

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Geriatric Medicine (1993.03) 31巻3号:319～324.

高齢患者の薬物療法
—高齢者における薬の使い方—
消化器用薬

北守 茂, 並木正義

—高齢者における薬の使い方—

消化器用薬

北守 茂* 並木 正義**

KEY WORD

高齢者／消化器用薬／薬物動態

POINT

- 高齢者の消化性潰瘍の薬物療法では、再発を繰り返す潰瘍症の患者が多く、心身両面からの適切な全人的アプローチを心掛ける。
- 個々の患者の病態を的確に把握し、患者に応じた治療法を選択する。胃酸分泌を強力に抑制すればよいといった安易な考え方は、特に老年者の場合は慎むべきである。
- 高齢者の便通異常は、腸管の機能異常に基づく疾患というよりも、心身症的色彩の強い病態であることを考慮する。
- 個人差の非常に大きい高齢者には、一律な投与法は避け、それぞれの患者に即したきめ細やかな配慮と工夫が大事である。

はじめに

高齢者では、個人差こそあれ、すべての臓器に機能低下をきたしているともみてよい。したがって投与された薬物動態の変化(特に蓄積効果)を十分に考慮しなければならないし、経口投与の場合にはその吸収の程度などにより薬物の bioavailability(生物学的利用性)がかなり影響を受けることも知っていなければならない。これらのことは薬の反応の仕方に非常な個人差がでたり、ときに思いがけない副作用を呈する原因ともなる¹⁾。また、高齢者では併存疾患を有することが多く、それに対する種々の治療薬物が併用されている場合が少なくない。したがってそれら薬剤の相互作用についても考慮を要する。ここでは、薬物動態に影響を及ぼす消化器系臓器の加齢に伴う変化を示すとともに、各種消化器用薬を高齢者に用いる場合の留意点を述べて

みたい。

高齢者の消化器機能と薬剤の bioavailability

薬剤の bioavailability とは「投与された製剤から薬物が循環血流中へ入る程度およびその際の速度」とされている。これはその剤形・溶解速度・溶媒和などにより影響を受けるが、消化管機能の状態によっても変化を来すことが明らかにされている²⁾。以下、その点に焦点を当てながら、高齢者の消化器機能の変化を概説する。

1. 嚥下運動

高齢者では唾液分泌が減少し、食道蠕動運動はやや低下する傾向にある^{3,4)}。服用水量が少ないと薬剤の溶解性が不十分なために薬効が著しく低下することがあるので、高齢者では十分な水とともに服薬するよう指導するとよい。

2. 胃機能

加齢に伴い胃底腺粘膜が萎縮し、腸上皮化生

*きたもり しげる：旭川医科大学第三内科助手

**なみき まさよし：同科教授

の程度が強まるとともに、胃の分泌機能が低下してくる⁵⁾。酸分泌機能に関しては、20歳代のBAOは $3.0 \pm 4.9 \text{ mEq/h}$ であるものが、70歳代では $1.1 \pm 1.3 \text{ mEq/h}$ となり、同様にMAOはそれぞれ $12.4 \pm 6.2 \text{ mEq/h}$ から $8.4 \pm 7.1 \text{ mEq/h}$ へと著明に酸分泌量は減少する⁶⁾。胃酸により分解される薬剤に関しては、一般的に腸溶製剤として投与されるが、胃酸度が著しく低下している場合や、制酸剤とともに服用すると、その薬剤が胃の中で溶解してしまいbioavailabilityは低下する。また、薬物の主要吸収部位である小腸までの到達時間(胃排出能)は、アセトアミノフェン法では、加齢とともに進展する胃粘膜の萎縮性変化の程度とは相関関係はなく、むしろ胃排出能は40歳代で最も低下し、以後年齢が高くなるにつれ亢進する傾向にあるという⁷⁾。しかし、上腹部不定愁訴を有する者(いわゆるnon-ulcer dyspepsia: NUD)においては著明な遅延が認められるとの報告が多いので、老年者における胃排出能を考慮する場合には、内視鏡的な形態学的変化の有無と同様に、症状の有無についても十分注意を払う必要がある(ただし、われわれはNUDという病名は適切とはいえないので用いていない)。また、RI法による老年者と若年者の比較検討では、固形食では有意差は認められなかったが、流動食では有意に老年者の胃排出が遅延するとの報告もあり⁸⁾、食事内容をも十分考慮しなければならない。

