

胃潰瘍用薬(疾病と治療薬)

消化性潰瘍は胃潰瘍，十二指腸潰瘍などの総称で，従来，酸，ペプシン，ガストリンなどの攻撃因子と粘膜血流，粘液，重炭酸イオン分泌などの防御因子のバランスの崩れにより生ずるとされる。また，ストレス・喫煙・非ステロイド性鎮痛薬など数多くの要因も考えられてきました。現在は，これにヘリコバクター・ピロリも加わり，胃潰瘍の原因の70～80%，十二指腸潰瘍では80～90%がヘリコバクター・ピロリが関与しているといわれています。

胃潰瘍	正酸症や低酸症の症例多い
十二指腸潰瘍	過酸症の症例多い
吻合部潰瘍	吻合部小腸粘膜に発生する潰瘍
Zollinger-Ellison症候群	膵臓の非細胞腫瘍から分泌されたガストリンによる胃酸分泌亢進に起因した難治性潰瘍

症状と病態

潰瘍痛	炎症性変化とけいれん，穿孔
腹部膨満感・腹部重圧感	胃潰瘍における低酸・無酸による腸内ガスの産生亢進等
悪心・嘔吐，食欲不振	潰瘍患者の約15%にみられる
胸やけ	胃酸の食道への逆流，胃酸分泌亢進など
吐血，下血	潰瘍底動脈の酸とペプシンによる浸食

日常生活と食事療法

- 1．規則正しい生活を心がけ，睡眠を十分とる。(潰瘍は夜作られる)
- 2．過労を避け，ストレスの解消を心がける。
- 3．タバコ，コーヒー，香辛料を控える。(刺激物は，胃酸分泌を促進する)
- 4．胃に長くとどまる脂肪，硬い繊維を避け，蛋白質，炭水化物は十分とる。
- 5．よく噛み，食事時間は規則正しく，長時間の空腹を避ける。
- 6．アルコール分は胃酸分泌を促進させるため，食事ときにごく少量とする。

Helicobacter pylori

1983年にオーストラリアのWarrenとMarshallによりヒトの胃粘膜から螺旋状桿菌が分離され命名された。胃・十二指腸疾患に関与していることが次第に明らかになり，この菌の有する高いウレアーゼ活性によりアンモニアが発生し，潰瘍になると考えられて除菌方法が研究されてきた。最近では，感染者(全人口の40～80%)に占める疾患頻度から，H.pyloriの持続感染により，免疫機構に影響し，「slow bacterial infection」として好中球浸潤を特徴とする慢性活動性胃炎を中心に胃・十二指腸病変に関わり，これに何らかの要因が加わることにより，潰瘍や悪性腫瘍に進展すると考えられている。

NSAIDs潰瘍

H.pylori陰性潰瘍における原因の40～70%を占める。NSAIDsはアラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害し，プロスタグランディンの合成を抑制することにより炎症を抑えるが，このプロスタグランジン低下により胃粘膜血流低下を招き，粘膜障害が起きると考えられている。

<プロトンポンプ阻害剤>

酸分泌の最終段階でのプロトンポンプの酵素活性を抑制するので，化学伝達物質ヒスタミン，ムスカリン，ガストリンの刺激が有っても，酸分泌が抑制される。

胃・十二指腸潰瘍治癒率90%以上。H₂ブロッカーで治癒できなかった難治性潰瘍に有効

参考1. PPIは酸分泌抑制作用が強く、初期において痛みを除去するという目的に合致する。

2. 相互作用は、非常に少ない。(相互作用の項 参照)

3. 自覚症状の改善効果、治癒率はH₂ブロッカーより勝っている。

4. PPIは酸分泌抑制が最高値に達するのに2、3日必要ですが、効果発現はもっと速い。

5. ECL細胞の過形成による発ガンリスクはH₂ブロッカーと同等であり、かつ臨床では発ガンリスクを高める可能性は低い。

ECL細胞(enterochromaffin-like細胞)

: 胃酸分泌を刺激するヒスタミンを産生する細胞

6. 保険適応上、使用期間(6週間又は8週間まで)のシバリがあり、PPIは維持療法に使えないが、6~8週間で治癒する。

「副作用」ショックと血液障害。海外では視力障害の例がある。

<H₂受容体拮抗剤>

酸分泌に關与するヒスタミンH₂の受容体に拮抗し、胃酸分泌を抑制する。

潰瘍による疼痛症状は、H₂ブロッカー服用1週間以内で消失する。経口投与の治癒率は、胃潰瘍8週69.1~83.6%、十二指腸潰瘍6週68.1~83.6%。再発防止としては、胃潰瘍の維持療法 H₂ブロッカー(常用量の半量)+ 防御因子増強剤が一般的である。

