

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 病院長

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	病院長
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	手術・集中治療部（医長）

研究期間 2022年4月1日～2025年3月31日

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、2010年から2018年までの9年間における、胆管結石の内科的治療症例に関して、1年目にはADL、認知機能、栄養状態の内科的治療前後における変化と胆嚢結石の合併の有無と胆嚢摘出術の有無と手術を

しなかった場合の理由を調査して多変量解析を行った。2年目には、1年目の結果を踏まえて、胆嚢摘出術を施行しなかった理由の詳細な解析、長期予後の解析、胆道合併症発症に関わる因子の解析、再発例でのその後の予後調査などを行った。

(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、No1404&1404-2とNo1629)

C. 研究結果

1) 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の変化についての研究 (松浦俊博、山田理)

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の研究に関しては、難治性便秘を含む慢性便秘症を有し、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、通常の便秘薬群(A群)と通常の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週後まで介入して以下の項目について検討を行った。

最終的にA群27名、B群28名を試験に登録した。これらのうち、脱落症例を除いたA群24例、B群26例を解析した。

主要評価項目である自発的排便回数の変化については、前年度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して、12週まで継続する結果を認めた。腸内細菌の検討では、介入後に腸の運動能低下に関与が考えられている *Bacteroides* 門が減少していて便通改善に有用と考えられた。さらにプロバイオティクスを加えると *Bacteroides* 門の減少に加えて *Actinobacteria* 門の増加傾向が見られ、腸内環境改善傾向がみられ、便秘の改善によって腸管免疫能が向上する可能性が考えられた。

T細胞機能中心とした7項目(21点)による免疫機能の評価に関しては、解析症例のうち結果の判明した40名の介入前の結果では、免疫力スコアが12~17点、免疫力グレードはⅡ(10~13点)が25名、Ⅲ(14~17点)が15名で平均は12.9点であった。また、年齢相当で安全圏(Ⅳ以上)と判定される18点以上の症例は1例のみであった。

2) 胆嚢結石合併の胆管結石症例の予後に関する研究（京兼和宏、久野祐司）

高齢者の胆石合併の総胆管結石症で、胆嚢摘出術を施行した症例と基礎疾患等により施行しなかった症例の背景因子および長期予後を *retrospective* に比較検討した。

2010 年から 2018 年の間に内視鏡治療を行った総胆管結石症のうち胆石を合併した 65 歳以上の症例 191 例を解析の対象とした。

まず、総胆管結石を採石後、胆嚢を摘出した群（108 例）と胆石観察群（83 例）の間で、栄養状態、ADL、基礎疾患の評価などの患者背景を比較した。男女比に差はなかったが、観察群で有意に高齢者が多かった。基礎疾患の Charlson Comorbidity Index による評価では、観察群で優位に予後につながる併存疾患が多い結果となった。Barthel Index 値も観察群で有意に低値であり、観察群ではほぼ全介助となる症例が多い結果であった。

栄養指標の評価では、Geriatric Nutritional Risk Index 値、Prognostic Nutritional Index 値ともに観察群で有意に低い症例が多く、栄養状態が悪い結果であった。

一方、結石関連の胆道合併症の発生率は胆摘群と観察群の間で有意差を認めず、Kaplan-Meier 法による累積発生率の評価でも、両群間に有意差を認めなかった。また、治療後の結石関連の胆道疾患再発の発生例と非発生例での背景因子および危険因子を検討した。年齢、胆摘の有無、栄養状態、ADL に有意差はなく、治療時の総胆管径、最大結石径が有意の危険因子であった。胆道合併症再発までの期間は胆摘群（10 例）が平均 567 日、観察群（13 例）が平均 800 日で、両軍間の間に有意差を認めなかった。

観察群 13 例中 4 例で再発後、胆嚢摘出術が施行された。13 例中 9 例は再発後も観察となっているが、いずれも 85 才以上の超高齢で、認知症または ADL 不良、栄養状態不良のいずれかの因子を有する症例であった。

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、便秘治療に関してプロバイオティクスを併用することは便秘に対する治療効果を高めるだけでなく、腸内環境の改善をもたらす可能性があり極めて有用であると考えられた。正確には、非便秘患者との比較検討が必要であるが、高齢便秘患者の免疫機能は潜在的に低下している可能性が判明した。また、今回の検討では、免疫機能は一時的な腸内環境の改善だけでは回復は乏しかった。やはり、長期にわたる便秘による腸内環境の悪化も一因である可能性はあるものの、その人個人の長期的な健康状態などの便秘以外の多数の要因があるものと思われた。便秘患者においては、大腸癌や心血管系イベントのリスクが高く、その生命予後は非便秘患者に比べて悪いことが報告されている。これに加えて、特に高齢者においては便秘症によって食欲低下・低栄養をきたすことおよび免疫能低下による様々な炎症性疾患を罹患して ADL が低下するなど容易に負のサイクルに陥りやすいものと考えられるため、早期にプロバイオティクスを併用した適切な便秘治療を行うことが健康維持に必要と考えられた。

