

## 7

## 消化器系疾患

## 便秘

## 検索 Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、constipation、saline laxatives、stimulant laxatives、chloride channel activators、Chinese traditional herbal medicine

## サマリー

## ① CQ：便秘の原因となる薬物はにはどのようなものがあるか？

抗コリン薬 [ムスカリン受容体拮抗薬、抗パーキンソン病薬、三環系抗うつ薬、定型抗精神病薬、H<sub>1</sub>受容体拮抗薬(第一世代)など]は、過活動膀胱やパーキンソン病、うつ病、蕁麻疹などの疾患の治療薬として使われるが、認知機能低下やせん妄のリスク、過鎮静、口内乾燥、便秘、排尿症状の悪化などの有害事象をもたらす。したがってこれらの薬剤は可能な限り使用を控える。代替薬がある場合は代替薬に変更する。代替薬がない場合は必要最小限の使用にとどめる。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

## ② CQ：浸透圧下剤は安全か？

酸化マグネシウムは忍容性の高い浸透圧下剤であるが、高齢者では腎機能低下により高Mg血症のリスクが増大する。用法用量を厳守し、かつ低用量から始める。開始後は血清マグネシウム値をモニターする。血清Mg値上昇や高Mg血症による症状出現時は使用を中止し、他の作用機序の緩下剤への変更を検討する。なお、酸化マグネシウムは活性型ビタミンD3との併用で高Mg血症を起こすなど、多くの併用注意薬があることにも留意して使用する。(エビデンスの質：低、推奨度：強)

## ③ CQ：刺激性下剤は安全か？

刺激性下剤は数時間で効果が現れ、排便回数や便の硬さなど排便状態を改善させるが、一方、腹痛や水様下痢便による電解質異常・脱水などの有害事象の発生頻度も高い。長期連用により耐性や習慣性が生じるため、漫然と連用することは厳に慎むべきである。他剤との併用や用量を工夫し、あくまで頓用で使用すべきである。(エビデンスの質：低、推奨度：強)

## 薬物リスト

### 特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる患者群* (すべて 対象となる 場合は 無記載)	主な 副作用・理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
抗精神病 薬全般	定型抗精神病薬(ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなど) 非定型抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、アリピラゾール、クエチアピン、ペロスピロンなど)	認知症患者全般	錐体外路症状、過鎮静、認知機能低下、口内乾燥、便秘、脳血管障害と死亡率の上昇 非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ控える。 非定型抗精神病薬は必要最小限にとどめる。 ブチロフェノン系(ハロペリドールなど)はパーキンソン病に禁忌。オランザピン、クエチアピンは糖尿病に禁忌	エビデンスの質:中 推奨度:強	[1] [2] [3] [4] [5] [6]
三環系 抗うつ薬	アミトリptyリン、クロミプラミン、イミプラミンなどすべての三環系抗うつ薬		認知機能低下、せん妄、便秘、口腔乾燥、起立性低血压、排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える	エビデンスの質:高 推奨度:強	[1] [7] [8] [9] [10] [11] [12]
パーキン ソン病治 療薬(抗 コリン 薬)	トリヘキシフェニジル、ビペリデン		認知機能低下、せん妄、過鎮静、口腔乾燥、便秘、排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える 代替薬:L-ドバ	エビデンスの質:中 推奨度:強	[1] [7] [8] [13] [14] [15]
H <sub>1</sub> 受容 体拮抗薬 (第一世 代)	すべてのH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬(第一世代)		認知機能低下、せん妄のリスク、口腔乾燥、便秘	可能な限り使用を控える	エビデンスの質:中 推奨度:強	[1] [7] [10] [16] [17]
酸化マグ ネシウム	酸化マグネシウム	腎機能の 低下	高Mg血症	高用量の使用は避ける。低用量から開始し、血清Mg値をモニターする。血清Mg値上昇時は使用を中止する 代替薬:他の作用機序の緩下薬	エビデンスの質:低 推奨度:強	[18] [19]

