

# 消化器薬と臨床エビデンス 過敏性腸症候群の治療薬と 臨床エビデンス

松枝 啓 Matsueda Kei 天野智文 Amano Tomofumi

有賀 元 Ariga Hajime 真坂 彰 Masaka Akira

国立精神・神経センター国府台病院消化器科

## POINT ポイント

- 過敏性腸症候群は疾患ではなく、不均一な患者群で構成されている症候群であり、また、治療効果の判定が患者の主観的症状によるため、客観的評価が困難なことが問題である。
- 過敏性腸症候群はbrain-gut interactionが病理生理の一部を担っている機能的疾患であるため、プラセボ効果が器質的疾患に比べて高く、薬物の治療効果を証明することもきわめて困難である。
- 現在の治療薬の開発は、過敏性腸症候群の病態で重要と考えられている①腸管運動異常と②知覚異常に作用する薬剤を中心に進められており、セロトニン作動薬および拮抗薬がその代表的なものである。
- 有効な治療薬として臨床エビデンスが集積されているのは、①抗痙攣薬、②抗うつ薬、③5-HT受容体拮抗薬/刺激薬、④ポリカルボフィルカルシウム、⑤止痢薬、⑥便秘薬（繊維製剤・食物繊維）などであり、それらの代表的薬剤についてその特徴および臨床的意義について解説した。

## 過敏性腸症候群の特徴

過敏性腸症候群は、機能的消化器疾患（functional gastrointestinal disorders）であり、また症候群（syndrome）であるため、器質的疾患と異なり、臨床治験がきわめて困難であることが問題である。すなわち、消化性潰瘍のように器質的疾患は、治療により潰瘍が縮小あるいは治癒することをエンドポイントとし、客観的な治療効果の判定が可能で、エビデンスの集積が容易である。しかし、過敏性腸症候群は症候群であり、不均一な患者群で構成されているのみならず患者の主観的症状により治療効果が判定されるため、治療効果の客観的評価が困難なことが臨床治験上の問題となっている。また、患者は種々の症状を有するため、どの症状をエンドポイントとして治療効果の判定を行うべきかも問題とな

る。さらに、過敏性腸症候群ではbrain-gut interaction（脳腸相関）が病態生理の一部を担っている機能的疾患であるため、器質的疾患に比べてプラセボ効果が高く、治療効果を証明することがきわめて困難である。最近では過敏性腸症候群の新薬承認がきわめて少ないことも、この困難さを反映しているものである。

一方、以上のような諸問題を有している過敏性腸症候群ではランダム化比較試験（RCT）が必ずしも治療効果のエビデンスになりえないこともあり、臨床医は承認された薬物に使用経験を加味した総合的判断に基づいて治療薬を選択する必要がある。実際に、国際的治療ガイドラインの多くはこの臨床経験を加味した総合的判断によるエビデンスのランク付けを行い、治療薬が推奨されているのが現状である。

したがって、まず過敏性腸症候群の薬物治療上の問題点を解説し、それらの問題点を踏まえたうえで



の治療薬の臨床的エビデンスを解説したい。

## 薬物療法の問題点 — 開発上の問題点と治療的限界

過敏性腸症候群は上述のように症候群であり不均一な患者群より構成されているため、その病態生理の解明も容易ではない。したがって、治療薬の開発においてもどの病態生理に基づく薬物を開発すべきか焦点を絞れないことが問題であり、新薬の開発が遅れている原因でもある。

しかし、最近注目されている病態生理に①motility disorder, ②brain-gut axis, ③perception disorder などがある<sup>1)</sup>。これらの病態生理に基づく新薬の開発が進められているが、特に腹痛や腹部膨満感の症状を感じやすい状態を是正する薬剤として、 $\kappa$ 受容体作動薬、ムスカリン受容体拮抗薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン作動薬などが注目されている<sup>2,3)</sup>。なかでも、セロトニン拮抗薬およびセロトニン作動薬は最も注目されている薬剤であるが、その理由はperception disorderのみならずmotility disorderを是正する薬理作用をもつと期待されているためである。

