

# 重篤副作用総合対策検討会（第7回）

## 座 席 表

平成23年 2月16日（水）

18:00 ~ 20:00

厚生労働省5階

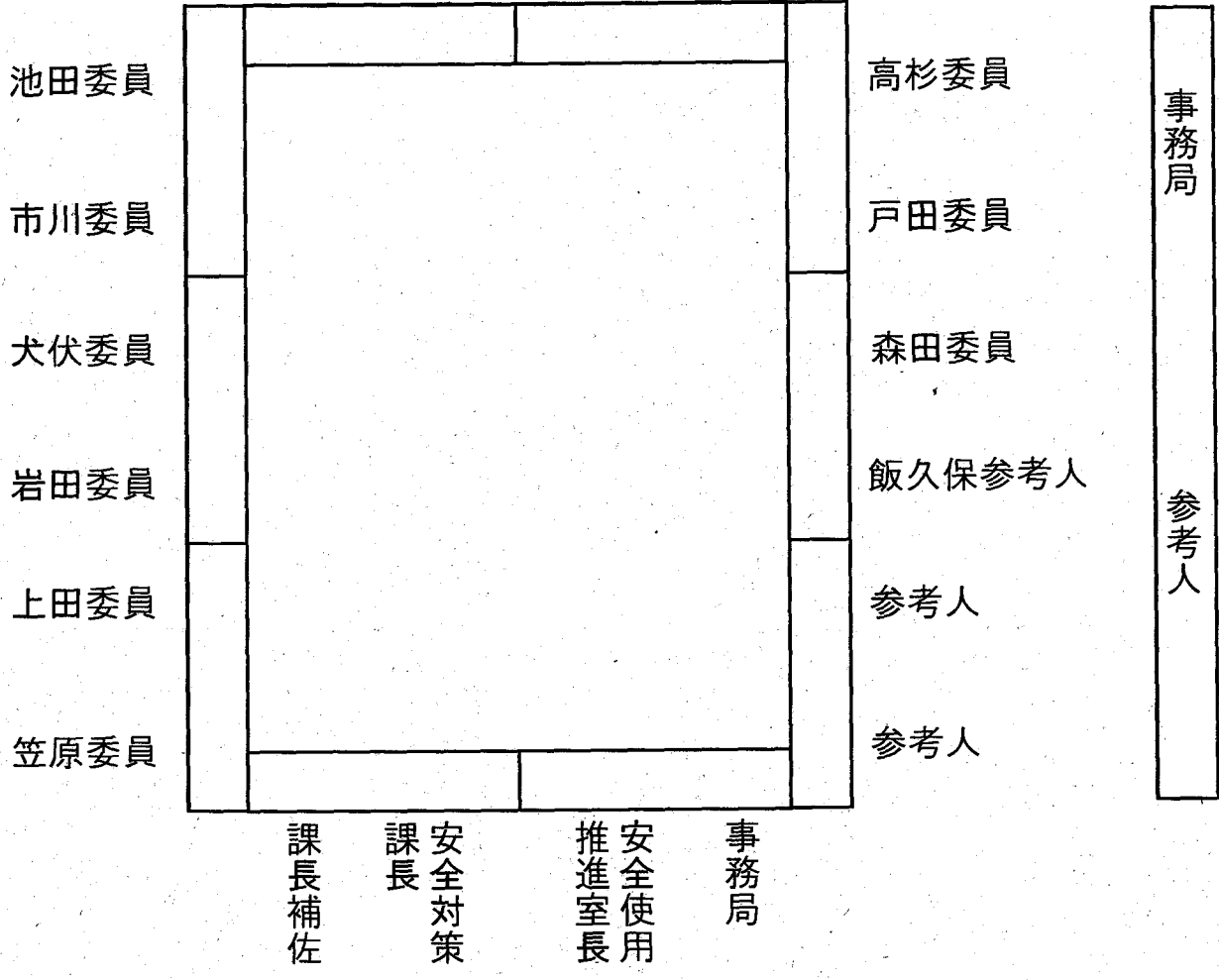
共用第7会議室

松本委員

飯島委員

秋野委員

速 記



事務局

参考人

事務局

傍 聴 席

出入口

## 重篤副作用総合対策検討会 委員名簿

1. 秋野 けい子 財団法人日本医薬情報センター理事
2. 飯島 正文 昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
3. 池田 康夫 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学科教授
4. 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
5. 犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
6. 岩田 誠 東京女子医科大学名誉教授
7. 上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
8. 笠原 忠 慶應義塾大学常任理事 薬学部・教授
9. 金澤 實 埼玉医科大学呼吸器内科教授
10. 高杉 敬久 社団法人日本医師会常任理事
11. 戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉病院長
12. 林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
- 13. 松本 和則 獨協医科大学特任教授
14. 森田 寛 お茶の水女子大学保健管理センター一所长

(計14名, 氏名五十音順)  
(○座長)

(参考人)

- |       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 天笠 光雄 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学教授      |
| 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            |
| 佐倉 宏  | 東京女子医科大学准教授                      |
| 島居 徹  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学准教授 |
| 中瀬 浩史 | 大森赤十字病院副病院長                      |
| 矢野 哲  | 東京大学医学部産婦人科准教授                   |
| 山田 昌和 | 国立病院機構東京医療センター感覚器センター視覚研究部部長     |
| 山内 秀雄 | 埼玉医科大学医学部小児科学                    |
| 山本 卓明 | 九州大学整形外科講師                       |

(計8名, 氏名五十音順)

予定時間	学会名	マニュアル	参考人(敬称略)
18:10~18:30	日本口腔科学会	①薬剤性味覚障害	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学教授 天笠 光雄
	日本糖尿病学会	②低血糖	東京女子医科大学准教授 佐倉 宏
18:30~19:00	日本小児神経学会	③小児の急性脳症	埼玉医科大学医学部小児科学教授 山内 秀雄
	日本神経学会	④急性散在性脳脊髄炎 ⑤無菌性髄膜炎	大森赤十字病院副病院長 中瀬 浩史
	日本産婦人科学会	⑥卵巣過剰刺激症候群	東京大学医学部産婦人科准教授 矢野 哲
19:00~19:35	日本眼科学会	⑦角膜混濁	国立病院機構東京医療センター感覚器センター視覚研究部部長 山田 昌和
	日本泌尿器科学会	⑧出血性膀胱炎	筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学准教授 島居 徹
	日本整形外科学会	⑨特発性大腿骨頭壊死症	九州大学大学院医学研究院整形外科講師 山本 卓明
19:35~19:50	日本腎臓学会	⑩急性腎盂腎炎 ⑪腫瘍崩壊症候群 ⑫腎性尿崩症	上田委員 (千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授)

## 重篤副作用総合対策検討会（第7回）

### 1. 日時及び場所

平成22年2月16日（水）18:00-20:00

厚生労働省共用第7会議室（5階）

### 2. 議事次第

(1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル案の検討について

(2) その他

### 3. 配付資料

資料1 重篤副作用疾患別対応マニュアル案

- (1) 薬剤性味覚障害
- (2) 低血糖
- (3) 小児の急性脳症
- (4) 急性散在性脳脊髄炎
- (5) 無菌性髄膜炎
- (6) 卵巣過剰刺激症候群
- (7) 角膜混濁
- (8) 出血性膀胱炎
- (9) 特発性大腿骨頭壊死
- (10) 急性腎盂腎炎
- (11) 腫瘍崩壊症候群
- (12) 腎性尿崩症

資料2 今後の重篤副作用疾患別対応マニュアルの取扱について

参考資料1 重篤副作用疾患別対応マニュアル作成状況

(案)

資料 1-1

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬物性味覚障害

平成 23 年 月

厚生労働省

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

### ○日本口腔科学会マニュアル作成委員会

※天笠 光雄	東京医科歯科大学大学院顎顔面外科
白砂 兼光	広島大学大学院医歯薬総合研究科バイオデンティスト
金子 明寛	東海大学医学部外科系口腔外科
北川 善政	北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室
草間 幹夫	自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座
古郷 幹彦	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座口腔外科学第一教室
古澤 清文	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座

※委員長（敬称略）

### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬理学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 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
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
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

秋野 けい子 財団法人日本医薬情報センター理事  
飯島 正文 昭和大学病院院長・皮膚科教授  
池田 康夫 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授  
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 慶應義塾常任理事・薬学部教授  
金澤 實 埼玉医科大学呼吸器内科教授  
高杉 敬久 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名誉院長  
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長  
※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」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、患者および臨床現場の医師、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ご存知の副作用の概要、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、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出来ます。

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

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

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

### A. 患者の皆様へ



ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こる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およぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行ううえでも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡して下さい。

「甘い」、「塩からい」、「酸っぱい」、「苦い」などの味がわからないことを味覚障害といいます。何らかの薬を飲んだことによつて味覚障害がおこることがあり、高齢者に多くみられ、薬剤性味覚障害とよばれます。

もし、お薬を飲んで次のような症状がでた場合は医師あるいは薬剤師に相談してください。

「味を感じにくい」、「嫌な味がする」、「食べ物の味が変わった」  
「食事がおいしくなくなった」



## 1. 味覚障害とは？

味覚はおもに舌で感じます。また軟口蓋、咽頭の一部でも感じます。味覚障害の症状はさまざまで、部位的には舌の一部や片側が、また舌全体が味覚を感じないことがあります。その程度も濃い味でないと感じないもの(味覚減退)や、全く味を感じないもの(味覚脱出)があります。さらに、本来の味を異なった味に感じる(錯味)こともあります。

薬を飲んだことによっておこる薬剤性味覚障害では、全体的に味を感じなくなる、あるいは一部の味が低下する症状がよく見られます。原因となる薬には降圧薬、消化性潰瘍治療薬、抗うつ薬、抗菌薬、抗がん薬などがあります。亜鉛キレート作用のある薬や唾液分泌をおさえる薬に味覚障害が起こりやすいと考えられています。



## 2. 早期発見と早期対応のポイント

いろいろな薬剤を服用している高齢者では、発症に至る時間や症状も様々で、初期の症状を捉えることは困難なことがあります。味覚障害がみられる場合、薬を服用した後、多くは2～6週間で症状がでます。「味を感じにくい」、「食べ物の味が変わった」、「嫌な味がする」などの症状がみられたら、医師又は薬剤師に相談して下さい。「口が乾く、あるいは食事がおいしくない」などの症状も味覚障害の前ぶれかも知れません。

薬剤性味覚障害では、発症後できるだけ早期に原因となる薬物を中止または変更した方が、症状の改善が見られることが多いとされています。

※ 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出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

## 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

薬剤性味覚障害は高齢者に多く、複数の薬剤を服用しており、また発症までの時間や症状もまちまちで、初期の症状を捉えることは困難なことが多い。早期症状を含め、よく訴える症状に以下のようなものがある。

- ① 味（甘、塩、酸、苦）が感じにくい
- ② 食事が美味しくない
- ③ 食べ物の好みが変わった
- ④ 金属味や渋味など、嫌な味がする
- ⑤ 味のしないところがある
- ⑥ 口が渇く

#### (2) 副作用の好発時期

原因となりうる薬剤の服用後、直ぐに発症することもあるが、多くは約2週から6週間以内に味覚障害が起こる。服用中止後も長期にわたって症状が継続し、緩解するまで数か月を要することもある。

#### (3) 患者側のリスク因子

- ① 性：男女比は2：3の割合で、女性に多いとの報告<sup>1)</sup>があるが、その理由は不明である。
- ② 年齢：1980年代の我が国の報告では、味覚障害の好発年齢は50～60歳代にピークがあったが、最近では60歳以降の発症が多く、高齢者に多い疾患であることが認識されつつある<sup>2)</sup>。2003年の調査によると、我が国における味覚障害患者は年間24万人といわれ、その数は1990年の年間14万人から約1.8倍に増加している<sup>1)</sup>。その理由の一つとして、急激な高齢化社会を迎えていることが挙げられる。米国の調査<sup>4)</sup>でも味覚・嗅覚障害患者の約40%が65歳以上であり、同様の傾向が指摘されている。
- ③ 誘因となる疾患：精神神経疾患、循環器疾患、高血圧症、胃疾患、肝障害、腎障害、癌などの疾患を有する患者は薬剤性味覚障害を生じやすい。
- ④ 薬剤の種類の数：薬剤の中には味覚障害を直接、あるいは間接的に誘発するものも少なくない。多数の薬剤を服用している人は、よりリスクが高いといえる。
- ⑤ 薬剤の服用期間：発症リスクは薬剤の服用期間が長期にわたるほど、

服用量が増加するほど高くなる。

#### (4) 推定原因医薬品（味覚障害を引き起こす可能性の高い薬剤）

薬剤性味覚障害の中で、添付文書に口腔内苦味感が記されている薬剤を表1に示した<sup>5)</sup>。その中には催眠鎮静剤、精神神経用剤および循環器官用薬が多い。味覚障害・味覚異常が報告されており、添付文書に記載されている薬剤を表2に示した<sup>5)</sup>。味覚障害を起こす薬剤は多品目あり、口腔内苦味感が記されている薬剤と同様に循環器官用薬、催眠鎮静剤、精神神経用剤が多い。

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

味覚障害と薬剤との関連を明らかにする。薬剤の副作用欄に味覚障害が明記されている場合や、主訴や既往歴から原因薬剤の可能性が高い場合はその薬剤の休薬を検討する。早期に休薬することで症状の改善、回復に至ることが多い。原疾患治療のため、休薬が困難な場合は薬剤を変更する。休薬や薬剤の変更によっても、症状の回復が見られない場合は口腔外科や耳鼻咽喉科など味覚検査可能な専門医に紹介する。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

味覚障害の症状はその多くが自覚症状である。その症状は以下のように分類される。

- ① 味覚減退：「味が薄くなった、味を感じにくい」
- ② 味覚消失・無味症：「全く味がしない」
- ③ 解離性味覚障害：「甘みだけがわからない」
- ④ 異味症・錯味症：「しょう油が苦く感じる」
- ⑤ 悪味症：「何を食べても嫌な味になる」
- ⑥ 味覚過敏：「味が濃く感じる」
- ⑦ 自発性異常味覚：「口の中に何も無いのに苦みや渋みを感じる」
- ⑧ 片側性味覚障害：一側のみ味覚障害

薬物性味覚障害では、①味覚減退、④異味症・錯味症、⑦自発性異常味覚（苦味や渋味）などが多く、進行すると②味覚消失・無味症に至ることもある。

### (2) 他覚症状

薬剤性味覚障害において、明確な他覚症状はない。味覚検査、血液検査などによって、その症状を把握することはできるが、患者自身の主観的な訴えによるところが大きい。

### (3) 臨床検査

- ① 血液検査：血液一般検査(貧血の有無)、微量元素(亜鉛、銅、鉄)、ビタミンB<sub>12</sub>などの検査を行う。また、鑑別のために糖尿病、肝機能、腎機能などの検査も行う。
- ② 味覚機能検査法：味覚機能検査により味覚障害の診断および程度を評価するのに重要である。味覚機能検査には幾つかあるが、患者及び症状により使い分ける。現在、広く用いられるのはろ紙ディスク検査法および電気味覚検査法である。
  - ・ろ紙ディスク法 (filter-paper disc method; FPD method)：ろ紙ディスク検査法は「甘味」、「酸味」、「苦味」、「塩味」の4つの基本味を、具体的に蔗糖(甘味)、酒石酸(酸味)、塩酸キニーネ(苦味)、食塩(塩味)を含んだ液を直径5mmのろ紙ディスクに含ませ、舌表面に置き、味を判定させる。
  - ・全口腔法：ろ紙ディスク法と同様に味液を口腔に垂らして、口腔内全体で味覚の有無を測定する方法もある。高齢の方などには時間がかからない利点があるが、領域ごとの味覚機能を判定することはできない。欧米では比較的汎用されている。
  - ・電気味覚検査 (electrogustometry; EGM)：電気味覚計を使用し、陽極の直流電流で舌を刺激すると鉄くぎをなめたような金属味や酸味を感じるにより判定する(不関電極は被検者の頸部に装着)。
  - ・味覚の検査部位<sup>6)</sup>
    - a) 舌前方(2/3)：鼓索神経
    - b) 舌根部：舌咽神経
    - c) 軟口蓋：大錐体神経

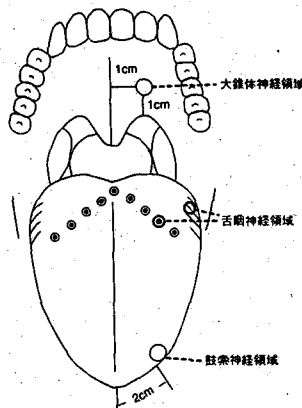


図 味覚検査部位

- ③ 唾液分泌検査：ガムテスト(正常値：10mL以上/10分)を行い、口腔乾燥症の参考とする。

### (4) 発症機序

味覚の生理的観点から、3つの味覚異常発症機序が考えられる。

- ① 味物質の運搬：まず、味物質を含む食物が唾液と混じり合い溶液となって、味蕾の先端の味孔の微絨毛に到達することが重要である。微絨毛に味覚受容体があり、ここで味物質が受容体と反応する。この段階は唾液が必須である。唾液分泌低下は唾液の溶解作用、抗菌・殺菌作用や保護作用も低下をきたすので、味孔内への細菌や食物残渣の侵入がおこり、味物質の味覚受容器への拡散を阻害する。唾液分泌を低下させる薬剤には、降圧薬、抗ヒスタミン薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬、精神安定薬などが挙げられる。
- ② 味覚受容器への影響：味蕾の機能低下や異常によるもので、舌苔、舌炎、放射線障害、薬剤の副作用、内分泌疾患、肝・腎障害などが関連している。鉄欠乏性貧血による平滑舌、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏によるHunter舌炎にみられる味覚障害はこれに含まれる。また、味覚障害の発症機序に、副腎皮質ステロイド、金属などの微量元素などの関与が示唆され<sup>7,8)</sup>、なかでも、必須微量元素の一つである亜鉛との関連性がよく検討されている<sup>9)</sup>。味覚障害をおこす可能性のある薬剤は200種類以上とされる。その発現機序は、薬剤の亜鉛に対するキレート作用、これに続発する亜鉛欠乏による味細胞のターンオーバーへの影響などが原因として指摘されている。
- ③ 神経伝達異常：味蕾から中枢への味覚伝達の異常で、ウイルス感染、悪性腫瘍、頭部外傷、外科手術、脳梗塞などが関連している。また、歯科での下顎孔の伝達麻酔による障害なども含まれる。

このなかで薬剤性味覚障害は、①と②の阻害が圧倒的に多く、③は少ない。

### 3. 副作用の判別基準(判別法)

すでに味覚障害の副作用が報告されている薬剤で味覚障害を生じた場合は、その薬剤が原因と考え、可能であれば、服用の中止などの処置をとるのが、常識的である。

薬剤性味覚障害と診断するためには、原因となる薬剤と味覚障害の間に明確な関係を示すことが必要である。発症が薬剤の使用を開始してからみられ、薬剤の中止によって症状が改善することが確認されて、初めて両者の因果関係が証明できる。実際にはこれを証明するのは困難なことが多い。

