

消化器疾患における高齢者の特性に対応した治療法の選択等に関する研究（22-8）

主任研究者 松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 副院長

### 研究要旨

種々の消化器疾患に関しては、学会などより出されているエビデンスに基づいた診療ガイドラインを遵守して、治療が行われている。しかし、侵襲的な消化器治療に関しては、認知症を有したり、PSやADLが不良であった高齢患者、特に75歳以上の患者では必ずしもガイドラインに沿った治療が施行されず、かなり患者個々のADLによったオーダーメイド的な治療が行われているのが実情との報告がされている。そこで、高齢者に特徴的な疾患で当センターでも多数の治療歴がある総胆管結石と慢性便秘症に関して、高齢者の特性に対応した治療法の選択等に関して検討した。

腸内細菌に関する研究では、高齢者に多い疾患である便秘患者を対象に便秘薬とプロバイオティクスを同時投与することが、便秘に対する、より有用な治療法であることを報告してきたが、さらに腸内免疫および全身免疫に関する改善の可能性に関して検討した。

また、高齢者に多い胆道疾患では胆嚢結石症があるが、総胆管結石を合併することが多い。しかし、内視鏡的に総胆管結石を除去した後に、高齢者では基礎疾患やADLなどにより胆嚢摘出術を施行することができず経過観察となる場合が少なくない。

本研究では、便秘解消やプロバイオティクス内服治療による腸内細菌の改善が、高齢者の免疫能の維持に寄与しているか及び高齢者における総胆管結石の内視鏡治療後において、胆石合併例で胆嚢摘出術が施行できなかった症例の長期予後を明らかにすることを目的とした。

主任研究者	松浦 俊博	国立長寿医療研究センター	副院長
分担研究者	京兼 和宏	国立長寿医療研究センター	消化器内科部（部長）
	久野 裕司	国立長寿医療研究センター	消化器内科部（医長）
	山田 理	国立長寿医療研究センター	消化器内科部（医長）

### A. 研究目的

腸管は消化吸収を調整して全身の栄養状態を司るのみならず、人間の最も大きな免疫器官である。腸内細菌と腸管免疫は密接に関与し、全身の免疫能にも多大な影響を及ぼしていることが明らかとなっている。近年の研究から、高齢者での腸内での有害菌の増加が報告さ

れ、全身の免疫力の低下およびその易感染性への関与以外にも高血圧や糖尿病などの生活習慣病、認知症との関連性が次第に明らかにされてきている。

前年度までの長寿医療研究開発費の研究で高齢者に多い疾患である便秘を治療する際にプロバイオティクスを同時投与することは、腸内細菌叢改良をもたらす可能性が示唆されるものであった。このことは、全身免疫の改善をももたらして、免疫低下による肺炎などの疾患予防に役立つ可能性を期待させた。このため、本研究では、さらに症例数を増やして、薬剤の有用性、腸管細菌叢への影響さらに全身免疫能への影響についての検討をおこなうこととした。

また、総胆管結石症は加齢とともに増加することが知られている。高齢者では総胆管結石に胆石を合併することが多く、ガイドラインでは内視鏡的に総胆管結石を除去した後に外科的に胆嚢摘出術を施行することが推奨されている。しかし高齢者では基礎疾患やADLなどにより胆嚢摘出術を施行することができず経過観察となる症例が一定数存在するが、その長期予後は明らかとなっていない。

本研究では、高齢者での便通異常と腸内細菌叢（16S rRNA を指標とする次世代シーケンサーを使用したメタゲノム解析）および全身免疫能との関連に対して探索的な検討および、総胆管結石症患者における内視鏡治療後の長期合併症およびその危険因子、胆石合併例で胆嚢摘出術が施行できなかった症例の長期予後に関して検討した。

