

慢性便秘症治療の新展開

日山 亨¹⁾

キーワード：慢性便秘，治療

New treatment strategies for chronic constipation

Toru HIYAMA¹⁾

Key words: chronic constipation, treatment

はじめに

慢性便秘症は、大学生を含む若年者にも1～2%程度みられ、50歳を過ぎるとその有病率は急激に増加する。従来、薬物治療としては浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤が用いられてきたが、2012年にクロライドチャンネルアクチベーターであるルビプロストンが、30年ぶりに慢性便秘症の治療薬として発売された。その後も新しい作用機序の慢性便秘症治療薬が複数発売されており、慢性便秘症の治療は新展開を迎えつつある。そこで、本稿では、慢性便秘症の新しい治療方針について概説する。

I. 慢性便秘症の定義

いくつかの学会等が、慢性便秘症の定義を公表している。2017年に公表された「慢性便秘症診療ガイドライン2017」¹⁾では、「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されているが、まだ、一般的とはなっておらず、異論も多い。これまでの慢性便秘症の定義の多くは、①排便回数減少、②硬便、③残便感、④

排便の困難さ、があるものとされている^{2,3)}。

II. 従来から使用されている下剤の作用機序

1) 浸透圧性下剤

酸化マグネシウム (MgO) がよく使用される。その作用機序は、まず、胃の中で胃酸 (HCl) と反応し、塩化マグネシウム (MgCl₂) となる。その後、十二指腸液中の重碳酸イオンと結合し、マグネシウム重碳酸塩 (Mg(HCO₃)₂) やマグネシウム炭酸塩 (MgCO₃) となる。マグネシウム重碳酸塩やマグネシウム炭酸塩は難吸収性で、腸管内での濃度が高くなることで浸透圧が働き、腸管壁から腸内に水分が移動して、便の排出を容易にするものである⁴⁾。

メリットとしては、調整しやすい、副作用が少ない、耐性が生じにくい、妊婦にも使用できるといったことがある。デメリットとしては、効果に個人差が大きい、漫然と投与されやすい、時に高マグネシウム血症を生じるといったことがある。

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

著者連絡先：〒739-8514 広島県東広島市鏡山1-7-1 広島大学保健管理センター

2) 膨張性下剤

代表的なものはカルメロースとポリカルボフィルカルシウムである。カルメロースは、消化管で吸収されず同時に服用した水と腸内で粘性のコロイド液となる。ポリカルボフィルカルシウムは高吸水性ポリマーで、小腸や大腸などの中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化する。便の容量をますことにより、排便を促す作用がある⁴⁾。

3) 大腸刺激性下剤

その名の通り、大腸粘膜を刺激することにより、腸管運動を促進させて、排便を促すものである。センノシドやピコスルファートなどがよく用いられる。各下剤の特徴を表1に示す。耐性を生じやすいため、頓服・短期間の投与が勧められている。

4) 直腸刺激性下剤

グリセリン浣腸は、直腸内に30~150mLの薬剤を注入する。便の軟化潤滑作用があり、さらに、腸管内圧を高めることにより、排便反射を誘発するものである。耐性があり、偶発症としては穿孔、グリセリン吸収による溶血、腎不全などがある。禁忌は急性腹症、腹腔内炎症、腸管出血・穿孔などである⁴⁾。

直腸刺激性下剤にはグリセリン浣腸のほかに、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合剤がある。肛門から挿入して使用するもので、直腸内の水分と反応して炭酸ガスを発生する。それにより、腸管内圧を高め、排便反射を誘発するものである。耐性はなく、禁忌も本剤の成分のアレルギーだけである。

Ⅲ. これまでの慢性便秘症の診療ストラテジー

従来、よく用いられてきた慢性便秘症の診療ストラテジーを図1に示す⁵⁾。

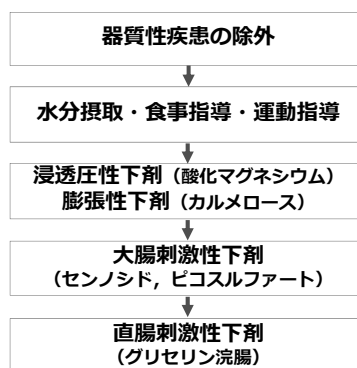


図1 従来の慢性便秘症の診療ストラテジー

まず、器質性疾患の除外を行い、機能的便秘症と診断した場合は、水分摂取量や食事、運動に関する指導を行う。それでも改善しない場合は、薬物治療として、まず浸透圧性下剤や膨張性下剤を投与し、その後、センノシドやピコスルファートなどの大腸刺激性下剤を投与、それでも改善しない場合は、グリセリン浣腸などの直腸刺激性下剤を用いるというものである。

Ⅳ. 新しく開発された下剤の作用機序

1) ルビプロストン

腸管の水分泌には塩素イオン (Cl⁻) が関与しており、粘膜上皮細胞の基底膜側にある Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 共輸送体等を介して粘膜上皮細胞内に取り込まれた Cl⁻ は、小腸上皮頂端膜 (腸管内腔側) に

