

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

ギラン・バレー症候群

(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性  
脱髄性多発根神経炎)

平成 21 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## ギラン・バレー症候群

英語名 : Guillain-Barré syndrome

同義語 : 急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発神経炎

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

両側の手や足の力が入らなくなり、しびれ感が出た後、急速に全身に広がり進行する「ギラン・バレー症候群」は、医薬品によっても引き起こされることがあります。

主に、インフルエンザやポリオなどのワクチン、インターフェロン製剤、ペニシラミン、ニューキノロン系抗菌薬、抗ウイルス薬、抗がん剤などでみられることがあるので、何らかのお薬を使用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「両側の手や足に力が入らない」、「歩行時につまずく」、「階段を昇れない」、「物がつかみづらい」、「手や足の感覚が鈍くなる」、「顔の筋肉がまひする」、「食べ物が飲み込みにくい」、「呼吸が苦しい」など

## 1. ギラン・バレー症候群とは

ギラン・バレー症候群は、一般的には細菌・ウイルスなどによる上気道の感染や下痢などの感染があり、1～3週後に両足に「力が入らない（筋力低下）」や「しびれる（異常感覚）」などで発症します。

筋力の低下は急速に上方へ進行し、足全体や腕にもおよび、歩行時につまずく、階段を上がれない（運動まひ）に至ることがあります。さらに、顔の筋肉がまひする、食べ物が飲み込みにくい、声が出にくい、物が二重に見える、呼吸が苦しいなどの症状も起こることもあります。

これらの症状はピークに達するまでは急速に悪化し、時には人工呼吸器が必要となることもあります。症状が軽い場合は自然に回復することもあります。多くの場合は入院により適切な治療（免疫グロブリン静注療法や血液浄化療法など）を必要とします。

原因として、神経症状に先だつ感染症がみられる場合もありますが、感染症かどうかははっきりしない場合も多く、ごくまれではありますが医薬品によっても同様の症状が現れることがあります。

原因医薬品としてはインフルエンザ、肺炎球菌、ポリオなどのワクチンや肝炎治療などに使用されるインターフェロン製剤、関節リウマチなどに使用されるペニシラミン、感染症に使用されるニューキノロン系抗菌薬、HIV 感染症に使用される抗ウイルス化学療法薬、抗がん剤などが知られています。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 筋力低下が両側（左右差はあってもよい）にみられ、発症1日～2週間の経過で比較的急速に進行します。

ギラン・バレー症候群の最初の症状には、両足の筋力低下や歩行障害、両手・腕の筋力低下、両側の顔面筋の筋力低下、物が二重に見える、食べ物が飲み込みにくいなどがあります。経過は、どの部位ではじまっても、発症1日～2週で急速に筋力低下が進行して全身に及びます。

(2) 医薬品が原因の場合は、投与後2週以内の発症が多くみられますが、時には数ヶ月以上経ってから発症することもあります。

- ①インフルエンザワクチン：ワクチン接種後2週目がピークで、6週間以内の発症がほとんどです。
- ②ポリオワクチン：接種後まもなく下痢が起こり、1～2週後に手足の力が入らない運動まひなどの症状が多くみられます。
- ③ インターフェロン製剤：発症は投与2日～数ヶ月後までさまざまです。
- ④ ペニシラミン：発症は投与7日～14ヶ月後までさまざまです。
- ⑤ニューキノロン系抗菌薬：2週間以内で発症することが多くみられます。

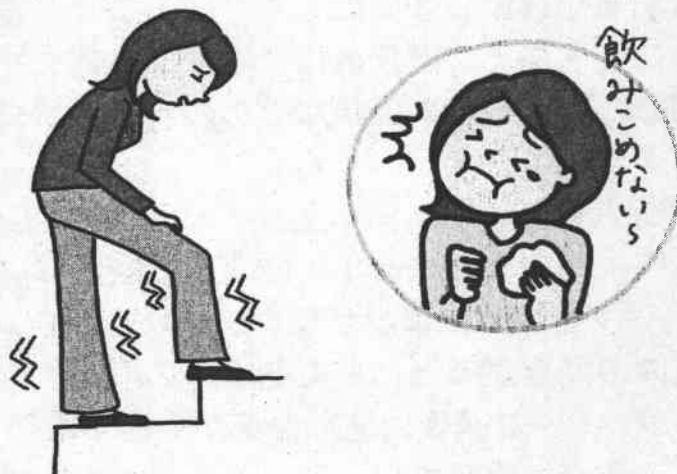
(3) 運動まひが軽い状態のうちに主治医に相談してください。

この病気は進行性に悪化するので、運動まひが軽い早い段階で医師に連絡して、対応方法を検討してもらってください。

「運動まひが強い」場合や「物が飲み込みにくい」、「呼吸が苦



しい」などの症状が生じたら、ただちに医療機関を受診し、医師・薬剤師に相談してください。その際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを医師・薬剤師に知らせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

両下肢の筋力低下で初発し、上行することが多い。遠位筋のみでなく近位筋の筋力低下もみられる。また、上肢が初発の例もある。多くは両側対称性に筋力低下が出現するが、多少の左右差がみられることもある。感覚障害は手袋靴下型を呈するが運動障害に比して軽度のことが多く、ほとんど感覚障害がみられないこともある。腱反射は低下ないし消失するが、例外もある。顔面神経麻痺、眼球運動障害、球麻痺などの脳神経症状で発症する例もある。

#### (2) 副作用の好発時期

医薬品の種類によっても異なるが、医薬品の服用ないし接種後、2週以内の発症が多い<sup>1)</sup>。①インフルエンザワクチン：ワクチン接種後2週目がピークで、6週間以内の発症がほとんどである。②ポリオワクチン：接種後まもなく下痢が起こり、1～2週後に運動麻痺が発症することが多い。③インターフェロン製剤：発症は投与2日～数ヶ月後までさまざまである。④ペニシラミン：発症は投与7日～14ヶ月後までさまざまである。⑤ニューキノロン系抗菌薬：2週間以内の発症が多い。

#### (3) 患者側のリスクファクター

症例数が少なく、患者側のリスクファクターは不明である。過去に通常のギラン・バレー症候群に罹患した患者がワクチン接種をした場合、ギラン・バレー症候群の再発率が高まる可能性がある<sup>2)</sup>。また、基礎疾患に遺伝性ニューロパチーなどの末梢神経障害を有する場合は、ビンクリスチンなどの投与でギラン・バレー症候群類似の急激な末梢神経障害を呈したとの報告がある<sup>3), 4)</sup>。

#### (4) 推定原因医薬品

これまで国内外を含め、ギラン・バレー症候群、ギラン・バレー症候群類似の末梢神経障害として報告された主なものを記載する。

##### ①ワクチン類

インフルエンザHAワクチン、肺炎球菌ワクチン、HBs抗原ワクチン、ポリオワクチン、狂犬病ワクチン、日本脳炎ワクチン、沈降精製百日咳ジ

#### フテリア破傷風混合ワクチン

- ②インターフェロン製剤：インターフェロン- $\alpha$
- ③ペニシラミン製剤：ペニシラミン
- ④ニューキノロン系抗菌薬：ノルフロキサシン
- ⑤真菌症治療薬：ボリコナゾール
- ⑥抗ウイルス薬：
  - ・ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：サニルブジン(d4T)、ラミブジン(3TC)、硫酸アバカビル
  - ・非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：エファビレンツ
  - ・HIVプロテアーゼ阻害薬：ロピナビル・リトナビル
- ⑦免疫抑制薬：タクロリムス水和物
- ⑧モノクローナル抗体製剤：インフリキシマブ
- ⑨抗悪性腫瘍薬：クラドリビン、シタラビン、メトトレキサート、トレチノイン、塩酸イダルビシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ミトキサントロン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン
- ⑩A型ボツリヌス毒素製剤：A型ボツリヌス毒素
- ⑪高脂血症治療薬：シンバスタチン

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

##### ①早期入院

本症候群は、初期には軽症と考えられても進行性に急速に悪化することがあるため、すみやかに入院にて管理し、早期診断・早期治療につとめる必要がある。特に、ICU管理が可能で、神経内科医のいる施設への入院が望ましい。

##### ②早期発見に必要な検査項目

- ・髄液検査：蛋白細胞解離（発症1週間後から蛋白量の上昇、細胞数は $10/\text{mm}^3$ 以下）。薬剤性のギラン・バレー症候群類似の多発ニューロパチーの場合は蛋白が上昇しないことも多い。
- ・電気生理検査：末梢神経伝導速度の遅延または伝導ブロックを認める。

##### ③重症例の見極め

初期の対応として最も重要なことは、人工呼吸器管理やICU管理が必要な状態かどうかの把握である。人工呼吸器管理が必要となる危険因子は、進行が早いこと、脳神経症状の存在（特に、球麻痺、両側の顔面神経麻痺）、自律神経障害の合併、肺活量 $<20 \text{ mL/kg}$ などがあげられている<sup>5), 6)</sup>。

## 2. 副作用の概要

ギラン・バレー症候群は、感染やワクチン接種などに続発して免疫異常を生じることにより起こる末梢神経系の炎症性脱髄性疾患である。急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー（Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy : AIDP）とも呼ばれ、急速に進行する運動麻痺を主症状とする。原因は、一般的には細菌やウイルスなどの先行感染が引き金となって生じた自己の末梢神経の構成成分に対する抗体による異常な免疫反応で、感染から1～3週後に発症する。予後は一般に良好であり、6ヶ月以内に完全回復することが多いが、歩行障害が残る例も多く、また呼吸障害で死亡することもある。亜型として外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を3徴とし、比較的予後良好なフィッシャー症候群がある。

医薬品や予防接種によってもギラン・バレー症候群と同様の病態が起こることがある。また、薬剤性の末梢神経障害が急激に起こると急速に上行する運動感覚障害を呈し、ギラン・バレー症候群との鑑別が困難となることがある。このような類似の症候も含めて薬剤性ギラン・バレー症候群ないし、ギラン・バレー症候群類似症候として報告されている。図1に臨床経過の概略を示す。

図1 ギラン・バレー症候群の臨床経過

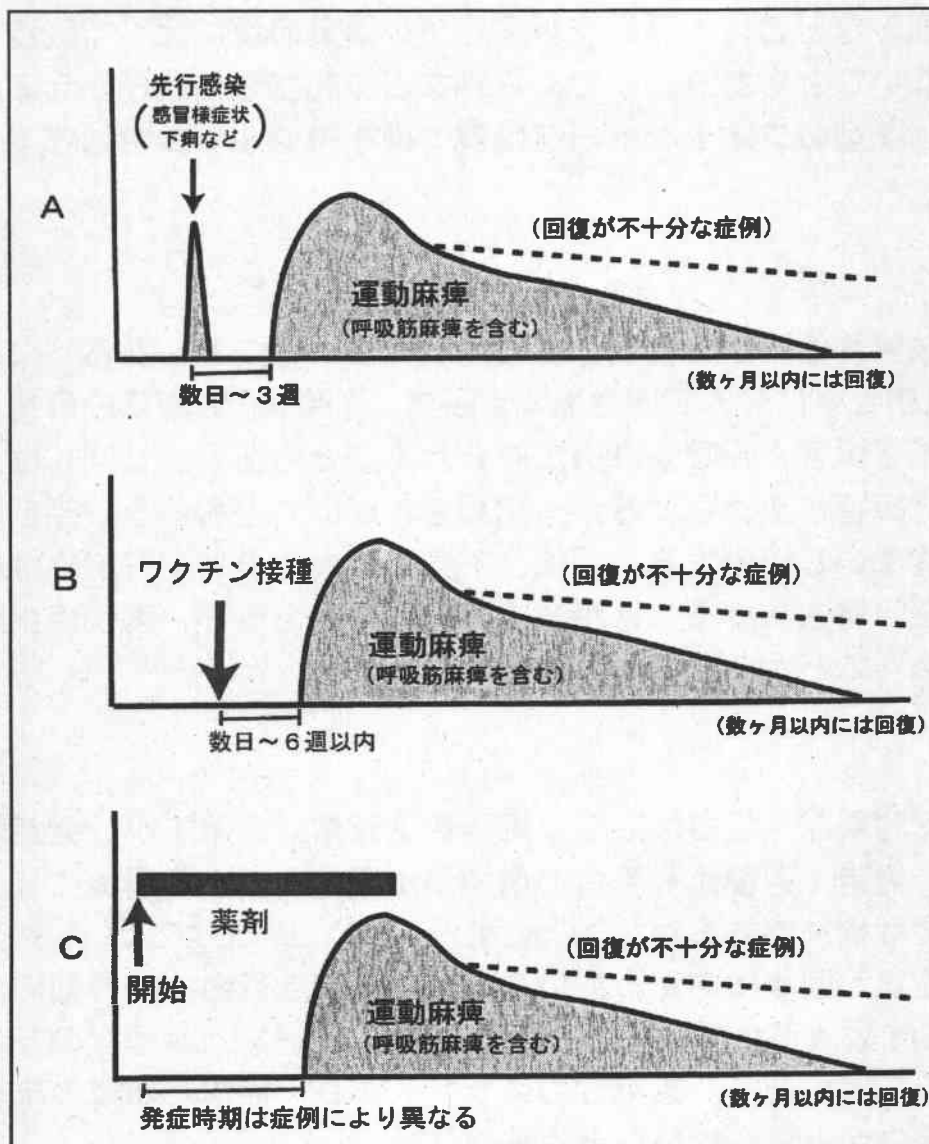


図1. ギラン・バレー症候群 (GBS) の臨床経過

- A 先行感染などによる通常の GBS
- B ワクチン接種による GBS
- C 薬剤による GBS 類似の末梢神経障害

(1) 自覚症状

筋力低下が最も重要で、両下肢の筋力低下による歩行障害から始まり、上行性に進行し、上肢や全身に波及する型が多い。また、両上肢の筋力低下で発症する型や両側顔面筋の筋力低下、複視、嚥下障害で発症する型もある。

筋力低下は全身に進展し、歩行不能、臥床状態になることも多く、嚥下・咀嚼困難、喀痰喀出困難、呼吸困難を呈することもある。感覚障害は、四肢遠位部のしびれ感や痛みなどの異常感覚を訴えるが、運動麻痺に比べて軽度であり、感覚症状がないこともある。立ちくらみなどの起立性低血圧が起こることもある。また、亜型のフィッシャー症候群では複視やふらつきなどで発症する。

## (2) 他覚的所見

筋力低下は、四肢対称性（ある程度の左右差はみられることもある）にみられ、近位筋、遠位筋ともに強く障害される。頸筋、体幹筋、顔面筋の麻痺、咽頭筋麻痺による嚥下障害、呼吸筋麻痺がみられることもある。しばしば、手袋・靴下型の感覚障害が認められるが、認められないこともある。深部腱反射は全般性に減弱ないし消失する。頻脈、不整脈、血圧の変動、起立性低血圧などの自律神経障害を認めることがある。まれではあるが、膀胱直腸障害や乳頭浮腫を認めることもある。

## (3) 臨床検査所見

①髄液所見：蛋白細胞解離（蛋白は高値，細胞数は正常）を示すが、発症早期には認められず、発症1週後から蛋白の増加が出現し、4～6週後にピークに達する。蛋白量は様々であるが、60 mg/dL～1,000 mg/dL以上に達することもある。臨床症状が回復に向かっている時点でも髄液蛋白は上昇傾向にあることがある。細胞数は正常であることが多いが、20～30/mm<sup>3</sup>程度のリンパ球増加がみられることもある。薬剤性のギラン・バレー症候群類似の末梢神経障害の場合は蛋白が上昇しないことも多い。

②電気生理学的検査：末梢神経伝導検査にて、伝導ブロック、時間的分散（temporal dispersion）、神経伝導速度の遅延、複合筋活動電位の低下などの脱神経所見がみられる。伝導速度の遅延は初期にはみられず、発症2週間ほどしてから認められるようになる。複合筋活動電位が消失あるいは著明な低下し、早期から脱神経所見を示す症例は、一般に回復が悪く機能的予後も不良である。

③血中抗糖脂質抗体：医薬品によるギラン・バレー症候群の場合では抗糖脂質抗体の有無や陽性率は不明である。一般的なギラン・バレー症候群では、急性期に血中にGM1、GD1a、GalNAc-GD1a、GM2、GQ1bなどの糖脂質に対する抗体が約60%の症例で上昇する<sup>7)</sup>。

#### (4) 病理所見

通常、本疾患では末梢神経生検は行わない。剖検では、リンパ球、マクロファージなどの炎症性細胞が脊髄前根・後根、後根神経節、末梢神経にみられる。末梢神経では、節性脱髄所見を認め、ランヴィエ絞輪周辺の脱髄が初期病変として認められる。重症例では脱髄性変化に加えて軸索変性が認められる。

#### (5) 発症機序

##### ①感染等による通常のギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群の病態は、ウイルスや細菌感染が契機となって引き起こされる自己免疫疾患で、細胞性免疫と液性免疫の両方が組織障害に関与しているとされている<sup>8)-10)</sup>。急性期の血中に神経系の表面抗原であるガングリオシドなどの糖脂質を認識する抗体が発症直後に最も高くなり、症状の軽快とともに低下する。このことは、感染性病原体 (*Campylobacter jejuni* など) などの前駆因子が糖脂質に類似した抗原構造を有し、それに対して上昇した抗体が、エピトープが似ている患者本人の神経組織に交差反応して発症すると推定されている (分子相同性仮説)<sup>8)-11)</sup>。

##### ②薬剤によるギラン・バレー症候群ないしギラン・バレー症候群類似症候

薬剤性ギラン・バレー症候群の発生機序を考える場合、ワクチン類など医薬品そのものが先行因子となり免疫性機序を引き起こすもの、医薬品により末梢神経障害を起こしてギラン・バレー症候群類似の症候を呈するもの、医薬品による免疫力の低下などにより日和見感染などの感染症を起こし、それが先行感染となりギラン・バレー症候群を起こすものなどの3種類の機序が推定される。

ワクチン類の場合は、上記の感染等と同様にワクチン接種が先行因子となり免疫性機序による末梢神経障害を起こし、6週以内に発症することが推定される。また、免疫抑制剤や抗悪性腫瘍薬などによる免疫力低下に起因したウイルス感染などの感染症などを併発し、それが先行感染となりギラン・バレー症候群を起こすことも推定され、その場合には上記の自然発症のギラン・バレー症候群と同様の機序が考えられる。しかし、医薬品によるギラン・バレー症候群類似の末梢神経障害の場合は、医薬品の神経毒性により急激な脱髄や軸索変性がおこり、その結果急激な四肢麻痺が進行してギラン・バレー症候群類似の病態をとることが推定される。これらの医薬品には抗悪性腫

瘍薬や抗ウイルス化学療法薬、その他の医薬品が含まれると考えられる。たとえば、硫酸ビンクリスチンなどの抗悪性腫瘍薬を投与した場合、急激なニューロパチーを呈することがあり、医薬品によるギラン・バレー症候群として報告されている<sup>12)</sup>。その他のものについては以下の医薬品ごとの特徴に記載する。

## (6) 医薬品ごとの特徴

### 1) ワクチン類：インフルエンザワクチン<sup>13)-18)</sup> (典型的症例概要の症例1参照)

一般集団でもギラン・バレー症候群の発症は人口100万人あたり6~19人と推定されるため、自然発症とワクチン接種後ギラン・バレー症候群との鑑別は困難である。しかし、インフルエンザワクチン接種によりギラン・バレー症候群の発病率が有意に上昇することが確認され、ワクチン接種後6週間以内に発症した症例は「インフルエンザワクチン接種関連ギラン・バレー症候群」と定義されている。接種後第2週に発症のピークがあり、重症度はワクチン非接種群と比較して差はなかった。進行性の筋力低下、感覚障害を呈し、髄液蛋白の上昇も82%でみられる。発症した25%の症例で人工呼吸器が必要となり、6%が死亡した。

破傷風トキソイド<sup>19), 20)</sup>、B型肝炎ウイルス<sup>21)</sup>、狂犬病<sup>22)</sup>、ポリオ<sup>23), 24)</sup>、インフルエンザ菌<sup>25)</sup>、MMR<sup>26)</sup>などのインフルエンザ以外のワクチンでもギラン・バレー症候群の報告があり、これらの発症時期はワクチン接種後1日~3週間に多い。

### 2) インターフェロン製剤<sup>27)-30)</sup>

C型慢性肝炎の症例にインターフェロン $\alpha$ 製剤を使用した症例にギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群を発症した報告がある。インターフェロン $\alpha$ 製剤投与から発症までの期間は2日~3ヶ月と幅広い。中には人工呼吸器を装着するまで重症化するものもあるが、免疫グロブリン静注療法や対症療法で軽快している。インターフェロン製剤がマクロファージを活性化し、マクロファージの遊走とMHCクラスII抗原の発現を誘発し、その結果神経内に細胞障害物質を生じて脱髄性病変を惹起すると推定されている。



3) 抗 TNF  $\alpha$  モノクローナル抗体製剤：インフリキシマブ<sup>31), 32)</sup>

インフリキシマブは、炎症性サイトカイン活性を阻止する抗サイトカイン療法の中になる薬剤で、治療抵抗性関節リウマチに対して高い有効性を示す。しかし、肺炎、結核、日和見感染などを誘発するといわれ、使用する上で注意する必要がある。

ごくまれではあるが、ギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群を誘発することも報告されている。報告例での発症年齢は 34~84 歳と幅広く、インフリキシマブの初回投与から発症までの平均期間は約 4 ヶ月 (1.5 ヶ月~2 年)、投与回数は 2~12 回の報告がある。症状は、進行性の四肢筋の脱力、呼吸筋麻痺を呈するものから、運動失調などのフィッシャー症候群を呈する患者まで様々である。電気生理学的には、急性脱髄性の末梢神経障害パターンを呈することが多いが、軸索型多発ニューロパチー型を呈するものもある。症例によっては投与再開で症状の再燃をみることもある。治療には多くの症例で、免疫グロブリン静注療法や人工呼吸器管理など、通常のギラン・バレー症候群の治療が施行され、2 週~数ヶ月で部分回復した例が多い。

4) 抗ウイルス化学療法薬：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (サニルブジン (d4T)、ラミブジン (3TC)、硫酸アバカビル) を含む多剤併用療法におけるギラン・バレー症候群類似症候<sup>33)-37)</sup>

サニルブジンなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は HIV 感染症に対する HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) の第一選択薬として多く処方されている。この NRTI の場合、ごくまれではあるが重篤な副作用としてギラン・バレー症候群類似の症候及び乳酸アシドーシスが報告された。これらの副作用は NRTI による DNA 合成障害作用によるミトコンドリア障害によると推測されている。すなわち、NRTI は HIV の逆転写酵素のみならず、弱いながらヒトミトコンドリアの DNA 合成酵素も阻害するため、NRTI を長期に投与するとミトコンドリア障害が起こり、その結果ギラン・バレー症候群類似の末梢神経障害が出現すると推定されている。

これまでの報告では、サニルブジンなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) の投与開始 4~30 ヶ月後に発現している。多くの症例で神経症候に先行して発現の数日から数週間前より、乳酸アシドーシスを示唆する徴候 (倦怠感、嘔気、嘔吐、腹部不快感) がある。神経症状として急激

に上行する運動神経筋障害で、筋力低下や麻痺を伴う。前駆症状がある点や、神経症状及び経過がギラン・バレー症候群に類似する。若干例ではあるが、死亡することもあり、死亡のリスクファクターとして投与期間、女性、肥満、サニルブジン投与などがある。

対策として、前駆症状が疑われたら直ちに血中乳酸値モニタリングを行う。乳酸値が 2nmol/L (18mg/dL) 未満であれば他の原因を検討し、2~5nmol/L (18~45mg/dL) なら注意深い経過観察や定期的乳酸値のモニタリングを実施し、症状の悪化や乳酸値の増加傾向が認められる場合は NRTI の変更や補助療法を考慮すべきである。5nmol/L (45mg/dL) 以上を示す場合は、至急、乳酸値をモニタリングし、再度 5nmol/L (45mg/dL) 以上であれば HARRT そのものを早急に中止する。

5) A 型ボツリヌス毒素製剤 (Botulinus Toxin Type A) <sup>38), 39)</sup>

A 型ボツリヌス毒素製剤によるギラン・バレー症候群類似症候 (急性根神経炎) の発症が少数例であるが報告されている。その特徴としては、A 型ボツリヌス毒素療法を 7 ヶ月~2 年間にかけて複数回受けており、最終投与から神経症状発症までに、6 週間~11 ヶ月間経て発症している。全身倦怠感や関節痛など慢性持続性の前駆症状が発症前にみられ、四肢の急激な筋力低下、感覚障害を呈する。また、呼吸困難などの重症化がみられた。電気生理学的検査では脱髄型を呈した。治療は免疫グロブリン静注療法の効果が不十分であったが、徐々に軽快した。

6) ペニシラミン製剤 : ペニシラミン <sup>40)41)</sup> (典型的症例概要の症例 2 参照)

7) ニューキノロン系抗菌薬 : ノルフロキサシン <sup>42)</sup> (典型的症例概要の症例 3 参照)

(7) 副作用発現頻度

発症はどの薬剤もきわめてまれであり、副作用の頻度は不明である。インフルエンザワクチン接種により誘発される危険率は 1~2 人/100 万回接種と推定されている <sup>13)-18)</sup>。

### (8) 自然発症の頻度

我が国の年間発症率は、人口 10 万人あたり 1～2 人といわれ、平均発症年齢は 39 歳で、男女比は 3 : 2 とやや男性に多い。また、諸外国では人口 100 万人あたり 6～19 人と推定されている。

### 3. 副作用の判別基準

ギラン・バレー症候群は細菌やウイルスなどの先行感染に引き続き出現することが多く、医薬品によるものはまれである。医薬品によるギラン・バレー症候群の場合、ワクチン類による場合は、自然発症の典型的なギラン・バレー症候群と同様の経過をとることが予想されるが、その他の医薬品の場合、医薬品による末梢神経障害がギラン・バレー症候群類似の症候を呈することもあるので注意が必要である。

本症候群の患者を診た際、問題となることは原因が医薬品なのか、感染などの自然発症によるものかの鑑別である。自然発症例では先行感染などの前駆症状がみられることが多く、鑑別上重要である。また、前述したように医薬品の場合は、投薬開始後比較的早期に発症する例が多く、特に 4 週間以内の場合は医薬品を疑い、投与を中止すべきである。医薬品によると思われるものの中には投与数ヶ月以降に出現する場合もあり原因かどうか迷うことがあるが、前項にあげた医薬品に該当する場合は中止した方がよいと考えられる。診断の参考のため薬剤性ではない自然発症のギラン・バレー症候群の診断基準を表に示す<sup>43), 44)</sup>。

表 ギラン・バレー症候群の診断基準 (Asbury A, et al. Ann Neurology より改変<sup>43)44)</sup>)

I. 診断に必要な特徴

- A. 2肢以上の進行性の筋力低下、その程度は軽微な両下肢の筋力低下（軽度の失調を伴うこともある）から、四肢、体幹、球麻痺、顔面神経麻痺、外転神経麻痺の完全麻痺までを含む完全麻痺まで様々である。
- B. 深部反射消失。全ての深部反射消失が原則である。しかし、他の所見が矛盾しなければ、上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射の明らかな低下と四肢遠位部の腱反射の消失でもよい。

II. 診断を強く支持する特徴

A. 臨床的特徴（重要順）

1. 進行：筋力低下は急速に出現するが、4週までには進行は停止する。約50%の症例は2週までに、80%は3週までに、90%以上は4週までに症候はピークに達する。
2. 比較的対称性：完全な左右対称性は稀である。しかし、通常1肢が障害された場合、対側も障害される。
3. 軽度の感覚障害を認める。
4. 脳神経障害：顔面神経麻痺は約50%にみられ、両側性であることが多い。その他、球麻痺、外眼筋麻痺がみられる。また外眼筋麻痺やその他の脳神経障害で発症することがある（5%未満）。
5. 回復：通常症状の進行が停止した後、2～4週で回復し始めるが、数ヶ月も遅れることもある。ほとんどの症例は機能的に回復する。
6. 自律神経障害：頻脈、その他の不整脈、起立性低血圧、高血圧、血管運動症候などの出現は診断を支持する。これらの所見は変動しやすく、肺梗塞などの他の原因によるものを除外する必要がある。
7. 神経症状の発症時に発熱を認めない。

・非定型例（順不同）

1. 神経症状の発症時に発熱を認める。
2. 痛みを伴う高度の感覚障害
3. 4週を越えて進行。時に4週以上数週にわたって進行したり、軽度の再燃がみられる。
4. 症状の進行が停止しても回復を伴わない。または、永続的な重度の後遺症を残す。
5. 括約筋機能：通常括約筋機能は障害されない。しかし、症状の進展中に一時的に膀胱麻痺が生じることがある。
6. 中枢神経障害：GBSは通常末梢神経障害と考えられている。中枢神経障害の存在は議論のあるところである。小脳性と考えられる強い運動失調、構音障害、病的反射、境界不明瞭な髄節性感覚障害などの症状が時にみられるが、その他の所見が典型的であれば診断を除外する必要はない。

B. 診断を強く支持する髄液所見

1. 髄液蛋白：発症から1週以降で髄液蛋白が増加しているか、経時的な腰椎穿刺で髄液蛋白の増加がみられる。
2. 髄液細胞：単核球  $10/\text{mm}^3$  以下。

・亜型

1. 症状の発症後1～10週の間に髄液蛋白の増加がみられない。（稀）

2. 髄液細胞が  $11-50/\text{mm}^3$  の単核球

C. 診断を強く支持する電気生理学的所見

経過中のある時点で症例の 80% に神経伝導速度の遅延あるいは伝導ブロックを認め、伝導速度は通常正常の 60% 以下となる。しかし、症状は散在性であり、全ての神経が障害されるのではない。遠位潜時は正常の 3 倍にまで延長していることがある。伝導速度検査は発症数週間までに異常を示さないことがある。F 波は神経幹や神経根近位での伝導速度の低下をよく反映する。20% の症例では伝導速度検査で正常を示す。伝導速度検査は数週間まで異常を示さないことがある。

III. 診断に疑いをもたせる特徴

1. 高度で持続性の非対称性の筋力低下
2. 持続性の膀胱直腸障害
3. 発症時の膀胱直腸障害
4. 髄液中の単核球が  $50/\text{mm}^3$  以上
5. 髄液中の多核球の存在
6. 明瞭な感覚障害レベル

IV. 診断を除外する特徴

1. ヘキサカーボン乱用の現病歴（揮発性溶剤：n-ヘキサン、メチル n-ブチルケトンなど）。塗装用ラッカー蒸気や接着剤を吸入して遊ぶことを含む。
2. 急性間欠性ポルフィリン症を示唆するポルフィリン代謝異常。尿中へのポルフィリノーゲンや  $\delta$ -アミノレブリン酸の排泄増加がみられる。
3. 最近の咽頭または創傷へのジフテリア感染の既往または所見：心筋炎はあってもなくてもよい。
4. 鉛ニューロパチーに合致する臨床所見（明らかな下垂手を伴った上肢の筋力低下、非対称性のあることがある。）および鉛中毒の証拠。
5. 純粋な感覚神経障害のみの臨床像
6. ポリオ、ボツリヌス中毒、ヒステリー性麻痺、中毒性ニューロパチー（例えばニトロフラントイン、ダブソン、有機リン化合物）など。これらはしばしば GBS と混同される。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

### (1) その他の末梢神経疾患

- ①慢性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー（Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy : CIDP）：筋力低下が発症後 8 週を過ぎても進行する。
- ②ビタミン B1 欠乏性ニューロパチー：低栄養、慢性アルコール中毒、消化管手術後の患者などではビタミン B1 欠乏が起こる。
- ③血管炎性ニューロパチー：多発性単ニューロパチーの型をとり、発熱、CRP、

赤沈などの炎症反応が強く、四肢の痛みやその他臓器の血管炎症状などを併発する。神経症状が非対称性の分布をとることが多い。

- ④中毒性ニューロパチー：有機リン、タリウム、ヒ素中毒、揮発性有機溶剤などの中毒性物質の曝露、摂取の有無の確認。髄液検査で蛋白増加がみられない。
- ⑤急性間欠性ポルフィリン症：腹痛、痙攣発作、精神症状、意識障害などを伴うことが多い。
- ⑥その他の感染症に関連するニューロパチー：免疫不全患者にみられるサイトメガロウイルス感染による多発性根神経炎、ライム病、ダニ媒介性麻痺、ジフテリア、ポリオなど。

## (2) 脊髄疾患

転移性悪性腫瘍、多発性硬化症、脊椎性疾患、脊椎硬膜外膿瘍、脊椎炎によるミエロパチー：下肢の深部反射亢進、バビンスキー徴候陽性、明瞭な髄節レベルを有する感覚障害、膀胱直腸障害などを有する。悪性腫瘍転移や感染性疾患では、遷延する背部痛を有することが多い。

## (3) 重症筋無力症

症状の易疲労性、日内変動を有し、安静で症状が軽快する。眼症状、球症状の発症が多い。感覚障害はない。

## (4) 筋疾患

- ①周期性四肢麻痺：炭水化物の過食などの誘因。低K性周期性四肢麻痺では血清K値の低下がみられる。感覚障害はない。
- ②多発筋炎などの筋疾患。血中CK値の上昇を認める。感覚障害はない。

# 5. 治療方法

## (1) 原因薬剤の中止

医薬品が関連するギラン・バレー症候群あるいは本症候群類似の末梢神経障害に遭遇した場合は、急激に重症化することも多く、まず疑わしい原因薬剤の中止である。特に、サニルブジンなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)の場合は、前述したように前駆症状が疑われたら直ちに血中乳酸値モニタリングを行い、高値であれば早急に中止することが重要である。

