

透析患者の慢性便秘症治療

正野武文 百武宏幸

医療法人百武医院

key words：慢性便秘症，透析患者，QOL，便秘治療薬，腸内細菌叢

要 旨

透析患者において便秘は頻度の高い消化器合併症であり，特に血液透析患者では有病率が高く半数以上に便秘が認められる。透析患者では水分摂取制限や食物繊維摂取不足，透析による除水，薬剤の影響，運動不足などの生活習慣上の問題，さらには腸内細菌叢の変化などのさまざまな要因が便秘の原因となっている。便秘は患者のQOLを大きく低下させるばかりでなく，CKDや心血管イベントとの関連が示唆されており，透析患者の予後にも関連している可能性が指摘されている。近年，新しい作用機序の慢性便秘症治療薬の登場と診療ガイドラインの発表で，これまでの刺激性下剤を中心とした治療が見直されてきている。また，CKDの病態および進行に腸内細菌叢の関与が明らかになっており，腸管と腎臓の臓器連関として「腸腎連関」が注目されていて，腸内環境も意識した便秘治療の確立に期待が高まっている。

はじめに

便秘は日常診療でよくみられる消化器症状の一つであり，慢性腎臓病（Chronic kidney disease; CKD）や透析患者では便秘を合併する割合が高いことが知られている。透析患者における便秘はQOL（quality of life）を低下させるばかりでなく，イレウスや消化管穿孔，虚血性腸炎などの重篤な合併症の要因にもなる。また，慢性便秘症自体が患者の生命予後に関連するとの報告もでてきており，適切な排便管理が必要

と考えられる。本邦では2012年以降に新規慢性便秘症治療薬の登場が相次いでおり，刺激性下剤に頼っていた従来の便秘症治療が大きく変わりつつある。また，2017年に「慢性便秘症診療ガイドライン2017」¹⁾が発行され，便秘症の定義や診断基準，治療法の標準化が進んでいる。本稿では，透析患者における便秘の疫学，発症機序，予後，診断，治療法について概説する。

1 透析患者における便秘の疫学

本邦の一般住民における便秘の有訴者率は，平成28年国民生活基礎調査によると男性で2.5%，女性で4.4%程度であり，若年層では女性に多いが，加齢とともに有訴者率は上昇し，80歳以上では男女とも10%以上で性差がなくなる²⁾。CKD患者においては便秘を有する割合が腎健常者より高く，末期腎不全に至るとその有病率はさらに上昇することが知られている。海外の文献では，腹膜透析患者の便秘有病率は14.2～90.3%，血液透析患者では1.6～71.7%と有病率に差がみられるが³⁾，これは便秘の診断基準が集計ごとに異なることに起因している。日本国内での実態調査では，腹膜透析患者の約30%，血液透析患者の約55%が便秘を合併していると報告されている⁴⁾。また，透析患者における便秘合併率が63.1%とする報告もあり⁵⁾，我が国においては血液透析患者の半数以上が便秘症を合併していると考えられる。透析患者では高齢化が進んでおり，透析導入疾患として糖尿病性腎症が増加していることから，今後も透析患者における便秘の合併率は上昇すると予想される。

2 透析患者における便秘発症機序の特徴

便秘の病態はさまざまであるが、透析患者において便秘が高頻度で合併する機序は複数の要因が複合的に関与していることが多い（表1）。

2-1 食事制限の影響

食事摂取量の減少、特に食物繊維の摂取量の減少が便秘の要因になることは広く知られているが、透析患者においてはカリウムを多く含む野菜やイモ類の摂取を制限することで食物繊維の摂取が不足することから便秘を発症しやすいと考えられている。また、飲水制限により腸管内水分量が減少することも糞便の硬化につながり便秘の原因となる。

2-2 腸管血流障害

CKD 患者では動脈硬化の進展や尿毒素増加に伴う血管障害で腸管血流障害が生じやすい。腸管の血流障害は腸管粘膜の菲薄化を惹起し、腸管粘液の産生・分泌が低下することで腸管内容物の円滑な通過が阻害される。血液透析患者では、透析中の除水や血圧低下による腸管血流減少がさらに加わることで腸管機能障害が助長され便秘の一因となる。

2-3 透析療法の影響

透析の除水に伴う腸管内脱水や透析低血圧での腸管血流障害以外に、透析に特有な便秘原因として透析中の便意の我慢があげられる。透析患者の心理として、透析中に便意を催したり排便のために透析を一時離脱したりすることを嫌がる傾向があり、透析前日の便秘治療薬内服を避ける患者も多い。また、近年の透析患者の高齢化に伴って慢性的な低栄養患者やサルコペニア・フレイル患者の割合も増えており、排便時に十分な腹圧がかけられないこと、さらには日常の運動量自体が減少していることも便秘の原因になり得る。

