<教育講演>

老年者呼吸器疾患の最近の進歩

佐々木英忠

<要 約> 日本人死因の第四位である肺炎・気管支炎の92%は65歳以上の老人である。老人性肺炎対策が必要であるが、その発生機序について述べる。嚥下反射と咳反射の低下が主要因であり線毛輸送能は正常であった。これら防御反射の低下はサブスタンス P の産生低下が原因であり、更にサブスタンス P の低下は脳活動低下と比例していた。喘息も含め老人呼吸器疾患には、脳活動を保つように治療対策をたてるべきである。

Key words : 老人性肺炎, 気管支喘息, サブスタンス P, 痴呆症, 嚥下性気管支炎

(Jpn J Geriatr 29 : 95—100, 1992)

緒 言

昭和63年度厚生省統計日本人の死因で肺炎・気管支炎は第四位と呼吸器疾患の中で最も多く、気管支炎はごくわずかで、ほとんどが肺炎による死亡である。肺炎・気管支炎のうちわけをみると92%が65歳以上の老人で占められている。悪性腫瘍のうちでまもなく肺癌が胃癌を抜いて最多癌となると予想されているが、肺癌も老人に多いことと合わせて、呼吸器疾患は老人が対象であると言える。

従来肺炎対策として起因菌の同定、抗生物質の選択、免疫能の低下及び老人性肺炎がARDSに移行し易いことなどに主眼がおかれてきたが、私共は何故老人性肺炎をおこし易いか、発生機序について焦点をあて対策を述べる。

1. 誤飲の発生機序

65歳以上の老人を対象に睡眠後、鼻腔カテーテルよりテクネシウムのコロイド粒子を1ml/咽頭に注入し、翌朝肺シンチグラムをとると図1に示すごとく成績を得た。

健常者は咽頭と胃に取り込みが見られる(図1左)。嚥下性肺炎ではない肺炎と診断された老人では肺胞内への取り込みが見られた(図1中)。又、肺炎の所見はないが時々呼吸器由来と考えられる微熱を呈する。老人では気管支にテクネシウムの取り込みが見られた(図1右)。

図1より老人性肺炎の大部分は誤飲を伴っていること、又尿路感染症や褥瘡などによる発熱が考えられなくて時々急性気管支炎の症状を呈する患者では気管支

図1 テクネシウムコロイド粒子を睡眠中に咽頭に入れて、翌朝肺シンチグラムをとると正常者では胃内へ(左)、老人性肺炎患者では肺胞(中)又は気管支へ(右)とり込まれていた。

Brief review of pneumonology in the elderly.

H. Sasaki : 東北大学老人科

への誤飲を伴っていることを示している。

誤飲が肺炎を含む呼吸器感染症を引き起こす要因になっている可能性があるため、誤飲に至る因子を次に分析した。

図2は極端な例として明らかな嚥下性肺炎を起こしたことのある患者を対象に、嚥下反射、咳反射及び粘膜線毛運動能を¹⁾²⁾、老人健常者と比較した図である。嚥下反射はNishinoら³⁾の方法に従い経鼻的に咽頭に管に留置し、蒸留水1mlを注入して、嚥下がおこるまでの時間をみた(図2左)。患者では嚥下反射が低下していた。次に、一旦気道に入った異物を咳反射で排除する必要がある。咳反射はクエン酸を倍々濃度で吸入させて咳がおこる域値を求めたが患者で咳反射は生じ

ない⁴⁾(図2中)。気道線毛輸送能をみるため、鼻腔にサッカリンを入れ、口腔に輸送され甘いと感じるまでの時間をみると、患者では低下していなかった(図2右)。図2は誤飲をおこす防御機構の障害が嚥下と咳反射であることを示している。自発的には嚥下も咳も出来ることから感覚機構の障害であると言えた。

防御機構の障害は老人だから起こってあたり前とも考えられる。従来、咳反射は加齢と共に低下すると報告されてきた⁵⁾。私共は現在職業を持って働いている元気な人を対象に咳反射を検査したところ図3のごとく加齢によって咳反射は減少せず若い人と同等であった。それでは、何故患者で咳反射が低下しているのかを解明する手始めとして、咳反射を起こす物質を同定することにした。

