

厚生科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業

誤嚥性肺炎治療の新戦略

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 佐々木 英忠

平成 13(2001)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告 誤嚥性肺炎治療の新戦略	-----	1
II. 分担研究報告		
1. ドーパミン補充療法に関する研究 関沢 清久	-----	7
2. ACE阻害剤投与に関する研究 曾根 三郎	-----	8
3. 免疫能測定に関する研究 安藤 正幸	-----	12
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	別冊

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

老人性肺炎は日本人男性の第三位の死亡率、男女共で四位と重要な疾患である。肺炎発症後、抗生物質で治療してもすぐ再発をおこし予防が求められている。老人性肺炎は大脳基底核の脳血管障害で発生するが、大脳基底核で作られるドーパミンの減少のため、嚥下反射と咳反射が低下して不顕性誤嚥をおこすことによって生じる。ACE 阻害剤(イミダプリル)はサブスタンス P を上昇させ、嚥下反射を改善し、二年間の投与によって肺炎発症を 1/3 に減少させた。また、ドーパミン合成を促進するアマンタジン(100mg)を三年間投与し肺炎発症を 1/5 に減少させた。

A. 研究目的

老人における嚥下障害として最も頻度が多いのは不顕性誤嚥をおこすことによって、口腔内雑菌を唾液と共に気管や肺に誤嚥し、いつか肺炎につながる。本研究では、不顕性誤嚥による老人性肺炎の予防法について調べる。65 歳以上の老人の人口 1,900 万人のうちの 11%にあたる 200 万人が要介護老人である。この要介護老人 200 万人のために、平成 12 年より介護保険が作られようとしている。要介護老人の直接死因として最大な疾患は肺炎であり、肺炎は日本人死因の男性で第三位、男女ともで第四位と重要な疾患である。また、肺炎の死亡の 92%は 65 歳以上の老人で占められることから、肺炎は老人の友と 100 年前に米国の臨床家オスラーが名言を残した通りになっている⁽¹⁾。老人性肺炎は従来、起炎菌の同定と抗生物質をいかに使用するのが重点がおかれてきたが、一旦治癒してもすぐに再発し難治性グラム陰性桿菌が起炎菌におきかわり、収束がつかなくなることが多い。本研究では、オスラーの名言にあえて挑戦し、老人性肺炎の予防法の確立を目標に、老人性肺炎成

立機序を解明し⁽²⁾、肺炎発症を 1/3～1/4 に減少できた成績を紹介する。

B. 研究方法

古くより脳卒中直後に肺炎が起こりやすいことは知られていたが、老人性肺炎をおこす人は脳血管障害、特に大脳基底核の脳血管障害を持っている人に多くみられる⁽³⁾。大脳皮質にいくら障害があっても肺炎にはいたらない。大脳基底核は刺通枝領域でもともと脳梗塞を起こしやすい部位であるが、大脳基底核の障害はこの部位にある黒質線状体から産生されるドーパミンを減少させる⁽⁴⁾。ドーパミン産生の減少は、迷走神経知覚枝から咽頭や気管に放出されるサブスタンス P (SP) の量を減少させる⁽⁵⁾。実際、老人性肺炎をおこした患者から強制的に排出した喀痰中のサブスタンス P の量は少ない⁽⁶⁾。SP は嚥下反射の原動力となる物質であるため^(7,8,9)、SP の減少は嚥下反射と咳反射を低下させる。実際、老人性肺炎患者では嚥下反射と咳反射の低下がみられる⁽¹⁰⁾。両反射の低下は不顕性誤嚥を生じることになる⁽¹¹⁾。そして、脳血管障害発症後 1

