

便秘と服用薬剤の関連性に関する臨床薬学的研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 植木 哲也

[目的]

便秘は、有症率が極めて高く、患者の QOL や医療経済に悪影響を及ぼす。便秘が発症する原因は、年齢、性別、疾病、薬剤など複数存在し、その中でも薬剤は大きな要因と考えられている。特に腸閉塞を有する患者などに対しては、便秘発症の危険性が高い薬剤に注意した処方設計と薬学的管理が必要と考えられる。しかしながら、それぞれの薬剤の便秘発症の相対的な危険度に関する情報は限られており、さらに日本人を対象とした研究については未だに報告されていない。

そこで、便秘発症の危険性の高い薬剤を明らかにすることを目的として、本臨床研究を行った。

[結果]

第 I 章 便秘と服用薬剤の関連性に関する横断研究

便秘と服用薬剤の関連性を検討するため、251 名の対象患者の背景因子を解析した。排便間隔が 3 日以上または下剤服用ありの患者を便秘群 (n=73)、排便間隔が 3 日未満で且つ下剤服用なしの患者を非便秘群 (n=178) の 2 群に分けた (Fig. 1)。2 群間の患者背景を比較し、年齢、性別、服用薬剤数、大腸がん、睡眠剤の服用、抗うつ剤の服用、抗不安剤の服用、NSAIDs の服用、鉄剤の服用の 9 因子に有意な差が認められた。これらを独立変数として多重 logistic 回帰分析を行ったところ、「女性」(オッズ比 [OR] 2.01、95%信頼区間 [CI] 1.06-3.81、P=0.033) と「睡眠剤の服用」(OR 3.98、95% CI 1.40-11.28、P=0.010) の 2 因子が便秘と有意に関連していた (Table 1)。

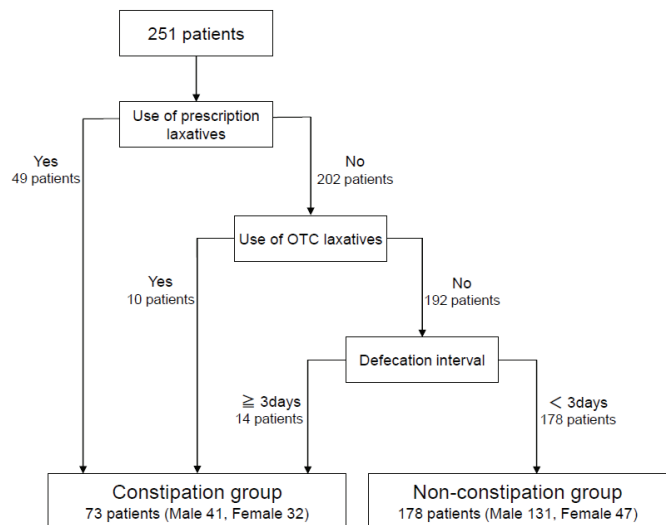


Fig. 1 Classification of constipation and non-constipation groups

Table 1 Multiple logistic regression analysis

Factors	Odds ratio	95% CI	P-value
Age (per year)	1.01	0.99-1.03	0.484
Female gender	2.01	1.06-3.81	0.033
Number of regularly used drugs	1.01	0.91-1.12	0.887
Colon cancer	3.88	0.73-20.69	0.112
Use of hypnotics	3.98	1.40-11.28	0.010
Use of antidepressants	2.82	0.64-12.37	0.170
Use of anti-anxiety drugs	1.37	0.51-3.71	0.536
Use of NSAIDs	1.81	0.81-4.04	0.145
Use of iron preparations	6.74	0.66-68.68	0.107

第II章 入院患者における便秘発症の危険因子に関する症例対照研究

入院によって発症する便秘の危険因子を検討するため、症例対照研究を行った。341名の対象患者から、他院からの転入患者、入院前より下剤の使用が認められた患者、85歳以上の患者、入院日数が7日間未満の患者を除外した165名の患者を解析対象とした。入院中に下剤が投与された患者をケース群 (n=35)、下剤が投与されなかった患者をコントロール群 (n=130) の2群に分けた (Fig. 2)。2群間の患者背景を比較し、ADL、入院時安静度、絶食日数、脳血管障害、睡眠剤の投与の5因子に有意な差が認められた。これらを独立変数として多重 logistic 回帰分析を行ったところ、「睡眠剤の投与」 (OR 2.79、95%CI 1.10–7.06、P=0.031) が有意な便秘の危険因子であった (Table 2)。

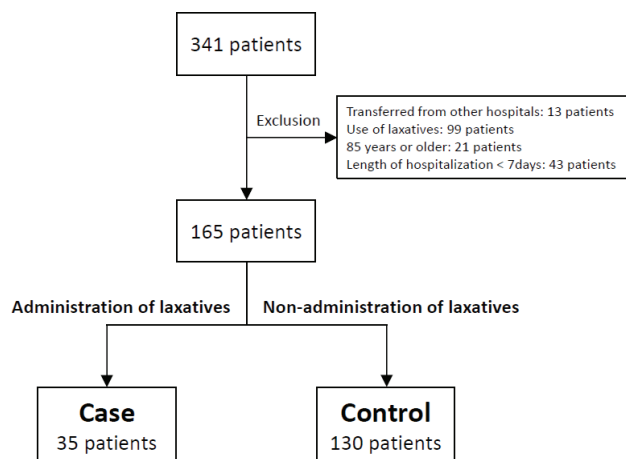


Fig. 2 Classification of case and control groups

Table 2 Multiple logistic regression analysis

Factors	Odds ratio	95% CI	P-value
Activities of daily living (dependence)	1.71	0.63–4.65	0.290
Rest level on admission (bed rest)	1.54	0.55–4.30	0.413
Days of fasting	1.15	0.98–1.35	0.083
Cerebrovascular disease	2.56	0.79–8.26	0.116
Administration of hypnotics	2.79	1.10–7.06	0.031

