高齢者の消化器疾患

千葉 勉

Key words : 逆流性食道炎, 萎縮性胃炎, 胃癌

(日老医誌 2000 ; 37 : 353—359)

はじめに

高齢になると消化器系の各臓器にも種々の変化が認められるようになる。こうした変化は基本的には加齢による生理的变化と考えられるが、一部は臓器障害の原因ともなり病的な加齢変化とも言えるようになる。従来消化器臓器は加齢による変化を受けにくいとされてきたが、超高齢化社会になるにしたがって、やはり加齢による消化器系の臓器変化が目につくようになってきた。こうした変化を基礎に様々な疾患が発症するようになるが、その代表として逆流性食道炎、高位胃潰瘍、虚血性大腸炎などがあり、これらは近年増加しつつある。これらの疾患に対処する場合、高齢者の特殊性を考慮した診断、治療が必要である。

一応こうした加齢による病態以上に高齢者特有の消化器疾患と言えば、何とんでも癌があげられる。わが国の癌死亡率の第2,3,4位をそれぞれ胃癌、肝臓癌、大腸癌がしめていることから明らかなように¹⁾、特にわが国では消化器臓器は癌の発症がもっとも多い部位となっている。こうした癌については、胃癌はヘリコバクター・ピロリ、そして肝臓癌は肝炎ウイルスが深く関与していることが明らかであり、したがって必ずしも加齢による変化とは言えない。しかし日本人の死因の1/3は悪性腫瘍であり、特に病死の1/2にものぼる。したがって病死の多い高齢者では当然癌の比率は高くなる。このため高齢者の消化器病診療においては癌の存在を常に念頭におく必要があるが、その際特に重要なことはその治療である。高齢者の消化器癌は若年者の癌と比べてその進行が緩徐であるなどの特徴をもつが、このため高齢者では癌に対する手術のリスクが疾患そのもののリスクを上回ることがしばしばある。こうしたことから、近年発展のめ

ざましい内視鏡的治療法を特に高齢者についてはその適応を拡大しておこなおうという試みがなされつつある。特に内視鏡的粘膜切除術などの治療法は外科手術に比較して、手技のリスクが少なく、かつ術後のQOLが極めて良いために高齢者に対する治療法として最適であり、今後その重要性は益々増大するものと考えられる。

1. 食 道

A. 食道の加齢による変化

高齢者の食道では、粘膜や粘膜筋板、固有筋層の萎縮がみられ、運動機能や内圧の異常が出現して逆流性食道炎(Reflux esophagitis)(図1)や汎発性食道痙攣(Diffuse esophago-spasms)(図2)発症の一因となりうる²⁾。食道は食物が通過する臓器であり、消化吸收自体にはほとんど役にたっていない。このため食道の加齢による変化といえば、粘膜そのものの変化よりもむしろ運動機能異常が中心となる。

ただし、食道癌は通常高齢者の重層扁平上皮に発症するので、食道粘膜の加齢が癌の発症に関与している可能性は当然考えられている。特に男性においては長年の喫煙や飲酒の結果、食道粘膜の異形成(dysplasia)がしばしば散見されるようになる。この変化は通常の内視鏡検査では観察不可能な場合が多いが、ルゴール塗布をおこなえばdysplasiaの粘膜部分はルゴールの不染色帯として認識できるようになる(図3)。これは、正常食道粘膜の上皮はグリコーゲン顆粒を有するためにルゴールを吸収して着色するが、dysplasticな上皮は顆粒を持たないためにこれを吸収しないからである。

一方、高齢者でみられる食道運動異常の主な成因は、食道壁内神経叢の機能低下であり、とくに求心性神経への刺激伝達が十分でないことが食道蠕動波の形成不全につながり、食物の停滞や逆流した胃酸や胃内容物の食道からの排泄障害が生じる。また下部食道括約筋部(LES)の弛緩障害は食物の通過障害を引き起こすが、実際には

図1 逆流性食道炎の内視鏡像

図2 汎発性食道痙攣のX線透視像(数珠状食道, Cork-screw esophagus)

図3 早期食道癌のルゴール不染帯の内視鏡像

図4 下部食道括約筋部 (LES) の構造と機能

このことによる障害はあまり生じない。それよりも LES 圧が低下した場合は、胃からの逆流が生じて逆流性食道炎 (Gastro-Esophageal Reflux Disease; GERD) を生じる。食道下端部は食道裂孔に靱帯によって固定されているが、食道裂孔の横隔膜左脚は、健常状態では LES を外部より圧迫し、嚥下時には弛緩して LES 機能を補っている (図4)。

