

慢性便秘の薬物治療

山田 英司[†] 野中 敬 松島昭三 小松達司

IRYO Vol. 75 No. 1 (4-8) 2021

要旨

これまで本邦における便秘薬の中心は、浸透圧性下剤である酸化マグネシウムとセンナを中心とした刺激性下剤であった。これらの治療薬でもある程度の治療満足度が得られたため、長年本邦における慢性便秘診療に大きな変化はなかった。しかし近年の新規治療薬の出現は、既存の治療薬を見直すきっかけとなり、その問題点を明らかにしてきた。また新規治療薬の出現は、より病態に沿った治療を可能にすることで便秘患者の治療満足度を向上させている。一方、それぞれの薬剤の適応、副作用、薬価などをきちんと把握しておかなければ、患者に不利益をもたらす可能性もある。本項では、それぞれの便秘薬の特色を改めて確認しておきたい。

キーワード 慢性便秘, 下剤

本邦における便秘薬の一覧と薬価

表1に本邦における便秘薬の一覧と薬価を示す。従来の酸化マグネシウム、センナ製剤に加えて新規治療薬が増えてきたことがわかる。服薬量などが異なるため一概にはいえないが、従来の治療薬と比較すると新規治療薬の薬価は高額であることがわかる。便秘薬は一度服用を開始すると、継続した服用が必要なことが多く、費用対効果についても考えていく必要がある。

各論

1. 浸透圧性下剤

本邦で使用できる浸透圧性下剤は、塩類下剤、糖

類下剤、ポリエチレングリコールに分けられる。浸透圧性下剤については、今昔変わらず便秘治療薬の中心となる薬剤である。

1-a. 塩類下剤 (酸化マグネシウム)

以前から使用されてきた下剤であるが、新規治療薬が増えてきた現在においてもKey drugになる。後述する点をおさえれば、安全性も高い。効果はマイルドであり、腹痛や下痢などの副作用も少ない。効果が少ない時は腎機能に問題がなければ、330 mgの剤型であれば1日6錠まで増量してもよい。薬価も安く継続内服しやすい。上記理由から今後も、便秘薬の第一選択でよいと思われる。処方時の注意点については、胃酸との関連、キレート作用、高マグネシウム血症をおさえておく必要がある。

国立病院機構横浜医療センター 消化器内科 [†]医師

著者連絡先：山田英司 国立病院機構横浜医療センター 〒245-8575 横浜市戸塚区原宿 3-60-2 消化器内科医局

e-mail : eiji_age_h_oceanblue@yahoo.co.jp

(2020年5月8日受付, 2020年11月13日受理)

Pharmacological Treatment of Chronic Constipation

Eiji Yamada, Takashi Nonaka, Shozo Matsushima and Tatsuji Komatsu, Department of Gastroenterology, NHO Yokohama Medical Center.

(Received May. 8, 2020, Accepted Nov. 13, 2020)

Key Words : chronic constipation, laxative

表1 本邦における便秘薬の一覧（文献1より引用，一部改変）

★「便秘症」での保険適応なし 薬価は参考値

	一般名	商品名	薬価
浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム [®] 5.7円/錠
	ポリエチレングリコール	ポリエチレングリコール	モビコール [®] 85円/包
	糖類下剤	ラクツロース	ラグノスNF [®] 45.5円/包
刺激性下剤	アントラキノン系	センノシド	プルゼニド [®] 5.7円/錠
	ジフェニール系	ピコスルファート ナトリウム	ピコスルファート [®] 8.9円/mL
上皮機能変容薬	クロライドチャンネルアクチベーター	ルピプロストン	アミティーザ [®] 122円/カプセル
	グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト	リナクロチド	リンゼス [®] 88.3円/錠
胆汁酸トランスポーター阻害薬	エロピキシパット	グーフイス [®] 104.8円/錠	
漢方薬		大黄甘草湯	5.4円/g
		麻子仁丸	6.7円/g
プロバイオティクス★		ビフィズス菌製剤 etc.	ラックビー [®] 5.9円/錠
膨張性下剤		カルボキシメチルセルロース	バルコーゼ [®] 販売中止
消化管運動賦活薬★	5-HT ₄ 受容体刺激薬	モサプリド	ガスモチン [®] 10.1円/錠

・胃酸と酸化マグネシウムの関連性

酸化マグネシウムは胃内で胃酸により塩化マグネシウムとなり，その後腸管内で炭酸水素マグネシウム，炭酸マグネシウムとなり，その浸透圧により水分分泌を引き起こす。腸管内の水分分泌により便を軟化させることで，排便を容易にする。効果が得られるためには胃酸が必要であり，胃切除後症例やプロトンポンプ阻害薬併用症例においては効果が減弱するため注意する。

・酸化マグネシウムのキレート作用

マグネシウムイオンがある種の薬剤に反応して，体内に吸収されないキレートをつくってしまうため本来期待される薬効が得られないことがある。テトラサイクリンやニューキノロン系の抗菌薬，高カリウム血症改善薬，ジギタリス製剤などは酸化マグネシウムと併用すると効果が減弱されるため注意する。

