最近の便秘診療

木下 芳一

Key words 便秘症, 下剤, 浸透圧性下剤, 刺激性下剤, セロトニン

はじめに

便秘症は、日本の人口の10%程度にみられる有病率の高い一般的な疾患である。高齢者で有病率が高いため、日本人口の高齢化に伴い、患者数はさらに増加していくことが予想されている。便秘は、大腸狭窄等に起因する器質性便秘、抗コリン作用を有する薬剤の使用等に起因する薬剤性便秘ならびにParkinson病等の他疾患に伴う症候性便秘に分けられるが、最も多いのは特発性の機能的便秘である。特発性の機能的便秘の原因に関してはさまざまな検討が行われているが、明らかとなっていない点が多く、患者の病態に合わせた治療を行っていくことが容易ではない。現在、便秘症の治療には、食事・生活指導に加え、従来から広く使用されてきたマグネシウム製剤とセンナ等の刺激性下剤のみならず、種々の作用機序を有する新しい薬剤の使用が可能となっている（表1）。便秘の治療方法が多様になったため、臨床医は、患者の臨床像

と臨床検査から便秘の原因・病態を推定し、有効性が高いと推定される食事・生活指導、薬物治療、さらに必要な場合には外科治療を選択していくことが重要である。

1. 便秘の起こる機序

大腸は、1日に1.5 l程度の水分を含む腸管内内容物を小腸から受け取る。大腸では、主にClチャンネルを介した腸管内腔へのイオンと水の分泌と、Naのactive transportを介した水の再吸収が行われ、全体としては、大腸通過中に内容物の水分が吸収されて1日に200 ml程度の水分を残し、便として排出することになる（図1）。大腸の運動には、伝搬性而非伝搬性の収縮運動が観察される。非伝搬性の収縮運動は大腸内容物を攪拌し、大腸粘膜からの水分の吸収を助け、伝搬性の収縮運動は内容物の運搬に重要である。伝搬性収縮運動のうち、大蠕動あるいはhigh amplitude propagated contractions (HAPCs) と

製鉄記念広畑病院

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 13. Recent trend in diagnosis and treatment of chronic constipation.

Yoshikazu Kinoshita : Steel Memorial Hirohata Hospital, Japan.

本講演は、令和2年8月9日（日）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 新しく使用可能となった慢性便秘症の効能を有する薬剤の特徴

	作用部位	作用機序	効果発現	副作用	特徴
ルビプロストン	小腸	水分分泌	速い	悪心, 下痢	臓器保護作用?
リナクロチド	小腸	水分分泌	速い	下痢	IBSの腹痛軽快
エロビキシバット	大腸	水分分泌 蠕動亢進	速い	腹痛, 下痢	直腸知覚改善?
PEG	小腸・大腸	水分保持	ゆっくり	少ない	小児にも適応
ラクツロース	小腸・大腸	水分保持 大腸刺激	ゆっくり	少ない	血中アンモニア低下

IBS: irritable bowel syndrome

図1 消化管の通過時間と消化管への水分の出入り

呼ばれる上行結腸からS状結腸に続く強い伝搬性収縮が大腸内容物の移送に最も大きな役割を持っていると考えられている。この伝搬性収縮運動の出現には、EC (enterochromaffin) 細胞からのセロトニンの分泌とそれに続く口側でのアセチルコリンを介した収縮運動、肛門側でのNO (nitric oxide) を介した拡張運動が重要であるとされている。

大腸内容物が直腸内に入り込むと、直腸壁が伸展し、便意が出現すると共に排便反射が誘発される。排便反射が起こると、安静時肛門管圧

の70%を構成している内肛門括約筋が緩む。さらに、事情が許せば、外肛門括約筋を弛緩させると共に、恥骨直腸筋が弛緩して直腸を直線化し、さらに、横隔膜と腹壁を収縮させて腹圧を上昇させ便を体外に排出する(図2)。

これら腸管と直腸肛門機能が障害されると便秘となる^{1,2)}。腸管の神経細胞や平滑筋細胞がウイルス感染や自己免疫機序等で傷害を受けたり変性したりすると腸管の伝搬性収縮が起こりにくくなる。実際、便秘患者では、腸管神経細胞のアポトーシスの増加や神経細胞数の減少、

