

# 問診で攻める ペニシリンアレルギー

洛和会音羽病院

総合内科 吉田常恭

総合内科・感染症科 神谷亨 監修

分野：アレルギー

テーマ：診断検査

# 症例 28歳女性

子供が4日前に“溶連菌”と診断された。  
1日前より38.5度の発熱と咽頭痛が出現した。

身体所見で右扁桃に白苔を伴う腫大あり。  
右頸部に圧痛を伴うリンパ節腫脹あり。

A群β溶連菌迅速検査：陽性

**アレルギー：ペニシリン系**

# あなたはどうしますか？

- ① とりあえずペニシリン系は避ける
- ② 何となくβラクタム系まで避けてみる
- ③ 患者の思い違いと考え、ペニシリン系を使ってみる
- ④ 自然治癒力に期待して何も処方しない

# アレルギーを生じる抗菌薬はペニシリン系が最多

アレルギー被疑薬	(%)
<b>Penicillin</b>	<b>15.6</b>
Sulfonamide	7.3
Erythromycin	2.0
Cephalosporin	1.7
Quinolone	1.2
Tetracycline	1.0
Vancomycin	0.7
Clindamycin	0.4
Gentamicin	0.3
Clarithromycin	0.3

抗菌薬を使用する入院患者1893名を対象にした単施設の後向き研究で

患者の25%(470名)に蕁麻疹などのアレルギー反応を認めた

**アレルギーを生じた抗菌薬の内、ペニシリン系が15.6%(295名)と最も高い割合を占めた**

# ペニシリン系抗菌薬アレルギーの実態

- ペニシリン系抗菌薬のアレルギー出現率は5-10%
- ペニシリンアレルギーと自己申告する患者に遭遇することは多いが、実はそれらの患者の85-90%は皮膚試験(陽性的中率: 約50%, 陰性的中率: 97-99%)が陰性である  
*Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97(5): 681*  
*JAMA. 1993; 270(20): 2456*
- 多くの“自称”ペニシリンアレルギー患者は、広域抗菌薬を使用される結果、医療費の増大や薬剤の副作用、耐性菌などの問題に晒される  
*J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar; 133(3): 790-6*  
*Arch Fam Med. 2000; 9(8): 722*

# 本スライドの目標

**ペニシリンアレルギーの特徴を正しく理解し、  
問診でアレルギーの妥当性を評価できるようになる**

# ペニシリンアレルギーの問診

- ① **症状**      どんな症状だったか
- ② **時間**      いつ起こったか, 症状が出るまでの時間はどれくらいか
- ③ **程度**      症状の程度はどのくらいか, 入院するほどか
- ④ **併用**      他の薬剤は使っていたか
- ⑤ **経過**      後に同系または他の抗菌薬を使用した際に症状は出現したか

# ペニシリンアレルギーの問診

- |      |                             |           |
|------|-----------------------------|-----------|
| ① 症状 | どんな症状だったか                   | アレルギー型の分類 |
| ② 時間 | いつ起こったか, 症状が出るまでの時間はどれくらいか  |           |
| ③ 程度 | 症状の程度はどのくらいか, 入院するほどか       |           |
| ④ 併用 | 他の薬剤は使っていたか                 |           |
| ⑤ 経過 | 後に同系または他の抗菌薬を使用した際に症状は出現したか |           |

問診ではまずアレルギー型の分類を意識する!!

# ペニシリン系抗菌薬 アレルギー型の分類

Clin Rev Allergy Immunol (2012) 43: 84-97より改変

II型とIII型は頻度が低いため、**I型**と**IV型**を押さえる

タイプ	即時型		遅発型	
	I型	II型	III型	IV型
アレルギー型	I型	II型	III型	IV型
メカニズム	IgE	補体	免疫複合体	細胞性免疫
発症時間	<b>&lt;数分~数時間</b>	>72時間	10~21日	<b>7~14日</b>
アレルギーの症状	<b>蕁麻疹</b> <b>血管浮腫</b> 掻痒症 気管攣縮/喉頭浮腫	血尿 蛋白尿	結節性紅斑 薬剤熱 間質性腎炎 リンパ節腫脹 脾腫 関節痛	<b>斑状丘疹</b> <b>固定薬疹</b> <b>接触性皮膚炎</b>
重症型	アナフィラキシー	溶血性貧血 血小板減少症 好中球減少症	血清病 血管炎	DIHS/DRESS AGEP, SJS/TEN
検査	皮膚試験 チャレンジテスト	なし	なし	パッチテスト チャレンジテスト

