

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

分担研究報告書（平成 30 年度）

## 高齢者潰瘍性大腸炎治療指針の作成

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

### 研究要旨：

高齢者の潰瘍性大腸炎患者が増加している。高齢者は免疫力の低下、臨床症状の乏しさ、ポリファーマシー、担癌患者、血栓傾向など若齢者とは異なる治療方針が必要と考えられ、独立した治療指針を策定した。高齢発症潰瘍性大腸炎は自然史、経過、病型が異なること、治療による副作用が多いことが明らかにし、若齢発症者と異なる治療法が必要なことを明らかにした。これらを冊子にし、医療従事者に伝えることが可能となった。

### 共同研究者

東山正明<sup>1</sup>、中村志郎<sup>2</sup>、横山陽子<sup>2</sup>、渡辺憲治<sup>2</sup>、内野基<sup>3</sup>、長堀正和<sup>4</sup>、杉田昭<sup>5</sup>、小金井一隆<sup>5</sup>、長沼誠<sup>6</sup>、馬場重樹<sup>7</sup>、加藤真吾<sup>8</sup>、竹内健<sup>9</sup>、大森鉄平<sup>10</sup>、高木智久<sup>11</sup>、松本吏弘<sup>12</sup>、長坂光夫<sup>13</sup>、佐上晋太郎<sup>14</sup>、北村和哉<sup>15</sup>、桂田武彦<sup>16</sup>、杉本健<sup>17</sup>、高津典孝<sup>18</sup>、猿田雅之<sup>19</sup>、櫻井俊之<sup>19</sup>、渡辺和宏<sup>20</sup>（防衛医科大学校消化器内科<sup>1</sup>、兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科<sup>2</sup>、兵庫医科大学 炎症性腸疾患外科<sup>3</sup>、東京医科歯科大学消化器内科<sup>4</sup>、横浜市民病院外科<sup>5</sup>、慶應義塾大学消化器内科<sup>6</sup>、滋賀医大消化器内科<sup>7</sup>、埼玉医大総合医療センター<sup>8</sup>、東邦大学佐倉病院消化器内科<sup>9</sup>、東京女子医科大学消化器内科<sup>10</sup>、京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学<sup>11</sup>、さいたま医療センター 消化器内科<sup>12</sup>、藤田保健衛生大学消化管内科<sup>13</sup>、北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター<sup>14</sup>、金沢大学附属病院 消化器内科<sup>15</sup>、北海道大学<sup>16</sup>、浜松医科大学第一内科・消化器内科<sup>17</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>18</sup>、東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科<sup>19</sup>、東北大学消化器外科<sup>20</sup>）

### A. 研究目的

高齢者の潰瘍性大腸炎患者が増加している。高齢者は免疫力の低下、臨床症状の乏しさ、ポリファーマシー、担癌患者、血栓傾向など若齢者とは異なる治療方針が必要と考えられ、独立した治療指針を策定することとした。

### B. 研究方法

臨床上問題となる question を総論 10 個、内科系 7 個、外科系 5 個作成した。それぞれにつき、キーワードサーチ+ハンドサーチで論文を選出し、作成メンバーで要約となる短い回答と、解説を作成した。メンバー間で討議、改正を行った。中村史郎先生の治療指針作成メンバーからなる評価者に評価していただき、さらに改正した。最終的に平成 30 年第二回総会で発表し、パブリックコメントを頂き、最終案とした。

（倫理面への配慮）

該当せず

### C. 研究結果

平成 30 年度潰瘍性大腸炎治療指針

supplement 高齢者潰瘍性大腸炎編 を作成し、印刷物を作成した。さらにホームページにアップし、医療関係者へ役立つようにした。

D. 考察

高齢発症潰瘍性大腸炎は自然史、経過、病型が異なること、治療による副作用が多いことが明らかになり、若齢発症者と異なる治療法が必要なことを明らかにした。

E. 結論

平成30年度潰瘍性大腸炎治療指針 supplement 高齢者潰瘍性大腸炎編 を作成したことで、本邦の高齢者潰瘍性大腸炎の治療成績が向上することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得           なし

2. 実用新案登録   なし

3. その他           なし

平成30年度

(平成31年3月)

# 潰瘍性大腸炎 治療指針 supplement

－ 高齢者潰瘍性大腸炎編 －

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)

平成31年3月

## 序文

本邦における炎症性腸疾患患者数は増加し続け、特に潰瘍性大腸炎患者数の増大は著しい。25年前研究班が実施した全国疫学調査で約2万人とされた潰瘍性大腸炎患者数は現在、本研究班と「難病疫学研究班」と共同で実施した全国疫学研究調査で既に20万人を超えていることが判明、本邦は米国に次ぐ世界で2番目に潰瘍性大腸炎患者数の多い国となっている。患者数の増加と共に個々に潰瘍性大腸炎患者が有する臨床像は多様性と複雑さを増し、診断・治療に苦慮する場合が少なくない。本邦の急速な人口の高齢化を反映し潰瘍性大腸炎における高齢患者数が増加しつつあるが、同時に高齢期になって初めて発症する患者数も増加傾向にあることが明らかにされている。以前の高齢期発症潰瘍性大腸炎患者は非高齢期発症患者に比べ軽症例が多いとされていたが、最近の高齢期発症患者は必ずしも軽症とは限らず時には重症化あるいは難治化することが少なくないことが報告され、高齢者患者に対する治療を非高齢者患者と同等に取り扱うことに懸念が生じている。実際、高齢者は非高齢者に比べ全身免疫能や代謝能が低下していることや各種合併症を有することが多く、治療に際しては薬剤がもたらす副作用発現を非高齢者患者以上に注意し慎重な対応と治療効果判断を非高齢者に比べ早期に見極める努力が必要とされる。全国各地で高齢者患者に対する治療に苦慮する機会が少なくないとの声を受け、高齢者患者に特化して解決が求められる治療上の各種課題に対する指針作りを試みることになり、プロジェクトリーダーを防衛医科大学校消化器内科学講座教授穂苅先生にお願いした。そして世界で初めての試みと思われる、高齢者潰瘍性大腸炎患者に対する治療指針作成へ着手をお願いした。穂苅先生を中心としたプロジェクトメンバーの多大なるご尽力によって、極めて短期間で実地臨床に役立つ各種疑問に答える“高齢者潰瘍性大腸炎治療指針”作成に到達した。穂苅先生をはじめ作成に関わった全ての先生に心より深く感謝申し上げますと同時に、本治療指針が潰瘍性大腸炎診療の向上に大いに役立つことを祈念する。

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究代表者：鈴木康夫

(東邦大学医療センター佐倉病院 IBDセンター)

# 目 次

1. 診断, 疫学	
1 高齢 UC 患者の定義	1P
2 高齢発症 UC 患者の疫学	3P
3 高齢 UC の鑑別診断	5P
2. 自然史、経過、病型	
1 高齢 UC 患者の症状、重症度や病型（罹患範囲）	7P
2 若齢で発症し高齢化した UC（高齢化 UC）と高齢発症 UC の経過の違い	8P
3 高齢 UC 患者の手術率、入院率	10P
3. 合併症、併存症	
1 高齢 UC 患者へのワクチン投与の意義	12P
2 併存症の多寡の高齢 UC 患者の経過への影響	14P
3 高齢者で注意すべき感染症	16P
4. サーベイランス	
1 高齢 UC 患者へのサーベイランスの方法	18P
5. 内科治療総論	
1 高齢 UC 患者に対する内科治療の有効性	19P
2 高齢 UC 患者で注意すべき併用薬物療法	21P
6. 内科治療各論	
1 高齢 UC 患者へのステロイド投与における注意点	22P
2 高齢 UC 患者へのチオプリン投与における注意点	23P
3 高齢 UC 患者へのタクロリムス投与における注意点	25P
4 高齢 UC 患者への抗 TNF 抗体製剤投与における注意点	27P
5 高齢 UC 患者への血球成分除去療法（CAP）施行における注意点	29P
7. 外科治療	
1 高齢 UC 患者の手術適応	30P
2 高齢 UC 患者の手術時期	31P
3 高齢 UC 患者に対する適正な手術術式	32P
4 高齢 UC 患者の術後合併症と転帰	34P
5 高齢 UC 患者の術後の排便機能、日常生活への影響	36P
関係者一覧	38P

## 略語一覧

UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
CD	Crohn disease	クローン病
TNF	tumor necrosis factor	
ECCO	European Crohn's and Colitis organization	ヨーロッパの炎症性腸疾患研究組織
ASA	aminosalicylic acid	アミノサリチル酸
LCAP	leukocytapheresis	白血球除去療法
CAP	cytapheresis	血球成分除去療法
高齢化 UC		若年発症し高齢化した潰瘍性大腸炎患者
高齢発症 UC		高齢発症の潰瘍性大腸炎患者
高齢 UC 患者		高齢の UC 患者で高齢化 UC と高齢発症 UC を含む
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>	(Clostridium は Clostridioides に 2016 年改名)
CDAD	<i>Clostridium (Clostridioides) difficile</i> associated diarrhea	<i>C. difficile</i> 関連性下痢症

#### 要約

高齢 UC 患者の絶対的な定義は存在しないが、便宜上、「60 歳以上」や「65 歳以上」と定義されることが多い。

高齢者の年齢の定義はさまざまであり一定のものはない。海外では、国連で 60 歳以上、WHO の定義では 65 歳以上とされている。日本では日本老年学会などを中心に 65 歳以上を高齢者と定義しているが、長寿命化や経済的・社会的見地から 70 歳以上や 75 歳以上に引き上げようという議論もある。

IBD に限らず、高齢者の特徴として易感染性のほか、心血管系疾患、耐糖能異常や悪性腫瘍などの併存頻度が若年者と比較し高く、高齢 UC 患者の治療には特別な配慮が必要である。従って、高齢 UC 患者の定義を考える場合、併存疾患やフレイルなどを含めて総合的に判断することが必要と思われる。

しかしながら、現時点では年齢の絶対的な定義は存在せず、高齢 UC 患者を「60 歳以上<sup>1-14)</sup>」や「65 歳以上<sup>15-22)</sup>」と便宜上定義している報告が多い。

また、若年発症し高齢化した UC 患者(高齢化 UC)と高齢発症の UC 患者(高齢発症 UC)では臨床経過が異なることが報告されており<sup>23)</sup>、同じ年齢の患者に加療を行ううえでも、発症年齢や罹病期間についても吟味して治療方針を決定する必要がある。

#### (参考文献)

1. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*.2016;11:263-273.(総説、高齢者 $\geq$ 60 歳)
2. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis:inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*.2014;39:459-477.(メタ、高齢者 $\geq$ 60 歳)
3. Jeuring SF, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosis at elderly age-an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1425-34. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
4. Lakatos PL, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis* 2011;5:5-13. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
5. Kariyawasam VC, et al. Natural history of elderly onset inflammatory bowel disease - Sydney IBD cohort (1942-2012). *Gastroenterology* 2013;1:S634-5. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
6. Kalkan IH, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2013;24:273-7. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
7. Triantafyllidis JK, et al. Ulcerative colitis in the elderly: clinical patterns and outcome in 51 Greek patients. *J Gastroenterol* 2001;36:312-6. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
8. Charpentier C, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63:423-32. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
9. Ananthakrishnan AN, et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1224-36. (メタ、高齢者 $\geq$ 60 歳)

10. Kalkan IH, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2013;24:273-7. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
11. Song EM, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:172-9. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
12. Lin WC, et al. Elderly adults with late-onset ulcerative colitis trend to have atypical, milder initial clinical presentations but higher surgical rates and mortality: a Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:e95-7. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
13. Ikeuchi H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today* 2014;44:39-43. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
14. Shi HY, et al. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry. *J Crohns Colitis* 2016;10:176-85. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
15. Komoto S, Higashiyama M, Watanabe C et al. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018[Epub ahead of print](コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
16. Juneja M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci* 2012;57:2408-15. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
17. Fries W, et al. Disease patterns in late-onset ulcerative colitis: results from the IG-IBD "AGED study". *Dig Liver Dis* 2017;49:17-23. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
18. Nguyen GC, et al. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:218-23. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
19. Cottone M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30-5. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
20. Almog G, et al. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons. *Arch Surg* 2001;136:1396-400. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
21. Ananthakrishnan AN, et al. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:182-9. (横断研究、高齢者 $\geq$ 65歳)
22. Shen H, et al. Increased hospitalizations in elderly with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy but not increased infections: A community practice experience. *J Crohns Colitis* 2014;8:898-9. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
23. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Ulcerative colitis: comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long-standing disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1306-12. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)

## 要約

高齢発症 UC は増加しており、発症年齢別の高齢者の頻度も増加している。

Shi らは香港における高齢発症の UC 患者数が 1991 年の 0.1 人/10 万人から 2010 年の 1.3 人/10 万人へ増加したと報告しており<sup>1</sup>、UC 患者数が増加中の本邦でも高齢発症の UC 患者に臨床で遭遇する機会が増加している。しかし高齢発症患者数の増加が単純に有病率の増加に伴うものか、高齢者での発症頻度も増加しているかは年齢別の発症頻度の検討が必要である。

UC の発症のピークは 30-40 歳代であるが、発症頻度に関する第 2 のピークが高齢者（60 歳以上）に存在するという報告がなされている<sup>2-4</sup>。Stowe らは 60-80 歳代の高齢者における発症頻度が 40-50 歳代の発症頻度に比較して高いことを示している。しかし他のコホート研究では同様の傾向は確認されていない<sup>5-7</sup>。Ekblom らは 1965 年から 1983 年における年齢別の UC の発症頻度を検討しているが、60 歳以上の高齢者における頻度が 40-60 歳代のそれと比べて減少する傾向はないものの、第 2 のピークは存在しないことを示している<sup>7</sup>。Steven らによるとオランダにおける新規発症患者における高齢者（60 歳以上）の頻度は 1991 年には 18.3% だったが、2010 年には 25.9% に有意に増加したと報告している<sup>8</sup>。

