

重篤副作用総合対策検討会（第5回）

1. 日時及び場所

平成21年3月25日（水）10:00-12:00

東海大学校友会館「阿蘇の間」（霞が関ビル33階）

2. 議事次第

- (1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル案の検討について
- (2) その他

3. 配付資料

資料1 重篤副作用疾患別対応マニュアル案

- (1) 網膜・視路障害
- (2) 緑内障
- (3) 肺水腫
- (4) 胸膜炎、胸水貯留
- (5) 高血糖
- (6) 急性汎発性発疹性膿疱症
- (7) 末梢神経障害
- (8) 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）
- (9) ジスキネジア
- (10) 痙攣・てんかん
- (11) ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死
- (12) 薬物性口内炎
- (13) 抗がん剤による口内炎
- (14) 甲状腺中毒症
- (15) 甲状腺機能低下症
- (16) 急性腭炎（薬剤性腭炎）
- (17) 心室頻拍
- (18) うっ血性心不全
- (19) 骨粗鬆症
- (20) 閉尿・排尿困難

参考資料 重篤副作用疾患別対応マニュアル作成状況

重篤副作用総合対策検討会 委員名簿

1. 飯島 正文 昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
2. 池田 康夫 慶應義塾大学医学部長
3. 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
4. 犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
5. 岩田 誠 東京女子医科大学名誉教授
6. 上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
7. 笠原 忠 慶應義塾大学薬学部長
8. 木下 勝之 社団法人日本医師会常任理事
9. 栗山 喬之 千葉大学名誉教授
10. 戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院長
11. 林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
- 12. 松本 和則 獨協医科大学特任教授
13. 森田 寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長
14. 山地 正克 財団法人日本医薬情報センター理事

(計14名, 氏名五十音順)
(○座長)

(参考人)

- 遠藤 直人 新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形
外科学分野教授
- 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座教授
- 笠井 貴久男 獨協医科大学内分泌代謝内科教授
- 狩野 葉子 杏林大学医学部皮膚科准教授
- 久保 惠嗣 信州大学医学部長兼信州大学医学部内科学第一講座教授
- 志賀 剛 東京女子医科大学循環器内科准教授
- 島原 政司 大阪医科大学医学部口腔外科教授
- 庄司 信行 北里大学医療衛生学部視覚機能療法学専攻教授
- 友池 仁暢 国立循環器病センター病院長
- 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
- 山内 敏正 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター統合的分
子代謝疾患科学講座特任准教授
- 若倉 雅登 井上眼科病院院長

(氏名五十音順)

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル
網膜・視路障害

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。

○財団法人日本眼科学会マニュアル作成委員会

新家 眞	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室教授
安田 典子	東京警察病院眼科部長
若倉 雅登	井上眼科病院院長
石川 均	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
石川 弘	日本大学医学部視覚科学系眼科分野講師
大野 京子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学准教授
敷島 敬悟	東京慈恵会医科大学眼科学教室准教授
庄司 信行	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
鈴木 康之	帝京大学医学部眼科学講座教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師
高橋 現一郎	東京慈恵会医科大学附属青戸病院准教授
丸山 勝彦	東京医科大学八王子医療センター眼科助教
森 隆三郎	日本大学駿河台病院眼科助手
柳 靖雄	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室講師
山崎 芳夫	日本大学医学部視覚科学系眼科分野准教授

(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
森田 寛

獨協医科大学特任教授
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/>

もうまく しる
網膜・視路障害

英語名 : Retina and Optic Pathway Disorders

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うえでも、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。

医薬品の中には、ものが見づらくなるなどの目の副作用を引き起こすものがあります。頻度は多くはありませんが、何らかのお薬を飲んでいて、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・薬剤師に連絡してください。

「視力が下がる」、「近くのものにピントが合いにくい」、「色が分かりにくくなる」、「暗くなると見えにくい」、「視野が狭くなる」、「視野の中に見えない部分がある」、「光りが見える」、「ものがゆがんで見える」がみられ、その症状が持続あるいは急激に悪くなる。

1. 医薬品による網膜・視路障害とは？

網膜・視路障害とは、目で見えた像を写す網膜と、その情報を脳へ伝える視神経やその先の経路（＝視路：網膜の情報が、視神経を経て、脳の後頭葉にある第一次視覚中枢に至る経路全体をさす）に現れる変化です。両方の目に同時に、しかも同じ程度に起こることが一般的ですが、時に片眼からはじまることもあります。必ず起こるものではありませんが、一部の医薬品が原因となることが知られています。放置しておくとう重症となり、元に戻りにくくなるので、早めに対処することが大切です。

発症メカニズムについては、医薬品による網膜や視神経への毒性によるものが考えられていますが、いまだに不明な点が多いのが現状です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「視力が下がる」、「近くのものにピントが合いにくい」、「色が分かりにくくなる」、「暗くなると見えにくい」、「視野が狭くなる」、「視野の中に見えない部分がある」、「光りが見える」、「ものがゆがんで見える」がみられ、医薬品を服用している場合は、放置せずに、直ちに医師・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からこれらの症状が現れる期間は一定しておりません。数日後、場合によっては数か月経ってから起こることもあります。いずれの症状も両方の目に起こることが一般的ですが、時に片眼からはじまることもあります。

なお、医師・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経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

医薬品服用後の「視力が下がる（視力低下・霧視）」、「近くのものにピントが合いにくい（調節障害）」、「色が分かりにくくなる（色覚障害）」、「暗くなると見えにくくなる（夜盲）」、「視野が狭くなる（視野狭窄）」、「視野の中に見えない部分がある（暗点）」、「光りが見える（光視症）」、「ものがゆがんで見える（変視症）」

医療関係者は、上記のいずれかが認められ、その症状の持続あるいは悪化が認められた場合は、早急に眼科に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用から副作用の発現までの期間は一定せず、数日から数ヶ月以上のこともある。なお、これらの副作用は、両眼に同時に同程度に起こるのが一般的であるが、時に片眼から始まることもある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 網膜や視神経疾患の既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・ 高齢者や、肝・腎機能障害のある患者では、注意して医薬品を使用する。また、これらの患者では、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、抗腫瘍薬・抗癌剤、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、抗てんかん薬、精神神経用薬、インターフェロン製剤、女性ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬、抗結核薬、抗菌薬・抗真菌薬、抗不整脈薬、強心薬など広範囲にわたり、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（参考資料参照）。

(5) 医療関係者の対応のポイント

視力低下・霧視、調節障害、色覚障害、夜盲、視野狭窄、暗点、光視症、変視症が主要症状である。

以上の症状が起こった場合は、眼科医に紹介し、診断と症状の程度を確認してもらう。副作用と診断された場合は、原因医薬品の服用を中止し、引き続き眼科医に症状の推移を注意深く観察してもらい、必要に応じ適切な治療を行うことが重要である。

[早期発見に必要な検査項目]

- ・視力検査（遠方視力、近方視力）
- ・眼底検査（蛍光眼底検査を含む）
- ・アムスラー チャート
- ・視野検査
- ・色覚検査
- ・中心フリッカー
- ・網膜電図（ERG）

以下、本マニュアルでは、「網膜障害」と「視路障害」に分けて説明する。

1) 「網膜障害」

2-1. 副作用の概要

薬物投与の副作用として惹起される網膜障害の主たるものとして、網膜浮腫、出血、色素沈着、血管閉塞などが報告されている。

(1) 自覚症状

網膜障害は一般的に病巣に一致した視野障害、視力障害で発症することが多いが、周辺視野の異常は自覚されないことも多い。また、病巣が黄斑に出現すると、典型的な症状として視力低下、中心暗点、歪視症が出現する。また、硝子体出血を起こすと急激な視力低下を来して受診することもある。

(2) 他覚所見

- ・眼科一般検査：網膜障害が疑われる際には、一般的な眼科の検査として、視力検査、視野検査などを行ったのち、眼底検査を行って確定診断を行う。通常は、典型的な眼底所見から診断は容易である。

(3) 画像検査所見

- ・画像診断は補助診断として有用である。
- ・蛍光眼底造影検査が行われる。フルオレセイン蛍光眼底造影検査を行い、鑑別診断や、疾患活動性を判定することができる。
- ・その他の検査としては、網膜浮腫を詳細に観察するために、光干渉断層計(OCT)なども行われる。また、出血などによって眼底検査ができないときには超音波検査(Bモードエコー)が行われる。鑑別診断のために電気生理学的検査(ERG)などが必要となることもある。

(4) 発症機序

- ・黄斑浮腫、網膜浮腫：黄斑浮腫とは黄斑部に浮腫性の変化を来す病態で、さまざまな血管障害の結果として起こる。
- ・網膜出血：網膜血管炎や、血液の粘性の変化、高血圧、新生血管の形成、凝固系の異常などにより生じると考えられる。
- ・網膜色素沈着：網膜色素上皮の障害の結果として生じる。
- ・網膜血管閉塞：
 - 網膜静脈閉塞症は、主として、網膜の動静脈の交叉部位で動脈が静脈を圧迫することによって起きる。静脈から血液成分の漏出が起こり、眼底出血や網膜浮腫を起こす。閉塞はいろいろな部位で起こりうる。血液の粘性が増す場合に起こりやすいとされている。
 - 網膜動脈閉塞症は、動脈硬化、栓子の網膜動脈への付着、網膜動脈炎などによって起こる。

(5) 医薬品ごとの特徴

- ・アドレナリン、ピロカルピン、ニプラジロール、ラタノプロスト、チモロール、カルテオロールなどの点眼、イマチニブ、タモキシフェンの内

服：黄斑浮腫

- ・ プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンの内服：網膜浮腫
- ・ ワルファリン、インターフェロン α 、ペグインターフェロン α 、ボリコナゾールの全身投与：網膜出血
- ・ チオリダジン、クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬の内服：網膜色素沈着
- ・ 経口避妊薬、ノルゲストレル、エチニルエストラジオール、ラロキシフェンの内服：網膜血管閉塞

(6) 副作用発現頻度

インターフェロン α 使用による網膜症は0.1~5%未満、ペグインターフェロン α 使用による網膜症は1~5%未満との報告が存在する。その他の薬物については、頻度は不明のものが多い。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。

3-1. 副作用の判別基準

(1) 概念

薬物を服用後に眼底に出血、色素沈着、黄斑浮腫などを生じる。視力障害を認めることがある。薬物服用後に視力低下、変視などの自覚症状がみられた場合には眼底検査を施行し、以下の主要所見の有無を判断する。

(2) 主要眼底所見

①黄斑浮腫、網膜浮腫

アドレナリン、ピロカルピン、ニプラジロール、ラタノプロスト、チモロール、カルテオロールなどの点眼により生じる。イマチニブ、タモキシフェンの内服により黄斑浮腫を生じることがある。プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド薬の全身投与により中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫を生じることがある。

②網膜出血

ワルファリン、インターフェロン α 、ペグインターフェロン α 、ポリコナゾールの全身投与により網膜出血を生じることがある。

③網膜色素沈着

チオリダジン、クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬の内服により網膜に線状、点状の色素沈着を生じることがある。

④網膜血管閉塞（網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞）

経口避妊薬、ノルゲストレル、エチニルエストラジオール、ラロキシフェンの内服により網膜血管閉塞を生じることがある。

4-1. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 網膜出血を生じる他の眼底疾患

糖尿病網膜症、高血圧網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性などが代表的である。糖尿病網膜症、高血圧網膜症については全身的な糖尿病、高血圧の有無をチェックする必要がある。インターフェロン網膜症などの場合には糖尿病網膜症に類似した網膜出血を生じ鑑別診断に苦慮する場合も多い。黄斑浮腫、網膜浮腫のみで網膜出血がみられない場合には、中心性漿液性脈絡網膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、などとの鑑別を要する。

(2) 網膜色素沈着を生じる疾患

網膜色素変性（症）、Vogt-小柳-原田病の長期経過後の症例などが鑑別の対象となる。網膜色素変性（症）については遺伝歴、網膜電図などの電気生理学的検査により鑑別する。Vogt-小柳-原田病についてはぶどう膜炎のエピソードの有無や脱色素、脱毛などの他の全身症状を参考とする。

5-1. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止あるいは減量する。

原因疾患に対する被疑薬の代替薬がない場合で、中止あるいは減量により原因疾患の身体への影響が被疑薬の副作用を上回る場合には、嚴重な眼科的管理のもと被疑薬の服用を継続する。

①黄斑浮腫、網膜浮腫

中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫が遷延する場合、浮腫の原因となる部位にレーザー光凝固を行う。

②網膜出血

血管強化・止血剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムとして1日30～90mgを3回に分服）。

③網膜動脈閉塞

発症早期に速やかな治療を要する。眼圧下降を目的とする眼球マッサージや前房穿刺を行い、線溶療法（血栓溶解剤ウロキナーゼ12万～24万単位を1日1回の点滴）（承認適応外）や血管拡張療法として亜硝酸アミルの吸入（承認適応外）、硝酸イソソルビド舌下投与（承認適応外）、高圧酸素療法、星状神経節ブロックなどを行う。

④網膜静脈閉塞

網膜新生血管、血管新生緑内障、硝子体出血などの合併症が生じていたり、生じる可能性がある場合は、レーザー光凝固や硝子体手術を行う。

6-1. 典型的症例概要

プレドニゾン服用中に発症した中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫

【症例】40歳代、女性

（初診）：2004年6月

（主訴）：左眼 視野の中心部のゆがみ

（家族歴）：特記すべきことなし

（既往歴）：潰瘍性大腸炎にて1999年と2001年に約1か月の入院（プレドニゾンは未使用）。

（現病歴）：

2004年4月入院にて潰瘍性大腸炎に対してサラゾスルファピリジン内服に加え、プレドニゾン（PSL）点滴（50mg/日）3日、PSL点滴（40mg/日）3日、PSL内服（40mg/日）7日、PSL内服（30mg/日）6日、PSL内服（25mg/日）10日、PSL内服（50mg/日）1日、PSL点滴（50mg/日）13日、PSL点滴（40mg/日）7日、PSL投与開始から47日目でゆがみを自

覚し、眼科受診となった。

(初診時現症)：

視力：右 0.8 (矯正 1.2)、左 0.5 (矯正 0.8)

眼底検査にて左眼黄斑部に中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫を認めた (図 1)。

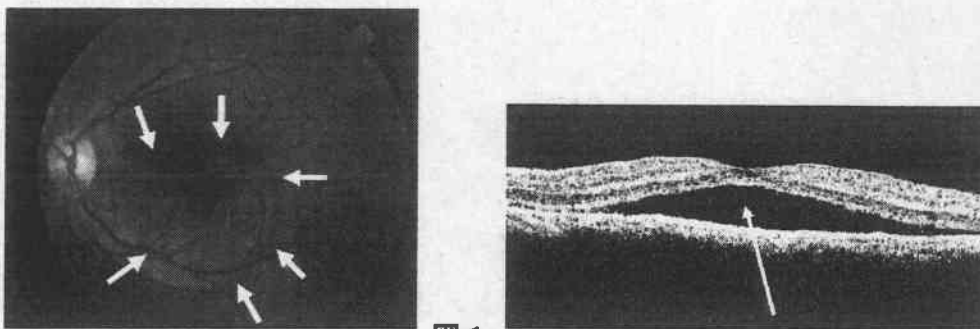


図 1

左図：左眼眼底写真。黄斑部に網膜浮腫 (漿液性網膜剝離) を認めた (→に囲まれた範囲)。

右図：左眼光干渉断層計。黄斑部中心窩下に網膜下液を認めた (→)。

(経過)：

PSL は、徐々に減量し、中止となる。PSL 点滴 (40 mg/日) 5 日、PSL 点滴 (30 mg/日) 7 日、PSL 点滴 (10 mg/日) 7 日、PSL 点滴 (5 mg/日) 6 日で PSL 使用中止。

2004 年 9 月；左眼矯正視力 1.0 網膜浮腫は消失した (図 2)。

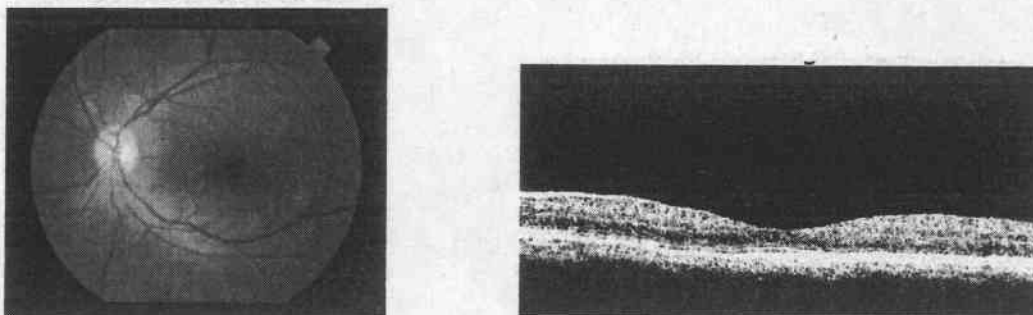


図 2

左図：左眼眼底写真。黄斑部に網膜浮腫 (漿液性網膜剝離) は認めなかった。

右図：左眼光干渉断層計。黄斑部中心窩下に網膜下液を認めなかった。

7-1. 引用文献・参考資料

- 1) Chiou GCY (Ed) : Ophthalmic toxicology, 2nd Edition. Taylor & Francis, Philadelphia, 1999.
- 2) 湯沢美都子, 竹田宗泰 : 実践 眼底疾患—どのように診断・治療したらいいのか. メディカル葵出版, 東京, 1998.
- 3) Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, Maruyama T, Kuribayashi T, Chuman T, Futami T, Tsubouchi H : Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 91 : 309-313, 1996.
- 4) Ogata H, Suzuki H, Shimizu K, Ishikawa H, Izumi N, Kurosaki M : Pegylated interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis C patients. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 293-295, 2006.
- 5) Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A : Ocular toxicity in low-dose tamoxifen : a prospective study. *Eye* 13 : 729-733, 1999.
- 6) Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP : Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia : a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 123 : 186-192, 2005.
- 7) Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S : Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 119 : 387-394, 2001.
- 8) Wakakura M, Song E, Ishikawa S : Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 180-185, 1997.

2) 「視路障害」

2-2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

見えにくい、見えない、見ようとしている場所が見えない、曇がかかって見える、霧の中で見ているようだ、色が鮮明でないなど。

(2) 他覚所見

視力低下、視野障害（中心暗点、盲斑中心暗点、時に水平半盲）、色覚異常（色覚異常は視力が温存されている時期より発症することもある）、中心フリッカー値の低下（鋭敏）、コントラスト感度の低下。

(3) 検査所見

検眼鏡的に乳頭発赤、腫脹。原因薬物によっては球後視神経症のかたちをとり乳頭は正常にみえることもある。いずれも萎縮期に入ると乳頭は蒼白となる。対光反射が減弱することが多い。頭部 MRI、CT 検査では異常が検出できないことが多い。

(4) 病理組織所見

薬物により異なるが、脱髓、神経節細胞の消失、最終的に視神経がびまん性萎縮に陥る。エタンブトール視神経症では視神経・視交叉視神経の他、網膜のアマクリン細胞、双極細胞への影響も考えられている。

(5) 発症機序

詳細な発症メカニズムはほとんどの薬物で不明である。視神経の脱髓、変性、網膜神経節細胞の萎縮、消失が一般的であるが、血管炎、血管周囲炎による二次的なもの、頭蓋内圧亢進によるくも膜視神経圧迫も一因との報告をみる。

エタンブトールは視神経内でミエリン蛋白質のリン酸化阻害作用を有することが悪化要因となる。さらに代謝障害、栄養障害、腎機能障害、糖尿病、貧血、アルコール中毒、高齢なども悪化要因となる。一方、エタン

ブトールに対してキレート作用を持つ亜鉛が欠乏することが一つの要因とする説があり、低亜鉛血漿 (0.7mg/L 以下) も危険因子として挙げられている。動物実験では亜鉛分布の希薄な視交叉部に異常が起こりやすいことが指摘されている。

(6) 医薬品ごとの特徴

ある種の抗癌剤、抗菌薬、また抗不整脈薬であるアミオダロンなどは、エタンブトールのように用量依存的に副作用が生じると考えられている。ただし、アミオダロン関連視力障害の病型は、虚血性視神経症に類似したもの、脳圧亢進症に匹敵するものなど種々のものが報告されていて、その発症機序は不明で、単一ではない可能性も指摘されている。また、メタノール中毒のように少量でも不可逆性の視神経症を生じるものもある。

(7) 副作用発現頻度

報告によりまちまちであるもののエタンブトールでは 1~3% に起こるとされている。抗菌薬、抗癌剤などによる視神経への副作用は単発、数例の症例報告をみるが発現頻度は明らかではない。

3-2. 副作用判別基準

(1) 概念

被疑薬投与後、通常数日から数か月を経て視力、視野障害を生ずる。網膜神経節細胞からその軸索突起である視神経のどこかに、薬物性の障害が惹起された場合をいう。外側膝状体より中枢側に病変が生ずる場合もまれにあるが、ここでは取り上げない。

(2) 主要所見

- 1) 自覚症状 視覚障害を意味する種々の自覚症状がありうる。視力、視野異常の自覚の他、霧視、色覚変化、暗いなどで気づくこともある。両眼性が原則だが、左右差がある場合や、発症初期に片眼性のこともある。

- 2) 対光反射の減弱は種々の程度みられるが、視神経炎や虚血性視神経症ほど明確でない例も少なくない。相対的瞳孔求心性障害 (RAPD) は両眼性でも多くの例に検出されるが、左右差がほとんどない場合は検出しにくいことがある。
- 3) 矯正視力の低下、視野異常 (種々の形があるが、中心暗点、傍中心暗点、盲斑中心暗点の形をとる場合が多い) はほぼ必発である。
- 4) 視神経乳頭は正常か腫脹している。後期には萎縮する。進行につれて神経線維層欠損も種々の程度みられる。

(3) 副所見

中心フリッカー値の低下、色覚検査における異常、コントラスト感度低下など、視機能異常が併発している。視覚誘発電位の振幅低下もしくは消失もみられる。

4-2. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 既存疾患

種々の原因による弱視、視神経低形成、異形成など先天異常、開放隅角緑内障などによる視力低下、視野異常は除外すべきである。これらは、必ずしも自覚していない場合があり、判別が難しいことがある。さらに難しいのは、こうした既存疾患があったうえに薬物副作用が重複した場合である。したがって、リスクのある薬物投与前には眼科的視機能評価をしておくことが望ましい。

(2) 特発性視神経炎

特発性視神経炎は、成人人口十万人に対し年間 1、2 例の発生をみる。他疾患で薬物投与中に偶発的に発症することはありうる。一般に 20~50 代の女性にやや多い。多くは片眼性に比較的急激な視力低下が生じるが、詳細な検索では約 60%は他眼にも何らかの視機能異常が証明される。典型例では発症前後に球後痛や眼球運動痛をみる。頭部 MRI で視神経の高信号や脱髄プラークがみられるときは本症の可能性が高くなる。しかし、典型例は別にして、リスクのある薬物が投与されている場合は、薬物性の可能

性を常に考慮すべきである。

(3) 虚血性視神経症

特発性視神経炎とともに二大視神経疾患であり、やはり 60 代以上の高齢者に多いこともあって何らかの薬物投与が行われている例に偶発的に発症することはありうる。動脈炎（側頭動脈炎）性と非動脈炎性に分けられるが、後者が圧倒的に多い。乳頭腫脹（しばしば蒼白腫脹）がみられる前部虚血性視神経症と、みられない後部虚血性視神経症とがある。急激な視力低下または視野欠損で始まる。前部型では水平、特に下半盲を呈することが多い。非動脈炎性では通常、高血圧、動脈硬化、糖尿病、心疾患など循環障害の危険因子を有するが、夜間低血圧や睡眠時無呼吸をリスクに挙げる研究もある。若年者に生ずる場合は、小乳頭など局所因子の存在も重要視される。薬物性との判別は容易でなく、本症の典型例は別にして、リスクのある薬物（参考資料参照）が投与されている場合は、薬物性の可能性を常に考慮すべきである。

(4) レーベル遺伝性視神経症

10~40 代の男性に発症しやすい遺伝性視神経症で、比較的急激な視力低下が両眼ほぼ同時に、時に片眼から生じ、時をおいて両眼性になる。発症様式や初期には眼底所見が比較的正常なこと、対光反射が比較的保たれることなど、薬物性と類似した臨床所見があるが、ミトコンドリア DNA の特異的な点変異を確認すれば判別は容易である。

(5) その他の視神経症など

視神経障害や視神経乳頭に腫脹所見を呈するあらゆる疾患が判別対象になる。特に、薬物投与の対象となっている原疾患の合併症としての視神経症は時に鑑別が困難である。例えば、自己免疫的機序が想定される全身性エリテマトーデス（SLE）に伴う視神経症や自己免疫性視神経症、結核、腎症、悪性腫瘍、悪性リンパ腫などに伴う視神経、視路の合併症には注意すべきであろう。この中には、新生物随伴症候群（paraneoplastic syndrome）も含まれる。

5-2. 治療方法

薬物性視神経症は多い合併症ではないが、一度起こすと、回復せず、しかも両眼性の重篤な視力低下を来す。エタンブトールによる視神経症も回復傾向があるといわれているが、予後不良のものも決して少なくはない。

以下の事項に細心の注意を払い、早期発見に努め、早期中止を行うことが最も望ましい。

(1) 視神経症を起こしうる薬物を理解しておくこと

(2) 投与量の配慮

エタンブトール中毒性視神経症の発症は1日における体重あたりの投与量に依存し、総投与量や投与日数とは関係せず、25 mg/kg/日以下では発症は少なく、15 mg/kg/日以下で発症は比較的まれと報告されている¹¹⁾。このため、用量への留意が必要である。

(3) 投与前の眼科的診察

視力、視野、視神経疾患（緑内障を含む）などの既往の有無などを精査しておく。

(4) 早期発見

亜急性ないし慢性の視力低下が初期症状の典型である。両眼性に発症するが、必ずしも同時発症とは限らない。他に、視野の狭窄や色覚異常のこともある。早期発見には次のことが大切である。

①患者教育

投与前に初期の自覚症状について患者に十分に説明して、理解してもらう。かすんで見える（霧視）、注視しているものが見づらい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの初期のわずかな変化を見逃さず、早期発見に努める。毎朝、片眼ずつ隠して新聞を見てもらうなどもひとつの方法である。

②投与後の頻回の経過観察

視力、視野、色覚、眼底検査などを定期的に行う。

(5) 早期中止

中毒性視神経症が疑われたら、躊躇せずに直ちに投与中止に踏み切る。

(6) ビタミン薬の投与

ビタミンB₁₂薬やビタミンB複合薬 (B₁、B₂、B₆、B₁₂) を投与する (承認適応外)。

(7) 副腎皮質ステロイド薬の効果は期待できない。

過去の報告では、効果はあっても一時的ないし軽微で、無効例も多い。むしろ、結核などの感染症が背景にある場合は悪化を招くので推奨されない。

6-2. 典型的症例概要

【症例1】20歳代、男性 (体重 65 kg)

(主訴) : 両眼視力低下

(現病歴) :

2005年5月20日頃から、咳が続き、軽快しないため、6月13日近医を受診した。胸部レントゲン検査による肺結核の疑いにて当病院内科へ紹介された。肺結核の確定診断のもとエタンブトール (EB) (750 mg/日=11.5 mg/kg/日)、イソニアジド (INH) (300 mg/日)、リファンピシン (REF) (450 mg/日) の内服加療を6月20日から開始した。投与前の眼科的診察では、両眼とも矯正視力1.0で、眼底も含め特記すべき異常は認められなかった。9月26日朝 (投与3ヶ月後) 視力低下を自覚し、同日眼科再診となった。

(眼科再診時所見 (2005年9月26日)) :

矯正視力 : 右 (0.5)、左 (0.6)

眼底 : 両眼視神経乳頭は正常

視野 : 両眼中心暗点

同日よりEBを中止し、ビタミン薬の投与を開始した (承認適応外)。

ビタミンB₁₂薬 1,500 μg/日

ビタミンB複合薬 (ビタメジン) 3錠/日 (チアミン塩化物塩酸塩 75mg/

日、ピリドキシン塩酸塩 75mg/日、シアノコバラミン 750 μ g/日)

(2006年3月6日：中止5ヶ月後)：

矯正視力：右 (0.8)、左 (0.9)

(2006年5月10日：中止7ヶ月後)：

矯正視力：右 (1.0)、左 (1.0)

両眼とも視力はエタンブトール投与前まで改善し、中心暗点も消失した。

【症例2】 60歳代、女性 (体重 44 kg)

(主 訴)：両眼視力低下

(現病歴)：

1999年1月15日からの感冒様症状のため、近医を受診した。胸部レントゲン検査にて肺結核の疑いにより総合病院内科へ紹介された。非定型抗酸菌症の診断のもとエタンブトール (EB) (750 mg/日=17 mg/kg/日)、イソニアジド (INH) (300 mg/日)、リファンピシン (REF) (450 mg/日) の内服加療を始めた。4月28日 (投与2ヶ月後) より視力低下が出現し、5月5日よりEBを中止、5月7日よりINHを中止した。5月7日同病院眼科受診、矯正視力右 (0.1)、左 (0.15) であった。ベタメタゾン 8 mg (承認適応外) を投与されるも改善せず当科受診となった。

(既往歴)：糖尿病なし

(初診時 (1999年5月12日：中止1週間後) 眼科所見)：

矯正視力：右 (0.08)、左 (0.08)

眼底：両眼視神経乳頭は正常

視野：両眼中心暗点 (図3)

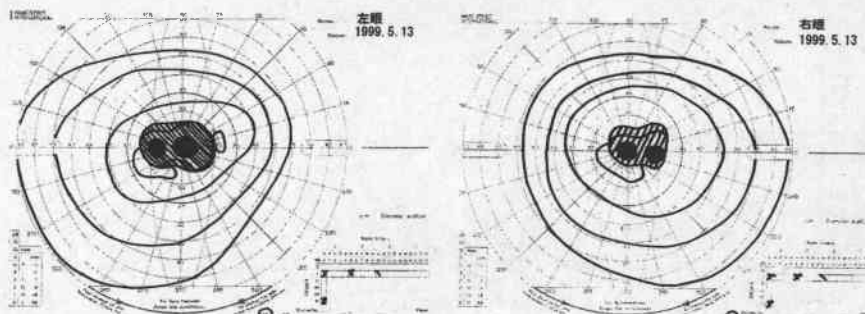


図3

同日よりビタミン薬（承認適応外）、亜鉛製剤であるポラプレジンク（承認適応外）の投与を開始した。

ビタミンB₁₂薬 1,500 μg/日

ビタミンB複合薬（ビタメジン） 3錠/日（チアミン塩化物塩酸塩 75mg/日、ピリドキシン塩酸塩 75mg/日、シアノコバラミン 750 μg/日）

ポラプレジンク（プロマック錠） 150 mg/日

（1999年10月6日：中止5ヶ月後）：

矯正視力：右（0.1）、左（0.1）

（2006年3月29日：中止7年後）：

矯正視力：右（0.1）、左（0.1）

視神経乳頭は耳側蒼白（図4）で、視力、視野ともに横ばいである。



図4

【コメント】

両症例ともエタンブトールによる中毒性視神経症である。一般に、投与開始直後には視神経症は起こらず、早いものでも2ヶ月前後から発症してくる。発症は3年後まで広い範囲で起こりうる。投与中止後も数ヶ月間は進行し、中止後数ヶ月から半年で回復傾向が出現してくる。しかし、中止後1年以降の回復は難しいといわれている¹²⁾。なお、イソニアジドも視神経症を生じる可能性があるが原因はビタミンB₆欠乏によると考えられており、B₆は必ず併用すべきである。

エタンブトールによる中毒性視神経症は通常は可逆的で、回復する場合が多いといわれているが、予後不良のものも決して少なくない⁶⁾。症例1

は回復例であるが、症例 2 は非回復例である。投与中止が遅れた場合、視力 0.1 以下のものは予後不良である。また、腎機能低下、糖尿病、貧血、高齢者、低体重者（40 kg 以下）は視神経症が発症しやすい。エタンブトールは視神経炎、糖尿病、アルコール中毒の患者、乳幼児は原則禁忌である。