ムスカリ ン受容体 拮抗薬	ソリフェナシン、 トルテロジン、フェ ゾテロジン、イミ ダフェナシン、ブ ロピベリン、オキ シブチニン経皮吸 收型		口腔乾燥、便秘、 排尿症状の悪 化、尿閉	低用量から使用。 前立腺肥大症の場合は $\alpha_1$ 遮断薬との併用。 必要時、緩下剤を併用 する	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32]
---------------------	---	--	----------------------------	---	------------------------	---

\*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

## 開始を考慮すべき薬物のリスト

なし。

### 解説

消化器系疾患領域では胃食道逆流症(GERD)および便秘、特に慢性便秘に焦点を当ててレビューを行った。GERD・慢性便秘ともに加齢に伴い増加する疾患である。加齢に伴う生理的変化はGERDや慢性便秘の一因となるが、高齢者でよくみられる疾患の治療薬がGERDや便秘を増悪させることも多い。これらの症状の持続が高齢者のQuality of lifeを低下させることもよく知られていることである。ここではレビューの結果を踏まえてGERD・慢性便秘の薬物療法の注意点について述べる。

高齢者の慢性便秘では、併存疾患の治療薬が原因となっていることがある。便秘の原因となる薬物は大きく抗コリン薬とそれ以外の薬物に分けられる。高齢者で主に問題となるのは抗コリン薬である。抗コリン薬[ムスカリ受容体拮抗薬<sup>[33, 34]</sup>、抗パーキンソン病薬、三環系抗うつ薬、定型抗精神病薬、H<sub>1</sub>受容体拮抗薬(第一世代)など]は、過活動膀胱やパーキンソン病、うつ病、蕁麻疹などの疾患の治療薬として使われるが、認知機能低下やせん妄のリスク、過鎮静、口内乾燥、便秘、排尿症状の悪化などの有害事象をもたらす<sup>[10]</sup>。また認知症患者への抗コリン薬は脳血管イベントや死亡率を上昇させることも報告されている。したがってこれらの薬剤は可能な限り使用を控える。代替薬がある場合は代替薬に変更する。代替薬がない場合は必要最小限の使用にとどめ、必要に応じて下剤の併用を検討する<sup>[1, 7, 17]</sup>。

便秘の薬物療法は、基本的に食事・生活指導を行っても改善が難しいときに行うセカンドラインの治療である。主な便秘治療薬には膨張性下剤(カルメロース、カンテン)、浸透圧下剤(酸化マグネシウム、ラクツロース)、刺激性下剤(センナ、ダイオウ、ピコスルファートナトリウム)、クロライドチャネル・アクチベーター(ルビプロストン)がある。

浸透圧下剤や刺激性下剤は本邦では使用頻度の高い薬物である。これらの薬物については小規模で入院・介護施設入所高齢者を対象とした19のRCT、Parallel trial、Cross-over trialで排便回数や便硬度の改善が報告されており、これらのtrialでは薬物による重篤な有害事象の報告はない<sup>[35～38]</sup>。しかし酸化マグネシウムの長期服用や高用量投与で高Mg血症を起こすことがある。特に腎機能低下例では血清Mg値が上昇しやすいため、定期的な血液検査や高Mg血症による恶心・嘔吐、血圧低下、徐脈、筋力低下、傾眠といった症状の出現を注意深く観察する必要がある<sup>[18, 19]</sup>。また酸化マグネシウムは活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤との併用で高Mg血症を起こしやすくするほか、テトラサイクリン系抗菌薬・ニューキノロン系抗菌薬・ビスホスホネート・セレコキシブ・ロスバスタチン・ラベプラゾール・ガバペンチン・ポリカルボフィルカルシウム・高K血症改善イオン交換樹脂などの薬物との併用でこれらの薬物の作用を減弱させるなど、併用注意薬が多い。他剤との併用による有害事象の出現や薬物効果の減弱に注意して使用すべきである。ラクツロースについては便秘改善のエビデンスはあるものの本邦では慢性便秘での保険適用はなく、高アンモニア血症の治療・予防、産婦人科術後の排ガス・排便促進に使用が限定されている。

