

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

甲状腺機能低下症

平成 2 1 年 月  
厚生労働省

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

○社団法人日本内分泌学会マニュアル作成委員会

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

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

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

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

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

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

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

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

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

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

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

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

## 記載事項の説明

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

### 患者の皆様へ

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

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

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

#### 【副作用の概要】

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

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

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

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

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



#### 【治療法】

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

#### 【典型的症例】

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

#### 【引用文献・参考資料】

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

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

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

## 甲状腺機能低下症

英語名 : Hypothyroidism

同義語 : なし

### 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。

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

血液中の<sup>こうじょうせん</sup>甲状腺ホルモン濃度が低くなり、身体の新陳代謝（<sup>しんちんたいしゃ</sup>エネルギー代謝）が悪くなり、体を動かしたり考えたりすることが鈍くなる甲状腺機能低下症が、ヨード含有医薬品、リチウム製剤、インターフェロン製剤などの医薬品によって引き起こされる場合もあります。また、甲状腺ホルモン製剤服用中に他のお薬を服用することでおこる場合もあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「前頸部の腫れ」、「元気がない」、「疲れやすい」、「まぶたが腫れぼったい」、「寒がり」、「体重増加」、「動作がおそい」、「いつも眠たい」、「物覚えが悪い」、「便秘」、「かすれ声」※

※ 医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重減少、手のふるえ、汗をかき易いなど》に引き続いて、甲状腺機能低下症が起こる場合があります。

## 1. 甲状腺機能低下症とは？

甲状腺機能低下症とは、身体の新陳代謝（エネルギー代謝）を活発にする甲状腺ホルモンの血中濃度が低下した場合におきます。原因としては、甲状腺からの甲状腺ホルモンの産生と分泌（放出）が低下した場合、下垂体からの甲状腺刺激ホルモンの分泌が抑制された場合、甲状腺ホルモンの代謝（分解）が促進された場合、また甲状腺ホルモン製剤を服用中の患者さんでは、一緒に服用する薬剤によりホルモン補充の必要量が増加する場合などにより甲状腺機能低下症になることがあります。

また特殊な場合として、破壊性甲状腺炎（甲状腺ホルモンをつくる甲状腺濾胞細胞の破壊が起き、蓄えられていた甲状腺ホルモンが血中に多量に漏れ出し、一過性の甲状腺ホルモン過剰症状に引き続き、甲状腺ホルモンが十分に産生されるまで、一時的に甲状腺ホルモンの不足状態が起きる）により、甲状腺機能低下症が現れることがあります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

血液中の甲状腺ホルモン濃度が低くなり、身体の新陳（エネルギー）代謝が悪くなる甲状腺機能低下症では、甲状腺腫（前頸部の腫れ）、やる気がおこらない、疲れやすい、まぶたが腫れぼったい、寒がり、体重増加、動作がおそい、いつも眠たい、物覚えが悪い、便秘、かすれ声などの症状が現れたりします。小児では、学業不振（学校の成績が悪くなる）、身長伸びの停滞などが認められることもあります。女性では、月経過多が現れる場合があります。

主に、ヨード剤、ヨード含有薬剤（アミオダロン、ヨード含有造影剤や含嗽剤など）、リチウム製剤、インターフェロン製剤などで起こることがあります。また、甲状腺ホルモン剤と抗てんかん薬などを併用している患者さんにおいては、抗てんかん薬の種類によって、甲状腺ホルモン剤の吸収を悪くしたり、甲状腺ホルモン剤の代謝（分解）を促進したりして、症状が現れる場合があります。

上記のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

医療機関を受診する場合は、服用している医薬品の種類、量、期間など、また、常用している健康食品、サプリメントなどについても知らせてください。

※ 医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重減少、手のふるえ、汗をかき易いなど》に引き続いて、甲状腺機能低下症（上記症状）が起こる場合があります。



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

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. はじめに

甲状腺機能低下症は、血中甲状腺ホルモン濃度の低下による身体（細胞）のエネルギー代謝低下に基づく臨床所見（臨床症状・検査所見）を伴うが、種々の医薬品により甲状腺機能低下症が惹起されることがある<sup>1-4)</sup>。これらの医薬品が甲状腺機能低下症を惹起するメカニズムには、以下の5種類がある。

- A) 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの：①抗甲状腺剤の過量投与はもちろん、ヨード剤、ヨード含有薬剤（アミオダロン、造影剤、含嗽剤など）、リチウム剤などによる場合、②インターフェロン製剤などの投与や副腎皮質ステロイドホルモン薬の減量・離脱に際して、自己免疫的機序を介して作用する場合
- B) 甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone:TSH)の分泌を抑制する薬剤
- C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤
- D) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモン結合蛋白(thyroxine binding globulin:TBG)を増加させる薬剤
- E) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤などにより甲状腺ホルモン補充量を増加する必要がある場合などがある(別表)。

薬剤誘発性の甲状腺機能低下症が重篤副作用の中に入っている理由は、必ずしも重篤になり生命に危険を及ぼすからではなく、比較的頻度が高く存在し、見逃されている場合があるからである。

従って、以下に示すように副作用として比較的高頻度に甲状腺機能異常を誘発する医薬品を用いる場合には、投薬前と以降の定期的なホルモン検査や注意深い臨床症状の観察が必要である。

### 2. 早期発見と早期対応のポイント

臨床症状としては、甲状腺腫、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚥声などの症状が現れる<sup>5)</sup>。小児においては、学業成績の不振や身長伸びの鈍化など、また女性においては月経過多などが認められることがある。血液生化学検査でコレステロール値やクレアチンキナーゼ活性(creatine kinase:CK)の増加が認められる場合がある。

※ 医薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの過剰症状（頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など）などに引き続いて、機能低下症症状が認められる場合がある。



### (1) 副作用の好発時期

薬剤によって異なる。リファンピシンなどのように比較的早期に出現する場合とスニチニブなどのように長期に服用すればするほど副作用の出現頻度が高くなるものがある。

### (2) 患者側・投薬上のリスク因子

過去に甲状腺疾患の既往歴のある人、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO) 抗体陽性 [またはマイクロゾームテスト (MCPA) 陽性] あるいは抗サイログロブリン (thyroglobulin: Tg) 抗体陽性 [またはサイロイドテスト (TGPA) 陽性] の人、血縁者に甲状腺疾患がある人などは、副作用が出現し易いと考えられている。ヨード剤、ヨード含有薬剤の場合には、諸外国のヨード摂取不足地域に比較して、ヨード摂取量の多い我が国では甲状腺機能亢進症よりも、甲状腺機能低下症が発症し易いとされている。

ヨード剤、ヨード含有薬剤 (アミオダロン、造影剤、含嗽剤など)、リチウム剤、インターフェロン製剤などは、比較的高頻度に副作用としての甲状腺機能異常が発生する。また、服用量が多いほどあるいは服用期間が長いほど発生しやすいといわれている薬剤もある。甲状腺ホルモンの代謝や甲状腺ホルモンの TBG との結合に影響する薬剤、あるいは外因性甲状腺ホルモンの吸収を阻害する医薬品などは、甲状腺ホルモン補充中の人では影響を受けることがある。従って、定期的な甲状腺機能検査が必要である。

### (3) 患者もしくは家族が早期に認識し得る症状

甲状腺腫 (前頸部の腫れ)、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚥声など、また女性の場合には、月経過多が認められることがある。小児においては、学業成績の不振や身長伸びの鈍化などが認められることがある。多くは非特異的な症状である。

### (4) 医療関係者が早期に認識し得る症状

甲状腺腫、動作緩慢、体重増加、眼瞼浮腫、嚥声、皮膚は乾燥、耐寒能低下、徐脈、心電図では低電位、血液生化学所見で総コレステロールや CK 値の上昇、また女性の場合には、月経過多などが認められることがある。

### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

原発性甲状腺機能低下症：血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して、甲状腺ホルモン (遊離サイロキシン (FT4) またはサイロキシン (T4) や遊離トリヨードサイロニン (FT3) またはトリヨードサイロニン (T3)) は正常である (潜在性甲状腺機能低下症)。更に甲状腺機能低下症が顕性化してくると、血中甲状腺ホルモンが低下し、TSH はさらに増加する。

中枢性甲状腺機能低下症：下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品によ



る場合には、FT4 (T4)、FT3 (T3) の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

甲状腺低下症を比較的良好に治す薬剤（ヨード剤、アミオダロン、インターフェロン製剤など）を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン(Tg)抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体や、TSH、FT4、FT3 を測定しておくことが望ましい。その後は、数ヶ月に一度程度定期的に、あるいは疑わしい症状・所見がみられた時に測定する。

### 3. 副作用の概要

甲状腺機能低下症は下記の2種に大別される。

①中枢性甲状腺機能低下症(central hypothyroidism)は、薬剤が視床下部・下垂体に作用して、TSH の分泌を抑制する場合に起こる。②原発性甲状腺機能低下症(primary hypothyroidism) は、薬剤が直接あるいは免疫系を介して甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する場合に起きる。甲状腺に橋本病などの異常が存在する場合には、機能低下症が起こり易い。また、甲状腺機能低下症でサイロキシンを補充中の患者では、甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤、甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)を増加させる薬剤、あるいはサイロキシンの吸収を阻害する薬剤などの投与によりサイロキシン補充量の不足が起こり、機能低下症が起こることがある。

臨床症状としては、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声など、また女性では、月経過多などが認められる場合がある。小児では、学業成績の低下、身長伸びの停滞などが認められることがある。しかしながら、甲状腺機能低下症が軽度の場合には、検査によって初めて異常と診断されることが多い。原発性甲状腺機能低下症の場合には、血中甲状腺ホルモンの低下と TSH の上昇により診断されるが、中枢性甲状腺機能低下症の場合には、甲状腺ホルモンの低下と TSH の低下により診断される。

#### (1) 自覚症状

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声などが認められる。女性では月経過多、また小児では学業成績の低下、身長伸びの停滞などがみられることがある。これらの症状の多くは非特異的症状であるので、必ずしも甲状腺機能低下症に限らない。

※医薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの中毒（過剰）症状（頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など）などに引き続いて、機能低下症症状が認められる場合がある。

## (2) 他覚所見

甲状腺腫、体重増加、徐脈、嚕声、浮腫（non-pitting edema）、粘液水腫反射《腱反射弛緩相の遅延反応》、心肥大などがあるが、軽度の場合は無症状の場合もある。

## (3) 臨床検査所見

**原発性甲状腺機能低下症：**血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して甲状腺ホルモン濃度は正常である（潜在性甲状腺機能低下症）。更に甲状腺機能低下症が顕性化してくると、FT4 や FT3 の血中濃度が低下し、TSH はさらに上昇する。甲状腺ホルモン結合蛋白 (TBG) に影響を与える薬剤を服用している場合には、総 T4 の値は影響を受けやすい。抗 TPO 抗体、抗 Tg 抗体、必要な場合には TSH 受容体抗体 (TSH receptor antibody: TRAb) あるいは甲状腺刺激阻害型抗体 (thyroid stimulation blocking antibody: TSBAbs、保険未収載) 測定なども参考にする。

**中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症：**下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品による場合には、FT4、FT3 の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

※その他一般検査として、甲状腺機能低下症では血清総コレステロールや CK の増加、心電図では徐脈・低電位などが認められる。胸部 X 線検査で、心拡大が認められることがある。

## (4) 画像検査所見

典型的な甲状腺機能低下症に見られる心拡大（粘液水腫心）の胸部 X 線所見を示す（図 1）

ペグ IFN $\alpha$  製剤とリバビリン投与による甲状腺機能低下症（甲状腺刺激阻害型抗体による）（図 2）



図 1

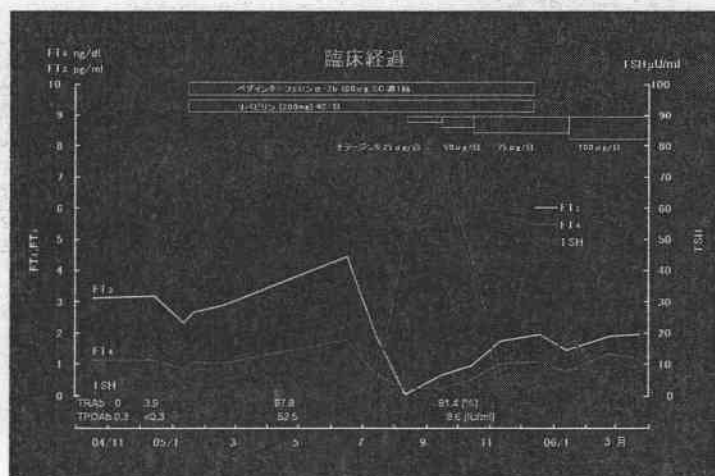


図 2

### (5) 発生機序

血中甲状腺ホルモン濃度が低下することで甲状腺機能低下症が発症する。その機序には、甲状腺におけるホルモン合成・分泌の低下による原発性甲状腺機能低下症と脳下垂体からの TSH の分泌低下による中枢性甲状腺機能低下症がある。

原発性は、投与薬剤によって直接あるいは何らかの免疫学的機序の変動がおこり、その結果、甲状腺ホルモンの合成・分泌の低下が起こる。中枢性は、投与薬剤により下垂体の TSH 産生・分泌の低下がおこり、二次的に甲状腺機能低下症がおこる。また、橋本病などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合や甲状腺ホルモン補充中の患者においては、甲状腺ホルモンの代謝や輸送蛋白 (TBG) の変動あるいは腸管からの甲状腺ホルモン吸収を阻害する薬剤により、ホルモン合成・分泌不足により機能低下症が起こる場合がある。

## 4. 副作用の判別基準 (判別方法)

薬剤服用中に血中甲状腺ホルモンが低下した場合、医薬品による甲状腺機能低下症の可能性がある。しかしながら、多くの重篤な疾患 (悪性腫瘍、心不全、腎不全など) に投与された場合には、原疾患によるいわゆる nonthyroidal illness (非甲状腺疾患による低 T3 症候) による甲状腺機能の変化か否か鑑別が困難な場合もある。従って、できれば甲状腺機能低下症を誘発することが知られている医薬品を使用する場合には、投与前に甲状腺機能 (TSH、FT4、FT3、抗 TgAb、抗 TP0Ab) を検査しておくことが望ましい。原疾患、服薬歴と甲状腺機能の関係など、経過・臨床所見によって鑑別することが重要である。

## 5. 判別が必要な疾患と判別方法

血中甲状腺ホルモン低下をきたす疾患を判別する必要がある。原疾患による甲状腺機能の変化による nonthyroidal illness (非甲状腺疾患による低 T3 症候群) との判別が最も難しく、かつ治療の上でも重要である<sup>6-11)</sup>。

### (1) 原発性甲状腺機能低下症

一般に、血中 TSH 増加、FT4、FT3 低下があれば、原発性甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の原発性甲状腺機能低下症の鑑別は、発症と服薬歴との関係など、経過によって診断するしかない。問診で、食品 (昆布、ワカメ、ヒジキなどの海藻類) やヨード含有含嗽薬の常用などがある場合には、中止させて再検査することもある必要である。

### (2) 中枢性甲状腺機能低下症

血中 FT4、FT3 低下、TSH 低下があれば、中枢性 (下垂体性) 甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の中枢性甲状腺機能低下症の鑑別は、発症と

服薬歴との関係など、経過によって診断するしかない。

### (3) 無痛性甲状腺炎の甲状腺機能低下症期

無痛性甲状腺炎は慢性甲状腺炎や寛解中バセドウ病を基礎に発症する<sup>5)</sup>。一過性の破壊性甲状腺中毒症期(血中 TSH 低下、FT4、FT3 増加)に引き続き、一過性の甲状腺機能低下症期(血中 TSH 増加、FT4、FT3 低下)を経て正常化することが多い。無痛性甲状腺炎の誘因として、出産後、クッシング症候群術後などが挙げられるが、不明の症例も多い。自然発症の無痛性甲状腺炎か、薬剤の副作用による破壊性甲状腺炎かの鑑別には、服薬歴などの詳細な問診と経過観察が重要である。

### (4) Nonthyroidal illness(非甲状腺疾患における低 T3 症候群)<sup>6-11)</sup>

入院するような疾患を持つ患者においては、いわゆる nonthyroidal illness(非甲状腺疾患における低 T3 症候群)の検査所見(T3 低下、T4 正常、TSH 正常)が認められ、より重篤な、たとえば ICU に入院するような患者においては、T3 低値のみならず T4 低値や TSH 低値を伴うことも多く、中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症との鑑別が困難である。Nonthyroidal illness(非甲状腺疾患における低 T3 症候群)の患者においては、reverse T3(rT3: 現在測定不能)の値が一般には高いが、腎不全患者や後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)患者の一部においては高くないと報告されている。また、nonthyroidal illness(非甲状腺疾患における低 T3 症候群)の回復期や腎不全では $\sim 20 \mu\text{U/mL}$  程度までの TSH の上昇が認められる場合があり、原発性甲状腺機能低下症との鑑別が必要となることもあり、慎重な臨床所見の観察と薬歴の検討が望まれる。

## 6. 全般的な治療方針と治療法

原因薬剤を中止するかどうかは個々の症例で異なる。薬剤による治療効果と、中止による悪影響を慎重に勘案して決定する(「薬剤毎の特徴」を参照)。インターフェロン、アミオダロンなどによるものは、原疾患治療を優先してこれらの薬剤を中止しないことが多い。原疾患による甲状腺機能の変化(nonthyroidal illness: 非甲状腺疾患における低 T3 症候群)も考慮に入れて、原発性甲状腺機能低下症を示す場合には、明確な基準は無いが TSH が  $10 \sim 20 \mu\text{U/mL}$  を超えるようであれば、慎重にレボチロキシナトリウム(サイロキシン:  $\text{L-T}_4$ )補充を考慮する。TSH は正常範囲(上限くらい)を目標としてレボチロキシナトリウムを補充する。高齢者や心臓疾患などがある患者では、さらに少量( $12.5 \mu\text{g/日}$ 程度)より慎重に投与する。レボチロキシナトリウムの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、服薬間隔を空ける。中枢性甲状腺機能低下症を示す場合には、本当に甲状腺機能低下症の臨床所見があるか否か、また投与した医薬品による甲状腺機能低下症か否か、慎重に検討してレボチロキシナトリウムを補充する。原因薬剤投与を中止あるいは終了した場合には、一般的には甲状腺機能が回



復することが多いが、永続性の場合もある。

破壊性甲状腺炎に引き続く甲状腺機能低下症期では、一般的に経過観察を優先する。甲状腺機能の回復がなく永続的と思われる場合には、レボチロキシナトリウムを補充する。

## 7. 医薬品ごとの特徴

医薬品によって甲状腺機能低下症の発生機序・発生時期などは異なる。

### A. 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの

#### 1) 抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル（PTU）、チアマゾール（MMI））

バセドウ病（一部でプラマー病（機能性甲状腺腺腫））の治療に用いられる薬剤である。

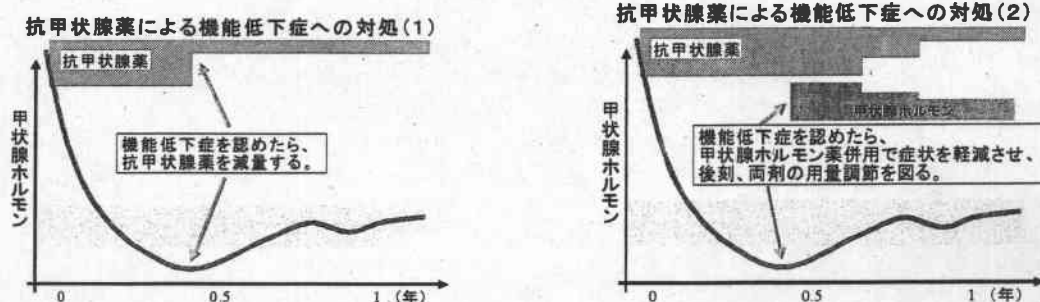
【発生機序・頻度など】ホルモン合成抑制が薬理機作なのでホルモン低下は作用そのものだが、病勢に応じた適量×適切な期間を超えて投与されると、甲状腺機能低下症となる（参考図1）。またバセドウ病治療開始初期には、甲状腺ホルモン測定値が正常値、あるいは高値でも、甲状腺機能低下症の症状（むくむ、手足がつる、CK上昇）が出現することがある。



参考図1

【治療】(1) 抗甲状腺薬を減量してホルモン値を正常に復させる、(2) 一時的にレボチロキシナトリウムを併用補充する、などが勧められる（参考図2）。

なお、甲状腺機能低下症発症予防のために、バセドウ病治療ガイドライン（日本甲状腺学会 南江堂）によると、軽症バセドウ病患者ではチアマゾールの添付文書記載（30mg/日）より少量（15mg/日）より開始し、検査値を見ながら用量調節することが推奨されている<sup>12)</sup>。



参考図2

### **\* 胎児・新生児に対する抗甲状腺剤の影響**

妊婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU、MMI はともに胎盤を通過する。妊娠を計画している人、妊娠初期（～8 週）の甲状腺機能亢進症の治療には、MMI よりも PTU の使用が推奨されている<sup>12)</sup>。妊娠中の抗甲状腺薬の過量投与によって、児に甲状腺機能低下症や甲状腺腫が起こることが報告されている。妊娠中は母体の甲状腺機能を頻回に検査して、甲状腺機能を正常（特に妊娠後半には FT4 値を非妊娠時の基準の上限前後を下回らないよう）に調節する。分娩直前の超音波検査は、胎児甲状腺腫による気管の圧迫のチェックに有用である。新生児の甲状腺機能低下症は、通常一過性である。

授乳婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU、MMI を服用した場合には、乳汁中に移行するが、MMI の移行率のほうが高い（乳汁中濃度/血漿中濃度≒1）。授乳婦における抗甲状腺薬は PTU が第一選択薬であるが、MMI 10mg/日以下の内服であれば、乳児の甲状腺機能に影響することはほとんどない<sup>12)</sup>。

妊婦・授乳婦甲状腺機能低下症に対するサイロキシン治療の児への影響：妊娠、授乳中の母体へのサイロキシンの補充は、胎児、新生児への影響は無いと考えられている。母体の甲状腺ホルモンが不足していると間接的に（胎盤の発育が悪くなるために）胎児に影響し得る。妊娠中は TBG の増加により甲状腺ホルモンの必要量が増すために、頻回に母体の甲状腺機能をチェックして補充量を調節する。妊娠中は、潜在性甲状腺機能低下症であっても、サイロキシンを補充して正常機能に維持する<sup>13)</sup>。

### **2) ヨードあるいはヨード含有医薬品：**

ヨードは甲状腺ホルモンの重要な原料だが、もともとヨード充足地域である我が国（主な食品のヨード（ヨウ素）含量と日本人におけるヨウ素の食事摂取基準：表 1、2）ではヨード摂取でホルモン過剰となることはほとんどない。



**表1 主な食品(可食部 100gあたり)のヨウ素含有量**

| 植物性食品     |                                  | 動物性食品 |                                  |
|-----------|----------------------------------|-------|----------------------------------|
| 食品        | ヨウ素( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) | 食品    | ヨウ素( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) |
| こんぶ       | 131000                           | いわし   | 268                              |
| わかめ       | 7790                             | さば    | 248                              |
| あまのり      | 6100                             | かつお   | 198                              |
| 大豆、国産     | 79                               | バター   | 62                               |
| あずき       | 54                               | 鶏肉    | 49.9                             |
| こめ、精白米    | 39                               | 鶏卵、卵黄 | 48                               |
| グリーンピース、生 | 20                               | あじ    | 31.2                             |
| 食パン       | 17                               | 牛肉    | 16.4                             |
| さつまいも     | 9.3                              | 豚肉    | 17.8                             |
| たまねぎ      | 8.4                              | 普通牛乳  | 6                                |

(五訂 日本食品成分表 食品成分研究調査会編)

参考資料:「医歯薬出版」のデータより引用)

**表2 ヨウ素の食事摂取基準( $\mu\text{g}/\text{日}$ )**

| 性別<br>年齢 | 男性           |             |             | 女性           |             |             |
|----------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|          | 推奨量<br>(RDA) | 目安量<br>(AI) | 上限量<br>(UL) | 推奨量<br>(RDA) | 目安量<br>(AI) | 上限量<br>(UL) |
| 0～5(月)   | -            | 130         | -           | -            | 130         | -           |
| 6～11(月)  | -            | 170         | -           | -            | 170         | -           |
| 1～2(歳)   | 60           | -           | -           | 60           | -           | -           |
| 3～5(歳)   | 70           | -           | -           | 70           | -           | -           |
| 6～7(歳)   | 80           | -           | -           | 80           | -           | -           |
| 8～9(歳)   | 100          | -           | -           | 100          | -           | -           |
| 10～11(歳) | 120          | -           | -           | 120          | -           | -           |
| 12～14(歳) | 140          | -           | -           | 140          | -           | -           |
| 15～17(歳) | 140          | -           | -           | 140          | -           | -           |
| 18～29(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 30～49(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 50～69(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 70以上(歳)  | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 妊婦(付加量)  |              |             |             | +110         | -           | -           |
| 授乳婦(付加量) |              |             |             | +190         | -           | -           |

・推奨量(RDA, Recommended Dietary Allowance):ある性・年齢階級に属する人々のほとんど(97～98%)が1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量。

・目安量(AI, Adequate Intake):ある性・年齢階級に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。(特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量)。

・上限量(UL, Tolerable Upper Intake Level):ある性・年齢階級に属するほとんど全ての人が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養摂取量の最大限の量。

【発生機序・頻度など】ヨードを急速かつ過剰に摂取すると甲状腺ホルモン分泌の抑制（Wolff-Chaikoff 効果）が起こる。正常者では一過性かつ軽度のホルモン濃度低下のみ（2～3 週間で正常化（escape）する）で臨床的に問題にはならないが、基礎に橋本病・放射性ヨード治療経験などを持つ者では、甲状腺機能低下症になることがある<sup>14)</sup>。この現象を利用してバセドウ病の治療に意図的に大量無機ヨードが使用される場合もあるほどだが、一般には、ヨード含有薬は甲状腺疾患とは関係しない疾患領域で使用されているので注意が必要である。特にヨード含有造影剤やヨード含有うがい薬（イソジンガーグル®など。1mL 中ヨード 7mg 含有）は頻度も高く要注意である<sup>15)</sup>。また OTC 医薬品（市販薬）（のどぬえるスプレー® 1mL 中ヨード 5mg 含有など）や、健康食品であるヨード添加卵や海藻類（特に昆布、根昆布、とろろ昆布など）に含まれているヨードでもしばしば甲状腺機能異常が見られる。アミオダロンについては別項で詳述する。

【治療】ヨード過剰摂取をやめるのが最善であるが、これが不可避の場合や機能低下の症状が強い場合は、一時的にレボチロキシナトリウムを併用する。

#### **\* 新生児・乳児に対する影響**

周産期における母体や児の過剰ヨード曝露の児甲状腺機能への影響：周産期における母体や児の過剰なヨード曝露が新生児期の一過性の甲状腺機能低下症の原因となることが報告されている<sup>16)</sup>。先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングにおける疑陽性の主な原因となっていることから、周産期に母体、新生児ともにヨード含有消毒剤を極力使用しないように勧められているが、我が国では臍処置時に半数近くの施設で使用されており、注意が必要である。母体のヨード過剰摂取に伴い母乳を介して新生児、乳児の甲状腺機能低下症を引き起こしたという報告も、近年増加している。その多くは未熟児からの報告であり、新生児マススクリーニングのための採血が生後 5 日前後と 2～4 週間後の 2 回行われた事で、その間の母体へのヨード含有消毒剤使用によるヨード過剰が原因となった一過性甲状腺機能低下症が発見されている。乳児期の甲状腺機能低下症は児の精神発達に非可逆的影響を及ぼすので、この時期のヨード過剰摂取を防止することが必要であり、母体への継続的なヨード過剰摂取があった場合は、たとえ新生児マススクリーニングの初回採血の結果が「異常なし」であっても、改めて児の甲状腺機能をチェックし、母体のヨード摂取を制限するとともに、必要があれば甲状腺ホルモン補充療法を行う<sup>13)</sup>。

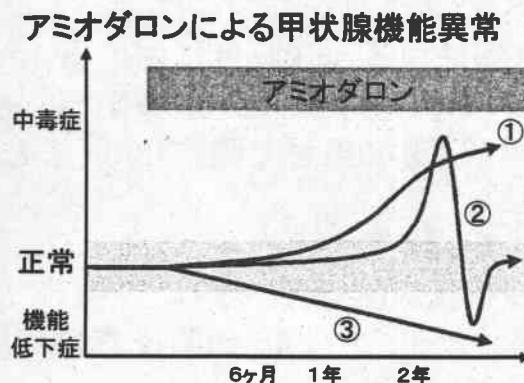
### 3) アミオダロン

内服で頻拍性不整脈の治療と予防に用いられる薬剤であるが、副作用の問題などから難治性・致死性不整脈に限って使用されることが多い。

【発生機序・頻度など】ヨードを多く含有する為（本剤一錠（100mg）中にヨード（37mg））、甲状腺の面では、ホルモン過剰（中毒症の項参照）と機能低下の両極の障害が起こる（参考図3）<sup>17, 18)</sup>。

甲状腺機能低下症（参考図の②、③）として問題になるのは、③のパターンが主だが、②も破壊性変化による中毒症状後に一時機能低下になる。日本ではアミオダロン長期服用者 2 割程度に甲状腺機能低下症が発症するが、基礎に慢性甲状腺炎（橋本病）を持つ人や女性は特になり易いと言われている。

【治療】他の甲状腺機能低下症の治療に準じ、サイロキシンの補充が行われるが、通常の補充量よりも 2 倍程度の大量を要するとされる。なお、アミオダロン自体が致死性・難治性不整脈に使われること、休止してもすぐに甲状腺への影響がなくなるわけではないこと等より、継続使用されるのが通常である。



### 4) 炭酸リチウム

躁病・双極性障害の治療に用いられる薬剤だが内分泌系への副作用も種々知られている。

【発生機序・頻度など】リチウムが甲状腺に取り込まれホルモン分泌過程を阻害するのがその機序で、甲状腺機能低下症も約 10% の患者で見られる<sup>19)</sup>。甲状腺専門家の間では難治性甲状腺機能亢進症・甲状腺手術前・アイソトープ治療後に治療（甲状腺ホルモン低下）の目的で、意図的に使用される場合もあるほどである。またアミオダロンにも多少似て、その他の甲状腺機能障害も起こすことがある。

【治療】原病に鑑みてリチウムの継続が必要な場合が多いので、これは継続しながらレボチロキシナトリウムを併用投与する事が多い。

## 5) インターフェロン製剤 (IFN)

临床上使用されている IFN には  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の 3 種類があり、多くのサブタイプが存在する。生体内で IFN は種々の細胞と相互に作用しネットワークを形成している。IFN の作用としては、抗ウイルス作用をはじめ MHC class II や natural killer cell の活性化などさまざまな作用がある。人体において IFN はウイルス感染後速やかに分泌され 12 時間くらいでピークになり約 2 週間で消失する。これに対して B 型肝炎、C 型肝炎などの治療にはある特定のインターフェロン製剤が長期間大量投与されている。IFN 投与の人体における影響というのは、元来生理的物質である一つのサブタイプの IFN を、長期間大量投与した場合に人体にどのような変化が起こるのかという問題である。

### 【発生機序・頻度など】

#### [1] IFN の甲状腺抗体への影響

抗サイログロブリン抗体 (TgAb)、抗ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) は自己免疫性甲状腺疾患 (橋本病、バセドウ病) のマーカーとして知られている。同じ抗体の検査であるサイロイドテスト (TGPA)、マイクロゾームテスト (MCPA) は TgAb、TPOAb に比べて感度が低く、スクリーニングに用いるには不適切である。TgAb、TPOAb で検討された慢性ウイルス肝炎における 10 のプロスペクティブスタディでメタアナリシスを行ったところ、IFN  $\alpha$  製剤投与により TgAb、TPOAb が 10.3% (1220 例中 126 例) の患者で陽性化し、また、治療前から陽性の患者ではその値が上昇した<sup>20-29)</sup>。

#### [2] 甲状腺機能低下症の発症頻度、時期、及び予後

甲状腺機能低下症は 52 例 (4.3%)、潜在性甲状腺機能低下症は 19 例 (1.6%) に認められ、その発症時期は、INF 治療開始後 12 から 48 週間後であった。予後は INF 治療終了後 27 例 (38%) で回復しなかった。

#### [3] 甲状腺機能異常のメカニズム

IFN は、*in vitro* において TSH で刺激された甲状腺内のヨードの取り込みとサイロキシンの分泌を抑制し<sup>30)</sup>、また、*in vivo* ではヨードの有機化を抑制する<sup>22)</sup>。これ以外に Th1、Th2 細胞の比を変化させるという報告があるが<sup>31)</sup>、免疫に対する詳しいメカニズムは不明である。

#### [4] 甲状腺機能異常の予知と IFN 治療中の経過観察

甲状腺機能低下症の症状は、軽症の場合はほとんど無症状であり、また、中等度以上の機能低下症でもその症状、および患者が機能低下症に気がつくか否かは個人差が大きい。TgAb、TPOAb が陽性患者では IFN の作用を受けやすい、また、TgAb、TPOAb が陰性の患者でも IFN 治療後陽性化することがあるので、IFN 治療前に全例、甲状腺機能検査と TgAb、TPOAb を測定することが望ましい。治療開始後は 1~2 ヶ月に 1 度は甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

【治療】INF 治療を中止する必要はない。甲状腺機能低下症に対してはレボ



チロキシナトリウム投与で対処するが、将来中止可能な場合が多いことを念頭に置くべきである。

#### 6) その他のサイトカイン

インターロイキン(IL-2)治療により約20%の患者において、無痛性甲状腺炎が起こり得る<sup>32)</sup>。顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)投与によっても自己免疫性甲状腺機能低下症が発症した報告がある<sup>33, 34)</sup>。

7) エチオナミド、パラアミノサリチル酸(PAS)は、ともにヨード有機化を、一部ヨード取り込みを阻害することによって機能低下症を来たし得る<sup>35, 36)</sup>。

#### 8) アミノグルテチミド

ステロイドホルモン合成の諸ステップやアロマターゼを阻害する薬剤で、ごく限られた領域(前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、糖尿病神経障害等)で使用されることもあるが我が国では未発売である。

【発生機序・頻度など】詳しい機序は不明である。転移を伴う前立腺がんの治療として用いられたアミノグルテチミドにより31%に血中TSHの上昇がみられ、約7%に臨床的に明らかな甲状腺機能低下症を認めたという報告がある<sup>37)</sup>。

【治療】本剤投与の必要性和本症の発症を天秤にかけて決定する。本剤休止と甲状腺ホルモン補充の二つの方法がありうる。

#### 9) サリドマイド

妊婦服用時の短肢症等の催奇形性から社会的に大問題となり発売中止となった過去を持つ薬剤だが、悪性腫瘍の一部(多発性骨髄腫等)に有効であることが判明し、最近再び承認され、ごく専門施設に限って使用が再開されている。

【発生機序・頻度など】鎮静作用、好中球減少、便秘、発疹、末梢神経障害などが高度に起こることが知られているが、甲状腺機能異常も起きることが報告されている<sup>38, 39)</sup>。詳しい機序は不明である。

【治療】本剤投与の必要性和本症の発症を天秤にかけた場合、本剤を継続したままレボチロキシナトリウムを併用することが妥当と思われる。

#### 10) スニチニブリンゴ酸塩

消化管間質腫瘍および腎細胞癌治療薬でチロシンキナーゼ阻害薬である。

【発生機序・頻度など】服用患者の62%にTSH異常値が認められ、内訳は36%に持続する原発性甲状腺機能低下症、17%に一過性の軽度のTSH増加、10%に単独のTSH抑制が認められた。甲状腺機能低下症になる前に、40%の患者がTSHの抑制を認めているので、(破壊性)甲状腺炎が起きているという説もある。副作用としての甲状腺機能低下症が起こる詳しい機序は不明である<sup>40-42)</sup>。最近、ピロピルチオウラシルの約20%程度のTPO活性阻害作用を有すると報告された<sup>42)</sup>。

