

ACE 阻害薬による脳卒中後肺炎の予防とその適応

海老原 覚^{*,**} 海老原孝枝^{*,**} 荒井啓行^{*,**}

要 旨

- ・誤嚥性肺炎患者では、咳が生じるための気道組織内のサブスタンス P 濃度が低下していると考えられる。
- ・ACE 阻害薬は気道中のサブスタンス P を増加することにより、咳反射・嚥下反射などの気道防御反射を改善させて、誤嚥性肺炎を防ぐものと考えられる。
- ・脳血管障害患者にみられる不顕性誤嚥に対して、ACE 阻害薬を投与すると血清サブスタンス P の正常化に伴い不顕性誤嚥が消失する。
- ・脳梗塞既往の高血圧患者で寝たきりでない、高齢者において ACE 阻害薬使用で肺炎抑制効果が認められている。
- ・ACE 阻害薬を抗菌薬と併用することで急性期肺炎の抗菌薬の使用量を半分に減少させ、入院日数を短縮し、治療費を減少できる。
- ・極端な低血圧患者でないかぎり、量を減らして投与しても ACE 阻害薬はある程度効果があると考えている。
- ・内服困難な症例は、匂い刺激や口腔ケアなどの努力により、ACE 阻害薬内服までもっていくことが肝要である。

はじめに

本特集の脳卒中後肺炎の有識者の優れた執筆により、脳卒中後肺炎の多くは誤嚥性肺炎であり、その発症メカニズムについてはご理解して頂いているものと思われる。ここではそのメカニズムに立脚した、誤嚥性肺炎の予防法としてのアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の使用について概説する。まず、その作用機序・使用理念について概説し、そのあと適応および限界について述べる。その後、ACE 阻害薬の使用が難しい時にはどうするか、また ACE 阻害薬を使用できるまでに

患者をもっていくのにはどうするのかについて、われわれの医局で行っている方法について紹介する。

ACE 阻害薬の気道作用

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は、気道血管内皮、ことに毛細血管内皮に豊富に存在する。ACE は内因性生理活性物質であるサブスタンス P とブラジキニンに C 末端から 2 番目と 3 番目のペプチド結合間で加水分解し切断する。したがって、ACE 阻害薬はサブスタンス P とブラジキニンによる気道平滑筋収縮、カプサイシン誘発

^{*,**}EBIHARA Satoru, EBIHARA Takae, ARAI Hiroyuki *東北大学大学院医学系研究科老年病態学講座

^{**}同 先進漢方治療 (ツムラ) 寄附講座 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1]

咳反射亢進などサブスタンス P とブラジキニン
の生理活性を高めることが動物を用いた検討より
明らかにされている。

また、ACE 阻害薬は副作用として、人に乾性咳
を生ずることがよく知られている。ACE 阻害薬
が咳を生じる機序は明らかでないが、ACE 阻害薬
服用の 10~20% の人に咳が生じるとされている
し、それは中高年の女性に多いとされている。

サブスタンス P による気道防御

サブスタンス P を分解する酵素であるニュー
トラルエンドペプチダーゼの阻害薬をモルモット
に投与すると刺激なしで咳が出る。この咳はカプ
サイシン前処置により、気道中のサブスタンス P
を枯渇させることにより抑制されるので、ニュー
トラルエンドペプチダーゼ阻害薬による咳は、サ
ブスタンス P 分解が抑制されたために生じた咳
と考えられる¹⁾。したがって、サブスタンス P が
なくなれば咳が起りにくいこととなる。同様に、
カプサイシン前処置により、咽頭に蒸留水を注
入した際に生じる嚔下の回数も著明に減少す
る²⁾。

人では、誤嚥性肺炎既往患者と年齢を一致させ
た健康な高齢者で痰中のサブスタンス P 濃度を
測定すると、サブスタンス P 濃度は誤嚥性肺炎既
往患者で健康人に比べ極端に減少していた³⁾。痰
中のサブスタンス P は、咳反射を生ずる大気道か
ら産生されると考えられるため、誤嚥性肺炎患
者では咳が生じるための気道組織内のサブスタ
ンス P 濃度が低下していると考えられる。

ACE 阻害薬の嚔下反射および不顕性誤嚥の 改善効果

これまで述べてきたことを考えあわせると、
ACE 阻害薬は気道中のサブスタンス P を増加す
ることにより、咳反射・嚔下反射などの気道防御
反射を改善させて、誤嚥性肺炎を防ぐものと考え
られる。実際、咽頭の先端においたチューブより
1 ml の蒸留水を注入し、注入から飲み込みが起
るまでの時間を潜時として測定し嚔下反射を評価

すると、ACE 阻害薬内服 2 週間後に脳血管障害
患者の潜時が短縮した⁴⁾。

また、慢性期の基底核脳梗塞患者では、夜間就
寝中に飲み込みが悪くなり、先の嚔下反射の潜時
が約 10 秒と遅延する。飲み込みの悪さとあいま
って、不顕性誤嚥が両側基底核患者の 9 割以上
に認められた⁵⁾。したがって、基底核梗塞患者で
は夜間頻繁に不顕性誤嚥が生じているようであ
る。

脳血管障害患者にみられる不顕性誤嚥に対し
て、ACE 阻害薬を投与すると、血清サブスタンス
P の正常化に伴い不顕性誤嚥が消失したと報告さ
れている⁶⁾。

ACE 阻害薬による高齢者肺炎の予防

脳梗塞既往の高血圧患者で寝たきりでない、
468 名の高齢者を対象にした前向き試験で、2 年
間の観察期間中の ACE 阻害薬使用群は他の降圧
薬使用群と比べて肺炎の発症率が約 1/3 に抑え
られていることがわかった⁷⁾。

最近報告された 1,350 名の大規模な前向き試験
でも、図 1 に示されるように、約 3 年間の観察期
間中の肺炎発症率は、ACE 阻害薬使用群で約
2.8%、カルシウムチャネル拮抗薬使用群で 8.8%、
利尿薬使用群で 8.3%、降圧薬未使用群では 8.8%
であった⁸⁾。Kaplan-Meier 法で降圧薬未使用群
に対する有意差を検討すると、ACE 阻害薬使用群
でのみ肺炎抑制効果が認められている。

脳卒中後肺炎急性期に対する抗生剤と ACE 阻害薬の併用効果

いったん肺炎となった脳卒中後の患者に抗菌薬
を使用するが、その時に ACE 阻害薬を抗菌薬と
併用することも非常に意義がある。われわれはこ
の併用療法によって肺炎を治療するための抗菌薬
の使用量を半分に減少させ、入院日数を 2/3 に短
縮し、治療費を 2/3 に減少できた⁹⁾。しかも、
MRSA の発症も少なく、肺炎の死亡も少ない。つ
まり、急性期においても誤嚥を防ぐことが肝要で
ある。

