

IV. 研究成果の刊行物・別冊

特集◎消化管疾患と漢方薬 -EvidenceとExperienceに基づいた上手な使い方

IBSと漢方薬治療

稻生優海・飯田 洋・中島 淳

横浜市立大学医学部肝・胆・脾消化器病学

Key words: IBS, 漢方薬治療, 大建中湯, 桂枝加芍薬湯, 半夏瀉心湯

はじめに

日本における過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) の有病率は 10~15 % と考えられており、消化器診療のなかで最も多いとされる慢性疾患である。生命予後は良好であるものの、診断や治療を誤ると、相当数の患者の QOL を増悪させることから、重要な疾患のひとつであるといえる。診断としては 2006 年に作成された Rome III における IBS の診断基準 (表 1) が用いられているが、実臨床では必ずしも診断基準に当てはまらない症例も多く、器質的に異常を認めない慢性的な腹痛、腹部不快感、便通異常を伴う排便による症状の軽快などの典型的症状を認める場合には、IBS として対応すべきであるという意見もある¹⁾。しかし、その病態生理が明らかとなっていないことから、治療にはしばしば難渋する。そこで、疾患概念よりも個体差を重視した治療法である漢方治療が、不定愁訴も多い IBS 治療に適しているとされる報告は少なくない。IBS は主として 3 つの分類がなされる (表 2)。そして、それぞれの分類ごとに、推奨される漢方薬がある (図 1)。

これまでに報告されている IBS と漢方治療の有用性について概説する。

I 便秘型 IBS

諸説あるが、一般的に便秘型 IBS に対しては、桂枝加芍薬大黄湯が第一選択薬とされている。桂枝加芍薬大黄湯は、桂枝加芍薬湯に刺激性下剤として効果を持つ大黄を加えた処方であり、便秘の程度に応じて大黄を加減することもポイントである。後述するが、IBS 診療においては、便性状の分類に関わらず、桂枝加芍薬湯が有効とされており、便秘を改善させるうえで下剤効果を加えた桂枝加芍薬大黄湯が第一選択となるのは当然であるともいえる。

一方、冷えを伴う腹痛、腹部膨満を前景とする便秘型 IBS においては大建中湯も有効という報告がみられる。大建中湯は大黄を含まず、術後の癒着性イレウスの予防に広く用いられているが、IBS の多くに認める腹部膨満症状の改善効果が期待される。武田らは、腹部膨満を有する IBS 患者に対し大建中湯を投与し、腹部膨満症状と腹部レントゲン写真における腸管内ガス

表1 Rome IIIにおけるIBSの診断基準

- ・腹痛あるいは腹部不快感が
- ・最近3カ月の中の1カ月につき少なくとも3日以上を占め
- ・下記の2項目以上の特徴を示す
 - (1) 排便によって改善する
 - (2) 排便頻度の変化で始まる
 - (3) 便形状(外観)の変化で始まる

*少なくとも診断の6カ月以上前に症状が出現し、最近3カ月間は基準を満たす必要がある。

**腹部不快感とは、腹痛とはいえない不愉快な感覚をさす。

病態生理研究や臨床研究では、腹痛あるいは腹部不快感が1週間につき少なくとも2日以上を占める者が対象として望ましい。

(Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al : Functional bowel disorders. Gastroenterology 130 : 1480-1491, 2006 より作成)

表2 Rome IIIにおけるIBSの分類

1. 便秘型IBS(IBS-C)
硬便 or 積糞状便^{*1}が便形状が25%以上、かつ、軟便 or 水様便^{*2}が便形状の25%未満^{*3}
2. 下痢型IBS(IBS-D)
軟便 or 水様便^{*2}が便形状の25%以上、かつ、硬便 or 積糞状便^{*1}が便形状の25%未満^{*3}
3. 混合型IBS(IBS-M)
硬便 or 積糞状便^{*1}が便形状が25%以上、かつ、軟便 or 水様便^{*2}が便形状の25%以上^{*3}
4. 分類不能型(IBS-U)
便形状の異常が不十分であって、IBS-C, IBS-D, IBS-Mのいずれでもない^{*3}

*1: Bristol便形状尺度1型2型。

*2: Bristol便形状尺度6型7型。

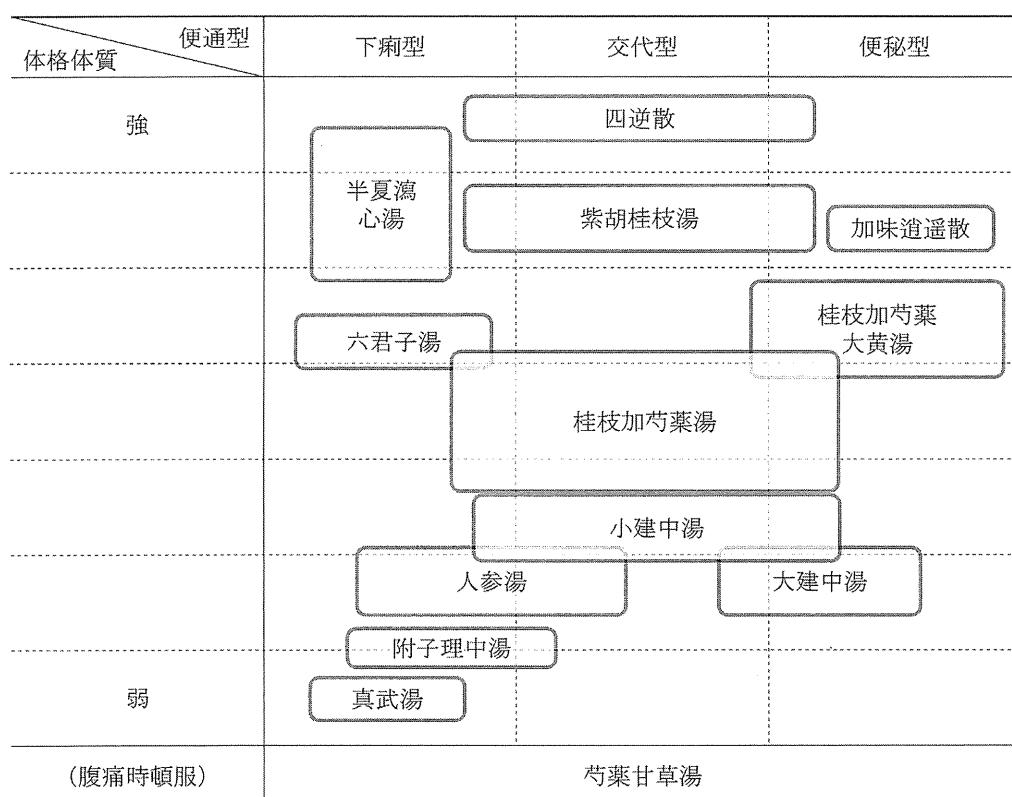
*3: 止痛薬、下剤を用いないときの糞便で評価する。

(Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al : Functional bowel disorders. Gastroenterology 130 : 1480-1491, 2006 より転載)

との関係を比較検討しており、大建中湯が腸管内ガス量を減少させることにより腹部膨満を改善させる可能性を示唆している²⁾。それ以外にも、便秘型IBS症例に対する大建中湯の自覚症状改善効果を示した報告は散見され³⁾⁴⁾、動物を用いた基礎実験レベルでの作用メカニズムの解明も報告されるようになってきている⁵⁾⁶⁾。

IBS便秘型でみられる機能異常を考えるうえで、正常な消化管運動についてまず振り返りたい。消化管運動をつかさどる根本的なメカニズムとして空腹期収縮運動(IMC: interdigestive migrating contractions)と呼ばれるphaseがあり、ヒトでは約2時間周期で繰り返され、胃から回腸末端まで伝播する強収縮運動により腸管内の食物残渣や脱落上皮を自然排泄させる生

理的意義を持つとされる。IBS患者では、このIMCの回数が多いことが報告されている⁷⁾。また、大腸においての消化管運動は、部位ごとに異なる。上行結腸では胃のaccommodationに類似した便の充満が起こる。横行結腸から下行結腸においては、GMC(giant migrating contraction)が特徴的な運動であり、強力な収縮運動によって停滞した糞便が肛門側へ押し出される。回腸内容物が上行結腸に流入する食後期に引き起こされることから、この運動は胃結腸反射と呼ばれ、muscarineとopioid receptorが関与している。S状結腸に流入した便塊により、S状結腸と直腸で腸管は伸展し、機械的な伸展刺激により便意が生じて、排便反射が起こる。



