

重篤副作用疾患別対応マニュアル

横紋筋融解症

平成 1 8 年 1 1 月

(令和 4 年 2 月時点修正)

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	東京大学神経内科講師
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

（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室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬理学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
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	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
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	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長

	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	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	田島 知行	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ぽ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済連合会虎ノ門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	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/>

横紋筋融解症

英語名 : Rhabdomyolysis

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。

骨格筋の細胞が融解、壊死^{え し}することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる「横紋筋融解症^{おうもんきんゆうかいしょう}」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。主に高脂血症薬^{こうしけっしょうやく}、抗生物質（ニューキノロン系）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。

「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力がはまらない」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」

なお、横紋筋融解症は、夏期には脱水や熱中症によりあらわれる場合があります。

1. おうもんきんゆうかいしょう横紋筋融解症とは？

おうもんきんゆうかいしょう横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解、壊死^{えし}することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態をいいます。その際、血液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、急性腎不全を引き起こすことがあります。また、まれに呼吸筋が障害され、呼吸困難になる場合があります。

おうもんきんゆうかいしょう横紋筋融解症は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危険な副作用です。すみやかな対応（服用中止、輸液療法、血液透析など）により腎機能の保護をはかり、回復の可能性を高める必要があります。

原因医薬品としては、さまざまな種類の医薬品があげられますが、使用頻度の高い医薬品では高脂血症^{こうしけっしょうやく}薬、抗生物質（ニューキノロン系）などが知られています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力がはいらない」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずにすみやかに医師・薬剤師に相談してください。

また、医療機関を受診する際には、服用している医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを医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) 副作用の好発時期

医薬品の種類によるが抗生物質などでは投与初期に集中し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬では数週あるいは数か月以降に発症することが多い。数年投与していても併用薬を変更した場合に発症する場合がある。筋痛やクレアチンキナーゼ※（CK）上昇などの症状に注意する。

※ 2008 年 4 月修正箇所

(2) 患者側のリスク要因

腎機能障害は薬剤血中濃度上昇のリスク要因でもあり、ミオグロビン尿の腎機能低下も不可逆的なものになりやすいことから注意を要する。服薬コンプライアンスの悪い患者は血中濃度が一定でなく問題が多い。

感冒などのウイルス感染や脱水症状のある時期に発症することがある。運動負荷もリスク要因である。内分泌疾患では甲状腺機能低下症との合併例が報告されている。

体調が悪く臥床が続いた場合には二次的に筋障害が大きくなり、予後不良となる要因である。なお、夏期には、脱水、熱中症に伴い CK 上昇がおこることがある。

(3) 投薬上のリスク要因

リスクのある医薬品を複数用いることは発症の危険を大きくする。また薬物代謝酵素などにも注意して、併用により血中濃度が上昇しすぎないように配慮する。

(4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

「手足・肩・腰・全身の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力がはまらない」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」などの症状に気づいた場合には、直ちに医師・薬剤師に相談するように指導する。

横紋筋融解症は、骨格筋の融解、壊死により、筋成分が血中へ流出した病態である。その際、流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することが多い。また、まれではあるが呼吸筋が障害され、呼吸困難になる場合もある。したがって血液透析などの適切な処置が必要となる。症状に気がついた場合には、直ちに受診するよう指導する。

2. 副作用の概要

一般に薬剤性筋障害は発見が早期であるほど予後が良いと言われている。筋障害が強いと、骨格筋より流出したミオグロビンによる腎障害が生じる。不可逆的な腎障害に進展した場合には永続的な血液透析が必要となるばかりではなく、播種性血管内凝固（DIC）、多臓器不全の合併から生命に関わる重篤な事態に至ることがある。

まず横紋筋融解症を起こしやすい医薬品に関して十分な知識を持つことが肝要である。経口の抗生物質によるものなどは、投与初期の急性発症の場合もあり、このような事態を完全に予防することはできない。緩徐発症のものについては、定期的に血清 CK 値や電解質濃度を測定することや問診により筋痛・筋力低下の有無を確認することが早期発見につながり、重症度の軽減に役立つことがある。本症の性質を考慮すると受診時ごとの医師による経過観察のみでは十分対応できない場合も考えられる。服薬する患者には、まれであっても起こりうる副作用に対して十分な情報を医師・薬剤師などさまざまなレベルで提供し、患者本人が自ら副作用予防に対処する自覚を促す努力が必要である。

発症時の自覚症状としては、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じ、腎不全症状が加わると無尿・乏尿・浮腫が生じる。発症は急性・亜急性・緩徐発症とその速度には症例差が大きい。筋痛・筋力低下の分布は下肢とくに大腿部などの近位筋が主体である。ときには全身性の場合もあり、呼吸筋・嚥下筋が障害される場合もある。多くの場合、筋痛が先行する時期があるので、軽症のうちに対応することが重要である。

（１）自覚症状

筋力低下・疲労感・筋痛が主症状である。

（２）他覚的所見

筋力低下・筋肉の圧痛・把握痛・ミオグロビン尿などがある。

（３）臨床検査所見

検査所見でもっと重要なものは血中 CK 上昇である。腎障害をきたす程度については、もともとの腎機能障害がある場合には比較的軽度の上昇でも腎障害が強くなる場合があるので念頭に置く必要がある。CK 上昇とともに LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）も上昇する。筋症状がある場合には、CK 上昇の有無を必ず確認することが重要である。腎機能は必ず検査する必要がある。

る。急性発症の場合には、ミオグロビン尿がCK上昇に先立つ場合があるので問診には注意が必要である。

ミオグロビン尿・ミオグロビン血症の診断は免疫抗体法が確実であるが、迅速診断は難しい。ミオグロビン尿の場合は、試験紙法において血尿・ヘモグロビン尿と同様の陽性を示し、尿沈渣にて赤血球を認めないことからヘモグロビン尿と区別は付かない。色調も鮮紅色から時間をおくと暗褐色になる。迅速な両者の鑑別が必要な場合にはこの色調が塩析により消失するかどうかをみる（Blondheim 硫酸塩析法）。しかし、多くの場合は血液検査所見との組み合わせることにより鑑別が可能である。

腎障害の評価が重要であり、急性腎不全に至っていない場合には輸液により腎保護を図る。

（４）画像所見

CT スキャンで骨格筋が浮腫により低吸収化、またはMRIにてT2WI 高信号となる。所見は非特異的であり診断的価値は少ないが、異常所見が認められるときには経過観察に有用である。

（５）病理所見

筋生検を行うと急性筋融解による筋線維の壊死・再生所見が認められる。他の疾患との鑑別診断が必要な場合には行うことがある。

（６）発症機序

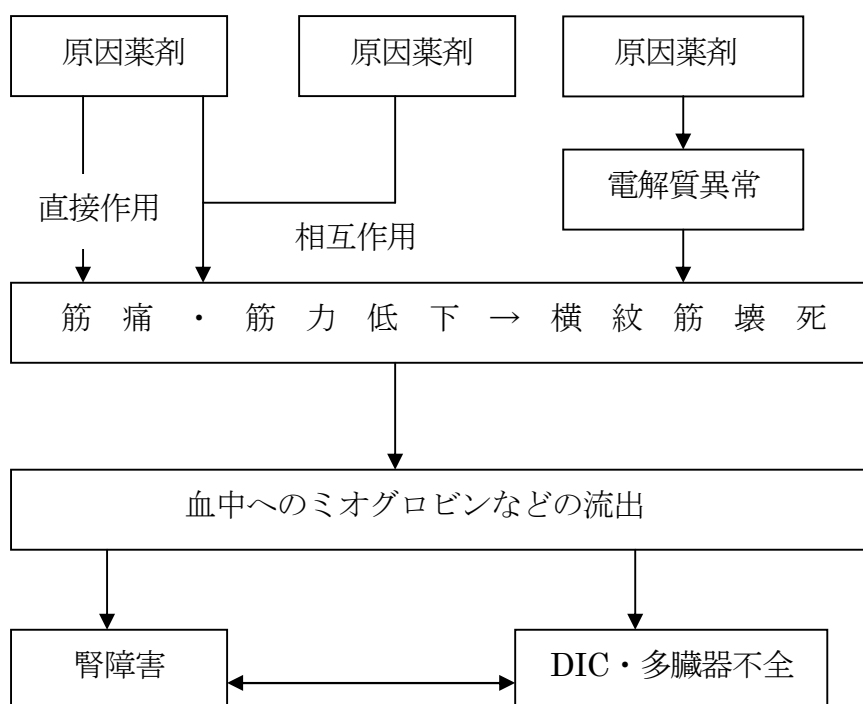
横紋筋融解症は比較的まれな合併症として知られてきた。ところが近年HMG-CoA還元酵素阻害薬いわゆるスタチン系高脂血症薬が数多くの患者に使用されるようになってきてから注目されてきている。HMG-CoA還元酵素阻害薬の効果については十分なエビデンスのあるものであり、従来の医薬品に比較して服用者の数が圧倒的に多いことからその副作用に関しても十分な注意が必要である。

