

薬物相互作用 (13—下剤の薬物相互作用)

横張英子, 岡崎昌利, 千堂年昭*

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

Drug interaction (13. combination with laxatives)

Hideko Yokohari, Masatoshi Okazaki, Toshiaki Sendo*
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

便秘の原因は、生活習慣、環境の変化、薬物や疾患など様々である(表1)。そのため、便秘の治療は特定の診療科に限定されることなく、また入院や外来を問わず必要とされている。これに伴い下剤は臨床の場で広く用いられているが、その作用機序や使用上の注意について言及されることはまれである。

一般的に下剤は、副作用や相互作用がほとんどなく、使用しやすい薬剤として認識される傾向にある。しかし、他の薬剤と同様、下剤にも副作用や相互作用は存在する。副作用を最小限に留め、効果を十分に発揮させるため、薬剤それぞれの作用機序や特性を考慮し、便秘の症状に応じた薬剤を選択しなければならない。

本編では、便秘の治療に使用される主な下剤の作用機序や相互作用等について概説する。

作用機序と特性

表2に便秘の治療に使用される主な下剤を示す。

1. 機能的下剤

1) 塩類下剤(酸化マグネシウム)

酸化マグネシウムは、古くから制酸剤および緩下剤として使用されてきた。その作用は比較的緩徐で、習慣性もないのが特徴である。ただし、他の薬剤と相互作用を起こすことが報告されているので、注意が必要である。また、マグネシウムは腎排泄であるため、生理機能の低下している高齢者や腎機能低下患者において、高マグネシウム血症を引き起こすおそれがあり、慎重に投与しなければならない。

塩類下剤である酸化マグネシウムは、胃酸によって中和されて塩化マ

グネシウムとなり、さらにアルカリ性の腸液により炭酸マグネシウムとなる。マグネシウムイオンは、腸管内でほとんど吸収されないため、腸管内の浸透圧が高張となる。そして、腸内容液と体液が等張になるように水分が腸管内に移行する。その結果、腸内容物の軟化や容量の増大がおり、腸管を直接刺激して蠕動が高まる¹⁾。

酸化マグネシウムは、口腔内での拡散やざらつき等の不快感、また細粒が義歯の間に入り込み、痛みを感じる等が問題となる。これらの問題を解消し、服薬コンプライアンスを向上させる目的で錠剤の製品が開発

表1 便秘の分類

1. 器質性便秘 (症候性便秘)	大腸ガン, S状結腸憩室炎, 直腸核, クロウン病, 虚血性腸炎癒痕狭窄, 特発性巨大結腸症, Hirshsprung病, 多臓器腫瘍による腸管圧迫, 妊娠
2. 機能的便秘	a) 急性便秘(一過性単純便秘) 旅行, 環境の変化(汚いトイレなど)
	b) 慢性便秘(常習便秘) ①弛緩性便秘 腹圧の低下, 老化による平滑筋運動や緊張の低下, 全身衰弱, 脊髄障害, 内分泌疾患(糖尿病, 甲状腺, 機能低下) ②けいれん性便秘(過敏性腸症候群の一部) ③排便困難症(直腸型便秘)
	c) 医原性便秘 薬物 抗コリン薬, 消化酵素薬, 制酸剤, 抗潰瘍薬, 降圧薬<カルシウム拮抗薬, 筋遮断薬, 降圧利尿薬> 向精神・神経系薬<パーキンソン病薬, モルヒネ関連薬> 過度の安静・臥床

平成20年5月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7641
FAX: 086-235-7641
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

表2 便秘の治療に使用される主な下剤

分類		一般名	代表的な商品名
機能的下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム マグラックス
		水酸化マグネシウム	ミルマゲ
		硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム
	膨張性下剤	カルメロースナトリウム	バルコーゼ
	浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサクシネート (DSS)	ビーマスS
	糖類下剤	ラクツロース	モニラック
大腸刺激性下剤	アントラキノン系	センノシド	プルゼニド
		センナ	アローゼン
	ジフェノール	ピコスルファートナトリウム	ラキソベロン
坐薬		炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合	新レシカルボン
		ピサコジル	テレミンソフト
浣腸		グリセリン	グリセリン

された²⁾。錠剤の製品は、細粒の製剤と比較して、崩壊後の粒子径が細かいことから、経管投与や高齢者への投与に大変有用である。

2) 膨張性下剤 (カルメロースナトリウム)

カルメロースナトリウムは、同時に服用した水分とともに腸内で粘性のコロイド液となり、腸内容物に浸透して容積を増大させ、腸管に物理的的刺激を与えて便通を促す。12~24時間以内に作用を発現するが、最大効果は2~3日連続投与した後に現れる。

