

重篤副作用

大阪薬科大学臨床薬学教育研究センター

中村 敏 明

重篤副作用疾患別対応マニュアル

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」が中心です。しかし、

(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ります。

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す。

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

PVS認定試験の範囲(副作用)

重篤副作用疾患別対応マニュアルの下記項目から出題する

(全75項目から13項目を抜粋)

スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) H18.11(平成29年6月改訂)

中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹) H18.11(平成29年6月改訂)

アナフィラキシー H20.3

悪性症候群 H20.4

横紋筋融解症 H18.11

間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) H18.11

血管性浮腫(血管神経性浮腫) H20.3、 喉頭浮腫 H20.3

高血糖 H21.5

手足症候群 H22.3

消化性潰瘍(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍) H20.3

無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症) H19.6

薬剤性パーキンソニズム H18.11

薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患) H20.4

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

医薬品服用後の発熱(38℃以上)、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

検査:

[早期発見に必要な検査項目]

- 血液検査(C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害)
- 尿検査(尿蛋白、尿潜血)
- 便検査(便潜血)
- 皮膚の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

副作用の判別基準(判別方法)

主要所見(必須)

- ① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
- ② しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
- ③ 発熱。

主要項目の3項目を全てみたす場合SJS と診断する。

副所見

- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。
 - ⑤ 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
 - ⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。
- ただし、ライエル症候群(Toxic epidermal necrolysis: TEN)への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート2 原因薬剤の推測

好発時期:

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。

薬剤:

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

参考資料1 副作用報告件数

平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計)	スティーブンス・ ジョンソン症候群	カルバマゼピン	18
		アロプリノール	16
		リン酸オセルタミビル	12
		ロキソプロフェンナトリウム	9
		ゾニサミド	9
		ジクロフェナクナトリウム	9
		塩酸セフカペンピボキシル	7
		サラゾスルファピリジン	7
		非ピリン系感冒剤	6
		レボフロキサシン	5
		その他	181
	合計	279	
	皮膚粘膜眼症候群	アセトアミノフェン	9
		非ピリン系感冒剤	6
		アロプリノール	6
		ジクロフェナクナトリウム	4
		フェニトイン	3
		ゾニサミド	3
		カルボシステイン	3
		解熱鎮痛薬（一般用）	2
塩酸ミノサイクリン		2	
塩酸セフカペンピボキシル		2	
その他		36	
合計	76		

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 被疑薬の中止
- (2) 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
- (3) ステロイド全身投与
- (4) 高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法
- (5) 血漿交換療法
- (6) 急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止

中毒性表皮壊死症

(中毒性表皮壊死融解症)

(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

医薬品服用後の発熱(38℃以上)、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑

検査:

[早期発見に必要な検査項目]

- ・血液検査(C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害)
- ・尿検査(尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ビリルビン)
- ・便検査(便ヘモグロビン(グアヤック法、ベンジジン法))
- ・皮膚の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)

中毒性表皮壊死症

(中毒性表皮壊死融解症)

(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。

薬剤:

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。

中毒性表皮壊死症

(中毒性表皮壊死融解症)

(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 被疑薬の中止
- (2) 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
- (3) ステロイド全身投与
- (4) 高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法
- (5) 血漿交換療法
- (6) 急性期の眼病変に対しては、連日の眼科的局所療法が重要で、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止

アナフィラキシー

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

- ・ 医薬品の投与数分から通常は30分以内に、じんま疹や掻痒感、紅斑・皮膚の発赤などの全身的な皮膚症状がみられ、これが初発症状のことが多く、最も重要な早期の症状である。
- ・ 一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがあるので注意が必要である。
 - ・ 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
 - ・ 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
 - ・ 嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽喉頭の掻痒感、胸部の絞やく感、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
 - ※ これらが発現したときは直ちに治療が開始されねばならない。
 - ・ 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
 - ・ 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状

検査:

アナフィラキシーの現場では一刻一秒を争うことが多いので、医薬品の投与状況と上記の臨床経過と症候で臨床的に診断することが多い。

アナフィラキシー

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

薬剤の投与開始直後から5分以内に生じることがあり、通常30分以内に症状があらわれることが多い。一般には医薬品の再投与時に発現することが多い。経口薬の場合は吸収されてからアレルギー反応が生じるため症状発現がやや遅延することがある。

薬剤:

非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬(NSAIDs)、抗菌薬、抗がん剤、造影剤、アレルギー性疾患治療用アレルゲン、生物由来製品などで多い。

