Letter to Editor

『長期療養入院血液透析患者の難治性便秘症に対する上皮機能変容薬の有用性について』(神田怜生, 他)の論文[透析会誌 2021 ; 54 (2) : 61~68] について

日本透析医学会雑誌 54 巻 2 号に掲載された「長期療養入院血液透析患者の難治性便秘症に対する上皮機能変容薬の有用性について」を興味深く拝読させていただきました。新しいリン吸着薬となる選択的な腸管 Na^+/H 交換輸送体 (NHE3) 阻害薬 tenapanor との比較の上で重要な報告と思います。いくつか疑問に思ったことがありましたので質問させていただきます。

本報告では排便の改善を Constipation Scoring System で評価していますが、これは、便秘症症状の重症度評価であり、薬剤により排便回数が多くなると排便に関する主観的症狀の点数は高くなると思われ、薬剤による便秘の改善の評価には適していないと考えます。便秘の改善は、Bristol Stool Form Scale および週当たりの排便回数を用いた評価のほうが適していると考えます。

ルビプロストンは 1 日 24 μg 、リナクロチドは 1 日 0.5 mg で開始、Bristol Stool Form Scale 3~5 を目標に用量を適宜調整したとのことですが、われわれの場合、ルビプロストン 24 μg /日投与した透析患者 7 名中 1 名は嘔吐のため 2 週間後、2 名は下痢のためにそれぞれ 4 週間後、6 週間後に内服中止となりました¹⁾。ルビプロストン、リナクロチドそれぞれの消化器症状副作用発現はどの程度だったのでしょうか？ また、ルビプロストン、リナクロチドの投与量と血清リンの変動の関係はどうでしたでしょうか。投与量が多いとリンが低下するという関係はなかったのでしょうか？

ルビプロストンは、小腸粘膜の上皮細胞管腔側に存在するクロライドチャネル-2 (ClC-2) を活性化、リナクロチドは、クロライドチャネル cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) を活性化し、いずれも Cl 分泌を招き、それに伴う腸管への $\text{Na} \cdot$ 水排出を増加させます²⁾。

われわれは、血液透析患者の難治性便秘症に対するルビプロストンは、血清リンを低下、高カリウム血症を改善、透析除水必要量を減少させることを報告¹⁾し、腸管への Na 排出増加が、腸でのリン再吸収で中心的な役割を担うナトリウム依存性リントランスポーター 2b (NaPi-II b)³⁾ の働きを阻害する可能性を指摘しました。経口 NaPi-II b 阻害薬は、腸のリン酸塩吸収を低下させます⁴⁾。腸管への Na 排出増加により、透析除水必要量は減少し、上皮細胞基底膜側 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共輸送体が活性化され高カリウム血症が改善されと考えました。

本報告で、リナクロチド開始前後で血清リンに差はなく、 K は上昇、透析前体重は Dry weight から増量傾向であったとありますが、糖尿病性腎臓病群では有意差はないが血清リンは低下しているようです ($4.2 \pm 2.4 \rightarrow 3.7 \pm 1.4$ mg/dL)。リナクロチドで血清リンが下がった症例は何例だったのでしょうか？ 経口投与による選択的な腸管 Na^+/H^+ 交換輸送体 3 (NHE3) 阻害薬 tenapanor は、腸での Na の取り込みを選択的に阻害し、慢性腎臓病や高血圧の治療に役立つ可能性がある⁵⁾とされますが、tenapanor で治療された患者とプラセボを投与された患者の間で透析間の体重増加に差を認めなかった⁶⁾との報告もあります。維持血液透析患者の高リン血症を(傍細胞輸送のリン吸収が減ることにより⁷⁾)有意に減少させた^{7,8)}との報告があります。リナクロチドは、NHE3 を阻害する⁹⁾のであれば、リナクロチドで血清リンは下がる可能性があります。

本報告は、ルビプロストン、リナクロチドとも投与量が一定ではなく、血清リン低下作用の有無については明らかではありません。ルビプロストン、リナクロチドとも、血清リンが下がった群と下がらなかった群に分け、両群間で、薬剤投与量、便秘の改善、男女差、糖尿病の有無、血清 K 、Dry weight からの増量がどうだったかを検討されたいと思います。

文献

- 1) 王麗楊, 用稲榮, 寒川昌平, 谷野彰子, 山田佐知子, 桑原隆. 慢性便秘症治療薬ルビプロストンは透析患者の高リン血症を改善する. 透析会誌 2018; 51: 617-20.
- 2) 福土審, 遠藤由香, 金澤素. 特集 慢性便秘症の診療の進歩Ⅶ. 慢性便秘の治療—上皮機能変容薬, 胆汁酸トランスポーター阻害薬の使い分け—. 日内会誌 2019; 108: 46-54.
- 3) Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. J

Am Soc Nephrol 2009; 20: 2348-58.

