

## 便秘（総説） JAMA Jan.12,2016

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 H28.11.2 仲田和正

### Constipation : Advances in Diagnosis and Treatment

著者 : Arnold Wald,MD

ウィスコンシン医科大学胃腸科、肝臓科

JAMA の Jan,12,2016 に便秘の総説 (Advances in Diagnosis and Treatment)がありました。

最重要点は以下の 17 点です。

- ・ 下剤の順序は食物繊維・膨張性下剤→非吸収性下剤→刺激性下剤→分泌性下剤
- ・ 膨張性下剤にサイリウム（オオバコ）、寒天、バルコーゼなど。
- ・ 非吸収性下剤にカマ、ラクチュロース、ポリエチレングリコールなど。
- ・ 刺激性下剤はテレミンソフト、ラキソベロン、センナなど。
- ・ 分泌性下剤はアミティーザ、linaclotide（アステラスから販売予定）。
  
- ・ 推奨度高いのはサイリウム、ラクチュロース、テレミンソフト、アミティーザ。
- ・ 腹痛は慢性特発性便秘では排便で改善、過敏性大腸炎では改善されない。
- ・ 便秘起こすのは麻薬、抗コリン、Ca拮抗、抗テンカン、抗うつ、鎮痙、抗ヒ、制吐（ゾフラン）。
- ・ Alarm symptom:急な便通変化、体重減少、血便、大腸がん家族歴は CF を！
- ・ 採血は TSH、Ca、K、Mg、血糖、CBC（貧血見る）を。
  
- ・ 過敏性大腸炎は「原因不明の慢性腹痛＋腹部症状（便秘、下痢、両者）」。
- ・ 新下剤の腸管分泌促進薬（アミティーザ、linaclotide）は過敏性大腸炎に有効。
- ・ オピオイドによる便秘にナロキソン有効。
- ・ ナロキソンは鎮痛効果を減ずることなく便秘を改善。
- ・ 麻薬による便秘にアミティーザ有効。
  
- ・ 薬剤に反応しない便秘は排便障害考えよ！
- ・ 排便協調障害診断にまずバルーン排出テスト、50ml を 2 分以内排出。

著者はウィスコンシン医科大胃腸・肝臓科の Arnold Wald, MD.です。

この著者のことを調べたところ「Best Doctors in America」に選ばれていました。これは全米 4 万人の医師に「自分、または家族が病気になったときどの医師に診てもらいたいのか」の投票を行い、

トップ 5%に選ばれるのが「Best Doctors in America」の称号だそうです。マスコミでなく医師に選ばれるのですからこれは本物です。

そういえば、昔大学の教養の英文学の先生がコロンビア大学留学時の「ファイ・ベータ・カッパ」のメダルを見せて下さって小生ひどく感動しました。これは 1776 年に創立された Phi Beta Kappa Society から人文学、科学などの liberal arts（一般教養）で全米の学生上位 2%に付与される称号です。φ β κとは Φιλοσοφία Βίου Κυβερνήτης（フィロソフィア ビュ クベルニティス）の略で "Love of learning is the guide of life" という意味です。

過去 5 年間、便秘の「診断」についてはたいした進歩はありませんでしたが、便秘の「治療」には次のような大きなブレイクスルー (breakthrough)がありました。

- ①新たな下剤、secretagogue（腸内分泌促進薬、アミティーザ等）の出現
- ②麻薬による便秘(opioid-induced constipation)の新しいアプローチ
- ③従来の下剤で反応しない排便障害の診断

この総説は、2005-2015 の 21peer-reviewed studies、12 の metaanalysis の reviews からまとめられました。

## 1. 便秘治療のアルゴリズム

この総説では普通の便秘、つまり CIC(Chronic idiopathic constipation) に対する治療順序（アルゴリズム）を次のようにしています。