アナフィラキシー

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 医薬品の投与中止
- (2) 血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備
- (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(通常0.3~0.5 mL、小児:0.01 mL/kg、最大0.3 mL))
- (4) 筋肉注射後15分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合は追加投与を考慮
- (5) 抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮
- (6) 反復するリスクの高いケースでは医療機関に到着する前にこれらを自己投与できるよう指導

悪性症候群

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状：

初期症状あるいは前駆症状として特異的なものはないが、精神神経用薬を投与後に、発熱・発汗、神経症状の発現(内容、程度)、血圧の急激な変化など自律神経系の急激な変動などが複数認められる場合には、悪性症候群の発症を疑う必要がある。

検査：

臨床症状から悪性症候群が疑われる場合には、可能な限り早期に血液・生化学的検査を実施する。検査所見は、後の「臨床所見」の項で詳述する。発熱を認めながら、感染症やその他の炎症性疾患などが除外できる場合や、投薬の経過、あるいは疾患の経過から説明が付きにくい神経症状や自律神経症状の変動が認められ、かつ血清クレアチンキナーゼ(CK)高値や白血球増多が認められる場合には、悪性症候群を疑い早期の治療導入を考慮する。大切なことは、リスク・マージンを広く取ることである。

悪性症候群

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

悪性症候群のほとんどは、原因医薬品の投与後、減薬後、あるいは中止後の1週間以内に発症する。

薬剤:

精神神経用薬、特に抗精神病薬によるものが圧倒的に多いが、他に抗うつ薬、気分安定薬、パーキンソン病治療薬、抗認知症薬による報告がある

悪性症候群

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 発症が認められるか、あるいは発症が強く疑われる場合には速やかに原因医薬品を中止する。症状がごく軽微な場合には、退薬症候群を考慮し、段階的な服用中止も可能である。
- (2) 患者の全身状態に合わせて循環器・呼吸機能をモニタリングしながら全身管理
- (3) 薬物療法は筋弛緩薬であるダントロレンナトリウムが第一選択薬
- (4) ドパミン作動薬である、ブロモクリプチンの併用が効果があると報告されているが適応外
- (5) 精神症状が顕著である場合には、抗不安薬の短期での併用が効果的

横紋筋融解症

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

「手足・肩・腰・全身の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力がはいらない」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」

検査:

CK 上昇とともにLDH、AST (GOT)、ALT (GPT)も上昇する。

横紋筋融解症

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

医薬品の種類によるが抗生物質などでは投与初期に集中し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬では数週あるいは数か月以降に発症することが多い。

薬剤:

HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブレート系高脂血症薬、ニューキノロン系を主体とする抗生物質、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、麻酔薬・筋弛緩剤、低カリウム血症などの電解質異常をきたす医薬品

横紋筋融解症

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 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100 mL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
- (2) 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、腎障害が不可逆的である場合もある。
- (3) 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。

間質性肺炎 (肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳(空咳)などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を考える。

検査:

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を判断する上で重要である。

間質性肺炎 (肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬(アミオダロン)、抗リウマチ薬(金製剤、メトトレキサート)、インターフェロン、漢方薬(小柴胡湯)などでは1~2週間、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬では数週間から数年で発症することが多い。

癌分子標的治療薬であるゲフィチニブでは4週間(特に2週間)以内にみられる事が多い。

薬剤:

ブレオマイシンや金製剤、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。

間質性肺炎 (肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 原因薬剤の中止
- (2) パルス療法を含めたステロイド剤投与

処方例:

- ① メチルプレドニゾン 1 g/日3 日間(点滴静注)
- ② 以後プレドニゾン 1 mg/kg 体重/日
症状が安定したら2割ずつ2~4週ごとに漸減。

血管性浮腫

(血管神経性浮腫)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

発作的な皮膚の限局的腫脹(とくに口唇や眼瞼、顔、首、舌に多い)、口腔粘膜の違和感や腫脹、咽頭や喉頭の閉塞感、息苦しさ、嘔声、構音障害、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢など。

検査:

C1 インヒビター活性、C3、C4、C1q、CH50 は、薬剤性以外の血管性浮腫の鑑別に役立つ。白血球(分画)の増多、CRP の上昇をみとめることがある。気道狭窄や閉塞の原因、およびその範囲や程度を把握するために、喉頭ファイバー、CT、MRI により確認する。

血管性浮腫

(血管神経性浮腫)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE) 阻害薬による場合、投与開始後1週間以内に発症することが多い。ただし、症例によって幅があり、最短では服用1時間後、最長では6年以上のこともある。線溶系酵素では、静脈注射開始後1時間以内に発症した例が報告されている。

