

●重篤な症状の解説1

〔1〕ショック(アナフィラキシー)

アナフィラキシーショックは即時型(I型)アレルギー反応で、短時間のうちに血管拡張、血管透過性亢進、気管支収縮による呼吸困難、全身性のじんましん等の一連の症状が急速に進行します。まれではありますが、蒼白、意識の混濁などのショックを起こす可能性があります。

これらの症状がみられ医薬品を服用している場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

〔2〕皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)

高熱(38℃以上)を伴って、発疹・発赤、やけどのような水ぶくれなどの激しい症状が、比較的短期間に全身の皮膚、口、目の粘膜にあらわれる病態です。目の変化は、皮膚などの粘膜の変化とほぼ同時に、あるいは皮膚の変化より半日もしくは1日程度、先にあらわれ、両目に急性結膜炎(結膜が炎症を起こし、充血・目やに・涙・かゆみ・はれなどが起こる病態)を生じることが知られています。その多くは医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられていますが、いまだに原因不明です。原因と考えられる医薬品服用後2週間以内に発症することが多く、数日以内あるいは1カ月以上経ってから起こることもあります。医薬品を服用後に高熱を伴う発疹等を認めた時は、直ちに服用を中止し、これらの重篤な副作用の発症が疑われる場合には皮膚科の専門医を受診して下さい。

平成29年6月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル
「スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)」より

〔3〕中毒性表皮壊死融解症

スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死融解症は一連の病態と考えられ、中毒性表皮壊死融解症の多くが、スティーブンス・ジョンソン症候群の進展型と考えられています。高熱(38℃以上)、目の充血、くちびるのただれ、のどの痛み、皮膚の広い範囲が赤くなるなどの症状がみられ、持続や急激な悪化が認められる重症の皮膚障害です。全身の10%以上にやけどのような水ぶくれ、皮膚のはがれ、ただれなどが認められます。その多くは医薬品が原因と考えられており、原因と考えられる医薬品服用後2週間以内に発症することが多く、数日以内あるいは1カ月以上経ってから起こることもあります。

平成29年6月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死融解症」より

〔4〕急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis)

高熱(38℃以上)とともに、急速に全身が赤くなったり、赤い斑点がみられ、さらにこの赤い部分に多数の小さな白っぽい膿みのようなぶつぶつ(小膿疱:5mm 大以下)が出現する病態です。血液検査値の異常も認められます。大部分は医薬品の服用数日後に発症することが多く、原因医薬品の服用を中止すると、約2週間で発疹は軽快します。

しかし、原因医薬品に気づかずに服用を続けると高熱や皮膚の症状がなおらず、重篤な状態になります(重症薬疹の一つ)。発症メカニズムは、医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられています。基礎疾患として感染症が存在する場合により発症しやすい傾向があります。

平成21年5月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性汎発性発疹性膿疱症」より

〔5〕肝機能障害

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・嘔吐、かゆみ、茶褐色尿などの症状が急に出現したり、持続したりするような場合には、肝機能障害が疑われるので、直ちに服用を中止し医療機関を受診する必要があります。

薬物性肝障害は特異体質によるものが多く、一般的に用量依存性でないため発症を事前に予測することは困難ですが、原因と考えられる医薬品の服用を速やかに中止すれば重篤化することはほとんどありません。

医薬品の多くは肝臓で代謝され、さまざまな代謝産物が肝臓に出現することから、副作用があらわれると考えられています。

令和元年9月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」より

●重篤な症状の解説2

〔6〕腎障害

腎臓の機能が短期間に低下するのが急性腎障害です。尿量が少なくなる、ほとんど尿が出ない、一時的に尿量が多くなる、発疹、むくみ、体がだるいなどの症状があらわれた場合には、直ちに服用を中止して医療機関を受診して下さい。

原因と考えられる医薬品を服用・使用して数時間以内に発症することもあり、数年経ってから発症することもあります。

平成30年6月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎障害(急性尿細管壊死)」より

〔7〕無菌性髄膜炎

細菌以外の原因による髄膜炎で、そのほとんどがウイルス性と考えられていますが、まれに医薬品によりあらわれることがあります。記載された症状等があらわれた場合には直ちに服用を中止して医療機関を受診して下さい。

