

社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会 皮内反応検討特別部会 報告書

委員長: 齋藤 厚 (琉球大学第一内科)
委員: 砂川 慶介 (北里大学感染症学)
炭山 嘉伸 (東邦大学第三外科)
中島 光好 (浜松 CPT 研究所)
池澤 善郎 (横浜市立大学皮膚科)
比嘉 太 (琉球大学第一内科)
佐々木 繁 (塩野義製薬株式会社)
矢野 裕二 (バイエル薬品株式会社)

提 言

本邦において、注射用 β -ラクタム系薬およびニューキノロン系薬および一部のペプチド系薬では、添付文書中に“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”と記載されており、皮膚反応試験の実施が推奨されている。しかしながら、抗菌薬投与患者に皮膚反応検査を実施する意義については十分な検証がなされていない。

本特別部会において検討を重ねた結果、抗菌薬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に行われる皮内反応試験実施の有用性に関するエビデンスは存在しなかった。また、皮内反応が通常行われていない米国における β -ラクタム系薬のアナフィラキシー発生と皮内反応を行っているわが国における発生の市販後調査比較では、むしろ米国の頻度が低い傾向にあるという事実やわが国で皮内反応が必要とされていないバンコマイシンによるアナフィラキシーショックの頻度は β -ラクタム系薬における頻度と大きな差異が見られないなど、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いえない事実が明らかになった。さらに、皮内反応検査を実施している臨床の現場では、皮内反応陽性例が真のアレルギー陽性例に比較して圧倒的に多いことが経験されており、治療に必要な抗菌薬の投与が中止されることによる患者の不利益の方がむしろ重大であると認識している臨床医が多かった。

以上のような検討事項と臨床現場における医師の意識調査を勘案して、現在の抗菌薬皮内反応試験について、本部会は以下のような提言を行いたい。現在、アナフィラキシーの予知に用いられている注射用のペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系、キノロン系およびペプチド系抗菌薬の皮内反応は可及的速やかに中止されることを提言する。

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、事前に抗菌薬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。

I. は じ め に

通常、 β -ラクタム系薬などの静脈内投与の際、あらかじめ微量の抗菌薬を用いて皮内反応が実施されている。これは被投与者におけるアレルギーによる副反応の予知を目的として行われているものであるが、可能な限り副反応（特にアナフィラキシーショック）を予知して危険な抗菌薬の投与を避けるという考えにもとづくものである。

本邦において、注射用 β -ラクタム系およびニューキノロン系薬および一部のペプチド系薬では、添付文書中

に“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”と記載されており、皮膚反応実験（皮内反応試験）の実施が推奨されている（表 1）。

一方、皮内反応の有用性に関しては否定的な意見も少なくなく、画一的な皮内反応の実施よりも実際の抗菌薬投与の際に副作用発生に備えての万全な対策の実施が効果的であるという考え方がある。

本検討部会では、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

表 1. わが国の注射用抗菌薬添付書にみる皮内反応試験の記載

抗菌薬の系統	義務あり	義務なし
ペニシリン系	PCG, ABPC, ASPC, SBPC, PIPC, ABPG/MCIPC, ABPC/SBT, PIPC/TAZ	
セフェム系	CER, CET, CTZ, CEZ, CTM, CXM, CMD, CMZ, CTT, CMNX, CBPZ, CPM, CFS, CTX, CPZ, CMX, CZX, CTRX, CAZ, CDZM, CPR, CZOP, CFPM, CFSL, LMOX, FMOX, CPZ/SBT	
カルバペネム系	IPM/CS, PAPM/BP, MEPM, BIPM	
モノバクタム系	AZT, CRMN	
ニューキノロン系	CPFX, PZFX	
ペブチド系	TEIC	VCM
アミノグリコシド系		SM, KM, AMK, GM 他
マクロライド系		EL, LM
テトラサイクリン系		MINO
その他		LZD, QPR/DPR, LCM, CLDM, FOM, ST 他

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検討を行ったので、ここに報告する。

II. 本邦における抗菌薬皮内反応実施の現状

1. 日本化学療法学会臨床試験指導者を対象としたアンケート調査

日本化学療法学会臨床試験指導者 385 名にアンケートを送付し、うち 248 名（医師 219 名、歯科医師 7 名、その他の専門家 22 名）より、回答を得た。このうち、臨床医 226 名（内科系 123 名、外科系 81 名、小児科 15 名、歯科 7 名）の回答にもとづいて解析を行った。

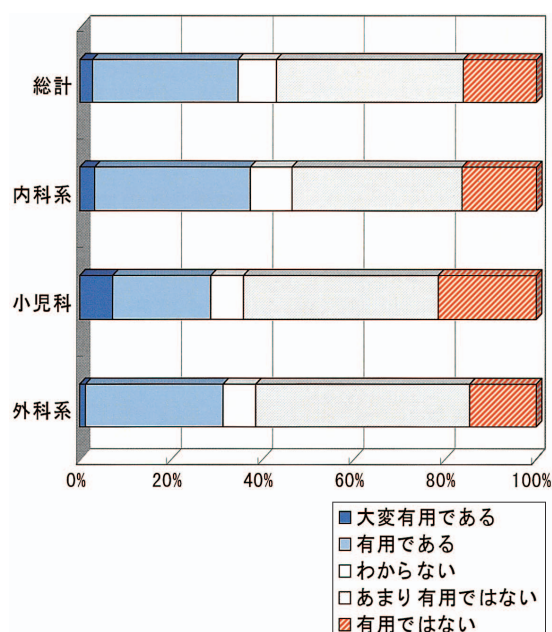


図 1. 抗菌薬の皮内反応試験の有用性について

皮内反応検査の有用性については「大変有用である」「有用である」と答えたのは全体の 34% であった。「あまり有用でない」「有用ではない」が 60% を占めた。各専門分野によって傾向に差は認められなかった（図 1）。アナフィラキシー対策としては、「既往歴の確認」をきわめて重要であるとする意見が 87% ともっとも多く、「投与時の観察」(72%) ショック対策 (60%) がこれに続いた。「皮内反応検査」をきわめて重要であるとした意見は 5% であった（図 2）。