・高マグネシウム血症

マグネシウムは腸管から吸収され，腎臓で排出される。そのため，腎障害があるとマグネシウムの排泄がうまくいかず，血中のマグネシウム濃度が上昇する。それにともない表2に載せた高マグネシウム

血症の症状が現れる。初期の症状は，悪心，嘔吐，倦怠感など非特異的なものであり，なかなか症状から高マグネシウム血症を疑いづらい。そのため，酸化マグネシウムを使用している高齢の腎障害患者には，定期的な血中のマグネシウム濃度（基準値1.4-2.6 mg/dl）の測定が推奨される。血中のマグネシウム濃度は，用量依存性に上昇するため，酸化マグネシウムで効果の得づらい高齢の腎障害患者には，酸化マグネシウムの追加ではなく，他の薬剤の追加を検討する。

1-b. ポリエチレングリコール（モビコール[®]）

ポリエチレングリコールは本邦においては下部消化管内視鏡検査前の洗腸剤として使用されてきた。欧米では，これまで便秘薬としても使用されてきた。本邦でも2018年からモビコール[®]の商品名で保険適応となり使用可能となった。副作用も少なく実地臨床においては小児領域から高齢者まで幅広い年代に使いやすい。値段こそ高価だが，酸化マグネシウムに並ぶ便秘薬のKey drugになり得る薬剤である。一方で以下の問題点がある。まず味の好みが分かれる。錠剤ではなく水に溶かして飲むため，1袋あたり60 mlの液体を内服しなければならない（通常は1回2袋から内服）。味が苦手な場合には服用しづ

表2 血中のマグネシウム濃度(基準値1.4~2.6 mg/dl)と臨床症状

血中 Mg 濃度	症状
4.9 mg/dl ~	悪心・嘔吐, 起立性低血圧, 徐脈, 皮膚紅潮, 筋力低下, 傾眠, 全身倦怠感, 無気力, 腱反射の減弱
6.1 ~ 12.2 mg/dl	ECG(PR,QT 延長など) 異常
9.7 mg/dl ~	腱反射消失, 随意筋麻痺, 嚥下障害, 房室ブロック, 低血圧
18.2 mg/dl ~	昏睡, 呼吸筋麻痺, 血圧低下, 心停止など

らい, ジュースなどでの内服も勧められているが, 糖尿病患者などには安易にすすめられない。効果発現までは, やや時間を要するため, 効果が即日得られないからといって服薬を中止しないように説明することも必要である。また, 服薬により排便が得られるが, 便が液状~泥状になることがある。ある程度は用量や服薬回数を減らして対応ができるが, 便の形状についてはコントロールが難しいことがある。

1-c. 糖類下剤 (ラクツロース, ラグノスNF®)

これまで, ラクツロースは内科領域では, 高アンモニア血症による肝性脳症改善のために処方されていたため, 使用経験のある医師も多いと思う。ラクツロース製剤は, 肝性脳症以外では, 産婦人科術後の排ガス, 排便の促進や小児の便秘の改善に保険適応となっていたが, 成人の慢性便秘の保険適応はなかった。しかし近年ゼリー状のラクツロース製剤であるラグノスNF®が慢性便秘に対する保険適応となったため, 成人の慢性便秘にもラクツロースが使用できるようになった。浸透圧下剤においては, 酸化マグネシウム, ポリエチレングリコールがあるため, 現状ではファーストチョイスになりにくい。しかし, 患者背景や味などから前述した2つの浸透圧性下剤が使いづらい場合の選択肢として頭に入れておきたい。

2. 上皮機能変容薬

日本消化器病学会から刊行された慢性便秘の診療ガイドライン¹⁾でも推奨度Aになっている比較的新

表3 便秘に有効とされる漢方薬の一覧

処方名	大黄	芒硝	枳実	麻子仁	当帰	芍薬	山椒	甘草
大黃甘草湯	○							○
桃核承気湯	○	○						○
防風通聖散	○	○			○	○		○
調胃承気湯	○	○						○
潤腸湯	○		○	○	○			○
麻子仁丸	○		○	○		○		
桂枝加芍薬 大黃湯	○					○		○
大建中湯							○	

しい便秘薬である。本邦では, ルビプロストン, リナクロチドがこれにあたる。ルビプロストン, リナクロチドは小腸からの腸液の分泌を促すことで排便を促進する。薬価がやや高く, あくまで酸化マグネシウムなどの安価な薬剤で効果が不十分な場合に追加すべきである。

2-a. ルビプロストン (アミティーザ®)

ルビプロストンは小腸上皮細胞のクロライドチャンネルを活性化して小腸への水分分泌を促進する²⁾ことで, 大腸に水分を到達させ, 排便に有利に働く。副作用として若年者において, 水分分泌によるオーバーフローから, 吐き気, 下痢の症状がでることがあり注意を要する。吐き気, 下痢の副作用は容量依存性である。この点に対して, 2012年12月の発売当初は24 μ gのカプセル製剤のみであったが, 2018年9月に12 μ gのカプセル製剤も発売された。いずれも服用方法は朝, 夕の1日2回の内服であるが, 若年者においては吐き気, 下痢の副作用がしやすいことから12 μ gのカプセル製剤を1日1回夕食直後から開始するのが無難である。最も注意すべき点は, プロスタグランジン製剤であるために妊婦には禁忌である点である。妊娠中はもちろんのこと, 妊娠の可能性のある若年女性への処方では避けておいたほうがよい。

