

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、高齢患者に対する治療を非高齢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 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	1
2	高齢発症UC患者の疫学	2
3	高齢UCの鑑別診断	3
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)	5
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	6
3	高齢UC患者の手術率、入院率	7
3. 合併症、併存症		
1	高齢UC患者へのワクチン投与の意義	9
2	併存症の多寡の高齢UC患者の経過への影響	11
3	高齢者で注意すべき感染症	12
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	14
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	15
2	高齢UC患者で注意すべき併用薬物療法	17
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	18
2	高齢UC患者へのチオプリン投与における注意点	19
3	高齢UC患者へのタクロリムス投与における注意点	21
4	高齢UC患者への抗TNF- α 抗体製剤投与における注意点	23
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	24
7. 外科治療		
1	高齢UC患者の手術適応	25
2	高齢UC患者の手術時期	26
3	高齢UC患者に対する適正な手術術式	27
4	高齢UC患者の術後合併症と転帰	29
5	高齢UC患者の術後の排便機能、日常生活への影響	30
	関係者一覧	31

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's disease	クローン病
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
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>	(<i>Clostridium</i> は <i>Clostridioides</i> に2016年改名)
CDAD	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> associated diarrhea	<i>C.difficile</i> 関連性下痢症

1. 診断、疫学

1-1 高齢UC患者の定義

【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¹⁻¹³⁾」や「65歳以上¹⁴⁻²¹⁾」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²²⁾、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, 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, et al. 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: 1425-1434. (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-S635. (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: 273-277. (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: 312-316. (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: 423-432. (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: 1224-1236. (メタ、高齢者 \geq 60歳)
10. Song EM, 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)
11. 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-e97. (コホート、高齢者 \geq 60歳)
12. 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)
13. 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: 176-185. (コホート、高齢者 \geq 60歳)
14. 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; 33: 1839-1843. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
15. Juneja M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. Dig Dis Sci 2012; 57: 2408-2415. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
16. 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)
17. 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: 218-223. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
18. 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: 30-35. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
19. Almog G, et al. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons. Arch Surg 2001; 136: 1396-1400. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
20. 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: 182-189. (横断研究、高齢者 \geq 65歳)

21. 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: 898-899.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
22. 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: 1306-1312.(コホート、高齢者 \geq 60歳)

1-2 高齢発症UC患者の疫学

【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¹⁾、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^{2,4)}。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^{5,7)}。Ekbom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⁷⁾。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⁸⁾。

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CD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⁹⁾。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¹⁰⁾、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% \rightarrow 25.9%)、平均発症年齢の上昇(30.8 \pm 12.1 \rightarrow 36.9 \pm 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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹¹⁾。

(参考文献)

- 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: 176-185.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
- Stowe SP, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990; 98: 104-110.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
- Loftus CG, 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: 254-261.(コホート、高齢者の定義なし、10歳ごとの区切り)
- Yang SK, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 542-549.(コホート、高齢者の定義なし、10歳ごとの区切り)
- Ling KL, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis in Singapore, a multiracial city-state. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 144-148.(コホート、高齢者の定義なし、10歳ごとの区切り)
- Subasinghe D, et al. Disease characteristics of inflammatory bowel disease (IBD): findings from a tertiary care centre in South Asia. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1562-1567.(コホート、高齢者の定義なし、10歳ごとの区切り)
- Ekbom A, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-358.(コホート、高齢者の定義なし、40歳以上でひとまとめ)
- Jeuring SF, et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1425-1434.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
- Prideaux L, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280.(総説)
- Asakura K, et al. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009; 44: 659-665.(コホート、高齢者の定義なし)
- Takahashi H, et al. Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1603-1608.(ケースコントロール、高齢者 \geq 50歳)
- Song EM, 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)

1-3 高齢UCの鑑別診断

[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、*C.difficile* 関連性下痢症 (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¹⁾。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²⁾。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、UCよりもCD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³⁾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⁴⁾。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^{5,6)}。

