

オピオイド誘発性便秘に対する薬の使いわけ

結束貴臣 (横浜市立大学附属病院緩和医療科講師)

横浜市立大学大学院医学部肝胆膵消化器病学教室)

中島 淳 (横浜市立大学大学院医学部肝胆膵消化器病学教室主任教授)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

1	オピオイド誘発性便秘 (OIC) に対する治療薬の変遷	2
2	なぜ、オピオイド誘発性便秘 (OIC) を治療しなければならないのか?	5
3	オピオイド誘発性便秘 (OIC) の発症頻度は?	5
4	オピオイド誘発性便秘 (OIC) 発症は、強オピオイドと弱オピオイドで差があるのか?	5
5	オピオイド誘発性便秘 (OIC) 発症のリスク因子は?	7
6	オピオイド誘発性便秘 (OIC) の発症頻度を減らすためのオピオイドの選び方	7
7	オピオイド誘発性便秘 (OIC) 治療のガイドライン	9
8	オピオイド誘発性便秘 (OIC) に対する便秘症治療薬の予防投与	10
9	オピオイド誘発性便秘 (OIC) 発症後の便秘症治療薬の治療的投与	11
10	安全性	14
11	薬価	15
12	より良いオピオイド誘発性便秘 (OIC) 予防・治療法を確立するために	17

▶HTML 版を読む

日本医事新報社では、Web オリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

1 オピオイド誘発性便秘 (OIC) に対する治療薬の変遷

これまでの報告によれば、緩和ケアを受けているがん患者の23~65%が便秘であり¹⁾、オピオイドが投与されていない場合は61~63%、投与された場合は83~87%が便秘である²⁾。便秘症治療薬は、主に慢性機能性便秘症に対する治療薬であり、わが国では酸化マグネシウムや刺激性下剤を中心に使用されている。

近年、上皮機能変容薬(リナクロチドやルビプロストン)や胆汁酸トランスポーター阻害薬(エロビキシバット)、ポリエチレングリコールが登場し、便秘症治療の裾野が広がった(表1)。さらに2017年、作用機序に沿った治療薬である末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬(ナルデメジン)が、オピオイド誘発性便秘(opioid-induced constipation: OIC)に対する治療薬としてわが国で初めて保険収載された。

OICは、オピオイドが消化管の μ オピオイド受容体に結合することによる腸管蠕動低下や腸液分泌の減少、肛門括約筋の緊張によって発症する。Rome IV基準でも機能性便秘症(C-II)に大別され、C-VIに分類されていることは、海外における注目度の高さを物語っている。

わが国では以前は、OICに対して浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤といった従来型便秘症治療薬を中心に対応してきた。しかし、新規便秘症治療薬やオピオイドの作用機序に見合ったナルデメジン発売後、わが国のOIC治療は変遷を遂げることになる。現在、OIC治療における便秘症治療薬の使いわけは明確ではないが、徐々に研究報告が出てきている。