アジアにおける研究では、Prideaux らは systematic review において、UC の発症年齢がクローン病の発症頻度より高いこと、また UC の発症年齢は平均 35-44 歳であることを示している<sup>9</sup>。Asakura らは難病医療費助成制度における申請書から本邦の UC 患者数を年齢ごと（5 歳おき）に調査しているが<sup>10</sup>、そこでは患者数のピークは 30-35 歳で、その後年齢が高くなるとともに患者数は減少し、患者数に二峰性のピークは認められていない。Takahashi らは 2000 年以前と 2001 年以降に診断された UC 患者の発症年齢分布を比較し、2001 年以降で高齢発症 UC 患者（50 歳以上）の割合の増加（6.3% → 25.9%）、平均発症年齢の上昇（30.8 ± 12.1 → 36.9 ± 17.2）、二峰性の第 2 ピークの高年齢へのシフトを報告している<sup>11</sup>。Song らによると韓国では、新規発症患者の中の高齢者（60 歳以上）の頻度が 1977 年 → 1999 年の 3.9% から 2008 年 → 2014 年の 9.7% に増加したと報告されており、高齢発症頻度の増加は複数の地域、人種で報告されている<sup>12</sup>。高齢発症 UC 患者増加の理由は明らかではないが、Takahashi らは高齢発症（50 歳以上）と関係する因子を多変量解析したところ、過去の喫煙が有意な因子（OR 2.93）であり何らかの関係があると報告している<sup>11</sup>。

## （参考文献）

1. Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Natural History of Elderly-onset Ulcerative Colitis: Results from a Territory-wide Inflammatory Bowel Disease Registry. *J Crohns Colitis* 2016;10:176-85. (コホート、高齢者 ≥ 60 歳)
2. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990;98:104-10. (コホート、高齢者 ≥ 60 歳)
3. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-61. (コホート、高齢者の定義なし、10 歳ごとの区切り)
4. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-9. (コホート、高齢者の定義なし、10 歳ごとの区切り)
5. Ling KL, Ooi CJ, Luman W, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis in Singapore, a multiracial city-state. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:144-8. (コホート、高齢者の定義なし、10 歳ごとの区切り)
6. Subasinghe D, Nawarathna NM, Samarasekera DN. Disease characteristics of inflammatory bowel disease (IBD): findings from a tertiary care centre in South Asia. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1562-7. (コホート、高齢者の定義なし、10 歳ごとの区切り)

7. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-8. (コホート、高齢者の定義なし、40歳以上でひとまとめ)
8. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1425-34 (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳).
9. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266-80. (総説)
10. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, et al. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009;44:659-65. (コホート、高齢者の定義なし)
11. Takahashi H, Matsui T, Hisabe T, et al. Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;29(8):1603-8 (ケースコントロール、高齢者 $\geq$ 50歳)
12. Song EM, Lee HS, Park SH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:172-179. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)

## 要約

高齢者は高齢化に伴う免疫機能の低下や合併症およびその治療により、UC との鑑別を要する様々な大腸炎を発症する(表)。

高齢者は加齢に伴う免疫機能の低下により、感染症や癌に罹患する。また、加齢に伴い、動脈硬化・高血圧・糖尿病・心疾患・脳卒中などの生活習慣病の発病が増加する。高齢者ではこれらの疾患自体、もしくはその治療の影響で UC と鑑別を要する大腸炎が発症することがある。

感染症の治療目的で抗生物質が使用された場合や抗癌剤治療により白血球減少をきたした患者では、*Clostridium difficile* (*C. difficile* : *Clostridioides difficile* に 2016 年改名) 関連性下痢症 (*Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD) を発症することがある。抗生剤起因性下痢症のうち偽膜性腸炎とそれ以外の下痢症の検討では、多変量解析により 70 歳以上の高齢者と長期入院 (20 日以上) の 2 項目が偽膜性腸炎のリスクファクターであると報告されている<sup>1)</sup>。UC 患者自体や造血幹細胞移植後の患者などでは免疫抑制剤や抗癌剤加療後に CDAD が合併することがあるが、この場合には偽膜が形成されないことが多いので注意を要する<sup>2)</sup>。大腸内視鏡により典型的な偽膜が確認できない場合は、便中 *C. difficile* トキシンの証明が診断に有用である。また、*C. difficile* 以外の感染性腸炎では、潰瘍性大腸炎よりもクローン病との鑑別が問題となることが多いが、本邦では高齢の結核患者が多いため、腸結核の鑑別も重要である。そのほか、赤痢アメーバは成人の性行為感染症としての発症ほか、高齢者施設内での感染報告<sup>3)</sup>があり、典型的内視鏡所見として、打ち抜き潰瘍の形成が盲腸と直腸に多く見られるが、約 55% の患者は非特異的であるとする報告があり UC との鑑別が問題となる<sup>4)</sup>。サイトメガロウイルス大腸炎は免疫不全患者に発症することが多いが、高齢者にも発症するとともに、UC 自体にも併発することを念頭に置く必要がある<sup>5,6)</sup>。

放射線治療歴のある癌患者では放射線腸炎の鑑別が必要である。大腸は放射線で障害が出やすく、直腸に炎症が生じる頻度が多い<sup>7)</sup>。最近では癌患者に対し免疫チェックポイント阻害薬の使用が行われる機会が増加している。その合併症として UC 類似の大腸炎が発症する場合があります鑑別を要する機会が増加することが予測される<sup>8-10)</sup>。高齢者では整形外科的疾患などで非ステロイド性鎮痛薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) の内服をしている割合が多くなり、また、抗凝固薬の副作用防止や逆流性食道炎治療のために、PPI の使用頻度も上昇する。前者では NSAIDs 誘発性の腸管障害、後者では Microscopic colitis の鑑別が重要である<sup>11,12)</sup>。Microscopic colitis は大腸の発赤や縦走潰瘍やその癒痕を伴う場合があり、慢性下痢症状が主訴となる疾患である。高齢者では動脈硬化を伴うことが多く、虚血性腸炎のリスクファクターとなることが報告されている<sup>13)</sup>。左側の憩室症に大腸炎を発症する segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD) と言われる疾患群は高齢者に好発するが、UC と鑑別困難な場合があり、経過とともに UC に移行する集団も存在することが報告されている<sup>14, 15)</sup>。孤立性直腸潰瘍症候群 (Solitary rectal ulcer syndrome) は、排便時のいきみにより直腸前壁側の粘膜の肛門側への prolapse により潰瘍や隆起などの病変が形成されると考えられ、生検組織で線維筋性 fibromuscular obliteration が確定診断の根拠となるが、まれに UC に孤立性直腸潰瘍症候群が合併する報告もあり、高齢者では注意を要する<sup>16,17)</sup>。

表. 高齢者潰瘍性大腸炎と鑑別を要する疾患

感染症関連
Clostridium difficile(Clostridiosis Difficile)関連性下痢症
腸結核
赤痢アメーバ性大腸炎
サイトメガロウイルス大腸炎
癌関連
放射線腸炎
免疫チェックポイント阻害薬誘発性大腸炎
生活習慣病関連
NSAID誘発性腸管障害
Microscopic colitis
虚血性腸炎
Segmental colitis associated with diverticulosis, SCAD
孤立性直腸潰瘍症候群

(参考文献)

1. Lee KS, Shin WG, Jang MK, et al. Who are susceptible to pseudomembranous colitis among patients with presumed antibiotic-associated diarrhea? *Dis Colon Rectum*. 2006 Oct;49(10):1552-8 (コホート、高齢者の定義なし)
2. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, et al. Japan Hematology/Oncology Study (J-HOST) Group Kyoto. Absence of pseudomembranes in Clostridium difficile-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):74-8. (コホート、高齢者の定義なし)
3. 我が国における赤痢アメーバ症の現状. 2007年第28巻10号. 東京都感染症情報センターホームページ <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2007/tbkj2810/> (総説、高齢者の定義はしていない)
4. Horiki N, Furukawa K, Kitade T, et al. Endoscopic findings and lesion distribution in amebic colitis. *J Infect Chemother*. 2015 Jun;21(6):444-8 (コホート、高齢者の定義なし)
5. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors from cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):e20-6. (ケース・コントロール、高齢者の定義なし)
6. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, et al. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res* 2014;12(1):5-11. (総説、高齢者の定義なし)
7. Sarin A and Safar B. Management for radiation proctitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Dec;42(4):913-25. (総説、高齢者の定義なし)
8. Kubo K, Kato M, Mabe K. Nivolumab-associated colitis mimicking ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(9):A35-A36. (症例報告、高齢者の定義はしていない)
9. Yasuda Y, Urata Y, Tohrai R, et al. Immune-related colitis induced by the long-term use of nivolumab in a patient with non-small lung cancer. *Intern Med* 2018;57(9):1269-1272. (症例報告、高齢者の定義はしていない)
10. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):135 (症例報告、高齢者の定義なし)
11. Okamoto R, Negi M, Tomii S, et al. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol* 2016;9(4):169-174. (総説、高齢者の定義なし)
12. Umeno J, Esaki M, Nuki Y, et al. Letter: lansoprazole consumption is more common in Japanese patients with collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(2):208-209. (レター、高齢者の定義なし)
13. Tadros M, Majumder S, Birk JW. A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(7):605-13. (総説、高齢者≥60歳)
14. Jani N, Finkelstein S, Blumberg D, et al. Segmental colitis associated with diverticulosis. *Dig Dis Sci* 2002;47(05):1175-1181. (総説、高齢者の定義なし)
15. Tursi A. Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autoimmune entity? *Dig Dis Sci* 2011;56(1):27-34. (総説、高齢者の定義なし)
16. Abid S, Khawaja A, Bhimani SA, et al. The clinical, endoscopic and histological spectrum of the solitary rectal ulcer syndrome: a single-center experience of 116 cases. *BMC Gastroenterol*. 2012 Jun 14;12:72 (コホート、高齢者の定義なし)
17. Park HB, Park HC, Chung CY, et al. Coexistence of solitary rectal ulcer syndrome and ulcerative colitis: a case report and literature review. *Intest Res*. 2014 Jan;12(1):70-3. (症例報告、高齢者の定義なし)

## 2. 自然史、経過、病型

### 2-1 : 高齢 UC 患者の症状、重症度や病型 (罹患範囲)

#### 要約

日本人の高齢 UC 患者は非高齢 UC 患者と比べ重症度が高いが、差は僅かである。また各国の報告にも一定の傾向はなく、両者に大差はない。罹患範囲は、日本の報告で高齢患者の罹患範囲が広いが、差は僅かである。メタ解析では高齢者に左側大腸炎が多いが、直腸炎と全大腸炎で明らかな差はない。

UCにおける主要な臨床症状として血便、下痢、腹痛、体重減少、発熱が挙げられるが、高齢発症者と非高齢発症者における症状の出現頻度・重症度は報告によって異なる。本邦の報告では、高齢発症者で重症度が有意に高かった(重症の割合が非高齢発症者8.0%、高齢発症者10.6%、劇症の割合が非高齢発症者0.5%、高齢発症者0.7%)<sup>1)</sup>。しかし、イタリア、フランス、トルコからの報告では若年発症者の方が疾患活動性は高く<sup>12-4)</sup>、香港では、観察期間中の重症度の割合に有意差は無いと報告されている<sup>5)</sup>。以上のように高齢発症患者と非高齢発症者の症状、重症度の頻度の違いに一定の傾向は認めず、またいずれも差は僅かであり、ECCO (European Crohn's and Colitis organization)のtopical reviewでは高齢者と非高齢者の重症度はほぼ同等と考えられている<sup>6)</sup>。

罹患範囲は、日本の報告では高齢発症者は非高齢者よりも広く進展している割合が有意に高いが(高齢者 直腸炎型: 左側大腸炎型: 全大腸炎型 = 19.5% : 34.2% : 46.3%、非高齢者 23.9% : 31.7% : 44.5%)<sup>1)</sup>、差は僅かである。メタ解析では、60歳以上の高齢者で左側大腸炎型が有意に多かったが(OR 1.49, 95% CI 1.18-1.88)、直腸炎型と全大腸炎型には差はみられなかった<sup>7)</sup>。

このように高齢発症者と非高齢発症者での重症度・罹患範囲の違いは報告により異なるが、総じて差は僅かである。ただし高齢者は非高齢発症者と比べ心疾患などの合併症率が高いこと、また強力な免疫抑制治療が行いにくく、感染症合併率、悪性腫瘍合併率、UC関連死亡率が高いことを考慮し<sup>6,7)</sup>、全身管理に十分注意して治療を進めていく必要がある。

#### (参考文献)

1. Komoto S, Higashiyama M, Watanabe C, et al. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018, epub ahead of print. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
2. Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R, et al. Age-Related Clinical Severity at Diagnosis in 1705 Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Disease and Science* 2000, 45, 462 - 465. (コホート、高齢者 $\geq$ 51歳)
3. C. Charpentier, J. Salleron, G. Savoye, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut* 2014, 63, 423-432. (コホート、高齢者 $\geq$ 61歳)
4. I. H. Kalkan, U. Dagli, B. Tunc, A. Ulker. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *European Journal of Internal Medicine* 2013, 24, 273-277. (コホート、高齢者 $>$ 60歳)
5. H. Y. Shi, F. K. L. Chan, W. K. Leung, et al. Natural History of Elderly-onset Ulcerative Colitis: Results from a Territory-wide Inflammatory Bowel Disease Registry. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, 176-185. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
6. A. Sturm, C. Maaser, M. Mendall, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017, 11: 263-273. (総説)
7. A. N. Ananthakrishnan, H. Y. Shi, W. Tang, C. C. Y. Law, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, 10: 1224-1236. (メタ、高齢者 $\geq$ 60歳)

