

## Q16

慢性便秘症の内服治療薬  
の特徴と使い方は？

## A

▶ 従来、わが国での便秘治療薬の主流は酸化マグネシウムと刺激性下剤でした。しかし、酸化マグネシウムは腎障害のある患者や高齢者に対しては慎重投与になっており、刺激性下剤には耐性化や依存の問題があります。近年、酸化マグネシウムと刺激性下剤一辺倒の状況を変えることができる新たな作用機序を有する治療薬が開発され、また、欧米では長らく使用されながら、わが国では保険適用を有していなかった薬も使用できるようになりました。便秘はQOLを損なう重要な症状です。診療の際には、これらの種々の薬の特徴を理解して患者満足度の高い治療をしていく必要があります。

## ● 解説

## わが国で用いられている慢性便秘症の内服治療薬の特徴

現在、多くの種類が用いられています。ここでは、『慢性便秘症診療ガイドライン2017』<sup>1)</sup>(以下、ガイドライン)のクリニカルクエスチョンに取り上げられた治療薬とともに、ガイドライン発刊後にわが国で処方が可能となった治療薬について解説します。

## ① プロバイオティクス

プロバイオティクスとは、適正量を摂取することによりヒトに有用な効果をもたらす生きた微生物、または、それらを含む製品を指します。慢性便秘症に対して保険適用はありませんが、プロバイオティクスが有効であるという報告は多数あります。しかし、報告により使用される微生物の種類は様々であり、標準的治療法になるにはさらなるエビデンスの集積が必要です。したがって、ガイドラインのステータス

トメントでは、治療法として用いることを提案するという弱い推奨にとどまっています。

## ②膨張性下剤

硬化便を物理的に軟便化する消化管内で消化吸収されない素材でできており、同時に服用した水とともに腸内で粘性のコロイド液となり便を軟化させ、便容積を増加させます。便容積の増加は、腸管に拡張刺激を与え、排便を促します。主に用いられているのはカルメロース製剤や寒天です。しかし、便量が多い場合は逆効果になる可能性もあり、注意が必要です。

## ③浸透圧性下剤

腸内の浸透圧を高めて腸内腔へ水分を引き寄せます。それによって、腸内容物は軟化・膨張し、排便が促されます。酸化マグネシウムに代表される塩類下剤、ラクツロースに代表される糖類下剤、そして、ポリエチレングリコール(PEG)製剤があります。PEG製剤は海外で第一選択薬となっており、エビデンスが豊富です。2014年のAm J Gastroenterolのシステマティックレビューにも、「症状改善に有効であり、その推奨度およびそのエビデンスレベルは高い」とあります<sup>2)</sup>。ラクツロースも有効であり実施することが推奨されていますが、そのエビデンスはまだ十分ではありません。PEG製剤であるマクロゴール4000とラクツロースは、ようやく日本での保険適用を得たばかりであり、日本人に対しても有効かどうか、今後明らかとなってくるでしょう。

一方、酸化マグネシウムは日本で最も多く使われ、実臨床では、その効果を実感することがしばしばあると思います。しかし、有効性についてのエビデンスとなる報告は少なく、その効果は十分に評価をされていません。酸化マグネシウム製剤にはいくつかの問題点があります。まずは、高マグネシウム血症の問題です。長期間内服をしている患者、腎障害を有する患者、そして高齢の患者では高マグネシウム血症を起こしやすくなっており、特に大腸通過遅延型の便秘症患者では、腎機能が正常でも高マグネシウム血症を発症する可能性があるため注意が必要です。また、また薬物相互作用の問題があります。ニューキノロン系抗菌薬、ビスホスホネート製剤、ロスバスタチン、ラベプラゾールをはじめ、多数の薬が酸化マグネシウムとの併用注意薬となっています。併用注意薬の多くは酸化マグネシウム製剤と併用することにより、その薬効が減弱します。また、活性型ビタミンD<sub>3</sub>と併用した場合、高マグネシウム血症を起こす恐れがあります。酸化マグネシウム自身もプロトンポンプ阻害薬などの強力な酸分泌抑制薬との併用により、有効性が変化するということが問題点の1つです。pHが低い場合のほうが酸化マグネシウムは溶けやすくなり、低酸・正酸の場合、酸化マグネシウムの溶解度が低下するため、活性化への第一段階である塩化マグネシウムの生成ができなくなります。したがって、胃内が酸