図4はモルモットにオピウム阻害剤であるナロキシン、神経ペプチド分解酵素阻害剤、及びアンギオテンシン分解酵素阻害剤を投与したときの自発性咳を数えた図であるが、これらの薬物により咳が出たことより、迷走神経知覚枝⁶⁾⁷⁾により分泌されるサブスタンスPが咳物質と同定された。

実際に老化して認知機能の低下したラットと若い正常ラットを用いて、サブスタンスP産生部位である迷走神経頸部神経節を用いてサブスタンスPのオリゴヌクレオチドによる *insitu hybridization* を行い mRNA を染色すると図5のごとく若いラットに比べて老化ラットではサブスタンスPのmRNAの発現が悪い。老化して日常活動性が低く、認知機能の低下した状態ではサブスタンスPの産生も低く咳反射がおとろえ誤飲に至ると言える。逆に老人でも元気に働い

図2 誤飲性肺炎(Asp.)と正常者(Cont.)に嚥下反射(左)、咳反射(中)と粘液線毛輸送能(右)を測定した。

図3 咳反射は加齢によって不変であった。

図4 ナロキサン及びノイロ・エンド・ペプチダーゼ (NEP) 阻害剤を用いることによって咳は増加した。

図5 若いラットと(左), 老化ラット(右)のサブスタンスPのmRNAをInsitu hybridizationで染色した。

図6 痴呆ラットを用いて、ニコチンが認知機能を改善することを示す。明暗箱を用いて反応潜時を測定した。

て頭もしっかりしている人はサブスタンスPの産生も順調で咳反射の低下もきたさず、防御機構も保たれている。私共は痴呆症や日常活動性の低い老人では咳反射が低い成績も得ている。老人性肺炎では実は脳の活動性低下に遠因があると言える⁸⁾⁹⁾。

認知機能低下改善薬の試みを私共も脳内アセチルコリン欠乏モデルや老化促進マウスを用いて、ニコチン(図6)やメチコパールにより改善される成績を得ている¹⁰⁾。何よりも老人自身が積極的に仕事に携わって行くことが脳活動性を高め、ひいては老人性肺炎の予防

につながると考えられている。楽して余生を送るなどは夢々考えない方が身のためである。

2. 脳梗塞における防御機能

老人性肺炎防止に必要な嚥下反射と咳反射中枢は延髄にあると言われている。しかし、大脳皮質梗塞などにおいても両反射は著明に低下する(図7)。

これはコリン腺線維がDiaschisisにより脳全体に連結され Remote Controlがあるためと考えられてい

図7 脳梗塞における咳、嚥下反射の低下の時間経過

る。脳障害が肺防御機能に影響をいかに与えるかの1例であるが、老人性肺炎は、まさに脳の疾患とも言える。

図7の経過により食事開始時期の決定を行うなど今後応用されるべきである。

3. 防御機構の補助

脳活動が低下してしまった老人にはどのような対策をした方がよいのかについては不明である。老人の剖検肺で誤飲によると思われる細気管支炎があることは中山晃らにより報告されていたが、誤飲との因果関係の証明がなかった。私共が防御反射も測定し、肺炎の証明は出来ないが、他部位の感染も否定される患者で図2に示すごとく、誤飲は気管支にのみ生じている一群の患者がいることから、これらを誤嚥性気管支炎と呼称することを提案した。誤嚥性気管支炎の定義は、1) 嚥下反射の低下、2) 咳反射の低下、3) 微熱、4) 頻回の急性気管支炎、5) 誤嚥の(アイソトープによる)証明、6) 病理組織像は肺炎のない急性気管支炎以上である。嚥下性細気管支炎としない理由はすべての気道疾患は細気管支に著明におこることが中枢部気道もまき込み、あえて細気管支と呼称する必要がないと考えられるからである。

