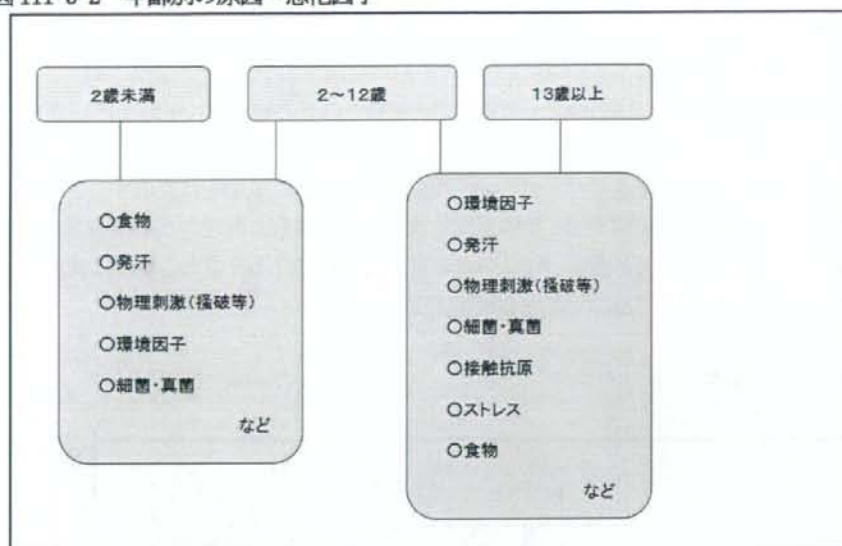


図 III-3-2 年齢別の原因・悪化因子



厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005」

#### a) 食物

食物が乳幼児期には原因・悪化因子のひとつとして認められる。その検索には、1) 詳細な問診、2) アレルゲン検査を行い疑わしいアレルゲンが検出されたら、3) 除去試験、4) 誘発試験（アナフィラキシーを伴う場合は行わない）を総合して食物アレルゲンを確定する。

#### b) 発汗

発汗はアトピー性皮膚炎の重要な原因・悪化因子である。シャワー等で洗い流すことが症状の改善につながる<sup>5)</sup>。シャワーや入浴は汗の成分を洗い流すのみならず皮膚表面のほこり・花粉などのアレルゲンさらには細菌を洗い流すことから重要である。原則として石鹸を使用し十分泡立てて用い、汗の成分を皮膚に残さないようにすることを心がける。

#### c) 物理性刺激（搔破を含む）

前述の汗以外に衣類、大気乾燥、毛髪、成人での化粧品などがあげられるが、また搔破は皮膚バリア機能を破壊し、症状をますます悪化させる<sup>6)</sup>。化粧品、シャンプー、石鹸については各個人の皮膚の状況が異なるので毎日の生活の中で適切なものを選択していくことが大切である。皮膚にあわなければ変更してみることを試みる。

#### d) 環境因子

ダニや室内塵などのアレルゲン、特定時期の花粉、ホルムアルデヒド、トルエン等の有機溶媒も問題となる。ダニについては血液検査、皮膚テスト、などにより特異的 IgE が証明されることが多い。これらの結果が陽性になっても原因・悪化因子になるとは限らないが、問診上、例えば大掃除のときの悪化があれば可能な限り屋内のダニを減らす工夫が必要である。花粉については、その飛散シーズンに眼周囲の病変の変化がみられる。また、ホルムアルデヒド等は紅斑として出現することが多い。

#### e) 細菌・真菌

アトピー性皮膚炎患者の皮膚からは黄色ブドウ球菌が高頻度に検出され、それが皮膚炎の悪化因子のひとつである。アトピー性皮膚炎の黄色ブドウ球菌対策の基本は 1) 局所に感染症状がみられない場合は、まず外用で皮膚症状の改善をはかる。2) 感染症があれば抗菌療法を行う。MRSA への菌交代に注意する。3) 入浴、シャワーにより皮膚の清潔を保つ。4) ポピドンヨード液など消毒液は安易に使用しない。

カンジダ属、マラセチア属などの真菌感染がアトピー性皮膚炎の悪化因子となりうる可能性が推測されているが、その機序や重要性については明らかではない。抗真菌薬の有効性も報告されているが、通常の治療として選択しない。

#### f) 接触抗原

外用薬（ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬）を含めた接触抗原が悪化因子となっていることがあるので注意が必要である。アトピー性皮膚炎の患者では皮膚のバリア機能の低下と長期の外用継続により、接触皮膚炎がおこりやすい状態になっている。接触皮膚炎が疑われる場合、貼付試験を行って診断を確定し、原因物質を除去することが必要である。

#### g) ストレス

小学生では腹が立つときや親や教師から叱られたとき、中、高校生では勉強が忙しいときや腹が立つとき、成人では仕事が忙しいときに悪化すると報告されている<sup>7)</sup>。