(松田、稻木：過敏性腸症候群、臨床医のための漢方〔基礎編〕より一部改変)

図1 過敏性腸症候群の漢方治療

これを踏まえ、次に大建中湯の薬理学的効果を考察する。大建中湯に含まれる山椒の成分、すなわち hydroxy-sanshool は腸管筋膜神経叢からのアセチルコリンを遊離させることで、腸管壁内のコリン作動性神経、セロトニン神経を刺激する。その結果、5-HT4受容体を介して腸管平滑筋の収縮を引き起こし、小腸、および大腸の収縮を亢進させることが明らかにされている。hydroxy-sanshool には α と β があるが、現在は両者ともに活性があることが判明しており、結果として小腸通過時間を短縮することが、ブタを使用した実験より報告されている⁸⁾。またイヌに大建中湯を胃内投与することにより、IMC が惹起され、アトロピンと 5-HT3受容体拮抗剤により抑制されるとの報告もあり、腸管壁内のコリン作動性神経およびセロトニン神経との関与についてもより明らかとなっている⁹⁾。また、Kono らはクローン病のモデルマウスを

使用した実験において、hydroxy- β -sanshool に加えて 6-shogaol が腸管粘膜上皮の TRPA1 チャンネルを介してアドレノメデュリンの遊離を促進し、CGAP (calcitonin gene-related peptide) 受容体を刺激することにより腸管血流を増加させると報告している¹⁰⁾。また、大建中湯は投与時期や投与部位によって作用が異なり、空腹期であれば胃、小腸、大腸に直接投与すると、各部位に収縮を引き起こすが、食後期に投与しても胃、小腸では収縮は起こらず、大腸でのみ空腹期でも食後期でも GMC 様の収縮を引き起こすとの報告がある¹¹⁾。このほかにも、実験動物を利用した大建中湯の腸管運動亢進作用の報告は多数ある。術後イレウス予防の領域では randomized control study での有用性も報告されているが、IBS 領域での大規模臨床試験の報告はない。今後の検証が期待される。

以上より、IBS 便秘型で腹部症状が前景にあ

る場合には、大建中湯を第一選択薬として使用する価値は十分にあると考えられる。

II 交代型 IBS

交代型 IBS に対しての桂枝加芍薬湯の有効性については、臨床研究としての報告がある。水野らは桂枝加芍薬湯臭化メペンゾラートとの比較試験を報告しており、世界で初めてなされた漢方薬と現代医薬品の比較試験であったが、最終全般改善度が桂枝加芍薬湯で優位に高いことが評価された¹²⁾。また、石井らは、証や便通の状態によらず桂枝加芍薬湯と柴胡桂枝湯を単独で2週間投与し、前後で症状の改善度を比較検討しており、結論として証や便通のタイプによらず、全体として桂枝加芍薬湯において有効率が高かったことから、IBS の診断さえ確定できれば、便通の型によらず桂枝加芍薬湯が第一選択薬となりうる可能性を示している¹³⁾。このことから、交代型 IBS においても有効性の高い漢方治療であることが期待される。また、興味深い考察として、妊娠期に IBS と思われる症状が出現した際に桂枝加芍薬湯を処方したところ、改善効果を示したという報告もみられる。

ただ、いずれにおいても大建中湯のように薬理学的な効果を証明した報告例は少ないので現状である。

III 下痢型 IBS

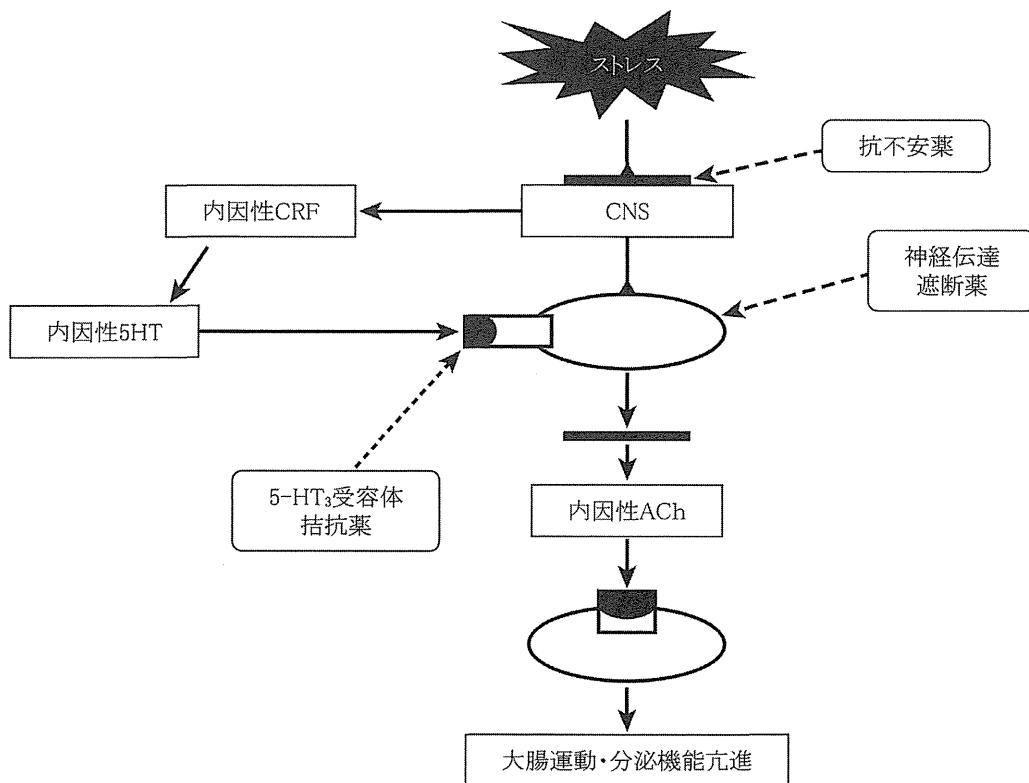
下痢型に特異的に有効であるとされる漢方薬としては半夏瀉心湯が一般的である。これまでに、抗がん剤（イリノテカン）の副作用としての下痢に対する半夏瀉心湯の有用性は報告されていた¹⁴⁾。IBS に対しての半夏瀉心湯の報告としては、心理的ストレスを伴う下痢型 IBS 患者に対して、半夏瀉心湯を一定期間投与したところ、消化器症状およびストレス度に改善効果がみられたという報告がある¹⁵⁾。

下痢型 IBS においては、セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬が治療薬として、現在本邦でも使

用されている。下痢型 IBS は、便秘型や交代型と異なり、臨床予測性の高い便通異常および痛覚過敏に対する病態モデルが存在していることから、創薬研究が比較的しやすいと考えられている。しかし、動物モデルにおけるセロトニン誘発性の下痢に対して、半夏瀉心湯は効果を認めなかったとの報告があり¹⁶⁾、セロトニンに対する直接的な作用は少ないと考えられる。

一方、視床下部ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH : corticotropin releasing hormone) および甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH : thyrotropin releasing hormone) は、各種ストレス時の消化管機能変化を中枢性に調節する生理活性物質であり、下痢型 IBS での病態生理としてある脳場相関をつかさどっているホルモンであるといえる (図 2)。そのため、CRH や TRH を脳内や静脈内に投与すると、ストレス負荷時に認められる消化管運動異常と同様の反応が誘発される¹⁷⁾。半夏瀉心湯はストレス負荷により誘導されるコルチゾールや副腎皮質刺激ホルモンの増加を抑制するという報告がある¹⁸⁾。成分として含まれる人参には、CRF 抑制作作用も認めることから、脳場相間に作用し、下痢や腹痛を改善することが推測される。また、半夏瀉心湯における、脳場相間に作用する作用以外の報告としては、大腸においてプロスタグランジン E2 をコントロールすることにより、水の吸収を促進して下痢を改善するという報告もある¹⁹⁾。

しかし、前述のように IBS における桂枝加芍薬湯の有効性は、便通の型によらず、第一選択薬となりうるため、下痢型の診療をするうえでも、まず桂枝加芍薬湯を使用してみると現時点での診療指針であるとも解釈できる。佐々木らは IBS に対する桂枝加芍薬湯についてランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) で検討し、特に下痢型の腹痛改善効果において有意な差を認めたことを報告している²⁰⁾。総合的に判断すると、腹痛が顕著である下痢型 IBS 症例に対しては桂枝加芍薬湯を、ストレスや心理的異常が顕著に認められる下痢



