

19. 疥癬治療に用いる γ -BHCの毒性と安全対策

疥癬は、ヒト疥癬虫（ヒトヒゼンダニ, Sarcoptes scabiei var. hominis）がヒト皮膚の最外層の角質層に寄生して発症する皮膚感染症である。海外で用いられている治療薬は表1のとおりで、日本では内服薬のイベルメクチン錠（ストロメクトールTM錠）、外用薬の硫黄軟膏（図イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏、スターTM軟膏）、クロタミトンクリーム（オイラックスTMクリーム）が用いられる。その他、医薬品としての市販はないが、有効性が高い γ -BHCや安息香酸ベンジルが保険適応外で使用されている。

米国FDAは2003年3月28日、 γ -BHC外用薬の使用に関し、誤用による死亡や痙攣などの重篤な副作用が報告されたことから安全性情報を配信した。日本では γ -BHCは殺虫剤として以前は使用されていたが、現在は製造販売が禁止されている。疥癬の治療には試薬特級を用いた特殊製剤として使用されているが、毒性が強いので、十分なインフォームド・コンセントを行い、過量投与にならないように注意して使用する必要がある。

表1 海外で用いられている疥癬の治療薬

分類	医薬品名
ピレスロイド系	5%ペルメトリンクリーム*, 0.6%エスデパレトリンエアロゾル*
有機塩素系	1%リンデン(γ -BHC)ローション(シャンプーもあり)*
有機リン系	0.5%マラチオン(マラソン)ローション*
硫黄系	2~10%硫黄含有ワセリン軟膏
止痒作用を併せ持つ抗疥癬虫薬	10%クロタミトンクリーム
マクロライド系駆虫薬	イベルメクチン錠, 0.8%イベルメクチノローション*
その他	10~25%安息香酸ベンジルローション*, 25%スルフィラム溶液*

*現在、日本では医薬品としての市販はない。

[γ -BHCについて]

有機塩素系殺虫剤。

ベンゼンヘキサクロリド(benzene hexachloride: BHC), 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサクロルシクロヘキサン、六塩化ベンゼン(図1)。

BHCには5種の立体異性体(α , β , γ , δ , ε)が存在するが、 γ 異性体のみが殺虫剤として有効である。 γ -BHCを99%以上含有するものをリンデンと称する。

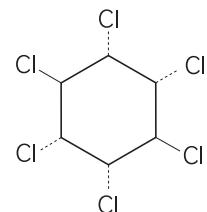


図1 γ -BHC

有機塩素系殺虫剤は、日本では過去に広く使用されていたが、慢性毒性や蓄積性が問題となり、 γ -BHC(リンデン)、ドリン剤(エンドリン、ディルドリン、アルドリン)、DDT、クロルデンなどは農薬の登録が失効され、製造販売が禁止されている。

[日本での使用]

医薬品としては未承認なので、十分なインフォームド・コンセントを行い使用する。

(特殊製剤: 0.5~1%の軟膏やローション、パウダー等)

適応: 疥癬(保険適応外使用)

(製法: 1%軟膏)

試薬特級の γ -BHCを1g、少量のプロピレングリコールで泥状にした後、軟膏基剤を徐々に加え全量均等にし、全量を100gとする。調製時はマスクや手袋を装着する。

軟膏基剤には、白色ワセリン、親水軟膏、黄色ワセリンなどを用いる。

(用法)

成人1回20g (γ -BHC100~200mg) を塗布。経皮吸収量を減らすため、入浴後、体が冷えてから、頭頸部から下の全身に塗布し、6時間後に洗い流す。1回で十分だが、卵には効果が不十分なので、ヒトヒゼンダニの生存を確認し、1週間後に再度塗布し、同様の処置を行う。2回を限度とする。予防には1回のみ用いる。

[米国での使用]

(医薬品) Lindane Lotion USP 1% (γ -BHC 1%含有) 適応：疥癬

Lindane Shampoo USP 1% (γ -BHC 1%含有) 適応：頭ジラミ、毛ジラミ

(注意)

第1選択薬は、疥癬にはより安全な5%ペルメトリンクリーム、10%クロタミトンクリーム、シラミには0.5%マラチオン(マラソン)ローション、1%ペルメトリンクリームリンスを使用する。 γ -BHC製剤は、第1選択薬が使用できないか、効果がない場合にのみ使用する。

γ -BHCは脂溶性薬物のため、局所の使用でも吸収されて全身性副作用が起こる可能性がある。特に中枢神経系の副作用には注意が必要で、めまい、頭痛、感覚異常などから、痙攣および死亡例も報告されている。重篤な副作用のほとんどは、誤飲や誤使用によるものだが、指示通りの使用でも報告がある。

[γ -BHCの毒性]

毒性は表2のとおりで、発現機序は抑制性神経伝達物質のGABA(γ -アミノ酪酸)の受容体に対し作用すると報告されている。 γ -BHCは肝臓の薬物代謝酵素誘導作用を有する。