筋肉は代謝が活発な組織であり、多くの医薬品の影響を受けやすい臓器である。筋障害は筋線維壊死として現れることが多い。筋線維形質膜は興奮膜であり、膜電位の維持にはエネルギーが消費され、さらに筋収縮においてもエネルギー消費量が多い。筋線維が障害されると形質膜が破綻し、細胞外よりカルシウムが流入する。過度のカルシウムの存在は局所的に筋線維の過収縮を生じさせて、筋線維自体を物理的に破綻させる現象が知られている。破綻した筋線維は、全長ではなく局所的に壊死し、状況が良け

れば部分的に再生する。ごく一部分の筋線維壊死は、日常的にも生じているが、広範囲に筋壊死が生じた場合には大量のミオグロビンなど筋細胞内成分が血中に流出して全身に影響が及ぶ。ミオグロビンは、尿細管内に沈着し、またミオグロビンから遊離したヘム構造体も直接作用して、腎尿細管障害を生じさせる。その結果、可逆性あるいは不可逆性の腎不全、DICや多臓器不全などの重篤な全身症状も来しうることから横紋筋融解と呼び区別する。(図参照)

医薬品が原因ではない横紋筋融解症は正常人においても激しい運動や局所の虚血・圧迫などでも生じるほか、代謝性ミオパチーや遺伝性筋疾患の特殊型などにおいて生じることが知られている。

図 薬剤性横紋筋融解症重症化のメカニズム※
(患者の持つ発症しやすさの素因については省いてある)



※ 2008 年 4 月修正箇所

(7) 医薬品ごとの特徴

横紋筋壊死を生じる医薬品の種類は多岐にわたる。横紋筋融解症と関連が否定できない医薬品として添付文書にすでに記載され、症例報告のあるものの中で、比較的頻度の多い医薬品を中心に各医薬品についてその副作用の概略を述べていく。

① HMG-CoA 還元酵素阻害薬

現在、最も副作用報告の多い医薬品である。服用開始後数ヶ月を経過して徐々に発症することが多い。筋痛が先行することが多く、また末梢神経障害の合併もしばしば認められることが知られている。

発症機序として詳細は明らかではないが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の作用として①形質膜内のコレステロール成分の減少による直接作用による、②HMG-CoA からメバロン酸を経てゲラニルゲラニオール誘導体の減少を生じ、タンパク質の prenylation (脂肪酸を介したタンパク修飾の一種) の障害をきたす。このタンパク修飾は細胞内シグナル伝達・細胞周期・ミエリン化・細胞骨格蛋白動態など基本的な細胞機能に関係している、③ゲラニルゲラニオール誘導体の減少から生じるコエンザイム Q10 の減少によりエネルギー代謝の障害が生じる、などの説があるが定説には至っていない。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬には多くの種類があり、アトルバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウムがある。横紋筋融解などの筋毒性は、すべてのスタチンで生じる。米国における調査ではスタチン服用者において筋肉痛は、2～7%で生じ、CK 上昇や筋力低下は 0.1%～1.0%で認められる。重篤な筋障害は 0.08%程度で生じ、100 万人のスタチン服用者がいた場合には、0.15 名の横紋筋融解による死亡が出ていることになるという。

他の医薬品との併用、たとえばフィブラート系高脂血症薬、ニコチン酸製剤、エリスロマイシン、シクロスポリンなどの併用で頻度は上昇するとされている。CYP3A4 で代謝されるアトルバスタチンやシンバスタチンでは、CYP3A4 を阻害するマクロライド系抗生物質との併用は注意を要する。フィブラート系高脂血症薬やシクロスポリンとの併用も薬物動態を変化させて血中濃度を上昇させ、横紋筋融解の危険を増加させるので特に注意が必要である。

本剤の筋痛は用量依存性の要素が認められる場合もあり、減量あるいは中止が必要か慎重に判断する必要がある。筋毒性の程度にはかなりの個人

差があり、筋痛、筋けいれん、筋力低下の組み合わせのほか、横紋筋融解症にいたるもの、CK 上昇のみで症状のないものなど程度は様々である。また CK 上昇がなくとも筋生検上、異常筋組織が証明される場合や筋萎縮、筋力低下を生じる場合があり注意が必要である。

また、四肢末梢の違和感をともなう場合、または CK 上昇がない筋力低下の中には、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による末梢神経障害によるものがあることには、十分な注意が必要である。

さらに、本剤は横紋筋融解以外の筋疾患が発症するきっかけになる場合が知られており、多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、MELAS などのミトコンドリアミオパチー、McArdle 病、CPT 欠損症、悪性高熱などがあげられている。本剤を中止しても症状が軽快しない場合には、もう一度診断について検討する必要がある。

治療に関しては、軽症といえども筋症状が出た段階で、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を中止あるいは減量することがまず必要である。その後の用量については、症例ごとに適応を考えて判断する必要がある。横紋筋融解症が疑われた場合には、できるだけ早く中止する。腎機能障害がある場合には、初期においては輸液により腎保護を図ることなど、一般の横紋筋融解症の治療に準ずる。骨格筋症状の軽減・予防にコエンザイム Q10 の補充が有効であったとする報告もあるが、まだ一般的ではない。血中のユビキノンは低値であることが多いので今後の検討が必要なものとする。

② フィブラート系高脂血症薬

高脂血症薬として用いられ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬ほどではないとしても、横紋筋壊死の原因医薬品として重要なものである。使用開始より数ヶ月から2年程度までの期間に発症することが多い。HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用は発症頻度を上げる。全身の筋脱力低下、筋痛、筋けいれん、ときにミオグロビン尿症を生じる。服薬中止後数日あるいは数ヶ月で回復する。非可逆的な腎障害を生じうることは他の原因と同様である。発症機序の詳細は明らかではないが、筋形質膜の不安定化を機序として考える説がある。

③ ニューキノロン系を主体とする抗生物質

抗生物質は、投与初期数日以内に急性に発症することから特に注意を要する医薬品である。ニューキノロン系抗生物質は、横紋筋融解をきたしたとする症例報告があり、直接的な筋毒性が示唆されている。

感冒様症状がある場合などウイルス感染に伴う横紋筋融解も知られており、注意が必要である。（「4. 判別が必要な疾患と判別方法」の項参照）

他の抗生物質において、添付文書中に横紋筋融解症が記載されているものは後述のリスト（「8. 主な原因医薬品一覧」）を参照して頂きたい。マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシンではスタチン系高脂血症薬やテオフィリンなどの医薬品との併用例での症例報告がある。

④ 抗精神病薬、抗パーキンソン病薬

抗精神病薬による最も重篤な副作用は、悪性症候群に伴うものが知られている。その詳細は、「悪性症候群」のマニュアルを参照して頂きたい※。ここでは、その概略を簡潔に述べる。

※ 2008 年 4 月修正箇所

悪性症候群においては、しばしば横紋筋融解症を伴うが、軽症ではCK上昇、発熱などを示すのみで治療により軽快する。そのまま放置した場合、筋強剛・振戦、頻脈・発汗・血圧変動などの自律神経症状、意識障害、呼吸促迫あるいは低酸素血症、白血球増多、代謝性アシドーシス、ミオグロビン尿などの全身症状を伴い、悪性症候群としてまとめられている。

ハロペリドールなどのドーパミン D2 受容体遮断作用の強い抗精神病薬において頻度が高い。近年導入された非定型抗精神病薬は、ドーパミン D2 受容体遮断作用が弱く、セロトニン（5-HT）2A 受容体遮断作用が比較的強い特徴があり、従来からの抗精神病薬に比較して、錐体外路症状が少ない利点がある。しかしこれらの医薬品においても、悪性症候群は報告されている。制吐薬であるメトクロプラミドやドンペリドンにおいても、悪性症候群の報告例がある。悪性症候群は抗精神病薬の投与のみならずより広範囲な抗精神病薬や抗パーキンソン病薬投与中に生じることがある。特に抗パーキンソン病薬は、中枢神経系に対する作用について抗精神病薬と逆の作用を持っていることから、急激な減量・中止で悪性症候群を生じやすいことに注意が必要である。骨格筋リアノジン受容体蛋白に作用してカルシウム放出を抑制するダントロレンナトリウムが悪性症候群においても有効である。

関連するものとして、抗うつ薬の服用などで生じるセロトニン症候群は不穏などの精神症状、腱反射亢進などの錐体路徴候、振戦、発汗過多、呼吸促迫などを生じ、症状に類似点があることから、悪性症候群との関連も議論されている。共通点も多い症候群であるが、相違点を挙げてみると、悪性症候群では発熱が通常 38℃以上であり、筋強剛などの錐体外路症状が著明である。一方、セロトニン症候群では発熱が軽度であり、消化器症状

