

もある。フルオロキノロン系薬の温存かあるいは早期より使用するかは意見の分かれるところである。

市中肺炎ではガイドラインが多く出されているが、ガイドラインの目的は、予後を改善し、かつ耐性菌の増加を抑えることにある。またそれを低コストで行うことである。治療に関してはフルオロキノロン系抗菌薬による治療は治療期間、医療費を含めて他の抗菌薬より優れている。

## ② 指針

フルオロキノロン系抗生剤は各国ガイドラインにおいて基礎疾患があるなどの条件付きで推奨されている。抗菌活性に関しては、肺炎球菌の低感受性株が増加しつつあるにしても1%以下であり、特にrespiratory-quinoloneでは保たれている。そのため、治療期間が短く、薬物動態の面からも服薬回数が少なく設定され、コンプライアンスの面からも有用であるとする報告が多い。また、ICUに入室する必要のない程度の患者ではすべて、注射薬による治療よりも内服の呼吸器キノロンによる単剤治療のほうが、作用、副作用、治療効果、入院期間、コストの面で優れているとする意見もある。ただし、抗菌活性を保持するには乱用を避ける必要がある。

## ③ エビデンス

① Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. 2002 (Ann Pharmacother. 2002; 36:1938)<sup>1)</sup>

目的: 内服治療が可能な市中肺炎の患者に対するフルオロキノロンの役割を決定する。

手段: 市中肺炎の治療としてフルオロキノロンとマクロライド、 $\beta$ -ラクタム系、doxycycline との無作為試験のメタアナリシス。

結果: 13のスタディで5,118名の患者について検討した。無作為試験に参加したすべての患者を含むグループ (ITTグループ) と治療を完遂し、経過の入手可能なもののみを対象としたグループ (evaluableグループ) に分けて検討した。個々のスタディではフルオロキノロンとその他の抗菌剤の間に差は認めなかったが、全てを総合して検討したところフルオロキノロンが統計学的に有意に治療効果があった。

まとめ：市中肺炎に対するフルオロキノロンの効果は他の薬剤に比べて有益であることが示された。臨床においてフルオロキノロンでのみ治療する患者がいることを考慮し、フルオロキノロンで治療を開始するか、抗菌薬にかかわらず、予後のよい重症度では他の薬剤で治療を開始するかをフルオロキノロンに対する耐性株の増加を加味しながら、決定しなければならない。

② Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, et al. (J Antimicrobial Chemother. 2003; 52: 555)<sup>2)</sup>

背景：長きにわたって、市中肺炎にβ-ラクタム系単剤による治療が経験的治療として用いられてきており、重症あるいは非定型病原体が強く疑われるときのみマクロライドの併用が用いられてきた。しかし、最近のガイドラインでは入院が必要な市中肺炎の患者にはフルオロキノロン単剤、あるいはβ-ラクタム系とマクロライドの併用による治療が推奨されている。そのため、β-ラクタム単剤とそれらの治療法のどちらが優れているかを検証した。

手段：MEDLINE から入手可能な市中肺炎の治療に関するスタディを体系的に検討した。

結果：8つの関連のあるスタディを選択した。6つではフルオロキノロン単剤、あるいは、β-ラクタム系とマクロライドの併用で死亡率の有意な低下が認められ、1つでは入院期間の短縮が認められた。1つでは有意な差を認めなかった。フルオロキノロンとマクロライドの効果の要因は明らかではないが、市中肺炎の原因として非定型病原体が多いこと、マクロライドの抗炎症効果、主要病原体のβ-ラクタム系に対する耐性などが考えられる。ただし、それぞれのデータはよくデザインされておらず、その結果はさまざまな影響を受ける。

考察：フルオロキノロン単剤、あるいは、β-ラクタム系とマクロライドの併用は耐性菌の増加、副作用の増加、コストの増加が危惧されるが、市中肺炎の抜本的な治療方法の変化にもかかわらず、無作為試験などが行われておらず、今後の検討課題である。

③ File TM Jr.2004 [Clin Infect Dis. 2004; 39 (Suppl 3): S159]<sup>3)</sup>

肺炎球菌は市中肺炎の重要な病原菌であるが、β-ラクタム系、マク

ロライド、フルオロキノロンに対する耐性菌の増加が指摘されている。遷延する抗菌薬治療が直接的にあるいは間接的に菌の耐性化に関与することが示されている。特に効果の少ない薬剤による長期の治療は耐性を誘導する。間接的には患者の服薬遵守が守られないことでも耐性化が進む。現在までに市中肺炎の治療期間に関する研究がない。しかし、入手できるデータから正しい抗菌剤で治療すると今まで推奨されてきた7～14日間の治療よりもむしろ7日間未満の治療がよいことを示した。