年間のうちには高率に肺炎を起こしやすくなり、特に両側大脳基底核の脳血管障害において著しい(図2)。以上より、老人性肺炎の肺炎は最初に大脳血管障害があり、ドーパミンの低下、SPの低下、そして不顕性誤嚥で肺炎にいたると考えられた。つまり老人性肺炎は、単なる結果であり、大脳基底核の脳血管障害が原因であるともいえる。脳血管障害から肺炎にいたるまでの経路が判明したのだから、その経路にそって、不足の物質を補充していることによって不顕性誤嚥を予防し、肺炎予備になると考えられる。第一にSPが少ないのであるから、SPを強力に放出させるかプサイシン少量投与を行った⁽¹²⁾。カプサイシンを口腔内に少量投与したのみで、嚥下反射は正常化し、著明な改善をみた。このことは、老年者ではある程度辛い物を食べることによってSPが放出され、嚥下反射は正常化し、不顕性誤嚥を予防できることになると考えられた。カプサイシンは唐辛子そのものである。老人性肺炎患者において、低下しているSPを上昇させるもう一つの薬物はACE阻害薬である⁽¹³⁾。ACE阻害薬はSPの分解酵素も阻害してしまうためSPが分解されず濃度が高くなり、老人性肺炎患者でもSPが正常化し、嚥下反射が正常化したと考えられた⁽¹⁴⁾。高血圧があり大脳基底核に脳血管障害がある老年者440人を選出し、一方(127人)にはACE阻害剤(イミダプリル)を、他方(313人)にはCa拮抗薬やβ阻害薬を降圧効果が得られるまで各種投与した。脳血管障害の80%は脳梗塞である。脳梗塞の予防には高血圧治療と共に抗凝固療法、または抗血小板療法が必要である。シロスタゾールはadenosine monophosphate phosphodiesterase阻害剤であり、抗凝固作用と共に脳血管拡張作用を持つ日本で開発された薬剤であり慢性閉塞性動脈炎に使用されている。私共はシロスタゾールが脳梗塞を予防し、かつ

脳血管障害を有する患者にみられる老人性肺炎を予防可能か否か検討した。対象者は過去に脳梗塞の既往歴のある寝たきりを除く297人である。このうち152人にはシロスタゾール非投与とし、両群共にCa拮抗剤またはβ阻害剤を降圧剤として必要に応じて使用した。152人中26人は胃腸出血(12人)、動悸(11人)、下痢(1人)及び頭痛(2人)によりシロスタゾールを中止した。本研究の目的、方法、成果およびプライバシー保護について患者に十分説明し、同意を得ている。

C. 研究成果と考察

2年間の経過観察の成績では、ACE内服薬非内服者では313人中56人(18%)に肺炎の発症をみたが、ACE阻害剤内服者では、127人中9人(7%)に肺炎の発症をみた。ACE阻害剤内服者は、非内服者に比べて、約1/3に肺炎罹患率を減少させた⁽¹⁵⁾(図1)。老人性肺炎患者において低下しているSPを上昇させるもう一つの薬物はドーパミン製剤である。老年者で高血圧があり、脳CT上で大脳基底核に脳血管障害を持っており、これまで肺炎に罹患した人を対象に、ドーパミンを補充した。レボドパ50mgを20mlの生食に混ぜて30分~1時間かけ点滴静注したあと、嚥下反射を測定したところ、嚥下反射は有意に改善した⁽¹⁶⁾。これは不顕性誤嚥を予防し、肺炎を薬物で予防できる方法と考えられた。老年者で高血圧があり、大脳基底核に脳血管障害を持っている人183人を対象に、一群(n=83)にアマンタジン100mg分2で1995年1月から投与開始した。他群(n=80)には何も投与しなかった。通常の降圧剤はそのまま投与した。3年間の追跡調査の結果、アマンタジン非投与群は22人(28%)肺炎をおこしたのに、アマンタジン投与群では6人(6%)しか肺炎をおこさなかった⁽¹⁷⁾。アマンタジ

ンを投与することによって、非投与群に比べて3年間で肺炎の発症を1/5に減少させた。アマンタジンは時に幻覚・妄想をおこす副作用がある。しかし、それは150mg～200mgと多量投与の場合であり、100mgでは特記すべき副作用はなかった。また、アマンタジンはインフルエンザA型に対する治療成績が報告されている。しかし、インフルエンザは多くの種類があり、また、流行も一時的である。私共の成績は3年間の長期にわたっており、インフルエンザA型を含んでいると考えられるが、ドーパミン経路の活性化が主機序と考えられた⁽¹⁸⁾。不顕性誤嚥が生じるとしても、せめて口腔内雑菌が少なければ肺炎成立の機会は少ないと考えられる。不顕性誤嚥の防御反射である嚥下反射や咳反射は夜間睡眠中に生じやすい^(19, 20, 21)。口腔ケアのみを実行した群と非実行群に分けると口腔ケアによって2年間で肺炎の発生率を40%減少させることが出来た(図4)。要介護老人の口腔ケアが大切であると言える⁽²²⁾。2年間の追跡調査の間に肺炎および一過性脳虚血発作も含めた梗塞発作は、シロスタゾール非投与群145人中、それぞれ35人(24%)と24人(16%)であり、シロスタゾール投与群では肺炎および脳梗塞発症はそれぞれ125人中12人(10%)と9人(7%)であった(図4)。シロスタゾール投与により肺炎予防の結果は、2.15(95% CI 1.37-4.63, P<0.002)であり、脳梗塞予防結果は2.30(95% CI 1.10-4.85, P<0.02)であった⁽¹²⁾。2年間の間に脳梗塞再発例でもシロスタゾールは継続的に投与した。また、肺炎は脳梗塞再発後、少なくとも6ヶ月後に発生していた。以上より、過去に脳梗塞の患者においてシロスタゾールは脳梗塞の再発と肺炎の発生を40%に減少させうると言えた。抗凝固療法はこれらの患者で肺炎予防に有用と考えられた。

