

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)

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。

○日本産科婦人科学会マニュアル作成委員会

- ※ 苛原 稔 徳島大学医学部産科婦人科学講座教授
 矢野 哲 東京大学医学部産科婦人科学講座准教授
 深谷 孝夫 高知大学医学部産科婦人科学講座教授
 峯岸 敬 群馬大学医学部産科婦人科学講座教授
 柴原 浩章 自治医科大学産科婦人科学講座教授
 福田 淳 市立秋田総合病院産婦人科部長
 藤井 俊策 下北医療センターむつ総合病院産婦人科部長
 桑原 章 徳島大学医学部産科婦人科学講座講師

※ 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/>)

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。

卵巣過剰刺激症候群は通常、不妊治療に用いる排卵誘発薬によって引き起こされます。

不妊治療等による医薬品の投与後に次のような症状がみられた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「おなかが張る」、「はき気がする」、「急に体重が増えた」、「尿量が少なくなる」など

1. 卵巣過剰刺激症候群とは？

女性の卵巣は親指大ほど（3～4cm）の臓器ですが、その中の卵（卵胞）が不妊治療における排卵誘発剤に過剰に刺激されることによって、卵巣がふくれ上がり、お腹や胸に水がたまるなどの症状が起こることを卵巣過剰刺激症候群（OHSS）と呼びます。重症例では、腎不全や血栓症など様々な合併症を引き起こすことがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

卵巣過剰刺激症候群は重症になると様々な合併症を来し、とても危険な状態になる場合があるので、早期に発見して対応することが大切です。薬による卵巣過剰刺激症候群は原因となった薬を中止することにより改善することが多いので、不妊治療中に「おなかが張る」、「はき気がする」、「急に体重が増えた」、「尿量が少なくなる」などの症状に気がついた場合は、速やかに医師・薬剤師に連絡して下さい。



※ 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

(1) 早期に認められる症状¹⁻⁴⁾

卵巣が腫大し、腹水が貯まることにより腹部膨満感、体重増加、腹囲増加が認められる。次いで腹部膨満に伴う腹膜刺激によって下腹部痛、悪心、嘔吐が起こる。また、毛細血管の透過性亢進により血管外への水分・血漿成分の流出が引き起こされるため、血管内で血液の濃縮が起こり、のどの渇きや尿量の減少をきたす。

(2) 副作用の好発時期¹⁻⁴⁾

一般排卵誘発治療においても生殖補助医療における調節卵巣刺激においても、hCG 製剤を投与後に起こりやすい。

(3) 副作用発現頻度¹⁻⁴⁾

hMG、hCG などのゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療や生殖補助医療における調節卵巣刺激症例においては5%程度発現し、重症例においては血栓症、肺水腫などによる死亡例がみられる。

生殖補助医療の調節卵巣刺激は多数の卵を得ることが目的であり、多発卵胞発育を起こさせるので、OHSS を発生しやすい状態になっており、一般の排卵誘発に比較して発生頻度は高い。

(4) 患者側のリスク因子⁴⁾

排卵誘発法全般における OHSS 発症のリスク因子は次の通りであり、注意が必要である。特に、①多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、②第2度無月経患者などゴナドトロピンの使用量が多量になりやすい症例、③過去に OHSS や多胎妊娠の既往がある症例などは OHSS 発生の可能性が高いので予防を考えた治療を行う。

- ・ 若年
- ・ やせ
- ・ 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)
- ・ ゴナドトロピン製剤投与量の増加
- ・ 血中エストラジオール値の急速な増加
- ・ OHSS の既往
- ・ 発育卵胞数の増加と生殖補助医療における採卵数の増加
- ・ hCG 投与量の増加、hCG の反復投与
- ・ 妊娠成立

(5) 医療関係者の対応ポイント⁴⁾

OHSS の初発症状は、腹部膨満感、下腹部痛、体重増加などである。最近、生殖補助医療は診療所で行われることが多くなったが、OHSS が重症化する可能性が高い場合は高次医療機関に早めを送るべきである。今回、その判断基準として、診療所においても検査の実施が可能な「高次医療機関での管理を考慮する基準」(表1)と高次医療機関における「入院管理を考慮する基準」(表2)を新規重症度分類に基づいて提示した。

表1. 高次医療機関での管理を考慮する基準

所見	基準
症状	腹部膨満感 嘔気・嘔吐
腹水の程度	上腹部に及ぶ腹水
卵巣最大径	≥ 8 cm
血算・生化学検査	増悪傾向
妊娠の有無	妊娠あり

表2. 入院管理を考慮する基準

所見	基準
自覚症状	腹部膨満感、嘔気・嘔吐腹痛、呼吸困難腹部緊満を伴う
腹水の程度	腹部全体の腹水、あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大(最大径)	≥12 cm
血液所見	Ht ≥45% WBC ≥15,000/mm ³ TP < 6.0 g/dl または Alb < 3.5 g/dl

(6) 早期発見に必要な検査項目⁴⁾

臨床症状から OHSS が疑われる場合には、可能な限り早期に血液・生化学検査を行い、ヘマトクリット値、血清蛋白、アルブミン等を把握するとともにエコーにより卵巣肥大、腹水貯留の有無の程度を確認して重症度を評価し、入院管理の必要性を判断する。

2. 副作用の概要

卵巣過剰刺激症候群とは、ゴナドトロピン製剤、hCG 製剤などを使用した不妊治療において卵巣が過剰に刺激されたために起こる卵巣の肥大とその一連の随伴症状を指す。軽度の卵巣の腫大そのものは臨床的に問題となる副作用ではないが、重症例では大量の腹水が貯留して血管内脱水が生じ、循環血漿量の減少を生じることにより、急性腎不全、血栓症等の生命予後にかかわる重大な合併症に進展することがあるため、早期に発症を把握して治療を行うことが重要である。

OHSS の発症機序については、次のように考えられている。ゴナドトロピン製剤などの投与により、腫大した卵巣から過剰のエストロゲンが分泌され、その作用により卵巣の毛細血管の透過性が高まり、アルブミンとともに血液中の水分が腹腔内に漏出する。その結果、循環血液量の減

少をきたし、2次的に血液濃縮が起こるため、ヘマトクリット値の上昇、低血圧、さらには頻脈をきたす。また結果として尿量の減少をもたらす。一方、腫大した卵巣は過剰のエストロゲン分泌とあいまってレニン-アンジオテンシン系を介してアルドステロン分泌を刺激し、結果として腎臓でのナトリウムと水の再吸収を促進して、乏尿を促進する。

3. 副作用の診断基準

(1) 重症度分類

OHSSの重症度分類については、これまで1996年に日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会が定めた分類¹⁾が使われてきたが、今般、より使いやすく、かつ具体的な数値を示すことを原則として改訂版(表3)を作成した⁴⁾。

表3 OHSS重症度分類

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感、嘔気・嘔吐	腹部膨満感、嘔気・嘔吐、腹痛、呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大*	≥6 cm	≥8 cm	≥12 cm
血液所見	血算・生化学検査がすべて正常	血算・生化学検査が増悪傾向	Ht ≥45% WBC ≥15,000/mm ³ TP < 6.0 g/dl または Alb < 3.5 g/dl

* 左右いずれかの卵巣の最大径を示す。

** ひとつでも該当する所見があれば、より重症な方に分類する。

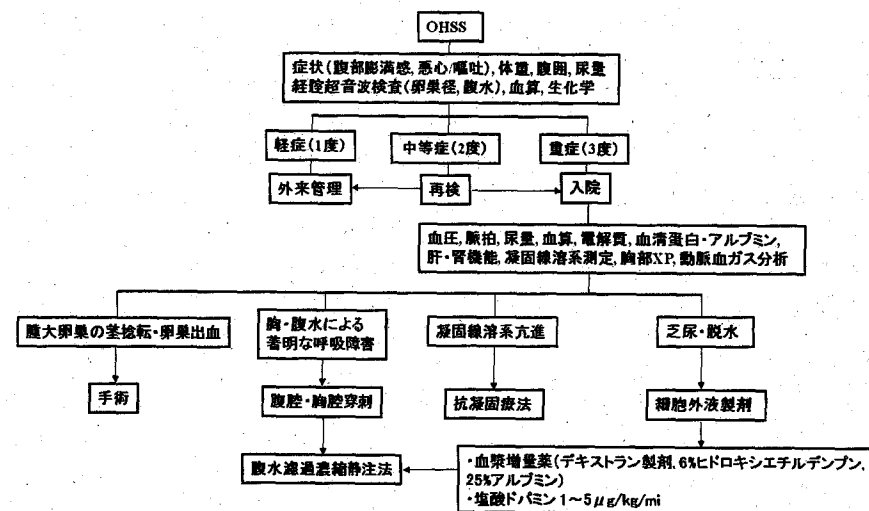
(2) 管理方法⁴⁾

OHSSを管理するアルゴリズムを図1に示す。

OHSSの発症を疑った場合に行うべき検査を示し、重症度分類(表3)

の診断に応じて対処する管理方法となっている。検査項目は施設の検査体制に応じて行うことが出来るよう、外来での検査はどの施設でも可能な項目、また入院後に行う検査は比較的高度な医療が可能な施設で行われる項目とした。このアルゴリズムの使用にあたっては、高度医療機関での管理を考慮する基準(表1)、及び入院管理を考慮する基準(表2)を参考にしながら方針を決定する必要がある。

図1 OHSSの管理



4. 予防法⁴⁾

(1) 一般排卵誘発治療におけるOHSSの予防

ゴナドトロピン療法によるOHSSを予防するためには、ゴナドトロピン製剤の投与方法を工夫して多発排卵の発生を減少させる努力が必要である。多発排卵の発生は周期あたりのFSH製剤の総投与量に関係し、総投与量が少ないほど多発排卵は少ないと考えられている。多発排卵を防ぐ工夫として現在のところ、FSH低用量漸増投与方法が有用である(図2)。

FSH 低用量漸増投与法は、卵胞発育の有無をモニターしながら、少量ずつ FSH 製剤を増量し、卵胞発育を促す最も少ない投与量で固定し、維持する方法である。卵胞発育が緩徐なため、投与期間が平均で 11 日程度と延長するが、平均発育卵胞数は視床下部性排卵障害で 2 個、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) で 4 個であり、また、単一卵胞発育率は、一般の視床下部性排卵障害で 30%、PCOS で 10% であり、有効性を保ったまま OHSS の頻度が低下する。保険適応を考慮すると、現在最も利用しやすい方法であり、世界的には標準投与法となっている (表 4)。

また、ゴナドトロピン療法では、多数の卵胞発育を認めた場合は、思いきって hCG 製剤の投与を中止することも肝要である。その基準としては、平均 16mm 径以上の卵胞が合計 4 個以上ある場合、迅速にエストラジオールが測定できる場合は 2,000pg/mL 以上の値を示す場合などが考えられる。

図 2 FSH 低用量漸増法

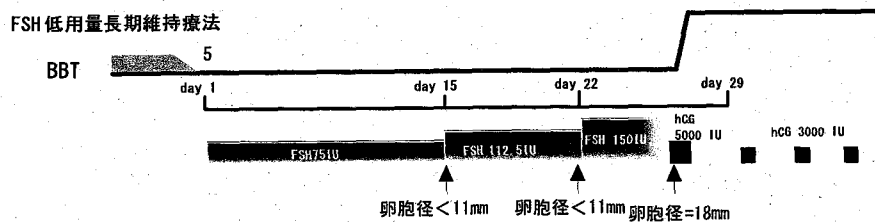


表 4 低用量漸増法の成績

	視床下部性		PCOS	
	通常量法	低用量漸増法	通常法	低用量漸増法
治療日数 (日)	8.2	13.7	7.5	14.8
発育卵胞数 (個)	3.0	1.7	6.3	3.8
周期別排卵率 (%)	88.4	76.9	88.6	91.6
周期別妊娠率 (%)	11.5	19.2	29.5	16.7
多胎率 (%)	0	0	30.3 ^{注1)}	0.0
OHSS 発生率 (%)	34.6	0	43.2	33.3

発育卵胞: 平均径 $\geq 14\text{mm}$ * 平均卵巣径 $\geq 70\text{mm}$ ** $p < 0.01$

注1) 4例とも双胎妊娠

(2) 生殖補助医療における OHSS の予防

生殖補助医療において OHSS 発症のリスク因子がある症例では、次のような対処方法を検討する必要がある。

- ・ コースティング法: 排卵刺激中にゴナドトロピン製剤の追加投与を避け、hCG 切り替えを遅らせる
- ・ hCG 切り替え時: hCG 投与量減量、GnRH agonist の使用
- ・ 黄体補充: hCG を避け、プロゲステロンを使用
- ・ 全胚凍結を考慮する

5. 判別が必要な疾患と判別方法

稀な例として妊娠中に自然発症する OHSS が報告されているが、この発症メカニズムとして FSH 受容体遺伝子の機能亢進変異が考えられている⁵⁻⁹⁾。FSH は視床下部から分泌される GnRH の刺激により下垂体前葉細胞で産生され血中に分泌されるホルモンで、黄体形成ホルモン (LH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) とともに、糖蛋白ホルモンファミリーを形成している。これら糖蛋白ホルモンは、共

通の α サブユニットとホルモン特異的な β サブユニットからなる。糖蛋白ホルモン受容体の構造は互いに類似している。細胞外にN末端、細胞内にC末端を持ち、細胞膜を7回貫通する一本鎖ポリペプチドで、共役しているGTP結合蛋白(G蛋白)を介して情報を伝達する。変異FSH受容体は、固有のリガンドであるFSHに対する特異性が低下し、FSHのみならず他の糖蛋白ホルモンであるhCG、TSHにも反応する。

自然発症型OHSSでは、妊娠初期、hCGが小卵胞の変異受容体に作用して多数の卵胞を腫大させ、その後はさらに、本来のhCG/LH受容体にも作用し血管透過性亢進因子の産生などを介して病態の成立に関与すると考えられる。これは、妊娠8~10週で産生がピークに達するhCGが特異性の低下したFSH変異受容体を活性化するからであると考えられ、妊娠8-14週に症状が出現し、妊娠3-8週に症状が出現する通常のearly onset typeの医原性OHSSよりも遅発性である。さらに、FSH受容体には変異がないが、hCG、TSHが過剰に分泌されて生じるタイプのOHSSも報告されている¹⁰⁾。機能亢進型のFSH受容体遺伝子変異を有する女性に排卵誘発を施行した場合、より重症のOHSSの発生が予想されるので注意が必要である。

6. 治療方法⁴⁾

(1) OHSSに対する輸液管理ポイント

OHSSでは全身の毛細血管透過性が亢進しており、血管外に血漿成分が漏出し、結果的に血管内脱水および乏尿をきたす。そこで、輸液のポイントは、血液濃縮(血管内脱水)の補正と尿量の確保である。その内容を以下に示す。

血液濃縮(血管内脱水)の補正

1. 細胞外液補充液を最初の1時間で1,000 mL 点滴静注。
2. 改善不良の場合は、血漿膠質浸透圧を上昇させるため血漿増量剤のデキストラン製剤あるいは6%ヒドロキシエチルデンプン500 mLを緩徐に点滴静注。腎機能障害の可能性を考慮し、5日間以内の使用とする。

3. 高張アルブミン製剤(25%)を緩徐に点滴静注、
必要投与量(g) = 期待上昇濃度 × 体重 通常2~3日で分割投与する。

尿量の確保

1. 尿量30 mL/h以上を確保する。
2. 腎血流量を増加させ利尿効果を発揮する塩酸ドパミンを1~5 μ g/kg/minで静注する。
3. 利尿薬は原則十分な血漿膠質浸透圧が確保されない限り使用しない。

(2) OHSSに対する腹水再循環法

OHSSの治療の原則は循環血液量を確保し、十分な尿量維持と血液濃縮の防止を計ることである。しかし、重症例では腹水中への蛋白漏出による低蛋白血症があるため。単なる輸液や腹水穿刺だけでは状態の改善は望めず、しかも頻回に腹水穿刺を行うことにより腹水中の蛋白質が失われ、さらに低蛋白血症を助長し血液濃縮が進行するといった悪循環に陥る。そこで、腹水穿刺により腹水を除去しその腹水中の蛋白を利用し、膠質浸透圧を上昇させ循環血液量を確保することがこの治療法の目的である。

方法としては、腹水濾過濃縮再静注法(CATSA: continuous autotransfusion system of ascites: 回収した腹水を濾過濃縮し再静注する方法)と腹水濾過濃縮再灌流法(EUA: extracorporeal ultrafiltration method of ascites: 回収した腹水を濾過濃縮し腹腔内へ再循環する方法)がある。

現在、OHSSの治療には腹水濾過濃縮再静注法が保険適応となっている。

(3) 血栓症について(表5)

① 頻度

海外の文献、本邦の報告をまとめると、排卵誘発剤使用による血栓症発症の頻度は10万人に2~50人程度である。しかし、OHSSの重症例は学会報告、論文掲載など行われていない場合が多く、実際にはもう少し頻度が高い可能性がある。(係争例によると、本邦において少

なくとも5人の死亡例が確認されている)。いずれにしても、排卵誘発剤使用による血栓症のリスクについての説明にあたっては、排卵誘発剤(ゴナドトロピン製剤)を使用した場合、血栓症を併発する頻度は極めて稀であるが、その機序が明らかではなく、完全にはその発症を予防できないことを伝える必要がある。

② OHSSにおける血栓症の特徴

血栓症に関する海外および本邦の報告を静脈・動脈血栓症に分類し、OHSSとの関連、妊娠率、発症日などについて比較した表(表6)を示す。その特徴を記載すると、動脈血栓症・頭頸部上肢の静脈血栓症の頻度が高い。頭頸部静脈血栓症ではOHSSの重症度はそれ程高くなく、OHSSが改善傾向を示す遅い時期に発症する。またほとんどの症例が妊娠している。動脈血栓症はOHSS重症例に多く、発症日は極めて早いことがあげられる。このように、若年者の血栓症としては発症部位、発症時期が極めて特異的であり、その発症機序に関してはまだ明らかになっていない。

③ 対象患者の血栓性素因について

OHSS症例が血栓症を併発する場合、血栓性素因が関与するとの報告があり、注意を要する。現在まで提唱されている主な血栓性素因を(表7)に示す。本邦における先天性血栓性素因では、欧米で頻度が高い活性化プロテインC(APC)抵抗性は極めて少ないと報告されている。これらの血栓性素因が直接的に血栓発症に関与しているかは不明であるが、少なくとも重症例においては血栓症の増悪因子になると予想されるため、日本に比較的頻度が高い、プロテインS、プロテインC、AT III、抗リン脂質抗体については検索をしておいたほうが望ましい。しかし頻度が極めて低いため全例に検査を行う必要はないとする報告もあり、必須検査とはしない。

④ OHSS発症時の血栓症の予防について

血栓症の予防は血液濃縮対策と過凝固状態対策の2つが要点である。

i) OHSS急性期

極めて重症なOHSS症例では血液濃縮による動脈血栓症のハイリスクであり、第1に輸液療法・蛋白製剤投与などにより、その是正をしなければならない。抗凝固療法の適応については現在のところ明らかではないが、a.血液濃縮が著明(Ht:45%以上、WBC:15,000以上:特に20,000以上)、b.凝固・線溶系の活性化傾向が認められる(D-dimerの上昇、AT IIIの低下)などの場合には抗凝固療法を考慮するのが望ましい。トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)、プラスミン・ $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体(PIC)は大部分のOHSS症例で増加するため、ワンポイントの測定で抗凝固療法の適応基準を決めることは困難である。できれば、その経時的変化を参考にし、抗凝固療法の可否を判断する。また、肥満、高血圧、糖尿病、血栓症の既往、家族歴などの血栓性素因がある場合、またはプロテインC、プロテインS、AT III、抗リン脂質抗体などの異常がわかっている場合には早めに抗凝固療法を考慮する。

抗凝固療法としては弾性ストッキング、間歇的空気圧迫法、低用量アスピリン療法、ヘパリン療法、低分子ヘパリン療法、ワルファリン療法などがあげられる。いくつかのガイドラインでは弾性ストッキング、間歇的空気圧迫法をすすめているが、OHSSの急性期では下肢の深部静脈血栓症の発症はほとんどなく、はたして有効かどうかは不明である。ワルファリン療法は作用発現に数日間を要するため急性OHSS症例では不適である。また、静脈血栓でもほとんどが妊娠例であることから、その使用は禁忌である。従って、低用量アスピリン、低用量未分画ヘパリン療法、AT III補充療法が主体となる。一般的にはアスピリン81mg/日、未分画ヘパリン5,000 IUを12時間毎皮下注、あるいは低分子ヘパリン5,000 IU/日を持続点滴、AT IIIが低下する場合は1,500 IUを点滴静注、などが必要に応じて選択される。

現在のところ以上の治療法の選択、薬剤の量について、どれが最も OHSS の血栓症を予防するかについてのエビデンスは全くなく、個々の症例で判断する。

ii) OHSS 回復期

OHSS 回復期に静脈血栓症が発症することがある。その特徴は、OHSS の程度は中等度以下が多い、ほとんどが妊娠例である、OHSS 回復後数週間を経て発症することが多い、血栓性素因保有率の頻度が高い、などである。このような症例の多くは退院後、外来通院中に発症するため、その予知は極めて困難で、それを全て予防することは不可能である。

