

〈資 料〉

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」および抗生物質・ 抗菌薬が関与する重篤副作用について

齋藤充生

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

医薬品の副作用は担当医の専門分野とは異なる臓器にも発生し得ること、重篤な副作用の発生頻度は一般に低く、臨床現場において遭遇する機会が少ない場合があり得ることなどから、初期症状が見逃されることがある。厚生労働省では、平成17年度から4年計画で「重篤副作用総合対策事業」を実施し、その一環として、患者及び一般医療従事者を対象とした重篤副作用疾患別対応マニュアルの作成を進めている。本稿では、重篤副作用対策マニュアルの作成目的、作成状況について紹介するとともに、公開されたマニュアルのうち、抗生物質、抗菌薬が原因医薬品として挙げられているものについて、簡単に紹介する。

平成20年6月末現在、29の副作用マニュアルが公開され、そのうち、抗生物質・抗菌薬が関与する薬剤として挙げられているのは16あった。抗生物質・抗菌薬は現代の医療に必須であるが、抗生物質・抗菌薬の使用に当たっては、これらの標的臓器以外に発生する重篤副作用にも注意を払い、初期症状を見逃さないことが重要である。

I. 緒言

厚生労働省では、平成17年度から4年計画で「重篤副作用総合対策事業」の一環として、関係学会の専門家等の協力を得て、「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の作成を進めている。平成18年11月に、第1弾として9つの重篤副作用疾患のマニュアルが公開され、その後も逐次マニュアルが公開されている。本稿では、重篤副作用対策マニュアルの作成目的、作成状況について紹介するとともに、公開されたマニュアルのうち、抗生物質、抗菌薬が原因医薬品として挙げられているものについて、簡単に紹介する。

II. 重篤副作用疾患別対応マニュアルについて

従来の安全対策は、医薬品に着目し、医薬品ごとにその使用により発生した副作用を収集・評価し、添付文書の改訂等を通じて臨床現場に注意喚起するいわゆる「警報発信型」、「事後対応型」の傾向が主となっていたが、医薬品の副作用は担当医の専門分野とは異なる臓器にも発生し得ること、重篤な副作用の発生頻度は一般に低く、臨床現場において遭遇する機会が少ない場合があり得ることなどから、場合によっては発見が遅れ、重症化することも否定しがたい。

これに対して厚生労働省では、平成17年度より、従来の安全対策に加え、個々の医薬品に着目した

対策から、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い、さらに副作用発生機序解明研究等を推進することにより、副作用のリスクの高い患者をあらかじめ予測し、発生した副作用を初期のうちに発見し、重症化を防ぐ「予測・予防」的な安全対策への強化を図ることを目的として、重篤副作用総合対策事業を実施している¹⁻³⁾。

本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめた「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を作成している。また、計画的にリスク因子の解明と副作用の発生機序研究を推進することにより、将来的には副作用の発生を低減した新薬開発を可能とするなど、医薬品の安全対策について、これまでの事後対応型に加え、予測・予防型の積極的な副作用対策を展開することとしている⁴⁾。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」は、一般の国民、患者やその家族の方が、直接インターネットを通して情報を入手すること、また、医療従事者の方が、患者への説明に使用することを想定している。

このため、患者向けの説明部分については、思わぬ副作用が生じた際の「気づき」を促すため、注意すべき初期症状について、イラスト等を用いてできるだけ平易に説明し、緊急度に応じて医療機関への受診などを促している。

また、医療従事者向けの部分についても、当該副作用を専門としない医療従事者が早期の兆候を見逃すことのないよう、図表等を用いて副作用の概要を分かりやすく記載するとともに、典型症例や必要な処置についても、包括的に示している。

マニュアルの作成作業は、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)日本病院薬剤師会の協力も得てマニュアル案を作成し、重篤副作用総合対策検討会における評価・検討を経て公表することとされている。

平成20年6月末現在、10分野、29副作用のマニュアルが完成しており、厚生労働省および医薬品医療機器総合機構のホームページにて公表されている。現在の作成状況は、表1のとおりである。

III. 抗生物質、抗菌薬が関与する重篤副作用について

これまでに公表されたマニュアルより、抗生物質、抗菌薬が主な原因医薬品となる副作用について簡単に紹介する。治療方法などの詳細については、各マニュアルを参照されたい⁵⁾。

1. 偽膜性大腸炎

抗菌薬投与に伴う下痢は抗菌薬関連下痢症(antibiotic-associated diarrhea: AAD)と呼ばれ、さまざまな病態が知られており、原因菌も多様である。このうち、*Clostridium difficile* (*C. difficile*)感染がもたらす病態は*C. difficile*症(*Clostridium difficile*-associated disease: CDAD)と総称され、院内感染が大多数を占める。偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis: PMC)は、内視鏡検査により偽膜を証明する大腸炎の呼称であり、その殆どは*C. difficile*の毒素産生株が原因である⁶⁾。

*C. difficile*は嫌気性菌で芽胞を有し、院内感染はこの芽胞を介して経口感染により生じる。病院のベッドや床などにはこの芽胞が広く存在し20~70%の場所から検出されるとの報告がある⁷⁾。*C. diffi-*

表 1. 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	作業中
		接触性皮膚炎	平成 20 年度依頼
肝臓	日本肝臓学会	薬物性肝障害	平成 20 年 4 月公表
腎臓	日本腎臓学会	急性腎不全	平成 19 年 6 月公表
		間質性腎炎	平成 19 年 6 月公表
		ネフローゼ症候群	作業中
		腎盂腎炎	平成 20 年度依頼
		腎性尿崩症	平成 20 年度依頼
		腫瘍崩壊症候群	平成 20 年度依頼
血液	日本臨床血液学会	再生不良性貧血	平成 19 年 6 月公表
		出血傾向	平成 19 年 6 月公表
		薬剤性貧血	平成 19 年 6 月公表
		無顆粒球症	平成 19 年 6 月公表
		血小板減少症	平成 19 年 6 月公表
		血栓症	平成 19 年 6 月公表
		播種性血管内凝固	平成 19 年 6 月公表
		血栓性血小板減少症紫斑病	作業中
		ヘパリン起因性血小板減少症	作業中
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	作業中
		急性好酸球性肺炎	作業中
		肺胞出血	作業中
		胸水貯留	平成 20 年度依頼
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
		膵炎（急性膵炎）	作業中
		重度の下痢	平成 20 年度依頼
心臓・循環器	日本循環器学会	心室頻拍	作業中
		うっ血性心不全	作業中
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
		無菌性髄膜炎	作業中
		急性散在性脳髄膜炎	作業中
		ギラン・バレー症候群	作業中
		ジスキネジア	作業中
		痙攣・てんかん	作業中
		小脳失調	平成 20 年度依頼
		末梢神経障害	平成 20 年度依頼
		頭痛	平成 20 年度依頼
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 20 年度依頼
		セロトニン症候群・振戦	平成 20 年度依頼
	日本小児科学会	新生児薬物離脱症候群	平成 20 年度依頼
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
		甲状腺機能亢進症	作業中
		甲状腺機能低下症	作業中
	日本糖尿病学会	低血糖	作業中
		高血糖	作業中

表 1. (続き)