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⁷⁾。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⁸⁻¹⁰⁾。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^{11,12)}。Microscopic colitisは大腸の発赤や縦走潰瘍やその瘢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¹³⁾。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^{14,15)}。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、生検組織で線維筋症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^{16,17)}。

表 高齢者潰瘍性大腸炎と識別を要する疾患

感染症関連	<i>Clostridioides difficile</i> (<i>Clostridium difficile</i>) 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	NSAIDs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)

- Lee KS, et al. Who are susceptible to pseudomembranous colitis among patients with presumed antibiotic-associated diarrhea? *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1552-1558. (コホート、高齢者の定義なし)
- Nomura K, 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: 74-78. (コホート、高齢者の定義なし)
- 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)
- Horiki N, et al. Endoscopic findings and lesion distribution in amebic colitis. *J Infect Chemother* 2015; 21: 444-448. (コホート、高齢者の定義なし)
- Ko JH, et al. Clinical presentation and risk factors from cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: e20-e26. (ケース・コントロール、高齢者の定義なし)
- Nakase H, et al. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res* 2014; 12: 5-11. (総説、高齢者の定義なし)
- Sarin, A et al. Management for radiation proctitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 913-925. (総説、高齢者の定義なし)
- Kubo K, et al. Nivolumab-associated colitis mimicking ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: A35-A36. (症例報告、高齢者の定義はしていない)
- Yasuda Y, 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: 1269-1272. (症例報告、高齢者の定義はしていない)
- Yamauchi R, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 135. (症例報告、高齢者の定義なし)
- Okamoto R, et al. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 169-174. (総説、高齢者の定義なし)
- Umeno J, et al. Letter: lansoprazole consumption is more common in Japanese patients with collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 208-209. (レター、高齢者の定義なし)
- Tadros M, et al. A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 605-613. (総説、高齢者≥60歳)
- Jani N, et al. Segmental colitis associated with diverticulosis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1175-1181. (総説、高齢者の定義なし)
- Tursi A. Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autoimmune entity? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 27-34. (総説、高齢者の定義なし)
- Abid S, et al. The clinical, endoscopic and histological spectrum of the solitary rectal ulcer syndrome: a single-center experience of 116 cases. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 72. (コホート、高齢者の定義なし)
- Park HB, et al. Coexistence of solitary rectal ulcer syndrome and ulcerative colitis: a case report and literature review. *Intest Res* 2014; 12: 70-73. (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%)¹⁾。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^{2,4)}、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⁵⁾。以上のように高齢発症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⁶⁾。

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%)¹⁾、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⁷⁾。

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^{6,7)}、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, 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; 33: 1839-1843. (コホート、高齢者≥65歳)
2. Riegler G, et al. Age-Related Clinical Severity at Diagnosis in 1705 Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 462-465. (コホート、高齢者≥51歳)
3. Charpentier C, 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≥61歳)
4. Kalkan IH, et al. Ulker. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 273-277. (コホート、高齢者>60歳)
5. 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: 176-185. (コホート、高齢者≥60歳)
6. Sturm A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273. (総説)
7. Ananthakrishnan AN, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1224-1236. (メタ、高齢者≥60歳)

2-2 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

[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^{1,2)}。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と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³⁾。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^{4,6)}、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⁷⁻¹²⁾、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¹³⁻¹⁵⁾。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^{16,17)}。ECCO 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¹⁸⁾。

(参考文献)

1. 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: 431-440. (コホート、高齢者 \geq 50歳)
2. Hiwatashi N, 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, 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: 1306-1312. (コホート、高齢者 \geq 60歳)
4. Foxworthy DM, et al. 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, et al. 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, et al. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27: 617-624. (総説)
7. Rutter M, 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, 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, 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, et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535. (メタ)
11. Baars JE, 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, 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, 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, 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, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: An updated meta-analysis of populationbased cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789-799. (メタ)
16. Brackmann S, 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, 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, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273. (総説)