【治療】本剤投与を中止できる場合は中止するが、中止できない場合には

本剤を継続したままレボチロキシナトリウムを併用する。

## B. TSH の分泌を抑制する薬剤

副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン当量で 20mg/日以上）、高用量のドブタミン、ドパミン（1  $\mu$ g/kg/分以上）、オクトレオチド（100  $\mu$ g/日以上）は、TSH の分泌を抑制する<sup>43, 44)</sup>。一般的には、TSH の範囲は 0.08 ~ 0.4  $\mu$ U/mL 程度となり、機能低下症までには陥らない。

### 1) ドパミン塩酸塩

ドパミンは約 50% のヒトにおいて TSH の分泌を抑制する<sup>45-48)</sup>。ドパミン受容体拮抗剤であるメドクロプラミドあるいはドンペリドンの投与は原発性甲状腺機能低下症の TSH を増加させる。甲状腺ホルモンが正常に存在すれば TSH 上昇が抑制されるが、甲状腺機能低下症ではこの抑制が効かないために増加反応を認める。ICU に入院中の重篤な患者においてドパミンあるいは副腎皮質ステロイド薬が投与されていた場合に TSH が抑制された中枢性甲状腺機能低下症がみられ、持続的な場合には予後が悪かったという報告がある<sup>44)</sup>。

\* 先天性原発性甲状腺機能低下症患者にドパミンが使用され TSH 抑制が起きたために、新生児スクリーニングで偽陰性となった例が報告されている<sup>49)</sup>。

### 2) ドブタミン塩酸塩

ドブタミンの急性投与により TSH の分泌が抑制された報告がある<sup>50)</sup>。

### 3) 副腎皮質ステロイド薬

大量の副腎皮質ステロイド薬は TSH の分泌を抑制する<sup>51)</sup>。しかし長期にわたって大量の副腎皮質ステロイド薬が投与されても甲状腺機能低下症にはならない。その理由として T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub> の低下による TSH 上昇がグルココルチコイドによる TSH 分泌抑制よりも強力であるためと考えられている<sup>43)</sup>。

### 4) 酢酸オクトレオチド

ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドも下垂体からの TSH 分泌を抑制する<sup>52)</sup>。長期に亘って投与しても甲状腺機能低下症を生じないのは、甲状腺ホルモンの分泌低下により TSH 分泌の増加がもたらされてその効果が打ち消されるためと考えられている<sup>43)</sup>。但し、先端巨大症患者では、4% 程度にレボチロキシナトリウム補充が必要な機能低下症が起こり得るとされている（海外添付文書による）。

### 5) ベキサロテン (bexarotene: 我が国未承認)

抗腫瘍効果を目的として経口的に使用されるレチノイド X 受容体の選択的リガンドである bexarotene は、TSH 産生を抑制して中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす。その頻度は服用中の患者のおよそ 30~50% に起こる<sup>53)</sup>。また、汎レチノイド受容体 (RAR+RXR) アゴニストである 9-cis-レチノイン酸でも、中枢性の甲状腺機能低下症が起こり得る<sup>54)</sup>。



## 6) オキサカルバマゼピン(oxacarbazepine : 我が国未承認)

カルマゼピン(後述)より、肝臓における薬物代謝酵素の誘導が少ないとされているが、視床下部・下垂体系に作用して TSH 分泌を抑制し、血中の T4 の減少と正常域の TSH 値を示す。この結果、中枢性の甲状腺機能低下症をきたした症例報告もあるので、TSH が正常でも甲状腺機能低下症の臨床所見に注意する必要がある<sup>55)</sup>。

【治療上の注意と治療法】中枢性甲状腺機能低下症を示すので、nonthyroidal illness(非甲状腺疾患による低 T3 症候群)との鑑別が必要となる。原疾患による甲状腺ホルモンの変化に対し、一般的にはサイロキシンを補充しない。薬剤による甲状腺機能低下症が強く疑われる場合には、これら薬剤を中止する。本剤の中止不可能な場合で、補充が必要と判断した場合においては慎重にサイロキシンを投与する。

## C. 甲状腺ホルモンの代謝を促進するもの

これらの薬剤は甲状腺ホルモン(T4、T3)の代謝を促進する。橋本病などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合やサイロキシン補充中の患者においては、これらの薬剤を投与した場合には、甲状腺機能低下症が発症することがあり、サイロキシン補充やサイロキシン補充量の増量調節が必要となる場合がある。

### 1) フェノバルビタール、リファンピシン

フェノバルビタール、リファンピシンは、肝臓における薬物代謝酵素系(cytochrome p450 complex(CYP3A など))を誘導して、T4、T3 のクリアランスを促進する<sup>2, 56, 57)</sup>。正常者では、negative feed back 機構を介して TSH 増加による甲状腺ホルモン合成・分泌が高まり代償され正常化する。しかし、甲状腺に機能障害(橋本病、潜在性あるいは顕性甲状腺機能低下症など)があると、甲状腺ホルモンの合成・分泌能の低下のため、代償できずに機能低下症が顕在化(TSH が上昇)する<sup>58, 59)</sup>。リファンピシン投与では、橋本病 25 例中 3 例で、2 週間以内に起こったと報告されている<sup>60)</sup>。

### 2) フェニトイン、カルバマゼピン

肝臓における薬物代謝酵素系を誘導するとともに、結合蛋白と甲状腺ホルモンの結合を阻害するため、血中総 T4 は 40%程度減少、総 T3 はそれより軽度減少。遊離ホルモン(FT4)は多くのキットでは、artifact として低く測定されるが、血中 TSH の値は正常域にとどまる<sup>2, 61, 62)</sup>。機能低下症か否かは TSH の値で判断する。

【治療上の注意と治療法】起因薬剤を中止する。中止できない場合はサイロキシンを補充する。

## D. 甲状腺ホルモンの結合蛋白に関するもの

### 1) エストロゲン、フルオロウラシル

エストロゲンや選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator (SERM) : ラロキシフェン、タモキシフェン、ドロキシフェン (我が国未承認) など)、フルオロウラシルなどは、thyroxine binding globulin (TBG) のシアル化促進による半減期の延長により血中 TBG が増加し、総 T4 は増加する。総 T3 に対する影響は軽微である<sup>63-73)</sup>。またエストロゲンは肝臓における TBG の合成を促進するという報告もある<sup>74)</sup>。

【治療】サイロキシン補充中の患者で、エストロゲンを服用している場合には、その補充必要量が 30~50% 増加するとされ、SERM では一般にその影響は軽度とされている。起因薬剤が中止できない場合は、サイロキシンの補充あるいは補充量を調節する<sup>69)</sup>。

## E. 腸管からの甲状腺ホルモン(サイロキシン: レボチロキシンナトリウム)の吸収を阻害する薬剤

レボチロキシンナトリウムが以下の薬剤と一緒に投与されると、腸管での吸収が阻害され甲状腺機能低下症が顕在化する可能性が考えられる。

### 1) コレスチラミン・コレスチミド(陰イオン交換樹脂)

レボチロキシンナトリウムが投与されている場合、腸管での吸収を阻害する可能性が考えられる<sup>75, 76)</sup>。*In vitro* では 50mg のコレスチラミンが 3mg のレボチロキシンナトリウムを吸着する能力があるとされる。ラット腸を用いた実験でもコレスチラミンがないと 73.9% 通過するレボチロキシンナトリウムがコレスチラミン存在下では 2.3% しか通過しなかったと報告されている。両薬剤を投与する場合には少なくとも 6 時間以上の間隔を空けるのが望ましいとされる。甲状腺機能低下症に高脂血症を合併した場合には後者の治療薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン系薬) などを使用したほうが望ましい。特殊なケースとして、術後甲状腺機能低下症に対して外因性に投与されたレボチロキシンナトリウムにより甲状腺中毒症状を呈した症例にコレスチラミンが投与されて、血中甲状腺ホルモン値が低下した報告がある<sup>77)</sup>。我が国では使用されていないが、コレスチポール (colestipol) もレボチロキシンナトリウムの吸収を阻害する可能性がある<sup>78)</sup>。甲状腺疾患のない高脂血症患者での検討では一部で血清 T3 の低下がみられたが一過性で程度も軽度であった。

### 2) 水酸化アルミニウム

水酸化アルミニウムは多くの制酸剤の成分として用いられており、様々な薬剤と相互作用することが知られている<sup>79)</sup>。水酸化アルミニウムはレボチロキシンナトリウムを非特異的に吸着することでその吸収を妨げると考えられている。*In vitro* の研究で水酸化アルミニウムはレボチロキシンナ

トリウムを濃度依存性に吸着する。水酸化アルミニウムをレボチロキシシンナトリウムとともに投与すると2週間後には血清 TSH の増加がみられ、4週後にはさらに増加する<sup>80)</sup>。水酸化アルミニウムを含む制酸剤が投与されている場合にはTSHをモニターし、TSHが上昇した場合にはレボチロキシシンナトリウムの投与量の調整もしくは水酸化アルミニウムの中止が必要となる。

3) 炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム  
カルシウム製剤は骨粗鬆症の治療などに用いられるが、レボチロキシシンナトリウムと一緒に投与されるとレボチロキシシンナトリウムを吸着することでその吸収を妨げると考えられている<sup>81)</sup>。4時間空けて投与すればこの障害は避けられるとされる。

4) 硫酸鉄、スクラルファート、活性炭（クレメジン等）、塩酸セベラマー、ポラプレジンク

硫酸鉄は鉄イオンがレボチロキシシンナトリウムと複合体を形成することで、その吸収を妨げると考えられている<sup>82, 83)</sup>。両薬剤を同時に投与すると、TSH上昇と一部症例でfree T4 indexの低下と臨床的な症状スコアの悪化がみられた。鉄剤と甲状腺剤は広く使用されている薬剤でしばしば併用して用いられることが多いので注意を要する。複合体を作るのを避けるには2剤の投与間隔を2時間以上空ける必要がある。

スクラルファートは胃・十二指腸潰瘍の治療薬として用いられ、最近では市販のOTCにも配合されているが、レボチロキシシンナトリウムをスクラルファート投与2時間半に服用させるとTSHの上昇がみられたとの報告がある<sup>84)</sup>。*In vitro*の実験でもスクラルファートはレボチロキシシンナトリウムを強く結合することが明らかにされている<sup>85)</sup>。

動物実験では活性炭もサイロキシシン吸収を抑える作用があることが報告されている<sup>85)</sup>。炭酸カルシウムがレボチロキシシンナトリウムの吸収を妨げることから<sup>81, 87)</sup>、同じ様に燐酸を結合する作用により透析患者で使用されている塩酸セベラマーもレボチロキシシンナトリウムの吸収を抑える可能性がある<sup>87)</sup>。レボチロキシシンナトリウム内服中の透析患者を調べたところ炭酸カルシウムと塩酸セベラマーを内服していた患者は酢酸カルシウム内服中の患者よりTSHが高かったと報告されている。我が国でも平成17年度に1例副作用報告がなされている。ポラプレジンクはレボチロキシシンナトリウムと併用されるとキレートを形成し、その吸収を低下させる可能性がある(添付文書より)。

5) オメプラゾール

オメプラゾールの投与による胃酸分泌の低下により、甲状腺機能低下症患者におけるレボチロキシシンナトリウムの補充量の増加が必要であったという報告がある<sup>88)</sup>。従って、他の類薬でも同様の影響が考えられる。

6) ラロキシフェン

ラロキシフェンがレボチロキシナトリウムと同時に投与されるとその吸収を妨げる可能性があるが、その機序は不明である<sup>89)</sup>。

#### 7) シプロフロキサシン

サイロキシン補充療法中の甲状腺機能低下症の2例にニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンが経口投与された際、甲状腺機能低下症が増悪してTSHの上昇、FT4値の低下、臨床症状の悪化をみたという報告がある<sup>90)</sup>。シプロフロキサシンがレボチロキシナトリウムの吸収を妨げたと考えられるがその機序は不明である。

#### 【治療上の注意と治療法】

これらのレボチロキシナトリウムの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、少なくとも数時間以上の間隔をあけて、両剤を服用する。他剤との服用間隔をあける意味で、レボチロキシナトリウムの就寝前投与なども考慮すべきであろう<sup>91)</sup>。

### F. その他

#### 1) Highly active antiretroviral therapy (HAART) 療法

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者においては、種々の内分泌異常が報告されている。甲状腺の異常に関しても、それが HIV 感染そのものによる異常か、全身性の疾患に罹患しているためのものかは、はっきりしない。食欲不振や体重減少を伴う HIV 感染患者においては、T3 あるいは FT3 の低下が認められるが、rT3 が低く（この点が nonthyroidal illness とは異なるとされる）、また TBG は増加していることが多い。後天性免疫不全症候群（AIDS）の治療としていくつかの異なった作用機序の抗ウイルス薬を組み合わせる HAART 療法（核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤を数種類組み合わせるカクテル療法）においては、しばしば潜在性甲状腺機能低下症を伴う<sup>92, 93)</sup>。また、HAART 療法により、免疫機能の改善にともない甲状腺自己抗体が陽性になることがあり、甲状腺機能異常（バセドウ病や機能低下症）が起こり易いと考えられている（免疫再構築症候群）<sup>94)</sup>。従って、定期的な甲状腺機能の測定が必要である。

#### 2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体（酢酸ゴセレリンなど）

ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone: GnRH) 誘導体である酢酸ゴセレリンによる甲状腺機能低下症の副作用報告が平成 16 年度になされている。高用量 GnRH 投与を持続すると GnRH 受容体の下向き調節が起こり、ゴナドトロピンの分泌低下によりエストロゲンとプロゲステロンの分泌が抑制される。ゴナドトロピンと性ホルモンの変動が自己免疫性甲状腺疾患発症を誘発すると考えられている<sup>95)</sup>。破壊性甲状腺炎により、一過性の甲状腺機能低下症が報告されている<sup>96-99)</sup>。



### 3) 経腸栄養剤

長期的に経腸栄養剤のみで栄養されている重症疾患を有する小児において、ヨード欠乏により甲状腺機能低下症が惹起されたとの報告がある<sup>100, 101, 102)</sup>。経腸栄養剤のみの期間は8~11ヶ月<sup>100, 101)</sup>で、いずれも甲状腺腫に気づかれ、その後の検査で甲状腺機能低下症が明らかとなっている(9歳、4歳、4歳のいずれも女児例)。1例は120 $\mu$ g/日のヨード補充、1例はレボチロキシンナトリウムの短期治療後の50 $\mu$ g/日のヨード補充、1例はレボチロキシンナトリウム治療後に育児用粉乳に変更され、甲状腺機能低下症が改善している。最近、後藤ら<sup>102)</sup>は、3年以上経腸栄養剤のみで栄養されている7例(2歳4か月から15歳7ヶ月)で甲状腺機能を検査し、2例(13歳女児、14歳男児)にヨード欠乏症と甲状腺機能低下症を認めたと報告している。これら5症例で用いられた経腸栄養剤中のヨード濃度は、いずれも日本での同年齢のヨード摂取推奨量<sup>103)</sup>を満たすには不十分であった。経腸栄養についてのガイドライン<sup>104)</sup>では、小児の栄養管理において「静脈栄養および経腸栄養施行時には、ビタミンおよび微量元素は必要量を投与する」と記載されているが、主要濃厚流動食等の中で医薬品11品目中ヨード濃度の記載があるものは3品目であり(エレンタール、エレンタールP、ヘバンED)、それらでも同年齢のヨード摂取推奨量は満たさない<sup>105)</sup>。長期的に経腸栄養剤のみで栄養する場合は、ヨード摂取推奨量に相当するヨード補充を全例で行う必要があり、補充が不十分と考えられる場合は、少なくとも6ヶ月に1回は甲状腺機能検査が必要である。

### 4) メシル酸イマチニブ(imatinib)

【発生機序・頻度など】甲状腺全摘を受けサイロキシン補充を行っている患者で、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ投与により軽度のFT4、FT3の低下と著しいTSHの上昇が認められ、補充量の増量が必要であったとの報告がなされた。詳しい機序は不明であるが、レボチロキシンナトリウムの吸収を阻害するのではなく、下垂体に対する甲状腺ホルモン作用を阻害する可能性があると報告されている<sup>41)</sup>。

【治療】本剤投与を中止できる場合は中止するが、中止できない場合には本剤を継続したままレボチロキシンナトリウムを併用あるいは増量する。

## 7. 典型的症例概要

(1) インターフェロン製剤(IFN $\alpha$ ) + リバビリンによる甲状腺機能低下症例(図2)

50歳代、女性。C型慢性肝炎に対してインターフェロン製剤(ペグインターフェロン $\alpha$ -2b 200 $\mu$ g)週1回+リバビリン800mg/日の投与を開始された。約5ヶ月後、軽度の甲状腺ホルモン高値に引き続き、翌月以降急速に機能低下症に陥った。インターフェロン製剤投与前には陰性であったTSH受容体抗体(TRAb)が87.8%となりレボチロキシンナトリウム(サイロキシ

ン) 補充を開始した。甲状腺ホルモンは正常化したが、TRAb 高値は依然として持続している。阻害型の TSH 受容体抗体によるものと考えられる。HCV-RNA 陰性化した。

(2) アミオダロンによる例：70歳代、男性

疾患名：心室頻拍症（非持続型）、慢性心不全、糖尿病

上記疾患にて入院。入院2ヶ月前甲状腺機能(FT4 1.5ng/dL、FT3 2.4pg/mL、TSH 4.0 $\mu$ U/mL、TgAb(-)、TPOAb(-))とTSH やや高値。心室頻拍に対しアミオダロン 400mg/日 4日間、その後 200mg/日に減量内服を開始し、以後維持投与。2ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.9 pg/mL、TSH 9.0 $\mu$ U/mL、4ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.6 pg/mL、TSH 25.4 $\mu$ U/mL となりレボチロキシナトリウム(1-T4) 25 $\mu$ g/日より投与開始。1ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.6 pg/mL、TSH 19.81 $\mu$ U/mL のため、1-T4 を 50 $\mu$ g/日に増量する。増量2ヶ月後FT4 0.8 ng/dL、FT3 2.5 pg/mL、TSH 27.7 $\mu$ U/mL、4ヵ月後FT4 0.9ng/dL、FT3 2.3 pg/mL、TSH 19.3 $\mu$ U/mL のため 1-T4 を 75 $\mu$ g/日に増量する。増量3ヶ月後FT4 1.0 ng/dL、FT3 1.8 pg/mL、TSH 9.4 $\mu$ U/mL、8ヶ月後FT4 1.1 ng/dL、FT3 2.4 pg/mL、TSH 10.6 $\mu$ U/mL である。高齢であることから、現在の量で経過フォロー中である。

## 8. 引用文献

### 全般的なもの

- 1) Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. N Engl J Med 333:1688-1694, 1995
- 2) Meier CA, Burger AC. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp229-246, 2005
- 3) Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp745-753, 2005
- 4) 小沢安則 薬剤性甲状腺機能異常 ホルモンと臨床 54巻増刊号：98-103, 2006
- 5) 日本甲状腺学会診療ガイドライン. <http://thyroidumin.ac.jp/flame.html>

### Nonthyroidal illnessに関するもの

- 6) Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it misnomer? J Clin Endocrinol Metab 82:329-334, 1997
- 7) Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? N Engl J Med 333:1562-1563, 1995
- 8) Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. Clin Chem 42:188-192, 1996
- 9) Attia J, et al. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systemic review. Arch Intern Med 159: 658-665, 1999
- 10) Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. Contr Nephrol 50:64-72, 1987



- 11) Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1-8, 1986

甲状腺ホルモンの合成・分泌抑制に関するもの

- 12) [バセドウ病薬物治療のガイドライン2006]日本甲状腺学会編 南江堂、2006
- 13) 原田正平 ヨード含有消毒剤による新生児甲状腺機能低下症. *小児内科* 39:709-712, 2007
- 14) [ヨード欠乏・過剰をめぐる今日的課題]ホルモンと臨床 55:6(特集号)世界の医学社、2007
- 15) Sato K, Ohmori T, Shiratori K, Yamazaki K, Yamada E, Kimura H, Takano K. Povidone iodine-induced overt hypothyroidism in a patient with prolonged habitual gargling: urinary excretion of iodine after gargling in normal subjects. *Intern Med* 46:391-395, 2007
- 16) 朝倉由美 新生児甲状腺機能に及ぼす母児へのヨード含有医薬品の影響 *小児科* 44:820-826, 2003
- 17) Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118:706-714, 2005
- 18) 佐藤幹二 薬剤(アミオダロン)誘発性甲状腺疾患 *日本臨床* 63 巻増刊号 10:137-141, 2005
- 19) Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 175:336-339, 1999
- 20) Carella C, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 44:110-114, 1995
- 21) Matsuda J, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 90:1138-1141, 1995
- 22) Preziati D, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 132:587-593, 1995
- 23) Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 101:482-487, 1996
- 24) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-253, 2001
- 25) Rocco A, et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuro Endocrinol Lett* 22:39-44, 2001
- 26) Dalgard O, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 251:400-406, 2002
- 27) Murdolo G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 25:938-946, 2002
- 28) Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 164:2371-2376, 2004

- 29) Moncoucy X, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 29: 39-345, 2005
- 30) Yamazaki K, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of <sup>125</sup>I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1439-1441, 1993
- 31) Mazziotti G, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4138-4144, 2005
- 32) Krouse RS, et al. Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunotherapy* 18:272-278, 1995
- 33) Hoekman K, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 31:8766, 1991
- 34) Hansen PB, et al. Autoimmune hypothyroidism and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Eur J Haematol* 50:183-184, 1993
- 35) Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Int Med* 100:837-839, 1984
- 36) 水谷宏, 他 パラアミノサリチル酸 (PAS) による甲状腺機能低下症を来した多剤耐性肺結核症の2例 *結核* 76:667-672, 2001
- 37) Figg WD, et al. Hypothyroidism associated with aminoglutethimide in patients with prostate cancer. *Arch Intern Med* 154:1023-1025, 1994
- 38) Badros AZ, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med* 112:412-413, 2002
- 39) Savary ND, et al. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. *J Royal Soc Med* 97:443, 2004
- 40) Desai J, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006:145:660.
- 41) De Groot JW, et al. Tyrosine kinase inhibitors causing hypothyroidism in a patients on levothyroxine. *Ann Oncol* 17:1719-1724, 2006
- 42) Wong E, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 17:351-355, 2007

#### TSH分泌の抑制に関するもの

- 43) Cohen RN, Wondisford FE. Factors that control thyroid function, In "Werner & Ingbar's The Thyroid", 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp159-175, 2005
- 44) Heinen E, et al. Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness? *Horm Metab Res* 13:284-288, 1981.
- 45) Cooper DS, et al. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: *in vivo* and *in vitro* studies. *Clin Endocrinol* 18:265-275, 1983
- 46) Anger T, et al. Increased dopaminergic activity inhibits basal and metoclopramide-stimulated prolactin and thyrotropin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 62:778-782, 1986
- 47) Boesgaard S, et al. Effect of dopamine and a dopamine D-1 receptor agonist on pulsatile thyrotrophin secretion in normal women. *Clin Endocrinol*

32:423-431, 1990

- 48) Brabant G, et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 72:145-150, 1991
- 49) Fillipi L, et al. Dopamin infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Me*. 7:249-251, 2006
- 50) Lee E, et al. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clin Endocrinol* 50:487-492, 1999
- 51) Samuels MH, et al. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 78:211-215, 1994
- 52) Itoh S, et al. Effect of subcutaneous injection of a long-acting analogue of somatostatin (SMS 201-995) on plasma thyroid-stimulating hormone in normal human subjects. *Life Sci* 42:2691-2699, 1988
- 53) Sherman SI, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 340:1075-1079, 1999
- 54) Dabon-Almirante CLM, et al. Related case report: In vivo suppression of thyrotropin by 9-cis retinoic acid. *Cancer J Sci Am* 5:171-173, 1999
- 55) Miller J, Carney P. Central hypothyroidism with oxcarbazepine therapy. *Pediatr Neurol* 34:242, 2006

#### C. 甲状腺ホルモンの代謝促進に関するもの

- 56) Oppenheimer JH, et al. Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J Clin Invest* 47:1399-1406, 1968
- 57) Cavlieri RR, et al. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 37:308-316, 1973
- 58) Isley, WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 107:517-518, 1987
- 59) Takasu N, et al. Rifampin-induced hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 352:518-519, 2005
- 60) Takasu N, et al. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocr Inv* 29:645-649, 2006
- 61) Smith, PJ, Surks, MI. Multiple effects of 5, 5' -diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocr Rev* 5:514-524, 1984
- 62) Surks, MI, DeFesi, CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA* 275:1495-1498, 1996

#### D. 甲状腺ホルモンと蛋白との結合に関するもの

- 63) Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid* 2:237-245, 1992
- 64) Knopp RH, et al. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 66:682-690, 1985
- 65) Steingold KA, et al. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 73:275-280, 1991
- 66) Kuhl H, et al. The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters. *Contraception* 47:55-68, 1993

- 67) Geola FL, et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 51:620-625, 1980
- 68) Ben-Rafael Z, et al. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertil Steril* 48:318-320, 1987
- 69) Mandel SJ, et al. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91-96, 1990
- 70) Mamby CC, et al. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 13:854-857, 1995
- 71) Ceresini G, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause* 11:176-179, 2004
- 72) Marqusee E, et al. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4407-4410, 2000
- 73) Beex L, et al. 5-Fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep* 61:1291-1295, 1977
- 74) Glinoe D, et al. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinol* 100:807-813, 1977

#### E. 腸管からの甲状腺ホルモン（レボチロキシンナトリウム：サイロキシン）の吸収を阻害する薬剤

- 75) Northcutt RC, et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 208:1857-1861, 1969
- 76) Harman SM, Seifert CF. Levothyroxine-Cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 115: 658-659, 1991
- 77) Shakir KMM, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 118:112-113, 1993
- 78) Witzum JL, et al. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 46:838-840, 1978
- 79) Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 152:183-184, 1992
- 80) Liel Y, et al. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 97, 363-365, 1994
- 81) Singh N, et al. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 283:2822-2825, 2000
- 82) Campbell NRC, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 31:251-255, 1991
- 83) Campbell NRC, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 117:1010-1013, 1992
- 84) Campbell JA, et al. Sucralfate and the absorption of l-thyroxine. *Ann Intern Med* 121, 152, 1994.
- 85) Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med* 117:445-446, 1992
- 86) Bergman F, et al. Increased excretion of thyroxine by feeding activated charcoal to Syrian hamsters. *Acta Endocrinol* 56:521-524, 1967
- 87) Diskin CJ, et al. Effect of phosphate binders upon TSH and l-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol* 39:599-602, 2007



- 88) Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med 354: 1787-1795, 2006
- 89) Siraj ES, et al. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. Arch Intern Med 163:1367, 2003.
- 90) Cooper JG, et al. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. BMJ 330:1002, 2005.
- 91) Bolk N, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol 65:1-6, 2006

#### F. その他

- 92) Madeddu G, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. Clin Endocrinol 64:375-383, 2006
- 93) Viganò A, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. Pediatr Infect Dis J 23:235-239, 2004
- 94) Vincent J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 85:4254-4257, 2000.
- 95) 網野信行、窪田純久 自己免疫性甲状腺疾患の増悪因子 診断と治療 93:1128-1133, 2005
- 96) 松田美登里、他 Buserelin 使用中に発症した無痛性甲状腺炎 内科 75:363-364, 1995
- 97) 深田修司、他 Nafarelin(ナサニール<sup>®</sup>)投与後、無痛性甲状腺炎を発症した一例 ホルモンと臨床 47(増刊号):90-92, 1999
- 98) Kasayama S, et al. Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuprolide acetate. Endocr J. 47:783-785, 2000
- 99) Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogue. Thyroid 13:815-818, 2003
- 100) 山内秀雄、他 長期経腸栄養施行中の重度障害児における微量元素欠乏症—特にヨード欠乏症について— 脳と発達 23:208-210, 1991
- 101) 児玉浩子、他 経腸栄養児のヨード欠乏と甲状腺機能障害、および経腸栄養剤のヨード含有適正化の検討 成長科学協会研究年報 26:211-217, 2003
- 102) 後藤元秀、他 長期経腸栄養による欠乏の危険性：経腸栄養剤のみで管理されている重症心身症児の甲状腺機能評価 第41回日本小児内分泌学会学術集会プログラム・抄録集 p.162, 2007
- 103) 布施養善 いま人類はどれくらいの量のヨードを摂取しているか。日本の場合・世界の場合 ホルモンと臨床 55:519-527, 2007
- 104) 日本静脈経腸栄養学会 小児の栄養管理 静脈経腸栄養ガイドライン(第2版) 南江堂 p.64-76, 2006
- 105) 山東 勤弥 病態別経腸栄養剤(7) 微量元素 経腸栄養バイブル(日本医事新報社) p.64-74, 2007



## 別表 甲状腺機能低下症を誘発し得る薬剤

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>A) 甲状腺ホルモン合成・分泌を阻害する薬剤</b> |   |
|                               | 抗甲状腺薬(プロピルチオウラシル、チアマゾール)  |
|                               | ヨード剤、ヨード含有医薬品   |
|                               | アミオダロン  |
|                               | 炭酸リチウム  |
|                               | インターフェロンアルファ(IFN $\alpha$ )、インターフェロンベータ(IFN $\beta$ )、インターフェロンガンマ(IFN $\gamma$ )                    |
|                               | インターロイキン(IL-2)、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)  |
|                               | エチオナミド、パラアミノサリチル酸   |
|                               | アミノグルテチミド   |
|                               | サリドマイド  |
|                               | スニチニブ(スータン)   |
| <b>B) TSH の合成・分泌を抑制する薬剤</b>   |   |
|                               | ドーパミン塩酸塩  |
|                               | ドブタミン塩酸塩  |
|                               | 副腎皮質ホルモン(グルココルチコイド)   |
|                               | 酢酸オクトレオチド   |
|                               | ベキサロテン(レチノイン酸受容体アゴニスト)  |
|                               | オキサカルバマゼピン  |
| <b>C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤</b>   |   |
|                               | フェノバルビタール   |
|                               | リファンピシン   |
|                               | フェニトイン  |
|                               | カルバマゼピン   |
| <b>D) 甲状腺ホルモン結合蛋白を増加させる薬剤</b> |   |
|                               | エストロゲン(卵胞ホルモン)  |
|                               | クエン酸タモキシフェン、酢酸ラロキシフェンなど(selective estrogen receptor modifier)                                       |
|                               | 5-フルオロウラシル  |
| <b>E) 甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤</b>   |   |
|                               | コレステラミン、コレステミド  |
|                               | 水酸化アルミニウムゲル   |
|                               | 沈降炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム  |
|                               | 硫酸鉄など   |
|                               | スクラルファート  |
|                               | 活性炭(球形吸着炭・薬用炭)  |
|                               | 塩酸セベラマー   |
|                               | ポラプレジンク   |
|                               | 酢酸ラロキシフェン   |
|                               | シプロフロキサシン   |
| <b>F) その他</b>                 |   |
|                               | Highly active antiretroviral therapy(HAART 療法): 核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤を数種類組み合わせるカクテル療法) |
|                               | 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体(酢酸ブセリン、酢酸ナファレリン、酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセリン)  |
|                               | 経腸栄養剤   |
|                               | メシル酸イマニチブ   |

## 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に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度     | 副作用名     | 医薬品名               | 件数 |
|--------|----------|--------------------|----|
| 平成18年度 | 甲状腺機能低下症 | ペグインターフェロン アルファ-2b | 6  |
|        |          | 酢酸オクトレオチド          | 4  |
|        |          | ペグインターフェロン アルファ-2a | 4  |
|        |          | 塩酸アミオダロン           | 3  |
|        |          | インターフェロン アルファ-2b   | 3  |
|        |          | プロピルチオウラシル         | 3  |
|        |          | リファンピシン            | 2  |
|        |          | 炭酸リチウム             | 1  |
|        |          | ソニサミド              | 1  |
|        |          | ソマトロピン             | 1  |
|        |          | フェニトイン             | 1  |
|        |          | フルバスタチンナトリウム       | 1  |
|        |          | プレドニゾン             | 1  |
|        |          | フロセミド              | 1  |
|        |          | ジクロフェナクナトリウム       | 1  |
|        |          | シクロスポリン            | 1  |
|        |          | アナストロゾール           | 1  |
|        |          | シンバスタチン            | 1  |
|        |          | インフリキシマブ           | 1  |
|        |          | 塩酸セルトラリン           | 1  |
|        |          | 塩酸パロキセチン水和物        | 1  |

|        |          |                    |     |
|--------|----------|--------------------|-----|
|        |          | 経腸成分栄養剤            | 1   |
|        |          | 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン  | 1   |
|        |          | イソジンうがい薬           | 1   |
|        |          | 合 計                | 4 2 |
| 平成19年度 | 甲状腺機能低下症 | ペグインターフェロン アルファ-2b | 1 1 |
|        |          | 炭酸リチウム             | 3   |
|        |          | 塩酸アミオダロン           | 3   |
|        |          | ペグインターフェロン アルファ-2a | 3   |
|        |          | チアマゾール             | 3   |
|        |          | エファビレンツ            | 3   |
|        |          | インターフェロン アルファ-2b   | 2   |
|        |          | 酢酸オクトレオチド          | 2   |
|        |          | リバビリン              | 2   |
|        |          | ラミブジン              | 2   |
|        |          | ポピドンヨード            | 2   |
|        |          | ベザフィブラート           | 2   |
|        |          | ソマトロピン             | 1   |
|        |          | イミグルセラーゼ           | 1   |
|        |          | エトレチナート            | 1   |
|        |          | メシル酸イマチニブ          | 1   |
|        |          | プラバスタチンナトリウム       | 1   |
|        |          | カルバマゼピン            | 1   |
|        |          | リファンピシン            | 1   |
|        |          | ロサルタンカリウム          | 1   |
|        |          | エキセメスタン            | 1   |
|        |          | 塩酸セベラマー            | 1   |
|        |          | 経腸成分栄養剤            | 1   |
|        |          | ヨードホルムガーゼ          | 1   |
|        |          | 合 計                | 5 0 |

※ 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「甲状腺機能低下症」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ている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現在関連する SMQ はないが、バージョン 12.0 (2009 年 3 月) のリリース時に「甲状腺機能障害 (SMQ)」の提供が予定されていて、その下位のサブ SMQ に「甲状腺機能低下症 (SMQ)」が存在する。これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することが可能になる。

| 名称  | 英語名  |
|---|--|
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>甲状腺機能低下症  | Hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>ヨード性甲状腺機能低下症<br>後天性甲状腺機能低下症<br>甲状腺機能低下<br>若年性粘液水腫<br>詳細不明の甲状腺機能低下症<br>潜在性甲状腺機能低下症<br>粘液水腫<br>無症候性甲状腺機能低下症 | Iodine hypothyroidism<br>Acquired hypothyroidism<br>Thyroid function decreased<br>Myxoedema juvenile<br>Unspecified hypothyroidism<br>Latent hypothyroidism<br>Myxoedema<br>Subclinical hypothyroidism |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>原発性甲状腺機能低下症   | Primary hypothyroidism   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>三次性甲状腺機能低下症   | Tertiary hypothyroidism  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>処置後甲状腺機能低下症   | Post procedural hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>術後甲状腺機能低下症<br>切除後甲状腺機能低下症   | Hypothyroidism postoperative<br>Hypothyroidism post ablative   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>先天性甲状腺機能低下症   | Congenital hypothyroidism  |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>クレチン病<br>甲状腺低形成   | Cretinism<br>Thyroid hypoplasia  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>続発性甲状腺機能低下症   | Secondary hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>下垂体性甲状腺機能低下症  | Pituitary hypothyroidism   |



(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性膵炎（薬剤性膵炎）

平成 2 1 年      月  
厚生労働省

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

○日本消化器病学会マニュアル作成委員会

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| 千葉 勉  | 京都大学大学院消化器内科学教授           |
| 岡崎 和一 | 関西医科大学内科学第三講座教授           |
| 神澤 輝実 | 都立駒込病院内科部長                |
| 西森 功  | 高知大学消化器病態学（光学医療診療部）准教授    |
| 乾 和郎  | 藤田学園保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科教授 |

