

日本化学療法学会 抗菌薬皮内反応検討委員会報告について

日本化学療法学会では、2003年に抗菌薬皮内反応の有用性に関する報告を発表し、その後、2004年10月には厚生労働省より抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の通知が出されました。また抗菌薬皮内反応中止に伴って「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」が作成され、公表されました。そこで抗菌薬皮内反応検討委員会では皮内反応中止通知後の抗菌薬皮内反応試験実施状況と、アナフィラキシー反応報告の実態に関する調査を行い、抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の妥当性について検討することになり、2007年5月に調査を実施いたしました。その結果は第54回日本化学療法学会東日本支部総会において発表いたしました。その後医薬品医療機器総合機構が、1999年10月1日から2008年9月30日までに報告された注射用抗生物質製剤等によるショック等の副作用報告状況について、皮膚反応の推奨中止前後での変化に関する調査を行ったので、その内容についても合わせて検討し、委員会としての報告書として本学会誌に掲載させていただくことになりました。

結論としては、抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の通知が出されたあと、多くの施設で抗菌薬投与前の皮内反応試験を中止している現状が明らかとなり、抗菌薬の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状発現時の処置についても、「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」に従って適切な処置が実施されていることがわかりました。また、厚生労働省に企業から報告された注射用抗生物質製剤の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状の件数から推定される同発生頻度に関しても、抗菌薬皮内反応中止後も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生頻度に問題となるような増加は認められておらず、適切な問診と投与時の観察が実施されていれば、抗菌薬皮内反応試験が実施されなくても、安全性の面で特に大きな問題はないものと考えられました。よって抗菌薬皮内反応検討委員会としては、抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止は妥当なものであり、今後も抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応が不要であることを確認するとともに、抗菌薬投与前の問診と投与時の観察、ショックおよびアナフィラキシー様症状が出現した際の対応の重要性について改めて強調したいと考えます。

報告書の会誌掲載が大変に遅くなりましたが、これによりわが国において抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応が撤廃され、適切な抗菌薬投与が行われることを望むものであります。

なお、上記アンケート調査結果ならびに医薬品医療機器総合機構の副作用調査結果に基づき製薬会社は2011年12月末を目処に皮内反応検査薬の完全供給中止を各医療機関にすでに伝達しておりますことも申し添えます。

平成23年11月

抗菌薬皮内反応検討委員会
岩田 敏, 渡辺晋一

抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止通知後における 抗菌薬皮内反応試験の実施状況とアナフィラキシー反応に関する実態調査

日本化学療法学会抗菌薬皮内反応検討委員会

岩田 敏・草地 信也・佐藤 淳子・比嘉 太
堀 誠治・丸尾 彰範・渡辺 晋一・渡辺 二郎

I. はじめに

日本化学療法学会では、2003年に抗菌薬皮内反応の有用性に関する報告¹⁾を発表し、その後、2004年10月には厚生労働省より抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の通知が出され、現在にいたっている。抗菌薬皮内反応中止に伴って作成された「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」²⁾も公表から3年以上が経過した。そこで皮内反応中止通知後の抗菌薬皮内反応試験実施状況と、アナフィラキシー反応報告の実態に関する調査を行い、抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の妥当性について検討した。

II. 皮内反応中止通知後の抗菌薬皮内反応試験実施状況

各医療機関における抗菌薬皮内反応中止通知後の抗菌薬皮内反応試験実施状況を把握する目的で、ICD協議会認定ICDが所属する全国の医療機関を対象としてアンケート調査を2007年5月に実施した。

アンケートの送付先は2,053施設で730施設から回答があり、回収率は36%であった。回答のあった施設の経営母体別の内訳は、大学病院50施設、国公立病院241施設、その他の公的病院149施設、私立病院249施設、医院・診療所34施設、不明7施設であった。

「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」等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関する認知度は、十分に認識しているという回答が677施設、認識していないという回答が39施設と、回答のあった716施設のうち95%で認識されていた。