なお、治療にあたっては以下の点に注意する。

- i) 低用量アスピリン投与時に腹水穿刺を施行すると、出血の原因になることがあるので注意を要する。
- ii) 最近、Xa 阻害剤が発売され、静脈血栓の予防に使用される可能性がある。
- iii) 欧米では出血などの副作用が少ない低分子ヘパリン療法が推奨されているが、本邦では保険未収載のため、日本血栓止血学会のガイドラインでも推奨されていない。
- iv) 血栓傾向の有無の指標でフィブリンモノマー複合体が有効であるとの報告がある。

表 5 卵巣過剰刺激症候群で入院した場合の血栓症の予防および治療

<p>【問診・理学所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓性素因に関する家族歴、肥満、高血圧、糖尿病、喫煙歴などの血栓症リスクについて評価する。 ・卵巣過剰刺激症候群に伴う血栓症の発症部位は静脈・動脈、上肢・下肢ともに認められるため、頭痛、呼吸苦、上肢・下肢・頸部の腫脹など多彩な症状を呈する。上記特殊性に留意し、回診時に問診、理学的所見に評価する。
<p>【検査】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血液検査、血液凝固学的検査を行い、血液濃縮の程度や血栓傾向について評価する。 ・卵巣過剰刺激症候群が重症化した場合、検査を経時的に行い、血栓傾向の早期発見につとめる。 <ol style="list-style-type: none"> a. 必要検査項目：末梢血液検査、PT、aPTT、D-dimer、フィブリノーゲン、AT III b. 参考検査項目：TAT、PIC、プロテインC、プロテインS、抗リン脂質抗体
<p>【予防および治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液濃縮による血栓症を予防するために、輸液療法、蛋白製剤などの投与を行う。 ・卵巣過剰刺激症候群が重症化した場合は抗凝固療法を考慮する。血栓性素因がある場合は早めに抗凝固療法を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> 血液濃縮が認められる時：Ht：45%以上、WBC：15,000以上、 凝固・線溶系の活性化が疑われる時：D-dimerの上昇、AT IIIの低下、 (*参考項目：TAT、PICの上昇)など ・凝固学的検査あるいは症状・理学的所見で血栓症が疑われた場合はMRI、CT、超音波検査、血管造影検査などを手配する、あるいは専門医に相談する。 ・静脈血栓症は卵巣過剰刺激症候群が軽快後に発症することがあるため、退院後の外来通院時も注意を要する。

表6 血栓症報告のまとめ

			症例数	OHSS 発症率	妊娠率	発症日 (hCG 投与後)	Ht WBC
海外	静脈	頭頸部 上肢	49	81.3% (39/48)	95.8% (46/48)	37.6日	
		下肢	20	53.0% (9/17)	58.8% (10/17)		
	動脈		34	87.9% (29/33)	55.6% (15/27)	11.0日	
日本	静脈	頭頸部 上肢	11	100% (10/10)	100% (10/10)	40.5日	38.30% 14,600
		下肢	1	0% (0/1)	0% (0/1)		
	動脈		11	100% (11/11)	100% (11/11)	12.7日	49.20% 23,300

表7 主な血栓性素因

先天性素因	後天性素因
アンチトロンビン欠乏症	抗リン脂質抗体症候群
プロテインC欠乏症	肥満症
プロテインS欠乏症	糖尿病
活性化プロテインC抵抗性 (APC抵抗性)	高血圧
第V因子 Leiden 突然変異 (APC抵抗性の原因)	心疾患
プロトロンビン G20210A 突然変異	異常喫煙歴
その他	その他 (血栓症の家族歴・既往歴)

7. 典型症例概要

[症例1] 30歳代、女性

月経歴：初経 12歳、周期 30日

不妊治療歴：25歳 右卵管妊娠 右卵管切除

27歳 左卵管妊娠 左卵管切除

28歳 体外受精-胚移植 1回目 化学的妊娠

現病歴：6月(30歳) 体外受精-胚移植プログラム 2回目

(GnRH アゴニスト long protocol)

6月28日 hCG 10,000 IU 注射

6月30日 採卵 12個

7月2日 胚移植 1個 その他の胚 8個を凍結保存

7月9日 腹水多量、卵巣径は両側とも 12 cm に腫大

7月10日 腹部膨満、腹痛、尿量減少

Ht 48%, WBC 16000/mm³, Alb 2.5g/dl

重症 OHSS の診断のもとに緊急入院

直ちに細胞外液補充液の点滴静注を開始

塩酸ドパミンを 2 μg/kg/min で持続静注

6%ヒドロキシエチルデンプン 500 mL を

緩徐に点滴静注(3日間のみ)

7月12日 尿量 30 mL/h 以上に改善

7月17日 症状は改善 卵巣径は両側とも 5 cm に縮小

Ht 38%, WBC 8000/mm³, Alb 3.5g/dl

妊娠反応陰性を確認し、退院となった。

12月 凍結胚 1個を融解・移植し、妊娠に到った。

8. 引用文献・参考資料

- 1) 生殖内分泌委員会報告. 不妊治療における卵巣過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について. 日産婦誌 48: 857-861, 1996.
- 2) 生殖内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準と対策に関する小委員会. 日産婦誌 51: 487-492, 1999.
- 3) 生殖内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会. 日産婦誌 54: 860-868, 2002.
- 4) 生殖内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項. 日産婦誌 61: 1138-1145, 2009.
- 5) Vasseur C, Rodien P, Beau I, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. N Engl J Med 349: 753-759, 2003.
- 6) Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. N Engl J Med 349:729-732, 2003.
- 7) Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. N Engl J Med 349: 760-766, 2003.
- 8) Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, et al. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? Hum Reprod 19: 486-489, 2004.
- 9) Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89:1255-1258, 2004.
- 10) De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology. Clin Endocrinol Metab 91:555-562, 2006.

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数(医薬品別)

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
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	卵巣過剰刺激症候群	フォリトロピン ベータ	10
		胎盤性性腺刺激ホルモン	5
		下垂体性性腺刺激ホルモン	5
		クエン酸クロミフェン	1
		合計	21
平成21年度	卵巣過剰刺激症候群	下垂体性性腺刺激ホルモン	21
		胎盤性性腺刺激ホルモン	12
		フォリトロピン ベータ	9
		クエン酸クロミフェン	2
		酢酸ブセレリン	1
		フォリトロピン アルファ	1
		ブレドニゾロン	1
合計	47		

※ 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「卵巢過剰刺激症候群」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「卵巢過剰刺激症候群」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) 卵巢過剰刺激症候群	Ovarian hyperstimulation syndrome
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 切迫卵巢過剰刺激症候群	Threatened ovarian hyperstimulation syndrome
卵巢過剰刺激	Ovarian hyperstimulation

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

角膜混濁

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。

○マニュアル作成委員会

- | | |
|--------|------------------------------|
| ※下村 嘉一 | 近畿大学医学部眼科学教室主任教授 |
| 近間泰一郎 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科視覚病態学准教授 |
| 福田 昌彦 | 近畿大学医学部眼科学教室准教授 |
| 堀 裕一 | 東邦大学医療センター佐倉病院眼科講師 |
| 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 |

※委員長（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

- | | |
|-------|---------------------------------|
| 飯久保 尚 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐 |
| 井尻 好雄 | 大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授 |
| 大嶋 繁 | 城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授 |
| 小川 雅史 | 大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授 |
| 大濱 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部長 |
| 濱 敏弘 | 癌研究会有明病院薬剤部部長 |
| 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)

重篤副作用総合対策

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。

【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/>)

角膜混濁

英語名 : Corneal opacity

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。

医薬品により、まれに角膜混濁が生じることがあります。点眼薬、内服薬を使用中に、次のような症状がみられた場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」

これらの症状が発現するまでの期間は、早いものでは数日、遅いものでは1ヶ月以上たってからの場合があります。

1. 角膜混濁とは？

角膜とは「くろめ」にあたる部分で、透明であれば虹彩と瞳孔が明瞭に観察され黒く見えます。ここが混濁すると白く濁ったようになり、目のかすみを感じるようになります。また、視力が低下し、充血、異物感を伴うこともあります。点眼薬の副作用や使いすぎ、ある種の内服薬で起こる可能性があります。放置すると重い視機能障害を残すこともあるので、このような症状があらわれた場合には早目に対処することが大切です。

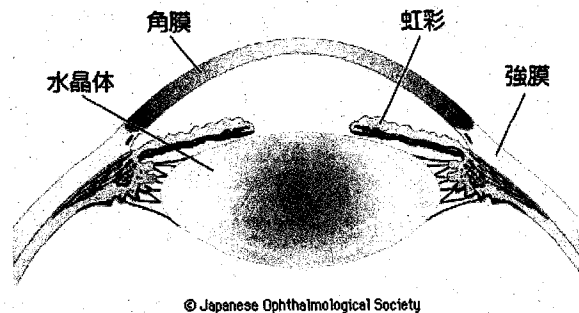
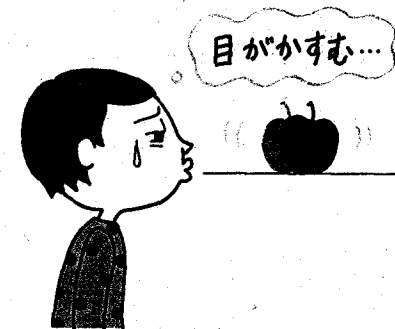
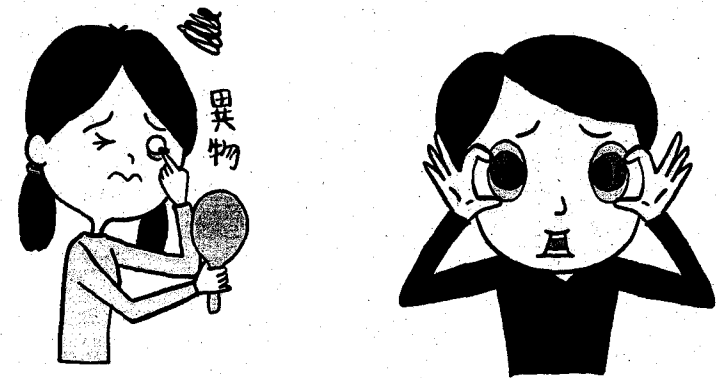


図1 前眼部の構造（日本眼科学会ホームページ「目の病気」より転載）。

2. 早期発見、早期対応のポイント

点眼薬、内服薬を使用していて「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」などを自覚したら、放置せずにただちに医師・薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品を使用してから、これらの症状が発現するまでの期間は、早いものでは数日で、遅いものでは1ヶ月以上経ってからの場合があります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](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) 点眼薬によるもの

(1) 初発症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。

(2) 好発時期

点眼後、早期に起こりうる場合もあるが、発症までの期間は一般的には長く1ヶ月以上のことが多い。

(3) 患者側のリスク因子

ドライアイの場合、涙液量が少なく点眼薬の効果が強く現れることが考えられるためリスクが高い。また、複数の点眼薬を使用している場合や点眼薬の使用が頻回にわたる場合などもリスクが高い。

(4) 原因となる医薬品とリスク

原因となる主剤を含む点眼薬は、緑内障治療薬(β遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン製剤、炭酸脱水酵素阻害薬)、抗菌薬(アミノグリコシド系)、抗ウイルス薬(アシクロビル)、抗真菌薬(ピマリシン)、非ステロイド性抗炎症薬(ジクロフェナクナトリウム)、副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなどがあり、薬剤の種類による特徴はない。

また、薬剤の沈着に関しては、ニューキノロン系抗菌薬の沈着では白色結晶状となり、点眼薬による二次的な沈着では瞼裂に沿った帯状角膜変性となる。

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

点眼薬を使用している患者が目のかすみや充血を訴えた場合は、速やかに眼科受診を促す。眼科受診がすぐにできない場合、ペンライトなどを用いて視診で角膜の混濁と結膜の充血の状態を観察する。眼科においては細隙灯顕微鏡にて詳細に角膜、結膜を観察する。

2) 内服薬によるもの

(1) 初発症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。

(2) 好発時期

発症までの期間は一般的には長く1ヶ月以上のことが多い。

(3) 患者側のリスク因子

不整脈、癌治療など、特殊な薬剤を使用する場合にリスクが高くなる。

(4) 原因となる医薬品とリスク

風邪薬や解熱消炎鎮痛薬などではスティーブンス・ジョンソン症候群を発症し、全身の皮膚と粘膜に広範囲に炎症を起こす。抗不整脈薬であるアミオダロンは角膜上皮の色素沈着を起こす。また、消化器がん治療によく使われるテガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)でも角膜上に異型上皮が侵入する。

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

内服薬を使用している患者が目のかすみや充血を訴えた場合は、速やかに眼科受診を促す。眼科受診がすぐにできない場合、ペンライトなどを用いて視診で角膜の混濁と結膜の充血の状態を観察する。眼科においては細隙灯顕微鏡にて詳細に角膜、結膜を観察する。

2. 副作用の概要

1) 点眼薬によるもの

(1) 自覚症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。

(2) 他覚症状

角膜の混濁、結膜充血および毛様充血、視力低下など。

(3) 臨床所見

細隙灯顕微鏡で角膜混濁を認める。

(4) 発生機序

角膜混濁は一般に中毒性角膜症(toxic keratopathy)と呼ばれる状態である。角膜が毒性を有する物質に曝露されたため、生理的な上皮構造を維持することができず、種々の上皮障害を起こしている状態である。障害は点眼薬の主剤の毒性によるもの、溶解液に含まれる防腐剤などの添加物によるものなどがある。

点眼により角膜知覚低下が生じる場合は涙液の反射性分泌が減少してドラ

イアイとなり、角膜知覚低下に伴い上皮の再生力が低下する。

また、まれに薬剤が角膜に沈着を起こすことがある。これは点眼薬そのものが沈着する場合と、点眼薬による涙液中の電解質やpHの変化がカルシウム塩などの二次的な沈着を引き起こす場合とに分けられる。

(5) 薬剤ごとの特徴

原因となる主剤を含む点眼薬は、緑内障治療薬(β遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン製剤、炭酸脱水酵素阻害薬)、抗菌薬(アミノグリコシド系)、抗ウイルス薬(アシクロビル)、抗真菌薬(ピマリシン)、非ステロイド性抗炎症薬(ジクロフェナクナトリウム)、副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなどがあるが、薬剤の種類による特徴はない。

また、薬剤の沈着に関しては、ニューキノロン系抗菌薬の沈着では白色結晶状となり、点眼薬による二次的な沈着では瞼裂に沿った帯状角膜変性となる。

(6) 副作用発現頻度

発現頻度に関する報告はない。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度に関する報告はない。

2) 内服薬によるもの

(1) 自覚症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明。

(2) 他覚症状

角膜の混濁、結膜充血および毛様充血、視力低下など。

(3) 臨床所見

細隙灯顕微鏡で角膜混濁を認める。

(4) 発生機序

抗不整脈薬であるアミオダロンは角膜上皮の色素沈着を起こす。また、消化器がん治療によく使われるテガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)でも角膜上に異形上皮が侵入する。

(5) 薬剤ごとの特徴

アミオダロンは渦巻き状の色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)では異形上皮の侵入、点状表層角膜症となる。

(6) 副作用発現頻度

発現頻度に関する報告はない。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度に関する報告はない。

3. 副作用の判断基準(判別方法)

明視下で前眼部を観察し、角膜の混濁や結膜の充血などを観察する。問診においては使用している点眼薬の種類と回数、内服薬の確認が重要である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)

風邪薬や解熱消炎鎮痛薬などで発症するスティーブンス・ジョンソン症候群は全身の皮膚と粘膜に広範囲に炎症を起こし、角膜上皮障害を来し角膜混濁となる。

スティーブンス・ジョンソン症候群については当該マニュアルを参照。

2) 点眼薬によるもの

中毒性角膜症による角膜上皮障害と薬剤の角膜沈着を見分ける必要がある。

3) 内服薬によるもの

アミオダロンの色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)による角膜上皮障害を見分ける必要がある。

5. 治療方法

中毒性角膜症、アミオダロンの色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)による角膜上皮障害が生じた場合は可能であれば点眼薬、内服薬を中止する。

6. 典型的症例概要

1) 点眼薬によるもの: 点眼麻酔薬の濫用による中毒性角膜症

【症例】30歳代、女性。

(主訴): 左眼の痛みと視力障害。

(現病歴) :

両眼の流行性角結膜炎後の痛みに対して、近医で塩酸オキシブプロカインを処方され、頻回点眼を行っていたところかすみが出現し、他院で角膜上皮欠損と診断され精査加療目的にて紹介受診となった。

(初診時現症) :

視力：右 1.0 (矯正不能)、左 0.03 (矯正不能)。

註：矯正不能とは、いかなる眼鏡やコンタクトレンズを装着しても視力が向上しない状態。

細隙灯顕微鏡検査で、角膜中央部に白色の混濁と上皮欠損が存在している(図 2)。

(経過と治療) :

沈着物を除去し点眼を中止したところ、1ヶ月後に視力は 0.1 (矯正 0.4) まで回復した。



図 2 点眼麻酔薬の濫用による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見.

2) 内服薬によるもの：テガフルル・ギメラシル・オテラシル (ティーエスワン) による角膜混濁例²⁾

【症例】60 歳代、男性。

(主 訴)：右眼の視力低下。

(現病歴) :

3 年前に直腸癌に対し直腸切除。翌年、肝転移に対して肝部分切除され術後よりテガフルル・ギメラシル・オテラシル (ティーエスワン) の内服開始 (100 mg/日)。約 2 ヶ月前より右眼の視力低下が出現し、紹介受診となる。

(初診時現症) :

視力：右 0.04 (矯正 0.05)、左 0.6 (矯正 0.7)。

細隙灯顕微鏡にて、右角膜中央部にかかる異常上皮の侵入が観察された(図 3)。

(経過と治療) :

角膜上皮搔爬術にて改善し、以後再発はみられない。ティーエスワン内服は中止され、中止後 7 ヶ月で追加処置を行うことなく左眼の上皮障害は完全に消失した。

最終診察時視力：右 1.0 (矯正不能)、左 0.7 (矯正 0.8)。



図 3 テガフルル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン) による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見.

7. 引用文献・参考資料

- 1) 西田輝夫：中毒性角膜症：角膜テキスト、エルセビア・ジャパン株式会社、東京、174-178、2010.
- 2) Chikama T, Takahashi N, Wakuta M, Nishida T : Noninvasive direct detection of ocular mucositis by in vivo confocal microscopy in patients treated with S-1. Mol Vis 15 : 2896-2904, 2009.

