厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

「高齢者における GERD および便秘の薬物療法に関する研究」

分担研究者　須藤紀子　杏林大学医学部高齢医学　非常勤講師

研究要旨：
GERD や便秘治療の効果と安全性をアウトカムとした高齢者関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。消化器領域では 219 件の文献が一次選択され、このうち 132 件が二次選択された。
便秘については lubiprostone や prucalopride の有効性と安全性が示され、高繊維食や介助者による適切な介入が便秘のリスクを軽減することが示唆された。
GERD については PPI をベースとした step-down 療法の有効性と安全性が示された。さらに、適切な PPI の選択や投与量の検討が再燃のリスクを軽減すること、併存疾患の存在に応じた制酸剤の選択が有害事象予防となる可能性が示唆された。

A．研究目的

本研究は、GERD や便秘治療の効果と安全性をアウトカムとした高齢者関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B．研究方法

1. 対象文献

2005 年 1 月 1 日から 2013 年 6 月 30 日に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

消化器疾患（GERD・便秘）を対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して、高齢者の GERD および便秘治療の効果と安全性を"outcome"とした Research　Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

GERD 関連の key words としては疾患名に加えて proton pump inhibitors, Histamine 2-receptor antagonists, selective 5-HT4 agonists, functional gastrointestinal disorders を選定した。また、便秘関連 の key words としては疾患名に加えて saline laxatives, stimulant laxatives, chloride channel activators, chinese traditional herbal medicine を選定した。△△についての key words は××以外の RQ と共通のものとした。

③検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

4.文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

5.構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

（倫理面への配慮）

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

C．研究結果

消化器疾患領域では 219 件の文献が一次選択された。このうち 132 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の 10 個が設定された。

RQ1 ナーシングホームへの入所を含めた患者背景は便秘の危険因子となるか （６文献)

RQ2 高繊維食の便秘治療に関するエビデンスはあるのか (5 文献)

RQ3 新薬である lubiprostone（4 文献)、prucalopride(4 文献) の高齢者での治療効果と安全性に関するエビデンスはあるのか (4 文献)

RQ4 便秘の改善は幸福感のマーカーとなるか？(4 文献)

RQ5 NERD の有効な治療薬は何か (２文献)

RQ6 PPI 剤型や種類による治療効果の違いはあるのか (４文献)

RQ7 制酸剤は高齢者 GERD の食道外病変にも有効か (5 文献)

RQ8 制酸剤による長期維持療法は合併症発症のリスクとなるか (8 文献)

RQ9 各種質問票は治療効果を判定するマーカーとなるか (２文献)

RQ10 GERD 治療中の再燃のリスクはなにか (２文献)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)

今回の検討により便秘については、患者背景（在宅か入所か入院か、ADL が良いか虚弱かなど）に応じて最適な治療法を選択する必要性、高齢者便秘治療において介助者や薬剤師の介入が下剤使用頻度を低下させ、QOL の改善に有用であることも示された。また長い間新薬のなかった下剤のなかで、lubiprostone や prucalopride といった新薬の有用性と安全性が示唆された。これらの新薬は酸化 Mg による高 Mg 血症発症のリスクのある患者の治療にも使用可能となる。

一方 GERD 治療については、PPI による step down 長期維持療法の有用性と安全性が示された。とりわけ rabeprazole はその代謝機序から併存疾患のために多剤内服例の多い高齢者でも相互作用が少なく併用できること、軽度の GERD 患者では H2RA でも充分治療効果があること、うっ血性心不全患者では H2RA のほうが PPI よりも心保護効果があることなどが示唆された。質問票や治療前の内視鏡検査による評価は治療抵抗性や再燃となる症例を予測するツールとして、また治療効果、満足度の判定に有用であることが示唆された。

D．考察と結論

便秘の治療については、久しく新薬のなかった下剤のなかで、lubiprostone (type-2 chloride channels activator)や prucalopride(5-HT4 receptor agonist, 日本未発売)、linaclotide (guanylate cyclase C receptor agonist, 日本未発売)といった新薬のランダム化試験が行われ、その有効性と安全性が示された。また既存の下剤でのランダム化試験としては PEG(polyethylene glycol) 3350 と prucalopride との慢性便秘改善効果についてのランダム化試験はあり PEG3350 の有効性が示されてはいるが、日本では大腸内視鏡検査の前処置薬としてしか認められていない。一方漢方や高繊維食が慢性便秘の症状を改善させ、かつ下剤の使用頻度を減少させることのエビデンスは報告されている。薬物療法の補助となるのが、腹部のマッサージであったり、ナーシングホームでの患者に個別化した下剤の投与法の工夫であったりする。OTC では薬剤師による下剤の管理と助言が便秘の管理に有用であることも報告された。新薬に関する trial 以外は小規模の横断研究がほとんどであり、エビデンスレベルとしては低い。しかし、高齢者の慢性便秘に対する既存の下剤の有効性や費用対効果、有害事象に関する前向きの大規模研究を企画したものやシステマテイックレビューを試みたものもあるが、いずれも症例があまり集まらなかったり、方法・質・サンプルサイズ・期間・エンドポイントなどが多種多様のため解析にいたっていないのが現状である。

