20030168

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老人性肺炎予防の新戦略－Evidence Based Medicine 確立のための大規模研究

平成 15 年度　総括研究報告書

主任研究者　大類　孝

平成 16(2004)年 3 月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告
老人性肺炎予防の新戦略－Evidence Based Medicine 確立のための
大規模研究　　大類　　孝 ---------- 1

Ⅱ．分担研究報告書
老人性肺炎予防の新戦略－Evidence Based Medicine 確立のための
大規模研究　　関沢　清久 ---------- 4

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 6

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ---------- 別添

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金 （長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

「老人性肺炎予防の新戦略—Evidence Based Medicine 確立のための大規模研究」

主任研究者 東北大学病院 老年・呼吸器内科 助教授 大類 孝

研究要旨 高齢者における肺炎は、脳血管障害に伴う嚥下機能および咳反射の低下を基盤に発症する誤嚥性肺炎が多く、そのため再発性かつ難治性で致死率も高くその予防法の確立が急務である。本研究では、嚥下機能および咳反射改善作用を有するアンギオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤の投与が、脳血管障害を有する高血圧患者において肺炎の予防効果を有するか否かについて、前向き、コントロールとの比較試験を実施した。その結果、ＡＣＥ阻害剤投与群で、他の降圧剤投与群および非高血圧合併脳血管障害群に比して有意に肺炎の発症が抑制された。以上の結果より、ＡＣＥ阻害剤は、高血圧合併脳血管障害患者に対して、肺炎の予防効果を有する事が明らかにされた。また、長期療養型老人福祉施設に入所中の ADL の低下した高齢者を対象として、無作為、ランダム化、前向き研究を行い ADL の低下した高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性について明らかにした。その結果、ワクチン投与群では非投与群に比して、発熱日数の有意な減少および肺炎による入院回数の有意な減少を認めた。以上の結果より、寝たきり高齢者における肺炎球菌ワクチンの投与は有効で、今後、これらの方々にワクチン投与を積極的に推奨すべきと考えられた。

分担研究者：関沢清久 筑波大学臨床医学系呼吸器内科教授

A. 研究目的

これまで、私共の一連の研究により、ACE 阻害剤が脳血管障害を有する高齢者において、嚥下機能および咳反射機能を改善する事が明らかにされている（Lancet 1995、1998）。そこで今回、私は、高血圧を有する脳血管障害患者に対して、降圧剤として ACE 阻害剤、カルシウム拮抗剤、利尿剤のいずれかを投与し、一方、高血圧非合併脳血管障害患者をコントロールとして 3 年間にわたる前向き観察研究を施行し、ACE 阻害剤の肺炎予防効果の有無につき明らかにする。また、近年、欧米での大規模臨床研究により、高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性が明らかにされつつあるが、わが国における研究成果は皆無に等しい。そこで、今回私は、長期療養型老人福祉施設に入所中の ADL の低下した高齢者を対象とし

て、無作為、ランダム化、前向き研究を行いADL の低下した高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性について明らかにしここに報告する。

B. 研究方法

対象は、外来通院中の 1,426 名の高血圧合併脳血管障害患者(年齢 68 歳から 89 歳まで、平均 75 歳）である。高血圧合併脳血管障害患者を、本人および家族の同意を得た上で、無作為に（1）ACE 阻害剤投与群、（2）カルシウム拮抗剤投与群、（3）利尿剤投与群のいずれかに分割し、その後の肺炎の発症の有無につき前向きに 3 年間調査した。コントロールとして、（4）高血圧非合併脳血管障害患者（160 名、平均年齢 76 歳）も同時に登録し、各群総計 1,586 名を追跡調査した。途中、重篤な免疫不全状態および悪性腫瘍の発症などが確認された場合、および転院、転居などのために追跡不能の場合は脱落とみなした。肺炎の診断は、発熱、咳、痰などの症状に加え、血液学的所見、胸部レ線像によって総合的に行われた。統計解析は、Log-rank test および Cox proportional hazards model を用いて行われた。ワクチンについては、対象は、高齢者介護施設に入所中の寝たきり高齢者 294 名（平均年齢 81 歳、男性 70 人）で、本人および家族の同意を得た上で、無作為にワクチン投与群および非投与群に分割した。ワクチン投与群には、肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス）0.5mL を皮下注射し、その後、両群間で 1 年間における発熱状況、他病院への入退院の有無、生命予後につき比較検討をした。