(Miyata K et al : J pharmacol Expo Ther 261 : 297-303. 1992. より一部改変)

図2 ストレスにより誘発される排便以上のメカニズム

型IBS症例に対しては半夏瀉心湯を第一選択薬としてみることが勧められる。

おわりに

古くから東洋医学として発展してきた漢方治療に対し、西洋医学の目線でevidenceを求める動きがあり、こと大建中湯においては説得力のある報告が数多くなされてきている現実がある。つまり、東洋や西洋の壁を越えて、治療の有用性を評価し、evidence based medicineとしての漢方治療が可能となる時代が少しづつ開けてきている印象がある。

一方のIBS診療は、診断基準こそあるものの、IBSの疾患概念自体が曖昧で除外診断的に捉えられてきた経緯がある。しかし、消化管運動自体が、神経や内分泌を介して、物理化学的に実に絶妙なバランスで機能していることが解

明されるに伴い、そのいずれかのバランスが崩れることで機能異常を果たすことも理解されやすく、IBSはまさにその一つの病態であると考えられる。IBSの疾患概念の解明と、漢方薬の薬理学的効果の解明との双方が発展することにより、IBS診療における漢方薬の有効性はより説得力を増していく。そのためにも、今後さらなる大規模研究がIBSと漢方薬治療の分野で行われていくことが期待される。

付隨的な問題として、漢方薬は、剤形が顆粒剤もしくは細粒剤のものが圧倒的に多く、コンプライアンスが不良となりやすいという懸念がある。実臨床においても錠剤であれば内服しやすいが、という患者の声は無視できない。今後、漢方薬での診療が普及していくためには、漢方薬の剤形の問題についても解決していく必要があると考える。


文 献

- 1) 大島忠行, 三輪洋人: 過敏性腸症候群の診断と治療. 診断と治療 100 : 1031-1035, 2012.
- 2) 武田宏司 他: 消化器内科領域における漢方: 日本東洋心身医学研究 25 : 37-41, 2010.
- 3) 尾高健夫: IBS 便秘優位型に対する漢方治療. 大建中湯. 消化器の臨床 3 : 338-340, 2000.
- 4) 堀内 朗 他: 腹部膨満感と大建中湯. 薬局 60 : 3585-3587, 2009.
- 5) 草野元康 他: 消化管運動と漢方. 日本消化器病学会雑誌 10 : 1592-1603, 2010.
- 6) 持木彌人 他: 消化管運動と漢方. G I Research 18 : 276-282, 2010.
- 7) Kellow JE, Phillips SF: Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms: Gastroenterology 92(6) : 1885-1893, 1987.
- 8) Satoh K et al: Dai-kenchuto enhances accelerated small intestinal movement: Bio Pharm Bull 24 : 1122-1126, 2001.
- 9) Shibata C et al: The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. Surgery 126 : 918-924, 1999.
- 10) Kono T et al: Anti-colitis and-adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. J Crohn's colitis 4 : 161-170, 2010.
- 11) Kawasaki N et al: Effect of Dai-kenchuto on Gastrointestinal Motility Based on Differences in the

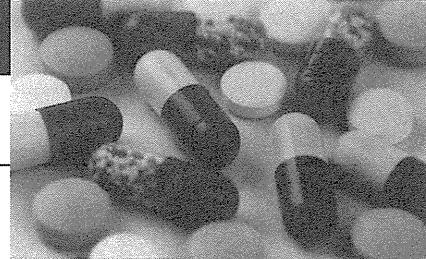
Site and Timing of Administration: Dig Dis Sci 52 : 2684-2694, 2007.

- 12) 水野修一 他: 過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯エキスの治療効果. 診断と治療 73 : 1143-1152, 1985.
- 13) 石井 史 他: 下部消化管不定愁訴. 日医雑誌 116 (9) : 557-560, 1996.
- 14) Takasuna K et al: Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer canprothecin derivative, irinotecan hydrochloride(CPT-11), in rats, Jpn J Cancer Res 86 : 978-984, 1995.
- 15) 備前 敦: 心理的ストレスを伴う下痢型過敏性腸症候群に対する半夏瀉心湯(錠剤)の検討: 医学と薬学 68 : 127-133, 2012.
- 16) Kase Y et al: Pharmacological studies on antidiarrheal effects of Hange-shasin-to: Biol Pharm Bull 19 : 1367-1370, 1996.
- 17) 富田桂司 他: 過敏性腸症候群治療薬の創薬研究. 日薬理誌 128 : 104-107, 2006.
- 18) Naito T et al: Some Gastrointestinal Function Regulatory Kampo Medicines Have Modulatory Effects on Human Plasma Adrenocorticotropic Hormone anti Cortisol Levels with Continual Stress Exposure. Bio Pharm Bull 26 : 101-104, 2003.
- 19) Kase Y et al: The Effects of Hange-shasin-to on the Content of Prostaglandin E2 and Water Absorption in the Large Intestine of Rats: Bio Pharm Bull 20 : 954-957, 1997.
- 20) 佐々木大輔 他: 過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯エキスの治療効果. 診断と治療 73 : 1143-1152, 1985.

*

*

*



慢性便秘の治療薬の使い方

中島 淳¹, 稲生優海^{1,2}, 冬木晶子¹, 大久保秀則¹, 飯田 洋², 稲森正彦²
(1 横浜市立大学大学院 肝胆胰消化器病学, 2 横浜市立大学大学院 医学教育学)

◆薬の使い方のポイント・注意点◆

- ・慢性便秘とは排便回数の減少および排便困難症状を呈する便通異常の病態である
- ・多くの患者は硬便, 残便感, 過度の怒責, 頻回便といった排便困難症状を訴える
- ・便秘治療のゴールは排便回数の改善よりは患者の愁訴の改善である
- ・酸化マグネシウムは便秘治療に最も使われる治療薬であるが, 高マグネシウム血症に注意しなければならないため, 用法用量を守ることに加え, 高齢者などで腎機能が低下している場合減量しなければならない。また併用注意薬を熟知しなければならない
- ・刺激性下剤(センナ, ダイオウなど)は漫然と毎日投与し習慣性や依存性をきたさないように注意する。排便が数日ない場合の頓用使用に関しては非常に有効である
- ・漢方薬は便秘に伴う腹部膨満や腹痛の対処にきわめて有効であるばかりでなく作用のマイルドなものから強いものまでラインナップが豊富である
- ・慢性便秘の治療で常に心がけなければならないのは, 背景に大腸がんのような器質性疾患がないか, 甲状腺機能低下症や強皮症のような全身疾患による症候性便秘ではないかを念頭におき除外診断を怠らないことである
- ・通常の治療でコントロールが難しい場合, あるいは難治性便秘は専門医にコンサルトする

考えると理解しやすい。

2. 慢性便秘の病態・分類

慢性便秘は専門的には結腸通過時間の測定と直腸肛門機能異常の検査から図2のように3つのタイプに分類される²⁾。通常遭遇する便秘は大半が結腸通過時間正常型(normal-transit constipation: NTC)である。骨盤底機能異常型とは直腸肛門機能の異常(骨盤底筋群の協調運動の異常)などで発症

表1 慢性機能性便秘のRome IIIにおける診断基準

1. 以下の症状の2つ以上がある
a. 排便の25%にいきみがある
b. 排便の25%に糞便状便または硬便がある
c. 排便の25%に残便感がある
d. 排便の25%に直腸肛門の閉塞感あるいはつまつた感じがある
e. 排便の25%に用手的に排便促進の対応をしている (摘便, 骨盤底圧迫など)
f. 排便回数が週に3回未満
2. 下剤を使わないときに軟便になることは稀
3. 過敏性腸症候群(IBS)の基準を満たさない

6カ月以上前から症状があり、最近3カ月間は上記の基準を満たしていること。

文献1より引用。

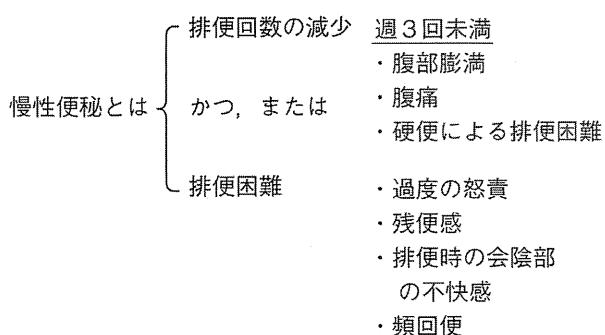


図1 日常診療における慢性便秘の診断基準

1. 慢性便秘の定義

慢性便秘は、Rome III¹⁾では慢性機能性便秘の診断として表1のように定義されているが、これは非常に難解な診断基準である。そこで日常診療ではより単純化して図1のように「排便回数の減少（週3回未満）かつ・または排便困難症状がある場合」と