嚥下性気管支炎及び嚥下性肺炎を予防的に看護するために、寝たきりで食事をしている患者を対象に100日間にわたり、口腔内清掃、食後2時間の座位をとらせた。胃食道逆流現象を防ぎ、口腔内菌の誤飲を少なく

図8 誤嚥性肺炎及び誤嚥性気管支炎予防のため、口腔内清潔と食後2時間の座位は微熱を有意に減少させた。

保つことにより、図8に示すごとく無処置群にくらべて有意に発熱日数を少なく保てた。厚生省の看護基準では図8の処理は実行不可能であり、老人看護の指針

図9 気管支喘息の受療率は若年と老人に山を示す

図10 老年者のみを対象にIgEと喘息重症度をとるとよく比例した。即ち、老年者ではIgE抗体の絶対値は低いが喘息は若者と同じようにアレルギーが原因と考えられる。文献¹⁸⁾より引用。

に取り入れて行くべきと考えられる。

4. 薬と脳障害

死亡率は少ないが受療率の多い疾患は気管支喘息である。図9に示すごとく老人にも山がある¹²⁾。私共もこれまでの多くの報告と同様に喘息を炎症と考え、気道過敏性発症のメカニズム及び阻止薬の可能性を研究してきた^{13)~17)}。Burrowsら¹⁸⁾は3,000人以上の喘息検診を行い、老人性喘息は従来アレルギー型ではなく、感染型と考えられてきたが、実はアレルギー型として考えてよいと報告している(図10)。アレルギー対策が老人においても必要であると言える。

滝島ら¹¹⁾は末梢気道内圧測定法を開発しメサコリン吸入時の末梢気道過敏性を測定したが、末梢気道過敏性が高いほど、気道過敏性は高く重症であるという結果を得た。気道疾患はすべて末梢気道疾患といってよい証拠の一つでもある。喘息治療薬として三大気管支拡張剤は β_2 刺激剤、テオフィリン及びアトロピン製剤である。アトロピン製剤は中枢気道のみ拡張させ、 β_2 刺

激剤は中枢と末梢気道を拡張させることを示している。

テオフィリンは気道抵抗の減少はあまりみられない割に呼吸困難の減少がみられるのは末梢気道拡張に効果があるためと考えられている。 β_2 刺激剤とテオフィリンは長期に使用すると、慣れにより効果が減弱する可能性が指摘されている。私共は連続投与で気道平滑筋の収縮性の亢進があることを見出している。更に、脳梗塞の既往のある老人性喘息で、テオフィリン血中濃度を $20\mu\text{g/ml}$ に保っていたところ1カ月位経過して痙攣発作と意識障害をきたし、不可逆性であった例を経験した。脳CT、NMIでは異常は認められず、テオフィリンによる脳障害と考えられた。

老人に意識障害をおこす可能性のある薬は多く、若年者と同等に扱えないことが多い。咳止めは老人ではむしろ適応は少ない。咳止めは中枢性咳止めであるから意識をおとす作用をもたらす。意識低下は防御機構の低下をもたらすことになる。抗アレルギー薬でも抗ヒスタミン作用を示す薬は意識障害をもたらすことが老人では多い。

5. まとめ

呼吸器疾患は老年者が主要な対象であると言える。老人性肺炎を含む老年者の呼吸器疾患は実は脳の活動度と深く関わり合っていることを示した。

本講演の機会を与えていただいた会長折茂肇教授に感謝します。

文 献

- 1) Hatazawa J, Yanai M, Itoh M, Ojima F, Takishima T, Aikawa T, Sasaki H, Takahashi T, Watanuki S, Seo S, Abiko K, Amano M: Tracheobronchial mucociliary clearance and alveolar epithelial permeability measured by PET with ^{18}F FDG powder. J Comp Ass Tomogr 14(2): 175-181, 1990.
- 2) Miyano M, Nakamura M, Yamaya M, Fukushima T, Sekizawa K, Sasaki H, Takishima T: Series distribution of mucociliary clearance of magnetized ion particles in anesthetized dogs. Respir Physiol 79: 9-8, 1990.
- 3) Nishino T, Takizawa K, Yokokawa N, Hiraga K: Depression of the swallowing reflex during sedation and/or relative analgesia produced by