3. 小腸機能

小腸重量は50歳代までは増加し、以後減少する。老年者では、糖質の吸収障害(二糖類分解酵素の減少)や脂肪・カルシウム・亜鉛の吸収が低下することが知られているが、鉄の吸収は加齢によってもほとんど影響を受けない^{9,10)}。老年者において吸収不良を示す場合には、種々の原因による細菌叢の異常増殖が基盤に存在し、それに消化障害が加わることが多い⁹⁾。空腹期の消化管運動で認められるIMCは腸管のhouse-keeper作用を担っていると考えられているが、老年者におけるその出現頻度の低下¹¹⁾は、腸内細菌の異常増殖につながると考えられる。薬物

の吸収に関しては、加齢により影響を受けるとい証拠は現在のところ得られていないが、今まで述べてきたような変化が基礎に存在し、かつ個人差が大きいことを念頭におく必要がある。

4. 大腸機能

老化とともに進む粘膜の退行性変化や反応性の低下、精神・神経系の変化(うつ状態や中枢性疾患)、筋力低下、食物・水分摂取量の減少などにより、便秘異常(便秘、下痢、およびその交替)をきたしやすくなる。

5. 肝機能

高齢者では、肝細胞数の減少・線維化・肝血流量の減少により、薬物の肝クリアランスが低下する¹²⁾。したがって、主に肝で代謝される薬物に関しては、連続投与によりその蓄積効果を考慮し、投与量の減量などに留意すべきである。また、高齢者が若年者に比較して薬物に対する肝の抵抗性が低下しているという証拠はないが、高齢者では種々の薬剤を併用する機会が多いことから、薬物性肝障害の頻度も高くなることを知っておくとよい¹³⁾。

高齢者によく使われる消化器用薬とその留意点

1. 消化性潰瘍に対する薬物療法

高齢者の消化性潰瘍の薬物療法においても、その基本方針は、攻撃因子を弱め防御因子を強めることにあるが、特に再発を繰り返す潰瘍症の85%は心身症的色彩の強い患者であり、したがって心身両面からの適切な全人的アプローチが極めて大事である。

1) 攻撃因子抑制薬

制酸剤(水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウムなど)、抗コリン剤、選択的ムスカリン受容体拮抗剤(ピレンゼピン)、胃酸分泌抑制剤である H_2 受容体拮抗剤(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン)およびプロトンポンプインヒビター(オメプラゾール、ラ

ンソプラゾール)などがある。老年者胃潰瘍では低酸・無酸を示すものがかなりの頻度に見られるが¹⁾、そのような例は攻撃因子を叩く必要はないと考える人もいるかもしれないが、そうではない。胃液の酸度や分泌量が低くとも、それなりに塩酸やペプシンの影響を受けるような粘膜の状態であれば、潰瘍の発生をみてもよいわけである。酸度の低下とペプシン量の低下は並行しないことを思えば、低酸・無酸だからといって制酸剤・胃酸分泌抑制剤や抗コリン剤を用いることが一概に不合理であるとはいえないし、患者の一番の悩みである疼痛に対しては、この両者の併用が最も効果的である(ただし、高齢者においては、口渇・便秘・排尿障害・視力障害・心血管系への影響などに注意する)。

最近では、携帯式の24時間胃内 pH 測定が可能であり、われわれの検討では夜間の pH3 holding time が再発と密接に関連していることが明らかとなった¹⁴⁾。したがって、個々の患者の病態を的確に把握し、それぞれに応じた治療法を選択するという立場からは、何がなんでも胃酸分泌を強力に抑制さえすればよいといった安易な考え方は、特に老年者の場合は慎むべきである。このことは攻撃因子抑制薬と防御因子増強薬との併用ということだけではなく、不安感の強い患者にはさらに抗不安薬を、また、潰瘍の再発と関係の深い”うつ”のある患者には抗うつ薬を併用するのが望ましい。また、維持療法において抗うつ作用もある中枢性潰瘍薬のスルピリドを H₂受容体拮抗薬と併用するのも効果的である。ただ、高齢者の胃潰瘍の場合は、突然の出血により発症する場合も少なくなく¹⁵⁾、この場合の初期治療には内視鏡的止血術と並行して強力な胃酸分泌抑制剤の投与が必要になる。H₂受容体拮抗薬は潰瘍の薬物療法において、新時代を画したといつてよい。そして今度はプロトンポンプインヒビターが新たなブームを引き起こそうとしている。ただ、あまりにも強力に胃酸分泌を抑制することが生体のもつ全身的・局所的ホメオスタシスを保つうえに問題がないかどうかという疑問が常につきまとう。薬物代謝の観点からみても、H₂受容体拮抗薬の