## B. 研究方法

高齢者に対するプロバイオティクス投与における腸内細菌と免疫能の変化に関しては、高齢の慢性便秘症患者を対象に、プロバイオティクス投与における腸内細菌の変化、全身免疫力の変化、疾病予防効果についての検討をすることとした。慢性便秘症を有し、便通異常病態の原因検索のために必要な大腸内視鏡あるいは代替検査にて大腸における明らかな器質的疾患が除外された65歳以上で、かつバイオバンクに検体の預託に関して同意の得られた患者を対象として、通常便秘薬群（A群）と便秘薬にプロバイオティクスを加えた群（B群）に無作為に割り付けて12週後まで介入を行った。主要評価項目は定量化された自発的排便の改善のレスポンス率に関して両群間の差、副次評価項目として自発的排便の改善以外の便通改善度、腸内細菌叢および全身免疫能の定量的評価に関して同群間の介入前後および異群間での検討を行った。

胆嚢結石合併の胆管結石症例の後ろ向き調査に関する研究では、1年目の本年度は2013年から2020年までの7年間における、胆管結石の内科的治療症例に関して、1. ADL、認知機能、栄養状態の内科的治療前後における変化、2. 胆嚢結石の合併の有無と胆嚢摘出術の有無と手術しなかった場合の理由を調査して多変量解析した。3. 追跡できる症例に関しての予後調査をカルテ使用しての後ろ向き調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては世界医師会「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守して行った。当センターの倫理・利益相反審査委員会承認後に、調査票は調査目的以外には使用しない、本調査により知り得た情報は一切、第三者に漏洩しないなど、患者のプライバシーの保護については十分配慮して行った。(当センターの倫理・利益相反審査委員会承認、No. 1404&1404-2 と No. 1629)

### C. 研究結果

高齢者に対するプロバイオティクス投与における腸内細菌と免疫能の変化に関しては、当センターの倫理・利益相反審査委員会 (No. 1404) およびバイオバンク登録承認を待って、2020年8月27日から本試験の登録を開始、Covid-19感染症の拡大の影響もあり、当初は登録患者数の確保に苦慮したが、2022年に入って徐々に増加して12月末においてA群22名、B群24名の登録となった。来年度には、各群30名を目標にさらに症例蓄積行うこととしている。

主要評価項目である自発的排便回数の変化については、前回の研究と結果と同様に便秘薬にプロバイオティクス併用する群で、Bristolスコアには違いがみられなかったが、自発的排便に関して1週目で有意に早く便秘が改善する結果を認めた。

腸内細菌については、A群において腸内細菌の検討では、Actinobacteria門とProteobacteria門には菌株数と構成割合に大きな変化がなかったが、介入後にBacteroides門がやや減少して、その減少分Firmicutes門の増加する傾向にあった。

一方、B群においては、A群の変化に加えてActinobacteria門が増加傾向にあり、より一層、腸内環境改善して腸管免疫能が向上する可能性が考えられた。

最後に全身免疫能の機能的評価に関して検討すると、登録症例のうち結果のでたA群、B群両方の23名の介入前の結果では、免疫スコアが12~16で、免疫グレードはⅡが14名、Ⅲが9名で平均は12.5点であった。介入後ではスコアが不変21名、やや改善2名であった。

総胆管結石、胆石に関する研究では、胆石合併の総胆管結石症のうち、胆嚢摘出術を施行できなかった症例の長期予後をretrospectiveに検討した。

75歳未満のA群(64例)、75歳以上のB群(100例)にわけ、その患者背景、治療経過を比較検討した。胆石に対する治療としては、A群では殆どの症例で胆嚢摘出術が施行されていたのに対し、B群では基礎疾患等により観察となった症例が多かった( $p < 0.001$ )。治療後の胆石観察例での胆道系合併症の発生率は、B群に比べA群で高い傾向にあったが、A群での観察例が少なくB群との間で有意差は見られなかった。また、B群内で検討したところ、観察群で認知症患者が多くみられた( $P < 0.05$ )が、胆摘施行群と観察群の間で胆道合併症発生率に有意差はなかった。しかし、胆道合併症発生した症例で危険因子を

