

7. 誤嚥性肺炎予防の薬物療法

肺炎を繰り返す高齢者は、顕性の時はもちろん、不顕性にも誤嚥を起こすことが多い。誤嚥により、飲食物、口腔内細菌叢を含む唾液に加えて、胃食道逆流症等を合併した患者では胃酸などを吸入することにより、下気道粘膜の強い炎症を起こす。さらに嚥下したものが肺炎の原因になりやすい病原細菌の場合は、細菌性肺炎となる可能性がある。特に脳血管障害、脳変性疾患や認知症に併発する不顕性誤嚥は、肺炎の最も重要なリスク要因で、気づかれないままに重症化・難治化するので、高齢者では致死率が高い疾患である。

[誤嚥性肺炎の発現機序]

ヒトの嚥下機能は、飲み込みに関連する嚥下反射と異物の喀出に関連する咳反射によって支えられており、脳によって直接コントロールされている。この反射機能を調節しているのが、神経伝達物質のドパミンとサブスタンスPであり、どちらか一方でも障害されると誤嚥性肺炎が起こりやすくなる。

特に脳血管障害などで大脳基底核の神経細胞が障害されると、黒質一線条体から産生されるドパミンが減少する。ドパミン産生の減少が、迷走神経知覚神経を介して咽頭や気道に放出されるサブスタンスPの合成を低下させる。そしてサブスタンスPの減少は、嚥下反射と咳反射を低下させる（図1）。

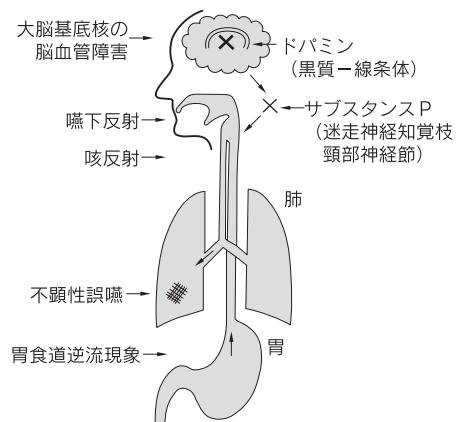


図1 誤嚥性肺炎の発現・防止の機序

[誤嚥性肺炎の予防]

誤嚥性肺炎は、発症後の治療よりも予防が重要で、下記の誤嚥予防策を取り入れた介護を行う。

- ① 薬物療法。
 - ② 抗菌口腔ケアによる細菌感染の予防。
- 誤嚥した内容物が病原細菌を含まなければ、たとえ誤嚥が起こっても肺炎の発症は減少する。
- ③ とろみ食を利用した嚥下しやすい食物の摂取。
 - ④ 1回の摂食量を少なくする。
 - ⑤ 食事を口に入る前に「から飲み込み」させる。
 - ⑥ 食後2時間は座位を保ち、胃食道逆流を防ぐ。

[薬物療法による誤嚥性肺炎の予防]

薬物療法では、嚥下反射や咳反射の低下を改善する目的で主に下記の薬物が投与されるが、いずれも保険適応外である。

(1) ACE阻害薬：イミダプリル（タナトリル™等）等

（機序）

ACE阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）は、サブスタンスPの分解酵素ACEを阻害することによってサブスタンスPの分解を抑制し、局所のサブスタンスP濃度を保つ。また、ブラジキニンの不活性化を阻害して咳を誘発する。降圧薬としてACE阻害薬を用いる場合の副作用に乾性咳嗽があるが、この咳の発現機序として、分解されずに残ったサブスタンスPの関与が考えられる（図2）。

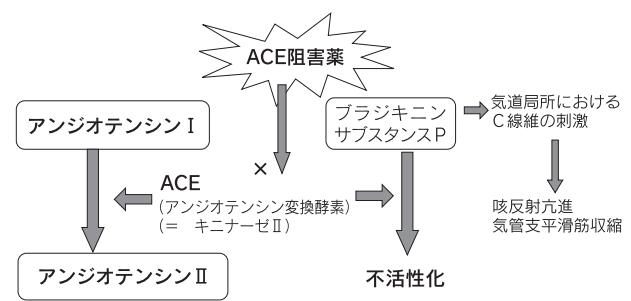


図2 ACE阻害薬の作用と咳反射

(報告)

① 高血圧があり、大脳基底核に脳血管障害を有する肺炎既往の高齢者の患者22名と健常高齢者10名に、それぞれイミダプリル1日1回5mgを投与した。

その結果、患者群は嚥下反射の改善がみられ、一方、健常高齢者は不变であり、嚥下反射は正常値を保っていた(図3)。

② 高血圧があり、大脳基底核に脳血管障害を有する高齢者440名を選出し、一方(127名)にはACE阻害薬(イミダプリル、エナラプリル、あるいはカプトプリル)を投与し、他方(313名)にはカルシウム拮抗薬あるいは β 受容体遮断薬を投与した。

2年間の経過観察の結果、肺炎罹患率はACE阻害薬投与群は7%，他の降圧薬投与群は18%で、肺炎罹患率は約1/3に減少し、咳反射も改善して不顕性誤嚥が予防できた(図4)。

