

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

医薬品を服用してしばらく経過後に、手や足のしびれ感、痛みなどの異常感覚で始まることが多い。多くは慢性的な感覚障害主体の末梢神経障害で発症するが、薬剤あるいは服用量によっては急速に起こる場合もある。また、感覚障害と同時に四肢末梢の運動麻痺がみられることもある。

#### (2) 副作用の好発時期

服用後早期に出現する場合と長期経過してから発症する場合がある。通常、発症までに数週から数ヶ月以上を要する。

#### (3) 患者側のリスク因子

基礎疾患に糖尿病や遺伝性ニューロパチー、慢性アルコール中毒などの末梢神経障害を有する場合には、薬剤性末梢神経障害のリスクが高まる。また、腎不全、悪性腫瘍などの全身性疾患に罹患している場合も重大な神経症状が起こりやすい。

#### (4) 推定原因医薬品

末梢神経障害を引き起こすとされる薬剤は多数存在する（別表参照）

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

##### a) 薬剤の減量または中止

薬剤性末梢神経障害は、薬剤の1回投与量や総投与量が多いほど出現しやすく、薬剤の用量規制因子となるため原疾患の治療に対して大きな影響を与える。薬物治療中に末梢神経障害が生じた場合、原疾患の状況により異なるが、原因薬剤の減量あるいは中止を考慮する。特に、重篤な末梢神経障害を呈した場合、回復も遅く高度の後遺症が残ることがあるため、直ちに薬剤を減量あるいは中止する必要がある。また、薬剤中止後も症状が2～3週間の経過で一過性に悪化する場合（coasting）もあり、注意する必要がある。その後、薬剤の中止により徐々に改善がみられる。

##### b) 早期発見に必要な検査項目

神経伝導検査において感覚神経および運動神経伝導速度の低下、活動電位の低下・消失などが認められる。必要があれば、ギラン・バレー症候群（GBS）や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）の鑑別のため髄液検査を行う。一般的に、GBSやCIDPでは髄液蛋白が増加し、薬剤性末梢神経障害で

は髄液蛋白は正常ないし軽度増加となる。臨床症状・末梢神経伝導検査・髄液所見を参考に総合的に判断する。また、糖尿病、尿毒症、膠原病（血管炎症候群を含む）、ビタミンB1欠乏などの末梢神経障害を併発する疾患の鑑別のため、血糖値、HbA1c、糖負荷試験、腎機能検査、CRP、血沈、血中ビタミンB<sub>1</sub>値なども必要となる。

## 2. 副作用の概要

薬剤性末梢神経障害は、手や足のしびれ感など日常よくみられる症状で発症することが多く、原因となる薬剤も多彩である。他の神経症状との鑑別が容易でないことも多く、薬剤による末梢神経障害の存在が見逃されることもまれではない。また、原因薬剤の投与を続けると神経症状が進行し、投与を中止しても症状の回復が不十分なこともある。一方、抗悪性腫瘍薬や抗HIV薬などによる薬剤性末梢神経障害の場合、原因薬剤の中止が原疾患の治療に大きな影響を与えるため中止が困難な場合もある。以下に各項目に分けて概略を述べる。

### (1) 臨床症状

- a) 感覚障害：薬剤性末梢神経障害では、手や足のしびれ感や痛みなどの感覚症状にて発症することが多く、感覚障害が主体となる。四肢の遠位部優位に障害され、自発的なしびれ感や疼痛、錯感覚（外界から与えられた刺激とは異なって感ずる他覚的感覚）、手袋・靴下型の感覚障害（触覚、温痛覚・振動覚などの感覚鈍麻や異常感覚）がみられる。
- b) 運動障害：感覚障害に加えて、進行例では四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力低下がみられ、弛緩性の麻痺を呈する。四肢の腱反射の低下や消失（遠位部ほど顕著）がみられる。
- c) 自律神経障害：感覚障害や運動障害ほど目立たないが、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧などがみられることがある。

### (2) 臨床検査値

- a) 血液、生化学、血清学的検査：特異的異常は生じないのが普通であるが、糖尿病、尿毒症、膠原病など末梢神経障害を呈する疾患の原因検索には重要な検査である。
- b) 髄液検査：通常は正常なことが多いが、軽度の蛋白増加や細胞数増加をみることがある。
- c) 末梢神経伝導検査：異常所見が最も出現しやすい。脱髄型の末梢神経障害では感覚神経、運動神経の両方あるいは一方の伝導速度が低下する。また、軸索型の場合は、伝導速度の低下は一般に軽度で、むしろ活動電位の低下が優位となる。薬剤性末梢神経障害では軸索型の障害をとるものが多い。

臨床症状の回復にやや遅れて、伝導検査所見が回復する。

d) 針筋電図：脱神経や神経再生を示す神経原性パターンがみられる。

### (3) 病理所見

薬剤性末梢神経障害では神経生検は行わないことが多く、症状が高度で他の末梢神経疾患との鑑別が必要な場合のみ腓腹神経生検を実施する。腓腹神経生検では、有髄神経線維の脱落と軸索変性所見などがみられることが多いが、原因薬剤や発症機序により異なる。個々の医薬品ごとの特徴を参照のこと。

### (4) 発症機序

一般に、末梢神経障害の発症機序には、病理組織学的障害による分類にて、軸索障害 (axonopathy)、神経細胞体障害 (neuronopathy)、髄鞘障害 (myelinopathy) に分けられる (図 1)。薬剤による末梢神経障害の分類、臨床症状、発症機序の概略を表 1 に示す。

