

The Informed Prescriber

TIP


 医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives
Feb.2014
Vol.29 No.1


妊娠中の喘息

—選択薬と回避すべき薬—

* Asthma in pregnancy: Drugs of choice and drugs to avoid.

** Prescrire International 2014; Vol.23(146): 50-51.

妊娠しているかもしれない、あるいはこれから妊娠する可能性のある女性と喘息について話し合う際は、胎児と妊娠へ及ぼす喘息薬の影響を理解していることは有用である。さらにまた妊娠とは無関係に、喘息の自然経過およびどの治療法の益対害バランスが好ましいかを知っていることも役に立つ。喘息は、妊娠中の合併症のリスクにどのような影響を与えるだろうか？

I. 妊娠中を除く喘息治療の重要な要素

喘息患者は、気管支過敏症に関連する気道閉塞発作を経験するが、これは少なくとも部分的には可逆性の発作である。

喘息の長期的治療には、一般に段階的なアプローチが適用されるが、その選択は喘息の重症度と順次適用される治療によって症状がどれくらいコントロールされるかできまる：
 —短時間作用型 β_2 刺激薬吸入を随時に使用；
 —コルチコステロイド吸入を基盤とする維持療法；
 —高用量コルチコステロイド吸入、あるいは、場合によりコルチコステロイド吸入と長時間作用型 β_2 刺

激薬吸入の組み合わせ¹⁾。クロモン系薬（訳注：ベンゾピロンともいう、ベンゼン環と γ ピロン環が縮合した構造；本邦ではクロモグリク酸ナトリウムが代表的。ネドクロミル nedocromil は日本では市販されていない）は、コルチコステロイドより効果が弱い²⁾。ロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカストの益対害バランスが、クロモン系薬より優れているという証拠はない³⁾。

これらの薬の適切な用量で、症状が十分にコントロールできない場合、経口ステロイド、長時間作用型経口 β_2 刺激薬、及びテオフィリンが時には有用である¹⁾。気管支拡張薬バミフィリン(bamifylline：日本では市販されていない)の効果と忍容性は、テオフィリンと同程度である。

抗ヒスタミン薬ケトチフェンの喘息への効果は、証明されていない¹⁾。

オマリズマブの益対害バランスは好ましくない：オマリズマブに関する既知の有害作用を上回るほどの有効性は、立証されていない¹⁾。

喘息発作の治療は、短時間作用型 β_2 刺激薬の吸入が基本である。発作の強さと頻度、及び施した治療への反応によって、次のような治療を

段階的に追加して行くことができる。

—コルチコステロイド経口使用；

— β_2 刺激薬の吸入、次いで β_2 刺激薬の注射、コルチコステロイドの注射；抗ムスカリン薬のイプラトロピウム吸入。

テオフィリンの使用やアミノフィリン静注に関しては、意見が分かれている¹⁾。

II. 妊娠中

妊娠は、喘息の重症度を変化させるので、それに応じて女性の薬物療法を調整する必要がある。大部分の喘息増悪は、主として妊娠24週から36週の間起こり、特に重症喘息のある患者では増悪しやすい⁴⁾。

妊娠中の喘息増悪は、母体と胎児に深刻な影響を与える。

(a) 喘息のコントロールと治療の重要性

コントロール不良な妊娠中の喘息は、母体へのリスクを増加させる：嘔吐、高血圧、子癇前症、性器出血、合併症をきたすことがあり、誘発分娩を必要とする場合がある。それは又、胎児を危険にさらす：周産期死亡、子宮内発育遅延、早期産、低出生体重、及び新生児低酸素症^{4,6)}。

(b) 妊娠中の薬物療法の選択肢

妊娠したからと言って喘息の標準療法は変わるわけではない。第一選択薬は：短時間作用型 β_2 刺激薬サルブタモールの吸入；コルチコステロイドのブデソニドの吸入；長時間作用型 β_2 刺激薬のサルメテロールの

妊娠中は避けるべき薬 ——オマリズマブとモンテルカスト：不確実なことが多すぎる——

次のような二つのタイプの喘息薬は、妊婦に使用してはいけない：

①有効性の不確かな薬：喘息のコントロールが不十分になり、母体と胎児に危険を及ぼすからである。

②妊婦又は胎児が曝露するとリスクを生じることが明らかな薬、またはそのリスクが不明な薬。

オマリズマブ：不確実な効果

オマリズマブは、遺伝子組換え抗IgE抗体であり、血清IgEレベルが高い重症なアレルギー性喘息患者のために市販されている薬で、既存の治療法では喘息症状をコントロールできない場合に使用する補助療法である。オマリズマブの効果は不明確であり、喘息におけるその益対害バランスは、好ましくない¹⁾。

オマリズマブの主な有害作用としては、過敏性反応、血小板減少症、心臓血管障害および脳血管障害がある。感染症と癌のリスクの増加が指摘されている¹⁾。

動物実験では、催奇形作用は証明されていない。妊娠中におけるオマリズマブ曝露に関しては、29人の女性から得られたデータしかない²⁻⁵⁾。

実地診療上の問題は、妊娠していることがわかる前にオマリズマブに曝露する可能性である。特定のリスクを示すデータはないが、胎児への影響については大部分不明である。もしオマリズマブを使用している女性が妊娠していることがわかったら、この薬の中止を考慮すべきである。

モンテルカスト：催奇形性の疑いが少しあり、有効性は不十分

経口ロイコトリエン受容体拮抗薬のモンテルカストは喘息に使用され

るが、吸入ステロイドより効果は弱い¹⁾。

モンテルカストの有害作用プロフィールは主として、浮腫、精神・神経学的異常(頭痛、興奮、易刺激性、うつ症状など)、及び過敏性反応が含まれる¹⁾。

動物実験では、催奇形作用は証明されていない。

妊娠第1三半期にモンテルカストに曝露した、約200人の妊婦を対象とした追跡研究1件と約70人の妊婦を対象としたコホート研究1件で、奇形のリスク、特に四肢の異常増加が発見された。しかし、モンテルカストに曝露した約1500人の妊婦(妊娠の第何期かは明記されていない)を対象とした1件の試験、及び妊娠第1三半期に曝露した約200人の妊婦を対象とした別の試験では、子宮内でこの薬に曝露した子供たちに奇形リスクの増加は見いだされなかった²⁻⁵⁾。

妊娠第2および第3三半期にこの薬に曝露した場合、1件の比較対照研究によると、喘息のない女性から生まれた乳児に比較して、早期産、低出生体重、及び胎児仮死の頻度は、子宮内でモンテルカストに曝露した約200人の子供たちで高くなるようだった²⁻⁵⁾。

実地診療上、喘息の維持療法としては、モンテルカストはコルチコステロイド吸入よりも効果が弱い。さらに、妊婦又は妊娠可能な女性にモンテルカストによる治療を開始することに関しては、安全性への懸念と利用可能なデータが限られていることから、議論がある。

モンテルカストは四肢奇形のリスクを増加させる疑いが僅かにあるが、妊娠初期におけるモンテルカスト曝

露のリスクに関して、明瞭な安全性シグナルは検出されていない。妊娠中、女性はその他のリスクにも曝露するため、薬と他の環境因子の影響を区別することは難しい。この情報を患者と話し合い、胎児の四肢のあらゆる異常を超音波スクリーニング検査でルーチンにモニターすることが重要である。

もしモンテルカストを服用している女性が妊娠していることがわかったら、この薬を中止することを考慮すべきである。妊娠している可能性、又は妊娠する可能性のある女性にモンテルカストを処方することは、避けたほうがよい。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "18-1. Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2) Briggs, "Drugs in Pregnancy and Lactation" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. ovidsp.tx.ovid.com accessed 26 June 2013.
- 3) "Reprotox". Micromedex. Healthcare Series. www.thomsonhc.com accessed 26 June 2013.
- 4) "TERIS. Teratogen Information System". depts.washington.edu accessed 26 June 2013.
- 5) "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents". depts.washington.edu accessed 26 June 2013.

吸入；コルチコステロイドのプレドニゾン経口；クロモン系薬のクロモグリク酸ナトリウム；抗ムスカリン薬のイプラトロピウム；そしてテオフィリンである。

一部の薬は使用してはいけない：モンテルカストとオマリズマブの喘息治療薬としての効果は証明されていないし、妊娠中にこれらの薬に曝露するリスクに関してはほとんど分っていない^{6,10)}。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "18-1. Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2) Prescrire Rédaction "Asthme: quelle place pour les cromones ?" Rev Prescrire 2003; 23 (244): 795.
- 3) Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme au long cours. Première partie. Souvent un corticoïde inhalé" Rev Prescrire 2007 ;27 (284): 436-441.
- 4) Prescrire Editorial Staff "Long-term asthma therapy: adapt steroid therapy to severity" Prescrire Int 2007; 27 (285): 522-526.
- 5) Schatz M et Weinberger SE "Management of asthma during pregnancy" (mise à jour mars 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.3: 26 pages.
- 6) "Martindale the Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www. medicinescomplete. com accessed 18 September 2013.
- 7) "Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. www.ovidsp. tx.ovid.com accessed. 4 March 2013.
- 8) "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. www.thomsonhc.com accessed 4 March 2013.
- 9) "TERIS. Teratogen Information System". Site depts.washington.edu consulté le 4 mars 2013.
- 10) "Shepard's catalog of teratogenic agents". depts.washington.edu accessed 4 March 2013.

