

総 説

ステロイド外用剤による接触皮膚炎と交叉感作性について

大 井 綱 郎

東京医科大学茨城医療センター皮膚科

【要旨】 外用ステロイド薬にもアレルギー性接触皮膚炎がみられる。消炎作用を有する副腎皮質ステロイドホルモンが、異常反応の原因になるということは珍しい現象である。それだけではなく、これまでの報告例を検討すると各種ステロイドによる交差反応性があることが分かり、4つのタイプに分類できると考えられる。すなわち類型としては、(1) ベタメタゾンのようにステロイド骨格構造そのものが抗原決定基となっているもの、(2) ステロイド D 環上側鎖のクロルメチルケトンが原因となっているもの、(3) D 環 C16 および C17 の α 側にある *cis*-diaxial-diol 側鎖、およびそのケタール型保護基が関与しているもの、そして (4) 17 α 位水酸基を保護しているエステル側鎖の長さ、すなわち側鎖のユニットによって占められている立体空間の大きさが交差性に関係しているものである。この分類がアレルギー反応のメカニズムの解明の一助になるものと考えている。

はじめに

外用副腎皮質ホルモン薬の主成分であるステロイド類は消炎目的で用いられている。ところが、このステロイドによってもアレルギー性接触皮膚炎が生じることがある。外来診療で外用ステロイド薬による治療を行っている、なかなか軽快しないかむしろ増悪する症例に遭遇する。これらのうちの多くは病勢が激しいために外用ステロイド薬の効果が不足している場合がほとんどであるが、なかには特定の外用薬によって症状が悪化する例がある。このような場合は、その外用薬成分の何が原因となっているかを検討するために、皮膚貼布試験を実施しなければならない。皮膚炎にも一次刺激性のもの、アレルギー性反応によるものがあり、アレルギー性である場合には外用剤の基剤によるものか、各種添加剤に

よるものか、あるいは主有効成分によるものかを識別する必要がある。

近年になって各種外用剤が開発され、合成副腎皮質ステロイドホルモンの同族体の数が増えたために、それらステロイドそのものに感作されている症例が報告されている。ステロイドそのものが炎症を悪化させるということは常識では考え難いことであり、薬剤が効かないとして他剤に変更した症例の中には、特定のステロイドによって感作されているものがあると考えられ、貼布試験によって確かめるべきである。異常反応を示す症例であってもステロイドの種類によって発症が異なるようであり、幾つかの共通する反応メカニズムが存在すると思われる。なお、本論文は既に発表したもの¹⁾²⁾をもとに症例数を追加したものであることを付記する。

また、ステロイドの一般名は日本薬局方の改定に

2012 年 1 月 16 日受付、2012 年 2 月 9 日受理

キーワード：アレルギー性接触皮膚炎、ステロイド外用剤、交差反応、化学構造

(別冊請求先：〒 300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 東京医科大学茨城医療センター皮膚科 大井 綱郎)

TEL : 029-887-1161 FAX : 029-887-6566

より、『原薬の日本名の命名にあつては、わが国における医薬品の一般的名称（JAN）の日本語名及び国際一般的名称（INN）を参考にする。JAN も INN もない場合には慣用名を参考にする。』となっており、『薬効本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○***エステル」と命名する。【例】ヒドロコルチゾン酪酸エステル（酪酸ヒドロコルチゾン）』とされているが、ステロイドを比較して検討するには改定前の表現の方が便利であり、薬剤によっては慣用名が使われている場合もあるため、本論文では改定前の表現を用いている。

症 例

1982 年より 2001 年までの 20 年間に、東京医科大学霞ヶ浦病院（茨城医療センター）、東京医科大学病院および東京医大八王子医療センターで、ステ

ロイド外用剤の主剤による 16 例の接触皮膚炎を経験している。その内訳は、アムシノニド（amcinonide）2 例、吉草酸ベタメサゾン（betamethasone valerate）2 例、プロピオン酸クロベタゾール（clobetasol propionate）1 例、酪酸ヒドロコルチゾン（hydrocortisone butyrate）4 例、ブデソニド 7 例である。ステロイドによる接触皮膚炎が疑われた場合には、入手可能なすべてをステロイドシリーズとして貼布試験を行っている。その結果、自験例 16 例のうち、1、3、5、7、10、12、13、14 および 16 の 9 症例が複数のステロイドに陽性反応を示すことが確認できた（表 1）。

考 察

副腎皮質ステロイドホルモンは生体内物質であるが、稀ではあるが皮膚に異常反応を示すことがある。特定の合成ステロイドあるいは複数のステロイド類に接触皮膚炎を示す患者が、どの様にステロイドを