「副作用」ショック、アナフィラキシー様症状、血液障害、間質性腎炎、抗アンドロゲン作用あるいはプロラクチン分泌作用にもとづく女性化乳房や性欲減退

<防御因子増強剤>

プロトンポンプ阻害剤またはH₂受容体拮抗剤と併用することが多く、防御因子増強剤同士の併用では作用機序の異なるものを使う。

<プロスタグランジン製剤>

「副作用」子宮収縮作用あるので妊婦への投与は禁忌。

<ヘリコバクター・ピロリ除菌>

現在、わが国では除菌治療は認可(保険適応)されていないが、

プロトンポンプ阻害剤 1錠 朝食後

アモキシシリン 1,500mg 分3 毎食後

クラリスロマイシン 400mg 分2 朝・夕

の3剤を 1~2週間 服用すると 除菌率が高いといわれている。

開発中 ランサップ(武田,大正,ダイナボット) 3剤パック剤
 (ランソプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン)
 オメプラール (アストラ) Hp除菌 3剤併用
 タケブロン (武田) Hp除菌 3剤併用
 クラリス (大正) Hp除菌 ランソプラゾール併用
 クラリシッド (ダイナボット) Hp除菌 ランソプラゾール,アモキシシリン併用

主な消化性潰瘍治療剤の分類と適応

<内服薬>

分類	一般名	商品名(会社名)	1日回数(1日量)	適応症
H ₂ 受容体拮抗剤 (H ₂ ブロッカー)	シメチジン	タガメット(SBS) 細20%錠200・400mg	1・2・4回(800mg) 2・4回(800mg) 1~2回(400mg)	胃,12 吻,Z,逆,上 急・慢
	塩酸ラニチジン	ザンタック(三共) 錠75・150・300mg	1~2回(300mg) 1~2回(150mg)	胃,12,吻,Z,逆,上, 急・慢
	ファモチジン	ガスター(山之内)・OD 散2%・10%錠10・20mg	1~2回(40mg) 1~2回(20mg)	胃,12,吻,Z,逆,上 急・慢
	塩酸ロキサチジンアセテート	アルタット(帝国臓器) 加錠37.5・75mg	150mg 前日夜・当日 2回(150mg) 75mg 前日夜・当日 1回(75mg)	(麻酔導入2時間前)麻 Z 急・慢
	ニザチジン	アシノン(セリア新薬) 加錠75・150mg	1~2回(300mg) 2回(300mg) 2回(150mg)	胃,12 逆 急・慢 150mgは適応なし
	オメプラゾール	オメプラール(アストラ) オメプラゾン(吉富) 錠20mg	1回(20mg)	胃,吻,逆 (通常8週間まで)
	ランソプラゾール	タケブロン(武田) 加錠15・30mg	1回(30mg)	12 (通常6週間まで)
ラベプラゾールナトリウム	パリエット(エーザイ) 加錠10・20mg	1回(10mg) 20mgまで	Z (期間の記載なし)	
防御因子増強剤 粘膜血流増加作用	塩酸ベニチミン	ウルグート(オケン) ロンミール(ガセ) 加錠200mg	2回(800mg)	急・慢,胃潰瘍
	塩酸	ノイエル(第一)	3~4回(600~800mg)	
	セトラキサート	S細40%加錠200mg		
	スルピリド	ドグマチール(藤沢) 細10%錠50mg 加50mg	3回(150mg)	胃・十二指腸潰瘍 錠100・200はうつ病等に使用
	リゾ酸クレボプリド	アミコス(萬有) 錠0.5mg	3回(1.5mg)	胃潰瘍

胃)胃潰瘍 12)十二指腸潰瘍 Z)Zollinger-Ellison症候群 逆)逆流性食道炎 上)上部消化管出血
 急・慢)急性胃炎、慢性胃炎の急性憎悪期における胃粘膜病変(糜爛、出血、発赤、浮腫)の改善
 吻)吻合部潰瘍 麻)麻酔前投薬

