

小児における薬剤過敏症

第1編：外来患児におけるアンケートでの実態調査

笹本和広¹⁾

三島健²⁾

飯倉洋治³⁾

1) 東京慈恵会医科大学小児科

2) 国立小児病院二宮分院

3) 国立小児病院アレルギー科

key words : 副反応, 薬剤過敏症, 薬剤アレルギー, 小児

要 旨

医療機関を受診した小児5412名を対象に薬剤による副反応や過敏症の有無, その症状, 発現時の年齢, 原因薬剤, アレルギー疾患の有無等を検討し以下の結果を得た。(1)副反応の既往があるものは9.46%, 薬剤過敏症の既往があるものは3.75%であり, アレルギー疾患を有する者でその頻度は高かった。(2)薬剤過敏症の既往を有する者は, 年齢が長ずるに従い高率となるが, 薬剤過敏症の発現年齢は低年齢から認められる。(3)過敏症の原因薬剤は抗生物質が最多であった。(4)過敏症症状を認めた者の中で, 原因薬剤名を把握している者, 医師から薬疹もしくは薬剤アレルギーの診断を得ている者, またその後の適切な対処を指示されている者, は少なく, 保護者の過敏症に対する意識が高くないこと, 実際の診療の場での診断の困難さを物語っていると考えられた。

はじめに

近年, 薬剤の種類が増加し, 小児科の実際の診療の場での, 診断法や治療法が多様になってきたが, その反面, 薬剤に対する過敏症と思われる症例に遭遇することもしばしばある。また患者やその保護者から, 服用している薬剤に対する副反応を懸念する声を聞くこともまれではない。今回, 小児科領域での薬剤に対する副反応, および薬剤アレルギーで代表される薬剤過敏症についての検討を加えるために, まずその状況を, 主として患者サイドから検討したので報告する。

対象および方法

対象は国立相模原病院小児科, 国立小児病院アレルギー科, 慈恵医大小児科, 神奈川県立厚木病院小児科, 神奈川県内の保健所など, 計19の医療機関に外来受診した0歳から18歳の小児で, その保護者に対し, 現在までの薬剤による副反応の発現の有無, あればその症状, 発現時の年齢, 原因薬剤, またアレルギー疾患の有無についてのアンケート用紙を配布し, 記入後回収した。また副反応を認めた者については, 外来担当医

が可能な限り問診した。アンケート用紙の配布は平成3年4月から平成4年12月までに行った。

検討にあたっては χ^2 検定を用い, $P < 0.05$ を有意にした。

結 果

1. アンケート用紙の回収状況 (Fig.1)

上記19施設総計5626名の保護者に対し配布し, 5412名についてのアンケート用紙が回収された。回収率は

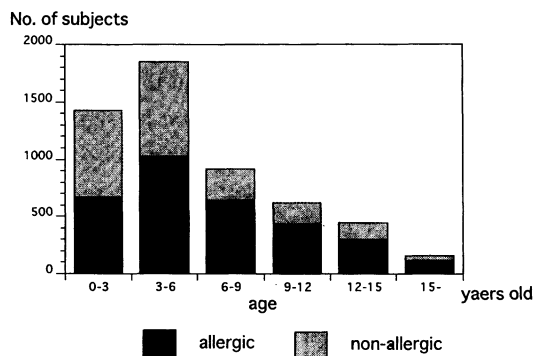


Fig.1 Background of the subjects

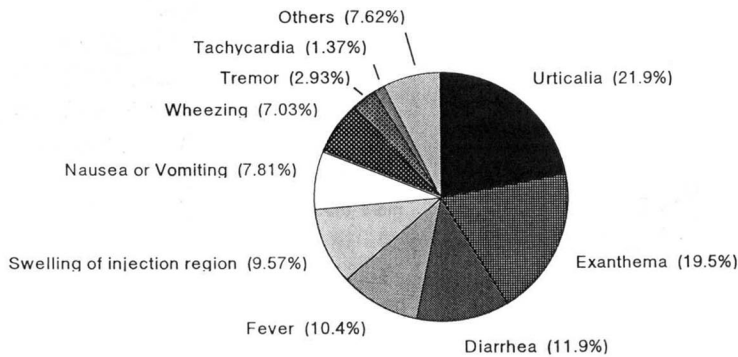


Fig.2 Symptoms attributed to side effects

96.1%であった。患児の男女比は3026/2386名で1.27対1であった。年齢構成は0歳以上3歳未満が1425名、以後同様に3～6歳が1848名、6～9歳が915名、9～12歳が622名、12～15歳が443名、15～18歳が159名で平均 5.86 ± 4.34 歳であった。