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	角膜混濁	タクロリムス水和物	1
		リン酸ベタメタゾンナトリウム	1
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	1
		合計	3
平成 21 年度	角膜混濁	イブプロフェン	1
		合計	1

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

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

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、医学的狀態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT（基本語）である「角膜混濁」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、「角膜障害（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。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 角膜混濁	Corneal opacity
○LLT：下層語（Lowest Level Term） クロコダイルシャググリーン	Crocodile shagreen
角膜混濁、詳細不明	Corneal opacity, unspecified
角膜上皮混濁	Corneal epithelium opacity
角膜薄濁	Corneal haze
角膜斑	Macula corneae
軽度角膜混濁	Minor opacity of cornea
周辺部角膜混濁	Peripheral opacity of cornea
上皮下混濁	Subepithelial opacities
中心部角膜混濁	Central opacity of cornea

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

出血性膀胱炎

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。

○日本泌尿器科学会マニュアル作成委員会

※島居 徹	筑波大学泌尿器科准教授
和久本 芳彰	順天堂大学泌尿器科准教授
伊藤 聡	筑波大学膠原病アレルギー内科准教授
大城 吉則	琉球大学泌尿器科助手
宮崎 淳	筑波メディカルセンター病院泌尿器科

※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

○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)

重篤副作用総合対策

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。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っていただ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>)

出血性膀胱炎

英語名 : hemorrhagic cystitis

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ください。

出血性膀胱炎は出血を伴って発症する膀胱の炎症^{ぼうこう えんしょう}で、ウイルス、細菌、薬剤、放射線^{せん}などが原因となります。薬剤性の多くは抗がん薬や免疫抑制薬などでみられますが、抗アレルギー薬、抗生物質や漢方薬などでも起こることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合は放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「尿が赤味を帯びる（血液が混ざる）」、「尿の回数が増える」、
「排尿時に痛みがある」、「尿が残っている感じがする」
などの症状が急にみられたり、持続したりする。

1. 出血性膀胱炎とは？

膀胱は尿をためるための袋状の臓器です。容量は 300mL 程度で、筋肉とその内面をおおう粘膜からできています。左右の腎臓でつくられた尿は尿管というパイプを通り膀胱に蓄えられ一定量に達すると尿意を感じて排尿します。膀胱炎は膀胱の粘膜に何らかの原因による炎症が生じたもので、炎症にともなう刺激により痛みや排尿に関わる症状（膀胱刺激症状）が起きてきます。出血性膀胱炎は出血を伴う膀胱炎で、尿が赤みを帯びる（血尿）という症状がみられます。出血については膀胱粘膜の一部からというより全体からの出血が特徴的とされます。

主な症状としては、尿意が増すことによる尿回数の増加（頻尿）、排尿時の痛み、尿の残っている感じ（ざんにょうかん残尿感）、血尿がみられます。軽症では肉眼ではわからない程度の顕微鏡的（けんびきょうてきけつじょう顕微鏡的）血尿ですが、中等症では肉眼的血尿、重症では血の塊（かたまりかたまり）が見られるようになります。発熱は膀胱の炎症のみではあまり見られません。

原因は小児ではアデノウイルスによるものが多いとされますが、健康女性がかかりやすい細菌性のものでみられることがあります。

また、放射線治療の晩期後遺症（ばんきこういししょうばんきこういししょう）で問題となることがありますが、この場合は以前の放射線治療歴から判断されます。

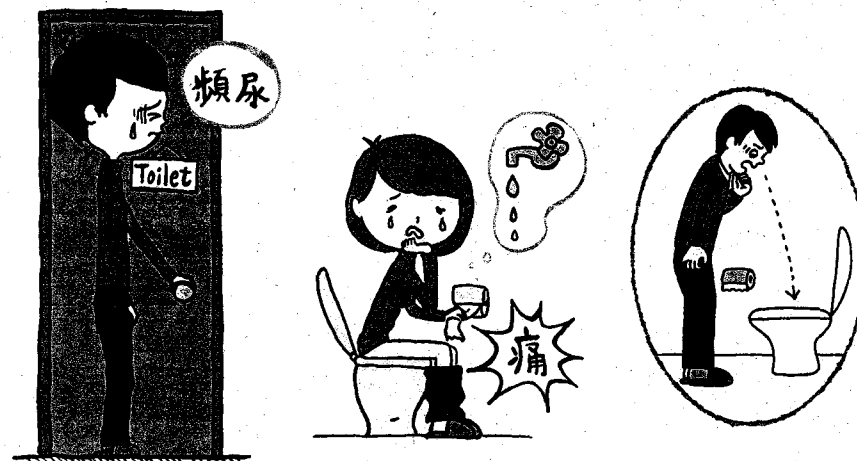
出血性膀胱炎は医薬品によっても起きることがあります。多くの薬品が原因としてあげられており、抗がん薬（シクロホスファミド、イホスファミド）、免疫抑制薬、抗アレルギー薬が以前から知られていますが、抗生物質、漢方薬（しょうさいこうとうしょうさいこうとう）（小柴胡湯など）などでも報告があります。ただ、最近ではシクロホスファミド、イホスファミドについては投与方法が工夫され、メスナというお薬を併用することにより起きることは少なくなりました。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「尿が赤みを帯びている（血尿）」、「尿の回数が増える」、「排尿時の痛み」、「排尿後に残った感じがする」、などの症状が出現した場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡してください。

受診する際は、服用した医薬品の種類、量、服用開始からの期間、症状や血尿の程度などを医師に知らせてください。

なお、出血性膀胱炎をよく起こす可能性のある医薬品、すなわち抗がん薬、免疫抑制薬などの治療を受ける方で、あらかじめ担当医から使用医薬品の種類、特徴、効果、副作用（出血性膀胱炎を含めた）、検査の予定などについての説明がある場合は、その指示に従ってください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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

本マニュアルにおける出血性膀胱炎とは、通常の細菌感染による急性膀胱炎とは異なり、特殊な条件下で発症する難治性、遷延性のものを示しており、その中でも発症背景が薬剤性のものを取り上げる。ただし、診断治療に際してはその他背景として、感染性(特にウイルス感染)、放射線性などを鑑別する必要がある。

一般に、本症は用量もしくは濃度、また接触時間依存性に起こるが、低用量の内服でも長期にわたれば遅発性に起こることがある。薬剤としては、免疫抑制薬・抗がん薬であるシクロホスファミドおよびその誘導体であるイホスファミドがよく知られているが、他の薬剤でも起こりうる(表1参照)。

鑑別すべきものとして、感染によるものは、移植患者等における免疫抑制状態で発症が懸念されるアデノウイルス膀胱炎がその代表であるが、他のウイルスによっても惹起されることがある。ウイルス性出血性膀胱炎は一般に難治性であり、症状も激しく出血は遷延することが多い。原因ウイルスの同定もさることながら、移植患者では免疫システムの再構築に要する時間的問題が存在し、その点からもきわめて難治性となることが多い。

放射線性のものは、1980年代初期まではコバルトを核種とした放射線治療が行なわれていたこともあり、照射後早期から晩期にいたるまで種々の程度に認められたが、リニアックが導入されてからは重篤化するものは少ないように思われる。ただし、要観察期間は2~3年とされており、この間の血尿出現に対しては常に出血性膀胱炎を念頭に置いておくべきである。

以上のように、早期発見、早期対応にあたっては、患者の治療経過や処置、使用薬剤の既往等の背景因子を把握しておくことが重要である。また同時に、患者に出血性膀胱炎についての十分な教育をしておく必要があり、患者に排尿状態を問診することにより、早期に異常を発見することが可能と考えられる。また治療の基本となる利尿と尿の膀胱内滞留の回避については、患者の自己管理に依存するところが大きく、その重要性を周知徹底すべきである。

表1 出血性膀胱炎の原因¹³⁾

一般的な原因	特異的原因
医薬品	蛋白同化ステロイド ブスルファン シクロホスファミド イホスファミド 免疫剤 メテナミン マレイン酸塩 チオテパ
病気	がん アミロイドーシス 関節リウマチ
ウイルス	アデノウイルス BK ウイルス サイトメガロウイルス 単純疱疹[ヘルペス]ウイルス A型インフルエンザ JC ウイルス パポバウイルス
毒素	染料 殺虫剤 テレピン油
放射線治療	

(2) 患者側リスク因子

がん化学療法中の患者、移植後の患者、骨盤部に放射線照射を受けた患者を高リスクとするが、これに加えて以下のような補足事項に留意する。

1. 高齢者
2. 抗凝固剤使用
3. 出血性素因(肝硬変・血小板数低下等)
4. 慢性尿路感染
5. 神経因性膀胱
6. 糖尿病の合併
7. 長期の副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイド)使用
8. 抗がん薬の累積投与量および投与期間
9. 尿路結石・水腎症 等

(3) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

一般に、血尿のほか頻尿・排尿困難・尿意促進・排尿痛などを認める。ただし、突然、無症候性肉眼的血尿で発症することも稀ではない。

(4) 治療前に行なっておくべき検査

腎機能評価 (BUN、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、電解質、尿 PH 等)、尿一般検査、尿沈渣、尿培養、腎尿管膀胱単純エックス線撮影 (KUB)、腎膀胱超音波検査 (水腎・結石の有無確認)、残尿測定 (膀胱超音波)、排尿状態の問診 (過活動膀胱・前立腺肥大症の症状評価表)^{脚注 1)} などを行っておくとよい。

(5) 予防および早期発見のために

患者には、以下について十分説明を行なしておく。

1. 出血性膀胱炎発症のリスクがあることおよびその初期症状
2. 一日の尿量を増やすこと → 飲水励行
3. 膀胱に尿を滞留させず頻回の排尿を心がけること。

(特に薬剤性ではこれらが最大の予防法であること)

担当医は定期的に患者の排尿状況を問診し、かつ頻回に尿検査を行なう。潜血反応は簡便な検査であるが、できるかぎり尿沈渣を確認する。

脚注 1)

- ・ 過活動膀胱症状質問票 OABSS : 活動膀胱診療ガイドライン、日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会 (編)、日本泌尿器科学会 (推薦) 2005 年 8 月 ブラックウェルパブリッシング
- ・ 国際前立腺症状スコア I-PSS : EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン、泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班 (編)、日本泌尿器科学会 (推薦) 2001 年 12 月 じほう

2. 副作用の概要

薬剤性出血性膀胱炎の原因薬剤及びその代謝産物は腎から尿中に排泄されるため、尿中に濃縮されたこれらの物質と膀胱上皮は直接に長時間接することになり、それらの毒性を受けやすいとされている¹⁾。原因薬剤としては化学療法薬のアルキル化剤ナイトロジェンマスタード類、ペニシリン系抗生物質、抗アレルギー薬のトラニラスト、漢方薬 (柴苓湯、小柴胡湯、柴朴湯など) が報告されているが、特にアルキル化剤ナイトロジェンマスタード類のシクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファンによるものが高頻度で重篤なものが多いため、主にこれらの薬剤による出血性膀胱炎について述べる。

(1) 自覚症状

肉眼的血尿、排尿痛、残尿感、頻尿および尿意切迫感などの膀胱刺激症状^{脚注 2)}。男性では膀胱のけいれん的収縮により亀頭部に放散痛を感じることもある。軽症では顕微鏡的血尿、中等症では肉眼的血尿時と時に排尿時に凝血塊の排出が見られる。重症では膀胱内の凝血塊により膀胱タンポナーデ^{脚注 3)}・尿閉の状態となり、膀胱痛を生じ、時に腎後性腎不全^{脚注 4)}の状態となる。

脚注 2)

膀胱刺激症状

頻尿、排尿時痛、残尿感等の強い症状。

脚注 3)

膀胱タンポナーデ

高度の血尿では凝血塊で膀胱頸部が閉塞され、尿閉となった状態。

脚注 4)

腎後性腎不全

何らかの原因による両側尿管の閉塞または下部尿路の通過障害や神経因性膀胱による尿閉で両側水腎症を来とし腎機能が低下した状態。

(2) 身体的所見

膀胱タンポナーデの状態では下腹部の痛みと膨隆を認める。出血の程度が強く、貧血が進行するときには輸血が必要になることもある。

(3) 検査所見

初期の所見として尿検査での尿潜血を認めることがある。尿細菌培養は陰性、尿沈渣では薬剤による化学的作用による尿路上皮細胞の変性を認めることがある。血尿の程度が強いと血算でヘモグロビン値、ヘマトクリット値の低下を認め、腎後性腎不全を合併したときには血液生化学でBUN、クレアチニンの上昇を認めることがある。

(4) 画像検査所見

腹部超音波検査やCTスキャンでは全周性に膀胱壁の不整・肥厚の所見を呈し、出血の程度が強い場合は膀胱内に凝血塊が確認されることもある(症例1図1、症例2図3、症例3図6)。排泄性尿路造影では膀胱壁の不整、萎縮膀胱、水尿管、水腎を示すことがある²⁾。膀胱鏡検査は確定診断において重要な検査であり、膀胱粘膜の発赤、浮腫、びらん、潰瘍化、血管の怒張と蛇行および粘膜からのびまん性の出血を認める(症例2図4)^{3,4)}。

(5) 細胞診、病理検査所見

確定診断のための病理組織検査は通常は行わないが、悪性腫瘍との鑑別が困難である場合は行うことがある。報告によると、シクロホスファミドやイホスファミドによる膀胱粘膜の組織学的変化としては浮腫と充血が投与後4時間以内にみられ、36時間まで進行し、平滑筋も萎縮および浮腫状になる。さらに高用量で繰り返し薬物に暴露されると、膀胱壁はうっ血、浮腫、白血球の浸潤などの炎症、肉芽形成、そして繊維化が進行し最終的には不可逆性になり萎縮膀胱となる^{2,5)}。

尿細胞診では細胞径の増大、球形～紡錘形細胞または変形細胞(bizarre configuration)、細胞核の増大、クロマチンの濃縮や構造の不整、核崩壊、細胞質内の空胞変性など多彩な像を呈する⁶⁾。

(6) 発生機序

アルキル化剤ナイトロジェンマスタード類のシクロホスファミドやイホスファミドは、肝で代謝されその活性代謝産物であるアクロレインが腎から尿中に排泄され、それが直接的に尿路上皮細胞を障害する。尿中に排泄されたアクロレインは尿路上皮細胞に取り込まれ、細胞質内で活性酸素物質を誘導し核内に取り込まれ、それがDNAを損傷して尿路上皮細胞を障害するとされている⁴⁾。また、イホスファミドはシクロホスファミドよりも出血性膀胱炎の頻度が高いとされ、それはイホスファミドの代謝物クロロアセトアルデヒドも尿路上皮細胞を障害するためと考えられている⁷⁾。さらにクロロアセトアルデヒドは急性、慢性に、腎毒性があり、糸球体や尿細管にも障害を及ぼす⁸⁾。

ペニシリン系抗生物質による出血性膀胱炎では、膀胱組織にIgG、IgM、C3など沈着が確認されており、何らかの免疫反応によるものとされている⁹⁾。

漢方薬による出血性膀胱炎では、膀胱組織に好酸球の浸潤が確認されており、これも何らかの免疫反応によるものとされている。

(7) 医薬品ごとの特徴

シクロホスファミドの点滴静注では投与翌日から数日以内に血尿を主体とした激しい膀胱炎様の症状で発症することが多い。一方経口投与では、1日100~175mgの投与で20から30ヶ月で発現した症例が多いと報告されている。頻尿、排尿困難、灼熱感、尿失禁などの症状が投与中止後に2~8年間続いた症例や投与中止後10年たっても出血性膀胱炎をくり返した症例も報告されている^{3,10)}。

ペニシリン系抗生物質⁹⁾、漢方薬¹¹⁾、トラニラストによる出血性膀胱炎は、原因薬剤の中止によって治癒するとされている¹²⁾。

(8) 副作用の発現頻度

シクロホスファミドが使用され始めた頃は、出血性膀胱炎は40~68%とされていたが^{2,5)}、その代謝産物アクロレインの中和剤であるメスナ(Mesna: sodium 2-mercaptoethanesulfonate, a sulfhydryl compound)を併用するようになってからは、出血性膀胱炎の発症頻度は5%程度まで減少している。現在までのところ、出血性膀胱炎を予測する因子はなく、化学療法開始後短時間でも発症しうるが、シクロホスファミドの経口投与による出血は晩期に発生することもある。メイヨークリニックのシクロホスファミドを投与した100例の集計では、90g以上の経口投与、あるいは18g以上の静脈注射で出血性膀胱炎が発症し、20%の症例で輸血が必要になったが、多くの患者では回復が得られた。出血のコントロールが困難な例では、9例に膀胱摘出術が施行され、10例が合併症のために死亡したと報告された³⁾。

ペニシリン系抗生物質による出血性膀胱炎は非常にまれであるが、広域性ペニシリン系薬剤は嚢胞性線維症の広域性ペニシリン系抗生物質で治療した既往のある患者で出血性膀胱炎を引き起こすと報告されている⁹⁾。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

診断は現病歴や既往歴の詳細な聴取により原因と推定される医薬品の使用の有無と投与量そして投薬期間を確認すること、そして最も類似した症状や他覚所見を呈する放射線性膀胱炎を鑑別するために放射線照射の治療歴の有無を確認することが重要である。さらに尿検査所見、尿培養検査、血清クレアチニンなどで腎機能の評価、超音波検査、腹部単純エックス線写真、尿路造影そしてCTなどの画像所見そして膀胱鏡所見を照らし併せて総合的に診断する。

肉眼的血尿の鑑別診断としては、尿路結石、尿路上皮癌や腎細胞癌そして良性および悪性の前立腺疾患などがあり、小児ではウイルス性膀胱炎や好酸球性膀胱炎などの鑑別が重要である。

病歴の聴取	現病歴、既往歴の聴取 原因と推定される医薬品の使用の有無 放射線照射の治療歴の有無
必要な検査	尿検査所見 尿培養検査 血清クレアチニンなどで腎機能の評価 超音波検査 腹部単純エックス線写真、 尿路造影やCTなどの画像所見 膀胱鏡所見
肉眼的血尿の鑑別診断	尿路結石 尿路上皮癌 腎細胞癌 良性および悪性の前立腺疾患 小児はウイルス性膀胱炎 好酸球性膀胱炎

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- (1) 判別が必要な疾患（参考までに出血性膀胱炎をきたす原因を表1に示す。）
- ① 移植患者におけるウイルス性膀胱炎：骨髄等移植患者の場合、生着前は尿中白血球の出現を見ないことが多い点に注意する
 - ② 放射線性膀胱炎：放射線治療歴を確認する。
 - ③ 急性細菌性膀胱炎または慢性膀胱炎の急性増悪：尿培養は抗生剤使用下では陰性結果となることが多い
 - ④ 尿路結石：下部尿管結石や膀胱結石では、血尿とともに膀胱炎様症状を呈することがある。
 - ⑤ 泌尿器科悪性腫瘍：とくに膀胱腫瘍・前立腺癌など。CT・超音波・細胞診・マーカーチェックのほか、膀胱内視鏡および生検等を泌尿器科医まで依頼する。
 - ⑥ 婦人科・消化器系悪性腫瘍の膀胱浸潤：CT・MRI・超音波・マーカーチェックのほか、各専門医に診察を依頼
 - ⑦ 悪性リンパ腫・白血病の膀胱浸潤：間質性変化として画像上認められる。細胞診のほか内視鏡下生検を考慮する。原疾患の治療経過に合わせて消長を示す。
 - ⑧ 間質性・アレルギー性膀胱炎：膀胱内視鏡および生検を考慮する。
 - ⑨ 原疾患（悪性腫瘍）増悪によるDIC：全身状態および血小板数の推移・DICスコアを確認の上判断する。

(2) 判別方法

詳細な問診や身体所見のチェックをおこない、あわせて薬剤使用歴、放射線治療歴を確認する。諸検査として、尿培養、尿貯留下での超音波検査、腎尿管膀胱単純エックス線撮影（KUB）・CTスキャン、MRIなどを指示する。なお、尿路悪性腫瘍の鑑別については、尿細胞診は必須検査である。

また可能な限り膀胱鏡を行うことが薦められ、この点から泌尿器科受診が必要である。膀胱鏡では、出血源の特定や原因の判別に有用な情報を得ることができる。

5. 治療方法

出血性膀胱炎の予防方法について

出血性膀胱炎は抗がん薬治療で、シクロホスファミドやイホスファミドなどを大量に点滴静注した症例によく見られる副作用である。予防に膀胱の持続灌流、水分補給、メスナの投与がある。

①点滴による利尿

時間 250mL 以上の生理食塩水の点滴とフロセミド投与による時間 150mL 以上の利尿を高用量のシクロホスファミドの化学療法で 100 例に行った報告¹⁴⁾がある。その結果、出血は 7% に生じたが、重篤なのは 2 例だけであった。メスナよりコストも安く有用と考えられる。

②メスナ (Mesna)

メスナはシクロホスファミド、イホスファミドを投与される患者には有用な薬である¹⁵⁾。静脈から投与後メスナは酸化され血清中で安定したジスルフィドになって尿中でアクロレインと結合し不活性なチオエーテルになり排泄される。シクロホスファミドやイホスファミドの血中半減期は 6~7 時間であるが、メスナの血中半減期は 90 分であるため、メスナが化学療法中膀胱に存在するように投与しなければならない。

重篤な出血に進行しないように予防する上で重要な点は、膀胱炎症状に対する注意深い観察である。高用量のシクロホスファミドやイホスファミドを投与された患者は少なくとも一日 2L の飲水が励行される。寝る前まで飲水をし、夜間も一度は膀胱を空虚にするために排尿するべきである。ただし、膀胱刺激症状だけでシクロホスファミドの治療を中止する必要はない。

出血性膀胱炎発症後の治療について

予防方法の普及により出血性膀胱炎の発症は減少したが、一旦発症した事例については基本的に泌尿器科医などの専門医に相談することが必要である。

出血性膀胱炎の程度を軽度、中等度、重度の 3 つのグループに分けている報告もある¹⁾。軽度の出血はヘマトクリットの低下がないもので、膀胱の生理食塩水持続灌流や硝酸銀、ミョウバンでコントロールされる。アミノカプロン酸^(注)も有効とされる。中等度の出血は数日でヘマトクリットが

減少し、6 単位以下の輸血を必要とするもので、血塊により尿路が閉塞することもある。治療はまず、血塊を除去し、膀胱の生食持続灌流で再度血塊による閉塞が起きないようにする。アミノカプロン酸、ミョウバン、硝酸銀の膀胱内注入を行う。プロスタグランジンの膀胱内注入も考慮する。重度の出血は生理食塩水の灌流や膀胱内注入に反応せず、6 単位以上の輸血を必要とするもので、ホルマリンの膀胱内注入による固定を考慮する。膀胱を支配する動脈塞栓術も考慮されることがある。

(注) 2009 年 2 月現在、日本では販売中止。

①膀胱持続灌流

膀胱内の凝血塊を洗浄し除去する。多孔式の尿道カテーテルを留置し、生理食塩水で持続灌流をする。出血が持続する場合は、麻酔下に膀胱鏡を挿入して、直視下に凝血塊を取り除きつつ、出血点を止血するようつとめる。できるだけ、膀胱粘膜面から凝血塊を取り除くようにする。

②高圧酸素療法

高圧酸素療法は一般に放射線性の出血性膀胱炎に行われ、薬剤性に対して実施した報告はないが有用性が示唆されている¹⁶⁾。実施時の気圧は徐々に 2~2.5 気圧まで上昇させ、1 セッション 90 分から 2 時間で 30~60 セッションまで予定する^{17, 18)}。

③ミョウバン (Alum)