女性の再発性単純性膀胱炎

—患者に抗菌薬治療開始と自己管理を—

* Recurrent uncomplicated cystitis in women:

Allowing patients to self-initiate antibiotic therapy

** Prescrire International 2014; Vol.23(No.146):47-49.

急性単純性膀胱炎とは、尿路の解剖学的又は機能的異常、あるいは妊娠を含むその他の悪化要因なしに発症する下部尿路の細菌感染症である¹⁾。この疾患は、女性に日常的に発症する。普通、起因菌は腸内細菌、特に大腸菌である。一般的に、適切な抗菌薬の単回投与又は3日間投与が、症状を急速に緩和するのに十分である。

急性単純性膀胱炎は、6カ月以内に少なくとも2回のエピソードが発症した時、あるいは1年に3回を超えるエピソードが発症した時、再発性と診断される^{1,2)}。

急性単純性膀胱炎が、急性腎盂腎炎に進行することはまれである¹⁾。急性単純性膀胱炎を繰り返すエピソードは不快だが、長期的に腎機能を悪化させることはない。

非妊娠女性の再発性急性単純性膀胱炎を予防する抗菌薬療法の役割は何だろうか？プレスクリル誌では独自の方法で、入手可能なエビデンスのレビューを行った。

I . 急性単純性膀胱炎：ホスホマイシントロメタモールが第一選択薬

ホスホマイシントロメタモール fosfomycin trometamol [訳註：日本ではホスホマイシンカルシウム(商品名ホスミシン)として市販されている]の単回経口投与が、急性単純性膀胱炎の治療の第一選択薬である：この薬は効果的でその有害作用は代替薬と比較して少ない³⁾。その他の選択肢は、フルオロキノロン系抗菌薬(特にシプロフロキサシンとオフロキサシン)とスルファメト

キサゾール・トリメトプリム(バクタ)である。

ニトロフラントイン nitrofurantoin [訳註：以前は日本でもフラダンチンの商品名で使用されていたこともあった]は重症な有害作用を引き起こすので、起因菌株がその他の抗菌薬に耐性を持つ場合のみ使用されるべきである³⁾。

II . 再発の予防：非薬物的手段、しばしば経験的

クランベリージュースを毎日飲むことが、急性膀胱炎の再発を予防する方法として支持されることがある、なぜなら数件のランダム化試験が大腸菌による感染症の頻度を減少するのにクランベリージュースが適度に効果的であることを証明しているからである。クランベリージュースは、ビタミンK拮抗薬(ワルファリン等)と相互作用を示す⁴⁾。

通常、患者は、十分な量の水分を摂取して、日中定期的に排尿するように指示されるが、この方法の有効性は証明されていない³⁾。急性膀胱炎と性交に関連性があると思われる時、女性は性交後の排尿や殺精子剤使用を避けるようにアドバイスされるが、再発のリスクへ及ぼす影響については証明されていない⁴⁾。

III . 抗菌薬治療のいくつかの選択肢

再発性急性単純性膀胱炎の治療には、再発頻度と患者の希望により、いくつかの抗菌薬療法がある^{2,5,6)}。

(a) それぞれのエピソードを治療する

一つの選択肢は、急性膀胱炎が起きる度に治療する方法であり、尿路感染症の兆候や症状が現れたらすぐに行う^{2,7)}。

3件のコホート研究によると、一部には、急性単純性膀胱炎の再発を自己診断できる女性がおりに(症例中85%から95%は正確に診断されている)、予め処方された抗菌薬による短期治療を自分の判断で始めることができる⁷⁾。この方法を使用する女性が服用する抗菌薬の量は、長期予防療法を使用する女性より、全体的に少ない。

これらの女性に対しては、症状が48時間以上続いたり、合併感染症を示唆するような発熱、側腹痛の症状が現れた場合は、医師にかかり、抗菌薬感受性試験を含む尿の顕微鏡検査と尿培養検査を受けることを勧めることが賢明である。

(b) 長期抗菌薬予防療法：再発は減るが防止はできない

再発頻度が高く患者が不快に感じるときは、予防的抗菌薬療法が計画されることがある。

コクランレビューグループによるメタアナリシスに基づくシステマティックレビューは、再発性急性膀胱炎の予防的抗菌薬療法に関する10件のランダム化プラセボ比較試験を選定した。これらの試験には、全部で430人の14歳以上の非妊娠女性が含まれていた⁵⁾。患者は、過去12カ月間に少なくとも2回の急性単純性膀胱炎のエピソードを経験していた。

試験薬として投与された抗菌薬は：フルオロキノロン系抗菌薬、ニトロフラントイン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、及び第一世代セフェム系のセファレキシンだった⁵⁾。

6カ月から1年後、抗菌薬予防療法を受けた患者では、プラセボを

服用した患者と比較して、臨床的再発率は約1/6だった(相対リスク:0.15; 95%信頼区間:0.08-0.28)⁵⁾。

2種類の抗菌薬、あるいは同じ抗菌薬を異なる投与量・投与方法で投与した場合を比べたさまざまな臨床試験があるが、どちらかの治療戦略が他よりも明らかに有益性が勝るという結果は見いだせなかった⁵⁾。

(c) 10日ごとにホスホマイシンを服用する

過去12カ月以内に少なくとも3回の急性単純性膀胱炎のエピソードを発症した317人の非妊娠女性を対象に、二重遮蔽ランダム化試験が行われた⁸⁾。

彼女らは10日ごとに、3gのホスホマイシントロメタモールかプラセボを単回投与で服用した。6カ月間の治療後、6カ月間無治療の観察期間が置かれた。ホスホマイシントロメタモールを服用した女性は、1年に平均0.14回の尿路感染症を発症したが、プラセボ群では約3回だった($p < 0.001$)⁸⁾。有害作用の頻度は2群間で差がなかった。

ホスホマイシントロメタモールを6カ月間、10日毎に服用した時の抗菌薬の全量は、18回の膀胱炎エピソードを治療する量と等量だった。

(d) 性交後の治療

27人の女性を対象とした1件の試験によると、性交が再発性急性膀胱炎の発症と関連していると考えられる患者では、性交後の日常的なスルファメトキサゾール・トリメトプリムの服用は、プラセボより統計的に有意に効果があった⁵⁾。152人の女性を対象とした別の試験によると、シプロフロキサシンの毎日の服用又は性交後のシプロフロキサシンの服用も同じように効果があった⁵⁾。

IV. 抗菌薬の有害作用を考慮に入れること

ランダム化試験によると、プラセボより抗菌薬で有害作用がより頻繁に報告された；主な有害作用は、胃腸障害、発疹、口腔又は陰カンジダ症だった⁵⁾。まれに、抗菌薬は偽膜性大腸炎を誘発した。

(a) 異なる有害作用プロフィール

ホスホマイシントロメタモールの有害作用は、一般的に、わずかな胃腸障害と発疹である⁹⁾。

フルオロキノロン系抗菌薬は、腱疾患、光線過敏症、及び神経障害、精神障害、そして心リズム伝導障害を誘発する¹⁰⁾。使用を避けるべきフルオロキノロン系抗菌薬は、腱疾患の発症を増加させるペフロキサシン pefloxacin と心障害、肝障害、及び皮膚疾患の発症を増加させるモキシフロキサシン(アベロックス)である。

スルファメトキサゾール・トリメトプリムは、患者に皮膚・血液・肝臓の有害反応のリスクをもたらし、又時には重症な過敏性反応(中毒性表皮壊死を含む)を引き起こす¹¹⁾。

ニトロフラントインの主な有害反応プロフィールは、末梢神経障害、間質性肺炎、肝炎、血液学的障害、及びステーブンス・ジョンソン症候群を含む過敏性反応である¹²⁾。

上記のすべての抗菌薬は、ビタミンK拮抗薬(ワルファリン等)を服用している女性の出血症状と関連があることが示されている^{10,11)}。

(b) 細菌耐性の発現

腸内細菌の抗菌薬への耐性の増加は、悩みの種である：市中尿路感染症の起因菌である大腸菌株に関してフランスの研究室が得たデータによると、2009年には、in vitroで15%がフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示し、又、2007年には、20%がスルファメトキサゾール・トリメトプリムに耐性を示した¹³⁾。ホスホマイシントロメタモールが、

大腸菌に対する耐性を生じる割合は低いようである。ホスホマイシントロメタモール耐性が、他の抗菌薬に対する耐性を与えるようには見えない⁹⁾。

再発性急性膀胱炎を防ぐために使用される各種抗菌薬療法に対する細菌耐性の影響を調べる臨床試験は行われていない。

V. 実地臨床では：再発と抗菌薬曝露の間の妥協点は

再発性急性単純性膀胱炎の女性患者において、膀胱炎が頻回に起こるからという理由で抗菌薬の予防的投与が正当化されることはほとんどない。抗菌薬の使用を制限する主な理由は、それらの有害反応と耐性菌発現のリスクである。抗菌薬の効果は、重篤な感染症の治療のために留保しておくなければならない。

患者に情報を与えた後、最も賢明な方法は、臨床徴候と症状が現れたらすぐに、場合によっては患者に自主的に治療を開始させて、各エピソードを治療することである；その結果、継続的予防治療より抗菌薬への全体的曝露を減らすことができる。各エピソードに対する治療を容易に行えるようにして、抗菌薬の使用時と使用方法について患者を教育するほうが、たとえ低用量でも継続的抗菌薬治療を処方するよりよい。