#### ④ 根拠となった臨床研究の問題点と課題

内服治療により治療可能な程度の肺炎治療として、フルオロキノロン系抗菌薬による治療は有用であると示した研究は多いが、入院治療が必要な患者に対する治療効果を研究したものは少ない。また、治療に関する検討が多く、耐性化と結びつく検討は少ない。

#### ⑤ 本邦の患者に適応する際の注意点

respiratory-quinolone の有用性は明らかである。わが国では特に内服による外来治療において用いられている。各国のガイドラインと比較して、わが国のガイドラインは原因菌に対する標的治療を目指すものとなっており、スペクトルの広い respiratory-quinolone は第一選択ではない。そのことが耐性化を予防すると期待されるが、治療の効果が得られない場合や重症度によっては、より早期から変更する必要があると考えられる。

また、本邦では使用できる薬剤が少なく、特に respiratory-quinolone の注射薬剤は存在しないのが現状である。

#### ⑥ コメント

キノロン系薬は抗菌力、組織移行、服薬回数、治療期間などいずれも優れた抗菌薬であり、短期的には治療に有用である。しかし、長期的な視点に立つと次世代の新たな抗菌薬の開発が進んでいない現状では耐性化が最も恐れられている。ガイドラインにおいて、推奨される薬剤ではあるが、あくまでも正確な診断に基づき使用するべきで、安易には使用できない。また、キノロン系薬は小児に対する適応薬が少なく、耐性化に歯止めをかけていると考えられるが、逆に、必要な場合に選択できないことも問題ではある。

#### ■文献

- 1) Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1938-43.
- 2) Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, et al. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J Antimicrobial Chemother.* 2003; 52: 555-63.
- 3) File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(Suppl 3): S159.

---

### d) 診断法の進歩は？

---

#### ① 序論

肺炎の治療においては原因菌の同定が治療効果をあげるために重要である。臨床検体からの分離培養が重要でありグラム染色による、原因菌の推定が行われている。培養による薬剤感受性の情報の重要性は失われることはないし、グラム染色による起炎菌の推定が有用であることも変わらない。しかし、さらに迅速性が需要である点や、非定型病原体感染の場合に現在の検査方法では原因推定できない事実は問題点であり新しい診断方法が検討されてきている。

#### ② 指針

最も簡便で有効であると考えられる検査は尿中抗原である。レジオネラ、肺炎球菌に対する検査が市販されており、感度、特異度ともに優れている。ただし、薬剤感受性は測定できず、複数菌感染の場合にも混合感染している病原微生物の判定はできない。最も優れた検査はやはり、培養であり、迅速性ではグラム染色も有効である。一般細菌感染ではこれらとX線所見、血液所見、症状などの臨床所見と組み合わせて総合的判断をすることが重要である。

また、非定型病原体は培養が困難であり、多くの施設で施行可能なものではなく、血液での抗体価測定も迅速性がない。マイコプラズマの抗原検出においても必ずしも満足できる検出系が存在しないことも事実である。ただし現在PCRによる検出が試みられつつある。PCRは感度に優れている反面、常在菌を区別できないため、肺炎球菌やニューモシスチスなどには現在行われている検査以上の有用性は認められない。

### 3 エビデンス

#### ① Murdoch DR. (Clin Infect Dis. 2003; 36: 1162)<sup>1)</sup>

要約: PCRのような分子生物学的手法を用いて、肺炎の病原菌を迅速に証明する方法が検討されている。レジオネラ、クラミジア、マイコプラズマなどは現在の検査よりも有効である可能性がある。しかし、肺炎球菌やニューモシスチスに関しては常在しているためPCRにより起炎菌であるとするのは困難である。しかし、ウイルス肺炎では有用である。今後さらにPCRの有用性を検討し、一般の臨床検査部でも測定可能なPCRの方法を発展させる必要がある。

#### ② Stralin K, Kallott MS, Konradsen HB, et al. 2004 (J Clin Microbiol. 2004; 42: 3620)<sup>2)</sup>

要約: 尿を用いた市中肺炎の起炎菌としての肺炎球菌の評価には肺炎球菌のCポリサッカライドを検出するimmunochromatographic test (ICT)と23の肺炎球菌の莢膜を検出するセロタイプ特異的なラテックス凝集法(LA)の2種類がある。ICTでは検出線がコントロールと少なくとも同程度に濃くなる強陽性と、そうではない弱陽性がある。215人の市中肺炎患者による検討ではICT強陽性、ICT弱陽性、LA陽性がそれぞれ28、24、16人であった。

それらのうち13、6、13人が肺炎球菌による菌血症を示し、27、17、15人が血液、喀痰、鼻咽頭から肺炎球菌が培養された。もしICTの弱陽性を陰性として検討すると、ICTの感度は79%から54%に低下するが、特異度は83%から92%に増加する。LAの感度は54%で特異度は98%であった。尿検体の抗原検出においてはICTではその陽性度を考慮する必要がある。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と課題

