

加齢と薬剤アレルギー

宇野 勝次¹⁾・八木 元広¹⁾・鈴木 康稔²⁾・関根 理²⁾

¹⁾ 国保水原郷病院薬剤科*, ²⁾ 同 内科

(平成 8 年 1 月 26 日受付・平成 8 年 5 月 23 日受理)

薬剤過敏症疑診患者に対して白血球遊走阻止試験 (LMIT) により起因薬剤の検出同定を行い、加齢と薬剤アレルギーについて検討した。薬剤過敏症疑診患者 210 例における LMIT は、陽性 160 例、陰性 50 例で、76.2 % の陽性率を示した。LMIT 陰性 50 例を再検討した結果、偽薬剤アレルギー患者を 20 例認めた。すなわち、真の薬剤アレルギー疑診患者は 190 例で、LMIT の実質的陽性率は 82.4 % となった。LMIT の年齢別陽性率は、10 歳未満 (100 %) と 60 代 (97.1 %) でピークを示す二峰性を示した。この様相は、1,143 例の患者の血中リンパ球数と相関性を示した。LMIT 陽性患者 (アレルギー患者) の年齢別頻度は、50 代が 16.9 %, 60 代が 20.6 %, 70 代が 21.9 % と高齢者に高かった。この傾向は、10,571 例の投薬患者数と高い相関性を示した。LMIT 陽性患者の各アレルギー症状の頻度は、皮疹が 68.8 %, 肝障害が 28.1 %, 発熱が 11.9 %, 血液障害が 5.0 %, 消化器症状が 2.5 % で、個々のアレルギー症状の年齢別頻度は、アレルギー全体の頻度とほぼ一致した。LMIT 陽性薬剤 (アレルギー起因薬剤) 208 剤の薬効別頻度は、抗生物質製剤が 41.3 %, 中枢神経用薬が 31.7 %, 循環器官用薬が 13.9 % で、この 3 薬剤群で全体の 85 % 以上を占めた。この 3 薬剤群の年齢別頻度では、抗生物質製剤や中枢神経用薬は加齢による変化は認められなかったが、循環器官用薬は 65 歳以上の老年者に高い頻度を示した。この傾向は、7,642 例の投薬患者の循環器官用薬の使用頻度に類似した。LMIT 陽性の薬疹患者 80 例の年齢別潜伏期間は、20 歳未満が 5.67 日、20~39 歳が 9.13 日、40~64 歳が 9.42 日、65 歳以上が 15.03 日で、老年者が有意に長い期間を示した。したがって、高齢者の薬剤アレルギーは、発現頻度が高く、起因薬剤に循環器官用薬の頻度が高く、潜伏期間が長い特徴を有すると思われる。この原因は、高齢者の服薬頻度、服用薬剤の種類、ならびにリンパ球の活性に起因すると考えられる。

Key words: 加齢, 白血球遊走阻止試験, 薬剤アレルギー, アレルギー起因薬剤, 潜伏期間

薬剤アレルギーは、発現頻度が高く予測が難しいため、薬物治療上大きな障害となる副作用である。したがって、アレルギー起因薬剤の検出同定法の確立は、患者の二次的事故防止のため必要不可欠であり、薬物治療上重要な課題である。著者ら^{1)~3)}は、アレルギー起因薬剤の検出同定に白血球遊走阻止試験 (leucocyte migration inhibition test, LMIT) が有用であることすでに明らかにしている。また、高齢者では、免疫・代謝・排泄機構が低下しているのに加え、複数の疾患を併発している場合が少なくないため多種類の薬剤を処方されていることが多く、薬の副作用が出現しやすい。薬剤アレルギーもその例外ではない。そこで、著者らは、LMIT によるアレルギー起因薬剤の検出同定を行い、LMIT の陽性率、薬剤アレルギー患者、アレルギー症状、アレルギー起因薬剤、ならびに潜伏期間を加齢という側面から検討し、高齢者の薬剤アレルギーに関して若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象患者

