （ ）アレルギー疾患のある患者のみ皮内反応を施行している →Q5へ
 （ ）抗菌薬アレルギー及びアレルギー疾患の既往がある患者には皮内反応を行っている →Q5へ
 （ ）現在も全症例に実施している →Q6へ
 （ ）その他（具体的に下記にお書き下さい。）
- Q5. 抗菌薬投与開始後の患者状態の観察はどのように行っていますか？（複数回答可）
 （ ）医師が観察している（その時間は約 分間）
 （ ）看護師が観察している（その時間は約 分間）
 （ ）医学的知識がある者（実習中の医学生，看護学生，薬剤師等）が観察している（その時間は約 分間）
 （ ）医師または看護師が時々診に行く（その時間は約 分間）
 （ ）特に診に行かないが，異常があれば，患者自身でナースコールさせている
 （ ）その他（下記に具体的に下記にお書き下さい。）
- Q6. 現在も皮内反応を実施している理由は何ですか？
 （ ）投与開始から終了までの十分な観察が困難だから
 （ ）訴訟対策として
 （ ）周囲の状況を聞いてから，判断する予定
 （ ）その他（下記に具体的に下記にお書き下さい。）
- Q7. Q1で「いいえ」とお答えになった方の方に質問致します。
 （ ）現在，皮内反応を実施している。
 （ ）既に皮内反応は行っていなかった →Q5をお答え下さい。

ご協力ありがとうございました。この件に関して，日本化学療法学会，行政，製薬メーカー等に，ご意見があればお聞かせ下さい。

ご協力ありがとうございました。

号，平成16年10月，厚生労働省医薬食品局」，もしくは，同様の情報が提供されたか」という質問に対し，89.8%（246/274診療科）が情報提供を受けたと回答し，9.5%（26/274診療科）が情報提供を受けなかったと回答した。情報提供を受けたと回答した246診療科を対象に，「皮内反応が原則中止となったことを受け，当該部署における対応について議論をしたか否かについて質問したところ，79.2%（217/274診療科）において議論が行われたと回答された。議論が行われた内容について尋ねた（複数回答可）ところ，最も多かった事項は，「アレルギー歴，薬物アレルギー歴の問診について」であり，94.0%（204/

217診療科）の診療科において議論がなされていた。次いで，「投与開始から終了までの間の十分な観察の実施について」92.2%（200/217診療科），「救急処置の準備について」78.8%（171/217診療科），「アナフィラキシーショックによる死亡など訴訟関係」34.6%（75/217診療科）という順であった。

また，「皮内反応を原則として中止したか」という質問に対しては，54.0%（148/274診療科）が「原則中止とした」と回答した一方で，18.2%（50/274例）が現在も全症例に実施していると回答した。特定の背景を有する患者のみに実施している割合は，「抗菌薬アレルギー歴のある

Table 1. Backgrounds of the departments that responded

Department	Gastrointestinal Surgery	126
	Surgery	76
	Emergency and Critical Care Medicine	17
	General Surgery	13
	Cardiovascular Surgery	8
	Liver・Gallbladder・Pancreas Surgery	7
	Pediatric Surgery	6
	Other	21
Management	Private (not including Univ. Hosp)	83
	Public (not including Univ. Hosp)	78
	Univ. Hosp (Private & Public)	73
	Other	40
Number of Beds	Less than 200	64
	201 ~ 400 beds	85
	401 ~ 600 beds	36
	601 ~ 800 beds	38
	801 ~ 1,000 beds	20
	1,001 ~ 1,200 beds	18
	Over 1,201 beds	11
	unknown	2
Average	489.6	
Number of Beds in Department	Less than 20 beds	38
	20 ~ 40 beds	84
	41 ~ 60 beds	89
	61 ~ 80 beds	27
	81 ~ 100 beds	10
	Over 101 beds	10
	unknown	16