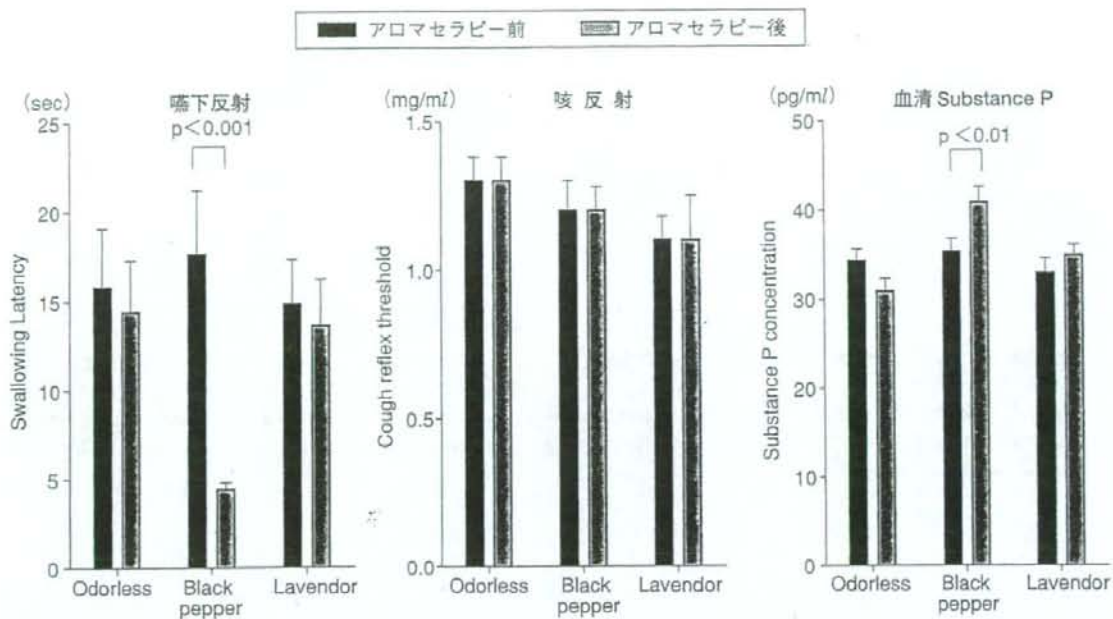


図2 黒胡椒匂いによる嚥下反射の潜時改善効果¹¹⁾

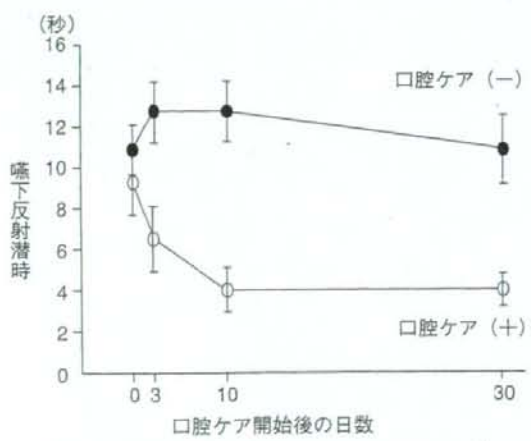


図3 口腔ケアによる嚥下反射の改善効果¹³⁾

かにされた¹²⁾。

歯ブラシを用いた口腔ケアは、口腔内雑菌を排除するという効果だけにとどまらず、ブラッシングそのものが口腔内に張り巡らされている知覚神経終末を刺激して、末梢性あるいは中枢性にサブスタンス P をはじめとする神経伝達物質の放出を促進し、嚥下反射を改善することが示されている(図3)¹³⁾。したがって、非常に重度の嚥下障害患者に、この口腔ケアを行うことは二重の意味で

有用であり、これによりなんとか経口内服までいく努力が重要である。

.....

おわりに

.....

以上、脳卒中後肺炎の ACE 阻害薬による予防とその適応について、誌面の都合もあり簡単に概説した。超高齢化社会の到来とともに、脳卒中後肺炎の重要性はますます増すばかりである。たとえば々と新しい優れた抗菌薬が開発されても、脳卒中後肺炎の発症機序そのものへの対策を講じなければ、耐性菌を量産するのみである。病態に基づいた治療法を常に考えて対処することが肝要であるものと思われる。

..... 文 献

- 1) 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
- 2) Jin Y, Sekizawa K, Fukushima T, et al : Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am Rev Respir Crit Care Med* 149 : 261-263, 1994
- 3) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, et al : Sputum

- substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 345 : 1447, 1995
- 4) Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H : ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 113 : 1425, 1998
 - 5) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, et al : High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Int Med* 157 : 321-324, 1997
 - 6) Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al : ACE inhibitors and symptomless dysphagia. *Lancet* 352 : 115-116, 1998
 - 7) Sekizawa K, Matui T, Nakagawa T, et al : ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 352 : 1068-1069, 1998
 - 8) Arai T, Sekizawa K, Ohru T, et al : ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology* 64 : 573-574, 2005
 - 9) Kanda A, Ebihara S, Yasuda H, et al : A combinational therapy for pneumonia in the elderly people. *J Am Geriatr Soc* 52 : 846-847, 2004
 - 10) Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, et al : Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology* 61 : 1625-1626, 2003
 - 11) Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, et al : A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 54 : 1401-1406, 2006
 - 12) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, et al : Oral care and pneumonia. *Lancet* 345 : 515-516, 1999
 - 13) Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S, et al : Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA* 286 : 2235-2236, 2001

誤嚥性肺炎の新しい治療・予防法

——温度感受性受容体を介する新戦略

New strategy for aspiration pneumonia



海老原 覚(写真) 海老原孝枝

Satoru EBIHARA and Takae EBIHARA

東北大学医学部老年病態学講座

○誤嚥性肺炎の治療においては肺炎そのものの治療とともに、誤嚥に対する対策をしっかりと行うことが肝要である。高齢者の嚥下反射はたとえ障害されていたとしても温度感受性である。体温付近においてもっとも嚥下反射が遅延し、温度がそれから離れれば離れるほど嚥下反射の潜時が短縮する。その温度刺激による嚥下反射改善は温度感受性 TRP チャンネルを介する。したがって、温かい温度の温度受容体である TRPV1 のアゴニスト刺激であるカプサイシン入りトローチの投与は、遅延した嚥下反射を改善する。また、冷温度受容体である TRPM1 のアゴニストであるメンソールを含んだ食品の投与も嚥下反射を改善する。さらに、非常に意識レベルや ADL の低い人や高度な摂食・嚥下障害の人には、ブラックペッパーの匂い刺激が使いやすく嚥下反射を改善する。これらを組み合わせることにより、高齢者の摂食・嚥下障害にかなりの効果が期待できる。



誤嚥性肺炎、嚥下反射、温度感受性、TRPチャンネル温度センサー

要介護老人の死因における基礎疾患は、脳梗塞 30%、脳出血 11%を筆頭として骨折 10%と続くが、これを直接死因でみると肺炎が 33%でもっとも多くなっている。そのうちの誤嚥性肺炎の頻度であるが、これはどこまでを誤嚥によるものとみなすかによって変わってくる。病的菌が少量ずつ、本人が知らず知らずのうちに、気管に入ってしまう不顕性誤嚥もこれに含めると、高齢者肺炎のうちかなりの部分が誤嚥性肺炎であろうと考えられる。

重症の誤嚥性肺炎の患者が入院したときは基本的に絶食である。抗生剤などの治療により患者が回復し、食事を開始するときに再誤嚥して肺炎となり、それを繰り返すうちに経口摂取をあきらめ胃瘻となっていく患者が実に多い。そのような患者はたとえ胃瘻にしたところで、誤嚥を完全に予防できず、いずれ致死性誤嚥性肺炎を起こして亡くなっていく。以上のことより、誤嚥性肺炎の治療においては肺炎そのものの治療とともに、誤嚥に対する対策をしっかりと行うことが肝要である。

事実、著者らの施設に入院した老人性肺炎の患者に対して抗菌薬のみで治療した群と抗菌薬に加えて誤嚥対策を施した群を比較したところ、在院日数、かかった医療費、MRSA の発症、さらには病院死とも誤嚥対策を施した群において有意に低かったのである¹⁾。

抗菌薬治療に関しては多くの優れた指南書やガイドラインがあり、参考となる文献は多い。しかし、誤嚥に対する書籍はまだまだ限られており、最新の知見を知らせる場も少ない。そこで本稿では、誤嚥および摂食・嚥下障害に対する戦略を概説する。

嚥下と食物の温度

これまでの摂食・嚥下障害に対する食物のアプローチとしてはおもに“とろみ”などといった食物の物性にのみ注目がおかれていたきらいがある。しかし著者らは、高齢者の嚥下機能はたとえ障害されていても温度感受性であり、それゆえに経口摂取時の食物の温度がその物性と同一ように

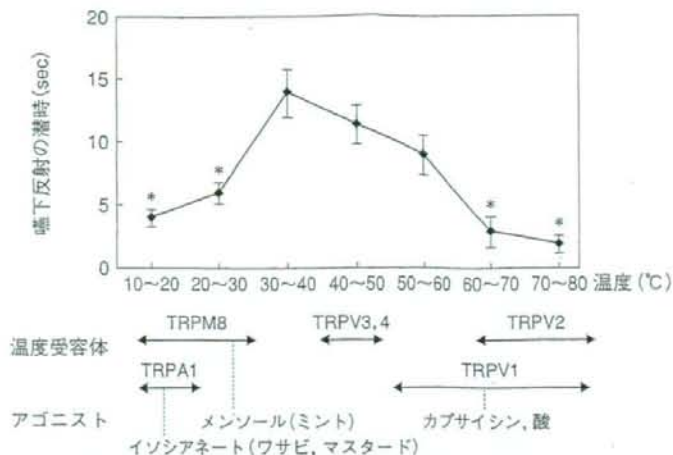


図1 食物の温度と嚥下反射

上段：食物の温度と嚥下反射の関係。
 中段：その温度感受性に関係する可能性のある温度受容体。
 下段：それぞれの温度受容体のアゴニスト（食物成分）。
 *： $p < 0.05$ vs. 30~40°C.