2-4 神経障害に伴う腸管蠕動機能低下

透析患者では結腸通過時間が健康成人に比べて遅延している⁶⁾。現在、透析導入患者の原疾患は糖尿病が最多であるが、糖尿病患者においては微小血管障害に伴う末梢神経障害や自律神経障害を来しやすい。また、透析患者では脳血管障害を合併する割合も高く、これらの神経障害は腸管蠕動運動低下（結腸通過時間の遅延）を介して便秘になると考えられている。さらに、神経障害のある患者では直腸に糞便が到達していても便意を感じないという直腸肛門異常を認めることも多くなり、これも便秘の原因となる。

2-5 薬剤の影響

透析患者では便秘になりやすい薬剤の併用が多い。高カリウム血症に使用される陽イオン交換樹脂（ポリスチレンスルホン酸カルシウム）や高リン血症に使用されるポリマー型リン吸着薬（塩酸セベラマー、ビキサロマー）は不溶性であり、腸管内で水分を吸収することで膨潤し硬結便を形成しやすく、高頻度に薬剤性便秘を引き起こす^{7,8)}。また、中枢神経系抗うつ薬、中でも抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬は高齢者に投与することで認知機能の低下、せん妄、排尿障害に加え便秘を生じる危険度が高いため、できる限り使用を控えることが推奨されている⁹⁾。さらに、過活動膀胱治療に用いられる抗コリン作用薬のオキシブチニン塩酸塩、ベンゾジアゼピン系などの睡眠導入剤、高血圧症・狭心症治療薬のカルシウム拮抗薬やループ系利尿薬も便秘の原因薬剤として注意が必要である。

2-6 腸内細菌叢の悪化

ヒトの腸管内には数百種以上、約 100 兆個の腸内細菌が常在し、腸内細菌叢を形成している¹⁰⁾。CKD 患者では健常者に比較して、Lactobacillus, Prevotella, Bifidobacteria などの善玉菌と呼ばれる菌種の割合が減少していて、Brachy bacterium, Catenibacterium,

表1 透析患者における便秘発症機序

食事制限の影響	水分摂取制限, カリウム制限による食物繊維摂取不足
腸管血流障害	動脈硬化, 透析低血圧症
透析療法の影響	除水による腸管内脱水, 便意の我慢, 運動不足
腸管蠕動運動低下	腸管血流障害, 神経障害（糖尿病, 脳血管障害など）
薬剤の影響	陽イオン交換樹脂, リン吸着薬, 抗コリン（作用）薬など
腸内細菌叢異常	ディスバイオーシス, 腸腎連関

（筆者作成）

Enterobacteriaceae などが増加する好ましくない腸内細菌叢、いわゆるディスバイオーシス (dysbiosis) の状態となっていると報告されている¹¹⁾。CKD でディスバイオーシスが生じる機序については明らかではないが、代謝性アシドーシス、尿毒素産生増加と蓄積、経口薬剤 (イオン交換樹脂や鉄剤、制酸薬など)、便秘、低栄養状態などの関与が推定されている。この腸内細菌叢の異常な変化は尿毒素、炎症反応、免疫機序などを介して CKD の病態をさらに悪化させており¹²⁾、この悪循環の形成は「腸腎連関」として明らかになりつつある¹³⁾。腸腎連関の悪循環を断ち切る治療的介入として、腸管をターゲットとした治療アプローチの可能性が指摘されており、便秘治療もそのひとつとして重要性が再認識されてきている¹⁴⁾。

3 透析患者の便秘と QOL・予後との関連

慢性便秘症は他の慢性疾患と同様に不快な愁訴を伴い QOL を低下させる疾患である。これまで慢性便秘症は QOL を低下させるが、生命予後には影響しないと考えられてきた。しかし、慢性便秘症が全死亡のリスクに関連していること¹⁵⁾、心血管イベントのリスク