領域	学会名	対象副作用疾患	状況
過敏症	日本アレルギー学会	アナフィラキシー 血管性浮腫 喉頭浮腫 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 平成20年3月公表 平成20年3月公表 平成20年3月公表
感覚器 (眼)	日本眼科学会	網膜・視路障害 緑内障	作業中 作業中
口腔	日本口腔外科学会	薬物性口内炎 顎骨壊死	作業中 作業中
骨	日本整形外科学会	骨粗鬆症	作業中
泌尿器	日本泌尿器科学会	尿閉 (排尿困難) 出血性膀胱炎	作業中 平成20年度依頼
卵巣	日本産科婦人科学会	卵巣過剰刺激症候群	平成20年度依頼
感覚器 (耳)	日本耳鼻咽喉科学会	難聴	平成20年度依頼
感覚器 (口)	日本口腔科学会	味覚障害	平成20年度依頼
癌	日本癌治療学会	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (手足症候群)	平成20年度依頼

cile 症には、多様な病態が知られている。その臨床像は、偽膜性大腸炎から非偽膜性大腸炎、さらには下痢を起こさず発熱のみの場合など広く分かれる^{8,9)}。偽膜性大腸炎は院内感染症のなかで最も頻度が高い疾患と考えられている。C. difficile 症をみると、抗菌薬服用 1~2 週後に下痢 (ときに血性)、発熱、腹痛が殆どの症例でみられる。まれに、抗菌薬使用後 1~2 ヶ月後に C. difficile 症が認められることもあり注意を要する。本菌の感染は院内で起こるが、入院が長くなればそれだけ感染の機会が増すと考えられている。この他に C. difficile 症の危険因子として、抗菌薬 (セフェム系、クリンダマイシン、アンピシリンなど) に加え一部の抗がん剤の使用、高齢者、他の重篤な疾患の合併、長期間の入院、経管栄養中や H2 ブロッカー投与中などが挙げられている^{6,10,11)}。

当初、抗菌薬投与後の偽膜性大腸炎 (antibiotic-associated pseudomembranous colitis: AAPMC) の原因医薬品として、リンコマイシンやクリンダマイシンが注目されたが、現在ではほとんど全ての抗菌薬が原因医薬品となりうる¹²⁾。広域ペニシリン、第二、第三世代セファロスポリンをはじめとする広域抗菌薬や複数の抗菌薬を使用している場合に C. difficile 症のリスクが高くなる。一方、その発症のリスクはテトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系では中等度、アミノグリコシド系、メトロニダゾール、バンコマイシンでは低いとされている。欧米における前向き研究によれば、抗菌薬投与期間が 3 日以内の群で、長期投与群に比較し C. difficile 症の発症頻度が有意に低いことが報告されている^{7,13)}。抗菌薬使用による C. difficile 症の危険度は、2.86 倍から 6.92 倍と見積もられている¹⁴⁾。その機序は、抗菌薬投与により菌交代現象が起こり、腸内細菌の一種で多くの抗菌薬に耐性を有する C. difficile が増殖し、本菌の産生する toxin が腸管粘膜を傷害するためである。また、一部の症例では C. difficile 以外の細菌の関与もありうるとされている。

偽膜性大腸炎の臨床症状は多様である。下痢が主体であるが、程度の軽いものから粘液を伴うもの、さらには重篤なものまで多彩である。白血球増多を伴い、ときに著しい増加をきたす。合併症として、蜂窩織炎、敗血症、膿瘍、関節炎、脱水、低蛋白血症、電解質異常などをきたす。重症例 (3%) では広

範な潰瘍形成をともない血性下痢となる。食思不振、腹痛、腹膜刺激症状や発熱を伴うこともある。最も重篤な例では、中毒性巨大結腸症(toxic megacolon)を呈し、致命的な病態(死亡率は全体でみると2~5%,高齢者では10~20%,中毒性巨大結腸症では30~80%)ともなりうる^{6,11)}。

抗菌薬投与後偽膜性大腸炎(AAPMC)の頻度は、ある統計では抗菌薬投与を受けた外来患者では0.001~0.003%と少なく、入院患者では0.1~1.0%と数十倍になると見積もられている¹⁵⁾。抗菌薬投与に伴う下痢は抗菌薬関連下痢症(AAD)と呼ばれ、その10~30%が*C. difficile*感染症である^{14,16)}。前述したように、*C. difficile*の感染症は、*C. difficile*症(CDAD)と呼ばれる腸管感染症の1病型である。*C. difficile*症のなかには、抗菌薬関連大腸炎(AAC)と抗菌薬関連下痢症(AAD)がある。偽膜性大腸炎、抗菌薬関連大腸炎と抗菌薬関連下痢症における*C. difficile*の関与率はそれぞれ100%, 60~75%, 10~30%と推定されている¹⁷⁾。欧米での本菌感染(*C. difficile*症)率は7~12症例/100,000 person-yearで^{6,11)}、発生率は0.1~30症例/1,000症例とされている^{8,18)}。

判別すべき疾患には、虚血性大腸炎、他の感染性大腸炎(アメーバ、エルシニア、カンピロバクター、サルモネラ、病原性大腸菌、ウイルスなど)、MRSA腸炎、抗菌薬不耐症、抗菌薬起因性出血性腸炎、炎症性腸疾患(Crohn病、潰瘍性大腸炎)などが挙げられる¹⁹⁾。その判別の要点は、内視鏡検査と培養に依存する。内視鏡所見は、出血性腸炎か否か、潰瘍形成の有無、病変の存在部位などによる。偽膜の診断は内視鏡検査で確実に出来るが、非偽膜型の*C. difficile*感染の有無はそれほど特徴的な所見がないため、診断は容易でない。また、他の感染症の診断は、出血や潰瘍、アフタ様潰瘍などから判別を進めることになる¹⁹⁾。

治療方法として、まず、発症の契機となった抗菌薬の投与を中止する。病状により抗菌薬中止が困難な場合は*C. difficile*症を生じにくい抗菌薬へ変更を行う^{7,13,20~22)}。病状により*C. difficile*の除菌治療としてバンコマイシン(vancomycin)の投与を行う。またはメトロニダゾール(metronidazole)の投与も有効との報告がある(我が国では適応外)。両薬剤の有効率はいずれも90%以上とほぼ同等で3日以内に症状の改善が期待されとの報告があるが²³⁾、バンコマイシン投与例ではバンコマイシン耐性菌株出現の可能性が、メトロニダゾールは上部消化管より容易に吸収されるため、嘔気、金属味、神経症状などの副作用が生じる場合がある²⁰⁾。

2. 薬物性肝障害

薬物性肝障害は機序からは「中毒性」と「特異体質性」に分類され、前者は薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存性である。後者は現在ではさらに「アレルギー性特異体質」によるものと「代謝性特異体質」によるものに分類され、薬物性肝障害の多くはこれに属する。病理所見からは、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に大別されるが、血管病変、腫瘍形成などを呈する特殊型も存在する。

肝細胞障害型は、副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサート、テトラサイクリン系抗菌薬、タモキシフェン、アミオダロンなどの薬物でみられることがあり、肝障害(肝細胞の変性、壊死)の程度に応じて、肝の形態変化などが認められる。

抗結核薬としてよく使用されているイソニアジドでは、顕性肝障害の発生は約1%以下と報告されているが、薬物性肝障害の報告のあるパラアミノサリチル酸カルシウムやリファンピシンとの併用も多

く、しばしば起因薬の特定が困難である。イソニアジド使用開始後数日から3ヶ月頃までに無症状だが一過性に軽度のトランスアミナーゼの上昇を来すことが10~20%の症例で見られるが、大部分の症例では投与を継続していると1~4週間のうちに軽快、正常化する。しかし、投与開始後2ヶ月~1年くらいで、一部の症例で肝障害が顕性となり、薬物を中止しなければ重症化する。肝障害は肝細胞障害型と混合型が大部分を占め、一部の症例を除いてアレルギーの症状やそれを示唆する検査異常を呈するものではなく、代謝性特異体質に起因すると考えられている。

リファンピシンもよく使用される抗結核薬で、多くの場合イソニアジドなどとの併用療法が行われている。リファンピシンはビリルビンの肝細胞から胆汁中への排泄を障害するので、一過性に高ビリルビン血症が見られることがある。これとは別に、肝障害は投薬開始後1~8週間までの発症が多く、中には4~7ヶ月後の発症例もある。単独使用の場合は、アレルギー性肝障害と考えられているが、通常はイソニアジドなどと併用されるため、起因薬物の同定が困難な場合が多い。

ニューキノロン系抗菌薬では、オフロキサシン、レボフロキサシンなどの報告があるが、使用頻度は高いにもかかわらず肝障害発症は稀である。軽度の胆汁うっ滞型~混合型の肝障害を来す。

