J HOSPITALIST network

ペニシリンアレルギー患者に対する皮膚プリックテストと直接内服テストの比較

論文：Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial

J Allergy Clin Immunol Pract.2019;7:2163-70.

藤田医科大学　救急総合内科
作成：日比野 将也
監修：寺澤 晃彦

General Internal Medicine Emergency & Critical Care Medicine

症例　45歳　男性

【主訴】発熱、咳、痰

【現病歴】

5日前から全身倦怠感と咳を自覚。

4日前に発熱。咳も悪化し食欲低下。

3日前に近位受診し、上気道炎として対症薬の処方を受ける。

受診当日、38℃台の発熱と倦怠感、咳が改善せず、痰も増えてきたため当院受診。

【既往歴】なし

【身体所見】意識レベルクリア

体温 38.5℃、脈拍数 100回/分、血圧132/74 mmHg、呼吸数 20回/分、SpO_2 97%(室内気)

頭頸部異常所見なし

心音：整、心雑音なし

呼吸音：左下胸部でラ音を聴取する

四肢：異常なし

【血液検査所見】

白血球の上昇(19,400 / μ L)と CRPの上昇(12.6 mg/dL)を認める以外は特記すべき異常所見なし

【胸部レントゲン】

下肺に浸潤影を認める

↓

診断 「市中肺炎」

担当医「肺炎ですね。抗菌薬を処方しますね。」

患者「ペニシリンにアレルギーがあるらしいんです。」

担当医「いつ、どんな症状がでたんですか？」

患者「高校生の頃、抗生剤を飲んだら蕁麻疹がでたって母親に言われました。でも自分では覚えてなくて、それからは出ていないんです。」

担当医「（本当にペニシリンアレルギーかどうか怪しいなぁ。でも無難に）ではペニシリン以外の抗菌薬を処方しますね。」

患者「先生、僕って、本当にペニシリンアレルギーなんですか？何か調べる方法はありますか？」

ペニシリンアレルギーの評価

UpToDate® ペニシリンアレルギー Menu

戻る **Penicillin allergy: Immediate reactions** 検索 患者向け 印刷 共有 AA ブックマーク

Allergens
- Allergens arising from the beta-lactam core
- Allergens arising from side chains

EVALUATION AND DIAGNOSIS

Clinical history
- Accuracy
- Time elapsed since the reaction
- Exposure to related medications since the initial reaction

When to refer
- Impact of penicillin allergy on care
- Specific patient scenarios
  - Outpatient with no current need for a penicillin
  - Outpatient with a current need for a

EVALUATION AND DIAGNOSIS

The evaluation begins with a careful clinical history. This is initially taken by the generalist, who can sometimes exclude immediate allergy based on history alone. The generalist then decides if the patient should be referred to an allergist for further evaluation and how urgently this should occur. These initial steps in the evaluation are depicted in an algorithm (algorithm 1).

In most situations, the allergist will perform skin testing:

- If skin testing is positive in a history-positive patient, then the allergy is confirmed (ie, evidence of continued skin test reactivity), and the patient must continue to avoid penicillins unless he/she is given the penicillin using a desensitization protocol.
- If skin testing is negative, it is followed by challenge to assure (in a safe environment) that the drug is tolerated and can be used in the future. In vitro tests perform poorly and are rarely useful. When penicillin skin testing is not possible, it may be appropriate to perform a graded challenge, but only in patients believed to have a low probability of true immediate allergy. This type of challenge involves several steps, since the patient could be allergic and have a reaction.

皮膚テストが陰性であれば、内服チャレンジテストを行い、患者が内服可能かどうかを評価する。皮膚テストができない場合は、即時アレルギーの可能性が低い患者に対してのみ、少量ずつ増量していく内服チャレンジを考慮してもよい。

皮膚テストをやったことがなく、
アレルギーの専門家へのアクセスが悪い状況、
少量の内服チャレンジをしても大丈夫？

症例の疑問点

ペニシリンアレルギー（かどうか怪しい）患者に対して皮膚テストと内服チャレンジテストとでは安全性や有効性に差はあるのか？

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化（PICO）

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

Step5　Step1-4の見直し

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化（PICO）

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

Step5　Step1-4の見直し

Step1　PICO

P：ペニシリンアレルギー患者

I：経口内服チャレンジテスト

C：皮膚テスト

O：即時アレルギーの発症に差はないか？

検索すべき論文のタイプ＝「治療」

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化(PICO)

