

# 薬物過敏症の管理に関する研究

宇野勝次

## Study on the Management of Drug Hypersensitivity

Katsuji Uno

### ABSTRACT

The analysis of the clinical course of adverse drug reaction (ADR) and the diagnostic testing of allergenic drug (allergen) are necessary to manage drug hypersensitivity. To discriminate the case suspected of drug hypersensitivity by 7 key factors of ADR is useful to appreciate a causal relationship between drug and hypersensitivity symptom. Leukocyte migration test constitutes an effective means of detecting allergenic drug in patient with drug allergy. Furthermore, the centralized management of ADR which has been performed by pharmacy in Suibarago Hospital since 1990 contributes to the presence value of pharmacists on the medical treatment.

### はじめに

医療薬学は、医療における薬剤師の存在価値と責任の重要性が根幹にあると考える。現在、医療の現場で薬剤師に最も求められているものは「薬物の適正使用」への寄与であり、中でも薬物治療の安全性への貢献が特に要望されていると考える。臨床での「薬物の副作用」は「薬物有害反応」を意味し、薬物治療の安全性が叫ばれる今日では医療従事者にとって避けては通れない深刻な問題となっている。1997年に新潟県下の13施設で4,264名の患者を対象にアンケート調査を実施した結果、服薬患者の1/5が副作用を発現し、副作用既往者の3/4は原因薬剤名を知らず、副作用既往者の1/5は医療機関を無視すると言う極めてハイリスクな状況が明らかとなった。また、薬剤師の関与は、副作用原因薬の情報源で17%、副作用発現の相談で3%未満を示し、臨床現場で薬剤師のリスクマネージャーとしての存在価値を問われる現状を示唆していた。医師にとって薬物は病気を直す道具であり、薬物の有効性が安全性に比べ重視される傾向にある。

そこで、薬剤師が薬物の有害反応に注目し、薬物治療の安全性を確保することは、薬剤師のリスクマネージャーとしての社会的存在価値を高めると考える。

薬物有害反応は薬物自体が有している薬理作用がある閾値以上に達した時により誘発される「中毒性副作用」と薬物が抗原あるいはハプテンとなり、生体の抗体ないし感作リンパ球と反応して誘発される、いわゆる免疫反応による「アレルギー性副作用（薬物アレルギー）」に大別される。副作用原因薬の検索は臨床経過の解析により被疑薬物を推定し、被疑薬物の再投与（チャレンジテスト）による影響により原因薬物を確定する。しかし、チャレンジテストは患者のリスクが大き過ぎるため、中毒性副作用では被疑薬物の薬力学および薬物動態（薬物間相互作用も含む）の検討、薬物アレルギーではアレルゲン同定試験により原因薬物を検出し、薬物有害反応の原因薬および発症メカニズムを解析するが一般的である。

そこで本稿では、薬物過敏症の管理として临床上重要な薬物有害反応の臨床解析、アレルギー起因薬（アレルゲン）同定試験について述べ、さらに前勤務先（水原郷病院）で取り組んできた薬物有害反応の一元管理について紹介したいと考える。

## 1. 薬物有害反応の臨床解析

現在の副作用報告は有害症状と薬物の因果関係が曖昧で、信頼性に欠ける側面を持っている。また、被疑薬物すべてを副作用原因薬物と見なしているケースが多いため、薬物有害反応発現以降の薬物治療に大きな弊害となっている。その原因は、薬物と有害反応の関連性を示す指針が整っていないからである。そのため、薬物の副作用事例を客観的かつ科学的に分析し、関連性に従って「差別化」することは重要な課題である。

### 1) 臨床経過の分析法

副作用の原因薬の推定・検索にはFDA方式による有害反応の原因薬検索のためのアルゴリズムがある<sup>2)</sup>。このアルゴリズムでは、表1に示すように原因薬を評価する基準を「薬物投与と症状発生との時間的関連性」、「薬物投与の中止」および「薬物再投与の影響」とし、症状と薬物の関連性を「たぶん可能性なし」、「たぶん可能性あり」、「おそらく関連性あり」および「関連性あり」の4段階に分けている。FDA方式は臨床経過から原因薬を客観的に分析する方法として優れているが、患者への危険性から再投与試験の実施がほとんど不可能な現状では、多くの症例が結果的に「たぶん」か「おそらく」に分類されてしまう。

そこで、筆者はFDA方式の「臨床経過」を基軸として、「負荷試験」、「アレルゲ

表1 臨床経過（FDA方式）による副作用原因薬の検索

時間的関連性	-	+	+	+	+
服薬中止の症状軽減		+	+	+	+
既存症状悪化の可能性			+	-	
薬剤再投与の影響		-			+
判定	0	1	1	2	3