ミョウバンは簡単かつ安全に無麻酔で膀胱粘膜の焼灼が可能とされる。方法は、1% のミョウバン水で膀胱持続灌流をする¹⁹⁾、あるいは、400g のカリウムミョウバンを 4L の滅菌水に溶解し、この溶液 300mL に 3L の 0.9% 生理食塩水を加え灌流液とする²⁰⁾。ミョウバンは膀胱刺激症状が少なく、膀胱粘膜には吸収されず、膀胱粘膜上皮に障害を与えない¹⁹⁾。膀胱尿管逆流症があっても使用できるが、急性のアルミニウム中毒症状が起きることがあるとも報告されており注意が必要である²¹⁾。

④硝酸銀 (Silver nitrate)

硝酸銀は 0.5%~1% の溶解液で膀胱内に注入する。ミョウバンと違い持続灌流はせず、10~20 分間注入しておく。多数回の注入が必要なこともありうる。放射線あるいはシクロホスファミドによる出血性膀胱炎に対して硝酸銀を投与した小児例ではアミノカプロン酸より有効であったが効果は短かったと報告されている²²⁾。硝酸銀が腎杯まで逆流し、尿路閉塞を来し腎不全になった症例も報告されているため注意を要する²³⁾。

以下は参考例であり、日本では現在使用できないか、主に海外で行われている治療方法である。

⑤ アミノカプロン酸

2009年2月現在、日本では販売中止となっている。アミノカプロン酸は経口あるいは非経口的に投与される。血中のプラスミノーゲンはフィブリンに結合してプラスミノーゲン活性化因子(組織プラスミノーゲン活性化因子 tPA、ウロキナーゼ)により活性化され、フィブリンを分解する。アミノカプロン酸はここでフィブリンに拮抗してプラスミノーゲンに結合して活性化を阻害し、これによってフィブリンの分解による出血を抑制し、さらにプラスミノーゲンを抑制することで線維素溶解を抑制する。5gを初期投与として経口投与あるいは点滴投与し、続いて点滴で1g/時～1.25g/時で1日最大合計投与量30gまで24時間で投与する。最大効果発現時間は8～12時間後である。凝血塊により、尿管口が閉塞され急性腎不全になることがありうるため、上部尿路の出血や膀胱尿管逆流症が疑われる患者には投与しない。^{24, 25)}

⑥ プロスタグランジン (Prostaglandins)

多くの場合プロスタグランジン E2 が血管上皮に作用し、血小板を凝集し血管を収縮させる。粘膜と粘膜下の血管の平滑筋を収縮させることで止血作用があると考えられている。²⁶⁾ プロスタグランジン E2 0.75mg を200mL の生理食塩水に溶解して膀胱内に注入し、4時間経過観察する。²⁷⁾ 治療は肉眼的血尿がとまるまで毎日行うが、多くの患者は24時間以内に血尿が軽快するとされている。膀胱刺激症状はすべての患者に生じるとされている。

⑦ ホルマリン (Formalin)

ホルマリンによる止血は重篤な副作用を生じる可能性が高く、専門医に相談することが必要である。難治性の膀胱出血に使用される。ホルマリンはホルムアルデヒド37%溶解液である。この溶解液を滅菌水で薄めて1%～10%とし、50mLを4～10分間膀胱内に注入する。タンパクを加水分解し、表面の組織を固定することで粘膜および粘膜下からの出血を止める。治療は体位を反 Trendelenberg 体位にすることで、できるだけ尿管への逆流を防ぐ。欠点としては、膀胱内注入は疼痛が強く麻酔が必要である。また膀胱尿管逆流症の有無を確認する必要があり、逆流を確実に防止するためには、尿管内に閉塞用カテーテルを留置するなどの処置が必要なことがある。^{28, 29)} ホルマリンは膀胱を固定するため、高率に萎縮膀胱となる。徐々にホルマリンの濃度を上げて接触時間を延ばすと、萎縮膀胱の程度が軽くなる可能性も指摘されている。

以下は外科的な処置としてあげる。

⑧ 動脈塞栓術 (Arterial Embolization)

前立腺や膀胱から出血している際は動脈塞栓術が有効である。内腸骨動脈の分枝を選択的に塞栓することで止血される。

⑨ 外科治療

最終手段として外科的な処置が必要になることがあり、出血により生命に危機が及んでいる際の最終手段である。回腸膀胱形成術、膀胱全摘出術および尿路変更術、あるいは尿路変更術単独(回腸導管、両側腎瘻造設、尿管皮膚瘻術など)、内腸骨動脈の結紮などから選択する³⁰⁻³²⁾。

その他に、あえて膀胱タンポナーデをおこし、水腎症を呈してから腎ろう造設による尿路変更を行い、待機して止血を待つ方法も考えられる。

7. 典型的症例の概要

症例-1): 40歳代、男性

【診断】成人型T細胞白血病

【現病歴】

1989年: 30歳時にくすぶり型、皮膚型成人型T細胞白血病(ATL)を発症した。

1990年10月～1996年10月: 経口シクロホスファミド100mg/日、プレドニゾン10mg/日を投与された。

1996年11月～1998年8月: 上記治療を自己中断していた。

1998年9月～2000年4月: 経口シクロホスファミド100mg/日、プレドニゾン20mg/日を再度開始した。

2000年5月～8月: プレドニゾン10mg/日のみで経過観察された。

2000年9月～2001年6月: 経口シクロホスファミド50mg/日、プレドニゾン5mg/日と再度シクロホスファミドを開始した。

2001年6月～2003年5月: プレドニゾン15～5mg/日とシクロホスファミドを休薬した。

2003年6月～2005年1月: 経口シクロホスファミド50mg/日を再開した。

2005年1月: 肉眼的血尿が出現。他院で膀胱洗浄、止血剤が投与されていた。

2005年4月: 出血のコントロールが出来ず、膀胱タンポナーデが持続するため紹介受診した。

【入院時検査成績】

血算生化学：WBC 3,700/ μ L, RBC 139 $\times 10^4$ / μ L, Hb 4.0g/dL, Ht 12.7%,
Plt 29.6 $\times 10^4$ / μ L, BUN 8mg/dL, Cre 0.74mg/dL, Na 139mEq/L, K
3.9mEq/L, Cl 104mEq/L, Ca 8.4mg/dL, AST 13IU/L, ALT 14IU/L, T-Bil
0.1mg/dL, ALP 234IU/L, LDH 125IU/L, CRP 5.46mg/dL

尿検査：蛋白(3+)，尿糖(-)，潜血(3+)，ビリルビン(-)，赤血
球 無数/HPF；白血球 11-15 個/HPF

【入院後経過】

入院後は膀胱内の血腫(図1)を完全に除去した後(図2)、膀胱持続
洗浄を施行。その後、肉眼的血尿は軽快した。

【退院後の経過】

その後、肉眼的血尿が間欠的に認められたが、自然軽快を繰り返していた。
インターフェロン γ 療法も行われていたが、ATLが悪化し2007年4月
に死亡した。

(注)シクロホスファミドの総内服量は約300g。



図1 症例1の入院時のCT所見。膀胱は血腫で充満し膀胱タンポナーデの状態である。血腫を
除去する目的で経皮的膀胱瘻カテーテルが留置されている。



図2 症例1の血腫除去と持続膀胱洗浄で止血した後のCT画像。血腫は完全にさされているが、
出血性膀胱炎によって膀胱壁が肥厚している

【症例2】：40歳代、女性 (投与中止後、年月がたつて発症した事例)

【診断】乳癌術後

【現病歴】

- 2001年1月：37歳時に右乳癌に対して右乳房切除術+リンパ節郭清術を
施行された。病理学的に乳頭腺管癌とリンパ節転移と診断された。
- 2001年8月～2002年6月：クエン酸タモキシフェン20mg/日を投与され
た。
- 2002年6月～2002年11月：クエン酸タモキシフェン20mg/日+酢酸ゴ
セレリン3.6mg/4週に変更になった。
- 2002年11月～2003年12月：エキセメスタン25mg/日、シクロホスファ
ミド100mg/日、酢酸ゴセレリン3.6mg/4週とシクロホスファミドが追
加になった。
- 2004年1月～2004年8月：ドキシフルリジン800mg/日、シクロホスフ
ファミド100mg/日、酢酸ゴセレリン3.6mg/4週と変更になった。
- 2004年9月～2005年2月：パクリタキセル40～60mg1回/週、ドキシフ
ルリジン800mg/日、酢酸ゴセレリン3.6mg/4週を投与された。
- 2005年2月～2005年12月：パクリタキセル40～60mg1回/週、カペシ
タピン1800mg/日、酢酸ゴセレリン3.6mg/4週を投与された。
- 2006年1月～2006年10月：パクリタキセル60～120mg1回/2週、カペ
シタピン1800mg/日を投与された。
- 2006年2月：頭蓋底転移、多発性骨転移発症。頭蓋底転移性腫瘍に対
して γ ナイフを施行した。
- 2006年10月：肉眼的血尿が出現した。他院で膀胱洗浄、止血剤投与が

行われるも、出血のコントロールが出来ず膀胱タンポナーデが持続するため、高圧酸素療法の目的で受診した。

【入院時検査成績】

血算生化学：WBC 7,800/ μ L, RBC 258 $\times 10^4$ / μ L, Hb 8.9g/dL, Ht 27.4%,
Pit 14.0 $\times 10^4$ / μ L, BUN 8mg/dL, Cre 0.43mg/dL, Na 138mEq/L, K 4.2mEq/L, Cl 106mEq/L, Ca 8.2mg/dL, AST 95IU/L, ALT 46IU/L, T-Bil 0.4mg/dL, ALP 964IU/L, LDH 323IU/L, CPK 78IU/L, CRP 2.14mg/dL, CEA 133ng/mL, CA19-9 13U/mL, AFP 3ng/mL

尿検査：蛋白(4+)、尿糖(+)、潜血(3+)、ビリルビン(2+)、赤血球 100個以上/HPF、白血球 5-9個/HPF

CTでは膀胱は血腫と尿で充満し膀胱タンポナーデの状態であった(図3)。膀胱鏡検査では、膀胱後壁粘膜の血管怒張と蛇行を認めた(図4)。

【入院後経過】

入院後、膀胱持続洗浄と高圧酸素療法を6回施行。治療後、肉眼的血尿は軽快し、膀胱鏡上、血管怒張および粘膜の発赤も改善を認めたため退院した(図5)。

【退院後経過】

2006年11月：肉眼的血尿は軽快したが、全身状態は徐々に悪化し、死亡した。

(注)シクロホスファミドの総内服量は約63g。



図3 症例2の入院時のCT。膀胱は血腫と尿で充満し膀胱タンポナーデの状態である。

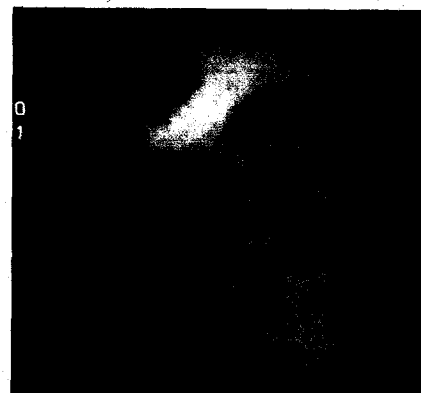


図4 症例2の高圧酸素療法前の膀胱鏡所見。膀胱後壁粘膜の血管怒張と蛇行を認める。



図5 症例2の高圧療法後の膀胱鏡所見。血管怒張および粘膜の発赤の改善を認める。

症例-3)：60歳代、女性

【診断】乳癌術後

【現病歴】

1993年：右乳癌に対して、右乳房切除術+リンパ節郭清術を施行された。硬癌、リンパ節転移と診断された。

1993年6月～1996年12月：クエン酸タモキシフェン 20mg/日+テガフルル+ウラシル 300mg/日+シクロホスファミド 50～100mg/日を投与された。

1997年1月～1998年3月：クエン酸タモキシフェン 20mg/日+シクロホ

スファミド 50mg/日を投与された。
 1999年12月～2000年6月：クエン酸タモキシフェン 10mg/日に変更された。
 2000年7月～2003年3月：クエン酸トレミフェン 40mg1回/週に変更された。
 2002年11月：早期胃がんに対して、胃亜全摘を施行。乳がんの多発性骨転移を発症した。
 2003年3月～2003年12月：エキセメスタン 25mg/日+シクロホスファミド 100mg/日+ドキシフルリジン 800mg/日を投与された。
 2004年1月～2004年8月：酢酸メドロキシプロゲステロン 600mg/日+シクロホスファミド 50mg/日+ドキシフルリジン 400mg/日を投与された。
 2004年9月：肉眼的血尿が出現しシクロホスファミドを中止した。以後、肉眼的血尿の軽快・増悪を繰り返していた。
 2004年9月～2005年8月：ドキシフルリジン 400mg/日+酢酸メドロキシプロゲステロン 600mg/日+ドセタキセル 50mg/2週を投与された。
 2005年9月：肉眼的血尿、膀胱タンポナーデ、膀胱破裂を引き起こし、他院泌尿器科で開腹修復術と膀胱瘻を造設された。その後、高気圧酸素療法のために紹介受診した。

【入院時検査成績】

血算生化学：WBC 16,600/ μ L, RBC 191 \times 10⁴/ μ L, Hb 5.8g/dL, Ht 18.0%,
 Plt 26.3 \times 10⁴/ μ L, BUN 9mg/dL, Cre 0.78mg/dL, Na 130mEq/L, K 4.5mEq/L, Cl 96mEq/L, Ca 7.1mg/dL, AST 18IU/L, ALT 12IU/L, T-Bil 0.8mg/dL, ALP 201IU/L, LDH 281IU/L, CPK 41IU/L, CRP 9.11mg/dL

【入院後経過】

入院後も肉眼的血尿、膀胱タンポナーデ（図6）と、それによる腎後性腎不全で血清クレアチニン 4.0 mg/dL となったため、両側腎瘻を造設した。その後、血清クレアチニンは 0.39mg/dL に改善し、高気圧酸素療法を行っていたが、10月初旬、呼吸状態の悪化と血圧低下を認め死亡した。

（注）シクロホスファミドの総内服量は約 130g。

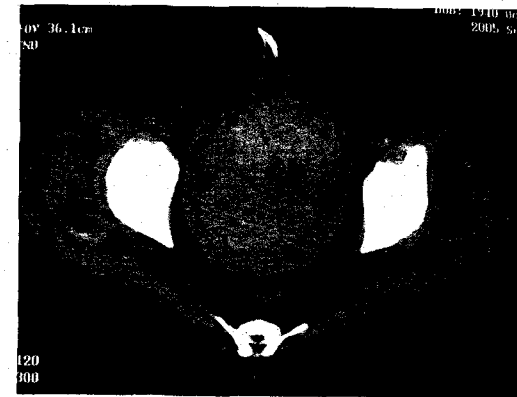


図6 症例3の入院時CT。膀胱は血腫で充満し膀胱タンポナーデの状態である。血腫を除去する目的で経皮的膀胱瘻カテーテルが留置されている。

症例-4)：60歳代、女性

【診断】非ホジキンリンパ腫

【現病歴】

1991年：非ホジキンリンパ腫(Follicular mixed type, StageIIIA)と診断された。

1993年：化学療法 COP(シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 16 コースおよび CHOP(アドリアマイシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 8 コースを施行され寛解を得た。

1998年：腹部リンパ節腫大とこれに起因すると思われる水腎を認め、再発と診断。放射線照射施行(32Gy)し、軽快を得た。

2000年：胃がんのため手術(幽門部胃切除-Signet ring type, Stage IIc)を施行された。同手術に先立ち腹部リンパ節腫大および水腎が再び認められたため、両側尿管ステントカテーテルを留置された。なお、切除リンパ節病理組織診断では、Follicular mixed type のリンパ腫があわせて検出された。

2001年：化学療法 R-FND(リツキシマブ、フルダラビン、ミトキサントロン、デキサメタゾン) 4 コースを施行、以降外来で経過観察となった。

2003年：5月頃より腰背部痛出現。腹部リンパ節を中心に再燃を認めた。腎機能障害も認められ、化学療法は難しいとの判断で放射線照射のみ施行、一時的軽快を得た。8月外来受診時、腎機能障害の悪化が認められ、緊急入院となった。

【既往歴】 甲状腺機能低下症、偽膜性大腸炎

【入院時検査成績】

血算生化学：WBC 5,000/ μ L, RBC 284 $\times 10^4$ / μ L, Hb 8.6g/dL, Ht 25.7%,
Pit 16.0 $\times 10^4$ / μ L, BUN 33mg/dL, Cre 1.69mg/dL, Na 129mEq/L, K
4.0mEq/L, Cl 89mEq/L, Ca 11.5mg/dL, AST 43IU/L, ALT 26IU/L, T-Bil
0.83mg/dL, ALP 321IU/L, LDH 6,295IU/L, Glu 90g/dL, CRP 2.8mg/dL
尿検査：蛋白(+)，尿糖(-)，赤血球 1-5 個/HPF, 白血球 1-5 個/HPF,

【入院後経過】

- 8 月 12 日：化学療法 IVAM(イホスファミド、シタラビン、エトポシド)
開始
- 8 月 15 日：意識障害が出現し、化学療法を中止。イホスファミド脳症と
診断された。その後徐々に意識障害は改善した。
- 9 月 10 日：肉眼的血尿が出現。留置カテーテル管理とし、膀胱洗浄およ
び生理食塩水灌流で対処するも出血は収まらず、膀胱タンポナーデを
呈した。
- 9 月 11 日：出血性ショックとなり循環管理により回復するも、以後、状
態は一進一退を繰り返した。
- 9 月 12 日：アデノウイルス性出血性膀胱炎も否定できず、リバビリン(本
邦適応外)を併用した。
- 9 月 20 日：血尿が改善しないまま再度意識障害が増悪、呼吸循環不全に
陥った。
- 9 月 21 日：対症治療に反応せず、死亡した。
- (注) 抗がん薬投与総量はイホスファミド 6000mg、シタラビン 390mg、エ
トポシド 600mg。



図7 症例4の膀胱鏡所見。膀胱粘膜からの出血を認める。

8. 引用文献・参考資料

- 1) deVries, C. R., Freiha, F. S.: Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol*, 143: 1, 1990
- 2) Texter, J. H., Jr., Koontz, W. W., Jr., McWilliams, N. B.: Hemorrhagic cystitis as a complication of the management of pediatric neoplasms. *Urol Surv*, 29: 47, 1979
- 3) Stillwell, T. J., Benson, R. C., Jr.: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer*, 61: 451, 1988
- 4) Korkmaz, A., Topal, T., Oter, S.: Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis: implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol*, 23: 303, 2007
- 5) Watson, N. A., Notley, R. G.: Urological complications of cyclophosphamide. *Br J Urol*, 45: 606, 1973
- 6) Stella, F., Battistelli, S., Marcheggiani, F. et al.: Urothelial cell changes due to busulfan and cyclophosphamide treatment in bone marrow transplantation. *Acta Cytol*, 34: 885, 1990
- 7) Brade, W. P., Herdrich, K., Varini, M.: Ifosfamide-pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev*, 12: 1, 1985
- 8) Skinner, R., Sharkey, I. M., Pearson, A. D. et al.: Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*, 11: 173, 1993
- 9) Relling, M. V., Schunk, J. E.: Drug-induced hemorrhagic cystitis. *Clin Pharm*, 5: 590, 1986
- 10) Stillwell, T. J., Benson, R. C., Jr., Burgert, E. O., Jr.: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*, 6: 76, 1988
- 11) Motoyama Osamu, Shigetomi Yukari, Ohara Akira et al.: A boy with recurrent hemorrhagic cystitis during treatment with Chinese herbal medicine. *Clinical and Experimental Nephrology*, 6: 121, 2002
- 12) Okada, H., Minayoshi, K., Goto, A.: Two cases of eosinophilic cystitis induced by tranilast. *J Urol*, 147: 1366, 1992
- 13) West, N. J.: Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy*, 17: 696, 1997
- 14) Ballen, K. K., Becker, P., Levebvre, K. et al.: Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology*, 57: 287, 1999
- 15) Andriole, G. L., Sandlund, J. T., Miser, J. S. et al.: The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol*, 5: 799, 1987
- 16) Weiss, J. P., Boland, F. P., Mori, H. et al.: Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol*, 134: 352, 1985
- 17) Mathews, R., Rajan, N., Josefson, L. et al.: Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 161: 435, 1999
- 18) Chong, K. T., Hampson, N. B., Corman, J. M.: Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*, 65: 649, 2005
- 19) Goel, A. K., Rao, M. S., Bhagwat, A. G. et al.: Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol*, 133: 956, 1985
- 20) Kennedy, C., Snell, M. E., Witherow, R. O.: Use of alum to control intractable vesical haemorrhage. *Br J Urol*, 56: 673, 1984
- 21) Perazella, M., Brown, E.: Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*, 21: 44, 1993
- 22) Kumar, A. P., Wrenn, E. L., Jr., Jayalakshamma, B. et al.: Silver nitrate irrigation to control bladder hemorrhage in children receiving cancer therapy. *J Urol*, 116: 85, 1976
- 23) Raghavaiah, N. V., Soloway, M. S.: Anuria following silver nitrate irrigation for intractable bladder hemorrhage. *J Urol*, 118: 681, 1977
- 24) Aroney, R. S., Dalley, D. N., Levi, J. A.: Haemorrhagic cystitis treated with epsilon-aminocaproic acid. *Med J Aust*, 2: 92, 1980
- 25) Pitts, T. O., Spero, J. A., Bontempo, F. A. et al.: Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis*, 8: 441, 1986
- 26) Levine, L. A., Kranc, D. M.: Evaluation of carboprost tromethamine in the treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Cancer*, 66: 242, 1990
- 27) Mohiuddin, J., Prentice, H. G., Schey, S. et al.: Treatment of cyclophosphamide-induced cystitis with prostaglandin E2. *Ann Intern Med*, 101: 142, 1984
- 28) Fair, W. R.: Formalin in the treatment of massive bladder hemorrhage. Techniques, results, and complications. *Urology*, 3: 573, 1974
- 29) Gottesman, J., Ehrlich, R. M.: Preventing vesicoureteral reflux during intravesical formalin instillation. *Urology*, 3: 494, 1974
- 30) Marsh, F. P., Vince, F. P., Pollock, D. J. et al.: Cyclophosphamide necrosis of bladder causing calcification, contracture and reflux: treated by colcystoplasty. *Br J Urol*, 43: 324, 1971
- 31) Pomer, S., Karcher, G., Simon, W.: Cutaneous ureterostomy as last resort treatment of intractable haemorrhagic cystitis following radiation. *Br J Urol*, 55: 392, 1983
- 32) Golin, A. L., Benson, R. C., Jr.: Cyclophosphamide hemorrhagic cystitis requiring urinary diversion. *J Urol*, 118: 110, 1977