一方、brain-gut axisの観点から便通をコントロールすることが症状の軽減につながるの考えもある。すなわち、便通をコントロールすることにより腸管から脳への情報伝達を軽減させることが、腹痛をコントロールするうえで有効とする考えである。実際、腹痛は腸管の収縮および過伸展刺激により発生することが知られており、この腸管の収縮および過伸展刺激を軽減するべく腸内環境を整備することが腹痛の軽減につながると考えられるが、最近、本邦で認可されたポリカルボフィルカルシウムはこの機序により症状の軽減が得られていると考える。すなわち、過敏性腸症候群の診断基準にある腹痛および腹部不快感を是正する薬剤が求められており、この方向に沿って新薬の開発が進められているのが現状である。

しかし、過敏性腸症候群の患者は、前述のようにプラセボに対する反応性が非常に高く、新薬の有効性を証明することが困難であることが問題であった。この問題を解決すべく、腸機能障害における治療反応者 (responder) の定義を討議する会議が1998年9月にウィーンで開催されたが、この会議で得られたコンセンサスにより新薬の治験の方向性および実施方法が確立され、新薬の有効性の証明が容易になったと考える。すなわち、新薬の有効性はSubject's Global Symptomatic Assessment (SGSA) により評価されるべきであることが決定されたため、患者のSGSAをエンドポイントとした臨床治験が組まれるようになってきたが、これが新薬の臨床導入をより容易にすると期待されているのである。

しかし、病態生理のbrain-gut axisとperception disorderに代表されるように、ストレスが過敏性腸症候群の症状を発生・増悪させることが知られており、実際に、医師-患者間の信頼関係の構築が症状の軽減につながることもある。過敏性腸症候群は薬物で治療する症候群ではないともいわれるゆえである。つまり、薬物療法には限界があるため薬物療法のみでは十分な治療効果が得られないこと、総合的ケアの結果として治療効果が評価される機能的疾患であることが、ほかの消化器疾患とは異なる点である。

以下に述べる治療効果の臨床的エビデンスは、RCTやメタアナリシスの結果に臨床的経験を加味した結果であるが、既存薬と新しい薬剤として最近認可された薬剤および認可間近と考えられる薬剤を含めて、臨床的エビデンスについて解説したい。

## 過敏性腸症候群の主な治療薬

過敏性腸症候群で臨床的エビデンスに耐えられる薬剤およびその推奨度 (recommendation grade) は①に示すとおりである<sup>1)</sup>。以下に、その概略について解説する。



主な治療薬	推奨度 (recommendation grade)
抗痙攣薬 (antispasmodics)	A
抗うつ薬 (antidepressants)	A
5-HT 受容体拮抗薬／刺激薬	(A)
ポリカルボフィルカルシウム	A
止痢薬	A or B
便秘薬 (繊維製剤／食物繊維)	C

① 過敏性腸症候群の主な治療薬および推奨度 (recommendation grade)

## 抗痙攣薬 (antispasmodics)

抗痙攣薬は平滑筋の弛緩を起こすことにより腹痛に有効な薬剤である。Dicyclomine や Hyoscyne などは抗コリン作用により、また Mebeverine と Alverine citrate は消化管の平滑筋に対して直接的に作用することにより、腹痛に対して治療効果を有する。二重盲検法の26の研究成績をメタアナリシスにより検討した結果、プラセボに比較して有効であることが示されているため (抗痙攣薬平均改善率 65 % vs プラセボ 45 %) <sup>5)</sup>、このカテゴリーに属する薬剤は Grade A と考えるべきであろう。

しかし、個々の薬剤の検討では異なった結果が得られており、たとえば Mebeverine では、全体的な有効性は認められるものの、腹痛に対しては有効性が証明されなかった。腹痛に対して最も有効であったのは抗コリン薬である Cimetropium bromide と Dicyclomine bromide だが、これらの薬剤は副作用としてプラセボにない口渇が出現するため、厳密な意味での二重盲検法にならない可能性もあり、問題ではある。

