

## 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

徐々に出現する嘔気、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

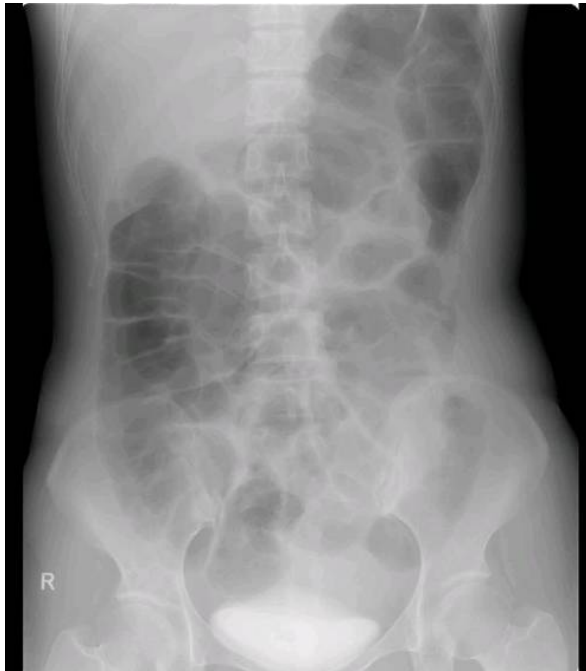


図 1-1: 著明な腸管の拡張とガス像



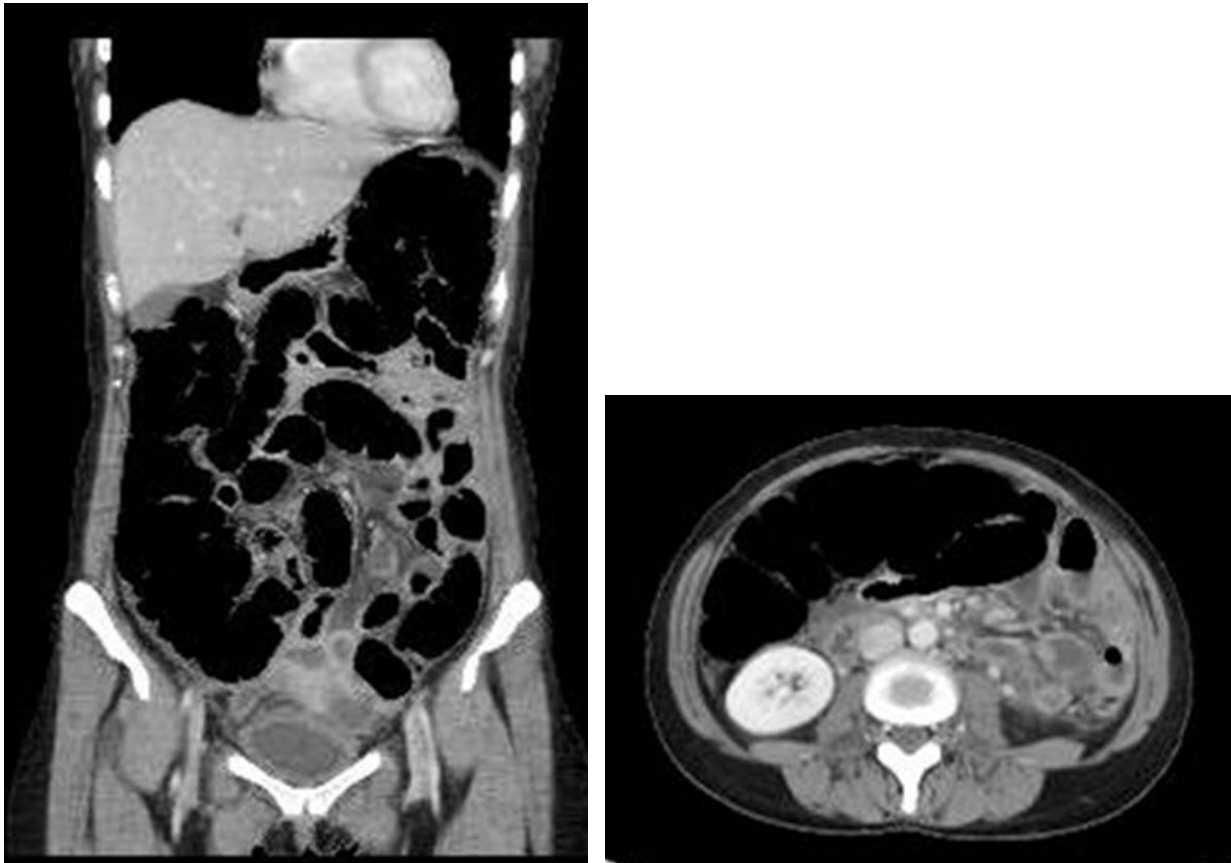
図 1-2: 鏡面像（二ボ一）形成

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)  $\mu$  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( $\mu$ ) 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( $\mu$ ) 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: 抗がん剤、免疫抑制剤