表 1 東京医科大学における外用ステロイド薬主剤による接触皮膚炎（1982-2001）

年齢	性	年	原因薬剤	同時に陽性を示した薬剤
1	14	♀	1983 amcinonide (ビスダーム)	budesonide (ブデソン)
2	28	♂	1987 betamethasone valerate (リンデロン V)	(-)
3	6	♀	1988 amcinonide (ビスダーム)	budesonide (ブデソン)
4	39	♀	1988 clobetasol propionate (デルモベート)	(-)
5	20	♀	1990 hydrocortisone butyrate (ロコイド)	hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL) prednisolone valerate acetate (リドメックス) budesonide (ブデソン)
6	68	♂	1990 betamethasone valerate (リンデロン V)	(-)
7	10	♀	1991 budesonide (ブデソン)	hydrocortisone butyrate (ロコイド) hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL) prednisolone valerate acetate (リドメックス)
8	14	♂	1991 budesonide (ブデソン)	(-)
9	38	♀	1991 budesonide (ブデソン)	(-)
10	70	♂	1991 budesonide (ブデソン)	hydrocortisone butyrate (ロコイド) hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL)
11	26	♀	1992 budesonide (epimerA) (ブデソン)	(-)
12	43	♀	1994 hydrocortisone butyrate (ロコイド)	hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL) prednisolone valerate acetate (リドメックス) budesonide (ブデソン) betamethasone valerate (リンデロン V) dexamethasone valerate (ザルックス)
13	27	♀	1995 hydrocortisone butyrate (ロコイド)	hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL) budesonide (ブデソン)
14	30	♀	1996 budesonide (ブデソン)	amcinonide (ビスダーム)
15	65	♀	1997 budesonide (ブデソン)	(-)
16	22	♀	2000 hydrocortisone butyrate (ロコイド)	hydrocortisone butyrate propionate (パNDERL) prednisolone valerate acetate (リドメックス) budesonide (ブデソン) alclometasone dipropionate (アルメタ)

使用していたかの薬歴が明らかな場合にはある程度の推測は可能である。しかし、複数のステロイドに反応する場合はそれが重複感作であるか、特定ステロイドによって感作された後の交差反応であるかの判断は難しいところである。

複数のステロイドが陽性になる例は文献 2 以降の

報告³⁻¹⁷⁾を追加しても 59 症例である (表 2)。これらを見ても、同時に陽性反応を示すステロイドは必ずしも同一の薬剤ではない。一般的には、ステロイドによって皮膚炎を生じた患者は感作されやすい個体と考えられるが、ステロイドの使用頻度を考慮すると複数のステロイドに反応する患者はすべて交差

表 2 複数のステロイドが貼布試験陽性を示した報告例

			原因と思われる薬剤	同時に陽性を示したステロイド剤
1	川津ら	1981	フルオシノニド	トリアムシノロンアセトニド フルオシノロンアセトニド
2	自験例	1984	アムシノニド	ブデソニド
3	東 ら	1984	酪酸ヒドロコルチゾン	吉草酸ベタメタゾン ジプロピオン酸ベタメタゾン ジプロピオン酸ベタメタゾン
4	矢島ら	1984	吉草酸ベタメタゾン トリアムシノロンのクロタミトン	アムシノニド ブデソニド
5	赤枝ら	1985	リン酸ベタメタゾン Na	吉草酸ベタメタゾン ジプロピオン酸ベタメタゾン プロピオン酸ベクロメタゾン
6	中嶋ら	1986	吉草酸ベタメタゾン	リン酸ベタメタゾン Na
7	佐々木ら	1986	アムシノニド	ハルシノニド ブデソニド フルドロキシコルチド トリアムシノロン トリアムシノロンアセトニド フルオシノロンアセトニド フルオシノニド
8	鈴木ら	1987	アムシノニド	ブデソニド
9	新谷ら	1987	酪酸ヒドロコルチゾン (1985)	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン ブデソニド
10、11	東 ら	1987	吉草酸ベタメタゾン (1986) アムシノニド (1987)	酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン プロピオン酸ベクロメタゾン フルオシノロンアセトニド
			酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 吉草酸ベタメタゾン	
12	自験例	1988	アムシノニド	ブデソニド
13	千葉ら	1989	酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸ベタメタゾン	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン
14	橋本ら	1989	フルドロキシコルチド アムシノニド	ブデソニド
15	江川ら	1989	吉草酸ベタメタゾン	吉草酸デキサメタゾン
16	渡辺ら	1990	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン
17	Hayakawa ら	1990	アムシノニド	ブデソニド
18	自験例	1990	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 吉草酸酢酸プレドニゾロン ブデソニド
19	林 ら	1991	プレドニゾロン	メチルプレドニゾロン 酢酸プレドニゾロン