## 4. 判別が必要な疾患と判別法

味覚障害の原因別頻度については、薬物性味覚障害が最も多く(21.7%)、ついで、特発性(15.0%)、亜鉛欠乏性(14.5%)、心因性(10.7%)、さらに、嗅覚障害、全身疾患性、口腔疾患、末梢神経障害、中枢性神経障害による味覚障害などが報告されている<sup>2)</sup>。

以下、判別の必要な疾患について述べる。

- ① 特発性味覚障害：血清亜鉛値を含め諸検査が正常であり、原因や誘因が不明な味覚障害である。その大部分は食事性潜在性亜鉛欠乏症とされ、亜鉛製剤投与が有効な場合が多い。血清亜鉛値や各種の検査で味覚障害の原因となるような異常が見つからない場合に特発性と診断する。
- ② 亜鉛欠乏性味覚障害：血清亜鉛値の低下が証明され、かつ、それ以外に味覚障害の誘因や原因が明確でない症例である。味蕾には亜鉛が豊富に含まれており、亜鉛が欠乏すると、味蕾の味細胞の分化が遅延し、味覚受容体の感度の低下につながると考えられている。偏食、不規則な食習慣、食品添加物(ポリリン酸、フィチン酸、EDTA含有)などが原因となり、亜鉛の吸収を妨げたり、体内の亜鉛が排泄されることによると考えられている。診断は一般的には、血清亜鉛値は  $69 \mu\text{g/dl}$  以下を低値とする。
- ③ 心因性味覚障害：軽度のうつ病、仮面うつ病、転換ヒステリー、神経症、神経性食欲不振に伴い味覚障害を発症することがある。このような患者は心療内科等にコンサルトすることが望ましい。
- ④ 風味障害(嗅覚障害)：味覚障害を訴えるが、実際は嗅覚障害である症例がある。味覚機能に異常のない嗅覚・風味障害と味覚・嗅覚の両者の障害が合併することがある。原因として感冒罹患が最多である。ウイルス感染により嗅覚や味覚を司る神経が障害を受けることによる。感冒罹患後、直ちに味覚障害を自覚した場合にはこの可能性が極めて高い。
- ⑤ 全身性味覚障害：糖尿病、急性、慢性肝障害、腎不全、甲状腺機能低下、胃・腸切除などの患者で味覚障害が生じやすい。
- ⑥ 口腔粘膜疾患：カンジダ感染症、舌炎、舌苔、口腔乾燥により、味蕾の萎縮や味物質の味細胞への運搬が障害される。口腔粘膜疾患の診断特殊な舌炎として鉄欠乏性貧血、Hunter 舌炎がある。
- ⑦ 末梢神経障害：舌・咽頭部の悪性腫瘍手術、中耳や扁桃の手術、外傷、顔面神経麻痺(Bell 麻痺、Ramsay Hunt 症候群など)に伴い生ずる。
- ⑧ 中枢神経障害：脳梗塞、脳出血、脳腫瘍、頭部外傷、多発性硬化症、末梢神経障害などにより生ずる。
- ⑨ 放射線治療：放射線照射により味細胞障害、神経障害、唾液分泌障害、

循環不全が起こる。放射線照射 1~2 か月後がピークで、その後 1~2 年でかなり軽快化する。

上記①、②、⑤において亜鉛欠乏が直接的、間接的に関与しており全体の約 70%におよぶとされる。

## 5. 治療方法

治療の基本は、原因薬剤を特定し早期に中止することである。既に述べられているが味覚障害を起こすと考えられる薬剤の数は多い。複数の薬剤を投与されていることが多く、特定するのに困難を極めることもある。また循環器系薬剤などで中止が困難な場合もある。原疾患の専門医との連携が大事である。

味覚異常は人の感覚による判断であるため症状の経緯がわかりにくい。また急激な改善も期待しにくい。このことから、治療当初から改善には時間がかかることを説明しておく必要がある。さらに原因となる薬剤を投与される原疾患の重要性から原因薬剤が中止できない場合もあることを十分に説明しておかねばならない。

### 治療の要約

- ① 原因薬剤の中止・減量
- ② 亜鉛剤の補給(味蕾の再生促進を期待して補給)  
処方例) ポラプレジンク  $1.0 \text{g/日}$  (保険適用外)  
処方例) 硫酸亜鉛  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (試薬。亜鉛量  $23\text{mg}$ ) を 3 回/日、など
- ③ 口腔乾燥の治療・唾液流出の促進、口腔の湿潤を保ち、唾液分泌を促進する。  
処方例) 人工唾液  
処方例) 麦門冬湯  $9.0 \text{g/日}$  など
- ④ 口腔清掃とケア、  
含嗽、衛生不良な不適合な義歯などの修理または再制作

薬剤性味覚障害の治療法としては、上記①、②の治療法の重要度が高い。必要に応じて③、④を行う。さらに鉄剤、ビタミン剤、漢方薬なども有効なことがある。なお、原疾患に注意しながら治療を行う。

## 6. 典型的な症例概要

### 症例-1) : 50歳代、女性

【家族歴・既往歴】特記事項無し

【現病歴】右下顎臼歯部のインプラント治療を受けていたときに、同部に触れる舌縁部に口内炎が出現し、担当医からデキサメタゾン軟膏の処方を受けた。軟膏塗布を開始したところ2~3日後より味覚障害が出現し、甘いもの以外は感じなくなってしまった。口内炎が1週くらいで軽快したので、軟膏塗布を中止したところ、5~10日くらいで徐々に味覚障害が軽快化した。しかし、その後も、同様に口内炎が出現し、同じデキサメタゾン軟膏を塗布したところ、再度味覚障害が生じた。そのため歯科医に相談したところ、使用しないように指示され、使用を中止したところ、味覚が回復した。

【臨床診断】デキサメタゾン軟膏による味覚障害

【経過】それ以降、口内炎が出現しても同軟膏の使用はやめ、アズレン軟膏を使用しているが、味覚障害は出現しない。

### 症例-2) : 60歳代、男性

【家族歴】特記事項無し

【既往歴】10数年前に椎間板ヘルニアにて安静目的で3週間入院した。その後、左側下肢のしびれが残ったが、水泳、ウォーキングにて3年後には日常生活に支障のない程度に軽快化した。春先に花粉症様の症状が数年前からあったが、検査、治療を受けることはなかった。

【嗜好飲食物】喫煙歴無し、飲酒歴としてはおよそ40年間ほぼ毎日飲酒。

【現病歴】半年ほど前から白色の痰と咳に悩まされ続けていた。同様の症状は数年来あり、通常は、夏になる頃には咳も痰も軽快化していたが、今回は夏になっても咳、痰は持続していた。患者は結核と肺がんを心配し、呼吸器内科に受診した。CT検査、結核菌検査、血液検査、アレルギー検査、呼吸機能検査などを行い、肺結核と肺がんは否定された。アレルギー検査では、スギ、ヒノキ、ガに陽性、カモガヤ、ブタクサ、ヤケヒョウヒダニ(ダニ1)、ハウスダストに偽陽性の反応がでた。気管支喘息および花粉症と診断された。サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル(吸入剤)とモンテルカストナトリウム錠10mg(内服)が処方された。2種の薬の服用開始3日後頃より、徐々に口腔内に苦味感が出現し、さらに数日後には、どの食事でも苦味感を感じるようになり、食事が美味しくなくなった。

【臨床診断】薬剤による味覚障害の疑い

【処置及び経過】担当の内科医に味覚異常を訴えたところ、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル(吸入剤)を中

止し、シクレソニド吸入剤が処方された。モンテルカストナトリウム錠10mgの服用は継続された。サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル(吸入剤)中止後4~5日頃から苦味感がやや減少し、7~10日後には味覚異常をほとんど感じなくなった。特にアレルギー検査は行わなかったが、上記症状および経過からサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル(吸入剤)吸入による味覚障害と診断された。

## 7. 引用文献・資料

- 1) 坂本平守, 藤崎昇, 岡田博文編: 当科における味覚外来の現状. 耳鼻臨 補 28: 86, 1988.
- 2) Hamada N, Endo S, Tomita H: Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distribution. Acta Otolaryngol (Suppl) 546: 7-15, 2002.
- 3) Ikeda M, Aiba T, Ikui A, Inokuchi A, Kuroh Y, Sakagami M, Takeda N, Tomita H: Taste disorders; A survey on examination methods, and treatments used in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) 125: 1203-10, 2005.
- 4) Hoffman H, Ishii EK, MacTurk RH: Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 Disability Supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). Ann N Y Acad Sci 855: 716-22, 1988.
- 5) 日本医薬品集 2009年版, じほう. 東京, 2008.
- 6) 池田 稔: 味覚障害診療の手引き. 第2版, 金原出版, 東京, 2008.
- 7) Henkin RI, Gill JR Jr, Bartter FC: Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J Clin Invest 42: 727-35, 1963.
- 8) 生井明浩: 微量元素の測定 - 亜鉛, 銅, 鉄 - 第1版 文光堂 106-9, 2003.
- 9) Henkin RI, Bradley DF: Hypogeusia corrected by Ni<sup>++</sup> and Zn<sup>++</sup>. Life Sci 9, 701-9, 1970.

表 1. 添付文書に口腔内苦味の記載がある薬剤<sup>5)</sup>

薬効分類	一般名
催眠鎮静剤・抗不安剤	
睡眠剤	エスタゾラム
睡眠および麻酔導入剤	フルニトラゼパム
ベンゾジアゼピン系持続性心身安定剤	フルトラゼパム
解熱鎮痛剤	
インドール酢酸系消炎鎮痛剤	プログルメタシンマレイン酸塩
オキシカム系消炎鎮痛剤	ロルノキシカム
抗パーキンソン剤	
ドパミン作動性抗パーキンソン剤	プラミキベソール塩酸水和物
精神神経用剤	
ブチロフェノン系統合失調症治療薬	ピバンペロン塩酸塩
抗うつ剤	ドスレピン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	フルボキサミンマレイン酸塩
四環系抗うつ剤	マプロチリン塩酸塩
その他の中枢神経用剤	
食欲抑制薬	マジンドール
鎮けい剤	
筋緊張緩和剤	チザニジン塩酸塩
眼科用剤	
炭酸脱水酵素阻害剤	ドルゾラミド塩酸塩
複合性抗生物質製剤	クロラムフェニコール・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
耳鼻科用剤	
抗炎症・血管収縮剤	塩酸テトラヒドロソリン・プレドニゾン
鎮暈剤	ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン
循環器官用薬	
循環器官用薬	ドカルパミン
不整脈用剤	
不整脈治療剤	ピルメノール塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩
血圧降下剤	
中枢性鎮咳剤 $\alpha$ 2刺激剤	グアナベンズ酢酸塩
ACE阻害剤	ペリンドプリルエルブミン

心・腎疾患治療剤	
心・腎疾患治療剤	ジラゼブ塩酸塩水和物
高コレステロール血症治療薬	コレステミド
気管支収縮抑制剤	
気管支収縮抑制剤	オキシトロピウム臭化物
その他のに尿生殖器官用薬	
選択的 $\alpha$ 1遮断剤	シロドシン
有機リン中毒解毒剤	プラリドキシムヨウ化物
放射性医薬品	ヘキサキス(2-メトキシイソピチルイソニトル)テクネチウム( <sup>99m</sup> Tc)
抗生物質	
リンコマイシン系抗生物質	クリンダマイシン

表 2. 添付文書に味覚障害・味覚異常記載がある薬剤<sup>5)</sup>

薬効分類	一般名
催眠鎮静剤・抗不安剤	
ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤	トリアゾラム
ベンゾジアゼピン系持続性心身安定剤	ロフラゼブ酸エチル
ベンゾジアゼピン系睡眠障害改善剤	クアゼパム
抗てんかん剤	
抗てんかん剤	トピラマート
向精神作用性てんかん・躁状態治療剤	カルバマゼピン
解熱鎮痛剤	
疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)	アクタリット
フェニル酢酸系消炎鎮痛剤	ジクロフェナクナトリウム
インドール酢酸系消炎鎮痛剤	エトドラク、インドメタシン、プログルメタシンマレイン酸塩
イソキサゾール系消炎鎮痛剤	モフェゾラク
非ステロイド性消炎鎮痛剤	メロキシカム、スリンダク
フェニルプロピオン酸系解熱消炎鎮痛剤	イブプロフェン
チオフェン酢酸系消炎鎮痛剤	チアプロフェン酸
慢性関節リウマチ治療剤	ロベンザリット二ナトリウム
フェニルプロピオン酸系消炎鎮痛剤	アルミノプロフェン
興奮剤・覚せい剤	
アンフェタミン系覚醒剤	メタンフェタミン塩酸塩

抗パーキンソン剤	
パーキンソニズム治療剤	レボドパ・カルビドパ水和物
抗パーキンソン剤	ペルゴリドメシル酸塩、セレギリン塩酸塩、レボドパ
末梢COMT阻害剤	エンタカポン
精神神経用剤	
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)	ミルナシبران塩酸塩
三環系抗うつ剤	アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン
三環系情動調整剤	ノルトリプチリン塩酸塩
四環系抗うつ剤	マプロチリン塩酸塩
抗うつ剤	トリミプラミンマレイン酸塩
抗うつ剤・遺尿症治療剤	イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩
トリアソロピリジン系抗うつ剤	トラゾドン塩酸塩
抗精神病薬	クエチアピンフマル酸塩
チエピン系統合失調症治療剤	ゾテピン
その他の中枢神経用剤	
筋萎縮性側索硬化症用剤	リルゾール
末梢神経系用薬	
末梢性筋弛緩・悪性症候群治療剤	ダントロレンナトリウム水和物
鎮けい剤	
抗痙縮GABA誘導体	バクロフェン
眼科用剤	
レーザー術後眼圧上昇防止剤	アブラクロニジン塩酸塩
炭酸脱水酵素阻害剤	ブリンゾラミド
耳鼻科用剤	
イミダゾリン系血管収縮剤	トラマゾリン塩酸塩
循環器官用薬	
不整脈用剤	
不整脈治療剤	アミオダロン塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩
短時間作用型β1遮断剤	エスモロール塩酸塩
不整脈治療・糖尿病性神経障害治療剤	メキシレチン塩酸塩
利尿剤	
ループ利尿剤	フロセミド

炭酸脱水酵素抑制剤	アセタゾラミド
血圧降下剤	
選択的アルドステロンブロッカー	エブレレノン
ACE阻害剤	ペリンドプリルエルブミン、カプトプリル、ベナゼプリル塩酸塩、アラセプリル、キナプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、エナラプリルマレイン酸、リシノプリル水和物
長時間作用型アンジオテンシン-II受容体拮抗剤	イルベサルタン
持続性ARB利尿薬合剤	ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド
アンジオテンシン-II受容体拮抗剤	ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤	シルニジピン、マニジピン塩酸塩
血管拡張性β1遮断薬	セリプロロール塩酸塩
β遮断剤	カルテオロール塩酸塩、ニブラジロール
β1遮断剤	メプロロール酒石酸塩
選択的AT1受容体遮断剤	バルサルタン
血管収縮剤	
5-HT1B1D受容体作動型片頭痛治療剤	リザトリプタン安息香酸塩
血管拡張剤	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤	アムロジピンベシル酸塩
循環機能改善剤	トラピジル
高脂血症用剤	
HMG-CoA還元酵素阻害剤	アトルバスタチンカルシウム水和物、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム
高脂血症治療剤	フェノフィブラート、ベザフィブラート
その他の循環器官用薬	
ホスホジエステラーゼ5阻害薬	シルデナフィルクエン酸塩
鎮咳剤	
中枢性鎮咳剤	クロフェダノール塩酸塩
去たん剤	
気道分泌細胞正常化剤	フドステイン
気管支拡張剤	
長期間作用型吸入気管支拡張剤	チオトロピウム臭化物水和物
その他の呼吸器官用薬	

副腎皮質ホルモン	フルチカゾンプロピオン酸エステル
長時間作動型気管支拡張β2刺激剤 吸入ステロイド配合剤	サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸 エステル
吸入ステロイド剤	シクレソニド
止瀉剤	
止瀉剤	塩酸ロペラミド
消化性潰瘍剤	
プロトンポンプインヒビター	ラベプラゾールナトリウム、ランソプラゾール、オメプラゾ ール
胃炎・胃潰瘍治療剤	レバミピド
H2受容体拮抗剤	ファモチジン
その他の消化器官用薬	
緑内障治療剤、口腔乾燥症状改善剤	ピロカルピン塩酸塩
人工唾液	リン酸一水素カリウム・無機塩類配合剤
口内用軟膏	クロルヘキシジン塩酸塩・ジフェンヒドラミン配合剤
口腔乾燥症状改善薬	セビメリン塩酸塩水和物
消化管運動促進剤	モサプリドクエン酸塩水和物
抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤	インフリキシマブ(遺伝子組換え)
ホルモン剤	
抗甲状腺剤	チアマゾール、プロピルチオウラシル
副腎皮質ホルモン	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、トリアムシノロンア セトニド
その他のホルモン剤	
エチステロン誘導体	ダナゾール
視床下部ホルモンGnRH誘導体	ブセレリン酢酸塩
LH-RH誘導体	リユープロレリン酢酸塩
副腎皮質ホルモン合成阻害剤	ミタン
その他の泌尿生殖器官用薬	
過活動膀胱治療剤	コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン、酒石酸トルテ ロジン
尿失禁・頻尿治療剤	プロピペリン塩酸塩
α1遮断剤	タムスロシン塩酸塩
排尿障害改善剤	ナフトピジル
歯科口腔用薬	
歯科用包帯剤	酸化亜鉛・チオウジ油
ビタミン剤	

角化症治療芳香族テトラエン誘導体	エトレチナート
無機質製剤	
ヨウ素剤	ヨウ化カリウム
止血剤	
静脈瘤硬化剤	ポリドカノール
5-HT2ブロッカー	サルボグレラート塩酸塩
抗血小板剤	シロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、硫酸クロピドグレ ル
プロスタグランジンE1誘導体	リマプロスト アルファデクス
人工透析用剤	
腹膜透析用剤	腹膜透析液
肝臓疾患用剤	
代謝改善解毒剤・シスチン尿症治療剤	チオプロニン
解毒剤	
抗薬酸代謝拮抗剤	ホリナートカルシウム
イホスファミド・シクロホスファミド泌尿器 系障害発現抑制剤	メスナ
活性型葉酸製剤	レボホリナートカルシウム
リウマチ・ウイルソン病治療・金属解毒 剤	ペニシラミン
習慣性中毒用剤	
酒量抑制剤	シアナミド
痛風剤	
キサンチンオキシダーゼ阻害剤・高尿 酸血症治療剤	アロプリノール
酵素製剤	
α-ガラクトシダーゼ酵素製剤	アガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)
糖尿病薬	
ビッグアナイド系血糖降下剤	メトホルミン塩酸塩
速効型食後血糖降下剤	ナテグリニド
α-グルコシダーゼ阻害・食後過血糖改 善剤	ボグリボース、アカルボース
他に分類されない代謝性医薬品	
免疫抑制剤	タクロリムス水和物
薬酸代謝拮抗剤・抗リウマチ剤	メトトレキサート
完全ヒト型可溶性TNFαLTαレセプタ ー製剤	エタネルセプト(遺伝子組換え)



ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体	アダリムマブ(遺伝子組換え)
ビスホスホネート系骨吸収抑制剤	ゾレドロン酸水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、アレドロン酸ナトリウム水和物
核酸合成阻害イミダゾール系免疫抑制剤	ミノリジン
高インスリン血症性低血糖症治療剤	ジアソキッド
二次性副甲状腺機能亢進症治療剤	シナカルセト塩酸塩
抗リウマチ剤	レフルノミド
イソフラボン系骨粗鬆症治療剤	イブリフラボン
腫瘍薬	
前立腺癌治療剤	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物
ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤	シクロホスファミド水和物
造血幹細胞移植前処置・抗多発性骨髄腫アルキル化剤	メルファラン
抗悪性腫瘍剤	テモソロミド、テガフルム・ギメラシル・オテラシルカリウム、ネララピン、カベシタピン、フルダラビンリン酸エステル、ピンクリスチン硫酸塩、パクリタキセル、ビンデシン硫酸塩、エトポシド、ソブゾキサソ、オキサリプラチン、ボルテゾミブ
アルキル化剤	ブスルファン
抗悪性腫瘍フルオロウラシルプロドラッグ	ドキシフルリジン
代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	ゲムシタピン塩酸塩、ペメトレキセドナトリウム水和物、カルモフル
抗悪性腫瘍代謝拮抗性剤	フルオロウラシル
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	塩酸ピラルビシン、ドキシソルピシン塩酸塩、ミトキサントロン塩酸塩
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体	ゲムツズマブオソガマイシン(遺伝子組換え)
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤	ビノレルビン酒石酸塩、ピンプラスチン硫酸塩
タキソイド系抗悪性腫瘍剤	ドセタキセル水和物
I型DNAトポイソメラーゼ阻害型抗悪性腫瘍剤	イリノテカン塩酸塩水和物
抗HER2ヒトモノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
非ステロイド性アロマターゼ阻害剤	ファドロゾール塩酸塩水和物
三酸化ヒ素製剤	三酸化ヒ素

非ステロイド性抗アンドロゲン剤	フルタミド
抗悪性腫瘍・キナーゼ阻害剤	スニチニブリンゴ酸塩
抗悪性腫瘍白金錯化合物	カルボプラチン、ネダプラチン、シスプラチン
アロマターゼ阻害・閉経後乳癌治療剤	エキセメスタン、レトロゾール
抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼインヒビター)	イマチニブメシル酸塩
抗VEGFヒトモノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤	ベバシズマブ(遺伝子組換え)
抗悪性腫瘍・上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤	エルロチニブ塩酸塩
外用殺菌消毒剤、経皮的エタノール注入療法用剤	無水エタノール
放射性医薬品	
放射性医薬品・心疾患診断薬	15-(4-ヨードフェニル)-3(R, S)-メチルペンタデカン酸(123I)注射液
アレルギー薬	
フェノチアジン系抗ヒスタミン剤	メキタジン
抗リウマチ剤	ブシラミン
RA寛解導入剤	オーラノフィン
アレルギー性疾患治療剤	オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、アゼラスチン塩酸塩、スプラタストシル酸塩
持続性選択H1受容体拮抗剤	エバステン、ロラタジン、セチリジン塩酸塩
ロイコトリエン受容体拮抗剤	ブランルカスト水和物
トロンボキササンA2受容体拮抗剤	セラトログラスト
ロイコトリエン受容体拮抗・気管支喘息治療剤	ザフィレルカスト
プロスタグランジンD2・トロンボキササンA2受容体拮抗剤	ラマトロバン
抗生物質	
カルバペネム系抗生物質	注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム
セフェム系抗生物質	セフピロム硫酸塩、セフェピム塩酸塩水和物、セフォジムナトリウム
セファロスポリン系抗生物質	セフトアジジム水和物
合成ペニシリン製剤	アモキシシリン水和物
ケトライド系抗生物質	テリスロマイシン
15員環マクロライド系抗生物質	アジスロマイシン水和物
酸安定性マクロライド系抗生物質	ロキシスロマイシン

マクロライド系抗生物質	クラリスロマイシン
テトラサイクリン系抗生物質	ミノサイクリン塩酸塩
抗菌剤	
ニューキノロン系抗菌剤	オフロキサシン、ガテフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物、シプロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物、エノキサシン水和物
オキサゾリジノン系合成抗菌剤	リネゾリド
抗真菌剤	
深在性真菌症治療剤	ポリコナゾール
抗糸状菌性抗生物質	グリセオフルビン
ポリエンマクロライド系真菌症治療剤	アムホテリシンB
その他の抗生物質	
ヘリコバクター・ピロリ除菌用組み合わせ剤	ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン
サルファ剤	
潰瘍性大腸炎治療・抗リウマチ剤	サラゾスルファピリジン
抗菌ハンセン病剤	
ハンセン病治療剤	クロファジミン
抗ウイルス剤	
抗ウイルス剤	アシクロビル、リバビリン
抗ウイルス・HIV逆転写酵素阻害剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、デラベルジンメシル酸塩、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン
HIV-1逆転写酵素阻害剤	ネビラピン
抗ウイルス・DNAポリメラーゼ阻害剤	ホスカルネットナトリウム水和物、ガンシクロビル
抗ウイルス・HIVプロテアーゼ阻害剤	インジナビル硫酸塩エタノール付加物、アタナザビル硫酸塩、リトナビル
抗サイトメガロウイルス化学療法剤	バルガンシクロビル塩酸塩
抗インフルエンザウイルス剤	ザナミビル水和物
抗ウイルス化学療法剤	ロピナビル・リトナビル、エファピレンツ、エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ジドブジン・ラミブジン
HIVプロテアーゼ阻害剤	サキナビルメシル酸塩
抗真菌剤	
トリアゾール系抗真菌剤	フルコナゾール、イトラコナゾール
フルコナゾールプロドラッグ	ホスフルコナゾール

フェネチルイミダゾール系抗真菌剤	ミコナゾール
アリルアミン系抗真菌剤	テルビナフィン塩酸塩
血液製剤類	
遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子	ルリオクトコグアルファ(遺伝子組換え)
その他の生物学的製剤	
天然型インターフェロン- $\alpha$ 製剤	インターフェロンアルファ(NAMALWA)
遺伝子組換え型インターフェロン	インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)、インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)
ペグインターフェロンアルファ-2a製剤	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
ペグインターフェロンアルファ-2b製剤	ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
天然型インターフェロン	インターフェロンアルファ(BALL-1)、インターフェロンベータ
抗原虫薬	
カリニ肺炎治療剤	ペンタミジンイセチオン酸塩
抗トリコモナス剤	メトロニダゾール
診断用薬	
非イオン性造影剤	イオベルソール、イオメプロール
非イオン性尿路・血管造影剤	イオプロミド
MRI用肝臓造影剤	ガドキセト酸ナトリウム
MRI用造影剤	ガドテリドール
その他の医薬品	
禁煙補助剤	ニコチン
$\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬	バレニクリン酒石酸塩
心臓疾患診断補助剤	アデノシン
麻薬	
癌疼痛治療剤	オキシコドン塩酸塩水和物

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。

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. 12.0 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20年度	味覚異常	塩酸テルビナフィン	2	
		塩酸エピルピシン	2	
		ベバシズマブ	2	
		カンデサルタンシレキセチル	2	
		塩酸エルロチニブ	2	
		リネゾリド	1	
		メチルドパ	1	
		ペグインターフェロン アルファ-2a	1	
		シクレソニド	1	
		ラベプラゾールナトリウム	1	
		シスプラチン	1	
		塩酸イミダプリル	1	
		シンバスタチン	1	
		キシナホ酸サルメテロール・プロピオン酸フルチカゾン	1	
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	1	
		ラタノプロスト	1	
		ニコチン	1	
		リセドロン酸ナトリウム水和物	1	
		カルバマゼピン	1	
		リンゴ酸スニチニブ	1	
		アジスロマイシン水和物	1	
		ゲフィチニブ	1	
		ブリンゾラミド	1	
		パクリタキセル	1	
		BCG膀胱内用 (コンノート株)	1	
		プラバスタチンナトリウム	1	
		合計		31

平成20年度	味覚消失	ブシラミン	1
		クラリスロマイシン	1
		合計	2
平成21年度	味覚異常	メシル酸イマチニブ	2
		ダサチニブ水和物	2
		塩酸アゼラスチン	1
		バルサルタン	1
		A型インフルエンザHAワクチン	1
		キシナホ酸サルメテロール・プロピオン酸フルチカゾン	1
		ベメトレキセドナトリウム水和物	1
		クラリスロマイシン	1
		塩酸シプロフロキサシン	1
		ザナミビル水和物	1
		ネララビン	1
		ゾピクロン	1
		フルオロウラシル	1
		ポリコナゾール	1
		アロプリノール	1
	アジスロマイシン水和物	1	
	リネゾリド	1	
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	1	
	塩酸エピルピシン	1	
	デュタステリド	1	
	塩酸テルビナフィン	1	
	トシル酸ソラフェニブ	1	
	トシル酸ラパチニブ水和物	1	
	合計	25	
	平成21年度	味覚消失	レボフロキサシン
塩酸オロパタジン			1
ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド			1
タクロリムス水和物			1
グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤			1
マレイン酸クロルフェニラミン	1		
合計	6		

※ 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/) また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 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「味覚障害」に関連するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) には、「味覚および嗅覚障害 (SMQ)」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、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。

○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 味覚欠如	Taste absent
--	--------------

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 味覚異常	Dysgeusia
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) にんにく味 異味感 塩味 甘味 金属味 苦味 苦味塩味 後味 錯味 酸味 胆汁味 味覚障害 味覚倒錯 味覚変化	Taste garlic Taste peculiar Taste salty Taste sweet Taste metallic Taste bitter Taste bitter-salty After taste Parageusia Taste sour Bilious taste Taste disturbance Taste perversion Taste alteration
○PT : 基本語 (Preferred Term) 味覚過敏	Hypergeusia
○PT : 基本語 (Preferred Term) 味覚検査異常	Gustometry abnormal
○PT : 基本語 (Preferred Term) 味覚減退	Hypogeusia
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 味覚低下	Taste diminished
○PT : 基本語 (Preferred Term) 味覚消失	Ageusia

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

低血糖

平成23年 月  
厚生労働省

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

## ○社団法人日本糖尿病学会マニュアル作成委員会

渥美 義仁 東京都済生会中央病院副院長  
佐倉 宏 東京女子医科大学糖尿病センター准教授  
西村 理明 東京慈恵会医科大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科講師  
綿田 裕孝 順天堂大学医学部内科学代謝内分泌学准教授

(敬称略)

## ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐  
井尻 好雄 大阪薬科大学臨床薬学教室准教授  
大嶋 繁 城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授  
小川 雅史 大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授  
大濱 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  
後藤 伸之 名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授  
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  
鈴木 義彦 国立病院機構東京医療センター薬剤科長  
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

秋野 けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島 正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
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	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉 敬久	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名誉院長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※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、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る。

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

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、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「健康被害救済制度」に掲載されている。

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

英語名 : Hypoglycemia

## A. 患者の皆様へ



ここで紹介している副作用は、インスリン注射をしているか、経口糖尿病薬の服用している場合を除けば稀なものであり、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、当てはまる症状がある場合は、医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液中のブドウ糖濃度が低くなった状態である「低血糖」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。インスリン注射をしているか、経口糖尿病治療薬を服用している場合に多くみられます。すでに医師・薬剤師などから説明のあった低血糖への対応をとってください。

一方、そのお薬を服用していても、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。

「冷や汗がでる、気持ちが悪くなる、急に強い空腹感をおぼえる、寒気がする、動悸がする、手足がふるえる、目がちらつく、ふらつく、力のぬけた感じがする、頭が痛い、ぼんやりする、目の前が真っ暗になって倒れそうになる」などの症状が急に出現したり持続したりするが、食事をとると改善する場合

また、ご家族の方も、患者さんに前に書いたような症状がみられたり、「ボーッとしている、うとうとしている、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとる、わけのわからないことを言う、ろれつが回らない、意識がなくなる、けいれんを起こす」などに気づいた場合には、薬の副作用の可能性があるので、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

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

## 1. 低血糖とは？

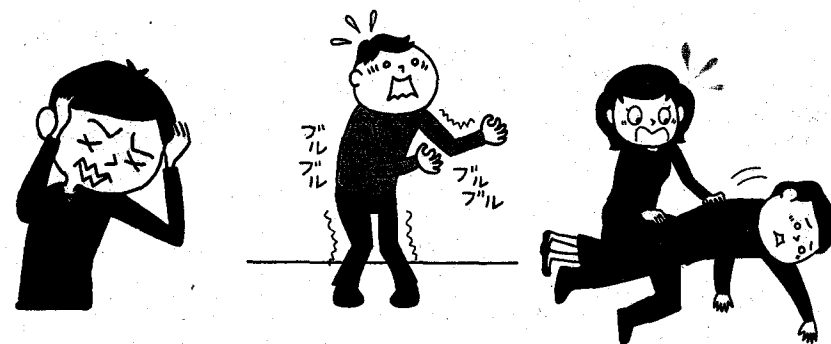
低血糖とは、血液中のブドウ糖濃度（血糖値）が低くなった状態です。血糖値は、健常人では空腹時でも 70mg/dL より低下することはほとんどありません。血糖値が 60 - 70mg/dL 未満になると、「冷や汗がでる、気持ちが悪くなる、急に強い空腹感をおぼえる、寒気がする、動悸がする、手足がふるえる、目がちらつく、ふらつく、力のぬけた感じがする、頭が痛い」などの症状が出現します。これは低血糖に対して血糖を上昇する働きのあるアドレナリンやグルカゴンが分泌されるために生じる症状で、交感神経症状と呼ばれます。さらに血糖値が 30mg/dL 未満になると、「ぼんやりする、ボーッとしている、うとうとしている、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとる、わけのわからないことを言う、ろれつが回らない、目の前が真っ暗になって倒れそうになる、意識がなくなる、けいれんを起こす」などの症状が出現することもあります。高年齢者では認知症と間違われる場合もあります。このような場合は周りにいる人が吸収の早い糖分やブドウ糖を食べさせてください。あらかじめ家族の方に対してグルカゴンの注射を打つように指示されている場合は、そのようにしてください。症状が良くならない場合や、意識障害があって糖分を口から摂ることができない場合には、すぐに主治医と連絡をとり受診して下さい。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

低血糖は、糖尿病のお薬だけでなく、抗不整脈薬などを服用した場合でも起こることがあります。本マニュアルを参考に早期の発見と早期の対応をこころがけてください。

低血糖は、早朝空腹時、昼食前、夕食前、就寝時、とくに食事の時刻が遅れたときにみられることが多いです。また、食事とは関係なく、運動量が多すぎたときにも起こりやすくなります。通常は、「冷や汗がでる、気持ちが悪くなる、急に強い空腹感をおぼえる、寒気がする、動悸がする、手足がふるえる、目がちらつく、ふらつく、力のぬけた感じがする、頭が痛い」などの症状を自覚することが多いです。このような場合、すぐに吸収の速い糖分（砂

糖や砂糖を多く含むジュースなど）を摂取すれば通常 5 分以内に症状は改善します。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用している場合には必ずブドウ糖を摂取してください。一旦低血糖症状が改善しても 30 分ほどで再度低血糖が起こる場合もありますので注意してください。一方、低血糖を繰り返している場合や乳幼児・高齢者では、上記のような症状を自覚しないで、いきなり「ぼんやりする、ボーッとしている、うとうとしている、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとる、わけのわからないことを言う、ろれつが回らない、目の前が真っ暗になって倒れそうになる、意識がなくなる、けいれんを起こす」などの症状が出現することもあります。高年齢者では認知症と間違われる場合もあります。このような場合は周りにいる人が吸収の早い糖分やブドウ糖を食べさせてください。あらかじめ家族の方に対してグルカゴンの注射を打つように指示されている場合は、そのようにしてください。症状が良くならない場合や、意識障害があって糖分を口から摂ることができない場合には、すぐに主治医と連絡をとり受診して下さい。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、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「健康被害救済制度」に掲載されています。 (<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

インスリン製剤や経口糖尿病治療薬を使って治療している場合は常に低血糖の可能性を念頭において、血糖値を速やかに測定して対応する必要がある。通常、血糖値が 60 - 70mg/dL 未満になると自律神経症状を自覚するが、低血糖を繰り返している場合や乳幼児・高齢者では自覚症状があらわれない場合も多い。血糖値が 30mg/dL 未満になると中枢神経系症状があらわれる。このような状況が数時間以上続くと脳の重大な後遺症や生命の危険が生じることがある。

低血糖が疑われる場合は簡易血糖測定器を用いて速やかに血糖を測定して診断し、治療を開始することが重要である。

#### (1) インスリンによる低血糖

インスリン治療を行っているほとんどの症例は低血糖を経験している。とくに、インスリンの血中濃度がピークとなる時間帯、各食前の空腹時、深夜から早朝、運動をしている最中あるいはその後、入浴後などに起こりやすい。低血糖の発症頻度は軽症低血糖が 30 - 50%/年、意識障害がおきて第三者の助けが必要な重症低血糖が 1 - 6%/年である。内因性のインスリン分泌能が枯渇しているか著しく欠乏している症例、血糖自己測定などによる自己管理が十分にできていない症例、厳格な血糖コントロールを達成している症例などに低血糖の頻度は高い。しかし、軽症低血糖の範囲内、つまり低血糖を自覚し正しく対処できるならばほとんど危険はない。しかし、重症低血糖は可能な限り起こらないようにすべきである。

医療関係者やインスリン治療を行っている患者の家族などで、稀に隠れてインスリンを注射して低血糖を起こす例があり、詐病性低血糖 factitious hypoglycemia と呼ばれる。

#### (2) 経口糖尿病治療薬 (GLP-1 受容体作動薬を含む) による低血糖

経口糖尿病治療薬による低血糖はインスリン治療に比べれば頻度が少ないものの、常に危険性があることを念頭に置きながら診療を行う必要がある。経口糖尿病治療薬の中では、スルホニル尿素薬が低血糖を起こしやすい。また、速効型インスリン分泌促進薬による低血糖も稀ではない。ピグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬は単独投与では低血糖は起こりにくい、スルホニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬と併用投与すると低血糖を起こしやすくなる。2 種類以上の経口糖尿病治療薬の併用やインスリンと経口糖尿病治療薬の併用を行っている場合は低血糖の頻度は増加する。

#### (3) その他の薬物による低血糖

糖尿病治療薬でなくても、一部の抗不整脈薬やキノロン系の抗菌薬でも起こることが知られている。

コハク酸シベンゾリンなどの一部の抗不整脈薬はスルホニル尿素薬と同様に、膵 $\beta$ 細胞ATP 感受性 $K^+$ チャネルを閉鎖し、インスリン分泌を促進して低血糖を引き起こす。コハク酸シベンゾリンの治療域は70 - 250 ng/mL であり、治療域血中濃度でも低血糖を生じることがあるが、高齢者や腎機能低下症例などでは中毒域濃度になって、低血糖が生じやすい。

