

欧米の地域高齢者の観察研究 (the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study) では、タンパク質摂取量が多いほど骨格筋量の低下率が低いことが報告されている。ただでさえ筋肉量が減少しやすい高齢者が現状を維持するには一日あたり 0.85 g/kg (体重) では不十分で、 $1.0 - 1.3 \text{ g/kg}$ (体重) 程度の摂取が必要との指摘もある。

年をとったら野菜中心の淡泊なものをと考えがちだが、血の滴るようなステーキとまではいかなくとも、肉を食べる習慣は大事なのである。

高齢者の薬物動態の特徴を例をあげて説明せよ

模範解答

- 薬物動態 (pharmacokinetics) は、吸収、分布、代謝、排泄の過程により規定されており、組織レベルでの感受性は薬効を左右しており [薬力学 (pharmacodynamics)], 高齢者に特有な変化がみられる。
- 高齢者において臓器予備能や恒常性維持機能の低下がみられ、複数の慢性疾患に対する薬物治療や新たな合併症治療などにおいて薬物動態を考慮した薬物投与設計が必要となる。
- 加齢に伴う生理変化を理解し、副作用が少ない適切な高齢者の薬物投与量・投与間隔を決定する。

■加齢と生理的变化 (図1)

- ヒトにおける老化にはかなりの個人差があり、高齢者は多疾患を併せ持つことが多い (表1)。
- また多くの薬物に対する代謝・排泄能が低下していることから、さまざまな副作用が出現する頻度が高い。
- 薬物動態に影響を及ぼす加齢性の生理的因子の変動 (表2) を加味したうえで内服加療を行うことが重要である。

■高齢者における薬物動態

消化管および皮膚からの薬物吸収

- 消化管吸収過程に関して、加齢に伴い、消化管内pHの上昇や消化管運動・血流量の低下をきたすが、薬物動態に臨床的に意味のある影響は及ぼさない。

図1 30歳を100%としたときの諸生理機能の推移

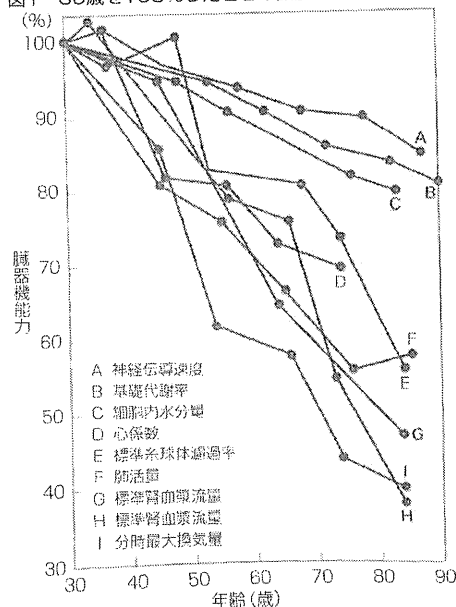


表1 高齢者疾患の特徴

- ① 臓器機能の低下を認める
- ② 個体差が大きい
- ③ 症状が非典型的
- ④ 他疾患を抱えておりpolypharmacyの状態
- ⑤ 水・電解質異常をきたしやすい
- ⑥ 老年症候群を呈する
- ⑦ 難治性疾患が多い

(Shock N : Systems Integration, Handbook of the Biology of Aging (Finch C E & Hayflick L, eds.), pp640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977, より引用)

・皮膚吸収に関しては、親水性薬物の吸収は加齢により低下するが、親油性薬物の吸収は加齢に伴う変化は受けにくい。

薬物の体内分布

- 薬物の分布容積は、生体側の要因 (体組成) と薬物の物理化学的性質 (脂溶性、イオン型分率など) により決定される。
- 加齢変化に伴い体重低下、水分含有量の低下と体脂肪率の上昇を認める。このために単位体重あたりの分布容積は、脂溶性薬剤では増大し、水溶性薬剤では減少する。
- 薬物分布は血漿蛋白質の影響を受けることが知られている。加齢に伴い血清アルブミンは減少することが知られているが、臨床的影響は不明である。血清アルブミンの減少をきたす急性疾患や栄養不良の患者では非結合薬物の血中濃度が上昇するために、薬物の効果を増強することがある。

薬物の代謝

- 血中の薬物は主に肝臓で代謝される。複数の臨床試験結果よりチトクロームP450, 特に加齢に伴いCYP1A2やCYP2C19の活性は低下するのに対して、CYP3A4, CYP2A, CYP2C9については低下しないし不変であり、CYP2D6については加齢の影響は受けないとされている。
- 薬物の肝代謝はもともと個体差が大きいため、年齢は体内動態を考えるうえでは重要な因子ではない。肝代謝には遺伝的要因、生活・環境要因、併用薬などのほうが大きな影響を与えている。
- アルコール脱水素酵素やアセチル結合あるいはグルクロンサン結合の活性は加齢による影響をあまり受けない。