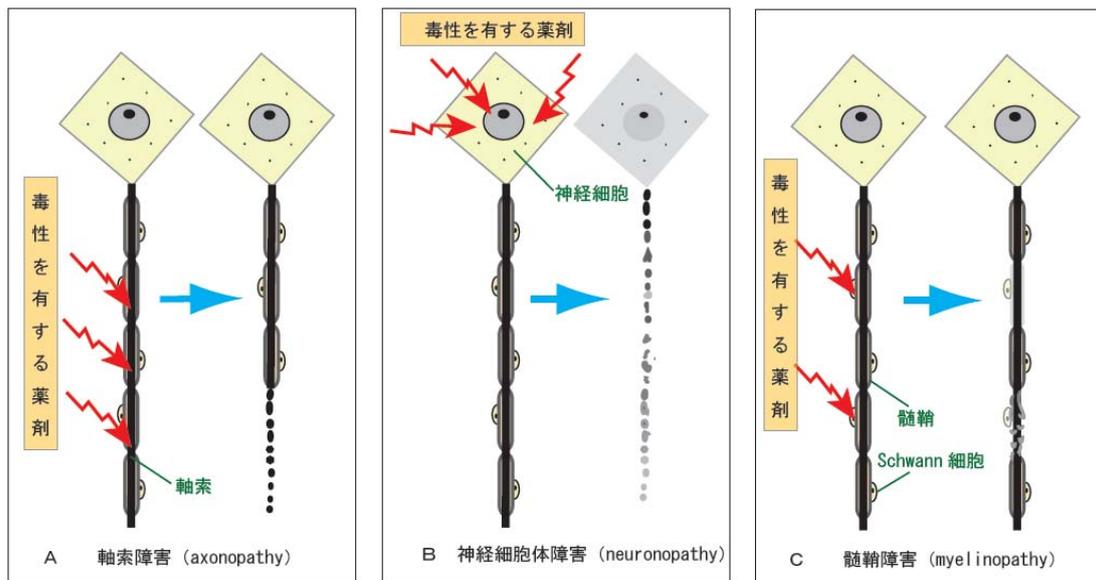


図 1. 薬剤性末梢神経障害の発症機序の模式図

- A. 軸索障害 (axonopathy)：軸索が一次的に障害され、神経細胞体が比較的保たれる。二次的に髄鞘が障害される。
- B. 神経細胞体障害 (neuronopathy)：神経細胞体が一次的に障害され、軸索や髄鞘が障害される。
- C. 髄鞘障害 (myelinopathy)：髄鞘、すなわち Schwann 細胞が一次的に障害され、軸索と神経細胞体は保たれる。節性脱髄所見を呈する。

表1. 薬剤による末梢神経障害の分類と発症機序(文献1より一部引用改変)

	病態と臨床症状	原因となる薬剤例	想定されている発症機序
Axono- pathy 軸索障害	遠位逆行性軸索変性(distal retrograde axonal degeneration、dying-back neuropathy)の様式が多い。神経毒性物質より末梢神経の軸索が多数の部位で障害を受け、軸索変性が末端から細胞体に向かって逆行性に進行する。軸索の発芽により遠位部に向かって再生し、回復が見込まれる。 手袋-靴下型の感覚障害や遠位優位の筋萎縮を呈する。	パクリタキセル ビンクリスチン コルヒチン	・微小管阻害作用による軸索輸送障害
		HMG-CoA 還元酵素阻害薬	・Coenzyme Q10 低下による抗酸化作用の減弱 ・Selenoprotein 生成抑制による構造保持障害 ・ホメオスターシスの破綻
Neurono- pathy 神経細胞体障害	後根神経節が障害されるため、主に感覚障害を呈する。軸索や髄鞘の再生がみられず、回復は悪い。 顔面や体感などの軸索長の短い神経も障害されることも多い。	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	・Bax 蛋白や cytochrome c などが関連するミトコンドリア障害による後根神経節のアポトーシス
Myelino- pathy 髄鞘障害	髄鞘が障害されるが、軸索は保存されるため早期に薬剤を中止すれば、回復は良好である。  運動障害を呈することが多い。末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを示す。感覚障害は軽微なことが多い。	アミオダロン	・Schwann 細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積
		タクロリムス インターフェロン- $\alpha$	・T 細胞系の活性化による自己免疫機序

## (5) 医薬品ごとの特徴<sup>2)-8)</sup>

### a) 抗悪性腫瘍薬

(1) ビンカルカロイド製剤：硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンデシン、酒石酸ビノレルビンなど

- ①臨床症状：手指の異常感覚で発症する。アキレス腱反射の減弱ないし消失が初期からみられる。多くは四肢遠位部の障害が主体となり、痛覚や触覚が位置覚に比して強く障害される。高用量を投与すると、投与早期から発症し、感覚障害の程度もより高度となる。手の動きにくさ、運動後の下肢の筋痙攣が運動症状の初期にみられる。筋力低下は手指や手首の伸筋、足の背屈が障害されやすい。7~10日の経過で急速に進行することもある。時に歩行不能となることもある。運動障害に引き続きイレウス、便秘、尿閉などの自律神経障害が起こることがある。薬剤の投与中止により、神経症状は障害の高度な例を除き徐々に回復する。発症の初期で中止すれば筋力低下は急速に回復し、異常感覚も中止後4週以内に軽快する。

- ②発症時期：投与後 2 ヶ月以内に発症する。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導速度 (SCV) は正常か軽度低下のみで、活動電位 (SNAP) が低下する。これらの所見は臨床症状に先行して出現することもある。
- ④神経生検所見：軸索変性所見を呈する。
- ⑤発症機序：ビンカルカロイドは末梢神経の微小管と結合し、チュブリンの重合が阻害され、軸索変性が起こるとされる。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害される。速い軸索流を障害し、微小管の崩壊、ニューロフィラメントの蓄積などを起こす。障害された軸索に対して軸索の修復や再生を障害する。

## (2) パクリタキセル

- ①臨床症状：用量依存性の感覚性ニューロパチーをきたす。手指のしびれ感で発症することが多い。四肢遠位部優位の焼けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調、自律神経症状などを起こし、筋力低下は軽度である。
- ②発症時期：高用量で使用した場合は、初回投与後 1~3 日程度で発症することある。
- ③発症機序：パクリタキセルはチュブリンに結合し、非可逆性に微小管重合を促進し、異常微小管束を形成することにより正常の軸索輸送が障害される。

