

## ニコランジルが原因と疑われた難治性舌潰瘍の3例

潮田高志・森本光明・大塚 裕  
中村直史・外木守雄・山根源之

## Three cases of severe tongue ulceration caused by nicorandil

USHIODA Takashi · MORIMOTO Mitsuaki · OHTSUKA Hiroshi  
NAKAMURA Naoshi · TONOGI Morio · YAMANE Gen-yuki

**Abstract:** Nicorandil is a potassium-channel activator used to treat angina pectoris in Japan since 1984. It is licensed and has been available in Europe since 1994. Oral ulceration induced by nicorandil was initially reported in France in 1997, and similar cases were reported in foreign countries. In Japan, only a few reports have described oral ulceration induced by nicorandil, and the mechanism of ulceration remains unclear. This paper presents three cases of severe oral ulceration caused by nicorandil. We review the relevant literature.

**Key words:** nicorandil (ニコランジル), oral ulceration (口腔潰瘍), side effect (副作用)

## 緒 言

ニコランジルは1975年に日本で合成・開発された抗狭心症薬であり、国内では1984年より市販され広く使用されている。また、欧州各国においては1994年より販売されている。1997年以降、ニコランジル服用患者に発症する副作用として難治性口腔潰瘍が報告されているが<sup>1-18)</sup>、フランス、イギリスを中心とした海外の報告が主であり、国内においては数例の報告のみである<sup>17, 18)</sup>。また潰瘍発現の要因については、いまだ明確にはされていない。今回われわれは、ニコランジル服用により誘発されたと考えられる難治性舌潰瘍の3例を経験したので、若干の文献的考察を加えその概要を報告する。

## 症 例

## 症例1

患 者：77歳，女性。

初 診：1998年11月25日。

主 訴：左側舌縁部潰瘍，疼痛。

既往歴：狭心症，高血圧症，高脂血症，内服薬；ニコランジル（1993年より1日量15mg服用開始，1997年3月より1日量30mgに増量），ベシル酸アムロジピン，硝酸イ

ソソルビド，ニトログリセリン，ファモチジン，塩酸セトラキサーチン，シンバスタチン。

**現病歴：**1998年10月頃，左側舌縁部の潰瘍を自覚，近医内科を受診した。硝酸銀処置，ステロイド軟膏の処方を受けたが，改善が認められないため当科へ紹介となった。

**初診時所見：**左側舌縁部に13×7mm大の境界明瞭，楕円形の潰瘍を認めた（写真1）。強度の接触痛があり，周囲硬結は認められなかった。左側上顎臼歯部は部分床義歯による補綴処置が施行されており，左側下顎小臼歯部に軽度の歯牙鋭縁が認められたが，口腔内の他部位に潰瘍は認められなかった。

**臨床検査所見：**血液検査所見に異常は認められなかった。細胞診では炎症性細胞が観察された。真菌培養検査は陰性であった。

**初診時診断名：**難治性舌潰瘍。

**処置および経過：**潰瘍相当部の歯牙鋭縁除去，義歯調整，トリアムシノロンアセトニド軟膏塗布にて経過観察を行った。潰瘍は徐々に改善が認められ，約3か月後の1999年2月に消失した。しかし2000年7月，舌尖部に15×10mm大の潰瘍が形成され，当科再来院となった。同様に処置を行い3か月後の10月には消失したが，2001年9月に左側舌縁部に再度25×20mm大の潰瘍が発現した。諸検査を行うが，特異所見は認められず，症状は約3か月間持続。経過が長く難治性であり，他の要因が認められないことからニコランジル誘発性の難治性潰瘍と判断した。内科主治医へ処方について相談し，2002年1月よりニコランジルは

東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座

(主任：山根源之教授)

Department of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial Surgery,  
Tokyo Dental College (Chief: Prof. YAMANE Gen-yuki)