患者のみ施行]5.8% (16/274 診療科), 「アレルギー疾患のある患者のみ施行」1.1% (3/274 診療科), 「抗菌薬アレルギー歴のある患者およびアレルギー疾患既往患者に施行」7.7% (21/274 診療科) という状況であった。また、これら以外の回答として、「中止に向けて検討中」および「担当医の判断」が各々 6 診療科, 「プリックテストへ変更した」が 5 診療科, 「以前より皮内反応は実施していない」が 2 診療科, 「皮内反応液があるものについては皮内反応を実施」が 1 診療科であった。

今回、皮内反応に代わるショック等に対する安全対策として、「静脈内投与開始 20~30 分間における患者の観察」が提言されていたことから、皮内反応を原則中止したと回答した診療科を対象に、「抗菌薬投与開始後の患者状態の観察はどのように行っているか」について尋ねた(複数回答可能)。その結果、「看護師が観察」89.2% (132/148 診療科), 「医師が観察」39.2% (58/148 診療科), 「医師または看護師が時々観察」51.4% (76/148 診療科), 「特に観察に行かないが、異常があれば、患者自身にナースコールを指示」25.7% (38/148 診療科), 「医学的知識がある者(実習中の医学生, 看護学生, 薬剤師など)が観察」1 診療科という状況であった。また、観察時間については、Fig. 1 のとおりであり、医師、看護師のいずれが観察している場合においても、その観察時間は 5 分以内が最も多いという結果であった。

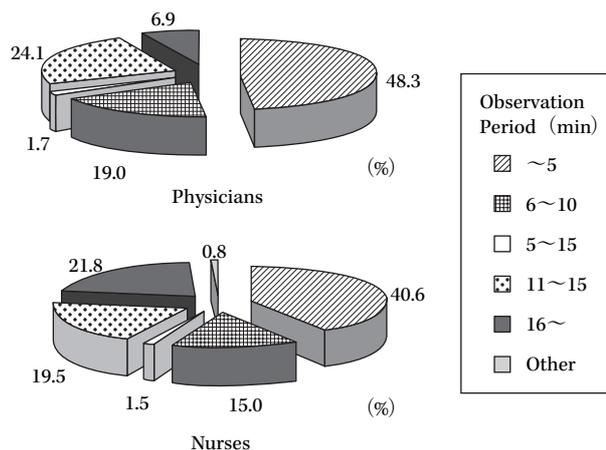


Fig. 1. Observation Period. In most departments which answered intracutaneous reaction test had been stopped, observational period of patients was less than 5 min.

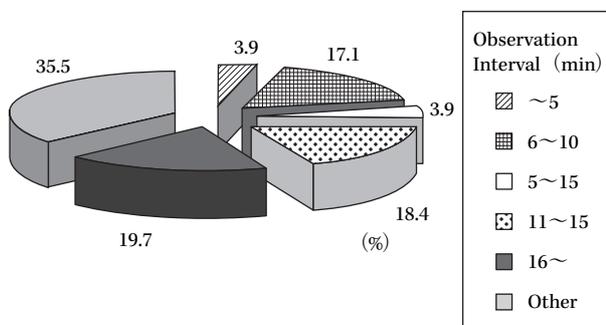


Fig. 2. Observation interval by physicians or nurses. In most department which answered occasional observation of patients is conducted by Doctor or Nurse, the period of observation is over 15 min.

「医師または看護師が時々観察」と回答した診療科に対して、観察間隔を尋ねた結果は Fig. 2 のとおりであった。

アンケート回答時点において、皮内反応を実施している診療科を対象に、皮内反応を実施している理由を尋ねたところ、83 診療科より回答が得られた。主な理由は、「訴訟対策」31.3% (26/83 診療科), 「周囲の状況を確認後、判断する」27.7% (23/83 診療科), 「投与開始から終了までの十分な観察が困難なため」22.9% (19/83 診療科) であった。

その他、今回の皮内反応原則中止に対するコメントについて自由に記載を依頼したところ、Table 2 のようなコメントが寄せられた。

III. 考 察

本邦においては、長年にわたり、静注用抗菌薬投与時には一律に皮内反応を実施することと添付文書に記載されており、そのために実際に実施されて来ている。皮内反応は、アレルギー反応を確認する方法の一つとして有益であるとされているものの、皮内反応が陰性であって

