

薬疹

内田 尚之

徳島市民病院皮膚科

(平成13年4月27日受付)

本邦皮膚科における薬疹の統計によれば、1980年代から1990年代にかけて60歳以上の薬疹患者は増加傾向にある。高齢者の人口増加、薬剤の長期連用や多剤併用による薬剤投与量の増加などの現状を反映しているものと思われる。

高齢者にみられる薬疹の臨床像は光線過敏症型、苔癬型、播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、紅皮症型などの頻度が高い。播種状紅斑丘疹型と多形紅斑型は各年齢層でも最も多い病型であり、高齢者に頻度の高い病型は光線過敏症型と苔癬型といえる。この2型の原因薬剤としては、抗菌剤(特にニューキノロン系)、循環器系薬剤(ACE阻害剤、βブロッカー、Ca拮抗剤、降圧剤など)、非ステロイド型消炎鎮痛剤、抗腫瘍剤などの報告が多い。

当科における最近4年間の薬疹統計を検討したところ、60歳以上で多くみられた薬疹のタイプは多形紅斑型、固定疹、紫斑型、蕁麻疹型、光線過敏症型であった。また造影剤による薬疹が増加していた。

はじめに

最近の高齢化社会を反映してか、高齢者(概ね60歳以上)の薬疹が増加傾向にある。高齢者に多い薬疹の特徴あるいは薬疹の臨床像とその原因薬剤について本邦皮膚科の文献に基づいて概説した。また当科において平成9年から12年にかけての4年間にみられた薬疹を集計し、その特徴を述べた。

1. 本邦における高齢者の薬疹について

(1) 薬疹の年齢別統計

弘前大学¹⁾の1953年から1987年の薬疹統計によれば、1973年以降は年齢が高くなるにつれて薬疹の発生頻度が増加し、60歳代にそのピークが認められるように

なった。横浜市立大学²⁾の1978年から1990年の統計では、61歳以上の薬疹患者は1987年～1990年は32.0%と増加している(図1)。また旭川医大³⁾の統計では1986年～1990年と1991年～1995年を比べると、前者では20歳代と50～60歳代の二峰性のピークだが、後者では60歳代のみピークを示した。九州大学⁴⁾の75年間の統計によると、1906年～1967年の61歳以上の薬疹は全薬疹患者の5.0%だが、1966年～1980年では15.5%と増加している。更に1980年から1994年の薬疹情報^{5,6)}やその他の報告⁷⁾でも高齢者における薬疹の増加が指摘されている。近年の高齢者の人口増加とそれに伴う薬剤投与量の増加が一因と考えられている。

(2) 高齢者の薬疹の特異性

まず第一に高齢者は複数の疾患あるいは慢性疾患に罹患していることが多い。そのため数多くの薬剤を併用する傾向にあり、当然薬疹は起こりやすくなる。また多剤併用は、その相互作用により薬疹が発症しやすくなると考えられている⁸⁾。第二は高齢者と若年者では薬物に対する反応性に違いがある^{8,9)}。すなわち、高齢者では消化管からの吸収が低下、吸収された薬物の分布が若年者と違う、肝機能の低下により薬物の代謝が若年者と異な

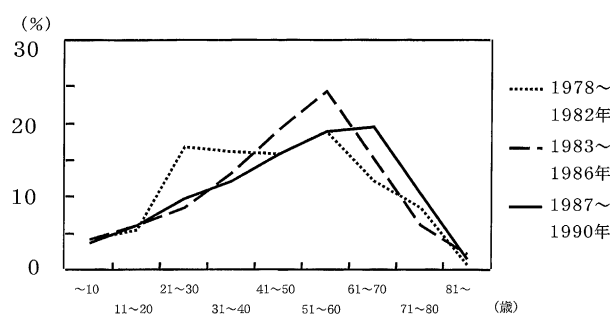


図1. 薬疹の年齢分布(文献2)より引用)

る、腎機能の低下による薬物排泄能に変化がみられる等が指摘されている。高齢者ではこれらの生体の機能低下と薬剤の長期多剤併用とが複雑に関連して薬疹が多く生じると推測されている⁸⁾。