E. 結論

老人性肺炎は要介護老人が死亡する直前お疾患であり、それ以前の人には無関係と考えられてきたが、最近脳ドック検診の報告によれば、65歳以上の健康者の約半数に大脳基底核のロイコアライオースなど何らの脳血管障害がみられるとMRI画像で報告されている。65歳以上では妙に怒りっぽくなったり、友人の葬式で黙祷などをすることが多くなるが、目をつぶったとたん身体が揺れる等の症状が多く出現するようになる。このような人は大脳基底核のドーパミン減少がありえ、肺炎になる可能性が高いとも考えられる。老人性肺炎は65歳以上であれば身近な疾患である。私共の成績により老人性肺炎は、予防がある程度可能になってきとことを示唆している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osler W: The principles and practice of medicine. D Appleton and CO, New York, 1898.
2. Kikuchi R, Watabe N, Konno T et al: High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 150:251-253, 1994.
3. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H et al: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. Arch Intern Med 157:321-324, 1997.
4. Ito M, Ido T, Sasaki H et al: First signs of Alzheimer's? Science 259:898, 1993.
5. Jia YX, Sekizawa K, Ohru T et al. Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. Am J

- Physiol Reg Integ Comp Physiol 274:R76-R80, 1998.
6. Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K et al: Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 345:1447, 1995.
 7. Ujiie Y, Sekizawa K, Aikawa T et al: Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 148:1628-1632, 1993.
 8. Sekizawa K, Ebihara T, Sasaki H et al: Role of substance P in cough during bronchoconstriction in awake guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 151:815-821, 1995.
 9. Jin Y, Sekizawa K, Fukushima T et al: Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 149:261-263, 1994.
 10. Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S et al: Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 335:1228-1229, 1990.
 11. Nakazawa H, Sekizawa K, Ujiie Y et al: Risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest* 103:1636-1637, 1993.
 12. Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H et al: Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 341:432, 1993.
 13. Ebihara T, Sekizawa K, Ohru T et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor and danazol increase sensitivity of cough reflex in female guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 153:812-819, 1996.
 14. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H et al: ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 113:1425, 1998.
 15. Sekizawa K, Matui T, Nakagawa T et al: ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 352:1937-1938, 1998.
 16. Kobayashi H, Nakagawa T, Sekizawa K et al: Levodopa and swallowing reflex. *Lancet* 348:1320-1321, 1996.
 17. Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K et al: Amantadine and pneumonia. *Lancet* 353:1157, 1999.
 18. Sekizawa K, Yanai M, Yamaya M et al: Amantadine and pneumonia in elderly stroke patients. *Lancet* 353:2157, 1999.
 19. Pint A, Yanai M, Nakagawa T et al: Swallowing reflex in the night. *Lancet* 344:820-821, 1994.
 20. Wang HD, Nakagawa T, Sekizawa K et al: Cough reflex in the night. *Chest* 114:1496-1497, 1998.
 21. Zhent S, Yanai M, Matsui T et al: Nocturnal cough in patients with sputum production. *Lancet* 350:864-865, 1997.
 22. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T et al: Oral care and pneumonia. *Lancet* 345:515, 1999.