20	自験例	1991	ブデソニド	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 吉草酸酢酸プレドニゾロン
21	自験例	1991	ブデソニド	酪酸ヒドロコルチゾ 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン Prednisolone-17-propionate
22	飯島ら	1992	ブデソニド	アムシノニド 吉草酸ベタメタゾン
23	久 ら	1992	吉草酸ベタメタゾン	ジプロピオン酸ベタメタゾン 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 アムシノニド ブデソニド フルオシノニド
24	秋葉ら	1992	ブデソニド	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 酪酸ヒドロコルチゾン
25	杉浦ら	1992	吉草酸ベタメタゾン 吉草駿ジフルコルトロン	ヒドロコルチゾン 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 吉草酸酢酸プレドニゾロン ジフルプレドナート プロピオン酸クロベタゾール ジプロピオン酸ベタメタゾン 酢酸ジフロラゾン プロピオン酸アルクロメタゾン プロピオン酸ベクロメタゾン 吉草酸デキサメタゾン プロピオン酸デキサメタゾン フルオシノニド フルオシノロンアセトニド トリアムシノロンアセトニド アムシノニド ハルシノニド
26	野田ら	1992	アムシノニド	ブデソニド
27	藤本ら	1992	ブデソニド	酢酸プレドニゾロン
28、29	野田ら	1992	ブデソニド	アムシノニド 酢酸プレドニソロン アムシノニド 酢酸プレドニソロン
30	柴原ら	1993	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 ブデソニド
31、32、33	佐野ら	1993	ブデソニド	6例中3例でアムシノニド
34	大井田ら	1993	ブデソニド	アムシノニド ハルシノニド 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン 吉草酸デキサメタゾン プロピオン酸デキサメタゾン ジフルプレドナート ジプロピオン酸ベタメタゾン 酢酸ジフロラゾン 酪酸クロベタゾン プロピオン酸クロベタゾール
35	大川ら	1994	吉草酸ベタメタゾン	

36	横山ら	1994	ブデソニド	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 ハルシノニド アムシノニド
37、38	KOMAMURA ら	1994	酪酸ジフロラゾン	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン プロピオン酸ベクロメタゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン ジプロピオン酸ベタメタゾン 吉草酸ベタメタゾン プロピオン酸デキサメタゾン 吉草酸デキサメタゾン ブデソニド 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン ジフルプレドナート 吉草酸酢酸プレドニゾロン プロピオン酸アルクロメタゾン 吉草酸デキサメタゾン ブデソニド アムシノニド
39	自験例	1994	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 吉草酸酢酸プレドニゾロン ブデソニド Prednisolone-17-propionate 吉草酸ベタメタゾン 吉草酸デキサメタゾン
40	遠藤ら	1995	プロピオン酸アルクロメタゾン	酪酸ヒドロコルチゾン 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 吉草酸酢酸プレドニゾロン ブデソニド
41	松本ら	1995	吉草酸酢酸プレドニゾロン	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン ブデソニド
42	自験例	1995	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 ブデソニド
43	自験例	1996	ブデソニド	アムシノニド
44	滝澤ら	1998	酪酸ヒドロコルチゾン	吉草酸酢酸プレドニゾロン
45	小笠原ら	1999	吉草酸デキサメタゾン 吉草酸ベタメタゾン	ジプロピオン酸ベタメタゾン プロピオン酸デキサメタゾン 酪酸ジフロラゾン プロピオン酸ベクロメタゾン 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン
46	自験例	2000	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 吉草酸酢酸プレドニゾロン ブデソニド プロピオン酸アルクロメタゾン
47	島田ら	2000	ジフルプレドナート 吉草酸ジフルコルトロン	プロピオン酸デブドロン ブデソニド プロピオン酸クロベタゾール フルオシノニド アムシノニド プロピオン酸デキサメタゾン
48	MAEDA ら	2000	吉草酸ベタメタゾン	ジプロピオン酸ベタメタゾン

49	SAKAI ら	2002	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	酪酸ヒドロコルチゾン ジフルプレドナート
50	OGINO ら	2003	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	吉草酸酢酸プレドニゾロン
51、52	仁井谷ら	2004	酪酸ヒドロコルチゾン 酪酸ヒドロコルチゾン	吉草酸酢酸プレドニゾロン ジフルプレドナート 吉草酸酢酸プレドニゾロン ジフルプレドナート
53、54	矢島ら	2004	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	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン プロピオン酸アルクロメタゾン
55	舩 ら	2005	プロピオン酸アルクロメタゾン	酪酸プロピオン酸デキサメタゾン 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 ブデソニド
56	小倉ら	2005	吉草酸酢酸プレドニゾロン	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン
57	奥野ら	2007	プロピオン酸アルクロメタゾン	酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン
58	仁井谷ら	2007	プロピオン酸アルクロメタゾン	吉草酸ベタメタゾン 吉草酸デキサメタゾン 酪酸ヒドロコルチゾン
59	増田ら	2008	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

反応によると考えるのには無理がある。感作が成立するに際しても、薬剤は繰り返して使用されるためにどの時点で感作されたのか、幾つかの外用ステロイド薬に重複感作されたかどうかの判断は困難である。けれども、ステロイドの種類は異なっている、化学構造上に共通部分構造のあるものが陽性を示す場合には、交差反応の可能性が高いと考えられる。すなわち、そのステロイドの共通部分構造が抗原決定基であると考えられる。

ステロイドによる接触皮膚炎として報告されても、当初は交差性の検討を目的として多くの類似ステロイドの貼布試験を行った例は多くなく、貼布しても陰性であった場合には報告されないこともあり、化学構造と抗原決定基の関係を推論するのは容易ではない。それでも感作成立には恐らく一定の反応メカニズムがあると考えられ、報告例と自験例を整理して分類を試みた。

ステロイドの部分構造に着目して報告例における原因ステロイドを類別化すると、幾つかに分類することが可能となる。交差感作していると考えられる症例にあつては、陽性になるステロイドに共通する部分構造が存在する。これまでの報告から、吉草酸ベタメサゾン、ジプロピオン酸ベタメサゾンおよび