2-3 高齢UC患者の手術率、入院率

[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、入院率は高い。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¹⁾⁻⁵⁾、または、低い⁶⁾⁻⁸⁾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⁹⁾。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¹⁰⁾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¹¹⁾。このメタ解析は、多数例の検討を行ったNguyen等の報告¹²⁾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¹³⁾⁻¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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^{7),18)}、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^{19),20)}、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^{21),22)}、早期手術で生命予後が改善されるとの報告もあり²³⁾、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^{1),9),13),24)-26)}。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¹⁷⁾。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. 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: 1425-1434. (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: 2408-2415. (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: S634-S635. (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: 273-277. (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: 431-440. (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: 312-316. (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: 263-273. (総説)
10. Charpentier C, 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 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: 1224-1236. (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: 218-223. (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: 1306-1312. (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: 1307-1315. (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: 172-179. (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-e97. (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; 33: 1839-1843. (コホート、高齢者 \geq 65歳)

18. Hiwatashi N, et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol* 1995; suppl 8: 13-16.
19. Toruner M, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936. (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: 30-35. (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: 1396-1400. (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: 262-270. (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: 182-189. (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: 898-899. (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: 176-185. (コホート、高齢者 \geq 60歳)

3. 合併症、併存症

3-1 高齢UC患者へのワクチン投与の意義

〔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¹⁾。またUC患者は、副腎皮質ステロイド剤、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^{2,5)}。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せて行われている場合、よりリスクが高くなる^{2,6)}。

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^{7,8)}。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^{8,9)}。このため、高齢UC患者、特に免疫修飾的な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・帯状疱疹、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¹⁰⁾）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・帯状疱疹、風疹、麻疹、流行性耳下腺炎）では重要になる（帯状疱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・帯状疱疹（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^{7,11)}。また免疫修飾的治療中止後に水痘・帯状疱疹（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ヵ月後にワクチン接種を考慮する⁷⁾。

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疱疹が挙げられる。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¹²⁾。なお、帯状疱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ヵ月間隔で2回の筋肉内注射で接種する¹³⁾。

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^{7,11)}。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- α 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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

(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, 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, 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. Kirchgessner J, 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, 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, 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, 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, et al. 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, 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, 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, et al. Herpes Zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. Inflamm Bowel Dis 2018; 24: 2258-2265。(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, 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, 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)

3-2 併存症の多寡の高齢UC患者の経過への影響

[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¹⁾。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^{2,3)}。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¹⁾。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⁴⁾。

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^{5,6)}。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⁵⁾。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⁷⁾。

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¹⁾、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固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。冠状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¹²⁾、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^{13,14)}。

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¹⁾。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¹⁵⁾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. A1. 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: 182-189. (横断、高齢者 \geq 65歳)
2. Gisbert JP, et al. 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, 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, 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, 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, et al. 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, 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, et al. 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, et al. 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. Geary RB, et al. 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, 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, 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, et al. 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, et al. 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, 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)

3-3 高齢者で注意すべき感染症

[要約]

- 副腎皮質ステロイド剤や、免疫調節剤、TNF- α 抗体製剤の治療中の高齢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*C.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剤や免疫調節剤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¹⁾。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、*C.difficile*感染症による入院の独立した危険因子と報告している²⁾。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剤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³⁾。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%CI, 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、免疫調節剤の使用が独立した危険因子であったと報告をしている⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。

*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剤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⁸⁾。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剤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⁹⁾。その際、副腎皮質ステロイド剤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¹⁰⁾。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、IBD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剤および免疫調節剤使用の患者でそのリスクが高かったと報告している¹¹⁾。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¹²⁾。UC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 α 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¹³⁾。JAK阻害剤であるTofacitinibについては高齢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¹⁴⁾。抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるVedolizumabについては、海外第Ⅲ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¹⁵⁾。

(参考文献)