分類		一般名	商品名(会社名)	1日回数(1日量)	適応症
防 御 因 子 増 強 剤	粘 膜 血 流 改 善	PG 合 成 成 剤	ソファルコン ソロ(大正) 細0%錠50加100mg	3回 (300mg)	急慢, 胃潰瘍
		レミピド ムコスタ(大塚) 錠100mg	3回 (300mg)		
		プロ ン ズ タン ク 製 剤	オレノプロスチル ロノック(小野) 加 粒2.5µg	4回 (20µg)	胃潰瘍
	エンプロスチル カムリード(田辺) 加 粒12.5-25µg	2回 (50µg)			
	粘 液 産 生 促 進	ミンプロストール サイトテック(科研) 錠100-200µg	4回 (800µg)	非鎮痛剤の長期投与時に みられる胃十二指腸潰瘍	
		トロキシピド アブレス(杏林) 細20%錠100mg	3回 (300mg)	急慢, 胃潰瘍	
		テプレノン セレバックス(E-ザイ) 細0%加 粒150mg	3回 (150mg)	急慢 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	
		ゲファルカート ゲファニール(住友) 細0%加 粒50-100mg ソカ加 粒50-100mg	2-3回(100-300mg)		
		プラウナール ケルナック(三共) 細%加 粒80mg	3回 (240mg)	急慢, 胃潰瘍	
	プログレミド プロミド(科研) 顆30%錠200mg	3-4回(1.2-1.6g)			
	粘 膜 保 護 修 復	被 覆 保 護 作 用	スクラルファート アルカミン(中外) 液0%細0%錠50mg	3回 (3g)	急慢, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍
			水酸セチルニゲル 水酸セチルニゲル 懸濁内服剤 2g 液50mL	1g 約10mLに溶解 数回 (1.6-4.8g) 数回 (16-48mL)	胃十二指腸潰瘍 胃炎 上部 消化管機能異常 (胃酸抑制剤併用時)
アゲルダニゲル ケルマール(協和) 顆10%			3回 (2.1g)	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	
カトナール ガストローム(田辺) 顆6.7%			2回 (カトナール2g)	急慢, 胃潰瘍	
細 胞 賦 活		細保 胞護	ボラプレシク プロマック(ゼリア) 顆5%	2回 (150mg)	胃潰瘍
		肉 組 織 形 成 復 作 用	アミノ酸 L-グルタミン セガスト(川柳) 顆粒	3-4回(1.5-2.0g)	胃炎, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍
			アミノ酸 L-アラニン アズノール(日本新薬) 錠2mg 細0.4% 1%	3回 (6mg)	下記疾患における自然治癒及 び他薬所見改善 胃潰瘍 胃炎
			アリジオキサ イザロン(グレバ) 顆25% 50% 錠100mg	3-4回(300-400mg)	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍 胃炎
			アミノ酸 L-チロシン ピタス散(科研) 散10%	3回 (75-225mg)	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍 胃炎 (慢性疾患に対する併用改善)

<注射薬> 一般にH₂ブロッカーは、1週間以内に効果発現する為、内服可能になった後は経口投与に切換え必要

分類	一般名	商品名(会社名)	1日回数(1日量)	適応症	
H ₂ 受容体拮抗剤 (H ₂ ブロッカー)	シメチジン	タガメット(SBS) 10%2mL	4回(800mg) 1回 200mg(1時間前)	上, 侵襲手術(手術3日他7日程度) 麻酔前投薬	
	塩酸ラニチジン	ザンタック(三共) 2.5%2mL・4mL	3~4回(150~200mg) 2回(200mg) 1回 50mg (1時間前)	上 侵襲手術(手術3日他7日程度) 麻酔前投薬	
	ファモチジン	ガスター(山之内) 10mg・20mg 1管	2回(40mg) 1回 20mg (1時間前)	Z,上, 侵襲手術(手術3日他7日程度) 麻酔前投薬	
	塩酸ロキサチジンアセタート	アルタット(帝国臓器) 75mg	2回(150mg) 1回(75mg)(1時間前)	上 麻酔前投薬	
	防御因子増強剤	粘膜血流増加 ゲファルナート	スルピリド ドグマチール(藤沢) 50mg1管	2回(100mg)	胃・十二指腸潰瘍
粘膜保護	細胞賦活	ゲファルナート	ゲファニール(住友) 50mg1管	[1~2mL/日]	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍
		対ルロニルホウカド配合薬 幼牛血液抽出物	キャベジンU(興和) 400mg1管 ソルコセリル (東菱-大鵬) ヘラクチール注(HMR) 2mL・4mL 1管	1回(400mg) [2~4mL/日]	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃炎 (慢性肝疾患における肝機能改善) 下記疾患における自覚症状及び他覚所見の改善 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍

参考資料 医薬品の適正使用指針(医薬ジャーナル)・各社添付文書

スイッチOTC H₂ブロッカー

分類	一般名	商品名(会社名)	用法・用量	適応症・注意
H ₂ 受容体拮抗剤	シメチジン +制酸剤	ザッツブロック (武田) パンシロンH ₂ ベスト (ロート)	1回100mg(2錠) 1日3回まで 4時間以上あける	胃痛, 胸やけ, もたれ, むかつき
	塩酸ラニチジン +制酸剤	大正エスブロックZ (大正) 三共Z胃腸薬(三共)	1回63mg(2錠) 1日2回まで 5時間以上あける	15才未満, 80才以上は 服用しない。 症状が治まった時 服用をやめる
	ファモチジン	ガスター10 (山之内) エフィール (中外)	1回10mg(1錠) 1日2回まで 8時間以上あける	2週間を超えて 服用しない

H₂ブロッカー・PPI(内服)使用上の注意・相互作用

<禁忌>

タガメット ガスター ザンタック オメプラール オメプラゾン タケプロン	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
---	----------------------

<慎重投与>

タガメット ザンタック ガスター アルタット アシノン	1)腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること。] 2)肝障害のある患者 タガメット・アルタット・アシノン " [本剤は主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。] ザンタック " [症状を悪化させるおそれがある。] ガスター 3)薬物過敏症の既往歴のある患者 4)高齢者 (主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため血中濃度が持続するおそれがあるので、減量又は投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。)
オメプラール オメプラゾン タケブロン パリエット	1)薬物過敏症の既往歴のある患者 2)肝障害のある患者 [本剤の代謝、排泄が遅延することがある。] タケブロン [肝代謝性であり血中濃度が高くなるおそれがある] オメプラール・オメプラゾン 3)高齢者 (主として肝臓で代謝されるが、肝機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。) オメプラール・オメプラゾン (一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与開始するなど慎重に投与すること。) タケブロン

<妊婦・授乳婦・小児への投与>

タガメット ザンタック ガスター アルタット アシノン オメプラール オメプラゾン タケブロン パリエット	妊婦・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 <hr/> 授乳・母乳中に移行するので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 ザンタック・タガメット・ガスター は人において アルタット・アシノン・オメプラール・オメプラゾン・タケブロン・パリエット は動物実験において <hr/> 小児・小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない)
---	--

<相互作用>

医薬品の代謝で最も重要なチトクロムP450のアイソフォームは、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の5つとされています。同じアイソフォームに分類された薬物同士の併用で、代謝が阻害され、薬物間相互作用が起こる可能性があります。

タガメットは、チトクロムP450(CYP)に結合して酸化代謝活性を阻害します。(特にCYP3A4、CYP2D6に対する阻害が強い)

オメプラゾールは、CYP2C19を阻害します。

a)Aは、Bの医薬品の血中濃度を高めることが報告されているので、Bの医薬品を減量するなど慎重に投与すること。

A 商品名	B分類	B 成分名	代表的商品名	理由・対応
タガメット	クマリン系抗凝血剤	ワルファリンカリウム	ワーファリン(エザイ)	CYP2C9
	ベンゾジアゼピン系	ジアゼパム	ソナコン(中外) ホリゾン(山之内) コンディション(柳井)セルシン(武田)	CYP2C19 ・3A4
		トリアゾラム	ハルシオン(アブリオン)	CYP3A4
	抗てんかん剤	フェニトイン	アレピアチン(大日本) ヒダントール(三共)	CYP2C

A 商品名	B分類	B 成分名	代表的商品名	理由・対応
タガメット シメチジンとの併用により臨床的変化(併用薬剤の薬理作用増強副作用等)がみられているもの	抗てんかん剤	カルバマゼピン	テグレートール(バ ーリス) テレスミン(吉富) レキシシ(三共)	CYP3A4
	三環系抗うつ剤	塩酸イミプラミン	イミドール(吉富) クリテミン(三共) トフラニール(バ ーリス)	CYP1A2 2C19・2D6
	遮断剤 ・遮断薬	塩酸プロプラノロール	インデラル(セ ー 初) ヘルツール(小野)	CYP1A2
		酒石酸メトプロロール	セロケン(アストラ)	CYP2D6
	Ca拮抗剤	塩酸ラベタロール	トランデート(グラク)	不明
		ニフェジピン	アダラート(バ ー ー ー) エマベリン(オ ー ー)	CYP3A4
	抗不整脈剤	塩酸リドカイン	キシロカイン注(アストラ)	CYP3A4
		塩酸プロカインアミド	アミサリン(第一)	不明
サザン系薬剤	テオフィリン	テオドール(日研) ユニフィル(大塚) テオロング(エ ー ー ー) スロービット(RPR)	CYP1A2	
	アミノフィリン	キョーフィリン(杏林) ネオフィリン(エ ー ー ー)	不明	
マクロライド系	エリスロマイシン	アイロタイシン(オ ー ー) アイロゾン(オ ー ー) エリスロシン(大日本)	機序不明	