発症すると、発熱(40℃くらいの高熱)、頭痛、嘔吐がみられ、うなじが硬くなって首が前に曲げにくくなる、意識が薄れるなどの症状が多くの場合にみられます。

平成23年3月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無菌性髄膜炎」より

〔8〕間質性肺炎

一般にアレルギー機序と考えられており、発生の予測は困難ですが、感冒薬によりまれに起こることが報告されています。初期症状は感冒様症状との鑑別が難しいため、服用を中止せず症状が重篤化する可能性もありますので、服用中に空せき、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれた場合には、直ちに服用を中止して医療機関を受診して下さい。

〔9〕偽アルドステロン症、ミオパチー

カンゾウエキスのグリチルリチン酸の大量服用によりナトリウム貯留、カリウム排泄促進が起こり、偽アルドステロン症が起こることが報告されています。

「偽アルドステロン症」は、血中のアルドステロンが増えていないのに、「アルドステロン症」の症状を示す病態です。体内に塩分と水がたまり過ぎることで血圧の上昇やむくみが起こり、体からカリウムが失われるために、力が抜けたり、筋肉痛やこむら返りなどの筋肉の異常が起こったりします。低カリウム血症を伴う高血圧症を示すことから、低カリウム血性ミオパチーによると思われる四肢の脱力と、血圧上昇に伴う頭重感などが主な症状です。使用期間と発症との間に一定の傾向は認められませんが3カ月以内に発症したものが約40%を占めます。

平成18年11月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「偽アルドステロン症」より

〔10〕ぜんそく

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)のプロスタグランジン生合成阻害作用により、気管支が収縮し、まれにぜんそく発作を引き起こすことがあります。アスピリンぜんそくとも呼ばれます。典型的な発作では、原因となる医薬品を服用して短時間で、鼻水・鼻づまりが起こり、次に咳、喘鳴(ゼーゼーやヒューヒュー)、呼吸困難が出現し、徐々にあるいは急速に悪化します。意識がなくなったり、窒息したりする危険性もあり、時に顔面の紅潮、吐き気、腹痛、下痢などを伴います。軽症例で半日程度、重症例で24時間以上続くこともあります。合併症を起こさない限り、原因となった医薬品が体内から消失すれば症状はなくなります。

平成18年11月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル

「非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作」より

〔11〕再生不良性貧血

青あざがでしやすい、歯ぐきや鼻の粘膜からの出血、発熱、のどの痛み、皮膚や粘膜が青白くみえる、疲労感、動悸・息切れ、気分が悪くなりくらくらとする、血尿といった症状があらわれます。再生不良性貧血の診断には、骨髓での血液産生の有無を調べるため、骨髓検査が必須です。原因の大部分は自己免疫疾患と考えられており、医薬品に起因すると考えられる再生不良性貧血の発症頻度は低く、わが国の最近の統計では5%以下です。医薬品による再生不良性貧血の発症機序として、用量依存性の場合もあるが、その多くは特異反応によるものと考えられています。

平成19年6月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「再生不良性貧血」より

●重篤な症状の解説3

〔12〕無顆粒球症

発熱は必発の初期症状で、寒気やのどの痛みがあらわれます。血液検査で無顆粒球症を指摘されるまで、ほとんどの患者は無症状です。敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもあります。特に高齢の女性や腎臓の働きが低下している方に起こる割合が高いと言われています。無顆粒球症は、原因となる医薬品の服用開始後2～3カ月以内に発症することが多いため、この期間に症状が出始めたら、放置せずに、ただちに医療機関を受診し、診察および血液検査を受けることが勧められます。医薬品を中止して適切な治療が行われれば、通常1～3週間で、減少していた血球は回復してきます。

平成19年6月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」より

〔13〕横紋筋融解症

骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じます。手足に力がいらない、こわばる、全身がだるい、尿の色が赤褐色になるなどの症状があらわれるおそれがあります。血中に流出した大量の筋肉の成分(ミオグロビン)により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、腎障害を起こしたり、まれに呼吸筋が障害されて呼吸困難になる場合があります。多臓器不全などを併発して生命に危険が及んだり、回復しても重篤な障害を残したりする可能性のあるため、速やかな処置(服用中止、輸液療法、血液透析など)が必要です。

平成18年11月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」より

〔14〕血液障害

全身倦怠感、鼻血が出る、歯ぐきから出血する、生理等が止まりにくい、手足にあざができる、発熱、のどの痛み等の症状があらわれた場合に血液障害(再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少など)が疑われます。薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどです。