1. Rahier JF, 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; 8: 443-468. (コンセンサスガイドライン、高齢者の定義の記載なし)
2. Ananthakrishnan AN, et al. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 107-112. (ケース・コントロール、高齢者 ≥ 66 歳)
3. Toruner M, 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、高齢者 ≥ 51 歳)
4. Naganuma M, 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 ≥ 50 歳)
5. Lichtenstein GR, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409-1422. (コホート、高齢者の定義の記載なし)
6. 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: 30-35. (コホート、高齢者 ≥ 65 歳)
7. Brassard P, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1795-1802; quiz 1803. (コホート、高齢者 ≥ 66 歳)
8. Schneeweiss S, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-264. (コホート、高齢者の定義の記載なし)
9. Das R, et al. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2040-2049. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
10. Nguyen GC, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1443-1450. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
11. Gupta G, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1483-1490. (ケース・コントロール、高齢者の定義の記載なし)
12. Tsai SY, 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; 69: 228-234. (ケース・コントロール、高齢者 ≥ 65 歳)
13. Winthrop KL, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2258-2265. (対照群を伴わない研究、高齢者 ≥ 65 歳)
14. Curtis JR, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: 390-400. (事後解析、高齢者 ≥ 65 歳).
15. Yajnik V, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther* 2017; 34: 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^{1,2)}。

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症リスクが高まるというエビデンスはない³⁾。しかし高齢UCでは症状が不明瞭な症例も少なくなく⁴⁾、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⁵⁾。

(参考文献)

1. Eaden JA, et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. Gut 2001; 48: 526-535.(メタ、高齢者の検討なし)
2. Kishikawa J, et al. Results of a 36-year surveillance program for ulcerative colitis-associated neoplasia in the Japanese population. Dig Endosc 2018; 30: 236-244.(コホート、高齢者の検討なし)
3. Rutter MD, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006; 130: 1030-1038.(コホート、高齢者の定義なし)
4. Nimmons D, et al. Elderly patients and inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016; 7: 51-65.(総説)
5. Tran AH, et al. Surveillance colonoscopy in elderly patients: A retrospective cohort study. JAMA 2014; 174: 1675-1682.(コホート、高齢者≥75歳)

5. 内科治療総論

5-1 高齢UC患者に対する内科治療の有効性

【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UC患者においても治療選択肢となり得ると考えられる¹⁾。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^{2,3)}。

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的高齢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^{1,4,5)}。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⁵⁾。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⁴⁾。

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⁶⁾、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^{7,8)}、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²⁾。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^{3,7)}。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⁶⁾、その効果は同等であると考えられる一方、高齢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⁹⁾。

抗TNF- α 抗体製剤については、高齢UC患者では投与開始6ヵ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¹⁰⁾、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- α 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ヵ月以上)での臨床的改善率は同等であったこと¹¹⁾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- α 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^{10,12)}、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¹³⁾がある一方、高齢UC患者では有効性が減弱する¹⁴⁾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^{15,16)}。

抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるVedolizumabについては、海外第Ⅲ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¹⁷⁾。

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Ⅲ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¹⁸⁾。

(参考文献)

1. Sturm A, 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60歳以上)
2. 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; 33: 1839-1843.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
3. 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: 1306-1312.(疫学研究、高齢者 \geq 60歳)
4. Nimmons D, et al. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 51-65.(総説、高齢者の定義無し)
5. Stepaniuk P, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 327-333.(総説、高齢者の定義無し)
6. Baggenstos B, et al. Treatment of Ulcerative Colitis in the Elderly: A Systematic Review. *Clinical Medicine Insights: Geriatrics* 2013; 6: 1-26.(総説、高齢者 \geq 60歳)
7. Juneja M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2408-2415.(疫学研究、高齢者 \geq 65歳)
8. 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)
9. Ananthakrishnan AN, et al. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 882-893.(総説、高齢者の定義無し)
10. Desai A, 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.(後方視的研究、高齢者 \geq 60歳)
11. Lobaton T, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441-451.(後方視的研究、高齢者 \geq 65歳)
12. 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: 30-35.(後方視的研究、高齢者65歳以上)
13. Ito A, et al. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. *J Clin Apher* 2018; 33: 514-520.(後方視的研究、高齢者 \geq 65歳)
14. Yamamoto T, et al. A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 170.(後方視的研究、高齢者 \geq 60歳)
15. Kawamura H, 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)
16. Kobayashi R, et al. 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)
17. Yajnik V, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther* 2017; 34: 542-559.(サブ解析、高齢者 \geq 55歳)
18. トファシチニブ <http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180620001/index.html>(インタビューフォーム、高齢者 \geq 50歳)

