

## 原著

# 名寄市立総合病院最近5年間の薬疹の統計的観察

眞鍋 公 柏木 孝之

### はじめに

様々な病態に応じて投与される薬剤は年々多種多様化し、薬疹の臨床型および原因薬剤も変遷がみられる。このような現状を理解し、近年の薬疹の傾向を把握することは临床上重要な意義があると思われる。今回、筆者らは、名寄市立総合病院皮膚科における最近5年間(1992. 10-1997. 9)の薬疹症例を集計し、統計的観察を行ったので報告する。

### 対象と方法

1992. 10 - 1997. 9 の5年間に名寄市立総合病院皮膚科を受診し、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。さらに調査しえた範囲内で薬剤投与開始からの薬疹発生までの期間、薬疹の治癒期間、薬疹出現時の一般血液検査についても検討した。再投与試験、貼付試験、および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、病歴から薬剤との因果関係が認められ、なおかつ他の原因となりうる疾患を合併していない例、およびその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。臨床型は旭川医大皮膚科の報告に準じて分類した<sup>1)</sup>。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、原因薬剤を2剤まで絞り込むことができた場合、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剤以上であり、特定できない症例は原因不明とした。リンパ球幼若化試験(DLST)は民間検査機関(BMLおよびSRL)に依頼して行った。患者リンパ球と被疑薬剤を培養し、<sup>3</sup>H-thymidine 取り込みにより評価、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。貼付試験は、被疑薬を白色ワセリンに10-50%の濃度に調剤し、フィンチャンパーで主に背中に貼付した。貼付後48時間で判定し、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。

### 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49名、女74名、計123名で(男女比1:1.51)、同期間新患総数の0.88%を占める。性別は女性に多い傾向があるが、新患総数の男女比も1:1.22であり、有意差はない。ここ5年間では、薬疹患者全体の増加傾向はみられない。

年齢分布を図1に示す。30歳代の緩やかなピークと60歳代のピークが認められる二峰性を示す。最近の報告では多少の年代のずれはあるものの、60歳代にピークを持つ一峰性の傾向がいわれている<sup>1)2)3)4)</sup>。自験例の年齢分布は二峰性を示すものの、50歳以上の占める割合が約6割を占めており、この理由として、中高年齢層の人口増加と、

Key Words : 薬疹, 統計, 原因薬剤, 臨床像, 臨床検査成績

Statistical studies on drug eruptions at department of dermatology, Nayoro City Hospital for five years

Akira Manabe, Takayuki Kashiwagi

Department of Dermatology, Nayoro City Hospital

名寄市立総合病院 皮膚科

それに伴う薬剤投与量の増加が考えられる。

## 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58.9%を占めている。次に多いのが多形紅斑型で16.9%、湿疹型が5.6%となる。他の報告でも、紅斑丘疹型が最も多い。最近の傾向として、光線過敏型の増加傾向と固定疹型の減少傾向が報告されているが<sup>1)4)5)</sup>、当科においても

光線過敏型は4.03%、固定疹型は0.81%であり、92年以前の結果がないので、一概にはいえないが同様の傾向にあると推測される。

当科においては紫斑型が3.23%と比較的多く見られるが、その理由として主な原因薬剤であるセフェム系抗生物質、消炎鎮痛剤の使用頻度の増加が一因かもしれない。

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
1992	1315	9 (0.68)	4	5
1993	2671	34 (1.27)	16	18
1994	2589	17 (0.66)	4	13
1995	2590	22 (0.85)	11	11
1996	2443	20 (0.82)	7	13
1997	2317	21 (0.91)	7	14
計	13925	123 (0.88)	49	74

