

重篤副作用疾患別対応マニュアル

消化性潰瘍

(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍)

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 |
| 溝上 裕士 | 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科准教授 |
| 伊藤 俊之 | 京都大学医学部附属病院総合臨床教育研修センター講師 |
| 太田 慎一 | 埼玉医科大学消化器内科教授 |
| 飯田 三男 | 九州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 |
| 木下 芳一 | 島根大学消化器内科教授 |
| 鈴木 康夫 | 東邦大学佐倉病院内科 |
| 鳥居 明 | 東京慈恵医科大学消化器・肝臓内科准教授 |
| 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/>

消化性潰瘍

英語名 : peptic ulcer

同義語 : 胃潰瘍 (gastric ulcer)、十二指腸潰瘍 (duodenal ulcer)、急性胃粘膜病変 (acute gastric mucosal lesion)、NSAIDs 潰瘍 (NSAIDs ulcer)

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。

胃や十二指腸の粘膜しょうかせいかいようがある「消化性潰瘍」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。

総合感冒薬そうごうかんぼうやく（かぜ薬）、痛み止め、解熱消炎鎮痛薬げねつしょうえんちんつうやくあるいは、ステロイド剤、骨粗鬆症治療薬こつそしょうしょうでも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。

「胃のもたれ」、「食欲低下」、「胸やけ」、「吐き気」、「胃が痛い」、「空腹時にみぞおちが痛い」、「便が黒くなる」、「吐血とけつ」などがみられ、これらの症状が持続する

1. ^{しょうかせいかいよう}消化性潰瘍とは？

消化性潰瘍とは胃や十二指腸の粘膜があることをいいます。消化性潰瘍の一番大きな原因はピロリ菌という菌が胃の中に感染していることですが、その次に多い原因が医薬品、特に解熱消炎鎮痛薬の服用です。この他、ステロイド剤、^{こつそしょうしょう}骨粗鬆症治療薬、市販の^{そうごう}総合感冒薬（かぜ薬）でもおこることがあります。解熱消炎鎮痛薬には熱を下げたり痛みを和らげたりする作用があり、大変良く使われるお薬です。しかしながら副作用として消化性潰瘍になる場合があります。消化性潰瘍になると胃のもたれ、食欲低下、胸やけ、吐き気、胃が痛い、空腹時にみぞおちが痛い、便が黒くなるなどの症状が現れます。便が黒くなるのは潰瘍から出血するためで、出血の量が多いと吐血することもあります。非ステロイド性抗炎症薬服用中の消化性潰瘍は必ずしも痛みを伴うわけではなく、突然吐血や下血する事もあるために注意が必要です。潰瘍が深い場合は胃が破れる（穴があく）（^{せんこう}穿孔）こともあり、この場合は強い腹痛が続きます。

2. 早期発見と早期対応のポイント

痛み止め、総合感冒薬（かぜ薬）、解熱消炎鎮痛薬などの服用中に、「胃のもたれ」、「食欲低下」、「胸やけ」、「吐き気」、「胃が痛い」、「空腹時にみぞおちが痛い」、「便が黒くなる」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、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

潰瘍によって出血が起こった場合は、吐血や便が黒くなるなどの症状が現れます。出血による貧血によっておこる症状としては、^{ろうさ}労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがあります。強い腹痛が

おこった場合は、穿孔の可能性があるため、早急に医療機関を受診する必要があります。

解熱消炎鎮痛薬による消化性潰瘍は、痛みなどの自覚症状が出現しないことが多く、突然の吐血や下血あるいは貧血症状の検査で発見されることもあります。貧血症状が現れた場合や血液検査で貧血を指摘された場合には、積極的に上部消化管内視鏡検査を受ける必要があります。

特に解熱消炎鎮痛薬は高齢者を含め幅広く使用される医薬品ですので、早期に消化性潰瘍を発見することが重要であり、上記の初期症状に気づいたら医師、薬剤師に連絡してください。

患者さんご自身も大便の観察を行い、黒色便に気づいたら速やかに医師、薬剤師に相談してください。



※ 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

NSAIDsでは、服用初期に多く発生し、特に最初の1週間の間が高率とされている¹⁾。3ヵ月以上NSAIDsを服用している慢性関節リウマチの患者では上部消化管内視鏡検査を行うと15.5%に胃潰瘍が発見された²⁾と報告されているが、NSAIDs長期投与時での発生時期は様々である。副腎皮質ステロイド薬でも、投与開始から潰瘍形成までの期間は比較的短く、潰瘍を発症した症例の25%が服用開始後1ヵ月以内、50%は3ヶ月以内であった³⁾。カリウム製剤では、服用後10日、また、1~2ヶ月で発症したという報告がある⁴⁾。

