4) 脳血管障害と高齢者肺炎

松井 敏史 海老原孝枝 大類 孝
 山谷 睦雄 荒井 啓行 佐々木英忠

〈要 約〉 高齢者肺炎は、嚥下機能・免疫生体防御機能・上部消化管機能の低下などが関与した誤嚥性肺炎が特徴であり、再発—ADLの低下—死への転帰をたどる。その病態は生命維持の根幹である‘食すること’が一転して今度は病因となったもので、根本治療は抗生物質投与でなく‘食すること’の機能改善である。嚥下・咳反射に重要な脳基底核領域から咽・喉頭、気管に投射するドーパミン—サブスタンスP系ニューロンは日本人の脳血管障害に多い基底核梗塞で破綻し、誤嚥性肺炎の発症へとつながる。治療はドーパミン—サブスタンスP系の賦活と脳血管障害の予防と治療である。サブスタンスPの分解を阻害するACE阻害薬やサブスタンスPの放出を促す口腔ケア、ドーパミン放出作用のある塩酸アママンジンや、ドーパミン生成に関与する葉酸の投与は誤嚥性肺炎を抑制し得る。一方、痴呆患者における周辺症状の緩和に用いられる抗ドーパミン作用を有する薬剤の乱用や、寝たきり患者の食直後の臥位姿勢は肺炎を誘発しうる。

Key words：高齢者，誤嚥性肺炎，脳血管障害，ドーパミン，サブスタンスP

(日老医誌 2003；40：325—328)

緒 言

肺炎による死亡率は抗生物質が広く使われている現在においても、こと高齢者に関してその頻度は30年前と全く変わっていない。それどころか、75歳以上でその比率は上昇の一途をたどっている。このことは抗生物質が感受性のある菌に対してのみ殺菌・静菌作用を示すもので、肺炎の予防や再発にはなんら関与しないことから導き得る当然の帰結ともいえる。特に高齢者が肺炎を繰り返す場合、その原因は病原菌に対してというよりはhostに求められるべきであろう。高齢者では不顕性誤嚥が多いという事実、ここに高齢者の肺炎を克服するカギがある。つまり誤嚥を引き起こす嚥下機能低下と、誤嚥を不顕性たらしめている咳反射の低下要因の解明こそが誤嚥の予防、ひいては高齢者肺炎の克服につながると思われる。この誤嚥性肺炎は私どもの講座の永遠のテーマであり、一連の研究は一昨年にレビューの形で(J Am Geriatr Soc 2001；49：85—90)まとめられた¹⁾。本稿では特に脳血管障害の高齢者肺炎発症への関与について最近得られた治験を交えて概説する。

脳血管障害と不顕性誤嚥

嚥下反射と咳反射は迷走神経知覚枝の頸部神経節で合

成されるサブスタンスPが咽頭・喉頭や気管に放出されることにより生じ²⁾、更にこのサブスタンスPの合成は脳基底核に受容体を持つ上位のドーパミン神経系により調節されている。このドーパミン—サブスタンスP系ニューロンは反射的な嚥下・咳機構に重要な役割を担っている。しかしながら、脳基底核に梗塞を有する患者では脳基底核部のドーパミン代謝障害が観察されると共に³⁾、だ液中のサブスタンスP濃度が低下し嚥下反射が悪化していることから⁴⁾、脳基底核においてドーパミン受容体が障害されていることが推察される。

Nakagawaらは⁵⁾老人病院に入院中の256人を対象に頭部CTを施行し脳基底核脳梗塞と嚥下時間・肺炎発症との関連を検討した。その結果、嚥下反射の遅延・肺炎発症が基底核梗塞群で高率に認められ、その原因は不顕性誤嚥によることが明らかになった(図1)。さらにこの現象は基底核部の脳梗塞が無症候性脳梗塞—つまり、構語障害・前頭葉開放徴候・パーキンソンニズム・錐体路症状などの神経学所見を認めない場合—でも同様で、2年間の無症候性脳梗塞患者の肺炎発症率は対照群の4倍にのぼり、5人に1人の確率で肺炎を発症していることが明らかになった⁶⁾。こういった誤嚥性肺炎の患者を詳細に観察すると嚥下反射が5秒以上遅延し、同時に咳反射にも異常が認められることが判明した⁷⁾。以上により、基底核脳梗塞の存在は症候性・無症候性に関わらず、ドーパミン—サブスタンスP系ニューロンの破綻

T. Matsui, T. Ebihara, T. Orui, M. Yamaya, H. Arai, H. Sasaki：東北大学医学部老年・呼吸器病態学講座

図1 Latent time during day (○) and night (●) in patients with no basal ganglia infarct (group A), unilateral basal ganglia infarcts (group B) and bilateral basal ganglia infarcts (group C) (n=15, each group) (top) and the incidence of silent aspiration during sleep in group A through C (n=15, each group) (bottom). The significant differences from corresponding values in group A are indicated by * $P<.05$, ** $P<.01$, and *** $P<.001$. The significant difference from corresponding values in group B is indicated by † $P<.05$.