刺激性下剤は服用後数時間で効果が出るが、電解質異常や脱水、腹痛が出やすく<sup>[39]</sup>、長期運用による耐性および習慣性が問題となる<sup>[19]</sup>。薬物を增量する前に便秘のタイプの正しい評価や食事・生活習慣の見直しは必要であろう。また本邦における便秘の治療では緩下剤などをベースに用いて、刺激性下剤の使用をできるだけ頓用とし必要最小限にとどめること、そして連用・濫用による習慣性の誘発を避けるよう工夫すべきである<sup>[40]</sup>。

膨張性下剤はその水分保持能力により便の量を増すことで腸管を刺激し、腸管通過を促進するとされている。エビデンスレベルは低いが、大腸通過時間正常の軽度の慢性便秘でまず使用される下剤である。ただし作用発現までに時間がかかる難点がある。膨張性下剤使用時は機械的腸閉塞を避けるため多量の水分摂取が必要となる。そのため夏場の脱水になりやすい時期の使用や寝たきりなど、虚弱な高齢者に使用するときは十分な水分管理と同時に効果についてのモニタリングが必要となる<sup>[41]</sup>。

クロライドチャネル・アクチベーターであるルビプロストンは、小腸粘膜上のタイプ2クロライドイオンチャネルを活性化し、小腸腸管内腔へのクロライド輸送により浸透圧を生じさせ腸管内腔への腸液の分泌を促進する。その結果、便の水分含有量が増え柔軟化、腸管内輸送が促され便秘を改善する。ルビプロストンについては質の高いRCTがなされており<sup>[42～44]</sup>、65歳以上の高齢者サブグループの解析でも排便回数や排便にまつわる症状を有意に改善し、かつ有害事象(主に嘔気)も若年者に比べ高齢者で発生頻度が低いと報告されている<sup>[36]</sup>。ルビプロストンは本邦では発売後の使用経験の短い薬物であるが、その効果、忍容性から患者背景に応じて使用を検討すべき薬物と考える<sup>[45～47]</sup>。

## 引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.

- [2] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(3): 191-210.
- [3] Carson S, McDonagh MS, Peterson K: A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-61.
- [4] Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26(1): 10-28.
- [5] Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, et al: Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. *Drugs Aging* 2005; 22(10): 845-58.
- [6] Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MÁ, et al: Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 69-84.
- [7] O'Mahony D, Gallagher P, Kennedy J, et al: STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 2010; 1: 445-51.
- [8] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine versus clomipramine in elderly patients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 13: 7-19.
- [9] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19: 754-62.
- [10] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1107-11.
- [11] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52(4): 248-55.
- [12] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1629-34.
- [13] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA: Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 209-20.
- [14] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011.
- [15] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003735.
- [16] Gray SL, Lai KV, Larson EB: Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 101-22.
- [17] World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Constipation-A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 483-7.
- [18] 齊藤 昇: 高齢入院患者の血清マグネシウム値への腎機能障害と酸化マグネシウム投与の影響. *日老医誌* 2011; 48: 263-70.
- [19] Kinnunen O, Salokannel J: Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987; 19: 321-3.
- [20] Paquette A, Gou P, Tannenbaum C: Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(7): 1332-9.
- [21] Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML: Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011; 12(5): 351-7.
- [22] Capo JP, Lucente V, Forero-Schwanhaeuser S, et al: Efficacy and tolerability of solifenacin in patients aged? 65 years with overactive bladder: post-hoc analysis of 2 open-label studies. *Postgrad Med* 2011; 123(1): 94-104.
- [23] Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al: Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology* 2011; 78(1): 126-33.
- [24] Kraus SR, Ruiz-Cerda JL, Martire D, et al: Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. *Urology* 2010; 76(6): 1350-7.