リン酸ベタメサゾンが同時に反応する例が見いだされている。これはステロイド D 環の 16 位のメチル基が β 位にある、ベタメタゾン構造自体に感作されていると考えられる。またデキサメタゾンにおいても同様に D 環の 16 位のメチル基が α 位である、吉草酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸デキサメタゾンでもみられ、デキサメタゾン構造自体の感作と考えられる (図 1)。さらに、右青枠の D 環 16 位のメチル基が β 位のベタメタゾン系と、左青枠の α 位の

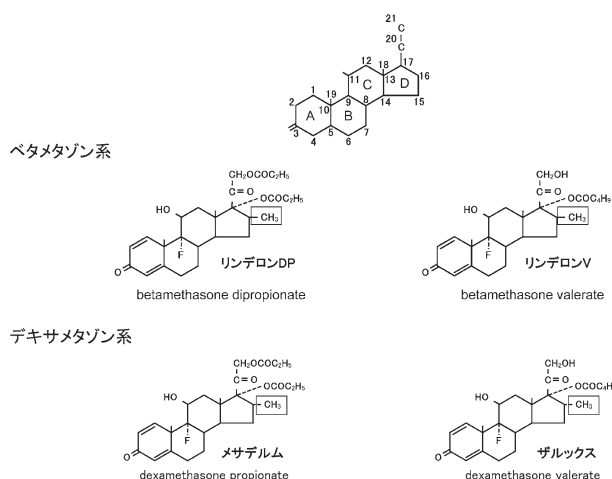


図 1

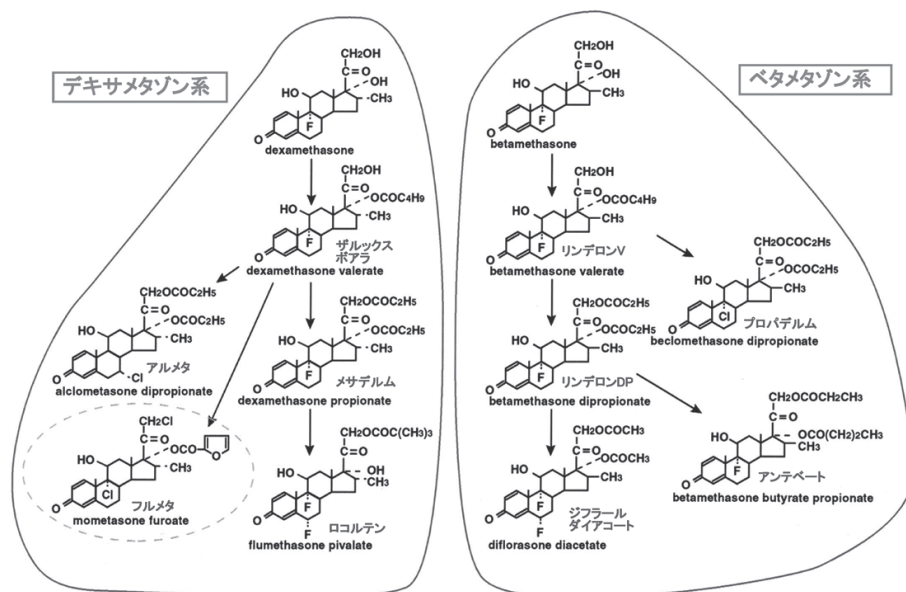


図 2

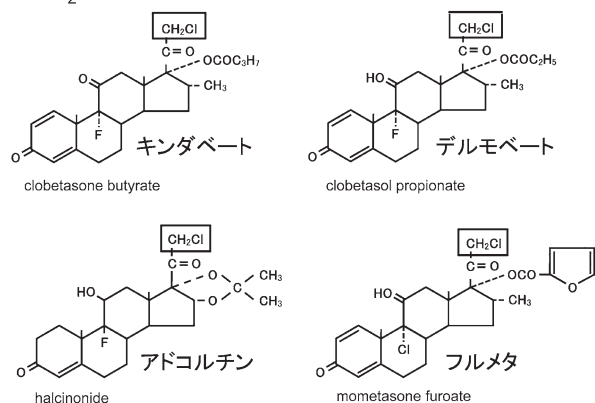
-COCH₂Cl

図 3 クロルメチルケトン基

デキサメタゾン系の両者にまたがって陽性になることもある。これはステロイド構造全体が抗原決定基となっているものと考えられる (図 2)。

ステロイドの骨格部分は共通でなくても、C₁₇ 位のアルキル側鎖の構造が共通であるタイプがある。酪酸クロベタゾンとプロピオン酸クロベタゾールに陽性の症例がそれである。文献的にも陽性を示すものが知られており、C₁₇ 位側鎖構造としてのクロルメチルケトン基 (-COCH₂Cl) に反応活性があるからではないかと推察できる。この部分構造が関係しているとすれば、これまで比較検討された報告はないがハルシノニド、フランカルボン酸モメタゾンにもこの部分構造があるので、もしもそのような症例が見いだされた場合には、陽性を示すかどうか検討する必要があると考える (図 3)。