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を。
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、また使用方法、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	出血性膀胱炎	トラニラスト	4	
		シクロホスファミド	3	
		シクロスポリン	3	
		リン酸フルダラビン	2	
		ゲフィチニブ	2	
		トラスツズマブ	1	
		メトトレキサート	1	
		ベンジルペニシリンカリウム	1	
		ロルノキシカム	1	
		タクロリムス水和物	1	
		パクリタキセル	1	
		ブスルファン	1	
		イホスファミド	1	
		合計		22
平成 21 年度	出血性膀胱炎	リン酸フルダラビン	4	
		ゲフィチニブ	4	
		トラニラスト	3	
		シクロスポリン	3	
		シクロホスファミド	3	
		フォンダパリヌクスナトリウム	1	
		イットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン	1	
		硫酸クロピドグレル	1	
		イホスファミド	1	
		ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	1	
		ダサチニブ水和物	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。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「出血性膀胱炎」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、「出血性膀胱炎」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
OPT: 基本語 (Preferred Term) 出血性膀胱炎	Cystitis haemorrhagic
OPT: 基本語 (Preferred Term) アデノウイルス性出血性膀胱炎	Adenoviral haemorrhagic cystitis
OPT: 基本語 (Preferred Term) ウイルス性出血性膀胱炎	Viral haemorrhagic cystitis

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

特発性大腿骨頭壊死症

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。

○日本整形外科学会マニュアル作成委員会

- | | |
|---------|------------------------------|
| ※ 岩本 幸英 | 九州大学大学院医学研究院整形外科教授 |
| 久保 俊一 | 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学教授 |
| 松本 忠美 | 金沢医科大学運動機能病態学（整形外科）主任教授 |
| 渥美 敬 | 昭和大学藤が丘病院整形外科教授 |
| 菅野 伸彦 | 大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄付講座教授 |
| 田中 栄 | 東京大学大学院医学系研究科整形外科学准教授 |
| 山本 卓明 | 九州大学大学院医学研究院整形外科講師 |
| 廣田 良夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授 |
| 長澤 浩平 | 佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科教授 |

※委員長（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

- | | |
|-------|---------------------------------|
| 飯久保 尚 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐 |
| 井尻 好雄 | 大阪薬科大学臨床薬理学教室准教授 |
| 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
濱 敏弘
林 昌洋

財団法人倉敷中央病院薬剤部長
癌研究会有明病院薬剤部長
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)



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。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っていただ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>)

特発性大腿骨頭壊死症

英語名 : Idiopathic osteonecrosis of the femoral head

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、副作用は気付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。

股関節を構成している大腿骨頭の一部が血流の低下により壊死に陥ることがあります。壊死に陥った部分が潰れると、股関節に痛みを来します。これを大腿骨頭壊死症といい、そのうち、股関節脱臼や大腿骨頸部骨折後などの外傷とは関係がないものを、特発性大腿骨頭壊死症と呼んでいます。

骨壊死に陥る原因は不明ですが、ステロイド薬使用やアルコール多飲との関連が指摘されています。次の様な症状がみられた場合は、放置せず医師・薬剤師に連絡して下さい。

「大腿骨の付け根あたりに痛みがある」、「膝あるいは臀部あたりに痛みがある」

1. 特発性大腿骨頭壊死症とは

大腿骨頭の一部が、血流の低下により壊死（骨が腐った状態ではなく、血が通わなくなって骨組織が死んだ状態）に陥った状態です。骨壊死が起こること（発生）と、痛みが出現すること（発症）、には時間的に差があることに注意が必要です。つまり、骨壊死があるだけでは痛みはありません。骨壊死に陥った部分が潰れることにより、痛みが出現します。したがって、骨壊死はあっても、生涯にわたり痛みをきたさないこともあります。

特発性大腿骨頭壊死症は、危険因子により、ステロイド性、アルコール性、そして明らかな危険因子のない狭義の特発性に分類されています。

以下の2つは、強い危険因子といわれています。

- ・「ステロイド薬を一日平均で15mg以上程度（代表的なステロイド薬のプレドニゾン換算）、服用したことがある」
- ・「お酒を日本酒で2合以上、毎日飲んでいる」

万一、大腿骨頭壊死症になり、痛みが出現した場合でも、手術などの適切な治療により、痛みのない生活を送ることができますので、過度な心配は禁物です。

本症は厚生労働省の特定疾患に指定されており、医療費補助の対象となっています。特定疾患の申請については、整形外科専門医にご相談ください。

2. 早期発見と早期対応のポイント

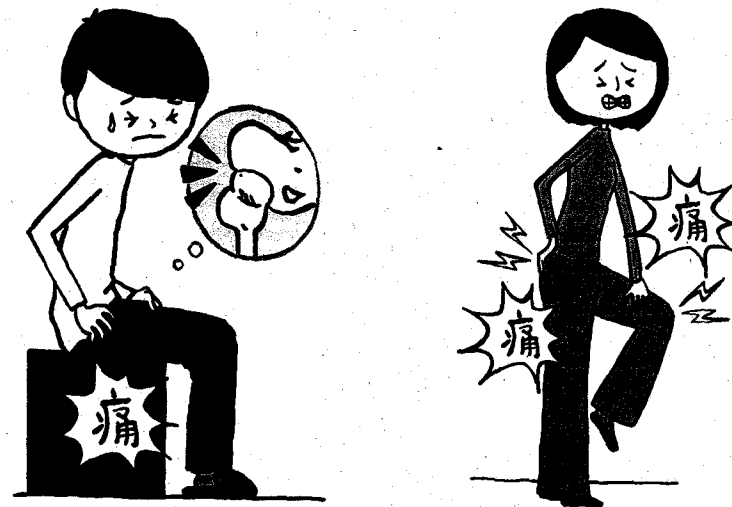
年間発生数は約2,000～3,000人で、これら新患における好発年齢は、全体では30～50歳代、ステロイド性に限ると30歳代です。同様に、新患における男女比は、全体では1.8:1である。なおステロイド性のものに限ってみると0.8:1といわれています。

ステロイド薬に関しては、内服開始から実際に骨壊死が発生するまでの期間における一日平均投与量が約15mg（プレドニゾン換算）を超える場合は、骨壊死の発生するリスクが高まるといわれています（以下、ステロイド薬の量はプレドニゾン換算）。ステロイド

薬を使用した経験がある患者さんで、大腿骨の付け根のあたりに痛みがある、あるいは、膝周囲や臀部に痛みを感じた場合は、すぐに整形外科専門医を受診されることをお勧めします。

なお、ステロイド薬はいろいろな病気の治療のために使われます。既に処方されているステロイド薬を勝手にやめたり、量を減らすと、元の病気が悪化することや具合が悪くなることがありますので、決して自己判断でやめないでください。

特発性大腿骨頭壊死症は、万一痛みが出現した場合でも、適切な治療を行うことにより、痛みのない生活を送ることができます。何か不安がある場合は整形外科専門医を受診してください。



※ 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/>)

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

特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実ですが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明です。

ステロイド薬使用に関連して発生する特発性大腿骨頭壊死症の基礎疾患として、頻度が高いのは、全身性エリテマトーデス (SLE)、喘息、ネフローゼ、血液疾患などであり、比較的多量 (一日平均15mg程度以上でリスクは4倍) のステロイド薬使用により骨壊死発生のリスクが高くなるといわれています¹⁻³⁾。

(以下、ステロイド薬の量はプレドニゾロン換算)

現時点では、特発性大腿骨頭壊死症の発生自体を予防する有効な方法はまだ確立されていませんが、動物実験レベルでの研究は開始されています。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 好発時期

腎臓移植後に、MRIによって骨壊死発生を調査した報告によれば、移植術後6週には特発性大腿骨頭壊死症に特異的なT1強調画像でのバンド像が認められています。また、術後4ヶ月以内にMRIでバンド像が認められない症例は、その後特発性大腿骨頭壊死症は発生していません⁴⁾。大腿骨頸部骨折後に発生する大腿骨頭壊死症のMRI調査では、大腿骨頭の虚血発生後約4週で、MRI上、本症と診断可能な所見が出現することから⁵⁾、腎移植後では術後2週から12週位までに特発性大腿骨頭壊死症が発生するものと推定されています。心臓移植や骨髄移植などの臓器移植後やSLEなどの膠原病においてもステロイド薬投与後3ヶ月から6ヶ月でMRI上特発性大腿骨頭壊死症の特異的所見が見つかることから^{6,7)}、他のステロイド薬を要する疾患でも大量投与後3ヶ月から6ヶ月で無症状期の特発性大腿骨頭壊死症は発生しているものと思われます。ただし、膠原病の中には、初発時に軽症で、MRIで本症の所見がない場合でも、数年後の再燃時にステロイド薬が大量投与されて数ヶ月後にMRIで本症発生が認められることがあります。

(2) 患者側のリスク因子

わが国では、新たに発生する特発性大腿骨頭壊死症のうち、約50%がステロイド性です⁸⁾。ステロイド薬の全身投与歴がある特発性大腿骨頭壊死症患者において、ステロイド薬投与の対象となった疾患は、SLEが最多で30%、その他には、ネフローゼ症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、気管支喘息、血小板減少性紫斑病がそれぞれ5%程度です³⁾。投与対象疾患の確定診断から特発性大腿骨頭壊死症の確定診断までの期間としては、3年未満が約半数を占めています⁸⁾。

SLE患者においては、以下の特徴を示す症例では特発性大腿骨頭壊死症の発生リスクが高いとされています: Raynaud現象で初発; 診断時にループス腎炎を合併; 経過中に心外膜炎、高血圧、精神神経症状、または腎機能障害を発現; ステロイド薬投与3ヶ月後の検査で、RBC低値、Ht低値、BUN高値、またはLDH高値^{1,2)}。

腎移植患者においては、以下に示した移植腎の定着と関連する特性が本症の発生リスクの低下と関連するとされています: 移植腎が生体腎 (vs. 死体腎); ドナーが2親等以内 (vs. 3親等以上); HLA マッチング数が4~6 (vs. 0~3)。一方で、移植2カ月後の検査で、血清クレアチニンやBUNが正常範囲上限の3倍を超えるものでは本症発生のリスクが高いとされています^{2,9)}。

(3) 投薬上のリスク因子

上記の(2)で述べたように、ステロイド薬投与の対象となった疾患の活動性やステロイド薬への反応性が、ステロイド薬の投与方法・投与量を規定することになります。

ステロイド薬の使用状況に基づく本症発生のリスクに関しては、ステロイド薬の総投与量と最高投与量に比べ、投与開始から骨壊死発生までの期間における1日平均投与量が最も明瞭な関連を示しており、SLE患者では16.6mg/日以上 (vs. <12.3mg/日) で、腎移植患者では20.40mg/日以上 (vs. <14.92mg/日) でのリスクが高くなります (3~5倍)。パルス療法に関しては、SLE患者において1回の実施でリスクの上昇を認めるものの、2回以上では上昇を認めません^{1,2)}。腎移植後2ヶ月間のステロイド薬の使用状況を観察した研究では、総投与量1400-1795mg、および>1795mg (vs. ≤1400mg) でリスク上昇を認め (6~7倍)¹⁰⁾、また、ステロイド代謝の遅い人では、本症発生リスクが高いことも報告されています¹¹⁾。

これまで述べたステロイド薬と本症発生との関連は、ステロイド薬投与対象疾患を有する患者の中で、本症の発生例と非発生例のステロイド薬使用状況を比較したものです。この場合、膠原病内科や移植外科の診療録からステロイド薬使用に関する詳細な情報を入手できますが、そこでの検討はステロイド薬投与量が少ない者に対する多い者の本症発生リスクに限られています。さらに、研究環境によりステロイド薬投与量のカットオフ値が異なるため、結果の比較が必ずしも容易でないことに注意が必要です。

一方、ステロイド薬非投与に対する投与のリスクを検討するためには、ステロイド性・アルコール性にかかわらず、総ての特発性大腿骨頭壊死症症例と、本症を有さない患者あるいは一般人におけるステロイド薬の投与歴を比較する必要があります。しかしながら、このような場合は、ステロイド薬投与対象疾患を有さない大部分の対象者からは、ステロイド薬使用に関する堅固な情報を入手することが不可能です。このため、従来の報告は全てステロ

イド薬投与量が少ない者と多い者、あるいはパルス療法の施行例と非施行例を比べた本症発生リスクです。従って、ステロイド薬は本症発生の真のリスク因子ではなく、ステロイド薬の投与方法や投与量を規定する他の因子が真のリスク因子である、という可能性は否定できません。

近年、ステロイド性・アルコール性にかかわらず総ての特発性大腿骨頭壊死症症例と、本症を有さない患者から、自己申告によってステロイド経口剤の服薬歴を調べることにより、ステロイド薬非投与に対する投与のリスクが初めて算出されました(20倍)¹²⁾。

また、ステロイド薬およびアルコール多飲以外のリスク因子としては、喫煙と肝機能障害が報告されています^{13,14)}。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる初期症状

特発性大腿骨頭壊死症の発生時は無症状です。骨壊死に対する修復反応の過程で壊死部に圧潰が生じると、痛みを訴えるようになります。特に荷重時に痛みが著しく、跛行を呈することがあります。

ステロイド薬使用に伴って発生する場合は、大腿骨遠位果部や脛骨近位端、脛骨遠位端、上腕骨頭など多発性骨壊死症を伴っていることもしばしばあり(約50%が膝骨壊死、25%が上腕骨頭壊死症を併発)、まれに、大腿骨頭にはないが膝周辺に骨壊死を認める症例もあるので、痛みの部位を参考に多発性骨壊死症の可能性を念頭に置いて診察を行うことが重要です。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

すでに痛みを伴う症例では、単純X線写真が非常に有用です。臓器移植や膠原病など、ステロイド薬大量投与がなされて、本症発生のリスクが高い患者においては、ステロイド薬開始後3ヶ月から6ヶ月で、無症状でもMRIを撮像すると、早期発見できることがあります。

他の早期診断法として骨シンチグラムがありますが、感度が低く、小さい病巣は異常所見を呈さないこともあります。腫瘍および腫瘍類似疾患、骨折など画像診断で確定できない場合は、生検による組織学的診断を要することがまれにあります。

2. 概要

(1) 症状

急性の股関節痛で始まることが多く、なかには坐骨神経痛様疼痛や、大腿より膝にかけての痛みなどがあります。股関節以外に痛みを訴える場合、しばしば捻挫などと診断されたり、腰部疾患と誤診されるので注意を要します。跛行(足を引きずる)、くつ下がはきにくい、爪切りがしにくい、などの股

関節周囲の痛みによる症状を来たします。

(2) 臨床検査値

血液生化学検査において、特異的に異常を示すものはなく、画像所見が最も重要です。

(3) 画像検査所見

単純X線

- ・正確な側面像(仰臥位で90度屈曲、45度外転、内外旋中間位)が重要
- ・発生後早期ではしばしば正常
- ・骨頭圧潰(crescent sign)「圧潰に陥った壊死骨梁の下に線状の三日月形をした透過陰影」や骨頭内の帯状硬化像の形成「壊死骨梁に対して添加性新生骨が付加され、骨梁は帯状に肥厚したもの」の2つが特徴的所見です。

MRI

- ・T1での骨頭内バンド像が特徴的
- ・早いものでは骨壊死発生後4-6週で出現
- ・バンド像は、骨壊死巣を取り囲むように形成された血管に富む肉芽組織を反映
- ・骨頭圧潰を来すとT1強調像ではびまん性の低信号域を呈し、バンド像ははっきりしなくなる。これは、骨頭圧潰による骨髄内浮腫を反映しており、壊死の拡大ではないことに注意が必要です。
- ・早期骨壊死の診断に最も有効です。

骨シンチグラフィの cold in hot

- ・修復反応層では骨芽細胞による添加骨形成がおこり、取り込みは増加(hot)一方、骨壊死巣は取り込みのないcold areaとなります。
- ・全身の壊死巣検索に有効
- ・cold in hotが特徴的だが、全ての症例に見られるわけではありません。
- ・感度が小さく、小さい病巣は異常所見を呈さないこともあります。

(4) 病理検査所見

- ・骨壊死層、修復反応層、健全層の3層構造が最も特徴的です。
- ・骨壊死層では骨細胞は消失し骨小腔が空胞化(empty lacunae)し、周囲の骨髄細胞も壊死に陥っています。
- ・修復反応層は、血管に富んだ肉芽組織や線維組織、添加骨形成が見られる(creeping substitution)

(5) 発生機序

循環障害による阻血性病変と考えられています。動脈性虚血および静脈性還流障害の二つが主な病変として挙げられます。しかしながら、出血性梗塞の病理像を認めないことより、最終的には動脈性閉塞とする説が有力です。血栓、脂肪塞栓、酸化ストレス、血管内皮障害、血管炎、血管攣縮などが提唱されていますが、具体的な閉塞機序は不明です。

特発性大腿骨頭壊死症は、骨髄炎などの化膿性病変に伴って発生する骨壊死とは異なり、無腐性病変 (aseptic necrosis) です。ステロイド薬投与により惹起される凝固異常、脂質代謝異常、酸化ストレスを抑制することにより、骨壊死発生を予防できる可能性は、実験レベルでは示されています¹⁵⁻¹⁸⁾。

(6) 発生頻度および薬剤ごとの特徴

2005年に行われた全国疫学調査では、本症全体では(ステロイド性に限らない)、男女比は1:0.8、2004年1年間の受療患者数は11,400人(95%信頼区間:10,100-12,800)、新患数は2,220人と推定されています³⁾。一方、1994年における推定値は各々7,400人(6,700-8,200)、および1,480人でした(19,20)。但しこの間、MRIによる診断が普及したこと、ステロイド性骨壊死発生に対して注意深い観察が行われるようになったことなどから、診断される患者数も増加したと考えられるため、直ちに発生数の増加と解釈することはできません。なお、両年とも新患数は受療患者数(旧患+新患)の約1/5です(3,21)。

誘因別(ステロイド薬全身投与歴あり/アルコール愛飲歴あり/両方あり/両方なし)の分布をみると、受療患者全体では51/31/3/15%(男:34/47/4/15、女:76/7/1/16)であり、「両方あり」を含めるとステロイド関連は54%です。新患に限ってみると42/35/6/16%であり、「両方あり」を含めたステロイド関連は48%となります。膠原病などの患者は経過観察のため継続受診する傾向があるため、受療患者全体でみた場合、ステロイド薬関連の割合が高くなると考えられます³⁾。1994年の推定値は、受療患者全体で50/27/2/21%、新患で44/30/2/24%であり、この10年間にステロイド薬関連の割合に明らかな増加傾向は認めませんでした^{3,21)}。

また、家兎骨壊死モデルを用いた研究によれば、ステロイド薬の種類により骨壊死発生率に相違があることが報告されており、メチルプレドニゾロンはプレドニゾロンやトリウムシノロンなど他のステロイド薬よりも骨壊死発生率が高く²²⁾、また、骨壊死発生率はステロイド薬の投与量依存性に増加することも報告されています²³⁾。

(7) 報告数

参考1に記載(厚生労働省より提供)。

(なお、資料中には、大腿骨頭無腐性壊死と記載されていますが、これは特発性大腿骨頭壊死症と同じ意味であり、近年は特発性大腿骨頭壊死症が一般的に用いられるようになっていきます)

3. 判別基準

現在、発生(発症)している特発性大腿骨頭壊死症が、ステロイド薬により発生したのか否かを判定する基準はありません。

以下に記すのは、あくまでも特発性大腿骨頭壊死症そのものの診断基準です。

1. 診断基準 24)

1. 単純X線での骨頭圧潰(crescent sign)、2. 単純X線での骨頭内の帯状硬化像の形成、3. 骨シンチでの cold in hot、4. MRI の T1 での骨頭内バンド像、5. 骨生検標本での骨壊死像、の5項目のうち2つ以上満たすと確定診断できる。ただし、腫瘍性疾患、骨端異形成症は除外する。

