

単科精神科病院における慢性の薬剤性便秘の現状：その病態と治療を中心に
ー ルビプロストンとエロビキシバット水和物の使用経験ー

岩崎真三, 林 真弘

単科精神科病院における慢性の薬剤性便秘の現状： その病態と治療を中心に —ルビプロストンとエロビキシバット水和物の使用経験—

岩崎真三，林 眞弘

抄録

非定型（第二世代）抗精神病薬の使用が主流となった現在においても，単科精神科病院に長期入院している慢性統合失調症などで，「高齢化に伴う排便機能の低下」，長期間抗精神病薬を服用したことによる「不可逆的な腸管拡張」により，重症の慢性便秘に苦しんでいる患者が多数存在する。近年，酸化マグネシウムなどの浸透圧性下剤，センノシドなどの刺激性下剤から久しく開発のなかった作用機序の異なる緩下剤が新たに発売されたため，今回は慢性便秘に対する新規緩下剤（ルビプロストンとエロビキシバット水和物）の追加投与前後での有効性を検討した。その結果，便秘の消失，便秘日数の減少もしくは臨時の緩下剤（液剤，座薬や浣腸）の使用減少・中止に繋がる症例がある（ルビプロストンにおける有効率：73.1%，エロビキシバット水和物における有効率：75.0%）ことから，新規緩下剤のニーズは高く，単科精神科病院における重症の薬剤性便秘には最高用量（ルビプロストン：48 μ g/日，エロビキシバット水和物：15mg/日）使用が望ましいと考えられた。

はじめに

本邦での精神科領域における薬物療法は，21世紀を迎えて以降に革命的な変化を遂げ，抗精神病薬においては第一選択薬が投与初期より錐体外路症状や抗コリン作用による便秘などの有害事象を念頭に入れておく必要のある定型（第一世代）抗精神病薬から，主症状への十分な効果があり，かつ有害事象の少ない非定型（第二世代）抗精神病薬に，抗うつ薬においても抗コリン作用による便秘，口渇，尿閉などの副作用の強い三環系や四環系抗うつ剤から近年発売された

SSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬），SNRI（Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）やNaSSA（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬）に置き換わる時代を迎えた。

このような新規の向精神薬（非定型抗精神病薬や新規抗うつ薬）の使用が主流化することがさらに慣習化されるに従い，慢性便秘を呈する頻度やその程度は従来より軽減されることが十

2020年6月 日受理

IWASAKI Shinzo, HAYASHI Masahiro: Present status of chronic drug-induced constipation in a psychiatric hospital -The clinical efficacy of lubiprostone and elobixibat hydrate for patients with chronic constipation-

医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 精神科：〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

表1 対象：ルビプロストン（アミティーザ®）投与群（n=41）

診断名	慢性統合失調症(n=26)	老年期認知症(n=15)
平均年齢	61.4歳(27~83歳)	73.1歳(61~90歳)
性別	男性：19例，女性：7例	男性：12例，女性：3例
閉鎖病棟在院期間 (入院期間)	1年以内：0例 1~5年：9例 10年以上：17例	1年以内：5例 1~5年：9例 10年以上：1例
抗精神病薬投与量[CP換算]	平均 1067.3mg/日(200~3550mg/日)	平均 108.7mg/日(0~375mg/日)
抗パーキンソン病薬投与量 ピペリデン トリヘキシフェニジル	平均1.6mg/日(0~6mg/日)：12例 平均0.6mg/日(0~6mg/日)：3例	0例 0例
便秘の罹病期間	1ヵ月以内：0例 1~12ヵ月：0例 1年以上：26例	1ヵ月以内：0例 1~12ヵ月：0例 1年以上：15例
服用中の緩下剤 <定期(経口)> 酸化マグネシウム ピコスルファートナトリウム センノシド 大建中湯(TJ-100) <臨時> ピコスルファートナトリウム液 ピサコジル坐薬 浣腸	平均 1.2g/日(0~3g/日)：20例 平均 2.2mg/日(0~10mg/日)：7例 平均 8.8mg/日(0~36mg/日)：8例 平均 2.4g/日(0~15g/日)：6例 平均 1.7回/週(0~7回/週)：16例 平均 0.1回/週(0~2回/週)：2例 平均 0.1回/週(0~2回/週)：3例	平均 1.0g/日(0~2g/日)：10例 平均 1.0mg/日(0~10mg/日)：2例 平均 6.4mg/日(0~36mg/日)：3例 平均 1.5g/日(0~7.5g/日)：3例 平均 2.4回/週(0~7回/週)：12例 平均 1.1回/週(0~3回/週)：6例 平均 0.7回/週(0~7回/週)：4例
ルビプロストン投与量	24 μg/日：3例 48 μg/日：23例	24 μg/日：0例 48 μg/日：15例
便秘の重症度	軽症：9例，中等症：13例，重症：4例	軽症：2例，中等症：9例，重症：4例

