

菅野彊先生研修会②

6 月 14 日(日曜)、富山で、どんぐり工場の菅野彊先生による第二回目の研修会がありました。今回は「副作用の機序別分類」というテーマで、講演と演習問題のスマールグループディスカッション(SGD)が実施されました。

本ニュースでは講演内容や菅野先生に個人的に質問した内容を交えながらの感想をしたためます。

1) 進化する副作用の機序別分類

私が十数年前「添付文書 10 の鉄則」という小冊子を読んだ際には、副作用の機序別分類は単純に三種類に区別されていましたが、現在はさらに細分化されており、先生達のグループの苦勞の跡が見えます。恐らく色々な助言や批判などがあり修正されていったものと推察されます。

十数年前・・・ ①薬理作用の過剰発現、②薬物毒性、③薬物過敏症

現在・・・

- ①薬理作用 (i.期待される薬理作用の過剰発現、ii.副次的な薬理作用、iii.退薬症状)
- ②薬物毒性
- ③薬物過敏症 (i.特異体質、ii.アレルギー)
- ④機序不明

2) 重大な副作用のとりえ方

肝機能障害の副作用分類を例にすると、以下のようになります。

①添付文書の「重大な副作用」に「肝機能障害」があり、その症状が発現した場合には中止との記載がある薬物では、死に至る可能性もある「薬物アレルギー」の副作用を、まず疑う。

②添付文書の「重大な副作用」に肝機能障害の記載がなく「その他の副作用」の「肝臓」の項目で検査値異常の記載があり、特に中止の指示がない場合は、ゆっくりと時間をかけて肝機能が障害される薬物毒性を疑う。

機序別分類の利点は、薬剤師が現場で直ぐに手にできる添付文書を読み解き、患者さんにより良いアドバイスが直ぐにできる点にあると言って良いでしょう。

一方で、限られた添付文書の表現の中で、その副作用を大胆に三つの機序に分類しても、本当に大丈夫だろうか？という不安も付きまといます。菅野先生も機序別分類法は公的には認められたものではないとの見解を持っておられました。

製薬会社が副作用を機序別分類で添付文書に記載してくれるならば現場の薬剤師にとっては良い情報源になります。しかし、それは部分的には可能であっても今後とも困難な話だろうと私は思います。何故なら、副作用とその原因の因果関係を 1 つ 1 つ証明する必要があるからです。もし、推測でこの副作用は薬物毒性、こちらは薬物過敏症と公的文書である添付文書に記載した場合、臨床の場でそれを基にした医療行為をして結果的に患者に被害を与えたとしたら、製薬会社に責任問題が発生しかねないからです。公的には、どうしてもエビデンスが必要になってきます。その点、現在のように臓器別、頻度別に記載しておけば、とにかく情報としては提供していることになるので製薬会社の責務は果たせる訳です。

しかし、現場では何とか推測してでも妥当な判断をする必要が出てくるのが常です。その際に機序別分類法は有効に利用できるアイテムになるはずですが、推測するアイテムである以上、推測が外れる

危険性も含んでいるわけで、その場合はどう対応していくかも考える。それを心得て機序別分類法で副作用をとらえて行けば良いのではないのでしょうか？

機序別分類法は、今、流行り(?)の症候学と何やら手法が似ているような気がします。症候学が治療に目を向けて病態を推測していくのに対して、機序別分類法は副作用の本体を推測していく、つまり安全面での薬の番人である薬剤師が一番持っておきたい手法ではないかと思えます。

3) 肝機能障害をさらに詳しく見てみると

先ほどの肝機能障害の副作用を機序別分類する手法を私なりに検証してみたいと思います。

命題は「**重大な副作用の肝機能障害は薬物アレルギーによる**」は正しいのか？それを検討するためには副作用の機序が分かっている薬物を知り添付文書と比較する必要があります。そこで、厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」平成20年を利用してみます。

「医療関係者の皆様へ」のページの冒頭に『薬物性肝障害は「**中毒性**」と「**特異体質性**」に分類され、・・・前者は・・・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』との記載があります。これはまさに機序別分類であり、最近、公的な文書でもよく見かけるようになりました。菅野先生の分類と用語が若干異なっているので、混乱を避けるため次のように統一しておきます。

- 中毒性** → **薬物毒性**
- 特異体質性** → **薬物過敏症**
- アレルギー性特異体質** → **アレルギー**
- 代謝性特異体質** → **特異体質** (代謝酵素の違いなどを反映)

