トピックス ▶▶▶▶▶ IV. 慢性便秘の治療—膨張性下剤の使い方—

慢性便秘の治療 —膨張性下剤の使い方—

要 旨

便秘は、日常診療でごくありふれたcommon diseaseであるが、「慢性便秘症診療ガイドライン2017」(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, 2017年)¹⁾発刊前までは国内で統一された診療指針がなかったことから、医師は経験的に診療を行ってきた。同ガイドラインが2017年に初めて発刊され、浸透圧性下剤と上皮機能変容薬が便秘の薬物治療の第一選択薬とされ、膨張性下剤に関する評価は高くない。しかし、膨張性下剤は、耐性がなく、比較的安全且つ長期的に使用可能な薬剤であるため、各種薬剤の特徴を正しく理解し使用することで有用な場合がある。

[日内会誌 108: 29~35, 2019]

Key words 慢性便秘症, 薬物治療薬, 膨張性下剤

富田 寿彦

三輪 洋人

はじめに

2017年10月、国内で初めて慢性便秘症に関する診療ガイドラインが発刊された¹⁾。そのなかで、膨張性下剤の使用は推奨の強さ2(弱い推奨)、エビデンスレベルC(質の低いエビデンス)となっており、実地臨床の現場で膨張性下剤が便秘治療薬の第一選択薬として用いられることは少ない。一般的に、膨張性下剤は腸内の水分を取り込み、便を膨張させ、柔らかくすることによって排便を促す下剤である。生理的に排便を促す薬剤であるため、即効性や強力な作用はないものの、耐性や習慣性がなく、安全に使用できる薬剤であり、軽症便秘に対する効果を期待できる。本稿では、本邦で使用可能な膨

張性下剤の使用法について概説する。

1. 慢性便秘症の薬物治療

便秘は、あらゆる病院や診療所で遭遇するありふれた疾患であり、患者の日常生活や社会生活あるいは健康関連QOL (quality of life) を著しく低下させるため、適切に治療すべき疾患である^{2,3)}。一般的に、慢性便秘症の治療は、保存的治療(生活習慣の外用薬による治療、摘便等の理学的療法、バイオフィードバック療法ならびに薬物療法)及び外科的治療に分けられる。現在、本邦で便秘治療薬として使用可能な薬剤は、緩下剤である浸透圧性下剤(塩類下剤、糖類下剤、浸潤性下剤)や上皮機能変容薬、膨張

兵庫医科大学内科学消化管科

Progress in the Treatment of Chronic Constipation. Topics: IV. Clinical management of chronic constipation—How to use bulk-forming laxative—.

Toshihiko Tomita and Hiroto Miwa: Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

性下剤，刺激性下剤，漢方薬，消化管運動賦活薬，浣腸薬，坐薬等があり，最近では，胆汁酸トランスポーター阻害作用を有するエロビキシバットやオピオイド誘発性便秘に対するナルデメジン等，新たな作用機序を有する薬剤も発売されている。

基本的に，便秘の薬物治療は，作用の緩徐な薬剤から用いて，その治療効果をみながら，症状改善がない場合は徐々に薬剤を増量していく。それでも効果不十分な場合は，作用機序の異なる薬剤を使用するのが大原則である。また，効果がみられた場合は，徐々に薬剤を減量し，可能であれば，中止あるいは頓服で使用するのが望ましいとされている。2011年に発行された世界消化器病学会（World Gastroenterology Organization：WGO）のガイドラインでは，便秘治療を第一段階から第三段階に分けて提案されており，まず，便秘治療を開始する際には，第一段階として食物繊維や水分摂取量を増やす等の生活習慣を改善し，薬物療法としては，膨張性下剤の使用が推奨されている。なぜ，初期治療として生活習慣の改善等と並んで膨張性下剤が推奨されているのかに関しては，現在までに生活習慣や食生活に関するエビデンスが少なく，海外では，比較的安全性が高く，緩徐に作用する特徴を有する膨張性下剤を初期から使用するよう推奨されているものと考えられる。

第一段階の治療を行っても効果が不十分である場合には，第二段階として，浸透圧性下剤，ポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG），ルビプロストンやリナクロチド等の上皮機能変容薬，また，国内未承認であるが，prucalopride等が考慮される（図1）⁴⁾。さらに，効果が不十分である場合には，第三段階として，刺激性下剤，消化管運動賦活薬，浣腸ならびに坐薬等の投与が推奨されている。「2017年に発行された本邦で初めての慢性便秘症ガイドライン」¹⁾では，浸透圧性下剤と上皮機能変容薬の処方が最も高いエビデンスレベルA（質の高いエ