薬物排泄

- 糸球体濾過速度 (GFR) は加齢に伴って低下する。機序としてネフロンにおける濾過量の低下と機能する糸球体の絶対数減少の2つの要因が考えられている。
- 腎血漿流量は加齢とともに減少し、若年者の約半分程度まで低下するため薬物の排泄も加齢とともに低下する。これは、クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下と相関する。
- 腎血流の低下に伴う薬物排泄の低下は薬物の血中濃度の半減期の延長をきたすことから、高齢者への薬物の投与はCcrを参考に投与量、投与間隔を調節する必要がある (高齢者の場合、筋肉量の低下があるために日本腎臓学会の推算GFR算出式やCockcroft-Gaultの式で求めたeGFRやCcrを腎機能の指標として用いる)。

KEYWORDS

- ・薬物動態の加齢変化
- ・クレアチニンクリアランス

Cockcroft & Gaultの式

予測クレアチニンクリアランス値 (mL/min)

男性: $\frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$

女性: 男性の値 $\times 0.85$

表2 高齢者における薬物動態に影響を及ぼす生理的因子の変動

生理的因子	変化率	薬物動態の変化
吸収過程		
胃腸管血流	20~30% ↓	臨床的に意味のある影響は少ない
胃酸分泌	pH1~3 ↑	
腸管運動	10~20% ↓	
分布過程		
心拍出量	30~40% ↓	・脂溶性薬剤の分布容積の上昇 ・半減期延長 ・最高血中濃度の低下
体内水分量	10~15% ↓	
体脂肪	20~40% ↑	
血漿アルブミン	15~20% ↓	
代謝過程		
肝臓量	18~36%	・肝代謝能が加齢により低下する原因となる ・臨床的な意義は少ない
肝代謝酵素活性	0~15% ↓	
肝血流量	30~50% ↓	
排泄過程		
腎血流量	40~50% ↓	腎排泄型薬物の消失遅延
腎糸球体濾過量	20~30% ↓	

高齢者 (65歳以上) を若年者 (20~30歳) と比較

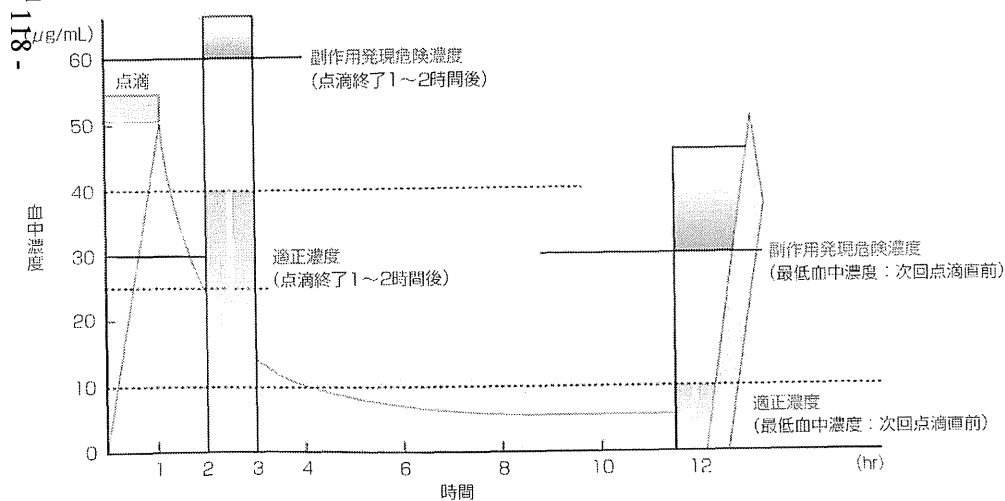
■高齢者の薬物動態の特徴と薬物療法

- ・高齢者特有の薬物動態から、薬物血中濃度の上昇と排泄遅延がみられることが多いため、副作用の発現に特に注意すべきである。しかも、高齢者では薬物相互作用も出現しやすいことから、投薬後も十分な観察が必要である。
- ・高齢者薬物療法の注意点としては、薬物療法の必要性の吟味を厳格にする、薬物数を最小限にする、用法用量を単純にするなどが挙げられる。また、罹患者率、合併率の上昇する疾患治療薬で、相互作用が問題となる健胃消化薬、降圧薬、非ステロイド性抗炎症薬、睡眠薬などに関する注意が必要である。
- ・高齢者にとって処方避けることが望ましいと判断される代表的な薬剤の一覧表については「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」(日本老年医学会ホームページ)を参照されたい。