する便排出障害である。軽症では緩下薬に反応してある程度はコントロール可能であるが、緩下薬の投与で軟便ないしは水様便であっても排便困難、すなわち強い怒責や残便感、頻回便などを訴える際は内科では手に負えないので専門施設に紹介する。結腸通過時間遅延型便秘 (slow-transit constipation : STC) は軽症であれば通常の内科的薬物療法でコントロール可能であるが、刺激性下剤の投与量が増加してから専門医に紹介すべき疾患である。コントロール不良で大腸切除になることもある。便秘治療の開始にあたっては大腸がんなどの器質性疾患の除外は当然である。

3. 慢性便秘の治療

1) 治療の基本

治療の基本は患者の訴えを聞くこと。実際に排便回数の低下を訴える患者は少なく、多くは排便困難の愁訴である。さらに排便回数の減少などに起因する腹痛や腹部膨満などの便秘周辺症状を訴える患者も多い。

排便困難症状は「硬便」、硬便による「強い怒責」、直腸に充填された便塊が1回の怒責で完全に排便されずに分割されることにより直腸内に残存する「残便感」、残存する便により時間がたつてから再び便意

をもよおし排便するための「頻回便」などがある。

医師はしばしば排便回数を気にするが患者の訴えはそうではないことが多い。上記のように排便回数が1日数回もあるのに患者は便秘と訴えることもしばしば経験する。

治療の基本目標は「排便回数の是正と便形状の正常化」である。硬便による怒責などの排便困難は便の形状を正常化することで解消される。便形状の正常化のためには基本となる排便力学を理解する必要がある。図3に示したとおり便は硬いほど、また小さいほど排便しにくい（兎糞状の便は最も排便しにくいことになる）。この基本原理を理解すれば、治療をしながらその効果を客観的に患者から聴取することでゴールに到達できる。決してしてはならないのは、便秘薬を出してそのままという態度である。治療は1回薬を処方すれば終わりではない、患者満足度をあげるためにも治療薬の投与で「便形状の正常化」をめざさなければならない。

患者に話を聞くうえで、Bristolの便形状のスケールが大変参考になる（表2）。このスケールの使い方で注意をしなければならないのは、治療のゴールは正常便であるが欧米人で正常と認識するスケール3はアジア人では硬便と認知する患者が多いということである。したがって理想的にはスケール4～5に落ちつけば目標達成である。



図2 慢性便秘の病態分類

IBS-c : constipation predominant irritable bowel syndrome (便秘型過敏性腸症候群)
文献2より引用。



2) 排便習慣のはじめ

朝食後に便意があつてもトイレに行かなければそのうち便意が喪失するため、便意を感じたら我慢せずトイレに行くよう指導する。また、纖維分をとることも便秘治療の第一段階では重要である。高齢者や身長の低めの人などでは不適切な排便姿勢であることがあり、トイレで新聞をのぞき読んでいる患者が多いが論外である。便秘患者、特に硬便で1回に完全排便ができずに分割になっている患者は、洋式便器の場合物理的に肛門管と直腸が一直線になる前傾、強い前傾姿勢、あるいは和式便器が解剖学的に望ましい。

患者に「新聞を読まずに強い前傾姿勢をとりなさい」と言うだけで便秘が治ることすらある。

3) 薬物療法

薬物療法の基本は便形状の正常化であり、これを中心とした第一選択薬として酸化マグネシウム、ルビプロストンがある。

① 酸化マグネシウム

欧米ではあまり使われないもののわが国で頻用される便秘薬であるが、副作用や併用注意薬に気をつける。特に高マグネシウム血症による不整脈などの重篤な副作用には注意が必要である。表3に示したような併用注意薬があるので患者の服用している内服薬には配慮する必要がある。酸化マグネシウムは水

分を保持して便の軟化を促進する効果をもち、投与量が多い場合水様便になるので投与量を患者に説明して便の形状が正常になるようにBristolスケールなどを用いて調節する。高齢者では腎機能低下がしばしば併存するので投与量は腎機能低下に応じて減量する。添付文書上投与量の上限は1日2gであり、副作用を考え厳守すべきと考える。

【処方例】

酸化マグネシウム 1回0.33g 1日1~3回 便形状をみて適宜増減（最大2gまで增量可）
--

② ルビプロストン

小腸での水分分泌を促進させることで治療効果を発揮する新しいタイプの分泌型便秘薬であり、わが国でエビデンスにもとづいた臨床試験が実施され効果が科学的に実証されたはじめての便秘薬である。効果は早く、1日か遅くとも2日で確認できる。併用禁忌薬がないことが実地臨床上大きなメリットである。主な副作用は嘔気や下痢である。プロスタグラミン誘導体であるため妊婦には禁忌である。

副作用軽減のためにはまず1日1カプセルを夕食直後に内服させる。嘔気などは投与後1~2週間で軽快することが多い。

【処方例】

ルビプロストン（アミティーザ [®] ） 1回1カプセル 1日1回（夕食直後）~2回（朝、夕食直後）
--

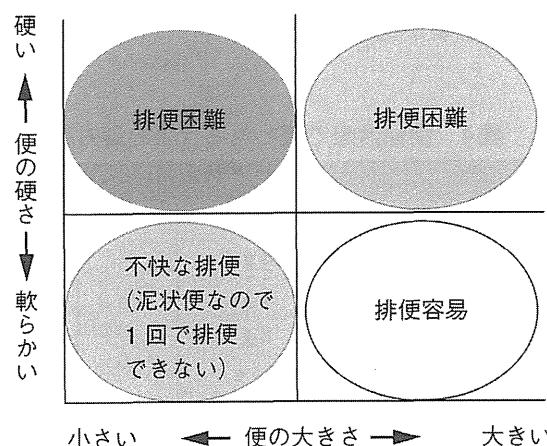


図3 便形状の正常化の基本原理
便は大きいほど、軟らかいほど排便しやすい。

表2 Bristolの便形状スケール

型	形状
硬便	1
	2
正常便	3
	4
下痢便	5
	6
	7

上記処方に加え便意がないとき、あるいは便意がなかなか生じない場合重曹坐剤が効果がある。特に直腸診で直腸に便がふれるが便意がない場合炭酸ガスを発生して直腸壁を伸展させ便意を惹起させる。朝などで強い便意が得られない場合必ずトイレにすぐ行ける環境下で使う。効果は挿入後数分で現れる。

【処方例】

重曹坐剤（レシカルボン[®]）1回1～3個1日1回（朝）

4. 刺激性下剤

センノシドやダイオウなどの刺激性下剤は排便回数の是正に有効であるが連用により習慣性、依存性、耐性が生じるため決して漫然と毎日内服させてはならない。

漫然と毎日投与することで患者は精神的依存性に陥り内服量が徐々に増加していくが、患者は決して満足感を享受できないことに注意が必要である。わが国においては医師が刺激性下剤を漫然と投与することで刺激性下剤依存症患者を大量につくっていることが問題であると考えられる、ひとたび刺激性下剤に対する習慣性に陥ればそこから元に戻ることは不可能に近いので刺激性下剤の連用は厳に慎むべきである。

しかし切れ味のよい薬剤であることは確かであるので排便が数日（通常は2～3日）ない場合の頓用使用に関しては非常に有効である。作用は強力でしばしば強い腹痛を伴う。

【処方例】

- ・センノシド（ブルゼニド[®]）
 - 1回12 mg 頓用（2～3日以上排便がない場合）
- ・ピコスルファートナトリウム液
 - 1回10～15滴 頓用

5. 便秘周辺症状への対処

便秘患者は排便回数が正常になっても、便形状が正常化しても腹痛や腹部膨満といった便秘周辺症状を訴えることが多い。このような訴えにスマートに対応することが患者満足度の向上と信頼感につながる。

【処方例】

- ・腹痛の強い場合（カンゾウを含まない）
 - 大建中湯 1回15～30 g 1日3回 每食前または食間
- ・腹部膨満の強い場合（カンゾウを含む）
 - 桂皮加芍薬湯 1回7.5 g 1日3回 每食前または食間