0： たぶん可能性なし

1： たぶん可能性あり

2： おそらく関連性あり

3： 関連性あり

ン同定試験」、「TDMによる薬物動態」、「薬物自体の薬力学」、「薬物間の相互作用」並びに「疫学調査による多発事例」の6要素をキーワードに加え、表2に示す薬物有害反応事例の差別化を試みた。この鑑別法は「臨床経過」分析をFDA方式の「0」を「-」、「1」を「±」、「2」を「+」として、前述の6要素の組み合わせにより薬物と有害症状の因果関係を13ランクに分類し、この13ランクをさらに3段階、すなわち上位4ランクを「関連性あり」、中位5ランクを「可能性あり」、下位4ランクを「可能性低い」に分類して差別化したものである。

表2 要素判定による薬物有害事例の差別化

因果関係		関連性あり				可能性あり					可能性低い			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
要素	臨床経過	+	+	+	±	±	±	+	+	+	±	±	±	-
	負荷試験	+			+					-			-	
	同定試験								-			-		
	薬物動態		+			+								
	薬理作用							-			-			
	相互作用			+			+	-			-			
	疫学調査							-			-			

## 2) 副作用原因薬物検出のキーワード (要素)

「負荷試験 (別名チャレンジテスト)」は、確実性は高いがリスクが大き過ぎるため、臨床の現場で実施されるケースは少なく、ランク1、4、9および12に分類される場合は実質的にほとんどない。「アレルギー同定試験」はアレルギー性副作用、「TDMによる薬物の血中濃度解析」は安全域の少ない薬物による中毒性副作用に有効である。以上3要素は患者の個人情報に基づくデータであり、「薬理作用」、「相互作用」および「多発事例」の3要素のような医薬品情報に基づくデータより薬物と有害症状の因果関係を証明するレベルが高いと考えられるため、因果関係のランクは高い。なお、「臨床経過」に加えて「薬理作用」、「相互作用」および「多発事例」の医薬品情報を調査・検討することによりランク3で「関連性あり」の因果関係を得ることができる。

また、抗がん剤による血液障害やエリスロマイシンとテルフェナジンの併用による心室性不整脈など、薬理作用や相互作用が認められている事例の多くは多発事例でもあるが、小柴胡湯による間質性肺炎のように発症機序が曖昧であるにも関わらず、多発事例となる副作用もある。したがって、ランク3と6は薬理作用、相互作用および多発事例の中のどれか1要素でも認められた場合を指し、ランク7と10は3要素すべてが認められない場合を指す。

### 3) 薬物有害反応の臨床解析チャート

水原郷病院での過去3年間(1998~2000年)の薬物副作用疑診患者175例に対する要素方式による差別化の成績を表3に示す。この解析方法では「関連性あり」が91%に認められ、FDA方式の1%を大きく上回った。すなわち、要素方式はFDA方式より薬物と有害症例の因果関係を詳細かつ明確に検討でき、副作用

表3 FDA方式と要素方式の因果関係の比較

因果関係	FDA方式 (%)	要素方式 (%)
関連性あり	2 (1.1)	160 (91.4)
おそらく関連性あり	163 (93.1)	
可能性あり		10 (5.7)
たぶん可能性あり	7 (4.0)	
たぶん可能性なし	3 (1.7)	
可能性低い		5 (2.9)

原因薬の検出率も高く、薬物と副作用の因果関係を示す「要素」、例えば潜伏期間(好発時期)などの加算によりさらに発展する可能性を秘めている。したがって、要素方式による差別化は今後推奨されるアルゴリズムであると考えられる。ただし、水原郷病院の場合は、白血球遊走試験(leukocyte migration test, LMT)による原因薬の検出、すなわちランク2が55%を占めており、要素方式と同時にアレルギー性副作用についてはアレルギー同定試験の実施が重要であるとする。

以上の成績を基にして、薬物有害反応の臨床解析チャートの作成を試みた。図1に示すように「副作用症状・臨床検査値異常」が発現した場合、第一に臨床経過を分析し、FDA方式に沿って「+」、「±」、「-」の判定を行う。次に「中毒性副作用」と考えられる場合はTDMによる薬物動態学、薬力学および薬物相互作用の検討を行い、「アレルギー性副作用」と考えられる場合はアレルギー同定試験を実施する。さらに、疫学調査で過去の事例報告と発現頻度を調査・検討して、最後に対象症例の副作用の差別化を行う。