ガチフロキサシンやレボフロキサシンなどのニューキノロン系の抗菌薬は、膵 $\beta$ 細胞ATP 感受性 $K^+$ チャネルを閉鎖し、インスリン分泌を促進して低血糖を引き起こす。また、末梢組織でのインスリン感受性亢進作用も低血糖の要因と考えられている。高齢者や腎機能低下症例に低血糖を生じやすい。

#### (4) 患者側のリスク因子

- ① インスリン注射や低血糖についての知識不足
- ② インスリン注射量の誤り
- ③ 血管内へのインスリン注射
- ④ インスリン抗体
- ⑤ インスリン分泌が枯渇 (1 型糖尿病など)
- ⑥ 食欲低下・嘔吐・下痢などのシックデイ

- ⑦ 食事の遅れや非摂食
- ⑧ 食事・運動療法を開始して間もない
- ⑨ 中等度以上の強度の運動後
- ⑩ アルコール多量摂取
- ⑪ 中等度以上の肝機能障害
- ⑫ 中等度以上の腎機能障害
- ⑬ 慢性膵炎など膵外分泌疾患
- ⑭ 自律神経障害
- ⑮ 胃切除術後
- ⑯ 高齢者

などがあげられる（ただし、① - ④はインスリン治療を行っている場合のみ）

#### (5) 投薬上のリスク因子

インスリンや経口糖尿病治療薬は投薬量が過剰であると低血糖となり、逆に投薬量が不足すると高血糖になる。過剰量と不足量の幅が狭く、患者の状態によっても適切な投薬量の変動する。このように、インスリンや経口糖尿病治療薬はいわゆる匙加減が非常に難しい。したがって、インスリンや経口糖尿病治療薬を投薬している場合は常に低血糖のリスクがあると考えべきである。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

低血糖の症状は、交感神経症状によるものと、中枢神経系症状の二つに大別され、一般に血糖が急速に低下する場合は主として前者による症状がみられる。通常、中枢神経系の機能低下による症状が現れる前に、交感神経刺激作用による症状が認められるために、前駆症状（または警告症状）とも呼ばれる。

交感神経症状：ふらつき、めまい、空腹感、無気力、脱力感、だるさ、生あくび、いらだち、手足のふるえ、動悸

中枢神経症状：眼のかすみ、複視、頭痛、集中力や計算力の減退、健忘

### (2) 他覚症状

血糖が穏やかに低下する場合、低血糖を繰り返している場合、乳幼児・高齢者では、自覚症状が起こらずに、いきなり中枢神経系の機能低下を中心とした他覚症状が出現することが多い。このような低血糖は無自覚性低血糖と呼ばれる。この場合、家族や周りの人が最初に発見することがある。高齢者では認知症と間違われることもある。しかし、一般には家族など周囲の人が早期発見できることは少なく、意識レベルがかなり低下してはじめて発見される場合が多い。

交感神経症状：頻脈、発汗、蒼白、低体温、皮膚湿潤

中枢神経症状：嗜眠、意識障害、異常行動、認知機能低下、痙攣、昏睡、四肢反射の亢進、Babinski 徴候陽性、瞳孔反応正常

### (3) 検査所見

低血糖を思わせる症状がみられたときにはまず血糖値を測定し、低血糖の有無を確認することが重要である。健常人の血糖値は空腹時でも70mg/dLより低下することはほとんどない。通常、60 - 70mg/dL未満になると交感神経症状が出現し、30mg/dL未満になると中枢神経症状が出現する。急激に血糖値が下降しているときは70mg/dL以上の血糖値でも低血糖症状が出現することがある。また、無自覚性低血糖では60 - 70mg/dL未満でも交感神経症状が出現しない。症状があろうとなかろうと、血糖値が70mg/dL未満である場合は低血糖と診断して対応すべきである。

### (4) 発症機序

血液中のブドウ糖濃度（血糖値）は、健常人では1日中狭い範囲に保たれている。これは血液中へのブドウ糖の供給と各組織におけるブドウ糖の利用のバランスが精密に調節されているからである。血糖の調節には血糖を低下させる唯一のホルモンであるインスリンと、血糖を上昇させる働きのあるグルカゴン、アドレナリンカテコールアミン、成長ホルモン、副腎皮質ステロイドなどのインスリン拮抗ホルモンが重要な働きをしている。

血糖が低下すると、インスリンの分泌は低下し、ブドウ糖の利用が抑えられる。また、インスリン拮抗ホルモンの働きにより、肝臓や骨格筋

でのグリコーゲン分解あるいは乳酸、ピルビン酸、アラニン、グリセロールを原料とした肝臓や腎臓での糖新生が亢進するために、ブドウ糖の供給が増大する。

血糖値が正常範囲を超えて低下する低血糖が起こる機序としては、インスリン過剰分泌によるブドウ糖利用促進と、インスリン拮抗ホルモンの作用の低下や肝臓や腎臓の機能障害によるブドウ糖供給低下が考えられる。薬物による低血糖の機序についても、インスリン分泌の促進とインスリン拮抗ホルモン作用の低下が考えられる。

低血糖による交感神経症状はインスリン拮抗ホルモンが活性化していることを意味し、生体にとっては低血糖の防御反応である。中枢神経症状は低血糖により脳機能に障害が起きていることを意味するので、早急の対応が必要である。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

低血糖の重要な所見としては Whipple の 3 徴が有名である。すなわち、①空腹時の低血糖発作、②低血糖の証明、③ブドウ糖投与による症状の改善、である。これらはインスリノーマの所見として有名であるが、インスリノーマに特有のものではなく、空腹時低血糖症に一般的に認められる所見である。

交感神経症状や中枢神経症状は低血糖を疑う所見として重要であるが、これらの症状だけでは低血糖とは診断できない。低血糖を疑った場合には必ず血糖値を測定し、60 - 70mg/dL 未満である場合は低血糖と診断する。また、症状がなくても、血糖値が 60 - 70mg/dL 未満である場合は低血糖と診断してよい。

インスリンや経口糖尿病治療薬（とくに、スルホニル尿素薬か速効型インスリン分泌促進薬）の治療が行われている症例に低血糖が起きた場合は、これらの薬物投与が低血糖の要因である可能性が高い。薬物投与の中止や投与量の減量により低血糖が消失または軽減したならば、薬物投与量の過剰が原因であったと考えてまず間違いない。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

糖尿病に対する薬物療法（インスリン、経口糖尿病治療薬）を行っている患者であれば、それらの薬物が低血糖の原因である可能性が高い（3. 副作用の判別基準の項を参照）。

その他の薬物の投与が原因で起きる低血糖の頻度は少なく、「患者側のリスク因子」が存在することがほとんどである。低血糖が起きた場合に疑わしい薬物の投与を中止して、低血糖が改善したならば、中止した薬物が原因の低血糖である可能性が高い。薬物の中止によっても低血糖が改善しない場合は、下記のような疾患を鑑別する必要がある。

#### (1) 反応性低血糖

食後低血糖を認める場合には 75g 経口糖負荷試験や食事負荷試験を行い、負荷後 5~6 時間までの血糖曲線とインスリン反応を調べる。一般に、血糖上昇とインスリン分泌のタイミングがずれることにより生じる。胃切除の既往のある症例や高カロリー輸液を中止した後によく認められる。

#### (2) インスリノーマ

空腹時低血糖があるにも関わらず、血中インスリンや C-ペプチド濃度が高い。低血糖の程度が軽い場合は、絶食試験により空腹時低血糖を誘発させる。慢性的な低血糖によって過食傾向があり、肥満していることが多い。CT、MRI、血管造影、経皮経肝門脈採血、選択的カルシウム動脈内注入静脈サンプリング法などにより局在診断を行う必要がある。

#### (3) 詐病性低血糖

治療とは無関係なインスリン注射や経口糖尿病治療薬の服薬によるものであり、医療従事者や糖尿病患者の家族などにみられるが、診断は困難なことが多い。インスリン注射によるものでは、血中インスリン濃度が高いにもかかわらず C-ペプチド濃度が低いのが特徴的な検査所見である。

#### (4) インスリン自己免疫症候群

インスリン注射の既往がないにもかかわらずインスリンに対する自己抗体が産生され、低血糖症を引き起こす稀な疾患である。血中インスリン値が非常に高く、インスリンとの親和性が低いインスリン抗体が大量に存在する。インスリン抗体に結合したインスリンの遊離によって起こる。SH基をもつ薬物（チアマゾールなど）の投与および特定のHLAとの関連が報告されている。インスリン自己免疫症候群は自然寛解も少なくないが、対症的なブドウ糖投与やステロイド薬投与が有効である。

#### (5) 腺外性腫瘍

肝癌、間葉系腫瘍（線維肉腫、横紋筋肉腫など）、消化器癌などの巨大腫瘍が原因で起こる。腫瘍からのIGF-II、ブドウ糖消費の増大、肝障害による糖新生・放出の低下などが低血糖を引き起こすと考えられている。

#### (6) インスリン拮抗ホルモン低下

インスリン拮抗ホルモンの機能不全によって低血糖症が起こる。血中インスリン濃度は低値である。下垂体前葉機能低下症、ACTH単独欠損症、副腎皮質機能低下症、グルカゴン欠乏症などが原因で生じ、各ホルモン値の測定を行う。

#### (7) 糖原病（I型、III型、VI型）

肝臓腫大があれば念頭におく必要がある。グルカゴン1mgの静脈注射によるグルカゴン負荷試験を行っても血糖上昇が見られない。

#### (8) 新生児、乳児、小児の低血糖

成人とは異なる低血糖症がみられる。新生児一過性低血糖症は、分娩後に胎盤を介するブドウ糖の供給が途絶える時期に起こりやすく、低出生体重児や双胎の新生児、糖尿病の母親から生まれた新生児などにしばしば認められる。

ケトン性低血糖症は幼児期にみられる低血糖症で、長時間の絶食によって低血糖とケトン尿がみられ、けいれんや嘔吐などの症状を示す。新生児アミノ酸、特にアラニン、グルタミンなどの減少によって、糖新生

が低下することによるとされている。

インスリン過剰（高インスリン血症）を伴う低血糖症として膵島の分化の異常による膵島細胞症がある。最近、新生児の家族性高インスリン血症性低血糖 persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI)の一部が、SU受容体の遺伝子異常によることが明らかになった。

### 5. 治療方法

#### (1) 低血糖が起きた場合の緊急対応

低血糖が起きた場合は直ちに対応する必要がある。交感神経症状による低血糖の症状が起きたが意識が保たれている場合には、5 - 20gのブドウ糖、砂糖、ジュース、キャンディなどの糖質を経口摂取する。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用中の場合は、ブドウ糖を摂取することが重要である。このような患者自身での対処により、通常5分以内に低血糖症状は消失する。糖質摂取により血糖値がいったん上昇しても30分ほどでふたたび低血糖が生じる場合もある。これを遷延性低血糖と呼び、スルホニル尿素薬による低血糖で起こりやすい。糖質の摂取後早期に食事またはスナックを摂取すべきである。いったん低血糖から改善しても再度低血糖が起きる危険が高いため、低血糖が生じた場合は主治医に連絡させるようにする。ただし、インスリン治療による軽症低血糖で、患者自身が低血糖に対して十分な知識を持っている場合はこの限りではない。

意識障害を伴い経口投与が不可能な重症低血糖の場合には、家族や医療機関での対処が必要である。家族が低血糖に気がついた場合は、まず糖質を口腔あるいは歯肉に含ませるのがよい。また、インスリン治療中で低血糖の危険性が高い患者には、あらかじめグルカゴンを処方して、家族による筋肉注射を指導しておく場合もある。以上のような対応によっても意識レベルが改善しない場合は近くの診療所や病院を受診させる必要がある。血糖測定により低血糖が確認できたならば、50%ブドウ糖の静注（20 - 40mL）を行う。小児の場合は、10%ブドウ糖を5mg/kg/分の速度で注入することで治療を開始し、正常な血糖値まで急速に回復するように注入速度を調節する。グルカゴンの補充療法も効果的である。

短時間の低血糖であれば、ブドウ糖の静注によって多くは5分以内に回復する。ブドウ糖の静注が行えない場合にはグルカゴンの皮下注も応急処置としては有効である。ブドウ糖の静注を行っても意識が改善しない場合は、ブドウ糖の点滴静注を行いながら、設備の整った病院に搬送する。そして診察と脳CTなどの画像診断などを用いて脳神経系の評価を行い、専門的な治療を行う。ブドウ糖の静注によっていったん意識が改善してもふたたび低下するような遷延性低血糖の場合も専門医や施設の整った病院に搬送する。

## (2) 低血糖の原因となった薬物の中止や減量

経口糖尿病治療薬が原因で起こる低血糖は遷延する可能性があるため、低血糖から完全に回復し、以前のような血糖レベルに達するまでは中止する。インスリン治療は1型糖尿病をはじめとして中止してはならない場合が多く、減量によって対処する。血糖値を頻回に測定して、至適量を再設定する。その他の薬物による低血糖の場合は中止するのが原則である。

## (3) 低血糖の予防

インスリン注射や経口糖尿病治療薬（とくにスルホニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬）の投与を開始する場合は、低血糖が起きる可能性があることと、低血糖の誘因となる生活習慣の乱れ（食事量の不足や食事時刻の遅れ、運動過多、アルコールの大量飲用など）を避けるように指導することが重要である。また、突発的な併発疾患で食事がとれないときの対処方法については、予め主治医の指示を確認しておく必要があることを指導する（シックデイルール）。

インスリン治療を行っている場合は、常にブドウ糖、砂糖、アメ・チョコレートなどの糖質を携帯させるべきである。また、原則として血糖自己測定を行わせる。血糖自己測定を行うことにより低血糖の確認ができることは勿論のこと、食事・運動などの日常の生活リズムと血糖値の関係を理解することができるようになる。さらには、血糖値をある程度予測できるので、医師の指示の範囲内でインスリン注射量や補食を自分で調節することが可能である。インスリン注射の調節だけでなく、分食

や補食、血糖自己測定などの工夫も重要である。そして、良好な血糖コントロールを維持しつつ、低血糖の頻度を減らすことができるようになる。とくに低血糖の危険性の高い患者には、患者本人だけでなく、家族や周辺の人にも低血糖が起きた場合の対処法をあらかじめ指導しておく必要がある。

経口糖尿病治療薬を投与している場合も、ブドウ糖、砂糖、アメ、チョコレートなどの糖質（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬服用の場合には必ずブドウ糖）を常に携帯するよう勧める。

## 6. 典型的な症例

### [症例1] ナテグリニドによる低血糖<sup>7)</sup>

症例：50歳代、男性

既往歴：心房細動、心不全、甲状腺機能亢進症

上記疾患にて下記薬が投与されている。

ロサルタンカリウム (50mg) 1日1錠 朝食後

ベラパミル塩酸塩 (40mg) 1日2錠 朝夕食後

フロセミド (40mg) 1日1錠 朝食後

チアマゾール (5mg) 1日0.5錠 朝食後

シロスタゾール (100mg) 1日2錠 朝夕食後

ワルファリンカリウム (1mg) 1日2錠 朝食後

現病歴：4年前、糖尿病と腎機能障害を指摘され、ナテグリニド (90mg) 1日3錠、各食直前投与が追加投与された。低血糖のエピソードはない。

1か月前、HbA1c 6.0%、血清クレアチニン 1.5mg/dL

4日前から嘔吐・下痢のため食事摂取が困難となったが、服薬は続けていた。意識が混濁してきたため来院した。

来院時現症：Japan Coma Scale I-3度、血圧 86/62mmHg、脈拍 69回/分、舌乾燥

血液生化学所見：血糖 26mg/dL、HbA1c 5.1%、BUN 108mg/dL、Cr 8.8mg/dL

経過：低血糖を認めたため、50%ブドウ糖を160mL 静脈注射するも低血

糖が遷延、ブドウ糖点滴に切り替え 6 時間後によく 100mg/dL 以上となった。入院加療にて 2 日後 Cr 1.74mg/dL まで改善、低血糖は消失した。ナテグリニドを中止して退院となった。

考察：ナテグリニドは速効型インスリン分泌薬であり、比較的 low 血糖は起こしにくい、本症例のように、食事摂取不良や脱水による急性腎不全があると低血糖の危険が高くなる。このようないわゆるシックデイにはナテグリニド投与を中止するようあらかじめ指導しておく必要がある。

#### [症例 2] コハク酸シベンゾリンによる低血糖<sup>8)</sup>

症例：80 歳代、女性

既往歴：高血圧、直腸癌で直腸部分切除、心不全

上記疾患にて下記薬が投与されている。

カンデサルタンシレキセチル (8mg) 1日1錠 朝食後

ニフェジピン徐放錠 (40 mg) 1日1錠 朝食後

ワルファリンカリウム (1mg) 1日2.5錠 朝食後

現病歴：9月、発作性心房細動を認め、コハク酸シベンゾリン (100 mg) 1日3錠 各食後および、ベラパミル塩酸塩 (40mg) 1日3錠 各食後が追加投与された。

11月20日から心窩部不快感が出現した。

11月28日嘔気・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感のため受診した。血糖値 25 mg/dL と低血糖を認めたため、低血糖の精査・治療目的で入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧 142/80 mmHg、脈拍 65/分整、神経学的異常所見なし

検査所見：血糖値 25mg/dL、血中インスリン 28 IU/mL、血中 C-ペプチド 7.2 ng/mL、BUN 18mg/dL、Cr 0.76mg/dL

入院後経過：5% ブドウ糖持続点滴 (60 mL/hr) を開始したが血糖値 30 - 70 mg/dL の遷延性低血糖を示した。入院 3 日目からは、8% ブドウ糖液持続点滴 (60 mL/hr) 静注と食事の開始によって低血糖が消失した。入院後の精査でインスリンノーマは否定的であり、コハク酸シベンゾリンによる低血糖を疑った。入院時血清を用いてコハク酸シ

ベンゾリン血中濃度を測定したところ 1,868ng/mL と著明高値を示した。

#### [症例 3] レボフロキサシンによる低血糖<sup>9)</sup>

症例：70 歳代、女性

既往歴：高血圧症

現病歴：20 年前から糖尿病がありスルホニル尿素薬で治療されていたが、血糖コントロール不良のため 1 月に入院した。

2 月にグリベンクラミド 10mg/日にて血糖コントロール良好となった。

3 月に咽頭痛、鼻汁、咳のため、レボフロキサシン 400mg/日を 1 週間投与した。投与終了時までに空腹時血糖値 150mg/dL から 100mg/dL に低下したため、グリベンクラミド 7.5mg/日に減量した。

4 月に右母趾に疼痛、腫脹を生じたため、レボフロキサシン 400mg/日を再投与した。投与 3 日目の朝、発汗多量、流涎、意識消失が起こり、血糖値を測定したところ 17mg/dL だった。グリベンクラミドの投与を中止後も 5 日間低血糖が持続し、ブドウ糖点滴投与が必要だった。