誤嚥予防に大事であることを見出した。摂食・嚥下障害があり嚥下反射が遅延している高齢者に、さまざまな温度の蒸留水(1 ml)を口蓋垂の高さまで挿入した経鼻カテーテルより注入し、蒸留水注入から嚥下運動が起こるまでの時間を嚥下反射の潜時として測定すると、注入した蒸留水の温度と潜時との関係は図1のようにベル形となった²⁾。

体温付近(30~40°C)においてもっとも嚥下反射が遅延し、温度がそれから離れば離れるほど嚥下反射の潜時が短縮したのである(図1)。本結果は、高齢者の食事は熱いもの、冷たいもののほうが嚥下を改善するというを示している。高齢者の介護食は介護者の負担減の観点からえてして作りおきになりがちである。また、高齢者のゆっくりした食事時間のために、せっかく用意した食事でも口に運ぶときには室温になっていることが多い。室温の食事は口のなかであつというまに体温となり、食物は一番むせやすい温度となるわけである。ときおり介護者が熱いままだされた料理をフーフーと冷ましてから口に運んだりしているのを見かけるが、これなどは親切心が逆に仇となっている可能性がある。

高齢者の嚥下を改善するためにはいったいどのような食事がよいのだろうか。とろみなどの問題を別にすれば、本研究の結果からは温度に変化をつけて食事を出すことの重要性が示唆されている。食事は食べる直前に料理し、できたてを食べるようにしたほうがよい。作りおきをそのまま出すのはもつてのほかで、つねに電子レンジなどで直前に温めることの重要性が示唆されている。また、高齢者は食事に時間がかかるので、目の前でグツグツ煮ている鍋物や、ジュージュー焼いて

サイド
メモ

TRPイオンチャネル
スーパーファミリー

Transient receptor potential(trp)遺伝子は1989年にショウジョウバエの光受容器変異株の原因遺伝子として同定された。電気生理学的解析からtrpのコードする蛋白質(TRP)はCa²⁺チャネルとして機能することが確認された。その後の研究により、TRPは受容体活性化型Ca²⁺チャネルの分子実態のみならず、さまざまな刺激によって応答して活性化されることが明らかになってきている。現在まで多くのTRPホモログが発見されてきており、TRPスーパーファミリーはTRPC、TRPV、TRPM、TRPP、TRPN、TRPML、TRPAに大きく分けられる。そのなかで、現在までTRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPM2、TRPM4、TRPM5、TRPM8、TRPA1の9個の温度感受性TRPチャネルが明らかになっている。このうち、TRPM2、TRPM4、TRPM5以外が末梢神経系に存在している。

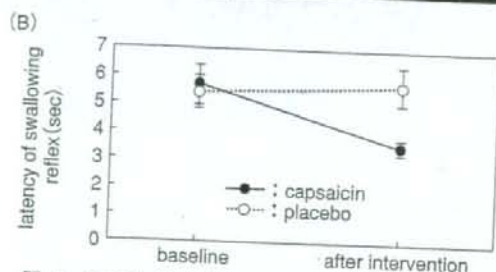
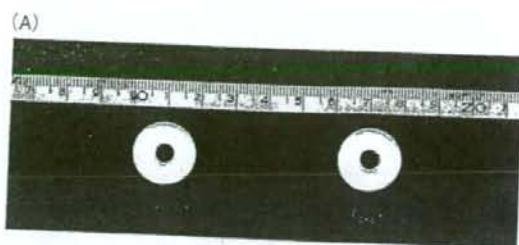


図2 カプサイチントローチ投与の嚥下反射への効果
A: 研究に使用したカプサイチントローチの実薬(左)と偽薬(右)。

B: カプサイチントローチを毎食前1カ月投与した前後における高齢者の嚥下反射。実薬を投与した群で有意に改善している。

いる鉄板焼きなどを介護食として考慮する必要性もあるのではないと思われる。そういったものにより食欲もそそり栄養改善にもつながる。

● 温度レセプター刺激による摂食嚥下障害改善

外界の温度受容は末梢感覚神経が温度刺激を電気信号に変換してその情報が中枢へと伝達されると考えられているが、温度受容にかかわる分子として哺乳類では末梢神経上に6つのTRPチャネル(TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1)が知られており、それぞれに活性化温度閾値が存在する(TRPV1>43°C, TRPV2>52°C, TRPV3>32~39°C, TRPV4>27~35°C, TRPM8<25~28°C, TRPA1<17°C)³⁾。図1の下部に示されるように嚥下反射を活性化する温度領域よりこれまで同定されている6個の温度感受性TRPチャネルのうち、TRPV1, TRPV2, TRPM8, TRPA1が嚥下反射の活性化に関与する可能性が示唆された。

これまですでに著者らは、TRPV1の急性刺激により一過性に嚥下反射が改善することは示してきた⁴⁾。そこでTRPV1を慢性的に刺激することによ

り嚥下反射が持続的に改善されるかどうか、TRPV1アゴニストであるカプサイシンの含有トローチを作成して調べた(図2-A)。カプサイシントローチおよびそのプラセボを、施設入所中の高齢者をランダムに2群に分けて投与し、1カ月の中期投与の効果を見たところ、1カ月の毎食前のカプサイシン投与により、カプサイシン含有トローチ群においてプラセボ群と比べ有意に嚥下反射および咳反射が改善した(図2-B)⁵⁾。つまりカプサイチントローチなどにより口腔および咽頭部のTRPV1の慢性刺激が嚥下反射を改善することが証明されたのである。このようなトローチの投与は高齢者の誤嚥性肺炎の予防につながるものと思われる。

● 涼冷刺激受容体TRPM8による嚥下改善法

図1の結果より、熱刺激と同様に冷し刺激も嚥下反射を改善することがわかった。これまでミントの主成分のメンソール(menthol)が清涼感をもたらすことが知られていたが、2002年に涼冷刺激受容体遺伝子がメンソールの受容体TRPM1としてクローニングされた。そこで著者らは、嚥下反射の遅延した高齢者に対し $10^{-4}M$, $10^{-3}M$, $10^{-2}M$ のメンソール溶液とice cold waterを注入し、嚥下反射の潜時を測定した。高齢者の遅延した嚥下反射はメンソールの用量依存性に改善される(短くなる)ことが判明した(図3-A)⁶⁾。このことはこれまで、摂食嚥下障害のリハビリテーションとして行われていたアイスマッサージという理学療法と同じ効果が、メンソール投与により薬物療法として得られることを示唆する。さらに、メンソールなどの入った食品(ミント入りゼリー)(図3-B)が、絶食から開始する嚥下訓練食として適していることを示唆する。

● 黒コショウ匂い刺激による嚥下改善

これまでの薬物療法は誤嚥のリスクのある人に薬を内服させるというある意味矛盾を含んでいる方法であり、またADL・意識レベルの非常に悪い人には用いることができない。そこで非常にADL・意識レベルの悪くとも経口の方法がとれないような高齢者に対する摂食・嚥下改善法とし