5-2 高齢UC患者で注意すべき併用薬物療法

[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^{1,2)}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¹⁾。

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²⁾。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。5-ASA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³⁾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⁴⁾。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⁵⁾。また、5-ASA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⁶⁾。

(参考文献)

1. Gisbert JP, et al. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 459-477. (メタ、高齢者>60歳)
2. Stallmach 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)
3. Holbrook AM, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-1106. (メタ、高齢者の定義なし)
4. Vazquez SR, et al. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1118-1123. (ケースシリーズ、高齢者の定義なし)
5. Katz S, et al. Inflammatory bowel disease of the elderly: Frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1889-1897. (総説、高齢者の定義なし)
6. Lowry PW, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656-664. (ランダム、高齢者の定義なし)

6. 内科治療各論

6-1 高齢UC患者へのステロイド投与における注意点

〔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患者の治療にはステロイドが推奨される^{1,2)}。しかし、高齢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³⁾は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⁴⁾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⁵⁾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带状疱疹の罹患率が高く、ステロイドや免疫調節剤使用患者でそのリスクが高かったと報告している⁶⁾。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⁷⁾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带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, 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、高齢者の定義はないが50歳以上でリスク)
4. Brassard P, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1795-1802; quiz 1803. (コホート、高齢者≥66歳)
5. 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: 1306-1312. (横断、高齢者≥60歳)
6. Gupta G, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1483-1490. (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* 2013; 63: 423-432. (コホート、高齢者≥60歳)

6-2 高齢UC患者へのチオプリン投与における注意点

〔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¹²⁾。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ヵ月以上のチオプリン使用継続群では、12ヵ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）³⁾。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- α 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⁴⁾、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- α 抗体製剤とチオプリンの併用は、抗TNF- α 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⁵⁾、Desaiらは高齢者でチオプリンを併用すると抗TNF- α 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- α 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⁶⁾、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、腭炎、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⁷⁾、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腭炎の頻度が少ないとされ⁸⁾、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⁹⁾。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¹⁰⁻¹²⁾、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¹³⁾。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^{14,15)}。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¹⁶⁾。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- α 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¹⁷⁾、併用している場合にはより嚴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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾、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CD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²¹⁾。

(参考文献)

1. Timmer A, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD000478.(メタ、高齢者の定義なし)
2. Hibi T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 740-746.(コホート、高齢者の定義なし)
3. Alexakis C, et al. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 672-680.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
4. Panaccione R, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3.(RCT、高齢者 \geq 65歳)
5. 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: 30-35.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
6. Desai A, 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.(ケースコントロール、高齢者 \geq 60歳)
7. del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2734-2739.(総説、高齢者の定義なし)
8. Mañosa M, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 605-614.(ケースコントロール、高齢者 \geq 60歳)
9. Wong DR, et al. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 391-402.(コホート、高齢者 \geq 50歳)
10. Toruner M, 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、高齢者 $>$ 50歳)
11. Naganuma M, 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)
12. Aberna FN, et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1070-1075.(コホート、高齢者の定義なし)
13. Beaugerie L, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-1625.(コホート、高齢者 \geq 50歳)
14. Kandiel A, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125.(メタ、高齢者 \geq 70歳)
15. Subramaniam K, et al. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 24-30.(総説、高齢者 \geq 70歳)
16. Kotlyar DS, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 847-858.e4; quiz e48-50.(メタ、高齢者 \geq 50歳)
17. Lemaitre M, 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: 1679-1686.(後ろ向きコホート、高齢者の定義なし)
18. Fukata N, et al. Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1299-1306.(ケースコントロール、高齢者の定義なし)
19. Long MD, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390-399.(コホート、高齢者の定義なし)
20. Moran GW, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1002-1024.(総説、高齢者 \geq 65歳)
21. Kappelman 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 265-273.(コホート、高齢者の定義なし)