交差反応にステロイド側鎖構造が関係していると考えられる別のタイプとして、D 環上の C₁₆ 位および C₁₇ 位の 2 つの水酸基の保護基としてのアセトニド構造が共通であるものがある。Coskey は、トリアムシノロンアセトニドによる接触皮膚炎を示す患者で、フルオシノニド、ハルシノニドおよびデソニドでも陽性反応を示す症例を見だし、ついで川津らが、フルオシノニドとトリアムシノロンアセトニド、そしてフルオシノロンアセトニドとの間に交叉反応する例を報告している。自験 1 例目は、このアセトニド構造が抗原決定基であるとの考えを発展させたものである。アムシノニドによる接触皮膚炎患者に、入手可能な多種類のステロイドを貼布したところブデソニドのみが陽性を示した。化学構造式を見るとこの両者は一見似てはいないように思われたが、ステロイド D 環の C₁₆ 位および C₁₇ 位にある cis-diol 基を、前者はシクロペンタノンで後者はブチルアルデヒドでケタール化して保護したという点で共通している。すなわち、C₁₆、C₁₇ 位の cis-diaxial 配位の二つの水酸基を有するステロイドの親化合物は共通であり、これが交差反応を起こしたものと推論した (図 4)。現在ではブデソニドとアムシノニドの両者の間には交差反応が起き得ることが知られているが、我々の第 1 例目の時点では本邦ではまだ発売されておらず入手可能なステロイドの一つとして貼布試験を行ったところ陽性を示していた。患者はその時点まではブデソニドに触れることはあ

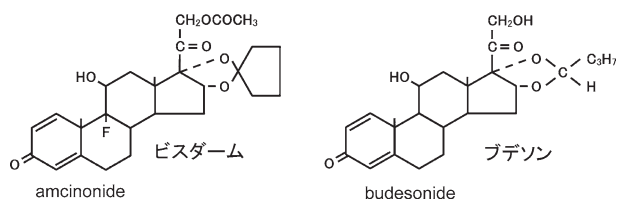


図 4

り得ないので、他剤による感作と交叉反応していると考えた。それによって、一見化学構造式は異なると考えられるステロイド間に交差反応性があることを推論することができた。これを契機に、我々はステロイドによる接触皮膚炎が疑われる患者には、入手可能なすべてのステロイドをシリーズとして貼布して試験を行うことにした。ブデソニドとアムシノニドの2種類以外にも陽性を示す例が見いだされている。佐々木らは、アムシノニドによる接触皮膚炎患者で、フルドキシコルチド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ブデソニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニドと多くのステロイドに同時に陽性を示す例を報告している。これらのうち、トリアムシノロンだけは外用剤としては用いられておらず、またこれはそれ以外のステロイドがもっている C₁₆、C₁₇ 位 cis-diol のアセトニド部分構造をもっていない。しかし、これ以外のステロイドはいずれもこの部分にアセトニド構造をもっているため、これが抗原決定基であると考えられる。さらにトリアムシノロンも、保護基としてのアセトニドがはずれた構造であり、我々が考えている C₁₆、C₁₇ 位 cis-diaxialdiol の水酸基が抗原の共通構造であるとすれば説明できる。このタイプの感作にあっては、16α、17α 位の水酸基を保護している側鎖のほぼ全体を認識する症例から、保護基のない 16α、17α 位の水酸基を認識する症例まで、変化の幅がある。どのようにして幅が生じるかは不明であるが、複数のステロイドに接触しているうちにお互いに交差感作が成立したと考えられる（図 5）。

C₁₆、C₁₇ 位の側鎖が抗原性を示すものとして別のタイプが存在する。これは、自験 5 例目で、酪酸ヒドロコルチゾンによる接触皮膚炎と診断され、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロンおよびブデソニドに同時に陽性を示した患者を経験したことから推論したものである。これら 4 種のステロイドによる陽性反応例はほかにも報告

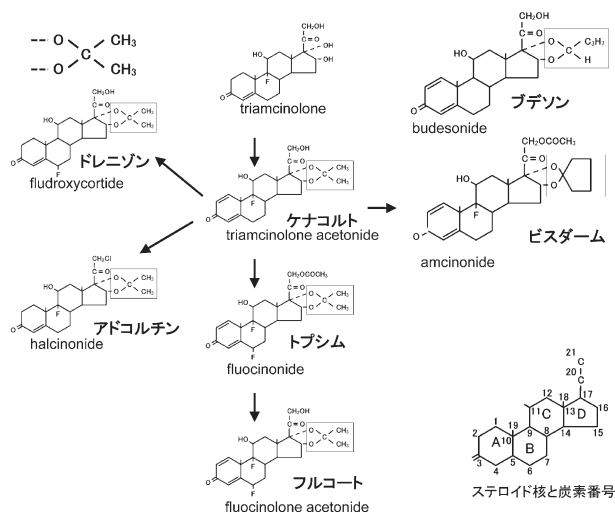


図 5 アセトニド構造

されており、一連のものであると認識されていた。しかし、これらのステロイドはステロイド系統が異なるためにそれまで交差性の検討はされていなかった。これらステロイドの基本骨格には共通性がないようにも思われるが、ステロイド D 環の 17α 位に注目すると、酪酸ヒドロコルチゾンと酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンでは、17α 位の水酸基が酪酸でエステル化されているのが共通しており、さらに吉草酸酢酸プレドニゾロンは酪酸よりも 1 個炭素数の多い吉草酸でエステル化されている点で共通する部分構造が存在する。一方、ブデソニドは 16α、17α 位の水酸基をブチルアルデヒドでケタール化して保護したものであり、アセトニドとは異なって対称な構造となっている。化学的にはアセトニドよりは不安定であることが知られており、容易に変化するものと考えられる。