- ①まず食物繊維（野菜摂取）を増やすか、膨張性下剤（bulk agent）、例えば psyllium:サイリウム（オオバコの種子の皮等）の内服です。  
日本だったら寒天、バルコーゼなどでしょうか。  
ネットで調べたらサイリウムもネット販売されていました。
- ②PEG3350 (polyethylen glycol)、Lactulose、カマ（magnesium salts)などの非吸収性物質（nonabsorbed substances）。  
ここで意外だったのは、カマと③のセンナは RCT がなく推奨、エビデンスが NA (not available、わからん!)になっていることでした。  
あまりに昔から普通に使われているので RCT をやる気力がないということなのではないでしょうか？

- ③大腸刺激性下剤の bisacodyl (テレミンソフト) か senna(アローゼン、プルセニド、センノサイド) 等の内服。
- ④腸管分泌促進薬 の lubiprostone(アミティーザ 161.1 円/C)か linacotide (アステラス製薬から近日中に発売予定のようです)。
- ⑤精査 : balloon expulsion test (BET), colon transit study、Anorectal manometry (ARM)など。

## 2. 便秘治療第1選択 : 食物繊維、bulk agent

慢性特発性便秘 (Chronic idiopathic constipation) に対する推奨はまず食物繊維 (野菜) を増やしたり bulking agent (膨張性下剤 : 便の量を増やす製剤) の使用ですが、今回驚いたことの一つは、欧米では psyllium (サイリウム : オオバコの種子の皮) がよく使われている点です。この総説でも推奨されています。

国内では膨張性下剤としては寒天、バルコーゼ (セルロース) があります。西伊豆は寒天の原料テングサの産地で、これを信州諏訪に送って寒天にします。テングサは冬に海岸で拾うことができます。かなりの高額で取引され年間1千万位稼ぐ方もいます。西伊豆で海に入ってテングサを採集するには漁業権が必要ですが海岸で拾う分には ただです。お婆さんの小遣い稼ぎにはとても良いのです。

オオバコは小生、小さいころ、葉柄を二つに折って絡めて引っ張り合う草相撲の記憶位しかありません。オオバコ種皮は食物繊維で plant mucilage(植物粘液) を含み水分を吸収しゲル様になり内服で小腸から吸収されず便を軟らかくするというのです。

国内でのオオバコの生薬としての使用法を調べてみましたが、下剤として使うことはなく全草を煎じて「利尿、鎮咳」に使われています。

先日、富士山麓の自然観察会に参加したのですが、オオバコの地味な花、種皮は、粘液を含んでいる為、靴で踏みつけると靴底にくっついて他の地域に運ばれ、このため道端で生えることが多いというのです。

この為に、オオバコは「車前草」という漢方名があります。  
ですから、富士山麓の樹海に入る時は、環境省によりこのような  
外来種を入れぬよう靴底をタワシマットできれいにしてから入山する  
ことになっています。

このオオバコの種皮がゲルを含み水分で膨張することを逆手に  
とって欧米では下剤として使われているのです。  
同じ薬草でありながら日本と欧米で使われ方が全く違うという  
のが驚きでした。

一方、ヨモギは日本でも欧米でも薬草に多用され、灸に使う艾（もぐさ）も  
ヨモギから作ります。学名がアルテミシアですが、ギリシャ神話の月と狩りの  
女神アルテミスから来ています。  
昔、学生の時、スパルタから 2000m 級のタイゲトス山脈をバスで超えたのですが  
峠にあった村がアルテミシアでした。  
ここでバスを乗り換えたのですが、土砂降りの雨の中、2 台のバスが入口を  
くっつけて飛び移りました。

女神アルテミスは恋人オリオンをうっかり弓で射殺してしまい悲嘆に暮れます。  
アルテミスが天空を馬車で駆ける時、いつも恋人オリオンが見えるように、  
ゼウスは天空にオリオンを星座として高く掲げたのです。  
オリオンはこれからの冬に見える星座で左上に赤い 1 等星（赤色超巨星）の  
ベテルギウス、右下に白い 1 等星のリゲル（青色超巨星）が輝きます。

オリオンは夏は明け方、東から出たあとすぐ、オリオンに恋する「曙の  
女神」イオス（カメラの名になっています）により見えなくなります。  
ローマ神話でアルテミスに相当するのがダイアナです。

