

重大な副作用とその初期症状の見方・考え方

加藤隆児*, 井尻好雄*, 田中一彦*

はじめに

医薬品に関する企業からの情報や data は、薬理的、薬剤学的な、いわゆる学問に基づく基礎的な evidence から構築された疑う余地のない確かなものである。昨今、医薬品の開発力は著しい進歩と向上を成し遂げ、現在もお躍進し続けている。しかし、その一方で「効果(主(の)作用)の優れた物質は、副(の)作用も強い」という、イメージを払拭するには至ってはいない。例えば、抗がん薬はその代表格であり、分子標的薬剤においても主の作用である抗腫瘍効果と副の作用である骨髄抑制は分別するには至っていない。これは、*in vitro* 実験や *in vivo* 動物実験などのいわゆる基礎実験の限界といわざるをえない。手をこまねいて見ていると、人類が過去に経験してきた幾つかの大きな薬禍が繰り返されることになるのではないだろうか。例えば、1995年に5-FUとsorivudineの相互作用で、白血球減少により十数件の死亡例が発覚し、sorivudineは自主回収され市場から撤退した事件がある。もうひとつ例をあげると、1996年のphenytoinの副作用(スティーブンス・ジョンソン症候群:SJS)高松高裁での国が逆転敗訴した例である。この事故は、phenytoinの重篤副作用であるSJSの初期症状を伝えていなかった医療機関に対して、その説明義務を認めた。翌年の1997年に薬剤師法25条の2が制定され、薬剤師に調剤後払い出し時、お薬の説明義務が課せられた。お薬の説明義務は、基本情報、有効性情報と安全性情報の3つの情報についてであるが、とりわけ、安全性情報は重篤副作用の初期症状の説明が不可欠である。2008年、厚生労働省は、『警告発信型』ある

いは『事後対策型』の医療から『予測・予防型』の医療へと変貌すべく、『重篤副作用疾患別マニュアル』の作成を開始し、重大な副作用を回避、または、重篤に至るのを防ぐために、『重大な副作用の初期症状』を患者に伝えることを啓発している(図1)。本マニュアルは、重大な副作用回避のための『国民向け』、『医療従事者向け』のホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)で公開されている。

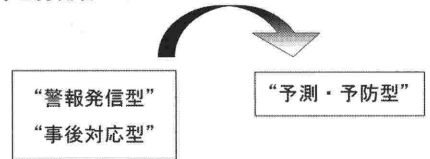
本マニュアルを利用していただき、「くすり」は今、何処で、何を!」しているのかを推察していただけると幸いである。

そこで本稿において、①緊急度と重篤度を踏まえた対応の方法、②薬物治療の考え方、③対応を必要とする『(重大な)副作用』とは?、④被疑薬投与中止の是非、の4項目に分けて、その対応について解説を加える。

緊急度と重篤度を踏まえた対応の方法

副作用は図2に示したように、発症してから重篤な状態に至るには、ある程度の時間的経過が必要である場合が大半である。したがって、重篤な状態に至る過程で通過する最初の場面が『初期症状』として捉えられ、この時点で対応するか否かを決定することになる。つまり、出現した副作用

