

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

誤嚥性肺炎治療の新戦略

主任研究者 佐々木英忠 東北大学医学部教授

誤嚥性肺炎治療として①カプサイシンを少量投与することによって嚥下反射を改善させることが出来る。②ACE阻害剤(タナトリル®)を投与することによって肺炎の発生を1/3に減少させうる。③アマンタジンを投与することによって肺炎発生を1/5に減少させうる。

分担研究者

関沢清久(筑波大学医学部教授)

曾根三郎(徳島大学医学部教授)

安藤正幸(熊本大学医学部教授)

米山武義(米山歯科クリニック院長)

A. 研究目的

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、従来オスラーの“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てきたが、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基底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性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出来た。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。また、免疫研究を行う。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

1)ドーパミン補充療法 老人福祉施設に入所中の老人、目標200人を2群に分け、一群にはパーキンソン病に用いる1/3量のドーパミン100~200mgを分2として経口投与する。投与前、投与後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年と嚥下反射、誤嚥性肺炎罹患率、ADL、認知機能を調査し非投与群と差が生じるか否か判定する。両群の被験者に高張食塩水を吸入させ喀痰誘発し、喀痰中のサブスタンスP濃度がドーパミンによる増加することを投与後3ヶ月目で測定する(Lancet 345:1447, 1995)。2)ACE阻害剤投与 老人福祉施設に入所中の老人、目標

200人を2群に分け、一群には高血圧症に用いる通常量のACE阻害剤を又は低血圧患者には半量を一日一回経口投与する。投与前、投与後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年と血圧測定、嚥下反射、誤嚥性肺炎罹患率、ADL、認知機能を調査し、非投与群と差が生じるか否か判定する。別群の被験者に高張食塩水を吸入させ喀痰誘発し、喀痰中のサブスタンスP濃度がドーパミン(ACE阻害剤)により増加することを投与後3ヶ月目で測定する(Lancet 3522:1069, 1998)。

3)免疫能測定 老人福祉施設に入所中の老人の細胞性免疫(ヘルパー-T1)と液性免疫(ヘルパー-T2)を調査し、肺炎の発生率を調べる。細胞性免疫を表すツベルリン反応が低い老人では誤嚥性肺炎を起し易い予備成績を得た(JAGS in press)。又、寝たきり老人でも液性免疫の低下はなかった。

4)インフルエンザワクチン効果 老人福祉施設に入所中の寝たきり老人でも液性免疫は低下していないことより、インフルエンザワクチン(3種類)を接種し、4ヶ月後の抗体価の上昇と誤嚥性肺炎の有無を調べると予備調査では誤嚥性肺炎を減少させた(Arch Int Med in press)。

5)口腔ケア 老人福祉施設に入所中の老人、目標500人を2群に分け、一群には歯科医、歯科衛生士及び介護士により毎日少なくとも一回は口腔ケアを実施し、誤嚥性肺炎罹患率、発熱日数、ADL、認知機能を前、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年目に調査し、非口腔ケア群との間に差が生じるか否か判定する。全国11施設の老人福祉施設において現在進行中であり、中間報告では口腔刺激により経管栄養より経口栄養に切り換えた例、口をきくようになった例、風邪を引かなくなったなど全国の歯科医より報告があり、発熱日数も少なくなった印象を受けている。予備調査では、発熱日数が1/3に減少し死亡率が口腔ケアで25%減少した。更に認知機能の改善効果についても調査する。

C. 研究結果

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。不顕性誤嚥は嚥下反射と咳反射の低下によって生じる。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。誤嚥性肺炎に罹患した人は、SPが低下していた。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。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。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。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。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。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、誤嚥性肺炎を1/3に減少させた。更に、寝たきり老人では細胞性免疫は低下するが、液性免疫は低下しないことを見出した。

D. 考察

従来、口腔内雑菌と肺炎起因菌とが一致することは解明されていたが、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線透視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かいカ

テータルと蒸留水及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。更に、予備研究としてACE阻害剤で肺炎を1/3に減少させた。ドーパミンを増やすアマンタジンで肺炎を1/5に減少させる予備研究もした。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。

E. 結論

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。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関沢班員は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、曾根班員は②SP分解阻害作用も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、安藤班員は③老人の免疫のうち寝たきり老人で細胞性免疫は低下するが液性免疫は低下しないという私共の成績をふまえ細胞性免疫低下群が肺をおこし易いことを調査し、免疫能より肺炎予防法を調べる。⑤米山班員は口腔ケアによる肺炎予防効果を調べる。更に、佐々木班長は⑥肺炎予防のための経管栄養実施基準を作成する。3年間で肺炎罹患率を大幅に減らし医療費の抑制を測る。

F. 論文発表

1. K. Sekizawa et al. ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 1998;352:1069.
2. T. Nakagawa et al. Amantadine and pneumonia. *Lancet* 1999;353:1157.
3. K. Sekizawa et al. Amantadine and pneumonia in elderly stroke patients. *Lancet* 1999;353:2156-2157.
4. T. Yoneyama et al. Oral care and pneumonia. *Lancet* 1999;354:515.
5. T. Nakagawa et al. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med* 2000;247:255-259.
6. K. Nakajoh et al. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med* 2000;247:39-42.

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

誤嚥性肺炎治療の新戦略

（分担）研究者 関沢清久 筑波大学臨床医学系内科学教授

研究要旨

高齢者で無症候性脳梗塞が肺炎発症の危険因子か否かを検討した。2年間の観察期間で無症候性脳梗塞群は脳梗塞の無い群に比べ、オッズ比で4.67と肺炎発症率が有意に高かった。無症候性脳梗塞中深部に位置する脳梗塞と肺炎発症に関連が認められた。高齢者無症候性脳梗塞は肺炎発症の危険因子と考えられる。

A. 研究目的

不顕性誤嚥は高齢者肺炎発症の最も重要な原因の一つと考えられている。高齢者が不顕性誤嚥を起こす背景には脳梗塞に代表される脳血管障害の存在がある。最近、脳ドックの普及により脳MRI検査などで神経症状の無い無症候性脳梗塞が多く検出されている。しかし、無症候性脳梗塞の存在が高齢者肺炎発症の危険因子か否かは不明である。本研究は高齢者における無症候性脳梗塞と肺炎の関係を検討することを目的とする。

B. 研究方法

269名の脳梗塞既往のない高齢者を対象に2年間観察し肺炎の発症の有無を調べた。観察に先立ち、脳CT検査を基に対象を脳梗塞が無い群と大脳半球に脳梗塞がある群の2群に分けた。さらに、脳梗塞群を脳梗塞の位置により浅在性脳梗塞群と深在性脳梗塞群の2群に分けた。胸部レ線上新しい浸潤影を認めた場合肺炎と診断した。

（倫理面への配慮）

本研究は遺伝子など被検者のプライバシーに関わるものを検査対象としておらず、また、研究にあたり東北大学の倫理委員会の許可を得、被検者から同意書を得ている。従って、倫理面の配慮はなされていると考えられる。

C. 研究結果

無症候性脳梗塞群は脳梗塞の無い群に比べ、オッズ比で4.67[95%信頼区間1.87-11.67, $P<0.01$]と有意に高い肺炎発症率を示した。また、深部脳梗塞群は浅在性脳梗塞群に比べ、オッズ比で5.00[95%信頼区間1.91-13.08, $P<0.01$]と肺炎発症率が高かった。

D. 考察

無症候性脳梗塞、殊に深部に位置する脳梗塞は高齢者肺炎発症の危険因子である。深部脳梗塞に対応する中大脳動脈領域は日本人脳梗塞の多発部位であり、無症候性脳梗塞といえども肺炎予防の注意が必要とされる。

E. 結論

無症候性脳梗塞は高齢者肺炎発症の危険因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 247:255-259, 2000

研究要旨

加齢による免疫能低下に伴い肺癌の増加が重要な臨床的課題となっている。本研究は免疫能増強による抗腫瘍効果強化法の確立を目的として肺癌患者における樹状細胞の誘導、抗原提示能の強化及びエフェクター細胞のキラー誘導とその強化法の開発研究を行った。今回の検討で生体防御能増強により抗腫瘍活性強化が可能であることが示唆された。