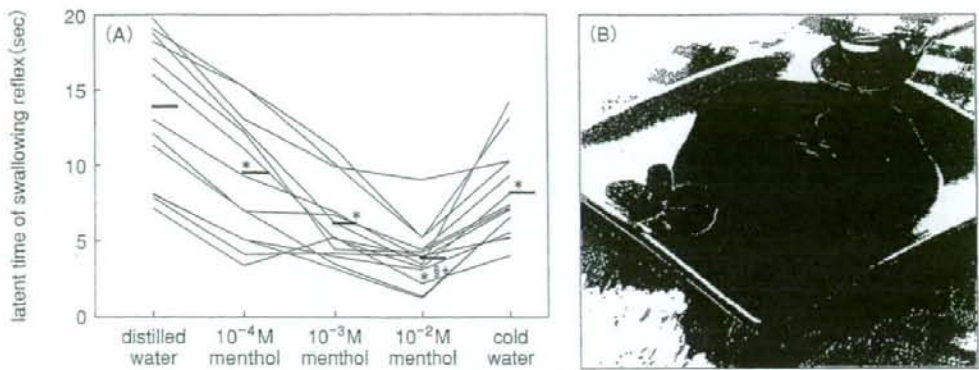


図 3 高齢者の遅延した嚥下反射に対するメンソールの効果

A: メンソールは高齢者の嚥下反射を用量依存性に改善する。

B: メンソールが入った食品は嚥下改善の機能をもつ食品として期待できる。

*: $p < 0.0005$ vs. 室温蒸留水, †: $p = 0.0013$ vs. 0.01 M メンソール, ‡: $p = 0.0001$ vs. 氷冷蒸留水。

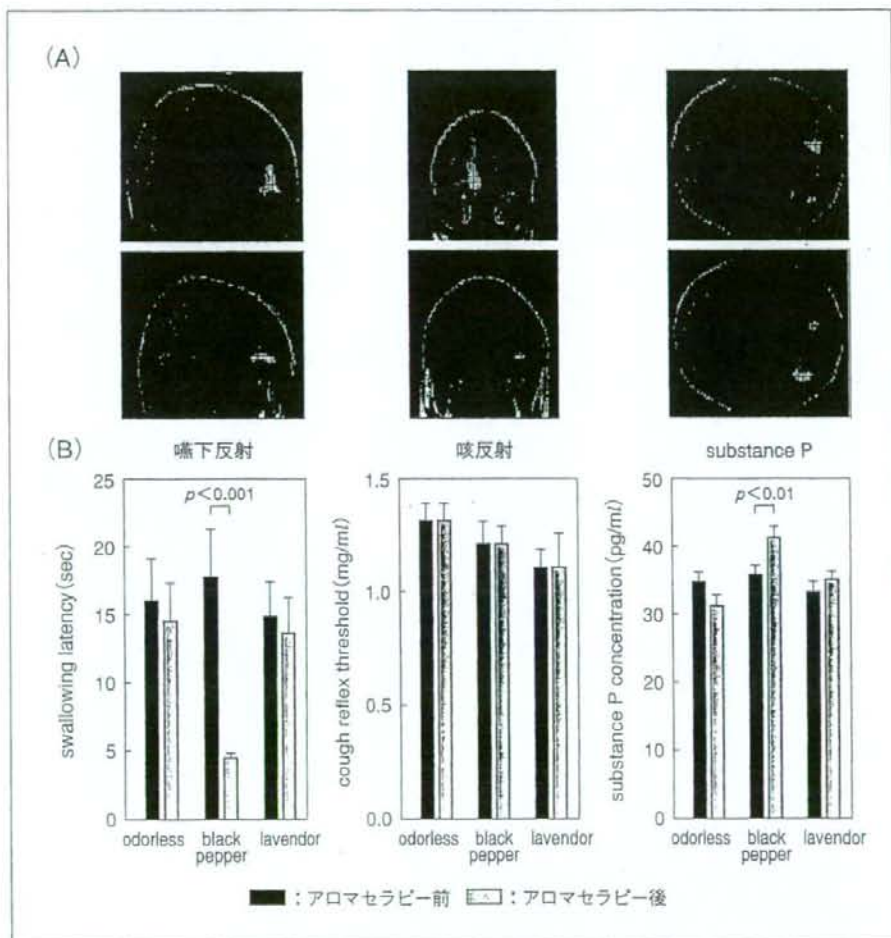


図 4 ブラックペッパー匂い刺激の嚥下反射改善効果

A: ブラックペッパー匂い刺激は摂食・嚥下障害患者の前帯状回と島の血流を改善する。

B: ブラックペッパー匂い刺激は、血清サブスタンス P 濃度を上昇させ、嚥下反射を改善する。

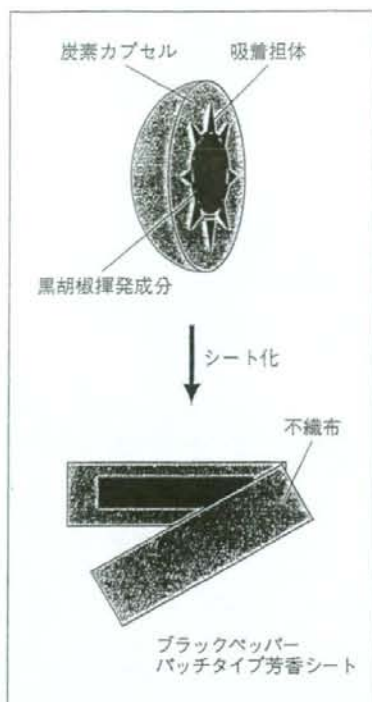


図5 ブラックペッパー匂い刺激を介護者の負担なく行うための新規ドラッグガスデリバリーシステムの開発

て嗅覚刺激による方法を考案する。嗅覚刺激によって誤嚥と関係のある脳血流低下部位の脳血流を回復させることができる方法を開発した(図4-A)。高齢施設入所者を任意に3群に分け黒コショウ群、ラベンダー群、臭いなし群に振り分けた。それぞれ黒コショウ精油、ラベンダー精油、何も

つけないヌエットによって、毎食前1分間の嗅覚刺激を1カ月間行った。嗅覚刺激介入の前後で嚥下反射、咳反射(クエン酸法)、末梢血中のサブスタンスP濃度を測定した(図4-B)。嗅覚刺激の前後で嚥下反射を測定し比較したところ、ブラックペッパー刺激により嚥下反射が著明に改善した⁷⁾。同時に血液中のサブスタンスP濃度も有意に上昇した。ラベンダー投与群、コントロール群ではこのようなことはなかった。この黒コショウ匂い刺激によるアロマセラピーはどのような状態の悪い患者にも行えるので、非常に有望な摂食・嚥下障害治療法、誤嚥性肺炎予防法であると思われた。

しかし、精油を利用した匂い刺激は面倒で介護者の負担増加を招く。そこで著者らは、ブラックペッパー精油の芳香成分を吸着担体に吸着させそれを炭素カプセルにくるむことにより、24時間連続して成分をターゲットまで輸送する新規ドラッグガスデリバリーシステムを開発した(ブラックペッパーパッチタイプ芳香シート)(図5)。これを使うことにより1日1回のパッチシートの貼り替えで恒常的に安定してブラックペッパー精油の芳香成分により嗅覚刺激を行うことができるようになった。効果はブラックペッパー精油による直接刺激とほとんど差異はみられなかった。