## (2) 重症例の管理

ギラン・バレー症候群は急激に進行し、呼吸筋麻痺で死亡することもある。したがって、呼吸筋麻痺、球麻痺、不整脈や血圧の変動など死因に結びつく症候がみられたら直ちに人工呼吸器装着をはじめとする全身管理を行う必要がある。全身管理には、心電図、血圧、血中酸素飽和度がモニターできる集中治療室での管理が望ましい。努力肺活量が 20mL/kg 以下、PaO<sub>2</sub> が 60mmHg 以下、PaCO<sub>2</sub> が 50mmHg 以上の場合は気管内挿管を行い、努力肺活量 10～15mL/kg 以下となったら人工呼吸管理を行う。尿崩症、ADH 分泌異常症、深部静脈血栓症の合併に注意する必要がある。

## (3) ギラン・バレー症候群ないし類似症候に対する治療

自然発症のギラン・バレー症候群に対してランダム化比較試験で有効性が確立されているのは、免疫グロブリン静注療法と血液浄化療法である。医薬品に関連したギラン・バレー症候群ないし類似症候の場合、報告例が少なく治療法は十分確立されていないが、自然発症のギラン・バレー症候群に準じて免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が行われることが多い。また、症例によっては免疫グロブリン静注療法とステロイドパルス療法の併用療法あるいはステロイド単独投与にて治療され、有効な報告もある。以下に参考として各治療法について記述する。

### ①免疫グロブリン静注療法 (IVIg)

ヒト免疫グロブリン 400mg/kg/日を 4～6 時間かけてゆっくり点滴静注し、これを 5 日間、連日投与する。IVIg は免疫グロブリン製剤に対してショック、過敏症の既往のある症例には禁忌である。さらに IgA 欠損症、腎機能障害、脳・心血管障害またはその既往のある患者、血栓・塞栓症の危険性の高い患者の場合には慎重投与として使用上の注意が必要である。

### ②血液浄化療法

単純血漿交換、二重膜濾過血漿交換、免疫吸着などの方法が行われ、我が国では二重膜濾過血漿交換、免疫吸着が多い。1 回につき 400mg/kg 体重の血漿処理を行う。一般的に、低血圧、発熱、悪心・嘔吐、頭痛、蕁麻疹、呼吸困難、不整脈、出血傾向、血栓症、ショック、感染症などに留意する必要がある。小児、高齢者、体重 40kg 未満の患者、自律神経障害や循環不全、腎障害を認める患者、全身感染症を合併する患者には適さない。

### ③副腎皮質ステロイド薬

自然発症ギラン・バレー症候群に対して、副腎皮質ステロイド薬は単独では、経口投与、静注療法いずれも有効性は確立されていない。免疫グロブリン静注療法 (IVIg) との併用療法 (メチルプレドニゾン: 500mg/日、5日間) は、IVIg 単独療法より効果的との報告もある。

## 6. 典型的症例概要

【症例1】10歳未満 女性

使用薬剤：インフルエンザHAワクチン

副作用名：ギラン・バレー症候群

投与量・投与期間：0.2mL・1回

併用薬：なし

接種日：本剤接種施行。

接種8日後：「転倒しやすい、ジャンプできない、階段を登るのが不安定」という症状に気付いた。

接種11日後：歩行不安定な状態が少し進んだ。

接種12日後：ギラン・バレー症候群を疑われて入院。下肢の筋力低下、深部腱反射の消失という所見がみられた。

接種14日後：上肢の筋力低下がみられた。

接種15日後：運動神経伝達速度測定で、明らかな低下がみられた。正中神経 12.3m/s (正常値 53.4±3.8)、尺骨神経 7.3m/s (正常値 55.2±5.3)、脛骨神経 7.5m/s (正常値 50.1±4.7)、腓骨神経測定不能であった。

接種16日後：髄液検査、細胞数 2/mm<sup>3</sup>、蛋白 113mg/dL、蛋白細胞解離の所見。

接種18日後：上下肢に軽度のしびれがみられた。乾燥スルホ化人免疫グロブリン静注療法開始された。

接種183日後：接種12日後から19日間入院の後、3週間に1度リハビリ実施。乾燥スルホ化人免疫グロブリン静注療法が奏効し歩行障害消失し、順調に回復した。

参考資料：独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品医療機器情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報」



【症例2】60歳代、男性（図2参照）

使用薬剤：ペニシラミン

既往歴：特記事項なし

腹部、下腿に色素沈着を認める。3年後、四肢関節の拘縮、皮膚末端の皮膚硬化および冷感を認める。同年の8月に腹部の色素沈着増強、顔・前胸部の毛細血管拡張、手指腫脹及び指尖潰瘍も認め、進行性全身性強皮症と診断される。

10月にペニシラミン（D-PC）300mg/日を開始し、1週間後、右大腿の脱力に始まる筋力低下が急速に全身に拡大。13日後、D-PC投与を中止し、ビタミンB1、B6、B12、ATP投与を開始。約2週間後、寝たきりの状態になり、約1ヶ月後においても神経症状は改善しなかった。D-PC投与中止後約1ヶ月では、改善傾向は少ないものの、プレドニゾロン40mg/日を投与開始したところ、神経症状は徐々に改善した。プレドニゾロン60mg/日に増量し、歩行可能になる。プレドニゾロン投与開始1ヶ月後、症状をみながらプレドニゾロンを減量した。

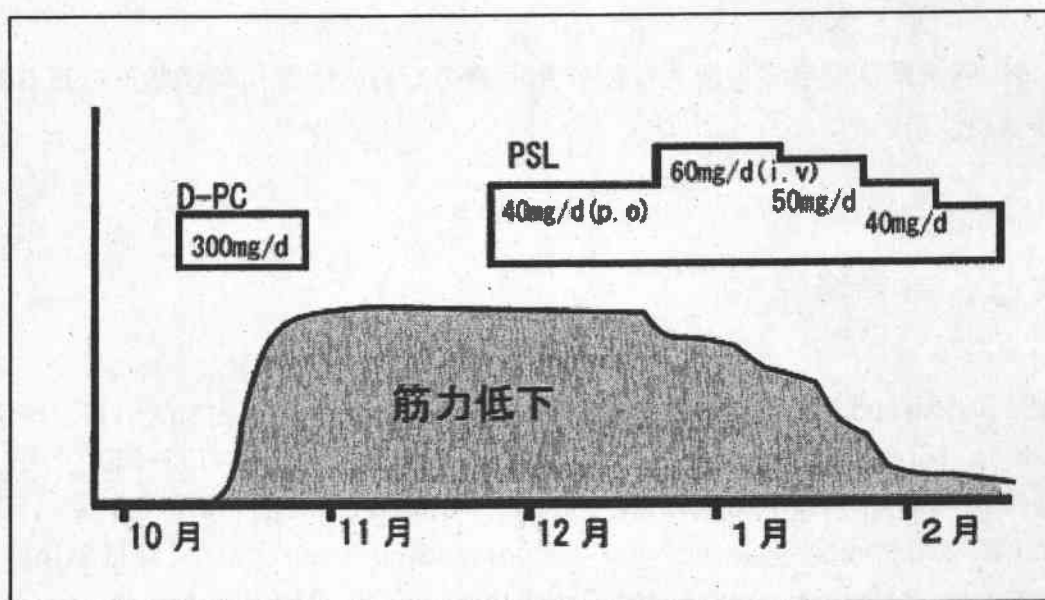


図2. 症例2. ペニシラミンによる症例  
(文献40:松原ら, 西日皮膚, 1990. を参考に作成)

(参考資料) 日本病院薬剤師会編: 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 (第3集)、  
薬業時報社 (1999)

【症例3】90歳代、女性

使用薬剤：ノルフロキサシン

既往歴：単純疱疹

1995年5月に腎盂腎炎と診断される。ノルフロキサシン（投与量不明）を投与開始。6月に足の感覚異常が出現し、歩行困難となったことから、ノルフロキサシンの投与を中止した。両足の感覚異常、左四頭筋麻痺のためリハビリテーション・クリニックに入院。入院後1週間、膀胱麻痺持続がみられ、手の感覚異常が出現、深部反射が撓骨反射を除き消失した。さらに、手の筋肉の繊維性攣縮、骨間筋と右足の脱力が出現した。

7月6日には、髄液検査で総タンパク 153.9 mg/dL と上昇し、13日には呼吸不全の初期症状が出現した。髄液検査では総タンパク 193.2 mg/dL とさらに上昇した。15日に大学病院神経内科に転院し、ギラン・バレー症候群と診断される。上肢の脱力増悪、生命維持の困難をきたす症状の増悪は認められなくなる。3回のプラズマフェレーシス実施。8月2日にはリハビリテーション・クリニックに転院し、8日には一般病院に転院した。

（参考資料）日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第3集）、  
薬業時報社（1999）

## 7. 引用文献・参考資料

### ○引用文献

- 1) Awong IE, Dandurand KR, Keays CA, Maung-Gyi FA : Drug-associated Guillain-Barré syndrome: a literature review. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 173-180.
- 2) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA: Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 348-349.
- 3) Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF: Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 39-43.
- 4) 池上徹, 秋葉香, 今泉益栄ら: ピンクリスチン投与により顕症化した遺伝性ニューロパチーの1例. *日本小児科学会雑誌* 1998; 102: 1210-1213.
- 5) Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF: Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58:893-8.

- 6) 平川美菜子, 楠 進: Guillain-Barré 症候群・Fisher 症候群. 神経救急・集中治療ハンドブック, 篠原幸人監修, 永山正男, 濱田潤一 編, 医学書院, 東京, 2006, pp213-217.
- 7) 楠 進: Guillain-Barré 症候群. 日本臨床 2005; 63 (増刊5): 427-431.
- 8) 鯉淵 桂, 結城伸泰: *Campylobacter jejuni* 腸炎と Guillain-Barré 症候群 分子相同性仮説の立証. 医学のあゆみ 2006; 216: 287-291.
- 9) Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al: Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30: 131-156.
- 10) Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-1666.
- 11) 小鷹昌明, 結城伸泰: Molecular mimicry (分子模倣) と疾患: Guillain-Barré 症候群: 神経と病原体との分子相同性仮説の証明. 医学のあゆみ 2003; 206: 841-844.
- 12) Norman M, Elinder G, Finkel Y: Vincristine neuropathy and a Guillain-Barré syndrome: a case with acute lymphatic leukemia and quadriparesis. *Eur J Haematol* 1987; 39: 75-76.
- 13) Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al: The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
- 14) Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, et al: An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 841-879.
- 15) 小鷹昌明, 結城伸泰: インフルエンザと神経障害: インフルエンザワクチン接種後の Guillain-Barré 症候群. 神経内科 60: 144-148, 2004.
- 16) 海田賢一, 楠 進: インフルエンザワクチン接種に関連する Guillain-Barré 症候群. 内科 1999; 84: 561-563.
- 17) 兒玉明洋, 岡本憲省, 奥田文悟: インフルエンザワクチン接種後に Guillain-Barré 症候群を呈した 1 例. 愛媛県立病院学会誌 39: 33-35, 2003.
- 18) 原口 俊, 楠 進: インフルエンザワクチン接種後に発症したギラン・バレー症候群の 1 例. 尾道市立市民病院医学雑誌 20: 17-20, 2004.
- 19) 大井秀代, 佐藤聡, 木下直子: 破傷風トキソイド, マムシ抗毒素接種後発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例. 神経内科 1984; 20: 286-288.
- 20) Newton N Jr, Janati A: Guillain-Barré syndrome after vaccination with purified tetanus toxoid. *South Med J* 1987; 80: 1053-1054.
- 21) Tuohy PG: Guillain-Barre syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *N Z Med J* 1989; 102: 114-115.
- 22) Toro G, Vergara I, Roman G: Neuroparalytic accidents of antirabies vaccination with suckling mouse brain vaccine. Clinical and pathologic study of 21 cases. *Arch Neurol* 1977; 34: 694-700.
- 23) Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, Hovi T: Nationwide oral poliovirus vaccination

- campaign and the incidence of Guillain-Barré Syndrome. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 69-73.
- 24) 松尾直樹, 高橋幸利, 山岸篤至, 他: ポリオワクチン接種後にギラン・バレー症候群様の下肢麻痺を呈した1例. *日本小児科学会雑誌* 105: 312, 2001.
  - 25) D' Cruz OF, Shapiro ED, Spiegelman KN, et al: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) after immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr.* 1989;115(5 Pt 1):743-746.
  - 26) Morris K, Rylance G: Guillain-Barré syndrome after measles, mumps, and rubella vaccine. *Lancet* 1994; 343: 60.
  - 27) 廖昭銘, 日野啓輔, 奥田道有, 他: インターフェロン- $\alpha$ 2a 治療中に運動神経障害を呈したC型慢性活動性肝炎の2例. *肝臓* 1993; 34: 904-909,
  - 28) 重松一生, 杉山 博, 今西勝大: インターフェロン投与後に発病した Guillain-Barré 症候群. *医療* 1995; 49: 179-181.
  - 29) 宮石雅浩, 芝崎謙作, 宮崎裕子, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン・抗ウイルス薬投与後に発症した非定型 Miller-Fisher 症候群. *臨床神経学* 42: 1024, 2002.
  - 30) Boz C, Ozmenoglu M, Aktoz G, et al: Guillain-Barré syndrome during treatment with interferon alpha for hepatitis B. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 523-525.
  - 31) Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, et al: Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1429-1434.
  - 32) FDA Arthritis Advisory Committee Briefing Document. Information for the Advisory Committee. REMICADE®. (infliximab). [http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/03/briefing/3930B1\\_04\\_A-C-entocor-Remicade%20.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/03/briefing/3930B1_04_A-C-entocor-Remicade%20.pdf)
  - 33) 江平宣起, 山本桂子, 米積昌克: 抗 HIV 薬が原因と考えられる乳酸アシドーシス・ギランバレー様症状を発症した HIV 感染症の1例. *日本エイズ学会誌* 2003; 5: 163-168.
  - 34) NRTI によるミトコンドリア障害: 重篤な副作用としての乳酸アシドーシスと最近報告されたギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状. ブリストル・マイヤーズ株式会社学術情報部資料. 2002年.
  - 35) Woollorton E: HIV drug stavudine (Zerit, d4T) and symptoms mimicking Guillain-Barré syndrome. *CMAJ* 2002; 166: 1067.
  - 36) Rosso R, Di Biagio A, Ferrazin A, et al: Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barré syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 668-670.
  - 37) Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP: Miller Fisher variant of Guillain-Barré

syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e131-133.

- 38) 尾上祐行, 松延亜紀, 永石彰子, 他: Botulinum toxin 療法後に発症した急性多発根神経炎の1例. *臨床神経* 2004; 44: 20-24.
- 39) Burguera JA, Villaroya T, Lopez-Aleman M: Polyradiculoneuritis after botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 226-228.
- 40) 松原勝利, 野田徳朗, 中野一郎, 他: D-ペニシラミン投与中に多発性根神経炎を発症した全身性蕁皮症. *西日本皮膚科* 1990; 52: 1120-1126.
- 41) Knezevic W, Mastaglia FL, Quintner J, Zilko PJ: Guillain-Barré syndrome and pemphigus foliaceus associated with D-penicillamine therapy. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 50-52.
- 42) 日本病院薬剤師会編: ギランバレー症候群. 重大な副作用回避のための服薬指導集 (第3集). 薬業時報社, 1999, pp35-38.
- 43) Asbury AK, Cornblath DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl: S21-4.
- 44) 日本神経治療学会 神経免疫疾患治療ガイドライン参考資料. ギラン・バレー症候群 (GBS) ・慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP) の診断基準  
[http://www.fmu.ac.jp/home/neurol/guideline/PDF/GBS\\_CIDP\\_diag.pdf](http://www.fmu.ac.jp/home/neurol/guideline/PDF/GBS_CIDP_diag.pdf)

#### ○ 参考資料

- 1) Brannagan TH, Weimer LH, Latov N: Acquired neuropathies. In Merritt's *Neurology*, 11<sup>th</sup> ed, ed by Rowland LP. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005. pp748-767.
- 2) 祖父江元. 脱髄性ニューロパチー. *内科学*, 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男 編, 医学書院, 東京, 2006, pp2848-2852.
- 3) 楠 進. 炎症性ニューロパチー. *神経内科学* (第2版), 豊倉康夫, 萬年 徹, 金澤一郎 編, 朝倉書店, 東京, 2004, pp775-781.
- 4) 日本神経治療学会 神経免疫疾患治療ガイドライン. ギラン・バレー症候群 (GBS) ・慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP) .  
[http://www.fmu.ac.jp/home/neurol/guideline/PDF/GBS\\_CIDP.pdf](http://www.fmu.ac.jp/home/neurol/guideline/PDF/GBS_CIDP.pdf)

別表 添付文書にギラン・バレー症候群が記載されている主な原因医薬品

薬効	一般名
抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤	インフリキシマブ(遺伝子組換え)
関節リウマチ治療薬	ペニシラミン
抗悪性腫瘍薬	クラドリビン
	メトレキサート
真菌症治療薬	ポリコナゾール
ニューキノロン系抗菌薬	ノルフロキサシン
抗ウイルス薬	サニルブジン*
ワクチン類	インフルエンザ HA ワクチン
	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来) (組換え HBs 抗原たん白質(酵母由来))
	肺炎球菌ワクチン

(\* :ギラン・バレー症候群類似の末梢神経障害)

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	ギラン・バレー症候群	インフルエンザHAワクチン	5
		塩酸ゲムシタビン	4
		D-ペニシラミン	1
		サニルブジン	1
		シクロスポリン	1
		ポリコナゾール	1
		合 計	13
平成19年度	ギラン・バレー症候群	インフルエンザHAワクチン	9
		オキサリプラチン	2
		サニルブジン	1
		ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	1
		ドセタキセル水和物	1
		合 計	14

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的狀態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に PT (基本語) の「ギラン・バレー症候群」とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) に「ギラン・バレー症候群 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred term) ギラン・バレー症候群	Guillain-Barre syndrome
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 急性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
急性炎症性脱髄性多発神経根症	Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy
急性感染性多発神経炎	Acute infective polyneuritis
上行性麻痺	Paralysis ascending



(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ジスキネジア

平成 21 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長
栗田 正	東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

# ジスキネジア

英語名 : Dyskinesia, Tardive dyskinesia

## A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

ジスキネジアとは、自分では止められない・または止めてもすぐに出現する下記のようなおかしな動きをまとめた呼び名で、このような症状は、医薬品の服用によって起こる場合もあります。抗精神病薬、パーキンソン病治療薬などのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、自己判断で服薬を中止せずに速やかに医師・薬剤師に連絡してください。

「繰り返し唇をすぼめる」「舌を左右に動かす」「口をもぐもぐさせる」「口を突き出す」「歯を食いしばる」「目を閉じるとなかなか開かずしわを寄せている」「勝手に手が動いてしまう」「足が動いてしまっても歩きにくい」「手に力が入って抜けにくい」「足が突っ張って歩きにくい」

## 1. ジスキネジアとは？

ジスキネジアとは、自分では止められない・または止めてもすぐに出現するおかしな動きをまとめた呼び名です。他の人から見ると、自分で勝手に動いているのか、止められないで困っているのか分からないような動きです。いろいろな医薬品の使用時に出現することがありますが、頻度の高い状態に二つの場合があります。一つは、遅発性ジスキネジアと言って、抗精神病薬などを長期間使用していると出現するものです。もう一つは、パーキンソン病治療薬などドパミン作動薬を投与中に出現するジスキネジア・舞踏運動・ジストニアなどの混ざったものです。

しばしば見られる症状としては、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばる・目を閉じるとなかなか開かずしわを寄せている・勝手に手が動いてしまう・足が動いてしまっって歩きにくい・手に力が入って抜けない・足が突っ張って歩きにくい等です。さらに、人によっては、じっとしていられず同じ動きをくりかえしていることがあります（アカシジア）。足を組んだりはずしたり・椅子から立ったり座ったり等と同じ動きを繰り返さずにはいられないという症状があらわれることがあります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

この症状は生活を障害する事がそれほどなく、軽い時は見過ごされている事も多いですが、以下に述べる薬剤を服用中は、このような動きが出現しないかをいつも注意しててください。もし気がついたら、主治医に相談することを勧めます。高齢者では、よくあることだからとして経過を見てしまうこともあります。ただし、この副作用が全員に現れる訳でもありませんし、どんどん重症になるものでもありませんので、あわてることはないですが、早めに主治医に相談してください。ご本人が気づかないうちに症状が出ていることもありますので、ご家族の方もよく注意して観察され、上記のような動きが起きていないか気にとめておいてく

ださい。

実際に見られる症状としては、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばる・目を閉じるとなかなか開かずしわを寄せている・勝手に手が動いてしまう・足が動いてしまっ歩きにくい・手に力が入って抜けない・足が突っ張って歩きにくい等です。さらに、人によっては、じっとしていられず同じ動きをくりかえしていることがあります（アカシジア）。足を組んだりはずしたり・手の回内回外（ドアノブを回すような動き）を繰り返したり・椅子から立ったり座ったり等と同じ動きを繰り返さずにはいられないという症状を呈することがあります。

この症状を起こす薬には、大きく分けて二つあります。抗精神病薬とパーキンソン病治療薬です。これ以外の薬でも出現しますがまれです。そこで、もし上述の様な症状が見られたら、どちらかの薬を服用していないかを確認してください。もし心あたりの薬剤があれば、自分で勝手に薬を止めたりしないで、早めに現在処方を受けている主治医に相談してください。これらの症状に詳しいのは、神経内科・精神科の医師です。専門医に相談することを勧めます。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 医薬品による不随意運動

医薬品の副作用としては、以下のように多くの種類の不随意運動が出現する。

#### 振戦

ほぼ規則的に、伸展屈曲などを繰り返すような動き

#### バリスム

近位筋優位な運動で、大きな速い動きを示し、手や足を放り出す様な動きである。多くの場合、視床下核の病変により、対側の半身に症状がでる。ヘミバリスムスという。

#### ジストニア

持続的に筋肉が収縮する運動であり、ある特定の肢位を維持し続ける様になる。

#### チック

落ち着きがなく見える様な動きで、顔や手足を素早く動かしている。しばらく止める事が出来るが、いらいらしてきて動くと安心する。

#### ミオクローヌス

一番素早いピクツとする動きで、時間的にも出現する部位も不規則である。

#### アカシジア

じっとしていられず、いつも動きたくなる。動くと安心する。落ち着きがないという感じである。

#### ジスキネジア（遅発性ジスキネジア等）

以下に記載あり。

#### びっくり反射

大きな音を聞いた時にびっくりする様な動きである。

これらに加えて、頻度の高い薬剤性パーキンソニズムに伴う振戦も重要であるが、これに関しては、他のマニュアルを参考にさせていただきたい（「薬

剤性パーキンソニズム」平成18年11月)。これらの中で、頻度が高く重要と思われるものがジスキネジアである。また急を要して重要と思われるのが、急性薬剤性ジストニア(acute drug induced dystonia)と急性薬剤性アカシジア(acute drug induced akathisia)である。紙面の都合ですべてを述べる事が出来ないので、パーキンソニズムの次に頻度の高いジスキネジアに関してまとめる。

ジスキネジアは、大脳基底核の障害で出現すると考えられる、おかしな動きの総称である。歴史的には、ジスキネジアはもともといわゆる口唇ジスキネジア(oro-buccal-lingual dyskinesia)を意味して使われていた。その後この病態に伴い多くの動きを合併することが報告され、多くの動きを包括する命名として使われるようになった。従って使っている人により、その意味する内容に少しずつ違いがあるが、ここでは広い意味で口唇ジスキネジアを含む多くの不随意運動を総称してこう呼ぶ事とする。

これらの動きを詳しく分析すると、要素としてはミオクローヌス・ジストニア・舞踏運動・アテトーゼなどが含まれているが、様々な動きが混合し次々と現れる事もあり、一種類の動きに限定出来ず、簡単にいうとおかしな動きの総称と考えてもよいであろう。薬剤との関連でこの病状を呈する病態には大きく分けて2種類あり、遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)と一般的なジスキネジアである。呈する症状は、運動の種類としては同じようであるが、原因・治療などにおいて両者で全く異なるため、以下2種類を分けて記述する。前者はほとんど抗精神病薬使用後に出現し、後者の多くは抗パーキンソン病薬などのドパミン関連薬剤使用時に出現する。

## 2. 遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)

### 1) 早期発見と早期対応のポイント

この症状は生活を障害することがそれほどなく、軽い時は見過ごされていることも多い。従って、早期発見のポイントは、患者自身・家族にこの副作用のことを前もって理解して頂くことであろう。高齢者なら、よくあることだからとして経過を見てしまうこともある。そこで、抗精神病薬や抗パーキ

ンソン病薬を服用されている患者や家族に、あわてることではないが、主治医によく相談するように指導を行う。

さらに、医師自身も、口唇ジスキネジアはよくあることなのでとすませないで、処方内容を確認する事を忘れないようにしたい。そして症状が軽く確定診断できないときは、早期に判断するために外来で経過を見ることもある。

## 2) 患者・患者の家族指導の注意点

### [患者指導の実際]

投薬を開始する前に、出現しうる症状を話しておき、もし出たらすぐに相談するように指導する。ただし、患者が理解しにくい・応答が信頼性に欠ける場合などは、家族によく説明をしておく。

今から説明する副作用は、誰にでも起こるというものではないが、薬の副作用の可能性もあるので、すぐに主治医に相談してもらうように指導する。ただし、これらの症状は正常な高齢者にもよく出現する事であり必ずしも薬によるとは限らないこと、たとえ出現しても重篤になるとは限らないことを説明しておく。

繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばる等の症状に気がいたら、すぐに主治医に知らせるように指導する。また、一部の患者で、勝手に手が動いてしまう・足が動いてしまつて歩きにくい等の症状を呈する事もある。さらに、患者によっては、じっとしていられず同じ動きをくりかえしていることがある（アカシジア）。足を組んだりはずしたり・手の回内回外（ドアノブを回すような動き）を繰り返したり・椅子から立ったり座ったり等と同じ動きを繰り返さずにはいられないという状態になったら、主治医に連絡することを指導する。この場合、動きそのものは異常ではなく、考えられないくらい何度も同じ事を繰り返す事が異常である。

### [患者家族等への指導]

患者とほぼ同じ説明をおこなうが、しばしば患者は症状があってもそれほど生活に支障がないため、自分で訴えないことがある。そこで、家族

によく観察してもらい、もし症状があった場合には早めに主治医に相談するように指導する。また、治療として、薬剤を減量・中止に際しては、精神科疾患の悪化が起きないかをやはり家族が注意深く観察する必要がある事も指導する。

### 3) 副作用の概要

遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia) は、ほとんど抗精神病薬使用後に出現する。制吐剤などの消化器官用薬や抗てんかん薬・抗うつ薬等でもこの状況を引き起こす事がある。

#### ○ 症状

あらゆるタイプの不随意運動が、抗精神病薬などを投与中の患者では出現しうるので注意を要する。

まずはじめに考慮すべきは、不随意運動か精神疾患による症状の一部としての動きに関する症状でないかである。精神疾患の症状として、習慣性の動き (habits) ・常同症 (stereotypy) ・強制行動 (compulsion) ・無動 (akinesia) ・うつ症状としての無気力・カタトニア・カタプレキシーなど、不随意運動と臨床的には鑑別を要する病態がある。鑑別は時に容易ではないこともあるが、多くは患者の経過を見ている医師には困難でないことが多い。ただし、時に精神科の専門医にこの点は相談する必要がある。

症状としては、ほとんどの症例で不随意運動の始まりは、頭・顔の筋肉である。従って、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばる等という症状で始まる。その後上下肢に症状が広がる事があるが、広がらず止まるものが多い。広がった場合は、手足が勝手におかしな動きをするなどと訴える。発症年齢が若いほど、全身に症状が広がりやすいと言われている。

上下肢に広がる時は、ジストニア、アカシジアをとともなうことがあり、その場合はそれぞれの特徴的症狀を呈する。またミオクローヌスや振戦の動きも伴うことがある。ジストニアの動きの特色としては、持続の長いゆっくりした運動で、感覚トリック (sensory trick) と言ってどこか

体の一部に自分の手などでさわっていると症状が減少する現象があることである。アカシジアは、自覚的にじっとしていられないという感覚があり、動くとそのストレスから解放されるという精神的特色と、運動そのものは異常ではなく、同じ動きを何度も繰り返さずにはいられないという運動面での特色を持つ。アカシジアは薬剤の副作用で生じる事がほとんどで、この症状があるときは、遅発性ジスキネジアが発症していることを支持する事になる。

たとえ全身性に進行しても、床上生活になるほど全身を障害する事は少ない。ただし、悪性症候群に近い急性のジストニアを起こす事があり、この場合は生命の危険も生じうる。この件に関しては、悪性症候群のマニュアルを参照いただきたい。

### ○発症までの経過

薬剤を投与してから、一般的には3ヶ月以上経ってから、症状が出現する。ただし、長く内服していると発症頻度がどんどん上がっていきとされているので、一人の個人についていえば、投与後5年で症状が出ることも10年で出ることもある。

### ○発症頻度・リスクファクター

出現頻度に関する議論はそれほど簡単ではない。薬剤の副作用によると言い切る事が難しいからである。精神疾患患者で薬剤投与を受けてない患者でも15%に口唇ジスキネジアが出現するという統計もある(Fenton et al, 1994)。また、特に疾患のない高齢者でも口唇ジスキネジアが見られることは日常経験するであろう。これに対して、抗精神病薬を内服している患者の平均30%にジスキネジアが出現すると報告され、確かに薬剤により頻度は増加している(Kane et al, 1985)。定型的抗精神病薬を飲み始めると一年に5%の患者がジスキネジアを呈するとされ、10年投与し続けた患者だけで見れば50%の患者がジスキネジアに悩まされる事となる(Glazer et al, 1993)、そして様々な経過の患者全体を平均すると30%になるという事である。

この副作用は、高齢者・糖尿病合併例・脳に何らかの器質的病変を持

つ患者に、出現しやすいことが判明している。これら3つの中のどれかの条件を持つ患者に薬を投与する時は、その量に注意を払う必要がある。平均の年齢は、遅発性ジスキネジアは65歳くらいという報告が多い。これに対して、遅発性ジストニアの平均年齢は45歳くらいであり(Kiriakakis et al, 1998)、ジストニアのように頸・顔以外に広がる患者は若いという事実と一致している。もう一点興味深い事実には、パーキンソン病の患者での精神疾患の治療では遅発性ジスキネジアが出現しやすいというデータがあり、非定型抗精神病薬剤を第一選択にすべきであろう。

### ○発生機序と薬剤ごとの特徴

抗精神病薬は多くがドパミン拮抗薬であり、必然的に薬剤性パーキンソニズムの原因薬でもある。抗パーキンソン病薬はほぼ全て、アカシジア、遅発性ジスキネジア、などの原因ともなる。遅発性ジスキネジアの発生機序としては、充分解明されていないが、いくつかの説がある。一般的に考えられているのは、長期的にブロックされていたドパミン受容体の感受性が過剰となり、ドパミン受容体(D1、D2受容体等)での抑制・促進のバランスに狂いを生じ、そのために上記のような症状を呈するという説である。このほかGABAの機能障害が原因という説もある(Gunne et al, 1984, Anderson et al, 1989)。ドパミンの代謝産物に毒性があり、大脳基底核の機能障害を生じるという説もある。

抗精神病薬のなかで、クロザピン(clozapine)、クエチアピン(quetiapine)等の非定型薬剤は遅発性ジスキネジアの原因になりにくいという事実がある(Beasley et al, 1999, Glaser et al, 2000)。これらの薬剤が副作用を出しにくい理由としては、D2受容体の60%くらいをブロックすると精神疾患への効果を示すが、遅発性ジスキネジアを発症するには90%くらいのブロックが必要であり、非定型薬剤はそれほどのブロックをしないためという考えがある(Kapur et al, 2000. Pardiel Nordsrom et al, 1992)。また、fast dissociation model と言って、非定型薬剤が受容体についた後すぐに離れるため副作用を出しにくいという説や、セロトニンにもこれらの薬剤が影響して作用するためドパミンだけによる副作

用が出にくくなるとも考えられている。また mesolimbic dopamine neuron 中脳辺縁系ドーパミン神経細胞細胞 (mesolimbic dopamine neuron) に対する作用が強いから精神症状に効果を出しやすいというデータもある。ただし、非定型抗精神病薬も全く遅発性ジスキネジアの原因とならないわけではなく、定型薬剤の 1/4 から 1/10 位の頻度である。定型薬剤が 30~40% に出現するのに対し、非定型薬剤では 5%前後という報告が多い (Jeste et al, 1999, Tollefson GD et al, 1997, Glazer WM et al 2000, Jeste DV et al, 2000)。ただし、非定型抗精神病薬は使われてからの歴史が短いため、長い経過の副作用に関するはっきりしたデータがないという面もあり、確実な結論はまだ出ていない。

抗うつ薬での報告は、一例報告の集まり程度で頻度を議論できるほどでないが、確かに存在する。三環系抗うつ薬・四環系抗うつ薬・SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)・リチウムなどの治療の時に、口唇ジスキネジアやジストニアが発症したという症例報告がある。

抗てんかん薬でも報告がある程度である。多くの場合、ジストニアを呈する症例で、中枢神経に他の病変がある患者に抗てんかん薬を投与したことにより生じることが多い。

ジスキネジアの原因となる薬剤のリストは最後に提示してある。

## ○臨床検査、画像所見、病理所見

遅発性ジスキネジアの特徴的な検査所見などはない。検査で重要となるのは、以下に述べる他の疾患の鑑別のための所見だけである。従って、この病態を診断するには、臨床症状から判断する事が重要となる。

## 4) 副作用の判別基準・判別方法

この症状を疑ったときは、不随意運動を呈する全ての疾患が鑑別に挙がる。ただし、他の所見から器質的疾患との鑑別はそれほど困難ではない。これらの疾患との鑑別に関する詳しい記載はここでは述べない。むしろ先に述べたように、精神疾患の症状との鑑別と正常な高齢者にもでる口唇ジスキネジア (senile oral dyskinesia) との鑑別が問題となることがある。確実に診断する方法はないが、症状が軽ければどちらにしても経過観察だけでよいので経