## 抗うつ薬 (antidepressants)

抗うつ薬は過敏性腸症候群の患者のうつ状態に作用するのみならず、消化管運動および内臓知覚 (visceral perception) にも作用するため注意が必要である。

すなわち、塩酸イミプラミンは下痢型の患者において小腸の亢進している運動を正常化するが、ほかの抗うつ薬である塩酸パロキセチン (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) は小腸運動を抑制する作用があり、これらは抗うつ作用が得られる前に出現するため、使用の適応について注意が必要である。

しかし、抗うつ薬は腹痛に有効な治療薬であることが大規模な RCT により証明されている <sup>6)</sup>。なかでも三環系の抗うつ薬 (マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン) の低容量 (50 mg) と高容量 (150 mg) の両者が頻繁に使用され、その有効性が証明されており、特に夜間の投与 (就寝時) が最も有効とされている。さらに、メタアナリシスでも有効性が証明されているため <sup>7)</sup>、抗うつ薬は Grade A と位置づけられる。従来の抗うつ薬はその抗コリン作用のため便秘の副作用があり、便秘型の患者では問題になったが、SSRI はその副作用が少ないことが利点である。

## 5-HT 受容体拮抗薬／刺激薬

5-HT 受容体拮抗薬および刺激薬は、最近最も注目されている過敏性腸症候群の治療薬である。注目される理由は、これらの薬剤は運動のみならず知覚の改善に有効であることが基礎的データで示されているためである。

現在の時点で過敏性腸症候群の臨床利用が可能になった薬剤と、近い将来可能になると予想されるものについて以下に言及する。

### 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬 (アロセトロン HC1)

米国での最近の治験でグラクソ・スミスクライン社のアロセトロン HC1 が過敏性腸症候群の下痢型に有効なことが明らかになり、米国食品医薬品局 (FDA) により認可されて大きな話題になった。このアロセトロン HC1 は 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬であり、その motility における作用から下痢型に有効なことは予想されたが、RCT の結果で女性患者の下痢型のみ



に有効なことが明らかになった<sup>8)</sup>。この薬剤は過敏性腸症候群の下痢型の女性患者のみに限定されて認可となったが、過敏性腸症候群の発生頻度は女性が高いことから臨床的意義が大きいと期待された。しかし、この薬剤を投与された患者が虚血性大腸炎で死亡したこともあり、FDAが臨床的使用を一時保留する決定を出したことで混乱が生じたが、FDAが最近その使用を再び許可したことにより臨床使用が可能になった。

この薬剤は、そのほかの検討でも同様な結果が得られており、Grade Aと位置づけられると考える。しかし、いまだ使用経験が乏しく、また本邦で認可されていないこともあり、①ではカッコ付きのGrade (A)と位置づけた。

#### 5-HT<sub>4</sub>刺激薬（テガセロド、モサブライド）

5-HT<sub>4</sub>刺激薬であるテガセロドは、ノバルティスファーマ社の製品で、その薬理作用から便秘型の患者に有効であることが予想されていたが、大規模なRCTにより過敏性腸症候群の女性患者における便秘型に有効であることが明らかになった<sup>9)</sup>。しかし、現時点ではFDAに認可されていないため、臨床使用はできない。本邦においては、Partial 5-HT<sub>4</sub>刺激薬であるモサブライドが機能性シスベプシアに認可されているが、その臨床経験や基礎的実験のデータから5-HT<sub>4</sub>刺激薬は過敏性腸症候群の便秘の患者に有効であることが予想されるため、前記の5-HT<sub>3</sub>拮抗薬と同様にGrade (A)と位置づけられると考える。

#### ポリカルボフィルカルシウム

ポリカルボフィルカルシウムは膨潤性および保湿性を有するポリマーだが、カルシウムを結合している場合には膨潤性および保湿性を発揮しない薬剤である。すなわち、カルシウムが胃酸の環境下で分離された後に膨潤性および保湿性を発揮するため、下部小腸や大腸に移行するに従って膨潤性および保湿性が増加する性質を有している。この作用は、下痢

