



トスフロキサシンによる即時型アレルギー反応を呈し、他のキノロン系外用抗菌薬への交差反応性を示さなかった小児例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 薬物アレルギー, トスフロキサシン, キノロン, 交差反応, 薬物誘発試験 キーワード (En): 作成者: 幸田, 昌樹, 加藤, 由希子, 安岡, 竜平, 夏目, 統 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000358

症例報告

トスフロキサシンによる即時型アレルギー反応を呈し、他の
キノロン系外用抗菌薬への交差反応性を示さなかった小児例

A pediatric case of immediate hypersensitivity to tosylflouxacin
involving no cross-reactivity to other topical quinolones

浜松医科大学小児科学講座

幸田 昌樹, 加藤由希子, 安岡 竜平, 夏目 統

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Masaki KODA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

〈概要〉

キノロン系抗菌薬アレルギーの交差反応性は少しずつ知見が蓄積されているが、トスフロキサシントシル酸塩水和物（以下トスフロキサシン）への即時型アレルギー反応は報告が少なく、検査法や交差反応性が明確となっていない。

症例は6歳女児で、トスフロキサシンを内服10分後に顔面の膨疹、20分後に全身の膨疹が出現し、夜間救急室を受診した。喘鳴も出現し、SpO₂が84%（室内気）のため、アナフィラキシーの診断でアドレナリンが筋注された。当院でのSkin prick test（トスフロキサシン100 µg/mL）は平均膨疹径2 mmと陰性で好塩基球活性化試験も陰性であった。薬物誘発試験では、内服10分後に顔全体の掻痒、口唇の血管性浮腫と眼瞼周囲の膨疹が出現したため、陽性と判定された。

他のキノロン系抗菌薬は、ナジフロキサシン軟膏、オフロキサシン眼軟膏の塗布試験、レボフロキサシン点眼液、モキシフロキサシン点眼液の塗布試験・点眼負荷試験は陰性で交差反応性が無いことが確認された。

キーワード：薬物アレルギー、トスフロキサシン、キノロン、交差反応、薬物誘発試験

〈緒言〉

薬物アレルギーは、全人口の10%の罹患率とされており¹⁾、キノロン系抗菌薬は抗菌薬の中では2番目に多いとされる²⁾。キノロン系抗菌薬アレルギーの場合、薬の交差反応性は少しずつ知見が蓄積されている³⁾⁴⁾。しかし、2021年当時キノロン系抗菌薬であるトスフロキサシントシル酸塩水和物（以下トスフロキサシン）細粒は日本でのみ、またトスフロキサシン錠剤は日本と韓国でしか販売されていないため、トスフロキサシンアレルギーは報告が少なく⁵⁾、検査法、交差反応性が明確となっていない。

今回、薬物誘発試験（drug provocation test: DPT）

によりトスフロキサシンによる即時型薬物アレルギーと確定診断した小児に対し、他キノロン系抗菌薬へのDPTを施行し、交差反応性の有無を確認できたため報告する。

〈症例〉

症例は6歳の女児で、1年前に一度だけトスフロキサシンの内服歴があった。初回内服10分後に顔面の膨疹を認めたが、その後3日間の内服では問題なかった。今回、発熱と咳嗽のためにトスフロキサシンが処方された。初回のトスフロキサシンを内服した10分後に顔面の膨疹、20分後に全身の膨疹が出現し、夜間救急室を受診した。喘鳴が出現しており、SpO₂が84%（室内気）のため、アナフィラキシーと診断され、アドレナリンが筋注された。

後日、当院でトスフロキサシンの即時型アレルギーについて精査することとなった。既往にアトピー性皮膚炎、食物アレルギー（生卵・クルミ）があっ

表 1 トスフロキサシンによる SPT と IDT の結果

	SPT		IDT	
	100 µg/mL	25 µg/mL	5 µg/mL	1 µg/mL
健常コントロール 1	(-)	(-)	(-)	(-)
患児	(-)	(+)	未実施	未実施
健常コントロール 2	(-)	(+)	(-)	(-)
健常コントロール 3	(-)	(+)	(-)	(-)
健常コントロール 4	(-)	(-)	(-)	(-)
健常コントロール 5	(-)	(+)	(-)	(-)

