

## B. 医療関係者の皆様へ

公益社団法人日本皮膚科学会は、一般社団法人日本皮膚免疫アレルギー学会と共同で「接触皮膚炎診療ガイドライン 2020」<sup>1)</sup>を作成し公開している。今回の薬剤による接触皮膚炎の重篤副作用対応マニュアルは、「接触皮膚炎診療ガイドライン 2020」に準拠して作成した。

薬剤により誘発される接触皮膚炎は大きく刺激性とアレルギー性に分類される。さらに、光線の関与したタイプを加えて、(1) 刺激性接触皮膚炎、(2) アレルギー性接触皮膚炎、(3) 光接触皮膚炎（光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎）、(4) 全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群、(5) 接触蕁麻疹に分類される。

本稿では、症状や診断を上記の分類に従い解説する。

### 1. 薬剤による接触皮膚炎で早期に認められる症状、発症時期、ハイリスクグループ

#### (1) 早期に認められる症状

- a. 刺激性接触皮膚炎：薬剤を使用した直後から当日に接触部位にひりひり感、痛み、紅斑を生じる。重篤な場合は強い疼痛や水疱が出現する。
- b. アレルギー性接触皮膚炎（図 1）
  - b-1. 薬剤を使用後、当日あるいは翌日以降、発赤、腫脹、水疱、痒みなどを生じる。
  - b-2. 薬剤を使用している部位に、はじめは症状が良くなっても、ある時から痒みや紅斑、丘疹、滲出液などが急に出現する。重症になると、リンパ節腫脹、全身に拡大、発熱などを伴う。



図 1. フラジオマイシン硫酸塩を含有した外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎塗布部位（上眼瞼）に、痒みを伴う浸潤を触れる紅斑を認める。

- c. 光接触皮膚炎（光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎）（図 2）：薬剤を使用した部位が紫外線を浴びた後に、ひりひり感、痒み、紅斑や浮腫、丘疹、水疱などを生じる。



図 2. ケトプロフェンによる光アレルギー性接触皮膚炎  
 ケトプロフェンを含有した湿布薬を貼付した部位が紫外線を浴びた後に紅斑、水疱が出現している。

d. 全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群

- d-1. 全身性接触皮膚炎：薬剤の経皮感作が成立した後に同一抗原が経口・吸入・注射など非経皮的なルートで生体に侵入することによって全身に皮膚病変を生じる。
- d-2. 接触皮膚炎症候群(図 3)：薬剤の経皮感作が成立した後に原因物質が繰り返し経皮的に接触することによって、接触範囲を越えて全身に強い痒みを伴う皮膚病変を生じる。



図 3. 坐薬による接触皮膚炎症候群  
 臀部や肘などに強い痒みを伴う紅斑を認める。

e. 接触蕁麻疹：薬剤を使用後、使用した部位にすぐに痒みや膨疹を生じる。

上記 a から e に記載した症状のいずれかが認められ、その症状の急激な悪化を認めた場合

は、医療関係者は早急に入院設備のある皮膚科の専門病院に紹介する。軽度の症状であっても、原因を確定するために皮膚科の専門医に紹介する。

## (2) 薬剤による接触皮膚炎の好発時期

- a. 刺激性接触皮膚炎：薬剤を使用した直後、あるいは当日に痛みを伴って皮疹が出現する。
- b. アレルギー性接触皮膚炎：過去に感作されている場合は24時間から72時間後に皮疹が出現するが、ステロイド外用剤による本症では、自身のもつ抗炎症作用によって、反応が生じるまでにより時間を要することがあることに注意する。また、新たに感作が成立して発症する場合は、薬剤の使用開始から1～2週間後に皮疹が出現する。
- c. 光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎：同じ医薬品を使用している場合でも、紫外線曝露がなければ発症しない。紫外線の照射量が多い春から秋の時期に好発する。
- d. 全身性接触皮膚炎：経皮感作成立後、経口・吸入・注射など非経皮的に同一抗原が吸収されて症状が誘発されるため、投与の数時間後から翌日まで（24時間以内）に皮疹が出現することが多い。
- e. 接触皮膚炎症候群：経皮感作成立後、経皮的に吸収され局所の接触皮膚炎を生じ、その後、全身に拡大していくため、早くても数時間、多くは翌日以降～数日後、場合によっては1週間以上かけて皮疹が出現する。
- f. 接触蕁麻疹：これまでに感作が成立している場合は使用後すぐに皮疹が惹起される。しかし新たに感作が成立して発症する場合は、薬剤の使用開始から1～2週間後に皮疹が出現する。

## (3) 患者側のリスク因子

- a. 皮膚のバリア機能が障害されている患者、すなわち、ドライスキン、アトピー性皮膚炎、慢性の湿疹のある患者、滲出液のでている足白癬、発汗の多い患者、皮膚潰瘍、特に慢性的な下腿潰瘍の患者に発症しやすい。
- b. 医薬品、化粧品による接触皮膚炎の既往のある患者は、同じ成分や交叉反応性を有する成分を含む製品により皮疹が惹起されることがある。
- c. 薬疹の既往のある患者は、同じ成分や類似した成分を含む外用薬に接触皮膚炎を起こすリスクが高い。

## (4) 原因として報告されている医薬品

### a. 抗菌外用薬

接触皮膚炎を起こすことが報告されている抗菌薬の外用薬をアミノグリコシド系と非アミノグリコシド系に分けたものを表1に示す。アミノグリコシド系抗菌薬は比較的接触感作原性の高い医薬品で、フラジオマイシンはその中で高率に感作を起こすことが知られている<sup>2)～4)</sup>。フラジオマイシンにかぶれた患者は基本構造骨格のデオキシストレプトアミンを共有するゲンタマイシン、アミカシン、カナマイシンなど、その他のアミノグリコシド系抗菌薬と交叉反応することが報告されている。そのため同じ系統の外用薬を使用した場合、交叉反応により接触皮膚炎を起こし、同じ系統の注射薬や内服薬を使用した場合、交叉反応により全身性接触皮膚炎としての薬疹が誘発される<sup>4) 5)</sup>。また外用部位に強い接触皮膚

炎が生じると、それに伴いしばしば同様の皮疹が全身の皮膚に撒布性・播種性に分布することが特徴的な接触皮膚炎症候群が誘発される(図3)<sup>5) 6)</sup>。

表1. 接触皮膚炎を起こすと報告されている抗菌・抗真菌外用薬

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎	抗菌薬	アミノグリコシド系抗菌薬	フラジオマイシン硫酸塩(ソフラチュール <sup>®</sup> 、クロマイ <sup>®</sup> P軟膏、パラマイシン <sup>®</sup> 軟膏)、硫酸ゲンタマイシン硫酸塩(ゲンタシン <sup>®</sup> 軟膏)、カナマイシン硫酸塩(カナマイシン <sup>®</sup> 軟膏)
		アミノグリコシド系以外の抗菌薬	クロラムフェニコール(クロマイ <sup>®</sup> P軟膏、クロロマイセチン <sup>®</sup> 軟膏)、パシトラシン(パラマイシン <sup>®</sup> 軟膏)、フシジン酸ナトリウム(フシジンレオ <sup>®</sup> 軟膏)、ナジフロキサシン(アクアチム <sup>®</sup> クリーム)、スルファジアジン銀(ゲーベン <sup>®</sup> クリーム)、オキシテトラサイクリン塩酸塩(テラ・コートリル <sup>®</sup> 軟膏、テラマイシン <sup>®</sup> 軟膏)、クリンダマイシンリン酸エステル(ダラシン <sup>®</sup> Tゲル)、ポリミキシンB硫酸塩(テラマイシン <sup>®</sup> 軟膏、硫酸ポリミキシンB散)、エリスロマイシン(エリスロシン <sup>®</sup> 軟膏)
	抗真菌薬	イミダゾール系抗真菌薬	クロトリマゾール(エンペシド <sup>®</sup> )、ケトコナゾール(ニゾラル <sup>®</sup> )、ネチコナゾール塩酸塩(アトランド <sup>®</sup> )、ルリコナゾール(ルリコン <sup>®</sup> )、スルコナゾール硝酸塩(エクセルダーム <sup>®</sup> )、ビホナゾール(マイコスポール <sup>®</sup> )、ラノコナゾール(アスタット <sup>®</sup> )
		イミダゾール系以外の抗真菌薬	アモロフィン塩酸塩(ペキロン <sup>®</sup> )、テルビナフィン塩酸塩(ラミシール <sup>®</sup> )、ブテナフィン塩酸塩(メンタックス <sup>®</sup> 、ポレー <sup>®</sup> )、トルナフテート(ハイアラージン <sup>®</sup> )

