

教育講演

薬 疹

東京女子医科大学 皮膚科学

肥 田 野 アキラ
ヒ タ ノ アキラ

(受付 平成2年10月8日)

Drug Eruption

Akira HIDANO

Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical College

Skin symptoms are the most frequently observed adverse reactions to drugs. In the department of dermatology, 1~2% of outpatients and roughly 4% of in-patients suffer from drug eruptions. Recent increase of exanthematic type due to iohexol (Omnipak®) was stressed. More than half of the patients belongs to exanthematic type, and at times, accompanies with fever and liver dysfunction. Erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, urticaria, photosensitive, and eczematous type are also observed. Along with the progress of pharmaceutical industry, new types of drug reactions appear every year.

はじめに

薬物治療の副作用 (adverse reactions) としての皮膚症状は、きわめて高頻度にみられる上、多彩である。これらのうち皮膚の表面に外から作用して起きたものは接触皮膚炎として扱い、外用以外のルートで作用したものをすべてを広義の薬疹として扱う。

薬疹が皮膚科診療上どの位のウェイトを占めるかという点、外来患者中では1~2%とされており、皮膚科入院患者中では、たとえば1989年度当科についていうと、312例中12例 (3.8%) を占めた。これは最も重症のタイプの薬疹と考えてよい。次に文献上でのウェイトを探ってみると、皮膚科専門誌である「皮膚科の臨床」誌の1988年に掲載された原著は302編あり、そのうち薬疹に関するものは20編 (6.6%) を占めた。また、東京女子医大薬剤部から出されているドラッグインフォメーション1989年版¹⁾に掲載された医薬品副作用文献情報 (世界中の全科に関する) 661件のうち、皮膚科に関するものはアナフィラキシーを含め、101件 (15.3%) に達している。したがって、あらゆる皮

疹をみた場合薬疹は必ず念頭におくべきものといえる。

1968年 WHO は、オーストラリア、カナダ、米国、ニュージーランド、オランダ、西独、イギリス、アイルランド、チェコスロバキアからの24,085例 (1968年2月~1969年12月) の報告を集めた²⁾。図1は系統器官別分布を示すが、皮膚に起こった副作用 (薬疹) が神経系、胃腸系をおさえて首位

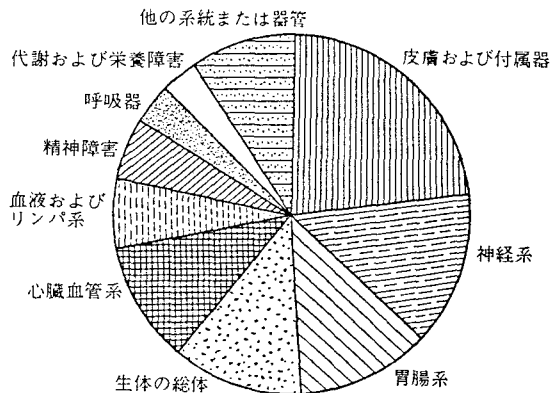


図1 1968年3月から1969年12月までに報告された有害反応の系統器官別分布 (WHO²⁾, 1970)

表1 発症機序による薬疹の分類

1. アレルギー性
2. 非アレルギー性
1) 薬理学的作用による
a 本来の薬理作用
b 蓄積
2) 特異体質
3) 薬剤の間接作用 (ヘルクスハイマー反応など)

を占めている。

分 類

薬疹の分類には、発症機序によるもの、皮疹の形態によるもの、薬物の種類によるもの、薬物の剤形によるもの等がある。

1. 発症機序による分類 (表1)

発症機序は大きくアレルギー性と非アレルギー性に分けられる。前者はCoombs-Gellの型でI型、II型、III型、IV型に分類するが、実際問題としてどの型かと明快に決定するのは困難なことが多い。また、graft-vs-host型のものもあるといわれている。非アレルギー性としては薬理作用によるものもあるが、多くは特異体質というような解釈がされている。

2. 薬物の種類による分類

大きく分ければ内用薬、坐薬、注射薬となる。いずれも一旦血中に入ってから作用するのが普通だが、例外的に注射薬が局所的に作用する場合もある。たとえば、抗癌剤の点滴漏れによる皮膚壊死のようなもので、薬疹としては例外的な型である。