過去 3 年間 (1990.4~1993.4) に水原郷病院の内科 (79 例)、皮膚科 (42 例)、脳外科 (25 例)、外科 (17 例)、耳鼻科 (17 例)、小児科 (12 例)、整形外科 (11

例)、神経内科 (4 例) ならびに産婦人科 (3 例) の各担当医師 25 名が薬剤アレルギーを疑診し、当薬剤科に LMIT による起因薬剤の検出同定を依頼した入院・外来の薬剤過敏症疑診患者 210 例 (男 107 例、女 103 例) を対象とした。

2. 被疑薬剤の抗原調製

被疑薬剤 708 剤について LMIT の抗原調製を行った。各被疑薬剤の原末を 1 mg または 10 mg を秤量し、Hanks' balanced salt solution (以下 HBSS) で溶解・希釈した薬剤溶液 0.1 ml と非動化した患者血清 0.1 ml の混合液 0.2 ml を抗原液として用いた。なお、難溶性薬剤は、エタノールあるいは 0.1 N 水酸化ナトリウム溶液を用いて溶解した。ただし、最終抗原調製時では、エタノールは 1 % 以下、水酸化ナトリウム溶液は 10^{-4} mol 濃度以下とした。

薬剤の抗原濃度は原則として各薬剤の最高血中濃度を用いた。血中濃度が不明の場合は、内服薬では 1 回投与量の 1/50,000/ml、注射薬では 1 回投与量の 1/10,000/ml の濃度を用いた。

3. LMIT

LMITの方法は、1患者に多種類の薬剤を検査するのに適した間接法を用いた。すなわち、患者末梢血からフィコールバック (Pharmacia) 比重遠心法でリンパ球 (中間部分) を採取し、HBSS で洗浄後、細胞数を 1.25×10^6 cells/ml に調製して培養液 (10% 馬血清と 10 mM HEPES 緩衝液添加の TC-199 medium, Gibco) に浮遊し、このリンパ球浮遊液 0.8 ml と薬剤抗原液 0.2 ml を CO₂ 培養器で 37°C、72 時間反応培養し、反応上清液を分離した。

次に、正常人末梢血と 5% デキストラン生理食塩水 1/4 容を混合し、37°C、1 時間放置後、白血球層 (上清部分) を採取し、白血球層からフィコールバック比重遠心法で顆粒球 (沈殿部分) を採取し、shock lysing 法により混入赤血球を溶血し、生理食塩水で洗浄後、細胞数が 2.5×10^6 cells/ml になるように反応上清液に浮遊し、アガロース平板のウエル (直径 3 mm) に 7 μ l ずつ分注し、CO₂ 培養器で 37°C、24~48 時間培養後、イムノビュワーで白血球の遊走野の面積を測定した。

判定は、正常人に対しても上記の試験を行い (ただし、抗原液は血清 0.1 ml の代わりに培養液 0.1 ml を加えた)、各試験薬剤に対する正常人の遊走指数 (migration index, MI) = 薬剤添加のリンパ球反応上清液における白血球の遊走面積/薬剤無添加のリンパ球反応上清液における白血球の遊走面積 $\times 100$ を求め、この MI の平均値 ± 2 SD (n=6) を正常範囲 (normal range, NR) とし、患者の MI = 薬剤 \cdot 血清添加のリンパ球反応上清液における白血球の遊走面積/薬剤無添加 \cdot 血清添加のリンパ球反応上清液における白血球の遊走面積 $\times 100$ を求め、患者の MI 値が NR より低値を白血球遊走阻止因子 (leucocyte migration inhibitory factor, LMIF)、NR より高値を白血球遊走促進因子 (leucocyte migration activating factor, LMAF) の検出とし、両者とも陽性とした⁹⁾。