以上より、ステロイド D 環の 16α、17α 位部分構造の共通性に注目すると、16α 位にプロトンだけが存在し、17α 位の水酸基を保護しているエステル側鎖の長さ、すなわち側鎖のユニットによって占められている立体空間の大きさが交差性に関係していると推察される。これにより、一見関係がないと思われた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、吉草酸酢酸プレドニゾロン、そしてブデソニドの陽性反応を共通のものとして説明することができる。また、この共通構造をもち 17α の炭素数が 3 のステロイド（Prednisolone-17-propionate）を新たに合成して検討した（図 6）。ただし、この条件にあったステロイドでも、必ずしも常に陽性を示すわけではない。ジフルプレドナートではそ

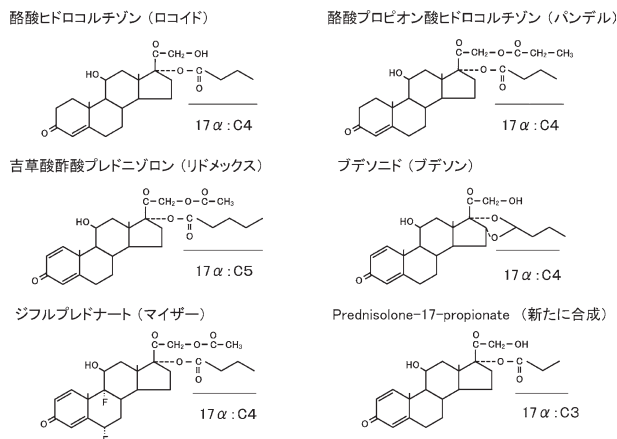


図 6 16α、17α 位の側鎖のユニット

の B 環上に 2 個のフッ素が置換しており、抗炎症作用が強くなっているためか、貼布試験が陰性であることも多いようである。その後の報告例も合わせて、D 環 17α 位の側鎖が抗原性に関与していると思われるものをまとめた（表 3）。17α の炭素数が 3 と 4 で陽性になるもの（紫下線）、4 で陽性になるもの（緑下線）、4 と 5 で陽性になるもの（黄下線）、3、4、5 で陽性になるもの（赤下線）に分けられた。以上より、ステロイドの交差のメカニズムの一つに、ステロイド D 環の 16α 位が free で、17α 位の側鎖による立体空間が感作成立に重要であることが明らかとなった。

最近ではプロピオン酸アルクロメタゾンの陽性例が

多くなってきているが、単独陽性例が多くまた複数のステロイドが陽性でも共通する構造がみられないことから交差性については明らかではない。重複感作の可能性が否定できないが交差性についても症例を蓄積して検討する必要がある。

ま と め

ステロイドによる皮膚異常反応には 4 つのタイプがあると考えられる。1) ベタメサゾンなどステロイド骨格そのものに感作されるもの、2) ステロイド D 環上のハロメチルケトン基が抗原と考えられるもの、3) D 環 16、17 位の cis-diaxialdiol とその保護基としてのケタール構造が関与していると考えられるもの、そして 4) D 環 17α 位水酸基を保護しているエステル側鎖の長さ、すなわち側鎖のユニットによって占められている立体空間の大きさが交差性に関係しているものである。以上より交差反応からみたステロイド系統図を作成した。その後の報告例を検討しても齟齬はないため、文献 2 より許可を得たものを改変して転載する（図 7）。

ステロイドに異常な反応を示す患者は、ステロイドを識別する受容体が存在すると考えられ、それも常に一定ではなく、他剤に切り替えるとそれも比較的短時間で識別するようになり、次から次へと感作が進行していくと思われる。これはしだいに基本的なステロイド骨格でも感作するようになると考え