研究分担者：曾根三郎

所属：徳島大学医学部第三内科

職名：教授

A. 研究目的

加齢により免疫能が低下することはよく知られており、これに伴い悪性疾患の増加が認められている。とくに肺癌は治療に抵抗性を持ち高い死亡率を示す難治性癌であり、その要因として早期での遠隔転移形成と化学療法剤に対する耐性獲得が挙げられる。これらの問題を克服し肺癌の新しい治療法確立は重要な臨床的課題である。本研究では免疫能増強による抗腫瘍効果強化法を検討することを目的として肺癌患者末梢血単球からの樹状細胞（抗原提示細胞）誘導条件の検討と MAGE-3 抗原ペプチド提示機能の強化、肺癌患者のエフェクター細胞の自己癌細胞に対するキラー誘導とその強化法の開発研究を行う。

B. 研究方法

肺癌患者末梢血単球からの樹状細胞誘導とその機能解析及び MAGE-3 ペプチド提示樹状細胞を用いた CTL 誘導の検討：肺癌患者末梢血より純化した CD14+単球から GM-CSF 及び IL-4 を用いて樹状細胞を誘導し、その機能解析を行った。さらに MAGE-3 ペプチドを用いて患者末梢血よ

り CTL 誘導が可能か否かについて検討した。

肺癌患者の抗腫瘍エフェクターの自己癌細胞に対するキラー活性の解析：肺癌患者のエフェクター細胞を用いて新規サイトカイン（IL-12, IL-15）のキラー活性誘導能を検討した。末梢血単核球を IL-12, IL-15 存在下で 4 日間培養後 ^{51}Cr 遊離試験にてヒト白血病細胞株 Daudi 及びヒト小細胞癌細胞株 SBC-3 に対する抗腫瘍活性を検討した。

患者からの血液採取においては、口頭で研究内容を説明し了解を得た。

C. 研究結果

肺癌患者末梢血より誘導した樹状細胞は健常人から誘導した樹状細胞と同等の抗原提示能を示した。また、樹状細胞は自己の LAK 細胞により傷害されることが判明した。また、IL-12 及び IL-15 は用量依存性にリンパ球の抗腫瘍活性（LAK）を誘導した。IL-2 刺激による肺癌患者末梢血単核細胞は Th2 タイプのサイトカインを産生した。

D. 考察

本研究により肺癌患者からのリンパ球のキラー活性は IL-12、IL-15 で誘導され、Th1 サイトカイン産生誘導が可能であり低濃度での併用で相乗的に増強することから臨床応用が期待で

きる。また、樹状細胞誘導が可能であることが判明し癌特異抗原を用いた治療法への発展が可能となった。

E. 結論

生体防御能増強より抗腫瘍活性強化が可能であることが示唆された。サイトカインやサイトカイン遺伝子導入法、あるいは抗原提示細胞を用いることにより肺癌における集学的治療の可能性を検討する必要があると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawano, T., Ogushi, F., Tani, K., Endo, T., Ohmoto, Y., Hayashi, Y. and Sone, S. ;

Comparison of suppressive effects of a new anti-inflammatory compound, FR167653, on production of PGE2 and inflammatory cytokines, human monocytes, and alveolar macrophages in response to endotoxin

Journal of Leukocyte Biology 65: 80-86, 1999

Nokihara, H., Nishioka, Y., Yano, S., Mukaida, N., Matsushima, K., Tsuruo, T. and Sone, S. ;

Monocyte chemoattractant protein-1 gene modification of multidrug-resistant human lung cancer enhances antimetastatic effect of therapy with anti-P-glycoprotein antibody in SCID mice

Int. J. Cancer: 80, 773-780, 1999

Ogushi, F., Endo, T., Tani, K., Asada, K., Kawano, T., Tada, H., Maniwa, K. and Sone, S. ;

Decreased prostaglandin E2 synthesis by

lung fibroblasts isolated from rats with bleomycin-induced lung fibrosis
Int. J. Exp. Path. 80: 41-49, 1999

Yamamoto, A., Shimizu, E., Takeuchi, E., Houchi, H., Doi, H., Bando, H., Ogura, T. and Sone, S. ;

Infrequent Presence of Anti-c-Myc Antibodies and Absence of c-Myc Oncoprotein

in Sera from Lung Cancer Patients
Oncology 56: 129-133, 1999

Namikawa, O., Shimizu, E., Sumitomo, K. and Sone, S. ;

Analysis of antibodies to P16INK4A tumor suppressor gene products in lung cancer patients

Int J Cancer 14, 681-685, 1999

Yanagawa, H., Takeuchi, E., Suzuki, Y., Ohmoto, Y., Bando, H., and Sone, S.