過を見る、重症ならどちらにしても遅発性ジスキネジアに準じた治療を開始するということになる。

いくつかの薬剤性遅発性ジスキネジアを支持する臨床所見を述べる。

歩行すると動きが改善するという特徴は、薬剤性ジスキネジアに多く見られ、他の原因のときには出現しにくい。

眼球がジストニア運動により偏位する(oculogyric crisis)という現象は、薬剤性では起きるが、普通のジストニアでは起きにくい。

アカシジアは薬剤性の事がほとんどで、アカシジアがある場合は薬剤性遅発性ジスキネジアであることが多い。

このほか最低限考慮に入れるべき臨床的な項目としては、ウィルソン病・他に不随意運動の原因となる家族性疾患の除外である。

## 5) 治療法

### 症状出現時の治療

本疾患の治療としては、原因薬剤の中止・他の薬剤への変更・重症な時の不随意運動そのものへの治療の3段階が考えられる。

#### ・原因薬剤の中止

原因薬剤を極力中止、減量する事が第一の治療である。しかし、精神症状がある場合、減量可能かは日頃診察している精神科の医師と相談の上で行わなければならない。定型抗精神病薬はなるべく減らすのだが、一時的にジスキネジアも精神症状も悪化することがある。しかし、長期的に見ると減量・中止によりジスキネジアは改善し良い効果をもたらすとされている(Fahn et al, 1985, Glazer et al, 1990)。

このときジスキネジアの経過を見るために、評価法としてAIMSのスコア(Guy et al, 1976)や新しいものとしてDISCUS(Sprague et al, 1991)等が使用されている。

#### ・他の薬剤への変更

定型抗精神病薬減量中に精神症状が悪化するようなら、非定型抗精神病薬を加えていくのが通常のやり方である。これにより、ジスキネジアが50%く



らい軽減するとされている。ただし、非定型抗精神病薬の持つ他の副作用（体重上昇・糖尿病・無顆粒球症など）に対する注意も必要である。

#### ・不随意運動そのものへの治療

ジスキネジアは多くの場合重症化しないが、4%くらいの患者で重症化するとされる。重症化とは、不随意運動のため動けない・寝られない・口唇ジスキネジアのため食事摂取が不能・誤嚥を起こす等である。また、急性ジストニアになり、悪性症候群の状態になることも重症化であるが、この件に関しては、「悪性症候群」のマニュアルを参考にしたい。この場合決定的な治療法はないが、以下のような方法が試されている。すべて適応外の使用とすることになる。

**非定型抗精神病薬**：あえて加える事もある。

**ドパミンを枯渇する薬剤**：レセルピンなどが試されている。

**ドパミン作動薬**：受容体を休ませるため効果があると考えられている。

**抗コリン薬**：効果があることもあるが、むしろ悪化させる事もあり、注意が必要である。

**GABA 作動薬**：ジアゼパム (diazepam)、クロナゼパム (clonazepam) は効果ありと言われる (Singh et al, 1983, Thaker et al, 1990, Gardos et al, 1995)。

**ビタミンE**：効果ありという報告もある。

**カルシウム拮抗薬**：急性に治療が必要なジストニアなどで使用する。

**ボツリヌス毒素**：重症な場合使用することがある。

**外科治療**：重症で他に方法がないときには考慮する。

一定の見解はないが、重症の場合は、精神科と神経内科のある専門の医療機関への受診が推奨される。

#### 予防治療

ある意味では、症状を出さない予防が一番の治療であろう。

定型の抗精神病薬をなるべく少なくし、必要な場合非定型抗精神病薬を併用

し、この量も必要最小限にするというのが、予防の基本である。

(Daniel et al, 1996, Woerner et al, 1996, Tollefson et al, 1996, Sculs et al, 1996)。また、ビタミンEが予防に役立つという報告もあるが、一般的に認められている訳ではない。

簡単に治療法をまとめると、

遅発性ジスキネジアの一番の治療は予防である。高齢者・脳に器質的疾患がある・糖尿病やパーキンソン病がある等の症例では、非定型抗精神病薬を少なめからはじめて最小限で治療をするということになる。

重症なら、ジアゼパム、クロナゼパム、カルシウム拮抗薬、 $\beta$ -ブロッカー等も加える。ジストニアが強い時は、抗コリン薬なども考慮する。医薬品でもおさまらず、生活に支障があればボツリヌス毒素・外科治療も考慮する。

### 3. 抗パーキンソン病薬投与時のジスキネジア

この病態は、神経内科専門医なら数多く経験している状態である。従って、もしパーキンソン病患者が治療薬剤投与中に以下の症状を呈したら、専門医に相談すべきである。ただし、ジストニアが重症で悪性症候群に進行する可能性がある場合は、緊急に対処する事が必要であろう。

#### 1) 早期発見と早期対応のポイント

パーキンソン病で医師の治療を受けている患者は、常にこの副作用が出現する事を念頭において、経過をフォローしている事が早期発見のポイントである。患者自身は、軽い舞踏運動、ジスキネジアがあったほうがかえって動きやすいと感じる事も多く、本人の訴えとならないこともある。外来受診時に時々家族に、おかしい動きをしていないかと尋ねるのも早期発見の良い方法である。

## 2) 患者・家族指導の注意点

患者・家族は、薬によるジスキネジアと病気自身による症状・levodopaとの関連で出る症状の変動などとの区別が出来ないこともあるので、区別が付きにくい時は、ビデオをとってきてもらう・医師自身が自ら観察する必要がある場合もある。

### [患者指導の実際]

抗パーキンソン病薬を使用中に、“おかしな動きをするようになる”“動かそうとすると余計な、不自然な動きを伴う”“落ち着きなくいつも動いている”などの症状に注意するように指導する。これらの症状は、薬が充分効果を示している時・薬が切れかかっている時や効果出始めの時に、出現することがある。これらの症状が出現したときは、医師に相談すること。

### [患者家族等への指導]

今から説明する副作用は、誰にでも起こるというものではないが、服用中の患者が“おかしな動きをするようになる”、“動かそうとすると余計な、不自然な動きを伴う”、“落ち着きなくいつも動いている”などに気づいた場合は、薬の副作用の可能性もあるので、すぐに医師に相談してもらうように指導する。この副作用は必ずしも非常に悪いことではなく、心配がいらぬこと、患者自身がそれほど気にならないこともあることを説明しておく。

## 3) 副作用の概要

抗パーキンソン病薬により出現する不随意運動には、多くの種類がある。舞踏運動、ジストニア、バリズム、常同運動 (stereotyped movement)、ミオクローヌス、振戦などである。時にアカシジアを伴う事もある。これらの運動を一つの動きと断定出来ないことも多く、同じ患者でいくつもの動きが出現する事もあり、時間とともに変化する場合もあるなどの理由から、全体をジスキネジアと呼んで、薬による副作用であると考えられる傾向がある。このマニュアルではこの意味でジスキネジアという用語を使う。

## ○ 症状

実際に出現する症状の多くは、舞踏運動やジストニアである。手足などが素早く動く舞踏運動、持続的に長い時間同じ肢位で筋肉が緊張しているジストニアなどが見られる。

症状発現と投薬との時間関係から、以下のようにいくつかの種類に分けられている。

ピークドーズジスキネジア (Peak dose dyskinesia)、二相性ジスキネジア (diphasic dyskinesia)、オフドーズジストニア (ジスキネジア) off dystonia (dyskinesia) 等である。

Peak dose dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬が過剰になった状態で生じる不随意運動であり、多くは舞踏運動様の動きを呈する。このタイプのジスキネジアは、抗パーキンソン病薬使用中に生じる最も頻度が高いジスキネジアである (Luquin et al, 1992)。パーキンソン症状が強い側にジスキネジアも現れやすく、パーキンソン病の症状とジスキネジアが共存する事が多い。薬剤の投与量が多いほど症状を出しやすという事実は、薬剤の過量により症状が出現しているという機序を考えると納得できる。

Diphasic dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬の効果の出始めと切れかけの二つのフェイズに出るジスキネジアである。

Off dystonia (dyskinesia) とは、薬の効果が切れている時に生じる症状で、ジストニアの事が多い。ジストニアが下肢に出現する事が多く、痛みを伴うこともしばしばである。朝方の薬の効果が切れた時にでるので、early morning dystonia という名前で呼ばれることもある (Melamed et al, 1979)。かなり長い期間投薬を続けた患者で出現する。

抗パーキンソン病薬によるジスキネジアでは、一般的に眼球運動にはジスキネジアは出ない。この点が、薬剤性ジスキネジアと他の疾患での不随意運動と鑑別するとき役に立つ。また、ジスキネジアが重症になると、呼吸障害に及ぶ事がある (Zupnick et al, 1990, Rice et al, 2002, Vincken et al, 1984)。

## ○発症までの経過

ドパミンに関連ある薬剤を飲み始めてから、半年から4年くらいでジスキネジアを呈するようになる。ただし off dystonia が発症するのは、もっと長い期間の治療の後である。

## ○発症頻度・リスクファクター

初期のジスキネジアは単なる癖と考へて、見逃されている事もある。Levodopa 治療を受けた20～50%の患者にこれらの症状が出るとされている (Schrag et al, 2000)。4年から6年の経過で40%の患者にジスキネジアが出たという報告もある (Ahlskog et al, 2001)。

若い発症年齢・女性・パーキンソン病であることなどがリスクファクターとなる。パーキンソン病患者において、levodopa の効果が大きかった人ほど、副作用としてジスキネジアを出しやすい。

## ○発生機序と薬剤ごとの特徴

Levodopa の累積投与量が多くなるとジスキネジアを出しやすくなると言われている。

アゴニストのほうがジスキネジアの原因になりにくいとされる。

発症機序としては、ドパミン受容体の感受性の亢進が原因と考へられているが (Johansson et al, 2001, Piccini et al, 1997)、確かな証拠はない。ドパミン含有細胞数が疾患で減少し、そこにドパミンを投与すると過剰なドパミンがあふれてジスキネジアが起きるとする説もある (Chase et al, 1989, Abercrombie et al, 1999)。動物の実験では、持続投与したほうが間欠的に投与するより、ジスキネジアの発生率が低い。

ジスキネジアの原因となる薬剤のリストは最後に呈示してある。

## ○臨床検査、画像所見、病理所見

特にこの病態に特徴的な検査所見はない。従って、臨床経過と診察でほとんどが決定される。検査所見として重要なのは、不随意運動を呈する他の疾

患の除外のための検査という事になる。これらに関しても、神経内科の専門医ならそれほど困難なことではないので、専門医に紹介することを勧める。

唯一検査で有用なものとしては、ドパミンの血中濃度の測定であろう。血中濃度と症状の移り変わりを一日の中で経過を観察する事により、上述のパターンのどの型のジスキネジアかを定める助けになることがある。

#### 4) 副作用の判別基準・判別方法

この症状を疑ったときは、不随意運動を呈する全ての疾患が鑑別に挙がる。ただし、他の所見から器質的疾患との鑑別はそれほど困難ではない。これらの疾患との鑑別に関する詳しい記載はここではしない。神経症候の診察が重要なので、神経内科専門医に紹介することを勧める。

#### 5) 治療法

このジスキネジアを疑ったときの治療の第一歩は、どのパターンかのジスキネジアかを鑑別することである。

##### どのパターンかの鑑別

この鑑別は、実際には必ずしも簡単ではない。なぜなら、診察の場面で必ず症状が出現する訳でもなく、患者自身の病歴から判断しなければならないからである。患者に日記をつけてもらうことが役立つが、これでも完全とは言えない。なぜなら、ジスキネジアとパーキンソン病の症状としての振戦や wearing off, on-off, off dystonia, off dyskinesia 等を正確に区別出来ないからである。もし判断が困難なときは、医師が経時的に観察する・ビデオを持ってきてもらう・ドパミン血中濃度の測定などが必要な場合もある。

##### それぞれのパターンでの治療

ここでもゴールドেনスタンダードはなく、患者一人一人により対処法も差がある。以下に3つのパターンそれぞれに関して、一般的なことを述べる。

##### ・ Peak dose dyskinesia

服用中の薬の量が多いために生じている副作用なので、極力レボドパ

(levodopa)の量を少なくすることを考える。エンタカポンなどのカテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬 (COMT 阻害薬) は中止する (tolcapone study group, 1999)。レボドパの一回量をなるべく減らして、頻回に飲むように飲み方を変えてみる。また、ジスキネジアを誘発しにくいアゴニストを使い、なるべくレボドパの量を減らす (Facca et al, 1996)。これらがまず選択する対処法である。アマンタジンを加えることも選択肢の一つである。

これら内服治療でコントロールしきれない患者では、レボドパの量を減らす効果も考えて、定位脳手術を行なうこともある。on-off が激しい・ジスキネジアが強い等は深部脳刺激療法 (Deep Brain Stimulation: DBS) の良い適応である。この場合、適応に関して専門の施設に紹介することになる。

#### ・ Diphasic dyskinesia

このような薬の効き方は、どの患者でも起こることである。対処法としては、薬が切れかける状態を作らないように levodopa の全体の量を増やすことになるが、そのために peak dose dyskinesia が起きてしまうことがある。受容体刺激薬 (アゴニスト) がこの症状を引き起こしにくいという報告もあるが、一定の見解はない。

#### ・ Off dystonia (dyskinesia)

これもやっかいな症状であり、確実な治療法はない。朝起きたらすぐ薬を飲む・効果の持続の長いドパミン作動薬であるカベルゴリンを夜寝る前に飲む等の対応が考えられる。受容体刺激薬 (アゴニスト)、バクロフェンなども使われる。この場合も、重症の場合外科治療も考慮する。

#### 予防治療

ある意味では、症状を出さない予防が一番の治療であろう。

レボドパの使用量をなるべく少量にして治療に当たるというのが、一番の予防であろう (Poewe et al, 1986)。

#### 4. 典型症例

Peak dose dyskinesia を発症した例

40 歳代、男性 パーキンソン病

使用薬剤：	レボドパ・カルビドパ配合剤	レボドパとして 500mg
	セレギリン	7.5mg
	メシル酸ペルゴリド	750mg
	塩酸アマンタジン	150mg

使用期間： 5～15 年

- 29 歳 右手の使いにくさがあり、近医受診しパーキンソン病の診断で、レボドパ・カルビドパ配合剤 5 錠、メシル酸ブロモクリプチン 3 錠を開始。
- 30 歳 右足も引きずるようになる。
- 34 歳 症状が進行したため、塩酸アマンタジン (50mg) 3 錠 一日 3 回を追加した。
- 37 歳 歯ブラシが使いにくい、歩きにくいなどの症状が進行したため、メシル酸ペルゴリドを追加した。
- 40 歳 医薬品が効いていると手足が勝手に動いてしまう、医薬品の効果が切れるとかたくて歩けないという状態になった。
- 44 歳 ジスキネジアが増強し、医薬品が効いている時はかえっておかしな動きで歩きにくいという状態になった。

医薬品の調節を行ったが、46 歳の現在、十分満足できる薬物療法がないため、DBS を考慮中である。



## 5. 引用文献

Drug-induced movement disorders. ed by Sethi KD. Marcel Dekker INC, New York, 2004

Drug induced movement disorders. ed by Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, Blackwell Futura, Oxford 2005

### 評価スケール

Hassin-Baer et al, Clinical characteristics of neuroleptic-induced Parkinsonism. J Neural Transm 2001: 108: 1299-1308

Sprague et al, Reliability, validity, and a total score cutoff for the dyskinesia identification system; condensed user scale (DISCUS) with mentally ill and mentally retarded populations. Psychopharmacol Bull 1991: 27: 51-58

Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare NIMH 76: 338, 1976

### 向精神薬の作用

Bwasley CM et al, Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with clonazapine or haloperidol. Br J Psychiatry 1999: 174: 23-30.

Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2000: 61: 21-26

Kapur S et al, Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000: 157: 514-520

Pardel Nordsrom AI et al, Positron emission computed tomographic analysis of central D1 and D2 receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992: 49: 538-544

Lawler CP et al, Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with dopamine and serotonin receptor subtypes. Neuropsychopharmacology 1999: 20: 612-627

### 遅発性ジスキネジア

Fenton WS et al, Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 51: 643-650, 1994

Kane JM et al, Tardive dyskinesia: Prevalence incidence, and risk factors. In Casey DE, Chase T, Christensen AV, Gerlach J (eds) Dyskinesia Research and Treatment

(Psychopharmacology suppl 2). Berlin, Springer pp 72-78.

Glazer et al, Predicting the long term risk of tardive dyskinesia in out patients maintained on neuroleptic medications. J Clin Psychiatry 54: 133-139, 1993

Kane et al, Dose clozapine cause tardive dyskinesia? J Clin Psychiatry 54 : 327-330, 1993

Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychosis. J Clin Psychiatry 61: 21-26, 2000

Lemmens P et al, A combined analysis of double blind studies with risperidone versus placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. Acta Psychiatr Scand 99: 160-170, 1999

Gunne LM et al, Association with persistent neuroleptic induced dyskinesia of regional changes in the brain GABA synthesis. Nature 309: 347-349, 1984

Anderson U et al, Reduced glutamate decarboxylase activity in the subthalamic nucleus in patients with tardive dyskinesia. Mov Disord 4] 37-46, 1989

Daniel DG et al, Neuroleptic induced tardive dyskinesia. Am J Psychiatry.153: 734, 1996

Woerner MG et al, Tardive dyskinesia induced by risperidone? Am J Psychiatry 153: 843, 1996

Tollesfson GD et al, Olanzapine versus haloperidol: results of the multicenter, international trial. Schizophr Res 18: 131 , 1996

Schulz SC et al, Efficacy, safety and dose response of three doses of sertindole and three doses of Haldol in schizophrenia patients. Schizophr Res 18: 133 , 1996

Guy W (ed) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-358. Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare 1976, pp 534-537

Fahn S, A therapeutic approach to tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 464: 19-24, 1985

Glazer WM et al, Predictors of improvement in tardiv dyskinesia following discontinuation of neuroleptic medications. Br J Psychiatry 157: 585-592, 1990

Yassa R. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs: a critical review of the literature. Encephale 14: 233-239, 1988

Burke RE et al, Tardive dystonia: late onset and persistent dytonia caused by

antipsychotic drugs. *Neurology* 32: 1335-1346, 1982

Fahn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33: 1255-1261, 1983

Caroff SN et al, Treatment of tardive dyskinesia with donepezil. A pilot study. *J Clin Psychiatry* 62: 772-775, 2001

Gardos G et al, The treatment of tardive dyskinesia. In Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York, Raven Press, 1995, pp1503-1511

#### 遅発性ジストニア、遅発性アカシジア

Van Harten et al, The prevalence of tardive dyskinesia, tardive dyskinesia, Parkinsonism and akathisia. The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study. *Schizophrenia Res* 19: 195-203, 1996

Kiriakakis V et al, The natural history of tardive dystonia. A long term follow up study of 107 cases. *Brain* 121: 2053-2066, 1998

Burke RE et al, Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 32: 1335-1346, 1982

#### 非定形抗精神薬剤による不随意運動

Jeste DV et al, Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 156: 309-311, 1999

Tollefson GD et al, Blind, controlled, long term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 154: 1248-1254, 1997

Glazer WM et al, Incidence of tardive dyskinesia is lower with quetiapine treatment than with typical antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Res* 41: 206-207, 2000

Jeste DV et al, Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 157: 1150-1155, 2000

#### Levodopa induced dyskinesia

Luquin MR et al, Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 7: 117-124, 1992

Melamed E. Early morning dystonia: a late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 36: 308-310, 1979

Zupnick HM et al, Respiratory dysfunction due to L-dopa therapy for parkinsonism: diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *Am J Med* 89: 109-114, 1990

Rice JE et al, Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease. *Mov Disord* 17: 5524-527, 2002

Vincken WG et al, Involvement of upper airway muscles in extrapyramidal disorders. A case of air flow limitation. *N Engl J Med* 311: 438-442, 1984

Nutt JG et al, Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 51: 686-693, 2002

Ahlskog JE et al, Frequency of levodopa related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literatures. *Mov Disord* 16: 448-458, 2001

Schrag A et al, Dyskinesias and motor fluctuation in Parkinson's disease. A community based study. *Brain* 123: 2297-2305, 2000

Poewe WH et al, Low dose L DOPA therapy in Parkinson's disease: A 6-year follow up study. *Neurology* 36: 1528-1530, 1986

Cedarbaum JM et al, Early initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuation, dyskinesia, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 41: 622-629, 1991

Johansson PA et al, Alterations in cortical and basal ganglia levels of opioid receptor binding in a rat model of l-DOPA induced dyskinesia. *Neurobiol Dis* 8: 220-239, 2001

Piccini P et al, Alteration in opioid receptor binding in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 42: 720-726, 1997

Rascol O et al, Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 121: 527-533, 1998

Chase et al, Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson disease. *Neurology* 39(supple 2): 7-10, 1989

Abercrombie ED et al, Effects of L-DOPA on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine treated rats. *Brain Res* 525: 36-44, 1990

### Peak dose dyskinesia

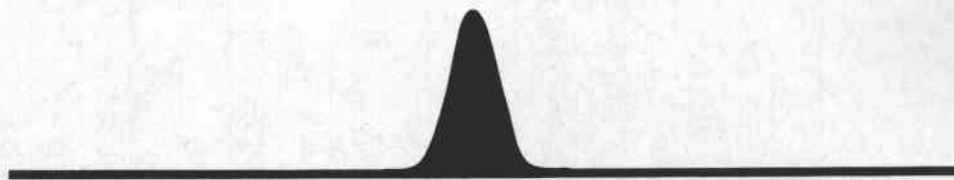
投薬



パーキンソン病症状  
への効果



ジスキネジア



### Diphasic dyskinesia

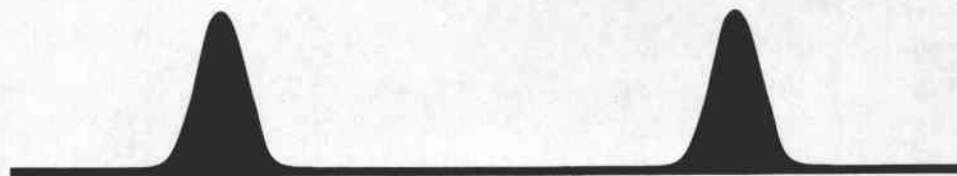
投薬



パーキンソン病症状  
への効果



ジスキネジア



### Off dyskinesia/dystonia

投薬



パーキンソン病症状  
への効果



ジスキネジア



表 添付文書にジスキネジア等が記載されている主な薬剤

ジスキネジア	舞踏病	ジストニア	アカシジア	薬効分類	一般名
○	○	○		鎮静剤	デクスメトミジン
○	○			抗てんかん剤	カルバマゼピン
○	○		フェニトイン、-ナトリウム		
○	○		フェニトイン・フェノバルビタール		
○	○		フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフエイン		
○				パーキンソン病治療剤	カベルゴリン
○		○			セレギリン
○					タリペキソール
○		○			プラミペキソール
○					プロモクリプチン
○					ペルゴリド
○		○			ロピニロール
○					クロルプロマジン
○		○			クロルプロマジン・プロメタジン配合剤
○		○			チオリダジン
○		○		トリフロペラジン	
○		○		フルフェナジン	
○		○		プロクロルペラジン	
○		○		プロペリシアジン	
○		○		ペルフェナジン	
○		○		レボメプロマジン	







参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。  
注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	ジスキネジー	アリピプラゾール	4
		塩酸モキシフロキサシン	2
		塩酸パロキセチン水和物	2
		塩酸エピナスチン	2
		塩酸アマンタジン	2
		レボドパ・塩酸ベンセラジド	2
		レボドパ・カルビドパ	2
		レボドパ	2
		タクロリムス水和物	2
		日本脳炎ワクチン	1
		ドロペリドール	1
		ニコチン	1
		ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	1
		ミダゾラム	1
		メチルドパ	1
		メトクロプラミド	1
		リン酸クリンダマイシン	1
		ゾテピン	1
		セファゾリンナトリウム	1
		スルピリド	1
		レボフロキサシン	1
		クラリスロマイシン	1
		オランザピン	1
		アシクロビル	1
塩酸プロカテロール	1		

		塩酸プロピペリン	1
		アトルバスタチンカルシウム	1
		酒石酸ゾルピデム	1
		合 計	39
平成19年度	ジスキネジー	塩酸バラシクロビル	5
		エンタカボン	5
		塩酸パロキセチン水和物	3
		塩酸ドネペジル	3
		カルバマゼピン	3
		塩酸チアプリド	2
		塩酸セルトラリン	2
		リスペリドン	2
		塩酸プラミペキソール水和物	1
		ゾニサミド	1
		タクロリムス水和物	1
		バクロフェン	1
		ファモチジン	1
		フェニトイン	1
		プルリフロキサシン	1
		ブロマゼパム	1
		ボグリボース	1
		マレイン酸プロクロルペラジン	1
		メシル酸プロモクリプチン	1
		メトクロプラミド	1
		メルファラン	1
		スルピリド	1
		レボドパ・カルビドパ	1
		レボドパ・塩酸ベンセラジド	1
		レボフロキサシン	1
		ロサルタンカリウム	1
		ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	1
塩酸アマンタジン	1		
塩酸セフェピム	1		
ザナミビル水和物	1		
カルボプラチン	1		
イオパミドール	1		
アシクロビル	1		
イソフルラン	1		
		合 計	51

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRA では、現在「Dyskinesia」に「ジスキネジー」の日本語を使用しているため、この表現をもつ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を下記に示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「錐体外路症候群 (SMQ)」の下位のサブ SMQ として「ジスキネジー (SMQ)」がある。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) ジスキネジー	Dyskinesia
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) びくびくする動き ジスキネジー症候群 ジスキネジー増悪 異常運動 異常不随意運動 運動障害症候群 急性ジスキネジー 筋不随意運動 口の運動障害 口顔面ジスキネジー 口周囲異常運動 口唇部不随意運動 口唇部不随意運動 (口周囲) 口舌ジスキネジー 口部ジスキネジー 四肢不随意運動 身体の不随意運動 頭顔頸部症候群 不随意運動	Jerkiness Dyskinetic syndrome Dyskinesia aggravated Movements abnormal Abnormal involuntary movements Syndrome dyskinetic Acute dyskinesia Movements involuntary of muscle Mouth movement impaired Orofacial dyskinesia Dyskinesia circumoral Involuntary movement oral Involuntary movement oral (circumoral) Dyskinesia buccoglossal Oral dyskinesia Movements involuntary of limbs Body movements involuntary Head-face-neck syndrome Movements involuntary
○PT：基本語 (Preferred Term) 遅発性ジスキネジー	Tardive dyskinesia
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 口唇を動かす運動	Lip smacking

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

痙攣・てんかん

平成 2 1 年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院服薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書  
情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## 痙攣、てんかん

英語名： Convulsions、Epilepsy

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

けいれん  
痙攣・てんかんは、医薬品の服用によって起こる場合もあります。げねつしょうえんちんつうやく  
解熱消炎鎮痛薬、抗生物質をはじめとするさまざまな薬で起こることが知られているので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「顔や手足の筋肉がぴくつく」、「一時的にボーっとして意識が薄れる」、「手足の筋肉が硬直しガクガクと震える」

## 1. 痙攣・てんかんとは？

痙攣・てんかんは、症状として似かよったところがあり、しばしば混同されますが、医学的には異なるものです。

痙攣とは発作的に起こる手足や体の筋肉の不随意的な収縮をさします。筋収縮は、全身に出るものから一部に止まるものまで様々です。痙攣発現の原因となる部位は、脳のほか、脊髄、末梢神経、筋肉といろいろです。

てんかんは、種々の原因により脳の神経細胞に異常な興奮が起こり、発作性あるいは周期性で発作を繰り返す病態を示します。この場合の発作は、顔面、手足や体の筋肉が強直したりガクガクと震える痙攣から、突然意識を失ったり、音や光を感じるものまで様々な型があります。

つまり、痙攣は発生源を問わず手足、体の筋肉に起こる不随意的な収縮を指すのに対し、てんかんは脳に起源をもち、不随意的な筋肉の収縮のほか、意識消失や音、光、臭いを感じる発作など種々の症状を含みます。

医薬品の副作用として現れる発作は、筋肉の不随意的な収縮を主症状とし、主に脳に起源を有するものである点から、厳密にはてんかんの定義に当てはまりますが、単に不随意的筋の収縮をさす名称として痙攣という表現もよく用いられます。

なお、医薬品により末梢神経、筋肉が障害されて起こる筋肉の痙攣もありますが、本マニュアルにおいては省きます。

医薬品による痙攣は、もともとてんかんを持っている方が医薬品により発作が誘発される場合と、何の素因もない方が医薬品によって発作を起こす場合があります。

さらに、医薬品自体には痙攣、てんかんを引き起こす作用はないものの、その医薬品によってもたらされる病態が痙攣、てんかんの原因となる場合もあります。たとえば、糖尿病治療薬そのものは痙攣、てんかんを起こしませんが、過剰摂取により低血糖になると、痙攣、てんかんが起こります。

(本マニュアルでは、医薬品自体により引き起こされる痙攣、

てんかんの病態について解説します。)

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

### 【前駆症状】

痙攣、てんかんの発作では、必ずしも先立つ症状（前駆症状）があらわれる訳ではありません。しかし、次のような症状を認めたら、すぐに医師・薬剤師に相談して下さい。

「めまい」、「ふるえ」、「手足のしびれ」、「ふらつき」、「手足のぴくつき」、「一時的に気が遠のく」

### 【発作】

痙攣、てんかんの発作では次のような症状を認めます。もし、こうした症状が出たら、救急車を呼ぶなどして、とにかくすぐに病院を受診して下さい。

「身体の一部または全身の筋肉が硬直したり、ガクガクとふるえる」「意識を失う」「筋肉の激しいふるえの後、一時的に呼吸が弱くなり、呼びかけに応答せず、口から泡を噴出したり尿便の失禁をみることがある」「発作がしずまった後2～3時間眠っていたりもうろうとしていることがある」



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## B. 医療関係者の皆様へ

医薬品による痙攣には、中枢神経系以外に末梢神経や筋の障害に由来する筋痙攣があるが、本マニュアルにおいては省く。また、医薬品自体には痙攣、てんかんを起こす作用はないものの、その使用によりもたらされる病態が2次性に痙攣、てんかんを起こす医薬品も除く。

### 1. 早期発見と早期対応のポイント<sup>1)</sup>

痙攣、てんかんに先立ち、必ずしも前駆症状が現れるとは限らない。むしろ、発作が突然起こる場合や前駆症状と気付かないで発作が起きてしまう場合も多い。

一般的には前駆症状として、眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面や四肢の筋攣縮などが現れることがある。また、てんかんでは大脳内の発生源に応じて視覚異常（閃光、暗黒、巨視、微視）、聴覚異常（雑音、音楽）、味覚異常、嗅覚異常を認めることもある。しかし、これらの症状が必ずしも前触れになるとは言い切れないため、患者自身が前駆症状と判断することは難しいと思われる。従って、こうした症状をみたら、予定の受診日を待たずすぐに担当医師に連絡し指示を受けるように指導する。

一旦、意識を失ったり、痙攣を起こした場合には、救急車等を利用して直ちに医療機関を受診するように指導する。

てんかん、痙攣発作の既往のある患者では、薬剤により発作が誘発され易いため、「慎重投与」の対象となる。一部の薬剤には、服用中の抗てんかん薬の血中濃度を下げることにより発作を起こすものもある。問診でこれらの既往が判明した場合には、とくに患者と家族に副作用としてのもてんかん、痙攣を説明し、注意を喚起する。また、ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)など、併用することにより痙攣を誘発するものもあるので、他科受診での処方薬を含めた全処方薬を把握する必要がある。

### 2. 副作用の概要

薬剤の副作用として現れる症状は、痙攣、意識障害が主体で、脳に起源を有するものであるため、痙攣、てんかんの両者の表現が用いられる。

#### (1) 症状

##### 前駆症状：

発作に先立ち、次のような症状のみられることがある。

めまい、ふるえ、四肢のしびれ、ふらつき、目のちらつき、手足のびくつき、一時的に気が遠のく

発作：

痙攣、てんかんの発作では次のような症状を認める。

身体の一部または全身の筋が硬直したり、ガクガクと震える。意識を失うこともある。

痙攣の後、一時的に呼吸が弱くなり、呼びかけに応答せず、口から泡を噴出したり尿便の失禁をみることがある。

発作が鎮まった後2～3時間眠っていたり、もうろうとしていることがある。頭痛を訴えることもある。

## (2) 発症頻度・危険因子

発症頻度は、個々の薬剤および服用する患者の状態により異なる。

副作用の危険因子は、概ね以下のものがあげられる。

- ①てんかん、痙攣発作の既往
- ②高齢者、小児、身体的衰弱
- ③腎機能の低下
- ④血清電解質の障害
- ⑤大量投与
- ⑥相互作用

## (3) 発生機序<sup>2)</sup>

大脳皮質の一部の神経細胞群に、通常ではみられない発作性の脱分極電位の出現することがてんかんの始まりである。これに同期してネットワークを形成する近傍の神経細胞も発火し、周囲に更に興奮が広がり、発作が起こる。この細胞の異常な脱分極は、先天的な神経細胞膜の機能異常や種々の後天的な障害により、細胞内外のナトリウム、カリウム、カルシウムなどのイオンバランスが崩れることにより発現する。

薬理的には、神経細胞の抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の脳内濃度が低下したり、その働きが拮抗されると異常な脱分極が起こる。ピクロトキシンやビククリンは古くから痙攣剤として知られており、ニューキノロン系抗菌薬による痙攣もGABA受容体に対する阻害作用によると考えられている。また、グリシンも抑制性神経伝達物質であり、これを抑制するストリキニーネでも痙攣が起こる。アデノシンも同様に中枢神経系において抑制的に働く。テオフィリンによる痙攣は、アデノシン受容体に対する阻害作用によると考えられている。しかし、痙攣・てんかんを惹起する薬物のうち、詳細な機序の判明していな

いものも多い。

#### (4) 臨床検査、画像所見、病理所見

脳波検査において、棘波、鋭波、棘徐波複合といったてんかんに特有な波形が検出されれば診断は確定する。ただ、脳波に所見のない場合、てんかんが否定されるものではない。疑わしい場合は、脳波検査を繰り返しつつ、対応に努める。