セフェム系製剤では、数パーセントの症例で使用中に一過性の軽度のトランスアミナーゼ上昇が報告されているが、臨床上問題となる肝障害は稀である。使用頻度が高いため、報告は比較的多く、臨床病型は肝細胞障害型、混合型、胆汁うっ滞型のいずれもが報告されており、アレルギー性の発症と考えられている。

3. アナフィラキシー

有害な薬物反応(adverse drug reactions (ADRs))のうち、アレルギー性機序によるものは6~10%と考えられ、致死的なADRsにはアレルギー機序のものが多くとされる。これらのうち少なくとも一部はアナフィラキシーと推定される。2006年度米国アレルギー・喘息・免疫学会における報告では、米国における全アナフィラキシーの7%がアレルゲン免疫療法によるもの、7%が他の医薬品によるものであったとされ、合計すると14%に達する。

アナフィラキシーでは、医薬品(治療用アレルゲンなども含む)などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与通常5~30分以内で、じんま疹などの皮膚症状や、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状、そして意識障害等を呈する。さらに、血圧低下が急激にあらわれるとアナフィラキシー・ショックと呼び、生命の維持上危険な状態である。医薬品によるものは年間で数百例が発生していると推測される。頻度の多い医薬品は造影剤、抗がん剤、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬、血液製剤、生物由来製品などである。発症機序は主として即時型(Ⅰ型)アレルギーによるが、一部の医薬品では初回投与時にもみられるなど、これで説明がつかないものも存在する。

掻痒感、じんま疹、全身の紅潮等の皮膚症状が、はじめにみられることが多い。一部のケースでは皮膚症状が認められないが、この場合はしばしば重症化する傾向があるとされる。皮膚症状に続き、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状がしばしばみられる。視覚障害や視野の異常がみられることがある。呼吸器症状として鼻閉塞、くしゃみ、嗄声、咽喉等の掻痒感、胸部の絞やく感などは比較的早期からみられることがある。進展すると咳そう、呼吸困難、喘鳴などがみられる。やがて動悸、頻脈などの循環器症状や、不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状がみられる。そのほか、発

汗、めまい、震え、気分不快などがみられることがある。

治療方法としては、(1)原因である可能性の医薬品の投与中であれば、早期に中止する、(2)ただちに血圧測定を行い、また可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定を行う、(3)犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射（小児：0.01 mL/kg、最大0.3 mL、成人：通常0.3～0.5 mL）、またはアドレナリン自己注射用製剤（体重15 kg～30 kg：0.15 mg製剤、体重30 kg以上0.3 mg製剤）の投与指示を行う。 β 遮断薬投与中の患者ではアドレナリンの効果は期待できないため、グルカゴン1～5 mg (20～30 μ g/kg)を経静脈的に5分以上かけて投与し、以降は5～15 μ g/分で投与する。副作用として嘔吐による誤嚥に注意する。酸素投与（6～8 L/分マスク）を開始する。(4)血管確保し、収縮期血圧の20 mmHg以上の低下または90 mmHg以下のショック状態の場合は、可能であれば最初の5分間で生理食塩水5～10 mL/kgを急速輸液する。改善がなければリンゲル液などに変更して輸液を継続する。さらに改善がなければドパミンの投与を行う。喘息や遷延または遅発型薬物アレルギーの既往のある場合、またショックの場合にはヒドロコルチゾン100～200 mgまたはメチルプレドニゾン40 mgを6～8時間間隔で点滴静脈注射する。心電図モニター装着、経時的な血圧および可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定し、同時に酸素投与、気道確保の準備を行う。(5)抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。具体的には血管が確保されていれば、例えば注射薬のクロルフェニラミン、アミノフィリンを点滴投与する。

4. 血管性浮腫

血管性浮腫は、発作性に、皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で、通常、1～3日後に跡形なく消退する。被覆表皮は皮膚色～淡紅色を呈し指圧痕を残さない。顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。痒みはないことが多く、時に皮膚や皮下組織が進展されたための痛みを感じる。皮疹部に組織障害はなく、突然出現しては一定時間後には跡形なく消退する経過はじんま疹と同様であるが、痒みがないこと、皮疹の持続時間が1～3日と長いこと、顔面や口唇に好発すること、組織学的にはじんま疹で浮腫がみられる真皮上層より深い、真皮深層から皮下組織、粘膜下組織に浮腫が出現することなどが異なる。また、皮膚以外に、口腔粘膜、咽頭・喉頭、気道、消化管にも症状が出現することがある。

特に、口腔粘膜や舌、咽頭や喉頭、舌に発症した場合は、浮腫が広がり喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄および閉塞を招来し得るため極めて危険である。口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嗄声、構音障害などの初期症状に注意する。腸管粘膜に出現した場合、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢が出現し、ときに急性腹症として扱われ外科処置を要することもある。

薬剤性血管性浮腫について疑われている機序は医薬品によって異なる。

・ペニシリン：IgEを介するI型アレルギーによることが多い²⁴⁾。投薬後数分から数時間と速やかに発症する。

・アスピリン：薬理学的機序によって、アラキドン酸代謝産物であるシステニルロイコトリエンの産生が亢進し、血管拡張および浮腫が生じるためと考えられている²⁵⁾。使用後、数分から数時間を経て、頸部、顔面、四肢などにじんま疹が出現する。血管性浮腫は、口唇と眼瞼に生じやすく、じん

ま疹よりも通常遅れて出現し、数日持続する。広範囲な皮疹、ならびに気道症状や消化器症状は、重篤な症状の始まりであることが多く、早急な処置が必要である

・ACE阻害薬：通常、ACEによって分解されるブラジキニンが、ACE阻害薬によってACEが阻害されるため、ブラジキニンが分解されず、その作用が遷延ないし増強し、結果的に血管性透過性の亢進をもたらし血管性浮腫が発症する。じんま疹を伴わない。頭頸部、特に口唇、舌、口腔、咽喉頭に生じることが多い。初発症状として口唇、口腔内の違和感や腫脹として出現することがある。咽喉や喉頭に腫脹が出現することが他の薬剤性血管性浮腫よりも多く、気道閉塞のため挿管や気道切開を必要とした症例や死亡例も報告されている。内服を継続しているにもかかわらず間歇的に出現することがある。通常、発症は投与開始後約1週間以内に発症するが（約60%）、中には内服6年後に発症した例も報告されている²⁶⁾。内服患者の0.1～0.5%に発症する²⁷⁾。

・線溶系薬剤：ブラジキニン産生亢進による。アルテプラゼは静脈注射開始後30～45分で、舌や口唇に発症したとの報告がある²⁸⁾。

・エストロゲン：作用機序は不明である。

治療方法としては、まず、原因と疑われた医薬品の服用を中止する。代替の医薬品を必要とする場合は、主治医に相談した上で、できる限り被疑薬と異なる種類の医薬品を選択する。喉頭浮腫による気道閉塞は救急処置を要するので、口腔や咽喉、喉頭の腫脹に関わる自覚症状の有無を必ず問診し、呼吸状態の把握に努める。医薬品が原因であれば、原因薬の中止によって約3日以内に改善が期待できる。軽症の場合は、抗ヒスタミン薬の内服や静注、重症の場合は副腎皮質ステロイド薬の静注を行う。喉頭浮腫による気道閉塞が疑われた場合は、直ちに入院し、気道確保を要する。

5. 喉頭浮腫

耳鼻科領域に発生する血管性浮腫は多様な形をとる。組織の浮腫により、限局した領域の一過性の皮膚、粘膜下腫脹から範囲が広がり全身反応へ移行していくものまで存在する。また、急速に発症し数時間で消失してしまうものから、2～3日持続するものもある。この中に喉頭浮腫により呼吸困難が出現するもの、さらに進行して気道確保が必要となるものがある。