## (3) 白金製剤

### ●シスプラチン

- ①臨床症状：四肢末梢の手袋靴下型の軽度のしびれ感で発症する。総投与用が増加するにつれ、亜急性にしびれ感、痛み、異常感覚が近位部に広がり、不可逆性となる。腱反射が消失し、深部感覚が高度に障害される。運動機能は通常は障害されない。他の抗悪性腫瘍薬との併用にて障害が起こりやすい。投与中止後でも数週間は進行性に悪化することがある。聴力障害（高音難聴）、耳鳴も合併しやすい。
- ②発症時期・発症要因：症状は静脈内投与 1~7 回後に出現しやすく、その後数週以上にわたり進行する。用量依存的で総用量が 250~500 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) で神経毒性が出現し、900 mg/m<sup>2</sup> で 50%、1,300 mg/m<sup>2</sup> で 100%に起こるとされる<sup>9)</sup>。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位 (SNAP) が低下ないし消失する。運動神経伝導検査は正常なことが多い。
- ④神経生検所見：大径有髄神経線維の脱落と急性の軸索変性像を認める。
- ⑤発症機序：軸索変性のパターンを呈する。シスプラチンは腫瘍細胞の DNA

と結合して DNA 合成を阻害し、それに引き続きアポトーシスを引き起こすことにより抗腫瘍活性を示す。後根神経節ニューロンも同様の機序で障害され、感覚優位の障害が生じると推定されている。神経細胞死は細胞増殖サイクルの DNA 合成準備期 (G1 期) のリエントリー異常により起こり、動物実験では nerve growth factor (NGF) の投与による神経細胞死の減少が報告されている<sup>10)</sup>。

●オキサリプラチン<sup>11), 12)</sup>

- ①急性症状：本剤の投与直後から 1、2 日以内に、ほとんど全例 (85~95%) の症例に手、足や口唇周囲部等の異常感覚 (末梢神経症状) があらわれる。また、1~2% の症例では、呼吸困難や嚥下障害を伴う咽頭喉頭の絞扼感 (咽頭喉頭感覚異常) があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。発症機序は、神経細胞の細胞膜にて oxalate と Ca がキレートを形成し、Na チャネル流入を阻害することによるとされている。
- ②慢性症状：シスプラチンによる末梢神経障害と同様の症候を呈し、四肢末梢のしびれ感、感覚低下、腱反射の低下などを認める。症状が高度になると感覚性運動失調を呈することもある。薬剤中止により 80% の症例では一部症状の改善がみられ、40% の症例で 6~8 ヶ月後には完全に回復する。後根神経節細胞にオキサリプラチンが蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることにより起こる。

●カルボプラチン<sup>13)</sup>

カルボプラチンによる末梢神経障害は、他の白金製剤であるシスプラチンやオキサリプラチンに比べて神経障害の程度が軽く、発症頻度も 4~6% と少ないとされている。カルボプラチンによる末梢神経障害を起こすリスク要因としては、65 歳以上の患者や以前シスプラチンの治療歴のある患者に多いとされている。また、カルボプラチンではシスプラチンの副作用でよくみられる聴力障害は起こりにくい。

(4) ボルテゾミブ<sup>14)</sup>

- ①臨床症状：四肢末梢の手袋靴下型のしびれ感、痛みで発症する。腱反射が消失し、深部感覚も障害される。運動機能は下肢遠位が軽度障害されるが、中等度~高度障害される例も存在する。末梢神経障害は約 35% の症例で発症する。

- ②発症時期・発症要因：発症時期は、1.0 mg/m<sup>2</sup> あるいは 1.3 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回、2 週を 1 サイクルとして、総量 30 mg/m<sup>2</sup> (約 5 サイクル) 位で発症する。基礎疾患として悪性腫瘍による栄養障害、糖尿病、慢性アルコール中毒患者で発症の危険性が高い。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、感覚神経活動電位 (SNAP) や運動神経活動電位 (CMAP) の低下および感覚神経伝導速度、運動神経伝導速度の軽度の低下がみられる。
- ④発症機序：ボルテゾミブは、細胞内に存在する酵素複合体「プロテアソーム」を阻害することで抗骨髄腫細胞作用を発揮する。プロテアソームは、細胞内で不要となったタンパク質を分解する酵素であり、細胞周期に重要な役割を担っていることが判明している。ボルテゾミブの末梢神経障害の発症機序は十分に解明されていないが、後根神経節細胞におけるボルテゾミブ蓄積による代謝障害、ミトコンドリアを介した Ca<sup>++</sup>ホメオスターシスの機能障害、neurotrophin の機能障害などが発症に関与すると言われている。
- ⑤末梢神経障害出現時の対応：末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について 本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。(ベルケイド注射用 3mg (ヤンセンファーマ株式会社) 添付文書情報より)

[http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

- ・疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (知覚異常、脱力又は反射消失) : 用法・用量変更の目安 なし
- ・疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (日常生活に支障をきたさない程度の機能障害) : 用法・用量変更の目安  
1.3mg/m<sup>2</sup> の場合 1.0mg/m<sup>2</sup> へ減量 又は  
1.0mg/m<sup>2</sup> の場合 0.7mg/m<sup>2</sup> へ減量
- ・疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (日常生活に支障をきたす機能障害) : 用法・用量変更の目安  
回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m<sup>2</sup> に減量した上で週 1 回投与に変更
- ・Grade 4 (障害をきたす感覚性ニューロパチー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパチー) : 用法・用量変更の目安 投与中止。