薬物有害事例の臨床解析マニュアルの実践は薬物有害反応をサイエンスとして捉えるものであり、そこで得られた副作用報告は信頼性が高く、社会的な貢献度も大きいと考える。

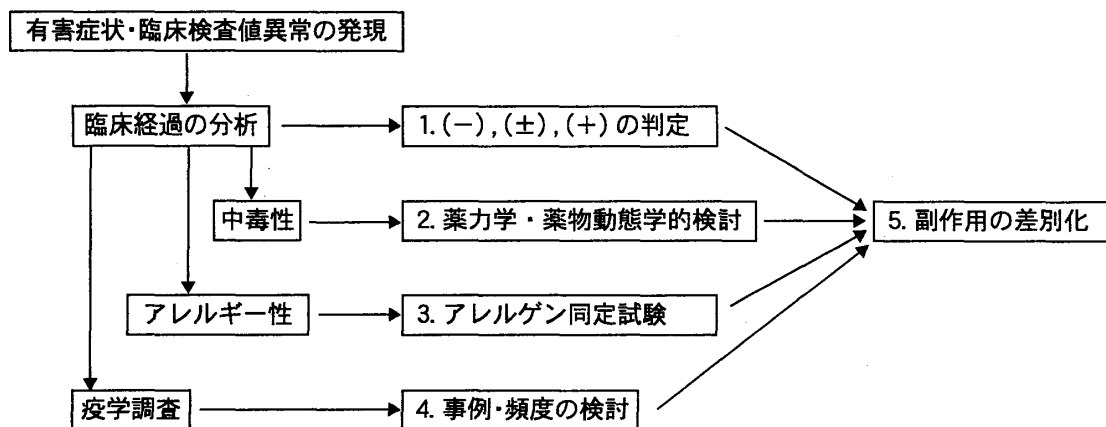


図1 薬剤有害反応の臨床解析チャート

## 2. アレルギー起因薬（アレルゲン）同定試験

薬物アレルギーでは臨床経過により被疑薬物決定後、薬物と過敏症状の因果関係を証明する免疫学的試験、すなわちアレルギー起因薬（アレルゲン）同定試験が重要となる。薬物アレルギーでのアレルゲン同定試験は、表4に示すように生体内（*in vivo*）と生体外（*in vivo*）試験に大別される<sup>3)</sup>。*in vivo*試験では、負荷試験（チャレンジテスト）と皮膚試験があり、皮膚試験には皮内反応と貼付試験（パッチテスト）がある。また、皮内反応の予備試験として搔皮法（スクラッチテスト）と単刺法（プリックテスト）がある。*in vivo*試験では、血清学的手段を用いた試験と免疫細胞を用いた細胞性試験に分けることができる。血清学的試験には薬物添加クームス試験、感作赤血球凝集試験、放射免疫吸着試験、酵素結合免疫吸着測定法などがあり、細胞性試験では、ヒスタミン遊離試験、細胞性抗原刺激試験、薬物誘発リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test, DLST）、マクロファージ遊走阻止試験、LMT、サイトカイン・ケモカイン測定、サイトカイン mRNA 測定などがある。

### 1) アレルゲン同定試験の有用性

*in vivo*試験では、チャレンジテストは確実性が高いが、リスクが大き過ぎるという問題と発症メカニズムが解明できない欠点に加えて、陰性の場合には因果関係の否定に必ずしも繋がらない限界性もある。皮膚試験では皮内反応はアナフィラキシー反応の即時型過敏反応、パッチテストは遅延型過敏反応に用いられる。水原郷病院の15年間のβ-ラクタム系抗生剤ショック10件はすべて内服剤であった。この結果は、皮内反応陽性患者には注射用抗菌薬を使用しなかったことに起因し、皮内反応がβ-ラクタム系抗生剤ショックのスクリーニングとして有用であることを示唆する。また、皮内反応はある程度の危険も伴うため、ショック発現の危険性が高い場合ではプリックテストから施行した方がよいと考える。パッチテストの水原郷病院の成績では、表5に示すように薬疹に対して10%弱の陽性率で、患者の負担が大きい割に感度が低く、接触性皮膚炎を除いて有用性は低いと考えられる<sup>4,5)</sup>。

表4 アレルギー起因薬剤同定試験

生体内試験	生体外試験	
1. 負荷試験	1. 血清学的試験 a)薬剤添加クームス試験 b)感作赤血球凝集試験 c)放射免疫吸着試験 d)酵素結合免疫吸着測定法	2. 細胞性試験 a)ヒスタミン遊離試験 b)細胞性抗原刺激試験 c)薬物誘発リンパ球刺激試験 d)マクロファージ遊走阻止試験 e)白血球遊走阻止試験 f)サイトカイン測定 g)サイトカインmRNA測定
2. 皮膚試験 a)皮内反応 b)単刺法 c)搔皮法 b)貼付試験		

表5 各アレルギー同定試験の陽性率（水原郷病院の成績）

試験法	抗生剤過敏症 疑診患者 90例	薬疹 疑診患者 14例	抗生剤過敏症 疑診患者 89例	薬剤過敏症 疑診患者 100例
皮内反応	0.0 %			
貼付試験		7.1 %		
SHAT	6.7 %			
ELISA			7.9 %	
DLST				20.0 %
LMT	75.6 %	64.3 %	74.2 %	61.0 %