発生機序には様々なタイプがあるが、IgE抗体の関与が考えられるものでは、アレルゲンエキスなど高分子薬剤はそのものがアレルゲンとなり、また抗菌薬など低分子薬剤はハプテンとして作用して、I型アレルギー反応が引き起こされ、ヒスタミンやロイコトリエンなどのメディエーターが遊離される。代表的な薬剤として、高分子薬剤では、アレルゲンエキス、ワクチン、パパイン、塩化リゾチーム、異種血清などが、低分子薬剤では、抗菌薬（ β -ラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系など）、抗菌薬（キノロン系、サルファ系など）、筋弛緩薬、麻酔薬、抗コリン薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)などがある。アレルゲンエキス、抗菌薬などでは、投与直後から30分以内の発症が多く、特に皮下投与、静脈投与では急速な全身アナフィラキシーへ発展するものが少なくない。発症が遅いほど予後は一般に良好である。

治療方法としては、原因となっている可能性がある医薬品を投与中であれば直ちに中止する。呼吸困難を訴える、あるいは努力性呼吸、喘鳴などの他覚所見がみられれば、早急な措置が必要である。

6. スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症

推定原因医薬品は, 抗生物質, 解熱消炎鎮痛薬, 抗てんかん薬, 痛風治療薬, サルファ剤, 消化性潰瘍薬, 催眠鎮静薬・抗不安薬, 精神神経用薬, 緑内障治療薬, 筋弛緩薬, 高血圧治療薬など広範囲にわたり, その他の医薬品によっても発生することが報告されている。発熱 (38°C 以上), 粘膜症状 (結膜充血, 口唇びらん, 咽頭痛, 陰部びらん, 排尿排便時痛), 多発する紅斑 (進行すると水疱・びらんを形成) を伴う皮疹の3つが主要徴候である。びらん若しくは水疱が体表面積の10%未満の場合をスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS), 広範囲な紅斑と, 全身の10%を超える表皮の壊死性障害を認める場合を中毒性表皮壊死症(TEN)と呼ぶ。全身の発疹が増えるにつれて, 眼の炎症も高度となり, 偽膜形成, 眼表面 (角膜, 結膜) の上皮障害を伴うようになる。皮膚生検で確定診断を早急に行い, 併せて肝・腎機能検査を含む血液検査, 呼吸機能検査等を実施し, 全身管理を行う。また, 被疑薬の同定, 単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。以上の症状・検査により本症と診断した場合は, 直ちに入院させた上で, 眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行う。特に, 重篤な後遺症を残しやすい眼病変の管理を適切に行うことが重要である。

医薬品 (ときに感染症) により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが, 種々の説が唱えられており, 未だ統一された見解はない。病変部では著明なCD8陽性T細胞の表皮への浸潤がみられることから, 発症は活性化された細胞傷害性Tリンパ球 (CD8陽性T細胞) の表皮細胞攻撃の結果と考えられるが, その機序としては, 直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導する, もしくはこの細胞から産生されるIFN- γ やマクロファージから産生されるTNF- α が細胞傷害を引き起こすと想定されている。また, 細胞死を誘導する受容体であるFasとFasに対するリガンドであるFas ligand (FasL)の異常発現を認め, 分子の相互作用によって表皮細胞のアポトーシスが生じるとの考え方もある。すなわち, 原因薬剤刺激により産生される末梢血単核球由来の可溶性FasL (sFasL)が表皮細胞のFasに結合しアポトーシスを誘導することによりSJS/TENを発症させ得ると推測されている。

治療方法としては, まず被疑薬の服用を中止する。厳重な眼科的管理, 皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置, 補液・栄養管理, 感染防止が重要である。薬物療法としてステロイド全身投与, 高用量ヒト免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法がある。

7. 薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は, スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症と並ぶ重症型の薬疹である。通常の薬疹とは異なり, 原因医薬品の投与後2週間以上経過してから発症することが多く, 原因医薬品を中止した後も進行し, 軽快するまで1ヶ月以上の経過を要することがしばしば認められる。経過中にヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6)の再活性化をみる。推定原因医薬品は, 比較的限られており, 主にカルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, ゾニサミド (抗てんかん薬), アロプリノール (痛風治療薬), サラゾスルファピリジン (サルファ剤), ジアフェニルスルホン (抗ハンセン病薬), メキシレチン (不整脈治療薬), ミノサイクリン (抗生物質) などがある。

皮疹は斑状丘疹型, ときには多形紅斑型から始まり, さらに全身が真っ赤になる紅皮症を認めることもある。また, 発熱 (38°C 以上), 肝機能障害, 咽頭痛, 全身倦怠感, 食欲不振などの感冒様症状, リンパ節の腫れを伴う。

上記の医薬品を使用中の患者で、これらの症状を認めたときは、原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施すべきである。血液検査では、白血球増多（初期には白血球減少）、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝・腎機能障害の有無を確認する。DIHSの場合、原因医薬品の中止後も皮疹、検査所見、全身症状が悪化するので、皮膚科専門医に紹介し、基本的には入院加療させる。また、DIHSの特徴であるHHV-6の再活性化を後日確認するために、受診早期の血清を保存しておくことが望ましい。

治療方法は、まず被疑薬の服用を中止する。薬物療法としてステロイド全身投与が有効である。プレドニゾロン換算で0.5~1 mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが望ましい。

8. 急性腎不全

NSAIDs、高血圧治療薬（ACEI、ARB等）、抗生物質（アミノグリコシド系等）、抗菌薬、造影剤、抗がん剤（シスプラチン等）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ことが報告されている。NSAIDs、高血圧治療薬、造影剤、シスプラチン、アミノグリコシドなどによる急性腎不全は使用開始後数日以内に起こりうる。副作用なく服用していても発熱、脱水、食事摂取量の減少、複数の医薬品の服用、誤って多量服用した場合などの危険因子が途中で加わることで発症することもある。腎臓の障害部位および発症機序等により症状は異なるが、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等および血液検査においてクレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症が共通して見られる症状である。アミノグリコシドは水溶性のため組織移行性は不良であるが、例外的に腎皮質内濃度は血清濃度の10~20倍に達する。尿中に排泄されたアミノグリコシドは、メガリンという受容体を介してエンドサイトーシスにより近位尿細管細胞内に取り込まれ、最終的に細胞内のライソゾームに蓄積され、ライソゾームの障害から水解酵素の放出を惹起し、その結果細胞は壊死に陥り、崩壊して、病理組織学的に尿細管壊死の像を呈する。より早期にはNa-K-ATPase活性の阻害、Na依存性グルコース再吸収の阻止、およびADHによるアデニル酸シクラーゼ刺激作用の阻止等により、Fanconi症候群に近似する尿細管障害、腎性K、Mg喪失が見られることもある。尿細管障害により再吸収能が低下しているため、乏尿になることが少ないと考えられている。まれに、アレルギー性の間質性腎炎の形を取ることもある。

発症早期には症状がないことが多く、身体症候から診断することは困難であるから、可能なかぎり腎障害の発症を防ぐ治療計画を立てることが必要である。アミノグリコシドの腎への蓄積を防ぐには、1)漫然と長期投与をしない（アミカシンなら2週間以内）、2)少量頻回投与よりも1日1回投与を行う、3)もともと腎機能が低下している場合にはさらに投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用する、4)血中濃度、特にトラフレベルを測定し、これが一定以上を超えないようにする、などの点に注意することが必要である。血中濃度は、単回測定なら投与3日目のトラフ値、ピーク値の測定が推奨されるが、週2回測定すると腎障害の早期発見に有用であるという報告がある。

また、下記薬剤併用時には、腎機能障害の頻度が高くなる危険性があるので特に注意が必要である。
①血液代用剤（デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン等）、②ループ利尿剤（エタクリン酸、フロ

セミド、アゾセミド等), ③バンコマイシン, アムホテリシンB等の抗生物質, ④白金含有抗悪性腫瘍剤(シスプラチン, カルボプラチン, ネダプラチン)等, ⑤その他, シクロスポリン, アンジオテンシン変換酵素阻害剤, ステロイド系抗炎症剤など。

投与開始直後から血液・尿検査を実施して, 明らかな腎障害が確認されるか, 薬剤のトラフレベルが上限の2倍を超えたら, 薬剤投与を中止する。中止後2週間以内にクレアチニンレベルの改善が見られるのが一般的であるが, 腎機能低下がさらに進行する場合, あるいは発現時すでに高度の腎機能障害が認められる場合には, 血液透析の必要性も考え, 腎臓専門医にコンサルトし, 自院内に透析施設がない場合には適切な施設に紹介することも考慮する。