### B. 皮膚機能以上の補正（スキンケア）

スキンケアにおいて重要なことは、皮膚を清潔にした上で保湿・保護することによって、外的な刺激を避けて皮膚の安静を保つことである<sup>1)</sup>（表 III-3-1）。スキンケアの実際として、保湿性の高い親水性軟膏や吸水性軟膏の外用、保護作用のある油脂性軟膏（狭義の軟膏）の外用、黄色ブドウ球菌叢を抑えるためにシャワーや入浴などによる皮膚の洗浄および必要に応じた外用処置を行う。炎症や痒みが強いときにはスキンケアに加えて抗炎症作用や止痒効果のある外用薬を併用することが必要となる。また、皮膚の状態に合わせた石鹸・シャンプーなどの選択および入浴やシャワーの後のスキンケア外用剤の塗布など、家庭でできる日常的なスキンケアが大切である。

表 III-3-1 アトピー性皮膚炎のスキンケアの実際

<p><b>1. 皮膚の清潔</b></p> <p>毎日の入浴・シャワー</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 汚れは速やかに落とす。</li> <li>・ 石鹸・シャンプーを使用するときは洗浄力洗浄力の強いものは避ける。</li> <li>・ 石鹸・シャンプーは残らないように十分にすすぐ。</li> <li>・ 痒みを生じるほどの高い温度の湯は避ける。</li> <li>・ 入浴後にほてりを感じさせる沐浴剤・入浴剤は避ける。</li> <li>・ 患者あるいは保護者には皮膚の状態に応じた洗い方を指導する。</li> <li>・ 入浴後には必要に応じて適切な外用薬を塗布する。 など</li> </ul>
<p><b>2. 皮膚の保湿・保護</b></p> <p>保湿・保護を目的とする外用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 保湿・保護を目的とする外用薬は皮膚の乾燥防止に有用である。</li> <li>・ 入浴シャワー後には必要に応じて保湿・保護を目的とする外用薬を塗布する。</li> <li>・ 患者ごとに使用感のよい保湿・保護を目的とする外用薬を選択する。</li> <li>・ 軽微な皮膚炎は保湿・保護を目的とする外用薬のみで改善することがある。 など</li> </ul>
<p><b>3. その他</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 室内を清潔にし、適切・適湿を保つ。</li> <li>・ 新しい下着は使用前に水洗いする。</li> <li>・ 洗剤はできれば界面活性剤の含有量の少ないものを使用する。</li> <li>・ 爪を短く切り、なるべく搔かないようにする。 (手袋や包帯による保護が有用なことがある) など</li> </ul>

厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」

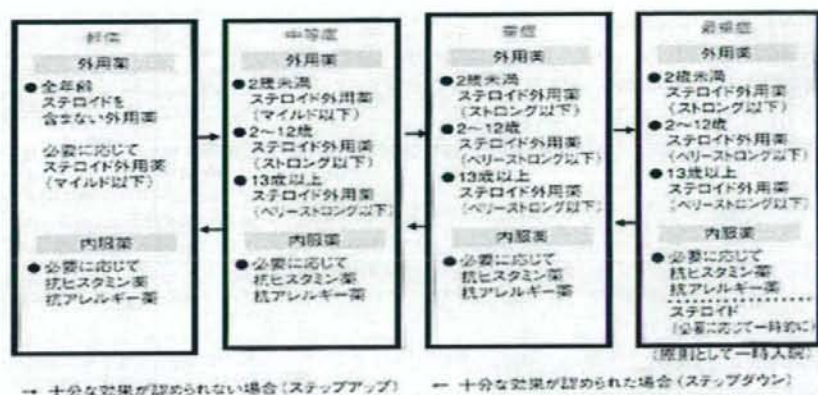
## C. 薬物療法

外用療法は保湿剤を中心としたスキンケア（前項を参照）とステロイド外用薬、免疫抑制外用薬を中心とした炎症制御に分けられる。

ステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎治療の中心となる外用療法であり、皮膚症状の程度、部位、年齢に応じて適切なランクのステロイド外用薬を使用する<sup>1)</sup>（表III-3-2と表III-3-3）。ステロイド外用時には、副作用の有無に常に留意し、診察なしの投薬や治療評価なしの投薬は避ける。患者には副作用について、十分な説明を行う。タクロリムス軟膏（0.1%プロトピック軟膏、0.03%プロトピック軟膏・小児用）の使用には、いくつかの注意事項が示されており、患者に説明し承諾し同意を得た上で使用する。

また、スキンケアや軽症例の治療には皮膚の保湿・保護を目的とする外用薬を使用する。ステロイド外用薬と保湿・保護剤の混合は本来の効力に影響を及ぼす場合があり、それぞれ単独で使用するのが望ましい。抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服は外用療法と併用して、またその補助として用いられる。