受付日：2007年9月3日

採択日：2008年1月29日

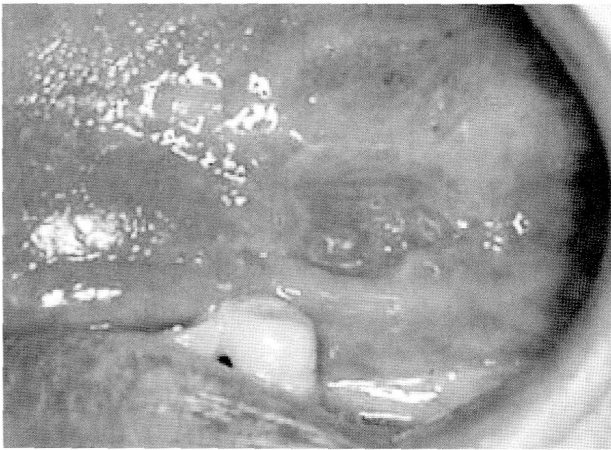


写真1 症例1初診時口腔内写真  
左側舌縁部に境界明瞭，楕円形の潰瘍を認める。

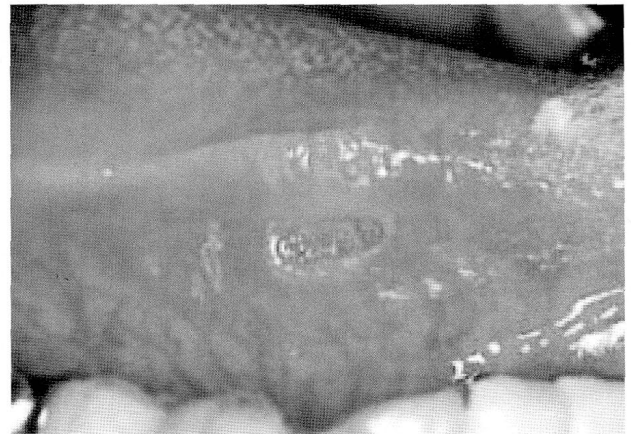


写真2 症例2初診時口腔内写真  
右側舌縁部に境界明瞭，類円形の発赤を伴う潰瘍を認める。

中止。その後徐々に症状は改善，約1か月で潰瘍は消失した。以後4年経過しているが再発所見は認められない。

診断名：ニコランジル誘発性の難治性舌潰瘍。

#### 症例2

患者：76歳，女性。

初診：2004年5月19日。

主訴：右側舌縁部潰瘍，摂食障害。

既往歴：不整脈，帯状疱疹，内服薬；ニコランジル（1997年より1日量15mg服用），メコバラミン，プロチゾラム，テプレノン，ロキソプロフェンナトリウム，センノシド。

現病歴：2004年4月中旬より右側舌縁部に疼痛を自覚，近医歯科を受診しステロイド軟膏の処方を受けた。しかしその後2週間改善傾向がなく，当科紹介となった。

初診時所見：右側舌縁部に8×5mm大の境界明瞭，類円形の発赤を伴う潰瘍が認められた（写真2）。周囲に硬結は認められなかった。潰瘍相当部に著明な刺激物は認められなかった。

臨床検査所見：細胞診において炎症性細胞が認められたが，異型細胞は認められなかった。

初診時診断名：難治性舌潰瘍。

処置および経過：歯牙研磨，デキサメタゾン軟膏，アズレン含嗽剤の使用にて2週間経過観察を行ったが，改善傾向は認められなかった。ニコランジルの影響によるものと判断。内科主治医に相談の上，6月3日よりニコランジルは中止された。中止2週間後より潰瘍は改善傾向を示し，中止約2か月後には癒痕を残しほぼ治癒した。以後2年経過しているが再発所見は認められていない。

