

原著 昭和大学皮膚科において1990～2010年に施行された 外用薬のパッチテスト結果の解析

昭和大学医学部皮膚科学講座

長村 蔵人 北見 由季 末木 博彦

昭和大学藤が丘病院皮膚科

中田土起丈

昭和大学横浜市北部病院皮膚科

保坂 浩臣

要約：1990年4月より2010年3月までの20年間に昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し、外用薬による接触皮膚炎が疑われパッチテストを施行された316名（男101名，女215名，平均年齢50.1歳，SD 21.8歳）を対象とした。対象者の疾患は湿疹・皮膚炎群が277名（87.7%）で，そのうち242名（76.6%）は接触皮膚炎であった。パッチテストは被疑薬剤を軟膏，クリーム基剤はFin Chamber[®]を，液体基剤はパッチテストテスター「トリイ」を用いて健常皮膚に貼付し，48時間後に除去した。光接触皮膚炎が疑われた3名に対しては，2系列の貼付を行い，一方を24時間後に除去，1/2 MED（minimum erythema dose）のUVAを照射した。判定は72時間後にICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）基準に基づいて施行し，+～+++（光パッチテストはPh+～Ph+++）を陽性とした。貼付した薬剤の内訳はステロイド外用薬97名，点眼薬85名，抗菌剤63名，非ステロイド系消炎剤49名等で平均貼付数は2.94であった。陽性反応は316名中107名（33.9%）に認められ，非ステロイド系消炎剤のブフェキサマク15例，消毒薬のポピドンヨード13例の順に多かった。今回の検討からブフェキサマクに限らず，NSAIDs外用薬はriskの大きい薬剤群と考えられた。ポピドンヨードによる接触皮膚炎は減少傾向が認められた反面，止痒剤による接触皮膚炎は増加しており，接触皮膚炎を生じる薬剤にも変遷がみられた。原因物質は必ずしも主成分ではなく，塩化ベンザルコニウムなどの基剤による接触皮膚炎も認められ，原因薬剤のみならず原因物質の同定が望ましいと考えられた。硫酸フラジオマイシンに対する感作者の増加には，含有されている薬剤の眼瞼への汎用が影響している可能性が高かった。したがって，外用薬の使用に際しては感作性と使用部位を考慮して選択する必要があると考えた。他方，酢酸トコフェロール（Vit. E），防腐剤であるパラベンなど，接触皮膚炎を生じる頻度が稀な化学物質で生じた例も認められており，あらゆる物質が接触皮膚炎を生じる可能性を念頭に置いて外用薬を用いる必要があると考えた。

キーワード：接触皮膚炎，外用薬，パッチテスト，ブフェキサマク，硫酸フラジオマイシン

本来，疾患の治療目的で用いられる外用薬であるが，それ自体が接触皮膚炎を生じることも少なくない¹⁻³⁾。したがって，外用部の皮疹新生や原病変の増悪が認められた場合は，パッチテストを行って原因薬剤を同定する必要がある。こうしたパッチテスト結果について外用薬毎の症例集積はなされてきたが，1施設での長期間にわたるデータの検討結果は報告されていない。こうした検討により，外用薬選

択に際しての注意点，より適切な使用法を明らかにできると考えて，集計を行った。

研究方法

1990年4月より2010年3月までの20年間に昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し，外用部位に増悪ないし新生の皮疹を認めたため，パッチテストを施行した316名（男101名，女215名，平均年齢

50.1 歳, SD 21.8 歳, Table 1) を対象とした。対象者の疾患は湿疹・皮膚炎群が 277 名 (87.7%) で, そのうち 242 名 (76.6%) は接触皮膚炎であった (Table 2)。その他の疾患は 39 名で内訳は中毒疹 9 名, 下腿潰瘍 9 名, 蕁麻疹/血管浮腫 5 名, 網状皮斑 4 名の順であった。パッチテストは被疑薬剤を軟膏, クリーム基剤は Fin Chamber[®] (Smart Practice) を, 液体基剤はパッチテストテスター「トリイ」(鳥居薬品) を用いて背部ないしは上腕の健常皮膚に貼付し, 48 時間後に除去した。光接触皮膚炎が疑われた 3 名に

対しては, 2 系列の貼付を行い, 一方を 24 時間後に除去, 1/2 MED (minimum erythema dose) の UVA を DERMARAY[®] (エーザイ) を用いて照射した^{4,5)}。判定は 72 時間後に ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) 基準⁶⁾に基づいて施行し, +~+++ (光パッチテストは Ph+~Ph+++) を陽性とした。貼付した薬剤の内訳はステロイド外用薬 97 名, 点眼薬 85 名, 消毒薬 63 名, 抗菌剤 58 名, 非ステロイド系消炎剤 49 名, 皮膚潰瘍治療薬 27 名, 抗真菌剤 19 名, 止痒剤 22 名, 保湿剤 12 名で, 平均貼付数は 2.94 であった (Table 3)。

