

維持透析患者の便秘対策

——特に塩酸セベラマーとの関連——

渡邊有三

春日井市民病院内科

key words : 便秘, 緩下剤, 血液透析, 治療, 塩酸セベラマー

要旨

血液透析患者にとって便秘は重大な臨床症状であり、患者の QOL にも大きな障害となる。高リン血症の治療薬として塩酸セベラマーという薬品が最近使用可能になった。本薬剤は血清カルシウム値を上昇させないリン吸着薬としてその臨床効果が期待されたが、市販後の調査の結果、わが国の患者では便秘・消化管穿孔などの副作用が欧米に比べて明らかに多く発生することがわかった。しかし、本薬剤の臨床効果を考えると、簡単に使用を中止するわけにもいかない。そこで透析患者の便秘に対する治療が注目を集めるようになった。本稿では、透析患者の便秘の原因について概説しながら、それぞれの病態に最も適した治療法について紹介したい。

緒言

維持透析患者にとって便秘はきってもきれない合併症である。日常的に存在する便秘は単に消化器症状にとどまらず、高カリウム血症や高リン血症悪化の原因でもある。そして、便秘は透析患者の QOL を妨げる要因でもある。

このような状況下、透析患者の高リン血症改善の目的で新しいリン吸着薬である塩酸セベラマーが発売された。従来リン吸着薬として使用されてきた炭酸カルシウムは、高カルシウム血症という副作用があり、透析患者の血管石灰化促進の可能性が最近注目され、そ

の過剰投与の危険性が提唱されている。一方、塩酸セベラマーはカルシウムを含まない薬剤であり、高カルシウム血症の危険性がなく、高リン血症を改善させる薬剤として注目され、わが国でも多くの患者に投与されてきた。

しかしながら、先に発売されていた欧米諸国での使用成績と異なり、わが国では本薬投与後に腸閉塞や腸管穿孔を合併し死亡する症例が多数報告され、薬剤安全情報が発売直後に出されるという事態となった。しかしながら、この薬剤の理論的有用性は確かなものであり、副作用を恐れて投与しないという対策をとることはできない。したがって、透析患者に投与する際の排便コントロールは非常に重要な問題である。

本報告では便通という基本的問題から概説し、透析患者の便秘対策について言及したい。

1 正常人における排便の生理的機構

経口摂取された食物は 2~6 時間かけて盲腸に運ばれ、上行結腸から横行結腸中部（キャノン-ベーム点）にかけて水分が吸収され、5~6 時間後には便塊が形成される。その後ゆっくりと水分が吸収されながら 12 時間前後で下行結腸から S 状結腸まで運ばれる。ここで排便の機会を待つのであるが、この時点では骨盤直腸括約部の平滑筋は緊張していて便塊は直腸に送られず、直腸自体は空虚である。しかし、朝食をとるなどの摂食行動をとると、胃-結腸反射と呼ばれる強い腸管の蠕動刺激が起り、便塊が直腸に送られ、直