(2) 患者側のリスク因子

NSAIDsでは、高齢（65才以上）、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬と抗血小板薬の併用などが患者側の主なリスク因子である⁵⁾⁶⁾。ビスフォスフォネート系などの骨粗鬆症治療薬やカリウム製剤では、服用後上体を起こしていることができなかつたり、心肥大による食道への圧迫や狭窄などがあると医薬品が停留し、消化性潰瘍発症のリスクが高まったりする。

(3) 投薬上のリスク因子

NSAIDsでは、抗凝固薬と抗血小板薬の併用、ステロイド薬の併用、高用量、複数のNSAIDsの併用は、消化性潰瘍発症のリスクを高める。アスピリンもNSAIDsであり、低用量でも消化管出血のリスクを高めることが報告されている⁷⁾ので、他のNSAIDsとの併用には注意を要する。なお、患者側のリスク因子や投薬上のリスク因子を勘案し、消化性潰瘍発症の可能性が考えられる場合は、プロトンポンプ阻害薬を中心とした抗潰瘍薬の予防投与が有効との報告もある。

(4) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状

胃のもたれ、不快感および上腹部痛などが主要症状である⁸⁾。潰瘍によって出血が起こった場合は吐血や便が黒くなるなどの症状が現れる。出血による貧血症状としては、労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがある。強い腹痛がおこった場合は穿孔の可能性があるので、早急に医療機関を受診する必要がある。

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

他覚的所見として、心窩部や上腹部の圧痛、貧血をきたした場合は顔面の蒼白、眼瞼結膜の貧血、頻脈などの貧血の所見が、穿孔を合併した場合は筋性防御や反跳痛などが出現する。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血液検査では、出血が合併した場合には血算で貧血を呈し、生化学ではBUN/クレアチニン比が上昇する事がある。消化性潰瘍の早期発見には、何らかの消化器症状や上記の血液検査所見がある場合には積極的に、またリスクの高い患者では無症状であっても定期的に、上部消化管内視鏡検査を行う事が重要である。

2. 副作用の概要

NSAIDsは、わが国において主に胃潰瘍を惹起することが示されている。胃潰瘍の症状は心窩部や上腹部の疼痛である。NSAIDs潰瘍では疼痛の訴えが *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 関連潰瘍より少ないとされている⁹⁾。吐血や下血などの消化管出血を来すことも多い。NSAIDs潰瘍の発症頻度は予防薬を併用しない場合、4~43%と報告されている¹⁰⁾。NSAIDsを3ヵ月以上継続的に投与されている症例で上部消化管内視鏡検査を行うと、15.5%に胃潰瘍が発見される。十二指腸潰瘍の発症頻度は1.9%と低い²⁾。NSAIDs投与が中止可能であれば中止し、通常の消化性潰瘍の治療を行えば潰瘍は比較的容易に治癒する。NSAIDsが中止出来ないときは、プロトンポンプ阻害薬やプロスタグランジン製剤を中心とした治療および予防を行う¹⁰⁾。出血例では内視鏡的止血術を行い、止血不能である場合はカテーテルによる動脈塞栓術、または手術を行う。穿孔例では手術を行う。なお、NSAIDs以外の医薬品の場合でも、原則的に投与が中止可能であれば中止し、通常の消化性潰瘍の治療を行う。

(1) 自覚症状

胃潰瘍では、一般的に胃内容が排出される食後60~90分後に上腹部を中心とした疼痛を来すとされている。鈍い、疼くような、焼けるような痛みであり、一般に持続的である。疼痛は2/3以上の症例で認められるとされているが、NSAIDs潰瘍では約半数に留まり、頻度は低い。これはNSAIDsの鎮痛作用によることが推定されている。上部消化管出血を合併した場合は、吐血、黒色便が出現する。出血による自覚症状としては労作時の息切れ、めまい、立ちくらみがある。穿孔を合併した場合は、強い持続的な腹痛が認

められる。

(2) 他覚症状

NSAIDs を服用中の場合には、上腹部の圧痛を伴わないことがある。出血を合併した場合は、眼瞼結膜の貧血や頻脈が出現することがある。出血が大量である場合は、血圧低下、頻脈、乏尿となる。穿孔を合併した場合は、筋性防御や反跳痛などが出現する。但し、副腎皮質ステロイド薬服用中は発熱や腹膜刺激兆候がマスクされやすいので注意を要する。

(3) 臨床検査

血液検査では NSAIDs 潰瘍に特徴的な所見はない。消化管出血を来した場合は貧血を呈し、BUN/クレアチニン比が上昇することが多い。*H. pylori* の陽性率は 7 割程度である。

