

日本アレルギー協会編
アレルギー叢書

薬剤アレルギー

小嶋理一
堀内淑彦
村中正治
監修



日本アレルギー協会編
アレルギー叢書

薬剤アレルギー

嶋内 中
小堀 村
理 淑 正 監
一 彦 治 修



朝 倉 書 店

アレルギー叢書
薬剤アレルギー

昭和51年9月30日 初版発行

編集者承認
検印省略

編集者 財団法人 日本アレルギー協会

小 嶋 理 一

監修者 堀 内 淑 彦

村 中 正 治

発行者 朝 倉 鑛 造

東京都新宿区新小川町2の10

印刷者 林 清 市

東京都新宿区新小川町1の6

発 行 所

株式会社 朝 倉 書 店

東京都新宿区新小川町2の10

郵便番号 162

電話東京(260)0141(代)

振替口座東京6-8673番

自然科学書協会会員

© 1976

中央印刷・渡辺製本

〈無断複写・転載を禁ず〉

3347-471005-0032

アレルギー叢書 刊行のことば

昭和40年の第15回日本アレルギー学会の幹事会において、「医学会の進歩により罹病率や死亡率が低下した反面、文化・産業の発展に伴ない文化病ともいわれる喘息・蕁麻疹・薬物ショックなどの慢性アレルギー性疾患が増加しており、患者や家族の負担はもとより、長期にわたって社会的活動に大きな影響を及ぼしている」ことが指摘され、この問題を解決するために、日本アレルギー学会が中心となり、財界の援助・協力のもとに実践団体としての日本アレルギー協会を設立することが決議され、昭和42年12月に財団設立の認可があり、財団法人日本アレルギー協会が正式に発足致しました。

本協会の事業の一つとして、各種アレルギー性疾患に関する医家向け・一般向けの出版物の刊行がありますが、この“アレルギー叢書”はその一つとして企画・編集しているものであります。その監修にはそれぞれ斯界の権威者である先生方に当たっていただき多くの方々に分担執筆をお願いしていますので実際に役立つ叢書になることと確信しております。発行は出版社にお願いすることにしてあります。アレルギーに関する臨床・研究分野は非常に広範かつ日進月歩でありますので、年々充実してゆく考えでございます。関連各位の一層の御支援をお願いする次第であります。

昭和51年9月

財団法人 日本アレルギー協会
副会長 中村敬二

序

最近まで人類の進歩は、科学によって自然環境を変革し、最少のエネルギーで豊かな生産性をもたらすことに異論をもつ人は少なかった。しかし、第二次世界大戦後の科学工業の進歩と、それに伴う環境の変化は、過去の数億年にわたる人間の歴史では考えられない急速かつ、広範囲のものである。

生物の進化の歴史をみると、ゆるやかな環境の変化に対して、突然変異を繰返しながら適応できた生物のみが生存してきた。他の生物が受身に環境に適応したのに対し、生産活動による能動的適応をした人間が今日の繁栄をもたらしたといえよう。

今日の急速な大規模な環境の変化に対し、果して人間が適応できるかどうかの疑いがある。こり、人類の生存の危機の可能性が生じてきた。これが人間が自らの生存のため行ってきた生産活動の結果であるので、問題は深刻である。

医学の領域でも同じことがいえる。多数の化学療法剤などの開発により、従来の対症療法を主としてきた治療学が一変し、生体の再生産・修復・維持を主として薬剤によって行なうことが主流となっている。すなわち、病人のみでなく、健康人、乳幼児、さらに化粧品、家畜、魚や野菜などに及ぶ膨大な量の薬品が使用されている。これとともに薬剤に対するアレルギー、発癌、催奇形などの問題が重要視されてきた。

不幸にして文明社会では、生産に対する科学は巨大に発達したけれども、人間の科学は比較できないほど未発達である。

免疫現象、アレルギー反応は異物に対する生体の反応であり、生体防御の重要な機構である。系統発生からみると免疫機構にも生物の進化と淘汰が示されている。

化学工業によって合成されたもの、あるいは抗生物質のような薬剤の大部分は、生物に対し異物であるのでアレルギーをおこす可能性をもっている。この意味において免疫・アレルギーの領域、ことに化学薬品に対するアレルギーは、合成化学工業の発達による環境変化と、それに対する人間の適応性についての、重大な接点にある現象の一つである。