## 要約

UC の手術率や入院率は発症後長期間経過すると減少することから、罹病期間の短い高齢発症 UC と罹病期間の長い若年発症し高齢化した UC (高齢化 UC) とは明確に区別する必要がある。

UC の手術率は発症から 2 年までが高く、その後は徐々に低下する<sup>1,2)</sup>。したがって同じ年齢の高齢 UC 患者であるならば、高齢で発症した高齢発症 UC は、若齢で発症し長期の罹病期間を経て高齢に達した高齢化 UC に比較して罹病期間が短いために手術率や入院率は高いことが想定される。しかし、直接これを比較検討した報告は、Matsumoto らの少数例の報告のみである。この報告では、60-64 歳で発症した高齢発症 UC と、50 歳未満で発症し研究時に 60 歳以上に達した長期罹病例を高齢化 UC として比較した。UC 増悪時のステロイドの使用は、高齢発症 UC では 58%に認めたのに対して高齢化 UC では 1 例も認めていない。PSL 依存・抵抗性を有する症例は高齢発症 UC では 17%にみられている。高齢発症 UC では、UC 増悪による入院は 25%にみられ、UC 増悪により手術に至った症例も 17%にみられたが、高齢化 UC では入院、手術ともに 1 例も認めていない<sup>3)</sup>。しかし、高齢 IBD 患者では、腹痛、下痢、貧血、血便などの症状が乏しいことがあるため<sup>4-6)</sup>、再燃の徴候を見逃さないようにきめ細やかな問診、診察を心がける必要がある。

高齢化 UC では大腸癌のリスクが高まることは周知の事実となっているが<sup>7-12)</sup>、高齢発症 UC においては報告が少なく加齢が大腸癌のリスクを高めるのかどうか定かではないとする意見がある<sup>13-15)</sup>。しかし一方では、高齢発症 IBD は大腸癌のリスクを高め、1 年ずつ年齢を増すごとに大腸癌を発症するまでの期間が 0.154 倍ずつ短縮することから、高齢発症の IBD 患者に対する大腸癌サーベイランスの強化を推奨している<sup>16,17)</sup>。ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2016 のステートメントでは下記のように述べられている。「高齢化した IBD 患者では大腸癌サーベイランスを必要とする。一方、高齢発症の IBD 患者においては、加齢そのものは大腸癌のリスクではないが、大腸癌発症を早めることから、同様に大腸癌サーベイランスを必要とするが、IBD の重症度、併存疾患および平均余命を勘案すべき」としている<sup>18)</sup>。

## (参考文献)

1. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440. (コホート、高齢者 $\geq$ 50 歳)
2. Hiwatashi N, Yao T, Watanabe H, et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol* 1995; suppl 8: 13-16. (コホート、高齢者 $\geq$ 50 歳)
3. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Ulcerative colitis: comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long-standing disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1306-1312. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
4. Foxworthy DM, Wilson JA. Crohn's disease in the elderly. Prolonged delay in diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 492-495. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
5. Harper PC, McAuliffe TL, Beeken WL. Crohn's disease in the elderly. A statistical comparison with younger patients matched for sex and duration of disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 753-755. (ケースコントロール、高齢者 $\geq$ 64 歳)
6. Hussain SW, Pardi DS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27: 617-624. (総説)
7. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-459. (ケースコントロール)
8. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: A population-based study (1976-2008). *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2247-2251. (横断)

9. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: Results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 205–211. (横断)
10. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535. (メタ)
11. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 319–328. (ケースコントロール、高齢者 $\geq$ 65 歳)
12. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166–175. (コホート)
13. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1088–1095. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
14. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–1038. (コホート)
15. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: An updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789–799. (メタ)
16. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 46–55. (コホート)
17. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, et al. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: A nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1308–1322. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
18. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 263–273. (総説)

## 要約

高齢 UC 患者では非高齢 UC 患者と比し、手術率は変わらないが、入院率が高い。ただし、高齢発症 UC の手術率は、非高齢発症 UC に比し高い。

これまで、高齢 UC 患者の手術率に関しては、非高齢 UC 患者と比し、差がないか<sup>1) - 5)</sup>、または、低い<sup>6) - 8)</sup>とする報告が多数であった。この結果を受けて、ECCO の topical review でも高齢 UC 患者の手術率は、非高齢 UC 患者と差がないと結論している<sup>9)</sup>。この理由の 1 つには、一般的に重症度が低いとされる若年発症後に高齢となった患者<sup>10)</sup>を合わせて検討したためと考えられた。高齢発症 UC のみを対象とした最近のメタ解析では、高齢発症 UC で 1.36 倍手術率が高いと報告された<sup>11)</sup>。このメタ解析は、多数例の検討を行った Nguyen 等の報告<sup>12)</sup>に強く影響されていると考えられたが、この結果を支持する報告が、近年、本邦を含むアジアからも増えている<sup>13) - 16)</sup>。Komoto らは、本邦の大規模コホート研究で、高齢発症 UC で手術率が有意に高いことを報告している<sup>17)</sup>。高齢発症 UC の手術率が高い理由としては、一般的に UC では発症から 2 年までの手術率が高いこと<sup>7), 18)</sup>、高齢発症 UC では、併存疾患や免疫抑制治療による感染症などの合併率が高いことから<sup>19), 20)</sup>、強力な免疫抑制療法を施行しづらいことが挙げられる。また、高齢 UC 患者では、緊急手術で周術期死亡率が上昇すると報告されている一方<sup>21), 22)</sup>、早期手術で生命予後が改善されるとの報告もあり<sup>23)</sup>、非高齢発症 UC に比し手術のタイミングが早まることも関係していると考えられる。

高齢 UC 患者の入院率に関しては、非高齢 UC 患者と比し、有意に高いとの報告が多数である<sup>1), 9), 13), 24) - 26)</sup>。本邦の大規模コホート研究でも、高齢発症 UC で入院率が有意に高いことが報告されている<sup>17)</sup>。高齢 UC 患者で入院率が高い理由としては、前述したように、高齢発症 UC で手術率が高い、すなわち発症時の重症度が高いこと、併存疾患を有する割合が高いこと、免疫抑制治療による感染症などの合併率が高いことなどが挙げられている。

## (参考文献)

1. Jeurig SF, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosis at elderly age-an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1425-34. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
2. Lakatos PL, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis* 2011;5:5-13. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
3. Juneja M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci* 2012;57:2408-15. (コホート、高齢者 $\geq$ 65 歳)
4. Kariyawasam VC, et al. Natural history of elderly onset inflammatory bowel disease - Sydney IBD cohort (1942-2012). *Gastroenterology* 2013;1:1:S634-5. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
5. Fries W, et al. Disease patterns in late-onset ulcerative colitis: results from the IG-IBD “AGED study”. *Dig Liver Dis* 2017;49:17-23. (コホート、高齢者 $\geq$ 65 歳)
6. Kalkan IH, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2013;24:273-7. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
7. Solberg IC, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40. (コホート、高齢者 $\geq$ 50 歳)
8. Triantafyllidis JK, et al. Ulcerative colitis in the elderly: clinical patterns and outcome in 51 Greek patients. *J Gastroenterol* 2001;36:312-6. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
9. Sturm A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on IBD in the elderly. *J Crohns Colitis* 2017;11:263-73. (総説)
10. Charpentier C, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63:423-32. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)

11. Ananthakrishnan AN, et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1224-36. (メタ、高齢者 $\geq$ 60歳)
12. Nguyen GC, et al. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:218-23. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
13. Matsumoto S, et al. Ulcerative Colitis: comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long-standing disease. *Dig Dis Sci* 2013;58:1306-12. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
14. Kuriyama M, et al. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1307-15. (コホート、高齢者 $\geq$ 40歳)
15. Song EM, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:172-9. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
16. Lin WC, et al. Elderly adults with late-onset ulcerative colitis trend to have atypical, milder initial clinical presentations but higher surgical rates and mortality: a Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:e95-7. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
17. Komoto S, et al. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;doi:10.1111/jgh.14263. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
18. Hiwataashi N, et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol* 1995;suppl 8:13-6.
19. Toruner M, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36. (患者対照、高齢者 $\geq$ 50歳)
20. Cottone M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30-5. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
21. Almogy G, et al. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons. *Arch Surg* 2001;136:1396-400. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
22. Ikeuchi H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today* 2014;44:39-43. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
23. Bewtra M, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2015;163:262-70. (コホート、高齢者 $\geq$ 50歳)
24. Ananthakrishnan AN, et al. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:182-9. (横断、高齢者 $\geq$ 65歳)
25. Shen H, et al. Increased hospitalizations in elderly with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy but not increased infections: A community practice experience. *J Crohns Colitis* 2014;8:898-9. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
26. Shi HY, et al. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry. *J Crohns Colitis* 2016;10:176-85. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)

##### 要約

高齢 UC 患者には、年齢、合併症、治療内容、血液検査値に応じて、適切な時期に適切な種類のワクチンを接種することが重要視されている。

一般的に高齢者は非高齢者に比べ免疫力の低下により、感染症のリスクが高いとされている。更に、糖尿病、腎障害、低栄養状態などの合併症により、そのリスクは高まる<sup>1)</sup>。また UC 患者は、ステロイド、免疫調節剤、生物学的製剤など免疫抑制的な治療を受けている場合、感染症のリスクが高まる<sup>2-5)</sup>。特にステロイド治療や複数の免疫修飾的治療が組み合わされている場合、よりリスクが高くなる<sup>2, 6)</sup>。

こうした事項を背景に、高齢 UC 患者に対するワクチン接種は重要視されている<sup>7, 8)</sup>。初診時のワクチン接種歴の問診は基本的な事項であるが、自分のワクチン接種歴が正確にわからなかったり、ワクチン接種していても発症予防に有効な抗体価の基準に達していなかったりすることが、特に高齢 UC 患者では多い<sup>8, 9)</sup>。このため、高齢 UC 患者、特に免疫修飾的治療の可能性がある患者に対しては、事前に B 型肝炎の他、水痘・帯状発疹、風疹、麻疹、流行性耳下腺炎（ムンプス）に対する抗体価（発症予防に有効とされる抗体価は、酵素免疫法 [ELISA] による IgG 抗体価で各々、5.0、5.0、4.0、陽性とされている<sup>10)</sup>）を測定し、必要に応じて、免疫修飾的治療開始前にワクチン接種を行う。このことは、特に生ワクチン（水痘・帯状発疹、風疹、麻疹、流行性耳下腺炎）では重要になる（帯状発疹に対する不活化ワクチンであるシングリックス®が 2018 年 3 月に保険承認された）。IgG 抗体価低値の場合には、該当する生ワクチン接種を検討するが、水痘・帯状発疹（生）ワクチンの場合、免疫修飾的治療開始までにワクチン接種後 3 週間以上の猶予が必要で、病勢によっては待てない場合もある<sup>7, 11)</sup>。また免疫修飾的治療中止後に水痘・帯状発疹（生）ワクチンを接種する場合は、その薬剤の半減期や全身への影響も考慮し、中止 3~6 ヶ月後にワクチン接種を考慮する<sup>7)</sup>。

2018 年 5 月に UC に対して保険承認された tofacitinib に関連する有害事象として帯状発疹が挙げられる。アジア人、高齢者、高用量投与 (20mg/日) がリスク因子で、寛解維持療法中もリンパ球数低下に関するモニタリングを行う<sup>12)</sup>。なお、帯状発疹に対する不活化ワクチン（シングリックス®）の保険適応は、50 歳以上の成人で、2 ヶ月間隔で 2 回の筋肉内注射で接種する<sup>13)</sup>。

この他、高齢 UC 患者で注意すべきワクチンとして肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンがあげられる（共に不活化ワクチン）。肺炎球菌ワクチンは 65 歳以上で定期接種（無料）の機会があるが、診療上の必要性が高い場合は定期接種の時期を待たずに自費での接種を患者と相談すべきである。またインフルエンザワクチンは毎年接種することが望ましい<sup>7, 11)</sup>。こうした不活化ワクチンは免疫修飾的治療中でも接種が可能であるが、抗 TNF- 抗体製剤など免疫修飾的治療を受けている患者や高齢 UC 患者ではワクチン接種に対する免疫応答低下の可能性が指摘されている<sup>14)</sup>。またインフルエンザワクチンの予防効果は年によって差異があると思われるため、流行時期の手洗い、うがい、マスク着用など基本的事項の患者説明は必要である。なお、小児で有効なインフルエンザワクチンの 2 回接種は成人 UC 患者においては効果がないことがわかっている<sup>15)</sup>。

(参考文献)