2. アレルギー性疾患保有状況

医師より、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性疾患と言われたことのある者は3155名であった。これは全体の58.3%と高率であるが、小児の外来患者のアレルギー患者が占める割合が多いこともあり、またアレルギー専門の外来もいくつかあるためこのような率になったと考えられる。

3. 副反応の症状 (Fig.2)

薬剤で過去に副反応を認めたことがあると答えたものは、512名で全体の9.46%であった。その原因薬剤として、医師から言われたり、母親が考えているのは、抗生物質が185名、市販の感冒薬を含む解熱鎮痛剤が86名、予防接種が110名、キサンチン誘導体が20名、 β 刺激薬が26名、ステロイド剤が15名、抗痙攣剤が6名、局所麻酔剤が6名という結果であった。またその症状は、蕁麻疹、発疹等の皮膚病変が多く、下痢や発熱がこれに続いた。以下、注射部位の腫脹、嘔気・嘔吐等の消化器症状、喘鳴等の呼吸器・アレルギー症状、振戦、動悸・頻脈等の循環器症状等の回答があった。

4. 過敏症についての現況

上述した副反応の症状の中で、村中ら¹⁾が行ったように、その症状が、蕁麻疹、発疹、喘鳴、ショックのものを薬剤過敏症が考えられるものとして、以下の検討を行った。

①年齢別の検討 (Fig.3)

現在までに、薬剤過敏症の既往を有する者は、5412名全員のうち、3.75% (203名) であった。年齢群別の頻度は、0～3歳が2.39%、3～6歳が2.65%、6～9歳が4.37%、9～12歳が4.98%、12～15歳が7.22%、15歳以上が10.69%と年齢が長ずるにつれてその頻度は増加していった。また対象を10歳以上の過敏症を有する児68人にし、過敏症が発現した年齢を検討すると、0～3歳が9人、3～6歳が18人、6～9歳が13人、9～12歳が17人、12～15歳が11人と、 χ^2 検定で特にどの年齢で多発するとは言えなかった。

②アレルギー疾患の有無と、副反応・過敏症の出現率について

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎といったアレルギー疾患を有する児 (3155名：以下【ア群】と略す) とアレルギー疾患を有しない児 (2257名：以下【非ア群】と略す) との間で副反応や過敏症の発現率やその症状について違いがあるか否か、

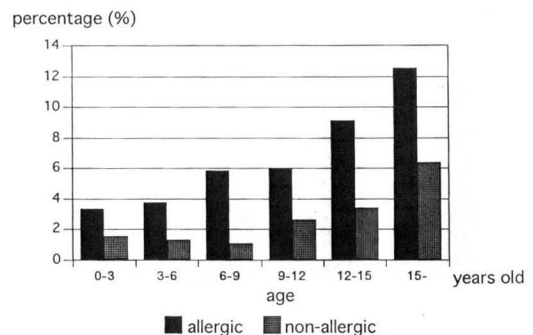


Fig.3 Past history of drug-hypersensitive subjects

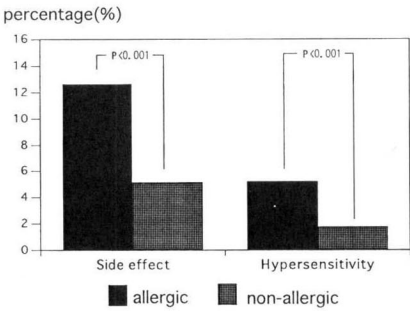


Fig. 4 Prevalence of side effects and hypersensitivity

検討を加えた (Fig. 4) . 副反応を認めた児は【非ア群】が5.14%に対し、【ア群】では12.6%と有意に高く ($P<0.001$) , 過敏症でも【非ア群】が1.73%であるのに対し、【ア群】では5.20%と有意に【ア群】で高かった ($P<0.001$) .