6-3 高齢UC患者へのタクロリムス投与における注意点

[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嚴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¹⁾、移植領域²⁾や関節リウマチ³⁾などの自己免疫疾患、そして難治性のUC⁴⁾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⁵⁻¹⁰⁾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⁸⁾。しかし高齢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¹¹⁻¹³⁾、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^{2,14)}。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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³⁾。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¹⁶⁾。このように他領域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¹⁷⁻¹⁹⁾。特に感染症は入院の危険因子であり²⁰⁾、50歳以上のIBD患者において日和見感染症が増加し^{21,22)}、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¹⁹⁾。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歳以上)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、積極的には推奨されていない^{23,24)}。欧州において高齢者(65歳以上)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)²⁵⁾。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^{12,26)}。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^{13,18)}嚴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, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot*(Tokyo) 1987; 40: 1249-1255.(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, et al. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology* (Oxford) 2006; 45: 441-444.(非盲検非対照研究、高齢者 \geq 65歳)
4. Harbord M, 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, 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, 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, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 484-494.(メタ)
8. Baumgart DC, 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, et al. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 129-136.(コホート)
10. Yamamoto T, 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: 705-716.(コホート)
11. Kobayashi R, et al. 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, 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, et al. 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: 606-609.(症例報告、高齢者 \geq 70歳)
14. Staatz CE, et al. Pharmacokinetic considerations relating to tacrolimus dosing in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 541-557.(総説、高齢者 \geq 65歳)
15. Gentil MA, 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: 1706-1708.(コホート、高齢者 \geq 50歳)
16. Takeuchi T, et al. 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, 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, 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.(総説、高齢者 \geq 50歳)
19. Gisbert JP, et al. 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)
20. Ananthakrishnan AN, et al. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 107-112.(横断、高齢者 $>$ 66歳)
21. Toruner M, 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、高齢者 \geq 50歳)
22. Naganuma M, 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, et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 507-515.(総説、高齢者 \geq 60歳)
24. Pardi DS, et al. Treatment of inflammatory bowel disease in the elderly: an update. *Drugs Aging* 2002; 19: 355-363.(総説、高齢者 \geq 60歳)
25. Benchimol EI, et al. International variation in medication prescription rates among elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 878-889.(総説、高齢者 \geq 65歳)
26. Kornbluth A, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1424-1428.(総説、高齢者 \geq 50歳)

6-4 高齢UC患者への抗TNF- α 抗体製剤投与における注意点

[要約]

- 抗TNF- α 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- α 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- α 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UC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- α 抗体製剤投与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¹⁾。また、悪性新生物と感染のリスクが抗TNF- α 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²⁾。高齢者に対する抗TNF- α 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- α 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⁵⁾。

悪性新生物に関して、抗TNF- α 抗体製剤単独、あるいは免疫調節剤との併用は成人CD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⁶⁻⁸⁾。また、男性、高齢者にその傾向が強いことが示されている^{9,10)}。

死亡に関連する報告として、734人の抗TNF- α 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- α 抗体製剤の開始年齢と報告されている¹¹⁾。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⁴⁾。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^{1,12)}。

心血管イベントによる死亡の報告もあり²⁾、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- α 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応である¹³⁾。抗TNF- α 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¹³⁾、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, 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, 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, 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, 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, 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, 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: 1679-1686.(コホート、高齢のみでない)
7. Siegel CA, 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, 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, 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, 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, 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, et al. 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, et al. 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)

6-5 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

[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UC患者と差はなく、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つの多施設後向きコホート研究^{1,2)}と2つの単施設後向きコホート研究^{3,4)}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¹⁾。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³⁾。

(参考文献)

1. Kumoto S, 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: 1485-1491.(市販後調査、高齢者 \geq 65歳)
2. Yamamoto T, 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; 9: 170.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
3. Ito A, et al. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. J Clin Apher 2018; 33: 514-520.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
4. 生方聡史ほか. 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: 33-38.(コホート、高齢者 \geq 60歳)