ピペリデン：タスモリン®，トリヘキシフェニジル：アーテン®，酸化マグネシウム：カマ®，ピコスルファートナトリウム：シンラック®，センノシド：センノサイド®，ピサコジル：テレミンソフト®，浣腸：グリセリン®

分に予想される。

しかし、特に慢性統合失調症などではその基本症状の難治性から社会適応が困難で、非常に長期にわたり単科精神科病院での入院生活を余儀なくされている患者も未だ少なくなく、「高齢化に伴う排便機能の低下」、長期にわたり抗精神病薬を服用したことによる「不可逆的な腸管拡張」により、新規の向精神薬投与に切り替えた現在でも重度の慢性便秘に悩んでいる患者が多数存在するのが現状である。このことは、どの精神科病院でも多かれ少なかれ問題視されている。

今回は、当病院における統合失調症と老年期認知症患者に対する慢性の薬剤性便秘に対するルビプロストン（アミティーザ®）とエロピキシバット水和物（グーフイス®）の追加投与による有効性を検討し、症例提示も加えて報告する。

対象と方法

対象は、現在投与中の緩下剤では効果不十分な慢性の薬剤性便秘を呈する統合失調症および老年期認知症患者で、ルビプロストン投与群：41例、エロピキシバット水和物：20例である（表1-2）。

方法は、既に投与中の緩下剤に新規の緩下剤であるルビプロストンないしエロピキシバット水和物を追加投与し、便秘の程度、便秘の持続期間、臨時の緩下剤の使用状況などからみた便秘の改善度から、その有効性を投与4~8週後に判定した。

便秘の重症度は、従来より服用中の緩下剤はそのまま継続投与したうえでの排便状況から、①軽症（便秘日数：1~2日）、②中等症（便秘日数：3~4日または臨時で液剤または坐薬の緩下剤を使用）、③重症（便秘日数：5日以上または臨時でさらに浣腸を使用、もしくはイレウ

表2 対象：エロピキシバット水和物(グーフィス®)投与群(n=20)

診断名	慢性統合失調症(n=12)	老年期認知症(n=8)
平均年齢	62.3歳(47~77歳)	83.6歳(62~98歳)
性別	男性：4例, 女性：8例	男性：6例, 女性：2例
閉鎖病棟在院期間 (入院期間)	1年以内：2例 1~5年：5例 10年以上：5例	1年以内：4例 1~5年：4例 10年以上：6例
抗精神病薬投与量[CP換算]	平均 1145.8mg/日(100~2,900mg/日)	平均 100mg/日(0~500mg/日)
抗パーキンソン病薬投与量 ビベリデン トリヘキシフェニジル	平均0.8mg/日(0~6mg/日)：2例 平均0.8mg/日(0~6mg/日)：2例	0例 0例
便秘の罹病期間	1ヵ月以内：0例 1~12ヵ月：1例 1年以上：11例	1ヵ月以内：1例 1~12ヵ月：1例 1年以上：6例
服用中の緩下剤 <定期(経口)> 酸化マグネシウム センノシド <臨時> ピコスルファートナトリウム液 ピサコジル坐薬 浣腸	平均 0.9g/日(0~2g/日)：8例 平均11mg/日(0~24mg/日)：7例 平均 3.6回/週(0~7回/週)：10例 平均 1.3回/週(0~7回/週)：4例 平均 0.1回/週(0~1回/週)：1例	平均 0.5g/日(0~1.5g/日)：4例 平均 1.5mg/日(0~12mg/日)：1例 平均 2.6回/週(1~6回/週)：8例 平均 0.9回/週(0~3回/週)：3例 平均 0.3回/週(0~1回/週)：2例
エロピキシバット水和物投与量	10mg/日：1例 15mg/日：11例	10mg/日：8例 15mg/日：1例
便秘の重症度	軽症：2例, 中等症：4例, 重症：6例	軽症：0例, 中等症：6例, 重症：2例