II. 結 果

1. 加齢とアレルギー症状

薬剤過敏症疑診患者 210 例に対する LMIT の結果は、陽性 160 例、陰性 50 例で、陽性率は 76.2% であった。薬剤過敏症疑診患者 210 例における LMIT の過敏症別陽性率と LMIT 陽性患者 160 例の各アレルギー症状の頻度を Table 1 に示した。各アレルギー症状の頻度は、皮膚症状が 68.8% で大半を占め、次に肝障害が 28.1%、発熱が 11.9%、血液障害が 5.0%、消化器症状が 2.5% と続いた (ただし、各過敏症状は重複する)。

LMIT の陽性率は、発熱が 90.5% でもっとも高く、次に皮膚症状が 82.7%、肝障害が 78.9%、血液障害が 72.7% であった。消化器症状は、33.3% と他の 4 症状に比べ有意に低い陽性率を示した。

各アレルギー症状の年代別頻度は、Fig. 1 に示した。どのアレルギー症状も、薬剤アレルギー全体の年齢別頻度とほぼ同じような傾向を示し、高齢者に高頻度を示した。

2. 加齢とアレルギー起因薬剤

薬剤過敏症疑診患者 210 例の被疑薬剤 708 剤の分類別 LMIT 陽性率、頻度並びにアレルギー原性を Table 2 に示した。被疑薬剤 708 剤中 208 剤に LMIT 陽性薬剤を検出した。LMIT 陽性薬剤の分類別頻度は、抗生物質製剤が 41.3% ともっとも高く、次に中枢神経用薬が 31.7%、循環器官用薬が 13.9% と続き、この 3 薬剤群で 85% 以上を占めた。

LMIT の陽性率は、抗生物質製剤が 40.0% ともっとも高く、次に中枢神経用薬が 32.0%、循環器官用薬が 31.9% と続き、その他が 13.8% であった。

薬剤のアレルギー原性は、1 日の処方数 day therapy = 3 年間のある薬剤の総投与量/1 日の常用量/1,095 (3 年間の日数) を求め、day therapy で LMIT 陽性数を割った値に 100 をかけて、1 日の処方数あたりの LMIT 陽性率として求めた。Table 2 に示すように、アレルギー原性は抗生物質製剤が 17.77 ときわめて高く、次に中枢神経用薬が 1.44 と続き、循環器官用薬が 0.35、その他が 0.22 であった。

Table 1. Rate of positive leucocyte migration inhibition test, broken down into allergic symptomatic categories

Allergic symptoms	No. of cases	LMIT*			Ratio test**
		positive	incidence (%)	rate (%)	
Skin eruption	133	110	68.8	82.7	
Liver damage	57	45	28.1	78.9	
Fever	21	19	11.9	90.5	
Blood disorder	11	8	5.0	72.7	
Gastrointestinal disorder	12	4	2.5	33.3	
Others	11	5	3.1	45.5	
Total	210	160		76.2	

*LMIT: leucocyte migration inhibition test

**Ratio test: significantly different (a; $p < 0.05$, b; $p < 0.005$, c; $p < 0.0005$)

Table 4. Pseudoallergic patients in 50 cases of negative leucocyte migration inhibition test

Pathogenic origin	No. of cases	Incidence (%)
Pseudoallergy	20	40.0
No connection with drug	10	20.0
by challenge test	4	
by fundamental disease	6	
Pharmacologic effect	10	20.0
Unknown (suspected drug allergy)	30	60.0
Total	50	

による腎障害、抗生物質製剤による偽膜性大腸炎のように明らかに薬理学的作用によると考えられる症例を10例認めた。他の30例については薬剤アレルギー反応の関与が否定できず、負荷試験を行わなかった。すなわち、実際に薬剤アレルギーでない偽薬剤アレルギー患者が、LMIT陰性患者の40%を占めた。したがって、真の薬剤アレルギー疑診患者は、薬剤過敏症疑診患者210例から偽薬剤アレルギー患者20例を引いた190例になる。

4. 加齢とLMIT陽性率

真の薬剤アレルギー疑診患者190例におけるLMITの年代別陽性率をFig. 2の線グラフに示した。LMITの陽性率は、10歳未満が100%でもっとも高く、以後10代が87.5%、20代が76.9%、30代が73.7%、40代が70.0%で加齢とともに漸次下降するが、50代になると87.1%と上昇し、60代では97.1%と再びピークに達し、70代が83.3%、80代が75.0%で、70代以降再度下降するという二峰性を示した。