解析すると、胆摘の有無に有意差はなく、総胆管径、最大結石径が有意の危険因子であった。

#### D. 考察と結論

まず、高齢者に対するプロバイオティクス投与における腸内細菌と免疫能の変化についての研究では、自発的排便に関しては、便秘薬にプロバイオティクスを同時投与することにより、やはり早期の排便状況の改善が見られ、高齢者の便秘治療に関してはより有用な治療法であると考えられた。腸内細菌からの検討では、プロバイオティクス併用する群において、腸の運動能低下に関与が考えられている Bacteroides 門と日和見感染が考えられるクロストリジウム属が含まれる Proteobacteria 門の減少する傾向がみられた。有意差がえられないなど期待される程ではなかったものの、善玉菌とされる Actinobacteria 門も増加傾向がみられた。腸内細菌叢は高齢になるとクロストリジウム属やウエルシュ菌などの有害菌が増加してくることが明らかとなっているが、今回の検討の結果から、便秘改善するためにプロバイオティクス併用投与することは、これらの腸内細菌の加齢的变化の改善をうながす可能性があると考えられた。なお、腸内細菌は腸管免疫と深く関連しているため、この腸内環境の変化は腸管免疫能の環境保持に役立つ可能性が示唆された。また、腸管は人間の最大の免疫器官であることから、腸管免疫能は全身免疫能と密接に関与している。このため、腸内環境の改善が全身免疫能の変化をきたす可能性を考え、高齢便秘患者における全身免疫能の機能的評価を行った。便秘患者においては年齢相当で安全圏と判定される 17 点以上の免疫力スコアが見られた例は 1 例もなく、高齢者の健康寿命延長に対して非常に重要な要素である全身免疫能がかなり低下している可能性が認められた。しかし、今回の検証では、便秘薬にプロバイオティクス併用して腸内環境が改善傾向みられた症例群においても全身の免疫力スコアの向上はみられなかった。腸内細菌叢の改善が一部にとどまったことおよび免疫力の向上がみられなかったことに関しては、12 週間の観察期間では短いことが原因と考えられ、数年単位の観察期間が必要と思われた。

総胆管結石、胆石に関しての研究では、75 歳以上と 75 歳未満の比較検討では、75 歳上で基礎疾患を有する症例が多く、胆石が観察となった症例が有意に多く見られていた。75 歳以上を対象とした検討では、基礎疾患の有病率に差はなかったが、胆石観察例で高齢者、認知症患者が有意に多く見られており、これらの因子が観察につながった可能性が考えられた。また、胆管径や結石径が合併症発症の有意の危険因子であり、総胆管が太く結石が大きい症例では、その後の経過観察を慎重に行うことが必要と考えられた。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

論文発表（主任研究者）

1. T. Matsuura, K. Kyokane, S. Yamada, Y. Kuno ; Effective treatments for chronic constipation in elderly patients in view of the differences in intestinal bacteria Clinical Research and Trials. Clin Res Trials, Vol8: 1-2. 2022
2. K. Kawamura, A. Osawa, M. Tanimoto, N. Itoh, T. Matsuura, I. Kondo H. Arai Prediction of the possibility of return to home based on frailty assessment at the time of admission to the COVID-19 treatment unit. Geriatrics & Gerontology International Volume 22, Issue 9 p. 815-817. 2022

論文発表（分担研究者）

1. 久野祐司、京兼和宏、松浦俊博；逆流性食道炎 総合診療 32(6) 733-735、2022

学会発表（主任研究者）

1. 竹内さやか、足立有衣、板谷恵美子、山田理、西崎成紀、鎌手菜摘、富田雄一郎、小柳礼恵、松浦俊博；排便サポートチームが介入した便秘症状を有する認知症患者 2 症例の介入評価：事例研究、第 2 回慢性便秘エコー研究会 2022. 12. 17. 東京

学会発表（分担研究者）：該当なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし