

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)  
総括研究報告書

老年者における呼吸不全に関する研究

主任研究者 佐々木英忠 東北大学医学部教授

老年者における呼吸不全として最も重要な疾患は老人性肺炎である。老人性肺炎では大脳基底核の脳血管障害のためドーパミンが低下しサブスタンスPが低下して、不顕性誤嚥が生じる機序と治療法を解明した。更に、口腔ケアは肺炎発症を低下させる成績を2年間の口腔ケア群と非ケア群間で証明した。

分担研究者

米山武義 (米山歯科クリニック院長)

研究協力者

向山秀城 仙台市歯科医師会 特別養護老人ホーム賓樹苑

塚原武典, 岡本浩 奥羽大学歯学部保存 I 養護老人ホーム星が丘ホーム

干場貫二, 古川亜子 東京都歯科衛生士会 特別養護老人ホーム暖心苑

柳澤正三, 加藤千織 府中市歯科医師会, 府中市福祉部健康課 特別養護老人ホームよつや苑

井原信一, 鴨田博司 与野市歯科医師会 特別養護老人ホームきりしき

米山武義 米山歯科クリニック 特別養護老人ホーム伊豆高原十字の園

有海司郎 静岡県歯科衛生士会西部支部 特別養護老人ホーム松寿園

橋本賢二, 大澤孝行 浜松医科大学歯科口腔外科, 静岡県歯科衛生士会西部支部 特別養護老人ホーム森町愛光園

水野康朗 尼崎市歯科医師会 特別養護老

人ホーム園田苑

吉田光由, 金久弥生 広島大学歯学部補綴 I 特別養護老人ホーム陽光の家

森田知典, 上田俊雄 特別養護老人ホーム長生園

A. 研究目的

老年者の呼吸不全で最も重要な疾患は老人性肺炎である。日本人の老年者の直接死因の一位を占める老人性肺炎は、従来オスラー“肺炎は老人の友”との名言以来、仕方のないこととあきらめられてきた。対象療法として起因菌の同定と感受性のある抗生物質をいかに使用するかに重点が置かれたきたが、一旦治癒しても繰り返し肺炎に至るため、老人性肺炎の死亡率は20年前と不変である。老人医療費の高騰が指摘されている今日、老人性肺炎の発生機序を解明し、予防法を開発することは極めて社会的意義が大きい。

私共は、これまで老人性肺炎のほとんどは不顕性誤嚥に伴って口腔内雑菌や胃液を肺

内へ誤嚥して生じることをつきとめ、不顕性誤嚥の病態解明を行ってきた。その結果、不顕性誤嚥は嚥下反射と咳反射の低下によって生じること、両反射は迷走神経知覚枝の頸部神経節で作られるサブスタンスP(SP)によって規定されていること、SPは大脳黒質線状態で作られるドーパミンによって規定されており、ドーパミンの減少は大脳規定核の脳血管障害によって生じることを見出した。即ち、老人性肺炎は脳血管障害でも頻度の多い穿通枝血管の梗塞によって生じるという一連の病態を解明できた。

本研究では、この病態から不顕性誤嚥の治療法の解明を研究する。せめて不顕性誤嚥をおこしても、口腔内雑菌の減少は誤嚥性肺炎予防になるか口腔ケアの有効性を実証する。

## B. 研究方法

第一にドーパミンの合成を促進するアマンタジン(100mg)を80人の大脳基底核に脳梗塞のある患者に投与し、他の83人の同様の老年者にはドーパミン製剤は投与しなかった。そして肺炎の発生患者を3年間にわたって観察した。第二にサブスタンスP(SP)の分解酵素も阻害し、SPの咽頭や気管濃度を高めるアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(イミダプリル)5mgを大脳基底核に脳梗塞のある老年者127名に投与し、他の313名の同様の老年者にはCa拮抗薬を投与して2年間観察し、肺炎発生率をみた。第三に不顕性誤嚥をおこしても、口腔内雑菌が少なければ肺炎に至らないと考えられるため、全11ヶ所の老人福祉施設に入所中の老年者を対象に、同一施設50人

を2群に分け、一群には口腔ケアを他群には口腔ケアをしないというプロトコールで肺炎の発生率を2年間にわたって調べた。研究協力者が全国に11ヶ所あり、1施設50人で550人を対象に口腔ケア群250人、非口腔ケア群250人を対象目標とした。施設による差をなくするため、同一施設に入所中の老年者を半分に分ける方法をとっている。