表2 γ -BHCの急性毒性と対処方法

中毒量 致死量	中毒量 マウス経口 LD ₅₀ 74mg/kg (γ 体95%) ヒト推定致死量 7~15gあるいは125mg/kg
中毒症状	主として中枢神経刺激作用。 皮膚・粘膜に刺激性があり、接触により急性皮膚炎、吸入により喘息様症状が起こる可能性。 軽症：頭痛、頭重、めまい、恶心・嘔吐、脱力感、全身倦怠感、歩行失調、振戦 中等症：(上記に加えて) 不安・興奮、知覚異常(舌、口唇、顔面)、部分的な筋痙攣 重症：突然の呼吸困難、肺水腫、意識消失、強直性および間代性痙攣、肝・腎・骨髓障害、散瞳、脳波異常、血圧低下、ショック、発熱、発汗、頻脈、対光反射遅延 発症から死亡までの時間が数十分から数時間と短い。
体内動態	肺、消化管、皮膚からの吸収は良く、特に脂溶性のものと摂取すると吸収が促進される。皮膚に塗布後、塗布量の約10%が吸収され、血中に入り尿に排泄されるが、一部は脂肪内に貯留する。また脳内への貯留もあり、小児剖検所見では血中濃度の3倍、動物実験では5~12倍の脳内濃度が検出されている。
対処方法	①呼吸管理(酸素吸入、人工呼吸など) ②胃洗浄(気道確保により誤嚥防止) ③吸着剤(活性炭40~60g→水200mL) ④下剤(硫酸マグネシウム30g→水200mLなど) ⑤腸洗浄(有機塩素剤は腸肝循環するため) コレステラミン4gを8時間毎に投与すると排泄を促進するという報告がある。 ⑥強制利尿(肝保護薬を加える) ⑦対症療法(抗痙攣薬：ジアゼパム注、フェニトイン注、フェノバルビタール注) 痙攣が激しい場合はサクシニルコリン注を使用。牛乳や脂溶性食物は吸収を促進するので投与禁忌。エピネフリン注は心室細動を誘発するので投与禁忌。 接触による急性皮膚炎には副腎皮質ステロイド軟膏を塗布。

[γ -BHC製剤の使用上の注意]

投与禁忌として次の場合をあげている文献がある。高齢者への使用も十分に注意する。

幼小児、妊婦、湿疹化したもの、二次感染を起こしているもの、びらん面のあるもの、皮膚のバリア機能に障害があるもの（アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬等）

濃度は1%を超えると、できる限り少量を使用する。なめたりして口から入らないように厳重に注意する。また、いかなる年齢であっても、使用回数は2回にとどめ、疥癬の再燃を確認してから、使用量、塗布時間も最小限度にとどめる。なお、米国での使用は1回となっている。

使用にあたっては、日本でも米国と同様の注意が必要である。米国の製品は日本の特殊製剤と基剤等が異なるため、 γ -BHCの体内動態などに差があると考えられるが、米国のローション剤の製剤情報は表3のとおり。

表3 γ -BHCローションの製剤情報（リンデンローション Lindane Lotion USP 1%）

臨床薬理	ヒトヒゼンダニやシラミの成虫や卵に直接吸収され、駆虫する。
体内動態	リンデンのアセトン溶液をヒト前腕部に塗布すると、24時間後、約10%が吸収される。中毒による痙攣誘発の血中濃度は290ng/mLとする報告や、塗布6時間後の幼小児の平均ピーク血中濃度は28ng/mLとする報告がある。 幼小児の半減期は約18時間。
禁忌	早産児（皮膚の透過性が高く、肝臓の薬物代謝酵素が十分に発達していない） ノルウェー疥癬、アトピー性皮膚炎、乾癬等（皮膚からの吸収を高める可能性がある） コントロールされていない痙攣 本剤および成分に過敏症のある者
警告	繰り返しの使用や長期間の使用により、痙攣や死亡例が報告されている。どのくらいの期間をあけて2回目を使用すれば安全かは不明。 重篤な副作用（入院や死亡）のほとんどは、誤飲や誤使用によるものだが、20%は指示通りに使用したものであった。 乳幼児、小児、高齢者、皮膚に炎症のある者、体重50kg以下の者は神経毒性が高い。動物実験で幼若動物における神経毒性のリスク増加が報告されている。 小児は相対的には体表面積が広いため、暴露量が多くなる。 塗布後も搔痒が続いたり、悪化したりすることがあるが、効果が無いわけではなく、ヒトヒゼンダニが死滅しても搔痒は2～3週間残る。また、ローションが搔痒を起こすこともある。搔痒には他の薬剤を使用し、再使用しない。 (次の者は痙攣誘発の可能性が高いので慎重に投与) HIV患者、頭部外傷・痙攣の既往歴のある者、脳腫瘍・脊髄腫瘍、重篤な肝硬変、アルコール過剰摂取者、アルコールや鎮静薬の退葉状態、痙攣閾値が低下する薬剤を使用している者
患者への注意	患者以外の者が患者に塗布する場合、非透過性の手袋を装着する。天然ラテックス製は透過性が高いので使用しない。 皮膚は清潔にし、オイルは吸収を促進して神経毒性（痙攣誘発）を高める可能性があるので、他のローション、クリーム、オイルなどの併用は避ける。 入浴やシャワー後、少なくとも1時間おいて塗布する（濡れた皮膚や温かい皮膚は吸収を促進）。塗布8～12時間後、熱くない温かいお湯で洗い流す。12時間以上は放置しない。 塗布後はきつい衣類や毛布、プラスチックの裏のついたおしめ、プラスチックの衣類などでカバーしない。 口や眼に入るのを避ける。 開放創、切り傷、びらんなどがある場合は、医師からの指示がない限り使用しない。