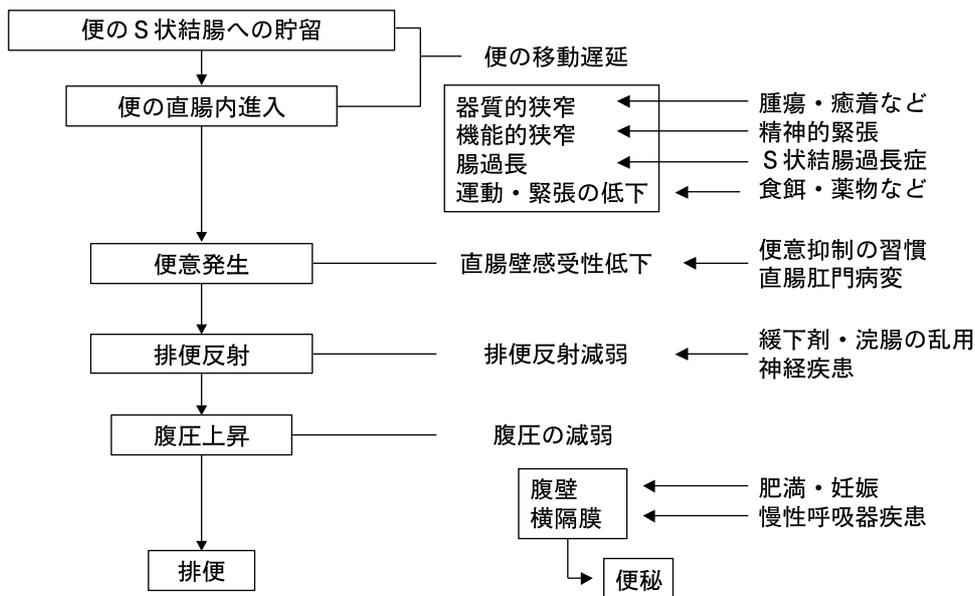


図1 便秘の発生機序

腸壁が伸展されると排便反射が生じる。この経路のどこかに障害があると便秘が生じることになる。その概略について図1に示す。

最近の透析患者は高齢化が顕著であるが、高齢者は活動度が低いことが多く、腹筋力の低下も便秘の大きな原因である。

2 便秘の定義

便秘は、糞便水分量および排便回数の減少と定義される。しかし、1日の糞便量は平均150gであるが個人差が大きく、排便回数にしても正常範囲が広く、1週に3回以上ともいわれている。

このように客観的な所見にかけるので、便秘を扱う研究では表1に示すように、Rome IIによる機能性便秘の診断基準というものを利用していることが多い。

3 便秘の分類

大腸以降に存在する様々な理由によって起こる便秘の発生機序について図1に示す。しかし、臨床的な観点から見ると、多様な全身性疾患あるいは心理的問題を原因として便秘が生じることもわかっている。表2に疾患単位として分類される便秘の種類について示す。この中で、単純性便秘が最も基本的な問題であるが、そのほかにも器質的病変あるいは特有の疾病に便秘が関係している。どのような疾患や病態で便秘が生じるかを知っていることは、その疾患への対策を通じ、便秘解決の手助けとなるわけで重要である。

表1 Rome IIによる機能性便秘の診断基準

1年間で最低12週間にわたり（連続的でなくても可）下記症状が2つ以上、認められる。
1. 排便でいきむことがある（4回に1回以上）
2. 排便で硬結便または兎糞状の便を認める（4回に1回以上）
3. 残便感がある（4回に1回以上）
4. 肛門・直腸に閉塞感がある（4回に1回以上）
5. 排便が必要（4回に1回以上）
6. 排便が週に3回未満
ただし下痢はなく、過敏性腸症候群を除く

もう一つ別のものとして、排便の生理的機構を基にした分類がある。それは表3に示すように、①器質的病変があるかどうか、②機能的異常があるかどうか、③医療行為による影響はあるかどうか、で大別するものである。さらに機能的異常については、痙攣性、弛緩性、直腸性というように細分されている。この分類は下剤を使用する便秘治療対策を考える上で有用なものである。

① 器質性便秘

先天性疾患としてはHirschsprung病などの腸管神経叢の障害、成人では腸ポリープや大腸癌、腸管癒着などによる便の通過障害または大腸の形質の異常による便秘である。それ自体を解決しないことには便秘の改善は見込めない。