頭部 MRI、CT などの画像検査は、てんかんの原因となる脳器質的疾患を否定するために施行される。

血液検査では、全血球計算、血糖、アンモニア、電解質、マグネシウムを含む血液生化学検査を施行する。これらは、代謝・内分泌疾患、肝疾患、腎疾患など痙攣、てんかんの他の原因となる疾患の検索のために施行される。なお、痙攣発作のあとでは、一過性に血清 CK 値が上昇することがある。

#### (代表的薬剤)

##### インターフェロン製剤 (IFN)

概要： 初期症状として見当識障害、情緒不安に続く意識障害が1例のみ報告されている。しかし、他の症例では初期症状がなく突然痙攣を発症している。

症状： 下肢の脱力感に続く全身痙攣、意識消失を伴う強直性痙攣、間代性痙攣、痙攣後の昏睡、四肢麻痺がみられる。また、回数も1日に1回から数回報告されている。

好発時期<sup>3)</sup>： 多くの症例では、投与1日目から4週以内に発現しており、とくに数日でみられる場合が多い。投与量としては1,000万 IU/日以上で起こりやすいと報告されている。しかし、長期投与患者、高齢者、小児、身体的に衰弱のみられる患者、あるいは精神病の既往、不眠傾向がある患者では低用量でも発現が報告されている。

転帰： 投与中止により数日から2週間で改善することが多い。しかし、認知症様状態が持続した報告もある。

機序： インターフェロン製剤は本来血液脳関門を透過しにくく、本薬と痙攣等の神経毒性との関係は不明である。現在、①IFNの直接的な細胞毒性、②IFNによる内分泌系や免疫系に対する影響、③オピオイド受容体を介したノルエピネフリンニューロンの活動低下、更に最近では④潜在する持続的な血液脳関門の破綻<sup>4)</sup>などの説が考えられている。

## 抗うつ薬

概要： 過去の調査では、抗うつ薬を通常の使用量で服用患者の 0.1～1.5%に痙攣がみられたと報告されている<sup>5)</sup>。抗うつ薬の中では、イミプラミン、クロミプラミン、マプロチリンが他の抗うつ薬と比較して多く報告されている。

初期症状としては、発作の2～3日前に胸部不快、嘔気、嘔吐、めまいを訴えていた症例がある。

抗うつ薬の単剤かつ少量投与ではほとんど報告がなく、過量服用では痙攣発作の頻度が上昇し、4～30%に発作がみられるとされる。さらに、多剤併用時には発現頻度が高くなる傾向がみられる。他の抗精神病薬と抗うつ薬を併用すると痙攣の発現頻度が増加する。

常用量よりも投与量が多い患者、または抗精神病薬と併用しかつ投与量の多い患者にはとくに情報提供および指導を行う必要がある。一方、急な減薬による同様の症状の発現も報告されている。疾患の性格上、心身に必要以上の不安を抱き、自殺企図が増悪する可能性もあり、指導にあたっては専門診療科の主治医との連携が必要である。

症状： 痙攣発作のほとんどは全身性の強直性間代性痙攣である。持続時間は数十秒から数分間であり、意識消失を伴い、尿失禁、咬舌もときに認められる。

好発時期<sup>6)</sup>： 最も早い症例で3日、その他数ヵ月の報告がある。服用期間よりも高用量投与と抗精神病薬との併用により発現頻度が高値になる傾向がみられる。

転帰： 減量あるいは投与中止により回復している。

機序<sup>5)</sup>： 現時点では不明であるが、抗うつ薬の血中濃度と痙攣に相関関係があると指摘されている。*In vitro*において、GABA 刺激によるクロライドの流入をアミトリプチリン、ミアンセリンが阻害したとの報告がある。

## ベンザミド系薬剤

症状： メトクロプラミドでは話したり手足を動かそうとしたときに起きた痙攣、顔面や手足の筋攣縮、全身性の間代性痙攣が、スルピリドでは、全身性強直性痙攣がみられている。

好発時期： メトクロプラミド： 2～3日目に発現したという報告がある。

スルピリド： 1例10日、他不明。

チアプリド： 25日目に発現したという報告がある。

転帰： 服用中止により回復。

機序： ベンザミド系薬剤はドパミン D<sub>2</sub> 受容体との結合性親和性が高く、脳内線条体におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断して錐体外路症状を引き起こすと考えられている。痙攣についても、錐体外路症状との関係が原因として推測されている。

### イソニアジド (INH)

概要： 本薬服用中に起きた痙攣の症例報告は、大量投与 (1 g/日) の時代と関連し 1940~60 年代と古い。従って、現在の常用量服用患者では痙攣の情報提供の必要性は低いと考えられる。しかし、イソニアジドの代謝が遅い患者では、常用量でも痙攣の発現がみられる可能性があるので留意する。

症状： 嘔吐、下痢、不眠、激しい頭痛、かすみ目などの症状の後、強直性間代性の全身痙攣がみられた。

好発時期<sup>7)</sup>： 投与日数と痙攣の相関関係はみられていない。早期に発現した報告では7日、遅いものでは1年以上の報告がある。

転帰： 多くが薬剤中止により改善しているが、痙攣発作後、統合失調症、認知症を呈した症例が報告されている。

機序<sup>7)</sup>： INH の血中濃度との関係が示唆されており、INH が GABA を作るために関与している pyridoxal-5-phosphate に結合してしまうため、GABA が少なくなると痙攣が起きやすくなると推測されている。

### ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (抗アレルギー薬)

概要： ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の副作用として、まれに不眠、興奮、痙攣等の中枢刺激作用が報告されている。成人では誤飲等の多量服用で痙攣を発症することがあり、死亡例も報告されている。一方、幼児では常用量でも痙攣が報告されている。また、フマル酸クレマスチン服用中の母親の授乳によって乳児が痙攣を起こした症例が報告されていることから、本薬を服用中は授乳を避けるように指導する必要がある。

成人で報告されている痙攣は、多くは自殺目的の多量服用によるものであり、痙攣の情報提供の重要性は低い。しかし、幼児、とくにてんかん素因のある患者では H<sub>1</sub> 受容体遮断薬服用により痙攣発作が誘発されることが報告されているので、情報提供が必要である。

症状： 全身性の間代性痙攣を特徴とする。また、痙攣の誘発前に興奮状態や失見当識状態がみられた報告がある。



- 好発時期<sup>5)</sup>： 服用後、痙攣は0.5～2時間位で起こるといわれている。  
ジフェンヒドラミンの大量服用（7.5 g）では30分～1時間、  
塩酸ヒドロキシジン500～625 mgでは服用30分後に、興奮し泣き  
叫んでいた症例が報告されている。
- 転帰： 服用量により異なる。大量服用では死亡例も報告されている。  
少量服用例では後遺症が残らずに回復した報告が多い。
- 機序： H<sub>1</sub>受容体遮断薬は、血液脳関門を通過し、中枢神経内のH<sub>1</sub>  
受容体と競合的に結合することにより、見かけ上、脳内のヒス  
タミンレベルが低下する。ヒスタミンニューロンは、脳内のて  
んかん放電を抑制する機構と深くかかわっていることが推測さ  
れており、脳内ヒスタミンレベルの低下により痙攣が引き起こ  
されると考えられている。また、間代性痙攣のみに影響を及ぼ  
し、強直性痙攣には影響を及ぼさないと報告されている。動物  
実験の結果から、この痙攣の発現にはGABA受容体などの脳内ニ  
ューロン機構が不完全な発育状態であることも寄与していると  
考えられている。これは、幼児や脳実質に障害のある患者に痙  
攣が発現しやすいことと一致する。

### シクロスポリン

概要： 本薬による中枢神経障害の症状は振戦、神経障害、てんかん・  
痙攣、精神障害、しびれ、錯乱、眠気などがあり、てんかん・  
痙攣は比較的発現頻度の高い副作用である。

報告の中で初期症状がみられる例は少ない。本薬とステロ  
イド薬との併用で発症した報告が多く見られる。ステロイド薬  
は単独でも精神神経障害が報告されており、併用時にはとくに  
注意が必要である。

症状： 間代性痙攣のみの場合もあるが、全身性强直・間代性痙攣が  
多い。

好発時期： 早い症例では投与開始4日目、遅い症例では5ヵ月後に  
発現している。

機序<sup>5)</sup>： 現在、機序は不明である。ラットではシクロスポリン投与に  
より電気ショックによる痙攣の域値の低下がみられたとする報  
告がある。シクロスポリン自体は代謝物を含め通常脳内へはほ  
とんど移行しない。しかし、血液脳関門が何らかの障害を受け  
た場合、シクロスポリンが中枢神経系に移行して直接毒性を発  
現する可能性が示唆されている。

## テオフィリン

**概要：** テオフィリンを服用中に起こる痙攣には、血中濃度が中毒域に達して生じる痙攣と、血中濃度が治療域にありながら生じる痙攣が報告されている。

中毒域で起こる痙攣は、悪心、嘔吐などの症状がみられるが、血中濃度が治療域内で起こる痙攣では、多くの場合、初期症状がみられない。こうしたことから、テオフィリンによる痙攣誘発は血中濃度以外にも多くの危険因子が関与していると推察される。このため、テオフィリン服用中は次の危険因子に注意する必要がある。

- ①血中濃度が 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上
- ②幼児、小児、高齢者
- ③熱性痙攣、てんかんの家族歴または既往
- ④ウイルス感染（上気道炎）に伴う発熱
- ⑤中枢神経系疾患または合併
- ⑥血液脳関門の障害
- ⑦低蛋白血症
- ⑧血清電解質の障害、とくに低 Na 血症
- ⑨抗ヒスタミン薬および中枢性  $\text{H}_1$  受容体拮抗作用をもつ抗アレルギー薬の併用
- ⑩テオフィリンの静注または過量内服などによる血中濃度の急激な上昇
- ⑪喘息発作
- ⑫発熱

血中濃度が治療域内にあっても嘔吐などの症状が現れた場合には、テオフィリンによる副作用を疑い速やかに対応する必要がある。テオフィリン服用中に大発作痙攣を誘発した 8 人の成人のうち、4 人が死亡した報告、また、後遺症が残った報告もあり、十分な情報提供と患者指導が必要である。

**症状：** 中毒域のテオフィリン誘発痙攣には焦点性発作が多く、二次性全般化を伴うこともあり、痙攣後にさまざまな程度の意識障害が遷延する傾向にある。一方、血中濃度が低い場合の痙攣では、全身性痙攣も多く、焦点性が明確ではない。

**好発時期：** テオフィリン服用中に起こる痙攣は、血中濃度が高くなれば発現頻度は高くなる。また、高濃度が長時間持続することが影響しているといわれている。しかし、投与期間と痙攣は関係がないとする報告もある。

**転帰：** 服用中止により多くの症例では回復しているが、意識障害、

言語障害が残った症例の報告もある。

機序<sup>5)</sup>： 正確な機序は不明であるが、主に脳内のアデノシン受容体の遮断作用に由来すると考えられている。アデノシンは、中枢神経系では抑制的に働き、マウスやラットの実験痙攣において抗痙攣作用を有する。シナプス表面には、親和性の差に基づいて命名されたA1とA2の2種類の受容体がある。アデノシンはA1受容体を介して興奮性アミノ酸の放出を抑制する。アミノフィリンはA1受容体に拮抗して実験痙攣を延長させる。また、脳血管抵抗が低下した状態ではアデノシンはA2受容体を介して血管を拡張し、脳血流の増加をもたらす。低酸素血症、低血圧、実験てんかんなどでは脳内アデノシンが増加するが、これは脳血流の増加によって神経細胞を虚血による壊死から保護する意義を持つ。テオフィリンはこのA2受容体も競合的に阻害する。そのため、痙攣発現時の脳血流増加が抑制されて神経細胞の破壊が進行すると考えられている。

また、アデノシンは、脳内5'ヌクレオチダーゼによるAMPの酵素的脱リン酸化反応によって生成されるが、テオフィリンがこの5'ヌクレオチダーゼ活性を阻害し、内因性アデノシンの生成を減少させるために痙攣が誘導されるのではないかと、この説もある。

## ニューキノロン系抗菌薬

概要： 本薬による痙攣の初期症状の報告は少なく、眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面の痙攣、手足のびくつきがこれまでにあげられている。しかし、これらの症状が必ずしも前駆症状になるとは限らないため、受診の必要性の有無を患者自身が判断することは難しいと思われる。従って、こうした症状をみた場合、まず医師に連絡し指示を仰ぐよう指導する。万一、意識を失ったり全身性の痙攣を起こした場合には、すぐに病院を受診するよう指導しておく。

ニューキノロン系抗菌薬による全身性痙攣は一度発作がおさまっても、その後不穏状態が続いたり、意識が戻ってからも数分から数時間の間隔を置いて繰り返し発作の発生する例が報告されている。このため、移送には適切な処置の受けられる救急車の利用が勧められる。

危険因子として次のものがあげられている。

- ①痙攣・てんかんの既往
- ②高度の脳動脈硬化症の存在

③腎機能の低下：特にクレアチニン・クリアランス (Ccr) が 20 mL/min 以下の場合、投与量、投与間隔に十分な注意が必要である。

④非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用：既に報告されているエノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、フェンブフェン、ケトプロフェンのみならず、アリルアルカン酸系 NSAIDs 全般についても併用を避けるよう注意が必要である。これらの薬剤は、主治医が注意していても、他院や他科から出される可能性があり、併用薬全般の把握が必要である。

**症状：** 初期症状として眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面の痙攣、手足のぴくつきをみることがある。これらの症状の 30 分～12 時間後に痙攣が現れるが、前駆症状を欠くことも多い。痙攣は身体の一部に限局するものから全身性のものまで様々である。本薬による全身性痙攣は、発作鎮静後もしばらく不穏状態が続いたり、繰り返し発作の発生する例があるので注意を要する。

**好発時期：** 服薬後、1～4 日で痙攣を発現することが多いが、最短で 30 分後に痙攣を示した報告もある。報告された 53 例の集計では、服薬後 2 日での発現が最多で、4 日目、1 日目、3 日目と続き、1～4 日間での発症が過半数を占める<sup>1)</sup>。1 日以内の発症も 5 例ある。

**転帰：** 本薬による痙攣は可逆的であり、早期に適切な処置を行えば大半の症例が数日以内に回復し、予後は良好である。原因薬剤の服薬を中止し一旦軽快すれば、再発や後遺症は認められない。

**機序<sup>8)</sup>：** ニューキノロン系抗菌薬による痙攣は、血中濃度や中枢内濃度の異常な上昇による急性中毒症状と考えられている。患者背景としては、腎機能低下、大量投与、痙攣素因があげられる。

ニューキノロン系抗菌薬による痙攣誘発は、中枢内 GABA 受容体に対する GABA の特異的結合を阻害することによると考えられている。エノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンといった遊離のピペラジニル基を有するものは GABA 受容体をとくに強く障害する。GABA を介する神経抑制作用が障害されると、中枢神経細胞の興奮が増大し痙攣が誘発される。本薬による特異的結合の阻害作用は、NSAIDs の共存により劇的に増強されることが報告されている。

### 3. 副作用の判別基準・判別方法

既述のように、いずれの薬物においても痙攣・てんかんに前駆する初期症状が現れるとは限らない。めまい、ふるえ、四肢のしびれ、ふらつき、眼のちらつき、手足のびくつき、一時的に気が遠のく、などといった症状をみた場合、初期症状を疑い主治医と連絡をとる。痙攣・てんかんの発作が出現し、脳波検査でてんかんに特有な波形が検出されると診断が確定する。この場合、発作が薬剤に起因するものか、他の疾病によるものか、さらに低血糖や電解質異常など異常な病態によるものかを判別するために、頭部画像診断、血液検査が施行される。

### 4. 治療法

#### ① 投与開始から併用する予防的治療

通常、痙攣、てんかんに対する予防的治療は行わない。ただ、痙攣発作、てんかんの既往を有する患者では、痙攣誘発性を有する薬剤は慎重投与に該当するため、やむを得ず使用する場合には、副作用の危険性を患者およびその家族に説明する必要がある。抗てんかん薬を服用中の患者では、この効果に影響を及ぼす可能性のある併用薬に注意する。

#### ② 急性期治療

痙攣、てんかんの発作の多くは一過性で、数分～数十分で自然に鎮まる。この間、患者を側臥位とし着衣を緩めて吐物の誤嚥を防ぐ。咬舌の予防に無理に口を開け物を挿入することは、口腔内を傷つけたり手を噛まれたりすることがあり推奨されない。発作後しばらく眠ることが多い。

痙攣、てんかん発作の鎮静のためジアゼパムを投与する。

発作が繰り返し起こり止らないものを重積と呼ぶ。この場合、治療抵抗性で呼吸困難となり麻酔下に人工呼吸器管理を要する場合もあるため、すぐに救急車を要請し、ICU管理の可能な医療機関に搬送する。

### 5. 典型的症例

【症例1】 60歳代、女性

診断： 痙攣発作、意識障害

使用薬剤： ノルフロキサシン 300 mg/日、フェンブフェン 600 mg/日

経過：

6月23日 外痔核の手術を受けた。ノルフロキサシン、フェンブフェンが開始された。

6月25日 20時40分 全身性の強直性間代性痙攣が出現、5分持続して終息。意識不明。

同日 22時10分 病院に搬送、入院。

入院時、意識レベルⅢ-300、自発呼吸あり。  
胸部エックス線、心電図、血液検査、頭部CT  
に異常なし。頭部CT撮影中に痙攣発作再発。  
ジアゼパム 10 mg 静注。ICUに收容、気管内  
挿管し人工呼吸管理となる。

同日	深夜	意識回復
6月26日	朝	抜管
7月7日		退院。

【症例2】 10歳代、女性

診断： 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、痙攣発作

使用薬剤： テオフィリン 400 mg/日

経過：

気管支喘息に対し1年4ヵ月前よりテオフィリンが開始された。

服用開始8ヵ月頃、頭部を打撲し、30分間意識を失うエピソード  
があったが、脳波、頭部CTに異常は認められなかった。

10日前、咽頭発赤、39.2°Cの発熱でウイルス感染と診断された。

9日前、全身性強直性痙攣が発現し入院した。この時、テオフィリン  
血中濃度は23.6 μg/mLであった。その後、意識障害が認められ、  
左顔面の攣縮と右上肢の強直性痙攣が2回認められた。痙攣はジア  
ゼパムで抑制できたが、意識障害が持続するため転院した。

直ちにテオフィリンを中止したところ、意識障害はその日のうち  
に回復した。脳波ではびまん性の不規則な棘徐波複合が認められた。  
バルプロ酸ナトリウムの投与を開始したところ、その後とくに異常  
は認められていない。

【症例3】 5歳、男児

診断： てんかん、アレルギー性鼻炎

使用薬剤： フマル酸ケトチフェン 1 mg/日

経過：

4月 てんかん発作のため入院、バルプロ酸、ゾニサミド、クロナ  
ゼパムでコントロールされた。

9月 アレルギー性鼻炎のためフマル酸ケトチフェンが開始された。  
投与2, 3日後、意識の消失を伴ったり伴わなかったりする  
部分痙攣が1日に2~3回出現した。

数日後、フマル酸ケトチフェンを他剤に変更、2~3日で回  
復した。後日、家族から1年前にもフマル酸ケトチフェンの服  
用時に痙攣が起こったことを確認した。

## 6. 引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1. じほう，東京，1997.
- 2) Niedermeyer E: Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F eds, *Electroencephalography*, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp476-585.
- 3) Kirkwood JM, et al.: Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancer. *An Intern Med* 1985; 103: 32-6.
- 4) Pavlovsky L, et al.: Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures. *N Neurol* 2005; 252: 42-46.
- 5) Pisani F, et al.: Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002; 25: 91-110.
- 6) 澤田康文：薬の神経・精神に対する副作用，南山堂，東京，1996
- 7) Shah BR, et al.: Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995; 95: 700-4.
- 8) 堀誠治：ニューキノロン瘻抗菌薬をどう使うか—経口薬・注射薬. *感染と抗菌薬* 2003; 6: 76-83.

別表1 「痙攣」が添付文書に重大な副作用として記載されている主な  
医薬品(2007年1月作成)

薬効	一般名
H2遮断薬	シメチジン
H2遮断薬	ファモチジン
H2遮断薬	ラニチジン塩酸塩
$\beta$ 遮断薬	カルテオロール塩酸塩
インターフェロン	インターフェロン アルファ(NAMALWA)
インターフェロン	インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
インターフェロン	インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)
インターフェロン	インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)
インターフェロン	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
インターフェロン	ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
インターフェロン	注射用乾燥インターフェロンベータ
下垂体機能検査薬	プロチレリン酒石酸塩水和物
気管支拡張剤	テオフィリン
局所麻酔剤	塩酸ピピバカイン
局所麻酔剤	塩酸ロピバカイン水和物
局所麻酔剤	塩酸リドカイン・酒石酸水素エピネフリン
局所麻酔剤	オキシプロカイン塩酸塩
局所麻酔剤	リドカイン
局所麻酔剤	メピバカイン塩酸塩
局所麻酔剤	塩酸リドカイン・エピネフリン
抗HIV薬	サキナビル
抗HIV薬	サニルブジン
抗HIV薬	ザルシタビン
抗HIV薬	ジダノシン
抗HIV薬	バルガンシクロビル塩酸塩
抗悪性腫瘍・リウマチ・免疫抑制薬	メトトレキサート
抗悪性腫瘍薬	ブスルファン
抗悪性腫瘍薬	ビンブラスチン硫酸塩
抗悪性腫瘍薬	硫酸ビンデシン
抗ウイルス薬	ラミブジン
抗ウイルス薬	ラミブジン・硫酸アバカビル
抗ウイルス薬	リバビリン
抗潰瘍・精神神経用剤	スルピリド
抗菌剤	アルベカシン硫酸塩
抗菌剤	キヌプリスチン・ダルホプリスチン
抗菌剤	ベンジルペニシリンカリウム
抗菌剤	セファゾリンナトリウム
抗菌剤	セファロチンナトリウム
抗菌剤	セフォゾプラン塩酸塩
抗菌剤	セフォチアム塩酸塩



抗菌剤	セフピロム硫酸塩
抗菌剤	セフトロキシム プロキセチル
抗菌剤	ドリペネム水和物
抗菌剤	パニペネム・ベタミプロン
抗菌剤	ピアペネム
抗菌剤	メロペネム水和物
抗菌剤	ラタモキセフナトリウム
抗菌剤	注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム
抗菌剤	クラリスロマイシン
抗菌剤	サイクロセリン
抗菌剤	シプロフロキサシン
抗菌剤	ナリジクス酸
抗菌剤	プルリフロキサシン
抗菌剤	フレロキサシン
抗菌剤	メシル酸パズフロキサシン
抗菌剤	ガチフロキサシン水和物
抗菌剤	トシル酸トスフロキサシン
抗菌剤	ノルフロキサシン
抗菌剤	レボフロキサシン
抗菌剤	塩酸モキシフロキサシン
抗菌剤	ホスホマイシン
抗菌剤	ミノサイクリン塩酸塩
抗菌剤	セフメノキシム塩酸塩
抗菌剤	オフロキサシン
抗菌剤	塩酸ロメフロキサシン
抗結核薬	イソニアジド
抗結核薬	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム
抗真菌剤	アムホテリシンB
抗真菌剤	ボリコナゾール
抗真菌剤	フルコナゾール
抗真菌剤	ホスフルコナゾール
抗ヒスタミン薬	クレマスチンフマル酸塩
抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミンマレイン酸塩
抗ヒスタミン薬	シプロヘプタジン塩酸塩水和物
抗ヒスタミン薬	塩酸セチリジン
抗ヒスタミン薬	ケチフェンフマル酸塩
抗不整脈用剤	塩酸アブリンジン
抗マラリア薬	メフロキン塩酸塩
歯科用局所麻酔剤	塩酸プロピトカイン・フェリプレシン
歯科用局所麻酔剤	塩酸プロピトカイン・酒石酸水素エピネフリン
鎮咳剤	プロキシフィリン・エフェドリン配合剤
診断薬	エドロホニウム塩化物
鎮吐剤	ドンペリドン
鎮吐剤	メクロプラミド
ステロイド剤	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム
ステロイド剤	コルチゾン酢酸エステル
ステロイド剤	トリアムシノロン

ステロイド剤	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
ステロイド剤	ベタメタゾン
ステロイド剤	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン
ステロイド剤	メチルプレドニゾン
ステロイド剤	リン酸プレドニゾンナトリウム
ステロイド剤	酢酸デキサメタゾン
ステロイド剤	酢酸フルドロコルチゾン
ステロイド剤	酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム
ステロイド剤	酢酸メチルプレドニゾン
ステロイド剤	注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
ステロイド剤	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
ステロイド剤	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム
ステロイド剤	リン酸デキサメタゾンナトリウム
ステロイド剤	プレドニゾン
ステロイド剤	トリアムシノロンアセトニド
ステロイド剤	デキサメタゾン
成長ホルモン剤	ソマトロピン(遺伝子組換え)
麻薬	ケタミン塩酸塩
全身麻酔薬	セボフルラン
その他の中枢神経用薬	ホパンテン酸カルシウム
その他のホルモン剤	タルチレリン水和物
不整脈用剤	ジソピラミド
ヘリコバクターピロリ治療薬	ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン
麻薬鎮痛薬	フェンタニル
麻薬鎮痛薬	ペチジン塩酸塩
麻薬鎮痛薬	塩酸ペチジン・酒石酸レバロルフアン
免疫抑制薬	ミコフェノール酸モフェチル
ワクチン製剤	インフルエンザHAワクチン
ワクチン製剤	日本脳炎ワクチン
ワクチン製剤	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
解熱鎮痛消炎剤	アセメタシン
解熱鎮痛消炎剤	フルルビプロフェンアキセチル
解熱鎮痛消炎剤	ペンタゾシン
解熱鎮痛消炎剤	マレイン酸プログルメタシン
解熱鎮痛消炎剤	フルルビプロフェン
解熱鎮痛消炎剤	インドメタシン
気管支拡張・強心剤	プロキシフィリン
気管支拡張・強心剤	アミノフィリン水和物
気管支拡張・強心剤	ジプロフィリン
気管支拡張剤	コリンテオフィリン
抗パーキンソン剤	アマンタジン塩酸塩
抗パーキンソン剤	ブロモクリプチンメシル酸塩
精神神経用剤	エスタゾラム
精神神経用剤	アミトリプチリン塩酸塩
精神神経用剤	アモキサピン
精神神経用剤	オランザピン
精神神経用剤	フマル酸クエチアピン

精神神経用剤	マレイン酸フルボキサミン
精神神経用剤	塩酸スルトプリド
精神神経用剤	塩酸セルトラリン
精神神経用剤	塩酸パロキセチン水和物
精神神経用剤	塩酸ペロスピロン水和物
精神神経用剤	塩酸ミルナシبران
精神神経用剤	塩酸チアプリド
利尿剤	アセタゾラミド

別表2 「てんかん」が添付文書に重大な副作用として記載されている主な医薬品

一般名	薬効
プロポフォール	全身麻酔剤
イミプラミン塩酸塩(別名: 塩酸イミプラミン)	抗うつ剤・遺尿症治療剤
クロミプラミン塩酸塩(別名: 塩酸クロミプラミン)	うつ病・遺尿症治療剤
ノルトリプチリン塩酸塩(別 名:塩酸ノルトリプチリン)	三環系情動調整剤
マプロチリン塩酸塩(別名: 塩酸マプロチリン)	四環系抗うつ剤
塩酸ドネペジル	アルツハイマー型痴呆治療剤
安息香酸リザトリブタン	片頭痛治療剤
臭化水素酸エレクトリブタン	片頭痛治療剤
スマトリブタン	片頭痛治療剤
ゾルミトリブタン	片頭痛治療剤
塩酸インジセトロン	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤
塩酸ラモセトロン	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤
オンダンセトロン	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤
ロラタジン	抗アレルギー剤
サイクロセリン	抗結核抗生物質
塩酸バラシクロビル	抗ウイルス剤
アシクロビル	抗ウイルス剤
ザルシタピン	抗ウイルス・HIV逆転写酵素阻害剤
ジドブジン	抗ウイルス・HIV逆転写酵素阻害剤
ジドブジン・ラミブジン	抗ウイルス化学療法剤
インターフェロンアルファ (BALL-1)	インターフェロン製剤
ペグインターフェロンアルフ ァ-2a(遺伝子組換え)	インターフェロン製剤

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。  
注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	てんかん (てんかん重積状態を含む。)	塩酸ドネペジル	5
		塩酸パロキセチン水和物	5
		オランザピン	4
		イミペネム・シラスタチン	4
		カルバマゼピン	4
		オキサリプラチン	3
		アトルバスタチンカルシウム水和物	2
		塩酸ゲムシタビン	2
		ガバペンチン	2
		フェニトイン	2
		ザナミビル水和物	2
		テオフィリン	2
		その他	21
			合 計
平成19年度	てんかん (てんかん重積状態を含む。)	カルバマゼピン	12
		塩酸パロキセチン水和物	5
		ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	4

	リン酸オセルタミビル	4
	硫酸クロピドグレル	3
	塩酸ドネペジル	2
	リネゾリド	2
	ペグインターフェロン アルファ-2b	2
	ゾテピン	2
	テオフィリン	2
	ガバペンチン	2
	シクロスポリン	2
	アシクロビル	2
	その他	24
	合 計	68

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。 (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

## 参考 2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用についてにより、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に関連する MedDRA 用語を示すが、「痙攣」或いは「てんかん」を含む用語数が多いため PT (基本語) のみを示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) に「痙攣 (SMQ)」があり、これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term)	
アルコール性痙攣	Alcoholic seizure
てんかん	Epilepsy
てんかんの前兆	Epileptic aura
てんかん重積状態	Status epilepticus
てんかん性自動症	Automatism epileptic
外傷後てんかん	Post-traumatic epilepsy
間代性痙攣	Clonic convulsion
強直性痙攣	Tonic convulsion
局在性痙攣	Convulsions local
後天性てんかん性失語症	Acquired epileptic aphasia
抗痙攣剤濃度	Anticonvulsant drug level
抗痙攣剤濃度異常	Anticonvulsant drug level abnormal
抗痙攣剤濃度減少	Anticonvulsant drug level decreased
抗痙攣剤濃度治療量	Anticonvulsant drug level therapeutic
抗痙攣剤濃度治療量以下	Anticonvulsant drug level below therapeutic
抗痙攣剤濃度治療量以上	Anticonvulsant drug level above therapeutic
抗痙攣剤濃度増加	Anticonvulsant drug level increased
小児痙攣	Convulsion in childhood
小発作てんかん	Petit mal epilepsy
新生児痙攣	Convulsion neonatal
先天性てんかん	Epilepsy congenital
前頭葉てんかん	Frontal lobe epilepsy
側頭葉てんかん	Temporal lobe epilepsy

胎児抗痙攣剤症候群	Foetal anticonvulsant syndrome
大発作痙攣	Grand mal convulsion
低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure
熱性痙攣	Febrile convulsion
非定型良性部分てんかん	Atypical benign partial epilepsy
非痙攣性全般てんかん	Generalised non-convulsive epilepsy
痙攣	Convulsion
痙攣予防	Convulsion prophylaxis
痙攣閾値低下	Convulsive threshold lowered

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死

平成 2 1 年 月



本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

山下 徹郎	医療法人恵佑会札幌病院歯科口腔外科副院長
島原 政司	大阪医科大学医学部口腔外科学講座教授
有吉 靖則	大阪医科大学医学部口腔外科学講座講師
山根 源之	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座教授
森本 光明	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座講師
今井 裕	獨協医科大学医学部口腔外科学講座教授
川又 均	獨協医科大学医学部口腔外科学講座准教授
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学教授
渡貫 圭	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野

病院副薬剤部長

小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。  
<http://www.info.pmda.go.jp/>

## ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死

英語名: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws

### A. 患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用に気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師または薬剤師に連絡してください。

ビスホスホネート系薬剤による治療中に、ある種の医薬品、局所（あご付近）への放射線治療、抜歯などの歯科処置、口腔内の不衛生などの条件が重なった場合、あごの骨に炎症が生じ、さらに壊死する顎骨壊死<sup>がっこつえし</sup>がみられることがあります。ビスホスホネート系薬剤による治療を受けていて、次の様な症状がみられた場合には、放置せずに医師・歯科医師・薬剤師に連絡してください。

「口の中の痛み、特に抜歯後の痛みがなかなか治まらない」、  
「歯ぐきに白色あるいは灰色の硬いものが出てきた」、「あごが腫れてきた」、「下くちびるがしびれた感じがする」

## 1. 顎骨壊死とは？

顎骨壊死とは、あごの骨の組織や細胞が局所的に死滅し、骨が腐った状態になることです。あごの骨が腐ると、口の中にもともと生息する細菌による感染が起こり、あごの痛み、腫れ、膿が出るなどの症状が出現します。

さまざまな薬剤（ビスホスホネート系薬剤、抗がん剤、がん治療に用いるホルモン剤、副腎皮質ステロイド薬など）により骨壊死が生じたことが報告されています（代表的な医薬品についての詳細は本マニュアルの最後にある別表を参照してください）。特に、近年は、ビスホスホネート系薬剤と呼ばれる薬剤と顎骨壊死との関連性が注目されています。ビスホスホネート系薬剤には、注射薬と内服薬があります。注射薬は①悪性腫瘍（がん）の骨への転移、②悪性腫瘍による高カルシウム血症、内服薬は③骨粗鬆症に対する治療に用いられており、これらの病態に対して非常に有用ですが、極めてまれに投与を受けている患者さんにおいて、顎骨壊死が生じたとの報告があります。内服薬と比較して注射薬で発生しやすいと考えられています。ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死は、典型的には歯ぐきの部分の骨が露出します。無症状の場合もありますが、感染が起こると、痛み、あごの腫れ、膿が出る、歯のぐらつき、下くちびるのしびれなどの症状が出現します。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

ビスホスホネート系薬剤の投与を受けていて、「口の中の痛み、特に抜歯後の痛みがなかなか治まらない」、「歯ぐきに白色あるいは灰色の硬いものが出てきた」、「あごが腫れてきた」、「下くちびるがしびれた感じがする」、「歯がぐらついてきて、自然に抜けた」などの症状が出現した場合は、すみやかに医師、歯科医師、薬剤師に相談してください。

