

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

末梢神経障害

平成 2 1 年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学(神経内科学)教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授

(敬称略)

#### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。  
<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 末梢神経障害

英語名 : peripheral neuropathy

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

末梢神経は脳や脊髄から出て手や足の筋肉や皮膚などに分布し、運動や感覚を伝える“電線”のような働きをします。手や足のしびれ感や脱力などを生じる「末梢神経障害」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。主に高脂血症治療薬、抗悪性腫瘍薬、抗ウイルス薬、抗結核薬などでみられることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「手や足がピリピリとしびれる」、「手や足がジンジンと痛む」、「手や足の感覚がなくなる」、「手や足に力がはまらない」、「物がつかみづらい」、「歩行時につまずくことが多い」、「イスから立ち上がれない」、「階段を昇れない」など

## 1. 末梢神経障害とは？

末梢神経には、全身の筋肉を動かす運動神経、痛みや触れた感触などの皮膚の感覚や関節の位置などを感じる感覚神経、血圧・体温の調節や心臓・腸など内臓の働きを調整する自律神経があります。末梢神経障害（ニューロパチーと呼ばれることもあります）は、これらの神経の働きが悪いために起こる障害のことです。主な症状は、「手や足の力が入らない」、「物をよく落とす」、「歩行やかかけ足がうまくできない」、「立ち上がりがかうまくできない」、「足先が垂れてつまずきやすい」などの運動障害、手や足が「ピリピリとしびれる」、「ジンジンと痛む」、「感覚がなくなる」などの感覚障害、「手や足の皮膚が冷たい」、「下半身に汗をかかない」などの自律神経障害などです。

副作用として「末梢神経障害」を起こす医薬品は、高脂血症治療薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬“スタチン系”）、抗悪性腫瘍薬（ビンクリスチン、パクリタキセル、シスプラチンなど）、抗ウイルス薬（抗HIV薬）、抗結核薬（イソニアジド、エタンブトール）などが知られています。

（詳細は本マニュアルの最後にある別表を参照してください）

（末梢神経障害の一つにギラン・バレー症候群という病気がありますが、別マニュアルとして作成していますので、そちらを参照してください）

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

（1）手や足のしびれ感や痛みなどの異常感覚で始まることが多く、進行性に悪化します。

医薬品による末梢神経障害は、医薬品を服用してしばらく経過した後、手や足、特に両方の足先の「しびれ感・痛み・ほてり」、「感覚が鈍い」などの感覚障害が起こります。次第に足先から上方に広がり、膝下全体から手、腕、腹・胸にまで及ぶこともあります。多くは両方の足や手の感覚障害が起こりますが、片方だけのこともあります。また、「筋肉に力が入らない」、「手や足が動きにくい」

などの運動麻痺もみられ、初期には手や足の軽い麻痺であったとしても、徐々に悪化して起立や歩行ができなくなり、ごくまれですが「物を飲み込みにくい」や「呼吸が苦しい」などの強い症状が起こることもあります。

(2) 早期発見による原因薬剤の減量・中止が唯一の治療法である場合が多く、迅速な対応が必要となります。

上記のような症状が出た場合は、感覚障害や運動麻痺が軽い状態のうちに担当医に連絡してください。症状が徐々に悪化して運動麻痺やしびれ感・痛みなどが強い場合には、ただちに医療機関を受診し、医師・薬剤師に相談してください。その際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているのかなどを医師・薬剤師に知らせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## 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。