過敏症の症状を【ア群】と【非ア群】で比較検討した (Fig. 5) . それぞれの群全体に対する過敏症の4つの症状の出現率は、そのいずれもが【ア群】が【非ア群】に比して有意に高かった。またショック状態に至ったケースは全員が【ア群】であり、また全員が気管支喘息に罹患していた。

③過敏症の発現時期 (Fig. 6)

薬剤服用後から過敏症症状の発症までの時間を検討したところ、数分以内が3人、1時間以内が9人、5~6時間後が13人、1日後が19人、2~3日後が11人、数日後が2人、10日以上が2人と数時間から2~3日後にピークがあった。

④過敏症の家族歴 (Table 1)

家族に薬剤過敏症がないと答えた者は3896名で、そのうち児に薬剤過敏症がある者は127名と3.27%であっ

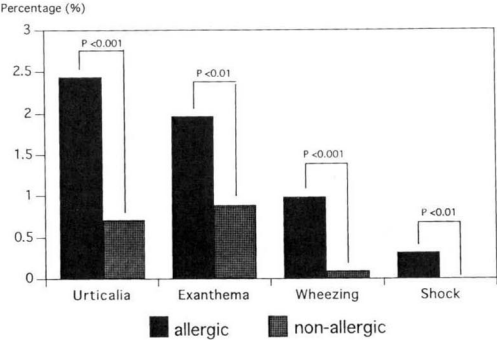


Fig.5 Prevalence of drug-hypersensitive symptoms

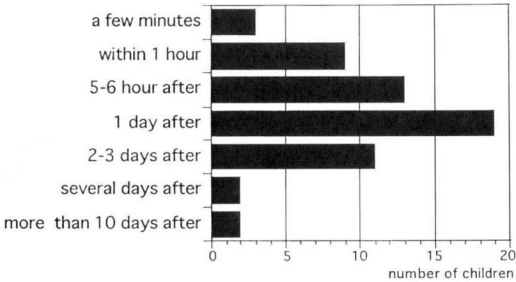


Fig.6 Times from administration of drug to appearance of symptoms observed in drug- hypersensitive patients

Table 1 Drug-hypersensitivity in subjects and their families

		drug-hypersensitivity		total
		(+)	(-)	
drug-hypersensitivity in family	(+)	65 (10.0%)	583	648
	(-)	127(3.27%)	3769	3896
total		192	4352	4544

* $P<0.001$

た。また家族に薬剤過敏症があると答えたものは648名で、そのうち児に薬剤過敏症があると答えたものは65名で10.0%と有意に高率であった ($P<0.001$) .

5. 原因薬剤についての検討

副反応や過敏症を呈した原因と思われる薬剤は、前述したように、副反応では抗生剤が185名、解熱鎮痛剤が86名、局所麻酔剤が6名、造影剤が2名、予防接種が110名、またβ刺激薬が26名、ステロイドが15名、ネオフィリンが13名、抗痙攣剤が6名であった (重複回答可) . 過敏症の方では (Fig. 7) の様に、抗生物質が94名と最も多く、解熱鎮痛剤が52名、予防接種20名の順で、局所麻酔剤や造影剤は少なかった。ショックをきたした原因薬剤は解熱剤が2例 (市販薬：パイロン (シオノギ製薬) , インダシン座薬) , 抗生剤が1例 (SBT/CPZ か CEZ) , 塩化リゾチームが2例、タンナルビンが1例、ボスミンが1例 (ただし投与量不明) であったが、薬剤名が明記されていないものや何種類か混合して服用したために、原因薬剤を特定し

で明記されない者が3名いた。

また、過敏症をおこした薬剤をどの程度保護者が認識しているかを検討したところ、解熱鎮痛剤と答えた者は52名いたが、薬剤名まで答えていた者は16名(30.8%)、同様に抗生剤が原因薬剤と答えていたのは94名であったが、そのうち薬剤名を知っていたのは43名(45.7%)であり、抗生剤においては半数以上、解熱鎮痛剤においては70%以上の方が薬剤名を知らなかった。また、予防接種においては多くの人が名前を記憶していた。症状別にみると、薬剤名を記憶されやすいと考えられる蕁麻疹でもその原因薬剤名を知っているのは37.6%と半数以下であり、上記のように、ショックとなった10名の中にもはっきりと薬剤名が答えられないものが3名いた。また同一と思われる薬剤で反復して過敏症を呈した者も3名いた。

6. その後の対処についての検討 (Fig.8)

過敏症を認めたと答えた者203名におけるその後の服薬状況の検討では、やめている、と答えた者が119名、医師から原因となった薬剤の服用を禁止されている、と答えた者は40名であった。また過敏症を反復し