理論的にいえば、あらゆる薬物は薬疹を起こしうるが、実地上は薬疹を起こしやすい薬と起こしにくい薬とがあることは事実である。橋本は、薬疹発生指数という概念を提唱し、ある薬剤10万回の使用につき起こった薬疹の件数を表した。表2は野村³⁾による1980~82年の3年間に弘前大病院においてみられた薬疹症例数を薬剤投与回数(総使用量÷常用量で推定)で除し10万倍したものである。アンピシリンがずばぬけて高い値を示しており、テガフル(フトラフル[®])がこれについている。

表2 薬疹発生指数(野村³⁾)

薬 剤 名	指 数
アンピシリン	11.70
テガフル	5.28
アモキシリン	1.11
グルテチミド (ドリデン [®])	0.69
カルバマゼピン (テグレート [®])	0.57
セファレキシン	0.56
ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン [®])	0.50
メフェナム酸 (ボンタール [®])	0.40
バルプロ酸ナトリウム (デバケン [®])	0.32
トリクロルメチアジド (フルイトラン [®])	0.32
クレステン	0.24

薬疹の原因となる薬物は、何といっても使用回数によって左右されるので、時代、国柄によって大差があることを忘れてはならない。

因みに1990年になってから日本皮膚科学会東京地方会で報告された薬疹の原因は、メキタジン(ゼスラン[®])による日光過敏型、テノキシカムによる光線疹、オフロキサシンによる固定疹、塩酸クロミブラミンによる光線疹、ミノサイクリンによる痒疹、サラゾピリンおよびサイアザイドによる光線疹、シアナミド、トリベノシド(ヘモクロン[®])、リマプロスト(オバルモン[®])などがある。

最近注目を浴びているのは、診断用薬としてのイオヘキソール(オムニパーク[®])である。水溶性非イオン性造影剤で、副作用が少ないとされ、尿路、血管撮影、脳脊髄撮影と広く用いられ、CTの造影に頻用されている。本剤の場合、初回造影では5~7日後に発症するものが多く、2回目以降は当日、または翌日に発症することが多いのが特徴である。皮疹は汎発疹型が多く、発熱や白血球増多を伴う例もある。浅野⁴⁾によると、本剤と副生成物でパッチテストが陽性を示したという。

3. 臨床型による分類

最も古くから知られていた固定薬疹のほか、最近の薬学の進歩により種々の製剤が実用化されるにつれ、色々のタイプが出現してきた。表3は主な臨床型とその原因として頻度の高い薬剤名である。

固定疹は同一個所に何度も反復して生じる特徴を持ち、境界鮮明な紅斑で始まり、しばしば水疱

表3 薬疹の臨床型と主な原因薬剤

固定薬疹型	ピリン剤, バルビタール, サルファ剤, 非ステロイド消炎剤
播種状紅斑丘疹型	抗生剤, 抗てんかん剤, 非ステロイド消炎剤
多形滲出性紅斑型	抗生剤, バルビタール, ピリン剤, 抗てんかん剤, 非ステロイド消炎剤
TEN型	抗生剤, アロプリノール, バルビタール, 抗てんかん剤, サルファ剤, アセチルサリチル酸, 非ステロイド消炎剤
蕁麻疹型	ペニシリン, チオウラシル, アセチルサリチル酸, ヨード造影剤, インスリン, 各種ワクチン, プロカイン
光線疹型	クロルプロマジン, クロロサイアザイド, グリセオフルビン, 非ステロイド消炎剤
湿疹型	プロカイン, 非ステロイド消炎剤, 抗癌剤
エリテマトーデス型	ヒドララジン, プロカインアミド, ジフェニルヒダントイン
扁平苔癬型	金製剤, 塩酸ピリチオキシシン, シンナリジン
座瘡型	コルチコステロイド, ACTH, ヨード剤, ブロム剤, ヒダントイン, 炭酸リチウム
紫斑型	ヒダントイン, ペニシリン, コルチコステロイド
紅皮症型	金製剤, ペニシリン, クロルプロマジン, バルビタール, 水銀剤, 非ステロイド消炎剤
天疱瘡型	D-ペニシラミン, アンギオテンシン変換酵素阻害剤, 塩酸ピリチオキシシン

を生じる。また、消退後に色素沈着を長く残し患者を悩ませる。灼熱感を訴えることが多い。ピリン剤は、ピラゾロン系消炎剤でスルピリンとフェニルプタゾンなどがある。なお、アスピリンは、ピラゾロン系でないのでピリン剤ではない。1988~89年当科でみられた固定疹の原因と推定された薬は、抗生剤(セファクロル, セフロキシム, ミノサイクリン), 抗菌剤(オフロキサシン), 抗炎症剤(アセトアミノフェン, ピロキシカム, メフェナム酸), 中枢神経剤(フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン)等であった。