図2 大腸内の便が直腸に移動して排便反射が起こった場合の排便に必要な変化

Cajal介在細胞の減少、種々の神経内分泌物質の異常、浸潤している炎症細胞数の増加等が報告されている。さらに、腸内細菌叢にメタン産生菌が多いと産生されたメタンが大腸の伝搬性収縮を抑制する可能性も指摘されている。何らかの原因で大腸通過時間が延長すると、水分の再吸収が進むと共に便が固くなり、排便回数も減少することになる。一方、便が直腸内に侵入したときに肛門括約筋の弛緩、恥骨直腸筋の弛緩ならびに腹壁の筋肉の収縮が強調して起こり、便を体外に排出することが重要であるが、知覚が低下しており直腸内に便が侵入したことがわかりにくい場合や骨盤底と腹壁の筋協調運動が障害されている場合にも直腸内に便が長時間貯留し、便秘となる。さらに、食物繊維の摂取量が少ない場合には、便の量が少なくなり、排便回数や排便量が減少し、患者はこれを便秘と表現することがある。

これらの病態を考え、機能性特発性便秘は、大腸通過に時間がかかる大腸通過遅延型便秘、大腸通過は正常であるが食物繊維の摂取が少な

いことが多い大腸通過正常型便秘ならびに直腸内に侵入した腸内容物を排出することが困難な機能性便排出障害型便秘の3つのタイプに分類される³⁾。

2. 便秘症の診断

便秘症とは、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言える³⁾。患者は、排便回数の減少や硬便等さまざまな症状を便秘として訴えることが知られている。そこで、患者が便秘を訴えた場合には、便秘という主訴が排便回数減少、硬便、排便困難感、排便前後の腹痛、排便時痛ならびに残便感等さまざまな症状を示していることを理解することが重要である。便秘という表現にまとめられた患者の症状を正確に把握し、病態の推定に利用することが必要となる。

器質性便秘を否定するために、便潜血検査や大腸内視鏡検査、大腸X線透視検査等が行われることが多い。X線非透過性の人工便を直腸に

表2 便秘の分類

1. 器質性便秘	
狭窄性	：大腸癌等の腫瘍，イレウス，腸管狭窄，腸管癒着，腹腔内腫瘍による腸管圧排
非狭窄性	：排便回数減少型（巨大結腸症 等） 器質性便排出障害型（直腸瘤，巨大直腸症，S状結腸瘤 等）
2. 機能性便秘（常習性便秘，慢性特発性便秘（CIC））	
排便回数減少型	：大腸通過遅延型（特発性，症候性，薬剤性） 大腸通過正常型（食事摂取減少，食物繊維不足 等）
機能性便排出障害型：腹圧・怒責力低下，直腸知覚低下，骨盤底筋強調運動障害 等	
3. 全身性疾患に伴う便秘	
①神経疾患	：Hirschsprung病，糖尿病（末梢性），多発性硬化症，脊髄疾患，Parkinson病（中枢性），脳血管疾患
②内分泌代謝疾患	：甲状腺機能低下症，電解質異常（低K，高Ca血症）
③その他	：anorexia nervosa，うつ病，myotonic dystrophy，強皮症，アミロイドーシス，尿毒症，COPD，進行性全身性硬化症，妊娠
4. 薬剤性便秘	
麻薬，抗コリン薬，抗うつ薬，向精神薬，抗Parkinson病薬，抗痙攣薬，鎮咳薬（リン酸コデイン），制酸薬（アルミニウム含有），降圧薬（Ca拮抗薬），利尿薬，下剤の習慣性使用，検査用バリウム 等	

CIC：chronic idiopathic constipation，COPD：chronic obstructive pulmonary disease

注入した後に行うdefecographyが必要となることもある。症候性便秘を否定するためには，Parkinson病や糖尿病，甲状腺機能低下症等便秘を伴いやすい疾患の可能性を考え，これらの疾患を否定することも重要である。さらに，麻薬，抗コリン薬，カルシウム拮抗薬ならびに抗がん薬の一部等は便秘を起こしやすいことが知られている薬剤であり，薬剤の使用歴をチェックすることが必要である。器質性便秘，症候性便秘ならびに薬剤性便秘がないにもかかわらず，慢性的な便秘を有する場合には，特発性の機能性便秘と診断される（表2）。

機能性特発性便秘は，大腸通過遅延型便秘，大腸通過正常型便秘ならびに機能性便排出障害型便秘の3つのタイプに分類される。特殊な検査を行わずに機能性便秘患者をこれら3種の便秘に正確に亜分類することは困難であるが，臨床像や臨床検査からある程度の亜分類を行い，治療に活かすことが望ましい。