性でなければ、酸化マグネシウムの効果は減弱します。

#### ④ 刺激性下剤

刺激性下剤にはアントラキノン系下剤(センナ、センノシド、<sup>だいおう</sup>大黃、アロエ)と、ジフェニール系下剤(ピコスルファートナトリウム、ビスコジル)があります。刺激性下剤は腸管運動を亢進し、水分吸収を抑制して、緩下作用をもたらします。アントラキノン系下剤とピコスルファートナトリウムは、胃および小腸から吸収されず、そのままの形で作用部位である大腸に到達した後、腸内細菌の作用により活性体のレインアンスロンとジフェニール体となり作用します。刺激性下剤は腹痛が出やすく、またアントラキノン系下剤の長期連用により melanosis coli が生じることや、腸管運動の低下が生じ耐性化が生じ、依存に至ることが知られており、ガイドラインのステートメントには頓用または短時間の投与が提案されています。

#### ⑤ 上皮機能変容薬

2006年に誕生、すなわち世界のいずれかの国で販売が開始され、2012年11月よりわが国で使用可能となったクロライドチャンネル(chloride channel:CLC)アクトベーターであるルビプロストンと、2012年に誕生し、2017年3月より過敏性腸症候群便秘型、2018年3月より慢性便秘症に対して使用可能となったグアニル酸シクラーゼC(guanylate cyclase:GC-C)受容体アゴニストであるリナクロチドがあります。

##### 〈ルビプロストン〉

主として小腸に働き、小腸上皮頂端膜(腸管内腔側)に存在するCLC-2を選択的に活性化させて、クロライドイオン( $\text{Cl}^-$ )の腸管内腔側への移動を増加させます。その結果、腸管内腔への水分分泌が促進されます。腸管内の水分が増加することにより腸管内容物は軟化し、腸管内輸送能も亢進します。さらに、ルビプロストンは、虚血により傷害を受けた小腸粘膜上皮のバリア機能を修復させる働きもあります。ルビプロストンの作用は腸管局所で発現し、電解質への影響もありません。複数の臨床研究によりその有効性は示されています。副作用としては、悪心、下痢が報告されています。2018年12月より含有量 $12\mu\text{g}$ が使用可能となったため、今後、悪心、下痢の頻度が減少してくるかもしれません。動物実験での胎児喪失が報告されているため、妊婦には投与できません。妊娠する可能性がある婦人には妊娠していないことを確認して投与しなければなりません。

##### 〈リナクロチド〉

GC-C受容体の刺激を介して、細胞内cGMPを増加させます。増加したcGMPは、嚢胞性線維症膜貫通因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator:CFTR)を活性化し、活性化したCFTRにより腸管内腔への水分分泌が増加し、小腸輸送能が亢進します。また、cGMPは腸管粘膜下の知覚神経の活動

を抑制し、大腸痛覚過敏を抑制します。便通の改善とともに腹痛や腹部不快感を改善する効果が期待されています。副作用としては下痢が最も多く報告されています。わが国の用量は250または500 $\mu$ gと、欧米の用量は145または290 $\mu$ gより高く設定されています。下痢回避のため、今後わが国でも欧米で使用されている用量が使われるようになるかもしれません。

## ⑥ 消化管運動賦活薬

慢性便秘症に用いられる消化管運動賦活薬の多くは5-HT<sub>4</sub>受容体刺激薬です。中でもプルカロプリドに関する報告が多く、メタアナリシスでも有効であることが示されていますが<sup>3)</sup>、日本では使用できません。日本で使用できるモサプリドも慢性便秘症に対する保険適応は有していません。また、その有効性を論じた報告も少ないのが現状です。