皮内反応試験実施の現状としては全体で「毎回必ず施行する」が 28%、「初回投与の際に施行する」が 60% であった。小児科領域では「通常施行しない」という回答が 34% にみられた（図 3）。図示しないが、皮内反応

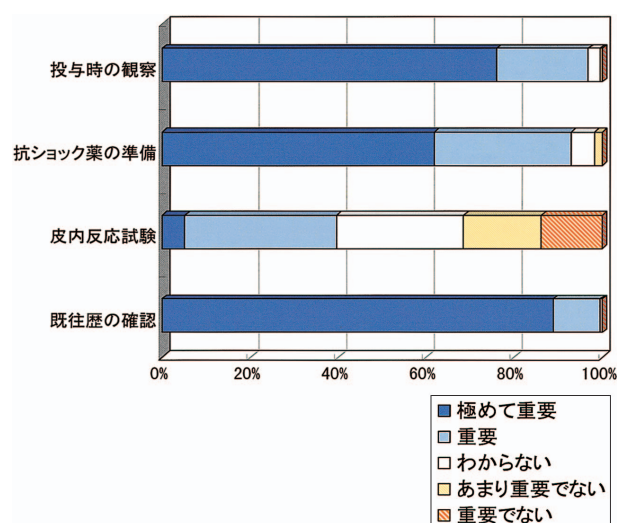


図 2. 抗菌薬投与時のアナフィラキシー発現対策としての重要性

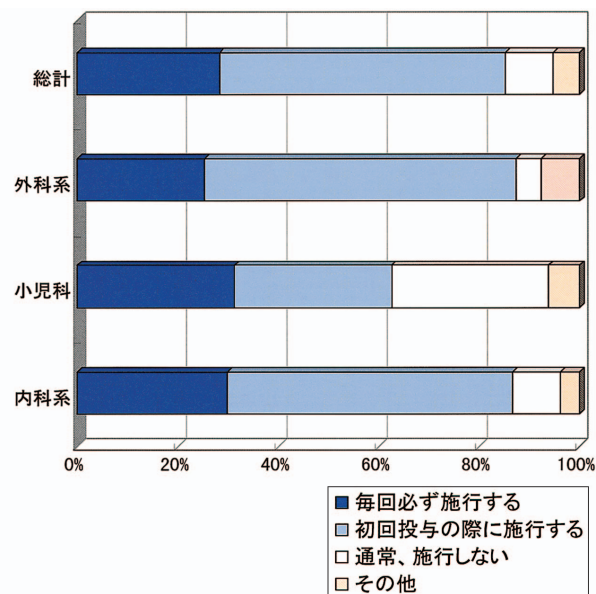


図3. 皮内反応試験実施の現状

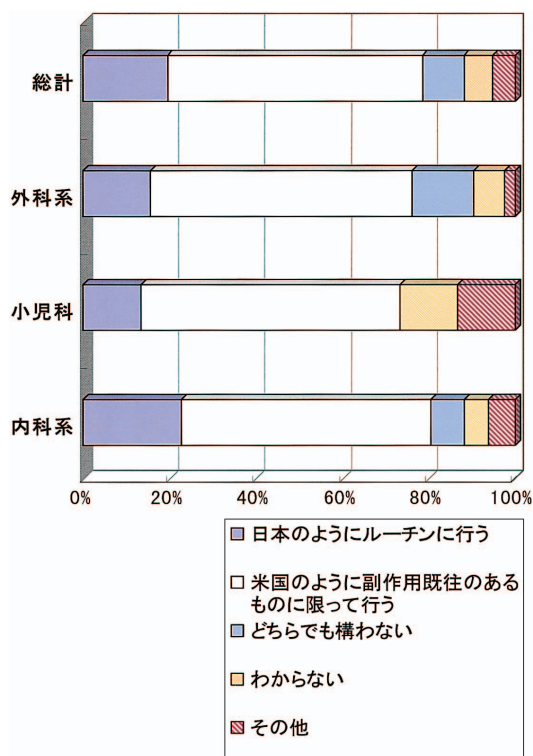


図4. 抗菌薬の皮内反応試験について、今後どのように実施されるべきか？

をルーチンに行う理由としては、「あてはまる」「ほぼあてはまる」を回答した割合の順に示すと、「訴訟対策として」(86%),「施設の規則に従って」(86%),「添付書に記載されているから」(84%),「習慣として」(58%)と回答しており、「アナフィラキシーショックの予知に役立つ」とした回答は40%程度であった。

今後の皮内反応の実施方法についての意見として「日

表2. 抗菌薬投与に伴うアナフィラキシー発現の経験

過去3年間にアナフィラキシー発現を経験した臨床医 17名 (7.5%)