ニューキノロン系抗菌薬での腎障害はアレルギー性の急性腎炎によるものと尿細管腔の閉塞障害によるものとの報告がある。閉塞障害では尿のpHがアルカリでは溶解性が悪く結晶析出による閉塞障害が問題となる。また横紋筋融解症による急性腎不全の報告もある。

9. 間質性腎炎

主な推定原因医薬品は, 抗生物質, 抗結核薬, 解熱消炎鎮痛薬, 抗てんかん薬, 消化性潰瘍薬, 痛風治療薬など広範囲にわたる。アレルギーが関与していると考えられており, どのような医薬品でも発症する可能性がある。発熱, 皮疹, 関節痛, 嘔気・嘔吐, 下痢, 体重減少, 側腹部痛などの非特異的なアレルギー症状の後に, 尿量減少, 浮腫, 体重増加などの症状が出現した場合は本症を疑う。確定診断は腎生検によるが, 本症を疑った場合には, 早急に採尿・採血検査等を行い, 他の腎機能障害の原因となる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。ジクロフェナクナトリウム, ロキソプロフェンナトリウム, ラニチジン, リファンピシンなどでは, 間質性腎炎の組織像に加え, 微小変化型の糸球体変化を併発していた報告がある。

10. 再生不良性貧血

再生不良性貧血は, 末梢血での汎血球減少と骨髓の低形成を特徴とする症候群である。それぞれの血球減少の程度に応じて, 貧血, 出血症状, 易感染症が出現する。軽症から最重症に分類されるが, 重症や最重症患者においては, 十分な治療が行われなければ短期間に死亡にいたるケースも多い。我が国における年間新患発生数は人口100万人あたり5人前後と推定されており, これは欧米の2~3倍の発症率である。その大部分は, 血液幹細胞を標的とした自己免疫疾患と考えられており, 医薬品に起因すると考えられる再生不良性貧血の発症頻度は低く, わが国の最近の統計では5%以下である。

初期症状としては, 「体幹や四肢の出血斑」, 「歯肉出血」, 「鼻出血」, 「発熱」, 「咽頭痛」, 「顔面蒼白などの貧血症状」, 「疲労感」, 「動悸」, 「息切れ」, 「めまい」, 「血尿」が挙げられるが, 貧血症状は遅れて観察されることが多い。

原因となる医薬品のなかでは, クロラムフェニコールによる発症機序が最もよく研究されている。クロラムフェニコールによる汎血球減少は, 用量依存性の可逆性のタイプと, 特異体質による非可逆性タイプとが知られている。用量依存性の場合には, その多くは投与開始から6~10週以内に発症する。特異反応による場合は, 投与開始直後からも起こりうるが, 3週~5ヶ月おいて発症した報告が多い²⁹⁾。

投与量に依存性のタイプは、医薬品の投与の中止により可逆的に回復するが、特異反応によるものは用量非依存性で不可逆的な変化であり、十分な治療がおこなわれなければその予後は不良である。

フェニトインやカルバマゼピンのような抗てんかん薬では、特異反応による発症機序が考えられているが、発症までの平均期間は3ヶ月である。

同じ医薬品を投与されても、特定の個人のみで発症する理由については遺伝的素因が考えられているが、その詳細は明らかではない。遺伝的背景が関与する根拠としては、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血が、親族や一卵性双生児の両方に発症した報告がある³⁰⁾。遺伝的素因としては、ヒト白血球抗原(HLA)や薬物代謝酵素の遺伝子多型が考えられている。

11. 薬剤性貧血

早期に認められる症状は、「顔色が悪い」、「易疲労感」、「倦怠感」、「頭重感」、「動悸」、「息切れ」、「意欲低下」「狭心症」などである。好発時期は発症機序により異なり、最も発生頻度の高い、免疫学的機序による溶血性貧血の中のハプテン型の場合は、投薬後7～10日目に多いが、以前に感作されている場合には、数時間～1日で生じる。医薬品の関与により、赤血球に対する自己抗体ができて溶血する場合は、3～6ヶ月後に生じる頻度が高い。赤芽球癆をきたす場合にも、数ヶ月間投与後に生じることが多い。

医薬品による赤血球系の障害は、骨髓（造血幹細胞や赤芽球）に対する障害と、末梢血中の赤血球に対する障害とに大別される。前者は赤芽球癆、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血であり、後者はメトヘモグロビン血症や溶血性貧血である。その他、最近ではエリスロポエチンの産生障害による薬剤性貧血も報告されている。個々の医薬品による貧血の発生機序に関しては、医薬品が直接障害するものと、免疫学的機序により発症するものに分けられるが、両者が関与している場合や再現性がない場合、または不明なものもあり、その機序を明らかにすることは困難なことが多い。

1) 溶血性貧血

溶血がある場合には、網状赤血球数の著しい増加が特徴である。しかし、骨髓の障害を同時に発生している場合には増加しない。血中間接ビリルビンの軽度増加、乳酸脱水素酵素(LDH)の高値、ハプトグロビンの測定感度以下への減少を認める。免疫学的機序による溶血性貧血では、直接クームステストの結果が陽性になる。メトヘモグロビン血症では、赤血球にハインツ小体を認める。赤血球の酵素である glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損症、グルタチオン系代謝の欠損症や不安定ヘモグロビン症の患者では、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元し維持する能力が欠損しているため、サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾールなどの酸化ストレスを負荷する医薬品の投与でメトヘモグロビン血症をきたし、溶血する頻度が高い³¹⁾。

- ・ハプテン型：赤血球に結合しやすい医薬品の場合、医薬品＋赤血球に対して抗体が産生され、主に脾臓で破壊される。ペニシリン、セファロスポリン³²⁾、テトラサイクリン³³⁾などの報告がある。大量投与で生じやすく、ペニシリン大量投与(10^7 単位)時の溶血が代表的である³⁴⁾。投与後7～10日で発症し、医薬品中止後数日～2週間で消失する。
- ・免疫複合体型：医薬品に対して抗体ができ、医薬品＋抗体が赤血球に結合し、さらに補体が結合して溶血する。血管内溶血をきたすのでヘモグロビン尿を伴った激しい症状が出現し³⁵⁾、ティコプラ

ニン³⁶⁾、オメブラゾール³⁷⁾、リファンピシン³⁸⁾などによる報告がある。悪寒、発熱、嘔吐、腰痛、腎障害、ショックなどをきたす。再投与時には、少量の医薬品の1回投与で発症し、医薬品の投与から数分～数時間の短時間で重症の溶血発作をきたす。第2、第3世代のセファロスポリン系薬剤での報告が多い³⁹⁾。赤血球に結合したセファロスポリン系薬剤に対して抗体ができ、さらに補体が結合して血管内溶血を起こしたという報告もある⁴⁰⁾。

- ・自己抗体型：医薬品により、赤血球に対する自己抗体が産生され、溶血をきたす。溶血は医薬品の投与中止により速やかに消失するが、血中抗体は次第に減少するものの長期間存在することが多い。メチルドパ (α -メチルドパ) が代表である⁴¹⁾。当該医薬品なしでも直接クームス・間接クームステストの結果が陽性になる。溶血をきたす例はクームス陽性例の一部である。慢性リンパ性白血病の治療としてフルダラピンを使用中に自己抗体が生じ、激しい溶血を生じたという報告がある⁴²⁾。抗菌薬のレボフロキサシンやフルオロキノロン⁴³⁾でも輸血が必要な激しい溶血が報告されている。自己抗体の発症機序に関しては、赤血球の膜に障害を与え膜に対する自己抗体ができる、医薬品がサプレッサーT細胞の機能を障害するなどの推測がなされているが明らかではない。
- ・赤血球修飾型：医薬品が赤血球の表面を修飾し、その結果血清中の蛋白、免疫グロブリン、補体などが非特異的に赤血球に結合する。直接クームステストの結果は陽性になるが溶血はしない。セファロスポリン投与後1～2日で生じる⁴⁴⁾。