6. 漢方薬使用のコツ

漢方薬には刺激性下剤の成分であるダイオウが多いものから少ないものまで多くのラインナップがある。そのため症状に応じて、効果の発現がマイルドな漢方と強い漢方を使い分ける。連用しても習慣性や依存性が少なくなるよう、数種類を使いこなせれば患者満足度が高くなる（表4）。漢方にはカンゾウが含まれていることが多く、この場合電解質異常に注意する必要がある。

表3 酸化マグネシウムの特徴と注意点

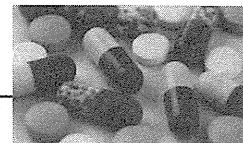
酸化マグネシウム
・高マグネシウム血症に注意
・1日2 g以下。高齢者など腎機能低下症例では減量
・硬便による排便困難が強い場合有効
・併用注意薬が多い

【併用注意薬】

- | | |
|-----------|-----------------|
| ・活性型ビタミンD | ・ロスバスタチン |
| ・ポリカルボフィル | ・ラベプラゾール |
| ・ジギタリス | ・テトラサイクリン系抗菌薬 |
| ・アジスロマイシン | ・ニューキノロン系抗菌薬 |
| ・セレコキシブ | ・ビスホスホネート製剤、など。 |

表4 便秘治療で使われる代表的漢方薬

	ダイオウ含量	
① 大黄甘草湯	4 g	効果は強い
② 麻子仁丸	4 g	
③ 潤腸湯	2 g	
④ 桂枝加芍薬大黃湯	2 g	
⑤ 防風通聖散	1.5 g	
⑥ 大建中湯	0 g	効果はマイルド



麻子仁丸はカンゾウが含まれておらず高齢者などでは電解質異常を気にすることなく使える。漢方でも刺激性下剤の成分であるダイオウ含量が多いものは漫然と運用しない。

【処方例】

常に基準の満量を用いるのではなく、3分の1量でも十分に効く場合があるので、状態や体重により投与量を加減する必要があることに留意する。

- 便秘以外には胃腸のトラブルがない場合の漢方の緩下薬の標準薬（カンゾウを含む）

大黄甘草湯 少量から開始 1回7.5g 1日1回
→効果なければ増量 1回7.5g 1日3回 毎食前または食間
- 高齢者の便秘で兎糞状の便に苦しむ場合（カンゾウを含まない）

麻子仁丸 1回7.5g 1日1~3回 每食前または食間
- 虚弱高齢者で手足がほてりやすい場合（カンゾウを含む）

潤腸湯 1回7.5g 1日1~3回 每食前または食間

- 腹部膨満があり、ときに腹痛を伴う場合、便秘型の過敏性腸症候群など（カンゾウを含む）

桂枝加芍薬大黃湯 1回7.5g 1日1~3回 每食前または食間

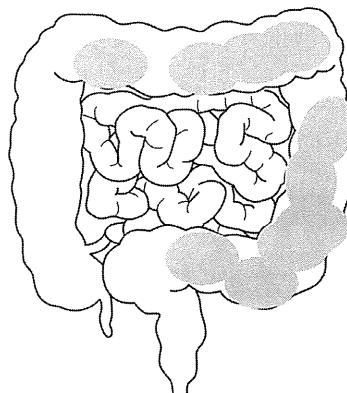
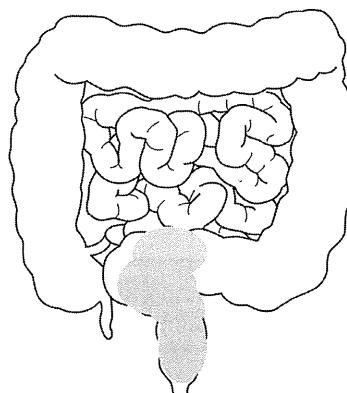
- 肥満傾向の、いわゆるメタボリックシンドロームの男女（カンゾウを含む）

防風通聖散 1回7.5g 1日3回 每食前または食間

7. 上記の治療薬で効果が得られないとき

上記の通常治療で十分な効果が得られないときは再度器質的疾患を疑う。大腸がんなどの悪性疾患の除外は非常に重要である。あるいは甲状腺機能低下症やParkinson病、強皮症などの全身疾患が背景にあるとき（症候性便秘）は専門医にコンサルトする。

近年わが国でも便秘型IBS (irritable bowel syndrome: 過敏症腸症候群) が増加している。このような疾患である場合は通常の便秘薬治療では効果に限界があり、IBSの治療を加える必要があることが多い。



便意あり
怒責強い

便意乏しい

- 骨盤底機能異常型
まずは便の軟化をする。
(酸化マグネシウム)
(ルビプロストン)

- ・結腸通過時間正常型
まずは便の軟化・膨化をする。
(酸化マグネシウム)
(ルビプロストン)
重曹坐剤や浣腸で対処が有効。

排便回数の著明な低下
(週1回以下など)

- ・結腸通過時間遅延型
酸化マグネシウムや繊維分の摂取は無効。
刺激性下剤の依存に注意。
通常の治療で効果ないときは
専門医へ紹介。

図4 各病態における治療のポイント

近年高齢者などで増加してきている直腸や肛門の機能性異常による便排出障害（骨盤底機能異常型）では便秘薬によって便形状の正常化が図られたとしても強い怒責を訴えることが特徴である。便が軟便ないしは水様便でも怒責や残便感などの排便困難症の訴えがあればたまらわずに専門医に紹介を行う。特にこのような患者では直腸癌などの器質的疾患があることも経験する。

刺激性下剤の量が増えて依存性になった患者や、結腸通過時間延長型便秘のように刺激性下剤でもコントロールが難しい場合も専門医に紹介するのがよからう。

上記の通り、患者を刺激性下剤の依存症にしないことは重要であるし、効果のないときは器質性疾患の除外も重要である。

各病態における治療のポイントを図4に示す。

最後に

たかが便秘と言ってもその奥は非常に深い。高齢化社会を迎え便秘患者は爆発的に増加してきている。慢性便秘はひとたび罹患するとコントロールはできても完治することはない。したがって患者とは長期

に付き合わざるを得ない疾患であるが故、初療の治療のウデが問われるところであろう。一方患者満足度が高い治療をしたときの患者からの信頼も非常に高いものになる。便秘をスマートに治すことが患者に信頼される内科医として必須の案件と考える。

文 献

- 1) 「ROME III 日本語版」(福士 審, 他/監訳, 協和企画, 2008)
- 2) Tack J, et al : Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. Neurogastroenterol Motil, 23 : 697-710, 2011

【著者プロフィール】

中島 淳 (Atsushi Nakajima)

横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学

稻生優海 (Yumi Inoh)

横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学, 医学教育学

冬木晶子 (Akiko Fuyuki)

横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学

大久保秀則 (Masanori Ohkubo)

横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学

飯田 洋 (Hiroshi Iida)

横浜市立大学大学院 医学教育学

稻森正彦 (Masahiko Inamori)

横浜市立大学大学院 医学教育学

Dr.浅岡の本当にわかる 漢方薬

日常診療にどう活かすか？漢方薬の特徴、理解の仕方から実践まで解説。さまざまな疑問の答えがみつかる！

著／浅岡俊之

□ 定価(本体 3,700円+税) □ A5判 □ 197頁 □ ISBN978-4-7581-1732-6

- 「この疾患には○○湯」と暗記しても漢方は使いこなせない！本書では日常診療での漢方の正しい活用法を明快に伝授します
- 驚くほど良くわかる切れ味抜群の解説は必読！

漢方の講演で人気のDr.浅岡、究極の書き下ろし！



発行  羊土社

第 11 回

慢性特発性偽性腸閉塞 (CIPO)

中島 淳* 冬木晶子* 稲生優海* 大久保秀則*

Summary

慢性特発性偽性腸閉塞 (CIPO) とは消化管に器質性の異常を認めないにもかかわらず腸閉塞の症状を呈し、画像上腸閉塞で認められるような腸管拡張や鏡面像を認める疾患であり、これまでわが国における実態は不明であったが近年厚生労働省研究班による調査研究で診断基準および診療ガイドラインが作成され診断が容易になった。検査には海外では小腸マノメトリーが用いられるがわが国では普及していないため、新しい診断方法として MRI を用いたシネ MRI 検査法が開発され非侵襲的に確定診断がおこなえるようになった。腸閉塞を呈するが治療は外科的切除では改善しないばかりか悪化することが多い。現時点での治療は内科的に栄養療法と腸管減圧療法の 2 本柱が基本である。腸管減圧は内視鏡で作成できる PEG-J 療法が簡便かつ有効である可能性が示唆されている。PEG-J 治療により本疾患の入院期間は劇的に短縮された。厚生労働省により 2015 年 1 月 1 日指定難病医療費助成制度が改訂され新規の指定難病として認められるようになった。