SPT: skin prick test, IDT: intradermal test. 薬物濃度はいずれもトスフロキサシントシル酸塩水和物として記載。
5 人のコントロールはいずれも成人。

たが、トスフロキサシンの内服時に生卵・クルミの誤食はなかった。

発症 4 か月後のトスフロキサシンの好塩基球活性化試験 (basophil activating test: BAT [BML 社]) は、陰性であった。皮膚検査は、薬物濃度をレボフロキサシンでの非刺激性濃度 (nonirritating concentration) を参考に設定し²⁾⁴⁾、健常人 1 名に文書で同意を得た上で、同濃度の検査を施行し陰性を確認した後、親権者に文書で同意を得た上で施行した。Skin prick test (SPT) は、トスフロキサシン 100 µg/mL で平均膨疹径 2 mm と陰性であった。皮内検査 (intradermal test : IDT) は、トスフロキサシン 25 µg/mL で実施し、20 分後に平均膨疹径が陰性コントロール+6.5 mm と陽性であった。患児には過去にトスフロキサシンを初回の膨疹以外は 3 日間問題なく内服できた歴があり、BAT と IDT の結果に乖離があることより、IDT の偽陽性の可能性を考えた。そのため、追加で 4 名の健常人に文書で同意を得た上で、同検査を施行したところ、4 名中 3 名で陽性となった (表 1)。上記の結果から、IDT は偽陽性の可能性が考えられ、トスフロキサシンによる即時型アレルギーの確定診断に至らず、親権者に文書で同意を得て、DPT を施行することとした。

発症 12 か月後の DPT は、トスフロキサシン 0.5–1.5–4.0 mg/kg と常用量 1 回分 (120 mg) を 3 回に分割して 30 分間隔で内服する計画とした。DPT の初回負荷 10 分後に、口唇の掻痒感が出現した。その後、目、耳、喉を中心に顔全体の強い掻痒感を訴え、負荷 15 分後に口唇の血管性浮腫と眼瞼周囲の膨疹が出現したため陽性と判定された。経過観察のみで、負荷 40 分後には症状が改善傾向となり、負荷 80 分後には症状は消失した。これにより、トスフロキサシンの即時型アレルギーと確定診断された。

他のキノロン系抗菌薬の交差反応性について、軟膏・点眼薬として小児でも使用可能なキノロン系抗菌薬であるナジフロキサシン軟膏 1%、オフロキサ

シン眼軟膏 0.3%、レボフロキサシン点眼液 0.5%、モキシフロキサシン点眼液 0.5% の DPT を親権者の同意を得て施行した。ただ、児が皮膚プリック検査等の痛みを伴う検査を拒否したため、4 剤とも最初に塗布試験を行った。塗布試験は肘や膝のアトピー性皮膚炎の湿疹部位に 4 日間連日塗布を行ったが、膨疹や痒みの誘発はなく陰性であった。その後、点眼薬 2 剤に関しては追加で通常濃度、通常量を使用する点眼試験を行い陰性であった。日本で小児に対する保険適応のあるキノロン系内服薬は、トスフロキサシンとノルフロキサシンだけである。ノルフロキサシンの内服 DPT は同意が得られなかったため、ノルフロキサシンは除去の方針とした。

〈考察〉

今回の症例では、トスフロキサシンに対して BAT 陰性、SPT 陰性であったが、DPT を行ったところ、即時型アレルギー反応が出現し確定診断に至った。ノルフロキサシンを除く他のキノロン系内服薬は小児に禁忌のため交差反応性検査はできなかったが、軟膏・点眼薬として使用するナジフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンへの交差反応性が無いことが確認できた。