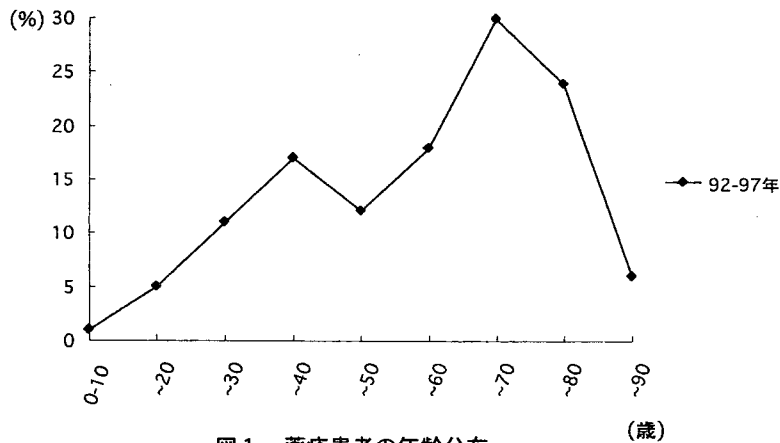


図1. 薬疹患者の年齢分布

表2. 臨床型別頻度

臨床型	例数	%
紅斑丘疹型	73	58.9
多形紅斑型	21	16.9
湿疹型	7	5.6
蕁麻疹型	5	4.03
光線過敏型	5	4.03
紫斑型	4	3.23
固定疹型	1	0.81
扁平苔癬型	1	0.81
スチーブンス・ジョンソン型	1	0.81
TEN 型	1	0.81
その他	5	4.03
	124	

### 3. 原因薬剤

原因薬剤を表3に示した。抗生物質の頻度が最も多く、29.7%を占める。その内訳としてはセフェム系が最も多い。最近の傾向として、セフェム系と同様に頻度の高かったペニシリン系の減少およびニューキノロン系の増加が報告されているが<sup>1)4)</sup>、当施設でも同じ傾向を示唆する結果である。

消炎鎮痛剤は19.5%と2番目に多いが、大部分が非ピリン系によるものである。最近の報告では、循環器用剤、造影剤に増加傾向がみられるが、当施設でも造影剤が9.4%と比較的高率を占める。近年の傾向として原因薬剤が多岐に亘る点が指摘されているが<sup>1)3)</sup>、我々の統計においてもその傾向が明らかである。

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ければならない。当施設での使用頻度から推定すると、抗生物質のスパルフロキサシン、クラリスロマイシン、子宮収縮抑制薬であるリトドリン塩酸塩で比較的薬疹を生じやすい可能性がある。

#### 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17.9%を占めるが、総合感冒薬8.3%、消炎鎮痛剤6.9%、造影剤6.2%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。光線過敏型は全例、抗生物質(ニューキノロン系)である。

#### 5. 薬剤投与開始から発症までの期間

薬剤を投与してから薬疹が発症するまでの期間について、臨床型および原因薬剤との関連をそれぞれ表6、表7に示した。臨床型で全体的にみると、投与開始後3日以内の早期に発症するものが40.4%、4日から13日以内に発症するものが32.4%、1ヶ月後に発症するものが6.6%である。原因薬剤で全体的にみると、投与開始後3日以内の早期に発症するものが42.2%、4日から13日以内に発症するものが28.9%、1ヶ月後に発症するものが10.9%である。

4日以降14日未満という期間は、通常感作に要する時間であり、この期間が最も多いという結果が各施設から報告されている<sup>1)2)4)</sup>。当施設では、

