

エロビキシバットとビグアナイド系薬



前回 420 号の継続版になりますが、過敏性腸症候群治療薬関連を調べていた際にエロビキシバット(グーフイス[®]錠)の作用機序とビグアナイド系薬の複数ある作用機序の一部が同じなのではないかと思ひ、ちょっと調べてみた結果になります。

1) エロビキシバット(グーフイス[®]錠)の作用機序

本剤の適応症は「慢性便秘症」であって、便秘型過敏性腸症候群への適応はもっていませんが、有効であるとの報告もありエビデンスを集積中であるとの表現が日本消化器病学会「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020(過敏性腸症候群)」にあります。

エロビキシバットの作用機序は本剤が回腸(小腸)の末端部の腸管上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター(IBAT)を阻害することにあるとされています。このトランスポーターは小腸から胆汁酸を再吸収して門脈経由で肝臓に戻す役割を果たします。いわゆる腸肝循環に寄与しています。

このトランスポーターが阻害されると、胆汁酸は再吸収されずに大腸へと流入していきます。大腸の腸管上皮細胞には TGF5 と呼ばれる胆汁酸の受容体が存在しており、胆汁酸がその TGF5 受容体と結合します。すると上皮細胞内でアデニルシクラーゼが活性化され cAMP が増加し、それに伴って起こるリン酸化反応が Cl⁻チャネルの 1 つ CFTR を活性化して Cl⁻イオンを大腸管腔内に分泌します。それに伴って Na⁺と水も大腸管腔内に分泌されて、水分不足状態になった便を軟らかくして便秘状態を改善します。

さらに胆汁酸が結合した TGF5 受容体は細胞内に働きかけてセロトニンを分泌します。そのセロトニンは腸内神経系に作用してアセチルコリンや一酸化窒素(NO)を遊離させます。アセチルコリンは大腸内にある糞便の口側の腸管を収縮し、一酸化窒素は肛門側の腸管を弛緩するので、全体として蠕動運動が活発になり便秘状態を改善します(略号はインタビューフォームなどを随時参照してください)。

以上のようにエロビキシバットの作用機序は本剤そのものが作用すると言うよりも胆汁酸による作用が薬効につながる間接的な作用と言えます。

【ふと湧いてきた疑問：胆汁酸が大腸へ流入すると他に何が起こるか】

人では5種類の胆汁酸が知られており、中でも4種類の疎水性の強い胆汁酸は細胞障害性が強いとされています。小腸では胆汁酸の影響が強くなるため腸内細菌が少なくなっています。一方、小腸の上皮細胞にはM細胞が存在し免疫応答に関与しIgA抗体の分泌などを通して、外からの有害な物質や微生物に対して小腸内の防御反応を整えます。大腸では胆汁酸の影響が少なくなるため多量の腸内細菌が棲息しています。100種100兆個以上とも言われる多種多量の腸内細菌の存在は、後から侵入してきた有害微生物に対しては駆逐作用を示し大腸内の防御反応を整えます。ところがエロビキシバットにより胆汁酸が大腸内に流入してくると大腸に棲息していた腸内細菌の一部は死ぬ可能性があります。つまり菌交代症が起こり下痢などの症状を起こしやすくなることが予想されます。元々便秘なのですから、これも良い作用として考えてよいかもしれませんが、腸内細菌叢を攪乱しているので、決して良くはない状況だと思われます。従って、プロバイオティクスと呼ばれるビフィズス菌製剤などの整腸剤やヨーグルト食品などを一緒に併用した方が良いのではないかと思います。ただグーフイス錠の添付文書を見ても菌交代症関連と思われる副作用の記載はないため、再び疑問符がついてしまいました。

2) ビグアナイド系薬の作用機序

ビグアナイド系薬(メトホルミン)は周知のように糖尿病治療薬の第1選択的な位置付けとなっている薬剤ですが、その治療効果は複数の作用機序の総合的な作用によるとも言われています。私を知る限りの作用機序は下記ようになります。