これらの臨床研究は検討症例数が少なく、今後さらに検討する必要がある。上記の検査は必ずしもあらゆるとこのできるわけではない。今日までに使用されてきた比較的簡便な検査法と比較してどちらが優れているかを検討する必要がある。

#### ⑤ 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦でも肺炎球菌、レジオネラの尿中抗原は保険適応となり、感度、特異度を考慮し、特に重症の肺炎の患者において早期の治療方針決定に有用である。PCR検査は本邦以外でも同様であるが、あらゆる検査室でできるような簡便な方法ではなく、今後発展の余地がある。

#### ⑥ コメント

原因菌の検出において簡便で、有益な検査の出現はより狭域な抗菌薬で、効果的な治療ができる。このことは、疾患の治癒率を伸ばし、入院期間の減少、不必要な入院の減少、医療費の軽減、死亡率の低下、薬剤耐性菌の出現を遅らせることにつながり、単に一診療だけでなく、社会全体への貢献度も多いと考えられる。

#### ■文献

- 1) Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis. 2003; 36: 1162-70.
- 2) Stralin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, et al. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol. 2004; 42: 3620-5.

〈栗原慎太郎，河野 茂〉

タイトル	著者	グループ	雑誌	巻	番号	頁	年
第2章 呼吸器・感染症内科	河野 茂、平潟洋一	呼吸器感染症	内科医のための薬の禁忌100 (編集)富野康日己(発行)医学書院			30-56	2005

11

## 骨髄抑制のある患者への抗癌剤の投与

重篤な骨髄抑制がある場合には抗癌剤を投与してはならない

相対禁忌	重要度 ● 2 3	関連領域 循環 腸管 肝臓 腎臓 神経 血液 内分 代謝 膠・ア
------	--------------	--

### 基本薬剤データ (非小細胞肺癌で高頻度に使用される抗癌剤)

- バクリタキセル
  - 種類：微小管作用薬
  - 商品名：タキソール(プリストル)
  - 適応：非小細胞肺癌など
  - 副作用：骨髄抑制, 末梢神経障害など
  - 類似薬：ドセタキセル水和物
- 塩酸イリノテカン
  - 種類：I型トポイソメラーゼ阻害薬
  - 商品名：カンプト(ヤクルト), トポテシン(第一)
  - 適応：小細胞肺癌, 非小細胞肺癌など
  - 副作用：骨髄抑制, 下痢など
  - 類似薬：塩酸ノゲテカン
- 塩酸ゲムシタピン
  - 種類：ヌクレオシド系代謝拮抗薬
  - 商品名：ジェムザール(イーライリリー)
  - 適応：非小細胞肺癌など
  - 副作用：骨髄抑制, 食欲不振など

### その理由と起こるであろう病態は? どんな時にやってしまうの?

抗癌剤は腫瘍細胞のみならず正常細胞にも作用する(図8)。特に分裂の速い細胞は障害されやすく、骨髄抑制、消化管粘膜の障害、脱毛などが生じる。骨髄抑制では好中球減少と血小板減少が起こりやすく、二次的な感染や出血のため生命の危険に及ぶこともある。抗癌剤投与当日の末梢血の好中球数と血小板数の確認を怠ってはならない。投与数日前の検査結果は必ずしも投与日の結果を保証しない。さらに、肝・腎機能障害があると抗癌剤の代謝が遅延し、骨髄抑制が強く現れる点に注意する。一方、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤は骨髄での細胞回転を早めるため、抗癌剤の同時投与は骨髄抑制を増強させる。抗癌剤はG-

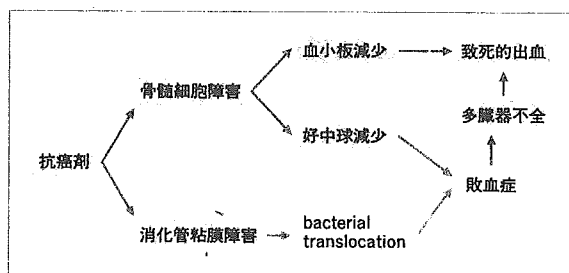


図8 抗癌剤による重篤な骨髄抑制

CSF 製剤の中止後 24-48 時間以上を経てから投与する。

### 同様の作用機序で発症する禁忌は？

消化管粘膜(特に小腸や盲腸)は抗癌剤による障害を受けやすい。消化管粘膜が障害を受けると下痢を生じるとともに、bacterial translocation から敗血症や多臓器不全の原因となる。したがって、腹痛や下痢をきたしている患者への抗癌剤投与は禁忌または十分な注意を要する。