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。

免疫抑制剤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

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤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、イレウス様症状となる。

ポリスチレンスルホン酸製剤は、腸管内に停滞した場合、内容物の固化が進みイレウス様症状をおこしうる。

### (7) 医薬品ごとの特徴

ムスカリン受容体遮断作用を有する医薬品では、麻痺性イレウスの他に抗コリン作用による散瞳、目の調節障害、眼圧上昇、口渇、尿閉、顔面紅潮、頻尿、血圧上昇などの症状も出現することがある。また、この種の医薬品は、他の抗コリン作用を有する医薬品（抗ヒスタミン薬等）と併用すると相加的に抗コリン作用が増強される。

## 3. 副作用の判別基準（判別方法）

医薬品に起因する麻痺性イレウスの判定基準として確立されたものはない。徐々に嘔気、嘔吐、便秘、腹部膨満が出現し、腹痛は軽度で疝痛はなく、排ガスと排便は停止し、腸雑音も低下または消失する。血液検査では異常は少なく、腹部 X 線検査で腸管全体に便とガスが貯留し、腸管が拡張している場合には、麻痺性イレウスと診断される。この時に原因となりうる医薬品を内服している場合には、医薬品に起因する麻痺性イレウスと診断することになる。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

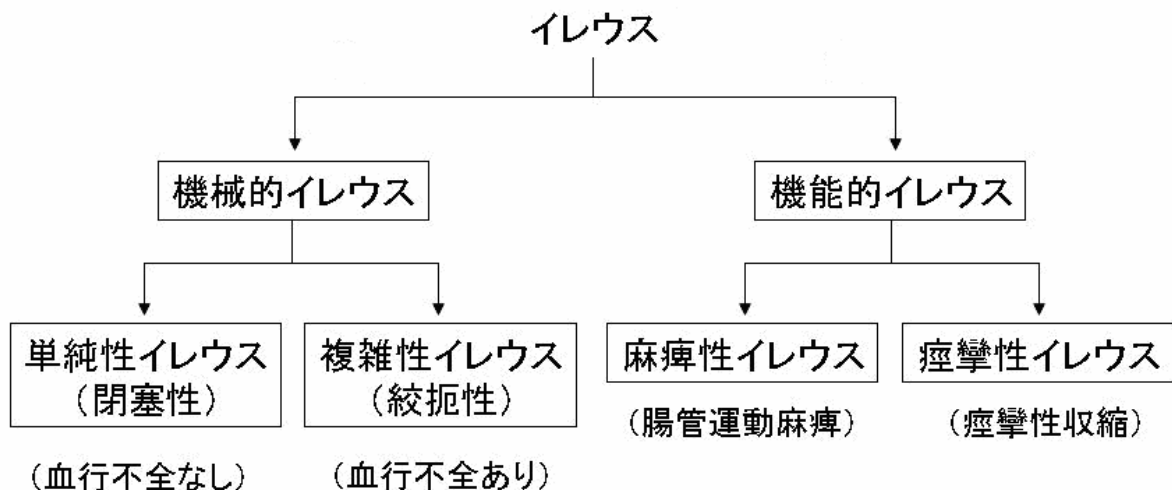
イレウスの3大原因は術後癒着、ヘルニア及び大腸癌とでであると言われ、90%は機械性イレウスが占める。イレウスは腸管閉塞の有無により、機械的及び機能的イレウスに分類されるが、麻痺性イレウスは機能的イレウスに属する（図4）。重篤な麻痺性イレウスは約6%と比較的低頻度であるが、各種医薬品の投与、腹腔内や後腹膜の炎症、電解質異常などによって起こり、薬剤性、炎症性、代謝性に分類されることを知っておくことが重要である。特に、薬剤性の麻痺性イレウスを診断するためには、薬剤の服用歴を十分に聴取することが最も大切であるが、腹痛がないか軽症であること、発熱がないこと、血液検査で白血球増多やCRP等の炎症反応の上昇がないこと、電解質異常がないことを確認する。一般に、麻痺性、閉塞性、絞扼性の順に、症状及び検査所見が激烈であるとされている。