表3. 原因薬剤のうちわけ

原因薬剤 (計128例)		例数(%)
抗生物質	38例(29.7%)	
	ペニシリン系	5(3.9)
	セフェム系	15(11.7)
	テトラサイクリン系	2(1.6)
	ニューキノロン系	5(3.9)
	マクロライド系	5(3.9)
	その他	6(4.7)
消炎鎮痛剤	25例(19.5%)	
	ピリン系	1(0.78)
	非ピリン系	22(17.2)
	消炎酵素剤	2(1.6)
抗腫瘍剤		1(0.78)
循環器用剤	7例(5.5%)	
	サイアザイド系降圧剤	1(0.78)
	非サイアザイド系降圧利尿剤	2(1.6)
	β-ブロッカー	1(0.78)
	Ca拮抗剤	2(1.6)
	その他	1(0.78)
神経用剤	8例(6.3%)	
	カルバマゼピン	5(3.9)
	その他	3(2.3)
造影剤	12例(9.4%)	
	イオヘキソール	8(6.3)
	イオメプロール	2(1.6)
	その他	2(1.6)
総合感冒薬	11例(8.6%)	11(8.6)
その他		19(14.8)
不明		7(5.5)

投与開始後3日以内の早期発症例が最も多かったが、詳しくみると1日から3日以内の発症例が過半数を占めている。この期間はすでに感作が成立

していたか、今回の投薬で感作されたのかの判断は難しい<sup>2)</sup>。ゆえに当施設でも全体としては4日から13日以内に発症するものが最も多いと考える。また、この期間は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り<sup>6)</sup>、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、この期間の占める割合が多いと述べている<sup>7)</sup>。原因薬剤別でこの期間が占める割合は、造影剤が41.2%、神経用剤で37.5%、抗生物質で34.2%であり、やはりこの期間に発症するが多い。薬剤投与後1日未満に発症する場合は、以前の投薬ですでに感作が成立した個体へ、同一または類似の薬剤の投与により皮疹が生じたと考えられる。実際に筆者らの経験した造影剤による薬疹でも、この期間に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。これに対し循環器用剤は、1年以上の期間が42.9%、1ヶ月から1年未満の期間を合わせると57.2%と薬疹発症までの潜伏期間が長いのが特徴である。同じ傾向は神経用剤にもみられる。次に臨床型別にみると、紅斑丘疹型、多形紅斑型で4日から13日以内に発症する割合が大きい。これは、これらの臨床型の原因薬剤として抗生剤、神経用剤、造影剤などが多いためと考えられる。湿疹型では発症までの期間が13日以内が28.6%、14日から1ヶ月未満が28.6%、蕁麻疹型では発症までの期間が13日以内が50%、14日から1ヶ月未満が50%であり、1ヶ月未満のいずれの期間にも満遍なく発症する傾向がある。光線過敏型では発症

表4. 主な薬疹発症薬剤と発症数

薬剤名(市販名)	薬疹発症数
スバルフロキサシン(スバラ)	4
クラリスロマイシン(クラリス)	4
セフジニル(セフゾン)	4
セフォベラゾン(スルベラゾン)	3
アモキシシリン(サワシリン)	3
ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)	4
ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン)	3
チアラミド塩酸塩(ソランタール)	2
インドメタシンファルネシル(インフリー)	2
スリダク(クリノリル)	2
イオヘキソール(オムニパーク)	8
イオメプロール(イオメロン)	2
ニフェジピン(アダラート)	1
ニカルジピン塩酸塩(ベルジピン)	1
ピソプロロールフマル酸塩(メインテート)	1
カルバマゼピン(テグレトール)	5
チクロピジン塩酸塩(パナルジン)	4
アセタゾラミド(ダイアモックス)	2
リトドリン塩酸塩(ウテメリン)	2

表5. 薬疹の臨床型と原因薬剤

	抗生物質	消炎鎮痛剤	抗腫瘍剤	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(78例)	26(17.9%)	10(6.9%)	1(0.7%)	4(2.8%)	6(4.1%)	9(6.2%)	12(8.3%)	10(6.9%)
多形紅斑型(25例)	3(2.1%)	6(4.1%)			1(0.7%)	4(2.8%)	3(2.1%)	8(5.5%)
湿疹型(7例)	1(0.7%)	2(1.4%)					1(0.7%)	3(2.1%)
蕁麻疹型(6例)		2(1.4%)					1(0.7%)	3(2.1%)
光線過敏型(5例)	5(3.5%)							
紫斑型(4例)	1(0.7%)	2(1.4%)						1(0.7%)
固定疹型(1例)		1(0.7%)						
扁平苔癬型(1例)				1(0.7%)				
S-J型(1例)	1(0.7%)							
TEN型(2例)		2(1.4%)						
その他(6例)		2(1.4%)						4(2.8%)