② 痙攣性便秘

左下腹部の不快感や疼痛、腹部膨満感などの消化器症状だけでなく、心悸亢進、めまいなどの神経症状も伴うことが多いいわゆる過敏性大腸炎ともいえるもの

表2 便秘の臨床的分類

1. 単純性便秘	内因性	食事摂取量不足, 食物繊維不足 運動不足, 排便抑制の習慣
	外因性	貧弱な便所など衛生環境の問題 用便に不都合な仕事, 旅行, 入院 次に使用する人への遠慮
2. 運動障害による2次の便秘	特発性腸内容通過遅延, 過敏性大腸, 大腸憩室 産科的便秘 (妊娠/産褥期), 巨大結腸	
3. 精神障害による2次の便秘	鬱病, 慢性精神病, 神経性食思不振症	
4. 器質性便秘	直腸疾患	痔核, 肛門病変, 脱肛
	大腸疾患	癌, 捻転, 潰瘍性大腸炎, 腸重積
5. 神経疾患による2次の便秘	多発性硬化症, 脳性麻痺, 対麻痺	
6. 内分泌疾患による2次の便秘	甲状腺機能低下症, 糖尿病, 高カルシウム血症 脱水, ポルフィリン症など	
7. 医原性便秘	内科的	薬剤, 脱水, 長期臥床, ベッド上排泄
	外科的	麻酔, 手術侵襲

表3 生理的機序を基に考えた便秘の分類

1. 器質性便秘	腸管が長い, 狭窄があるなどの物理的な原因による便秘
2. 機能的便秘	排便機能自体の障害による便秘
a. 痙攣性便秘: 副交感神経過緊張による痙攣性収縮	下痢便秘交代症 (過敏性大腸症候群) で代表される
b. 弛緩性便秘: 腸管運動低下による水分吸収増加	腸管内に巨大な便塊が形成される 腸管壁の慢性伸展から収縮能力低下 慢性便秘の大部分がこれにあたる
c. 直腸性便秘: 排便反射が極端に低下することによる便秘	下剤の乱用, 習慣的な排便反射の自己抑制
3. 薬剤性 (医原性) 便秘	

である。排便量は少なく兎糞状の硬便 (scybala) で、腹部の触診で下行結腸からS状結腸にかけての痙攣性収縮を索状に触知することがある。直腸触診では内容は空虚であり、X線検査で深いハウストラをみるという特徴がある。透析患者には少ないタイプの便秘である。

③ 弛緩性便秘

腸管のアウエルバツハ神経叢の機能低下から起こる病態である。老人・虚弱体質・長期臥床者・経産婦などに多く見られ、症状は乏しく、腹部膨満感がみられるだけである。便の性状は太く硬い便であり、X線検査ではハウストラが消失した大腸の拡張像を見る。太く固まった便は腸壁を薄くさせることにもつながり、このような弛緩性便秘の患者に、突然排便刺激剤を投与することが腸管穿孔の原因になるとも想定される。

④ 直腸性便秘

直腸の感受性が低下し、糞便が送られても直腸反射による収縮が起こりにくいために排便困難となるタイプの便秘である (dyschezia)。日頃から排便を我慢する事により便がS字結腸から直腸にかけて滞留し、カチカチになった状態の便秘であり、度重なる便意の抑制が主要な原因である (多忙な人や痔などの直腸肛門病変のため排便痛のある人がなりやすい)。症状としては便意を欠くのが特徴で、便は硬く、直腸診で内腔は異常に拡大し、そこに便塊を触知する。

4 透析患者の便秘の特徴

透析患者は何故便秘になりやすいのかということについて、表4にその原因を示す。透析患者は腎機能が廃絶しているために、カリウム制限や水分制限など食生活での制限は多い。たとえば、カリウム制限のために重要なことは、野菜や果物などの摂取を控えることで、このことは食物繊維の摂取不足につながる。また、水分制限は便の水分量を減らすことにもつながりかねず、便秘を助長する可能性が高い。最近の高齢化傾向は運動不足や長期臥床の原因ともなり、このことは消化管機能低下や蠕動運動機能低下の原因となる。導入基礎疾患の1位である糖尿病患者では、末梢神経障害が内臓神経にまで進展し、糖尿病胃腸症と総称される頑固な消化器症状の原因ともなる。そして最後の問題は、透析患者は実に多種類の薬剤を内服していることである。たとえば降圧薬は必須であるが、カルシウム