7-2. 引用文献・参考資料

- 1) Schmidt IG, Schmidt LH : Studies of the neurotoxicity of ethambutol and its racemate for the rhesus monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 25 : 40-67, 1966.
- 2) Lessell S : Histopathology of experimental ethambutol intoxication. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15 : 765-769, 1976.
- 3) Chiou GCY (Ed) : *Ophthalmic toxicology*, 2nd edition. Taylor & Francis, Philadelphia, 1999.
- 4) Hayreh SS : Amiodarone, erectile dysfunction drugs, and non-arteritic ischemic optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol* 26 : 154-155, 2006.
- 5) Saijo T, Hayashi K, Yamada H, Wakakura M : Linezolid-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 139 : 1114-1116, 2005.
- 6) Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS : Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc* 78 : 1409-1411, 2003.
- 7) Kiyosawa M, Ishikawa S : A case of isoniazid induced optic neuropathy. *Neuro-ophthalmology* 2 : 67-70, 1981.
- 8) 石川 均 : 栄養欠乏性・中毒性視神経症. *眼科プラクティス* 5 : 193-195, 2005.
- 9) 若倉雅登 : 中毒と視神経乳頭所見. *あたらしい眼科* 23 : 577-580, 2006.
- 10) 向野和雄、市辺義章 : 眼の薬物中毒の診断. *眼科* 47 : 125-139, 2005.
- 11) 竹下佳利, 井上美奈香 : エタンブトール投与量と視神経症の発症率. *臨眼* 57 : 687-690, 2003.
- 12) 加島陽二 : 視覚障害 : 皮膚粘膜眼症候群, 視力障害, 視神経炎, 中毒性視神経症, ステロイド緑内障. *成人病と生活習慣病* 36 : 1448-1452, 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 (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	網膜出血	ベルテポルフィン	32
		ペグインターフェロン アルファ-2b	5
		ワルファリンカリウム	4
		ペグインターフェロン アルファ-2a	4
		ゲムツズマブオノガマイシン	3
		硫酸クロピドグレル	2
		その他	7
		合計	57
	網膜症	グインターフェロン アルファ-2b	2
		パクリタキセルペ	1
	合計	3	
	網膜色素上皮症	プレドニゾン	1
		合計	1
	網膜血管障害	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	1
		合計	1
	網膜梗塞	コハク酸プレドニゾンナトリウム	1
		合計	1
	網膜静脈閉塞	ペグインターフェロン アルファ-2b	7
		塩酸ラロキシフェン	4

	酢酸リュープロレリン	1
	インターフェロン アルファ	1
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	1
	ドセタキセル水和物	1
	プレドニゾン	1
	ペグインターフェロン アルファ-2a	1
	アトルバスタチンカルシウム	1
	ベルテポルフィン	1
	リン酸オセルタミビル	1
	塩酸ベニジピン	1
	アルプロスタジル	1
	合計	22
網膜動脈閉塞	塩酸バルデナフィル水和物	1
	ヒトインスリン	1
	ペグインターフェロン アルファ-2b	1
	合計	3
視覚障害	メシル酸イマチニブ	3
	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	2
	シクロスポリン	2
	その他	8
	合計	15
視神経症	リファンピシン	3
	塩酸エタンブトール	2
	リネゾリド	2
	その他	4
	合計	11
視野欠損	エンテカビル水和物	4
	その他	5
	合計	9
視力低下	ベルテポルフィン	36
	塩酸エタンブトール	5
	経腸成分栄養剤	2
	ヒアルロン酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸ナトリウム	2
	その他	20
	合計	65

平成19年度	網膜出血	ベルテポルフィン	14
		硫酸クロピドグレル	7
		リバビリン	4
		ペグインターフェロン アルファ-2a	2
		ペグインターフェロン アルファ-2b	2
		その他	15
		合計	44
	網膜症	ペグインターフェロン アルファ-2b	7
		インターフェロンベータ-1b	2
		その他	5
	合計	14	
	網膜色素上皮症	ベルテポルフィン	1
		合計	1
	網膜血管障害	ベルテポルフィン	1
		合計	1
	網膜静脈閉塞	ペグインターフェロン アルファ-2b	3
		インターフェロン アルファ-2b	2
		その他	5
		合計	10
	網膜動脈閉塞	ベバシズマブ	2
		ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	1
		トリクロルメチアジド	1
		トリアムシノロンアセトニド	1
リン酸デキサメタゾンナトリウム		1	
合計		6	
視覚障害	塩酸セルトラリン	2	
	塩酸エタンプトール	2	
	リン酸オセルタミビル	2	
	その他	9	
	合計	15	
視神経症	塩酸エタンプトール	4	
	塩酸アミオダロン	2	
	エタネルセプト	2	
	その他	3	
	合計	11	

視野欠損	塩酸マプロチリン	1
	インドシアニングリーン	1
	ガチフロキサシン水和物	1
	クエン酸シルデナフィル	1
	コハク酸スマトリプタン	1
	シスプラチン	1
	セレコキシブ	1
	ラタノプロスト	1
	リファンピシン	1
	塩酸エタンプトール	1
	塩酸バラシクロビル	1
	合計	11
視力低下	ベルテポルフィン	7
	塩酸エタンプトール	3
	塩酸バラシクロビル	2
	インターフェロン ベータ-1a	2
	ボルテゾミブ	2
	アリピプラゾール	2
	その他	17
	合計	35

※ 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。

網膜障害に関連する用語はかなり多く、下記に「網膜」という表現を持つ 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ている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、現時点ではこの概念に相当する SMQ は提供されていないが、MedDRA バージョン 12.0 (2009年3月) のリリース時に「網膜障害 (SMQ)」の提供が予定されている。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できる。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term)	
ウイルス性網膜炎	Retinitis viral
エイズ網膜症	AIDS retinopathy
カンジダ性網膜炎	Candida retinitis
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	Cytomegalovirus chorioretinitis
ヒストプラズマ性網膜炎	Retinitis histoplasma
遺伝性網膜ジストロフィー	Hereditary retinal dystrophy
壊死性ヘルペス性網膜症	Necrotising herpetic retinopathy
壊死性網膜炎	Necrotising retinitis
鎌状赤血球網膜症	Retinopathy sickle cell
眼球外網膜芽細胞腫	Extraocular retinoblastoma
眼球内網膜芽細胞腫	Intraocular retinoblastoma
後天性色素性網膜症	Acquired pigmented retinopathy
高血圧性網膜症	Retinopathy hypertensive
腫瘍随伴性網膜症	Paraneoplastic retinopathy
出血性網膜症	Retinopathy haemorrhagic
色素性網膜炎	Retinitis pigmentosa
真菌性網膜炎	Fungal retinitis
人工網膜植込み	Retinal implant
静脈うっ滞網膜症	Venous stasis retinopathy
先天性脈絡網膜変性	Chorioretinal degeneration congenital
先天性網膜異常	Retinal anomaly congenital

先天性網膜症	Retinopathy congenital
先天性網膜分離症	Retinoschisis congenital
増殖性網膜症	Retinopathy proliferative
糖尿病性網膜症	Diabetic retinopathy
糖尿病性網膜浮腫	Diabetic retinal oedema
動脈硬化性網膜症	Arteriosclerotic retinopathy
日光網膜症	Retinopathy solar
粘度亢進網膜症	Retinopathy hyperviscosity
白血病性網膜症	Leukaemic retinopathy
片側性網膜芽細胞腫	Retinoblastoma unilateral
放射線網膜症	Radiation retinopathy
未熟児網膜症	Retinopathy of prematurity
脈絡網膜炎	Chorioretinitis
脈絡網膜障害	Chorioretinal disorder
脈絡網膜瘢痕	Chorioretinal scar
網膜ジストロフィー	Retinal dystrophy
網膜の悪性新生物	Malignant neoplasm of retina
網膜の良性新生物	Benign neoplasm of retina
網膜メラノーマ	Retinal melanoma
網膜レーザー凝固	Retinal laser coagulation
網膜移植	Retinal transplant
網膜炎	Retinitis
網膜下線維症	Subretinal fibrosis
網膜芽腫	Retinoblastoma
網膜機能検査異常	Retinal function test abnormal
網膜機能検査正常	Retinal function test normal
網膜虚血	Retinal ischaemia
網膜欠損	Retinal coloboma
網膜血管炎	Retinal vasculitis
網膜血管血栓症	Retinal vascular thrombosis
網膜血管腫	Haemangioma of retina
網膜血管障害	Retinal vascular disorder
網膜血管新生	Retinal neovascularisation
網膜血管造影	Angiogram retina
網膜血管造影異常	Angiogram retina abnormal
網膜血管造影正常	Angiogram retina normal
網膜血管閉塞	Retinal vascular occlusion

網膜血管瘤	Retinal aneurysm
網膜梗塞	Retinal infarction
網膜脂血症	Lipaemia retinalis
網膜手術	Retinal operation
網膜腫瘍摘除	Retinal tumour excision
網膜出血	Retinal haemorrhage
網膜症	Retinopathy
網膜障害	Retinal disorder
網膜色素細胞腫	Retinal melanocytoma
網膜色素上皮症	Retinal pigment epitheliopathy
網膜色素上皮剝離	Detachment of retinal pigment epithelium
網膜色素上皮裂孔	Retinal pigment epithelial tear
網膜色素脫失	Retinal depigmentation
網膜色素沈着	Retinal pigmentation
網膜新生物	Retinal neoplasm
網膜図	Retinogram
網膜図異常	Retinogram abnormal
網膜図正常	Retinogram normal
網膜性片頭痛	Retinal migraine
網膜生検	Biopsy retina
網膜生検異常	Biopsy retina abnormal
網膜生検正常	Biopsy retina normal
網膜静脈血栓症	Retinal vein thrombosis
網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion
網膜蒼白	Retinal pallor
網膜損傷	Retinal injury
網膜沈着物	Retinal deposits
網膜動静脈奇形	Retinal arteriovenous malformation
網膜動脈狭窄	Retinal artery stenosis
網膜動脈血栓症	Retinal artery thrombosis
網膜動脈塞栓症	Retinal artery embolism
網膜動脈閉塞	Retinal artery occlusion
網膜動脈攣縮	Retinal artery spasm
網膜毒性	Retinal toxicity
網膜嚢胞	Retinal cyst
網膜嚢胞切除	Retinal cyst excision
網膜剝離	Retinal detachment

網膜浮腫	Retinal oedema
網膜復位	Retinopexy
網膜分離症	Retinoschisis
網膜變性	Retinal degeneration
網膜末梢血管擴張	Retinal telangiectasia
網膜裂孔	Retinal tear
網膜滲出斑	Retinal infiltrates
網膜滲出物	Retinal exudates
網膜癍痕	Retinal scar
兩側性網膜芽細胞腫	Retinoblastoma bilateral
滲出性網膜症	Exudative retinopathy

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

緑内障

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。

○財団法人日本眼科学会マニュアル作成委員会

新家 眞	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室教授
安田 典子	東京警察病院眼科部長
若倉 雅登	井上眼科病院院長
石川 均	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
石川 弘	日本大学医学部視覚科学系眼科分野講師
大野 京子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学准教授
敷島 敬悟	東京慈恵会医科大学眼科学教室准教授
庄司 信行	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
鈴木 康之	帝京大学医学部眼科学講座教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師
高橋 現一郎	東京慈恵会医科大学附属青戸病院准教授
丸山 勝彦	東京医科大学八王子医療センター眼科助教
森 隆三郎	日本大学駿河台病院眼科助手
柳 靖雄	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室講師
山崎 芳夫	日本大学医学部視覚科学系眼科分野准教授

(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理学教室准教授
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/>

緑内障

英語名 : Glaucoma

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、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うえでも、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。

医薬品による緑内障は、頻度は多くありませんが、総合感冒薬、アレルギー薬など、何らかのお薬（点眼薬および軟膏も含む）を使った後、次のような症状がみられた場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

- ・ 急激に発症する場合：急激に「目の充血」、「目の痛み」、「目のかすみ」、「頭痛・吐き気」を生じる。遠視眼、中高年女性に発症しやすい。
- ・ 慢性に進行する場合：初期には症状はあっても軽微だが、進行すると「視野の中に見えない部分がある」、「視野が狭くなる」症状がみられる。

1. 緑内障とは？

緑内障とは、眼球でとらえた像を脳に伝える視神経が障害され、視野の中に見えない部分ができたり、視野が狭くなる病気です。散瞳薬、睡眠薬、抗うつ薬、副腎皮質ステロイド薬などでおこる場合があります。医薬品による緑内障は、医薬品の作用により眼球の中を満たしている水（房水）の排出が障害され、眼球の内圧（眼圧）が異常に高まることにより発症します。急激に発症するものと慢性に進行するものがあります。放置すると重篤な視機能の障害を残すので、早めに対処することが大切です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

総合感冒薬、アレルギー薬などの医薬品を使った後、急激に「目の充血」、「目の痛み」、「目のかすみ」、「頭痛・吐き気」が生じた場合は、放置せずにただちに医師・薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品の使用からこれらの症状が現れる期間は数時間以内あるいは1ヶ月以上経ってから起こることもあります。

慢性のタイプは、初期には症状はあっても軽微なことが多いので、特に副腎皮質ステロイド薬を使用している場合は定期的な眼科検査が必要です。



※ 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

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

(1) 初発症状

眼痛、頭痛、吐き気、嘔吐、充血、視力低下など

(2) 好発時期

発症までの期間は、原因薬使用後数時間で生じた症例から、数ヶ月後あるいは1年以上経過して発症したと考えられる症例も報告されており、まちまちである。一日の時間帯としては夜間が多く、季節は冬に多いと言われている。

(3) 患者側のリスク因子

狭隅角眼および原発閉塞隅角緑内障で発症しやすい。これらは高齢、遠視の患者により多く認められ、また、女性の方が多く生じると報告されている。人種による違いもあり、東あるいは南アジア諸国で原発閉塞隅角緑内障の有病率は高いが、日本人は他のアジア諸国に比べて少ない。なお、片眼にすでに急性原発閉塞隅角緑内障を生じていた場合、もう片眼にも5～10年以内に急性原発閉塞隅角緑内障が生じる可能性が高い。

(4) 原因となる医薬品とリスク

①散瞳作用によるもの

散瞳薬（アトロピン、シクロペントラート、トロピカミド、フェニレフリン）、チエノジアゼピン系抗不安薬（エチゾラム）、三環系抗うつ薬（アミトリプチン、イミプラミン）、カテコラミン系昇圧薬（アドレナリン）、ベンゾジアゼピン系全身麻酔薬（ミダゾラム）、ベラドンナアルカロイド（スコポラミン）、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ゾルピデム）など。

②毛様体浮腫によるもの

スルホンアミド系薬剤

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

急性原発閉塞隅角緑内障が生じると、眼内の房水循環が障害されて眼圧が急上昇する。そのため、三叉神経第一枝領域に一致した痛みが眼部だけ

でなく、前頭部、耳、副鼻腔、歯などに放散することがある。また、角膜浮腫が生じ、かすみ目、霧視、あるいは光源の周りに光の輪や虹が見える現象が生じる。眼圧の上昇によって、さらに迷走神経反射による吐き気、嘔吐、徐脈、発汗などが生じる。毛様充血と呼ばれる角膜周囲の結膜充血や、瞳孔の麻痺による中等度散瞳、あるいは対光反射の消失などが認められる。眼圧下降が遅れると、不可逆的な視神経障害とそれに基づく視野障害が生じ、数日で失明に至る可能性がある。

これらの症状は時間とともに増悪し、一刻も早い眼科専門医での対応が望まれるが、頭痛や消化器症状を伴うことから脳外科や他科を受診し、眼科の処置が遅れて重篤な視機能の喪失をもたらすこともあるので注意を要する。

診断に必要な検査は眼科で行われるが、救急外来などで眼科医以外が診察を行う際には、触診による眼球の硬化や、視診による角膜周囲の結膜充血、角膜の混濁を確認し、眼圧上昇を予測する。眼科で行う検査としては、眼圧測定、細隙灯顕微鏡による前眼部所見、隅角鏡を用いた隅角検査などが必要である。

なお、開放隅角眼でも散瞳によって眼圧上昇が生じることがあるが、落屑症候群を合併しない限り、あっても眼圧上昇は軽度であり、瞳孔径の回復により眼圧は下降することが多い。そのため、自覚症状は軽度であり、結膜充血や角膜混濁もみられないことが多く、実際に眼圧測定を行わなければ、眼圧上昇を確認できないことが多い。一方、落屑症候群を合併する場合は開放隅角眼でも散瞳による眼圧上昇が問題となる場合があり注意を要する。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 初発症状

初期には全く無症状で、あっても充血、虹輪視、羞明、霧視、軽い眼痛、頭痛程度であり、進行すると視野欠損、視力低下を来す。なお、幼児では流涙、角膜混濁、角膜径拡大などを認めることがある。

(2) 好発時期

副腎皮質ステロイド薬投与後の眼圧上昇までの期間はさまざまであり、薬物の種類、投与方法、投与量、投与頻度、他の眼科疾患あるいは全身疾患の有無など多くの因子に依存するが、従来から眼圧上昇の程度には個体差があることが知られている。投与後 1~2 週間ほどで眼圧上昇を来す症例がある一方で、短期間では副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇が証明されていない症例でも長期使用で眼圧上昇を来すことがあり注意を要す

る。

(3) 患者側のリスク因子

副腎皮質ステロイド薬を頻回、あるいは長期間使用している患者では眼圧が上昇しやすく、原発開放隅角緑内障患者とその近親者、糖尿病患者、強度近視眼、膠原病患者、幼少児では特に眼圧が上昇しやすいことが報告されている。

(4) 原因となる医薬品とリスク

ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、フルオロメトロン、クロベタゾール、ジフルプレドナート、フルオシノロン、クロベタゾン、アルクロメタゾンなどがある。

副腎皮質ステロイド薬であれば種類や投与方法にかかわらず眼圧上昇を来しうるが、その眼圧上昇作用は主に糖質コルチコイド作用の力価と眼内移行性、および各投与方法の眼内移行の程度に相関するとされている。

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

初期には自覚症状がなく、診断には眼科での精査を要するため、被疑薬、特に副腎皮質ステロイド薬を使用している患者には定期的眼科受診をすすめるべきである。必要な検査として細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、隅角検査、眼底検査、視野検査などがある。

2. 副作用の概要

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

(1) 自覚症状

視力低下、霧視、虹視症、眼痛、頭痛、悪心、嘔吐など。

(2) 他覚症状

対光反射の減弱ないし消失、瞳孔の中等度散大、結膜充血および毛様充血、角膜混濁など。

(3) 検査結果

正常値 20 mmHg を超える眼圧上昇、時に 40~80 mmHg に及ぶこともある。

隅角検査で広範な隅角閉塞。眼底検査では乳頭腫脹、静脈うっ滞、乳頭出血などを認めることがある。

(4) 発生機序

1) 散瞳作用によるもの

抗コリン作用（副交感神経遮断作用）による瞳孔括約筋の麻痺、あるいはアドレナリン作用（交感神経刺激作用）による瞳孔散大筋の収縮によって散瞳が生じる。散瞳状態においては、下記の2つの眼圧上昇機序が単独に、あるいは複合して生じると考えられる。

i) 相対的瞳孔ブロック

狭隅角眼では、水晶体前面と虹彩の接触範囲が広く、元々房水は通過しにくい。何らかの原因で瞳孔が散大したのち、通常瞳孔に回復する過程において、虹彩と水晶体の接触はさらに高度となり、房水の通過障害が起こる（＝相対的瞳孔ブロック）。そのため、後房圧が上昇し、虹彩がさらに前面に屈曲することによって虹彩根部が房水の流出路である隅角を閉塞し、房水は貯留し眼圧が上昇する。相対的瞳孔ブロックの機序以外に、下記のプラトー虹彩機序を合併し眼圧上昇を来す症例も少なくない。

ii) プラトー虹彩機序

虹彩付着部の形態異常により、特徴的な隅角構造を有する患者に生じる。相対的瞳孔ブロックの機序なしに、散瞳によって虹彩が弛緩し、虹彩根部が隅角を閉塞することによって房水流出は阻害され、眼圧上昇が生じる。

2) 毛様体浮腫によるもの

スルホンアミド関連薬などにより毛様体浮腫を起こした場合、毛様体の浮腫により虹彩根部が前方に偏位し、隅角が閉塞したり、水晶体が前方に偏位し、相対的瞳孔ブロックが誘発されることによって眼圧上昇が生じる。

(5) 薬剤ごとの特徴

抗コリン薬などの散瞳作用を有する薬剤、スルホンアミド関連薬などで起きるが、現時点では、原因薬剤ごとの特徴についての知見は得られていない。しかし、一般的には、交感神経刺激作用よりも副交感神経遮断作用によって生じる散瞳径の方が大きく、眼圧上昇発作を誘発する可能性は高いと考えられている。

(6) 副作用発現頻度

頻度については不明のものが多い。

(7) 自然発症の頻度

日本における緑内障疫学調査によると 40 歳以上の原発閉塞緑内障の有病率は 0.6% (男性 0.3%、女性 0.9%) であるが、続発閉塞隅角緑内障の有病率は明らかになっていない。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 自覚症状

初期には全く無症状 (あっても充血、虹輪視、羞明、霧視、軽い眼痛、頭痛程度) で、進行すると視野欠損、視力低下。

(2) 他覚症状

初期には全く無症状で、あっても結膜充血程度。幼児では羞明、流涙などを認めることがある。

(3) 検査結果

高眼圧、開放隅角、眼炎症所見なし、緑内障性視神経症と対応する視野障害、被疑薬中止後の眼圧正常化。小児では角膜混濁、乳幼児では角膜径拡大など、早発型発達緑内障に類似した所見を認めることがある。

(4) 発生機序

副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇は前房隅角での房水流出障害が原因と考えられているが、その発現機序は下記のような種々の説が報告されているものの、今のところ統一した見解はない。

- ・副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯において線維柱帯細胞のライソゾームの膜を安定化し、グリコサミノグリカンの分解を調節する酵素の放出を抑制するため線維柱帯にグリコサミノグリカンが蓄積する。
- ・副腎皮質ステロイド薬により線維柱帯細胞が細胞外成分を盛んに産生し、線維柱帯細胞に多量の細胞外成分が蓄積する。
- ・副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯細胞の内皮細胞の食作用を阻害することで、残渣が線維柱帯に沈着する。

このように線維柱帯での流出抵抗が増大することで眼圧が上昇すると考えられる。また、副腎皮質ステロイド薬がプロスタグランジンの産生を

抑制することにより眼圧が上昇するとの説もあるが、依然不明の点が多い。

(5) 薬剤ごとの特徴

現在臨床に用いられている副腎皮質ステロイド薬には多くの種類があるが、その眼圧上昇作用は主に糖質コルチコイド作用の力価と眼内移行性、および各投与方法の眼内移行の程度に相関することが知られており、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロンは眼圧上昇作用が強いとされている。

また投与方法と眼圧上昇の関連については、点眼薬による眼圧上昇の報告が多くなされているが、眼周囲（球後、結膜下、テノン嚢下）注射でも眼圧が上昇しやすく、特に貯留型の薬剤（例：トリアムシノロン）では顕著であることが分かっている。また、顔面や眼瞼、さらには遠隔部の皮膚への軟膏など外用薬の投与でも、眼圧を上昇させるのに十分な量が吸収され眼組織に到達し、眼圧上昇を来すことが知られている。このことから、特にアトピー性皮膚炎患者への副腎皮質ステロイド外用薬使用の際には眼圧上昇の発現に注意する必要がある。なお、副腎皮質ステロイド薬の全身投与でも眼局所投与と比較し影響は少ないものの眼圧が上昇する可能性がある。

(6) 副作用発現頻度

報告により差があるが代表的な報告では0.1%デキサメタゾン点眼液投与により正常者の5~6%に高度、30%前後で中等度の眼圧上昇を認めるとされている。

(7) 自然発症の頻度

日本における緑内障疫学調査によると、40歳以上の副腎皮質ステロイド薬の副作用によるものを含む全続発緑内障の有病率は0.3%（男性0.3%、女性0.4%）である。

3. 副作用の判別基準

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

明視下で前眼部を観察し、患側と健側の比較により、浅前房、角膜浮腫混濁、散瞳、結膜毛様充血など、閉塞隅角緑内障に特徴的な前眼部所見を把握

する。眼瞼上より眼球硬度を触診し、高眼圧を確認する。頭痛や嘔吐など全身症状が強い場合には、患者が内科を受診し、頭蓋内疾患や消化器疾患と診断される場合もあり、鑑別を要する。問診において、眼科手術の既往の確認も重要である。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

まず、眼圧および眼底検査による管理を行う。眼圧の上昇や視神経乳頭の陥凹、神経線維束欠損などの緑内障を疑わせる眼底所見を認めたら、視野検査により緑内障性障害の有無を調べる。また、隅角検査により、新生血管や周辺虹彩前癒着などを確認することが他の疾患との鑑別に有用である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

(1) 原発閉塞隅角緑内障

前眼部所見からの鑑別は困難である。症状発現前の加療歴、検査内容、投薬中の薬剤について正確に聴取することが必要である。

(2) 悪性緑内障

原発閉塞隅角緑内障に対するレーザー虹彩切開術や観血的手術後も浅前房と眼圧上昇が持続して初めて気づくことが多い。房水の硝子体内腔への流入、毛様体突起の浮腫、毛様体の前方回旋などにより硝子体圧上昇、浅前房を来す。

(3) 続発閉塞隅角緑内障（代表的な原因疾患を以下に記載する）

1) 膨隆白内障

白内障の進行により水晶体が膨化し相対的瞳孔ブロックが生じ、閉塞隅角緑内障を発症する。細隙灯顕微鏡検査により瞳孔縁に白内障を認める。

2) 水晶体脱臼

自然にあるいは外傷、Marfan 症候群、ホモシスチン尿症により水晶体が脱臼し、浅前房や隅角閉塞を来す。体位変換により水晶体が移動し、眼圧が変動する。

3) 虹彩後癒着

虹彩炎や前部ぶどう膜炎により生じた虹彩後癒着により瞳孔ブロック

が生じ、閉塞隅角緑内障を発症する。細隙灯顕微鏡検査で角膜後面沈着物、虹彩結節を伴い、隅角検査では周辺虹彩前癒着、隅角結節などを認める。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 原発開放隅角緑内障

眼圧、眼底（視神経乳頭など）、視野では鑑別は困難である。過去や現在の薬剤、特に点眼薬の使用状況を正確に聴取することが必要である。

(2) 続発緑内障（代表的な疾患を以下に記載する）

1) 落屑緑内障

細隙灯顕微鏡により瞳孔縁や水晶体前面に偽落屑を認める。また、線維柱帯に色素沈着を認める。

2) ぶどう膜炎

細隙灯顕微鏡により角膜後面沈着物を認めることがある。隅角検査により周辺虹彩前癒着、隅角結節や線維柱帯における色素沈着などを伴うことがある。

3) 血管新生緑内障

隅角に新生血管を伴う。進行例では、虹彩、特に瞳孔縁に新生血管がみられる。眼底に糖尿病網膜症や網膜静脈（分枝）閉塞症などの虚血性病変を認める。

5. 治療方法

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

散瞳作用による相対的瞳孔ブロックが眼圧上昇機序とされる場合には、副交感神経刺激薬の頻回点眼により速やかに相対的瞳孔ブロックを解除すると同時に、高浸透圧薬や炭酸脱水酵素阻害薬の点滴、内服、併せて、緑内障治療薬の点眼を行うことにより、眼圧を正常化することが治療の原則である。薬物療法が奏効しない場合は、レーザー虹彩切開術または手術的虹彩切除術などの手術療法を行う。

毛様体浮腫によるものについては、副交感神経遮断薬、交感神経刺激薬点眼により散瞳を行って前房形成を図ると同時に、高浸透圧薬や炭酸脱水酵素阻害薬の点滴、内服を行うことにより、眼圧の正常化をめざす。薬物療法が

奏効しない場合は、水晶体摘出や硝子体切除術などの手術療法を行う。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

可能であれば、まず被疑薬を中止する。同時に眼圧、眼底や視野障害の程度に応じて、抗緑内障薬の点眼や炭酸脱水酵素阻害薬の内服を行う。薬物療法が奏効しない場合は、レーザー線維柱帯形成術または線維柱帯切開術や線維柱帯切除術などの手術療法を行う。

6. 典型的症例概要

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

【症例】60歳代、男性

(主訴)：右眼の眼痛と視力低下

(家族歴)：特記すべきことはない。

(既往歴)：特記すべきことはない。

(現病歴)：

会社検診で胃潰瘍疑いの指摘を受け、精査目的で消化器内科にて上部消化管内視鏡検査を施行。臭化ブチルスコポラミンの投与を受けた。検査終了後、右眼の眼痛と視力低下を自覚したため、眼科を救急受診した。

(初診時現症)：

視力：右手動弁（矯正不能）、左 1.2（矯正不能）。眼圧：右 58 mmHg、左 16 mmHg。

細隙灯顕微鏡検査にて、右眼の瞳孔は散瞳し、角膜浮腫、結膜毛様充血、浅前房を認めた（図1）。左眼には異常を認めない。

(経過と治療)：

20%マンニトール 300 mL の点滴静注を開始、同時に 2%ピロカルピンの頻回点眼を行った。瞳孔は次第に縮瞳し、角膜浮腫も改善。眼圧も下降し、眼痛も軽快した。翌日、再診し、レーザー虹彩切開術を施行した。

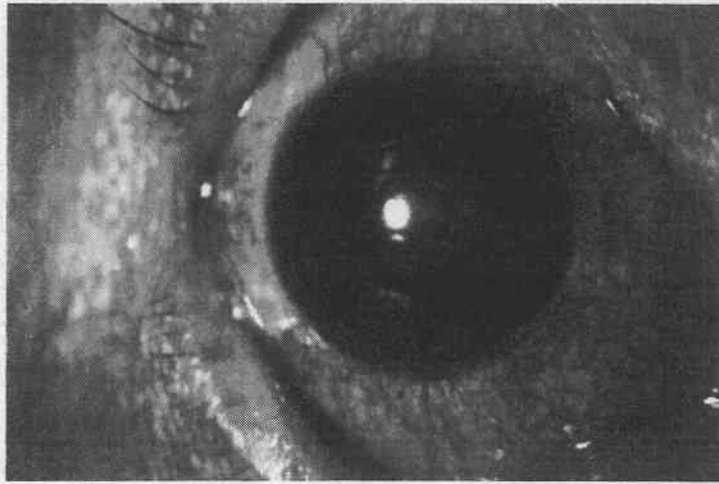


図 1

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

【症例】30 歳代、男性

(主 訴)：視野異常

(家族歴)：特記すべきことはない。

(既往歴)：アトピー性皮膚炎、春季カタル

(現病歴)：

10 年来、アトピー性皮膚炎に対して、眼瞼を含めて顔面に副腎皮質ステロイド薬を含有した軟膏を使用していた。また、春季カタルに対して、抗アレルギー剤および副腎皮質ステロイド薬の点眼を行ってきた。

(初診時現症)：

視力：右 0.2 (矯正 1.2)、左 0.5 (矯正 1.0)。眼圧：右 24 mmHg、左 26 mmHg。

前眼部、中間透光体に特記すべき所見は認めなかった。眼底は、両眼ともに乳頭は蒼白であった。視野検査では、両眼ともに中心 10 度とそれに続く耳側の視野が残存するのみであった (図 2)。

(経過と治療)：

前医から処方されていたチモロールとラタノプロスト点眼薬に追加して炭酸脱水酵素阻害薬の点眼薬を処方した。現在は、両眼ともに眼圧は 20 mmHg 以下である。

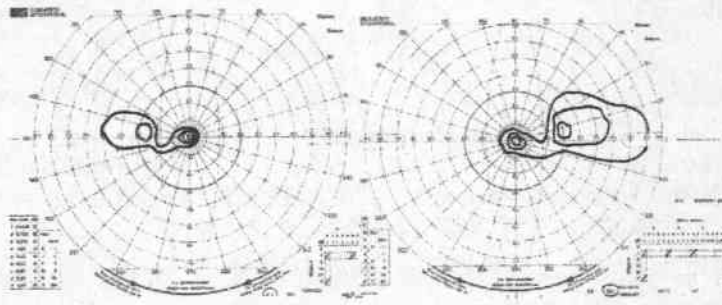


図2 視野

7. 引用文献・参考資料

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会: 緑内障診療ガイドライン(第2版). 日眼会誌: 777-814, 2006.
- 2) Chiou GCY (Ed): Ophthalmic Toxicology, 2nd Edition. Taylor & Francis, Philadelphia, 1999.
- 3) 北澤克明(監)、白土城照、新家 眞、山本哲也(編): 緑内障. 医学書院, 東京, 2004.