時として、麻痺性イレウスは単純性イレウスと複雑性イレウスを含む機械的イレウスとの鑑別も必要となることがある。機械的イレウスの例では、麻



痺性イレウスと異なって腹痛が強く、間欠的な痙痛が持続性する激痛がある。また嘔吐も強く、イレウスの進展によって出現、増強する。腸雑音は亢進することが多く、腹部 X 線写真では、腸管全体が拡張してガスが停滞する麻痺性イレウスとは異なり、閉塞部より口側の腸管のみの拡張がみられる。さらに機械的イレウスのうち複雑性イレウスでは、発症が急激で持続性の激しい腹痛が初期にあり、嘔吐をみる。腹部の圧痛が著明で、腸雑音は消失しやすく、著明な白血球増加、CK の上昇を認める。腸管内のガス像は少なく、時には無ガスである。CT 検査や超音波検査で多量の腹水を認め、腸管壁の肥厚も認める。

図 4 : イレウスの分類



以下、原因別に麻痺性イレウス症例の画像の特徴を述べる。典型的な薬剤性の麻痺性イレウスは、腹部単純 X 線検査 (図 1-1)、腹部 CT (図 3) に示したブチロフェノン系抗精神病薬による麻痺性イレウス症例である。著明に拡張した腸管と多量の腸管内ガス像を認めるが、鏡面形成や腹水は観察されない。また、症状も嘔気、腹痛、腹部膨満感はあるが、比較的軽微で、検査所見上も軽度の炎症反応を示すのみである。

図 5 に急性膵炎により惹起された麻痺性イレウス症例の腹部 CT 像を示す。炎症性の麻痺性イレウスの代表症例が、この急性膵炎によるものである。腹部 CT 像では、腸管所見から麻痺性イレウスを診断することは無論であるが、膵実質の腫大の程度、膵周囲の浸出液の程度、腹水の有無など、急性膵炎の重症度の判定にも留意しなければならない。

図 5 : 急性膵炎により惹起された麻痺性イレウス



拡張した腸管とガス像と腫大した膵を認める

図 6 は肝硬変症例で低アルブミン血症のため著明な腹水を合併したために生じた代謝性麻痺性イレウスの症例である。機械的イレウスで多量の腹水を認めた場合には、極めて重篤なイレウスの病態を考慮しなければならないが、代謝性麻痺性イレウスで認める腹水は、イレウスの病態を直接反映しないことも多いので、注意が必要である。

