

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)

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

斎藤 厚(委員長)、砂川慶介、中島光好、炭山嘉伸、池澤善郎、
比嘉 太、佐々木 繁、矢野裕二

1. 緒言

抗菌化学療法は感染症治療の主体として必要欠くべからざる治療法である。一方で、抗菌薬投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状の発現が稀ながらも報告されており、十分な対応が必要である。

これに対して、従来はβ-ラクタム系薬等の静脈内投与の際に予め微量の薬剤を用いた皮内反応が実施されてきた。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における検討では、この方法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の結論が得られ、社団法人日本化学療法学会としてその中止を厚生労働省へ提言した¹⁾。その上で、画一的な皮内反応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。

本ガイドラインは抗菌薬投与に関連するショック等による医療被害を最小限にすることを目的として、本特別部会がその予防と実際の対応策を示すために作成したガイドラインである。

2. 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項

抗菌薬によるショック、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。(本ガイドライン項目3参照)
- 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。(本ガイドライン項目5参照)
- 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。(本ガイドライン項目4参照)

3. アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと

- 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) 抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合
 - ① 抗菌薬にショックの既往がある患者については、以下のように判断する。
 - i) 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。

- ii) 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(本ガイドライン項目6)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のある患者については、次のように判断する。
- i) 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(本ガイドライン項目6)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。
 - ii) 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。
- 3) アレルギー疾患(気管支喘息など)や抗菌薬以外の薬剤に対するアレルギー歴がある患者の場合には、慎重な投与を行う。

4. 投与時の観察

- 1) 即時型アレルギー反応を疑わせるものとして、注射局所の反応では、注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感 などがあり、全身反応としては 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・咽喉部違和感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹、などがある。
- 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。従って、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。(本ガイドライン項目5参照)

5. 救急時の対応

ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する。

軽症： 血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度

目安となる徴候： 注射部から中枢に向けての熱感、疼痛、悪心、嘔吐、くしゃみ、
掻痒感、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。

目安となる徴候： 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

目安となる徴候： 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、泡沫状の喀出痰

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。

呼吸管理が十分に行えない医療施設において、中等症～重症のショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、出来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。

5-1. 必要な薬剤例(成人および小児)

- 1) エピネフリン(ボスミン®) → アナフィラキシー初期治療薬
- 2) ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ®, など) → 副腎皮質ステロイド薬
- 3) マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注®) → 抗ヒスタミン薬
- 4) アミノフィリン(ネオフィリン®) → 気管支拡張薬
- 5) ドパミン(イノバン®, など) → 昇圧薬
- 6) 輸液製剤(生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液)

5-2. 救急処置の具体例(成人)

- 1) 自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに当該抗菌薬の静注を中止する。
- 2) バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。
- 3) 軽症の場合
 - ① 輸液投与: 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間程度で開始。心不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。
 - ② 酸素投与: 十分な酸素投与を行う。
 - ③ 対症療法: 必要に応じて行う。
 - a. マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注®) 5 mg 静注
 - ④ エピネフリンの投与: 症状の改善がみられない場合に投与する
エピネフリン 0.1%液(ボスミン®)0.2~0.5 mg を皮下注あるいは筋注する。
静注を要する場合は、エピネフリン(ボスミン®)0.25 mg の 10 倍希釈をゆっくり静注し、効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。
- 4) 中等症～重症の場合^{注1}
 - ① エピネフリンの投与:
アナフィラキシーショックの治療としてはエピネフリンが first choice である。
エピネフリン 0.1%液(ボスミン®)0.2~1.0 mg を皮下注あるいは筋注する。
静注を要する場合は、エピネフリン(ボスミン®)0.25 mg の 10 倍希釈をゆっくり静注し、効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。
 - ② 輸液投与: 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間程度で開始。心不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。
 - ③ 酸素投与および気道確保:
 - a. 高濃度(60%以上)の酸素投与を行う。
 - b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

- c. 気道狭窄に対しては、アミノフィリン 250mg を 5%ブドウ糖 20ml で希釈し、10～20 分かけて静注。
- ④ 循環管理： 必要に応じて下記の処置を行う。
 - a. 昇圧剤投与
 血圧低下が遷延する際は、ドパミン 5～15 μ g/kg/分を併用する。
- ⑤ ステロイド投与
 - a. コハク酸ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ®) 500mg～1000 mg 点滴静注
- ⑥ 抗ヒスタミン薬
 - a. マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注®) 5 mg 静注

