

最近 15 年間の薬疹の動向

朝倉恵美子,* 森 浩 司, 小森 善 文, 高野美紀子,
長谷川哲雄, 小林 涉, 土屋辰司, 小林正則
岐阜勤労者医療協会 みどり病院薬剤部

The Trend of the Drug Eruptions in the Last Fifteen Years

Emiko ASAKURA,* Kouji MORI, Yoshifumi KOMORI, Mikiko TAKANO,
Tetsuo HASEGAWA, Wataru KOBAYASHI, Tatsushi TSUCHIYA and Masanori KOBAYASHI
*Department of Hospital Pharmacy, Midori Hospital, Gifu Laborer's Medical Association,
1-14-24 Kitayama, Gifu 501-3113, Japan*

(Received April 12, 2000; Accepted November 15, 2000)

The drug eruptions are known to often become more severe by the readministration of causative drugs. It is an important theme to prevent the relapse of the drug eruptions. We have been monitoring drug adverse reactions at our hospital since October, 1980. We divided fifteen years from October, 1980 to September, 1995 into three periods; the first period (Oct., 1980-Sep. 1985), the second period (Oct., 1985-Sep., 1990), and the third period (Oct., 1990-Sep., 1995), and discussed the trend of the drug eruptions appeared among these three periods. The number of the drug eruptions increased. But the proportion to the total drug adverse reactions and to the number of patients slightly decreased. The eruptions in women much increased and in the patients of forties or older generations also increased. But in patients of thirties or younger generations decreased. While nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) other than pyridines, antibiotics other than penicillins and cephalosporins and drugs affecting the cardiovascular system and the metabolism tend to increase, pyridines, penicillins, iodine and biliary contrast media tend to decrease. The incubation period before the eruption appeared is less than three days in most antibiotics and anti-inflammatory drugs. But it is more than four days in most drugs for chronic diseases. Other symptoms such as nausea, fever and liver dysfunction were shown in 9.2% of the drug eruptions. In 8.9% of the drug eruptions a relapse of allergic reactions included eruptions were also found. In some cases the drug eruptions exacerbate by re-administration of β -lactam antibiotics. In the case of administration of drugs, it is necessary to pay attention to dermatitis caused by the drugs. And we recognized the importance of the system for the prevention of the relapse of drug eruptions including injections.

Key words—drug eruptions; adverse reactions monitoring; relapse; incubation period; distribution of age and sex

1. 緒言

薬疹とは、主として内服剤、注射剤、坐剤など薬物を全身系統的に、あるいはまれに外用剤、点眼剤、点耳剤などを局所的に使用したとき、吸収された薬物に起因して生じた皮膚及び可視粘膜の病変をいい、¹⁾ 日常臨床でよく遭遇する副作用症例である。薬疹はその症状や病型、原因薬剤が変化しつつも著しい増加傾向がなく、男女性差にその変化はない、また青年年代層の患者が減少する一方、中年年代層の患者が増加する傾向にある^{2,3)}とされている。

薬疹は投与中止により症状が改善する軽度なもので多くが占められているが、薬物の再投与により重症化することが多く見られる。したがって、薬疹の発生を常にモニターし、そしてその再発を防止することは重要な課題である。

このような理由で、当院では 1980 年 10 月から院内副作用モニターシステムを発足させ、薬疹をはじめとする種々の副作用の再発防止、副作用の回避、早期発見などに取り組んで来ている。

したがって、院内副作用モニター制度を開始した 1980 年 10 月から 1995 年 9 月までの 15 年間に院内副作用モニターに報告され、そして副作用データベースに登録された 4380 件のうちから、薬疹と診断された 720 件を抽出し、その動向について検討した。なお、ステロイドによる座瘡は通常薬疹に分類されていない^{4,5)}ため除外した。

