

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1997.03) 39巻3号:399～406.

旭川医大最近10年間の薬疹の統計的観察

橋本喜夫, 飯塚 一

旭川医大最近 10 年間の薬疹の統計的観察

橋本 喜夫* 飯塚 一*

要 約 1986~95 年の旭川医大皮膚科における薬疹症例を検討したところ、総計 363 名で、新患総数の 2.22%であった。年齢では 60 歳代がピークであった。臨床型では紅斑丘疹型（麻疹型）が 50%以上であるが、最近 5 年間では少し減少気味で、扁平苔癬型、多形紅斑型が増加傾向を示した。原因薬剤は抗生物質（中でもセフェム系）が最も多いが、最近では循環器用剤、造影剤などが増加しており、原因薬剤の多様化が認められた。投与開始から薬疹発症までの期間は紅斑丘疹型、多形紅斑型で 4~13 日が最も多く、扁平苔癬型では 1 カ月以上が多かった。薬剤誘発性リンパ球幼若化試験（DLST）は 40%、貼布試験は 42.9%の陽性率を示し、前者は紅斑丘疹型で、後者は湿疹型、重症型に有用性が高いと思われた。

I はじめに

医学の進歩は種々の新薬を出現させ、新しい検査法、治療技術をもたらしている。一方で、多彩な薬剤使用、人口の老齢化に伴って、薬疹の様相も変化していくことが想定される。今回、著者らは、旭川医大皮膚科における最近 10 年間（1986~95）の薬疹症例を集計して、統計的観察を行うとともに、リンパ球幼若化試験（DLST）および貼布試験陽性率について検討した。また、最近 5 年間については薬疹発症までの薬剤投与期間を検討した。

II 対象と方法

1986~95 年の間に旭川医科大学皮膚科を受診し、薬疹と診断された症例を対象に、患者数、年齢、性別、臨床型、原因薬剤について検討した。再投与試験、貼布試験、皮内試験などから明らかに診断されたもののほかに、問診、病歴から薬剤

の因果関係が認められ、他の原因となりうる疾患を否定しえた症例、特異的な臨床型から薬剤が原因であると推測できる例も調査の対象とした。臨床型は、弘前大皮膚科の報告¹⁾に準じて分類した。なお、原因薬剤や臨床型の統計では、1 人の患者に多剤による薬疹が生じた場合、多剤投与患者で、原因薬剤を 2 剤まで絞り込むことができた場合は、それぞれの薬剤につき 1 例と計算したため、統計により若干例数が異なる。また、原因薬剤が 3 剤以上あり、特定できない症例は原因不明とした。DLST は民間検査機関（SRL）に依頼して行った。患者リンパ球と被疑薬剤を培養し、³H-thymidine 取り込みにより評価する。SI（stimulation index）が 180 以上を陽性、160~180 を疑陽性、160 以下を陰性とした。採血時期は原則として初診時に行い、すでにステロイド全身投与中の場合は中止後 2 週間以後に行った。貼布試験は、被疑薬を白色ワセリンに 10~20%の濃度に調剤し、フィンチャンバーで主

* Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)
〔別刷請求先〕 橋本喜夫: 旭川医科大学皮膚科 (〒078 旭川市西神楽 4 線 5 号)

表1 薬疹患者の頻度と患者数

年	新患総数	薬疹患者総数(%)	男性	女性
1986	1764	44 (2.49)	22	22
1987	1799	48 (2.67)	17	31
1988	1704	39 (2.29)	19	20
1989	1592	35 (2.20)	15	20
1990	1594	37 (2.32)	14	23
1991	1563	36 (2.30)	17	19
1992	1595	31 (1.94)	14	17
1993	1610	37 (2.30)	20	17
1994	1575	29 (1.84)	14	15
1995	1519	27 (1.78)	11	16
計	16315	363 (2.22)	163	200