やミオクローヌスと言われる不随意運動が著明である。これらの点が症候から見た相違点と言われている。

悪性症候群は、抗精神病薬の開始当初あるいは増量時に多く生じるが、このような医薬品の変更のない状態でも生じうる。とくに感染、脱水症など全身状態の悪化している場合には、悪性症候群を生じやすい。悪性症候群の初期はCK上昇のみであり、この時点で適切な輸液、ダントロレンナトリウムの投与、ブロモクリプチンなどの投与を考慮して観察する。悪性症候群を生じるときは、もともとの病状も増悪期である場合が多く、全身状態の悪化も加味して発症すると考えられている。発症中は精神運動興奮も合併し、治療に困難が多いことが知られている。米国では電気けいれん療法（electroconvulsive therapy: ECT）の適応症に悪性症候群が挙げられているのはこのようなことが背景としてある。

悪性症候群からの回復後、再度抗精神病薬投与が必要な場合も多く、このような場合には約2週間の休薬期間が推奨されている。

⑤ 麻酔薬・筋弛緩剤

全身麻酔中に横紋筋融解症を生じるものは、高熱・自律神経症状を伴い、悪性高熱として知られている。悪性高熱は、もともと何らかの筋疾患を持っている者、発症に至らずとも遺伝性筋疾患の保因者と考えられる者、高CK血症などの素因がある場合に生じやすい。熱中症や運動時筋壊死の症状が認められた者も、リスクの高い者である。

特発性高CK血症患者の約半数には、リアノジン受容体蛋白にアミノ酸変異を持つことが知られている。横紋筋が収縮するときに筋線維表面の形質膜の電位変化が、筋線維細胞内カルシウム濃度の上昇をきたし、筋原線維が収縮する過程の中で、リアノジン受容体蛋白は細胞内カルシウム濃度を上昇させるのに重要な役割を持つ蛋白である。多くの遺伝子変異が報告されているが、その他の遺伝子異常でも生じることが知られている。家系に悪性高熱をきたした者のいる場合には特に注意を要する。

本症は発症に気づかず無治療の場合には致死率70%に及ぶ病態である。古典的には呼吸における二酸化炭素濃度の上昇、骨格筋の筋強剛、頻脈、高体温、アシドーシスなどが生じるとされている。

原因となる全身麻酔薬としては①サクシニルコリン（スキサメトニウム）などの脱分極型筋弛緩剤、②揮発性の吸入麻酔薬、例えばハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルランなどのハロゲン炭化水素やハロゲン化エーテル系麻酔薬が知られている。一方、比較的安全とされてい

るのは、非脱分極型筋弛緩剤、一酸化窒素、静脈麻酔薬、局所麻酔薬、オピオイド系鎮痛薬、ベンゾジアゼピン系麻酔薬、バルビツール酸系麻酔薬などである。後者の中には症例報告レベルではあるが発症例も報告されており、絶対的なものではないことに注意が必要である。

発症時には速やかに麻酔薬を変更し、人工呼吸は過呼吸とし、アシドーシスを補正し、リアノジン受容体蛋白による細胞内カルシウム放出を阻害するダントロレンナトリウムを投与する。これらの処置により致死率は5%以下まで低下してきている。

いずれにせよ予防的対応が必要であり、全身麻酔前の CK 測定によるスクリーニングが通常行われてきている。本症の発症を確実に避ける方法がないことから、少しでも疑わしい場合は代替的な方法で麻酔を行うことを検討する必要がある。

悪性高熱とは別の機序による筋障害として、非脱分極型筋弛緩剤を長期使用した場合に生じる重篤な筋障害には注意を要する。特に重症気管支喘息発作の場合に大量の副腎皮質ホルモンと併用した場合に頻回に生じることが、よく知られている。重症型では横紋筋融解に至った症例も知られている。人工呼吸器による管理が必要な場合に、安易に非脱分極性筋弛緩剤を長期使用することは承認時には想定されておらず、さまざまな危険性が生じうることを確認すべきである。

また、麻酔薬による骨格筋障害として静脈麻酔薬であるプロポフォールをあげなければならない。呼吸器装着時の鎮静や痙攣重積状態での使用など、次第に汎用されてきている医薬品である。特に小児において本剤使用時に横紋筋融解症、代謝性アシドーシス、低酸素血症、心停止などの症状をきたし、プロポフォール症候群と呼ばれている。筋強剛や発熱を欠き、悪性症候群とは病状が異なる。血清 CK 値は著明に上昇し、二次性の高カリウム血症も生じうる。骨格筋のみならず心筋の壊死も報告されている。本症の発症頻度はそれ程高くはないが、高濃度・長期に本剤を使用せざるをえない時には血清 CK 値を頻回に測定し、血清 CK 上昇時には本剤の使用を中止し保存的に治療する必要がある。

⑥ 低カリウム血症などの電解質異常をきたす医薬品

低カリウム血症の症状として、不整脈とともに重視しなくてはならないものが横紋筋融解症である。低カリウム血症では、形質膜の興奮性が変化することより周期性四肢麻痺を生じることが知られているが、低カリウム

血症が遷延化すると形質膜の破綻を生じて、筋線維の壊死が広範囲に生じ、横紋筋融解症をきたす。

低カリウム血症をきたす医薬品としては、利尿剤、緩下剤、グリチルリチン製剤（甘草を含む漢方薬）、抗真菌剤であるアムホテリシン B、酢酸フルドロコルチゾンなどの副腎皮質ホルモンなどが知られている。医薬品ではないが、アルコール多飲のみで横紋筋融解が生じる機序も低カリウム血症を介している。

一方低ナトリウム血症は、多くの場合骨格筋症状をともなわないが、まれに横紋筋融解をきたした症例が報告されている。チアジド系利尿剤を漫然と使用していた高齢者で脱水、低浸透圧、アルカローシスを生じて横紋筋融解に至っている。

治療に関しては、服用の中止と輸液、電解質の補正が重要である。二次的な腎障害の予防も重要である。

⑦ その他

多くの医薬品が、横紋筋融解の発症時に内服されているが、詳細が不明なものが多い。頻度が高く添付文書にも記載されているものとしては、降圧剤のうちアンジオテンシン II 受容体拮抗剤、H₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤、各種の消炎鎮痛剤がある。それらの多くは、確かに服用中に横紋筋融解症を生じており、症例報告にもあげられている。しかし、頻度が少ないことと併用薬が多い場合もあり、どこまでが単独に筋障害をきたしたかについては十分な再評価が必要である。

一方、症例報告などで現在まで十分に記載され、その筋毒性がかなり疑わしい医薬品をあげてみると意外と少ない。①～⑥にあげられていない医薬品で添付文書に記載があるものをあげると、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチン（痛風発作予防薬）、ジドブジン（抗 HIV 薬・ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：ミトコンドリアミオパチーを生じる）、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤：筋痛・筋力低下であり横紋筋融解との関連は不明）などがある。

今後の検索で、併用薬の中から関連が確認されるものが発見される可能性がある一方、筋障害の機序や頻度が明らかでない医薬品も多く残っていくものとする。相互作用も、各々の医薬品の代謝過程に関与している場合や単一では生じない程度の弱い筋毒性であっても多剤が同時に投与された場合に生じることがあり、一義的にこれらの医薬品に対する対応を決めることは困難である。今後の検討が必要と考える。

3. 副作用の判別基準

特に発症の経過は重要であり、また横紋筋融解症の頻度の高い医薬品については注意深く病歴を聴取する必要がある。服用開始後に発症した筋痛、高 CK 血症が医薬品の中止あるいは減量により改善した場合は、副作用の可能性が強い。

麻酔薬や向精神薬のように随伴症状が認められる場合や、低カリウム血症を伴う場合のように特定の異常検査値がある場合は特定しやすい。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

筋肉痛や CK 上昇をきたす疾患との判別が問題となる。

まず、正常人においても運動後には筋肉痛が生じる場合には、しばしば CK の上昇を伴っていることが多い。血中 CK 測定値の変動範囲は個人差が多いが、筋痛を伴わなくても正常上限の 5 倍程度までは、しばしば上昇する。しかし、入院臥床などで安静を保つと、急速に改善し数日中には正常化するものである。したがって、安静臥床で改善しない筋痛、あるいは CK 高値は病的なものを疑う必要がある。また投与前の CK 値は、判別上有用であるので測定を心がける必要がある。

なお、夏期には、脱水、熱中症に伴い CK 上昇がおこることがある。

感染症が合併した場合には、薬剤性かどうか問題が生じうる。ウイルス感染、とくにインフルエンザ感染症では筋痛がしばしば生じる。横紋筋融解症をきたすものとしては EB (Epstein-Barr) ウイルス、エコーウイルス、アデノウイルス、麻疹ウイルス、HIV などが知られているが、発症後 20 日以内あるいは発熱後 12 日以内に横紋筋融解を生じており、それ以降の横紋筋融解はまれであるという。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬においては、多発筋炎の発症あるいは増悪が知られており、横紋筋融解とは別の形で自己免疫を介した病態が知られている。この場合には HMG-CoA 還元酵素阻害薬を中止してもそれ自体では病態は改善せず、ステロイド製剤の投与あるいは増量などの、免疫抑制作用を持つ治療法が必要となる。