ビスホスホネート系薬剤投与による顎骨壊死は、単独でも生じますが、以下のような治療を受けている場合に生じやすいとされています。

- 1) がんに対する化学療法、ホルモン療法
- 2) 副腎皮質ステロイド薬の使用
- 3) 抜歯、歯槽膿漏に対する外科的な歯科処置
- 4) 局所（あご付近）への放射線治療

さらに、顎骨壊死は、口の中が不衛生な状態において生じやすいとされています。従って、ビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者さんは、定期的に歯科を受診し、歯ぐきの状態のチェックを受け、ブラッシング（口腔清掃）指導、除石（歯石の除去）処置などを受けておくことが大切です。その際には、ビスホスホネート系薬剤の投与を受けていることを歯科医師にお伝えください。

ビスホスホネート系薬剤には、注射薬と経口薬（内服薬）があります。顎骨壊死の発生頻度は、経口薬と比較して圧倒的に注射薬で高いとされていますが、経口薬でも生じる場合があります。

ビスホスホネート系薬剤に関連した病変が生じる部位は、現在のところあごの骨に限られています。ただ、一度発症すると完全に治癒するのは困難です。従って、日頃の予防が極めて大切です。そこで、本マニュアルを参考に、ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者さんに、あごの病変が生じる可能性があること、ならびにその予防法を知っていただき、専門医による積極的、定期的な予防処置を受けられることをおすすめします。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書  
情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

顎骨壊死の早期発見と早期対応のポイントは、①初期症状を見逃さないこと、②顎骨壊死、骨髄炎を引き起こすリスク因子に注意することである。

#### ①初期症状：

初期症状として、局所的には、歯肉腫脹など歯周組織の変化、原因が不明瞭な歯肉の感染、治癒傾向が認められない口腔粘膜潰瘍、膿瘍または瘻孔形成、義歯性潰瘍、周囲軟組織の炎症を伴った骨露出、歯の動揺、歯肉の修復機能低下、顎骨の知覚異常、全身的には倦怠感、発熱などがある<sup>1, 2)</sup>。典型的な症状としては、抜歯した部位の疼痛と骨の露出である<sup>3)</sup>。これらの症状は一般的な歯性感染症においても観察されることが多いが、本病態の場合には、口腔内における骨露出が特徴的で、治療に対して抵抗性であり、全く治癒傾向が認められないことが多い。一方、無症状で、歯科検診や患者が口腔内を観察した際に偶然に発見される場合もある<sup>2)</sup>。

ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死は、なんらかの原因で、顎骨が露出した場合にみられることが多い。すなわち、抜歯、外傷、義歯不適合による歯槽粘膜の外傷性潰瘍などにより、粘膜欠損、骨露出が生じた場合に発現する傾向にある。特に、口蓋隆起、下顎隆起などの骨隆起が存在する場合には、同部の粘膜は菲薄なことがあり、注意が必要である。一方、無歯顎患者で、義歯不適合による外傷が明らかでない場合にも生じることがある<sup>4)</sup>。

#### ②リスク因子：

顎骨壊死のリスク因子としては、薬剤に関連する因子、局所的因子、全身的因子が挙げられている<sup>5, 6)</sup>。

##### 1) ビスホスホネート系薬剤の種類ならびに投与期間

・経口薬と比較し注射薬で発生しやすい。なお、経口ビスホスホネート系薬剤においては、顎骨壊死の発症率は有意には高くないとの報告もある<sup>7)</sup>。

・ゾレドロン酸>パミドロン酸の順で発生しやすい。

・長期間投与を受けている患者で発生しやすい。

##### 2) 局所的因子

・局所解剖：上顎と比較し下顎に多いとされている。下顎において

は、下顎隆起ならびに顎舌骨筋線、上顎においては、口蓋隆起に発生しやすい<sup>2, 6)</sup>。

・歯科処置：歯科処置の中でも、観血的処置に関連して生じる場合が多い。すなわち、抜歯、歯周外科処置、インプラント埋入手術、歯根端切除術（歯根の先端部のみ切除）などに関連して発症したとの報告が多い<sup>2)</sup>。ビスホスホネート系薬剤を経口服薬中の患者に、抜歯など侵襲的な歯科処置を行う際には、処置の3ヶ月前から処置後3ヶ月の間、投与を中止することにより、顎骨壊死の発生率は低下するとされている<sup>6)</sup>。

・口腔内の不衛生：原則的に顎骨に至る炎症により顎骨壊死を起こすと考えられている。最も多く認められる歯科疾患として、歯周疾患が挙げられている<sup>2)</sup>。口腔内には約500種類の細菌が存在し、口腔内の清掃状態が悪い場合、歯面に歯垢（デンタルプラーク）が付着、バイオフィルムを形成し、さらに歯石へと変化する。歯垢、歯石は歯肉に炎症を引き起こし、辺縁性歯周炎（歯槽膿漏症）となる。辺縁性歯周炎においては、歯肉、歯槽骨の炎症により歯槽骨の吸収が認められるようになる。また、辺縁性歯周炎により歯の保存が不可能になることがあり、抜歯が適応となることがある。う蝕においても、放置することにより、歯髄炎、根尖性歯周炎（歯根の先端部の炎症）へと病態が進み、顎骨の炎症を惹起する。特に、抜髄（歯の神経を除去する処置）後の歯は、クラウンなどで歯科補綴的処置（金属冠などで被覆する処置）をされることが多く、気づかない間に歯の根尖部に炎症を引き起こしていることがある。

・局所（あご付近）への放射線治療

### 3) 全身的因子

・がんの化学療法、ホルモン療法、副腎皮質ステロイド薬の投与<sup>2, 8)</sup>：全身がん化学療法を受けた既往のある患者に発症することが多い。投与された抗がん剤の種類、レジメンに関係なく生じる可能性がある。副腎皮質ステロイド薬においては、ビスホスホネート系薬剤投与と同時期に静脈注射されている場合や、内服薬でも生じることがある。

・糖尿病<sup>9)</sup>：顎骨壊死を生じた患者の約6割が糖尿病に罹患していたとの報告があり、一般的な糖尿病の罹患率と比較し、高率であることが指摘されている。その原因として、糖尿病の患者においては、骨の微小血管系が虚血傾向にあること、血管内皮細胞の機能不全、骨のリモデリングの障害、骨細胞または骨芽細胞のアポトーシス誘導などが挙げられている。

・その他：アルコール摂取、喫煙、高齢者など。

## 2. 副作用の好発時期

ビスホスホネート系薬剤投与開始から骨露出が認められた期間に関しては、1~4年以上<sup>1)</sup>、12~77ヶ月<sup>8)</sup>、10~59ヶ月<sup>10)</sup>、6~66ヶ月(平均22ヶ月)<sup>11)</sup>、10~70ヶ月(中央値33ヶ月)<sup>12)</sup>などさまざまな報告がある。薬剤別には、パミドロン酸で14.3ヶ月、ゾレドロン酸で9.4ヶ月、パミドロン酸からゾレドロン酸に変更したもので12.1ヶ月との報告がある<sup>2)</sup>。

抜歯など、侵襲的な歯科処置を行った後、顎骨壊死が生じるまでの期間の中央値は7ヶ月(範囲:3~12ヶ月)と報告されている<sup>12)</sup>。

## 3. 副作用の概要

ビスホスホネート系薬剤と関連する顎骨壊死の報告は、2003年よりみられる。当初は、がん化学療法を顎骨壊死の原因と考えた報告<sup>13)</sup>もあるが、ほぼ同時期にビスホスホネート系薬剤が直接関連したとする報告<sup>14)</sup>がみられる。以降、海外においては、2006年4月までに2,500例以上の症例が確認されている<sup>15)</sup>。我が国においては、2006年<sup>16)</sup>、2007年<sup>17)</sup>にそれぞれ詳細な症例報告がなされている。

### 1) 自覚症状

最も典型的な症状は、疼痛と骨露出である。特に、抜歯部位に発生することが多い。その他、歯の動揺、下唇の知覚異常、倦怠感などがある。罹患部位の疼痛、腫脹が一般的であるが、全く無症状の場合もある。

### 2) 身体所見

最も典型的な身体所見は、上顎骨ならびに(または)下顎骨の骨露出を伴った有痛性腫脹である。二次的に膿瘍や瘻孔を形成していることもある。その他、骨髄炎と同様の症状が認められることが多い。全身的には倦怠感や発熱、局所においては罹患部位の歯の動揺、下顎に生じた場合には下口唇の知覚異常などが認められることがある。

### 3) 画像検査所見

エックス線CT、パノラマエックス線写真が有用である。一般的な骨髄炎でみられる像が認められる。すなわち、骨融解像、骨硬化像、虫食い像などが、単一あるいは複合して認められ、腐骨が確認される場合もある。<sup>99m</sup>Tcシンチグラムにおいて、壊死部分またはその周囲に集積像がみられる。

### 4) 発生機序

体内に入ったビスホスホネートは、ピロリン酸の類似体として代謝されることなく骨組織に吸収され、破骨細胞に貪食されることにより、

破骨細胞の機能に影響を及ぼし、骨吸収を阻害する。具体的には、①破骨細胞のアポトーシス誘導<sup>18)</sup>、②単核細胞や前駆細胞からの破骨細胞への分化阻害<sup>18)</sup>、③破骨細胞の酵素活性の阻害<sup>19)</sup>、④ヒドロキシアパタイトへのビスホスホネート沈着による骨微細構造の変化<sup>20)</sup>、⑤抗血管新生作用<sup>21)</sup>などの機序が報告されている。

これらの作用機序より、ビスホスホネートは、生理的ならびに病的な骨吸収を抑制する。歯周疾患、骨髄炎などに関連する骨吸収は、元来生体にとって予防的な事象であるが、これらの予防的機序がビスホスホネートにより障害されると、組織障害、組織への血液供給不足を生じ、骨壊死が起こるとされている。さらに、抗血管新生作用により直接的に顎骨への血液供給ならびに組織の修復能の低下をもたらすことにより骨壊死が生じるとされている。

#### 1) 医薬品ごとの骨吸収抑制作用の差ならびに薬剤の性状による骨壊死発生頻度の相違

構造に窒素を含有しないエチドロン酸による骨吸収抑制作用の活性を1とした場合、側鎖に窒素を含有するパミドロン酸、アレンドロン酸は100~1,000倍、側鎖に窒素を含有する環状構造を有するリセドロン酸は10,000倍、さらに窒素を2個含有する環状構造を持つゾレドロン酸は10,000倍以上の活性を示すとされている。

経口ビスホスホネート系薬剤においては、消化管からの吸収は1%以下とされているが、静注用ビスホスホネート系薬剤においては、50%以上が骨基質に取り込まれる。従って、経口薬と比較し、静注用ビスホスホネート系薬剤において骨壊死を生じる可能性が高いと考えられている<sup>22)</sup>。

#### 2) 副作用の発現頻度

発生頻度は、投与期間などにより高くなる傾向があると考えられる。また、本疾患に対する医療者側の認識の向上により発見頻度が上昇することも考えられる。オーストラリアにおける報告では、悪性腫瘍症例に対して使用された静注薬において0.88~1.15%、抜歯された症例においては6.67~9.1%、経口薬において0.01~0.04%、経口薬投与中に抜歯された場合には0.09~0.34%の発生頻度であるとされている<sup>23)</sup>。

## 4. 副作用の診断基準

現時点で統一された診断基準はなく、米国口腔顎顔面外科学会では、診断基準を以下の3項目の全てにあてはまる場合としている<sup>6)</sup>。

- ①現在または以前にビスホスホネート系薬剤により治療を受けた既往がある
- ②8週間以上継続する骨露出が顎口腔領域にみられる
- ③顎骨に対する放射線治療の既往がないこと

## 5. 判別が必要な疾患と判別方法

### ① 原疾患の顎骨への転移

我が国においては、静注用ビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者の大半は、多発性骨髄腫、乳がんなどに罹患した既往がある。従って、原疾患の顎骨転移の可能性を第一に否定する必要がある。転移性がんの臨床所見は、一般的な口腔がん（扁平上皮がん）と異なる場合があるので、診断に迷うことがある。観血的処置を避けるために細胞診が望ましいが、さらに診断が困難な場合は組織診を行うこともある。

### ② 放射線性骨壊死

頭頸部に対して60～70Gyの放射線照射の既往がある場合には、晩期障害として放射線性骨壊死を発症することがある。放射線性骨壊死も極めて難治性の疾患であるが、高圧酸素療法、下顎骨の区域切除などの適応となる。一方、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死においては、高圧酸素療法に抵抗性であり、露出骨を粘膜弁などで被覆するなどの積極的な外科処置はさらに病変を拡大させるとの報告もあり禁忌である<sup>2)</sup>。

鑑別は臨床所見のみでは困難なことがあるが、ビスホスホネート系薬剤投与の既往がある場合には、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死を第一義的に考え治療を行うのが肝要である。

### ③ 義歯性潰瘍

義歯性潰瘍を始め、外傷性潰瘍は口腔内において頻繁に遭遇する病態である。単純な外傷性潰瘍においては、その原因を除去することにより速やかに治癒傾向が認められる。骨粗鬆症の診断下にビスホスホネート系薬剤の経口薬を服用している患者は多く、適切な刺激除去（義歯調整など）に抵抗性の場合には、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死として対処する。

## 6. 予防方法ならびに治療方法

本病態に対して、十分なエビデンスが得られている治療法はなく、経験に基づいた治療がなされているのが現状である。治療の原則は、保存的なアプローチ<sup>24)</sup>であり、1)長期間の抗菌剤投与、2)ビスホスホ

ネート系薬剤の中止、3) 愛護的なデブリーマンであるが、治癒は極めて困難である。外科的治療および高圧酸素療法の有効性については、現時点では不明である。従って、顎骨壊死の予防が重要である。予防には、ビスホスホネート系薬剤を処方する医師と、歯科医が綿密に協力する必要がある。

・ビスホスホネート系薬剤投与前の予防

ビスホスホネート系薬剤の投与前には、歯科医による綿密な口腔内の診査を行い、保存不可能な歯の抜歯を含め、侵襲的な歯科治療は全て終わらせておく。また、投与前、投与中、投与後の継続的な口腔ケアが重要である。可能であれば、ビスホスホネート系薬剤の投与は抜歯窩が上皮化するまで(2~3週間)、または骨性治癒がみられるまで延期するのがよい。歯周疾患に対する治療も重要であり、ブラッシング指導などを徹底することが必要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷(義歯性潰瘍)がないかを注意深く観察し、適切な義歯調整を行う。

・ビスホスホネート系薬剤投与中・投与後の予防

投与前ならびに投与後においても、投与前と同様に歯科医による口腔内の定期的な診査ならびに除石処置などの歯周疾患に対する処置を行う。診査においては、骨露出の有無、エックス線写真による骨の状態の把握を行う。顎骨壊死が認められた場合(疑われる場合)には、処方医に連絡し、ビスホスホネート系薬剤の継続に関して検討する必要がある。軽度の動揺歯は固定し、可能な限り保存する。高度の動揺歯は抜歯する必要があるが<sup>22)</sup>、その際には、処方医に相談し、顎骨の状態、原疾患の状態を併せ考え、薬剤の一時中止または継続下に抜歯するかを慎重に決定する。経口ビスホスホネート系薬剤を投与されている場合には、全身的に可能であれば侵襲的な歯科処置前の3ヶ月から処置後の3ヶ月までの服薬を休止することにより、顎骨壊死の発症率を下げる事が可能であるとの報告がある<sup>6)</sup>。

なお、口腔内の状態をチェックするため、年に2回程度の歯科検診をすることが望ましい。

・顎骨壊死の治療

顎骨の露出自体が疼痛などの症状を惹起するのではなく、二次的感染により症状が認められるようになる。従って、抗菌薬の投与、局所の洗浄ならびに含嗽を行い、感染のコントロールを積極的に行う。具体的には、米国口腔顎顔面外科学会が病期に応じた治療法を提唱している(表1)。

表1 顎骨壊死の病期と治療法<sup>6)</sup>より改変

顎骨壊死の病期	治療*
潜在的患者：顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的にビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療の必要はない。</li> <li>・顎骨壊死発症に関する患者教育（顎骨壊死を発症する可能性があること、ならびに顎骨壊死の徴候、症状）と歯科検診・歯科予防処置</li> </ul>
ステージ1：無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> <li>・含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）</li> <li>・外科的治療の適応にはならない</li> <li>・年4回程度の歯科検診・経過観察</li> <li>・患者教育とビスホスホネート系薬剤投与の適応についての再評価</li> </ul>
ステージ2：感染を伴う骨露出、骨壊死。疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合がある	<ul style="list-style-type: none"> <li>・広域抗菌薬（βラクタム剤が第一選択で、ペニシリン系薬剤にアレルギーの既往がある患者には、クリンダマイシン、ニューキノロン剤）の投与と含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）を推奨する</li> <li>・鎮痛</li> <li>・軟組織への刺激を軽減させるための表層組織に限局したデブリートマン</li> </ul>
ステージ3：疼痛、感染を伴う骨露出、骨壊死で、以下のいずれかを伴うもの：病的骨折、外歯瘻、下顎下縁にいたる骨融解	<ul style="list-style-type: none"> <li>・含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）</li> <li>・抗菌薬の投与と鎮痛</li> <li>・感染ならびに疼痛を長期的に軽減させるためのデブリートマンまたは区域切除</li> </ul>

\*：病期に関係なく可動性の腐骨は除去する。ただし、健全な骨を露出させないように注意する必要がある。

ビスホスホネート系薬剤投与の中止に関しては、さまざまな問題がある。特に、静注用ビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者は、主に乳がんの溶骨性転移または悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者であり、除痛ならびに病的骨折の予防が必要で、投与の有益性は極めて大きい。従って、ビスホスホネート系薬剤を中止するか否かは、当該腫瘍に対する処方医と、その利益、不利益について十分に相談した上で決定する必要がある。一方、経口ビスホスホネート系薬剤は、骨粗鬆症に対して処方されていることがほとんどである。経静脈投与と比較し、顎骨壊死の生じる可能性は低い。しかしながら、顎骨壊死の徴候が認められた場合には、もし全身的に可能であれば、6ヶ月から12ヶ月の間、ビスホスホネート系薬剤の服用を中止することにより、腐骨分離を促進し、デブリートマン後の治癒が良好となる<sup>6)</sup>。

## 7. 典型症例

重篤な副作用として厚生労働省に報告された骨壊死の症例は、さまざまな薬剤によるものがあるが、本項では、近年、その頻度が上昇し、特に重篤な症例がみられるビスホスホネート系薬剤投与と関連性があると考えられた顎骨壊死の症例を呈示し、解説を加える。

### 【症例1】60歳代、女性

左乳がんの診断下に、某病院外科にて手術ならびに放射線療法により加療された。1年後に腰椎への転移が認められ、化学療法、放射線療法が行われた。その後、自己の判断にて経過観察のための受診をしていなかった。2003年12月になり、腸骨転移による病的骨折がみられ、抗がん化学療法を施行するとともに、パミドロン酸二ナトリウムの投与が行われた（投与期間33ヶ月：2004年1月から2006年10月まで、総投与量1980mg）。2006年3月某歯科医院にて左側下顎犬歯の抜歯を受けたが、治癒不全を認め、切開排膿処置、抗菌薬の投与がなされたが、経過不良のため、某病院歯科口腔外科を紹介され受診した。入院の上、局所麻酔下に腐骨除去手術が施行された（写真1）。以後、局所洗浄ならびに抗菌薬の投与が行われたが、左側頬部に膿瘍を形成、自潰し、排膿がみられた（写真2）。その時点におけるパノラマエックス線写真においては、左側下顎犬歯から小臼歯部にかけて骨吸収像が認められた。さらに、左側上顎前歯部の歯槽硬線の肥厚が認められた（写真3）。口腔ケアと疼痛コントロールのため、入院下に口腔ケアが施行された。以後、多発性骨転移、肺転移、肝転移ならびに胸水貯留がみられ、経口抗がん剤にて加療中である。

（解説）本症例は、乳がん骨転移の診断下に投与されたパミドロン酸二ナトリウム投与と関連した顎骨壊死と考えられる。発症の契機として抜歯が施行されている。全身的な危険因子としては、抗がん剤の投与が行われている。パノラマエックス線写真において、左側上顎前歯部の歯槽硬線に肥厚像が認められ、今後、同部位の歯に自然脱落の可能性があると考えられる。



写真1. 左側下顎犬歯・小臼歯部に骨の露出を認める（矢印）

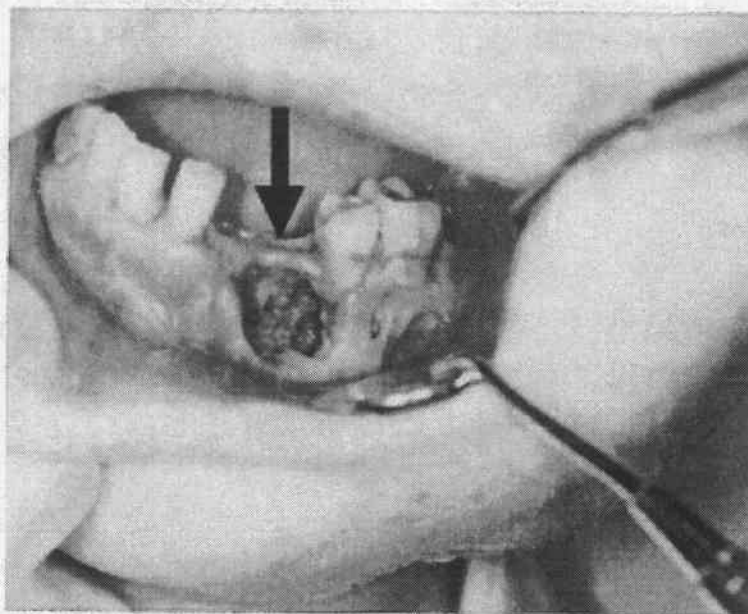


写真2. 左側頬部に外歯瘻が認められる（矢印）

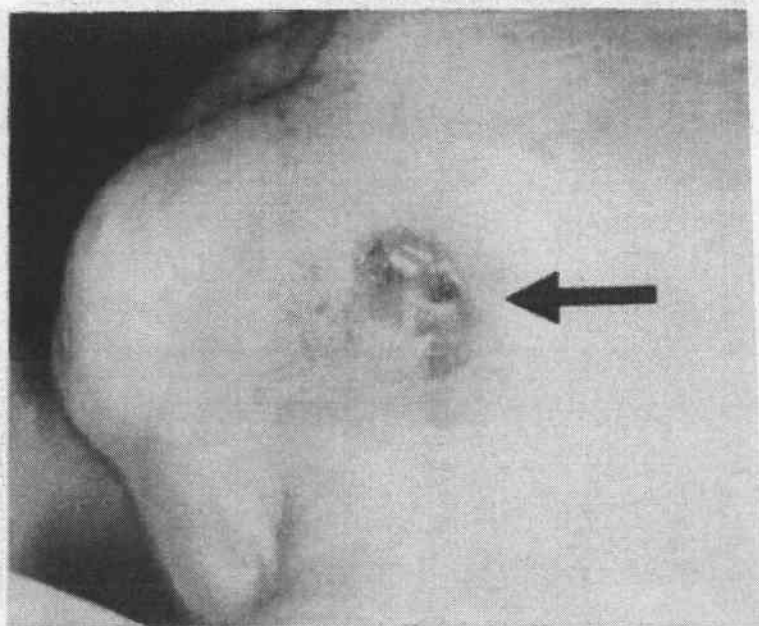
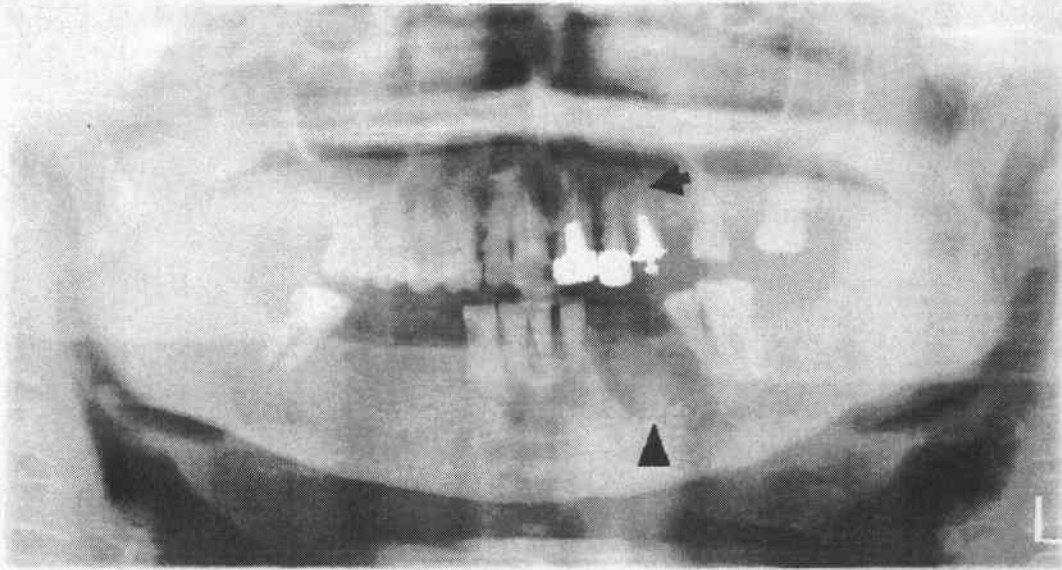


写真3. 左側下顎犬歯から小臼歯部にかけて骨吸収像が認められる(矢頭)。さらに、左側上顎前歯部の歯槽硬線の肥厚を認める(矢印)



【症例 2】 70 歳代、男性

前立腺がんの診断下に、手術を施行後、骨転移が認められ、放射線療法、化学療法、ホルモン療法が施行されていた。4年後より、ドセタキセルならびにプレドニゾンによる化学療法が21クール施行された。さらに、骨転移に対して、ゾレドロン酸水和物が、1回4mg、1ヶ月毎に6回(総投与量24mg)投与された。ビスホスホネート製剤の最終投与の1ヶ月後に左側上顎第二小臼歯ならびに左側上顎第一大臼歯の抜歯が施行された。その後、同部に骨露出が認められた(写真4)。パノラマエックス線写真においては、辺縁性歯周炎によると考えられる全顎的な歯槽骨吸収ならびに抜歯窩の歯槽硬線の肥厚像が認められた(写真5)。

(解説)

本症例は、前立腺がん骨転移の診断下に投与されたゾレドロン酸水和物投与と関連した顎骨壊死と考えられる。総投与量は24mgと比較的少量で、投与期間も短期間であると考えられるが、抗がん化学療法、副腎皮質ステロイド薬投与が長期にわたり施行されており、骨壊死を惹起したものと考えられる。抜歯した時点ならびに抜歯後は、ビスホスホネート製剤の投与は行われていないが、最終投与から1ヶ月と比較的短期間で抜歯が行われている。ビスホスホネート製剤、特に注射薬は年単位の長期にわたり骨内に残存していると考えられており、過去の薬剤投与歴に

関しても注意を払う必要がある。

写真4. 左側上顎第二小臼歯ならびに左側上顎第一大臼歯の抜歯窩に相当し、骨露出が認められる（矢印）

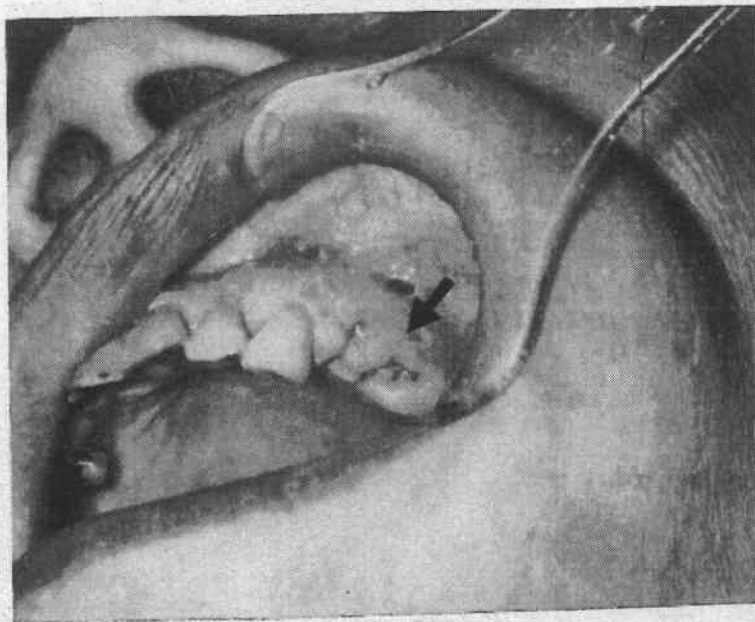
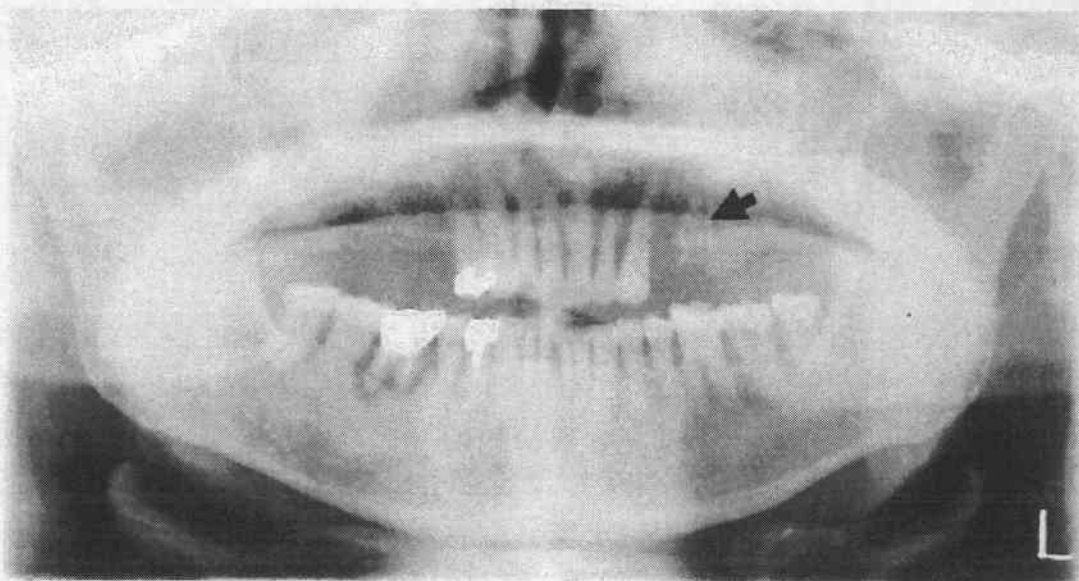


写真5. 全顎的な歯槽骨の吸収と、抜歯窩の歯槽硬線の肥厚像が認められる（矢印）



## 8. 引用文献

- 1) Purcell P.、 Boyd IW. : Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaw. Med J Australia 182: 417-418 2005
- 2) Marx RE.、 Sawatari Y.、 Fortin M. et al. : Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors、 Recognition、 prevention、 and Treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575、 2005
- 3) Ruggiero SL.、 Mehrotra B.、 Rosenberg TJ.、 et al. : Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. J Oral Maxillofac Surg 62: 527-534、 2004
- 4) Merigo E.、 Manfredi M.、 Meleti M.、 et al. : Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): A four-case report. J Oral Pathol Med 34: 613-617、 2005
- 5) Dunstan CR.、 Felsenberg D.、 Seibel M. : Therapy Insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. Nature clinical practice ONCOLOGY 4: 42-55 2005
- 6) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 65: 369-375 2007
- 7) Cartsos VM.、 Zhu S.、 et al. : Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. A medical claims study of 714、 217 people. JADA 139: 23-30 2008
- 8) Zarychanski R.、 Elphee E.、 et al. : Osteonecrosis of the Jaw Associated with Pamidronate Therapy. Am J Hematol 81: 73-75 2006
- 9) Khamaisi M.、 Regev E.、 et al. : Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab 92: 1172-1175 2007
- 10) Bagan JV. : Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 42: 327-329 2006
- 11) Gibbs SDJ.、 Grady JO.、 et al. : Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. Med J Australia. 183: 549-550 2005
- 12) Ficarra G.、 Beninati F.、 et al. : Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 32: 1123-1128 2005
- 13) Wang J.、 Goodger NM.、 et al. : Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 61: 1104-1107 2003
- 14) Marx RE. : Pamidronate (AREDIA) and Zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 61: 1115-1118、 2003
- 15) ノバルティスファーマ社ホームページ :

<http://www.novartis.co.jp/product/are/index.html>

- 16) 高橋喜久雄、川畑彰子、他：ビスホスホネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の1例。日口外誌 52: 32-35 2006
- 17) 岸 直子、足立忠文、他：ビスホスホネートにより発症した下顎骨壊死の1例。日口外誌 53: 28-32 2007
- 18) Hughes DE.、Wright KR. et al.: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res. 10: 1478-1487 1995
- 19) Fisher JE.、Rogers MJ.、et al.: Alendronate mechanism of action: geranylgeranoil, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 96: 133-138 1999
- 20) Assael LA: A time for prospective on bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg. 64: 877-879 2006
- 21) Wood J.、Bonjean K.、et al.: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther. 302: 1055-1061 2002
- 22) 浦出雅裕：ビスホスホネートと顎骨壊死。Clinical Calcium 17: 241-248 2007
- 23) Mavrokokki T.、Cheng A.、et al.: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 65: 415-423 2007
- 24) Ruggiero S.、Gralow J.、et al.: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws in patients with cancer. J Oncol Prac 2: 7-14 2006