を上昇させること¹⁶⁾、慢性腎臓病の発症リスクを高める可能性があること¹⁷⁾が報告されており、予後の観点からも軽視できない疾患と考えられてきている。

政金ら¹⁸⁾は透析関連症状・感情に関する 20 項目の質問からなる「愛 Pod」調査票を用いた透析患者の愁訴負担の評価法を提唱しており、この評価と予後に関する本邦の観察研究では、愁訴の合計スコアが高いほど予後が不良であることが示されている。また、愁訴別の検討でも便秘に関する愁訴と予後との有意な関連を認めた¹⁹⁾。すなわち、透析患者において不快な症状による QOL の低下は生命予後に関連しており、便秘症状自体も予後不良の要因となっている可能性が示された。我々は透析時間延長 (4 時間から 5 時間) に伴う「愛 Pod」症状スコアの 1.5 年間の変化を調査し、透析患者の愁訴には透析時間の延長すなわち透析量の増加で改善するものと透析量には関連のないものが存在することを確認した。便秘に関する愁訴も透析時間とは関連がなく、便秘愁訴の軽減に対しては透析量調整とは別のアプローチで治療介入を行う必要があることが再認識された (図 1)。

排便はヒトとして生きる上で避けられない生理現象

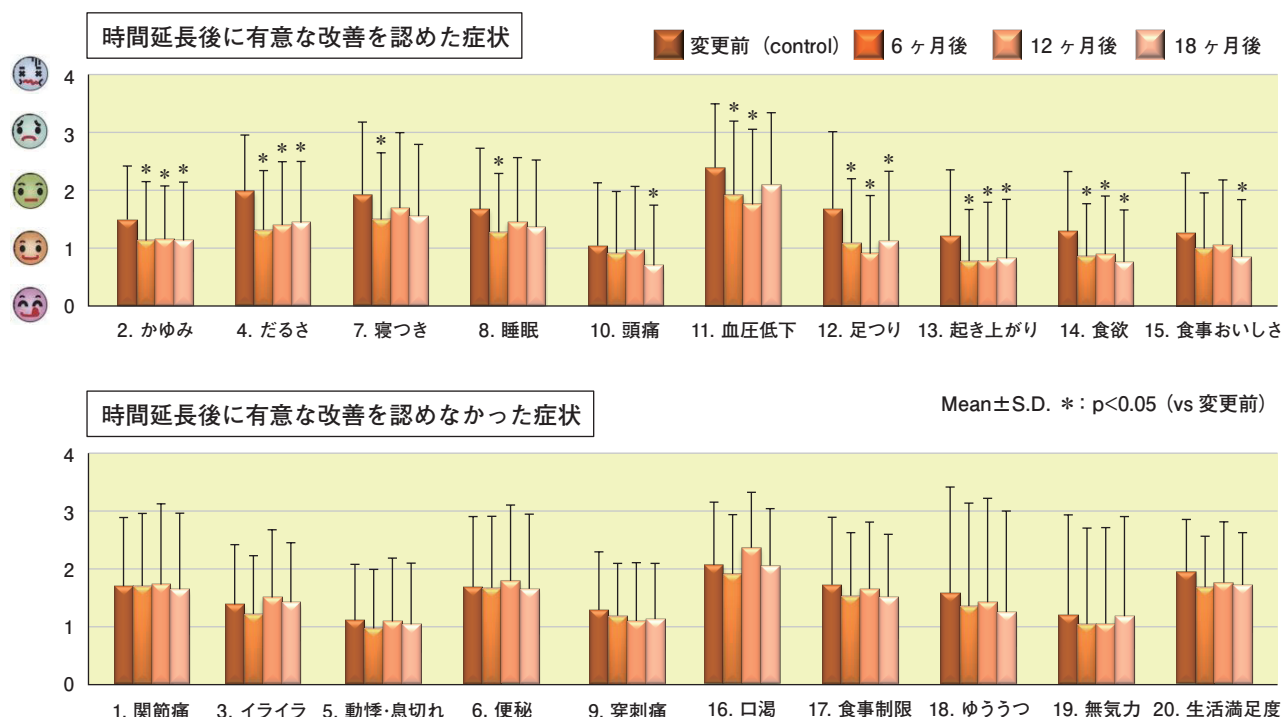


図 1 透析時間延長 (透析量増加) で改善する症状と改善しない症状

透析時間 4 時間から 5 時間へ延長後 18 カ月間の愛 Pod 症状スコアの変化 (自院データ, n = 90)

便秘の愁訴は透析時間延長後も変化がなく、透析時間 (量) との関連は認められなかった。
(著者作成)

であり、その障害は日常生活を送る上で大きな悩みとなる。特に週3回の通院治療を強いられる血液透析患者においては、便秘がなかなか改善せずにはいつ便意を生じるか分からない状態が続くことは強い不安につながり、日常生活がさらに制限されることになる。この点において、透析患者における慢性便秘症は消化管だけでなく心身を障害する重要度の高い疾患と考えられる。我々透析医療者はこれまで「便が出ていれば便秘ではない」と安易に考えがちであり、慢性便秘症のQOLへの影響も軽視してきた経緯があると思われる。これからは患者にとって「快適な」排便が行えていない状態は便秘であるとの定義に則って、QOLの観点からもより積極的な対応が求められる。