シメチジンを例にとると、若年群の総クリアランスは0.55 l/kg/h であるのに対して、75歳群では0.37 l/kg/h と低下している¹²⁾。したがって、初期投与の際も投与間隔を1.5倍長くするか、1回投与量を2/3倍とするなどの配慮も必要である。H₂受容体拮抗薬の副作用としては血液異常や精神症状・意識障害などの報告もあるので、漫然と投与することは避けるべきである。強力な胃酸分泌抑制剤でも再発は防ぎきれない事実と、投薬の中止による再発の助長といった問題も依然として残されている。

2) 防御因子増強薬

胃粘膜防御因子増強剤は、胃酸分泌抑制剤との併用において維持療法によく用いられている。これにはゲファルナート、塩酸セトラキサート、ソファルコン、テプレノン、プラウトノールなどがある。老年者の胃粘膜は萎縮性変化に加えて粘膜血流の低下などにより粘膜防御面の低下が認められることから、それを使用する臨床的意義はあるが、単独では十分な効果は期待できない。

攻撃因子抑制と防御因子増強の両者を併せ持つものにスクラルファート、アセグルタミドアルミニウムがある。前者は欧米で単独投与により高い潰瘍治癒率と再発阻止効果が認められており、後者は粘膜付着性が特に優れ、この点でも老年者胃潰瘍の治療剤として適している。サイトプロテクション作用という分野から注目されたプロスタグランジン製剤(オルノプロステール)は、実際には期待したほどの効果が得られておらず、下痢の副作用も老人にとっては適さない。

3) 向精神薬との併用にあたっての留意点

老年者胃潰瘍においては、その再発に老年期うつ病あるいはうつ状態が密接な関連をもっている¹⁾。抗うつ薬を老年者に用いる場合は特に抗コリン作用に基づく口渇・排尿困難(前立腺肥大)・緑内障の発作誘発などに注意しなければならないが、潰瘍治療剤としての抗コリン剤との併用によりそれらが増強されることを念頭におく必要がある。抗不安薬であるジアゼパムは、それ自体筋弛緩作用によるふらつき・眠気を引

き起こす可能性があるが、シメチジンによりその代謝が遅延し蓄積効果が誘発される。オメプラゾールにも同様の性質がある。これは他の併存疾患のために種々の投薬を受けている高齢者においては注意を要する問題であり、他にもクマリン系抗凝固剤・クロルジアゼポキサイド・プロプラノロール・テオフィリン・フェニトイン・ニフェジピン・イミプラミン・プロカインアミドなどに対しても代謝・排泄を遅延させ、血中濃度を高めることが報告されている¹⁶⁾。また、向精神薬や抗コリン薬の連用がしばしばインポテンスを助長することがある¹⁾。

2. 便通異常に対する薬物療法

高齢者では老化による腸管機能低下のために便秘傾向を示すものが多いことはすでに述べたが、大腸癌をはじめとする器質的疾患の有無、種々の薬剤の関与(抗コリン薬・抗うつ薬・抗パーキンソン薬・降圧薬・筋弛緩剤など)、うつ状態の存在などに関してまず検索を進める必要がある。機能的便秘のうち最も多く遭遇する慢性の常習性便秘では、弛緩性便秘の占める割合が90%と極めて高く、これに直腸性便秘を合併することもよくある¹⁷⁾。痙攣性便秘とは過敏性腸症候群(IBS)の不安定型をいい、これは従来から便秘下痢交替症ともいわれてきたものである。これらは単に腸管の機能異常に基づく疾患というよりは心身症的色彩の極めて強い病態であり、漫然と薬物だけに頼るといった姿勢ではなく、患者を心身両面から把握し、全人的にアプローチすることが何よりも大切である。