b) Aは、Bの医薬品の血中濃度を高めることが報告されているので、Bの医薬品を慎重に投与すること。

タガメット シメチジンが併用薬剤の体内動態を変化させているが、臨床的影響については報告されていないもの	ベンゾジアゼピン系	ミダゾラム	ドルミカム注(山之内)	CYP3A4
		クロルジアゼポキシド	コントロール(武田) バランス(山之内)	不明
		アルプラゾラム	コンスタン(武田) ソラナックス(P&U)	"
		フルトプラゼパム	レスタス(加 ー ー ー 万有)	"
		塩酸フルラゼパム	ダルメート(ロシュ) インスミン(杏林) ベノジール(協和発酵)	"
	抗てんかん剤	バルプロ酸ナトリウム	デパケン(協和発酵) ハイセレニン(加 ー ー ー)パレリン(大日本)	不明
	三環系抗うつ剤	塩酸デシプラミン	パートフラン(バ ー ー ー)・・・中止品	CYP1A2 2D6・3A4
	Ca拮抗剤	ニソルジピン	バイミカード(バ ー ー ー)	CYP3A4
		ニトレンジピン	パイロテンシン(吉富)	"
		ニルバジピン	ニバジール(藤沢)	"
		フェロジピン	スプレンジール(アストラ) ムノバール(ヘ ー ー ー ー ー ー ー)	"
		塩酸ジルチアゼム	ヘルベッサー(田辺)	"
	抗不整脈剤	酢酸フレカイニド	タンボコール(エ ー ー ー)	CYP2D6
塩酸メキシレチン		メキシチール(バ ー ー ー ー ー)	CYP1A2 ・2D6	
駆虫剤	メベンダゾール	メベンダゾール(ヤ ー ー ー 協和)	不明	
パリエット オメプラール オメプラゾン	強心剤	ジゴキシシン	ジゴシン(中外) ジゴキシシン(山之内)	胃内のpHが上昇することにより吸収促進し、血中濃度
		メチルジゴキシシン	ラニラピッド(山之内)	

c) Aは、Bの薬剤の作用を増強することがある。(代謝排泄を遅延させる)

A 商品名	B分類	B 成分名	代表的商品名	理由・対応
オメプラール オメプラゾン タケブロン-類薬で	パゾ ジアセ ピン系	ジアゼパム	ソナコン(中外) コンディション(柳井)	ホリゾン(山之内) セルシン(武田)
パリエット-類薬で	抗てんかん薬	フェニトイン	アレピアチン(大日本)	ヒダントールF(三共)

d) Aは、Bの抗凝血作用を増強することがある。(代謝排泄を遅延させる)

オメプラール オメプラゾン	抗凝血薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン(Eザイ)
------------------	------	------------	-------------

e) Aは、Bの医薬品の作用を減弱させることがある。(血中濃度の低下)

ガスター オメプラール	抗真菌剤	アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール	イトリゾール (ヤシ)協和)	胃酸分泌抑制作用が、B剤の 経口吸収を低下させる。
タケブロン	サリチン系	テオフィリン	テオドル(日研) テオロング(Eザイ)	ユニフィル(大塚) スロービット(RPR)
				Aが酵 素誘導

f) Aは、Bの作用により血中濃度が低下する。

パリエット	制酸剤	水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	マーロックス (山之内・RPR)	同時、1時間後服用で平均 血漿中濃度曲線下面積低下
-------	-----	-----------------------------	---------------------	------------------------------