以前、札幌の北海道大学植物園を見学したとき、  
北方民族植物標本園というのがありました。  
そこで驚いたのは熊笹の説明でした。アイヌの子供たちは  
熊笹の葉で舟を作り川に浮かべて遊ぶというのです。

小生、小さい頃、全く同じことをしたことがありました。  
アイヌは元々、縄文時代人と言われています。  
火炎土器と現在のアイヌの服の模様もなんとなく似ています。  
HTLV1 が北海道と沖縄で多いのは、かつて本州にいた HTLV1 を持つ  
縄文時代人が本州に移住してきた弥生時代人により北と南へ  
移動した為と言われます。  
この笹の葉の舟遊びは、はるか数千年、数万年前に遡る遊びだった  
のかと深く感動しました。

また北海道白老のアイヌ民俗博物館を訪ねた時、神の祭壇に備える「イノウ」を見てこれって、神道のしめ縄に付ける御幣のオリジナルじゃねと思いました。柳田國男も同じ事を言ってます。神はアイヌ語でカムイです。イノウは一本の木の皮から削り出すものです。信州諏訪神社の巨木信仰など、神道は縄文時代の信仰に由来するものだと梅原猛が主張しています。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%A4%E3%83%8A%E3%82%A6>

(イノウ Wikipedia)

### 3. 刺激性下剤

刺激性下剤 (stimulant laxatives)には senna と bisacodyl (テレミンソフト、坐薬) があり大腸の収縮を起こします。

欧米ではあまり使われないそうで、大腸に害があるのでは、または常習性になるのではという昔ながらの不安によるのだそうです。

この総説では慢性特発性便秘 (CIC)に対する bisacodyl (テレミンソフト、坐薬) の推奨度は高く (strong)、そのエビデンスレベルは中等度 (moderate)です。

過去5年で bisacodyl (テレミンソフト、坐薬) と picosulfate(ラキソベロン、錠剤、液体 1日1回10-15滴) とともにその効果は確定され有害の根拠もないそうです。

bisacodyl (テレミンソフト、坐薬) は朝食後に入れて胃腸反射 (gastrocolic response) に合わせるのがよいそうです。内服の場合は眠前です。

そうか、坐薬ならすぐ効くから朝食後でいいんだあと目からうろこでした。

センナを検索したら、トップに出てきたのは Ayrton Senna でした。

アイルトン・セナは senna と同じつづりなのです。

セナは F1 の名レーサーでグランプリで3回優勝しましたが34歳でレース中事故死し世界中が哀しみに包まれました。

マカオに、マカオグランプリ博物館というのがありセナが実際に乗ったレーシングカーが展示されています。

F1 (Formula 1)は広東語では「1級方程式」と訳されていました。

タブレットは「平板電腦」(何だかカッコいい)、アロンアルファは「超能膠」でこの方が意味がよくわかります。

センナって小生、日本古来のものだとばかり思っていたんですが、スーダンが原産地でナイル川を下ってアレキサンドリアから下剤として輸出されたので学名を Senna Alexandrina と言いマメ科の植物です。

そういえば、オクラもその響きから日本のものだとばかり思っていたのですが、ガーナ語の **nkrama** (ンクラマ) がなまったものだそうです。そういえば、タレントのダニエル・カールが日本語では「ん」で始まる言葉はないと教わったのに、山形に行ったら「んだ」と言われて驚いたとのことでした。

従来の下剤 (カマ、センナ) と新しい下剤との比較試験 (comparator study) はありませんし、カマ、センナの RCT もないので、両方ともその推奨度は NA (not available, わからない) 、エビデンスレベルも NA (わからない) です。

#### 4. 便秘の症状、診断

便秘の症状は、患者の多くは「排便回数の少なさ」だけでなく「排便困難」も訴えます。

慢性特発性便秘 (CIC : Chronic idiopathic constipation) は鼓腸 (腹の張り、bloating)、腹部不快を訴えますが排便で改善します。