1) 常習性便秘の治療方針

薬物療法に入る前に、便秘を悪化させる因子を分析し、ライフスタイルおよび併存疾患に対する投薬内容の吟味や食事を含めた適切な生活指導を行う必要がある。そのうえで緩下剤を中心とした処方をする。塩類下剤の酸化マグネシウム、膨張性下剤であるカルボキシメチルセルロースなどを十分量の水分とともに服用するのが第一選択として推奨される。これで効果が不十分のときは、ピコスルファートナトリウム、センナ製剤やアントラキノン誘導体の就寝前投

与を併用する。また、低下した腸管運動機能を改善する目的で、シサプリドなどの消化管運動機能調整薬の使用も理にかなっている。直腸性便秘に関しては坐薬の使用を考慮する。高齢者におけるこれらの下剤使用における注意点は、しばしば脱水に陥りやすいこと(乱用による副作用)や、腹部症状の誘発(腹痛・悪心・嘔吐・膨満感など)、腎障害・高マグネシウム血症(マグネシウム製剤)、melanosis coli(アントラキノン系)、大腸機能の低下などがあり、連用はできるだけ避けるべきである。

2) 過敏性腸症候群(IBS)の薬物療法

IBSは腸管の機能亢進に基づく便通異常であり、その病態には種々の程度に心理・社会的要因が関与している。したがって、本症に対する薬物治療はあくまでも心身医学的アプローチの一環として認識すべきである。要するに、下痢には止痢剤、便秘には下剤といったやり方は根本的な治療とはなりえず、患者の全体像をよく把握したうえで、それぞれに応じた治療目標を定め、患者自身にセルフコントロールの術(すべ)をわかりやすく教えることが重要である。腸管機能の調整という意味からは、臭化メペンゾラートやマレイン酸トリメブチンなどの自律神経用薬、およびラクトバシルスなどの活性菌製剤が用いられる。また、老年者ではIBSを前景としたデプレッション(うつ病およびうつ状態)がよくみられるが、この場合は抗うつ薬の就寝前投与が有効である。

3) 便通異常に対する漢方治療¹⁸⁾

常習性便秘にしてもIBSにしても「身心一如」を治療の基盤に据えることは、漢方療法の基本方針に通じるものであり、これがまた漢方が腸管の機能異常に基づく便通異常によい適用となる理由でもある。弛緩性便秘は多くの場合虚証であり、補中益気湯の適用となることが多い。場合によっては、人参湯・六君子湯を用いることもある。便が出にくいなどの訴え方をすする直腸性便秘を伴った例も多いが、この場合は大黃甘草湯・調胃承気湯などがよい適用となる。麻子仁丸は虚弱者でコロコロした硬い便を出すものによく、潤腸湯は痩せていて体が乾いてい

る証によい。高血圧などを合併した実証の患者には、三黄瀉心湯や大柴胡湯を用いる。痙攣性便秘には桂枝加芍薬大黃湯、便秘下痢交替症で虚証のものには桂枝加芍薬湯が患者に応じて用いられる。

3. 上腹部不定愁訴に対する薬物療法の問題点

いわゆる慢性胃炎や Non-ulcer dyspepsia (NUD)として取り扱われている患者の一番問題となる点は、そのような病名をつけることで、あたかも1つの疾患単位におさまるかのような誤解を医師・患者両方に与えてしまうことである。慢性萎縮性変化は加齢とともに程度の差はあれほとんどすべての人にみられるものであり、それらを病的な意味合いをもたせて患者に告げることは好ましくない。これは NUD についてもまったく同様である。内視鏡検査で萎縮性変化に表層性変化が加わっていることが確認され、それによって症状が発現していると考えられるならば、鎮痙・鎮痛と粘膜保護的効果のある複合剤(ビストカイン[®]、コランチル[®]など)や、粘膜修復作用を有する消化性潰瘍薬(胃炎に対する適用が認められているものが多い)を使用すればよい。また、胃の排出能が遅延していることに基づく症状である場合には、胃排出促進効果のある薬剤(シサプリド、ナパジシル酸アクラトニウム、マレイン酸トリメブチン、メトクロプラミド、ドンペリドン)などを用いる。この中で、メトクロプラミド・ドンペリドンは錐体外路系の症状や不随意運動の副作用が報告されており、これらはフェノチアジン系・ブチロフェノン系・ラウオルフィアルカロイド系の薬剤との併用により発現しやすくなるので注意するとよい。また、ジギタリスとの併用においては、飽和時の指標となる悪心・嘔吐・食欲不振症状を不顕性化する可能性がある¹⁶⁾。