ておこした者は3名で、残りの約30名は特に記載なく、何も対処していないものと思われた。

また、医師から薬疹や薬剤アレルギーと診断を受けているものは、30名しかおらず、実際の診療の場での診断の困難さを物語っていると言える。また皮膚症状においては医師でも薬剤アレルギー、薬疹と断言することが喘鳴やショックと比較して難しいことがうかがえた。

考 案

今回、外来患者を対象に薬剤アレルギー、薬剤過敏症の検討を行った。その結果薬剤で副反応の既往をもつ患児は9.46%であった。同じように問診アンケートで検討したKramerらの報告では11.1%で、我々の検討とはほぼ同じ発症率であった。またその症状は、抗生剤による胃腸症状や発疹が多かったとしているが、副反応の約半数は保護者は重要ではないと考えていると述べている²⁾。

副反応の症状はSeidlらは成人を含めた入院患者の

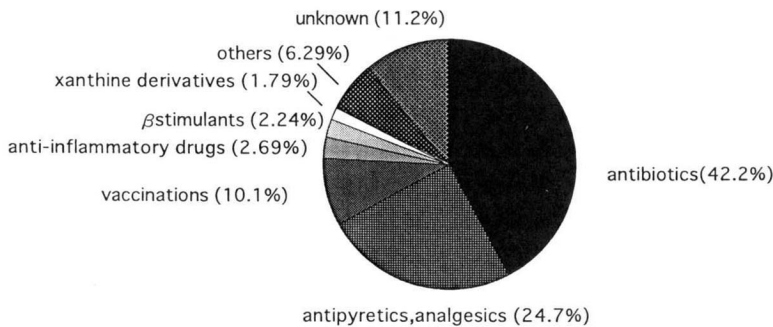


Fig.7 Drugs which cause hypersensitive symptoms

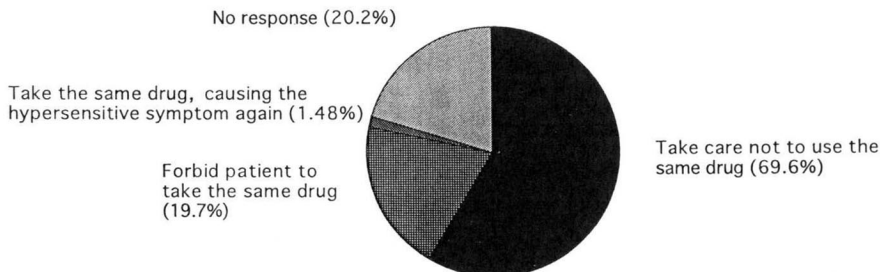


Fig.8 Responses to question concerning management of patients after identification of first hypersensitive symptom

検討で胃腸症状が最多で36%³⁾と、また Kramer らも胃腸症状や発疹が多いと述べ²⁾、Whyte らも入院小児患者の検討で胃腸症状と皮膚症状で全体の49%と述べている⁴⁾。我々の検討でも胃腸症状と皮膚症状を合わせると50%以上であった。

副反応のうち薬剤過敏症は、14%³⁾や約25%³⁾を占めるといえるが、その中でも皮膚症状は薬物過敏症の90%近くを占めるとされている⁶⁾。皮膚症状、全身症状ともきわめて多彩な症状をとるとされている。しかし本検討では過敏症出現時の症状を実際に医師が確認していない場合が多いため、村中ら¹⁾が行ったように、過敏症症状を蕁麻疹、発疹、喘鳴、ショックと、明らかに過敏症症状と考えられるもののみに限定して検討した。

その結果薬剤過敏症と考えられたのは3.75%であった。過去の報告では、我妻らが3.12%⁷⁾、川上らが5.9%⁸⁾、辻らは7.3%（外来患者）、4.5%（健康人）⁹⁾、村中らは、3.74%¹⁰⁾で、10年前より増加している、と述べている¹⁾。

小児科領域では上原らが、外来新患患者のうち0.16%が薬剤アレルギーと診断されたと述べているが¹¹⁾、これは10年以上前で近年の小児の背景とは少し異なると推察される。また向山が外来および入院患者での薬剤過敏症は1.4%と報告している¹²⁾。また皮膚科領域で薬疹に関するものでは、荒井らは小児の薬疹患者は全薬疹患者の15%¹³⁾、大沢らは5.7%¹⁴⁾と述べている。今回の我々の結果は、患者の自己申告というべき側面を持っているが、これらの報告と比較するとやや薬剤過敏症の頻度は高く、時代を反映しているかもしれない。