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

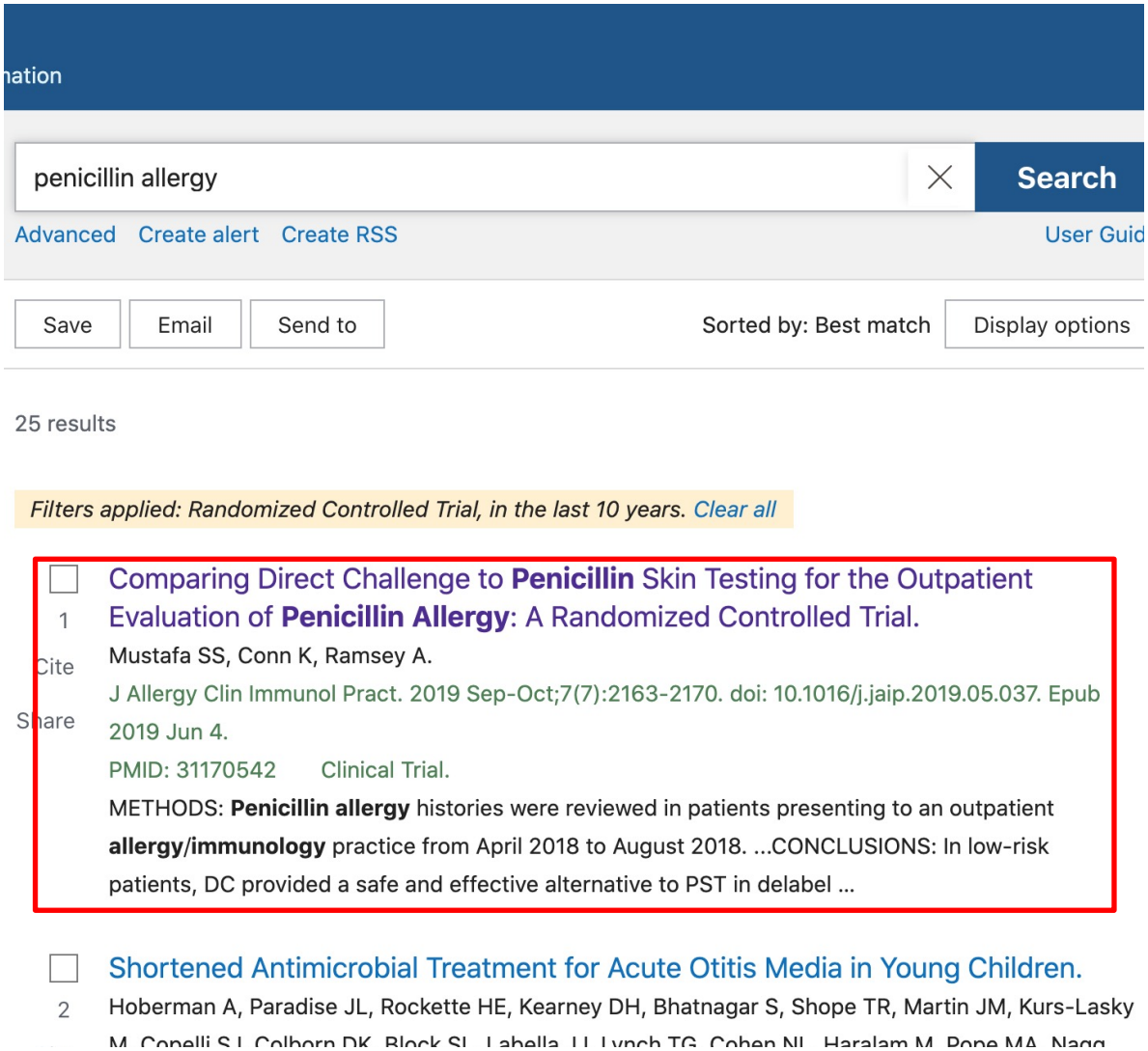
Step5　Step1-4の見直し

Step2　論文の検索

PubMedを用いて検索

“penicillin allergy”
をキーワード

RCTに絞って検索



先頭にそれらしい文献がヒット

Original Article

Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial

S. Shahzad Mustafa, MD[a,b], Kelly Conn, PhD, MPH[c], and Allison Ramsey, MD[a,b] *Rochester, NY*

J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:2163-2170. (PMID:31170542)

