

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

高齢者の慢性便秘症における消化管虚弱の面からの評価および
治療介入による変化に関する検討に関する研究 (25-18)

主任研究者 京兼 和宏 国立長寿医療研究センター 消化器内科部 (部長)

研究要旨

慢性便秘症は、加齢とともに有病率が上昇する疾患であり、特に 65 歳以上の高齢者で罹患率が高いことが知られている。

高齢者の慢性便秘症は、生活の質 (Quality of Life : QOL) が低下するのみならず、生命予後に影響を与える疾患であることが明らかにされ、QOL や予後の改善のためには適切な治療が必要である。高齢者においては、加齢、食生活などの生活習慣、身体活動性の低下、腸内細菌叢の変化、基礎疾患、心理的状态など多くの要因が便秘症の発症に関与することが指摘されている。近年、消化管の働きの虚弱をあらわす状態としてガットフレイルという概念が提唱され、便秘は主要な症状の一つとされている。慢性便秘症の改善には、個々の病態を正確に把握する必要があるが、実際の臨床の間では個々の便秘の病態や病型は十分に検討されておらず、適切な治療行われているとは言えない。また、高齢者の慢性便秘症を消化管の虚弱状態および心理的側面から評価した報告はなく、これらと便秘の病態やフレイルとの関連も十分検討されていない。

本研究は、高齢者の慢性便秘症を消化管虚弱の面から評価し、病態や病型を検討し適切な治療を確立することを目的に検討を行う。

主任研究者

京兼 和宏 国立長寿医療研究センター 消化器内科部 (部長)

分担研究者

松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 病院長

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/救急科 (医長)

山本 さゆり 愛知医科大学 総合診療医学講座・内科学講座消化管内科
(准教授)

A. 研究目的

慢性便秘症は、加齢とともに有病率が上昇する疾患であり、特に 65 歳以上の高齢者で罹患率が高いことが知られている。

慢性便秘症により生活の質 (Quality of Life : QOL) が低下することが知られていたが、最近では心血管イベントのリスクを上昇させること、脳血管障害のリスクを上昇させること、慢性腎障害のリスクとなることなどが報告され、生命予後に影響を与える疾患であることが明らかになってきた。また、フレイルとの関連も指摘されており、便秘はフレイルを惹起すること、フレイル症例に便秘を訴える患者が多いことなどが報告されている。ストレスなど心的要素が誘因となる過敏性腸症候群 (IBS) の便秘型 (IBS-C) とフレイルの関係も注目されている。

近年、消化管の働きの虚弱をあらわす状態としてガットフレイルという概念が提唱された。消化管の虚弱状態は年齢を問わず発現し、フレイルに先行する要因となりえることが指摘され、便秘は主要な症状の一つとされている。しかし高齢者の慢性便秘症を消化管の虚弱状態および心理的側面から評価した報告はなく、これらと便秘の病態やフレイルとの関連も十分な検討がなされていない。

高齢者の慢性便秘症は、生命予後に影響を与える疾患であることが明らかにされ、QOL や予後の改善のためには適切な治療が必要である。高齢者においては、加齢、食生活などの生活習慣、身体活動性の低下、腸内細菌叢の変化、基礎疾患、心理的状态など多くの要因が便秘症の発症に関与することが指摘されており、慢性便秘症の改善には、個々の病態を正確に把握する必要がある。便通異常症診療ガイドラインでは、慢性便秘症の病型を便秘排出障害型、大腸通過時間遅延型、大腸通過時間正常型の 3 型に分類しており、治療に際しては、個々の病型を把握した上で治療法を考えることが重要である。しかし、実際の臨床の間では高齢者の個々の便秘の病態や病型は十分に検討されておらず、適切な治療が行われているとは言えない。

本研究は、高齢者の慢性便秘症の病態や病型を検討し適切な治療を確立することを目的に、以下の検討を行う。

- 1) 高齢者の慢性便秘症を便秘排出障害型、大腸通過遅延型、大腸通過正常型の 3 型に分類し、消化管の虚弱状態、心理的側面、腸内細菌叢、フレイルとの関連を検討する。
- 2) 個々の病態や便秘の病型分類に応じた適切な薬剤選択を検討し、治療により、便秘の改善が消化管の虚弱状態、QOL、心理的側面の改善につながるかどうかを検討する。