※特に頻度の高いとされるものを太字で記した。

## b. 抗真菌外用薬

抗真菌薬の接触皮膚炎は趾間、陰股部などの密封された部位に好発する。びらんを伴う重度の皮疹を生じることが多く、また、市販薬では、白癬ではない疾患に抗真菌薬を使用することがあり、この場合は効果がないばかりか、接触皮膚炎を発症する頻度が高い。表1に、接触皮膚炎を起こすことが報告されている抗真菌薬の外用薬を、イミダゾール系とそれ以外に分けて表示した<sup>7-11)</sup>。

1980年代後半よりイミダゾール系抗真菌薬が頻用されるようになって、その接触皮膚炎が増加している。同じ系統の抗真菌薬の間では交叉感作が多く報告されているため、外用を変更する場合は系統の異なる外用薬に変更した方が良い<sup>7-9)</sup>。近年、ビニルイミダゾール系抗真菌剤による接触皮膚炎の報告でルリコナゾールとラノコナゾールの交叉感作に関する考察があり、ラノコナゾール外用薬のスイッチ over the counter (OTC) (医療用医薬品として用いられた成分が、OTC 医薬品に転換された医薬品) が販売されていることもあり、今後注意が必要である<sup>10-12)</sup>。

抗真菌外用薬の接触皮膚炎では、主薬以外に、止痒剤のクロタミトン、乳化安定剤のセタノールなどもアレルギー性接触皮膚炎の原因として報告されている。

### c. 消炎鎮痛外用薬

接触皮膚炎を起こすと報告されている消炎鎮痛外用薬とその OTC によく配合されている局所麻酔薬や鎮痒外用薬を表 2 に示す。

表 2. 接触皮膚炎を起こすと報告されている消炎鎮痛外用薬(局所麻酔薬や鎮痒薬を含む)

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎	NSAIDsの外用薬・貼付薬	ブフェキサマク（アンダーム <sup>®</sup> 、OTCにも頻用：現在は販売中止）、イブプロフェンピコノール（ベシカム <sup>®</sup> 、スタデルム <sup>®</sup> ）、ウフェナマート（コンベック <sup>®</sup> 、フェナゾール <sup>®</sup> ）、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン <sup>®</sup> ゲル）、インドメタシン（インテバン <sup>®</sup> ）	患部（湿疹・疼痛部位）に好発。 接触感作原性が高い。交叉反応により、同系統の内服薬などで全身性接触皮膚炎としての薬疹が誘発されることがある。 OTCにも多く含まれる。
光接触皮膚炎		ケトプロフェン（モーラス <sup>®</sup> テープ、OTC）、ピロキシカム（フェルデン <sup>®</sup> 、バキソ <sup>®</sup> ）	
アレルギー性接触皮膚炎	局所麻酔薬	エステル型局所麻酔薬：プロカイン塩酸塩、アミノ安息香酸エチルアミド型局所麻酔薬： <b>ジブカイン塩酸塩</b> セトアニリド誘導体局所麻酔薬：リドカイン塩酸塩（キシロカイン <sup>®</sup> ）	同系統の薬剤間で高頻度に交叉反応が認められる。強い反応をおこし、 <b>接触皮膚炎症候群</b> の頻度も高い。 OTCにも多く含まれる。
	抗ヒスタミン薬などの鎮痒外用薬	<b>ジフェンヒドラミン塩酸塩</b> （レスタミンコーワ）、クロタミトン（オイラックス <sup>®</sup> ）、L-メントール、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル	

※特に頻度の高いとされるものを**太字**で記した。

消炎鎮痛外用薬に配合される主剤の NSAIDs は、いずれも接触皮膚炎を起こすが、ブフェキサマク（アンダーム<sup>®</sup>軟膏・クリーム、OTC にも頻用：現在は発売中止）やイブプロフェンピコノール（スタデルム<sup>®</sup>軟膏・クリーム、ベシカム<sup>®</sup>軟膏・クリーム）は接触感作原性が高いことで知られる。これらの NSAIDs はそれ自身又は交叉反応する同系統の内服薬が広く服用されているため、接触感作の成立に伴い全身性接触皮膚炎としての薬疹がしばしば誘発される。

ケトプロフェンに代表されるアリルプロピオン酸系の NSAIDs は光アレルギー性接触皮膚炎を引き起こし易いことで知られる。光アレルギー性接触皮膚炎は、偶然の日光暴露で露光部に皮疹が生じてからの詳細な問診でようやく 1 カ月以上前のケトプロフェン製剤の使用が判明することがあるので、診断に際しては注意が必要である。表 3 は、プロピオン酸系 NSAIDs の外用薬・内服薬・注射薬における剤型と商品名を示したものである。これら外用薬や内服薬の OTC の間では顕著な交叉反応が認められるため、ケトプロフェン外用薬に感作された場合には、交叉反応の認められる同じ系統の広範な各種外用薬・内服薬の外用・内服により光接触皮膚炎や光線過敏型薬疹の誘発に注意する必要がある。

表 3. プロピオン酸系 NSAIDs の外用薬・内服薬・注射薬における剤形と商品名

主成分	剤形		商品名
ケトプロフェン	外用薬	軟膏[O]、クリーム[Cr]、ローション[L]、テープ[T]、パップ[P]、ゲル[G]	メナミン O、エパテック G・Cr・L、セクター・Cr・L、モーラス T・P、ミルタックス P、ケトタックス P、サトステップ P、タッチロン P など
	内服薬	カプセル、徐放製剤[SR]	オルヂス、オルヂス SR、メナミン、メナミン SR など
	注射薬	筋注用デポ剤	カピステン、メナミン、メジェイド、ケトプロ、ケトブロン KP など
	坐薬	坐剤	オルヂス、メナミン、アネオール、オルサポス など
スプロフェン	外用薬	軟膏[O]	スルプロチン O、スレンジム O、トパルジック O など
イブプロフェン	内服薬	錠剤	ブルフェン
ナプロキセン	内服薬	錠剤	ナイキサン
フルルビプロフェン	外用薬	テープ[T]、パップ[P]	アドフィード P、ヤクバン T、ゼポラス P、フルルパン P、ロコア T
	内服薬	静注剤	フロベン
	注射薬	錠剤	ロピオン

ケトプロフェンは更に、同系の NSAIDs だけでなく化学構造式の類似する高脂血症治療薬のフェノフィブラートとの間で交叉反応を起こす可能性があることにも留意する必要がある。またピロキシカム軟膏（フェルデン<sup>®</sup>、バキソ<sup>®</sup>）も光接触皮膚炎を起こし易いことで知られ、光接触過敏症が誘導されると、その内服薬や同系の内服薬であるアンピロキシカム（フルカム<sup>®</sup>）による光線過敏型薬疹が誘発される。

一方、同じオキシカム系 NSAIDs のピロキシカム（カプセル・坐剤；フェルデン<sup>®</sup>、バキソ<sup>®</sup>、パルパシン<sup>®</sup>、ピアテック<sup>®</sup>、ピロカルミン<sup>®</sup>など）やアンピロキシカム（カプセル；フルカム<sup>®</sup>）による光線過敏型薬疹はしばしば感作誘導のための潜伏期間なしに誘導される。これは消毒剤のチメロサル接触過敏症との交叉反応により誘導されることが判明している。しかし、同じオキシカム系テノキシカムによる光線過敏型薬疹は、恐らく光照射により光ハプテン又はプロハプテンから生成誘導される反応性物質の化学構造の違いから消毒剤のチメロサル接触過敏症との交叉反応により誘導されないと推定されている。

また、市販の消炎鎮痛薬の外用薬には、局所麻酔薬が配合されていることが多い。以前からエステル型の局所麻酔薬による接触皮膚炎が報告されているが、最近では、アミド型局所麻酔薬やアセトアニリド誘導体局所麻酔薬によるアレルギー性接触皮膚炎の報告が増えている。局所麻酔薬の場合、同系統の薬剤間では高頻度に交叉反応が認められるが、他系統の薬剤との間の交叉反応は少ない<sup>13)</sup>。

鎮痒薬として OTC の消炎鎮痛外用薬に配合されているジフェンヒドラミン塩酸塩（レスタミンコーワ）、クロタミトン（オイラックス<sup>®</sup>）、L-メントールのアレルギー性接触皮膚炎も頻度は高くないがしばしば生じるので留意する必要がある。消炎鎮痛外用薬は、配合さ

れている局所麻酔薬や鎮痒薬を含めて外用部位に強いアレルギー性接触皮膚炎を起こすことが多いため、前述した接触皮膚炎症候群が誘発される頻度も高い。接触皮膚炎症候群が誘発された場合は、ステロイド外用薬だけで炎症を抑制することが困難であり、ステロイド内服薬が必要になることが多い。