## b) 抗結核薬

### (1) イソニアジド

- ①臨床症状：初発症状は足のしびれ感やちくちくした痛みなどの感覚障害が起こり、進行すると筋力低下や歩行障害が出現する。下腿の痛みもよ

くみられる。四肢末梢の触覚や温痛覚の低下、振動覚低下がみられ、遠位部の腱反射が減弱する。重症例では遠位部の筋力低下や筋萎縮もみられる。服用中止後の回復は、軽症例では早い、重症例では数ヶ月から数年以上を要する。時に重篤な視神経障害も出現する。

- ②発症時期・発症要因：神経症状は低用量の場合は6ヶ月後、高用量の場合は2、3ヶ月以内出現する。常用量服用者（3～5 mg/kg/日）の2%、6mg/kg/日服用者の17%で末梢神経障害が出現する。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位（SNAP）が低下ないし消失する。運動神経伝導検査では軽度な異常所見を呈することが多い。
- ④病理所見：有髄神経線維、無髄神経線維の両方に病変が及び、軸索変性が主体となる。遠位性の軸索変性像を認め、dying-back neuropathyの形態をとり、大径有髄線維がより強く障害される。剖検では末梢神経と脊髄後索の両方に病変を有する。
- ⑤発症機序：イソニアジドは、ビタミンB<sub>6</sub>群のリン酸化に必要な pyridoxal phosphokinase を阻害すること、および pyridoxal phosphate とキレートを形成することにより、体内のピリドキシン（ビタミンB<sub>6</sub>）不足状態を生じる。ピリドキシンの補充により末梢神経障害の予防が可能である。
- ⑥治療：副作用が発症時にはビタミンB<sub>6</sub>製剤を投与する。一般的にイソニアジド投与時には、末梢神経障害の予防のためビタミンB<sub>6</sub>製剤を併用する。

## (2) エタンブトール

- ①臨床症状：最も重篤な副作用は視神経障害である。初発症状は足のしびれ感やちくちくした痛みなどの感覚障害で、視力障害に先行して起こることもある。手指の巧緻運動障害を呈することもある。足の位置覚や振動覚の低下、アキレス腱反射の減弱ないし消失がみられる。筋力低下はまれであるが、重症例では筋萎縮を呈することがある。末梢神経障害は服用中止により回復するが、視神経障害の回復はさまざま、特に重症例では回復が悪い。
- ②発症時期・発症要因：20 mg/kg/日を長期服用した患者では末梢神経障害が起こる。特に、高齢者、慢性アルコール中毒、糖尿病、腎移植患者などに起こりやすい。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査にて、伝導速度の軽度低下、活動電位（SNAP）の低下が報告されている。
- ④動物実験：坐骨神経の非特異的軸索変性と視神経の軸索の膨化がみられる。

c) 抗原虫薬：メトロニダゾール

- ①臨床症状：一般的な副作用は、頭痛、嘔気、口内乾燥症、金属味、時に嘔吐、下痢、腹部不快感である。長期服用により神経毒性が起こり、脳症、小脳失調、けいれんなどを起こす。大量投与により感覚優位の末梢神経障害が起こる。神経症状は、四肢遠位部（手袋靴下型）のしびれ感、異常感覚、ちくちくした痛みなどの感覚障害で、視力障害に先行して起こることもある。アキレス腱反射の減弱ないし消失がみられる。手指の巧緻運動障害を呈することもある。通常薬剤中止後、数週～数ヶ月で改善するが、時に数年以上持続することもある。
- ②発症時期・発症要因：1, 200 mg/ 日、2～4 週では症状はないが、末梢神経伝導検査異常を起こす。小児クローン病（適応外）の長期服用患者の85%で神経学的所見や神経伝導検査異常を呈した。
- ③電気生理学的検査：感覚神経伝導検査では活動電位（SNAP）が低下ないし消失する。運動神経伝導検査は軽度な異常所見を示すことが多い。
- ④病理所見：有髄神経線維、無髄神経線維の両方に病変が及び、軸索変性が主体となる。
- ⑤発症機序：RNA と結合することにより神経細胞の蛋白合成の障害やビタミンB<sub>1</sub>の拮抗作用などが推定されている。

d) HIV 感染症治療薬：逆転写酵素阻害薬（Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors：NRTIs）：ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン、ラミブジンなど。

- ①臨床症状：ザルシタビンは、有痛性の感覚性遠位性多発ニューロパチーを併発する。主な症状は、急激に生じる足の灼熱痛やうずくような痛みで、不快感が強く、日常生活に支障をきたす。痛みが続いて、しびれ感や異常感覚が出現し、時に筋痙攣や足背屈の筋力低下を伴う。末梢部の触覚によるアロディニア（通常では痛みを引き起こさない刺激によって生じる痛み）を伴う温度覚や触覚の低下がみられるが、振動覚は比較的保たれる。アキレス腱反射は消失するが、他の腱反射には異常を認めないことが多い。薬剤中止後、一過性に悪化するが75%の患者で軽快する。
- ②発症時期・頻度：ザルシタビン0.06mg/kgを4時間ごとに12週間投与した場合に、約2ヶ月後に末梢神経障害が出現することがある。頻度は1回投与量0.005mg/kgの低用量の場合、33%の患者に出現する。低用量の投与でも発症リスクの高い患者は、糖尿病、慢性アルコール中毒、過去に逆転写酵素阻害薬の治療の既往のある患者などである。
- ③電気生理学的検査：高用量投与の患者では、感覚神経伝導検査にて下肢の活動電位（SNAP）が低下ないし消失するが、運動神経伝導検査やF波は正常なことが多い。