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

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

|   |    |                       |
|---|----|-----------------------|
| 濱 | 敏弘 | 癌研究会有明病院薬剤部長          |
| 林 | 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

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

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

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

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

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

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

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

## 記載事項の説明

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

### 患者の皆様へ

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

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

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

#### 【副作用の概要】

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



**【副作用の判別基準（判別方法）】**

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

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

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

**【治療法】**

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

**【典型的症例】**

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

**【引用文献・参考資料】**

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

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

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

## 急性膵炎（薬剤性膵炎）

英語名： Acute pancreatitis、Drug-induced pancreatitis

### 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き、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

膵臓に炎症を起こす急性膵炎<sup>きゅうせいすいえん</sup>は、抗てんかん薬、免疫抑制薬、抗原虫薬（トリコモナス症治療薬）などでみられるので、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、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「急に胃のあたりがひどく痛む」、「吐き気」、「おう吐」がみられる。お腹の痛みはのけぞると強くなり、かがむと弱くなる。

## 1. 急性膵炎とは？

急性膵炎は、膵臓に炎症を起こす病気です。お腹の上の部分に強い痛みを生じ、悪心、おう吐を伴います。抗てんかん薬、免疫抑制薬、抗原虫薬（トリコモナス症治療薬）などの医薬品の服用やアルコール過剰摂取などによって起こることもあります。お腹の痛みはのけぞると強くなり、かがむと弱くなります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「急に胃のあたりがひどく痛む」、「吐き気」、「おう吐」がみられ、医薬品を服用している場合には、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。



※ 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) 副作用の好発時期

治療目的で投与された薬剤が原因で生じた膵炎は薬剤性膵炎 (drug-induced pancreatitis) と呼ばれる。広義 (薬物性膵障害) には自殺目的にて服用された薬剤および薬物、アルコール過飲による膵炎も含まれるが、後者はアルコール性膵炎として扱うのが一般的である。薬剤性膵炎は急性膵炎としての臨床像を呈し、慢性膵炎への移行は見られない。多くは軽症で予後は良好であるが、重症化し死亡する例もあり注意を要する。

薬剤性膵炎の好発時期は膵炎の発症機序 (後述) に関連し、個々の薬剤により様々である。一般に薬剤固有の毒性による膵炎は短時間 (24 時間以内) に発症する。しかし、薬剤の毒性による膵炎発症の臨床事例はほとんどない。薬剤毒性が直接の原因ではないが、投与後短期に膵炎を発症した事例のある薬剤として、コデイン、アセトアミノフェン、エリスロマイシンがある。コデインによる膵炎はチャレンジテスト陽性で、投与 1~3 時間後に発症した 3 症例が報告されている<sup>1)</sup>。他の 2 剤は臨床適応量以上の高用量が投与されており、膵炎との因果関係も不明である。

一方、多くの薬剤性膵炎の発症機序として、薬物に対する患者側のアレルギー反応が想定されている。膵炎の発症は投与後 1~6 週で、30 日以内に発症することが多い<sup>2)</sup>。また、再投与の場合、短期間 (1~3 日) で発症することもアレルギー機序を示唆する<sup>2)</sup>。膵炎との関連が確実な薬剤として、アザチオプリン、メルカプトプリン (6-MP)、メサラジン (5-ASA)、メトロニダゾールなどがある。

詳細は不明であるが、薬剤の代謝産物の蓄積と個体側の感受性が発症に関与する薬剤性膵炎があり、投与から発症まで数週間から数ヶ月、時には 1 年以上の期間を要する。再投与から発症まで期間も数週間から数ヶ月と長く、膵炎の原因検索に際し注意が必要である。比較的頻度が高い薬剤としてバルプロ酸ナトリウムがある。

#### (2) 患者側のリスク因子

薬剤性膵炎に男女差、好発年齢はみられない<sup>2)</sup>。スウェーデンのケースコントロールスタディにおいて薬剤性膵炎を発症しやすい患者側のリスクとして有意差があった項目は、消化器系疾患の既往 (相対



危険度:1.5、95%信頼区間:1.1-1.9)、炎症性腸疾患(同3.4、1.5-7.9)、喫煙(同1.7、1.2-2.1)、特に一日20本以上の喫煙(同4.0、2.2-7.5)、1週間に420g以上のアルコール摂取(同4.1、2.2-7.5)であった。一般に、多くの薬剤を重複投与されることの多い症例、すなわち、高齢者、担癌患者、難病患者では薬剤性膵炎の発症リスクが重積する可能性が高く、注意が必要である。例えば、5-ASA製剤であるメサラジンは一般にスルファサラジンよりも副作用は低いと考えられているが、リウマチ患者や炎症性腸疾患では、膵炎を起こすリスクがスルファサラジンよりも7倍程度高くなる可能性が報告されている<sup>4)</sup>。また、免疫調整剤であるアザチオプリンや6-メルカプトプリンなどにより誘発される膵炎は、クローン病患者のほうが潰瘍性大腸炎患者よりも、発症リスクは高くなる報告がある<sup>5)</sup>。

その他、固有の薬剤に関連した患者側のリスクとして、コデインによる膵炎症例はすべて胆石症のため胆嚢が摘出されていた<sup>1)</sup>。胆嚢摘出のために胆管内圧が上昇しやすく、コデインによる十二指腸乳頭括約筋収縮作用と連関して膵炎が発症すると考えられている。我が国で多いヘリコバクターピロリ感染患者にメトロニダゾールを用いた除菌を行うと膵炎発症リスクが高くなる報告もある<sup>6)</sup>。膵炎発症との因果関係は不明であるが、想定される膵炎発症機序より、高トリグリセリド血症素因のある症例ではエストロゲンにより、副甲状腺機能亢進症、担癌患者などの高カルシウム血症素因のある症例ではチアジド系利尿薬により膵炎が誘発される可能性がある。

### (3) 投薬上のリスク因子

アルコールやエチオニン(動物実験における膵炎惹起物質)など、薬物固有の毒性による膵炎では投与量が多く投与期間が長いほど発症しやすいが(用量依存性)、上記のごとく臨床的に因果関係の証明された薬剤はない。多くの薬剤性膵炎は薬剤に対する特異体質が原因であり、用量依存性はみられない。代謝産物の蓄積と過敏反応が原因とされるバルプロ酸ナトリウムの場合も用量依存性はなく、血中薬物濃度と膵炎発症との相関もみられない<sup>7)</sup>。なお、バルプロ酸ナトリウムによる膵炎は同じ抗てんかん薬であるトピラマートの併用で増感されるとの報告がある<sup>8)</sup>。また、異なるHMG-CoA還元酵素阻害薬で膵炎を反復した症例があり<sup>9)</sup>、同じクラスの薬剤に共通して感受性を示し膵炎を発症する可能性が指摘されている。

(4) 患者もしくは家族等（医療関係者）が早期に認識しうる症状  
典型例では、薬剤投与開始後ないし一定期間後に、通常の急性膵炎と同様に上腹部に急性腹痛発作と圧痛を認める。痛みは背部に放散することが多い。しかし、吐き気、嘔吐、軽度の腹痛などの一般的な薬剤性の消化管障害による自覚症状と類似して発症する例では、薬剤性膵炎の診断がつきにくい<sup>10)</sup>。

また、通常のアレルギー反応でみられる発疹やリンパ節腫脹を伴うことはまれである<sup>11)</sup>。

#### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

薬剤服用中に強い腹痛を認めた場合は、血中あるいは尿中の膵酵素（一般的にアミラーゼを測定することが多いが、膵特異性の高いリパーゼや膵型アミラーゼの測定が望ましい）を測定し、早期に診断する必要がある。その後、急性膵炎が疑われたら、腹部超音波検査（US）、CT あるいは MRI で膵に急性膵炎を示唆する所見があるか否かを調べる必要がある<sup>12)</sup>。

化学療法などにおいて、薬剤性膵炎との関連性の強い薬剤を用いる時には、薬剤投与後から定期的に血中膵酵素をチェックする事により、薬剤性膵炎の早期発見と早期治療の開始が可能となり、治療の中断を回避できる可能性がある<sup>13)</sup>。

## 2. 副作用の概要

薬剤による急性膵炎の症状、臨床経過は他の原因による急性膵炎と差異はない。一方、転帰に関しては薬剤中止により軽快しうる点が大きく異なる。多くは腹膜刺激症状を伴う上腹部痛を呈し、背部に放散することが多く、重症膵炎の報告例もある。機序については、すべてについて明らかになっているわけではない。再発予防のためには、同一薬だけでなく、類似構造をもつ薬剤の投与は避けることが重要である。

薬剤性膵炎は他の成因の膵炎と同様の所見を呈し、詳細については、以下のとおりである。

#### (1) 自覚症状

上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴うことが多い。痛みは、背部に放散することが多い。腹痛は背臥位で増強し、前屈位で軽減するが、鎮痛薬では一般に軽減しにくい。

## (2) 他覚症状

上腹部に圧痛を認めることが多いが、炎症が腹腔内に波及すると圧痛範囲の増大と腹膜炎のときに見られる腹膜刺激症状(腹壁の緊張が高まり板のように堅くなる筋性防御や腹壁を圧迫して急に手を離すと腹痛が著しくなる反跳痛など)の出現がみられる。炎症の波及により腸運動が減弱すると、腹部膨満や鼓腸がみられ、腸雑音が減弱ないし消失する。発熱や黄疸を伴うこともある。重症化して多臓器障害を伴うと、ショック(収縮期血圧 80 mmHg 以下)、呼吸困難(人工呼吸器を必要とすることもある)、神経症状(中枢神経症状で意識障害を伴う)、出血傾向(消化管出血、腹腔内出血(Grey Turner 徴候:側腹部、Cullen 徴候:臍周囲))や腎不全を呈することがある<sup>14)</sup>。

## (3) 臨床検査値

血中あるいは尿中の膵酵素の上昇を認める。最も普及され迅速に測定可能な血中アミラーゼを測定することが多いが、膵特異性の高いリパーゼや膵型アミラーゼの血中値の測定が望ましい。急性膵炎と診断されたら、速やかに重症度を判定する<sup>14)</sup>(表1)

表1. 急性膵炎の重症度判定基準(厚生労働省平成19年度改訂)

### 予後因子

1. BE  $\leq$  -3mEq/Lまたはショック(収縮期血圧 < 80mmHg)
2. PaO<sub>2</sub>  $\leq$  60mmHg (room air) または呼吸不全(人工呼吸が必要)
3. BUN  $\geq$  40mg/dl (またはCr  $\geq$  2.0mg/dl) または乏尿(輸液後も一日尿量が400ml以下)
4. LDH  $\geq$  基準値上限の2倍
5. 血小板数  $\leq$  10万/mm<sup>3</sup>
6. Ca  $\leq$  7.5mg/dl
7. CRP  $\geq$  15mg/dl
8. SIRS診断基準における陽性項目数  $\geq$  3
9. 年齢  $\geq$  70歳

SIRS診断基準項目:(1) 体温>38℃あるいは<36℃

(2) 脈拍>90回/分

(3) 呼吸数>20回/分あるいはPaCO<sub>2</sub><32torr

(4) 白血球数>12,000/mm<sup>3</sup> か<4,000/mm<sup>3</sup>または10%幼若球出現

予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。

また、造影CT Grade  $\geq$  2であれば、スコアにかかわらず重症とする。

(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班)

重症度判定基準の予後因子に認められる血中 BE の低下、 $\text{PaO}_2$  の低下、BUN やクレアチニンの上昇、LDH の上昇、血小板数の低下、総カルシウム値の低下、CRP の上昇、白血球数の上昇ないし低下に加えて、肝・胆道系酵素の上昇や総ビリルビン値の上昇を認めることがある。

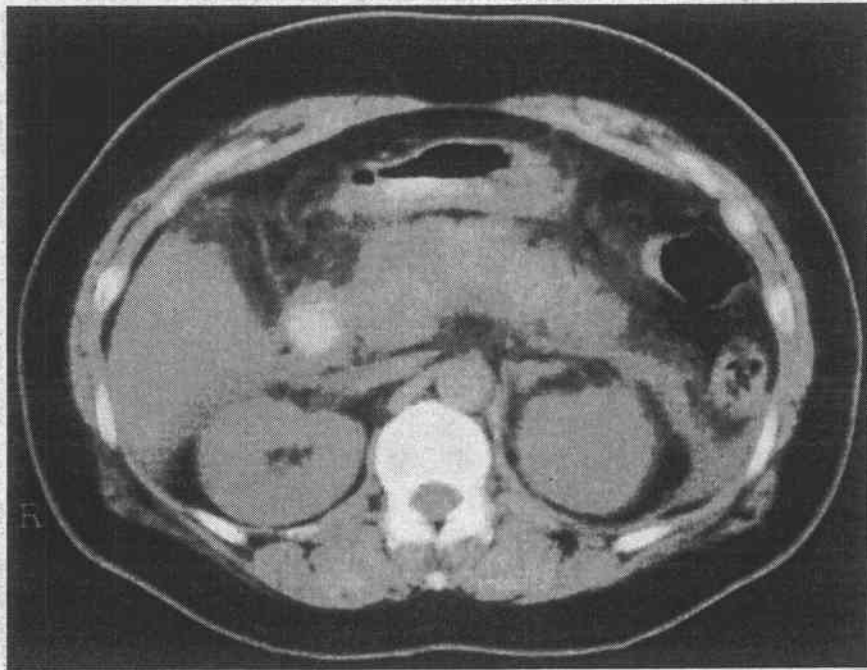
#### (4) 画像検査所見

急性膵炎が疑われる場合には、まず胸・腹部単純エックス線撮影を行う。腹部単純エックス線では、イレウス像、左上腹部の局所的な小腸拡張像(sentinel loop sign)、十二指腸ループの拡張・ガス貯留像、右側結腸の限局性ガス貯留像(colon cut-off sign)、後腹膜ガス像などを認める。胸部単純エックス線所見としては、胸水貯留像、ARDS(acute respiratory distress syndrome)、肺炎像などがある。

急性膵炎が疑われる場合の腹部検査としては、まず US が施行される。膵腫大や膵周囲の炎症性変化を捉えることが可能であるが、腹痛や腸管内に貯留したガスにより情報が十分に得られないことがある。

腹部 CT は、消化管ガスや腹壁・腹腔内の脂肪組織の影響を受けることなく、客観的な局所画像を描出することが可能である。急性膵炎では、膵腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留、膵実質の density の不均一化などを認める(図 1)。膵壊死の有無やその範囲、炎症の膵外への拡がりは重症度および予後と関連するため、膵壊死およびその範囲の正確な評価には腹部造影 CT 検査が有用である。

図 1. 急性膵炎例の造影 CT



膵腫大と膵周囲への炎症の波及を認める。膵実質は均一に造影されている。

#### (5) 病理所見

通常の急性膵炎と同様に、初期の膵病変は浮腫性膵炎と壊死性膵炎に分類される。浮腫性膵炎では膵の間質の浮腫が主体で出血や壊死を認めないが、壊死性膵炎では膵実質に出血壊死を認める。膵周囲には浸出液貯留を認める。数週間後には、膵液や壊死組織の融解物を含み線維性の壁で囲まれた膵仮性嚢胞や膿が貯留した膵膿瘍等が出現することがある。壊死膵に細菌感染を合併すると感染性膵壊死となり、敗血症の原因となる。

#### (6) 発症機序

発症機序には薬剤固有の毒性、投与された個体側の感受性が関与する(表 2)。薬剤固有の毒性による膵炎では投与された個体間で発症に差はみられず、投与量が多い程ほど発症しやすい(用量依存性)。薬剤投与から膵炎発症までの期間は様々であるが、比較的短期間で発症することが多い。また、アルコールやエチオニンなど、実験動物で再現が可能である。

一方、投与された個体側の特異体質が原因で生じる膵炎の多くはアレルギー機序によるもので、薬剤あるいはその代謝産物が高分子化合物と結合することで抗原性を獲得し免疫応答を惹起する。発症



には個人差があり、用量非依存性である。投与から 1 ヶ月以内に発症することが多い。一方、投与から比較的長時間を経て発症する薬剤性膵炎がある。発症に個人差があることより、薬剤の代謝産物に対する個体側の感受性が重要と考えられているが、病態は明らかではない。

薬剤性膵炎の病態については不明な点が多く、上記のメカニズムや基礎疾患の病態が複雑に関連し発症すると考えられる。

表 2. 薬剤性膵炎の発症機序

| 発症機序                |                               | 頻度 | 用量<br>依存性 | 投与から発症<br>までの期間 | 再投与から発<br>症までの期間 | 代表薬剤・薬物   |
|---------------------|-------------------------------|----|-----------|-----------------|------------------|---|
| 薬剤固有の毒性             |                               | 高い | あり        | 多くは短期間          | 多くは短期間           | アルコール、エチオニン   |
| 投与され<br>た個体側<br>の要因 | 過敏反応                          | 低い | なし        | 1 ヶ月以内          | 速やか              | アザチオプリン、メルカプト<br>プリン (6-MP)、メサラジン<br>(5-ASA)、メトロニダゾー<br>ル、フロセミド |
|                     | 薬剤の代謝産物<br>に対する反応と<br>考えられるもの | 低い | なし        | 数週間～数ヶ<br>月     | 数週間～数ヶ<br>月      | バルプロ酸ナトリウム、エス<br>トロゲン   |

#### (7) 医薬品ごとの特徴

薬剤と膵炎との因果関係を示す 4 つの要件をふまえ、3 つのカテゴリ  
ーに分類する (表 3)。

表 3 薬剤を膵炎の原因とする要件と分類

- ①当該薬剤の投与中に膵炎を発症
- ②他に膵炎の原因がみられない
- ③薬剤の中止で膵炎が軽快 (dechallenge)

- 
- ④薬剤の再投与で膵炎が再燃 (rechallenge)
- 

1. 膵炎との関連が確実な薬剤 (definite association) : 上記の 4  
つの要件をすべて満たす場合。
2. 膵炎との関連が疑われる薬剤 (probable association) : 上記の  
①-③の要件は満たすが、薬剤の再投与で膵炎が再燃  
(rechallenge) したエビデンスのない場合、あるいは複数の症  
例報告のある場合。
3. 膵炎との関連が不確かな薬剤 (possible association) : 薬剤と  
膵炎発症との因果関係についてのエビデンスが不十分で、コンセン  
サスの得られていない場合。

これまで、膵炎誘発の可能性のある 100～120 種類の薬剤が報告されている<sup>2, 15)</sup>。このうち、表 3 に示した 4 つの要件をすべて満たす薬剤 (definite association) は 19 種類あり、我が国で販売されているのは、表 4 の 17 種類である。膵炎報告例の多い薬剤、あるいは臨床的に重要な薬剤について以下に概説する。

表 4 膵炎に関連した薬剤 (日本で発売中の薬剤のみ掲載)

| 薬効別                                  | 膵炎との関連が確実な薬剤 (definite association)                 | 膵炎との関連が疑われる薬剤 (probable association)                          | 膵炎との関連が不確かな薬剤 (possible association)  |
|--------------------------------------|---|---|---|
| 精神神経用薬                               | バルプロ酸ナトリウム (抗てんかん薬)<br>コデイン (麻薬性鎮咳薬)                |   | カルバマゼピン (抗てんかん薬)<br>エルゴタミン (片頭痛薬)   |
| 消化器官用薬                               | サラゾスルファピリジン (SASP)<br>メサラジン (5-ASA)                 | シメチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬)<br>ラニチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬)<br>オメプラゾール (PPI) | オクトレオチド (ソマトスタチンアナログ)   |
| 免疫抑制薬/抗悪性腫瘍薬                         | アザチオプリン<br>メルカプトプリン (6-MP)<br>L-アスパラギナーゼ            | シクロスポリン<br>メシル酸イマチニブ<br>インフリキシマブ<br>タクロリムス (FK506)            | シスプラチン<br>シタラビン (Ara-C)   |
| ホルモン剤                                | エストロゲン  |   | 副腎皮質ステロイド薬  |
| 痛風治療薬<br>抗リウマチ薬<br>非ステロイド性抗炎症薬/鎮痛解熱薬 | スリンダク (NSAIDs)                                      | サリチル酸 (NSAIDs)  | アセトアミノフェン<br>コルヒチン<br>金製剤<br>インドメタシン (NSAIDs)<br>ケトプロフェン (NSAIDs)<br>メフェナム酸 (NSAIDs)<br>ピロキシカム (NSAIDs) |
| 高脂血症治療薬                              | シンバスタチン<br>プラバスタチン<br>ベザフィブラート (フィブラート系薬)           | ロスバスタチン<br>アトルバスタチン   | フルバスタチン<br>フェノフィブラート (フィブラート系薬)   |
| 抗菌薬/抗真菌薬/抗原虫薬                        | メトロニダゾール (抗トリコモナス薬)<br>テトラサイクリン<br>ペンタミジン (抗カリニ肺炎薬) | アンピシリン<br>イソニアシド (INH) (抗結核薬)                                 | エリスロマイシン<br>ロキシシロマイシン<br>リファンピシン (抗結核薬)   |

|        |  |   |  |
|--------|--|---|--|
| 心血管系用薬 |  | フロセミド（利尿薬）<br>サイアザイド系薬（利尿薬）<br>クロルタリドン（利尿薬）<br>エタクリン酸（利尿薬）<br>メチルドパ | アミオダロン（抗不整脈薬）<br>エナラプリル（ACE 阻害薬）<br>リシノプリル（ACE 阻害薬）<br>プロカインアミド（抗不整脈薬） |
| 抗ウイルス薬 | ジダノシン<br>ラミブジン<br>ペグインターフェロン- $\alpha$ -2b | サニルブジン（スタブジン）   | エファビレンツ  |
| その他    | カルシウム製剤                                    |   |  |

### ①抗てんかん薬

バルプロ酸ナトリウム、カルマバゼピンによる薬剤性膵炎が報告されている。中でもバルプロ酸は報告例の最も多い薬剤である（表5）。

表5 WHO に報告された薬剤性膵炎（1968-2001 年）

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| バルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬）        | 534 例 |
| ジダノシン（抗 HIV 薬）            | 304 例 |
| メサラジン（5-ASA ）（炎症性腸疾患治療薬）  | 201 例 |
| アザチオプリン（免疫抑制薬）            | 194 例 |
| エナラプリル（ACE 阻害薬）           | 190 例 |
| サニルブジン（抗 HIV 薬）           | 167 例 |
| アトルバスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬） | 133 例 |
| シンバスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）  | 126 例 |
| カプトプリル（ACE 阻害薬）           | 110 例 |
| シメチジン（ヒスタミン H2 拮抗薬）       | 107 例 |

大規模コントロールスタディにより、90 日以内にバルプロ酸ナトリウムを使用した症例における膵炎の発症リスクは 1.9（95%信頼区間：1.1-3.3）、91 日から 1 年以内に使用した症例では 2.6（同：0.8-8.7）と報告されている<sup>16)</sup>。また他の報告では 1 年間バルプロ酸ナトリウムを服用した患者の膵炎発症リスクは 2.4（同 1.5-4.5）であった<sup>17)</sup>。一方、バルプロ酸ナトリウムの投与例における膵炎の発

症は 0.003-0.7% であり<sup>18, 19)</sup>、投与例における発症頻度はそれ程高くない。発症機序として薬剤の代謝産物に対する過敏反応が原因と推定されている<sup>19)</sup>。バルプロ酸ナトリウム投与で副作用を示した症例では glutathione peroxidase とセレンウムが低下することが示されており<sup>20)</sup>、抗酸化作用が低下した結果、フリーラジカルが直接膵細胞膜を障害すると推察される<sup>19)</sup>。また、ラット、マウス、犬を用いた毒性実験では、用量依存性に膵腺房細胞の空胞変性、間質への細胞浸潤、小葉の萎縮をきたすことが証明されている<sup>21, 22)</sup>。投与から発症までの期間が 3~6 ヶ月、まれには 1 年以上と長く、膵炎の原因検索に際し注意が必要である。再投与後の発症も 3 週から 6 ヶ月を要する。ただし、用量依存性はなく、血中薬剤濃度と膵炎発症との相関はない。バルプロ酸ナトリウムによる膵炎のほぼ半数は重症であり<sup>2)</sup>、壊死性膵炎<sup>23)</sup> や死亡例<sup>2)</sup> の報告もある。

## ②炎症性腸疾患治療薬

サラゾスルファピリジン（スルファサラジン：SASP）、メサラジン（5-ASA）の投与例で急性膵炎の報告がある<sup>2, 15)</sup>。治療に関係なく炎症性腸疾患には膵炎の合併がみられるが、両薬剤ともチャレンジテスト陽性のエビデンスがあり、薬剤性膵炎の原因と考えられる。特にメサラジンによる膵炎の報告が多く<sup>15)</sup>、経口および注腸投与とも膵炎をきたす<sup>2)</sup>。投与から膵炎発症までの期間は 30 日以内のことが多い<sup>2)</sup>。単因子解析ではあるが 90 日以内にメサラジンの投与を受けた患者の膵炎発症リスクは 9.0（95%信頼区間：1.8-44.6）との報告もある<sup>17)</sup>。

## ③抗潰瘍薬

ヒスタミン H2 拮抗薬、特にシメチジンによる急性膵炎の報告例が多いが、原因薬剤としての確証は得られていない<sup>2)</sup>。一方、オメプラゾールでチャレンジテスト陽性の報告例がある<sup>24)</sup>。83 歳、男性で、投与 2 ヶ月後に仮性嚢胞を伴う膵炎を発症し、経過以後に再投与 2 日目で膵炎を再発している。しかし、胆嚢摘出の既往があり、膵炎の原因となる胆管結石の有無についての記載がなく、膵炎発症との因果関係は不明である。

大規模ケースコントロールスタディでの多変量解析の結果、急性膵炎の相対危険度はヒスタミン H2 拮抗薬で 2.4（95%信頼区間：1.2-4.8）、プロトンポンプインヒビターで 2.1（同：1.2-3.4）であった<sup>3)</sup>。一方、後ろ向きコホート研究による膵炎のリスクはラニチジ

ンで 1.3 (同 : 0.4-4.1)、シメチジンで 2.1 (同 : 0.6-7.2)、オメプラゾールで 1.1 (同 : 0.3-4.6) と明らかな因果関係を証明できなかった<sup>25)</sup>。

#### ④免疫抑制薬・抗悪性腫瘍薬

アザチオプリンはチャレンジテスト陽性の報告例が最も多い薬剤である。また、メルカプトプリン (6-MP) にもチャレンジテスト陽性の報告がある。薬剤に対する過敏反応が原因で、投与後、数週内に膵炎を発症する。急性膵炎の臨床像は軽症であることが多い。

白血病治療薬である L-アスパラギナーゼ投与例で急性膵炎の合併が報告されている。L-アスパラギナーゼは細胞内での蛋白合成を阻害し、膵腺房細胞障害をきたす。投与例の 8~18% に膵炎を合併し、死亡率も 1.8~4.6% と高い。倫理上の問題によりチャレンジテストの報告はないが、高い膵炎の合併率より薬剤性膵炎の原因薬剤と考えられる。

メシル酸イマチニブを投与された消化管間葉系腫瘍 74 例中 1 例 (1.4%)、血液系腫瘍 80 例中 2 例 (3%) に急性膵炎がみられたとの報告がある。また、潰瘍性大腸炎症例においてシクロスポリンによる重症急性膵炎の報告<sup>26)</sup>、移植症例においてタクロリムス (FK506) による急性膵炎の複数の報告がある<sup>27)</sup>。タクロリムスについては関節リウマチにおける大規模調査 (n=896) で膵炎は 2 例 (0.2%) に見られた<sup>28)</sup>。関節リウマチやクローン病に対しインフリキシマブを使用し急性膵炎を来した症例も報告されている。これらの薬剤はチャレンジテストのエビデンスに乏しく、適応となる疾患に対し多くの薬剤が使用されていることより、当該薬剤と膵炎発症との因果関係は不明である。

#### ⑤ステロイド薬

ステロイド薬は古くより膵炎の原因薬剤として報告されてきた<sup>29)</sup>。チャレンジテスト陽性の報告も 2 例ある<sup>29, 30)</sup>。投与量の増加に従い膵液の濃縮や膵管上皮の増殖が起こり、相対的な膵管閉塞機転が生じた結果、膵炎が発症すると考えられている<sup>31, 32)</sup>。しかし、ステロイド薬は臨床的に重要な疾患に対し他剤との併用で用いられるため、基礎疾患や併用薬剤の関与が否定できないことが多い<sup>33)</sup>。ステロイド誘発膵炎の動物実験も報告されているが<sup>34)</sup>、再現性に問題がある。また、急性膵炎に対しステロイド薬が奏効するという逆説的な報告もあり<sup>35)</sup>、現在ではステロイド薬と膵炎発症との関連については否



定的な意見が多い。

#### ⑥エストロゲン

エストロゲンは素因のある個体において高トリグリセリド血症を誘発し、急性膵炎を発症する。高トリグリセリド血症による膵炎発症機序として、凝集した血清脂質粒子による膵臓の血管塞栓→膵リパーゼによるカイロミクロンの分解→大量の脂肪酸の遊離→膵腺房細胞の破壊が想定されている。なお、高トリグリセリド血症では測定系への干渉により、アミラーゼ値が上昇しないことがあり注意を要する。

#### ⑦高脂血症治療薬

多くの HMG-CoA 還元酵素阻害薬において薬剤性膵炎の報告がある。詳細な報告例は少ないが、シンバスタチン、プラバスタチンではチャレンジテストの陽性例も確認されている<sup>36, 37)</sup>。その他、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチンなど、すべての HMG-CoA 還元酵素阻害薬で膵炎の報告がみられる<sup>9, 37)</sup>。アトルバスタチン投与後に発症した膵炎の軽快後、ロスバスタチン投与により膵炎を再発した症例が報告されており<sup>9)</sup>、HMG-CoA 還元酵素阻害薬に共通して感受性を示し膵炎を誘発する可能性が呈示されている。投与から発症までの期間は2~8ヶ月と比較的長い症例が多いが<sup>36, 37)</sup>、4~7日と短期間で膵炎を発症した症例もある<sup>36, 38)</sup>。多くは軽症の膵炎で終息するが、死亡例の報告もある<sup>36)</sup>。一方、フィブラート系の薬剤の中では、ベザフィブラートの投与により3度膵炎を繰り返した症例が報告されている<sup>39)</sup>。

#### ⑧利尿薬

古くよりチアジド系薬剤、フロセミド投与例における急性膵炎の報告があるが、膵炎発症との因果関係について確証はない。チアジド系薬剤はカルシウムの再吸収促進により高カルシウム血症をきたし、膵炎を発症すると考えられている。

#### ⑨ACE 阻害薬

WHO の集計では ACE 阻害薬による急性膵炎の報告が多いが(表 4)、チャレンジテストにより因果関係を確認した報告はない。エナラプリルでは膵臓の血管性浮腫を誘発する可能性が指摘されているが、膵炎発症機序も不明である。

#### ⑩抗 HIV 薬

HIV 罹患者数の増加に伴い、日本でも 2000 年以降 HIV 治療薬による膵炎の報告が相次ぎ、過去 10 年間の薬剤性膵炎の報告件数の上位 10 薬剤中 4 薬剤を占めている。抗 HIV 薬であるジダノシンで治療された HIV 陽性患者の 3～23%に急性膵炎を発症する。膵炎発症は用量依存性で、多くはチャレンジテスト陽性である。また、ジダノシンとサニルブジン（海外ではスタブジン）の併用で膵炎発症のリスクが増加することが報告されている<sup>40)</sup>。なお、大規模な症例対照研究では、上記の 2 剤以外、特に新しい HIV 治療薬と膵炎との関連は認められていない<sup>41-43)</sup>。

B 型肝炎においてラミブジンによる急性膵炎の報告があり、チャレンジテスト陽性例もある<sup>44)</sup>。また、C 型肝炎に対し投与されたインターフェロン- $\alpha$ あるいはペグインターフェロン- $\alpha 2b$ による急性膵炎が 13 例報告されており、このうちの 2 例はチャレンジテスト陽性である<sup>15, 45)</sup>。なお、インターフェロン製剤と併用されることの多いリバビリンと膵炎の関連は否定的である。

#### ⑪コデイン

胆嚢摘出後の症例でコデイン投与 1～3 時間後に発症した膵炎の 4 例が報告されている<sup>1)</sup>。このうち 3 例はチャレンジテスト陽性である。コデインは十二指腸乳頭括約筋の急峻（投与後 5 分以内）で一過性（約 2 時間）の収縮を誘発することより、投与後の膵管内圧の上昇が膵炎発症機序として想定されている<sup>1)</sup>。

#### （８）副作用発現頻度

個々の副作用報告は独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に掲載されている。最近 10 年間（1998 年度～2007 年度）において、我が国で報告された薬剤によると考えられる急性膵炎・膵炎の報告総数は 1,432 例であった。6 例以上の報告のあった比較的頻度の多い薬剤の一覧を表 6 に示す。レアスパラギナーゼが 84 例と最も多く、以下メサラジン 50 例、タクロリムス 46 例、サニルブジン 45 例、バルプロ酸ナトリウム 41 例、シクロスポリン 38 例、エファビレンツ 33 例、プレドニゾロン 32 例、ジダノシン 31 例、ラミブジン 31 例の順に続く。また、最近 3 年間（2005 年～2007 年）では、2005 年度には 92 例（急性膵炎 64 例、膵炎 28 例）、2006 年度には 69 例（急性膵炎 40 例、膵炎 29 例）、2007 年度には 92 例（急性膵炎 64 例、膵炎 28 例）の合計 253 例の報告が

あるが（別表2）、最近、特に頻度が増加しているといった傾向は認められていない。

表6 過去10年間（1998年～2007年）に我が国で報告された薬剤性膵炎（急性膵炎・膵炎）の原因薬剤別の頻度（n=6例以上）

| 薬剤               | n  | 薬剤                  | n  | 薬剤                  | n |
|------------------|----|---------------------|----|---------------------|---|
| Ｌ-アスパラギナーゼ       | 84 | リドカイン（内服）           | 15 | シスプラチン              | 9 |
| メサラジン            | 50 | 塩酸ゲムシタビン            | 15 | 塩酸ミノサイクリン（内服）       | 9 |
| タクロリムス水和物        | 46 | インターフェロン ベータ        | 14 | 塩酸ミノサイクリン（注射）       | 9 |
| サニルブジン           | 45 | ドセタキセル水和物           | 14 | ゲフィチニブ              | 8 |
| バルプロ酸ナトリウム       | 41 | コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム | 13 | シンバスタチン             | 8 |
| シクロスポリン          | 38 | ロビナビル・リトナビル         | 13 | リトナビル               | 8 |
| エファビレンツ          | 33 | アザチオプリン             | 12 | イミペネム・シラスタチン        | 7 |
| プレドニゾロン          | 32 | サラゾスルファピリジン         | 11 | パクリタキセル             | 7 |
| ジダノシン            | 31 | ジクロフェナクナトリウム        | 11 | フルオロウラシル            | 7 |
| ラミブジン            | 31 | ジドブジン               | 11 | 塩酸ラニチジン             | 7 |
| メシル酸ネルフィナビル      | 25 | テガフル・ギメラシル・オテラシル    | 11 | 注射用コハク酸プレドニゾロンナトリウム | 7 |
| インターフェロン アルファ-2b | 21 | 酒石酸ビノレルビン           | 11 | アロプリノール             | 6 |
| インフリキシマブ（遺伝子組換え） | 19 | インスリン リスプロ（遺伝子組換え）  | 10 | カンデサルタンシレキセチル       | 6 |
| フロセミド            | 19 | ファモチジン              | 10 | ピペラシリンナトリウム         | 6 |
| メシル酸イマチニブ        | 19 | ベシル酸アムロジピン          | 10 | メトトレキサート（内服）        | 6 |
| ミコフェノール酸モフェチル    | 17 | ボグリボース              | 10 | 塩酸チクロピジン            | 6 |
| 硫酸アバカビル          | 16 | 塩酸ドネペジル             | 10 | 硫酸インジナビルエタノール付加物    | 6 |

※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（<http://www.info.pmda.go.jp/>）より。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤性膵炎は基礎疾患との関係もあり、多剤併用例が多く、特定の薬剤との因果関係の立証は難しいことが多い。また、薬剤性膵炎では、その発症頻度が低いこと、さらに発症機序、用量などとの関