図 1. ACE 阻害剤(タナトリル®)を投与することによって(○)、非投与群(●)に比べて二年間で肺炎の発生を 1/3 に減少させた。

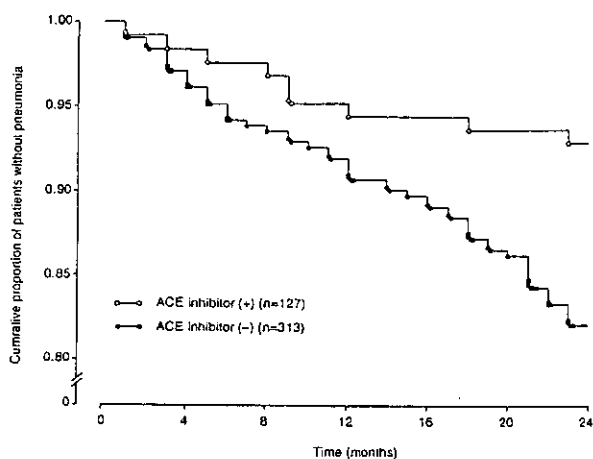


図 2. アマンタジン(シンメトレル®)を投与することによって(○)、非投与群(●)に比べて三年間で肺炎の発生を 1/5 に減少させた。

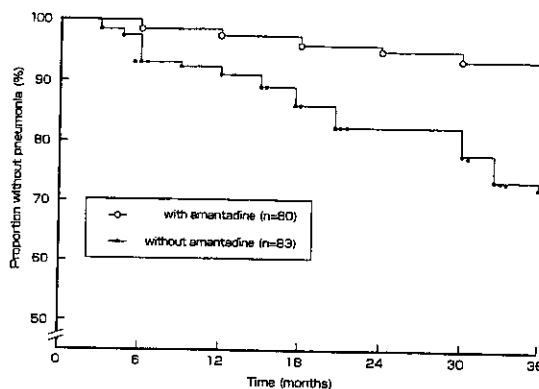


図 3. 口腔ケアをすることによって(○)、非口腔ケア群(●)に比べて二年間で肺炎の発生を 3/5 に減少させた。

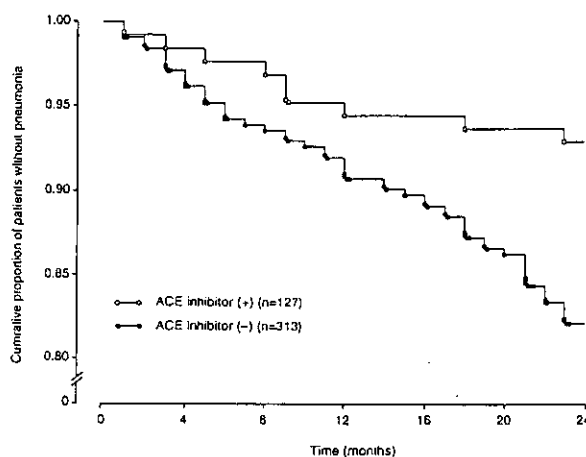
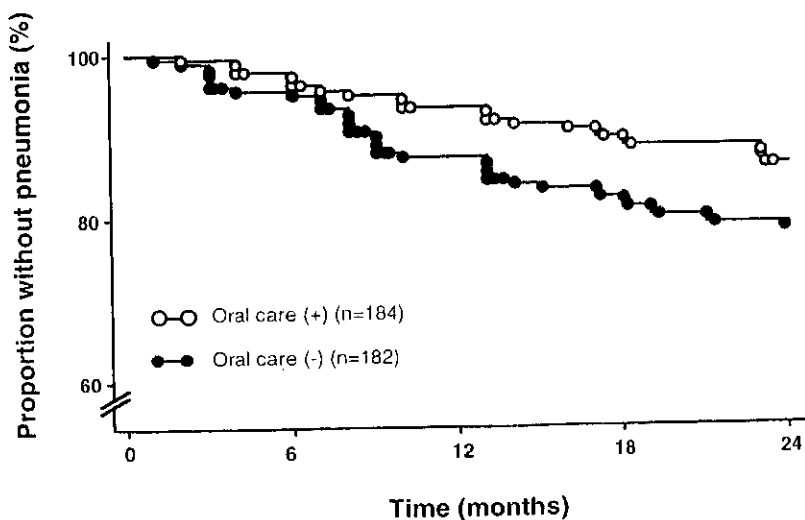
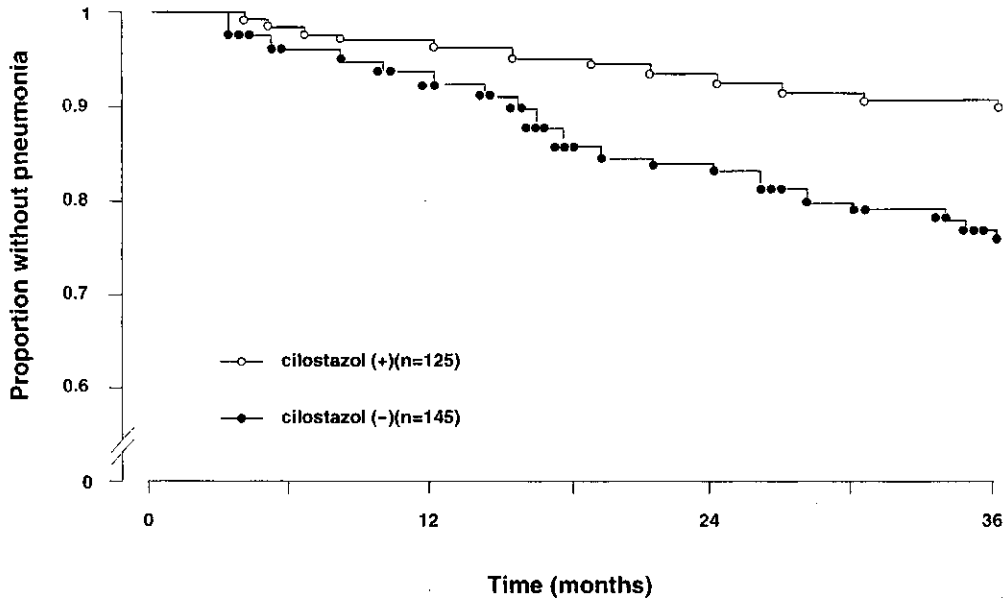