表 III-3-2 アトピー性皮膚炎の薬物療法の基本例



厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」より引用、改変

#### a) ステロイド外用薬の使用法

##### ・ステロイド外用薬のランクの剤型の選択

湿潤面には軟膏剤型を使用するのが原則とするが、紅斑、丘疹病変に対し夏季にはクリーム剤型を用いるなど、ある程度患者の使い心地や好み、部位を考えて使用する。痒疹や苔癬化病変にはテープ剤が有効であるが、細菌、真菌感染などに注意する。

##### ・ステロイド外用に際しての留意点

皮膚症状の重症度と部位、年齢に応じてステロイド外用薬を選択する必要がある<sup>1)</sup>(表 III-3-2 と表 III-3-3)。ステロイド外用薬と副作用について患者に十分な説明を行い、注意しながら使用する<sup>2)</sup>(表 III-3-4)

経皮吸収の盛んな顔面、頸部などに関しては極力ステロイド外用薬は使用すべきではなく、用いるとしても急性病変に対して1週間程度の短期間の使用に留め、漸減、間歇投与、タクロリムス軟膏への変更などを考えるべきである。

ステロイド外用薬は原則的に1日2回(朝:夕:入浴後)使用する。

外用量の目安として、finger tip unit が提唱されている<sup>1,9-12)</sup>(図 III-3-3、図 III-3-4)。1FTU は径5mmのチューブから押し出される、成人の人差し指の指腹側末節部に乗る軟膏量であり、概ね0.5gに相当する。

表 III-3-3 ステロイド外用薬の使用法と注意点

<p>①ステロイド外用薬の選択 強度(クラス)、剤型は重症度に加え、個々の皮疹の部位、性状、年齢に応じて選択する。</p> <p>②ステロイド外用薬使用時の注意点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●顔面にはなるべく使用しない、使用する場合可能な限り弱いものを、短期間使用する。</li> <li>●外用による副作用は使用期間が長くなるにつれておこりやすい。</li> <li>●強度と使用量をモニターする習慣をつける。</li> <li>●長期使用中に突然中止すると皮疹が急に増悪することがあり、中止、変更は医師の指示に従う。</li> <li>●急性増悪した場合はステロイド外用薬を必要かつ十分に短期間使用する。</li> </ul> <p>③症状の程度を評価して、適宜ステロイド外用薬を含まない外用薬を使用する。 タクロリムス軟膏は使用法に従う。</p> <p>④1～2週間をめぐりに重症度の評価を行い治療薬の変更を検討する。</p> <p>⑤必要に応じて抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を使用する。</p>
--

厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」より引用、改変

表 III-3-4 ステロイド外用薬の副作用

<ul style="list-style-type: none"> <li>a) 癢疹様皮疹、毛のう炎と酒さを含む</li> <li>b) 眼瞼および口囲皮膚炎</li> <li>c) 表皮真皮の萎縮、皮膚の脆弱性</li> <li>d) 創傷治癒遅延</li> <li>e) 臀部肉芽腫</li> <li>f) 紫斑</li> <li>g) 毛細血管拡張と紅斑</li> <li>h) 皮膚線条</li> <li>i) 色素脱失</li> <li>j) 多毛症</li> <li>k) 皮膚糸状菌感染の隠蔽あるいは増悪</li> <li>l) 二次感染あるいは存在する感染の増悪</li> <li>m) 接触皮膚炎 ((1)保存剤あるいは基剤の他の成分によることがある。(2)コルチコステロイド分子によることがある。類似構造を持ったコルチコステロイド分子との交叉反応することもある。)</li> <li>n) その他</li> </ul>
---

図 III-3-3 1Finger Tip Unit (FTU)

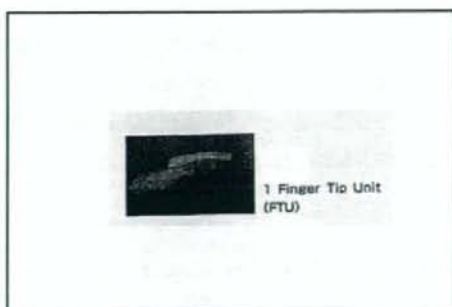


図 III-3-4 ステロイドの外用量の目安 (FTU)

	顔&頸部	上肢	下肢	体幹(前面)	体幹(背面)
軟膏使用量FTU(1FTU=0.5g:5gチューブの場合)(g)					
小児	顔&頸部	上肢	下肢	体幹(前面)	体幹(背面)
3~6カ月	1(0.5g)	1(0.5g)	1.5(0.75g)	1(0.5g)	1.5(0.75g)
1~2歳	1.5(0.75g)	1.5(0.75g)	2(1g)	2(1g)	3(1.5g)
3~5歳	1.5(0.75g)	2(1g)	3(1.5g)	3(1.5g)	3.5(1.75g)
6~10歳	2(1g)	2.5(1.25g)	4.5(2.25g)	3.5(1.75g)	5(2.5g)
成人	顔&頸部	上肢(腕&手)	下肢(大腿~足)	体幹(前面)	体幹(背面)
	2.5(1.25g)	3+1(2g)	6+2(4g)	7(3.5g)	7(3.5g)