今、厚生労働省では・・・



・・・の医療を目指している

図1 『予測・予防型の医療』の啓発

*大阪薬科大学臨床薬理学研究室

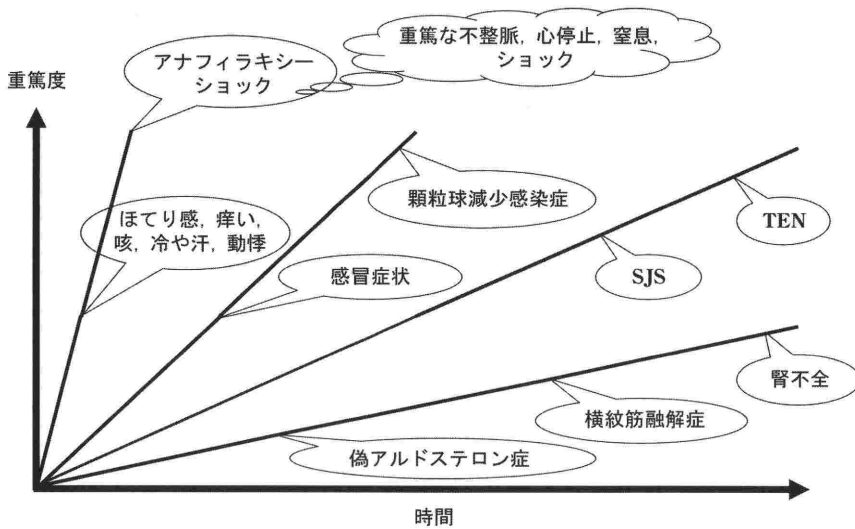


図2 副作用発現における時間的経過(緊急性)と重篤度との関係
SJS; スティーブンス・ジョンソン症候群, TEN; 中毒性表皮壊死症

表1 緊急度による分類

<p>緊急度 1; 命にかかわる緊急性があり, 時間単位で医学的処理を必要とする場合 対応: 『主治医と連絡をとり, とにかくすぐに病院に受診して下さい.』 副作用発現時には, 主治医に受診するのが原則であるが, 緊急度の観点から救急車を利用し, 最寄りの救急病院を受診すべき場合がある. 対象となる副作用: アナフィラキシーショック, 喘息</p>
<p>緊急度 2; 緊急性があり, 医学的処置を必要とする場合 対応: 『すぐに主治医に受診して下さい.』 対象となる副作用: 白血球減少症, 血小板減少症</p>
<p>緊急度 3; 急いで主治医の指示を仰ぐ必要がある場合 対応: 『すぐに主治医に連絡して下さい.』 対象となる副作用: スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN), 光線過敏症</p>
<p>緊急度 4; 主治医の指示を仰ぐ必要がある場合 対応: 『すぐに主治医に相談して下さい.』 対象となる副作用: 横紋筋融解症, 偽アルドステロン症</p>

に『緊急性がある』または『重篤度が高い』などの因子がある場合, 即座に対応が必要となる. 副作用の緊急度と重篤度に合わせて, 患者の対応を4段階で表現すると, 表1のようになる¹⁾. 図2に示した夫々において右上がりの直線の傾斜が大きいほど緊急性を要するということになる. そして, 縦軸の作用強度は, この場合, 重篤度を示すことになる. 図2で説明すると, 緊急度1; アナフィラキシーショック, 緊急度2; 顆粒球減少症, 緊急度3; スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN), 緊急度4; 横紋筋融解

症, のように分類することができる. さらに, これらの副作用の重症度に関して言及すると, 『横紋筋融解症』以外の副作用タームには, 全て『死』に連動する『重篤度』があるのに対して, 『横紋筋融解症』は『腎不全』という重大な副作用の前駆(初期)症状であるため, 『重篤度』は低いことになる. つまり, 『横紋筋融解症』が重篤な状態ではなく, 『腎不全』に移行することが重篤な状態である. いずれにしても, 重篤副作用の初期症状に対する対応を忘れてはならない(表1). 緊急度1のアナフィラキシーショック(即時型)