SHAT：感作赤血球凝集試験，ELISA：酵素結合免疫吸着測定法  
DLST：薬物誘発リンパ球刺激試験，LMT：白血球遊走試験

*in vitro* 試験は、安全性も高く患者の負担も少ないため臨床的有用性が高い。アレルギー同定試験の *in vitro* 試験の陽性率<sup>3,6,7)</sup> を表5に示した。すなわち、ショックを含まない皮疹や肝障害を中心としたβ-ラクタム剤過敏症疑診患者90例の陽性率（偽陽性率：β-ラクタム剤非過敏症患者30例に対するβ-ラクタム剤3剤の陽性率）は、皮内反応が0%（0%）、赤血球凝集試験が7%（0%）、LMTが76%（4%）で、LMTのβ-ラクタム剤過敏症疑診患者における陽性率が他試験および偽陽性を有意（ $P < 0.0001$ 、 $\chi^2$ -test）に上回った。また、β-ラクタム剤過敏症疑診患者89例ではELISAの8%に比べLMTが74%と有意（ $P < 0.0001$ 、 $\chi^2$ -test）に高い陽性率を示した。さらに、薬物過敏症疑診患者100例の陽性率（偽陽性率：薬物非過敏症患者90例の1週間以上の服用薬剤に対する陽性率）では、DLSTが20%（7%）、LMTが61%（7%）の陽性率を示し、両試験とも偽陽性を有意（DLST,  $P < 0.02$ 、LMT;  $P < 0.0001$ 、 $\chi^2$ -test）に上回ったが、LMTはDLSTより3倍（ $p < 0.0001$ 、 $\chi^2$ -test）の陽性率を示し、感度の点で高い有用性を示した。

以上の結果から、現在LMTが最も有効性が高いと考えられるが、従来のアガロース平板（LMT-agarose）法は手技が難しく、遊走用白血球に多量の血液を必要とする欠点がある。そこで、近年著者らはケモタキシスチャンバーを用いたLMT-chamber法を開発し、LMT-agarose法に比べて手技が容易、遊走用白血球の血液量が1/5で、陽性率も表6に示すようにLMT-agarose法の62%に対してLMT-chamber法が81%と有意に高い陽性率を示した。また、LMT-chamber法は薬物過敏症弱疑診（FDAのたぶん可能性あり）患者25例の38%に比べ薬物過敏症強疑診（FDAのおそらく関連性あり）患者140例には86%と有意（ $P < 0.0001$ 、 $\chi^2$ -test）に高い陽性率を得て特異性も示した。したがって、水原郷病院では2002年以降LMT-chamber法を採用している。今後LMT-chamber法が薬物アレルギーのアレルギー同定試験として推奨される。

表6 LMT-agarose 法と LMT-chamber 法の陽性率の比較

LMTの方法	試験数	陽性数	陽性率 (%)	$\chi^2$ -test
Agarose plate 法	288	196	61.6	} P<0.0005
Chemotaxis chamber 法	290	235	81	

さらに、将来はLMTのケミカルアッセイ、すなわちはアレルギー刺激による患者リンパ球(感作リンパ球)産生のサイトカイン・ケモカイン測定がアレルギー同定試験として有望視される。LMT-agarose法による白血球遊走促進因子検出群では有意(P<0.005, t-test)に高いIL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2およびTNF $\alpha$ 産生を認め<sup>8,9,10</sup>、 $\beta$ -ラクタム剤過敏症疑診患者におけるLMT-agarose法による白血球遊走阻止因子検出群では有意(P<0.02, t-test)に高いIL-8産生を認めた<sup>11</sup>。したがって、将来アレルギー同定試験のケミカルアッセイも可能になると考えられ、薬物アレルギーの発現機構の解明にも繋がり、この方面の研究の発展が期待される。

## 2) アレルギー同定試験の限界性

アレルギー同定試験の限界性は偽陰性と偽陽性の存在である。薬物と症状との因果関係が曖昧な約10%前後を除いても、LMTは10%前後の偽陰性が存在することになる。偽陰性の原因は、試験の技術的問題を除外すると薬物の抗原形成、添加物によるアレルギー、他のアレルギー機序および偽薬物アレルギーが考えられる。薬物の抗原形成では、薬物の生体内代謝産物が抗原性を示す場合が少なくなく、薬物性肝障害や光線過敏症にその例を見ることができる。添加物によるアレルギーは、添加物のパラオキシ安息香酸やポリソルベートにLMT陽性を認めた事例から推察できる。偽薬物アレルギーはアレルギー様症状を発現するが、薬物が抗原としてではなく、薬物自体が持つ薬理学的作用により感受性の高い患者に発現するもので、アスピリン過敏症、リドカインショック、モルヒネによる蕁麻疹、インターフェロンによる発熱、イスコチンやアセトアミノフェンによる肝障害、ACE阻害薬による血管浮腫などLMT陰性例の1/4以上に認めることができる。したがって、今後生体内代謝産物の抗原形成や偽薬物アレルギーの研究をさらに発展させて行く必要があると考える。

偽陽性は、DLSTやLMTで10%弱存在し、負荷試験との相関ではもっと多くなると推測される。偽陽性の原因の一つに、薬物自体の免疫活性がある。薬物自体の免疫活性の例を挙げると、小柴胡湯による間質性肺炎の3割以上にDLST陽性を根拠にしていたが、著者らの検討では、小柴胡湯の100 $\mu$ g/ml以上の濃度ではDLSTもLMTも小柴胡湯非過敏症者6例全て陽性を示した。また、小柴胡湯の構成成分である柴胡、甘草および黄芩にもDLSTおよびLMT活性を示した。したがって、生薬に抗原性を認めたのではなく、生薬自体が免疫活性を示したことになる。