图 4.



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

高齢者で肺防御反射と肺炎発症の関係及び経管栄養法の肺炎予防効果について検討した。1年間の観察期間で経口摂取、経管栄養のいずれにもかかわらず咳、嚥下反射が共に低下した患者に肺炎が発症した。しかし、肺炎発症患者数を経口摂取群と経管栄養法群で比較すると経口摂取群で有意に肺炎発症率が高かった。しかし、寝たきり患者は経管栄養法にもかかわらず最も高い肺炎発症率を示した。肺防御反射と肺炎発症には関連があり、経管栄養法は、ある程度肺防御反射が保たれている場合には肺炎予防効果があると考えられた。

A. 研究目的

経管栄養法は嚥下障害患者の栄養補給によく用いられる。しかし、経管栄養法はむしろ肺炎発症を助長するという報告も多い。本研究は肺防御反射と肺炎発症との関係及び経管栄養法が肺炎発症を抑制するか否かを慢性期脳梗塞患者で検討することを目的とする。

B. 研究方法

143名の脳梗塞既往のある高齢者を対象に1年間観察し肺炎の発症の有無を調べた。観察に先立ち、クエン酸吸入による咳反射、チューブを通して蒸留水を咽頭内に注入し、注入から嚥下がおきるまでの潜時を測定することによる嚥下反射を評価した。さらに、医師の判断で自力経口摂取群と経管栄養法群の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、倫理面への配慮はなされていると考えられる。

C. 研究結果

肺炎はいずれの群でも咳閾値 1.35 ($\log \text{mg mL}^{-1}$)、潜時5秒以上の患者に発症した。しかし、肺炎発症率を2群で比較すると経口摂取群で有意に高かった ($P < 0.001$)。寝たきり患者では経管栄養法にもかかわらず肺炎発症率が最も高かった。

D. 考察と結論

肺防御反射の低下は肺炎発症と関係し、ある程度肺防御反射が保たれている場合、経管栄養法は肺炎を予防する。

E. 研究発表

1. 論文発表

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 247:39-42, 2000

厚生科学研究費補助金

研究報告書

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もち高い死亡率を示す難治療性癌であり、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

D. 考察

本研究により樹状細胞へのサイトカイン遺

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。さらに樹状細胞機能の増強を目的に、ヒト樹状細胞へのアデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を検討した。作成したサイトカイン遺伝子導入樹状細胞の抗原提示能について遺伝子導入していない樹状細胞と比較検討した。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康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、ヒト単球由来樹状細胞に対するアデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を検討した結果、遺伝子導入時に遠心法を併用することで遺伝子導入効率の増強が認められた。さらにIL-12遺伝子導入樹状細胞は、混合リンパ球反応においてコントロールの樹状細胞に比較してT細胞刺激効果が有意に増強していた。