また、水原郷病院の外來・入院患者から無作為に選出した患者1,143例を対象に血中リンパ球数(平均値 \pm SD/mm³)を年代別に検討した結果をFig. 2の棒グ

ラフに示した。血中リンパ球数は、10歳未満がもっとも高く、以後30代まで加齢とともに下降するが、40代に上昇し、50代でピークに達し、60代以降再度下降するというLMITの陽性率に類似した傾向を示した。

そこで、年代別のLMIT陽性率と血中リンパ球数の相関性を検討した結果、両者は相関係数 $r=0.703$ 、危険率 $p<0.05$ で正の相関を認めた。

5. 加齢とLMIT陽性患者

LMIT陽性患者160例の年齢別頻度をFig. 3のグラフに示した。LMIT陽性患者は、10歳未満が11例(6.9%)で、10代が7例(4.4%)ともっとも少なく、以後20代が10例(6.3%)、30代が14例(8.8%)、40代が14例(8.8%)と加齢とともに徐々に上昇し、50代では27例(16.9%)と急上昇し、60代が33例(20.6%)、70代が35例(21.9%)で、高年齢層が特に高頻度を示した。

また、水原郷病院の外來・入院の投薬患者から無作為に選出した患者10,571例の年齢別頻度もFig. 3のグラフに示した。投薬患者数は、LMIT陽性患者ときわめて類似した傾向を示し、10代がもっとも少なく、以後加齢とともに徐々に上昇し、50代、60代、70代の高年齢層が特に高頻度を示した。

そこで、年代別のLMIT陽性患者と投薬患者の相関性を検討した結果、両者は相関係数 $r=0.790$ 、危険率 $p<0.02$ で高い正の相関を認めた。

6. 加齢とアレルギー潜伏期間

LMIT陽性患者160例中薬疹患者80例(この場合、薬剤の投薬期間が曖昧な患者は除外した)を対象に年齢別潜伏期間(薬剤投与開始からアレルギー症状発現までの期間、日数の平均値 \pm SD)について検討し、Table 5に示した。20歳未満が5.67日、20歳以上40

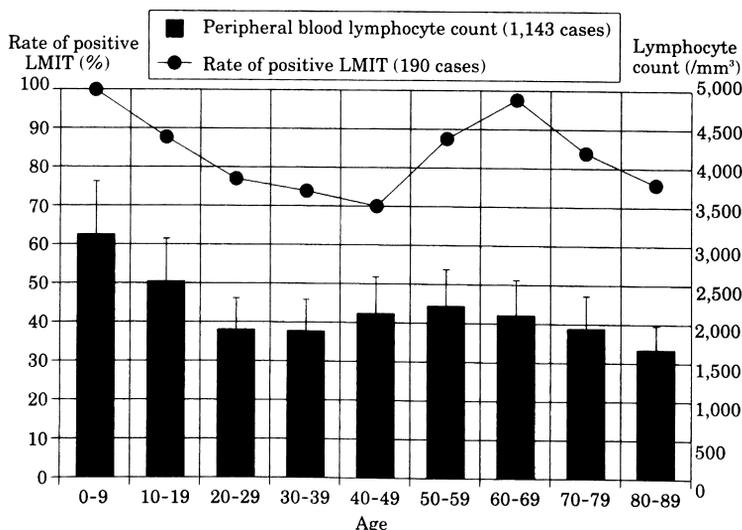


Fig. 2. Rate of positive leucocyte migration inhibition test (LMIT) and peripheral blood lymphocyte count, broken down into age categories.