診断名：ニコランジル誘発性の難治性舌潰瘍。

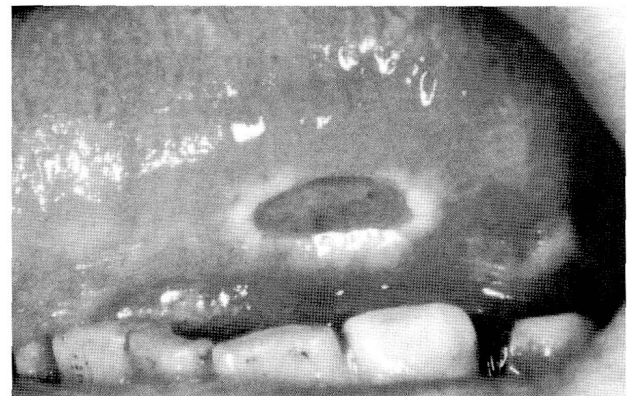


写真3 症例3初診時口腔内写真  
左側舌縁部に境界明瞭，類円形の潰瘍を認める。

#### 症例3

患者：77歳，女性。

初診：2004年5月28日。

主訴：左側舌縁部潰瘍，疼痛。

既往歴：狭心症，慢性関節リウマチ，内服薬；ニコランジル（2004年2月より1日量15mg服用），塩酸ジルチアゼム，メトトレキサート，リセドロン酸ナトリウム水和物，プレドニゾロン，ロキソプロフェンナトリウム，アルファカルシドール，L-アスパラギン酸カルシウム。

現病歴：2004年5月初旬より硬口蓋部に小潰瘍が発現。近医内科を受診し，ステロイド軟膏の処方を受け症状改善した。数日後，左側舌縁部に潰瘍発現，同様に軟膏塗布を行うが，2週間改善がみられないため当科を受診した。

初診時所見：左側舌縁部に7×5mm大の境界明瞭，類円形潰瘍を認めた（写真3）。周囲は白斑を呈し，硬結は認

めなかった。左側下顎大臼歯部に歯牙鋭縁を認めた。

**臨床検査所見：**血液検査で白血球，好中球の増加など炎症所見が認められたが，好酸球，免疫グロブリンに異常は認められなかった。細胞診で特異所見は認められなかった。

**初診時診断名：**難治性舌潰瘍。

**処置および経過：**潰瘍相当部の歯牙研磨，デキサメタゾン軟膏，アズレン含嗽剤の使用で1週間経過観察を行ったが，改善傾向はみられなかった。ニコランジルによる症状と判断し，内科主治医と相談の上，6月10日よりニコランジルは中止された。投与中止後も潰瘍は12×7mm大まで拡大したが，ニコランジル中止5週間後より徐々に改善傾向がみられ，約3か月後に治癒が認められた。以後約2年経過しているが再発所見は認められていない。

**診断名：**ニコランジル誘発性の難治性舌潰瘍。

## 考 察

ニコランジル服用患者に生じる口腔内難治性潰瘍は1997年 Reichert ら<sup>1)</sup>により初めて報告された。以降，同様の報告がフランス，イギリスを中心とした海外において多くみられ，今回渉猟し得た限りでは16報，58症例であった<sup>1～16)</sup>。一方，本邦においては2症例が報告されている<sup>17, 18)</sup>。詳細の判明している報告例における平均年齢は72.9歳であった。また自験例はすべて女性であったが，報告例では男性33例，女性27例と性差は認められなかった。潰瘍発現までの投与期間については，2週間後から36か月後と幅広く，平均で約8.3か月であった。発現部位に関しては，詳細が判明している38例中21例において，口腔内の複数部位に潰瘍発現が認められている。重複例を含め舌34例，頬粘膜16例，口唇12例，口蓋および歯肉が4例と，自験例と同様に舌に発現する例が多くみられた(表1)。また，ニコランジルによる肛門潰瘍についての報告もされている<sup>19)</sup>。