2. 方法

非イオン性造影剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) や循環器用薬などの研究開発を考慮し、15 年間の薬疹 720 件を 5 年毎にまとめ、1 期 (1980.10~1985.9)、2 期 (1985.10~1990.9)、そして 3 期 (1990.10~1995.9) にそれぞれ分け、15 年間の

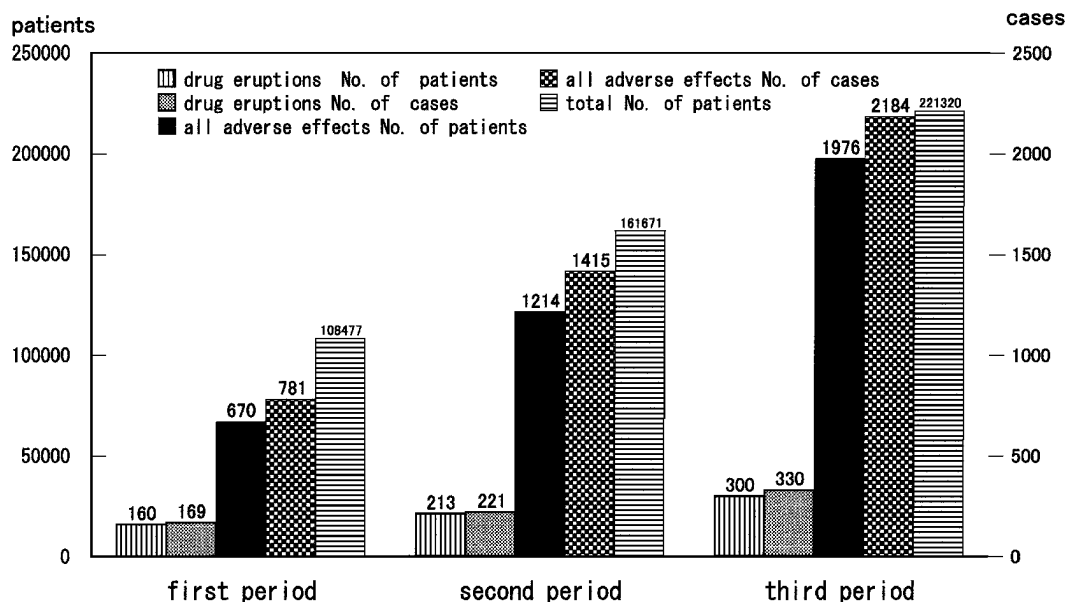


Fig. 1. The Number of Patients, Cases of the Drug Eruptions and the Adverse Effects

総副作用 4380 件と比較しながら年齢別, 性別, 副作用の器官別, 原因薬剤の薬効別などに区分検討した. なお, 副作用の器官別分類はハイタード分類⁶⁾で行った.

3. 結果と考察

1980 年 10 月から 1995 年 9 月までの期間に我々が当院で得た薬疹・副作用報告数と薬疹・副作用症例数を Fig. 1 に示した. Fig. 1 から見られるように, 薬疹, 副作用ともに, 副作用報告数と症例数はほぼ同様の増加傾向を示していることから, 以下の検討は副作用報告数で行った.

3-1. 薬疹報告数の推移 副作用報告数は 1 期 781 件, 2 期 1415 件, 3 期 2184 件と増加し, そのうち薬疹報告数は 1 期 169 件, 2 期 221 件, 3 期 330 件と増加している. また患者数に対する副作用報告数の比は 1 期 0.72%, 2 期 0.88%, 3 期 0.99% と増加しているが, 患者数に対する薬疹報告数の比は 1 期 0.16%, 2 期 0.14%, 3 期 0.15% と増加傾向はみられない. 一方, 副作用に占める薬疹の割合は 1 期 21.9%, 2 期 15.8%, 3 期 14.9% と減少している (Fig. 1). 厚生省副作用モニターによると皮膚・皮膚付属器官症例の割合は 1967.3~1989.3⁷⁾では 15.6%, 1989.4~1995.3⁸⁾では 21.5% と増加する傾向にある. しかし当院では薬疹を含む皮膚・皮膚付属器官症例の割合も 1 期 24.0%, 2 期 18.1%, 3 期 17.2% と減少する傾向にあった.

