

重篤副作用疾患別対応マニュアル

麻痺性イレウス

平成 19 年 月

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。

○財団法人日本消化器病学会マニュアル作成委員会

千葉 勉	京都大学消化器内科教授
木下 芳一	島根大学消化器内科教授
樫田 博史	昭和大学横浜市北部病院消化器センター内科准教授
鳥居 明	東京慈恵医科大学消化器・肝臓内科准教授
飯田 三男	九州大学消化器内科教授
伊藤 俊之	京都大学医学部附属病院総合臨床教育研究センター講師
鈴木 康夫	東邦大学佐倉病院内科
松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器内科教授

(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部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院 副薬剤部長
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長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合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
	木下 勝之	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	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※	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。

患者の皆様へ

- ・ 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。

医療関係者の皆様へ

【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/>

麻痺性イレウス

英語名 : paralytic ileus

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。

腸管の動きが鈍くなる「^{まひせい}麻痺性イレウス」は、医薬品の服用によって引き起こされる場合があります。

^{びえんやく}鼻炎薬、^{あへん}あへん系の鎮痛薬、免疫抑制剤、抗精神病薬、^{ちんけいざい}鎮痙剤、頻尿・尿失禁治療薬、抗がん剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤(糖尿病治療薬)、などの医薬品で見られることがあるので、これら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。

「^{おうと}お腹がはる」、「著しい便秘」、「腹痛」、「吐き気」、「嘔吐」などがみられ、これらの症状が持続する

1. 麻痺性イレウスとは？

麻痺性イレウスは、腸管の動きが鈍くなることにより起こる病気であり、医薬品により引き起こされる場合もあります。

主な症状として、「お腹がはる」、「著しい便秘」、「腹痛」、「吐き気」、「嘔吐」があり、排便、排ガスの停止、腸内のガスの増加などが認められますが、腹部の圧痛や打痛はなく、また発熱は認められないことが多いとされています。麻痺性イレウスは、徐々に症状が現れるため、上記のような病状に気づきにくく、注意が必要です。

麻痺性イレウスが生じた場合、医師の指示に従った服薬の中止など、速やかに措置をとれば問題はありませんが、気づかずに長期使用すると重くなる場合があります。

麻痺性イレウスをおこす医薬品には、鼻炎薬、あへん系鎮痛薬、免疫抑制薬、抗精神病薬、鎮痙剤、頻尿・尿失禁治療薬、鎮痙剤のように、自律神経系を介して腸管の運動機能を抑制するもの、抗がん剤のように腸管に障害を起こすもの、 α -グルコシダーゼ阻害剤（抗糖尿病治療薬）などで起きるものがあります。

また、糖尿病の方、腸管運動が低下しやすい病気の方や、麻痺性イレウスを起こす医薬品を併用しているときには、より麻痺性イレウスをおこしやすいといわれています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「お腹がはる」、「著しい便秘」、「腹痛」、「吐き気」、「嘔吐」などがみられ、これらの症状が持続する場合で、鼻炎薬、あへん系鎮痛薬、免疫抑制剤、抗精神病薬、鎮痙剤、頻尿・尿失禁治療薬、抗がん剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤（抗糖尿病治療薬）などを服用している場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。

受診する際には、服用した医薬品の種類と量、服用からどのくらいたっているのか、症状の種類、程度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

麻痺性イレウスは徐々に症状が出現するため、発症の時期を明確に判定することが難しい。また発症時期も、医薬品投与開始後すぐにみられる場合も、一定期間投与を続けた後に発症する場合もある。

(2) 患者例のリスク因子

麻痺性イレウスを誘発しうる医薬品を複数内服する場合には、リスクが高くなる。また、腸管運動が低下しやすい原疾患（糖尿病、パーキンソン症候群、強皮症等）を有する例や手術後、腹部手術歴がある場合などでは、麻痺性イレウスが発症しやすいと考えられるが、これを示す明確な知見はまだない。