- ④発症機序：神経毒性のメカニズムは、ミトコンドリア機能障害による。逆転写酵素阻害薬は、ミトコンドリアの DNA 複製に必要な酵素である  $\gamma$ -DNA polymerase を選択的に阻害する。それによりミトコンドリア DNA が減少し、ミトコンドリア DNA にコードされた酵素も減少する。
- e) 高脂血症治療薬：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン）<sup>15)</sup>
- ①臨床症状：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は骨格筋障害が広く認知されているが、末梢神経障害も出現する。四肢末梢の疼痛、異常感覚、感覚低下と脱力を主徴とした多発ニューロパチーが出現する。感覚低下は表在感覚のみならず深部感覚にも及び、筋力低下もみられる。腱反射は全般的に低下する。服用中止後、数ヶ月で軽快する。
- ②発症時期：服用後数日から数週で出現する例から年余にわたる期間で出現する例まで、発症時期は一定しない。
- ③頻度：50 歳以上の群において年間 2, 200 例のスタチン使用毎に 1 例の末梢神経障害が加わるとの報告がある。
- ④電気生理学的検査：軸索変性が示唆される。
- ⑤神経生検：大径ならびに小径線維の脱落、特に小径線維の障害が起こる。
- ⑥発症機序：スタチンの神経筋障害のメカニズムは明らかでないが、いくつかの仮説が提唱されている。①細胞内ユビキノン (coenzyme Q10) の低下に伴うミトコンドリア機能障害、抗酸化作用の減弱、②細胞内ファルネゾール/ゲラニルゲラゾール低下に伴う蛋白のプレニル化修飾の減少に関与するアポトーシスの誘導、③セレン含有蛋白 (selenoprotein) 生成抑制による構造保持障害、④グルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシニン還元酵素などの不足による神経細胞のホメオスターシスの破綻、などの仮説があり、軸索変性に関与するとされている。
- f) 抗てんかん薬：フェニトイン
- ①臨床症状：一時的な過剰投与あるいは長期投与により眼振、小脳失調、歯肉増生などの症状がみられるが、軸索型感覚運動性多発ニューロパチーも起こることがある。過剰投与により内服後数時間以内の急性に発症し、減量あるいは中止で改善する可逆性の感覚運動性多発ニューロパチーがまれにみられる。また、長期投与例では慢性に経過する四肢末梢のしびれ感や振動覚の低下などの多発ニューロパチーが起こる。四肢遠位部のしびれ感・感覚鈍麻・軽度の筋力低下、下肢の腱反射の消失、歩行失調などがみられる。無症候の症例で、下肢の腱反射の消失、振動覚の低下のみを認める場合もある。薬剤中止により症候はゆっくり回復する。

- ②発症時期・要因：急性発症の場合、内服後数時間以内に起こることもあるが、多くは慢性発症である。10年以上の治療歴や血中濃度の高値（20  $\mu\text{g/mL}$  以上）が末梢神経障害と関連するとの報告もある。
- ③電気生理学的検査：急性発症の場合、感覚神経伝導速度の低下を呈するが、可逆性である。慢性の症例では、感覚神経および運動神経伝導検査にて軽度の伝導速度の低下、活動電位の低下を認める。
- ④神経生検：30年以上に及ぶフェニトインの治療歴を有し、末梢神経症候を呈する患者において大径有髄神経線維の脱落、軸索の萎縮、二次性脱髄を認めたとの報告がある。

#### g) 免疫抑制薬：タクロリムス

- ①臨床症状：末梢神経障害の副作用はごくまれであるが、多巣性の感覚運動性ニューロパチーが起こり、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）に類似した症候を呈する。タクロリムス投与後2～10週で非対称性感覚運動性ニューロパチーが出現するとの報告がある。その後、対称性となり、びまん性に腱反射消失、四肢遠位部の感覚障害がみられる。髄液蛋白が増加し、回復はゆっくりではあるが血液浄化療法あるいは免疫グロブリン療法で改善する。タクロリムスが高用量となった場合に脳症を併発して、さらに高度の四肢麻痺、顔面筋麻痺、腱反射低下を呈し、投与中止により数日で改善した例もある。
- ②発症時期：服用後8日～10週で発症した報告がある。
- ③電気生理学的検査：多巣性、脱髄性、感覚運動性ニューロパチーのパターンを示す。
- ④神経生検：高度の脱髄および有髄線維の脱落を伴う軸索変性を示す。
- ⑤発症機序：タクロリムスにより胸腺細胞のアポトーシスが抑制されT-cellサブセットが変化するために循環する免疫系細胞が増加すること、および末梢神経のミエリン抗原に対するT-cell活性の増強が起こるため、と推定されている。

#### h) 痛風治療薬：コルヒチン

- ①臨床症状：ミオパチー（筋障害）が前景にたち、神経筋障害を生じる。四肢近位筋の筋力低下、腱反射消失、四肢遠位部のしびれ感、痛覚、振動覚の軽度低下、筋痛などがみられる。血清CKが上昇し、多発筋炎や尿毒症性ミオパチー・ニューロパチーと誤診しやすい。薬剤終了後、筋力低下、高CK血症は軽快するが、軽度の末梢神経症状は残りやすい。
- ②発症時期：亜急性（1、2週以上）～慢性（数ヶ月）の経過で発症する。
- ③電気生理学的検査：軽度の軸索変性所見を呈し、感覚および運動神経伝導検査にて、活動電位が軽度低下する。針筋電図検査にて、低振幅、短

潜時、多相性の運動単位電位を呈する筋原性変化を示す。

- ④神経・筋生検所見：軽度から高度の有髄神経線維の脱落および軸索再生像を呈する軸索変性所見を認める。また、筋生検では空胞性ミオパチー（vacuolar myopathy）像を認める。
- ⑤発症機序：コルヒチンはチューブリンに結合性を有するため、微小管の形成が阻害される。これにより筋では筋管細胞や筋芽細胞の生成が抑制され、長軸方向の筋骨格の維持ができなくなる。末梢神経の軸索では微小管に関連した軸索輸送の障害が生じる。