4 慢性便秘症の評価

近年、便秘を客観的、体系的にとらえるため国内外の学会や国際会議において定義付けが行われている。本邦においては「慢性便秘症診療ガイドライン2017」で、便秘を「本来排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義している¹⁾。単に排便回数の減少だけでなく、患者の主観的な排便困難症状、すなわち硬便や水様便を出す際の残便感や頻回便、努責、

肛門部の閉塞感などが便秘の定義に含まれることには留意すべきである。

ガイドラインでは慢性便秘症は表2のように分類されている。分類にあたっては、国際的に用いられている大腸通過遅延型や便排出障害といった病態による区分が採用されている。この分類では、腸管の形態的变化を伴う器質性と変化を伴わない機能性に分け、さらに排便回数減少と排便困難という症状により分類を行っている。排便回数減少型は排便回数が週3回未満を目安としているが、排便量が極端に少なく結腸に糞便が過剰に貯留している状態で腹痛や腹部膨満感などの随伴症状がある場合には、排便回数が週3回以上でも排便回数減少型に分類される。排便困難型は円滑で快適な排便ができない状態で、排便困難感や残便感が生じている場合が該当する。

慢性便秘症の診断について、ガイドラインでは国際基準であるRome IV基準が採用されている(表3)。基本的には排便回数の減少(週3回未満)または排便困難症(努責、硬便、残便感、肛門閉塞感、排便介助)についての評価であり、この症状が二つ以上あれば便秘症と診断する。便の硬さはブリストル便形状スケール(Bristol Stool Form Scale; BSFS)で7段階に分類

表2 慢性便秘症の分類

原因分類	症状分類	分類診断のための検査方法	専門的検査による病態分類	原因となる病態・疾患
器質性	狭窄性	大腸内視鏡検査、注腸X線検査など		大腸癌、Crohn病、虚血性大腸炎など
	非狭窄性	排便回数減少型 腹部X線検査、注腸X線検査など		巨大結腸など
	排便困難型	排便造影検査など	器質性便排出障害	直腸瘤、直腸重積、巨大直腸、小腸瘤、S状結腸瘤など
機能性	排便回数減少型	大腸通過時間検査など	大腸通過遅延型	特発性 症候性：代謝・内分泌疾患、神経・筋疾患、膠原病、便秘型過敏性腸症候群など 薬剤性：向精神薬、抗コリン薬、オピオイド系薬など
			大腸通過正常型	経口摂取不足（食物繊維摂取不足を含む） 大腸通過時間検査での偽陰性など
	排便困難型	大腸通過時間検査、排便造影検査など 排便造影検査など	機能性便排出障害	硬便による排便困難・残便感（便秘型過敏性腸症候群など） 骨盤底筋協調運動障害 腹圧（努責力）低下 直腸感覚低下 直腸収縮力低下 など

(文献1より引用)

表3 慢性便秘症の診断基準

1. 「便秘症」の診断基準

以下の6項目のうち、2項目以上を満たす

- 排便の4分の1超の頻度で、強くいきむ必要がある
- 排便の4分の1超の頻度で、兎糞状便または硬便（BSFSでタイプ1か2）である
- 排便の4分の1超の頻度で、残便感を感じる
- 排便の4分の1超の頻度で、直腸肛門の閉塞感や排便困難感がある
- 排便の4分の1超の頻度で、用手的な排便介助が必要である（摘便・会陰部圧迫など）
- 自発的な排便回数が、週に3回未満である

2. 「慢性」の診断基準

6カ月以上前から症状があり、最近3カ月は上記の基準を満たしていること

BSFS：プリストル便形状スケール
（文献1より引用）

される。便排出のメカニズムを踏まえると、直腸内で崩壊するような高度の硬便（BSFSタイプ1または2）でも、泥状水様便（BSFSタイプ6または7）でも排便直後に直腸内に便残留が生じる可能性が高いため、排便に関する満足度が低下する²⁰⁾。このことから残便感の少ない快適な排便のためには、普通便（BSFSタイプ4）を目指して排便調整を行うのが良いと思われる。