Table 1 Patient characteristics

		Total
Men	no.	101
	average age (years)	50.9
	S.D.	21.7
Women	no.	215
	average age (years)	49.7
	S.D.	21.9
Total	no.	316
	average age (years)	50.1
	S.D.	21.8

結 果

316 名中 107 名 (33.9%) に陽性反応が認められた。被疑薬剤群別の陽性率は非ステロイド系消炎剤 51.0% (25/49 例), 消毒薬 39.7% (25/63 例), 抗真菌剤 31.6% (6/19 例), 抗菌剤 27.6% (16/58 例), 皮膚潰瘍治療薬 25.9% (7/27 例), 止痒剤 22.7% (5/22 例), 点眼薬 22.4% (19/85 例), ステロイド外用剤 9.3% (9/97 例) の順であった (Table 3)。陽性反応が最も多かったは非ステロイド系消炎剤のプフェキサマク (アンダーム[®], 同剤の後発品を含む, 以下全ての薬剤も同様) 軟膏・クリームで 15/27 例 (55.6%) に認められた (Table 4)。以下, 消毒薬のポピドンヨード (イソジン[®]) で 13/30 例 (43.3%),

Table 2 Incidence of clinical manifestations

Clinical manifestations	No. of patients	Clinical diagnosis	No. of patients
eczema	277	contact dermatitis	242
		atopic dermatitis	19
		photocontact dermatitis	3
		seborrheic dermatitis	3
		stasis dermatitis	2
		other eczema	6
		other diseases	39
		ulcus cruris	9
		urticaria / angioedema	5
		livedo reticularis	4
		others	12
total			316

外用薬のパッチテスト結果

Table 3 Number of tested and positive patients (Drug groups)

	No. of tested patients	No. of patch test-positive	positive rate (%)
Corticosteroids	97	9	9.3
Eyedrops	85	19	22.4
Disinfectants	63	25	39.7
Antibiotics	58	16	27.6
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	49	25	51.0
Drugs for skin ulcer	27	7	25.9
Antifungal agents	19	6	31.6
Antipruritic agents	22	5	22.7
Moisturizer	12	0	0
Others	25	7	28.0

Table 4 Number of tested and positive patients (Each drug, patch-test positive ≥ 3)

	Trade name	Classification	No. of tested	No. of patch test-positive	Positive rate
bufexamac	Anderm [®]	NSAIDs	27	15	55.6
povidone-iodine	Isodine [®]	disinfectants	30	13	43.3
ketotifen fumarate	Zaditen [®]	eyedrops	14	5	35.7
bacitracin · furadiomycin sulfate	Baramycin [®]	antibiotics	15	5	33.3
ibuprofen piconol	Staderm [®]	NSAIDs	13	5	38.5
ketoprofen	Mohrus [®] , Epatic [®]	NSAIDs	5	4	80.0
chloramphenicol	Chloromycetin [®]	antibiotics	5	4	80.0
lysozyme hydrochloride	Reflap [®]	drugs for skin ulcer	10	4	40.0
tretinoin tocoferil	Olcenon [®]	drugs for skin ulcer	8	3	37.5
benzalkonium chloride	Osvan [®]	disinfectants	9	3	33.3
chloramphenicol · fradiomycin sulfate	Chlomy [®] -P	antibiotics	4	3	75.0

フマル酸ケトチフェン（ザジテン[®]）点眼薬，バシトラシン・フラジオマイシン（バラマイシン[®]）軟膏，イブプロフェンピコノール（スタデルム[®]）軟膏・クリームで各5例に陽性反応が認められた。陽性率が高かった薬剤としてはケトプロフェン（モーラス[®]）テープ，クロラムフェニコール（クロロマイセチン[®]）軟膏（いずれも80%：4/5例），クロラムフェニコール・硫酸フラジオマイシン（クロマイ-P）軟膏（75%：3/4例）

が挙げられる（Table 4）。

Table 5はポピドンヨードのパッチテスト施行者および陽性者数を5年毎に比較したものである。2005年以降では同剤による接触皮膚炎が疑われたのは2例に過ぎず、いずれもパッチテスト結果は陰性であった。

Table 6はジフェンヒドラミン（レスタミン）やクロタミトン（オイラックス[®]）など、止痒外用薬の陽

Table 5 No. of tested and patch test positive, and positive rates to povidone-iodine