### それを防ぐ方策は？ また、代替りの治療法は？

抗癌剤投与日は末梢血の好中球数  $2,000/\mu\text{L}$  以上、血小板数  $100,000/\mu\text{L}$  以上、ヘモグロビン  $10\text{ g/dL}$  以上を確認する。白血球数は好中球数に比例しないことがあるため、好中球数は実数に換算して評価を行ったほうがよい。また、同じ末梢血の結果でも、高齢者、既治療例、放射線併用例などでは骨髄の予備機能が低下していることを配慮する。また、抗癌剤の種類によって好中球減少と血小板減少の程度は一樣ではなく、治療レジメンの内容も重要である。個々の患者の状態と治療効果のエビデンスを基に、抗癌剤の選択と用量の設定を行う。それにもかかわらず、抗癌剤投与後に骨髄抑制をきたした場合には、G-CSF 製剤、抗菌薬、血小板輸血などで対応し、骨髄機能の回復を待つ。

河野 茂・平湯洋一



**腎機能障害のある患者への抗癌剤の投与**  
**重篤な腎障害のある患者にはシスプラチン製剤は投与してはならない**

<p>●●●●●</p> <p>相対禁忌</p>	<p>重要度</p> <p>1 ● 3</p>	<p>関連領域</p> <p>循環 ●●●●● 腸管 肝臓 ●●●●● 腎臓 ●●●●●          神経 血液 内分 代謝 ●●●●●</p>
--------------------------	-------------------------	---

**基本薬剤データ**

- シスプラチン
- 種類：白金製剤
- 商品名：プリプラチン(プリストル), ランダ(日本化薬)
- 適応：非小細胞肺癌, 小細胞肺癌など
- 副作用：腎障害, 悪心・嘔吐など
- 類似薬：カルボプラチン, ネダプラチン

**その理由と起こるであろう病態は？ どんな時にやってしまうの？**

全身投与されたシスプラチンは腎の糸球体で濾過された後、近位尿細管で取り込まれ尿細管障害を引き起こす。シスプラチンは急性腎機能障害から慢性腎機能障害まで、種々の程度の障害を生じる。一般に、急性腎機能障害は可逆性で病理形態学的変化は乏しい。その多くは検査値の異常のみで、尿中 NAG (N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ) や β<sub>2</sub>-ミクログロブリンが増加するが、約 2 週間で回復する。時に、腎血流量の低下から糸球体濾過率の軽度の低下を認める。しかし、十分な補液と利尿が行われなかった場合には、乏尿や高窒素血症から急性腎不全を生じる恐れがある。また、致死的な溶血性尿毒症症候群をまれに生じることも報告されている。高齢者、脱水、低蛋白血症、心不全、尿路通過障害のある患者では腎毒性が増強するので注意する。一方、慢性腎機能障害は不可逆性変化であり、シスプラチンの総投与量に相関する。慢性障害では病理学的に尿細管細胞の空胞化、基底膜の肥厚・脱落、間質の線維化などのネフロン構造変化を認め、糸球体濾過率も著しく低下する。

**同様の作用機序で発症する禁忌は？**

シスプラチン投与が長期にわたる場合には、その尿細管障害により腎臓でのエリスロポエチン産生が低下し、貧血が徐々に進行する。また、尿細管障害により低マグネシウム血症を生じる。その多くは無症状であるが、食欲不振、倦怠感、筋れん縮などを起こすことがある。マグネシウムの欠乏は尿中へのKやCaの排泄を促進させるため、二次的に低K・低Ca血症をもたらす。この場合には、マグネシウムの補正なしでは上記の電解質の補正は難しい。



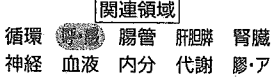
**それを防ぐ方策は？ また、代替りの治療法は？**

シスプラチンによる腎障害は予防が最も重要な治療法である。まず、投与前の腎機能の評価を行うが、血清クレアチニンは鋭敏な検査ではなく、クレアチニンクリアランスも尿量の測定誤差のため変動しやすい。クレアチニンクリアランスの推定式(安田の式・折田の式)などを併用して腎機能を再確認する。シスプラチンの常用量を投与するためには、60-70 mL/分以上のクレアチニンクリアランスが必要である。シスプラチン投与時には主に生理食塩水で大量補液を行い利尿をはかる。必要であればマンニット T 15<sup>®</sup>などのD-マンニトールを併用するが、フロセミド(ラシックス<sup>®</sup>)は腎障害を増す可能性があり使用しないほうが望ましい。シスプラチン投与当日は1日尿量が3 L以上(少なくとも100 mL/時)になるように輸液し、投与後3日間は1日1.5 L以上の尿量を維持する。シスプラチン投与後の嘔吐や下痢で脱水をきたすと、腎障害が起こりやすいので注意する。また、感染症を併発した場合は、腎毒性のあるアミノ配糖体や非ステロイド性抗炎症薬などの投与は控える。腎機能低下を認める例では、シスプラチンの減量や休薬、または腎障害をきたしにくいカルボプラチンの投与を考慮する。ただし、カルボプラチンもシスプラチン同様に蓄積性の腎障害が起こるため、カルバートの式などを用いて用量は患者ごとに設定する。