7. 外科治療

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¹⁾

高齢UC患者の手術適応は、非高齢UC患者と同様であり^{1,2)}、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-IV) 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(便意切迫を含む)、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³⁾。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³⁾。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り、相対的手術適応の判断は非高齢者より難しく、患者とその家族、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, 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、高齢者>60歳)
3. 杉田 昭ほか. 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 2014; 90-99. (後ろ向きコホート、高齢者≥70歳)

7-2 高齢UC患者の手術時期

[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¹⁾、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²⁾。

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¹⁾²⁾。

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²⁾³⁾。

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¹⁾。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 2014; 90-99.(コホート、高齢者 \geq 70歳)
2. 池内浩基ほか. 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 \geq 60歳)
3. Sturm A, 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、高齢者 $>$ 60歳)

7-3 高齢UC患者に対する適正な手術術式

〔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¹⁾。

一般的なUCに対する主な術式は以下の5種類である(表)²⁾。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^{3,8)}。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⁵⁾や排便機能が低下しがちである^{3,8)}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⁹⁾。(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^{3,10,11)}。

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²⁾。全身状態が不良な緊急手術では、侵襲の少ない「(5)結腸亜全摘、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¹²⁾。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^{12,13)}。

大腸癌を合併した高齢UC患者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 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)結腸垂全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、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, 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 2018; 61-63.(治療指針、高齢者の定義なし)
3. Delaney CP, 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 \geq 70歳)
4. Delaney CP, 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、45歳未満・46-55歳・56-65歳・66歳以上での4群比較)
5. Chapman JR, 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、45歳以下・46-55歳・56歳以上での3群比較)
6. Pinto RA, et al. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? Colorectal Dis 2011; 13: 177-183.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
7. 二木 了ほか. 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 2016; 49: 714-720.(コホート、高齢者 \geq 65歳)
8. Watanabe K, et al. The functional outcome and factors influencing the quality of life after ileal pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. Surgery today 2018; 48: 455-461.(コホート、年長群 \geq 45歳)
9. Magro F, 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 2017; 11: 649-670.(ガイドライン、高齢者の定義なし)
10. Lewis WG, et al. Restorative proctocolectomy with end to end pouch-anal anastomosis in patients over the age of fifty. Gut 1993; 34: 948-952.(コホート、高齢者 \geq 50歳)
11. Dayton MT, et al. Should older patients undergo ileal pouch-anal anastomosis? Am J Surg 1996; 172: 444-447.(コホート、高齢者 \geq 55歳以上)
12. Ikeuchi H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. Surgery today 2014; 44: 39-43.(コホート、高齢者 \geq 60歳)
13. Longo WE, et al. Patterns of disease and surgical treatment among United States veterans more than 50 years of age with ulcerative colitis. Am J Surg 2003; 186: 514-518.(コホート、50-59歳・60-69歳・70歳以上での3群比較)

7-4 高齢UC患者の術後合併症と転帰

[要約]

- 高齢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。

高齢自体が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¹²⁾。しかし一方で、高齢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^{3,4)}。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⁵⁾。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患者よりも高齢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⁶⁻¹⁰⁾。

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、高齢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¹¹⁻¹⁶⁾。

本邦の報告では、60歳以上を高齢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、高齢UC患者の緊急手術では20%-46.7%の死亡率であり、有意に高齢UC患者の緊急手術で予後不良であった¹⁷⁻¹⁹⁾。