炎症性筋疾患、とくに多発筋炎やリウマチ性多発筋痛症は合併症として判別する必要がある。一方、骨格筋に炎症を惹起する医薬品も知られており、注意を要する。これらには D-ペニシラミン（金属キレート剤：免疫調節薬）、シメチジン（H₂ 受容体拮抗剤）、L-ドーパ製剤（抗パーキンソン病薬）、フェニトイン（抗けいれん薬）、メシル酸イマチニブ（抗がん薬）などが知られている。

これらの医薬品には横紋筋融解症が報告されているものがあり、判別が大切である。

横紋筋融解をきたす筋疾患として、糖原病や脂質代謝障害などの代謝性筋疾患、ジストロフィン異常症やミトコンドリア異常症の特殊型、甲状腺機能低下症などの内分泌性疾患なども鑑別が必要となる場合がある。多くは経過から判別が可能であるが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、その服薬中に筋疾患の症状は明らかになる場合があり、注意が必要である。

5. 治療方法

本症を疑った場合には、可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに中止する。

初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1 時間尿量を 100 mL 以上に保つなど腎保護をはかる。ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要である。

急性腎不全が進行した場合には、血液透析を行い回復を待つが、腎障害が不可逆である場合もある。血漿交換を行い原因医薬品、血中ミオグロビンの除去を行っている症例もある。症例ごとに重症度に応じて治療法は検討しなければならない。とくに腎障害に関しては、専門医の関与が必要と考える。

本症は、担当医が病状を把握して治療を開始した時点で重症化していた場合には、その後いかに治療を行おうと重篤な後遺症状を残す、または不幸な転帰を取ることが避けられない場合がある。したがって、早期発見の鍵は、患者自身の申告の早さによることを良く理解し、患者自身が病態を軽視しないように説明しておくことが肝要である。

6. 典型的症例概要

【症例 1】 60 歳代、女性

慢性糸球体腎炎・胆石症、高脂血症

使用薬剤：ベザフィブラート 400 mg/日

使用期間：17 日間

併用薬：塩酸ジラセブ 150 mg、ウルソデオキシコール酸 600 mg/日

投与開始 6 日目、下肢脱力、筋肉痛があらわれ、投与 13 日目には、近医に入院。起立不能、腎機能低下がみられた（sCr 8.2 mg/dL、BUN 110 mg/dL、CPK 27665 IU/L、K 5.3 mEq/L）。

投与開始 18 日目に投与中止。その後、転院し、血液透析を 8 日間に計 5 回 (3 時間/回ダイアライザーFBU110) 受けたところ、自覚症状が改善した (sCr 15 mg/dL)。

投与開始 31 日目には筋逸脱酵素の正常化が認められ、52 日目には退院した (sCr 9 mg/dL)。その後、136 日目の検査では、sCr 6.6 mg/dL。

- 参考文献：・井上慶一、中村瑞穂、吉田知永：高脂血症剤（ベザトール SR 錠）による横紋筋融解症のため急性腎不全を呈し、血液透析を離脱し得た 1 例、集中治療、5（別冊）：173-174（1993）
- ・岡田映子ら：動脈硬化・高脂血症、矢崎義雄 編、循環器 NOW（12）、南江堂：90-91（1996）
- ・日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第 1 集）、薬業時報社（1997）

【症例 2】 70 歳代、男性

急性気管支炎（肺癌）

使用薬剤：トシル酸トスフロキサシン 300 mg/日

投与期間：1 日間

併用薬：塩酸セトラキサート、塩酸 L-エチルシステイン、プロナーゼ

肺癌経過中、感染を併発し、トシル酸トスフロキサシンの投与を開始した。翌朝、トイレに起きようとしたが、全身の筋肉痛で金縛りにあったようで動くことができず、緊急受診。医薬品投与の中止により、症状は消失した。心電図には異常なし。

（血液検査所見）

	投与開始日	投与翌日
AST (GOT) (U/L)	22	107
ALT (GPT) (U/L)	11	23
LDH (U/L)	545	623
CPK (U/L)	—	4184※

※アイソザイム・MM 型

参考文献：厚生省医薬品副作用情報 No. 128、1994 年 9 月

【症例 3】 40 歳代 男性

統合失調症〔高脂血症、腎盂腎炎、尿閉〕

使用薬剤※：リスペリドン

投与量・投与期間：4 mg・35 日間、6 mg・741 日間、4 mg・65 日間

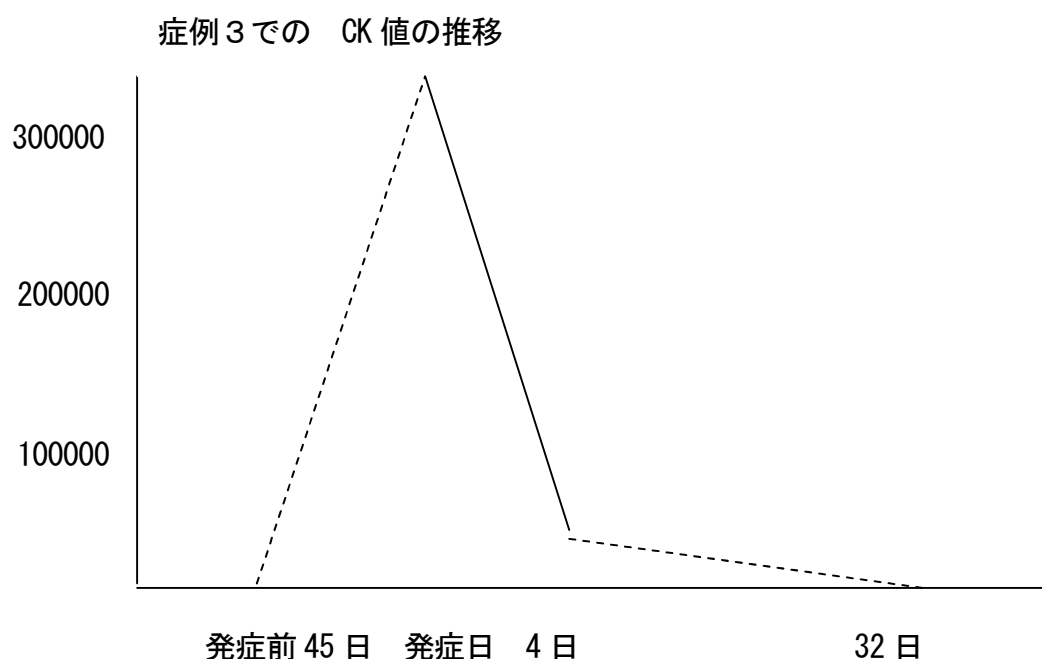
併 用 薬※： ハロペリドール、プラバスタチンナトリウム、マレイン酸フルフェナジン、カルバマゼピン、塩酸プロメタジン、マレイン酸レボメプロマジン

ハロペリドール細粒（1.6 g/日）にて治療していた重症の統合失調症患者。リスペリドン（4 mg/日）、プラバスタチンナトリウム（10 mg/日）の追加投与開始。その後 36 日目にリスペリドン（6 mg/日）に増量。その後 125 日目にプラバスタチンナトリウム（20 mg/日）に増量、333 日後に投与中止。リスペリドン増量 741 日後にリスペリドン 4 mg/日に減量し、ハロペリドール錠剤（3 mg/日）の追加投与開始。その 61 日後マレイン酸フルフェナジン（3 mg/日）の投与開始。その 6 日後（リスペリドン投与開始 838 日後）、尿閉、褐色尿出現。CK (CPK) は 305, 200 (U/L) を示す。すべての内服薬を中止。無尿状態が続き、腎盂腎炎と診断。2 日後、BUN 上昇、クレアチニン上昇、アシドーシスの進行を認めた。その 2 日後、血液透析導入。以後、週 3 回 1 回 3 時間の透析を施行。腎不全の状態は軽快傾向にある。透析導入 51 日後まで筋痛を含めた臨床症状は認められていない。

臨床検査値：

	発現 45 日前	発現日	発現後 4 日目	発現後 32 日目	発現後 40 日目
CK (CPK) (U/L)	85	305, 200	36, 000	133	93