(3) 高齢者の薬疹の臨床型

全年齢層における薬疹の病型別頻度で最も多いのは播種状紅斑丘疹型(46.6%)であり、以下、多形滲出性紅斑型(11.3%)、紅皮症型(7.3%)、湿疹型(6.8%)、蕁麻疹型(4.9%)、苔癬型(4.0%)、固定疹型(3.3%)、紫斑型(2.9%)、光線過敏型(2.7%)、その他となっている¹⁰⁾。通常、各年齢層を通じてよくみられる薬疹のタイプは播種状紅斑丘疹型と多形滲出性紅斑型である。ところで高齢者ではどのようなタイプの薬疹の頻度が高いのだろうか。東京都老人医療センターにおける高齢者(本論文の統計では65歳以上の新患が対象)の薬疹の病型分類では、播種状紅斑丘疹型が約40%と最も多く、次いで苔癬型、多形滲出性紅斑型の順であり、この3型で約70%を占めている¹¹⁾(表1)。高齢者の薬疹においても普通にみられるタイプは播種状紅斑丘疹型と多形滲出性紅斑型であり、各年齢層に共通である(ただし苔癬型を除いた場合)。

それでは他の年齢層に比べ高齢者に頻度の高い薬疹はどのようなタイプなのか文献的に検討した。1972年からの8年間における一国立病院皮膚科の統計¹²⁾では60歳以上の老人に比率の高い薬疹は扁平苔癬型、紅皮症型、光線過敏性皮膚炎型の3病型であった。また大沢ら²⁾は苔癬型と光線過敏症型は60歳以上の占める割合が圧倒的に多いと述べている(図2)。1984年から1989年までの本邦皮膚科で報告された薬疹872例を集計した福田ら⁵⁾は

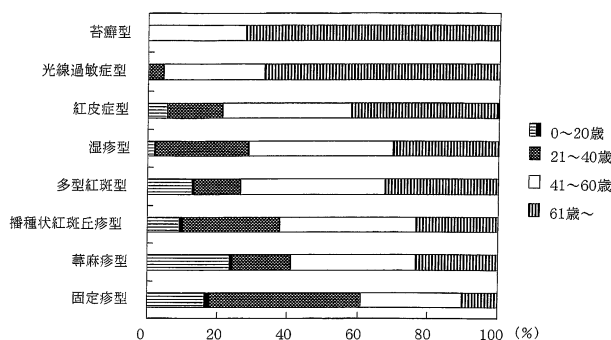


図2. 各病型別の年齢分布(文献2)より引用)

60歳以上の薬疹の病型別分類頻度では光線過敏症型が最も多く、次いで苔癬型の順であったと報告している(表2)。各年齢層を通じて最も多い播種状紅斑丘疹型と多形滲出性紅斑型は高齢者では順位が下がっている。ただし、この統計は普通よくみられる播種状紅斑丘疹型や多形滲出性紅斑型は報告されないことも多く(当然珍しいタイプは報告されやすいので、報告例が多くなる)、この2つのタイプの絶対数が少ない訳ではない。いずれにせよ、最近の報告では高齢者の薬疹としては光線過敏症型と苔癬型の頻度が高くなっているのが特徴的といえる。

(4) 高齢者の薬疹の原因薬剤

福田ら⁵⁾の統計によれば、高齢者(60歳以上)の薬疹の原因薬剤は循環器作用薬20.5%、抗炎症薬17.9%、代謝性医薬品12.3%、以下、抗生物質、化学療法剤、中枢神経作用薬、抗悪性腫瘍薬、末梢神経系作用薬、抗アレルギー薬の順であった(表3)。また横浜市大の統計¹²⁾では、抗菌剤32.3%、循環器系薬剤25.2%、消炎鎮痛剤8.9%、抗悪性腫瘍薬7.1%、抗痙攣剤6.2%、消化器系

表1. 高齢者の薬疹(文献11)より引用)

播種状紅斑丘疹型	41.3(%)
苔癬化型	16.3
多形紅斑型	12.6
日光疹型	4.0
固定疹	3.4
猩紅熱型	2.9
蕁麻疹型	2.6
紫斑型	1.1
TEN型	1.1
紅皮症型	0.9
湿疹型	0.6
その他	13.2

表2. 高齢者の発疹型別頻度(文献5)より引用)

光線過敏症型	21.0(%)
苔癬化型	15.5
播種状紅斑丘疹型	13.6
多形紅斑型	8.1
紅皮症型	5.2
水疱型	4.9
固定薬疹	4.9
TEN型	4.5
蕁麻疹型	3.2
皮膚粘膜眼症候群型	1.9
その他	17.2

