

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬剤による接触皮膚炎

平成 2 2 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

| | |
|-------|------------------------|
| 飯島 正文 | 昭和大学病院長・医学部皮膚科教授 |
| 橋本 公二 | 愛媛大学医学部長・医学部皮膚科教授 |
| 塩原 哲夫 | 杏林大学医学部皮膚科教授 |
| 松永佳世子 | 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教授 |
| 古川 福実 | 和歌山県立医科大学皮膚科教授 |
| 池澤 善郎 | 横浜市立大学医学部皮膚科教授 |
| 森田 栄伸 | 島根大学医学部皮膚科教授 |
| 末木 博彦 | 昭和大学藤が丘病院皮膚科教授 |
| 伊崎 誠一 | 埼玉医科大学総合医療センター教授 |
| 南光 弘子 | 前東京厚生年金病院皮膚科部長 |
| 相原 道子 | 横浜市立大学医学部皮膚科教授 |
| 狩野 葉子 | 杏林大学医学部皮膚科准教授 |
| 堀川 達弥 | 神戸大学医学部皮膚科教授 |
| 白方 裕司 | 愛媛大学医学部皮膚科講師 |
| 藤山 幹子 | 愛媛大学医学部皮膚科助教 |
| 渡辺 秀晃 | 昭和大学医学部皮膚科講師 |
| 北見 周 | 昭和大学医学部皮膚科 |
| 朝比奈昭彦 | 独立行政法人国立病院機構相模原病院皮膚科医長 |
| 木下 茂 | 京都府立医科大学視覚機能再生外科学教授 |
| 外園 千恵 | 京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師 |

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

| | |
|-------|-----------------------|
| 飯久保 尚 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐 |
| 井尻 好雄 | 大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授 |

| | |
|-------|-------------------------------------|
| 大嶋 繁 | 城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授 |
| 小川 雅史 | 大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践 医療薬学講座教授 |
| 大濱 修 | 福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授 |
| 笠原 英城 | 社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病 院副薬剤部長 |
| 小池 香代 | 名古屋市立大学病院薬剤部主幹 |
| 小林 道也 | 北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授 |
| 後藤 伸之 | 名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授 |
| 鈴木 義彦 | 国立病院機構東京医療センター薬剤科長 |
| 高柳 和伸 | 財団法人倉敷中央病院薬剤部長 |
| 濱 敏弘 | 癌研究会有明病院薬剤部長 |
| 林 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

| | |
|---------|---------------------------|
| 飯島 正文 | 昭和大学病院院長・皮膚科教授 |
| 池田 康夫 | 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授 |
| 市川 高義 | 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員 |
| 犬伏 由利子 | 消費科学連合会副会長 |
| 岩田 誠 | 東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授 |
| 上田 志朗 | 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授 |
| 笠原 忠 | 慶應義塾大学薬学部長 |
| 金澤 實 | 埼玉医科大学呼吸器内科教授 |
| 木下 勝之 | 社団法人日本医師会常任理事 |
| 戸田 剛太郎 | 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長 |
| 山地 正克 | 財団法人日本医薬情報センター理事 |
| 林 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |
| ※ 松本 和則 | 獨協医科大学特任教授 |
| 森田 寛 | お茶の水女子大学保健管理センター所長 |

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。（<http://www.info.pmda.go.jp/>）

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。（<http://www.pmda.go.jp/index.html>）

薬剤による接触皮膚炎

英語名 : medicament contact dermatitis

同義語 : contact dermatitis due to topical medicaments , contact dermatitis due to topical drugs



A. 患者の皆様へ

接触皮膚炎は、一般には「かぶれ」と呼ばれている皮膚の病気です。薬剤による接触皮膚炎は頻度の高いものではなく、また必ずおこるというものではありません。ただ、薬剤は皮膚の病気を治療する目的で使うものですから、皮膚に塗ったり、貼ったり、しっかりとつけることになります。もし、原因が薬剤かも知れないと疑わなければ、接触皮膚炎の症状は、どんどんひどくなり、健康に影響をおよぼすことがありますので、早めに「気づいて」対処することが大切です。より安全な治療を行うためにも、このマニュアルを参考に、患者さん自身、または家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

医師からもらった、あるいは薬局で購入した薬剤を塗ったり、貼ったり、点眼、点鼻、消毒している場合に、薬が効かず、かえって治そうとした病気が悪くなる時、薬剤による接触皮膚炎が考えられます。これらのお薬を使用していて次のような症状があった場合は、放置せずに医師・薬剤師に相談してください。

薬剤を使ったらすぐに「ひりひりする」、「赤くなる」、「かゆくなり、塗ったところにじんましんがでた」。

また、あるときから「かゆみや赤み、ぶつぶつ、汁などが急に出てくる」など。

1. 接触皮膚炎とは？

接触皮膚炎は「かぶれ」と一般によばれています。これは外から皮膚についた化学物質が原因となって、皮膚に痒み^{かゆ}や痛みを起こさせ、赤くなる、腫れる^は、ぶつぶつがでる、ただれるなどの炎症をおこす病気です。かぶれには、刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎があります。そして、ついた化学物質に光があたってはじめてかぶれる、光毒性接触皮膚炎^{ひかりどくせい}と光アレルギー性接触皮膚炎があります。

(1) 刺激性接触皮膚炎は、刺激をおこす化学物質が濃い濃度で皮膚に付くと、だれにでも症状がでます。その原因は、化学物質が皮膚の細胞の膜を障害したり、代謝を障害したりして皮膚を傷めてしまうからです。

原液を薄めて使う消毒薬の濃度が濃すぎる場合、傷のあるところへアルコール基剤のしみる塗り薬を使った場合、乾燥症状の強い皮膚にローションやクリーム基剤の塗り薬を塗った場合などによくみられます。

(2) アレルギー性接触皮膚炎は、だれにでもおこるのではなく、ある特定の人にだけおこります。これは皮膚についた化学物質が吸収されて、皮膚の表面をおおっている表皮の見張り役、ランゲルハンス細胞や、表皮の下の真皮^{じゅじょう}にいる樹状細胞に取り込まれた結果、その人の体に悪いものと考えられた場合におこります。これらの抗原提示細胞は活性化されて体の中を移動して所属リンパ節までたどりつきます。そこで、この悪い化学物質をやっつけるリンパ球をつくるようにたのみます。そして、十分なリンパ球がつくれた時に、皮膚に悪い化学物質が残っていると、リンパ球は、その場所へ集まり攻撃して、皮膚を水浸^{みずびたし}にし、かぶれの原因

になるものを薄めようとするのです。そのために、小さい水ぶくれができ、ひどくなると大きな水ぶくれになります。そして、悪い化学物質がついた皮膚をできるだけ早く剥がして新しい皮膚に変えようとします。その結果、ただれて、汁がでてくるなどの「かぶれ」という症状になります。この反応が軽い場合は赤くなりぶつぶつができ、そして、かさかさしてなおります。

薬剤は、皮膚の病気をなおす目的で使われます。多くの人には治療効果があり、かぶれの症状はおこしません。しかし、診断を間違えて使ったり、使い方を間違えると、刺激性接触皮膚炎をおこすことがあります。また、これらの薬剤も、体にはもともとない異物です。診断が正しくても、皮膚や体に合わないものと判断する体の仕組みをもっている人には、アレルギー性接触皮膚炎を起こすことがあります。