ペニシリンアレルギーに対して皮膚テスト(penicillin skin testing ：以下PST)と段階的な内服チャレンジ(direct challenge ：以下DC)との比較をした

- 米国・単施設
- オープンラベル
- ランダム化比較試験

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化(PICO)

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

Step5　Step1-4の見直し

論文の背景

- 米国の電子カルテでは、全人口の10%がペニシリンアレルギーと表記されているが、実際に真のペニシリンアレルギーである患者はごくわずかである。
- ペニシリンアレルギーの登録がされた患者は、代替抗菌薬による副作用、耐性菌、コストの増大、治療失敗の増加と関連しており、ペニシリンアレルギーの「疑いを解除する」ことのメリットは大きい。
- ペニシリンアレルギーを証明/否定する検査は皮膚テスト(PST)であるが、低リスクの患者には直接内服されるチャレンジテスト(DC)でも良いのではないかといわれてきている。

Patient

【inclusion criteria】

- ニューヨーク州ロチェスター総合病院(Rochester Regional Health)のアレルギー外来患者
- 期間：2018年4月～2018年8月
- 電子カルテでペニシリンアレルギーと記載されている患者
- 5-17歳で1年以上前でペニシリンアレルギーと言われた患者
- 18歳以上で10年以上前にペニシリンアレルギーと言われた患者