Presence and potent immunosuppressive role of interleukin-10 in malignant pleural effusion due to lung cancer
Cancer Letters 136, 27-32, 1999

Sumitomo, K., Shimizu, E., Shinohara, A., Yokota, J. and Sone, S. ;

Activation of RB tumor suppressor protein and growth suppression of small cell Lung carcinoma cells by reintroduction of p16INK4a gene

Int J Oncol 14, 1075-1080, 1999

Yano, S., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Nokihara, H., Nishimura, N., Tsuruo, T. and Sone, S. ;

Combined therapy with anti-p-glycoprotein antibody and macrophage colony-stimulating factor gene transduction for multiorgan metastases of multidrug-resistant human small cell lung cancer in NK cell-depleted scid mice
Int J Cancer 82,105-111, 1999

Nakamura, K., Hanibuchi, M., Yano, S., Tanaka, Y., Fujino, I., Inoue, M., Takezawa, T., Shitara, K., Sone, S. and Hanai, N;
Apoptosis Induction of Human Lung Cancer Cell Line in Multicellular Heterospheroids with Humanized Antiganglioside GM2 Monoclonal Antibody
Cancer Research 59, 5323-5330, 1999

Yanagawa, H., Takeuchi, E., Suzuki, Y., Hanibuchi, M., Haku, T., Ohmoto, Y., and Sone, S;
Production of interleukin-10 by alveolar macrophages from lung cancer patients
Respiratory Medicine (1999) 93, 666-671

Parjuli, P., Yano, S., Nishioka, Y., Noki-hara, H., Hanibuchi, M., Nishimura, N., Utsugi, Teruhiro., and Sone, S:
Therapeutic Efficacy of a New topoisomerase I and II Inhibitor TAS-103, Against Both P-Glycoprotein-Expressing and -Nonexpressing Drug-Resistant Human Small-Cell Lung Cancer
Oncology Research Vol. 11, 219-224., 1999

Ichikawa, W., Ogushi, F., Tani, K., Maniwa, K., Kamada, M., Ohmoto, Y., Sakatani, M., and Sone, S:

Characterization of immunoglobulin binding factor in sputum from patients with chronic airway diseases
Respirology 4, 375-381, 1999

2. 学会発表

曾根三郎：第97回 日本内科学会シンポジウム 呼吸器疾患の分子病態と臨床“肺癌” 2000年4月

谷憲治、大串文隆、黄陸平、曾根三郎：第40回 日本呼吸器疾患学会シンポジウム 呼吸器臨床への分子医学の応用 “肺サルコイドーシスにおけるCD13/aminopeptidase Nの意義” 2000年3月

西岡安彦、西村直樹、田原秀晃、曾根三郎：第39回呼吸器病学会シンポジウム—呼吸器疾患遺伝子治療の進歩 1999年3月

西岡安彦、矢野聖二、埴淵昌毅、篠原勉、曾根三郎：第25回日本医学会総会シンポジウム—腫瘍免疫と癌治療 1999年4月

西岡安彦、西村直樹、兼松貴則、篠原勉、曾根三郎：第37回日本癌治療学会総会プレジデントセッション7—サイトカインによる癌治療の現状と展望 1999年10月

軒原浩、西岡安彦、矢野聖二、三木豊和、鶴尾隆、曾根三郎：第37回日本癌治療学会総会キーシンポジウム12—肺癌治療の現況と展望、分子生物学的特徴から 1999年10月

西岡安彦、西村直樹、曾根三郎：第29回日本免疫学会総会ワークショップ12—マクロファージ・樹状細胞 1999年12月

Ogushi F, Tani K, Tada H, Kawano T, Ohmoto Y, Sone S.

The role of IL-1a autoantibodies in adult respiratory distress syndrome.

ALA/ATS International conference April 1999

Tani K, Ogushi F, Kawano T, Tada H, Huang L, Sone S.

CD13/Aminopeptidase N: a novel chemoattractant for T cells in pulmonary sarcoidosis.

ALA/ATS International conference April 1999

Tada H, Ogushi F, Tani K, Kawano T, Huang L, Sone S.

Upregulation of PDGF-BB binding sites on

fibroblasts from radiation pneumonitis.