※ 2007 年 1 月修正箇所



参考資料：独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報」

【症例 4】 70 歳代 男性

急性気管支炎〔気管支喘息、慢性肺気腫、前立腺肥大症、左副腎腫瘍〕

使用薬剤：クラリスロマイシン

投与量・投与期間：400 mg・8 日間

併用薬：プラシルカスト水和物、テオフィリン、健胃消化剤、プロピオン酸ベクロメタゾン、初期感冒用剤、塩酸エプラジノン、ジクロフェナクナトリウム

約 13 ヶ月前 気管支喘息、慢性肺気腫等にて、通院。内服及び吸入剤にて、安定した状態。

約 12 ヶ月前 腹部 CT にて左副腎腫瘍影を指摘されるも、内分泌機能検査にて異常を認めず、経過観察となる。

投与開始日 早朝より、発熱（38.5℃）、咳、痰が出現。
受診し、急性気管支炎の診断にてクラリスロマイシン、初期感冒
用剤等を処方。

投与7日目 四肢筋肉痛、全身倦怠感等が出現。

中止2日目 受診し、CK（CPK）上昇指摘。即日、入院。

中止3日目 補液等にて、筋肉痛の軽減認められる

中止4日目 早朝、突然死（急性心不全）。
剖検所見：なし
DLST：未実施

臨床検査値：

	基準範囲	投与17日前	中止2日	中止3日目
CK（CPK）（IU/L）	180 以下	465	42,260	49,780
血中ミオグロビン （ng/mL）	61 以下	—	7,340	—
AST（GOT）（U/L）	30 以下	29	1,105	1,703
ALT（GPT）（U/L）	30 以下	21	309	—
LAP（U/L）	142 ～ 246	—	2,270	3,320

注：併用薬のテオフィリンにも横紋筋融解症の報告がある。

参考資料：独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品情報提供ホームページ「副作用が
疑われる症例報告に関する情報」

7. 引用文献・参考資料

横紋筋融解をきたす医薬品に関してできるだけ多くの文献を網羅的にあげるように心がけた。項目別にあげてその後に総論をあげた。副作用報告はあるが、症例報告を含め文献に記載のない医薬品はあるが、添付文書に記載のあるものは別項にあげている。悪性症候群・悪性高熱については簡単にあげた。

○横紋筋融解症

・全身麻酔剤

- 1) 高松太、太尾田正彦、内橋慶隆ほか 全身麻酔による横紋筋融解症を来した高齢者の1症例 麻酔 45(11):1406-9 (1996)
- 2) Obata R, Yasumi Y, Suzuki A, Nakajima Y, Sato S. Rhabdomyolysis in association with Duchenne's muscular dystrophy. *Can J Anaesth.* 46(6):564-6 (1999)
- 3) Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg.* 100(6):1804-6 (2005)
- 4) Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 29(9):1417-25 (2003)
- 5) Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg.* 95(6):1053-6 (2001)
- 6) Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology.* 50(1):301-3 (1998)

・睡眠鎮静剤・抗不安剤

- 1) Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Camafort-Babkowski M. Hyponatremia and benzodiazepines result in rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 28(10):1200-1 (1994)
- 2) Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 59(11):1067-76 (2002)
- 3) 藤沢佳代子、丸山泰幸、中村一路ほか 著明な高レニン血症を呈し横紋筋融解症、急性腎不全を合併した悪性症候群の1例 日本腎臓学会誌 36(10):1169-74 (1994)

・抗てんかん剤

- 1) Kottlors M, Jaksch M, Ketelsen UP, Weiner S, Glocker FX, Lucking CH. Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine almitoyltransferase type II deficiency. *Neuromuscul Disord.* 11(8):757-9 (2001)
- 2) Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, Hwang P, Ito S. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology.* 49(5):1442-4 (1997)

- 3) Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *Am J Emerg Med.* 15(5):504-6 (1997)
- 4) Roodhooft AM, Van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, Van Acker KJ. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with haemoperfusion-haemodialysis. *Eur J Pediatr.* 149(5):363-4 (1990)
- 5) Santos-Calle FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Plaza Macías I. Unsuspected rhabdomyolysis associated with phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 43(9):436-40 (2005)

・解熱消炎鎮痛剤（総合感冒薬を含む）

- 1) Yang CC, Deng JF, Lin TJ. Pancytopenia, hyperglycemia, shock, coma, rhabdomyolysis, and pancreatitis associated with acetaminophen poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 43(6):344-8 (2001)
- 2) Montgomery H, Porter JC, Bradley RD. Salicylate intoxication causing a severe systemic inflammatory response and rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* 12(5):531-2 (1994)
- 3) Wen SF, Parthasarathy R, Iliopoulos O, Oberley TD. Acute renal failure following binge drinking and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis.* 20(3):281-5 (1992)
- 4) Michaelis HC, Sharifi S, Schoel G. Rhabdomyolysis after suicidal ingestion of an overdose of caffeine, acetaminophen and phenazone as a fixed-dose combination (Spalt N). *J Toxicol Clin Toxicol.* 29(4):521-6 (1991)
- 5) Leventhal LJ, Kuritsky L, Ginsburg R, Bomalaski JS. Salicylate-induced rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* Jul;7(4):409-10 (1989)
- 6) Bismuth C, Frejaville JP, Pebay-Peyroula F, Leclerc JP. Fatal diffuse rhabdomyolysis during salicylate and nifuroxazide poisoning. *Nouv Presse Med.* 5;1(6):397-9 (1972)
- 7) Skjoto J, Reikvam A. Hyperthermia and rhabdomyolysis in self-poisoning with paracetamol and salicylates. Report of a case. *Acta Med Scand.* 205(6):473-6 (1979)
- 8) Delrio FG, Park Y, Herzlich B, Grob D. Case report: diclofenac-induced rhabdomyolysis. *Am J Med Sci.* 312(2):95-7 (1996)

・抗ヒスタミン剤

- 1) Khosla U, Ruel KS, Hunt DP. Antihistamine-induced rhabdomyolysis. *South Med J.* 96(10):1023-6 (2003)
- 2) Haas CE, Magram Y, Mishra A. Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother.* 37(4):538-42 (2003)
- 3) Emadian SM, Caravati EM, Herr RD. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med.* 14(6):574-6 (1996)
- 4) Viertel A, Sachunsky I, Wolf G, Blaser C. Treatment of diphenhydramine intoxication with haemoperfusion. *Nephrol Dial Transplant.* 9(9):1336-8 (1994)

・精神神経用剤

- 1) Francois B, Marquet P, Desachy A, Roustan J, Lachatre G, Gastinne H. Serotonin syndrome due to an overdose of moclobemide and clomipramine. A potentially life-threatening association. *Intensive Care Med.* 23(1):122-4 (1997)
- 2) Baumgart U, Schmid R, Spiessl H. Olanzapine-induced acute rhabdomyolysis-a case report. *Pharmacopsychiatry.* 38(1):36-7 (2005)
- 3) Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL. Olanzapine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 35(9):1020-3 (2001)
- 4) Marcus EL, Vass A, Zislin J. Marked elevation of serum creatine kinase associated with olanzapine therapy. *Ann Pharmacother.* 33(6):697-700 (1999)
- 5) Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. *Ren Fail.* 17(4):475-8 (1995)
- 6) Yoshikawa H, Watanabe T, Abe T, Oda Y, Ozawa K. Haloperidol-induced rhabdomyolysis without neuroleptic malignant syndrome in a handicapped child. *Brain Dev.* 22(4):256-8 (2000)
- 7) Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol.* 18(3):432-4 (2004)
- 8) Bateman AM, Larner AJ, McCartney SA, Rifkin IR. Rhabdomyolysis associated with lithium-induced hyperosmolal state. *Nephrol Dial Transplant.* 6(3):203-5 (1991)
- 9) Briscoe JG, Curry SC, Gerkin RD, Ruiz RR. Pemoline-induced choreoathetosis and rhabdomyolysis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 3(1):72-6 (1988)

・その他の中枢神経薬

- 1) Ohkoshi N, Satoh D, Nishi M, Shoji S. Neuroleptic malignant-like syndrome due to donepezil and maprotiline. *Neurology.* 25;60(6):1050-1 (2003)

・骨格筋弛緩剤

- 1) Hool GJ, Lawrence PJ, Sivaneswaran N. Acute rhabdomyolytic renal failure due to suxamethonium. *Anaesth Intensive Care.* 12(4):360-4 (1984)
- 2) Gibbs JM. A case of rhabdomyolysis associated with suxamethonium. *Anaesth Intensive Care.* 6(2):141-5 (1978)
- 3) Clavelou P, Tubert V, Mansoor O, Darcha C, Guelon D. [Rhabdomyolysis in severe acute asthma] *Ann Fr Anesth Reanim.* 12(3):326-8 (1993)
- 4) 佐藤輝彦、高橋和久、大熊泰之、水野美邦、能戸幸司、片江正治、檀原高、福地義之助：高容量ステロイドと筋弛緩薬で急性横紋筋壊死による遷延性筋麻痺を生じた高齢者の1例。日本老年医学会雑誌 37:250-254(2000)