Patient

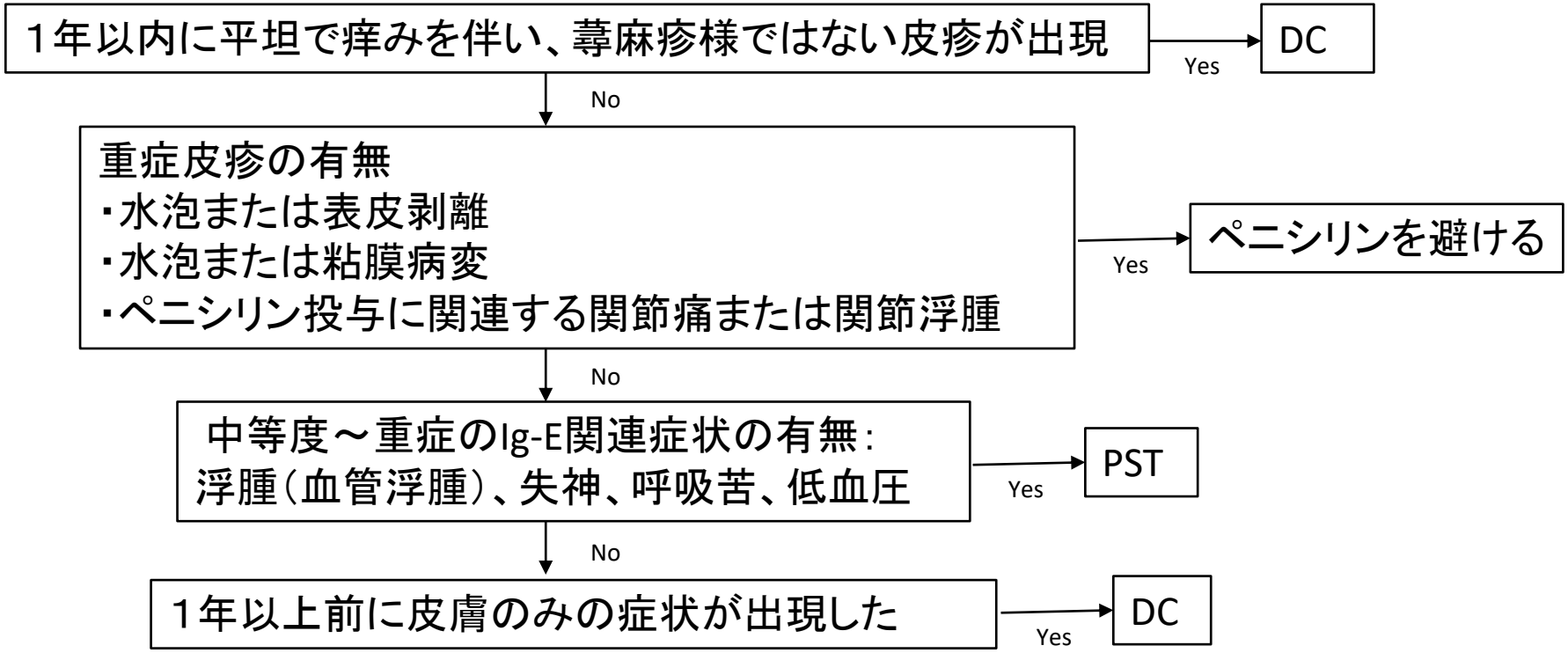
【exclusion criteria】

- 5歳未満
- 皮膚以外の症状
- 妊婦
- 重篤な非Ig-E反応（発熱、水疱、粘膜病変）症状の既往がある患者
- 血清病様反応の既往がある患者

リスク層別化のフロー

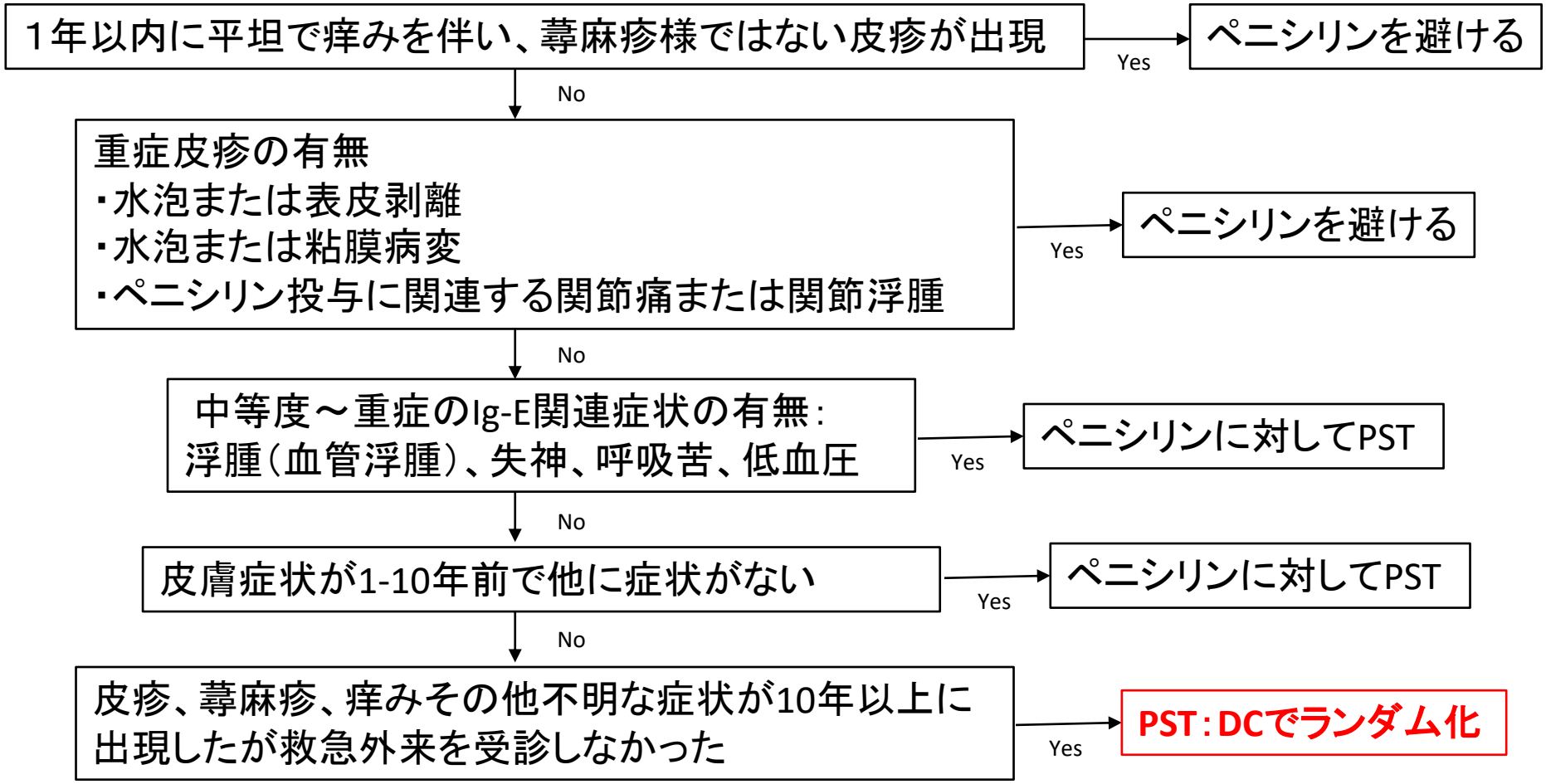
５歳未満と5歳以上でリスク層別化と対処の方法が異なる
５歳未満はランダム化の対象外であるが以下のようにDCとPSTを区別