ビデンス）として強く推奨され，便秘治療の第一選択薬とされている。また，膨張性下剤に関しては，推奨の強さ2，エビデンスレベルCにとどまっており（表1）¹⁾，海外でのWGOによる膨張性下剤のエビデンスグレードと推奨レベルも，カルメロースナトリウム，ポリカルボフィルカルシウムは共にエビデンスグレードIII，推奨レベルCと評価は決して高くない。

2. 膨張性下剤とは

膨張性下剤は腸管内で消化吸収されず，水分を取り込むことで便の容積や腸管内容量，便量を増やすことで排便しやすくする薬剤である（図2）。つまり，食物繊維と同様に，自然排便に近い作用で排便を促すため，副作用は少なく，作用は強力ではないものの，習慣性がなく，緩徐に作用する。生理的な自然排便に近い形の作用を期待できるため，高齢者や軽症便秘患者にも安心して使用できる薬剤である。しかし，最大限の効果をを得るためには，継続的な服用や十分な水分摂取が必要であるが，基本的に膨張性下剤は継続的に服用しにくく，腸内で水分を吸収し膨張するため，腹部膨満感が出現する場合があるため，注意が必要である。

現在，本邦で使用できる膨張性下剤には，カルメロースナトリウム（carmellose sodium）（バルコーゼ®）とポリカルボフィルカルシウム（コロネル®，ポリフル®）があるが，実地臨床における慢性便秘診療において，これらの薬剤が積極的に用いられることは少なく，便秘症を保険病名に持つ薬剤はカルメロースナトリウムのみであり，海外と我が国での実地での便秘診療は若干が異なっている（表2）。

1) カルメロースナトリウム

国内で唯一，「便秘症」に効能を有する膨張性下剤がカルメロースナトリウム（バルコーゼ®）である。カルメロースナトリウムは，消化管で

- World Gastroenterology Organization (WGO：世界消化器病学会) では、便秘治療の1番目に対症療法を提示している。
 - 対症療法は、器質性便秘及び二次性便秘（薬剤性便秘・症候性便秘）が除外された後に実施される。
 - 第1段階としては、生活習慣及び食事指導を実施する。
 - 第2段階としては、浸透圧性下剤、PEG（ポリエチレングリコール）、ラクツロース、ルビプロストン等を選択する。
 - 第3段階としては、刺激性下剤、消化管運動賦活薬等が選択される。
- 【日本における効能・効果】
- ※ポリエチレングリコール（製品名：ニフレック）：
大腸内視鏡検査、バリウム注腸X線造影検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除
- ※ラクツロース：
①高アンモニア血症に伴う次の症候の改善：精神神経障害、脳波異常、手指振戦
②産婦人科術後の排ガス・排便の促進
③小児における便秘の改善
＊製品によっては②、③の効能・効果は設定されていない。

図1 世界消化器病学会 慢性便秘症治療アルゴリズム

(Lindberg G, et al : J Clin Gastroenterol 45 : 483-487, 2011)

ほとんど消化吸収されず、同時に服用した水と共に腸内で粘性のコロイド液となり、便塊に浸透して容積を増大させ、腸壁に物理的刺激を与えて自然な排便を促す薬剤である。作用は12～24時間以内に発現するが、最大効果は2～3日連続投与した後に効果が得られるため、継続して服用することが重要である。カルメロースナトリウムはセルロースの誘導体であり、食物繊維のように作用して排便を促すため、下痢便でなく、軟便として排泄される。排便時の下腹部

痛は少なく、また、怒嘔する必要がないため、肛門を刺激することなく、痔疾患患者にも使用できるといった利点がある。薬剤の効果自体は他の便秘薬と比べると緩徐であるが、副作用は少なく、効きすぎて下痢になるということはほとんどない。また、刺激性下剤等と異なり、耐性形成や習慣性もないため、長期的に安心して服用することが可能である。通常、成人には1日3回、1.5～6.0 g（本剤2.0～8.0 g）を多量の水と共に経口投与する。水と混ざると膨張して