①肝臓での糖新生を抑制する(☛これが**主作用**とされています)。

②筋肉や脂肪組織でのブドウ糖取込を促進。

③消化管からの糖吸収を抑制。

④筋肉におけるインスリン抵抗性の改善。

⑤胆汁酸輸送体(ASBT)を阻害して胆汁酸再吸収を抑制しL細胞のGLP-1の産生促進。

⑥膵臓細胞におけるPPAR α 作用を介したGLP-1およびGIP受容体の発現増加作用の報告あり。

この中で注目するのは**⑤の胆汁酸輸送体を阻害する**という項目になります。胆汁酸が小腸内に残り残されるため、小腸下部の上皮細胞にまぎれて存在しているL細胞のTGR5受容体に結合してL細胞のGLP-1の血中への分泌を促し、血糖依存的に血糖値をコントロールするというものです。

エロビキシバットの説明でてきた胆汁酸トランスポーター(IBAT)と今回でてきた胆汁酸輸送体(ASBT)は同じものだと考えられますが、別物だとしても両者とも小腸における胆汁酸量を増加させ大腸への流入量を増すことには違いありません。またL細胞は大腸にも存在していることが知られており、エロビキシバットによる胆汁酸貯留効果が小腸ではなく大腸のみであったとしてもL細胞からのGLP-1分泌は起こり得ることになります。

3) エロビキシバットには血糖降下作用があるのか

メトホルミンの作用機序の一部と同じということはエロビキシバットにも血糖降下作用があるという意味にもなります。そこでグーフイス[®]錠の添付文書やインタビューフォームを再度確認してみました。しかしながら低血糖に関する副作用症状や検査値異常は見つかりませんでした。また相互作用欄を見ても糖尿病治療薬との併用注意も見られません。もちろん特別な背景を有する患者に糖尿病患者の記載はありません。グーフイス錠が発売されてから4年が経過し、もし出やすい「薬理作用型」の副作用であれば既に低血糖がらみの報告が出ていてもおかしくない時期なので、低血糖の報告が無いという事は、やはり無いと考えるべきなのでしょう。

逆にいうとビグアナイド系薬の作用機序の「⑤胆汁酸再吸収抑制によるGLP-1の産生促進効果」の寄与率はかなり低いと言えそうです。L細胞に刺激を与えるのはブドウ糖、アミノ酸、不飽和脂肪酸などが知られています。それらが胆汁酸の受容体であるTGR5とは別の部位に刺激を与えるかどうかは残念ながらわかりませんが、食事等に含まれる不飽和脂肪酸などと比べて胆汁酸によるTGR5受容体刺激由来のGLP-1分泌量は少ない可能性も示唆されます。ただGLP-1分泌量が少ないとしてもエロビキシバットにDPP-4阻害薬が併用されるとどうなるのでしょうか？さらにその人がインスリンやスルホニルウレア系薬も併用しているとしたらどうなるのでしょうか？もし低血糖を起こしたとしてもインスリンやスルホニルウレア系薬の影響が大きくて、エロビキシバットの低血糖の副作用はかき消されてしまうかもしれません。つまりエロビキシバットの血糖降下作用は非常に弱いため、副作用としてみなせないレベルと言えるかもしれません。どうやらグーフイス[®]錠が潜在的に低血糖を起こすのではないかという私の危惧は空振りに終わったようです。一方でメトホルミン(メトグルコ[®])の副作用の下痢の頻度の多さ(40.5%)はグーフイス[®]錠と同様の「⑤胆汁酸輸送体の阻害」の機序で説明ができそうです。

消化管の粘膜上皮細胞には様々な機能を持った細胞が入り交じり、また各種受容体やチャネル、膜結合性酵素なども存在しており、昔映画であった「ミクロの決死圏」は血管内と脳内の探検だった記憶がありますが消化管内の見学ツアーも色々な風景が見られて面白そうだと思います。(終わり)