## 2) 免疫抑制外用薬の使用法

タクロリムス軟膏は原則的には顔面などステロイド外用薬の副作用の出やすい部位やステロイド外用薬の効果がみられない病変部に使用する。現在16歳以上に使用可能な0.1%軟膏と、2~15歳の小児用の0.03%軟膏が発売されている。

使用上の注意として外用開始時、灼熱感などの刺激のみられることと皮膚の局所感染症を悪化させる可能性があげられる。刺激感の使用開始数日で消失することが多いが、ときに灼熱感などで使用できない場合もあるため外用開始次期には部位を限定して、その少量を試験的に使用するなどの指導が必要である。外用は原則1日1回入浴後に行うが、最大1日2回までとする。また、腎障害、妊娠中、魚鱗様紅皮症、2歳以下の乳幼児、光線療法中の患者には安全性の点より使用できない。必要に応じて腎機能を測定しておくことが望ましい。

### 3) 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の使用法

外用療法の補助として、炎症の制御や痒みの抑制のために用いる。ガイドライン記載されている内服療法は、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬中心であり、軽症から重症にわたってどのような症例でも必要に応じて使用を推奨している。かなり、炎症が改善してステロイド外用が不要になっても通常スキンケアとともに抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬は続けた方がよい場合が多い。ただし、最重症例では短期間ステロイド内服を併用することも必要なことがあるが、入院の投与することが望ましい。

#### 文献

- 1) 河野陽一,山本昇壯監修.平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9~16年度厚生労働科学研究:アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005.冊子.2005.
- 2) Aoki T, Fukuzumi T, Adachi J, Endo K, Kojima M. Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis. Analysis of cases 0 to 9 years of age. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992; 176: 19-23.
- 3) Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406-16.
- 4) 佐伯秀久. 改良調査票の学童AD調査における有用性の評価・症状経過追跡質問表の作成. H15年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業の分担研究 p8-10
- 5) 望月博之, 滝沢琢己, 荒川浩一, 他. アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日本小児科学会誌* 2003; 107:1342-6.
- 6) 青木敏之. アトピー性皮膚炎とかゆみ. *医学のあゆみ* 2001;197:605-8
- 7) 太田展生: アトピー性皮膚炎における精神神経系の関与. *小児科* 1997;38:1479~87.
- 8) Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol*. 1995; 131(12): 1403-8
- 9) Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16(6): 444-7.
- 10) Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998; 138(2): 293-6.
- 11) 齊藤隆三. 外用の仕方「スペシャリストとしての外用薬の使い方」. 西岡清編. *皮膚科診療プラクティス* 12. 東京: 文光堂; 2002. p 29-36.
- 12) 古江増隆. ステロイド軟膏適正使用ガイドライン. *アレルギー・免疫* 2004; 11: 1046-53.

## IV 食物アレルギー

近年食物アレルギーが注目され、様々な問題点が指摘されてきている。それらの問題点の原因は、元を辿れば結局は医師の診断レベルの差に行き着くことが多い。

わが国の食物アレルギー診療レベルの底上げは、それを原因とする様々な食物アレルギー問題の解決の糸口となってくるはずである。

昨年度はそうした食物アレルギーの診療レベルの向上を目的とした診療マニュアルや診療の手引きが相次いで刊行された。しかしその内容は専門医を意識しており、最も食物アレルギー患児を診察している非専門医に対しては難解であり、敷居が高い。

そこで今回は従来のものよりも、非専門医がより手軽に参照でき、食物アレルギーの診療に直ぐに活用できる手引きの作成を検討した。

### 1. 食物アレルギーの定義

「原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状（皮膚・粘膜・消化器・呼吸器・アナフィラキシー反応など）が惹起される現象」

食中毒、毒性食物による反応、食物不耐症(仮性アレルゲン、酵素異常症など)は含まない

(詳細は食物アレルギー委員会報告：日本小児アレルギー学会誌 2003;17:558-559)