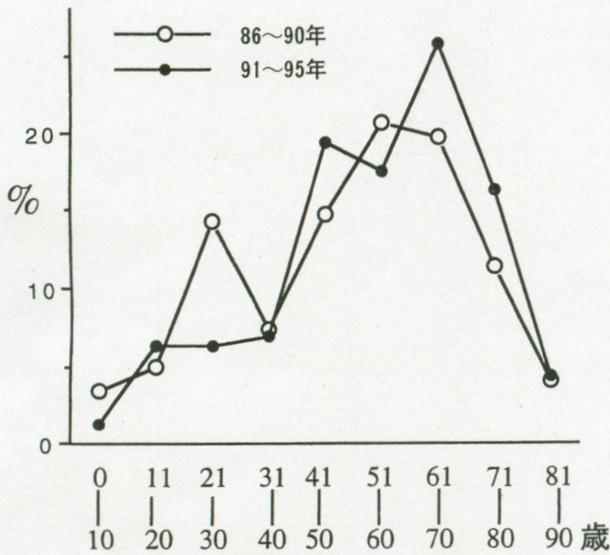


図1 薬疹患者の年齢分布

に背中に貼布した（水溶液は蒸留水で希釈した）。原則的に48時間後に判定し、場合によっては72時間後も観察した。判定は、国際接触皮膚炎研究グループ（ICDRG）の判定基準に従った。

III 結果と考察

1. 年度別患者数と頻度

症例数は表1に示すように男163名、女200名、計363名で（男女比1:1.23）、同期間新患総数の2.22%を占める。性別は他の報告^{1)~3)}と同様に女性に多いが、有意差はない。ここ10年間では、薬疹患者全体の増加傾向はみられない。

年齢分布を1986~90年の5年間と1991~95年の5年間に分けて図1に示す。過去5年間（1986~90）では20歳代と50~60歳代にピーク

表2 臨床型別頻度（1986~95年）

臨床型	例数	%
紅斑丘疹型	197	54.3
多形紅斑型	47	12.9
固定疹型	27	7.4
湿疹型	18	5.0
蕁麻疹型	17	4.70
扁平苔癬型	15	4.1
角化水泡色素沈着型	8	2.20
紫斑型	7	1.93
スチーブンス・ジョンソン型	5	1.38
光線過敏型	4	1.10
TEN型	4	1.10
色素沈着型	3	0.83
紅皮症型	1	0.28
痤瘡型	1	0.28
結節性紅斑型	1	0.28
その他	8	2.20
計	363	

をもつ二峰性を示すが、最近5年間（1991~95）では20歳代の減少に伴って、60歳代にただ一つのピークを示す。過去の報告²⁾でも多少の年代のずれはあるものの、二峰性から一峰性への変化がいられている。これは中高年齢層の人口増加と、それに伴う高齢層への薬剤投与量の増加が、この年代での薬疹増加の一因と考えられる。

2. 臨床型

臨床型別発生頻度を表2に示した。紅斑丘疹型が最多で、全体の54.3%を占めている。次に多いのが多形紅斑型で12.9%、固定疹型が7.4%となる。他の報告^{1)~3)}でも、紅斑丘疹型が最も多い。5年ごとの変遷は図2に示した。最近5年間