# 即時型アレルギー(I型アレルギー)

- 即時型アレルギーは抗原曝露後、**数分**から**数時間**で発症する
- 皮疹では**蕁麻疹**や**血管浮腫**が典型的
- 最重症型はアナフィラキシーで、その頻度は**0.01-0.04%**
- **1時間**を超えて致死的な反応が起こることは稀
- 年月と共に過敏性は低下する

**5年**以内に**50%**、**10年**以内に**80%**の患者の過敏性が消失する

*J Allergy Clin Immunol. 1981;68(3):171*

*Clin Rev Allergy Immunol (2012) 43: 84-97*

*J Allergy Clin Immunol. 1999;103(5 Pt 1):918*

# 遅発型アレルギー(特にIV型アレルギー)

UpToDate “Penicillin allergy: Delayed hypersensitivity reactions” 最終閲覧：2017/5/26

- アレルギー型の分類の中でIV型アレルギーが最も多い
- IV型アレルギーは抗原曝露後, 1-2週間で発症し,  
退薬後1-2週間で改善する (退薬後数日間は悪化することもある)
- 斑状丘疹が最多で臥床患者では背部などの圧迫部に多い
- 重症型にはDIHS/DRESS, AGEP, SJS/TENがある
- ウイルス(EBV, CMV, HIV, HHV6/7)感染による細胞性免疫の賦活が  
特定の薬剤のIV型アレルギー誘発に関連することもある

# I型, IV型アレルギーの皮疹の違い

I型アレルギー



蕁麻疹・血管浮腫

IV型アレルギー



斑状丘疹

# ペニシリンアレルギーの問診

- ① 症状    どんな症状だったか
- ② 時間    いつ起こったか, 症状が出るまでの時間はどれくらいか
- ③ 程度    症状の程度はどのくらいか, 入院するほどか      **重症型の評価**
- ④ 併用    他の薬剤は使っていたか
- ⑤ 経過    後に同系または他の抗菌薬を使用した際に症状は再燃したか

特に頻度が高いI型とIV型では重症型の症状を把握する!!

# I型アレルギーの重症型 アナフィラキシー

UpToDate “Penicillin allergy: Immediate reactions” 最終閲覧：2017/5/26

<b>皮膚</b>	<b>心血管</b>
発熱, 紅斑, 蕁麻疹, 掻痒感, 血管浮腫	めまい, 失神, 頻脈, 動悸, 低血圧, 尿量減少
<b>眼・耳・鼻</b>	<b>消化器</b>
流涙, 結膜浮腫, 掻痒感 眼瞼浮腫, 鼻閉, 鼻汁	嘔気・嘔吐, 腹痛, 下痢
<b>口腔</b>	<b>生殖器</b>
嚥下困難, 掻痒感, 声質変化 咽頭痛, ストライダー, 流延	膣掻痒感, 性器出血
<b>呼吸器</b>	<b>神経</b>
呼吸困難, 胸部絞扼感, 咳嗽 Wheeze, 低酸素血症	不安, 意識変容, 痙攣

I型アレルギーの症状として**皮疹**に加えて各部位の**掻痒感**が特徴的

# アナフィラキシーの診断基準

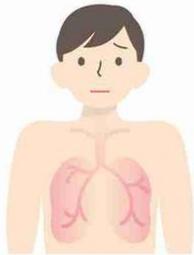
日本アレルギー学会 アナフィラキシーガイドラインより転載

1. 皮膚症状(全身の発疹、掻痒または紅潮)、または粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分~数時間以内)発現する症状で、かつ下記a、bの少なくとも1つを伴う。