（倫理面への配慮）本研究は、本人および家族の同意を得て実施しており、薬物そのものも市販されて久しく医療保険上の問題もない。

C. 研究結果

3 年間にわたる追跡期間中、ACE 阻害剤投与群の 83 名、カルシウム拮抗剤投与群の 79 名、利尿剤投与群の 74 名が脱落し、最終的に 1,350 名に関して解析が行われた。その結果、ACE 阻害剤投与群で 430 名中 12 名(2.8%)に、カルシウム拮抗剤投与群で 409 名中 36 名（8.8%）に、利尿剤投与群で 351 名中 29 名（8.3%）に、コントロール群で 160 名中 14 名（8.8%）に、追跡期間中の新規の肺炎発症が確認された。即ち、ACE 阻害剤投与群では、コントロールに比して有意に肺炎発症率が抑制された［ハザード比　0.30（95%信頼区間、0.14－0.66、p＝0.001）］。一方、カルシウム拮抗剤投与群　［ハザード比 1.01(95%信頼区間、0.53－1.92、p＞0.40）]および利尿剤投与群　［ハザード比　0.94（95%信頼区間、0.48－1.83、p＞0.30）］では、コントロールに比して肺炎発症率に差は見られなかった。ワクチン投与群では非投与群に比して発熱日数の有意な減少（平均±標準誤差：3.7±0.5 日/人/年 vs 6.6±0.8 日/人/年、p＝0.002)、および肺炎による入院回数の有意な減少（0.23±0.04 回/人/年 vs 0.46±0.06 回/人/年、p＝0.0006）を認めた。しかし、両群間で、肺炎および敗血症による死亡率には有意差を認めなかった。

D. 考　案

高齢者における肺炎は、脳血管障害に伴う嚥下機能および咳反射の低下を基盤に発症する事が多く、そのため再発性かつ難治性で予

後が不良であるといわれてきた。これまで、私共の一連の研究により、ACE 阻害剤が脳血管障害を有する高齢者において、嚥下機能および咳反射機能を改善する事が明らかにされている。本研究では、嚥下機能および咳反射改善作用を有するアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤投与が、脳血管障害を有する高血圧患者において肺炎の予防効果を有する事が明らかにされた。今後、このような肺炎発症のリスクを有する高齢患者では、有力な選択肢の一つになり得るものと考えられた。また、これまで、肺炎球菌は市中肺炎のみならず介護施設肺炎の起炎菌として重要であると報告されてきたが、わが国における肺炎球菌ワクチンの効果ことに ADL の低下した方においての効果に関する検討は皆無であった。本研究で、私は、高齢者介護施設に入所中の ADL の低下した高齢者でも、肺炎球菌ワクチン投与が発熱日数を有意に減少させ、他の病院への入院率を低下させる効果があることを実証した。

E. 結論

以上の結果より、ACE 阻害剤は、高血圧合併脳血管障害患者に対して、肺炎の予防効果を有する事が明らかにされた。また、寝たきり高齢者における肺炎球菌ワクチンの投与は有効で、今後、これらの方々にワクチン投与を積極的に推奨すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究成果の公表状況

1. 論文発表

Arai T, Sekizawa K, Ohrui T, Fujiwara H, Yoshimi N, Matsuoka H, Sasaki H.
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. (*submitted to JAMA*)

Chiba H, Ohrui T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H.
Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients.
J Am Geriatr Soc (*in press*).