伝子導入は、抗腫瘍免疫誘導を増強する手法として有用と思われた。今後導入遺伝子の検討および

さらに効率のよい遺伝子導入法の検討により新しい免疫遺伝子治療の一つとして発展が期待さ

E. 結論

樹状細胞へのアデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入において、遠心法を併用することで有意に遺伝子導入効率が上昇すること、また IL-12 遺伝子を導入することで樹状細胞の抗原提示能が増強することが明らかとなった。今後、臨床で使用可能なより簡便で効率のよい遺伝子導入法の開発が必要と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toritsu, H., Ono, M., Kiryu, H., Furue, M., Ohmoto, Y., Nakayama, J., Nishioka, Y., Sone, S., and Kuwano, M.: Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: Possible involvement of TNF α and IL-1 α . *Int. J. Cancer* 85, 182-188, 2000.

Yanagawa, H., Haku, T., Takeuchi, E., Suzuki, Y., Nokihara, H. Sone, S. Intrapleural therapy with MDP-Lys(L18), a synthetic derivative of muramyl dipeptide, against malignant pleurisy due associated with lung cancer. *Lung Cancer* 27:67-73, 2000.

Iwano, J., Nakamura, Y., Izumida, T., Yokota, M., Takiguchi, Y., Minakuchi, K., and Sone, S.; Synergistic effect of combining theophylline and drugs that potentially elevate serum creatine kinase. *J. Med. Invest*:47(1), 2-, 2000

Takahashi, T., Maeda, K., Nakamura, Y., Okano,

れる。

Y., Ge, N., Sone, S.: Interleukin-10 inhibits the production of inflammatory cytokines by antigen-stimulated mononuclear cells from asthmatic patients. *Allergology International* 49: 55-62, 2000

Singh, S. M., Yanagawa, Y., Hanibuchi, M., Miki, T., Okamura, H., Sone, S: Augmentation by interleukin-18 of MHC-nonrestricted killer activity of human peripheral blood mononuclear cells in response to interleukin-12. *Int Immunopharmacology* 22, 35-43, 2000

Tani, K., Ogushi, F., Kido, H., Kawano, T., Kunori, Y., Kamimura, T., Cui, P., and Sone, S.: Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils. *J Leukoc Biol* 67, 585-589, 2000.

Tani, K., Ogushi, F., Huang, L., Kawano, T., Tada, H., Hariguchi, N., and Sone, S.; CD13/aminopeptidase N, a novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 1636-1642, 2000

Nokihara, H., Yanagawa, H., Nishioka, Y., Yano, S., Mukaida, N., Matsushima, K. and Sone, S. Natural killer cell-dependent suppression of systemic spread of human lung adenocarcinoma cells by monocyte chemoattractant protein-1 gene transfection in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res.* 60:7002-7007, 2000.

Goto, H., Kohno, K., Sone, S., Akiyama, S., Kuwano, M. and Ono, M. Interferon γ -dependent induction of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial growth factor through γ -activated sequence-like element in human macrophages. *Cancer Res.* 61:469-473, 2001.

Sone, S., Shinohara, S. Nishioka, Y. and Yano, S. Molecular pathogenesis of lung cancer and its molecular targeted therapy. *Int. Med.* 40:167-170, 2001.

Ge, N., Nakamura, Y., Nakaya, Y. and Sone, S. Interferon- γ activates outwardly rectifying chloride channels in the human bronchial epithelial cell line BEAS-2B. *J. Med. Invest.* 48:97-101, 2001.

Nishimura, N., Nishioka, Y., Shinohara, T. and Sone, S. Enhanced efficiency by centrifugal manipulation of adenovirus-mediated interleukin 12 gene transduction into human monocyte-derived dendritic cells. *Hum. Gene Ther.* 12:333-346, 2001.