#### d. ステロイド外用薬

ステロイド外用薬の接触皮膚炎は、紅斑、浮腫、痒みなどを伴う重度の皮疹を生じるものから、難治性の湿疹として気づかれず皮疹が繰り返されている軽症のものまで、さまざまな症状が誘発される。まず、当該外用薬の使用を中止し、治療には、当該ステロイド外用薬と交叉反応しないステロイド薬をパッチテストで確認し、それらを使用することが勧められる。

接触皮膚炎を起こすと報告されているステロイド外用薬を Coopman らの考えにしたがって立体構造式をもとに A から D まで 4 つのグループに分類し、参考までに商品名も併せて記述したものを表 4 に示す<sup>14)</sup>。同じグループ内では交叉感作を起こし易い。グループ間でも特に B と D の間では交叉反応が知られている。またステロイド外用薬のパッチテスト反応は、貼付したステロイド自体による抗炎症効果により通常の炎症が抑えられ、反応が減弱ないし遅発性に生じるため 72 時間判定だけでなく、96 時間後から 1 週間後までの判定が重要とされている<sup>14)</sup>。

表 4. 接触皮膚炎を起こすと報告されているステロイド外用薬の分類

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎	クラスA： ヒドロコルチゾンタイプ	酢酸ヒドロコルチゾン（コルテス®）、ヒドロコルチゾン（エキザルベ®）、プレドニゾロン（ネオメドロール®）	既存の湿疹病変などに塗布することが多いため、患部の増悪、皮疹の遷延化といった形で症状が現れるので、接触皮膚炎とわかりにくいことが多い。  左記に示す、同じグループ内では交叉感作をおこしやすい。グループ間でも特にBとDは交叉反応が多い。  パッチテストでは72時間判定だけでなく、96時間後から1週間後までの判定が重要とされる。
	クラスB： トリアムシノロンタイプ	トリアムシノロンアセトニド（レダコート®、ケナコルト-A®）、ハルシノニド（アドコルチン®）、フルシノニド（トプシム®）、 <b>アムシノニド</b> （ビスダーム®）、フルシノロンアセトニド（フルコート®）、 <b>ブデソニド</b> （ <b>ブテソン®</b> ；高頻度に接触皮膚炎を起こし、販売中止となる）	
	クラスC： ベタメタゾンタイプ	デキサメタゾン（グリメサゾン®、オイラゾン®）	
	クラスD： ヒドロコルチゾン-17ブチレンタイプ	<b>ヒドロコルチゾン酪酸エステル</b> （ <b>ロコイド®</b> ）、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン（パンデル®）、デプロドンプロピオン酸エステル（エクラー®）、吉草酸酢酸プレドニゾロン（リドメックス®）、 <b>クロベタゾールプロピオン酸エステル</b> （ <b>デルモベート®</b> ）、クロベタゾン酪酸エステル（キンダーベート®）、 <b>ベタメタゾン吉草酸エステル</b> （ <b>リンデロン®</b> ）、 <b>デキサメサゾン吉草酸エステル</b> （ <b>ボアラ®</b> 、 <b>ザルックス®</b> ）、ジフルコルトロン吉草酸エステル（ネリゾナ®）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（リンデロン®DP）、ベタメタゾン酪酸プロピオン酸エステル（アンテベート®）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（プロパデルム®）、デキサメサゾンプロピオン酸エステル（メサデルム®）、フルメタゾンパビル酸エステル（ロコルテン®）、 <b>アルクロメタゾン</b> （ <b>アルメタ®</b> ）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（フルメタ®）、ジフルプレドナート（マイザー®）、ジフロラゾン酢酸エステル（ダイアコート®）	

※特に頻度の高いとされるものを太字で記した。

### e. 点眼薬

点眼薬の接触皮膚炎は、下眼瞼から頬にかけて皮疹を生じる。これは、上眼瞼が下眼瞼と同等あるいは重度の接触皮膚炎を生じるフラジオマイシン硫酸塩含有眼軟膏による接触皮膚炎との鑑別点となる。

アレルギー性接触皮膚炎を起こすと報告されている点眼薬を薬効別に表5に示す。感作成立までの期間が1年以上に及ぶこともあり、接触皮膚炎を起こす頻度は、外用薬と同様にアミノグリコシド系抗菌薬の点眼薬が高いとされている<sup>13)</sup>。

表5. 接触皮膚炎を起こすと報告されている点眼薬

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎	緑内障治療点眼薬	フェニレフリン塩酸塩（ネオシネジン <sup>®</sup> 、ミドリン <sup>®</sup> P）、ジピペフリン塩酸塩（ピバレフリン <sup>®</sup> ）、アトロピン硫酸塩（ミニムス <sup>®</sup> ）、リパスジル（グラナテック <sup>®</sup> ）	眼周囲に起こす。感作成立までの期間が1年以上に及ぶことがある。外用薬同様、アミノグリコシド系抗菌薬の頻度が高い。
	抗アレルギー点眼薬	フマル酸ケトチフェン（ザジテン <sup>®</sup> ）、クロモグリク酸ナトリウム	
	抗菌薬含有点眼薬	<b>トブラマイシン</b> （トブラシン <sup>®</sup> ）、 <b>ジベカシン硫酸塩</b> （パニマイシン <sup>®</sup> ）	
	β-ブロッカー点眼薬	マレイン酸チモロール（チモプトル <sup>®</sup> ）、ニプラジロール（ハイパジール <sup>®</sup> ）	

※特に頻度の高いとされるものを太字で記した。

### f. 消毒薬・皮膚潰瘍治療薬

消毒薬はアレルギー性接触皮膚炎だけでなく、一次刺激性接触皮膚炎の報告も多く、肉芽形成を阻害するため、皮膚潰瘍や創部に対してはその使用を極力控える傾向にある<sup>15-17)</sup>。接触皮膚炎を起こすと報告されている消毒薬・皮膚潰瘍治療薬をそれぞれ表6に示す。

表6. 接触皮膚炎を起こすと報告されている消毒薬・潰瘍治療薬

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎 または 刺激性接触皮膚炎	消毒薬	<b>ポピドンヨード</b> （イソジン <sup>®</sup> ）、 <b>塩化ベンザルコニウム</b> （オスバン <sup>®</sup> 、新キズドライ <sup>®</sup> 、新カットバン <sup>®</sup> A）、 <b>クロルヘキシジングルコン酸塩</b> （ヒビテン <sup>®</sup> 、オロナイン <sup>®</sup> H軟膏）、 <b>アクリノール</b> （リパノール <sup>®</sup> ）、 <b>アズノール</b>	創部（切創、びらん、潰瘍）の増悪という形で現れるので分かりにくい。
	皮膚潰瘍治療薬	<b>塩化リゾチーム</b> （リフラップ <sup>®</sup> ）、 <b>ポピドンヨード</b> <sup>15, 16)</sup> （カデックス <sup>®</sup> 、ユーパスタ <sup>®</sup> ）、トラフェルミン（フィブラスト <sup>®</sup> スプレー） <sup>17)</sup>	

※特に頻度の高いとされるものを太字で記した。

かつて接触皮膚炎が多かったマーキュロクロム・チメロサルなどの水銀消毒薬やピオクタニンは、現在殆ど使用されなくなったため、それらの接触皮膚炎の報告は著明に減少したが、最近では、表6に示した消毒薬による接触皮膚炎が報告されている<sup>13)</sup>。チメロサルアレルギーの場合、チメロサルから遊離される水銀のアレルギーよりはむしろ同じく遊離されるチオサリチル酸のアレルギーの方が誘導される確率の方が高いので、交叉反応により前述したようなピロキシカム光線過敏症が誘導される。アズノール軟膏はドライスキンに使用する程度では殆ど接触皮膚炎を起さないが、びらん・皮膚潰瘍部に繰り返し使用すると接触皮膚炎が誘発される。

### g. 坐薬・腔錠

感作され易い抗菌薬や局所麻酔薬が配合されているため、これらの配合薬が原因薬剤となり全身性接触皮膚炎としての湿疹型薬疹や、接触皮膚炎症候群がしばしば誘発される<sup>19, 20)</sup>。