第III章 便秘と服用薬剤の関連性に関する睡眠障害を考慮した横断研究

第I章および第II章の結果から、便秘と睡眠剤の有意な関係が示された。しかし、睡眠剤服用の背景にある睡眠障害の病態が便秘と関連している可能性が考えられる。そこで、便秘と睡眠剤の関係を明らかにするため、不眠症判定法のアテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS) を用いて睡眠障害を評価し、患者背景とあわせて便秘と服用薬剤の関連性をさらに解析した。372名の対象患者を自己評価による排便状況に基づき「正常」、「時々便秘」、「便秘」、「下痢」、「便秘および下痢」に分類し、「下痢」と「便秘および下痢」の患者を除外した344名を解析対象とした。排便状況「便秘」および「時々便秘」または下剤服用ありの患者を便秘群 (n=161)、排便状況「正常」で且つ下剤服用なしの患者を非便秘群 (n=183) の2群に分けた (Fig. 3)。2群間の患者背景を比較し、年齢、性別、服用薬剤数、AIS スコア、甲状腺機能低下症、慢性閉塞性肺疾患、利尿剤の服用、冠動脈拡張剤の服用、甲状腺ホルモン剤の服用、NSAIDs の服用、プロ

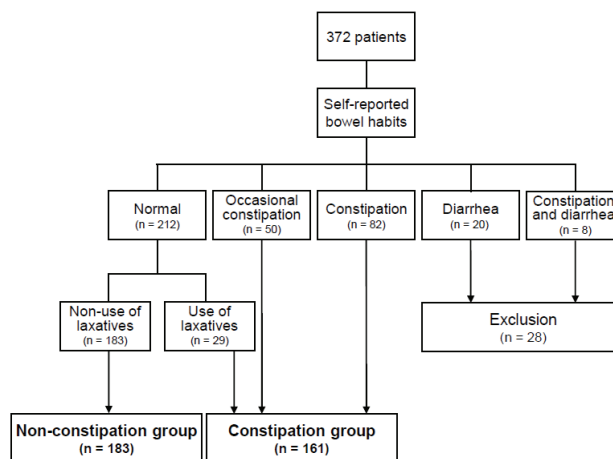


Fig. 3 Classification of constipation and non-constipation groups

トンポンプ阻害剤の服用、抗うつ剤の服用、抗不安剤の服用、睡眠剤の服用の 14 因子に有意な差が認められた。これらを独立変数として多重 logistic 回帰分析を行ったところ、「年齢」(OR 1.03、95%CI 1.01–1.04、P=0.007)、「女性」(OR 1.96、95%CI 1.21–3.18、P=0.006)、「AIS スコア」(OR 1.10、95%CI 1.02–1.18、P=0.010)、「睡眠剤の服用」(OR 2.33、95%CI 1.30–4.16、P=0.004) の 4 因子が便秘と有意に関連していた (Table 3)。

Table 3 Multiple logistic regression analysis

Factors	Odds ratio	95% CI	P-value
Age (per year)	1.03	1.01–1.04	0.007
Female gender	1.96	1.21–3.18	0.006
Number of used drugs	0.97	0.89–1.06	0.522
Athens Insomnia Scale (per score)	1.10	1.02–1.18	0.010
Hypothyroidism	2.54	0.22–29.71	0.458
COPD	3.01	0.94–9.65	0.064
Use of diuretics	1.27	0.67–2.41	0.457
Use of coronary vasodilators	1.95	0.97–3.93	0.061
Use of thyroid hormones	1.28	0.11–15.32	0.844
Use of NSAIDs	1.03	0.53–2.01	0.920
Use of proton pump inhibitors	1.48	0.71–3.12	0.299
Use of antidepressants	2.72	0.80–9.20	0.109
Use of antianxiety drugs	0.88	0.41–1.88	0.745
Use of hypnotics	2.33	1.30–4.16	0.004

[考察]

本研究の結果から、便秘と睡眠剤の服用には、有意な関連性があることが明らかとなった。睡眠剤による便秘の発症機序は、抗コリン作用と筋弛緩作用に基づくものと考えられる。しかし、睡眠剤の薬理作用は抗不安剤と同様であり、また睡眠剤よりも抗コリン作用が強い薬剤は他にもある。にもかかわらず、本研究の多変量解析では、睡眠剤の服用のみが有意に関連していた。その理由は、睡眠剤の服用タイミングで説明可能である。消化管運動は副交感神経が優位となる睡眠中に活発となるが、睡眠剤は就寝前に服用し睡眠中に最大の薬効を発現する。つまり、就寝前の服用によって消化管運動を効果的に抑制することが、便秘の発症につながるのではないかと推察できる。

以上、便秘発症の原因に関する検討を行い、便秘と睡眠剤服用との関連性を明らかにした。本研究で得られた知見は、便秘を有する患者への処方設計と薬学的管理に役立つものと考えられる。

[基礎となった学術論文]

1. Ueki T., Tasaki N., Yoshida T., Ooe N., Nishida K., Nakamura J., Nakashima M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 865–870 (2008).
2. Ueki T., Nagai K., Ooe N., Nakashima M. N., Nishida K., Nakamura J., Nakashima M., *Yakugaku Zasshi*, in press.
3. Ueki T., Nagai K., Mizukami Y., Takahashi A., Ooe N., Nakashima M. N., Nishida K., Nakamura J., Nakashima M., *Yakugaku Zasshi*, submitted for publication.