i) 抗不整脈薬：アミオダロン

- ①臨床症状：亜急性から慢性に発症する末梢優位の対称性の感覚運動性ニューロパチーを呈する。中には、近位部優位で非対称性の発症や運動主体のニューロパチーを呈することもある。進行は速く、ギラン・バレー症候群様の症候を呈することもある。手袋靴下型感覚障害、腱反射低下、失調性歩行などがみられることがある。薬剤の減量や中止で軽快することが多いが、回復には数週から数ヶ月を要する。その他、ミオパチー、振戦、運動失調、視力障害、ミオクローヌスなどがみられることがある。髄液検査では、細胞数は正常で、蛋白は正常あるいは軽度の増加がみられる。
- ②発症時期：一般的には、中用量～高用量で数ヶ月～数年の投与で発症するが、200mg/日の投与にて1ヶ月後に発症することもある。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、伝導速度の低下を認め脱髄所見が主体となる場合と活動電位の低下を認め軸索変性が主体となる場合がある。
- ④神経生検：軸索変性像が主体となる場合、節性脱髄像が主体となる場合、両者が混在する場合がある。
- ⑤発症機序：アミオダロンの末梢神経障害の機序は不明であるが、シュワン細胞内にライソゾーム封入体が認められ、ラットの投与実験では低濃度では脱髄所見が、高濃度では軸索変性所見が認められている。また、末梢神経内ではアミオダロンおよびその代謝産物である desethylamidarone 濃度が 80 倍も高いという報告もあり、シュワン細胞内へのアミオダロンおよびその代謝産物の蓄積により、脱髄が生じる可能性が示唆されている。

j) インターフェロン製剤：インターフェロン- $\alpha$ <sup>16)-19)</sup>

- ①臨床症状：C型慢性肝炎の症例にインターフェロン- $\alpha$ 製剤を使用した症例にギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群を発症した報告がある。また、非対称性に上肢や下肢の複数の末梢神経にしびれ感・

痛みや運動麻痺を呈する多発性単ニューロパチー、四肢に対称性にみられる多発ニューロパチー、急性の自律神経・感覚性ニューロパチーなど、さまざまな様式で発症することもある。症状の回復には1週間程度～数ヶ月まで症例により異なる。

- ②発症時期：投与1週間～11ヶ月で発症した報告がある。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、伝導速度の低下を認め脱髄所見が主体となる場合と活動電位の低下を認め軸索変性が主体となる場合がある。障害された神経の支配筋における針筋電図検査にて神経原性変化を認める。
- ④発症機序：インターフェロンあるいはインターフェロンにより誘導されたサイトカインの神経毒性作用や潜在的な免疫異常がインターフェロン投与により顕性化される可能性などが示唆されている。また、C型肝炎関連血管炎における多発性単ニューロパチー型の末梢神経障害の増悪や発症の報告もある。
- ⑤治療：副腎皮質ステロイドのパルス療法や経口投与が有効なことがある。

#### (6) 副作用発現頻度

副作用発現の頻度は、ごくまれに出現するものから高頻度に起こるものまで薬剤により異なる。全末梢神経障害の外来患者の中で2～4%が薬剤性末梢神経障害と言われている<sup>20)</sup>。下記には医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の添付文書情報より検索した末梢神経障害およびニューロパチーの発症頻度を記載する(2007年現在)。

([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))

##### a) 末梢神経障害の頻度(頻度の%が記載がある医薬品のみ)

パクリタキセル(42.60%)、サニルブジン(17.30%)、アタザナビル硫酸塩(8%)、ラミブジン(1～14%未満)、シスプラチン(1～10%未満)、カルボプラチン(1～10%未満)、塩酸イリノテカン(5%未満)、クラドリビン(5%未満)、ジダノシン(1～5%未満)、ジアフェニルスルホン(0.1～5%未満)、ビンデシン硫酸塩(0.1～5%未満)、ネダプラチン(0.1～5%未満)、ネビラピン(0.1～5%未満)、リトナビル(2%未満)、ザルシタビン(1%以上)、イマチニブメシル酸塩(1%未満)、ホスカルネットナトリウム水和物(1%未満)、エファビレンツ(1%未満)、シメチジン(0.1%未満)、イトラコナゾール(0.1%未満)、インターフェロンアルファ(0.1%未満)、メトロニダゾール(0.1%未満)

##### b) ニューロパチーの頻度(頻度の%が記載がある医薬品のみ)

ボルテゾミブ(感覚減退38.2%、末梢性感覚ニューロパチー20.36%、末梢性運動ニューロパチー11.8%)、ネララビン(21%)、ベバシズマブ(遺伝子組換え)(10%以上)、テモゾロミド(10%未満)、リバビリン(5%)

未満)、三酸化ヒ素 (5%未満)、エムトリシタビン (2%未満)、ロピナビ  
ル・リトナビル配合剤 (2%未満)、フマル酸テノホビル ジソプロキシ  
ル (2%未満)、トラスツズマブ (遺伝子組換え) (2%未満)、ダルナビル (1%  
未満)、レフルノミド (1%未満)、ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム (1%  
未満)、ラミブジン (0.8%)、塩酸デクスメトミジン (0.1%未満)、キ  
ヌプリスチン・ダルホプリスチン (0.1%未満)、インターフェロンアル  
ファ-2b (遺伝子組換え) (0.1%未満)、インターフェロンアルファ  
(BALL-1) (0.1%未満)

### 3. 副作用の判別基準 (判別方法)

医薬品による末梢神経障害の判別基準というものは存在しないが、以下に  
副作用の判別のポイントを簡略に示す。

- (1) ある程度の期間にわたる薬剤の継続中に発症する両側の手や足のしび  
れ感、痛みなどの感覚障害を呈する。
- (2) 四肢の腱反射の減弱ないし消失、四肢遠位部の温痛覚、振動覚、位置覚  
などの低下、まれには筋力低下もみられる。
- (3) 神経伝導検査、特に感覚神経伝導検査にて伝導速度の低下あるいは活動  
電位の低下がみられる。
- (4) 原因薬剤の中止による症状の改善がみられる。ただし、軸索変性が起こ  
った場合には回復には長期間が必要であり、不完全なことも多い。ま  
た、薬剤中止後も症状が通常2～3週間の経過で進行性に悪化する場  
合 (coasting) もあるので注意を要する。

