

## 抗菌薬投与中の小児の発疹

静岡県立こども病院 小児感染症科 荘司貴代

抗菌薬は薬疹の頻度が高い薬剤です。重症薬疹を回避するため、家族への指導と医療機関での情報共有が必要です。一方で安易に薬疹の診断をしてしまうと、将来、敗血症を発症した際に治療の遅れにつながりかねません。小児ではウイルス性感染症で発疹が出る場合が多く、薬疹との鑑別を要します。今回はシナリオをもとにマネージメントの解説をします。

症例:2歳児 1週間前に救急外来でA群溶連菌(以下 GAS)性咽頭炎と診断され、アモキシシリン10日間の治療が開始された。治療開始して3日後に解熱し、7日目に粘膜症状のない全身性紅斑が出現した。無熱で全身状態良好。

マネージメントのポイントは以下の3つです。

- ① ウイルス性咽頭炎の広範な粘膜炎症状を把握する
- ② GAS かウイルス性かは皮疹の性状で評価する
- ③ 抗菌薬開始後はレスポンスを評価する

GAS 保菌者がウイルス感染症を発症すると、抗原検査は偽陽性になってしまいます。マネジメントには GAS 咽頭炎と GAS 保菌者のウイルス性咽頭炎を問診と診察で見極める必要があります。

GAS 咽頭炎は、口蓋垂周囲の点状出血を伴う限局した咽頭炎です。毒素の症状として頭痛、腹痛などの痛みや、ザラツとした Sandpaper rash がでます。全世界的にペニシリン耐性の報告がなく治療開始後は速やかに症状消失します。10日間の治療後も10~15%には保菌が持続するため、抗原検査で治療効果の判定はできません。

ウイルス性咽頭炎は結膜炎、鼻汁、アフタ、咳嗽、嘔声、喘鳴、下痢症など咽頭以外の広範な粘膜炎症状を伴います。皮疹の表面はツルツルしており、水疱形成をすることもあります。ウイルス性なので抗菌薬治療に反応がありません。エンテロウイルス、アデノウイルス、ヘルペス属は発疹が出現しやすいウイルスです。EBVによる伝染性単核球症では頸部リンパ節腫脹や浮腫状の眼瞼が特徴的です。ヘルペス属のHHV-6やEBVはリンパ球に感染して免疫系が賦活され、高頻度に薬疹が出現します。四肢末端から発疹が出現するジアンotty症候群ではEBVとHBVが重要です。感染対策で問題となる水痘、風疹、麻疹はワクチン接種歴と流行歴、海外渡航歴で積極的にリスク評価をしましょう。

本症例ではどうしたらいいのでしょうか？発熱は3日間も持続し、抗菌薬治療に反応がありません。保護者への問診を行い、発症時に鼻汁や咳嗽などがあれば、そもそも GAS 咽頭炎ではなく保菌者のウイルス感染症であったと判断します。抗菌薬治療は不要なので中止します。

広範な粘膜炎症状がない限局した咽頭炎で、ペニシリン治療後に速やかに解熱した場合は、GAS 咽頭炎の可能性が高いです。そこで7日目に発疹が出た場合はペニシリンアレルギーを考えましょう。βラクタム剤アレルギーは側鎖が類似した薬剤で交差反応を起こします。即時型のI型

と遅発型の IV 型があり、I 型の重症型はアナフィラキシーショック、IV 型の重症型は TEN(Toxic epidermal necrolysis: 中毒性表皮壊死症)、SJS( Stevens-Johnson syndrome: 皮膚粘膜眼症候群)があります。ペニシリンとセフェム両方にアレルギーがあるのは約 10%で、9 割はセフェムで安全に代替できます。軽症から中等症では代替案としてセファレキシン（経口第 1 世代セフェム）が推奨されています。IV 型は薬剤暴露開始後 7~10 日で発症し、除去後も 7 日間は症状が持続します。保護者へ自然経過を説明しましょう。全身状態良く発熱や粘膜疹がなければ、セファレキシンに変更し、合計 10 日間の治療を行います。代替薬に変更後も発疹が増加する場合や重症型は、速やかに薬剤を中止し、皮膚科や小児科医のいる入院施設に紹介しましょう。

βラクタム剤は敗血症のキードラッグで治療予後を担保する薬剤です。薬疹疑いのままでは患者の将来に大きなハンデとなります。薬疹の診断に RAST, リンパ球刺激試験は信頼性の高い検査ではありません。少量経口負荷テスト(チャレンジテスト)で再現性を確認することが重要です。アナフィラキシーの危険を伴うため、地域のアレルギー専門医と相談し、重症度別の対応や紹介のタイミングのコンセンサスをとりましょう。当院では重症例の場合にアレルギー科に相談し、入院の上でチャレンジテストを行っています。

筆者に相談される薬疹疑いはウイルス感染症であることが多いです。当院では 2014 年からウイルス性疾患の特徴をレジデントへ再教育し、広範な粘膜炎症状がある症例で GAS 抗原検査を実施しない方針としました。抗原検査件数が 2 割減少して検査前確率が改善しました。現時点で合併症はなく安全に運用できています。患者さんが耐性菌や副作用で困らないよう、丁寧に情報収集してウイルス感染症を見抜きましょう。

#### (追加: 成人薬疹)

成人では、市中肺炎、溶連菌感染症の他、ヘリコバクターピロリの除菌療法としてアモキシシリンはよく使われています。ペニシリンを含む βラクタム剤(ペニシリン、セフェム、カルバペネム)ではアナフィラキシー反応の起こることが知られていますが、ペニシリンによるアナフィラキシー反応の有病率は 0.002%という報告があります(Neugut AI, et al. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. Arch Intern Med. 2001; 161 (1):15-21. )。

成人でもペニシリン使用で比較的頻度の多いのは皮疹です。多くの皮疹は IV 型アレルギーによるもので、投与開始後 7~10 日後に出現します。薬剤投与終了後に出現することもあり、投薬前に皮疹出現の可能性についてお話しする必要があります。皮疹が出現した際、皮膚科へのご紹介、薬剤中止の上、抗アレルギー剤、ステロイド投与を行うことがあります。この際、重症薬疹につながる粘膜浮腫や呼吸困難の有無を確認すること、そして治療後には、薬剤アレルギーカードを作成しお渡しすることを忘れてはなりません。

当院では溶連菌感染症の治療にアモキシシリンを第一選択としています。2010~2017 年に治療した溶連菌感染性咽頭炎 527 例の内、508 例(96.4%)にアモキシシリンを使用し、皮疹は 14 例(2.8%)に認められました。アナフィラキシーは認められませんでした。(本康医院 本康宗信)