近年免疫現象の研究は飛躍的に発達しつつあり、これに対応して薬剤アレルギーも次第に明らかにされつつある。しかし、低分子薬剤は、抗原としての構造が明確であり、研究

対象としては、高分子化合物より単純であるが、同時に体内代謝物、体内蛋白との結合など不明の点が多い。

本著は、発刊計画より6年以上を経過し、早く執筆された方に多大の御迷惑と、すでに多くの点で書き直しが必要があるかと思われるが、種々の事情にあえて発刊にふみきったことを、編集者として深くおわびする次第である。

昭和51年8月

監修者を代表して 堀内 淑彦

目 次

1 総 論

- (1) 薬剤アレルギーの定義大島 良雄..... 1
- (2) 薬剤アレルギーの発生機序堀内 淑彦..... 3
 - a. 薬剤側の要因 3
 - b. 生体側の条件10
 - c. 症状との関係14

2 皮膚症状

- (1) 薬剤皮膚アレルギーの統計小嶋 理一.....20
 - a. 一 般 論20
 - b. 統 計 事 項21
 - c. 薬剤別に見た薬疹の発生状況22
 - d. 外来総患者数に対する薬疹患者の移動23
 - e. 性 別23
 - f. 年 齢24
 - g. 皮膚症状と他臓器症状24
- (2) 薬疹の発生機序谷奥 喜平.....25
 - a. 特異体質の概念から薬物アレルギーへ25
 - b. 薬疹と遺伝因子26
 - c. 薬物アレルギーはなぜ皮膚に現われやすいか?27
 - d. 薬剤皮膚アレルギーの臨床形態28
 - e. 薬剤皮膚アレルギーの発生機序29
 - f. アレルギーを基礎としての薬剤34
 - g. アレルギー性薬疹の鑑別34
 - h. 交叉感作について36
 - i. 固定薬疹の発生機序39
- (3) 接触皮膚炎44

(4) アレルギー性湿疹型皮膚炎	小野 公義.....55
a. 本症状を起こしやすいおもなる薬剤	56
b. 本臨床型の診断法	57
c. 発生機序	57
d. 特異な臨床型	59
e. 治 療	59
(5) 蕁麻疹とその類症	60
a. 原 因	60
b. 発生機序	61
c. 治療とその経過	64
d. アトピー性疾患と薬剤による蕁麻疹との関連について	65
e. 蕁麻疹の類症について	65
(6) 播種状紅斑・丘疹型皮疹（麻疹・猩紅熱様皮疹）.....	西脇 宗一.....66
a. 頻 度	66
b. 臨床症状	67
c. 検査所見	68
d. 原因 剤	70
e. 発生機序	70
f. 診 断	71
g. 検 査 法	73
h. 予 後	74
i. 治 療	74
(7) 多形浸出性紅斑型皮疹	75
(8) 結節性紅斑様皮疹	78
(9) 水疱症型皮疹	78
(10) 紫斑, Schönlein-Henoch 紫斑, 血管炎	80
(11) 固定薬疹	83
a. 頻 度	83
b. 臨床症状	84
c. 発疹部の組織学的所見	87

d. 原因薬剤	87
e. 発生機序	89
f. 診断および検査法	91
g. 予 後	92
h. 治 療	94
(12) toxic epidermal necrolysis (TEN) 型	小嶋 理一 96
a. 臨 床 像	97
b. 原因薬剤	98
c. 診 断	99
d. 原因薬確認	99
e. 鑑別診断	100
f. 組 織 像	101
g. 経過および予後	101
h. 治 療	101
(13) 皮膚掻痒症	102
a. 診 断	103
b. 治 療	104
(14) 扁平苔癬様薬疹	104
a. 原因薬剤	104
b. 臨 床	105
c. 診 断	106
d. 治 療	106
(付) 外因性扁平苔癬	107
(15) SLE など自己免疫現象を伴うもの	谷奥 喜平・小野 公義 108
(16) 粘膜病変	小嶋 理一 117
(17) 薬剤光アレルギー	水野 信行 120
a. 光アレルギーの成立機序	125
b. 光アレルギーを起こす物質	128
c. persistent light reactor	133
d. 治 療	134