表4 透析患者が便秘になりやすい理由

1. 体重管理のための水制限 水制限により腸管内水分が減少し、便が硬くなる
2. カリウム制限による食餌摂取の偏り 野菜類・豆類・海藻類などの繊維性食品摂取不足
3. 消化管機能低下ならびに蠕動低下 運動不足と長時間の臥床、動脈硬化による血流障害
4. 糖尿病患者の激増に伴う腸管運動障害 糖尿病末梢神経障害による糖尿病胃腸症
5. 医原性の便秘 イオン交換樹脂製剤投与による薬剤性便秘 塩酸 Sevelamer の登場による頻度増加 便秘となりやすい様々な内服薬の服用

拮抗薬は便秘の副作用があるし、カリウム吸収阻害目的で投与されるイオン交換樹脂（ケイエキサレート）も強い便秘作用を有している。そこに塩酸セベラマーが加わるわけなので、透析患者の便秘は医師がさらに悪化させるように仕向けていると言っても過言ではない。表5には透析患者でよく使用される薬剤で便秘の副作用が強いものを示した。

また、透析患者は長時間透析室という治療の場を身をおくことになる。このような彼らを取り巻く特殊な環境も強く影響し、図2に示すような心理状況から、排便行動が起こることへの一種の恐怖心で、下剤の服

表5 便秘の副作用を有する薬剤

1. 麻薬 a. モルヒネ系：塩酸モルヒネ（MS コンチン） b. コデイン系：リン酸コデイン
2. 抗コリン作用製剤 a. パーキンソン病治療剤：トリヘキシフェニジル（アーテン他）、レボドパ（ドパストン他） b. 抗うつ剤（三環系）：アミトリプチリン（トリプタノール他）、クロミプラミン（アナフラニール）、イミプラミン（トフラニール） c. 抗うつ剤（四環系）：マプロチリン（ルジオミール他） d. 失禁治療剤：プロパンテリン（プロバンサイン）、オキシブチニン（ポラキス）
3. 制酸剤 アルミニウム製剤
4. その他 骨量増加薬（カルシウム製剤）、利尿剤、鉄剤、カルシウム拮抗薬、ベンゾジアゼピン系剤、フェノチアジン系剤（クロルプロマジンなど）、H ₂ -遮断薬など

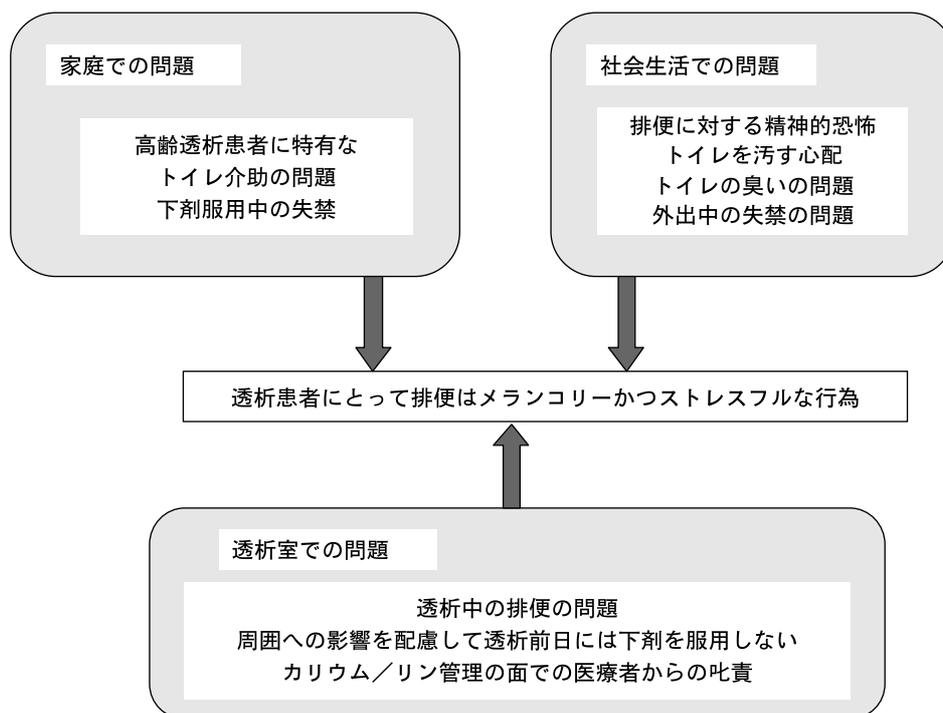


図2 透析患者にはストレスとなる排便行為

用を止めてしまうことだってありうる。家庭においても筋力が低下した患者は、排便行動に身体がついていかず失敗してしまうことからくる恐怖もある。このような心理的抑制は、知らず知らずの間に透析患者の鬱病ストレスを増加させる因子となっているので、この点からも上手な排便行動への手助けは非常に重要な問題である。