抗菌薬皮内反応試験の実施状況については、704施設より回答があったが、「全面中止」と回答した施設が469施設(67%)、「アレルギー歴など患者の状態により実施」と回答した施設が121施設(17%)、「注射用抗菌薬を使用する全症例に実施」と回答した施設が50施設(7%)、「一部診療科で全症例に実施」と回答した施設が29施設(4%)であり、その他35施設(5%)から「原則中止だが医師の判断により実施」などの回答があった(表1)。

皮内反応試験を実施していると回答した施設において、実際に行われている皮膚試験の方法は、当該注射薬を使用したプリックテストが35施設、当該注射薬を使用した皮内反応試験が45施設、皮内反応検査薬を使用したプリックテストが12施設、皮内反応検査薬を使用した皮内反応試験が68施設、その他2施設であった(表2)。

また抗菌薬皮内反応試験をまだ実施している理由としては、「十分な観察が困難」という回答が27施設(27%)、「訴訟対策として」という回答が31施設(31%)、「周囲の状況を聞いてから判断する予定」という回答が20施設(20%)、その他「問診が困難」、「アナフィラキシーが心配」、「看護師の希望」などとする回答が23施設(23%)であった(表3)。

皮内反応検査薬の準備状況に関しては、「製薬企業から提供される皮内反応用検査薬を常備している」と回答した施設が174施設で、以下「必要に応じて取り寄せる」と回答した施設が121施設、「使用頻度の高い薬剤のみ常備している」との回答が26施設であった。

抗菌薬投与開始後の患者状態の観察方法については、「医師が観察している」という回答が128施設、「看護師が観察している」という回答が520施設、「薬剤師・医学生・看護学生などの医学的知識をもつ者が観察している」という回答が32施設、「医師または看護師が時々診に行く」という回答が221施設、「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」という回答が101施設であり、観察時間は5~15分以内がほとんどであった(表4)。

2004年10月に厚生労働省より抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の通知が出されて以降の抗菌薬投与に伴うアナフィラキシーの経験の有無に関しては、「経験あり」が87施設(14%)、「経験なし」が550施設(86%)であった(表5)。アナフィラキシーを起こした患者に対する抗菌薬皮内反応実施の有無については、「経験あり」と回答した87施設中17施設(20%)で実施、61施設(70%)で未実施であった(表5)。アナフィラキシーを起こした患者に関しては、いずれの症例に対しても「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」に沿ってエピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等の投与、輸液療法、気道確保、酸素吸入などが適切

表 1. 抗菌薬皮内反応試験の実施状況

(回答 704 施設)

- ✓ 全面中止：469 施設 (67%)
- ✓ アレルギー歴など患者の状態により実施：121 施設 (17%)
- ✓ 注射用抗菌薬を使用する全症例に実施：50 施設 (7%)
- ✓ 一部診療科で全症例に実施：29 施設 (4%)
- ✓ その他：35 施設 (5%)

原則中止だが医師の判断により実施 など

表 2. 皮膚試験の実施方法

(回答 160 施設)

- ✓ プリックテスト (当該注射薬を使用)：35 施設
- ✓ 皮内反応試験 (当該注射薬を使用)：45 施設
- ✓ プリックテスト (皮内反応検査薬使用)：12 施設
- ✓ 皮内反応試験 (皮内反応検査薬使用)：68 施設

表 3. 抗菌薬皮内反応試験を実施している理由

(回答 101 施設)

- ✓ 十分な観察が困難：27 施設 (27%)
- ✓ 訴訟対策として：31 施設 (31%)
- ✓ 周囲の状況を聞いてから判断：20 施設 (20%)
- ✓ その他：23 施設 (23%)
 - 問診が困難
 - アナフィラキシーが心配
 - 看護師の希望 など

表 4. 患者状態の観察方法

(複数回答可)

- ✓ 医師が観察：128 施設
- ✓ 看護師が観察：520 施設
- ✓ 薬剤師・医学生・看護学生などの医学的知識をもつ者が観察：32 施設
- ✓ 医師・看護師が時々診に行く：221 施設
- ✓ 異常があったらナースコール：101 施設

✓ 観察時間：5～15 分以内が多い。

表 5. 皮内反応中止通知後のアナフィラキシーの経験

(回答 637 施設)

- ・あり：87 施設 (14%)
- ・なし：550 施設 (86%)