5 透析患者の便秘対策

5-1 生活習慣改善と運動療法

CKD患者では食事や水分制限、活動性・運動量の低下から便秘が生じることがあり、排便機能は自律神経系の影響を受けることから、規則正しい生活や適度な運動が便秘予防に有用であることが推察される。「慢性便秘症診療ガイドライン2017」では適切な食事や運動、腹壁マッサージは慢性便秘症の症状改善に有効として、行うことが提案されている¹⁾。また、「臓器リハビリテーションガイドライン」では、透析患者への運動療法は、運動耐容能、歩行機能、身体的QOLの改善効果が期待される点で推奨されている²¹⁾。しかしながら、過度な運動負荷は交感神経の過剰な活性化を惹起する懸念があることから、便秘予防の観点からは適度な運動負荷にとどめることが必要である。現時点で、CKDおよび透析患者における便秘と運動の関連に関する大規模な介入試験の報告はないが、生活習慣改善に加えて適度な運動継続を支援することは重要と考える。

5-2 食事療法

バランスの取れた適切な食事が便秘の予防に一定の

効果があることは、一般的に認知されていることである。しかし、臨床研究においては多数の被験者の条件を一定に揃えて食事介入を行うことの困難さからエビデンスレベルの高い研究報告が少なく、医学的根拠に乏しい側面もある。「慢性便秘症診療ガイドライン2017」では、ステートメントとして「適切な食事は慢性便秘症の症状改善に有効であり行うことを提案する」と記載されるにとどまっている。

カリウム制限に伴い摂取量の減少が懸念される食物繊維については、便秘症の改善に有用だったとする報告もあるが²²⁾、健康成人と便秘症患者の食物繊維摂取量に差がなかったとする報告もある²³⁾。難消化性食物繊維は宿主の腸内細菌の作用で発酵・分解されるが、その際に酪酸、酢酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸の産生が行われる。短鎖脂肪酸は宿主のエネルギーとして利用されるほか、腸管免疫制御などさまざまな生理活性作用を示す。CKDでは、ディスバイオーシスにより短鎖脂肪酸の産生が低下している²⁴⁾。動物実験モデルにおいて単鎖脂肪酸の投与または単鎖脂肪酸産生を増加させる高食物繊維食による腎保護効果が示されており²⁵⁾、便秘のみならず腎機能保護の観点でも食物繊維摂取の有用性が期待されている。

CKD患者における腸内細菌叢の乱れを是正するアプローチの一つとして、プロバイオティクスやプレバイオティクスの臨床応用も進んでいる。プロバイオティクスとは、宿主の健康に良い影響を与える腸内細菌またはそれらを含む製品や食品のことである。プロバイオティクスの効果として、便秘および下痢の改善効果、乳糖不耐症の改善効果、免疫機能改善による感染防御・アレルギー抑制効果、動脈硬化予防効果、抗腫瘍効果などが報告されており、ガイドラインでも排便

回数の増加に有効であるとしてプロバイオティクスを治療法として用いることが提案されている¹⁾。また、プレバイオティクスとは、宿主に有益な腸内細菌の増殖および活性を促進させる難消化性食品成分（食物繊維やオリゴ糖など）のことであり、プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたものはシンバイオティクスと呼ばれている。CKD および透析患者に対するプロバイオティクス、シンバイオティクスの臨床的効果として、腸管由来尿毒素（インドキシル硫酸、パラクレシル硫酸など）、血中サイトカイン、C 反応性蛋白（CRP）、血中尿素窒素の低下や、腎機能障害進行抑制などを認めたとする報告があるが²⁶⁾、大規模な介入試験は少なく、今後エビデンスレベルの高い研究報告が期待される。

5-3 薬物療法

慢性便秘症ガイドラインでは薬物治療の基本は、非刺激性下剤を連日適量内服し、排便回数を2回/1日から1回/2日、BSFS スケールでタイプ3から5の正常便形状に調整することが推奨されている。薬剤選択については、特に浸透圧性下剤や上皮機能変容薬において高い推奨度とエビデンスが示されている¹⁾。

CKD および透析患者では、内服時に多量の水分を必要とする膨張性下剤や、蓄積性の問題が残る浸透圧性下剤の酸化マグネシウムの使用が難しく、長きにわたってアントラキノン系およびジフェニール系刺激性下剤が漫然と使用されてきた経緯がある。しかし、この10年ほどの間に新規作用機序の薬剤が複数登場し、CKD 患者や透析患者でも安全に使用できることが示されたため治療選択の幅は大きく広がっている。特に透析患者では透析中の便意・排便を来さないように、透析シフトに合わせてそれぞれの薬剤の服用量や服用時間を調整することが肝要である。

(1) 膨張性下剤

膨張性下剤は腸管内で消化吸収されず、水分を取り込むことで糞便の容積や腸管内容量を増やすことで排便しやすくする薬剤である。現在、本邦で使用する膨張性下剤はカルメロースナトリウムとポリカルボフィルカルシウムであるが、便秘症で保険適用があるのは前者のみで、多量の水分とともに服用するため透析患者での使用は難しい。