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。  
注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（Me dDRA/J） ver. 10.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	顎の骨折	インカドロン酸二ナトリウム	1
	顎関節症候群	アレンドロン酸ナトリウム水和物	3
	顎痛	パミドロン酸二ナトリウム 硫酸ビンクリスチン	2 1
平成19年度	顎の骨折	ゾレドロン酸水和物	2
		塩酸リドカイン	1
		ペグインターフェロン アルファ-2b	1
	顎骨嚢胞	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1
	顎障害	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1
	顎痛	メサラジン	1
アレンドロン酸ナトリウム水和物		1	
顎膿瘍	アレンドロン酸ナトリウム水和物	2	
	パミドロン酸二ナトリウム	1	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。（<http://www.info.pmda.go.jp/>）

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「顎骨壊死」を LLT (下層語) に包含する PT (基本語) の「骨壊死」とそれにリンクする LLT を示す。

なお、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現時点ではこの概念に相当する SMQ は開発されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term)	
骨壊死	Osteonecrosis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
顎骨壊死	顎骨壊死/Y/Osteonecrosis of jaw
顎無腐性壊死	Aseptic necrosis of jaw
距骨無腐性壊死	Aseptic necrosis of talus
骨無菌性壊死	Aseptic necrosis of bone
手根部圧潰	Carpal collapse
上腕骨頭無腐性壊死	Aseptic necrosis of head of humerus
大腿骨頭および頸部無腐性壊死	Aseptic necrosis of head and neck of femur
大腿骨頭無腐性壊死	Avascular necrosis femoral head
大腿骨内顆無腐性壊死	Aseptic necrosis of medial femoral condyle
中手骨圧潰	Metacarpal collapse
無腐性壊死	Avascular necrosis
無腐性骨壊死	Aseptic necrosis bone
無腐性骨壊死、部位不明	Aseptic necrosis of bone, site unspecified

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬物性口内炎

平成 2 1 年 月  
厚生労働省



本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

山下 徹郎	医療法人恵佑会札幌病院歯科口腔外科副院長
島原 政司	大阪医科大学医学部口腔外科学講座教授
有吉 靖則	大阪医科大学医学部口腔外科学講座講師
山根 源之	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座教授
森本 光明	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座講師
今井 裕	獨協医科大学医学部口腔外科学講座教授
川又 均	獨協医科大学医学部口腔外科学講座准教授
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学教授
渡貫 圭	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病

院副薬剂部長

小池	香代	名古屋市立大学病院薬剂部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剂科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剂部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剂部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剂部長 (敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剂部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長 ※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 薬物性口内炎

英語名:(Stomatitis medicamentosa)

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な薬物性口内炎は、その多くが医薬品によるものと考えられています。抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬や抗てんかん薬などでみられ、また、総合感冒薬(かぜ薬)のような市販の医薬品で見られることがあります。何らかのお薬を服用していて、「高熱(38℃以上)」、「目の充血」、「口の中やくちびるのただれ」、「のどの痛み」、「皮ふが広い範囲にわたり赤くなる」などの症状が認められた場合、放置せずに、ただちに医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。放置した場合、その症状が持続したり、急激に悪くなったりします。

## 1. 薬物性口内炎とは？

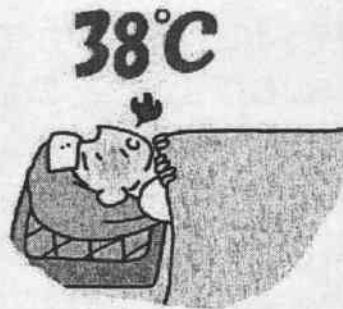
薬物性口内炎は、口の中やくちびるが広範囲にわたりただれます。口のまわりの皮ふにぶつぶつができたり、目や鼻の中の粘膜もただれたり、高熱(38℃以上)などの症状を伴う重篤な粘膜の障害につながる場合があります。その多くは医薬品が原因と考えられていますが、一部のウイルスやマイコプラズマ感染に伴い発症することも知られています。原因と考えられる医薬品は、主に抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、抗がん剤など広範囲にわたります。

発症メカニズムについては、医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられていますが、さまざまな説が唱えられており、いまだ統一された見解は得られていません。なお、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis:TEN) 薬剤性過敏症症候群 ( drug-induced hypersensitivity syndrome :DIHS)の一連の病態に急激に移行する場合があります。皮膚科領域のスティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症については、別途マニュアルが作成されていますので、ご参照下さい。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品を服用し、「くちびるのただれ」、「高熱(38℃以上)」、「眼の充血」、「のどの痛み」、「皮ふが広い範囲にわたり赤くなる」などがみられ、それらの症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合は、放置せず、ただちに医師、歯科医師、薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上たってから起こることもあります。

なお、医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを伝えてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

医療関係者は、医薬品服用後の発熱(38℃以上)、口の中や口唇のびらん、眼の充血、咽頭痛、皮膚の紅斑などの症状のいずれかが認められ、その症状が持続したり急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある専門機関に紹介する<sup>1)</sup>。

#### (2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。

#### (3) 患者側のリスク因子

- ・ 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には注意して医薬品を使用する。
- ・ 肝・腎機能障害のある患者や口腔衛生状態の悪い患者は、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

#### (4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、降圧薬など広範囲にわたり<sup>2)</sup>、その他の医薬品によっても発生することが報告されている<sup>3)</sup>。

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹が主要徴候である。粘膜の生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し全身管理を行う。口腔衛生状態を改善し管理する。また被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、歯科・口腔外科、皮膚科、眼科、呼吸器科などとチーム医療を行う<sup>4)</sup>。



### [早期発見に必要な検査]

- ・血液検査(CRP上昇、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害)
- ・尿検査(尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ビリルビン)
- ・便検査(便ヘモグロビン(グアヤック法、ベンジジン法))
- ・口腔粘膜の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)にて中毒性表皮壊死症(TEN)への移行がないか診断する。

## 2. 副作用の概要

重症薬物性口内炎は、広範囲な粘膜疹を伴い、目や鼻腔粘膜などの全身の粘膜にも拡大する。また、皮膚に水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱(38℃以上)がみられることがある。

### (1) 自覚症状

口唇のびらん・発熱(38℃以上)、眼の充血、疼痛、咽頭痛、排尿排、便時痛、呼吸苦、皮疹。

### (2) 他覚症状

- ・ 口腔・咽頭粘膜のびらん、口唇の出血性びらん・血痂、肛囲・外尿道口の発赤・びらん
- ・ 多形紅斑様皮疹(浮腫性紅斑、flat atypical targets、macules and/or blisters と表現される多形紅斑様皮疹、もしくは38℃以上の発熱を伴って急激に発症する広範な潮紅とびらん)
- ・ 眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい

### (3) 臨床検査値

CRP増加、白血球増加・もしくは白血球減少を含む骨髓障害、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便。

### (4) 画像検査所見

- ・ 細隙灯顕微鏡検査により結膜充血、眼脂、偽膜、角結膜上皮障害・上皮欠損(重症では全角膜上皮欠損となる)、瞼球癒着、睫毛の脱落を認めることがある。
- ・ 呼吸器障害を伴う場合、胸部X線写真、単純胸部CT で肺水腫、肺炎、間

質性肺炎の像をチェックする。

- ・ 上部および下部消化管粘膜障害を伴う場合、内視鏡検査にて粘膜の炎症所見やびらん・潰瘍をチェックする。いずれの場合も各診療科とのチーム医療が重要となる。

#### (5) 病理組織所見

口腔では粘膜の広範な壊死性変化が特徴であり、皮膚では表皮細胞の全層にわたる壊死と表皮-真皮間の裂隙(表皮下水疱)形成がみられる。水疱辺縁部では表皮細胞の個細胞壊死と、好酸性壊死に陥った上皮細胞にリンパ球が接着して認められるsatellite cell necrosisが認められる<sup>5)</sup>。

#### (6) 発症機序

医薬品により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、感染症の関与など種々の説が唱えられており、いまだ統一された見解はない。

病変部では著明なCD8 陽性T細胞の表皮への浸潤がみられることから、発症は活性化された細胞傷害性Tリンパ球(CD8 陽性T細胞)の表皮細胞攻撃の結果と考えられるが、その機序としては、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導する、もしくはこの細胞から産生されるIFN- $\gamma$ やマクロファージから産生されるTNF- $\alpha$ が細胞傷害を引き起こすと想定されている。また、細胞死を誘導する受容体であるFas とFas に対するリガンドであるFas ligand (FasL)の異常発現を認め、分子の相互作用によって表皮細胞のアポトーシスが生じるとの考え方もある。すなわち、原因薬剤の刺激により産生される末梢血単核球由来の可溶性FasL (sFasL)が表皮細胞のFasに結合しアポトーシスを誘導することにより薬剤性口内炎を発症させると推測されている<sup>6)</sup>。

#### (7) 医薬品別の特徴

現時点では原因医薬品それぞれの特徴についての知見は得られていない。

### 3. 副作用の判別基準(判別方法)

#### (1) 概念

高熱と粘膜疹を伴った広範囲な紅斑と水疱、びらんなどの顕著な粘膜と皮膚の損傷を認める。

(2) 主要所見(必須)

① 口腔粘膜の発赤、びらん。

② 発熱

(3) 副所見

① 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。

② 粘膜疹を伴う。眼表面上皮(角膜と結膜)では、びらんと偽膜のどちらか、あるいは両方を伴う。

③ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 天疱瘡(pemphigus)は抗表皮細胞膜(間)物質に対する自己抗体(IgG)の関与により、表皮内に棘融解性水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発する弛緩性水疱、およびそれに続発する進行性・難治性のびらん・鱗屑痂皮性局面や粘膜疹、ニコルスキー現象を特徴とする。

天疱瘡はさらに臨床症状、病理組織学的所見、免疫プロット法による解析などにより尋常性、増殖性、落葉状、紅斑性の4亜型に分類される。その他特殊な病型として疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。近年のトピックスとして 腫瘍随伴性天疱瘡 やIgA天疱瘡なる概念も提唱されている。

7)



図1 天疱瘡

(2) ベーチェット病

ベーチェット病にみられる症状は、発現頻度の高い主症状と、関節炎を除いては発現頻度の低い副症状に分けられる。通常主症状が先行して副症状は後になって現われる。ベーチェット病の診断の中で唯一の客観的な検査法

である針反応の陽性率が、従来の75.1%から43.8%に減少している。

口腔粘膜のアフタ性潰瘍は、ベーチェット病(Behçet's disease)の初発症状である。口唇、頬粘膜、舌、歯肉などに辺縁が明瞭な円形の痛みを伴う潰瘍を形成する。潰瘍の周囲には発赤を認め、普通7日ないし10日間以内に治癒するが再発を繰り返す。

皮膚症状もベーチェット病患者の90%の人にみられる。皮膚症状には、結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹、いわゆる座瘡様皮疹がある。治癒するが再発を繰り返す<sup>8)</sup>

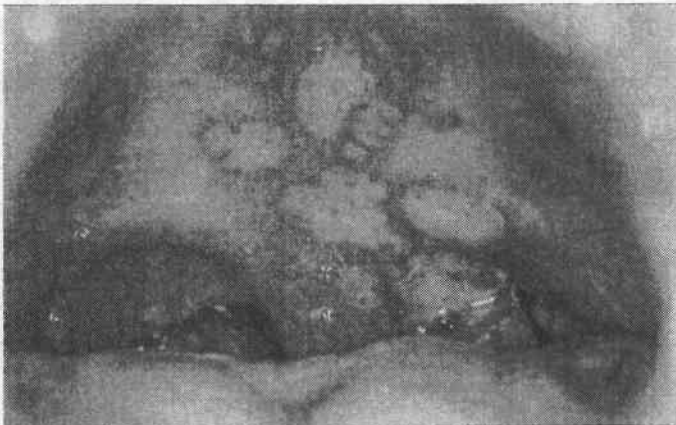


図2 ベーチェット病

## 5. 類似疾患

### ニコランジルによる難治性潰瘍

ニコランジルは狭心症治療薬として1984年より日本で使用されている薬剤であり、欧州各国では1994年より広く使用されている。1997年以降、フランス、イギリスを中心にニコランジル服用患者に発現する難治性口腔潰瘍が報告されている。日本においては数例の報告がある。

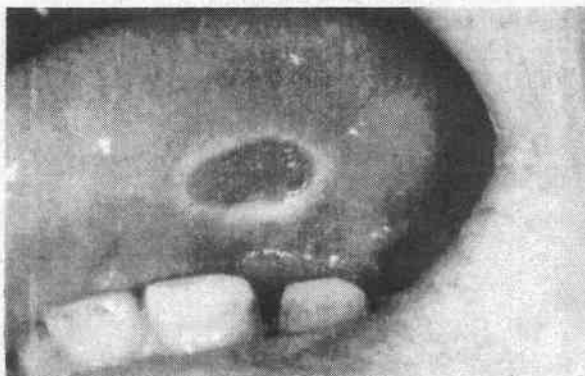


図3 ニコランジルによる難治性潰瘍

## 6. 治療方法

まず被疑薬を中止し、全身に準じた治療を行う。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、ならびに嚴重な眼科的管理が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

急性期の口腔内の処置としては、粘膜は脆弱なため、最初は歯牙硬組織のみのデンタルプラーク(歯垢)除去を目的に口腔内清掃を行う。粘膜は洗浄のみにとどめ積極的な擦過は行わない。本人の含嗽は頻回(食後)に行なってもらふ。口腔粘膜の二次感染の防止に心がける。すり込まなくても塗布できる方法を用い、口腔粘膜の局所にもステロイドを投与する。塗布薬はすり込む必要がある上に口腔粘膜に付着しづらい。このため、含嗽剤にステロイド薬を加えたり、口腔内噴霧薬(サルコート)を使用するほうが口腔粘膜を損傷することが少ない。

口腔粘膜の疼痛が著明なときは、リドカイン等の局所麻酔薬を含有する含嗽剤やリドカインのビスカス製剤やリドカインのゼリー製剤をそのまま使用する。粘膜の感覚を麻痺させることは、疼痛を除去するためには有効であるが逆に麻痺している間に粘膜を咬んだり、強く擦過して余計に粘膜を損傷する可能性がある。そのため使用する上でよく注意してもらふ必要がある。

症状の増悪、他の粘膜に拡大する場合はステロイドの内服も考慮する。皮膚、他の部位の粘膜に病変が拡大するようであれば、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症の一連の病態に急激に移行する場合もあるので注意を要する。その場合、治療もそれに準じて行う必要がある<sup>9)</sup>。

主な含嗽剤と使用方法を表1に示す。

表1 主な含嗽剤と使用方法

一般名:アズレン、重曹 (商品名:ハチアズレ)

使用方法:ハチアズレ 10g(5包)、グリセリン 60mL 精製水(加水全量 500mL)に溶解し、1回 50mL 含嗽する。

一般名:リドカイン、アズレン、重曹

使用方法:キシロカインビスカス 50mL、ハチアズレ 5g、精製水(加水全量 500mL)で適宜含嗽する。

一般名:アロプリノール<sup>\*</sup>)

使用方法:アロプリノール 500mg、ポリアクリル酸ナトリウム 0.5g、キシロカインビスカス 100mLを精製水 400mLに溶かして適宜含嗽する。

一般名:ポラプレジンク\*) (商品名:プロマック)

使用方法:

ポラプレジンク顆粒 3g をメノウ乳鉢で微粉化  
5%アルギン酸 Na100mL に加え、適宜含嗽する。

一般名:スクラルファート液\*)

使用方法:スクラルファート液(アルサルミン) 1回 10mL を 2 分間以上口腔内に含ませる。

一般名:アルギン酸ナトリウム\*)

使用方法:アルロイドG 1回 30mL, 毎食前含嗽する

\*) 承認適応外

## 7. 典型的症例概要

【症例1】60歳代、女性

(家族歴):特記すべき事項なし

(既往歴):34歳より高血圧症。ニフェジピン、レセルピン配合剤、カリジノゲナーゼ内服中。

(全身所見):眼・皮膚に症状なし。食事摂取不良。

(現病歴):

1ヶ月前より舌・下唇に潰瘍を自覚したが消失。症状を繰り返し、範囲は拡大したため近医歯科より紹介来院

7月12日:初診

7月16日:ウイルス性口内炎、薬剤性口内炎等を疑い入院

7月25日:内服中薬剤全部を服用中止。

7月27・28日:最高血圧の上昇傾向を認めたため、ニフェジピン5mg舌下投与(注:現在では舌下投与は禁忌であり、カプセルを経口投与する)したところ、同部にびらんを形成し疼痛著明となる。

7月30日:ニフェジピンをメチルドパに変更した。以後症状は消退傾向をみる。

8月6日:退院

下唇・口腔内の潰瘍・びらんはほぼ消失し、経口摂取が可能となり退院した。

(初診時臨床診断):薬剤性口内炎

(病理組織診断):多形浸出性紅斑

(原因検索):ニフェジピンに皮膚貼布試験にて陽性

(確定診断):ニフェジピンによる薬剤性口内炎

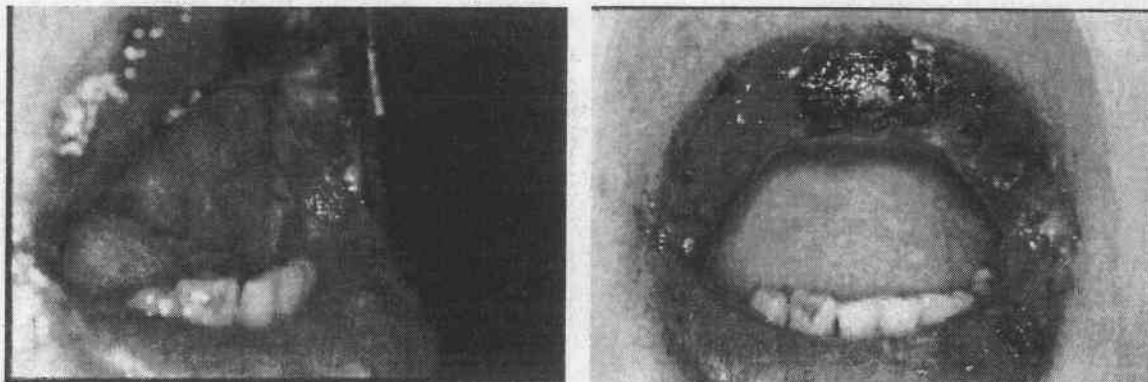


図4 初診時口腔内口唇所見

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) Ayangco L, Rogers RS III: Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 21: 195-205 (2003)
- 2) Volcheck GW: Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*, 24: 357-71 (2004)
- 3) Aurelian L, Ono F, Burnett J: Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM) a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J*, 9: 1 (2003)
- 4) Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am*, 49: 67-76 (2005)
- 5) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129: 92-6(1993).
- 6) Habif TP. Hypersensitivity syndromes and vasculitis. In *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Mosby, 626-34(2004)
- 7) Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*, 83:347-52(2000)
- 8) Huff JC. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection. *Semin Dermatol*, 11:207-10(1992)
- 9) Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, for the SCAR Study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*, 138:1019-24(2002)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

なお、下線を付した医薬品は、主として抗がん剤として使用されるものである。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	口内炎	<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	43
		<u>メルファラン</u>	10
		<u>メトトレキサート</u>	7
		<u>テガフル・ウラシル</u>	7
		<u>ホリナートカルシウム</u>	6
		<u>フルオロウラシル</u>	6
		タクロリムス水和物	6
		<u>塩酸イリノテカン</u>	5
		<u>ドセタキセル水和物</u>	4
		エタネルセプト	3
		<u>塩酸ゲムシタビン</u>	2
		<u>カペシタビン</u>	2
		<u>パクリタキセル</u>	2
		<u>ドキシフルリジン</u>	2
		その他	23
	合計	128	



平成19年度	口内炎	<u>ブスルファン</u>	39
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	35
		<u>カルボプラチン</u>	16
		<u>メルファラン</u>	8
		<u>テガフル・ウラシル</u>	8
		<u>アクチノマイシン D</u>	7
		<u>メトトレキサート</u>	6
		<u>ベシズマブ</u>	6
		<u>ゲムツズマブオゾガマイシン</u>	4
		<u>オキサリプラチン</u>	4
		<u>塩酸エルロチニブ</u>	3
		<u>シスプラチン</u>	3
		<u>ゲフィチニブ</u>	3
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2
		ザナミビル水和物	2
		ジアフェニルスルホン	2
		<u>塩酸エピルビシン</u>	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		<u>塩酸イリノテカン</u>	2
		<u>メシル酸イマチニブ</u>	2
エベロリムス	2		
<u>パクリタキセル</u>	2		
その他	25		
合 計		185	

\* : 下線は抗がん剤

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用についてにより、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「口内炎」の表現を持つ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「口腔咽頭障害 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ として「口腔咽頭の病変—非新生物性、非感染性、非アレルギー性 (SMQ)」が提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Prweferrred Term) 口内炎	Stomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎 口蓋刺激感 口蓋痛 口蓋潰瘍 口角部刺激感 口腔内ひび割れ 口腔内炎症 口腔内赤むけ 口腔内発赤 口腔粘膜炎 口腔粘膜刺激 口腔粘膜発赤 口内刺激 歯肉口内炎 水疱性口内炎 舌下炎症 頬粘膜炎症	Pseudomembranous stomatitis Irritation roof of mouth Sore roof of mouth Sores roof of mouth Soreness corner mouth Chapped mouth Inflammation of mouth Raw mouth Oral redness Mucositis oral Oral mucosal irritation Oral mucosa redness Mouth irritation Gingivostomatitis Vesicular stomatitis Inflammation under tongue Buccal inflammation
○PT : 基本語 (Prweferrred Term)	

アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) アフタ アフタ性口腔潰瘍 アフタ性口内潰瘍 アフタ性潰瘍 アフタ性潰瘍性口内炎 口腔アフタ 口腔口唇潰瘍 再発アフタ性潰瘍 頬粘膜アフタ性潰瘍形成	Aphtha Ulcer aphthous oral Ulcers aphthous oral Aphthous ulcer Stomatitis ulcerative aphthous Oral aphthae Canker sores oral Aphthous ulcer recurrent Buccal mucosa aphthous ulceration
○PT : 基本語 (Preferred Term) ウシ膿疱性口内炎ウイルス感染	Bovine pustular stomatitis virus infection
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ウシ膿疱性口内炎	Bovine pustular stomatitis
○PT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性口内炎	Stomatitis necrotising
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 壊疽性口内炎 口内壊死 水瘡	Noma Mouth necrosis Cancrum oris
○PT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	Necrotising ulcerative gingivostomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ざんごう口内炎 プラウ・ワンサン口峽炎 プラウ口峽炎 ワンサン口峽炎	Trench mouth Plaut-Vincent angina Plaut's angina Vincent's angina
○PT : 基本語 (Preferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
○PT : 基本語 (Preferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
○PT : 基本語 (Preferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 抗がん剤による口内炎

平成 2 1 年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

山下 徹郎	医療法人恵佑会札幌病院歯科口腔外科副院長
島原 政司	大阪医科大学医学部口腔外科学講座教授
有吉 靖則	大阪医科大学医学部口腔外科学講座講師
山根 源之	東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座教授
森本 光明	東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座講師
今井 裕	獨協医科大学医学部口腔外科学講座教授
川又 均	獨協医科大学医学部口腔外科学講座准教授
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学教授
渡貫 圭	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長

小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## 抗がん剤による口内炎

別 名：口内炎（抗がん剤投与による）

英語名：Chemotherapy-induced oral mucositis (stomatitis)



### A. 患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすこともあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師または薬剤師に連絡してください。

抗がん剤治療にともなう口内炎は薬による直接的な作用と抵抗力の低下による細菌などの感染により発生します。発生頻度は30～40%と比較的高い副作用ですが、重くなると治療の継続に悪影響を及ぼすこともあります。抗がん剤治療中に次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」、「口の乾燥、口のなかが赤くなったり腫れる」、「口が動かしにくい」、「ものが飲み込みにくい」、「味がかわる」

## 1. 口内炎とは？

口内炎とは、口の中にあられる粘膜の炎症性病変をいいます。抗がん剤によってできる口内炎は、抗がん剤が口の中の粘膜にも作用して障害を起こすことがひとつの原因です。また、抗がん剤による抵抗力の低下に基づく、口腔内の細菌感染などから生じることもあります。口は、歯以外の部分が粘膜に覆われており、食べ物の咀嚼（そしゃく）（噛み砕く）、消化、嚥下（えんげ）（飲み込む）などの食事にかかわる働き、味覚のように食欲にかかわる働き、会話にかかわる働きを持っています。また唾液は口の中を湿らせて咀嚼を容易にし、味覚を助け、食べ物を飲み込みやすくし、口の中を清潔にする働きがあります。口内炎ができると、これらのたくさんの働きが障害されることとなります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」、  
「口の乾燥、口のなかが赤くなったり腫れる」、「口が動かしにくい」、「ものが飲み込みにくい」、「味がかわる」などの異常に気づいたときや、不快な症状があるときは医師、歯科医師または薬剤師に相談してください。抗がん剤の投与後、数日から10日目ごろに口内炎が発生しやすくなります。また、痛みにより食事・会話がしづらくなるため、症状の悪化にともなって体力低下の身体的苦痛はもちろんのこと、イライラや不眠など精神的にも大きな苦痛をとまなうことがあります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容などを知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

自覚症状は口腔内の疼痛・違和感・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害などが挙げられる。また、口腔粘膜の紅斑、びらん、アフタなどの症状もみられる。これらの症状がみられた場合は、早急に歯科口腔外科などの専門医師・歯科医師に紹介してください。

#### (2) 副作用の好発時期

口内炎は抗がん剤の投与後、数日～10日目頃に発生しやすい。

#### (3) 患者側のリスク因子

下記のような状態では口内炎の危険性が高い。

##### ①口腔衛生状態不良

う歯、歯周病、舌苔が多い、義歯不適合  
歯磨きや含嗽ができない（できていない）

##### ②免疫能の低下

高齢者、ステロイド剤の使用、糖尿病など

##### ③栄養状態の不良

##### ④放射線治療の併用

口腔をはじめとした頭頸部悪性腫瘍の治療のために放射線治療を併用した場合、放射線による直接的な粘膜障害、または唾液分泌の抑制による口腔乾燥が出現し、口内炎を悪化させる。多数歯に歯科金属を用いた処置が施されている場合も、口内炎を悪化させることがある。

##### ⑤喫煙<sup>1)</sup>

ニコチンは口腔粘膜血管の収縮をきたすと考えられている（口腔粘膜の血流量低下）。また生体の免疫機構に影響を及ぼし、特に白血球、マクロファージの機能低下を引き起こす（免疫能低下）。

さらに喫煙によって歯石の形成が促進され、嫌気性菌の増加をきたす環境を作り出すと考えられている（口腔細菌叢の変化）。

(4) 投薬上のリスク因子

抗がん剤の多剤併用投与、抗がん剤の大量投与および持続投与

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

口腔内は直接観察できる場所なので比較的早期発見は容易である。

口内灯、ペンライトなどで口腔内の観察を行う。初期の症状は口腔内の違和感・接触痛・出血・冷水痛、粘膜の発赤、嚥下痛、味覚障害などが挙げられる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

口腔内を直接病態観察することが重要である。口内炎の早期発見の指標となる検査はないが、口内炎診断にあたり、参考になる検査を下記に挙げる。

①血液生化学検査

1. C 反応性蛋白 (CRP)

炎症の指標で、口内炎の悪化により上昇することも多い。

2. 白血球数 (好中球数) などの末梢血液像 (骨髓抑制)

白血球減少は骨髓抑制の指標で、二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。

3. 総蛋白、アルブミンなどの栄養の指標

低栄養は免疫能低下にて二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。また、口内炎の治癒への影響をもたらす。

②口腔細菌学的検査

感染の起因菌の同定

③体重測定

摂食状況、栄養状態の目安

検査実施時期は抗がん剤による治療中あるいは治療後に状態に応じて適宜行う。

## 2. 副作用の概要

口内炎は症状として接触痛、出血、冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、構音障害、嚥下障害、味覚障害などがみられる。臨床経過は抗がん剤投与後数日～10日 で口内炎が発生し、2～3週間で徐々に改善し、予後は良好である<sup>2)</sup>。しかし、抗がん剤の多剤併用や、

投与期間が長い場合は口内炎の発生頻度が高まり、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。発生頻度は抗がん剤の種類により様々であるが、約30~40%と比較的高い副作用である<sup>3)</sup>。

(1) 自覚的症状

口腔内の接触痛・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害

(2) 他覚的症状(所見)

口腔粘膜の発赤、紅斑、びらん、アフタ、潰瘍、偽膜、出血。悪化すると発熱、口腔分泌物過多、口臭がみられる。

(3) 臨床検査

口内炎の診断に参考となる検査は、炎症反応の指標であるCRP、栄養状態の指標である総蛋白、アルブミンなど、骨髄抑制の指標である末梢血液像、起因菌同定のための口腔細菌検査などがある。

(4) 病理検査所見

粘膜上皮から固有層にいたる組織の境界明らかな壊死層がみられ、この部に線維素の析出をきたし偽膜を形成する。壊死層の下に潰瘍がみられ、潰瘍の底部には血管の拡張を伴う強い炎症性細胞浸潤がみられる。

(5) 発生機序

抗がん剤が直接DNA合成を阻害すること、また細胞の生化学的代謝経路を阻害することにともない発生するフリーラジカルによる口腔粘膜組織の損傷に加え、口腔細菌感染、低栄養、骨髄抑制などの免疫低下による二次的感染により発生する。また、抗がん剤のアレルギー反応によっても生じる場合もある。

(6) 薬剤ごとの特徴<sup>5)</sup>

口内炎の頻度の高い主な抗がん剤は、フッ化ピリミジン系、メトトレキサート、アントラサイクリン系である。

主な抗がん剤

①アルキル化剤

1. 白金製剤(シスプラチン:CDDP、カルボプラチン:CBDC)
2. その他(シクロホスファミド:CPA、メルファラン:L-PAM)

## ②代謝拮抗剤

1. フッ化ピリミジン系（フルオロウラシル:5-FU、テガフル・ギメラシルオテラシルカリウム:S-1、テガフル・ウラシル:UFT）
2. その他（メトトレキサート:MTX）

## ③抗がん剤性抗生物質

1. アントラサイクリン系（ダウノルビシン:DNR、ドキソルビシン:DXR、エピルビシン:EPI）
2. その他（ブレオマイシン:BLM、アクチノマイシンD:ACT-D）

## ④植物アルカロイド

1. タキサン系（パクリタキセル:PTX、ドセタキセル:DOC）
2. ビンカルカロイド（ビンクリスチン:VCR）
3. その他（エトポシド:VP-16）

主な抗がん剤の口内炎発生率は添付文書などを参照のこと

### （7）副作用の発現頻度<sup>3)</sup>

抗がん剤治療時の口内炎の発現頻度を表1に示す。

表1 抗がん剤による口内炎の発現頻度

通常の抗がん剤使用時	30-40%
造血幹細胞移植時（大量の抗がん剤使用）	70-90%
抗がん剤と頭頸部への放射線治療併用時	ほぼ100%

## 3. 副作用の判定基準（判別方法）

現在最も汎用されているものは、NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events) v3.0（表2）あるいはWHO scale（表3）である<sup>4)</sup>。

表2 NCI-CTCAEv3.0 の分類（口内炎） 臨床所見/機能

Grade 0	正常
Grade 1	粘膜の紅斑/わずかな症状で摂食に影響なし。
Grade 2	斑状潰瘍または偽膜/症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる。
Grade 3	融合した潰瘍または偽膜:わずかな外傷で出血/症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない。
Grade 4	組織の壊死、顕著な自然出血;生命を脅かす/生命を脅かす症状がある。
Grade 5	死亡

表3 WHOの分類 口腔内有害事象スケール

Scale 0	有害事象なし
Scale 1	ひりひりする、紅斑
Scale 2	紅斑、潰瘍、嚥下痛
Scale 3	潰瘍、広範囲なびらん、嚥下困難
Scale 4	経口摂取不可

#### 4. 判別が必要な主な疾患と鑑別方法

##### (1) 義歯性口内炎などの外傷性潰瘍

義歯の適合性、歯の鋭縁や歯の不適合修復物が粘膜にあたっていないかチェックする。

##### (2) ウイルス性口内炎

抗がん剤にともなう免疫能低下などで出現しやすい水疱性病変で、水疱が破れるとびらんや潰瘍に移行し疼痛が生じる。判別方法は水泡内容や口腔咽頭のぬぐい液を対象として行うウイルスの分離培養同定法や直接抗原検出法と血清学的診断法がある。血清学的診断法では、発症後早期と発症後2~3週を目安としたペア血清を対象にウイルス抗体価の測定を行い、ウイルスの感染を推定する<sup>6)</sup>。

##### (3) 口腔カンジダ（真菌）症

カンジダ（真菌）は口腔常在菌で通常病原性は低いが、抗がん剤に伴う免疫低下などで日和見感染として発症しやすい。通常口腔粘膜に白苔を生じるが、剥離・脱落すると潰瘍性病変となり疼痛をとまなう。判別方法は真菌培養にて病原性がある仮性菌糸を確認する。

(2)、(3)は上記特徴から抗がん剤による口内炎と併発することも多い。

##### (4) 薬疹または薬物性口内炎

原因薬剤摂取後の数時間以内に口唇、口腔粘膜に紅斑、びらんまたは水疱として生じる。薬剤は多岐にわたるが、抗がん剤のアレルギー反応によって発症する場合もある。アレルギー反応の場合は、血中の好酸球あ



るいは非特異的 IgE が上昇する場合がある。また原因薬剤の同定は皮膚テストなどのアレルギーテストが行われる。(重篤副作用疾患別対応マニュアル 「薬物性口内炎」参照)

#### (5) 熱傷

熱い食事や飲み物の摂取により、発赤、腫脹、水疱形成、潰瘍形成を生じる。多くは熱い食物を摂取したときに限局的に生じる。

#### (6) 口腔の結核

結核菌によって粘膜下に発生した結核結節が乾酪壊死に陥り、それが自潰して潰瘍を形成する。確定診断は病理組織学的診断で行われる。一般にがん患者は細胞性免疫が低下しており、特に化学療法や放射線治療により、免疫能はいっそう低下する。がん患者の免疫能低下は結核の初発感染や再燃を惹起させる可能性があるといわれている<sup>7)</sup>。