薬剤3.0%の順になっている。高齢者ではその疾患（高血圧、心疾患などの循環器疾患や糖尿病、悪性腫瘍、感染症など）を反映して、当然これらの治療薬による薬疹が多くなっている。

2. 当科における薬疹について(平成9年～平成12年)

(1) 年齢・年度別の患者数(図3)

平成9年の薬疹患者は24人でそのうち60歳以上は15人(薬疹患者数に対する割合は62.5%)であった。以下、60歳以上の占める割合は平成10年は32人中14人(43.8%)、平成11年は43人中23人(53.5%)、平成12年は36人中23人(63.9%)であった。全年齢層に対する60歳以上の薬疹患者は概ね50～60%である。他施設と比べかなり高率であるのは当院は高齢者の受診が多いためと考えられる。

(2) 薬疹の臨床病型(図4)

全年齢層における4年間の総数では、播種状紅斑丘疹

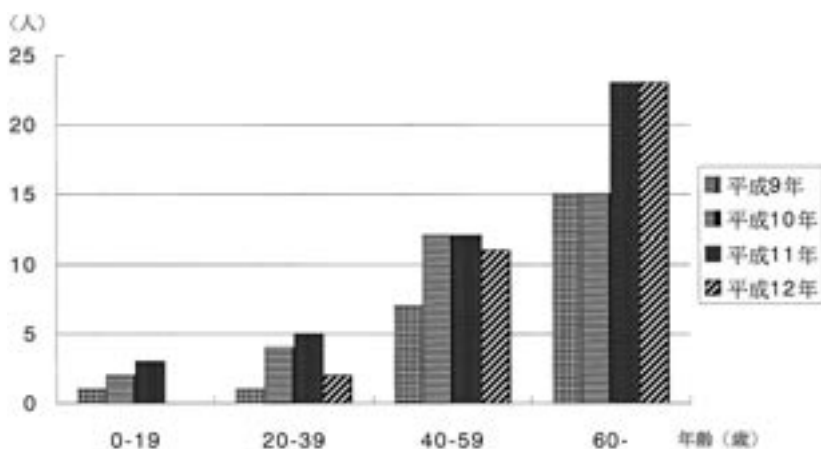


図3. 当科における平成9年から12年までの年齢・年度別患者数

表3. 高齢者の薬疹 薬効別頻度(文献5)より引用)

循環器作用薬	20.5(%)
抗炎症・抗リウマチ薬	17.9
代謝性医薬品	12.3
抗生物質	9.9
化学療法剤	9.6
中枢神経系作用薬	8.9
抗悪性腫瘍薬	7.3
末梢神経作用薬	5.3
抗アレルギー薬	2.3
その他	6.0

型が69人(51.1%)と最も多く、次いで蕁麻疹型13人(9.6%)、光線過敏症型9人(6.7%)、紅皮症型8人(5.9%)、多形紅斑型、固定疹、紫斑型、紅斑型が各5人(3.7%)、その他(水疱・びらん、痤瘡、ステーブンス・ジョンソン症候群)が各4例、丘疹2例、苔癬化型1例、その他)となっている。古川ら¹⁰⁾の統計と同じく、播種状紅斑丘疹型が最も多く、蕁麻疹型、光線過敏症型、紅皮症型が上位を占めている。しかし、一般的に頻度の高い多形紅斑型がやや少なく、苔癬化型は1例のみなどの違いがみられた。1990年代になり光線過敏症型は増加し、苔癬化型は減少傾向にあるとの報告⁶⁾もみられる。苔癬化型を引き起こしていた薬剤の使用量の減少が原因と考えられている。当科でも光線過敏症型は平成9年から11年は年間1～2人であったが、12年は4人と増加している。紅斑型は全てインターフェロンによる薬疹であり、大部分は一過性の紅斑であった。

(3) 年齢別の臨床型(図5)

年齢別の各臨床病型を検討すると、多形紅斑型、固定疹は60歳以上で100%みられた。紅斑丘疹型は6割強みられるが、各年齢層で最も多く、特別高齢層に特徴的なタイプではない。紫斑型(80%)、蕁麻疹型(66.7%)、光線過敏症型(55.6%)の各タイプは年齢が高くなるにつれ増加している。当科ではこれらの臨床型が高齢者に特徴的な薬疹といえる。諸家の報告^{2,6,11,12)}では光線過敏症型と苔癬化型あるいは多形紅斑型が高齢者に多い薬疹とされている。当科では他施設で減少している固定疹が多く、