- inhalation of 50% nitrous oxide in oxygen. *Anesthesiol* 67 : 995—998, 1987.
- 4) Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T : Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 355 : 1228—1229, 1990.
 - 5) Pontoppidan H, Beecher HK : Progressive loss of protective reflexes in the airway with advance of age. *JAMA* 174 : 2209—2213, 1960.
 - 6) Aikawa T, Sekizawa K, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T : Inhibitory actions of prostaglandin E_1 on non-adrenergic non-cholinergic contraction in guinea-pig bronchi. *Br J Pharmacol* 101 : 13—14, 1990.
 - 7) Aikawa T, Sekizawa K, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T : Nonadrenergic inhibitory nerves attenuate neurally mediated contraction in cat bronchi. *J Appl Physiol* 69(5) : 1594—1598, 1990.
 - 8) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, Itoh M, Matsuzawa T, Ono S, Miyazawa H, Hishinuma T, Yanai K, Sekita Y, Yamada K : Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 28 : 378—383, 1990.
 - 9) Meguro K, Ueda M, Yamaguchi T, Sekita Y, Yamazaki H, Oikawa Y, Kikuchi Y, Matsuzawa T : Disturbance in daily sleep/wake patterns in patients with cognitive impairment and decreased diurnal activity. *J Am Geriatr Soc* 38 : 1176—1182, 1990.
 - 10) Sasaki H, Yanai M, Meguro K, Sekizawa K, Igarashi Y, Maruyama Y, Yamamoto M, Matsuzaki Y, Takishima T : Nicotine improves cognitive disturbance in rodents fed with a choline-deficient diet. *Pharmacol Biochem Behav* 38 : 921—925, 1991.
 - 11) Takishima T, Yanai M, Sasaki H : Site of airway hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 147 : 49—51, 1991.
 - 12) Itabashi S, Fukushima T, Aikawa T, Sekizawa K, Sasaki H, Takishima T : Allergic sensitization in elderly patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Respiration* 57 : 384—388, 1990.
 - 13) Okayama H, Okayama M, Aikawa T, Sasaki H, Takishima T : Treatment of status asthmaticus with intravenous magnesium sulfate. *J Asthma* 28(1) : 11—17, 1991.
 - 14) Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Yamauchi K, Sasaki H, Takishima T : Direct inhibitory action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Respir Dis* 144 : 1044—1049, 1990.
 - 15) Yamaya M, Zayasu K, Sekizawa K, Yanauchi K, Fukushima T, Sasaki H, Takishima T : Mechanisms of decrease in cytoplasmic motility of alveolar macrophages during immediate asthmatic response in dogs. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 258 : 220—226, 1990.
 - 16) Aizawa T, Sekizawa K, Aikawa T, Maruyama N, Itabashi S, Tamura G, Sasaki H, Takishima T : Eosinophil supernatant causes hyperresponsiveness of airway smooth muscle in guinea pig bronchi. *Am Rev Respir Dis* 142 : 133—137, 1990.
 - 17) Yanai M, Ohru Y, Aikawa T, Okayama H, Sekizawa K, Maeyama K, Sasaki H, Takishima T : Ozone increases susceptibility to antigen inhalation in allergic dogs. *J Appl Physiol* 68 : 2267—2273, 1990.
 - 18) Burrows B, et al : Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320 : 271—277, 1989.
 - 19) Yanai M, Ohru T, Sekizawa K, Shimizu Y, Sasaki H, Takishima T : Effective site of bronchodilation by anti-asthma drugs in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* (in press).
 - 20) Sekizawa K, Aikawa T, Yanai M, Itabashi S, Fukushima T, Sasaki H : Permanent brain damage possibly caused by theophylline in two elderly patients with airway obstruction. *Tohoku J Exp Med* 162 : 303—307, 1990.