2-b. リナクロチド (リンゼス®)

リナクロチド®は腸管上皮細胞に存在するグアニル酸シクラーゼ受容体に作用し³⁾, 小腸・大腸への水分分泌を促進する。加えて腸管の求心性神経(痛

みを感じる神経)の働きを抑制することで腹部不快感を改善する。このため、まずは便秘型の過敏性腸症候群が保険適応となり、その後慢性便秘が適応追加となった。ルビプロストン同様に下痢の副作用がある。発売されている製剤は0.25 mgの錠剤であり、1日1回2錠 朝食前の内服が推奨されているが、若年者には1錠から服用開始でもよい。妊婦には、禁忌ではないが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとされており、避けるほうが無難であろう。

3. 胆汁酸トランスポーター阻害薬 (エロビキシバット, グーフィス®)

胆汁酸の95%は回腸末端で吸収され「腸肝循環」を経るが、回腸末端で吸収されなかった胆汁酸は結腸で、水分分泌と蠕動運動をおこすとされる。この胆汁酸の作用を利用した下剤がエロビキシバットである⁴⁾。エロビキシバットは回腸末端部で胆汁酸の再吸収に関わるIBAT (ileal bile acid transporter)を阻害し、結腸に至る胆汁酸の量を増やすことで水分分泌と腸管蠕動を促し、排便を促す下剤である。副作用としては、腹痛、下痢が知られている。胆汁酸に関連した薬剤であるため、併用注意薬も多い。胆汁酸製剤 (ウルソ®etc) は併用により作用が減弱する可能性がある。アルミニウム含有製剤、コレステラミンはエロビキシバット自体の作用を減弱する可能性がある。ジゴキシンはジゴキシン自体の作用が増強する可能性がある。

4. 刺激性下剤

これまで、新規治療薬が発売される以前には、本邦の便秘診療において酸化マグネシウムと並んで中心となってきた薬剤である。服用後数時間で効果がでるキレのよさからこれまで多用されてきた。一方で、電解質異常や脱水、腹痛が出やすいなどの負の面もある。

4-a. アントラキノン系 (センノシド®, プルゼニド®)

内服時には不活性配糖体であるが、大腸内で腸内細菌由来の酵素により加水分解されレインアンスロンという活性体になる。活性体は腸管の壁内神経叢を直接刺激して大腸に蠕動運動をおこし排便を促す。長期連用により壁内神経叢が疲弊することで耐性が出現する可能性がある。今後の位置づけとして

は、排便に関する腸管機能温存の観点から、使用をできるだけ頓用とし必要最小限にとどめるべきであろう。

4-b. ジフェノール系 (ラキソベロン®, ピコスルファート®)

アントラキノン系の刺激性下剤同様に、大腸内で腸内細菌に分解されジフェノールメタンとなり、腸蠕動を惹起する。本邦では施設によっては下部消化管内視鏡検査の前投薬として用いられている。アントラキノン系の刺激性下剤と比較すると効果はややマイルドである。液体の剤型もあるため用量調整しやすい。一方で、アントラキノン系の刺激性下剤同様腸管の壁内神経叢が疲弊することで薬剤耐性が出現する可能性がある。今後は使用をできるだけ頓用とし必要最小限にとどめるほうがよいだろう。

5. 漢方薬

表3に本邦で便秘に有効とされている便秘薬の一覧をあげる。いずれの漢方薬も含有量の大小はあるが大黄が含まれていることがわかる。大黄の成分自体は、センナ同様長期の連用により耐性が出現する可能性が指摘されている。このため、筆者自身は長期処方には用いていない。大黄を含む漢方薬は使用をできるだけ頓用とし必要最小限にとどめるほうがよいと思われる。

おわりに

本邦で用いられている便秘薬の概要について述べた。当然これらの薬剤の処方を行う前には、便秘の原因となる腸管の器質的異常の有無の評価、食事を中心とした生活習慣の是正、薬剤性便秘の場合の原因薬剤の中止・減量は終えておく必要がある。便秘に対して、処方希望があった場合には、短絡的に処方をするのではなく本項で述べたような、注意点や副作用について必ず説明しなければならない。これらが事前になされていない場合は、頻回の処方変更希望につながり、最終的に便秘治療に対する満足度も低下する。短絡的な処方から、便秘治療に対する満足度を低下させることだけは避けなければならない。

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし。

[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, 2017, 東京；南江堂
- 2) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP et al. SPI-0211 Activates T84 Cell Chloride Transport and Recombinant Human ClC-2 Chloride Currents. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 ; **287** : C1173-83.
- 3) Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP et al. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 ; **344** : 196-206.
- 4) Nakajima A, Seki M, Taniguchi S. et al. 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.* 2018 ; **53** : 525-34.