2) 赤芽球癆

医薬品が直接赤血球の造血を抑制する、赤芽球に対する自己抗体が産生されて生じるという報告がある⁴⁵⁾が明らかではない。フェニトイン (ジフェニルヒダントイン)、イソニアジド、アザチオプリンなどによる頻度が高い⁴⁵⁾。ラニチジンでは、クームス陽性であるが、赤血球産生が低下していて貧血を生じたという報告がある⁴⁶⁾。この患者血清と医薬品を同時に加え正常骨髓細胞を培養すると赤芽球前駆細胞 (BFU-E) のコロニー形成が阻害されたことから考察すると、免疫複合体型の機序で赤血球および赤芽球前駆細胞を溶血すると考えられる。

3) 鉄芽球性貧血

ヘムの合成阻害により生じる。ヘム合成に必要なビタミンB6代謝やポルフィリン代謝を阻害する医薬品により、可逆的に生じる。イソニアジド、フェナセチン、ピラジナミドなどで生じる⁴⁷⁾。

4) 巨赤芽球性貧血

核酸代謝阻害により生じる。抗がん剤などの核酸代謝阻害剤以外に、葉酸代謝 (フェニトイン、ST合剤、メトトレキサート)、ビタミンB12代謝 (レボドパ) を阻害する医薬品で起きる。また胃酸の産生を阻害するH2ブロッカーの長期投与により、ビタミンB12吸収が阻害され巨赤芽球性貧血を生じる可能性も論じられている。

5) エリスロポエチン産生阻害

シスプラチンは、細胞毒性を生じない濃度で、エリスロポエチン産生を抑制し貧血を生じさせる。

治療方法としては、溶血が出現した段階では医薬品の中止が重要である。ハプテン型や免疫複合体型では医薬品中止により速やかに溶血は消失し、貧血から回復する。ステロイド剤や免疫抑制剤が必要になることは非常に稀であるが、激しい自己抗体型の溶血では、これらの治療が必要であったと報告されている^{43,44)}。

12. 出血傾向

医薬品の服用後に、皮下出血斑、鼻血、口腔内出血、血尿、下血、採血後の止血困難、創部やドレナージからの出血症状や過多月経などがある場合は、医薬品の過量投与などの副作用を疑う。このような場合、血小板数、出血時間、血小板機能、プロトロンビン時間(INR)、トロンボテスト、フィブリノゲン、FDPなどのチェックを行う。また、意識障害、麻痺、呼吸困難、血圧低下などの臓器症状が出現したような場合には、出血を疑い画像診断などにより確定診断のための検査を行う。ワルファリンやヘパリンの代謝には個人差があり、投与量の決定にはそれぞれPT-INRやトロンボテスト、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)や活性化凝固時間(ACT)などによるモニターが必要である。

t-PA投与に関しては、心筋梗塞では発症後6時間以内、脳梗塞では発症後3時間以内の投与が推奨されており、特に脳梗塞発症後3時間以上経過すると、梗塞後出血のリスクが増大する。アスピリン、その他の解熱消炎鎮痛薬(NSAIDs)、血小板機能抑制薬は過量ならびに併用投与されると、粘膜障害増強とともに血小板機能が抑制され、潰瘍ならびに出血のリスクが増大する。第三世代の抗生物質を長期に使用すると、ビタミンK欠乏による出血傾向が出現することがある。L-アスパラギナーゼの長期投与により、肝での凝固因子や抗凝固因子の産生障害が遷延して、血中の凝固因子や抗凝固因子量が低下することがある。

13. 無顆粒球症

無顆粒球症とは、他に原因がなく、疑わしい医薬品が最近投与され、その医薬品の中止により顆粒球数の回復がみられるものを指す。臨床検査上は、顆粒球数が、ほぼ0あるいは500/ μ L以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少はない。典型的な症状は発熱および咽頭痛の感染症状であり、被疑薬を直ちに中止して感染症に対して適切な治療を開始しないと致死的となり得る。正確な発生頻度は不明であるが、1.6から2.5例/100万人/年との報告⁴⁸⁾がある。無顆粒球症の発生機序は大きく2つに分けられ、医薬品が好中球の細胞膜に結合してハプテンとして働き抗好中球抗体の産生を引き起こす免疫学的機序と、医薬品あるいはその代謝物が顆粒球系前駆細胞を直接的に傷害する中毒性機序がある。原因となる医薬品服用後から無顆粒球症発症までの期間は、機序により異なる。免疫学的機序の場合、過去にその医薬品に感作されていれば1時間~1日以内、感作されていなければ抗体が産生されるまでに1週間~10日を要し、抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルやアミノピリンなどがある。中毒性機序では、発症までに数週間を要し、クロルプロマジン、プロカインアミド、 β -ラクタム系抗菌薬などがある。

発症までの投与量に関しては、医薬品により異なり、例えば抗甲状腺薬では用量非依存性で、サルファ剤(サラゾスルファピリジン)では用量依存性との報告がある。

14. 血小板減少症

初期症状としては、皮下、粘膜の出血症状である。すなわち誘因なくして皮下の点状出血及び紫斑が生じ、粘膜に関しては、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激により(例えば打撲等)皮下出血や粘膜出血を起こしやすくなったり、女性では生理出血が止まりにくくなったり、出血量が増えたりする。通常、血小板数10万/ mm^3 以下を血

血小板減少症とするが、多くの場合、出血傾向は血小板数 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 以下で認められる。従って、出血傾向を認めない血小板減少が存在することも念頭に置く必要がある。

発生機序のうち、薬剤依存性抗体の産生による場合は、医薬品が可逆的に血小板膜蛋白に結合することによって膜蛋白に形態的变化を引き起こし、新たな抗原が露出する。この新たな抗原に対して抗体が産生される。この抗体はFabを介して医薬品存在下で血小板と結合し、血小板減少を引き起こす。

医薬品が結合する血小板膜蛋白として GPIb-IX, GPIb, GPIIb-IIIa, GPV, PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule) 等が明らかにされている。例えばキニジン、キニンなどは GPIb α , GPIX や GPIIIa との結合が知られている⁴⁹⁾。この場合一つの医薬品が複数の膜蛋白と結合し複数の抗体を産生する症例もある。ラニチジンやリファンピシンも GPIX と結合し同様に新たな抗原を露出し血小板抗体産生が起こる^{50,51)}。スルファメトキサゾールやスルフイソキサゾールによる血小板減少症例に認められる抗体は、GPIIb-IIIa を認識することが報告されている。医薬品の代謝物が血小板膜蛋白に結合し新たな抗原エпитープを露出し、これに対して抗体が産生される例として、スルファメトキサゾールの代謝物、N1-アセチル代謝物が知られており、スルファメトキサゾール存在下では抗体は認められないがN1-アセチル代謝物存在下で抗体の存在が明らかになる症例も報告されている。

主な治療法は以下のとおりである⁵²⁾。

1. 疑われる医薬品の投与を直ちに中止する。(多くは無治療で中止後5~8日で血小板数は回復する)
2. 出血傾向や血小板減少が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、 γ -グロブリン大量療法等を行う。
3. 著しい出血時には血小板輸血を行う。

15. 間質性肺炎

薬剤性間質性肺炎は、1980年以前にはブレオマイシンや金製剤による報告が多く、それ以後は抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、漢方薬、インターフェロン、各種抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬など多くの薬剤による報告がなされた。また、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害を機序とした分子標的薬ゲフィチニブなど新規抗悪性腫瘍薬による間質性肺炎が報告されている。

薬剤性間質性肺炎は、直接的細胞傷害作用(医薬品自体、他の医薬品との相互作用、代謝の異常などによる医薬品の蓄積)や間接的細胞傷害作用(炎症やアレルギー)により発症すると考えられている。医薬品の服用後、1~2週程度で、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP、LDH、KL-6、SP-D等のマーカーを検索すると同時に、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。抗悪性腫瘍薬を投与する際および投与後の経過観察では、定期的に、血液検査、胸部X線写真を撮影し、息切れ、咳などの症状が出現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部CTを行う。ことにHRCTを含む胸部CTは病型や病変の広がり判断する上で重要である。