播種状紅斑型は、汎発疹型とか中毒疹型といわれることもある。広範囲に小さい紅斑ないし丘疹(maculopapule)が播種状に生じたものであり、現在最も多くみられるタイプである。この型は、発熱, 粘膜疹, リンパ節腫脹, 肝障害を伴うことが少なくなく, ウイルス感染症との鑑別にしばしば苦慮する。その原因薬を松本⁵⁾は表4のように記している。断然多いのがβラクタム系抗生剤であるが, そのほかの抗生剤もみられている。

表4 汎発型薬疹の原因薬剤(松本⁵⁾, 1976-81)

β-ラクタム系	127
テトラサイクリン系	14
マクロライド系	6
アミノ糖類	5
サルファ剤	7
ピラツオロン	21
アセチルサリチル酸	14
バルビツレート	10
非ステロイド消炎剤	9
ヨード	7
リファンピシン	3
決定不能	
抗生物質	28
感冒薬	32
その他	20

多形紅斑型は個疹が滲出性紅斑から成り、汎発疹型よりも多少大きい傾向がある。粘膜症状が著しく、口唇や外陰のびらんや痂皮が著しいのはStevens-Johnson型と呼ばれる。TEN (toxic epidermal necrolysis)型またはLyell型というのは広範囲に皮膚がペロリとむけて浅いびらん面を呈する重態なタイプである。Coombs-GellのIV型に属するもののほか、graft-vs-host型もあるといわれている。生命予後の不良なことがあるので、強力な治療が必要である。

蕁麻疹型は個疹が膨疹を呈するものであり、播種状紅斑型や多形紅斑型との移行もある。個疹の持続は蕁麻疹よりも長い。

光線疹型は、日光露出部に限局して紅斑や丘疹を生じたもので、サイアザイド薬では後に白斑と色素斑の複雑に混合した白斑黒皮症を残すことが多い。

湿疹型では、丘疹のほか小水疱や水疱を生じ、掻痒も著しい。

このほかの特殊なタイプがいくつか知られている。エリテマトーデス型では、蝶形紅斑や凍瘡様皮疹など全身性エリテマトーデスに類似した皮疹を呈するのみならず、血中抗核抗体やLE現象陽性となることがある。扁平苔癬型は脳代謝賦活薬、脳循環改善薬などによることが多い関係上、老人で近年増加しているものである。手背などに扁平な丘疹を生じ、組織学的にも苔癬に近い(典型的

でない)。座瘡型はステロイドの長期内服や注射によって生じるもので、頻度は高い。ACTH やヨードによって生じることもある。紫斑型は点状紫斑や斑状出血を呈するもので、ステロイドによるものはステロイド紫斑と呼ばれ、真皮結合織の疎鬆化による。薬剤による血小板減少によるものは、普通このタイプには含めない。紅皮症型は全身の皮膚が潮紅するもので重篤なタイプである。大きな水疱を来すものは天疱瘡型といい、組織学的には表皮内水疱を呈する天疱瘡タイプ(Dペニシリンによるものなど)と表皮下水疱を呈する類天疱瘡タイプとある。これも重篤である。

そのほかには結節型(ブロム剤などによる下腿の慢性結節)、結節性紅斑型(急性の紅斑~結節で圧痛がある)、褥瘡型(圧迫部に水疱を生じ潰瘍となるものでバルビツール酸など睡眠剤大量内服によるものが多い)、色素沈着(砒素、粉ミルク中毒、抗癌剤などによる)、角化症(砒素によるポーエン病型)、爪変化(ジメチルクロルテトラサイクリンによる爪の融解、プチラミンによる黄色爪など)、多毛性(コルチコステロイド、フェニトイン、アンドロジェンなどによる)、脱毛症(抗癌剤による頭髮のびまん性脱毛がしばしばみられ、レチノイドによるものもある)、皮膚壊死(クロレラ製剤内服後露光部に起こる壊死、抗癌剤注射部位やグリセオールの輸液ポンプによる点滴漏れ)、薬物沈着(銀皮症など)、皮膚硬化(プレオマイシンなどで強皮症様の硬化、手指変化を来す)などが知られている。

統 計

1. 外来における薬疹の頻度

1970年前後における外来統計として、東北大0.99%、関東通信病院0.90%、富山市民病院1.4%、京都府立医大1.29%、弘前大3.8%と報告されている³⁾。