g) 相手薬剤のみに記載があるもの

タケブロン	パゾ ジアセ ピン系	フロチアピム	サレース(Eザイ)	作用増強することがある
		メチピム	レスミット(柳井)	作用増強(Bの代謝抑制)
		ロキサセ酸ナトリウム	メラックス(明治)	血中濃度上昇 併用注意
		エチピム	レトリン(バク)	Bの作用増強 併用注意
	抗真菌剤	アセチル	アセチル(日研)	Bの作用増強 併用注意
		塩酸エトナゾール	アセチル(バク)	類薬で作用増強 併用注意
		塩酸エトナゾール	ルシオニル(バク)	類薬で作用増強 併用注意
	Ca拮抗剤	オクスルニジン	トキサニル(バク)	Bの作用増強
		塩酸カルシピ	ペリピン(山之内)	血中濃度上昇 作用増強
		塩酸ホシピ	ラゲル(柳井)	シメチジンが肝初薬物代謝 酵素を抑制し血中濃度が上 昇する Bの血中濃度
		塩酸ニシピ	ヒバ(山之内)	胃液分泌抑制によるBの血中濃度
		塩酸ミシピ	エー(協和)	胃液分泌抑制によるBの血中濃度
		アミシピ	ベック(BS)	Bの血中濃度上昇
		シロピ	シロニ(富比)	
		拮抗剤	塩酸カルシピ	ニシル(バク)
サリチン系	コルテオフィリン	テオロン(Eザイ)	併用でテオフィリンの血中 濃度を高める 併用注意	
	ジロフィリン	ネオフィリン(Eザイ)		
H ₂ 遮断薬	抗酸剤	シダニ	ヴァイデクス (日研)	副作用として嘔吐又は 神経痛が報告されている 薬(レトリン)との併用は 避ける
	消化薬	トペリドン	ゲラニ(協和)	Bの作用増強 胃液の上昇 によりBの作用増強
	拮抗剤	イトラコナゾール	イトリゾール(日研)	Bの血中濃度が低下する 可能性がある e)を参照

参考資料 今日の治療指針98 薬局 Vol.49, No.7(1998)P5-63, 服薬指導マニュアル(薬業時報社)
医薬品の適正使用指針(医薬ジャーナル), 各社添付文書, 日本医薬品集DB.98.10

胃潰瘍用薬の重大な副作用とその初期症状

副作用の種類	初期症状
①ショック、アナフィラキシー	顔面発赤、皮膚の痒み、蕁麻疹、唇・舌・手足のしびれ、くしゃみ、咳、悪心、動悸、呼吸苦
②皮膚粘膜眼症候群 中毒性表皮壊死症	発熱、関節痛、皮膚の発赤、水疱
③間質性腎炎	発熱、皮疹、関節痛、食欲不振、悪心、下痢、体重減少、全身倦怠感、尿の濁り
④再生不良性貧血・無顆粒球症・血小板減少症	発熱・寒気、咽頭痛、点状の出血、紫斑、出血傾向、呼吸苦、冷汗、動悸、顔色不良、立ち眩み、頭痛、易疲労感
⑤肝障害	発熱、発疹、食欲低下、悪心、下痢、全身倦怠感、皮膚の痒み、黄疸(皮膚・眼球の黄色化)
⑥房室ブロック・不全収縮	めまい、動悸、胸痛、胸部不快感
⑦血管浮腫	唇・舌・口内・瞼・顔面・首の浮腫、呼吸苦、発語困難
⑧気管支痙攣	胸部圧迫感、呼吸苦
⑨溶血性貧血	赤褐色尿、黄疸(皮膚・眼球の黄色化)、発熱、顔色不良、立ち眩み、動悸、頭痛、易疲労感
⑩間質性肺炎	息切れ、呼吸苦、空咳、発熱
⑪低ナトリウム血症	眠気、興奮、脱力感、意識障害、振戦
⑫視力障害	かすみ目、眼の痛み
⑬悪性症候群	急な高熱・発汗、唾液分泌増加、頻脈、嚥下困難、筋肉の硬直
⑭遅発性ジスキネジア	顔面のひきつり、表情が乏しい、手のこわばり
⑮痙攣	めまい・ふらつき、頭痛、振戦、手足のしびれ感、意識が遠くなる、顔面や手足の小刻みな痙攣

解 説

ショック、アナフィラキシー

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ラニチジン（ザンタック）、ファモチジン（ガスター）、ニザチジン（アシノン）、オメプラゾール（オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）、ミソプロストール（サイトテック）

発生頻度は低いが、発症した場合の症状の進行は非常に急速で、適切な処置が数分遅れると死に至る場合もある。前記の初期症状のうち、複数の症状を短時間に訴えた場合は本症を疑うべきである。発症に要する時間は内服の場合 20～30 分から長くても数 10 分以内で、原則として発現が早い場合は症状が重篤で、遅い場合は軽くなる傾向がある。Ⅰ型アレルギーのアナフィラキシーショックは症状の全過程が 2 時間以内のことが多く、この間に軽快するか二次的臓器障害（肺水腫、急性腎不全）に移行するか、死亡する。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ファモチジン（ガスター）、オメプラゾール（オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）

最初に感冒様の前駆症状（発熱・頭痛・関節痛）を呈し、続いて口腔・外陰部・眼粘膜などに紅斑や水疱を生じた場合は本症の可能性がある。投薬から発症までの期間は、早いもので 3 日以内、多くは 15～21 日であるが、1 ヶ月以上後に現れる場合もある。急性期の死亡率は約 10%と報告されている。