・皮内反応そのものでのショック発現例	
ペニシリン系	1例
・皮内反応陽性—ショック発現例	
第3世代セフェム	1例
・皮内反応陰性—ショック発現例	
第1世代セフェム	1例
第2世代セフェム	4例
第3世代セフェム	1例
カルバペネム	2例
グリコペプチド	1例
・皮内反応実施せず—ショック発現例	
経口セフェム	1例
テトラサイクリン	1例
カルバペネム	1例
クリンダマイシン	1例
経口ニューキノロン	2例

本のようにルーチンに行う」が19%,「米国のように副作用既往のあるものに限って行う」が60%を占めた(図4)。各専門領域によって、傾向に差は認められなかった。

抗菌薬投与に伴うアナフィラキシーショック発現の経験についてアンケートを行った(表2)。過去3年間にアナフィラキシーショック発現例を経験した臨床医は17名(全体の7.5%)であり、その内訳は皮内反応そのものでのショック発現例1例、皮内反応陰性例でのショック発現例9例、皮内反応が推奨されていない抗菌薬での発現例が6例、皮内反応陽性例1例であった。

2. 小児科領域における抗菌薬投与前の皮内反応の実施に関するアンケート調査

全国の国公立・私立病院小児科266施設に皮内反応実施に関するアンケート調査を実施し、146施設(回答率54.9%)から回答が寄せられた。その結果を集計したので報告する。

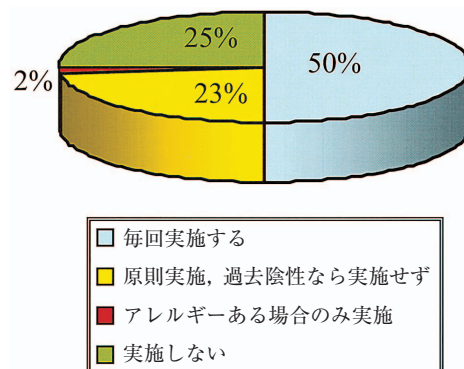


図5. 抗菌薬使用前の皮内反応実施に関する調査

1) 皮内反応実施の有無 (図5)

半数 (50%) の施設では新たに抗菌薬の投与を開始する前に皮内反応を実施しているが、同じ抗菌薬を過去に検査して陰性なら実施しない施設が 23% あった。また、約 1/4 の施設では皮内反応は実施していないとの結果であった。

2) 皮内反応を毎回実施する理由 (図6)

抗菌薬投与開始前に毎回皮内反応を実施するとした施設の理由として、過敏症をはじめアレルギー確認のために実施する (アレルギー確認のための病院の規則も含む) 施設は約 1/4 で、半数の施設では皮内反応が過敏症の早期診断の手段よりは慣習や事故がおきた時の訴訟対策のために実施しているとの回答であり、皮内反応が過敏

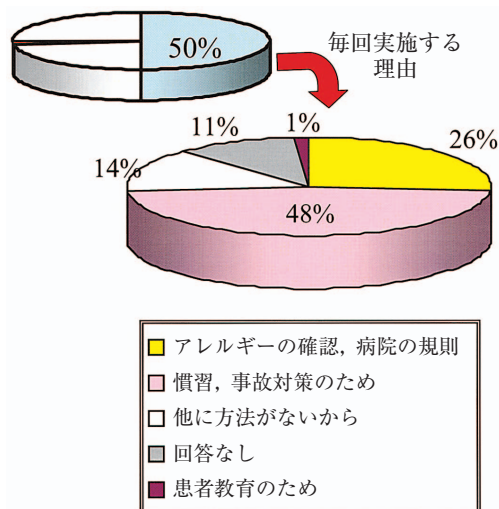
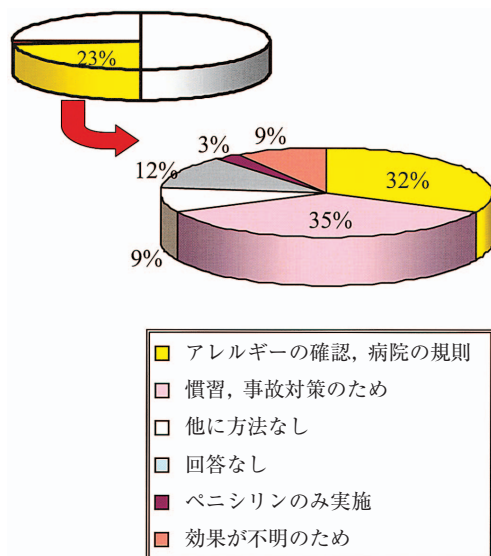


図6. 抗菌薬使用前の皮内反応実施に関する調査

図7. 抗菌薬使用前の皮内反応実施に関する調査
原則実施, 過去陰性なら実施せずの理由

症の予知には役立たないとの考えの方が多数を占めている。

3) 過去陰性なら実施しない施設の理由 (図7)

過去陰性なら過敏症は無視できるかどうかについての回答はなく、実施する場合の根拠として挙げられた理由は毎回実施している施設と同様に慣習や事故対策、アレルギーの確認の順であった。

4) アレルギーがある場合のみ実施する理由 (図8)

アレルギーの既往がある場合にだけ皮内反応を実施している施設はわずか3施設であり、過敏症の予知を目的として実施している施設は見られなかった。

5) 皮内反応を実施しない施設の理由 (図9)