注1. 呼吸管理が十分に行えない医療施設では出来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。

5-3. 救急措置の具体例(小児)^{2, 3)}

- 1) 自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに薬剤投与を中止する。
- 2) バイタルサインのチェック、症状と程度のチェック
- 3) 軽症の場合
 - ① 輸液投与： 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間程度で開始。心不全患者などの場合には適宜減量する。
 - ② 酸素投与： 十分な酸素投与を行う。
 - ③ 対症療法： 必要に応じて行う。
 - a. マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注®) 2.5～5mg 静注
 - ④ エピネフリン投与： 症状の改善がみられない場合に投与する
 エピネフリン 0.1%液(ボスミン®) 0.01mg/kg をただちに皮下注射する。10～20 分間隔で投与してよい。
 静注を要する場合は、エピネフリン 0.01mg/kg を 10 倍希釈してゆっくり静注し、効果不十分な場合、2～3 分おきに追加投与する。
- 4) 中等症～重症の場合^{注2)}
 - ① エピネフリン投与
 エピネフリン 0.1%液(ボスミン®) 0.01mg/kg をただちに皮下注射する。10～20 分間隔で投与してよい。
 静注を要する場合は、エピネフリン 0.01mg/kg を 10 倍希釈してゆっくり静注し、効果不十分な場合、2～3 分おきに追加投与する。
 - ② 輸液投与： 乳酸リンゲル液など 20mL/Kg/時間程度で開始。心不全患者などの場合には適宜減量する。
 - ③ 酸素投与および気道確保：
 - a. 高濃度(60%以上)の酸素投与を行う。
 - b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

- c. 気道の攣縮がある場合にはアミノフィリン(ネオフィリン®)を5mg/kg 静注する。
- ④ 循環管理: 必要に応じて下記の処置を行う。
 - a. 昇圧剤投与
血圧低下が遷延する際は、ドパミン 5~20 μ g/kg/分を点滴静注
- ⑤ ステロイド投与
 - a. コハク酸ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ®) 100~200mg、4~6 時間毎に静注
- ⑥ 抗ヒスタミン薬投与
 - a. マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注®) 2.5~5mg 静注

注2. 呼吸管理が十分に行えない医療施設では出来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。

6. 抗菌薬の皮膚反応試験

6-1. 目的および対象

薬剤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、即時型薬剤アレルギーではプリックテストと皮内反応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認められる⁴⁾。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薬剤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ないと判断される。

薬剤アレルギーが疑われる患者において、当該抗菌薬を投与せざるを得ない場合には、予め皮膚反応試験を行い、即時型アレルギーの存在を確認することに臨床的意義が認められる。具体例として、本ガイドライン項目3-2)に示した場合が皮膚反応試験実施の対象となる。米国においては妊婦梅毒の患者にペニシリンアレルギーの既往がある場合⁵⁾、などが挙げられている。

6-2. 実施方法、判定方法

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。

皮膚疾患患者では偽陽性が増加する。また、抗ヒスタミン薬およびステロイドなどの免疫抑制剤が投与されている場合には偽陰性を考慮する必要がある。

従来の皮内反応試験用の試薬は実薬と内容が異なるので、プリックテストおよび皮内反応試験のいずれを行う場合にも、実薬の一部を以下の要領で使用する。

6-2-1. プリックテスト

1) 実施方法

当該注射薬の0.16%溶液を少量注射筒に採り、予めアルコール綿で清拭、乾燥させた被験者の前腕屈側皮膚上に1滴を滴下する。次に皮内針を皮膚に対して水平方向に持ち、滴下部分を出血しない程度に穿刺し、軽く皮膚を持ち上げた後針を抜き、1~2分経過後、滴下液をガーゼで軽く押さえて吸い取る。