● 食事開始プロトコール

重症の誤嚥性肺炎の患者が入院したときは基本的に絶食である。抗生剤などの治療により患者が回復したとき、食事を開始する過程が実は誤嚥性

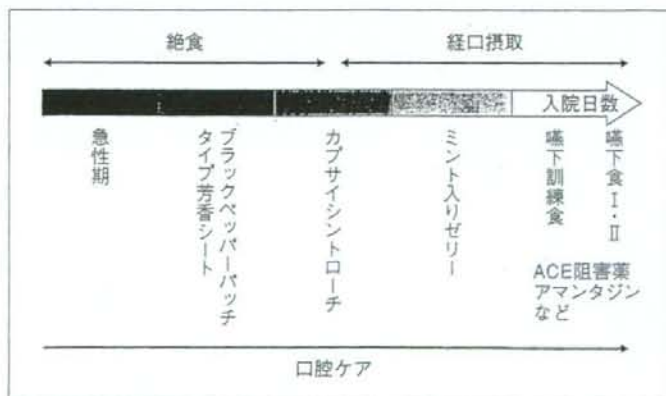


図6 摂食・嚥下障害患者の食止めから食事を再開するまでのプロトコール

肺炎の治療においてもとても重要でかつチャレンジングなステップである。そこで著者らは、これまでの著者らの研究成果を終結した図6に示されるような摂食・嚥下障害患者の食事開始プロトコルを立案する。このプロトコルを重症の誤嚥性肺炎の患者が入院し回復したとき、食事を開始するときに採用することにより、多くの高齢者が胃婁を回避できるものと思われる。さらに、このプロトコルは誤嚥性肺炎の絶食からの食事開始時のみならず、すべての摂食・嚥下障害の摂食訓練やリハビリテーションに応用できるものと思われる。

文献

1) Kanda, A. et al. : A combinational therapy for pneu-

- monia in elderly people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**(5): 846-847, 2004.
- 2) Watando, A. et al. : Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**(12): 2143-2144, 2004.
- 3) Tominaga, M. et al. : Thermosensation and pain. *J. Neurobiol.*, **61** : 3-12, 2004.
- 4) Ebihara, T. et al. : Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet*, **341** : 432, 1993.
- 5) Ebihara, T. et al. : Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **53** (5): 824-828, 2005.
- 6) Ebihara, T. et al. : Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **62** : 369-371, 2006.
- 7) Ebihara, T. et al. : A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **54** : 1401-1406, 2006.

第48回日本老年医学会学術集会記録

(若手企画シンポジウムI: 臨床系テーマ: 高齢者高血圧の最前線)

5. 高齢者の多病性と降圧薬の選択

海老原孝枝	大類 孝	海老原 覚
辻 一郎	佐々木英忠	荒井 啓行

5. 高齢者の多病性と降圧薬の選択

海老原孝枝¹⁾ 大類 孝¹⁾ 海老原 覚¹⁾
辻 一郎²⁾ 佐々木英忠³⁾ 荒井 啓行¹⁾

Key words: アンギオテンシン変換酵素阻害剤, 誤嚥性肺炎, 認知機能, アルツハイマー病, 要介護老人

(日老医誌 2007; 44: 448-451)

今後の超高齢化社会を展望すると、いかに要介護状態に陥るのをどうくいとめるか、および予防するかがKey Pointになる。そこで、降圧剤のアンギオテンシン変換酵素阻害剤(以下ACE阻害剤)の老年症候群諸症状に対する効用について報告する。

わが国の死因別死亡率の年次推移をみると、肺炎は第4位を占めており、医学の発達に伴う種々多様な抗菌薬の開発にもかかわらず、肺炎の死亡数は減少せずむしろ増加の傾向にある。肺炎による死亡を年齢別にみると、65歳以上の高齢者と呼ばれる人たちが92%を占めている。2003年、嚥下性肺炎研究会の報告によると、高齢者の院内肺炎の約90%、および市中肺炎の約60%が疑い例を含めて誤嚥性肺炎であった。特に院内肺炎のうち、約4分の1が不顕性誤嚥であった。実際、対象者が“むせ”や“口腔内への食物の残留”を呈したりなど顕性症状を示せば、周囲に家族や介護者も誤嚥の存在を気づかせやすいが、実際には、“文字どおり”なんにも誤嚥を疑わせる症状が認められないことが多い。強いて言えば、たまの発熱、遷延化する微熱、咽頭あたりの痰の存在などである。そして、そのような不顕性誤嚥の存在下で、体力あるいは免疫力低下を示したときに肺炎として発症しやすい。

誤嚥のメカニズム¹⁾(図1)

誤嚥性肺炎を起こす高齢者は、食物のかすや口腔内分泌物が咽頭の箇所にきたときに、“ごくんと飲み込む嚥下反射と気管内に入り込んだ異物を気管外に排出させる咳反射が、どちらか一方、あるいは、ともに低下していることが多い。

ることが多い。

これまでの知見から、ドーパミン作動性神経系とその下位のサブスタンスP(SP)作動性神経系の障害により嚥下反射や咳反射などの劣化が誤嚥を引き起こすと考えられている。実際、ドーパミン産生箇所である基底核病変を検討すると、片側梗塞を有する群は65%の割合で有意に、両側に有する群は約90%が嚥下反射潜時が延長しており、かつ夜間の不顕性誤嚥も多かった。また、肺炎の発症には患者の日常生活動作(ADL)レベルも大きく作用し、寝たきり状態になっている群でさらに肺炎を発症しやすい。

ACE阻害剤と肺防御機構

ACEは、気道血管内皮、ことに毛細血管内皮に豊富に存在する。ACEは内因性生理活性物質であるSPとブラジキニンとC末端から2番目と3番目のペプチド結合間で加水分解し不活性化する。したがって、ACE阻害剤はブラジキニンやSPの生理活性を高めることが動物実験より明らかにされている。ACE阻害剤の副作用として、乾性咳は有名で、10~30%の人に咳が生じ、それらは中年女性に多いとされている。

我々の作成した閉経動物モデルでは、シラザプリルの内服にて、非内服群よりも、咳閾値低値を認められた。そしてその咳はSP拮抗剤で有意に抑制されることから、ACE阻害剤の咳はSP由来であること、また、更年期あるいは閉経女性では、血中エストロゲン低値の影響により、易咳性であり、ACE阻害剤はそれを増強させる²⁾。また、ACE阻害剤は、SP依存性の嚥下反射潜時を改善させ、嚥下造影でも咽頭通過時間を短縮する。

ACE阻害剤と肺炎予防効果

高血圧症で脳梗塞既往、しかも非寝たきり468名の高

1) T. Ebihara, T. Ohnui, S. Ebihara, H. Arai: 東北大学老年病態学講座

2) I. Tsuji: 同 公衆衛生学講座

3) H. Sasaki: 秋田看護福祉大学

表1 老人性肺炎治療における ACE 阻害剤およびアマンタジンの併用療法

	Control group	Intervention group	P value
	(n = 35)	(n = 33)	
Age, mean \pm SD	78 \pm 8	78 \pm 7	0.83 ^{ns}
Sex, male/female	7/28	10/24	0.53 ^{ns}
Barthel index, mean \pm SD	34 \pm 15	35 \pm 16	0.70 ^{ns}
Duration (days) of antibiotics use, mean \pm SD	39 \pm 22	17 \pm 12	< 0.01 ^{ns}
Duration (days) of hospitalization, mean \pm SD	51 \pm 36	37 \pm 22	0.04 ^{ns}
Medical cost (US dollar/person), mean \pm SD	15,114 \pm 1,080	10,766 \pm 6,148	< 0.05 ^{ns}
Infection of MRSA, n	16	4	< 0.01 ^{ns}
Hospital death, n	15	5	0.03 ^{ns}



図1 不顕性誤嚥 (microaspiration) のおきるメカニズム

Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H Interventions to prevent pneumonia among older adults J Am Geriatr Soc 49: 85-90, 2001

高齢者を対象とした2年間の前向き試験で、肺炎発症率は ACE 阻害剤使用群で7%、他の降圧剤使用群で18%と肺炎発症が ACE 阻害剤使用群で有意に低いことが示された。また、1,350名の脳梗塞患者を対象とした3年間の前向き試験では、ACE 阻害剤使用群430名、Ca拮抗薬使用群409名、利尿剤使用群351名、非高血圧脳梗塞患者で降圧剤未使用群160名を肺炎発症の有無を検討した。肺炎発症率は、ACE 阻害剤使用群で2.8%、Ca拮抗剤で8.8%、利尿剤使用群で8.3%、降圧剤未使用群で8.8%であった。Kaplan-Meier法で降圧剤未使用群に対する有意差を検討では、ACE 阻害剤使用群でのみ肺炎抑制効果が認められた。