(4) 画像検査所見

内視鏡検査での NSAIDs 潰瘍は非 NSAIDs 潰瘍と異なり、胃角部には少なく、長期投与では幽門部に多く出現するが、短期投与では体部にも出現する。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い (図 1)。NSAIDs を継続した場合、極めて難治の慢性潰瘍が発症することがある (図 2)。

図 1. ロキソプロフェンナトリウムによる急性胃潰瘍

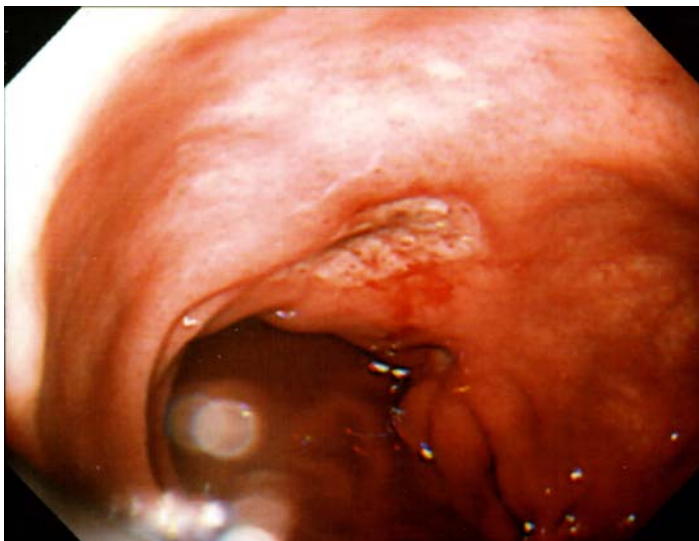
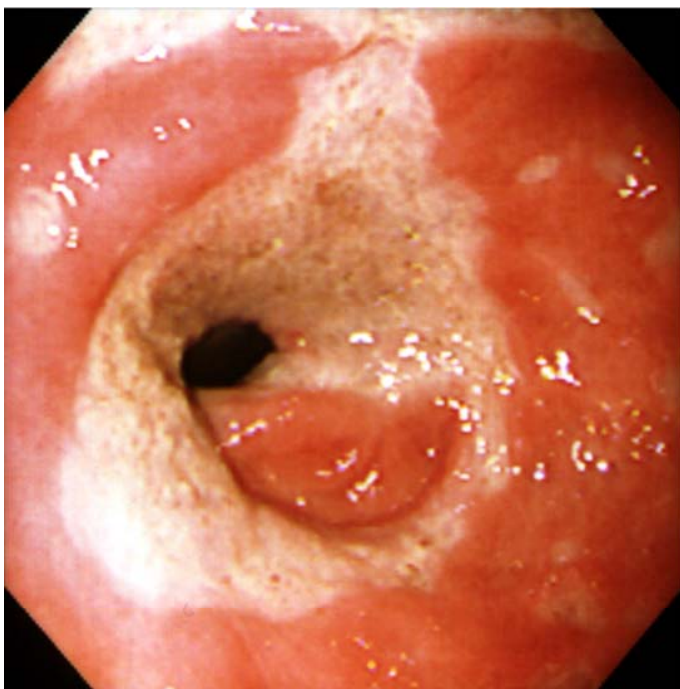


図 2. 幽門部に認められた NSAIDs による慢性胃潰瘍。腰痛のため各種 NSAIDs を継続投与されている。



(5) 病理検査所見

病理組織所見で特徴的なものはない。

(6) 発生機序

① NSAIDs

NSAIDsによる胃粘膜傷害の機序としてはプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の抑制によるプロスタグランジン (PG) 産生低下、酸依存性の傷害、好中球の関与等が知られている。

a. NSAIDsによる胃粘膜傷害におけるPGの重要性

NSAIDsはPG産生低下以外の機序で胃粘膜傷害を来す可能性もあるが、胃粘膜で産生されたPGの胃粘膜防御における重要性を示すユニークな動物実験が報告されている。PGに抗原性を持たせてウサギを免疫すると、PGの抗体が出来たウサギには胃、十二指腸、小腸のびらん、潰瘍が出現することが報告されている。また、消化管病変が形成されたウサギの血清の投与により、免疫されていないウサギに消化管病変の形成が確認されている。ヒトの胃粘膜傷害においてもPGE₁製剤であるミソプロストールによって胃粘膜病変の発生が有意に抑制されることが、多くの無作為比較試験で証明されており、NSAIDsによる胃粘膜傷害にPGの低下が関わっていることはヒトにおいても確実と考えられる¹⁾。