ビベリデン：タスモリン[®], トリヘキシフェニジル：アーテン[®],
酸化マグネシウム：カマ[®], センノシド：センノサイド[®], ピサコジル：テレミンソフト[®], 浣腸：グリセリン[®]

スの既往あり)の3段階に分類し、便秘の改善度(投与4~8週後判定)は、①著明改善(便秘の消失または便秘日数の短縮かつ臨時的緩下剤の使用中止)、②改善(便秘日数の短縮または臨時的緩下剤の使用減少[使用回数および使用量])、③不変、④悪化(下痢、腹痛などの出現)の4段階で評価した。

これは、単科精神科病院における慢性の薬剤性便秘がその大半で極めて重症度が高く、慢性便秘症診断ガイドライン(Rome IV診断基準)や日本語版便秘評価尺度(J-CAS)の診断基準および新規の緩下剤(ルビプロストンおよびエロピキシバット水和物)開発治験時に使用された重症度分類や改善度判定では適用が困難であるため、今回の判定基準は筆者が独自に考案設定したものである。

なお、本報告に際しては当病院の倫理委員会の承認を得て、対象患者のプライバシーには十分な配慮をしている。

結果

ルビプロストン投与群(n=41)

便秘の罹病期間は全例で1年以上であり、既に種々の緩下剤が投与されており、ルビプロストンの投与量はその大半が48μg/日の最高用量が用いられ、便秘の重症度は、慢性統合失調症(n=26)では軽症：9例、中等症：13例、重症：4例、老年期認知症(n=15)では軽症：2例、中等症：9例、重症：4例であった(表1)。投与後4~8週における症状改善度は、慢性統合失調症では著明改善：53.9%、改善：19.2%と改善以上が73.1%を、老年期認知症では著明改善：26.6%、改善：61.0%と改善以上が87.6%を占めた(図1)。

エロピキシバット水和物(n=20)