### 5. 予防方法

口内炎は予防が最も重要である。口腔内を清潔に保つことは、口内炎の二次感染の予防や重症化を避けることに役立つ<sup>8)</sup>。

#### (1) 含嗽

含嗽による口内炎の予防は、主に口腔内の保清、保湿を目的とする。殺菌消毒作用のある含嗽剤が主になるが、抗炎症作用・活性中和作用のある含嗽剤など複数の含嗽剤による使用が勧められている。含嗽の回数は起床時、毎食前後、就寝時などに1日7~8回が目安とされている。ただし、含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔ケアが重要となる。主な含嗽剤とその使用方法を表4に示す。

表4 主な含嗽剤と使用方法

一般名：アズレン、重曹（商品名：ハチアズレ）

使用方法：ハチアズレ10g（5包）、グリセリン60mL 精製水（加水全量500mL）に溶解し、1回50mL含嗽する。

一般名：リドカイン、アズレン、重曹

使用方法：キシロカインビスカス50mL、ハチアズレ5g、精製水（加水全量500mL）で適宜含嗽する。

一般名：アロプリノール<sup>\*)</sup>

使用方法：アロプリノール500mg、キシロカインビスカス100mLを精製水400mL

に溶かして適宜含嗽する。

一般名：スクラルファート液<sup>\*)</sup>

使用方法：スクラルファート液 1回 10mL を 2分間以上口腔内に含ませる。

一般名：アルギン酸ナトリウム<sup>\*)</sup>

使用方法：アルロイドG 1回 30mL、毎食前含嗽する。

<sup>\*)</sup> 承認適応外

## (2) 口腔ケア

口腔ケアとは、口腔のあらゆる働き(摂食、咀嚼、嚥下、構音、唾液分泌機能など)を健全に維持する、口腔衛生管理に主眼をおく一連の口腔清掃である。口腔ケアは単に食物残渣を除去する口腔保清や習慣的に行われている歯磨きの援助に留まらず、微生物からの感染予防を行うものであり、硬組織のみならず口腔粘膜に対して行われ、ブラッシング等の物理的清掃と含嗽剤を用いた化学的清掃に大別される。

口腔内の細菌叢はバイオフィルムを形成するため、化学的清掃のみでは除去できず、物理的清掃による除去が必須となる。口内炎の感染予防には、治療開始前から口腔ケアを受けることが望ましい。口腔細菌を可及的に減少させるためスケーリング(歯石除去)を行い、歯垢(デンタルプラーク)や舌苔中に含まれる細菌は含嗽などでは除去しにくいいため、歯ブラシや舌ブラシなどの口腔清掃器具で保清に努める。回数は毎食後、寝る前の1日4回行う。食事をしていなくても、歯垢は歯面に付着するので1日1回はブラッシングをする。歯ブラシは軟毛、超軟毛のものを用いる。歯磨剤は使用するならばメントールやアルコールが含まれない低刺激性のものがよい。

ブラッシングの基本：口腔内の歯垢や食物残渣を取り除くこと。汚れの残りやすいところは咬合面の溝、歯と歯肉の境目と歯と歯の間である。歯ブラシは軟毛または超軟毛で動かしやすい小さい歯ブラシがよい。歯ブラシは毛先を歯に垂直に押し当てて、横に細かく振動させるように動かす。大きく動かすと汚れは取れないばかりか歯肉を傷つけたり、歯根表面をすり減らす危険性がある。歯ブラシの届きにくい歯と歯の間などの歯垢は、歯面清掃補助用具が有用である。デンタルフロスや歯間ブラシなどが一般的である。

## (3) 口腔内の冷却(oral cryotherapy)

氷片などを口に含んで、口の粘膜を冷やして毛細血管を収縮させ、抗

がん剤が口腔粘膜へ到達するのを抑制する。口腔がんなどでは抗腫瘍効果の減弱につながる可能性があるので注意が必要である<sup>9)</sup>。

#### (4) 保湿（乾燥予防）

口腔内の乾燥は口内炎の発生や増悪因子と関連がある。保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルなどを併用することも有効である<sup>10)</sup>。

#### (5) 禁煙

喫煙によって口内炎が増悪する可能性があるため禁煙を厳守する。

(1. (3) リスク因子. ⑤喫煙参照)。

## 6. 治療方法

口内炎は、確立した治療はなく、症状にあわせた対症療法が主である。

### (1) 含嗽および口腔ケア

治療においても口腔ケアと含嗽は継続する。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。口内炎が発生すると疼痛により口腔ケアが困難になる。疼痛が強い場合は、まず局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを組み合わせるよう努める<sup>11)</sup>。

### (2) 消炎および鎮痛薬

軽度から中等度の痛みには、局所麻酔薬（リドカインなど）による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs）を使用する。中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は麻薬系鎮痛薬を使用することもある。

ただし、NSAIDs はシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があり注意が必要である。

骨髄抑制などの免疫低下状態では、口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるのでステロイド治療は使用方法に慎重さが求められる。漫然と大量もしくは長期に使用するべきではない。

### (3) 粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は、前述の保湿剤に加え、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促す塩酸ピロカルピン錠、人工唾液などを補助的に使用するとよい。

#### (4) 低出力レーザー<sup>12, 13)</sup>

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起これり表層で強い拡散が起これるため、口腔内に露出した部分(口腔粘膜)にのみ効果が得られる。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し疼痛緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられ口内炎治療に応用されている。

診断基準別の治療方法を表5に示す。

表5 診断基準別治療方法

Grade 0~1	含嗽
Grade 1~2	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤、冷却法、低出力レーザー
Grade 3~4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬

### 7. 栄養状態の改善、食事の工夫

食事の工夫で痛みを和らげることが可能である。

(薄味、室温程度で冷ましたもの、ミキサー食、軟食、とろみのある食事、流動食、経管栄養剤。酸味(果物など)・香辛料などは控える) 栄養を十分摂取することが、口内炎の改善に寄与するため、経口摂取が困難な場合は経管栄養、経静脈栄養にて補う。それでも十分な栄養摂取が困難な場合は中心静脈栄養へ移行する場合もある。また胃瘻が検討されることもある。

### 8. 典型症例

典型的な所見をグレードごとに示す。

Grade1

【症例1】50歳代、女性

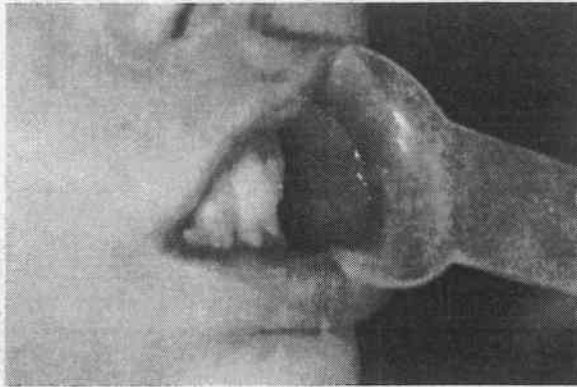
乳がん術後多臓器転移。エピルビシン・5-FU・シクロホスファミドによる外来化学療法中。

図1



【症例2】40歳代、女性  
絨毛癌。メトレキサートによる化学療法中

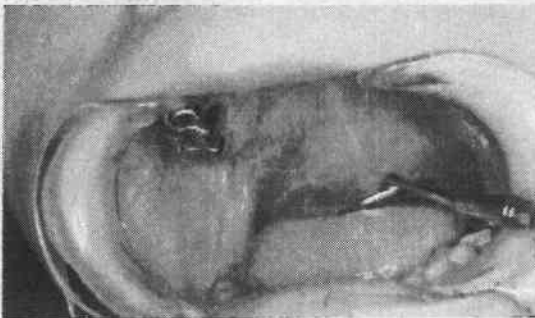
図2



Grade2

【症例3】40歳代、女性  
乳がん術後多臓器転移。パクリタキセルによる外来化学療法中。

図3



【症例4】30歳代、女性  
頸管妊娠。メトレキサートによる化学療法中

図4-1

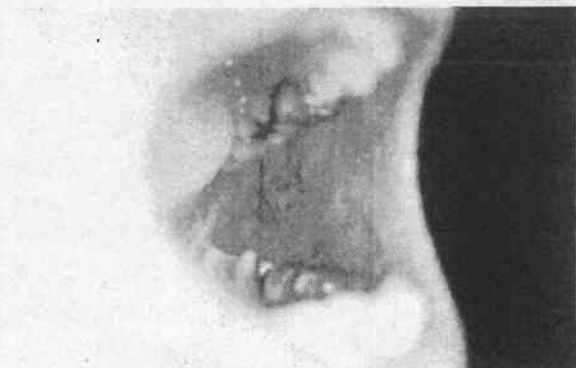


図4-2



Grade3

【症例5】70歳代、男性  
盲腸癌腹膜転移。5-FUによる外来化学療法中。

図5-1

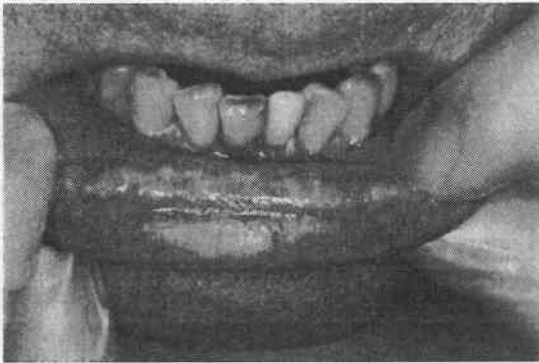


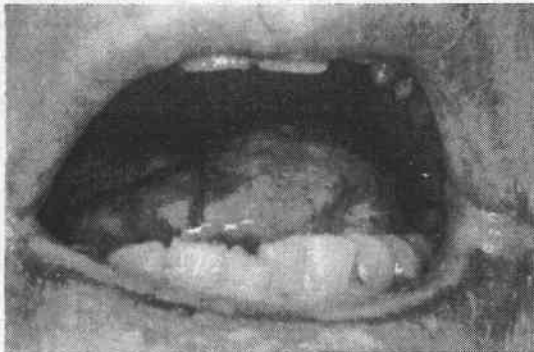
図5-2



Grade4

【症例6】70歳代、男性  
舌癌。シスプラチンによる化学療法と放射線療法併用症例

図6



## 8. 参考文献

- 1) Deborah M. Winn. Tobacco use and oral disease. Journal of dental education 65:306-12(2001)
- 2) José-Luis P, André Avila-Garavito, Philippe N. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. The Oncologist 3:446-51(1998)
- 3) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al: Chemotherapy - induced and/or radiation

- therapy - induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. Neoplasia 6: 423-31 (2004)
- 4) Spencer W. Redding. Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. J of Dental Education 69:919-29 (2005)
  - 5) Crippian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part1: Pathogenesis and prophylaxis of mucositis. Head and Neck 25 :1057-70 (2003)
  - 6) 川辺良一、ウイルス性疾患とその対策、化学療法の領域 22 : 621-26 (2006)
  - 7) 野々山勉、藤田健一郎 : 舌癌頸部リンパ節転移と頸部リンパ節結核の合併例、耳喉頭頸 75 : 45-52 (2003)
  - 8) Dorothy M. Keefe, Mark M. Schubert, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 109:820-31 (2007)
  - 9) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al: Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clinical Oncology 9:449-52 (1991)
  - 10) Genot MT and Klastersky J: Low-level laser for prevention and therapy of oral Mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. Curr Opin Oncol 17: 236-40 (2005)
  - 11) Crippian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part2: Diagnosis and management of mucositis. Head and Neck 26 :77-84 (2004)
  - 12) Cowen D, Tarieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in the patients undergoing bone marrow transplant: result of a double blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:697-703 (1997)
  - 13) 小嶋太郎、高山忠裕、嶋田昭子他 : ヒト歯肉上皮細胞および線維芽細胞に対する低出力炭酸ガスレーザー照射の影響、日大歯学 79, 189-93 (2005)

## 参考資料

- 1) 国立がんセンターホームページ: がん対策情報センター: 化学療法を受ける方へ、粘膜障害 : 口内炎、<http://ganjoho.ncc.go.jp>
- 2) 米国立がん研究所ホームページ :  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications>

∟

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものを。

なお、下線を付した医薬品は、主として抗がん剤として使用されるものである。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものである。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	口内炎	<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	43
		<u>メルファラン</u>	10
		<u>メトトレキサート</u>	7
		<u>テガフル・ウラシル</u>	7
		<u>ホリナートカルシウム</u>	6
		<u>フルオロウラシル</u>	6
		タクロリムス水和物	6
		<u>塩酸イリノテカン</u>	5
		<u>ドセタキセル水和物</u>	4
		エタネルセプト	3
		<u>塩酸ゲムシタビン</u>	2
		<u>カペシタビン</u>	2
		<u>パクリタキセル</u>	2
		<u>ドキシフルリジン</u>	2
その他	23		
	合計	128	



平成19年度	口内炎	<u>ブスルファン</u>	39
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	35
		<u>カルボプラチン</u>	16
		<u>メルファラン</u>	8
		<u>テガフル・ウラシル</u>	8
		<u>アクチノマイシン D</u>	7
		<u>メトトレキサート</u>	6
		<u>ベバシズマブ</u>	6
		<u>ゲムツズマブオゾガマイシン</u>	4
		<u>オキサリプラチン</u>	4
		<u>塩酸エルロチニブ</u>	3
		<u>シスプラチン</u>	3
		<u>ゲフィチニブ</u>	3
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2
		ザナミビル水和物	2
		ジアフェニルスルホン	2
		<u>塩酸エピルビシン</u>	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		<u>塩酸イリノテカン</u>	2
		<u>メシル酸イマチニブ</u>	2
エベロリムス	2		
<u>パクリタキセル</u>	2		
その他	25		
	合計	185	

\*：下線は抗がん剤

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「口内炎」の表現を持つ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「口腔咽頭障害 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ として「口腔咽頭の病変－非新生物性、非感染性、非アレルギー性 (SMQ)」が提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

なお、MedDRA では、原因となった薬剤を特定する用語は原則として存在しないため、本概念に相当する用語は「薬物性口内炎」と同様である。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 口内炎	Stomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎 口蓋刺激感 口蓋痛 口蓋潰瘍 口角部刺激感 口腔内ひび割れ 口腔内炎症 口腔内赤むけ 口腔内発赤 口腔粘膜炎 口腔粘膜刺激 口腔粘膜発赤 口内刺激 歯肉口内炎 水疱性口内炎 舌下炎症 頬粘膜炎症	Pseudomembranous stomatitis Irritation roof of mouth Sore roof of mouth Sores roof of mouth Soreness corner mouth Chapped mouth Inflammation of mouth Raw mouth Oral redness Mucositis oral Oral mucosal irritation Oral mucosa redness Mouth irritation Gingivostomatitis Vesicular stomatitis Inflammation under tongue Buccal inflammation

○PT : 基本語 (Prwefferred Term) アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) アフタ アフタ性口腔潰瘍 アフタ性口内潰瘍 アフタ性潰瘍 アフタ性潰瘍性口内炎 口腔アフタ 口腔口唇潰瘍 再発アフタ性潰瘍 頬粘膜アフタ性潰瘍形成	Aphtha Ulcer aphthous oral Ulcers aphthous oral Aphthous ulcer Stomatitis ulcerative aphthous Oral aphthae Canker sores oral Aphthous ulcer recurrent Buccal mucosa aphthous ulceration
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) ウシ膿疱性口内炎ウイルス感染	Bovine pustular stomatitis virus infection
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ウシ膿疱性口内炎	Bovine pustular stomatitis
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) 壊死性口内炎	Stomatitis necrotising
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 壊疽性口内炎 口内壊死 水瘡	Noma Mouth necrosis Cancrum oris
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	Necrotising ulcerative gingivostomatitis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ざんごう口内炎 プラウ・ワンサン口峽炎 プラウ口峽炎 ワンサン口峽炎	Trench mouth Plaut-Vincent angina Plaut's angina Vincent's angina
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
○PT : 基本語 (Prwefferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

甲状腺中毒症

平成 2 1 年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本内分泌学会マニュアル作成委員会

森 昌朋	群馬大学大学院病態制御内科教授
西川 光重	関西医科大学第2内科教授
笠井 貴久男	独協医科大学内分泌代謝内科教授
佐藤 幹二	東京女子医科大学大学院内科系専攻病態治療学分野教授
吉村 弘	伊藤病院内科内科部長
原田 正平	国立成育医療センター研究所室長
田中 祐司	防衛医科大学校内科・内分泌代謝内科講師
谷山 松雄	昭和大学藤が丘病院内科内分泌代謝科准教授
伊藤 光泰	藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長

高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## 甲状腺中毒症

英語名：Thyrotoxicosis

同義語：甲状腺機能亢進症 (Hyperthyroidism)、バセドウ病 (Graves' disease)、破壊性甲状腺中毒症 (Destructive thyrotoxicosis)、詐病性(作為的)甲状腺中毒症・甲状腺剤甲状腺中毒症 (Factitious thyrotoxicosis)

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師又は薬剤師に連絡してください。

こうじょうせん  
血中甲状腺ホルモンが高値となることで起きる「甲状腺中毒症」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

どうき  
「動悸（胸がドキドキする）」、「頻脈（脈が速くなる）」、「手指のふるえ」、「食欲があるのに体重が減少する」、「汗が多い・暑がり」、「全身倦怠感（体がだるい）」、「疲労感（疲れやすい）」、「神経質で気分がイライラする」、「微熱」※

※ 医薬品によっては、上記の症状が自然に軽快した後に、甲状腺ホルモン不足の症状《元気がない、まぶたが腫れぼったい、寒がり、体重増加、動作がおそい、いつも眠たい、など》があらわれることがあります。このような時は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」を参照して下さい。

## 1. 甲状腺中毒症とは？

甲状腺中毒症とは、血中甲状腺ホルモンが高値になることにより、甲状腺ホルモンの作用が過剰に出現した病態です。甲状腺ホルモンは、生体の様々な代謝反応（体を構成している物質の分解と合成）を活発にして、エネルギー産生を増やす作用があり、その作用は全身におよびます。

軽度の場合は明らかな症状がないこともあります。心・循環器系の異常として「動悸（胸がドキドキする）や頻脈（脈が速くなる）」がおこります。神経系では「手指のふるえ」や「神経質で気分がイライラする」などの症状があります。また「体重減少」がよくみられます。「食欲があるのに、体重が減少する」ことは甲状腺中毒症に特徴的な症状です。比較的高齢の男性では体重減少が初発症状のことがよくあります。「暑がり」、「発汗過多」があり、「全身倦怠感（体がだるい）、疲労感（疲れやすい）」などの症状もみられます。その他、微熱、月経不順がみられたり、小児では学業低下をきたしたりすることもあります。

甲状腺中毒症には、甲状腺での甲状腺ホルモン合成が亢進するタイプと、甲状腺濾胞細胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏れ出すためにおこるタイプ、及び、甲状腺ホルモンの過剰服用によるものがあり、これらによってその後の対応が異なります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「動悸（胸がドキドキする）」、「頻脈（脈が速くなる）」、「手指のふるえ」、「食欲はある（食事はよく食べている）のに体重が減少する」、「多汗・暑がり」、「倦怠感（体がだるい）、疲労感がある（疲れやすい）」、「神経質で気分がイライラする」、「微熱がある」といった症状がみられた場合で医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡して下さい。何となくだるい、といったはっきりしない症状しかない場合や症状がない場合に甲状腺機能検査をして初めて発見されることもあります。

医薬品による甲状腺中毒症は、もともと甲状腺疾患に罹っていたり、罹ったことのある人や、家族や血縁者に甲状腺の病気のある人に出やすい傾向があります。

医療機関を受診する場合は、服用している医薬品の種類、期間、量などを医師・薬剤師に知らせて下さい。甲状腺ホルモンが、いわゆる「やせ薬」や健康食品に違法に含まれている場合がありますので、医薬品以外の常用薬・食品などについても伝えて下さい。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。  
<http://www.info.pmda.go.jp/>

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. はじめに

甲状腺中毒症と甲状腺機能亢進症は同義語のように用いられることもあるが、両者には若干の違いがある。内分泌や甲状腺の専門医でなくてもこの違いを理解した方が、本マニュアルに記載する副作用の病態と治療が解りやすいと考えられるので、両者の違いを最初に述べる。

甲状腺中毒症は血中甲状腺ホルモン濃度が上昇して、その為に、動悸など甲状腺ホルモン作用が過剰に出現した病態である。一方、狭義の甲状腺機能亢進症は甲状腺での甲状腺ホルモンの合成と分泌が亢進した病態をいう。通常、甲状腺機能亢進症があつて甲状腺中毒症がおこる（バセドウ病はこの代表的な疾患である）。しかし、例えば、甲状腺薬を大量に服用した場合を考えると、甲状腺ホルモン濃度が高いために甲状腺中毒症がおこるが、甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone: TSH）は抑制され、その結果、甲状腺自体の機能は抑制されている。また、破壊性甲状腺中毒症では、甲状腺濾胞の障害によって甲状腺ホルモンが血中に漏出して甲状腺中毒症となる。真の意味での（狭義の）甲状腺の機能亢進はない。即ち、甲状腺中毒症には、バセドウ病のような甲状腺機能亢進症を伴うものと、甲状腺ホルモン過剰服用のように、甲状腺機能亢進症を伴わないものがある。

本マニュアルでは、薬剤によって血中甲状腺ホルモンが上昇して甲状腺中毒症をおこす病態について記載する。これらには狭義の甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病タイプと、甲状腺機能亢進症を伴わない場合（破壊性甲状腺中毒症タイプと甲状腺ホルモン過剰服用の場合）がある。バセドウ病タイプであればチアマゾールなどの抗甲状腺薬による治療が必要になるが、そうでなければ抗甲状腺薬は無効である。

### 2. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 副作用の好発時期

発症時期は薬剤によって異なる（「薬剤毎の特徴」を参照）。投与開始数週間後に発症することや数年後に発症することがある。

一般的には、破壊性甲状腺中毒症タイプのものは投与開始後数ヶ月（2～4ヶ月程度）以内に発症することが多く、バセドウ病タイプのものは数ヶ月以降に発症することが多い。しかし、破壊性甲状腺中毒症タイプであっても投与開始後2～3年以上経過してから発症することもある。

#### (2) 患者側のリスク因子

多くは、基礎疾患として慢性甲状腺炎や寛解中バセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患を有している患者に発症する。甲状腺疾患の家族例のある

患者にも発症しやすい。しかし、甲状腺自体には特に病変は認められない患者に発症することもある。

(3) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

最もしばしばみられるものは循環器症状で、動悸、頻脈や息切れを訴える。また、手指のふるえが生じる。体重は減少する。特に、比較的高齢の男性患者では体重減少で気がつかれることが多い。暑がりとなり、発汗過多をきたす。神経質で気分がイライラして、気が短くなったり、落ち着きがなくなったりする。全身倦怠感や疲労感、筋力低下を訴える。消化器症状として、食欲の亢進、軟便、下痢がみられる。小児では学業が低下して発見されることがある。その他、微熱、月経不順がみられることがある。

(4) 医療関係者が早期に認識しうる所見・症状

安静時にも頻脈がみられる。不整脈をきたすこともあり、心房細動がみられることがある。発汗過多があり、皮膚は湿潤で暖かい。血圧は、一般に収縮期血圧が高く、拡張期血圧が下がって脈圧が大きくなる。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

血中 TSH 濃度の低下が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺中毒症では、TSH のみが低下して、甲状腺ホルモン濃度は正常である（潜在性甲状腺中毒症）。更に甲状腺中毒症が顕性化してくると、サイロキシン (thyroxine: T4) や遊離型サイロキシン (free thyroxine: FT4)、及び、トリヨードサイロニン (triiodothyronine: T3) や遊離型トリヨードサイロニン (free triiodothyronine: FT3) の血中濃度が上昇する。

甲状腺中毒症を比較的好くきたしうる薬剤（インターフェロン製剤、アミオダロンなど）を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体（抗サイログロブリン抗体 anti-thyroglobulin antibody: TgAb と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 anti-thyroperoxidase antibody: TPOAb）や、TSH、FT4、FT3 を測定しておくことが望ましい。特に、甲状腺基礎疾患のある患者にはあらかじめ甲状腺機能検査を施行しておく。その後は、定期的に数ヶ月に一度と、疑わしい症状・所見がみられた時に、適宜甲状腺機能検査を実施する。

### 3. 副作用の概要

甲状腺中毒症は、血中甲状腺ホルモンが高値になることにより、甲状腺ホルモン作用が過剰に出現した病態である。薬剤によって、狭義の甲状腺機能亢進症が生じるバセドウ病タイプのもものと、甲状腺濾胞細胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏れ出すためにおこる破壊性甲状腺中毒症タイプのもとの及び、甲状腺ホルモン過剰服用によるものがある（表1）。

表1. 薬剤による甲状腺中毒症の発症機序による分類

- |  |
|--|
| 1. 甲状腺機能亢進症（狭義）を伴うもの（バセドウ病タイプ）<br>2. 甲状腺機能亢進症（狭義）を伴わないもの<br>(1) 甲状腺から甲状腺ホルモンが漏出するもの（破壊性甲状腺中毒症タイプ）<br>(2) 甲状腺ホルモンを過剰に服用したもの |
|--|

タイプによって臨床経過は異なり（図1）、治療方針も異なる。バセドウ病タイプでは甲状腺中毒症が継続するので抗甲状腺薬の投与が必要である。それに対して、破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺中毒症は一過性であり、甲状腺機能は数ヶ月の経過で自然に回復する。甲状腺中毒症の強い場合はβブロッカーを投与するが、軽い場合などは経過観察のみでよいことが多い。破壊性甲状腺中毒症タイプの場合、甲状腺機能が正常となる前に一旦、甲状腺機能低下症の時期を経過することがある（図1の②'）。

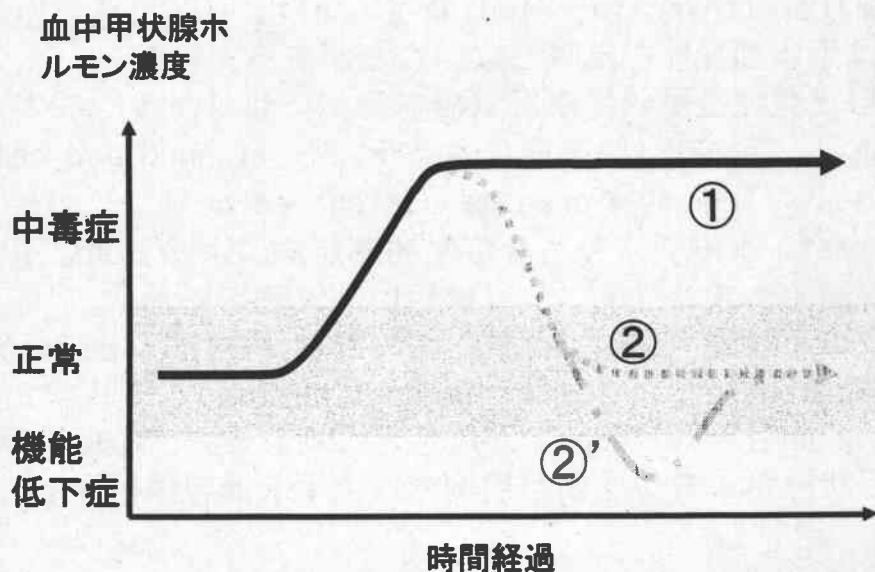


図1. バセドウ病タイプと破壊性甲状腺中毒症タイプの甲状腺機能の変動（模式図）  
 ①バセドウ病タイプ、②破壊性甲状腺中毒症タイプ（一過性甲状腺機能低下症をきたすことがある（②'））

### （1）自覚症状

動悸や頻脈などの循環器症状を訴えることが多い。また、手指のふるえが生じ、書字の際に気づかれることがある。体重は減少する。食欲が亢進しているのに、体重が減少することは甲状腺中毒症に特徴的である。全身倦怠感や疲労感、筋力低下を訴えることがある。暑がりとなり、発汗過多をきたす。神経質となり、気分がイライラして、気が短くなったり、落ち着きがなくなったりする。消化器症状として、食欲の亢進、軟便、下痢がみられる。その他、微熱、月経不順がみられることがある。

## (2) 他覚所見

安静時にも頻脈がみられる。不整脈をきたすこともあり、心房細動がみられることがある。手指の振戦は随意筋の細かいもので、規則正しい。発汗があり、皮膚は湿潤で暖かい。血圧は、一般に収縮期血圧が高く、拡張期血圧が下がって脈圧が大きくなる。

甲状腺腫は、副作用の発現機序によって、認められることと認められないことがある。バセドウ病タイプではびまん性の甲状腺腫大がみられる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺腫大は認められないことがある。甲状腺ホルモン過剰服用によるものでは甲状腺腫はみられないことが多い。

## (3) 臨床検査値

甲状腺中毒症の診断には、血中 TSH 濃度の低下が重要である。血中 FT4 や FT3 濃度は上昇する。血中 T4 濃度や T3 濃度（単に T4、T3 といえば総濃度をさす）も、一般的には FT4、FT3 値と平行して上昇する。しかし、サイロキシン結合グロブリン（thyroxine binding globulin: TBG）異常を伴う場合は、T4、T3 値は甲状腺機能を反映しないことがある。

TgAb と TPOAb は自己免疫性甲状腺疾患（橋本病、バセドウ病）のマーカーとして知られている。赤血球沈降反応によるテスト（tanned red cell hemagglutination test: TGHA や microsome-coated red cell hemagglutination test: MCHA）よりも免疫学的測定法による TgAb、TPOAb 測定法の方が感度が高く、スクリーニングに用いるに適切である。

バセドウ病タイプの甲状腺中毒症では抗 TSH 受容体抗体（TSH receptor antibody: TRAb、TSH binding inhibitor immunoglobulins: TBI または thyroid stimulating antibody: TSAb）が陽性となる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン過剰服用例では抗 TSH 受容体抗体は、通常、陰性である。

## (4) 画像検査所見

甲状腺エコーでは、バセドウ病タイプでは甲状腺のびまん性腫大を認める。破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺の腫大はないことがある。

<sup>123</sup>I（または <sup>99m</sup>Tc）甲状腺シンチグラム・摂取率検査は、バセドウ病タイプか、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン過剰服用かの鑑別に重要である。即ち、バセドウ病タイプでは甲状腺はびまん性に放射線の集積を認め、摂取率は高値となる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン過剰服用では、甲状腺摂取率は著明な低値となり、シンチグラム像は描出不良となる。

## (5) 発生機序

血中甲状腺ホルモン濃度が上昇することで甲状腺中毒症が発症する。その機序には、前述のように、甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病タイプのものと、甲状腺機能亢進症を伴わないものがある。

バセドウ病タイプでは、投与薬剤によって何らかの免疫学的機序の変動が起こり、その結果、抗TSH受容体抗体が産生される。この自己抗体が甲状腺濾胞細胞膜に存在するTSH受容体と結合して、甲状腺細胞を刺激することによって甲状腺機能亢進症が発症する。

甲状腺機能亢進症を伴わない場合の一つは、破壊性甲状腺中毒症タイプであり、甲状腺濾胞細胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏出することによって甲状腺中毒症が発症する。これには投与薬剤による免疫学的機序の変動が関与する場合（インターフェロン製剤、ゴナドトロピン誘導体などによるもの）と薬剤自体の甲状腺細胞障害作用（アミオダロンによるもの）がある。甲状腺機能亢進症（狭義）を伴わずに甲状腺中毒症となる、もう一つの場合は、単純に、甲状腺ホルモンを過剰に服用した場合である。

#### 4. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤服用中に血中甲状腺ホルモン濃度が上昇した場合、医薬品の副作用による甲状腺中毒症の可能性がある。自然発症の甲状腺中毒症との鑑別には、薬歴と甲状腺機能変化の関係など、経過によって判断することが重要である。

#### 5. 判別が必要な疾患と判別方法

血中甲状腺ホルモン上昇をきたす疾患を判別する必要がある。図2に甲状腺中毒症をきたす主な疾患の鑑別診断フローチャートを示す。

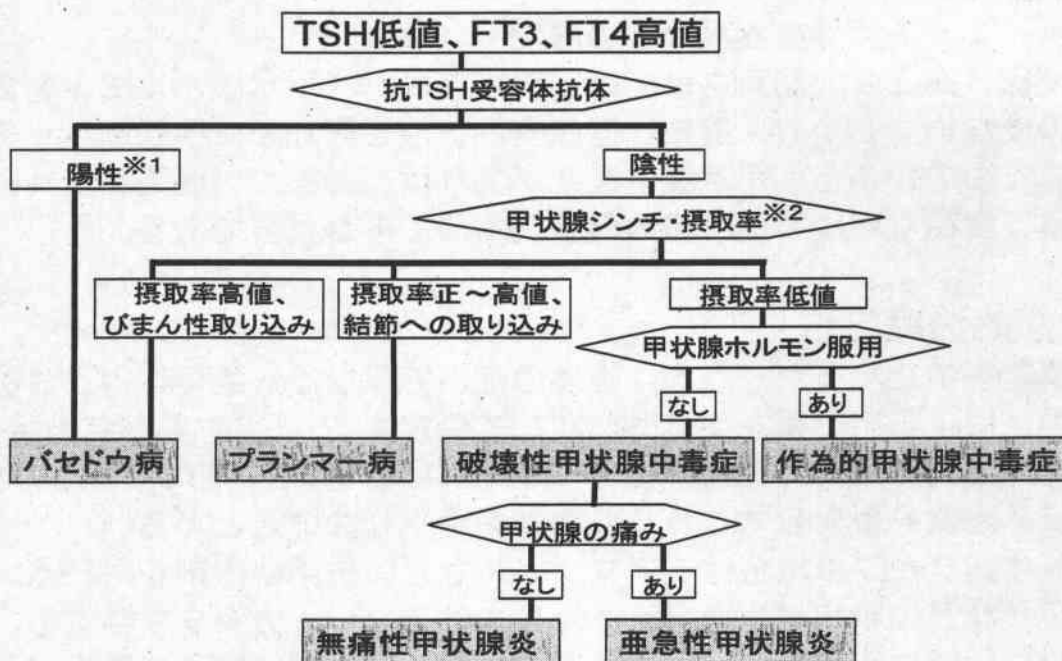


図2. 主な甲状腺中毒症の鑑別診断フローチャート

※1：抗TSH受容体抗体が陽性でも稀に無痛性甲状腺炎などの場合がある。

※2：シンチ・摂取率の代わりに甲状腺超音波検査での血流量測定も参考となる。



### (1) バセドウ病

血中 TSH が低値で、FT3 か FT4 が高値であれば、抗 TSH 受容体抗体を測定するか、<sup>123</sup>I (または <sup>99m</sup>Tc) 甲状腺シンチグラム・摂取率検査を行う。抗 TSH 受容体抗体陽性、および／または放射線摂取率高値があればバセドウ病と診断する。ただし、抗 TSH 受容体抗体が陽性でも、稀に破壊性甲状腺中毒症のことがある。自然発症のバセドウ病か、薬剤誘発性のバセドウ病タイプ甲状腺中毒症かの鑑別は、発症と薬歴との関係など、経過によって診断するしかない。