本邦における報告例が少ない理由として，成人1日投与量の違いが挙げられている<sup>18)</sup>。本邦では通常1日量15mgであるが，欧州では通常1日量20mgとなっている。また，用量は病状により適宜増量がされている。報告例の多くは1日40mg以上の服薬患者であり，詳細の判明している55人の平均投与量は44.3mgであった。また，投与量が増量となった後に発現している症例が報告されている<sup>1, 8, 10, 13, 15)</sup>，自験例においても症例1では1日量15mgから30mgへの増量後に潰瘍が発現しており，発現には投与量が関連していることが示唆される。しかし一方で，自験例2, 3のように，1日量15mg以下での報告例も数例認められている<sup>10, 14)</sup>。発現量に個人差があると考えられ，通常量の少ない本邦においても，口腔潰瘍発現の可能性が十分あるといえる。

今回渉猟した18報，60症例<sup>1～18)</sup>では，ニコランジル

表1 報告例におけるニコランジルの1日投与量と発現部位

1日投与量 (潰瘍発現量)	
10mg	1例
15mg	1例
20mg	8例
30mg	4例
40mg	24例
60mg	15例
80mg	4例
不明	3例
発現部位 (重複あり)	
舌	34例
頬粘膜	16例
口唇	12例
口蓋	4例
歯肉	4例
口腔底	3例
口峡	1例
不明	18例

の中止，あるいは減量が行われた全症例において潰瘍は改善が認められており，治癒期間の平均は約3週間であった。しかし治癒の判断において，症状改善と潰瘍改善には多少の差があると考えられる。自験例では潰瘍の改善を治癒とした。また，潰瘍改善後の内服再開で，再度の潰瘍形成が認められたとの報告もあり<sup>11, 14)</sup>，潰瘍発現と薬剤の関連が強く示唆されている。

自験例を含め内服患者は高齢者が多く，狭心症の他にも何らかの基礎疾患を有している者が多いが，ニコランジル以外の内服薬に共通点は認められなかった。また，口腔潰瘍については他の薬剤でも報告があるが，自験例ではニコランジル以外の内服薬については変更されていない。

本症例をニコランジルによる潰瘍と鑑別した根拠としては，治癒期間が挙げられる。再発性アフタ性口内炎(RAS)は通常10～14日で治癒し，舌尖部等の外傷を受けやすいところでも，ほぼ1か月以内に治癒がみられる。一方，今回経験した3症例は最短でも治癒に3か月を要しており，ニコランジルが中止されていなければ更に持続していたと考えられる。また，薬剤中止後1年以上経過を観察したが，再発を認めていないことより，ニコランジルによる潰瘍と判断した。

鑑別疾患としてベーチェット病や好中球減少症などが挙げられるが，全身的所見，血液検査所見などにより鑑別されると思われる。同様な口腔潰瘍を形成するRASも，発生機序は不明であるが，多因子性と考えられており，全身疾

患、遺伝的要因のほか慢性刺激、ストレス、食物などの因子によるとされている<sup>20, 21)</sup>。報告例のなかにもRASの既往歴を有する患者がみられ<sup>1, 3, 5, 7, 11, 18)</sup>、自験例1においても既往歴が確認された。潰瘍発現との関連については明確でないが、自験例1のように対症療法を行うことで、一時的に潰瘍の改善が認められる例もあり<sup>5, 7)</sup>、多因子が潰瘍発現に関与していることも考えられる。

ニコランジルによる難治性潰瘍の発現機序の解明はなされていないが、用量依存的要因と、多因子の関与があるものと考えられる。自験例を含め多くの報告では、継続服用、増量などが原因と考えられるものが多く、薬剤の用量に依存する可能性が高い。しかし多因子の関与としてアレルギー反応、血管炎の関与など諸説みられており<sup>4)</sup>、現段階では判明に至っていない。病理組織学的検査において好酸球浸潤が認められるとする報告<sup>3)</sup>もあるが、全症例にみられる特異な所見であるとは言えない。自験例においても検査上での特異的所見は認められなかった。