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	緑内障	プレドニゾン	3
		塩酸ラロキシフェン	1
		トリアムシノロンアセトニド	1
		グリメピリド	1
		プロピオン酸フルチカゾン	1
		ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	1
		合計	8
平成19年度	緑内障	硫酸クロピドグレル	2
		カンデサルタンシレキセチル	1
		コハク酸ソリフェナシン	1
		コハク酸プレドニゾンナトリウム	1
		コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	1
		トリアムシノロンアセトニド	1
		バルサルタン	1
		プレドニゾン	1
		塩酸テルピナフィン	1
		酪酸ヒドロコルチゾン	1
		合計	11

※ 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。

下記に緑内障の表現を含む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、「緑内障 (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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 緑内障	Glaucoma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) コルチコステロイド緑内障 コルチコステロイド緑内障、残遺期 コルチコステロイド緑内障、緑内障期 ステロイド誘発性緑内障 偽落屑緑内障 血管新生緑内障 小児緑内障 詳細不明の眼障害を伴う緑内障 詳細不明の緑内障 続発性緑内障 両眼の緑内障 緑内障、詳細不明 緑内障 (先天性を除く) 緑内障 NOS 緑内障増悪	Corticosteroid-induced glaucoma Corticosteroid-induced glaucoma, residual stage Corticosteroid-induced glaucoma, glaucomatous stage Glaucoma steroid-induced Pseudoexfoliation glaucoma Neovascular glaucoma Glaucoma of childhood Glaucoma associated with unspecified ocular disorder Unspecified glaucoma Secondary glaucoma Glaucoma both eyes Glaucoma, unspecified Glaucoma (excl congenital) Glaucoma NOS Glaucoma aggravated
OPT : 基本語 (Preferred Term) ブドウ膜炎-緑内障-前房出血症候群	Uveitis-glaucoma-hyphaema syndrome
OPT : 基本語 (Preferred Term) 開放隅角緑内障	Open angle glaucoma

OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 開放隅角緑内障、詳細不明 開放隅角緑内障NOS 原発性開放隅角緑内障 残遺期の開放隅角緑内障 房水産生過多緑内障 慢性開放隅角緑内障	Open-angle glaucoma, unspecified Open angle glaucoma NOS Primary open angle glaucoma Residual stage of open angle glaucoma Hypersecretion glaucoma Chronic open angle glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 外傷性緑内障	Glaucoma traumatic
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 眼外傷に伴う緑内障	Glaucoma associated with ocular trauma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 境界域緑内障	Borderline glaucoma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ステロイド反応性境界域緑内障 境界域所見を示す開放隅角緑内障 境界域緑内障 (緑内障の疑い) 前緑内障、詳細不明	Steroid responders borderline glaucoma Open angle with borderline glaucoma findings Borderline glaucoma (glaucoma suspect) Preglaucoma, unspecified
OPT : 基本語 (Preferred Term) 色素性緑内障	Pigmentary glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 水晶体融解性緑内障	Phacolytic glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 正常眼圧緑内障	Normal tension glaucoma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 低眼圧緑内障	Low tension glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 糖尿病性緑内障	Diabetic glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 発達緑内障	Developmental glaucoma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 牛眼 若年緑内障 詳細不明の牛眼 先天性緑内障 単純性牛眼 乳児緑内障	Buphthalmos Juvenile glaucoma Buphthalmos, unspecified Glaucoma congenital Simple buphthalmos Infantile glaucoma

OPT : 基本語 (Preferred Term) 閉塞隅角緑内障	Angle closure glaucoma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) プラトー虹彩症候群 解剖学的狭隅角境界域緑内障 間欠性閉塞隅角緑内障 急性閉塞隅角緑内障 急性緑内障 原発性閉塞隅角緑内障、詳細不明 原発閉塞隅角緑内障 残遺期の閉塞隅角緑内障 瞳孔ブロックを伴う緑内障 慢性閉塞隅角緑内障	Plateau iris syndrome Anatomical narrow angle borderline glaucoma Intermittent angle-closure glaucoma Acute angle closure glaucoma Acute glaucoma Primary angle-closure glaucoma, unspecified Primary angle-closure glaucoma Residual stage of angle-closure glaucoma Glaucoma associated with pupillary block Chronic angle-closure glaucoma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 緑内障手術	Glaucoma surgery
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 虹彩嵌置 毛様体解離	Iridenclieisis Cyclodialysis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 緑内障性視神経乳頭萎縮	Glaucomatous optic disc atrophy
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 緑内障性視神経乳頭陥凹	Glaucomatous cupping of optic disc
OPT : 基本語 (Preferred Term) 緑内障性毛様体炎発症	Glaucomatocyclitic crises
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ポスナー・シュロスマン症候群	Posner-Schlossmann syndrome
OPT : 基本語 (Preferred Term) 緑内障薬物療法	Glaucoma drug therapy

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

肺水腫

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。

○社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部内科学教室（呼吸器内科）教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
※久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学教授
酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター放射線科教授
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科教授
中澤 次夫	群馬大学名誉教授
貫和 敏博	東北大学大学院呼吸器病態学教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科教授
福田 悠	日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座教授

※委員長（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/>

肺水腫

英語名 : pulmonary edema

同義語 : 肺浮腫

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、必ずお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、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下さい。

肺に血液の液体成分が血管の外にしみ出してたまる肺浮腫は、医薬品の服用によっても起こる場合があります。医薬品の投与後に、急に、次のような症状が見られた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「咳・痰^{せき}がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

1. 肺水腫とは？

肺水腫とは、肺で血液の液体成分が血管の外へ滲み出した状態をいいます。肺に液体成分がたまるため肺から酸素を取り込むことができづらくなり呼吸が苦しくなります。

一般的に臨床でよくみられる肺水腫は、大きく、2つあります。心臓弁膜症や心筋梗塞など、心臓の病気が原因となって起こるもので、一般に、急性左心不全、あるいは、心原性肺水腫と呼ばれています。もう一つは、急性肺損傷 (ALI)・急性呼吸窮迫 (促迫) 症候群 (ARDS) と呼ばれている肺水腫です。このタイプについては、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルを参照して下さい。

薬剤に強く関係するものとして、毛細血管漏出症候群に伴う肺水腫があります。これは、主として、アレルギー性機序により、全身の毛細血管で蛋白や水分の漏出がおこり、全身のむくみとともに、肺水腫がおこります。非常に稀な疾患です。原因となる薬剤の投与数時間以内に肺水腫を引き起こします。

医薬品が関係する肺水腫 (薬剤性肺水腫) は、ALI/ARDS 以外では、心原性肺水腫を示す薬剤としては心臓の機能障害を起す薬剤、毛細血管漏出症候群に伴うものとしては、免疫抑制薬、抗がん薬などがあります。

2) 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の投与後に、急に、「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「^{せき}咳・^{たん}痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」などの症状に気づかれた場合は、服薬等を中止して担当医師に連絡をとり、とにかくすみやかに病院を受診して下さい。

左心不全による肺水腫では、特に、横になると息苦しいため起き上がって座位を取ったり（起座呼吸）、夜中に突然息苦しくて目が覚めたり（^{ほっ}発作性^{せい}夜間^や呼吸^こ困難^{こん}）、ピンク色（薄い血液の色）の泡状の痰（^{ほう}泡沫^{まつ}痰^{たん}）が出ます。



※ 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

急性肺損傷 (acute lung injury, ALI) と急性呼吸窮 (促) 迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) に関してはすでにマニュアルが作成されている¹⁾ のでここでは省略する。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

薬剤性肺水腫の発症は、一般的には、疑義薬の投与開始から比較的早い時期あるいは初回投与後、投与開始 15 分から数時間以内にみられる。アレルギー性機序による場合も同様である。しかし、稀には、長期投与中にみられる場合もあるが、この際も症状の発現は急性である。

(2) 患者側のリスク

輸液療法をおこなう際には、術後や心・腎機能が低下している場合や高齢者には過剰となりやすく、肺水腫を起こしやすい。

(3) 投薬上のリスク因子

透過性亢進型肺水腫では、アスピリン肺水腫²⁾ のように血中濃度がある一定の値 (30mg/dL) を超えると発生しやすい医薬品、アミオダロン肺障害³⁾ のように一日の投与量がある量 (400mg/日) を超えると発生しやすい医薬品、ブスルファン肺障害⁴⁾ のように累積投与量がある量 (500mg) を超えると発生しやすい医薬品がある。

アレルギー性機序による場合は薬物濃度に依存しない。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

急性に発症する、咳、痰 (時に、泡沫ピンク様)、息切れ・呼吸困難 (時に、起座呼吸) などから本症を疑う。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

急性に発症する病態であり、時に、発症の予測が困難な事が多く、症状の出現時に、速やかにパルスオキシメーター (SpO₂) あるいは動脈血ガス分析による PaO₂ の検査、胸部 X 線写真および胸部 CT の撮影をおこなう。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

心原性肺水腫では、喘鳴、呼吸困難、特に、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸、咳および泡沫状のピンク色の痰が特徴である。

非心原性肺水腫では、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸が見られないことがある。

(2) 身体所見

努力性呼吸、頻呼吸、頻脈、頸静脈の怒張がみられる。皮膚は蒼白で冷湿、チアノーゼを伴い、ショックに陥ることもある。聴診上、肺で水泡音 (coarse crackles) あるいは捻髪音 (fine crackles) が聴取される。

(3) 臨床検査所見

肺水腫を疑ったら、胸部 X 線写真、心電図、心臓超音波検査は必須である。非心原性肺水腫が疑われる場合は胸部 CT 撮影もおこなう。Swan-Ganz カテーテル検査をおこなった場合は、肺動脈楔入圧が正常上限 (12mmHg) を超えている場合は左心不全を疑い 18mmHg 以上なら左心不全は確実である。

血液検査では、血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) が 100 pg/mL 以上なら左心不全を疑う⁵⁾。透過性亢進型肺水腫では、特に、ALI/ARDS では、炎症の指標として白血球数の増加、赤沈および CRP の上昇、肺障害の指標としては非特異的であるが LDH の上昇がみられることがある。肺の損傷のマーカーとして血清 KL-6 値が上昇する事がある。一般的な、アレルギーの指標として好酸球の増加、IgE の上昇も確認する。

酸素化およびガス交換の状態を反映する指標として SpO₂ と PaO₂ の低下、A-aDo₂ の開大を認める。

浮腫液が採取されれば、その細胞成分や生化学的解析により鑑別が可能な事がある。肺水腫液/血液の蛋白濃度比は、圧上昇型では 0.5 以下、透過性亢進型では 0.7 以上である。気管支肺胞洗浄 (BAL; bronchoalveolar lavage) 液でも同様で透過性亢進型肺水腫では、細胞数が多く、蛋白や LDH の濃度が高い。

(4) 胸部画像所見

両側の浸潤影、肺胞性浸潤影 (air space consolidation)、すりガラス影 (ground glass opacity, GGO) がみられる。心原性と透過性亢進型肺水腫は表 1 を参考に鑑別可能な事がある。

(5) 病理検査所見

心原性肺水腫では、肺は容積と重量を増し剖面や気管支からは泡沫ピンク色の液体が流出する。組織学的には血管・気管支周囲の間質性浮腫や肺胞内浮腫がみられる。

慢性の肺うつ血 (pulmonary congestion) では肺胞にヘモジデリン顆粒を含む食細胞、すなわち心不全細胞 (heart failure cell) がみられ肺小動脈や肺毛細血管壁は肥厚しフィブリン沈着や結合組織の増生があり内腔は赤血球で充満している。さらに慢性の例では肺ヘモジデリン症を呈しうる。

透過性亢進型肺水腫では、原因によって差はあるものの、ALI/ARDS では組織学的に肺水腫、出血、硝子膜形成、好中球を主体とした細胞浸潤など、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の像がみられる。

(6) 発生機序

一般に、肺水腫の発生機序は、左心機能の障害による肺静脈圧の上昇(心原性肺水腫)、血管内浸透圧の低下、体内水分量の増加などによる圧上昇型肺水腫と、ALI/ARDSで代表される透過性亢進型肺水腫に大別される。臨床的には、左心不全の際にみられる心原性肺水腫とこれ以外の非心原性肺水腫に大別する事が多い⁶⁾。

薬剤による肺水腫(薬剤性肺水腫)は非心原性肺水腫の場合が多い⁷⁾。

その他に薬剤性肺水腫の特異なものとして、毛細血管漏出症候群、輸血に伴う肺水腫(輸血関連急性肺障害; TRALI、transfusion related acute lung injury)、カテコラミン肺水腫がある。詳細は後述する。なお、TRALIは既に「急性肺損傷・呼吸窮迫症候群」のマニュアルで詳述¹⁾しているので省略する。

(7) 医薬品ごとの特徴(表1、表2)

表1 薬剤性肺水腫の原因薬物⁷⁾

心原性肺水腫	非心原性肺水腫	
A: α -受容体作動薬	A: 非ステロイド抗炎症剤	H: 麻薬、麻薬性鎮痛剤
メタラミノール	アスピリン	ヘロイン
フェニレフリン	(アセチルサリチル酸)	モルヒネ
ノルエピネフリン	B: 痛風治療薬	メサドン
B: β ブロッカー	コルヒチン	プロポキシフェン
プロプラノロール	C: 抗癌剤	I: 陣痛発来防止薬
ナドロール	シタラビン	(β 受容体作動薬)
チモロール	D: 抗生物質・抗菌剤	イソクスプリン
ピンドロール	アムホテリシンB	テルブタリン
メトプロロール	E: 利尿剤	リトドリン
アテノロール	ヒドロクロロチアジド	J: その他
C: Ca拮抗薬	F: 抗不整脈薬	フルオレセイン
ベラパミル	リドカイン	プロタミン
ジルチアゼム	アミオダロン	パラコート
ニフェジピン	G: 向精神薬・抗不安薬・睡眠薬	エチオドール
D: 血漿増量剤	ハロペリドール	デキストラン
アルブミン	アミトリプチリン	有毒ガス吸入
血漿蛋白製剤	クロルジアゼポキシド	窒素酸化物
等張性・高張性輸液剤	エトクロルビノール	ホスゲン
E: 副腎皮質ステロイド	フルラゼパム	酸素中毒

表2 非心原性肺水腫誘起薬剤

Group1 (>10cases)

- ・ エトクロルビノール (Ethchlorvynol)
- ・ 麻薬・麻酔薬
 - ヘロイン (Heroin)
 - プロポキシフェン (Propoxyphene)
 - メサドン (Methadone)
 - ナロキソン (Naloxone)
- ・ 陣痛防止薬
 - リトドリン (Ritodrine)
 - イソクスプリン (Isoxsuprine)
 - サルブタモール (Salbutamol)
 - テルブタリン (Terbutaline)
- ・ 非ステロイド抗炎症薬
 - サリチル酸類 (Salicylate)
- ・ 利尿薬
 - ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)
- ・ プロタミン (Protamine)
- ・ インターロイキン-2 (遺伝子組換え) (Recombinant interleukin 2)

Group 2 (5-10 cases)

- ・ シクロスポリン (Cyclosporine)
- ・ 三環系抗うつ薬
- ・ アミオダロン (Amiodarone)
- ・ ビンカアルカロイド系抗癌薬
- ・ マイトマイシンC (Mitomycin C)
- ・ ブレオマイシン (Bleomycin)
- ・ シタラビン (Cytarabine)

Group 3 (controversial areas)

- ・ アムホテリシンB (Amphotericin B) と好中球輸血
- ・ インスリン (Insulin) と糖尿病ケトアシドーシス

Group 4 (<5cases)

- ・ ストレプトキナーゼ (Streptokinase)
- ・ ST合剤
- ・ フルラゼパム (Flurazepam)
- ・ リドカイン (Lidocaine)
- ・ 硬化療法 (Sclerotherapy)
- ・ ニトロプルシド (Nitroprusside)
- ・ 硬膜下腔内のメトトレキサート (Intrathecal methotrexate)

Reed CR, Glauser FL: Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. Chest 100:1120-1124, 1991、より引用改変

1) 圧上昇型肺水腫

このタイプには、直接心血管系に作用して血行動態に影響を与え、心筋収縮能の低下や末梢血管抵抗の増大に基づいて左心不全を来すもの(心原性肺水腫)と、電解質平衡の破綻などにより細胞外液を増加させ体内水分貯留を来すものがある。

A. 心原性肺水腫

- ① α -受容体作動薬 (アドレナリン、ノルアドレナリン、フェニレフリン)
後述するカテコラミン肺水腫である。
- ② β ブロッカー (プロプラノロール、メトプロロール、アテノロールなど)
左心機能低下を来し、左心不全を誘発する場合がある。
- ③ Ca 拮抗薬 (ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン)
 β ブロッカーと同様に、これらの薬物投与により、左心不全を誘発する
場合がある

B. 体内水分貯留による肺水腫

- ① 血漿増量剤 (アルブミン、血漿蛋白製剤、等張性・高張性輸液製剤)
輸液製剤の中で、血漿増量薬は細胞外液を増加させ、肺水腫を惹起させる。頻度が多く、用量、投与時間に依存する。心腎機能が正常な場合、相当量を輸液しても生体は対応できるが、術後や心腎機能が低下している場合や高齢者には過剰となり肺水腫を起こしやすい。
- ② 副腎皮質ステロイド
経口、静脈内投与いずれの場合でも肺水腫発症の報告があり、用量依存性である。過剰投与した場合に、主として電解質の代謝に作用する鉱質コルチコイドの作用により、体内 Na と水分の増加、K の減少が起こり、更に循環血漿量も増加して肺水腫を発症する。

2) 非心原性肺水腫

薬物の直接障害による透過性亢進型肺水腫の原因としてはアスピリン、ハロペリドール、エチオドールなどが知られており、生体側の過敏反応による透過性亢進型肺水腫にはヒドロクロロチアジド、リドカイン、デキストランなどが知られている。

① アスピリン

誤飲や意図的に大量内服した場合に、肺水腫発生の報告がある。血清濃度が 30mg/dL 以上で、数時間以内に発症するとされている。アスピリンによるシクロオキシゲナーゼの抑制からプロスタグランジン産生が減少し、血管透過性が亢進すると考えられている。

② コルヒチン

常用量以上に投与した場合に肺水腫の発生が報告されている。

③シタラビン

急性白血病治療薬として用いられる。本剤投与後、胃腸障害を併発した原因不明の肺水腫発生の報告がある。用量依存性については不明であるが、投与後 30 日以内に発症するとされている。

④ヒドロクロロチアジド

降圧剤として定期的に連日服用した場合ではなく、多くは利尿を目的に一時的に服用した場合に肺水腫の発生が報告されている。患者のほとんどは女性で、本剤服用後 1 時間以内に急性肺水腫を発症する。3 分の 1 の症例で発熱が認められ、死亡例も報告されている。誘発試験により、同様の症状と胸写上の異常陰影を再現出来る。

⑤リドカイン

リドカインに対する過敏反応による肺水腫発症の報告がある。

⑥アミオダロン

アミオダロンの肺障害としては肺炎、過敏性肺臓炎、肺線維症が報告されていて、しばしばみられる。アミオダロンの肺障害と診断された患者が、その後心肺手術を受けたところ、急速に ARDS に進展した報告や、閉塞性肥大型心筋症の心臓手術後のアミオダロン治療群に、ARDS の発症を認めている。

⑦アムホテリシン B

非心原性肺水腫類似の肺障害を惹起し得る抗菌薬として、ニトロフラントイン、アムホテリシン B、サルファ剤、パラアミノサリチル酸、アンピシリン、ST 合剤などが報告されている。アムホテリシン B は抗真菌薬の一種で静脈内投与されるが、白血球が減少した患者に、白血球輸血を施行すると同時に、または輸血後に投与された際に肺水腫が発症した報告がある。本剤が輸血された多核白血球を傷害し、肺内への分画を促進し、肺組織に付着した白血球が肺組織を傷害すると推測されているが、詳細は不明である。

⑧向精神薬・抗不安薬・睡眠薬

メジャートランキライザーのハロペリドール誘発の肺水腫の報告がある。悪性症候群の経過中に肺水腫や ARDS が発症した例も報告されており、ハロペリドール誘発肺水腫の報告は悪性症候群の可能性が否定されていない。そのほか、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンや、マイナートランキライザーのクロルジアゼポキシド、睡眠薬のエトクロルピノールを大量に内服または静注した場合に、肺水腫の発生が報告されている。

⑨麻薬、麻薬性鎮痛剤（ヘロイン、モルヒネ、メサドン、プロポキシフェン）

ヘロイン常用者での肺水腫の報告はよく知られている。発症機序とし

ては、薬物のヒスタミン遊離作用による血管内皮細胞の傷害により、血管透過性が亢進する機序と、中枢性呼吸抑制による低酸素血症から二次的に発生するとの説がある。左心機能は障害されず、肺動脈楔入圧も正常である。

モルヒネは心原性肺水腫の際の呼吸困難に対して、静注で症状を改善するとされているが、気道閉塞に伴う肺水腫に対しては投与すべきでない。モルヒネには、一般的には気管支平滑筋を収縮させる作用があるので、努力性呼吸を助長し、肺水腫を悪化する場合も多いと考えられる。

⑩陣痛発来防止薬（イソクスプリン、テルブタリン、リトドリン）

早産予防のために用いられる β_2 受容体作動薬で、喘息の治療薬としても使用される。経口投与、静脈内投与のいずれでも、まれに致死的な非心原性肺水腫を発症することがある。おそらく用量依存性があると考えられている。特に、副腎皮質ステロイドとの併用、輸液過剰、貧血、心疾患が存在した場合に頻度が高くなることが知られている。

⑪プロタミン

A-C バイパス手術後の患者に使用し非心原性肺水腫が発症した例がある。

⑫パラコート

除草剤であるが、誤飲あるいは自殺企図で服用した場合に出現する。15mL以上の服用は致死的である。早期には悪心、嘔吐、下痢などの腹部症状が主であるが、数日後、肺水腫から不可逆性の肺線維症などの呼吸障害が出現し死に至る。

⑬有毒ガス吸入・酸素中毒

窒素酸化物などの有毒ガス吸入によって肺水腫が発症する。また、高濃度の酸素（80%以上）吸入を継続した場合の肺障害（酸素中毒）も透過性亢進型肺水腫である。

(8) 副作用発現頻度

表3に薬剤性肺水腫を惹起しうる薬物で文献的に頻度が多いものを列挙した⁹⁾。

表3 胸部画像所見による心原性肺水腫と透過性亢進型肺水腫の鑑別

	心原性	透過性亢進型
胸部X線写真 (CXR)		
心拡大	+	-
Kerleyのライン	+	-
胸水	+	+/-

air bronchogram	+/-	+
peribronchial cuffing	+	-
VP 幅*の拡大	+	-
胸部 CT		
左房の拡張	+	-
肺動脈影の拡張	+	-

*、vascular pedicle 幅 (CXR 上、上大静脈右縁と大動脈弓部内側を結ぶ線、正常は 48 ±5mm)

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

胸部 X 線写真または胸部 CT で両側の浸潤影を認める場合、最も重要な鑑別は、ALI/ARDS である。一般的には、ALI/ARDS の病態は、治療抵抗性で予後も不良である。胸部画像所見 (表 3)、心臓超音波検査、血漿 BNP 値、KL-6、BAL 液所見、などを参考にして総合的に鑑別する。

医薬品以外の原因を否定するには、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は参考になるが、偽陽性、偽陰性があるので、結果の解釈は慎重にすべきである。

医薬品の中止による改善、再投与による肺障害の再現が確実な診断であるが、再投与試験 (チャレンジ試験) により重篤となる危険性があり禁忌である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

抗悪性腫瘍薬の場合は、悪性腫瘍の進行、特に癌性リンパ管症を判別する。また骨髄抑制があった場合には、日和見感染症が鑑別に挙がる。

膠原病などに対して免疫抑制薬が投与されている場合には、日和見感染症や、原疾患による間質性肺炎の増悪が鑑別に挙がる。

これらの鑑別には、各種日和見感染症の抗原・抗体や PCR、喀痰の培養と細胞診、腫瘍マーカー、自己抗体の測定などが診断の補助になる。可能なら気管支鏡検査を施行し、BAL と経気管支肺生検 (TBLB: transbronchial lung biopsy) を施行することが望ましいが、呼吸不全のため施行できないこともある。人工呼吸器による呼吸管理が施行された症例では、人工呼吸器を使用したまま BAL を行なうことも検討する。

アミオダロンによる肺障害と左心不全の鑑別には Ga シンチが有用である³⁾。

5. 治療方法

原因と考えられる薬剤をただちに中止する。ALI/ARDS の病態が疑われる場合は、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルを参照されたい。

①体位および安静

半座位にして静脈還流を減少させ、肺うっ血を軽減させる。

②酸素投与

PaO₂ 90 Torr (SpO₂ 90%) 以下の場合、酸素投与をおこなう。通常 I 型呼吸不全であり、CO₂ ナルコーシスになる危険が少ないので PaO₂ 90 Torr (SpO₂ 90%) 以上を維持するように積極的な酸素投与をおこなう。

③呼吸管理

高度の呼吸困難や酸素吸入にても低酸素状態が改善されない場合は人工呼吸管理をおこなう。心原性肺水腫（急性左心不全）では、まず NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）¹⁰⁾を試みる。ALI/ARDS の病態を呈する場合は、気管内挿管による人工呼吸管理¹¹⁾を要する事が多い。

④薬物投与

左心不全では、利尿薬（フロセミド）の静注をおこない、必要に応じ、ニトログリセリン、塩酸ドパミン、カルペリチドなどの静脈内投与をおこなう。

ALI/ARDS の病態を呈する場合は、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルなどを参照^{1, 11)}されたい。

6. 典型的症例概要

本例は、徳田らがすでに報告¹²⁾している。公表の許可を得たので呈示する。

【症例】30歳代、女性

1999年から関節リウマチ(RA)を発症した。少量のプレドニゾロン(PSL)、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)、抗リウマチ薬(DMARDs)にて加療するも、RAのコントロールは不良であった。2001年1月よりメトトレキサート(MTX)6mg/週開始。2002年1月MTX8mg/週、3月10mg/週、4月12.5mg/週、7月15mg/週に増量。9月下旬より乾性咳嗽、10月12日より咳嗽増悪、40°Cの発熱及び呼吸困難出現した。抗菌薬などを処方されるも、症状軽快せず呼吸困難が増悪し15日に緊急入院となった。

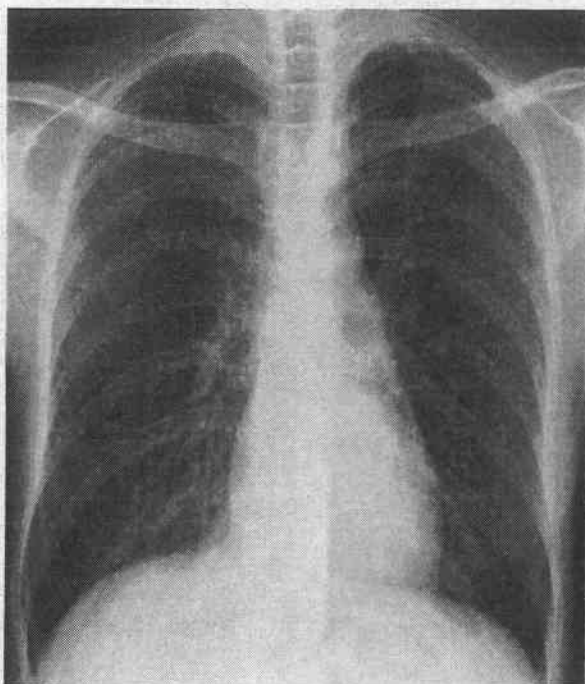
身長162cm、体重47kg。体温39.6°C。呼吸回数23/分、胸部は心音に異常なく、両側の全肺に捻髪音を聴取した。四肢にチアノーゼ、浮腫なし。両手PIP関節変形あり。

入院時の検査成績では、末梢血で、WBC 7010/ μ L (Neu 73%、Lym 10%、Eosino 1%)、RBC 434万/ μ L、Hb 14.6 g/dL、Plt 15.4万/ μ L、CD4+Lym 490/ μ L。赤沈 17 mm/hr。生化学検査は、TP 5.8 g/dL、Alb 3.5 g/dL、AST 48 IU/L、ALT 45 IU/L、LDH 577 IU/L、ALP 165 IU/L、CK 183 IU/L、BUN 15 mg/dL、Cr 0.6 mg/dL、Na 138 mEq/L、K 4.3 mEq/L、Cl 105 mEq/L。血清学およびその他の検査では、CRP 13.4 mg/dL、IgG 795 mg/dL、IgA 177 mg/dL、IgM 124

mg/dL、RAPA 160、ANA 40 倍、KL-6 332 U/mL (基準値 105.3-401.2)、 β -D glucan 21.5 pg/mL (基準値 <11)、CMV-Ab (-)。動脈血血液ガス分析 (O₂ 2L 吸入下)、pH 7.404 PCO₂ 39.6 Torr、PO₂ 62.5 Torr。胸部画像所見では、胸部 X 線写真 (CXR) (図 1) は、入院時両側肺門部主体でやや右側に強いびまん性の浸潤影を認める。その際の胸部 CT (図 2) では肺門部から末梢に拡がる気管支透瞭像を伴う肺胞性浸潤影とすりガラス影を認める。発症前、発症時共に CTR は正常であり、心不全は否定的であった。

図 1 胸部エックス線写真 (I)

発症以前



入院時 (2002年10月16日)

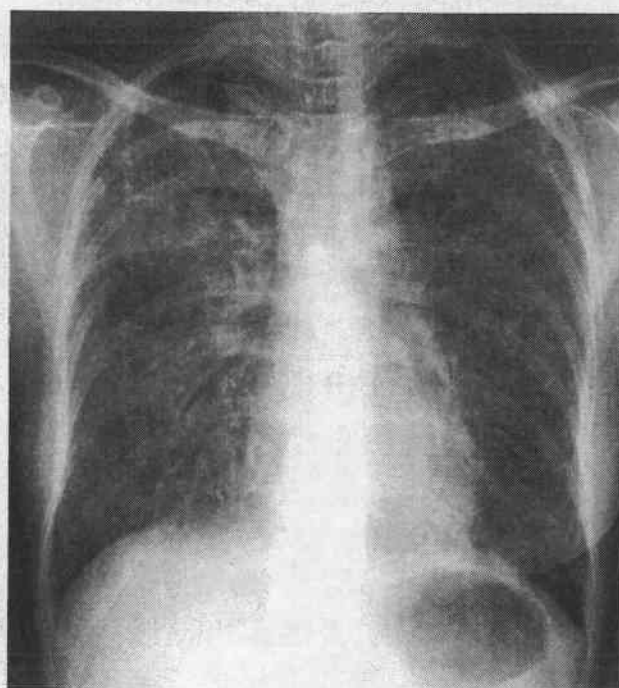
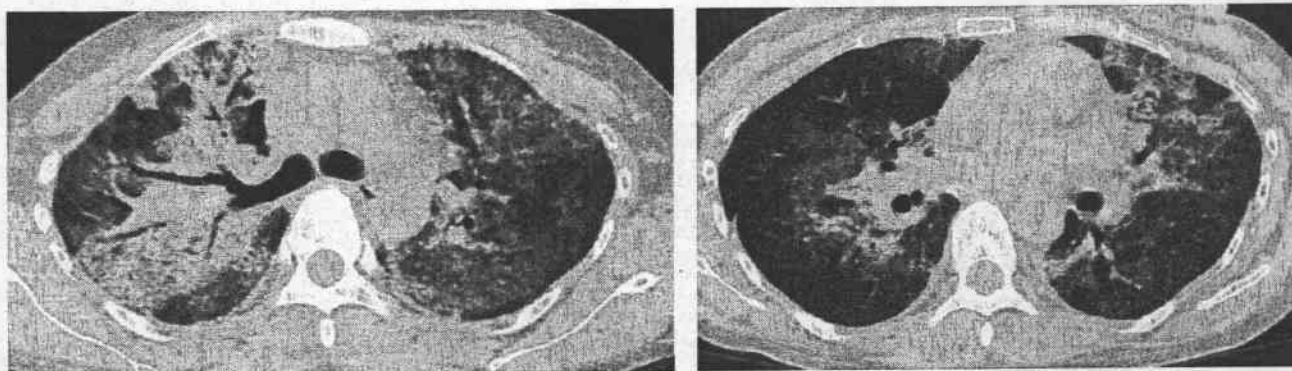


図2 入院時胸部CT所見



検査成績をまとめると、CRPの高値を認めるが白血球数は正常であり、低酸素血症を認めるもののKL-6は正常範囲で間質性肺炎は否定的であった。 β -D glucanが高値であり、診断確定および日和見感染症を除外するためにBAL(表4)を施行した。細胞分画はリンパ球が著明に増加していたがCD4/8比は8.05で、これは過敏性肺臓炎を否定する所見であり、また、各種の感染症検査は陰性であった。以上より、MTXによる肺障害と診断しメチルプレドニゾン(mPSL)のパルス療法を施行した(図3)。しかし、低酸素血症は増強し、入院3日後のCXR上、陰影はさらに増強し、両肺に肺門部から拡がるbutter fly様陰影となり上大静脈は拡張していた(図4)。気管内挿管し人工呼吸管理としmPSL投与を続行し、利尿剤も投与した(図3)。呼吸状態は著明に改善し、3日間で人工呼吸から離脱し、入院後8日にはCXR上陰影はほぼ消失した(図3、4)。