皮内反応を実施しない理由の多くは、過敏症の予知に役立たない、小児に苦痛を与える、初回は医師が投与して安全を確認する、などであり、皮内反応に期待しない意見が多かった。

6) 皮内反応に代わる方法

皮内反応に疑問をもって実施していない施設の 40 施設に皮内反応に代わる方法を問うたところ、半数は初回の投与を医師が行って慎重に観察し、過敏反応があれば素早く対応する方法をとっているとした施設が約半数で

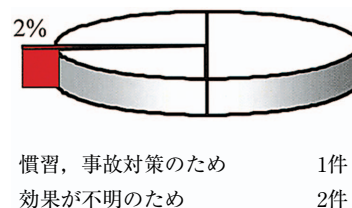
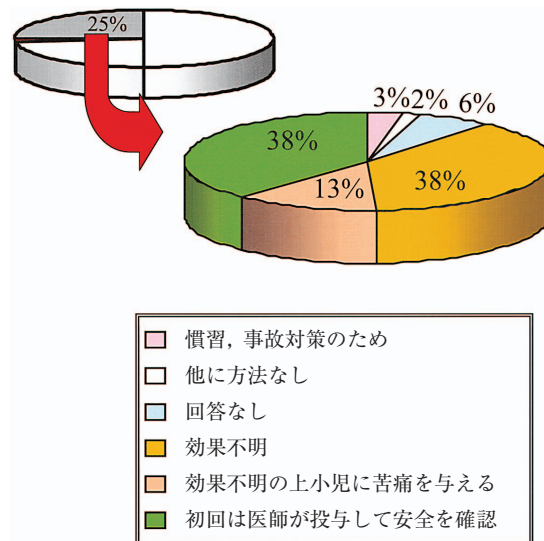
図8. 抗菌薬使用前の皮内反応実施に関する調査
アレルギーがある場合のみ実施の理由図9. 抗菌薬使用前の皮内反応実施に関する調査
皮内反応試験を実施しない理由

表3. 抗菌薬などによるアナフィラキシーショックの経験

1) 皮内反応試験が義務づけられている抗菌薬でのアナフィラキシーショック	
あり 11件	
うち、皮内反応陰性 8件, 不明 3件	
2) 皮内反応試験の義務のない注射薬でのアナフィラキシーショック	
あり 11件	
うち、免疫グロブリン製剤 3件, 抗真菌薬 1件	
3) 経口抗菌薬でのアナフィラキシーショック	
あり 27件 他に多数と記載 1件, トミロン数例 1件	
β-ラクタム系 11件, 不明 16件	

あった。また、既往歴や問診を重視する意見が約 1/3 に見られた。

7) アナフィラキシーショックの経験 (表3)

現在皮内反応を推奨されている抗菌薬でアナフィラキシーショックを経験したのは 11 件あり、このうち皮内反応実施の有無が確認された 8 件は全例が皮内反応試験陰性であった。

皮内反応が義務づけられていない他の注射用抗菌薬、経口抗菌薬でもアナフィラキシーショックは経験されていた。

8) 皮内反応試験実施に対する意見 (図10)

現行の皮内反応試験についての意見としては、本法は過敏症の予知の手段としては疑問をもっている小児科医が多く、皮内反応試験が必要であるとする施設は 14% であった。

3. 外科領域における抗菌薬皮内反応に関するアンケート結果

日本外科感染症研究会会員 192 名を対象にアンケート調査を行った。回答数は 142 件で、回答回収率は 73.9% であった。「抗菌薬皮内反応の有効性について」では、大変有用である: 0.7%, 有用である: 24.6%, あまり有用ではない: 33.8%, 有用ではない: 21.8% で、半数以上がその有効性に疑問をもっていた (図11)。「皮内反

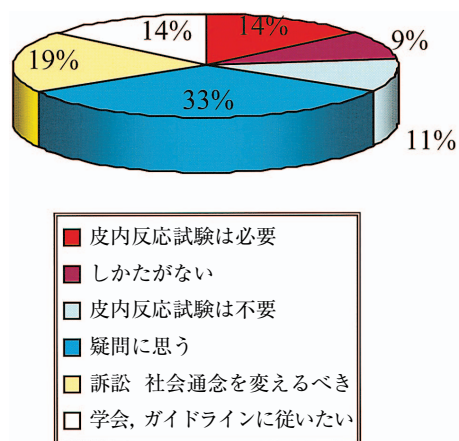


図10. 現行の皮内反応試験についての意見 (57 施設)

表4. 抗菌薬「皮内反応」を行うメリット

a. アナフィラキシー等副反応の予知	71 (50.0%)
b. 法的な責任を果たす	116 (81.7%)
c. 患者教育のため	4 (2.8%)
d. メリットはない	17 (12.0%)
e. わからない	4 (2.8%)
f. その他	1 (0.7%)

表5. 抗菌薬「皮内反応」を行うデメリット

a. 時間がかかる	94 (66.2%)
b. 患者に苦痛を与える	106 (74.6%)
c. 信頼できない	73 (51.4%)
d. デメリットはない	1 (0.7%)
e. わからない	3 (2.1%)
f. その他	7 (4.9%)