Key words

マノメトリー、シネ MRI、腸内細菌の異常増殖 (SIBO)、腸閉塞

はじめに～疾患概念と疫学¹⁾

慢性特発性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction : CIPO) は、腹部膨満や嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状を呈し、放射線診断では拡張腸管を呈するが、解剖学的な閉塞がみられない、慢性の経過をたどる原因不明の腸管の運動障害の疾患である（図 1）。この疾患は、多くは小腸運動の障害であるが、消化管のどこにでも起こりうる。

多くの症例で難治性の腸閉塞と認識され画像検査などで器質性疾患が認められないのにもかかわらず、どこかに器質的閉塞機転があると考え多くの症例で外科的に腸管を切除することが多い。し

かし術後手術標本を検索しても器質性の原因を認めないことで診断がつくことが多い。外科的に消化管切除をおこなっても必ず再発をし、時間的解剖学的空间を異にして再発増悪をくり返す。拡張消化管は食道から直腸に至り全消化管に及ぶ。小児ではヒルシュスブルング類縁疾患とよぶ。

これまで明確な概念や診断基準の欠如などにより医師が本疾患の認知がなく、確定診断を患者が得るまでに数年から 10 年もの長い時間かかることがあったが、2009 年度よりわが国初の厚生労働省調査研究班が発足し詳細な疫学調査をおこない、診断基準が策定された。この結果、最近ではわが国では、少なくとも消化器内科医のあいだで

*NAKAJIMA Atsushi, FUYUKI Akiko, INOH Yumi, OHKUBO Hidenori/横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学教室

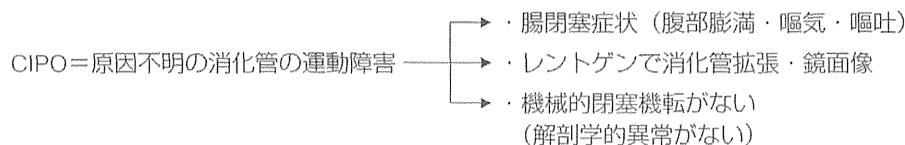


図 1. CIPO の疾患概念

は疾患に関する認知、とくに手術は避けるべきであることなどの周知がかなり進んだ。

本疾患には原因不明でとくに基盤疾患なしに発症する原発性（＝特発性）と、甲状腺機能低下症やミトコンドリア脳筋症などの基礎疾患を背景として発症する続発性が報告されている。原発性は管理をすれば5年生存率は9割以上であり生命予後は良好であるが、最も問題なのはそのQOL低下の強さである。

わが国では多くの患者で外科的腸管切除がおこなわれ、その結果強い腹部の疼痛を訴えるようになる。またくり返す腸管切除は短腸症候群になり極度の栄養障害を呈する。体重減少が著明の場合は死亡のリスクが高まるため早期のtotal parenteral nutrition (TPN)、とくに在宅でできるhome parenteral nutrition (HPN) の導入が望ましい。

厚生労働省研究班の国内疫学調査では患者数はわが国に約1,300人いることが推定されているが、続発性をあわせればその数はさらに多いと考えられる。

1 病態

本疾患の病態異常を理解することは診断や治療に非常に重要である。本疾患は時間的解剖学的位置を異にしながら、長年にわたり腸管のあらゆる部位における腸管運動の著明な低下を呈することが病態異常の本体であると考えられる(図2)。あるときは食道、また別の時期に小腸などが異常になることを認める。腸管局所での内容物(ガスや腸液、水分や食物)の輸送ができなくなると、①原因不明の消化管運動異常に起因する腸管の拡

張、②内容物の停滞による嘔氣嘔吐などの消化管閉塞症状とそれによる摂食障害、画像上の腸管拡張像、③腸内細菌の異常増殖(small intestinal bacterial overgrowth: SIBO)、これによる栄養障害と慢性の下痢、④慢性的な腸管拡張による腸管壁の菲薄化と吸収上皮の枯渇による消化吸収障害、などが起こり小腸機能が不全となる。以上を理解すればCIPOの診断と治療の把握ができるようになろう。

完全に器質性の閉塞機転があるわけではないので、体位の変換などで排ガスを認めるのはこの病態を理解すれば容易に理解できよう。また重症の患者で多くは慢性の下痢をしているのは図3に示すようなSIBOによるものである(この下痢は消化吸収障害の原因にもなっているが、不用意に抗生素などで止めると腸閉塞症状が悪化することがあるので注意されたい)。

2 診断

1) 診断基準

CIPO診断の基本は①慢性の腸閉塞症状があるか、②放射線科検査(腹部単純X線など)で腸管の拡張所見があるか、③大腸癌などの消化管の器質的病変の除外をすること、以上の3点をおこなうことで診断できる。

CIPOの診断で最も重要な点は本疾患を念頭に置くことができるか、極論するとこの病気を知っているかどうかが非常に重要な点である。

2009年度厚生労働省調査研究班の結果ではわが国においてCIPOの診断確定までには平均2年余りかかっており、なかには確定診断前に何十年もかかっていた例もあった。多くの患者は医療機