(18) 非アレルギー性薬疹	小嶋 理一	135
a. 薬物が直接関与するもの		136
b. 薬物が間接関与するもの		139
(19) 診 断		142
a. 検 査 法	小野 公義	142
b. 発疹学より	小嶋 理一	147
(20) 治 療		148
a. 原因薬剤の隔絶		148
b. 外用療法		148
c. 内用療法		149
3 全身反応		
(1) drug fever	村中 正治	150
a. drug fever の症状および原因薬		150
b. drug fever 発生の機序		151
(2) 血清病様症状		152
a. 原因薬剤		152
b. 症 状		153
c. 血清病における抗体		156
(3) ショック		157
a. 薬剤ショックの発生頻度と原因薬		157
b. 薬剤によるアナフィラキシーの病態		159
(4) 呼吸器症状	可部順三郎	173
a. 薬剤誘起肺疾患の種類		173
b. 喘 息		173
c. アレルギー性鼻炎		179
d. 喉頭浮腫（声門水腫）		179
e. そ の 他		179
(5) 全身性エリテマトーデス類似症状	横張 龍一	182
a. 薬剤アレルギーと SLE		182
b. SLE 類似の症状を起こしやすい薬剤		185

c. 薬剤によるループス症候群の予後	196
(6) 肝 臓 障 害	野田 茂寿 198
a. 薬剤アレルギー性肝障害の特徴	200
b. 薬剤アレルギー性肝障害の成因とその病理	202
c. 薬剤アレルギー性肝障害の臨床	204
d. 薬剤アレルギー性肝障害を起こしやすい薬	207
(7) 腎 臓 障 害	加賀美年秀 209
a. 腎の形態と機能の特殊性	209
b. 薬剤による腎障害の成因	211
c. 免疫反応に基づく腎の組織病変	213
d. 腎障害を惹起する薬剤の免疫機序	216
e. 薬剤による腎障害の治療	216
f. 腎不全時の薬剤投与方法	217
(8) 消化管症状	渋谷 敏朗 219
a. 口 唇	220
b. 口腔・食道	220
c. 胃	221
d. 小腸・大腸	221
e. 肛 門	223
(9) 血液・造血管障害	古沢 新平・小宮 正文 225
a. 薬剤アレルギー性血液障害における免疫学的発生機序	226
b. 溶血性貧血	228
c. 血小板減少症	237
d. 顆粒球減少症	242
(10) 診 断	村中 正治 253
a. 薬剤アレルギーの診断上の特異点	254
b. 薬剤アレルギーの診断法	255
c. その他の方法	258
d. 負荷誘発試験	261
(11) 治 療	263

a. 予防および治療	堀内 淑彦	263
b. ショック・気道閉塞時の緊急処置	岡田 和夫	268
4 各 論		
(1) 鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド抗炎症剤による過敏症	奥村 浩	279
a. 発生頻度		279
b. 薬剤の分類と過敏症状		279
c. 診 断		293
d. 治 療		293
(2) 化学療法剤	川上 保雄・松井 達朗	295
a. 化学療法剤アレルギーと生体側の条件因子		295
b. 抗生剤の重篤アレルギー症状と頻度		296
c. サルファ剤		302
d. 抗生物質		307
(3) 心臓・血管系薬剤、利尿剤	加賀美年秀	347
a. 強 心 剤		347
b. 不整脈治療剤		348
c. 降 圧 剤		350
d. 血管拡張剤・冠拡張剤・抗動脈硬化剤		353
e. 抗 凝 固 剤		353
f. 利 尿 剤		354
(4) 催眠剤・鎮静剤	中内 洋一	360
a. バルビツール酸誘導体		361
b. そ の 他		365
(5) 抗甲状腺剤・抗てんかん剤	大久保 滉	366
a. 抗甲状腺剤		366
b. 抗てんかん剤		370
(6) 経口糖尿病剤	馬場 茂明	375
a. スルファニル尿素剤の種類と薬剤アレルギー発生頻度と特性		378
b. 血清 IgE と糖尿病		381
c. 治 療		383