Table 2. Comments

Responsibility and obligations are limited to hospital. Industry and government should share these concerns.	6
The risk of antimicrobial allergy reactions should be announced to the public.	4
Lawsuit measures are necessary when an accident occurs.	3
The guideline is based on large hospitals. In small/medium-sized hospital, manpower is insufficient to follow the guideline.	3
The guideline for observation must be practical.	2
The Ministry of Health, Labour and Welfare should make a notification regarding the discontinuation of the test.	2
Anaphylaxis shock should be surveyed.	2
The announcement was clear and the possible to discontinue intracutaneous reaction test can be discontinued.	1
No problems have occurred since the discontinuation of intracutaneous reaction.	1

もアナフィラキシー等のアレルギー性反応が発現する可能性は否定できないこと、皮内反応によるアナフィラキシーショック等も報告されていること、等の理由から、その要否について、長年にわたり疑問が投げかけられていた。欧米の静注用抗菌薬の添付文書においては、皮内反応に関する記載はなく、ペニシリンや他の薬剤に過敏症の既往がある患者において、ショックを含むアナフィラキシー等のリスクが高いこと、アナフィラキシー反応が発現した際の対処方法が記載されているのみである。抗菌薬に対するアレルギー性の反応に民族差が関与している可能性は示唆されておらず、同じ薬剤において、皮内反応の要否が異なることは理解しがたい。しかしながら、添付文書に書かれている事項を遵守せずに事故が発生し、訴訟となった場合のリスク等を考慮したことや、皮内反応が不要であるというエビデンスも乏しいこと等から、現状を実施されている皮内反応の中止には踏み切れずに月日が経過している状況にあった。

このような状況を打破するため、(社)日本化学療法学会は臨床試験委員会のなかに組織された皮内反応検討特別部会が、1)本邦における抗菌薬皮内反応実施の現状、2)皮内反応試験の有用性の検証、3)米国における皮内反応試験の現状とわが国との比較について調査を行い、抗菌薬皮内反応試験の必要性の有無についての検討結果を公表している¹⁾。また、この検討結果は、日本化学療法学会より厚生労働省に対し、従来の抗菌薬皮内反応廃止を提言として提出され、その結果として、静注用・座薬用の添付文書における皮内反応実施についての記載が改訂に至った旨が記載されている³⁾。このような学会の努力により、従前のような皮内反応の一律実施は中止されるにいたったわけだが、長年にわたり、慣習的に実施してきたことを変更するに際しては、抵抗も少なくない。今回、われわれは、皮内反応が中止されてから、約6カ月が経過した時点で、外科領域を対象に実態調査を行っ

た。その結果、多くの医療機関において、皮内反応が中止されていることが明らかとなった。今回の回答率は52%に留まっていたことから、皮内反応中止という出来事に興味をもっている診療科のみから回答が得られ、その結果回答内容にバイアスがかかっている可能性は否定できない。しかしながら、皮内反応中止情報発令後の各医療機関・診療科における対応状況や検討事項、問題点についての報告はない。他の医療機関・診療科において、どのような対応・検討等がなされたかという情報は、医療従事者にとって有益な情報になりえると考えられる。