	Tested patients	Positive patients	Positive rates
1990.4 ~ 1995.3	9	4	44.4
1995.4 ~ 2000.3	6	4	66.7
2000.4 ~ 2005.3	13	5	38.4
2005.4 ~ 2010.3	2	0	0
Total	30	13	43.3

Table 6 No. of tested and patch test positive, and positive rates to antipruritics

	Tested patients	Positive patients	Positive rates
1990.4 ~ 1995.3	5	1	20.0
1995.4 ~ 2000.3	3	0	0
2000.4 ~ 2005.3	8	1	12.5
2005.4 ~ 2010.3	6	3	50.0
Total	22	5	22.7

性者数である。陽性者は1990～2005年の15年間で2名であったのに対して、最近5年間では3名であった。

考 察

今回の検討で最も多く接触皮膚炎を生じたのは非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) のブフェキサマクであった。この薬剤による接触皮膚炎では、皮疹が外用部位にとどまらず他の部位にまでおよぶ高度の反応を生じる例が多い⁷⁻¹⁰⁾。同剤が1970年に発売されて以降、皮膚科領域ではこうした副作用は指摘されてきた。しかし、本邦ではステロイド外用薬に対する誤解や曲解を背景に、主に乳幼児の湿疹病変に対して多用されてきたのが実状である。2010年4月に欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) から、ヒト用医薬品委員会 (CHMP: Committee for Medical Products for Human Use) における検討結果に基づき、「ブフェキサマクのbenefitがriskを上回るものではなく、全ての含有製品の販売承認を取り消すべき」という勧告が出された¹¹⁾。この勧告を踏まえて、翌月には日本でも自主的な販売中止

に至っている¹²⁾。ブフェキサマク以外にも、イブプロフェンピコノールによる接触皮膚炎やスプロフェンによる光接触皮膚炎も報告されている^{13,14)}。加えて、NSAIDs外用薬は薬剤自体が自然免疫反応を抑制してしまう可能性が高く¹⁵⁾、riskの大きい薬剤群とすることができる¹⁶⁾。整形外科領域で多用されているモーラス[®]テープの主成分であるケトプロフェンも光接触皮膚炎、接触皮膚炎の両者の原因となる^{17,18)}。前者の場合、皮疹は全ての貼付部位ではなく、貼付後に紫外線照射を受けた部位のみに生じる。その結果、患者は「あせも」等と誤認して漫然と貼付が続けられてしまう点に注意が必要である¹⁸⁾。

次いで陽性率が高かったのは消毒薬 (25/63例, 39.7%) であった。消毒薬は医療従事者、患者ともに「医薬品」として認識されていない場合が多く、医療面接には注意が必要である。中でも最多であったポピドンヨード (イソジン[®]) はアレルギー性接触皮膚炎に加え、刺激性接触皮膚炎の原因にもなることが知られている¹⁹⁻²¹⁾。しかし、近年は同剤による接触皮膚炎はほとんど認められなくなっている (Table 5)。この理由としては、従来は日常的に

外用薬のパッチテスト結果

Table 7 Ingredients revealing patch test-positive

Ingredients	topical agents	classification
budesonide	Budeson [®]	steroid
amcinonide	Visderm [®]	steroid
fradiomycin sulfate	Neomedrol [®] EE	steroid
	Baramycin [®]	antibiotics
	Chlomy [®] -P	antibiotics
	Sofratulle [®]	antibiotics
ketoprofen	Mohrus [®]	NSAIDs
bufexamac	Anderm [®]	NSAIDs
suprofen	Srendam [®]	NSAIDs
amlexanox	Elics [®]	eyedrops
ketotifen fumarate	Zaditen [®]	eyedrops
benzalkonium chloride	Zaditen [®]	eyedrops
	Osvan [®]	disinfectant
dibucaine hydrochloride	Makiron [®]	disinfectant
phenylephrine hydrochloride	Mydrin [®] -P	eyedrops
	Neosynesis [®]	eyedrops
resorcin	Clearasil [®]	drugs for acne
diphenhydramine	Restamin [®]	antipruritics
tocopherol acetate	Mentholatum [®] AD	antipruritics

施行されていた創傷への消毒等が見直され、消毒は必要な病変に対してのみ施行されるようになったためと考えられる。他方、近年は止痒剤による接触皮膚炎が認められるようになってきている (Table 6)。止痒剤は医療現場において「副作用を生じにくい薬剤」と位置づけられている傾向があり、特に高齢者に対して長期間処方され続ける傾向がある。こうした漫然とした使用が薬剤に対する感作を成立させている可能性がある。このように、用いられる薬剤の変遷を背景に、接触皮膚炎を生じる薬剤にも変化が認められている。