3) 浸潤性下剤 (ジオクチルソジウムスルホサクシネート)

ジオクチルソジウムスルホサクシネート (dioctyl sodium sulfosuccinate DSS) は、界面活性作用により便の表面張力を低下させ、水分の少なくなった硬直便に水分を浸透させて、柔らかい便として排便を容易にする。

4) 糖類下剤 (ラクツロース)

ラクツロースは、主として高アンモニア血症の改善に用いられる。こ

の際、しばしば問題となるのが副作用の下痢であるが、この作用が下剤として利用される。

ラクツロースは、ガラクトースとフルクトースからなる二糖類である。人はラクツロースを分解する酵素がないため、ラクツロースは消化管でほとんど吸収されず、下部消化管に達し、浸透圧作用で腸管内に水と電解質が保持される。それとともに、腸管内で菌による分解を受けて有機酸 (乳酸、酢酸等) を産生し、腸管を刺激して蠕動運動を亢進させる。

ラクツロースの適応は製品によって異なり、モニラックに関しては、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にも適応をもつ。

2. 大腸刺激性下剤

塩類下剤や膨張性下剤と比較して、その作用は強く、習慣性がある。軽症例や長期連用が必要な例では塩類下剤や膨張性下剤を優先し、必要時に大腸刺激性下剤を併用すべきである。

1) アントラキノン系薬剤 (センノシド)

アントラキノン系薬剤は、センナや大黄などの生薬類を含有している。これらの主瀉下成分であるセンノシドは、静注では効果がなく、経口投与してはじめて下剤作用を発現する。また、無菌動物では作用が現れず、そのまま糞便中に排泄される。このことから、センノシドは小腸から吸収され、血流を介して大腸に入り、腸内細菌により加水分解をうけて活性をもつとされている。そして、腸粘膜の直接刺激や、知覚神経終末刺激による壁内神経叢反射亢進作用により、蠕動運動が亢進される。また、腸管内 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ を抑制し、水分と Na の吸収を阻害して便通を促す³⁾。

妊婦においては、子宮収縮を誘発して、流産の危険性があるので、大量に投与しないように注意が必要である。また、授乳婦に対して投与した例では、乳児に下痢がみられたとの報告があり、授乳を避けることが望ましい。

センノシドは、糞中及び尿中に種々のアントラセン誘導体として排泄される。アルカリ尿では黄褐色～赤色に着色する場合がありますので、患者への事前の説明が必要である。

2) ジフェノール (ピコスルファートナトリウム)

ピコスルファートナトリウムは、大腸細菌叢由来の酵素 (アリルスルファターゼ) により加水分解を受けて活性化され、大腸運動の亢進とともに腸管内の水分吸収を抑制して便通を促す。刺激性薬剤のなかでは、比較的緩徐に作用する。

液剤は容量調節が容易で嚥下困難な例にも有用であるが、点眼薬の容器に似ているため、誤って点眼しないよう注意しなければならない。

下剤の作用において、水分の存在は大変重要である。これまで述べたように、いずれの内服下剤も水分によって腸管の内容物を膨張させ、その刺激で排便効果が現れる。従って下剤は、コップ一杯 (約180ml) の水とともに服用するとより効果的である。

3. 坐薬

便が肛門の近くまで降りてきている場合には、坐薬が効果的である。炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合坐薬は、腸内で炭酸ガスを発生し、蠕動運動を亢進させる。また、ピサコジルは結腸・直腸の粘膜に選択的に作用して蠕動運動を促進し、さらに、結腸腔内における水分の吸収を抑制し、内容積

を増大させる。

4. 浣腸

重症の硬結便の場合は、浣腸の使用が考慮される。グリセリンは直腸粘膜に物理的に刺激を与えて腸管の蠕動運動を高める。また、グリセリンには吸水性があるため、直腸壁の水分を吸収することに伴う刺激作用により、蠕動運動が亢進される。さらに、浸透圧作用によって便を軟化、潤滑化させて、排泄を容易にする。

近年、グリセリン浣腸施行時に直腸穿孔をきたした医療事故が報告されている。その発生は、トイレにて立位前屈での事例に多いことから、必ず左側臥位を基本とし、慎重に行うよう呼びかけられている⁴⁾。