3.2 薬疹の起因薬剤 起因薬剤の主な薬効別割合の推移を Table 1 に示した. Table 1 から見られるように, 抗生剤が最も多くを占めるが, 1 期 40.9%, 2 期 38.5%, 3 期 36.6% と減少傾向にある. ペナム系抗生剤は 1 期には 17.8% を占めてい

たが 2 期 10.0%, 3 期 10.9% と減少し, セフェム系抗生剤は 1 期 16.6%, 2 期 18.6% であるが 3 期は 14.2% とやや減少している. 逆に β ラクタム系以外の抗生剤は 1 期 6.5%, 2 期 9.5%, 3 期 11.5% と増加している. これは当院において相対的にマクロライド系やニューキノロン系薬剤などの処方が増加していることに起因しているものと考えられる.

次いで多いのは解熱鎮痛消炎剤で, 1 期 21.3%, 2 期 15.8%, 3 期 17.5% であるが, 1 期には 9.5% であったピリン系解熱鎮痛剤は, 2 期 1.8%, 3 期 2.7% と減少しており, サリチル酸系解熱鎮痛剤は 1 期 5.3%, 2 期 2.7%, 3 期 4.5%, 両薬剤以外の NSAIDs は 1 期 6.5%, 2 期 11.3%, 3 期 10.3% となっている. 当院では 1986 年 12 月より感冒に使用する内服薬をアスピリンによる消化器症状やライ症候群のためイブプロフェンに, また頓用で使用する解熱剤をスルピリンによる顆粒球減少症のためメフェナム酸, アセトアミノフェンに処方・採用変更した. また整形疾患領域に用いる注射用サリチル酸系鎮痛剤, 血栓予防目的のアスピリン緩衝錠の使用量が増加してきている. さらに感冒及び整形疾患領域への投与により NSAIDs の使用量が増加しており, これらが上記の要因と考えられる.

3 番目に多いヨード造影剤についてみると, 1 期 14.8%, 2 期 10.5%, 3 期 9.1% と減少しているが, 減少しているのはイオン性造影剤と胆管造影剤であり, 非イオン性造影剤は増加している. これは, 1989 年 3 月から CT を導入し当初はイオン性造影剤を使用していたが, 1990 年 6 月から非イオン性造影剤に切り替えたこと, 1982 年 5 月から胆管造影剤の種類を変更したこと, 及び超音波検査の普及

Table 1. The Percentage of the Effect of the Drug Eruptions during the Three Periods

	First period		Second period		Third period	
Penicillins	30	17.8%	23	10.4%	36	10.9%
Cephalosporins	28	16.6%	41	18.6%	47	14.2%
Antibiotics other than Penicillins and Cephalosporins	11	6.5%	21	9.5%	38	11.5%
Pyridines	16	9.5%	4	1.8%	9	2.7%
Salicylates	9	5.3%	6	2.7%	15	4.5%
NSAIDs other than salicylates and Pyridines	11	6.5%	25	11.3%	34	10.3%
Ionic contrast medium	16	9.5%	19	8.6%	13	3.9%
Non ionic contrast medium	0	0%	3	1.4%	17	5.2%
Biliary contrast medium	9	5.3%	1	0.5%	0	0%
Calcium channel blockers	1	0.6%	3	1.4%	12	3.6%
The drugs affecting cardiovascular system other than calcium channel blockers	4	2.4%	8	3.6%	14	4.2%
Gastrointestinal drugs	5	3.0%	14	6.3%	16	4.8%
Anticonvulsants	4	2.4%	7	3.2%	7	2.1%
DMARDs	4	2.4%	6	2.7%	3	0.9%
Hormones	3	1.8%	6	2.7%	7	2.1%
Anticancer drugs	0	0%	6	2.7%	2	0.6%
Drugs affecting metabolism	5	3.0%	9	4.1%	18	5.5%
Others	13	7.7%	19	8.6%	42	12.7%