を引き起こし、嚥反射と咳反射の低下から不顕性誤嚥、そして肺炎へと進展し得ることが示唆される。

不顕性誤嚥の予防とその治療

大脳基底核脳梗塞患者の不顕性誤嚥・肺炎に対する治療はドパミン-サブスタンスP系ニューロンの賦活である。まず、サブスタンスPの増加は唐辛子の主成分であるカプサイシンにより化学的に⁸⁾、あるいは歯ブラシによる口腔ケアにより機械的に⁹⁾口腔内の知覚神経を刺激することでもたらされ、嚥下反射を有意に改善させ

図2 Pneumonia preventive effects of amantadine hydrochloride and ACE inhibitor. Both ACE inhibitor (top) and amantadine hydrochloride (bottom) prevent pneumonia by improving patients' swallowing function by working on the dopamine-substance P nervous system.

る。実際に2年間の積極的な口腔ケアは42%の肺炎を予防し¹⁰⁾、口腔内のケアは従来の口腔衛生の面にとどまらず、嚥下の改善の面からも有用であることが明らかとなった。またサブスタンスPの分解は降圧剤であるACE阻害薬によって抑制されるので、その投与は咳反射の感受性を高くするとともに嚥下反射の改善をもたらす¹¹⁾。実際、ACE阻害薬を2年間投与することによって、肺炎罹患率を約1/3に減少させることが明らかになった¹²⁾ (図2)。

次にドパミン神経系での賦活であるが、L-dopaの点滴静注は嚥下反射を劇的に改善させるし¹³⁾、ドパミンの生成に関与する葉酸の補充も嚥下反射改善に寄与した¹⁴⁾。そしてドパミン刺激薬である塩酸アマンタジンや¹⁵⁾ (図2)、葉酸の補充は¹⁴⁾実際に肺炎の発症を抑制す

表 1 Distribution of characteristics in connection with silent brain infarction

Variables	SBI (+) (N = 38)	SBI (-) (N = 115)	P
Clinical			
Sex (male/female)	16/22	14/101	< 0.0001
Age, y	79.3±5.4	75.8±5.0	0.0004
MMSE score, points	24.6±3.9	25.8±3.4	0.070
Hypertension (+), n/N (%)	23/38 (60.5)	40/115 (34.8)	0.0046
Diabetes mellitus (+), n/N (%)	2/38 (5.3%)	5/115 (4.3%)	NS
Habits of smoking and alcohol consumption			
Current smoking (+), n/N (%)	14/38 (36.8%)	11/115 (9.6)	< 0.0001
Alcohol consumption (+), n/N (%)	15/38 (39.5%)	15/115 (13.0)	0.0003
Blood biochemistry and MTHFR polymorphism			
Homocysteine, μ mol/L	13.6±4.1	11.0±3.3	0.0004
Folate, ng/mL	6.5±2.4	7.7±2.7	0.012
Vitamin B ₁₂ , pg/mL	445.1±215.2	561.2±261.0	0.014
Predicted creatinine clearance, mL/min	51.1±17.0	54.7±14.1	NS
Packed cell volume, %	37.4±4.9	36.9±3.5	NS
Total cholesterol, mg/dL	188.4±41.6	196.5±34.5	NS
HDL-cholesterol, mg/dL	58.5±15.0	58.1±13.7	NS
MTHFR genotype, n			
C/C	8	43	NS
C/T	23	51	
T/T	7	21	

Values are mean $\pm$ SD or as indicated.

ることが明らかになった。

脳血管障害のリスクとその予防

無症候性脳梗塞も顕性誤嚥を生じさせ得るが⁶⁾、65歳以上の健康高齢者でMRI上認められる径5mm以上の無症候性脳梗塞の有無を調査したところ約25% (153人中38人)の頻度で認められた¹⁶⁾。その危険因子は高血圧・喫煙・飲酒・男性・年齢・血漿ホモシステイン値であり (表3)、いずれも症候性の脳梗塞のリスクと共通していた。降圧剤であるACE阻害薬には最近の大規模臨床試験で脳梗塞・認知機能低下に対し予防効果が認められているし¹⁷⁾、嚥下機能の観点からも高血圧を有する群では脳梗塞がなくとも積極的な使用が推奨される。全身血管病変のリスクである血漿ホモシステインはビタミンB₁₂、葉酸などの栄養因子の摂取不足で上昇するので、ビタミンB₁₂が豊富な魚介類、葉酸が豊富な緑黄色野菜・根菜類の摂取により脳梗塞を予防する可能性がある。また禁煙や、過度の飲酒を控えることも重要である。心房細動や頸動脈プラークを有する患者は、抗血小板剤を投与しながら定期的な検査を行い、ワーファリンの適応を考慮する。抗血小板凝集作用と脳血管拡張作用を併せ持つシロスタゾールは投与群で脳梗塞の再発と肺炎の発症を約半減させることが明らかになった¹⁸⁾。