b. 胃粘膜におけるPGの作用

PGは胃粘膜で多彩な作用を制御していると考えられる。PGは胃酸分泌を抑制するが、同程度もしくはより強く酸分泌を抑制するH₂受容体拮抗薬がNSAIDsによる胃粘膜傷害の発症を抑制しないことから、胃酸分泌抑制以外の機序が重要であることが推定される。PGE₁は膜受容体を介して多くの作用を発揮するが、ノックアウト・マウスを用いてPGE受容体の役割を検討した報告がある。これらの検討によれば、NSAIDsによる胃粘膜傷害において中心的な役割を果たすのは、胃運動の亢進であり、PGはEP₁受容体を介して胃運動を抑制することにより防御作用を発揮することが示唆される。しかしながら、EP₁受容体は一般に平滑筋の収縮をもたらす作用が知られており、ヒトにおける検討も今後の課題と考えられる。

一方PGは、EP₂やEP₄ PGE受容体を介して強力に肝細胞増殖因子 (HGF) や血管内皮増殖因子 (VEGF) などを誘導することが報告されている。これは、NSAIDsによるPG欠乏によって増殖因子が低下した状態になることが粘膜の傷害や修復遅延の機序である可能性を示唆しており、新しい機構として注目される¹⁾。

c. COX-1、COX-2 と胃粘膜傷害

PGの合成酵素は恒常的に発現しているCOX-1 と刺激により誘導されるCOX-2 に分類される。COX-1 とCOX-2 の性質の差からCOX-1 は

“housekeeping gene”、すなわち組織の恒常性の維持に重要な遺伝子であり、COX-2 は組織傷害により活性化される遺伝子であるとの仮説が提唱された。NSAIDsはCOX-1 とCOX-2 の両方を阻害する事により消炎鎮痛作用を発揮するが、副作用として胃粘膜傷害を来す。従って胃粘膜の恒常性の維持にはCOX-1の方がCOX-2より重要であり、炎症に対してはCOX-2の抑制を主に行えば胃粘膜傷害を軽減し消炎鎮痛作用が発揮出来ると考えられた。COX-1 とCOX-2 の阻害薬を用いたラットの検討では、これらの阻害薬は単独では胃粘膜傷害を生じないが、両者を同時に投与すると胃粘膜傷害が生じると報告されている。即ちノックアウトマウスの検討ではCOX-1 が胃粘膜の恒常性の維持に重要な働きをしているという結果は得られていないが、特異的阻害薬を用いた検討では一方のみの阻害では胃粘膜傷害は生じないという結果である¹⁾。ヒトでは選択的COX-2 阻害薬は従来のNSAIDsより胃粘膜傷害が少ないと言われており、COX-1 とCOX-2 の役割の差に関してはヒトでも明らかにされていると考えられる。

d. その他の傷害機序

酸性 NSAIDs は酸環境下で脂質膜に透過性となる。細胞内に侵入した NSAIDs は、中性の環境下で再び細胞膜に不透過性となって細胞内に蓄積し傷害を来す。プロトンポンプ阻害薬による強力な酸分泌の抑制は、NSAIDs による胃粘膜傷害を予防することがヒトで示されているので、酸性 NSAIDs による酸依存性の直接の傷害作用も重要である可能性がある。

その他の機序として好中球の関与が示唆されている。動物実験では、NSAIDs の投与により好中球が腸間膜の血管内皮細胞に接着しやすくなることが示されている。また、好中球の抗体の投与により NSAIDs 潰瘍の発症が抑制されることも実験的に示されている。しかしながら、ヒトにおいて NSAIDs 投与により好中球が胃粘膜に著明に集積するという報告はない。

e. アスピリンの傷害機序

NSAIDsの胃粘膜傷害は、プロスタグランジン合成酵素であるCOX抑制の程度とほぼ平行する。NSAIDsによる胃粘膜傷害の頻度は量にも依存するが、低用量で頻繁に用いられている医薬品としてアスピリンがある。アスピリンは他のNSAIDsと異なり、血小板に恒常的に発現しているCOX-1 をアセチ

ル化により非可逆的に阻害し、トロンボキサン A_2 の産生を阻害して血小板凝集を抑制する。この作用から、わが国においても心筋梗塞や脳硬塞後の再発予防に低用量（80～325mg）で広く用いられている。アスピリンによる胃粘膜傷害には用量依存性が認められるが、剤型による発生頻度に差がないとされている¹²⁾。しかしながら、全体としてアスピリンによる上部消化管出血は年率1.2%で認められ、内視鏡検査を用いた検討では、再出血の頻度は14.8%と報告されている。アスピリンの作用は、血小板に見られるように、粘膜防御に重要なCOX-1に対して強いとされている。従って低用量であっても傷害を来すことが考えられる。また、他のNSAIDsでは*H. pylori*除菌の潰瘍再発に対する抑制効果は軽微であるが、低用量アスピリンでは、*H. pylori*除菌により潰瘍出血の再発予防が認められた。