ALA/ATS International conference April 1999

Kawano T, Ogushi F, Tani K, Tada H, Huang L, Ohmoto Y, Sone S.

FR167653 selectively up-regulated MCP-1 production by monocytes and alveolar macrophages.

ALA/ATS International conference April 1999

Nokihara H, Nishioka Y, Shinohara T, Yanagawa H, Sone S.

Critical role of cyclooxygenase-2 in sensitivity of human lung cancer cells to anticancer agents.

AAACR May 1999

喉頭摘出術を施行した難治性誤嚥症例の治療満足度に関する研究

分担研究者 安藤正幸 熊本大学医学部第一内科教授

研究要旨

難治性の誤嚥性肺炎においては、基本的な内科的治療のみでは十分なコントロールが得られず、誤嚥の防止のために外科的治療が必要な場合がある。喉頭摘出術は誤嚥のコントロールを可能にするが、外科的侵襲を伴い、発声が不能になる欠点があり、この処置が本当に患者の満足が得られているかは不明である。そこで、我々は誤嚥の防止のために喉頭摘出術を施行した7症例について、喉頭摘出術の効果と患者の満足度の評価をおこなった。

その結果、

- ・喉頭摘出術後には肺炎のコントロールがよくなり、BMI、ESR、アルブミン、hematocritの臨床的指標が改善した。

- ・喉頭摘出術前後で、誤嚥のコントロールが改善するのに伴い、患者の食事の摂取状況も本来の経口摂取に近い状態に改善した。

- ・喉頭摘出術前には患者・家族ともうつ状態にあるが、術後状態が改善するに伴い、うつ状態も改善した。

A. 研究目的

難治性の誤嚥性肺炎においては、基本的な内科的治療のみでは十分なコントロールが得られず、誤嚥の防止のために外科的治療が必要な場合がある。喉頭摘出術は誤嚥のコントロールを可能にするが、外科的侵襲を伴い、発声が不能になる欠点があり、この処置が本当に患者の満足が得られているかは不明である。

そこで、我々は誤嚥の防止のために喉頭摘出術を施行した症例について、患者の満足度の評価をおこなった。

B. 研究方法

対象

難治性の誤嚥のために、喉頭摘出術を施行した7症例。

性別：全例男性。

年齢：63±10；52～77歳。

観察期間：15±7ヶ月。

評価方法

治療効果：

肺炎のコントロール（4段階評価）、炎症反応、ヘマトクリット、栄養状態（BMI、総タンパク、アルブミン）、ADLの評価（Barthel index）

精神状態の評価：

Zungのうつスケール (20-80)

The Face Scale (1-20)

VASによる治療満足度 (0-100)

統計学的検定：

Wilcoxon test.で行った。

C. 研究結果

Table 1 に術前の患者背景をまとめた。

BMIは全ての患者で低く（ $16.9 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ ）、嚥下性肺炎のコントロールも悪かった。

Table 2 に術後の臨床経過をまとめた。手術時間 201 ± 47 分、経口摂取までの日数 18 ± 6 日、videofluorographyによる誤嚥はなく、手術による合併症はなかった。

Table 3 に術前後の誤嚥に対する処置についてまとめた。全例が経口摂取可能となり、誤嚥に対する処置は不要となった。

Table 4 に術前後の臨床検査成績をまとめた。Aspiration pneumonia score、BMI、総蛋白、アルブミン量、ヘマトクリット、CRP、血沈はすべて有意に改善した（ $p < 0.05$ ）。

患者本人と患者家族の術前術後の鬱状態の改善が著明であった（JFig. 1）。

患者本人と患者家族の満足度を face scale で検討したところ、両者とも有意に満足していることが明らかとなった（Fig. 2）。

Table 1 Characteristics of Study Population

Patient Number	Age (yr)	Sex	BMI before Operation (kg/m ²)	Underlying Disease	Control Score of Pneumonia	Conditions of Phonation	Pre-operative Feeding Condition
1	73	M	23.3	cerebrovascular disease	3	2	PEG, IVH
2	62	M	18.1	oropharyngeal dysynchrony bed-ridden	3	2	IVH, NTF
3	53	M	16.0	cerebrovascular disease	2	3	NTF
4	77	M	12.0	oropharyngeal dysynchrony laryngeal cancer after laser-surgery and irradiation	3	3	NTF
5	52	M	17.2	cerebrovascular disease	3	3	PEG, IVH, NTF
6	63	M	14.8	amyotrophic lateral sclerosis	3	3	PEG, IVH
7	64	M	16.8	muscular dystrophy oropharyngeal muscle atrophy	2	2	NTF
mean	63.4		16.9		2.7	2.6	
SD	9.3		3.5		0.5	0.5	

BMI = body mass index; IVH = intravenous hyperalimentation; PEG = percutaneous endoscopic gastrostomy; NTF = nasogastric tube feeding.