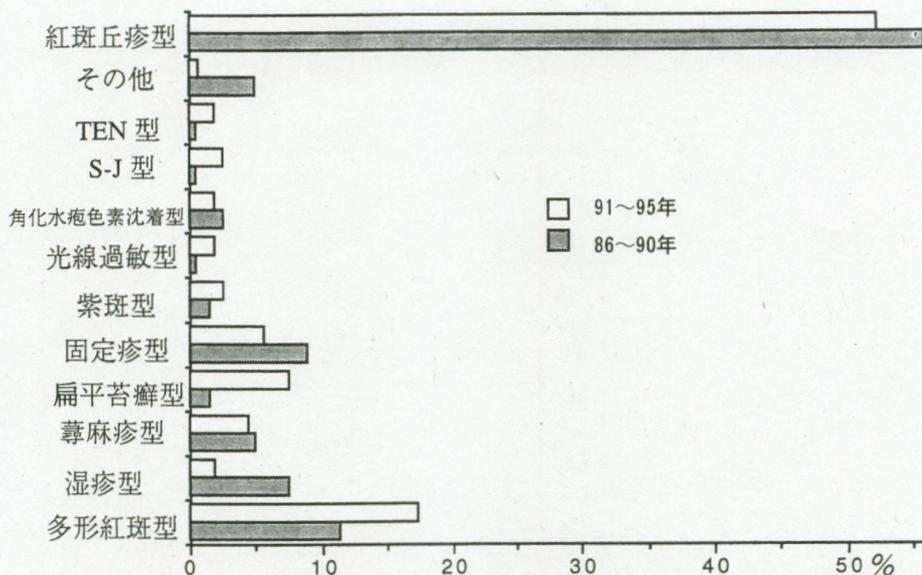


図2 臨床型推移

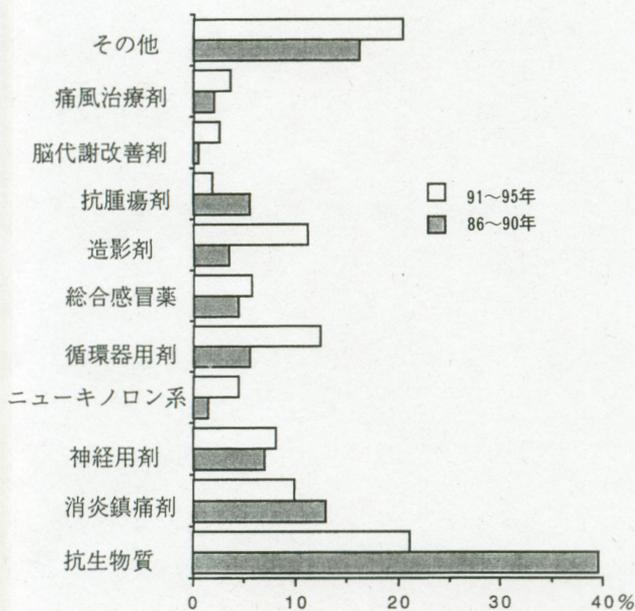


図3 原因薬剤の推移

では、紅斑丘疹型、固定疹型が減少傾向がみられ、多形紅斑型、扁平苔癬型、光線過敏型に増加傾向がみられる。中でも扁平苔癬型の増加が著明である。スチーブンス・ジョンソン型 (S-J 型)、TEN 型という重症型も幾分増加傾向にある。この理由は不明であるが、重症型の原因薬剤は広範囲にわたるが、特に中枢神経系作用薬が最も多く報告⁴⁾されているので、近年の高齢者増加に伴う神経用剤投与頻度の増加が一因かもしれない。当科の統計 (図3) でも、原因薬剤として神経用

剤、脳代謝改善剤の増加が認められる。また、他の報告¹⁾²⁾に比べて、当科では紅皮症型が少ないが、この理由は不明である。

3. 原因薬剤

原因薬剤を表3に示した。抗生物質は最も多く、全体の33.3%に及ぶ。その内訳はペニシリン系、セフェム系が大部分であるが、他の報告^{1)~3)}と同様にセフェム系がペニシリン系を凌駕している。

消炎鎮痛剤は12.3%と2番目に多いが、ほとんどが非ピリン系 (非ピラゾロン系) によるものである。高血圧治療薬を含む循環器用剤は11.5%とかなりの比率を占め、特に図3に示したように最近5年間で増加傾向がみられる。高齢者に対する薬剤使用頻度の増加に伴うと推定される。5年ごとの原因薬剤の変動をみると、抗生物質は頻度が減り、循環器用剤のほかに神経用剤、ニューキノロン系抗菌剤、造影剤、その他の薬剤が増加傾向がみられる。宮内ら¹⁾が述べたように、原因薬剤が多岐にわたる傾向が最近まで続いているようである。表4に薬疹発生薬剤と発生数を薬剤の種類別に示した。薬疹発生数の多い薬剤が必ずしも薬疹を起こしやすいわけではなく、施設による使用頻度の違いを考慮しなくてはならない。当院における使用頻度から推定すると、抗生物質ではアンピシリンをはじめとしたペニシリン

表3 原因薬剤のうちわけ

原因薬剤 (計 390 例)	例数 (%)
抗生物質 130 例 (33.3%)	
ペニシリン系	38 (9.7%)
セフェム系	59 (15.1%)
テトラサイクリン系	9 (2.3%)
その他	24 (6.2%)
消炎鎮痛剤 48 例 (12.3%)	
ピリン系	4 (1.0%)
非ピリン系	43 (11.0%)
消炎酵素剤	1 (0.25%)
化学療法剤 14 例 (3.6%)	
抗結核剤	3 (0.8%)
サルファ剤	11 (2.8%)
抗腫瘍剤	14 (3.6%)
痛風治療剤	12 (3.1%)
循環器用剤 45 例 (11.5%)	
サイアザイド系降圧剤	2 (0.5%)
非サイアザイド系降圧利尿剤	2 (0.5%)
β-ブロッカー	2 (0.5%)
ACE 阻害剤	6 (1.5%)
Ca 拮抗剤	17 (4.4%)
その他	16 (4.1%)
神経用剤 26 例 (6.7%)	
バルビタール系	3 (0.8%)
カルバマゼピン	7 (1.8%)
ヒダントイン系	7 (1.8%)
その他	9 (2.3%)
造影剤 26 例 (6.7%)	
イオヘキソール	19 (4.9%)
イオパミドール	6 (1.5%)
その他	1 (0.25%)
総合感冒薬	16 (4.1%)
その他	46 (11.8%)
不明	13 (3.3%)