口腔ケアは歯科医が診察、治療を1週間に1回は行い、その間は歯科衛生士や介護者に口腔ケアの方法を伝授し、毎日少なくとも1回は行うことにした。午後2時頃が最も多い。非口腔ケア群は老年者が自分で歯磨きをするのは拒まないが、歯科の診療のみで一切口腔ケアをしないという方法をとった。

調査票は個人差一枚、歯の診断表一枚、ADLの記入17項目一枚、認知機能MMS一枚、口腔に関するADL一枚、口腔衛生状態一枚の計6枚綴りとなっている。これを3ヶ月に一回記入するものである。また、体温表を毎日記入し、37.8℃以上の発熱日数が何日あるか集計する。胸部レ線写真上肺炎が認められれば肺炎罹患回数を集計する。

## C. 研究結果

アマンタジン100mg投与による肺炎罹患率は図1の如くであり、非投与群に比べて約1/4に肺炎の発症を抑制することができた(Lancet in press)。

ACE阻害剤(イミダプリル5mg)投与により肺炎罹患率は図2に示す如く、約1/3に減少することができた(Lancet 352;1069, 1998)。

口腔ケア実施2年間の調査は米山武義分

担研究者をはじめ多くの研究協力者のもと、口腔ケアを行うことによって1週間以上の発熱日数を有意( $p < 0.01$ )に減少させ、更に肺炎罹患率を有意に減少させた( $p < 0.05$ )。しかし、ADLやMMSは口腔ケア群の方が幾分2年間の低下を抑制したが、有意ではなかった。また、死亡率の低下も有意には低下させなかった。この成績は分担研究報告書に詳しく述べた。

#### D. 考察

要介護老人200万人の基礎疾患は6割が脳血管障害を含む脳疾患を有し、直接死因は肺炎を主とする感染症が半数を占める。私共は、これまで本助成を得て、脳血管障害の中で大脳基底核の脳血管障害がある人に誤嚥性肺炎を生じ易いことを見出した。私共は、老人性肺炎は不顕性誤嚥による場合がほとんどであることを証明した(Am J Respir Crit Care Med 150:251, 1994)。不顕性誤嚥は嚥下反射と咳反射の低下によって生じる(Lancet 355:1228, 1990)。しかも、両反射ともに迷走神経知覚枝から逆行性に咽頭や気管に放出される神経ペプチドであるサブスタンス P(SP)によって正常に作動していることを見出した(Am Rev Respir Dis 148:1628, 1993, 149:261, 1994)。誤嚥性肺炎に罹患した人は、SPが低下していた(Lancet 345:1447, 1995)。従来より脳血管障害のある人は、誤嚥性肺炎に罹患することが知られていたが、同じ脳血管障害でも大脳基底核群における脳血管障害で誤嚥性肺炎が発生することを見出した(Arch Int Med 157:321, 1997)。大脳基底核ではドーパミンが合成されているが、ドーパミンは迷走神経知覚枝を支配してお

り SP を放出させ嚥下反射と咳反射の両反射を正常に作動させているため、両反射の低下は大脳基底核の障害に原因していると考えられた(Ito, Ido, Sasaki, Science 259:898, 1993)。誤嚥性肺炎をおこした人にドーパミンを投与すると嚥下反射は正常化した(Lancet 318:1320, 1996)。SP を放出させるカプサイシンを口腔内に少量投与すると嚥下反射が正常化した(Lancet 341:432, 1993)。アンギオテンシン・変換酵素(ACE)阻害剤は SP の分解をも阻害するため咳反射を改善した(Am J Respir Crit Care Med 153:812, 1996)。更に、ACE 阻害剤を投与した群は嚥下反射を改善させることを見出した(Chest 113:1425, 1998)。更に、寝たきり老人では細胞性免疫は低下するが(JAGS in press)、液性免疫は低下しないことを見出した(Arch Int Med in press)。以上より、大脳基底核の障害は黒質線状体で作られるドーパミンを低下させ、ドーパミン低下は不顕性誤嚥を防御する嚥下反射と咳反射を正常に働かせるサブスタンス P(SP)の合成を低下させる。SP の低下は嚥下反射と咳反射を低下させ不顕性誤嚥を生じさせ、肺炎に至るという一連の病態を解明してきた。

本研究では以上の病態をふまえて①ドーパミンを投与した場合の誤嚥性肺炎の予防法の開発、②SP 分解阻害作用を持つアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤による誤嚥性肺炎の予防法の開発、③口腔ケアによる肺炎予防効果を調べた。以上よりそれぞれ有意に老人性肺炎の予防につながる事が判明した。