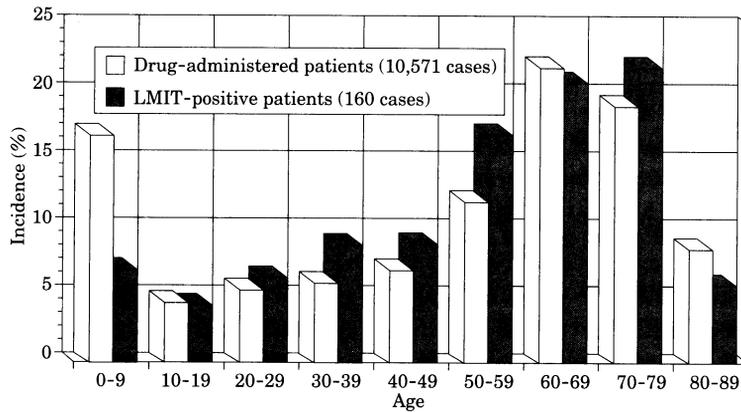


Fig. 3. Incidence of 160 LMIT-positive patients and 10,571 drug-administered patients by age.

Table 5. Period elapsed from initial administration of drug to emergence of eruption in 80 patients with drug-induced skin eruption

Age	No. of positive LMIT	Latent period (days: mean \pm 2 SD)	t-test
0~19	9	5.67 \pm 4.21] $\rho < 0.05$] $\rho < 0.001$
20~39	8	9.13 \pm 6.05	
40~64	26	9.42 \pm 7.88	
65~	37	15.03 \pm 12.26	
Total	80		

歳未満が 9.13 日、40 歳以上 65 歳未満が 9.42 日で、加齢とともに徐々に長くなる傾向を示し、65 歳以上の老年者では 15.03 日と有意に長い潜伏期間を示した。

III. 考 察

薬剤過敏症疑診患者 210 例における LMIT の陽性率は 76.2 % であったが、その後の検討により LMIT 陰性 50 例中 20 例が偽薬剤アレルギー患者であることが明らかとなった。この点を考慮に入れると、臨床経過、臨床症状ならびに薬理学的作用の詳細な検討が真の薬剤アレルギー疑診患者の選出に重要と考える。薬剤と症状の因果関係を証明するには負荷試験がもっとも確実であるが、患者のリスクが大き過ぎるため、今回薬剤アレルギーが否定できなかった LMIT 陰性の 30 例と LMIT 陽性の 160 例の患者に対して負荷試験は行わなかった。したがって、偽薬剤アレルギー患者 20 例を引いた 190 例の患者が真の薬剤アレルギー疑診患者と考えられ、LMIT の実質的な陽性率は 84.2 % となり、薬剤アレルギーにおける LMIT の high sensitivity が示唆された。

LMIT の陽性率を年齢別にみると、10 歳未満の幼児者と 60 代の高年齢者がピークに達するという興味ある二峰性を示した。この様相は、血中リンパ球数にも認められ、年齢別の LMIT 陽性率と血中リンパ球数は相関性を示した。したがって、LMIT の陽性率は、患者

のリンパ球数とそれに伴うリンパ球の活性作用に関係がある可能性が示唆される。

LMIT は false positive を 10 % 程度含んでいる⁸⁾と考えられ、LMIT 陽性薬剤がすべて過敏症状の原因薬剤とは断言できないが、LMIT 陽性は薬剤抗原による感作リンパ球のリンホカイン産生を意味し、臨床経過と LMIT 結果から薬剤アレルギーとみなしても大きな過ちはしないと考えられる。そこで、LMIT 陽性患者を薬剤アレルギー患者と考えた場合、その年齢別頻度は、10 代が最低で、加齢とともに上昇し、70 代が最高となり、特に 50 代から 70 代の高年齢者が全体の 60 % 近くを占めた。この傾向は、投薬患者の年齢別頻度とはほぼ一致し、年齢別の薬剤アレルギー患者数と投薬患者数は良く相関した。したがって、薬剤アレルギー患者の頻度は投薬患者数に依存し、薬剤アレルギーが高年齢者に多いのは、高年齢者の多くが薬剤を服用していることによると考えられる。