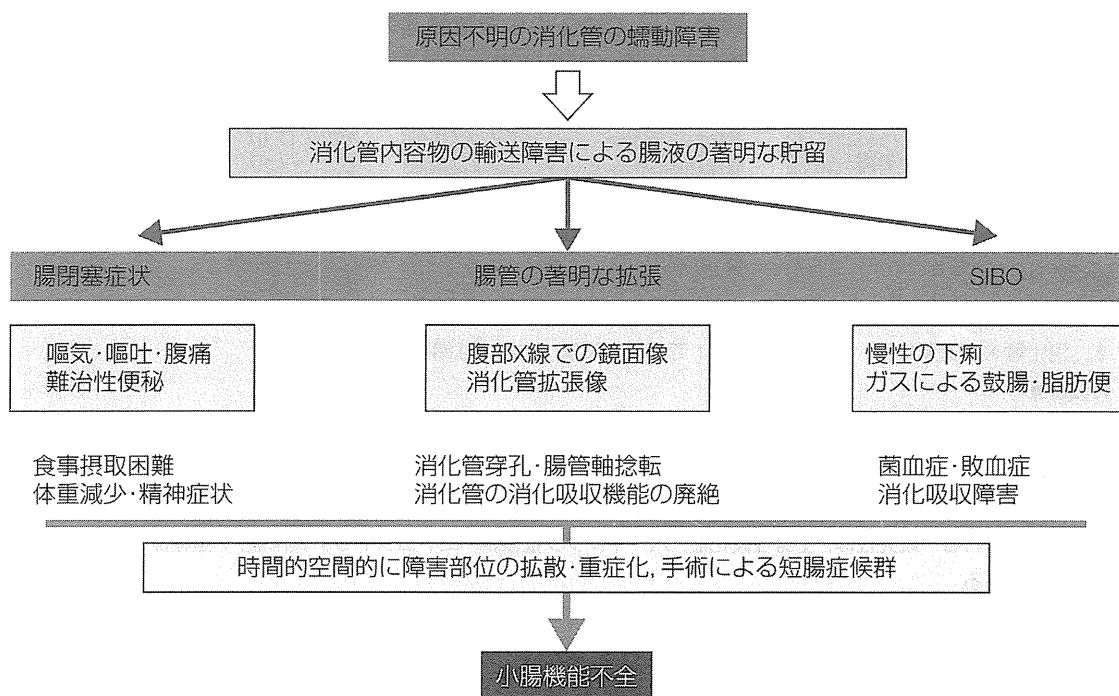


図 2. CIPO の病態

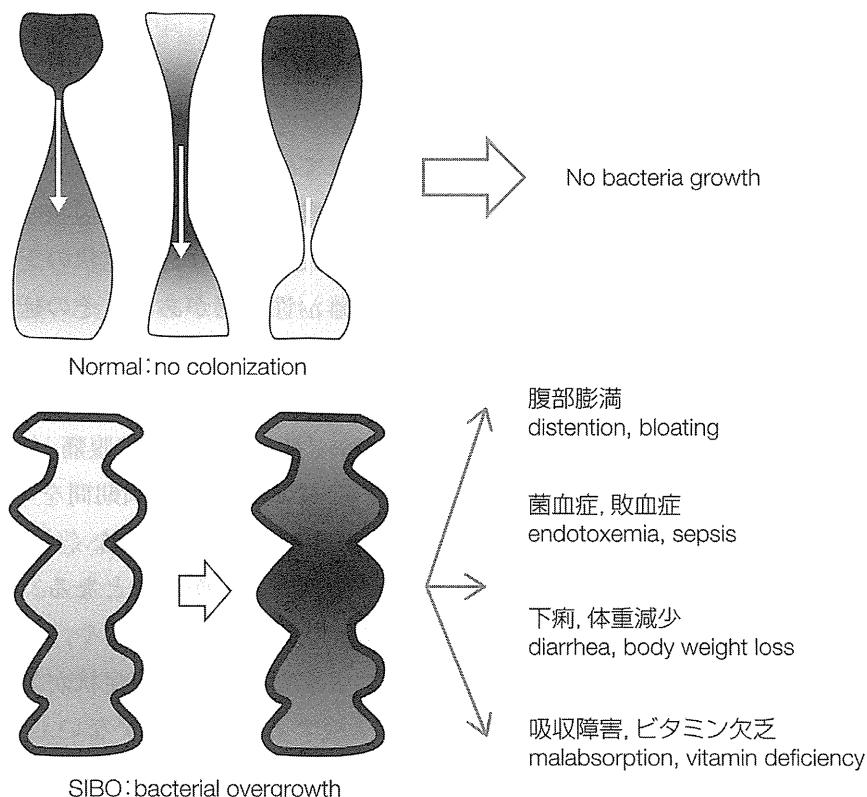
(中島淳, 2009¹⁾より引用)

図 3. SIBO の病態

表 1. 2009 年度 CIPO の改定診断基準（案）

疾患概念
消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害（腸管内容物の移送障害）を認めるもので、慢性の経過を経るもの
診断基準
6カ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち 12 週は腹部膨満を伴うこと
画像所見
1. 腹部単純 X 線検査、超音波検査、CT で腸管拡張または鏡面像を認める 2. 消化管 X 線造影検査、内視鏡検査、CT で器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる
付記所見
1. 慢性の経過（6カ月以上）で 15 歳以上の発症とする *先天性・小児は別途定める 2. 薬物性、腹部術後によるものは除く 3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハールの介在神経の異常による間質性、混合型に分けられる。続発性は、全身性硬化症、パーキンソン症候群、ミトコンドリア異常症、2 型糖尿病などによるものがある 4. 家族歴のあることがある 5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛（67%）、恶心・嘔吐（51%）、腹部膨満・腹部膨隆（96%）、排ガス・排便の減少を指す。食欲不振や体重減少、腸内細菌過剰増殖症による下痢・消化吸收障害などを認める 6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めたりすることがある。また、神経障害（排尿障害など）、及び精神疾患を伴うことがある

（中島淳、2009¹⁾より引用）

関を転々としている実態がわかつてきた。この原因の一つは医者がこの病気を知らないこと、つまり [疾病の認知] の欠如が問題としてあげられる。つぎの問題として、この病気を知っていたとしてもどうやって診断すればいいのかがむずかしい問題となっている。消化管の運動異常であるので欧米では消化管内圧検査（マノメトリー法）や消化管シンチグラフィーが一般におこなわれるがわが国ではおこなえる施設はまずないと思ってよい。したがって、CIPO の診断を容易に、専門医でなくとも実地診療で簡単におこなえるように厚生労働省研究班で表 1 の診断基準を作成した。

2) 診断基準の使い方

診断基準は①慢性の消化管閉塞症状があり、②放射線検査で腸管拡張所見があり、③消化管の器質的疾患が除外されていること、の 3 点で構

成されている。

まず慢性の消化管閉塞症状であるが、本疾患の多くは長期わたり自覚症状の乏しい慢性便秘ないしは難治性便秘があり、その延長線上に腸閉塞症状が出現することが多い。腸閉塞症状は国内の調査では最も頻度が高いのは腹部膨満・腹部膨隆（96%）であり、ついで腹痛（67%）、恶心・嘔吐（51%）であった。病憚期間を半年以上、またこのような腸閉塞症状が少なくとも半年間に 50% は認められることが条件となる。慢性便秘でも時として症状が悪化して腹痛や、腹部膨満をきたすが、そのような便秘の悪化症状が半年で半分以上の期間継続することはまずない。ここで補足であるが、急性の偽性腸閉塞は一般に軽快すれば予後良好の疾患と考えられているが、時として急性の偽性腸閉塞から慢性化して CIPO になる症例が知られている、欧米では頻度が高いようであるがわが

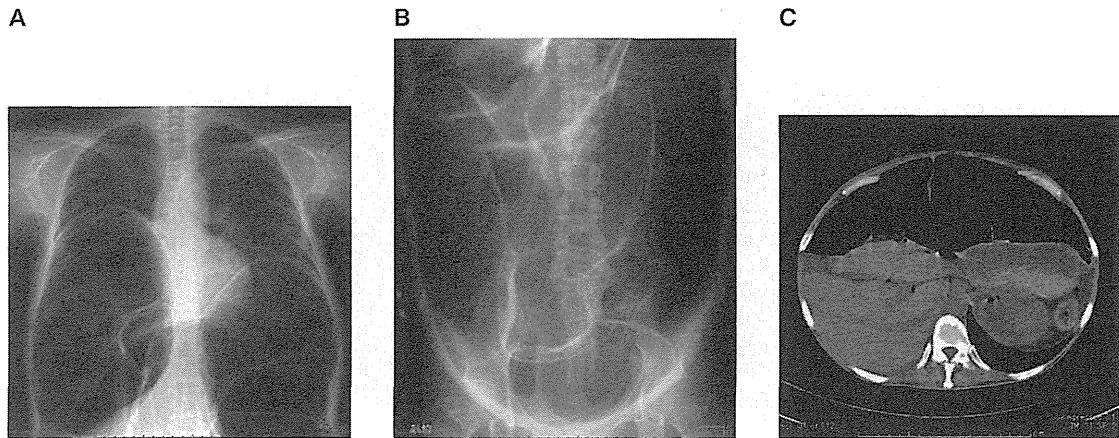


図 4. CIPO の画像所見例（仰臥位正面）

A : 胸部単純 X 線写真, B : 腹部単純 X 線写真, C : 腹部単純 CT 写真での腸管拡張像.

国でも確認されている。

放射線検査による消化管拡張像であるが、最も一般的に使われるのは胸腹部単純 X 線（図 4A, B）である。この検査では拡張腸管は大腸なのか小腸なのかの鑑別などの細かい点は問わない。また単純 X 線では機械的閉塞の有無は判断できない。有意な所見としては消化管の明らかな拡張像か鏡面像があることで必要十分とする。CT での冠状断は単純 X 線にくらべ、より詳細に腸管拡張の程度および器質的疾患の有無までが把握できる（図 4C）。

器質的疾患の除外方法であるが、最もオーソドックスな方法は上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査（全結腸）の両者で異常がなければバリウムによる小腸造影をおこなうものである。急性増悪期などでこのような検査がおこなえないときは機械的閉塞の有無についての診断は、消化管穿孔を避けるため、水溶性造影剤であるアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン（ガストログラフイン[®]）を用いた消化管造影検査（あるいはイレウス管造影）をおこなう。病変が十二指腸に存在するときには、胃排出遅延と関係しているといわれる巨大十二指腸症がみられることがある。しばしば空腸憩室がみられるが、CIPO との因果関係は不明である。

その他 CIPO に特異的な血液検査異常はない。細菌の異常繁殖による吸収不良や、摂食不良による栄養障害により、貧血、低カルシウム血症、低コレステロール血症、葉酸欠乏、鉄欠乏、低アルブミン血症などがみられることがある。続発性の場合、血清乳酸高値（ミトコンドリア脳筋症）、甲状腺ホルモンなどの異常、自己抗体の出現などがみられる。

3) 診断基準の感度

厚生労働省調査研究班で調査依頼をした CIPO 患者 213 症例のうち、詳細を判別できる 188 例について診断基準案との整合性について検討した。病歴期間は、167 例（89%）が 6 ヶ月以上の病歴期間という基準を満たしていた。受診時の症状は、腹痛は 127 例（67%）、腹部膨満は 181 例（96%）の症例で認められた。診断基準案で重視した、腹痛または腹部膨満を認めた症例は 185 例（98%）であった。画像所見では、181 例（96%）の症例で拡張が認められ、診断基準案を満たしていた。以上より厚生労働省研究班の診断基準案を満たすものは 164 例であり、感度は 87.2% であった。本診断基準で偽陰性となる症例の多くは腸閉塞症状の軽微なことが多い大腸限局型 CIPO であるが、大腸限局型 CIPO という概念はわが国でのみ使われ欧