接触皮膚炎を起こすと報告されている坐薬と腔錠を表7に示す。

表7. 接触皮膚炎を起こすと報告されている坐薬・腔錠

病型	原因物質		部位・特徴
アレルギー性接触皮膚炎または全身性接触皮膚炎(湿疹型薬疹)接触皮膚炎症候群	痔疾用薬	プロクトセディル <sup>®</sup> 軟膏(ヒドロコルチゾン、 <b>塩酸ジブカイン</b> 、 <b>硫酸フラジオマイシン</b> 、エスクロシド配合)、強力ポステリザン <sup>®</sup> 軟膏(大腸菌死菌、ヒドロコルチゾン)、ボラザ <sup>®</sup> G(トリベネシド、リドカイン配合)	肛門・腔周囲だけでなく、粘膜部より吸収されるため、全身性接触皮膚炎としての湿疹型薬疹や接触皮膚炎症候群を起こすこともある。感作されやすい抗菌薬、局所麻酔薬などが複数の薬剤が配合されていることも多い。
	痔疾用薬(OTC)	ボラギノール <sup>®</sup> (リドカイン、アラントイン、トコフェロール酢酸エステル、プレドニゾロン酢酸エステル配合)	
	抗菌薬腔錠	<b>クロマイ<sup>®</sup>腔錠</b> (クロラムフェニコール)	

※特に頻度の高いとされるものを太字で記した。

主薬が複数配合されているものもある<sup>17-19)</sup>。製品名を中心に接触皮膚炎を起こす含有成分をカッコ内に示した。

### h. その他の外用薬；乾癬治療外用薬・漢方含有外用薬など

タカルシトール、カルシポトリオール、マキサカルシトールなどの活性型ビタミンD3誘導体制剤による接触皮膚炎やオクソラレンの光接触皮膚炎は報告されているが稀である<sup>21-23)</sup>。両者の接触皮膚炎が共に既存の乾癬病変をほぼ正常の皮膚を介して取り囲むように環状紅斑として出現するのが特徴である。このようにあたかも先にある乾癬病変を避けるように出現する所見は、antigenic competition現象と考えられている<sup>21-23)</sup>。高濃度の活性型ビタミンD3誘導体制剤では刺激感が多くみられる。また漢方含有外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎の報告もある。紫雲膏は報告が多く<sup>24-27)</sup>、主成分であるシコン、トウキ、基剤に含まれるミツロウやゴマ油が原因となっている。太乙膏による報告もあり、やはりミツロウが原因と特定されている<sup>28)</sup>。

### i. 基剤、乳化剤、防腐剤

外用薬に使用される基剤、乳化剤、防腐剤は他の外用薬や化粧品にも使用されるためこれらの成分による接触皮膚炎では多種類の外用薬および化粧品により症状が誘発される。したがって、パッチテストで原因成分を明らかにし、その成分を含まない製品を選択するよう指導する必要がある。

基剤では、ラノリン、セタノール、亜硫酸ナトリウム、ミツロウ、防腐剤ではパラベンが

多数の外用薬に含まれており、接触皮膚炎の頻度も高い<sup>29-31)</sup>。また保湿成分であるプロピレングリコールや1,3-ブチレングリコールも稀ではあるがアレルギー性接触皮膚炎の報告が増えている<sup>32)</sup>。点眼薬では、基剤のε-アミノカプロン酸や防腐剤の塩化ベンザルコニウムによるアレルギー性接触皮膚炎の報告が多い<sup>13)</sup>。

## (5) 医療関係者の対応のポイント

基礎疾患の治療のために外用薬を使用する場合、繰り返し十分な量を塗布することから、医薬品による接触皮膚炎の発見が遅れると、その症状は重症化しやすい。全身症状を伴う場合、全身に皮疹が拡大した場合、多量の滲出液を伴う、あるいは浮腫が強いなどの重度の症状があれば、入院設備のある皮膚科の専門病院に紹介する。また、重度の症状ではなくても早期に診断し、原因をパッチテスト（貼付試験）で確定し、治療に必要な外用薬を患者が感作されていないものに変更することが重篤な副作用を防ぐうえで重要である。

接触皮膚炎の症状は、その発症機序によって多彩である。したがって、その症状に応じた対応が必要になる。医薬品には主薬と基剤があり、どちらも発症に関与する可能性がある。また、光に関与するものもある。接触アレルゲンには交叉反応性があり、一旦感作された患者では、交叉反応する薬剤や基剤成分の知識も必要である。

a. 刺激性接触皮膚炎：薬剤を使用後、当日あるいは翌日にひりひり感や発赤、痛みが出現した場合。不適切な使用方法によるもの、薬剤本来の作用による刺激もある。重篤な場合は入院設備のある皮膚科専門医のいる病院に紹介する。

b. アレルギー性接触皮膚炎：

b-1. 薬剤が効かずにかえって治そうとした皮膚疾患が悪くなる場合。原因として、診断が合っていない、診断は合っているが効果のない医薬品を使っている、もしくは薬剤による接触皮膚炎が考えられる場合は、皮膚科専門医の診断と対応が必要である。

b-2. 薬剤を使用している部位が、はじめは症状が良くなっている、ある時から痒みや紅斑、丘疹、滲出液などが急に出現する場合。これは、薬剤の効果ではなく、アレルギー性接触皮膚炎の可能性がある。重症になると、リンパ節腫脹、全身に拡大する皮疹、発熱などを伴う。ただちに皮膚科専門医のいる入院設備のある病院に紹介する。

c. 光毒性接触皮膚炎と光アレルギー性接触皮膚炎：紫外線を浴びた部位にかぶれの症状が生じる。ケトプロフェンを含有する貼付剤では、貼付後紫外線に照射されると、強い光アレルギー性接触皮膚炎を生じることがある（図2）。この副作用はよく知られており、頻度も低くはない。光パッチテストを行える設備のある皮膚科専門医のいる施設に紹介する。

d. 全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群：全身に重度の皮膚病変を生じている場合は入院設備のある皮膚科専門医のいる施設に紹介する。

e. 接触蕁麻疹：薬剤使用後、すぐに痒みや蕁麻疹が出現した場合。呼吸困難、気分不良、

ショックを起こす可能性がある。蕁麻疹が全身に拡大したり全身症状が出現する際は、ただちに皮膚科専門医のいる入院設備のある病院に紹介する。

## 2. 薬剤による接触皮膚炎の概要

### (1) 自覚症状

刺激性接触皮膚炎、光毒性接触皮膚炎では刺激感、疼痛が出現する。アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎では発赤、痒み、重度になれば発熱、全身倦怠感が出現する。接触蕁麻疹では痒み、息苦しさ、重度では意識喪失、ショックになり得る。

### (2) 他覚症状

アレルギー性接触皮膚炎では、原因となる医薬品を外用した部位に紅斑、浮腫、丘疹、漿液性丘疹、小水疱、びらんが生じる(図1)。重度になれば外用部位を越えて紅斑、浮腫、丘疹が拡大する(図3)。原因が除去されれば皮疹は約2週間で改善するが色素沈着を残す場合もある。接触皮膚炎に気づかず慢性に経過すると皮膚が厚くなり苔癬化病変を示すこともある。

### (3) 臨床検査値

軽度の接触皮膚炎では、末梢血に変化はない。皮疹が広範囲になり重度であれば、白血球の増多、好酸球増多などを認めることがある。

### (4) 画像検査所見

本疾患に画像検査は特に必要ない。

### (5) 病理組織検査

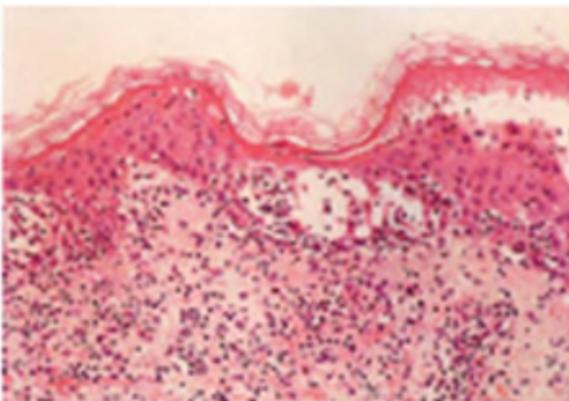


図4. 刺激性接触皮膚炎では、表皮に壊死が認められ、好中球、リンパ球の浸潤を認める<sup>33)</sup>。

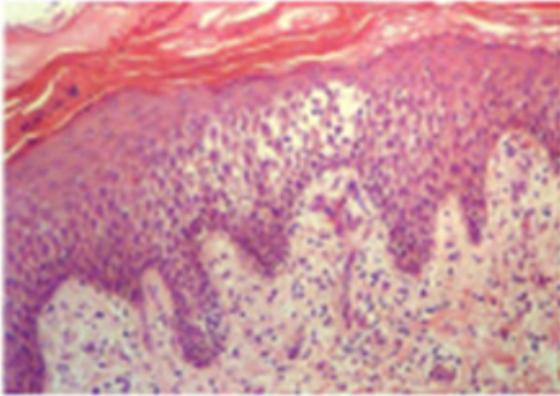


図5. アレルギー性接触皮膚炎では表皮内に海綿状態(spongiosis)と表皮内水疱の形成、真皮上層のリンパ球を主とする細胞浸潤がみられる<sup>34)</sup>。