胃内容物の逆流を防ぐには、5mmHg 異常の食道内圧が必要とされるが、食道裂孔ヘルニアのない場合は、高齢者でもこの程度の圧は保たれる場合が多い。しかし、加齢により横隔膜食道靱帯の強度が低下すると、食道裂

孔ヘルニアを発症し逆流が誘発される。胃内容物が逆流し停滞しても、胃酸が強くなければ GERD は生じないが、ヘリコバクテラ・ピロリ感染がなく胃酸分泌能が十分保たれている高齢者では食道粘膜に強い炎症が生じることになる³⁾。この GERD に関して、高齢者では食道粘膜の萎縮があるために酸逆流による障害を受けやすいとの考えもあるが、このことは GERD の主要な要因とは考えにくく、GERD の成因として最も大切なのは、第一に LES 圧の機能不全、そして酸分泌が十分に保たれて

図5 汎発性食道痙攣の食道内圧モニター像

いることである⁴⁾。

食道外臓器による食道圧迫で特に高齢者に多いものには、変形性頸椎症による食道入口部圧迫、胸部大動脈瘤による中部食道圧迫、胸部大動脈の硬化性変化による下部食道圧迫がある。変形性頸椎症で第6,7頸椎の椎体変形により骨棘が前方へ飛び出すと、頸部食道は前方に位置する気管との間で両方から圧迫され嚥下障害や嚥下痛などの症状を呈する。変形性頸椎症による亀背では前屈姿勢のために腹圧が上昇し、食道内容物の排泄能が低下すると同時に胃内容物の逆流が誘発されやすくなる。下部食道は後方で胸部大動脈と接しているが、胸部大動脈の硬化が強まると、靱帯で固定された下部食道は可動性が少ないためにしばしば通過障害をきたし、大動脈性嚥下障害と呼ばれる状態となる。

高齢者では唾液腺が変性、萎縮し、唾液の分泌量が減少して口内乾燥症が生じやすい。唾液は食道内に逆流した少量の胃酸を中和する作用も有している。したがって加齢により唾液量が減少すると、下部食道を中心に軽度のGERDが生じやすい状態となる。

B. 高齢者の食道疾患

上記の加齢による食道の機能的変化の結果生じる疾患として、GERD、汎発性食道痙攣、クルミ割り食道(Nutcracker esophagus)などがあげられる⁵⁾。

汎発性食道痙攣は嚥下時に、特に中下部食道において

図6 Nutcracker esophagusの食道内圧モニター像

表1 Nutcracker esophagusの診断基準

(1) 順行性の蠕動波
(2) 収縮期180mmHg以上の蠕動波が下部食道を中心にみられる
(3) 長い収縮時間(3.5秒以上)

同期性の強い収縮運動が汎発するもので、その結果、胸痛と嚥下障害が生じる(図2,5)。したがって食事中に胸痛をきたすことがしばしばある。本例では嚥下障害に基ずく低蛋白血症のために全身の浮腫、腹水、胸水などが生じる。本例の24時間食道内圧モニタリングでは嚥下困難時、胸痛時に一致して、中下部食道を中心に強く持続時間の長い同期性収縮波がみられるのが特徴的である(図5)。本症の原因は明らかではないが、先述したような神経叢、平滑筋などの機能不全に加えて、心身症的な要因も関与しているものと考えられる。事実多くの例で精神安定剤が効果的であったり、また自然緩解がみられる。

Nutcracker esophagusは、特に食事摂取時や嚥下時に狭心症ときわめてよく似た胸痛を生じる疾患で、狭心症としばしば誤診される。本疾患はやはり24時間食道内圧モニタリングで、胸痛発作時に順行性ではあるが、きわめて強力な(180mmHg以上)で持続性(3.5秒以上)の収縮波が下部食道を中心にみられるのが特徴である

表2 高齢者と非高齢者の GERD 患者の特徴

	高齢者 (65 ≤)	非高齢者 (< 65)
男:女	10:14	10:2
Body Mass Index	22.7 ± 1.2	23.5 ± 1.1
食道裂孔ヘルニア	83.3%	66.7%
亀背	41.7%	16.7%
喫煙	16.7%	33.3%
H ₂ ブロッカー抵抗性	29.2%	33.3%

Vol. 15 No. 2 Apr. 2000

(図6, 表1).