表 3 ステロイド核 D 環 17α 位の側鎖が抗原性に関与していると思われる報告例

	P-17-P	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	ブデソニド	ジフルプレド ナート	吉草酸酢酸 プレドニゾン
1. 新谷ら (1987)		+	+	+		-
2. 東 (1987)		+	+			+
3. 千葉ら (1989)		+	+			-
4. 渡辺ら (1990)		+	+			+
5. 自験例 (1990)	-	+	+	+	-	+
6. 自験例 (1991)	-	+	+	+	-	+
7. 自験例 (1991)	+	+	+	+	-	-
8. 久ら (1992)		+	+	+	-	-
9. 秋葉ら (1992)		+	+	+		
10. 杉浦ら (1992)		+	+		+	+
11. 柴原ら (1993)		+	+	+	-	-
12. 大井田ら (1993)		+	+	+	-	+
13. 横山ら (1994)		+	+	+	-	
14. 駒村ら (1994)		-	+	+	-	+
15. " (1994)		+	+	+	+	+
16. 自験例 (1994)	+	+	+	+	-	+
17. 遠藤ら (1995)	酢酸ヒドロコルチゾン(+)	+	+	+		+
18. 松本ら (1995)		-	+	+	-	+
19. 自験例 (1995)	-	+	+	+	-	-
20. 滝澤ら (1998)		+				+
21. 小笠原ら (1999)			+	-		+
22. 自験例 (2000)	-	+	+	+	-	+
23. 酒井ら (2002)		+	+		+	
24. 荻野ら (2003)		+	+	-	-	+
25. 仁井谷ら (2004)		+			+	+
26. " (2004)		+			+	+
27. 矢島ら (2004)		+	+			-
28. " (2004)		+	+			+
29. 舩ら (2005)		+	+	+		-
30. 小倉ら (2005)		-	+			+
31. 奥野ら (2007)		+				+
32. 増田ら (2008)		+	+			-
17α 位	C 3	C4	C4	C4	C4	C5

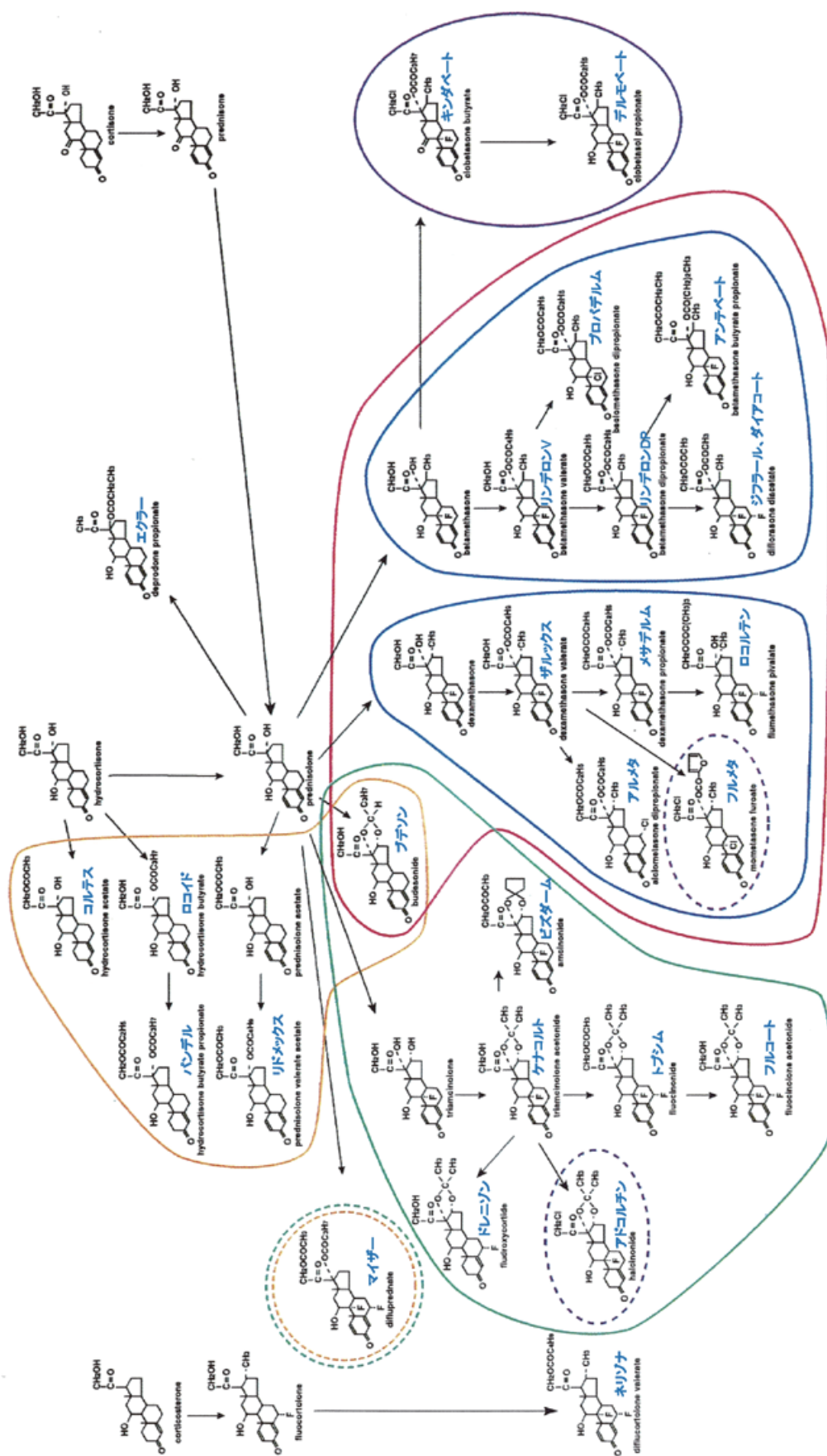


図7 ステロイドの交差反応よりみられた系統図

られる。強力な作用を示す合成ステロイドは、分解し難いために作用が持続しているとも云え、それだけ感作される可能性が高くなると考えられる。次々と側鎖を変えて開発されてきた合成ステロイド外用剤を使う意味を、今一度考え直した方が良いのではないかと考慮している。