## (6) 皮膚テスト

アレルギー性接触皮膚炎の原因を検査する確実な方法はパッチテストである<sup>1)35)</sup>。原因と推定される患者が接触した薬剤を含む製品や鑑別すべき物質を漏れなく持参するよう指示すること、これらを適切な濃度と基剤で調整し貼付することが大切である。外用薬は、製品をそのまま貼付する。消毒薬は、綿棒などに浸した製品を皮膚に直接塗布し乾かした後非閉塞性テープ（マイクロポア<sup>®</sup>テープなど）で覆う semi-open test を行う。より刺激性の強い製品の場合は直接皮膚に塗布する open test を行う。パッチテスト部位は健康な上背部が最も感度が高く、パッチテスター「トリイ」や Finn chamber<sup>®</sup> on Scanpor<sup>®</sup> tape などのユニットを用いて 48 時間閉鎖した後ユニットを除去し、貼付より 72 時間後（ユニット除去 24 時間後）および 1 週間後に判定する。現在、パッチテストの判定基準には本邦基準と ICDRG（国際接触皮膚炎研究班）基準がある（表 8）。本邦基準は ++ 以上、ICDRG 基準は + 以上を陽性と判定する。パッチテストの結果が明確でない場合には、反復開放塗布試験（repeated open application test ; ROAT）を行う<sup>35)</sup>。確定診断は臨床症状を考慮して行う。

表 8. 判定基準

本邦基準 <sup>36)</sup>	反応	ICDRG 基準	反応
—	反応なし	—	反応なし
±	軽度の紅斑	?+	紅斑のみ
+	紅斑	+	紅斑+浸潤、丘疹
++	紅斑+浮腫、丘疹	++	紅斑+浸潤+丘疹+小水疱
+++	紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	+++	大水疱
++++	大水疱	IR	刺激反応
		NT	施行せず

本邦基準は++以上を、ICDRG 基準は+以上を陽性反応とする。

日本人がアレルギー性接触皮膚炎を起こしやすいアレルゲンシリーズとしてジャパニーズベースラインシリーズ 2015 (JBS2015) (日本皮膚免疫アレルギー学会推奨) がある (表 9)。

表 9. ジャパニーズベースラインシリーズ 2015 (JBS2015) 一覧

No	アレルゲン	含有量		ミックス含有アレルゲン	用途	販売会社	
		含有／ 81mm <sup>2</sup> (mg)	濃度 (%)				
<b>パッチテストパネル(S) - 1</b>							
1	硫酸ニッケル	0.16			金属	ニッケルメッキ, ニッケル合金, 歯科用合金, 陶磁器, 塗料, 染料, オフセット印刷, ガラス, エナメルなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
2	ラノリンアルコール	0.81			油脂	化粧品, 外用剤の安定剤, 乳化剤, 粘調剤, 家具のつや出しなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
3	フラジオマイシン硫酸塩	0.49			抗生物質	外用剤(アミノグリコシド系抗菌剤)	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
4	重クロム酸カリウム	0.044			金属	クロムメッキ, 皮革製品, セメント, 塗料など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
5	カインミックス	0.51		アミノ安息香酸エチル ジブカイン塩酸塩 テトラカイン塩酸塩	局所麻酔剤	局所麻酔注射薬, 表面麻酔外用薬, 市販の外用薬など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
6	香料ミックス	0.402		α-アミルシナムアルデヒド ケイ皮アルデヒド ケイ皮アルコール オイゲノール ゲラニオール ヒドロキシシトロネラール イソオイゲノール オークモス	香料	香料, アロマオイル, お香, 化粧品, 石鹸などの日用品	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
7	ロジン(精製松脂)	0.97			樹脂	塗料, 接着剤, 滑り止め, ニスなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
8	パラベンミックス	0.8		パラオキシ安息香酸ベンジル パラオキシ安息香酸ブチル パラオキシ安息香酸エチル パラオキシ安息香酸メチル パラオキシ安息香酸プロピル	防腐剤	化粧品, 薬品, 食品などの防腐剤	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
9	アレルゲンなし(ただし判定は行ってください)						
10	ペルーバルサム	0.65			樹脂	医薬外用剤, 坐薬, ヘアトニック, 化粧品, 香料, 歯科用材料, 陶器用塗料, 油絵具など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
11	金チオ硫酸ナトリウム	0.061			金属	ピアスなどの装身具, 歯科金属, 医薬品など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
12	塩化コバルト	0.016			金属	メッキ製品, セメント, 合金, 毛染剤, 陶磁器, 色素, 絵具, エナメルなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
<b>パッチテストパネル(S) - 2</b>							
13	p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂	0.036			樹脂	靴, テーピングテープ, スニーカー, 膝装具, マーカーペン, ウェットスーツなどの接着剤	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
14	エポキシ樹脂	0.041			樹脂	接着剤, 塗料など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
15	カルバミックス	0.204		ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛 ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛 ジフェニルグアニジン	ゴム硬化剤	ゴム製品: 手袋, 長靴, タイヤなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
16	黒色ゴムミックス	0.06		N,N'-ジフェニルパラフェニレンジアミン N-イソプロピル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン N-シクロヘキシル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン	ゴム老化防止剤	工業用黒ゴム製品, タイヤの黒ゴム, ビューラーのゴムの部分など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
17	イソチアゾリノンミックス	0.0032		5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリノン-3-オン 2-メチル-4-イソチアゾリノン-3-オン	防腐剤	化粧品, シャンプー, リンスなどの日用品の棒材	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
18	アレルゲンなし(ただし判定は行ってください)						
19	メルカプトベンゾチアゾール	0.061			ゴム硬化剤	ゴム製品: ゴム靴, 革靴, ゴム手袋	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
20	パラフェニレンジアミン	0.065			ヘアカラー剤	毛染めなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
21	ホルムアルデヒド(N-ヒドロキシメチルスクシンイミド; ホルムアルデヒド遊離剤)	0.15			防腐剤	樹脂, 建材, 塗料, 衣料品, 洗剤, 消毒剤, 防腐剤, 除光液, 化粧品	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
22	メルカプトミックス	0.06		N-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド ジベンゾチアジルスルフィド モルホリルメルカプトベンゾチアゾール	ゴム硬化剤	ゴム製品: ゴム靴, 革靴, ゴム手袋	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
23	チメロサール	0.0057			水銀化合物	ワクチン, 点眼液の洗浄剤など	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
24	チウラムミックス	0.022		テトラメチルチウラムモノスルフィド テトラメチルチウラムジスルフィド ジスルフィラム ジペンタメチレンチウラムジスルフィド	ゴム硬化剤	ゴム製品: ゴム手袋, ゴム長靴, ビューラーのゴムなど	パッチテストパネルS <sup>®</sup> 佐藤製薬
25	ウルシオール		0.002%pet		植物	塗製品	鳥居薬品
26	塩化第二水銀		0.05%aq		消毒液, 防腐剤	外用殺菌消毒薬, 歯科金属, 水銀血圧計, 水銀体温計	鳥居薬品

コントロール

白色ワセリン
精製水

pet: 基剤 白色ワセリン  
aq: 基剤 水溶液

No.9, No.18は陰性対照

このシリーズは、予期しない接触皮膚炎を検出することができるため、外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎の鑑別疾患として日用品や化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎が挙がる症例に貼付するとよい。また、フラジオマイシン硫酸塩によるアレルギー性接触皮膚炎が疑われる症例に同成分が含まれる外用薬を貼付しても当該成分の含有量が低いため偽陰性となることが多いが、前述した JBS2015 を構成するパッチテストパネル<sup>®</sup>(S) (佐藤製薬) に含まれるフラジオマイシン硫酸塩はアレルギー反応を誘発することができる。さらに、同パネルには、外用薬の基剤に含有されることがあるラノリンアルコールやパラベンミックス、市販外用薬のきず薬・白癬治療薬・止痒剤などに局所麻酔薬のカインミックスが含まれており、患者が持参する薬剤と共に貼付すると原因アレルゲンの特定に役立つことがある。

パッチテストの反応には偽陽性、偽陰性があり、その結果の解釈は難しいことも多く、十分な知識が必要である。貼付することで感作する危険性も皆無ではなく、事前に説明・同意を得ることが大切である。薬剤の場合は交叉反応を起こす薬剤、今後外用すべき代替品となる外用薬も同時に貼付する。判定後に原因薬剤、使用可能な薬剤を明らかにし、適切な生活指導を行う<sup>37)</sup>。