表4 主な薬疹発生薬剤と発生数 (1986~95 年)

薬剤名 (市販名)	薬疹発生数
塩酸セフォチアム(パンスポリン)	9
セフメタゾールナトリウム(セフメタゾン)	8
ピペラシリンナトリウム(ペントシリン)	7
塩酸ミノサイクリン(ミノマイシン)	7
アモキシシリン(サワシリン)	6
ラタモキシセフナトリウム(シオマリン)	5
セファクロル(ケフラール)	5
塩酸バカンピシリン(バカシル)	5
アンピシリン(ピクシリン)	4
フルモキシセフナトリウム(フルマリン)	4
セフゾナムナトリウム(コスモシン)	4
スパルフロキサシン(スパラ)	2
イオパミドール(イオパミロン)	6
イオヘキソール(オムニパック)	19
ジクロフェナックナトリウム(ボルタレン)	5
チオプロフェン酸(スルガム)	4
メフェナム酸(ポンタール)	4
スリンダク(クリノリル)	3
塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサ)	8
ニフェジピン(アダラート)	5
カプトプリル(カプトリル)	3
ST 合剤(バクタ)	9
サラゾスルファピリジン(サラゾピリン)	2
フェニトイン(アレピアチン)	7
カルバマゼピン(テグレート)	6
ゾニサミド(エクセグラン)	4
アロプリノール(ザイロリック)	12
テガフル(フトラフル)	9
塩酸チクロピジン(パナルジン)	5
チオプロニン(チオラ)	3

系が比較的薬疹を生じやすい可能性がある。その他、スパルフロキサシンも最近、使用可能になり、わずかの期間で日光過敏型薬疹が2例認められた。神経用剤ではフェニトイン、カルバマゼピンは以前から薬疹発症の報告が多いが、ゾニサミドも4例の紅斑丘疹型の薬疹がみられたのは注目に値する。非イオン性ヨード系造影剤による遅延型薬疹⁵⁾⁶⁾も話題になっているが、当科においても最近5年間で増加傾向がみられる(図3)。これは使用頻度の増加と、診断する皮膚科医側が以前に比べ、造影剤の薬疹により多くの注意を払っている可能性も考えられる。

4. 薬疹の臨床型と原因薬剤の関係(表5)

紅斑丘疹型は抗生物質が42.2%を占めるが、消炎鎮痛剤は7.5%、循環器用剤は7.5%、造影

表5 薬疹の臨床型と原因薬剤 (1986~95年)

	抗生物質	消炎鎮痛剤	化学療法剤	抗腫瘍剤	痛風治療剤	循環器用剤	神経用剤	造影剤	総合感冒薬	その他
紅斑丘疹型 計 199 例	84 (42.2%)	15 (7.5%)	7 (3.5%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)	15 (7.5%)	13 (6.5%)	19 (9.5%)	9 (4.5%)	29 (14.6%)
多形紅斑型 計 51 例	11 (21.6%)	7 (13.7%)	1 (2.0%)		2 (3.9%)	4 (7.8%)	6 (11.8%)	6 (11.8%)	3 (5.9%)	11 (21.6%)
湿疹型 計 18 例	3 (16.7%)			2 (11.1%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)		2 (11.1%)	5 (27.8%)
蕁麻疹型 計 17 例	7 (41.2%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)			1 (5.9%)		1 (5.9%)	1 (5.9%)	4 (23.5%)
扁平苔癬型 計 16 例					1 (6.3%)	10 (62.5%)	1 (6.3%)			4 (25.0%)
紫斑型 計 7 例	2 (28.6%)	1 (14.3%)			1 (14.3%)		1 (14.3%)			2 (28.6%)
固定疹型 計 27 例	3 (11.1%)	18 (66.7%)							4 (14.8%)	2 (7.4%)
光線過敏型 計 4 例	2 (50.0%)						1 (25.0%)			1 (25.0%)
角化水疱 色素沈着型 計 8 例				8 (100%)						
スチーブンス・ ジョンソン型 計 5 例					1 (20%)		2 (40%)		1 (20%)	1 (20%)
TEN 型 計 4 例		1 (25%)	1 (25%)			1 (25%)				1 (25%)
その他 計 11 例	5 (45.5%)			2 (18.2%)		1 (9.1%)	1 (9.1%)			2 (18.2%)