- [25] Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P: Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(1): 14-24.
- [26] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al: Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One* 2011; 6(2): e16718.
- [27] Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al: Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 63(1): 158-65.
- [28] Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al: Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1): 1334-8.
- [29] 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン(第2版). リッヂヒルメディカル, 東京, 2015.
- [30] Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al: Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(2): 185-93.
- [31] Dubeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al: Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2014; 191(2): 395-404.
- [32] Wagg A, Dale M, Tretter R, et al: Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol* 2013; 64(1): 74-81.
- [33] Wagg AS: Antimuscarinic treatment in overactive bladder. Special consideration in elderly patients. *Drugs Aging* 2012; 29: 539-48.
- [34] Meek PD, Evang SD, Tadrous M, et al: Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 7-18.
- [35] Petticrew M, Watt I, Brand M: What's the 'best buy' for treatment of constipation? Results of a systematic review of the efficacy and comparative efficacy of laxatives in the elderly. *Br J Clin Pract* 1999; 49: 387-93.
- [36] Fleming V, Wade WE: A Review of Laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 514-50.
- [37] The ACG CC Task force: An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: S1-S4, S5-S21.
- [38] Ramkumar D, Rao SS: Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 936-71.
- [39] MacLennan WJ, Pooler AFWM: A comparison of sodium picosulphate ('Laxoberal') with standardized senna ('Senokot') in geriatric patients. *Curr Med Res Opin* 1975; 2: 641-7.
- [40] Wald A: Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the Colon? *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 386-9.
- [41] Xing JH, Soffer EE: Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1201-9.
- [42] Johanson JF, Ueno R: Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1351-61.
- [43] Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al: Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685-96.
- [44] Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al: Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-41.
- [45] American Gastroenterological Association, Bharucha AE, et al: American gastroenterological association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 211-7.
- [46] Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al: American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S2-S26.
- [47] NICE technology appraisal guidance 318. Lubiprostone for treating chronic idiopathic constipation. NICE(National Institute for Health and Care Excellence), Issued: July 2014.

# GERD

## 検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、gastroesophageal reflux disease、functional gastrointestinal disorders、proton pump inhibitors、Histamine 2-receptor antagonists、selective 5-HT<sub>4</sub> agonists

## サマリー

### 1 CQ : PPIは高齢者のGERDの第一選択薬か？

高齢者において、GERDの初期治療(4～8週)では、PPIがヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)やProkineticsよりも優れた食道炎の治癒、症状の改善をもたらすことから、第一選択薬と考えられる。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

### 2 CQ:ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)は安全か？

H<sub>2</sub>RAは対象となる高齢者において認知機能低下、せん妄を引き起こすリスクがあるため、可能な限り使用を控えることが望ましい。高齢者では腎機能が低下しているものが多く、腎排泄型の本剤は血中濃度が持続する可能性が高いため、H<sub>2</sub>RAが必要な場合は少量から慎重に投与する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)。

### 3 CQ : 高齢者においてPPIの長期維持療法は安全か？

PPIは有効で安全性が高いとされる一方、近年PPIの長期投与による骨折のリスクや、クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)のリスクが高まることが報告されている。しかし、これらの報告はPPIによる初期治療や長期維持療法の必要な高齢者へのPPI投与を否定するものではない。骨折のリスクに関しては、PPI長期使用よりも、骨粗鬆症以外に大腿骨頸部骨折のリスクのある患者への、新たなPPI投与で骨折のリスクが高くなることが報告されている。このためリスクのある患者への新規投与は慎重に、可能な限り控えることが望ましい。(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)

一方、CDIに関しては、PPI服用者では非服用者に比べリスクが上昇するため、難治性GERD、重症の食道炎、Barrett食道炎などGERDの長期維持療法が必要な症例や、NSAIDs内服により出血リスクの高い症例などを除いては、8週を超えるPPIの投与および常用量を超える投与は控える。(エビデンスの質：中、推奨度：強)。