表6. 抗菌薬の皮内反応試験について、今後どのように実施されるべきか？

a. 日本のようにルーチンに実施する方がよい	24 (16.9%)
b. 米国のように副作用既往のあるものに限って実施する方がよい	93 (65.5%)
c. どちらでもかまわない	9 (6.3%)
d. わからない	9 (6.3%)
e. その他	11 (7.7%)
f. 無回答	0 (0.0%)

表7. アナフィラキシー対策としてもっとも有効な手段

a. 既往歴の確認	71 (50.0%)
b. 皮内反応	9 (6.3%)
c. 抗ショック薬の準備	32 (22.5%)
d. 投薬時の観察	79 (55.6%)
e. その他	5 (3.5%)
f. 無回答	1 (0.7%)

応のメリット」については、81.7% は法的な責任を果たすためと答えていた (表4)。複数選択肢回答による「皮内反応のデメリット」では、時間がかかる 66.2%, 患者に苦痛を与える 74.6%, 信頼できない 51.4%, とほとんどの回答者がデメリットを指摘していた (表5)。皮内反応を行う場合は「副作用の既往のある患者にのみ皮内反応を行う」が 65.5% と高い回答を得た (表6)。アナフィラキシー対策としては、複数選択肢回答として、「投与時の観察」、「既往の確認」と「抗ショック療法の準備」とする答えが多かった (表7)。前2者の報告とほぼ同様であった。

III. 皮内反応試験の有用性について

薬物アレルギーにおける皮膚試験の検討からみると、病歴からアレルギーが疑われる患者においては、即時型薬物アレルギーではプリック・スクラッチ試験と皮内試験が、遅延型薬物アレルギーでは皮内試験と (光) 貼布試験が、薬剤に対するアレルギーの有無を局所の皮膚反応として調べる検査法として有用性が高いとされている (高橋一夫, 池澤善郎: 薬物アレルギーにおける皮膚テ

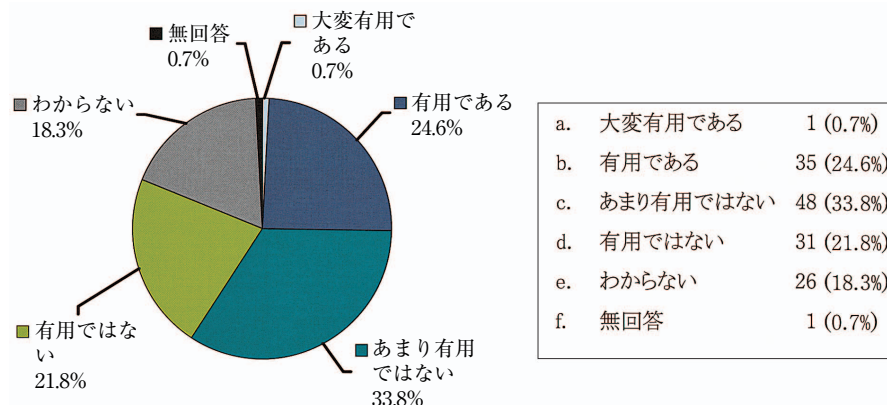


図 11. 抗菌薬皮内反応試験の有用性について

表 8. 原因抗菌薬の同定検査

1) <i>in vivo</i> 検査
1. 即時型皮膚試験;ブリック・スクラッチ試験, 皮内試験
2. 遅延型皮膚試験;皮内試験, 貼布試験 (PT), 光貼布試験 (PPT), chamber-scarification test
3. 誘発試験;内服試験, 光内服試験, うがい試験
4. その他;鼻粘膜刺激試験, 直腸刺激試験, 他
2) <i>in vitro</i> 検査
1. 抗菌薬 RAST
2. 抗菌薬特異的 IgG/IgM 抗体の測定 (ELISA 等)
3. 抗菌薬リンパ球刺激試験 (DLST)
4. その他;IL 2 反応性試験, サイトカイン産生試験, ADCC, CTL 活性試験, 他

ストおよび *in vitro* test の評価と将来展望。アレルギーの臨床 20: 121~125, 2000)。しかしながら、その有用性は、病歴からアレルギーが疑われる患者におけるものであり、アレルギー歴のない不特定多数において抗菌薬に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての皮内反応試験の有用性は確立されていない。ただし、ある決まったアレルゲンについて確立されたアレルギー皮膚試験は、アレルギー歴のない患者においてもアレルギーの有無を予見できることがあるという意味での予見性があり、有用性があるものとして、ラテックスアレルギーのブリック試験、口腔アレルギー症候群の as is ブリック試験、遅延型結核菌アレルギーの PPD 皮内接種試験などが存在する。

IV. 臨床第一相試験における皮内反応試験

健康成人を対象とした第 I 相試験では、 β -ラクタム系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬などでは、ブリックテストおよび皮内反応テストをこれまでしばしば行ってきた。ここで用いられる手技および判定基準(石崎 進: アレルギー性皮内反応の本質とその応用。日本医師会雑誌 62: 761~772, 1969, 鶴町和道: 皮膚テスト。アレルギーの臨床 7: 16~18, 1987)は、臨床の現場で行われている皮内反応反応と変わりはない。