著 河野 茂・平瀧洋一

## アスピリン喘息患者への解熱・鎮痛剤の投与

アスピリン喘息の患者にアスピリンおよび酸性 NSAID を用いてはならない

 相対禁忌	 重要度 2 3	 関連領域 循環 腸管 肝臓 腎臓 神経 血液 内分 代謝 膠・ア
--	--	---

### 基本薬剤データ

- アスピリン(アセチルサリチル酸)
  - 種類：非ステロイド性抗炎症薬
  - 商品名：アスピリン(各社)
  - 適応：急性・慢性炎症性疾患の鎮痛，解熱
  - 副作用：ショック，アナフィラキシー様症状，肝障害，腎障害など
- ジクロフェナクナトリウム
  - 種類：非ステロイド性抗炎症薬
  - 商品名：ボルタレン(ノバルティス)
  - 適応：急性・慢性炎症性疾患の鎮痛，解熱
  - 副作用：ショック，アナフィラキシー様症状，肝障害，腎障害など
  - 類似薬：ポンタール，ロキソニン，インダシジンなど

### その理由と起こるであろう病態は？ どんな時にやってしまうの？

成人喘息患者の約10%が，プロスタグランジン合成阻害作用を有するアスピリンおよび酸性非ステロイド性抗炎症薬(non steroidal anti-inflammatory drug：NSAID)の投与によって喘息発作を生じ，アスピリン喘息といわれる。その正確な発症機序は不明であるが，アスピリン喘息患者ではプロスタグランジンの産生系であるアラキドン酸代謝経路上に何らかの異常があり，それが酸性 NSAID 投与によって顕在化し，その結果過剰に産生されるロイコトリエンのような化学伝達物質によって喘息発作が誘発されるものと考えられている(図9)。本症は，原因によらず，アスピリン喘息患者の発熱や疼痛に対して酸性 NSAID が投与された場合に生じる。

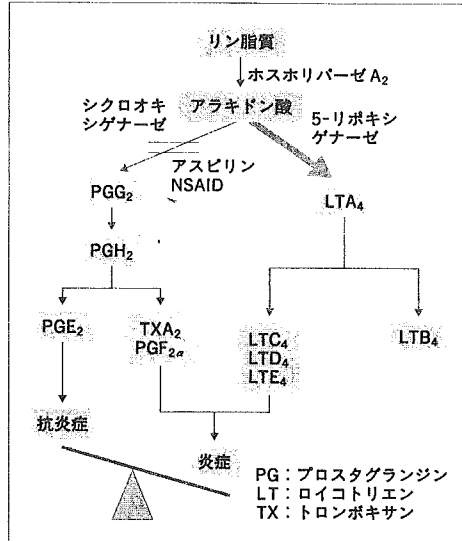


図9 アスピリン喘息の発症機序  
 (Babu KS and Salvi SS : Chest 2000 ; 118 より改変)

**同様の作用機序で発症する禁忌は？**

アスピリンに限らず、プロスタグランジン合成阻害作用を有するすべての酸性 NSAID が発作の誘因となる。NSAID 以外にも、コハク酸エステル型ステロイド(ソルコーテフ®, サクシゾン®, ソルメドロール®)の静注や一部の食品・医薬品添加物もアスピリン喘息患者において喘息発作を誘発する可能性がある。

**それを防ぐ方策は？ また、代わりの治療法は？**

アスピリン喘息の発作を防止する最善の策は、原因となる酸性 NSAID を投与しないことである。そのためには問診を十分に行い、以前に酸性 NSAID 投与により喘息発作を生じた症例には絶対に投与しない。ただし、アスピリン喘息のうち、酸性 NSAID での発作誘発歴を有する患者は約半数で、残りは潜在例であるともいわれており、たとえ誘発の既往がなくとも臨床像からアスピリン喘息が疑われる症例に対しても

酸性 NSAID 投与は避けるのが賢明であろう。アスピリン喘息が疑われる臨床像としては、成人発症、非アトピー型重症喘息患者で、鼻茸、副鼻腔炎、嗅覚低下といった鼻合併症が高いことなどが挙げられる。確定診断が必要な場合には専門医によって負荷試験(吸入、経口など)を行う。アスピリン喘息の診断が明らか、ないしは疑わしい症例が発熱や疼痛を訴えて受診した場合、発熱に対しては氷冷やステロイドの経口投与、疼痛に対しては麻薬やペンタゾシンの投与を行う。作用は弱いがプロスタグランジン阻害作用のない塩基性 NSAID であるエモルファゾン(ペントイル®)や漢方薬も使用することができる。アスピリン喘息患者が関節リウマチなど慢性の疼痛のために鎮痛薬の投与を必要とする場合には、アスピリン減感作を行うことがある。アスピリン喘息患者が発作を生じた場合の治療は、通常の喘息発作の治療と変わらないが、前述したようにコハク酸エステル型のステロイド注射薬によって発作が誘発される症例があるので、その場合にはリン酸エステル型のステロイド薬(リンデロン注®, 水溶性ヒドロコトロン注射液®)を用いる。この際にもワンショット静注ではなく、点滴で1時間ほどかけてゆっくり投薬すべきである。