係が十分に解明されていないことが多く、診断確定はしばしば困難である。

表3<sup>29, 46)</sup>の4項目を満たせば当該薬剤による膵炎と診断する。表3、①～③の3項目を満たすが、チャレンジテストが未施行な場合は、因果関係を確定する(definit)に至らず疑われる薬剤と位置づける<sup>29, 46)</sup>。しかし、薬剤投与から膵炎発症までの期間が文献上一定している薬剤の投与において、それに合致する期間後に膵炎が発症した場合、薬剤性膵炎の可能性が高くなる<sup>47-51)</sup>。偶然の再投与を除き、膵炎を惹起した疑いのある薬剤を再投与することは、倫理上問題がある。基礎疾患に代替する薬剤がない場合は、十分なインフォームド・コンセントを収得した上で、薬剤を再投与して厳重な経過観察を行う。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

急性膵炎の診断に関しては、急性腹症として発症することが多いので、消化管穿孔、汎発性腹膜炎、急性胆嚢炎、急性上腸管膜動脈閉塞症、絞扼性イレウスなどの消化器疾患および急性心筋梗塞（特に下壁梗塞）や解離性大動脈瘤などの循環器疾患との鑑別が必要である。血中膵酵素の測定とUS、CTなどの画像診断が鑑別に有用であるが、血中アミラーゼの上昇は穿孔性腹膜炎や絞扼性イレウスでも上昇する一方、急性膵炎でも測定時に上昇しない例があるので注意が必要である。腹痛が軽度で、吐き気、嘔吐などの自覚症状のみの例では、一般的な薬剤性の消化管障害の症状と類似し、薬剤性膵炎の診断がつきにくい。

薬剤性膵炎と診断するには、膵炎の他の成因を除外することが重要である。一般に急性膵炎の成因としては、アルコール性が最も多く、胆石性、特発性が続く。その他まれな成因として、内視鏡的膵胆管造影後、ムンプスウイルス感染、高カルシウム血症、高脂血症などがある。まず、経過、血液検査所見、画像診断などにより、急性膵炎の成因として頻度の高いアルコール性膵炎と胆石性膵炎を否定し、次に薬剤の内服状況と症状発現との関係を中心とする十分な病歴・薬歴聴取が必要となる。

#### 5. 治療方法

##### (1) 治療の原則

まず、膵炎を発症しうる薬剤の投与を直ちに中止する。急性膵

炎と診断したら、まず重症度を判定し、重症度に応じた治療を行う。十分な量の輸液を行い、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などを経時的に観察しながら病態に応じた治療を行う<sup>36, 52)</sup>。重症度判定は厚生労働省の基準（表1）を用いて行うが、発症時に軽症でも急激に重症化することがあるので、特に発症後48時間以内は重症度判定を繰り返し行う必要がある<sup>36, 52)</sup>。

#### a) モニタリング

急性膵炎においては有効循環血漿量が著しく減少しているので、循環動態を評価して適切な量の輸液を行う必要があり、そのためには経時的にモニタリングを行う必要がある。モニタリングには意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度を測定する。その他に、体温（末梢温）、胸部レントゲンでの心胸郭比(CTR)計測、血液ガス分析（特に代謝性アシドーシスの有無と程度）、電解質、ヘマトクリット値などを指標にする。

輸液の最も重要な目標は循環動態の安定であり、それは血圧、脈拍数の維持と適正な尿量の確保である。適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連しており、尿量が最低でも1 mL/kg/時間を確保すべきである。

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態の不安定性、特に意識状態の悪化、代謝性アシドーシスの出現や増悪が認められれば、中心静脈圧(CVP)や肺動脈カテーテルモニタリングなどさらなる循環動態の評価や腸管の循環不全など他要因の検討が必要で、高次医療機関への転送を考慮すべきである。

#### b) 輸液

初期には細胞外液（酢酸リンゲル液あるいは乳酸リンゲル液など）を末梢輸液ルートから行う。中等症以上では中心静脈ルートの確保が望ましい。約6時間後に血圧、脈拍数、尿量などの指標を再評価し、その後の輸液計画をたてる。尿量が順調に確保されるまでは大量の輸液が必要である。なお、十分な輸液を行う前に利尿薬を投与すると状況を悪化させる可能性が高いので注意を要する。

#### c) 蛋白分解酵素阻害薬

急性膵炎と診断された時点から蛋白分解酵素阻害薬を使用する。蛋白分解酵素阻害薬には、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、ウリナスタチンなどがある<sup>46, 47)</sup>。



## (2) 治療例

### 【軽症例の場合】

軽症例では中心静脈ルートは必要ない。体重 60 kg の患者では 1 日輸液量は約 2,500~4,000 mL/日で、最初の 6 時間量は約 600~1,000 mL とする。蛋白分解酵素阻害薬は、下記の薬剤のいずれかを、症状に応じて量を増減して投与する。

メシル酸ガベキサート：200~600 mg/日（2 回に分けて、1 回約 2 時間かけて点滴静注）。

メシル酸ナファモスタット：10~60 mg/日（2 回に分けて、1 回約 2 時間かけて点滴静注）。

ウリナスタチン：5 万~15 万単位/日（3 回に分けて点滴静注）。

### 【中等症の場合】

中等症例では中心静脈ルートの確保が望ましく、24 時間持続点滴とする。

体重 60 kg の患者では 1 日輸液量は約 3,600~7,200 mL/日で、最初の 6 時間量は約 1,200~2,400 mL とする。

蛋白分解酵素阻害薬として、

メシル酸ガベキサート：600 mg/日（2 回に分けて、1 回約 2 時間かけて点滴静注）＋ウリナスタチン：15 万単位/日（3 回に分けて点滴静注）。または、メシル酸ナファモスタット：60 mg/日（2 回に分けて、1 回約 2 時間かけて点滴静注）＋ウリナスタチン：15 万単位/日（3 回に分けて点滴静注）を投与する。

### 【重症の場合】

重症例では中心静脈ルートを確保して経時的に中心静脈圧 (CVP) をモニタリングし、輸液の量や速度の目安とする。

体重 60 kg の患者では 1 日輸液量は約 4,800~9,600 mL/日で、最初の 6 時間量は約 2,400~4,800 mL とする。

蛋白分解酵素阻害薬は 1 日に使用可能な最大量を使用する。さらに、播種性血管内凝固症候群 (DIC) やショックを呈している場合には、それに準じて、24 時間持続投与を行う。動脈にカテーテルを留置して、抗菌薬と同時に持続動注を行うと有効であるとの報告がある。

重症例では致死的な合併症である臍および臍周囲の感染症の発生頻度が高いので、早期から予防的に抗菌薬を静脈投与する<sup>48-51)</sup>。使用する抗菌薬は、抗菌スペクトラムが広く、臍組織への移行の良い

カルバペネム系のイミペネム<sup>53)</sup>、メロペネム<sup>54)</sup>などが望ましい。

### (3) 転帰

薬剤性膵炎の転帰は、死亡例がなく比較的経過良好であるとする報告<sup>49,50)</sup>がある。しかしながら、文献による47例の集計で死亡例が4例(9%)であったとする報告<sup>51)</sup>や文献による34例の集計で死亡例が5例(15%)であり死亡率が高かったとする報告<sup>36)</sup>がある。転帰に差が認められるのは、原因となる薬剤によって異なるのか、急性膵炎自体の重症度によるものかは不明である。

薬剤の再投与により急性膵炎が再発することが多いので<sup>55)</sup>、注意を要する。薬剤性膵炎の原因を突きつめるためにチャレンジテストを行ったという報告<sup>56)</sup>があるが、これは危険が伴うことを含めて人道的に問題があると思われるので極力避けるべきである。

## 6. 典型症例

### 【症例1】30歳代、女性<sup>57)</sup>

患者は1年前に両肩、両膝痛を自覚し、関節リウマチと診断され通院していたところ、発熱(38.5度)、下痢、嘔吐が出現し、3日後には上腹部痛、背部痛も認めたため入院となった。6ヶ月前からジクロフェナクナトリウム75mg/日とソファルコン150mg/日を、12日前からミゾリビン300mg/日が投与されていた。

血液検査では、白血球数10,300/ $\mu$ L、Hb10.7g/dL、CRP25.1mg/dL、BUN40mg/dL、アミラーゼ321IU/L、リパーゼ1,412IU/Lと膵酵素の著明な上昇を認めたために、急性膵炎と診断された。腹部超音波検査、CTでは膵腫大を認めなかったことから、重症度はStage0 軽症急性膵炎と判断し、服薬中の薬剤を中止し、ウリナスタチンを投与したところ、自覚症状は改善し、膵酵素も徐々に低下した。入院23病日頃から関節痛が増強したために、自己判断でミゾリビン、ソファルコンを2日間服用したところ、36時間後から入院時と同じ症状が出現し、アミラーゼ値は1,311IU/Lと急激に上昇した。薬剤の中止とウリナスタチンの再投与にて自覚症状の消失と、膵酵素の改善が得られた。ソファルコンは6ヶ月以上前から投与されていること、ミゾビリンは投与開始後12日目の発症であり、薬剤性膵炎の報告があるアザチオプリンと類似性のある薬剤であることから、ミゾリビンが原因の薬剤性膵炎と考えられた。

【症例 2】30 歳代、女性<sup>58)</sup>

患者は性同一性障害にて両側乳房切除の既往があり、4 年以上 250mg/週でテストステロンを投与されていた。時に自然軽快する軽い腹痛と腰部痛を認めていたが、ある日の早朝から腹部膨満感があり、その後、急激に腹痛、腰背部痛、嘔吐が出現したために、緊急入院となった。白血球数 16,000/ $\mu$ L と上昇し、血清アミラーゼ値 755 IU/L、エラスターゼ値 1,631ng/dL、リパーゼ値 2,060U/L と膵酵素が著明に上昇していた。CT にて膵全体の腫大と膵周囲（腹腔内、前腎傍腔）の滲出液を認め、CT GradeⅢと診断された。軽症急性膵炎（重症度スコア 0 点）と診断され、脾動脈に留置したカテーテルからメシル酸ナファモスタット 200mg/日、メロペネム 1g（力価）/日の持続動注を開始した。

1 週間の持続動注のあとメシル酸ナファモスタット 200mg/日で持続点滴を行っていたが、4 週間後に 38℃以上の発熱と腹痛が増悪し、腹腔内膿瘍を合併した。白血球数 21,500/ $\mu$ L、ヘマトクリット 39.6%、BUN9.5mg/dL、Ca 8.8mg/dL、空腹時血糖 127mg/dL であった。また、SIRS 診断基準 3 項目陽性（発熱 38℃以上、呼吸回数 24 回/分、脈拍数 114 回/分）であった。さらに画像所見として CT GradeⅣであったことから、重症度スコア 5 点 Stage2 重症急性膵炎（重症Ⅰ）と診断された。膿瘍治療として経皮的ドレナージを行ったが、排膿は困難であり、外科的ドレナージ術を実施したところ、軽快して術後 43 日目に退院となった。

テストステロンの投与を避けるように指導していたにもかかわらず、退院 6 ヶ月後に 2 週間隔で 2 回投与されたために急性膵炎を再発し、再入院となった。今回は、保存的治療にて重症化せずに軽快し退院となった。

## 7. その他、早期発見、早期対応に必要な事項

薬剤性膵炎はいったん発症すると死に至ることもある重篤な副作用であることから、早期に診断し治療を開始する必要がある。

膵炎を惹起する薬剤の中に抗がん剤が多く含まれることから、急性白血病に対する化学療法の際に、血清アミラーゼ値を週 2 回以上測定し、上昇した症例に対して蛋白分解酵素阻害薬を投与することで、治療効果が期待できたという報告<sup>59)</sup>がある。また、再発することが多いことから、原疾患の治療のために再投与が避けられない場合には、膵炎の治療を行いながら投与することも考慮される。

## 8. 引用文献、参考資料

1. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3295-8.
2. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:648-61.
3. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, et al. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:275-283.
4. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicine. *Gut* 2002;51:536-539
5. Bermejo F, Lopez-Santoman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:623-628
6. Noergaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J, et al. Metronidazole and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:415-420
7. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia*. 1993;34:177-83.
8. Longin E, Teich M, Koelfen W, et al. Topiramate enhances the risk of valproate-associated side effects in three children. *Epilepsia* 2002;43:451-454.
9. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent Acute Pancreatitis Possibly Induced by Atorvastatin and Rosuvastatin. Is Statin Induced Pancreatitis a Class Effect? *JOP* 2004;5: 502-504.
10. 日本病院薬剤師会。薬剤性膵炎。重大な副作用回避のための服薬指導情報集。じほう、東京、2007年、p129-131
11. Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hospital Practice* 1985;15:95-102
12. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会。エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 第2版。金原出版、東京、2007年
13. 麻生範雄、川口祐司、高月 清。急性白血病治療時の薬剤性膵炎に対する Ulinastatin (MiraclidR) の早期治療効果。臨床と研究 1991;68:258-262
14. 大槻眞、木原康之、須賀俊博、他。急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改訂と検証。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成18年度 総括・分担研究書 2007, pp 29-31.
15. Trivedi CD. Drug-induced pancreatitis. An update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-716.

16. Nogaard M, Jacobsen J, Ratanajamit C, et al. Valproic acid and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Ther* 2006;13:113-117
17. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:887-893.
18. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, et al. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia*. 2002;43:1421-1424.
19. Gerstner T, Büsing D, Bell N, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42:39-48.
20. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, et al. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics* 1998;29:195-201.
21. Walker RM, Smith GS, Barsoum NJ, et al. Preclinical toxicology of the anticonvulsant calcium valproate. *Toxicology*. 1990;63:137-55.
22. Fecik SE, Stoner SC, Raphael J, et al. Recurrent acute pancreatitis associated with valproic acid use for mood stabilization. 1: *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:483-484.
23. Connor DF. Severe acute necrotising pancreatitis caused by sodium valproate: a case report. *Crit Care Resusc*. 1999;1366-1367.
24. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, et al. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:558-561
25. Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, et al. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:473-478.
26. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1112-6.
27. Sastry J, Young S, Shaw PJ. Acute pancreatitis due to tacrolimus in a case of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(8):867-8.
28. Yocum DE, Furst DE, Bensen WG, Burch FX, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Wisemandle W, Mekki QA; Tacrolimus RA Study Group. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):992-9.
29. Wilkink T, Frick TW: Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996;14:406-423
30. Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1161-1164.



31. Khanna S, Kumar A. Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1110-1111
32. Nelp WB. Acute pancreatitis associated with steroid therapy. *Arch Intern Med*. 1961;108:702-710.
33. Kimura T, Zuidema GD, Cameron JL. Steroid administration and acute pancreatitis: studies with an isolated, perfused canine pancreas. *Surgery*. 1979;85:520-524.
34. Steinberg WM, Lewis JH. Steroid-induced pancreatitis: does it really exist? *Gastroenterology*. 1981;81:799-808
35. Stumpf HH, Wilens SL, Somoza C. Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. *Gastroenterol* 1980;78:813-820.
36. Anderson V, Sonne J, Anderson M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:517-521.
37. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, et al. Acute pancreatitis due to pravastatin therapy. *JOP* 2003;4:129-132
38. Tsigrelis C, Pitchumoni CS. Pravastatin. A potential cause for acute pancreatitis. *W J Gastroenterol* 2006;12:7055-7057.
39. Gang N, Langevitz P, Livneh A. Relapsing acute pancreatitis induced by re-exposure to the cholesterol lowering agent bezafibrate. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3626-3628.
40. Reisler RB, Murphy RL, Redfield RR, Parker RA. Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jun 1;39(2):159-66.
41. Riedel DJ, Gebo KA, Moore RD, Lucas GM. A ten-year analysis of the incidence and risk factors for acute pancreatitis requiring hospitalization in an urban HIV clinical cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Feb;22(2):113-21.
42. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, Staub T, Blaxhult A, Vetter N, Lundgren JD. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):47-56.
43. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS*. 2008;19(2):99-105.
44. Soyulu AR, Dökmeci G, Tezel A, Cakir B, Umit H, Karahan N, Amuca H. Lamivudine-induced acute pancreatitis in a patient with decompensated Hbv-related chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;38(2):134.
45. Ozdogan O, Tahan V, Cincin A, Imeryuz N, Tozun N. Acute pancreatitis associated with the use of peginterferon. *Pancreas*. 2007 May;34(4):485-7.

46. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:23-38.
47. 西森 功、大西三郎。薬剤性膵炎。小俣政男、千葉勉監修、専門医のための消化器病学、医学書院、東京、2005年、608-612.
48. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-basen review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-661.
49. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F : Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37: 565-567.
50. Chaudhari S, Park J, Anand BS, et al. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences* 2004;429: 1000-1006.
51. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJCM, et al. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in the Netherlands. *Am j Gastroenterol* 1999;94:2417-2422.
52. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班：急性膵炎における初期治療のコンセンサス。大槻 眞、編。p4-30. 2005, アークメディア、東京.
53. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-483.
54. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, et al: Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003;27:e79-83.
55. Kanbay M, Korkmaz M, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004;80: 617-618.
56. 秋山哲司、富士 匡、近藤 哲、他。メチルドパならびにメフェナム酸による薬剤性膵炎の2症例の病態 *Gastroenterol Endosc* 1988; 30: 760-765.
57. 湯通堂仁大、長谷川 裕、高田俊之、他。ミゾリビンによると思われる薬剤性膵炎を来した慢性関節リウマチの1例 *リウマチ* 1997;37:564-567.
58. 山本紀彦、本多正彦、西原政好、他。テストステロンにて重症急性膵炎を発症した性同一性障害の1例 *日本腹部救急医学会雑誌* 2006;26:53-57.
59. 麻生範雄、川口祐司、高月 清：急性白血病治療時の薬剤性膵炎に対する Ulinastatin (Miraclid™)の早期治療効果 *臨牀と研究* 1991;68: 576-580.

## 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 | 急性膵炎 | Ｌ－アスパラギナーゼ         | 11 |
|        |      | バルプロ酸ナトリウム         | 8  |
|        |      | 塩酸ドネペジル            | 5  |
|        |      | メサラジン              | 5  |
|        |      | 塩酸アミオダロン           | 3  |
|        |      | タクロリムス水和物          | 3  |
|        |      | ゲフィチニブ             | 3  |
|        |      | 塩酸ミノサイクリン          | 2  |
|        |      | シクロスポリン            | 2  |
|        |      | シスプラチン             | 2  |
|        |      | ロスバスタチンカルシウム       | 2  |
|        |      | イブプロフェン            | 2  |
|        |      | ペグインターフェロン アルファ－2b | 2  |
|        |      | ドセタキセル水和物          | 2  |
|        |      | フロセミド              | 2  |
|        |      | アザチオプリン            | 2  |
|        |      | その他                | 26 |
|        |      | 合 計                | 82 |

|  |    |              |    |
|--|----|--------------|----|
|  | 膵炎 | ロスバスタチンカルシウム | 6  |
|  |    | シクロスポリン      | 5  |
|  |    | 塩酸ゲムシタビン     | 3  |
|  |    | アルテプラザーゼ     | 2  |
|  |    | ラミブジン        | 2  |
|  |    | その他          | 25 |
|  |    | 合 計          | 43 |

|        |      |                    |     |
|--------|------|--------------------|-----|
| 平成19年度 | 急性膵炎 | L-アスパラギナーゼ         | 10  |
|        |      | シクロスポリン            | 5   |
|        |      | ペグインターフェロン アルファ-2b | 4   |
|        |      | バルプロ酸ナトリウム         | 4   |
|        |      | アザチオプリン            | 3   |
|        |      | プレドニゾン             | 3   |
|        |      | タクロリムス水和物          | 3   |
|        |      | ゲフィチニブ             | 3   |
|        |      | エンテカビル水和物          | 3   |
|        |      | 塩酸ドネペジル            | 2   |
|        |      | リルゾール              | 2   |
|        |      | メルカプトプリン           | 2   |
|        |      | メシル酸ナファモスタット       | 2   |
|        |      | メサラジン              | 2   |
|        |      | マレイン酸エナラプリル        | 2   |
|        |      | フロセミド              | 2   |
|        |      | フマル酸テノホビルジソプロキシル   | 2   |
|        |      | オランザピン             | 2   |
|        |      | ガバペンチン             | 2   |
|        |      | ブスルファン             | 2   |
|        |      | アシクロビル             | 2   |
|        |      | ドセタキセル水和物          | 2   |
|        |      | ソマトロピン             | 2   |
|        |      | その他                | 44  |
|        |      | 合 計                | 110 |

|  |    |               |    |
|--|----|---------------|----|
|  | 肺炎 | シクロスポリン       | 5  |
|  |    | 塩酸ゲムシタビン      | 3  |
|  |    | スリンダク         | 3  |
|  |    | ジクロフェナクナトリウム  | 3  |
|  |    | イセチオン酸ペンタミジン  | 2  |
|  |    | フェノフィブラート     | 2  |
|  |    | エファビレンツ       | 2  |
|  |    | バルサルタン        | 2  |
|  |    | セフトリアキソンナトリウム | 2  |
|  |    | その他           | 19 |
|  |    | 合 計           | 43 |

※ 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。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](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「急性膵炎」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「急性膵炎 (SMQ)」が既に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)<br>急性膵炎          | Pancreatitis acute            |
| ○LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>慢性膵炎の急性増悪 | Pancreatitis acute on chronic |

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 心室頻拍

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。

#### ○社団法人日本循環器学会

|        |                       |
|--------|-----------------------|
| 堀江 稔   | 滋賀医科大学呼吸循環器内科学教室教授    |
| 奥村 謙   | 弘前大学医学部循環器内科教授        |
| 笠貫 宏   | 東京女子医科大学循環器内科教授       |
| 加藤 貴雄  | 日本医科大学内科学第一主任教授       |
| 神谷 香一郎 | 名古屋大学環境医学研究所液性調節分野教授  |
| 木村 正臣  | 弘前大学医学部循環器・呼吸器・腎臓内科助手 |
| 児玉 逸雄  | 名古屋大学環境医学研究所心・血管分野教授  |
| 犀川 哲典  | 大分大学医学部循環病態制御講座教授     |
| 志賀 剛   | 東京女子医科大学循環器内科准教授      |
| 杉 薫    | 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科教授 |
| 高橋 尚彦  | 大分大学医学部第一内科講師         |
| 中尾 功二郎 | 長崎大学医学部・歯学部附属病院第三内科助教 |
| 中谷 晴昭  | 千葉大学大学院医学研究院薬理学教授     |
| 矢野 捷介  | 長崎国際大学健康管理学部教授        |

(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ぽ東京高輪病院院長      |
| 山地  | 正克  | 財団法人日本医薬情報センター理事          |
| 林   | 昌洋  | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長     |
| ※松本 | 和則  | 獨協医科大学特任教授                |
| 森田  | 寛   | お茶の水女子大学保健管理センター所長        |

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

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

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

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

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

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

## 記載事項の説明

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

### 患者の皆様へ

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

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

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

#### 【副作用の概要】

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



**【副作用の判別基準（判別方法）】**

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

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

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

**【治療法】**

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

**【典型的症例】**

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

**【引用文献・参考資料】**

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

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

## 心室頻拍

英語名：Ventricular tachycardia

同義語：なし

### 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。

お薬を服用中に、不整脈が発生することがあります。また、不整脈を治療するための薬により、ときに不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸<sup>どうき</sup>」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性があるので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診して下さい。

## 1. <sup>しんしつひんぱく</sup>心室頻拍とは？

不整脈を治療するためのお薬は、ときに、不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。しかし、今ある不整脈を放置することの方が危険な場合もあるので、治療が優先されます。また、不整脈の治療薬以外にも、抗精神病薬、抗うつ薬のように不整脈を起こす可能性のある薬があります。また、一つの薬だけでは起こらなくても、薬の飲み合わせにより、起こることもあります。

心室頻拍は不整脈の一種で、本人の自覚症状がないまま正常に戻り、本人の知らないうちにこれを繰り返すこともあります。

また、心室頻拍は、突然の意識消失やけいれんを起こすことが多く、しかもこれが短時間のうちに回復して反復したり、さらには心室細動に移行して突然死へといたる可能性もあります。

心室頻拍の主な初期症状として、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」などが知られています。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性があるので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診して下さい。

発作が起こっている時には心電図で確認ができ、発作が起こっていない時も特徴的な心電図の変化が認められます。特に、不整脈の薬を服用中の場合は、新たな不整脈の可能性がありま

すので、危険な不整脈になる前に心電図のチェックを受けるなど、専門医の診察を受ける必要があります。

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。



※ 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

薬物投与後、不整脈が新たに出現した場合、または既存の不整脈が増加するか重症化した場合、薬物の催不整脈作用と定義される<sup>1)</sup>。 $\beta$ 作動薬やジギタリスもその投与量・患者の基礎疾患によっては催不整脈作用を示すことが以前より知られている。最近、特に臨床的に問題となっているのは抗不整脈薬の催不整脈作用で、QRS波がサインカーブ様となる心室頻拍(VT) (6の症例1を参照)とtorsades de pointes (TdP)と呼ばれるQT延長に伴う多形性VT (6の症例2を参照)がその代表である。TdPは、QRS波の振幅と極性が基線を軸としてねじれ(torsade、英語ではtorsion)、典型的にはQRS波の先端(pointe、英語ではpeak)が統一性のとれたローテーションを示す<sup>3)</sup>。ともに突然死の危険性が高いため、その予防と早期発見・早期対応は極めて重要である。

サインカーブ様のVTは強力なNaチャネル遮断作用を有する薬物(I群抗不整脈薬、とくにIa及びIc群抗不整脈薬)の投与後に起きやすく伝導抑制作用によるQRS波の幅の拡大とともに0.2秒前後の非常に幅広いQRSの頻拍を呈する。このVTは一旦停止しても直ちに再発し停止しにくい(反復性VT)。多くは重症の陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などの器質的心疾患を有し、持続性VTの既往を有する患者に生じる<sup>2)</sup>。予防策として、とくにVTの既往を有する重症の器質的心疾患患者に対してはIc群抗不整脈薬を投与しないことが重要である。

早期発見のポイントは症状と投薬後の心電図検査である。症状としては、頻脈に基づく動悸・めまい・失神がある。ただし、症状が出現してからでは手遅れとなる可能性もあるため、VTやTdPが発生する前に対応すべきである。このためには心電図検査が有用で、とくに抗不整脈薬を投与した場合は4日～1週間後に心電図を記録し、QRS幅の拡大とQT延長の有無を確認する。薬物によっては3週～4週後にQT延長が現れることもあるので注意する。具体的にはQRS幅が投薬前に比して25%以上拡大した場合(たとえば0.12秒以上となった場合)やQT間隔が0.5秒以上に延長した場合は投薬量を減量するか、中止する。

早期対応のポイントは、被疑薬を中止し助長因子(低カリウム血症や徐脈など)を補正し、また電氣的除細動器を含む救急蘇生具を準備することである。対応が困難であれば専門施設へ搬送する。繰り返し発生するTdPの予防には硫酸マグネシウムの静注(2gを2～5分間で投与)が有効である<sup>5)</sup>。効果が不十分であればさらに2g追加投与する。徐脈はTdPの誘因と



なり、イソプロテレノールの点滴静注や硫酸アトロピンの静注、体外式ペーシングにより心拍数を増加する。サインカーブ様 VT は反復しやすく、その対応はしばしば困難で、薬物を中止するとともに、血行動態が悪化すれば一時的に補助循環を行う必要がある。

#### (1) 副作用の好発時期

QT 延長作用のある薬物は通常 K チャネルのひとつである HERG チャネルに結合し、遅延整流 K 電流の活性化が速い成分 ( $I_{Kr}$ ) を抑制することから活動電位再分極を抑制する。当然ながら、HERG チャネル抑制作用を持つ薬物はその濃度が高くなるとその抑制作用が増強し、QT 延長も高度となる。QT 延長作用のある薬物は通常、服薬後直ぐにその電気生理学的作用を発現する。従って、薬物服薬後数日後に QT 延長、TdP が起きるが、必ずしもそうでない薬物も存在する。例えば、高脂血症治療薬のプロブコールは服薬後数週から数ヵ月後に QT が延長してくることも知られている。また、この薬物は中止してもすぐに QT 間隔が正常化せずに、その回復にも同じように時間を要する。抗不整脈薬のベプリジルも服薬開始後まもなく QT 延長作用が発現するが、その作用が徐々に増強してくることもある。これらの薬物は脂溶性が高く、長期投与によって心筋組織に蓄積してくるためと考えられている。

#### (2) 患者側のリスク因子

TdP を助長する患者側の因子として、

- ① 高齢者
- ② 女性（これに関連して月経周期によって、QT 延長作用を持つ薬物への反応性も異なってくることも知られている）
- ③ 徐脈（完全房室ブロックに伴うものが良く知られている）
- ④ 低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常
- ⑤ 心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥ 糖尿病（K 電流が減少することが報告されている）
- ⑦ 患者の薬物代謝系の障害（原因薬剤の血中濃度の上昇）
- ⑧ 肝臓での代謝酵素阻害作用を持つ薬剤の併用（原因薬剤の血中濃度の上昇）
- ⑨ 利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど（低カリウム血症との関連）
- ⑩ 患者の遺伝的素因（遺伝性 QT 延長症候群の原因である K チャネル（HERG チャネルや KvLQT1 チャネル）、あるいはそれらの付属蛋白をコードする遺伝子多型もチャネル機能の働きを変えたりすることに

より、QT 延長作用のある薬物に対する感受性を上げる結果、QT 延長を起こす可能性が指摘されている。<sup>6)-9)</sup> )

### (3) 投薬上のリスク因子

薬物の併用によって薬物相互作用がおき、QT 延長作用が増強する可能性も考慮しなければならない。薬物相互作用には薬力学的薬物相互作用と薬物動態学的薬物相互作用がある。前者は複数の薬物の薬理学的作用が重なることで QT 延長が増強するものであり、後者は薬物を併用することで QT 延長作用を持つ薬物の代謝や排泄が抑制され、その血中濃度が上昇して作用が増強するものである。薬力学的薬物相互作用の例としては、ループ利尿薬やチアジド系利尿薬を用いた場合、低カリウム血症を引き起こすため、HERG チャネル抑制作用を持つ QT 延長作用のある薬物の作用を増強させる。細胞外カリウム濃度が低下すると  $I_{Kr}$  ばかりでなく、内向き整流 K 電流 ( $I_{K1}$ ) も流れにくくなり、活動電位再分極が遅延することが知られている。薬物動態学的薬物相互作用の例としては、抗生物質のエリスロマイシンやクラリスロマイシン、抗真菌薬のイトラコナゾール等の薬物はそれぞれ自身でも QT 間隔延長作用の報告があるが、チトクローム P450 (具体的には CYP3A4) という薬物代謝酵素活性を抑制するため、この酵素で代謝される薬物の作用を増強する。例えばエリスロマイシンはキニジンやジソピラミドの血中濃度を上昇させ、それらの QT 延長作用を増強させる可能性もある。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

VT が出現すると心臓が有効に収縮できないため、全身へ十分な血液を駆出できなくなる。ある程度、血圧が維持されていれば動悸や胸部不快感、冷汗、全身倦怠感などを訴える。しかし多くの例では十分な脳血流を維持することができなくなるため、めまい、頭から血が引く、目の前が暗くなる、あるいは意識消失 (失神) などの訴えがある。これらは動悸や胸部不快感などの前駆症状を伴うこともあるが、何の前触れもなく突然出現することも多い。さらに頭を起こしたり、立ち上がることによって意識消失を来したり、症状が増悪することがある。VT が停止すれば一過性であるが、持続すると意識消失が遷延し、死に至ることもある。

### (2) 他覚症状

血圧低下に伴い顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失が認められ、脳虚血を来たと意識消失、眼球上転、呼吸停止なども伴う。VT が持続し、脳虚血時間が長くなると尿失禁や大便失禁、さらには痙攣を来すこともある。ま

た、意識消失時に転倒し、外傷や打撲、出血などを呈していることがあり、頭部や顔面部分にも認められることがある。

### (3) 検査所見

心電図が診断に重要である。VT には QRS 波形が単一の単形性と QRS 波形が変化する多形性の TdP がある。VT が認められなくても QRS 幅の増大 (25% 以上) や QT 間隔の過度な延長 (0.50 秒以上) は VT 発現の予知になる。とくに後者では TdP 発現の危険性が高い。また、低カリウム血症、低マグネシウム血症は QT 間隔を延長し VT 発現を助長する。抗不整脈薬の血中濃度モニタリングも有用であり、高値の場合は注意が必要である。

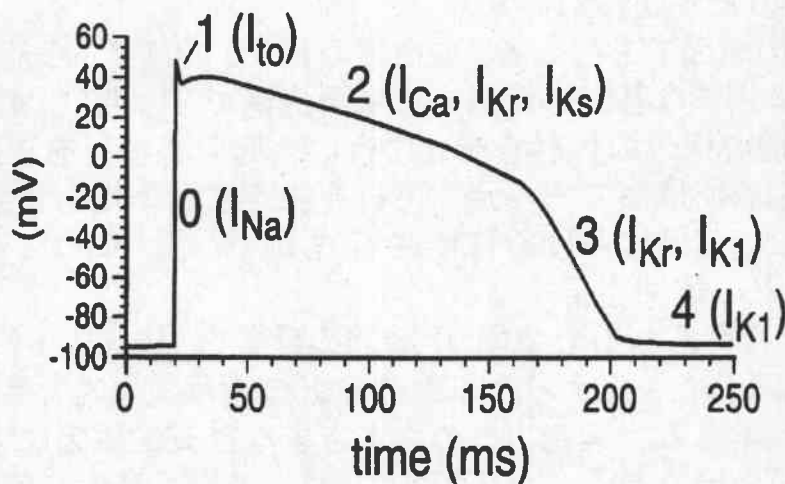
### (4) 発症機序

薬物による心室性不整脈発生のメカニズムは心筋細胞活動電位の立ち上がり (脱分極) 相の変化と再分極相の変化に分けて説明することができる。活動電位の立ち上がりは Na チャネルを通る速い内向き電流 ( $I_{Na}$ ) により形成される (図 1)。I 群抗不整脈薬は  $I_{Na}$  を遮断することで活動電位の立ち上がりを緩やかにし、心筋の興奮性・伝導性を低下させる。この作用は虚血などにより傷害を受けた心筋でとくに著しく、病巣部位における伝導の局所ブロックと再侵入 (リエントリー) が発生しやすくなる。その結果、反復性 VT<sup>10)</sup> が生ずる場合がある。

活動電位の再分極は Na チャネル (不活性化されない成分) や Ca チャネルを通る内向き電流と、種々の K チャネルを通る外向き電流のバランスで規定される。心室では遅延整流型の K チャネル電流 ( $I_K$ ) の果たす役割が大きい。 $I_K$  には速い活性化を示す  $I_{Kr}$  と遅い活性化を示す  $I_{Ks}$  がある。 $I_{Kr}$  チャネルは、その主要サブユニットをコードする遺伝子の名前をとって HERG チャネルと呼ばれる。I 群抗不整脈薬の一部 (Ia 群) と III 群抗不整脈薬の大部分は HERG チャネルを抑制することで外向き電流を減らし、活動電位持続時間 (APD) の延長をもたらす (心電図では QT 間隔が延長)。この変化は心室有効不応期の延長をもたらす、通常はリエントリー不整脈の成立を妨げるように作用する。しかし、APD が過度に延長すると、再分極の途中から膜電位振動 (早期後脱分極 EAD) が始まり、反復性の自発興奮 (トリガード・アクティビティ) が発生するようになる<sup>11)</sup>。心室内の再分極不均一性も著しく増大する。心電図では QRS 軸の振れを伴う TdP が発生する。始まりの 1~2 拍は EAD からのトリガード・アクティビティによるが、それにつづく頻拍は心室内を不規則に移動する渦巻き型のリエントリーによると考えられている<sup>12)</sup>。このリエントリーが細かく分裂すると心室細動に移行する<sup>13)</sup>。抗不整脈薬以外の薬物 (マクロライド系抗生物質、三環系・四環系抗うつ