『副作用』に対する考え方

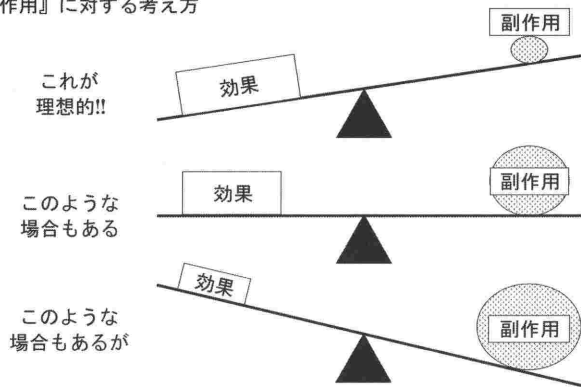


図3 薬物治療における主作用と副作用の関係

は、症状が重篤へと進行する速度が急激であり、緊急度が非常に高い(抗原暴露後5分から症状が始めることがある)。このため、初期症状である『くしゃみ』、『鼻水』から『気管支いれん』→『喘息』→『窒息』の順に、この過程を30分以内で完結させる速度をもっている可能性がある。従って、『アナフィラキシーショック』という副作用に対しては、『対応』というよりもむしろ『予防』となる。すなわち、緊急度1のアナフィラキシーショック(即時型)は、聞き取り調査(問診)が一番の対応と言われている。一方、同様にアレルギー反応が作用機序とされるSJS、TENや光線過敏症などは、『アナフィラキシーショック(即時型)』とは異なり『遅延型アレルギー反応』と考えられている。特に、SJSはTENの前駆状態であるとも考えられている²⁾。したがって、TENを重大な副作用のエンドポイントと見た場合、『38℃以上の高熱』、『目の充血』、『くちびるのただれ』、『のどの痛み』などを初期症状として、『皮膚の広い範囲が赤くなる』→『体表面の10%を越える皮膚の水疱』→『その表皮剥離』、『びらん』→『表皮の融解壊死』というように症状が連続的に重篤化する。SJS、TENの発症機序は、細胞障害性T-cellの表皮への浸潤、表皮でのT-cellによるサイトカインのオーバーリリース(TNF-αの細胞障害)と考えられていることから、IV型の遅延型アレルギー反応とみることができる。この反応はツベルクリン反応と同様であり、抗原暴露24~48時間後からゆっくりと炎症反応が惹起される。SJSやTEN(加えて光線過敏症も)、発症は数日後から1ヵ月以上経ってからという場合もあ

り、緊急度は3ということになる。

薬物治療の考え方から

薬物治療は、図3に示したように主作用(効果)と副作用のバランスをとりながら行われている。通常では、主作用(効果) > 副作用が理想であるが、降圧剤や抗癌剤などは、主作用(効果) < 副作用の場合が往々にして起こる。降圧剤の場合、血管拡張作用が強く出すぎた場合、『めまい』・『ふらつき』などが起こるが、もう少し早い段階で起こり得る『顔面紅潮』や『反射性頻脈』などを『初期症状』として捉えることができる(効果 ≤ 副作用)。つまり、主作用(効果)が強く出過ぎた時、その延長線上に副作用(主作用 ≤ 副作用)が存在する場合、初期の状態の時に対応(初期症状の説明とその対応策の説明)が必要となる。例として、ニフェジピンは主作用である血管拡張作用が強く出過ぎた場合、一過性脳虚血発作や過度の血圧低下によるショック症状に至る場合がある。ニフェジピンの過度の主作用(血管拡張作用)に対する対応として、ニフェジピンカプセル舌下が禁止の措置(対応)がとられたのは、その象徴である。また、抗癌薬は副作用を覚悟の上で投与しなければならない薬剤群であり、降圧薬の比ではない。

対応が必要となる(重大な)副作用とは？

抗癌剤やその他の医薬品において副作用に対する対応が必要となるものを列記した。①過敏症、②血液毒性(骨髄抑制)、③消化器障害、④腎毒性、⑤肝障害、⑥神経障害、⑦関節痛・筋肉痛、⑧聴器障害、⑨肺障害、⑩心・血管系障害、⑪性機能

障害, ⑫皮膚障害, ⑬脱毛, 以上の副作用が, 留意すべき, あるいは対応すべき副作用と思われる。以下に, 緊急度(対応法), 初期症状について解説した。なお, 対処法は表1に示した通りである。

A. 過敏症: 緊急度 1

原因: I型アレルギー反応(即時型)。

好発時期: 投与開始後数秒から数分。

好発薬剤: 80%以上の化学療法剤で副作用に記載(シスプラチン, 抗生物質, 造影剤, NSAIDs)。

初期症状: ほてり感, 灼熱感, ヒリヒリ感, 痒い, 咳, 呼吸困難, 冷や汗, 心臓がドキドキするなど。

対策: 問診が最重要(ブリックテストなど)。

B. 血液毒性(骨髄抑制): 緊急度 2

白血球: 寿命 5~7日, 血小板: 寿命 7~10日, 赤血球: 寿命は数週から数ヵ月。

好発時期: 5~10日(白血球), 7~10日(血小板は白血球より遅れる), 数週から数ヵ月(赤血球)。

初期症状: 感冒症状(発熱, 悪寒, 下痢, 腹痛), 口内炎, 喉が痛む, 出血しやすい, 息切れ。

白血球が $1,000/\mu\text{L}$ 以下になると細菌感染が起りやすくなり, さらに減って $500/\mu\text{L}$ 以下になると, 激しい悪寒, 発熱(39°C を越える)。