薬剤:

アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、降圧薬 (ACE 阻害薬、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬)、ペニシリン、経口避妊薬 (ピル、エストロゲン)、線溶系酵素などがある。特に、降血圧薬であるACE 阻害薬による血管性浮腫では、喉頭浮腫による死亡例が報告されている。

血管性浮腫

(血管神経性浮腫)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

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。

- (1) 抗ヒスタミン薬(H1拮抗薬)の内服や静脈注射(軽症の場合)
- (2) 副腎皮質ホルモンの静脈注射(重症の場合)
- (3) C1INH補充療法

喉頭浮腫

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

呼吸困難の自覚と訴え、浅く速い呼吸
随伴症状として顔面、口唇、口内、咽頭の腫脹や搔痒感
喉頭視察による喉頭浮腫の確認。

検査:

呼吸困難感の訴えがあれば、直ちに喉頭所見を確認する。
ファイバースコープの有用性が高い。
血液像、radioimmunosorbent test (RIST)、radioallergosorbent test (RAST)により好酸球数、総IgE 値、特異的IgE 値の測定などのアレルギー検査で高値を認めることがある。反復性であればC3、C4 を測定し、C1INH 欠損症による喉頭浮腫との鑑別を行う(C3 正常、C4 低値)。

喉頭浮腫

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

通常投与開始直後から30分以内が多い。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬は投与開始1～21日以内が多い。

薬剤:

アレルギーエクス、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤

喉頭浮腫

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 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。
- (2) 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、早急な治療が必要。

- ・酸素投与:酸素マスク、6 L/分の目安
- ・静脈確保:乳酸リンゲル液
- ・ステロイド投与:リン酸エステル型ステロイド(特にアスピリン喘息が疑われる場合)
- ・血圧の低下:アドレナリン皮下投与、上昇なければノルアドレナリン1~2A 点滴追加
- ・呼吸困難、チアノーゼの増悪:まずは挿管を試みるが、喉頭浮腫が強ければ気管切開、輪状甲状靭帯の切開を行う。時間的余裕がなければ緊急の気管切開、あるいは輪状甲状靭帯切開となる。可能なら仰臥位で、呼吸困難で難しければ半座位で前頸部に局所浸潤麻酔を行う。喉頭隆起から胸骨上高まで縦切開を入れ、甲状軟骨、輪状軟骨正中を確認・露出し、輪状甲状靭帯から1 mL の4%塩酸リドカインを注入して咳を抑制して輪状甲状靭帯下縁に小切開を入れ鉗子で広げて挿管する。余裕があれば、通常気管切開として、第2、第3 気管輪切開にて気管腔に入り、気道を確保する。緊急時に電気メスが用意できれば甲状腺狭部はそのまま切開する。

高血糖

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

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

高血糖が増悪した場合は、口渇、多飲、多尿、体重減少等の症状が顕在化する。これらの症状のなかで、最も頻度が高いのは口渇である。

検査:

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

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

高血糖

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

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

薬剤:

高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、第2世代抗精神病薬、ガチフロキサシン、サイアザイド系利尿薬と β ブロッカー、フェニトイン(ジフェニルヒダントイン)、ペンタミジン、免疫抑制薬、プロテアーゼ阻害薬

高血糖

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

通常 of 糖尿病による高血糖の治療方法と何等変わる所はない。

手足症候群

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

手足の感覚の異常、発赤の有無を頻繁に確認し初期症状を見過ごさないことである。進行すると、疼痛を伴う浮腫や過角化による皮膚の肥厚、水疱、亀裂、潰瘍、落屑などが出現し休薬を余儀なくされる。

検査:

手足症候群の発生と因果関係のある臨床検査値異常は報告されていない。

手足症候群

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

投与開始当日～3週間が多い。

薬剤:

フッ化ピリミジン系薬剤、キナーゼ阻害薬

手足症候群

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

- (1) 手足症候群の治療法と予防法は確立していないため、確実な処置は原因薬剤の休薬
- (2) 保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏、ビタミンA 含有軟膏、白色ワセリンなどの外用薬を使用

消化性潰瘍

(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、
急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

胃のもたれ、不快感および上腹部痛などが主要症状
潰瘍によって出血が起こった場合は吐血や便が黒くなるなどの症状が現れる。

検査:

血液検査ではNSAIDs 潰瘍に特徴的な所見はない
血液検査では、出血が合併した場合には血算で貧血を呈し、生化学では
BUN/クレアチニン比が上昇する事がある。

消化性潰瘍

(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、
急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) では、服用初期に多く発生し、特に最初の1 週間の間が高率