✓ 経験ありと回答した 87 施設中 17 施設 (20%) で当該患者に対して皮内反応試験実施

✓ いずれの症例も「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」に沿ってエピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等の投与により軽快

に行われ、軽快していた。

III. 皮膚反応の推奨を中止した 2004 年以降、製造販売業者から厚生労働省安全対策課あてに報告されたショック等の副作用報告状況等についての医薬品医療機器総合機構による調査³⁾

医薬品医療機器総合機構では、1999 年 10 月 1 日から 2008 年 9 月 30 日までに報告された注射用抗生物質製剤等によるショック等の副作用報告状況について、皮膚反応の推奨中止前後での変化に関する調査を行った。本調査では、10 月 1 日から翌年 9 月 30 日の 1 年間の各年の期間と定義し、各年の推移について検討している。また、検討にあたっては、副作用報告件数の推移に加え、各期間の出荷数量、平均投与期間および平均 1 日投与量より算出した各期間の推定使用患者数、および発生割合 (副作用報告件数を分子として、推定使用患者数を分母として算出) の推移についても確認されている。

本調査によればスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフメタゾールナトリウムについては、皮膚反応の推奨中止直前の 1 年間と比較して、推奨中止以降のいずれの期間においても、副作用報告件数、発生割合の増加がみられたが、それ以外の成分については、副作用報告の推移に変化が認められなかった。これに対して医薬品医療機器総合機構は、「出荷数量から算出した推定使用患者数に基づく発生割合は、発生動向を検討するには限界がある。一方で、本調査の全期間にわたって、学会の指針の変更に伴い経年的に投与期間が短縮される等、抗生物質製剤の使用状況が変化している可能性が示唆されており、特に皮膚反応の推奨中止後の最近の推定使用患者数は、本調査で参考とした推定値よりも実際には多くなる可能性がある。よって、機構は、本調査結果における皮膚反応の推奨中止前後での発生割合の比較のみをもって、ショック等の発生動向の変化を検討することは困難なものの、皮膚反応の推奨中止以降、必ずしもショック等の発生割合が明らかに増加したとはいえないと判断した。」と結論付けている。また本調査では、皮膚反応陰性例でのショック等の発生、皮内反応用製剤によるショック等の副作用の報告、十分な問診が行われなまま投与が開始されショックにいたった症例、ショック等の早期発見および早期治療への準備が不十分な状況で投与が開始され、ショック等の発生から重篤な転帰にいたった症例が報告されており、これらの結果から注射用抗生物質製剤等の投与前の一律な皮膚反応の推奨を中止した対応について、現時点で見直す必要はないが、「十分な問診の実施、ショック等の早期発見及び早期治療に対する注意喚起を徹底する必要がある

ある。」と結論付けている。

IV. 注射用抗菌薬の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状発現時の処置について

注射用抗菌薬の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状発現時の処置については、本学会による「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」がすでに発行されており、ガイドラインに沿った治療が有用であったとの報告⁹⁾もある。また今回報告したアンケート調査においても、基本的にこのガイドラインに沿った治療が行われていた。その後公表された同様のガイドラインとしては、2008年3月に厚生労働省から発表された「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」⁹⁾がある。内容的には本学会で作成されたガイドラインと大きな違いはないと考えられるが、参考までに同マニュアルによる処置を以下に示した。

(1) 原因である可能性の医薬品の投与中であれば、早期に中止する。

(2) ただちに血圧測定を行い、また可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定を行う。

(3) 犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1% アドレナリンの筋肉内注射(小児: 0.01 mL/kg, 最大 0.3 mL, 成人: 通常 0.3~0.5 mL), またはアドレナリン自己注射用製剤(体重 15 kg~30 kg: 0.15 mg 製剤, 体重 30 kg 以上 0.3 mg 製剤)の投与指示を行う。

過去に重篤なアナフィラキシーの既往のあるケースで、同類の医薬品を誤って投与された場合には、早期に投与する。注射の部位は上腕三角筋または大腿外側広筋とし、筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する。