(7) 局所麻酔剤	寺尾 彬	385
a. 局所麻酔剤の構造とアレルギー発生機序		385
b. 局所麻酔剤のアレルギー症状		387
c. 局所麻酔剤アレルギーの検査法ならびに診断法		389
d. 局所麻酔剤アレルギーの治療		390
e. アレルギー以外の局所麻酔剤による異常反応		391
(8) 臓器製剤・酵素製剤	富岡 玖夫・熊谷 朗	392
a. 臓器製剤のアレルギー		392
b. 酵素剤によるアレルギー		395
(9) 抗血清・ワクチン	北本 治	398
a. 抗毒素血清		398
b. ワクチン		401
(10) 皮膚科領域に用いられる薬剤	田辺 義次・松葉 幹夫	407
a. 全身投与薬		407
b. 局所投与薬		412
(11) 診断用薬剤	熊谷 朗・鳥居 敏明	416
a. アレルゲンテスト液		417
b. X線造影剤		417
c. 機能検査用薬剤		419
(12) 抗癌剤	足立 山夫・小宮 正文	421
a. L-アスパラギナーゼ		422
b. アルキル化剤		424
c. 代謝拮抗剤		424
d. アルカロイド剤		425
e. 抗生物質およびその他の薬剤		425
索引		427

1 総 論

(1) 薬剤アレルギーの定義

薬剤に対する望ましからざる反応 (adverse reaction) には、① 正常人でも過量で起きる中毒作用、② 常用量であっても、目的とする効果以外に、その薬物が元来持っている望ましからざる作用 (たとえば一部の抗炎症ステロイドやフェニールブタゾンによる Na や水分の貯溜など)、③ 常用量もしくはそれよりはるかに微量であっても、被投与者の素質・素因に基づく異常反応 (過敏反応) があり、この過敏反応の中には、a) 免疫学的機序に基づくアレルギーと、b) 免疫学的機序以外の機転に基づく不耐性^{1,2,4,6)}とが含まれる。

不耐性の中にはグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD) の先天的欠損に基づくプリマキン (primaquine) 溶血のように、その原因機構の明らかにされたものもあるが、なお解明の十分でないものが少なくない。

なお、薬物による望ましからざる作用の中には、抗生物質による菌交代現象その他のごとき続発性 (2次性) 副作用もあるが、ここでは詳述を避ける。

いわゆる特異体質 (idiosyncrasy) は、アレルギーも不耐性も含めての異常な過敏反応を示す体質性準備状態を意味したものであると思われるが、不耐性とは質的に異なる過敏性反応の意味に使う学者もある。

・ 正常人でもある薬剤に対する感受性には幅があり、季節や条件づけにより異なった反応性を示しうるから、ある薬剤を使用して起きた反応が期待した効果と異なっても、その機序がいかなるものであるかを簡単に決めることはむずかしいことが少なくない。

アレルゲンが、元来無害な物質である場合には、まだアレルギーの診断をつけやすいが、薬物の場合には、たとえば発疹や造血器障害、肝腎障害など、中毒でもアレルギーでも起こしうる症状を現わした場合には、臨床的な鑑別が著しく困難となる。

薬物の中には、酵素や一部のホルモンなどのごとく、蛋白性で、完全抗原となる場合もあるが、多くは比較的簡単な化学構造のために、ハプテンないしセミハプテンの性質を持つにすぎず、患者についてその抗原性を証明することは必ずしも容易ではない。薬物が体内に入ってから化学的变化を受け、アレルゲンとなる場合も、もとの薬物を用いて直接アレルゲンテストを行なうと陽性反応を呈しない場合がある。

即時型アレルギー反応を呈する場合でも、その薬物を用いた直接の皮膚反応は陰性のことがまれとはいえず、たとえ患者の血清中にその薬物に対する抗体を証明しても、それがアレルギー反応とただちに関係があるということになるとは限らない。そこで薬物使用をやめて症状消褪を確かめたのち、再投与による同様症状再現を証明してアレルゲン性を確かめるという方法がとられるが、それは患者に負担をかけるのみか、時には重篤な危険を伴う。

とはいえ“薬剤アレルギー”は、ある薬剤で感作されていることを前提条件とし、その薬剤が体内に再侵入した場合に、感作されていない生体には見られない異常反応（過敏反応）を呈する場合をいう、と定義することができよう。

薬剤アレルギーもアレルギーであることには変わりがなく、アレルゲンが薬剤であること以外はアレルギーの一般的な定義と変わらない。

薬剤アレルギーには即時型アレルギーも遅延型アレルギーも認められる。Gell-Coombs²⁾の第Ⅰ型アトピーないしアナフィラキシー(anaphylaxis)反応、第Ⅱ型細胞毒型(cytotoxic)ないし細胞溶解(cytolytic)型反応、第Ⅲ型toxic complexないし免疫複合体型反応、第Ⅳ型遅延型反応のいずれの反応型式も存在し、さらにSell³⁾の第Ⅰ型、中和ないし不活性化型(インスリン、凝固因子など)を分けることもできる。