不顕性誤嚥発症に、ドーパミン製剤の内服も肺炎予防効果を報告している。ドーパミン遊離促進物質であるシンメトレルは、3年間の観察期間において、非内服群は、内服群に比べ、5.9倍肺炎に罹患しやすい。ACE 阻害剤の肺炎抑制効果は脳梗塞のみならず脳出血でもみられ

る。そして、通常の肺炎で入院の高齢者に対し、スタンダードな抗菌薬の投与に加え、ACE 阻害剤とシンメトレルの併用群と、非併用群との比較では、抗生剤の使用日数、入院期間、医療費、MRSAの感染率、院内死亡率を有意に抑制できる(表1)。

ACE と中枢神経系

近年、脳内にはアンギオテンシノーゲン、レニン、ACE、キマーゼなどの基質や酵素の存在が確認されている。ACEは、脳内では血管内皮の他、錐体細胞の細胞体、Astrocyteや脈絡膜に存在しており、血管を介さない脳神経機能への直接作用も示唆されている。アルツハイマー病(AD)罹患患者では、脳内 ACE 活性亢進と、過剰生産されるアンギオテンシン II が脳神経細胞からのアセチルコリン(Ach)の遊離を抑制し、認知機能の低下が生じるとの報告もある。

ACE 阻害剤と認知機能保持機能²⁾

脳内移行性が確認されている ACE 阻害剤(ペリンドプリルもしくはカプトプリル)の投与が、脳内の ACE 活性を制御することにより AD の発症予防や認知機能に影響を及ぼすことが判明してきた。

1. 脳内移行性 ACE 阻害剤の AD 発症予防効果

高血圧罹患、エントリー時には非認知症の65歳以上の高齢者4,124名を脳内移行性 ACE 阻害剤(ペリンドプリル2mg/日もしくはカプトプリル37.5mg/日)投与群、脳内非移行性 ACE 阻害剤(イミダプリル5mg/日もしくはエナラプリル5mg/日)投与群、Ca拮抗剤(ニフェジピン20mg/日もしくはニルバジピン4mg/日)投与群、β遮断薬(アテノロール50mg/日もしくはメトプロロール60mg/日)投与群、降圧利尿剤(トリクロ-

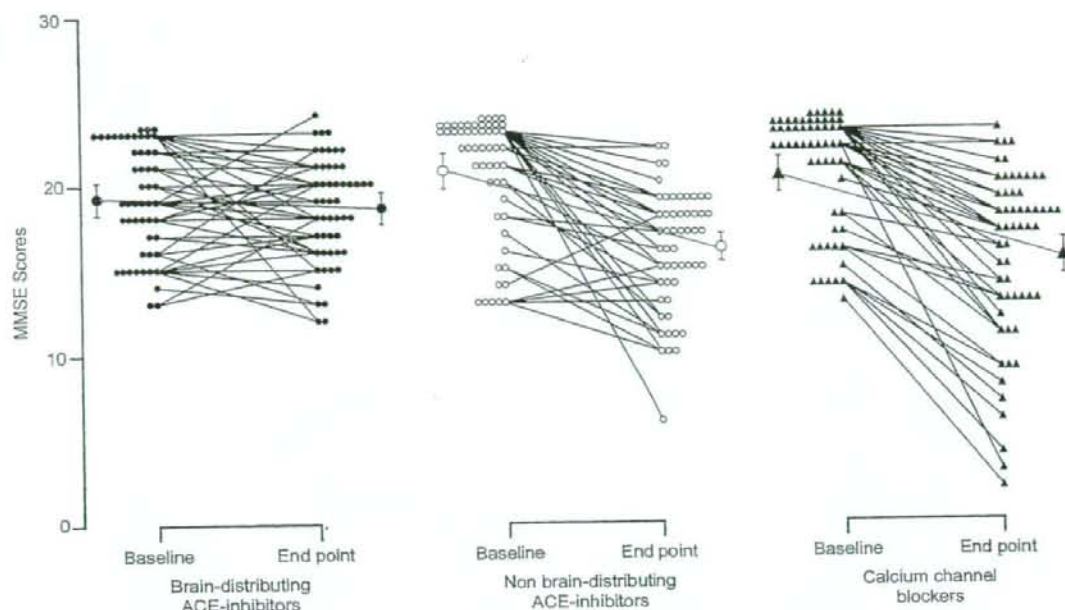


図2 コバシルによるアルツハイマー病の治療

Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression
Ohrai T et al. NEUROLOGY 2004; 63:1324-25

ルメチアジド2mg/日もしくはフロセミド40mg/日)投与群の5群に分割し、各群におけるADの新規発症率を8年間の後ろ向き比較調査した結果、全体で90名のADの新規発症が確認された。その内訳は、使用群による有意差を認めなかった。しかし、ACE阻害剤投与群のうち、脳内移行性と非移行性ACE阻害剤投与群の比較において、脳内移行性ACE阻害剤投与群は他の降圧剤投与群に比してAD病の発症率が有意に低下した。

2. 脳内移行性ACE阻害剤のAD患者における認知機能低下抑制効果

65歳以上で高血圧を有する軽度から中等度のAD病162名を登録し、無作為に脳内移行性ACE阻害剤(ペリンドプリル2mg/日もしくはカプトプリル37.5mg/日)投与群、脳内非移行性ACE阻害剤(イミダプリル5mg/日もしくはエナラプリル5mg/日)投与群、またはCa拮抗剤(ニフェジピン20mg/日もしくはニルバジピン4mg/日)投与群の3群に割り付けをした。各群ともそれまで使用していたドネジベル、スタチン、アスピリンなどの薬剤はそのまま継続とし、その後各群において認知機能を指標とした1年間にわたる前向き研究を施行した。結果として、MMSEの基礎スコアは20ポイント

前後と、有意差を認めなかったが、1年後のMMSEの変化率は、Ca拮抗剤、脳内非移行性ACE阻害剤はそれぞれ平均-4.9、-4.6ポイントに対し、脳内移行性ACE阻害剤投与群で平均-0.6ポイントと年間低下率抑制が認められた。この1年間の観察期間の間、血圧の認知機能への影響は認められなかった(図2)。

脳内移行性ACE阻害剤の認知機能低下抑制効果の発現機序の仮説

これらの研究結果から、脳組織親和性ACE阻害剤が脳内のACE活性を抑制し、神経細胞のAch遊離促進作用により認知機能を改善、また脳内SPの増加により、アミロイドペプター(Aβ)蛋白の分解酵素であるニュートラルエンドペプチダーゼを活性化させ、ADの病態の本質であるAβ蛋白の脳内蓄積を抑制することによるのではないかと推定される。

高齢者降圧剤服薬状況

2002年、仙台市近郊で行われた70歳以上の高齢者(対象者3,136人のうち、同意書を得られた1,178名を対象)の、市井高齢者の降圧剤の服薬状況について報告する。

持参した薬剤情報やお薬提供書より、薬剤師が服薬状況を調査記録した。75歳以下、75歳以上85歳以下、85歳以上の各3群において、降圧剤内服高齢者は約40%おり、そのうち、Ca拮抗剤内服者は全群で約70%存在した。その他、ACE阻害剤、アンギオテンシン受容体拮抗剤(ARB)、利尿剤を服用者割合は、ともに15~20%の割合であった。

一方、高齢者と剤数コンプライアンス問題が依然として存在している。本結果は、参加者が市井の元気な高齢者であるため、予想よりも少ない剤数であったが、やはり降圧剤内服群は非内服群よりも多く最多値4剤内服していた。本調査では降圧剤内服者のうち、37.7%が多剤内服であった。2剤併用についての内訳は、約半数以上がCa拮抗剤+ARBあるいは+ACE阻害剤が占めていた。単降圧剤の適正については様々な検討がされてきているが、併用による比較検討はまだ十分ではない。高齢者のコンプライアンス不良問題は今後も未解決になりうる可能性があり、将来的には一選択肢として合剤の検討も必要である。

まとめ

老年症候群あるいはその予備軍の高齢者に対し、不顕性誤嚥予防と認知機能低下抑制効果を有するACE阻害剤(特に脳内移行性ACE阻害剤)の内服が有効であると思われる。老年症候群諸症状の予防を中心とした老年医学的観点から、ACE阻害剤の内服およびACE阻害剤を中心とした併用内服または配合剤の検討が有益であると思われた。

文 献

- 1) Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H: Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 85-90.
- 2) Ebihara T, Sekizawa K, Ohru T, Nakazawa H, Sasaki H: Angiotensin-converting enzyme inhibitor and danazol increase sensitivity of cough reflex in female guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 812-819.
- 3) Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Kubo H, Arai H, Sasaki H: A new therapy for Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Internat* 2004; 4: 123-125.