② 副腎皮質ステロイド薬¹³⁾

副腎皮質ステロイドが、PGの原料となるアラキドン酸がリン脂質より合成される段階で作用するホスホリパーゼ A_2 の働きを阻害することでPG減少を来し、その結果、胃粘膜PG、胃粘液分泌が減少し、胃液中粘液量・粘稠度が減少して粘液の組成が変化する。この結果、胃液やペプシンに対する胃粘膜の抵抗性が減少し、胃粘膜の防御作用が減弱する。そこに、コルチコステロイドのもつ胃酸分泌促進作用、胃液分泌量増加作用、ペプシン分泌の増加作用など胃粘膜攻撃因子の増加作用が加わり、ステロイド潰瘍が発症するとされているが、ヒトでの発生に関して、NSAIDsとの併用で潰瘍発生のリスクが増加するが、単独での潰瘍発生に関しては否定的な報告が多い¹⁴⁾。

③ その他の医薬品

カリウム製剤では、局所に停留して溶解することによる高浸透圧とカリウムイオンによる直接粘膜傷害によって消化性潰瘍が発症する¹⁵⁾。レセルピンや塩化アセチルコリンでは、副交感神経優位となって胃酸分泌が亢進し、消化性潰瘍が発症する。

(7) 医薬品ごとの特徴

選択的COX-2阻害薬（セレコキシブ、平成19年8月現在）は、胃潰瘍発症の頻度が従来のNSAIDsより低いとされている。従来のNSAIDsのなかではエトドラクとメロキシカム及びナブメトンがCOX-2に対する選択性が高いとされているが、胃潰瘍発症頻度に関しては不明である。

(8) 副作用発現頻度

NSAIDs投与中の関節炎患者では、胃潰瘍が 15.5%、十二指腸潰瘍が 1.9%、胃炎が 38.5%に発症していたという報告がある²⁾。

3. 副作用の判別基準

消化性潰瘍が確認された場合、NSAIDs 服用歴（期間の厳密な定義はないが、概ね 5 週前から当日まで）があれば NSAIDs 潰瘍と診断する。その他の医薬品も NSAIDs に準じて判別する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

消化性潰瘍の原因は、NSAIDs 以外には *H. pylori* 感染が挙げられる。NSAIDs の服用歴の有無が最も重要な鑑別点である。NSAIDs 潰瘍の特徴とは異なり、胃角部には少なく幽門部や体部に多く認められる。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い。

5. 治療方法（NSAIDs 潰瘍を中心として）

（1）NSAIDs潰瘍の治療¹⁰⁾

NSAIDs内服中に発症する胃潰瘍は、NSAIDsを中止するとプラセボ投与によっても比較的高率に治癒する（4 週治癒率 47~61%、8 週治癒率 90%）。プラセボに比較し、PG製剤は有意に、H₂受容体拮抗薬は有意差はないものの治癒を促進する。H₂受容体拮抗薬あるいはスクラルファートによる治療下で、NSAIDsを継続した場合、中止した場合に比較して潰瘍の治癒は有意な遷延あるいは遷延する傾向がみられる。

NSAIDs投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、プロトンポンプ阻害薬による治癒率が最も高く、PG製剤がこれに次ぎ、H₂受容体拮抗薬の効果はPG製剤よりやや弱い。H₂受容体拮抗薬とプラセボとの比較では有意差はみられていない。スクラルファートはH₂受容体拮抗薬と同等の効果を示すが、プラセボとの比較試験はなく、有効性は確認されていない。なお、副作用に関してはPG製剤が最も多い。

NSAIDs継続投与下において、*H. pylori*感染の有無は潰瘍治癒に影響を与えないとされる。また *H. pylori*除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響については、有意の影響を与えないあるいは有意に遷延するとの報告があり、一定の見解はないが、治癒を促進するとの成績はみられない。

NSAIDs継続投与下における胃潰瘍治癒後の再発に関しては、高用量のH₂受

容体拮抗薬、PG製剤およびプロトンポンプ阻害薬に、再発防止効果が示されている。プロトンポンプ阻害薬は、PG製剤あるいは常用量のH₂受容体拮抗薬より有効であるが、プロトンポンプ阻害薬と高用量のH₂受容体拮抗薬との比較成績はない。また、*H. pylori*除菌はNSAIDs継続投与下における治癒後の胃潰瘍再発率に有意の影響を与えないと報告されている。

