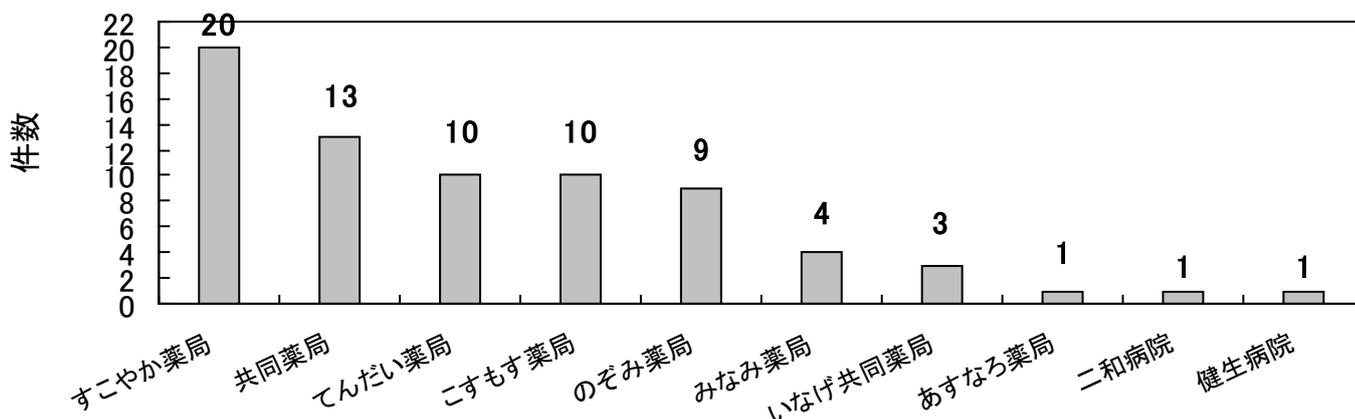


2013 年 10 月～2014 年 3 月の間に DI 委員会で報告された副作用について報告します。

【2013 年下期 集約状況】

10 施設より 72 件の報告がありました。



【添付文書に記載のなかった症例】

起因薬剤	症状	他症例	備考
ネオファージェン C 配合錠	吐き気	有	メーカーへの胃腸障害の報告は 465 例中 2 例（1 例は嘔吐、1 例は胃部不快感）あったが、症例数が少ないため添付文書記載はしていないとのことだった。
アリセプト D 錠 3 mg, 5 mg	発赤	有	メーカーへの報告は 6 例あり。
セイブル錠 50 mg	排尿困難	有	メーカーへの報告は、市販後調査で尿閉 2 例、尿減少 1 例、排尿困難 1 例あり。

【副作用の重症度が高かった症例】

グレード 3 の症例はありませんでした。

グレード 2 の症例は 6 件ありました。

起因薬剤	症状	経過
メトグルコ錠 250 mg	蕁麻疹	初回服用 2 時間後に体に蕁麻疹が出現。中止 2 日後に改善。
ジャヌビア錠 50 mg	湿疹	服用開始後すぐに体に湿疹が現れ 5 日後には全身に広がった。中止 2 週間後に改善。
プロパジール錠 50 mg	全身発疹	服用開始 9 日後に痒みを伴う全身発疹が出現。服用中止し、ゼスラン処方にて 5 日後に改善。
ロセフィン静注用 0.5g	アナフィラキシー様症状	静注開始 10 分後に目・顔・手掌の痒み、顔面の紅潮、唇のしびれ、呼吸苦が出現。クロダミン注、サクシゾン注を投与して軽快。

ゼチーア錠 10 mg	発疹	もともと慢性湿疹があったが、服用開始1か月後に湿疹が足まで広がった。皮膚科でゼチーアの副作用を指摘され服用中止し、抗ヒスタミン剤とステロイド内服、ステロイド外用剤で治療。中止後6週間で8割程度改善。
セレネース錠 0.75 mg	パーキンソン症候群	40代女性。服用開始1年1か月後、呂律が回らない、動作がゆっくりになった、食べ物をこぼす、飲みこみが悪いなどの症状があり副作用を疑ってセレネース中止。中止1か月後に症状改善。