### 4. 鑑別が必要な疾患と判別方法

末梢神経障害を呈する全ての疾患について判別が必要となる。糖尿病、ギ  
ラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、栄養欠乏性  
ニューロパチー (ビタミン B1、アルコール性など)、膠原病に伴う血管炎性  
ニューロパチー、圧迫性末梢神経障害、尿毒症性ニューロパチーなど鑑別す  
べき疾患は数多い。また、筋疾患、脊椎疾患、脊髄疾患、閉塞性血管疾患な  
どの疾患も鑑別が必要となる。以下に薬剤性末梢神経障害を起こす薬剤投与  
が必要な基礎疾患で、原病による末梢神経障害を呈する疾患について述べる。

#### (1) 癌性ニューロパチー (傍腫瘍性ニューロパチー) <sup>21)</sup>

各臓器の悪性腫瘍の場合、抗癌剤による末梢神経障害と癌性ニューロパチ  
ーの鑑別が必要となる。癌性ニューロパチーおよび薬剤性末梢神経障害では、  
共に臨床症状は感覚障害を主体とした多発ニューロパチーを呈することが  
多く、鑑別は必ずしも容易ではない。薬剤性の場合、薬剤の中止による神経  
症状の改善をみることで、癌性ニューロパチーでは深部感覚障害が主体とな  
ることなどが鑑別点となる。また、傍腫瘍性ニューロパチーでは原疾患として

肺小細胞癌が多く、抗 Hu 抗体などの自己抗体を有することがある。

## (2) HIV 感染症<sup>22)</sup>

HIV 感染症に関連して起こる末梢神経障害と逆転写酵素阻害薬などの HIV 感染症治療薬による末梢神経障害が鑑別となる。HIV 感染症に関連して起こる末梢神経障害には、①遠位型優位多発ニューロパチー、②抗 HIV 薬によるニューロパチー、③びまん性浸潤性リンパ球症候群、④炎症性脱髄性多発ニューロパチー、⑤多発単ニューロパチー、⑥進行性多発神経根症、に大別される。遠位型優位多発ニューロパチーは、初発発症が両足の痛みであることが多く、四肢遠位部優位に出現する。びまん性浸潤性リンパ球症候群は、持続性末梢血 CD8 増加症と末梢神経に CD8 陽性 T 細胞浸潤がみられ、急性～亜急性の軸索型有痛性の多発単ニューロパチーないし左右対称性ニューロパチーを起こす。多発単ニューロパチーは、血管炎、水痘・帯状ヘルペスウイルス感染症、サイトメガロウイルス感染などが原因である。

## 5. 治療法

(1) 薬剤の中止・減量：原因薬剤の中止により多くは回復する。投与薬剤の中止が原則となるが、抗 HIV 薬核酸系逆転写酵素阻害剤による末梢神経障害では HIV 治療における同薬剤の必要性を考えると、一律に投与を中止するのは難しい。

(2) 副作用予防のための治療

イソニアジド：末梢神経障害の予防のためビタミン B<sub>6</sub> 製剤を併用する。

(3) 末梢神経障害に対する対症療法

向神経ビタミン B 群 (B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>) などの製剤を対症療法的に用いることもある。

## 6. 典型的症例

【症例 1】30 歳代、男性<sup>23)</sup>

使用薬剤：サニルブジン (d4T) / ラミブジン (3TC) / リトナビル (RTV) / サキナビル (SQV)

主 訴：両下肢の感覚および筋力の低下。

既往歴：肺結核、口腔内カンジダ症。

現病歴：口腔内カンジダ症を契機に HIV 感染症が判明した。翌年 3 月より d4T / 3TC / RTV / SQV により HIV 治療 (HAART) を開始し、その 2 週間後に両下肢に感覚低下を認めた。HIV は CD4 44.8、ウイルス量 400 copies/dL とコントロールされていた。7 月に血中乳酸値 (LA) は 9.4 mg/dL と正常範囲であった。翌々年 3 月に両下腿後面に疲労感があり、4 月には膝以下の触覚低下を認めた。LA が 44.0 mg/dL に上昇していたため、HAART を中止した。しかしその 1 ヶ月後、触覚低下は大腿にまで及び、痛覚低下も下腿に軽度認められ、同時

に急速な下肢筋力の低下と歩行障害をきたした。また LA も 50.4 mg/dL と上昇したままであった。

**一般・神経学的所見：**全身状態は良好。上肢筋力は正常。下肢は腸腰筋筋力が両側 5 と正常だが、両膝関節の屈曲・伸展が 3、両足関節屈曲・伸展も 3 と低下していた。上肢腱反射は正常、下肢は消失。Babinski(一、一)。下肢遠位優位に大腿以下で触覚低下、膝以下で温痛覚が低下していた。起立性低血圧、発汗障害、排尿・排便障害は認めなかった。

**検査所見：**LA 31.0 mg/dL、血糖値 117 mg/dL、CD4 69、HIV ウイルス量  $1.1 \times 10^6$  copies/mL、ビタミン B<sub>12</sub> 409 pg/mL (233~914)、葉酸 5.9 ng/mL (2.4~9.8)。髄液細胞数 1/ $\mu$ L (リンパ球)、蛋白 22 mg/dL、糖 49 mg/dL。神経伝導検査では特に脛骨神経 M 波と腓腹神経 SNAP の振幅低下を強く認めた。針筋電図では motor unit potential の減少のみで脱神経所見は認めなかった。

**経過：**6 月に LA は 33.2 mg/dL へ低下した。HIV の治療はネルフィナビル (EFV) とロピナビル/リトナビル合剤 (LPV/RTV 合剤) に変更して継続したが、以後 LA はほぼ 20 mg/dL 前後であった。また下肢の筋力低下と感覚障害も数ヶ月の経過で回復を示し、歩行は可能となった。