表1 慢性便秘症の保存的治療

治療法			推奨の強さ	エビデンスレベル
①生活改善 ②食事改善			2 (96%)	C
③内服薬による治療			2 (96%)	C
	i) プロバイオティクス		2 (96%)	B
	ii) 膨張性下剤	(一般名) カルボキシメチルセルロース ポリカルボフィルカルシウム	2 (96%)	C
	iii) 浸透圧性下剤		1 (98%)	A
	(種類)	(一般名)		
	a. 塩類下剤	酸化マグネシウム クエン酸マグネシウム 水酸化マグネシウム 硫酸マグネシウム		
	b. 糖類下剤	ラクツロース D-ソルビトール ラクチトール		
	c. 浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサキシネート		
	iv) 刺激性下剤	(一般名)	2 (96%)	B
	a. アントラキノン系	センノシド センナ アロエ		
	b. ジフェニール系	ビスコジル ピコスルファートナトリウム		
	v) 上皮機能変容薬	(一般名)	1 (98%)	A
	a. クロライドチャネルアクチベーター	ルビプロストン		
	b. グアニル酸シクラーゼC受容体作動薬	リナクロチド		
	vi) 消化管運動賦活薬	(種類) 5-HT ₄ 受容体刺激薬 (モサプリド, 便秘で保険適応なし)		
	vii) 漢方薬			
		(一般名) 大黃甘草湯 麻子仁丸 大建中湯	2 (96%)	C
	viii) 胆汁酸トランスポーター阻害・結腸蠕動誘発	エロビキシバット	—	—
④バイオフィードバック療法 (機能性便秘排出障害に対して)			2 (80%)	A
⑤外用薬による治療			2 (100%)	C
	i) 坐薬	(一般名) 炭酸水素ナトリウム坐薬 ビスコジル坐薬		
	ii) 浣腸	(一般名) グリセリン浣腸 微温湯浣腸 石鹼浣腸		
⑥摘便 (直腸下部に貯留した便を自力で排出できない場合、徒手的に便を排出)			2 (100%)	C

図2 膨張性下剤のメカニズム

表2 本邦で使用可能な膨張性下剤

一般名	カルメロースナトリウム carmellose sodium	ポリカルボフィルカルシウム polycarbophil calcium
適応症	便秘症	過敏性腸症候群における便通異常（下痢，便秘）及び消化器症状
商品名	バルコーゼ® バルコーゼ顆粒 75%	コロネル®, ポリフル® コロネル細粒 83.3%, コロネル錠 500 mg錠 ポリフル細粒 83.3%, ポリフル錠 500 mg錠
用法・用量	通常成人1日 1.5～6 g（本剤 2.0～8.0 g）を，多量の水と共に1日 3回に分割経口投与する。	成人には，ポリカルボフィルカルシウムとして，1日量 1.5～3.0 g（錠：3～6錠，細粒：1.8～3.6 g）を3回に分けて，食後に水と共に経口投与する。
薬理作用	本剤は消化管でほとんど消化吸収されず，同時に服用した水と共に腸内で粘性のコロイド液となり，便塊に浸透して容積を増大させ，腸壁に物理的刺激を与えて無理なく排便させる。 肥満者や糖尿病患者等の便秘にも用いることができ，作用は12～24時間以内に発現するが，最大効果は2～3日連続投与した後には現れる。	①本剤は，胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり，小腸や大腸等の中性条件下で高い吸水性を示し，膨潤・ゲル化する。 ②下痢及び便秘には，消化管内水分保持作用及び消化管内容物輸送調節作用により，効果が発現すると考えられる。
副作用	悪心・嘔吐，腹部膨満感	発疹，かゆみ，吐き気・嘔吐，口渇，腹部膨満感，下痢，便秘，腹痛，浮腫
禁忌・慎重投与	禁忌 ・急性腹症が疑われる患者（禁忌）：症状悪化の可能性あり ・重症の硬結便のある患者（禁忌）：症状悪化の可能性あり	慎重投与 ・活性型ビタミンD製剤を服用中の患者 ・強心配糖体の投与を受けている患者 ・高カルシウム血症が現れやすい患者 ・無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全摘術の既往のある患者 ・透析中の患者及び腎不全のある患者
備考	下痢便でなく，軟便として排泄されるため，排便時の下腹部疼痛がなく，また，怒嗔する必要がないため，肛門を刺激することなく痔疾患患者にも使用できる。 服用しづらく，効果はあまり強くない。	下痢状態では1日 1.5 gでも効果が得られているため，下痢状態の場合には1日 1.5 gから投与を開始することが望ましい。 本剤を服用後に途中でつかえた場合に，膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため，十分量（コップ1杯程度）の水と共に服用させること。

ゼラチンのようになるため，口の中に張り付いてしまって上手く飲み込めないという方もおり，「飲みにくいこと」が欠点として挙げられる

が，オブラートに包んだり，カプセルに入れたりして工夫することで，容易に服用することが可能な場合もある。

表3 ポリカルボフィルカルシウムとの併用を注意すべき薬剤

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール等	高カルシウム血症が現れる恐れがある。これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。	①本剤はカルシウムを含有（ポリカルボフィルカルシウム1.0 g中にカルシウムとして約200 mg含有）するため、これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 ②本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン等	これらの薬剤の作用を増強し、不整脈等を誘発するおそれがある。	カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩等	薬剤の作用を減弱するおそれがある	カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害する。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール等 H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン等 制酸剤 水酸化アルミニウムゲル・ 水酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル等	本剤の作用が減弱するおそれがある	本剤は、酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、これらの薬剤の胃内pH上昇作用により、カルシウムの脱離が抑制される。