#### 7. 引用文献・参考資料

- 1) 第 4 章 重大な副作用 35 疾患の臨床像・病態と対処法 低血糖 p135-139 有害事象の診断学 - 医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き - 編集 清水直容・越川昭三・野村武夫・戸田剛太郎 発行 臨床評価刊行会
- 2) 低血糖 p127-132 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 日本病院薬剤師会 編 発行 薬業時報社
- 3) 小林茂：スルホニル尿素系経口血糖降下剤による低血糖症例の分析 - アセトヘキサミド投与症例における低血糖発生要因の検討 最新医学 34:1985-1992, 1979
- 4) 平田幸正：糖尿病の治療 第 4 版 文光道 東京 p445-448, 1991
- 5) 第 14 次再評価結果 (1978 年 3 月 24 日)
- 6) 今日の治療薬 2010 南江堂 浦部晶夫、島田和幸、河合眞一編
- 7) 和泉賢一、上村太郎、松居由夏、近藤しおり、岡田貴典：ナテグリニドによる遷延性重症低血糖の 1 例. 糖尿病 52: 843-848, 2009

- 8) 濱本純子、岡内省三、瀬分淑子、蛭川英典、木村友彦、辰巳文則、菅田有紀子、川崎史子、柱本 満、松木道裕、加来浩平：コハク酸シベンゾリンにより低血糖を来たした高齢者の1例。糖尿病 51: 777-781, 2008
- 9) 梅木茂宣、玉垣学也：レボフロキサシン投与にて高度低血糖発作を起こし、その後32日間降血糖療法を要しなかった糖尿病症例。総合臨床 56: 3315-3318, 2007

添付文書に低血糖について記載されている主な医薬品（2010年3月現在）  
（各添付文書中の項目で、副作用として低血糖があげられている薬物を抜粋）

表1、インスリン製剤

薬効分類	一般名
超速効型	インスリンアスパルト
	インスリンリスプロ
	インスリングルリジン
速効型	生合成ヒト中性インスリン
	ヒトインスリン
混合型アナログ	インスリンアスパルト混合製剤
	インスリンリスプロ混合製剤
混合型	生合成ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁
中間型アナログ	中間型インスリンリスプロ
中間型	生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁
	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁
持効型溶解	インスリングルラルギン
	インスリンデテミル

表2、経口糖尿病治療薬

薬効分類	一般名	低血糖発症頻度
スルホニル尿素薬	トルブタミド	頻度不明
	グリクロピラミド	頻度不明
	アセトヘキサミド	1.70% (292/17380、1963~1977年)
	クロルプロパミド	1.08% (50/4643)
	グリクラジド	1.90% (承認時および使用成績調査の合計：131/6825)
	グリベンクラミド	2.52% (承認時以降5年間：210/8,348)
	グリメピリド	3.43% (承認時および使用成績調査の合計：67/1956)

速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	0.79% (承認時ならびに使用成績調査第6回までの合計：22/2776)
	ミチグリニドカルシウム水和物	0.2% (承認時：2/965)
ビグアナイド薬	メトホルミン塩酸塩	頻度不明
	ブホルミン塩酸塩	0.1%未満 (薬剤添付文書)
α-グルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース	単独使用0% (承認時) 経口糖尿病薬及びインスリン製剤併用0.24% (承認時ならびに市販後調査の合計：13/5411)
	アカルボース	単独使用0% (承認時および第3回使用成績調査まで) スルホニル尿素薬など併用0.33% (承認時：2/603) 0.38% (使用成績調査：14/3707)
	ミグリトール	7.8% (効能追加時)、他の糖尿病用薬との併用で0.1~5%未満
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン塩酸塩	単独使用で報告なし 他の糖尿病薬との併用で0.44% (承認時ならびに市販後調査第5回までの計：20/4523)
DPP-4阻害薬	シタグリブチンリン酸塩水和物	単独投与で1.0%、他の糖尿病薬との併用で2.1% (承認時)
	ビルダグリブチン	(2010年4月16日発売)
	アログリブチン	(2010年6月15日発売)
配合薬	メトホルミン/ピオグリタゾン	(2010年7月6日発売)
GLP-1受動体作動薬	リラグルチド	(2010年6月15日発売)

表3、その他の薬物

薬効分類	一般名	添付文書上の表記
Naチャンネル遮断薬（クラス Ia 群）	ジソピラミド	高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者では重篤な低血糖が現れやすい。特に透析患者を含む重篤な腎障害のある患者では、重篤な低血糖が現れることがある。インスリン分泌を促進するとの報告があり、併用によって血糖降下作用が増強される可能性あり
	シベンゾリンコハク酸塩	頻度 0.1-5%未満 透析中の患者では急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖を起しやすいため禁忌、高齢者や腎機能障害患者では、血中濃度上昇により起こりやすい
Naチャンネル遮断薬（クラス Ib 群）	ピルメノール塩酸塩	頻度不明
	リドカイン塩酸塩	報告例あり
抗不整脈薬（Ⅲ）	ソタロール塩酸塩	β遮断作用により、インスリンによる低血糖に伴う交感神経系の頻脈等の諸症状がマスクされることがあり インスリン、経口糖尿病薬との併用で高血糖が現れることあり
非ステロイド系抗炎症薬	インドメタシンナトリウム	頻度 8.39%
	アセトアミノフェン	報告例あり
抗血小板薬	アスピリン	頻度 0.1%未満、血糖降下薬の作用を増強
子宮収縮抑制剤	リトドリン塩酸塩	新生児低血糖（頻度不明） 血糖値の急激な上昇、糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることあり
β遮断薬（単剤で低血糖の副作用）	カルテオロール塩酸塩	頻度 0.1-5%、小児で意識障害、痙攣が現れることあり
αβ遮断薬（単剤で低血糖の副作用）	カルベジロール	頻度 0.1%未満（本態性高血圧、腎実質性高血圧症の場合）、心不全では不明

β遮断薬（β <sub>1</sub> 選択性） （相互作用で低血糖）	アテノロール	血糖降下薬の作用を増強、また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることあり
	ビソプロロールフマル酸塩	
	ベタキソロール塩酸塩	
	メトプロロール酒石酸塩	
	アセプトロール塩酸塩	
β遮断薬（β <sub>1</sub> 非選択性） （相互作用で低血糖）	セリプロロール塩酸塩	血糖降下薬の作用を増強、また、β <sub>1</sub> 選択性のものより低血糖症状（頻脈等）をマスクしやすい
	ニブラジロール	
	プロプラノロール塩酸塩	
	チリソロール塩酸塩	
	ナドロール	
	ピンドロール	
β遮断薬 クラス II 群抗不整脈 （相互作用で低血糖）	ペンプトロール硫酸塩	血糖降下薬の作用を増強、また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることあり
	ボピンドロールマロン酸塩	
αβ遮断薬	ランジオロール塩酸塩	血糖降下薬の作用を増強、また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることあり
	エスモロール塩酸塩	
	アモスラロール塩酸塩	
	アロチノロール塩酸塩	
ニューキノロン系抗菌薬	ラベタロール塩酸塩	血糖降下薬の作用を増強、また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることあり
	ベバントロール塩酸塩	
	ノルフロキサシン	
	エノキサシン水和物	
	オフロキサシン	
	レボフロキサシン水和物	
	シプロフロキサシン	
	ロメフロキサシン塩酸塩	
	トスフロキサシントシル酸塩水和物	
	フレロキサシン	
	スパルフロキサシン	
	パズフロキサシンメシル酸塩	
	プルリフロキサシン	
モキシフロキサシン塩酸塩		
ガレノキサシンメシル酸塩水和物		
シタフロキサシン水和物		
ガチフロキサシン水和物		



経口用第三世代セフェム系抗菌薬	セフテラム ピボキシル	低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）：幼児に対してピボキシル基を有する抗生物質を長期投与した症例で報告あり
	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	
	セフジトレン ピボキシル	
経口用カルバペネム系抗菌薬	テビペネム ピボキシル	
マクロライド系抗生物質	クラリスロマイシン	スルホニル尿素薬（グリベンクラミド）との併用により低血糖の報告あり
ニューモシスチス肺炎治療薬	ペンタミジンイセチオン酸	頻度 5.4%（警告） 高血糖、糖尿病を起こす事もあり
ST 合剤、サルファ剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	頻度不明（腎障害患者で現れやすい）
抗マラリア薬	キニーネ塩酸塩水和物	報告例あり
サルファ剤		報告例あり
抗ウイルス薬	ガンシクロビル	頻度不明 糖尿病、糖尿病の悪化、ケトアシドーシスの報告もあり
	バルガンシクロビル塩酸塩	
	ジダノシン	
	サキナビルメシル酸塩	
抗真菌薬	ポリコナゾール	頻度不明
アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬	カプトプリル	インスリン、経口糖尿病薬との併用で起こりやすい
	エナラプリルマレイン酸塩	
	アラセプリル	
	デラプリル塩酸塩	
	シラザプリル水和物	
	リシノプリル水和物	
	ベナゼプリル塩酸塩	
	イミダプリル塩酸塩	
	テモカプリル塩酸塩	
	キナプリル塩酸塩	
	トランドラプリル	
	ペリンドプリルエルブミン	
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）	ロサルタンカリウム	頻度不明、糖尿病治療中の患者で現れやすい
	カンデサルタン シレキセチル	
	バルサルタン	
	テルミサルタン	
	オルメサルタン メドキシミル	
	イルベサルタン	

ARB・利尿薬配合剤	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合	頻度不明、糖尿病治療中の患者で現れやすい
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合	
	カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合	
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合	
ARB・Ca 拮抗薬配合剤	バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合	頻度不明、糖尿病治療中の患者で現れやすい
	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合	
フィブラート系薬	ベザフィブラート	頻度 0.1%未満、高齢者においてスルホニル尿素薬（グリベンクラミド）との併用により起きたとの報告あり
スタチン	アトルバスタチンカルシウム水和物	頻度不明 高血糖、糖尿病も起こりうる
アムロジピン・スタチン配合剤	アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物	
抗甲状腺薬	チアマゾール	インスリン自己免疫症候群の報告あり（SH 基を有するため）
	プロピルチオウラシル	
肝機能改善薬	チオプロニン	
蛋白分解酵素阻害剤	カモスタットメシル酸塩	頻度 0.1%未満
成長ホルモン	ソマトロピン	頻度不明 糖尿病が起こることあり
成長ホルモン受容体拮抗薬	ペグビソマント	頻度 1-3%
ソマトメジン C	メカセルミン	徐々に進行する低血糖：精神障害、意識障害等、低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）には慎重投与
副腎皮質ホルモン合成阻害薬	ミトタン	頻度 0.83%
ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド酢酸塩	頻度 1%未満

グルカゴン	グルカゴン	頻度不明 グルカゴン負荷試験、 成長ホルモン分泌機能検査で、血 糖上昇後のリバウンド現象で低血 糖が現れやすいプロプラノロール との併用により増強しやすい
高インスリン血性低血 糖症治療薬	ジアゾキシド	本剤による治療により低血糖症が 改善し、その後再燃を認めない場 合は、一過性高インスリン血性低 血糖症の可能性はある
プリン拮抗薬	ミコフェノール酸モフェチル	頻度不明
	ネララビン	頻度 1-10%未満
微小管阻害薬	パクリタキセル	頻度 5%未満
急性前骨髄性白血病治 療薬	三酸化ヒ素	頻度不明
分子標的治療薬	ゲムツズマブオゾガマイシン	頻度 5%未満
	ボルテゾミブ	頻度 2%
	スニチニブリンゴ酸塩	頻度 2%以上、20%未満
抗悪性腫瘍薬(アントラ サイクリン系抗生物質)	ドキシソルピシン塩酸塩	頻度 1%未満
ストレプトグラミン系 薬	キヌプリスチン・ダルホプリス チン	頻度 0.1%未満
多発性硬化症再発予防 薬	インターフェロンベータ - 1b	頻度不明
三環系抗うつ薬	クロミプラミン塩酸塩	インスリン、スルホニル尿素薬(グ リベンクラミド)、三環系抗うつ薬 (ドキシセピン)との併用により過度 の血糖低下の報告あり
	イミプラミン塩酸塩	
	マプロチリン塩酸塩	
多元受容体作用抗精神 病薬 (MARTA)	オランザピン	頻度不明 著しい血糖値の上昇から、糖尿病 性ケトアシドーシス、糖尿病性昏 睡等の重大な副作用が発現し、死 亡に至る場合があるので、糖尿病 の患者、糖尿病の既往歴のある患 者には禁忌
	クエチアピフマル酸塩	

セロトニン・ドパミン遮 断薬	リスペリドン	頻度不明 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシ ス、糖尿病性昏睡が起ることもあ る
抗てんかん薬(新世代 薬)	トピラマート	頻度不明
パーキンソン病治療薬	セレギリン塩酸塩	頻度不明
抗血栓薬	トロンボモデュリンアルファ	頻度 1%未満
抗リウマチ薬(生物学的 製剤)	アダリムマブ	頻度 1%未満
下剤	電解質配合	インスリン、経口糖尿病薬により 血糖をコントロールしている患者 については、検査前日の本剤投与 は避け、検査当日に十分観察しな がら本剤を投与すること。また、 インスリン、経口糖尿病薬の投与 は検査当日の食事摂取後より行う こと〔食事制限により低血糖を起 こすおそれがある〕
肝不全治療薬	アミノ酸配合	頻度不明
アシドーシス治療剤	トロメタモール 塩化ナトリウム 塩化カリウム	頻度不明(大量・急速投与で現れ ることあり)
経腸栄養剤		頻度 0.1%未満、投与濃度が濃すぎ る又は投与速度が速すぎると、投 与終了後にダンピング症候群様の 低血糖があらわれることがあるの で、投与濃度、投与速度に注意
透析液	透析型人工腎臓灌流液	頻度不明
	個人用透析型人工腎臓灌流液	
	腹膜透析液	

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。

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. 12.0 に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成20年度	低血糖症	ヒトインスリン	37
		インスリン グラルギン	35
		インスリン アスパルト	28
		コハク酸シベンゾリン	27
		グリメピリド	24
		インスリン デテムル	14
		グリベンクラミド	12
		インスリン リスプロ	11
		バルサルタン	10
		ガチフロキサシン水和物	9
		メシル酸ガレノキサシン水和物	9
		グリクラジド	9
		レボフロキサシン	8
		オルメサルタン メドキシミル	7
		イセチオン酸ペンタミジン	7
		塩酸カルテオロール	6
		ボグリボース	6
		ジソピラミド	6
		その他	94
			合計

平成21年度	低血糖症	グリメピリド	30
		インスリン グラルギン	28
		インスリン デテムル	22
		レボフロキサシン	21
		コハク酸シベンゾリン	21
		リン酸シタグリプチン水和物	14
		ヒトインスリン	13
		メシル酸ガレノキサシン水和物	11
		インスリン アスパルト	11
		インスリン リスプロ	8
		ミチグリニドカルシウム水和物	6
		バルサルタン	6
		リン酸ジソピラミド	5
		ジソピラミド	5
イセチオン酸ペンタミジン	5		
その他	105		
	合計	311	

※ 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/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 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「低血糖」を包含するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「低血糖」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖症	Hypoglycaemia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) インスリン低血糖 ケトン血性低血糖症 食後低血糖 低血糖エピソード 低血糖症、詳細不明 低血糖症NOS 低血糖症増悪 低血糖発作 低血糖反応 夜間低血糖	Insulin hypoglycaemia Ketotic hypoglycaemia Postprandial hypoglycaemia Hypoglycaemic episode Hypoglycaemia, unspecified Hypoglycaemia NOS Hypoglycaemia aggravated Hypoglycaemic attack Hypoglycaemic reaction Hypoglycaemia night
OPT : 基本語 (Preferred Term) 新生児低血糖症	Hypoglycaemia neonatal
OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖ショック	Shock hypoglycaemic
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) インスリンショック	Insulin shock
OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖昏睡	Hypoglycaemic coma
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) インスリン性昏睡	Insulin coma
OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness
OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖性脳症	Hypoglycaemic encephalopathy

OPT : 基本語 (Preferred Term) 低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure
OPT : 基本語 (Preferred Term) 無自覚性低血糖	Hypoglycaemia unawareness

(案)

資料 1-3

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

小児の急性脳症

平成 23 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。

### ○日本小児神経学会マニュアル作成委員会

※山内 秀雄	埼玉医科大学小児科学教授
市山 高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学教授
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科学教授
勝沼 俊雄	東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科学准教授
高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部小児科学教授
新島 新一	順天堂大学医学部附属練馬病院小児科学教授
永井利三郎	大阪大学医学部医学系研究科生命育成看護科学教授
水口 雅	東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学講座 発達医科学分野教授
吉川 秀人	長岡療育園副園長

※委員長（敬称略）

### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬理学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践 医療薬学講座教授
大瀧 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
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
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

秋野 けい子 財団法人日本医薬情報センター 理事  
飯島 正文 昭和大学病院 院長・皮膚科教授  
池田 康夫 早稲田大学理工学術院 先進理工学部生命医科学教授  
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 常任理事・薬学部教授  
金澤 實 埼玉医科大学 呼吸器内科教授  
高杉 敬久 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 名誉院長  
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部長  
※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)

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」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。

## A. 患者さん ご家族の皆さまへ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるといえ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。

アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるためのぜんそくの薬などの他、てんかんを治す薬や免疫を抑える薬などの一部の薬により、小児の急性脳症が起こる場合があります。

特に乳幼児で「けいれんが5分間以上止まらなかった場合」、「けいれんが止まったあと意識が無く、ずっとぐったりしている場合」、「けいれんが起きなくても、いつもと違った意味不明な言動があったり、ぐったりしている場合」には、脳が危険な状態になっていることがあります。

このような場合には、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診しましょう。

### 【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、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出来ます。

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

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

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

## 1. 急性脳症とは

急性脳症は脳の急激な浮腫（むくみ）によっておう吐や血圧・呼吸の変化、意識障害、けいれんなどがみられる脳の危険な状態で、さまざまな原因で起こります。

お子様が急に熱がでた時に、黒目が上に上がって、意識がなくなり、体と手足が突っ張って、ぶるぶるとふるわせるようなけいれんが起こることはまれなことではありません。1-4歳くらいのお子さんは「ひきつけ」を起こしやすく、多くの場合、けいれんは3-5分間以内に終わりますが、長い間けいれんが続いたり、身体に力が入ったけいれんの状態が終わっても、ずっとぐったりしていたりする場合には、急性脳症がおきている可能性があります。また、けいれんが起きなくても、いつもと違った意味のわからない言動があったり、眠たがってとろとろ寝ているうちに、意識がなくぐったりしている場合もあります。こうした急激に脳の異常がおこる状態には、髄膜炎、脳炎やてんかん発作など多くの原因があります。これらの原因をはっきりとみつけることのできない状態を急性脳症と言います。ウイルス感染症に伴っておこるインフルエンザ脳症が有名ですが、そのほかのウイルス感染に伴っても起こりやすいですし、サルモネラ菌による食中毒にもなって起こる場合などもあります。