表1 各大腸刺激性下剤の特徴

	センナ	センノシド	ピコスルファート	ピサコシル
耐性の生じやすさ	高	高	低	高
妊婦の使用	不可	不可	可	可
効果発現	速やか	速やか	穏やか	速やか
その他	大腸メラノーシスを生じる	大腸メラノーシスを生じる	用量調整しやすい	肛門に入れる

存在する塩素チャネル chloride channel -2 (CIC-2) を介して腸管内腔に移動する。それに伴い、 Na^+ も受動的に腸管内腔に移動する。 Na^+ の移動とともに、腸管内腔へ水が分泌される。

ルビプロストンは小腸上皮頂端膜に存在する CIC-2 を特異的に活性化し、腸管内への水分分泌を促進し、便を軟らかくし、腸管内の輸送を高めて排便を促進する^{6,7)}。ルビプロストン内服によっても血清中のナトリウムやカリウム、塩素といった電解質に影響を与えないことが知られている。しかし、動物実験で胎児への移行と胎児喪失が報告されており、妊婦には禁忌とされている。

2) リナクロチド

リナクロチドは、2017年からわが国において使用可能となった薬剤である。小腸の腸管内腔側に存在するグアニル酸シクラーゼC受容体アゴニストで、グアニル酸シクラーゼC受容体の刺激を介して、腸管上皮細胞内の cGMP 量を増加させる。増加した cGMP により、腸管粘膜下の内臓知覚神経が抑制される。また、増加した cGMP は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の活性化を介して、小腸粘膜

の分泌を促進する。これらの作用により、排便を促す^{7,8)}。妊婦にも投与可能であり、これまで深刻な副作用は報告されていない。

V. これからの慢性便秘症の診療ストラテジー

これからの慢性便秘症の診療ストラテジーを図2に示す。

まず、器質性疾患の除外を行うことは、従来のもと同じであるが、その後、慢性便秘症を4つ、食物繊維・水分不足、機能性便秘、便秘型過敏性腸症候群、そして、直腸肛門機能不全に分ける。これは、慢性便秘症の原因には少なくともこの4つがあり、それぞれ原因に応じた治療が必要なためである。

1) 食物繊維・水分不足

食物繊維・水分が不足している場合は、それぞれを十分量摂るように指導する。食物繊維摂取を全員に勧めないのは、食物繊維が十分足りている人をさらに高繊維食にすると症状が悪化するためである⁹⁾。また、水分摂取が不足すると便秘の頻

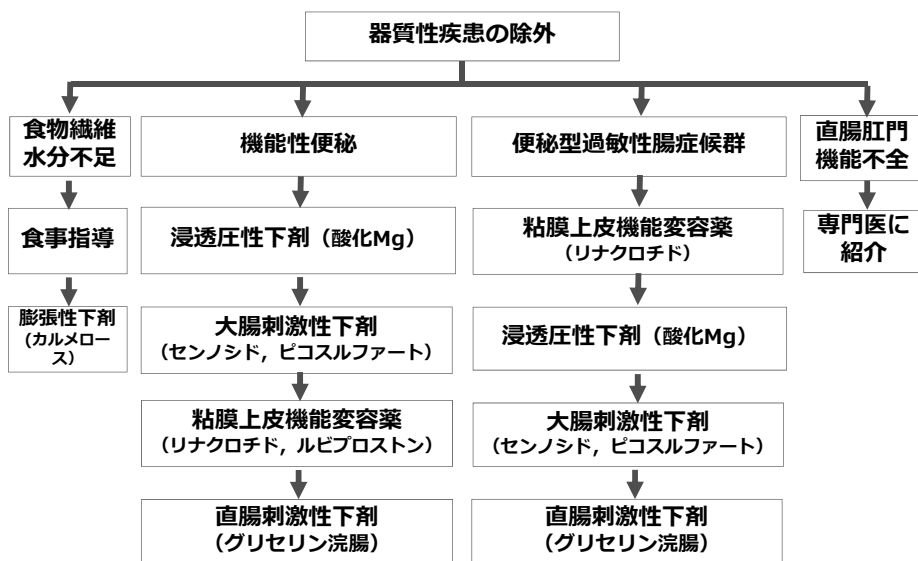


図2 これからの慢性便秘症の診療ストラテジー

度が増えることから、水分摂取不足の人には十分な水分を摂取するよう指導する。

食物繊維が指導をしても十分量摂れない場合には、膨張性下剤を投与する。

2) 直腸肛門機能不全

直腸肛門機能不全の場合は、肛門科などの専門医に紹介する。直腸肛門機能検査として直腸肛門内圧検査やバルーンを用いた直腸感覚検査、排便造影検査などがあるが、これらの検査が可能で、治療可能な医療機関は限られている。