大腸通過遅延型は，排便回数が他の型より少なく，1週間に1回以下であることも珍しくな

い。女性に多く，腹部膨満感や腹部不快感も伴いやすい。腹部X線写真を撮影すると，大腸内に便の貯留が多いことがわかる⁴⁾。大腸通過正常型は，腹部症状が強く，便の量は少ないことが多い。食事量，特に食物繊維の摂取量が少ないことが多いと考えられている。腹部X線写真では，大腸内の便の貯留は多くはない。機能性便排出障害では，骨盤部のX線撮影やCT（computed tomography）を行うと，直腸内にガスが貯留し，直腸壁が伸展している状況を認めることがある⁵⁾。直腸の指診を行うと，直腸内に便の残留を触知したり，腹壁を緊張させて排便動作を行うと，肛門括約筋が緩まずにかえって収縮したり，排便動作に伴う会陰部の下降がみられなかったりと，直腸の知覚障害や骨盤底筋群の協調運動障害を思わせる異常を見出せる場合がある⁶⁾（表3）。

このように，タイプ別に分けるためには，身体診察では直腸指診，一般的な臨床検査では腹部X線撮影が有用であると考えられている。これらの検査は，便秘患者の診療では可能な限り

表3 機能性便秘の分類と特徴

大腸通過遅延型
排便回数が少ない。 腹部X線写真で大腸内に便の貯留が多い。
大腸通過正常型
食物繊維の摂取が少ない。
機能性便秘排出障害
腹部X線写真、CT検査で 直腸内にガスや便の貯留がある。

行うべき検査であると考えられる。

3. 便秘の治療

1) 生活習慣・食習慣の改善指導

食物繊維を多く食べる、水を多く飲む、乳酸菌飲料を飲む、朝食を食べる、朝食後に排便をする、運動をする、腹部のマッサージをする等、種々の生活習慣や食習慣の改善が便秘の治療として用いられてきた。生理学的には、これらの生活習慣の改善は有効である可能性があり、食事をする大腸の大蠕動が起こりやすくなることはよく知られている。しかし、食習慣・生活習慣の改善を用いた治療の有効性を示すレベルの高い臨床的エビデンスはほとんどなく、観察研究や症例集積に基づくものが多い。ただし、水溶性食物繊維を摂取することの有用性は前向き試験で示されており、特に大腸通過正常型の便秘では、食物繊維の摂取不足が原因として挙げられているため、有効性が高いであろうと推定される⁷⁾。このため、食物繊維を中心とする生活習慣・食習慣の改善指導は便秘の治療として試みてもよいが、有効性に関するエビデンスが低い場合、固執すべきではないと考えられる。

2) 理学的治療

便が直腸の下部に貯留し排出できない場合（糞便塞栓）に対して、摘便は有効な理学的治療

法であると考えられる。

3) 薬物治療

便秘の治療に使用される薬剤には、浸透圧性下剤、刺激性下剤、膨張性下剤、上皮機能変容薬、胆汁酸再吸収阻害薬、消化管運動賦活薬、漢方薬、浣腸ならびに坐剤等がある^{8~10)}。このなかで、膨張性下剤や浸透圧性下剤が便秘患者の第一選択治療として用いられることが多い。

膨張性下剤は、ポリカルボフィルカルシウム等の水分を保持して腸管内の便の量を多くし、腸管の蠕動運動を誘発すると共に、便中の水分含有量を増やして便を柔らかくすることによって排便を容易にすることを目的として使用される。水分を保持する非消化性の繊維を内服するため、内服薬剤量が多く、服薬コンプライアンスが低下しやすい。また、便のボリュームが増えるため、腹部膨満感が出現しやすい。薬剤が体内吸収されないため、副作用が少なく、食物繊維の摂取が少ない大腸通過正常型の便秘患者には有効性が高いと推定される。一般的な便秘患者に対する有効性は限定的であることが多い。

浸透圧性下剤は、腸管内の液体の浸透圧を高めて腸管からの水分の吸収を抑制し、腸管内容の量を増やして蠕動運動を活性化すると共に便を柔らかくすることを目的に用いる。腸管内で水分に溶解、溶質となる物質を薬剤として内服するが、酸化マグネシウム等の塩類下剤、ラクツロース等の糖類下剤、そして、ポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG）が用いられている。

酸化マグネシウムは、難吸収性のマグネシウムを含む塩類であり、腸管内に水分を保持する力が強く、薬剤の用量が少なく、投薬量の調整もしやすいため、服薬コンプライアンスが良好である。薬価も安く、日本では長く便秘症の第一選択薬として用いられてきた。しかし、腎機能が低下している例や高齢者に高用量のマグネシウム製剤を使用すると高マグネシウム血症が出現