■ 河野 茂・平潟洋一

## 胸水の貯留したリウマチ患者の治療

胸水や腹水の貯留した状態でメトトレキサートを投与してはならない

<b>絶対禁忌</b> 相対禁忌	<b>重要度</b> 1 2 3	<b>関連領域</b> 循環系 腸管 肝臓 腎臓 神経 血液 内分 代謝
---------------------	---------------------	--

### 基本薬剤データ

#### ■ メトトレキサート

種類：葉酸代謝拮抗薬，抗リウマチ薬

商品名：メソトレキセート(錠，注)，リウマトレックス(カプセル)(ワイズレダリー-武田)

適応：(錠，注) 急性白血病，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，絨毛性疾患 (カプセル) 関節リウマチ

副作用：ショック，アナフィラキシー様症状(冷感，呼吸困難，血圧低下など)，骨髄抑制，重篤な肝障害(劇症肝炎，肝不全)，重篤な腎障害，間質性肺炎，肺線維症，重篤な皮膚障害(Stevens-Johnson 症候群)など

### その理由と起こるであろう病態は？ どんな時にやってしまうの？

メトトレキサート(MTX)による胃腸障害，骨髄抑制などの副作用の出現は，MTXの血中濃度に強く依存するとされている。投与開始後24時間の濃度が $1 \times 10^{-5}$ モル，48時間の濃度が $1 \times 10^{-6}$ モル，72時間の濃度が $1 \times 10^{-7}$ モル濃度以上のとき，重篤な副作用が発現する危険性が高いとされている。胸水や腹水の貯留した症例に高用量のMTXを投与した場合に重篤な毒性発現を起こしやすいとの報告がある。実際にMTXの体内動態の検討で，胸水を合併した症例にMTXを点滴静注したケースで，①胸水中MTX濃度が血清に比べ高値であったこと，②投与30時間後も血中濃度が持続高値を示したこと，③結果的にMTXの排泄遅延が起こるといふ報告がなされている(図10)。このため薬剤が長期間体内に滞留することで副作用が増強されると推定されている。

### 同様の作用機序で発症する禁忌は？

MTXの毒性発現には，MTXの排泄障害(胸水などの体液貯留によるものなど)やfreeのMTX血中濃度の上昇によるものなどが考えられて

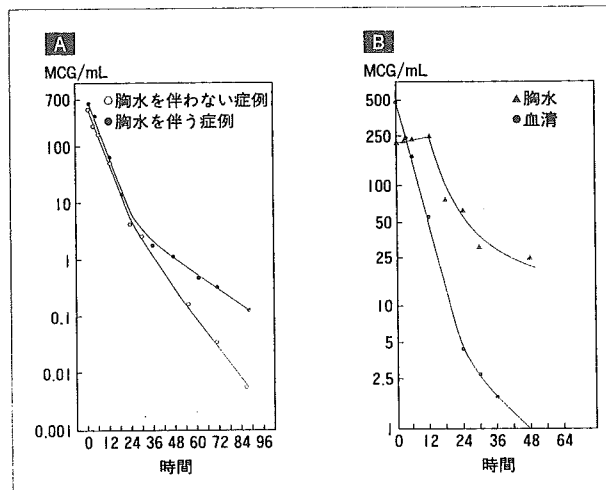


図 10 胸水を伴う症例での血清 MTX 濃度の変化と胸水と血清値の差  
 (Evans WE, et al: Clin Pharmacol Ther 23 : 68-72, 1978 より改変)  
 A : MTX 400 mg/kg 投与後の血清 MTX 値. B : MTX 投与後の血清ならびに  
 胸水中 MTX 値.

いる。MTX は腎臓排泄型薬剤であるため、腎障害がある患者では MTX の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがあり、胸水・腹水同様に禁忌となっている。また肝硬変などの肝障害がある患者では肝障害を増悪させる可能性があり禁忌である。禁忌とはなっていないが、サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は腎におけるプロスタグランジンの合成を抑制し、腎血流量を低下させる。また、ナトリウム、水分貯留を起こすため、併用によって MTX 排泄の遅延が起こることから併用に注意する必要がある。テトラサイクリンやクロラムフェニコールなどは併用することで血漿蛋白と結合している MTX を競合的に置換遊離し、MTX の濃度を上昇させ、その毒性を増強させるために、これも併用に注意する必要がある。その他種々の薬剤で MTX との相互作用が報告されており、併用薬剤には注意を要する。肺線維症などの間質性肺炎を合併している患者なども増悪させる可能性があり、慎重に投与すべきである。