一方, GERD は先にものべたように, 強い胃酸分泌能をもった人に種々の要因による LES の機能不全が重なり, 胃酸が食道内に逆流することによって生じる. 従来から, 高齢者では胃粘膜萎縮のために酸分泌が低下している例が多いのに, なぜ高齢者に酸逆流によって生じる GERD 患者が多いのかという疑問が常に投げかけられてきた. ところが最近になって, 高齢者で酸分泌が低下するのはヘリコバクタ・ピロリ感染によって萎縮性胃炎が進行するからで, ヘリコバクタ・ピロリ感染がない場合は加齢によっても胃粘膜は萎縮せず, 酸分泌も十分にたもたれることが明らかとなってきた⁶⁾. このことから高齢者の GERD 患者の胃酸分泌は特に高いというわけではなく, むしろ若い時の酸分泌がそのまま保たれている, と言ったほうがより適切である.

実際, 高齢者でも GERD 患者のヘリコバクタ・ピロリ感染率は20~30%で一般の高齢者の陽性率に比較して明らかに低く, このことからヘリコバクタ・ピロリ感

染がない高齢者に GERD が生じやすいことが分かる³⁾.

また十二指腸潰瘍患者のヘリコバクタ・ピロリを除菌すると, 逆に GERD の発症が増加する事実もこのことを裏づけている⁷⁾. これに関連して, GERD は特にわが国では欧米と異なり高齢者が圧倒的に多いが, 高齢になるほど女性の比率が高くなる. これはひとつには同じヘリコバクタ・ピロリに感染しても, 女性では男性に比べて萎縮性胃炎の進展が男性に比べて軽度であるためと考えられている (表2). またなぜかは分からないが, 女性ではヘリコバクタ・ピロリに感染していない場合その酸分泌は加齢によって増加するとの成績も出されている.

ところで高齢者の GERD の重傷度は若年者に比して高いにもかかわらず, 無症状のひが多いことが特徴的であり, 寝たきり老人が本症のために突然吐血を生じることも見受けられるが, これはやはり加齢により食道粘膜の内臓知覚が低下していることが原因と考えられる. 本症は以前は, 主として夜間臥床時に胃液が食道内に逆流して生じると考えられていたが, 近年ヘルニアに加えて特に食後期に生じる一過性の LES 弛緩の結果, 食後に分泌された酸が逆流することが大きな原因であることが明らかとなってきた (図7)⁸⁾. すなわち胃酸分泌が最も高まるのは食後であるが, その際, 胃噴門部では食餌と胃酸が混じり合わないために, 分泌された酸のみが直接食道内へと逆流することが最も重要である.

高齢者においては夜間は酸分泌が昼間に比べて低下している例が多いが (夜間酸分泌逆転現象), このことから特に高齢者では, 昼間の酸分泌が GERD の発症に

図7 健常者および逆流性食道炎患者の食道内酸逆流の日内変動

図8 日本人の1970年代と1990年代における酸分泌 (MAO) の比較

重要であるといえる。したがって高齢者においても、GERDを予防するためには、食後すぐに臥床しないことが大切である。ただし重症の逆流性食道炎患者では夜間の酸分泌も十分に保たれているために (Nocturnal gastric acid breakthrough), 夜間の酸分泌をしっかりと抑制することが重要であることも指摘されている。いずれにしてもこうした一過性のLES弛緩 (transient LES relaxation) を助長する要因として、過食 (特に高脂肪食)、肥満などがあげられており、食生活の改善も重要な治療法の一つである。なおこれらの治療としてはH₂ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) などの強力な酸分泌抑制剤が中心となるが、難治例ではPPIの連続投与が必須となる⁹⁾。

本疾患は近年わが国でも増加しつつあると言われているが、その原因として食事摂取を含めた生活様式が欧米化してきたこと、それに伴って日本人の酸分泌が上昇してきたこと¹⁰⁾、さらにヘリコバクタ・ピロリの陽性率が低下し高齢者の萎縮性胃炎症例が減少してきたことなどがあげられる。