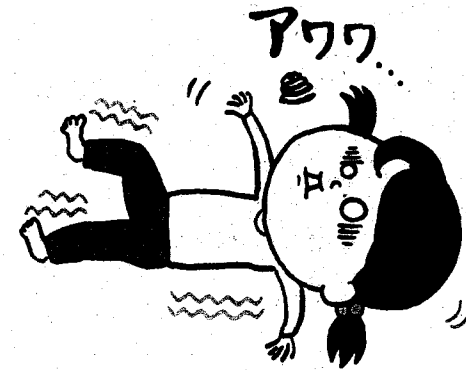
この他に、お薬の副作用として急性脳症の症状が現れることがまれにあります。アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるためのぜんそくの薬などの他、てんかんを治す薬や免疫を抑える薬などの一部の薬が、小児の急性脳症の発症に関係のある場合があります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

特に乳幼児でけいれんが5分間以上止まらなかった場合や、短いけいれんでもけいれんが止まったあと意識が無く、ぐったりしていたりする場合は、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診し

ましょう。その際には、医師・薬剤師からわたされたお薬手帳や、もらった薬の説明書があればそれを持参してください。

医師に処方された薬や薬局で買った市販の薬を飲んで、けいれんがおこったことがある方は、医師・薬剤師にそのことを知らせましょう。



※ 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出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/)



## B. 医療関係者の皆様へ

小児急性脳症は急激な脳の機能不全によって生じる症候群であり、意識障害を主徴とする。ウイルス感染症による発熱に伴うことが多く、けいれんや脳圧亢進症候を随伴することが多い。小児急性脳症はさまざまな要因で起こりうるが、共通する病理的主体は炎症を伴わない脳の急激な浮腫であり、意識障害は小児急性脳症の診断において中核をなす症候である。平成21年度改定版厚生労働省インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>1)</sup>によれば、急性脳症は、発症時JCS20以上（またはGCS10以下）ないしその経過中に意識障害が増悪するかJCS10以上（またはGCS13以下）の意識障害が24時間以上継続する場合に確定と診断される。脳圧亢進症候として嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常、肢位・運動の異常などがみられる。急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど）、キサンチン製剤（テオフィリン）、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど）、グリセオールなどがある。テオフィリンと急性脳症の因果関係に関しては、小児の喘息・アレルギー疾患専門医を中心として懐疑的意見もあり、普遍的な概念として確立した病態とするには議論を要する面がある。しかし後述するように薬事法第77条の4の2にもとづく小児の急性脳症副作用報告のうち、テオフィリンに関する報告が毎年のようになされていることは事実であり、テオフィリン投与中に急性脳症を発症した小児例のうち少なくとも一部はその発症にテオフィリンの関与が強く示唆されると考えられるため、本マニュアルの目的を鑑みて取り上げることが適切であると考えられる。

なお、患者に対して行う副作用発現時の対処法としては、最も迅速な対応を要する状態であり、主治医と連絡を取り、とにかくすぐに病院を受診してくださいと指導する必要がある。

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 副作用の好発時期

サリチル酸系製剤は急性脳症の一つであるライ症候群の発症に関連する。ライ症候群は多くの場合、一旦解熱した後3-5日に発症する。バルブ

ロ酸ナトリウムに関連する急性脳症は服用開始後数日から生じうるが、長期にわたる投与後に発症する場合もありうる<sup>2)</sup>。メトトレキサートは静注しないし髄注投与後5-14日後に発症する<sup>3)</sup>。

#### (2) 患者側のリスク因子

バルプロ酸ナトリウム関連急性脳症のリスク因子としては2歳未満の幼児、抗てんかん薬服用者（フェニトイン、フェノバルビタール、トピラマートなど）、先天性代謝異常（尿素サイクル異常症など）<sup>4) 5)</sup>、蛋白の過量摂取、低栄養状態がある。シクロスポリン関連急性脳症は、高血圧、低マグネシウム血症、低コレステロール血症や放射線照射の既往でリスクが高い<sup>6) 7)</sup>。グリセオールに関連する脳症は、新生児や飢餓状態に陥っている乳幼児、先天性グリセリン代謝異常症、先天性果糖代謝異常症、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症<sup>8)</sup>などの先天性代謝異常症の場合、高リスクである。

#### (3) 投薬上のリスク因子（投与量、投与期間等のリスク因子を想定）

キサンチン製剤であるテオフィリンの場合、中毒例を除けば、投与量、投与期間は関連に乏しい。けいれんを起こした時のテオフィリン血中濃度はいわゆる治療濃度域内（ $20 \mu\text{g/mL}$ 以下）である場合が少なくない<sup>9) 10)</sup>。

エリスロマイシン・クラリスロマイシンなどの抗生物質を併用していたり、高熱があったりする場合には薬物血中濃度が上がり中毒域に達する可能性がある<sup>10)</sup>。カルシニューリン阻害薬についてもその投与量、薬物血中濃度、使用期間は発症時期や発症程度について関連性を示す事実はない。

#### (4) 医療関係者が早期に認識しうる症状

遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症状は急性脳症発症早期から認められる。カルシニューリン阻害薬使用の際、血圧の上昇などに注意を払う。

#### (5) 早期発見に必要な検査

血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度（キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬）

頭部CT、頭部MRI（特に拡散強調画像）

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚的症状

小児急性脳症の初発症状は意識障害であり、発症の自覚をすることは特に小児では困難である。症状が比較的軽度でほとんどが可逆性であるカルシニューリン阻害薬によるものでは年長児では視覚異常や頭痛を訴える。メトトレキサートでは筋力低下ないし四肢の運動麻痺を訴える。

## (2) 他覚的症候 (所見)

児との意思疎通が急にできなくなったりなんとなくおかしいといったことを母親が感じたりすることは、保護者が児に代わって医療者側に示すことのできる児の自覚症状に匹敵する重要な徴候である。小児急性脳症に共通する他覚的症候として、上述した遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症候、けいれんがある。キサンテン製剤の場合は、眼球が側方に偏倚しているなどの焦点性けいれんが比較的多い<sup>11)12)</sup>。

## (3) 臨床検査値

血液生化学検査：血小板減少、AST・ALT上昇、CK上昇、低血糖ないし高血糖プロトロンビン時間延長などの凝固能異常、BUN・クレアチニン上昇、アンモニア上昇、代謝性アシドーシス、フェリチン高値、薬物血中濃度高値(キサンテン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬)。バルプロ酸ナトリウム関連脳症の場合は上記の他、血中グリシンとプロピオン酸上昇、カルニチンとシトルリンの低下を認める<sup>13)14)</sup>。

尿検査：血尿、蛋白尿を認める。

髄液検査：蛋白高値、糖低値、タウ蛋白高値を認める。

## (4) 画像検査所見

脳浮腫の存在とその程度・部位を判断するための必須検査である。CT所見としては全脳ないし大脳皮質全域におよぶびまん性低吸収ないし局所性低吸収、皮質白質境界の不鮮明化、脳浮腫に伴うクモ膜下腔・脳室、脳幹周囲脳槽の狭小化などの所見を認める。頭部MRIはCTよりも早期に診断するための有用な検査であり、T1強調画像において低信号、T2強調・FLAIR画像において高信号を示す病変の存在や拡散強調画像における高信号を示す病変を認める<sup>1)</sup>。バルプロ酸ナトリウムでは両側大脳半球皮質、基底核、小脳白質にT2延長像を認める<sup>15)16)</sup>。カルシニューリン阻害薬では後頭葉から頭頂葉の皮質下白質優位に血管性浮腫像を認める。この所見は可逆性後頭白質脳症症候群reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)と総称され、通常は可逆的であるが、非可逆的である場合もある。MRIでは病変部位はT2強調画像、FLAIR

画像で高信号、T1強調画像では低信号を示す。可逆性の病変は拡散強調画像(DWI)では低信号～等信号で見かけの拡散係数(ADC)では高信号を示すが、非可逆性病変の場合DWIでは高信号、ADCでは低信号を示す<sup>17)18)</sup>。

## (5) 病理検査所見

バルプロ酸ナトリウムに関連する脳症の病理所見で広範な髄鞘崩壊、グリオシス、血管周囲のリンパ球浸潤の所見を認めたとの報告がある<sup>19)</sup>。カルシニューリン阻害薬に関連する脳症の病理所見では血管内皮細胞の障害、軸索腫大、脳血管炎、反応性星状細胞の出現などが認められる<sup>17)18)</sup>。

## (6) 発生機序

サリチル酸系製剤は、高アンモニア血症、肝機能異常、低血糖、血液凝固異常などを特徴とするライ症候群の原因となる。サリチル酸はミトコンドリアを膨化させ、代謝機能不全を来すことによりライ症候群を引き起こす。ジクロフェナクナトリウムおよびメフェナム酸はインフルエンザ脳症の予後を悪化させる。ジクロフェナクナトリウムはシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することや炎症性サイトカイン産生を助長することなどによる血管内皮細胞障害が原因と考えられている<sup>20)</sup>。

テオフィリンけいれんの発症機序として、テオフィリンは、①けいれんの閾値を低下させる、②アデノシンの受容体への結合を競合的に阻害する、③5-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる、④ピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシン濃度を低下させ、GABA生成を抑制する、⑤てんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内cyclic GMPを増加させる、⑥GABA受容体への直接的阻害作用、などの機序が推定されているが、②のアデノシンA1受容体阻害作用が主体であると考えられている。アデノシンA1受容体を阻害する物質は、「自然の抗けいれん薬」とも言われ、一般に、けいれん発作の終結に関与している可能性も報告されている。

バルプロ酸ナトリウム関連脳症に認められる高アンモニア血症の機序については、⑦バルプロ酸ナトリウム代謝の過程でプロピオン酸、バルプロイル-CoAが増加し、尿素サイクルにおいて重要な酵素カルバミルリン酸合成酵素I(CPS-I)の活性が阻害される、⑧カルニチン低下によって中鎖脂肪酸のミトコンドリア内への取り込み低下によりβ-酸化が抑制されるその結果アンモニアが上昇するなどが考えられている<sup>21)22)23)</sup>。またバルプロ酸ナトリウム関連脳症は低血糖や高乳酸血症をきたし結果としてライ症候群類似の臨床所見を招来しうる<sup>13)14)</sup>。アンモニア血症によって星状細胞内のグルタミン濃度が高値となり、その結果細胞内浸透圧が上昇することによって星状細胞の浮腫をきたす。またグルタミン酸の取り

込みが阻害されることにより細胞外に蓄積したグルタミン酸が神経傷害をもたらすことが推定されている<sup>24)</sup>。

抗ヒスタミン薬がけいれんを発症する機序は、脳内へ薬剤が移行することでヒスタミン神経系の機能を逆転させてしまう機序による。ヒスタミンも痙攣抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくない。

カルシニューリン阻害薬に関連する脳症発症の機序は不明であるが、血液脳関門が機能不全に陥り、血管透過性が更新し、血管性浮腫をきたすことが考えられる<sup>25)</sup>。この病因としてカルシニューリン阻害薬は血管内皮細胞に対する毒性を持ちエンドセリンの放出による血管収縮、トロンボキサンA2やプロスタサイクリンによる微小血栓などが想定される。またカルシニューリン阻害薬は血液脳関門を通過しないが、放射線照射や骨髄移植、感染、肝障害、感染症などによって血液脳関門が障害を受ければ、カルシニューリン阻害薬は容易に中枢神経に移行し、障害をきたすことも一因として考えられている<sup>18)</sup>。グリセオールの場合、新生児や飢餓状態ではグルコースの体内供給が不足するため、また上記の一部先天代謝異常症では、糖新生の経路に異常があるためグリコーゲンから糖新生を行う。このような状態においてグリセオールを投与すると中間代謝物が増加し、その代謝にATPなどエネルギーを消費するとともに、グリコーゲンリン酸化酵素の活性が抑制される。従ってエネルギー消費の助長およびグリコーゲンからの糖新生の抑制が起こり、低血糖、高乳酸血症、アシドーシスなどを来す<sup>26)</sup>。

#### (7) 副作用発現頻度（副作用報告数）

薬事法第77条の4の2にもとづく副作用報告件数では、小児の急性脳症で平成20年度はテオフィリンが3件、アミノフィリンが2件、平成21年度はテオフィリンが4件報告されている。テオフィリン使用中のけいれんの実数は不明であり、副作用報告で全数を把握しているわけでもない。しかし、けいれん重積を来し急性脳症様の経過を呈する重症例に関しては、水口の試算<sup>27)</sup>では年間60-80人と推定されている。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

けいれんが止まりにくい時、テオフィリンを使用している場合にはテオフィリンの副作用を疑うことが大切である。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

小児急性脳症の判別すべき疾患としては、急性脳炎、髄膜炎、脳膿瘍、硬膜膿瘍、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、頭蓋内出血、脳血管性疾患、脳腫瘍、代謝性疾患、内分泌疾患、中毒、臓器不全、熱性けいれん重積症、溶血性尿毒症症候群、血球貪食症候群、心筋炎、不整脈、熱中症、乳児突然死症候群、高血圧脳症などがある<sup>1)</sup>。

それぞれの疾患は主に意識障害やけいれんを主訴として受診する疾患であるが、背景となる疾患の有無、現病歴と身体所見・神経学的所見に基づき前記の方法に基づき鑑別診断を行う。急性脳炎や急性散在性脳脊髄炎との鑑別はしばしば困難を伴う場合もあるが、神経放射線学的診断法が有用である。初発時において熱性けいれん重積症との鑑別が容易ではないことがある。JCS20以上の意識障害の有無があるか、発症後12時間を経過した時点でJCS10以上の意識障害の遷延が認められる場合は急性脳症を積極的に疑う。CTやMRI画像検査・脳波検査は有力な方法であるが、必ずしも急性脳症に特異的特徴的所見を呈するとは限らない。

### 5. 治療方法

原因薬の中止が原則となるが、全身状態を保つための支持療法が主体となる。継続的な心肺機能の正確な評価と呼吸器管理・循環器管理が過不足なく行われること、水分電解質血糖値などの基本的な管理が十分に行われることが必要である。中枢神経系に対しては意識状態の評価を経時的に行い、脳浮腫・けいれんの治療を適切な時期に定められた方法で行う。

水痘やインフルエンザ罹患時にサリチル酸系製剤は使用しない。またジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸はインフルエンザ脳症には使用しない。一般的に小児の解熱剤としてサリチル酸系製剤、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は推奨できない。アセトアミノフェンが推奨される<sup>28)</sup>。

現在、テオフィリンがけいれんを起こしやすくするという根拠は乏しいが、一度起きたけいれんを遷延化し、治療的抵抗性にするのは明らかである。ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬剤やフェニトインはテオフィリン関連けいれんに対して有効性が低い、バルビタール系薬剤の有用性が示唆されており、テオフィリン関連けいれんに対する初期治療

としてベンゾジアゼピン系薬剤が無効の場合、速やかにバルビタール系薬剤に変更すべきである<sup>29)30)</sup>。

バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア脳症では蛋白制限、アルギニン・カルニチン・N-carbamoyl glutamate 投与、血液透析を施行する<sup>19)</sup>。

## 6. 典型的症例概要

解熱消炎鎮痛薬ジクロフェナクナトリウムにより急性脳症を重篤化させた典型症例

10歳男児<sup>31)</sup>

夕方より高熱を出し、夕方と夜にジクロフェナクナトリウム錠を内服した。翌日も高熱が持続し、朝と昼に同錠剤を服用した。夕方に嘔吐し、急速に進行する意識障害を示したため、入院となった。体温は40.7°C、半昏睡で、鼻出血が認められた。鼻汁よりA香港型インフルエンザウイルスが分離された。頭部MRIで視床と大脳基底核、大脳白質および灰白質の一部にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号の両側対称性病変を認め、急性壊死性脳症と診断した(図1)。入院12時間後に多臓器不全で死亡した。

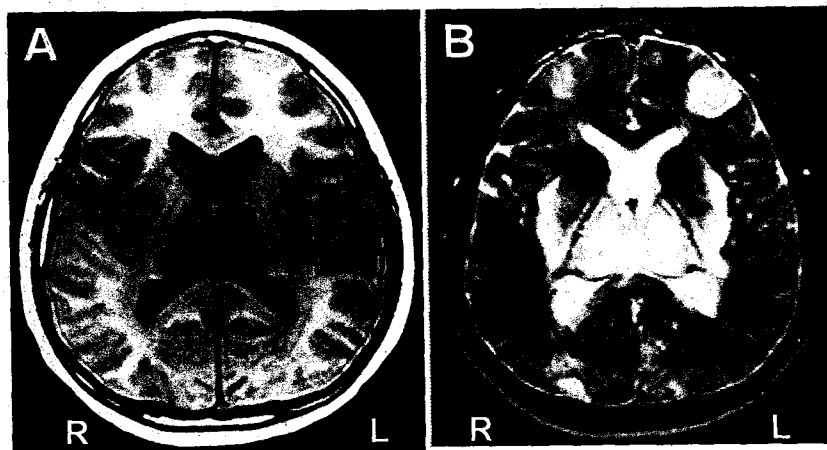


図1. 頭部MRI. A: T1強調画像、B: T2強調画像

## 7. 引用文献・参考資料

- 1) <http://www.treatneuro.com/wp-content/uploads/influenza-encephalopathy.pdf>
- 2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrate I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:215-217.
- 3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(1):178-84.
- 4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1999;42:666-668.
- 5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-128.
- 6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987;317:861-866.
- 7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 2 1984;1116-1120.
- 8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int* 2003; 45: 5-9.
- 9) 藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. 東女医大誌 1999;69:677-687.
- 10) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. *Current advances in pediatric allergy and clinical immunology*. 215-230.
- 11) Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdose and toxicities. *Ann Emerg Med* 17:135-144. 1998.
- 12) Richards W, Chuch JA, Brent DK. Theophylline-associated seizures in children. *Ann Allerg* 54:276-279:1985.
- 13) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.
- 14) Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:1-7.
- 15) Baganz MD, Dross PE: Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy: MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1779-1781.
- 16) Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, Klisch J, Schumacher M: Valproate-induced encephalopathy: Assessment with MR-imaging and 1H MR spectroscopy. *Epilepsia* 2002;43:1101-1105.

