

## 副作用の機序別分類(テトラサイクリン)

前号で紹介した**慢性疲労症候群**の患者さんはいろいろな薬に副作用がありました。慢性疲労症候群は感染症(たとえばマイコプラズマ肺炎)をきっかけに発症するという報告もあり、今回の患者さんも何種類かの抗生物質が過去に投与されています。テトラサイクリン系も利用されており、現在ビブラマイシン®(ドキシサイクリン)が投与されています。テトラサイクリン系の中でも副作用歴があり、それは投与順に以下のようになっていました。なお副作用の機序別分類は暫定的なものになります。

投与順	薬剤名(一般名)	副作用(推定機序分類)	転帰
1回目	ミノマイシン(ミノサイクリン)	3日間続く強いめまい(毒)	中止し2へ
2回目	アクロマイシン(テトラサイクリン)	顔発疹(敏)。めまい・呂律回らず(毒)	中止し3へ
3回目	ビブラマイシン(ドキシサイクリン)	軽い下痢「ミヤBM併用で軽快」(薬)	継続中

今回はこれらの副作用を講演会や書籍などで学んだ**菅野彊先生の副作用の機序別分類**で考察してみようという試みです。(毒);薬物毒性型、(敏);薬物過敏型、(薬);薬理作用型

### 1)副作用の機序別分類の復習

菅野先生の資料から分類は次のようになります。

#### 1. 薬理作用型;本来の薬理作用に基づくものなので頻度が高く、次の3種類があります。

- ①**適応症の薬理作用**が強く現れたもの
- ②適応症とは無関係の**副次的な薬理作用**が強く現れたもの
- ③薬を中止した時に現れる**離脱症状**(退薬症状ともいわれる)

#### 2. 薬物毒性型;薬と臓器が直接接触して生じる通過傷害なので長期間投与や大量投与でやすい。

**直接的に傷害**する物理的傷害や化学反応(薬物代謝時等)による傷害が考えられます。

#### 3. 薬物過敏型;微量な薬で起こる症状になるので次の2タイプがあります。

- ①アレルギー型:薬に対するI g E抗体やI g G抗体や感作Tリンパ球が発生する**免疫学的機序**によるもので**微量**でも起こりえ特有のアレルギー反応が起こる。
- ②特異体質型:代謝酵素の**遺伝学的な不足**(PM)や作用部位の**感受性亢進**などにより**少量**でも薬理作用型副作用が強く出てくるもの。薬理作用型との**複合的な位置付け**。

#### 4. 不明;現段階では上記のいずれにも分類できないもの

### 2)今回のテトラサイクリンの副作用を機序別分類してみる。

#### ①ミノサイクリン(ミノマイシン®)

- ・**3日間続く強いめまい**:**中枢へ移行**してめまいを引き起こすような**通過傷害**を引き起こしたと考えられたので**薬物毒性型**としました。薬理作用や薬物過敏では説明がつかないことも要因です。

#### ②テトラサイクリン(アクロマイシン®)

- ・**顔発疹**:発疹などは**アレルギー**と一般には考えられますから、**薬物過敏型のアレルギー型**と判断できます。ミノサイクリンでは発現していないのでミノサイクリンが抗原(ハプテン)となってテトラサイクリン骨格に対する抗体が産生し**交差アレルギー**が発生したと考えられます。

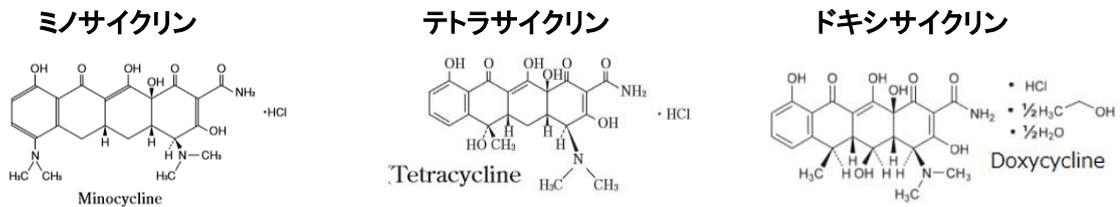
・めまい&呂律回らず：ミノサイクリンと同様に脳内移行して**中枢へ悪影響**を与えた**薬物毒性型**と考えました。

### ③ドキシサイクリン(ビブラマイシ®)

・軽い下痢：本剤の**抗菌作用**が腸内細菌叢を攪乱して下痢を引き起こしたと考えられますので、**薬理作用型**と判断できます。

## 3)では、上記判断で本当によいのでしょうか？

2番目のテトラサイクリンは1番目のミノサイクリン投与中に生じたテトラサイクリン構造に対する抗体によってアレルギー反応性の発疹が出た可能性がありました(今回の3薬剤間で高度の交差性を認めた報告が紹介されています\*)。しかし構造がほぼ同じテトラサイクリン骨格(下図参照)を持っている3番目のドキシサイクリンでは何故アレルギー性の副作用が起きていないのでしょうか？アレルギー性であれば**微量**でも起こりうるというのにです。



テトラサイクリンで起きた顔の発疹がアレルギー性と考えたことに間違いがあったのでしょうか？つまりミノサイクリン投与時にテトラサイクリン骨格への抗体ができていなかったのでしょうか？

発疹や蕁麻疹などの原因は主に**肥満細胞**から放出される**ヒスタミン**によるとされています。I g E抗体が関与する肥満細胞からのヒスタミン放出という**免疫学的な機序**は有名ですが、一方で肥満細胞への**直接的・物理的な刺激**によるヒスタミンの放出も知られています。免疫的機序を介さないものでも有名なものに**寒冷じんましん**があります。つまり免疫的機序でなくとも肥満細胞からヒスタミンが放出される事実があるということです。

## 4)結局のところ

詳細は分かりませんが、機序別分類からの推論でしかないのですが・・・**ミノマイシ**の脳内移行で強いめまいが生じたものの、投与期間中には**免疫学的な感作は起こらなかった**。次にアクロマイシンを投与したところ顔の肥満細胞に直接的な傷害を引き起こしてヒスタミンが放出されて発疹を起こした。通常量で肥満細胞に傷害を与えたという意味から、この患者の肥満細胞にとってアクロマイシンを受け入れるには構造的にあまりに脆弱すぎた可能性があるのかもしれませんが。逆に他の2薬で物理的障害の顔発疹が起きなかったのは薬物動態の相違が関連しているのかもしれませんが。アクロマイシンは1日4回投与製剤なので、Cmaxが1日4回も肥満細胞にスパイクのように突き刺さるのですから・・・。

副作用の機序別分類は、いつ頃その副作用が起こりうるのかとか、その副作用が起きた時にはどのような対応をするのが良いのかを教えてくれる便利な分類法と思われそうですが、実際に起こる副作用を特定するのが難しい場合も多いと考えられます。今回のアクロマイシンの例は**薬物過敏型**と考えられるのですが、小分類では**特異体質型**で肥満細胞の患者特有の脆弱性を原因として、通常量(本患者は低体重で過量だった可能性もあり)でも**薬物中毒型**が強くてたと推測しました。

それにしてもアクロマイシんで**即中止扱いのアレルギー性を疑う副作用**が出たにも関わらず、交差アレルギーのある同骨格薬剤の投与は普通は躊躇すると思われるのですが、ビブラマイシンをあえて投与された処方判断はいかなるものだったのかが気になるころではあります。(終わり)

\*) 宇野勝次著：薬剤過敏症、139 p、南山堂 (2016年)