一方、過敏性大腸炎 (IBS : Irritable bowel syndrome)での便秘は鼓腸、腹部不快はより強く排便でもあまり改善されません。この辺が普通の便秘と過敏性大腸炎の鑑別点のようです。つまり排便で腹痛が改善するか否かです。

便秘の内科的原因にはうんざりする位たくさんあります。

18 世紀、ヨーロッパでは便秘は autointoxication (自家中毒) と呼ばれ便が体内に溜まることにより、ありとあらゆる疾患を起こすと考えられました。

便秘の内科的原因には次のようなものがあります。

- ・大腸疾患：大腸癌、大腸・直腸・肛門狭窄、直腸癌、腸管偽閉塞、megacolon、以前、便の直径が小さくなったという主訴の直腸癌による狭窄のおばあさんがいました。
- ・神経疾患：脊髄障害、脳卒中、パーキンソン、多発硬化症、
- ・電解質異常：高 Ca、低 K、低 Mg、
- ・その他：甲状腺機能低下、尿毒症、アミロイドーシス、強皮症、重金属中毒。

便秘を起こす薬剤には次のようなものがあります。

- ・麻薬、抗コリン剤、Ca 拮抗剤、抗てんかん剤、抗うつ剤、鎮痙剤、抗ヒスタミン剤、制吐剤 (ondansetron:ゾフラン) 、

症状は特に「Alarm symptom」に注意です。

- ・突然の便通変化、予期せぬ体重減少、血便、大腸癌の家族歴などです。  
この場合、大腸ファイバーを要します。

採血は TSH、Ca、K、Mg、血糖、CBC（貧血見る）などを見ます。

## 5. 過敏性大腸炎

過敏性大腸炎（irritable bowel syndrome）の頻度は高く米国で罹患率 10-15%、欠勤で風邪に次いで多い原因だそうです。  
若人に多く女性対男性は 2 : 1 です。

なお過敏性大腸炎（IBS）とは Up to Date によると

「原因がない慢性の腹痛+腹部症状」です。

腹痛を伴うことがポイントのようです。

この腹部症状には 4 種類あります。

即ち以下の 4 つです。

- ・便秘（IBS-C）：便は硬便で兔糞（pellet shaped）状です。  
直腸が空でも残便感があります。  
うさぎっていつも便秘なんじゃないか？
- ・下痢（IBS-D）：日中起こり腹痛を伴い便失禁することもあります。  
粘液便が多く、夜間排便、大量下痢、血便、脂肪便などはないことがポイントです。
- ・混合性（IBS-M）：排便の 1/4 以上が便秘で、1/4 以上が下痢。
- ・どちらでもない（IBS-U）

ただし次の場合は IBS でないと思えとのこと。

- ①腹痛に伴い悪心、低栄養、体重減少がある：これらは IBS では非常に稀です。
- ②腹痛が進行性、痛みで目が覚めるなど。

過敏性大腸炎には二つのクライテリアがあります。

- Manning criteria(1978) :

排便で腹痛が消え、疼痛と共にゆるく頻回の排便があり、粘液便があり、排便後も残便感がある。

- The Rome IV criteria (2016)

IBS は反復性腹痛があり平均、過去 3 ヶ月内に週 1 日次のような症状がある。

①排便に関連。 ②排便頻度に変化がある。 ③便形状に変化がある。

ただしこの The Rome IV criteria は腹痛に重きが置かれ、食後排便、腹満が強調されていないという批判があり Manning Criteria が使われることも多いそうです。

## 6. 新しい下剤、intestinal secretagogue

デマゴグ (demagogue)はトランプ氏のような扇動政治家の事を言います。

デマは demos (人々)、ゴグは gogue で「to lead」という意味です。

secretagogue は分泌を促すという意味です。

従来、過敏性大腸炎の便秘 (IBS-C)に対してはあまり薬がありませんでした。

最近 intestinal secretagogue (腸管分泌促進薬)と言われる新たな薬剤が出現しました。Lubiprostone (アミティーザ 24 µg/C)や linaclotide (FDA で 2012 年認可、近日中にアステラス製薬が販売するようです) です。