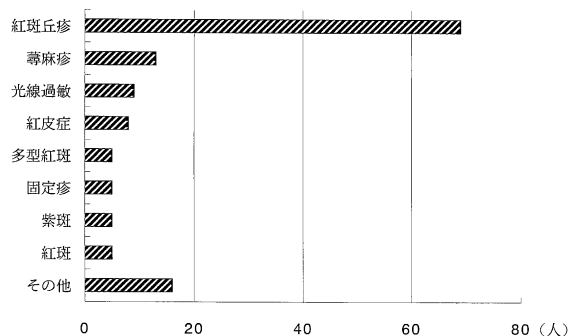


図4. 当科における平成9年から12年までの臨床病型別患者数

一般的に多いとされている苔癬化型がほとんどみられないなどの特徴を示した。1990年代後半を含めた最近の全国的な薬疹統計の報告がなく、苔癬化型の動向は不明である。当科でみられたように苔癬化型薬疹は減少しているかもしれない。大規模な薬疹の集計報告が待たれる。

(4) 基礎疾患および原因薬剤

基礎疾患としては脳外科疾患(脳血栓, 脳梗塞, 脳動脈瘤ほか) 32.3%, 感染症24.6%, 循環器疾患11.5%, 消化器疾患8.5%, 悪性腫瘍6.2%, 精神科疾患5.4%, その他となっている。当院は脳外科および内科疾患が多く, 他施設と異なる結果となった。原因薬剤は抗生物質25.7%, 脳代謝循環薬21.3%, 抗痙攣剤13.2%, 循環器作用薬8.1%, インターフェロン5.9%, 抗悪性腫瘍薬と造影剤5.1%, 風邪薬3.7%, その他である。抗痙攣剤は鎮痛剤としても使用されているため, 頻度が高くなっている。また消炎鎮痛剤が少ないのは本剤による薬疹が疑われても, 確定診断に至らない場合が多いためである(ただし, 光線過敏症型と固定疹は病型が特殊なため診断が容易である)。また, 当科でも光線過敏症型の原因薬剤は抗菌剤(スパルフロキサシン), 消炎鎮痛剤(アンピロキシカム), 抗アレルギー剤(メキタジン), 抗癌剤(フルオロウラシル), 精神安定剤(クロルプロマジン)であり, 最近の傾向に一致していた。固定疹の原因薬剤は風邪薬と消炎鎮痛剤が多かったが, 多形紅斑型では原因薬剤に一定の傾向はみられなかった。

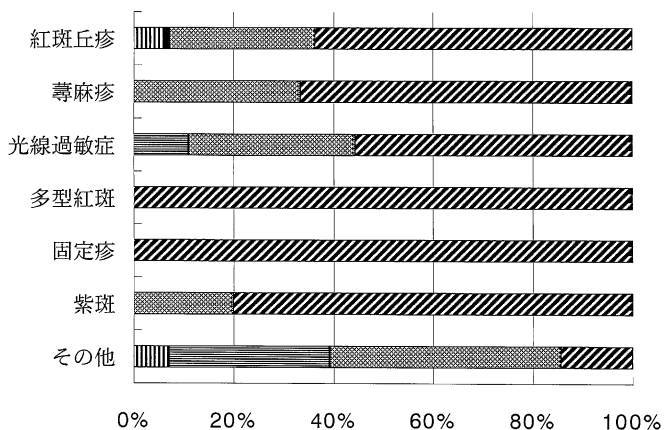


図5：当科における平成9年から12年までの各病型別の年齢分布

表4：苔癬化型薬疹を起こす薬剤(文献2)より引用

不整脈治療剤および降圧剤	利尿剤および降圧剤
キニジン	チアジド系
レセルピン	チアジド類似系
メチルドーパ	抗アルドステロン剤
β ブロッカー	ループ利尿剤
α, β ブロッカー	血管拡張剤
Ca拮抗剤	シンナリジン他
ACE 阻止剤	その他
	抗リウマチ剤
	抗結核剤