薬、抗アレルギー薬、消化器用薬、抗真菌薬、精神神経用薬など）にも HERG チャンネルを抑制するものがあり、QT 延長から TdP が発生する危険性がある<sup>1)</sup>。徐脈、低カリウム血症、心不全などの病態<sup>4)</sup>では、心筋活動電位再分極時の内向き電流に対する外向き電流の割合が減少しており（再分極予備力の低下）<sup>11)</sup>薬物による  $I_{Kr}$  抑制が EAD やトリガード・アクティビティを発生させやすい。

図 1 心臓の活動電位と各時相で流れるイオン電流



### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬物の投与に伴って、それまでなかった VT が新たに出現したり、既存の VT が悪化したりする徴候が観察された場合、薬物の催不整脈作用による VT の可能性を考える。心電図記録によって VT の発生を確認し、診断する。

1 2 誘導心電図のほか、ホルター心電図、携帯型イベント記録心電図などを駆使して記録を試みる。薬物の副作用として出現する VT には、以下の 2 種類がある。

#### (1) VT（6 の症例 1 を参照）

- ① 持続性あるいは反復性 VT である。後者は数秒から数十秒持続する単形性 VT を、数拍の洞収縮を挟んで繰り返すものをいう。
- ② 強力な Na チャンネル遮断作用を有する薬物（Ia 及び Ic 群抗不整脈薬など）による伝導遅延を基盤として発生することが多い。

#### (2) TdP（6 の症例 2 を参照）

- ① 心電図の QRS 波の極性が 1 拍ごとに刻々と変化し、基線を中心にリボン状に振れていくように見える特殊な形態の VT で、ほとんど QT



時間の延長を伴うが、明らかな QT 時間延長がなくて発生することもある。

- ② 多くは数秒から十数秒で自然停止するが、長時間持続して心室細動に移行し、突然死する可能性もある。
- ③ 患者は動悸やめまいを訴え、失神発作を来すこともある。
- ④ K チャネル遮断作用を有する薬物（Ia 群あるいはⅢ群抗不整脈薬など）によって起こることが多い。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

VT の多くは薬物以外の原因でも起こる。虚血性心疾患、心筋症、心筋炎、うっ血性心不全などさまざまな基礎心疾患を有する症例で VT が発生するので、VT を見たらまず基礎心疾患の検討を充分に行い、その心機能を正確に把握しておくことが鑑別診断はもちろん治療方針を決定する上でも重要である。また基礎疾患のない症例における特発性 VT も稀ではないので、これら薬物と関連のない VT との鑑別を要する。

TdP およびその前兆と考えられる心電図 QT 時間の延長も、先天性 QT 延長症候群（LQTS）で見られるほか、低カリウム血症などの電解質異常、徐脈、脳神経疾患、自律神経異常など、薬物以外のさまざまな後天的原因によって発生するので、鑑別が必要である。反復型 VT に関しても、基礎心疾患の悪化や心機能の低下、心不全の併発などによって、それまでの非持続性から反復型 VT に移行することも多い。

ある薬物の投与中に新たに発生した VT が、その薬物の副作用（催不整脈作用）によると断定するのは困難なことが多い。被疑薬の再投与によって同じ VT が再発するのを確認する（チャレンジテスト）のが最も確実な診断法であるが、専門スタッフの揃った医療機関で QT 時間を正確にモニターすることができ、かつ VT 再発に直ちに対処しうる体制が整っていることなど、特殊なケースを除いてきわめて危険性が高いので一般的には勧められない。通常は、薬物以外の可能性を一つ一つ除外していく除外診断に頼らざるを得ない。

また薬物の可能性を考える場合も、一つの薬物が単独で VT 発生に関与したと断定しうることは稀で、同時に投与されていた複数の薬物の相互作用と考えられる場合や、薬物と他の要因が複合的に関与したと判断されることも多い。



## 5. 治療方法

TdPが生じるのはQT間隔が延長しているからであり、根治させるには、現在生じているTdPを消失させるだけでなく、予防のためにQT間隔を正常化させることが必要である。可能であれば、救命治療のできる病院へ搬送することが望ましい。

- ① 急性期の処置として、まずQT延長の原因となった薬物を中止する。
- ② 硫酸マグネシウム 2g を数分で静注する。さらに状態により硫酸マグネシウムを 2~20mg/分で持続静注する。
- ③ 血清カリウム値が 3.5mEq/L 以下の場合にはTdPを生じやすいので、血清カリウム値を 4.5~5mEq/L に保つように塩化カリウムをゆっくりと点滴投与する。
- ④ 心臓ペーシングで心拍数を上昇させてQT間隔を短縮させる。具体的には刺激頻度 100/分で心房または心室ペーシングを行う。房室伝導が不良であれば心室刺激を行う。
- ⑤ 徐脈がある場合にはイソプロテレノールを点滴投与し、心拍数 100/分を目標に投与量を調節するが、基本的には心臓ペーシングまでのつなぎである。
- ⑥ 頻度的にはまれであるが、TdPが持続して心室細動に移行している場合、自動体外式除細動器（AED）が利用可能なら、緊急に除細動を要する。

## 6. 典型的症例概要

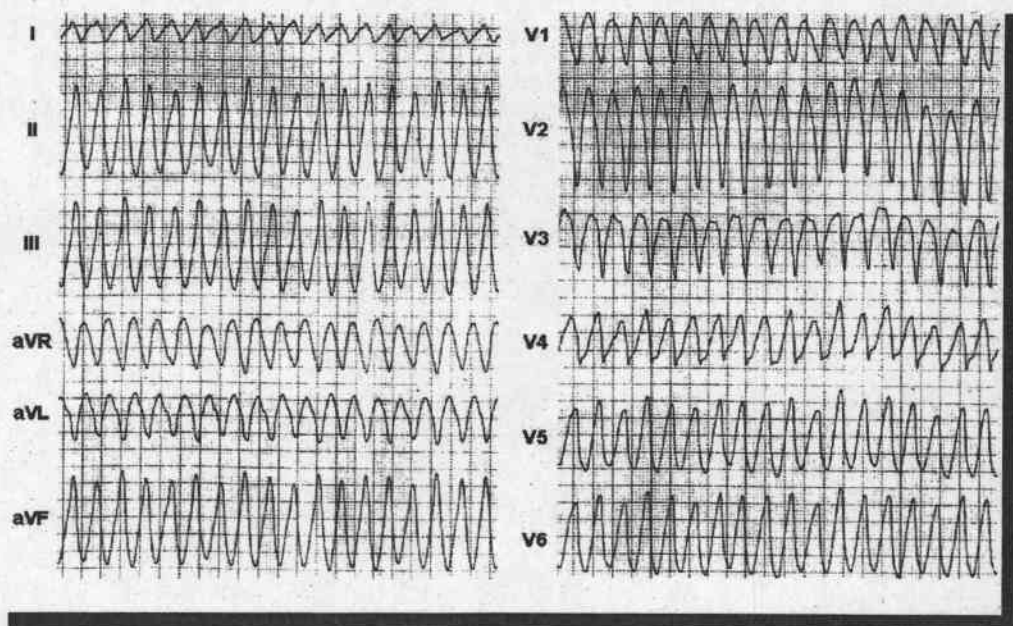
【症例1】 50歳代、女性

主訴：動悸

数年前から5分間程度持続する動悸を自覚するようになった。しかし外来での心電図やホルター心電図で頻脈性不整脈は検出されなかった。最近2ヶ月で動悸の頻度が増したため近医を受診、動悸の性状から発作性心房細動によるものではないかと判断されピルジカイニド（150mg/日）の内服を開始されたところ、持続性動悸が出現した。

既往歴・家族歴に特記事項なし。来院時は心電図でVTが認められた（図2）、ピルジカイニドの服用を中止し、その後、反復性VTがしばらく頻発していたが、時間経過とともに心室期外収縮へ移行し消失した。血液生化学所見、心機能に問題なく、基礎心疾患を合併しない正常心機能の特発性VTと診断した。内服薬中止後、7日目にピルジカイニド負荷試験を行ったところ、ピルジカイニド50mg静注後に入院時と同波形のVTが生じた。一方、運動負荷およびイソプロテレノール負荷ではVTは誘発されなかった。以上の所見から本症例のVTはピルジカイニド誘発性と診断した。

図2



## 【症例 2】 60 歳代、女性

### 主訴：失神

12 年前より心房細動を認めている。7 年前、僧帽弁口面積  $0.82\text{cm}^2$  の重症僧帽弁狭窄のため、僧帽弁置換術を受けた。このとき一過性に洞調律に復したため、ジソピラミド  $300\text{mg}/\text{日}$  が開始された。4 年前より年 1 回程度、数秒間の失神発作が出現するようになった。ホルター心電図にて初めて TdP が認められ入院となった。血清 K 値は  $4.7\text{mEq/L}$  であった。ジソピラミド投与前は心房細動で、QT 時間  $0.44$  秒、QTc  $0.40$  秒と、正常範囲内である（図 3）。ジソピラミド投与後 QT 時間 ( $0.68$  秒) の著明な延長を認めた（図 4）。失神発作時のホルター心電図では典型的な TdP を認めた（図 5）。

家族歴および血清電解質に異常なく、頭部 CT でも明らかな異常所見を認めなかったため、薬剤性 QT 延長症候群に伴う TdP と考えた。直ちにジソピラミドを中止したところ、QT 時間は数日で正常化した。

図 3

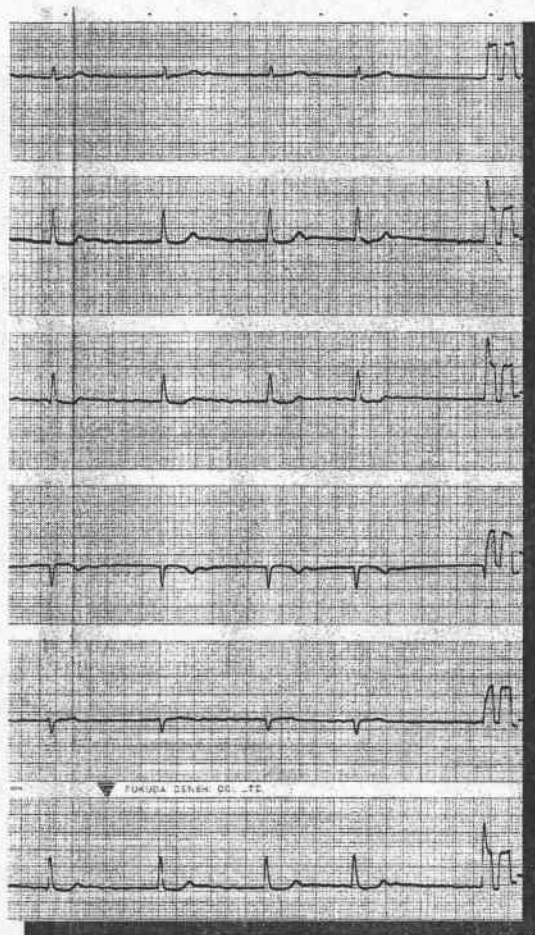


図 4

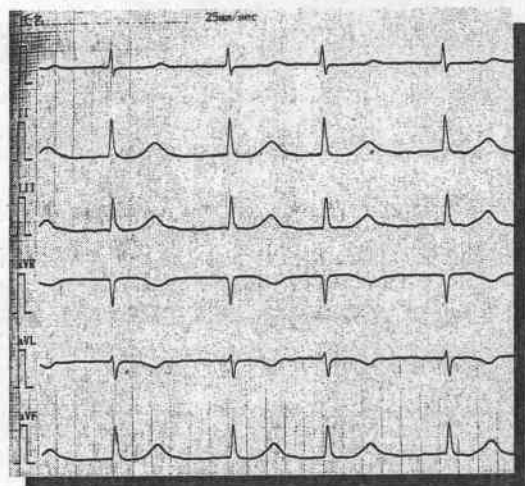
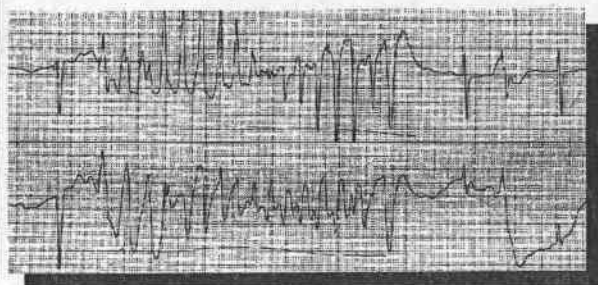


図 5



## 7. 引用文献・参考資料

1. Kerin NZ, Somberg J. Proarrhythmia. Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994; 128: 575-585.
2. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987; 59: 32E-37E.
3. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263-272.
4. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": Predicting torsades de pointes. *PACE* 1998; 21: 1029-1034.
5. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-530.
6. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-12333.
7. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
8. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
9. Horie M, Makita N, Nakamura T, Ai T, Otani H, Sawa H, Kitabatake A. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-1274.
10. 森田 宏, 大江 透: 心室頻拍の分類と機序。井上 博 編: 「新不整脈学」東京 南江堂 2003: 318-322.
11. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Eng J Med*. 2004; 350: 1013-1022.
12. Garfinkel A, Qu Z: Nonlinear dynamics of excitation and propagation in cardiac muscle. In Zipes DP, Jalife J. eds.: *Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders. 2000: p327-335.



## 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 | 心室性頻脈 | 塩酸ピルジカイニド     | 18 |
|        |       | 塩酸ベプリジル       | 9  |
|        |       | コハク酸シベンゾリン    | 5  |
|        |       | カルペリチド        | 5  |
|        |       | アムホテリシンB      | 4  |
|        |       | リン酸ジソピラミド     | 4  |
|        |       | 三酸化ヒ素         | 3  |
|        |       | 塩酸ロピバカイン水和物   | 3  |
|        |       | 塩酸エピナスチン      | 3  |
|        |       | ヘパリンナトリウム     | 3  |
|        |       | クラリスロマイシン     | 3  |
|        |       | カンデサルタンシレキセチル | 3  |
|        |       | 塩酸ピルメノール      | 2  |
|        |       | カルベジロール       | 2  |
|        |       | その他           | 32 |
|        |       | 合 計           |    |



|        |       |                     |     |
|--------|-------|---------------------|-----|
| 平成19年度 | 心室性頻脈 | 塩酸ピルジカイニド           | 27  |
|        |       | 塩酸ベプリジル             | 10  |
|        |       | 塩酸ソタロール             | 8   |
|        |       | コハク酸シベンゾリン          | 6   |
|        |       | ボルテゾミブ              | 4   |
|        |       | 酢酸フレカイニド            | 3   |
|        |       | リン酸ジソピラミド           | 3   |
|        |       | イトラコナゾール            | 3   |
|        |       | グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤 | 3   |
|        |       | 人赤血球濃厚液             | 2   |
|        |       | シロスタゾール             | 2   |
|        |       | 三酸化ヒ素               | 2   |
|        |       | 塩酸メキシレチン            | 2   |
|        |       | 塩酸デクスメデトミジン         | 2   |
|        |       | 塩酸セフェピム             | 2   |
|        |       | 塩酸アミオダロン            | 2   |
|        |       | ミルリノン               | 2   |
|        |       | ポリコナゾール             | 2   |
|        |       | その他                 | 37  |
|        |       | 合 計                 | 122 |

※ 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「心室性頻脈」の表現をもつ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す (MedDRA では、「頻拍」でなく「頻脈」を使用)。

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、「不整脈 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ に「心室性頻脈性不整脈 (SMQ)」がある。さらに、単独の SMQ として「トルサード ドポアン/QT延長 (SMQ)」も提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

| 名称  | 英語名  |
|---|--|
| ○PT : 基本語 (Preferred Term)<br>心室性頻脈   | Ventricular tachycardia  |
| ○LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>QRS 幅の広い心室性頻脈<br>再発持続性心室性頻脈<br><br>再発心室性頻脈<br>持続性心室性頻脈<br>多形性心室性頻脈<br>単形性心室性頻脈<br>発作性心室性頻脈<br>非持続性心室性頻脈<br>頻発型心室性頻脈 | Wide complex ventricular tachycardia<br>Recurrent sustained ventricular tachycardia<br><br>Recurrent ventricular tachycardia<br>Sustained ventricular tachycardia<br>Multifocal ventricular tachycardia<br>Monomorphic ventricular tachycardia<br>Tachycardia paroxysmal ventricular<br>Non-sustained ventricular tachycardia<br>Incessant ventricular tachycardia |
| ○PT : 基本語 (Preferred Term)<br>心室性頻脈性不整脈   | Ventricular tachyarrhythmia  |

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

うつ血性心不全

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。

#### ○ 社団法人日本循環器学会

|                |                               |
|----------------|-------------------------------|
| 友池 仁暢          | 国立循環器病センター病院長                 |
| 和泉 徹           | 北里大学医学部循環器内科学教授               |
| 鄭 忠和           | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器呼吸器代謝内科学教授 |
| 永井 良三          | 東京大学大学院医学系研究科循環器内科教授          |
| 松崎 益徳          | 山口大学医学部器官病態内科学教授              |
| 磯部 光章          | 東京医科歯科大学大学院循環器内科教授            |
| 久保田 功          | 山形大学医学部器官病態統御学講座循環・呼吸・腎臓内科学教授 |
| 下川 宏明          | 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学教授         |
| 松田 直樹          | 東京女子医科大学心臓病センター循環器内科准講師       |
| 猪又 孝元          | 北里大学医学部循環器内科講師                |
| 矢野 雅文          | 山口大学医学部器官制御医科学講座循環病態内科学講師     |
| 朝倉 正紀<br>(敬称略) | 国立循環器病センター臨床研究開発部医長           |

#### ○ 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<br>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   | 東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長   |
| 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/>

## うっ血性心不全

英語名 : Congestive Heart Failure

同義語 : Chronic Heart Failure

### 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、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危険信号として「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。

心臓から全身に身体が必要とする量の血液を送り出すことができなくなり、肺に血液が貯まってきて、息切れ、疲れやすいなどの症状を示す「うっ血性心不全」が、抗不整脈薬、 $\beta$ 遮断薬、副腎皮質ステロイド薬、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、抗がん剤などの医薬品によって引き起こされる場合があります。これら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。

「動くと息が苦しい」、「疲れやすい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」

## 1. うっ血性心不全とは？

心臓は、肺と全身に血液を送るポンプの役割を果たしています。うっ血性心不全は、「心機能障害」の一つで、心臓弁膜症、心筋梗塞、心筋症などさまざまな原因により心臓のポンプ機能が低下することにより引き起こされます。心臓が全身に血液を十分送り出すことができなくなると、肺にうっ血が生じ、息苦しさ、むくみ、疲れやすさなどさまざまな症状が出現します。急激な体重増加、脈拍の増加、尿量の減少などがあります。

うっ血性心不全という副作用をおこす原因となる医薬品としては、さまざまな種類のものがあり、抗不整脈薬、 $\beta$ 遮断薬、副腎皮質ステロイド薬、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、アントラサイクリン系抗がん剤（ドキシソルビシンなど）、などが知られています。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「動く」と息が苦しい」、「疲れやすい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用しているときには、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

なお、医療機関を受診する際には、症状の内容、服用している医薬品の種類と量、服用からどのくらい時間が経っているのかなどを担当医師もしくは薬剤師に伝えてください。他の医療機関で処方された医薬品や市販の医薬品などについても服用していれば、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

労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難<sup>注)</sup>、咳嗽（せき）、血痰（泡沫状・ピンク色の痰）といった息苦しさ（肺うっ血症状）、および下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加といった全身うっ血症状が特徴的症状である。重症例では、尿量が低下（夜間多尿）し、手足の冷感、倦怠感、意識混濁といった低心拍出性循環不全症状が出現する。感冒症状に似た喘息様のせきには注意を要する。

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を有した循環器科のある専門病院に紹介する。

注) 就寝 1～2 時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起こし坐位に変換すると軽減する。しかし、就寝しても 1～2 時間後には呼吸困難を再び生じる（起坐呼吸）。

#### (2) 副作用の好発時期

原因医薬品やその発症機序によって好発時期は異なる。ドキソルビン（アントラサイクリン系抗がん剤）は、生涯累積使用量が 500 mg/m<sup>2</sup> 以上に達すると心筋障害が発症するとされている。また薬剤による心筋炎は、被疑薬投与から数時間から数日で発症する中毒性心筋炎と、発症までに数日から数ヶ月かかる過敏性心筋炎とが存在する。

#### (3) 患者側のリスク因子

- ・ 心不全の既往がある患者は、薬剤による心不全症状が出現しやすい。そのため、明らかに心毒性作用を有する薬物では、心筋障害を発症するとして知られている通常の生涯累積閾値以下でも心不全をきたすことがあるので注意を要する。
- ・ 薬剤性心筋炎を発症する患者背景は不明であるが、自己免疫疾患やアレルギー有病者に好発することが知られている。

#### (4) 推定原因医薬品

①薬理作用として心不全を生じる薬物：心抑制作用を有するβ遮断薬、徐脈化作用や催不整脈作用を有する抗不整脈薬などがある。②心筋

障害をきたす薬物：心毒性作用を有する抗がん剤や心筋炎の引き金となるアレルギー機序を有する薬剤（必ずしも、特定の薬物に起因するとは限らない）などがある。③循環血液量を増大する（前負荷増大）薬物：副腎皮質ステロイド薬、ピオグリタゾン、非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs）などが挙げられる。

## （５）医療関係者の対応のポイント

（４）の処方を受けている患者で、被疑薬投与開始により心不全症状が出現したら、被疑薬を中止し、心機能検査を定期的に行う必要がある。うっ血性心不全の早期発見には、（１）で述べた心不全症状の病歴聴取を丹念に行うことが肝要である。被疑薬中止により速やかな改善が認められれば、有害事象と判断できる。

### 〔早期発見に必要な検査項目〕

- ・聴診、視診および触診：奔馬調律（ギャロップリズム）と肺う音の聴取、内頸静脈の怒張、肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫など
- ・胸部エックス線、心電図、心臓超音波検査
- ・バイオマーカー：BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値、心筋トロポニンT値など。

## 2. 副作用の概要

### （１）自覚症状

左房圧上昇による肺うっ血に起因する症状として、初期には労作時の息切れや動悸、易疲労感を自覚するが、安静時には無症状である。病勢が進行すると発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を生じ、安静時にも息苦しさを伴うようになる。右房圧上昇による体静脈うっ血に基づく症状として、浮腫、食欲不振、腹部膨満感、便秘などがある。心拍出量の減少による症状には、易疲労感、乏尿、四肢冷感、集中力低下、意識障害が挙げられる。

### （２）他覚症状

脈拍は微弱で頻脈となり、しばしば不整脈や交互脈を認める。体静脈うっ血による頸静脈怒張や下腿浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流を認める。心音についてはⅢ音、Ⅳ音を聴取し、奔馬調律（ギャロップリズム）が特徴的である。肺野では水泡音と湿性う音が聴取される。肺水腫ではこれに加えて笛音が混じり、泡沫状喀痰を伴う。末梢循環不全が進行する

と、四肢は冷たく湿潤で、チアノーゼを認める。(肺水腫の詳細については、重篤副作用疾患別対応マニュアル「肺水腫」を参照のこと)

### (3) 臨床検査値

交感神経系の亢進を反映して血漿中ノルエピネフリン値が上昇する。ノルエピネフリン値が高いほど予後が悪いとされる。BNP は、心不全や心肥大などの病態において、主に心室筋にて合成、分泌される。BNP 濃度の増加は NYHA (ニューヨーク心臓協会) の心機能分類とよく相関するとされ、心不全診断に有用なマーカーである。

### (4) 画像検査所見

胸部エックス線検査が心不全診断に役立つ。左心不全による所見としては、心拡大(左房または左室の拡大)、肺静脈うっ血による間質性浮腫、肺泡性浮腫、胸水貯留などがある。右心不全には、右心系の拡大、肺血流減少による肺血管陰影の減少、肺高血圧をきたすと肺動脈幹または肺動脈中枢部の拡大と末梢側の狭小化を示す。

非侵襲的に基礎疾患の診断および心機能を評価する目的で、心臓超音波検査がよく行われる。各心腔拡大の程度、心収縮能、拡張能、心肥大の有無、機能的房室弁逆流の程度、局所壁運動異常の程度などを評価する。

### (5) 病理組織所見

左心不全では肺静脈系のうっ血、右心不全では体静脈系のうっ血を生じる。うっ血により毛細管圧が上昇し、血漿浸透圧を超えると体液成分が組織内へ滲出してくる。肺のうっ血では肺胞壁の毛細血管は拡張し、肺胞内に滲出液がみられる。肺胞壁の間質には膠原線維が増加し、肺胞壁は肥厚する。肝うっ血では肝静脈は拡張し、小葉中心部は暗赤色、小葉周辺部は黄色調を呈し、暗赤色と黄色が入り混じる(にくずく肝)。やがて小葉中心部から結合組織が増加し、実質の改築がおこってくる。

### (6) 発症機序

心臓に対する陰性変力作用もしくは陰性変時作用により、心不全の発症・悪化をきたす。また、尿細管での Na 再吸収を促進する薬剤は、Na 貯留による循環血液量増大により、心不全を誘発する。

### (7) 医薬品ごとの特徴

- ・  $\beta$  遮断薬は心拍数の減少、心収縮力の減弱、伝導速度の遅延をきたし、心不全の悪化・誘発をもたらす。

- ・ 抗不整脈薬は陰性変力作用、陰性変時作用により心不全をきたす。
- ・ ドキソルビシンをはじめとするアントラサイクリン系抗がん剤は心筋細胞のミトコンドリア機能を障害し、心不全を引き起こす。
- ・ 副腎皮質ステロイドは鉱質コルチコイド作用を有しており、尿細管での Na 再吸収を促進し Na 貯留をきたす。
- ・ 非ステロイド性抗炎症薬はアルドステロン拮抗作用のあるプロスタグランジンの生合成を抑制するため、アルドステロンの作用が相対的に増強し、水分貯留をきたす。

#### (8) 副作用発現頻度

心不全の報告された医薬品を別表に記載した。現時点では原因医薬品ごとの副作用発現頻度は明らかでない。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

#### (1) 概念

心不全は、全身が必要とするだけの有効な循環血漿量を心臓が駆出できないことを表す概念であり、そのような病態に至る原因には多数の疾患がある。

#### (2) 見落としてはいけない所見

被疑薬投与後に、次に示す自他覚所見を認めた場合は速やかに詳細な病歴聴取と理学診断を行い、同時に諸臨床検査を施行する。表 1 は世界的に広く用いられている心不全の診断基準を示す。大基準 2 つ、もしくは 1 つの場合には小基準 2 つを満たすものを心不全とする。

表1 心不全診断基準（フラミンガム）

| 大基準  | 小基準  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 夜間発作性呼吸困難</li> <li>・ 頸静脈怒張</li> <li>・ 湿性ラ音</li> <li>・ 心拡大</li> <li>・ 急性肺水腫</li> <li>・ Ⅲ音奔馬調律</li> <li>・ 静脈圧上昇</li> <li>・ 循環時間延長（<math>\geq 25</math> 秒）</li> <li>・ 肝頸静脈逆流</li> <li>・ 治療に反応して、5 日間で 4.5kg 以上の体重減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下腿の浮腫</li> <li>・ 夜間咳嗽</li> <li>・ 日常的な労作での呼吸困難</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 胸水</li> <li>・ 身体活動の低下（最高時の 1/3 以下）</li> <li>・ 頻脈（<math>\geq 120</math>bpm）</li> </ul> |

### （3）参考所見

自覚症状として認められるのは、夜間発作性呼吸困難、体重増加、夜間咳嗽、起座呼吸、下腿浮腫、労作時息切れや動悸である。身体所見では、頸静脈怒張、湿性ラ音、心拡大、Ⅲ音・Ⅳ音亢進、頻脈、肝腫大、下腿浮腫を認める。

これらの自他覚所見からうっ血性心不全が疑われた場合は、胸部エックス線、心電図、心臓超音波検査、BNP の測定と一般的な血液・尿検査を行う。BNP 値の上昇は心不全診断において感度、特異度も高いことが知られている。ただし、高齢者、腎機能障害を有する患者では高値を示すことがあるので注意をする必要がある。さらに、4. に述べる他疾患との鑑別を行う。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

心不全症状の原因となる疾患は多岐にわたるため、詳細な問診および身体診察が重要となる。

### （1）肺疾患

気管支喘息に代表される肺疾患や感冒との鑑別診断は、問診や身体所見だけでは判断が難しいことが多い。呼吸困難が起座位で軽快する場合は心不全である場合が多く、喀痰などの排出により軽快する場合は肺疾患の可能性が強い。両者を鑑別する方法として、BNP 値の測定が有用



である。また、うっ血性心不全では、胸部エックス線の心拡大、肺うっ血像を認めることが多く、心臓超音波検査を用いた心機能低下を検出することも有用である。

## (2) 腎不全

腎不全と心不全の鑑別に関しては、どちらの病態も体液貯留を認めるため、問診、身体所見による鑑別は難しい。採血による腎機能検査値異常を認めるときは、腎不全による可能性が高い。しかし両者を合併することも多く、より詳細な臨床検査が必要である。

## (3) 貧血、甲状腺機能異常

貧血、甲状腺機能異常による症状の場合には、採血検査を行うことにより、鑑別診断が比較的容易に行える。

## (4) 肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症との鑑別診断は、肺血流シンチグラフィおよび肺血管造影による肺血流の途絶を証明することで可能となる。また、肺血栓塞栓症の手がかりとして、心臓超音波検査による右室拡大所見は有用である。

# 5. 治療方法

呼吸困難・全身倦怠感・下腿浮腫などの心不全症状および所見を早期に発見し、推定原因医薬品の投与を中止する。狭心症、高血圧、弁膜症、心筋症などの心血管疾患を基礎に有する患者では心不全が重症化しやすいため、心不全の加療に加えてこれらの基礎疾患に対する加療も併せて行う必要がある。

心不全に対しては、主に利尿薬や血管拡張薬（硝酸薬やヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)）を用いて加療し、心機能低下が著しい場合には、必要に応じて強心薬（カテコラミン、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬など）を不整脈の発現に注意しながら併用する。抗がん剤による心毒性・心機能低下は薬剤中止後も不可逆的に残存することが多く、急性の心不全状態を脱した後も慢性心不全治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、ジギタリスなど）を長期間にわたり必要とすることも多い。慢性心不全治療に対する $\beta$ 遮断薬導入時の心不全増悪に対しては、すぐには $\beta$ 遮断薬を中止せず、 $\beta$ 遮断薬の減量、利尿薬や血管拡張薬の併用ないし増量で対処し、それでも心不全症状・所見が改善しないときには $\beta$ 遮断薬を中止する。Ca拮抗薬（ジ

ルチアゼム、ベラパミル) や三環系抗うつ薬の副作用に高度の徐脈や房室ブロックがあり、一時的ペーシングによる加療が必要となることがある。重症心不全を呈する場合には、薬物療法に加えて、持続的血液濾過透析、大動脈バルーンポンピング、さらには経皮的心肺補助装置を用いて心機能回復を図る必要がある。

## 6. 典型的症例概要

$\beta$  受容体遮断薬投与開始により一旦心不全が増悪し、 $\beta$  受容体遮断薬の用量調節により奏功した症例

### 【症例】10 歳代、男性

(家族歴): 特記事項なし。

(既往歴): 特記事項なし。

(現病歴): これまで学校の検診で異常を指摘されたことはなかった。5ヶ月前より体育の授業などで息切れ、易疲労感を感じるようになった。腹痛、嘔気が出現し急性胃腸炎として治療を受けていたが改善せず、病院を受診したところ胸部エックス線写真で心拡大、腹部超音波検査で腹水貯留、血液検査で肝機能障害を認めた。心臓超音波検査では両心室の拡大とびまん性の高度の壁運動低下、肺高血圧を認めたため、うっ血性心不全として翌日に別の病院に紹介入院となった。フロセミドの静注を中心とした治療を施行したが改善がみられず、6日後大学病院に精査加療目的で転院となった。来院時脳性ナトリウム利尿ペプチド 3486 pg/mL と高値であった。カルペリチドの点滴静注治療を開始したが低血圧のため中止となった。その後はフロセミド静注を適宜行い、小康状態が得られたため、3日後にカルベジロール 2.5 mg/日を投与開始した。翌日の昼頃より尿量の低下、心拍数の上昇 (110/分)、著明な倦怠感が出現した。胸部エックス線上で心拡大の亢進を認め、心不全の増悪が考えられた。スワンガンツカテーテルによる右心カテーテル検査を施行したところ、心係数の低下と肺動脈楔入圧の著明な上昇 (29 mmHg) を認めた (図 1)。ただちにドブタミン持続点滴を開始したが、頻拍が強くなったので、その増量ができず、低血圧と肺うっ血が進行した。大動脈バルーンポンピング (IABP) 挿入のうえ左室補助人工心臓装着も視野にいたれた精査加療目的で、同日当院救急搬送となった。

(入院時現症および検査所見):

体温 37.0 °C、血圧 106/58 mmHg、脈拍 80/分、整。

聴診ではⅢ音と胸骨左縁第5肋間に汎収縮期雑音を聴取したが、明らか

なう音は認めなかった。四肢に浮腫はなかったが、冷感を認めた。肝臓は2横指触知したが、頸静脈に明らかな怒張はなかった。入院時心臓超音波検査では左室拡張期内径 65 mm、左室駆出率 10.5%、左房径 40 mm、重症僧帽弁閉鎖不全であった。入院時の採血では、総ビリルビン 1.1 mg/dL、AST/ALT が 77/108 IU/L、血清クレアチニン 1.0 mg/dL、BNP が >2000 pg/mL であった。

(経過及び治療) :

カルベジロールを中止した。IABP使用により血圧上昇、脈拍低下、尿量増加が認められた。IABPの離脱を図るため、ドブタミンを増量したが、心拍出量の増加を認めなかった。そのため、翌日よりミルリノンを追加したところ、速やかに心拍出量の増加、肺動脈楔入圧の低下が得られ血行動態は安定した。入院第7病日にIABPから離脱し、第13病日にドブタミンを中止することができた。その後ミルリノン投与継続のままエナラプリル、カルベジロールの開始・増量を行い、入院1ヶ月目にBNPは277 pg/mLまで低下した。心筋生検では、心筋細胞の肥大と核の大小不同性がみられ、一部に空胞化を伴い、活動性の炎症像を認めず、拡張型心筋症として矛盾のない所見であった。

図 1. 入院時胸部写真

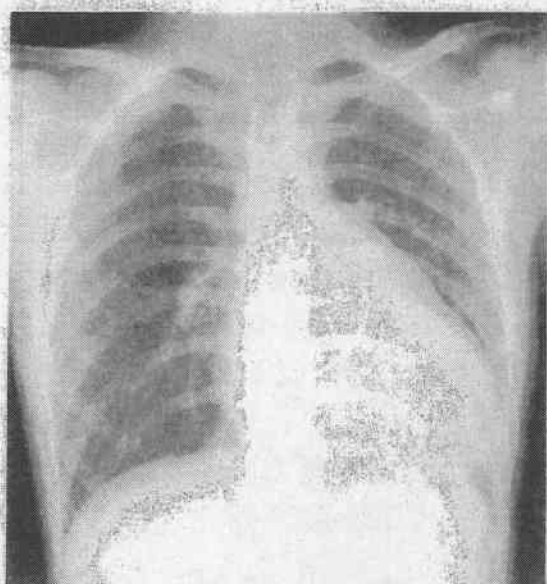
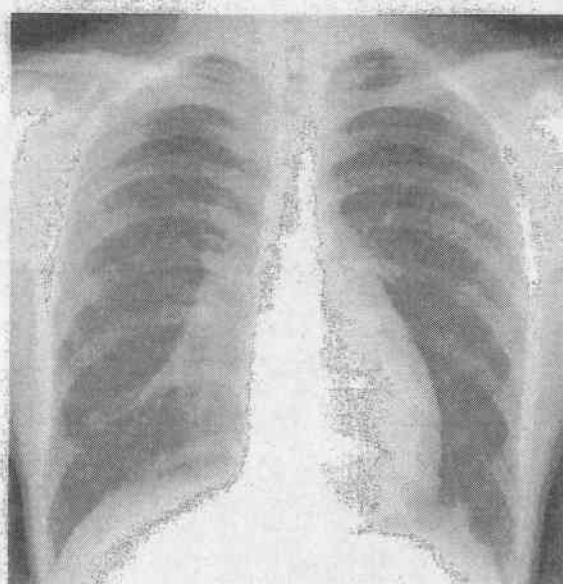