薬剤過敏症の年齢別での検討では、村中らは薬剤過敏症は17.8歳から20歳代に大多数が初発するとのべている¹⁰⁾。しかし我妻らの検討では1歳から5歳の間に発症していることが多く⁷⁾、上原らも、薬剤アレルギーの50%以上が5歳未満に発症している、と述べている¹¹⁾。我々の検討では、年齢が長ずるにつれて薬剤過敏症の既往を有する頻度は増加していった。しかしデータは示していないが、過敏症が発現した時の年齢を尋ねたところ、乳児期の過敏症の発現も多く、また10歳以上の児に対して過敏症の発現した年齢を検討したかぎり、特にどの年齢で多発するとはいえないことから、薬剤過敏症の発症は必ずしも、低年齢層に少ないとは言えないと考えられた。

アレルギー疾患を有する児：【ア群】、と有しない

児：【非ア群】、についての検討では副反応、過敏症、また過敏症の4つの症状いずれにおいても【ア群】の方が高かった。向山は薬剤過敏症を呈した者のアレルギー疾患保有率は、対象全体での保有率とは変わらなかった、と述べており¹²⁾、また Popescu らの入院患者を対象にした検討でも Atopy と drug sensitization との関係は有意でないと述べている¹⁵⁾。何故、我々の検討で【ア群】に有意に高かったのかは明らかでないが、薬剤の副反応や過敏症の発生は重篤な疾患を有するもの、長期間薬剤を服用しているもの、多種類の薬剤を服用している者に多い、等の報告^{4), 16), 17), 18), 20)}もあり、この面からも検討されなければならないと考えられた。いずれにしても、アレルギー疾患保有率が増加している現在、薬剤過敏症の発症には留意すべきである、と考えられる。

過敏症の原因と考えられた薬剤では、本検討では、抗生剤、解熱鎮痛剤が多かった。厚生省副作用モニター報告を基に、中川がまとめた検討¹⁹⁾では、薬物アレルギー報告件数は、薬物別では抗生物質製剤265件、中枢神経系用剤204件（解熱鎮痛消炎剤119件、抗てんかん剤40件を含む）、循環器官用薬117件（血管拡張剤42件を含む）、化学療法剤90件、診断用薬80件（X線造影剤73件を含む）の順で、おのおの総発現数の23.5%、18.1%、10.4%、7.1%となっている。また小児の薬疹での検討でも抗生物質が最も多く、ついで消炎鎮痛剤もしくは抗痙攣剤の順との報告もある^{13), 14)}。近年、抗生物質は生産額のトップの座を循環器官用薬に譲ったとはいえ、その使用量は低下しておらず、また小児科領域では循環器官用薬の使用が少ないこともあり、抗生剤が原因薬剤として最多であった、と考えられる。また相原ら²⁰⁾と同様、本検討でも抗生物質の中で薬剤名の記載があるものに関していえば、ほとんどがペニシリン系とセフェム系が原因薬剤であった。また局所麻酔剤やヨード造影剤については、筆者らや他家の検討でも成人と比較すると少なかった。

また、過敏症をおこした薬剤をどの程度保護者が認識しているか検討すると解熱鎮痛剤と答えた者の69.2%、抗生物質と答えた58.2%は正確な薬剤名を知らず、ショックとなった者でも3名、正確には薬剤名を知らない者もあり、また再び服薬し過敏症を呈した者もあり、医師の説明不足も考えられ、今後対策が必要と思われた。