継続的な抗菌薬の予防的投与を正当化するほど頻度が高い再発性膀胱炎の症例はまれである。抗菌薬の予防的投与が必要であると考えられるときは、ホスホマイシントロメタモールを患者に定期的に服用させるか、あるいは、性交後に抗菌薬を単回服用させる、しかしどのような投与方法が最も良いかについては、まだ合意がない。比較臨床試験はまだ行われていない。それらの治療薬のまれではあるが重篤な有害作用のため

に、どの選択肢も十分満足できる方法とは言えない。それ故に、それらの治療法の期待される利益と潜在的有害性について患者と話し合うことが重要である。

要約

●急性単純性膀胱炎は、尿路の解剖学的又は機能的異常、あるいはその他の悪化要因なしに発症する下部尿路感染症である。一般的に、起因菌は腸内細菌、特に大腸菌である。

●再発性急性単純性膀胱炎を発症した非妊娠女性を治療するための抗菌薬治療の役割とはなんだろうか？プレスクリル誌では独自の方法で、入手可能なエビデンスのレビューを行った。

●単回経口投与のホスホマイシンは、急性単純性膀胱炎の症状を治療するときの第一選択抗菌薬である。代替薬は、一部のフルオロキノロン系抗菌薬、又はスルファメトキサゾール・トリメトプリム(バクタ)である。

●再発性急性単純性膀胱炎の場合、クランベリージュースに発症頻度を減少させる適度な効果がある。効果は証明されていないが、いくつかの非薬物手段が一般的に推薦されている：大量の水分を摂取して一定の間隔で排尿すること；性交後排尿すること；そして、殺精子剤を避ける事である。

●抗菌薬への曝露を最小限にする方法は、尿路感染症を発症し臨床症状が現れるごとにすぐに服用を開始して、抗菌薬を短期間使用することである。

●長期抗菌薬治療が、時々行われる。1 件のシステマティックレビューによると、長期予防的抗菌薬治療を受けている女性の臨床的再発頻度は、プラセボを服用している女性の約 6 分の 1 だった。

●1 件のランダム化試験によると、

10 日に 1 度の 3g のホスホマイシントロメタモールの服用で再発頻度が減少した。すなわち 1 年の感染エピソードが平均 0.14 回、これに対してプラセボでは 3 回であった ($p < 0.001$)。ホスホマイシントロメタモールを 10 日に 1 度 6 カ月間服用することで使用された抗菌薬の量は、18 回の急性膀胱炎のエピソードを治療するのと等量だった。

●膀胱炎が性交と関連している可能性がある場合は、2 件の小規模ランダム化試験により、性交後の日常的抗生物質治療がプラセボより効果的でありまた長期抗菌薬治療と同程度に効果的であることが示された。

●有害作用は深刻な問題になる場合もあるが、使用する抗菌薬によって異なる。

●重症な感染症を治療する際に抗菌薬の効果を維持する必要があるため、腸内細菌の耐性発現は、抗菌薬の使用を制限する一つの理由である。

●実地臨床で、使用する抗菌薬の量を最小限にするには、最初の臨床症状が現れたらすぐに、そのエピソードを治療する方法である。定期的な抗菌薬の予防的投与が正当化されるほど再発頻度が高いケースに遭遇することはまれである。これらのケースにおける最適な抗菌薬の投与方法は、臨床試験においても、あるいはコンセンサスレポートによってもまだ決定していない。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "Histoires naturelles des infections urinaires bactériennes simples. Guérisons spontanées fréquentes mais lentes" Rev Prescrire 2007; 27 (280): 118-122.
- 2) Saskatoon AE et al. "Recurrent urinary tract infection. SOGC Clinical Practice Guideline clinical practice guideline" J Obstet Gynaecol Can 2010; 250: 1082-1090.
- 3) Prescrire Rédaction "Patientes enceintes

ayant une infection urinaire" Rev Prescrire 2013; 33 (358): 608-617.

- 4) Prescrire Rédaction "Cranberry et infections urinaires. Quelques épisodes en moins chez les femmes jeunes, au prix d'interactions" Rev Prescrire 2006; 26 (272): 375-377.
- 5) Albert X et al. "Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women" (Cochrane Review) (last update 2007). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2008; issue 4; 71 pages.
- 6) Grabe M et al. "Guidelines on urological infections" European Association of Urology 2013: 110 pages.
- 7) Hooton TM et al. "Recurrent urinary tract infection in women" (updated April 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 15 pages.
- 8) Rudenko N and Dorofeyev A "Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study" Arzneimittelforschung 2005; 55 (7): 420-427.
- 9- Prescrire Rédaction "fosfomycine trométamol après 65 ans-Nlonuril ° adultes. Cystite simple; pour certaines femmes âgées en bonne santé par ailleurs" Rev Prescrire 2009; 29 (311): 651.
- 10) Prescrire Rédaction "22-2. Patients ayant une infection urinaire" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 11) Prescrire Rédaction "16-1-9. Patients sous sulfaméthoxazole + triméthoprime" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 12) Prescrire Rédaction "Nitrofurantoiné et infections urinaires: pas en usage prolongé, rarement en curatif" Rev Prescrire 2012; 32 (345): 511-512.
- 13) Vaché A "Évolution de la résistance aux antibiotiques au sein de l'espèce E. coli" Onerba 2010, onerba.org accessed 3 June 2013.

HPV ワクチンの副作用について

—心身反応論に対する疑問—

別府宏岡

厚生労働省の有識者検討部会は、1月に HPV ワクチン接種後に起きる全身の疼痛やしびれ、脱力、不随意運動、けいれんなどの症状に対し、ワクチンの成分自体に問題はなく、「心身の反応」であるとする結論をまとめた。昨年12月10日付けで独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下PMDAと記す)が用意した調査結果報告書、会議の席で配布された資料「子宮頸がん予防(HPV)ワクチンの副反応に関する論点整理」などを検討し、検討部会における論議様子を見てみると、この結論には不可解な点が多いので、ここにその問題点を考察する。

I. PMDA調査報告書について

a) 調査対象

調査の対象は2013年6月末までに医療機関や製造販売業者から機構に報告のあった複合性局所疼痛症候群(CRPS)8例および広範囲にわたる疼痛を訴える者48例であった。CRPSの診断基準が国によっても、また研究者によっても一定しない中で、原因も機序も不明な症状を検討するのだから、疼痛を訴える患者に幅広く網を広げて検討対象としたことは評価するが、はじめから①失神、アナフィラキシーに伴うもの、②軽度の局所疼痛、③原因となる疾患が特定されるもの、④発熱に伴って認められた頭痛、筋肉痛で、かつ数日で回復したもの、⑤痙攣、不整脈等が主訴であり疼痛を伴わないもの、⑥疼痛が接種側上肢に限定されるもの、⑦頭痛・腹痛が主訴であり、筋骨格系疼痛が認められないものを除いた点に関しては疑問が残る。他の薬の副作用事例をみても、その中

には、軽症で短時間のうちに症状が消失するもの、軽度で症状の現れ方が限定される例、他の症状を合併する例などが必ず含まれるものであり、調査する側が、副作用ならこんなものであろうという先入観をもって絞り込んでしまえば、重要なケースを見落とす危険性がある。

厚労省には、疼痛問題だけを押さえておけば調査したというアリバイは作れると考え、早く幕引きをしてこの問題に決着をつけたいというあせりがあるのではないだろうか。

b) 情報収集の努力が感じられない

報告書の11頁の記載によれば、「合計56例のうち、診療録が入手可能であった39例について、さらに検討を行った。機構は、診療録を確認した結果、自覚症状、客観的所見、検査結果等、議論できるだけの情報が記載されていると考えられたのは22例であり、他の17例は、少なくとも得られた診療録だけでは製造販売業者による副反応報告を超える十分な情報量がないと判断した」とある。何とも諦めのよい判断である。国が専門家と呼ばれる人々を集めて検討する以上、当初は診療録が入手できなかった例(56-39=17例)であっても、遑って何らかの情報を探す努力ぐらいはあって当然だし、まして、診療録が曲がりなりにも入手できたケース(17例)ならば、不足情報を問い合わせることぐらい容易に行えたはずである。

さらに、情報が記載された22例のうち、若年性特発性関節炎等の特定の診断がつけられた症例9例を除外し、13例を検討した結果、「症状の発生機序は不明であった。この

機構の判断については、専門協議で支持された」と記されている。調査対象 56 例のうち、わずか 13 例を検討した結果がこの結論なのである。

c) なりふり構わぬ心因論への誘導

報告書はさらに続けてこのように記している。

特定の診断にいたらなかった 13 例については、以下の意見がだされた。

- ・症状の発現状況に個人差はあるが、少なくとも HPV ワクチン接種後に、疼痛、しびれ、脱力等、さまざまな症状を呈したことは事実である。
- ・特定の身体状況が発生している状況ではない。
- ・接種直後に発症した症例については、免疫的病態が推定できない。
- ・器質的疾患が基盤にあるとは考えにくい。
- ・ワクチンによる脱髄等の神経疾患が起きている状況ではない。
- ・一過性の疼痛の例もあれば、慢性化した例もある。さらに、症状改善後に再発した例や、二次的な精神症状を来したと考えられる例もあることから、長期的な経過観察が必要である。
- ・疼痛を来しやすい素因、疼痛を来した原因、疼痛を長引かせる原因にわけて考察する必要がある。疼痛を来した原因としてワクチン接種の痛みがあるとしても、疼痛が心因的要因により、増強・持続された可能性がある。