2. 年齢別(表5)

薬疹の発生率は性差はないが、年齢との関係は深い。小児で薬疹は著しく少ないが、これに反し、老人では著しく多い(野村ら³⁾によると60歳台で7.8%)。老人は多剤を服用していることが多いが、薬物の使用頻度以上に薬疹が起こりやすいと考え

表5 年齢別頻度(野村³⁾, 1973-82)

	男	女	計
0~9歳	21(1.0)	21(0.9)	42(1.0)
10~19歳	30(2.5)	37(2.2)	67(2.3)
20~29歳	34(2.2)	77(3.6)	111(3.0)
30~39歳	45(4.8)	65(4.9)	110(4.9)
40~49歳	66(6.3)	65(5.1)	131(5.7)
50~59歳	54(6.5)	70(7.2)	124(6.9)
60~69歳	60(8.9)	39(6.5)	99(7.8)
70歳以上	34(8.3)	16(4.9)	50(6.8)
	344(4.0)	391(3.7)	735(3.8)

例(%)

られている。これには老化による薬物代謝の異常や相互作用も関係しているのだろう。

3. 年代別

投薬内容が変化するにつれて薬疹も次々と変化しており、年代別統計を up to date に把握することは難しい。歴史的に固定疹が有名になったのはアンチピリン疹としてであり、その後砒素剤による9日目紅斑(Milian)なども知られてきた。ペニシリンによるアナフィラキシーショックが社会問題となった頃には、米国で年間300例の死亡事故があったとされている。

筆者自身在职した機関における統計をみると1952年専売公社東京病院で1,185名中26名(2.2%)、1962年東京警察病院で5,402名中85名(1.6%)、1986年東京女子医大皮膚科外来統計でみると7,409名中小児14,成人146,計160名(2.1%)であったから、近年特に増加しているとは必ずしもいえない。日野ら⁹⁾は九大における明治39年から昭和55年まで75年間の統計を整理し、昭和40年(1965)以前1%未満だったのが41年から1%を超えるようになり、最初の60年間の平均0.31%に比し、最近15年間は1.22%と増加していると述べている。

診 断

皮疹をみた場合、薬疹に関連した診断上の問題点として下記の5項目があげられる。

- 1) 薬疹かどうか(薬疹の可能性はどの位あるか)
- 2) 薬疹とすればどの薬によるか

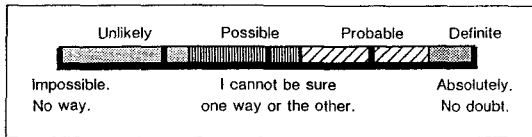


図2 薬疹の可能性の考え方⁷⁾

- 3) 薬疹とすれば代りとして何を推薦できるか
- 4) 検査による原因薬の確認
- 5) 副作用情報報告

第1の、薬疹かどうかは、診断する医師がまず念頭におかねばならぬ点で、これを欠いては2項以下への進展はありえない。播種状紅斑または固定疹をみた場合は、必ず薬疹の可能性を考えるべきであるが、それ以外でも、説明困難な変化を認めた場合には一応薬疹というものも考えつつ診断を進める。その場合、薬疹の可能性は図2⁷⁾の左端(可能性なし)から右端(確実)の間どこかに位置するはずであり、possibleなのかprobableなのかdefiniteなのか、大ざっぱな見当ぐらいはつけなければならない。

第2の、原因薬にしても、A、B、Cの3つの薬を使っていたとすると、Aはprobable、Bはpossible、Cはimpossibleという目安をつけることが望ましい。患者が薬歴を述べない場合には、積極的に薬の使用を確かめる必要がある。

薬疹を診断すると同様に、薬疹でないという診断も大切であり、ことに近年のように薬害ではないかと疑って受診する患者が多い点からも、また他科の主治医からの要請上からも、薬疹でないという診断は重要である。図2のどの辺に位置するかの見当をつけることは熟練した皮膚科医にしかできない仕事といえる。

よい薬歴をとることは、深い専門的知識を要し、かつ時間もかかる。その場合に注意すべきことは以下の通りである。

- 1) あらゆる薬が薬疹を起こしうると考えよ。
- 2) 原因は内服薬と限らない。あらゆる経路から薬は入る。
 - a. 内服
 - b. 注射
 - c. 噴霧、吸入、うがい