II. 胃

昔から胃粘膜は加齢によって萎縮が進行し、その結果腸上皮化生が生じ、こうした粘膜の変化が胃癌の母地になると信じられてきた¹¹⁾。特に日本人においては高齢者の大半に強度の萎縮性胃炎が存在していたために、胃癌の発生も極めて多いものであった。しかし最近の臨床的検討の結果、こうした胃粘膜の萎縮は加齢によって生じるものではなく、ヘリコバクタ・ピロリ感染の結果であ

ることが明らかとなったのである。そして加齢のみによっては胃粘膜は基本的には萎縮せず、したがって高齢者でもヘリコバクタ・ピロリ陰性であれば酸分泌も低下しないことも分かってきた^{3) 6) 12) 13)}。ただし日本人ではヘリコバクタ・ピロリ陰性であっても高齢者では多少酸分泌が低下する傾向がみられているが、これは食事などの他の因子の関与も考えられている (図8)。

一方ペプシン分泌については、加齢により軽度ではあるが低下することが報告されているが、この低下は萎縮性胃炎やヘリコバクタ・ピロリ感染、さらには喫煙などとは無関係であるとされている¹³⁾。実験的にはラットでは、加齢によって酸分泌とペプシン分泌の両方が低下することが報告されている^{14) 15)}。これらの成績で興味深いことは、酸分泌、ペプシン分泌の低下がいずれも幽門部および血清ガストリン値の低下を伴っていることで、したがってこの場合、加齢によって幽門部G細胞でのガストリンの産生および分泌が障害されていることが酸分泌、ペプシン分泌低下の原因になっていると考えられる。ただし人では、加齢によって血清ガストリン値が低下するという成績はなく、胃体部粘膜の萎縮、そして酸分泌低下の結果、高齢者ではガストリン値はむしろ高値を示す。

以前から若年者では十二指腸潰瘍が多いのに対して、高齢になるにしたがって胃潰瘍患者、しかも高位胃潰瘍が多くなることが指摘されていたが (図9)、これは加齢によって酸分泌能が低下するからであると理解されてきた。すなわち胃潰瘍は正酸もしくは低酸であるのに対して、十二指腸潰瘍は一般に高酸を示すが、高齢者では

図9 胃潰瘍、十二指腸潰瘍比の年齢による変化

酸分泌能が低いために十二指腸潰瘍にはなりにくいという考えである。この点は確かに一因ではあるが、こうした現象も、基本的にはヘリコバクタ・ピロリ感染による萎縮性胃炎の進行によって酸分泌が加齢とともに低下し、また胃体上部まで進行した萎縮粘膜の防御機能が低下するために十二指腸潰瘍はできにくく、逆に胃体上部に潰瘍が生じやすい状況になっているとすれば、説明が可能である。

一方最近、高齢者でも十二指腸潰瘍が胃潰瘍に比して増加傾向にあること、また日本人高齢者の酸分泌能がヘリコバクタ・ピロリ感染と関わりなく増加してきている事実も(図8)¹⁰⁾、加齢による酸分泌の低下が、胃潰瘍・十二指腸潰瘍比の低下と深く関係していることを示唆している。

加齢によって胃粘膜の防御機能が低下することについては多くの報告がある¹⁶⁾¹⁷⁾。まず加齢によって胃粘膜のプロスタグランジン量が低下し、その結果非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)による胃粘膜障害が生じやすくなっていることがラットで示されている。実際、人でもNSAIDによる胃粘膜障害は高齢者に生じやすい。一方、胃の重炭酸や粘液分泌も加齢によって低下することが知られている。Feldmanらは人でも、加齢によって壁細胞からの酸分泌に変化は見られないが、ほかの細胞からの重炭酸などの液性分泌は低下していることを示した¹⁹⁾。さらにKimらは、ラットで加齢によって十二指腸の重炭酸分泌が低下することをしめした¹⁹⁾。そのほか加齢によって胃粘膜の細胞数が減少すること²⁰⁾、細胞増殖帯の幹細胞が減少すること²¹⁾、増殖因子やその受容体の減少²²⁾、粘膜血流が低下すること²³⁾などが報告されている。