#### E. 結論

従来、口腔内雑菌と肺炎起因菌とが一致することが解明されていたが (Johnsan WG et al. Ann Intern Med 77:70, 1972), なぜ不顕性誤嚥を生じるのかについては研究がなかった。食物を嚥下する際の障害を調べるためバリウム嚥下状態を X 線透下で観察する方法は古くより用いられているが、不顕性誤嚥は全く研究されていなかった。私共は、嚥下反射と咳反射検査を細いカテーテルと蒸留水およびクエン酸という安価な方法により不顕性誤嚥を生じるか否かを診断できる方法を開発し、経口摂取可能か否かを客観的に判定できる方法も開発した。ドーパミンを増やすアマンタジンで肺炎を 1/5 に減少させる研究もした (Lancet in press)。更に、ACE 阻害剤で肺炎を 1/3 に減少させた (Lancet 352:1069, 1998 図 2)。老人性肺炎の治療法の確立の目途がたってきたと言える。更に、口腔ケアが単に主観的なものではなく、肺炎予防に効果があることが判明したことから、今後介護保険にも積極的に取り上げられるべきと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H. Amantadine and pneumonia. Lancet (in press)
- 2) Sekizawa K, Matui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H. ACE inhibitors and pneumonia. Lancet 352:1069, 1998.
- 3) Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitors and swallowing reflex. Chest 113:1425, 1998.

- 4) Wang HD, Nakagawa T, Sekizawa K, Kamanaka M, Sasaki H. Cough reflex in the night. Chest 114:1496-1497, 1998.
- 5) Fukushima T, Nakayama K, Monma M, Sekizawa K, Sasaki H. Depression of T helper-1 and tuberculin responses in older bed-bound patients. JAGS 47:259-260, 1999.
- 6) Kosaka Y, Nakagawa T, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Survival of bed-ridden older patients. JAGS 46:394, 1998.

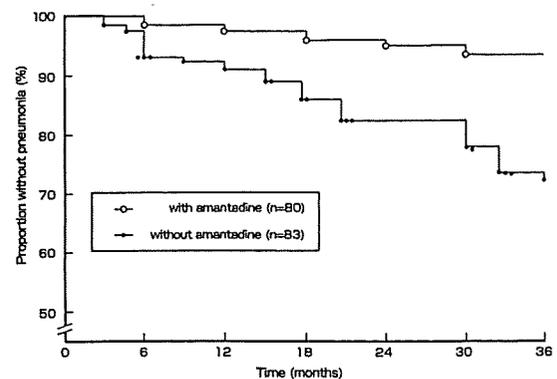


図 1. アマンタジン投与群(○)は非投与群(●)に比べて肺炎発症が 1/4 に減少したことが 3 年間の調査で判明した。

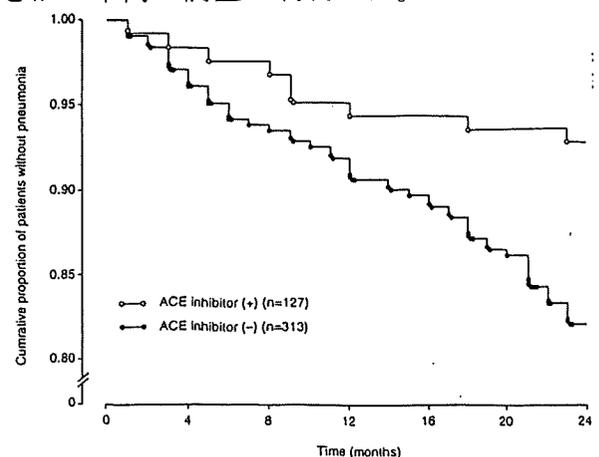


図 2. ACE 阻害剤投与群(○)は非投与群に比べて肺炎発症を約 1/3 に減少させることが、2 年間の調査で判明した。

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)  
分担研究報告書

老年者における呼吸不全に関する研究

分担研究者 米山武義 米山歯科クリニック院長

老年者における呼吸不全で老人性肺炎の予防は最重要課題である。老人福祉施設入所中の老年者を2群に分け一方には歯科医による口腔ケアを実施、他方は非口腔ケアとして全国11ヶ所合計550人について2年間にわたり、毎日口腔ケアをした群の肺炎発生予防効果を調べた。結果は2年間追跡可能だった423名について、口腔ケアは発熱日数を有意に減らした( $p < 0.01$ )。肺炎発症を有意に減らした( $p < 0.05$ )。しかし、認知機能、ADL、死亡率は幾分よい方向におるも有意差はなかった。口腔ケアは肺炎予防に効果があるため介護保険にも取り入れるべきと考えられた。