便秘の罹病期間は1年以上が大半であり、既に種々の緩下剤が投与されており、エロピキシバット水和物の投与量は慢性統合失調症ではそ

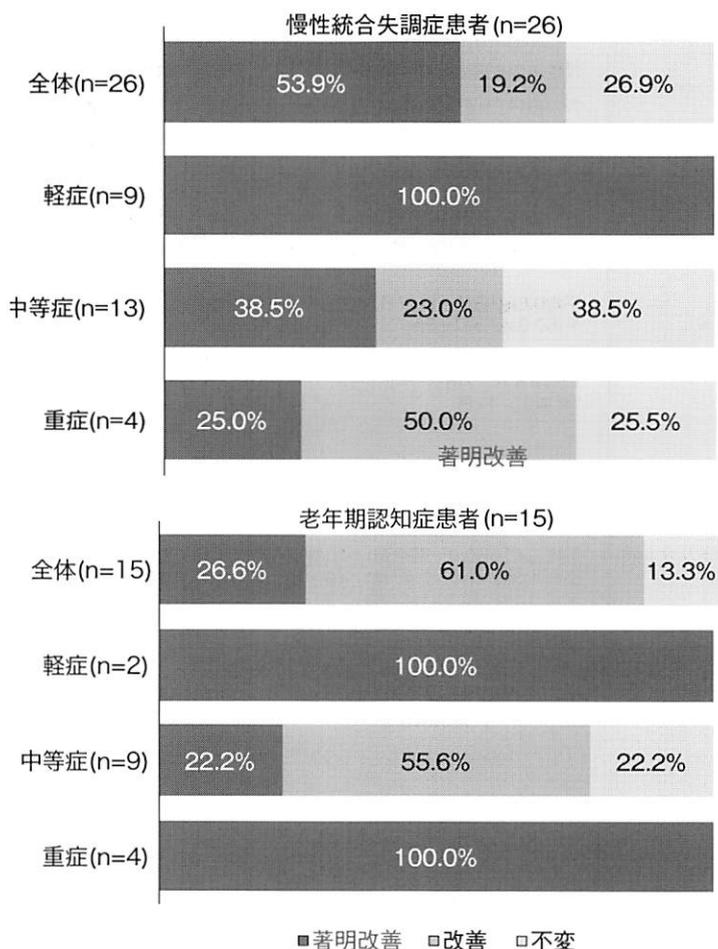


図1 ルビプロストン（アミティーザ[®]）投与群（n=41）における症状改善度

の大半が15mg/日の最高用量が、逆に老年期認知症ではその大半が10mg/日の初期用量のままが用いられ、便秘の重症度は、慢性統合失調症（n=12）では軽症：2例，中等症：4例，重症：6例，老年期認知症（n=8）では軽症：0例，中等症：6例，重症：2例であった（表2）。投与後4～8週における症状改善度は、慢性統合失調症では著明改善：25.0%，改善：50.0%と改善以上が75.0%を，老年期認知症では著明改善：25.0%，改善：25.0%と改善以上が50.0%を占めた（図2）。

両剤ともに，著明改善は全例で最高用量が投与されて便秘が消失し，改善は全例で臨時の緩

下剤（液剤や坐薬）の投与回数ないし投与量が減少した。また，軽症では全例が著明改善し，重症例ほど症状改善度が悪かった。悪化例はなく，重症例でのイレウスの再発も認めなかった。安全性においても，両剤ともに副作用や臨床検査値異常は全例で認めなかった。

また，全対象（n=61）中の酸化マグネシウム服用例は42例であり，そのうち血中Mg濃度測定ができたのは18例であった。正常範囲内（正常値：1.8～2.3mg/dl）が12例で，6例が正常値を上回ったが，その全例が血中Mg濃度が2.4～2.7mg/dlと3.0mg/dl未満の軽度高値であり，副作用としての臨床症状を呈した症例はなかつ

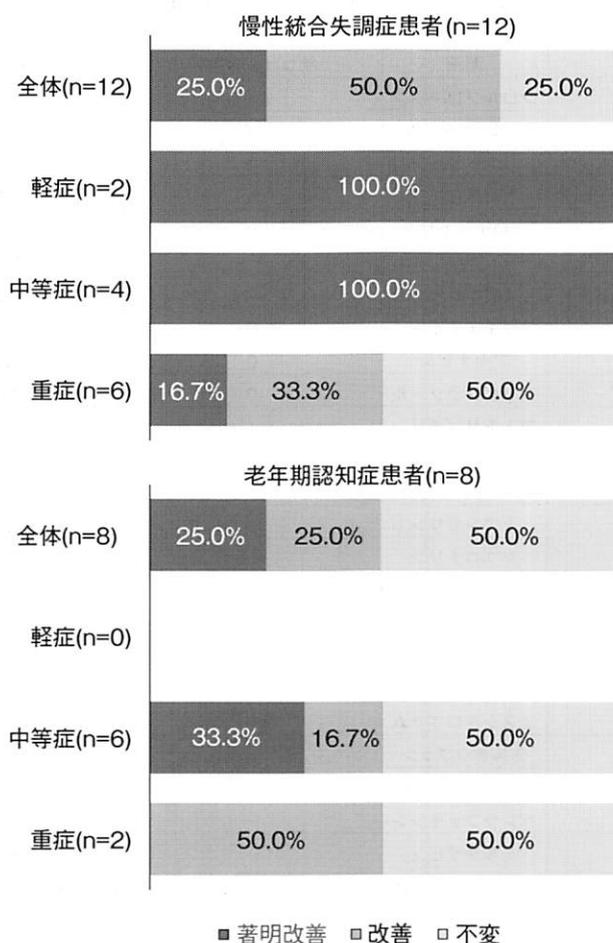


図2 エロピキシバット水和物（グーフイス[®]）投与群（n=20）における症状改善度

た。血中Mg濃度が正常値を上回った症例は、酸化マグネシウムの投与量：2.0g/日以上で多くみられたが、高齢者では1.0g/日以下の投与量でも認められた症例があった。

症例提示

ルビプロストン（アミティーザ[®]）投与症例

【症例1】57歳、男性、慢性統合失調症

中等症の便秘がルビプロストン：48μg/日投与で著明改善した症例

X-34年（23歳）頃に幻覚妄想状態で統合失調症を発症。当病院には、X-17年以降長期入院中（10年以上）である。現在、オランザピン：10mg、

プロナンセリン：24mg、パリペリドン：12mg/日（CP換算量：1800mg/日）を服用中であるが、「明日から弁護士のバイトをします、大学の講義に出ます」と訴えるなどの妄想的思考が残存しており、陰性症状も認める。