また、根来ら¹⁰⁾は、加齢により T 細胞の T4 (ヘルパー T 細胞) が減少しないのに対し、T8 (サプレッサー T 細胞) は減少することを証明している。これは、マイトジェンや抗原刺激をした場合も同様である。したがって、薬剤アレルギーが高齢者に多い原因の一つに、サプレッサー T 細胞減少による免疫調節機構の低下も関与していると考えられる。

LMIT の過敏症状別陽性率は、発熱が 90.5 % でもっとも高く、次に皮膚症状、肝障害、血液障害の順で続き、消化器症状は 33.3 % と他の 4 症状に比べ有意に低い結果を示した。薬剤熱の発現機序^{11,12)}は、薬剤抗原により感作リンパ球から産生されたリンホカインが多核白血球や単球に作用して内因性パイロジェンを産生し、パイロジェンが視床下部の体温中枢を刺激して発熱すると考えられており、また、この内因性パイロジェン^{13,14)}はインターロイキン 1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターフェロン (IFN) 等のサイトカインであることも明らかになっている。したがって、薬剤

熱における LMIT の高い陽性率は、薬剤熱の発現機序と LMIT の原理が合致していることに起因すると考えられる。また、薬剤による消化器症状は、酸性 NSAID による胃腸障害や抗生物質による偽膜性大腸炎のように薬理学的作用による場合が多く、アレルギー反応の関与は低いと考えられるため、LMIT が低い陽性率を示したと思われる。

アレルギー症状の頻度は、皮膚症状が 70 % 近くを占め、次に肝障害、発熱、血液障害、消化器症状と続いた。各アレルギー症状の年代別頻度は、一様に高齢者に高い頻度を示し、個々のアレルギー症状に特徴は認められなかった。したがって、高齢者はどのアレルギー症状も発現頻度が高いと考えられる。

LMIT 陽性薬剤をアレルギー起因薬剤とみなすと、抗生物質製剤がもっとも多く、次に中枢神経用薬、循環器官用薬が続く、この 3 薬剤群で 85 % 以上を占めた。また、3 薬剤群の LMIT の陽性率は、頻度と同様の順序であったが、有意の差は認められなかった。しかし、1 症例に数種類の被疑薬剤がある場合が多いので、各薬剤群の LMIT の陽性率は、各薬剤群のアレルギー原性を反映するものでない。そこで、当院の各薬剤群の 1 日の処方数 day therapy を求め、この day therapy で LMIT 陽性数を割ったものをアレルギー原性と考えた。その結果、アレルギー原性は、抗生物質製剤がきわめて高く、中枢神経用薬の 10 倍以上、循環器官用薬の 50 倍以上、その他の薬剤群の 80 倍以上であった。抗生物質製剤のアレルギー原性の高さは、薬剤の組織への移行性や親和性に加えて、高い蛋白結合能と感染菌によるアジュバント効果^{15,16)}などが原因と考えられる。いずれにしても、薬剤アレルギーでもっとも注意を必要とする薬剤は、年齢を問わず抗生物質製剤と考えられる。

アレルギー起因薬剤の年齢別頻度では、抗生物質製剤や中枢神経用薬では有意差を認めなかったが、循環器官用薬では加齢とともに増加傾向を示し、老年者が若年者に比べ有意に高い頻度を示した。また、当院の患者における循環器官用薬の年齢別使用頻度でも同様の傾向を示し、加齢とともに増加し、老年者が有意に高い頻度を示した。したがって、循環器官用薬によるアレルギーが高齢者に多いのは、循環器官用薬が高齢者に多く服用されていることが大きな要因と考えられる。一方、抗生物質製剤の使用頻度は、循環器官用薬とまったく逆の傾向を示し、加齢とともに低下し、老年者が有意に低い頻度を示した。抗生物質製剤は、上述のようにアレルギー原性が高く、年齢を問わず高いアレルギー発現頻度を示すが、使用頻度は加齢とともに低くなる。すなわち、高齢者では、抗生物質製剤のアレルギー原性が上がっていることになる。