**それを防ぐ方策は？ また、代わりの治療法は？**

MTX を使用するときには必ず、胸水、腹水、また高度の浮腫など体液貯留がないかを確認することが重要である。下痢や発熱などによる脱水や乏尿の場合には十分な輸液が必要となる。また、使用前には必ず血液検査、腎・肝機能、尿検査をチェックし、肝、腎、骨髄機能がすべて正常またはこれに準じることを確認し、投与後も定期的にこれらの検査を行うべきである。MTX の尿への排泄を促進するために、輸液や尿のアルカリ化を考慮する。さらに MTX の吸収・代謝あるいは排泄などに影響を与える薬剤を服用している患者などでは MTX の血中濃度を経時的に測定することも必要である。MTX の投与で副作用が発現したときには輸液を行い、尿量を増やし排泄を促進したり、MTX の中止や抗葉酸代謝拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリン®)の投与を考慮する。

著 河野 茂・平湯洋一



**慢性呼吸不全患者に対する向精神薬の投与**  
**CO<sub>2</sub>蓄積をみる呼吸不全患者に不用意に向精神薬を投与してはならない**

 相対禁忌	重要度 1 ● 3	関連領域 循環 呼吸 腸管 肝臓 腎臓 神経 血液 内分 代謝 膠・ア
---	--------------	---

**基本薬剤データ**

臨床の場で“精神安定剤”という言葉をしばしば使用するが、薬剤の薬効分類上は存在しない。向精神薬とは抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗けいれん薬、精神刺激薬などに分類される薬剤の総称である。その大部分は一般に抗不安薬や抗うつ薬で、呼吸不全に対して禁忌となっているものは稀であり、大多数は慎重投与となっている。実際に慢性呼吸不全患者に対して禁忌となりうるものは睡眠薬である。表4に睡眠薬を作用時間から分類した。

表4 睡眠薬の作用時間に基づく分類

分類	一般名	商品名	半減期(時間)
超短時間型	ゾルピデム	マイスリー(藤沢)	2
	ゾピクロン	アモバン(アベンティス-中外, 三菱ウェルファーマ)	4
	トリアゾラム	ハルシオン(住友-ファイザー)	2~4
短時間型	エチゾラム	デバス(三菱ウェルファーマ)	6
	プロチゾラム	レンドルミン(ペーリンガー)	7
	リルマザホン	リスミー(塩野義)	10
中間型	エスタゾラム	ユーロジン(武田)	24
	ニトラゼパム	ネルボン(三共), ベンザリン(塩野義)	28
	フルニトラゼパム	サイレース(エーザイ), ロヒプノール(中外)	9~25
長期持続型	クアゼパム	ドラール(エスエス-三菱ウェルファーマ)	36
	ハロキサゾラム	ソメリン(三共)	85
	フルラゼパム	ダルメート(共和), インスミン(杏林)	65

**その理由と起こるであろう病態は？ どんな時にやってしまうの？**

一般にベンゾジアゼピン系睡眠薬は催眠作用と筋弛緩作用を有しているため、重症筋無力症や急性狭隅角緑内障などで禁忌である。これは筋弛緩作用により、ふらつきや転倒、呼吸筋麻痺、隅角の閉塞を生じるからである。また高度の呼吸機能の低下した患者に対しても投与禁忌と

なっている。これは睡眠薬投与が、呼吸筋の筋力低下・換気中枢の応答低下を誘発し、肺泡低換気を招き血液中の  $\text{CO}_2$  蓄積を起こすからである。したがって  $\text{CO}_2$  の蓄積がもともとある呼吸不全患者は容易に  $\text{CO}_2$  ナルコーシスへと移行しやすく、最悪の場合、死に至るケースも想定される。高  $\text{CO}_2$  血症を呈すると、興奮や中途覚醒を起こしやすくなるため、患者は入眠障害や中途覚醒、不眠障害などの睡眠障害を訴えることが多い。このため睡眠薬が投与される場合がある。さらに肺気腫は高齢になってから発見されることが多いため、高齢者特有の睡眠障害(入眠障害、不眠障害、中途覚醒障害)や焦燥感、不安感を訴えることも多い。これに対して睡眠薬や抗不安薬などが投与されるが、高齢者では若年者と薬物動態が異なり、薬剤の排泄が遅延しやすく、また脳内感受性の変化のため予期せぬ副作用をもたらすこともあるので注意を要する。