アンケートに記載された内容をみると、いくつかの問題点が示唆されている。まず大きな問題として、マンパワーの問題がある。今回の皮内反応中止に際しては、皮内反応検討会より上記の報告書と同時に「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)⁴⁾が公表されている。このなかで、「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。」との記載があるが、これについて、その実現の困難性が指摘されている。すなわち、規模の小さい市中病院等においては、医師のみならず看護師等においても、その人数にゆとりはなく、観察者を配置することは困難であり、ときどき観察に行く、異常時に患者自身にナースコールさせる等の対応を取っている医療機関が多いことが明らかとなった。抗菌薬の投与は朝や夕等、特定の時間帯に集中して実施されており、そのような時間帯に患者ごとどころか病室単位であっても、観察者を常在させることが困難であることは、本邦の医療機関に在籍する者としては想像に難くない。よって、ときどき観察する程度に留まってしまうことがやむをえないのかもしれない。患者自身にナースコールさせるという対応については、いささかの懸念を払拭できない。アナフィラキシーショック等の重篤なアレルギー反応が発生した時、患者は本当にナースコールを押すことができるだろうか？やはり何らかの形で、観察の目が届くようにしておく必要があると考える。また、これに関連し、皮内反応を継続して実施している理由として、「投与開始後の観察ができないから」というものが見受けられた。今回の皮内反応検討特別部会の提言は、「皮内反応は、アナフィラキシー発現の予知としての有用性に乏しい」というものであり、皮内反応が陰性であってもアナフィラキシーの発現が否定できるものではない。皮内反応が陽性であろうと陰性であろうと、アナフィラキシー発現の可能性があることから、投与開始後に十分な観察は必須であり、予知性が乏しいのであれば、不必要な皮内注射をやめようというものである。おそらく、「皮内反応中止」という事実のみが伝わり、その理由等について十分に浸透していないために、このような意見が出たものと考えられる。確かに、各医療機関に対しては、添付文書の「使用上の

注意の改訂」という形で情報提供されたため、その理由については、自らが積極的に情報を収集しようとしないと入手できなかった可能性も否定できない。マイナーポピュレーションではあるかもしれないが、このような理解をしている人が存在することをふまえ、「皮内反応中止」という最終的な結果のみならず、その根拠の浸透に引き続き努めていく必要が感じられた。

また、もう一つの問題としては、皮内反応液存続の是非がある。原則、皮内反応は中止となったのであるから、今後は皮内反応液の供給は不要であるとの声がある。しかし、今回の変更では、抗菌薬を投与する際に、一律に皮内反応を実施することは中止されたが、抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者等一部の患者に対しては、今後も皮内反応等の皮膚反応試験の実施が必要とされる可能性が提言されている。よって、その対象患者数は著しく減少するものの、一部の患者に対しては、継続して皮内反応が実施されることとなる。皮内反応検討特別部会の提言中では、皮膚反応を実施する際には、 β -lactam については 300 μ g/mL、キノロンについては 1~2 μ g/mL の濃度の溶液を用いるよう述べられている。この濃度は、これまで使用されてきた皮内反応液と同じ濃度であり、これまでは皮内反応液の添付文書に記載があるとおりに溶解すれば即、使用できるという状況にあったため、特に濃度を気にせずに皮内反応を実施することが可能であった。もし、皮内反応液の供給が停止された場合、抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者を目前にして、治療用のバイアルやバッグ製剤から、皮内反応液を調整しなくてはならない。大病院等においては、薬剤部に依頼して、無菌的に調整することもできるかもしれない。しかし、小規模な医療機関や夜間等、濃度調整に使用できる器具もピストン程度と限られた状況において、きちんとした濃度調整ができるであろうか？ 凍結乾燥品であれば、それを一定量の溶解液に溶解し、一定量を取り、段階希釈を繰り返す必要がある。この際の濃度調整を誤り、濃すぎた場合には、皮内反応によるアレルギー反応発現率が増加する可能性が否定できず、薄すぎた場合には、本来陽性に出るはずであったものが陰性ともなりかねない。また、適切に濃度調整ができ、皮内反応を実施した結果、陰性となれば、皮内反応液の調整に用いた薬剤をそのまま投与できるが、陽性となった場合には、皮内反応液調整用に用いた薬剤は廃棄せざるを得ない。その際の費用は誰が負担するのだろうか？ この問題については、造影剤の事例が参考になるのではないかと考える。本邦においては、従前は、造影剤についても投与前に皮内反応の実施が求められていた。造影剤については、予備テストの信頼性が担保されないという状況を受け、1990年5月の添付文書改訂において、予備テスト施行を推奨する記述が削除された⁵⁾。この際には、テストアンブルは即、廃止とはならず、そ