## ⑦ 漢方薬

腸管運動亢進作用を有する生薬には大黃<sup>さんしやう</sup>と山椒<sup>さんしやう</sup>があります。大黃の主成分はセンノシドAを中心としたセンノシド類です。大黃<sup>だいおうかんぞうとう</sup>は大黃甘草湯<sup>まし</sup>をはじめ、麻子<sup>まし</sup>仁丸<sup>にんがん じゆんちやうとう</sup>、潤腸湯<sup>だいきん</sup>など、多数の漢方薬に異なる分量で含まれています。山椒<sup>さんしやう</sup>は大建中湯<sup>だいけんちゆうとう</sup>に含まれています。便の軟化作用を有する生薬には、芒硝<sup>ぼうしやう</sup>(主に天然の含水硫酸ナトリウムからなる鉱物、あるいは主に含水硫酸マグネシウムからなる鉱物)があり、浸透圧性に便を軟化します。桃核承気湯<sup>とうかくじやうきとう</sup>や防風通聖散<sup>ぼうふうつうしやうさん</sup>などに異なる分量で含まれています。麻子仁<sup>まし</sup>や当気<sup>とうき</sup>は脂肪質に富んでおり、腸を潤す作用があります。甘草<sup>しやくやく</sup>や芍薬<sup>しやくやく</sup>には、鎮痙、鎮痛作用があり、腸管の過剰収縮を和らげ、痛みを軽減する作用があります。これらの生薬とその他の生薬の異なる分量の組み合わせにより便秘症を改善する複数の漢方が作られています。患者の体力、症状そして病態に応じた使い分けが必要です(表)。また、甘草は偽アルドステロン症を発症させることがあるため、甘草を含む漢方薬を使用する場合には定期的な血清カリウム値の測定が必要です。実臨床では効果が実感されている漢方薬ですが、科学的に効果が証明されたものはあまり多くありません。今後エビデンスレベルの高い研究が行われていくことを期待します。

## ⑧ エロピキシバット

ガイドライン発刊時にはまだ市場に出ていなかった薬です。2018年1月誕生、2018年4月よりわが国で使用可能となっています。胆汁酸トランスポーター (ileal bile acid transporter: IBAT) 阻害薬であり、回腸末端部の上皮細胞に発現しているIBATを阻害して胆汁酸の再吸収を抑制することにより、大腸に到達する胆汁酸量を増加させます。大腸に流入した胆汁酸が膜貫通Gタンパク質共役型受容体 (transmembrane G protein-coupled receptor: TGR) 5に結合することによりcAMPが生成され、CFTRが活性化されます。活性化したCFTRにより腸管腔

内への水分分泌が増加します。さらに、胆汁酸はEC細胞のTGR5に結合することにより腸壁側にセロトニンを放出して大腸運動を促進します。この二重の働きにより、幅広い便秘患者への効果が期待されますが、二重の働きに応じた下痢と腹痛という副作用が報告されています。大腸に流入する胆汁酸量が多いほうが便秘症を改善する働きが強くなります。したがって、十分な薬効を発揮するためには、食前に服用すること、そして胆汁酸分泌を促す量の食事量をとることが重要です。

### ⑨ナルデメジン

末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬であり、2017年3月に誕生、オピオイド誘発性便秘症に対して、2017年6月よりわが国で使用可能となっています。本薬は中枢に作用することはないためオピオイドの鎮痛作用を阻害せず、便秘誘発作用のみを阻害します。緩和医療や慢性疼痛治療のためにオピオイドの需要が増えていますが、オピオイドによって誘発される便秘は難治であり、オピオイドの継続使用が困難な場合もしばしばですが、本薬がその現状を打開してくれるかもしれません。

## 慢性便秘症の内服治療薬の使い方

わが国の便秘診療においては、その功罪について顧みられることなしに、酸化マグネシウムに代表される浸透圧性下剤と刺激性下剤を主とした治療が行われてきました。わが国ではこれらの薬以外に効果的な治療薬がなかったということが大きな要因です。しかし欧米で長らく使用されていた浸透圧下剤であるマクロゴール4000やラクツロースがわが国でようやく使用可能となり、新たな作用機序を有する慢性便秘症治療薬が登場し、治療選択肢が急激に増えてきました。使い分けに際しては、各種薬剤の特徴や臨床治験・研究の結果に基づく有効性、患者の希望や全身状態などを考慮する必要があります。たとえば、腎機能異常がある場合、酸化マグネシウムからマクロゴール4000へ切り替えます。初期治療で刺激性下剤を連用しないことがとても重要ですが、刺激性下剤をすでに常用している場合は、上皮機能変容薬やIBAT阻害薬を上乗せしながら徐々に刺激性下剤の投与間隔を延ばしていきます。もちろん、下痢を好ましく思わない軽症患者には酸化マグネシウムを少量使用することも考えます。ガイドラインには診断と治療のフローチャートがありません。エビデンスが少ないことより作成に至らなかったようです。各種薬剤の使用経験を科学的に検証して、その効果についてのエビデンスを蓄積していくことが今後の課題と考えます。

