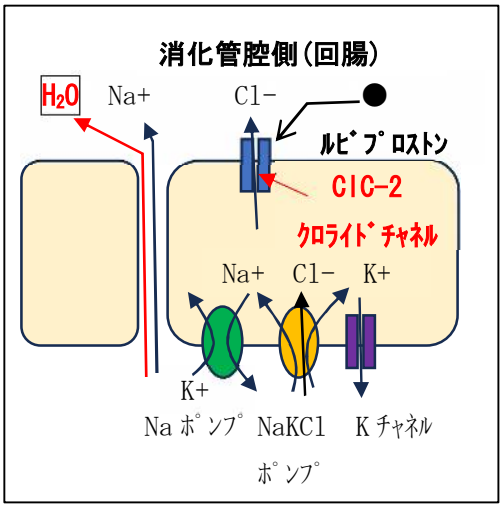
PAS kara News(562)
2025年4月8日
企画制作:足立博一
https://www.adachipas.com

最近の3種類の便秘治療薬から

今回は日経ＤＩプレミアム版2025年4月号のクイズ(PE036)を基にした復習編になります。

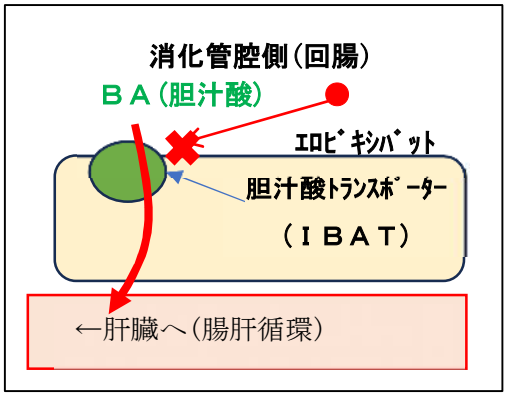
１） ３種類の便秘治療薬の作用機序

本ニュース５５０号でも紹介した３種類の便秘薬(ルビプロストン、エロビキシバット、リナグロチド)になります。作用機序はそれぞれ違いますが結果的に腸内にＣｌ⁻、Ｎａ⁺を引き込み、その副産物のように**水**を引き込んで言い方は悪いかもしれませんが腸内をビショビショにして硬くなった便を溶きほぐして肛門の外へと押し出す薬と言えます。各インビューフォームを見ると作用機序の詳細なモデル図が書かれていますが、それによると**回腸**(小腸)、**回腸と結腸**(大腸)、**結腸**で作用するものの３種に分けられると理解できます。以下、私の稚拙な図で機序を復習してみましょう。



①回腸で作用するルビプロストン(右図上)

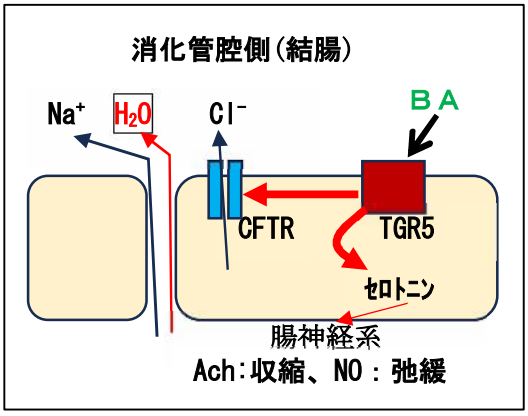
ルビプロストンは**ＣＩＣ-２クロライドチャネルの刺激薬**として作用し腸管腔内にＣｌ⁻を放出します。すると小腸内皮細胞間からＮａ⁺と**Ｈ₂Ｏ**が放出されます。Ｃｌ⁻が放出された際に分極を起こさないようにＮａ⁺が放出され、浸透圧を維持しようとしてＨ₂Ｏが放出される(と私は勝手に思っているのですが)。そのように小腸内に水が供給されて腸内に行き渡ると便秘が改善されます。



②回腸から結腸にかけて作用するエロビキシバット(右図)

エロビキシバットは回腸の末端部にある胆汁酸(ＢＡ)の再吸収に関与する**胆汁酸トランスポーター(ＩＢＡＴ)に結合(右図中)して胆汁酸の再吸収を妨げ**てＢＡを結腸へと送り出します。

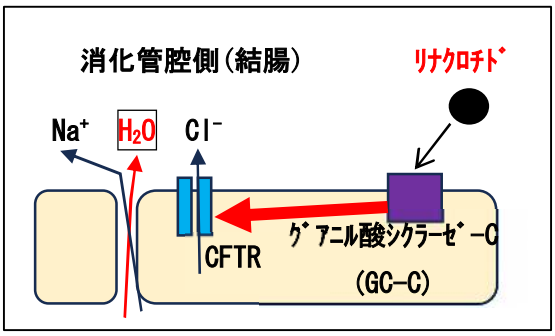
☛胆汁酸は９５％が再吸収され**腸肝循環**をして、最終的に糞便中に排泄されるまでに平均１７回循環するとされています(ガイトン生理学第13版より)。