接触蕁麻疹を生じる即時型アレルギーの原因精査として行うプリックテストとスクラッチテストは、皮内テストあるいは誘発テストに比較してアナフィラキシー反応を誘発する危険性が少なく安全であることから、最初に行うべき検査である<sup>35)</sup>。プリックテストは前腕屈側に抗原液を 1 滴垂らし、その上を垂直にプリックテスト専用針で軽く刺す。抗原液は真皮に達し肥満細胞の膜状に結合している抗原特異的 IgE 抗体と反応し、ヒスタミンを遊離して膨疹を生じる。穿刺より 15 分後に、その直径を膨疹の長径とその垂直の直径の平均をとり、陽性コントロールの二塩酸ヒスタミン 1% 溶液 (鳥居薬品)、ならびに陰性コントロールの生理食塩水の膨疹径と比較して、スコアを付ける。ヒスタミンと同等の膨疹は 3+、これを越えると 4+、ヒスタミンの 2 分の 1 を 2+、それ以下で生理食塩水より大きな反応を 1+ とし、2+ 以上を陽性と判定する。判定には主に膨疹を用いるが膨疹が誘発されず、紅斑のみが誘発される場合もある。そのような際は紅斑径により評価する。スクラッチテストはプリックテスト専用針で横に 5mm 長の浅い傷をつけた上に抗原液を滴下する。この場合も陽性コントロール、陰性コントロールと比較して膨疹の半径によりスコア化し判定する。プリックテスト・スクラッチテストでは、テストの前 3 日間は抗ヒスタミン薬の服用を中止する。プレドニゾロンは 1 日 10mg × 1 週間の内服では膨疹径に影響しないことが確認されている。アナフィラキシーの既往のある症例においては、抗原液を通常の 1000 分の 1 まで希釈した系列を作り、薄い濃度から順に検査をすすめる。一度に多くの強い反応を惹起すると、全身性の即時型反応が誘発され、蕁麻疹、気分不良、呼吸困難、血圧低下などが生じる可能性があり注意が必要である。常にエピネフリンをはじめとするアナフィラキシー誘発時に対処できる準備を整えて検査を開始する。検査については十分な説明と、文書での同意を得る。検査の結果から生活指導を行う。

## (7) 発症機序

### a. 刺激性接触皮膚炎

角層はバリアの役割を果たしており、正常な皮膚では分子量 1,000 以上の物質が角層を通過することはないと考えられている。しかし、現在の生活環境においては角層の障害がおこる機会が多くなっているため、皮膚に接触した刺激物質が障害部位より侵入して角化細胞を刺激して誘発されたサイトカイン、ケモカインが産生され炎症細胞の局所への浸潤を引き起こし炎症が起こると考えられている<sup>33)</sup>。近年では表皮細胞の受動的な細胞死により放出される自己由来の DNA や ATP、その他の damage-associated molecular patterns が炎症に関与する経路や有機溶剤や界面活性剤などによる接触皮膚炎では、バリア破壊自体が炎症を惹起する可能性もあることが明らかにされている。

### b. アレルギー性接触皮膚炎

アレルギー性接触皮膚炎は刺激性接触皮膚炎と異なり、微量のハプテンで皮膚炎を起こしえる。アレルギー性接触皮膚炎の発症には感作相 (sensitization phase) と惹起相 (elicitation phase) の 2 つがあるとされている<sup>38)</sup>。

#### 1) 感作相

接触アレルゲンはほとんどが分子量 1,000 以下の化学物質でハプテンと呼ばれる。ハプテンが皮膚表面から表皮内を通過して蛋白と結合しハプテン蛋白結合物を形成する。このハプテン蛋白結合物を抗原提示細胞である皮膚樹状細胞(Langerhans 細胞、真皮樹状細胞) が捕獲して所属リンパ節に遊走し抗原情報を T リンパ球に伝え、感作リンパ球が誘導されることにより感作が成立すると考えられている。アレルギー性接触皮膚炎では主に Tc 細胞である CD8 陽性細胞が重要な役割を果たすと考えられているが CD4 陽性細胞、CD17 陽性細胞も関与する。ハプテンが自然免疫のメカニズムを介して早期の反応を誘導することが明らかにされている<sup>39)</sup>。

#### 2) 惹起相

惹起相はまだ明らかにされていないところが多い。感作が成立した個体に再び接触アレルゲンが接触後、表皮細胞より種々の化学伝達物質、サイトカイン、ケモカインの産生が見られる。さらには、肥満細胞の脱顆粒、血管の拡張と内皮細胞の活性化、好中球、好酸球の浸潤である。これらの顆粒球の浸潤に続いて T リンパ球も浸潤してくる。T リンパ球の活性化において皮膚樹状細胞などの抗原提示細胞が T リンパ球に情報を伝える。活性化されたエフェクター T リンパ球が表皮に向かい遊走し再び皮膚、特に表皮内に集まり種々のサイトカインを局所に放出し、活性化された T リンパ球が表皮細胞を障害、もしくは TNF- $\alpha$  により直接表皮細胞が障害され海綿状態を主とした湿疹性の組織反応が形成されアレルギー性接触皮膚炎が発症すると考えられている。

### c. 光接触皮膚炎 (光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎)

通常の接触皮膚炎に、一次刺激性とアレルギー性のものがあるように、光接触皮膚炎に

も2つの型があり、それぞれ光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎と呼んでいる。光毒性とは物質に紫外線が当たり、それによって活性酸素が発生し組織・細胞傷害をもたらすものである。特異的免疫反応が起こったわけではなく、感作も必要としない。一方、光アレルギー性接触皮膚炎は光抗原特異的な免疫反応機序によって起こったものであり、感作を必要とし、T細胞が媒介する。現在、光接触皮膚炎のほとんどがアレルギー性である<sup>40)</sup>。反応を起こす光の波長を作用波長と呼ぶが、本症の作用波長は長波長紫外線（UVA）が主である。すなわち光感作物質にUVAが照射されると、その化学構造に何らかの変化が起こり、個体が感作・惹起されることになる。原因物質は単純化学物質であるため、通常の接触皮膚炎との相同性を考慮すると、当然、抗原はハプテン類似物質であることが考えられ、2つ説が提唱されてきた。ひとつは、感作物質はプロハプテン（prohapten）であって紫外線に曝されるとハプテンとしての性格を持つ物質、すなわち蛋白と結合しうる物質に光分解されるというものである。もう一つは、感作物質は光ハプテン（photohapten）であり、紫外線照射によりその構造の一部が光分解されると同時に近傍の蛋白と共有結合し、完全抗原ができあがるという説である<sup>41)</sup>。現在、光アレルギー性物質のかなりの部分は光ハプテンであることが判明している。

#### d. 全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群

経皮感作成立後に同一抗原が経口・吸入・注射など非経皮的なルートで生体に侵入することによって全身に皮膚炎を生じるものを全身性接触皮膚炎と呼ぶ<sup>42)</sup>。金属が原因の場合は全身型金属アレルギーと呼ばれることもある<sup>43)</sup>。この場合の機序として、先に述べたアレルギー性接触皮膚炎反応と同様の機序のほか、金属が関与する場合には金属イオンが抗原提示細胞内における抗原プロセッシングの過程に作用し、自己抗原を提示させるように変化させ、その結果自己反応性のT細胞の誘導を促すなどの機序が言われている<sup>44)</sup>。

経皮感作の成立後、同一の抗原が繰り返し経皮的に接触し、強いかゆみを伴う皮膚病変が接触範囲を越えて全身に出現する場合を接触皮膚炎症候群と呼ぶ<sup>42)</sup>（図3）。典型的なものは自家感作性皮膚炎様の症状となるが、これは湿疹反応が引き起こされた接触部位から経皮的に抗原が吸収されて血行性に散布されて生じるものと推測されている<sup>45)</sup>。

#### e. 接触蕁麻疹

接触蕁麻疹は経皮的な物質の接触により起こる蕁麻疹反応のことで、多くの場合、物質が接触した部位にすぐに膨疹が出現する。まれに数時間後の膨疹の出現や、他の部位に症状が拡大する場合がある。さらに、直接のおよび搔破などにより遅延型湿疹反応を伴うことがある反応形式から非アレルギー型、アレルギー型、未定型の3型に分類される。非アレルギー型は症状が接触した部位にとどまることが多く、症状の程度は原因物質の量や濃度に依存する。保存料、香料や化粧品に含まれる安息香酸、ソルビン酸、桂皮アルデヒド（シナムアルデヒド）などが原因となる<sup>46)</sup>。これらの物質がヒスタミンや他の血管作動性物質を放出し起こる反応である。アレルギー型は経皮的にアレルゲンが侵入し、I型アレルギー反応を起こす。原因物質が接触した局所以外にも蕁麻疹が現れ、喘息・鼻炎など