1. 日本消化器病学会 編集, 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京, 2016 (ガイドライン、高齢者の定義なし)
2. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273 (ガイドライン、高齢発症を 60 歳以上で発症と定義)
3. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 595-600 (ケースコントロール、高齢患者でなく「より高齢者群」という意味で 50 歳以上)
4. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337-346 (コホート、高齢患者 $\geq$ 65 歳)
5. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1385-1397 (メタ、高齢者の定義なし)
6. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936 (ケースコントロール、高齢患者でなく「より高齢者群」という意味で >50 歳)
7. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-468 (ガイドライン、高齢者の定義なし)
8. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 459-477 (メタ、高齢患者 $\geq$ 60 歳)
9. Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, et al. Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 418-422 (コホート、高齢者の定義なし)
10. 日本造血細胞移植学会 編集, 造血細胞移植ガイドライン - 予防接種 (第 3 版), 2018 (ガイドライン、高齢者の定義なし)
11. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1231-1238 (ガイドライン、高齢者の定義なし)
12. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018 May 30. doi: 10.1093/ibd/izy131. [Epub ahead of print] (サブ解析、高齢患者 $\geq$ 65 歳)
13. シングリックス筋注用、添付文書 (高齢者の定義なし、接種の保険適応は 50 歳以上)
14. Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223-233 (コホート、高齢患者でなく「より高齢者群」という意味で $\geq$ 49 歳)
15. Matsumoto H, Ohfuji S, Watanabe K, et al. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2015; 50: 876-886 (ランダム、高齢者の定義なし)

## 要約

高齢 IBD 患者が併存疾患を有する場合は入院死亡率が高くなり、IBD に関する緊急手術が施行された場合の術後死亡率も高くなる。

併存疾患のために UC 治療薬の投与量が制限され、また、多剤服用による薬物相互作用により UC の治療薬の効果が低下したりする可能性があり、その臨床経過に影響を及ぼしうる。

65 歳以上の IBD 患者が 3 つ以上の併存症を有している割合は 9.6% であり、65 歳未満の 2.6% に比べると比率が高い<sup>1)</sup>。高齢 IBD 患者における併存症で多いものは、糖尿病 (16.8%)、心筋梗塞・うっ血性心不全を含む心疾患 (3.4%)、慢性肺疾患 (21.4%) および脳血管疾患 (3.1%) である。特に(心不全や)腎機能障害を合併している高齢 IBD 患者においては、IBD の基準薬である 5-ASA 製剤の排泄が遅れ腎毒性のリスクが増大するために、十分な 5-ASA を投与できないために IBD の臨床経過に影響を及ぼす可能性がある<sup>2, 3)</sup>。また高齢 IBD 患者においては IBD 非関連の悪性腫瘍のリスクも高い<sup>1)</sup>。とくに消化管以外に発生する固形癌では胆管癌が多く、高齢になるほどそのリスクが増加することが示されている<sup>4)</sup>。

併存症が多ければ、それだけ服用する薬剤の種類が増えることになる。高齢患者では多剤併用者が多く平均 5 種類の薬剤を投与され、25% が 6 種類以上の薬剤を定期的に服用していることが複数の研究で示されている<sup>5, 6)</sup>。したがって、併存症を有する高齢 IBD 患者においては、多剤服用による服薬遵守率の低下や薬物相互作用 (5-2 参照) に注意を払う必要がある<sup>5)</sup>。うつ病を合併した高齢 IBD 患者では、服薬遵守率が有意に低下することで IBD の臨床的活動性が高くなることが示されている<sup>7)</sup>。

高齢 IBD 患者では、コルチコステロイドによる骨粗鬆症関連骨折、うつ病などの精神状態の変化、糖尿病、高血圧症、緑内障の進行・悪化などが報告されており<sup>11)</sup>、これらの併存症を有する高齢 IBD 患者に対してはコルチコステロイドの投与量を制限する必要性があり、IBD の臨床経過に影響を及ぼす可能性がある。

また、高齢者では冠動脈疾患・心疾患や脳血管疾患に対し抗凝薬や抗血小板薬を服用している割合が高いが、抗血小板療法によって IBD 再燃頻度が増加するというエビデンスはない。冠動脈疾患に対してアスピリンおよびクロピドグレルが使用された 41 人の IBD 患者の調査において、抗血小板療法を行っていないコントロール群と比較して IBD 再燃の頻度に関して差はみられず、実際、抗血小板療法を受けている患者では、IBD 再燃の 11% の減少が認められたという報告もあり<sup>12)</sup>、アスピリン服薬中の心血管合併症を有する IBD 患者に対して投与中止を推奨する理由はない<sup>13, 14)</sup>。

高齢 IBD 患者 (65 歳以上) の院内死亡率は若年 IBD 患者 (19-64 歳) と比較して高く、チャールソン併存疾患指数が高くなるほど死亡率の調整オッズ比も高くなることが報告されている<sup>1)</sup>。また、合併症の存在は高齢 IBD 患者の術後アウトカムに重大な影響を与えている。Kaplan ら<sup>15)</sup>は、IBD に関連する手術を受けている高齢外科患者では合併症の数が増加するにつれて、術後死亡率も増加することを報告した。うっ血性心不全、肝疾患、血栓塞栓症および腎疾患は、死亡率の有意な増加と関連しており、術後死亡率は、2 つ以上の合併症を有する高齢者 (65~80 歳) の緊急外科手術で最も高く (20.6%)、一方で併存疾患が 2 つ未満の場合の死亡率は 11.0% であった。一方、待機的な IBD 手術に関しては、高齢患者の死亡率は 2 つ以上の併存症を有していた場合は 7.7%、併存症が 2 つ未満の患者においては 2.8% であり、ともに低かった。

## (参考文献)

1. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:182-189 (横断、高齢者≥65 歳)
2. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-638 (メタ、高齢者>60 歳)

3. Muller AF, Stevens PE, McIntyre AS, et al. Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1217-1224 (コホート、高齢者の定義の記載なし)
4. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;52:1975-1984 (コホート、高齢者の定義の記載なし)
5. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly - prospects and complications. *J Crohns Colitis* 2011;5:177-188 (メタ、高齢者 $\geq$ 65歳)
6. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1211-1216 (メタ、高齢者の定義の記載なし)
7. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population. *J Crohns Colitis* 2014;8:113-119 (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
8. Greenwald DA, Brandt LJ. Inflammatory Bowel Disease After Age 60. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:213-225 (メタ、高齢者 $\geq$ 60歳)
9. Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol* 2011;106:1889-1897 (ガイドライン、高齢者 $\geq$ 60歳)
10. Gearry RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1149-1157 (メタ、高齢者の定義の記載なし)
11. Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, et al. Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:461-464 (メタ、高齢者 $\geq$ 50歳)
12. Vinod J, Vadada D, Korelitz BI, et al. The effect of antiplatelet therapy in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:527-529 (横断、高齢者の定義の記載なし)
13. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-945 (メタ、高齢者の定義の記載なし)
14. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1095-1113 (メタ、高齢者の定義の記載なし)
15. Kaplan GG, Hubbard J, Panaccione R, et al. Risk of comorbidities on postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 2011;146:959-964 (メタ、高齢者 $\geq$ 65歳)

## 要約

副腎皮質ステロイド薬や、免疫調節薬、TNF 阻害薬の治療中の高齢 IBD 患者では、日和見感染症などの重篤な感染症に注意する。

高齢 IBD 特に UC 患者では *Clostridium (Clostridioides) difficile* 感染症の発症リスクや入院死亡率が高く、注意が必要である。

高齢 IBD 患者では健常者と比較して、帯状疱疹発症リスクが高く、特に副腎皮質ステロイド薬や免疫調節薬治療中の患者では注意が必要である。

IBD 患者における日和見感染症の予防、診断、マネジメントに関する ECCO のコンセンサスでは、年齢は日和見感染症の独立した危険因子と記載されている<sup>1)</sup>。Ananthakrishnan らは、米国の入院患者データベースを検討し、IBD 患者において、年齢は、感染性合併症、特に肺炎、敗血症、尿路感染症、*Clostridium difficile* (*C. difficile*: *Clostridioides difficile* に 2016 年改名) 感染症による入院の独立した危険因子と報告している<sup>2)</sup>。Toruner らは、Mayo Clinic において IBD 患者の日和見感染症のリスク因子として、年齢の他、副腎皮質ステロイドに代表される免疫抑制治療、特にその併用療法がリスク因子であったと報告している<sup>3)</sup>。年齢に関しては、受診時 51 歳以上では、日和見感染症のオッズ比 3.0 (95% C.I, 1.2-7.2)であった。Naganuma らは、IBD 患者の 1 年間のコホート研究にて日和見感染症のリスク因子を検討し、年齢 50 歳以上、免疫調節薬の使用が独立した危険因子であったと報告をしている<sup>4)</sup>。UC ではないが、CD におけるインフリキシマブの安全性を評価するために行われたレジストリー研究では、重篤な感染症に関連して、副腎皮質ステロイド、麻薬の使用、疾患活動性が独立した危険因子であったと報告している<sup>5)</sup>。本研究における重篤な感染症としては、肺炎、腹部膿瘍、カテーテル関連血流感染症が最も多かった。一方、死亡例に関する検討では、年齢は死亡のリスク因子であった。Cottone らは、イタリアの 16 施設においてインフリキシマブまたはアダリムマブの治療を受けた 3000 人以上の IBD 患者を検討し、65 歳以上の患者では、若年の患者や、同治療を受けていない同年代の患者と比較して、重篤な感染症の合併が多かったと報告している<sup>6)</sup>。Brassard らは、ケベック州 (カナダ) のヘルスケアデータベースから、66 歳以上で発症した 3500 人を超える IBD 患者を検討し、副腎皮質ステロイドの使用が重篤な感染症と関連があったと報告している<sup>7)</sup>。

*C. difficile* 感染症に関しては、高齢者に限定した検討ではないものの、Schneeweiss らはブリティッシュコロンビア州 (カナダ) にて新規に免疫抑制治療を開始した 10,000 人以上の IBD 患者のコホート研究にて、重篤な細菌感染症とインフリキシマブとの関係は認められなかったものの、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者では、*C. difficile* 感染症のリスクが高かったと報告している<sup>8)</sup>。また、Das らは、IBD を含む *C. difficile* 感染症の入院患者の検討を行い、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者は、未使用の患者と比較して死亡率が高いと報告している<sup>9)</sup>。その際、副腎皮質ステロイド薬を使用した群および使用しなかった群のいずれにおいても、多変量解析において、年齢は死亡に関連する危険因子であった。Nguyen らは、米国の National Inpatient Sample の IBD 患者の退院レポートの検討を行い、UC 患者では、クローン病や IBD 以外の消化器病、一般内科の患者と比較して、*C. difficile* 感染症が多く、死亡率が高いことを報告している<sup>10)</sup>。一方、本邦では Binary toxin 産生強毒株の報告は少なく、欧米ほど問題になっていないものの、将来的には問題となる可能性があると思われる。

Gupta らは、英国の General Practice Research Database から、炎症性腸疾患患者の帯状疱疹について後ろ向きの検討を行い、UC および CD のいずれも対照群と比較して罹患率が高く、更に副腎皮質ステロイドおよび免疫調節薬使用の患者でそのリスクが高かったと報告している<sup>11)</sup>。疾患別、年齢階層別のサブグループ解析では、15-44 歳、45-64 歳、65 歳以上の CD 患者において、それぞれの対照群より罹患率が高かった。アジアにおいても、Tsai らは台湾の National Health Insurance の Research Database の検討を行い、35-44 歳および 65 歳以上の男性 IBD 患者において、帯状疱疹の罹患リスクが高かったと報告している<sup>12)</sup>。潰瘍性大腸炎での開発研究における、帯状疱疹合併患者の後ろ向きの検討では、多変量解析にて年齢 65 歳以上と TNF 阻害薬不応が独立した危険因子であったと報告されている<sup>13)</sup>。JAK 阻害剤である Tofacitinib については高齢者 UC 患者を対象と

した報告はないが、慢性関節リウマチ患者を対象とした解析において、高齢患者（65歳以上）において感染症や悪性腫瘍などの重篤な合併症が増えることが報告されている<sup>14)</sup>。抗 4-7 インテグリン抗体製剤である Vedolizumab については、海外第 相試験（GEMINI-1）の年齢層別化したサブ解析（35歳未満、35～55歳、55歳以上）において、55歳以上の UC 患者は他の年齢層と安全性は同等であり、重篤な感染症や入院に至る合併症が他の年齢層と同等と報告されている<sup>15)</sup>。

#### （参考文献）

1. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443-68. (コンセンサスガイドライン、高齢者の定義の記載なし)
2. Ananthkrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2013 Mar;7(2):107-12. (ケース・コントロール、高齢者≥66歳)
3. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929-36. (ケース・コントロール、高齢者≥51歳)
4. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):595-600. (コホート、高齢者≥50歳)
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1409-22. (コホート、高齢者の定義の記載なし)
6. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):30-5. (コホート、高齢者≥65歳)
7. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1795-802; quiz 1803. (コホート、高齢者≥66歳)
8. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Aug;30(3):253-64. (コホート、高齢者の定義の記載なし)
9. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):2040-9. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
10. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1443-50. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
11. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1483-90. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
12. Tsai SY, Yang TY, Lin CL, et al. Increased risk of varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015 Feb;69(2):228-34. (ケース・コントロール、高齢者≥65歳)
13. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15;24(10):2258-2265. (対照群を伴わない研究、高齢者≥65歳)
14. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35(3):390-400 (事後解析、高齢者≥65歳).
15. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):542-559. (サブ解析)

## 4 . サーベイランス

### 4-1 : 高齢 UC 患者へのサーベイランスの方法

#### 要約

罹病期間による大腸癌の発症リスクが高齢 UC 患者と非高齢 UC 患者で異なるエビデンスはなく、サーベイランスの方法を年齢で変える理由はない。

発症時期が明確でない高齢者 UC では、早期からサーベイランスプログラムを開始することを考慮する。

高齢 UC 患者では、症例毎に重症度、臨床経過や生命予後を考慮しサーベイランスを行う。

長期の罹病期間を有する UC 患者では、大腸癌リスクが上昇することがわかっているが、高齢者 UC 自体で大腸癌の発症リスクが上昇するかどうかは明らかではない<sup>1)2)</sup>。