5 透析患者の便秘の実態

それでは透析患者ではどれぐらいの頻度で便秘が観察されるのであろうか。Rome II という基準を利用してアンケート調査を行った報告では、便秘と判断された者は19%、日頃から下剤を常用している者33%を加え、全体の52%の患者で便秘が観察されたとしている。そして、性別では男性より女性で、年齢では高齢者ほど、基礎疾患別では非糖尿病より糖尿病で、統計的に有意に便秘が多く観察されたとしている。

塩酸セベラマー発売の2003年6月26日～2005年10月30日までに報告された消化器副作用を表6に示す。腸管穿孔や腸閉塞など、生命に関わるような副作用が81件も報告されている。この消化器症状は投与開始1週間以内に起こることがほとんどである。この

表6 塩酸セベラマーに関する消化器副作用の報告件数
(2003/6/26～2005/10/30)

腸管穿孔	41件	便秘	9件
腸閉塞	40件	下痢	4件
消化管潰瘍	12件	腹部膨満	3件
消化管出血	12件	腹痛	3件
憩室炎	5件	嘔吐	4件
虚血性腸炎	1件	悪心	2件

上記は原則としてすべて重篤な症例であるが、消化管潰瘍・出血の一部は非重篤である。

ような副作用は、元来便秘があってS状結腸などに便塊があるような患者に、安易に塩酸セベラマーが投与された結果と推測され、塩酸セベラマー投与開始時には便通を改善させておくことと、服用開始後の便通異常について注目する必要があることを示唆する所見である。

6 便秘の治療薬

下剤には表7に示すように多くの種類がある。各薬剤の作用機序を熟知して適切な薬剤を選択することは重要である。また下剤の中には、透析患者には適さない薬剤もあるので注意が必要である。

① 膨張性下剤

腸内で膨張して腸内容を増量させ腸運動を刺激するタイプの薬剤。わが国ではカルボキシルメチルセルロース（バルコーゼ）が薬価収載されている唯一の繊維製剤である。欠点は服用しにくいことと作用発現に数日～1週間要することである。また、多量の水と一緒に服用する必要があるが、水分制限のある透析患者には使用できない。

② 浸潤性下剤

界面活性化作用により便を軟化させる薬剤。DSS（dioethyl sodium sulfosuccinate）を含む強力ソルベン、強力バルコゾルという薬剤が販売されていたが、現在では製薬会社は保険収載品としての販売を中止している。

③ 刺激性下剤

腸粘膜を刺激して運動を亢進させる薬剤である。高齢者や虚弱者によく見られる結腸性便秘や弛緩性便秘の患者に有効である。刺激性下剤は寝る前に1回飲ん

表7 緩下剤の種類

種類	作用機序	特徴
1. 膨張性緩下剤	便の量を増加させる	大量の水が必要であり透析患者は不可
2. 浸潤性緩下剤	便の移動を改善させる	医薬品では該当薬なし
3. 刺激性緩下剤	腸管の蠕動を高める	連用すると耐性となりやすい
4. 坐剤	直腸反射を高める	直腸反射が減弱している患者に最適
5. 浸透圧性緩下剤 塩類下剤、糖類下剤 経口腸管洗浄剤 生理的腸管機能改善剤	便の量を増加させる 便の量を増加させる 便の量を増加させる	マグネシウム製剤の長期連用は危険 大腸検査前みの保険適応 保険適応がない
6. 自律神経性緩下剤	腸管の蠕動を高める	ビタミン不足の患者には最適
7. 浣腸	便移動と腸蠕動を改善	肛門病変のある患者には注意