今ひとつの問題は、上腹部症状を前景とするうつ病およびうつ状態の患者で、前述した消化管薬の投与を漫然と受けているものが意外に多い事実である。これは安易に”慢性胃炎”または”NUD”なる診断名がつけられることの重大なる弊害である。的確に抗うつ薬を用い、各

患者の病態によってはタイミングよくそれぞれの消化器症状に応じた薬剤を併用するとよい。

おわりに

高齢者の消化管疾患の薬物治療において留意すべき点を含めて、その実際について述べた。この分野では特に心身症的な疾患が多いので、薬物療法のみならず、心理社会的背景の把握をも含めた全人的アプローチが重要であることを最後にいま一度強調しておきたい。これをきちっと行ってこそ薬物療法もまた生きてくる。また、高齢者では個人差が非常に大きいので、一律な投与方法ではなく、それぞれに即したきめ細やかな配慮と工夫が極めて大事である。

文 献

- 1) 並木正義：老年者の新しい薬物療法—消化器疾患。Geriat Med 17:301-305, 1979.
- 2) 高田寛治：バイオアベイラビリティ。薬物動態学—基礎と臨床—, p135-166, 薬業時報社, 東京, 1987.
- 3) 浦郷篤史：口腔諸組織の老化。総合臨床 30:87-92, 1981.
- 4) Richter JE, et al: Esophageal Manometry in 95 adult volunteers. Variety of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. Dig Dis Sci 2:583-592, 1987.
- 5) 木村 健：萎縮性胃炎の経時的推移。日消誌 70:307-315, 1973.
- 6) 山形徹一, ほか：胃液測定法検討小委員会報告—標準的胃液検査法ならびに内視鏡的正常胃粘膜症例の胃液分泌能。日消誌 80:289-293, 1983.
- 7) 椎名泰文, ほか：胃炎とは, Non-ulcer Dyspepsia とは, 「Non-ulcerdyspepsia の病態と治療」(福富久之, 原澤 茂編集)。p101-109, 協和企画通信, 東京, 1990.
- 8) Moore JG, et al: Effect of age on gastric emptying of liquid and solid meals in man. Dig Dis Sci 28:340-344, 1983.
- 9) 稲田雅美：高齢者消化器疾患の診断と治療, 消化吸収。Geriat Med 26:1865-1868, 1988.
- 10) 正宗 研：加齢と消化吸収能。臨床消化器内科。6:505-512, 1991.
- 11) 宮崎 誠, ほか：加齢と空腹期消化管運動について。老年消化器病 3:145-149, 1991.
- 12) Ritschel WA: Gerontokinetics-Pharmacokinetics of drugs in the elderly. Telford

Press, USA, 1988. (守田嘉男監訳, 老年期の薬物動態学, 薬業時報社, 東京, 1991.)

- 13) 大久保昭行: 検査値からみた高齢者の特殊性, 検査の読み方, 肝機能. 臨床と研究 68: 3306-3309, 1992.
- 14) 原 久人, ほか: 24時間胃内 pH モニタリングからみた老年者胃潰瘍の胃酸分泌動態. 老年消化器病 4: 87-92, 1992.
- 15) 並木正義, 柴田 好: 老年者の見逃されやすい sign-II, 消化管出血. Geriat Med 26: 1247-1250, 1988.
- 16) 医薬品相互作用検索一覧第3版. 東京都薬剤師会監修, 薬事日報社, 東京, 1992.
- 17) 並木正義: 老年者の Quality of life と漢方一便秘, 下痢. Geriat Med 27: 89-92, 1989.
- 18) 並木正義: 心身医学的に考慮を要する消化管疾患—薬物療法を含む治療の実際—. Modern Physician 11: 771-774, 1991.