さらに、偽陽性の原因には免疫反応と過敏症状の相関性の問題が根底にある。その要因には、

阻止抗体、抑制性T細胞の存在、過敏症誘発物質（サイトカインなど）の閾値の問題がある。抑制性T細胞の存在と過敏症誘発物質の閾値に関しては未検討で現在データを持っていないが、過敏症発現時と負荷試験時では両因子が当然変わってくる可能性が予想される。阻止抗体に関しては、LMT陽性患者82例について患者血清添加群と無添加群で検討した結果、図2に示すように両群とも陽性が9%、血清添加群のみ陽性が65%、血清無添加群のみ陽性が26%を占めた。血清添加群のみに陽性を示した65%は、キャリアーや免疫反応促進作用のサイトカインの存在が考えられる。一方、血清無添加群のみに26%陽性を示した結果は、患者血清中に薬物と感作リンパ球との反応を阻止する特異抗体が薬物過敏症の約1/4に存在する可能性を示唆する。この結果は、逆に負荷試験が陰性でも薬物と過敏症状の因果関係を必ずしも否定できないことも示唆している。

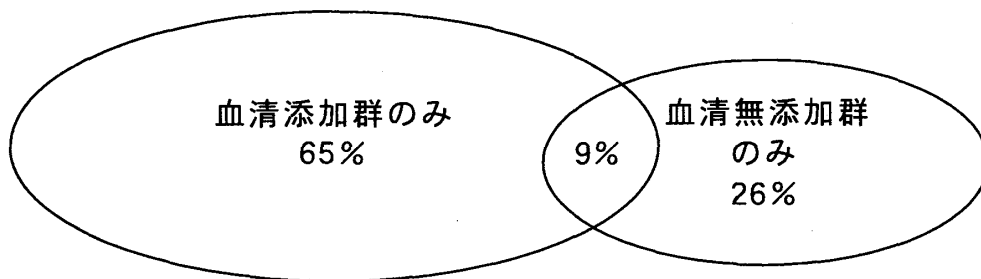


図2 LMT陽性患者82例の患者血清の影響

以上の検討から、アレルゲン同定試験はまだ解決しなければならない問題が多くあり、これらの問題を一つ一つ解明して行くことが副作用原因薬の検索の進歩に繋がると考える。

### 3. 薬物有害反応の一元管理

水原郷病院では、1990年に薬物過敏症研究班を結成し、1994年には薬剤科全員が加わり、薬物過敏症患者に対する原因薬物の検出をルーチンワーク化し、「薬物過敏症患者のトータルケア」<sup>12,13)</sup>としてアレルギー性副作用の一元管理を実施してきた。さらに、2005年3月からアレルギー性副作用だけではなく、薬剤科が「薬物副作用管理センター」として全薬物有害反応の一元管理<sup>14,15)</sup>を開始した。そのシステムは、臨床研究とチーム医療への参画を合体したものである。

#### 1) 目的

医療の現場における医薬品の副作用の一元管理は安全な薬物治療を行う上で必要不可欠である。そこで、薬剤科を医薬品の副作用管理センターとして薬物の有害作用の管理を構築することを目的とする。

#### 2) 薬物有害作用の管理方法

薬物の副作用の管理は、表7の示すように「予防」と「処理」に大別される。「副作用の予防」は薬物による有害反応を未然に防止、あるいは重症化を防ぐことであり、「副作用の処理」は副



作用発現時の対応である。

表7 薬物の有害作用の管理

3) 副作用の予防

副作用の予防は、主に薬物自体の薬理学および薬動態学的特性に依存する中毒性副作用に重点を置く。予防の手段は、表7に示すように調剤時における処方チェック、薬剤情報提供における安全性情報、さらには薬剤管理指導における副作用チェックである。

予防	1.処方チェック (調剤) 2.安全性情報 (薬剤情報提供) 3.副作用チェック (薬剤管理指導)
処理	1.被疑薬剤の中止 2.治療 (必要時) 3.原因薬剤の検出

a) 処方チェック (調剤時の点検)

- ①薬剤処方時の点検、すなわち処方チェックは、処方ミス、過量投与、併用禁忌薬剤、禁忌疾患 (注:ただし、禁忌疾患はオーダーリングシステムに疾患名が入力されていない現在では処方チェックで検出するのは限界がある) の項目をチェックする。
- ②検出後の処置は、処方ミスは訂正または変更、過量投与は減量、併用禁忌薬剤および禁忌疾患は中止あるいは変更を医師に求める。
- ③安全域の小さい薬剤、併用慎重投与薬剤、および長期投与薬剤では、常時のチェックは難しく、患者の訴えがあった場合に検討項目に入れる。

b) 安全性情報 (薬剤情報提供)