■薬物動態を考慮した投与計画

- ・図2は抗菌薬のバンコマイシンを点滴投与した際の血中薬物濃度をモニタリングした例であり、投与例として12時間ごとに1時間かけてバンコマイシンを点滴投与したときの血中濃度は点滴終了時に最大濃度となり、次回投与前が最低濃度となる。
- ・副作用を回避するために、点滴終了後1~2時間の最大血中濃度が25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を、また投与前の最低血中濃度が10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないように投与計画を立てることが推奨されている。

図2 バンコマイシンの血中濃度モニタリング例

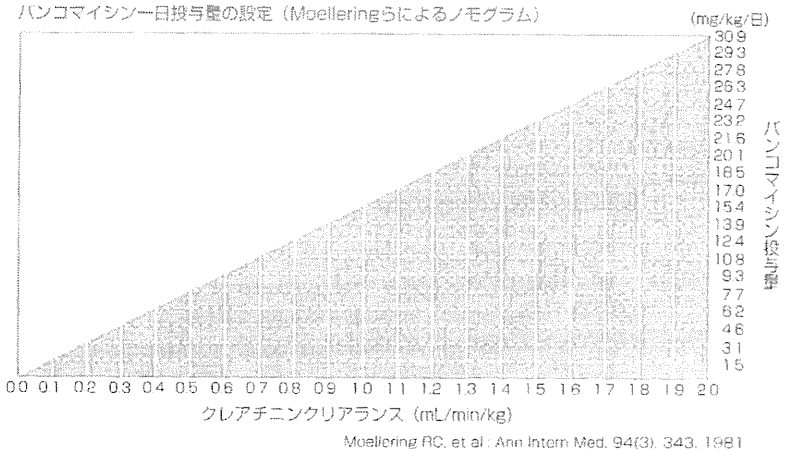


■適正濃度
 点滴終了1~2時間後: 25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えない □ ことが望ましい
 最低血中濃度(トーフ値): 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えない
 ■副作用発現危険濃度
 点滴終了1~2時間後: 60~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 □ の継続→聴覚障害、腎障害等の発現する可能性あり
 最低血中濃度(トーフ値): 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

Matzke GR, et al: Clin Pharmacokinet. 11: 257. 1986

- ・バンコマイシン血中濃度は、腎排泄に依存するためにCr_{cl}などを指標に投与量を調節することが一般的である。一回投与量は最大血中濃度および点滴終了後1~2時間の血中濃度に影響し、投与前は最低血中濃度に依存することが知られている。図3はCr_{cl}とバンコマイシン投与量のノモグラムを示している。
- ・Cr_{cl}を求める際は実測値を用いることが原則であるが、蓄尿が不可能な場合などはCockcroft-Gaultの式で求めるとよい。
- ・例として体重40kg、血清クレアチニン0.5mgの80歳女性の場合は、Cr_{cl}が約57mL/分(約1.4mL/分/kg)と予想され、図3のノモグラムよりバンコマイシンの一日投与量は約850mg(21.6mg/kg/日)と若年者よりも投与量が少量となっている。さらに図4のノモグラムを用いることで投与前濃度を設定することも可能である(約1日)。
- ・個体差もあるが、Cr_{cl}を参考にしなければ投与量が過剰量となり副作用をきたしやすくなるので注意が必要である。

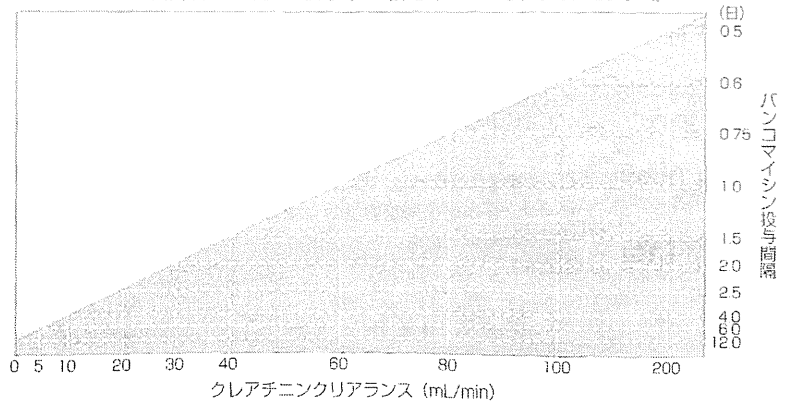
図3 バンコマイシン投与量のノモグラム



Moellering RC, et al: Ann Intern Med. 94(3): 343. 1981

図4 バンコマイシン投与前濃度のノモグラム

バンコマイシン一回投与前濃度を固定した投与前濃度の設定 (Matzkeらによるノモグラム)