B. 研究方法

便秘を主訴として受診した患者のうち、Rome IV 基準により慢性便秘症と診断された 65 歳以上の高齢者で研究同意の得られた患者を研究の対象とした。

まず、基礎疾患や服用薬剤などの患者背景を聴取し、ブリストル便形状スケールによる便

の性状の評価、Constipation scoring system(CSS)による便秘の重症度の評価、PAC-QOLによる排便障害にともなうQOL評価を行った。腹部CT検査、腹部超音波検査、腹部レントゲン検査などにより便秘の病態を、便排出障害型、大腸通過遅延型、大腸通過正常型に分類した。直腸に便塊がありS状結腸遠位部にも便塊があるがS状結腸近位部より口側に便塊がないものを便排出障害型、S状結腸から下降結腸に便塊があるもの・右側結腸に著明な拡張があるものを大腸通過遅延型、直腸及びS状結腸のいずれにも多量の便塊がなく結腸の著明な拡張が見られないものを大腸通過正常型と分類した。治療開始前に、質問票により、出雲スケールによる消化管虚弱の評価、HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)やIBS-QOLによる心理的側面の評価、IBS-SIによるIBS症状、J-CHS基準によるフレイルの評価を行い、また便の採取による腸内細菌叢の検査を施行した。

初期評価として、慢性便秘症の病型を便排出障害型、大腸通過時間遅延型、大腸通過時間正常型の3型に分類し、便秘の病型と重症度、消化管の虚弱状態、心理的状态、フレイルとの関連を評価した。これらの評価を行ったのちに、便通異常症診療ガイドラインに従い治療を開始した。

治療の経過を観察し、病態や病型別に、どの薬剤が有効であったかの評価を行った。

排便状態が改善した段階、あるいは最長6ヶ月後に、再度、便の性状、便秘の重症度、質問票による消化管虚弱、心理的側面の評価等を行い、治療前後での指標の変化を解析し、便秘の改善が消化管の虚弱状態、QOL、心理的側面の改善につながるかどうかを検討した。統計処理は3群間の比較はKruskal Wallis H-test、2群間の比較はMann-Whitney U-testで行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究において使用する研究計画書、説明書、各種手順書及びその他の資料は、倫理・利益相反委員会で審議・承認された(受付番号 No. 1922)。これらの資料等に変更がある場合も、同様に倫理・利益相反委員会での審議・承認及び研究機関の長の許可を得てから実施する。

本研究では個人情報保護法、同法にもとづく「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス(令和4年3月 一部改正)」および厚生労働省「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第5.2版(令和4年3月)」に準拠して行う。全ての研究者は個人情報の取り扱いに配慮するとともに、研究参加施設毎の規定に則り個人情報の取扱いに関する必要な措置を実施する。暗号化等の適切なセキュリティを講じることなく、個人情報を電子メールで送ることは禁止する。

C. 研究結果

本年度は、対象患者の研究への参加および初期評価を主目的とし、治療終了した症例では、治療薬の評価を行うとともに、治療前後での各指標の変化を評価した。

倫理・利益相反委員会承認後7月から2026年5月中旬までに、17例の研究同意が得られた。月2～3例のエントリーを目指していたが、登録症例が17例にとどまった。

まず、登録患者の治療前の初期評価を行った。慢性便秘症の病型を便排出障害型、大腸通過遅延型、大腸通過正常型の3型に分類し、便秘の病型と重症度、消化管の虚弱状態、心理的状态、フレイルとの関連を評価した。

年齢は68～87歳で、性別は男性11例、女性6例。画像による便秘の病型分類は、便排出障害型2例（12%）、大腸通過遅延型8例（47%）大腸通過正常型7例（41%）であった。便秘重症度を示すCSSは大腸通過遅延型で高値であり、PAC-QOLによる評価では便排出障害型で便秘に関するQOLは良好で、大腸通過遅延型でQOLが悪い傾向が見られた。出雲スケールによる消化管機能評価のうち、上部消化管の運動機能障害を示す項目をFDスコア、便秘症状を示す項目を便秘スコアとして抽出し評価した。大腸通過遅延型では8例中5例でFDスコアの著明な上昇を認め、他の型に比べFDスコアが高値であった。大腸通過正常型は7例中2例でFDスコアの著明な上昇を認めたが、便排出障害型では上昇はなかった（表1）。なお、便秘スコアは大腸通過遅延型で高値の傾向を示したが、3群間の有意差は認められなかった（ $p=0.062$ ）。