トスフロキサシンアレルギーの診断には DPT 以外の確立された方法はない。即時型キノロン系抗菌薬アレルギーは、SPT や BAT の感度が低いと報告されている²⁾⁴⁾⁶⁾。さらに、IDT に関しては、他のキノロン系抗菌薬の非刺激性濃度 (nonirritating concentration) は β ラクタム系抗菌薬 (2–20 mg/mL) に比べて低濃度 (6–25 µg/mL) にする必要があることが知られているが⁷⁾、トスフロキサシンの IDT 推奨濃度の報告がない。そのため、当初レボフロキサシンを参考にトスフロキサシン 25 µg/mL で IDT を施行したが、健常コントロールを増やしたところ、計 3/5 人 (60%) で 25 µg/mL は陽性となった (表 1)。同一の健常コントロールにおいて、さらに 5

μg/mL, 1 μg/mL で IDT を実施したところ, いずれの被検者においても陰性であったことから, IDT はトスフロキサシン 5 μg/mL 以下は偽陽性が出にくいと考えられた (表 1). なお, 本症例で 5 μg/mL が陽性となるかについては, 児や家族からの同意が得られなかったため検査できていない. 内服だけでなく, 注射製剤においても DPT 陽性率に比べ, IDT 陽性率が高いという既報もあり, IDT は偽陽性が多く検査として適さない可能性がある⁸⁾⁻¹¹⁾. 一方, DPT に関しては, 近年は積極的に行うことが推奨されている. 即時型薬物アレルギーの場合, 皮膚検査や *in vitro* 検査が陰性の場合, 既往がアナフィラキシーであっても 3 段階に分割した DPT の施行が推奨されている¹²⁾.

キノロン系抗菌薬による即時型アレルギー反応に BAT が有用かは分かっていない. 近年, 即時型アレルギー反応の中にも非 IgE 性の経路があることが報告されている¹³⁾. その中で Mas-related G protein-coupled receptor X2 (MRGPRX2) は, 筋弛緩薬やバンコマイシンなどで IgE 非依存的に直接マスト細胞を活性化し脱顆粒を起こさせることが知られている¹⁰⁾. キノロン系抗菌薬も MRGPRX2 を刺激することが報告されており¹⁴⁾, その際は BAT が陰性であることが知られている. 本症例は BAT が陰性で DPT が陽性であった. これが IgE 依存性であったのか, MRGPRX2 を介した反応であったのかについては明らかにする方法がなく, 今後の課題である.

キノロン系抗菌薬による即時型薬物アレルギーの交差反応性については, Gonzalez らは, シプロフロキサシンにアレルギーのある 3 名中 3 名でモキシフロキサシン DPT 陽性, モキシフロキサシンアレルギーの 3 名中 1 名でシプロフロキサシン DPT 陽性と, 6 名中 4 名で他のキノロン系抗菌薬に交差反応性があったと報告している³⁾. 一方で, Lobera らは, シプロフロキサシンアレルギーの 5 名中 1 名でレボフロキサシン DPT 陽性, レボフロキサシン 4 名中 1 名でシプロフロキサシン DPT 陽性とレボフロキサシンでは交差反応性が低いと報告している⁴⁾. しかし, いずれもトスフロキサシンに関する検討は行われていない.

他のキノロン系抗菌薬の外用薬や点眼薬が安全に使用できることを証明できたことは, 完全に交差反応性がないと証明できたことにはならない可能性がある. 即時型アレルギーではないものの, 接触性皮膚炎ガイドライン 2020 において, 接触性皮膚炎を呈した外用薬と同系統の内服薬や注射薬で, 交差反応を含め薬疹がしばしば誘発されることが示されている¹⁵⁾. ただ, それが即時型アレルギーでも同様のことが言えるかは不明である. また, 現時点で負荷試験ができるキノロン系抗菌薬の剤型が限

られたが, 今後, もし同薬物の内服薬や注射薬が開発され, 全身投与した場合に症状が誘発されないかどうかは不明のままである.