皮膚・粘膜症状

さらに、少なくとも右の1つを伴う



a. 呼吸器症状  
(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



b. 循環器症状  
(血圧低下、意識障害)

2. 一般的にアレルギーとなりうるものへの曝露の後、急速に(数分~数時間以内)発現する以下の症状のうち、2つ以上を伴う。



a. 皮膚・粘膜症状  
(全身の発疹、掻痒、紅潮、浮腫)



b. 呼吸器症状  
(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



c. 循環器症状  
(血圧低下、意識障害)



d. 持続する消化器症状  
(腹部痙攣、嘔吐)

3. 当該患者におけるアレルギーへの曝露後の急速な(数分~数時間以内)血圧低下。



血圧低下

収縮期血圧低下の定義：平常時血圧の70%未満または下記

生後1カ月~11カ月	< 70mmHg
1~10歳	< 70mmHg + (2 × 年齢)
11歳~成人	< 90mmHg

**皮疹**に加えて

**呼吸器症状**

**心血管症状**

**消化器症状**

などを認めることで診断確定

# IV型アレルギーの重症型

UpToDate “Penicillin allergy: Delayed hypersensitivity reactions”を改変 最終閲覧：2017/5/26

全身症状として**発熱**が特徴的だが、**発症時期**、**全身症状**、**皮疹のタイプ**、**検査所見**で分類可能

疾患	発症時期	全身症状	皮疹	皮疹の分布	検査所見
<b>DIHS</b> <b>DRESS</b>	>14日(2-6週)	<b>発熱</b> 倦怠感 リンパ節腫脹 肝炎 間質性肺炎 間質性腎炎	斑状丘疹 紅皮症 顔面浮腫	全身 粘膜疹は稀	好酸球増多(>700/mm <sup>3</sup> ) 異型リンパ球 肝酵素上昇 腎機能障害 ウイルス抗体/PCR陽性 (HHV6, 7, CMV, EBV)
<b>AGEP</b>	数時間-数日	<b>高熱(&gt;38度)</b> 臓器障害は稀	紅斑 紅皮症 非毛根性無菌性 小膿疱	全身 屈側は稀 粘膜疹は稀	好中球増多(>7000/mm <sup>3</sup> ) 膿の培養は陰性
<b>SJS</b> <b>TEN</b>	4-21日	<b>発熱</b> 倦怠感 咽頭痛 嚥下障害 羞明 間質性肺炎	暗赤色で癒合性の 斑状紅斑, 水疱  皮疹の範囲は SJSで10%未満 TENで30%以上	全身 ほぼ全例に 粘膜疹あり	リンパ球減少 表皮壊死

TEN: Toxic epidermal necrosis



# 原因薬物の検討

- 抗菌薬内服中のアレルギー症状は抗菌薬アレルギーと考えがちだが、その他の薬剤アレルギーの可能性についても考える
- 抗菌薬以外でアレルギー反応を起こしやすい薬剤には **NSAIDs**, **抗がん剤**, **抗てんかん薬**, **アロプリノール** などがある