アドレナリン自己注射薬(商品名エピペン[®])を医療機関外で用いた場合、必ずただちに医療機関に受診するよう指導する。なお α 遮断薬投与中では、アドレナリンの β 2作用による血管拡張を介して血圧低下を助長する可能性があり、注意を要する。

β 遮断薬投与中の患者ではアドレナリンの効果は期待できない。グルカゴン 1~5 mg(20~30 μ g/kg)を経静脈的に 5 分以上かけて投与し、以降は 5~15 μ g/分で投与する。副作用として嘔吐による誤嚥に注意する。酸素投与(6~8 L/分マスク)を開始する。低酸素状態あるいはチアノーゼがみられれば必須である。

(4) 血管確保し、収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下または 90 mmHg 以下のショック状態の場合は、可能であれば最初の 5 分間で生理食塩水 5~10 mL/kg を急速輸液する。改善がなければリンゲル液などに変更して輸液を継続する。さらに改善がなければドパミンの投与を行う。

喘息や遷延または遅発型薬物アレルギーの既往のある場合、またショックの場合にはヒドロコルチゾン 100~200 mg またはメチルプレドニゾロン 40 mg を 6~8 時間間隔で点滴静脈注射する。心電図モニター装着、経時的な血圧および可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定し、同時に酸素投与、気道確保の準備を行う。

(5) 応援医師を要請する。

(6) 抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。具体的には血管が確保されていれば、例えば注射薬のクロルフェニラミン、アミノフィリンを点滴投与する。

V. 考 察

今回のアンケート調査による検討から、抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止の通知が出されたあと、多くの施設で抗菌薬投与前の皮内反応試験を中止している現状、皮膚試験を実施する際に皮内反应用検査薬を使用しない施設も多いことが明らかとなった。注射用抗菌薬投与時の患者状態の観察については、施設によるばらつきは認められるものの、一定の観察は実施されており、抗菌薬の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状発現時の処置についても、「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」に従って適切な処置が実施されていた。一方、厚生労働省に企業から報告された注射用抗生物質製剤の投与に伴うショックおよびアナフィラキシー様症状の件数から推定される同発生頻度に関しては、抗菌薬皮内反応試験中止後も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生頻度に問題となるような増加は認められておらず、適切な問診と投与時の観察が実施されていれば、抗菌薬皮内反応試験が実施されなくても、安全性の面で特に大きな問題はないものと考えられる。

ただ、十分な注意を払っていても、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が一定の確率で出現することは避けられないため、そのような場合には「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」⁹⁾や「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」⁹⁾に沿って、適切な対応を行う必要がある。今回のアンケート調査や佐藤らによる外科系診療科を対象とした調査⁹⁾の中では、抗菌薬皮内反応試験をまだ実施している施設の理由

として、「投与時の十分な観察が困難」、「訴訟対策として行っている」、「問診が困難」などの回答が得られているが、投与時の観察や問診は抗菌薬を投与する際の最も基本的な事項であること、皮内反応試験が仮に陰性であっても抗菌薬を投与した際にアナフィラキシー反応が起きる可能性はあり、その際に適切な処置が実施されたか否かが訴訟の際に問題とされる可能性が高いこと、等を考慮すれば、このような考え方が間違っていることは明らかである。皮内反応試験は、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事実をふまえ、今後も抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応試験が不要であること、投与前の問診と投与時の観察、ショックおよびアナフィラキシー様症状が出現した際の対応が重要であることを医療現場にさらに浸透させることが重要である。また、抗菌薬の安全性に関する十分な情報を医療現場が共有し、適切な抗菌薬の投与が行われるために、今後も製造販売後の調査を継続し、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生頻度および死亡例を含めた安全性に関する情報を公開していくことが必要である。

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: 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。日化療会誌 2003; 51: 497-506
- 2) 齋藤 厚, 砂川慶介, 中島光好, 炭山嘉伸, 池澤善郎, 比嘉 太, 他: 日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会: 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)。日化療会誌 2004; 52: 584-90
- 3) 医薬品医療機器総合機構: 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。独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ:
http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/264-1.pdf
- 4) 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。日化療会誌 2006; 54: 531-4
- 5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー。独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ:
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0803003.pdf>
- 6) 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。日化療会誌 2006; 54: 315-20