薬疹の潜伏期間は、加齢とともに長くなる傾向を示

し、65 歳以上の老年者は 20 歳未満の低年齢者の約 3 倍の潜伏期間を有した。岸本¹⁷⁾は、PHA 刺激でヒトの末梢血単核球の増殖能を測定すると、老年者は若年者の 1/3 にすぎず、T 細胞でも同様であるとしている。したがって、高齢者の薬疹の潜伏期間の長期化は、リンパ球の反応性の低下にもとづくと考えられる。

また、高齢者における抗生物質製剤のアレルギー原性の上昇という興味ある事象は、今後さらに検討しなければならないが、今までの高齢者の薬剤アレルギーの一連の検討で説明できるかもしれない。すなわち、高齢者では、リンパ球の反応性が低下しているため、薬剤アレルギーの潜伏期間は長くなるが、サブレッサー T 細胞の低下と服薬頻度の増加により薬剤アレルギーの発現頻度は高くなると考えられる。抗生物質製剤はほとんどが感染症に用いられ、高齢者の反応性の低いリンパ球は感染菌のアジュバント効果により反応性が高められるため、抗生物質製剤のアレルギー原性が高まると予想される。

IV. 結 語

高齢者の薬剤アレルギーでは、

1. 起因薬剤同定に LMIT は有効で、LMIT の陽性率は血中リンパ球数に相関する。
2. 各アレルギー症状とも発症頻度が高いが、これは高齢者の服薬頻度の高さが大きな要因である。
3. 起因薬剤は若年者に比べ循環器官用薬の頻度が高いが、これも高齢者の服薬頻度の高さが大きな要因である。
4. 薬剤服用開始から薬疹発現までの潜伏期間が長い。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究は厚生省長寿科学総合研究事業の研究課題「高齢者の感染症に関する研究」(主任研究員: 稲松孝思, 93 A 2203) の分担研究として行ったものであり、このような研究の機会を与えて下さいました東京都老人医療センター感染症科医長の稲松孝思先生に心から深謝します。

文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用. *Chemotherapy* 36: 522~529, 1986
- 2) Uno K, Yamasaku F: Application of leucocyte migration tests to detection of allergenic drugs in patients with hypersensitivity to β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 241~250, 1989
- 3) Uno K, Yamasaku F: Structural correlations with cross-reactivity of β -lactam antibiotics in delayed type hypersensitivity. Cross-allergenicity in hypersensitivity to cepheems with a tetrazolyl group in the C-3 side chain. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 251~264, 1989
- 4) 宇野勝次: 白血球遊走促進および阻止因子の検出から

- みた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討。アレルギー 39: 1605~1611, 1990
- 5) 宇野勝次, 八木元広, 関根 理, 山作房之輔: 白血球遊走阻止試験による抗結核剤過敏症の検討。Chemotherapy 39: 1040~1045, 1991
 - 6) 宇野勝次: 白血球遊走促進および阻止因子の検出からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討 (II)。一過敏症状と β -ラクタム剤の構造相関一。アレルギー 41: 418~427, 1992
 - 7) 宇野勝次: 抗菌剤過敏症の発現機構の検討。一白血球遊走促進因子および阻止因子と IL-2 と IFN γ の相関性一。アレルギー 42: 656~664, 1993
 - 8) 宇野勝次: 薬剤過敏性障害 I. 起因薬剤同定法。医薬品相互作用研究 19: 25~32, 1995
 - 9) S Φ borg M: In vitro migration of peripheral human leucocytes in cellular hypersensitivity. Acta Med. Scand. 184: 135~139, 1968
 - 10) Negoro S, Hara H, Miyata S, Saiki O, Tanaka T, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto S: Age-related changes of the function of cell subsets: predominant defect of the proliferative response in CD8 positive T cell subset in aged persons, Mech Ageing Dev 39: 263~279, 1989
 - 11) Atkins E, Francis L: Pathogenesis of fever in delayed hypersensitivity: Factors influencing release of pyrogen-inducing lymphokines, Infect. Immun. 21: 806~812, 1978
 - 12) Philip A M: Drug fever: Mechanisms, maxims and misconceptions, Am. J. Med. 294: 275~284, 1987
 - 13) 入来正躬: 発熱の病態生理。日本小児科学会雑誌 93: 2376~2379, 1989
 - 14) 中尾三善, 山下文雄: 発熱と解熱剤の新しいメカニズム。日本小児科学会雑誌 94: 1099~1102, 1990
 - 15) Mohri S, Watanabe T, Nariuchi H: Studies of the immunological activities of the outer membrane protein from *Escherichia coli*. Immunology 46: 271~280, 1982
 - 16) Knop J, Riechmann R, Macher E: Modulation of suppressor mechanisms in allergic contact dermatitis: 1. Effect *C. parvum* on the introduction phase of contact allergy. J. Invest. Dermatol. 76: 193~196, 1981
 - 17) 岸本 進: 免疫・アレルギーと老化。アレルギー 41: 713~719, 1992