脳血管障害患者における誤嚥の誘発因子

脳血管障害やアルツハイマー病で痴呆が進行した場合、妄想・幻覚・興奮といった周辺症状に対し抗精神病薬が使用される。これらのドパミン拮抗薬は嚥下反射や咳反射を障害し誤嚥性肺炎のリスクを高めることが明らかになった¹⁹⁾。また、ADLが低下し臥床が多くなった場合の食直後の臥床は誤嚥のリスクとなる²⁰⁾。食後数時間は坐位を保ち、食物の逆流を防ぐことが肺炎予防上重要なポイントとなる。

まとめ

無症候性脳梗塞は嚥下反射・咳反射の低下という症候を呈し肺炎のリスクになっている。従って、無症候性脳梗塞の段階での積極的な治療介入の可否は、肺炎予防という観点に立てば決して過剰治療ではなく、むしろ将来の高齢者医療費削減につながると考えられる。

文 献

- 1) Yamaya M, Yanai M, Ohnishi T, Arai H, Sasaki H: Interventions to Prevent Pneumonia among older adults. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 85-90.
- 2) Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T: Lack of cough reflex in aspiration Pneumonia. Lancet

- 1990 ; 335 : 1228.
- 3) Itoh M, Meguro K, Fujiwara T, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, et al. : Assessment of dopamine metabolism in brain of patients with dementia by means of 18F-fluorodopa and PET. *Ann Nucl Med* 1994 ; 8 : 245—251.
 - 4) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H : Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 1995 ; 345 : 1447.
 - 5) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H : High incidence of Pneumonia in elderly Patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 321—324.
 - 6) Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, Arai H, Sasaki H : Silent cerebral infarction : a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med* 2000 ; 247 : 255.
 - 7) Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H : Relation between incidence of Pneumonia and Protective reflexes in Post-stroke Patients with oral or tube feeding. *J Intern Med* 2000 ; 247 : 39—42.
 - 8) Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H : Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993 ; 341 : 432.
 - 9) Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S, Fujii H, Sasaki H : Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA* 2001 ; 286 : 2235—2236.
 - 10) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H, Oral Care Working Group : Oral care and Pneumonia. *Lancet* 1999 ; 354 : 515.
 - 11) Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H : ACE inhibitors and swallowing reflex. *Chest* 1998 ; 352 : 1069.
 - 12) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H : ACE inhibitors and Pneumonia. *Lancet* 1998 ; 352 : 1069.
 - 13) Kobayashi H, Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H : Levodopa and swallowing reflex. *Lancet* 1996 ; 348 : 1320.
 - 14) Sato E, Ohru T, Matsui T, Arai H, Sasaki H : Folate deficiency and risk of Pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2001 ; 49 : 1739—1740.
 - 15) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H : Amantadine and Pneumonia. *Lancet* 1999 ; 353 : 1157.
 - 16) Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Yoshiguchi Y, et al. : Elevated plasma homocysteine levels and a risk for silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001 ; 32 : 1116—1119.
 - 17) PROGRESS Collaborative Group : Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033—1041.
 - 18) Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sekizawa K, Sasaki H : Anti-thrombotic therapy for Prevention of Pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2001 ; 49 : 1739—1740.
 - 19) Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, Ohru T, Arai H, et al. : Risk factors of aspiration Pneumonia in Alzheimer's disease Patients. *Gerontology* 2001 ; 47 : 271—276.
 - 20) Matsui T, Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H : Sitting Position to Prevent aspiration in bed-bound Patients. *Gerontology* 2002 ; 48 : 194—195.

Abstract

Cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly

Toshifumi Matsui, Takae Ebihara, Takashi Ohru, Mutsuo Yamaya,
Hiroyuki Arai and Hidetada Sasaki

Pneumonia is a common cause of death in elderly people. A series of our studies have demonstrated that pneumonia in the elderly is characterized by silent aspiration, impaired swallowing and cough reflex, partly due to cerebral infarctions at basal ganglia. These infarctions probably induce the disruption of the specific central neurotransmitter system including dopamine and substance P, which plays an important role for swallowing and cough reflex. Use of ACE inhibitor and stimulation of the oral cavity by simple oral care, which are effective in increasing substance P, reduced the incidence of aspiration pneumonia. Moreover, use of a dopamine agonist such as amantadine hydrochloride and a folic acid supplement that are known to potentiate dopaminergic neurons also prevented aspiration pneumonia. For patients bedridden due to lowered ADL, it is essential for them to keep an upright position a few hours after meals to prevent aspiration pneumonia caused by the reflux of ingested foods. Also, administration of neuroleptics may cause aspiration pneumonia by suppression of dopaminergic neurons.

Key words : *Elderly people, Aspiration pneumonia, Cerebral infarction, Dopamine, Substance P*
(*Jpn J Geriatr* 2003 ; 40 : 325—328)