一般の便秘薬は便秘には有効ですが腹痛には効きませんでした。

linaclotide は腹痛にも有効なのです。

従来、IBS-C の選択肢があまりなかったのですが、

Intestinal secretagogues は慢性特発性便秘 (CIC) 治療の第 2 選択

(second-tier option)であり、また IBS-C (過敏性大腸炎の便秘)にはより有効だろうとのことです。

海外に行くとトイレがウォッシュレットでなくて、いつも嫌だなあと感じていました。

中国の深圳に行った時、ハイアットに泊まったのですが、トイレが何と TOTO の最新式便器でドアを開けた途端、便器の蓋がギーと自動的に開きギクッとしました。

おそらくこれからは世界中のホテルで日本式トイレがスタンダードになっていくんだろうなあと感じました。

香港の田舎のトイレに入ったところ、大便器は日本の和式トイレみたいなのでしたが「American Standard」と書いてありました。こんなトイレ、アメリカにあるんでしょうか？

そう言えばインドでインド製の金属製三段式弁当箱を買ったのですが、商標が「Japan Quality」でした。カレーなど火で温めて食べられるのですがこんな弁当箱、日本では見たことがありません。

昔、家族旅行で中国の西安（昔の長安）に行ったのですが、朝、小学校3年の次男とホテルの一階に降りたところ、10m位先のトイレでドアを開放にしてガイドの張さんがウンコをしていて、私達と目があったら「やあっ」と明るく手を上げて挨拶されました。2人で目が点でした。中国では、トイレで用を足す時はドアを開けます。

ドアが閉まっているのは空いていることなのです。

世界は広いなあとつくづく思いました。

Lubiprostone（アミティーザ）はPGEの誘導体で小腸のapical chloride-2channelに働きます。

米国胃腸科学会（ACG）では過敏性大腸炎の便秘（IBS-C）に対シアミティーザを強く推奨、evidenceは中等度（level 2）です。

Linaclotide（アステラス製薬が近日中に販売）は、FDAでは145  $\mu\text{g}$ /日を慢性特発性便秘に、290  $\mu\text{g}$ /日を過敏性大腸炎の便秘（IBS-C）に推奨です。

linaclotideはIBS-Cでプラセボに比し適度に（moderately）有効で副作用に下痢があります。1276人のrandomized, placebo-controlled trialでCICに対し145でも290 $\mu\text{g}$ でも有効ですが下痢を減らすため145 $\mu\text{g}$ としました。アステラス製薬が近日中に発売予定です。

## 7. オピオイドによる便秘（OIC: Opioid-induced constipation）

最近、 ترامセツトやトラマドールを気軽に使うようになりました。

オピオイド使用患者の40から90%が便秘します。

オピオイドは、 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ の3つのオピオイド受容体に作用しますが腸管では特に $\mu$ 受容体に作用するのだそうです。

なぜオピオイドで便秘するのかというと、腸管運動抑制、腸管分節化（segmentation）、通過時間が遅いため水分吸収される、腸管への水分・電解質分泌抑制などが原因だそうです。

OIC 治療に 3 つの  $\mu$  オピオイド受容体拮抗剤が有効です。

- ①methylnaltrexone (6 トライアル、1610 人) : 皮下注
- ②naloxone (4 トライアル、798 人) : 長期使用は許可されず
- ③alvimopan (4 トライアル、1693 人) 術後イレウスに短期使用

へーと思ったのはオピオイドによる便秘に対し、oxycodone+naloxone を同時投与するというのです。naloxone はオピオイド受容体拮抗薬ですが、意外なことに鎮痛には拮抗しないのだそうです。便秘だけ抑えられるというのです。ナロキソンは経口摂取で肝代謝されます。ただ日本国内ではナロキソンは注射薬しかありません。

oxycodone/naloxone を、最初 10 mg/5 mg を 2 回/日か、20 mg/10 mg を 2 回/日で開始し最大 40 mg/20 mg まで増量します。