IV

領域別指針

7 消化器系疾患

## 薬物リスト

### 特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる患者群* (すべて対象となる 場合は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
H <sub>2</sub> 受容 体拮抗薬	すべてのH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬		認知機能低 下、せん妄 のリスク	可能な限り使 用を控える。 特に入院患者や 腎機能低下患者 では必要最小限 の使用にとどめ る	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [4] [5] [6]

\* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

### 開始を考慮するべき薬物のリスト

なし。

## 解説

GERDの治療目的は、GERD症状の改善、QOL(quality of life)の改善、GERDによる貧血・出血・食道狭窄・Barrett食道およびBarrett食道癌発生など合併症を予防することである。

GERDの治療薬には、プロトンポンプインヒビター(PPI:オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾールなど)、H<sub>2</sub>RA(ファモチジン、ラニチジン、シメチジンなど)、消化管運動改善薬(モサブリド)、制酸薬(スクラルファート、アルギン酸塩)などがある。GERDの薬物療法については多数のRCTがなされており、PPIはGERDの初期治療において、H<sub>2</sub>RAや消化管運動改善薬、制酸薬に比べ、有意に自覚症状や内視鏡的食道炎を改善することが報告されている<sup>[7~9, 26]</sup>。高齢者のみを対象とした報告はないものの、対象者の約60%を65歳以上の高齢者が占める研究が多いことから、GERDの第一選択薬となるのは高齢者でもPPIである。GERDの初期治療以外にも、PPIは治療抵抗性の逆流性食道炎や難治性GERDの長期維持療法・再発予防においてもその有効性が示されている<sup>[10~13, 25]</sup>。また、非びらん性胃食道逆流症(non-erosive reflux disease; NERD)による自覚症状の改善<sup>[23, 24]</sup>やGERDの非定型症状である非心臓性胸痛や咽喉頭逆流症(laryngopharyngeal reflux disease; LPRD)、咽喉頭異常感症、慢性咳嗽、滲出性中耳炎などの症状改善にも有用性が報告されている<sup>[14~16]</sup>。

PPIは主にCYP2C19で代謝されるため、同じ経路で代謝される薬物との併用で相互作用が生じる。ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン、ジゴキシン等との併用でこれらの薬物の血中濃度が上昇する。逆にクロピドグレルとの併用ではクロピドグレルの血中濃度を下げる<sup>[17]</sup>。高齢者では併存疾患に対しこれらの薬物を服用している患者も多い。日本では2014年11月時点でおメプラゾール(OPZ)、エソメプラゾール(EPZ)、ランソプラゾール

(LPZ)、ラベプラゾール(RPZ)の4種類のPPIが使用可能であるが、代謝におけるCYP2C19の寄与率は各PPIにより異なる。RPZは非酵素的代謝経路が存在するためCYP2C19の影響を比較的受けにくい。またEPZもOPZに比べCYP2C19の寄与率が低い。上記のようなCYP2C19を代謝経路とする薬剤とPPIの併用においては、相互作用を少なくするためCYP2C19の影響の少ないPPIを選択するとよい。

H<sub>2</sub>RAとりわけシメチジンは肝臓の薬物代謝酵素P-450(CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4など)を阻害して、これらの酵素で代謝・排泄される薬剤の血中濃度を上昇させる。したがってワルファリンやベンゾジアゼピン系薬剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、β遮断薬、抗不整脈薬などP-450で代謝される薬物との併用時には、これらの薬剤の作用が強く出る可能性があり、注意が必要である<sup>[18]</sup>。高齢者は他科や他院から複数の薬剤を処方されていることも多い。処方前にお薬手帳などで処方薬を確認しておくと、相互作用による有害事象を防ぐことにつながる。

GERDの初期治療はPPI常用量を8週間、NERDの場合は4週間投与する。再発再燃を繰り返す難治例では維持療法(半量など)が認められているが、中止時期に関する明確な指標はない。