図 6 : 低アルブミン血症のため著明な腹水を合併した麻痺性イレウス

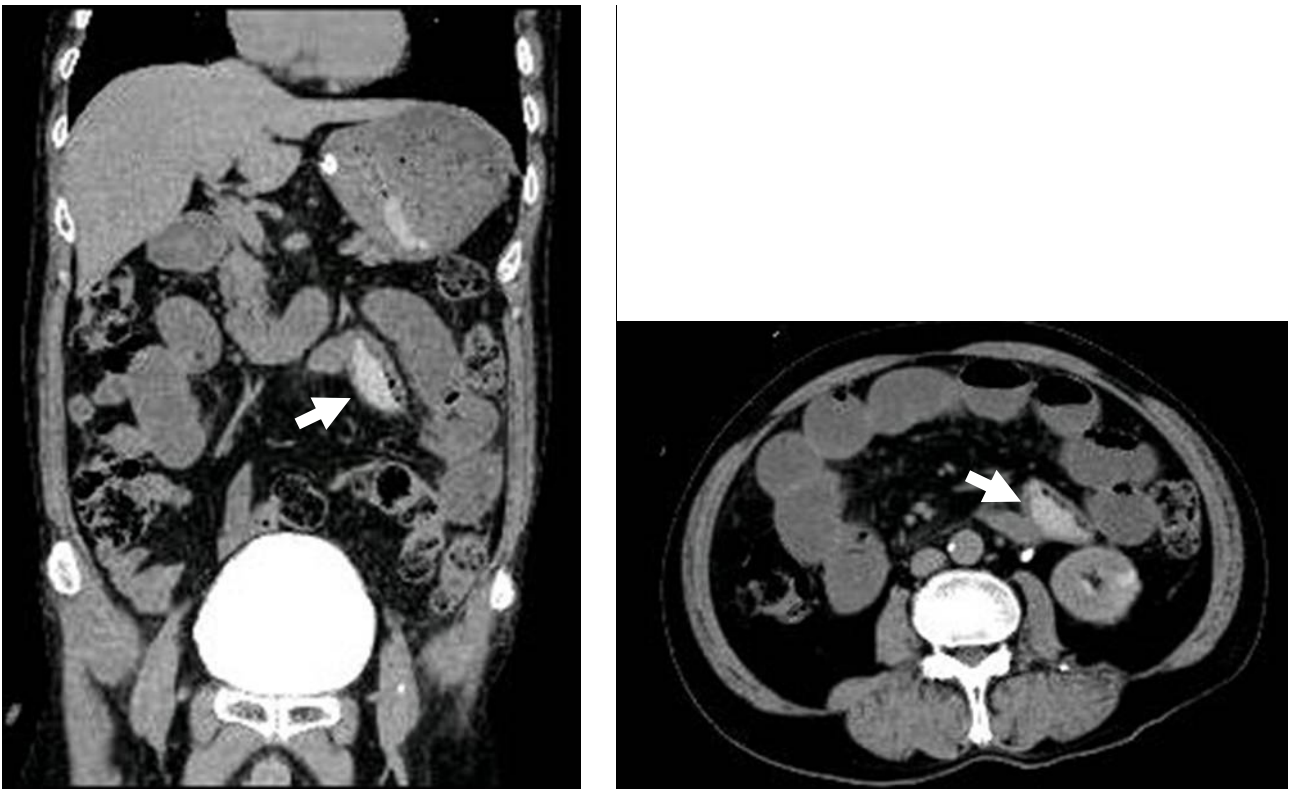




### 拡張した腸管と二ボー像、多量の腹水を認める

本来は機械的単純性イレウスであるが、不全閉塞のために極めて軽微な経過をたどり、結果的に麻痺性イレウスとの鑑別が困難であった症例の腹部 CT 像を図 7 に示した。拡張した腸管と二ボー像を認めるが、腹水は認めない。矢印に閉塞の機転となった餅を示されている。通常機械的イレウス症例の腹部 CT では、拡張した腸管の最肛門側に、閉塞の原因となる絞扼や異物が描出されることもある。

図 7：麻痺性イレウスの所見を呈した餅による閉塞性イレウス



拡張した腸管と二ボー像、矢印は閉塞の機転となった餅を示す

## 5. 治療方法

麻痺性イレウスが疑われた場合には、可能であれば直ちに被疑薬の投薬を中止する。診断が確定すれば、絶飲、絶食、補液、腸管運動改善薬（パントテン酸製剤、プロスタグランジン F2 $\alpha$  製剤、ワゴスチグミン）の投与、胃管挿入など一般的な保存的治療で対応する。麻痺性イレウスの原因が医薬品である場合は、医薬品の投与を中止すると麻痺性イレウスは治癒することが多いが、その後の予後は原疾患による。腸管運動改善薬の投与は有効であることが多いが、重篤な病態では腸管穿孔を誘発する可能性があるため、注意を払う必要がある。

腸管穿孔、腹腔内膿瘍などで内科的治療での回復が望めない場合には、速やかに外科的療法を選択すべきである。

## 6. 典型的症例の概要

### 【症例 1】 50 歳代、男性

既往症：躁うつ病、アルコール性肝硬変、糖尿病

使用医薬品：ハロペリドール

躁うつ病にてハロペリドール内服していたが、症状増悪するため入院し、保護室管理で抑制帯にて拘束が必要となる。その後、腹部膨満が著明となり、腹部単純 X 線写真にて小腸ガスの貯留とニボアの形成をみる。腹部 CT 検査、ガストログラフィンによる造影検査施行するも器質的疾患は認められず、閉塞性腸閉塞は否定される。ブチロフェノン系抗精神病薬による麻痺性イレウスと考え、ハロペリドール投与を中止し、絶飲、絶食の上、補液施行する。胃管挿入し、ドレナージを施行、パントテン酸製剤、プロスタグランジン F2 $\alpha$  製剤の投与により病状の改善をみた。

### 【症例 2】 20 歳代、女性

使用医薬品：ダントロレンナトリウム

CO 中毒の後遺症としての認知症および全身の筋緊張亢進に対し、ダントロレンナトリウムを使用したところ、麻痺性イレウスと急性胃拡張を来たした。投薬中止し、胃内容吸引、高圧浣腸、電解質大量輸液を行ったところ、3 日目から改善に向かい、1 週間で軽快した。(佐藤松治、ほか：臨床神経学 23(supple)：722, 1983)