稿を終えるに当たり、調査に御協力頂きました相模

原保健所・河西悦子先生，また御指導御校閲戴きました東京慈恵会医科大学前川喜平主任教授に深謝致します。

なお，本論文の要旨は第5回日本アレルギー学会春季臨床集会（東京，1993年）にて報告した。

文 献

- 1) Muranaka, M., Okumura, H., Takeda, K., Koizumi, K., Igarashi, H., Ninomiya, H., Suzuki, S. : Population studies on drug hypersensitivities. *Acta Allergologica* 28, 50-61, 1973.
- 2) Kramer, M.S., Hutchinson, T.A., Flegel, K.M., Naimark, L., Contardi, R., Leduc, D.G. : Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *J pediatr* 106, 305-310, 1985.
- 3) Seidl, L.G., Thornton, G.F., Smith, J.W., Cluff, L.E. : Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. III. Reactions in patients on a General Medical Service. *Bull. Johns Hopkins*. 119, 299-315, 1966.
- 4) Whyte, J., Greenan, E. : Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. *Acta Paediatr Scand*. 66, 767-775, 1977.
- 5) DeSwarte, R.D. : Drug allergy. in "Allergic Diseases" — Diagnosis and Management. p.393, ed. by Patterson, R., Lippincott, 1972.
- 6) 小嶋理一，堀内淑彦，村中正治：薬剤アレルギー，朝倉書店，東京，1976.
- 7) 我妻義則，佐伯義人，信太隆夫，今村光男，小崎秀夫，能戸清，伊藤 純，鍋島秀郎：薬物過敏症に関する研究—(1)特に発現頻度についての調査。臨床小児医学 15, 73-76, 1967.
- 8) 川上保雄，芦田昭夫，高橋昭三，東 威，矢部二郎，下条順，山田正光：都市生活青壮年者におけるアレルギー疾患の頻度。総合医学 14, 1096-1101, 1958.
- 9) 辻 昇三，藤田嘉一，酒井 瑛，日和佐一良，大沢 清，岩本守雄，井上堅土，中井 裕，明渡洋子：薬物過敏症の研究—第1報外来患者に対する薬物過敏症の調査。アレルギー15：357, 1966.
- 10) 村中正治，可部順三郎，北村芳太郎，奥村 浩，竹田浩洋，菊谷豊彦，西沢一郎，林 盈六，遠山正道，河野 保，茂沢 力：薬物過敏症の出現頻度。アレルギー 13, 435-444, 1964
- 11) 上原秀樹，小林邦彦，松本脩三：小児における薬剤アレルギー—特にペニシリン過敏症および血中ペニシリン抗体の意義について。臨床免疫 7, 885-894, 1975.
- 12) 向山徳子：小児における薬剤過敏症。小児科 21, 705-713, 1980.
- 13) 荒井 亮，竹崎伸一郎，西山茂夫：小児の薬疹—北里大学病院における薬疹の統計的観察。日小皮会誌 5, 55-59, 1986.
- 14) 大沢淳子，池澤善郎：小児に多い薬疹。皮膚科の臨床 31, 1084-1087, 1989.
- 15) Popescu, I.G., Popescu, M., Man, D., Ciolacu, S., Georgescu, M., Giurea, T., Aldea, G.H.S., Stancu, C., Badea, M., Ulmeanu, V. : Drug allergy : Incidence in terms of age and some drug allergens. *Med. Int.* 22, 195-202, 1984.
- 16) Mullick, F.G. : Adverse effects of drugs and toxins in the pediatric age group. *Forensic Science International* 30, 155-161, 1986.
- 17) McKenzie, M.W., Stewart, R.B., Weiss, C.F., Cluff, L.E. : A pharmacist-based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 30, 898-903, 1973.
- 18) Boston Collaborative Drug Surveillance Program if the Boston University Medical Center : Drug Surveillance. Problems and challenges. *Pediatric Clinics of North America* 19, 117-129, 1972.
- 19) 中川武正，堀 誠治：薬物アレルギー。日本臨床 51 (増) 630-642, 1993.
- 20) 相原道子，宮川加奈太，池澤善郎：薬疹の統計。皮膚病診療 9, 707-714, 1987

DRUG HYPERSENSITIVITY AND ADVERSE REACTION IN CHILDREN.
1ST; MULTI CENTER QUESTIONNAIRE STUDY IN OUTPATIENT CLINIC.

Kazuhiro Sasamoto

Department of pediatrics, Jikei university school of medicine

Takashi Mishima

National Children's Hospital/Ninomiya Branch

Yoji Iikura

Department of Allergy, National Children's Hospital

From questionnaire data obtained from 5412 general pediatric outpatients, the following observations about adverse drug reaction and drug-hypersensitivity were made: (1) About 9.46% of participating children had experienced adverse drug reactions in the past and 3.75% had experienced symptoms of drug-hypersensitivity. Allergic subjects has a higher prevalence of drug-hypersensitivity. (2)Symptoms of drug-hypersensitivity occurred even in young infants. (3)In drug-hypersensitive children, antibiotics were the most frequent cause. (4)Most parents of drug-hypersensitive children didn't know names of drugs responsible for drug hypersensitivity symptoms in their children, hadn't obtained an accurate diagnosis of drug allergy or drug eruption from their doctors and were unaware of appropriate drug-hypersensitivity prevention.

(Accepted : November 18, 1994)