酸化マグネシウム：2.0g/日およびセンノシド：24mg/日を服用中でも、週に1回は臨時にピコスルファートナトリウム液を使用する必要のある便秘が1年以上持続しており、ルビプロストン：24μg/日を追加投与しその1週後に48μg/日に増量したところ、少なくとも4週後には臨時の緩下剤使用は不要となり、便秘は完全に解消した。その後の便秘の消失は、年単位で継続

表3 主な抗精神病薬および抗うつ薬の抗コリン作用と便秘の発現率

分類	薬剤	抗コリン作用*1	便秘の発現頻度*2	
定型抗精神病薬	クロルプロマジン	+++	9%	
	ハロペリドール	+	2.7%	
非定型 抗精神病薬	SDA	リスベリドン	0	2.98%
		ペロスピロン	+	2.92%
		プロナンセリン	0	10.1%
		クロザピン	++	33.8%
	MARTA	オランザピン	+	3.21%
		クエチアピン	0	3.85%
		アセナピン	0	3.2%
		アリピプラゾール	0	4.63%
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	+++	2.1%	
	イミプラミン	++	15.3%	
	クロミプラミン	+++	3.62%	
四環系抗うつ薬	ミアンセリン	+	1.73%	
	マプロチリン	++	2.52%	
非三環系・非四環系抗うつ薬	トラゾドン	-	1.81%	
SSRI	フルボキサミン	+	1.73%	
	パロキセチン	+	2.77%	
	セルトラリン	-	3.8%	
	エスタロプラム	-	0.35%	
SNRI	ミルナシبران	-	1.83%	
	デュロキセチン	-	13.9%	
	ベンラファキシン	-	27.2%	
NaSSA	ミルタザピン	-	12.7%	

*1 今日の治療薬 2017 *2 各社インタビューフォームの承認時までの調査、市販後調査の合計

できている。

【症例2】75歳，男性，アルコール性認知症

軽症の便秘がルビプロストン：48 μg/日投与で著明改善した症例

アルコール依存の既往がある。X-9年（66歳）頃より、失見当識、記憶記憶障害、もの盗られ妄想、徘徊などが目立つようになり認知症を発症。当病院には、X-2年より入院中（1～5年）である。現在、BPSDに対してクエチアピン：75 mg/日（CP換算量：114 mg/日）を服用中である。

酸化マグネシウム：15g/日およびピコスルファートナトリウム：10 μg/日を服用中でも、週に2日程度の便秘が1年以上にわたり持続しており、ルビプロストン：24 μg/日を追加投与し、その1週間後に48 μg/日に増量したところ1～

2週で便秘はほぼ解消した。便秘の消失は年単位で持続している。

エロピキシバット水和物（ゲーフィス®）投与症例

【症例3】62歳，男性，慢性統合失調症

軽症の便秘がエロピキシバット水和物：15mg/日投与で著明改善した症例

X-34年（28歳）頃に幻覚妄想状態で統合失調症を発症。当病院にはX-15年以降長期入院中（10年以上）である。現在、クエチアピン：600 mg、APZアリピプラゾール：18mg、パリペリドン：12mg/日（CP換算量：2159mg/日）を服用中であるが、未だ「神の声で命令されている」と訴えるなどの幻聴および被害妄想が残存しており、陰性症状も認められることから、社会適応は極めて困難な状況にある。

酸化マグネシウム：15g/日およびセンノシド：

24mg/日を服用中でも、週に2回程度の便秘が1年以上にわたり持続しており、エロピキシバット水和物：10mg/日を追加投与し、その1週後に15mg/日に増量したところ、1～2週で便秘はほぼ解消した。

【症例4】85歳、女性、アルツハイマー型認知症
中等症の便秘がエロピキシバット水和物：10mg/日投与で著明改善した症例

X4年（81歳）頃より、失見当識、記銘記憶障害が認められるようになり、認知症を発症。X-1年（84歳）頃より、もの盗られ妄想、徘徊、火の不始末などが出現し、当病院に入院中（1年以内）である。現在、BPSDに対してクエチアピン：50mg/日（CP換算量：76mg/日）を服用中である。