また口腔内大型潰瘍の発現する報告例<sup>4, 7, 9, 10, 14, 15, 17)</sup>が多くみられるが、自験例3では潰瘍が次第に拡張し大型化していた。ニコランジルの作用機序は、血管平滑筋細胞のK<sup>+</sup>チャンネルを開き、膜電位を過分極させることによって電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルを開きにくくし血管拡張をきたすものであるが、この過程のどこかに潰瘍の治癒機転を阻害する因子がはたらき、結果として難治性となり大型化したことも考えられる。

低用量での発現例がある事からも、現段階ではすべての服用患者において潰瘍発現が否定できないが、ニコランジルと難治性潰瘍の関連はまだ周知されているとは言えない。大きさにかかわらず、口腔内に長期に潰瘍が持続する場合ニコランジル服薬の確認が必要であり、内服している場合は中止を循環器科の主治医と相談するべきであると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Reichert, S., Autunes, A., et al.: Major aphthous stomatitis induced by micorandil. *Eur J Dermatol* 7: 132-133 1997.
- 2) Boulinguez, S., Bedane, C., et al.: Apthose buccale geante induite par le nicorandil. *Presse Med* 26: 558 1997.
- 3) Cribier, B., Marquart-Elbaz, C., et al.: Chronic buccal ulceration induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 138: 372-373 1998.
- 4) Desruelles, F., Bahadoran, P., et al.: Giant oral apthous ulcers induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 138: 712-713 1998.
- 5) Agbo-Godeau, S., Joly, P., et al.: Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 352: 1598-1599 1998.
- 6) Roussel, S., Courville, P., et al.: Apthose buccale induite par le nicorandil. Aspect anatomopathologique. A propos d'un cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 99: 207-209 1998.
- 7) Shotts, R.H., Scully, C., et al.: Nicorandil-induced severe oral ulceration; A newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 706-707 1999.
- 8) Gupta, A. and Morris, G.: Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 29: 372-373 2000.
- 9) Haas, C., Dendoune, F., et al.: Apthose linguale geante induite par le nicorandil chez un patient atteint d'une maladie de Behcet. *Presse Med* 29: 2092-2093 2000.
- 10) Scully, C., Azul, A.M., et al.: Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 189-193 2001.
- 11) Pemberton, M.N., Theaker, E.D., et al.: Nicorandil and oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92: 2 2001.
- 12) Farah, C.S., Carey, L.M., et al.: Nicorandil induced oral ulceration. *Aust Fam Physician* 32: 452-453 2003.
- 13) Healy, C.M., Smyth, Y., et al.: Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 90: 38-40 2004.
- 14) Jang, H.S., Jo, J.H., et al.: A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *Br J Dermatol* 151: 939-941 2004.
- 15) O'Sullivan, E.M.: Nicorandil-induced severe oral ulceration. *J Ir Dent Assoc* 50: 157-159 2004.
- 16) Webster, K. and Godbold, P.: Nicorandil induced oral ulceration. *Br Dent J* 198: 619-621 2005.
- 17) 品川泰弘, 城守美香, 他: ニコランジル投与により誘発されたと考えられる大型アフタ性潰瘍の1例. *日口粘膜誌* 7: 37-43 2001.
- 18) 二山真美, 石原秀治, 他: ニコランジルによると思われる口腔潰瘍—著明な体重減少をきたした1例—. *西日皮膚* 66: 266-268 2004.
- 19) Wong, T., Swain, F., et al.: Nicorandil-associated perianal ulceration with prominent elastophagocytosis and flexural ulceration. *Br J Dermatol* 152: 1360-1361 2005.
- 20) Scully, C., Gorsky, M., et al.: The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *JADA* 134: 200-207 2003.
- 21) Jurge, S., Kuffer, R., et al.: Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 12: 1-21 2006.