【5歳未満】



リスク層別化のフローとランダム化

【5歳以上】



【ランダム化】問診でリスクを層別化し、5–18歳では1年以上前、18歳以上では10年以上前に皮膚のみの症状が出現した患者をPST：DCでランダム化

ランダム化と介入

【介入】

直接内服チャレンジ（DC）群

- アモキシシリンを1/10の量を内服して30分間観察。問題なければその後10倍量(通常量)のアモキシシリンを内服し30分間観察。
- 小児は年齢、体重、担当医の好みによって20mg→200mg、40mg→400mgのどちらかを選択。
- 成人は40mg→400mgで投与。

皮膚テスト（PST）群

1. ベンジルペニシロイルポリリジン(主要決定因子)
2. ペニシリンG 10,000 U/mL(副次決定因子)
3. 陽性コントロール：ヒスタミン6mg/ml
4. 陰性コントロール：生食　　を用いてそれぞれ皮膚投与

Primary Outcome

- PSTの結果：陽性※ or 陰性
- DCの結果：陽性 or 陰性
- 評価完了までに要した時間
- コスト

※皮膚テストの陽性＝皮疹の直径（mm)が
生食(negative control)よりも3mm大きいもの

Secondary Outcome

- 記載なし

結果：患者割りつけのフローシート

Total Patents Evaluated (2465)

Patients with Reported PCN Allergy (363)

Patients not Evaluated (178)

Patients Undergoing PCN Allergy Evaluation (185)

PCN SPT (13)
(extra-cutaneous symptoms)

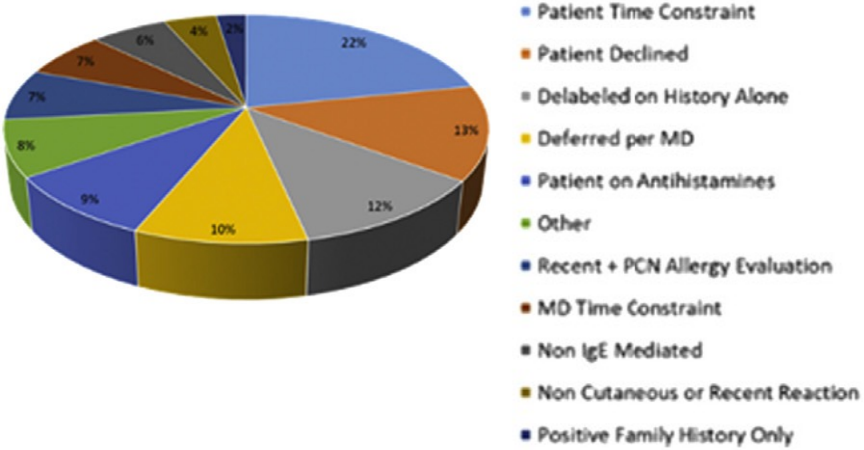
Graded Challenge (13)
(< 5 y/o)

Randomized (159)

PCN SPT (80)

Graded Challenge (79)