し、熱感等の不快な症状や筋力低下、不整脈、傾眠傾向ならびに麻痺性イレウス等が出現することが報告されている。このため、マグネシウム製剤は使用される機会が少なくなっている。

ラクツロースは、ガラクトースと果糖で構成された2糖類で浸透圧性下剤として作用すると共に、大腸内の腸内細菌で分解され、有機酸を産生し、腸管内の環境を変えて便秘を改善すると期待される。腸管内でのアンモニアの産生を低下させると共にアンモニアの吸収も低下させ、高アンモニア血症を改善することが知られている。

PEG製剤は、吸収されない溶質であるPEGと電解質を含む薬剤を内服することで腸管内の浸透圧を高める。水に溶解して内服するものが多く、服薬コンプライアンスの問題はあるが、量の調節がしやすく、海外では最もよく使用されている下剤である。類似の薬剤が大腸内視鏡検査の前処置用の下剤として頻用されている。一般的な下剤として使用した場合は、効果の発現はゆっくりで、数日以上内服を続けることで最大効果を示すことがわかっている。

上皮機能変容薬は、主に小腸の上皮細胞に腸管の内腔側から作用することによって直接あるいは間接的に上皮細胞のクロライドチャンネルを活性化することで、小腸内腔への水分分泌を増やし、浸透圧性下剤同様に、腸管内容物の容量を増やすと共に便を柔らかくして便秘を改善する。浸透圧性下剤は効果の出現がゆっくりであるが、上皮機能変容薬は内服後数時間で効果が発現する。薬剤の効果が即効性で、効果に個人差があるため、用量調節が難しい場合もある。日本では、2種の上皮機能変容薬が使用されている。1種はルビプロストンであり、プロスタグランジンの代謝物である。腸管の内腔から直接クロライドチャンネルCIC2に作用してCIC2を活性化し、腸管内へのクロライドイオンの分泌を増加させることで水分分泌を増やす。有用性は高く、48 μg の標準用量以下でも十分な効果

があることも多く、12 μg と24 μg の軟カプセル剤が使用可能で用量調整がしやすい。慢性機能性便秘症だけではなく、Parkinson病、糖尿病等に伴う症候性便秘や麻薬系鎮痛薬の使用に伴う薬剤性便秘に対しても有用性が高いことが報告されている。年齢が若い人や女性では、内服開始1週間程度は嘔気の副作用が出現することがあり、また、妊婦には使用できないため、若い女性には使用しづらい。もう1種の上皮機能変容薬は、リナクロチドと呼ばれる14アミノ酸よりなるペプチド製剤である。ペプチド内にシステインが6個含まれており、3カ所にジスルフィド結合を有している。小腸内で粘膜上皮に発現するグアニル酸シクラーゼC (guanylate cyclase-C: GC-C) と呼ばれる受容体型の酵素に結合し、上皮細胞内でサイクリックGMP (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) を産生させる。産生されたcGMPはCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) と呼ばれるクロライドチャンネルを活性化してクロライドイオンの腸管内への分泌を促進して腸管内への水分分泌を増加させると共に、上皮細胞の基底膜側から間質内に放出され、知覚神経の閾値を上げて知覚過敏改善作用を示す。このため、リナクロチドには腸管由来の疼痛を軽減する作用があり、慢性便秘症だけではなく、過敏性腸症候群にも適応を有しており、過敏性腸症候群患者の下腹部痛を中心とした腹部症状にも有用である。治験時の成績を参照すると、便秘を改善するために必要な薬剤の投薬量と腹部症状を改善するために必要な投薬量には差があり、より低用量で腹部症状を改善することができる。便秘改善作用に比較して腹部症状の改善には時間がかかることが多い。

胆汁酸再吸収阻害薬であるエロビキシバットは、回腸終末の胆汁酸再吸収機構を阻害することによって小腸内に高濃度に存在し、脂肪の消化吸収を助け、小腸内細菌数を低くコントロールしている胆汁酸の終末回腸での再吸収を抑制

し、大腸内胆汁酸濃度を高める。大腸内で胆汁酸は上皮細胞や内分泌細胞の細胞膜に存在するTGR5 (transmembrane G protein-coupled receptor 5) と呼ばれる受容体に結合することで、上皮細胞からの水分の分泌を増やして便を柔らかくすると共に、内分泌細胞からのセロトニンの分泌を増やして腸管蠕動運動を活性化することで便秘を解消する。腸管の蠕動運動を亢進させる作用は、刺激性下剤とは異なって長期連用しても減弱しない。また、胆汁酸の便中排出が促進されるため、胆汁酸プールを縮小させ、コレステロールからの胆汁酸産生を促進することで、血中コレステロールを低下させる。