- 17) Misawa A, Takeuchi Y, Hibi S, Todo S, Imashuku S, Sawada T. FK506-induced intractable leukoencephalopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:331-4
- 18) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000 Feb 27;69(4):467-72.
- 19) Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47(2):101-11.
- 20) Kakita H, Aoyama M, Hussein MH, Kato S, Suzuki S, Ito T, Togari H, Asai K. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF- $\kappa$ B signaling in cultured astrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238: 56-63.
- 21) Warter JM, Marescaux C, Brandt C, et al: Sodium-valproate associated with phenobarbital: Effect on ammonia metabolism in humans. *Epilepsia* 1983;24:628-633.
- 22) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-1284.
- 23) Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez, Claveria LE: Valproate-induced coma: Case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993;27:582-583.
- 24) Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, Ho KC: Fulminant progression of demyelating disease after valproate-induced encephalopathy. *Neurology* 1998;51:292-295.
- 25) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):494-500.
- 26) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int.* 2003 :45:5-9.
- 27) 水口雅. テオフィリンの神経毒性: けいれんの遷延・重症化とけいれん重積型急性脳症. *日本小児科学会雑誌.* 2007, 111:140
- 28) 医薬品・医療用具等安全性情報 No.167  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/PMDSI167d.html#11](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI167d.html#11)
- 29) 阿部裕樹, 吉川秀人, 山崎佐和子ほか. Theophylline関連けいれんに対する初期治療効果の検討. *日本小児科学会雑誌.* 2003;107:1356-1360
- 30) 松岡典子, 森田清子, 絹巻暁子ら. テオフィリン治療中に生じた痙攣重積状態の臨床的検討. *日本小児科学会雑誌.* 2006, 110:1234-1241
- 31) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int.* 2003, 45: 734-736

### 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。
- 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。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成20年度	小児の急性脳症	テオフィリン	3
		アミノフィリン	2
		インフルエンザHAワクチン	1
		塩酸ミトキサントロン	1
		合計	7
平成21年度	小児の急性脳症	テオフィリン	4
		乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)	2
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2
		沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合 ワクチン	1
		A型インフルエンザHAワクチン	1
		合計	10

※ 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/)  
また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 における主な関連用語一覧

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

MedDRAでは、「小児」を特定する「急性脳症」用語は収載されていないため、下記に「急性脳症」に関連するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「急性脳症」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
OPT: 基本語 (Preferred Term) 新生児脳症	Encephalopathy neonatal
OLLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性新生児脳症	Encephalopathy neonatal acute
OPT: 基本語 (Preferred Term) 脳症	Encephalopathy
OLLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症	Encephalopathy acute
OPT: 基本語 (Preferred Term) 譫妄	Delirium
OLLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症候群	Syndrome brain acute

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性散在性脳脊髄炎

平成 23 年 月  
厚生労働省

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

## ○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	大森赤十字病院副病院長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

(敬称略)

## ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 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
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
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

秋野 けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島 正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
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	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉 敬久	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名誉院長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※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)

## 重篤副作用について

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」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とっ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。



## 急性散在性脳脊髄炎

英語名：Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

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。

ワクチン接種後に、まれに急性散在性脳脊髄炎が起こる場合があります。

ワクチン接種後（主に接種1～4週後）に、次のような症状がみられた場合には、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「頭痛」、「発熱」、「嘔吐」、「意識が混濁する」、「目が見えにくい」、「手足が動きにくい」、「歩きにくい」、「感覚が鈍い」など

#### 【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、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出来ます。

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

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

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

## 1. 急性散在性脳脊髄炎とは

原因がはっきりしない場合も多いですが、ウイルス感染後あるいはワクチン接種後などに生じる脳や脊髄、視神経の病気です。免疫力が強くなりすぎて逆に自分自身の体を攻撃する自己免疫という現象が起きていると考えられています。神経線維を覆っている髄鞘が破壊される脱髄という現象が起きる疾患です。

ワクチン接種後の場合は1～4週間以内に発生することが多く、発熱、頭痛、意識が混濁する、目が見えにくい、手足が動きにくい、歩きにくい、感覚が鈍いなどの症状がある場合にはこの病気の可能性があります。

重い後遺症を残す場合も多く、死亡率も高い疾患です。特にワクチン接種後の場合は他の場合に比較してその後の経過が悪い傾向があります。

髄液検査やMRIにて診断がつく場合が多いのですが、検査所見に異常が認められない場合もあります。その場合には症状の経過や神経所見のみでとりあえずの診断をしますが、別の病気の可能性も慎重に検討する必要があります。

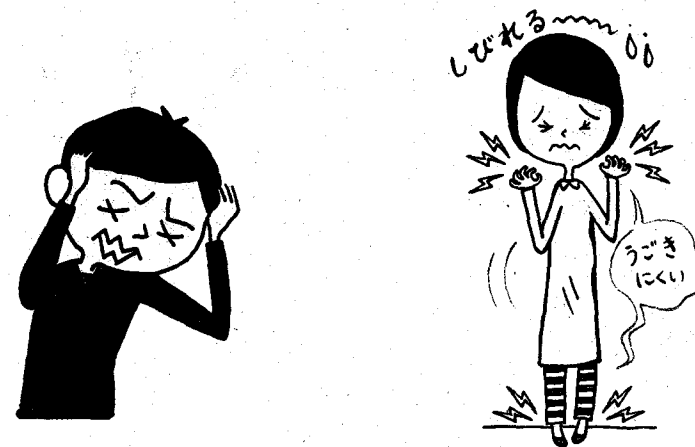
## 2. 早期対応のポイント

ワクチン接種の1～4週間程度後に、「頭痛」、「発熱」、「嘔吐」「意識が混濁する」、「目が見えにくい」、「手足が動きにくい」、「歩きにくい」、「感覚が鈍い」などの症状が現れた場合は、直ちに医師・薬剤師に連絡してください。

ワクチン接種後には、まれにこのような副作用が生じるので、できるだけ早く専門医のいる病院を受診し、適切な診断と治療を受けることが必要です。後遺症が残ることや生命に関わることも多いので専門的な医療機関を受診することを勧めます。

受診の際、早期診断・早期対応を受けるために、医師にワクチンの種類、接種時期を正確にお話ください。

症例数が少ないので、治療方法は確立されていませんが、ステロイド大量療法が有効なことがあり、実施されています。



※ 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出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.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

ワクチン接種後1～4週間以内に発生することが多く、発熱、頭痛、意識障害、運動麻痺や小脳症状による歩行障害、感覚障害などの症状が出現した場合には本症の可能性を考える必要がある。

髄液検査やMRIの所見と併せて診断する場合はほとんどである。病期によっては検査所見に異常が出にくい場合もある。症状の経過や神経所見でのみ対応せざるを得ない場合もあるが、他の疾患の可能性も考えて慎重に対応する必要がある。

### 2. 副作用の概要

急性散在性脳脊髄炎は脱髄性疾患に分類されている。急性に脳・脊髄・視神経を含む中枢神経系に散在性に脱髄と炎症を来す疾患である。原因がはっきりしない特発性のほか、感染やワクチン接種が契機となっている場合がある。いずれも自己免疫的な機序により中枢神経系に脱髄を主体とした炎症が生じる。病理学的には中枢神経系とくに白質の静脈周囲性小脱髄巣と細胞浸潤が主な病変である。

#### (1) 原因と発症頻度

インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチン、日本脳炎ワクチンの添付文書には、急性散在性脳脊髄炎が記載されている。ワクチン接種後に中枢神経系の脱髄病変が生じることはよく知られた事実であり、文献では天然痘・黄熱病・腸チフス・結核・狂犬病・ポリオなどさまざまな感染症に対する予防接種で生じると記載されているが、これらがすべて脱髄病変の原因として確定しているわけではない。本邦において現在使用中のワクチンの中で急性散在性脳脊髄炎との関連性が考えられているのは、上記の三種類だけである。

ワクチンを接種した人の本症合併頻度は、出荷されるワクチンの量から推定したところ、1000万回のワクチン接種に対して1～3.5人であり、この頻度で中枢神経系あるいは視神経炎の合併症が生じるといわれている。後遺症状を残さない軽症例も含めると頻度は多くなる可能性があり、一過性の急性脱髄病変は10万回の接種で1回以下の発症であるという推計もある。

B型肝炎ワクチンのように、接種後多発性硬化症の発症率が増加すると推測されているものもある。この場合は直接的な因果関係といえるのかどうか、発症までの期間がどこまで長くなりうるか、発症にどこまで関与しているかなどさまざまな問題が残っている。

#### (2) 臨床症状

接種後、発症までの期間は多くの場合1ヶ月以内である。発症は急性であり、頭痛・発熱・嘔吐からはじまり、意識障害を伴うことが多い。意識障害の重症度はさまざまで、軽度の傾眠傾向から深い昏睡まで認められる。また、痙攣の合併も多く、項部硬直などの髄膜刺激症状も認められる。

神経症状は障害部位に対応して多彩な症状を示し、脊髄症状としては対麻痺・四肢麻痺のほか病的反射の出現、レベルのある分節性感覚障害、膀胱直腸障害などがあげられる。脳幹・小脳の症状として小脳失調・ミオクローヌス・眼振・眼球運動障害・球麻痺などの症状が生じる。場合によっては神経根や末梢神経の障害も合併することが知られている。劇症型は急性出血性白質脳炎といい意識障害・痙攣・四肢麻痺などが出現して急速に進行する。広範な大脳の浮腫を伴い、数日で不幸な転帰をたどることもある。

#### (3) 検査所見

白血球増多・赤沈亢進を約3分の1の症例に認める。髄液所見ではリンパ球優位の細胞数増多(300/mm<sup>3</sup>以下で漸減)、蛋白増加、IgGの増加を認める。オリゴクローナルIgGが証明される例もある。典型例ではCTで大脳白質に広範な低吸収域を認め、造影効果陽性例もある。MRIの感度は高く、T2強調画像やFLAIR画像で高信号域を認める。好発部位は側脳室周囲・脳幹・小脳・視神経・脊髄などである。T1強調画像では低信号域となるが造影効果がしばしば認められる。

### 3. 副作用の判別基準

接種後、発症までの期間が1ヶ月以内であり、中枢神経系の脱髄病変を生じている場合に本症を考える。髄液所見などから感染症・自己免疫疾患などの疾患が否定的な場合には本症を疑う。

特にMRIで典型的所見が描出された場合には本症の可能性が高い。逆にMRIにおいても脱髄病巣が同定できない場合には脳炎など他の炎症性神経疾患との鑑別が困難なことが多い。

一般にワクチン接種との時間関係、中枢神経系の急性症状、MRI所見の3種類があった場合で他疾患が否定的な場合は本症を考える。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

多発性硬化症の初発症状との鑑別は困難な場合が多い。多発性硬化症の初発症状と比較すると、発熱、髄膜刺激症状などの炎症症状が前景にたち、痙攣、意識

障害の頻度も高い。経過は单相性である。多発性硬化症において、初発発作と再発との時間間隔にばらつきが大きく、さらに多発性硬化症がワクチン接種を契機に発症する場合も知られている。現実には初回発作時に多発性硬化症を確実に除外し、鑑別することは極めて困難である。

鑑別すべき疾患は多く、ウイルス感染症とくに小児におけるインフルエンザ脳症は症状も重篤な場合が多く、その他の脳炎なども鑑別上重要である。意識障害、髄膜刺激症状が強い場合には化膿性髄膜炎も否定できない。脳膿瘍、硬膜下膿瘍、硬膜外膿瘍、静脈洞血栓症など意識障害と局所症状を来す炎症性疾患は鑑別の対象となる。自己免疫疾患においては脳炎、髄膜炎などを生じることが多いので注意を要する。

## 5. 治療方法

本症の症例数が少ないので大規模臨床試験で有効性が確立した治療法は知られていない。しかし少数例の報告や経験的にはステロイド大量療法（ステロイドパルス療法）が有効な場合があるので、多くの場合に実施されている。免疫グロブリン大量療法に有用性を認めた報告もある。

小児の場合にはステロイド大量療法（メチルプレドニゾロン静注 3～5 日間 30mg/kg/day）を行った症例の 10～20%の患者に 1～2 ヶ月の内に何らかの症状が再燃することが知られている。このため大量療法の後に 6 週間にわたって徐々に減量する方法が知られている。

予後は従来より改善したとはいえ不良な場合が多く、とくにワクチン接種後の場合は死亡率ならびに重篤な後遺症の発生率も高い。

## 6. 典型的症例概要

【症例 1】 30 歳代、男性

使用薬剤：インフルエンザワクチン

副作用名：急性散在性脳脊髄炎

11 月はじめより感冒様症状があったがすぐに軽快していた。

約 1 週間後の 11 月 12 日近医にてインフルエンザワクチンを接種した。

11 月 27 日頃から両上肢にしびれ感が生じ、動きがぎこちなくなった。

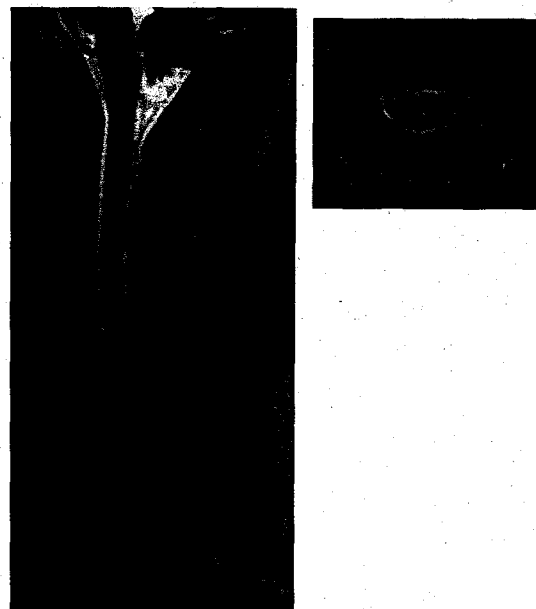
12 月歩行が困難になり、同時に息苦しくなり入院。

12 月 5 日 MRI にて延髄下部より上部頸髄にかけて T2 強調画像にて高信号

を認める。症状は増悪し、両下肢痙攣性麻痺と膀胱直腸障害のうえに呼吸筋麻痺による急性呼吸不全にて人工呼吸管理となる。

髄液所見から急性散在性脳脊髄炎と診断し、ステロイドパルス療法を 3 コール行い、症状進行は認めなかった。

12 月 20 日人工呼吸器を離脱し、リハビリテーションを開始した。



MRI 矢状断 延髄～頸髄にかけて T2WI にて高信号

水平断 第 3 頸椎レベル 中心灰白質などに T2WI にて高信号

## 7. 引用文献・参考資料

- 1) 竹上勉【ワクチンの今時の問題点】 日本脳炎ワクチン 化学療法の領域. 2006, vol.22, No.9, P 1389-1395
- 2) 榮樂信隆【神経救急 意識障害は怖くない】 頭蓋内疾患における救急診療 脱髄性疾患 ADEM 内科. 2006, vol.97, No.5, P 809-811
- 3) 溝口信行, 花山隆三, 古川年宏, 塩津麻美, 村上洋子, 武田香苗: 日本脳炎ワクチン接種後に発症した急性散在性脳脊髄炎の 1 例 広島医学. 2005, vol.58, No.8, P 457-459
- 4) 大矢崇志, 飯盛健生, 永光信一郎, 山下裕史朗, 松石豊次郎: 日本脳炎ワクチン接種後に発症した

ADEMの1例 脳と発達. 2004, vol.36, suppl. P S382

- 5) 水野喬介, 園田憲悟: 【感染症 最新の話】 予防接種の現状と将来/現行のワクチン 日本脳炎ワクチン 小児科. 2004, vol 45, No.4, P883-888
- 6) Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, Yip PK, Wu RM. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Feb;78(2):162-7. Epub 2006 Oct 6.
- 7) Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. Autoimmun Rev. 2005 Feb;4(2):96-100.
- 8) Demicheli V, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Clements CJ, Jefferson T. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. J Viral Hepat. 2003 Sep;10(5):343-4.
- 9) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine. 2007 Jan 5;25(3):570-6. Epub 2006 Aug 4.
- 10) Miravalle A, Roos KL. Encephalitis complicating smallpox vaccination. Arch Neurol. 2003 Jul;60(7):925-8.
- 11) Booss J, Davis LE. Smallpox and smallpox vaccination: neurological implications. Neurology. 2003 Apr 22; 60(8): 1241-5.
- 12) Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. Neurol Sci. 2001 Apr;22(2):151-4.
- 13) Ozawa H, Noma S, Yoshida Y, Sekine H, Hashimoto T. Acute disseminated encephalomyelitis associated with poliomyelitis vaccine. Pediatr Neurol. 2000 Aug;23(2):177-9.
- 14) Murphy J, Austin J. Spontaneous infection or vaccination as cause of acute disseminated encephalomyelitis. Neuroepidemiology. 1985;4(3):138-45.

## 8. 主な原因薬剤一覧

急性散在性脳脊髄炎をきたす薬剤の種類は限られ、添付文書には記載がある三種類のワクチンを掲載した。

○ 急性散在性脳脊髄炎をきたすもの

薬効	成分名
ワクチン類	インフルエンザHAワクチン
	組換え沈降B型肝炎ワクチン
	日本脳炎ワクチン

## 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。
- 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. 12.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成20年度	急性散在性脳脊髄炎	インフルエンザHAワクチン	6
		乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	3
		タクロリムス水和物	1
		日本脳炎ワクチン	1
		乾燥弱毒生麻疹ワクチン	1
		合計	12
平成21年度	急性散在性脳脊髄炎	インフルエンザHAワクチン	12
		A型インフルエンザHAワクチン	4
		乾燥弱毒生麻疹ワクチン	2
		インターフェロン ベクター1b	1
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	1
		乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン	1
		乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	1
		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	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/>

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1における主な関連用語一覧

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

MedDRAでは、「急性散在性脳脊髄炎」として収載されているので、下記にMedDRAのPT (基本語) である「急性散在性脳脊髄炎」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、「急性散在性脳脊髄炎」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 急性散在性脳脊髄炎	Acute disseminated encephalomyelitis

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 無菌性髄膜炎

平成 23 年 月  
厚生労働省

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

## ○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	大森赤十字病院副病院長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

(敬称略)

## ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬理学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 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
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
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

秋野 けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島 正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
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	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉 敬久	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名誉院長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※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」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。



## 無菌性髄膜炎

英語名：Aseptic meningitis

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。

無菌性髄膜炎は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。主に解熱鎮痛薬や抗生物質などの薬で起こることが知られており、市販の医薬品（解熱鎮痛薬）でも起こる可能性があります。また、おたふくかぜなどのワクチンでも起こることがあるので、何らかのお薬を使用して、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。

「発熱（40℃ぐらいの高熱）」、「頭痛」、「気分が悪い」、「吐き気」、「うなじがこわばり固くなって首を前に曲げにくい」、「意識が薄れる」など

#### 【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を選択については、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、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出来ます。

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

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

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

## 1. 無菌性髄膜炎とは

脳や脊髄は軟膜・髄膜・硬膜の三重に重なる膜で覆われています。このうち、髄膜は様々な原因で炎症を起こしやすい場所です。髄膜炎という病名を聞かれた方も多いと思います。

髄膜炎の原因で一番多いのは細菌感染によるものですが、無菌性髄膜炎は髄膜炎のうち髄液培養で細菌・真菌が検出されないものをいい、そのほとんどがウイルス性と考えられています。しかし、まれにですが医薬品による刺激によっても無菌性髄膜炎が生じることがあるので注意が必要です。