アレルギー性接触皮膚炎は、いろいろな薬剤によっておこります。頻度が高いのは抗真菌外用薬（みずむし、たむしなどを治す薬）、抗菌外用薬（とびひ、にきび、おできなどを治す薬）、消毒薬、抗炎症外用薬（関節の痛み、肩こりなどを治す薬）などですが、かぶれを治す目的のステロイド外用薬（湿疹、かぶれを治す薬）でもおこることがあります。

- (3) 光が当たってはじめてかぶれをおこす光毒性接触皮膚炎や光アレルギー性接触皮膚炎があり、薬剤を使用するときに紫外線にあたらないように注意しなければならない薬剤があることも知っておかなければならない知識です。

重症の光アレルギー性接触皮膚炎を起こす薬剤としてケトプロフェンを含む貼り薬や塗り薬があります。

- (4) ごくまれに、薬剤の成分に免疫グロブリン E という抗体ができて、蕁麻疹がでる接触蕁麻疹せっしょくじんましんという即時型のかぶれもあります。

これは、ショックや死の危険もある、危ないかぶれです。
原因の薬剤としては、消毒薬、抗菌薬などが知られています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医師からもらった、あるいは薬局で購入した薬剤を塗ったり、貼ったり、点眼、点鼻、消毒している場合に、薬が効かず、かえって治そうとした病気が悪くなる時、薬剤による接触皮膚炎が考えられます。

(1) 薬剤を使ったら、すぐにひりひりする、赤くなるなどの症状がでたとき。これは刺激性接触皮膚炎の可能性がります。まずは、薬剤の使い方の説明書があれば、よく読んでください。使い方が間違っていないか。薬剤によっては、刺激感が治療の最初にでることがあり、やがて慣れるものもあります。説明をうけていないのに、このような症状がでた場合や、説明をうけていても心配な場合は、医師あるいは薬剤師に相談してください。

(2) 薬剤を使ったら、すぐに痒くなり塗ったところに蕁麻疹がでた場合は、そのまま使っていると気分が悪くなったり、息が苦しくなるなどのショックになる可能性のある危険な症状なので、使用を中止し医師に相談してください。また、息苦しいなどの症状がある場合は、すぐに医療機関を受診してください。このような即時型アレルギーが、ごくまれに、薬剤を皮膚に使ったり、点眼、点鼻してもおこることが知られています。(重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」を参照ください)

(アナフィラキシーのマニュアル) <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0803003.pdf>

(3) 薬剤を使っている部位に、はじめは症状がよくなっているにもかかわらず、あるときから痒みや赤み（紅斑^{こうはん}）、ぶつぶつ（丘疹^{きゅうしん}）、汁（滲出液^{しんしゅつえき}）などが急にでてくるときは、細菌感染や、アレルギー性接触皮膚炎の可能性がります。重症になると、リンパ節が腫れたり、全身にひろがったり、熱がでるので、出来るだけ早く医師に相談してください。

(4) 光毒性接触皮膚炎や光アレルギー性接触皮膚炎では、紫外線をあびたあとに、かぶれの症状がでます。痛みと腫れをやわらげる湿布に含まれるケトプロフェンでは、湿布した部位に紫外線があたると、光アレルギー性接触皮膚炎をおこすことがあります。湿布をしたことをわすれた数カ月後に、症状がでることもあります。この副作用はよく知られており、ときどきおこります。そこで薬剤をお渡しするときに薬剤師や医師から紫外線を避けることをお願いしておりますが、忘れていたり聞いていないと答える方が多いのが現状です。お使いになる患者さん、家族、介護の方も、薬剤については、使い方の説明書をしっかり読みましょう。そして、わからないことは薬剤師や医師に聞いてください。

3. かぶれの原因となった医薬品の成分を内服したり注射すると薬疹をおこすことがあるので注意してください。

一度アレルギー性接触皮膚炎をおこした薬剤は、ほぼ一生体の中に記憶されます。そして、再びこの薬剤や、よく似た薬剤を内服あるいは注射すると、薬疹（副作用としてでる発疹）がでることが予想されます。一度接触皮膚炎を起こした薬剤は、再び症状を起こさないように覚えておき、医師または薬剤師に必ず薬剤名と症状について話しましょう。

このような症状は、抗アレルギー点眼薬でかぶれた人が同じ抗アレルギー薬を飲んだとき、あるいは、抗菌外用薬でかぶれた人

が、同じ、あるいはよく似た抗菌薬を飲んだときや注射した場合におこります。また、きず薬や虫さされ・しっしんに使う市販薬にかぶれた人は、そのなかに含まれている局所麻酔薬に反応した可能性があります。まえもって、医師に話さなければ局所麻酔をした場合に、薬疹を起こす可能性があります。

4. 内服や注射で薬疹をおこした薬剤が外用薬に入っているとかがぶれることがあるので注意してください。

医師や薬剤師も医薬品の使用には注意をしていますが、患者さんやご家族の方もこれまでのかぶれや薬疹の情報は、医師や薬剤師にきちんと話せるように書いて持っておくことが大切です。

5. 化粧品などでかぶれを起こした場合、使用されている添加物に反応した可能性があります。

同じような添加物が含まれた医薬品もあるため、これまで医薬品ではないものにかぶれた経験があれば、そのことも医師や薬剤師に話してください。また、ヘアダイにかぶれた人は、局所麻酔薬のなかに構造が似ているものがあり、かぶれをおこすことがあります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

B. 医療関係者の皆様へ

日本皮膚科学会は、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会と共同で「接触皮膚炎診療ガイドライン」¹⁾を作成し近日中に、両者の学会雑誌ならびにホームページで公開を予定している。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、このガイドラインに準拠して作成した。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

- a. 薬剤を使用後、当日あるいは翌日、発赤、腫脹、水疱、びらん等の症状がでたとき。
- b. 薬剤を使用後、すぐに痒くなり外用したところに蕁麻疹が出た場合。
- c. 薬剤を使用している部位に、はじめは症状が良くなっているが、ある時から痒みや紅斑、丘疹、滲出液などが急に出現するとき。重症になると、リンパ節腫脹、全身に拡大、発熱などを伴う。
- d. 薬剤を使用した部位に紫外線を浴びた後に、紅斑や浮腫、丘疹、水疱などが生じたとき。

医療関係者は、上記 a から d 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、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) 副作用の好発時期

- a. 薬剤による重症の刺激性接触皮膚炎は、使用直後、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は、あらかじめ感作されている場合は 24 時間から 72 時間後に皮疹が惹起される。しかし、感作されてはじめて発症する場合は、1 週間から 2 週間後に皮疹が発症する。
- c. 光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎は、同じ医薬品を使用しているが、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。