酸化マグネシウム：1.0g/日を服用中でも、週に2回は臨時にピコスルファートナトリウム液およびピサコジル坐薬を使用する必要のある便秘が持続しており、エロピキシバット水和物：10mg/日を追加投与したところ、少なくとも2週後には臨時的液剤や坐薬の緩下剤の使用は不要となり、便秘日数も著しく減少した。

考 察

近年では非定型抗精神病薬が統合失調症に対する第一選択薬として用いられるようになり、定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状が少なく、抗コリン作用が弱い薬剤もあり（表3）、抗パーキンソン病薬を併用する頻度も少なくなった。さらに、統合失調症の軽症化で入院患者が減少し、入院期間も短縮したことで、初発の統合失調症患者では重症の便秘は減少しつつある。

一方、今回の対象となった慢性統合失調症は、症状が不安定で残存する陰性症状などから、社会適応が困難なために未だに長期入院を継続しており、確実に高齢化している。このような患者に対しては副作用を考慮して定型から非定型抗精神病薬への切り替えを既に行ったが、臨床上是慢性便秘があまり改善されていないのが実情である。単科精神科病院に長期入院中の患者

は、①抗コリン作用の強い定型抗精神病薬やその副作用である錐体外路症状（EPS）の予防として用いる抗コリン作用のある抗パーキンソン病薬の長期服用による腸管の蠕動運動機能低下、②閉鎖病棟における長期在院や持続する無為、自閉、意欲発動性低下などの陰性症状による慢性的な運動量低下、③規則的な排便習慣の喪失、間食などの摂食への執拗な関心や執着といった発生要因が重なり、巨大結腸症やイレウス症状を繰り返すことにも繋がる重症の慢性便秘を高頻度に呈するわけであるが、その病態生理としては、高齢化で排泄機能が低下してきていることに加え、長期にわたり抗精神病薬を服用したことによる「非可逆的な腸管拡張」が主な原因だと考えられる。抗コリン作用のある定型抗精神病薬と抗パーキンソン病薬の長期服用で腸の蠕動運動が低下し、その結果として糞便が停留して腸管壁の伸展が継続し、腸管平滑筋の断裂が生じて筋層の菲薄化、アウエルバッハ神経叢の変性により、ますます腸管の拡張・蠕動運動低下が継続するという悪循環に陥り、非可逆的な腸管拡張を引き起こすと考えられているのである¹³⁾。

そのうえ、このように腸管の吸収障害を呈した患者では、精神病症状に対して用いる抗精神病薬の吸収も悪くなっている可能性があり、実際の投与量が正確に血中濃度に反映されているとは限らず、その結果として自然と過剰投与に繋がっている危険性すらある。

また、精神科領域の薬物療法では抗精神病薬以外に三環系・四環系抗うつ薬でも強い抗コリン作用による便秘が頻発するが、1999年以降はSSRI、SNRIやNaSSAなどの新規抗うつ薬の投与が主流化しており、便秘の発現は減少している。

それでも向精神薬による便秘は5～15%程度に認められ、単科精神科病院に長期入院中の患者では多剤併用による相乗効果で便秘はさらに高頻度になることが予想される（表3）。

さらに、本邦は超高齢化社会を迎え、暴言・

表4 慢性便秘に対する薬物療法の緩下剤一覧と特徴

分類	薬剤	商品名	剤型	規格 (最高用量)	特徴と注意点
浸透圧性下剤	酸化マグネシウム など	カマ マグラックス マグミット	散 錠 錠	200・250 300・330 400・500mg (2000mg)	便に水分を保持させ、固まらない作用をもつ。 習慣性がなく、長期投与可。 高齢者では定期的に血清マグネシウム濃度の測定が必要。
クロライドチャンネル アクチベーター	ルビプロストン	アミティーザ	カプセル	24 μ g (48 μ g)	CIC-2クロライドチャンネルを選択的に活性化し、 腸管内へ水分分泌を促進して便を柔軟にする。
グアニル酸シクラーゼ C受容体アゴニスト	リナクロチド	リンゼス	錠	0.25mg (0.5mg)	腸管上皮細胞表面に存在するGC-C受容体に作用し、 腸管内への水分分泌を促進することで便通を改善する。
胆汁酸トランスポーター 阻害剤	エロピキシバット 水和物	ゲーフィス	錠	5mg (15mg)	大腸に流入した胆汁酸により、水分分泌と大腸運動促進 の2つの作用(DualAction)で排便効果を促す。
刺激性下剤	センノシド	センノサイド (プルゼニド)	錠 散	12mg (48mg)	腸管の粘膜を刺激することで蠕動運動を高める。 習慣性があり、長期連用に適さない。
	ピコスルファート ナトリウム	ラキソベロン (シンラック)	錠 液	2.5mg(7.5mg) 10ml (1mlに7.5mg)	
	ピサコジル など	テレミンソフト	坐薬(SP)	2・10mg	
漢方薬	大建中湯 桃核承気湯	TJ-100 TJ-61	顆粒	2.5g (15.0g)	大建中湯は腸管運動を促進する。 桃核承気湯は骨盤内の微小循環障害を改善し、 大貫と芒硝により強い腸蠕動運動を起こす。
その他	①液剤 ②坐薬(SP) ③浣腸	D-ソルビトール レシカルボン グリセリン浣腸 (ケンエーG浣腸)			