型では吸水・膨潤性特質により水様便をゲル状に変換することにより下痢を軽減し、また便秘型では吸水および膨潤性特質により便容量を増大させ、大腸の蠕動運動を惹起するため、便秘に効果を発揮すると考えられる。実際、RCTにおいて過敏性腸症候群のすべての病型に有効性が確認され、わが国での使用が厚生労働省により認可された<sup>10)</sup>。このように過敏性腸症候群のすべての病型に有効な薬剤は少なく、臨床的意義が大きいと考える。しかし、即効性のある薬剤ではないため、その使用期間（3週以上の投与により有効性を増す）および投与方法（漸増投与が必要な場合もある）には注意が必要である。

認可後の臨床使用経験、そしてFDAの便秘および下痢に対する市販薬（米国では、ポリカルボフィルカルシウムは市販薬として販売されている）の調査でもその有効性が証明された数少ない薬剤でもあることも加味して、Grade Aと位置づけられる。

#### 止痢薬

RCTによって有効性が確認されている止痢薬はロペラミドとコデインであり、欧米ではロペラミドの4～12 mg/日とコデインの15～30 mgが1～3回/日がよく使用されている<sup>11)</sup>。したがって、Grade Aと位置づけられる。さらに、過敏性腸症候群の患者の少数では胆汁酸の吸収障害のため下痢が発生することが知られており、そのような患者では胆汁酸のキレート物質であるコレステラミンが有効であるため、欧米ではGrade Bと考えられている。しかし、過敏性腸症候群の病態生理の観点からも、ロペラミドやコデインは高度な下痢の救急薬として使用する以外ではできる限り使用を控えることが好ましいと筆者は考えている。さらに、コレステラミンは患者の耐用性が低く、またほかの栄養素の吸収障害も起こすため、使用が限定されるべきと考える。

#### 便秘薬（繊維製剤／食物繊維）

食物繊維は便の容量を増加することにより便秘型



に有効であると考えられているが、RCTではその有効性が証明されにくいこと<sup>12)</sup>、大腸内の細菌叢による発酵でガスの産生が増加し、腹部膨満感が発生することもあり、症状の軽減効果が低いことが問題である。また、繊維製剤も食物繊維と同様にその有効性が明快でないことが問題であり、Grade Cと考える。

機能的疾患である過敏性腸症候群はその病態生理も複雑で、また治療的エンドポイントが単独に絞られないことも問題である。したがって、治療薬の臨床的エビデンスを得るためには、治験の方法のみならず評価の方法も再考されるべきであろう。しかし、ここでは現時点でベストと考えられるデータに基づいて臨床的エビデンスの分析を行った。

#### 文献

- 1) Thompson WG: Irritable bowel syndrome: pathogenesis and management. *Lancet* 1993; 341: 1569-1572.
- 2) Farthing MJ: New drugs in the management of the irritable bowel syndrome. *Drugs* 1998; 56 (1): 11-21.
- 3) Jaiwala J, Imperiale J, Kroenke K: Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Annals of Internal medicine* 2000; 133 (2): 136-147.
- 4) Jones J, Boorman J, Cann P, Forbes A et al: British society of gastroenterology guideline for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; (Suppl II): ii9-ii19.
- 5) Roynard T, Naveau S, Mory B et al: Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 4 (8): 499-510.
- 6) Myren J, Lovland B, Kassen S-E et al: A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 835-843.
- 7) Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G et al: Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
- 8) Camilleri M, Northcutt AR, Kong S et al: Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1035-1040.
- 9) Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR et al: Tegaserod accelerates transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118 (3): 463-468.
- 10) 三輪 剛ら: 過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウムの臨床効果. *薬理と臨床* 1998; 26: Suppl.
- 11) Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD: Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1980; 79: 1272-1275.
- 12) Gudmand-Hoyer E, Krag B, Kristensen E: A double-blind trial of the effect of wheat bran on symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1976; 1: 270-272.