治療は原因薬を中止し、輸液等による厳重な全身管理と感染防止で、初めの 2 週間を乗り切ることが重要とされる。皮疹は約 1 ヶ月くらいで回復するが、広範囲に発症した場合は死亡率が高くなる。

間質性腎炎

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ラニチジン（ザンタック）、ファモチジン（ガスター）、オメプラゾール（オメプラール）

薬剤による間質性腎炎の症状は、発熱・皮疹・関節痛などの過敏症反応が主体をなし、乏尿などの腎症状に欠けることが多く、腎不全に陥るまで発見が遅れることがある。また軽いときは全く無症状のまま進行し、検査結果から腎臓の異常が見つかる場合もある。早期に服用を中止すれば腎機能は速やかに回復するが、発症後も気づかずに服用を続けて非可逆的な腎不全に至り死亡するケースもある。

発症までの期間は数日から 2 年以上と幅があるが、6 ヶ月以内の場合がほとんどを占める。

再生不良性貧血・無顆粒球症・血小板減少症

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ラニチジン（ザンタック）、ファモチジン（ガスター）、ニザチジン（アシノン）、塩酸ロキサチジンアセタート（アルタット）、オメプラゾール（オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）

再生不良性貧血は、造血機能が抑制され、赤血球・白血球・血小板の全てが減少した状態

である。血球減少は造血サイクルの短い順（白血球 血小板 赤血球の順）に現れるので、最初に無顆粒球症に注意すればよい。顆粒球が減少すると（無顆粒球症）重大な感染症を誘発する可能性が高く、本症の初期症状は感染症の初期症状と同義である。また血小板数が減少して5万以下に低下すると、皮膚の内出血が生じることが多く、1万以下になると脳内出血など、体深部の重大な出血を生じる可能性が高くなる。発症までの期間は服薬開始後1週間から数カ月のものが大半で、それ以下の場合には少ない。ただし過去に同薬剤の服薬歴があり、抗体が形成されている場合は2度目の服薬で3日以内に急激な血小板減少を来すこともある。

肝障害

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ランソプラゾール（タケプロン）

服薬開始から発症までの期間は2週間以内が38%、4週間以内が61%、8週間以内が81%、平均約60日という報告がある。初期症状のうち発熱やアレルギー症状が先行してあらわれ、1週間程度遅れて消化器症状や倦怠感が出現してくる傾向がある。症状の進展が非常にゆっくりとした場合もあるので、定期的な肝機能検査の実施が重要である。

房室ブロック・不全収縮

該当薬剤：シメチジン（タガメット）、ラニチジン（ザンタック）、
ファモチジン（ガスター）

ヒスタミンは心臓においても伝達物質としての役割を担っており、 H_1 受容体が心房 - 心室伝導時間の増加に、 H_2 受容体は心拍数増加、収縮力の増大、自動興奮性の増大などに関与する。 H_2 受容体遮断剤は、胃酸分泌抑制の容量では通常心臓への作用は現れないが、高用量投与が長期に続いた場合や、全身状態が悪い場合にはこれらの循環器系の症状が現れると推測される。

血管浮腫

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）

多くの場合は、まぶた・頬・唇・舌・咽頭領域に、まれに四肢・体幹・陰部などに現れる浮腫である。発症までの時間は早い場合で服薬1時間後、多くの場合は1～21日後と報告されるが、ごくまれに数年間の服薬継続後に発現する場合もある。

初期症状が認められた時点で直ちに服薬を中止すれば、ほとんどの場合は24～72時間以内に浮腫は消退する。しかし呼吸苦を伴う場合は致命的経過をたどる場合もあるので、早急に救急設備のある医療機関への受診を考慮すべきである。

気管支痙攣

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）

気管支痙攣の初期症状は、chest tightness（胸がつまる感じ）が最も軽いもので、次いでヒューヒューという喘鳴が自覚される。さらに気道閉塞が高度になると呼吸困難が出現し、窒息死に至る。本症の発現は、ほとんどが薬剤投与から1時間以内と非常に早いのが、基本的に刺激剤やステロイドによく反応し、迅速に対処すれば回復するケースが多い。

溶血性貧血

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）

薬剤性の血液障害の一種であるが、赤褐色尿と黄疸は溶血性貧血の特徴である。溶血を誘発する機序により、発症までの時間は服薬後数時間から二十数年後と非常に幅広い。溶血が亢進すると遊離ヘモグロビンが腎尿細管に沈着して急性腎不全に移行する危険性もある。一般的な貧血症状（動悸、息切れ、立ち眩み、易疲労感、倦怠感、頭痛・頭重、顔面蒼白）に黄疸と赤褐色尿を伴う場合は本症を疑う必要がある。