・強心剤・気管支拡張剤

- 1) Iwano J, Nakamura Y, Izumida T, Yokota M, Takiguchi Y, Minakuchi K, Sone S. Synergistic effect

of combining theophylline and drugs that potentially elevate serum creatine kinase. *J Med Invest.* 47(1-2):9-13 (2000)

- 2) 島田憲明、大室博之、坂伸二、海老原功、小出輝 : Theophylline と Clarithromycin の相互作用によると考えられた急性腎不全の 1 例 日本腎臓学会誌. 41(4):460-3 (1999)
- 3) Tsai J, Chern TL, Hu SC, Lee CH, Wang RB, Deng JF. The clinical implication of theophylline intoxication in the Emergency. Department. *Hum Exp Toxicol.* 13(10):651-7 (1994)
- 4) 青島正大、亀山伸吉、村井容子ほか : 気管支喘息の治療中に発症したテオフィリンによる横紋筋融解の 1 例 日本胸部疾患学会雑誌 29(8):1064-9(1991)
- 5) 生野慎二郎、比嘉和夫、渡邊隆郁ほか テオフィリン服用中の患者の麻酔導入後に全身の筋強直とミオグロビン尿症を来した1症例 麻酔. 45(1):91-5 (1996)
- 6) Bidani AK, Churchill PC, Packer W. Theophylline-induced protection in myoglobinuric acute renal failure: further characterization. *Can J Physiol Pharmacol.* 65(1):42-5 (1987)
- 7) Stevens PE, De Verteuil JA, Rainford DJ. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis following self-poisoning with aminophylline. *J R Army Med Corps.* 134(2):79-80 (1988)
- 8) Wight JP, Laurence J, Holt S, Forrest AR. Rhabdomyolysis with hyperkalaemia after aminophylline overdose. *Med Sci Law.* 27(2):103-5 (1987)

・ 血圧降下剤

- 1) Gokel Y, Paydas S, Duru M. High-dose verapamil-trandolapril induced rhabdomyolysis and acute renal failure. *Am J Emerg Med.* 18(6):738-9 (2000)
- 2) Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 84(6):377-85 (2005)

・ 高脂血症治療剤

- 1) Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med.* 165(22):2671-6 (2005)
- 2) Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, Marz W, Reckless JP, Stein EA. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 163(5):553-64 (2003)
- 3) Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother.* 37(6):808-11 (2003)

・ 消化性潰瘍用剤

- 1) Nozaki M, Suzuki T, Hirano M. Rhabdomyolysis associated with omeprazole. *J Gastroenterol.* 39(1):86. No abstract available, (2004)

- 2) Boursillon S, Veyrac G, Armand C, Lambert O, Bourin M, Jolliet P. [Rhabdomyolysis during treatment with rabeprazole (Pariel), a proton pump inhibitor combined with domperidone (Peridys)] *Therapie*. 57(6):597-600 (2002)

・脳下垂体ホルモン剤

- 1) Pierce ST, Nickl N. Rhabdomyolysis associated with the use of intravenous vasopressin. *Am J Gastroenterol*. 88(3):424-7 (1993)

・その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬

- 1) Nasu K, Sugano T, Yoshimatsu J, Narahara H. Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy. *Gynecol Obstet Invest*. 61(1):53-5(2006)
- 2) Matsuda Y, Nagayoshi Y, Kirihaara N. Rhabdomyolysis during prolonged intravenous tocolytic therapy. *J Perinat Med*. 30(6):514-6 (2002)
- 3) Matsuda Y, Nagayoshi Y, Kirihaara N. Evaluation of creatine kinase level during long-term tocolysis. *J Perinat Med*. 30(6):476-9 (2002)

・痛風治療剤

- 1) 杉江正行, 栗城綾子, 新井大輔, 市川博雄, 河村満: コルヒチンとベザフィブラートの併用中に生じた acute neuromyopathy の 1 例 脳と神経. Sep;57(9):785-90 (2005)
- 2) Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine. *Muscle Nerve*. 30(6):799-802(2004)
- 3) Boomershine KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 36(5):824-6 (2002)
- 4) Chattopadhyay I, Shetty HG, Routledge PA, Jeffery J. Colchicine induced rhabdomyolysis. *Postgrad Med J*. 77(905):191-2 (2001)
- 5) 寺脇博之(国立佐倉病院)、鈴木孝秀、吉村和修、長谷川俊男、高瀬洋美、根本哲治、細谷龍男: アロプリノールにより惹起されたと考えられる筋障害を呈した慢性腎不全の1例 日本腎臓学会誌 44:50-53 (2002)

・免疫抑制剤・抗腫瘍剤

- 1) Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schuler S, Jaross W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 6(4):351-61 (2001)
- 2) Cohen E, Kramer MR, Maoz C, Ben-Dayana D, Garty M. Cyclosporin drug-interaction-induced rhabdomyolysis. A report of two cases in lung transplant recipients. *Transplantation*. 70(1):119-22 (2000)
- 3) Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA, Mueller CR, Ash KO, Small KA. Pharmacokinetics and results of dose escalation in cisplatin hyperthermic isolation limb perfusion. *Ann Surg Oncol*.

1(3):236-43 (1994)

- 4) Fletcher WS, Woltering EA, Moseley HS, Bos G, Lebrede L, Brown D, Small K. Hyperthermic isolation limb perfusion (HILP) in the management of extremity melanoma and sarcoma with particular reference to the dosage, pharmacokinetics, and toxicity of cisplatin. *Cancer Treat Res.* 62:241-4 (1993)

・ 抗生物質

- 1) Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother.* 37(6):808-11 (2003)
- 2) Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 35(1):26-31 (2001)
- 3) Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother.* 31(7-8):859-63 (1997)
- 4) Trieu J, Emmett L, Perera C, Thanakrishnan K, Van Der Wall H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 29(12):803-4 (2004)
- 5) Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikainen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 38(4):719 (2004)
- 6) Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 17(5):207-10 (2003)
- 7) Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 42(4):444-9 (2002)
- 8) Morita H, Maemura K, Sakai Y, Kaneda Y. [A case of convulsion, loss of consciousness and subsequent acute renal failure caused by enoxacin and fenbufen] *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 77(5):744-5 (1988)

・ 合成抗菌剤

- 1) 森田大、前村憲太郎、酒井泰彦ほか：Enoxacin と fenbufen 併用服薬により全身痙攣と意識消失をきたし、急性腎不全を合併した1例 日本内科学会雑誌 77(5):744-5 (1988)
- 2) Baril L, Maisonneuve T, Jasson-Molinier M, Haroche J, Bricaire F, Caumes E. Acute rhabdomyolysis during treatment with ofloxacin—a case report. *Clin Infect Dis* 29:1598–1599 (1999)
- 3) 川合右展、中島宏和、澤口博千代、東田有智、中島重徳：横紋筋融解症を合併し、血清KL-6値が著明高値を呈したレジオネラ肺炎の1救命例 日本呼吸器学会雑誌. 42(8):737-42 (2004)
- 4) Hootkins R, Fenves AZ, Stephens MK. Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy: a presentation of three cases and a review of the literature. *Clin Nephrol.* 32(2):75-8 (1989)

- 5) Guis S, Jouglaard J, Kozak-Ribbens G, et al Malignant hyperthermia susceptibility revealed by myalgia and rhabdomyolysis during fluoroquinolone treatment. *J Rheumatol* 28:1405–1406 (2001)
- 6) Blain H, Klein M, Weryha G, Trechot P, Hanesse B, Leclere J. Rhabdomyolysis and unexplained malaise. Role of combination of ciprofibrate and norfloxacin. *Rev Med Interne* 17:859–860 (1996)
- 7) Kashida Y, Kato M. Toxic effects of quinolone antibacterial agents on the musculoskeletal system in juvenile rats. *Toxicol Pathol* 25:635–643 (1997)
- 8) Nakamae H, Hino M, Yamane T, et al A case of rhabdomyolysis due to levofloxacin. *Clin Drug Invest* 20:203–205 (2000)

・抗結核剤

- 1) Blowey DL, Johnson D, Verjee Z. Isoniazid-associated rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 13(5):543-4 (1995)

・抗ウイルス剤

- 1) Guha I, Brook MG. Influenza myositis and rhabdomyolysis in an HIV positive man: was zidovudine a co-factor? *Sex Transm Infect*. 75(3):204-5 (1999)
- 2) Fontaine C, Guiard-Schmid JB, Slama L, Essid A, Lukiana T, Rondeau E, Pialoux G. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate. *AIDS*. 19(16):1927-8 (2005)
- 3) Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Bresadola F, Della Rocca G, Viale P. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. 5(3):634 (2005)
- 4) Yahagi K, Ueno Y, Mano Y, Shimosegawa T. Rhabdomyolytic syndrome during the lamivudine therapy for acute exacerbation of chronic type B hepatitis. *Liver Transpl*. 8(12):1198-9 (2002)