The benefit of angiotensin converting enzyme inhibitor for geriatric syndrome in the elderly

Takae Ebihara¹⁾, Takashi Ohru²⁾, Satoru Ebihara¹⁾, Ichirou Tsuji³⁾, Hidetada Sasaki³⁾ and Hiroyuki Arai¹⁾

Abstract

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor plays an important role not only as an antihypertensive drug but also for prevention of various complications related to geriatric syndrome. Pneumonia in the disabled elderly is mostly due to silent aspiration of oropharyngeal bacterial pathogens to the lower respiratory tract. Aspiration is related to the dysfunction of dopaminergic neurons by cerebrovascular disease, resulting in impairments in both the swallowing and cough reflexes. ACE inhibitor can increase in the sensitivity of the cough reflex particularly in older post-menopausal women, and improvement of the swallowing reflex. In a 2-year follow-up study in stroke patients, patients who did not receive ACE inhibitors had a higher risk of mortality due to pneumonia than in stroke patients who were treated with ACE inhibitor. Moreover, the mortality of pneumonia was significantly lower in older hypertensive patients given ACE inhibitors than in those treated with other antihypertensive drugs.

On the other hand, we found a new benefit of ACE inhibitor on the central nervous system. The mortality in Alzheimer's disease patients who received brain-penetrating ACE inhibitor was lower than in those who received other antihypertensive drugs. In a 1-year follow-up study, cognitive decline was lower in patients receiving brain-penetrating ACE inhibitors than in patients receiving a non-brain-penetrating ACE inhibitor or a calcium channel blocker. Brain-penetrating ACE inhibitors may slow cognitive decline in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. ACE inhibitor might be effective for the disabled elderly, resulting in the prevention of aspiration pneumonia and Alzheimer's disease for the elderly.

Key words: *Angiotensin-converting enzyme inhibitor, Aspiration pneumonia, Cognitive function, Alzheimer's disease, Disabled elderly* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2007; 44: 448-451)

- 1) Department of Geriatrics and Gerontology, Tohoku University School of Medicine
- 2) Department of Epidemiology, Tohoku University School of Medicine
- 3) Akita Nursing and Welfare University

脳卒中後肺炎に対する ACE 阻害薬効果

*東北大学医学部老年病態学講座助教

海老原 覚*

日本薬剤師会雑誌 第59巻第11号別刷

セミナ

脳卒中後肺炎に対する

ACE 阻害薬効果

EBIHARA Satoru
海老原 覚*

はじめに

新しい薬を全くゼロから開発するのは莫大な労力、コスト、時間を要する。しかし、既に臨床の場にて広く使われている薬をその薬が本来導かれたのとは別の目的で別の疾患の治療・予防に応用できることが発見されることがある。第二薬効の発見である。古くは消炎鎮痛剤として作られたアスピリンの抗血小板薬としての使用。また抗ウイルス薬として開発されたアマンタジンのパーキンソン病治療薬への応用などである。今回とりあげるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の高齢者肺炎への応用もまさに第二薬効である。

この ACE 阻害薬の第二薬効の作用機序や、さらなる第三、第四の薬効の考え方などについて概説することを試みたい。さらに、ACE 阻害薬の使用が難しいときの方法についても紹介する。

脳卒中後の肺炎

要介護老人の死因における基礎疾患は脳梗塞30%、脳出血11%を筆頭として、骨折10%とつづくが、これを直接死因でみると、肺炎が33%で最も多くなっている。つまり、要介護老人の多くは脳卒中をおこし肺炎を発症して亡くなっていくという終末シナリオがかなり一般的である。そしてこの要介護老人の肺炎はかなりの部分が誤嚥性肺炎である。

ところで、誤嚥性肺炎の頻度であるが、これはどこまでを誤嚥によるものとみなすかによって変わってくる。病的菌が少量少しづつ、本人が知らず知らずのうちに気管に入ってしまう不顕性誤嚥もこれに

含めると、高齢者肺炎のうちかなりの部分が、誤嚥性肺炎であろうと考えられる。脳梗塞後の肺炎において重要なのは明らかな誤嚥によるものは当然であるが、むしろ危険なのはしらずしらずのうちに誤嚥している不顕性誤嚥である。

不顕性誤嚥の発症機序

生体は本来、咳反射、嚥下反射といった誤嚥に対する防御機構が備わっている。しかし、脳血管障害や高齢者はこの防御機構が減弱または破綻していることがある。また咳反射や嚥下反射には大脳基底核が関与しており、大脳基底核損傷・梗塞患者では日中でも嚥下反射は低下している。この低下は夜間になるとさらに著明になり高率に誤嚥を起こす。中川らの報告によると、両側基底核梗塞患者の90%以上、一側基底核梗塞患者の約60%以上に不顕性誤嚥が認められている¹⁾。このメカニズムとして、大脳基底核の損傷により、黒質線条体などからのドーパミン分泌の減少と、神経刺激伝達物質であるサブスタンス P の減少によると考えられている (図1)。

また、本来気道に誤嚥された異物は咳によって排出されるはずであるが、咳反射の低下も誤嚥を招き、誤嚥性肺炎の既往のある高齢者は咳反射が低下しているとの報告もある。このように嚥下反射の低下や咳反射の低下による誤嚥は、高齢者や脳血管障害の肺炎の背景因子として極めて重要なメカニズムとなっている。

Key words ACE 阻害薬/サブスタンス P/咳反射/嚥下反射/黒胡椒

*東北大学医学部老年病態学講座助教

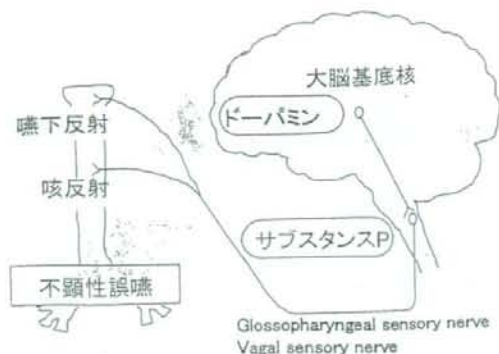


図1 高齢者肺炎の発生機序

ACE 阻害薬の気道作用

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は、気道血管内皮、~~この血管~~細血管内皮に豊富に存在する。ACE は内因性生理活性物質であるサブスタンスPとブラジキニンをC末端から2番目と3番目のペプチド結合間で加水分解し切断する。したがって、ACE 阻害薬は、サブスタンスPとブラジキニンの分解も抑制し、気道平滑筋収縮、カプサイシン誘発咳反射亢進などサブスタンスPとブラジキニンの生理活性を高めることが動物を用いた検討より明らかにされている。また、ACE 阻害薬は副作用として、人に乾性咳を生ずることがよく知られている。ACE 阻害薬が咳を生じる機序はあきらかではないが、ACE 阻害薬服用の10~20%の人に咳が生じるとされているし、それは中高年の女性に多いとされている。