高齢発症 UC では、非高齢発症 UC よりも早期に高齢発症自体で発癌リスクが高まるというエビデンスはない<sup>3)</sup>。しかし高齢者 UC では症状が不明瞭な症例も少なくなく<sup>4)</sup>、診断時に既に長期に罹病していた可能性がある。その場合、通常推奨されている発症 8 年後からのサーベイランスの開始では遅い可能性があり、診断後早期からサーベイランスプログラムを開始する必要がある。

大腸癌サーベイランスは、年齢、予想される生命予後、大腸癌以外の悪性腫瘍を含めた他疾患の合併症の有無、内視鏡検査と前処置の侵襲などから、必要性和危険性のバランスを考慮した上で施行することが重要である<sup>5)</sup>。

#### (参考文献)

1. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001;**48**:526–35. (メタ、高齢者の検討なし)
2. Kishikawa J, Hata K, Kazama S, et al. Results of a 36-year surveillance program for ulcerative colitis-associated neoplasia in the Japanese population. *Dig Endosc.* 2018 Mar;**30**(2):236-244. (コホート、高齢者の検討なし)
3. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;**130**:1030–8. (コホート、高齢者の定義なし)
4. Nimmons D, Limdi JK. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016 Feb **6**;7(1):51-65. (総説)
5. Tran AH, Man Ngor EW, Wu BU. Surveillance colonoscopy in elderly patients: A retrospective cohort study. *JAMA* 2014;**174**:1675–82. (コホート、高齢者≥75歳)

## 要約

高齢 UC 患者における内科的治療の有効性は、非高齢 UC 患者における有効性と比較して劣るとする明らかなエビデンスは認められない。

非高齢 UC 患者における個々の内科的治療の有効性について、高齢 UC 患者と比較検証した報告は少ないものの、高齢 UC 患者では非高齢 UC 患者で得られる有効性が期待できないとする明確なエビデンスが認められないことから、すべての内科的治療が高齢者 UC 患者においても治療選択肢となり得ると考えられる<sup>1)</sup>。実際に本邦では、非高齢 UC 患者に用いられている内科的治療は高齢 UC 患者においても選択されている<sup>2, 3)</sup>。

しかしながら、高齢 UC 患者の内科的治療は、併存疾患とその治療薬との相互作用に留意するとともに、易感染性や発癌リスクなどの高齢者患者の特徴を踏まえた上での治療の選択が必要になる。実際に、コルチコステロイドやチオプリン製剤、生物学的製剤などが投与された高齢 UC 患者では感染症や腫瘍発現などの副作用発現頻度が高いことが知られており、投与に当たっては十分な注意が必要である<sup>1, 4, 5)</sup>。したがって、高齢 UC 患者における内科的治療の選択においては、個々の症例に応じて治療に伴うリスクを検討する必要があり、そのために高齢 UC 患者では低用量の薬剤投与にとどめざるを得ない場合があり、結果として有効性が低下する可能性があることに留意する。

また、重症例や難治例の高齢 UC 患者では、多岐にわたる併存疾患や予備能力の低下を考慮し、全身管理に十分に注意して内科的治療を実施し、外科治療への移行時期を逸さないよう注意が必要である。

UC 治療の基準薬である 5-ASA 製剤については、高齢 UC 患者においても非高齢 UC 患者と同様に安全に使用可能であり、その有効性も非高齢 UC 患者と同等とする報告が多い<sup>5)</sup>。注腸剤などの局所製剤は、高齢 UC 患者に限らず高齢者では肛門括約筋機能の低下により忍容性が低下する可能性があり、注意が必要である<sup>4)</sup>。

高齢 UC 患者のコルチコステロイドの有効性を厳密に検証した報告はないが<sup>6)</sup>、非高齢 UC 患者と同等と考えられる。高齢 UC 患者におけるコルチコステロイドの投薬率は報告によって差があるが<sup>7, 8)</sup>、本邦の全国調査では、高齢 UC 患者（65 歳以上）でコルチコステロイドの使用頻度が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。コルチコステロイドはその抗炎症効果から高い有効性を示す一方、感染症などの種々の副作用があり、長期投薬に至らない治療計画が必要である。

5-ASA 製剤の効果が不十分な症例やステロイド依存例ではチオプリン製剤の投与が検討されるが、高齢者 UC 患者におけるチオプリン製剤の使用率は本邦をはじめ世界的にみても高くない<sup>3, 7)</sup>。高齢 UC 患者において、チオプリン製剤の有効性を非高齢 UC 患者と比較した報告はないが<sup>6)</sup>、その効果は同等であると考えられる一方、高齢者 UC 患者では感染症やリンパ腫などの悪性疾患の発症リスクが上昇することが指摘されている<sup>9)</sup>。

抗TNF- 抗体製剤については、高齢 UC 患者では投与開始6ヶ月後の治療反応性が低いために中止率が高いことが報告されているが<sup>10)</sup>、中止理由に感染症や死亡などの薬剤の効果以外の要素が有意に多く含まれており、有効性の評価に影響を与えた可能性がある。一方、抗TNF- 抗体製剤で治療された高齢 UC 患者は、非高齢 UC 患者よりも短期（投与後10週）での臨床的改善率が低いものの、長期（6ヶ月以上）での臨床的改善率は同等であったこと<sup>11)</sup>が報告されており、高齢 UC 患者では治療効果発現に一定の時間を要する可能性がある。抗TNF- 抗体製剤投与に際して、高齢 UC 患者では感染症などの有害事象の割合が高いとする点は多くの報告で一貫しており<sup>10, 12)</sup>、その投与に当たって留意する必要がある。

白血球除去療法については、高齢 UC 患者では非高齢 UC 患者と治療効果は同等とする報告<sup>13)</sup>がある一方、高齢 UC 患者では有効性が減弱する<sup>14)</sup>という、相反する報告があり、その評価は一定していない。

タクロリムスに関する高齢 UC 患者での有効性については、症例報告が散見されるのみであり、十分な検証がなされていないため、非高齢 UC 患者との有効性の差異については不明である<sup>15, 16)</sup>。

抗 47 インテグリン抗体製剤である Vedolizumab については、海外第 相試験 (GEMINI-1) の年齢層別化したサブ解析 (35 歳未満、35~55 歳、55 歳以上) において、高齢 UC 患者における有効性は他の年齢層と同等であると報告されている<sup>17)</sup>。

JAK 阻害剤である Tofacitinib について、高齢 UC 患者における有効性に関する論文報告は認めないが、国内外で実施された第 相寛解導入・寛解維持試験における薬事承認インタビューフォームのサブ解析において、高齢 UC 患者においても非高齢 UC 患者と同等の有効性が得られることが示されている<sup>18)</sup>。

(参考文献)

1. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(3):263-73. (総説：高齢者60歳以上)
2. Komoto S, Higashiyama M, Watanabe C, et al. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. (コホート：高齢者≥65歳)
3. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Ulcerative colitis: comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long-standing disease. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(5):1306-12. (疫学研究：高齢者≥60歳)
4. Nimmons D, Limdi JK. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2016;7(1):51-65. (総説：高齢者の定義無し)
5. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;29(6):327-33. (総説：高齢者の定義無し)
6. Baggenstos B, R., Hanson B, J., Shaukat A. Treatment of Ulcerative Colitis in the Elderly: A Systematic Review. *Clinical Medicine Insights: Geriatrics*. 2013;6:1-26. (総説：高齢者≥60歳)
7. Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(9):2408-15. (疫学研究：高齢者≥65歳)
8. Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(1):5-13. (コホート：高齢者≥60歳)
9. Ananthkrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, et al. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(6):882-93. (総説：高齢者の定義無し)
10. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):309-15. (後方視的研究：高齢者≥60歳)
11. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(4):441-51. (後方視的研究：高齢者≥65歳)
12. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):30-5. (後方視的研究：高齢者65歳以上)
13. Ito A, Omori T, Hanafusa N, et al. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. *Journal of clinical apheresis*. 2018. (後方視的研究：高齢者≥65歳)
14. Yamamoto T, Iida T, Ikeya K, et al. A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2018;9(7):170. (後方視的研究：高齢者≥60歳)
15. Kawamura H, Matsumoto S, Nakamura N, et al. Rapid Induction Therapy with Oral Tacrolimus in Elderly Patients with Refractory Ulcerative Colitis Can Easily Lead to Elevated Tacrolimus Concentrations in Blood: A Report of 5 Cases. *The American journal of case reports*. 2017;18:405-9. (症例報告：高齢者≥65歳)
16. Kobayashi R, Matsumoto S, Yoshida Y. Tacrolimus Therapy for Three Patients with Elderly-Onset Ulcerative Colitis: Report of Three Cases. *Case reports in gastroenterology*. 2016;10(2):392-8. (症例報告：高齢者≥70歳)
17. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):542-559. (サブ解析：高齢者≥55歳)
18. <http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180620001/index.html> (インタビューフォーム：高齢者≥50歳)

## 要約

多剤併用などの「ポリファーマシー」による薬剤相互作用に注意が必要である。特にワルファリンカリウムの抗凝固効果については、各薬剤での相互作用が指摘されており注意が必要である。

チオプリン製剤は、アロプリノールなどとの併用で効果が増強し、特に高齢者 UC 患者では骨髄抑制や感染症などのリスクをさらに高める可能性がある。

基本的に、高齢者に使用できない IBD 治療薬はない<sup>1,2)</sup>が、高齢者では臓器予備能力が低いことに加え、併存疾患も多く、その治療のために併用する薬剤も多いため、治療の際には副作用だけでなく薬剤相互作用に注意を要する<sup>1)</sup>。

一方で、「ポリファーマシー」は、高齢者全般における問題であり、薬剤内服の自己管理が困難になる可能性が高く、アドヒアランス低下をもたらすことも懸念されている。薬剤相互作用によるリスクは、2種類以上の内服薬で13%、4種類内服で38%、7種類内服では82%にまで上昇する<sup>2)</sup>。このため、同効能の薬剤の重複がないか、副作用予防のための薬剤が過剰に追加されていないかなど、適宜確認を行うことが重要である。

薬剤相互作用に関しては、ワルファリンカリウムは特に配慮が必要である。メサラジン製剤はワルファリンカリウムの薬剤代謝を抑制するため抗凝固効果を増強する<sup>3)</sup>が、コルチコステロイドは血液凝固促進作用によりワルファリンカリウムの抗凝固作用を減弱させ、チオプリン製剤でも同様に減弱させると報告されている<sup>4)</sup>。また、チオプリン製剤はアロプリノールとの併用で、血中濃度が上昇し効果が増強するため副作用に注意が必要となる<sup>5)</sup>。また、メサラジン製剤は、チオプリン製剤との併用で、チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)を阻害し6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)の血中濃度が増加し、骨髄抑制が出現しやすくなると報告されている<sup>6)</sup>。

## (参考文献)

1. Gisbert Jp, Chparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:459-77. (メタ、高齢者>60歳)
2. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly—prospects and complications. *J Crohns Colitis* 2011; 5(3): 177-88. (総説、高齢者≥65歳)
3. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10):1095-106. (メタ、高齢者の定義なし)
4. Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother* 2008;42:1118-23. (ケースシリーズ、高齢者の定義なし)
5. Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: Frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11): 1889-97. (総説、高齢者の定義なし)
6. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49(5): 656-664. (ランダム、高齢者の定義なし)

## 要約

高齢 UC 患者に対するステロイドの使用は重篤な感染症の発症に注意が必要である。

本邦では中等症から重症の UC 患者の治療には副腎皮質ステロイド剤の投与（ステロイド）が推奨される<sup>1)2)</sup>。しかし、高齢者 UC 患者へのステロイドの使用は骨粗鬆症、骨壊死、浮腫、白内障などの副作用の他に、特に感染症の留意が必要である。一般的に高齢者は免疫力、体力の低下を伴うことから感染症に対するリスクが高く、Toruner ら<sup>3)</sup>は炎症性腸疾患（IBD）の日和見感染症において年齢の他にステロイドなどによる免疫抑制治療がリスク因子であったと報告している。また、Brassard ら<sup>4)</sup>は 66 歳以上で発症した IBD 患者において、ステロイドの使用が重篤な感染症と関連があったと報告している。

Matsumoto ら<sup>5)</sup>は 20～39 歳で診断された若年 UC 群と 60 歳以上で診断された高齢者 UC 群ではステロイドの使用頻度に有意差はないと報告している。感染症に関して Gupta らは、高齢 IBD 患者は健常者と比較して帯状疱疹の罹患率が高く、ステロイドや免疫調節薬使用患者でそのリスクが高かったと報告している<sup>6)</sup>。UC の経過に関しては 60 歳以上で診断された 472 人の UC を検討したフランスの cohort 研究<sup>7)</sup>では colectomy に対するリスク因子を調べたところ、罹患範囲の広さとステロイド使用歴が有意な因子であったが、多変量解析ではステロイド使用のみが有意な因子であったと報告されている。これらの報告から、高齢 UC 患者においてステロイドの使用は肺炎や帯状疱疹をはじめとした重篤な感染症の発症に特に注意を要し、漫然とした投与にならぬ様にする必要がある。

## （参考文献）

1. 潰瘍性大腸炎治療指針.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 29 年度分担報告書 別冊（ガイドライン）
2. 日本消化器病学会 炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2016（ガイドライン）
3. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929-36.（ケース・コントロール：高齢者の定義はないが 50 歳以上でリスク）
4. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1795-802; quiz 1803.（コホート：高齢者≥66 歳）
5. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Ulcerative colitis : comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long standing disease.（横断：高齢者≥60 歳）*Dig. dis Sci*.2013 May;58(5):136-12.
6. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1483-90.（ケース・コントロール：高齢者の定義はないが 65 歳以上でリスク）
7. Charpentier C, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 63:423-432,2013（コホート：高齢者≥60 歳）