Control scores of aspiration pneumonia are defined by occurrence of pneumonia or suspected febrile event as follows: 0, no occurrence; 1, one or two times per year; 2, several times per year; 3, every month or two.

Conditions of phonation are defined as follows; 0, fully understood by others; 1, almost understood by others; 2, slightly understood by others; 3, not understood by others.

Table 2 Clinical Data Associated with Surgery

Patient Number	Operation Time (min)	Days till Oral Intake (days)	Videofluorographic Study After Surgery		Complication of Surgery
			Aspiration	Leak	
1	170	24	None	None	None
2	180	20	None	None	None
3	230	11	None	None	None
4	230	19	None	None	None
5	240	14	None	None	None
6	115	18	None	None	None
7	240	13	None	None	None
mean	201	18			
SD	47	6			

D. 考案

難治性の嚥下性肺炎に対する治療法として喉頭摘出術または喉頭・食道分離術が行われる。この気道と食道の分離は誤嚥に対しては完全に治療出来るが、一方で会話が不可能になるという欠点も合わせて持つことになる。従って、患者および家族がこの方法に満足しているか否かは不明であり、これまでこの件に関する研究はなされていなかった。そこで、我々は患者および家族の両方の本法の評価を行った。

Table 3 Medical Care for Aspiration Before and After Surgical Therapy

Care	No. of Patients	
	Before	After
Need for Thin Liquids	7	0
Exercise of Optimal Feeding Techniques	7	0
Oral Care	7	2
Need for Frequent Suctioning for Oral Secretions	7	1
General Rehabilitation	7	3
Repeated Hospitalization	7	0
Artificial Feeding		
Nasogastric Tube Feeding	5	1
Percutaneous endoscopic gastrostomy	3	0
Intravenous Hyperalimentation	4	0
Oral Intake	0	7

その結果、喉頭摘出術後には肺炎のコントロールがよくなり、BMI、ESR、アルブミン、hematocritの臨床的指標が改善した。喉頭摘出術前後で、誤嚥のコントロールが改善するのに伴い、患者の食事の摂取状況も本来の経口摂取に近い状態に改善した。喉頭摘出術前には患者・家族ともうつ状態にあるが、術後状態が改善するに伴い、うつ状態も改善した。

E. 結語

喉頭摘出術に対する我々の評価では、肺炎のコントロール、栄養状態と共に精神状態も改善し、治療に対する満足度は良好であった。喉頭摘出術で難治性誤嚥をコントロールすることは治療と精神的なケアの面から有用であると考えられた。

Table 4 Clinical Data Before and After Surgical Therapy

	Before	After	p value
Control score of aspiration pneumonia	2.7 ± 0.5	0.1 ± 0.4	< 0.05
Body mass index (kg/m ²)	16.9 ± 3.5	19.0 ± 3.5	< 0.05
Total protein (g/dl)	6.4 ± 0.8	7.0 ± 0.6	< 0.05
Albumin (g/dl)	3.3 ± 0.1	3.8 ± 0.3	< 0.05
Hematocrit (%)	35.0 ± 3.9	38.1 ± 4.4	< 0.05
White blood cell count (/ml)	7,271 ± 3,007	5,723 ± 2,721	NS
C reactive protein (mg/dl)	1.8 ± 2.0	0.7 ± 1.2	< 0.05
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	53.9 ± 24.5	32.3 ± 24.5	< 0.05
The Barthel Index	21.4 ± 35.0	38.6 ± 40.8	NS
Satisfaction score of patients by the VAS		95.4 ± 6.7	
Satisfaction score of families by the VAS		96.7 ± 5.2	