対照として、生理食塩水を用い同じ腕の注射液投与部位から十分離れた位置に同様の方法で

プリックテストを実施する。

2) 判定方法および判定基準

施行 15 分後にテスト部位の皮膚状態を観察し 以下の基準に従って判定する。

陽性 : 膨疹径が 4mm 以上あるいは対照の 2 倍以上、または発赤径が 15mm 以上

陰性 : 膨疹、発赤があっても対照と差異のないものは陰性とする。

6-2-2. 皮内反応試験

1) 実施方法

- ① 注射部位は前腕屈側^{注1}とし あらかじめ消毒用アルコールで拭き乾かしておく。
- ② 0.01ml までの目盛りがつけられたツベルクリン注射器に皮内針をつけ、当該注射薬の希釈液^{注2}を正確に 0.02ml ^{注3}皮内へ注射する。正しく皮内に注射されると、直径 4~5mm の膨疹ができる。

注 1: 皮膚反応施行部位には通常前腕屈側を用いる。背部はより発赤が出やすい⁶⁾とも言われるので小児では適している。しかし、万一全身症状が出現した場合の対応には注射部位より中枢側で駆血が可能の為、前腕屈曲が良い⁷⁾。

注 2: 皮内反応の抗原として用いられる薬剤の濃度として、ampicillin、cephalothin、cephaloridin、penicillin G、benzylpenicilloyl-HSA (BPO-HSA) は、いずれも 300 μ g/ml が用いられる⁸⁾。それ以外の薬剤については、carbapenem 系は同量で良いが、キノロン系薬では局所でヒスタミン遊離を惹起する作用があるため、より薄い 1~2 μ g/ml を用いる。

注 3: 皮内反応の抗原注射量については 0.02mL、0.05mL などがあるが 現在は 0.02mL に統一されている⁹⁾。

2) 判定方法

注射後 15 分後で行う。皮内反応が最大値に達する時間が 15 分~20 分であることから、通常 15 分~20 分、または 15 分~30 分で反応の大きさを測定する¹⁰⁾。

3) 判定基準¹⁰⁾

判定	直径(縦軸・横軸の平均)mm	
	膨疹	発赤
陰性 (-)	0~5	0~9
疑陽性(±)	6~8	10~19
陽性 (+)	9~15	20~39
強陽性(2+)	16 以上	40 以上
	偽足形成・搔痒を伴う	

膨疹 9mm 以上、発赤 20mm 以上のいずれか一方を満足すれば陽性とする。ただし、膨疹 9mm 近くでも発赤を伴わない場合は陰性。

4) 検査結果と対応

皮膚反応試験結果が陰性であっても、ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現する可能性があるため、投与の際には注意を要する。

皮膚反応試験が陽性の場合には、投与を行わない。

7. 結語

本ガイドラインは実地臨床における対応策の実例を示したものである。本ガイドラインが抗菌化学療法の日常診療に際して十分に役立つものとして、その内容については随時改訂の予定であるため、忌憚なきご意見をお寄せ頂きたい。

文献

- 1) 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. 日本化学療法学会誌 51 : 497-506、2003.
- 2) アナフィラキシー反応の治療 小児感染症の手引き—米國小児科学会編集 R-Book 2000 日本版— 岡部信彦監修 p.51-53、日本小児医事出版社、東京、2002.
- 3) 片岡 正: ショック 小児科研修医ノート. 柳澤正義監修、p.692-694、診断と治療社、1999.
- 4) 高橋一夫, 池澤善郎: 薬物アレルギーにおける皮膚テスト及び in vitro test の評価と将来展望. アレルギーの臨床 20:121-125、2000.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases, MMWR 47(RR-1), 1998.
- 6) 遠城寺宗徳、田中 一、岸 営美: 皮内反応の判定時間、注射部位、注射量について、アレルギー 11:297-298, 1962.
- 7) 寺道由晃: 皮膚・粘膜反応、新小児医学大系 第21巻 A 小児アレルギー病学 I、p.176-186、中山書店、東京、1982.
- 8) 原田昭太郎: 皮内反応、現代皮膚科学大系第 4 巻 A、検査 I、p.27-37、中山書店、東京、1981.
- 9) 堀内淑彦: Ampicillin, Cephalothin, Cephaloridine の皮内反応について、診断と治療、59:509-513、1971.
- 10) 石崎 達: 即時皮内反応—陽性判定基準を中心にして— アレルギー 12:14-32, 1963.