本稿は、OIC治療の現時点の位置づけをガイドラインおよび文献をふまえて解説し、治療アルゴリズムについても言及する。

表1 便秘症治療薬の分類

分類1	分類2	一般名	商品名	適応	
膨張性		ポリカルボフィルカルシウム	コロネル® ポリフル®	過敏性腸症候群の便通異常（下痢・便秘）および消化器症状	
		カルメロースナトリウム	カルメロースナトリウム	便秘症	
浸透圧性	糖類下剤	ラクツロース	モニラック® ラグノス®NF	便秘（小児限定）、産婦人科術後の便通異常 慢性便秘症（器質的疾患を除く）、産婦人科術後の便通異常	
	塩類下剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	便秘症、胃・十二指腸潰瘍 上部消化管機能異常	
		ポリエチレングリコール	モビコール®	慢性便秘症（器質的疾患を除く）	
浸潤性		ジオクチルソジウム スルホサクシネート	ピーマス®	便秘症	
小腸刺激性		ヒマシ油	ヒマシ油	便秘症、手術前後の腸管内容物の排除	
大腸刺激性	アントラキノン系	センナ センノシド アロエ だいおう 大 黄	センノシド ブルゼニド® だいおう 大 黄	便秘症	
	ジフェニール系	ピコスルファートナトリウム	ラキソベロン®	便秘症、術後の排便補助	
上皮機能変容薬	クロライドチャンネルア クチペーター	ルビプロストン	アミティーザ®	慢性便秘症	
	グアニル酸シクラー ゼC受容体作動薬	リナクロチド	リンゼス®	慢性便秘症 便秘型過敏性腸症候群	
胆汁酸トランスポ ーター阻害		エロピキシバット	グーフイス®	慢性便秘症（器質的疾患を除く）	
その他	整腸薬	ラクトミン製剤	ピオフェルミン®	腸内細菌異常による諸症状	
		ビフィズス菌	ラックビー®	腸内細菌異常による諸症状	
		酪酸菌	ミヤBM®	腸内細菌異常による諸症状	
		ビフィズス菌+ラクトミン+ 糖化菌	ピオスリー®	腸内細菌異常による諸症状	
		耐性乳酸菌	ピオフェルミン®R	抗菌薬投与下における腸内細菌異常による諸症状	
	漢方		だいおうかんぞうとう 大 黄 甘 草 湯		便秘、腹部膨満など
			けいし かしゃくやくだいおうとう 桂 枝 加 芍 薬 大 黄 湯		腹部膨満感、腹痛のある人の便秘、しぶり腹など
			ましにんがん 麻 子 仁 丸		便が硬く塊状な人の便秘、腹部膨満
			じゅんちょうとう 潤 腸 湯		時に皮膚乾燥などがある人の便秘
			けいし かしゃくやくとう 桂 枝 加 芍 薬 湯		腹部膨満感がある人の便秘、腹痛、しぶり腹など
			だいさいこうとう 大 柴 胡 湯		脇腹からみぞおちあたりにかけて苦しく、便秘傾向のある人の常習便秘
			とうかくじょうきとう 桃 核 承 気 湯		のぼせて便秘しがちな人の便秘
			さいこかりゅうこつほれいとう 柴 胡 加 竜 骨 牡 蛎 湯		イライラや不眠など精神不安のある人の便秘
			浣腸・坐剤	浣腸	グリセリン
坐剤	ピサコシル	テレミンソフト®		便秘症	
	炭酸水素ナトリウム・無水リ ン酸二水素ナトリウム	新レシカルボン®		便秘症	
末梢性μ受容体 拮抗薬		ナルデメジン	スインプロイク®	オピオイド誘発性便秘	