対策:

①血液検査を実施(G-CSFで対応)。

②細菌は主に消化管(口, 大腸, 肛門など)から血管の中に入る。

a. マスクの着用, b. うがい, c. 手洗い, d. 生ものを控える, e. 排便の度にウォシュレットを使用(肛門近傍から菌が入ると菌血症・敗血症を起しやすいため, お尻を紙で拭くよりは, 水洗のほうがよい)。

C. 薬剤性 TTP(血栓性血小板減少性紫斑病):

緊急度 3

Thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP)は, 全身の細小血管の内皮に何らかの障害が生じた場合, 血管の粗面化が起り, ここに血小板が凝集することにより, 血小板が消費されてしまい出血傾向となる。また, 細小血管に生じたフィブリンに赤血球が衝突し機械的な破壊が起り, 溶血性貧血が起る。原因は不明であるが, TTPは血管壁の障害により血小板が消費されるのに対して, DICは血液中の凝固因子が消費されることから,

TTPはDICの亜型であるともいわれる。ただし, DICは全身性に発現し, TTPは脳の細小血管に発現することが多い(脳梗塞)。したがって, TTPの症状は精神神経症状(ボーとする, 痙攣を起こす, 意識がなくなるなど), 腎症状, 発熱などである。特に, 精神神経症状は脳血管閉塞に基づくものであり, これが致命傷となるとも考えられる。つまり, 脳以外の諸臓器で細小血管閉塞が発現しても致死的な状態にはなりにくいが, 脳血管においては致死的な状況となる場合があり, 極めて急速に進行することがある。この場合, 2週間に1度程度の血液検査では意味をなさないことがある。したがって, TTPはITPと臨床的意味合いが全く異なる疾患であると認識しなければならない。ところで, ticlopidineの緊急安全性情報などの報告において, TTPの症状に, 血栓というものが明確に記載されていないが, 脳血管のmicroangiopathyであるためCTなどによる確認が困難であることに起因している。例えば, 脳血管障害のためにticlopidineが投与されている場合に, TTPが発症したとしても, 血小板減少が確認されなければ脳血管障害と誤認されてしまう危険性があると考えられる。

TiclopidineによるTTPの原因についても因果関係についても不明であるが, 状況証拠から類推するとアレルギー反応と考える方が考えやすい。したがって, 投与開始後2ヵ月間の注意が必要との見解が発せられたのだろう。しかし, その後の安全性の保証は確立されておらず, 引き続き注意が必要であることは言うまでもない。特に, 感冒や何らかの体調の変化が生じた場合, アレルギー反応が急激に動くことを念頭に入れておく必要がある。脳梗塞のお薬が脳梗塞を起こすこと可能性があることを忘れずに!!。

好発薬剤: チクロピジン, クロピドグレル。

被疑薬投与中止の是非

薬物による副作用が確認された場合, 被疑薬を検索し, 中止するのが通例である。しかし, ステロイド剤のように, 減量や中止をしてはならない薬剤が存在する。ステロイド剤の副作用は, 易感染性, 消化性潰瘍, 骨粗しょう症, 糖尿病, 精神障害, 続発性下垂体副腎皮質機能不全等の重症副

作用や、高血圧症、脂質代謝異常(ムーンフェイス、野牛肩など)、多毛、皮膚萎縮等の軽症副作用に分類される。ステロイド剤により発症する様々な副作用に対する対応は、重篤度や投与期間から異なる。ステロイド剤による副作用が発現した場合、その対応は、特に慎重になるべきである。危険度の少ない原疾患であり、なおかつステロイド剤の投与期間が短い場合であれば、ステロイド剤の中止が可能である。しかし、それ以外の場合(ステロイドが危険度の少ない疾患に使われることはほぼない)、起こった事象とステロイド剤の因果関係、投薬続行による副作用の悪化(重篤度)の危険性(緊急性)、投薬中止による原疾患の増悪の危険性を十分評価し、どう対応するのかを決定する必要がある。さらに、続発性下垂体副腎皮質機能不全が発症している場合、ステロイド剤を断薬することは、副腎クリーゼを誘発し、すなわち『死』を意味することになる。全身性エリテマトーデス(SLE)を