【副作用報告が多かった薬剤】

商品名	成分名	件数	症状
リリカ	プレガバリン	3件	めまい、霧視、浮動性めまい
アトルバスタチン リピトール	アトルバスタチン	2件	CPK上昇、筋肉痛
アラセプリル	アラセプリル	2件	咳嗽
アリセプト	ドネペジル	2件	発赤、頭痛
セイブル	ミグリトール	2件	下痢、腹部膨満、排尿困難
プラバスタチン	プラバスタチンナトリウム	2件	倦怠感、筋肉痛
フルトリア	トリクロルメチアジド	2件	高尿酸血症
ロサルタン	ロサルタンカリウム	2件	頭痛、めまい、吐き気

【症状別分類】

精神・神経（パーキンソン症候群、めまい、頭痛など）	16件
胃腸（悪心、下痢、便秘、食欲不振、腹部膨満など）	15件
皮膚（硬結、腫脹、湿疹、発疹、発赤、皮膚掻痒感など）	12件
循環器（ほてり、血圧上昇、動悸）	5件
呼吸器（咽頭痛、咳嗽、呼吸困難）	4件
検査値異常（CPK上昇、高尿酸血症）	4件
眼（眼刺激症状、霧視）	2件
耳（耳鳴り、聴覚異常）	2件
腎・泌尿器（尿閉、排尿困難）	2件
過敏症（発熱、蕁麻疹）	2件
骨格筋（筋肉痛）	2件
肝・胆（肝機能障害）	1件
浮腫	1件
ショック（アナフィラキシー様症状）	1件
その他（倦怠感）	2件

DLST(薬剤によるリンパ球刺激試験)について

薬剤によるリンパ球刺激試験(DLST: drug lymphocyte stimulation)は、『薬剤の副作用(アレルギー)を調査する検査法の一つ』としてよく知られています。今回は、DLST 検査について特集しました。

今回のニュースの参考資料: SRL ホームページ・Medical Technology(vol.21 No7,1993 臨時増刊)
新臨床内科学第7版(医学書院)など

【DLST とは?】

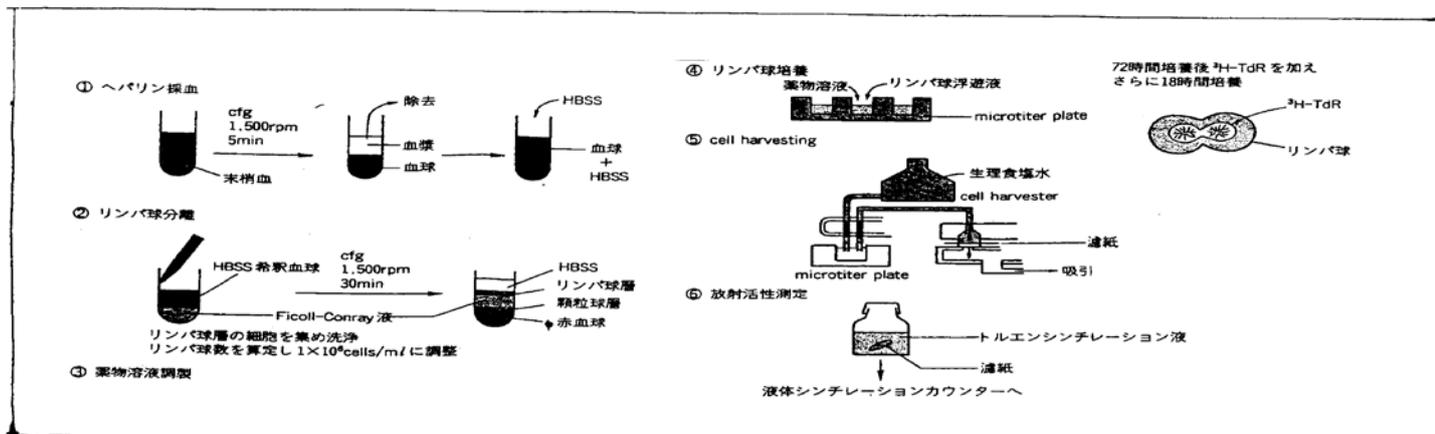
皮膚炎(I 型アレルギーでない場合の遅発性) ・薬剤性肝障害 ・造血障害

薬剤アレルギーには色々な種類がありますが、DLST は薬剤アレルギー症状のうち、特に上記の症状に特定の薬剤が関与しているか否かを知るために有用な検査です。

【DLST 操作手順】

試験には、新鮮な血液を用います。採取した血液を入れた試験管は凍結しないようにします。(凍結すると、リンパ球が死んでしまうからです)

試験では、起因(推定)薬剤を使います。量は、1回投与量分、錠剤や顆粒の薬剤は、よくすりつぶしてから使用します。リンパ球培養に添加する薬物濃度は、1回投与量の薬物が全量吸収されて全身血液(5000ml)に均等に分布したと仮定して計算します。