〔15〕うっ血性心不全

心臓から全身に身体が必要とする量の血液を送り出すことができなくなり、肺や全身に血液が貯まってきて、息切れ、むくみ、疲れやすいなどの症状があらわれます。急激な体重増加、脈拍の増加、尿量の減少なども引き起こします。安静時には無症状ですが、病勢が進行すると安静時にも息苦しさを伴うようになります。自己免疫疾患やアレルギー有病者に好発することが知られています。

令和元年9月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「うっ血性心不全」より

〔16〕呼吸抑制

ジヒドロコデインリン酸塩による呼吸抑制は、用量依存的な延髄の呼吸中枢への直接作用によるもので、過量投与になったとき、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下することにより発現します。最初に眠気が生じ、息切れ、不規則な呼吸、呼吸回数の減少などが現れたら、直ちに服用を中止し医療機関を受診する必要があります。小児では呼吸抑制の感受性が高いため、特に注意が必要です。海外において、12歳未満の小児で死亡例を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告があります。また、頻度は極めて低いですが、遺伝的にCYP2D6の活性が過剰な人では、血中ジヒドロモルヒネ濃度が高くなるので、呼吸抑制を発現しやすくなります。

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年(日本緩和医療学会)、
ジヒドロコデインリン酸塩医療用添付文書より

〔17〕腸間膜静脈硬化症

サンシシを含有する漢方薬の長期投与(多くは5年以上)により大腸の色調異常、浮腫、びらん、潰瘍、狭窄を伴う腸間膜静脈硬化症があらわれるおそれがあります。腹痛、下痢、便秘、腹部膨満感などの症状が繰り返しあらわれた場合や、便潜血陽性になった場合は直ちに服用を中止し、医療機関を受診する必要があります。腸間膜の静脈に石灰化が生じ、腸管の慢性虚血性変化をきたす疾患で、重篤なものはイレウスを起こす場合もあります。サンシシ中のゲニポシドが大腸の腸内細菌によって分解され、生成したゲニピンが大腸から吸収されて、腸間膜静脈を通して肝臓に到達する間に静脈の肥厚や石灰化を引き起こし、血流をうっ滞させると考えられています。

サンシシ含有製剤医療用添付文書、漢方薬による腸間膜静脈硬化症(日本漢方生薬製剤協会)より

●重篤な症状の解説4

〔18〕多形紅斑

原因医薬品服用後、境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に水疱が形成されます。多形紅斑重症型では、発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤がみられます。急激な皮疹の拡大を認めた場合や全身症状・結膜症状を伴う場合は、ステイブンス・ジョンソン症候群のおそれがあるため、早急に入院設備のある皮膚科の専門医を受診して下さい。原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いですが、数日以内あるいは1カ月以上服用してから発症することもあります。

平成30年6月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「多形紅斑」より

〔19〕薬剤性過敏症症候群

ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と並ぶ重症型の薬疹です。原因医薬品服用後、紅斑に加え、発熱(38℃以上)、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れなどのいずれかの症状が認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門医を受診して下さい。通常の薬疹と異なり、原因医薬品の服用後2週間以上経過してから発症することが多く、原因医薬品を中止した後も進行し、軽快するまでに1カ月以上の経過を要することがしばしば認められます。発症メカニズムは、医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられています。

平成19年6月 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤性過敏症症候群」より

〔20〕心筋梗塞

血栓で心臓の血管が突然閉塞し、胸痛、不整脈、心不全症状、ショックなどの症状は、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが多いため早期発見は難しいです。急激な病状の変化がみられた場合には、ただちに医師、薬剤師に連絡して速やかに受診して下さい。

令和3年4月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」より

医療用医薬品において、PMDAが実施した調査より、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による心血管系イベントのリスクが示唆された結果、重大な副作用に「心筋梗塞」を追記することになり、一般用医薬品についても同一成分であることから、添付文書を改訂して注意喚起することになりました。

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂：2024年10月8日付

〔21〕脳血管障害

血栓で脳血管が詰まる脳梗塞と脳血管が破れる脳出血に大別されます。意識障害や片麻痺、感覚障害、構音障害、嘔吐、頭痛、めまいなどがあらわれます。脳血管障害が疑われる場合は、速やかに救急車を呼ぶなどして、専門的な病院を受診して下さい。

令和3年4月改定 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」ほか

医療用医薬品において、PMDAが実施した調査より、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による心血管系イベントのリスクが示唆された結果、重大な副作用に「脳血管障害」を追記することになり、一般用医薬品についても同一成分であることから、添付文書を改訂して注意喚起することになりました。

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂：2024年10月8日付