により胆管造影剤使用検査そのものが減少したことに起因するものと思われる。

Ca拮抗薬を含む循環器用薬は1期3.0%, 2期5.0%, 3期7.8%と徐々に増加しているが、当院では高血圧や狭心症、心筋梗塞、高脂血症などの循環器疾患で受診する患者が増加しており、様々な化学構造式により特徴を有する新薬の開発などで投与される薬剤の種類も増加していることがその要因と考えられる。

痛風治療薬、糖尿病治療薬、骨粗鬆症治療薬、膵炎治療薬、ビタミン剤、輸液などが含まれる代謝性用薬は1期3.0%, 2期4.1%, 3期5.5%と増加傾向が見られるが、上記と同様の要因と思われる。

3-3. 薬疹の年齢別報告数と起因薬剤 薬疹と副作用報告数の年齢別推移を Fig. 2 に示す。Fig. 2 に見られるように、年齢別薬疹報告数では1期では20才代~40才代をピークとした分布になっているが、2期・3期では40才代以上の報告が増加し、50才代がピークとなっている。一方、副作用の場合は、1期・2期・3期ともに50才代~60才代をピークとした分布になっている。

近年、青年年代層の薬疹は減少し、中高年齢層の薬疹が増えているという報告が多い^{1-3,9)}が、当院でも30才代以下は増加せず、40才代以上が顕著に増加しており、40才代以上の占める割合は1期には50.3%であったが2期69.7%, 3期73.3%と増加している。

起因薬剤の年代別推移を Table 2 に示す。Table 2 に示すように、薬疹報告数が増加傾向にある40

才代以上と増加傾向にない30才代以下に分けて起因薬剤をみると、40才代以上では全年代と同様の傾向がみられ、高血圧や狭心症などの慢性疾患、整形疾患領域などで受診する患者が多いためと考えられた。30才代以下はβラクタム系以外の抗生剤を除いてはピリン系解熱鎮痛剤をはじめとして減少傾向にあるのがみられ、先に記した感冒に用いる解熱鎮痛消炎剤の変更がその大きな要素と考えられた。

3-4. 薬疹の性別報告数と起因薬剤

薬疹報告数の女/男比は1期1.14, 2期1.38, 3期1.31と女性の割合が上昇する傾向にある。副作用報告数では、1期1.03, 2期1.34, 3期1.46と1期ではほぼ同数であった男女比が、3期の女性は男性の約1.5倍になっており、副作用は女性例の増加傾向が著しくみられる。薬疹の場合は一般に投与量にかかわらず出現するが、消化器系や精神神経系の副作用などは投与量の増加とともに増加することが多いので、一般に体重当投与量は男性より女性が多いことから、薬疹より他の副作用で女性の副作用報告数の増加が顕著な要因の1つと考えられる。

15年間では、薬疹の女/男比は1.29で、年代別では10才代では男性が女性を上回り、10才未満、60才代では男女同率、その他の年代では女性が男性を上回っている。副作用でも10才代は男性が女性を上回っている。薬疹の女/男比は池澤ら^{2,3)}遠藤ら¹⁰⁾の報告と一致しているが、北村らの報告⁴⁾では1966年~1975年について男子がやや多く、日野ら¹¹⁾の報告でも1906年~1965年の60年間では男性が女性を上回り1966年~1980年の15年間では