①薬剤情報は薬剤の有効性と安全性情報が必須であり、情報提供は患者の理解とノンコンプライアンスを十分考慮する必要がある。

②薬剤情報提供は、表8に示

表8 薬剤情報の提供項目

すように薬剤の基本情報として薬剤名、剤型、服用方法、有効性情報として効能・効果、安全性情報として重大な副作用の初期

情報の種類	情報の項目
1.基本情報	薬剤名, 剤型, 服用方法
2.有効性情報	効能・効果
3.安全性情報	副作用, 併用禁忌薬剤, 禁忌疾患

症状、併用禁忌薬剤および禁忌疾患の解り易い記載をする。

③患者のノンコンプライアンスを招く恐れのある安全性情報は有効性情報と整合性する。水原郷病院で調査した結果、薬剤の効能・効果の症状と重大な副作用の初期症状が重複する部分が15%程度存在する (特に、抗菌薬で70%以上、中枢神経用薬で30%以上の重複率を示す) ことが判明している。

c) 副作用チェック (薬剤管理指導)

①入院患者の副作用チェックは異常症状と臨床検査値 (臨検値) 異常ついて行う。薬剤の有害作用は異常症状だけでなく、肝障害や血液障害などの臓器障害は臨検値異常として発現する場合が多いため、臨検値のチェックは不可欠である。

②副作用症状のチェックは、服薬指導時に患者にインタビューし、患者の質問や訴えに応えることで薬物の副作用を検出する。

③臨検値異常のチェックは、カルテの臨床検査値を毎週調査することで薬物の副作用を検出する。

#### 4) 副作用の処理

副作用の処理は、表7に示すように第一に被疑薬剤の中止、第二に必要ながあれば治療、第三に原因薬物の検出である。副作用の処理は主に薬物自体の薬理学および薬動態学的特性に依存しないアレルギー性副作用に重点が置かれる。

##### a) 有害事例発見時の対応

①医師、薬剤師、看護師および技師は患者が薬剤によると思われる有害症状<sup>1)</sup>を認めた場合は、所定の「薬剤副作用疑診カード」に記載し、病棟薬剤師（入院）またはDI担当薬剤師（外来）に提出する。