商品名	作用機序	水分移行作用	蠕動促進作用	禁忌	備考
コロネル® ポリフル®	便に多量の水分を含ませる	○		急性腹症 術後イレウス 高カルシウム血症 腎不全、腎結石	
カルメロースナトリウム		○		急性腹症 重症硬結便	
モニラック® ラグノス®NF		○	○		
酸化マグネシウム	マグネシウム塩の浸透圧により、腸管内に水分移行を促す	○			高マグネシウム血症*1に注意(特に腎機能低下症例)死亡例もあり 活性型ビタミンD製剤と併用で高マグネシウム血症を起こしやすい。併用注意薬が多い*2
モビコール®	ポリエチレングリコールの浸透圧により、腸管内に水分移行を促す	○		腸閉塞 消化管穿孔	依存性・習慣性が少ない 粉末の量が多い、錠剤がない
ピーマス®	界面活性作用によって便の表面張力を低下させて便に水分を含ませ、便を柔らかくする	○		急性腹症 重症硬結便	黄褐色または赤色尿
ヒマシ油	小腸の中でリパーゼ(小腸分解酵素)の作用を受け、グリセリンとリノール酸に分解され、このリノール酸が小腸を刺激することで排便を促す		○	急性腹症 重症硬結便	
センノシド ブルゼニド® だいおう 大 黄	腸内細菌の作用でレインアンスロンを生成し、大腸の蠕動運動を改善		○	急性腹症 低カリウム血症時	大腸メラノーシスあり 依存性・習慣性あり 黄褐色または赤色尿
ラクソベロン®	腸内細菌由来のアリルスルファターゼにより発生するジフェノール体の大腸粘膜刺激作用と大腸での水分吸収抑制	○	○	腸閉塞 急性腹症	大腸メラノーシスなし 習慣性がない 幼小児・妊婦・高齢者でも可
アミティーザ®	ClC-2クロライドイオンチャンネルを活性化することで、腸管内への水分分泌を促進	○		腸閉塞 妊婦	若年女性に嘔気が多い 併用禁忌薬・注意薬がない
リンゼス®	腸管上皮細胞表面に存在するグアニル酸シクラーゼC受容体に作用し、腸管内への水分分泌を促進する	○		腸閉塞	過敏性腸症候群の腹痛に効果あり
ゲーフィス®	回腸で胆汁酸の再吸収を阻害	○	○	腸閉塞	水分移行と蠕動促進の両方に効果あり 便意の改善効果あり
ビオフェルミン®					
ラックビー®					
ミヤBM®					
ピオスリー®					
ビオフェルミン®R					
だいおうかんそうとう 大 黄 甘 草 湯					体力にかかわらず使用可
けいし か しやくやくたいおうとう 桂 枝 加 芍 薬 大 黄 湯					体力中等度以下で使用
ましじんがん 麻 子 仁 丸					体力中等度以下で使用
じゆんちようとう 潤 腸 湯					体力中等度または虚弱
けいし か しやくやくたいおうとう 桂 枝 加 芍 薬 湯					体力中等度以下で使用
だいさい こうとう 大 柴 胡 湯					体力が充実している人
とうかくじょう きとう 桃 核 承 気 湯					体力中等度以上
さいこ かりゅうこつ ぼれいとう 柴 胡 加 竜 骨 牡 蛎 湯					体力中等度以上
グリセリン	濃厚液としての作用が腸を刺激して腸の動きを促す。また、便に浸透して柔らかくする	○	○	腸管穿孔 消化器症状	尿の色に注意(溶血)
テレミンソフト®	結腸・直腸粘膜に選択的に作用し、蠕動運動を促進		○	急性腹症	
新レシカルボン®	炭酸ガスを発生し、蠕動亢進		○		妊産婦にも使用可能
スインブロイク®	腸管のμオピオイド受容体に拮抗する	○	○	消化管閉塞	

* 1: 高マグネシウム血症の症状

悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚紅潮、筋力低下、傾眠など

* 2: 以下の薬剤の効果を減弱させる

テトラサイクリン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、ピスホスホネート、セレコキシブ、ロスバスタチン、ラベプラゾール、ガバペンチン、ポリカルボフィルカルシウム、高カリウム血症改善イオン交換樹脂

2 なぜ、オピオイド誘発性便秘（OIC）を治療しなければならないのか？

オピオイドの3大副作用は、吐き気、眠気、便秘である。この中でOICが特別問題となるのは、吐き気や眠気は耐性がつく（数日で慣れる）のに対して、便秘は耐性につかない³⁾、つまりオピオイドを内服した患者は便秘と一生付き合っていかなければならないからである。

OIC発症による患者不利益として、①QOLの低下、②経済的負担の増加、③1/3が疼痛薬の中止または変更となること、が挙げられる^{4)~8)}。実臨床の現場では、①、③を目の当たりにすることが多い。医療経済を考えると、真摯に向き合わなければならない病態であることがわかる。

3 オピオイド誘発性便秘（OIC）の発症頻度は？

日本におけるOICの発症頻度はオピオイド内服患者の40~56%とされており、便秘薬の予防投与がある場合は34~48%、ない場合は55~65%と報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

4 オピオイド誘発性便秘（OIC）発症は、強オピオイドと弱オピオイドで差があるの？

オピオイドには強オピオイドと弱オピオイドがあるが、OIC発症においては差がないとされている(図1)¹¹⁾。いきみや肛門の閉塞感、腹部膨満感、硬便、残便感などの排便周辺症状に関しても、強オピオイドおよび弱オピオイドで差はなかった。一方、悪心・嘔吐は強オピオイドのほうが有意に頻度が高かった(図2)¹¹⁾。