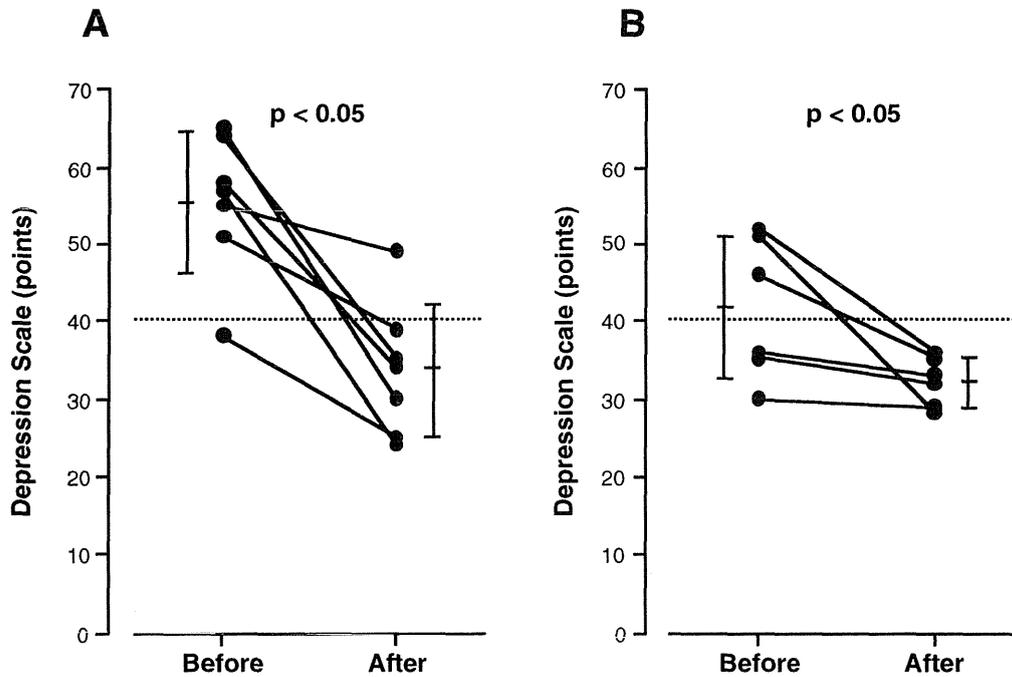


Figure 1. Depression Scale of patients (A) and their families (B) before and after the surgical therapy. Depression Scale that shows grading of depression significantly improved in both patients and their families after the surgical therapy ($p < 0.05$). In the Zung Self-Rating Depression Scale, a depressive state is defined by a score greater than 40 points (a broken line).

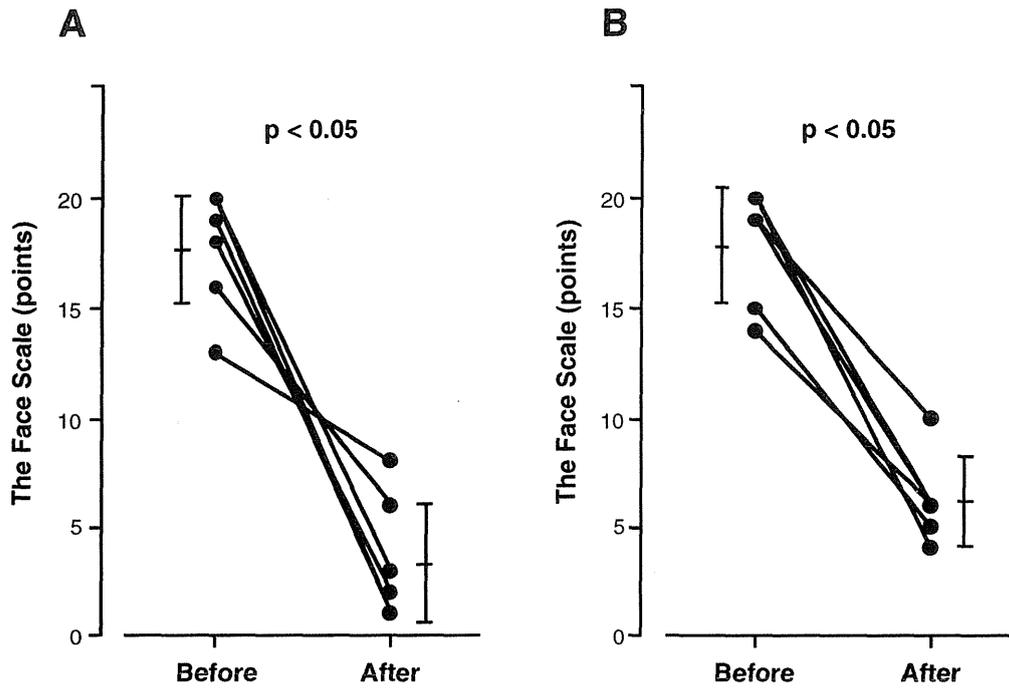


Figure 2. The Face Scale of patients (A) and their families (B) before and after the surgical therapy.