2) ポリカルボフィルカルシウム

ポリカルボフィルカルシウム（コロネル[®]、ポリフル[®]）は、慢性便秘症ではなく、「過敏性腸症候群における便通異常（下痢、便秘）及び消化器症状」に効能効果を有する。高い吸水性と保水性を有し、膨潤・ゲル化することで、下痢・便秘の両方の症状に有効であるとされている。便秘型過敏性腸症候群に対して消化管内容物の通過時間を短縮させて排便回数を増加させるという報告⁵⁾や便秘型や混合型過敏性腸症候群に対する腹痛や腹部膨満等の腹部症状を改善させるという報告がある⁶⁾。近年は、慢性便秘症に対する有用性を示す報告も散見されているが^{7,8)}、本邦では、カルメロースナトリウム同様、通常の慢性便秘症治療に使用されるケースは少ない。

通常、成人にはポリカルボフィルカルシウム

として、1日量1.5～3.0 gを3回に分けて、食後に大量の水と共に経口投与される。国内の臨床試験の結果では、1日1.5 g投与で便秘の全般改善度は47.1%、3.0 g投与で72.7%の改善効果が得られている。本剤を服用後につかえ感を感じた場合、薬剤が膨張して咽頭や食道を閉塞している可能性があるため、必ずコップ1杯程度の水と共に服用させることが重要である。服用量が多いために、連用は患者の服薬コンプライアンスの低下につながりやすい。よって、本邦では、便秘治療薬としてはあまり用いられていないのが現状である。

また、ポリカルボフィルカルシウムは、酸性条件下でカルシウムを脱離することから、胃内でカルシウムが脱離し、小腸や大腸のような中性条件下では高い吸水性と保水性を示し、吸水に伴い、膨潤・ゲル化する。従って、下痢時にはポリカルボフィルが増加した水分を吸水して

ゲル化することにより、亢進した消化管内容物の通過時間を遅延させて排便回数を減少させる。また、通過時間の遅延は便中水分の再吸収を促し、便性状を改善させる。一方、便秘時にはポリカルボフィルが消化管内で水分を吸水し、内容物を軟化もしくは容量を増加させることで、遅延した消化管内容物の通過時間を短縮させ、排便回数を増加させる。

一般的に、ポリカルボフィルカルシウムを使用する際には、薬剤相互作用に注意が必要である。特に酸性条件下では、カルシウムが脱離して薬効を発揮するため、酸化マグネシウム、プロトンポンプ阻害薬やH₂受容体拮抗薬等の酸分泌抑制剤との併用では、胃内pHの上昇により、カルシウムの脱離が抑制され、ポリカルボフィルカルシウムの作用が減弱する恐れがある。また、テトラサイクリン、ニューキノロン系等の抗生剤との併用では、カルシウムイオンがこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻

害することが報告されている(表3)。また、活性型ビタミンD製剤との併用では、高カルシウム血症が起こる可能性があり、また、強心配糖体であるジゴキシンとの併用は、心収縮力を増強させ、薬剤の作用を増強させる恐れがあるため、注意が必要である。

おわりに

膨張性下剤の使い方について概説した。実地臨床の現場においては、膨張性下剤は第一選択薬で用いられる薬剤ではない。しかし、安全で長期投与が可能な薬剤であるため、各薬剤の特徴をしっかりと理解し、適切に処方することが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：三輪洋人；原稿料(アステラス製薬)、研究費・助成金(アステラス製薬)

文献

- 1) Sun SX, et al : Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use : an analysis of the National Health and Wellness Survey. Dig Dis Sci 56 : 2688-2295, 2011.
- 2) Wald A, et al : The burden of constipation on quality of life : results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther 26 : 227-236, 2007.
- 3) World Gastroenterology Organisation : World Gastroenterology Organisation global guideline : Constipation--a global perspective. J Clin Gastroenterol 45 : 483-487, 2011.
- 4) 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.
- 5) Chiba T, et al : Colonic transit, bowel movements, stool form, and abdominal pain in irritable bowel syndrome by treatments with calcium polycarbophil. Hepatogastroenterology 52 : 1416-1420, 2005.
- 6) Toskes PP, et al : Calcium polycarbophil compared with placebo in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 7 : 87-92, 1993.
- 7) Sakakibara R, et al : Calcium polycarbophil improves constipation in non-traumatic spinal cord disorders. Clin Auton Res 16 : 289-292, 2006.
- 8) Fleming V, Wade WE : A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. Am J Geriatr Pharmacother 8 : 514-550, 2010.