Reasons PCN Allergy Evaluation Not Completed



次スライドで詳細を解説

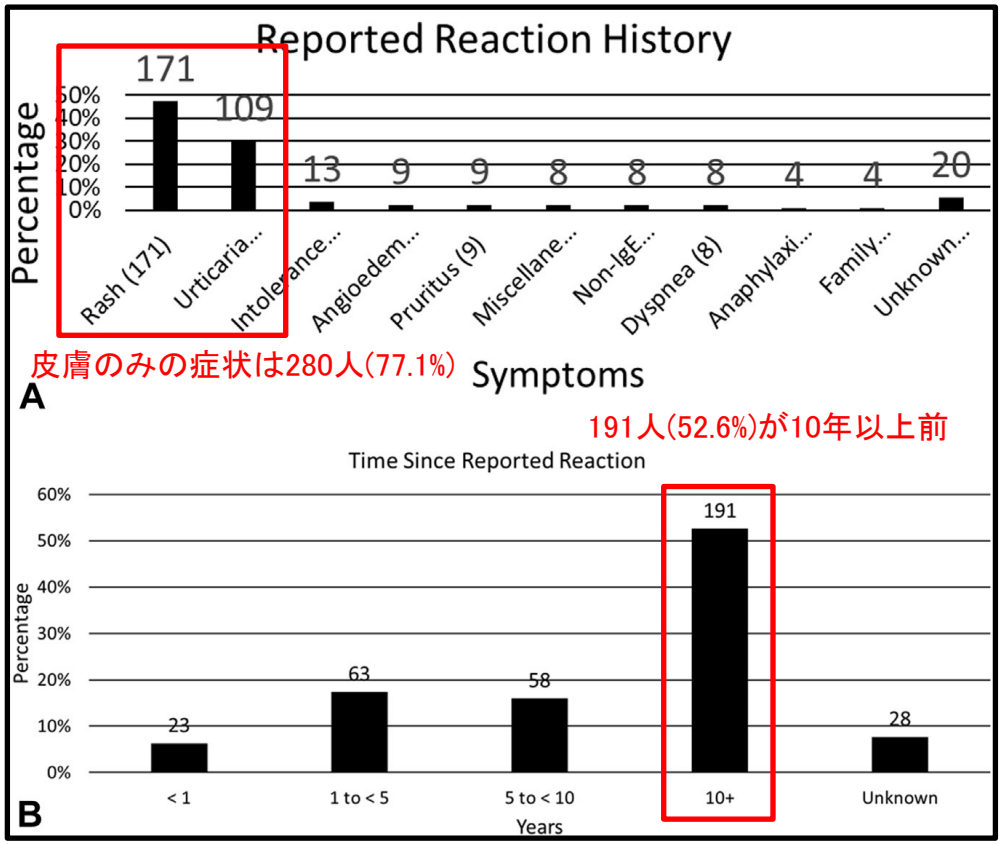
結果：ペニシリンアレルギー患者の問診による詳細

Total Patents Evaluated (2465)

↓

Patients with Reported PCN Allergy (363) ← 14.7%がペニシリンアレルギーの表記

ペニシリンアレルギーについて、何分後にどんな症状が出たか？



内訳：

- 207人(57%)が新規患者、156人(43%)がフォロー中の患者
- 男性170人(32.2%)、女性246人(67.8%)
- 平均年齢 35.3± 25.3歳(1−90歳)
- 対象患者(363人)の受診理由：

  82人(22.6%)：ペニシリンなど薬物アレルギー

  80人(20.0%)：慢性副鼻腔炎/気管支炎

  70人(19.3%)：喘息

  43人(11.8%)：食物アレルギー

  31人(8.5%)：蕁麻疹

  57人(15.7%)：その他

結果：脱落とランダム化について

Total Patents Evaluated (2465)

Patients with Reported PCN Allergy (363)

Patients not Evaluated (178)

Patients Undergoing PCN Allergy Evaluation (185)

PCN SPT (13)
(extra-cutaneous symptoms)

Graded Challenge (13)
(< 5 y/o)