抗菌薬による間質性肺炎では、pulmonary infiltrates with eosinophilia, いわゆるPIE症候群の形をとるのが典型とされる。非ステロイド性抗炎症薬では、非心原性肺水腫ないし過敏性肺炎の形をとるとされる。

16. 横紋筋融解症

一般に薬剤性筋障害は発見が早期であるほど予後が良いと言われている。筋障害が強いと、骨格筋より流出したミオグロビンによる腎障害が生じる。不可逆的な腎障害に進展した場合には永続的な血液透析が必要となるばかりではなく、播種性血管内凝固(DIC)、多臓器不全の合併から生命に関わる重篤な事態に至ることがある。

まず横紋筋融解症を起こしやすい医薬品に関して十分な知識を持つことが肝要である。経口の抗生物質などによるものには、投与初期の急性発症の場合もあり、このような事態を完全に予防することはできない。緩徐発症のものについては、定期的に血清CK値や電解質濃度を測定することや問診により筋痛・筋力低下の有無を確認することが早期発見につながり、重症度の軽減に役立つことがある。本症の性質を考慮すると受診時ごとの医師による経過観察のみでは十分対応できない場合も考えられる。服薬する患者には、まれであっても起こりうる副作用に対して十分な情報を医師・薬剤師などさまざまなレベルで提供し、患者本人が自ら副作用予防に対処する自覚を促す努力が必要である。

発症時の自覚症状としては、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿(ミオグロビン尿)が生じ、腎不全症状が加わると無尿・乏尿・浮腫が生じる。発症は急性・亜急性・緩徐発症とその速度には症例差が大きい。筋痛・筋力低下の分布は下肢とくに大腿部などの近位筋が主体である。ときには全身性の場合もあり、呼吸筋・嚥下筋が障害される場合もある。多くの場合、筋痛が先行する時期があるので、軽症のうちに対応することが重要である。

横紋筋壊死を生じる医薬品の種類は多岐にわたる。横紋筋融解症と関連が否定できない医薬品として添付文書にすでに記載され、症例報告のあるものの中で、比較的頻度の多い医薬品を中心に各医薬品についてその副作用の概略を示す。

① HMG-CoA還元酵素阻害薬

現在、最も副作用報告の多い医薬品である。服用開始後数ヶ月を経過して徐々に発症することが多い。筋痛が先行することが多く、また末梢神経障害の合併もしばしば認められることが知られている。発症機序として詳細は明らかではないが、HMG-CoA還元酵素阻害薬の作用として(1)肝質膜内のコレステロール成分の減少による直接作用による、(2)HMG-CoAからメバロン酸を経てゲラニルゲラニオール誘導体の減少を生じ、タンパク質のprenylationの障害をきたす、(3)ゲラニルゲラニオール誘導体の減少から生じるコエンザイムQ10の減少によりエネルギー代謝の障害が生じる、などの説があるが定説には至っていない。他の医薬品との併用、たとえばフィブラート系高脂血症薬、ニコチン酸製剤、エリスロマイシン、シクロスポリンなどの併用で頻度は上昇すると言われている。CYP3A4で代謝されるアトルバスタチンやシンバスタチンでは、CYP3A4を阻害するマクロライド系抗生物質との併用は注意を要する。全てのスタチンで、シクロスポリンとの相互作用による血中濃度上昇が知られている⁵³⁾。

② フィブラート系高脂血症薬

高脂血症薬として用いられ、HMG-CoA還元酵素阻害薬に次いで、横紋筋壊死の原因医薬品として重要なものである。使用開始より数ヶ月から2年程度までの期間に発症することが多い。発症機序の詳細は明らかではないが、筋形質膜の不安定化を機序として考える説がある。

③ニューキノロン系を主体とする抗菌薬、抗生物質

抗菌薬、抗生物質は、投与初期数日以内に急性に発症することから特に注意を要する医薬品である。ニューキノロン系抗菌薬で、横紋筋融解をきたしたとする症例報告があり、直接的な筋毒性が示唆されている。感冒様症状がある場合などウイルス感染に伴う横紋筋融解も知られており、注意が必要である。マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシンではスタチン系高脂血症薬やテオフィリンなどの医薬品との併用例での症例報告がある。

④抗精神病薬、抗パーキンソン病薬

抗精神病薬による最も重篤な副作用は、悪性症候群に伴うものが知られている。悪性症候群においては、しばしば横紋筋融解症を伴うが、軽症ではCK上昇、発熱などを示すのみで治療により軽快する。そのまま放置した場合、筋強剛・振戦、頻脈・発汗・血圧変動などの自律神経症状、意識障害、呼吸促迫あるいは低酸素血症、白血球増多、代謝性アシドーシス、ミオグロビン尿などの全身症状を伴う。

⑤麻酔薬・筋弛緩剤

全身麻酔中に横紋筋融解症を生じるものは、高熱・自律神経症状を伴い、悪性高熱として知られている。悪性高熱は、もともと何らかの筋疾患を持っている場合、発症に至らずとも遺伝性筋疾患の保因者と考えられる場合、高CK血症などの素因がある場合に生じやすい。熱中症や運動時筋壊死の症状が認められた者も、リスクの高い者である。

⑥低カリウム血症などの電解質異常をきたす医薬品

低カリウム血症では、形質膜の興奮性が変化することにより周期性四肢麻痺を生じることが知られているが、低カリウム血症が遷延化すると形質膜の破綻を生じて、筋線維の壊死が広範囲に生じ、横紋筋融解症をきたす。低カリウム血症をきたす医薬品としては、利尿剤、緩下剤、グリチルリチン製剤（甘草を含む漢方薬等）、抗真菌剤であるアムホテリシンB、酢酸フルドロコルチゾンなどの副腎皮質ホルモン剤などが知られている。

治療方法として、本症を疑った場合には、可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに中止する。初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1時間尿量を100mL以上に保つなど腎保護をはかる。ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要である。急性腎不全が進行した場合には、血液透析を行い回復を待つが、腎障害が不可逆である場合もある。血漿交換を行い原因医薬品、血中ミオグロビンの除去を行っている症例もある。症例ごとに重症度に応じて治療法は検討しなければならない。特に腎障害に関しては、専門医の関与が必要と考える。

IV. 結語

抗生物質、抗菌薬は、現代の医療に欠かせない医薬品であるが、以上に述べたように、公表されている29の副作用のうち、16副作用で原因薬剤として挙げられているように、非常に多岐にわたる重篤副作用の原因になり得るため、抗生物質、抗菌薬を使用する場合には、初期症状を見逃さず、早期発見、予防に努める必要がある。抗生物質、抗菌薬を使用する際は、添付文書の使用上の注意等を十分に確認するとともに、必要に応じて患者への服薬指導等に重篤副作用対策マニュアルの活用が望まれる。