PPIは有効で安全性が高いとされる<sup>[28]</sup>一方、近年PPIの長期投与による骨折のリスクや、クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)のリスクが高まることなどが報告されている<sup>[19, 20]</sup>。しかし、これらの報告は、PPIによる初期治療や長期維持療法の必要な高齢者へのPPI投与を否定するものではない<sup>[29]</sup>。骨折のリスクに関しては、PPI非服薬者および過去の服薬者をコントロールとした10の観察研究のメタ解析<sup>[30]</sup>から、PPI服薬者では有意に大腿骨頸部骨折のリスクが高くなることが報告された(OR : 1.25, 95% CI : 1.14 – 1.37, p < 0.00001)。PPIの用量については、高用量・低用量ともに骨折のリスクとなるが、服薬期間については、短期間のPPI服薬は有意に骨折のリスク上昇させる(OR : 1.24, 95% CI : 1.19 – 1.28, p < 0.00001)が、長期間のPPI服薬では骨折のリスクに有意差は認められなかった(OR : 1.30, 95% CI : 0.98 – 1.70, p = 0.06)ことが報告された。Corleyらは2年以上PPIあるいはH<sub>2</sub>RAを内服していた群とコントロール群を比較したCase-control study<sup>[31]</sup>で、大腿骨頸部骨折のリスクはPPI群でH<sub>2</sub>RA群より高く(PPI : OR ; 1.30, 95% CI : 1.21 – 1.39, H<sub>2</sub>RA : OR ; 1.18, 95% CI : 1.08 – 1.29)、PPI/H<sub>2</sub>RA群とともに高用量群( $\geq 1.5$ pills/日, OR : 1.41, 95% CI : 1.21 – 1.64)で低用量群(< 0.74pills/日, OR : 1.12, 95% CI : 0.94 – 1.33)より骨折のリスクが高くなると報告している。さらにPPI使用により骨折のリスクが高くなるのは、長期間服薬している者ではなく、骨粗鬆症以外に少なくとも1つ以上の骨折のリスク(アルコール中毒、関節炎、糖尿病、腎疾患、ステロイド使用)のある症例であると報告した。大腿骨頸部骨折のリスクのある患者に対してPPIを新規投与することは、骨折のリスクを高くすると考えられるので、可能な限り投与を控えることが望ましい。一方、PPIとCDIの関係については、PPI非服薬者をコントロールとした42の観察研究のメタ解析<sup>[32]</sup>があり、PPI服薬が有意にCDIのリスクとなる(OR : 1.74, 95%CI : 1.47 – 2.85, p < 0.001)ことが報告された。H<sub>2</sub>RAやPPIと抗菌薬との併用との比較では、PPIに比べてH<sub>2</sub>RAのほうがCDIのリスクは低いこと(OR : 0.71, 95% CI : 0.53 – 0.97), PPIと抗菌薬の併用はPPI単独に比べてCDIのリスクが高

くなること(OR : 1.96, 95%CI : 1.03 – 3.70)が報告された。安全性が高いといわれているPPIであっても、高齢者では骨折やCDIのリスクが上昇するため<sup>[33~35]</sup>、安いPPIの新規投与は控えること、また難治性GERD・重症の食道炎・Barrett食道炎などGERDの長期維持療法が必要な症例や、NSAIDs内服により出血リスクの高い症例などを除いては、8週を超えるPPIの投与および常用量を超える投与は控えるべきである<sup>[27]</sup>。

GERDの治療薬としてH<sub>2</sub>RAも使用される。とりわけnocturnal gastric acid breakthrough(NAB)を訴える症例ではH<sub>2</sub>RAを就寝前に投与すると効果的なことがある。しかし高齢者では腎機能が低下しているものが多く、腎排泄型の本剤は血中濃度が持続し有害事象の生じる可能性が高い。また高齢者、特に入院中の高齢者ではH<sub>2</sub>RAによるせん妄<sup>[2~5]</sup>、認知機能低下<sup>[6]</sup>などの有害事象が報告されており、可能な限り使用を控える。H<sub>2</sub>RA投与が必要な場合は少量から慎重に投与し、必要最小限の使用にとどめる。頻度は低いが、H<sub>2</sub>RA使用中に、再生不良性貧血、汎血球減少、血小板減少や白血球数減少などの造血障害が生じることがある(0.1~5%未満)。定期的に血液検査を行い、これらの徵候がみられたらH<sub>2</sub>RAを中止する。