- 4) Maruyama S, Marbury TC, Connaire J, Ries D, Maxwell W, Rambaran C. NaPi- II b inhibition for hyperphosphatemia in chronic kidney disease hemodialysis patients. Kidney Int Rep 2021; 6: 675-84.
- 5) Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, et al. Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. Sci Transl Med 2014; 6: 227ra36.
- 6) Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, et al. Effect of tenapanor on interdialytic weight gain in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 1597-605.
- 7) Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. J Am Soc Nephrol 2019; 30: 641-52.
- 8) Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, et al. Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 1933-42.
- 9) McHugh DR, Cotton CU, Moss FJ, et al. Linacotide improves gastrointestinal transit in cystic fibrosis mice by inhibiting sodium/hydrogen exchanger 3. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2018; 315: G868-78.

(済生会茨木病院腎臓内科 王 麗楊, 谷野彰子, 山田佐知子, 桑原 隆)

著者からの回答

私どもの論文に対しご質問をいただき、誠にありがとうございました。

各ご質問別にお答えいたします。

1. 本検討では排便の改善の評価項目として Constipation Scoring System を採用しました。このシステムは、ご指摘の通り便秘症症状の重症度評価です。対象は当院に長期療養入院をしている血液透析患者さんで、排便困難を訴えている便秘症患者さんです。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 における便秘症の診断基準において、①強いいきむ必要がある、②残便感を感じる、③直腸肛門の閉塞感や排便困難感がある、④用手的な排便介助が必要であるなどといった便秘症状の項目が採用されています¹⁾。その理由として、排便回数が少ないだけでは便秘症とは診断されず、排便困難感や残便感といった便秘症状を必要な評価項目とすることで、排便回数が十分にあっても排便困難感や残便感などの便排出障害の症状が複数あれば便秘症と診断されます。つまり、便秘症に便排出障害も含めることが重要であるとしています。ご指摘の通り、便秘の改善の評価項目として Bristol Stool Form Scale や排便回数といった客観的な評価項目に限定するほうが適していると思われます。しかしながら、慢性便秘症ガイドラインでの便秘症の定義では便排出障害も考慮する必要があることが提言されており、本検討の評価項目として Constipation Scoring System が妥当であると考えました。本論文で Constipation Scoring System を評価項目として採用した理由・経緯について、十分に記載すべきであったと反省しております。

2. 本検討では、ルビプロストンは1日 24 μ g、リナクロチドは1日 0.5 mg で開始し、Bristol Stool Form Scale 3~5 で薬剤調整を行っています。入院患者さんであるため、連日 Bristol Stool Form Scale の評価を行い、2 以下であれば薬剤増量、6 以上であれば薬剤減量を早期に行っています。

今回、各薬剤について4週間の評価を行いました。観察期間が4週間であること、また早期の薬剤調整を行っているため、下痢症状以外の消化器症状関連の副作用は認められず、観察終了時まで薬剤を継続しえました。ルビプロストン群では、5名が下痢のため24 μ g 隔日内服に減量、1名が硬便のため1日 48 μ g に増量しています。増量した1名は血清P値が開始時 3.3 mg/dL、4週間後 2.7 mg/dL でした。減量した5名の血清P値は、それぞれ①開始時 3.0 mg/dL、4週間後 3.3 mg/dL、②開始時 2.7 mg/dL、4週間後 2.6 mg/dL、③開始時 3.2 mg/dL、4週間後 2.7 mg/dL、④開始時 5.8 mg/dL、4週間後 5.5 mg/dL、⑤開始時 3.0 mg/dL、4週間後 2.1 mg/dL でした。リナクロチド群では、2名が下痢のため1日 0.25 mg に減量しています。減量した2名の血清P値は、それぞれ①開始時 3.0 mg/dL、4週間後 3.3 mg/dL、②開始時 2.7 mg/dL、4週間後 2.6 mg/dL でした。リナクロチド群 22 名中 13 名に開始時と比較して4週間後で血清P値が低下していました。

観察終了時のルビプロストン群とリナクロチド群における薬剤投与量および血清P値の変動値を Spearman の相関で検討しましたが、有意な差は認めませんでした。増量した患者さんはルビプロストン群の1名のみでした。このため、上皮機能変容薬の増量が血清P値の低下に関与するか否かについては明らかにできませんでした。