# カルテレビューの必要性

UpToDate “Penicillin allergy: Immediate reactions” 最終閲覧：2017/5/26

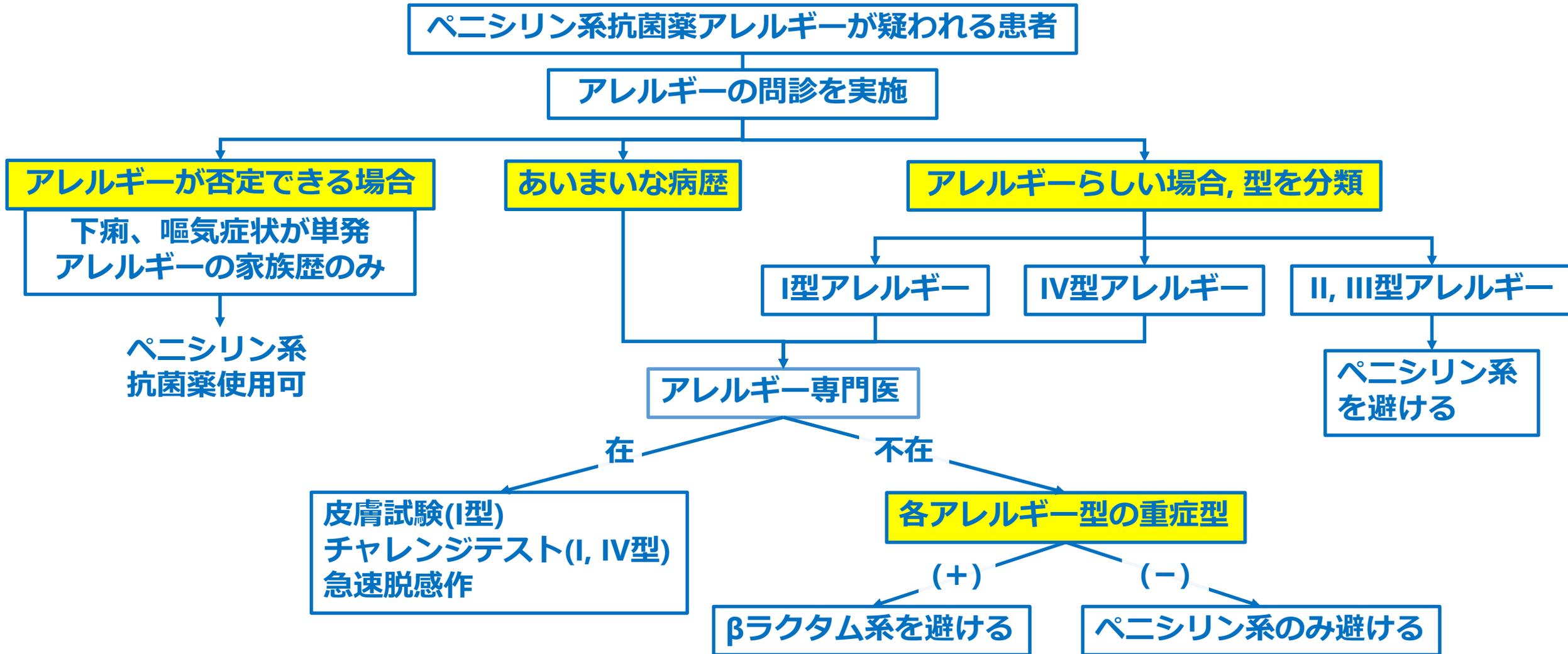
## ペニシリン系抗菌薬アレルギーと自己申告した患者が...

- カルテなどの情報源から過去にどのような抗菌薬を使用したかをチェックする
- 偶然にペニシリン系抗菌薬を使用した際にアレルギー症状が出現しなかったならば、ペニシリンアレルギーは否定的
- 他のβラクタム系抗菌薬を使用した際にアレルギー症状が出現しなかったならば、その薬剤は使用可能

# 全体のながれ

- ペニシリン系抗菌薬アレルギーが疑われる患者ではアレルギーの問診を実施
- 問診上アレルギーが否定できる場合は以降ペニシリン系抗菌薬は使用可能
- アレルギーに合致する症状がある場合はアレルギー型の分類を行う
- II型, III型アレルギーの場合, 再投与により重症化することがあるため, ペニシリン系を避ける
- 病歴があいまいな場合, I型/IV型アレルギーの場合, アレルギー専門医に相談し, 後述する皮膚試験やチャレンジテストの施行を検討する
- ERなどアレルギー専門医が不在の状況では, 重症型の病歴がある場合は βラクタム系まで避ける, そうでなければペニシリン系のみを避ける