### 2. 食物アレルギーによる引き起こされる症状

食物アレルギーの診療の手引き 2005 によると以下ようになる。

#### ①皮膚粘膜症状：

皮膚症状：掻痒感、じんましん、血管運動性浮腫、発赤、湿疹 結膜症状：眼結膜充血・浮腫、掻痒感、流涙、眼瞼浮腫

口腔咽頭症状：口腔粘膜・口唇・舌の違和感・腫張、喉頭絞扼感、喉頭浮腫、嘔声、喉の痒み・イガイガ感

#### ②消化器症状：

腹痛、悪心、嘔吐、下痢、血便

#### ③呼吸器症状：

上気道症状：くしゃみ・鼻水・鼻づまり

下気道症状：呼吸困難、咳嗽、喘鳴

#### ④全身性症状：

アナフィラキシー：2臓器以上にわたる症状

アナフィラキシーショック：血圧低下、頻脈、虚脱状態（ぐったり）、意識障害



### 3. 食物アレルギーの診断

#### 臨床型分類

臨床型	発症年齢	頻度の高い食品	耐性の獲得(寛解)	アナフィラキシー	機序
新生児消化器症状	新生児期	牛乳(人工乳)	(+)	(-)	IgE非依存型
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎*	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	多くは(+)	(-)~(+)	主にIgE依存型
即時型症状	乳児期~成人期	乳児~幼児: 鶏卵、牛乳、小麦、そば、魚類など 学童~成人: 甲殻類、魚類、小麦、果物類、そば、ピーナッツなど	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など (+) その他の多く (-)~(±)	(++)	IgE依存型
食物依存性運動誘発アナフィラキシー	学童期~成人期	小麦、エビ、イカなど	(-)~(±)	(+++)	IgE依存型
口腔アレルギー症候群**	幼児期~成人期	果物、野菜など	(-)~(±)	(±)~(+)	IgE依存型

食物アレルギーの診療の手引き  
2005より

\*慢性の下痢等の消化器症状、低タンパク血症を合併する例もある。  
全ての乳児アトピー性皮膚炎に食物が関与しているわけではない。  
\*\*花粉症、ラテックスアレルギーを合併することがある。

#### 臨床型別食物アレルギーの診断のヒント

新生児のお子さんをお持ちの方で

- ・母乳や育児用粉乳を飲ませることで血便や下痢などの症状を認めたことがある。
- ・下痢が遅延し体重増加不良を認める。

乳児の慢性の湿疹でお悩みの保護者の方に

- ・顔面から始まる掻痒の強い湿疹が2ヶ月以上継続している。
- ・ある食品を経母乳的、あるいは本人が直接摂取することで数時間から1日、2日を経て湿疹が出現したことや既存の湿疹が増悪したことがある。

すべての年齢層で

- ・ある食品を摂取した後、2時間以内になんらかの症状が出現したことがある。

小学生以上の方で

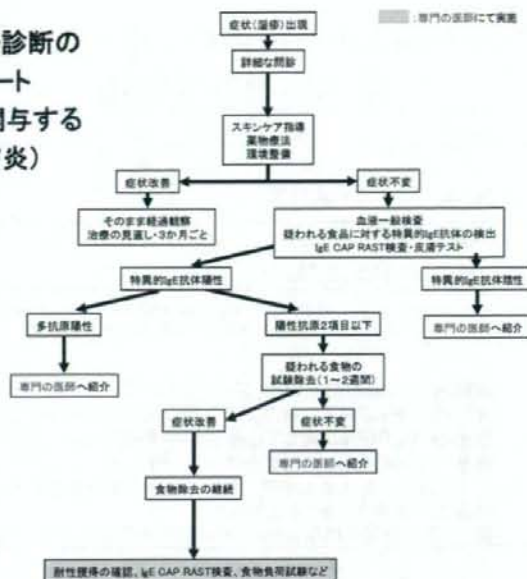
- ・小麦製品、魚介類を摂取後、2~4時間以内に運動したことでなんらかの症状が出現したことがある。

花粉症のひどい方で

- ・生の果物や野菜を摂取した後、口腔内の違和感など、なんらかの症状が出現したことがある。

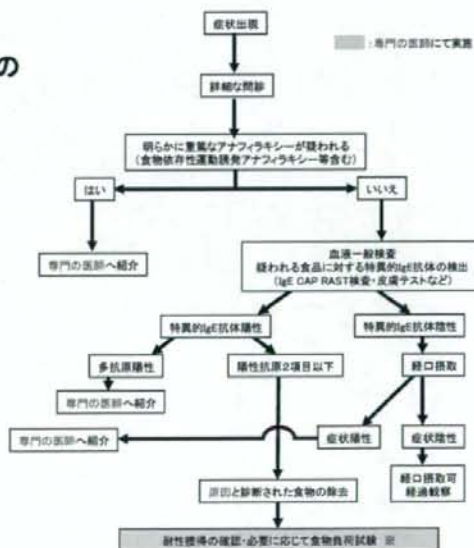
なんらかの症状とは「食物アレルギーにより引き起こされる症状」を参照

食物アレルギー診断の  
フローチャート  
(食物アレルギーの関与する  
乳児アトピー性皮膚炎)



食物アレルギーの診療の手引き  
2005(一部改変)より

食物アレルギー診断の  
フローチャート  
(即時型症状)



食物アレルギーの診療の手引き  
2005(一部改変)より

## 補足：抗原特異的IgE抗体価と食物負荷試験陽性 症状出現の可能性

食物抗原	鶏卵	牛乳	小麦	大豆	ピーナッツ	魚介類
IgE抗体価 (KU <sub>A</sub> /L)	7 2(2歳以下)	15 5(5歳以下)	26	30	14	20
陽性 的中率	98 95 (2歳以下)	95 95 (2歳以下)	74	73	100	100

Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentration and the risk of positive Food challenges in children and adolescents. J allergy Clin Immunol 1997; 100: 444-451

食物負荷試験は欧米ではダブルブラインド法(DBPCFC)による方法がゴールドスタンダードとされている。IgE抗体価と負荷試験の結果を比較すると、上記に示すとおり、6抗原に対しては陽性的中率95%となるIgE抗体価を設定することが出来、この値以上の抗体価を検出した時は必ずしも負荷試験は必要ないと考えられている。しかし小麦、大豆については抗体価の測定結果から負荷試験結果の予測を立てることはできない。卵、牛乳も参考にはなるがIgE抗体価のみで確定診断をつけることは困難である。

## 4. 食物アレルギーの治療

### 《原則》正しい診断に基づいた必要最少限の 原因食物の除去

- ・原因食物の除去の程度は患者ごと、抗原ごとに異なり個別対応が必要である。
- ・正しい診断のために食物日誌を活用する。
- ・経過中、成長・発達の評価(母子手帳の成長曲線の経過観察)をする。
- ・食物除去開始後はIgE CAP RASTや皮膚テストを参考にして、定期的に耐性獲得の検討を行い、出来るだけ除去解除を早期に見極める時期を見逃さないことが重要。
- ・薬物療法
  - あくまでも補助療法である。
  - クモグリク酸ナトリウム(経口インターール®)：保険適応は食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎のみ
  - 抗アレルギー薬(抗ヒスタミン作用を有するもの)：皮疹・痒痒感のコントロール、誤食時の対応、気管支喘息の発症予防

## 5. アナフィラキシーへの対応(重症度の判定)

### アナフィラキシーとは

食物、薬物、ハチ毒などが原因で起こる、即時型アレルギー反応の一つの総称である。皮膚、呼吸器、消化器など2臓器以上に症状がわたる時、アナフィラキシーと呼ぶ。

時に血圧低下などのショック症状を引き起こす。こうした生命を脅かす危険な状態をアナフィラキシーショックと呼ぶ。

## アナフィラキシーに対する注意点

- 1) アナフィラキシー症状の進行は早く、エピネフリン投与を基本とした迅速な対処が必要である。
- 2) 症状の進行経過を見るためにも、少なくとも1時間は安静にして、注意深く観察する必要がある。
- 3) 気管支喘息の存在はアナフィラキシーショックの重篤化の危険因子なのでコントロールを十分に行う。
- 4) 一部の食物(ピーナッツなど)によるアナフィラキシーでは、経過中に二相性反応が見られることがあるため、症状出現4時間までは診療所・病院内にて経過観察することが望ましい。

自施設での対応が困難であれば、有床医療機関へ搬送することが推奨される。

## 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの予防について

- 1) 原因食物摂取から2時間(可能なら4時間)運動は控える。
- 2) 原因食品を摂らなければ運動は可能であり、必ずしも運動を全面禁止にする必要はない。

## V 薬物アレルギー

早期診断、重症度判定、早期治療の指針の作成に先立ち、薬物アレルギーで大きな問題となるのは、簡潔明瞭なガイドラインが元々存在せず、個々の事例で担当医（その多くは、原因薬物を投与した医師）により個別の診療が行われ、その情報の集約システムが不十分なことである。

各病院・大学で薬物アレルギーに詳しい医師は少なく、その科も皮膚科、内科など一律ではないという事情を考えると、全国的規模で診断基準・重症度判定・早期治療の指針を短期間で樹立するのは非常に困難であり、むしろ、長期的視野で今後指針の確立充実を図るべきとの意識を共有することが重要と考えられる。

短期的視野に基づく、今回の研究班で最終目標としている自己管理・個別化医療の観点から、筆者としてはあらゆる診療の基礎情報として重要である問診、および薬物アレルギー患者の診療に用いる問診のチェックポイントの提言、そして今後情報収集を行うための前提となる広めて簡便な診断基準（あるいは診断の目安）の作成がまず重要と考える。

一般に、一つの薬物が多彩なアレルギー症状を引き起こしうること、一つの症状が多種の薬剤により引き起こされることから、薬物と薬物アレルギー症状は多対多の関係と把握されてきた。薬物と薬物アレルギー症状との間に存在するはずのアレルギー機序は、多くの場合不明であり、推測できたとしても薬物と抗体或いは感作リンパ球の存在に基づきGell & Coombs分類のI～IV型に当てはめるのが精一杯であった。

そして発症は多くの場合偶然（不意打ち）であることから前向きな検討は非常に困難であり、特に頻繁に用いられる薬物（たとえば、ペニシリン系抗生物質）に限定して誘発されやすい症状が検討されたり、重篤な症状（たとえば、重症皮疹やアナフィラキシー）を対象に原因薬物の傾向や治療が検討されてきた。