## 引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [2] Moor AR, O'Keeffe ST: Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 15-28.
- [3] Boustani M, Hall KS, Lane KA, et al: The Association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. *JAGS* 2007; 55: 1248-53.
- [4] Gray SL, Walker R, Dublin S, et al: Histamine-2 receptor antagonist use and Incident dementia in an older cohort. *JAGS* 2011; 59: 251-7.
- [5] Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y: Comparison and analysis of delirium induced by histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 409-12.
- [6] Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, et al: Histamine 2 receptor antagonist use and decline in cognitive function among community dwelling elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 781-7.
- [7] Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al: Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD002095.
- [8] Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
- [9] 川野 淳: 消化器愁訴(Dyspepsia)と消化管運動異常にに関する研究. 逆流性食道炎に対するPPIとH2受容体拮抗薬の無作為比較試験. *Therapeutic Research* 2000; 21: 1330-2.
- [10] 関口利和, 遠藤光夫, 本郷道夫ほか: H2受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎に対するOmeprazoleの臨床評価(第1報). 治癒効果と安全性の検討. *臨床医薬* 1999; 15: 91-106.
- [11] 関口利和, 遠藤光夫, 本郷道夫: H2受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎に対するOmeprazoleの臨床評価(第2報). 再発予防効果と安全性の検討. *臨床医薬* 2000; 16: 1387-404.
- [12] Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, et al: Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 639-44.
- [13] 遠藤光夫, 杉原国扶:【逆流性食道炎】. 逆流性食道炎の治療学. 藥物療法各論・難治症例に対するPPIの長期維持療法. *日本臨床* 2000; 58: 1865-70.
- [14] Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, et al: Contribution of gastric acid in elderly nursing home patients with cough reflex hypersensitivity. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1686-8.

- [15] 千葉俊美, 久多良徳彦, 池田圭政ほか: 高齢者におけるGERDとくに咽喉頭異常感症のQOLについて. 日本高齢消化器病学会誌 2007; 8-9: 120-5.
- [16] Sone M, Kato T, Suzuki Y, et al: Relevance and characteristics of gastroesophageal reflux in adult patients with otitis media with effusion. Auris Nasus Larynx 2011; 38: 203-7.
- [17] Wedemeyer RS, Blume H: Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf 2014; 37: 201-11.
- [18] Penston J, Wormsley KG: Adverse reactions and interactions with H2-receptor antagonists. Med Toxicol 1986; 1: 192-216.
- [19] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-53.
- [20] Cote GA, Howden CW: Potential adverse effects of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 208-14.
- [21] 風谷幸男, 浦岡忠夫, 村上 光: Ranitidineに起因すると思われる汎血球減少症の一例. 臨床と研究 1990; 67: 3123-6.
- [22] O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al: STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. J Test Eval 2010; 1: 45-51.
- [23] Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, et al: Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. J Gastroenterol 2008; 43: 670-8.
- [24] Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M: Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 213-24.
- [25] Bour B, Staub JL, Chousterman M, et al: Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 805-12.
- [26] Hongo M, Kinoshita Y, Miwa H, et al: The demographic characteristics and health-related quality of life in a large cohort of reflux esophagitis patients in Japan with reference to the effect of lansoprazole: the REQUEST study. J Gastroenterol 2008; 43: 920-7.
- [27] Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ: A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. Drugs Aging 2014; 31: 263-82.
- [28] Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al: Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomized clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1162-74.
- [29] Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Guideline for the diagnosis and management of gatroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-28.
- [30] Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S: Proton pump inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106:1209-18.
- [31] Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al: Proton pump inhibitors and Histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology 2010; 139: 93-101.
- [32] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al: Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1011-19.
- [33] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al: Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1001-10.
- [34] Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005; 294: 2989-95.
- [35] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2047-56.