剤は 9.5%と全体的にあらゆる薬剤でよくみられる臨床型といえる。多形紅斑型も多種の薬剤で高頻度にみられる。固定疹型は消炎鎮痛剤と総合感冒薬で 80%を占めている。S-J 型や TEN 型という重症型では抗生物質はむしろ少なく、神経用剤、循環器用剤、消炎鎮痛剤など多岐にわたるのが特徴である。扁平苔癬型は、高血圧治療薬をはじめとする循環器用剤が原因の 62.5%を占める。

蕁麻疹型は他の報告¹⁾²⁾と同様に抗生物質が 41.2%を占めて、主な原因薬剤となっている。

5. 投与開始から発症までの期間

投与開始から薬疹発症までの潜伏期間は横浜市大の報告²⁾に準じて下記のように 6つの期間に分類した。A:1日未満。B:1~3日。C:4~13日。D:14~1カ月未満。E:1カ月~1年未満。F:1年以上。

調査対象は 1991~95年の5年間の旭川医大の薬疹症例について行った。図4は臨床型別に、図5は原因薬剤別にその潜伏期間を示す。全体的にみると、投与開始後3日以内(A, B)の早期に発症するものが 29.4%, 4日から14日以内に発症するもの(C)が 42.5%, 1カ月以後に発症するもの(E, F)が 20.4%である。

4日以降14日未満という期間は動物実験⁷⁾で通常感作に要する時間であり、この期間(C)が最も多いという結果は、横浜市大の報告²⁾と一致する。またCは、動物実験では強力な adjuvant を伴った感作によってアレルギーが早期に成立する場合に要する期間である⁷⁾。したがって相原⁸⁾からは、感染症や炎症のように adjuvant 効果を伴う条件下で使用する頻度が高い抗生剤、消炎鎮痛剤は、Cの占める割合が多いと述べている。薬剤