2. 病期(Stage)分類(図1)

Stage 1 は、単純X線では特異的所見はないが、MRI、骨シンチ、病理組織像で異常所見を認める。

Stage 2 は、単純X線で帯状硬化像などが出現するが、骨頭圧潰を認めない時期。

Stage 3 は、骨頭圧潰を認めるが、関節裂隙は保たれている時期で、圧潰が3mm未満は3A、3mm以上は3Bに分類される。

Stage 4 は、関節症変化の出現する時期。

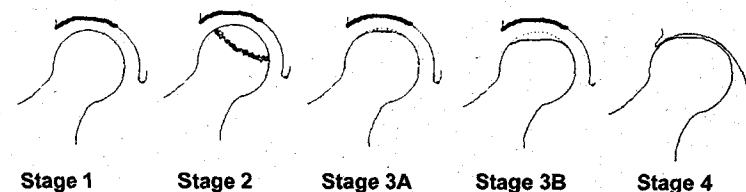


図1. 病期分類

3. 病型 (Type) 分類 (図 2)

Type A は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満のもの、または壊死域が非荷重部にのみ存在するもの。

Type B は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満のもの。

Type C は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもので、壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるものは C-1、臼蓋縁をこえるものは C-2。

本病型分類により、痛みの出現する確率 (圧潰する確率) がある程度予測できます (表 1)。

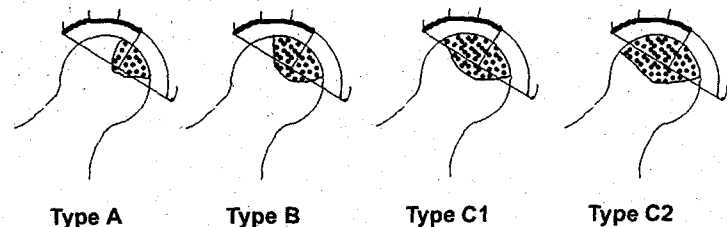


図2. 病型分類

表 1 : 病型分類と大腿骨頭圧潰率

筆頭報告者	関節数	追跡期間	判定基準	自然経過
Sugano ⁶⁾	16 関節	平均 5 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C: 75%
Shimizu K ²⁵⁾	66 関節	平均 4 年	圧潰率	A: 0%, B: 13%, C: 71%
Sakamoto M ²⁶⁾	31 関節	平均 3 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C1: 0%, C2: 27%
Nishii T ²⁷⁾	54 関節	平均 6 年	圧潰率	A: 24%, B: 50%, C: 76%
Ito H ²⁸⁾	90 関節	平均 9 年	有症状率	A: 0%, B: 71%, C: 72%
Min B-W ²⁹⁾	81 関節	平均 8.3 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C1: 13%, C2: 86%

4. 判別が必要な疾患と判別方法

・大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折

骨粗鬆症などを基盤にした骨折で、骨頭に圧潰を来すため特発性大腿骨頭壊死症としばしば間違われます。鑑別に有用なのは、T1 強調像のバンド像の形態です。骨折の場合、バンドは骨折線を反映しているため、中枢側に凸で、不規則で蛇行しているのが特徴。本骨折は、ステロイド薬の服用がなく、骨粗鬆症を有する高齢者に好発するので、臨床的背景も鑑別に有用です。



大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の MRI 画像

78 歳女性。体を捻じった後に右股関節痛が出現。MRI にて右骨頭に、中枢側に凸の不規則な低信号バンド像を認める (矢印)。大腿骨頭壊死症にみられる末梢に凸の比較的滑らかなバンド像 (症例 1 に提示) とは形態が異なることが鑑別の参考となる。

・一過性大腿骨頭萎縮症

中年男性や妊娠後期の女性に好発。単純 X 線では骨萎縮像を呈します。MRI では骨髓浮腫像を呈します。一般的には骨頭圧潰は来さず、予後良好な疾患です。

・骨端異形成症

多発性骨端異形成症、脊椎骨端異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成症、などがあります。これらの場合、単純 X 線で関節裂隙の拡大 (骨化障害に伴う軟骨の肥厚) や陥没変形の位置 (必ずしも骨頭上外側荷重部ではない) が特徴的で、関節造影では関節軟骨の肥厚が証明できます。他部位の単純 X 線、家系内調査も重要です。

5. 治療法

1) type 別の圧潰発生の確率

厚生労働省の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班が提唱する病型分類は、X 線正面像または MRI 中央冠状断面での 2 次元評価による指標ですが、臼蓋荷重部に対する壊死部の位置関係という力学的環境を加味した分類で、圧潰発生のリスクが予測できます。平均 3-9 年の自然経過を追跡した研究報告の圧潰発生や疼痛出現頻度は、壊死部の小さい Type A ではほぼ 0%、壊死部の大きな Type

C、特に壊死部が臼蓋外側縁を越えるTypeC2では70%以上の高い圧潰率を示します(表3) 25-29)。壊死部の中等度の拡がりを持つType Bでは不良判定の頻度は報告者で0%から50%程度のばらつきがみられ、対象患者背景の差異や病型分類の評価間誤差が影響している可能性があります。また、小さな病型(Type AまたはB)でも圧潰発生のリスクはあると考えられますが、その後進行性に明らかな骨頭陥没変形をきたすことはまれと思われま

2) 治療方針

無症状時(発生のみ)には、原則として外科的治療は行いません。一旦、発症した場合は、若年者であれば、速やかに関節温存型の治療法をまず考慮すべきです。

- i) 大腿骨頭回転骨切り術: 主に Type C に行われ、残存している健常部により、前方、後方回転を使い分けます。
- ii) 彎曲内反骨切り術: 骨頭の外側に健常部が残存している Type B, C1 に行われ、比較的小さな侵襲ですみ有効な術式です。
- iii) 人工関節置換術
主に 60 歳以上、あるいは壊死範囲が広範な症例や、Stage の進行した例に対しては、人工骨頭置換術、人工関節全置換術が行われます。
- iv) その他: 血管柄付骨移植術、骨髄単核球移植術、などがあります。

6. 最後に

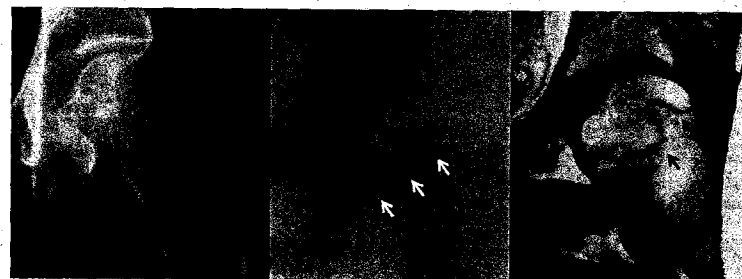
特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実ですが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明です。

本症に対しては、医薬品医療機器総合機構健康被害救済部において審査の上で救済制度があり、また、厚生労働省の難治性特定疾患に指定されており医療費補助の対象となっています。

7. 特発性大腿骨頭壊死症の典型的症例

症例1

30歳女性。SLEにてステロイドパルス大量療法を受けた。治療後一年して、右股関節痛を生じ、右特発性大腿骨頭壊死症の診断にて人工股関節置換術を受けた。現在、左股関節には症状はないが、右股関節の精査時に得られた画像所見を示す。



単純X線

骨シンチ

MRI T1強調像

Stage1 (股関節痛はなし、骨壊死発生のみの状態)

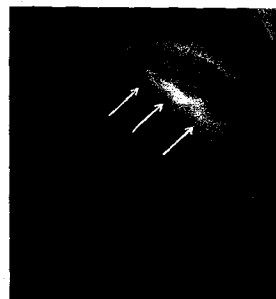
単純X線では、異常を認めない。

骨シンチでは、cold in hot 像を認める。(hot :白矢印、cold: 黒矢印)

MRI T1強調像では、バンド像を認める(矢印)。

症例2

35歳男性。アルコール多飲歴がある。右股関節痛を主訴に受診。



単純レントゲン側面像

Stage3A (圧潰はあるが、3mm以内)

単純X線にて、骨頭圧潰(crescent sign: 黒矢印)と帯状硬化像(白矢印)を認める。

8. 引用文献・参考資料

- 1) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y. Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urabaniak JR, Jones JP Jr, eds. *Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment*. pp.51-58, American Academy of orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, 1997.
- 2) 廣田良夫. 運動器疾患における臨床疫学—大腿骨頭壊死症を例に—. 整形外科 54:892-900, 2003.
- 3) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2010 in press.
- 4) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *MagnReson Imaging*. 1997;15(9):1017-23.
- 5) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, et al. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Mar;78(2):253-7.
- 6) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, et al. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *ClinOrthopRelat Res*. 1994 Aug;(305):190-9.
- 7) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus*. 2005;14(5):385-90.
- 8) 福島若葉、廣田良夫、藤岡幹浩、他. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査—最終結果—. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度報告書. pp.1-6, 2007.
- 9) 廣田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学—症例・対照研究によるリスク因子と予測因子の検討—. 別冊整形外科 No.35 特発性大腿骨頭壊死症. pp8-15, 南江堂 1999.
- 10) Shibata M, Fujioka M, Arai Y, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *ActaOrthopaedica*, 79(5): 631-636, 2008.
- 11) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *ClinPharmacolTher* 80:396-402, 2006.
- 12) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, et al. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: A nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci*. 15:185-191, 2010.
- 13) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthop* 234: 115-123, 1988.
- 14) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 137:530-538, 1993.
- 15) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3387-91.
- 16) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *ClinOrthopRelat Res*. 2008;466:1054-8.
- 17) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. *J Orthop Sci*. 2004;9:509-15.
- 18) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi K, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *ActaOrthop*. 2010;81:206-12.
- 19) 廣田良夫、竹下節子、青木理恵、他. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学:1994年全国疫学調査成績より. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成8年度研究報告書. pp.133-136, 1997.
- 20) 廣田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—頻度と分布—. 別冊整形外科 No.35 特発性大腿骨頭壊死症. pp2-7, 南江堂 1999.
- 21) 竹下節子、廣田良夫、青木理恵、他. 特発性大腿骨頭壊死症全国疫学調査解析結果—背景因子に関する受療患者と新患の差について. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成8年度研究報告書. pp.137-139, 1997.
- 22) Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, et al. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:332-6.
- 23) Motomura G, Yamamoto T, Irida T, et al. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *J Rheumatol*. 2008;35:2395-9.
- 24) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2002;7:601-5.
- 25) Shimizu K, Moriya H, Akita T, et al. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Feb;76(2):215-23.
- 26) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Mar;79(2):213-9.
- 27) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, et al. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2002 Jul;(400):149-57.
- 28) Ito H, Matsuno T, Omizu N, et al. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Aug;85(6):796-801.
- 29) Min BW, Song KS, Cho CH, et al. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2008 May;466(5):1087-92.

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を。
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 に収録されている用語 (LLT: 下層語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 20 年度	大腿骨頭無腐性壊死	プレドニゾロン	20
		ベタメタゾン	1
		コハク酸メチルプレドニゾロン	1
		プロピオン酸ベクロメタゾン	1
		酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム	1
	合計	24	
平成 21 年度	大腿骨頭無腐性壊死	プレドニゾロン	25
		デキサメタゾン	2
		プロピオン酸フルチカゾン	1
		シクロスポリン	1
		酒石酸ゾルピデム	1
		リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	1
		トリアムシノロンアセトニド	1
		ソマトロピン	1
		ベタメタゾン	1
		コハク酸メチルプレドニゾロン	1
		タクロリムス水和物	1
	合計	36	

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

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

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「特発性骨頭無腐性壊死」の概念を包含する用語は、MedDRAのPT (基本語) の「骨壊死」にリンクしているため、下記にMedDRAのPT (基本語) である「骨壊死」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、「骨壊死 (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)	
骨壊死	Osteonecrosis
○LLT: 下層語 (Lowest Level Term)	
距骨無腐性壊死	Aseptic necrosis of talus
骨無菌性壊死	Aseptic necrosis of bone
手根部圧潰	Carpal collapse
上腕骨頭無腐性壊死	Aseptic necrosis of head of humerus
大腿骨頭および頸部無腐性壊死	Aseptic necrosis of head and neck of femur
大腿骨頭無腐性壊死	Avascular necrosis femoral head
大腿骨内顆無腐性壊死	Aseptic necrosis of medial femoral condyle
中手骨圧潰	Metacarpal collapse
無腐性壊死	Avascular necrosis
無腐性骨壊死	Aseptic necrosis bone
無腐性骨壊死、部位不明	Aseptic necrosis of bone, site unspecified

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性腎盂腎炎

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。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科教授
谷本 光生	順天堂大学医学部腎臓内科非常勤助教
新田 孝作	東京女子医科大学第四内科教授
武井 卓	東京女子医科大学第四内科助教
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科教授
山川 宙	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科非常勤講師
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
小川 真	千葉大学大学院医学研究院生体情報臨床医学講師
城 謙輔	仙台社会保険病院病理部部长

(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长補佐
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
大瀨 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部长
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部长

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

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

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)

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。

【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/>)

急性腎盂腎炎

英語名：Acute pyelonephritis

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。

急性腎盂腎炎の症状は、悪寒（寒気、ぞくぞくする）と戦慄（ふるえ、歯がガチガチする）を伴う高熱、わき腹が痛む、腰が痛む、はきけ、嘔吐などがあり、全身症状が強く出ます。特に下記症状は早期より出現しますので、これらの症状が出ましたら、医師・薬剤師に連絡して、速やかに受診してください。

「寒気」、「ふるえ」、「発熱」、「わき腹や腰の痛み」など
検尿や血液検査をして診断し、早期に適切な抗生物質や抗菌薬で治療すれば入院の必要はなく、通常3～5日で熱が下がり症状も消失します。対処が遅れますと、入院治療が必要になります。

1. 急性腎盂腎炎とは？

急性腎盂腎炎とは、尿路におこる細菌感染症の1種です。尿路は図1に示す様に、腎臓から始まり、腎臓にて作られた尿を集めて尿管にそそぐ腎盂、尿管、膀胱を通して尿道でおわります。尿路感染症は通常尿道から細菌が侵入することにより発症します。侵入した菌がどこで増殖し、人に害を与えるかにより、尿道炎、膀胱炎、腎盂腎炎などに分類されます。これらの尿路感染症で一番症状が強く、時には敗血症の原因となるのが急性腎盂腎炎です。急性腎盂腎炎は通常膀胱で増えた細菌が尿管を通して腎盂まで達して発病します。尿路感染症は尿道が短い女性で高い頻度に発症します。

感染症とは細菌が体の中で増えて人に害を与えることですが、細菌が増えることを抑制したり、細菌を殺したり、体の外に排除させる役割を担っているのが免疫系です。免疫系はリンパ球、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、マクロファージなど白血球と総称される細胞より成り立っています。これらの白血球が薬により働きが悪くなり、免疫力が低下し、細菌感染症が起きやすくなる場合があります。起こりやすくなる感染症のうち、敗血症などを起こし、致命的になりうる感染症として急性腎盂腎炎、肺炎などが挙げられます。

免疫力を低下させる薬としては免疫抑制薬、抗がん剤、インフリキシマブ、エタネルセプトなどの抗TNF α 生物学的製剤などが挙げられます。免疫抑制薬とは臓器移植に用いられるとともに、アレルギー、膠原病、関節リウマチなど免疫系のバランスが崩れたために起こる疾患の治療などにも用いられます。免疫抑制の字のごとく、白血球の働きを抑えて病気の原因を鎮めるために使用されます。抗がん剤は、強い増殖能力を有するがん細胞を殺すために用いられますが、増殖能力の大きな白血球も強く障害を受けやすく、免疫力低下の原因となります。抗TNF α 生物学的製剤は白血球が細菌を殺す時に使う武器の一種のTNF α の働きを抑える薬なので、免疫力が低下します。

急性腎盂腎炎を予防するために、免疫力を低下させうる薬を使用する際には色々な注意が必要です。まず尿道から膀胱への細菌の侵

入を防ぐために、尿道周囲に近づく細菌の数を減らすことです。尿道に近づく細菌はほとんどが大腸菌など大便由来の菌ですので、最も大切なのは陰部の清潔を保つため入浴、シャワー浴を行うことです。排便後のシャワー浴などは最も理想的です。また、細菌が侵入しても、腎盂まで上がってこないように尿で洗い流すことも有力な手段です。水分を多めに摂り、尿を膀胱にあまり溜めないうちに排尿することです。過労は免疫力を低下させますので、規則正しい生活と十分な睡眠も大切な予防法です。体を冷やすことも免疫力を低下させますので、適切な衣類による保温や暖房が必要です。

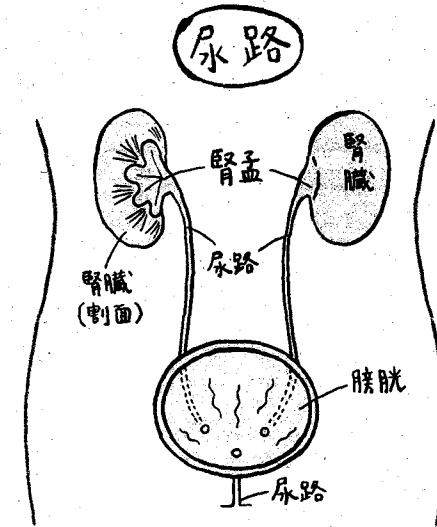


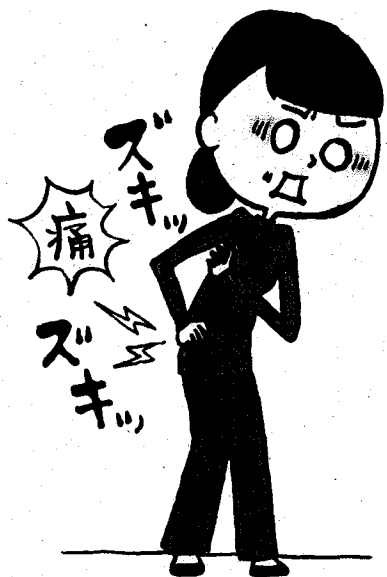
図1) 尿路

2. 早期発見と早期対応のポイント

急性腎盂腎炎の症状は悪寒（寒気、ぞくぞくする）と戦慄（ふるえ、歯がガチガチする）を伴う高熱、わき腹が痛む、腰が痛む、はきけ、嘔吐などがあり、全身症状が強く出ます。特に寒気、ふるえ、発熱、わき腹や腰の痛みなどは早期より出現しますので、これらの

症状が出ましたら直ちに医師の診察を受けてください。検尿や血液検査をして診断し、早期に適切な抗生物質や抗菌薬で治療すれば入院の必要はなく、通常 3~5 日で熱が下がり症状も消失します。対処が遅れますと、入院治療が必要になります。

寒気がふるえ



※ 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。

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および検査異常

診断は臨床症状と検査結果により行う。急性腎盂腎炎の臨床症状は悪寒・戦慄を伴う高熱、患側の側腹部痛、肋骨脊椎角部叩打痛、悪心・嘔吐などがあり、全身症状が強い。検尿にて膿尿、細菌尿、血尿を認め、腎実質への感染の波及時には沈渣にて白血球円柱が認められる。血液検査では好中球を主体とした白血球増加、CRP 高値などの炎症反応を認める。

免疫抑制作用を有する薬剤を使用中の患者においては、来院時毎の検尿と血算・CRP 等の血液検査を行うべきである。

慢性腎盂腎炎は急性増悪期には急性腎盂腎炎と同様の症状を呈するが、慢性期には微熱、全身倦怠感、食欲不振、腰痛、体重減少など非特異的で軽微である。腎盂・腎杯に形態学的異常を認める場合もある。腎障害を来した症例では尿細管障害による多尿、夜間多尿、尿濃縮能低下などや高血圧を合併することが多い。

(2) 副作用の好発時期

被疑薬使用開始直後より発症しうる。免疫能の低下が主たる原因であるので、使用薬剤の免疫能に与える影響が最も出る時期が好発時期であるといえる。

(3) 患者側のリスク因子

女性、尿流障害をきたす尿路基礎疾患（尿路結石、膀胱尿管逆流、水腎症、神経因性膀胱、尿管奇形、留置膀胱カテーテルなど）、水分摂取量が少ない、過労などがリスク因子として挙げられる。

2. 副作用の概要

腎盂腎炎は腎盂、腎杯系および腎実質の感染症である。臨床経過から、急性腎盂腎炎と慢性腎盂腎炎に分類される。また尿流障害をきたす尿路基礎疾患（尿路結石、膀胱尿管逆流、水腎症、神経因性膀胱、尿管奇形、留置膀胱カテーテルなど）がある複雑性とそれらのない単純性に分類される。急性腎盂腎炎は単純性、慢性腎盂腎炎は複雑性のことが多い。急性単純性腎盂腎炎は性的活動期にある女性に多い。急性腎盂腎炎は急性発症の活動性化膿性炎症であり、致死性の敗血症に至る可能性がある。