暴力、攻撃性、易怒性、介護抵抗や幻覚・妄想、抑うつなどの認知症の周辺症状であるBPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: 行動・心理症状) を伴う重症の老年期認知症患者の入院も急増してきているが、これらの患者においても高齢化に伴う排便機能の低下は必発であり、BPSDに対する少量の向精神薬使用や身体合併症治療薬の影響も加わり、便秘は頻繁に認められる。

筆者は、これまで単科精神科病院に長期入院中の慢性統合失調症の薬剤性便秘に対して、大建中湯 (TJ-100) の継続投与により便秘の改善や排便コントロールとイレウスの予防がかなりできているという報告^{4,5)} をしてきたが、浸透圧下剤の代表である酸化マグネシウム、刺激性下剤の代表であるセンノシドが開発されて以降

少なくとも50年以上が経過した近年、待望の作用機序が異なる新規の緩下剤が次々に発売されたため、今回は当病院に入院中の患者における慢性の薬剤性便秘に対するルビプロストンとエロピキシバット水和物の有効性について検討した。

ルビプロストン (アミティーザ[®]) カプセルは、慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) の効能を有する世界初のクロライドチャンネルアクチベーターで、小腸から腸管内への水分分泌を促進する新規緩下剤で、①約60%の患者で24時間以内に自発排便が認められる、②自発排便回数を有意に増加させる、③便秘に伴う諸症状を改善する、④長期にわたり改善効果を維持する、などの特性を有し、エロピキシバット水和物 (ゲーフィス[®]) 錠は、世界初の胆汁酸トラ

表5 高Mg血症時の症状

血中Mg濃度	症 状
4.9mg/dL～	悪心・嘔吐、起立性低血圧、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠、全身倦怠感、無気力、腱反射の減弱など
6.1～12.2mg/dL	ECG異常(PR、QT延長)など
9.7mg/dL～	腱反射消失、随意筋麻痺、嚥下障害、房室ブロック、低血圧など
18.2mg/dL～	昏睡、呼吸筋麻痺、血圧低下、心停止など

ンスポーター阻害剤として、回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター (IBAT) を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させ、大腸に流入した胆汁酸により、水分分泌と大腸運動促進の2つの作用 (Dual Action) で排便効果を促進する新規緩下剤で、①早期から便秘の諸症状 (自発排便回数や投与後24時間以内の自発排便の発現など) に優れた改善効果を示す、②52週の長期投与試験において、良好な排便状況が維持される、などの特性を有する薬剤である (表4)。

今回の精神科領域における慢性の薬剤性便秘に対するルビプロストンとエロピキシバット水和物の使用成績は、①効果発現の判定には、投与後4～8週後を要した、②ルビプロストンにおける有効率 (改善度が改善以上) は慢性統合失調症で73.1%、老年期認知症で87.6%で、エロピキシバット水和物における有効率は慢性統合失調症で75.0%、老年期認知症で50.0%であり、いずれにおいても高率であった (図1-2)、③軽症便秘は抗精神病薬投与量の少ない症例に多く、便秘の重症度が軽いほど改善度は良好で、悪化例はなく副作用も認めなかった、④著明改善は便秘消失によるもの、改善では臨時的緩下剤使用の減少によるものが大半であった、⑤1日投与量は大半の症例で、ルビプロストン:48 μ g/日、エロピキシバット水和物:15mg/日の最高用量が使用された (ただし、開放病棟に入院中の抗精神病薬投与量の少ない統合失調症や老年期認知症患者の一部ではエロピキシバット水和物:10mg/日のままであった)、⑥無効例は長期間