(2) 浸透圧性下剤

浸透圧性下剤は、腸内で浸透圧勾配を利用し水分分泌を引き起こすことで便を軟化させ排便回数を増やす薬剤で、ガイドラインでは最も高い推奨度とエビデンスが示されている。本邦で最も使用頻度の高い浸透圧性下剤は酸化マグネシウムで、費用対効果に優れる薬剤であるが、CKD および透析患者においては高マグネシウム血症の懸念があるため、定期的な血清マグネシウム値の測定が必須であり、漫然と長期に投与することは控えるべきである。また、活性型ビタミンD製剤を投与中は腸管からのマグネシウム吸収が促進されることにも注意が必要である。

糖類下剤のソルビトールは、高カリウム血症治療薬のイオン交換樹脂やリン吸着薬の塩酸セベラマー、ビキサロマーの服用による便秘に使用しやすい。また、ラクツロースは糖類下剤としての効果とともに腸内環境改善効果を有し、動物実験では尿毒素（Uremic toxins）や血清リン濃度の低下効果、CKD 進行遅延効果が示されている²⁷⁾。本邦では、2018年9月にラクツロース製剤であるラグノス[®] NF 経口ゼリーが生理的腸管機能改善剤として、器質性便秘を除く慢性便秘症の適応が追加されており、透析患者でも使用可能である。

ポリエチレングリコール（PEG）は、欧米では便秘症への第一選択薬として広く使用されており、エビデンスレベルも高い。本邦においては経口腸管洗浄薬として主に大腸内視鏡の検査前投薬がされてきたが、2018年9月に2歳以上の小児及び成人の慢性便秘症にも使えるように用法・容量を設定し、モビコール[®] 配合内用剤として製造販売承認を取得している。透析患者への使用での有効性、安全性を示した報告もみられる²⁸⁾。

(3) 刺激性下剤

刺激性下剤にはアントラキノン系とジフェニール系下剤があり、古くから使用されているものが多い。CKD および透析患者の便秘治療においても、新規薬剤が登場するまでは最も一般的に使用されていた下剤である。その作用は非常に強力であるが、腸管の強い収縮によって腹痛を生じることがあり、長期連用すると耐性現象によって使用薬剤量が増えるなどの問題点がある。また、アントラキノン系下剤の長期連用が大

腸メラノーシスの原因となることもあり、これが大腸腺腫や大腸癌のリスクを上昇させる可能性については肯定的な意見も否定的な意見もあり見解が定まっていない^{29,30)}。ガイドラインでも「慢性便秘症に対して、刺激性下剤は有効であり、屯用または短期間の使用を提案する」とのステートメントが出されており¹⁾、現時点では漫然と高容量を投与し続けることなく、他剤のレスキュー的な役割の薬剤として適切に使用すべきであるとする。

(4) 上皮機能変容薬

ルビプロストン（アミティーザ[®]）は、プロスタグランジンの代謝物で小腸上皮細胞の管腔側に存在するクロライドチャンネル-2を活性化して、小腸内での水分・粘液分泌を増加させ、その結果として便を軟化させ排便回数を増加させる薬物である。中等度以上の肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者では活性代謝産物 M3 の血中濃度が上昇するため、透析患者では1回 24 μg を1日1回から慎重投与する。透析患者への投与で便秘の改善とともに血清リン濃度の低下を認めたとの報告もある³¹⁾。副作用として悪心が約2割と高頻度で認められ、動物実験で流産の頻度が増加したことから、妊婦や妊娠している可能性のある女性に対しては投与禁忌である。

リナクロチド（リンゼス[®]）は、腸粘膜上皮細胞上

に存在する C 型グアニル酸シクラーゼ受容体（GC-C）アゴニストである。同受容体の活性化による塩素イオンと重炭酸イオンの腸管内腔への能動輸送に伴って、小腸内での水分・粘液分泌が促進され便の軟化と排便回数の増加が認められる。本剤は GC-C 受容体活性化で腸管上皮細胞内の cGMP 量を増加させ、cGMP が消化管粘膜下の内臓知覚神経を抑制することから 2017 年に便秘型過敏性腸症候群の治療薬として承認され、2018 年に慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）に適応追加された。透析患者への使用で便秘の改善と腹部症状の改善を認めたとする報告もあるが、下痢の副作用が比較的多く認められるため、下痢の際には投与量の調整が必要である。