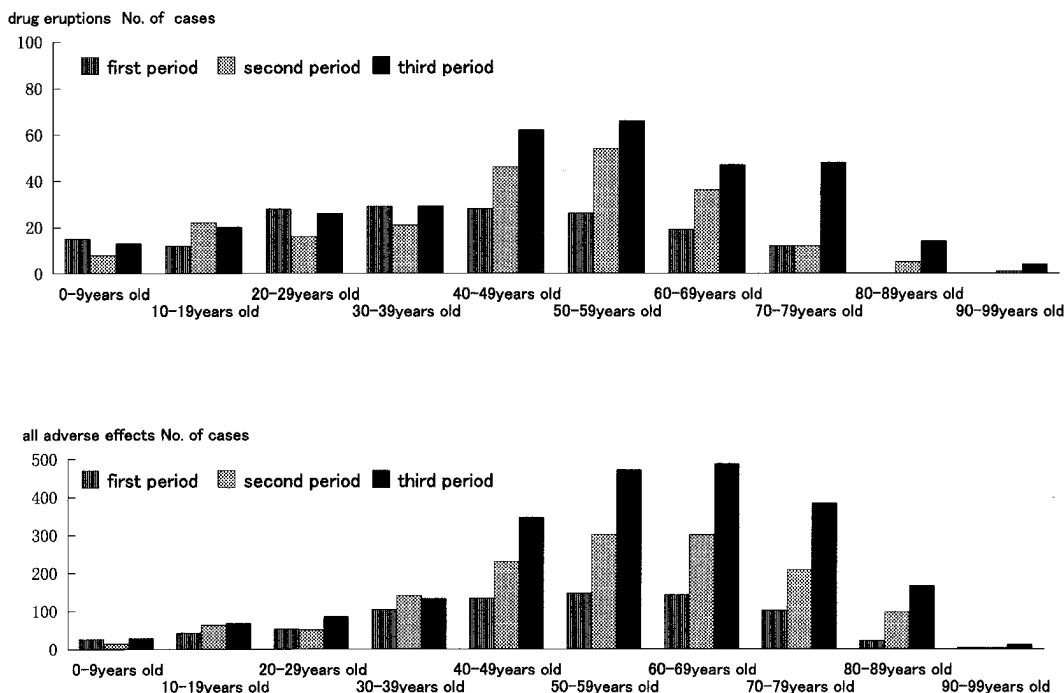


Fig. 2. Number of Cases of the Drug Eruptions and the Adverse Effects among Various Age Group

Table 2. Number of Cases of the Drug Eruptions in 0~39 Years Old and 40~99 Years Old

	First period		Second period		Third period	
	0-39 years old	40-99 years old	0-39 years old	40-99 years old	0-39 years old	40-99 years old
Penicillins	18	12	12	11	17	19
Cephalosporins	16	12	11	30	17	30
Antibiotics other than Penicillins and Cephalosporins	7	4	7	14	13	25
Pyrines	12	4	1	3	2	7
Salicylates	7	2	2	4	3	12
NSAIDs other than salicylates and Pyrines	4	7	11	14	6	28
Ionic contrast medium	6	10	8	11	7	6
Non ionic contrast medium	0	0	0	3	2	15
Biliary contrast medium	2	7	0	1	0	0
Calcium channel blockers	0	1	0	3	1	11
The drugs affecting cardiovascular system other than calcium channel blockers	1	3	0	8	0	14
Gastrointestinal drugs	2	3	3	11	2	14
Anticonvulsants	2	2	1	6	2	5
DMARDs	1	3	1	5	0	3
Hormones	3	0	1	5	0	7
Anticancer drugs	0	0	1	5	0	2
Drugs affecting metabolism	0	5	2	7	3	15
Others	3	10	1	13	13	29