研究協力者

向山秀城、仙台市歯科医師会 特別養護老人ホーム賓樹苑

塚原武典、岡本浩 奥羽大学歯学部保存I 養護老人ホーム星が丘ホーム

干場貫二、古川亜子 東京都歯科衛生士会 特別養護老人ホーム暖心苑

柳澤正三、加藤千織 府中市歯科医師会、府中市福祉部健康課 特別養護老人ホームよつや苑

井原信一、鴨田博司 与野市歯科医師会 特別養護老人ホームきりしき

米山武義 米山歯科クリニック 特別養護老人ホーム伊豆高原十字の園

有海司郎 静岡県歯科衛生士会西部支部 特別養護老人ホーム松寿園

橋本賢二、大澤孝行 浜松医科大学歯科口腔外科、静岡県歯科衛生士会西部支部 特別養護老人ホーム森町愛光園

水野康朗 尼崎市歯科医師会 特別養護老

人ホーム園田苑

吉田光由、金久弥生 広島大学歯学部補綴I 特別養護老人ホーム陽光の家

森田知典、上田俊雄 特別養護老人ホーム長生園

A. 研究目的

老年者における呼吸不全として最も頻度の多い疾患は老人性肺炎である。老年性肺炎は全死亡者の第4位を占め、要介護老人200万人の直接死因として最も頻度が多い。古くより肺炎は老人の友としてあきらめられてきたが、要介護老人の増加と共に看護をいかに行った場合、老人性肺炎を予防することができるのか世の関心を集めている。本研究では老人性肺炎は不顕性誤嚥で生じることがほとんどであることから、口腔ケアにより口腔雑菌を少しでも減少させることによって、例え不顕性誤嚥が生じても肺炎に到らし

めないと考えられるため、歯科医により老人福祉施設入所中の老年者の半数に口腔ケアを行い、他の半数には放置して肺炎発生率を中心に比較調査した。全国 11 施設に入所中の老年者 423 名を各施設で 2 群に分け、口腔ケア群 212 名、非ケア群 211 名について歯科医による口腔ケアと、歯科衛生士および看護師による毎日の口腔ケアの効果を 2 年間にわたって調査した。

## B. 研究方法

平成 8 年 4 月に本研究が開始されたが、口腔ケアが呼吸器感染症にどの程度予防可能であるかを調査するために、全国 11 施設の老人福祉施設（仙台市、福島市、東京葛西、東京府中、与野市、伊豆市、静岡県掛川、浜松市、尼崎市、広島市および伊万里市の了解を得ると共に歯科医師会や個人的に協同研究者として参加した歯科医師の会合を持ち、一つの施設を 2 群に分け、一方には口腔ケアを他方には非ケアを行うことを開始した。インフォームドコンセントなどに手間取り、実際に開始したのは平成 8 年 10 月～平成 9 年 3 月頃であった。

開始直前の調査として、口腔衛生状態のチェック、日常生活活動度（ADL）と認知機能（MMS）を 30 点満点とした調査、体温などをチェックした。2 群に分ける作業は不特定に行った。両群で 550 名を 2 群に分けて開始したが、その後転居したり拒否されたりして除外し、最終的に 423 名を 2 群に分けて口腔ケア群（212 名）、非口腔ケア群（211 名）で開始した。歯科医師 15 人が直接口腔ケアに携わったが、

その他にも歯科医師会の歯科医も多く口腔ケアは少なくとも午後 1 回は毎日行った。非口腔ケア群では本人が口腔ケアを行う場合もまれにあるが、放置した。毎日体温を腋下部で測定し、 $37.8^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱が累積、1 週間以上になったとき発熱者と認定した。肺炎の発生を調べた。死亡した時点を調べた。