接触皮膚炎の原因が外用薬と同定された場合、以降はその薬剤の使用を避ける必要がある。しかし、他剤への変更を指示するだけでは解決しない例も少なくない。外用薬による接触皮膚炎は必ずしも主成分によって生じるとは限らないからである。パッチ

テストによって接触原を同定しえた主な化学物質を Table 7 に示す。ザジテン[®]点眼液による接触皮膚炎を例にとると、主成分であるフマル酸ケトチフェンによって生じた接触皮膚炎に対しては、同効他剤への変更で対応可能である。しかし、基剤中の塩化ベンザルコニウムによる場合には、以降の眼科的治療のみならず、創傷の消毒等にも十分な注意を払わなければならない。塩化ベンザルコニウムはほとんどの抗アレルギー点眼薬に含まれているのに加えて、市販の消毒薬等にも広く用いられているからである²²⁾。またステロイド外用剤に分類されているネオメドロール[®]EE 軟膏による接触皮膚炎では、ほとんどの例で原因物質は抗菌剤の硫酸フラジオマイシンである。硫酸フラジオマイシンは同効薬であるベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩 (リンデロン[®]A) 点眼液、軟膏に

も含有されており、ネオメドロール[®]EE軟膏とともに眼囲に生じた皮疹に多用されている。しかし最も皮膚の薄い部位である眼瞼へのこうした薬剤の汎用は、硫酸フラジオマイシンに対する感作を誘発している可能性が高い。硫酸フラジオマイシンのパッチテスト陽性率は4.0%（1993年）から6.0%（2009年）に上昇しており^{23,24)}、伊佐見らの検討でも眼瞼に生じた皮膚炎では硫酸フラジオマイシンによるアレルギー性接触皮膚炎が最も多かった²⁵⁾。こうした感作を防ぐためには、感作性と外用部位を考慮した外用薬の選択が望ましいと考える。

他方、今回の検討では接触皮膚炎を生じる頻度が稀な薬剤や化学物質で生じた例も認められている。具体的にはアムシノドなどのステロイド主成分、局所麻酔薬^{26,27)}、酢酸トコフェロール（Vit. E）²⁸⁾、防腐剤であるパラベン²⁹⁾などである。外用薬の使用に際しては、あらゆる物質が接触皮膚炎を生じる可能性を常に念頭に置いて行う必要があると考える。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 千葉紀子. 外用剤による接触皮膚炎. 医事新報. 1990;3430:129.
- 2) 江藤隆史. アトピー性皮膚炎と他疾患の合併例 外用薬による接触皮膚炎. *Visual Dermatol.* 2002;1:160-161.
- 3) 中田土起丈. 医療用外用薬による接触皮膚炎. アレルギーの臨床. 2005;25:1086-1090.
- 4) Lachapelle JM, Maibach HI. Patch testing methodology. In *Patch testing and prick testing: a practical guide official publication of the ICDRG*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2012. pp35-77.
- 5) 中田土起丈. パッチテストを行う前に パッチテストユニットやアレルゲンの基礎知識（種類、入手法など）. *Derma.* 2013;200:9-15.
- 6) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, *et al.* Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1970;50:287-292.
- 7) 須貝哲郎. 全身性接触皮膚炎および接触アレルギーによる異常な表現. *皮の科.* 1988;30 増刊 5:8-18.
- 8) 村上順子, 中田土起丈, 秋山正基, ほか. アンダーム軟膏による接触皮膚炎症候群 パッチテストの至適濃度に関する考察. *皮の科.* 2007;6: 242-245.
- 9) 松澤有希, 中田土起丈, 飯島正文. 乳児に外用

中のブフェキサマクによって生じた授乳婦の接触皮膚炎症候群. *皮病診療.* 2011;33:731-734.