i) 有害症状：薬剤の中止・減量、あるいは必要性のある場合

ii) 医師は直接「白血球遊走試験（LMT）依頼」を選択できる。

②DI担当薬剤師は「薬剤副作用疑診カード」を基に薬剤有害事例を記録し、外来患者の場合、カルテに「薬剤副作用疑診カード」を差し込み、担当医師と次の対応を検討する。

③入院患者の場合、病棟薬剤師は記録済みの「薬剤副作用疑診カード」をカルテに差し込み、担当医師と次の対応を検討する。

④DI担当薬剤師は必要に応じて原因薬剤の検出（LMT、TDM、薬力学・薬物動態学、疫学的検討）および薬物過敏症患者のトータルケアを実施する。

⑤「LMT依頼」を受けた場合は、直ちに薬剤過敏症患者のトータルケアを実施する。

⑥「LMT非依頼」でも担当医師との協議の上、LMTを実施する場合がある。その場合、備考欄に担当医師による「LMT依頼：○○○○」のサインを必要とする。

⑦DI担当薬剤師はここで得られた情報を1ヵ月後にまとめて医療従事者に提供する。

##### b) 薬物過敏症患者のトータルケアの手順

①図3に示すように、医師が薬物過敏症疑診患者を診断する。但し、薬剤師が「薬剤副作用疑診カード」を基に医師に進言する場合がある。

②医師は「薬剤副作用疑診カード」の「LMT依頼」に○をつけ、薬剤科に提出する。

③薬剤師は患者、医師、看護師およびカルテから患者情報を収集する。

④薬剤師は患者の「調査表」（プロフィールおよび臨床経過）を作成する。

⑤薬剤師は調査表を基に被疑薬物を決定する。

⑥薬剤師は製薬メーカーに依頼して被疑薬物の原末を準備する。

⑦薬剤師は患者と相談してLMT実施日を決め、看護師に連絡する。

⑧看護師は患者から血液を採血し、薬剤科に提出する。

⑨LMT担当薬剤師はLMTを実施する。

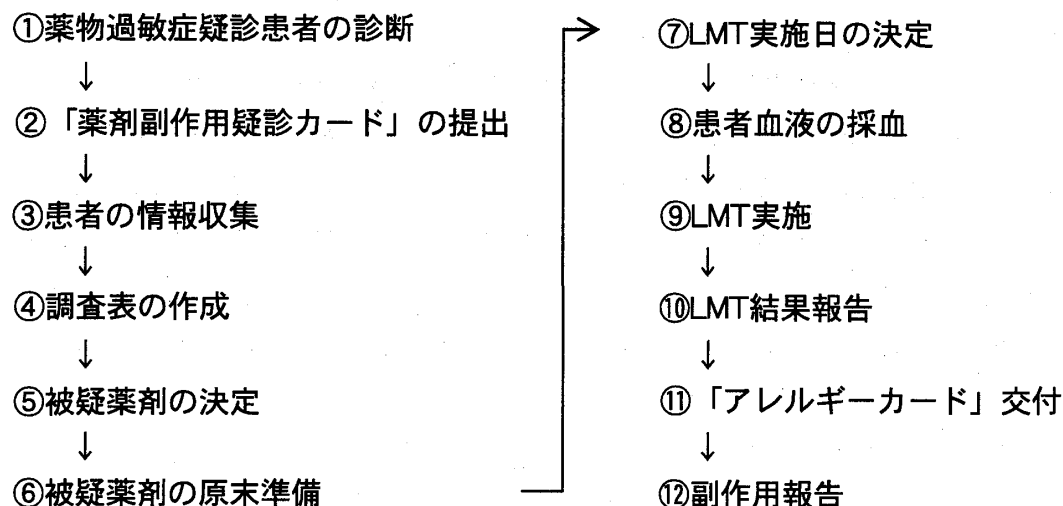


図3 「薬物過敏症患者のトータルケア」の手順

⑩薬剤師は「LMT結果」を医師に報告し、カルテに差し込む。

⑪薬剤師は患者に「LMT結果」を報告すると同時に「アレルギーカード」を発行し、カードの使用方法を説明する。

⑫原因薬物が検索できた事例を厚生労働省および日病薬のプレアボイドに報告する。

#### c) 副作用疑診カードと調査表

①「薬剤副作用疑診カード」は各診療科と各病棟に配置し、患者の氏名、カルテ番号、過敏症状（発現日）、被疑薬物および担当医師の氏名、診療科名、依頼日を記入して、医師や看護師から薬剤科へ常時提出されるようにして置く。

②「薬剤副作用疑診カード」を受けて、薬物副作用担当薬剤師が「調査表」を作成する。「調査表」は患者の病態と臨床経過を把握し、被疑薬物を決定するために必要であると同時に、患者個人のデータとして保存できる。

③調査表は「調査表Ⅰ」と「調査表Ⅱ」がある。「調査表Ⅰ」は、カルテより患者氏名、患者プロフィール、免疫抑制剤の投与、免疫疾患や血液疾患の有無を記入し、患者のインタビューに基づいて「問い合わせ事項」に過敏症の症状、発現日および潜伏期間に加えてアレルギー歴、副作用歴を記入して作成する。

④被疑薬物の準備状況と患者の意向によりLMTの実施日を決定する。なお、このインタビュー時に、アレルギー起因薬同定試験の内容と有用性について患者にインフォームドコンセントを行う。

⑤「調査表Ⅱ」は、カルテや患者から情報を収集して作成し、臨床経過（薬歴や病歴）を詳細に記入し、このデータに基づいて薬物と過敏症状の因果関係を検討し、被疑薬物を決定する。

#### d) 白血球遊走試験（LMT）

①アレルギー起因薬同定試験はLMTだけではないが、当施設の検討で最も高い陽性率を得たLMTをルーチンワークとしてLMT担当薬剤師が実施する。

②LMTは、Clausen<sup>3)</sup>のアガロース平板法を宇野が改良した間接法を用いていたが、現在(2002年4月以降)では処理能力が優っているチャンバー法(LMT-chamber)を用いる。

③LMT-chamberは、反応試験と遊走試験に分けられる。反応試験は、i)患者の末梢血から単核球を採取・調製し、ii)薬物の抗原調製を行い、iii)単核球と薬物抗原を反応させ、iv)48～96時間培養後、v)産生されたサイトカインを含む上清液を分離保存する(-20℃)。

④遊走試験は、vi)正常人の末梢血から顆粒球を採取・調製し、vii)反応試験で分離した上清液に顆粒球を浮遊し、viii)ケモタキシスチャンバーに注入し、ix)1.5～2時間遊走後、x)フィルターに付着した白血球を染色し、xi)プレートリーダーで吸光度を測定し、xii)遊走指数(migration index, MI) = 薬物添加群の反応上清液における白血球の吸光度 / 薬物無添加群の反応上清液における白血球の吸光度 × 100 を求める。

⑤判定は、患者MI > 150 かつ p < 0.05, t-test for control MI を陽性(白血球遊走促進因子検出)、あるいは患者MI < 60 かつ p < 0.05, t-test for control MI を陽性(白血球遊走阻止因子検出)とする。なお、control MI = 薬物添加の培養液における白血球の吸光度 / 薬物無添加の培養液における白血球の吸光度 × 100 で求める。

#### e) LMT結果とアレルギーカード

①LMT担当薬剤師は、「LMT検査結果」を作成し、患者担当薬剤師に渡す。患者担当薬剤師は医師に「LMT検査結果」を提出し、説明する。

②「LMT検査結果」は試験薬剤、抗原濃度、遊走指数値および判定結果を記入し、さらに備考欄に簡単な考察を付け加える。

③LMTにも偽陰性(薬物過敏症患者に陰性を示す:20%程度)と偽陽性(薬剤非過敏症患者に陽性を示す:10%程度)があるため、臨床経過とLMT結果を十分検討した上で、最終結論を出す。