表 6. 薬疹臨床型と発症期間

	1日未満	1～3日	4～13日	14～1カ月未満	1カ月～1年未満	1年以上
紅斑丘疹型 (78例)	16(20.5%)	20(25.6%)	27(34.6%)	11(14.1%)	3(3.8%)	1(1.3%)
多形紅斑型 (25例)	4(16%)	6(24%)	11(44%)	3(12%)	1(4%)	0(0%)
湿疹型 (7例)	2(14.3%)	0(0%)	2(14.3%)	2(14.3%)	1(14.3%)	0(0%)
蕁麻疹型 (6例)	2(33.3%)	1(16.7%)	0(0%)	3(50%)	0(0%)	0(0%)
光線過敏型 (5例)	0(0%)	1(20%)	0(0%)	2(40%)	2(40%)	0(0%)
紫斑型 (4例)	0(0%)	0(0%)	1(25%)	1(25%)	2(50%)	0(0%)
固定疹型 (1例)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
扁平苔癬型 (1例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
S-J型 (1例)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
TEN 型 (2例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)
その他 (6例)	1(16.7%)	1(16.7%)	2(33.3%)	2(33.3%)	0(0%)	0(0%)

表 7. 薬剤と発症期間

	1日未満	1～3日	4～13日	14～1カ月未満	1カ月～1年未満	1年以上
抗生物質 (38例)	5(13.2%)	12(31.6%)	13(34.2%)	6(15.8%)	2(5.3%)	0(0%)
消炎鎮痛剤 (25例)	5(20%)	5(20%)	6(24%)	6(24%)	3(12%)	0(0%)
抗腫瘍剤 (1例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)
循環器用剤 (7例)	1(14.3%)	0(0%)	2(28.6%)	0(0%)	1(14.3%)	3(42.9%)
神経用剤 (8例)	0(0%)	1(12.5%)	3(37.5%)	2(25%)	2(25%)	0(0%)
造影剤 (12例)	5(41.2%)	2(16.7%)	5(41.2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
総合感冒薬 (11例)	3(27.3%)	6(54.5%)	2(18.2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
その他 (26例)	5(19.2%)	4(15.4%)	6(23.1%)	8(30.8%)	3(11.5%)	0(0%)

表 8. 薬疹臨床型と検査値

	白血球数	好酸球数	CRP	LDH	GOT	GPT	γ-GTP	BUN	Creatinine
紅斑丘疹型	3/39(7.7%)	14/39(35.6%)	11/24(45.8%)	37/40(92.5%)	7/40(17.5%)	9/40(22.5%)	13/39(33.3%)	4/31(12.9%)	13/31(41.9%)
多形紅斑型	2/11(18.2%)	2/11(18.2%)	3/7(42.6%)	8/11(72.7%)	3/11(27.3%)	1/11(9.1%)	4/10(40%)	1/8(12.5%)	2/8(25%)
湿疹型	0/3(0%)	1/3(33.3%)	2/2(100%)	2/2(100%)	0/2(0%)	0/2(0%)	0/2(0%)		
蕁麻疹型					0/1(0%)	1/1(100%)			
光線過敏型	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)		
紫斑型	0/2(0%)	0/2(0%)	0/2(0%)	3/3(100%)	0/3(0%)	1/3(33.3%)	0/3(0%)	0/2(0%)	2/2(100%)
固定疹型	0/1(0%)	0/1(0%)		1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)
扁平苔癬型	0/1(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)
S-J型									
TEN 型									
その他	1/3(33.3%)	0/3(0%)	1/2(50%)	3/3(100%)	1/3(33.3%)	1/3(33.3%)	0/3(0%)	1/2(50%)	2/2(100%)