図3 臨床経過

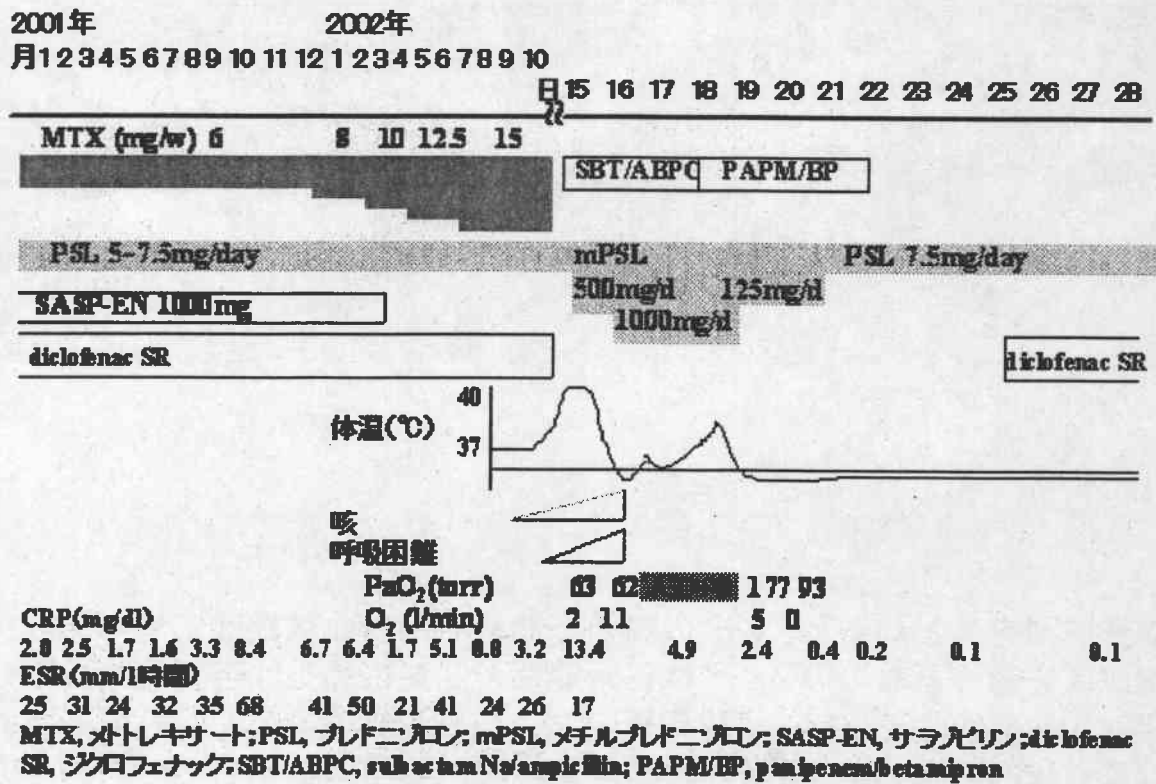
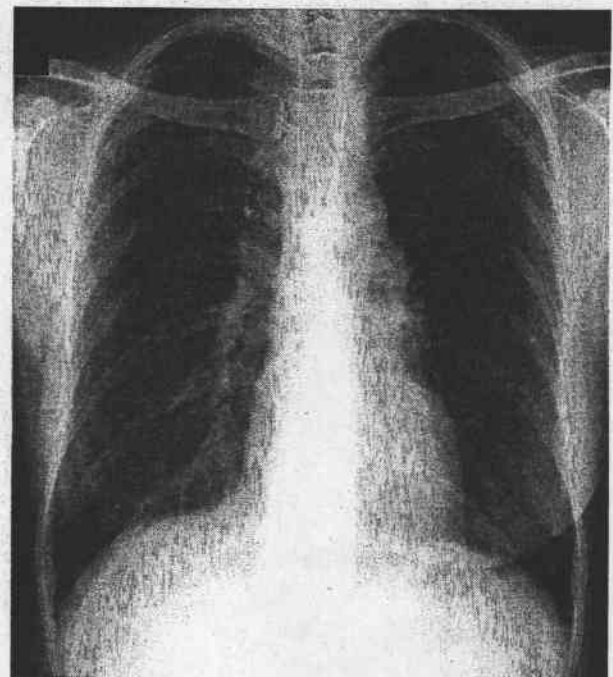
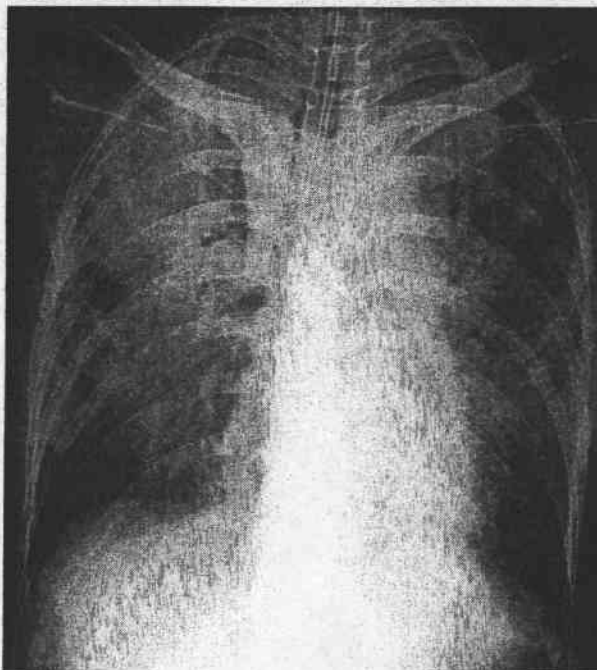


図4 胸部エックス線写真 (II)

10月18日(人工呼吸器装着時)

入院8日後



MTX 肺障害には、急性間質性肺炎(過敏性肺炎類似の病態)、肺線維症、胸膜病変、肺結節(肉芽腫形成)、非心原性肺水腫が知られている¹²⁾。鑑別診断として、原病の悪化(リウマチ肺など)および *Pneumocystis jirovecii* などの日和見感染症があげられる。

本例は、画像所見の特徴および速やかな消失、BAL を含む各種の検査より、非心原性肺水腫の病態を呈したと考えられる。

7. その他の早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 毛細血管漏出症候群(Clarkson 症候群)¹³⁾

血圧低下、低アルブミン血症および血液濃縮の3徴候が反復性にみられる症候群⁵⁾である。一般的にIgG部類のモノクローナルの免疫グロブリン異常症が殆どの症例で見られる。全身の微小血管の内皮細胞の透過性亢進が起こり、血中の蛋白と水分が血管外に漏出することによるものと推定されている。IL-2受容体陽性の単核球が末梢血に出現し、CD8⁺のTリンパ球が病変の血管周囲に浸潤し、IL-2による病変と類似の所見を示したことから、活性化リンパ球による内皮細胞障害との報告がある。分子量900kDa以下の蛋白、電解質、水は血管外間質へ漏出し、ヘマトクリットは70%以上にも及ぶ。循環血液量は30%にまで減少する。一般に、肺血管系の透過性は保たれることが多く、肺水腫は回復期を除き稀とされる。

薬剤による毛細血管漏出症候群で肺水腫を来たした症例は、シクロスポリン(cyclosporin A)¹⁴⁾、ゲムシタビン(gemcitabine)¹⁵⁾、インターロイキン-2(interleukin-2)¹⁶⁾、granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)¹⁷⁾、などで報告されている。

(2) カテコラミン肺水腫¹⁸⁾

ノルアドレナリン投与により心筋炎に類似した心筋障害がみられ、カテコラミンを過剰に投与した実験動物や、治療の過程でやむを得ず過量投与された症例、くも膜下出血を代表とする脳血管障害や褐色細胞腫に伴ってカテコラミンが大量に分泌されたことによって心筋障害が生じることが知られている。病因としては α 受容体を介した冠状動脈収縮によって β 受容体のダウンレギュレーションが関係すると考えられている。肺水腫は、この心筋障害に加え、肺血管への収縮作用が加わるとされている。薬物療法には、 α 遮断薬やアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)による管理が必要である。

8. 引用文献・参考資料

- 1) (財)日本医薬品情報センター (JAPIC) 発行: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第1集, pp.181-196, JAPIC, 2007. <http://www.info.pmda.go.jp>からも検索可能。
- 2) Hffner JE, Sahn SA: Salicylate-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med* 95:405-409, 1981
- 3) Fraine AE, Guntupalli KK, Greenberg DS, et al: Amiodarone pulmonary toxicity: A multidisciplinary review of current status. *South Med J* 86:67-77, 1993
- 4) Cooper JAD, White DA, Matthay RA, et al: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:321-340, 1986
- 5) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurements of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-167, 2002
- 6) 久保恵嗣: 2) 肺循環障害の臨床、(1)肺水腫(pulmonary edema)、杉本恒明、矢崎義雄(総編集)、内科学 第9版, pp.737-739、朝倉書店、東京、2007
- 7) Lee-Chiong T. Jr, Matthay RA: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 25:95-104, 2004
- 8) 立川洋一、御厨美昭: 特集 薬物性呼吸器障害 肺水腫. *医薬ジャーナル* 31:2225-2229, 1995
- 9) 石川博一、大塚盛男、関沢清久: 4. 薬剤惹起性肺水腫、吉澤 靖之(編): 薬剤による呼吸器障害 克誠堂出版, pp44-50、東京、2005
- 10) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会 (編): NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン、南江堂、東京、2006
- 11) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 (編): ALI/ARDS 診療のためのガイドライン、秀潤社、東京、2005
- 12) Iikuni N, Iwami S, Kasai S, ET al: Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Intern Med* 43: 846-851, 2004
- 13) Chihara R, Nakamoto H, Arima H, et al: Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med* 41:953-956, 2002
- 14) Mackie FE, Umetsu D, Sarwal MM, et al: Pulmonary capillary leak syndrome with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation* 4:35-38, 2004
- 15) Biswas S, Nik S, Corris PG: Severe gemcitabine-induced capillary-leak syndrome mimicking cardiac failure in a patients with advanced pancreatic cancer and high-risk cardiovascular disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:577-579, 2004
- 16) Quan W Jr, Ramirez M, Taylor C, et al: Administration of high-dose continuous infusion interleukin-2 to patients age 70 over. *Cancer Biother Radiopharm* 20:11-15, 2005
- 17) Deeren DH, Zachee P, Malbrain ML: Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. *Ann Hematol* 84:89-94, 2005
- 18) Fack MR, Matthay MA: Pulmonary Edema and Acute Lung Injury. In: Murray JF and Nadel JA (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed., pp.1575-1629, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2000

別表 添付文書に肺水腫が記載されている主な原因医薬品

薬効分類	医薬品名
中枢神経系用薬	
全身麻酔剤	プロポフォール
非ステロイド性抗炎症剤	
アリアル酢酸系	マレイン酸プログルメタシン
インドール酢酸系	インドメタシン アセメタシン
鎮けい剤	
筋緊張緩和剤	チザニジン塩酸塩
鎮痛剤	
$\alpha 2$ 作動性鎮痛剤	デクスメドミジン塩酸塩
中枢性鎮痛剤	ブプレノルフィン塩酸塩
麻薬拮抗剤	ナロキソン塩酸塩
循環器官用薬	
短時間作用型 $\beta 1$ 遮断剤	エスモロール塩酸塩
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤	ニカルジピン塩酸塩
血圧降下剤	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤 レセルピン・塩酸ヒドララジン配合剤
スルホンアミド系降圧利尿剤	クロルタリドン
チアジド系降圧利尿剤	トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド ベンチルヒドロクロロチアジド
非チアジド系降圧利尿剤	メチ克蘭 メフルシド
ホルモン剤	
副腎髄質ホルモン剤	アドレナリン
血圧上昇剤	ノルアドレナリン
ゴナドトロピン製剤	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
性腺刺激ホルモン製剤	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
泌尿生殖器官及び肛門用薬	
切迫流・早産治療 $\beta 2$ 刺激剤	リトドリン塩酸塩
鎮痙剤, 子宮収縮抑制剤	硫酸マグネシウム・ブトウ糖

骨吸収抑制剤

ビスホスホネート系

ゾレドロン酸水和物

パミドロン酸二ナトリウム

血液・体液用薬

電解質補液

キシリトール加開始液

電解質輸液

複合糖加電解質維持液

電解質輸液

電解質・キシリトール輸液

血液代用剤

開始液

キシリトール加開始液

維持液

複合糖加維持液

ブドウ糖加維持液

キシリトール加維持液

酢酸維持液

酢酸維持液(ブドウ糖加)

高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質製剤

高カロリー輸液用基本液

デキストラン 40・乳酸リンゲル液

酢酸リンゲル液

酢酸リンゲル液(ブドウ糖加)

術後回復液

脱水補給液

乳酸リンゲル液(ソルビトール加)

乳酸リンゲル液(ブドウ糖加)

乳酸ナトリウム

乳酸リンゲル液

乳酸リンゲル液(マルトース加)

リンゲル液

アミノ酸・糖・電解質製剤

アミノ酸・糖・電解質・ビタミン製剤

総合アミノ酸・グリセリン配合剤

中心静脈用輸液

電解質・糖質輸液

代用血漿剤

細胞外液補充液

体液用剤

体液用剤・手術用灌流洗浄液

糖質・電解質輸液

体液増量・電解質補給用剤

アミノ酸加総合電解質製剤

中心静脈用輸液

グリセリン加電解質アミノ酸

血液製剤

合成血

人全血液

乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥ポリエチレングリコール人免疫グロブリン

新鮮凍結人血漿

血漿分画製剤

血漿製剤

血液成分製剤

解凍人赤血球濃厚液
洗淨人赤血球浮遊液
白血球除去人赤血球浮遊液
人血小板濃厚液
人赤血球濃厚液

人工透析用薬

腹膜透析用剤

腹膜透析液

腫瘍用薬

抗悪性腫瘍剤

ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤
造血幹細胞移植前処理・抗多発性骨髄腫・
アルキル化剤

イホスファミド
シクロホスファミド水和物
メルファラン

抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクロー
ナル抗体

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ゲムシタピン塩酸塩

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤

ビノレルピン酒石酸塩

ネオカルチノスタチン誘導体抗悪性腫瘍剤

ジノスタチンステマラマー

インターロイキン-2 製剤

セルモロイキン(遺伝子組換え)

テセロイキン(遺伝子組換え)

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

ドセタキセル水和物

パクリタキセル

抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼインヒタ
ー)

イマチニブメシル酸塩

抗生物質製剤

ポリエンマクロライド系抗真菌剤

アムホテリシン B

アゾール系抗真菌剤

イトラコナゾール

アゾール系抗真菌剤

ポリコナゾール

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

リネゾリド

抗ウイルス剤

抗ウイルス化学療法剤

ロピナビル・リトナビル

リバビリン

生物学的製剤

遺伝子組換え型インターフェロン α -2b 製
剤

インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)

ペグインターフェロン α -2b 製剤
急性拒絶反応治療モノクローナル抗体
G-CSF 製剤

ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
ムロモナブ-CD3
レノグラステム(遺伝子組換え)

免疫抑制剤

免疫抑制剤

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン
ミコフェノール酸モフェテル

急性拒絶反応抑制剤(抗 CD25 モノクローナル抗体)

バシリキシマブ(遺伝子組換え)

プロスタグランジン製剤

プロスタグランジンE1 製剤

アルプロスタジル

アルプロスタジル アルファデクス

プロスタグランジンI2 製剤

エボプロステノールナトリウム

診断用薬

直接胆管胆道・逆行性尿路・関節・唾液腺・
消化管造影剤

アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン

非イオン性 X 線造影剤

イオキシラン

非イオン性等浸透圧造影剤

イोजキサノール

イオン性造影剤

イオタラム酸ナトリウム注射液

イオタラム酸メグルミン注射液

非イオン性尿路・血管造影剤

イオパミドール

イオプロミド

非イオン性造影剤

イオヘキソール

イオベルソール

イオメプロール

尿路・血管造影剤

イオキサグル酸

食道静脈瘤硬化療法剤

モノエタノールアミノレイン酸塩

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	肺水腫 (急性肺水腫を含む)	塩酸リトドリン	21
		人赤血球濃厚液	17
		塩酸ピラルピシン	4
		インフルエンザHAワクチン	4
		人血小板濃厚液	4
		人血清アルブミン	3
		下垂体性性腺刺激ホルモン	3
		エタネルセプト	3
		ピペラシリンナトリウム	3
		オキサリプラチン	3
		タクロリムス水和物	3
		パミドロン酸二ナトリウム	3
		酒石酸ビノレルピン	3
		溶連菌抽出物	2
		アルプロスタジル	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		リン酸フルダラビン	2
		リツキシマブ	2
		メトレキサート	2
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	2
バルサルタン	2		

		カベルゴリン	2
		プロポフォール	2
		その他	27
		合 計	121
平成19年度	肺水腫 (急性肺水腫を含む)	人赤血球濃厚液	28
		塩酸リトドリン	9
		人血小板濃厚液	8
		ブスルファン	6
		新鮮凍結人血漿	4
		硫酸マグネシウム・ブドウ糖	3
		アガルシダーゼ ベータ	3
		塩酸ゲムシタビン	3
		アルプロスタジルアルファデクス	2
		エポプロステノールナトリウム	2
		ゲフィチニブ	2
		塩酸レミフェンタニル	2
		ペグインターフェロン アルファ-2b	2
		デモゾロミド	2
プロポフォール	2		
	その他	31	
	合 計	109	

※ 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。

下記に「肺水腫」を含む表現を持つ 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ている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、この概念に相当する SMQ は現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 肺水腫	Pulmonary oedema
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 亜急性肺水腫 再発肺水腫 肺水腫 NOS 肺水腫増悪	Subacute pulmonary oedema Pulmonary oedema recurrent Pulmonary oedema NOS Pulmonary oedema aggravated
○PT : 基本語 (Preferred Term) 急性肺水腫	Acute pulmonary oedema
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) フラッシュ肺水腫 急性肺水腫、詳細不明	Flash pulmonary oedema Acute oedema of lung, unspecified
○PT : 基本語 (Preferred Term) 非心原性肺水腫	Non-cardiogenic pulmonary oedema
○PT : 基本語 (Preferred Term) 新生児肺水腫	Pulmonary oedema neonatal
○PT : 基本語 (Preferred Term) 再膨張性肺水腫	Reexpansion pulmonary oedema
○PT : 基本語 (Preferred Term) フューム吸引後の肺水腫	Pulmonary oedema post fume inhalation
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) フュームあるいは蒸気吸引による急性肺水腫	Acute pulmonary oedema due to fumes and vapours

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

胸膜炎、胸水貯留

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。

○ 社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部内科学教室（呼吸器内科）教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
※久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学教授
酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター放射線科教授
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科教授
中澤 次夫	群馬大学名誉教授
貫和 敏博	東北大学大学院呼吸器病態学教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科教授
福田 悠	日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座教授

※委員長（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

- ・ 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/>

胸膜炎、胸水貯留

英語名：pleuritis (pleurisy)、pleural effusion

同義語：肋膜炎



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、必ずお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、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下さい。

医薬品によって、肺を覆う胸膜に炎症を起こしたり、きょうくう胸腔内の胸水が増加するきょうまくえん胸膜炎が起こることがあります。何らかのお薬を服用していて、また、服用を中止した後でも、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡して下さい。

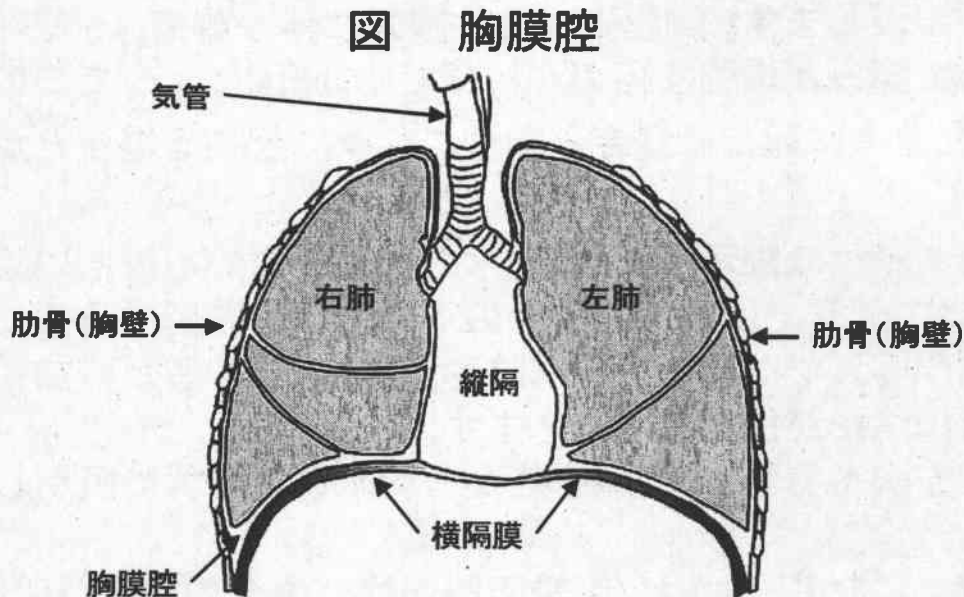
「息が苦しい」、「むね胸が痛い」

1. 胸膜炎とは？

1) 胸膜腔とは？(図)

肺は胸腔という胸の中にあります。胸腔の内壁にはそれを覆う(壁側)胸膜があります。さらに、肺の表面は(臓側)胸膜で覆われています。これらの2枚の胸膜で囲まれた空間を胸膜腔と言いますが、通常は2枚の胸膜はピッタリ重なっていて区別はできません。正常でも胸膜腔にはごく少量の液体(胸水)があり、呼吸によって肺が伸びたり縮んだりする時に肺と胸壁の摩擦を少なくする潤滑油の役割をしています。

胸水が貯留する原因としては、左心不全、肺炎などの炎症に伴う胸膜炎、がんなどが多いのですが、医薬品によっても起こることがあります。



胸膜腔とは、肺の外側を覆う(臓側)胸膜及び胸壁・横隔膜の内側を覆う(壁側)胸膜に囲まれた空間を言う。正常では2枚の胸膜はぴったり合わさっていて区別できない。胸膜腔内にはごく僅かの胸水があり、潤滑油のように肺がスムーズに呼吸する働きをしている。

2) 胸膜炎、胸水貯留とは？

胸膜炎は、胸膜における炎症の総称です。胸膜炎には、胸水が貯留しない乾性胸膜炎と貯留する湿性胸膜炎の二つがあります。胸水は、その性状から、細菌や結核による炎症、がんなどに伴って見られる滲出液および左心不全、腎不全、低タンパク血症などに伴って見られる漏出液に分けられます。胸膜炎や胸水貯留の原因は多彩で、上に述べた以外にも、脾臓、肝臓の障害や膠原病、外傷などでおこります。また、アミオダロン（抗不整脈薬）、ブレオマイシン（抗がん剤）、バルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬）などの薬剤によって引き起こされる場合もあります。

胸膜炎や胸水貯留の一般的な症状として、空咳や発熱が出現することがありますが、特異的ではありません。胸水の貯留の有無に関わらず、炎症や悪性腫瘍（肺がん、悪性中皮腫など）に伴う場合では胸痛があることが多く、さらに、胸水量が増えると呼吸困難が出現します。胸膜炎や悪性腫瘍に伴う胸痛は、深呼吸や咳によって痛みが増強するのが特徴です。原因によってこのような症状が、急激に起こる場合と慢性に徐々に起こる場合とがあります。

胸部エックス線写真では、胸水の貯まっている箇所に陰影が見られます。通常では胸水は胸腔の下の方から貯留するので胸部エックス線写真では肺の下部に陰影が見られ、貯留が増加するに従って上に陰影が拡大してゆきます。

原因を調べるために、胸膜腔から胸水を注射器で吸引し検査します。

胸水で、肺が圧迫され、呼吸困難が強い場合や心臓が圧迫され、血圧低下や頸脈が見られる場合には胸膜腔に管（チューブ）を入れて胸水を持続的に排液します。

2. 早期発見と早期対応のポイント

何らかのお薬を服用していて、また、服用を中止した後でも、「息が苦しい」、「胸が痛い」の症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡して下さい。

なお、医師・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

薬剤性の胸膜病変は、他の薬剤性肺障害と比べて稀であるが、新しい薬剤や生物学的製剤の開発と普及に従って、発症例数は増加傾向にある。薬剤性胸膜病変は、薬剤性の胸膜炎、胸水貯留、胸膜肥厚などが知られているが、他の病態に合併して出現する場合と単独で出現する場合がある。前者としては薬剤性ループスの胸膜病変や間質性肺炎に伴う胸水貯留である。発症様式は、薬剤性肺障害と同様に、急性から慢性まであり、薬剤投与中のみならず中止後にも発症するので注意を要する。原因薬剤は約 30 種類が報告されており、心血管系薬、抗不整脈薬、血管収縮薬、化学療法剤（抗がん剤）、甲状腺機能亢進治療薬および granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)、interleukin-2 (IL-2) などの生物学的製剤、など多種類にわたっている（表 1）。

表 1 薬剤性胸膜病変の原因薬剤

心血管系薬剤、抗不整脈薬	メチルドパ、 β 遮断薬、塩酸アミオダロン、プロカインアミド、キニジン、ミノキシジル（国内外用薬のみ）
血管収縮薬	メシル酸ジヒドロエルゴタミン、メシル酸プロモクリプチン、酒石酸エルゴタミン
化学療法薬	ブレオマイシン、プロカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシン、シクロフォスファミド、ドセタキセル
抗菌薬、抗ウイルス薬	イトラコナゾール、アクシロビル、ニトロフラントイン（国内では動物薬のみ）
抗結核薬	イソニアジド
（静脈瘤）硬化療法薬	オレイン酸モノエタノールアミン
抗けいれん薬	バルプロ酸ナトリウム
筋弛緩薬	ダントロレン
糖尿病治療薬	グリクラジド、トログリタゾン（販売中止）
甲状腺機能亢進治療薬	プロピルチオウラシル
尋常性座瘡治療薬	イソトレチノイン（国内未承認）
消化器官用薬	メサラジン
高脂血症治療薬	シンバスタチン
抗リウマチ薬	D-ペニシラミン
抗精神病薬	クロルプロマジン
生物学的製剤	G-CSF、IL-2

(1) 早期に認められる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱など

(2) 副作用の好発時期

一般に、いかなる時期でも発症するが、アレルギー・免疫反応の関与が考えられる場合には急性であり、数日から2週間以内に発症する。一方、細胞傷害性の場合には数週間以上の経過後に発症を認める。しかし、これに当てはまらない場合もある。

(3) 患者側と投薬上のリスク因子

胸膜炎を起こす患者の一般的な、共通するリスクはない。間質性肺炎や肺線維症がリスクファクターであるとの報告もない。薬剤性胸膜炎の症例数が少なく個々の薬剤に対する患者のリスクは明確ではない。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などから疑うが、これらは呼吸器疾患に共通の症状であり非特異的である。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などの症状が出現時には、胸部エックス線検査(正面、側面)、胸部CT検査(特に縦隔条件)を実施し、胸水の有無を確認する。胸膜炎を認めた場合にその原因を検索するが、この際に胸水を採取し、性状、細菌学的検査、細胞数とその種類、細胞診、生化学的検査などを行う。

2. 副作用の概要

胸膜炎には、胸水貯留を認めない乾性胸膜炎と胸水貯留を認める湿性胸膜炎がある。胸水の性状から細菌や結核などの感染、悪性細胞の浸潤などに伴って見られる滲出液および左心不全、腎不全、低タンパク血症などに伴って見られる漏出液に分けられる。胸膜炎や胸水貯留の原因疾患は多彩で、上記の疾患以外にも、膵臓疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、膠原病、外傷性、薬剤性など多岐に渡るものがある。薬剤性は稀であるが、近年、抗がん薬や生物学的製剤の使用が増えており薬剤性胸膜炎の発生も増加することが予測される。発症機序は表2に示したが、薬剤自体によるアレルギー反応、化学反応あるいは細胞障害、薬剤の刺激に好中球やマクロファージから産生される活性酸素を介する細胞障害に大別され、近年、IL-2による毛細血管漏出による胸水貯留が注目されている。アレルギー反応の場合には自然軽快することもあり予後は良好である。

表2 薬剤性胸膜疾患の発生機序

-
- ・ 過敏性あるいはアレルギー性
 - ・ 薬剤の直接的な細胞傷害
 - ・ 活性酸素を介する細胞傷害
 - ・ 酸化ストレスに対する防御機構の破綻
 - ・ 化学反応による炎症
-

(1) 自覚症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などであるが非特異的である。

(2) 身体所見

低酸素の程度に応じて頻呼吸、チアノーゼが認められる。胸部身体所見では、胸水貯留側で濁音、呼吸音や音声振盪の減弱を認める。音声振盪とは、ひとつ、ふたひとつなどと声を出させ、それを聴診器で聞く診察法である。

(3) 臨床検査値

低酸素血症 (SpO_2 低下、 PaO_2 低下)、血液検査では、炎症の指標として白血球の増加、赤沈亢進および CRP の上昇がみられる。アレルギー反応の場合には好酸球の増加がみられる。

胸水の検査所見は原因によって異なる。細胞分画で好中球の増加は細菌感染を、リンパ球増加は結核を疑うが、好酸球増加 (細胞分画で好酸球の占める割合が 10%以上) の場合には表3に示した寄生虫感染、薬剤性などを疑う。気胸を伴う胸水が稀に認められるが、この場合好酸球が出現する。

表3 好酸球増加を認める薬剤性胸膜炎

薬剤	胸水好酸球 (%)	末梢好酸球 (%)	肺病変
バルプロ酸ナトリウム	62-84%	26%	報告なし
プロピルチオウラシル	16-45%	増加なし	認めず
イソトレチノイン (未承認)	>20%	増加なし	認めず
ニトロフラントニン (未承認)	17%	9-83%	間質性病変
ブロモクリプチン	12-30%	報告なし	認めず
ダントロレン	33-66%	7-18%	認めず
グリクラジド	80%	20%	間質性病変
メサラジン	報告なし	7%	間質性病変

(4) 胸部画像検査所見

胸部エックス線写真では、胸水貯留の場合には立位正面と側面で胸水の貯留箇所に境界明瞭な均一な陰影を認め、胸水が増加するに従って上方に陰影が拡大する。側臥位では下面に水が移動する。胸部CTでも縦隔条件で通常は背側に均一な陰影を認める。間質性肺炎像を認めることがある。

(5) 病理所見

薬剤による肺水腫や間質性肺炎に伴うことが多いが、アレルギー反応では、リンパ球や好酸球の浸潤を伴った炎症像やフィブリンの析出が見られる。時間が経つと中皮細胞の増生、線維化を伴う。

(6) 医薬品ごとの特徴

1) 好酸球性胸膜炎

胸水中に好酸球増加を認める好酸球性胸膜炎を来すことが8薬剤で知られている。バルプロ酸ナトリウム、ダントロレンが代表的薬剤で胸水単独で発症し、ニトロフラントニン(現在販売中止)では間質性肺炎に合併して胸水貯留を来す。(原因薬剤を表3に示した)。

2) 薬剤性ループス(drug-induced lupus)に伴う胸膜炎

薬剤が原因で発症する薬剤性ループス*は、1945年にスルファジアジンによるループス様の反応が報告されて以来、約80種類の薬剤でループス様反応の発生あるいは既に存在するループスの増悪が報告されている。こ

の中で特に、プロカインアミド、ヒドララジン、クロルプロマジン、イソニアジド、ペニシラミン、メチルドパ、キニジンが薬剤性ループス胸膜炎の発生と密接な関連性が指摘されている。プロカインアミド継続投与1年後には約90%の患者に抗核抗体陽性を認め、約3分の1の患者にループス様症状が出現する。このプロカインアミドによるループス患者の約56%が胸膜炎を合併する。ヒドララジン投与患者の2~21%に薬剤性ループスを認め、ヒドララジンによるループス患者の約30%が肺・胸膜病変を合併している。200 mg/日あるいは総量100g以上のヒドララジン投与を受けている患者にリスクが高い。抗核抗体の染色パターンは均一性で、抗DNA抗体はds-DNA抗体は陰性で、抗ss-DNA抗体が陽性である。

※薬剤性ループスとは、原因と考えられる薬剤の投与開始数ヶ月後から発症する全身性エリテマトーデス(systematic lupus erythematosus: SLE)に似た疾患である。肺・胸膜病変をSLEと同じように合併する。

(7) 副作用の発現頻度

薬剤性胸膜炎は稀であり、正確な頻度は明らかではない。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

胸水貯留の有無や胸膜炎の診断は、胸部画像所見や胸水検査から容易である。これらが薬剤性肺障害に伴うものであるのか、原因薬剤は何か、を的確に判断することは多くの場合困難で、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)を参考に、服薬中止による改善の確認などを加味し総合的に判断する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

胸水貯留性疾患の全てが鑑別の対象である。胸水貯留性疾患の全てが鑑別の対象である。主な胸膜炎や胸水貯留疾患を表4に概説する。

表4 主な胸膜炎、胸水貯留疾患の特徴（鑑別のポイント）

1. 漏出性胸水を来す疾患

左心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群、低たんぱく血症

2. 滲出性胸水を来す疾患

疾患名

細菌性胸膜炎・膿胸

結核性胸膜炎

癌性胸膜炎

悪性胸膜中皮腫

全身性エリテマトーデス

関節リウマチ

肺梗塞

気胸に伴う胸水

横隔膜下膿瘍

肺炎

胸水所見、臨床症状など

好中球優位の白血球増加、胸水の塗抹や培養による原因菌の検出

リンパ球優位の白血球増加、ADA高値(>40IU/L)、培養・PCRによる結核菌の検出(陽性の頻度は低い)、胸膜生検による乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出、慢性化の場合偽性乳糜を呈する。ツペリクリン反応陽性、クォンテイフェロン陽性

血性胸水、細胞診で悪性細胞の証明、CEAなどの腫瘍マーカー高値

胸水中ヒアルロン酸濃度の上昇、胸膜生検による中皮腫の組織学的証明。既往にアスベスト曝露歴、胸部画像で胸膜の不整な肥厚像

両側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加。LE細胞陽性、抗核抗体陽性、免疫複合体陽性、補体低値、しばしば汎臓膜炎を合併

片側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加、糖が低値。関節症状、リウマトイド因子や抗CCP抗体が陽性