3) 機能性便秘および便秘型過敏性腸症候群

Rome IV¹⁰⁾ による機能性便秘および便秘型過敏性腸症候群の診断基準をそれぞれ表2, 3に、臨床像の違いを表4に示す。

機能性便秘と便秘型過敏性腸症候群の機序のもっとも大きな違いは腸管粘膜知覚が鈍麻しているか過敏であるかということである。便秘型過敏性腸症候群の場合、腸管粘膜知覚過敏が基盤にあ

り、ちょっとした刺激で腸管内圧が亢進するため、腸管内容物の腸管通過時間は正常なものの便秘を呈し、腹痛も伴うというものである。内臓神経が過敏なため、便秘症状だけでなく、食後のもたれや吐き気などの上部消化管症状も伴うことが多い。一方、機能性便秘は腸管粘膜知覚が鈍麻しており、腸管内圧の低下、腸管内容物の腸管通過時間が延長し、便秘を呈する。腹痛はないかあっても軽度で、上部消化管症状は基本的に伴わない。

Rome IVでは機能性便秘および便秘型過敏性腸症候群は別の疾患群であり、重複することはないと考えられている。しかし、Rome IVの診断基準を用いると、慢性便秘でありながらどちらの診断基準も満たさないものが約半数認められる。また、機能性便秘のRome IV基準の「過敏性腸症候群の診断基準を満たさない」を除外すると、機能性便秘の一部は便秘型過敏性腸症候群の診断基準を満たす。そのため、それぞれ別の疾患と考えるのではなく、一連のスペクトラムとして考えるのがよいように思われる。

表2 Rome IV による機能性便秘の診断基準

① 排便の1/4以上、強くいきむ
② 排便の1/4以上、兔糞状・硬便
③ 排便の1/4以上、残便感
④ 排便の1/4以上、排便困難感
⑤ 排便の1/4以上、排便困難
⑥ 自発的な排便が週に3回未満
上記、2項目以上
6か月以上前から症状あり、最近3か月は上記基準を満たす過敏性腸症候群の診断基準を満たさない

表3 Rome IV による便秘型過敏性腸症候群の診断基準

繰り返す腹痛がある
① 排便に関連している
② 排便の回数の変化に関係している
③ 便の形状の変化に関係している
の2項目以上
最近3か月、平均して週1回以上

表4 機能性便秘と便秘型過敏性腸症候群の臨床像の違い

	機能性便秘	便秘型過敏性腸症候群
便秘	○	○
腹痛	×～△	○
上部消化管症状	×	×～○
腸管内圧	低下	亢進
腸管粘膜知覚	鈍麻	亢進
腸管通過時間	延長	正常

治療の際には、便秘の症状と腹痛の有無について詳細に問診し、機能的便秘と便秘型過敏性腸症候群のどちらが優位であるかで治療方針を決めるのがよいであろう。機能的便秘の場合は従来の治療法を基本とし、浸透圧性下剤から開始し、大腸刺激性下剤を追加する。大腸刺激性下剤でコントロールがうまくいかない場合は、ルビプロストンやリナクロチドといった粘膜上皮機能変容薬を使用する。便秘型過敏性腸症候群の場合は、粘膜上皮機能変容薬から開始し、これで効果が不十分な場合は浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤を追加するといった方針となる。

VI. その他の便秘治療薬

2018年から、新たな機序の便秘治療薬として、エロビキシバットが発売となった。この薬は胆汁酸トランスポーター阻害薬である。回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター (IBAT) を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は大腸管腔内に水分および電解質を分泌させ、さらに、消化管運動を亢進させるため、便秘治療効果が発現するものである^{11,12)}。

おわりに

慢性便秘症に対する新たな治療薬が使用可能となっている。本稿では、各種下剤の作用機序、慢性便秘症の診療ストラテジーについて概説した。患者の慢性便秘症の病態を正しく把握し、適切な治療が行えるようにしたい。

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, 東京, 2017.
- 2) Sbahi H, Cash BD: Chronic constipation: a review of current literature. *Curr Gastroenterol Rep* 17: 47, 2017.
- 3) Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al: Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17095, 2017.

- 4) 味村俊樹：慢性便秘症の初期診療. 診断と治療, 106 : 811-819, 2018.
- 5) 安武優一, 三浦総一郎：便秘. 日医会誌 140 特(2) : 106-110, 2011.
- 6) Li F, Tong WD, Liu CX, et al: Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 91: 456-468, 2016.
- 7) Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathom S, et al: Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 66: 1611-1622, 2017.
- 8) Layer P, Stanhellini V: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 39: 371-384, 2014.
- 9) Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al: Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol* 108: 798-803, 2013.
- 10) Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al: Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction Volume 1 (Rome IV Volumes), Rome Foundation, Inc, Raleigh, NC, USA, 2017.
- 11) Nakajima A, Seki M, Taniguchi S: Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gastroenterol* 53: 523-534, 2018.
- 12) Kumagai Y, Amano H, Sasaki Y, et al: Effect of single and multiple doses of elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, on chronic constipation: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 84: 2393-2404, 2018.