例にとる。SLE患者にステロイド剤を投与している場合、いかなるステロイド剤の副作用(脳梗塞)が出現したとしてもステロイド剤を中止することはできない。中止をすればSLEが再燃して死亡する恐れがあるからである。さらに、本患者が続発性下垂体副腎皮質機能不全であったならば、副腎クリーゼまで発症することになる。上記は、実際に症例報告として論文に掲載されている。

最後に

副作用が疑われる患者への対応としては、重大な副作用の初期症状を的確に捉え、表1に示した緊急度、重篤度を踏まえた処置を行うと、予測・予防型の医療を実践することができる。また、対応すべき副作用は“対応が必要となる(重大な)副作用とは?”で示したが、以下(表2, 3)に再度まとめたので、参考にさせていただきたい。

表2 お薬の副作用 Check Point

<ul style="list-style-type: none"> ・血流の盛んなところ(肝臓, 腎臓) ・細胞の増殖の盛んなところ(骨髄<血液を造る細胞>, 毛髪, 爪) ・粘膜など弱いところ(口内, 消化管) ・再生能力の低いところ(神経細胞, 心臓, 肺)
--

表3 『重大な副作用』の分類

(厚生労働省ホームページより)

皮膚	<ul style="list-style-type: none"> ・ステイブンス・ジョンソン症候群 ・中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症) ・薬剤性過敏症症候群・急性汎発性発疹性膿疱症 ・薬剤による接触皮膚炎
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物性肝障害
腎臓	<ul style="list-style-type: none"> ・急性腎不全・間質性腎炎・ネフローゼ症候群
血液	<ul style="list-style-type: none"> ・再生不良性貧血(汎血球減少症)・薬剤性貧血 ・出血傾向・無顆粒球症(顆粒球減少症, 好中球減少症) ・血小板減少症・血栓症(血栓塞栓症, 塞栓症, 梗塞) ・播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害, 消費性凝固障害) ・血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)
呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺炎・非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作 ・急性肺損傷, 急性呼吸窮迫症候群(急性呼吸促進症候群) ・肺水腫・急性好酸球性肺炎・肺胞出血 ・胸膜炎, 胸水貯留
消化器	<ul style="list-style-type: none"> ・麻痺性イレウス・消化性潰瘍・偽膜性大腸炎 ・急性膵炎(薬剤性膵炎)・重度の下痢
心臓・循環器	<ul style="list-style-type: none"> ・心室頻拍・うっ血性心不全

神経・筋骨格系	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤性パーキンソニズム・白質脳症・横紋筋融解症 ・末梢神経障害・ギラン・バレー症候群・ジスキネジア ・痙攣・てんかん・運動失調・頭痛
精神	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性症候群・薬剤惹起性うつ病・アカシジア ・セロトニン症候群・新生児薬物離脱症候群
代謝・内分泌	<ul style="list-style-type: none"> ・偽アルドステロン症・甲状腺中毒症・甲状腺機能低下症 ・高血糖
過敏症	<ul style="list-style-type: none"> ・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
口腔	<ul style="list-style-type: none"> ・ビスホスホネート薬剤による顎骨壊死・薬物性口内炎・抗がん剤による口内炎
骨	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症
泌尿器	<ul style="list-style-type: none"> ・尿閉・排尿困難
感覚器(眼)	<ul style="list-style-type: none"> ・網膜・視路障害・緑内障
感覚器(耳)	<ul style="list-style-type: none"> ・難聴(アミノグリコシド系抗菌薬, 白金製剤, サリチル酸剤, ループ利尿剤による)
癌	<ul style="list-style-type: none"> ・手足症候群

文 献

- 1) 『重大な副作用回避のための服薬指導情報集』(日本病院薬剤師会編, じほう)
- 2) 厚生労働省ホームページ『重篤副作用疾患別対応マニュアル』