以上は薬剤アレルギーの多様化を示すもので、薬剤によってその呈する症状バ

ターンに特徴ないしくせを現わす傾向がある反面、同一薬剤がある患者ではアトピー型の、他の患者では遅延型を思わせる反応を呈することは臨床家のよく知るところで、患者の素質、素因、薬剤投与方法などが関係するのではないかと想像される。近来、広義の薬剤（つまり医療を目的としない）は加工食品の中に国民の知らないうちに含まれていて日常摂取の機会が増し、また化粧品、大衆向け薬品の氾濫は、一部の警告にもかかわらず、なお多くの国民に薬品による感作の機会を増大せしめていることは、アレルギーの立場からも見逃してはならないことであろう。

〔大島 良雄〕

文 献

- 1) Baker, *et al.* (editors): Sensitization to Drugs, I. C. S., p. 181, Excerpta Medica, Amsterdam, 1969.
- 2) Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A.: Clinical Aspects of Immunology, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1968.
- 3) Gronemeyer, W.: Arzneimittelallergie, c. f. Hansen und Werner, Lehrbuch der klinischen Allergie, Georg Thieme, Stuttgart, 1967.
- 4) 堀内淑彦: 薬物アレルギー入門, 金原出版, 東京, 1971.
- 5) Sell, S.: Immunology, Immunopathology and Immunity. Med. Dept. Harper & Row, Hagerstown, 1972.
- 6) Sherman, W. B.: Hypersensitivity, W. B. Saunders, Philadelphia, 1968.

(2) 薬剤アレルギーの発生機序

薬剤アレルギーの発生機序を、薬剤側の要因と、生体側の要因とに分けて述べる。

a. 薬剤側の要因

i) 免疫原性とアレルギー原性 薬剤をヒトおよび動物に投与したときに、抗体を産生させる性質を免疫原性という。

免疫された動物に薬剤を再投与してアレルギーを起こす性質をアレルギー原性といって、両者の条件が少し異なっている。

① 免疫原性: 免疫原性を持つには一般に次の条件が必要である。

(1) 生体にとって異種の物質である。

(2) 分子量が約 5,000 以上の高分子化合物である。

(3) 原則として生体内で大食細胞にとり込まれ、代謝される物質である。なぜなら抗体産生の第 1 のステップは例外はあるが抗原が大食細胞にとり込まれ、一度代謝されてから、そのフラグメントをリンパ球系の抗体産生細胞群に受け渡す必要があるからである。

D-ポリリジンのような、天然に存在しない D 型アミノ酸の重合体は、分子量が十分大きくかつ異物であっても、生体内で代謝されず、抗体をつくりにくい。

(4) 分子中に 1 個以上の決定群があれば、その決定群に対する抗体ができる。

(5) 小分子薬剤は蛋白または多糖類のような高分子の担体と結合が必要であり、かつ共有性結合のような強い結合が必要である。

(6) 薬剤-担体結合物による初回感作ののち、再注射によって抗体産生の 2 次免疫反応を起こすには、初回注射と同じ担体と結合した抗原を用いる必要がある。

2 次免疫反応の抗体産生は、ハプテンとしての薬剤に対する免疫記憶細胞 (B-リンパ球) と、担体と反応するヘルパー細胞 (T-リンパ球) との協同作業で行なわれる。そのため異なった担体では、ハプテンに対する抗体が生じないし、あらかじめ担体に対する免疫寛容をつくっておけば、ハプテンに対する抗体はできない。この点は液性抗体の産生でも、細胞免疫反応に基づく遅発アレルギーでも同じである。

② アレルギー原性: 小分子化合物によるアレルギーを惹起するアレルギー原性としての条件は、レアギン-IgE 抗体に対する場合と、IgG または IgM 抗体によるアルサス反応の場合とで異なっている。

〔レアギンに対するアレルギー原性の条件〕

(1) 免疫原性と異なり、アレルギー原性は小分子の担体との結合物で十分である。ペニシリンの場合ヘキサメチレンジアミンに 2 個のペニシリンが結合した抗原で、蛋白に多数のペニシリンを結合した抗原と、ほぼ同等の皮膚反応が起こる¹⁾。

(2) 薬剤が 1 分子だけ結合したものは、担体の大小にかかわらず、アレルギー