GERD 治療の中心となるのは制酸剤である。逆流症状や Los Angeles (LA) 分類を組み合わせて軽症、重症と分けた場合、軽症では H2 receptor antagonists（H2RA）が、重症では Proton pump inhibitor (PPI)が選択される傾向にある。PPI をベースとした step-down による長期維持療法ではだいたい PPI:H2RA=2:1 の割合で選択されるが、高齢者では PPI を選択するケースが多い。とくに食道裂孔ヘルニアや亀背を合併している例、H.pylori 菌陰性でペプシノーゲン（PG）I/II 比が高い胃粘膜萎縮がない（すなわち胃酸分泌が保たれている）と考えられる症例で維持療法に PPI が選択される。PPI には現在日本では omeprazole, lansoprazole,

rabeprazole, esomeprazole が処方可能であるが、esomeprazole が最も有効性が高い。一方 rabeprazole は代謝に CYP2C19 が関係しないことから、併用薬の多い高齢者でも使用しやすい薬剤である。剤型としては omeprazole, esomeprazole が比較的小さな剤型で、lansoprazole は口腔内溶解錠（OD 錠）があるが、患者満足度としては OD 錠よりも小さい剤型のものの方が好まれる。ただし嚥下困難例や経管栄養の症例などでは OD 錠が有用と考えられる。PPI は non-erosive GERD (NERD)症例の治療にも有用である。NERD では六君子湯の併用や PPI 倍量投与などのほうが症状の改善がみられる。また、GERD の食道外症状（咽喉頭違和感や呼吸器症状）にも PPI で症状改善がみられる。
うっ血性心不全患者では H2RA から PPI に変更することにより心不全症状が増悪する可能性があるため注意が必要である。今回の調査では GERD 治療薬に対する重篤な有害事象は報告されていなかった。

E．研究発表

１．論文発表

1) Nagai K, Shibata S, Akishita M, Sudoh N, Obara T, Toba K, Kozaki K; Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. Atherosclerosis 231(2) 365-70, 2013
2) Tanaka T, Nagai K, Koshiba H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki; Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean older adults. J Am Geriatr Soc. 61(12) 2234-6, 2013
3) 須藤紀子；高齢者の排便障害とその対処法. 診断と治療. 102, 227-233, 2014
4) 永井久美子, 小柴ひとみ, 小林義雄, 山田如子, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, 神﨑恒一; 老年症候群把握のためのもの忘れセンター予診票の作成と検証. 日老医誌, in press
５）須藤紀子；便通異常 大庭建三編 高齢者総合診療ノート. 日本医事新報社, 東京, 2014, pp154-159

２．学会発表

１）宮城島 慶, 須藤紀子, 柴田茂貴, 杉山陽一, 神﨑恒一; 高齢者重症肺炎に対する High flow nasal can-nula oxygen therapy(HFNC)の経験. 第 57 回日本老年医学会関東甲信越地方会 2013. 3, 東京
２）柴田茂貴, 井上慎一郎, 大野一将, 宮城島 慶, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神﨑恒一； 器質化肺炎が先行し関節リウマチと診断された高齢女性患者の 1 例. 第 57 回日本老年医学会関東甲信越地方会 2013. 3, 東京
３）輪千督高, 田中政道, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神﨑恒一; 食思不振を症状に有し緊急入

院した高齢患者の背景因子に関する検討. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

4）小柴ひとみ, 永井久美子, 小林義雄, 山田如子, 木村紗矢香, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神崎恒一； 老年症候群の適切な把握のための、もの忘れ外来予診表の活用. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

5）井上慎一郎, 佐藤道子, 永井久美子, 長谷川 浩, 須藤紀子, 神崎恒一； 急性期病院へ入院した高齢者の入院時評価と転帰についての検討. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

6）須藤紀子, 永井久美子, 神崎恒一； 急性期病院入院がん高齢患者の現状　治療法選択と総合機能評価. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

7）永井久美子, 柴田茂貴, 須藤紀子, 神崎恒一；高齢者における非侵襲的動脈硬化検査法の有用性　組み合わせ診断によるイベント予測能の向上. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

8）田中政道, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神崎恒一；もの忘れセンター通院患者におけるサルコペニアの実態調査と臨床測定値に関する検討. 第 55 回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪

F．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