図 2. 退院時 (約 2.5 ヶ月後)



## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

薬剤投与によるうっ血性心不全の早期発見・早期対応には、うっ血性心不全の早期診断が必要である。せきや息切れなどを主訴として来院されることが多く、感冒や気管支喘息と診断されることがある。そのため、心不全と確定診断されるまでに時間を要し、心不全が進展する危険性がある。

また、心不全を引き起こす可能性がある薬剤を使用する際には、心不全が発症する危険性があることを認識して、投薬を行う必要がある。特に、心不全を発症する危険因子（高血圧、糖尿病、弁膜症、心筋症など）を有している患者においては、慎重な薬剤投与が必要である。心不全を発症するリスクが高い薬剤として、ドキソルビシンなどのアントラサイクリン系抗がん剤がある。累積使用量が 500 mg/m<sup>2</sup> 以上で有意に心機能障害の発症率が増加するとされ<sup>4)</sup>、潜在性心筋障害（高血圧、虚血性心疾患、弁膜疾患など）が存在する場合、500 mg/m<sup>2</sup> 以下でも発症することが知られている。アントラサイクリン系により低下した心機能は不可逆性であることが多く、投与前に十分注意する必要がある。

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. : Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 33: 1152-1162 (1999)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）
- 3) Macfarlane DP, Fisher M. : Thiazolidinediones in patients with diabetes mellitus and heart failure : implications of emerging data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 6: 297-304 (2006)
- 4) Slordal L, Spigset O. : Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf.* 29: 567-586 (2006)



# 別表 添付文書に心不全が記載されている主な原因医薬品

| 薬効分類               | 医薬品名  |
|--------------------|---|
| <b>中枢神経系薬</b>      |   |
| 向精神作用性てんかん・躁状態治療剤  | カルバマゼピン   |
| <b>非ステロイド性抗炎症剤</b> |   |
| アリール酢酸系            | エトドラク<br>ジクロフェナクナトリウム<br>スリンダク<br>マレイン酸プログルメタシン<br>インドメタシン<br>アセメタシン  |
| インドール酢酸系           | アルミノプロフェン   |
| プロピオン酸系            | ロキソプロフェンナトリウム水和物  |
| <b>循環器官用薬</b>      |   |
| $\beta$ 遮断薬        | アルブレノロール塩酸塩<br>カルテオロール塩酸塩<br>チモロールマレイン酸塩<br>ブフェトロール塩酸塩<br>プロプラノロール塩酸塩<br>ペンブトロール硫酸塩<br>レボブノロール塩酸塩<br>メトプロロール酒石酸塩<br>カルベジロール<br>ラベタロール塩酸塩<br>アミノフィリン水和物<br>カプトプリル<br>ジルチアゼム塩酸塩<br>ヒドララジン塩酸塩<br>メチルドパ水和物<br>レセルピン・塩酸ヒドララジン配合剤 |
| $\alpha \beta$ 遮断剤 |   |
| キサンチン系強心・利尿剤       |   |
| ACE 阻害剤            |   |
| ベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗剤   |   |
| 血管拡張降圧剤            |   |
| 中枢性 $\alpha 2$ 刺激剤 |   |
| 血圧降下剤              |   |
| <b>ホルモン剤</b>       |   |
| 副腎皮質ステロイド剤         | コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム<br>メチルプレドニゾロン酢酸エステル<br>ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム<br>メチルプレドニゾン<br>乾燥甲状腺<br>クロルマジノン酢酸エステル<br>メドロキシprogesteron酢酸エステル<br>リオチロニンナトリウム  |
| 甲状腺ホルモン剤           |   |
| 黄体ホルモン剤            |   |
| 甲状腺ホルモン剤           |   |



**泌尿生殖器官及び肛門用薬**  
鎮痙剤，子宮収縮抑制剤

**骨吸収抑制剤**  
ビスホスホネート系

**血液・体液用薬**

無機電解質  
等張液  
抗血小板剤  
放射性医薬品

**腫瘍用薬**

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤

アントラキノン系抗悪性腫瘍剤  
抗悪性腫瘍白金錯化合物

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

抗悪性腫瘍剤  
抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒター）  
インターロイキン-2製剤  
三酸化ヒ素製剤  
活性型葉酸製剤

**漢方製剤**

漢方製剤

**抗生物質製剤**

アゾール系抗真菌剤

**抗ウイルス剤**

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

レボチロキシシンナトリウム水和物

硫酸マグネシウム・ブドウ糖

ゾレドロン酸水和物  
パミドロン酸二ナトリウム

塩化ナトリウム  
生理食塩水  
シロスタゾール  
メタヨードベンジルアニジン（123I）

エピルビシン塩酸塩  
アムルビシン塩酸塩  
ビラルビシン塩酸塩  
ミトキサントロン塩酸塩  
シスプラチン  
カルボプラチン  
ゲムシタピン塩酸塩  
カルモフル  
フルオロウラシル  
バクリタキセル  
イマチニブメシル酸塩  
テセロイキン（遺伝子組換え）  
三酸化ヒ素  
レボホリナートカルシウム

芍薬甘草湯

イトラコナゾール

ジドブジン

## 参考 1 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

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

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

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

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

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

| 年度       | 副作用名    | 医薬品名               | 件数 |
|----------|---------|--------------------|----|
| 平成 18 年度 | うっ血性心不全 | 塩酸ピオグリタゾン          | 9  |
|          |         | シクロスポリン            | 8  |
|          |         | アルプロスタジル           | 5  |
|          |         | 塩酸エピルビシン           | 4  |
|          |         | 塩酸ドキシソルビシン         | 3  |
|          |         | アリピプラゾール           | 3  |
|          |         | レフルノミド             | 3  |
|          |         | イトラコナゾール           | 3  |
|          |         | ペグインターフェロン アルファ-2b | 3  |
|          |         | エタネルセプト            | 3  |
|          |         | パクリタキセル            | 3  |
|          |         | エポプロステノールナトリウム     | 3  |
|          |         | 臭化チオトロピウム水和物       | 2  |
|          |         | アシクロビル             | 2  |
|          |         | 塩酸ソタロール            | 2  |
|          |         | カルベジロール            | 2  |
|          |         | 塩酸イダルビシン           | 2  |
|          |         | ランソプラゾール           | 2  |
|          |         | メシル酸イマチニブ          | 2  |

|        |         |               |    |
|--------|---------|---------------|----|
|        |         | オザグレルナトリウム    | 2  |
|        |         | ジゴキシン         | 2  |
|        |         | トラスツズマブ       | 2  |
|        |         | タクロリムス水和物     | 2  |
|        |         | テルミサルタン       | 2  |
|        |         | その他           | 25 |
|        |         | 合 計           | 99 |
| 平成19年度 | うっ血性心不全 | 塩酸ピオグリタゾン     | 11 |
|        |         | イトラコナゾール      | 7  |
|        |         | ソレドロン酸水和物     | 6  |
|        |         | カベルゴリン        | 5  |
|        |         | ボルテソミブ        | 4  |
|        |         | ドセタキセル水和物     | 3  |
|        |         | 抑肝散           | 2  |
|        |         | 酢酸リュープロレリン    | 2  |
|        |         | 塩酸ソタロール       | 2  |
|        |         | ゲムツズマブオゾガマイシン | 2  |
|        |         | 塩酸ゲムシタビン      | 2  |
|        |         | メシル酸イマチニブ     | 2  |
|        |         | プロボフォール       | 2  |
|        |         | トラスツズマブ       | 2  |
|        |         | ダルベポエチン アルファ  | 2  |
|        |         | その他           | 21 |
|        |         | 合 計           | 75 |

※ 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「うっ血性心不全」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) では、「心不全 (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)<br>うっ血性心不全                                  | Cardiac failure congestive  |
| ○LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>うっ血性心不全増悪<br>リウマチ性心不全 (うっ血性)<br>両心不全 | Congestive cardiac failure aggravated<br>Rheumatic heart failure (congestive)<br>Bi-ventricular failure |

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 骨粗鬆症

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。

○社団法人日本整形外科学会マニュアル作成委員会

- |       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 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<br>整形外科学分野教授 |
| 荒井 勝光 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座<br>整形外科学分野講師 |
| 岡野 徹  | 鳥取大学医学部感覚運動器医学講座運動器医学講師              |
| 真柴 賛  | 香川大学医学部整形外科学教室講師                     |
| 宮腰 尚久 | 秋田大学医学部神経運動器学講座整形外科学分野講師             |

(アドバイザー)

- |      |                                  |
|------|----------------------------------|
| 宗圓 總 | 近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科教授<br>(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<br>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<br>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/>



## こつしょうしょう 骨粗鬆症

英語名 : Osteoporosis

### 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。

骨が弱く、もろくなる骨粗鬆症は、医薬品で引き起こされる場合もあり、気付かずに放置していると、骨折等が生じ健康に影響を及ぼすことがあります。経口（飲み薬）ステロイド薬、メトトレキサート、ヘパリン製剤、ワルファリン、抗てんかん薬、リチウム製剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬（子宮筋腫・子宮内膜症・前立腺肥大治療薬）、タモキシフェン（乳癌治療薬）、アロマターゼ阻害薬（乳癌治療薬）等でみられます。次のような患者さんは、医師・薬剤師に連絡してください。

「過去に背骨、大腿骨の付け根（股関節）、骨盤、手首、肩などに骨折を生じたことがある」

「身長が2cm以上低下した」、「背中が丸くなった」

「経口ステロイド薬を毎日、3か月以上使用している。あるいは3か月以上使用予定である。」

「経口ステロイド薬を使用していて、背中や腰の痛み、大腿骨の付け根の痛みがある。下肢のしびれや、下肢に力がはいりづらいことがある」



## 1. 薬剤性骨粗鬆症とは？

骨は、新陳代謝を行なうことで強度を保っています。骨粗鬆症は、新陳代謝のバランスがくずれ、骨に“鬆（ス）”が入り、骨がもろくなった骨格疾患で、転倒や日常生活の何気ない動作、くしゃみなどで容易に骨折が生じてしまう病気のことです。

骨折は椎体（せぼね）の骨折が一番多く、その時の症状は背中の中の痛みですが、痛みが出ないこともあります。また、椎体のつぶれにより、身長が低下することもあります。

一般的に、骨粗鬆症には加齢や生活習慣、遺伝要因などが関連しています。一方で医薬品により引き起こされる場合もあり、代表的な薬として経口（飲み薬）ステロイド薬があります。メトトレキサートも骨粗鬆症を引き起こす可能性があります。関節リウマチの治療に用いられる量では骨への影響はありません。

経口ステロイド薬を使用することで、骨折が生じやすい方は

- 過去に骨折をしたことがある方、  
背骨、大腿骨の付け根（股関節）、骨盤、手首、肩など
- 身長が 2cm 以上低下した方（既に背骨に骨折が生じていることがあります）
- 骨密度測定で若年成人平均値の 80%未満の方
- 毎日飲むステロイド薬がプレドニゾン量にして 1 日 5mg 以上で、3 ヶ月以上継続して飲む必要がある方

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

すでに骨折をしたことがある方や経口ステロイド薬を 3 ヶ月以上飲んでいて、あるいは飲む予定である方は、骨粗鬆症が引き起こされ、骨折の危険性が増すことがありますので、医師、薬剤師に相談してください。身長が 2cm 以上低下した方では背骨に骨折が生じていることがあります。

なお、ステロイド薬はいろいろな病気で治療に使用します。ステロイド薬を勝手にやめると、元の病気が悪化することや具

合が悪くなることがありますので自己判断でやめないでください。



※ 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

医薬品によって起こる骨粗鬆症の原因として最も頻度が高いのは副腎皮質ステロイド薬（以下経口ステロイド薬）である。他の医薬品としては、抗てんかん薬、メトトレキサート、ヘパリン製剤、ワルファリン、性腺刺激ホルモン（GnRH）作動薬、タモキシフェン、アロマターゼ阻害薬、リチウム製剤などがある。

以下は主として経口ステロイド薬について記載する。

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 副作用の好発時期

経口ステロイド薬服用開始後、数カ月で約10%の骨量減少を生じる。骨量減少だけで自覚症状はないが、骨折（多くは椎体骨折）を生じた場合は重度の腰背部痛を自覚する。椎体骨折リスクは服用開始後3～6カ月で最大となり、以後プラトーとなる<sup>1)</sup>。プレドニゾン換算で2.5mg/日未満の服用でも椎体骨折リスクは1.55倍となり、7.5mg/日以上では5倍以上になる<sup>2)</sup>。

#### (2) 患者側のリスク

基礎疾患として糖尿病、重症肝疾患、胃切除、関節リウマチ、両側卵巣摘除、閉経などの既往がある場合には、医薬品による骨粗鬆症の程度がより悪化する可能性がある。世界保健機関（WHO）は、骨折のリスク因子として、高齢、低骨密度、小さな体格、ステロイド薬使用、両親の大腿骨頭部骨折の既往、骨粗鬆症性骨折の既往、喫煙、過剰なアルコール摂取、関節リウマチをあげており<sup>3)</sup>、このような因子をもつ場合には注意が必要である。経口ステロイド薬による椎体骨折リスクを上記に記載したが、他の因子の骨折リスクを表1に示す<sup>4)</sup>。

表 1 . 骨折のリスク因子

| リスク因子    | 相対リスク                       |
|----------|-----------------------------|
| 低骨密度     | 骨密度 1SD 低下で 1.5 倍           |
| 既存骨折     | 既存椎体骨折がある場合、椎体骨折の相対リスクは 4 倍 |
| 喫煙       | 1.25 倍                      |
| 飲酒       | 1 日 2 単位以上で 1.23 倍          |
| ステロイド薬使用 | 骨粗鬆症性骨折 2.63-1.71 倍         |
| 骨折家族歴    | 親の大腿骨頭部骨折：大腿骨頭部骨折 2.3 倍     |

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年度版より改変<sup>4)</sup>

### (3) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

椎体骨折を起こした場合、腰背部痛を自覚する。椎体骨折を生じても自覚症状がない場合もある。激しい咳嗽により肋骨骨折を生じることもあるが、誘因なく肋骨骨折を生じることもある。大腿骨近位部や骨盤（恥骨など）の骨折の場合は、鼠径部痛や臀部痛を訴える。身長短縮は椎体骨折の指標となる。<sup>5) 6)</sup>

### (4) 早期発見に必要な検査と実施時期

ステロイド薬服用開始前あるいは開始後早期に胸椎・腰椎 X 線写真撮影と骨密度測定を行っておくことが必要である（ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療については図 3 を参照）。胸椎・腰椎 X 線撮影と骨密度測定は 6 カ月から 1 年ごとに行うことが必要である。骨代謝マーカーの測定は、骨代謝回転を把握する上で有用である<sup>7)</sup>。

## 2. 副作用の概要

ステロイド性骨粗鬆症とは、経口ステロイド薬による骨代謝系への直接または間接作用により骨粗鬆症が生じ、骨折が生じやすくなる状態である。骨折が生じる部位により関連した部位に疼痛、神経麻痺症状など多彩な症状を呈する。

### ① 自覚的症状

原則的に骨折が生じなければ自覚症状はない。骨粗鬆症性の骨折は一般的に軽微な外傷により生じるが、骨の脆弱性が特に著しい場合には、外傷がなくとも骨折を生じる場合がある（体幹荷重や通常歩行のみによる慢性的な負荷がかかった場合や筋の強力な緊張がかかった場合など）。骨折部の疼痛は安静時よりも運動時に強い。骨粗鬆症による骨折は海綿骨が豊富な部位に生じやすいため、脊椎椎体と四肢長管骨の骨幹端部が好発部位である。また、骨折は肋骨にも好発する。骨折が治癒しても変形を残す場合には持続的な疼痛などの症状が生じることがある。

脊椎椎体骨折による症状：腰背部痛（骨折による急性の疼痛と、骨折後に残存する椎体変形に由来する脊柱変形により生じる慢性の疼痛）のほか、骨折椎体高位の神経支配域の放散痛（体側部痛）や殿部痛を伴う場合がある。脊柱管内への骨片の突出が大きければ下肢の筋力低下や知覚障害、膀胱直腸障害などの神経麻痺症状を生じる。骨折が治癒せずに偽関節を生じると、不安定性による遅発性の脊髄麻痺を生じることがある。また、椎体骨折や脊柱変形に伴い身長が低下する。50 歳以後で 2cm 以上、若い頃から 4cm 以上身長が低下した場合には椎体骨折が生じている可能性がある<sup>6) 8)</sup>。



四肢の骨折による症状：骨折部の疼痛、腫脹、変形などが生じる。下肢骨骨折の場合は歩行困難または不能となる。

## ② 他覚的症状

脊椎椎体骨折による所見：骨折椎体棘突起の圧痛・叩打痛や傍脊柱筋の圧痛が生じる。骨折椎体を中心とした脊柱後弯の増強（脊柱後弯変形）が観察される。脊柱の前後屈運動により骨折部に疼痛が誘発される。麻痺が生じていれば下肢の筋力低下や知覚鈍麻、膀胱直腸障害、下肢深部腱反射の異常（脊髄レベルでは亢進、脊髄円錐レベルでは亢進または低下、馬尾レベルでは低下）がみられる。

四肢の骨折による所見：骨折部の圧痛、腫脹、変形などがみられる（長管骨の骨幹端部に多い）。

## ③ 臨床検査値

血清カルシウム値、リン値は正常範囲内である。血清アルカリフォスファターゼは正常または軽度高値（基準値の1.5倍程度以内）である。骨形成マーカーとして、血清骨型アルカリフォスファターゼ（bone alkaline phosphatase: BAP）や血清オステオカルシン（osteocalcin: OC）が経口ステロイド薬の投与後比較的早期より低下する。OCはBAPよりも経口ステロイド薬に対し鋭敏であり、BAPが反応しないステロイド薬の用量であっても低下する<sup>7)</sup>（ただし、OCは骨粗鬆症に対する保険適応はない）。骨吸収マーカーとして、血清ならびに尿中のⅠ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）などが、経口ステロイド薬の投与一定期間の後、上昇する。ただし、骨吸収マーカーの上昇はみられない場合もある。

## ④ 画像検査所見

疼痛を有する部位の単純X線写真によって骨折が確認できる。ただし初診時には骨折による変形が明らかでないため、骨折と判定できない場合もある。経過とともに骨折が判明する場合もあるため、症状が続く場合には再度のX線撮影が必要である（特に椎体骨折の場合）。MRIは椎体の変形がなくとも髄内の輝度変化（T1低輝度、T2高輝度）から早期に新鮮椎体骨折の有無を判定でき有用である。

## ⑤ 病理検査所見

ステロイド性骨粗鬆症では、海綿骨組織中の骨芽細胞数の減少に伴い骨梁の幅が徐々に減少する。初期には骨梁構造は比較的保たれているが、進行すると骨梁構造の破綻が生じる。骨組織の動態を観察するために行う骨形態計測では、骨形成のパラメーターである類骨幅、骨石灰化速度、



骨形成率などが低下し、破骨細胞による骨吸収が行われた跡を示す骨吸収面が増加する<sup>5)</sup>（ただし、通常はステロイド性骨粗鬆症の診断のためだけの理由で骨組織生検をおこなうことはない）。

#### ⑥ 発生機序

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序には、骨芽細胞などの骨形成系細胞への抑制を主体とする骨代謝系への直接作用と、内分泌系などを介した間接作用がある（図1）。

##### 骨代謝系への直接作用：

経口ステロイド薬の骨代謝系への直接作用の主因は、間葉系幹細胞から骨形成系細胞（骨芽細胞前駆細胞など）への分化を抑制し、さらに骨芽細胞と骨細胞のアポトーシスを促進することである<sup>9) 10)</sup>。また、経口ステロイド薬は破骨細胞のアポトーシスを抑制し、破骨細胞の寿命を延長させる<sup>11)</sup>。結果として、骨組織において骨形成は著しく抑制されるとともに骨吸収は促進されるため、骨量は次第に減少し、骨粗鬆症を発症する。

##### 内分泌系などを介した間接作用：

経口ステロイド薬は性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の産生を抑制し、それに伴い黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）を減少させる。その結果、性ホルモン（エストロゲンやテストステロンなど）の分泌抑制を引き起こし、骨粗鬆症を誘発する<sup>12)</sup>。また、下垂体での成長ホルモン（GH）の産生を抑制することにより全身性および局所のインスリン様成長因子（IGF-I）の産生を減少させる。さらに、腸管からのカルシウムの吸収の低下と腎尿細管からのカルシウム再吸収の抑制に起因する二次性の上皮小体機能亢進症を誘発する。

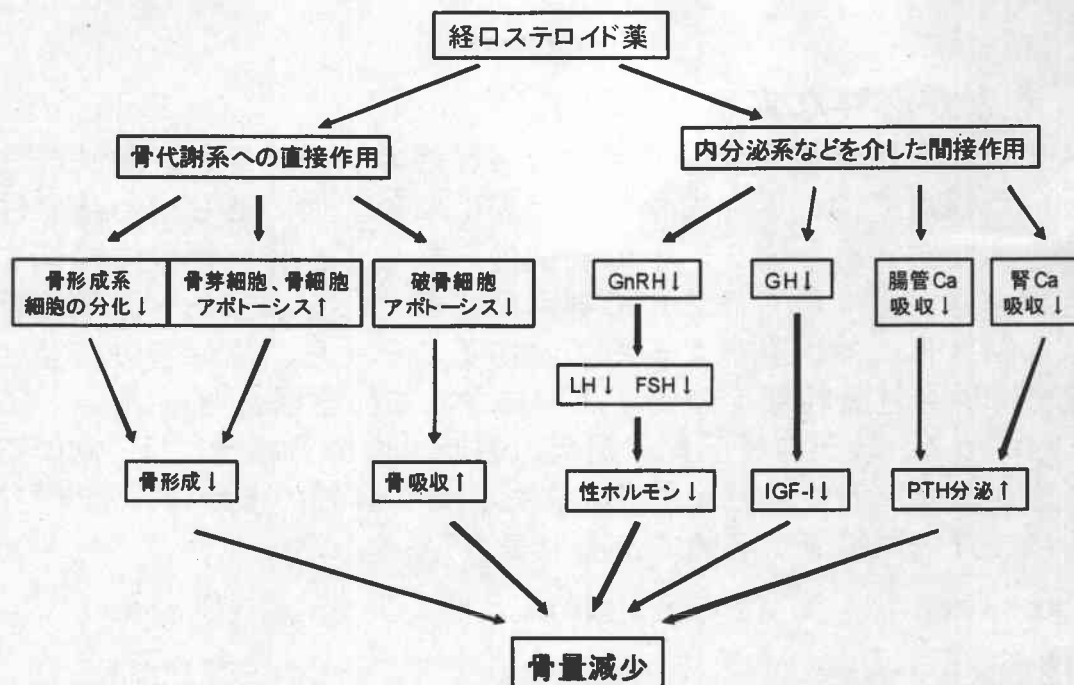


図1. ステロイド性骨粗鬆症の発生機序

#### ⑦ 副作用発現頻度（副作用報告数）

米国では 2000 万人の骨粗鬆症患者のうち 20%がステロイド性で、ステロイド薬長期使用患者の約半数に骨折を生じると推定されている。英国では全人口の 0.5%が経口ステロイド薬による治療を受けているが、そのうち 14%しか骨粗鬆症の予防または治療を受けていなかったという報告がある<sup>13) 14)</sup>。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

ステロイド性骨粗鬆症は骨脆弱性により骨折のリスクが増大する経口ステロイド薬の副作用である。無症状であっても骨折のリスクが高い症例や、骨密度が正常であっても骨折を来す症例も多いため、現時点で明確な診断基準はない。

治療対象は、「3ヶ月以上経口ステロイド薬を使用中あるいは使用予定の患者で、既存脆弱性骨折を有する例、骨密度が%YAM80%未満の例、プレドニゾン換算 1日 5mg 以上投与例」とされており、少なくともX線検査や骨密度測定は副作用判別に必要な検査である<sup>15)</sup>

脆弱性骨折の定義は、原発性骨粗鬆症の診断基準（1996、2000 年、日本骨代謝学会）のそれと同様である。すなわち、非外傷骨折であり、脊椎椎体、大腿骨頸部、上腕骨近位、橈骨遠位などが好発部位であるが、ステロイド性骨粗鬆症においては、特に脊椎椎体骨折の頻度が高く、多椎体に及ぶことが多い。他にも肋骨骨折、足部・足関節骨折が多いことが知られている。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

ステロイド性骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の一種であり、骨脆弱性を来すという観点では、原発性骨粗鬆症をはじめ、他のあらゆる続発性骨粗鬆症をきたす疾患（図2）との判別のみならず、骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患（表2）の判別が必要となる。また、原発性骨粗鬆症は加齢変化に伴い進行するものであることから、高齢者の続発性骨粗鬆症では原発性骨粗鬆症の要素が加味されている場合も多い。

したがって、ステロイド骨粗鬆症の診断を進める場合には、常にこれらの疾患を念頭に置く必要がある。また、骨の評価のほかに、鑑別診断のために血液・尿検査が必須である（表3）。

| 原発性骨粗鬆症                                  | 続発性骨粗鬆症   | その他の疾患   |
|--|---|--|
| 閉経後骨粗鬆症<br>老人性骨粗鬆症<br>特発性骨粗鬆症(妊娠後骨粗鬆症など) | <div>内分泌性</div> 甲状腺機能亢進症<br>性腺機能不全<br>Cushing症候群<br><br><div>栄養性</div> 壊血病<br>ビタミンAまたはD過剰<br>神経性食思不振症<br>吸収不良症候群、胃切除後<br><br><div>薬物</div> コルチコステロイド<br>抗てんかん薬、抗痙攣薬<br>メトトレキサート(MTX)<br>ヘパリン、ワルファリン<br>GnRH製剤<br>アロマトーゼ阻害剤<br><br><div>不活動性</div> 全身性(臥床安静、対麻痺<br>服用症候群、宇宙飛行)<br>局所性(骨折後など)<br><br><div>先天性</div> 骨形成不全症<br>Marfan症候群など<br><br><div>その他</div> 関節リウマチ<br>糖尿病<br>肝疾患、腎疾患など<br>慢性アルコール中毒 | I) 各種の骨軟化症<br>II) 原発性、続発性副甲状腺機能亢進症<br>III) 悪性腫瘍の骨転移<br>IV) 多発性骨髄腫<br>V) 腎性血管腫<br>VI) 腎性カルシウム不足<br>VII) 化膿性脊椎炎<br>VIII) その他 |

図2 低骨量を呈する疾患（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版：p. 29、図13を改変）<sup>4)</sup>

椎体由来の腰背部痛をきたす疾患

腰痛症  
変形性脊椎症  
椎間板ヘルニア  
脊椎分離・すべり症  
脊柱管狭窄  
化膿性脊椎炎  
脊椎カリエス  
強直性脊椎炎  
馬尾神経腫瘍  
腫瘍の骨転移  
潜在二分脊椎

椎体以外に由来する腰背部痛

膵炎  
胆石  
胃潰瘍  
虚血性心疾患  
後腹膜腔臓器疾患  
尿路結石  
月経困難症  
その他

椎体の変形や円背をきたす疾患

原発性骨粗鬆症  
他の続発性骨粗鬆症  
代謝性骨疾患(骨軟化症、原発性または二次性副甲状腺機能亢進症)  
Sheuermann病  
脊椎異常などの骨系統疾患  
椎体・椎間板の変性疾患  
悪性腫瘍の骨転位や脊椎血管腫などの腫瘍性疾患  
脊椎カリエスや化膿性脊椎炎などの炎症性疾患  
外傷による骨折

表2 骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版: p. 29、表 18 を改変)<sup>4)</sup>

|                |  |
|----------------|--|
| 白血球増多          | Cushing症候群、ステロイド薬内服  |
| 高カルシウム血症       | 原発性あるいは続発性副甲状腺機能亢進症<br>多発性骨髄腫<br>悪性腫瘍                                |
| 低カルシウム血症       | 吸収不良症候群<br>Fanconi症候群<br>ビタミンD作用不全<br>腎不全                            |
| 低リン血症          | 骨軟化症   |
| アルカリフォスファターゼ高値 | 骨Paget病<br>骨軟化症<br>原発性あるいは続発性副甲状腺機能亢進症<br>甲状腺中毒症<br>悪性腫瘍             |
| グロブリン高値        | 多発性骨髄腫   |
| 高カルシウム尿症       | 原発性あるいは続発性副甲状腺機能亢進症<br>多発性骨髄腫<br>悪性腫瘍<br>Cushing症候群<br>腎性特発性高カルシウム尿症 |

表3 骨粗鬆症の鑑別診断において注目すべき検査所見（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版：p. 30、表 20 を改変）<sup>4)</sup>

## 5. 治療方法

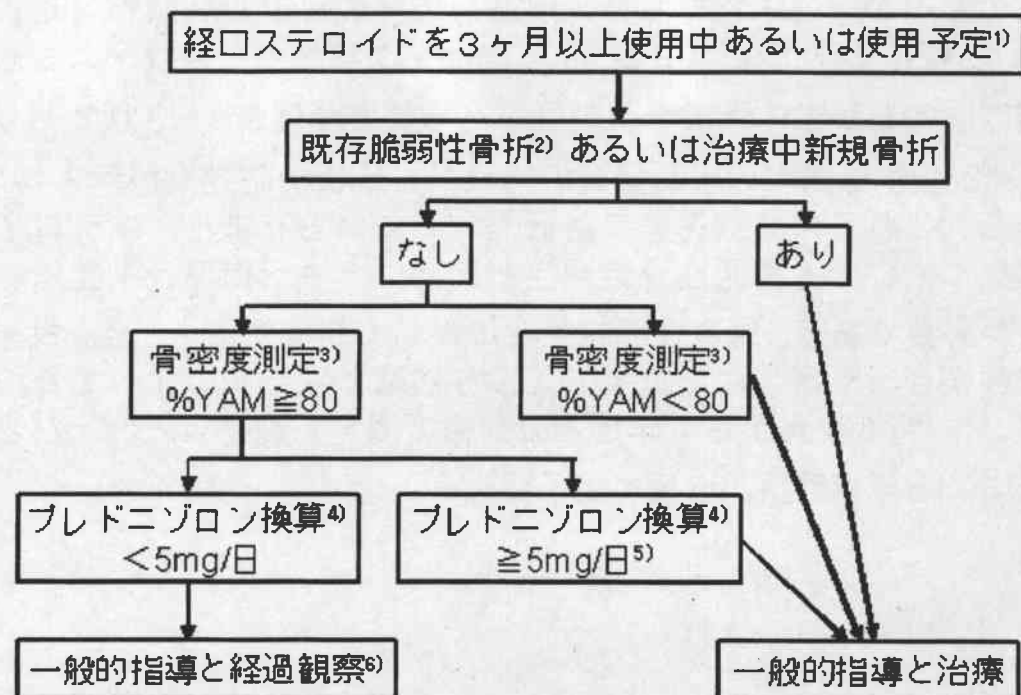
我が国のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2004 年度版（図 3）<sup>15)</sup> が日本骨代謝学会によって策定されている。

本ガイドラインは 18 歳以上の男女を対象としており、ステロイド薬も経口ステロイド薬に限っている。小児例や注射ステロイド薬などについてはエビデンスがないため対象外とされている。治療の開始基準は経口ステロイド薬を 3 ヶ月以上使用中または使用予定で、脆弱性骨折ありの例、骨密度が若年成人平均値の 80%未満の例、プレドニゾン換算 5mg/日以上の使用例、のいずれかの場合は治療を開始する。

治療法として第一選択薬はビスフォスフォネート製剤とされる。本剤は海外<sup>16~20)</sup>や国内<sup>21)~23)</sup>の無作為化比較対照試験において、ステロイド性骨粗鬆症による骨折を有意に予防するエビデンスが報告されているからである。一方、ビスフォスフォネート製剤は骨に蓄積し将来の母児への影響が不明であり、妊婦あるいは妊娠可能な女性への投与については慎重を期す必要がある。また、近年ビスフォスフォネート製剤と顎骨



壊死との関連が報告されており、別途対応マニュアル「顎骨壊死」が作成されている。活性型ビタミン D3 製剤はメタ解析でビスフォスフォネート製剤には劣るが椎体骨折予防効果があることが報告<sup>24)</sup>されており、ビタミン K2 製剤は国内の縦断研究の結果から骨折予防効果が示された<sup>25)</sup>ことから、これらの薬剤を第二選択薬としている。また、ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様に、生活指導、栄養指導、運動療法が必要であり、原発性骨粗鬆症に準じて指導する<sup>4)</sup>。治療対象以外は経過観察を行うが、ステロイド薬投与例は非投与例に比べて骨折リスクは高いため、6 ヶ月から 1 年ごとの骨密度測定と胸椎 X 線および腰椎 X 線撮影による経過観察が必要である<sup>15)</sup>。



YAM:若年成人平均値 (20～44歳)