結腸に送り出された胆汁酸は結腸の管腔側にある胆汁酸の受容体(**ＴＧＲ５**)に結合(右図下)するとｃＡＭＰ依存性のプロテインキナーゼが活性化され、さらにＣｌチャネルの一種の**ＣＦＴＲ**が**活性化**されます。するとルビプロストンと同様に腸管腔内にＣｌ⁻、Ｎａ⁺、**Ｈ₂Ｏ**を分泌して便を軟らかくして便秘を解消します。それに加えてＴＧＲ５は**セロトニン**分泌を促進して腸神経系に作用して腸平滑筋を収縮するアセチルコリン(Ach)、腸平滑筋を拡張する一酸化窒素(NO)を分泌して肛門側に内容物を移動させ

る**蠕動運動を活発化**させて便の排出を促します。

③結腸で作用するリナクロチド(右図)

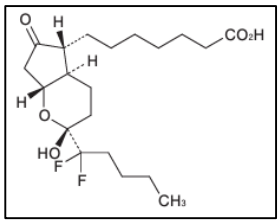


結腸の管腔側に発現しているグアニル酸シクラーゼC(ＧＣ－C)にリナクロチドが結合するとｃＧＭＰ依存性のプロテインキナーゼが活性化されてＣｌチャネルの１種の**ＣＦＴＲが活性化**されます。次いでＣｌ⁻、Ｎａ⁺、**Ｈ₂Ｏ**が腸管腔内に分泌され便を軟らかくして便秘を解消します。また産生されたｃＧＭＰが求心性神経に作用し**痛覚過敏を抑制**する作用もあります。

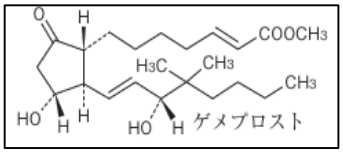
２） ３剤の適応症、用法・用量、その他の違い

一般名(商品名)	適応症	用法・用量	その他
ﾙﾋﾞﾌﾟﾛｽﾄﾝ(ｱﾐﾃｨｰｻﾞ)	慢性便秘症	１日２回朝夕**食後**	**妊婦に禁忌**。みかけの吸収率34%。β、ω酸化を受ける。
ｴﾛﾋﾞｷｼﾊﾞｯﾄ(ｸﾞｰﾌｨｽ)	慢性便秘症	１日１回**食前**	ほとんど糞中排泄。
ﾘﾅｸﾛﾁﾄﾞ(ﾘﾝｾﾞｽ)	慢性便秘症 便秘型過敏性腸症候群	１日１回**食前**	アミノ酸 14 個の合成ペプチド。ほとんどが腸液で分解。

①ルビプロストン(アミティーザ®)：１日薬価⇒193．８円



本剤は吸収後の代謝体Ｍ３も未変化体と同等の活性を有するとされ腸管からの直接作用と血液中からの双方の作用が考えられます。本成分は右図で示したように脂肪酸構造になっていますから肝臓でのβ、ω酸化代謝を受けるのは納得がいきます。さらにこの構造はプロスタグランジン構造に似ているのが分かります。たとえばプロスタンジンＥ１誘導体製剤の治療的流産薬のゲメプロスト膣坐剤の構造式は右図下になりますが、本剤の**妊婦への禁忌**は子宮収縮作用によるものかもしれません。添付文書では明らかなプロスタグランジン由来の副作用は無さそうなのですが気にとめておいてもよいかもしれません。



②エロビキシバット(グーフィス®)：１日薬価⇒160．４円

本剤は**胆汁酸との関係が深い**薬で食事の刺激で胆汁酸が分泌される前の**食前**に服用されます。胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されますが肝臓内で合成される胆汁酸は**コール酸**と**ケノデオキシコール酸**で、これらが腸内に分泌され腸内細菌によって**デオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸**へと合成されます。その中で**ウルソデオキシコール酸は親水性で細胞傷害性もほとんどない**のですが他の胆汁酸は疎水性が強くかつ細胞傷害性も強くなっています。そこで医薬品のウルソデオキシコール酸(ウルソ®錠)は肝内にある細胞傷害性の胆汁酸と置き換えられ肝機能改善に利用されています。また界面活性作用もあり消化の補助薬としても利用されています。そのようなウルソデオキシコール酸を含めた胆汁酸の腸肝循環の受容体を阻害する本剤はウルソデオキシコール酸の持続的な効果を阻害して薬効の減弱につながる可能性があります。ただ疑義照会レベルでは無いような印象です。ところで胆汁酸は**小腸Ｌ細胞**に刺激を与え**ＧＬＰ－１を血中に分泌**します。本成分は血糖値依存インスリン分泌なので低血糖の心配はないと思いますしグーフィスの添付文書にも記載はありませんがスルホニル尿素系薬を併用している患者さんには低血糖を引き起こしうるのではないか？との危惧を感じます。

③リナクロチド(リンゼス®)：１日薬価⇒129 円　ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ薬の胆汁酸再吸収抑制の報告があります。

食後投与では食前投与より下痢の頻度が高いため**食前**投与となっています。本剤は痛覚過敏抑制作用もあるため女性に多い便秘型過敏性腸症候群の適応症を先にもっていました。　（終わり）