文 献

- 1) 大井綱郎、金井貴子：ステロイド外用剤による接触皮膚炎—交叉感作性についての検討。臨床皮膚科 **46**：161-167, 1992
- 2) Oh-i T: Contact Dermatitis Due to Topical Steroids with Cnoceivable Cross Reactions between Topical Steroid Preparations. *Journal of Dermatology* **23**：200-208, 1996
- 3) 遠藤祐理子、江川ゆり、横山 泉、伊東文行、森山まさみ：プロピオン酸アルクロメタゾンによるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例。臨床皮膚 **49**：703-705, 1995
- 4) 松本千穂、西井芳夫、園田早苗、奥村睦子：吉草酸酢酸プレドニゾロンに感作された 1 例。第 19 回接触皮膚炎学会総会発表。1994
- 5) 滝澤三久、中村晃一郎、大槻マミ太郎、中川秀巳、玉置邦彦：ステロイド外用剤の主剤による接触皮膚炎。皮膚病診療 **20**：215-218, 1998
- 6) 小笠原理雄、松浦恭子、梅林芳弘、大塚藤男：吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾンによる接触皮膚炎。皮膚臨床 **41**：489-491, 1999
- 7) 島田英彦、島田祥子、福丸聖太、神崎 保：ステロイド外用剤による接触皮膚炎。皮膚臨床 **42**：179-181, 2000
- 8) Maeda K, Sugai T, Akai I, Nishii K, Tamizu S: A case of an allergic contact dermatitis due to an ointment containing betamethasone valerate and gentamicin sulfate. *Environmental Dermatology* **7**：235-239, 2000
- 9) Sakai H, Fukami Y, Ibe M, Iizuka H: A case of allergic contact dermatitis due to hydrocortisone butyrate propionate. *Environmental Dermatology* **9**：116-121, 2002
- 10) Ogino C, Watanabe K: A case of contact dermatitis due to main ingredient and vehicle of various external preparations. *Environmental Dermatology* **10**：156-160, 2003
- 11) 仁井谷暁子、吉富恵美、荒川兼三：ステロイド外用剤による接触皮膚炎の 2 例。日皮会誌 **115**：1643, 2005
- 12) 矢島健司、鹿島真人、溝口昌子：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による接触皮膚炎。皮膚臨床 **46**：1171-1175, 2004
- 13) 舩 貴志、芳賀貴裕、角田孝彦：プロピオン酸アルクロメタゾンによる接触皮膚炎の 1 例。西日本皮膚 **67**：3-6, 2005
- 14) 小倉千香、夏秋 優、平野 愛、八杉由美、宮田明子、山西清文：吉草酸酢酸プレドニゾロンによる接触皮膚炎の 1 例。皮膚の科学 **4**：111-115, 2005
- 15) 奥野公成、角田孝彦：プロピオン酸アルクロメタゾンによる接触皮膚炎の 1 例。皮膚臨床 **49**：711-714, 2007
- 16) 仁井谷暁子、藤本 亘、山田 茂：外用ステロイド剤の接触皮膚炎。日皮会誌 **117**：1760, 2007
- 17) 増田智一、細田里美、若旅功二、藤田悦子、山田朋子、村田 哲、大槻マミ太郎：ステロイド外用剤、保湿剤、化粧水でパッチテスト陽性となったアレルギー性接触皮膚炎の 1 例。皮膚臨床 **50**：625-629, 2008

Contact Dermatitis Due to Topical Steroids with Conceivable Cross Reactions between Topical Steroid Preparations

Tsunao OH-I

Department of Dermatology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

Abstract

Steroids are usually employed to inhibit inflammation. However, allergic contact dermatitis has been reported with topical steroids. We have experienced contact dermatitis due to active ingredients of topical steroids in 16 patients. Therefore, we make it a rule to carry out the patch test with as many topical steroids as possible. Nine patients were confirmed to be positive to several corticosteroids in the patch test. Papers on patients allergic to steroids indicate that some patients react to several. It is difficult to evaluate whether the reaction is caused by multisensitivity or by cross reaction. However, even if steroids differ in type, they may often cause cross reactions when they have a common chemical structure. Considering this chemical structure, we tried to classify steroids reported to cause allergy in patients into the following four types :

1) The type recognizing betamethasone and/or dexamethasone. Regardless of whether the methyl group at the C-16 position of the D ring is on the α or β side, the size of the blocking group of the hydroxy residue seems to be associated with the reaction.

2) The type in which a chlormethylketone group at the C-17 position of the D ring seems to be associated with the reaction.

3) The type in which a cis-diaxial-diol side chain in the α side of C-16 and C-17 positions of the ring D or its ketal blocking group seems to be associated with the reaction.

4) The type in which the size of the ester protecting the hydroxy group at the C-17 α position seems to be associated with the reaction.

In patients showing a reaction, there may be receptors recognizing each steroid. If the steroid administered is changed, the receptor appears to recognize the changed steroid in a relatively short period. Thus the receptor may not be constant.

〈Key words〉 : Contact dermatitis, Topical steroid, Cross reaction, Chemical structure