しかるに、近年の特筆すべき潮流として、薬物アレルギーの症状の大部分は皮膚に出現することが背景となり、皮膚科領域で病態の知見が急速に進展してきている。しかしながらその知見はなかなか複雑である。たとえば、原因薬物および臨床経過において特異なパターンを示すある種の薬疹（過敏症候群、hypersensitivity syndrome）において、薬物だけでなくHHV（human herpes virus）ウイルス再活性化も関与しているといった複雑な病態概念が徐々に明らかとなってきた。

この疾患（drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS）を例に取ると、発症メカニズム（アレルギー反応およびHHV再活性化）を軸とし、それを誘発しうる数種の薬物、そしてそのメカニズムにより起こる発熱・皮疹・肝障害・好酸球増加・異型リンパ球出現・リンパ管腫脹といった多彩な症状を一括して把握する、という斬新な考え方であり、このように発症メカニズムを軸とする考え方が他の薬疹にも適用されつつある。ともかくも、薬物から出発し、「薬物→それを抗原とするアレルギー反応→アレルギー反応の結果としての臓器症状・全身症状」と流れていく旧来の考え方だけでは薬物アレルギーの全貌を捉えられなくなってきた。

このように病態概念の進展がみられる一方で、現実の薬物アレルギーの診療は多くの場合、case by caseの診療にとどまっている。また、薬物アレルギーとは無縁な症状でありながら問診や診察の不十分さから薬物アレルギーと誤診され不十分な診療しか受けられないケースや、回避すべき薬物に関する適切な情報提供を受けられないケースも見られる。

このように薬物アレルギーの診療が不十分なレベルにとどまっていることは、医師・患者双方にとって大変に不幸なことである。最近、注射用抗菌薬の添付文書において、即時型皮膚反応の記述が消えたのに伴い、IgE依存性反応の診断目的検査として極めて有用なはずの即時型皮膚反応そのものを無意味な検査と見なし

て無視するという誤った風潮もみられる（注射用抗菌薬の施行前に即時型皮膚反応の施行が勧められる場面がガイドラインで記載されている。それを表4に示す）。

とはいえ、アレルギーの専門医にとっても、アレルギー症状の被疑薬が複数ある場合に、原因薬の絞り込みは難しい作業であることが多い。生じた症状が、薬物と関係があるのか否かの判断自体が難しい場面も稀ではない。実際のところ、筆者としては、薬物アレルギーの診療においては、表V-3に示すような限界を常に感じつつ行っているのが現状である。

長期的視点からは、指針の確立が重要であるだけでなく、日常診療の限界を越えられるよう、原因薬物の特定やアレルギー機序の証明が安全かつ簡便となるような検査法の進歩も切に望むものである。

#### 文献

村中正治。薬物アレルギー。臨床アレルギー学第2版。pp. 402-414、南江堂、1998。

## 1. 問診のチェックポイント

問診のチェックポイントを一般の問診と薬物アレルギーが疑われる患者に追加する問診とに分けて考案した。

### A. 一般の問診のチェックポイント

#### a) 既往歴の把握：

今までに、薬物で体調を悪くしたことはありましたか？

もしあった場合は、何という薬剤でどんな症状が起きましたか？

#### b) その他のアレルギー疾患の把握：

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎は持っていますか？

#### c) 家族歴の把握：

血縁者で薬物アレルギーを持っている方はおられますか？

### B. 薬物アレルギーが疑われる患者に追加する問診のチェックポイント

以下に示した3点（薬物投与と症状発現の時間的關係、薬物投与中止後の症状軽減、再投与時の症状再発）はFDA方式の診断アルゴリズムで重要とされており、至極常識的、基本的な内容である。

#### a) 薬物投与と症状発現との時間的關係：

いつ頃、どのような症状に対して、何という薬物（複数であればそのすべて）を

何日間使ったときに、どのような時間経過で、どのような症状が出現しましたか？

#### b) 薬物投与中止後の症状軽減：

薬物はいつ中止しましたか？ 症状は、どのような経過で治りましたか？

#### c) 薬物再投与が行われた場合の症状再発の把握：

その後、同じ薬剤を使ったことはありますか？

使ったときに、同じ症状が誘発されましたか？

その時間経過はいかがでしたか？

FDA方式の診断アルゴリズムの中で重要と扱われている項目は、薬物投与と症状発現との合理的な時間的關係、薬物投与中止後の症状軽減、薬物再投与が行われた場合の再発、の3項目である。