血性胸水、好中球優位の白血球増加。突然の胸痛、頻呼吸、低酸素血症(多くの場合、呼吸不全)、重症ではショック状態

好酸球優位の白血球増加

右に多い、好中球優位の白血球増加、腹腔内炎症性病変の存在

原則左側、P型アミラーゼ高値、好中球優位の白血球増加

*: 滲出性胸水の定義

比重 \geq 1.018、Rivalta反応陽性、胸水蛋白濃度/血清蛋白濃度 $>$ 0.5、胸水LDH濃度/血清LDH濃度 $>$ 0.6、などを参考に総合的に判断する。(吉利 和:内科診断学改訂9版、p.907、2004、金芳堂、より引用・改変)

5. 治療方法

まずは、被疑薬の中止である。原因にもよるが、薬剤の中止により自然軽快する症例もある。一般的に、薬剤性肺障害の治療方針と同様であり、アレルギー反応や過敏性反応では副腎皮質ステロイド薬をプレドニン(プレドニゾン)換算として0.5~1.0 mg/kg投与する。細胞障害性ではステロイドパルス療法を行うこともある。

6. 典型的症例の概要

【症例1】70歳代、男性

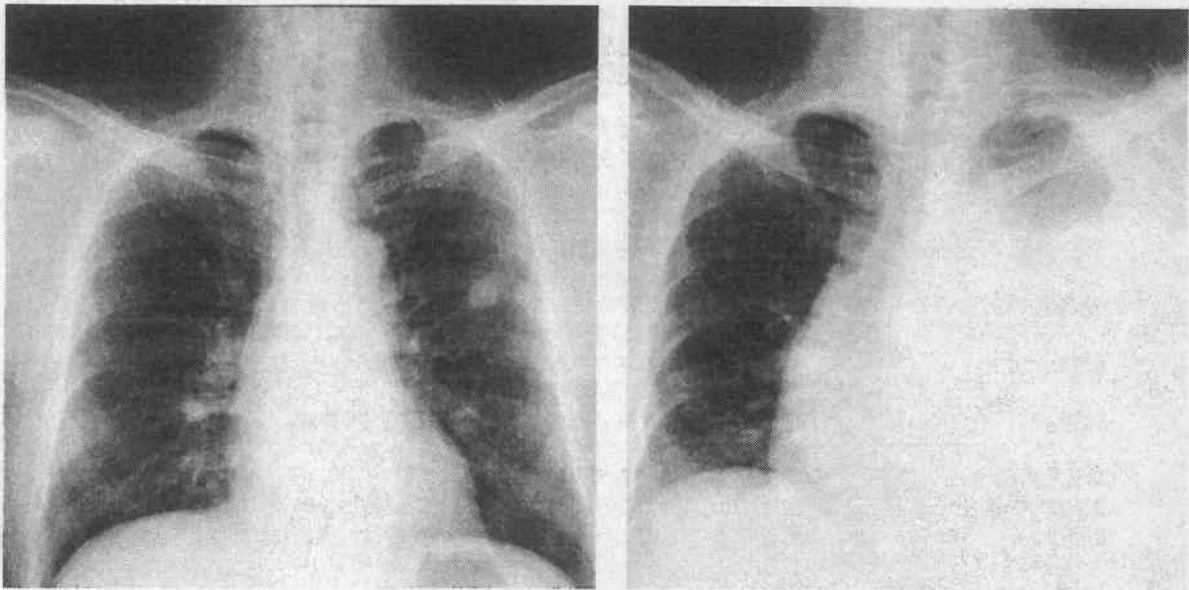
【主訴】呼吸困難

【既往歴】高血圧症 職業:塗装業 嗜好:喫煙なし、飲酒 焼酎1合/日

【現病歴】10月に健康診断で胸部エックス線写真上異常陰影と肉眼的血尿を指摘され、紹介され入院した。入院後、精査の結果、腎臓腫瘍および転移性肺腫瘍と診断された。11月22日左腎臓摘出術を施行。術後病理診断にて clear cell carcinoma with anaplastic change G3 pT3b, pNX, pMX(M1)であった。術後経過良好であり12月11日から補助療法

として IL-2 70 万単位、IFN- α 600 万単位投与開始した。2 剤投与後約 1 時間で 38°C 熱発、呼吸困難出現、SpO₂ 88% となり、酸素投与開始となった。

12 月 12 日胸部エックス線写真にて左胸水貯留を認めた (図 1)。



12月6日

12月12日

図 1 症例の IL-2 と IFN 使用前と使用後の胸部エックス線写真

この時、意識は清明で、血圧は 106/72mmHg、脈拍 100 回/分、呼吸 32 回/分。眼瞼結膜に貧血を認めず、過剰心音、心雑音聴取せず、左側の呼吸音は減弱していた。腹部に圧痛を認めず。頸静脈の怒張、顔面、下腿に浮腫を認めなかった。血液生化学検査では WBC 5000/ μ L (Seg 70.8%, Eos 2.1%, Bas 0.2%, Mo 16.5%, Lym 10.4%)、Hb 12.6g/dL、Ht 37.9%、Plt 22.4×10^4 / μ L、T-Bil 0.69mg/L、AST 26 U/L、ALT 15 U/L、LDH 1175 U/L、TP 6.0 g/dL、Alb 3.2g/dL、CRP 3.43 mg/dL、BUN 16.9 mg/dL、Cr 1.56 mg/dL、Na 123 mmol/L、K 4.4 mmol/L、Cl 88 mmol/L、Ca 8.2 mg/dL。動脈血血液ガス分析(室内気)は pH 7.471、PCO₂ 36.2 Torr、PO₂ 55.6 Torr、HCO₃⁻ 26.7 mmol/L、SaO₂ 89%であった。胸水検査では、外観は橙色濁、pH 7.8、比重 1.019、糖 130 mg/dL (血糖 125 mg/dL)、総蛋白 4.4g/dL、LDH 234 U/L、アミラーゼ 68 U/L、CEA 1.2 ng/mL、ADA 7.9 IU/L、ヒアルロン酸 7000 ng/mL、細胞数 50 / μ L (細胞分画、殆どが単球で好中球少数)、一般細菌塗沫・培養陰性、結核菌の塗沫と PCR 陰性、細胞診では Class III であった。

入院時見られた胸水貯留の原因として、IL-2 の投与後であること、その他には明らかな原因が見られないことから、薬剤に起因した胸水貯留で、

IL-2による毛細血管漏出症候群 (capillary leak syndrome) と診断した。12月12日に呼吸困難が著明であり、胸腔ドレーンを挿入し胸水を排液し、IL-2とIFNの投与を中止した。その後、少量の胸水の貯留を認めたのみで経過良好で12月20日にドレーンを抜去したが再貯留を認めなかった(図2)。

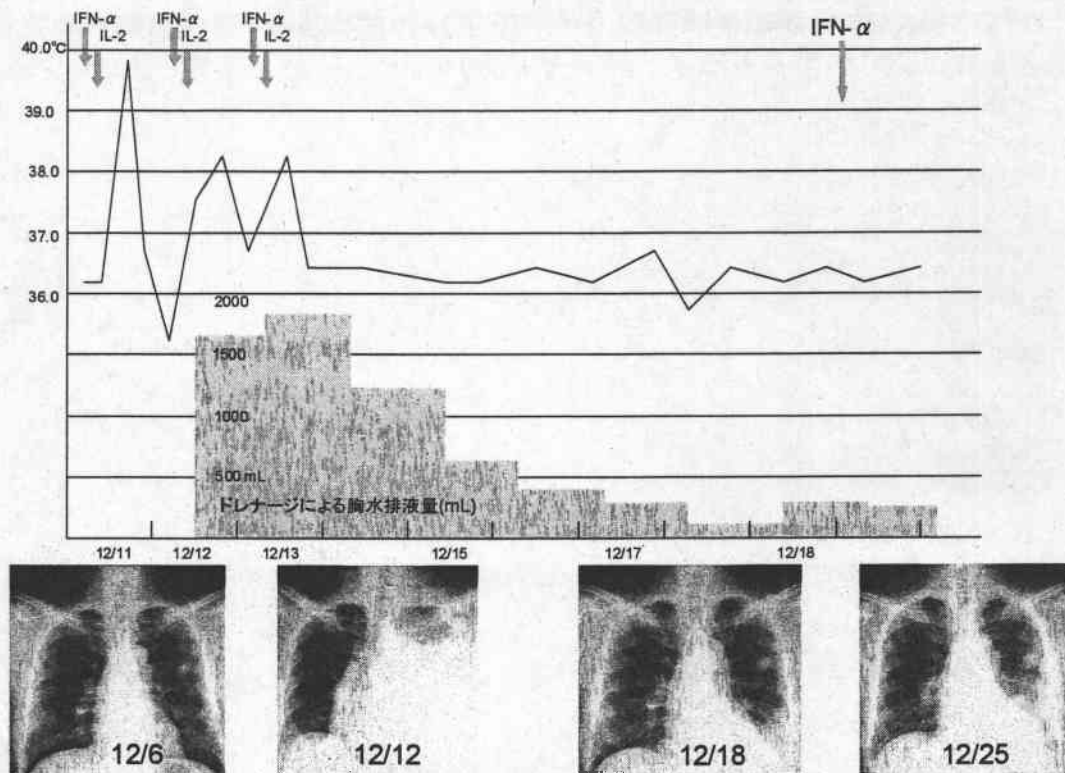


図2 症例の経過

毛細血管漏出症候群

本症候群は原因不明で反復性に血漿蛋白と水分が血管外に漏出し、血液濃縮と血液量減少性ショックをきたす疾患である。特徴として、1) IgG1サブクラスに属する異常蛋白血症(M成分)を合併する例が多い、2) 透過性亢進時にIL-2受容体陽性の単核球が増加し、CD8+のTリンパ球が血管周囲に浸潤し、活性化リンパ球による内皮細胞障害が疑われる、3) IL-2投与により低血圧、腎障害、肝障害、甲状腺機能障害が知られる、4) IL-2投与に伴う肺・胸膜病変は75%に見られ、間質性肺水腫、限局性浸潤影、胸水貯留がみられる。病態は毛細血管からの漏出と推測され、胸水貯留は50%で発現し滲出性胸水である。

7. その他早期発見・早期対応に必要な事項

薬剤による胸膜炎の認知度は低く、薬剤性肺障害と同様に、胸膜炎患者を見たらその原因の一つに薬剤性を十分に考慮することが大切である。

8. 引用文献・参考資料

- 1) Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. Clin Chest Med 2004: 141-153.
- 2) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会(編): 薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン、メディカルレビュー社、東京、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	胸膜炎	エタネルセプト	10
		インフリキシマブ	5
		メトトレキサート	3
		メサラジン	3
		ゾレドロン酸水和物	3
		サラゾスルファピリジン	3
		その他	13
		合計	40

平成19年度	胸膜炎	ゲムツズマブオゾガマイシン	4
		インフリキシマブ	4
		エタネルセプト	4
		メトトレキサート	3
		メシル酸イマチニブ	2
		ボルテゾミブ	2
		シスプラチン	2
		ペメトレキセドナトリウム水和物	2
		タクロリムス水和物	2
		その他	11
		合計	36

※ 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「胸膜炎」の表現を PT (基本語)、LLT (下層語) のいずれかに持つ用語群を示す。

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) では、この概念をカバーする SMQ は現在提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 胸膜炎	Pleurisy
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 横隔膜胸膜炎 胸膜炎 (結核性を除く) 被包性胸膜炎	Diaphragmatic pleurisy Pleurisy (excl TB) Encysted pleurisy
○PT：基本語 (Preferred Term) ウイルス性胸膜炎	Pleurisy viral
○PT：基本語 (Preferred Term) 結核性胸膜炎	Tuberculous pleurisy
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 胸膜結核 結核性胸水症 結核性膿胸	TB of pleura TB hydrothorax Tuberculous empyema
○PT：基本語 (Preferred Term) 悪性胸水	Malignant pleural effusion
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 悪性胸膜炎 癌性胸膜炎	Malignant pleurisy Carcinomatous pleurisy
○PT：基本語 (Preferred Term) 胸膜線維症	Pleural fibrosis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 胸膜肥厚 胸膜癒痕 線維胸 肥厚性胸膜炎 閉塞性胸膜炎	Pleural thickening Pleural scarring Fibrothorax Pachypleuritis Pleurisy obliterative

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

高血糖

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。

○社団法人日本糖尿病学会マニュアル作成委員会

門脇 孝	東京大学医学部糖尿病・代謝内科教授
佐倉 宏	東京女子医科大学糖尿病センター准教授
西村 理明	東京慈恵医科大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科
綿田 裕孝	順天堂大学内科学・代謝内分泌学准教授
山内 敏正	東京大学大学院統合的分子代謝疾患科学講座特任准教授

(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/>

高血糖

英語名 : Hyperglycemia

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、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態である「高血糖」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでみられることがあります。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、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりする。

ただし、高血糖になっても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖を測定してはじめて指摘されることもあります。

1. 高血糖とは？

高血糖とは、血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態です。

高血糖は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの作用が不足することによって起こります。インスリンの作用の不足は、インスリンを分泌する膵臓の β 細胞からのインスリンの分泌が低下している場合と、インスリンがブドウ糖を取り込ませる骨格筋などで、インスリンの感受性が低下している（インスリンの効きが悪い）場合があります。

症状として、「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などが知られています。

ただし、高血糖になっても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖を測定してはじめて指摘されることもあります。

高血糖は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になり得ますが、代表的なものとしては、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでみられることがあります。

医薬品によって高血糖が起こる場合、インスリン分泌が低下している場合とインスリン感受性が低下しているインスリン抵抗性の場合とがあります。

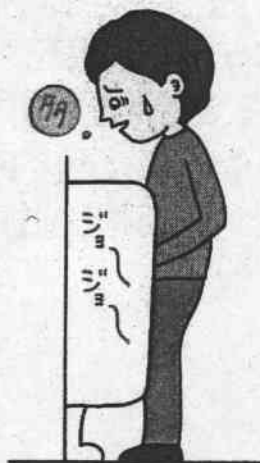
2. 早期発見のポイント

口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状は、高血糖が進んだ場合の症状であり、認められれば、すぐに医師を受診してください。血糖値が350~400mg/dLを超えないと、症状が無い場合もありますので、他のことで医療機関を受診した時に、血糖値を測定してはじめて指摘されることもあります。

受診する際には、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、などを医師に知らせてください。

なお、高血糖を起こす可能性がある医薬品、すなわち、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでの治

療を受ける方は、あらかじめ、担当医から使用する医薬品の種類、その特徴、効果、高血糖を含めた副作用とその監視のための検査計画などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。



※ 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

高血糖が出現した直後は、症状が出ることはむしろまれであり、早期発見には血糖値を測定することが必須である。

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合で、中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖の管理を行う。

(1) 副作用の好発時期

医薬品の開始当日から出現する可能性がある。また医薬品の投与開始後しばらく経過してから出現する場合もある。

(2) 患者側のリスク因子

①過去に血糖値が高値であることを指摘、②肥満傾向にある、③高血圧を指摘、もしくは降圧薬を内服中、④糖尿病の家族歴がある、⑤40歳以上、⑥外食が多い、野菜の摂取量が少ない、⑦運動量が少ない、⑧妊娠糖尿病の既往などがあげられる。

(3) 投薬上のリスク因子

内服、静注のみでなく、吸入、経皮による投与でも、投与量が多いと高血糖を起こすことがある。

(4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

高血糖が増悪した場合は、口渴、多飲、多尿、体重減少等の症状が顕在化する。これらの症状のなかで、最も頻度が高いのは口渴である。血糖値がいくつ以上になると、これらの症状が出現するのか、明確な閾値は示されていない。自覚症状は、高血糖がかなり進行してから出現することが多いので、症状を認めたら直ちに医療機関で血糖値検査を施行する。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

血糖値測定が高血糖の発見には必須である。医薬品の開始当日から、定期的に血糖値測定を行うべきである。

空腹時血糖値は正常範囲でも食後血糖値のみ著しく上昇する場合があるので、可能であれば、食後血糖値の測定が望ましい。

HbA1c値は平均血糖値の指標であり、高血糖が出現した直後では正常範囲内にあることをしばしば経験するので、必ず血糖値測定を併用する。また、貧血・肝硬変等を伴う症例ではHbA1c値は実際より低値を示すことがある。

空腹時血糖値 126mg/dL、随時血糖値 180mg/dL、HbA1c 6.1%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態である。

参考文献

中川昌一 糖尿病の症候論 日本臨床 55 増刊号 糖尿病(1). 581-589, 1997

2. 副作用の概要

一般に、薬剤の糖代謝に対する負の作用が患者の適応能力を超えると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、糖尿病、耐糖能障害の患者で高血糖を来たしやすいが、薬剤の負の作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の出現機序には、高カロリー輸液などによる過剰のブドウ糖供給に伴うものと、原因薬剤がインスリン分泌障害あるいはインスリン抵抗性を誘発し、患者の耐糖能を悪化させることによるものの2つに分けられる。

①自覚症状

高血糖の症状の発現には個体差があり、症状がないことも多々ある。従って、症状は高血糖の重篤さを必ずしも反映しない。典型的な症状は、倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲である。徴候としては、多尿、夜間尿の出現、体重減少などが挙げられる。インスリン欠乏が高度のときは、ケトアシドーシスの合併により、嘔気、嘔吐、腹痛を呈することもある。

②身体所見

特に高血糖に特徴的な所見はないが、脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈が認められ、さらに、ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下を認める場合がある。

③検査所見

高血糖を疑った場合は、まず、血糖値、尿糖値の増加を確認する。高血糖が急性に出現した場合には、HbA_{1c} やグリコアルブミンの増加を伴わないケースもある。ケトアシドーシスの合併は、治療の緊急性に関わるため、尿ケトン体のチェックは必須である。

④発生機序と医薬品ごとの特徴

薬剤による高血糖の機序は、単純に説明できるものでなく、それぞれの医薬品によって異なる。下記に高血糖をきたす代表的な薬剤の想定されている発症機序と特徴を示す。

1) 高カロリー輸液によるもの

高濃度ブドウ糖含有製剤の経静脈投与は、通常の摂食時の経口的な栄養摂取に比し、体内の糖処理能力に及ぼす負荷は極めて大きく、容易に患者の適応能力を超える。従って、糖尿病と診断されている患者はもちろんの

こと、糖尿病と診断はされていなくとも、耐糖能に異常のある患者では高血糖が認められる場合がある。

2) グルココルチコイド

グルココルチコイドは、末梢組織での蛋白の異化を亢進させ、アミノ酸放出を促進する。このアミノ酸は肝での糖新生の基質となり、肝糖新生が促進する。同時に、グルココルチコイドは、肝に直接作用し、糖新生、糖放出を亢進させ、その結果、高血糖が誘発される。グルココルチコイドが、耐糖能に与える影響は必ずしも肝臓に対する作用のみではないが、肝における糖新生亢進が主な高血糖の原因であると考えられている。従ってインスリン抵抗性を反映し高インスリン血症が認められる場合が多い。

3) インターフェロン製剤

インターフェロン製剤投与により高血糖が認められるケースでは、インスリン抵抗性の亢進により高血糖をきたす頻度が高いが、一方で、まれに、インターフェロン製剤投与で、膵島細胞に対する自己抗体が出現し、1型糖尿病の臨床像を呈する場合がある^{1), 2)}。このようなケースでは、糖尿病性ケトアシドーシスを合併することがある。

4) 第2世代抗精神病薬

第2世代抗精神病薬であるオランザピン、クエチアピンに催糖尿病作用があることが指摘されている。これらの薬剤の副作用の一部は、体重増加作用に基づく二次的なものである。第2世代抗精神病薬を統合失調症患者に使用した場合には、投与後、最初の数ヶ月で急激に体重が増加し、一年後にも体重はプラトーに達しないことが知られており、体重増加に伴うインスリン抵抗性の亢進が高血糖発現に関与すると考えられている。ただし、オランザピン投与中の患者は第一世代抗精神病薬投与中の患者に比し、体重で補正しても、それ以上に血糖値が高いことが知られており、これらの薬剤はインスリン作用や膵島機能に直接作用する可能性がある³⁾。

5) ガチフロキサシン

ニューキノロン系抗生物質であるガチフロキサシンは、低血糖、高血糖の両者を誘発しうることが明らかになっている⁴⁾。低血糖は投与後、すぐに出現することが多いが、高血糖は、薬剤投与数日後にはじめて出現する。高血糖出現の機序として、ガチフロキサシンがインスリン生合成を抑制する可能性が示唆されている⁵⁾。(現在は販売中止)

6) サイアザイド系利尿薬と β ブロッカー

サイアザイド系利尿薬はカリウム喪失に基づく膵 β 細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発する。 β ブロッカーはインスリン分泌抑制作用とともに、インスリン感受性を悪化させ耐糖能悪化を誘発する。

7) フェニトイン (ジフェニルヒダントイン)

フェニトインは膵 β 細胞のインスリン分泌機構を直接阻害する⁶⁾。フェニトイン中毒では高血糖性非ケトン性昏睡の報告がある⁷⁾。

8) ペンタミジン

カリニ肺炎治療薬であるペンタミジンは膵 β 細胞崩壊作用を有するため、投与初期にインスリンが逸脱し、しばしば、低血糖が誘発されるが、その後、膵 β 細胞数減少のため、高血糖が誘発される⁸⁾。

9) 免疫抑制薬

免疫抑制薬であるシクロスポリンやタクロリムスは、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の両者を介して耐糖能を悪化させることが知られている⁷⁾。

10) プロテアーゼ阻害薬

HIV 感染症に用いられるサキナビル、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害剤の投与は、リポジストロフィーを誘発することが知られている。リポジストロフィーは、インスリン抵抗性の原因となるため高血糖を誘発する可能性がある⁹⁾。その治療として、チアゾリジン誘導体の投与が効果的なように考えられるが、チアゾリジン誘導体投与は、プロテアーゼ阻害薬によるリポジストロフィーに、有用ではないとの結果が報告されている¹⁰⁾。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

- ・ 診断は自覚症状 (倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲など。インスリン欠乏が高度でケトアシドーシスを合併した場合は、嘔気、嘔吐、腹痛など。) や徴候 (多尿、夜間尿の出現、体重減少など)、身体所見 (脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈など。ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下など。) によって疑われ、最終的には検査所見 (血糖値、尿糖、尿ケトン体など) によって高血糖が診断される。

- ・ 起因医薬品の同定に関しては、特に糖代謝を悪化させやすい医薬品の投与歴を詳細に検討し、時期・期間と上記の臨床経過を照らし併せて総合的に行う。原疾患に対する治療法で、糖代謝を悪化させやすいが代替薬が存在するものに関しては、治療法変更による高血糖の改善によって起因医薬品の同定の参考となることは有り得る。中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖の管理を行う。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 判別が必要な疾患

薬剤あるいは他の疾患の糖代謝に対する負の作用が患者の適応能力を超えると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、薬剤あるいは他の疾患の糖代謝に対する負の作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の原因が、元々の糖尿病の増悪、糖代謝を悪化させやすい他の疾患の増悪、投与薬剤による糖代謝の増悪等、何れの場合においても、必要量のインスリンの補充などの適切な治療によって高血糖は改善され得る。しかしながら、元々糖尿病、耐糖能障害を有していたかどうか、特に糖代謝を悪化させやすい他の疾患、膵外分泌疾患や内分泌疾患、肝疾患や感染症、免疫機序による特殊な病態や遺伝的症候群などが存在しているかどうか、それらが増悪している可能性がないかどうかを明らかにすることは重要である。

(2) 判別方法

詳細な問診や自覚症状・徴候・身体所見などのチェック、さらに種々の検査所見を総合して、高血糖に関連する原疾患の増悪なのか、高血糖を起こしうる医薬品による高血糖なのかなどを判別する。

5. 治療方法

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合も、通常の高血糖による高血糖の治療方法と何等変わる所はない。急性代謝失調を認める場合と認めない場合で異なる。重篤な急性合併症である糖尿病昏睡に糖尿病ケトアシドーシスと、ケトン体産生量の比較的少ない高血糖高浸透圧昏睡がある。

インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠のインスリン依存状態の病態から発症する糖尿病ケトアシドーシスの場合、血糖値が500mg/dL(ただし血糖値は300mg/dL前後のこともあり得る)以上あり、尿ケトン体が強陽性で、嘔吐や腹痛などの消化器症状とともに脱水が加わって起こる意識障害によって診断される。糖尿病の専門医との連携の

下、ただちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

高カロリー輸液やステロイド、降圧利尿薬、免疫抑制薬や薬剤による肝障害・腎障害などによって著しい脱水が先行し循環不全から発症する高血糖高浸透圧昏睡の場合も糖尿病の専門医との連携の下、ただちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

明らかなアシドーシスや脱水などがなく、あるいは高血糖高浸透圧昏睡への移行がないことを確認出来た場合は、速やかに糖尿病専門医を受診させるようにする。当日中に糖尿病専門医を受診出来ない場合は、糖尿病専門医と連携しながら、インスリン投与を開始する。

なお、高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合で、中止できない場合、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖の管理を行う。原疾患に対して代替の治療法が存在する場合は、可能であれば変更する。

6. 症例

オランザピン投与により発症した高血糖

【症例1】20歳代、男性

約10年前、統合失調症と診断。170cm、90kgと肥満体型であった。

約2年前、受診。当時より、体重増加、過食の傾向あり。以前から高脂血症があり、食事療法を行っていた。

投与約3ヶ月前：フェノフィブラート使用し、一時トリグリセリド値は低下。

投与約2ヶ月前：フマル酸クエチアピンに変更。トリグリセリド値再上昇。

投与開始日：1日10mgにてオランザピン投与開始。体重は100kg以上。血糖値は正常。

投与15日目：随時血糖値が230mg/dLを示す。トリグリセリド値555mg/dLと上昇。糖尿病が疑われる。オランザピン15mgに増量。

投与29日目：食欲が更に高まってきた。食事療法、生活療法をきちんとするよう本人・家族に説明。

投与43日目：2週間で体重6kg減少。患者はダイエットを行っていたと主張。口渇く、大量のジュース飲用以外特に訴えなく、採血を行った結果、血糖値723mg/dL、HbA1c 10%、トリグリセリド960mg/dL、総コレステロール362mg/dL、尿糖1g/dL、尿ケトン体(+++)であることが判明

投与45日目：他院救命救急センターに心肺停止状態で搬送。2度の心肺蘇生で自発心拍が再開。血糖値854mg/dLであった。蘇生後、胸症、

高血糖に対して治療が行われたが、CT 上も脳浮腫が著明であった。

投与 48 日目：死亡。

	投与 約 3 ヶ月前	投与 15 日目	投与 43 日目	投与 45 日目
随時血糖値 (mg/dL)	137	230	723	854
HbA1c (%)			10.0	
尿糖	陰性		1	

併用薬：チメペロン、塩酸ビペリデン、クロキサゾラム、フマル酸クエチアピン、フェノフィブラート、ハロペリドール、ブロムペリドール

参考文献：臨床精神薬理 5:1093-1113, 2002

副腎皮質ステロイド薬投与により発症した高血糖

【症例 2】 60 歳代、男性

【既往歴】 24 歳：虫垂炎手術

63 歳：リウマチ性多発筋痛

65 歳：痔核手術

【現病歴】

1 月 4 日より 37.5°C の発熱、乾性咳および労作時呼吸困難感を自覚し、1 月 8 日受診した。血液検査所見にて汎血球減少症と CRP 値の上昇、胸部 X 線にて両肺のスリガラス様陰影を認め、入院となった。2 年前までの健診で、高血糖を指摘されたことはない。

【入院時検査所見】

170.5cm、67.4kg、BMI 23.2、意識清明、脈拍 95 整、血圧 119/86mmHg、体温 37.0°C

尿検査所見：尿糖 (-)、尿ケトン (-)、尿蛋白 1+

血液生化学所見：WBC 1230/ μ L、RBC 393×10^4 / μ L、Hb 9.8g/dl、Ht 30.7%、
Plt 2.3×10^4 / μ L、CRP 7.02mg/dL、昼食前血糖 154 mg/dL、
HbA1c 5.4%

【入院後経過】

1 月 10 日に気管支鏡検査を施行し、間質性肺炎と診断された。

1 月 13～15 日までの 3 日間ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレド

ニゾロンナトリウム500mg/日点滴)を施行。1月16日からはプレドニゾン内服60mgを開始。

1月20日に口渇と全身倦怠感が出現、昼食前血糖443mg/dLであり、ステロイドにより惹起された糖尿病と診断し、インスリン治療を開始した。

プレドニゾン開始以前より耐糖能異常があった可能性も否定できないが、ステロイド投与後顕著化した高血糖と考えられた。

	1日ステロイド投与量	血糖(mg/dl)				インスリン治療
		朝前	昼前	夕前	眼前	
1月10日			154			
1月13-15日	コハク酸メチルプレドニゾン ナトリウム 500mg					
1月16日	プレドニゾン内服 60mg					
1月20日	プレドニゾン内服 60mg		443	388	289	スライディングスケール
1月21日	プレドニゾン内服 60mg	119	141	443	279	R(2-4-4-0)N(0-0-0-3)
1月22日	プレドニゾン内服 60mg	137	251	219	280	R(2-8-6-0)N(0-0-0-3)
2月5日	プレドニゾン内服 40mg	104	153	191	208	R(8-10-8-0)N(0-0-0-3)

未発表自験症例

インターフェロン製剤投与により発症した1型糖尿病

【症例3】 40歳代、女性

【既往歴】 30歳：第2子出産時の出血に対してフィブリノゲン製剤投与

35歳：血液検査で肝機能障害指摘

36歳：C型慢性肝炎と診断

【現病歴】

1999年1月 腹腔鏡下肝生検により慢性活動性肝炎と診断された。

1999年7月 入院で、インターフェロン(IFN)α 600万単位/日を27回にわたり経静脈的に投与され、外来でIFNβ 600万単位/日を週3回、計60回投与された。

2000年1月 血清ウィルス量は 410×10^3 コピー/mLから 20×10^3 コピー/mLに減少し、IFN治療を終了した。以降、1ヶ月に1回外来でフォローされていた。

2002年4月 全身倦怠感、口渇・多飲・多尿、こむら返りを自覚した。

2002年5月 著しい倦怠感のため外来を受診し、随時血糖568mg/dL、血液ガス所見でケトアシドーシスの所見を認め、入院となった。

【入院時検査所見】

162cm、58.0kg、BMI 22.1、意識清明、脈拍115整。その他の身体的所見に異常なし。

【入院時検査所見】

血液生化学所見：随時血糖568mg/dL、GAD抗体 14.8U/mL（基準<1.3）

尿検査所見：尿糖+、尿ケトン2+、尿蛋白-

血液ガス所見：pH7.12、pCO₂ 32Torr、pO₂ 114Torr、HCO₃⁻ 12mEq/L

【入院後経過】

生理食塩水点滴、インスリン持続点滴にて、血糖値はすみやかに改善した。抗GAD抗体陽性であることから、1型糖尿病と診断し、強化インスリン療法に切り替えて入院7日目に退院となった。

保存血清の抗GAD抗体を測定したところ、以下のようにインターフェロン終了直後から上昇しており、2年後に1型糖尿病が発症したことが明らかになった。

	随時血糖 (mg/dL)	抗GAD抗体 (U/mL)
1999年1月	92	<1.3
1999年7月 (IFN開始時)	101	<1.3
2000年1月 (IFN終了時)	99	23.3
2001年1月	105	23.5
2002年1月	154	19.2
2002年4月 (糖尿病症状)	327	17.5
2002年5月 (入院)	568	14.8

久保田 憲、飛鳥田菜美、片柳直子、村上 徹：インターフェロン療法による抗GAD抗体出現の2年後に1A型糖尿病を発症したC型慢性肝炎の1例。糖尿病49：809-814, 2006より改変引用

高カロリー一輸液により発症した高血糖高浸透圧昏睡

【症例4】 70歳代、男性

【既往歴】 高血圧、脳梗塞の既往はあったが、糖尿病と診断されたことはなかった。

【現病歴】

5月23日：突然、構音障害が発症した。CT、MRIで左頭頂葉の脳梗塞と診断され、入院となった。入院時は意識清明で、随時血糖値は

146mg/dL だった。グリセロール点滴にて治療を開始し、経過は順調だった。

6月4日：タール便が出現し、上部内視鏡にて出血性胃潰瘍と診断され、中心静脈栄養を開始した。

6月6日：中心静脈栄養のカロリーを700kcalに増量した。

6月8日：中心静脈栄養のカロリーを1,400kcalに増量した。

6月12日：38.4°Cの発熱があり、意識レベルがJCS II-30に低下した。

また、血圧の低下と乏尿(480mL/日)も認め、血糖値が1,790mg/dLであり、高血糖高浸透圧昏睡と診断された。入院時以降、この時点まで血糖検査は行われていなかった。

【検査所見】

尿所見：尿糖 4+、尿ケトンー、

血液生化学所見：血糖 1,790mg/dL、BUN 67mg/dL、Cr 5.97mg/dL、Na 157mEq/L、血清浸透圧 437mOsm/L

血液ガス所見：pH 7.296、pCO₂ 50.6 Torr、pO₂ 72 Torr、HCO₃⁻ 24.1mEq/L

【経過】

補液と5単位/時間のインスリン持続点滴で治療を開始した。その後、血小板が6.7x10⁴/mLと減少し、DICの合併が考えられた。6月15日、死亡した。中心静脈栄養が原因で生じた高血糖高浸透圧昏睡と考えられた。