までの期間が14日から1ヶ月未満と1ヶ月から1年未満を合わせると80%、紫斑型では75%となり、これらの臨床型は比較的遅く発症する傾向がある。固定疹型では発症までの期間が1日から3日以内が100%、扁平苔癬型では発症までの期間が1年以上が100%であり、固定疹型は比較的早期に発症し、扁平苔癬型は遅く発症する傾向があり、これまでの報告と同様であるが<sup>1)4)7)</sup>、症例数も少なく安易には評価できない。

6. 薬疹の臨床型と血液検査値の関係 (表 8)  
薬疹と一般血液検査所見の関係をj知ることにより、初診時の薬疹の診断にその所見が役立たないかを検討した。全体的にみると、異常値を示すのはLDHが90.3%、Creatinineが44.4%、CRPが43.6%、γ-GTPが30%、好酸球数が29.5%である。薬疹の臨床型別で特に差はない。一般血液検査と薬疹との関係については、経験的には論ぜられているものの、実際に検討した報告は意外に少

ない<sup>8) 9)</sup>。これらの報告と比べると白血球数に関して当施設では上昇している頻度が少なく、逆にCreatinine、 $\gamma$  GTPが上昇している頻度が多い。但し、今までの報告例では内服試験前後の検査所見を比較検討しているのに対し、当施設では原則として当科初診時の検査所見を検討しているため、その評価は困難である。

#### 7. 薬疹と治癒期間の関係 (表9、表10)

薬疹の発症時から、我々が治療および経過観察を要しないと判断した時点までの期間を治癒期間とした。紅斑丘疹型では28日未満が80.8%、多形紅斑型では84%、蕁麻疹型では83.7%、光線過敏型では80%、紫斑型および固定疹型では100%である。これらの臨床型は比較的すみやかに治療に反応すると考えられる。これに対し、湿疹型では28日以上が71.4%、扁平苔癬型では100%であり、薬疹の遷延化がみられる。重症型であるS-J型、TEN型では予想どおり、治療に28日以上を要している。原因薬剤別では、造影剤

では比較的すみやかに治癒しているのに対し、循環器用剤で遷延化する傾向がみられる。ただし、薬疹の治療に関して、疑われる薬剤のみ中止した症例、ステロイドの外用のみ施行した症例、ステロイドの静注および内服を試みた症例など、治療法がさまざまなため安易に評価できない部分がある。

#### 8. DLST および貼付試験

DLSTを施行した症例は紅斑丘疹型で2症例施行したが陰性だった。貼付試験を施行しえた症例は4症例で、そのうち2症例で陽性であった(紅斑丘疹型1例、多形紅斑型1例は陰性、TEN型1例、紫斑型1例は陽性)。DLSTは紅斑丘疹型、多形紅斑型で陽性率40%前後と比較的高く、in vitroの検査としては有用性があると言われている<sup>1) 10)</sup>。貼付試験は湿疹型、紅斑丘疹型で比較的陽性率が高いと報告されている<sup>1) 2)</sup>。当施設では症例数も少なく、DLST、貼付試験ともにその傾向を評価することは現時点では控えたい。

表9. 薬疹臨床型と治癒期間

	7日未満	7~13日	14~20日	21~27日	28日以上
紅斑丘疹型 (21/78例) *	18(23.1%)	27(34.6%)	11(14.1%)	7(9.0%)	15(19.2%)
多形紅斑型 (7/25例)	4(16%)	11(44%)	4(16%)	2(8%)	4(16%)
湿疹型 (2/7例)	1(14.3%)	1(14.3%)	0(0%)	0(0%)	5(71.4%)
蕁麻疹型 (0/6例)	2(33.3%)	3(50%)	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)
光線過敏型 (1/5例)	0(0%)	3(60%)	0(0%)	1(20%)	1(20%)
紫斑型 (0/4例)	2(50%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
固定疹型 (0/1例)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
扁平苔癬型 (0/1例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
S-J型 (1/1例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
TEN型 (2/2例)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
その他 (3/6例)	1(16.7%)	2(33.3%)	0(0%)	1(16.7%)	2(33.3%)