## 要約

日本の高齢 UC 患者において、チオプリンの投与は日和見感染のリスクになるため注意すべきである。しかし、海外で報告されているリンパ腫、非メラノーマ性皮膚癌、肝障害のリスクについては不明である。

チオプリン（アザチオプリン、6-メルカプトプリン）は UC の寛解維持に有用であり、本邦でもその有効性が報告されている<sup>1,2)</sup>。高齢（60歳）発症の UC 患者に関する英国のデータベースにおける検討では、12ヶ月以上のチオプリン使用継続群では、12ヶ月未満の使用群と比較して大腸全摘術のリスクを70%軽減したと報告されている（ハザード比 (HR)=0.30; 95% CI 0.15-0.58)<sup>3)</sup>。一方、寛解期の高齢 UC 患者においてチオプリンの中止が再燃に影響を増えるかどうかは検討されていない。抗 TNF- 抗体製剤とチオプリンの併用については、UC SUCCESS Trial でチオプリンとインフリキシマブの併用がステロイドフリー寛解に特に高い効果を示している。しかし、この対象症例に高齢者はほとんど含まれていないため<sup>4)</sup>、高齢者における有益性は不明である。少数例の報告では抗 TNF- 抗体製剤とチオプリンの併用は、抗 TNF- 抗体製剤単独と比べて重症な感染症のリスクの増加はなかったとされているが<sup>5)</sup>、Desai らは高齢者でチオプリンを併用すると抗 TNF- 抗体製剤を中断するリスクが2.2倍になり、感染や死亡も抗 TNF- 治療を行なっている若年者に比べて有意に多いと報告しており<sup>6)</sup>、高齢者での併用療法には慎重にならなければならない。

チオプリン製剤の副作用として一般的に発疹、関節痛、発熱、肺炎、骨髄抑制、肝機能障害、悪心・嘔吐などの消化器症状などが知られている。高齢者と若年者の間で有効性、代謝の違いがあるか十分な検討はされていないが<sup>7)</sup>、スペインの IBD 患者を対象とした患者対照研究において高齢者は若年者に比べ肝機能障害の副作用が多く肺炎の頻度が少ないとされ<sup>8)</sup>、さらにオランダのコホート研究では高齢者で肝機能障害のリスクが4.5倍に上昇することが報告されている<sup>9)</sup>。また、高齢者は単独でも日和見感染のリスクであるが、チオプリンを投与することで日和見感染（特に単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ヘルペス、サイトメガロウイルス、EBウイルス）、結核の感染リスクが高まるため<sup>10-12)</sup>、高齢者に使用する際には注意が必要である。

チオプリンのリンパ増殖性疾患に対するリスクについて欧米からいくつかの一致したデータが示されている。フランスでの3年間の多施設前向き研究である CESAME study では年齢が高いこと、IBD 罹病期間が長いこと、チオプリンの併用がリンパ増殖性疾患の主要な危険因子だったことが報告されている<sup>13)</sup>。メタアナリシスでもチオプリン製剤を使用している患者では約4-5倍にリンパ腫のリスクが上昇すると報告されている<sup>14,15)</sup>。特に、50歳以上の IBD 患者でチオプリンを使用するとリンパ腫のリスクが増加すると報告された<sup>16)</sup>。フランス国民健康保険データベースに基づく成人 IBD の検討では、抗 TNF- 抗体製剤 (HR=2.60; 95% CI, 1.96-3.44) とチオプリン製剤 (HR=2.41; 95% CI, 1.60-3.64) は共に単独でもリンパ腫の発症リスクとなり、両者の併用で単独に使用した場合の約2倍にリスクが上昇すると報告されており<sup>17)</sup>、併用している場合にはより厳重なモニタリングが必要と考えられる。しかし、本邦における70施設のアンケート調査では、チオプリン製剤は IBD 患者において血液悪性腫瘍の有意なリスク因子ではないことが報告されており、日本人ではさらなる検討が必要である<sup>18)</sup>。

米国の1997年から2009年のデータベースにおける約11万人の IBD 患者を対象とした研究では、チオプリンは非メラノーマ性皮膚癌のリスクを85%増加させている<sup>19)</sup>。また、65歳以上の白人でチオプリンの使用は、非メラノーマ性皮膚癌のリスクが増加しており<sup>20)</sup>、注意が必要である。しかし、日本人においてチオプリンが皮膚癌のリスクとなる報告はない。その他の固形癌については、デンマークのコホート研究において IBD 患者のうち特にクローン病患者でチオプリン使用が子宮頸癌の増加と相関があり、UC ではチオプリンとの関係は不明であるが前立腺癌の頻度が増加する報告がある<sup>21)</sup>。

## (参考文献)

1. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd000478. (メタ、高齢者の定義なし)
2. Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 2003;38(8):740-6. (コホート、高齢者の定義なし)

3. Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, et al. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(4):672-80. (コホート、高齢者 60 歳)
4. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3. (RCT、高齢者 65 歳)
5. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):30-5. (コホート、高齢者 65 歳)
6. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):309-15. ケースコントロール、高齢者 60 歳)
7. del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(22):2734-9. (総説、高齢者の定義なし)
8. Manosa M, Calafat M, de Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(5):605-14. (ケースコントロール、高齢者 60 歳)
9. Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, et al. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(3):391-402. (コホート、高齢者 50 歳)
10. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36. (ケースコントロール、高齢者 > 50 歳)
11. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(5):595-600. (コホート、高齢者 50 歳)
12. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(9):1070-5. (コホート、高齢者の定義なし)
13. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9701):1617-25. (コホート、高齢者 50 歳)
14. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5. (メタ、高齢者 70 歳)
15. Subramaniam K, D'Rozario J, Pavli P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(1):24-30. (総説、高齢者 70 歳)
16. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(5):847-58.e4; quiz e48-50. (メタ、高齢者 50 歳)
17. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnicki A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-86. (後ろ向きコホート、高齢者の定義なし)
18. Fukata N, Okazaki K, Omiya M, et al. Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(9):1299-306. (ケースコントロール、高齢者の定義なし)
19. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-9 (コホート、高齢者の定義なし)
20. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(9):1002-24. (総説、高齢者 65 歳)
21. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):265-73. (コホート、高齢者の定義なし)

## 要約

タクロリムスによる腎障害の危険因子はトラフレベルであるが、65歳以上の年齢において有意にリスクを有していることが明らかである。このため実臨床では高齢者は非高齢者より腎障害に注意を要する。

生理機能が低下している高齢者は、タクロリムス投与時には頻回の血中濃度のモニタリングなどの注意を払う必要がある。

高齢者 UC は易感染性であり、タクロリムス投与時には日和見感染症に対する厳重な注意が必要であり、感染予防薬の投与も検討すべきである。

タクロリムスとの薬物相互作用を考慮し投薬内容を確認する必要がある。

タクロリムスは IL-2 をはじめとするサイトカインの産生を抑制することで免疫抑制効果を発揮する薬剤であり<sup>1)</sup>、移植領域<sup>2)</sup>や関節リウマチ<sup>3)</sup>などの自己免疫疾患、そして難治性の UC<sup>4)</sup>に用いられている。

UC の寛解導入に対するタクロリムスの有効性は明らかにされている一方<sup>5-10)</sup>有害事象としては腎毒性、神経毒性、高血圧、感染症などがトラフレベルに依存して発症することが報告されている<sup>8)</sup>。しかし高齢者 UC に対するタクロリムスの有効性・安全性はいくつかのケースシリーズが報告されるに留まっており<sup>11-13)</sup>、明らかではない。本項では他疾患領域での高齢者に対するタクロリムスの安全性を参照した。

腎臓移植領域においては、若年者と高齢者におけるタクロリムスの初期の投与量の違いは特に設定されていない。<sup>2,14)</sup>しかし、高齢者は維持期においても継続的な血中濃度のモニタリングに注意を払う必要が述べられている<sup>14)</sup>。平均 61 歳(50-77 歳)に対する平均 64 歳(55-76 歳)をドナーとした腎の移植におけるタクロリムスの安全性は、感染症において許容可能な範囲であったと報告されている<sup>15)</sup>。関節リウマチ領域では、通常タクロリムス 3mg/day を投与するが、65 歳以上の関節リウマチ患者では 1.5mg/day より開始することが推奨されている<sup>3)</sup>しかし 65 歳以上の年齢は有意に腎障害発症のリスクを有していることが明らかとなっている<sup>16)</sup>。このように他領域にでは高齢者にもタクロリムスが用いられているが、UC ではトラフ濃度で用量調整を行い、投与量は通常、これら疾患での投与量を超えることも多いため、より慎重に投与する必要がある。

高齢 UC 患者は腎機能障害や高血圧などの様々な合併症を有する場合があります、また易感染性が認められる<sup>17-19)</sup>。特に感染症は入院の危険因子であり<sup>20)</sup>、50 歳以上の IBD 患者において日和見感染症が増加し<sup>21,22)</sup>、これらは死亡原因につながる重大な要素であると考えられる<sup>19)</sup>。タクロリムスと同じカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンは高齢者(≥60)の共通の医療問題である合併症を悪化させる可能性があるため、積極的に推奨されていない<sup>23,24)</sup>。欧州において高齢者(≥65)に対するシクロスポリンとタクロリムスの使用率はわずか<0.5%となっている(2004-2009 年)<sup>25)</sup>。高齢 UC 患者にカルシニューリン阻害剤を使用する場合には腎機能などを正確に評価する必要がある<sup>12,26)</sup>。また、タクロリムスを含む複数の免疫統御療法を行う場合は日和見感染症に対する予防薬の投与も検討し<sup>13,18)</sup>厳重な注意が必要であるとされている。タクロリムスとシクロスポリンはともに CYP3A 系の代謝酵素により代謝される薬剤である。高齢者は合併症に対して複数の薬剤を服用していることが多く、Ca 拮抗薬のニフェジピンやプロトンポンプインヒビターのランソプラゾールなど同じ代謝経路を有する薬剤との相互作用にも留意する必要がある。

## (参考文献)

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987 Sep;40(9):1249-55. (基礎研究)
2. 日本 TDM 学会/日本移植学会 編, 2014 金原出版, 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014【臓器移植編】(ガイドライン)
3. Kawai S, Yamamoto K. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:441-4. (非盲検非対照研究, 高齢者≥65 歳)
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784. (総説)
5. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-1262. (ランダム)

6. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-808. (ランダム)
7. Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10:484-94. (メタ)
8. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-1056 (コホート)
9. Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, et al. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:129-36. (コホート)
10. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:705-16. (コホート)
11. Kobayashi R, Matsumoto S, Yoshida Y. Tacrolimus Therapy for Three Patients with Elderly-Onset Ulcerative Colitis: Report of Three Cases. *Case Rep Gastroenterol* 2016;10:392-398. (症例報告、高齢者 $\geq$ 70歳)
12. Kawamura H, Matsumoto S, Nakamura N, et al. Rapid Induction Therapy with Oral Tacrolimus in Elderly Patients with Refractory Ulcerative Colitis Can Easily Lead to Elevated Tacrolimus Concentrations in Blood: A Report of 5 Cases. *Am J Case Rep* 2017;18:405-409. (症例報告、高齢者 $\geq$ 65歳)
13. Escher M, Stange EF, Herrlinger KR. Two cases of fatal *Pneumocystis jirovecii* pneumonia as a complication of tacrolimus therapy in ulcerative colitis--a need for prophylaxis. *J Crohns Colitis* 2010;4:606-9. (症例報告、高齢者 $\geq$ 70歳)
14. Staatz CE, Tett SE. Pharmacokinetic considerations relating to tacrolimus dosing in the elderly. *Drugs Aging*. 2005;22(7):541-57. (総説、高齢者 $\geq$ 65歳)
15. Gentil MA, Osuna A, Capdevila L, et al. Safety and efficacy of delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors over 55 years of age. *Transplant Proc.* 2003;35:1706-8. (コホート、高齢者 $\geq$ 50歳)
16. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3,267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014;24:8-16. (市販後調査、高齢者 $\geq$ 65歳)
17. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017;11:263-273. (総説、高齢者 $\geq$ 60歳)
18. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68. (総説、高齢者 $\geq$ 50歳)
19. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459-77. (メタ、高齢者 60歳)
20. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-12. (横断、高齢者 $>$ 66歳)
21. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36. (ケースコントロール、高齢者 $\geq$ 50歳)
22. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48:595-600. (コホート、高齢者 $\geq$ 50歳)
23. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis* 2015;9:507-15. (総説、高齢者 $\geq$ 60歳)
24. Pardi DS, Loftus EV Jr, Camilleri M. Treatment of inflammatory bowel disease in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2002;19(5):355-63. (総説、高齢者 60歳)
25. Benchimol EI, Cook SF, Erichsen R, et al. International variation in medication prescription rates among elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:878-89. (総説、高齢者 $\geq$ 65歳)
26. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol.* 1997 Sep;92(9):1424-8. (総説、高齢者 50歳)

## 要約

抗 TNF- 抗体製剤の高齢 UC 患者への投与に際して、感染症（結核など）、心機能、悪性新生物について事前にスクリーニングを行う。

高齢 UC 患者では非高齢 UC 患者と比較し、抗 TNF- 抗体製剤の投与により感染、悪性新生物や死亡のリスクが上昇することが報告されている。投与は危険性と必要性を勘案し慎重に決定すべきである。

現在、我が国では3種類の抗 TNF- 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）が中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）として使用可能である。