皮内反応試験液の濃度については、ペニシリンの皮内反応試験液が $300 \mu\text{g/mL}$ であるので、これにならって他の抗菌薬でも $300 \mu\text{g/mL}$ がもっぱら用いられる。カルバペネム系薬、セファロsporin 系薬ではこの濃度で行われてきた。しかし、ニューキノロン系薬の場合、 $300 \mu\text{g/mL}$ ではほとんどの抗菌薬で全員皮内反応は陽性となる。濃度を希釈して $4 \mu\text{g/mL}$ 以下にすれば 30 名中約 1 名が陽性を呈する程度となる。しかし、同じニューキノロン系薬でも、パズフロキサシンでは pH 4.0~5.0 の $300 \mu\text{g/mL}$ を用いてもほとんどの被験者が陰性である。pH が低いことによる局所刺激が原因ではなく、局所からのヒスタミン遊離の強さが関与していると考えられる。

絶対的評価をすれば陽性であっても、生食をコントロールとした場合の相対的評価で判定しているので、その結果陰性と判定した例も加えて、投与された被験者の皮内反応の程度と静脈内抗菌薬投与によって発生したすべての有害事象を皮膚関連の有害事象とそれ以外の有害事象に分け、両者の関連性を調べてみたが、皮内反応の強さと上記有害事象との間に関連性はまったく認められなかった。

新薬のセファロsporin 系薬の単回静脈投与におけるショック例の経験を述べる(中島光好, 他: FK 037 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 42 (S-3): 72~113, 1994)。この被験者は、皮内反応試験を受けた 34 名のうち、1 名の陽性者を除いた 33 名中の 1 名であった。500 mg/20 mL/5 分で静脈内投与中、約 1/3 入った時、気分不良を訴え、ショック症状を示した。すなわち、皮内反応テスト陰性者にみられたアナフィラキシーショックであった。

V. アナフィラキシーショック予知としての皮内反応試験の有用性について

抗菌薬投与に伴うアナフィラキシーショックの発現は抗菌薬の種類にかかわらず、10 万例中 2 例 (0.002%) 前後(後述)と報告されている。これに対して、皮内反

応試験の陽性率を新規抗菌薬開発時の第2相および第3相試験の成績からみると、セフェム系薬408例中2例(0.48%)、カルバペネム系薬1,085例中1例(0.09%)、ニューキノロン系薬517例中45例(8.7%)とときわめて高率である。すなわち、10万例中90~8,700例の多数の偽陽性例が発生しているものと推測される。こうした偽陽性例においては、患者は本来投与可能である適切な抗菌薬投与の恩恵に浴する機会を失ってしまうものと考えられる。

本邦で実施されている皮内反応試験の全般的な感度については推測する手段がないが、皮内反応陰性例にもアナフィラキシーショック発現が少なからず発生している現状から、現行の皮内反応試験は「アナフィラキシーショック予知」を目的とした臨床使用に耐えうる十分な感度と特異度を有している検査とはいいいにくい。

VI. 米国における皮内反応試験の現状とわが国との比較

1. 米国における皮内反応試験の実際

米国では、抗菌薬の皮内反応試験は、その種類にかかわらず一般的に実施されていない。添付文書中においても皮内反応試験に関する記載はない。しかしながら、アレルギーの既往を有する患者に対しては皮内反応試験の実施が推奨されている。

米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC) が公表した“1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases (MMWR 47 (RR-1), 1998) では、妊娠女性の梅毒患者などペニシリン治療をぜひ必要とする患者で過去にペニシリンアレルギーの既往を有する患者に対しては、事前に皮内反応試験を実

施することを推奨している。また、皮内反応試験を実施する際には、まずアナフィラキシーショックの危険性が低いプリックテストを実施し陰性を確認した後に皮内テストを実施すること、アナフィラキシーショックの既往患者や喘息患者などアナフィラキシーショック発現のハイリスク患者に対しては低濃度の試験液から実施することなどの注意喚起がなされている。また、皮内反応試験液については、本邦のように患者に投与される抗菌薬が供されているのではなく、ペニシリン系薬に共通の検査液として、ペニシリンのDeterminantである benzylpenicilloyl poly-L-lysine (Pre-Pen[®]) およびペニシリンGが用いられている。

米国で実施されたβ-ラクタム系薬の皮内反応試験に関する調査結果(J Allergy Clin Immunol 94: 725~731, 1994; 表9)によると、アレルギー専門医の約90%が過去にアナフィラキシーショックや蕁麻疹の既往を有する患者に対して皮内反応試験を実施すると回答したのに対して、アレルギーの既往のない患者に対しても皮内反応試験を実施すると回答した専門医は2%にも満たなかった。実際の医療現場においても、アレルギーの既往を有する患者に限って実施されていることが確認された。

2. 日米におけるアナフィラキシー反応報告の比較検討

皮内反応の実施状況が異なる国内外でのβ-ラクタム系薬投与によるアナフィラキシーの発生状況を調査し比較検討した。また、β-ラクタム系薬以外の抗菌薬として皮内反応試験が推奨されていないバンコマイシン(VCM)によるアナフィラキシーショックの発生状況についての検討も行った。