# 診療アルゴリズム



Clin Rev Allergy Immunol (2012) 43: 84-97より改変

UpToDate "Penicillin allergy: Immediate reactions"より改変 最終閲覧: 2017/5/26

# ペニシリン系抗菌薬アレルギーの代替案の例

グラム陽性菌用抗菌薬	グラム陰性菌用抗菌薬	嫌気性菌用内服抗菌薬
バンコマイシン ダプトマイシン リネゾリド 克林ダマイシン レボフロキサシン トリメトプリム・ サルファメトキサゾール ドキシサイクリン ミノマイシン クラリスロマイシン	シプロフロキサシン トリメトプリム・ サルファメトキサゾール アズトレオナム ミノサイクリン ホスホマイシン	克林ダマイシン メトロニダゾール モキシフロキサシン

アレルギーのためにβラクタム系を使用できない時には, 上記の代替薬を考慮する

# ペニシリン系抗菌薬にアレルギーがある場合の 実臨床での選択肢例

## 誤嚥性肺炎：口腔内常在菌(嫌気性菌含む)や腸内細菌等をカバー

セフトリアキソン(ただし, アレルギーの重症型がない場合に限る)  
クリンダマイシン+アザクタム  
モキシフロキサシン

## 尿路感染症：グラム陰性桿菌をカバー

シプロフロキサシン  
バクタ

## 蜂窩織炎：グラム陽性菌をカバー

クリンダマイシン  
バクタ(MSSAやMRSA)

## 胆管炎：グラム陰性菌、嫌気性菌(GNRメイン)をカバー

ニューキノロン+メトロニダゾール

# 冒頭の症例 28歳女性

- 1 症状** **どんな症状だったか**
  - ➡ 全身が真っ赤になるような皮疹が出た
- 2 時間** **いつ起こったか, 症状が出るまでの時間はどれくらいか**
  - ➡ 中学生の頃, 症状が出るまでの時間は不明だが, 数日は経っていないよう
- 3 程度** **症状の程度はどのくらいか, 入院するほどか**
  - ➡ 嘔吐や下痢, 喘鳴もあり, 数日間入院したとのこと
- 4 併用** **他の薬剤は使っていたか**
  - ➡ 詳細は覚えていない
- 5 経過** **後に同系または他の抗菌薬を使用した際に症状は出現したか**
  - ➡ カルテより3年前に膀胱炎に罹患した際に,  $\beta$ ラクタム系を避けられてバクタを処方されたことがあるよう