- 10) Nakada T, Matsuzawa Y. Allergic contact dermatitis syndrome from bufexamac for nursing infant. *Dermatitis.* 2012;23:185-186.
- 11) European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends revocation of marketing authorisations for bufexamac. 2010 April 22. (accessed 2013 Feb 10) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/04/news_detail_001021.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 12) 厚生労働省医薬食品局安全対策課. 非ステロイド性抗炎症剤ブフェキサマク外用剤の販売中止について. 2010年5月11日. (accessed 2013 Feb 10) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000jff9-att/2r9852000000jfov.pdf>
- 13) 清水秀樹, 永井 宏, 原田 晋. イブプロフェンピコノールによる接触皮膚炎の1例. *皮膚臨床.* 2003;45:1753-1756.
- 14) Hayakawa R, Suzuki M, Ogino Y, *et al.* Photocontact dermatitis to suprofen. *Environ Dermatol.* 1994;1:67-69.
- 15) 塩原哲夫. 非ステロイド系抗炎症外用薬をどう使うか. *Derma.* 2007;132:90-95.
- 16) Hsu NJ, Sugiura M, Sugiura K, *et al.* Patch test results of topical non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with atopic dermatitis from January 2000 to September 2002. *Environ Dermatol.* 2003;10:1-8.
- 17) 久保田由美子. モーラステープによる光接触皮膚炎と接触皮膚炎. *日皮アレルギー会誌.* 2002; 10:156-160.
- 18) Sugiyama M, Nakada T, Hosaka H, *et al.* Photocontact dermatitis to ketoprofen. *Am J Contact Dermat.* 2001;12:180-181.
- 19) 角田孝彦, 川村真樹, 青木恵理, ほか. ポピドンヨード製剤による接触アレルギー 22例の検討. *臨皮.* 1998;52:201-205.
- 20) Lasse K, Tuula E. Occupational allergic contact dermatitis caused by povidone-iodine (Betadine). *Environ Dermatol.* 1999;6:101-104.
- 21) 飯島茂子, 角田孝彦. 褥瘡と鑑別すべき疾患 ポピドンヨードによる一次刺激性接触皮膚炎. *Visual Dermatol.* 2003;2:580-581.
- 22) 中田土起丈. 接触皮膚炎. *Contact dermatitis.* 眼科. 2004;46:649-657.
- 23) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルゲン（1994）の2005年度～2007年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルゲン（2008）の2009年度陽性率. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 2012; 6:67-84.

- 24) 鈴木加余子, 矢上晶子, 松永佳世子. 新しい検査法と診断法 ジャパニーズスタンダードアレルギーの陽性率. 臨皮. 2012;66:64-69.
- 25) 伊佐見真実子, 矢上晶子, 亀山梨奈, ほか. 3年間の当科での眼瞼の接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例のまとめ. 皮膚診療. 2011;33:753-757.
- 26) Nakada T, Iijima M. Allergic contact dermatitis from dibucaine hydrochloride. *Contact Dermatitis*. 2000;42:283.
- 27) 原田昭一郎, 中田土起丈, 飯島正文. 臨床例 “eye make tattoo” 作成時に用いたリドカインによるアレルギー性接触皮膚炎. 皮膚診療. 2000;22:1149-1152.
- 28) Matsumura T, Nakada T, Iijima M. Widespread contact dermatitis from tocopherol acetate. *Contact Dermatitis*. 2004;51:211-212.
- 29) Sagara R, Nakada T, Iijima M. Paraben allergic contact dermatitis in a patient with livedo reticularis. *Contact Dermatitis*. 2008;58:53-54.

ANALYSIS OF PATCH TESTING RESULTS WITH TOPICAL AGENTS AT SHOWA UNIVERSITY FROM 1990 TO 2010

Kurato OSAMURA, Yuki KITAMI and Hirohiko SUEKI

Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

Tokio NAKADA

Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital

Hiroomi HOSAKA

Division of Dermatology, Showa University Northern Yokohama Hospital

Abstract — Although topical agents have been used for various diseases, they can cause contact dermatitis. To determine whether or not the contact dermatitis was caused by the topical agents, we analyzed results of patch tests of 316 patients (101 men and 215 women, mean 50.1, S.D. \pm 21.8 years) tested at Showa University from 1990 to 2010. Of the 316 patients, 242 (76.5%) had contact dermatitis. Test materials were applied to their back for 2 days, and the results were read using the ICDRG scoring system 3 days after application. Reactions of + to +++ were regarded as positive. Among 316 patients, 107 (33.9%, 38 men and 69 women) were patch test-positive to a suspected medicament. Positive rates to non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAID), antibiotics, antifungal agents were 51.0%, 39.7%, and 31.6%, respectively. The drug which most patients showed a positive reaction was bufexamac (15, 55.6%), and the second was povidone-iodine (13, 43.3%). Since not only bufexamac but also other NSAID agents cause contact dermatitis or photocontact dermatitis, the topical agents of this group must be used with caution. The causative chemicals are not only the main agents but also the base materials. Our results suggest, therefore, that patch testing with ingredients is useful for the adequate selection of topical medicaments for further treatment. When enlargement or exacerbation of cutaneous lesions is encountered, it is important to consider the possibility of contact dermatitis from topical agents.

Key words: contact dermatitis, topical agents, patch testing, bufexamac, fradiomycin sulfate

[受付: 4月12日, 受理: 5月14日, 2013]