3. 高齢者に特有の薬疹症例

一般的に高齢者に特有とされている苔癬型と光線過敏症型薬疹の臨床像を示す。また最近, 増加している(当科でも増加している)ヨード造影剤による薬疹についても簡単に述べた。

(1) 苔癬型薬疹

薬剤により扁平苔癬(指頭大前後の暗紫紅色, 扁平に隆起する浸潤性局面)に類似した皮疹が全身に生じる。しかし, 通常の扁平苔癬と比べて臨床的, 組織学的に非定型像を示す。原因薬剤としては, 最近では ACE 阻害剤, β ブロッカー, Ca拮抗剤などの循環器作用薬が多くなっている²⁾(表4)。薬剤投与から薬疹発症までの期間は他の薬疹(通常は1ヵ月以内)より長く, 数ヵ月を要する。

症例1: 63歳, 男。

現病歴: 脳梗塞のため平成8年7月5日より塩酸インデロキサジンとニセルゴリンの内服を開始。9月10日頃四肢を中心に掻痒性紅斑が出現した(図6)。治療を行うも難治ため, 組織検査を施行したところ, 非定型的な苔癬化型反応を示した。苔癬化型薬疹を疑い上記2剤を中止したところ, 約1.5ヵ月で治癒した。

(2) 光線過敏症型薬疹

顔面, 上胸部, 項部, 前腕から手背などの露光部に一致して境界明瞭な紅斑, 浮腫, ときに水疱を認める。降圧利尿剤, フルオロウラシル, テガフルなどの抗悪性腫瘍

剤，血糖降下剤，最近では非ステロイド系消炎鎮痛剤のピロキシカム，アンピロキシカムやニューキノロン系抗菌剤のスパルフロキサシン，フレロキサシン，ロメフロキサシン，降圧剤の塩酸チリソロール，筋弛緩剤のアフロクアロン，抗真菌剤のグリセオフルビン，抗ヒスタミン剤のメキタジンによる光線過敏症型薬疹の報告が多



図6．塩酸インデロキサジンまたはニセルゴリンによる苔癬化型薬疹。四肢に鱗屑を付着する紅斑を多数認める。

い^{13,14)}(表5)。

症例2：77歳，男。

現病歴：8月9日より尿路感染症にてスパルフロキサシンを内服。8月19日手背に痒痒性紅斑が出現。その後，顔面，前頸部，前腕に紅斑は拡大した(図7)。9月3日当科を受診し，光線過敏症型薬疹と診断し，同剤を中止したところ，約10日で治癒。



図7．スパルフロキサシンによる光線過敏型薬疹。顔面，頸部に浮腫性紅斑を認める。

表5．光線過敏症型薬疹を起こす薬剤(文献13)より引用，一部改変)

非ステロイド系消炎鎮痛剤
ピロキシカム，アンピロキシカム
ニューキノロン系抗菌剤
スパルフロキサシン，フレロキサシン
ロメフロキサシン，エノキサシン
降圧剤
塩酸チリソロール
筋弛緩剤
アフロクアロン
抗真菌剤
グリセオフルビン
抗アレルギー剤
メキタジン
抗悪性腫瘍剤
ダカルバジン
高脂血症治療薬
シンバスタチン
その他



図8．メキタジンの光線過敏型薬疹。前胸部に淡紅斑を認める。

症例3：67歳，女。

現病歴：咽喉頭の違和感のため，2月2日よりメキタジン，トラネキサム酸を投与された。2月27日より顔面，項部，前胸部，前腕に痒痒性紅斑が出現した（図8）。3月1日よりメキタジンを中止したところ，約1週間で紅斑は消退した。メキタジンのパッチテストが陰性であることを確認後にフォトパッチテストを施行した。UVA，UVB（MED以下を照射）共に浮腫性紅斑を生じ，陽性と判定（図9）。



図9．メキタジンのフォトパッチテスト。UVA10分，UVB30秒照射で浮腫性紅斑。



図10．イオメプロールによる紅斑丘疹型薬疹。全身に癒合傾向のある浮腫性紅斑を多数認める。

（3）ヨード造影剤の薬疹

画像診断の普及に伴い増加している薬疹である。非イオン性ヨード造影剤は従来のイオン性ヨード造影剤に比べ，重篤な副作用が少なく汎用されている。しかし，使用頻度が高まるにつれ，遅発性副作用の報告がみられるようになった。皮膚科領域でも造影数日後に出現する遅発型発疹の報告がみられる^{15,17)}。未感作の場合，造影5～6日後に融合傾向を示す浮腫性紅斑がほぼ全身に出現する。既感作の場合は同様な紅斑が造影数時間から1日後に発症する¹⁶⁾。遅発型の場合は造影剤との関係に気付かず，見過ごされる例も多いので注意が必要と思われる。