相互作用	<p>オイルは吸収を促進するので、クリーム、軟膏、オイルなどの使用は避ける。</p> <p>痙攣閾値が低下する以下の薬剤との併用は、痙攣を誘発する可能性が高いので注意が必要である。</p> <p>(併用注意の薬剤)</p> <p>抗精神病薬、抗うつ薬、テオフィリン、シクロスボリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、ペニシリン、イミペネム、キノロン系薬、クロロキン、ピリメタミン、イソニアジド、メペリジン、造影剤、中枢性コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン等）、メトカルバモール</p>
発がん性 変異原性 生殖への 影響	<p>ローション製剤の試験はないが、各異性体のマウスとラットによる長期投与試験がある。</p> <p>リンデンによる新生物の増加は、はっきりと関連付けられなかった。</p> <p>細菌による変異原性試験では、変異原性はなかった。</p> <p>ラットに 30mg/kg を単回投与 2 週間後、コントロールと比較して、精子細胞が顕著に減少した。</p>
妊娠	<p>リンデンは脂溶性のため、胎盤を通過する可能性がある。</p> <p>動物実験で胎児の神経発達異常の報告がある。</p> <p>妊娠中に使用して死産だった報告が 1 例ある（因果関係は不明）。</p>
授乳婦	<p>リンデンは脂溶性のため乳汁中に移行するが、移行量は不明。</p> <p>母親の胸部からの皮膚接触により、乳児への毒性の危険性がある。乳児との広範囲の皮膚接触を避け、塗布後少なくとも 24 時間は授乳を中止し、乳汁は廃棄する。</p>
小児	<p>幼若動物で副作用の危険性が高まる報告がある。</p> <p>体重に対して体表面積が大きく、体に塗布した場合はリスクが高まる。また皮膚や肝臓が未熟なため、危険性が高まる。</p> <p>体重 50kg 以下の小児に使用する場合は、特に注意が必要。</p>
高齢者	<p>市販後調査で、4 人の死亡例が報告されている。2 人は使用後 24 時間以内に死亡し、1 人は使用後 41 日に痙攣を起こして死亡、1 人は使用日に死亡（死因は不明）。</p>
副作用	<p>めまいや痙攣に至る中枢神経刺激作用が報告されている。痙攣はほとんどが誤飲や誤使用によるものだが、指示通りの使用でも痙攣や死亡の報告がある。</p> <p>接触皮膚炎の報告がある。</p> <p>市販後調査では、脱毛、皮膚炎、頭痛、痛み、知覚異常、かゆみ、蕁麻疹の報告がある（因果関係は不明）。</p>
用法・用量	<p>頸より下の全身（足の裏も含む）に薄く塗布する。</p> <p>用量は平均的体格の人では 1 オンス（30mL）、大きい人でも 2 オンス（60mL）で十分である。</p> <p>1 回だけ塗布し、8～12 時間後に洗い流し、再塗布しない。</p> <p>眼や口の回りを避ける。眼に入った場合は、直ちに水で洗い流す。</p>

[文献]

- 大滝倫子：日本医師会雑誌 126 (7) : 1003, 2001, 日本医事新報 No.3726 : 134, 1995.
- 牧上久仁子：医学のあゆみ 204 (10) : 735, 2003.
- 大垣市民病院薬剤部編：急性中毒情報ファイル 第 3 版, 廣川書店, 1996.
- (財)日本中毒情報センター編：改訂版 症例で学ぶ中毒事故とその対策, じほう, 2000.
- 日本皮膚科学会ホームページ <http://www.dermatol.or.jp/>
- M. J. Ellen Horn et al. : Medical Toxicology, Elsevier, 1988.
- R. E. Gosselin et al. : Clinical Toxicology of Commercial Products 5th ed., Williams & Wilkins, 1984.
- PDR 57th ed, Thomson, 2003.
- FDA Public Health Advisory : Safety of Topical Lindane Products for the Treatment of Scabies and Lice.