表▶ 日常臨床で頻用されるエキス剤

使用目標	適応症	処方名	重要生薬 (g)								下剤としてのタイプ
			大黄	芒硝	枳実	麻子仁	当帰	芍薬	山椒	甘草	
便秘に対する基本処方	便秘	大黄甘草湯	4	—	—	—	—	—	—	2	大腸刺激性
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大黄の含有量が多い。大黄の主成分はセンノシドである。</li> <li>• 甘草の含有割合が高く、甘味があり飲みやすい</li> </ul>									
いろいろな伴う症状を有する患者向け	便秘	桃核承気湯	3	0.9	—	—	—	—	—	1.5	大腸刺激 + 塩類下剤
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤（高浸透圧による蠕動亢進）としての作用が期待される。</li> <li>• 女性で比較的体力があり、のぼせて便秘しがちなタイプが漢方的な使用目標とされる。</li> </ul>									
	便秘	防風通聖散	1.5	0.7	—	—	1.2	1.2	—	2	大腸刺激 + 塩類下剤
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤（高浸透圧による蠕動亢進）としての作用が期待される。</li> <li>• 褐色脂肪組織の活性化を介した肥満に対する効果が報告されていることから、肥満を伴う便秘症に使用されるケースが多い。</li> </ul>									
	便秘	調胃承気湯	2	0.5	—	—	—	—	—	1	大腸刺激 + 塩類下剤
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤（高浸透圧による蠕動亢進）としての作用が期待される。</li> </ul>									
高齢者向け	便秘	潤腸湯	2	—	2	2	3	—	—	1.5	クロライドチャンネル刺激
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• クロライドチャンネルCFTR活性化作用により腸管水分量促進作用、腸管輸送促進作用を示すとともに、大黄による大腸刺激性の排便の誘発が期待される。</li> </ul>									
	便秘	麻子仁丸	4	—	2	5	—	2	—	—	軟便化作用
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甘草を含有しないことから偽アルドステロン症のリスクが少ない。</li> <li>• 麻子仁に含まれる脂肪油・精油によって便軟化作用が期待され、大黄による大腸刺激性の排便の誘発が期待される。</li> <li>• 腸管の過緊張や痙攣に伴い糞便の通過が遅延しコロコロした乾燥便を呈した場合に効果的と考えられる。</li> </ul>									
平滑筋の緊張に伴う腹痛を訴える患者向け	便秘	桂枝加芍薬大黄湯	2	—	—	—	—	6	—	2	整腸作用
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 芍薬は平滑筋の緊張をやわらげる作用がある。</li> <li>• 便秘型過敏性腸症候群が疑われる場合、痛みの軽減に加えて排便が期待される。</li> </ul>									
	腹痛	桂枝加芍薬湯	—	—	—	—	—	6	—	2	整腸作用
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 芍薬は平滑筋の緊張をやわらげる作用がある。</li> <li>• 大黄を含有せずマイルドな整腸作用が期待される。</li> <li>• 痛みを伴う交代型IBSに効果が期待される。</li> </ul>									

(次頁に続く)

使用目標	適応症	処方名	重要生薬 (g)								下剤としてのタイプ
			大黄	芒硝	枳実	麻子仁	当帰	芍薬	山椒	甘草	
腹部膨満感を訴える患者向け	腹痛, 腹部膨満感	大建中湯	-	-	-	-	-	-	2	-	消化管運動促進, 血流増加
	特 徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大黄を含有せずマイルドな整腸作用が期待される。</li> <li>・ 腹部膨満を伴う便秘に効果が期待される。</li> <li>・ 便秘患者の直腸感覚閾値を下げることで便意を感じやすくする効果が期待される。</li> </ul>									
上腹部のはりを訴える患者向け	便秘	大柴胡湯	0.5	-	1.0	-	-	1.5	-	-	大腸刺激性 + 消化管運動促進
	特 徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体力が充実して、腹壁からみぞおちあたりにかけて苦しく、便秘の傾向があるものの次の諸症状;胃炎, 高血圧や肥満に伴う肩こり, 頭痛, 神経症, 肥満に効果あり。</li> </ul>									
薬理作用など			瀉下 (センノシド)	瀉下 (硫酸マグネシウム)	消化管運動亢進作用	潤腸瀉下	潤腸瀉下	鎮痛・鎮痙	消化管運動亢進作用	抗炎症, 低カリウム血症に注意	

大黄・芒硝は妊婦に注意

(「日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会, 編: 慢性便秘症診療ガイドライン2017, p.78, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載)

## ● 文献

- 1) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会, 編: 慢性便秘症診療ガイドライン2017. 南江堂, 2017.
- 2) Ford AC, et al: American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014; 109 Suppl 1: S2-26; quiz S27.
- 3) Shin A, et al: Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT<sub>4</sub> agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39(3): 239-253.

北條麻理子, 永原章仁