・その他の化学療法剤

- 1) Arnold PA, Guglielmo BJ, Hollander H. Severe hypersensitivity reaction upon rechallenge with trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with AIDS. *Drug Intell Clin Pharm*. 22(1):43-5 (1988)
- 2) Singer SJ, Racoosin JA, Viraraghavan R. Rhabdomyolysis in human immunodeficiency virus--positive patients taking trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis*. 26(1):233-4 (1998)

・その他の生物由来製品

- 1) Anderlini P, Buzaid AC, Legha SS. Acute rhabdomyolysis after concurrent administration of interleukin-2, interferon-alfa, and chemotherapy for metastatic melanoma. *Cancer*. 76(4):678-9 (1995)
- 2) Gabrielli M, Santarelli L, Serricchio M, Leo D, Pola P, Gasbarrini A. Acute reversible rhabdomyolysis during interferon alpha2B therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 98(4):940

(2003)

- 3) Ozdag F, Akar A, Eroglu E, Erbil H. Acute rhabdomyolysis during the treatment of scleromyxedema with interferon alfa. *J Dermatolog Treat.* 12(3):167-9 (2001)
- 4) van Londen GJ, Mascarenhas B, Kirkwood JM. Rhabdomyolysis, when observed with high-dose interferon-alfa (HDI) therapy, does not always exclude resumption of HDI. *J Clin Oncol.* 19(17):3794 (2001)
- 5) Greenfield SM, Harvey RS, Thompson RP. Rhabdomyolysis after treatment with interferon alfa. *BMJ.* 309(6953):512 (1994)
- 6) Lunemann JD, Schwarzenberger B, Kassim N, Zschenderlein R, Zipp F. Rhabdomyolysis during interferon-beta 1a treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72(2):274 (2002)
- 7) Gabrielli M, Santarelli L, Serricchio M, Leo D, Pola P, Gasbarrini A. Acute reversible rhabdomyolysis during interferon alpha2B therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 98(4):940 (2003)

・低カリウム血症を介するもの（グリチルリチン・利尿剤など）

- 1) Chubachi A, Wakui H, Asakura K, Nishimura S, Nakamoto Y, Miura AB. Acute renal failure following hypokalemic rhabdomyolysis due to chronic glycyrrhizic acid administration. *Intern Med.* 31(5):708-11 (1992)
- 2) Heidemann HT, Kreuzfelder E. Hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to licorice ingestion and diuretic treatment. *Klin Wochenschr.* 61(6):303-5 (1983)
- 3) 横山富美子、中原啓一、浜崎泰昶、新村健、井形昭弘：甘草による低カリウム血性ミオグロビン尿症の1例※ 臨床神経学 22(6):552-6 (1982) ※ 2008年4月修正箇所
- 4) Cumming AM, Boddy K, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Padfield PL, Robertson JI. Severe hypokalaemia with paralysis induced by small doses of liquorice. *Postgrad Med J.* 56(657):526-9 (1980)
- 5) Brucato A, Bonati M, Gaspari F, et al Tetany and rhabdomyolysis due to surreptitious furosemide—importance of magnesium supplementation *J Toxicol Clin Toxicol* 31:341–344 (1993)
- 6) Shintani S, Shiigai T, Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. *Eur Neurol* 31:396–398 (1991)
- 7) Maresca MC, Calconi G, Amici GP, Teodori T, Da Porto A. Hypopotassemia and rhabdomyolysis. Description of 3 cases of different etiologies. *Minerva Med* 79:55–60 (1988)

○悪性症候群

・精神神経用剤

- 1) Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Pharmacol.* 21(4):367-86 (1990)

- 2) Portel L, Hilbert G, Gruson D, Favier JC, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Malignant hyperthermia and neuroleptic malignant syndrome in a patient during treatment for acute asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:107–110 (1999)

・抗パーキンソン剤

- 1) Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Takubo H, Yanagisawa N, Narabayashi H. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord.* 9 Suppl 1:S47-9 (2003)
- 2) Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Yanagisawa N, Narabayashi H. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 9 Suppl 1:S31-41 (2003)

・その他

- 1) Daras M, Kakkouras L, Tuchman AJ, Koppel BS. Rhabdomyolysis and hyperthermia after cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? *Acta Neurol Scand.* 92(2):161-5 (1995)
- 2) Brubacher JR, Hoffman RS, Lurin MJ. Serotonin syndrome from venlafaxine-tranylcypromine interaction. *Vet Hum Toxicol.* 38(5):358-61 (1996)

○悪性高体温症（悪性高熱）

- 1) Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet.* 352(9134):1131-6 (1998)
- 2) Guis S, Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Figarella-Branger D, Mattei JP, Pellissier JF, Treffouret S, Bernard V, Lando A, Cozzone PJ. Rhabdomyolysis and myalgia associated with anticholesterolemic treatment as potential signs of malignant hyperthermia susceptibility. *Arthritis Rheum.* 15;49(2):237-8 (2003)
- 3) Roberts MC, Mickelson JR, Patterson EE, Nelson TE, Armstrong PJ, Brunson DB, Hogan K. Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1). *Anesthesiology.* 95(3):716-25 (2001)
- 4) Riess FC, Fiege M, Moshar S, Bergmann H, Bleese N, Kormann J, Weissborn R, Wappler F. Rhabdomyolysis following cardiopulmonary bypass and treatment with enoximone in a patient susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 94(2):355-7 (2001)
- 5) Martinez M, Devenport L, Saussy J, Martinez J. Drug-associated heat stroke. *South Med J.* 95(8):799-802 (2002)

○その他・総論

- 1) Lazarus A. Rhabdomyolysis in a depressed patient following overdose with combined drug therapy and alcohol. *J Clin Psychopharmacol.* 10(2):154-5 (1990)
- 2) Glauser FL, Smith WR. Physiologic and biochemical abnormalities in self-induced drug overdosage. *Arch Intern Med.* 135(11):1468-73 (1975)
- 3) 清水直容、越川昭三、野村武夫、戸田剛太郎 編：有害事象の診断学-医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き 臨床評価刊行会
- 4) 日本病院薬剤師会編： 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 薬事時報社 (1997)
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

8. 主な原因医薬品一覧

横紋筋毒性が確立されている医薬品の種類は意外と限られている。一方、横紋筋融解症が生じたときに服用されている医薬品は区別なく報告されているために、どの医薬品で筋毒性が証明されているかは明確でない。このため、添付文書に記載のあるものを掲載した。

○横紋筋融解症をきたすもの

薬効分類		成分名	記載されている副作用		
全身麻酔剤		セボフルラン	横紋筋融解症	悪性高熱	
		プロポフォール	横紋筋融解症	悪性高熱	
催眠鎮静剤, 抗不安剤		フルニトラゼパム	横紋筋融解症		悪性症候群
抗てんかん剤		ゾニサミド	横紋筋融解症		
		バルプロ酸ナトリウム	横紋筋融解症		
解熱鎮痛消炎剤		ジクロフェナク	横紋筋融解症		
精神神経用剤	ブチロフェノン系	ハロペリドール	横紋筋融解症		悪性症候群
		ブロムペリドール	横紋筋融解症		悪性症候群
	非定型	オランザピン	横紋筋融解症		悪性症候群
		リスペリドン	横紋筋融解症		悪性症候群
		ペロスピロン	横紋筋融解症		悪性症候群
	その他	エチゾラム	横紋筋融解症		悪性症候群
		リチウム	横紋筋融解症		悪性症候群
	三環系抗うつ剤	クロミプラミン	横紋筋融解症		悪性症候群
	四環系抗うつ剤	マプロチリン	横紋筋融解症		悪性症候群
総合感冒剤		ネオアムノール散(商品名)	横紋筋融解症		
		PL(商品名)	横紋筋融解症		
その他の中枢神経系用薬		エダラボン	横紋筋融解症		
		ドネペジル	横紋筋融解症		悪性症候群
骨格筋弛緩剤		スキサメトニウム	横紋筋融解症	悪性高熱	
		パンクロニウム	横紋筋融解症		
		ベクロニウム	横紋筋融解症		
強心剤		コリンテオフィリン	横紋筋融解症		
		ジプロフィリン	横紋筋融解症		