- d. 点眼、点鼻
- e. 肛門坐薬、腔坐薬、腔タンポン
- f. 膀胱・腔洗浄、洗腸
- g. 歯科治療、ことに抗生剤コットンなど
- h. 胸腔、腹腔、髄腔への注入
- i. 広範囲びらん皮膚面からの吸収

3) 内服薬については、発病の直前から10日前までチェックせよ。抗体が産生されて抗原抗体反応を起こして薬疹を生ずる場合、抗体産生には7日位を要するから、その間の薬歴が必要である。9日前から3日前まで内服して、現在は服んでいない薬による場合もある。このような薬歴は患者が一気に思い出すはずもないので、ヒントを与え、一晚よく考えて少しずつ思い出してもらおう。他科入院患者については、看護記録が最も頼りになる。

4) 患者は(残念ながら多くの医師もそうだが)薬の種類について強い偏見を抱いており、ある特定の薬(たとえばピラゾロン系)に帰そうとして他の薬歴を否定する傾向があるので、その情報にふりまわされないこと。

薬疹に関する検査法

検査法に関しては、多くの試みにも拘らず、いまだ決定的な手段は確立されていない。一般的には危険のない試験管内の方法が望ましいが、現段階では血清を用いるIgE-RAST法、リンパ球を用いたlymphocyte stimulation test(LST)が施行されているが、その陽性率は高いとはいえず、実用に役立つところには達していない。

一方、in vivoの方法で危険の少ないのはパッチテストで、湿疹型では高い陽性率を示し、汎発疹型、多型紅斑型、紅皮症型、TEN型でも比較的有力なデータとなる。固定疹には病変部位にパッチテストをすると、陽性の結果がえられやすい。もっとも試薬の濃度に世界共通の基準はなく、純品で常に各種薬品を備えておくのも不可能であって、実地上いくつもの問題がある。蕁麻疹型では皮内反応、日光疹型は光パッチテストまたは内服後光線試験を行う。

最も信頼性の高いのは内服テストであるが、これとても100%の再現性があるわけではない。内服

量について常用量の1/50の微量から始め（フェノバルビタールなど）陰性なら少しずつ量を増して反復検査すべしという人もいれば、テトラサイクリン固定疹などは常用量を1回服んだだけでは出ず、2～3日間常用量を連用する必要がある。TEN型や紅皮症型では危険なので禁忌である。以上のような理由から薬疹だと思われても確診に至らない場合が残念ながら少なくない。

治 療

まず疑わしい薬を中止したうえ、原因となった薬を体内から追い出すことが必要で、最もよいのは点滴による wash out である。Stevens-Johnson型とかTEN型など非常に重症の場合は、副腎皮質ステロイドを注射（リンデロン® 20mg より漸減）または内服（プレドニン® 60mg より漸減）で用いることもある。使うなら思い切り大量に用い、中途半端な量をダラダラと用いない。その他、対症的に抗プラスミン剤や抗ヒスタミン剤内服など。外用療法は疹型にもよるが一般には意義が少ない。

そして、軽快したら薬剤決定のための検査をすべきだが、ステロイド中止後でなければならず、あまり先に延ばすと患者とのコンタクトがとりにくくなる。

おわりに

薬剤がますます多用されるにつれて、薬疹の重要性は増しつつある。ことに新しい薬剤の開発に伴って、従来記載されたことのない発疹型が現れることもあり、そのような場合、文献調査のみに頼ると解答の得られないこともある。時代に応じた知識をもって先入観にとらわれず対処していくことが望まれる。

文 献

- 1) 東京女子医科大学病院薬剤部薬品情報室：医薬品副作用文献情報—1989年版—。ドラッグインフォメーション 17：1990
- 2) Heusghem C, Lechat P：薬の好ましくない作用。（石館守三，小林龍男 監訳），pp175-176，広川書店，東京（1978）
- 3) 野村和夫，沢村大輔，鈴木真理子ほか：最近10年間における薬疹の統計的観察，特に薬疹発生指数について。皮膚臨床 26：35-40，1984
- 4) 浅野ささえ，市川栄子，大江麻理子ほか：イオヘキソール（オムニパーク）による薬疹。皮膚臨床 32：1073-1078，1990
- 5) 松本鏖一，林 正幸：富山市民病院における薬疹の実態（第2報）。皮膚臨床 25：377-382，1983
- 6) 日野由和夫，永江祥之介，和田秀敏：九大皮膚科75年間の薬疹の統計。西日皮膚 43：924-927，1981
- 7) Shear NH：Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. Arch Dermatol 126：94-97，1990