表9. 米国におけるβ-ラクタム剤使用時の皮膚反応試験に関するアンケート調査

＜調査結果 (1)＞アンケートを郵送した3,500名中1,575名(45%)が回答		
質 問	総回答数 (%)	「はい」(%)
ペニシリン皮膚反応薬の種類は？	1,497 (99.5)	
Pre-Pen		1,366 (92.4)
Penicillin G		1,280 (86.5)
Minor determinant mixture		592 (40.0)
Ampicillin, nafcillin, ticarcillin, etc		35 (2.4)
皮膚反応試験方法は？	1,473 (99.1)	
プリックテスト実施後に皮内テストを実施する		1,265 (85.8)
プリックテストのみ実施する		30 (2.0)
皮内テストのみ実施する		74 (5.0)
皮膚反応試験の対象となる患者の既往歴は？	1,475 (99.2)	
家族にペニシリンアレルギーの既往あり		24 (1.6)
子供の頃に何らかの反応あり		894 (60.6)
かなり前であるが大人になって何らかの反応あり		914 (62.0)
斑丘疹の既往あり		858 (58.2)
蕁麻疹の既往あり		1,328 (90.0)
アナフィラキシーの既往あり		1,290 (87.5)

(Wickern et al. : Allergy to β-lactams: A survey of current practices. J Allergy Clin Immunol 94: 725~731, 1994)

1) 調査方法

a) 日米における β -ラクタム系薬投与時のアナフィラキシーショック発生頻度

調査対象国として、皮内反応試験を実施している日本と、アレルギー既往がない場合は皮内反応試験を実施しない米国とを選び、両国でのアナフィラキシーショック（アナフィラキシー反応やアナフィラキシー様反応は含まず）の発生報告数を抗菌薬ごとに市販後成績より調査した。調査対象抗菌薬としては注射用 β -ラクタム系薬のなかから臨床で頻用されているセフェム系薬およびカルバペネム系薬とした。セフェム系薬ではセフォチアム（CTM）、セフトリアキソン（CTRX）、セフトジジム（CAZ）、セフェピム（CFPM）、セフォペラゾン（CPZ）を、カルバペネム系薬ではイミペネム（IPM）、メロペネム（MEPM）の7抗菌薬を選び、これらについて1996年から2000年までの5年間の市販後成績より、アナフィラキシーショック報告の総数を調査した。各抗菌薬についての調査期間中の使用患者数については、期間内の総販売量と1症例あたりの使用量（1日あたりの常用量 $\times$ 7日間）から算出した。

b) 日本におけるバンコマイシン使用時のアナフィラキシーショックの発生頻度

日本における抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

（MRSA）治療薬としてグリコペプチド系抗菌薬である注射用バンコマイシン（VCM）の使用が開始された1991年から2001年までの11年間におけるVCM使用時のアナフィラキシーショックの報告例数を市販後成績より調査した。また、各年度におけるVCM使用患者数は前出の β -ラクタム系抗菌薬の場合と同様の方法で算出した。

2) 調査結果

a) 日米における β -ラクタム系薬投与時のアナフィラキシーショック発生頻度

調査対象とした薬剤のうち、CTM、CTRX、CPZは種々の理由により、日米両国でのアナフィラキシーショックの報告数が揃わず、日米両国での報告数が揃ったのはセフェム系薬ではCAZ、CFPMであり、カルバペネム系薬ではIPM、MEPMの計4抗菌薬であった。CAZについては日本および米国での発生頻度はそれぞれ0.00091%、0.00014%であり、同様にCFPMではそれぞれ0.00136%、0.00022%であった。カルバペネム系薬のIPM、MEPM〔日本での報告頻度、米国での報告頻度〕はそれぞれ〔0.0012%、0.00064%〕、〔0.00016%、0%〕であった（図12、13）。セフェム系薬、カルバペネム系薬ともに日本での発生頻度が米国でのそれを上回る傾向がみられた。