(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発症しやすい。
- 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) 推定原因医薬品

a. 抗菌外用薬

表 1 に、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て表示した。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^{2),3)}。フラジオマイシンにかぶれた患者は基本構造骨格の deoxystreptamine を共有するゲンタマイシン、アミカシン、カナマイシンなどの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⁴⁾。

b. 抗真菌外用薬

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⁵⁻⁹⁾。

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 | アミノグリコシド系抗菌薬 | 硫酸フラジオマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン | 創部（切創、びらん、潰瘍）に好発。 アミノグリコシド系抗菌薬は基本構造骨格が類似しており、交叉感作を起こしやすい。交叉反応により、同系統の注射薬などで全身性接触（型）皮膚炎としての薬疹が誘発されることがある。 |
| | 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、バシトラシン、フシジン酸ナトリウム、ナジフロキサシン、スルファジアジン銀、塩酸オキシテトラサイクリン、リン酸克林ダマイシン、硫酸ポリミキシン B、エリスロマイシン | |
| | イミダゾール系抗真菌薬 | クロトリマゾール、ケトコナゾール、塩酸ネチコナゾール、ルリコナゾール、硝酸スルコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール | 足、股部、臀部などの外用部位に好発。 イミダゾール系抗真菌薬間では、交叉反応を起こしやすいため、起こした場合は別系統の外用に変更したほうがよい。 |
| | イミダゾール系以外の抗真菌薬 | 塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、トルナフテート | |

c. 消炎鎮痛外用薬(局所麻酔薬や鎮痒薬も含む)

表 2 は、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市販薬（OTC）によく配合されている局所麻酔薬や鎮痒外用薬を表示した。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、ブフェキサマクやイブプロフェンピコノールは接触感作原性が高いことで知られる。

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、接触皮膚炎よりむしろ光接触皮膚炎を引き起こし易いことで知られる。表 3 にはプロピオン酸系 NSAIDs の一般名と剤型を示した。

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、イブプロフェンピコノール、ウフェナマート、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン | 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（型）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、ピロキシカム | |
| 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：塩酸プロカイン、アミノ安息香酸エチル アミド型局所麻酔薬：塩酸ジブカイン アセトアニリド誘導体局所麻酔薬：塩酸リドカイン | 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、接触皮膚炎症候群の頻度も高い。OTCにも多く含まれる。 |
| | 抗ヒスタミン薬などの鎮痒外用薬 | 塩酸ジフェンヒドラミン、クロタミトン、L-メントール、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル | 頻度は多くないが、多くの鎮痒外用薬の OTC に含まれるため、注意が必要。 |

表3 プロピオン酸系 NSAIDs の剤型

| 一般名 | 剤型 |
|-----------|--|
| ケトプロフェン | <ul style="list-style-type: none"> ・外用薬（軟膏、クリーム、ローション、テープ、パップ、ゲル） ・内服薬（カプセル、徐放製剤） ・注射薬（筋注用デポ剤） ・坐薬 |
| スプロフェン | <ul style="list-style-type: none"> ・外用薬（軟膏、クリーム） |
| チアプロフェン | <ul style="list-style-type: none"> ・内服薬 |
| イブプロフェン | <ul style="list-style-type: none"> ・内服薬 ・外用薬（軟膏、クリーム） |
| ナプロキセン | <ul style="list-style-type: none"> ・内服薬 |
| フルルビプロフェン | <ul style="list-style-type: none"> ・内服薬 ・外用薬（テープ、パップ） ・注射薬（静注） |

d. ステロイド外用薬

表4は、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たものである¹⁰⁾。

e. 点眼薬

表5は、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示したものである。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が高いとされている¹¹⁻¹³⁾。

f. 消毒薬・潰瘍治療薬

表6は、接触皮膚炎を起こすと報告されている消毒薬・潰瘍治療薬をそれぞれ表示したものである。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メチルロザニリン塩化物は、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ている。

g. 坐薬・錠錠

表7は、接触皮膚炎を起こすと報告されている坐薬と錠錠を示したもので、主薬が複数配合されているものもある¹⁴⁻¹⁷⁾。接触皮膚炎を起こす含有成分を示した。

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、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン | 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。 |
| | 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、ハルシノニド、フルシノニド、アムシノニド、フルシノロンアセトニド | |
| | クラスC： ベタメタゾンタイプ | デキサメタゾン | |
| | クラスD： ヒドロコルチゾン17ブチレンタイプ | 酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸デキサメサゾン、吉草酸ジフルコルトン、ジプロピオン酸ベタメサゾン、酪酸プロピオン酸ベタメサゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ジプロピオン酸デキサメサゾン、ピバル酸フルメタゾン、アルクロメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、ジフルプレドナート、酢酸ジフロラゾン | 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週間までの判定が重要とされる。 |

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 | 塩酸フェニレフリン、塩酸ピバレフリン、硫酸アトロピン | 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、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノックス | |
| | 抗菌薬含有点眼薬 | トブラマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸シゾマイシン | |
| | β-ブロッカー点眼薬 | マレイン酸チモロール、ニブラジロール、塩酸ベフノロール | |

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 | ポピドンヨード、塩化ベンザルコニウム、グルクロン酸クロルヘキシジン、アクリノール、アズノール、 *マーキュロクロム | 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。 *水銀系消毒薬（マーキュロクロム、 チメロサル）は、消毒薬としては使 用されなくなったが、一部の絆創膏に 今でも含有されている。 |
| | 潰瘍治療薬 | 塩化リゾチーム、ポピドンヨード、トラフェルミン <small>16)</small> | |

表7 接触皮膚炎を起こすと報告されている坐薬・錠剤

| 病型 | 原因物質 | | 部位・特徴 |
|---|---------------|--|--|
| アレルギー性接触 皮膚炎 全身性接触（型） 皮膚炎 （湿疹型薬疹） | 痔疾用薬 | ヒドロコルチゾン・塩酸ジブカイン・フラジオマイシン配合軟膏、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン配合クリーム、西洋トキノキエキス配合軟膏 | 肛門・膣周囲だけでなく、粘膜部より吸収されるため、全身性接触（型）皮膚炎としての湿疹型薬疹を起こすこともある。 感作されやすい抗菌薬、局所麻酔薬など複数の薬剤が配合されていることも多い。 |
| | 痔疾用薬 (OTC) | 塩酸リドカイン配合 | |
| | 抗菌薬錠剤 | クロラムフェニコール | |

h. その他の外用薬；乾癬治療外用薬など

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ビタミンD₃軟膏による接触皮膚炎やメトキサレンの光接触皮膚炎の報告は稀であるが報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。

i. 基剤、保湿剤、防腐剤

基剤では、ラノリン、セタノール、亜硫酸ナトリウム、防腐剤ではパラベンが多数の外用剤に含まれており、接触皮膚炎の頻度も高い²¹⁻²³⁾。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接触皮膚炎の報告が増えている²⁴⁾。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の報告が多い¹¹⁾。

j. 湿疹型薬疹の原因薬として報告されている主な医薬品

外用薬による接触皮膚炎と湿疹型の薬疹は密接な関係がある。湿疹型薬疹は、全身に強いそう痒を伴うびまん性潮紅や紅色丘疹・漿液性丘疹の汎発を認め、組織も湿疹とほぼ同じような形をとる。表8は、湿疹型薬疹の原因薬として報告されている主な医薬品を表示したものである。抗てんかん薬カルバマゼピンなどの中枢神経治療薬、アスピリンなどの鎮痛解熱薬、塩酸メキシレチンなどの循環器治療薬、鎮咳薬リン酸ジヒドロコ

デインなどの呼吸器治療薬、塩酸チクロピジンなどの血液・体液疾患治療薬、局所麻酔薬などの末梢神経治療薬、アミノグリコシド系・β-ラクタム系・ST合剤などの抗菌薬、金チオリンゴ酸ナトリウムや抗ヒスタミン薬などの免疫・アレルギー疾患治療薬、ゲフィチニブなどの抗腫瘍薬、チオプロニンなどの肝臓疾患治療薬、甘草などの漢方薬、プレドニゾロンなどのホルモン製剤、アルファカルシドールなどのビタミン剤、その他のシアナマイドやアロプリノールなど、多種薬剤が原因となる²⁵⁾。これら薬剤によるパッチテストは他の臨床型の薬疹に比べると陽性率が高いとされている²⁵⁾。