○さらに関連しそうな内容を抜粋しておきます。

- ・薬物性肝障害はアレルギーによることが多い(重篤副作用疾患別マニュアル11p。以下同様)。
- ・アレルギーによる肝障害の初期症状としては、発熱(38~39℃)、発疹等のアレルギー症状が早期に現れ、次第に強くなる全身倦怠感と嘔気・嘔吐等の消化器症状が出現する(12p)。さらにアレルギーの場合は肝内胆汁うっ滞を起こしやすいため、黄疸や皮膚掻痒感を認めることがある(14p)。
- ・アレルギーによる肝障害では、薬物またはその反応性中間代謝物がハプテンとなり、肝細胞の種々の構成成分と結合して抗原性を獲得してアレルギー反応が起きる。**非常に多くの薬物がこの範囲に入り、多くは薬物服用後1~8週間で発症する(29p)。**
- ・特異体質の場合は代謝酵素低下(Poor Metabolizer)により、通常量でも作用が発現しやすいため薬理作用や薬物毒性による副作用がおこりやすい(筆者追加)。

○重篤副作用疾患別対応マニュアルでは作用機序がある程度分かっている薬物がざっと26種類紹介されていましたので、それらを**機序別**に分けて、各々の添付文書上で**重大な副作用**として**肝機能障害**が掲載されている数と照合すると下記のようになります(ペニシリン系など系統表記はまとめて1種類とした。詳細は4pに掲載)。

機序	種数	機序細分	添付文書上の重大な副作用
アレルギー	17種	アレルギーのみ 11種	11種(*)
		アレルギー&特異体質 5種	5種
		アレルギー&その他 1種	1種
特異体質のみ	2種		2種
薬物毒性	7種	薬物毒性のみ 6種	5種(1種はその他の副作用)
		薬物毒性+副次薬理作用 1種	1種

(*) 他の重大な副作用に過敏症症候群の1症状として肝障害のある薬物3種を含む。

これらから言えることは

- ①**アレルギー性**の肝障害は、添付文書上、**すべて重大な副作用**として記載されている。

②過敏症症候群を伴う肝障害は、すべてアレルギー性肝障害を持っている。

③特異体質の肝障害も全て重大な副作用として記載されている。

④薬物毒性の肝障害は、添付文書上、1種を除いて重大な副作用として記載されている。

したがって、重大な副作用に肝機能障害が掲載されているからと言って、全てが薬物アレルギーによるものとは断定できないこととなります。但し、その例外は少なさそうです。

さらに添付文書を見てもと肝機能障害が発生した際の添付文書上の処置の表現の違いが認められます。「投与を中止し、適切な処置をする」という中止しか選択の余地のない記載と、「投与を中止するなど、適切な処置をする」という言外に減量も意識においたような記載があります。

その記載の違いに本当に意味があるかどうかは定かではありませんが、例えばリウマトレックス®では重篤な肝障害(薬物毒性)は「投与を中止するなど」、間質性肺炎(アレルギー性)では「投与を中止する」となっており、同じ薬剤内でも処置の表現の違いがみられ、案外と表現の違いに意味がありそうです。そこで、表現の違いで分類してみると次のようになります。

機序	処置	種数
アレルギー性	投与を中止し、適切な処置	14種（1種は直ちに中止）
	投与を中止するなど、適切な処置	3種
特異体質のみ	投与を中止し、適切な処置	2種（1種は直ちに中止、再投与禁止）
	投与を中止するなど、適切な処置	0種
薬物毒性	投与を中止し、適切な処置	3種
	投与を中止するなど、適切な処置	4種

これらから言えることは

- ①アレルギー性の場合には投与を中止する場合がほとんどである（本来、全て中止すべき）。
- ②特異体質の場合にはすべて中止。
- ③薬物毒性の場合には中止しない場合もあるようだ。

平成20年の記事でしたが、肝機能障害の機序が分かっている薬物と添付文書を見比べてみた結果からいえる結論は、添付文書に「重大な副作用に肝機能障害」が掲載されている時、

- ①アレルギー性である可能性が非常に高い（頻度が高い）。
- ②処置で「中止する」という表現があれば、アレルギー性である場合が多い。
- ③(薬剤性)過敏症症候群という副作用を伴う場合はアレルギー性肝障害と考えてよい。

☛従って、重大な副作用で肝機能障害等の記載があれば、まずアレルギー性を疑ってみる。

という訳で、菅野先生の機序別分類と矛盾しない結果が出てホッとしていますが、おそらく菅野先生のグループもこの辺りを精査されて結論を導きだして来られたのでしょう。

4) 薬物毒性の肝機能障害について

最後に薬物毒性による肝障害についてですが、薬の添付文書を見てもと腎排泄型薬剤であっても、意外と重大な副作用に肝障害の記載のあるものが多いという実感があります。それが毒性によるか過敏症によるかはブラックボックスの中ですが、それを推測する手段は前述の通りです。

ここでは重大な副作用に肝機能障害がなく、**その他の副作用のみに肝機能検査値異常**が掲載されている例について考えます。ざっくりと調べると右表の薬物がヒットしてきました。