表 1 各評価項目のルビプロストン群におけるリン低下（－）群とリン低下（＋）群の比較

ルビプロストン群			
	リン低下（－）	リン低下（＋）	p value
投与量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）	21.6 ± 5.4	22.7 ± 8.1	0.9612
Δ Constipation Scoring System	-0.4 ± 2.7	0.28 ± 3.0	1
Δ 便回数/週	0.4 ± 2.1	-0.4 ± 2.9	0.9693
N（％男性，男性：女性）	5（60.0％，3：2）	18（38.9％，7：11）	0.4351
N（％糖尿病性腎臓病，糖尿病性腎臓病：非糖尿病性腎臓病）	5（100％，5：0）	18（38.9％，7：11）	0.02
Δ 血清 K 値（ mEq/L ）	-0.1 ± 0.4	-0.1 ± 0.6	0.9702
Δ Dry weight からの増量（kg，中 2 日）	-0.14 ± 0.8	-0.2 ± 0.5	0.7646

表 2 各評価項目のリナクロチド群におけるリン低下（－）群とリン低下（＋）群の比較

リナクロチド群			
	リン低下（－）	リン低下（＋）	p value
投与量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）	0.5 ± 0.0	0.46 ± 0.09	0.2548
Δ Constipation Scoring System	-1.4 ± 1.6	-0.7 ± 2.7	0.3572
Δ 便回数/週	0.8 ± 3.3	-0.8 ± 6.1	0.9193
N（％男性，男性：女性）	9（11.1％，1：8）	13（69.2％，9：4）	0.0096
N（％糖尿病性腎臓病，糖尿病性腎臓病：非糖尿病性腎臓病）	9（44.4％，4：5）	13（53.8％，7：6）	0.7001
Δ 血清 K 値（ mEq/L ）	0.6 ± 1.3	0.4 ± 0.7	0.42
Δ Dry weight からの増量（kg，中 2 日）	0.1 ± 0.7	0.4 ± 0.8	0.738

3. ご指摘の通り，本検討ではルビプロストン群，リナクロチド群ともに Bristol Stool Form Scale 3～5 で薬剤調整を行っているため投与量は一定しておりません．主要評価項目として Constipation Scoring System を採用しましたが，血清 P 値の改善を主要評価項目とするためには薬剤の投与量を一定にしたほうが望ましいと考えます．したがって，本検討からはリナクロチドによる血清 P の低下作用を否定していることにはならず，私たちもリナクロチドは腸管 Na^+/H^+ 交換輸送体 3 (NHE3) を阻害することで血清 P 値を低下させる可能性があると考えております．

4. ご指摘いただきましたルビプロストン群，リナクロチド群における血清リン値が低下しなかった群と低下した群で，薬剤投与量， Δ Constipation Scoring System（1 か月後－開始時）， Δ 便回数/週（1 か月後－開始時），男女差，糖尿病性腎臓病/非糖尿病性腎臓病， Δ 血清 K 値（1 か月後－開始時）， Δ Dry weight からの増量（kg，中 2 日）（1 か月後－開始時）の比較を検討しました（表 1，2）．ルビプロストン群では，非糖尿病性腎臓病患者さんにおいて有意に血清リン低下作用を認めていました．リナクロチド群では，男性患者さんにおいて有意なリン低下作用を認めています．西原先生らが透析患者の便秘症についての実態調査を報告されております²⁾．透析患者の便秘発症のリスクファクターが加齢，糖尿病，女性であることが報告されており，本検討で，上皮機能変容薬の血清リン低下作用を認める患者さんの背景が，非糖尿病，男性であることを考慮すると便秘症のリスクファクターと関連があることが期待されます．しかしながら，本検討では血清リン値が低下した群と低下していない群で，ルビプロストン群，リナクロチド群ともに便秘の改善についても両群で明らかな有意差はみられませんでした．また，投与量に明らかな有意差は認めませんでした．

以上を考慮しますと，リン低下作用についてはルビプロストン・リナクロチド自体に血清リン低下を直接促す作用があるか否かについては，今回の検討結果からはよくわかりませんでした．また，対象患者数も少ないため詳細な機序については，動物モデルなどでの検証が必要と考えます．

文献

- 1) 日本消化器学会関連研究会 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．東京：南江堂，2017．
- 2) 西原舞，平田純生，和泉智，他．透析患者の便秘症についての実態調査．透析会誌 2004；37：1887-92．

（池上総合病院腎臓内科 神田怜生）