(5) 胆汁酸トランスポーター阻害薬

エロビキシバット（グーフイス[®]）は、回腸末端に存在する胆汁酸トランスポーターの阻害薬であり、胆汁酸の再吸収を阻害することで大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させる薬剤である。胆汁酸は大腸管腔内で水分分泌の促進と蠕動運動亢進を引き起こすことで糞便排出を促進させる。我々はエロビキシバットを透析患者へ3カ月間投与し、排便回数の増加や BSFS の改善（図2）、QOL改善、そして透析間体重増加の減少と血清リン濃度の低下を認めたことを報告した³²⁾。作用は比較的マイルドで重篤な副作用は報告されてお

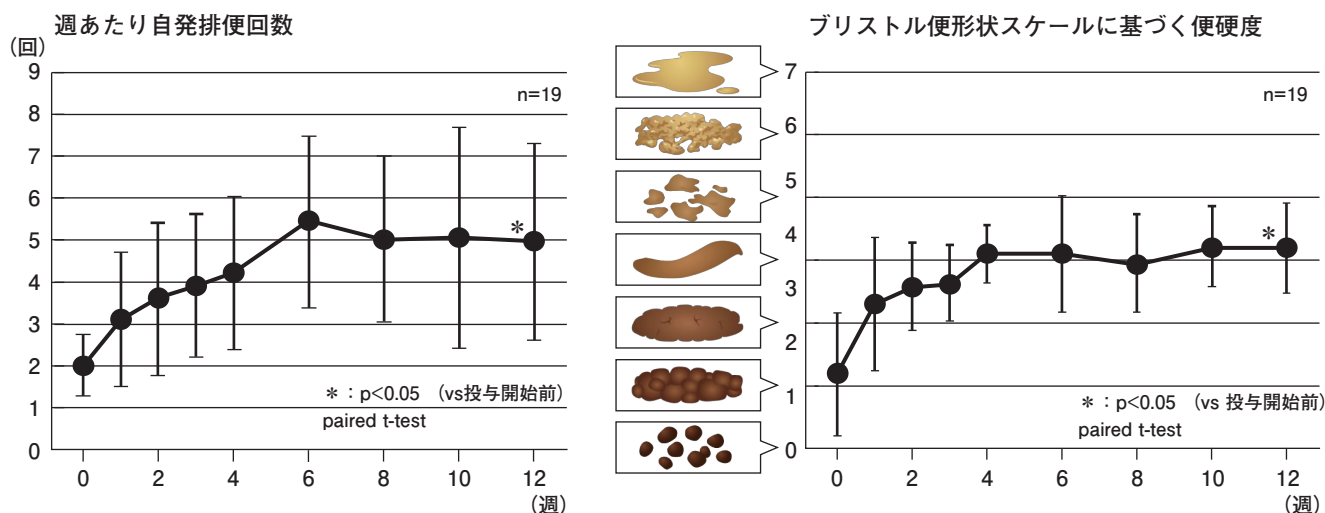


図2 血液透析患者の慢性便秘症に対するエロビキシバットの臨床効果：自発排便回数と便硬度の変化

週あたりの自発排便回数はベースライン時 2.0 ± 0.7 から12週後に 4.9 ± 1.2 と有意差が認められた。

便硬度もベースライン時 2.2 ± 1.0 から12週後に 4.2 ± 0.7 と有意差が認められた。

(文献 31 より一部改変)

らず、投与量調整も可能であるため高齢透析患者にも使用しやすい薬剤である。

(6) 漢方薬

漢方薬も古くから臨床の現場で便秘治療に多く使用されており、複数の生薬成分を組み合わせで作られていることから薬理作用点の多いことが特徴で、使用上のメリットとなっている。漢方治療では患者を「実証」と「虚証」に分類して投薬内容を決定するが、透析患者は一部の活動性の高い若年者を除けば、一般的に「虚証」にあたると思われる。「実証」に使用される薬剤は大黄甘草湯、桃核承気湯、防風通聖散、調胃承気湯などであり、「虚証」に用いられるのは潤腸湯、麻子仁丸、桂枝加芍薬大黄湯、大建中湯などがある。下剤としての効果を左右するのは主として大黄の含有量であるが、大黄はアントラキノン誘導体を含む生薬であり、連用の際にはセンノシドなどの刺激性下剤と同じく耐性や大腸メラノーシスの問題に留意する必要がある。また、甘草を含む漢方薬使用時には偽性アルドステロン症の合併にも注意が必要である。