(3) 投薬上のリスク因子

a. 薬物間相互作用

麻痺性イレウスをおこしうる医薬品を2種以上使用すると、相加的に麻痺性イレウスをおこしうる。

b. 投与量、投与間隔、服薬時間等

投与量等との関連については、十分な情報が得られていない。

(4) 患者若しくは家族が早期に認識しうる症状

排便・排ガスの減少、腹部膨満、嘔気

(5) 早期発見に必要な検査と検査実施の手順、時期等

麻痺性イレウスを誘発しやすい医薬品を使用している症例に上記のような症状が出現した場合には、まず腹部単純X線検査を実施し、腹部ガス像の状態をチェックする必要がある。X線写真は、臥位のX線写真に加えて立位での写真を撮影する。また立位となることが困難な場合には横臥位でのdecubitus X線写真を撮影し、鏡面像（ニボー）の有無を検索するようにする。腹部単純X線検査で少しでも異常を疑う場合には、腹部CT検査を行い腹水の有無や腸壁の肥厚の有無を検索し機械的イレウスとの鑑別を行うことも必要である。

2. 副作用の概要

麻痺性イレウスは機能的イレウスに属し、主に腹腔内・後腹膜の炎症や電解質異常によって腸管運動が抑制されておこるが、種々の医薬品でもおこることがある。臨床症状は腹部膨満、嘔気、嘔吐、腹痛等であるが、一般的に機械的イレウスよりも軽度なことが多い。治療を行う原因となった疾患や電解質異常、医薬品を取り除くことに主眼をおくべきであり、原因が取り除かれれば予後は良好なことが多い。

(1) 自覚症状

徐々に出現する悪心、嘔吐、著しい便秘、腹部膨満等の自覚症状を認める。腹痛は軽度であり、持続痛で疝痛は原則ない。

(2) 他覚症状

腹部の膨隆、排便と排ガスの停止、腸管内ガスの増加、腸雑音の低下または消失等を認める。腹部の圧痛や打痛はなく、また発熱もみられないことが多い。

(3) 臨床検査値

麻痺性イレウスの原因となった疾患のために臨床検査値に異常を認めることはあるが、麻痺性イレウス自体が臨床検査値の異常をおこすことはあまりない。ただし嘔吐が持続する場合は脱水による血液濃縮に加えて代謝性のアルカローシスがみられることがある。

(4) 画像検査所見（内視鏡、レントゲン写真等提示）

腹部単純X線検査

腸管が拡張し、その中に大量の内容物とガスを認める（図 1-1）。麻痺性イレウスでは腸管の拡張の程度は軽度であるが腸管内全体にガス像が分布してみられることが多い。立位 X 線検査では、拡張した腸管ループ内の液状の内容物とガスによって鏡面像が形成される（図 1-2）。

腹部超音波検査

拡張した腸管や腸管の蠕動運動の消失を認めることもあるが、腸管内全体にガスが分布しているため、正確な腸管の描出が困難なことが多い。また、拡張した腸管内に液体の貯留を認める場合には、keyboard sign を認める（図 2）。

腹部CT

全腸管を腸管内ガスの影響を受けずに描出することが可能である。麻痺性イレウスではガスを含み全体が拡張した腸管を同定することができる（図 3）。一般に、腸管壁の肥厚や腹水があれば他の原因を考える必要があるが、炎症により惹起される麻痺性イレウスや低アルブミン血症を伴う麻痺性イレウスでは、腹水を認めることも少なくはない。