イタリアでの10年間の多施設前向き研究において、インフリキシマブ2475例、アダリムマブ604例の抗 TNF- 抗体製剤投与と高齢者では非高齢者と比較すると、感染、悪性新生物、死亡がそれぞれ13% vs 2.6%、3% vs 0%、10% vs 1%と高齢者に多く認められることが示されている<sup>1)</sup>。また、悪性新生物と感染のリスクが抗 TNF- 抗体製剤投与下で65歳超えの高齢者において4.7倍上昇するという報告もある<sup>2)</sup>。高齢者に対する抗 TNF- 抗体製剤の投与は慎重に施行する必要がある。

感染症の中でも結核のリスクは年齢と抗 TNF- 抗体製剤の投与で上昇することが報告されており、免疫調節剤や生物学的製剤の投与前に結核のスクリーニングは必ず実施する<sup>5)</sup>。

悪性新生物に関して、抗 TNF- 抗体製剤単独、あるいは免疫調節剤との併用は成人クローン病において非ホジキンリンパ腫の発症リスクを増加させることが報告されている<sup>6-8)</sup>。また、男性、高齢者にその傾向が強いことが示されている<sup>9,10)</sup>。

死亡に関連する報告として、734人の抗 TNF- 抗体製剤使用患者と666人の非使用例と比較において、死亡の唯一の独立因子は抗 TNF- 抗体製剤の開始年齢と報告されている<sup>11)</sup>。また、インフリキシマブ関連死亡の75%を65歳超えの患者が占めていることが示されている。ただし、死亡に至った患者は病期期間が長く（15～26年）、重症例や合併症を有し、免疫調節剤の併用を行っていた<sup>4)</sup>。一方で、生物学的製剤単独治療と免疫調節剤の併用療法で重症感染症のリスクは変わらないとの報告もある<sup>1,12)</sup>。

心血管イベントによる死亡の報告もあり<sup>2)</sup>、投与開始前には心機能のスクリーニングが必要である。一般的には駆出率（ejection fraction: EF）が50%以上であり、代償性心不全（NYHA class I～II）が抗 TNF- 抗体製剤の対象と考えられる。重度の心不全（NYHA class III～IV）患者では死亡率を上昇させるため不適合である<sup>13)</sup>。抗 TNF- 抗体製剤使用後に心不全から死亡率が増加することが関節リウマチ患者で示されており<sup>13)</sup>、心機能に懸念を有する症例ではモニタリングを行う。

## （参考文献）

1. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30-35. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
2. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:441-451. (コホート、高齢者 $\geq$ 65歳)
3. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:309-315. (コホート、高齢者 $>$ 60歳)
4. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31. (コホート、高齢のみでない)
5. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91. (コンセンサス)
6. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1679-1686. (コホート、高齢者のみでない)

7. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-881. (メタ)
8. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146-2153. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
9. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
10. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-1087. (コホート、高齢のみでない)
11. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-508. (コホート、高齢者 $\geq$ 60歳)
12. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF-alpha inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:269-276. (コホート、高齢のみでない)
13. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-1050. (総説、高齢のみでない)

**要約**

高齢 UC 患者に CAP を施行した場合の副作用発現率は非高齢者 UC と差はなく、安全に施行できる。

高齢 UC 患者を対象として CAP の有効性と安全性を検討した報告は少なく、本邦からの 2 つの多施設後ろ向きコホート研究<sup>1,2)</sup>と 2 つの単施設後ろ向きコホート研究<sup>3,4)</sup>のみである。これらの報告によると副作用発現率において、高齢 UC 患者群と非高齢 UC 患者群では差はないとされている。847 例と最も対象症例が多い、Komoto らが報告した LCAP の有効性と安全性をみたコホート研究では、高齢 UC 患者群の副作用発現率は 8.0%(6/75)で、非高齢 UC 患者群の副作用発現率 10.5%(81/772)とほぼ同等であったと報告している<sup>1)</sup>。また、副作用の内容については嘔気や血小板減少など軽微な副作用がほとんどであり、重症感染症や血栓症といった重症の副作用の出現はなかったと報告されている。Ito らも高齢 UC 患者における CAP の副作用は、頭痛や抗凝固剤によるアレルギー症状など軽微な副作用しかなく安全性の高い治療であると報告している<sup>3)</sup>。

**(参考文献)**

1. Kumoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *Hokari. J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(8):1485-91. (市販後調査、高齢者 $\geq$ 65 歳)
2. Yamamoto T, Iida T, Ikeya K, et al. A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severe active ulcerative colitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Jul 6;9(7):170. doi: 10.1038/s41424-018-0037-0. (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)
3. Ito A, Omori T, Hanafusa N, et al. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. *J Clin Apher* 2018;33:514-20 (コホート、高齢者 $\geq$ 65 歳)
4. 生方聡史、福知工、小泉彰郎、他 . 高齢者潰瘍性大腸炎における GMA の有効性と安全性 . *消化器内科* . 2014;58(1):33-38 (コホート、高齢者 $\geq$ 60 歳)

### 7-1 : 高齢 UC 患者の手術適応

#### 要約

高齢 UC 患者の手術適応は、非高齢 UC 患者と同様であるが、その判断はより慎重に行う必要がある<sup>1)</sup>。

高齢 UC 患者の手術適応は、非高齢 UC 患者と同様であり<sup>1,2)</sup>、絶対的手術適応は、大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、重症、劇症で強力な内科治療が無効な例、大腸癌および high grade dysplasia(UC-) で、相対的手術適応は、内科治療で十分な効果がなく、日常生活、社会生活が困難な QOL 低下例 ( 便秘切迫を含む )、内科治療で重症な副作用が発現、または発現する可能性が高い例、腸管切除で奏功が期待できる難治性腸管外合併症 ( 内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症など )、狭窄などの大腸合併症である。

手術適応の判断には非高齢者とは異なる以下の点について考慮すべきである。

高齢者では非高齢者と比べ、重症または劇症で手術となる頻度が高い<sup>3)</sup>。重症、劇症例でも、高齢者では自覚症状が乏しく、例えば、穿孔があっても診断がつきにくい症例も経験される。重症、劇症例では手術時期の判断が重要であり、病状の判断、病態の診断に非高齢者よりも十分な留意を要する。

また、高齢者では肛門括約筋機能の低下のために自然肛門温存術の適応外となり、永久人工肛門造設術となる症例があるなど、施行可能な手術術式が非高齢者と異なる場合がある<sup>3)</sup>。手術時の全身状態や術後生活を考慮して術式を選択する必要がある。相対的手術適応の判断は非高齢者より難しく、患者さんとその家族、内科医と外科医が十分に相談した上で決定するべきである。

#### (参考文献)

1. del Val JH: Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2734-2739. (総説、高齢者 > 60 歳)
2. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S, Rizzello F, Limdi J, Katsanos K, Schmidt C, Jeuring S, Colombo F, Gionchetti P: European Crohn's and colitis organisation topical review on IBD in the elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273. (ガイドライン、高齢者 > 60 歳)
3. 杉田 昭、池内浩基、福島浩平ほか。高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討 (手術適応、手術時期、手術術式、予後) 多施設共同研究 (中間報告)。厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患幸福研究事業)) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書 90 - 99, 2014 (後ろ向きコホート、高齢者 ≥ 70 歳)

## 要約

全身状態が比較的良好な状態で待機的に手術を行う場合には非高齢 UC 患者と同様な時期でよいが、重篤な併存症のある症例、重症または劇症例、内科治療で寛解導入や維持ができないために手術を行う症例では早期の手術を考慮する必要がある。

高齢者では一般的に、UC との関連の有無に関わらず、心血管系疾患、糖尿病など手術に影響を及ぼす併存症の合併が多く<sup>1)</sup>、予備能が低下している。このため、非高齢者と比べ、耐術能は低下しており、全身状態が低下する以前に手術を行うことが重要である<sup>2)</sup>。

高齢 UC 患者では緊急手術例を中心に、肺炎、血栓症を中心とする術後合併症による在院死もあり、その率が高いことにも配慮が必要である<sup>1) 2)</sup>。

早期癌、または high grade dysplasia や QOL の低下のために手術を行う症例で、全身状態が比較的良好で待機的に手術を行う場合には非高齢 UC 患者と同様な時期でよいと考えられる。

一方で、重篤な併存症のある症例、重症または劇症例、あるいは内科治療で寛解導入や維持ができないために手術を行う症例では、栄養不良、貧血、免疫能低下などによって全身状態が悪化している場合が多く、非高齢 UC 患者と同様な手術時期では術後経過に悪影響があり、より早期の手術を考慮する必要がある<sup>2)3)</sup>。

本邦のアンケート調査では高齢 UC 患者手術例のうち難治例では performance status の低下例が多かった<sup>1)</sup>。高齢者では ADL が容易に低下し、その低下は術後の離床困難、肺炎などの合併症、嚥下を含む様々な機能低下の誘因となり、ADL の回復や生命予後に悪影響を及ぼす。このため、高齢者では ADL が低下する前に手術を考慮する必要がある。

また、高齢 UC 患者で手術の可能性がある症例では非高齢 UC 患者よりも早期に、かつ、十分に全身状態の評価を行い、対策を講じることが重要である。特に心血管系や呼吸器系合併症は、手術に直接影響するため注意する。例えば、UC で合併率が高い血栓症は、高齢者の入院、長期臥床でさらに合併率が高まる。血栓合併例では、静脈内フィルター留置、血栓溶解などの治療によって手術時期が遅れ、術後も血栓溶解や抗凝固療法が必要となる場合もある。他には感染症の合併（呼吸器、尿路、消化管を含む）の有無の評価や治療、血糖値のコントロールなども重要である。

## (参考文献)

1. 杉田 昭, 池内浩基, 福島浩平ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討(手術適応, 手術時期, 手術術式, 予後) 多施設共同研究(中間報告)。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患幸福研究事業))難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書 90 - 99, 2014(コホート, 高齢者 70 歳)
2. 池内浩基, 山村武平, 中埜廣樹ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎手術症例の予後の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 60:136-141, 2007(コホート, 高齢者 60 歳)
3. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S, Rizzello F, Limdi J, Katsanos K, Schmidt C, Jeuring S, Colombo F, Gionchetti P: European Crohn's and colitis organisation topical review on IBD in the elderly. J Crohns Colitis 2017; 11: 263-273. (ガイドライン, 高齢者 > 60 歳)

## 要約

高齢 UC 患者では、術前の全身状態、臓器機能、肛門機能、生活機能 (ADL) が低下している場合があり、これらを十分に考慮し、安全かつ生活の質 (QOL) や臓器機能が保たれる術式を選択する必要がある。高齢 UC 患者でも自然肛門温存術式は適応となるが、上記の観点から、若年者と比べると永久人工肛門造設術が選択されることが多い。

高齢 UC 患者では、術前の全身状態、臓器機能、肛門機能、生活機能 (ADL) が低下している場合が多く、これらを十分に考慮し、安全かつ生活の質 (QOL) や臓器機能が保たれる術式を選択する必要がある<sup>1)</sup>。

一般的な UC に対する主な術式は以下の5種類である (表1)<sup>2)</sup>。高齢 UC 患者の定義は文献によって様々であるが、肛門機能や ADL が保たれている高齢者では分割手術で「(1)大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA)」、または「(2)大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA)」の自然肛門温存術式が行われ比較的良好な術後成績が報告されている<sup>3-8)</sup>。ただし、高齢 UC 患者では術後長期合併症の頻度が高くなること<sup>5)</sup>や排便機能が低下しがちである<sup>3, 8)</sup>ことも報告されており、術前の十分なインフォームドコンセントが必要である<sup>9)</sup>。(1)の IAA の術式よりも、肛門管粘膜が温存される (2) の IACA の術式の方が漏便が少ないとされている<sup>3, 10, 11)</sup>。

一方、肛門機能や ADL が低下している高齢者に対しては、自然肛門温存術式は頻回のトイレ・漏便などにより、術後の排便機能や生活の質 (QOL) を低下させることがあるため、直腸を一部温存する「(3)結腸全摘、回腸直腸吻合術」や、ストーマ造設を伴う「(4)大腸全摘、回腸人工肛門造設術」の術式が選択されることが多い。ただし、直腸が残存する術式では、再燃や癌化のリスクがあるため術後管理に留意する必要がある<sup>2)</sup>。全身状態が不良な緊急手術では、侵襲の少ない「(5)結腸全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術」の術式が初回手術で選択されることが多い<sup>12)</sup>。高齢 UC 患者に対する術式は、若年者 UC と比べて最終的にストーマ造設を伴う術式が選択されることが多い<sup>12, 13)</sup>。

大腸癌を合併した高齢者 UC 症例に対する術式は議論のあるところである。全身状態、大腸炎の程度、諸臓器の予備能、肛門機能、ADL、癌の進行度、colitic cancer か通常の散発癌 (sporadic cancer) か、などを総合的に評価して術式を選択する必要がある。大腸炎を母地に発生する colitic cancer では大腸全体に発癌のリスクがあるため、一般的には根治手術としての大腸全摘術が選択される。肛門機能や ADL が十分に保たれている高齢者に対しては、「(1)大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA)」の術式が選択されることもあるが、肛門機能や ADL が低下している高齢者や、下部直腸・肛門管部の進行癌症例などでは「(4)大腸全摘、回腸人工肛門造設術」が選択されることが多い。「(2)大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA)」の術式は残存肛門管粘膜からの発癌のリスクがあるため通常は行われませんが、総合的な判断によって、十分な術後フォローを前提のうえで行われることもある。大腸全摘術の手術侵襲が過大と判断される高齢者では、安全性や術後の QOL を考慮して、定型的な大腸癌手術の術式にとどめる場合もある。また、散発癌で大腸の炎症が寛解状態の場合にも定型的な大腸癌手術の術式を選択することがある。ただし、定型的な大腸癌手術では大腸が残存するため、再燃や癌化のリスクが残るため十分な術後フォローが必要である。