(2) NSAIDs潰瘍の予防¹⁰⁾

NSAIDsは予防薬を併用しない場合、高率に胃潰瘍を発症させる。その頻度は4~43%と報告されている。従って高齢(65歳以上)、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬と抗血小板薬の併用などの危険因子を有する場合、特に出血性潰瘍の既往がある例では、抗潰瘍薬の予防投与が望ましい。

胃酸分泌の抑制は、*H. pylori*関連潰瘍では治癒・再発の予防に極めて有効である。NSAIDsによる胃潰瘍の発症に関しては、強い酸分泌の抑制が必要で、常用量のヒスタミンH₂受容体拮抗薬が有効であるという根拠はない。予防的に使用する場合は、高用量のH₂受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬の使用が妥当と考えられる。この場合、ミソプロストールに見られるような下痢等の副作用は認められない。防御因子製剤に関しては、スクラルファートを含めてNSAIDs潰瘍を予防する根拠はない。

PGE₁製剤であるミソプロストールは妊婦には禁忌であり、投与前の妊娠の確認を行うべきである。ミソプロストールの予防における有効性は多くの検討で証明されているが、ミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用、特に下痢を惹起する。ミソプロストールは低用量でも有意にNSAIDsによる胃潰瘍を予防することから、低用量の併用が望ましいとの報告がある。

NSAIDsによる胃潰瘍の発症予防を目的とした*H. pylori*除菌の有効性に関しては、ランダム化比較試験で効果が示されている。しかしながら、NSAIDs開始予定の患者を対象とした検討であり、NSAIDsの継続投与を行っている患者では、*H. pylori*除菌により胃潰瘍の治癒が遷延し、再発には影響を与えないことが指摘されている。低用量アスピリンによる出血に関しては、*H. pylori*除菌の有用性が報告されている。最近、胃粘膜傷害が少ない消炎鎮痛薬として選択的COX-2阻害薬が開発された。選択的COX-2阻害薬は、従来のNSAIDsより胃潰瘍の発症は短期的には有意に少ないと報告されている。しかしながら、選択的COX-2阻害薬は、従来のNSAIDsより脳や心臓の血管障害が多い可能性も指摘されている。長期使用時における有効性と安全性に関しては更に検討が必要であると考えられる。

6. 典型的症例概要

【症例 1】60 歳代、男性¹⁶⁾

変形性膝関節症

使用医薬品：チアプロフェン酸

使用量・使用期間：300 mg/日・6 カ月

併用薬：塩酸ニカルジピン、ビンポセチン

スリダクによる胃障害が現れたため、直ちにチアプロフェン酸 300 mg/日に変更した。約 6 カ月間服用後、突然に吐血した。内視鏡検査の結果、胃にアスピリン潰瘍様のびらんが認められた。投与中止 1 ヶ月後に回復した。

【症例 2】70 歳代、女性¹⁷⁾

骨粗鬆症

使用医薬品：イプリフラボン

使用量・使用期間：600 mg/日・197 日間

併用薬：塩酸ニカルジピン、塩酸ロキサチジンアセタート、塩酸セトラキサート、エルカトニン

既往症に胃潰瘍、合併症として高血圧を持つ患者にイプリフラボン等を投与していたところ、半年程して服用のたびに胃部不快感が発現したためイプリフラボンの投与を中止し、塩酸ロキサチジンアセタートの増量、ソルコセリルの投与を開始した。中止約 1 カ月後も症状が不変のため胃内視鏡検査を行ったところ、胃潰瘍の再発が確認された。中止後約 2 ヶ月で回復した。

【症例 3】70 代、男性

心臓弁膜症術後

使用医薬品：ロキソプロフェンナトリウム

使用量・使用期間：180 mg/日・43 日間

併用薬：ワルファリンカリウム、アスピリン

既往症に胃潰瘍による吐血、また僧房弁閉鎖不全症にて弁置換術を受けたことがあり、上記医薬品とプロトンポンプ阻害薬を服用していた。プロトンポンプ阻害薬が中止となり、約 2 カ月後に腰痛に対してロキソプロフェンナトリウムが処方された。吐血にて入院し、出血性潰瘍の再発が認められた。ロキソプロフェンナトリウムの中止とプロトンポンプ阻害薬投与で、潰瘍は 1 ヶ月