		プロキシフィリン	横紋筋融解症		
血圧降下剤		トランドラプリル	横紋筋融解症		
		カンデサルタン	横紋筋融解症		
		ロサルタン	横紋筋融解症		
高脂血症薬	HMG-CoA 還元 酵素阻害剤	アトルバスタチン	横紋筋融解症		
		シンバスタチン	横紋筋融解症		
		ピタバスタチン	横紋筋融解症		
		フルバスタチン	横紋筋融解症		
		プラバスタチン	横紋筋融解症		
		ロスバスタチン	横紋筋融解症		
	その他	クリノフィブラート	横紋筋融解症		
		クロフィブラート	横紋筋融解症		
		フェノフィブラート	横紋筋融解症		
		ベザフィブラート	横紋筋融解症		
		コレスチミド	横紋筋融解症		
		プロブコール	横紋筋融解症		
鎮咳剤		プロキシフィリン・エフェ ドリン配合剤	横紋筋融解症		
気管支拡張剤		アミノフィリン	横紋筋融解症		
		テオフィリン	横紋筋融解症		
消化性潰瘍用剤		ニザチジン	横紋筋融解症		
		ファモチジン	横紋筋融解症		
		ラフチジン	横紋筋融解症		
		ラニチジン	横紋筋融解症		
		ロキサチジン	横紋筋融解症		
		ピペタナート含有配合剤 (1)	横紋筋融解症		
		オメプラゾール	横紋筋融解症		
		ラベプラゾール	横紋筋融解症		
脳下垂体ホルモン剤		バソプレシン	横紋筋融解症		
甲状腺、副甲状腺ホルモン剤		チアマゾール	横紋筋融解症		
その他の泌尿生殖器官及び肛 門用薬		プロピペリン	横紋筋融解症		
		リトドリン	横紋筋融解症		

肝臓疾患用剤	グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤	横紋筋融解症		
痛風治療剤	コルヒチン	横紋筋融解症		
	アロプリノール	横紋筋融解症		
糖尿病用剤	ピオグリタゾン	横紋筋融解症		
免疫抑制剤	シクロスポリン	横紋筋融解症		
抗悪性腫瘍剤	シスプラチン	横紋筋融解症		
	タミバロテン	横紋筋融解症		
その他のアレルギー用薬	プランルカスト	横紋筋融解症		
抗生物質製剤	ピペラシリン	横紋筋融解症		
	セフカペン	横紋筋融解症		
	タゾバクタム・ピペラシリン	横紋筋融解症		
	ファロペネム	横紋筋融解症		
	クラリスロマイシン	横紋筋融解症		
	ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン	横紋筋融解症		
合成抗菌剤	エノキサシン	横紋筋融解症		
	オフロキサシン	横紋筋融解症		
	ガチフロキサシン	横紋筋融解症		
	シプロフロキサシン	横紋筋融解症		
	スパルフロキサシン	横紋筋融解症		
	トスフロキサシン	横紋筋融解症		
	ノルフロキサシン	横紋筋融解症		
	フレロキサシン	横紋筋融解症		
	プルリフロキサシン	横紋筋融解症		
	パズフロキサシン	横紋筋融解症		
	レボフロキサシン	横紋筋融解症		
	ロメフロキサシン	横紋筋融解症		
抗ウイルス剤	ジドブジン・ラミブジン	横紋筋融解症		
	ラミブジン・アバカビル	横紋筋融解症		
	ホスアンプレナビル	横紋筋融解症		
	ホスカルネット	横紋筋融解症		

	ラミブジン	横紋筋融解症		
	リバビリン	横紋筋融解症		
その他の化学療法剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	横紋筋融解症		
	テルビナフィン	横紋筋融解症		
その他の生物学的製剤	インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	横紋筋融解症		
	ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	横紋筋融解症		

○悪性症候群をきたすもの

薬効分類		成分名	記載されている副作用	
全身麻酔剤		ドロペリドール	悪性症候群	
催眠鎮静剤, 抗不安剤		フルニトラゼパム	悪性症候群	横紋筋融解症
		ミダゾラム	悪性症候群	
抗てんかん剤		カルバマゼピン	悪性症候群	
抗パーキンソン剤		アマンタジン	悪性症候群	
		ビペリデン	悪性症候群	
		プロフェナミン	悪性症候群	
		レボドパ・ベンセラジド	悪性症候群	
		カベルゴリン	悪性症候群	
		ドロキシドパ	悪性症候群	
		ブロモクリプチン	悪性症候群	
		ペルゴリド	悪性症候群	
		セレギリン	悪性症候群	
		タリペキソール	悪性症候群	
		トリヘキシフェニジル	悪性症候群	
		ピロヘプチン	悪性症候群	
		プラミペキソール	悪性症候群	
		マザチコール	悪性症候群	
		メチキセン	悪性症候群	
精神神経用剤	フェノチアジン系	クロルプロマジン	悪性症候群	
		フルフェナジン	悪性症候群	
		チオリダジン	悪性症候群	

		ペルフェナジン	悪性症候群	
		プロクロルペラジン	悪性症候群	
		プロペリシアジン	悪性症候群	
		トリフロペラジン	悪性症候群	
		レボメプロマジン	悪性症候群	
		クロルプロマジン・プロメ タジン配合剤	悪性症候群	
	ブチロフェノン 系	チミペロン	悪性症候群	
		ハロペリドール	悪性症候群	横紋筋融解症
		ブロムペリドール	悪性症候群	横紋筋融解症
	ベンザミド系	ネモナブリド	悪性症候群	
		スルトブリド	悪性症候群	
		チアブリド	悪性症候群	
		スルピリド	悪性症候群	
	非定型	オランザピン	悪性症候群	横紋筋融解症
		クエチアピン	悪性症候群	
		リスペリドン	悪性症候群	横紋筋融解症
		ペロスピロン	悪性症候群	横紋筋融解症
	その他	エチゾラム	悪性症候群	横紋筋融解症
		オキシペルチン	悪性症候群	
		ゾテピン	悪性症候群	
		ピモジド	悪性症候群	
		カルピプラミン	悪性症候群	
		クロカプラミン	悪性症候群	
		メチルフェニデート	悪性症候群	
		モサプラミン	悪性症候群	
		リチウム	悪性症候群	横紋筋融解症
	三環系抗うつ剤	トリミプラミン	悪性症候群	
		イミプラミン	悪性症候群	
		クロミプラミン	悪性症候群	横紋筋融解症
		ロフェプラミン	悪性症候群	
		アモキサピン	悪性症候群	
		アミトリプチリン	悪性症候群	
		ノルトリプチリン	悪性症候群	

	四環系抗うつ剤	セチプチリン	悪性症候群	
		マプロチリン	悪性症候群	横紋筋融解症
		ミアンセリン	悪性症候群	
	その他の抗うつ剤	フルボキサミン	悪性症候群	
		トラゾドン	悪性症候群	
		ドスレピン	悪性症候群	
		パロキセチン	悪性症候群	
		ミルナシプラン	悪性症候群	
その他の中枢神経系用薬		タルチレリン	悪性症候群	
		ドネペジル	悪性症候群	横紋筋融解症
骨格筋弛緩剤		ダントロレンナトリウム	悪性症候群	
消化性潰瘍用剤		スルピリド	悪性症候群	
その他の消化器官用薬		メトクロプラミド	悪性症候群	
抗ヒスタミン剤		プロメタジン	悪性症候群	
合成麻薬		フェンタニル・ドロペリドール配合剤	悪性症候群	

○悪性高熱をきたすもの

薬効分類	成分名	記載されている副作用	
全身麻酔剤	ハロタン	悪性高熱	
	イソフルラン	悪性高熱	
	エンフルラン	悪性高熱	
	セボフルラン	悪性高熱	横紋筋融解症
	プロポフォール	悪性高熱	横紋筋融解症
解熱鎮痛消炎剤	サリチル酸ナトリウム・ジブカイン配合剤	悪性高熱	
局所麻酔剤	リドカイン	悪性高熱	
骨格筋弛緩剤	スキサメトニウム	悪性高熱	横紋筋融解症
痔疾用剤	硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸	悪性高熱	
歯科用局所麻酔剤	リドカイン・エピネフリン	悪性高熱	

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 30 年度 (令和 3 年 3 月集計)	横紋筋融解症	ロスバスタチンカルシウム	28
		レベチラセタム	23
		バロキサビル マルボキシル	21
		プレガバリン	18
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	17
		アトルバスタチンカルシウム水和物	16
		ピタバスタチンカルシウム	16
		ダブラフェニブメシル酸塩	14
		リスペリドン	14
		トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	12
		ブレクスピプラゾール	12
		その他	439
		合計	630
令和元年度 (令和 3 年 3 月集計)	横紋筋融解症	ロスバスタチンカルシウム	44
		アトルバスタチンカルシウム水和物	27
		リスペリドン	26
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	24
		レバミピド	22
		アリピプラゾール	20
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	20
		リトドリン塩酸塩	20
		レベチラセタム	20

		シタグリプチンリン酸塩水和物	17
		バルプロ酸ナトリウム	17
		その他	684
		合計	941

※ 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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考２ ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT：基本語 (Preferred Term) 横紋筋融解	Rhabdomyolysis
OLLT：下層語 (Lowest Level Term) 横紋筋融解 筋融解	Rhabdomyolysis Muscle dissoluti

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和2年11月集計）	●横紋筋融解症	精神神経用剤(117)	11
		高脂血症用剤(218)	6
		全身麻酔剤(111)	5
		血圧降下剤(214)	5
		消化性潰瘍用剤(232)	5
		その他	79
		合計	182

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考 4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立

行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)