経皮的に感作され、その後その薬剤を内服や注射など皮膚ではない経路で摂取されて生じる皮膚炎を全身性接触（型）皮膚炎（英語では systemic contact-type dermatitis と称していたが、現在は systemic contact dermatitis が多く使用されている）という。全身性接触（型）皮膚炎の多くが、湿疹型薬疹の臨床型をとるが、この場合、a から h の接触皮膚炎を起こすと報告されている薬剤の項で紹介した抗菌外用薬、消炎鎮痛外用薬、配合薬の局所麻酔薬などが原因薬剤となる頻度が高い。

表8 湿疹型薬疹の原因薬として報告されている医薬品

| | |
|----------------|--|
| 抗痙攣薬などの中枢神経治療薬 | カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、エチゾラム、ニトラゼパム、イデベノン、塩酸ミアンセリン |
| 鎮痛解熱薬 | 抱水クローラル、アスピリン、トルフェナム酸、ブコローム |
| 循環器治療薬 | 塩酸メキシレチン、メシル酸ドキサゾシン、ジピリダモール、硝酸イソソルビド |
| 呼吸器治療薬 | リン酸ジヒドロコデイン、テオフィリン |
| 血液・体液疾患治療薬 | 塩酸チクロピジン、ベラプロストナトリウム、リマプロストアルファデクス |
| 局麻剤などの末梢神経治療薬 | 塩酸ジブカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸トルペリゾン |
| 抗菌薬 | アミノグリコシド系:ゲンタマイシン、カナマイシン、アミカシン、イセパマイシン、アルベカシン β-ラクタム系:アンピシリン、セファクロル その他:ST合剤、セフトジジム、レボフロキサシン、ホスホマイシン |
| 免疫・アレルギー疾患治療薬 | 金チオリンゴ酸ナトリウム、ブシラミン、メキタジン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、アンレキサノックス |
| 抗腫瘍薬 | ゲフィチニブ、カルモフル |
| 肝臓疾患治療薬 | チオプロニン |
| 漢方薬 | 甘草、十全大補湯、柿の葉+スギナ |
| ホルモン製剤 | レボチロキシシンナトリウム、プレドニゾロン |
| ビタミン剤 | アルファカルシドール、メナテトレノン、ビタミンB、メコバラミン |
| その他 | シアナマイド、アロプリノール、オオウメガサソウ・ハコヤナギ・セイヨウオキナグサ・スギナ・コムギ胚芽油配合剤 |

(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剤を使用する場合、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（貼布試験）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、その症状に応じて、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、光が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. 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。この場合、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、皮膚科専門医の診断と対応が必要である。
- b. 薬剤を使用後、当日あるいは翌日、発赤症状がでた場合。これは刺激性接触皮膚炎の可能性がある。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へ紹介する。
- c. 医薬品を使用後、すぐに痒くなり外用したところに蕁麻疹が出た場合。これは、そのまま使用していると、呼吸困難、気分不良、ショックになる可能性のある危険な症状である。ただちに皮膚科専門医のいる入院設備のある病院へ紹介する。
- d. 薬剤を使用している部位に、はじめは症状が良くなっているが、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、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へ紹介する。
- e. 光毒性接触皮膚炎や光アレルギー性接触皮膚炎では、紫外線を浴びた後に、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。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へ紹介する。

2. 副作用の概要

(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

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超えて紅斑、浮腫、丘疹が拡大する(図2)。原因が除去されれば皮疹は約2週間で改善するが、あとに、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

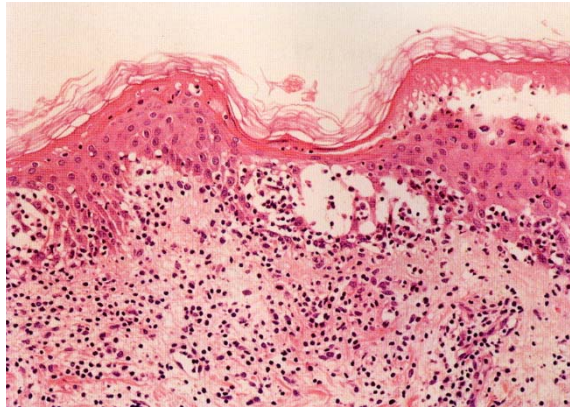


図1. 刺激性接触皮膚炎では、表皮に壊死が認められ、好中球、リンパ球の浸潤を認める。(西岡清：刺激性(接触)皮膚炎. 最新皮膚科学体系 3, 中山書店, p9-12 (2002)より引用)



図2. 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。(西岡清：アレルギー性接触皮膚炎. 最新皮膚科学体系 3, 中山書店, p 13-18 (2002)より引用)

(6) パッチテスト

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。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してもらうことが、第一に大切なポイントである。これらを適切な濃度と基剤で貼布することが第二のポイントである。例えば、化粧品や外用薬など直接皮膚に付ける物質は、そのままの濃度で貼布するが、薬剤や化粧品のうち、希釈して使用する消毒薬、あるいは石けん、シャンプー、リンスなど界面活性剤が多く含まれ、洗い流す製品では1%水溶液に希釈して貼布する。

パッチテストは試料の量を一定（水溶液は15 μ L、白色ワセリン基剤の試料は20mg）にすることによって、安全で再現性のある検査を行うことができる。パッチテスト部位は健常な上背部が最も感度が高く推奨でき、Finn chamber on Scanpor tape®などを用いて48時間閉鎖貼布し、パッチテストユニット除去後1時間30分後、貼布より72時間後および1週間後に判定する。判定は紅斑、浮腫、丘疹、小水疱などによって、-、±、+、++、+++と判定する。スタンダードアレルゲンは持参品と同時に常に貼布することをすすめる。思い至らなかった抗原が原因であることは少なからずあり、スタンダードアレルゲンを貼布することで原因を発見できることが多い。2008年に、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会はジャパニーズスタンダードアレルゲンの項目を変更した。表9にアレルゲン25種と入手先を記載した。

表9 Japanese standard allergens 2008

| | Test materials | Con/veh | 入手先 |
|----|---|-----------|-------|
| 1 | Cobalt chloride | 1% pet. | Brial |
| 2 | PPD black rubber mix | 0.6%pet. | Brial |
| 3 | Gold sodium thiosulfate | 0.5% pet. | Brial |
| 4 | Thiuram mix | 1.25% pet | Brial |
| 5 | Nickel sulfate | 2.5%pet. | Brial |
| 6 | Mercapto mix | 2% pet. | Brial |
| 7 | Dithiocarbamate mix | 2% pet. | Brial |
| 8 | Caine mix | 7% pet | Brial |
| 9 | Fradimycin sulfate | 20% pet. | Brial |
| 10 | Balsam of Peru | 25% pet. | Brial |
| 11 | Rosin(Colophony) | 20% pet | Brial |
| 12 | Fragrance mix | 8% pet. | Brial |
| 13 | Paraben mix | 15% pet. | Brial |
| 14 | <i>p</i> -Phenylenediamine | 1% pet. | |
| 15 | Lanolin alcohol | 30% pet. | Brial |
| 16 | <i>p-tert</i> -Butylphenol formaldehyde resin | 1% pet. | Brial |
| 17 | Epoxy resin | 1% pet. | Brial |

| | | | |
|----|---------------------------|-------------|-------|
| 18 | Primin | 0.01% pet. | Brial |
| 19 | Urushiol | 0.002% pet. | トリイ |
| 20 | Sesquiterpene lactone mix | 0.1% pet. | Brial |
| 21 | Potassium dichromate | 0.5%aq. | トリイ |
| 22 | Thimerosal | 0.05% aq. | トリイ |
| 23 | Formaldehyde | 1% aq | Brial |
| 24 | Kathon CG | 0.01% aq. | Brial |
| 25 | Mercuric chloride | 0.05% aq. | トリイ |
| | Distilled water | as is | |
| | Petrolatum | as is | |