しかしながら人では、加齢によるこうした胃粘膜防御機構の低下の要因として、やはりヘリコバクタ・ピロリによる特に胃体部粘膜の炎症と萎縮が最も重要であり、わけでも胃潰瘍が粘膜移行帯のすぐ遠位端に生じるのは、胃粘膜の構造とともにヘリコバクタ・ピロリによる炎症がその部分で最も強く生じる事実と深く関係している。実際、高齢者ではヘリコバクタ・ピロリ感染のために萎縮が進行し、この粘膜移行帯が口側へと移行していくが、その結果胃潰瘍もより体上部に発生するようになる。

ただし、高齢者ではヘリコバクタ・ピロリ感染以外にも、ストレスやNSAIDによって若年者よりも胃粘膜障害が生じやすいことも事実である。実際1995年に発生した阪神大震災の時も、特に高齢者の胃潰瘍患者が圧倒的に増加した²⁴⁾。しかし興味深いことに、この時ストレス胃潰瘍を生じた高齢者はその大半がヘリコバクタ・ピロリ感染者であった。したがって高齢者ではストレス潰瘍は確かに生じやすいが、それはヘリコバクタ・ピロリ感染が存在する条件下で発症することが分かる²⁵⁾。これに対してNSAID潰瘍は一般によく言われているように、そのヘリコバクタ・ピロリ陽性率は高齢者であっても30%ぐらいで必ずしも高くない。

III. 小腸, 大腸

小腸では粘膜萎縮が生じて絨毛の高さが低下するとともにその幅が広がり、吸収面積が低下する。腸管での局所免疫を担当しているパイエル板も減少すると報告されている。粘膜下層は繊維化が強くなり、筋叢の萎縮も生じてくるために運動能が低下する²⁾。

高齢者の消化吸収能は全般的に軽度低下し、特に脂質や糖質、カルシウムの吸収の低下が著明であるが、正常な長さの腸管をもつ場合には、臨床的に問題になることはほとんどない。しかし、高齢者で空腸空置術や小腸広範囲切除術などをおこなった後に体重減少、貧血、浮腫などが見られた場合には消化吸収障害を疑う必要がある。

大腸では、加齢により固有筋叢や結合組織が萎縮して脆弱になるので、大腸憩室が発生しやすくなる。また高齢者では大腸運動機能も低下するが、こうしたことが大腸の伸張(colon elongation)の要因ともなり特に便秘の頻度が増加する。

高齢者の便秘についてはこれ以外にも種々の要因が関係しているが(表3)²⁶⁾、特に腸内細菌叢の構成変化が重要であると言われている。高齢者における腸内細菌叢の変化としては、ビフィドバクテリウムの減少と、クロストリジウムやラクトバチルスなどの増加が見られる。

表3 高年齢者の便秘関連要因(26)

1. 腸管の粘膜固有筋層の萎縮, 結合組織増生
→大腸の緊張, 運動低下(弛緩性便秘)
2. 大腸憩室の増加
→腸管壁緊張低下を助長
3. アウエルバツハ神経叢の変化
4. 腸管の分泌低下
→便硬度の増大
5. ガス吸収機能の低下
→腸管内腔拡張, 結腸曲の異常湾曲
6. 直腸壁の感受性低下
→排便反射の減退→消失
7. 排便に関与する筋の筋力低下:
腹壁, 横隔膜筋力低下→腹圧低下
8. 高年齢者に多い疾患との関連:
脳卒中, 肺炎腫, 心不全
9. 高年齢者の生活様式と心理的要因
10. 浣腸や下痢の習慣性

ビフィドバクテリウムが減少すると, 腸内 pH はアルカリ環境に傾き, 腸内で産生されたアンモニアの吸収が促進され, アミノ酸脱炭酸酵素活性の亢進によりアミン生成が増加する. これによって腸内細菌の代謝産物のうちアンモニア, アミン, 硫化水素, フェノール, インドールなどの産生が増加する. 生菌剤などでビフィドバクテリウムを経口投与すると, 腸内で酢酸や乳酸が大量に産生され, 腸蠕動が亢進して便秘が改善される. また酸による腸内 pH の低下のために病原細菌の増殖が抑制されて, 腸内細菌叢が正常化される.

高年齢者では消化吸收機能の低下や腸管免疫能の低下がみられること, 胃液や胆汁液の減少により殺菌・静菌作用が不十分になることなどから, 不消化物が増加し, 腸内細菌叢のバランスが乱れやすい. このため糖質の大量摂取は発酵性下痢をきたし, また蛋白質の多量摂取は腐敗性下痢を生じやすくなる. 特に大腸菌やウェルシュ菌(クロストリジウム・ペルフレングス *Clostridium perfringens*)が増加すると, 腸内の腐敗性変化が進み下痢の原因となる.