免疫抑制薬、抗がん剤、インフリキシマブ・エタネルセプトなどの抗 TNF α 生物学的製剤などの使用時には特に注意を要する。慢性腎盂腎炎は腎不全

に進行し透析導入の原因となりうる（透析導入原因疾患の8位、0.8%）。

(1) 自覚症状

急性腎盂腎炎は悪寒・戦慄を伴う高熱、患側の側腹部痛、肋骨脊椎角部叩打痛、悪心・嘔吐などがあり、全身症状が強い。

慢性腎盂腎炎は急性増悪期には急性腎盂腎炎と同様の症状を呈するが、慢性期には微熱、全身倦怠感、食欲不振、腰痛、体重減少など非特異的で軽微である。腎盂・腎杯に形態学的異常を認める場合もある。腎障害を来した症例では尿細管障害による多尿、夜間多尿、尿濃縮能低下などや高血圧を合併することが多い。

(2) 臨床検査値

検尿では膿尿、細菌尿、血尿を認める。

（腎実質への感染の波及時には、沈渣にて白血球円柱が認められる。

血液検査では、白血球増加（好中球主体）、CRP 高値などを認める。

3. 治療方法

予防

まず尿道から膀胱への細菌の侵入を防ぐために、陰部の清潔を保つ（入浴、シャワー浴）。水分を多めに摂取（1500mL以上）と尿を膀胱にあまり溜めないうちの排尿を勧める。過労を避け、規則正しい生活と十分な睡眠を取るよう指導する。

治療²⁾

治療上可能な場合は被疑薬を中止する。中止後の治療の基本は水分摂取や点滴などの水分負荷と安静による尿量増加と適切な抗菌薬の投与である。抗菌薬を使用する前に中間尿培養や血液培養と感受性検査を行う。それらの結果がでるまでは、想定される起炎菌への感受性、腎・尿路への移行性、腎毒性、患者の腎機能などを考慮して薬剤の種類・用量を選択する。初期治療薬が適切であれば3-5日で解熱し症状改善が認められる。3日経過しても症状の改善傾向がみられない場合には抗菌薬を変更する。起炎菌判明後は感受性に基づいて抗菌薬を変更する。

起炎菌の80%以上が大腸菌である。セフェム系、ニューキノロン系の薬剤を使用する。治療（薬剤の投与期間）の基本は14日間である。症状が軽症で全身状態がよく、経口摂取可能な場合は外来治療が可能である。水分摂取（1,500mL/日以上）と安静を励行する。

臨床症状が強く、菌血症が疑われる場合は、入院安静治療の適応である。

補液と抗菌薬静注が基本である。原因菌の感受性により、2剤以上の抗菌薬が必要になる場合も多い。また敗血症、多臓器不全などがおきればICU管理下での治療が必要になる。

予後

多くは治療に反応するが、患者の全身状態によっては敗血症に至り死亡することもある。

4. 典型的症例概要

【典型的症例】¹⁾

【年齢・性別】50歳代 女性

【主訴】発熱、腰痛、悪寒戦慄

【基礎疾患】関節リウマチ

【使用薬剤】

処方

1) プレドニゾロン錠 5mg 1錠
ファモチジン錠 20mg 1錠

分1、朝食後

2) セレコキシブ錠 100mg 4錠
レバミピド錠 100mg 2錠

分2、朝夕食後

3) メトトレキサートカプセル 2mg

2カプセル

分2、朝夕食後、週1日

4) メトトレキサートカプセル 2mg

1カプセル

分1、朝食後 週1日

5) 葉酸錠 5mg 1錠

分1、朝食後、週1回

6) イソニアジド錠 100mg 3錠

分3、毎食後

注射

インフリキシマブ 150mg+生食 250mL 2時間以上かけて静注

処方 1) クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg 2錠

アセトアミノフェン 200mg 1錠

インフリキシマブ静注 30分前投与

【現病歴】

5年前から左手第Ⅲ指近位指節間 (PIP) 関節が腫脹し近医(整形外科)にて保存治療をしていた。平成XX年2月から両手のPIP関節、中手指節間(MP)関節が腫脹し、両側足趾痛もあった。ニュースで見た、抗TNF α モノクローナル抗体製剤による治療を希望してA病院整形外科に9月28日初診。初診時検査ではリウマチ因子RF32U/mL、CRP 2.4mg/dL、CH50 57.5U/mLといずれも高値であった。10月5日より上記1)~5)の処方開始。それと同時にインフリキシマブ投与に向けて、感染症などの治療前検査実施。ツベルクリン検査は15mmx15mmと強陽性であった。患者が小学校6年の時、母親が肺結核に罹患したことが判明する。胸部レントゲン写真と胸部CTにては肺病変は発見されなかった。 β -Dグルカンは陰性、KL-6も224U/mLと正常であった。また、腰椎と大腿骨頸部の骨密度はいずれもYAM(若年成人平均値)の100%以上であった。10月20日外来にてインフリキシマブ150mgの初回投与が行われた。直後のinfusion reactionなどの副作用は観察されなかった。関節痛は改善しつつあったが、10月29日夜に悪寒戦慄と伴に38.8 $^{\circ}$ Cの発熱あり、腰痛、排尿後痛もあった。A病院整形外科の主治医に電話連絡をしたところ、近くの内科医受診を指示される。近医受診したところ、これらの症状と検尿所見より腎盂腎炎と診断され、シプロキサシン200mg、3錠、分3、毎食後が処方される。3日間にて症状消失。11月2日A病院腎臓内科を整形外科よりの紹介で初診。CRP 9.3mg/dLといまだ上昇しており検尿にて潜血(+)、尿沈渣にてWBC 3-5/Fであったが尿培養では起炎菌同定できなかった。尿路感染は過去20年以上の間経験ないとのことだった。初回より2週後に投与すべきインフリキシマブ投与は延期し、初回より3週目の11月9日に実施された。この際CRP 1.2mg/dLであり尿所見も全く正常であった。また両手関節痛および腫脹はほぼ改善しており、患者もインフリキシマブ投与継続を強く希望していた。11月25日に再度悪寒戦慄と39 $^{\circ}$ Cの発熱があった。翌日A病院腎臓内科受診した。

【検査結果】

11月25日の検査結果は以下の通りであった。

検尿：蛋白定性(±)、潜血(+)、糖定性(-)

尿沈渣：RBC 10-20/F、WBC 30-50/F、細菌(+++)

CRP 6.5 mg/dL、RF 14 U/mL

中間尿培養 大腸菌 10 6 と陽性、結核菌培養は陰性

腹部超音波検査：腎臓には画像学的には異常所見はない

【治療】

尿培養にて検出された大腸菌の抗菌薬耐性試験にてレボフロキサシンの感受性が良好であったためレボフロキサシン錠500mg 1錠、分1、朝食後にて5日間治療した。2日目より症状は消失し解熱した。内科主治医と整形外科主治医とが相談しそれ以降のインフリキシマブ投与は中止することとなった。当分現在使用中の経口薬にて治療することとした。

5. 引用文献・参考資料

- 1) 抗TNF α モノクローナル抗体は感染症を誘発する「薬剤性腎障害 ケーススタディ」南江堂 富野康日己ら編集 pp169-172、2010
- 2) 上田志朗：腎盂腎炎(急性、慢性)「今日の治療指針2010」医学書院 Pp501-502、2010

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	腎盂腎炎	ミコフェノール酸モフェテル	6
		トシリズマブ	4
		コハク酸ソリフェナシン	3
		塩酸エルロチニブ	2
		メトトレキサート	2
		インフリキシマブ	2
		酢酸リュープロレリン	2
		パクリタキセル	2
		エゼチミブ	1
		タクロリムス水和物	1
		エダラボン	1
		B-C-G膀胱内用 (コンノート株)	1
		アダリムマブ	1
		アロプリノール	1
		リツキシマブ	1
		バシリキシマブ	1
		インターフェロン アルファ-2b	1
		ベバシズマブ	1
		ボルテゾミブ	1
			合計

急性腎盂腎炎	アダリムマブ	2	
	トシリズマブ	2	
	硫酸クロピドグレル	1	
	酒石酸トルテロジン	1	
	カンデサルタンシレキセチル	1	
	塩酸プロピペリン	1	
	合計	8	
平成21年度	腎盂腎炎	トシリズマブ	4
		シクロスポリン	2
		ミゾリピン	1
		アザチオプリン	1
		アダリムマブ	1
		インフリキシマブ	1
		プロマゼパム	1
		カルバマゼピン	1
		リバビリン	1
		ロスバスタチンカルシウム	1
		塩酸アマンタジン	1
		塩酸プロピペリン	1
		B-C-G膀胱内用 (日本株)	1
		ドセタキセル水和物	1
	合計	18	
急性腎盂腎炎	急性腎盂腎炎	エタネルセプト	1
		カルシウム剤 (一般用医薬品)	1
		パクリタキセル	1
		アダリムマブ	1
		B-C-G膀胱内用 (コンノート株)	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、医学的狀態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「腎盂腎炎」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、「腎盂腎炎」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) 腎盂腎炎	Pyelonephritis
○LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 腎盂炎 腎盂腎炎、詳細不明 腎盂腎炎NOS 腎盂腎炎または膿腎症、急性または慢性不明 膀胱腎盂腎炎	Pyelitis Pyelonephritis, unspecified Pyelonephritis NOS Pyelonephritis or pyonephrosis, not specified as acute or chronic Cystopyelonephritis
○PT: 基本語 (Preferred Term) ウイルス性腎盂腎炎	Pyelonephritis viral
○PT: 基本語 (Preferred Term) マイコプラズマ性腎盂腎炎	Pyelonephritis mycoplasmal
○LLT: 下層語 (Lowest Level Term) マイコプラズマ・ホミニス性腎盂腎炎	Mycoplasma hominis pyelonephritis
○PT: 基本語 (Preferred Term) 気腫性腎盂腎炎	Emphysematous pyelonephritis
○PT: 基本語 (Preferred Term) 急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute
○LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性壊死性腎盂腎炎 急性腎盂炎 急性腎盂腎炎NOS 腎髄質壊死病変を伴う急性腎盂腎炎 腎髄質壊死病変を伴わない急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute necrotising Pyelitis, acute Pyelonephritis acute NOS Acute pyelonephritis with lesion of renal medullary necrosis Acute pyelonephritis without lesion of renal medullary necrosis

○PT: 基本語 (Preferred Term) 細菌性腎盂腎炎	Bacterial pyelonephritis
○PT: 基本語 (Preferred Term) 真菌性腎盂腎炎	Pyelonephritis fungal
○PT: 基本語 (Preferred Term) 慢性腎盂腎炎	Pyelonephritis chronic
○LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 腎髄質壊死病変を伴う慢性腎盂腎炎 腎髄質壊死病変を伴わない慢性腎盂腎炎 慢性腎盂炎 慢性腎盂腎炎NOS	Chronic pyelonephritis with lesion of renal medullary necrosis Chronic pyelonephritis without lesion of renal medullary necrosis Chronic pyelitis Pyelonephritis chronic NOS

(案)

資料 1-11

重篤副作用疾患別対応マニュアル

腫瘍崩壊症候群

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。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科教授
谷本 光生	順天堂大学医学部腎臓内科非常勤助教
新田 孝作	東京女子医科大学第四内科教授
武井 卓	東京女子医科大学第四内科助教
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科教授
山川 宙	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科非常勤講師
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
小川 真	千葉大学大学院医学研究院生体情報臨床医学講師
城 謙輔	仙台社会保険病院病理部部长

(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长補佐
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
大瀨 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部长
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部长

濱 敏弘 癌研究会明病院薬剤部長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

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を知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。

【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/>)

腫瘍崩壊症候群

英語名：tumor lysis syndrome

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。

「腫瘍崩壊症候群」は、悪性腫瘍の治療時、腫瘍が急速に死滅（崩壊）するとき生じ、体内の尿酸が増える、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質のバランスが崩れる、血液が酸性になる、腎臓からの尿の産生が減少するなどの異常が出現します。通常治療開始後 12 時間～72 時間以内に起きます。

初期症状を自覚して早期発見することは難しい副作用です。そのため確に副作用を把握するには、「血液検査」、「尿検査」、「尿量測定」が重要となります。また、副作用を起こさないために水分補給などの予防策が大切です。

なお、治療開始後 12 時間～72 時間以内に、尿量が減ったと気付いたら、ただちに医師、看護師、薬剤師にお知らせください。

1. 腫瘍崩壊症候群とは？

腫瘍崩壊症候群とは、悪性腫瘍の治療の際に抗がん剤治療や放射線療法の効果が優れており、腫瘍が急速に死滅（崩壊）するとき起きます。体内の尿酸が増える、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質のバランスが崩れる、血液が酸性になる、腎臓からの尿の産生が減少するなどの異常が出現します。

腫瘍を死滅させることが悪性腫瘍の治療の目的ですので、治療がうまくいった時に起きる副作用ともいえます。通常治療開始後 12 時間～72 時間以内に起きてきます。

腫瘍細胞が大量に崩壊するときに、それらの細胞より大量の核酸（細胞の中にある核、すなわち遺伝子を形成している物質）、カリウムなどの電解質、酸などが放出されます。通常、核酸は尿酸に分解・代謝されて腎臓より尿中に排泄されます。核酸が大量に放出されるので、大量の尿酸が体内で作られます。尿酸が痛風の原因とご存知の方も多いと思いますが、尿酸が足の親指の関節などで結晶化した時に痛風になります。もともと、尿酸は結晶化しやすい物質です。尿酸は尿中に排泄されますが、尿中に多量に排泄され、尿の中の尿酸が高濃度になると、尿中で結晶化されます。この尿酸の結晶が尿細管や尿管という尿の通る管の内側に詰まってしまうと、尿が外に出られなくなってしまいます。尿が出なくなると急性腎不全となり、場合によっては一時的に人工透析が必要になります。

腫瘍崩壊症候群を予防するために、効果の高い治療を行う際に色々な工夫が行われます。その予防法を下に列挙します。腫瘍崩壊症候群の起きやすさを目安に、これらの予防法のいくつかを組み合わせで行います。

1) 水分を多く摂る：水を飲む、点滴で水分を補給することが大切です。

水分を多く摂ると、尿が薄められ、尿酸が結晶化しにくくなります。電解質のバランスが崩れることも予防します。

2) 核酸から尿酸を作ることを抑制するアロプリノールという薬を治療前から予防的に服用します。

3) 体をアルカリ性にするためにクエン酸塩、重曹（炭酸水素ナトリウム）を服用します。

アルカリ性になると尿酸の水（尿）への溶解度が増し、尿酸が結晶化しにくくなります。同時に、血液が酸性になることを防ぎます。

4) 尿酸を分解するラスブリカーゼという薬を使います。

2010 年に販売を開始した薬です。この薬は尿酸を分解することで血液中の尿酸を減少させます。

2. 早期発見と早期対応のポイント

腫瘍を急速に死滅（崩壊）させる治療は、一般的に入院しておこないますので、この副作用は入院している時（治療開始後 12 時間から 72 時間以内）に起こることがあります。ご自身が気づくこの副作用特有の早期の症状は少なく、大切なことは上記予防法をしっかり実行していくことです。さらに、副作用を的確に把握するには、血液検査、尿検査、尿量測定が重要となります。治療開始後、特に 48 時間以内は時間ごとの尿量測定、血液中の尿酸濃度や腎不全の目安となるクレアチニン濃度などの測定、血液の酸性度の測定などを頻繁に行います。患者さんが感じる症状が出ないうちの早期に腫瘍崩壊症候群の兆候を捕まえる大切な検査ですのでご理解ください。予防対策、頻回の検査にもかかわらず、この副作用がおきても重くならないように各種の治療法が用意されています。

ただし、最近では外来での化学療法が増えており、ご自身にも理解していただき、予防法を実行していただくことが重要です。また、来院していただくスケジュールの間に万が一尿量が減ったと気付いたら、ただちに医師、看護師、薬剤師にお知らせください。



※ 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。

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

原因治療薬の開始後、通常12~72時間以内に発症する。

(2) 患者側のリスク因子

もっとも大きなリスク因子は患者の罹患している疾患である。急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病）、悪性リンパ腫などが大きなリスク因子となる（表-3）。もともとの腎機能が低下、脱水、尿の濃縮、酸性尿などもリスク因子である。

表-3) 腫瘍崩壊症候群を生じ得る腫瘍の種類と頻度

AML (11~27%, 17%)
ALL (19~63%, 47%)
CLL (0~10%, 3.5%)
CML (0.9~9%, 4%)
悪性リンパ腫 (18~28%, 22%)
多発性骨髄腫 (0~3.9%, 1.4%)
固形癌 (1~5%, 3.6%)

(3) 早期に認められる症状および検査異常

典型的な症状は治療開始6時間以内において、まず高カリウム血症が現れる。少し遅れて24~48時間後にリン、カルシウム、尿酸が変動し、それ以後に血清クレアチニン値が上昇し急性腎不全が生じやすい。

高カリウム血症については、腫瘍細胞内は細胞外に比べカリウム濃度が高いため、崩壊されると生じる。症状として、筋力低下、知覚異常や嘔気、嘔吐などの消化器症状が含まれるが、血清カリウム値が6.5mEq/L以上となると致死性不整脈の危険が高まる。

高尿酸血症は細胞崩壊により大量に放出された核酸より産生される尿酸によって生じる。腎尿細管は元来、皮質から髄質側にかけて尿酸の濃度勾配が存在し、尿が尿細管を移動して集合管に至るとき、尿酸濃度が最大となる。このとき、尿酸結晶が集合管内で析出すると尿管閉塞が起こり、急性尿酸腎症となり、急性腎不全に至ることがある。また、TLSの高尿酸血症に対して予防的、治療的によくアロプリノールが用いられるが、尿酸産生は相対的に減少するものの、その代りに前駆体のヒポキサンチンとキサンチンの尿中排泄が増大する。キサンチン様結晶の存在を尿中に高頻度に認めた急性腎不全の場合、高キサン

チン尿症が原因となっている可能性もある。高キサンチン尿症を予防するために尿酸酸化酵素であるラスブリカーゼを使用する機会も増加している。

リン・カルシウムについては、白血病治療開始 24-48 時間に尿細管でのリン酸の再吸収は元のレベルの 20-70%に低下し、尿中の排泄が 3-24 倍に増量するといわれている。尿細管でのリン酸濃度の上昇により、リン酸カルシウム塩の尿細管内析出がはじまり、急性腎不全を生じる。

また、TLSに伴って発現し得る徴候の一つとして、乳酸アシドーシスが挙げられ、その出現と程度が TLS の重症度に相関するとされる。乳酸アシドーシスは、血中乳酸値が 4mEq/L 以上となり、pH<7.37 を示す代謝性アシドーシスで、anion gap ($[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$)が開大する。Kussmaul 型過換気、血圧低下、頻脈、無気力、嘔気などの症状を呈し、さらに増悪すると意識障害に至る。乳酸アシドーシスの一般的な原因は、ショックや敗血症などにより、組織の循環血流の低下や低酸素の病態で生じ、糖尿病やアルコール中毒などの基礎疾患は危険因子である。TLSにおける乳酸アシドーシスの原因は明らかではないが、乳酸産生の機序をミトコンドリアの機能不全に続く代償性の嫌気性解糖の亢進の結果とみており、大量の腫瘍細胞が一挙にアポトーシスを起こす時に、一過性に乳酸産生の亢進が起きる可能性が示唆されている。

(4) 推定原因医薬品

報告頻度の高い医薬品は レナリドミド (Lenalidomide), イマチニブ (Imatinib), ニロチニブ (Nilotinib), フルダラビン (Fludarabine), サリドマイド (Thalidomide), リツキシマブ (Rituximab), LBH589 (Panobinostat, 平成 22 年 12 月現在国内未発売), カペシタビン (Capecitabine), セツキシマブ (Cetuximab), スニチニブ (Sunitinib), ドセタキセル (Docetaxel), ゲムシタビン (Gemcitabine), ベバシズマブ (Bevacizumab) である。

各医薬品の副作用発現頻度は不明である。TLS の発生頻度は、リスク対象となる症例の設定基準、TLS の予防処置の有無と内容、さらに TLS の診断基準の取り方によって、大きく異なってくる。

2. 副作用の概要

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は、何らかの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態を生じる。急激な細胞崩壊の原因として、抗がん剤や放射線、その他の治療開始が契機となるのが通常であるが、細胞回転の著しい亢進と腫瘍量の増大のため、

既に治療前に TLS の徴候がみられる症例もある。2008 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインによると、laboratory TLS と clinical TLS に分け、前者はリン、カルシウム、カリウム、尿酸のうち 2 つ以上に基準値と比べ 25% 以上の変動がある場合に定義され (表-1)、後者は血清クレアチニン値、不整脈、けいれんをもとに grade 0-5 まで分けて定義している (表-2)。

表-1) Laboratory TLS ガイドライン

元素	血中測定値	基準値からの変化
尿酸	476 μmol/L 以上、または 8mg/dL 以上	25%増加
カリウム	6.0mmol/L 以上、または 6.0mg/dL 以上	25%増加
リン酸	2.1mmol/L 以上 (小児), 1.45mmol/L 以上 (成人)	25%増加
カルシウム	1.75mmol/L 以下	25%低値

表-2) Clinical TLS ガイドライン

合併症	0	1	2	3	4	5
クレアチニン	1.5 倍以下	1.5	1.5-3.0	3.0-6.0	6.0 以上	死亡
心臓不整脈	なし	処置不要	薬物療法	症状あり (薬物療法、 除細動では 不十分)	重篤	死亡
けいれん	なし	なし	短時間 一過性	意識低下	長時間 反復性 (コントロール不良)	死亡