図 1：腹部単純 X 線検査

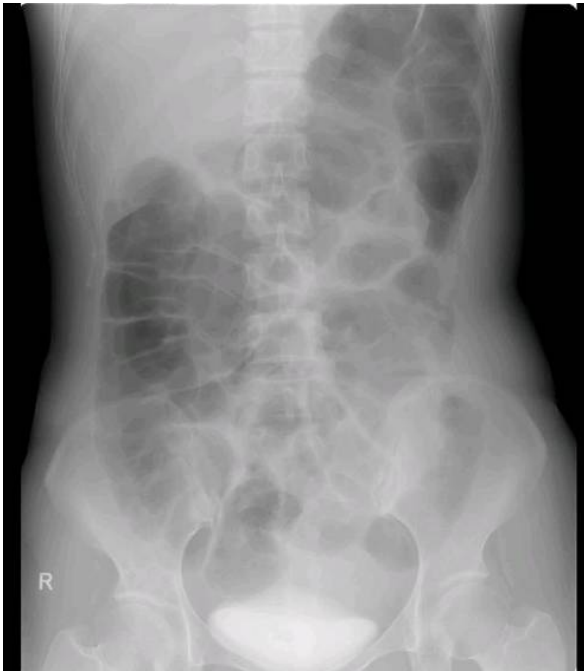


図 1-1: 著明な腸管の拡張とガス像



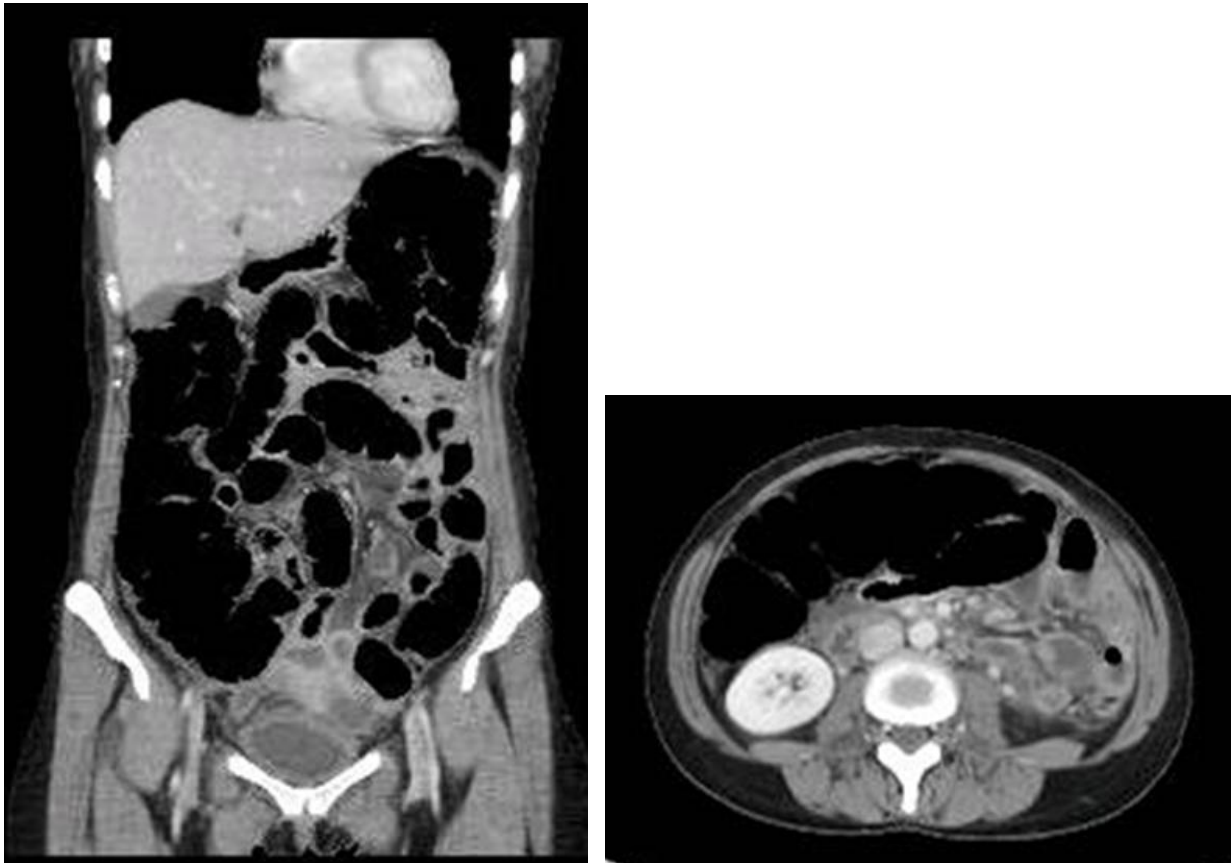
図 1-2: 鏡面像（二ボ一）形成

図 2：腹部超音波検査



keyboard sign

図 3 : 腹部 CT



著明な腸管の拡張とガス像

(5) 病理組織所見

特徴的な病理組織像はない。

(6) 発症機序

A: 抗精神病薬、頻尿・尿失禁治療薬、鎮痙薬などのムスカリン受容体遮断作用を有する医薬品

これらの医薬品は、抗コリン作用により腸管の平滑筋の収縮運動を抑制し、腸管の緊張が低下するため腸内容物がうっ滞することによって麻痺性イレウス、弛緩性便秘を発症させる。この他、口渇、鼻閉、排尿障害、かすみ目、緑内障増悪等の副作用がおりうる。

B: オピオイド受容体、(オピオイド) μ 受容体に作用する医薬品

アヘンアルカロイドの消化管運動抑制作用にはオピオイド受容体、特に MOP(μ) 受容体が重要な役割を果たしている。主な作用点は腸間膜神経叢に存在する MOP(μ) 受容体で、胃内容物の排出時間が延長し、胃前庭部および十二指腸通過が遅れる。また、結腸の駆出性蠕動波が

減少、消失し、緊張が増加して攣縮を引き起こす。この結果、内容物の通過の遅れ、便の固化が進む。一方、肛門括約筋の緊張、さらに中枢作用の排便反射抑制により便秘がおこるとされている。

C: 抗癌剤、免疫抑制薬

この系統の医薬品は、多くの種類のものが麻痺性イレウスをおこした可能性があるが、どのような作用機序で麻痺性イレウスの原因となりうるかについて明らかとなっているものは少ない。