注 1) 本ガイドラインは18歳以上を対象とする。

注 2) 脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症と同一である。

注 3) 骨密度測定は原発性骨粗鬆症 (2000年度改訂版) に準ずる。

注 4) 1日平均投与量

注 5) 1日10mg以上の使用例では骨密度値が高くても骨折の危険性がある (骨折閾値 %YAM90)。

注 6) 高齢者では骨折の危険性が高くなる。

#### ・ 一般的指導

生活指導、栄養指導、運動療法は原発性骨粗鬆症のものに準ずる。

#### ・ 経過観察

骨密度測定と胸腰椎X線撮影を定期的 (6ヶ月～1年毎) に行う。

#### ・ 薬物治療

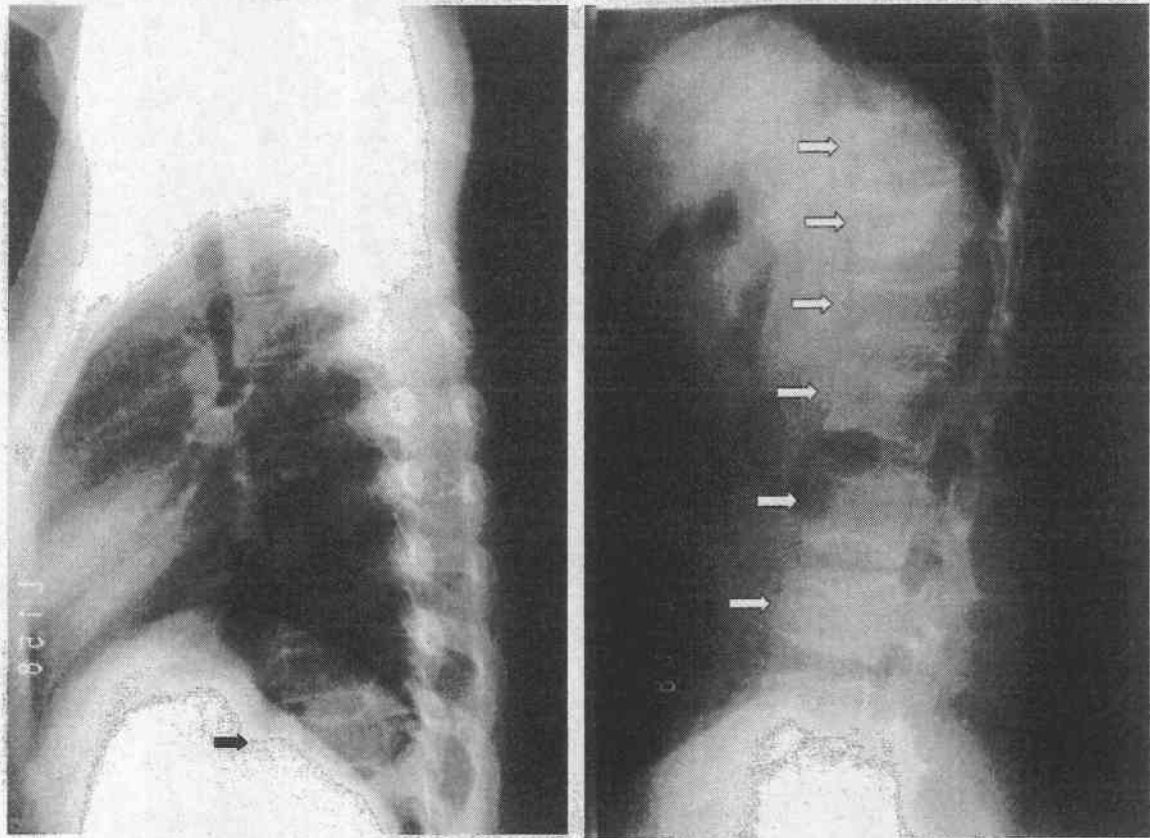
1. ビスフォスフォネート製剤を第1選択薬とする。

2. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>は第2選択薬とする。

図 3 我が国のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年度版) <sup>15)</sup>

## 6. 典型的症例概要

### 1) 症例 1



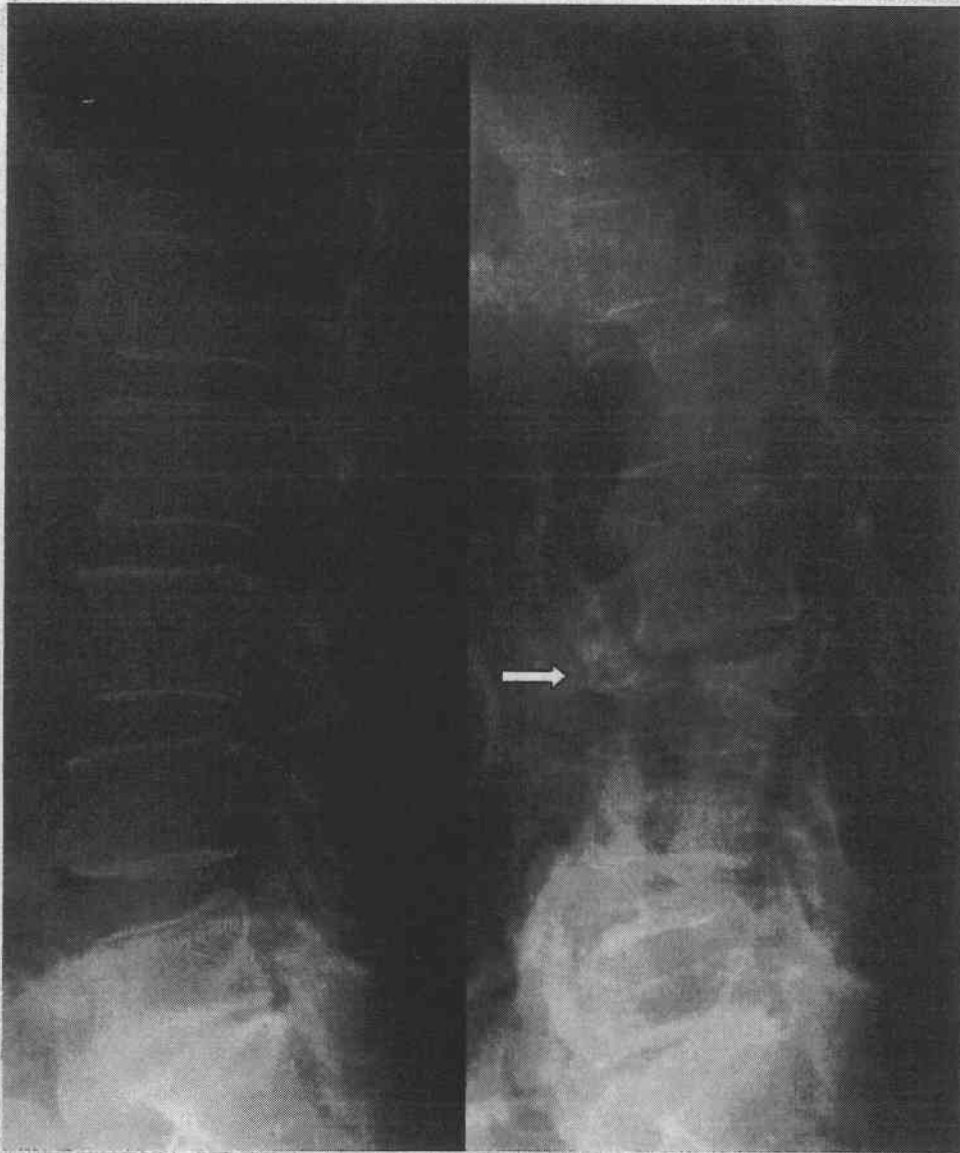
#### 症例の説明

左：胸椎、右：腰椎側面像：多発性の脊椎椎体骨折を認める

10 歳代女性。脊柱後彎変形。腰痛を伴う。

約 2 年前より SLE の診断にてステロイド服用。約 1 年前ころから腰痛がみられた。

## 2) 症例 2



### 症例の説明

60 歳代女性、153cm、43kg、閉経 43 歳、関節リウマチの Stage II、class 2

55 歳発症の関節リウマチ例で、約 4 年前からプレドニゾロン 5mg/日、メトトレキサートを内服中、ビスフォスフォネートの内服はなし。

X 線撮影（左）で、脊椎骨折なし。

骨密度 (DXA) L2-4 YAM (若年成人女性) の 80% そのまま経過を見ていた。

64 歳時の腰椎 X 線撮影（右）で、第 3 腰椎の骨折を認めた。その間、明らかな外傷なく、時々腰痛があるのみであった。

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤はステロイド薬など複数あり、種々の疾患の治療薬として使われている。したがって、このような薬剤の処方にあたり、必要に応じ、骨粗鬆症をきたしうる可能性についても説明することが望ましい。

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤を処方する診療科は内科、神経内科、脳外科、外科、小児科、産科・婦人科、眼科、耳鼻科、麻酔科、精神科などあらゆる診療科に及んでおり、各科と綿密に連絡をとりつつ、診療にあたる必要がある<sup>26) ~29)</sup>。

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
- 2) van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1383-9.
- 3) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-89.
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（代表 折茂 肇）編：骨粗鬆症による骨折の危険因子。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン。東京：ライフサイエンス出版；2006。 p34-5.
- 5) Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001 ;16:97-103.
- 6) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症診断 臨床像—身長低下・脊椎変形—. *日本臨床* 2006 ; 64 : 1610-1614.
- 7) 黒木康雄、河野誠司、荻田典生、高井豊、梶川道子、梶博史 他. ステロイド療法開始後早期の骨代謝マーカーへの影響についての縦断的検討. *Osteoporosis Jpn* 2005;13: 386-390.
- 8) Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial



- and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc* 2000 ;75:888-96.
- 9) Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999 ;14:1061-6.
  - 10) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998 ;102:274-82.
  - 11) Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.
  - 12) Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
  - 13) Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996 ;313:344-6.
  - 14) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996 ;39:1791-801.
  - 15) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005;23:105-109.
  - 16) Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-387.
  - 17) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
  - 18) Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-2318.
  - 19) Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1006-1013.
  - 20) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
  - 21) Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J*

- Rheumatol 2003; 30: 2673-2679.
- 22) Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol 2004; 31:163-166.
- 23) 中山久徳, 萩原 太, 當麻重人: 関節リウマチ患者における薬物療法の効果 (薬剤介入前向き試験 36 ヶ月成績). Osteoporosis Jpn 2007; 15:13-18.
- 24) De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D<sub>3</sub> analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporosis Int 2004; 15:589-602.
- 25) 田中郁子, 大島久二: ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究: 診断・治療指針への予備的検討. Osteoporosis Jpn 2003; 11:11-14.
- 26) WHO report technical report 921 Prevention and management of osteoporosis 2003
- 27) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版) 日本骨代謝学会雑誌 2001;18:76-82.
- 28) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版) Osteoporosis Japan 2004;12:191-238.
- 29) Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al . Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Metab 2006; 24:118-124.

## 続発性骨粗鬆症（薬物性）についての補足

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2006年版）では続発性骨粗鬆症を起こす代表的疾患の中に、薬物性として、経口副腎皮質ステロイド薬以外に6種類の薬剤が記載されている。これらの薬剤に関する骨折を起こす頻度やその治療法についての臨床研究は進んでおらず、今後の研究が待たれる分野である。また、これらの医薬品添付文書副作用の項には、骨粗鬆症をきたす原因疾患にもつながる症状の記載があるものの、現時点では骨粗鬆症をきたす可能性が高い順にA、B、Cに分類して考えることができる（2007年3月）。

なお、Gn-RH製剤、LH-RH誘導体の添付文書には、「脊椎圧迫が見られることがある」と記載されており、長期投与する場合には注意を要する。

| 分類 | 医薬品  | 添付文書 副作用の項の記載状況（その他の副作用）  |
|----|--|---|
| A  | ①メトトレキサート  | 重大な副作用の項 : 骨粗鬆症   |
|    | ②ヘパリン製剤  | 副作用 長期投与 : 骨粗鬆症   |
| B  | ③ワルファリン  | その他の副作用 その他 : 抗甲状腺作用  |
|    | ④抗てんかん剤<br>フェニトイン、フェノバル<br>ビタール、プリミドン<br>カルバマゼピン | その他の副作用 骨・歯 : クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全<br>その他 : 血清T <sub>4</sub> 値等の異常<br>その他の副作用 筋・骨格系 : 関節痛<br>内分泌系 : T <sub>4</sub> 値の低下、骨軟化症、血清Caの低下<br>その他の副作用 : 血清カルシウム（Ca）の低下<br>副作用に関連の記載なし |
|    | ゾニサミド、バルプロ酸ナ<br>トリウム、ガバペンチン                      |   |
|    | ⑤リチウム製剤  | その他の副作用 内分泌系 : 甲状腺機能異常  |
| C  | ⑥タモキシフェン   | その他の副作用 その他 : 骨痛  |

### A群

①メトトレキサート（MTX）製剤の医薬品添付文書には「骨粗鬆症（頻度不明）」が記載されているため、骨塩量減少等に注意が必要である。この背景には大量MTX投与による骨形成低下や経口副腎皮質ステロイド薬との併用あるいは患者が種々の危険因子を有していたことなどが考えられている。ただし、リウマチ疾患の適用で用いられるMTX投与量での骨粗鬆症の報告はない<sup>1) 2) 3)</sup>。

②ヘパリン製剤の医薬品添付文書には長期投与の場合に骨粗鬆症（骨量減少）への注意が喚起されている。経口副腎皮質ステロイド薬との併用あるいは長期に安静臥床となる場合など骨量減少の危険因子を有する場合には骨粗鬆症の予防が必要である<sup>5)</sup>。

### B群

③ワルファリンの医薬品添付文書には抗甲状腺作用が記載されているが、臨床的に骨量減少を生じるか否かが十分評価されているとはいえない。

しかし、長期投与中の高齢者の骨粗鬆症関連骨折の発生リスクは、ワルファリン非投与群に比べて骨折が多い（オッズ比 1.25 95%信頼区間 1.06-1.48）との報告があり、注意を要する<sup>7) 8)</sup>。この背景として、1年以上服用の男性（OR, 1.63; CI, 1.26-2.10）と女性（OR, 1.05; CI, 0.88-1.26）の間に有意な性差（ $p=0.01$ ）があることが明確に

されている。

④抗てんかん薬投与においては複数の抗てんかん薬を併用することが多く、骨粗鬆症との関連性があるとされている。特に、フェニトイン、フェノバルビタールでは肝ミクロゾーム酵素の誘導を起こし、この酵素によりビタミンDが不活性型に変化し、活性型ビタミンDの低下が血清カルシウムの低下を引き起こしてクル病、骨軟化症が起こることが知られている。抗てんかん薬投与時に血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼのうち2項目の異常が認められる場合には骨密度の測定を要する<sup>9)</sup>  
<sup>10)</sup>。

#### C群

⑤炭酸リチウムによる副甲状腺機能亢進は知られているが、骨密度が著しく減少することは報告されていない。リチウムを長期間投与する場合には血清カルシウム、リン値の測定を定期的に行う必要がある<sup>11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18)</sup>。

⑥タモキシフェンは、抗エストロゲン剤として分類されたが、各標的組織によりエストロゲン作用を発揮する部分と、抗エストロゲン作用を発揮する部分が認められるため、選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (selective estrogen receptor modulators: SERMs) の名称で呼ばれることがある。閉経後では骨に対してエストロゲン作用があり、閉経前では骨塩量を低下させることが知られている。タモキシフェンを閉経前女性に投与する場合には、骨量減少の予防が必要である<sup>19) ~ 25)</sup>。

#### (参考文献)

- 1) Osteoporotic fractures secondary to methotrexate of acute leukemia in remission. Cancer 25(3)580-585, 1970
- 2) 寛解導入直後に著明な骨粗鬆症をきたした急性リンパ性白血病の1例. 日小児血液会誌 9(5)386-390, 1995
- 3) リウマトレックス適正使用情報 vol. 12、2007年1月
- 4) Heparin therapy and bone fracture. Lancet 340, 1098, 1992
- 5) 不育症妊婦に対するヘパリン療法と骨量変化. 産婦人科の実際, 54(4), 2005
- 6) 骨への影響、Warfarin 適正使用情報 第3版 エーザイ(株) p 167 2006年
- 7) Warfarin Use and Risk for Osteoporosis in Elderly Women. Ann.Intern.Med., 128 (10), 1998
- 8) Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin. Arch.Intern.Med., 166 Jan, 2006
- 9) 抗てんかん薬服用患者の骨塩密度. 精神医学 34 (7)、1992
- 10) 抗てんかん薬を服用中のてんかん患者における骨塩量. 精神医学 31 (6)、1989
- 11) 原発性副甲状腺機能亢進症における骨病変. 日本臨床 60 (sup3), 443-450, 2002
- 12) リチウム投与中の躁うつ病患者に発症した副甲状腺近傍亢進症. Med.Pract. 16(3):491, 1999
- 13) Lithium Carbonate Therapy is not a Risk Factor for Osteoporosis. Horm Metab Res, 30, 1998
- 14) 内科診療5年間の進歩 副甲状腺機能亢進症. 診断と治療, 71:739-746, 1983
- 15) 原発性、続発性副甲状腺機能亢進症. The bone, 10:129-135, 1996
- 16) 各種の原因による高カルシウム血症. ホルモンと臨床, 41:677-683, 1993



- 17) リチウム投与に関連した上皮小体機能亢進症の1手術例. 日臨外医学会誌、53: 2917-2920,1992
- 18) 炭酸リチウム長期投与患者にみられた腎不全、副甲状腺機能亢進症の1例. 日本内科学会 関東地方会 第481回予稿集、2000
- 19) 術後ホルモン療法と骨粗鬆症. 別冊医学の歩み：乳腺疾患-State of arts. 医歯薬出版
- 20) Tamoxifen and Bone Metabolism in Postmenopausal Low-Risk Breast Cancer Patients J.clin.Oncol.,12,992-997,1994
- 21) Results of the ATAC(Arimidex,Tamoxifen,Alone or in Combination)trial completion of 5years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365,2005
- 22) 抗エストロゲン剤. ホルモンと臨床.52：679-684,2004
- 23) ホルモン療法. 薬局、57：413-421,2006
- 24) 術後ホルモン療法で副作用が出現した場合の薬剤選択. 乳癌診療ガイドライン 2004年版、金原出版
- 25) Chapter 48. Evaluation of postmenopausal osteoporosis American society for bone and mineral research,2006



アロマトーゼ阻害薬、糖尿病治療薬\*、SSRI の添付文書一部抜粋より

| 分類  | 医薬品                      | 添付文書 副作用の項の記載状況（その他の副作用）  |
|---|--------------------------|---|
| ア<br>ロ<br>マ<br>ト<br>ー<br>ゼ<br>阻<br>害<br>薬 | 2007 年 3 月添付文書改定による共通の記載 | 重要な基本的注意：本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。             |
|   | ①塩酸ファドロゾール               | 副作用の項：記載なし  |
|   | ②アナストロゾール                | その他の副作用の項 筋・骨格系：1%未満 関節痛、硬直<br>頻度不明 骨粗鬆症、骨折                                 |
|   | ③エキセメスタン                 | その他の副作用の項 その他：頻度不明 骨折、骨粗鬆症  |
|   | ④レトロゾール                  | その他の副作用の項 筋骨格系障害：<br>頻度不明 骨痛、骨折、骨粗鬆症<br>1%～5%未満 関節痛、筋痛<br>1%未満 関節硬直、背部痛、関節炎 |
| 糖<br>尿<br>病<br>治<br>療<br>薬                | インスリン抵抗性改善薬              |   |
|   | ⑤ピオグリタゾン                 | 副作用の項：記載なし  |
|   | ⑥塩酸メトホルミン                |   |
| S<br>S<br>R<br>I                          | インスリン分泌促進薬               |   |
|   | ⑦グリメピリド                  | 副作用の項：記載なし  |
|   | ⑧パロキセチン                  | 副作用の項：記載なし  |
|   | ⑨フルボキサミン                 | その他の副作用 その他：頻度不明 関節痛、筋肉痛、骨痛   |

【参考】 SNRI：ミルナシプラン その他の副作用 その他：0.1～5%未満 関節痛

\*) FDA Patient Safty News: May 2007に記載の医薬品

#### **アロマターゼ阻害薬**

アロマターゼは、コレステロールからエストロゲンを合成する最終段階の律速酵素で、乳癌組織もしくは腫瘍周辺の脂肪組織内でアロマターゼ活性が高いことが知られており、エストロゲン依存性乳癌の増殖に関わっている。近年、乳癌に対する化学療法の中心的薬剤となりつつあるが、エストロゲン値を減少させることにより骨量減少から骨粗鬆症を発症する可能性があり、米国臨床癌学会によるアロマターゼ阻害薬使用時の骨密度による管理ガイドラインが提唱されている\*。

\*Hilner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol. 21:4042-4057 (2003)

糖尿病治療薬: **ピオグリタゾン** (rosiglitazone) インスリン抵抗性改善薬といわれるもので、分泌されたインスリンの組織における糖利用作用を高めることによって、高血糖症を改善する。適応は2型糖尿病で、とくに食事療法、運動療法、スルホニル尿素 (SU) 薬や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬で十分コントロールできない患者に用いる。女性において、四肢末梢 (前腕、手関節、手、脛骨、腓骨、足関節、足) の骨折が増加するとの注意喚起がFDAよりなされた\*\*。

\*\* ) FDA Patient Safety News : May 2007

#### **SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors)**

SSRI は、シナプスにおけるセロトニンの再取り込みを抑制することでうつ症状を改善する薬で抗うつ薬の一種である。うつ状態にある人はシナプスにおけるセロトニンの濃度が低すぎるため、セロトニン受容体にセロトニンが作用しにくい状態となっている。SSRI はセロトニンを放出するシナプスのセロトニントランスポーターに選択的に作用し、セロトニン再取り込みを阻害する。海外で、50 歳以上の患者に対する連日投与は臨床的脆弱性骨折を2倍に増加させると報告された\*\*\*。

\*\*\*: Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med. 167:188-194 (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らないことに留意。

- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度     | 副作用名 | 医薬品名                    | 件数 |
|--------|------|-------------------------|----|
| 平成18年度 | 骨粗鬆症 | プレドニゾロン                 | 6  |
|        |      | シクロスポリン                 | 4  |
|        |      | 酢酸ブセレリン                 | 1  |
|        |      | コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム     | 1  |
|        |      | カベルゴリン                  | 1  |
|        |      | ベタメタゾン                  | 1  |
|        |      | ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン | 1  |
|        |      | ミコフェノール酸モフェチル           | 1  |
|        |      | メチルプレドニゾロン              | 1  |
|        |      | 合 計                     | 17 |

|        |      |                      |    |
|--------|------|----------------------|----|
| 平成19年度 | 骨粗鬆症 | プレドニゾン               | 8  |
|        |      | 酢酸コルチゾン              | 1  |
|        |      | コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム    | 1  |
|        |      | コハク酸プレドニゾンナトリウム      | 1  |
|        |      | シクロスポリン              | 1  |
|        |      | シクロホスファミド            | 1  |
|        |      | バルプロ酸ナトリウム           | 1  |
|        |      | アナストロゾール             | 1  |
|        |      | プロピオン酸クロベタゾール        | 1  |
|        |      | リドカイン                | 1  |
|        |      | ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 | 1  |
|        |      | 合 計                  | 18 |

※ 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「骨粗鬆症」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。

なお、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現在「骨粗鬆症」に相当する SMQ は提供されていない。

| 名称   | 英語名   |
|--|---|
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>骨粗鬆症   | Osteoporosis  |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>ステロイド誘発性骨粗鬆症<br>骨脆弱<br>骨粗鬆症、詳細不明<br>骨粗鬆症 NOS<br>骨粗鬆軟化症<br>特発性骨粗鬆症<br>廃用性骨粗鬆症 | Osteoporosis steroid-induced<br>Bone fragile<br>Osteoporosis, unspecified<br>Osteoporosis NOS<br>Osteoporomalacia<br>Idiopathic osteoporosis<br>Disuse osteoporosis |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>骨粗鬆症性骨折  | Osteoporotic fracture   |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>骨折を伴う骨粗鬆症<br>骨粗鬆症性骨折   | Osteoporosis with fracture<br>Osteoporotic fracture   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>老人性骨粗鬆症  | Senile osteoporosis   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>閉経後骨粗鬆症  | Osteoporosis postmenopausal   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>頭蓋限局性骨粗鬆症  | Osteoporosis circumscripta cranii   |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>シュレル病  | Schuller's disease  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>骨粗鬆症予防   | Osteoporosis prophylaxis  |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>閉経後骨粗鬆症の予防   | Prophylaxis against postmenopausal osteoporosis   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>骨粗鬆症・偽性神経膠腫症候群   | Osteoporosis-pseudoglioma syndrome  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>外傷後骨粗鬆症  | Post-traumatic osteoporosis   |



(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

尿閉・排尿困難

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。

○ 社団法人日本泌尿器学会マニュアル作成委員会

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| 西澤 理  | 信州大学泌尿器科学教授                  |
| 横山 修  | 福井大学医学部泌尿器科学教授               |
| 後藤 百万 | 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授        |
| 武田 正之 | 山梨大学医学部泌尿器科学講座教授             |
| 高橋 悟  | 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野<br>主任教授 |

(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<br>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<br>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<br>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/>



にようへい

## 尿閉・排尿困難

英語名：Urinary retention、Dysuria

同義語：なし

### 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。

ぼうこう

膀胱収縮力と尿道抵抗のバランスがくずれて、尿が膀胱に充満していて尿意があるのに排尿できない尿閉や尿が出づらくなる排尿困難が医薬品によって引き起こされる場合があります。主に抗ムスカリン様作用を有する薬物を含む、過活動膀胱治療薬、胃腸薬、下痢止め薬、抗精神病薬・抗うつ薬、抗不整脈薬などでみられ、総合感冒薬のような市販の医薬品でも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。なお、尿閉の場合には迅速な病院への受診が必要となります。

「尿意があるのに排尿できない」、「尿の勢いが弱い」、「尿をしている間に尿が何度もとぎれる」、「尿が出るまでに時間がかかる」、「尿をし始めるためにお腹に力を入れる必要がある」、「尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがある」などがみられ、これらの症状が急に強く自覚されたり、持続したりする。

## 1. 尿閉と排尿困難とは？

尿閉は尿が膀胱に充満していて尿意があるのに排尿できない状態で、苦痛を伴います。排尿困難は尿の勢いが弱い（尿勢低下）、尿が1本ではなく分かれて飛びちる（尿線分割）、尿をしている間に尿がとぎれる（尿線途絶）、尿が出るまでに時間がかかる（排尿開始遅延）、尿をする時にりきむ（腹圧排尿）、尿のおわりぎわに勢いが弱まり尿が滴下する（排尿終末時尿滴下）などの排尿症状が起こる状態です。尿閉と排尿困難は膀胱の収縮力の低下や尿道の締まる強さ（尿道抵抗）の増加を来す病態のために起こり、膀胱収縮力と尿道抵抗のバランスがくずれると残尿が生じます。膀胱収縮力の低下は、膀胱と尿道を支配する神経の障害により起こる神経因性膀胱や、尿道が塞がって起こる下部尿路閉塞状態の一定期間の継続後に続発して起こります。下部尿路閉塞疾患でもっとも頻度の多い疾患は男性の場合には前立腺疾患（前立腺肥大症、前立腺癌）です。次に認められる疾患は尿道狭窄です。尿閉と排尿困難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ますが、代表的なものとしては頻尿尿失禁治療薬・過活動膀胱治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬、抗不整脈薬などでみられます。総合感冒薬のような市販の医薬品でもみられることがあります。

医薬品によって尿閉と排尿困難が起こる機序として、尿路系を司っている自律神経への影響が知られています。一つめの機序として、膀胱の筋肉（排尿筋）の収縮を司る自律神経（ムスカリン受容体）の働きが抑制を受ける場合と、二つめの機序として、自律神経の中でも別のタイプへの作用（ $\alpha$ アドレナリン作用）により、尿道の収縮を司る筋肉（尿道括約筋）の抵抗が高まる場合もあります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

原因と考えられる医薬品を服用してから数時間以内に発症することもありますし、数カ月後に発症することもあります。糖尿病などがあり、排尿筋の収縮力が低下している場合には発症しやすくなります。とくに、前立腺肥大を合併している男性では起こりやすいので、留意が必要です。「尿意があるのに排尿できない」、「尿の勢いが弱い」、「尿をしている間に尿が何度もとぎれる」、「尿が出るまでに時間がかかる」、「尿をする時にりきむ」、「尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがある」などがみられた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、医師・薬剤師に連絡するか、医師の診察をすみやかに受けて下さい。

尿閉に対しては、尿道からカテーテルを膀胱内に挿入して、膀胱内の尿を導尿することが必要です。また、症状なく進行する場合もあるので、早期発見・早期対応のため、以下の医薬品を服用している方は、担当医から尿閉と排尿困難を含めた副作用とその早期発見のための注意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。

頻尿尿失禁治療薬・過活動膀胱治療薬

胃腸薬、下痢止め薬

抗精神病薬・抗うつ薬

抗不整脈薬

総合感冒薬





※ 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

薬剤投与による尿閉・排尿困難は、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞、あるいは膀胱排尿筋の収縮力低下を有する症例において起こりやすい（表 1）。前立腺肥大症は男性特有の疾患であるが、尿道狭窄や膀胱頸部狭窄などの下部尿路閉塞は男女ともにみられることがある。また、膀胱排尿筋の収縮障害は、糖尿病、腰部椎間板ヘルニア、腰部脊椎管狭窄症、直腸癌や子宮癌に対する根治手術などによる末梢神経障害に伴う神経因性膀胱において見られることがある。しかし明らかな神経疾患とは関係なく、加齢による膀胱機能変化として見られることも少なくない。したがって、膀胱機能に影響する可能性のある薬剤投与にあたっては、投与前に排尿障害の有無について評価を行うことが、早期発見と早期対応のために一次的に重要なポイントとなる。

膀胱排尿筋収縮障害を引き起こす可能性のある疾患についての既往歴の聴取に加え、尿勢低下（尿の勢いが弱い）、尿線分割（尿線が1本ではなく分かれて飛び散る）、尿線途絶（排尿中に尿線が途切れる）、排尿遅延（排尿開始までに時間がかかる）、腹圧排尿（排尿する時にりきむ）、終末滴下（排尿の終わりがけに尿が滴下するくらい勢いが悪い）などの排尿症状について、薬剤投与までに十分に問診することが重要である。また、薬剤投与前に残尿測定を行うことにより、薬剤性尿閉・排尿困難の発生リスクの高い患者を除外することができる。残尿測定は、排尿直後に膀胱内に残存する尿量を計測するものであるが、近年の超音波検査機器の普及により、侵襲的にカテーテルによる導尿を行わなくても、非侵襲的に残尿量の評価を行うことが可能となっている（図 1）。尿閉・排尿困難を起こし得る薬剤を投与する場合には、既往歴聴取、排尿症状の問診は必須であり、可能であれば残尿測定を行うことが望ましい。これらの評価により投与前に排尿障害が疑われる場合には、投薬を行わず、泌尿器科専門医を受診させることが望ましい。

薬剤投与中においては、再診時に前述の排尿症状について問診を行い、排尿症状の出現あるいは悪化について評価することが早期発見と早期対応のポイントとなる。排尿障害では、排尿症状がみられるが、排尿困難が重症となり残尿が増加すると、膀胱の機能的容量が減少し、前述の排尿症状に加えて、1回排尿量の減少、頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状もみられるようになるので、注意を要する。また、残尿測定は、少なくとも排尿障害発生リスクの高い患者については、投与後定期的



(例：投与2週後、以後3ヶ月ごと)に施行することが望ましい。

さらに、前述の排尿状態悪化の可能性、その場合の自覚症状について患者に十分に説明を行い、排尿困難にかかわる症状を自覚した場合には、すみやかに受診するように指導することも早期発見、早期対応のポイントである。

## 2. 副作用の概要

排尿困難は尿排出機能の低下であり、前述の種々の排尿症状を引き起こし、また高度になれば膀胱内の尿を完全に排出することが困難になり残尿をきたすようになる。さらに排尿困難が高度になれば、膀胱内に尿が充満し、強い尿意あるいは痛みがあるにもかかわらず尿が出せない状態、すなわち尿閉を引き起こす。

薬剤投与による尿閉・排尿困難の病態は、膀胱収縮力の低下あるいは尿道抵抗の増大である。膀胱排尿筋にはムスカリン受容体が豊富に存在し、副交感神経刺激によりアセチルコリンが分泌され、ムスカリン受容体刺激により排尿筋収縮を惹起するが、抗ムスカリン作用を有する薬剤の投与により、排尿筋収縮力の低下が起こり得る。尿道および膀胱頸部には交感神経 $\alpha$ 受容体が豊富に存在するため、交感神経 $\alpha$ 受容体刺激作用を有する薬剤の投与により尿道抵抗が増大することがある。

## 3. 副作用の判別基準

尿閉の判別は容易である。膀胱内に尿が充満しているにもかかわらず、尿排出ができない状態で、強い尿意あるいは下腹痛を伴い、下腹部は充満した膀胱のため膨隆している。超音波検査により、尿の充満した膀胱を容易に確認することができる。尿閉状態で膀胱内に多量の尿が充満し、膀胱の蓄尿機能を凌駕すると、尿道から溢れる状態で尿が持続的に漏れてくることがある(溢流性尿失禁)ので、尿失禁があるからといって尿閉の存在を見逃さないようにすることも重要である。

一般診療における排尿困難の判別では、自覚症状の聴取が重要である。薬剤投与後の尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下などの排尿症状の出現あるいは悪化は、薬剤による排尿困難の副作用出現と考えるべきである。また、残尿増加による、1回排尿量の減少、頻尿、夜間頻尿の出現や悪化についても注意して判別す

る。客観的な判別基準としては、薬剤投与前後での残尿量の変化の評価が有用である。

#### 4. 副作用の判別が必要な疾患と判別方法

前述の尿閉・排尿困難を起こし得る疾患（表1）においては、薬剤以外に、飲酒、排尿をがまんすることによる膀胱過伸展、心因性要因などが排尿困難の悪化や尿閉をきたすことがあり、また疾患自体の病勢悪化により尿閉が起こることもある。薬剤による副作用との判別については、排尿困難をきたす可能性のある薬剤投与後に排尿状態の悪化がみられる場合には、まず薬剤の副作用を考慮して、後述する治療法に従って対処すべきである。

#### 5. 副作用の治療法

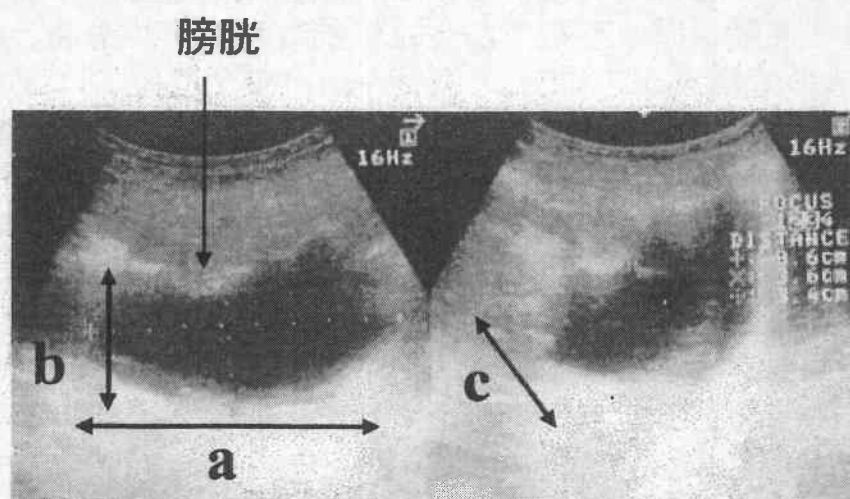
薬剤投与による尿閉・排尿困難では、まず排尿状態悪化に関与すると思われる薬剤を中止する。

次いで、尿閉例では尿道からカテーテルを膀胱内へ挿入して、膀胱内に充満した尿を排出する（導尿）。1回の導尿で自排尿可能となることも多いが、尿閉が持続する場合には清潔間歇自己導尿を指導する。清潔間歇自己導尿は、膀胱容量が300～400mLを超えない範囲で、1日に必要回数だけ自己、あるいは家族により導尿を行う排尿管理方法で、自排尿が回復するまで続行させる。尿道カテーテル留置はできる限り避けるべきではあるが、やむをえない場合は、1～3日程度の留置にとどめる。3日程度の間歇導尿の続行、あるいはカテーテル留置・抜去後も尿閉が改善しない場合、あるいは自排尿が得られても100mL以上の残尿が見られる場合には泌尿器科専門医を受診させる必要がある。

排尿困難が出現した例では、残尿測定を行い残尿が100mL以上みられる場合には泌尿器科専門医を受診させる。

表1 薬剤により尿閉・排尿困難を起こしやすい下部尿路疾患

| 病態      | 疾患  |
|---------|---|
| 下部尿路閉塞  | 前立腺肥大症<br>尿道狭窄<br>膀胱頸部狭窄<br>尿道括約筋排尿筋協調不全<br>(脊髄損傷、特に頸髄損傷による神経因性膀胱)<br>など  |
| 排尿筋収縮障害 | 糖尿病性末梢神経障害による神経因性膀胱<br>腰部椎間板ヘルニアによる神経因性膀胱<br>腰部脊椎管狭窄症による神経因性膀胱<br>二分脊椎症による神経因性膀胱<br>ギラン・バレー (Guillain-Barre) 症候群による神経因性膀胱<br>直腸癌根治手術後の神経因性膀胱<br>子宮癌根治手術後の神経因性膀胱<br>加齢による膀胱収縮障害<br>長期下部尿路閉塞に伴う膀胱収縮障害<br>など |



冠状断

矢状断

$$\text{残尿量} \div \frac{a \text{ cm} \times b \text{ cm} \times c \text{ cm}}{2} \text{ mL}$$

図1 超音波による残尿測定方法

超音波検査装置にて、下腹部にて2方向で（環状断・矢状断）膀胱を描出し、図のように3方向の距離を計測することにより、残尿量を概算することができる。

## 6. 典型的症例

### ＜尿失禁頻尿治療薬＞

#### 〔症例 1〕

60 歳代、男性

主訴：頻尿

現病歴：1 年半前頻尿にて初診となった。国際前立腺症状スコア (IPSS) 23 点で蓄尿症状が強かった。QOL スコア 6 点。前立腺特異抗原 (PSA) 0.95 ng/mL。前立腺は体積 15mL と小さかった。尿流測定の結果 (図 2)、最大尿流率 18 mL/min、平均尿流率 6 mL/min、残尿 10 mL で、排尿障害 (排尿困難) は軽度と判断した。

受診後経過： $\alpha$ 遮断薬の塩酸タムスロシン (0.2 mg) 1 錠と抗コリン薬の塩酸プロピペリン (10 mg) 1 錠が投与された。この年、受診は一回だけで投薬も 1 ヶ月で終了していた。