これはもう、ほとんど論理の感じられない記述である。「特定の身体状況」とは一体何を指しているのか。「免疫的病態が推定できない」、「器質的疾患が基盤にあるとは考えにくい」の根拠は何なのか。「どうしてこんなことが起きるのか分からないか

ら、心因も考えなければならない」、「いや、少なくとも心因的要因が症状を増強・持続した可能性がある」と、ひたすら心因論に結びつけようとする姿勢からは、被害者の苦痛を理解し、その原因を探ろうという気持ちがか全く感じられない。

d) 非病性症候群

このような記述を読んでいると、中川米造(1926 - 1997: 医学倫理, 医療社会学等の分野で優れた著書を残した)が、ある本の中で語った「非病性症候群」という言葉を思い出す。以下に、その一部を引用する。

たとえば、糖尿病を思わせる症状を訴えて、一人の患者が受診にきたとする。医師もそのつもりで諸検査をする。その結果、糖尿病としての条件が揃わないときには、非糖尿病性疾患となるべきだという論理が生まれる。・・・

そして、医学的診断は専門分科をとげ、分科は分科をとげる。それぞれの専門医は自らの守備範囲をもっている。A 医師は A 群の病気 A1, A2, A3, …, An までの病気が守備範囲であり、B 医師は B1, …, Bn が専門である。ある患者は A 医師の診断を受け、非 A1, …, An 症候群とされ、B 医師に紹介された。B 医師の診断は非 B1, B2, …, Bn 症候群であった。どこまで廻っても、つねに非病性疾患の診断を受けるが、病苦自体には誰も責任を取ってくれない。認識の客観性にのみ科学の役割を限定すれば、そのような帰結を生むことは明らかである。

(NHK ブックス「医学をみる眼」より)

さまざまな可能性を十分に検討した上で、否定するのならまだ分かる。ただかたか十数例の診療録に目を通してただで、患者の診察もせず、話をきくことすらせずに、「症状の発生機序は不明である」、「器質的疾患が基盤にあるとは考えにくい」という

結論を下すとはどういうことだろう。それぞれの分野では名の通った専門家かもしれないが、臨床医という名前は返上してもらいたい。

e) 公害・薬害の歴史を振り返れば

かつて日本には水俣病、痛い痛い病、スモンなどという病気があった。その真の原因を突き止めるために、患者や心ある医師たちがどんな苦勞をしたかを思い出してほしい。どの時代にも、患者たちの訴えを心因論で切り捨てようとする人たちがいた。しかし、各家々を巡り歩いて丹念な診察を繰り返し、大勢の患者を掘り起こす作業の中から、ようやく新しい病気であることをが確信されるようになったのである。今回の被害者はどんなに多く見積もっても何百人の単位なのだから、直接聞き取り調査、訪問診察などができない対象ではない。確かな情報を集めようという努力もせずに、「心身の反応」であるときめつける理由は何なのだろうか。

II. 論点整理の資料

会議の席上で配られた論点整理の資料はさらにひどかった。

a) 海外の状況

副反応報告については各国で仕組みが異なるため、報告頻度は一概に比較できないと断りつつも、

① HPV ワクチン接種後の副反応報告全体の頻度は海外と比べても格段高くない

② 広範な疼痛以外の各疾患・症状が発生したという副反応報告も海外と比べてあまり変わらない

③ 広範な疼痛を来した例は海外では日本より報告が少ないが、海外でも同様な報告はある。但し、海外当局は発症時期・症状・経過等に統一性がないので、単一の疾患が起きているとは考えておらず、安全性に懸念

があるとはとらえていない

とまとめている。

①②は言われるまでもないことであり、HPV ワクチンによる有害反応プロフィールは、どの国の報告をみてもきわめてよく似ている。そのことは、Tomljenovic らの論文でも指摘しているとおりである¹⁾。論点整理を起草した人物が一言言いたかったことは、③の「海外当局では安全性を懸念していない」という点であるらしい。しかし、この馬鹿げた「横並び感覚」はどうだろう。本音を推し量ると、「海外と日本の状況はそんなに違わないのに、日本ではどうしてこんなに騒ぐのでしょうか」とでも言いたげな口調である。

かつて、スモンでも同じような場面があった。「海外でも同じようにキノホルムは使われているのに、どうして日本だけがこんなにスモン患者が多いのか」という質問であり、メーカーであるチバガイギー社や、同社と親密な関係にある海外の学者たちは、日本の医師の診断技術が劣っているためだ」という方向へ議論を誘導しようとした。しかし、当時の日本の研究者達は、みごとにこの主張を論破し、キノホルムの神経毒性が引き起こした疾患であるという認識を海外にも認めさせたのである。

b) 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例について

この点に関しては、

①関節リウマチやSLE等の既知自己免疫疾患等を誘発した可能性は、海外の大規模疫学調査によって否定されている

②既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例の発症率は日本における自然発症率と比べて明確な差がない

等を挙げているが、住民を対象とし

た既知自己免疫疾患の疫学調査データと、ワクチン接種群で起こる自己免疫性障害とを、数値だけで単純に比較してみても、そこには条件の違いからくる違いが大きすぎて判断が難しい。本当に比較するのであれば、ワクチン接種者とそうでない対照者とを前向き調査で比べなければならぬ。特に、今回のように自発報告だけに頼ってデータをとる限り、その発生率は実際よりも遙かに低くなる可能性が大きい。本当に自己免疫性の有害反応を検出するためには、多臓器、多系統にわたるさまざまな異常をチェックする必要がある。診察項目、質問項目についても事前に周知の準備を行う必要がある。そのような調査を行わない限り、簡単に否定することはできないはずである。

c) 病態についての考察

強力なアジュバントを用いて、免疫反応を誘発するのが予防接種の狙いである以上、自己免疫性の有害反応は全く伴わないという前提で考えること自体無理があるのだが、論点整理では、いとも簡単に自己免疫の関与に関する検討は置き去りにして、薬液による神経システムの異常が起こる病態、薬液による細胞傷害すなわち中毒、心身の反応という、きわめて大雑把な議論が展開される。

d) 神経学的疾患の可能性について

このあたりの議論も粗雑である。症状の日内変動・日差変動があるとか、筋力低下をきたした場合には通常みられるはずの深部反射低下がない、不随意運動であれば常に一定の症状を示すはずなのに多様な動きがみられる、不随意運動がときに収まる症例がみられるなどの記述があつて、これらの症例はどれも神経疾患ではないかのような、単純な議論が展開されている。実際に、神経疾患

患者を毎日診ている人間なら、このような判断が当てはまらない症例があることは誰でも経験している。わずか13例を検討しただけで、しかもわざわざ例外的なケースをあげつらって、神経学的異常はないのだから心身の反応であるという結論に持って行く強引な手法には、何か不自然なものを感じる。検討部会の10人中5人がワクチンメーカーとの間に利益相反があるということだから、そのような構成の検討会で果たして公平な判断ができるのだろうか。

III. エビデンス / 科学的という言葉の意味

検討部会では、ワクチンの安全性を懸念する指摘に対して「科学的でない」、「エビデンスがない」などの指摘があったと聞いているが、今回の報告書を見る限りとても科学的な議論がなされたとは思えない。海外文献の検索も、記述を鵜呑みにして、都合の良いデータだけを抜き出すのではなく、自分の頭で考え、批判的吟味を徹底することが望まれる。特に今回のように、これまでになかったような多数の副作用報告を目にしたときは、まず行うべきは臨床現場に立ち返ることではないだろうか。患者の声に真摯に耳をかたむけ、実際に患者を診察し、先入観を取り去ってあらゆる可能性を点検することが何よりも科学的な態度といえるのではないだろうか。

薬害オンブズパーソン会議が厚生労働大臣と厚生労働省厚生科学審議会宛に提出した意見書を資料として次頁以下に示すが、厚生省はここに記されたような批判に謙虚に耳を傾けるべきだろう。

1) Tomljenovic L et al. TIP 正しい治療と薬の情報 :2013;28(4):52-67

< 資料 >

意見書

HPV ワクチン(子宮頸がんワクチン)に関する厚生労働省の審議結果批判
 —接種の積極的勧奨の再開に強く反対する—

2014年2月24日

薬害オンブズパーソン会議

第 1 厚生労働省の検討部会の審議結果の問題点

平成 26 年 1 月 20 日、厚生労働省の検討部会¹⁾は、HPV ワクチン(いわゆる「子宮頸がんワクチン」)の副作用について、概要以下のような結論をまとめ、次回検討部会において、一時差し控えしているワクチン接種の積極的勧奨を再開するかどうかを審議する予定とされている。

- a. 接種後に副作用として報告された広範な疼痛又は運動障害を来した症例は、針を刺した疼痛の刺激や不安が惹起した心身の反応によるものであり、ワクチンの成分が惹起する①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応ではない。
- b. 接種後 1 か月以上を経て発症した症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい。
- c. 心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している。