### 同様の作用機序で発症する禁忌は？

II型の慢性呼吸不全では慢性的な  $\text{CO}_2$  の蓄積により、呼吸中枢の換気ドライブが  $\text{P}_a\text{CO}_2$  濃度の上昇に対して反応しなくなり、 $\text{P}_a\text{O}_2$  の低下を感じて呼吸数を調整することになる。このためII型慢性呼吸不全患者に対して急速に大量の酸素投与を行った場合、 $\text{P}_a\text{O}_2$  が急上昇、呼吸中枢は十分量の酸素量を確保＝過換気状態と誤った判断を行い、結果的に換気ドライブは抑制される。このため呼吸数は減少し肺泡低換気状態となり、 $\text{CO}_2$  が蓄積される。 $\text{P}_a\text{CO}_2$  の著しい上昇は意識障害を起こし、ついには昏睡状態に陥りアシドーシスから心停止を引き起こす。このため慢性呼吸不全患者において、酸素投与は低流量から設定する必要がある。ただし、感染症合併時など低酸素血症が生命に危険を及ぼす場合には高流量の酸素投与は救命処置として必須であり禁忌とはならない。その際、予想される  $\text{CO}_2$  ナルコーシスの合併に対して人工呼吸管理を行う必要がある。

### それを防ぐ方策は？ また、代替りの治療法は？

日中より  $\text{CO}_2$  蓄積がある場合はない場合に比して、 $\text{CO}_2$  ナルコーシスに移行しやすいことが知られている。このため呼吸機能が高度に低下した患者には睡眠薬投与は禁忌とされている。添付文書中の「高度の呼吸機能低下」は具体的な数値で示されておらず、主観に負うところも多いため判断に迷うが、呼吸不全患者が不眠を訴えた場合、慎重投与の範疇にある抗不安薬と抗うつ薬の使用が考えられる。しかしながら一般内科

医が日常使用することの少ない薬剤であり、使用に際しては経験豊富な精神科医や睡眠外来を行っている医師など専門家のアドバイスを受けながら処方することが望ましい。

呼吸機能の安定している慢性呼吸不全患者に対して睡眠薬を投与する際にも、常用量の半分を目安に投与し、超高齢者に対しては常用量の1/4投与を考慮するのも一つの方法である。また投与量だけに限らず、効果の持続時間も考慮し、中期・長期作用型の薬剤は避けたほうがよい。

ベンゾジアゼピン系薬剤による呼吸抑制が疑われた場合には、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニル(アネキセート®)初回0.2 mgを緩徐に静注する。投与後4分以内に覚醒しない場合には、さらに0.1 mgを追加する。

フルマゼニルが無効な場合、またはCO<sub>2</sub>ナルコーシスに陥った場合、肺胞低換気を改善する必要がある。まずはアンビューバッグによる徒手的人工呼吸を行い、状況を見て気管挿管を行いベンチレーターによる人工呼吸管理を行う。投与する酸素濃度は動脈血酸素分圧60~80 Torrを目安にする。塩酸ドキサプラム(ドプラム®)を1~2 mg/kg/時で投与することもあるが、作用時間が短いことや副作用の問題、呼吸筋疲労を増加させる可能性などから積極的には用いず、使用する際も一時的にとどめておく。

■ 河野 茂・平湯洋一

## 妊婦に対する予防接種

妊娠中に風疹、麻疹、ムンプスなどの生ワクチンを接種してはならない

絶対禁忌 相対禁忌	重要度 1 ② 3	関連領域 循環 呼吸 腸管 肝臓 腎臓 神経 血液 内分泌 代謝 膠・ア
--------------	--------------	--

呼吸器・感染症

## 基本薬剤データ

- 風疹ワクチン  
適応：風疹の予防  
副作用：ショック，アナフィラキシー様症状，急性血小板減少性紫斑病など
- 麻疹ワクチン  
適応：麻疹の予防  
副作用：ショック，アナフィラキシー様症状，急性血小板減少性紫斑病，脳炎，けいれんなど
- ムンプス(おたふくかぜ)ワクチン  
適応：ムンプスの予防  
副作用：ショック，アナフィラキシー様症状，無菌性髄膜炎，急性血小板減少性紫斑病，難聴，精巣炎など
- 水痘ワクチン  
適応：水痘の予防  
副作用：アナフィラキシー様症状，急性血小板減少性紫斑病など
- ポリオワクチン  
適応：急性灰白髄炎(ポリオ)の予防  
副作用：極めてまれに弛緩性麻痺
- BCG  
適応：結核予防  
副作用：全身播種性 BCG 感染症，骨炎・骨髄炎・骨膜炎，皮膚結核様病変など

## その理由と起こるであろう病態は？ どんな時にやってしまうの？

生ワクチンとは弱毒化した病原微生物(ウイルスや細菌)を生きのままワクチンとして接種するものである(表5)。生ワクチンは接種後に体内で増殖し，これに対して抗体が産生されるため自然免疫に近い免疫が得られる。そのため微生物の増殖に伴い発熱や発疹が出る場合がある。また，ワクチン使用株の病原性復帰(逆変異)により妊婦の全身感染も起こりうることを考慮する必要がある。特に妊婦が風疹に感染すると，先天