免疫抑制薬であるタクロリムスはマクロライド構造を有する化合物である。マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンは、結腸から空腸にかけて腸管収縮・蠕動運動の異常を起こし、嘔吐を来たすことが知られているが、タクロリムスによる麻痺性イレウスも同様の機序が疑われている(Ikoma A, et al: Gastroenterology 104: A525, 1993)。ラットでの肺移植実験で本剤によると思われる麻痺性イレウスの報告(栗本義彦、ほか：日本胸部外科学会雑誌 44 (suppl): 1574, 1996)があり、また日本における本剤の治験時に、腹部膨満などの腸管運動障害が約 30% にみられている(石橋道夫、ほか：移植 29: 614-631, 1994)。タクロリムスの血中トラフ値とイレウスの発現率に関係があるとされる。

ビンカアルカロイド系抗がん剤であるビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチンは、便秘や麻痺性イレウスをおこしやすい。これらの医薬品は神経細胞の微小管の障害をおこしやすく、このため自律神経機能異常を介して腸管の運動抑制をおこすと考えられている。このため少量の投与では麻痺性イレウスがおこることはなく、投与総量が増加し、ある程度の蓄積効果がある時におこりやすい。障害はビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチンの順におこしやすい。

がん患者では運動不足、老齢、うつ状態、低残渣食、筋力低下、疼痛、外科手術、硫酸バリウムを用いた消化管造影、服薬（利尿薬による脱水、抗コリン薬、抗うつ薬、鎮痛薬等）などの便秘をおこしやすい要因を複数持つことが多く、便秘や麻痺性イレウスを発症しやすい。

D: 腸内容の停滞からイレウス様症状をおこしうる医薬品

α グルコシダーゼ阻害薬は食物中の炭水化物の消化を遅らせ、その吸収を緩徐とする。このため腸内容が消化吸收遅延から増加、停滞し、