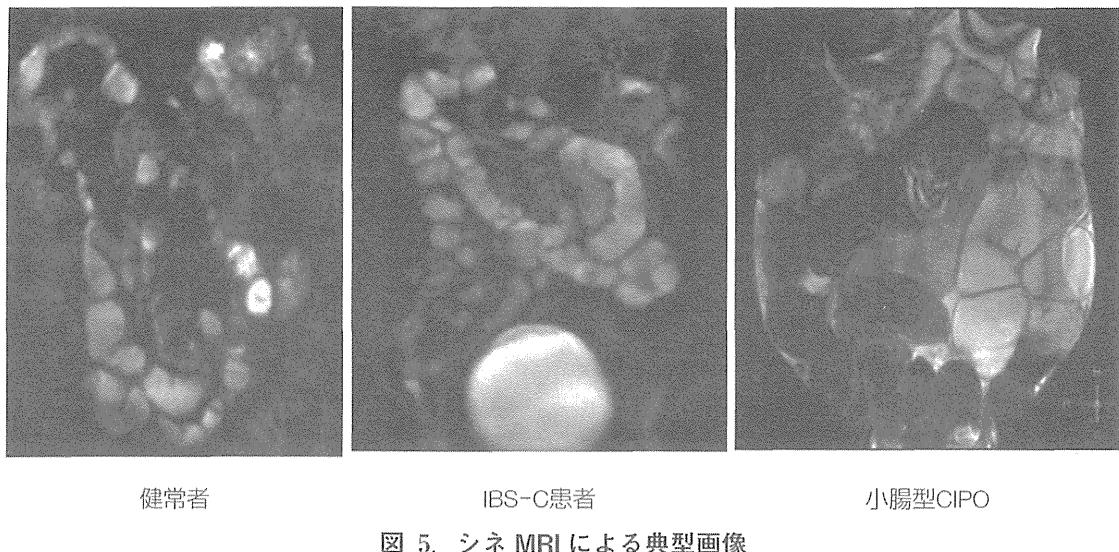


図 5. シネ MRI による典型画像

(Ohkubo H et al, 2013²⁾ より引用)

米では巨大結腸症として取り扱われる。以上より本診断基準の感度は非常に高いものと考えられる。

4) 診断確定へのアプローチ

A. 全層生検

組織学的検索として、小腸全層生検は病態解明につながる可能性があり、外科手術が必要となりおこなわれたならば施行すべきであると欧米ではいわれているが、わが国では実施が困難である。しかしながら近年わが国でも腹腔鏡下で全層生検を施行する施設が増えてきており、免疫染色での診断が可能な施設で外科的治療を考慮する場合、確定診断のためにおこなうべき検査である。しかしながら、わが国における腹腔鏡下で全層生検の合併症などのリスクに関してはほとんど知られておらず、十分なインフォームドコンセントが必要である。

B. シネ MRI

近年 MRI の分野でシネ MRI 技術が非常に進歩してきており、このシネ MRI を腸管に応用することで、腸管の運動、とくに小腸の蠕動運動や胃の運動、腸管の拡張程度、癒着、腸管内容物など

が非常に詳細にわかるようになってきた(図5)²⁾。小腸シネ MRI は数分で検査を終えることができ曝もない非常に低侵襲な検査法である。造影剤として検査前に飲料水を飲んでもらうことできれいに小腸内の造影が可能である。16秒の息止めを患者にしていただきそのあいだの腸管の運動を観察(小腸の蠕動、振子、分節運動は毎秒数 cm なので 16 秒で評価可能)するものである。われわれ²⁾は、この方法を用いて CIPO 患者の腸管収縮率が健常者とくらべて著明に低下していることを証明した(図 6)。非侵襲的かつ簡便にくり返しおこなえるので(表 2)，外来でのフォローアップや治療効果の判定などにも期待される²⁾。

3 治療

治療の基本は栄養療法と腸管減圧療法である(図 7)。

1) 腸管減圧療法

図 8 のように本疾患では代償期には拡張腸管内のガスや液体などの内容物の貯留があつてもどうにかして時間をかけながらも輸送をおこない代償をおこなっているが、非代償期に至ると内容物の

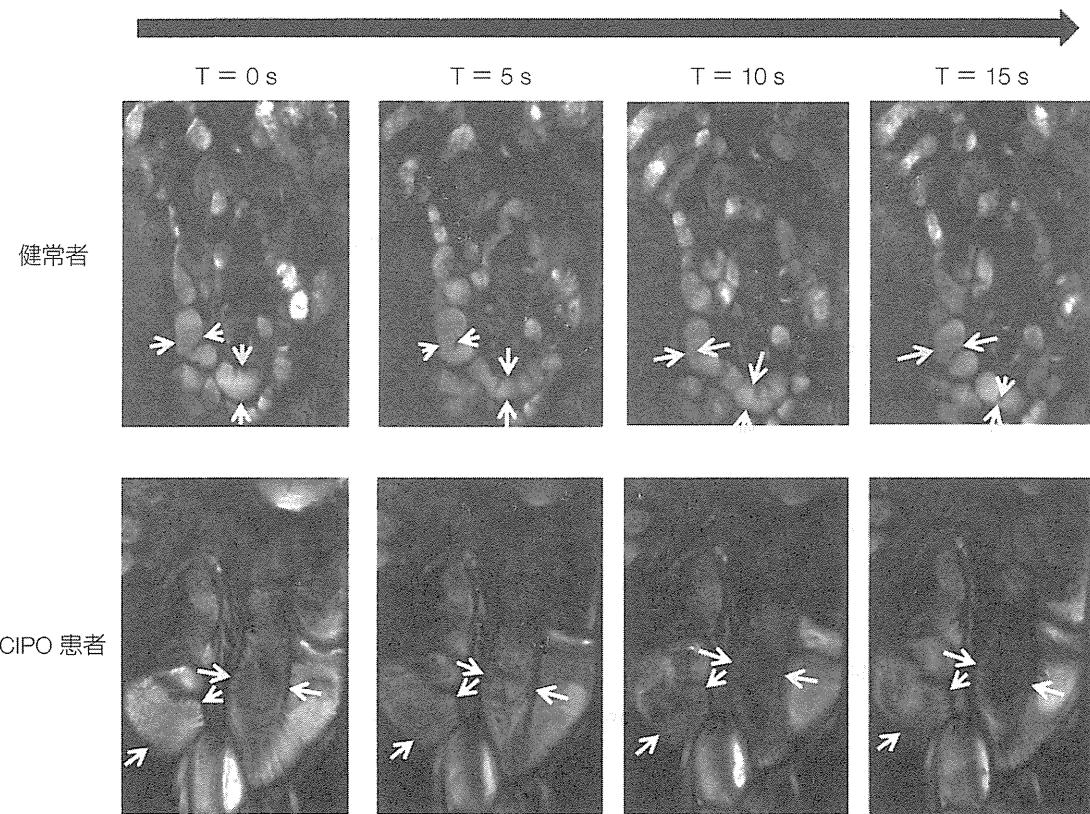


図 6. 健常者と CIPO 患者のシネ MRI 画像

5 秒刻みの代表的なコマを表す。健常者は腸管径がつねに変化していることがわかるが（矢印）、CIPO 患者では蠕動が乏しく腸管径の経時的変化がほとんどみられない（矢印）。

(Ohkubo H et al, 2013²⁾ より引用)

表 2. 各モダリティの比較

CT, 単純 X 線検査	マノメトリー	シネ MRI
侵襲性	非侵襲的	侵襲的
簡便性	簡便	簡便でない
再現性	高い	低い
放射線被曝	(+)	(-)
蠕動評価	不可能	かぎられたポイントのみ
病型診断への有用性	有用でない	非常に有用
施行可能な施設	ほぼ全施設	ほとんど施行不可
		？
		徐々に増加

シネ MRI は、CIPO 患者の消化管蠕動低下を定量的に評価できる。CIPO の新たな診断モダリティとして今後の臨床応用が期待される。

輸送が十分にできない結果、拡張腸管の肛門側の非拡張腸管とに鋭角の屈曲ができてしまう。この屈曲のため、ある程度腸管の運動があったとして

も、もはや内容物を送れない悪循環がはじまってしまう。腸管の病的拡張は腸閉塞症状に加え、食事摂取ができなくなること、イレウス管などの減