表1. 便秘病型別の評価（便秘重症度・消化管虚弱）

	症例数	男：女	年齢	ブリストル スケール	CCS	PAC QOL	出雲スケール		
							Total	FD	便秘
便排出障害型	2	2：0	68～74	2.5±0.7	6	0.66±0.68	5.5±0.7	0.5±0.7	3.5±2.1
大腸通過遅延型	8	4：4	76～87	1.6±0.7	11.9±4.3	2.16±0.71	26.8±14.8	8.8±6.9	9.5±3.3
大腸通過正常型	7	5：2	72～86	2.6±1.0	7.4±3.5	1.62±0.92	14.7±8.4	3.4±3.6	6.6±3.8

$p<0.05$ $p=0.104$ $p<0.05$ $p<0.05$ $p<0.05$ $p<0.05$ $p=0.062$
(Kruskal Wallis H-test)

注) CCS(便秘重症度)：得点が高いほど重症
PAC QOL：得点が高いほど便秘に関するQOLが低い
出雲スケール：得点が高いほど症状の訴えが強い

HADS による心理面の評価では、大腸通過遅延型で不安や抑うつ傾向が強く、心理的な QOL の悪化が見られる傾向にあったが、3 群間の有意差は認められなかった。一方、IBS-QOL および IBS-SI は 3 群間で有意差を認め ($p<0.05$)、大腸通過遅延型で QOL の低下および IBS 症状の重症度が高い傾向が示された。フレイルとの関連は、大腸通過遅延型 8 例中 5 例がプレフレイル、1 例がフレイルと評価され、大腸通過正常型では 7 例中 4 例がプレフレイルと評価された。(表 2)。

表2. 便秘病型別の評価 (心理的側面・フレイル)

	症例数	HADS			IBS-QOL	IBS-SI	プレフレイル	フレイル
		全体	不安	抑うつ				
便排出障害型	2	8.5 ± 3.5	4.5 ± 0.7	4.0 ± 2.8	86.69 ± 1.56	82.5 ± 38.9	0	0
大腸通過遅延型	8	12.0 ± 7.4	6.8 ± 4.8	5.0 ± 3.4	66.45 ± 20.38	234.4 ± 80.6	6	1
大腸通過正常型	7	9.6 ± 6.8	4.9 ± 4.1	4.7 ± 2.9	82.03 ± 8.35	185.9 ± 105.6	5	0

p=0.422 p=0.414 p=0.453 p<0.05 p<0.05
(Kruskal Wallis H-test)

注) HADS : 得点が高いほど不安・抑うつ症状が強い
IBS QOL : 得点が高いほど QOL は良好 (100 点満点)
IBS SI : 75-174:軽症、175-300:中等症、301-:重症

治療前後の評価は 10 例 (男:女=6;4) で可能で、便排出障害型 1 例、大腸通過遅延型 5 例、大腸通過正常型 4 例であった。10 例全例で排便状況の改善を確認した。便秘重症度、便秘に関する QOL は有意に改善していた。出雲スケールによる評価では、便秘スコアは有為に改善し、FD スコアも改善が見られたが有意差はなかった。病型別にみると、これらの指標は特に大腸通過遅延型で改善が目立つが、症例数が少ないため病型別の有意差検定は行っていない。HADS による心理面の評価でも改善傾向がみられた。特に、IBS-QOL ($p<0.05$) および IBS-SI ($p<0.01$) は有意な改善を認め、便秘の改善が心理的 QOL および IBS 症状の重症度にも好影響をもたらすことが示唆された (表 3)。

表3. 治療前後での変化 (n=10)

	ブリスト ルスケー	CCS	PAC QOL	出雲スケール		HADS		IBS-QOL	IBS-SI
				FD	便秘	不安	抑うつ		
治療前	2.1±0.9	9.2±3.9	1.77±0.91	6.4±6.1	7.0±3.7	5.8±4.3	4.5±2.7	74.70±22.54	203.0±91.7
治療後	4.5±0.8	5.6±3.1	0.94±0.53	3.4±3.7	3.5±1.4	3.4±3.0	3.2±3.2	88.89±9.15	99.9±58.8

P<0.01 p<0.05 p<0.05 p=0.099 P<0.01 p=0.081 p=0.168 p<0.05 p<0.01
 (Mann-Whitney U-test)