## 2. 薬物アレルギーの診断の目安

ここで記述する「診断の目安」は私案であるが、まず薬物アレルギーの可能性を念頭に置くことを冒頭に述べてある。そして、前述の3点（薬物投与と症状発現の時間的關係、薬物投与中止後の症状軽減、再投与時の症状再発）を中心に据えてあり、薬理作用とは異なる症状で、アレルギー反応で生じる一般的症状に該当すると限定することにより、ADRすべてにまで対象を広げすぎないよう配慮している。そして、造影剤によるアナフィラキシー様反応や、特異体質反応といったアレルギー反応と紛らわしい症状は、一般臨床医にとって薬物アレルギーとの境界線を引きづらいことを考慮し、この診断の目安では含めても良いとの立場をとっている。

### a) 診断の目安

○まず、症状が薬物で引き起こされている可能性を疑う

○主要事項-1, 2の両者を満たすこと

1. 薬物と症状に妥当な時間経過が存在：問診が特に重要

- 1) 薬物投与開始後に症状出現
- 2) 薬物投与中止後に症状が改善
- 3) 再投与が偶然なされた場合に症状が再出現

2. アレルギー機序の推定

- 1) 症状が薬物の薬理作用で生じたのではない
- 2) 症状がアレルギー性薬物反応の一般的症状（表3）のいずれかに該当

○診断の参考となる事項

- 1) 既報の症状（当該薬物で既に報告されている症状。添付文書を参考にする）
- 2) 感作歴（以前の当該薬物投与歴）
- 3) 発症機序（可能な場合）：Gell & Coombsの病型分類
- 4) 検査所見（即時型皮膚反応やパッチテストなど）

## b) 診断の目安の補足事項

- 1) 表V-1は、アレルギー性薬物反応の主な症状を記したものである。
- 2) 薬剤の添付文書情報は以下のHPで入手可能である。 <http://www.info.pmda.go.jp>
- 3) 各症状をGell & Coombs分類のI～IV型に分けられるのは、典型例に限られる。
- 4) 検査法については、全てのアレルギー反応に対して一律に適用可能かつ安全簡便確実な検査はないことに留意が必要。複数の薬剤から絞り込む際には、過去の報告の調査や適切な検査施行により原因薬を確定させる。

### 1. 薬物負荷テスト

薬物負荷テストは、少量投与から開始して徐々に増量する。誘発されうる症状に後遺症や致死的危险が予測される場合には、禁忌である。具体的には、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、剥脱性皮膚炎、血球減少症、重症な肝障害などには実施しない。

### 2. 皮膚テスト

①皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテスト

②パッチテスト

### 3. *In vitro* test

① RAST：その薬物アレルギーの発生に関与した薬物由来エピトープがRASTに用いられる固相に結合させてある場合

② Coombs, Complement-fixation, Agglutination：薬物起因性血球減少症

③ リンパ球刺激試験 (LST)

IgE依存性反応には即時型皮膚反応の有用性が高い。皮内投与でアナフィラキシー反応を引き起こすことがあるので、高度に希釈した液を用いた皮内テストや、皮内に入る量が格段に少ないプリックテストをまず行うのが慎重なやり方である。アナフィラキシーを起こした後、当該薬物を投与しても無反応となる不応期が数日あることから、発症後10日以上あけてから検査するのが望ましい。

薬物特異的RASTは、多くの小分子薬物に対して施行は困難である。これは、小分子に対して、抗原

性を維持したままで固相に結合させるのが難しいためである。

遅延型 (IV型) 反応に対してパッチテストが行われる。陽性の場合に診断的価値は高い。

リンパ球刺激試験 (LST) は感度・特異度ともに高くない。陰性であっても原因薬の否定ができないこと、薬物によっては信頼性がかなり劣ることには留意を要する。

血液検査で好酸球増加が見られる場合には、アレルギー反応の判断に若干参考とはなるが、必要項目とも十分項目ともいえない。

表V-1 アレルギー性薬物反応の症状（文献1より引用）

臓器	主な症状・病名
全身性	アナフィラキシー反応、ショック、全身痙攣、血清病様反応、薬物熱、過敏性血管炎、 ループス症候群、アナフィラキシー様反応
皮膚・粘膜	固定薬疹、播種状紅斑型薬疹、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑型薬疹、Stevens-Johnson症候群、 苔癬型薬疹、湿疹型薬疹、天疱瘡型薬疹、接触性皮膚炎、光線過敏反応、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、中 毒性表皮壊死症、hypersensitivity syndrome
血液・造血器	汎血球減少症、白血球減少（顆粒球減少）、血小板減少、溶血性貧血、好酸球増加症、 リンパ腫様反応
呼吸器	喘息発作、気管支痙攣、PIE症候群、好酸球性肺炎、急性間質性肺炎、肺線維症、 Goodpasture症候群
肝臓	胆汁うっ滞型肝炎、急性肝細胞壊死
その他の臓器	糸球体腎炎、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群、膜性腎症、多発筋炎、重症筋無力症、心筋炎、 多発根神経炎、関節炎、後腹膜線維症

非アレルギー機序にもとづくアレルギー類似反応を含む。

各々の症状には原因となりやすい薬剤が存在する。