### 【症例 3】 20 歳代、男性

使用医薬品：タクロリムス

慢性糸球体腎炎に対する生体腎移植後、シクロスポリン、抗リンパ球グロブリン(Anti-lymphocyte globulin)、プレドニゾロン、アザチオプリンの 4 剤で免疫抑制していたが、腎機能悪化のためアザチオプリンよりタクロリムスに変更したところ、12 日目に嘔気・嘔吐・腹痛が出現し、イレウスと診断された。タクロリムスを 1/3 に減量したところ、症状は軽快した(今井利一、ほか：共済医報 48(supple)：142, 1999)。

#### 【症例 4】 40 歳代、男性

既往症：統合失調症（向精神薬長期大量服用中）

統合失調症に対し、ハロペリドール、レボメプロマジン、カルバマゼピン、クロナゼパム、ビペリデン、ゾテピン、アメジニウム、リマプロストアルファデクス、センナ、センノシドを使用していた。前夜より腹痛を訴えていたが、腹部膨満・腹部全体の鼓音・腸蠕動音の低下を認め、ショック状態となった。レントゲンでは、左側結腸に多量の便塊・上行-下行結腸の著しい拡張を認めた（中毒性巨大結腸症：toxic megacolon）。保存的治療に反応せず、開腹下にガスと便を吸引し、横行結腸人工肛門作成。しかしその後全身状態改善せず、翌日死亡。（渡辺逸平ら：ICU と CCU 21: 1059-1065, 1997）

#### 【症例 5】 60 歳代、女性

使用医薬品：メシル酸イマチニブ

1 日投与量・投与期間：400 mg 19 日間→300 mg 7 日間

使用理由：慢性骨髄性白血病/慢性期

合併症：糖尿病

併用薬：シメチジン，テプレノン，ヒトインスリン（遺伝子組換え），酸化マグネシウム，フロセミド，塩酸ラニチジン

経過及び処置：

投与約 4.5 年前：慢性骨髄性白血病（慢性期）と診断。塩酸ダウノルビシン，ヒドロキシカルバミド，インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）で約 1 年治療。

投与開始日：本剤 400 mg 投与開始。

投与 20 日目：血小板減少，白血球減少が発現し，本剤を 300mg に減量。

投与 26 日目（投与中止日）：本剤投与中止。

中止 5 日後：嘔気，嘔吐，腹痛出現し，イレウスと診断。

中止 6 日後：絶食，補液管理をした。入院時，腸蠕動音は低下していた。レントゲン上ニボーを認め，腸管も小腸，大腸ともに拡張しており，CT で明らかな閉塞部位は認められず，麻痺性イレウスと考えた。胃管を挿入した。入院時血小板数  $2.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 。

中止 7 日後：嘔気，腹痛軽快傾向にあった。血小板数  $1.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$  まで減少。血小板輸血開始（計 13 回，130 単位 血小板輸血施行）。

中止 9 日後 : 胃管抜去。排ガスあり。

中止 10 日後 : 食事(全粥)を開始。特に症状変化なし。

中止 18 日後 : イレウスは改善。血小板数  $2.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。

#### 臨床検査値

	投与 20 日目	中止 6日後	中止 7日後	中止 9日後	中止 11 日後	中止 14 日後	中止 16 日後
赤血球数( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	—	—	307	299	341	317	340
ヘモグロビン(g/dL)	11.3	12.9	9.9	9.7	10.9	10.1	10.8
白血球数(/ $\text{mm}^3$ )	3300	10800	5000	3300	3400	3600	4300
血小板数( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	8.1	2.4	1.4	2.4	1.7	2	1.1
LDH(IU/L)	—	649	241	226	—	300	—
血糖値(mg/dL)	—	268	214	222	—	—	—

参考資料 : 医薬品・医療用具等安全性情報 No. 202

## 7. その他 早期発見、早期対応に必要な事項

### 【副作用の予防】

麻痺性イレウスを誘発しうる医薬品の使用量をできるだけ少なくするとともに、食物繊維を含む食事を規則正しく摂取させ、適度な運動もするように勧める。また、十分な量の水分を摂取させ、排便、排ガスを記録させるようにする。麻痺性イレウスの発症を疑えば、腹部 X 線検査及び腹部 CT は積極的に施行すべきである。