表1. 潰瘍性大腸炎に対する主な術式 (参考文献2より)

## (1)大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA : Ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門 (歯状線) と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

## (2)大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA : Ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

### (3)結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

### (4)大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

### (5)結腸全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液腫、またはHartmann手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

## (参考文献)

1. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*. 11(3):263-273.2017. (総説、高齢者の一律の定義なし)
2. 潰瘍性大腸炎外科治療指針、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)平成29年度分担研究報告書. p61-63, 2018年. (治療指針、高齢者の定義なし)
3. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum*. 45(7):890-894.2002. (コホート、高齢者 70歳)
4. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*. 238(2):221-228.2003. (コホート、45歳未満・46-55歳・56-65歳・66歳以上での4群比較)
5. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: Does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg*. 140(6):534-539.2005. (コホート、45歳以下・46-55歳・56歳以上での3群比較)
6. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, et al. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis*.13:177-183.2011. (コホート、高齢者 65歳)
7. 二木了, 杉田昭, 小金井一隆, ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術の術後排便機能の検討. *日消外会誌*. 49(8):714-720. 2016年. (コホート、高齢者 65歳)
8. Watanabe K, Nagao M, Suzuki H, et al. The functional outcome and factors influencing the quality of life after ileal pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Surgery today*.48(4):455-461.2018. (コホート、年長群 45歳)
9. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*.11(6):649-670. 2017. (ガイドライン、高齢者の定義なし)
10. Lewis WG, Sagar PM, Holdsworth PJ, et al. Restorative proctocolectomy with end to end pouch-anal anastomosis in patients over the age of fifty. *Gut*.34(7):948-952.1993. (コホート、高齢者 50歳)
11. Dayton MT, Larsen KR. Should older patients undergo ileal pouch-anal anastomosis? *Am J Surg*.172(5):444-447.1996. (コホート、高齢者 55歳以上)
12. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surgery today*.44(1):39-43.2014. (コホート、高齢者 60歳)
13. Longo WE, Virgo KS, Bahadursingh AN, et al. Patterns of disease and surgical treatment among United States veterans more than 50 years of age with ulcerative colitis. *Am J Surg*.186(5):514-518.2003. (コホート、50-59歳・60-69歳・70歳以上での3群比較)

## 要約

高齡 UC 患者では若年 UC 患者に比べて術後合併症や死亡率が増加する可能性がある。

高齡自体が UC だけでなく一般的な術後合併症や周術期死亡の危険因子として認識されている<sup>1,2)</sup>。しかし一方で、高齡 UC 患者での後ろ向き検討では若年 UC 患者と有意差がなく年齢により合併症が増加しなかったとも報告されている<sup>3-4)</sup>。最近の米国 high volume center からの報告でも、縫合不全や回腸囊関連合併症は年齢とともに増加しないと報告されている<sup>5)</sup>。しかし後ろ向き調査またはアンケート調査であるため正確な合併症、死亡率がとらえられていない可能性が高い。また、他の報告では、内科的治療時の感染、血栓をはじめとした合併症は若年 UC 患者よりも高齡 UC 患者で多いことが報告されているため、手術時や術後にも注意が必要である<sup>6-10)</sup>。

UC に行われる回腸囊手術に限定して検討した研究でも、多くは安全で、合併症や死亡率は年齢により変わらないと報告されているものの、肺疾患、心疾患などの他疾患合併時や緊急手術時は、高齡 UC 患者手術では予後規程因子になるとも報告されている<sup>11-16)</sup>。

本邦の報告では、60 歳以上を高齡者と定義した検討で、待機手術では若年 UC 患者と術後合併症、死亡率に相違がないものの、高齡 UC 患者の緊急手術では 20%-46.7%の死亡率であり、有意に高齡 UC 患者の緊急手術で予後不良であった<sup>17-19)</sup>。

以上より、術式や手術タイミング、全身状態、使用薬剤、合併疾患により左右されるが、高齡 UC 患者の周術期には合併症が増加する可能性があり、特に緊急手術では合併症、死亡率ともに増加する可能性が高いことに留意すべきである。

## (参考文献)

1. Kohn RR. Human aging and diseases. *J Chron Dis* 16:5-12, 1963 (総説 年齢記載なし)
2. 市倉 隆, 小野 聡, 望月英隆. 高齡者の外科と 周術期管理. 加齡とは何か. *外科治療* 91: 133-138, 2004 (総説 中等度侵襲手術: 高齡者 75 歳, 高度侵襲手術: 高齡者 80 歳)
3. Longo WE, Virgo KS, Bahadursingh AN, Johnson FE. Patterns of disease and surgical treatment among United States veterans more than 50 years of age with ulcerative colitis. *Am J Surg* 2003;186:514-8. (コホート研究 高齡者 50 歳)
4. Bauer JJ, Gorfine SR, Gelernt IM, et al. Restorative proctocolectomy in patients older than fifty years. *Dis Colon Rectum* 1997;40:562-5. (コホート 高齡者 50 歳)
5. McKenna NP, Mathis KL, Pemberton JH, et al. The Impact of Age at Time of Ileal Pouch Anal Anastomosis on Short and Long-Term Outcomes in Adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24:1857-1865. (コホート 高齡者 50 歳)
6. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: A single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-8. (コホート 高齡者 60 歳)
7. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30-5. (コホート 高齡者 65 歳)
8. Ko MK, Ng SC, Mak LY, et al. Infection-related hospitalizations in the first year after inflammatory bowel disease diagnosis. *Dig Dis* 2016;17:610-7. (コホート 年齢記載なし 平均を比較)
9. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:309-15. (コホート 高齡者 60 歳)
10. Papa A, Gerardi V, Marzo M, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: Focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:3173-9. (総説 年齢記載なし)
11. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*. 2003; 238:221-228. (コホート 高齡者 65 歳)

12. Ramage L, Qiu S, Georgiou P, et al. Functional outcomes following ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) in older patients: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:481-492. (メタ 短期:高齢者 50±5歳、長期:高齢者 65歳)
13. Almqvist G, Sachar DB, Bodian CA, et al. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons: changes in indications for surgery and outcome over time. *Arch Surg.* 2001; 136:1396-1400. (コホート 高齢者 65歳)
14. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:890-894. (コホート 高齢者 70歳)
15. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, et al. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis is safe and effective in selected very elderly patients suffering from ulcerative colitis. *Int J Surg.* 2014;12(suppl 2): S56-S59. (コホート 高齢者 80歳)
16. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, et al. Complications and functional outcomes of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in the elderly. *BMC Surg.* 2013;13(suppl 2): S9. (ケースコントロール 高齢者 70歳)
17. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today.* 2014;44:39-43. (コホート 高齢者 60歳)
18. 池内 浩基, 内野 基, 松岡 宏樹, ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎緊急手術症例の問題点. *日本腹部救急医学会雑誌* 2009;29:873-877. (コホート 高齢者 60歳)
19. 池内 浩基, 山村 武平, 中埜 廣樹, ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎手術症例の予後の検討. *日本大腸肛門病学会雑誌* 2007;60:136-141. (コホート 高齢者 60歳)

## 要約

**高齢 UC 患者では術後排便機能が低下する可能性があるが、適正な術式の選択により日常生活の QOL は良好に保たれる。**

一般的には高齢化とともに肛門機能は低下し、UC に対する回腸嚢手術でも同様に高齢化とともに便失禁は増加しうると報告されている<sup>1)</sup>。しかし高齢や便失禁の定義を明確化することは難しく、報告により頻度や程度は様々である。UC に対する 455 例の回腸嚢手術を対象にした研究では 55 歳以上で便失禁が増加し、術前の肛門内圧（静止圧と随意収縮圧）が関連していたと報告されている<sup>2)</sup>。また 65 歳以上では排便回数は変わらないものの、夜間の漏れは増加すると報告されている<sup>3)</sup>。しかし一方で、年齢は便失禁と関連がないとの報告も見られる<sup>4)-8)</sup>。年齢のみで回腸嚢手術（肛門温存手術）の適応が決定されるわけではなく、症例の肛門機能やその他の背景により決定されることが一般的である。しかし肛門機能の維持を目的に粘膜切除を行わずに器械吻合を用いる肛門管吻合を推奨する報告もある<sup>9)</sup>。

本邦の手術症例に対する後ろ向き検討では 60 歳以上で肛門管吻合の率が増加し、70 歳以上で肛門温存手術率は 9.3% に（N=43）低下している報告があり、年齢とともに肛門管吻合または非肛門温存手術が選択されていた<sup>10)</sup>。肛門機能に関しては肛門管吻合を行った 65 歳以上を対象とした研究では若年者と排便機能の差はなかったと報告されている<sup>11)</sup>。しかし肛門管吻合術後では QOL は良好に保てる症例が多いものの排便機能は年齢とともに下がると報告されており、術式の選択には配慮が必要である<sup>12)</sup>。

一方で、肛門温存手術だけが日常生活の QOL に貢献するのではなく永久的人工肛門造設でも QOL は保たれ、場合によっては排便に関する悩みが減少し、若年者よりも QOL が良好である場合がある<sup>13)</sup>。永久的人工肛門造設術は、人工肛門のケアに難渋する可能性はあるものの、一概に QOL を低下させる術式ではない。その他、炎症の範囲や非癌化症例など背景によっては直腸を温存する回腸直腸吻合が推奨される場合もある<sup>13)</sup>。

以上より、高齢 UC 患者では肛門温存手術の場合に肛門機能が低下する可能性はあるが、選択する術式により若年者と遜色ない肛門機能、QOL 維持が期待できる。

## (参考文献)

1. Lightner AL, Mathis KL, Dozois EJ, et al. Results at up to 30 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23:781-790. (コホート 高齢者 65 歳)
2. Dayton MT, Larsen KR. Should older patients undergo ileal pouch-anal anastomosis? *Am J Surg.* 1996; 172:444-447. (コホート 高齢者 55 歳)
3. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg.* 2003; 238:221-228. (コホート 高齢者 65 歳)
4. Reissman P, Teoh TA, Weiss EG, et al. Functional outcome of the double stapled ileoanal reservoir in patients more than 60 years of age. *Am Surg.* 1996; 62:178-183. (コホート 高齢者 60 歳)
5. Tan KK, Manoharan R, Rajendran S, et al. Assessment of age in ulcerative colitis patients with ileal pouch creation—an evaluation of outcomes. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44:92-97. (コホート 高齢者 50 歳)
6. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg.* 2005; 140:534-539. (コホート 高齢者 55 歳)
7. Takao Y, Gilliland R, Nogueras JJ, et al. Is age relevant to functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis?: prospective assessment of 122 cases. *Ann Surg.* 1998; 227:187-194. (コホート 高齢者 60 歳)
8. Kim H, Sun L, Gurland B, et al. Does stool leakage increase in aging pouches? *Dis Colon Rectum.* 2015;58:1158-1163. (コホート 年齢記載なし 平均の比較)

9. Stallmach A, Hageg S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly—prospects and complications. *J Crohns Colitis*. 2011;5:177-188. (総説 高齢者 65歳)
10. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today*. 2014;44:39-43. (コホート 高齢者 60歳)
11. 二木 了, 杉田 昭, 小金井一隆, ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術の術後排便機能の検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 2016;49:714-720. (コホート 高齢者 65歳)
12. Watanabe K, Nagao M, Suzuki H, et al. The functional outcome and factors influencing the quality of life after ileal pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Surg Today*. 2018;48:455-461. (コホート 高齢の定義ではないが45歳と比較)
13. Stryker SJ, Pemberton JH, Zinsmeister AR. Long-term results of ileostomy in older patients. *Dis Colon Rectum* 1985;28:844-6. (コホート 高齢者 60歳)

## 関係者一覧

### 研究代表者

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院 IBD センター）

### 研究分担者

穂苅量太（防衛医科大学校消化器内科）

### 共同研究者

### 作成者

杉田昭（横浜国立大学市民病院 炎症性腸疾患科）

小金井一隆（横浜国立大学市民病院 炎症性腸疾患科）

東山正明（防衛医科大学校 消化器内科）

渡辺憲治（兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科）

横山陽子（兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科）

内野基（兵庫医科大学 炎症性腸疾患外科）

長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）

長沼誠（慶應義塾大学消化器内科）

馬場重樹（滋賀医科大学栄養治療部）

加藤真吾（埼玉医大総合医療センター 消化器・肝臓内科）

竹内健（東邦大学佐倉病院消化器内科）

大森鉄平（東京女子医科大学消化器内科）

高木智久（京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科）

松本史弘（自治医科大学附属さいたま医療センター 消化器内科）

長坂光夫（藤田医科大学消化管内科）

佐上晋太郎（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）

北村和哉（金沢大学附属病院 消化器内科）

桂田武彦（北海道大学）

杉本健（浜松医科大学第一内科・消化器内科）

高津典孝（福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科）

櫻井俊之（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科）

渡辺和宏（東北大学大学院 消化器外科学）

### 評価者

中村志郎（兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科）

松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）

余田篤（大阪医科大学小児科）

新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）

虻川大樹（宮城こども病院消化器科）

安藤朗（滋賀医科大学消化器内科）

金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）

樋田信幸（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門）

仲瀬裕志（札幌医科大学医学部消化器内科学講座）

上野義隆（広島大学病院内視鏡診療科）

福島浩平（東北大学大学院分子病態外科・消化管再建医工学）

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）

高齢者潰瘍性大腸炎治療指針

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）

平成31年3月作成