田中正巳、中村博志、岡村ゆかり、宮崎 康：高血糖性高浸透圧性昏睡を示した高齢者5例の臨床像。糖尿病 49：797-800, 2006より改変引用

7. 参考文献

1. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, Chiaramonte M: Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 340:548, 1992
2. Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, Imagawa A, Miyagawa J, Kawata S, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y: Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 23:33-36, 1994
3. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004
4. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Mamdani MM: Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 354:1352-1361, 2006
5. Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur J Pharmacol* 553:67-72, 2006
6. Nabe K, Fujimoto S, Shimodahira M, Kominato R, Nishi Y, Funakoshi S, Mukai E, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H⁺ concentration in pancreatic islets. *Endocrinology* 147:2717-2727, 2006
7. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 118:529-539, 1993
8. Assan R, Perronne C, Assan D, Chotard L, Mayaud C, Matheron S, Zucman D: Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diabetes Care* 18:47-55, 1995
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 353:2093-2099, 1999
10. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, Wand H, Law M, Samaras K, Emery S, Cooper DA: No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 363:429-438, 2004

表1 添付文書に高血糖について記載されている主な医薬品（2007年11月現在）

（各添付文書中の項目で、重大な副作用、その他の副作用のいずれかを分類し、添付文書中の高血糖に関する表現を抜粋した）

一般的名称	記載欄	副作用の内容
アゾセמיד	その他	高血糖症
硫酸アタザナビル	重大	糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖：糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと
アテノロール	その他	高血糖
アトルバスタチンカルシウム水和物	重大	高血糖、糖尿病：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと
アミノフィリン	重大	高血糖症
アムホテリシンBリポソーム	その他	高血糖
ベシル酸アムロジピン	その他	高血糖
アリピプラゾール	その他	高血糖（重大：糖尿病性ケトアシドーシス注、糖尿病性昏睡：糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと）
アリルエストレノール	その他	高血糖
イセチオン酸ペンタミジン	重大	高血糖、糖尿病：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には投与を中止し、インスリンなどの適切な処置を行うこと
インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	その他	高血糖
インダパミド	その他	高血糖症
インターフェロンアルファ-2b	重大	糖尿病
インドメタシン	その他	高血糖
インドメタシン ファルネシル	その他	高血糖

インフリキシマブ	その他	高血糖
エプレレノン	その他	高血糖
エムトリシタビン	その他	高血糖
エムトリシタビン、フマル酸テノホビル ジソプロキシル配合剤	その他	高血糖
オキサリプラチン	その他 (併用療法時)	高血糖
酢酸オクトレオチド	その他	高血糖
オランザピン	重大	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと
ガチフロキサシン	重大	高血糖
メシル酸ガレノキサシン水和物	重大	高血糖
ガンシクロビル	その他	高血糖
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	その他	高血糖
フマル酸クエチアピン	重大	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明注))から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと
クロルタリドン	その他	高血糖症
酢酸クロルマジノン	重大	糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖(頻度不明):糖尿病、糖尿病の悪化あるいは高血糖があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと
ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	その他	高血糖
コリンテオフィリン	重大	高血糖症
サルメテロールキシナホ酸塩	その他	高血糖

サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル	その他	高血糖
シクロスポリン	その他	高血糖
シスプラチン	重大	高血糖 (0.1%未満)、糖尿病の悪化 (0.1%未満):高血糖、糖尿病の悪化があらわれるおそれがあり、シスプラチン静注時には昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと
ジドブジン・ラミブジン	その他	高血糖(20%以上)
頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤(グリセオール注)	その他	非ケトン性高浸透圧性高血糖
塩酸セリプロロール	その他	高血糖の悪化
塩酸ソタロール	その他	高血糖
ソマトロピン(遺伝子組換え)	重大	糖尿病(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと
	その他	高血糖
サキナビル	重大	糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖が発現し、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴っていた症例の報告がある。このような副作用があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤等の投与等適切な処置を行うこと
メシル酸サキナビル	重大	高血糖(0.7%)、糖尿病(1.4%)、糖尿病の悪化(頻度不明):糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖があらわれ、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴っていた症例の報告がある。このような症状があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤の投与等適切な処置を行うこと
サニルブジン	その他	高血糖
三酸化ヒ素	その他	高血糖
シクロホスファミド	その他	高血糖
ジダノシン	その他	高血糖
塩酸シプロフロキサシン	その他	高血糖
タクロリムス水和物	重大	糖尿病、高血糖:糖尿病及び糖尿病の悪化(5%未満)、高血糖(15%以上)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと
テオフィリン	重大	高血糖症
塩酸デクスメトミジン	その他	高血糖

ドキシソルピシン塩酸塩	その他	高血糖
トラセミド	その他	高血糖症
トリクロルメチアジド	その他	高血糖症
トリパミド	その他	高血糖症
ニフェジピン	その他	高血糖
パクリタキセル	その他	高血糖, 低血糖
バルガンシクロビル塩酸塩	その他	高血糖
ビカルタミド	その他	高血糖
泌尿器科用灌流液	その他	高血糖
ヒドロクロロチアジド	その他	高血糖症
ピレタニド	その他	高血糖症
フェニトイン	その他	高血糖
ブクラデシンナトリウム	その他	高血糖
ブメタニド	その他	高血糖症
フルコナゾール	その他	高血糖
フロセミド	その他	高血糖症
プロピオン酸フルチカゾン	その他	高血糖
ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	重大	糖尿病(1%未満):糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり, 昏睡に至ることがあるので, 定期的に検査(血糖値, 尿糖等)を行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと
ベスナリノン	その他	高血糖
塩酸ベタキソロール	その他	高血糖
ベンチルヒドロクロロチアジド	その他	高血糖症
ホスアンプレナビルカルシウム水和物	重大	高血糖、糖尿病:糖尿病、糖尿病の悪化、糖尿病性ケトアシドーシス(いずれも頻度不明)及び高血糖(1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は、インスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節など適切な処置を行うこと(HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれたとの報告がある)
ホスフルコナゾール	その他	高血糖
ポリコナゾール	その他	高血糖
ボルテゾミブ	その他	高血糖

ミゾリビン	重大	高血糖、糖尿病: (0.11%)高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと
メチクラン	その他	高血糖症
メフルシド	その他	高血糖症
塩酸モキシフロキサシン	その他	高血糖
リスペリドン	その他	高血糖
塩酸リトドリン	重大	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス: 血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(機序不明)
リトナビル	重大	高血糖、糖尿病(頻度不明): 高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある
リネゾリド	その他	高血糖
リバビリン	重大	糖尿病(1%未満): 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと その他: 高血糖
レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロロチアジド配合	その他	高血糖症
ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド	その他	高血糖症(重大に、低血糖有り)
ロピナビル・リトナビル	重大	高血糖、糖尿病: 高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。[HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある。一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIVプロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では、高血糖が持続した。]

表2 添付文書に糖尿病について記載されている主な医薬品（2009年1月現在）

（各添付文書中の項目で、重大な副作用、その他の副作用のいずれかを分類し、添付文書中の高血糖に関する表現を抜粋した）

一般名	重大な副作用	その他副作用
アスパラギナーゼ	膵内分泌機能障害(膵ランゲルハンス島炎)による糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	耐糖能異常
アタザナビル硫酸塩	糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖:糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。	糖尿病
アダリムマブ(遺伝子組換え)		高血糖、糖尿病
アトルバスタチンカルシウム水和物	高血糖、糖尿病:高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	
アリピプラゾール	糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。	高血糖
イセチオン酸ペンタミジン	高血糖、糖尿病:高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には投与を中止し、インスリンなどの適切な処置を行うこと。	
インジナビル	血糖値の上昇、糖尿病:定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。	
インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。	血糖上昇
インターフェロンアルファ(BALL-1)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこ	血糖上昇

	と。	
インターフェロンアルファ(NAMALWA)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり,昏睡に至ることがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行うこと。	血糖上昇
インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり,昏睡に至ることがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行うこと。	血糖上昇
インターフェロンベータ	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり,昏睡に至ることがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行うこと。	血糖上昇
インターフェロンベータ-1a(遺伝子組換え)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪または発症することがあり,昏睡に至ることがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行うこと。	
インターフェロン-β-1b(遺伝子組換え)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]:糖尿病が増悪又は発症することがあり,昏睡に至ることがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。	
インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え)	糖尿病:糖尿病が増悪又は発症することがあるので,定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行い,異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	
インフリキシマブ(遺伝子組換え)		糖尿病、高血糖
エプレレノン		高血糖、尿糖、糖尿病悪化
オランザピン	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、	尿糖、糖尿病、高血糖、糖尿病性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス

	適切な処置を行うこと。	
カルベジロール		血糖値上昇, 低血糖, 尿糖, 糖尿病悪化
フマル酸クエチアピ ン	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明注))から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。	
クロルマジノン酢酸 エステル	糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖:糖尿病、糖尿病の悪化あるいは高血糖があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
ゴセレリン酢酸塩	糖尿病の発症又は増悪:糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	
コルチゾン酢酸エ ステル	糖尿病	
サキナビルメシル 酸塩	高血糖、糖尿病、糖尿病の悪化:糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖があらわれ、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴っていた症例の報告がある。このような症状があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤の投与等適切な処置を行うこと。	
サニルブジン		糖尿病, 高血糖, 糖尿
シスプラチン	高血糖、糖尿病の悪化:高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
ジダノシン		糖尿病, 低血糖, 高血糖
スニチニブリンゴ酸 塩		高血糖、糖尿病悪化
セレコキシブ		糖尿病

ソマトロピン(遺伝子組換え)	糖尿病:耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	耐糖能低下
タクロリムス水和物	糖尿病、高血糖:糖尿病及び糖尿病の悪化(5%未満)、高血糖(15%以上)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。	
ダルナビルエタノール付加物		糖尿病
デキサメタゾン	糖尿病	
デキサメタゾンパルミチン酸エステル		糖尿病
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	糖尿病	
リン酸デキサメタゾンナトリウム	糖尿病	
ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム		糖尿病、高血糖、低血糖
トリアムシノロン	糖尿病	
トリアムシノロンアセトニド水性懸濁注射液	糖尿病	
トシリズマブ(遺伝子組換え)		糖尿病増悪
ニプラジロール		糖尿病悪化
メシル酸ネルフィナビル	糖尿病, 血糖値の上昇:本剤の投与により, 糖尿病, 糖尿病の悪化及び血糖値の上昇が報告されており, その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴う症例も報告されているので, このような症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
バルガンシクロビル塩酸塩		高血糖、低血糖、糖尿病
ヒドロコルチゾン	糖尿病	
コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	糖尿病:糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	糖尿病	

プロナンセリン	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：他の抗精神病薬で、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるとの報告があり、本剤においても血糖値の上昇が認められているため、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	
プレドニゾロン	糖尿病	
プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	糖尿病	
フルドロコルチゾン酢酸エステル	糖尿病	
ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)	糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)]：糖尿病が増悪または発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。	血糖上昇
ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	糖尿病：糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	高血糖、尿糖
ペグビソマント(遺伝子組換え)		糖尿病
ベタメタゾン	糖尿病	
ベタメタゾン、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤	糖尿病	
ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合水性懸濁注射液	糖尿病	
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	糖尿病	
ベルテポルフイン		糖尿病

ホスアンプレナビル カルシウム水和物	高血糖、糖尿病:糖尿病、糖尿病の悪化、糖尿病性ケトアシドーシス(いずれも頻度不明)及び高血糖(1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は、インスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節など適切な処置を行うこと(HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれたとの報告がある)。	
ミコフェノール酸モ フェチル	糖尿病:このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	低血糖、血糖値上昇
ミゾリピン	高血糖、糖尿病:高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
メチルプレドニゾロ ン	糖尿病:糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
メチルプレドニゾロ ンコハク酸エステル ナトリウム	糖尿病:糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル	糖尿病:糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
メドロキシプロゲス テロン酢酸エステ ル錠		糖尿、耐糖能異常、糖尿病悪化、 糖尿病性白内障増悪
ラルテグラビルカリ ウム		糖尿病
リスペリドン	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	
リバビリン	糖尿病:糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	

リトドリン塩酸塩	高血糖, 糖尿病性ケトアシドーシス: 血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から, 糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。	
リトナビル	高血糖, 糖尿病: 高血糖, 糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。	
リユープロレリン酢酸塩	糖尿病の発症又は増悪: 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	
ロピナビル・リトナビル配合剤	高血糖, 糖尿病: 高血糖, 糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。[HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある。一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIV プロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では, 高血糖が持続した。]	

表3 添付文書に高血糖について記載されている主な輸液製剤、透析液等（2007年11月現在）

（各添付文書中の項目で、重大な副作用、その他の副作用のいずれかを分類し、添付文書中の高血糖に関する表現を抜粋した）

名称	代表的製剤	記載欄	副作用の内容
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	トリパレン1号・2号	その他	高血糖
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	カロナリーL・M・H	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ハイカリックNC-H・NC-L・NC-N	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、ときに過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ハイカリックRF	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、ときに過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ハイカリック液-1号・2号・3号	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、ときに過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	リハビックス-K1号・-K2号	重大	高血糖(頻度不明):本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与量を減ずるかインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ミキシッドーL-H	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の尿糖、高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、インスリンの投与等の適切な処置を行うこと

ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	フルカリック1号・2号・3号	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ユニカリックL・N.	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ネオパレン1号・2号	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	アミノトリパ1号・2号	その他	高血糖(高浸透圧性利尿、口渇)
ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤	ピーエヌツインー1号・ー2号ー3号	重大	高血糖:本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、ときに過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと
輸液用電解質液(維持液ー高張)	ソリタックスーH	その他	高血糖
人工腎臓透析用粉末製剤	ハイソルブーD	その他	高血糖
人工腎臓透析用粉末製剤	ハイソルブーF	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-2P号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-2S号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-3P号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-3S号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-3号	その他	高血糖

人工腎臓用透析液	キンダリー液 AF-2号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	リンパック	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	リンパック	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	リンパック3号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	リンパック TA1	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	リンパック TA3	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	キドライム T-30	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	キンダリー2D号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	キンダリー2E号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	キンダリー3D号	その他	高血糖
人工腎臓用透析液粉末製剤	キンダリー3E号	その他	高血糖
透析ろ過型人工腎臓用透析液	バイフィル-S	その他	高血糖
透析ろ過型人工腎臓用補充剤	バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	AK-ソリタ・DL	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	AK-ソリタ・DP	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	AK-ソリタ・FL	その他	高血糖
人工腎臓用透析液	AK-ソリタ・FP	その他	高血糖
人工腎臓透析用剤	Dドライ 2.5S	その他	高血糖
人工腎臓透析用剤	Dドライ 3.0S	その他	高血糖
腹膜透析液	エクストラニール	その他	高血糖
腹膜透析液	ステイセーフバランス	その他	高血糖
腹膜透析液	ダイアニール-N PD-2	その他	高血糖
腹膜透析液	ダイアニール-N PD-4	その他	高血糖

腹膜透析液	ダイアニール PD-2	その他	高血糖
腹膜透析液	ダイアニール PD-4	その他	高血糖
腹膜透析液	ペリセート	重大	高血糖:高血糖があらわれることがあるので(0.1~5%未満),糖尿病患者ではインスリンの投与等適切な処置を行うこと
腹膜透析液	ミッドペリック	重大	高血糖:糖尿病患者では高血糖があらわれることがあるので,インスリンの投与等適切な処置を行うこと
腹膜透析液	ミッドペリックL	重大	高血糖:糖尿病患者では高血糖があらわれることがあるので,インスリンの投与等適切な処置を行うこと
腹膜透析用電解質液	ペリダイア液-1号・ -2号	その他	高血糖:高血糖があらわれることがあるので,糖尿病患者ではインスリンの投与等適切な処置を行うこと

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	高血糖	オランザピン	12
		タクロリムス水和物	10
		インスリン リスプロ(遺伝子組換え)	8
		三酸化ヒ素	6
		インスリン グラルギン(遺伝子組換え)	6
		アリピプラゾール	5
		インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	5
		リスペリドン	4
		コハク酸ノリフェナシン	4
		イベルメクチン	3
		アレンドロン酸ナトリウム水和物	3
		ホスフルコナゾール	3
		ガチフロキサシン水和物	3
		酢酸オクトレオチド	2
		アムホテリシンB	2
		塩酸モキシフロキサシン	2
		ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド	2
		プレドニゾン	2
		ヒトインスリン(遺伝子組換え)	2
		タミバロテン	2
		その他	22
	合計	108	
	高血糖	アリピプラゾール	17

平成19年度	インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	10
	ガチフロキサシン水和物	8
	フマル酸クエチアピン	6
	ヒトインスリン(遺伝子組換え)	5
	タクロリムス水和物	5
	オランザピン	5
	三酸化ヒ素	4
	酢酸クロルマジノン	3
	インスリン リスプロ(遺伝子組換え)	3
	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	3
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	3
	硫酸クロピドグレル	2
	エゼチミブ	2
	酢酸オクトレオチド	2
	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	2
	メシル酸イマチニブ	2
	ピカルタミド	2
	インスリン グラルギン(遺伝子組換え)	2
	その他	32
	合 計	118

※ 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。

下記に「高血糖」の表現を含む 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) として「高血糖/糖尿病の発症 (SMQ)」が提供されているので、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) 高血糖	Hyperglycaemia
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ステロイド誘発性高血糖 ストレス誘発性高血糖 高血糖 NOS 薬剤誘発性高血糖	Hyperglycaemia steroid-induced Stress induced hyperglycaemia Hyperglycaemia NOS Drug-induced hyperglycaemia
○PT : 基本語 (Preferred Term) 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 糖尿病性高浸透圧性非ケトアシドーシス	Diabetic hyperosmolar non-ketoacidosis
○PT : 基本語 (Preferred Term) 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma
○PT : 基本語 (Preferred Term) 糖尿病性高血糖昏睡	Diabetic hyperglycaemic coma
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血糖昏睡	Coma hyperglycaemic

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性汎発性発疹性膿疱症

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。

○社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

橋本 公二	愛媛大学医学部長・医学部皮膚科教授
飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科教授
朝比奈昭彦	独立行政法人国立病院機構相模原病院皮膚科医長
池澤 善郎	横浜市立大学医学部皮膚科教授
南光 弘子	東京厚生年金病院皮膚科部長
伊崎 誠一	埼玉医科大学総合医療センター教授
堀川 達弥	神戸大学医学部皮膚科准教授
古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科教授
白方 裕司	愛媛大学医学部皮膚科講師
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科助教
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科准教授
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科准教授
末木 博彦	昭和大学藤が丘病院皮膚科教授
北見 周	昭和大学医学部皮膚科
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科講師
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科教授
木下 茂	京都府立医科大学視覚機能再生外科学教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師

(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一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/>

きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう
急性汎発性発疹性膿疱症

英語名 : acute generalized exanthematous pustulosis :AGEP

同義語 : toxic pustuloderma, generalized pustular eruption

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、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な皮ふ症状などをもとなう「きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう急性汎発性発疹性膿疱症」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、痛風治療薬、抗てんかん薬などでみられ、また、そうごう総合感冒薬（かんぼうやくかぜ薬）のような市販の医薬品でもみられることがあるので、何らかのお薬を飲んでいて、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・薬剤師に連絡してください。

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤くなった皮ふ上に小さな白いブツブツ（しょうのうほう小膿疱）が出る」、「全身がだるい」、「食欲がない」などがみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりする。

きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう
1. 急性汎発性発疹性膿疱症とは？

急性汎発性発疹性膿疱症とは、高熱（38℃以上）とともに、急速に全身が赤くなったり、赤い斑点がみられ、さらにこの赤い部分に多数の小さな白っぽい膿みのようなぶつぶつ（小膿疱）^{しょうのうほう}が出現する病態です。血液検査値の異常も認められます。

大部分は医薬品を飲んだ数日後に発症することが多く、原因医薬品の服用を中止すると、約2週間で発疹は軽快します。しかし、原因医薬品に気づかずに投与が続けられると高熱や皮膚の症状がなおらず、重篤な状態になります。

急性汎発性発疹性膿疱症の欧米での発生頻度は人口100万人あたり年間1～5人と推定されています。

原因医薬品としてはペニシリン系・マクロライド系・セフェム系抗生物質、キノロン系抗菌薬、イトラコナゾール（抗真菌薬）、テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗てんかん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが多くを占めています。

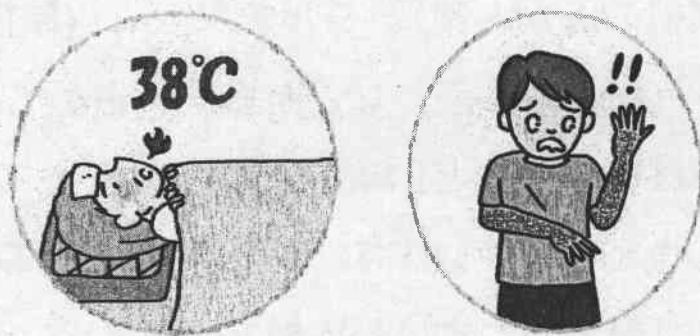
発症メカニズムは医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられています。基礎疾患として感染症が存在する場合により発症しやすい傾向があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤い皮ふの上に小さな白いブツブツが出現」、「全身がだるい」、「食欲がない」などがみられ、そ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には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。受診時、急性汎発性発疹性膿疱症が疑われる場合は、血液などの検査を行います。基本的には入院が必要になります。

原因と考えられる医薬品の服用後数時間後～1週間以内に発症することが多く、原因医薬品の中止で軽快しますが、高齢者や肝・腎機能障害を有している場合には回復が遅れることがあります。

なお、医師・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、担当医師に伝えてください。また、血液検査などを受けていましたら、その検査結果を担当医師にみせてください。



※ 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

医薬品服用後急速に出現する無数の小膿疱をともなうびまん性の紅斑、浮腫性紅斑に加え、発熱（38℃以上）、全身倦怠感、食欲不振。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後数時間～数日以内に発症する場合（すでに薬剤に対して感作されている場合）と服用後1～2週間後に発症する場合（初めて服用した場合）がある。

(3) 患者側のリスク因子

感染症、乾癬、関節リウマチ、白血病、糖尿病などを基礎疾患として有している患者では、発症しやすい傾向がある。また、高齢者や肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗生物質としてペニシリン系（アンピシリン、アモキシシリン）、マクロライド系（ロキシスロマイシン）、セフェム系（セファロスポリン）、オキサセフェム系（フロモキシセフ）、カルバペネム系（イミペネム）、テトラサイクリン系（ミノサイクリン）、キノロン系抗菌薬（ノルフロキサシン、オフロキサシン）、イトラコナゾール・テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗けいれん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが報告されている。その他、ブフェキサマク含有外用薬や水銀摂取でも発症することがある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

39～40℃の高熱、全身性に急速に出現する多数の5mm大以下の小膿疱を有する浮腫性紅斑あるいは小膿疱を有するびまん性の紅斑が主要徴候である(図1参照)。小膿疱は毛孔に一致しない(図2参照)。いずれの場合も紅斑の色調は間擦部(頸部、腋窩部、陰股部など皮膚が密着して摩擦する場所)あるいは圧迫部に強い傾向があり、この部分に小膿疱も多発密生する(図3参照)。

(4)の薬物の処方を受けている患者などで、このような症状を認めたときは、原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施する。血液検査では好中球優位な白血球増多や炎症反応の上昇の有無を確認する。また、敗血症を否定するために血液の細菌培養を行うことが望ましい。

[早期発見に必要な検査項目]

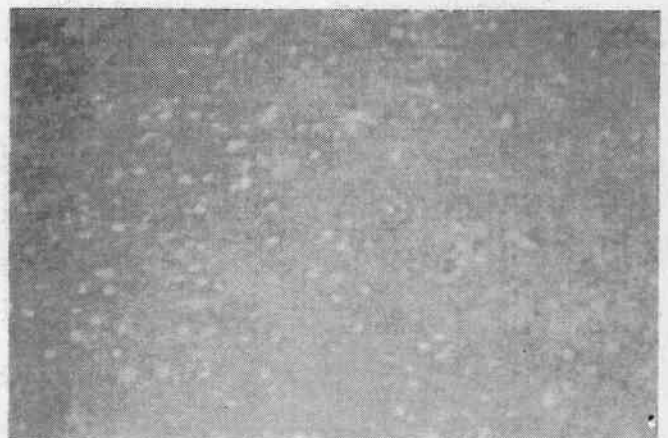
血液検査(血液像を含む)、炎症反応(C反応蛋白)、血液細菌検査

図1(a, b) : AGEPの臨床像

a)



b)



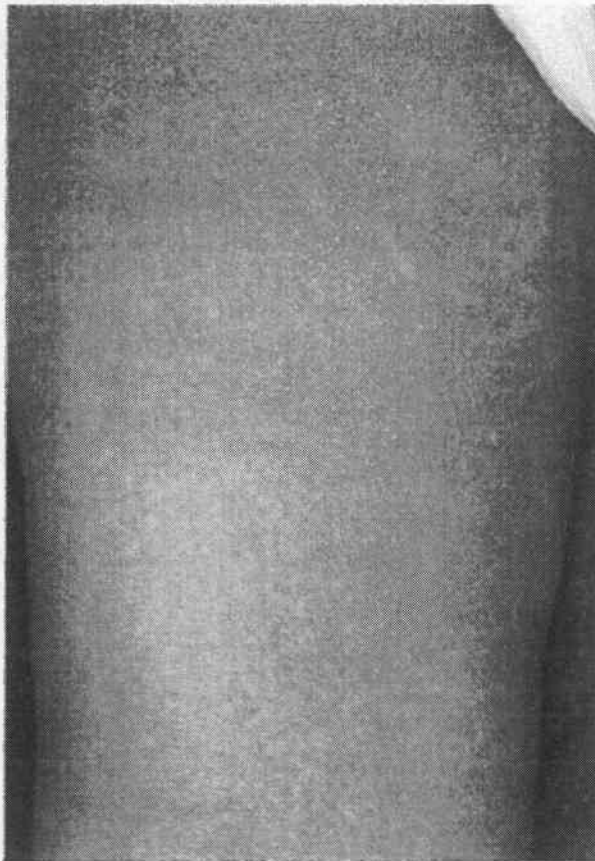
紅斑上に多発する小膿疱

図 2 : AGEP の臨床 (拡大像)



散在、融合する小膿疱

図 3 : AGEP の臨床



鼠径部～大腿部の皮疹

2. 副作用の概要

急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) は、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群と並ぶ重症型の薬疹である。高熱とともに急速に全身性に 5mm 大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発する。通常粘膜疹は伴わず、肝障害や腎障害はあったとしても軽度である。血液検査で、好中球優位な白血球増多と炎症反応 (CRP) の上昇がみられる。

抗菌薬などの医薬品が原因となることが非常に多く、服用後数時間～数日以内に発症する場合 (すでに薬剤に対して感作されている場合) と服用後 1～2 週間後に発症する場合 (初めて服用した場合) がある。原因医薬品の中止により約 2 週間で軽快する。

(1) 自覚症状

38℃以上の高熱、紅斑上に多発する小膿疱、全身倦怠感、食欲不振。

(2) 他覚症状

間擦部 (頸部、腋窩部、陰股部など皮膚が密着して摩擦する場所) あるいは圧迫部に 5mm 大以下の毛孔に一致しない小膿疱を有する浮腫性紅斑あるいはびまん性紅斑がみられ、全身に拡大する。原因医薬品が除去されれば小膿疱は数日で乾燥し、落屑となる。時に小膿疱は融合し、角層が薄く剥がれるようになる (図 4 参照)。

図 4 : AGEP の臨床



角層がはがれる所見

(3) 臨床検査値

末梢血で好中球優位な白血球の増加や CRP の上昇を認める。白血球中の好中球数は $7000/\text{mm}^3$ が目安とされている。好酸球も軽度増加することがある。肝・腎機能障害はあっても軽度である。

血液、尿、膿疱の細菌検査で有意な細菌は検出されない。

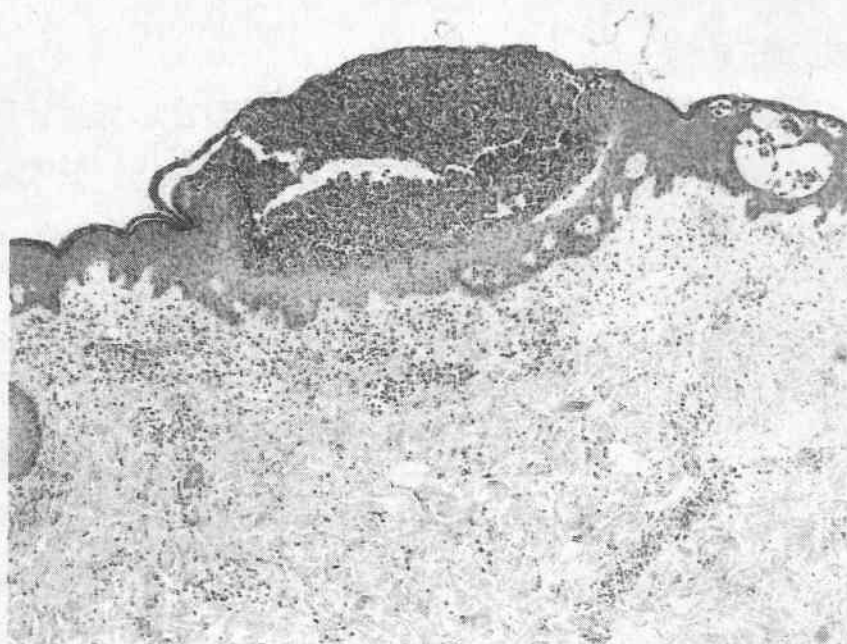
(4) 画像検査所見

基礎疾患に応じて検査を進める。基礎疾患として呼吸器感染症がある場合、胸部 X 線写真、胸部 CT 像をチェックする。

(5) 病理組織所見

表皮は軽度の海綿状態を示し、角層下膿疱、あるいは表皮上層に膿疱を認める。真皮上層は浮腫性で、血管周囲に好中球、好酸球、リンパ球の浸潤を認める（図5参照）。時に、血管炎がみられることがある。

図5：皮膚病理組織像



(6) 発症機序

病変部のT細胞の解析により、通常の播種状紅斑丘疹型の薬疹に比べて本症では末梢血や皮膚病変組織にCXCL8(interleukin-8)を産生する薬剤特異的Tリンパ球(HLA-DR⁺CD4⁺やHLA-DR⁺CD8⁺)が有意に多いことが指摘されている。最初に薬剤特異的Tリンパ球が表皮に集まり、このTリンパ球やケラチノサイトからgranulocyte/macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)やCXCL8が産生される。CXCL8により病変部に好中球が集積するため、膿疱を形成するという機序が関与していることが考えられている。

(7) 医薬品ごとの特徴

ペニシリン系抗生物質が原因の場合には過去にこの薬剤に経皮的に感作されているため、薬剤使用後短期間で発症することが多い。

(8) 副作用発現頻度

人口100万人当たり年間1~5人との報告がある。

(9) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。発症の原因としては、医薬品によるものが非常に多いとされ、そのほかウイルス感染、クモ咬症などによる報告がある。

3. 副作用の判断基準(判別方法)

(1) 概念

薬剤使用後、高熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で、末梢血の好中球増多を伴う。

(2) 主要所見

- ①急速に出現、拡大する紅斑
- ②紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱
- ③末梢血の白血球中の好中球増多(7,000/mm³以上)
- ④発熱(38℃以上)

(3) 副所見

- ①皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱
- ②除外疾患：膿疱性乾癬、角層下膿疱症、中毒性表皮壊死症、汗疹、敗血疹

主要所見のすべてをみたすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。

(4) 参考所見

- ・ 皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい
- ・ 膿疱は5mm大以下のことが多い
- ・ 多くで粘膜疹は認めない
- ・ ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある
- ・ 基礎疾患（乾癬、関節リウマチ、骨髄性白血病、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、糖尿病など）が存在していることが多い

4. 判別が必要な疾患と判別方法

AGEPは臨床症状、血液検査所見、病理組織所見、経過などの特徴を重視した概念で大部分が薬剤に起因すると捉えられる。一方、膿疱型薬疹は膿疱の出現という形態的特徴を重視した薬疹の一つの臨床病型である。このため、AGEPと膿疱型薬疹の概念は一部重複している部分がある。

(1) 膿疱性乾癬

過去に乾癬の既往があり乾癬局面が存在する。医薬品の摂取歴にかかわらず発症する。発症は比較的緩徐で、小膿疱は乾癬局面内にみられる。発熱の持続期間は長い。皮膚病理組織学的には表皮肥厚、錯角化がみられる。発症より2週間以上経過しても小膿疱が完全に消退しないことが多い（図6参照）。

図 6(a, b) : 膿疱性乾癬の臨床像

a)



b)



(2) 角層下膿疱症 (Sneddon-Wilkinson 病)

発熱などの前駆症状は通常なく、間擦部中心に米粒大前後の弛緩性の膿疱を形成することが多い。膿疱は融合傾向を示し、しばしば環状ある

いは蛇行状を呈す。数日から数週間の間隔で繰り返し出現する。臨床検査で特徴的な所見はない。

(3) 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)

38°C以上の発熱が認められる。AGEPの経過中に小膿疱が融合し、角層が薄くはがれる所見を呈することがあるがTENでは全身の10%を超える表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、粘膜疹を伴う。皮膚病理組織検査により鑑別できる。(「中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)」のマニュアル参照)