パッチテスト反応には偽陽性、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。貼布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必要である。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布する。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²⁷⁾。

プリックテストとスクラッチテストは即時型アレルギーの検査のうち、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の少ない安全な最初に行うべき検査である。

プリックテストは前腕屈側に抗原液を1滴垂らし、その上を垂直に肩付きのプリックランセットで軽く刺す。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、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。ヒスタミンと同等は3+、これを超えると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。スクラッチテストは横に4mm長のランセットで軽く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。

これらの皮膚テストを行う前3日間は抗ヒスタミン薬の使用を中止する。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. 刺激性皮膚炎の発症機序

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 1000 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起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サイトカイン、ケモカインの産生を誘導すると考えられている。表皮細胞から産生されたサイトカイン、ケモカインが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。

b. アレルギー性接触皮膚炎の発症機序

接触皮膚炎で難治性を示すものがアレルギー性接触皮膚炎である。アレルギー性接触皮膚炎は刺激性皮膚炎と異なり、微量のハプテンで皮膚炎を起こし得る。アレルギー性接触皮膚炎の発症には感作経路 (sensitization phase) と惹起反応 (elicitation phase) の 2 つがあるとされている。

1) 感作経路

接触アレルゲンはほとんどが分子量 1000 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ランゲルハンス細胞 (LC) ないしは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 Th1 細胞である CD8+細胞が重要な役割を果たすと考えられている。

2) 惹起反応

惹起反応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ランゲルハンス細胞あるいは真皮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 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（光毒性接触皮膚炎と光アレルギー性接触皮膚炎）の発症機序

接触皮膚炎が惹起されるのに、光を必要とする型があり、光接触皮膚炎と呼ぶ。ある物質が塗られた皮膚に、太陽などの紫外線 (UV) が照射され、皮膚炎が生ずる。皮膚炎を起こす光線の波長は通常長波長紫外線 (UVA) である。一般の接触皮膚炎とおなじく、光接触皮膚炎にも 2 つの型、すなわち光毒性と光アレルギー性機序がある。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や細胞障害をもたらすものである。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。その根幹部分においては通常のアレルギー性接触皮膚炎と同様で、感作相と惹起相が存在するが、UVA照射という操作が加わらなければ発症しない。感作物質はハプテンであり、UVA照射がなされると、その一部が光分解され、近傍の蛋白質と結合し、皮膚樹状細胞が光ハプテン修飾を受け、光抗原を担った樹状細胞は、リンパ節に移動しナイーブT細胞を感作する。

(8) 薬剤ごとの特徴

1. 抗菌外用薬

アミノグリコシド系抗菌薬の外用薬は硫酸フラジオマイシン、硫酸ゲンタマイシンが最も多く使用されており、これらの中に交叉反応を起こしやすい。硫酸フラジオマイシンが含有される軟膏は、眼瞼周囲の湿疹病変に外用されるが、しばしば、硫酸フラジオマイシンが感作を起こし、これに気づかずに外用している場合は、難治性の眼瞼および眼周囲の湿疹病変になる。硫酸フラジオマイシンは、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²⁷⁾。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(型)皮膚炎としての薬疹が誘発される^{4) 28)}。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^{4) 28)}。

2. 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。イミダゾール系抗真菌薬は、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おり、異なる系統の抗真菌薬を外用する必要がある。抗真菌外用薬の接触皮膚炎では、主薬以外に、溶解剤のクロタミトン、基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。

3. 消炎鎮痛外用薬(局所麻酔薬や鎮痒薬も含む)

ブフェキサマクによる接触皮膚炎は、アトピー性皮膚炎および顔面接触皮膚炎の外用薬として使用された症例に一時は好発した²⁹⁾。特徴としては浮腫が強い反応を生じ、症例によっては、全身に拡大する重症例もみられる。

ケトプロフェンの光接触皮膚炎は、偶然の日光暴露で光接触過敏症が生じてからの詳細な問診でようやく1ヶ月以上前のケトプロフェン軟膏の外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の一般名と剤型を示したものであるが、これら外用薬や内服薬のOTCの間で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ると、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が誘発されるので注意する必要がある³⁰⁾。更に、同系のNSAIDsだけでなく化学構造式の類似する脱コレステロール薬のFenofibrateとの間で交叉反応を起こすことにも留意する必要がある。またピロキシカム軟膏も接触皮膚炎より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による光線過敏型薬疹が誘発される。しかし、同じオキシカム系NSAIDsのピロキシカム(カプセル・坐剤)やアンピロキシカム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。一方、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る。

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⁴⁾。また鎮痒薬としてOTCの消炎鎮痛外用薬に配合されている塩酸ジフェンヒドラミン、クロタミトン、L-メントールの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、それだけ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の治療としては、ステロイドの外用だけで抑えることが困難であり、ステロイドの内服が必要になることが多い。

4. 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、びらんなどの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ていない軽症のものまで、さまざまなものがある。多くは、外用を中止しても1ヶ月程度完治しない、難治の遷延する炎症症状を呈する症例が多い。治療には、交叉反応しないステロイド群をパッチテストで確認し、外用する必要がある。

5. 点眼薬

点眼液の接触皮膚炎は、上眼瞼より、下眼瞼から頬にかけて重度の接触皮膚炎を生じる。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、硫酸フラジオマイシン含有の眼軟膏の接触皮膚炎との鑑別点となる。

6. 消毒薬・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、潰瘍や創部に対しては極力その使用を控える傾向にある^{12,13)}。

今日水銀消毒薬は使用されなくなったが、現在も一部の絆創膏にはマーキュロクロムが使用されており、チメロサルが防腐剤として配合されている点眼薬もある。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。ジメチルイソプロピルアズレン軟膏は、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・潰瘍部に繰り返し使用すると、接触皮膚炎が誘発される。

7. 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型接触皮膚炎としての湿疹型薬疹がしばしば誘発される。

8. その他の外用薬；乾癬治療外用薬など

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ビタミンD₃軟膏による接触皮膚炎やメトキサレンの光接触皮膚炎は稀ではあるが報告されている。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¹⁸⁻²⁰⁾。また高濃度のビタミンD₃製剤には刺激感が多くみられるため、反復開放塗布試験（repeated open application test; ROAT test）を行うことが推奨されている¹⁸⁻²⁰⁾。

9. 基剤、保湿剤、防腐剤

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パッチテスト陽性となる。原因を明らかにして、含まない製品を選択する必要がある。