65 歳以上の胆石を合併した総胆管結石症例に関する検討では、総胆管結石の内視鏡的治療後に胆嚢摘出術を施行せず観察となった症例では、認知症、重篤な基礎疾患、寝たきりに近い ADL 不良例、栄養状態不良例が有意な因子で、これらの要因が胆嚢摘出術を行うか経過観察するかを決定する重要な因子であると考えられた。

観察例では胆嚢摘出例と比べ、その後の結石関連の胆道疾患再発率はやや高い傾向があるが有意差はなく、累積発生率の検討でも有意差は見られなかった。以上の結果は、従来より非高齢者では胆嚢摘出術の施行がその後の胆道合併症の発生率を低下させると報告されているが、高齢者では症例によっては胆嚢摘出術を施行せずに胆石の経過観察も容認できる可能性が示唆されるものであった。しかし、胆道疾患の治療後の累積再発率の検討において、胆嚢摘出群の方がやや再発率が低い傾向が見られることから、どの症例が経過観察を容認できるかに関してさらに検討する必要があると考えられた。また、観察例のうち基礎疾患が理由で手術を施行しなかった症例では、胆道疾患再発後、基礎疾患を治療した後に胆嚢摘出術が可能となった。一方で胆嚢摘出術後に早期に死亡する症例もあるため、特に基礎疾患を有する栄養状態不良の高齢者では、手術適応は慎重に判断すべきであると考えられる。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

論文発表

22 年度

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: 8(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. 2022; 22(9) Sep : 815-8171-3.

23 年度

1. S.Takeuchi, H.Konagaya, S.Yamada, S.Nishizaki, T.Matsuura; Case Analysis of Effective Interventions for Chronic Constipation in Older Adult Patients with Dementia, Geriatrics & Gerontology International Gerontol. Int. Geriatr Gerontol Int. 2023 Jul;23(7):573-574.
2. K. Kawamura, A. Osawa, M. Tanimoto, H. Kagaya., T. Matsuura, H. Arai ;

Clinical Frailty Scale is useful in predicting return-to-home in patients admitted due to coronavirus disease. BMC Geriatrics. 2023 Jul 13;23(1):433.

24年度

1. H.Koyanagi, T.Matsuura, S.Takeuchi, S.Yamada, T. Ishihara, J.Sugama: Evaluation of the health care team intervention for constipation in elderly patients with dementia. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy and Continence Management. 2024 : 28 (1) : 49-56.

学会発表（主任研究者）

22年度

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便秘症状を有する認知症患者への介入した2事例、第28回日本老年看護学会学術集会 2023.6. 横浜
2. 竹内さやか、小柳礼恵、山田理、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 第2回慢性便秘エコー研究会、2022.12. 東京

23年度

1. 田口大輔、谷田由紀子、小原伊都子、松井孝之、神谷正樹、西崎成紀、加藤太一、竹内さやか、小柳礼恵、加賀谷斉、松浦俊博；便秘症を持つ認知症患者に対して腹部エコー所見に基づいた治療を行なった1例；第3回慢性便秘エコー研究会 2023.10. 東京
2. 小柳礼恵、竹内さやか、山田理、松浦俊博、須釜淳子；エクセレントな排便技術の普及理事会企画；エクセレントな排便管理の実装に向けて 第32回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会 2023.7. 仙台
3. 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便秘症状を有する認知症患者への介入した2事例、第28回日本老年看護学会学術集会 2023.6. 横浜
4. 久野祐司、京兼和宏、山田理、松浦俊博：高齢者における胆石合併総胆管結石症例の胆嚢摘出術未施行例の長期予後に関する検討 第65回日本老年医学会学術集会 2023.6. 横浜

5. H.Konagaya, T.Matsuura, S.Takeuchi, J.Sugama: Evaluation of a Health Care Team Intervention for Elderly Patients with Dementia、The 12th IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June Yokohama

24年度

1. 小柳礼恵, 竹内さやか, 山田理, 松浦俊博: 認知症病棟における排便サポートチームの介入効果. 第4回慢性便秘エコー研究会. 2024. 10. 東京
2. 竹内さやか, 小澤杏果, 阿部卓司, 永吉広奈, 伊藤淳津子, 小柳礼恵, 山田理, 松浦俊博: 便秘を有する認知症患者に排便サポートチームが介入した1症例. 第4回慢性便秘エコー研究会. 2024. 10. 東京
3. 山田理, 久野裕司, 京兼和宏, 松浦俊博: 認知症患者の便秘に対するポータブル超音波の有用性について 第66回日本老年医学会学術集会 2024. 6. 名古屋
4. 松浦俊博 (シンポジウム 座長): 高齢者の排泄機能の向上を目指した対策 第66回日本老年医学会学術集会 2024. 6. 名古屋
5. 小柳礼恵: 認知症患者における排便サポートチームの介入効果 第66回日本老年医学会学術集会 2024. 6. 名古屋
6. 竹内さやか, 小柳礼恵, 伊藤茉友紀, 阿部卓司, 野々川陽子, 永吉広奈, 伊藤淳津子, 山田理, 松浦俊博: 排便サポートチームが便秘症状を有する認知症患者への介入した2事例、排便サポートチームが便秘症状を有する認知症患者への介入した2事例 6NC リトリート 2024. 4. 東京

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