2. 学会発表

2004 年 1 月　日本老年医学会東北地方会

H. 知的財産権の出願

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

老人性肺炎予防の新戦略－Evidence Based Medicine 確立のための大規模研究

分担研究者　関沢　清久　筑波大学臨床医学系呼吸器内科教授

研究要旨　正常血圧で慢性期脳梗塞患者 72 名にアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を 1/2 常用量より投与し、血清サブスタンス P(SP)濃度と不顕性誤嚥の改善度を検討したところ、1/2 常用量投与で血清 SP 濃度が約 70 pg/mL に上昇すると不顕性誤嚥の改善がみられた。ACE 阻害薬による老人性肺炎予防に血清 SP 濃度測定は有用と考えられる。

A. 研究目的

ACE 阻害薬はこれまでの観察より不顕性誤嚥そして慢性期脳梗塞患者で肺炎発症を予防することが知られている。しかし、不顕性誤嚥と血清 SP 濃度の関係は不明である。また、正常血圧で脳梗塞がある場合の ACE 阻害薬投与量も明らかでない。本研究はこの 2 点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

平均 79 歳の正常血圧であるが，脳梗塞の既往のある患者 7 2 名に ACE 阻害薬を常用量の 1/2、1/4、1/5、0 量を投与し投与前と投与 12 週後に放射性同位元素を用いて不顕性誤嚥の有無を調べるとともに血清 SP 濃度を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は学内倫理委員会により承認されている。

C. 研究結果

全例で血圧の低下はみられなかった。ACE 阻害薬投与群のうち、74%で不顕性誤嚥は消失したが、26% は不変であった。改善例では、血清 SP 濃度が 26±2 pg/mL から 69±6 pg/mL に上昇した。しかし、不変例では、26±1 pg/mL から 45±9 pg/mL の上昇にとどまった。ACE 阻害薬非投与群(対照群)では、不顕性誤嚥の改善は 8%で、血清 SP 濃度は前後で変化しなかった。血清 SP 濃度は改善群、不変群、対照群のの 3 群間で有意差が認められた。

D. 考案

ACE 阻害薬は、SP の分解を阻害することにより、血清 SP 濃度を上昇する。SP には嚥下、咳促進作用があるが、SP のこれら肺防御機構に対す効果が ACE 阻害薬により増強されたと考えられる。

E. 結論

ACE 阻害薬は 1/2 常用量で、血圧を下げること

なく、血清SP濃度を上げ誤嚥を改善する。

F. 研究発表

1．論文発表

Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K.
Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke.
Neurology 61: 1625-1626, 2003

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
He M, Ohrui T, Azumi M, Ida S, Sasaki H.	Depressed involuntary swallowing and risk of pneumonia.	**J. Am. Geriat. Soc.**		In press	2004
Ohrui T, Matsui T, He M, Ebihara S, Sasaki H.	Relationship between retirement and subsequent health status in highly educational older men.	**J. Am. Geriat. Soc.**		In press	2004
Fujii M, Ohrui T, Sato T, Sato-Nakagawa T, Sato N, Sasaki H.	Green tea for decubitus in bedridden patients.	**Geriatr Gerontol Internat.**	3	208-211	2003
Chiba H, Ohrui T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H.	Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients.	**J. Am. Geriat. Soc.**		In press	2004
Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H.	ACE inhibitors and incidence of Alzheimer's disease.	**J. Am. Geriatr. Soc.**	52	649-650	2004
Takahashi H, Ohrui T, Ebihara S, Yamada M, Sasaki H.	Effect of gefitinib (ZD1839) on metastatic brain tumour.	**Lung Cancer**	43	371-372	2004
Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K.	Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke.	**Neurology**	61	1625-1626	2003
Kosaka Y, Satoh-Nakagawa T, Ohrui T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H.	Tube feeding in terminal elderly care.	**Geriatr Gerontol Internat.**	3	172-174	2003