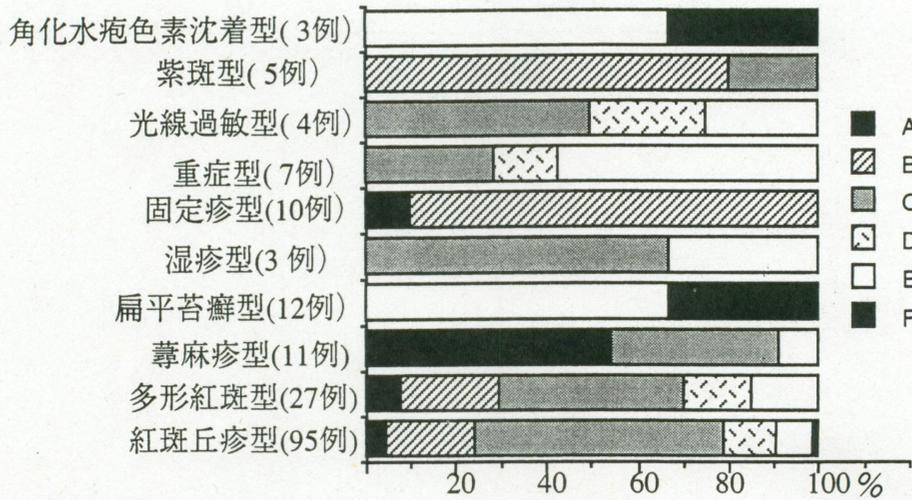


図4 薬疹臨床型と発症期間

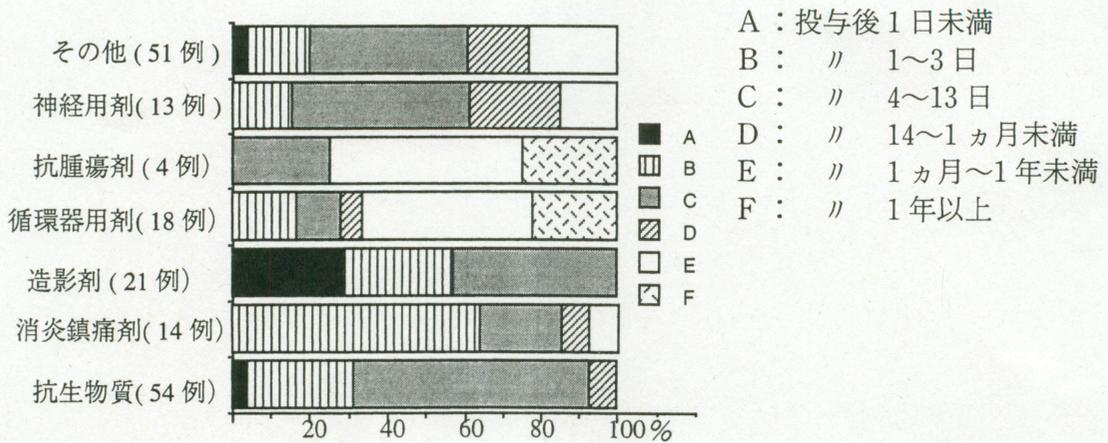


図5 薬剤と発症期間

投与後1日未満 (A) に発症する場合は、以前の投薬ですでに感作が成立した個体へ、同一薬剤または類似の薬剤の投与により皮疹が誘発されたと考えられる。実際に、著者らの経験した造影剤による薬疹でも、1日未満で発症する場合は問診上、病歴上すでに感作が成立していることを確認することが多い。原因薬剤別 (図5) でCの期間が占める割合は、抗生物質が61.1%、造影剤で42.8%、神経用剤で46.2%、その他の薬剤で41.2%であり、やはりCの期間に発症するケースが多い。これに対して循環器用剤はEの期間 (1ヵ月~1年未満) が44.2%、EとFを合わせて66.6%と薬疹発症までの潜伏期間が長いのが特徴である。次に臨床型別 (図4) にみると、紅斑丘疹型は原因薬剤として抗生剤、神経用剤、造影剤などが多いため、Cの占める割合が大きい。多形

紅斑型や湿疹型もCの割合が大きく、同様の理由が考えられる。

扁平苔癬型はすべて1ヵ月以上で、1年以上の期間を示すのも30%以上みられる。重症型 (TEN型とS-J型) はCが28.6%であるのに対してEが57.1%であり、潜伏期間としては、紅斑丘疹型と扁平苔癬型のちょうど中間に位置している。

紫斑型はBが80%、蕁麻疹型はA、B合わせて90.9%であり、これらの臨床型は比較的早期に発症する傾向があるが発症機序は単一でなく、症例数も少ないので、簡単に評価できない。