後治癒した。

7. 引用文献・参考資料

- 1) Lewis SC, Laganan MJS, Joan-Ramon Laporte. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding : meta-analysis based on individual patients data .*Br J Clin Pharmacol* 54:320-326 (2002)
- 2) 塩川優一他：非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査、*リウマチ* 31 : 96-111 (1991)
- 3) 香川二郎他：主な副作用の対策 消化性潰瘍／安全なステロイド療法、*臨床と研究* 78 : 1432 (2001)
- 4) 日本病院薬剤師会：重大な副作用回避のための服薬指導情報集2、94－96 (1998)
- 5) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 340:1888-99 (1999)
- 6) Scheiman JM. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases.*Drugs* 66 Suppl 1:15-21 (2006)
- 7) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin:meta-analysis. *BMJ.*321:1183-1187 (2000)
- 8) Walter LS, Joshua JO, Catherine M, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 97:1951-1958 (2002)
- 9) Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double edged sword. *Arthritis Rheum* 38:5-18 (1995)
- 10) 太田慎一：NSAID 潰瘍。EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン。科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班編、pp89-98、じほう、東京 (2003)
- 11) 太田慎一：胃炎を惹起する薬剤と抑制する薬剤。21 世紀の胃の炎症学 (浅香正博編集) pp355-363、メジカルレビュー社、東京 (2005)
- 12) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.*348:1413-1416 (1996)
- 13) 消化性潰瘍：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1、pp113-115、じほう、東京 (1997)
- 14) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114:735-740 (1991)
- 15) 厚見雅子他：消化性潰瘍を起こす薬剤、月刊薬事 40 : 1153－65 (1998)
- 16) 医薬品安全性情報 No.78 (昭和 61 年 4 月)
- 17) 医薬品安全性情報 No.100 (平成 2 年 1 月)

別表 消化性潰瘍を発症あるいは増悪させうる主な医薬品

| | |
|--------------|---|
| 解熱鎮痛消炎薬* | ロキソプロフェン、ジクロフェナク、インドメタシン、メフェナム酸、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、スリンダク、オキサプロジン、フルフェナム酸、モフェゾラク、ナプロキセン、プラノプロフェン、エトドラク、ピロキシカム、アンピロキシカム、イブプロフェン、ザルトプロフェン、アルミノプロフェン、プログルメタシン、エピリゾール、メロキシカム、ロルノキシカム、アセメタシン、ナブメトン、フルルビプロフェン、アンフェナク、エテンザミド、チアラミド、アスピリン、スルピリン、アセトアミノフェン、エモルファゾン、サリチルアミド、テノキシカム、ブコロームなど |
| 副腎皮質ホルモン製剤** | プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、フルドロコルチゾン、酢酸コルチゾンなど |
| 抗癌剤 | フルオロウラシル、塩酸イリノテカン、テガフル、アクチノマイシンD、パクリタキセル、テガフル配合剤、シスプラチン、ヒドロキシカルバミド、メルファラン、メトトレキサート、メシル酸イマチニブ、エストラムスチン*、カルモフル、カルボプラチン、ソブゾキサソ、ドキシフルリジン、エピルビシン、アムルビシン、ジノスタチンスチマラマー、ドセタキセル、テセロイキンなど |
| 抗菌薬 | イトラコナゾール、ボリコナゾールなど |
| 抗ウイルス薬 | リバビリン、インターフェロン、リン酸オセルタミビル、サキナビル、ザルシタビン、アタザナビル、ネビラピンなど |
| コリン作動薬* | 塩化アセチルコリン、ベタネコール、塩化カルプロニウム、アクラトニウムなど |
| 降圧剤 | レセルピン*、レシナミン*、カドララジン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチルなど |
| 血液凝固関連薬 | チクロピジン、クロピドグレルなど |
| 高脂血症治療薬 | ベザフィブラート、コレステラミンなど |
| 糖尿病治療薬 | ピオグリタゾン、ミチグリニドカルシウムなど |
| 骨粗鬆症・骨代謝改善薬 | イプリフラボン、エチドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロン酸ナトリウムなど |
| カリウム製剤 | 塩化カリウムなど |
| パーキンソン病治療薬 | ドパミン作動薬（ペルゴリド、プラミペキソール、レボドパ、プロモクリプチン）、塩酸セレギリンなど |

| | |
|--------|---|
| 抗リウマチ薬 | ペニシラミン、オーラノフィン*、アクタリット、メトトレキサート、エタネルセプトなど |
| 免疫抑制剤 | シクロスポリン、ミゾリビン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなど |

*消化性潰瘍に禁忌である医薬品（剤形によっては禁忌でないものもある）

（注）上記は添付文書情報から検索した、副作用欄に「消化性潰瘍」and/or「胃潰瘍」and/or「十二指腸潰瘍」が記載されている医薬品、禁忌欄に「消化性潰瘍」が記載されている医薬品、および平成 16 年度に厚生労働省に消化性潰瘍に相当する P T（基本語）で副作用報告のあった医薬品