間質性肺炎

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）

呼吸困難、乾性の咳、発熱などの症状を呈する肺疾患で、病理組織的には肺泡隔の炎症、好酸球浸潤、肺胞腔内の器質化および間質の線維化が認められる。発生機序は不明であるが、活性酸素による障害、直接的な細胞障害、免疫学的機序などが考えられている。一般に原因薬剤の中止により回復するが、重症の場合は死亡する。リスクファクターとして、肺疾患の既往、高齢者、放射線治療の併用等があげられる。

低ナトリウム血症

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）

原因は不明であるが、オメプラゾールによる低ナトリウム血症は、これまでに国内外合わせて5例報告されている。それによると、投与開始後数日から10日前後に、軽度の意識障害・脱力感・振戦等の症状を呈し、血清ナトリウムが110mmol/L前後に低下する（カリウムも3mmol/L以下に低下する場合が多い）可能性があるため、注意を要する。

視力障害

該当薬剤：オメプラゾール（オメプラール）

発現の機序は不明である。本剤承認時の使用成績調査で、視力低下が1例（0.01%）認められている。その症例は1日20mgの投与開始10日目頃より視力障害を訴え、急激に増悪した。眼科的に異常を認めなかったため、17日目に投与中止したところ視力は急速に改善し、22日目には正常に戻ったと報告される。しかし、海外では投与中止後も視力障害が持続した症例の報告もある。

悪性症候群（Syndrome Maligne）

該当薬剤：スルピリド（ドグマチール）

悪性症候群は、すべての副作用の中でも最も危険なもののひとつである。初期症状としては、発症例の90%以上に38度以上の発熱・筋強剛・発汗・頻脈等が現れ、その他に振戦・唾液分泌過多・尿閉・嘔下困難が約60%に現れる。好発時期は突発型（48時間以内）：19.7%、早発型（3～13日）：45.3%、遅発型（14日以降）：22.7%、不明：12.3%との報告がある。

治療にはダントロレン（ダントリウム注）が第一選択（有効率74.5%）とされるが、プロモクリプチン（パーロデル注）も80%以上に有効とされる。発現機序は体温の上昇・下降に

関与するドーパミン・セロトニン作動神経の不均衡状態が関与すると考えられている。そのため、自己判断による服薬の突然中止が危険因子となるので、患者には十分に指導しておくべきである。

遅発性ジスキネジア

該当薬剤：スルピリド（ドグマチール）

遅発性ジスキネジアは、すべての抗精神病薬で可能性のある錐体外路系の副作用で、頭部、四肢、体幹の筋肉の不随意で不規則な運動を主徴とする。本症は投与開始後6～24週の慢性期に現れ、総投与量と高い相関を示すと言われている。口周囲の運動は最も高頻度にみられ、素早くよじるような舌の動きや、もぐもぐするような側方への顎運動、口すぼめ、しかめ面がみられる。重症例では斜頸、頸後屈、体幹のねじるような運動、腰を突き出すような運動がみられる。本症の発現機構はドーパミン受容体の長期にわたる遮断の結果、大脳基底核におけるドーパミン受容体の感受性亢進によって惹起されると考えられている。

患者には、顔がひきつるような感覚や、表情が硬くなったと人から言われたり、手足のこわばりを感じた場合は医師に相談するように指導するのがよい。

痙攣

該当薬剤：スルピリド（ドグマチール）

痙攣は骨格筋（随意筋）の、発作的で全身または部分的な不随意収縮現象を指す。一過性のものは生命への影響は少ないが、重積状態に陥ると痙攣筋肉の酸素消費量増大、呼吸筋の運動制限による呼吸抑制に伴い脳の低酸素状態となり、非常に危険である。痙攣に先立つ症状の報告は少ないが、めまい・振戦・頭痛・四肢のしびれ・ふらつき等の神経系症状、手足の小刻みな痙攣、顔面の痙攣などがあげられる。実際に全身性の痙攣を起こした症例では、このような前駆症状の発生から30分～12時間後に発作を起こしている。これらの症状が必ず前触れになるとは限らないが、疑わしい場合は医師に連絡して指示を確認するよう指導する。発作の発現は服薬開始後、早いもので30分、多くの場合は1～4日と報告される。

参考文献：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1・2，薬業時報社

月刊薬事，Vol.40, No.4, 重大な副作用とそのモニタリング，薬業時報社

医薬品服薬指導情報集，厚生省医薬安全局