### (2) 無痛性甲状腺炎

慢性甲状腺炎や寛解中のバセドウ病を基礎に発症することが多い。一過性の破壊性甲状腺中毒症をきたす。誘因として、出産後、クッシング症候群術後などが挙げられるが、誘因不明の症例も多い。自然発症の無痛性甲状腺炎か、薬剤の副作用による破壊性甲状腺中毒症かの鑑別には、服薬歴などの詳細な問診が重要である。

### (3) 亜急性甲状腺炎

甲状腺の自発痛と圧痛を伴う甲状腺中毒症を呈する。発熱をきたし、CRP 陽性などの炎症所見がある。破壊性甲状腺中毒症の形をとり、中毒症は一過性である。

### (5) プランマー病

結節性甲状腺腫があり、その自律性の甲状腺ホルモン産生による甲状腺中毒症をきたす。シンチグラムで結節に一致して放射線の取り込みが認められる。

### (6) ダイエット用健康食品などの服用

日本で医薬品として認可されている漢方薬には、甲状腺ホルモンを含有したものはない。しかし、違法な健康食品、やせ薬などに甲状腺ホルモンを含有したものがある。甲状腺中毒症があれば、問診で、医薬品以外のいわゆる健康食品などについての内用状況も聞く事が重要である。

## 6. 一般的治療方法

原因薬剤を中止するかどうかは個々の症例で異なる。薬剤による治療効果と、中止による悪影響を慎重に勘案して決定する（「主な薬剤毎の特徴」を参照）。インターフェロン製剤、アミオダロン、抗 HIV 薬によるものなどは、原疾患治療を優先してこれらの薬剤を中止しないことが多い。

バセドウ病タイプの場合はチアマゾールなどの抗甲状腺剤を用いる。動悸、息切れなどの甲状腺中毒症状に対してはβブロッカーを投与する。手術療法や放射線内用療法については通常のバセドウ病に準じて選択する。

破壊性甲状腺中毒症タイプの場合で、症状の無い時は特に治療の必要はない。甲状腺中毒症は一過性であって自然に軽快することを患者に説明して経過を観察する。通常、2, 3ヶ月（長い場合6ヶ月程度）で甲状腺機

能は正常に回復する。動悸、息切れが強い場合は $\beta$ ブロッカーを投与する。甲状腺ホルモンが非常に高値となった場合などには、慎重に副腎皮質ステロイド薬等の投与を考慮する（図3参照）。

## 7. 主な薬剤毎の特徴

### (1) インターフェロン製剤(interferon: IFN)、リバビリン

临床上使用されている IFN 製剤には $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類があり、多くのサブタイプが存在する。生体内で IFN は種々の細胞と相互に作用し、ネットワークを形成している。IFN の作用としては、抗ウイルス作用をはじめ MHC class II やナチュラルキラー細胞 (natural killer cell) の活性化などさまざまな作用がある。人体において IFN はウイルス感染後速やかに分泌され 12 時間くらいでピークになり約 2 週間で消失する。これに対して B 型肝炎、C 型肝炎などの治療には特定の IFN 製剤が長期間大量投与される。

C 型肝炎治療薬であるリバビリンはインターフェロンに併用して使用される。併用療法はインターフェロン単独療法にくらべて甲状腺機能異常が高頻度に行き起こるとの報告がある<sup>1)</sup>。リバビリン単独で使用されることはない。リバビリン単独の甲状腺への影響は不明である。

#### ① IFN の甲状腺抗体への影響

ウイルス性肝炎を対象とした欧米の症例を中心に行われた 10 のプロスペクティブスタディー<sup>2-11)</sup>でメタアナリシスを行ったところ、IFN- $\alpha$  製剤投与により TgAb、TPOAb が 10.3% (1220 例中 126 例) の患者で陽性化した。また、治療前から陽性の患者ではその値が上昇した。

#### ② 甲状腺中毒症の発症機序

今まで報告されている IFN 製剤による甲状腺機能異常の機序は機能低下症のものであり、破壊性甲状腺中毒症やバセドウ病発症のメカニズムについては不明である。

#### ③ 発症頻度、時期、及び予後

メタアナリシスによると、甲状腺中毒症は 36 例 (2.9%) に認められた。抗 TSH レセプター抗体または<sup>123</sup>I 甲状腺摂取率から診断されたバセドウ病タイプは 3 例 (0.2%)、破壊性甲状腺中毒症タイプは 12 例 (1.0%)、タイプ不明の患者は 21 例 (1.7%) であった。発症時期は、タイプ診断が確実なものは IFN 製剤開始後 12 週以内で、タイプ診断不明のものは 12 から 72 週間後であった。予後は、記載されている 24 例中 4 例で IFN 製剤投与終了後も甲状腺中毒症が持続していた。

#### ④ 甲状腺中毒症の予知と IFN 治療中の経過観察

甲状腺中毒症は、軽症の場合はほとんど無症状であり、また、中等度以上の甲状腺中毒症でも患者が気づくか否かは個人差が大きい。TgAb、TPOAb が陽性患者では IFN の作用を受けやすい。また、TgAb、TPOAb が陰性の患者でも IFN 治療後陽性化することがあるので、IFN 治療前に全例、甲状腺機能

検査と TgAb, TPOAb を測定することが望ましい。治療開始後は 1 から 2 ヶ月に 1 度は甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

### ⑤治療

通常、IFN 治療を中止する必要はない。バセドウ病タイプと診断された場合はチアマゾールなどの抗甲状腺剤を用いる。動悸、息切れに対しては  $\beta$  ブロッカーを投与する。無痛性甲状腺炎タイプで動悸、息切れが強い場合は  $\beta$  ブロッカーを投与する。破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺中毒症を経て機能低下症になることがあるが、ほとんどの症例では一過性で 2 から 3 ヶ月間で正常化する。

### (2) アミオダロン

アミオダロンは心室性頻拍や肥大型心筋症に伴う心房細動など、生命に危険のある再発性不整脈に用いられる不整脈治療薬である。本剤一錠 (100mg) 中には大量のヨード (37mg) が含まれている。本剤により甲状腺中毒症を惹起することがある一方、ヨード誘発性の甲状腺機能低下症をきたすこともある (重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」を参照)。

### ①甲状腺中毒症の型と機序 (表 2)

バセドウ病タイプの甲状腺中毒症をアミオダロン誘発性甲状腺中毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis: AIT) I 型と称する<sup>12, 13)</sup>。これは、バセドウ病や中毒性結節性甲状腺腫が潜在または併発しているものが、本剤を内服して、ヨード誘発性の甲状腺ホルモン産生過剰を起こしたものと考えられる。これに対して、破壊性甲状腺中毒症タイプを AIT II 型という<sup>12, 13)</sup>。これは、甲状腺に基礎疾患のなかったものが、アミオダロンを内服中に急性あるいは亜急性に甲状腺が破壊され、甲状腺ホルモンが大量に漏出してくるものである。AIT II 型の病因は不明であるが、アミオダロン自体に甲状腺細胞障害性があるためと推測されている。

### ②発症頻度、時期

ヨード摂取量の多い我が国では、中毒性の腺腫様甲状腺腫は稀なので、欧州と異なり、結節を伴った AIT I 型は非常に稀である<sup>14)</sup>。しかし、我が国でもバセドウ病に合併した AIT I 型症例が散発的に報告されるようになってきている。

これに対して、AIT II 型は本剤内服後 2~3 年ほど経過してから生じることが多い。我が国での発生率は 10%程度と推測される<sup>15)</sup>。

### ③AIT 発症の予知と病態

AIT I 型と II 型では、病態も治療法も大いに異なっている (表 2)。また、AIT II 型では、甲状腺ホルモン過剰症が急性~亜急性に起こるので、本剤内服中は、3 ヶ月に一回ほど、甲状腺機能 (FT3, FT4, TSH) を定期的に測定していくことが望ましい。

我が国では、アミオダロンは、重篤な不整脈のある患者にのみ処方されるので、 $\beta$  ブロッカーなどと一緒に併用されていることが多い。また、アミオダロンには甲状腺ホルモン受容体に拮抗的に作用する性質もある。そのためか、AIT 患者では、通常のパセドウ病患者と比較して、甲状腺ホルモンが過剰な割には自覚症状に乏しく、甲状腺ホルモンに対して“鈍い”印象をうける。しかし、甲状腺中毒症が強くなると、動悸、頻脈、心房細動、心房粗動、心室頻拍が生じたり、埋め込み型除細動器 (ICD) が作動したりして、循環器病的には非常に好ましくない状態となる<sup>15)</sup> ので、早急な対応が必要となる。

#### ④治療

本剤内服中に AIT を併発した後、多臓器不全 (MOF) となって死亡した症例も報告されている<sup>16)</sup> ので、AIT を生じた場合には、循環器専門医や甲状腺専門医に速やかに紹介した方がよい。

パセドウ病タイプである AIT I 型の場合には通常のパセドウ病のごとく治療する。ただし、抗甲状腺剤の効き目はやや悪い。なお、循環器専門医よりみて甲状腺機能を早急に正常化することが望ましい場合には、甲状腺の全摘または亜全摘術が勧められることもある<sup>17)</sup>。

これに対して、破壊性甲状腺中毒症タイプである AIT II 型は、抗甲状腺剤は全く無効である。軽度の AIT II 型で、ほとんど無症状の場合には、患者に病態をよく説明し、安心感を与えるのみで特に投薬を必要としない場合もある。しかし、甲状腺ホルモンが非常に高値となった場合や、不整脈が頻発するようになってきた場合には、早急に副腎皮質ステロイド薬を投与する (図 3 参照)<sup>18)</sup>。

一般にプレドニゾロンを 30mg/日 (分 3) で投与を開始する。イタリアでは 0.5mg/kg/日 で治療を開始している<sup>19)</sup>。まず 2 週間ほど投与し、甲状腺ホルモンが正常化しつつあるのを確認しながら、2 週ごとに漸減していく。早く減量しすぎると、亜急性甲状腺炎のように再燃することがある (図 3)。一般に、プレドニゾロンは、亜急性甲状腺炎の場合のようには著効せず、治療期間も亜急性甲状腺炎よりは 2 倍ほど長めになるように漸減していくとよい。

本剤を内服中の甲状腺ではヨード貯蔵量が 2~3 倍多い。したがって、甲状腺ホルモン過剰状態は、軽症例では無痛性甲状腺炎のように 2 ヶ月ほどで自然に治まるが、重症例だと数ヶ月以上にも遷延することがある。特に甲状腺が大きいと長引きやすい。アミオダロンを 10 年以上も内服していると II 型 AIT が再発してくることもあるが<sup>20)</sup>、甲状腺ホルモンの備蓄量が減少しているせいか、再発時は初回より軽症で済む傾向がある。

一般に薬剤による副作用が生じた場合には、直ちに服薬を中止するのが原則であるが、AIT II 型を生じた場合には賛否両論がある<sup>21)</sup>。我が国ではアミオダロンは致死性のある不整脈患者に対して最後の切り札として処方

されており、また中止しても血中半減期が2ヶ月近くもある<sup>22)</sup>ので、出来るだけ中止せずにフォローしていくのが良いと思われる。しかし、肺線維症や肝機能障害などの重篤な副作用が生じてきた場合には直ちに中止せねばならない(重篤副作用疾患別対応マニュアル、「間質性肺炎」を参照)。また、甲状腺中毒症になるとワルファリンが効きやすくなっているため、ワルファリンを適宜減量することも重要である<sup>23)</sup>。

表2. アミオダロンによる甲状腺中毒症

	AIT I型	AIT II型
基礎疾患	腺腫様甲状腺腫 バセドウ病	なし
病態	甲状腺ホルモンの過剰な 産生・分泌	貯蔵された甲状腺ホル モンの過剰な漏出(破壊 性甲状腺中毒症)
頻度	我が国ではまれ	10%程度
甲状腺 <sup>123</sup> I摂取率(24時 間値)	3~10%以上*	1-4%以下
T3またはFT3	正常上限~高値	正常上限~高値
T4またはFT4	高値	高値
TSH	低値	低値
抗TSH受容体抗体	陰性~陽性**	通常陰性***
治療	軽度	抗甲状腺薬
	中等~重篤	抗甲状腺薬****
		副腎皮質ステロイド薬

\* 体内のヨード含量が多いので、微妙な値となることが多い。

\*\* バセドウ病では陽性

\*\*\* 弱陽性のこともある。

\*\*\*\* 手術を勧めることもある。

### (3) 抗ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 薬 24-27)

#### ①機序

HIV感染症(後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome: AIDS、エイズ)の治療はいくつかの異なった作用機序の抗ウイルス薬を組み合わせて使う「強力な抗レトロウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART)」がスタンダードとなっていて効果を挙げている。免疫力の回復に伴い免疫応答が誘導され、日和見感染の増悪や自己免疫疾患の発症を惹起することがあり、「免疫再構築症候群」と呼ぶ。その一つとしてバセドウ病タイプ甲状腺中毒症の発症が知られている。個々の薬剤単独の副作用ではないと考えられている。

#### ②発症時期、頻度

治療開始後半年から3年後に発症する。頻度は不明である。

### ③治療

HIV 治療をやめる必要はなく、バセドウ病に対する通常の治療を行う。

#### (4) ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体

ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone : GnRH) の誘導体を投与すると、ゴナドトロピンが上昇し、それによってエストロジェンとプロゲステロンも上昇する<sup>28)</sup>。しかし、高用量の GnRH 投与を続けると GnRH 受容体の下向き調節 (down regulation) によってゴナドトロピン分泌が低下するので、エストロジェンとプロゲステロン分泌が抑制される。これを利用して、GnRH 誘導体は子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌などの性ホルモン依存性疾患の治療に用いられている。

##### ①甲状腺中毒症の発症機序

一般に、エストロジェンの濃度が高いときは免疫抑制作用があるが、逆に低くなると免疫促進的に働く<sup>29)</sup>。そのため、GnRH 誘導体による、ゴナドトロピンと性ホルモンの変動が自己免疫性甲状腺疾患発症の引き金となる<sup>29-31)</sup>。

##### ②発症要因、時期

これまで報告されている甲状腺中毒症は、殆どが女性である。多くは、慢性甲状腺炎が基礎にあったり、バセドウ病寛解中の症例である。しかし、甲状腺疾患の素因のない患者に発症することもある。

破壊性甲状腺中毒症タイプの甲状腺中毒症は投与開始後数ヶ月以内 (2~4ヶ月) に発症する<sup>30-32)</sup>。一方、バセドウ病タイプは投与開始後数ヶ月後から1年程度してから発症している<sup>30,31)</sup>。これらは、出産後のホルモン変動で発症する、破壊性甲状腺中毒症が出産後早期 (概ね1~4ヶ月以内) に起こり、出産後バセドウ病は概ね4ヶ月以降に発症する<sup>33)</sup> ことと類似している。

##### ③治療

可能であれば原因薬剤を中止する。破壊性甲状腺中毒症タイプの多くの例では経過観察のみで経過する。バセドウ病タイプの甲状腺中毒症は通常のバセドウ病の治療に準じて治療する。

#### (5) 甲状腺ホルモン製剤

甲状腺機能低下症の治療薬である甲状腺ホルモン製剤を過剰に服用すると、当然のこととして甲状腺中毒症となる。この時、合成 T4 製剤 (商品名 : チラーヂン S、レボチロキシシン Na など) 服用の場合は血中 T4、FT4、T3、FT3 がいずれも上昇する。しかし、合成 T3 製剤 (商品名 : チロナミンなど) や T3 含有製剤 (動物由来の甲状腺乾燥製剤など。商品名 : 乾燥甲状腺) 服用の場合は、T4 や FT4 は正常ないし低値であっても、T3 や FT3 が高値となって甲状腺中毒症がおこる場合があるので注意が必要である。

また、甲状腺ホルモンを、知らずにあるいは他人に隠れて服用して甲状腺中毒症をきたす場合がある。作為的に大量の甲状腺ホルモンを服用することもある。詐病性（作為的）甲状腺中毒症、あるいは甲状腺剤甲状腺中毒症（factitious thyrotoxicosis）と呼ばれる。

### ①病態

甲状腺ホルモンは主に小腸で吸収される。吸収率は、T4は70～80%、T3は95～100%である。血中半減期は、T4は約7日、T3は0.8～1日である。T3は内服後2～4時間で血中濃度がピーク値をとる。25 $\mu$ gの服用で6～8時間まで血中濃度は高値となる。一方、T4を一度に大量（2mg程度）に内服した場合、血中T4濃度が最大を示すのは2日目頃となる<sup>34)</sup>。数mgの過剰T4を一度に服用した時、T4は正常の数倍まで上昇するのに対して、T3濃度ピーク値はそれ程高くなり、正常高値程度にとどまることが多い<sup>34-38)</sup>。

通常甲状腺中毒症では血中サイログロブリンが高値となるが、合成甲状腺ホルモン製剤を服用した場合は低値となるので鑑別に有用である。

### ②治療

甲状腺ホルモン内服を中止させ、症状に応じて $\beta$ ブロッカーを用いる。服用が大量であってもT4製剤の一度の内服であれば、前述のようにT3はそれ程上昇しないので、通常、症状は軽く、甲状腺中毒症は自然に軽快する<sup>34-37)</sup>。しかし、非常に大量をかつ長期にわたって服用すると、意識障害をきたして重篤な状態となりうる<sup>39)</sup>。このような場合は、胃洗浄を行うことがあり、甲状腺クリーゼとして $\beta$ ブロッカーとともに副腎皮質ステロイド薬を投与する。また、補液、循環管理など集中治療が必要となる。

### ③違法な「健康食品」や「やせ薬」による甲状腺中毒症

日本で認可されている漢方薬には甲状腺ホルモンを含有したものはない。しかし、違法あるいは外国からの個人輸入などによる、いわゆる「健康食品」あるいは「やせ薬」に甲状腺ホルモンが含まれているものがあるので注意が必要である<sup>40-43)</sup>。これらは承認を受けた医薬品ではないが、参考のために、甲状腺ホルモンが検出された製品の例を表3に示す（フェンフルラミンまたはその誘導体含有の有無も示した）。

薬剤によるものではないが、アメリカ北西部で1980年代に流行した甲状腺中毒症では、牛肉としてスーパーマーケットで販売されていたミンチ肉に、ウシ甲状腺が混在していることが発見された。甲状腺ホルモンは熱処理で破壊されないため、ハンバーガーに調理して食べた人が甲状腺中毒症を来した（ハンバーガー甲状腺中毒症）<sup>44)</sup>。日本でも、原因は特定できなかったが、外因性甲状腺ホルモン摂取によると考えられた甲状腺中毒症の集団発生が報告されている<sup>45)</sup>。

表 3. 甲状腺ホルモンが検出された製品の例

製品	甲状腺ホルモン	フェンフルラミン※、 またはその誘導体
御芝堂減肥こう囊	○	○
せん之素こう囊 (ラビータ 2000 スリム1)	○	○
茶素減肥、茶素減肥麗	○	○
思てい消はん健美素 (シティング)	○	
美麗瘦身	○	
チャレンジフォーティワン	○	
オロチンチャス (茶素こう囊)	○	○
COMET	○	○
千百潤瘦身	○	
ハイパータイト	○	
新思てい消はん健美素 (ニューシティング)	○	○
御芝堂清脂素	○	○
軽身楽減肥こう囊	○	○
美一番	○	○
常駐青免疫 (減肥) 膠囊	○	
Be Petite	○	○
蜀宝	○	○
エンジェルリンクラビータスリム I	○	○
トリプル A ビューティーベスプロ	○	
修姿楽 (DIET PILL Capsule)	○	
簡美消脂素	○	
貴麗菜 (コーリー)	○	

(群馬大学・薬剤部調べ)

※ 中枢性食欲抑制剤としてアメリカで承認されていたが、1997年に重篤な副作用(肺高血圧、心臓弁膜症)のため市場から回収された。

## 8. 典型的症例概要

(1) インターフェロン製剤による例: 40歳代、男性

8ヶ月前からB型慢性肝炎に対してインターフェロン $\alpha$  600万単位週2回の投与を開始された。

投与開始約5ヶ月後から体重減少、動悸、全身倦怠感が出現した。その頃はAST 26 IU/L、ALT 39 IU/Lと肝機能は落ち着いていた。しかし、その1ヶ月後(投与開始6ヶ月後)AST 36 IU/L、ALT 61 IU/Lと増悪し、FT3 16.8pg/mL、FT4 4.93ng/dL、TSH <0.01  $\mu$ U/mLと甲状腺中毒症が発症した。<sup>123</sup>I 甲状腺摂取率3時間値 17%よりバセドウ病と診断された。インターフェロン製剤は中止となり、チアマゾール 30mg/日、アテノロール 25mg/日の内服が開始された。



チアマゾール投与6週間後には、FT3 2.7pg/mL、FT4 0.58ng/dL、TSH 0.14  $\mu$ U/mLまで甲状腺機能は改善したが、AST 87 IU/L、ALT 209 IU/Lと肝機能が悪化し、チアマゾールの副作用が疑われてチアマゾールを中止された。その後、AST 95 IU/L、ALT 200 IU/Lと改善なく、B型慢性肝炎の増悪と診断され、甲状腺専門病院を紹介された。

紹介時、FT3 5.7pg/mL、FT4 0.89ng/dL、TSH 0.03  $\mu$ U/mL、TRAb 47.0%であった。<sup>131</sup>I甲状腺摂取率24時間値62%、推定甲状腺重量43.2gと中等大の甲状腺腫を認めた。

バセドウ病に対して、外来にて<sup>131</sup>I 13.5mCi (35gray)の放射線内用療法が施行された。

(2) アミオダロンによる例：30歳代、男性（図3。文献18より引用）

疾患名：拡張型心筋症、持続型心室頻拍

現病歴：2年半前から、心不全や不整脈が頻発するようになり、20ヶ月前からアミオダロンの内服を開始した。

1ヶ月前から、頻脈、動悸、体動時呼吸困難、嘔気、嘔吐が出現した。食事摂取も困難となり6月当院循環器内科に入院した。

甲状腺ホルモン中毒症があり、TRAb、TSAbともに陰性であることより、AIT-II型と診断された。

アミオダロンは中止せず、プレドニゾロン30mg/日の投与を開始した。プレドニゾロン開始後、T3、T4共に減少した。しかし、プレドニゾロンの漸減を急ぎすぎるとT3、T4が再上昇する傾向も認められた。

併用投与薬は、フロセミド(40mg) 1T、スピロラクトン(25mg) 2T、カンデサルタン(4mg) 1T、ワルファリン(1mg) 1.5/2T隔日、硝酸イソソルビド徐放剤テープ 1枚、塩化カリウム徐放剤であった。

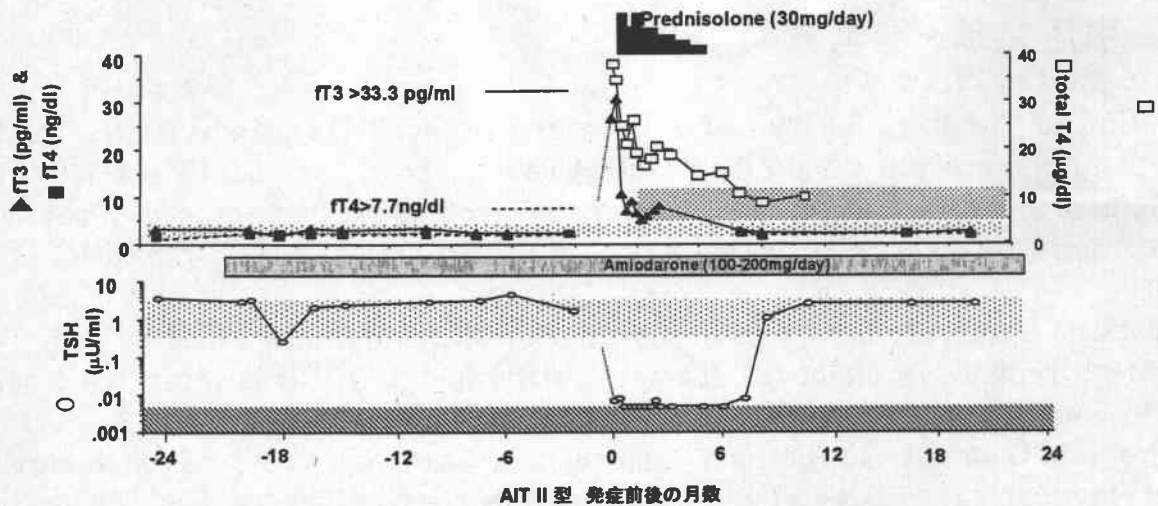


図3. アミオダロンによる甲状腺中毒症

上の図・左の網掛け部；FT3の正常域（2.4-4.0pg/mL）、右の網掛け部；T4の正常域（5.7-11.2 $\mu$ g/dL）、——；FT3の測定上限；33.3pg/mL、---；FT4の測定上限；7.7ng/dL。

下の図の網掛け部；TSHの正常域（0.4-4.0 $\mu$ U/mL）、斜線部；測定限界以下

※ 重篤例では、しばしばFT4やFT3が測定上限以上に上昇してしまう。そのため、検体を1/2に希釈してT4やT3値を測定すると経過を観察しやすい（FT4やFT3は希釈して測定できない）。上の図では、甲状腺中毒症を発症するまではFT4とFT3で経過観察しており、甲状腺中毒症をきたしてからは検体を希釈してT4を測定した。

## 9. 引用文献・参考資料

### (インターフェロン関係)

- 1) Bini, EJ, Mehandru S. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin - A Review. *Braz J Inf Dis* 12:144-148, 2008
- 2) Carella C, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 44: 110-4, 1995.
- 3) Matsuda J, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 90:1138-41, 1995.
- 4) Preziati D, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 132:587-93, 1995.
- 5) Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 101: 482-7, 1996.
- 6) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-53, 2001.
- 7) Rocco A, et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuro Endocrinol Lett* 22:39-44, 2001.
- 8) Dalgard O, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 251:400-6, 2002.
- 9) Murdolo G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 25: 938-46, 2002.
- 10) Bini EJ and Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 164:2371-6, 2004.
- 11) Moncoucy X, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 29:339-45, 2005.

### (アミオダロン関係)

- 12) Martino E, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22: 240-254, 2001.
- 13) Basaria S, et al. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 118:706-714, 2005.
- 14) Sato K, et al. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocrine J* 46:443-451, 1999.
- 15) Shiga T, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction and ventricular tachyarrhythmia during long-term therapy in Japan. *Jpn Circulation J.* 65:958-960, 2001.
- 16) Samaras K and Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and

- thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:365-368, 1996.
- 17) Houghton SG, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 28:1083-1087, 2004
  - 18) 佐藤幹二、他。アミオダロンと甲状腺機能障害。「不整脈 2007」Medical Topics Series, 監修 杉本恒明、井上博、メディカルレビュー社、p. 189, 2007 年。
  - 19) Bogazzi F, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 92:556-562, 2007.
  - 20) Sato K, et al. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J* 53:531-538, 2006
  - 21) Bartalena L, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:494-502, 2004.
  - 22) Holt DW, et al. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 106: 840-847, 1983.
  - 23) Holbrook AM, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 165:1095-106, 2005.

#### (抗 HIV 薬関係)

- 24) Gilquin J, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART, highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 352:1907-8, 1998
- 25) Vincent J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4254-4257, 2000
- 26) Nancy F. et al. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *AIDS* 20:466-469, 2006
- 27) Knysz B, et al. Graves' disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-positive patient commencing effective antiretroviral therapy: case report and literature review. *Viral Immunol* 19:102-7, 2006

#### (ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体関係)

- 28) Furr BJA. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues, Zoladex. *Horm Res* 32:86-92, 1989
- 29) 網野信行、窪田純久。自己免疫性甲状腺疾患の増悪因子。診断と治療 93:1128-1133, 2005
- 30) Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. *Thyroid* 13:815-818, 2003.
- 31) Morita S and Ueda Y. Graves' disease associated with goserelin acetate. *Acta Med Nagasaki* 47:79-80, 2002
- 32) 園田桃代、他。偽閉経療法中に発症した一過性甲状腺機能亢進症症例の検討。日本産科婦人科学会雑誌 51:857-860, 1999
- 33) Amino N, et al. Postpartum autoimmune thyroid syndrome. *Endocr J* 47:645-655,

2000.

(作為的甲状腺中毒症關係)

- 34) Ishihara T, et al. Thyroxine (T4) metabolism in an athyreotic patient who had taken a large amount of T4 at one time. *Endocrin J* 45:371-375, 1998
- 35) Wenzel KW and Meinhold H. Evidence of a lower toxicity during suppression after a single 3 mg L-Thyroxine dose. *J Clin Endocrinol Metab* 38:902-905, 1974
- 36) Litovitz TL and White JD. Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. *Am J Emerg Med* 3:297-300, 1985
- 37) Nystrom E, et al. Minor signs and symptoms of toxicity in a young woman in spite of massive thyroxine ingestion. *Acta Med Scand* 207:135-6, 1980
- 38) Thomas N, et al. Hyperthyroxinaemia with inappropriately elevated thyroid stimulating hormone levels: an unusual case. *Aust NZ J Med* 27:718, 1997
- 39) Yoon SJ, et al. A case of thyroid storm due to thyrotoxicosis factitia. *Yonsei Med J* 44, 351-354, 2003
- 40) 厚生労働省：医薬品成分（甲状腺末）が検出されたいわゆる健康食品について。  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/040423-1.html>
- 41) 東京都健康局。医薬品成分を有する健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について。薬事衛生プレスリリース（平成16年4月22日）  
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2004/04/20e4n200.htm>
- 42) 広松雄治、他。「ダイエット用健康食品」により甲状腺中毒症や肝障害をきたした11例。日本内科学会雑誌92：臨時増刊号237（平成15年2月）
- 43) 北濱眞司、他。健康サプリメントにより誘発された甲状腺中毒症の1例。日本内分泌学会雑誌78(2):259, 2002
- 44) Hedberg CW, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 316:993-8, 1987
- 45) Matsubara S, et al. An outbreak (159 cases) of transient thyrotoxicosis without hyperthyroidism in Japan. *Internal Med* 34:514, 1995

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	甲状腺機能亢進症	塩酸アミオダロン	1
		ペグインターフェロン アルファ-2b	6
		シクロスポリン	6
		ペグインターフェロン アルファ-2a	4
		エタネルセプト	2
		酢酸リユープロレリン	1
		クエン酸シルデナフィル	1
		エポプロステノールナトリウム	1
		インターフェロン アルファ-2b	1
		メシル酸ジヒドロエルゴタミン	1
		ラミブジン	1
		アトルバスタチンカルシウム	1
		酢酸ブセレリン	1
			合計
	バセドウ病		ペグインターフェロン アルファ-2a
塩酸パロキセチン水和物			1
ジドブジン			1
インターフェロン アルファ-2b			1
		合計	6

平成19年度	甲状腺機能亢進症	ペグインターフェロン アルファ-2b	16
		塩酸アミオダロン	9
		ペグインターフェロン アルファ-2a	4
		インターフェロン アルファ	3
		炭酸リチウム	1
		エポプロステノールナトリウム	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		ラミブジン・硫酸アバカビル	1
		インターフェロン アルファ-2b	1
		酢酸ゴセレリン	1
	合 計	38	
	バセドウ病	ペグインターフェロン アルファ-2b	9
		インターフェロン アルファ-2b	1
		エポプロステノールナトリウム	1
ペグインターフェロン アルファ-2a		1	
合 計	12		

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRA では、「甲状腺中毒症」は「甲状腺機能亢進症」の下位の LLT (下層語) で、同義とされていることから PT (基本語) の「甲状腺機能亢進症」と、同じく下位の LLT に「甲状腺中毒性眼球突出症」を持つ PT の「内分泌性眼症」とそれにリンクする LLT を示した。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現在該当する SMQ はないが、バージョン 12.0 (2009年3月) のリリース時に「甲状腺機能障害 (SMQ)」の提供が予定されていて、その下位のサブ SMQ に「甲状腺機能亢進症 (SMQ)」がある。これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することが可能になる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ヨード性甲状腺機能亢進症 異所性甲状腺結節による甲状腺中毒症 甲状腺機能亢進症増悪 甲状腺腫を伴う甲状腺中毒症 甲状腺腫を伴わない甲状腺中毒症 甲状腺中毒症 甲状腺中毒症増悪 潜在性甲状腺機能亢進症	Iodine hyperthyroidism Thyrotoxicosis from ectopic thyroid nodule Hyperthyroidism aggravated Thyrotoxicosis with goitre Thyrotoxicosis without goitre Thyrotoxicosis Thyrotoxicosis aggravated Latent hyperthyroidism
○PT : 基本語 (Preferred Term) 新生児甲状腺中毒症	Neonatal thyrotoxicosis
○PT : 基本語 (Preferred Term) 内分泌性眼症	Endocrine ophthalmopathy
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) グレーブス眼症 グレーブス眼症増悪 眼球突出性甲状腺中毒症 甲状腺中毒性眼球突出症 内分泌性眼球突出	Graves' ophthalmopathy Graves' ophthalmopathy worsened Exophthalmic thyrotoxicosis Thyrotoxic exophthalmos Exophthalmos endocrine