## 【症例 2】60 歳代、男性<sup>19)</sup>

**使用薬剤：**天然型インターフェロン  $\alpha$  (IFN $\alpha$ )

**現病歴：**1994 年 6 月 C 型慢性肝炎と診断され、6 月 20 日より IFN $\alpha$  600 万単位を連日 2 週間と以後週 3 回の筋注を開始された。筋注は両側上腕伸側および両側殿部に交互に施行された。10 月 22 日左大腿部に痛み、しびれ感、感覚低下が出現し、一週間後には左下肢に筋力低下、筋萎縮が出現した。12 月 8 日 IFN $\alpha$  の治療を中止し、症状は軽快傾向となったが、精査目的で 12 月に某院に入院した。

**入院時現症：**神経学的には、左大腿四頭筋、左腸腰筋、左大腿内転筋群の筋力低下（徒手筋力テストで 4/5）と左大腿四頭筋の筋萎縮を呈し、左膝蓋腱反射の消失を認めた。感覚系では、左大腿部痛、左大腿前面（大腿神経中間大腿皮神経および内側大腿皮神経領域）の表在覚低下を認めた。

**検査所見：**一般血液検査、生化学検査では肝胆道系酵素を含め異常はなかった。腰椎および骨盤部 MRI に異常を認めなかった。骨格筋 CT にて左の腸腰筋、大腿四頭筋、内転筋群に著明な筋萎縮を認めた。針筋電図では左大腿外側広筋に限局して神経原性変化を認め、神経伝導検査では左大腿神経 MCV にて遠位潜時が 6.0 msec と軽度遅延し、活動電位の低下 (0.054 mV) を認めた。

**臨床経過：**本例の障害部位は、感覚障害および障害筋の分布より、左大腿神経と閉鎖神経の障害と考えられた。諸検査にて末梢神経障害を引き起こす局所の炎症性あるいは圧迫性病変や膠原病や糖尿病などの全身性疾患を示唆

する所見は認められなかった。また、IFN $\alpha$ の筋注部位も大腿神経および閉鎖神経の解剖学的走行から直接損傷も考えられない。以上よりIFN $\alpha$ による左の大腿神経、閉鎖神経に局限した多発性単ニューロパチーと診断された。入院後特に治療はせず自然経過を観察するのみであったが、筋注中止1ヶ月後には感覚障害はほとんど消失し、2ヶ月後には筋萎縮は残存するものの筋力はほぼ正常に回復した（図2）。

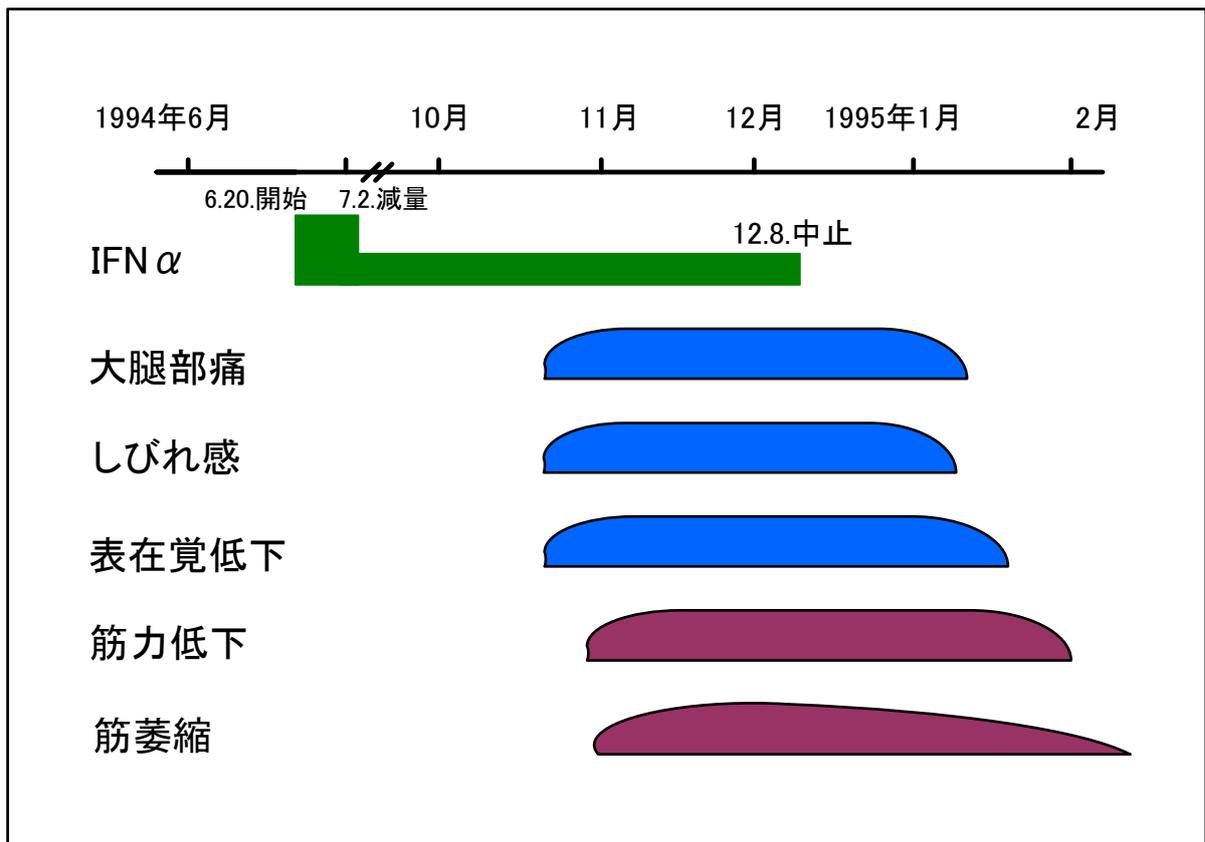


図2. 症例2経過図