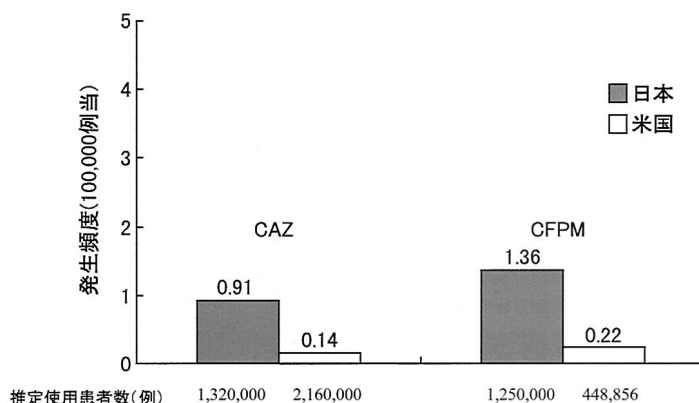


図 12. 日米における注射用抗菌薬によるアナフィラキシーショックの発生頻度（セフェム薬）

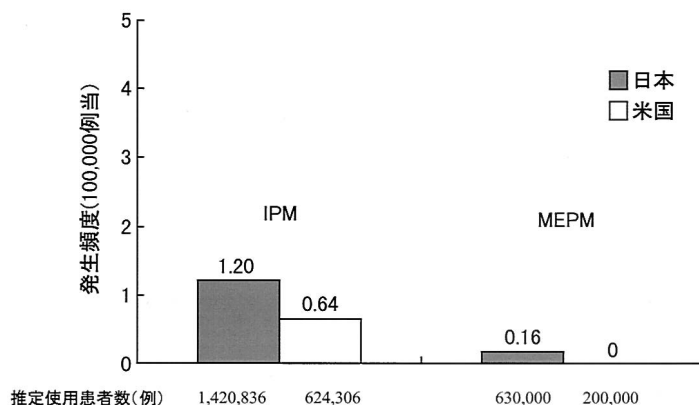


図 13. 日米における注射用抗菌薬によるアナフィラキシーショックの発生頻度（カルバペネム薬）

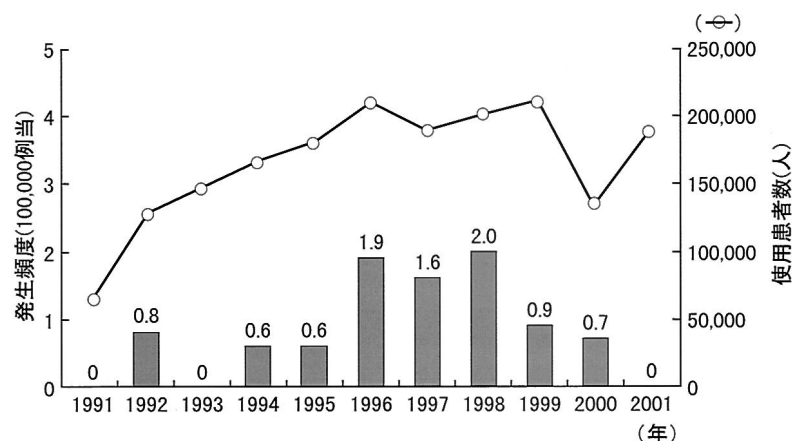


図 14. 日本におけるバンコマイシン使用時のアナフィラキシーショックの発生頻度

b) 日本における VCM 投与時のアナフィラキシーショックの発生頻度

図 14 にその成績を示した。VCM は抗 MRSA 薬として 1991 年に許可・使用され、翌 1992 年から 2001 年までの間、毎年約 13 万人から 21 万人の患者に使用され、アナフィラキシーショックの発生頻度は毎年、0～0.002% 程度であり、日本での β -ラクタム系薬使用時の発生頻度とはほぼ同じであった。また発生頻度の経年変化については一定の傾向は見られず、各年度ごとに大きな変化は認められなかった。

VII. 総 括

日本化学療法学会臨床試験指導者を対象としたアンケート調査より、約 2/3 の臨床医がアナフィラキシーショック発現予知としての皮内反応試験の有用性について疑問視している結果であった。約半数の臨床医は米国式の β -ラクタム系薬の副作用歴を有する患者に限った皮内反応試験の実施に賛同していた。また、皮内反応試験陰性でもショックを発現した症例を経験している臨床医が少なくないという事実は特記すべきことと考えられた。

小児科領域におけるアンケートでは全体を通して、過敏反応の予知の手段としての皮内反応は疑問視されている。小児に抗菌薬を投与する場合には既往歴、家族歴などを注意深く問診し、初回投与時には「過敏反応に対応できる体制の下で医師の直接の監視下に投与する方法」がとられている。また、皮内反応試験を実施している施設においても、「小児に苦痛を与えることを考慮すると、単に訴訟対策のために実施するのは避けるべきである」とする意見が大多数であり、学会における指針作成に期待が寄せられている現状である。日本外科感染症研究会を対象としたアンケートにおいてもほぼ前二者と同様の結果であった。皮内反応を実施するのは、訴訟対策が主な理由であり、皮内反応のデメリットを指摘する声が高かった。

国内の臨床第一相試験における皮内反応試験の解析結

果では皮内反応の程度と静脈内抗菌薬投与によって発生した有害事象との関連性はまったく認められなかった。

日米における抗菌薬投与時のアナフィラキシーショック発生頻度の調査から、ルーチンに皮内反応が実施されている日本と、実施されていない米国との間で、 β -ラクタム系抗菌薬投与時のアナフィラキシーショックの発生頻度について、同一基準ではないが両国の市販後成績をもとに比較調査した結果、アナフィラキシーショックの発生頻度はいずれの抗菌薬においても日本の方が米国に比べ高い傾向がみられ、全例に皮内反応検査を実施することの有用性を支持する成績ではなかった。一方で、皮内反応が義務づけられていない日本における VCM 使用時のアナフィラキシーショックの発生頻度は β -ラクタム系薬の場合とほぼ同程度であり、皮内反応試験実施の有無にかかわらず、アナフィラキシーショックは同様に発現している。皮内反応試験自身の陽性率は実際のアナフィラキシーショック発生頻度と比較してきわめて高く、多数の偽陽性例が発生しているものと推測され、これまで長い間多くの感染症患者が適切な抗菌化学療法の恩恵に浴する機会を失っていたものと推測された。

以上の検討成績を総合すると、アナフィラキシーショックを予知する手段としての現行の皮内反応は 1 日も早く中止するべきであると考えられる。皮内反応試験はアレルギー疾患患者のアレルゲンの特定法としての存在意義はあっても、アナフィラキシーショック予知として用いる有用性に関する十分なエビデンスはなく、逆に皮内反応試験を実施することによる弊害が大きいとの結論を得た。

謝 辞

日本および米国での各抗菌薬使用時のアナフィラキシーショック報告例の調査に際し、調査対象抗菌薬を保有する各会社への調査依頼のとりまとめなどを分担していただきました日本抗生物質学術協議会ならびに加盟各位に深謝申し上げます。また、特に各抗菌薬のアナフィラ

キシー報告の調査にご協力いただきましたアストラ・ゼネカ株式会社，グラクソ・スミスクライン株式会社，住友製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺製薬株式

会社，日本ロッシュ株式会社，萬有製薬株式会社，プリストル製薬株式会社，塩野義製薬株式会社の関係各位に深謝申し上げます。