3. 治療方法 (予防・治療)

腫瘍細胞が大きい場合、薬剤または放射線に対し、高い感受性を有する場合、たとえば Burkitt リンパ腫、またはその leukemic counterpart としての ALL-L3 や T リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma: LBL)、あるいは白血球数の多い急性白血病 (ALL や AML) はリスクファクターとなるので留意しておく。また、脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿はリスクファクターであるので、治療前には補正しておく。具体的には、水分負荷 (補液)、利尿、アロプリノール投与、尿アルカリ化である。

・具体的予防法・治療法

① 水分負荷、利尿

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始の少なくとも 24~48 時間前より補液を始める。

② アロプリノール

急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、アロプリノールを投与する。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須である。

③ 尿アルカリ化

尿酸の析出を尿アルカリ化によって抑制するために、アルカリの投与(重曹、クエン酸塩)を尿酸値が高い時期には行う。強度の尿アルカリ化は、高リン血症患者においてはリン酸カルシウム沈着を促すので注意する必要がある。またクエン酸塩にはカリウムも含まれるため高カリウム患者には十分注意して投与すること。

④ 高カリウム血症への対処

高カリウム血症が著しい場合には Glucose-Insulin (GI) 療法、陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行う。

⑤ 乳酸アシドーシスの早期診断

ショックの是正、透析などであるが、死亡率が高いため早期診断早期発見が必要である。

⑥ 尿酸を分解するラスブリカーゼの予防投与

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化シアラントインにする。主として腫瘍崩壊症候群予防のために使用する。化学療法開始前 4~24 時間に初回投与を静注で行い、1 日 1 回 5~7 日投与する。副作用としてアナフィラキシー、溶血、ヘモグロビン尿、メトヘモグロビン血症がある。

⑦ 透析の適応

腎不全、著しい高カリウム血症・高尿酸血症・乏尿など通常の治療にては対処不能な時は、人工透析を行う。

4. 典型的症例概要

【典型的症例】ドセタキセル+ネダプラチン

57 歳、男性。胸部下部食道癌に対し左開胸、開腹食道亜全摘および三領域リンパ節郭清を施行した。病理組織診断は高分化型扁平上皮癌であった。術後の補助療法は本人が望まなかったため、いったん退院となったが、1 年後にリンパ節転移、多発性骨転移、多発性肺転移を認め、化学療法目的で再入院となった。化学療法(docetaxel 30mg/m²+nedaplatin 30mg/m²を隔週投与)開始 11 日後の採血で、血清カリウム値 6.3 mEq/l, 尿酸値 11.0 mg/dl, リン値 7.2mg/dl, 血清クレアチニン値 8.57 mg/dl となった。TLS と診断し、補液及び利尿薬の併用、アロプリノール投与、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム投与を行ったところ奏功し、救命された。(癌と化学療法 2008; 35: 2030-2032)

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を。

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	腫瘍崩壊症候群	ボルテゾミブ	7
		コハク酸プレドニゾンナトリウム	3
		ゾレドロン酸水和物	3
		メシル酸イマチニブ	3
		ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	2
		塩酸エピルビシン	2
		リンゴ酸スニチニブ	2
		シスプラチン	2
		硫酸ビンクリスチン	2
		シタラビン	2
		その他	6
	合計	34	
平成21年度	腫瘍崩壊症候群	プレドニゾン	5
		ダサチニブ水和物	3
		リツキシマブ	3
		トシル酸ソラフェニブ	3
		ボルテゾミブ	2
		その他	11
	合計	27	

※ 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、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT（基本語）である「腫瘍崩壊症候群」を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式（SMQ）では、「腫瘍崩壊症候群」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） 腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome

(案)

資料1-12

重篤副作用疾患別対応マニュアル

腎性尿崩症

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。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科教授
谷本 光生	順天堂大学医学部腎臓内科非常勤助教
新田 孝作	東京女子医科大学第四内科教授
武井 卓	東京女子医科大学第四内科助教
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科教授
山川 宙	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科非常勤講師
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
小川 真	千葉大学大学院医学研究院生体情報臨床医学講師
城 謙輔	仙台社会保険病院病理部部长

(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

- ・ 患者さんや患者の家族の方にご覧いただき、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。

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。

腎性尿崩症は1日の尿が3リットル以上と増えてしまう病気で、多尿に伴い、のどの渇きや飲水の増加を認めます。高カルシウム血症、低カリウム血症、慢性腎盂腎炎により起こりますが、躁状態治療薬、抗リウマチ薬、抗HIV薬、抗菌薬、抗ウイルス薬などの医薬品により引き起こされる場合があります。医薬品を使用後に、次のような症状がみられ、その症状が持続する場合には、医師・薬剤師に連絡して、放置せず受診してください。

「尿量の著しい増加」、「激しい口渇」、「多飲」

また、連絡、受診の際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているかなどを医師・薬剤師に伝えてください。

【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. 腎性尿崩症とは？

1日の尿が3リットル以上と増えてしまう病気です。多尿に伴いのどの渇きや飲水の増加を認めます。腎臓で抗利尿ホルモン(バソプレシン)(脳の下垂体から分泌されるホルモン)が効かなくなっていることが原因であり、先天性と後天性があります。先天性の原因は遺伝であり、後天性の原因は、高カルシウム血症、低カリウム血症、慢性腎盂腎炎や、医薬品などです。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品が原因の場合、原因と考えられる医薬品の服用後数日から1年後に発症することが多いのですが、数年以上経ってから起こることもあります。

医薬品の服用後に「尿量の著しい増加」、「激しい口渇」がみられ、その症状が持続する場合には、すみやかに医師・薬剤師に連絡してください。

また、連絡の際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているかなどを医師・薬剤師に伝えてください。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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

(1) 早期に認められる症状

多尿や頻尿とそれに伴い口渇・多飲を認める。尿量は1日3000mL以上である。

1~2時間ごとの夜間頻尿、夜間飲水などの非典型的な症状を訴えることもあるため、注意が必要である。一般的には、生活上の不都合として患者が自覚しやすい。飲水は冷水を好む傾向がある。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続もしくは急激な悪化を認めた場合には早急に入院施設のある専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品を服用後、数日から1年くらいで発症することが多いが、数年以上のこともある。

(3) 患者側のリスク因子

腎機能障害、高齢者、脱水状態（利尿薬の併用）、うっ血性心不全、高カルシウム血症、低カリウム血症などの患者に次項の医薬品を使用する場合は本副作用の発現に注意する。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、主に躁状態治療薬（炭酸リチウム）、抗リウマチ薬（ロベンザリットニナトリウム）、抗HIV薬（フマル酸テノホビル ジソプロキシル）、抗菌薬（イミペネム・シラスタチンナトリウム）、抗ウイルス薬（ホスカルネットナトリウム水和物）など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発症しうる事が報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

1日尿量が3000mL以上であり、水分制限にても尿量の減少を認めない場合は本症が疑われる。確定診断には、早急に採尿・採血検査等を行い、他の疾患の否定が必要である。

以上の症状・検査により本症が強く疑われる場合は、直ちに入院させた上で、腎臓内科とのチーム医療を行う。

[早期発見に必要な検査]

- 尿検査：1日尿量、尿浸透圧、尿中アクアポリン2(AQP-2)、尿中バソプレシン(AVP)

- 血液生化学：血清クレアチニン(Cr)、血清尿素窒素(BUN)、血清Na、血漿浸透圧、尿酸、血中AVP

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

多尿・口渇・多飲が主症状である。

頻繁な飲水、1~2時間ごとの夜間頻尿など生活上の不都合として患者が自覚しやすい症状である。飲水は冷水を好む傾向がある。

(2) 他覚症状

進行すると体液が減少し、発汗減少、皮膚・粘膜の乾燥、微熱などの症状がみられることがある

(3) 臨床検査値

尿検査 1日尿量は通常3,000mLを超える多尿
尿浸透圧は血漿浸透圧を下回る
典型例では、尿浸透圧100mOsm/kg以下
水制限にても尿量の減少を認めない
尿中アクアポリン2排泄は低下

血液検査 血漿浸透圧は正常ないし軽度上昇
血漿AVP濃度は軽度上昇

脱水が進行するとBUN増加、Cr増加、電解質異常（高Na血症）

画像検査所見 下垂体MRI（矢状断、冠状断）

T1強調画像における後葉の高信号（正常像）

視床下部・下垂体CTまたはMRI

腫瘍像などの病変がない

(4) 病理組織所見（腎臓）

近位尿細管では著しい変化は認められないが、皮質および髄質の遠位尿細管と集合管では扁平上皮細胞が著明に扁平化、空胞化するために、上皮脱落、崩壊が起こり、管腔拡大を形成し、cysts、microcystsを形成する。糸球体の硬化像や間質の線維化も報告されている。

(5) 発生機序

AVP感受性アデニル酸シクラーゼの障害により、細胞内cAMP産生が低下することが腎臓でAVPが働かない原因である。AVPの作用により調節される水チャ

ンネルである AQP-2 発現障害も見られる。

(6) 医薬品ごとの特徴
医薬品ごとの明らかな特徴はなく詳細は不明である。

(7) 副作用発現頻度
不明

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

(1) 主要所見
・原因薬剤の服用歴。
・検査 (腎生検を含めた) にて他の腎疾患の否定。

(2) 参考所見
特記事項なし

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- (1) 多尿を示す他の疾患
- ① 中枢性尿崩症
AVP 負荷試験により尿量は減少し、尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えて上昇する
 - ② 心因性多飲症
低張尿を示す疾患には飲水過剰状態である心因性多飲症があるが、高張食塩水負荷時の AVP 分泌反応は正常を示す。
 - ③ 糖尿病
高張尿を示す多尿 (浸透圧利尿) の代表は糖尿病であるが、尿中ブドウ糖の定量により、鑑別できる。

5. 治療方法

- ① 早期発見で障害が軽度なら原因薬の中止のみでよい。少なくとも 1 ヶ月で自然寛解することが多い。
- ② 原因薬の中止でも回復が遅延するときは、チアジド系利尿薬を使用する。チアジド系利尿薬による尿量減少効果は、有効循環血液量の減少による近位尿細管でのナトリウム・水の再吸収の増加による。チアジド系利尿薬使用時

- は、血清カリウムの低下やカルシウムの上昇に注意する。
③ 緊急時や薬剤耐性時には、NSAIDs を併用することもある。

6. 典型的症例概要

症例：60 歳代、女性。

被疑薬：炭酸リチウム

使用理由：躁うつ病の治療

投与期間：約 15 年

既往歴：躁うつ病 (23 歳～)、下行結腸癌 (64 歳)

家族歴：特記事項なし

現病歴：1962 年 (23 歳時) に躁うつ病と診断され、1989 年 (50 歳時) から 15 年間にわたり炭酸リチウムを投与されていた。この間、リチウムの投与量、血中濃度ともに適正範囲内であった。2004 年 7 月に下行結腸癌に対して、結腸左半切除術施行された際、多尿が認められたため、大量輸液および DDAVP 点鼻 (25 μ g/日) が開始された。水分出納は輸液約 5000mL/日、飲水約 2000mL/日、尿量約 9000mL/日であった。炭酸リチウム投与中止後も、尿量 3500~5000mL/日、飲水 2500~4000mL/日と、多尿多飲状態が続いていたため、精査・加療目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 146cm、体重 45kg、血圧 144/76mmHg、脈拍 65/分、体温 37.0°C、意識は清明、瞳孔は正円同大、対光反射は正常に認められた。結膜に貧血、黄疸なく、口腔粘膜や皮膚の乾燥はなかった。心肺に異常なく、腹部には正中に手術痕を認め、腸雑音は正常であった。神経学的には両上下肢深部腱反射がやや亢進していた。

検査所見：血算では、WBC 4820/ μ l (NEUT 72.1%、LYMP 19.6%、MONO 4.8%、EOSI 1.1%、BASO 0.3%)、RBC 376 万/ μ l、Hb 12.1g/dl、Ht 36.8%、PLT 20.2 万/ μ l であった。尿検査では、比重 1.004、pH7.0、蛋白 (-)、糖 (-)、尿浸透圧 159mOsm/kg、尿中 Na32mmol/l、尿中 Cl32mmol/l、クレアチンクリアランスは 49.2mL/min であった。血清生化学検査では、総蛋白 7.5g/dl、アルブミン 4.7g/dl、AST 21mU/mL、ALT 16mU/mL、LDH 158mU/mL、CK 48mU/mL、AMY 111mU/mL、CRP 0.07mg/dl、電解質は Na 150mmol/l、K 4.0mmol/l、Cl 113mmol/l、Ca 8.9mg/dl、

IP 2.9mg/mL、Mg 2.4mg/mL、腎機能はBUN 10mg/dl、クレアチニン0.92mg/dl、尿酸3.9mg/dl、総コレステロール247mg/dl、中性脂肪125mg/dl、空腹時血糖121mg/dl、血漿浸透圧307mOsm/kgであった。内分泌学的検査では、血清TSH 0.615IU/mL (0.47~4.71)、血清LH 26.4mIU/mL、血清FSH 69.9mIU/mL、血清GH 0.22ng/mL (0.28~8.70)、血漿ACTH 36.0pg/mL (7.4~55.7)、血清PRL 48.8ng/mL (1.4~14.6)、血漿AVP 12.4pg/mL (0.8~6.3)であった。DDAVP 負荷試験を施行したが、尿量、尿浸透圧はともにDDAVP 10 μ gの投与に反応せず、尿浸透圧が血漿浸透圧を上回ることにはなかった。また、脳下垂体MRI施行したが、視床下部・下垂体茎に異常はなかった。

入院後経過：すでに前医にて炭酸リチウムの投与は約2週間前に中止されていたが、入院時、尿量4500mL/日、飲水量4200mL/日と多尿を認めていた。検査所見では、血漿浸透圧は307mOsm/kgと上昇し、血漿AVPは12.4pg/mLと増加していたが、尿量の減少はなく、尿浸透圧は159mOsm/kgと低値であった。DDAVP 負荷試験においても、尿量・尿浸透圧の変化はみられなかった。以上より腎性尿崩症と診断した。炭酸リチウムの投与中止継続およびヒドロクロロチアジド25mg/日(後に12.5mg/日)投与にて、2日後には尿量は2500mL/日程度まで減少し、多飲傾向も消失した。ヒドロクロロチアジドの副作用と考えられる低カリウム血症が生じたが、カリウム製剤投与にて基準値域に維持できた。入院17日で経過良好にて転院となった。

7. 引用文献・参考資料

- Camelia G. et al. : Causes of Reversible Nephrogeic Diabetes Insipidus: A Systematic Review. American Journal of Kidney Diseases, Vol.45, No.4(April): 626-637, 2005
- 渡辺昌祐：リチウム—基礎と臨床。医歯薬出版：239-283, 1983
- 江原嵩他：臨床精神医学。12：295-302, 1983
- 齊藤寿一：尿崩症の診断と治療。日内会誌 83：2105-2109, 1994
- 江原嵩他：精神医学。24 (2)：167-176, 1998
- 日薬医薬品情報 Vol.1 No.5 (日本薬剤師会雑誌 Vol.50, No.8：18-20, 1998) チエナムの添付文書改訂に関する記述：尿崩症/多尿
- 西田宏二他：日本消化器病学会雑誌 100 巻臨増大：A774, 2003
- 西田宏二他：Gastroenterological Endoscopy 47 巻3：348-353, 2005
- 塩田勝利他：精神科治療学。22：210-213, 2007
- 齊藤智之他：ホルモンと臨床。54：67-70, 2006
- P Naaz. et al. (大竹剛晴他訳)：臨床家のための腎毒性物質のすべて、シュプリンガー・ジャパン。2008
- 今日の診療プレミアム Vol.18 (C)2008 IGAKU-SHOIN

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	腎性尿崩症	炭酸リチウム	1
		ホスフルコナゾール	1
		合計	2
平成21年度	腎性尿崩症	炭酸リチウム	6
		コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	1
		テイコプラニン	1
		合計	8

※ 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「腎性尿崩症」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。
また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「腎性尿崩症」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
○PT : 基本語 (Preferred Term) 腎性尿崩症	Nephrogenic diabetes insipidus
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 腎性糖尿病 (糖尿を除く)	Diabetes nephrogenic (excludes glycosuria)
○PT : 基本語 (Preferred Term) 先天性腎性尿崩症	Congenital nephrogenic diabetes insipidus

今後の重篤副作用疾患別対応マニュアルの今後の取扱について

○マニュアル本編、参考1、参考2について、今後更新を行う予定である。

マニュアル本編

必要時、学会に更新をお願いする。

例)新しい知見等、新たにマニュアルに追記すべき内容が生じた場合

参考1
(薬事法第77条の4に基づく副作用報告件数)

定期的に更新

参考2
(ICH国際医薬品用語集日本語版)

定期的に更新

重篤副作用疾患別対応マニュアル作成状況

領域	学会名	対象副作用疾患	状況
皮膚	日本皮膚科学会	スティーブンス・ジョンソン症候群	平成18年11月公表
		中毒性表皮壊死症	平成18年11月公表
		薬剤性過敏症症候群	平成19年6月公表
		急性汎発性発疹性膿疱症	平成21年5月公表
		薬剤による接触皮膚炎	平成22年3月公表
肝臓	日本肝臓学会	薬物性肝障害	平成20年4月公表
腎臓	日本腎臓学会	急性腎不全	平成19年6月公表
		間質性腎炎	平成19年6月公表
		ネフローゼ症候群	平成22年3月公表
		急性腎盂腎炎	2月16日検討会
		腎性尿崩症	2月16日検討会
		腫瘍崩壊症候群	2月16日検討会
血液	日本血液学会	再生不良性貧血	平成19年6月公表
		出血傾向	平成19年6月公表
		薬剤性貧血	平成19年6月公表
		無顆粒球症	平成19年6月公表
		血小板減少症	平成19年6月公表
		血栓症	平成19年6月公表
		播種性血管内凝固	平成19年6月公表
		血栓性血小板減少性紫斑病	平成22年3月公表
		ヘパリン起因性血小板減少症	平成22年3月公表
呼吸器	日本呼吸器学会	間質性肺炎	平成18年11月公表
		非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作	平成18年11月公表
		急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群	平成18年11月公表
		肺水腫	平成21年5月公表
		急性好酸球性肺炎	平成22年3月公表
		肺胞出血	平成22年3月公表
		胸膜炎、胸水貯留	平成21年5月公表

領域	学会名	対象副作用疾患	状況
消化器	日本消化器病学会	麻痺性イレウス	平成20年4月公表
		消化性潰瘍	平成20年3月公表
		偽膜性大腸炎	平成20年3月公表
		急性膵炎(薬剤性膵炎)	平成21年5月公表
		重度の下痢	平成22年3月公表
心臓・循環器	日本循環器学会	心室頻拍	平成21年5月公表
		うつ血性心不全	平成21年5月公表
神経・筋骨格系	日本神経学会	薬剤性パーキンソニズム	平成18年11月公表
		横紋筋融解症	平成18年11月公表
		白質脳症	平成18年11月公表
		末梢神経障害	平成21年5月公表
		無菌性髄膜炎	2月16日検討会
		急性散在性脳脊髄炎	2月16日検討会
		ギラン・バレー症候群	平成21年5月公表
		ジスキネジア	平成21年5月公表
		痙攣・てんかん	平成21年5月公表
		運動失調	平成22年3月公表
		頭痛	平成22年3月公表
精神	日本臨床精神神経薬理学会	悪性症候群	平成20年4月公表
		薬剤惹起性うつ病	平成20年6月公表
		アカシジア	平成22年3月公表
		セロトニン症候群	平成22年3月公表
	日本小児科学会	新生児薬物離脱症候群	平成22年3月公表
日本小児神経学会	小児の急性脳症	2月16日検討会	
代謝・内分泌	日本内分泌学会	偽アルドステロン症	平成18年11月公表
		甲状腺中毒症	平成21年5月公表
		甲状腺機能低下症	平成21年5月公表
	日本糖尿病学会	低血糖	2月16日検討会
		高血糖	平成21年5月公表
過敏症	日本アレルギー学会	アナフィラキシー	平成20年3月公表
		血管性浮腫	平成20年3月公表
		喉頭浮腫	平成20年3月公表
		非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹／血管性浮腫	平成20年3月公表

領域	学会名	対象副作用疾患	状況
口腔	日本口腔外科学会	ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死	平成21年5月公表
		薬物性口内炎	平成21年5月公表
		抗がん剤による口内炎	平成21年5月公表
骨	日本整形外科学会	骨粗鬆症	平成21年5月公表
		特発性大腿骨頭壊死	2月16日検討会
泌尿器	日本泌尿器科学会	尿閉・排尿困難	平成21年5月公表
		出血性膀胱炎	2月16日検討会
卵巣	日本産科婦人科学会	卵巣過剰刺激症候群	2月16日検討会
感覚器 (眼)	日本眼科学会	網膜・視路障害	平成21年5月公表
		緑内障	平成21年5月公表
		角膜混濁	2月16日検討会
感覚器 (耳)	日本耳鼻咽喉科学会	難聴	平成22年3月公表
感覚器 (口)	日本口腔科学会	薬剤性味覚障害	2月16日検討会
癌	日本癌治療学会	手足症候群	平成22年3月公表