サブスタンスPによる気道防御

サブスタンスPを分解する酵素であるニュートラルエンドペプチダーゼの阻害剤をモルモットに投与すると刺激無しで咳が出る。この咳はカプサイシン前処置により、気道中のサブスタンスPを枯渇させることにより抑制されるので、ニュートラルエンドペプチダーゼ阻害剤による咳はサブスタンスP分解が抑制されたために生じた咳と考えられる²⁾。したがって、サブスタンスPがなくなれば咳がおきにくいこととなる。同様に、カプサイシン前処置により、咽頭に蒸留水を注入した際に生じる嚥下の回数も著明に減少する³⁾。

人では、誤嚥性肺炎既往患者と年齢を一致させた健康な高齢者で痰中のサブスタンスPは濃度を測定すると、サブスタンスP濃度は誤嚥性肺炎既往患者

で健康人に比べ極端に減少していた⁴⁾。痰中のサブスタンスPは咳反射を生ずる大気道から産生されると考えられるため、誤嚥性肺炎患者では咳が生じるための気道組織内のサブスタンスP濃度が低下していると考えられる。

ACE 阻害薬の嚥下反射および不顕性誤嚥の改善効果

これまで述べてきたことを考えあわせると、ACE 阻害薬は気道中のサブスタンスPを増加することにより、咳反射や嚥下反射などの気道防御反射を改善させて、誤嚥性肺炎を防ぐものと考えられる。実際、咽頭の先端においたチューブより1mlの蒸留水を注入し、注入から飲み込みが起こるまでの時間を潜時として測定し嚥下反射を評価すると、ACE 阻害薬内服2週間後に脳血管障害患者の潜時が短縮した⁵⁾。また慢性期の基底核脳梗塞患者では、夜間就寝中に飲み込みが悪くなり、先の嚥下反射の潜時が約10秒と遅延する。飲み込みの悪さとあいまって、不顕性誤嚥が両側基底核患者の9割以上に認められた⁶⁾。したがって基底核梗塞患者では夜間頻繁に不顕性誤嚥が生じているようである。脳血管障害患者に見られる不顕性誤嚥に対して、ACE 阻害薬を投与すると血清サブスタンスPの正常化に伴い不顕性誤嚥が消失したと報告されている⁶⁾。

ACE 阻害薬による高齢者肺炎の予防

脳梗塞既往の高血圧患者で寝たきりではない、468名の高齢者を対象にした前向き試験で、2年間の観察期間中の ACE 阻害薬使用群は他の高血圧薬使用群と比べて肺炎の発症率が約3分の1に抑えられていることがわかった⁷⁾。最近報告された1350名の大規模な前向き試験でも、図2に示されるように、約3年間の観察期間中の肺炎発症率は、ACE 阻害薬使用群で約2.8%、カルシウムチャネル拮抗薬使用群で8.8%、利尿薬使用群で8.3%、降圧薬未使用群では8.8%であった⁸⁾。Kaplan-Meier法で降圧薬未使用群に対する有意差を検討すると、ACE 阻害薬使用群でのみ肺炎抑制効果が認められている。

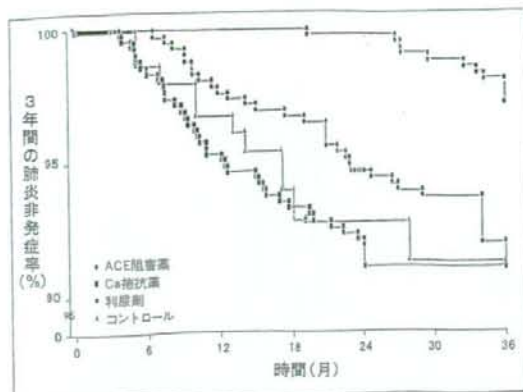


図2 脳梗塞既往の高血圧患者の肺炎発症率

脳卒中後肺炎急性期に対する抗生剤と ACE阻害薬の併用効果

一旦肺炎となった脳卒中後の患者に抗生剤を使用するが、そのときにもさらにACE阻害薬も抗生剤と併用することも非常に意義がある。表1に示されるように、この併用療法によって肺炎を治療するための抗生剤の使用量を半分に減少させ、入院日数を3分の2に短縮し、治療費を3分の2に減少できた⁹⁾。しかも、MRSAの発症も少なく、肺炎の死亡も少ない。つまり、急性期においても誤嚥を防ぐことが肝要である。

表1 老人性肺炎治療において誤嚥対策の薬（ACE阻害薬やアマンタジジン）併用群とそうでない群の比較

項目	非併用群 (n=35)	併用群 (n=33)	P値
年齢 (平均±SD)	78±8	78±7	0.83
性 (男/女)	7/28	10/24	0.53
Barthel Index (平均±SD)	34±15	35±16	0.70
抗生剤使用日数 (平均±SD)	39±22	17±12	<0.01
在院日数 (平均±SD)	51±36	37±22	0.04
医療費 (\$/人) (平均±SD)	15114 ±10806	10766 ±6148	<0.05
MRSA感染 (人)	16	4	<0.01
病院内での死亡数	15	5	0.03

脳卒中後の肺炎予防としての ACE阻害薬の適応

以上のようにACE阻害薬が脳卒中後の肺炎に対して効果的であることがおわかりいただけたと思う。しかしご存知のように、ACE阻害薬は本来降圧薬として開発されたものでありあまり血圧の低いヒトには使用が難しい。しかしながら、高血圧の脳梗塞患者のみに使用するものではなく、正常血圧の

脳梗塞患者にはACE阻害薬通常使用量の半分で不顕性誤嚥が消失することが報告されている¹⁰⁾。したがって、極端な低血圧患者でないかぎり量を減らし投与してもある程度効果があると考えている。

ACE阻害薬の投与を最も躊躇する場合は、極端な嚥下障害が存在したり、意識レベルが悪かったり不安定だったりして、薬の内服が困難な場合である。もちろん、胃瘻などが増設されている患者に対しては粉碎して胃瘻から投与することができるが、胃瘻を躊躇する場合やその段階にいたらない場合にもACE阻害薬に効果があることがわかっているのので投与したい。そのようなときは、なるべく内服可能な状態まで患者の嚥下能力を高めてから投与する工夫を我々は行っている。その方法を以下に紹介する。

黒胡椒匂い刺激

きっかけは、介護保険施設の職員から聞いた話であった。食欲の無い入所者のラーメンに胡椒をかけてあげたら食が進んだ、という話を聞いて我々は研究を進めた。宮城県内の介護保険施設で70～98歳（平均約85歳）の男女入所者105人を3グループに分け、それぞれ一ヶ月間毎食前時に黒胡椒の匂いのする製油、ラベンダー精油、水の匂いを嗅いでもらった。そして、先に述べた嚥下反射の潜時を測定したところ、実験前は平均15～17秒だったのが、黒胡椒精油のグループだけが大幅に改善され平均約4秒になった。

さらに、血中のサブスタンスP濃度も黒胡椒精油群のみが有意に増加していたのである（図3）¹¹⁾。この黒胡椒匂い刺激は非侵襲的でどんな状態の患者にも使用でき、また副作用などはみあたらない。脳卒中後で意識レベルの低い患者、重度の嚥下障害患者にはこの黒胡椒匂い刺激により嚥下能力を改善し、経口摂取までもっていく試みが有用である。現在この方法を応用した新しいドラッグガスデリバリーシステムが完成し実用化されている¹²⁾。

ACE阻害薬と喫煙

喫煙は脳卒中などの動脈硬化性疾患の最も重要な危険因子の一つである。したがって禁煙は最重要課題であるが、禁煙の成功率は低くまた、現在のところ禁煙補助薬の保険適用の敷居も高い。ところで、先述の咳反射を一見呼吸器疾患を有していない健康喫煙者においてしらべてみると、そういった人々は同年齢の非喫煙者と比較して咳反射感受性が低下している（図4）¹³⁾。つまり喫煙愛好者ははじめから