刺激性下剤は、センナ、センノシド等のアントラキノン系の刺激性下剤とピコスルファート等のジフェニル系の刺激性下剤に分けられる。両者共に腸内細菌によって活性体に変化した後に作用するため、腸内細菌が多い大腸内で作用する。活性体が平滑筋や運動系の神経に作用することで、直接に大腸の蠕動運動を活性化し、大腸内容物の移動を促進し、排便を刺激する。習慣性があるとされており、特にアントラキノン系の薬剤は、連用によって効果の減弱が起こりやすく、投薬量が増加しやすいと考えられている。このため、刺激性下剤を連用することは避け、頓用投薬として用いることが推奨されている³⁾。

消化管運動賦活薬を便秘治療に用いることも検討され、海外では、プルカロプリド等のセロトニン受容体刺激薬が便秘の治療に用いられているが、日本では、便秘症の治療に適応を有する消化管運動賦活薬はない。

漢方薬は、種々のものが便秘症治療に用いられているが、明確なエビデンスを有するものは大黃甘草湯や潤腸湯である。便秘症の治療に用いられる漢方薬の多くは、その成分に大黃を含有しており、刺激性下剤としての性格を有する

ことが多い。このため、漢方薬の処方にあたっては、その成分を確認すると共に連用を避けるように指導することも検討する必要がある。

坐剤は、その成分が直腸内で溶解して直接直腸に作用し、収縮運動を刺激したり、炭酸ガスを発生させて直腸を進展させ、排便反射を誘発したりすることによって排便を促す薬剤である。また、浣腸は、含有される成分が大腸粘膜を刺激して大腸の収縮運動や排便反射を起こさせるものや、多量の水分が便を軟化させ排便しやすくするものがある。坐剤や浣腸の有効性は確認されているが、便秘症のタイプによる有効性の違いや使用のタイミング等に関しては、さらに検討が必要である。

便秘症には、生活習慣や食習慣の改善と薬物治療が行われるが、どのようなタイプの便秘症にどのような治療が第一選択で、第一選択治療が有効でなかった場合のその後の第二選択治療がどうあるべきか等治療の理想的なフローチャート、さらには便秘の外科治療の位置付けに関しても現在検討が行われている。

おわりに

近年、作用機序が異なる多くの新しい便秘症治療薬が開発され、臨床使用が始まっている。古くから使用されてきた酸化マグネシウム製剤や刺激性下剤と比較しても、高い有効性と連用時の効果の持続性を示す薬剤が多い。また、小児にも使用可能な安全性が高い薬剤もある。便秘の発症機序とこれら新しい便秘症治療薬の作用機序を考慮し、最適な患者に最適な治療法を選択する個別化医療が可能になりつつある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：木下芳一；講演料 (アストラゼネカ, EAファーマ, 大塚製薬, 第一三共, 武田薬品工業), 寄附金 (EAファーマ, エーザイ, 第一三共, 武田薬品工業)

文献

- 1) Andrews CN, Storr M : The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 25 (Suppl B) : 16B–21B, 2011.
- 2) Camilleri M, et al : Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers* 3 : 17095, 2017. doi : 10.1038/nrdp.2017.95.
- 3) 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）の分類，慢性便秘症診療ガイドライン2017. 南江堂，東京，2017，3–5.
- 4) Cangemi DJ, et al : Colonic stool burden a useful surrogate for slow transit constipation as determined by a radiopaque transit study. *Am J Gastroenterol* 114 : 519–523, 2019.
- 5) Park SY, et al : Rectal gas volume measured by computerized tomography identifies evacuation disorders in patients with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15 : 543–552, 2017.
- 6) Rao SSC : Rectal exam : Yes, it can and should be done in a busy practice! *Am J Gastroenterol* 113 : 635–638, 2018.
- 7) Bove A, et al : Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II : treatment). *World J Gastroenterol* 18 : 4994–5013, 2012.
- 8) Prichard DO, Bharucha AE : Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res* 7, 2018. pii : F1000 Faculty Rev-1640. doi : 10.12688/f1000research.15900.1. eCollection 2018.
- 9) Nusrat S, Miner PB Jr : New pharmacological treatment options for irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Emerg Drugs* 20 : 625–636, 2015.
- 10) 鳥居 明：慢性便秘症の薬物療法. *日本臨牀* 77 : 1817–1821, 2019.