しかし、検討部会の審議には、以下のような重大な問題がある。

従って、これをもとに HPV ワクチン接種の積極勧奨を再開することは到底許されることではない。

1. 副作用が単一の機序によって生じるという科学的根拠のない前提に立って分析している

検討部会は、HPV ワクチン接種後に発症する広範な疼痛または運動障害の原因(機序)として、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応という 4 つの仮説を立てたうえで順次検討し、①～③については、一部に、それによる説明を妨げる症例や事実があること等を理由にして否定した。たとえば、神経学的疾患については、「神経疾患による不随意運動は一般に意識的に止められないはずであるが、採血時には不随意運動が収まる症例がある」「検査では筋力低下がないにもかかわらず運動障害が見られる症例がある」といった具合である。

この検討手法は、新規合成物質である本ワクチンによる副作用が、いわば一本道の機序で発生し、かつ既知の医学的知見でのみ説明可能であるという前提に立ったうえで初めて成り立つものである。

しかし、HPV ワクチン接種後の少女たちに起きている多様な症状が単一の機序で起きているとする科学的な根拠はない。本ワクチン製剤は複数の成分(ワクチン本体であるウイルス様粒子およびアジュバント)を含むのであるから、それぞれの成分による副作用が起り得ると仮定し、その結果としてワクチン接種後に複雑な免疫反応が引き起こされ多様な症状発現につながった、と考える方が合理的である。

にもかかわらず、一部に、既知の医学的知見による整合的な説明を困難にする症例や事実が存在するからといって、その他の多くの説明可能な症例や事実までも否定することは、非科学的である。

2 結論ありきの恣意的な分析であり、自己矛盾がある

検討部会の分析は、恣意的で矛盾がある。たとえば以下のとおりである。

(1) 検討部会は、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応ではないとする際には、上記のとおり、一部に、既知の医学的知見に整合する説明を妨げる症例等があることをその理由とした。一方、心身の反応であるとする際には、リハビリテーションや心のケアといった治療によっても改善しない症例があること、深部腱反射異常を伴う症例もあること、またワクチン接種後に発症した神経疾患等の複数の症例報告があることなど、一部に整合的に説明することを妨げる症例や事実があるにもかかわらず、それらを無視し、心身の反応であるとした。

これらは、本ワクチン副作用は心身の反応であるという結論ありきの恣意的な論法といわざるをえない。

(2) 検討部会は、接種後 1 か月以上経過してから発症する症例について接種との因果関係を否定する根拠として「通常の医学的見地では、接種後の副反応は 1 か月以内にその症状が出現するものと考えられている(BCG を除く)」ことを挙げている。

BCG では、骨炎が、接種後 9 か月～1 年半後に起きているとの報告がある(KekkakuVol.84,No.3:125-132, 2009)。そうであれば、HPV でも、同様に 1 ヶ月以上経過して副作用が出現する可能性がある。これを十分な根拠もなく「通常の医学的見地」を理由に否定するのは不

当であり、検討部会が資料にあげた副作用調査の海外文献等において、その期間が、42日(Vaccine 29, 8279-8284, 2011), 180日(BMJ 347:f5906 doi:10.1136/bmj.f5906, 2013), 2年(Human Vaccines 7:12, 1343-1358; 2011)などとなっていることとも矛盾する。

3 新しい医薬品では、既知の知見では説明できない副作用が起きる可能性があることを理解していない

サーバリックスもガーダシルも本邦初の遺伝子組み換えワクチンである。また、サーバリックスには、全く新しいアジュバントであるAS04アジュバント複合体が添加されている。ガーダシルのアジュバントは新しいものではないが、DNA断片が残留しており、これがアジュバントと結合し、新規物質と同様に作用する可能性がある(12月25日検討部会参考資料8, PMDA「調査報告書」24頁も「検出された残留DNA断片はアジュバントであるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩ナノ粒子と結合していたが、筋肉内投与時における臨床的意義は不明であり、更なる観察が必要であるとの報告がなされている」旨を記載している)。

新しい成分を含む医薬品からは、未知の副作用や既知の知見では説明できない副作用が生じる可能性があるから、既知の知見をもとに医薬品との因果関係を安易に否定してはならない。これは過去の薬害事件(サリドマイド・スモン)の教訓であり、医薬品の害を検討するうえでのイロハである。

ところが、検討部会は、この点に関する基本的理解を欠いている。

そして、接種後1か月以上経過してから発症する症例について、前記のとおり「通常の医学的見地」を理由に、因果関係は乏しいとするのは、不当である。

4 氷山の一角というべき情報をもとに全体を論じ、疫学調査をせず、接種との因果関係を否定したり、仮説を検討したりしている

(1) 検討部会が分析全般の基礎として用いた副作用症例は、自発報告によるものであってHPVワクチン全副作用症例のごく一部に過ぎないと考えられる。特にHPVワクチンの副作用は多様で、接種から時間を経て発症することもあるから、被害者や医療機関がワクチンの副作用であると認識できない場合があり、いまだ報告されていない副作用症例が相当数ある可能性がある。

まして、「痛み研究班」が把握している症例は、全体の副作用のごく一部に過ぎず、氷山の一角である。

(2) さらに、検討部会が分析全般にわたって基礎として

用いた副作用の発生頻度は、分母を出荷本数や医療機関への納入数を基準とした「のべ接種可能人数」、分子は副作用の存在が広く知られる前の自発的報告数とするものであるから、分母は過大、分子は過小であって、副作用の発生頻度は低く算出され、実態を反映していない。少なくとも接種者数(分母)は、延べ接種可能人数を2.7あるいは2.4で除した「推定接種者数」とすべきである。

(3) そもそも、ワクチンと副作用との因果関係は、できるだけ正確な副作用発生頻度を把握したうえで、同性、同世代の同様の症状の自然発生率と比較しない限り、厳密にはあるともないとも言えないのが科学の常識である。

国は、科学性の担保された徹底的な副作用発生頻度の調査と、同様の症状の自然発生率についての疫学調査を実施するべきであり、それを行わずに接種との因果関係を否定したり、仮説を否定したりすることは、不当である。

5 疫学的知見はまだ限定的であるにも関わらず、既知の自己免疫疾患等として診断を受けた症例について、因果関係を否定している

検討部会は、既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例をワクチン接種が誘発した可能性については、「海外の疫学大規模調査によって否定されている」こと等を理由に否定している(平成26年1月20日検討部会資料1, 論点3)。

本ワクチンと自己免疫疾患の因果関係に関する疫学的エビデンスが不足しているのは、前記のとおり国が必要な疫学調査を行っていないからである。それ故に否定も肯定もできないというのなら理解できるが、知見が限られている現段階において、本ワクチンが自己免疫疾患を惹起している可能性を否定してしまうことは非科学的である。

6 ワクチンの副作用が引き起こす疾患に関する具体的な文献報告や研究成果の検討を無視して、極めて粗い論点設定をしている

HPVワクチンの副作用としては、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、腕神経叢炎(IBPN)、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、多発性硬化症(MS)、全身性エリテマトーデス、体位性頻拍症候群、急性小脳失調等の疾患が文献報告され、またアジュバントが引き起こす病態としては、マクロファージ性筋膜炎(MMF)、アジュバントによる自己免疫・炎症性症候群(ASIA = Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant)などが文献報告、または研究されている。

ところが、検討部会は、これらの文献や研究の到達

点を具体的に検討吟味することを敢えて行わず(文献レビューをした PMDA「調査報告書」を平成 25 年 12 月 25 日検討部会の参考資料 8 としただけでは検討したことにはならない), ①神経学的疾患, ②中毒, ③免疫反応, ④心身の反応という 4 つの仮説を立てて, 極めて粗い論点整理を行い, 前記のような問題のある検討手法によって結論を導いている。

7 論拠とした論文の位置づけがおかしい

検討部会が結論を導く論拠とした論文の位置づけ等に問題がある。その一例は以下のとおりである。

検討部会は, 接種後 1 か月以上経過してから発症する症例について因果関係を否定する根拠として「マウスを用いた実験データで, ワクチンによる局所の反応は, 接種 1 か月後には既に治癒過程にあった。」ことを挙げている(平成 26 年 1 月 20 日検討部会資料 1, 論点 10, ③)。

確かに, 平成 25 年 12 月 25 日検討部会の参考資料 5 では, マウスの実験において, 接種から 1 か月後には「修復機転にある」と記載されているが, それはアジュバントが入っていない場合である。アジュバントが入っている場合, 「接種 6 ヶ月で炎症性肉芽腫は縮小傾向」にあるものの炎症は持続していることから, その後何か月でこの炎症性肉芽腫が無くなり治癒したのか, 観察期間が短いため最終的な転帰は不明である。従って, この実験結果をもって, アジュバント入りワクチン接種から 1 か月を超えて発症した症例の因果関係を否定する論拠とはなしえない。

第 2 HPV ワクチンの定期接種は中止するべきである

HPV ワクチンによって, 予防接種前は健康であった少女たちが, 登校できない, 日常生活にも支障を来すなどの深刻な被害に苦しんでいる現実がある。

接種対象者に生じる被害は, 「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防する」ための「やむを得ない犠牲」と位置づけて実施するのが予防接種法に依拠する定期接種制度である。

しかし, この少女たちの被害を, 伝染病の発生やまん延を防ぐための「やむを得ない犠牲」と位置づけて, 市町村長には HPV ワクチン接種の勧奨・実施を義務づけ, 国民には接種を受ける努力義務を課すこと, すなわち, HPV ワクチンの定期接種は, 以下の各点を踏まえると正当化できない。