の呼吸器症状や腹痛・嘔吐といった消化器症状などを引き起こし、ついにはアナフィラキシーショックへと至る場合もある。この病態を接触蕁麻疹症候群と呼ぶ。手湿疹合併者に多いことから皮膚のバリア機能の低下がアレルゲンの侵入を容易にし、侵入した物質が抗原となり蕁麻疹が生じると考えられる<sup>47)</sup>。未定型は前者二つとも区別しにくい反応を起こすもので、局所症状だけではなく全身症状を引き起こすこともあり、アレルギー型の反応に似るが、抗体をはっきりと検出できない。

### (8) 副作用の発現頻度

副作用の発生頻度は、おのこの薬剤で異なる。アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎の頻度を、皮膚疾患患者を対象にしたパッチテストの陽性率でみると、1999年の調査では、抗菌薬である硫酸フラジオマイシンは8.75%、硫酸ゲンタマイシンは9.12%<sup>48)</sup>、2000年の調査では、抗炎症外用薬のケトプロフェンは1.74%、チアプロフェン酸は4.17%、スプロフェンは1.74%<sup>49)</sup>、ブフェキサマク軟膏は1.9%、ブフェキサマククリームは2.9%、ブフェキサマクは1.9%、イブプロフェンピコノール軟膏は2.9%、イブプロフェンピコノールクリームは3.5%、イブプロフェンピコノールは2.5%、ウフェナマート軟膏は1.0%、ウフェナマートクリームは1.0%、ウフェナマートは0.6%<sup>49)</sup>であった。また1997年の調査では、ブデソニド軟膏（販売中止）は1.6%、ブデソニドクリーム（販売中止）は2.0%、アムシノニド軟膏は0.4%、アムシノニドクリームは0.2%、ヒドロコルチゾン酢酸エステル軟膏0.4%、ヒドロコルチゾン酢酸エステルクリーム0.8%の陽性率であった<sup>49)</sup>。

医薬品によるアレルギー性接触皮膚炎は抗菌薬やNSAIDsの外用薬によるものの頻度が高い<sup>5)</sup>。ステロイド外用薬によるものも稀に見られる。これらの外用薬が湿疹や潰瘍病変に使用された場合、症状の悪化・難治化といった形をとるが、接触皮膚炎と分かりにくいことがある<sup>50) 51)</sup>。また複数の外用薬による接触皮膚炎の場合、主薬である薬剤の交叉反応によるだけでなく、含有されている基剤・防腐剤などが原因のこともあり、注意が必要である。

また、市販薬（OTC）では、複数の抗菌薬、消炎鎮痛薬、鎮痒薬、消毒薬などを含有しているものも多く、原因究明のため、詳細な問診（薬剤の使用歴）が必要である<sup>14)</sup>。

医薬品による接触皮膚炎は、同系の内服薬や注射薬が広く使用されているため、これら薬剤との交叉反応を含めて全身性接触皮膚炎としての薬疹がしばしば誘発される。

## 3. 各病型の主要所見と判別方法

### (1) 概念

薬剤の外用によって生じる接触皮膚炎は、薬剤の使用部位にさまざまな症状を誘発する。刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、光接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、全身性接触皮膚炎、接触皮膚炎症候群、接触蕁麻疹などが生じる。

## (2) 主要所見

### a. 刺激性接触皮膚炎

- 1) 痛み、刺激感
- 2) 原因外用薬を使用した部位に一致して紅斑、浮腫、水疱、びらん
- 3) 原因外用薬のパッチテストではアレルギー反応を認めない。

### b. アレルギー性接触皮膚炎

- 1) 痒み
- 2) 原因外用薬を使用した部位に紅斑、漿液性丘疹、浮腫、水疱
- 3) 全身に紅斑や丘疹が拡大することもある
- 4) 重症例では微熱、リンパ節腫脹を伴う
- 5) 原因外用薬のパッチテストでアレルギー反応を認める

### c. 光接触皮膚炎

#### c-1. 光毒性接触皮膚炎

- 1) 痛み、刺激感
- 2) 原因外用薬を使用し、しかも紫外線に曝露した部位に一致して紅斑、浮腫、水疱、びらん
- 3) 光パッチテストを行っても、原因外用薬にアレルギー反応を認めない

#### c-2. 光アレルギー性接触皮膚炎

- 1) 痒み
- 2) 原因外用薬を塗布し、しかも紫外線照射部位に紅斑、漿液性丘疹、浮腫、水疱、びらん
- 3) 全身に紅斑や丘疹が拡大することもある
- 4) 重症例では微熱、リンパ節腫脹を伴う
- 5) 光パッチテストで、原因外用薬にアレルギー反応を認める

### d. 全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群

#### d-1. 全身性接触皮膚炎

- 1) 全身の痒み
- 2) 経口・吸入・注射など非経皮的に同一抗原が吸収されて皮膚炎が誘発される。
- 3) 原因薬剤のパッチテストでアレルギー反応を認める

#### d-2. 接触皮膚炎症候群

- 1) 痒み
- 2) 原因外用薬を使用していた部位を越えて全身に皮膚病変が拡大する
- 3) 原因外用薬のパッチテストでアレルギー反応を認める

#### e. アレルギー性接触蕁麻疹

- 1) 痒み
- 2) 原因外用薬を使用した部位の蕁麻疹
- 3) 重症例では全身に蕁麻疹が拡大、呼吸困難、血圧低下などのアナフィラキシー
- 4) 使用していた薬剤によるプリックテストあるいはスクラッチテスト陽性

#### (3) 副所見

アレルギー性接触皮膚炎では皮膚病理組織学的に表皮に海綿状態、真皮浅層血管周囲にリンパ球を主体にした細胞浸潤を認める（図5）。

### 4. 判別が困難な疾患と判別方法

接触皮膚炎は臨床症状、パッチテスト、連続塗布試験（Repeated open application test）などで診断する。臨床的に鑑別を要する疾患について、簡単に述べる。

#### (1) 白癬

白癬は痒みを伴い、紅斑、丘疹が出現する疾患であり、病理組織でも海綿状態がみられ、鑑別を要する疾患である。とくに、顔面の白癬は、化粧品による接触皮膚炎と誤診されることが多く、ステロイド外用薬により、さらに悪化している場合、ステロイド外用薬による接触皮膚炎と鑑別する必要がある。鑑別の基本は、輪状、あるいは環状に拡大する紅斑の内側に鱗屑がある臨床所見と、直接検鏡により白癬菌陽性であることが白癬の確定診断になる。

#### (2) 酒さ・酒さ様皮膚炎

酒さは、ステロイド外用薬により悪化するために、化粧品皮膚炎やステロイド外用薬による接触皮膚炎と鑑別を必要とする。特徴は、顔面の頬を中心に左右対称性に毛細血管拡張、紅斑・浮腫、丘疹、火照り感などが持続することである。酒さ様皮膚炎はステロイド外用薬の顔面への長期使用により酒さと類似した症状が出現する疾患で、皮膚萎縮、痛み、膿疱などが出現する。鑑別は、組織検査とパッチテスト、毛包虫の有無による。

#### (3) アトピー性皮膚炎

痒みを主訴に、慢性に経過する苔癬化など特徴的な皮疹の分布と形態を呈する湿疹である。接触皮膚炎の合併の有無との鑑別にはパッチテストが必要である。慢性に掻破することが皮疹の誘発因子となる。

#### (4) 外用薬以外の接触皮膚炎

皮疹からは接触皮膚炎が考えられるが、原因が、スキンケア製品であったり、身の回り

の金属であったり、診断には落とし穴がある。臨床症状、発症経過をよく聞き、原因と推定されるものを網羅した製品と共に、JBS2015 を貼付することで、身近なアレルゲンの見落としを防ぐことができる。

## 5. 治療方法

薬剤による接触皮膚炎の治療は、まず、原因となった薬剤を中止し、接触アレルギーを起こさないステロイド外用薬を選択し、炎症症状の強い場合には、局所作用の強いステロイド外用薬を使用する。皮疹が重度で広範囲に分布する場合、顔面の浮腫が強い場合、自家感作性皮膚炎を生じて汎発疹がみられる場合、発熱や倦怠感を伴う強い反応を示す場合（接触皮膚炎症候群）などでは、ステロイド薬の内服治療が奨められる<sup>52-58</sup>。なお、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬のアレルギー、薬剤の基剤成分のアレルギーの場合は、外用薬の選択に十分注意し、接触アレルギーを持つ薬剤や交叉反応を起こす薬剤を患者に書面で通知し、内服・注射しないよう、生活指導を徹底する。