治療薬の検討では、直腸型では浸透圧下剤（酸化マグネシウム等）での効果は限定的で、便軟化作用に加え直腸での便意改善作用のある胆汁酸トランスポーター阻害薬（エロビキシバット）の有効性が確認された。大腸通過遅延型では浸透圧下剤のみでは治療効果はみられず、粘膜上皮機能変容薬（ルビプロストン、リナクロチド）や胆汁酸トランスポーター阻害薬への変更が必要であった。症例によっては消化管運動促進作用のある大建中湯の併用が有効で、刺激性下剤の併用が必要な症例もあった。大腸通過正常型では、浸透圧下剤のみで効果が見られる症例もあったが、粘膜上皮機能変容薬や胆汁酸トランスポーター阻害薬の併用が必要な症例もみられた。

D. 考察と結論

便通異常症ガイドラインでは、機能性便秘性を大腸通過正常型、大腸通過遅延型、機能性便排出障害の3型に分類している。大腸通過正常型と大腸通過遅延型の鑑別には、放射線不透過マーカーを使用した大腸通過時間の評価が必要であるが、評価方法が統一されていないこと、本邦では薬事承認や保険収載はされていないことから、実臨床での評価は困難である。これに変わって、CTやUSなどの画像により慢性便秘症の病型分類を試みる報告がある。本研究では既報を参考にし、CTおよびUS所見の便塊の局在や腸管拡張により病型分類を行った。

本邦における放射線不透過マーカーによる評価で、大腸通過遅延型は38%であったとの報告があるが、今回の検討では大腸通過遅延型は47%とやや高値であった。これは、高齢者は若年者に比べ大腸通過時間が長いとの報告があり、本研究では高齢者のみを対象としたことから、大腸通過遅延型の割合が高かったと考えられる。本研究における画像による

病型分類は、放射線不透過マーカー法との直接的な比較検証は行っておらず、分類の妥当性・再現性については今後の検討課題である。一方で、CT および US は実臨床において広く用いられる検査であり、侵襲性が低く高齢者にも施行しやすいという利点がある。症例数を重ねるとともに、標準的評価法との対比を含めた検討を進めていく予定である。

近年、消化管の働きの虚弱をあらわす状態としてガットフレイルという概念が提唱された。消化管の虚弱状態は年齢を問わず発現し、フレイルに先行する要因となりえることが指摘され、便秘は主要な症状の一つとされている。ガットフレイルのスクリーニングとして、上下部消化管の症状および重症度を客観的に評価できる出雲スケールが有用とされており、本研究の消化管虚弱の評価は出雲スケールを用いて行った。

出雲スケールのうち、胃痛症状と胃もたれ症状の合計を FD (functional dyspepsia: 機能性ディスぺプシア) スコア、便秘症状を便秘スコアとした。FD 症状は慢性便秘症に合併することが知られていたが、今回の検討では他の病型に比べ大腸通過遅延型で FD スコアの有意の上昇が見られた。大腸通過遅延型では便秘症状を主訴に受診されたが潜在的に上部消化管の機能障害が並存する可能性が高いことが示唆され、消化管虚弱の状態であると推定された。また、大腸通過遅延型では、便秘の重症度が高く、QOL が悪いことが確認された。

慢性便秘症は健常者に比べ、不安やうつ症状の合併率が高いことが知られており、便秘重症度は抑うつ重症度と相関し精神的 QOL を低下させると報告されている。今回の検討では、特に便秘重症度が高い大腸通過遅延型で心理的な QOL が低下していることが確認された。

病型別に見た治療薬の検討では、病型別に治療薬の選択が異なることが示唆された。特に大腸通過遅延型では、一般に処方されることが多い膨張性下剤（酸化マグネシウム、ポリエチレングリコールなど）のみでの治療は困難な場合が多く、粘膜上皮機能変容薬（ルビプロストン、リナクロチド）や腸管運動促進作用のある胆汁酸トランスポーター阻害薬（エロビキシバット）の使用や、症例によっては大建中湯などの消化管運動改善薬の併用が必要であった。

便秘に対する治療により便秘症状が改善した症例では、身体的 QOL のみならず心理的 QOL も改善していた。また、症例数が少なく有意差はないものの、便秘症状の改善に伴い、上腹部の FD 症状も改善する可能性が示唆された。

本研究では、高齢者の慢性便秘症を便排出障害型、大腸通過遅延型、大腸通過正常型の 3 型に分類し検討を行った。病型により便秘の重症度、QOL に違いが見られ、治療方針も異なる可能性が示唆された。特に大腸通過遅延型では、潜在的に上部消化管の機能障害が並存する可能性が高いことが示唆され、消化管虚弱の状態であると推定された。

今後も症例を重ね、検討を加えていく予定である。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：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