半年前、夜間頻尿 (4~5 回) にて再診となった。前立腺体積 15.7 mL (図 3)、残尿 4 mL で、排尿日誌より夜間多尿の傾向も認められた (夜間尿量率 38%)。水分の摂取制限の指導を行うと共に、 $\alpha$ 遮断薬のナフトピジル (25 mg) 2 錠が投与された。しかし夜間頻尿改善せず 3 錠に増量されたがやはり夜間頻尿は不変であった。抗コリン薬が必要と考えられ、4 ヶ月前より塩酸タムスロシン (0.2 mg) 1 錠と塩酸プロピペリン (10 mg) 2 錠が開始された。2 剤の併用が開始された 2 週後、尿意があっても排尿できず、下腹部が膨隆してきたため他院受診、尿閉と診断され尿道バルーンカテーテルが留置された。当科では塩酸プロピペリンを中止し、1 週間カテーテル留置の後、塩酸タムスロシン投与下にカテーテルを抜去した。自排尿は可能となったものの 30 分毎の尿意と常に 200mL 以上の残尿を認めていた。前立腺体積は小さく、これが原因で下部尿路閉塞を生じている可能性は低く、むしろ膀胱平滑筋の収縮障害 (低活動膀胱) と判断し、 $\alpha$ 遮断薬シロドシン (2 mg) 4 カプセルと塩化ベタネコール 30 mg が投与された。しかし排尿は改善されず残尿は常に 200mL 以上で、時々間欠導尿が施行されていた。膀胱の内視鏡検査を行ったところ前立腺部尿道では腺腫による圧排と膀胱への突出がみられ (図 4)、膀胱壁は肉柱形成を認めた。また内圧流量測定 (pressure-flow study) では高圧排尿であった。前立腺体積は小さいが下部尿路閉塞による排尿障害と診断され、経尿道的前立腺切除術を行った。切除重量は 8g であった。

手術後経過 術後 1 週間の尿流測定では最大尿流率 25 mL/min、平均尿流率 8 mL/min、残尿 10 mL と排尿状態は著明に改善し (図 5)、半年経



過した時点でも残尿は認められなかった。

当症例は 159cm、53kg と小柄な体型で、初診時の前立腺体積は 15mL であった。前立腺肥大症診療ガイドラインでは前立腺体積を 20mL で区別しているが、小柄な当症例では 15mL であっても下部尿路閉塞を来す可能性があることを示唆している。初診時の尿流量測定で排尿障害は軽度と判定されても、下部尿路閉塞に対する膀胱の代償機能が働いて一見正常そうに見えるだけなのかもしれない。加齢に伴う膀胱機能障害（膀胱平滑筋収縮障害）を加味するとやはり高齢者に対する抗コリン薬の投与は十分慎重でなければならないと思われる。抗コリン薬は過活動膀胱に対する第 1 選択薬であるが、50 歳以上の男性では常に前立腺肥大症などの下部尿路疾患の有無をチェックしながら投与しなければならない。

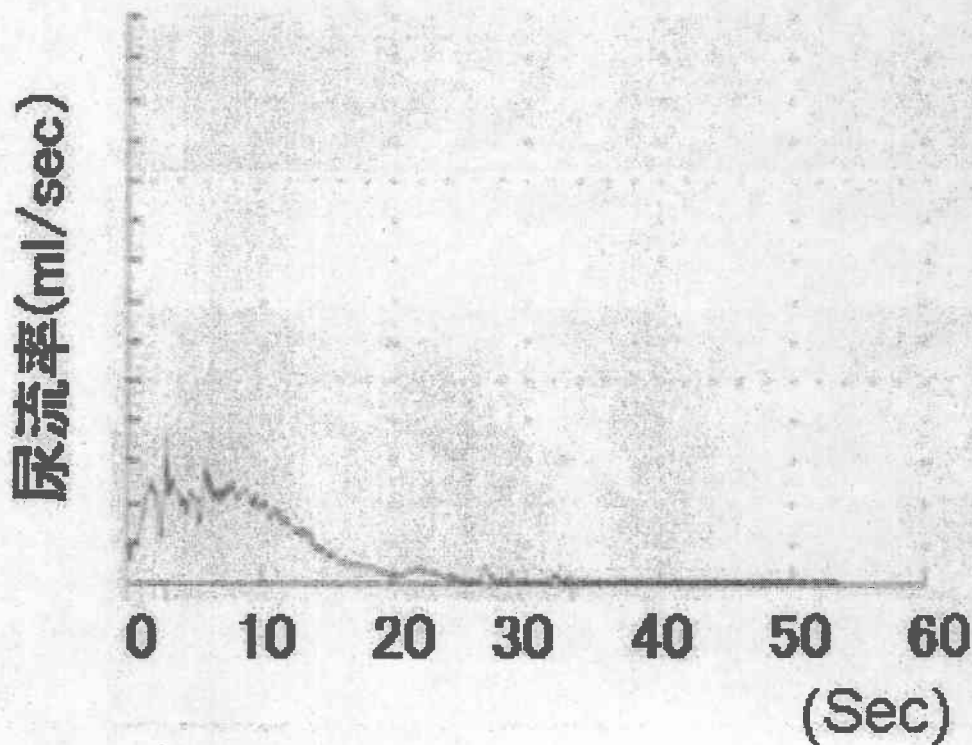


図 2 初診時の尿流測定 排尿障害（排尿困難）は軽度と判断される。



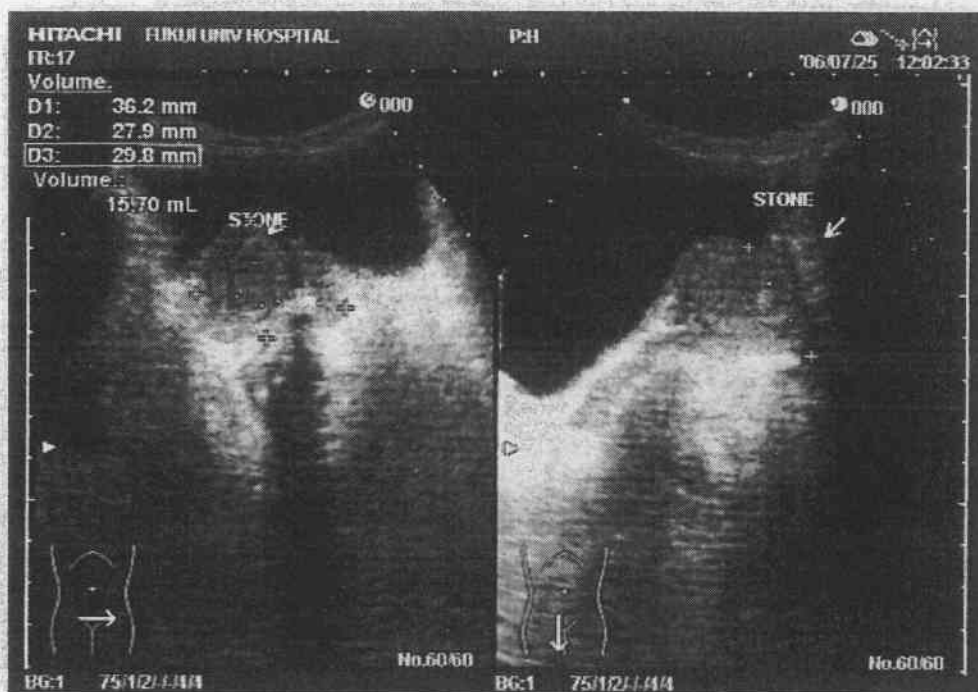


図 3 経腹的超音波像 前立腺体積は 15.7mL である。

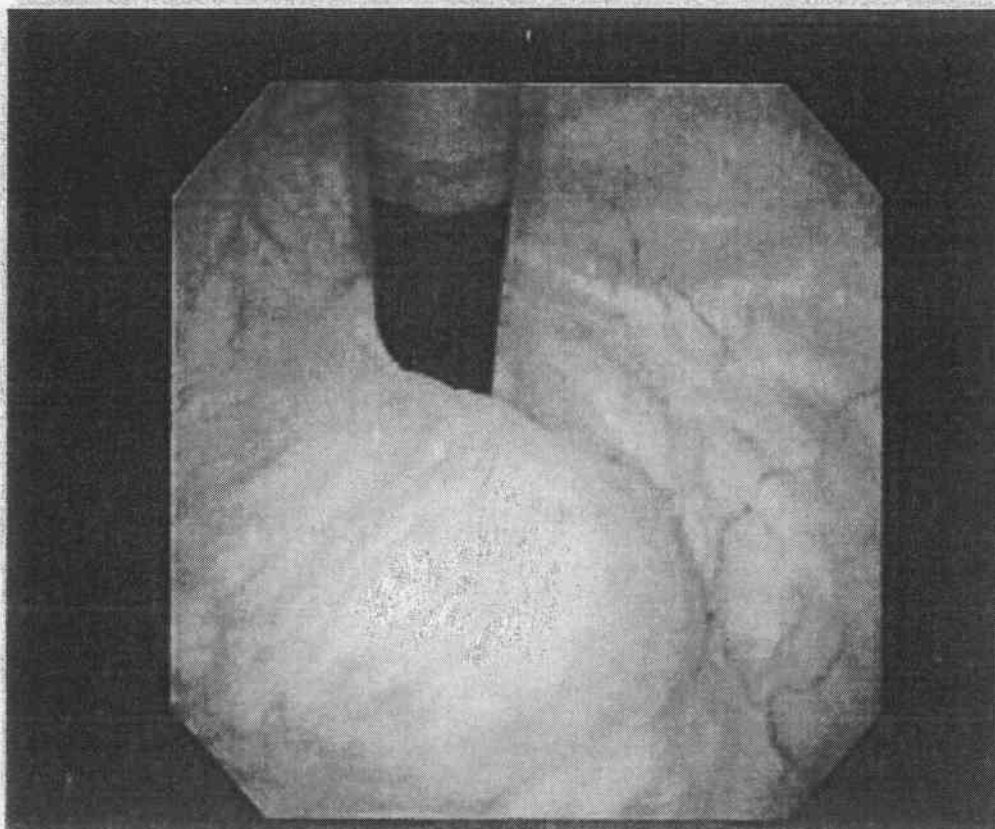


図 4 膀胱の内視鏡所見 膀胱内に突出する前立腺腺腫が認められる。

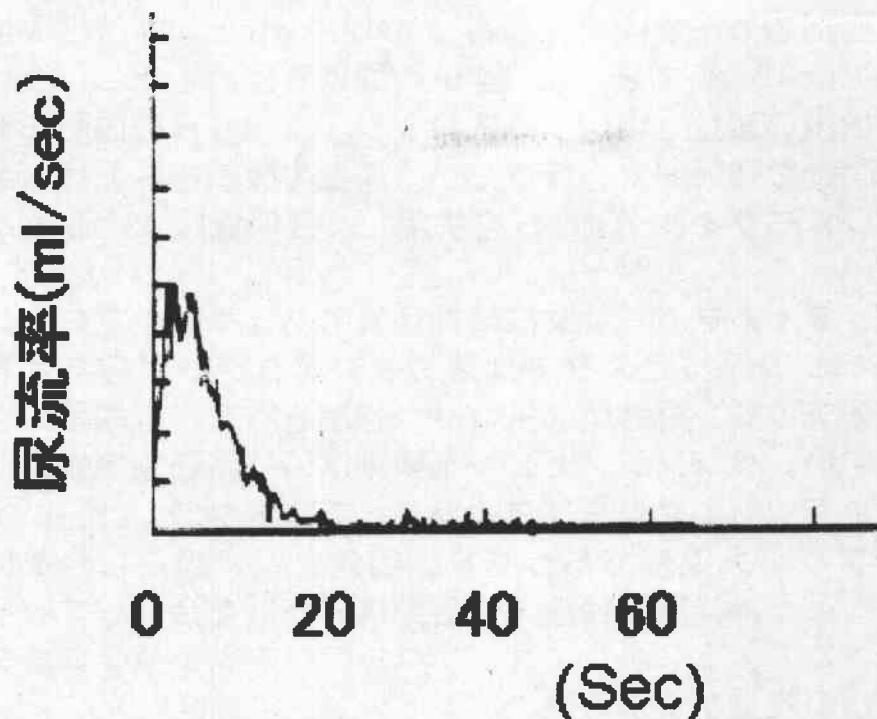


図5 手術後の尿流測定 排尿障害の改善がみられる。

#### <抗精神病薬・抗うつ薬>

##### [症例 2]

70 歳代、男性。

主訴：排尿困難

既往歴：狭心症のため、2 年前に他院で冠動脈ステント留置術を受けた。

2 年前から糖尿病に対して薬物療法・食事療法を受けている。

現病歴：脳梗塞を発症し、保存的治療の後に、発症後 1 ヶ月でリハビリテーション病院へ転院した。転院時の内服薬は以下の通りであった。

内服薬：グリメピリド、ボグリボース、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、アスピリン。

入院後に認知症と夜間せん妄の増悪を認めたためハロペリドール、リスペリドンを投与したが、改善しなかった。そこで、クロルプロマジン 50 mg、プロメタジン 25 mg、ニトラゼパム 10 mg を投与したところ、夜間せん妄は改善傾向となった。ところが、患者が排尿困難を訴えたので残尿を測定したところ 900 mL であったため、1 日 3 回の導尿を行い、尿閉になってから 1 週間後に泌尿器科外来

を受診した。腹部エコーでは前立腺容積は 12.4 mL と前立腺肥大症を認めず、残尿は 198 mL であった(図 6)。間歇導尿は中止し、クロルプロマジン内服の減量と塩酸タムスロシン 0.2 mg/日の内服を開始した。2 週間後に残尿測定を行ったが残尿量の改善をみとめなかったため臭化ジスチグミン 10mg/日を併用し、残尿量は 40 mL となった。

当症例では、フェノチアジン系抗精神病薬であるクロルプロマジンやフェノチアジン系抗ヒスタミン薬のプロメタジンが投与されている。フェノチアジン誘導体は抗コリン作用を有し、排尿困難を引き起こしやすい。ベンゾジアゼピン系薬剤は、平滑筋直接作用と抗コリン作用も有する。クロルプロマジンとプロメタジンは、いずれもフェノチアジン系薬剤であって排尿困難を引き起こしやすい上に、糖尿病による神経因性膀胱（低活動排尿筋）を合併している可能性がある。このような場合には、クロルプロマジンやプロメタジンから他剤への変更が望ましい。

#### <セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤>

##### [症例 3]

70 歳代、女性

主訴：排尿困難

既往歴：脳梗塞

4 年前から、パーキンソン病の治療を受けている。

3 年前から、うつ病にて治療を受けている。

現病歴：38.5℃の発熱、嘔吐のため、イレウスを疑って入院となり、入院時の腹部 CT で両側水腎症、膀胱拡張を認めた。残尿を測定したところ 700 mL であったため、尿閉とそれによる水腎症、腎盂腎炎を疑って、尿道カテーテルを留置してただちに泌尿器科外来を受診した。

入院時の内服薬は以下のとおりであった。内服薬：塩酸ミルナシبران(SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)、レボドパ(L-DOPA)、塩酸ロピニロール、ベラプロスト、フルニトラゼパム、フロセミド、ファモチジン。

塩酸ミルナシبرانによる排尿困難と考えて塩酸ミルナシبران内服を中止したところ、すぐに自排尿が可能となり、入院 1 週間後に退院となった。

当症例では、抗パーキンソン病薬と同時に抗うつ薬が処方されている。

抗パーキンソン病薬のなかでは、ドパミン前駆体であるレボドパや、ノルアドレナリンプロドラッグであるドロキシドパ、ドパミン作動薬であるメシル酸ペルゴリドは、いずれも $\alpha$ アドレナリン受容体刺激作用があるため、排尿障害を起こす。抗うつ薬のなかで、ベンゾジアゼピン系のクロラゼプ酸二カリウムは中枢神経系の抑制による排尿抑制作用を有している。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する塩酸ミルナシプランやデュロキセチン（我が国未承認）は、仙髄レベルで作用する腹圧性尿失禁治療薬として海外で開発中であるが、結果的に排尿障害を引き起こす可能性がある。

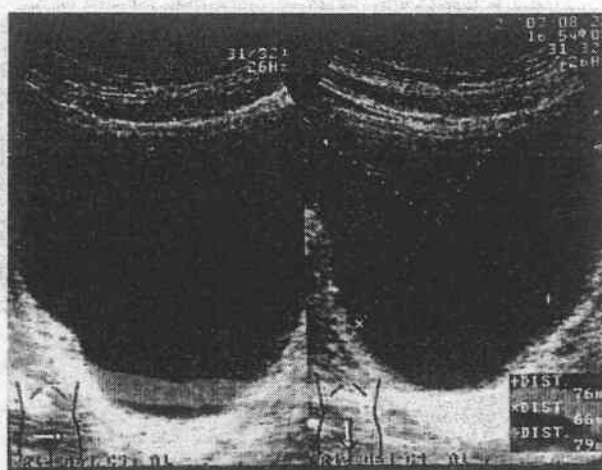


図6 経腹的超音波像 198 mLの残尿が認められる。

#### <抗不整脈薬>

##### [症例4]

70歳代、男性

主訴：排尿困難・尿閉

既往歴：3年前から高血圧に対して薬物療法を受けている。

現病歴：5日前から動悸があり、近医を受診したところ、上室性不整脈の診断を受け、内服薬が投与された。服用5日後に尿勢低下、尿線途絶、腹圧排尿が出現したが、排尿は可能であった。しかし、投与7日後には排尿困難が強くなり、下腹部の膨隆も認められたために、泌尿器科を受診した。

受診後経過：尿閉と診断され、導尿にて約800 mLの尿が得られ、下腹部の膨隆は消失した。上室性不整脈に対する内服薬品名・使用量・期間はジソピラミド・100mg/日・7日間であり、ジソピラミドの副作用に



よる尿閉と判断され、投与が中止された。投与中止後には排尿困難・尿閉はみられなくなった。

### <総合感冒薬>

#### [症例 5]

60 歳代、男性

主訴：排尿困難、発熱

既往歴：16 年前から糖尿病を指摘され、糖尿病治療薬グリメピリド、ボグリボースを服用中であつた。

現病歴：6 年前から「排尿に時間がかかる」「昼間は 2 時間毎に、夜間は 3 回トイレに行く」などの排尿症状を認めたが、放置していた。咽頭痛、鼻汁、咳を認めたため、近くの薬局にて総合感冒薬を購入、服用した。服用 2 日目から上記排尿症状が増悪し、「いきんでも、たらたらとしか尿が出ない」「朝起きると寝小便のように尿が漏れている」ことを自覚した。強い尿意や痛みなどがなかったため数日様子を見ていたが、38.4 度の発熱を認めたため泌尿器科を受診した。来院時、下腹部に充満した膀胱を触知した。直腸診で超鶏卵大に肥大した前立腺を触知し、圧痛を認めた。検尿にて白血球：多数/HPF（強視野拡大：High Power Field）、赤血球：1~4/HPF と膿尿を認めた。排尿後の経腹式超音波断層検査で前立腺は肥大し推定体積 76mL であつた。残尿は 531mL と多量で、膀胱内に多数の結石を認めた。後日施行した骨盤 CT 像を示す（図 7）。尿流測定にて最大尿流率 8.7mL、平均尿流率 3.5mL と尿勢は著明低下し、排尿時間は 79 秒と延長していた。以上より、溢流性尿失禁を伴う重度排尿困難に急性前立腺炎を併発したと診断した。尿道カテーテルを留置、同総合感冒薬の服用を中止して抗菌剤レボフロキサシンを投与した。解熱後  $\alpha$  1 アドレナリン受容体遮断薬ナフトピジルの服用を開始し、尿道カテーテルを抜去した。その後自排尿可能となり、溢流性尿失禁は消失した。発症 3 ヶ月後、国際前立腺症状スコア 21 点、QOL スコア 4 点で残尿 153mL であつた。6 ヶ月後、経尿道的膀胱碎石・前立腺切除術を施行した。

当症例は、前立腺肥大症による下部尿路閉塞と糖尿病性末梢神経障害による排尿筋低活動が原因の排尿障害を有していたと考えられる。糖尿病性末梢神経障害では膀胱知覚の低下を伴うことが多く、この症例のように尿意や自覚症状が乏しいために重症化し易く、溢流性尿失禁や尿閉になることが少なくない。また易感染性のために急性前立腺炎・膀胱炎・腎盂腎炎などの尿路感染を併発し易い。総合感冒薬に含



まれるリン酸ジヒドロコデインやマレイン酸カルビノキサミンは抗コリン作用を、また塩酸メチルエフェドリンは $\alpha$ アドレナリン受容体刺激作用を有しており、前者は排尿筋収縮力を低下、後者は尿道抵抗を増大させるために排尿障害を起こす可能性がある。

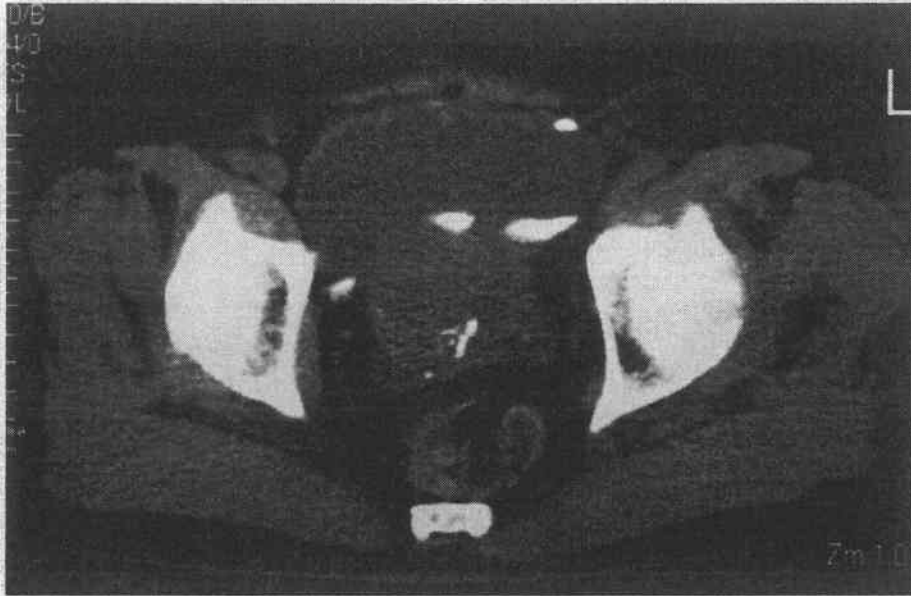


図7 骨盤CT像 前立腺の肥大が認められる。

## 7. 引用文献・参考資料

1. 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班：EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン 株式会社じほう 東京 2001
2. 日本排尿機能学会：過活動膀胱診療ガイドライン ブラックウェルパブリッシング株式会社 東京 2005
3. 矢野俊英：尿閉・膀胱タンポナーデ、腎と透析、63 (2)：163-168、2007
4. 福井準之助、田中純子、萩原綾子：今日からできる自己導尿指導、株式会社メディカ出版 大阪 2005

別表 添付文書に尿閉が記載されている主な薬剤

| 薬効                | 成分名                |
|-------------------|--------------------|
| バルビツール酸系全身麻酔剤     | チアミラールナトリウム        |
|                   | チオペンタールナトリウム       |
|                   | ペントバルビタール          |
| $\alpha$ 2 作動性鎮静剤 | デクスメデトミジン塩酸塩       |
| ベンゾジアゼピン系睡眠障害改善剤  | クアゼパム              |
|                   | トリアゾラム             |
| 抗てんかん剤            | クロバザム              |
|                   | カルバマゼピン            |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤      | ロルノキシカム            |
|                   | セレコキシブ             |
|                   | メロキシカム             |
| 抗パーキンソン剤          | ドロキシドパ             |
|                   | トリヘキシフェニジル塩酸塩      |
|                   | ビペリデン              |
|                   | プロフェナミン            |
|                   | ペルゴリドメシル酸塩         |
|                   | マザチコール塩酸塩水和物       |
|                   | メチキセン塩酸塩           |
| 抗精神病薬             | アリピプラゾール           |
|                   | オランザピン             |
|                   | クエチアピルフマル酸塩        |
|                   | クロルプロマジン           |
|                   | ネモナブリド             |
|                   | プロクロルペラジン          |
|                   | プロペリシアジン           |
|                   | モサプラミン塩酸塩          |
|                   | リスペリドン             |
|                   | レボメプロマジン           |
| アルツハイマー型認知症治療薬    | クロルプロマジン・プロメタジン配合剤 |
|                   | ドネペジル塩酸塩           |
| 抗うつ剤              | アミトリプチリン塩酸塩        |
|                   | マプロチリン塩酸塩          |
|                   | イミプラミン塩酸塩          |
|                   | ロフェプラミン塩酸塩         |
|                   | クロミプラミン塩酸塩         |
|                   | ミルナシبران塩酸塩        |
|                   | パロキセチン塩酸塩水和物       |
|                   | フルボキサミンマレイン酸塩      |
|                   | 塩酸セルトラリン           |

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| 局所麻酔剤                     | ブピバカイン塩酸塩水和物             |
|                           | ロピバカイン塩酸塩水和物             |
| 筋緊張緩和剤                    | エペリゾン塩酸塩                 |
|                           | チザニジン塩酸塩                 |
|                           | バクロフェン                   |
| 抗ウイルス剤                    | アシクロビル                   |
| $\alpha$ 遮断剤, $\beta$ 遮断剤 | エスモロール塩酸塩                |
|                           | ラベタロール塩酸塩                |
| 不整脈治療剤                    | メキシレチン塩酸塩                |
|                           | ジソピラミド                   |
|                           | シベンゾリンコハク酸塩              |
|                           | ピルメノール塩酸塩水和物             |
| 抗コリン性気管支収縮抑制剤             | イプラトロピウム臭化物水和物           |
|                           | チオトロピウム臭化物水和物            |
| 消化器官用剤                    | 塩酸ロペラミド                  |
|                           | トリメブチンマレイン酸塩             |
| 副腎皮質ホルモン配合剤               | ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 |
| 痔核局所注射剤                   | 硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸    |
| 過活動膀胱治療剤                  | イミダフェナシン                 |
|                           | コハク酸ソリフェナシン              |
|                           | 酒石酸トルテロジン                |
| 頻尿治療剤                     | フラボキサート塩酸塩               |
|                           | プロピペリン塩酸塩                |
|                           | オキシブチニン塩酸塩               |
| 抗血小板剤                     | 硫酸クロピドグレル                |
| 免疫抑制剤                     | ミコフェノール酸モフェチル            |
| 抗悪性腫瘍剤                    | パクリタキセル                  |
|                           | ビンクリスチン硫酸塩               |
|                           | ビンデシン硫酸塩                 |
| 抗アレルギー剤                   | クロルフェニラミンマレイン酸塩          |
|                           | エピナスチン塩酸塩                |
|                           | ヒドロキシジンパモ酸塩              |
|                           | ヒドロキシジン塩酸塩               |
| 抗ウイルス・HIV逆転写酵素阻害剤         | ザルシタビン                   |
| オピオイド剤                    | オキシコドン塩酸塩水和物             |
|                           | モルヒネ塩酸塩水和物               |
|                           | フェンタニル                   |
|                           | フェンタニルクエン酸塩              |
|                           | ブプレノルフィン塩酸塩              |
|                           | ペンタゾシン                   |

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

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

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

- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度     | 副作用名 | 医薬品名            | 件数 |
|--------|------|-----------------|----|
| 平成18年度 | 排尿困難 | BCG膀胱内用（コンノート株） | 11 |
|        |      | フィナステリド         | 4  |
|        |      | 塩酸ピラルビシン        | 3  |
|        |      | 酒石酸トルテロジン       | 2  |
|        |      | 塩酸パロキセチン水和物     | 2  |
|        |      | 臭化チキジウム         | 1  |
|        |      | コハク酸ソリフェナシン     | 1  |
|        |      | シクロホスファミド       | 1  |
|        |      | センノシド           | 1  |
|        |      | オランザピン          | 1  |
|        |      | ベルテポルフィン        | 1  |
|        |      | リファンピシン         | 1  |
|        |      | リン酸ジソピラミド       | 1  |
|        |      | 塩酸セレギリン         | 1  |
|        |      | クラリスロマイシン       | 1  |
|        |      | カベルゴリン          | 1  |
|        |      | 塩酸プロピペリン        | 1  |
|        |      | 塩酸マプロチリン        | 1  |
|        |      | カルバマゼピン         | 1  |
|        |      | 合 計             | 36 |

|        |        |                            |   |
|--------|--------|----------------------------|---|
| 平成19年度 | 排尿困難   | BCG膀胱内用（コンノート株）            | 5 |
|        |        | 塩酸プロピペリン                   | 3 |
|        |        | ボルテゾミブ                     | 2 |
|        |        | 新ルルAゴールド細粒                 | 1 |
|        |        | プロチゾラム                     | 1 |
|        |        | ブスルファン                     | 1 |
|        |        | メシル酸イマチニブ                  | 1 |
|        |        | 塩酸アミトリプチリン                 | 1 |
|        |        | 塩酸オロパタジン                   | 1 |
|        |        | 塩酸ジブカイン・塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチル | 1 |
|        |        | アミノエチル                     |   |
|        |        | 塩酸バラシクロビル                  | 1 |
|        |        | BCG膀胱内用（日本株）               | 1 |
|        |        | 酒石酸ビノレルビン                  | 1 |
|        |        | 臭化チオトロピウム水和物               | 1 |
|        |        | 臭化ブチルスコポラミン                | 1 |
|        | 新ペルハイ錠 | 1                          |   |
|        | 合 計    | 23                         |   |

※ 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「尿閉」或いは「排尿困難」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。

なお、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、現在のところ本概念に相当する SMQ は提供されていない。

| 名称  | 英語名  |
|---|--|
| ○PT: 基本語 (Preferred Term)<br>尿閉   | Urinary retention  |
| ○LLT: 下層語 (Lowest Level Term)<br>その他の特定された尿閉<br>溢流を伴う尿閉<br>急性尿閉<br>慢性尿閉<br>膀胱性尿閉                        | Other specified retention of urine<br>Retention with overflow<br>Acute retention of urine<br>Chronic retention of urine<br>Bladder retention   |
| ○PT: 基本語 (Preferred Term)<br>術後尿閉   | Urinary retention postoperative  |
| ○PT: 基本語 (Preferred Term)<br>排尿困難   | Dysuria  |
| ○LLT: 下層語 (Lowest Level Term)<br>尿線分割<br>排尿困難増悪<br>排尿時激痛<br>排尿時灼熱感<br>排尿時尿道灼熱感<br>排尿障害<br>排尿痛<br>排尿反射低下 | Splitting of urinary stream<br>Dysuria aggravated<br>Scalding micturition<br>Micturition burning<br>Urethral burning on micturition<br>Urination impaired<br>Micturition painful<br>Micturition reflex decreased |
| ○PT: 基本語 (Preferred Term)<br>有痛性排尿困難  | Strangury  |
| ○PT: 基本語 (Preferred Term)<br>心因性排尿困難  | Psychogenic dysuria  |

重篤副作用疾患別対応マニュアル作成状況

| 領域 | 学会名      | 対象副作用疾患          | 状況             |
|----|----------|------------------|----------------|
| 皮膚 | 日本皮膚科学会  | スティーブンス・ジョンソン症候群 | 平成 18 年 11 月公表 |
|    |          | 中毒性表皮壊死症         | 平成 18 年 11 月公表 |
|    |          | 薬剤性過敏症症候群        | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 急性汎発性発疹性膿疱症      | 3 月 25 日検討会    |
|    |          | 接触性皮膚炎           | 作業中            |
| 肝臓 | 日本肝臓学会   | 薬物性肝障害           | 平成 20 年 4 月公表  |
| 腎臓 | 日本腎臓学会   | 急性腎不全            | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 間質性腎炎            | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | ネフローゼ症候群         | 作業中            |
|    |          | 腎盂腎炎             | 作業中            |
|    |          | 腎性尿崩症            | 作業中            |
|    |          | 腫瘍崩壊症候群          | 作業中            |
| 血液 | 日本臨床血液学会 | 再生不良性貧血          | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 出血傾向             | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 薬剤性貧血            | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 無顆粒球症            | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 血小板減少症           | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 血栓症              | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 播種性血管内凝固         | 平成 19 年 6 月公表  |
|    |          | 血栓性血小板減少症紫斑病     | 作業中            |
|    |          | ヘパリン起因性血小板減少症    | 作業中            |

| 領域      | 学会名      | 対象副作用疾患            | 状況             |
|---------|----------|--------------------|----------------|
| 呼吸器     | 日本呼吸器学会  | 間質性肺炎              | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作 | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群    | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 肺水腫                | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | 急性好酸球性肺炎           | 作業中            |
|         |          | 肺胞出血               | 作業中            |
|         |          | 胸膜炎、胸水貯留           | 3 月 25 日検討会    |
| 消化器     | 日本消化器病学会 | 麻痺性イレウス            | 平成 20 年 4 月公表  |
|         |          | 消化性潰瘍              | 平成 20 年 3 月公表  |
|         |          | 偽膜性大腸炎             | 平成 20 年 3 月公表  |
|         |          | 急性膵炎(薬剤性膵炎)        | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | 重度の下痢              | 作業中            |
| 心臓・循環器  | 日本循環器学会  | 心室頻拍               | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | うっ血性心不全            | 3 月 25 日検討会    |
| 神経・筋骨格系 | 日本神経学会   | 薬剤性パーキンソニズム        | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 横紋筋融解症             | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 白質脳症               | 平成 18 年 11 月公表 |
|         |          | 末梢神経障害             | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | 無菌性髄膜炎             | 作業中            |
|         |          | 急性散在性脳髄膜炎          | 作業中            |
|         |          | ギラン・バレー症候群         | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | ジスキネジア             | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | 痙攣・てんかん            | 3 月 25 日検討会    |
|         |          | 運動失調               | 作業中            |
|         |          | 頭痛                 | 作業中            |

| 領域     | 学会名          | 対象副作用疾患                 | 状況             |
|--------|--------------|-------------------------|----------------|
| 精神     | 日本臨床精神神経薬理学会 | 悪性症候群                   | 平成 20 年 4 月公表  |
|        |              | 薬剤惹起性うつ病                | 平成 20 年 6 月公表  |
|        |              | アカシジア                   | 作業中            |
|        |              | セロトニン症候群・振戦             | 作業中            |
|        | 日本小児科学会      | 新生児薬物離脱症候群              | 作業中            |
| 代謝・内分泌 | 日本内分泌学会      | 偽アルドステロン症               | 平成 18 年 11 月公表 |
|        |              | 甲状腺中毒症                  | 3 月 25 日検討会    |
|        |              | 甲状腺機能低下症                | 3 月 25 日検討会    |
|        | 日本糖尿病学会      | 低血糖                     | 作業中            |
|        |              | 高血糖                     | 3 月 25 日検討会    |
| 過敏症    | 日本アレルギー学会    | アナフィラキシー                | 平成 20 年 3 月公表  |
|        |              | 血管性浮腫                   | 平成 20 年 3 月公表  |
|        |              | 喉頭浮腫                    | 平成 20 年 3 月公表  |
|        |              | 非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹／血管性浮腫 | 平成 20 年 3 月公表  |
| 口腔     | 日本口腔外科学会     | ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死      | 3 月 25 日検討会    |
|        |              | 薬物性口内炎                  | 3 月 25 日検討会    |
|        |              | 抗がん剤による口内炎              | 3 月 25 日検討会    |
| 骨      | 日本整形外科学会     | 骨粗鬆症                    | 3 月 25 日検討会    |
| 泌尿器    | 日本泌尿器科学会     | 尿閉・排尿困難                 | 3 月 25 日検討会    |
|        |              | 出血性膀胱炎                  | 作業中            |
| 卵巣     | 日本産科婦人科学会    | 卵巣過剰刺激症候群               | 作業中            |

| 領域         | 学会名       | 対象副作用疾患 | 状況       |
|------------|-----------|---------|----------|
| 感覚器<br>(眼) | 日本眼科学会    | 網膜・視路障害 | 3月25日検討会 |
|            |           | 緑内障     | 3月25日検討会 |
| 感覚器<br>(耳) | 日本耳鼻咽喉科学会 | 難聴      | 作業中      |
| 感覚器<br>(口) | 日本口腔科学会   | 味覚障害    | 作業中      |
| 癌          | 日本癌治療学会   | 手足症候群   | 作業中      |