症例4：74歳，女。

現病歴：脳血管造影のためイオメプロールを10月16日使用した。10月22日，全身に痒痒性紅斑が出現（図10）。4日後には紅斑は消退した。

おわりに

文献的に高齢者に多い薬疹のタイプは苔癬化型と光線過敏症型と報告されている。平成9年から4年間の当科における集計では，薬疹患者のうち60歳以上の占める割合は50～60%であった。高齢者に特徴的な薬疹のタイプは多型紅斑型と固定疹が最も多く，次いで紫斑型，蕁麻疹型，光線過敏症型であった。今後，高齢者社会を迎えますます高齢者の薬疹が増加すると予想され，注意が必要である。

文 献

- 1) 宮内裕子，秋田尚見，太田俊明，小田内信行 他：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
- 2) 大沢純子，池澤善郎：老化と皮膚；薬疹．皮膚科MOOK 20巻(吉川邦彦 編)，金原出版，東京，1994，pp.119-124
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 福田英三，今山修平：本邦における薬疹に関する統計（1984年～1989年）．西日皮膚，53：70-75，1991
- 6) 福田英三：「薬疹情報」第6版の統計から見えてき

- たもの . J. JOCD 46 : 211 213 ,1996
- 7) 西脇宗一 : 薬疹の変遷 . 皮膚病診療 ,12 : 315 322 ,1990
- 8) 飯島正文 : 高齢者の薬疹 . MB Derma., 7 : 75 82 ,1998
- 9) 野中薫雄 , 吉田彦太郎 : 薬疹 . 老化と疾患 3 : 34 39 ,1990
- 10) 古川福実 , 遠山京子 : 薬疹の病型分類 . MB Derma., 10 : 29 39 ,1998
- 11) 山本達雄 , 大川 司 : 東京都老人医療センターにおける高齢者の皮膚病の統計 . 皮膚病診療 ,13 : 257 262 ,1991
- 12) 安江 隆 : 老人の薬疹 - 扁平苔癬型薬疹を中心に - . 皮膚臨床 22 : 829 836 ,1980
- 13) 川田 暁 : 薬剤性光線過敏症 . MB Derma., 21 : 53 58 ,1999
- 14) 上出良一 : 光線過敏型薬疹 . MB Derma., 10 : 71 78 ,1998
- 15) 永田茂樹 , 飯島正文 , 秋山正基 , 安木良博 他 : 非イオン性ヨード造影剤 Iopamidol による薬疹の1例 . 臨床皮膚 47 : 177 180 ,1993
- 16) 杉山悦朗 , 大草康弘 , 田中 信 : イオヘキソール(オムニパーク®) による薬疹の臨床的検討 . 皮膚臨床 35 : 1567 1570 ,1993
- 17) 小原修一 , 森岡眞治 , 中北 隆 : イオベルソール(オプチレイ®320) による薬疹の1例 . 皮膚臨床 37 : 243 245 ,1995

The drug eruptions in the aged

Naoyuki Uchida

Department of Dermatology, Tokushima City Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

According to the dermatological literature in Japan, the drug eruptions in the aged (over 60 years old) are recently increasing. It is explained by the recent increase of population in the aged and of medication for them.

Clinical manifestations of drug eruption occurred in the aged are reported as photosensitivity (21.0%), lichenoid eruption (15.5%), macropapular (13.6%), erythema multiforme (8.1%), erythroderma (5.2%), bullous eruptions (4.9%), fixed eruptions (4.9%), TEN (4.5%), urticaria (3.2%), and MCOS (1.9%). Photosensitivity and lichenoid eruption are the two of the most common in the aged. The causative drugs of two forms include antibiotics (especially new quinolone), anti-hypertensive drugs and vasodilators, nonsteroidal inflammatory drugs, and anticancer drugs.

Key words : drug eruption, lichenoid eruption, photosensitivity, the aged