(4) 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)

全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常、膿疱を伴わないが、ときに顔面～頸部に小膿疱が多発することがある。限られた原因医薬品の内服歴、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常(好酸球増多あるいは異型リンパ球の出現)、原因医薬品中止後にも遷延する経過などが鑑別点である。経過中にヒトヘルペスウイルス-6の再活性化をみる。(「薬剤性過敏症症候群」のマニュアル参照)

(5) 急性汎発性(全身性)膿疱性細菌疹

多くは上気道の連鎖球菌感染症に引き続いて全身に散在性に膿疱、小紫斑が出現する。皮疹は手掌・足蹠に初発することが多く、膿疱はAGEPでみられる膿疱より大きく、紅暈を有している。関節痛などの全身症状を伴う。

(6) 膿疱性汗疹

高熱が出現した後に間擦部に汗疹が出現し、これが膿疱化した病変である。医薬品摂取に関わらず高熱後に生じる。末梢血の好中球増多を伴う白血球増多はみられない。

(7) 敗血疹

38~40°Cの高熱が生じ、熱型は弛張熱、時に稽留熱で持続する。全身に膿疱が散在性にみられる。汎発性の紅斑は認められず、膿疱は、AGEPで認められるものよりやや大型である。血液細菌培養で菌が検出される。

5. 治療方法

まず、被疑薬の使用を中止する。薬物療法としてステロイド薬の全身投与が有効である。急性期にプレドニゾン換算で、0.5~0.7mg/kg/日から開始し、症状に応じて適宜漸減する。

抗菌薬による発症が疑われる場合には代替の抗菌薬は化学構造の異なるものを選択する。

6. 典型的症例概要

[症例 1]

40 歳代、男性

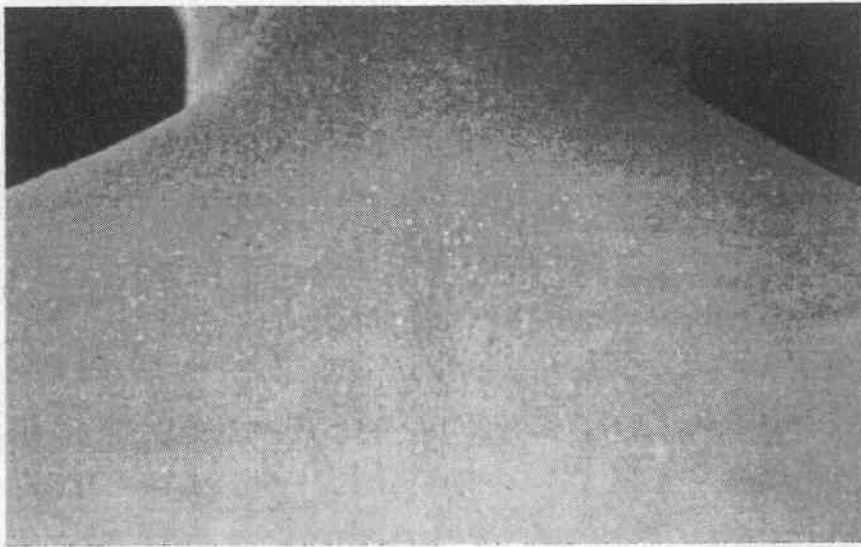
(家族歴)：特記すべきことなし

(既往歴)：10 歳代に抗生物質による薬疹

(現病歴)：初診 6 日前に作業中に転倒し左足背に外傷を受けた。2 日後に同部の発赤・疼痛と発熱が出現し近医受診。蜂窩織炎と診断され、フロモキシセフナトリウムの点滴を受けた。点滴数時間後から体幹に紅斑が出現し、翌日には紅斑は全身に拡大するとともに潮紅が増し、高熱を認めたため緊急入院した。

(入院時現症)：顔面から体幹、上肢はびまん性に紅斑を認め、頸部、前胸部、背部などでは1~2mm大の非毛孔性の小膿疱が多発散在していた(図7参照)。39°C台の発熱を認めた。また、左足背は蜂窩織炎のため発赤、腫脹が著明であった。

図 7 : AGEF の臨床像



(入院時検査所見) : 白血球 $15500/\mu\text{L}$ (好中球 86.0%、好酸球 5.0%、単球 3.5%、リンパ球 4.5%、異型リンパ球 1%)、赤血球 $474 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hg 14.4g/dL、Ht 42.0%、血小板 $20.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、血沈 83/114、AST 24 IU/L、ALT 19 IU/L、ALP 205 IU/L、LDH 517 IU/L、BUN 33.4 mg/dL、Cr 1.2 mg/dL、CRP 15 mg/dL 以上、ASO (anti-streptolysin O antibody) 44 IU/mL、ASK (anti-streptokinase antibody) 160x. (倍)、各種ウイルス (単純ヘルペス、水痘-帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウィルス、サイトメガロウイルス) 抗体価に有意な所見なし。細菌学的検査: 背部の小膿疱・血液より一般細菌の検出なし。咽頭: 常在菌のみ。左足背部: *Streptococcus pyogenes* (Group A) 検出。心電図および胸部レントゲン検査にて異常なし。

(入院後経過及び治療) : 入院時の臨床所見で足背部の蜂窩織炎は深部へ進展する可能性が危惧されたため、入院時よりホスホマイシンの点滴、さらに翌日からヒト免疫グロブリン製剤の投与を開始した。全身の皮膚の潮紅は第 2 病日目より消退しはじめ、また、小膿疱も乾燥傾向を示し、第 5 病日目には解熱し、所々に落屑がみられた。その後、蜂窩織炎の発赤・腫脹も軽快傾向を示した。第 15 病日目には全身の発疹は軽度の色素沈着を残して軽快した。

(入院時病理組織所見) : 背部の小膿疱を含む紅斑では軽度の表皮肥厚があり、表皮内にリンパ球の浸潤がみられる。角層下には膿疱が認められた。また、真皮では上層の浮腫と血管周囲性に好中球、リンパ球、好

酸球の浸潤を認めた。

(臨床診断) : 急性汎発性発疹性膿疱症

(原因医薬品の検討) : フロモキシセフナトリウムのパッチテストを施行した。

フロモキシセフナトリウム貼付部に 48 時間後に ICDRG 基準で (2+) の所見がみられ陽性と判断した。

・フロモキシセフナトリウムの薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST)

入院第 5 病日 153% (S. I. 値) : 陰性

入院第 24 病日 336% (S. I. 値) : 陽性

以上よりフロモキシセフナトリウムによる急性汎発性発疹性膿疱症であることが確定した。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

急性汎発性発疹性膿疱症は過去にすでに原因医薬品に感作されている患者に生じることが多いため、抗菌薬による接触皮膚炎の既往がある場合には、投与時に注意する必要がある。

8. 引用文献・参考資料

- 1) 橋本公二 : Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成 14 年度総括研究報告(2002)
- 2) Baker H et al : Generalized pustular psoriasis: A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 80:771-793(1968)
- 3) Roujeau J-C et al: Acute generalized exanthematous pustulosis: Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127:1333-1338(1991)
- 4) Sidoroff A et al: Acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 28:113-119(2001)
- 5) 塩原哲夫: ウイルス感染症と薬疹の鑑別. *MB Derma* 43:51-58 (2000)
- 6) Choen AD et al: Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 40:458-461(2001)
- 7) Beltraminelli HS et al : Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature.*Br J Dermatol* 152:780-783(2005)
- 8) Kardaun SH et al: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol* 55:S21-23(2006)

- 9) Watsky KL. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: The role of patch testing. *Arch Dermatol* 135:93-94(1999)
- 10) 堀田隆之,他: フロモキシセフナトリウムによる Acute generalized exanthematous pustulosis. *皮膚臨床* 44:1405-1409(2002)
- 11) 南光弘子: 本邦における有害薬物反応 (ADR) と重症薬疹-過去5年間に認定された皮膚障害の概要-. *日皮会誌* 115:1155-1162 (2005)
- 12) 飯島正文: Stevens-Johnson 症候群. 最新皮膚科学大系,第5巻,玉置邦彦, 他編,中山書店,東京,pp36-46 (2004)
- 13) 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成17年度総括研究報告(2005)
- 14) Kawaguchi M et al: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by salazosulfapyridine in a patient with ulcerative colitis. *J Dermatol* 26: 359-362(1999)
- 15) 小鍛冶知子,他: Acute generalized exanthematous pustulosis. *臨皮* 56:47-52(2002)
- 16) Smith K et al: Do the physical and histologic features and time course in acute generalized exanthematous pustulosis reflect a pattern of cytokine dysregulation? *J Cutan Med Surg* 7:7-12(2003)
- 17) Britschgi M et al: Acute generalized exanthematous pustulosis:a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2:325-331(2002)
- 18) 狩野葉子: 急性汎発性発疹性膿疱症. *アレルギー・免疫* 14:436-440(2007)

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りないことに留意。
- 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（MedDR A/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	急性全身性発疹 性膿疱症	塩酸テルビナフィン	6
		アモキシシリン	4
		セファゾリンナトリウム	2
		消風散	1
		カンデサルタンシレキセチル	1
		クラリスロマイシン	1
		クロタミトン	1
		コンドロイチン硫酸・鉄コロイド	1
		サラゾスルファピリジン	1
		スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	1
		エチゾラム	1
		セフジニル	1
		セフトリアキソンナトリウム	1
		ドリスタンL2	1
		フロモキセフナトリウム	1
		ポリマッククリーム	1
		ランソプラゾール	1
		リン酸クリンダマイシン	1
		リン酸ジメモルファン	1
		塩酸ジルチアゼム	1
		塩酸セフカペンピボキシル	1
		アジスロマイシン水和物	1
			合計

平成19年度	急性全身性発疹 性膿疱症	非ピリン系感冒剤	2
		アセトアミノフェン	2
		デムコAローション	2
		アモキシシリン	2
		アロプリノール	2
		アモキサピン	1
		エトドラク	1
		カルボシステイン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		セファゾリンナトリウム	1
		セフジトレンピボキシル	1
		セフトジジム	1
		イブプロフェン	1
		ピアペネム	1
		ピラジナミド	1
		プフェキサマク	1
		リン酸クリンダマイシン	1
塩酸オロパタジン	1		
塩酸ジルチアゼム	1		
合 計	24		

※ 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 PT (基本語) の「急性汎発性発疹性膿疱症」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「重症皮膚副作用 (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、本症状を含めた皮膚の重篤副作用を包括的に検索することができる (「急性汎発性発疹性膿疱症」は狭域検索用語)。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 急性汎発性発疹性膿疱症	Acute generalised exanthematous pustulosis
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) AGEP 中毒性膿疱性皮疹	AGEP Toxic pustuloderma

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

末梢神経障害

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

- ・ 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/>

末梢神経障害

英語名 : peripheral neuropathy

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。

末梢神経は脳や脊髄から出て手や足の筋肉や皮膚などに分布し、運動や感覚を伝える“電線”のような働きをします。手や足のしびれ感や脱力などを生じる「末梢神経障害」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。主に高脂血症治療薬、抗悪性腫瘍薬、抗ウイルス薬、抗結核薬などでみられることがあるので、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。

「手や足がピリピリとしびれる」、「手や足がジンジンと痛む」、「手や足の感覚がなくなる」、「手や足に力がはまらない」、「物がつかみづらい」、「歩行時につまずくことが多い」、「イスから立ち上がれない」、「階段を昇れない」など

1. 末梢神経障害とは？

末梢神経には、全身の筋肉を動かす運動神経、痛みや触れた感触などの皮膚の感覚や関節の位置などを感じる感覚神経、血圧・体温の調節や心臓・腸など内臓の働きを調整する自律神経があります。末梢神経障害（ニューロパチーと呼ばれることもあります）は、これらの神経の働きが悪いために起こる障害のことです。主な症状は、「手や足の力が入らない」、「物をよく落とす」、「歩行やかかけ足がうまくできない」、「立ち上がりがかまきできない」、「足先が垂れてつまずきやすい」などの運動障害、手や足が「ピリピリとしびれる」、「ジンジンと痛む」、「感覚がなくなる」などの感覚障害、「手や足の皮膚が冷たい」、「下半身に汗をかかない」などの自律神経障害などです。

副作用として「末梢神経障害」を起こす医薬品は、高脂血症治療薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬“スタチン系”）、抗悪性腫瘍薬（ビンクリスチン、パクリタキセル、シスプラチンなど）、抗ウイルス薬（抗HIV薬）、抗結核薬（イソニアジド、エタンブトール）などが知られています。

（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）

（末梢神経障害の一つにギラン・バレー症候群という病気がありますが、別マニュアルとして作成していますので、そちらを参照してください）

2. 早期発見と早期対応のポイント

（1）手や足のしびれ感や痛みなどの異常感覚で始まることが多く、進行性に悪化します。

医薬品による末梢神経障害は、医薬品を服用してしばらく経過した後、手や足、特に両方の足先の「しびれ感・痛み・ほてり」、「感覚が鈍い」などの感覚障害が起こります。次第に足先から上方に広がり、膝下全体から手、腕、腹・胸にまで及ぶこともあります。多くは両方の足や手の感覚障害が起こりますが、片方だけのこともあります。また、「筋肉に力が入らない」、「手や足が動きにくい」

などの運動麻痺もみられ、初期には手や足の軽い麻痺であったとしても、徐々に悪化して起立や歩行ができなくなり、ごくまれですが「物を飲み込みにくい」や「呼吸が苦しい」などの強い症状が起こることもあります。

(2) 早期発見による原因薬剤の減量・中止が唯一の治療法である場合が多く、迅速な対応が必要となります。

上記のような症状が出た場合は、感覚障害や運動麻痺が軽い状態のうちに担当医に連絡してください。症状が徐々に悪化して運動麻痺やしびれ感・痛みなどが強い場合には、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経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

医薬品を服用してしばらく経過後に、手や足のしびれ感、痛みなどの異常感覚で始まることが多い。多くは慢性的な感覚障害主体の末梢神経障害で発症するが、薬剤あるいは服用量によっては急速に起こる場合もある。また、感覚障害と同時に四肢末梢の運動麻痺がみられることもある。

(2) 副作用の好発時期

服用後早期に出現する場合と長期経過してから発症する場合がある。通常、発症までに数週から数ヶ月以上を要する。

(3) 患者側のリスク因子

基礎疾患に糖尿病や遺伝性ニューロパチー、慢性アルコール中毒などの末梢神経障害を有する場合には、薬剤性末梢神経障害のリスクが高まる。また、腎不全、悪性腫瘍などの全身性疾患に罹患している場合も重大な神経症状が起こりやすい。

(4) 推定原因医薬品

末梢神経障害を引き起こすとされる薬剤は多数存在する（別表参照）

(5) 医療関係者の対応のポイント

a) 薬剤の減量または中止

薬剤性末梢神経障害は、薬剤の1回投与量や総投与量が多いほど出現しやすく、薬剤の用量規制因子となるため原疾患の治療に対して大きな影響を与える。薬物治療中に末梢神経障害が生じた場合、原疾患の状況により異なるが、原因薬剤の減量あるいは中止を考慮する。特に、重篤な末梢神経障害を呈した場合、回復も遅く高度の後遺症が残ることがあるため、直ちに薬剤を減量あるいは中止する必要がある。また、薬剤中止後も症状が2～3週間の経過で一過性に悪化する場合（coasting）もあり、注意する必要がある。その後、薬剤の中止により徐々に改善がみられる。

b) 早期発見に必要な検査項目

神経伝導検査において感覚神経および運動神経伝導速度の低下、活動電位の低下・消失などが認められる。必要があれば、ギラン・バレー症候群（GBS）や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）の鑑別のため髄液検査を行う。一般的に、GBSやCIDPでは髄液蛋白が増加し、薬剤性末梢神経障害で

は髄液蛋白は正常ないし軽度増加となる。臨床症状・末梢神経伝導検査・髄液所見を参考に総合的に判断する。また、糖尿病、尿毒症、膠原病（血管炎症候群を含む）、ビタミンB1欠乏などの末梢神経障害を併発する疾患の鑑別のため、血糖値、HbA1c、糖負荷試験、腎機能検査、CRP、血沈、血中ビタミンB₁値なども必要となる。

2. 副作用の概要

薬剤性末梢神経障害は、手や足のしびれ感など日常よくみられる症状で発症することが多く、原因となる薬剤も多彩である。他の神経症状との鑑別が容易でないことも多く、薬剤による末梢神経障害の存在が見逃されることもまれではない。また、原因薬剤の投与を続けると神経症状が進行し、投与を中止しても症状の回復が不十分なこともある。一方、抗悪性腫瘍薬や抗HIV薬などによる薬剤性末梢神経障害の場合、原因薬剤の中止が原疾患の治療に大きな影響を与えるため中止が困難な場合もある。以下に各項目に分けて概略を述べる。

(1) 臨床症状

- a) 感覚障害：薬剤性末梢神経障害では、手や足のしびれ感や痛みなどの感覚症状にて発症することが多く、感覚障害が主体となる。四肢の遠位部優位に障害され、自発的なしびれ感や疼痛、錯感覚（外界から与えられた刺激とは異なって感ずる他覚的感覚）、手袋・靴下型の感覚障害（触覚、温痛覚・振動覚などの感覚鈍麻や異常感覚）がみられる。
- b) 運動障害：感覚障害に加えて、進行例では四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力低下がみられ、弛緩性の麻痺を呈する。四肢の腱反射の低下や消失（遠位部ほど顕著）がみられる。
- c) 自律神経障害：感覚障害や運動障害ほど目立たないが、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧などがみられることがある。

(2) 臨床検査値

- a) 血液、生化学、血清学的検査：特異的異常は生じないのが普通であるが、糖尿病、尿毒症、膠原病など末梢神経障害を呈する疾患の原因検索には重要な検査である。
- b) 髄液検査：通常は正常なことが多いが、軽度の蛋白増加や細胞数増加をみることがある。
- c) 末梢神経伝導検査：異常所見が最も出現しやすい。脱髄型の末梢神経障害では感覚神経、運動神経の両方あるいは一方の伝導速度が低下する。また、軸索型の場合は、伝導速度の低下は一般に軽度で、むしろ活動電位の低下が優位となる。薬剤性末梢神経障害では軸索型の障害をとるものが多い。

臨床症状の回復にやや遅れて、伝導検査所見が回復する。

d) 針筋電図：脱神経や神経再生を示す神経原性パターンがみられる。

(3) 病理所見

薬剤性末梢神経障害では神経生検は行わないことが多く、症状が高度で他の末梢神経疾患との鑑別が必要な場合のみ腓腹神経生検を実施する。腓腹神経生検では、有髄神経線維の脱落と軸索変性所見などがみられることが多いが、原因薬剤や発症機序により異なる。個々の医薬品ごとの特徴を参照のこと。

(4) 発症機序

一般に、末梢神経障害の発症機序には、病理組織学的障害による分類にて、軸索障害 (axonopathy)、神経細胞体障害 (neuronopathy)、髄鞘障害 (myelinopathy) に分けられる (図1)。薬剤による末梢神経障害の分類、臨床症状、発症機序の概略を表1に示す。

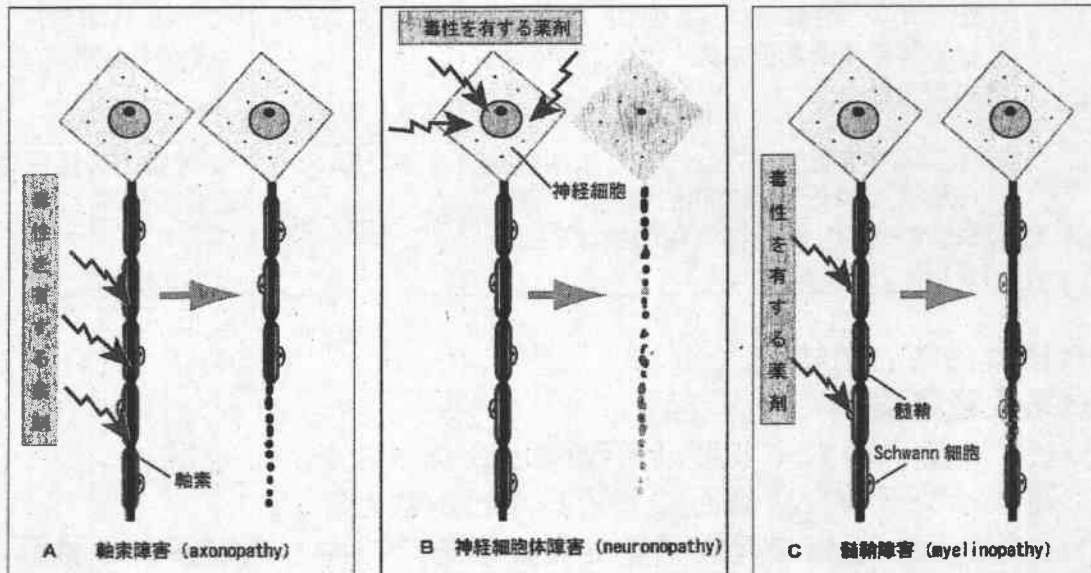


図1. 薬剤性末梢神経障害の発症機序の模式図

- A. 軸索障害 (axonopathy) : 軸索が一次的に障害され、神経細胞体が比較的保たれる。二次的に髄鞘が障害される。
- B. 神経細胞体障害 (neuronopathy) : 神経細胞体が一次的に障害され、軸索や髄鞘が障害される。
- C. 髄鞘障害 (myelinopathy) : 髄鞘、すなわち Schwann 細胞が一次的に障害され、軸索と神経細胞体は保たれる。節性脱髄所見を呈する。

表1. 薬剤による末梢神経障害の分類と発症機序(文献1より一部引用改変)

	病態と臨床症状	原因となる薬剤例	想定されている発症機序
Axono- pathy 軸索障害	遠位逆行性軸索変性(distal retrograde axonal degeneration、dying-back neuropathy)の様式が多い。神経毒性物質より末梢神経の軸索が多数の部位で障害を受け、軸索変性が末端から細胞体に向かって逆行性に進行する。軸索の発芽により遠位部に向かって再生し、回復が見込まれる。 手袋-靴下型の感覚障害や遠位優位の筋萎縮を呈する。	パクリタキセル ビンクリスチン コルヒチン	・微小管阻害作用による軸索輸送障害
		HMG-CoA 還元酵素阻害薬	・Coenzyme Q10 低下による抗酸化作用の減弱 ・Selenoprotein 生成抑制による構造保持障害 ・ホメオスタシスの破綻
Neurono- pathy 神経細胞体障害	後根神経節が障害されるため、主に感覚障害を呈する。軸索や髄鞘の再生がみられず、回復は悪い。 顔面や体感などの軸索長の短い神経も障害されることも多い。	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	・Bax 蛋白や cytochrome c などが関連するミトコンドリア障害による後根神経節のアポトーシス
Myelino- pathy 髄鞘障害	髄鞘が障害されるが、軸索は保存されるため早期に薬剤を中止すれば、回復は良好である。 運動障害を呈することが多い。末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを示す。感覚障害は軽微なことが多い。	アミオダロン	・Schwann 細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積
		タクロリムス インターフェロン- α	・T 細胞系の活性化による自己免疫機序

(5) 医薬品ごとの特徴²⁾⁻⁸⁾

a) 抗悪性腫瘍薬

(1) ビンカルカロイド製剤：硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンデシン、酒石酸ビノレルビンなど

①臨床症状：手指の異常感覚で発症する。アキレス腱反射の減弱ないし消失が初期からみられる。多くは四肢遠位部の障害が主体となり、痛覚や触覚が位置覚に比して強く障害される。高用量を投与すると、投与早期から発症し、感覚障害の程度もより高度となる。手の動きにくさ、運動後の下肢の筋痙攣が運動症状の初期にみられる。筋力低下は手指や手首の伸筋、足の背屈が障害されやすい。7~10日の経過で急速に進行することもある。時に歩行不能となることもある。運動障害に引き続きイレウス、便秘、尿閉などの自律神経障害が起こることがある。薬剤の投与中止により、神経症状は障害の高度な例を除き徐々に回復する。発症の初期で中止すれば筋力低下は急速に回復し、異常感覚も中止後4週以内に軽快する。

- ②発症時期：投与後2ヶ月以内に発症する。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導速度(SCV)は正常か軽度低下のみで、活動電位(SNAP)が低下する。これらの所見は臨床症状に先行して出現することもある。
- ④神経生検所見：軸索変性所見を呈する。
- ⑤発症機序：ビンカルカロイドは末梢神経の微小管と結合し、チューブリンの重合が阻害され、軸索変性が起こるとされる。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害される。速い軸索流を障害し、微小管の崩壊、ニューロフィラメントの蓄積などを起こす。障害された軸索に対して軸索の修復や再生を障害する。

(2) パクリタキセル

- ①臨床症状：用量依存性の感覚性ニューロパチーをきたす。手指のしびれ感で発症することが多い。四肢遠位部優位の焼けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調、自律神経症状などを起こし、筋力低下は軽度である。
- ②発症時期：高用量で使用した場合は、初回投与後1~3日程度で発症することある。
- ③発症機序：パクリタキセルはチューブリンに結合し、非可逆性に微小管重合を促進し、異常微小管束を形成することにより正常の軸索輸送が障害される。

(3) 白金製剤

●シスプラチン

- ①臨床症状：四肢末梢の手袋靴下型の軽度のしびれ感で発症する。総投与が増加するにつれ、亜急性にしびれ感、痛み、異常感覚が近位部に広がり、不可逆性となる。腱反射が消失し、深部感覚が高度に障害される。運動機能は通常は障害されない。他の抗悪性腫瘍薬との併用にて障害が起こりやすい。投与中止後でも数週間は進行性に悪化することがある。聴力障害(高音難聴)、耳鳴も合併しやすい。
- ②発症時期・発症要因：症状は静脈内投与1~7回後に出現しやすく、その後数週以上にわたり進行する。用量依存的で総用量が250~500 mg/m²(体表面積)で神経毒性が出現し、900 mg/m²で50%、1,300 mg/m²で100%に起こるとされる⁹⁾。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位(SNAP)が低下ないし消失する。運動神経伝導検査は正常なことが多い。
- ④神経生検所見：大径有髄神経線維の脱落と急性の軸索変性像を認める。
- ⑤発症機序：軸索変性のパターンを呈する。シスプラチンは腫瘍細胞のDNA

と結合して DNA 合成を阻害し、それに引き続きアポトーシスを引き起こすことにより抗腫瘍活性を示す。後根神経節ニューロンも同様の機序で障害され、感覚優位の障害が生じると推定されている。神経細胞死は細胞増殖サイクルの DNA 合成準備期 (G1 期) のリエントリー異常により起こり、動物実験では nerve growth factor (NGF) の投与による神経細胞死の減少が報告されている¹⁰⁾。

●オキサリプラチン^{11), 12)}

- ①急性症状：本剤の投与直後から 1、2 日以内に、ほとんど全例 (85~95%) の症例に手、足や口唇周囲部等の異常感覚 (末梢神経症状) があらわれる。また、1~2% の症例では、呼吸困難や嚥下障害を伴う咽頭喉頭の絞扼感 (咽頭喉頭感覚異常) があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。発症機序は、神経細胞の細胞膜にて oxalate と Ca がキレートを形成し、Na チャネル流入を阻害することによるとされている。
- ②慢性症状：シスプラチンによる末梢神経障害と同様の症候を呈し、四肢末梢のしびれ感、感覚低下、腱反射の低下などを認める。症状が高度になると感覚性運動失調を呈することもある。薬剤中止により 80% の症例では一部症状の改善がみられ、40% の症例で 6~8 ヶ月後には完全に回復する。後根神経節細胞にオキサリプラチンが蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることにより起こる。

●カルボプラチン¹³⁾

カルボプラチンによる末梢神経障害は、他の白金製剤であるシスプラチンやオキサリプラチンに比べて神経障害の程度が軽く、発症頻度も 4~6% と少ないとされている。カルボプラチンによる末梢神経障害を起こすリスク要因としては、65 歳以上の患者や以前シスプラチンの治療歴のある患者に多いとされている。また、カルボプラチンではシスプラチンの副作用でよくみられる聴力障害は起こりにくい。

(4) ボルテゾミブ¹⁴⁾

- ①臨床症状：四肢末梢の手袋靴下型のしびれ感、痛みで発症する。腱反射が消失し、深部感覚も障害される。運動機能は下肢遠位が軽度障害されるが、中等度~高度障害される例も存在する。末梢神経障害は約 35% の症例で発症する。

- ②発症時期・発症要因：発症時期は、1.0 mg/m² あるいは 1.3 mg/m² を週 2 回、2 週を 1 サイクルとして、総量 30 mg/m² (約 5 サイクル) 位で発症する。基礎疾患として悪性腫瘍による栄養障害、糖尿病、慢性アルコール中毒患者で発症の危険性が高い。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、感覚神経活動電位 (SNAP) や運動神経活動電位 (CMAP) の低下および感覚神経伝導速度、運動神経伝導速度の軽度の低下がみられる。
- ④発症機序：ボルテゾミブは、細胞内に存在する酵素複合体「プロテアソーム」を阻害することで抗骨髄腫細胞作用を発揮する。プロテアソームは、細胞内で不要となったタンパク質を分解する酵素であり、細胞周期に重要な役割を担っていることが判明している。ボルテゾミブの末梢神経障害の発症機序は十分に解明されていないが、後根神経節細胞におけるボルテゾミブ蓄積による代謝障害、ミトコンドリアを介した Ca⁺⁺ホメオスターシスの機能障害、neurotrophin の機能障害などが発症に関与すると言われている。
- ⑤末梢神経障害出現時の対応：末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について 本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。(ベルケイド注射用 3mg (ヤンセンファーマ株式会社) 添付文書情報より

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

- ・疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (知覚異常、脱力又は反射消失) :
用法・用量変更の目安 なし
- ・疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (日常生活に支障をきたさない程度の機能障害) : 用法・用量変更の目安
1. 3mg/m² の場合 1. 0mg/m² へ減量 又は
1. 0mg/m² の場合 0. 7mg/m² へ減量
- ・疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (日常生活に支障をきたす機能障害) :
用法・用量変更の目安
回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0. 7mg/m² に減量した上で週 1 回投与に変更
- ・Grade 4 (障害をきたす感覚性ニューロパチー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパチー) : 用法・用量変更の目安 投与中止。

b) 抗結核薬

(1) イソニアジド

- ①臨床症状：初発症状は足のしびれ感やちくちくした痛みなどの感覚障害が起こり、進行すると筋力低下や歩行障害が出現する。下腿の痛みもよ

くみられる。四肢末梢の触覚や温痛覚の低下、振動覚低下がみられ、遠位部の腱反射が減弱する。重症例では遠位部の筋力低下や筋萎縮もみられる。服用中止後の回復は、軽症例では早い、重症例では数ヶ月から数年以上を要する。時に重篤な視神経障害も出現する。

- ②発症時期・発症要因：神経症状は低用量の場合は6ヶ月後、高用量の場合は2、3ヶ月以内に出現する。常用量服用者(3~5 mg/kg/日)の2%、6mg/kg/日服用者の17%で末梢神経障害が出現する。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位(SNAP)が低下ないし消失する。運動神経伝導検査では軽度な異常所見を呈することが多い。
- ④病理所見：有髄神経線維、無髄神経線維の両方に病変が及び、軸索変性が主体となる。遠位性の軸索変性像を認め、dying-back neuropathyの形態をとり、大径有髄線維がより強く障害される。剖検では末梢神経と脊髄後索の両方に病変を有する。
- ⑤発症機序：イソニアジドは、ビタミンB₆群のリン酸化に必要な pyridoxal phosphokinase を阻害すること、および pyridoxal phosphate とキレートを形成することにより、体内のピリドキシン(ビタミンB₆)不足状態を生じる。ピリドキシンの補充により末梢神経障害の予防が可能である。
- ⑥治療：副作用が発症時にはビタミンB₆製剤を投与する。一般的にイソニアジド投与時には、末梢神経障害の予防のためビタミンB₆製剤を併用する。

(2) エタンブトール

- ①臨床症状：最も重篤な副作用は視神経障害である。初発症状は足のしびれ感やちくちくした痛みなどの感覚障害で、視力障害に先行して起こることもある。手指の巧緻運動障害を呈することもある。足の位置覚や振動覚の低下、アキレス腱反射の減弱ないし消失がみられる。筋力低下はまれであるが、重症例では筋萎縮を呈することがある。末梢神経障害は服用中止により回復するが、視神経障害の回復はさまざま、特に重症例では回復が悪い。
- ②発症時期・発症要因：20 mg/kg/日を長期服用した患者では末梢神経障害が起こる。特に、高齢者、慢性アルコール中毒、糖尿病、腎移植患者などに起こりやすい。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査にて、伝導速度の軽度低下、活動電位(SNAP)の低下が報告されている。
- ④動物実験：坐骨神経の非特異的軸索変性と視神経の軸索の膨化がみられる。

c) 抗原虫薬：メトロニダゾール

- ①臨床症状：一般的な副作用は、頭痛、嘔気、口内乾燥症、金属味、時に嘔吐、下痢、腹部不快感である。長期服用により神経毒性が起こり、脳症、小脳失調、けいれんなどを起こす。大量投与により感覚優位の末梢神経障害が起こる。神経症状は、四肢遠位部（手袋靴下型）のしびれ感、異常感覚、ちくちくした痛みなどの感覚障害で、視力障害に先行して起こることもある。アキレス腱反射の減弱ないし消失がみられる。手指の巧緻運動障害を呈することもある。通常薬剤中止後、数週～数ヶ月で改善するが、時に数年以上持続することもある。
- ②発症時期・発症要因：1,200 mg/日、2～4週では症状はないが、末梢神経伝導検査異常を起こす。小児クローン病（適応外）の長期服用患者の85%で神経学的所見や神経伝導検査異常を呈した。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位（SNAP）が低下ないし消失する。運動神経伝導検査は軽度な異常所見を示すことが多い。
- ④病理所見：有髄神経線維、無髄神経線維の両方に病変が及び、軸索変性が主体となる。
- ⑤発症機序：RNA と結合することにより神経細胞の蛋白合成の障害やビタミンB₁の拮抗作用などが推定されている。

d) HIV 感染症治療薬：逆転写酵素阻害薬（Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors：NRTIs）：ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン、ラミブジンなど。