6. DLST 陽性率

DLSTを施行した40例について表6にまとめた。DLST陽性率は40例中16例 (40%) であった。臨床型別の陽性例は、紅斑丘疹型が14例中

表6 DLST を施行した症例

結果	症例	年齢・性	原因薬剤(市販名)	臨床型
(+)	1	73 男	パロチン	多形紅斑型
	2	19 男	サワシリン	紅斑丘疹型
	3	48 男	セフメタゾン	紅斑丘疹型
	4	28 女	ザイロリック	湿疹型
	5	51 女	プルフェン	紅斑丘疹型
	6	81 男	ニボラジン	固定疹型
	7	59 女	バラシリン	紅斑丘疹型
	8	78 女	ヘルベッサー	多形紅斑型
	9	75 女	サーミオン	扁平苔癬型
	10	41 女	リマチル	紅斑丘疹型
	11	56 男	アレピアチン	多形紅斑型
	12	64 女	デパス	扁平苔癬型
	13	37 女	ナロンエース	多形紅斑型
	14	69 男	フトラフル	角化水疱色素沈着型
	15	44 男	サラゾピリン	紅斑丘疹型
	16	19 男	イスコチン	TEN 型
(±)	17	88 女	ブリザイド	扁平苔癬型
	18	28 男	エクセグラン	紅斑丘疹型
(-)	19	62 男	ナイキサン	固定疹型
	20	59 女	ソランタール	紅斑丘疹型
	21	61 男	リスモダン	多形紅斑型
	22	74 女	ザイロリック	湿疹型
	23	50 男	メキシチール	紅斑丘疹型
	24	19 女	サリドン	紅斑丘疹型
	25	28 女	ビクシリン	紅斑丘疹型
	26	57 男	パナルジン	多形紅斑型
	27	57 男	テオドール	Gibert 型
	28	45 男	テグレートール	スチーブンス・ジョンソン型
	29	77 女	アグラート	扁平苔癬型
	30	70 女	ベルジピン	扁平苔癬型
	31	25 女	クラリシッド	多形紅斑型
	32	43 女	オーグメンチン	紅斑丘疹型
	33	69 女	アルファロール	多形紅斑型
	34	80 男	カプトリル	扁平苔癬型
	35	83 男	エクセグラン	スチーブンス・ジョンソン型
	36	83 男	ケタス	紅斑丘疹型
	37	17 男	サラゾピリン	紅斑丘疹型
	38	68 女	ザイロリック	スチーブンス・ジョンソン型
	39	45 女	ザイロリック	多形紅斑型
	40	47 女	ダーゼン	TEN 型

6例(42.9%)、多形紅斑型が9例中4例(44.4%)、扁平苔癬型が6例中2例(33.3%)、湿疹型が2例中1例(50%)であった。特に紅斑丘疹型、多形紅斑型では比較的陽性率も高く、*in vitro*の検査としては有用性があると思われた。麻上ら⁹⁾も、紅斑丘疹型薬疹の陽性率は42%と報告している。

7. 貼布試験

貼布試験を施行しえた症例は、21例で表7にまとめた。21例中9例(42.9%)が陽性であった。臨床型別の陽性例は、紅斑丘疹型2例中1例(50%)、扁平苔癬型5例中1例(20%)、多形紅斑型5例中1例(20%)、湿疹型3例中3例(100%)、重症型5例中3例(60%)であった。

症例数が少なくはっきりした傾向はつかめない

表7 Patch test を施行した症例

結果	症例	年齢・性	原因薬剤(市販名)	臨床型
陽性 (+~++)	1	5 女	ボルタレン	TEN 型
	2	28 女	ザイロリック	湿疹型
	3	49 女	サワシリン	紅斑丘疹型
	4	78 女	ペルサンチン	扁平苔癬型
	5	74 女	ザイロリック	湿疹型
	6	78 女	ヘルベッサー	多形紅斑型
	7	48 女	テトラミド	湿疹型
	8	45 男	テグレートール	スチーブンス・ジョンソン型
	9	47 女	ダーゼン	TEN 型
陰性	10	88 女	ブリザイド	扁平苔癬型
	11	56 男	ヒダントイン	多形紅斑型
	12	77 女	アダラート	扁平苔癬型
	13	70 女	ペルジピン	扁平苔癬型
	14	25 女	クラリシッド	多形紅斑型
	15	69 女	アルファロール	多形紅斑型
	16	63 女	カプトリル	扁平苔癬型
	17	69 男	フトラフル	角化水疱色素沈着型
	18	83 男	エクセグラ	スチーブンス・ジョンソン型
	19	83 男	ケタス	紅斑丘疹型
	20	45 女	ザイロリック	多形紅斑型
	21	19 男	イスコチン	TEN 型

が、少なくとも湿疹型は陽性率が高く、再投与試験が困難な重症型でも60%と陽性率が高く、有用性が高いと思われた。

(1996年11月1日受理)

-----文 献-----

1) 宮内裕子ほか：皮膚臨床, 32: 287-292, 1990

2) 相原道子ほか：臨皮, 41: 1045-1051, 1987
 3) 東 禹彦：皮膚, 27: 994-1005, 1985
 4) 福田英三ほか：西日皮膚, 53: 70-76, 1991
 5) 秋山正基ほか：日皮会誌, 100: 1057-1060, 1990
 6) 浅野さとえほか：皮膚臨床, 32: 1073-78, 1990
 7) Ptak W et al: J Exp Med, 151: 362-375, 1980
 8) 相原道子ほか：皮膚病診療, 9: 707-714, 1987
 9) 麻上千鳥ほか：皮膚科 Mook, No 16, 吉田彦太郎ほか編, 金原出版, 1989, 57-66 頁