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、高齢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 1963; 16: 5-12. (総説、年齢記載なし)
2. 市倉 隆ほか. 高齢者の外科と周術期管理. 加齢とは何か. 外科治療 2004; 91: 133-138. (総説、中等度侵襲手術: 高齢者 \geq 75歳、高度侵襲手術: 高齢者 \geq 80歳)
3. Longo WE, et al. Patterns of disease and surgical treatment among United States veterans more than 50 years of age with ulcerative colitis. Am J Surg 2003; 186: 514-518. (コホート研究、高齢者 \geq 50歳)
4. Bauer JJ, et al. Restorative proctocolectomy in patients older than fifty years. Dis Colon Rectum 1997; 40: 562-565. (コホート、高齢者 \geq 50歳)
5. McKenna NP, 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、高齢者 \geq 50歳)
6. Fidder H, 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)
7. 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: 30-35. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
8. Ko MK, et al. Infection-related hospitalizations in the first year after inflammatory bowel disease diagnosis. Dig Dis 2016; 17: 610-617. (コホート、年齢記載なし 平均を比較)
9. Desai A, 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 \geq 60歳)
10. Papa A, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: Focus on prevention and treatment. World J Gastroenterol 2014; 20: 3173-3179. (総説、年齢記載なし)
11. Delaney CP, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouchanal anastomosis. Ann Surg 2003; 238: 221-228. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
12. Ramage L, 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 \geq 50 \pm 5歳、長期: 高齢者 \geq 65歳)
13. Almogly G, 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 \geq 65歳)
14. Delaney CP, 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 \geq 70歳)
15. Pellino 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: S56-S59. (コホート、高齢者 \geq 80歳)
16. Pellino G, et al. Complications and functional outcomes of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in the elderly. BMC Surg 2013; 13: S9. (ケースコントロール、高齢者 \geq 70歳)
17. 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)
18. 池内浩基ほか. 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 \geq 60歳)
19. 池内浩基ほか. 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 \geq 60歳)

7-5 高齢UC患者の術後の排便機能、日常生活への影響

〔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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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⁴⁾⁻⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹³⁾。

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, 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 \geq 65歳)
2. Dayton MT, et al. Should older patients undergo ileal pouch-anal anastomosis? *Am J Surg* 1996; 172: 444-447. (コホート、高齢者 \geq 55歳)
3. Delaney CP, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouchanal anastomosis. *Ann Surg* 2003; 238: 221-228. (コホート、高齢者 \geq 65歳)
4. Reissman P, 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 \geq 60歳)
5. Tan KK, 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 \geq 50歳)
6. Chapman JR, 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 \geq 55歳)
7. Takao Y, 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 \geq 60歳)
8. Kim H, 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, 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 \geq 65歳)
10. 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)
11. 二本 了ほか. 高齢者潰瘍性大腸炎に対する回腸嚢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 \geq 65歳)
12. Watanabe K, 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歳で比較)
13. Stryker SJ, et al. Long-term results of ileostomy in older patients. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 844-846. (コホート、高齢者 \geq 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：内野 基 (兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座外科部門)
大森 鉄平 (東京女子医科大学 消化器内科)
桂田 武彦 (北海道大学大学院 消化器内科学)
加藤 真吾 (埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科)
北村 和哉 (金沢大学附属病院 消化器内科)
小金井一隆 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科)
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)
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)
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)
杉田 昭 (横浜市立市民病院 臨床研究部 炎症性腸疾患科)
杉本 健 (浜松医科大学 第一内科・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)
高津 典孝 (福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科)
長坂 光夫 (藤田医科大学 消化管内科)
長沼 誠 (慶應義塾大学 消化器内科)
長堀 正和 (東京医科歯科大学 消化器内科)
馬場 重樹 (滋賀医科大学 栄養治療部)
東山 正明 (防衛医科大学校 消化器内科)
松本 吏弘 (自治医科大学附属さいたま医療センター 消化器内科)
横山 陽子 (兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門)
渡辺 和宏 (東北大学大学院 消化器外科学)
渡辺 憲治 (兵庫医科大学 腸管病態解析学)

評価者：虻川 大樹 (宮城こども病院 消化器科)
新井 勝大 (国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 消化器科)
安藤 朗 (滋賀医科大学 消化器内科)
上野 義隆 (広島大学病院 内視鏡診療科)
金井 隆典 (慶應義塾大学 消化器内科)
仲瀬 裕志 (札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)
中村 志郎 (兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門)
久松 理一 (杏林大学医学部 第三内科学)
樋田 信幸 (兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門)
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 臨床医学研究センター 外科)
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)

(五十音順)

※診断基準・治療指針作成にあたり、多大なご協力をいただきました内科・外科・小児科の多くの先生方にあらためて御礼申し上げます。

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月作成