にわたり大量の抗精神病薬を服用している症例が多かった、⑦ルビプロストンの高用量継続投与で、イレウスの再発を防止できている症例が少なからずあった、と要約され、この2剤の十分な有用性が示唆された。

一方、「3例ともに酸化マグネシウム:20g/日または30g/日を1～3ヵ月定期処方され、血中Mg濃度:15.0mg/dl以上で意識障害を呈した」とする酸化マグネシウム長期内服による重症高マグネシウム血症の症例報告⁸⁾や意識障害の原因が酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症であった症例報告⁶⁾もあり、従来より長年にわたり漫然と処方され続けてきた酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム (Mg) 血症^{6,7)}については、十分な注意を払う必要がある。酸化マグネシウムの処方の際には必要最小限の使用に留め、定期的に血清マグネシウム値を測定する必要がある、長期投与あるいは高齢者に投与される場合には特に注意を要する。血中Mg濃度が4.0を超えると高Mg血症による副作用の臨床症状の発現に直接繋がる危険性が高くなり、服用を中止して直ちに適切な処置をする必要がある (表5)。

最後に、現在投与中の向精神薬の見直しがないままの安易な緩下剤の増量、添付文書における最高用量を超えた緩下剤の過剰投与、血中Mg値測定がなされていないままの継続投与、漫然とした刺激性下剤の長期投与、臨時的緩下剤の過剰使用などには注意喚起が必要であり、認められる場合にはこれまでの緩下剤の使用法について、改めて再検討する必要があると思われる。

まとめ

単科精神科病院における重度の慢性薬剤性便秘に対して、①従来よりの緩下剤（浸透圧性下剤や刺激性下剤）に近年新たに開発された作用機序の異なる新規の緩下剤（ルビプロストンやエロビキシバット水和物）を追加併用する増強療法を行うことで、便秘の消失、便秘日数の減少もしくは臨時の緩下剤の使用減少・中止に繋がる症例がある、②高齢者投与や長期投与において、高Mg血症などの副作用に注意を払う必要のある従来型緩下剤から副作用の少ない新規の緩下剤に切り替え（Switching）が可能な症例があることから、精神科病院における便秘対策としてのルビプロストン（アミティーザ®）とエロビキシバット水和物（グーフィス®）のニーズは高いと考えられた。

結語

新規の緩下剤が単科精神科病院における便秘対策の『切り札（救世主）』になる可能性があり、今後、新規緩下剤のさらなる適切な使用方法が確立されることを期待する。

本論文の要旨は、第7回日本精神科医学会学術大会（2018.10.4, 長野）および第115回日本精神神経学会学術総会（2019.6.22, 新潟）において発表した。

利益相反（COI）：開示すべきCOI関係にある企業はない。

文献

- 1) 羽生 丕, 風祭 元：慢性便秘・麻痺性イレウス・巨大結腸症. 臨床精神医学 25: 1183-1188, 1996.
- 2) 羽生 丕, 大石陽子, 木田孝志ほか：分裂病入院患者にみられる慢性便秘・麻痺性イレウス・巨大結腸症. 精神医学 39: 23-29, 1997.
- 3) 堀 彰, 大久保健, 吉野邦英：向精神薬長期服用中の精神科入院患者の腹部単純レントゲン写真所見－巨大結腸症の発生頻度. 精神医学 29: 603-607, 1987.
- 4) 岩崎真三：抗精神病薬服用による薬剤性便秘に対する大建中湯の使用経験. Prog Med 19: 863-868, 1999.
- 5) 岩崎真三：精神科領域の慢性便秘対策. 漢方医学 41: 88-91, 2017.
- 6) 木村琢磨：意識障害の原因が酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症であった症例. JIM 18: 942-943, 2008.
- 7) 中村孝司：酸化マグネシウム長期大量投与時の副作用. 日本医事新報 3540: 177-178, 1992.
- 8) 中尾彰太, 渡部広明, 松岡 哲ほか：酸化マグネシウム長期内服による重症高マグネシウム血症の症例. 日本救急医学会誌 21: 365-371, 2010.