麻薬によるひどい便秘はナロキソンで鎮痛効果を減ずることなく対処できるということは覚えておいてよさそうです。

また最近 lubiprostone(アミティーザ) が非癌患者の麻薬による便秘にプラセボより有効でした。副作用は悪心、下痢、腹部膨満などです。ですから、カマやセンナで対処できぬ時、アミティーザが使えるかもしれませぬ。

## 8. 排便障害

薬剤に反応しない慢性特発性便秘 (CIC) は排便障害 (defecation disorder) の存在を考えます。

例えば大きな rectocele、enterocele、dyssynergic defecation、不十分な排出力などです。

検査には colon transit study と行って造影剤を使用するか wireless capsule を使用します。

anorectal manometry(ARM)、ballonn expulsion test(BET)などもあります。

米国胃腸学会 (AGA : American Gastroenterological Association) では頑固な便秘には colon transit study よりも ARM や BET をまず推奨しています。

というのは 排便協調障害 (dyssynergic defecation) のある患者の半数は大腸通過遅延 (slow colonic transit) があり

排便協調障害 が改善すると大腸通過遅延も改善するからだそうです。

Balloon expulsion test (BET)は、正常成人では 50ml のバルーンを 2 分以内に排出でき完全な再現性があります。93%は 1 分以内に排出するのだそうです。BET と ARM (anorectal manometry) の一致率は 78%であり、BET と anal electromyography の一致率は 83%です。

ですから外来クリニックでは排便協調障害の診断に BET が信頼すべき最初のテストだそうです。もし異常なら ARM (anorectal manometry) か defecography(排便造影) を行うそうです。

ただし排便時の ARM や anal electromyography の正常所見についてはなんと一般的な統一見解がないのだそうです。

検査をしたはいいけど、どう解釈したらよいか解らないってのは、やる意味があるんでしょうかねえ。

それにしても大腸肛門科って、バルーン排出試験といい排便造影といい本当に 3 K 職場 (汚い、きつい、危険) ですなあ。

下記はユーチューブにあった「排便造影でわかった直腸瘤」です。

<https://www.youtube.com/watch?v=b6ezH7bXGpI>

(Defecography showing Rectocele, you tube、1 分 4 秒)

排便造影でわかった直腸瘤、rectocele

なお排便強調障害の治療に biofeedback は RCT で有効だったそうです。

では最後に最重要点 17 点の怒涛の反復です！

- ・ 下剤の順序は食物繊維・膨張性下剤→非吸収性下剤→刺激性下剤→分泌性下剤
- ・ 膨張性下剤にサイリウム (オオバコ)、寒天、バルコーゼなど。
- ・ 非吸収性下剤にカマ、ラクチュロース、ポリエチレングリコールなど。
- ・ 刺激性下剤はテレミンソフト、ラキソベロン、センナなど。
- ・ 分泌性下剤はアミティーザ、linaclotide (アステラスから販売予定)。
  
- ・ 推奨度高いのはサイリウム、ラクチュロース、テレミンソフト、アミティーザ。
- ・ 腹痛は慢性特発性便秘では排便で改善、過敏性大腸炎では改善されない。
- ・ 便秘起こすのは麻薬、抗コリン、Ca 拮抗、抗テンカン、抗うつ、鎮痙、抗ヒ、制吐 (ゾフラン)。
- ・ Alarm symptom: 急な便通変化、体重減少、血便、大腸がん家族歴は CF を！
- ・ 採血は TSH、Ca、K、Mg、血糖、CBC (貧血見る) を。

- ・過敏性大腸炎は「原因不明の慢性腹痛＋腹部症状（便秘、下痢、両者）」。
  - ・新下剤の腸管分泌促進薬（アミティーザ、linaclotide）は過敏性大腸炎に有効。
  - ・オピオイドによる便秘にナロキソン有効。
  - ・ナロキソンは鎮痛効果を減ずることなく便秘を改善。
  - ・麻薬による便秘にアミティーザ有効。
- 
- ・薬剤に反応しない便秘は排便障害考えよ！
  - ・排便協調障害診断にまずバルーン排出テスト、50ml を 2 分以内排出。