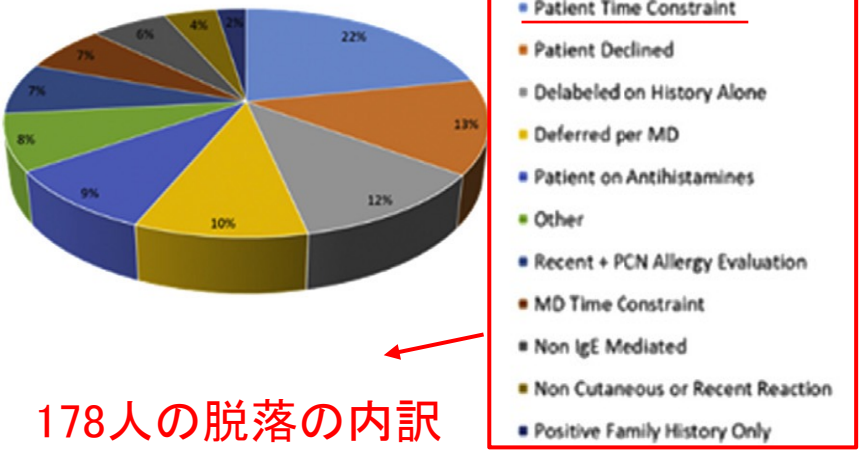
Randomized (159)

PCN SPT (80)

Graded Challenge (79)

5歳以下の患者(ランダム化対象外):
皮膚症状のみでDCを実施

Reasons PCN Allergy Evaluation Not Completed



178人の脱落の内訳

- 時間的制約 (39人,22%)が最多
- 患者の拒否(23人,13%)
- 病歴のみで除外(21人,12%)
- 医療者の時間的制約(12人,7%)
- 抗ヒスタミン薬内服(16人,9%)　etc…

5歳以上の患者(ランダム化対象外):
皮膚外症状の患者はPSTを実施

残った159人をランダム化

（但しどのようにランダム化したかは記載なし）

批判的吟味　①結果は妥当か？

- 患者はランダム割付されていたか
- ランダム割付は隠蔽化されていたか
- Base Lineは同等か
- 研究はどの程度盲検化されていたか
- 追跡率・脱落率はどうか
- 試験は早期中止されたか
- サンプルサイズはどうか

患者はランダム割付されていたか

１：１でランダム割付されている

Individuals aged 5 to 18 years with a history of cutaneous-only reaction more than 1 year ago were randomized 1:1 to PST followed by an oral amoxicillin challenge or a 2-step DC to amoxicillin (Figure 1, *A*). Similarly, adults older than 18 years with a history of cutaneous-only reaction more than 10 years ago were also randomized 1:1 to PST followed by an oral amoxicillin challenge or a 2-step DC to amoxicillin (Figure 1, *B*). Patients with a family

N Engl J Med.2019;380:425-436.

ランダム割付は隠蔽化されていたか

隠蔽化されていない

（皮膚テストと直接内服チャレンジテストの２つの介入方法は検者にとっても被験者にとっても分かってしまうため、隠蔽化することができない）

Base lineは同等か

TABLE II. Characteristics of randomized patients*

Characteristic	Penicillin SPT	DC
Patients	80	79
Age (y), mean ± SD	39.6 ± 24.8	36.8 ± 25.2
Sex: female, n (%)	57 (71.3)	54 (68.4)
Time since reaction (y), mean ± SD	25.8 ± 19.7	24.1 ± 18.2
Rash, n (%)	45 (56.3)	49 (62.0)
Urticaria, n (%)	35 (43.7)	30 (38.0)

SPT, Skin prick test.
*There were no significant differences between groups.

表記されている項目においては同等

研究はどの程度盲検化されていたか

前述の通り盲検化はされていない

早期中断されたか

早期中断されていない

サンプルサイズについて

- サンプルサイズについての言及はされておらず、ランダム化の母集団となる人数の根拠は不明。

結果

SPTとDCの陽性率の比較
・SPT陽性:10人(12.5%)
・DC陽性:3人(3.8%)
→陽性発現率の差8.7%(p=0.79)

・SPT陰性:70人(87.5%)
・DC陽性:76人(96.2%)

TABLE III. Outcomes of randomized penicillin allergy evaluations

Outcome	Penicillin SPT	DC	Difference
Patients	80	79	
PST Positive/DC fail, n (%)	10 (12.5)	3 (3.8)	8.7% ($P = .079$)
PST Negative/DC pass	70 (87.5)	76 (96.2)	
Time (min)			
Mean ± SD	72.7 ± 5.3	66.7 ± 4.8	6.0 ($P < .001$)
Median (IQR)	73.5 (68.8-75.3)	66.0 (62-70)	7.5 ($P < .001$)
Cost			
Each	$393.66	$53.66	$340.00
Total	$29,092.80	$4,239.14	$24,853.66

IQR, Interquartile range.