次第に調べるのも面倒になってきたのでご

薬剤名®	処置について
アゼプチン	記載無し
アルダクトンA	記載無し
アルボ	記載無し
ガストロゼピン	症状に応じて
カプトプリル	中止など
ポラキス	記載無し

く少数しか示しませんが、「**その他の副作用**」にのみ**肝機能検査値等に異常が現れる薬物**では、それに対する**処置方法の記載のない場合が多く**、その多くは経過観察でも対応できるものと考えられます。

菅野先生の研修会でも言及されていましたが、**多少の肝機能異常値は時間経過と共に正常に戻る場合もある**ということです。

これは薬物毒性による肝障害の程度が少なければ、もともと**肝臓自体に備わっている肝細胞の修復・再生機能が働くため**、肝機能検査値も正常に戻るのだと考えられます。

～終わり～

【参考資料：重篤副作用対応マニュアル「薬物性肝障害」平成20年 厚生労働省から抜粋】
 (今回の集計に利用した26種類の薬剤で、薬効順の並びになっている)

一般名	機序	添付文書表記
アスピリン	薬物毒性	重大な副作用；バ ^イ アスピリン「中止する など 適切な処置」
アセトアミノフェン	薬物毒性	重大な副作用；カ ^ナ ナル「投与中止し、適切な処置」
ジクロフェナクNa	アレルギー&特異体質	重大な副作用；ボ ^ル メン「投与中止し、適切な処置」
ロキソプロフェンNa	アレルギー	重大な副作用；ロ ^キ ソ ^ン 「投与中止する など 適切な処置」
カルバマゼピリン	アレルギー	重大な副作用；テ ^グ レ ^ー ル、 過敏症症候群 もあり「投与中止し適切な処置」
バルプロ酸Na	薬物毒性&副次薬理作用	重大な副作用；デ ^パ ケン「投与中止し、適切な処置」
フェニトイン	アレルギー	重大な副作用；アレ ^ビ ア ^チ ン「投与中止する など 、適切な処置」
アプロリンジン	アレルギー&その他	重大な副作用；ア ^ス ペ ^リ ン「投与中止し、適切な処置」
アミオダロン	薬物毒性	重大な副作用；アン ^カ ン「投与中止する など 、適切な処置」
メチルトパ	アレルギー	重大な副作用；アル ^ド メ ^ト 「直ちに投与中止し、適切な処置」
ラベタロール	特異体質	重大な副作用；ト ^ラ ン ^デ ー ^ト 「直ちに投与中止し、適切な処置、再投与禁」
シメジソン	アレルギー&特異体質	重大な副作用；カ ^メ メ ^ト 「投与中止すること」
ランソプラゾール	アレルギー	重大な副作用；タ ^ク ロ ^ン 「投与中止し、適切な処置」
シクロスタミド	薬物毒性	重大な副作用；エン ^ド キ ^チ ン「投与中止する など 、適切な処置」
テガフルメタシル	アレルギー&特異体質	重大な副作用；U ^F T「投与中止する」
メトトレキサート	薬物毒性	重大な副作用；リ ^ウ マ ^レ ク ^ス 「投与中止する など 、適切な処置」
6メルカプトプリン	薬物毒性	その他の副作用 で肝障害；ロ ^イ グ ^リ ン「投与中止する」
テルビナフィン	アレルギー&特異体質	重大な副作用；ラ ^ミ シ ^{ール} 「投与中止し、適切な処置」
イトラコナゾール	アレルギー（短期発症時） 特異体質（長期発症時）	重大な副作用；イ ^ト リ ^ゾ ール「投与中止する など 、適切な処置」 特異体質の長期発症は薬物毒性的に発症か？
リファンピシリン	アレルギー	重大な副作用；リ ^フ ア ^ジ ン「投与中止し、適切な処置」
セフェム系	アレルギー	重大な副作用；フロ ^モ キ ^ス 「投与中止し、適切な処置」
ペニシリン系	アレルギー	重大な副作用；サ ^リ シ ^ン 「投与中止し、適切な処置」
マクロライド系	アレルギー	重大な副作用；クラ ^リ シ ^{ット} 「投与中止し、適切な処置」
テトラサイクリン系	アレルギー	重大な副作用；ミ ^シ サイ ^{クリ} ン、 自己免疫性肝炎、薬剤性過敏症症候群あり。重篤な肝障害1週間以内での発現あり 「投与中止し、適切な処置」
アカルボース	特異体質	重大な副作用；グ ^ル コ ^バ イ「中止し、適切な処置」
プロピルチオウラシル	アレルギー	重大な副作用；プロ ^パ ジ ^{ール} 、 薬剤性過敏症症候群あり 。「中止し、適切な処置」