の後、10年を経て、テストアンブルが廃止され、「投与量と投与方法の如何にかかわらず、過敏反応を示すことがある。本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨード過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知できる方法はないので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。」と使用上の注意が改訂されている。よって、抗菌薬についても、皮内反応液を即、供給停止とするのではなく、造影剤の事例のように医療現場における皮内反応中止後の各種対応の浸透状況を鑑みながら、その供給の停止等について検討していく必要があると考える。

皮内反応の実施については、多くの人々が長年にわたり、疑問を抱いていたものの、添付文書に記載されているがゆえに継続せざるをえなかったという声も少なくない。皮内反応中止を知り、やっと、この日を迎えることができたという喜びの声が多く聞かれたが、その一方で、今回の変更が死亡事故増加をもたらすのではないかと懸念の声も挙がっている。今般の変更が医療現場に与えたインパクトはかなりのものであったため、抗菌薬投与時の過敏症にかかわる副作用報告が一時的に増加する可能性は否定できない。これは、いずれの副作用においても同様であるが、ある薬剤において特定の副作用がマスコミ等において話題となった場合、急激にその副作用報告数が増加する場合がある。ここで気をつけなくてはならないのは、これは真の副作用発現率が増加したのではなく、副作用報告率の増加である場合が多いという点である。すなわち、その副作用が話題となるまでは、たとえその副作用が発現したとしても、副作用報告として製薬企業や厚生労働省への報告を実施していなかったが、話題となった後は、新たに発生したもののみならず、過去の掘り起こし事例まで報告されることがある。したがって、今後の副作用報告の動向については、このような要因も念頭に置いたうえで、十分に注意して検討し、必要に応じ、ガイドラインの改訂等を試みていく必要があると考える。

謝 辞

アンケートにご協力下さった 274 診療科の諸先生方に深謝致します。

文 献

- 1) 齋藤 厚, 砂川慶介, 炭山嘉伸, 他: 皮内反応検討特別部会報告。日治療会誌 51: 497~506, 2003
- 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, 2004
- 3) http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis.html
- 4) 齋藤 厚, 砂川慶介, 中島光好, 他: http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis_guideline.pdf
- 5) 医薬品副作用情報。第 102 号: 平成 2 年, 厚生省, 1990

Discontinuation of intracutaneous reaction test

A questionnaire survey of surgery departments

Junko Sato, Yoshinobu Sumiyama, Jiro Nagao,
Shinya Kusachi, Yoichi Arima, Yuichi Yoshida,
Yoichi Nakamura, Hidenori Tanaka and Ryohei Watanabe

3rd Department of Surgery, Toho University School of Medicine,
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, Japan

In Japan, the intracutaneous reaction test has been regarded as mandatory, when any antibiotics is administered intravenously. The policy is not based on evidence, but on custom. The value of this test to the detection of anaphylaxis has been questioned, but no evidence suggesting otherwise has been found. In 2003, Japanese Society of Chemotherapy summarized evidence on anaphylaxis associated with the administration of antibiotics and recommended that the intracutaneous reaction test be abolished. We conducted a questionnaire to collect data on how physicians responded to this change. We sent questionnaire to 527 departments and received 274 answers. Fifty-four percent of the departments had discontinued or were preparing to stop using the intracutaneous reaction test, while 18% of them are described still continued to use the test. Among the departments that hesitated to stop using the test, one of the biggest concerns was how to observe patients. In the guideline on measure for anaphylaxis as a result of antibiotics use, which were published by the Japanese Society of Chemotherapy, observation is required during the administration of antibiotics. Practically, such observation can be difficult, because of staff shortage at many Japanese hospitals. Moreover, some physicians misunderstood that it was not necessary to observe patients, if an intracutaneous reaction test was conducted. The reason for the discontinuation of the test dose not appears to be widely known. Adverse events caused by anaphylaxis should be surveyed, the guideline should be reassessed, if necessary.