The Face Scale that shows nonverbal mood significantly improved in both patients and their families after the surgical therapy ($p < 0.05$).

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshihisa Takano, Moritaka Suga, Osamu Sakamoto, Keizo Sato, Mayuki Ando. Satisfaction of Patients Treated Surgically for Intractable Aspiration. *Chest* 166:1251-1256, 1999.

2. 学会発表

(1) 第39回日本呼吸器学会総会 1999. 3. 25-27
横浜

(2) 第97回日本内科学会講演会 2000. 4. 6-8 京都
【結論】 喉頭摘出術を施行した難治性誤嚥症例では、

厚生科学研究費補助金
分担研究報告書
口腔ケアによる誤嚥性肺炎予防の効果

分担研究者 米山武義 米山歯科クリニック院長

研究要旨

高齢者を対象に誤嚥性肺炎予防における口腔ケアの効果についての研究を行い、口腔ケア群においては有意に肺炎発症の減少をみた。

A. 研究目的

我々は、口腔の管理、つまり口腔ケアを継続的に行なった場合、誤嚥性肺炎を予防することが可能であるか否かを検証することを目的として、介護・医療を必要とする高齢者を対象に長期的追跡研究を行なった。

B. 研究方法

全国11の特別養護老人ホームに入所する366名の方を無作為に2群に分け、一つの群を口腔ケア群(184名、平均年齢82歳)とし、もう一つの群を対照群(182名、平均年齢82歳)とした。口腔ケア群においては週に1回から数回歯科医師および歯科衛生士が専門的口腔ケアを行い、他の日には寮母あるいは看護婦が必ず1日に1回口腔ケアを行なった。一方、対照群では従来どおりのケアを続行し、付加的な専門的口腔ケアは行なわなかった。そして、それぞれ2年間にわたって肺炎の発症率について追跡調査を行なった。本研究開始に際し、施設管理者の協力をいただき、施設利用者の方々に研究の趣旨を説明し、ご理解をいただいた。

研究期間、施設利用者の方々の反応に注意を払い、口腔ケアが受け入れられていることを確認した。一方施設管理者をはじめ、施設直接処遇職員に同じく研究の趣旨を説明し、協力をいただいたことを付記しておく。

C. 研究結果

期間中、対照群では34名(19%)、口腔ケア群では21名(11%)に肺炎が発症した。口腔ケア群に比較して対照群では

肺炎が発症する危険率は、1.67倍(95%信頼区間 1.01-2.75, $P=0.04$)高くなることが示された。また肺炎にともなう発熱(37.8°C)の発生率においても両群の間に統計的有意の差が認められた($P<0.001$)。このことは、口腔ケアによって高齢者の肺炎発症の危険性を減少させ得る可能性を示唆している。

D. 考察

Simons(1999)らは、世界的な傾向として高齢者の口腔状態(口腔衛生状態を含む)が不良であり、摂食障害や栄養障害、ビタミンCの摂取障害が見られることを報告している。

本研究の結果から高齢者の死因で上位に位置する誤嚥性肺炎(老人性肺炎)を口腔ケアで予防できる可能性が示唆されたことから、医療および介護の現場で更に口腔ケアの重要性を啓蒙普及する必要性がある。

E. 結論

口腔ケアが誤嚥性肺炎の発症率を減少させ得る可能性が本研究で明らかになった。医療と介護の現場において現在、口腔ケアの重要性についての認識は低く、継続的に日々行なわれているとは言い難い。しかし、誤嚥性肺炎の予防に口腔ケアが効果があることが示唆されたことから、この事実を広く知らしめ、高齢者の保健上の新しい戦略に口腔ケアを早く組み込む必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Lancet, Vol. 354, p. 515, 1999.