表3 酸化マグネシウムとの併用に注意が必要な薬品

薬 剤 名 等	臨 床 症 状 ・ 措 置 方 法	機 序 ・ 危 険 因 子
テトラサイクリン系抗生物質 ・テトラサイクリン ・ミノサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 ・シプロフロキサシン ・トスフロキサシン等 エチドロン酸二ナトリウム	これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。	マグネシウムと難溶性のキレートを形成し、薬剤の吸収が阻害される。
セフジニル		機序不明
高カリウム血症改善 イオン交換樹脂剤 ・ポリスチレンスルホン酸 カルシウム ・ポリスチレンスルホン酸 ナトリウム	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。また、併用によりアルカローシスがあらわれたとの報告がある。	マグネシウムがこれらの薬剤の陽イオンと交換するためと考えられている。
活性ビタミンD ₃ 製剤 ・アルファカルシドール ・カルシトリオール	高マグネシウム血症を起こすおそれがある。	マグネシウムの消化管吸収及び腎尿細管からの再吸収が促進するためと考えられている。
大量の牛乳 カルシウム製剤	milk-alkali syndrom (高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等) があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序：代謝性アルカローシスが持続することにより、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。 危険因子：高カルシウム血症、代謝性アルカローシス、腎機能障害のある患者
ジギタリス製剤 ・ジゴキシン ・ジギトキシン等 鉄剤等	これらの薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがあるので、服用間隔をあけるなど注意すること。	本剤の休薬作用又は消化管内・体液の pH 上昇によると考えられる。

相互作用

1. 酸化マグネシウム

酸化マグネシウムは、吸着作用、制酸作用を有しているため、同時服用によって他の薬剤の吸収や排泄に影響を与える場合がある。相互作用が報告されている薬剤には、临床上、酸化マグネシウムと併用される可能性の高い薬剤もあり、注意が必要である(表3)。

通常、薬物や食物の胃での滞留時間は2時間程度である。従って、酸化マグネシウムと難溶性のキレートを形成する薬剤を併用する場合には、これらの薬剤を服用後、2時間以上あけて酸化マグネシウムを服用することで吸収への影響は通常回避することができる⁵⁾。

また、酸化マグネシウムは水に溶解するとアルカリ度が高く、配合変化を起こしやすい。よって経管投与时などは、他の薬剤との混合は避けるよう注意する必要がある。L-dopaと酸化マグネシウムの溶解液は接触すると黒色変化を起こすことがわかっている。

2. ラクツロース

ラクツロースは、糖尿病治療剤 α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカル

ボースと併用することで、消化器系の副作用が増強される可能性がある。ラクツロースは、人では消化酵素がないため、未消化多糖のまま下部消化管に達する。また、アカルボースは、糖の分解を遅らせるため、未消化多糖類が増加する。このような未消化多糖類は、腸内細菌により分解され、腹部膨満感、放屁の増加、下痢といった副作用を引き起こす。従って、ラクツロースとアカルボースを併用する場合、消化器系の副作用について患者へ事前に説明しておく必要がある。

また、ラクツロースにはガラクトース(11%以下)、乳糖(6%以下)が含まれている。従って、ガラクトース血症の患者には使用禁忌である。

3. 大腸刺激性下剤

アントラキノン系薬剤およびピコスルファートナトリウム製剤は、いずれも腸内細菌によって活性本体に代謝される。従って、抗生物質を投与によって腸内細菌が減少している例では、効果が減弱する可能性があると考えられている⁶⁾。

おわりに

便秘の治療は、背景にある器質的

疾患の有無や併用薬剤を評価し、要因を排除することから始まる。下剤は便秘の治療の補助的な位置づけである。まずは排便習慣の確認、食事指導、精神的支援等の非薬物療法を行い、最小限の薬物療法を努めなければならない。

文 献

- 1) 治療薬マニュアル, 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編, 医学書院, 東京(2008) pp 89, 769-779.
- 2) 便秘の薬物療法, 日比紀文, 吉岡政洋編, 協和企画, 東京(2007) pp 35-42.
- 3) 守安洋子: 臨床で役立つクスリの知識, 神谷光男編, 医学芸術社, 東京(2007) pp 228-232.
- 4) 財団法人日本医療評価機構: 医療安全情報No. 3 (2007).
- 5) Kawakami J, Sawada Y, Kihara E, Nakamura K, Yamada Y, Sakurai K, Seino T, Uchino K, Iga T: Time-dependent inhibition of new quinolones absorption by antacids/anti-ulcer drugs containing meral cations and design for taking medicines. Jpn J Hosp Pharm (1992) 18, 1-21.
- 6) 小橋恭一: 腸内細菌による生薬成分の代謝. 代謝 (1992) 29, 48-59.