女性が男性を上回るとしており、徐々に女性の割合が増加してきている可能性がある。また10才以下では男性のほうが女性より多く薬疹が発症する¹⁰⁾と

の報告もあるが、一致した見解はないようである。起因薬剤の性別推移をTable 3に示す。Table 3に示すように、解熱鎮痛消炎剤、抗生剤で女性の増

Table 3. Number of Cases of the Drug Eruptions in Men and Women

	First period		Second period		Third period	
	males	females	males	females	males	females
Penicillins	13	17	10	13	13	23
Cephalosporins	15	13	18	23	18	29
Antibiotics other than Penicillins and Cephalosporins	5	6	8	13	16	22
Pyridines	7	9	0	4	4	5
Salicylates	3	6	1	5	5	10
NSAIDs other than salicylates and Pyridines	4	7	6	19	15	19
Ionic contrast medium	11	5	9	10	8	5
Non ionic contrast medium	0	0	1	2	8	9
Biliary contrast medium	3	6	0	1	0	0
Calcium channel blockers	1	0	3	0	4	8
The drugs affecting cardiovascular system other than calcium channel blockers	1	3	4	4	8	6
Gastrointestinal drugs	1	4	7	7	10	6
Anticonvulsants	1	3	4	3	4	3
DMARDs	3	1	2	4	0	3
Hormones	1	2	0	6	3	4
Anticancer drugs	0	0	4	2	1	1
Drugs affecting metabolism	4	1	5	4	9	9
Others	6	7	11	8	17	25

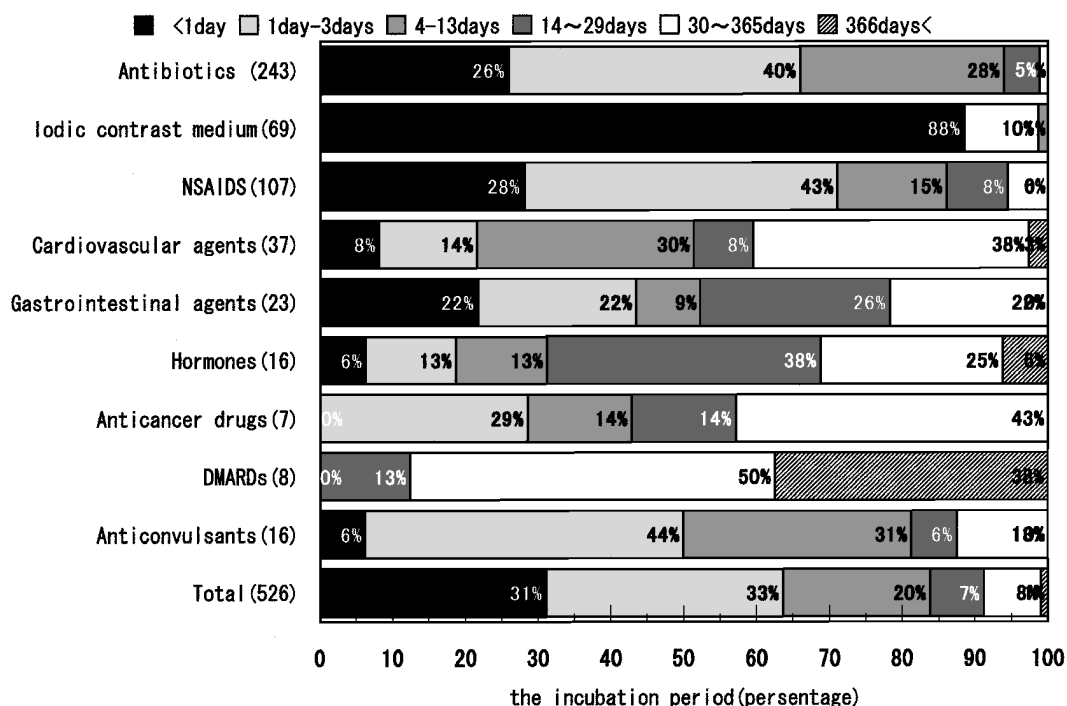


Fig. 3. The Incubation Period till the Drug Eruptions Occurred

加傾向が著しく、循環器用薬や代謝性用薬、消化器用薬、ヨード造影剤などでは男女差はみられなかったが、薬剤を投与した患者の母数も不明のため、この要因は明らかでない。

3-5. 薬疹出現までの潜伏期間 投与開始から薬疹出現までの期間が明確であった526件について、開始から薬疹出現までの日数を調べFig. 3に示した。Fig. 3にみられるように、すでに感作が成