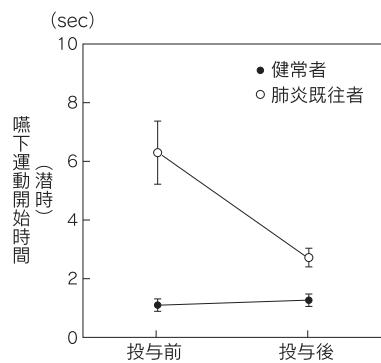


図3 ACE阻害薬による嚥下反射の改善

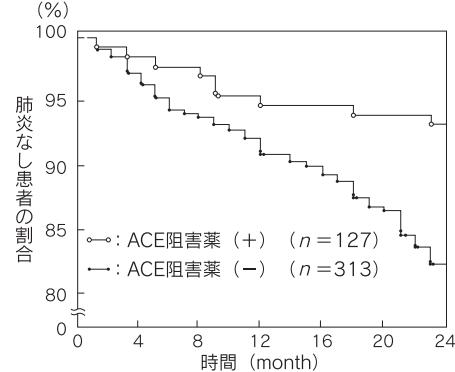


図4 ACE阻害薬長期投与による肺炎の予防

(2) アマンタジン(シンメトレルTM等)

(機序)

ドパミンの合成を促進し、サブスタンスPの合成能を高める。

(報告)

脳血管障害で、嚥下反射の低下している高齢者に、シンメトレルTM100mg/日を投与して3年間の経過観察の結果、有意に肺炎の発症が抑えられた。

(3) カプサイシンの少量投与

(機序)

カプサイシンは唐辛子に含まれる辛味成分である。

高濃度(10^{-5} mol/mL以上)では、サブスタンスPを知覚神経終末より遊離・放出・枯渇させて、痛みおよび不快感を解消するので、臨床上、カプサイシンクリーム(国内に市販品はなく、調製する)として三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛などに使用されている。

低濃度($10^{-11} \sim 10^{-9}$ mol/mL)では、サブスタンスPの合成促進(遊離・放出)により、嚥下反射を改善する。

(報告)

脳血管障害などで嚥下反射が低下・遅延している高齢者に、 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ mol/mLの低濃度のカプサイシン液を咽頭部に直接注入すると、有意に嚥下反射が改善した(図5)。最近、高齢者向けのトローチの開発が行われている。

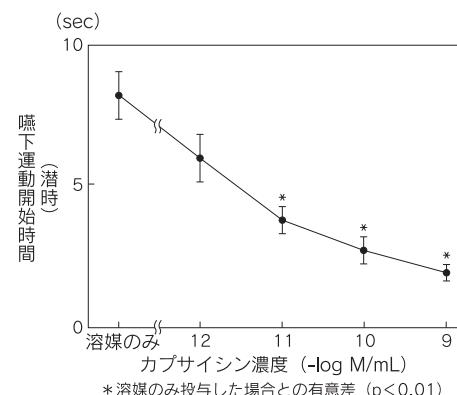


図5 カプサイシンによる嚥下反射の改善

(4) シロスタゾール（プレタールTM等）

(機序)

抗血小板作用および脳血管拡張作用を有しており、脳血管障害患者の脳梗塞を予防することにより、大脳基底核のドパミン神経系の障害およびサブスタンPの合成低下を防止する。

(報告)

脳梗塞の既往歴があり、寝たきりを除く297名を対象に、152名にはシロスタゾール100mg/日を2回に分けて投与し（うち26名は副作用により投与中止）、145名にはシロスタゾールは投与せず、両群ともに必要に応じて降圧薬を投与した。

2年間の追跡調査の間、肺炎および脳梗塞（一過性脳虚血発作を含む）の発現率は、それぞれシロスタゾール投与群で10%，7%，非投与群で24%，16%であった。

(5) 半夏厚朴湯

(機序)

サブスタンスPを増加させて、嚥下反射や咳反射を改善する。

(報告)

肺炎の既往歴がある脳血管障害の患者32名中、20名には半夏厚朴湯エキス7.5g/日、残りの12名には乳糖4.5g/日を4週間投与した。

その結果、嚥下反射は半夏厚朴湯の使用群で有意に改善し、気道分泌中のサブスタンスPの濃度も増加した（図6）。

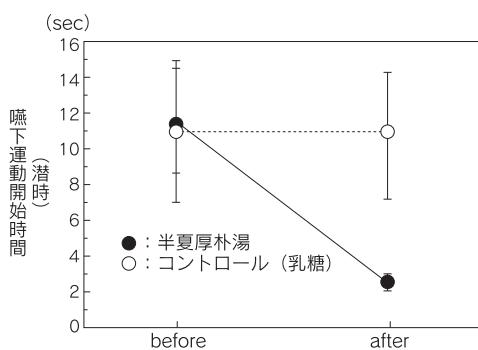


図6 半夏厚朴湯による嚥下反射の改善

[文献]

- 海老原 覚：日本薬剤師会雑誌 59(11) : 1607, 2007.
 藤原豊博：月刊薬事 49(8) : 1227, 2007, ibid. 49(9) : 1417, 2007, ibid. 49(11) : 1761, 2007.
 岩崎 鋼ら：医学のあゆみ 203(11) : 1005, 2002.
 佐々木英忠ら：ibid. 189(13) : 1026, 1999.
 板橋 繁ら：ibid. 189(13) : 1031, 1999.
 寺本信嗣：日本医師会雑誌 135(6) : 1287, 2006.
 永武 毅：ibid. 125(7) : 1018, 2001.
 海老原孝枝ら：日本医事新報 No.4072 : 90, 2002.
 山口 徹ら編：今日の治療指針 2007年版，医学書院，2007.
 近藤哲理：臨床と研究 82(12) : 1974, 2005.
 山谷睦雄ら：呼吸 20(6) : 603, 2001.
 Sekizawa K. et al. : Lancet 352 : 1069, 1998.