おわりに

便秘症は透析診療で遭遇することの多い疾患であるにもかかわらず、長きにわたり医師の経験則に基づいた治療として刺激性下剤が中心に使用されてきた。しかし、新しい作用機序の便秘症治療薬の登場や診療ガイドラインの発表で、慢性便秘症治療は新たな時代を迎えている。また、近年、腸内細菌叢とCKDをはじめとする全身疾患との関連も明らかにされており、腸内環境をコントロールすることの重要性に注目が集まっている。便秘の有無、すなわち排便回数や便形状が腸内環境を反映する表現型のひとつと考えるならば、排便コントロールを指標として腸内環境の改善を目指す可能性もあり、今後の臨床的エビデンスの構築が期待される。

利益相反自己申告

講演料：持田製薬

文 献

- 1) 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：慢性便秘症治療ガイドライン 2017. 東京：南江堂, 2017.
- 2) 厚生労働省：平成 28 年国民生活基礎調査. 2017.
- 3) Sumida K, Yamagata K, Kovesdy CP : Constipation in CKD. *Kidney Int Rep* 2020; 5 : 121-134.
- 4) 西原 舞, 平田純生, 和泉 智, 他：透析患者の便秘症についての実態調査. *透析会誌* 2004; 37 : 1887-1892.
- 5) Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, et al. : Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 : 1292-1299.
- 6) Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, et al. : Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 322-327.
- 7) Wang J, Lv MM, Zach O, et al. : Calcium-polystyrene sulfonate decreases interdialytic hyperkalemia in patients undergoing maintenance hemodialysis : A prospective, randomized, crossover study. *Ther Apher Dial* 2018; 22 : 609-616.
- 8) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. : Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 122-131.
- 9) 日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京：メジカルビュー社.
- 10) Qin J, Li R, Raees J, et al. : A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 : 59-65.
- 11) Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. : Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83 : 308-315.
- 12) Anders HJ, Andersen K, Stecher B : The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 1010-1016.
- 13) 三島英換, 阿部高明：見えてきた腸腎連関の存在. *日内会誌* 2017; 106 : 919-925.
- 14) Sumida K, Lau WL, Kovesdy CP, et al. : Microbiome modulation as a novel therapeutic approach in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30 : 75-84.
- 15) Honda Y, Itano S, Kugimiya A, et al. : Laxative use and mortality in patients on hemodialysis : A prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2021; 22 : 363.
- 16) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al. : Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan : The Okazaki cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 246 : 251-256.
- 17) Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. : Constipation and incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1248-1258.
- 18) Masakane I, Sakurai K : Current approaches to middle molecule removal : room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(Suppl 3) : iii12-21.
- 19) Ito M, Nawano T, Masakane I, et al. : Clinical impact of patient-centered care for hemodialysis patients using routine assessment of symptom burden. *Ther Apher Dial* 2021; 26 : 417-
- 1) 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

- 424.
- 20) Ohkubo H, Yoshihara T, Misawa N, et al. : Relationship between stool form and quality of life in patients with chronic constipation : An internet questionnaire survey. *Digestion* 2019; 102 : 147-154.
- 21) 日本腎臓リハビリテーション学会 : 腎臓リハビリテーションガイドライン. 東京 : 南江堂, 2018.
- 22) Leung L, Riuta T, Kotecha J, et al. : Chronic constipation : an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2011; 24 : 436-451.
- 23) Wong ML, Wee S, Pin CH, et al. : Sociodemographic and lifestyle factors associated with constipation in an elderly Asian community. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 : 1291-1293.
- 24) Mishima E, Fukuda S, Mukawa C, et al. : Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int* 2017; 92 : 634-645.
- 25) Andrede-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, et al. : Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1877-1888.
- 26) Koppe L, Mafrá D, Fouque D : Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88 : 958-966.
- 27) Sueyoshi M, Fukunaga M, Mei M, et al. : Effect of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin Exp Nephrol* 2017; 23 : 908-919.
- 28) Endo H, Obara N, Watanabe T, et al. : Using Polyethylene Glycol 3350 plus electrolytes in constipated hemodialysis patients : A case series. *Intern Med* 2021; 60 : 379-384.
- 29) van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, et al. : Review article : anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 : 443-452.
- 30) Villanacci V, Bassotti G, Cathomas G, et al. : Is pseudomelanosis coli a marker of colonic neuropathy in severely constipated patients? *Histopathology* 2006; 49 : 132-137.
- 31) Gen S, Nobe K, Ikeda N : Lubiprostone, a novel laxative, might improve hyperphosphatemia without water dilution. *Renal Replace Ther* 2016; 2 : 50.
- 32) Shono T, Hyakutake H : Efficacy and safety of elobixibat in hemodialysis patients with chronic constipation : a retrospective study. *Renal Replace Ther* 2020; 6 : 211.