(9) 副作用の発現頻度

副作用の発現頻度は、おのおのの薬剤で異なる。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%³⁰⁾、2000年では、抗炎症外用薬のケトプロフェンは1.74%、チアプロフェンは4.17%、スプロフェンは1.74%²⁹⁾、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%²⁹⁾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²⁹⁾。

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²⁸⁾。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ため、接触皮膚炎と分かりにくいことがある³¹⁾³²⁾。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、詳細な問診が必要である¹¹⁾。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（型）皮膚炎としての薬疹がしばしば誘発される。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 概念

薬剤の外用によって生じる接触皮膚炎で、薬剤を使用後使用部位に紅斑、浮腫、丘疹、小水疱、大水疱、びらんを発症する。刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、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) パッチテストではアレルギー反応なし

b. アレルギー性接触皮膚炎

- 1) 痒み
- 2) 原因外用薬を塗布した部位に最も顕著な紅斑、丘疹、漿液性丘疹、浮腫、水疱、びらん
- 3) 全身に紅斑・丘疹、あるいは多形紅斑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) 使用していた薬剤にパッチテスト陽性

c. 光毒性接触皮膚炎

- 1) 痛み、刺激感
- 2) 原因外用薬を使用した、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) 光パッチテストでは光アレルギー性なし

d. 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最も顕著な紅斑、丘疹、漿液性丘疹、浮腫、水疱、びらん
- 3) 全身に紅斑・丘疹、あるいは多形紅斑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) 使用していた薬剤に光パッチテスト陽性

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に、蕁麻疹
- 3) 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

- a. 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
- b. 除外診断：化粧品など薬剤以外の接触皮膚炎、白癬、酒さ、酒さ様皮膚炎、毛包虫症、アトピー性皮膚炎

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、使用テストなどで診断する。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る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、あるいは環状の拡大する紅斑の内側に鱗屑がある臨床所見と、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・毛包虫性痤瘡

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鑑別には、パッチテストが必要である。慢性に搔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パッチテストを行うと同時に、スタンダードアレルゲンを貼布することで、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、ステロイド内服が奨められる（推奨の強さA：エビデンスのレベルと推奨度の決定基準参照）³³⁻³⁹。原因疾患を治療するためには、その疾患に適した外用薬のうち、接触アレルギーを持っていないものをパッチテストにより選定することが必要である。アレルギー性接触皮膚炎および、光アレルギー性接触皮膚炎ではパッチテストあるいは光パッチテストが推奨の強さAとされている。抗ヒスタミン薬の内服は推奨度C1であり、使うことが奨められる⁴⁰⁻⁴²。なお、ステロイド、抗ヒスタミン薬のアレルギー、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。

エビデンスのレベルと推奨度の決定基準(皮膚悪性腫瘍グループ)

| A. エビデンスのレベル分類 | |
|----------------|---------------------------|
| I | システマティック・レビュー／メタアナリシス |
| II | 1つ以上のランダム化比較試験による |
| III | 非ランダム化比較試験による |
| IV | 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による) |
| V | 記述研究(症例報告や症例集積研究による) |
| VI | 専門委員会や専門家個人の意見+ |

| B. 推奨度の分類* | |
|------------|---|
| A | 行うよう強く勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること) |
| B | 行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIが良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること) |
| C1 | 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣るIII-IV,良質な複数のV,あるいは委員会が認めるVI) |
| C2 | 根拠*がないので勧められない(有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある) |
| D | 行わないよう勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある) |

+基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

#本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

参照：エビデンスレベル：http://www.jsco-cpg.jp/item/21/intro_03.html

6. 典型的症例

(1) ケトプロフェン含有テープによる光アレルギー性接触皮膚炎

[症例1] 30歳代、女性

(家族歴) 特になし

(既往歴) スギ花粉症。これまでに接触皮膚炎の既往はない。

(主訴) 右足背・下腿の長方形の紅斑浸潤病変と全身に分布する多形紅斑

(現病歴) 初診の1ヶ月前に腰痛、右足関節痛、筋肉痛があり、ケトプロフェン含有テープを数回貼付した。紫外線に弱いことを知らず、スカートのまま素足で外出していた。2週間前から右足背と下腿に痒い丘疹が出現し、近医で外用薬をもらい塗布したが、1週前に痒みが増し、足首を搔いたら、翌日から四肢に多形紅斑が多発、顔面と耳にも紅斑が出現し、昨日近医皮膚科でステロイドの点滴治療を受け、その後当院の耳鼻科より

紹介された。

(現症) 全身状態は良好で、食欲あり、発熱なし。

図3のように強い痒みを伴い、右足背、下腿に長方形のケトプロフェン含有テープに一致した紅斑・浸潤・丘疹局面があり、足首にはびまん性紅斑、そして周囲に紅斑・丘疹が散在している。四肢に、同様の多形紅斑が散在しており顔面と耳介に紅斑・浮腫を認めた。



図3. 症例1の初診時 右下腿から足背にテープ剤の形に一致した長方形の紅斑と浸潤病変があり、足首にはびまん性の紅斑があり、その周囲に紅斑丘疹が散在している。強い痒みがある。

(検査所見)

末梢血

血球計算：白血球数 $9000/\mu\text{L}$;分葉核球 48%, 好酸球 15% ↑, リンパ球 31% ↓, 単球 6%

赤血球数 467万/ μL Hb 13.0 g/dl 血小板数 56.9万/ μL

生化学検査：LDH 335(119-229) IU/L ↑ その他は肝機能、腎機能 正常範囲

非特異的 IgE 273.0 ↑ 特異的 IgE(CAP-FEIA) :スギ(5), ヨモギ(2), ヤケヒョウヒダニ(2)

(パッチテスト・光パッチテスト)

ケトプロフェンに光パッチテスト陽性 パッチテストは陰性

(診断と治療経過) ケトプロフェンによる光アレルギー性接触皮膚炎と診断し、ベタメタゾンを1日1mg内服、吉草酸ジフルコルトロンユニバーサルクリームを外用し、帽子、衣類、およびSun Protection Factor 50+, Protection grade of UVA +++ のサン

スクリーンクリームを露出部に塗布し、20 日後に略治した。その後も、6 ヶ月は紫外線防御を指導し、皮疹の再燃は認めていない。

(2) フマル酸ケトチフェン点眼液によるアレルギー性接触皮膚炎

[症例 2] 60 歳代、女性

(家族歴) 特になし

(既往歴) 高血圧。接触皮膚炎の既往はない。ピリン、サルファ剤で固定薬疹。

(主訴) 4 ヶ月続く難治な眼瞼から周囲の皮疹

(現病歴) 初診の 4 か月前に、目のまわりがだんだん赤くなった。アレルギー性結膜炎と診断され目薬を使用した。あまり改善せず、2 ヶ月前にプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏を使用した。改善せず 2 週間前からケトチフェン点眼液を使用開始し 5 週前に症状が悪化した。