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2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（原則として上位10位）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。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事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. 10.0に記載されている用語（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16年度 (平成17年7月集計) | 胃潰瘍 | ジクロフェナクナトリウム | 8 | |
| | | ロルノキシカム | 7 | |
| | | メロキシカム | 7 | |
| | | レフルノミド | 6 | |
| | | ゲフィチニブ | 6 | |
| | | 塩酸ドネペジル | 4 | |
| | | アレンドロン酸ナトリウム水和物 | 4 | |
| | | 塩酸セベラマー | 3 | |
| | | アレンドロン酸ナトリウム | 3 | |
| | | バルサルタン | 3 | |
| | | テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウ | 3 | |
| | | その他 | 45 | |
| | | 合計 | 99 | |
| | 出血性胃潰瘍 | バルサルタン | バルサルタン | 8 |
| | | | ロルノキシカム | 7 |
| | | | メロキシカム | 7 |
| | | | 塩酸ゲムシタビン | 4 |
| | | | ロキソプロフェンナトリウム | 4 |
| | | | レフルノミド | 4 |
| | | | シロスタゾール | 4 |
| メシル酸イマチニブ | | | 3 | |
| フルバスタチンナトリウム | | | 3 | |
| その他 | 36 | | | |

| | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|----|
| | | 合 計 | 80 |
| | 十二指腸潰瘍 | 塩酸セベラマー | 6 |
| | | 塩酸ドネペジル | 4 |
| | | メロキシカム | 4 |
| | | エダラボン | 3 |
| | | アスピリン | 3 |
| | | その他 | 25 |
| | | 合 計 | 45 |
| 平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計) | 胃潰瘍 | ジクロフェナクナトリウム | 4 |
| | | メロキシカム | 3 |
| | | アスピリン | 3 |
| | | アスピリン・ダイアルミネート | 3 |
| | | B_シロスタゾール | 3 |
| | | オキサリプラチン | 3 |
| | | その他 | 30 |
| | | 合 計 | 49 |
| | 出血性胃潰瘍 | ロルノキシカム | 9 |
| | | ロキソプロフェンナトリウム | 9 |
| | | メロキシカム | 6 |
| | | エトドラク | 4 |
| | | リセドロン酸ナトリウム水和物 | 3 |
| | | アスピリン | 3 |
| | | ジクロフェナクナトリウム | 3 |
| その他 | | 30 | |
| 合 計 | 67 | | |
| 十二指腸潰瘍 | アスピリン | 4 | |
| | ロルノキシカム | 2 | |
| | アスピリン・ダイアルミネート | 2 | |
| | その他 | 18 | |
| | 合 計 | 26 | |

※ 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/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 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、薬事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。下記に関連する MedDRA 用語を示すが、該当する用語数が多いので PT (基本語) のみを示した。これらの PT は2つの HLT (高位語)「HLT: 消化性潰瘍および穿孔」、「HLT: 部位不明の消化管潰瘍および穿孔」でグルーピングされているので HLT を利用した検索も可能である。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞 (SMQ)」が開発されており、包括的な症例検索が可能である。

| 名称 | 英語名 |
|---------------------------|---------------------------------------|
| ○PT: 基本語 (Preferred Term) | |
| 再発性消化性潰瘍 | Peptic ulcer reactivated |
| 出血性消化性潰瘍 | Peptic ulcer haemorrhage |
| 消化性潰瘍 | Peptic ulcer |
| 穿孔性消化性潰瘍 | Peptic ulcer perforation |
| 閉塞性消化性潰瘍 | Peptic ulcer, obstructive |
| 閉塞性穿孔性消化性潰瘍 | Peptic ulcer perforation, obstructive |
| ストレス潰瘍 | Stress ulcer |
| 胃腸潰瘍 | Gastrointestinal ulcer |
| 憩室穿孔 | Diverticular perforation |
| 出血性胃腸潰瘍 | Gastrointestinal ulcer haemorrhage |
| 出血性吻合部潰瘍 | Anastomotic ulcer haemorrhage |
| 消化管びらん | Gastrointestinal erosion |
| 消化管穿孔 | Gastrointestinal perforation |
| 穿孔性胃腸潰瘍 | Gastrointestinal ulcer perforation |
| 穿孔性吻合部潰瘍 | Anastomotic ulcer perforation |
| 吻合部潰瘍 | Anastomotic ulcer |
| 閉塞性吻合部潰瘍 | Anastomotic ulcer, obstructive |