立している場合に起こるとされる^{2,3)}3日間以内の発症の割合は、ヨード造影剤98%、次いで解熱鎮痛消炎剤71%、抗生剤・抗菌剤66%であった。一方、投与により感作が成立し薬疹が発症するとされる^{2,3)}4日間以降の割合が最も多いのは、例数8例と少ないものの抗リウマチ薬で100%、次いで循環器用薬の78%であった。

また、循環器用剤など慢性疾患治療薬は2週間以上経ってから生じる例がおよそ半数を占め、中には1年以上投与してから生じている例もあり、薬剤を投与中に発疹を生じた場合、投与開始からの期間にかかわらず、薬剤起因性を疑う必要があると考えられた。

3-6. 薬疹と同時に出現した副作用症状

薬疹と同時に薬疹以外の副作用症状が報告された症例は15年間の薬疹症例673例中62例9.2%で、抗生剤14例、NSAIDs5例、ヨード造影剤4例などであった。最も多かった症状は吐き気・嘔吐の12例であり、薬疹の関連症状としては発熱9例、肝障害7例などがあり、他に下痢4例、倦怠感3例、浮腫3例などであった。

薬疹との合併症状について、水野ら⁹⁾は薬疹と肝障害の合併例は6.5%と報告しているが、当院では673例中7例1.04%にすぎなかった。薬疹が生じていても肝機能検査が実施できていないことが多いことがその一要因と考えられる。

3-7. 薬疹又はアレルギー症状が複数回生じた症例
薬疹を含むアレルギー症状が複数回出現した症例は15年間の薬疹症例673例中60例8.9%であった。その内訳をみると同一薬剤の再投与が7例、セフェム系薬剤の再投与が9例、ペナム系薬剤の再投与が1例、βラクタム系薬剤の再投与が8例、抗甲状腺薬の再投与が3例、イオン性造影剤の再投与が2例、ピリン系薬剤の再投与が1例、フェノバルビタール含有薬剤の再投与が1例、プロピオン酸系NSAIDsの再投与が1例、H₂RAの再投与が1例であった。また薬疹を含むアレルギー症状を6回生じた例が2例、5回生じた例が2例、4回生じた例が3例、3回生じた例が8例みられた。

同一薬剤再投与例のうち、アミドトリゾ酸メグルミン、メシル酸ガベキサート、金チオリンゴ酸ナトリウム(2例)の再投与例は2回目も重症化せず同様の薬疹が出現していたが、βラクタム系抗生剤再投与例は2回目の投与で薬疹が重症化していた。βラクタム系注射薬が再投与された例はすべて皮内テストで陰性を確認してから投与されているが薬疹を生じており、皮内テスト陰性であってもβラクタム系注射薬の再投与には注意が必要であることが示唆された。中にはセファレキシン、ミノサイクリン及びセフォチアムで薬疹既往例にピペラシリンが投与され、アナフィラキシーショックを生じた症例も報告されている。βラクタム系経口薬をβラクタム

系薬剤で薬疹既往例に口含試験で安全性を確認してから投与した場合は薬疹を生じていない。βラクタム系経口薬が再投与され薬疹が生じた例は他院からの紹介例又は患者の自己判断服用例であり、セフピミゾールで薬疹の既往のある看護婦がセファクロールを自己服用しアナフィラキシーショックを生じた症例もみられており、βラクタム系薬剤の再投与は剤型に関わらず注意すべきと考えられた。