で、翌朝に便を一気に押し出すという形で作用するが、本剤は腸壁を刺激するため炎症性変化が起こることがあるし、耐性も起こりやすいので、長期連用は好ましくない。作用する腸の部位によって、④小腸刺激性下剤：ヒマシ油、⑤大腸刺激性下剤：diphenylmethane系（ラキサトール、コーラック、ラキソベロン）とanthraquinone系（プルセニド、アジャスト、ダイオウ、アローゼン）などがある。もともと大量の便塊がS状結腸に存在するような患者に安易に投与すると、腸管穿孔の原因となるので注意が必要である。

④ 坐剤

炭酸ガスを封入した薬剤であるレシカルボン坐剤は、腸内で徐々に炭酸ガスが発生するよう製剤化され、蠕動運動を高めて自然に近い排便作用を促すよう開発された便秘治療剤である。排便固有の生理的機能に対し重要な意義を持ち、直腸膨大部および下部は炭酸ガスにより蠕動運動が亢進する。本剤は効果が即時に現れるという特徴がある。

⑤ 浸透圧性下剤

腸から吸収されにくく浸透圧活性のある物質を利用し、便塊の中に水分を引き込んで膨張させ、便意を催させる下剤である。その物質特性から、塩類下剤として分類されるものと、腸管から吸収されない糖物質を利用したものがある。糞便量を多くして排便を高めるという生理的作用から、下剤の中で基本となるべき薬剤である。

塩類下剤には酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、マグコロール（クエン酸Mg）などがあり、効果のある患者では少量でもよく効き、透析患者でも有効である。しかし、透析患者に長期連用すると高Mg血症となる危険性があるので、透析患者への投与は慎重に行いたい。

糖類下剤としては、ソルビトール、ポリエチレングリコール（ニフレック）、ラクツロース（モニラック）などがある。ソルビトールはケイエキサレートによる便秘を予防する目的で古くから使用されてきた。しかし本剤の効能は、①消化管のX線造影の迅速化、②消化管のX線造影時の便秘の防止、③経口の栄養補給という目的での使用が保険承認されているのみで、下剤としての保険適応は基本的にはない。

ニフレックは大腸内視鏡の検査前薬品であるし、2リットル近くの大量の服用という点で透析患者には適

さない。モニラックはラクツロース製剤であるが、消化管粘膜にはラクツロースを単糖類に分解する酵素がないため、経口投与されたラクツロースの大部分は消化吸収されることなく下部消化管に達することによる浸透圧効果と、細菌による分解をうけて有機酸（乳酸、酢酸等）を生成しpHを低下させ腸管の蠕動を亢進させる作用が知られている。しかし、本薬剤は高アンモニア血症の改善目的に投与されるもので、産婦人科術後の排ガス・排便の促進、小児における便秘の改善という効能はあるが、透析患者の便秘に適用されるかどうかは微妙である。

⑥ 自律神経性下剤

消化管運動機能改善剤として弛緩性便秘に適用されるパントシン（ビタミンB₅）と、副交感神経を刺激して胃腸の自動運動を改善し、胃内容物排出を促進する副交感神経刺激剤がある。副交感神経刺激剤には、①アクチナミン（塩化カルプロニウム）、②アボビス（ナパジシル酸アクラトニウム）、③ベサコリン（塩化ベサコリン酸）などがあるが、気管支喘息を悪化させ、他剤との配合禁忌が多いなど使いにくい薬剤である。

⑦ 浣腸

グリセリン浣腸は水分を失って硬くなった便に水分を吸収させ、便をやわらかくするとともに便の量を増やし、直腸を刺激することによって排便を促す。直腸反射の弱い患者には最適であるが、肛門外傷のある患者では、血液に吸収されたグリセリンによる溶血性貧血が起こるので注意が必要である。