# 冒頭の症例 28歳女性

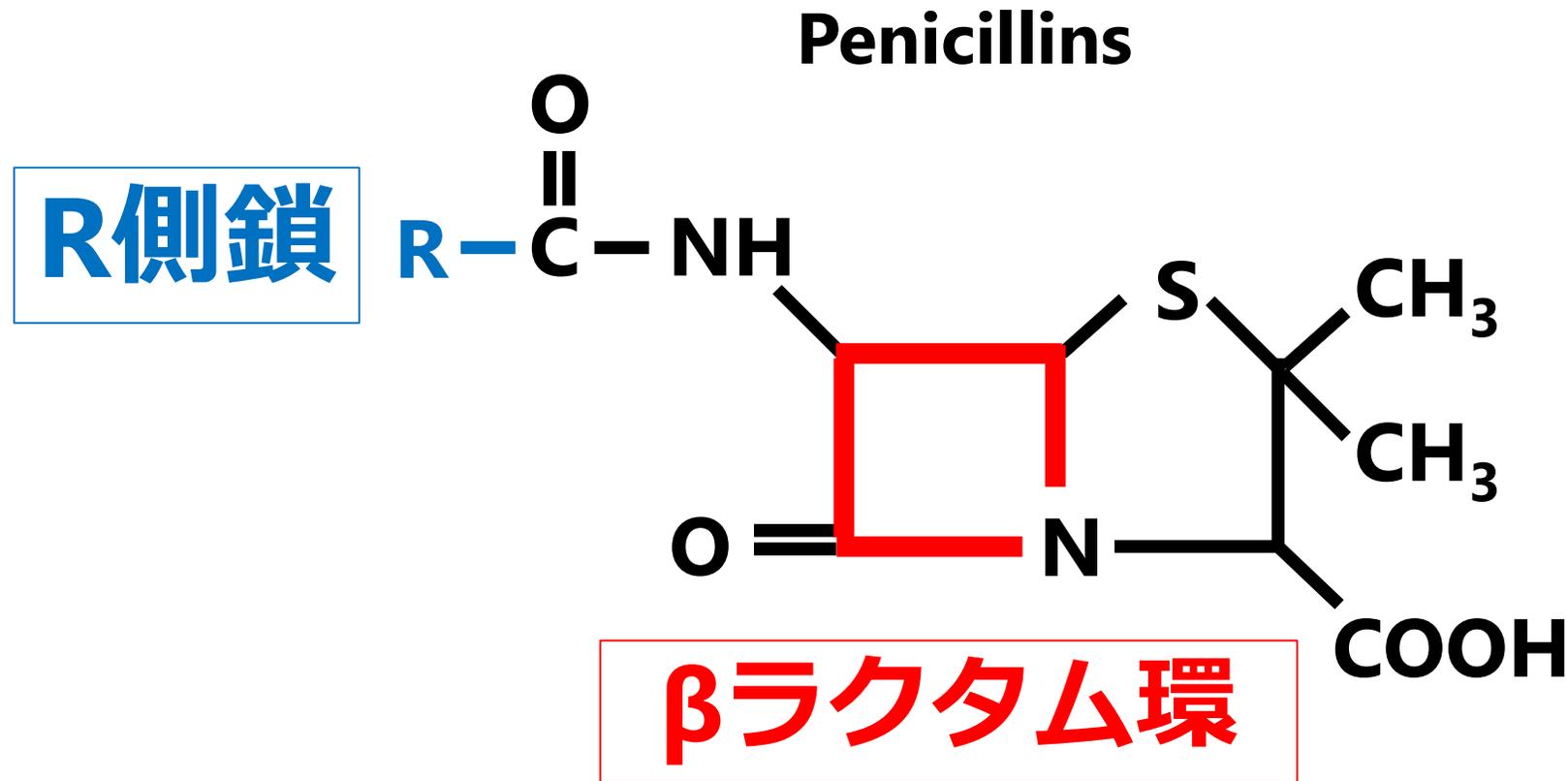
- 病歴で不明な部分もあるが、呼吸器症状、消化器症状を伴う全身の皮疹が出現したことよりI型アレルギー、殊にアナフィラキシーが疑われた。
- ERではβラクタム系を避け、克林ダマイシン(1回300mg, 8時間毎, 7日間)を処方し、溶連菌咽頭炎は完治した。
- 本人と相談し、後日アレルギーを専門とする皮膚科医に依頼し、入院の上、ペニシリンGの皮膚試験とチャレンジテストを実施して頂いた。結果はいずれも陰性であった。年月が経過したことにより即時型アレルギーの過敏性が消退したと考えた。
- 以降はペニシリン系抗菌薬の使用が可能であると考えられた。