## C. 研究結果

口腔ケア開始直前の調査では、423 名の平均年齢 82.9 才口腔ケア群 212 名の平均年齢 82.9 才（男性 44 名、女性 168 名）、非ケア群 211 名の平均年齢は 83.6 才（男性 45 名、女性 166 名）と有意差はなかった。ADL はケア群  $15.6 \pm 6.8$ 、非ケア群  $15.6 \pm 6.9$  と有意差はなく、MMS はケア群  $9.8 \pm 8.5$ 、非ケア群  $9.8 \pm 9.5$  と有意差はなかった。残存歯数はケア群で 10 歯以上 57 人、1～9 歯 59 人、無歯顎 96 人であり、非ケア群で 10 歯以上 38 人、1～9 歯 67 人、無歯顎 106 人であった。残存歯数と年齢には  $p < 0.001$  の有意の相関があり、MMS とは  $p < 0.05$  の有意の相関があった。しかし、残存歯数と ADL とは相関がなかった。口腔ケア 2 年間毎日実行した群では、非ケア群に比べて 2 年間で 7 日以上発熱日数を有意に減少させた（図 1）。口腔ケアにより非ケア群に比べて肺炎発症を有意に減少させた（図 2）。

しかし、口腔ケアにより死亡率（図 3）、ADL（図 4）および MMS（図 5）は、幾分改善の傾向を示したが有意な改善ではなかった。

## D. 考察

要介護老人 200 万人のため介護保険が設けられようとしているが、どのような

介護が医学的にみてこれら要介護老人に必要なのかという社会の疑問には十分答えられていない。口腔ケアが何となく必要なことは理解できるが、非口腔ケア群ではどのような不利益があるのか全く研究されていなかった。本研究における2年間の調査において、口腔ケアは発熱日数を有意に下げ、老人性肺炎発生率を有意に抑制することができることを初めて証明できた。口腔ケアを行うことによって、口腔内雑菌を少なくし不顕性誤嚥は生じて肺炎に到らない事が判明した。本研究では、調査開始時点での年齢はケアと非ケア群で82.9歳と82.8歳と差はなかった。ADLとMMSはケア群と非ケア群でそれぞれ30点満点中 $15.6 \pm 6.8$ (SD),  $15.6 \pm 6.9$ と $9.8 \pm 8.5$ ,  $9.8 \pm 9.5$ であり有意差はなかった。2年間での生存率はケア群と非ケア群で75.0%と65.8%で有意差はなかった。発熱者はケア群の方が非ケア群より有意に少なく( $p < 0.01$ ), 肺炎発生率もケア群で非ケア群より有意に少なかった( $p < 0.05$ )。

本研究3年間において、口腔ケアは $37.8^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱日数を減少させ、老人性肺炎予防に役立つことが証明された。口腔ケアは認知機能(MMS)やADLも改善する可能性も指摘されているが、本研究においてその傾向はあるものの有意差ではなかった。老人看護・介護において口腔ケアを取り入れている施設はまちまちであるが、今後は口腔ケアは必需項目として介護保険においても取り上げるべきと言える。

## E. 結論

本研究では口腔ケアにより発熱日数が減少した( $p < 0.01$ )ことと、肺炎発生率が減少したことがあげられる( $p < 0.05$ )。ADL, MMSは口腔ケア群は、幾分低下を抑制し得たが有意差はでなかった。平成11年3月31日現在でまだ2年に達していない施設もあり、この点最終結果を待つ必要がある。

本研究により、長年の論争であった老年者の口腔ケアは有効か無効かの判定がついたと考えられる。また、認知機能までは改善しなかった。本研究には多くの歯科医師が無報酬で、時には歯科衛生士や看護師にポケットマネーを出して、積極的に協力をしてくれた。また、米山歯科医師の全国をまわっての協力依頼には多大の労力を費やしたが、晴れて口腔ケアは肺炎を予防するために必要であるという答えがでて労力が報われたことを共に喜びたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yoneyama T, Hashimoto K, Fukuda H, Ishida M, Arai H, Sekizawa K, Yamaya M, Sasaki H. Oral hygiene reduces respiratory infections in elderly bed-bound nursing home patients. Arch Gerontol Geriatr 22:11-19, 1996.