\*はステロイドの内服・静注使用症例

表10. 薬剤と治癒期間

	7日未満	7~13日	14~20日	21~27日	28日以上
抗生物質 (9/38例) *	6(15.8%)	16(42.1%)	4(10.5%)	5(13.2%)	7(18.4%)
消炎鎮痛剤 (7/25例)	5(20%)	6(24%)	5(20%)	3(12%)	6(24%)
抗腫瘍剤 (0/1例)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)
循環器用剤 (1/7例)	1(14.3%)	1(14.3%)	0(0%)	2(28.6%)	3(42.9%)
神経用剤 (3/8例)	3(37.5%)	1(12.5%)	2(25%)	0(0%)	2(25%)
造影剤 (5/12例)	6(50%)	4(33.3%)	1(8.3%)	0(0%)	1(8.3%)
総合感冒薬 (3/11例)	3(27.3%)	7(63.6%)	1(9.1%)	0(0%)	0(0%)
その他 (9/26例)	4(15.4%)	7(26.9%)	4(15.4%)	2(7.7%)	9(34.6%)

\*はステロイドの内服・静注使用症例

## おわりに

名寄市立総合病院における薬疹の症例について、1992. 10 - 1997. 9までの5年間につき統計的観察を行った。薬疹は時代とともに病型、原因薬剤の傾向に移り変わりをみせる。将来的に薬剤の適応疾患の拡大や新薬の開発が進むとともに、薬疹の傾向も新たな変遷を示すものと予想される。今後も引き続きさらなる統計的観察が必要である。

なお、本稿を終えるにあたり、院内の薬剤総使用量の調査にご協力いただいた名寄市立総合病院薬務局・深井康邦氏に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 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. 皮膚臨床 39: 399 - 406, 1997.
- 2) 相原道子, 宮川加奈太, 内藤静夫, ほか: 薬疹の統計的観察. 臨皮 41:1045 - 1051, 1987.
- 3) 宮内裕子, 秋田尚見, 太田俊明, ほか: 最近5年間における薬疹の統計的観察. 皮膚臨床 32: 287 - 292, 1990.
- 4) 浅野千秋, 金子高英, 森次龍太, ほか: 弘前大学皮膚科における薬疹の統計的観察 (1988 - 95年). 皮膚臨床 39:1553 - 1558, 1997.
- 5) 東 禹彦: 市立堺病院皮膚科における薬疹の統計. 皮膚病診療 19: 72 - 73, 1997.
- 6) Ptak By W, Rozycka D, Askenase PW et al: Role of antigen-presenting cells in the development and persistence of contact hypersensitivity. J Exp Med 51: 362 - 375, 1980.
- 7) 相原道子, 宮川加奈太, 池澤善郎: 薬疹の統計. 皮膚病診療 9: 707 - 714, 1987.
- 8) 東 禹彦, 松村雅示, 永木公美: 市立堺病院皮膚科における薬疹の統計および薬疹における臨床検査の検討. 皮膚 27:994-1005, 1985.
- 9) 上田清隆, 東 禹彦, 久米昭廣, ほか: 薬疹及び皮疹誘発試験における血液検査結果の検討. 皮膚 39: 233 - 240, 1997.
- 10) 麻上千鳥, 安野秀敏, 越智敬三: in vitro テスト. 皮膚科 Mook, No16. 薬疹と薬物アレルギー, 吉田彦太郎編, 金原出版, 東京, 第一版, 57 - 66, 1989.