① HPV ワクチンの子宮頸がん予防効果は実証されていない。あるのは, 原因ウイルス(HPV)の約半数を占める

16 型と 18 型の前がん状態(異形成)進展の防止効果を示す臨床試験データのみである。

しかも, この防止効果の持続期間も最長で 9 年程度のデータがあるのみである。(そのため, 厚生労働省の Q & A も「子宮頸がんそのものを予防する効果はまだ証明されていません。」「子宮頸がんを予防する効果が期待されています。」としか書けない。)

また, 既に持続感染をしている症例には効果はない。

要するに HPV ワクチンによる子宮頸がん予防効果は不確実で限定的である。

② そもそも実験的要素の強いワクチンである。この点について, 理化学研究所新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター神田忠仁チームリーダーは, 2010 年 8 月 27 日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で以下のように発言している。「HPV ワクチンは非常にチャレンジングな, 新しいコンセプトのワクチンです。今どういうふうに説明されているかということ, 筋肉に 3 回抗原を打つと, 血清中に高い力価の中和抗体が出てきて, それが女性の生殖器の粘膜に常時染み出していて, ウイルスが性行為で感染してくると, そこで止めるという考え方です。そういうふうに説明されていますが, 実際に, 血中にどのくらいの抗体価があれば, 染み出たって完全に感染を防げるのか, あるいは女の子に打って, その子がだんだん成熟して行って, かなりおばちゃんになっても, 同じように血中の抗体価と並行して粘膜上抗体が出るのかは, データは全くありません。したがって, いま申し上げたのは, このワクチンは, はしかのワクチンとか, いままでうまくいっているワクチンと同じように, 『ワクチン』という言葉で括ってはずまい。新しい概念のワクチンである。その効き方に関して, かなり不明な点が残っていますし, まだ効果の継続性に関しては, データがないというのが実情と私は思っております。」

③ 子宮頸がんの原因ウイルスである HPV は, 性活動を行う女性の多くが感染しているとされるが(海外においては性活動を行う女性の 50% 以上が, 生涯で一度は HPV に感染すると推定されている), 前記のとおり既感染者には効果がない。そして, 前記のとおり未感染者に対する子宮頸がん予防効果も未証明である。

従って, HPV ワクチンが, 予防接種法が規定する「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防する」効果は乏しい。

④ 子宮頸がん進展の予防には, 子宮がん検診という副作用のない代替手段がある。

⑤ 費用対効果を良好とした報告は, 製薬企業の社員が

執筆に加わった論文を検討の資料に用い、「ワクチンの長期的な効果の持続期間が明確になっていないことから、13歳女子に接種したワクチンが生涯有効であると仮定して」試算するなどしたものであって妥当性を欠くうえ、HPVワクチンを接種しても、他の型のウイルス感染による子宮頸がんの発症、進展を予防するため、定期検診が必要であることに変わりはない。

⑥ そもそもハイリスク型のHPVに感染しても90パーセント以上は体内から自然消失し、持続感染して子宮頸がんに進展するのはごくわずかであると言われている。

感染しても子宮頸がんに進展するリスクの低いウイルスに対して、有効性が限定的かつ不確実で、伝染病の蔓延防止効果も限定的なワクチンを、多額の費用をかけ、健康な少女たちに深刻な副作用被害を生むリスクを冒してまで定期接種化する合理性は見いだせない。

以上のことは既に公表した当会議の『「子宮頸がんワクチン(ヒトパピローマウイルスワクチン)」に関する要望書』、「子宮頸がんワクチン」(HPVワクチン)の費用対効果に関する見解、「子宮頸がんワクチンに関する本当のQ&A」で詳述したとおりである。

第3 十分な情報提供はできず、積極勧奨の一時差し控えの理由は解消されていない

まして、昨年6月に決定した定期接種の積極的勧奨の一時差し控えを解除すべきではない。

厚生労働省は、当時、積極勧奨の一時差し控えの理由として、接種部位以外の体の広い範囲で持続する疼痛の副作用症例等について、その副作用の発生頻度を含め、十分に情報提供できない状況にあること等を掲げたが、以下のとおり、この理由としたところは依然として解消されていない。

① 発生頻度は依然として不明確である。既に述べたように、厚生労働省の公表している副作用発生頻度は、出荷量や医療機関納入量から推計した接種回数から計算しているため分母が過大である可能性があり、一方、分子については、副作用症状が多様で、接種から期間をおいて発症することもあるため、HPVワクチンの副作用であるのに、関連性が適切に把握されず、報告されていない症例がある可能性がある。

② 発症の機序も分からず、誰に発症するのかも分かっていない現状に変わりはない。前記のとおり、心身の反応とする厚労省検討部会の結論は、科学的な根拠に乏しい仮説の域を出ないものであって、機序が解明されたとはいえない。また、副作用を予防する手段も依然として

不明である。

③ 治療方法や治療体制も確立していないままである。痛み研究班の報告では約半数が回復とされているが、既に述べたように、報告の基礎となった症例は氷山の一角である。また、この報告を前提としても依然として半数もの被害者が回復していないことは重要である。また、治療方法も治療体制も整っておらず、依然として多くの被害者が有効な治療を求めて医療機関を転々としている状態にある。

検討部会では安心できる環境での接種の重要性が指摘され、研究班のフォロー体制があることもその安心を与える要素として伝えるべきとする発言があったが、多くの被害者が有効な治療を求めて医療機関を転々としている状況は研究班が発足しても基本的に変わっていない。

かえって、心身の反応であるとする見解に立つ研究班の医療機関での診察において、「ワクチンのせいだと思っから悪化する。」「痛いと思っから治らない。」「親が心配して大丈夫かと声をかけるから治らない。」「生活のリズムを変えれば治る。」などと、非科学的精神論ともいべき言葉を浴びせられ、「ワクチンの副作用であることを疑う前から深刻な副作用症状が継続している」と話しても無視されるなどし、深く傷つき症状を悪化させた患者もあるのが現状である。

第4 自己決定権を侵害するおそれがある

HPVワクチンの定期接種の対象となっている中学生には、一定の同意能力(理解力・判断力)があるから、親権者だけではなく、被接種者たる少女たちにも、インフォームド・コンセントが保障されるべきである。

ところが、現状において、HPVワクチンについては、上記のとおり、予防効果が限定的で証明されておらず、副作用の実態や発現頻度も明らかではない。また、重篤な副作用が生じた場合の治療方法も確立しておらず、予後の見通しも明らかではない。いわば分からないことばかりなのである。これでは、接種を受けるかどうかを選択するうえで、必要な情報を提供することはできず、親権者や少女たちにインフォームド・コンセントを保障することは、実質上不可能である。

にもかかわらず、HPVワクチンを定期接種の対象として接種の努力義務を課することは、自己決定権の侵害につながるおそれがある。

よって、この点からも、HPVワクチンの定期接種は中止するべきであり、まして積極勧奨は再開してはならない。

以上

<参考資料>

- 1)平成 25 年度第 7 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 平成 25 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000035220.html>
- 2)平成 25 年度第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 平成 25 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 第二部 資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000033881.html>
- 3)薬害オンブズパーソン会議『子宮頸がんワクチン(ヒトパピローマウイルスワクチン)に関する要望書』<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=844>
- 4)薬害オンブズパーソン会議「子宮頸がんワクチンに関する本当の Q & A」
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=839>
- 5)薬害オンブズパーソン会議「子宮頸がんワクチン」(HPV ワクチン)の費用対効果に関する見解」<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=853>



コルヒチン：細胞毒性薬の過量投与

コルヒチンは痛風発作の対症療法として用いられる細胞毒性薬であり, 炎症を抑制する働きがある。下痢はコルヒチン過量の早期警告サインであり, 血液学的障害(生命を脅かす無顆粒球症, 血小板減少, 貧血)など, より重篤な過量の先触れとなる。コルヒチンはまた神経筋肉障害や無精子症なども引き起こす。これらの有害反応には用量依存性がある¹⁾。コルヒチンの治療用量域は狭く, 有効用量と中毒量が接近している。フランスのグルノーブル地区ファーマコビジランスセンターは, 2007 ~ 2011 年の間にグルノーブル大学病院でコルヒチンを服用した 1024 人の

患者を対象に後ろ向き調査を行った。著者らはコルヒチン過量のリスクファクターに焦点を絞って調査した²⁾。半数以上の患者で, 少なくとも一つの過量リスクファクターが発見され, 594 人(約 58%)が 75 歳以上, 267 人(26%)が止痢剤を服用しており, 69 人が腎障害をもち, 別の 20 人が薬物相互作用のリスクがある薬(ベラパミル, シクロスポリン, プリスチナマイシン, マクロライド)を併用していた。コルヒチンはチトクローム P-450 アイソザイムの CYP3A4 および P 糖タンパク質の基質として作用する。

約 58%の患者が初期の負荷投与 (loading dose)を受けていた。痛風のためにコルヒチンを投与されていた患者は 1/3 に過ぎなかった。

コルヒチンの過量投与は 143 人 (14%)でみられ, 3 人では致死的な危険を伴うものであった。これらの患者は, 年齢 75 歳以上(過量症例の 75%), 負荷投与 (70%), 薬物相互作用(6%)などのリスク因子を最低一つはもっていた。

コルヒチンは危険な薬であり, 他の選択肢がないことが明らかな場合に用いるべきである。コルヒチン過量のリスクを考えれば, できるだけ少量, 短期間で使用すべきである。患者のモニタリングは密に行うこと, とりわけ高齢者や腎機能障害をもつ患者では, 過量の警告シグナルを早期に検出できるように, 特に下痢には注意すること。コルヒチン治療を受ける患者は, 過量の初期徴候をマスクする恐れがあるので, 止痢剤の使用は避けるべきである。

- 1) Prescrire Redaction. Rev.Prescrire 2012; 32(350 suppl. interactions medicamenteuses).
- 2) Yahiaoui N et al. Fundamental Clin. Pharamcol. 2013; 27(suppl.1):68 (abstract PI-110) full text 1 page).