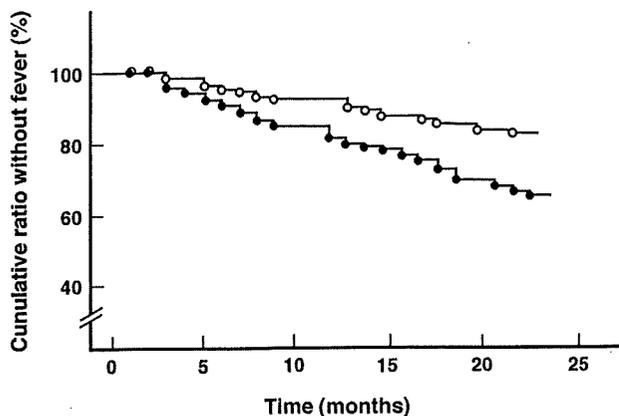


図 1. 発熱日数は口腔ケア群(○)で非ケア群(●)より有意に少なかった。

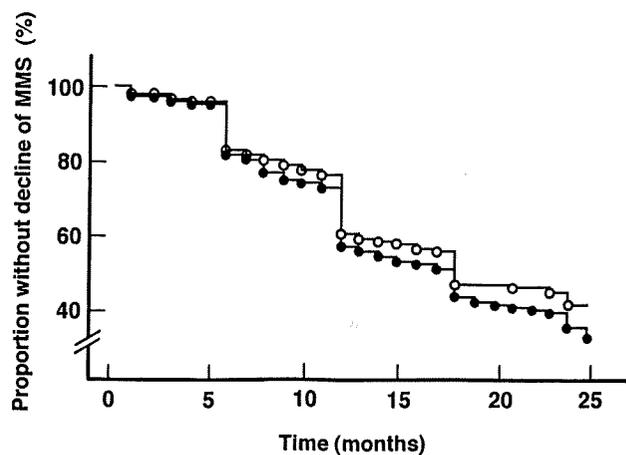


図 4. 認知機能(MMS)は有意差なし。

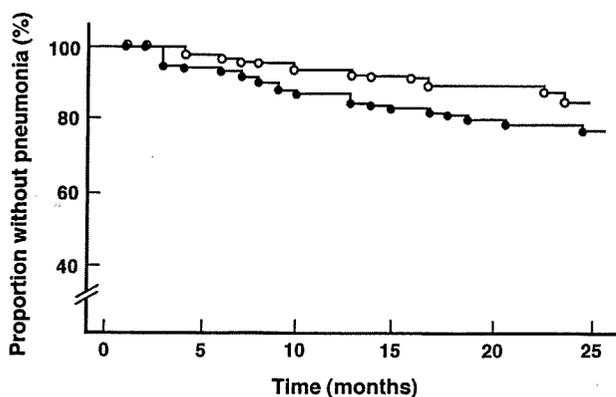


図 2. 肺炎発生率は口腔ケア群(○)で非ケア群(●)より有意に少ない。

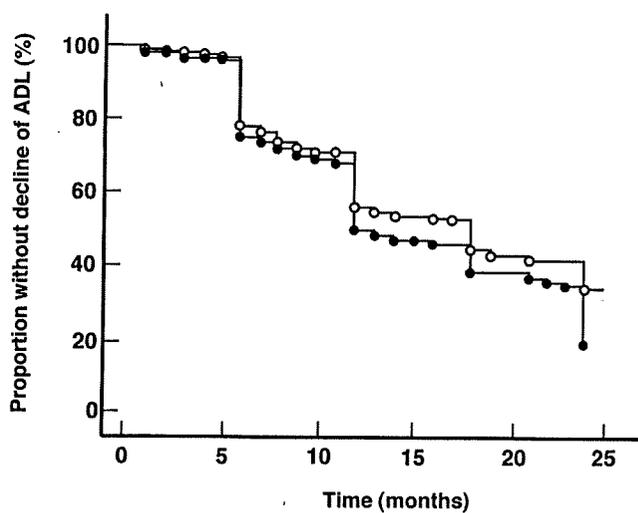


図 5. ADLは有意差なし。

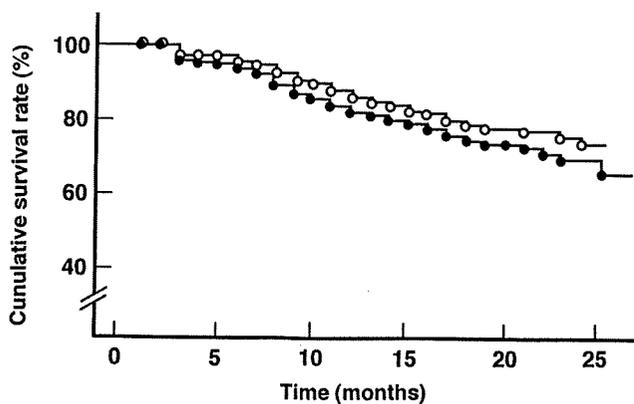


図 3. 生存率は口腔ケア群(○)で非ケア群(●)より少ない傾向があった。