SPTとDCに要した時間の比較
・SPT: 72.7±5.3 分 (平均73.5分)
・DC:66.7±4.8 分 (平均66.0分)
→DC群の方が有意に所要時間が短い

SPTとDCに要したコストの比較
・SPT: 393.66ドル/人　29,092.8ドル/80人
・DC:53.66ドル/人　4,239.14ドル/79人
→DC群の方が一人あたりのコストが340ドル安い

PST群の80人に全身症状は一切なく、DC陽性の3人も皮膚症状のみで抗ヒスタミン薬の内服で対処が可能。エピネフリンを擁するような反応は誰にも見られず。

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化(PICO)

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

Step5　Step1-4の見直し

論文の結果は本症例に適応できるか？

- 本症例は論文の参加者と似ている（10年以上前のペニシリンアレルギーの申告で皮膚症状のみ）

↓

論文の<u>対象者</u>は本症例に当てはめることができる

本研究の問題点

①サンプルサイズが少ない

- 単施設研究
- ペニシリンによるアナフィラキシーの発生頻度(10000回あたり1−4回)が低いことを考慮するとサンプルサイズが少なく、本研究結果が全体の結果を反映していない可能性がある。

②母集団がアレルギー専門クリニックの患者である

ペニシリンや他の薬剤・食物アレルギーの患者を多く診療しており、慣れたスタッフを擁しているため、PSTもDCも行いやすい環境にある。

本研究の問題点

③脱落が多い

- ペニシリンアレルギー患者363のうち半数近く(178人)が脱落している。
- DCは医師にとって経済的利益が少なくモチベーションにつながらない可能性もある。

④本研究のフローが厳しい可能性がある

- 1年以内に皮膚症状があった患者はペニシリンを避けるように指導したが、これらの患者にはDCが推奨できた可能性がある
- 10年以上前に皮膚症状があった患者が対象となったが、5年でもよかったかもしれない

本研究の問題点

⑤盲検化試験ではない

- 試験の性質上盲検化ができず、結果に影響している可能性がある

⑥ランダム化の方法が不明確である

- 本文に記載されていない

EBMの実践　5 steps

Step1　疑問の定式化(PICO)

Step2　論文の検索

Step3　論文の批判的吟味

Step4　症例への適用

Step5　Step1-4の見直し

Step1-4の見直し

ペニシリンアレルギーと自己申告のある患者

に対して、「皮膚テストと内服チャレンジテストとでは
安全性や有効性に差はあるのか？ 」について調べた。

P：ペニシリンアレルギー患者
I ：経口内服チャレンジテスト
C：皮膚テスト
O：即時アレルギーの発症に差はないか？

ペニシリンアレルギーに対して皮膚テスト(penicillin skin testing ：以下PST)と
段階的な内服チャレンジ(direct challenge ：以下DC)との比較をした

- ・米国・単施設
- ・オープンラベル
- ・ランダム化比較試験

PubMedにて文献検索は容易であった

Step1−4の見直し

Primary outcomeは

「PSTとDCの結果」とした。

- 1:1でランダム化されているが、
- ランダム化は隠蔽化されたかは不明。
- 脱落率は多い。
- 早期中止はない。
- サンプルサイズは不十分。

Step1-4の見直し

結果は

内服チャレンジテスト群は、皮膚テスト群に比べて、「即時アレルギーの発症率に差はない」ことがわかった。

さらに内服チャレンジテスト群では皮膚テスト群と比較して、

- 検査に要する時間が短い
- コストが安い

というメリットがある

しかし、サンプルサイズやランダム化の方法などについていくつかの問題点もある

まとめと本症例の経過

- 内服チャレンジテストの有用性はあるかもしれないが、問題点も多い本研究の結果のみで、「本症例も経口チャレンジテストを行なって問題ない」とは言い切れきない。
- 内服チャレンジテストを行なった場合、皮膚テストを行う場合と比べて時間は短くすみ、コストは安くなる。専門家への紹介も不要となる可能性もある。
- 内服チャレンジが問題ない場合、不必要にペニシリンアレルギーとラベリングされてしまっている患者のアレルギー疑いを解除することができるため患者が得られる利益は大きく、今後の大規模研究が必要である。