バルプロ酸への胎内曝露

1996 年から 2006 年の間にデンマークで生まれた 655,615 人の児童を対象に, 抗てんかん薬バルプロ酸への胎内曝露に伴う自閉症発病のリスクを検討する調査が, 地域住民をベースとしたコホート研究で実施された。

フォローアップの最終時点における児童の平均年齢は 8.8 歳, 5,437 人が自閉症スペクトラムの障害, うち 2,067 人は自閉症と診断された¹⁾。

この研究では 508 人が胎内でバルプロ酸に曝露しており, 曝露児童が自閉症スペクトラム障害をきたす絶対リスクは 4.4%, 自閉症となるリスクは 2.5%であった。一方バルプロ酸への胎内曝露がない児童では自閉症スペクトラム障害となるリスクは 2.4%, 自閉症となる絶対リスクは 1.0%であった。曝露のない児童に比べると, バルプロ酸への胎内曝露があった児童が自閉症スペクトラム障害をきたす相対リスクは 2.9 (95% 信頼区間: 1.7-4.9), 自閉症になる相対リスクは 5.2(95% 信頼区間: 2.7-10)であった¹⁾。

この研究では, 他の抗てんかん薬: オキシカルバゼピン, ラモトリギン, クロナゼパムの単独療法と自閉症の間に統計学的に有意な関連性は見出されなかった¹⁾。

実地臨床上の意義: 胎内でバルプロ酸に曝露した児童の長期的影響は徐々に明らかになってきており, この中にはいくつかの重大な長期的有害反応(低 IQ, 言語発達の遅延, 不適応行為, 神経管閉鎖不全)が含まれており, 今回さらに自閉症が追加されたと言える²⁾。

- 1)Christensen J et al. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.
- 2)Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 2009;13(74):253-257.

この薬は **です(エルロチニブ)**

説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- ・この薬は、進行もしくは再発の非小細胞肺癌の治療に用います。
- ・ゲムシタピンという薬と併用して膀胱がんの治療に用いることもあります。
- ・抗がん剤の一種、チロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれるものです。異常なタンパク質の働きを抑えることによりがん細胞が増殖するのを抑えます

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?い。
- ・小児に対しては、安全性と有効性については確立されていません。
- ・妊婦における研究では、催奇形性の危険性があることが報告がされています。しかしながら、状況によっては治療が優先されることもあります。この点について主治医とよく話し合ってください。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の疾患があるもしくは既往がある場合は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出下さい。

出血、脱水症状、心臓発作、胃腸疾患、肺または呼吸障害、脳梗塞
肝臓病

正しい使用方法

- ・通常、成人では1回150mgを1日1回、空腹時(食事の1時間以上前もしくは食後2時間以降)に服用します。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬の服用中は、グレープフルーツの果実およびジュースは摂取しないでください。
- ・他の薬やサプリメントを服用する前に、医師または薬剤師とご相談ください。
- ・この薬の服用中および服用中止後14日間は、厳密に避妊を行ってください。万が一、妊娠が判明した場合は直ちに主治医にご相談ください。

- ・下痢、吐き気、食欲低下、嘔吐がひどい、もしくは続いている場合は直ちに主治医にご相談ください。
- ・原因不明の息切れ、咳、発熱が突然起きた場合は、肺が重篤な状態になっている可能性があります。ただちに主治医に受診してください。
- ・乾燥肌や他の重篤な皮膚症状を予防するために、アルコールを含有しない保湿剤や日焼け止めを使用することをお勧めします。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

<重篤な皮膚症状>

皮膚の灼熱感、皮膚がむける、たるむ、皮膚の発赤、ひどいにきび
皮膚の痛みや潰瘍、発熱

<肝障害の症状>

上腹部痛、白色便、褐色尿、食欲低下、吐気、異常な倦怠感、虚弱、
皮膚や眼の黄染

- ・かすみ目、眼の痛み、眼の刺激性、その他の眼の症状

- ・手や足の灼熱感、刺痛、しびれ

- ・咳、しゃがれ声、発熱

- ・下背または脇腹の痛み、排尿時痛、排尿困難

- ・胸部の刺すような痛み、胸が締め付けられる感じ

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・胃がすっぱい、胃腸のガスの増加、下痢

- ・関節痛、関節の腫脹、骨痛、頭痛、胸焼け、消化不良

- ・乾き眼、乾燥肌、体動が困難、冷感、脱毛

- ・興味や喜びが失せる、恐怖感、空虚感、悲壮感

- ・倦怠感、睡眠障害、集中力の低下、体重減少

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

397

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は **です(クリゾチニブ)**

説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- ・この薬は、未分化リンパキナーゼ(ALK)融合遺伝子によって引き起こされる進行もしくは再発の非小細胞肺癌の治療に用います。
- ・抗がん剤の一種、チロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれるものです。異常なタンパク質の働きを抑えることによりがん細胞が増殖するのを抑えます

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦および妊娠の可能性のある方は使用できません。流産や奇形児出生の報告があります。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の病気がある場合は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出てください。

徐脈、先天性QT延長症候群(心臓リズム障害)、うっ血性心不全、
電解質異常、QT延長(心臓リズムの異常)、腎臓病、肝臓病

正しい使用方法

通常、成人では1回250mgを1日2回服用します。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬の服用中は、グレープフルーツの果実およびジュースは摂取しないでください。
- ・この薬の服用中および服用中止後90日間は、厳密に避妊を行ってください。万が一、妊娠が判明した場合は直ちに主治医にご相談ください。
- ・めまい、倦怠感の他、かすみ目、光がまぶしい、飛蚊症といった眼の障害が起こることがあります。自動車の運転などの機械の操作、高い所での作業などには十分ご注意ください。

- ・心臓のリズムが乱れることがあります。めまい、立ちくらみ、脈が速い、脈が遅い、脈が跳ぶ、脈拍が均一ではないといった症状がある場合は直ちに主治医におかかりください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

<肝障害の症状>

上腹部痛、白色便、褐色尿、食欲低下、吐気、異常な倦怠感、
虚弱、皮膚や眼の黄染

<肺炎>

咳、息切れ、呼吸困難、発熱

- ・胸部の痛みや不快感、咳

- ・急激な体重増加または体重減少

- ・口腔内の潰瘍や痛み、白斑

- ・異常な出血、紫斑、歯茎からの出血、血便、皮膚の点状斑

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・胃や腹部の不快感、腹痛、圧痛

- ・胃がすっぱい、背部痛、げっぷ、味覚の変化

- ・食欲減退、排便困難、体動が困難、下痢

- ・飲み込み困難、胸焼け、関節痛、喉の痛みや灼熱感

- ・発赤、舌の腫れや痛み、口唇の腫れ

- ・光がまぶしい

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

398

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は **です (トピラマート)**

説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり? (効能・効果)

- ・この薬は、てんかんの治療に用います。他のてんかん治療薬にて効果が不十分な部分発作に対して併用して使用します。
- ・強直間代発作、レノックス-ゲシュタルト症候群と呼ばれる種類の発作に対しても使用されることがあります。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・2才未満の児においては適正な試験は実施されておらず、有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦における研究では催奇形性の危険性が示されています。しかしながら、母体の頻回なてんかん発作を防ぎ、胎児を低酸素状態から守るなど、有益性が有害性を上回る場合は使用されることがあります。この点については主治医とよくご相談ください。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の病気に現在患っている方は、主治医に申し出てください。
抑うつ(または既往がある)、眼疾患(例：緑内障)、気分障害
代謝性アシドーシス、腎疾患、肝疾患

正しい使用方法

- ・<成人>
通常、1回 50mg を 1日 1回または 2回の服用から開始します。1週間以上の間隔をあけて漸増し、1日量 200mg ~ 400mg とします。1日最大量は 600mg までとします。
- ・<小児>
通常、2才以上の小児には 1日量を 1mg/kg から開始し、2週間以上の間隔をあけて 1日 2mg/kg に増量する。その後、2週間以上間隔をあけて 1日量 2mg/kg 以下ずつ漸増し、1日 6mg/kg を維持量とします。1日最大量は 9mg/kg または 600mg のいずれかの少ない量とします。

使用中に注意すべきこと

- ・相互作用が多いので他の薬と併用する時は医師 / 薬剤師に相談を。
- ・医師の指示なく突然に服用を中止しないで下さい。
- ・飲み忘れに気づいたときは、思い出したときにすぐ飲んでください。
- ・この薬を使用中は飲酒を避けてください。
- ・この薬の使用中は、避妊用ピルの効果が不十分となることがあります。
- ・視覚変化、めまい、思考力低下が起こります。車の運転、高所での作業などはその危険性を十分に判断してから行ってください。
- ・発汗を抑え、体温が上昇することがあります。運動中や気温が高い日は体温が上がらないよう注意。入浴で高体温となることが予想されます。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- <腎結石の症状>
突然の背部痛、腹痛、胃痛、排尿時痛、血尿、暗色尿
- <高アンモニア脳症の症状>
異常な眠気、感情鈍麻、疲労、脱力感、抑うつ、不安感、嘔吐
- ・かすみ眼、物が二重に見える、眼の周囲の痛み、急激な視力低下
- ・眼の動きが抑制できない、眼が赤い
- ・精神のおよび肉体的に活性低下
- ・うまく発語できない、集中力低下
- ・鼻血、耳鳴り、皮膚の発赤、呼吸困難
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- ・乳房痛(女性)、震戦、背部痛、胸痛、胸焼け、ほてり、発汗、脚部痛