## 6. 典型的症例概要

### 最近アレルギー性接触皮膚炎が多く報告されている医薬品

#### （1）尋常性ざ瘡治療薬中の過酸化ベンゾイルによるアレルギー性接触皮膚炎

過酸化ベンゾイルは、抗菌作用、角質剥離作用を有する尋常性ざ瘡の治療薬として、欧米では50年以上前から使用されている。日本では2015年に過酸化ベンゾイル配合ゲル、クリンダマイシン塩酸塩・過酸化ベンゾイル配合ゲルが、2016年にはアダパレン・過酸化ベンゾイル配合ゲルが発売された。使用初期に刺激性接触皮膚炎を起こしやすいが、多くは保湿剤などを併用し継続することで耐性ができる。問題となるのはアレルギー性接触皮膚炎で、顕著な紅斑、水疱、浮腫を伴うものや、接触蕁麻疹、接触性血管浮腫の報告がある<sup>59</sup>。過酸化ベンゾイルの他の用途として、強力な抗酸化作用を有し、ラジカル開始剤としてポリマーの合成や漂白などにも利用され、欧米では皮膚潰瘍治療薬、髪や歯の漂白剤、粘着テープ、スミングゴーグルなどでの接触皮膚炎の報告がある。

当該薬剤の塗布部位に繰り返し赤みを生じ、刺激感など自覚症状が増強した場合は塗布を中止する。塗布を続けた場合はそれらの皮疹が拡大し各症状が重篤化し、皮疹が改善するまでに時間を要するため、早期に薬剤の塗布を中止することが大切であり、診断および皮疹の治療のため皮膚科専門医への受診を勧める。

診断は、アレルギー性接触皮膚炎はパッチテストを接触蕁麻疹、血管浮腫はプリックテストを施行し陽性であれば診断できる。

生活指導は、原因薬剤の使用中止と、医薬品や様々な生活用品などに使用されるため、成分を確認し避けるよう指導する。



## (2) 点眼薬中の塩化ベンザルコニウムによるアレルギー性接触皮膚炎

塩化ベンザルコニウムは、家庭用や工場用の洗浄、殺菌、消毒薬として広く使用されており、医療用としては外用薬、特に点眼薬の防腐剤として一般細菌による二次汚染を予防する目的で多くの点眼薬に使用されている<sup>60)</sup>。同成分はアレルギー性接触皮膚炎が多く、眼瞼の痒みや発赤などが誘発される。点眼薬に共通して配合されていることが多いため、一人の患者が用途の異なる点眼薬に共通して含まれる同成分により症状が誘発されることが特徴である。

点眼液は長期使用後でもアレルギー性接触皮膚炎を発症することがある。よって、点眼後に特に下眼瞼や眼瞼外側に赤みや痒みが繰り返し誘発される場合は使用を中止する。また当該成分が含まれる点眼液は複数あるため、患者自身が皮疹の原因とわからず継続して点眼を続けている場合があり、そのような患者では皮疹部位の色素沈着や苔癬化、痒みが顕著になる。

診断は、症状が誘発された点眼薬や塩化ベンザルコニウムを用いたパッチテストを行い、症状が誘発された点眼薬や塩化ベンザルコニウムで陽性反応を認めれば、それによるアレルギー性接触皮膚炎と診断できる。成分が入手できない場合でも、症状が誘発された複数の点眼薬に陽性反応が得られた場合に、共通して含有している成分として塩化ベンザルコニウムを同定することができる。

点眼薬に含まれる塩化ベンザルコニウムはアレルギー性接触皮膚炎の他に、点眼薬では角膜障害なども報告されている。点眼薬によるアレルギー性接触皮膚炎を発症した患者では製品中に塩化ベンザルコニウム含有の有無を確認し、避けることや防腐剤無添加の点眼薬を選択するように指導する。

## 臨床写真



塩化ベンザルコニウム含有点眼薬によるアレルギー性接触皮膚炎



塩化ベンザルコニウムによるパッチテストの陽性像

### (3) 消毒薬、うがい液、薬剤中のクロルヘキシジンによるアナフィラキシー

クロルヘキシジンは、抗菌作用を有し、グルコン酸塩、塩酸塩、酢酸塩として使用され、消毒薬、うがい液、外用薬、坐薬、トローチ、歯磨き粉、便座の消毒シートなどの多くの製品に含まれている。これらの製品の使用後に膨疹、呼吸苦などのアナフィラキシーが報告され、血圧低下などのショックを呈した症例も含まれる<sup>61)</sup>。

症状は、使用部位の痒みや赤み、膨疹などの接触蕁麻疹やうがい薬の場合、口に含んだ際に口腔内刺激感が誘発されることがある。使用を続けていると全身に症状が誘発され、重篤な場合はアナフィラキシー症状に及ぶことがあるため、これらの症状を訴えた場合はすぐに使用を中止するよう指導する。

診断は、使用していた製品およびその成分のプリックテストを行い、クロルヘキシジンで陽性反応を認めれば、それによるアレルギーと診断できる。

これまでにクロルヘキシジンによるアナフィラキシー症例が多く出現したため、結膜囊以外の粘膜（膣、膀胱、口腔粘膜）のクロルヘキシジンの使用は禁忌となっている。したがって使用部位に適切な濃度で用いることが必要である。またクロルヘキシジンアレルギーの患者は、日常的にクロルヘキシジン含有製品が多く存在するため、成分を確認し含有製品を避ける必要がある。

### (4) 消毒薬のオラネキシジングルコン酸塩によるアレルギー性接触皮膚炎

オラネキシジグルコン酸塩は2015年に発売されたビグアニド系消毒薬であり、各種グラム陽性および陰性の一般細菌のみならず、生体消毒薬に抵抗性を示すといわれる細菌に対しても強い殺菌力を有し、特にグラム陽性菌には強い殺菌力と速効性を有する<sup>61)</sup>。手術部位の皮膚の消毒に使用が認められており、術後にアレルギー性接触皮膚炎が発症した症例が報告されている<sup>62)</sup>。

多くの症例は、初回の使用後に浸潤や浸出液を伴う紅斑が誘発され、使用後3日目から17日目頃に皮膚症状が出現している<sup>63)</sup>。それらの症状は塗布部位に現局しているため、当該消毒薬が皮疹の原因物質と考え、使用を中止する。

診断は、パッチテストを行って陽性反応を認めれば確定できる。

オラネキシジグルコン酸塩は比較的長期に角層表面に残在することが報告されており<sup>64)</sup>、そのために初回使用時でもアレルギー接触皮膚炎を発症する可能性が推察される。したがって、初回使用時や術後1週間以上たってから発症した場合においても、術野消毒薬であるオラネキシジグルコン酸塩が原因である可能性を念頭に置いておくべきである。

#### (5) 防腐剤や歯根管治療薬中のホルムアルデヒドによる即時型アレルギー

ホルムアルデヒドは医薬品や消毒剤、食料品に防腐剤として使用され、遅延型アレルギーである接触皮膚炎と即時型アレルギーの両者を発症する。アレルギー性接触皮膚炎では、同成分が含まれる製品を使用した部位に湿疹等が誘発される。

症状は、当該成分を含有する製品の接触部位に赤みや湿疹、痒みが繰り返し誘発される。さらに使用を継続していると湿疹が重篤化し、色素沈着や苔癬化を起し、慢性化する。よって、使用を中止すること、さらには皮膚科専門医を受診し検査を受けることを勧める。

診断は、パッチテストを行って陽性反応を認めれば確定できる。なお、ホルムアルデヒドは前述のパッチテストパネル(S)(佐藤製薬)に含まれている。

一方、ホルムアルデヒドによる即時型アレルギーはアナフィラキシーショックなど比較的重篤な症状が誘発される症例が多く、その原因のほとんどが歯科治療時に使用する歯根管治療薬である<sup>65)</sup>。歯科治療直後ではなく、数時間後に蕁麻疹や呼吸困難などが誘発されるという特徴を持つ。その理由として、歯根管治療薬中に含まれるパラホルムアルデヒドはホルムアルデヒドの重合体であり、根内に使用された後にパラホルムアルデヒドがホルムアルデヒドへと分解された後、体内に吸収されること等が挙げられている。なお、ホルムアルデヒドによる即時型アレルギーの原因として歯根管消毒薬が多い理由は人体へのホルムアルデヒドの使用が、唯一歯科治療のみで許可されているためと推察される。

突然アナフィラキシー症状やアナフィラキシーショックが誘発された症例には、遅発性に生じる即時型反応を十分認識して、発症当日や前日の歯科治療の有無についても聴取し、治療歴がある場合は、原因検索のため検査を受けるよう伝える。診断されずに当該成分による歯科治療が続くと生命を脅かす症状の誘発を繰り返すことになる。

診断は、血清学的にホルマリン特異的IgE抗体(CAP-FEIA)の測定、皮膚テストとして、ホルムアルデヒド1% wat. (SmartPractice社)によるプリックテスト、スクラッチテストを実施し陽性反応を認めれば確定できる。