7 透析患者への塩酸セベラマー投与時の注意

さて、透析患者の便秘について概説してきたが、本稿の一番の命題は、如何に安全に塩酸セベラマーを安全かつ有効に投与していくかということである。最後にそれをまとめる。

① 少量から開始し、漸増すること（3錠/日から）が基本である。また増量する際も1回量1錠ごとにすべきで、大量投与を防ぐためには炭酸カルシウム製剤との併用が重要である。

② 下剤の工夫が2番目に重要な課題である。元来便秘のある患者への安易な投与は注意すべきで、便が長期間排泄されていない患者への刺激性下剤の安易な投与は、腸管穿孔の危険性を高めると推測される。基本的には糖類下剤や塩類下剤を利用

表 8 症状に応じた下剤の適用

症 状	頻 度	適する下剤	下剤名
便が硬くて出にくい	多い	浸透圧下剤	ソルビトール, ラクツロース
便量が少ない	多い	繊維性下剤	カルボキシルメチルセルロース (バルコーゼ)
便意が起こらない	多い	刺激性下剤	センノシド (プルセニド), ピコスルファート (ラキソベロン), センナ (アローゼン), 大黃
便意があるが出ない	少ない	浣腸, 坐薬	レシカルボン坐薬, グリセリン浣腸
痙攣性	まれ	抗コリン剤	メペンゾラート (トランコロン)

して糞便量を増加させ、排便管理ができるようになってから投与したいものである。乳酸菌などを使用して腸内細菌叢を改善することも有用といわれている。

- ③ もう一つ重要なことは、患者にこの薬剤の必要性ならびに副作用について十分な説明と指導が行われ、患者自身も意思決定に加わる shared decision making を行うことである。こうすれば、コンプライアンスも向上するし、排便状況の確認も容易になるのではないだろうか。表 8 には患者の症状にあわせた下剤の選択について示した。

まとめ

便秘の定義は難しいが、Rome II による機能性便秘の診断基準というものを利用した検討では、透析患者の 52% が便秘であるということが平田らの報告により明らかとなっている。このことから便秘は透析患者にとって大きな問題であることがわかるが、その原因について考えていく必要がある。

まず便秘をその背景から、①器質性、②機能性、③薬剤性（医原性）に分類し、除ける背景因子があれば、その対策を行わねばならない。透析患者の器質性病変としては、動脈硬化症進展に伴う虚血性腸炎、男性の高齢者に多い憩室炎の存在に着目すべきである。日本人は欧米人と比べて S 状結腸が長い人が多いといわれていて、このことが欧米人と比べて塩酸セベラマーの合併症がわが国で多いことの原因なのかもしれない。機能性の中にも、①痙攣性、②弛緩性、③直腸性の小

分類がある。透析患者では弛緩性のものが多いと推測されるため、蠕動を刺激するような薬剤の選択、日常生活で運動を行うような生活指導も必要と思われる。

本題の塩酸セベラマーの便秘対策だが、イレウスの発生や S 状結腸穿孔などという合併症は、便塊が巨大でかつ水分が少ないことを反映しているようだ。したがって、その予防には硬結便を防ぐように、塩酸セベラマー内服時から水分を含んだ柔らかい便を作るように浸透圧下剤を使用すべきと考えられる。浸透圧下剤では酸化マグネシウムは使用できないので、75% ソルビトールを使用することが良いとの報告が多い。ただ高齢者など腹圧を強くかけられない人には、ラキソベロンも有用との考えかたもある。ただし注意すべきは、すでに便秘となり何日も便が出ていない人に対し、塩酸セベラマーの副作用と考え、ソルビトールを突然投与することは腸管内圧を高める危険性があるので注意が必要となる。

塩酸セベラマーは DOQI ガイドラインでも示されたように、高カルシウム血症を起こさずに血清リン値を低下させるには必須の薬剤である。しかし、日本人には消化器症状が出やすいという副作用がある。最初から大量の本剤を服用させ、患者のコンプライアンスを損なうことなく、炭酸カルシウムと上手に併用して使用していくことが重要と考えている。

便秘について専門家ではないので十分な資料ではないかもしれないが、読者の皆様の日常診療の参考になれば幸甚である。