(現症) 両側の眼瞼および眼周囲、特に内眼角から頬には痒みを伴う紅斑・浮腫、一部は丘疹を認めた (図 4)。

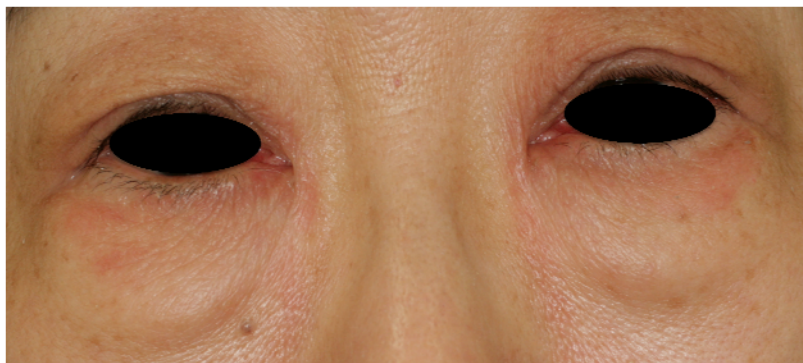


図 4. 上眼瞼、下眼瞼から頬にかけて痒みの強い紅斑と浮腫がみられる。

(検査所見)

末梢血：血算は異常なし 好酸球 3%

生化学検査：肝機能 正常 腎機能 正常

非特異的 IgE 23.6 IU/ml 特異 IgE ヤケヒョウヒダニ イヌジョウヒ
ネコノフケ ハンノキゾク シラカンバゾク スギ ハルガヤ ブタク
サ ヒノキ すべて陰性

パッチテスト結果：フマル酸ケトチフェン点眼液 1 週間後 強陽性

成分のフマル酸ケトチフェンは 0.005% 水溶液まで強陽性 0.0001% 水溶液まで陽性 (図 5)。

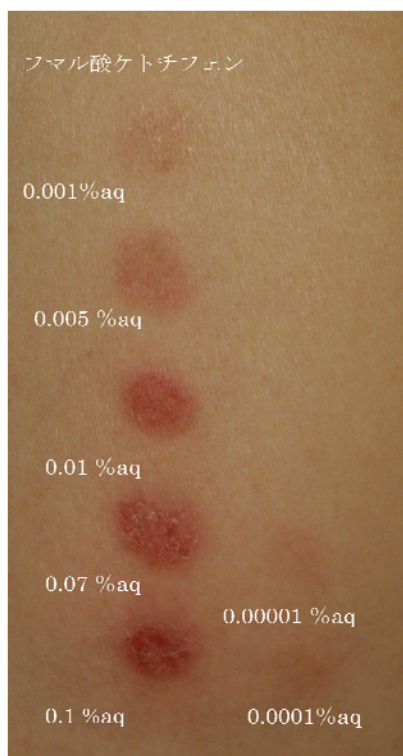


図5. フマル酸ケトチフェンパッチテスト1週後の陽性所見
製品の含有濃度は0.07%

(診断と治療経過) ケトチフェンによるアレルギー性接触皮膚炎と診断した。ベタメタゾン1mg/日を3日間内服し、その後4日間0.5mg/日内服し、ステロイドを外用後、パッチテスト陰性の塩酸レボカバスチン点眼液を使用し略治した。

7. 引用文献

1. 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 片山一朗, 相場節也, 伊藤正俊, 池澤善郎, 足立厚子, 戸倉新樹, 夏秋優, 古川福実, 矢上晶子, 幸野健, 乾重樹, 池澤優子, 相原道子: 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌 投稿準備中, (2009).
2. Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J-P: *Contact Dermatitis* 4th Ed.: 1060-61 (2006).
3. Fisher's Contact Dermatitis 6th Ed. (2008)
4. 原万美子, 斎藤すみ, 山本紫, 他: 硫酸カナマイシンによる薬疹の1例. 臨皮 48: 871-874 (1994).
5. 東禹彦, 松村雅示, 岩佐真人: 過去7年間に経験したイミダゾール系抗真菌剤による接触皮膚炎の7例. 皮膚 30(増)5: 55-61 (1988).
6. 西岡和恵, 久本和夫, 小笠原万里枝: 硝酸ミコナゾールによる接触皮膚炎 イミダゾール系抗真菌剤の多剤に交差反応を示した1例. 皮膚 29(増)3: 227-230 (1987).
7. 松村英子, 飯泉陽子, 畑三恵子: イミダゾール系抗真菌剤主剤によるアレルギー性接触皮膚炎. 皮膚臨床 29: 673-677 (1987).
8. 藤本圭一, 橋本誠一: トルナフテートによるアレルギー性接触皮膚炎の1例. 皮膚 32

- Suppl. 9:141-143 (1990).
9. 沼野香世子, 東直行, 米山英子: ビフォナゾールによるアレルギー性接触皮膚炎. 皮膚臨床 37:1399-1402 (1995).
 10. 北村和子: ステロイドでかぶれたときのセカンドチョイス. 皮膚病診療: 21 (増): 114-117 (1999).
 11. 伊藤正俊: 薬物による接触皮膚炎. 日皮会誌 117:2357-2359 (2007).
 12. Nakanishi T, Matsu-ura N, Nakagawa K, Kato A, Oiso N, Ishii M: Cutaneous ulcer due to povidone-iodine solution. Environ Dermatol 19:122-127 (2002).
 13. 久保田由美子, 山口和記, 中山樹一郎: ポビドンヨード液による皮膚潰瘍の2例. 西日皮膚 69:375-381, (2007).
 14. 宇宿一成: フィブラストスプレーによる接触皮膚炎を生じた放射線皮膚潰瘍の1例. 西日皮膚 70:110 (2008)
 15. 福田英三: 薬疹情報 第12版 1980-2006 (2007).
 16. 花垣博史, 玉置昭治, 中村敬: クロラムフェニコール腔錠による systemic contact-type dermatitis. 臨皮 57:988-990 (2003).
 17. 宮崎安洋, 横関博雄, 西岡清: 西洋トチノキエキス(ベノスタジン軟膏)による湿疹型薬疹. 皮膚病診療 22:149-152 (2000).
 18. 久保田由美子, 藤崎亜紀, 中山樹一郎: 臨床例 高濃度ビタミンD3軟膏による接触皮膚炎. 特集: 接触皮膚炎 2002. 皮膚病診療 24:1111-1114 (2002).
 19. 角田孝彦, 高橋隼也, 土山健一郎, 奥野公成: マキサカルシトール含有軟膏による接触皮膚炎の1例. 皮膚臨床 49: 1593-1596 (2007).
 20. 角田孝彦, 馬目英明, 井口牧子, 水芦政人, 青木武彦: 乾癬の皮疹を避けて出現したオクソラレンの光接触皮膚炎. 臨皮 55:855-857 (2001).
 21. 大磯直毅: 皮膚疾患をおこす化学物質・金属類-2006: 対策シリーズ. パラベンにアレルギーがあるときの対応 およびパラベンを含む医薬品・市販品・食品について. 皮膚病診療 28 (増): 108-113 (2006).
 22. 杉浦真理子, 杉浦啓二: 皮膚疾患をおこす化学物質・金属類-2006: 対策シリーズ. ラノリンにアレルギーがあるときの対応. 皮膚病診療 28 (増): 114-118 (2006).
 23. 池畑恭子, 加藤順子, 桑野敦子, 他: 抗真菌剤基剤中の亜硫酸ナトリウムによる接触皮膚炎の2例. 皮膚 38:198-202 (1996).
 24. Ikezawa Y, Aihara M, Kondo M, Takahashi S, Takahashi K, Ikezawa Z: Two cases of contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol. J Environ Dermatol 11:59-64 (2004).
 25. 山崎雙次: 湿疹型薬疹. 薬疹のすべて. エキスパートに学ぶ診療の実際. 193-196 (2008).
 26. 矢上晶子, 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの結果をどう活かすか? J Visual Dermatol 7:258-263 (2008).
 27. Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis: Group study for optimum concentrations of fradiomycin sulfate, gentamicin sulfate and crotamiton for patch testing. Environ Dermatol 7:186-194 (2000).
 28. 池澤善郎, 蒲原毅, 高橋さなみ, 大沢純子: 皮膚疾患をおこす化学物質・金属類-2006. 接触アレルギーによる皮膚病変 接触アレルギーの病型. 皮膚病診療 28 (増): 19-31 (2006).
 29. Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis, Natsuaki M: Results of patch testing with standard allergens of the Japanese Society for Contact Dermatitis and topical nonsteroidal anti-inflammatory preparations in 1998, Environ Dermatol