# Take home message

- ペニシリンアレルギーの特徴を理解する
- 問診でペニシリンアレルギーの妥当性を評価する
- ペニシリンアレルギーに備えて代替薬の引き出しを多く作る

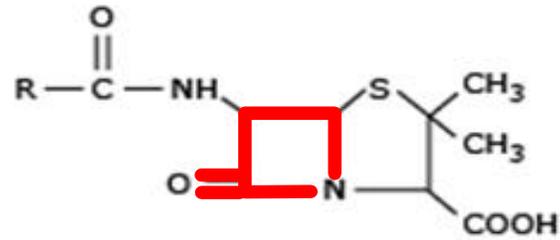
# 参考

# ペニシリンアレルギーの抗原

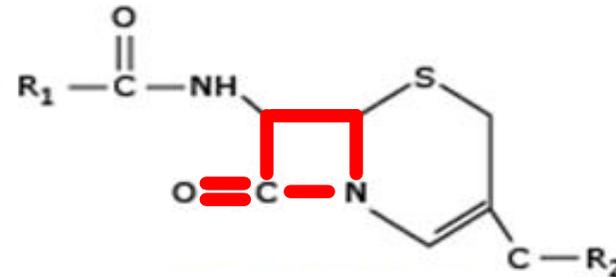


ペニシリン系は構造上,  **$\beta$ ラクタム環**と**R側鎖**の二つの抗原を持つ

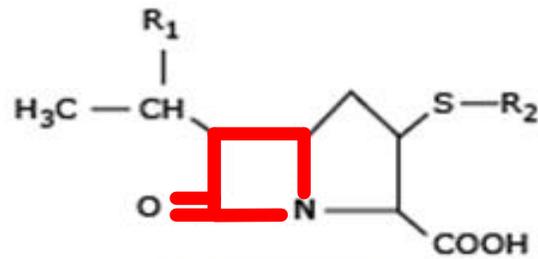
# βラクタム環を共有する薬剤



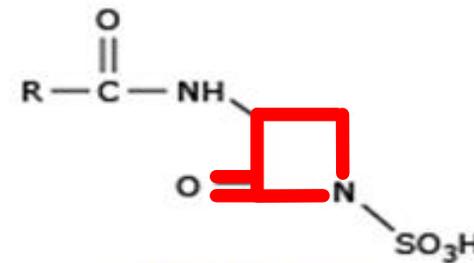
Penicillins



Cephalosporins



Carbapenems



Monobactams

ペニシリンと同じβラクタム環を有する薬剤には  
セファロスポリン系, カルバペネム系, モノバクタム系がある

# セファロスポリン系抗菌薬との交差反応

UpToDate "Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams"

- ペニシリン系抗菌薬アレルギー患者でセファロスポリン系と交差反応を起こすのは0.17-14.7%程度  
*Clin Exp Allergy. 2001;31:438-43.  
Allergy. 1994;49:108-13.*
- 交差反応にはβラクタム環よりもR側鎖の一致がより関係する
- 第1, 2世代10%, 第3世代2-3%と世代により交差反応の頻度が異なる  
*Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:463-76.*
- ペニシリン系抗菌薬に対する皮膚試験(陽性的中率約50%, 陰性的中率97-99%)が陽性の患者でもセファロスポリン系に交差反応を示すのは2%未満

# アレルギー抗原としてのR側鎖

UpToDate "Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams"

## R1側鎖が一致する群

※下線は国内で販売されている抗菌薬

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8
<u>Penicillin G</u> Cephaloridine <u>Cephalothin</u>	<u>Amoxicillin</u> Cefadroxil Cefprozil <u>Cefatrizine</u>	<u>Ampicillin</u> <u>Cefaclor</u> <u>Cephalexin</u> Cephradine Cephaloglycin Loracarbef	Ceftriaxone Cefotaxime Cefpodoxime Cefditoren Ceftizoxime Cefmenoxime	Cefoxitin Cephaloridine Cephalothin	Cefamandole Cefonicid	Ceftazidime Aztreonam	Cefepime Cefotaxime

AmoxicillinとAmpicillinは第1, 2世代セフェムとR1側鎖が

一致するため, 第1, 2世代セフェムとの交差反応の確率が相対的に高い

# カルバペネム系抗菌薬との交差反応

UpToDate“Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams”

- ペニシリン系抗菌薬アレルギー患者でカルバペネム系と交差反応を起こすのは**1%未満**

*N Engl J Med. 2006;354(26):2835.  
Allergy. 2008;63(2):237.*
- ペニシリンアレルギーが軽度の場合はカルバペネム系は使用可能
- ペニシリンでアナフィラキシーを起こした患者でもカルバペネム系抗菌薬はできるかもしれない
- ただし慎重に行くならアレルギー専門医にカルバペネム系の**チャレンジテスト**や**迅速脱感作**をしてもらう