今回の検討の限界として, ノルフロキサシンの内服負荷試験が実施できていないこと, 患児に対して, トスフロキサシン 5 μg/mL の IDT が実施できていないこと, 内服製剤と外用製剤の間で, 即時型アレルギーの交差反応性を正確に評価できるか不明であることが挙げられる.

〈結論〉

本症例では, 皮膚検査, BAT では診断がつかず, DPT で診断することができた. トスフロキサシンによる即時型アレルギーを診療する上で, IDT に関しては他のキノロン系の非刺激性濃度 (nonirritating concentration) では偽陽性がみられることから, 適切な濃度の検討が必要である. また, トスフロキサシンアレルギーであっても, 他のキノロン系軟膏や点眼薬には交差反応性は示さず使用可能であったことから, 症例を集積して, 交差反応性の有無を検討する必要がある.

〈開示事項〉

本論文に関して, 開示すべき利益相反関連事項はない.

本報告は, 2021 年 3 月 21 日の第 2 回日本アレルギー学会東海地方会にて発表した.

〈著者役割〉

幸田昌樹, 加藤由希子, 安岡竜平, 夏目 統は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った. 全ての著者が出版原稿の最終承認を行った.

〈引用文献〉

- 1) Doña I, Torres MJ, Montañez MI, et al. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9: 288–298.
- 2) McGee EU, Samuel E, Boronea B, et al. Quinolone allergy. *Pharmacy (Basel).* 2019; 7: 97.
- 3) González I, Lobera T, Blasco A, et al. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005; 15: 146–149.
- 4) Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010; 20: 607–611.
- 5) Umebayashi Y, Furuta J. Anaphylaxis due to tosufloxacin. *J Dermatol.* 2003; 30: 701–702.
- 6) Decuyper IL, Mangodt EA, Van Gasse AL, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity Anno 2017: Potentials and limitations. *Drugs R D.* 2017; 17: 265–278.
- 7) Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al.

- Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 534–543.
- 8) Katoh Y, Natsume O, Matsunaga M, et al. Diagnosis of non-immediate hypersensitivity to amoxicillin in children by skin test and drug provocation tests: A retrospective case-series study. *Allergol Int.* 2022; 71:131–136.
- 9) Iammatteo M, Santiago Arango SA, Ferastraoraru D, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 236–243.
- 10) Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 218–222.
- 11) Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. 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: 2163–2170.
- 12) Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy* 2024; 79: 565–579.
- 13) Bianchi A, Valluzzi R, Crisafulli G, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Biomedicines.* 2024; 12: 527.
- 14) Kolkhir P, Ali H, Babina M, et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 410–412.
- 15) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 接触皮膚炎診療ガイドライン 2020. *日皮会誌.* 2020; 130: 523–567.

Case Report

A pediatric case of immediate hypersensitivity to tosufloxacin involving no cross-reactivity to other topical quinolones

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Masaki KODA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

Although evidence for cross-reactivity in quinolone allergy is gradually accumulating, immediate hypersensitivity to tosufloxacin tosylate hydrate (tosufloxacin) have not been reported, and testing methods and cross-reactivity have not been clarified.

A 6-year-old girl received tosufloxacin. She developed facial wheals 10 minutes after ingesting the drug, and generalized urticaria after 20 minutes, and she was taken to the emergency department. She was diagnosed with anaphylaxis based on stridor and 84% SpO₂ and was treated with adrenaline intramuscularly. A skin prick test with 100 µg/mL of tosufloxacin was negative with an average wheal diameter of 2 mm. She performed a drug provocation test for tosufloxacin. She developed swelling and strong itching of her lips, mouth and eyelids 10 minutes after the initial dose. This case was diagnosed as immediate hypersensitivity to tosufloxacin using oral drug provocation test.

We administered nadifloxacin and ofloxacin as ointment, levofloxacin and moxifloxacin as eye drops, which were also negative, indicating no cross-reactivity.