参考文献

- 1) 平山佳伸：医薬品安全の課題と施策。医薬ジャーナル 42: 1423~1426, 2006
- 2) 山田雅信：最近の医薬品安全対策について。JAPIC J. 5: 63~80, 2006
- 3) 井上隆弘, 河野典厚：医薬品安全対策に関する事業について。医薬品研究 37: 457~467, 2006
- 4) 齋藤充生：予測・予防型医療安全への転換 「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要。薬事 49: 801~806, 2007
- 5) 医薬品医療機器総合機構 Website：重篤副作用疾患別対応マニュアル。http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html
- 6) 渡邊邦友, 田中香里：偽膜性腸炎 (*Clostridium difficile* 症の一病型)。日本臨床 61: 475~480, 2003
- 7) WILCOX, M.: *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 17: 475~493, 2003
- 8) GERDING, D. N.: Disease associated with *Clostridium difficile* infection. Ann. Intern. Med. 110: 255~257, 1989
- 9) HULL, M. W. & P. L. BECK: *Clostridium difficile*-associated colitis. Can. Fam. Physician. 50: 1536~1545, 2004
- 10) MCFARLAND, L. V.; M. E. MULLIGAN, R. Y. KWORK, *et al.*: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N. Engl. J. Med. 320: 204~210, 1989
- 11) HERRMAN, M.: Diarrhea associated with antibiotics—The underestimated illness. Verdauungskrankheiten 19: 220~233, 2001
- 12) SURAWICZ, C. M.: Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 1: 32~38, 2004
- 13) HURLEY, B. W. & C. C. NGUYEN: The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch. Intern. Med. 162: 2177~2184, 2002
- 14) THOMAS, C.; M. STEVENSON & T. V. RILEY: Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. J. Antimicrob. Chemother. 51: 1339~1350, 2003
- 15) DAS, P.: Infectious disease surveillance update. Lancet Infect. Dis. 5: 475~476, 2005
- 16) TONNA, I. & P. D. WELSBY: Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. Postgrad. Med. J. 81: 367~369, 2005
- 17) 千葉満郎：抗生物質による腸炎，偽膜性腸炎。消化器疾患最新の治療 2003~2004。pp. 190~192, 戸田剛太郎他（編）南江堂 2003
- 18) KYNE, L.; R. J. FARRELL & C. P. KELLY: *Clostridium difficile*. Gastroenterol. Clin. North. Am. 30: 753~777, 2001
- 19) 松井敏幸, 永江 隆, 真武弘明, 他：感染性大腸炎の鑑別診断—感染性腸炎間の鑑別と薬剤性腸炎との鑑別。胃と腸 37: 311~330, 2002
- 20) KELLY, C. P.; C. POTHOLAKIS & J. T. LAMONT: *Clostridium difficile* colitis. N. Engl. J. Med. 330: 257~262, 1994
- 21) SURAWICZ, C. M. & L. V. MCFARLAND: Pseudomembranous colitis: causes and cures. Digestion 60: 91~100, 1999
- 22) GONENNE, J. & D. S. PARDI: *Clostridium difficile*: an update. Compr. Ther. 30: 134~140, 2004
- 23) ZIMMERMAN, M. J.; A. BAK & L. R. SUTHERLAND: Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 11: 1003~1012, 1997
- 24) GREAVES, M. & F. LAWLOR: Angioedema: manifestations and management. J. Am. Acad. Dermatol. 25: 155~161, 1991
- 25) STEVENSON, D. D. & R. A. LEWIS: Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. J. Allergy Clin. Immunol. 80: 788~790, 1987

- 26) 篠田京香: Angiotensin converting enzyme阻害剤(ACE-I)による血管性浮腫。皮膚科の臨床 46: 615~618, 2004
- 27) MESSERLI, F. H. & J. NUSSBERGER: Vasoepitidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 19: 608~609, 2000
- 28) RUDOLF, J.; M. GROND, S. SCHMÜLLING, *et al.*: Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology* 55: 599~600, 2000
- 29) YUNIS, A. A.: Chloramphenicol toxicity: 25 years of research. *Am. J. Med.* 87: 44~48, 1989
- 30) NAGAO, T. & A. M. MAUER: Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins. *N. Engl. J. Med.* 281: 7~11, 1969
- 31) BEUTLER, E.: Common forms of G6PD deficiency. In BEUTLER, E. *et al.* (eds.) *Williams Hematology* sixth edition, McGraw-Hill: 535, 2001
- 32) BRANCH, D. R.; L. R. BERKOWITZ, R. L. BECKER, *et al.*: Extravascular hemolysis following the administration of cefamandole. *Am. J. Hematol.* 18: 213~219, 1985
- 33) SIMPSON, M. B.; J. PRZYBYLIK, B. INNIS, *et al.*: Hemolytic anemia after tetracycline therapy. *N. Engl. J. Med.* 312: 840~842, 1985
- 34) PETZ, L. D. S. & H. H. FUDENBERG: Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *N. Engl. J. Med.* 274: 171, 1966
- 35) HABIBI, B.; R. BASTY, S. CHODZ, *et al.*: Thiopental related immune hemolytic anemia and renal failure. *N. Engl. J. Med.* 312: 353, 1985
- 36) COLICCI, E., M. A. VILLA, E. VILLA, *et al.*: Immune hemolytic anemia associated teicoplanin. *Transfusion* 44: 73, 2004
- 37) 林原歳久: 抗オメガアラール抗体による溶血性貧血および血小板減少症。臨床血液 39: 447, 1998
- 38) PEREIRA, A.; C. SANZ, F. CERVANTES, *et al.*: Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann. Hematol.* 63: 56, 1991
- 39) GARATTY, G.; S. NANCE, M. LLOYD, *et al.*: Fatal immune hemolytic anemia due to cefotetan. *Transfusion* 32: 266, 1992
- 40) MARTIN, M. E. & D. A. LABER: Cefotetan-induced hemolytic anemia after perioperative prophylaxis. *Am. J. Hematol.* 81: 186, 2006
- 41) LO BUGLIO, A. F. & J. H. JANDL: The nature of alpha-methyldopa red cell antibody. *N. Engl. Med.* 276: 658, 1967
- 42) GONZALEZ, H.; V. LEBLOND, N. AZAR, *et al.*: Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol. Cell. Ther.* 40: 113, 1998
- 43) OH, Y. R.; S. M. CARR-LOPEZ, J. M. PROBASCO, *et al.*: Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann. Pharmacother.* 37: 1010~1013, 2003
- 44) GARRATTY, G. & L. PETZ: Drug induced hemolytic anemia. *Am. J. Med.* 58: 398, 1975
- 45) AMMUS, S. S. & A. YUNIS: Acquired pure red cell aplasia. *Am. J. Hematol.* 24: 311~326, 1987
- 46) PIXLEY, J. S.; F. R. MACKINTOSH, E. A. SAHR, *et al.*: Mechanism of ranitidine associated anemia. *Am. J. Med. Sci.* 297: 369, 1989
- 47) ABENA, P. A. & Y. G. MATHIEUX: Linezolid and reversible myelosuppression. *J. Am. Med. Assoc.* 286: 1973~1974, 2001
- 48) VAN DER KLAUW, M. M.; R. GOUDSMIT, M. R. HALIE, *et al.*: A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch. Intern. Med.* 159: 369, 1999
- 49) BURGESS, J. K.; J. A. LOPEZ, M. C. BERNDT, *et al.*: Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX Complex: characterization of the epitopes. *Blood* 92: 2366~2373, 1998

- 50) GENTILINI, G.; B. R. CURTIS & R. H. ASTER: An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood* 92: 2359~2365, 1998
- 51) BURGESS, J. K.; J. A. LOPEZ, L. E. GAUDRY, *et al.*: Rifampicin-dependent antibodies bind a similar or identical epitope to glycoprotein IX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 95: 1988~1992, 2000
- 52) PEDERSEN-BJERGAARD, U.; M. ANDERSEN & P. B. HANSEN: Drug-induced thrombocytopenia: Clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52: 183~189, 1997
- 53) 齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 他: スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較。医療薬学 33: 291~300, 2007

Introduction of “the manual for handling disorders due to adverse drug reactions”—focus on the antibiotics related severe adverse drug reactions

MITSUO SAITO

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

Because the drug-induced severe adverse reaction (SAR) is rare and often occur in the unexpected organs, the physician could be unfamiliar to SAR. In that case the early stage of the SAR is easy to overlook. So the Ministry of the Health and Welfare of Japan (MHLW) started the “Comprehensive project to deal with the disorders due to adverse drug reactions” as a four years plan since 2005. In this project, the MHLW published “the manual for handling disorders due to adverse drug reactions” in corporation with the academia. This manual is constituted by two parts, one is intended for the parents, and the other is for the general healthcare providers. In this article, the aim and the progress of the manuals and the brief summary of the SAR induced by the antibiotics will be explained. By the end of the June 2008, 29 manuals have been released, and 16 of them are antibiotics-related. It is needless to say that antibiotics are essential in the modern medical care, close monitoring of the symptom of SAR in untargeted organ is required in use of the antibiotics.