- ①臨床症状：ザルシタビンは、有痛性の感覚性遠位性多発ニューロパチーを併発する。主な症状は、急激に生じる足の灼熱痛やうずくような痛みで、不快感が強く、日常生活に支障をきたす。痛みが続いて、しびれ感や異常感覚が出現し、時に筋痙攣や足背屈の筋力低下を伴う。末梢部の触覚によるアロディニア（通常では痛みを引き起こさない刺激によって生じる痛み）を伴う温度覚や触覚の低下がみられるが、振動覚は比較的保たれる。アキレス腱反射は消失するが、他の腱反射には異常を認めないことが多い。薬剤中止後、一過性に悪化するが75%の患者で軽快する。
- ②発症時期・頻度：ザルシタビン0.06mg/kgを4時間ごとに12週間投与した場合に、約2ヶ月後に末梢神経障害が出現することがある。頻度は1回投与量0.005mg/kgの低用量の場合、33%の患者に出現する。低用量の投与でも発症リスクの高い患者は、糖尿病、慢性アルコール中毒、過去に逆転写酵素阻害薬の治療の既往のある患者などである。
- ③電気生理学的検査：高用量投与の患者では、感覚神経伝導検査にて下肢の活動電位（SNAP）が低下ないし消失するが、運動神経伝導検査やF波は正常なことが多い。

- ④発症機序：神経毒性のメカニズムは、ミトコンドリア機能障害による。逆転写酵素阻害薬は、ミトコンドリアの DNA 複製に必要な酵素である γ -DNA polymerase を選択的に阻害する。それによりミトコンドリア DNA が減少し、ミトコンドリア DNA にコードされた酵素も減少する。

e) 高脂血症治療薬：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン）¹⁵⁾

①臨床症状：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は骨格筋障害が広く認知されているが、末梢神経障害も出現する。四肢末梢の疼痛、異常感覚、感覚低下と脱力を主徴とした多発ニューロパチーが出現する。感覚低下は表在感覚のみならず深部感覚にも及び、筋力低下もみられる。腱反射は全般的に低下する。服用中止後、数ヶ月で軽快する。

②発症時期：服用後数日から数週で出現する例から年余にわたる期間で出現する例まで、発症時期は一定しない。

③頻度：50 歳以上の群において年間 2,200 例のスタチン使用毎に 1 例の末梢神経障害が加わるとの報告がある。

④電気生理学的検査：軸索変性が示唆される。

⑤神経生検：大径ならびに小径線維の脱落、特に小径線維の障害が起こる。

⑥発症機序：スタチンの神経筋障害のメカニズムは明らかでないが、いくつかの仮説が提唱されている。①細胞内ユビキノン (coenzyme Q10) の低下に伴うミトコンドリア機能障害、抗酸化作用の減弱、②細胞内ファルネゾール/ゲラニルゲラゾール低下に伴う蛋白のプレニル化修飾の減少に関与するアポトーシスの誘導、③セレン含有蛋白 (selenoprotein) 生成抑制による構造保持障害、④グルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシン還元酵素などの不足による神経細胞のホメオスターシスの破綻、などの仮説があり、軸索変性に関与するとされている。

f) 抗てんかん薬：フェニトイン

①臨床症状：一時的な過剰投与あるいは長期投与により眼振、小脳失調、歯肉増生などの症状がみられるが、軸索型感覚運動性多発ニューロパチーも起こることがある。過剰投与により内服後数時間以内の急性に発症し、減量あるいは中止で改善する可逆性の感覚運動性多発ニューロパチーがまれにみられる。また、長期投与例では慢性に経過する四肢末梢のしびれ感や振動覚の低下などの多発ニューロパチーが起こる。四肢遠位部のしびれ感・感覚鈍麻・軽度の筋力低下、下肢の腱反射の消失、歩行失調などがみられる。無症候の症例で、下肢の腱反射の消失、振動覚の低下のみを認める場合もある。薬剤中止により症候はゆっくり回復する。

- ②発症時期・要因：急性発症の場合、内服後数時間以内に起こることもあるが、多くは慢性発症である。10年以上の治療歴や血中濃度の高値（20 $\mu\text{g/mL}$ 以上）が末梢神経障害と関連するとの報告もある。
- ③電気生理学的検査：急性発症の場合、感覚神経伝導速度の低下を呈するが、可逆性である。慢性の症例では、感覚神経および運動神経伝導検査にて軽度の伝導速度の低下、活動電位の低下を認める。
- ④神経生検：30年以上に及ぶフェニトインの治療歴を有し、末梢神経症候を呈する患者において大径有髄神経線維の脱落、軸索の萎縮、二次性脱髄を認めたとの報告がある。

g) 免疫抑制薬：タクロリムス

- ①臨床症状：末梢神経障害の副作用はごくまれであるが、多巣性の感覚運動性ニューロパチーが起こり、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）に類似した症候を呈する。タクロリムス投与後2～10週で非対称性感覚運動性ニューロパチーが出現するとの報告がある。その後、対称性となり、びまん性に腱反射消失、四肢遠位部の感覚障害がみられる。髄液蛋白が増加し、回復はゆっくりではあるが血液浄化療法あるいは免疫グロブリン療法で改善する。タクロリムスが高用量となった場合に脳症を併発して、さらに高度の四肢麻痺、顔面筋麻痺、腱反射低下を呈し、投与中止により数日で改善した例もある。
- ②発症時期：服用後8日～10週で発症した報告がある。
- ③電気生理学的検査：多巣性、脱髄性、感覚運動性ニューロパチーのパターンを示す。
- ④神経生検：高度の脱髄および有髄線維の脱落を伴う軸索変性を示す。
- ⑤発症機序：タクロリムスにより胸腺細胞のアポトーシスが抑制されT-cellサブセットが変化するために循環する免疫系細胞が増加すること、および末梢神経のミエリン抗原に対するT-cell活性の増強が起こるため、と推定されている。

h) 痛風治療薬：コルヒチン

- ①臨床症状：ミオパチー（筋障害）が前景にたち、神経筋障害を生じる。四肢近位筋の筋力低下、腱反射消失、四肢遠位部のしびれ感、痛覚、振動覚の軽度低下、筋痛などがみられる。血清CKが上昇し、多発筋炎や尿毒症性ミオパチー・ニューロパチーと誤診しやすい。薬剤終了後、筋力低下、高CK血症は軽快するが、軽度の末梢神経症状は残りやすい。
- ②発症時期：亜急性（1、2週以上）～慢性（数ヶ月）の経過で発症する。
- ③電気生理学的検査：軽度の軸索変性所見を呈し、感覚および運動神経伝導検査にて、活動電位が軽度低下する。針筋電図検査にて、低振幅、短

潜時、多相性の運動単位電位を呈する筋原性変化を示す。

- ④神経・筋生検所見：軽度から高度の有髄神経線維の脱落および軸索再生像を呈する軸索変性所見を認める。また、筋生検では空胞性ミオパチー (vacuolar myopathy) 像を認める。
- ⑤発症機序：コルヒチンはチューブリンに結合性を有するため、微小管の形成が阻害される。これにより筋では筋管細胞や筋芽細胞の生成が抑制され、長軸方向の筋骨格の維持ができなくなる。末梢神経の軸索では微小管に関連した軸索輸送の障害が生じる。

i) 抗不整脈薬：アミオダロン

- ①臨床症状：亜急性から慢性に発症する末梢優位の対称性の感覚運動性ニューロパチーを呈する。中には、近位部優位で非対称性の発症や運動主体のニューロパチーを呈することもある。進行は速く、ギラン・バレー症候群様の症候を呈することもある。手袋靴下型感覚障害、腱反射低下、失調性歩行などがみられることがある。薬剤の減量や中止で軽快することが多いが、回復には数週から数ヶ月を要する。その他、ミオパチー、振戦、運動失調、視力障害、ミオクローヌスなどがみられることがある。髄液検査では、細胞数は正常で、蛋白は正常あるいは軽度の増加がみられる。
- ②発症時期：一般的には、中等量～高用量で数ヶ月～数年の投与で発症するが、200mg/日の投与にて1ヶ月後に発症することもある。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、伝導速度の低下を認め脱髄所見が主体となる場合と活動電位の低下を認め軸索変性が主体となる場合がある。
- ④神経生検：軸索変性像が主体となる場合、節性脱髄像が主体となる場合、両者が混在する場合がある。
- ⑤発症機序：アミオダロンの末梢神経障害の機序は不明であるが、シュワン細胞内にライソゾーム封入体が認められ、ラットの投与実験では低濃度では脱髄所見が、高濃度では軸索変性所見が認められている。また、末梢神経内ではアミオダロンおよびその代謝産物である desethylamidarone 濃度が 80 倍も高いという報告もあり、シュワン細胞内へのアミオダロンおよびその代謝産物の蓄積により、脱髄が生じる可能性が示唆されている。

j) インターフェロン製剤：インターフェロン α ¹⁶⁾⁻¹⁹⁾

- ①臨床症状：C型慢性肝炎の症例にインターフェロン α 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。また、非対称性に上肢や下肢の複数の末梢神経にしびれ感・

痛みや運動麻痺を呈する多発性単ニューロパチー、四肢に対称性にみられる多発ニューロパチー、急性の自律神経・感覚性ニューロパチーなど、さまざまな様式で発症することもある。症状の回復には1週間程度～数ヶ月まで症例により異なる。

- ②発症時期：投与1週間～11ヶ月で発症した報告がある。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、伝導速度の低下を認め脱髄所見が主体となる場合と活動電位の低下を認め軸索変性が主体となる場合がある。障害された神経の支配筋における針筋電図検査にて神経原性変化を認める。
- ④発症機序：インターフェロンあるいはインターフェロンにより誘導されたサイトカインの神経毒性作用や潜在的な免疫異常がインターフェロン投与により顕性化される可能性などが示唆されている。また、C型肝炎関連血管炎における多発性単ニューロパチー型の末梢神経障害の増悪や発症の報告もある。
- ⑤治療：副腎皮質ステロイドのパルス療法や経口投与が有効なことがある。

(6) 副作用発現頻度

副作用発現の頻度は、ごくまれに出現するものから高頻度に起こるものまで薬剤により異なる。全末梢神経障害の外来患者の中で2～4%が薬剤性末梢神経障害と言われている²⁰⁾。下記には医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の添付文書情報より検索した末梢神経障害およびニューロパチーの発症頻度を記載する(2007年現在)。

(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

a) 末梢神経障害の頻度(頻度の%が記載がある医薬品のみ)

パクリタキセル(42.60%)、サニルブジン(17.30%)、アタザナビル硫酸塩(8%)、ラミブジン(1～14%未満)、シスプラチン(1～10%未満)、カルボプラチン(1～10%未満)、塩酸イリノテカン(5%未満)、クラドリビン(5%未満)、ジダノシン(1～5%未満)、ジアフェニルスルホン(0.1～5%未満)、ビンデシン硫酸塩(0.1～5%未満)、ネダプラチン(0.1～5%未満)、ネビラピン(0.1～5%未満)、リトナビル(2%未満)、ザルシタビン(1%以上)、イマチニブメシル酸塩(1%未満)、ホスカルネットナトリウム水和物(1%未満)、エファビレンツ(1%未満)、シメチジン(0.1%未満)、イトラコナゾール(0.1%未満)、インターフェロンアルファ(0.1%未満)、メトロニダゾール(0.1%未満)

b) ニューロパチーの頻度(頻度の%が記載がある医薬品のみ)

ボルテゾミブ(感覚減退38.2%、末梢性感覚ニューロパチー20.36%、末梢性運動ニューロパチー11.8%)、ネララビン(21%)、ベバシズマブ(遺伝子組換え)(10%以上)、テモゾロミド(10%未満)、リバビリン(5%)

未満)、三酸化ヒ素製剤 (5%未満)、エムトリシタビン (2%未満)、ロピナビル・リトナビル配合剤 (2%未満)、フマル酸テノホビル ジソプロキシル (2%未満)、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤 (2%未満)、ダルナビル (1%未満)、レフルノミド (1%未満)、ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム (1%未満)、ラミブジン (0.8%)、塩酸デクスメトミジン (0.1%未満)、キヌプリスチン・ダルホプリスチン (0.1%未満)、インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (0.1%未満)、インターフェロンアルファ (BALL-1) (0.1%未満)

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

医薬品による末梢神経障害の判別基準というものは存在しないが、以下に副作用の判別のポイントを簡略に示す。

- (1) ある程度の期間にわたる薬剤の継続中に発症する両側の手や足のしびれ感、痛みなどの感覚障害を呈する。
- (2) 四肢の腱反射の減弱ないし消失、四肢遠位部の温痛覚、振動覚、位置覚などの低下、まれには筋力低下もみられる。
- (3) 神経伝導検査、特に感覚神経伝導検査にて伝導速度の低下あるいは活動電位の低下がみられる。
- (4) 原因薬剤の中止による症状の改善がみられる。ただし、軸索変性が起こった場合には回復には長期間が必要であり、不完全なことも多い。また、薬剤中止後も症状が通常2～3週間の経過で進行性に悪化する場合 (coasting) もあるので注意を要する。

4. 鑑別が必要な疾患と判別方法

末梢神経障害を呈する全ての疾患について判別が必要となる。糖尿病、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、栄養欠乏性ニューロパチー (ビタミン B1、アルコール性など)、膠原病に伴う血管炎性ニューロパチー、圧迫性末梢神経障害、尿毒症性ニューロパチーなど鑑別すべき疾患は数多い。また、筋疾患、脊椎疾患、脊髄疾患、閉塞性血管疾患などの疾患も鑑別が必要となる。以下に薬剤性末梢神経障害を起こす薬剤投与が必要な基礎疾患で、原病による末梢神経障害を呈する疾患について述べる。

(1) 癌性ニューロパチー (傍腫瘍性ニューロパチー) ²¹⁾

各臓器の悪性腫瘍の場合、抗癌剤による末梢神経障害と癌性ニューロパチーの鑑別が必要となる。癌性ニューロパチーおよび薬剤性末梢神経障害では、共に臨床症状は感覚障害を主体とした多発ニューロパチーを呈することが多く、鑑別は必ずしも容易ではない。薬剤性の場合、薬剤の中止による神経症状の改善をみることで、癌性ニューロパチーでは深部感覚障害が主体となることなどが鑑別点となる。また、傍腫瘍性ニューロパチーでは原疾患として

肺小細胞癌が多く、抗 Hu 抗体などの自己抗体を有することがある。

(2) HIV 感染症²²⁾

HIV 感染症に関連して起こる末梢神経障害と逆転写酵素阻害薬などの HIV 感染症治療薬による末梢神経障害が鑑別となる。HIV 感染症に関連して起こる末梢神経障害には、①遠位型優位多発ニューロパチー、②抗 HIV 薬によるニューロパチー、③びまん性浸潤性リンパ球症候群、④炎症性脱髄性多発ニューロパチー、⑤多発単ニューロパチー、⑥進行性多発神経根症、に大別される。遠位型優位多発ニューロパチーは、初発発症が両足の痛みであることが多く、四肢遠位部優位に出現する。びまん性浸潤性リンパ球症候群は、持続性末梢血 CD8 増加症と末梢神経に CD8 陽性 T 細胞浸潤がみられ、急性～亜急性の軸索型有痛性の多発単ニューロパチーないし左右対称性ニューロパチーを起こす。多発単ニューロパチーは、血管炎、水痘・帯状ヘルペスウイルス感染症、サイトメガロウイルス感染などが原因である。

5. 治療法

(1) 薬剤の中止・減量：原因薬剤の中止により多くは回復する。投与薬剤の中止が原則となるが、抗 HIV 薬核酸系逆転写酵素阻害剤による末梢神経障害では HIV 治療における同薬剤の必要性を考えると、一律に投与を中止するのは難しい。

(2) 副作用予防のための治療

イソニアジド：末梢神経障害の予防のためビタミン B₆ 製剤を併用する。

(3) 末梢神経障害に対する対症療法

向神経ビタミン B 群 (B₁、B₆、B₁₂) などの製剤を対症療法的に用いることもある。

6. 典型的症例

【症例 1】30 歳代、男性²³⁾

使用薬剤：サニルブジン (d4T) / ラミブジン (3TC) / リトナビル (RTV) / サキナビル (SQV)

主 訴：両下肢の感覚および筋力の低下。

既往歴：肺結核、口腔内カンジダ症。

現病歴：口腔内カンジダ症を契機に HIV 感染症が判明した。翌年 3 月より d4T / 3TC / RTV / SQV により HIV 治療 (HAART) を開始し、その 2 週間後に両下肢に感覚低下を認めた。HIV は CD4 44.8、ウイルス量 400 copies/dL とコントロールされていた。7 月に血中乳酸値 (LA) は 9.4 mg/dL と正常範囲であった。翌々年 3 月に両下腿後面に疲労感があり、4 月には膝以下の触覚低下を認めた。LA が 44.0 mg/dL に上昇していたため、HAART を中止した。しかしその 1 ヶ月後、触覚低下は大腿にまで及び、痛覚低下も下腿に軽度認められ、同時

に急速な下肢筋力の低下と歩行障害をきたした。また LA も 50.4 mg/dL と上昇したままであった。

一般・神経学的所見：全身状態は良好。上肢筋力は正常。下肢は腸腰筋筋力が両側 5 と正常だが、両膝関節の屈曲・伸展が 3、両足関節屈曲・伸展も 3 と低下していた。上肢腱反射は正常、下肢は消失。Babinski(一、一)。下肢遠位優位に大腿以下で触覚低下、膝以下で温痛覚が低下していた。起立性低血圧、発汗障害、排尿・排便障害は認めなかった。

検査所見：LA 31.0 mg/dL、血糖値 117 mg/dL、CD4 69、HIV ウイルス量 1.1×10^6 copies/mL、ビタミン B₁₂ 409 pg/mL (233~914)、葉酸 5.9 ng/mL (2.4~9.8)。髄液細胞数 1/ μ L (リンパ球)、蛋白 22 mg/dL、糖 49 mg/dL。神経伝導検査では特に脛骨神経 M 波と腓腹神経 SNAP の振幅低下を強く認めた。針筋電図では motor unit potential の減少のみで脱神経所見は認めなかった。

経過：6 月に LA は 33.2 mg/dL へ低下した。HIV の治療はネルフィナビル (EFV) とロピナビル/リトナビル合剤 (LPV/RTV 合剤) に変更して継続したが、以後 LA はほぼ 20 mg/dL 前後であった。また下肢の筋力低下と感覚障害も数ヶ月の経過で回復を示し、歩行は可能となった。

【症例 2】60 歳代、男性¹⁹⁾

使用薬剤：天然型インターフェロン α (IFN α)

現病歴：1994 年 6 月 C 型慢性肝炎と診断され、6 月 20 日より IFN α 600 万単位を連日 2 週間と以後週 3 回の筋注を開始された。筋注は両側上腕伸側および両側殿部に交互に施行された。10 月 22 日左大腿部に痛み、しびれ感、感覚低下が出現し、一週間後には左下肢に筋力低下、筋萎縮が出現した。12 月 8 日 IFN α の治療を中止し、症状は軽快傾向となったが、精査目的で 12 月に某院に入院した。

入院時現症：神経学的には、左大腿四頭筋、左腸腰筋、左大腿内転筋群の筋力低下 (徒手筋力テストで 4/5) と左大腿四頭筋の筋萎縮を呈し、左膝蓋腱反射の消失を認めた。感覚系では、左大腿部痛、左大腿前面 (大腿神経中間大腿皮神経および内側大腿皮神経領域) の表在覚低下を認めた。

検査所見：一般血液検査、生化学検査では肝胆道系酵素を含め異常はなかった。腰椎および骨盤部 MRI に異常を認めなかった。骨格筋 CT にて左の腸腰筋、大腿四頭筋、内転筋群に著明な筋萎縮を認めた。針筋電図では左大腿外側広筋に局限して神経原性変化を認め、神経伝導検査では左大腿神経 MCV にて遠位潜時が 6.0 msec と軽度遅延し、活動電位の低下 (0.054 mV) を認めた。

臨床経過：本例の障害部位は、感覚障害および障害筋の分布より、左大腿神経と閉鎖神経の障害と考えられた。諸検査にて末梢神経障害を引き起こす局所の炎症性あるいは圧迫性病変や膠原病や糖尿病などの全身性疾患を示唆

する所見は認められなかった。また、IFN α の筋注部位も大腿神経および閉鎖神経の解剖学的走行から直接損傷も考えられない。以上より IFN α による左の大腿神経、閉鎖神経に限局した多発性単ニューロパチーと診断された。入院後特に治療はせず自然経過を観察するのみであったが、筋注中止1ヶ月後には感覚障害はほとんど消失し、2ヶ月後には筋萎縮は残存するものの筋力はほぼ正常に回復した(図2)。

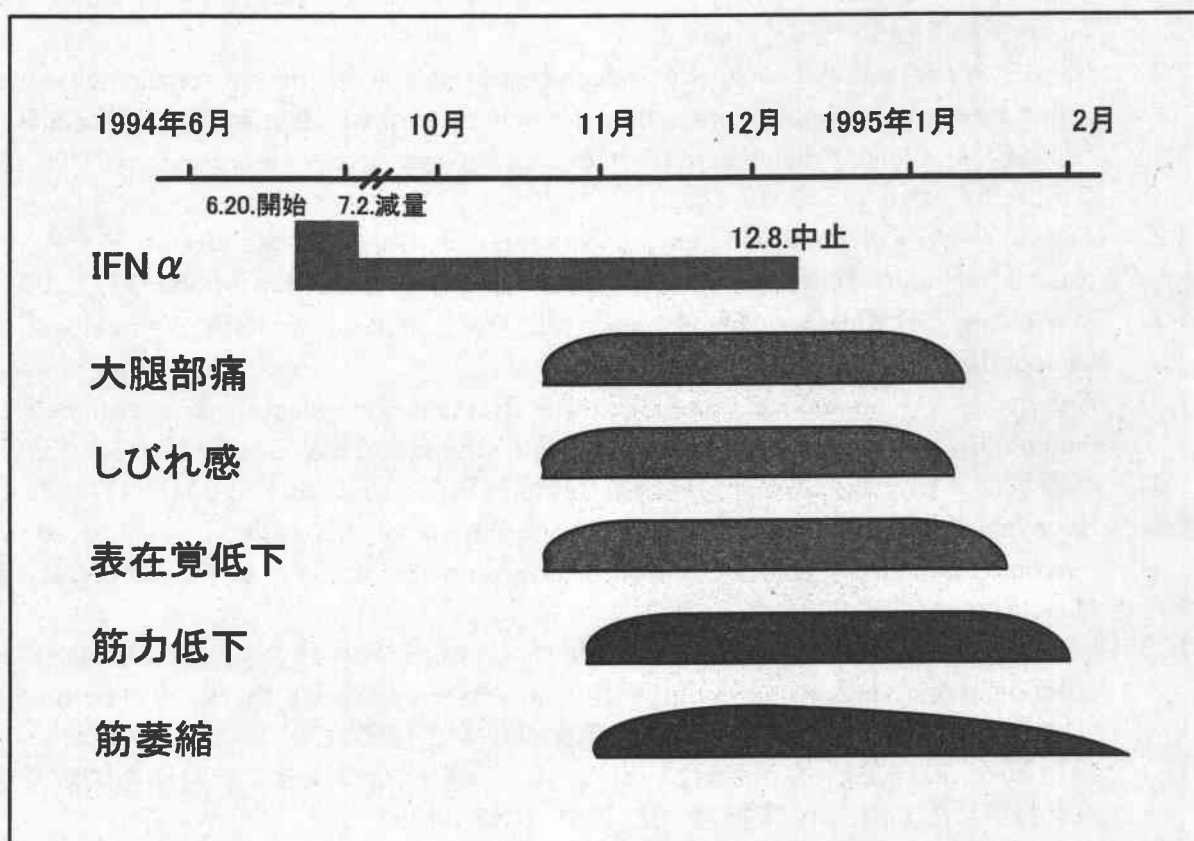


図2. 症例2経過図

7. 引用文献・参考資料

- 1) 河野豊, 永田博司:【薬物と神経筋障害 診断と治療の進歩】薬物による神経障害 末梢神経障害の機序. 日本内科学会誌 96:1585-1590, (2007).
- 2) Herskovits S, Schaumburg HH: Neuropathy caused by drugs. Dyck PJ, Thomas PK. eds. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp2553-2583, (2005).
- 3) 沖祐美子, 小池春樹, 祖父江元.【薬物と神経筋障害 診断と治療の進歩】筋肉・末梢神経に影響を及ぼす薬物 末梢神経に影響を及ぼす薬物. 日本内科学会誌 96:1591-1597 (2007).
- 4) Peltier AC, Russell JW: Advances in understanding drug-induced neuropathies. Drug Saf. 29: 23-30, (2006).
- 5) Peltier AC, Russell JW: Recent advances in drug-induced neuropathies. Curr Opin Neurol.

- Oct;15(5):633-638. (2002).
- 6) Pratt RW, Weimer LH: Medication and toxin-induced peripheral neuropathy. *Semin Neurol* 25: 204-216. (2005).
 - 7) Weimer LH : Medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3: 86-92. (2003)
 - 8) 竹内 恵, 岩田 誠: 薬剤性感覚障害. 高倉公朋, 宮本忠雄監修. 最新 脳と神経科学シリーズ, 第5巻 薬物が起こす神経障害. メディカルビュー社, 東京, pp96-111, (1997).
 - 9) Ongerboer de Visser BW, Tiessens G: Polyneuropathy induced by cisplatin. *Prog Exp Tumor Res* 29:190-196. (1985)
 - 10) Gill JS, Windebank AJ: Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest* 101: 2842-2850. (1998).
 - 11) Grothey A: Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 5 (Suppl 1):S38-46. (2005).
 - 12) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP: A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev* 34:368-377. (2008)
 - 13) McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL: Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther* 8:10-16. (2009).
 - 14) Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP: Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 112:1593-1599. (2008).
 - 15) 吉澤利弘: スタチンによる神経筋障害. *神経内科* 61:560-564, (2004).
 - 16) Boonyapisit K, Katiji B : Severe exacerbation of hepatitis C-associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha: a case report and literature review. *Muscle Nerve* 25: 909-913. (2002)
 - 17) Irioka T, Yamada M, Yamawaki M, Saito Y, Mizusawa H, Yamada M, Miura H: Acute autonomic and sensory neuropathy after interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 408-410. (2001)
 - 18) 坂尻顕一、高守正治: C 型慢性肝炎に対しインターフェロン- α 2a 治療中に多発性単神経炎を発症した1例. *臨床神経* 32:1041-1043. (1992)
 - 19) 前田睦子、大越教夫、久原真、水澤英洋、庄司進一: C 型慢性肝炎に対しインターフェロン α 治療中に左下肢の多発性単ニューロパチーを呈した1例. *臨床神経* 35: 1048-1050. (1995)
 - 20) Jain KK: Drug-induced peripheral neuropathies. Jain KK, ed: *Drug-Induced Neurological Disorders*. 2nd ed. Seattle, Hogrefe & Huber, pp 263-294. (2001)
 - 21) 廣瀬源二郎: 腫瘍性疾患に伴うニューロパチー. 越智隆弘, 総編集. 最新整形外科学大系 22巻, 末梢神経疾患, 筋疾患, 循環疾患. 中山書店, 東京, pp206-209, (2007)
 - 22) 水谷智彦: 感染症に伴うニューロパチー. 越智隆弘, 総編集. 最新整形外科学大系22巻, 末梢神経疾患, 筋疾患, 循環疾患. 中山書店, 東京, pp213-219, (2007)
 - 23) 國本雅也, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡 慎一: HIV 治療中の高尿酸血症に伴うニューロパチー. *末梢神経* 15:62-70, (2004)

別表 添付文書に末梢神経障害、ニューロパチー(ニューロパシー)が記載されている主な医薬品
(2007年現在)

薬効分類	一般名
吸入麻酔剤	亜酸化窒素
精神神経用剤	アリピプラゾール
α_2 作動性鎮静剤	塩酸デクスメトミジン
抗てんかん剤	フェニトイン
血圧降下剤	ヒドララジン塩酸塩
	レセルピン・ヒドララジン塩酸塩配合剤
	ベシル酸アムロジピン
高脂血症用剤	アトルバスタチンカルシウム水和物
	シンバスタチン
	プラバスタチンナトリウム
消化性潰瘍用剤	シメチジン
潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤	メサラジン
モノクローナル抗体製剤	インフリキマブ
遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤	ソマトロピン(遺伝子組換え)
ビタミンB ₂ ・B ₆ 剤	ピリドキシン塩酸塩
	リボフラビン・ピリドキシン塩酸塩
中毒治療剤	レボホリナートカルシウム
痛風治療剤	アロプリノール
	コルヒチン
免疫抑制剤	シクロスポリン
	ミコフェノール酸モフェチル
抗リウマチ剤	レフルノミド製剤
抗悪性腫瘍剤	テモゾロミド
	フルオロウラシル
	リン酸フルダラビン
	シタラビン製剤
	ネララビン
	ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム
	ドセタキセル水和物

	パクリタキセル
	ビンクリスチン硫酸塩
	塩酸イリノテカン
	ビンデシン硫酸塩
	カルボプラチン
	クラドリビン
	シスプラチン
	ネダプラチン
	イマチニブメシル酸塩
	ボルテゾミブ
	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
	ベバシズマブ(遺伝子組換え)
	三酸化ヒ素
抗生物質	キヌプリスチン・ダルホプリスチン
抗真菌性抗生物質	ファンギゾン
その他の抗生物質製剤	アンピシリン・クロキサシリンナトリウム
抗ハンセン病剤	ジアフェニルスルホン
	グルコスルホンナトリウム
抗菌剤	シプロフロキサシン
	リネゾリド
抗ウイルス剤	エファビレンツ
	エムトリシタビン
	エムトリシタビン フマル酸テノホビル ジソプロキシル 配合剤
	サキナビル
	サニルブジン
	ザルシタビン
	ジダノシン
	ジドブジン・ラミブジン
	ダルナビル
	デラビルジンメシル酸塩
	ネビラピン
	フマル酸テノホビル ジソプロキシル

	ホスカルネットナトリウム水和物
	ラミブジン
	ラミブジン・硫酸アバカビル
	リトナビル
	リバビリン
	ロピナビル・リトナビル配合剤
	アタザナビル硫酸塩
	インジナビル
抗真菌剤	イトラコナゾール
ワクチン類	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来)
インターフェロン製剤	インターフェロンアルファ(NAMALWA)
	インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)
	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
	インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
抗原虫剤	メロニダゾール
	メフロキン塩酸塩

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	末梢性ニューロパチー	オキサリプラチン	50
		パクリタキセル	9
		塩酸ゲムシタビン	4
		インフルエンザHAワクチン	4
		硫酸ビンクリスチン	3
		リネゾリド	2
		その他	10
		合 計	82
平成19年度	末梢性ニューロパチー	ボルテゾミブ	24
		オキサリプラチン	15
		パクリタキセル	5
		リネゾリド	3
		イソニアジド	3
		硫酸ビンクリスチン	2
		カペシタビン	2
		イトラコナゾール	2
		タクロリムス水和物	2
		その他	12
		合 計	70

※ 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。下記に PT (基本語) の「末梢性ニューロパチー」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、「末梢性ニューロパチー (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) 末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ニューロパチー	Neuropathy
ニューロパチー NOS	Neuropathy NOS
産後末梢神経炎	Peripheral neuritis postpartum
詳細不明の特発性末梢性ニューロパチー	Unspecified idiopathic peripheral neuropathy
他の遺伝性および特発性末梢性ニューロパチー	Hereditary and idiopathic peripheral neuropathy, other
妊娠中、分娩時の末梢神経炎	Peripheral neuritis in pregnancy, with delivery
妊娠中の末梢神経炎	Peripheral neuritis in pregnancy
妊娠中の末梢神経炎、治療経過詳細不明	Peripheral neuritis in pregnancy, unspecified as to episode of care
分娩前末梢神経炎	Peripheral neuritis antepartum
末梢神経炎	Peripheral neuritis
末梢神経炎 NOS	Peripheral neuritis NOS
末梢神経障害 NOS	Peripheral nerve disorder NOS
末梢性ニューロパチー NOS	Peripheral neuropathy NOS
末梢性ニューロパチー増悪	Peripheral neuropathy aggravated