- 7:186-194 (2000).
30. Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis: Group study for optimum concentrations of ketprofen, tiaprofenic acid, suprofen and oxybenzone for the photopatch testing, and the patch test results of the Japanese Standard Allergens and gold sodium thiosulfate in 2000. *Environ Dermatol*19:39-46 (2002).
 31. 玉木毅, 高野志津子, 尹淑香, 他:多種の消毒剤および外用抗生物質などにより感作された下腿潰瘍患者. *皮膚* 33 : 増 10:108-111 (1991).
 32. 古田加奈子, 亀山梨奈, 鈴木加余子, 松永佳世子:パッチテストで多種の外用剤に陽性であった皮膚潰瘍の1例. *J EnvironDermatol Cutan Allergol*2:167-172 (2008).
 33. Hachem JP, De Paepe K, Vanpée E, et al.:Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy.*Clin Exp Dermatol*27:47-50 (2002).
 34. Parneix-Spake A, Goustas P, Green R:Eumovate (clobetasone butyrate) 0.05% cream with its moisturizing emollient base has better healing properties than hydrocortisone 1% cream: a study in nickel-induced contact dermatitis.*J Dermatol Treat* 12:191-197 (2001).
 35. Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G:Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol.* 140:882-886 (1999).
 36. English JS, Bunker CB, Ruthven K, Dowd PM, Greaves MW:A double-blind comparison of the efficacy of betamethasone dipropionate cream twice daily versus once daily in the treatment of steroid responsive dermatoses.*Clin Exp Dermatol*14:32-34 (1989).
 37. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S:Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17, 21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 76:371-376 (1996).
 38. Faghihi G, Irajji F, Shahingohar A, Saidat A: The efficacy of '0.05% Clobetasol + 2.5% zinc sulphate' cream vs. '0.05% Clobetasol alone' cream in the treatment of the chronic hand eczema: a double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*22:531-536 (2008).
 39. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, et al.:Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel.*Contact Dermatitis*50:298-303 (2004).
 40. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al.: Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*148:1212-1221 (2003).
 41. 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎, 塩原哲夫, 古川福実, 松永佳世子, 長野拓三, 大路昌孝, 堀川達弥, 亀好良一, 北島康雄:蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. *日皮会誌* 115 : 703-715 (2005).
 42. 横関博雄:接触皮膚炎. *アレルギー性皮膚疾患*. 南山堂 東京, 52-59(2007).

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 12.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|--------|--------|-------------------------|----|
| 平成19年度 | 接触性皮膚炎 | ブフェキサマク | 4 |
| | | ポビドンヨード | 3 |
| | | ベンゼトニウム・ジブカイン配合剤 | 2 |
| | | ブフェキサマク・ジフェニルイミダゾール配合剤 | 1 |
| | | ジクロフェナクナトリウム | 1 |
| | | クロラムフェニコール | 1 |
| | | トリアムシノロン・フラジオマイシン配合剤 | 1 |
| | | レボフロキサシン | 1 |
| | | ニコチン | 1 |
| | | 塩酸テルビナフィン | 1 |
| | | サリチル酸グリコール | 1 |
| | | ベンダザック | 1 |
| | | ケトプロフェン | 1 |
| | | ラノコナゾール | 1 |
| | | ヒドロコルチゾン・クロタミトン | 1 |
| | | ルリコナゾール | 1 |
| | | ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤 | 1 |
| | | ロキソプロフェンナトリウム | 1 |
| | | ブフェキサマク・グリチルリチン配合剤 | 1 |
| | | 塩化ベンザルコニウム | 1 |
| | | フェルビナク | 1 |
| | | スルフィソキサゾール・ジフェンヒドラミン配合剤 | 1 |
| | | 吉草酸ベタメタゾン | 1 |
| | | 吉草酸酢酸プレドニゾロン | 1 |
| | | 酢酸デキサメタゾン・ジブカイン配合剤 | 1 |
| | | プロピオン酸アルクロメタゾン | 1 |
| | | | 合計 |

| | | | |
|----------|--------|------------------------|---|
| 平成 20 年度 | 接触性皮膚炎 | フルルビプロフェン | 4 |
| | | ニコチン | 3 |
| | | フェルビナク | 2 |
| | | ケトコナゾール | 2 |
| | | ブフェキサマク | 2 |
| | | ケトプロフェン | 2 |
| | | 吉草酸ベタメタゾン | 2 |
| | | 塩酸プロカルバジン | 1 |
| | | 塩酸オキシテトラサイクリン・ヒドロコルチゾン | 1 |
| | | プレズニゾロン・ジブカイン配合剤 | 1 |
| | | スルファジアジン銀 | 1 |
| | | 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン | 1 |
| | | ジフルプレドナート | 1 |
| | | エファビレンツ | 1 |
| | | ブフェキサマク・グリチルリチン | 1 |
| | 合計 | 25 | |

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「接触性皮膚炎」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「接触性皮膚炎」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

| 名称 | 英語名 |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| ○PT : 基本語 (Preferred Term) 接触性皮膚炎 | Dermatitis contact |
| ○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) | |
| うるしかぶれ | Sumac rash |
| アレルギー性接触皮膚炎 | Allergic contact dermatitis |
| アンモニア皮膚炎 | Ammoniacal dermatitis |
| エラストプラスチックアレルギー | Elastoplast allergy |
| ツタうるしかぶれ | Poison ivy rash |
| ナイロン皮膚過敏症 | Nylon skin sensitivity |
| プラスチック過敏症 | Plastic sensitivity |
| ラノリンアレルギー | Allergy to lanolin |
| 化粧品による皮膚炎 | Dermatitis due to cosmetics |
| 化粧品過敏症 | Cosmetics sensitivity |
| 化粧品皮膚炎 | Dermatitis cosmetic |
| 外因性皮膚炎 | Dermatitis extrinsic |
| 金属による皮膚炎 | Dermatitis due to metals |
| 刺激性接触性皮膚炎 | Dermatitis irritant contact |
| 植物皮膚過敏症 | Plant skin sensitivity |
| 職業性皮膚炎 | Dermatitis occupational |
| 接触性湿疹 | Contact eczema |
| 接触皮膚炎症候群 | Contact dermatitis syndrome |
| 接着テープアレルギー | Adhesive tape allergy |
| 洗剤過敏症 | Detergent sensitivity |
| 洗剤性ざ瘡 | Acne detergicans |
| 毒オークかぶれ | Poison oak rash |
| 毒物性皮膚炎 | Dermatitis venenata |
| 漂白剤・クレンザー過敏症 | Bleaches & cleansers sensitivity |
| 油過敏症 | Oil sensitivity |
| 絆創膏過敏症 | Adhesive plaster sensitivity |