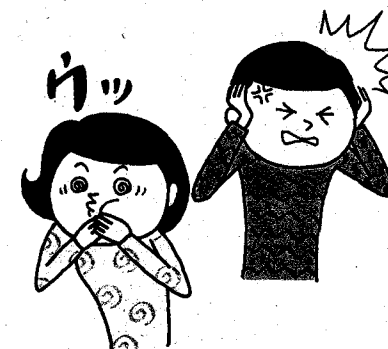
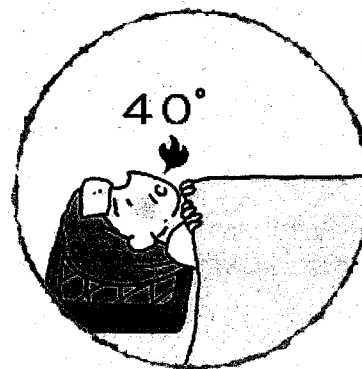
発症すると、発熱・頭痛・嘔吐がみられ、うなじが硬くなって首が前に曲げにくくなる、意識が薄れるなどの症状が多くの場合にみられます。

## 2. 早期対応のポイント

「発熱(40℃ぐらいの高熱)」、「頭痛」、「気分が悪い」、「吐き気」、「うなじがこわばり固くなって首を前に曲げにくい」、「意識が薄れる」などの症状が重なった場合で、医薬品を服用している場合は、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

無菌性髄膜炎の症状や検査所見は、感染によって生じる通常の髄膜炎と区別のつかないことがしばしばあります。細菌性髄膜炎でも原因となる菌が培養されてこない場合もあり、発症早期には細菌性髄膜炎と区別がつかず診断が困難であった場合も知られています。

受診の際、早期診断・早期対応ができるように、医師に服用していた医薬品を正確にお話してください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。  
[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.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

頭痛・発熱など通常の髄膜炎と区別のつかない症状を呈する。髄液所見では通常リンパ球優位の細胞増多を示すが、一部の症例では多形核白血球優位の細胞増多を示す場合も知られており、その他の感染症に伴う髄膜炎と鑑別が困難であった場合も知られている。このことから、診断には正確な薬歴の聴取を行うこと、使用している薬剤による無菌性髄膜炎の可能性があることをふまえ、早期に薬剤の中止あるいは他剤への変更を図ることが重要である。

### 2. 副作用の概要

無菌性髄膜炎は、髄膜炎のうち髄液培養で細菌・真菌が検出されないものをいい、その多くはウイルスによって発症するウイルス性髄膜炎である。しかしまれに薬剤投与に関連して発症するものがあり、原疾患との鑑別が困難な場合もあるので注意が必要である。

無菌性髄膜炎の発症は40℃ぐらいの高熱、頭痛、悪心・嘔吐の三徴候がみられ、診察時には項部硬直・Kernig 徴候などの髄膜刺激症状が認められる。また、約半数に意識障害が認められる。

発症機序としてI型あるいはIV型の過敏症が関係していると推定され、皮疹・結膜炎・顔面腫脹・関節痛・筋痛・腹痛・リンパ節腫脹などの症状が合併する場合が知られている。

頻度の多い薬剤として非ステロイド性抗炎症薬とくにイブプロフェンやスリダクは報告例が多く注意が必要である。この中には一般用医薬品としても使用されているものがあり、服用歴が明らかになるのが遅れる場合もある。本人からの病歴聴取が十分にはできない場合も多く、疑わしい場合には服用歴の聴取を特に慎重に行う必要がある。服用歴を患者が明らかにしなかったためイブプロフェンによる無菌性髄膜炎を何度も反復した症例も報告されている。

頻度は少ないが、一部の抗生物質においても報告例がある。また静注用免疫グロブリン製剤においても無菌性髄膜炎が生じる。慢性反復性脱髄性根神経炎においても静注用免疫グロブリン製剤使用後に細胞数増多などの髄液所見をみる機会が多い。髄液細胞数増多のみを呈する軽症まで含めるとかなりの頻度になると考えられる。

ワクチンが原因となる無菌性髄膜炎もあるが、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)ワクチンが原因となる場合が多くを占めている。まれなものとして抗てんかん薬

のカルバマゼピンや合成抗菌薬のスルファメトキサゾール・トリメトプリムにおいても報告例がある。

また、原疾患として自己免疫疾患に罹患している患者に発症するケースが多いことも特徴的である。関節リウマチに対して非ステロイド性抗炎症薬を用いることが多いので服用薬剤の種類が関係している点はあるが、このことだけでは説明できない症例も多い。

女性に多く、また片頭痛の既往のある場合も多い。片頭痛において非ステロイド性抗炎症薬を用いることも多いが、無菌性髄膜炎の症状が反復して片頭痛の反復と区別できていなかった症例も報告されている。

髄腔内注入により無菌性髄膜炎が生じる薬剤は多岐にわたる。パクロフェンの持続髄注では報告例があるが、現実にはさまざまな薬剤で生じうると考えられている。

### 3. 副作用の判別基準

原疾患が同様の症状を呈する場合や、感染症の確認がとれない症例では特に問題となる。疑わしい薬剤があれば使用を中止するか、他剤に変更することが重要である。

薬剤使用開始直後から発症する場合も知られているが、服用開始後4日での発症が最も頻度が多い。薬剤中止後は2~3日で回復することが多いとされている。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

自己免疫疾患において原疾患の一症状として無菌性髄膜炎を生じる場合があり、鑑別診断上で重要である。また、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を服用時にはウイルスなどの感染の危険が大きく無菌性髄膜炎を生じうる場合があり、鑑別が特に困難となる。無菌性髄膜炎の発現頻度の高い薬剤がある場合は、中止あるいは他剤への変更などで可能な限り対応することが大切である。

髄液所見では、通常の無菌性髄膜炎のようにリンパ球優位の細胞増多を認めることもあるが、むしろ多くの症例では多形核白血球優位の細胞数増多が認められている点には特に注意が必要である。一部の症例では髄液中に好酸球が増加していた。細菌性髄膜炎と考えられる場合でも、細菌性髄膜炎の診断に先行して不十分な抗生物質投与が行われた場合には細菌培養が陰性に終始してしまう場合がある。このような場合では検査所見から鑑別診断することが困難である。

ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎なども鑑別すべき疾患であり、PCR検査や抗原検査、各種の培養などを検討することが必要である。細菌培養な

どの感染症が特定できる各種検査がいずれも陰性であり、検査所見・臨床症状から鑑別することが困難である場合には、薬剤の中止・変更にて経過観察することが重要である。

造影 MRI においても髄膜の造影効果が認められるなど細菌性髄膜炎と同様の所見を呈する場合が知られている。脳血管関門の破綻により大脳白質に T2 強調像にて高信号を認めた症例も知られている。これらの所見は可逆的である。

MRI 上髄膜造影増強像と類似の所見を呈する疾患には、低髄圧症候群（髄液減少症候群ともいう）や肥厚性硬膜炎などの硬膜主体の造影効果を来す疾患も鑑別上重要となる。低髄圧症候群でも髄液所見で細胞数増多・蛋白上昇が認められ、まれには髄膜刺激症状も合併することがあり、注意が必要である。

## 5. 治療方法

本症を疑った場合には、可能性のある原因薬剤を同定し、速やかに中止する。原因疾患により早急な中止が難しい場合においても他剤への変更が必要である。

急性散在性脳脊髄炎が疑われる場合や重症例においてはステロイドパルス療法などの急性期治療が必要な場合がある。

## 6. 典型的症例概要

【症例 1】20 歳代、女性  
 原疾患：混合性結合組織病  
 使用薬剤：ロキソプロフェンナトリウム  
 使用理由〔合併症〕：発熱〔間質性肺炎〕  
 副作用名：肝機能異常、無菌性髄膜炎  
 投与量・投与期間：180mg・4 日間  
 併用薬：セフジニル、リン酸オセルタミビル、塩酸サルポグレラート、ニコチン酸トコフェロール

【投与 1 日前】40 度の発熱。上気道炎症状。

【投与開始日】近医受診し、急性上気道炎の診断。本剤、セフジニルの投与開始。

【投与 2 日目】症状改善なく、40 度の発熱持続のため受診。インフルエンザを疑い、リン酸オセルタミビルを追加投与。

【投与 3 日目】吐気出現。

【投与 4 日目（投与中止日）】再度受診し、38 度以上の発熱、髄膜刺激症状、肝障害を認め、同日入院。

【中止 1 日後】髄液検査上細胞数 29 /mm<sup>3</sup> と上昇、培養したが陰性のため、無菌性髄膜炎と診断。プレドニゾロン 20mg/日、グリチルリチン酸モノアンモニウム/日局グリシン/L-システイン塩酸塩 2A 静注開始。発熱、吐気、肝機能改善傾向。

【中止 8 日後】回復。

【中止 12 日後】転院し、プレドニゾロン 15mg/日に減量。髄液所見は正常化。

【中止 23 日後】退院。

	投与 81 日前	投与 2 日目	投与 4 日目 (投与中止日)	中止 13 日後	中止 33 日後
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	404	-	-	-	399
ヘモグロビン (g/dL)	12.9	-	-	-	12.4
ヘマトクリット (%)	39.1	-	-	-	40.3
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	32.1	-	-	-	37.2
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	7500	-	-	-	10400
好酸球 (%)	0.7	1	0.2	-	0.1
好中球 (%)	63.7	-	79.8	-	78.2
好塩基球 (%)	0.1	0	0.7	-	0.1
リンパ球 (%)	30.3	6	14.6	-	16.5
単球 (%)	5.2	1	4.7	-	5.1
アルブミン (g/dL)	-	3.9	-	-	-
S-GOT (U/L)	30	380	1440	-	22
S-GPT (U/L)	26	254	1210	-	21
AL-P (U/L)	128	161	673	-	158
LDH (U/L)	186	522	775	-	162
γ-GTP (U/L)	23	-	153	-	90
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	-	-	-	-
総蛋白 (g/dL)	8.2	7.6	-	-	-
CRP (mg/dL)	0.2	10.5	-	-	0
髄液蛋白定量 (mg/dL)	-	-	-	69	-
髄液糖定量 (mg/dL)	-	-	-	62	-
髄液細胞数 (/μL)	-	-	-	2	-
髄液細胞分画 (Lym:Neu)	-	-	-	3:3	-

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

【症例2】20歳代、女性

原疾患：多発性関節炎

使用薬剤：イブプロフェン

昭和56年10月に多発性関節炎が出現。インドメタシンを投与。昭和57年2月に手指・肩関節痛が認められ、イブプロフェン600mgを投与するが軽快みられず。11日目に発熱のため800mgに増量。13日目に39°Cの発熱が持続し入院。検査結果より全身性エリテマトーデス(SLE)と診断される。当日、イブプロフェン投与を中止した。投与中止により数日後に解熱するが、関節痛と顔面・手指紅斑は持続。

3月2日に関節痛が増強し、イブプロフェンを再開したところ、200mg服用2時間後より頭痛、40°C発熱、悪心を認め投与中止。数回嘔吐し、10時間後より血圧50/20mmHg、脈拍116/分とショック状態となる。副腎皮質ステロイド薬等投与により血圧回復。3月3日には、朝から下腹部痛と軽度の項部硬直、全身の筋痛を認める。髄液所見で多形核白血球優位(93%)の細胞増多(白血球数439/mm<sup>3</sup>)を確認し、細菌性髄膜炎を疑い、抗生物質の投与を開始し、コルチゾン50mg/日後、36°Cに解熱した。

3月5日には頭痛と下腹部痛も軽快。6日には、髄液所見で細胞数22/mm<sup>3</sup>(多形核白血球25%)と著明改善、髄液より細菌・真菌は検出されず臨床経過よりイブプロフェンによる髄膜炎と診断された。

髄液所見

施行日 (月/日)	初圧 (mmH <sub>2</sub> O)	細胞数 (/mm <sup>3</sup> )	多形核白血球 数(%)	総蛋白 (mg/dL)	糖 (mg/dL)	血糖 (mg/dL)	Cl (mEq/L)
3/3	130	439	93	40	63	-	123
3/6	140	22	25	29	44	-	-

参考資料：日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集(第2集)、薬業時報社(1998)

【症例3】20歳代、女性

使用薬剤：スリダク

原疾患：1985年頃から混合性結合組織病(MCTD)

1986年2月28日、右手関節痛と腫脹、左前腕痛、左肘関節の伸展障害が認められ、スリダク300mg/日投与。3月3日に38~39°Cの発熱、食欲不振、全身倦怠感、頭痛、吐気出現。3月8日には、入院し、意識障害、頭痛、項部硬直、うっ血乳頭が認められる。髄液検査では、初圧310mmH<sub>2</sub>O、水様透明、細胞数273/3/mm<sup>3</sup>(単核球90%)、蛋白89mg/dL、糖52mg/dL、Cl115mEq/L、IgG26.2mg/dL、細菌培養(-)、ウイルス抗体価上昇無し。その後、スリダク投与中止。3月11日、意識障害は徐々に軽快。13日には、意識はほぼ正常化し、項部硬直回復。髄液検査では、細胞数24/3、蛋白25mg/dL。38°C台の発熱、頭痛、顔面紅潮持続。19日には、プレドニゾン40mg/日の投与開始し、20日には解熱、頭痛と顔面紅斑も徐々に消失した。

参考資料：日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集(第2集)、薬業時報社(1998)

7. 引用文献・参考資料

- 1) Wambulwa C, Bwayo S, Laiyemo AO, Lombardo F. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis. J Natl Med Assoc. 97(12):1725-8 (2005)
- 2) Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. J Clin Neurosci. 12(5):562-4 (2005)
- 3) Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. Expert Opin Drug Saf. 4(2):285-97 (2005)
- 4) Cohen JD, Jorgensen C, Sany J. Leflunomide-induced aseptic meningitis. Joint Bone Spine. 71(3):243-5 (2004)
- 5) Nguyen HT, Juurlink DN. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis. Ann Pharmacother. 38(3):408-10 (2004)
- 6) Chazan B, Weiss A, Weiner Z, Rimbrot S, Raz R. Drug induced aseptic meningitis due to diclofenac. J Neurol. 250(12):1503-4 (2003)
- 7) Olin JL, Gugliotta JL. Possible valacyclovir-related neurotoxicity and aseptic meningitis. Ann Pharmacother. 37(12):1814-7 (2003)
- 8) Lafaurie M, Dixmier A, Molina JM. Aseptic meningitis associated with intravenous administration of dexchlorpheniramine. Ann Med Interne (Paris). 154(3):179-80 (2003)

- 9) Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Drug-induced aseptic meningitis. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 3(2):143-9 (2003)
- 10) Redman RC 4th, Miller JB, Hood M, DeMaio J. Trimethoprim-induced aseptic meningitis in an adolescent male. *Pediatrics.* 110(2 Pt 1):e26 (2002)
- 11) Greenberg LE, Nguyen T, Miller SM. Suspected allopurinol-induced aseptic meningitis. *Pharmacotherapy.* 21(8):1007-9 (2001)
- 12) Muller MP, Richardson DC, Walmsley SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced aseptic meningitis in a renal transplant patient. *Clin Nephrol.* 55(1):80-4 (2001)
- 13) 石原修, 小俣俊明 ファモチジンによる薬剤性無菌性髄膜炎の1例 *臨床神経学* 40(1):48-50 (2000)
- 14) Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf.* 22(3):215-26 (2000)
- 15) Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* 159(11):1185-94 (1999)
- 16) Eustace S, Buff B. Magnetic resonance imaging in drug-induced meningitis. *Can Assoc Radiol J.* 45(6):463-5 (1994)
- 17) Wong JG, Hathaway SC, Paat JJ, Paterson RW, Steele GH Jr. Drug-induced meningitis. A case involving trimethoprim-sulfamethoxazole. *Postgrad Med.* 96(6):117-8, 121, 124 (1994)
- 18) Davis BJ, Thompson J, Peimann A, Bendixen BH. Drug-induced aseptic meningitis caused by two medications. *Neurology.* 44(5):984-5 (1994)
- 19) Escalante A, Stimmler MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 19(5):800-2 (1992)
- 20) Chaudhry HJ, Cunha BA. Drug-induced aseptic meningitis. Diagnosis leads to quick resolution. *Postgrad Med.* 90(7):65-70 (1991)
- 21) Gordon MF, Allon M, Coyle PK. Drug-induced meningitis. *Neurology.* 40(1):163-4 (1990)
- 22) 清水直容, 越川昭三, 野村武夫, 戸田剛太郎 編: 有害事象の診断学-医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き, 臨床評価刊行会
- 23) 日本病院薬剤師会編: 重大な副作用回避のための服薬指導情報集, 薬事時報社 (1997)
- 24) 高島英典, 武田紫, 能登谷京, 向井正: Diclofenac による薬剤性無菌性髄膜炎 市立札幌病院医誌 64(2):143-146 (2004)
- 25) 諫田淳也, 竹内孝男, 金田大太: 抗U1-RNP抗体の関与に興味を持たれた非ステロイド性消炎鎮痛剤による無菌性髄膜炎の1症例 *日赤医学* 54(3):319-326 (2003)
- 26) 神一敬, 佐藤滋, 野村宏, 高瀬貞夫, 糸山泰人: 経口セフェム薬による薬剤性無菌性髄膜炎の1例 *臨床神経学* 44(1):73 (2004)
- 27) 菊井祥二, 中室卓也, 大佐古謙二郎, 錫村明生: 免疫グロブリン大量静注療法により無菌性髄膜炎を発症した慢性脱髄性多発性神経炎の1例 *神経内科* 60(2):194-197 (2004)

## 8. 主な原因薬剤一覧

無菌性髄膜炎をきたす薬剤の種類は意外と限られている。一つは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) である。もう一つは免疫グロブリン製剤である。そのほかの薬剤も含めて添付文書に記載のあるものを掲載した。

薬効	成分名
てんかん・躁状態治療薬	カルバマゼピン
解熱消炎鎮痛薬	アルミプロフェン
	イブプロフェン
	ジクロフェナクナトリウム
	スリンダク
	ナプロキセン
	ロキソプロフェンナトリウム
合成抗菌薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
生物学的製剤	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
血液成分製剤	pH4処理酸性人免疫グロブリン
	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
	乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
	乾燥pH4処理人免疫グロブリン
	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
天然型インターフェロン $\alpha$ 製剤	インターフェロンアルファ (NAMALWA)
急性拒絶反応治療モノクローナル抗体	ムロモナブ-CD3

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。
- 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. 12.0 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 20 年度	無菌性髄膜炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	20
		メトロニダゾール	2
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	2
		インターフェロンベータ-1b	2
		その他	14
		合計	40
平成 21 年度	無菌性髄膜炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	14
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	4
		サラゾスルファピリジン	3
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	3
		乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	2
		ロキソプロフェンナトリウム	2
		乾燥スルホ化人免疫グロブリン	2
		アダリムマブ	2
		その他	14
		合計	46

※ 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/>）

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。（<http://www.pmda.go.jp/index.html>）

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.14.1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MedDRAのPT（基本語）である「無菌性髄膜炎」及び関連するPT（基本語）とそれにリンクするLLT（下層語）を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式（SMQ）には、「非感染性髄膜炎（SMQ）」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、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） 無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic
○LLT：下層語（Lowest Level Term） リンパ球性髄膜炎 非化膿性髄膜炎	Lymphocytic meningitis Non-pyogenic meningitis
○PT：基本語（Preferred Term） 非感染性髄膜炎	Meningitis noninfective