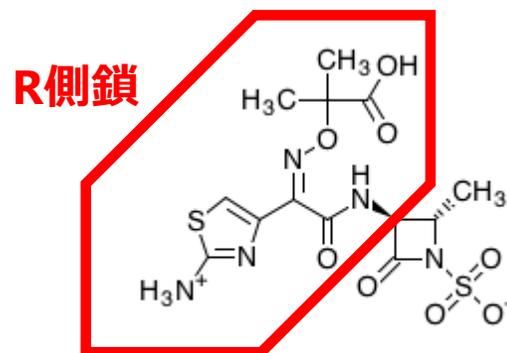
# モノバクタム系抗菌薬との交差反応

UpToDate "Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams"

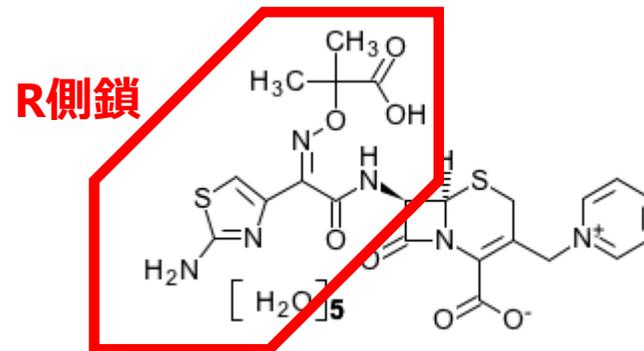
- アズトレオナムはペニシリン系との交差反応が稀(0.001%未満)で、ペニシリン系抗菌薬アレルギー患者で使える唯一のβラクタム

*Rev Infect Dis. 1985;7 Suppl 4:S613.*

- ただしセフトジジムとはR側鎖が一致しているため互いに交差反応が起こり得る



アズトレオナム



セフトジジム

# 皮膚試験

UpToDate “Penicillin skin testing” 最終閲覧：2017/5/29

- I型アレルギーを診断するための検査
- 抗原量の少ないプリックテストをまず行い、陰性ならば皮内テストを施行
- 費用対効果が高く、致死的なアナフィラキシーはほとんどない
- 結果は1時間以内に判明し、患者の不快感も少ない
- ただし、アレルギー専門医によって救急カートを準備したうえで行われるべき
- 皮膚試験が陽性なら即時型アレルギーを疑う(陽性的中率約50%)
- 皮膚試験が陰性または施行できない状況で、さらにアレルギーの可能性を除外する必要がある場合は、後述のチャレンジテストを施行を考慮する

# 皮膚試験の有用性と日本の現状

日本では過去の添付文書で全ての抗菌薬投与患者に皮膚試験を行うことが推奨されていた。しかし、2003年に日本化学療法学会でアンケート調査が行われ、『多数の偽陽性例が発生しているものと推測され、多くの感染症患者が適切な抗菌薬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』という見解が示された。その後、厚生労働省が勧告し、国内の皮膚試験用薬剤の販売が中止となった。

日本化学療法学会雑誌vol. 51 No. 8 AUG. 2003 497–506

欧米ではいまだに皮膚試験はI型アレルギーの診断に有用な検査であり、抗菌薬投与患者全例に行うことは避けるべきだが、アレルギーが疑われる患者や病歴があいまいな患者に限って施行すればアレルギーの診断には有用である。

日本では皮膚試験用薬剤の販売が中止となっているため、現実的ではないが...

# チャレンジテスト

UpToDate “An approach to the patient with drug allergy” 最終閲覧：2017/5/29

- 皮膚試験が陰性でアレルギーの可能性が極めて低い状況において、I型, IV型アレルギーを真に除外するための検査
- アレルギー専門医によって入院の上で行われる。
- I型アレルギーでは治療量の1/1000-1/10000の量から始め、30-60分毎に、IV型アレルギーでは治療量の1/100の量から始め、1週間毎に、開始の10倍量を3-5段階にわけて投与し、通常量まで増量する
- 抗ヒスタミン薬やステロイドの先行投与は避ける  
βブロッカーは24時間前にやめる
- 粘膜病変を伴うSJSやTEN, DIHS/DRESSなど重症型では行わない