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

この薬は **です (ピタバスタチン)**

説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり? (効能・効果)

- ・この薬は、高脂血症の治療に用います。適切な食事療法と合わせて服用する必要があります。血管内に脂肪の塊が生じることによる病気(例：心臓発作、脳梗塞)を予防するための手助けとなる薬です。
- ・この薬は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤またはスタチン系と呼ばれる分類の薬剤です。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦における研究では催奇形性の危険性が示されています。治療を行うことでの有益性が明らかに催奇性の危険性を上回る場合以外は使用すべきではありません。
- ・この薬を使用中は授乳を避けてください。
- ・次の病気に現在罹っている場合は主治医に申し出てください。
アルコール依存症、糖尿病、肝臓病、てんかん、脱水、電解質異常
内分泌疾患、低血圧症、甲状腺低下症、腎臓病、
最近、大がかりな手術を受けた、大きな傷害を受けた
代謝性疾患、敗血症、肝臓病、肝酵素の高値が持続している

正しい使用方法

通常、1回 1 ~ 2mg を 1日 1回服用します。年齢や症状に応じて適宜増減し、1日最大量は 4mg までとします。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬は、併用により注意すべき相互作用を起こす薬が多いため、この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
とくに次の薬剤はご注意ください。
併用禁忌：シクロスポリン
原則併用禁忌：フィブラート系薬剤(例：ベザフィブラート)

- ・治療に際しては、適切なコレステロール値に調節するため、または予期せぬ副作用を点検するために定期的な血液検査が必要になります。
- ・この薬を使用中は大量の飲酒は避けてください。予期しない肝臓への障害が起こることがあります。
- ・予期せぬ筋肉痛や圧痛、脱力がある場合は直ちに主治医におかかりください
- ・大きな手術を受ける際、重度の傷害を受けた時、その他、重度の健康障害を受けた場合は、この薬の服用を中止しなければならないことがあります。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- <横紋筋融解症(重度の筋肉障害)の症状>
暗色尿、発熱、筋肉痛、こむらえり、痙攣や硬直、倦怠感、脱力
- <肝障害の症状>
頭痛、胃痛、嘔吐、暗色尿、食欲低下、体重減少、全身倦怠感、虚弱、白色便、右上側腹部痛、眼や皮膚の黄染
- ・体動が困難、関節痛、関節の腫脹
- ・発熱、咳、下痢、全身の不快感、頭痛、食欲低下、吐気、鼻水、咽頭痛、
- ・発汗、睡眠障害、ひどい疲労感、虚弱、嘔吐
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- ・背部痛、排便困難
- ・蕁麻疹、みみず腫れ、発赤、かゆみ

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

リスペリドン, パリペリドン, クエチアピンと虹彩緊張低下症候群

2013年9月フランスの医薬品医療器械機構(ANSM)は神経遮断薬のリスペリドンやパリペリドンを使用中の患者で、白内障手術時にいわゆる術中虹彩緊張低下症候と呼ばれる虹彩異常を呈したケースがあることを報告した¹⁾。これは虹彩が弛緩性となり、白内障手術を困難にし、合併症のリスクが高まる状態である^{1,2)}。

もう一例、他の神経遮断剤クエチアピンの徐放剤と関連した例もある。術中虹彩緊張低下症候は、最初泌尿器科でタムスロシンによる治療中の患者で報告され、その後他のα1遮断剤の使用でも報告された。

実地診療上の意味：神経遮断薬にはα遮断作用があり、それがこのような障害を引き起こす機序であると考えられる。従って、これは他の神経遮断薬でも起こりうることである。

- 1)ANSM September 2013. www.ansm.sante.fr accessed 23 Oct. 2013: 2 pages
- 2)Rev Prescrire 2008; 28(299): 654.
- 3)Bilgin B et al. Eye 2013; 27(5):673.

グラスチム製剤と致死毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群は重篤な低血圧、低アルブミン血症、血液濃縮などの特徴をもつ稀な血管障害である¹⁾。毛細血管内皮細胞に変化を生じ、タンパクや血漿が間質腔に漏出する¹⁾。昨年9月、フランスの医薬品医療器械機構は、医療関係者に対し、フィルグラスチムやペグフィルグラスチムのような顆粒球コロニー刺激因子(G-CSFs)により毛細血管漏出症候群を生じた症例に関してアムジェン社からの書状を発表した²⁾。1991～2012年の間に、フィルグラスチムによる毛細血管漏出症候群を生じた症例が、世界中から34例報告された。1例はアフエレーシスを受けた健常ドナーに関する報告で、造血系前駆細胞を末梢血中に動員するためにフィルグラスチムを投与された例であった。2症例では、2回目のフィルグラスチム投与で症状が再発した。6人の患者が死亡した²⁾。ペグフィルグラスチムによる毛細血管漏出症候群は、2002～2012年の間に4例報告があった。2例は二回目の投与で症状の再発がみられた。死亡例は1例だった。欧州医薬品庁はレノグラスチムによる毛細血管漏出症候群が2例あったことを報

告している。薬剤を使用するかを決める前に、このような重篤な有害反応があることを考慮する必要がある。

- 1)Aneja R et al. UpToDate. Waltham 2013; version 21.8: 13pages.
- 2)ANSM Lettre aux professionnels de sante 6 September 2013. www.ansm.sante.fr.
- 3)EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minute of the 10-13 June 2013. www.ema.europa.eu accessed 27Sept. 2013:

The Informed Prescriber
(邦文誌名：「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(横浜ソーワクリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)
編集委員
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
榎本 武(東京・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本ハフテス病院小児科)
福島 雅典(兵庫・先端医療振興財団)
松浦美喜雄(東京・白十字病院)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

編集協力者・アドバイザー
青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明
阿部 和史 石井 明 泉 早苗
上野 文昭 松岡晃一郎 大島 明
大津 史子 大西 昇 岡本 祐三
金森 憲明 川崎 誠一 木村 健
久保田英幹 倉田 義之 栗田 敏子
小塚 雄民 酒井 天栄 坂上 章子
阪田久美子 清水 健一 庄司 紘史
瀬川 昌也 関 顕 高木 徹
高木 宏子 高須 俊明 田口 博園
丁 元鎮 塚本 泰 堂川 嘉久
豊島協一郎 西端 義広 西村 嘉郎
等 泰三 福井 直仁 福本真理子
藤野 武彦 藤村 正哲 細田 真司
増田寛次郎 松田 圭子 水野 正浩
溝口とく子 宮城征四郎 村田 三郎
山本 敬 横山 正夫
他8名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル4階
担当 別府 宏園
TEL/FAX 03(3341)7453

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 3,000円
(送料込) 製薬企業 3,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 三菱東京UFJ銀行八王子中央支店
(普)No. 1660306
郵便振替 00140 -8 -74435
※名義はいずれも、
医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17
コモト上汐ビル902
医薬品・治療研究会大阪事務局
担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2014年2月28日発行 第29巻1号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

目 次			
妊娠中の喘息：選択薬と回避すべき薬 1			
女性の再発性単純性膀胱炎：患者に抗菌薬治療開始と自己管理を 3			
HPV ワクチンの副作用について：心身反論に対する疑問 6			
<資料> 意見書：HPV ワクチン(子宮頸がんワクチン)に関する厚生労働省の審議結果批判・9 CAPSULE 13			
患者用くすりの説明書			
(1)エルロチニブ	(2)クリゾチニブ 14	
(3)トピラマート	(4)ビタバスタチン 16	
アジュバント	8	コルヒチン	13
アミノフィリン	1	サバリックス	10
イプラトロピウム	1	サルプタモール	1
H P V ワクチン	6,9	サルメテロール	1
エルロチニブ	14	シプロフロキサシン	3
オキシカルバゼピン	13	スルファメトキサゾール	6
オマリズマブ	1	トリメトプリム	3
ガーダシル	10	セファレキシム	4
クエチアピン	16	テオフィリン	1
克蘭ベリージュース	3	トピラマート	15
クリゾチニブ	14	ニトロフラントイン	3
クロナゼパム	13	ネドクロミル	1
クロモグリク酸ナトリウム	1	パミフィリン	1
クロモン系薬	1	パリペリドン	16
ケトチフェン	1	バルプロ酸	13
コルチコステロイド	1	B C G	9
		ビタバスタチン	15
		ビタミンK拮抗薬	3
		フィルグラスチム	16
		ブデソニド	1
		フルオロキノロン系抗菌薬	4
		ペグフィルグラスチム	6
		β 2 刺激薬	1
		ペフロキサシン	4
		ホスホマイシン	3
		モキシフロキサシン	4
		モンテルカスト	1
		ラモトリギン	13
		リスペリドン	16
		ロイコトリエン	1
		受容体拮抗薬	1
		ワルファリン	3