文 献

- 1) 垣添忠生: がんの統計, 財団法人がん研究振興財団, 東京, 1997.
- 2) 木下芳一, 千葉 勉: 高年齢者疾患の臨床, 消化器疾患, 最新内科学体系79, 中山書店, 東京, 152—157, 1995.
- 3) 大原秀一, 関根 仁, 飯島克則ほか: 老年者逆流性食道炎における胃粘膜萎縮と *Helicobacter pylori* 感染, 日本消化器病学会雑誌 1996; 93: 235—239.
- 4) Katz PO: Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Use of Algorithms to Aid Management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: S3—10.
- 5) 千葉 勉: 高年齢者の食道疾患, 日本老年病学会雑誌 1998; 5: 658—661.
- 6) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al.: Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* Infection rather than aging. *Helicobacter* 1996; 1: 52—65.
- 7) Labenz J, Blum AI, Bayerdorfer E, et al.: Curing *Helicobacter pylori* Infection In patients with duodenal ulcer may provoke reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442—1447.
- 8) 本郷道夫: 逆流性食道炎. くすりのサイエンス 2000; 3: 52—56.
- 9) 山下幸政, 木下芳一, 千葉 勉ほか: 難治性逆流性食道炎の治療に対するヒスタミン H2 受容体拮抗剤とプロトンポンプ阻害剤の比較. 日本消化器病学会雑誌 1994; 91: 2166—2170.
- 10) Kinoshita Y, Kawanami C, Chiba T, et al.: *Helicobacter* Independent chronological change in gastric acid secretion in Japanese. *Gut* 1997; 41: 452—458.
- 11) Corea P, Haenzel W, Cuello C, et al.: A model for gastric cancer epidemiology *Lancet* 1975; 2: 58—59.
- 12) Goldschmidt M, et al.: Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women. *Gastroenterology* 1991; 101: 977—990.
- 13) Feldman M, et al.: Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: A prospective study. *Gastroenterology* 1996; 101: 1043—1052.
- 14) Khalil T, et al.: Effect of aging on gastric acid secretion, serum gastrin, and antral gastrin content in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1544—1548.
- 15) Maitra RS, et al.: Gastric secretion during aging in pyloric-ligated rats and effects of pentagastrin. *Exp Gerontol* 1988; 23: 463—472.
- 16) Lee M, et al.: Age-related reductions in gastric mucosal prostaglandin levels increase susceptibility to aspirin-induced injury in rats. *Gastroenterology* 1994; 107: 1746—1750.
- 17) Uchida M, et al.: Healing of acetic acid-induced gastric ulcer and gastric mucosal PGI2 level in rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 80—85.
- 18) Feldman M, et al.: effects of age on gastric alkaline and non-parietal fluid secretion in humans. *Gerontology* 1998; 44: 222—227.
- 19) Kim S, et al.: Effects of aging on duodenal bicarbonate secretion. *Ann Surg* 1990; 12: 332—338.
- 20) Hinsull SM: Effect of colloidal bismuth subcitrate on age related gastric lesions in the rat. *Gut* 1991; 32: 355—360.
- 21) Majumdar AP, et al.: Gastric mucosal injury and repair: Effect of aging. *Histol Histopathol* 1997; 12: 491—501.
- 22) Ureaud J, et al.: Increased expression of EGFR in gastric mucosa of aged rats. *Am J Physiol* 1997; 273: G389—398.
- 23) Lee M, et al.: Age-related changes in gastric blood flow in rats. *Gerontology* 1996; 42: 290—293.
- 24) Aoyama N, Kinoshita Y, Chiba T, et al.: Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake. —Increased incidence of bleeding gastric ulcers—. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 311—316.
- 25) Matsushima Y, Kinoshita Y, Chiba T, et al.: Gastric ulcer formation after the Hanshin-Awaji earthquake. —A case control study of *Helicobacter pylori* infection and stress-induced gastric ulcers—. *Helicobacter* 1999; 4: 94—99.
- 26) 守田則一, 大中 治, 正木洋治ほか: 高年齢者の便通異常と腸内細菌叢. 臨床消化器内科 1997; 12: 187—194.