薬剤刺激による DNA 合成増加の割合は、次の計算式で求めます。

$$SI = \frac{\text{薬剤添加時cpm}^*}{\text{薬剤非添加時cpm}} \times 100 \quad (\%)$$

(※cpm: 液体シンチレーションカウンターで測定される細胞内に取り込まれた $^3\text{H-TdR}$ の放射活性)

LST検査の結果

検査結果が 181%以上→陽性
180%未満→陰性

上記により、薬剤アレルギーの原因(推定)薬剤でLSTを行い、陽性の場合にはほぼ特定できます。しかし、LSTが陰性であっても副作用の原因薬剤である可能性はあります。

【船橋二和病院での DLST の例】

副作用名	薬剤名	SI(%)	経過・考察
肝機能障害	メリアクト MS 小児用細粒 (5歳、男児)	289 ⇒陽性	肺炎の診断にて、メリアクト内服。 服用4日目肝機能障害出現し、メリアクト中止。 中止後、4日目 AST351(IU/L/37°C)・ALT1190(IU/L/37°C)。入院。安静のみで肝機能値改善。 DLST289%。確定診断に貢献した。
多型紅斑	ブルフェン バクシダール ムコダイン コルドリン ルルアタック IB (42歳、女性)	134 110 172 105 151 ⇒全て陰性	感冒にてルルアタック服用。その後、受診しブルフェン・コルドリン・バクシダール・ムコダイン服用。 服用8日後、多型紅斑出現。ステロイド内服加療にて軽快。 薬剤性の疑いが強く、DLSTを行ったが陰性となる。
薬疹	セフニルカプセル (21歳、女性)	174 ⇒陰性	急性咽頭炎にてセフニル内服。 服用4日後、皮疹出現。セフニル中止後、皮疹軽減傾向。 DLST 施行するも陰性となる。
好中球減少	ビクシリン注 (0歳、男児)	126 ⇒陰性	肺炎にてビクシリン投与開始。 投与3日目、肺炎は改善傾向だが、WBC4970(/μ)・NEU5.5(%)と低下が見られたためビクシリン中止。 安静のみで好中球改善。DLST 陰性となり、確定診断に至らず。

【DLST の注意点・その他】

★DLST が陰性になったからといって、被疑薬を完全に否定することは出来ません。

原因薬剤が当たっていても、肝臓で代謝を受けた後にアレルギー物質になった場合は、DLST が陰性となります。また DLST 陽性例でも、薬剤の再投与で同じ症状が誘発されない例が報告されているようです。DLSTは薬剤によるアレルギー反応の『安全な in vitro test』としては有用であると思われませんが、その信頼性にはやや問題を残しています。検査の方法、手技に十分留意するとともに、他の検査や臨床症状・経過と合わせ、慎重に判断すべきと考えられます。

★薬剤によって感度が異なります。

薬剤特性	薬剤種類	解説
陰性になりやすい	ステロイド・抗腫瘍剤・免疫抑制剤	白血球の動きが悪くなるため
偽陽性になりやすい	バンコマイシン・漢方製剤・注射金製剤	薬剤自体がリンパ球刺激作用を有するため
陽性になりやすい	NSAIDs	薬剤によってリンパ球が活性化する

★DLST 試験を行う時期によって結果に大きな差が生じます。

薬剤アレルギー症状が発症した直後は DLST は陰性になりやすく、もっとも高頻度に陽性になるのは感作2ヶ月後であるとも発症直後が陽性になりやすいとも言われるが正否は不明です。船橋二和病院では、次に説明するように、被疑薬中止後2週間程度後に検査を行ないます。

★船橋二和病院での実施手順(費用が高く、手間が掛かります。)

被疑薬投与中止後、2週間程度後に検査を行ないます。その際、ステロイド薬が投与されていないことを確認する必要があります(偽陰性になるため)。血液と被疑薬服用1回分を検査室に届ける必要がありますので、被疑薬が当院採用薬剤では無い場合、患者本人に持参してきてもらう必要があります。検査費用を製薬会社に負担をしてもらうことも可能だが、副作用報告書を提出する必要があります。

◎重篤な薬疹と思われる皮膚障害、また、肝障害には有用な試験と思われま。二和病院には DLST 施行手順書があり、適切な症例を選んで実施する必要があると考えられます。(1 薬剤、約 1 万円掛かります)