Drug allergy in the aged

Katsuji Uno¹⁾, Motohiro Yagi¹⁾, Yasutosi Suzuki²⁾
and Osamu Sekine²⁾¹⁾ Pharmacy, Suibarago Hospital, Okayama-cho 13-23, Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan²⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

In 210 suspected cases of drug hypersensitivity, the identities of the allergenic drugs were determined by the leucocyte migration inhibition test (LMIT) to investigate the relationship between drug allergy and age-related change. LMIT was positive in 160 cases and negative in 50 cases, a positive rate of 76.2%. However pseudoallergy unassociated with drug allergy was discovered in 20 cases by reinvestigation of 50 cases of negative LMIT. From these results, the number of patients suspected of drug allergy was 190 and the true proportion of positive LMIT was 82.4%. The proportion of positive LMIT in each age category had two peaks of 100% in cases aged less than ten and 97.1% in cases aged 60 to 69 years. This age-associated alternation correlated with observations of the peripheral blood lymphocyte counts of 1,143 cases ($r=0.703$, $p < 0.05$). The incidence of LMIT-positive patients (drug allergic patients) in each age category was 16.9% in cases aged 50 to 59 years, 20.6% in cases aged 60 to 69 years and 21.9% in cases aged 70 to 79 years. Therefore, incidence of drug allergy increased with age. This age-related change correlated strongly with 10,571 drug-administered patients ($r=0.790$, $p < 0.02$). The incidence of each individual allergic symptom in 160 LMIT-positive patients was 68.8% with skin eruption, 28.1% with liver damage, 11.9% with fever, 5.0% with blood disorder and 2.5% with gastrointestinal disorder. The age-related change of the incidence in each individual allergic symptom was almost in agreement with that of all drug allergic patients. The incidence of LMIT-positive drugs (allergenic drugs) in each drug category was 41.3% in antibiotic drugs, 31.7% in central nervous system drugs and 13.9% in cardiovascular drugs. Therefore these three drug groups formed more than 85% of the total. The incidence of allergenic drugs in each age category had no age-associated alternation in antibiotic drugs and central nervous system drugs. However the incidence of allergenic cardiovascular drugs was significantly higher in cases aged more than 65 years ($p < 0.005$, ratio test). This age-related change of cardiovascular drugs in drug allergy almost agreed with that in 7,642 drug-administered patients. The latent period that elapsed from initial administration of drug to emergence of eruption in 80 cases with drug-induced skin eruption was 5.67 days in 9 cases aged less than 20 years, 9.13 days in 8 cases aged 20 to 39 years, 9.42 days in 26 cases aged 40 to 64 and 15.03 days in 37 cases aged more than 65 years. Therefore, aged persons had a significantly longer latent period ($p < 0.05$, t-test) than young persons. Our findings indicate that the aged have a high incidence of drug allergy and allergenic cardiovascular drugs and a long latent period. This age-related change may come from the high incidence of drug-treated patients, and of administered cardiovascular drugs and from the activity of lymphocytes in the aged.