4. まとめ

1980年10月から開始した副作用モニターの蓄積により種々の再発防止対策をとっており、カルテには副作用既往歴欄を設け、その副作用既往歴を確認後調剤し、副作用既往歴を直接患者にも確認してから渡薬している。そのチェックシステムの充実と共に内服薬、外用薬による薬疹の再発は防止できるようになってきている。現在では副作用既往歴を薬剤部の副作用データベースからカルテ処方簿に出力し、患者にも副作用既往歴を処方都度薬剤情報とともに渡すことにより、医師、薬剤師、患者の3段階のチェックで副作用の再発を防ぐようにしており、¹²⁾薬剤師の処方チェック、服薬指導により未然に防止できた薬疹も数知れずある。しかし、セデスGで薬疹の既往歴がある患者にスルピリン注が投与され薬疹が出現した例など、注射薬の場合には有効に機能しないことがあり、再検討が必要と考えられる。また、βラクタム系抗生剤に対する薬疹既往例にβラクタム系注射薬を再投与する場合、すべて皮内テストで陰性を確認して投与されているが薬疹を再発している例があり、皮内テストを過信すべきでない。

15年間の薬疹の起因薬剤をみると、ピリン系及びサリチル酸系薬剤の使用量減少に伴い若年層の薬疹は減少しているが、中高年層で増加している。中高年層に投与される薬剤は、感冒などの急性疾患治療剤に加えて生活習慣病など慢性疾患治療剤があり、後者の薬剤は様々な化学構造式により特徴を有する薬剤が開発され投与される薬剤の種類も増加してきており、中高年層の薬疹増加の大きな要因となっていると考えられる。慢性疾患に使用される薬剤は、薬疹出現までの潜伏期間が長い場合もあり、原因薬剤の確定が困難なことを経験する。薬剤投与中あるいは投与後に新たな皮膚症状が出現あるいは増強する場合には薬剤起因性を疑う必要がある。また薬効が全く異なっても構造式が類似している薬剤もあり、慢性疾患治療薬の交差過敏性にも注意する必要がある。このような結果から、薬剤を投与する場合には、常に薬剤起因皮膚症状の出現に留意し、注射薬を含む薬疹再発防止システムを構築することが改めて重要であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Honda M. "Yakushin to Seshokuhifuen," ed.

- by Yajima J., Yakugyojifosha, Tokyo, 1998, pp. 76-79.
- 2) Ikezawa Y., "Zukai Yakushin no Menekigaku," Tanabe Seiyaku, Osaka, 1988, pp. 19-24.
 - 3) Aihara M., *Hifubyoshinryo*, **9**, 707-714 (1987).
 - 4) Kitamura N., Kimura K., Sonoda T., Shinozima H., Tsuyuki S., Nonami E., Yasuda T., *Hifurinsyo*, **19**, 1037-1040 (1977).
 - 5) Mizuno J., Nagaoka H., Ikezawa Y., Nagai R., *Yokohama Medicine*, **34**, 152-153 (1983).
 - 6) Odashima Pharmaceutical Information Center, "HYTARD," Odashima, Hanamaki, 1991, pp. 11-3.
 - 7) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, "Iyakuhin Fukusayo Yoran," Medical Information eXpress, Tokyo, 1991, pp. 1464-1682.
 - 8) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, "Iyakuhin Fukusayo Yoran[volume 2]," Medical Information eXpress, Tokyo, 1998, pp. 1085-1277.
 - 9) Fukuda E., Imayama S., *Nishinichihifu*, **53**, 70-76 (1991).
 - 10) Yoshikawa K., "Medemiru Yakushin," ed. by Koduka K., *Medicine and Drug Journal*, Tokyo, 1998, pp. 99-15.
 - 11) Hinoyoshi K., Nagae Y., Wada H., *Nishinichihifu*, **43** 924-927 (1981).
 - 12) Asakura E., Mori K., Komori Y., Takano M., Hasegawa T., Kobayashi W., Tsuychiya T., Kobayashi M., *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*, **36**, 339-342 (2000).