2. 学会発表

谷 憲治、大串文隆、河野徹也、多田浩也、曾根三郎：サルコイドーシス（Sar）における CD13/aminopeptidase N (APN)の意義、第49回日本呼吸器学会 1999/3/25 横浜

多田浩也、大串文隆、谷 憲治、河野徹也、曾根三郎：放射線肺臓炎からえた肺線維芽細胞上の PDGF- β レセプターについての検討、第49回日本

呼吸器学会 1999/3/25 横浜

馬庭幸二、大串文隆、谷 憲治、中村陽一、清水英治、曾根三郎：気道における Ig 結合蛋白の解析。日本内科学会 1999/4

Tetsuya Kawano, Fumitaka Ogushi, Kenji Tani, Hiroya Tada, Yasukazu Ohmoto, Luping Huang, and Saburo Sone : FR167653 selectively up-regulated MCP-1 production by monocytes and alveolar macrophages, American Thoracic Society San Diego / USA 1999/4/25

Kenji Tani, Fumitaka Ogushi, Tetsuya Kawano, Hiroya Tada, Luping Huang, and Saburo Sone : CD13/aminopeptidase N: A novel chemoattractant for T cells in pulmonary sarcoidosis, American Thoracic Society San Diego / USA 1999/4/26

Hiroya Tada, Fumitaka Ogushi, Kenji Tani, Tetsuya Kawano, Luping Huang, and Saburo Sone : Upregulation of PDGF-BB binding sites on fibroblasts from rat radiation pneumonitis, American Thoracic Society San Diego / USA 1999/4/26

Fumitaka Ogushi, Kenji Tani, Hiroya Tada, Tetsuya Kawano, Hiroya Tada, Yasukazu Ohmoto, and Saburo Sone : The role of IL-1a autoantibodies in adult respiratory distress syndrome, American Thoracic Society San Diego / USA 1999/4/26

Kenji Tani, Fumitaka Ogushi, Tetsuya Kawano, Yuichi Kunori, Saburo Sone, Hiroshi Kido :

Chymase is a potent chemoattractant for human neutrophils and monocytes, The Japanese Biochemical Society and CCGH Forum Tokushima, 1999/5/20

谷 憲治、大串文隆、河野徹也、多田浩也、曾根三郎：びまん性間質性肺疾患におけるプロテアーゼの意義、第 22 回日本気管支学会総会 1999/5/29 博多

谷憲治、大串文隆、河野徹也、黄陸平、多田浩也、曾根三郎：サルコイドーシスにおける CD13/aminopeptidase N の意義、第 19 回 RMCB 研究会 1999/7/30 東京

黄 陸平、大串文隆、谷 憲治、伊勢由美、曾根三郎；放射線肺臓炎発症におけるトロンビンの役割、第 4 回 Acute Lung Injury 研究会 2000/2/19 東京

伊勢由美、大串文隆、谷 憲治、馬庭幸二、浅野徹、中村陽一、曾根三郎；リウマチ肺における血清中 IL-1 α 自己抗体の検討、日本呼吸器学会 広島 2000 年 3 月 24 日

谷 憲治、大串文隆、黄 陸平、曾根三郎：肺サルコイドーシスにおける CD13/aminopeptidase N の意義、日本呼吸器学会シンポジウム 広島 2000 年 3 月 24 日

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（Fig. 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・家族ともにうつ状態にあるが、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	

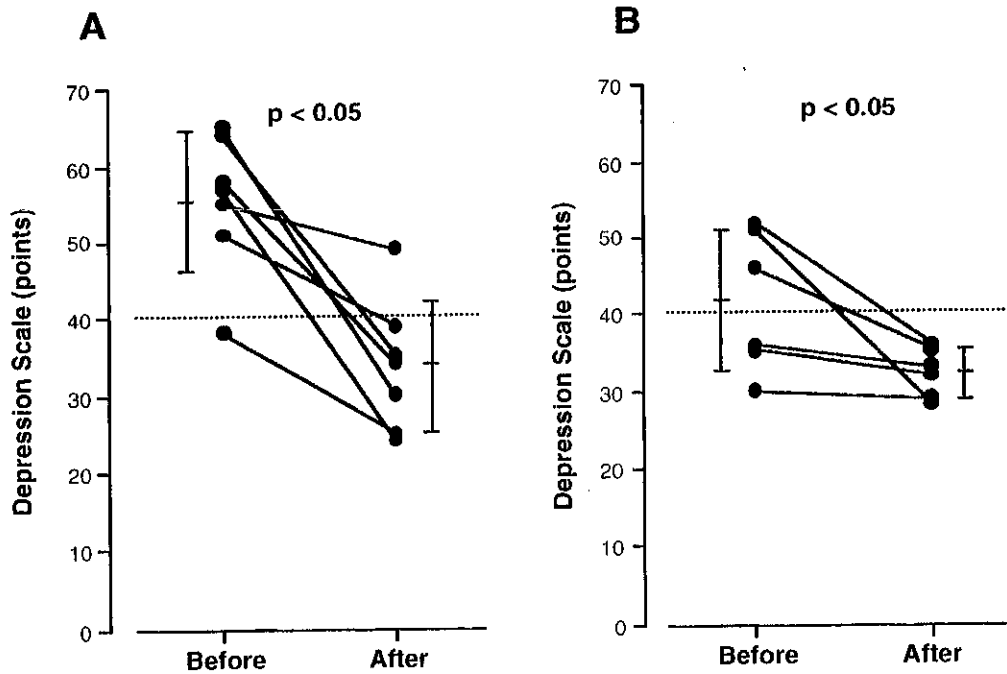


Figure 1. Depression Scale of patients (A) and their families (B) before and after the surgical therapy. Depression Scale that shows grading of depression significantly improved in both patients and their families after the surgical therapy ($p < 0.05$). In the Zung Self-Rating Depression Scale, a depressive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

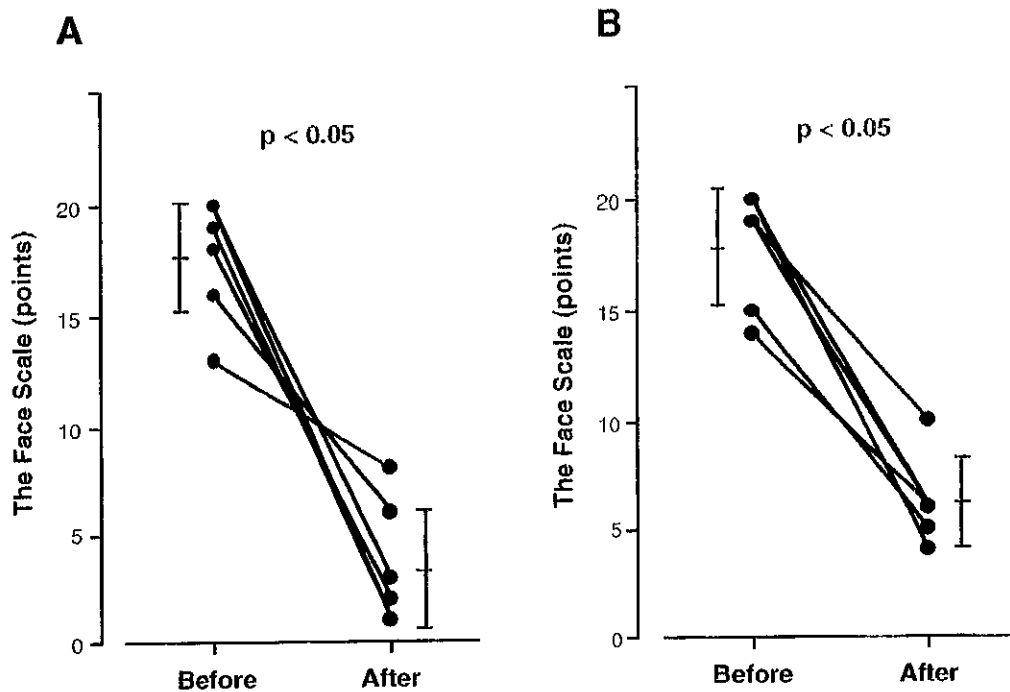


Figure 2. The Face Scale of patients (A) and their families (B) before and after the surgical therapy. The Face Scale that shows nonverbal mood significantly improved in both patients and their families after the surgical therapy ($p < 0.05$).

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、

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Fukushima T, Nakayama K, Monma M, Sekizawa K, Sasaki H.	Benefit of influenza vaccination for bedridden patients.	Arch Intern Med	159	1258	1999
Fukushima T, Nakayama K, Monma M, Sekizawa K, Sasaki H.	Influenza vaccination in bedridden patients.	Arch Intern Med	159	316-317	1999
Fukushima T, Nakayama K, Monma M, Sekizawa K, Sasaki H.	Depression of T helper-1 and tuberculin responses in older bed-bound patients.	J Am Geriatr Soc	47	259-260	1999
Yoneyama T, Yoshida M, Matui T, Sasaki H.	Oral care and pneumonia.	Lancet	354	515	1999
Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H.	Amantadine and pneumonia.	Lancet	353	1157	1999
Sekizawa K, Yanai M, Yamaya M, Arai H, Sasaki H.	Amantadine and pneumonia in elderly stroke patients.	Lancet	353	2157	1999