副腎皮質ステロイド薬でも、投与開始から潰瘍形成までの期間は比較的短く、潰瘍を発症した症例の25%が服用開始後1 ヶ月以内、50%は3 ヶ月以内。

薬剤:

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、副腎皮質ステロイド薬、カリウム製剤

消化性潰瘍

(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、
急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

NSAIDs 投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、プロトンポンプ阻害薬による治癒率が最も高く、PG 製剤がこれに次ぎ、H2 受容体拮抗薬の効果はPG 製剤よりやや弱い。

無顆粒球症

(顆粒球減少症、好中球減少症)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

発熱は必発の初期症状であり、その他、悪寒、咽頭痛が挙げられる。

検査:

血液検査により無顆粒球症が指摘された時点で無症状であるか、あるいは感染症状が出た時点で血液検査を行ってはじめて無顆粒球症であることが発見される。

無顆粒球症

(顆粒球減少症、好中球減少症)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

免疫学的機序による(アレルギー性):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日を要する。この種類の医薬品には、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。

直接骨髄造血細胞に対する毒性による(中毒性):発症までに数週間を要する。この種類の医薬品には、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。

薬剤:

抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い医薬品以外にもH2ブロッカー、NSAIDs、抗不整脈薬、ACE阻害薬などは重要

無顆粒球症

(顆粒球減少症、好中球減少症)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

医薬品による無顆粒球症の治療で最も重要なことは①疑わしい医薬品の即時服用中止であり、それと同時に②発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。好中球は被疑薬中止後1～3週で回復するが、これには症例ごとの差がある。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の使用に関する検討では、好中球の回復が早まる、抗菌薬の使用量が減る、入院期間が短縮する、などがみられ、本薬の使用が勧められるとする報告がある。

薬剤性パーキンソニズム

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

動作が遅くなった、声が小さくなった、表情が少なくなった、歩き方がふらふらする、歩幅が狭くなった(小刻み歩行)、一歩目が出ない、手が震える、止まらず走り出すことがある等

検査:

一般的に薬剤性パーキンソニズムに特異的検査所見はない。

薬剤性パーキンソニズム

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

投与開始数日から数週間のことが多く、全患者の90%以上で20日以内に発症。

薬剤:

ブチロフェノン系、フェノチアジン系、ベンザミド誘導体といった抗精神病薬では、数日から数週間が多い。ベンザミド誘導体、カルシウム拮抗薬の場合、数週から数ヶ月と長い事が多い

薬剤性パーキンソニズム

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

治療の基本は、原因となった治療薬の中止である。多くの場合、投与中止により症状は可逆的に改善する。ほとんどが中止から2、3ヵ月で症状が消失するが、時に半年くらいかかることもある。症状の改善を待つ間には、抗コリン薬やアマンタジンを使用して、対症療法を行なうのが一般的である。

薬物性肝障害

(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

発熱やかゆみ、発疹などの皮膚症状が早期にでることがある。黄疸が初発症状のこともある。最も頻度が高いのは全身倦怠感、食思不振である。

検査:

薬物性肝障害の重篤化を予防するには、その徴候をいかに早く把握するかが重要である。早期発見のためには、投与薬物が初回投与の場合、投与後定期的に肝機能検査を実施し、肝障害の早期発見に努める。

定期的肝機能検査(服用開始後2ヶ月間は2~3週に1回)

AST(GOT)、ALT(GPT)の変動に注意し、肝障害を早期に検出。

薬物性肝障害

(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

多くの薬物性肝障害は薬物服用後60日以内に起こることが多いが、90日以降の発症もみられる。

薬剤:

抗生物質や解熱鎮痛消炎薬の報告が多いが、原因薬物は極めて多岐にわたる。

薬物性肝障害

(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)

パート3 副作用への適切な対処

対応(処置):

1) 肝細胞障害型

中等度以上肝細胞障害例(ALT 300 IU/L 以上)においては、強力ネオミノファーゲンシー(SNMC)の静注を行いALT 改善に努める。同時にウルソデオキシコール酸を経口投与する。肝細胞障害が重症化し、劇症肝炎に陥ったときの治療は、IVH、人工肝補助療法を用いる。血漿交換、血液透析を行う。

2) 胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の治療薬

総ビリルビン 10 mg/dL 以上の高度の黄疸遷延例に対しては脂溶性ビタミンの不足を補う。第一選択薬はウルソデオキシコール酸。遷延化が見られる場合、副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)を使用する。