④患者担当薬剤師は患者にもLMT結果を詳細に説明し、LMTにより起因薬剤を検出した患者に対して「アレルギーカード」を交付して、「アレルギーカード」の重要性(二次的事故の防止に不可欠)と使用方法(医療機関にかかる時は必ずカードを提出)を説明する。

⑤「アレルギーカード」には起因薬物と過敏症状を記入し、さらに交差性が考えられる薬物についても付け加える場合がある。

#### f) 副作用報告、副作用情報および院内症例検討会

①過敏症原因薬剤を検出できた事例は、厚生労働省の「医薬品等安全情報」および日病薬の「ブリアボイド」に副作用報告する。

②以上のシステムに従って検討し、ケアしてきた患者の症例を一ヶ月毎にまとめて、「副作用情報」として院内の医師、薬剤師および看護師に発行し、DI活動を行う。

③副作用症例の中から、示唆に富む症例や過敏症状の発症原因が不明な症例については二ヶ月毎の「院内症例検討会」に発表し、医師、看護師および技師を交えて検討する。

#### g) 一元管理の成果

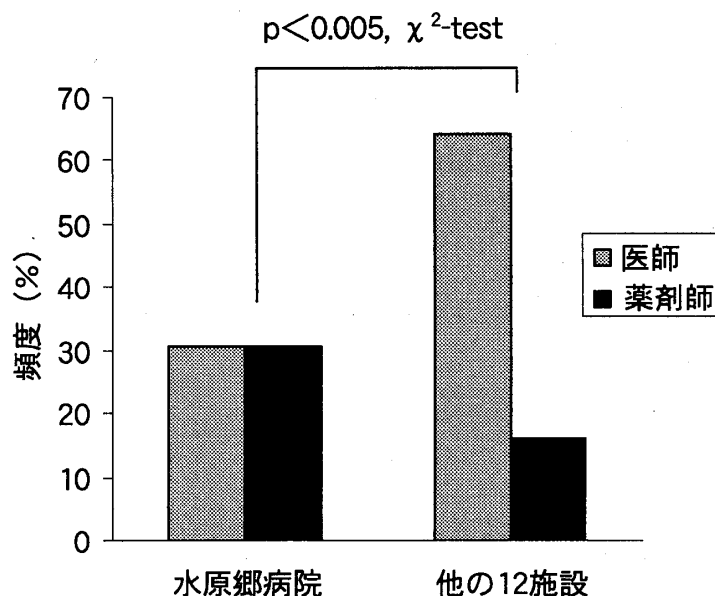


図4 副作用原因薬剤の情報源

「薬物有害反応の一元管理」の実践は、医薬品の副作用の重症化および二次的事故を極力防止することで、患者の薬物治療の安全性に大きく貢献するものとする。上述の1997年の新潟県下13施設のアンケート調査で、副作用経験患者の原因薬剤名の情報源について当院と他施設を比較すると、図4に示すように他施設では医師64%、薬剤師16%であったが、水原郷病院では医師と薬剤師が共に31%と薬剤師の関与が有意に高くなっていた。「薬物過敏症患者のトータルケア」を実施してから7年後に薬物有害反応の関与に医師と同等のところまで来た。

また、1990年開始から2005年までの16年間に薬物過敏症疑診患者1,162例に「薬物過敏症患者のトータルケア」を実施し、その9割近くの患者に薬物との因果関係の有無あるいは起因薬を検出することができた。以上の成績は、「薬物過敏症患者のトータルケア」が患者、病院、強いては医療に大きく貢献してきたことを示唆していると考えられる。そして、「薬物過敏症患者のトータルケア」を拡大した「薬物有害反応の一元管理」の取り組みは、今後更なる成果が期待できるものと考えている。

#### 引用文献

- 1) 宇野勝次：アレルギー性副作用，薬業時報社（じほう），東京，p.4-10, 1999
- 2) 村中正治：新潟アレルギー研究会誌 13:13-20, 1996
- 3) 宇野勝次：アレルギー性副作用，薬業時報社（じほう），東京，p.47-71, 1999
- 4) 相原道子，他：臨皮 14: 1045-1051, 1987
- 5) 阿部学，他：アレルギー 47: 1264-1272, 1998
- 6) Uno K, et al: J Antimicrob Chemother 24: 241-250, 1989

- 7) Nagakura N, et al: Chemotherapy(Tokyo) 38: 910-917, 1990
- 8) 宇野勝次：アレルギー 39: 1605-1611, 1990
- 9) 宇野勝次：アレルギー 42: 656-664, 1993
- 10) 佐野直美, 他：アレルギー 47: 1198-1204, 1998
- 11) 宇野勝次：日加療会誌 51: 110, 2003
- 12) 宇野勝次, 他：月刊 ARIS, 2: 508-517, 1992
- 13) 宇野勝次：アレルギー性副作用, 薬業時報社 (じほう), 東京, pp.31-40, 1999
- 14) 宇野勝次：薬事新報, 2225: 841-845, 2002
- 15) 宇野勝次：ファルマシア, 41: 741-743, 2005