Matzke GR, et al: Antimicrob Agents Chemother. 25(4): 433. 1984

1

熱中症

Point

- 高齢者はほかの年齢層よりも体温調節機能の低下を含めた、様々な生理的要因から熱中症を発症しやすく、熱中症死亡の割合が高値である。
- 高齢者は熱中症を発症しやすい環境に置かれても自律神経機能の低下、初発症状が非特異的であることなどから発見が遅れやすく、重症化してから治療が開始されることも少なくない。地域社会を含めた熱中症予防策・環境整備が重要になる。
- Heatstroke STUDYによる分析結果から今後高齢者熱中症でとるべき予防策が明らかになってきている。日常生活の中で徐々に体調を崩し、暑熱環境の中で低栄養、脱水、持病の悪化、感染症など複合的な病態を呈する暑熱関連障害 (heat-related illness) への対策である。

1

熱中症の病態

1 熱中症発生の特徴

疫学的検討より熱中症は近年増加傾向にあり、死亡統計からみた発生の特徴としては、①高齢者に多い、②男性に多い、③発生場所は家庭・居住施設が多い、④発生状況では45～60歳は労働中、65歳以上は日常生活中に多い、⑤気温36℃以上で多く、38℃以上ではさらに多くなる、などが指摘されている。また、発症の要因としては暑熱順化の程度、着衣、脱水、体調不良などが関係することから熱中症発症の予防に重要である¹⁾。

2 熱中症の病態

体温は、体内で発生した熱を効率よく体表に運び出し、体表から熱を逃がすことで一定に保たれているが、①気温、湿度、風通し、日射の強さなどによる蒸し暑い環境、②脱水・低栄養・下痢などの水分喪失による血液量の減少、③心疾患や降圧薬の影響による心機能低下などの様々な要因により、体温調節機能に障害をきたし、体温の上昇を招き、そのため熱による各臓器の直接障害と循環不全による臓器虚血が熱中症の本態となる。さらに、腸管粘膜の透過性亢進が起これば、門脈経由のbacterial translocationと、臓器障害そのものによる白血球、血管内皮細胞からのサイトカイン血症、SIRSが生じ凝固異常・細胞障害・組織ダメージをきたすことで臓器障害が進行する²⁾。

3 高齢者熱中症の特徴

寝たきりや足腰が悪いために外出できない高齢者は、終日屋内にいることが背景に

あり、さらに熱に対する感受性が悪く、不快な高温多湿環境に早期に気づかない場合が多いこと、自律神経機能の低下による発汗機能の低下、さらには体内水分量が少ない高齢者では体温が上昇しやすくなることなどが熱中症発症と関連する。さらに、生活様式や習慣からエアコンの使用を控えがちであったり、また、独居であれば高体温で倒れても発見するまでに時間を要し、熱中症をさらに重症化しやすくなることも考えられる。

2 高齢者熱中症の診断

1 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類(表1)

軽症のⅠ度(従来の分類で熱失神、日射病、熱痙攣に相当する)、中等度のⅡ度(従来の熱疲労に相当する)、重度のⅢ度(熱射病)に分類される。この分類ではⅢ度を見逃さないように強調しており、Ⅱ度はⅢ度を除外した上で診断する。「熱中症Ⅲ度症候群」として①脳神経症状として昏睡、せん妄、小脳症状を含む、②発汗停止を条件にしない、③深部体温39℃以上(腋窩温38℃以上)、④肝・腎機能障害、血液凝固障害を診断基準に含めた、が従来の熱射病にみられない点である⁴⁾。

表1 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類

新分類	症状	重症度	治療	従来の分類(参考)
Ⅰ度	めまい、 大量の発汗、 欠神、筋肉痛、 筋肉の硬直(こむら返り) (意識障害を認めない)		通常は現場で対応可能 →冷所での安静、体表 冷却、経口的に水分と Naの補給	heat syncope heat cramp
Ⅱ度	頭痛、嘔吐、 倦怠感、虚脱感、 集中力や判断力の低下 (JCS1以下)		医療機関での診察が必要 →体温管理、安静、十 分な水分とNaの補給 (経口摂取が困難なとき には点滴にて)	heat exhaustion
Ⅲ度 (重症)	下記の3つのうちいずれかを含む (1)中枢神経症状 (意識障害≧JCS2、小脳症状、痙攣発作) (2)肝・腎機能障害 (入院経過観察、入院加療が必要な程度の 肝または腎障害) (3)血液凝固異常 (急性期DIC診断基準(日本救急医学会) にてDICと診断)		入院加療(場合により 集中治療)が必要 →体温管理 (体表冷却に加え体内 冷却、血管内冷却など を追加) 呼吸、循環管理 DIC治療	heat stroke

Ⅰ度の症状が徐々に改善している場合のみ、現場の応急処置と見守りでOK
Ⅱ度の症状が出現したり、Ⅰ度に改善が見られない場合、すぐ病院へ搬送する
Ⅲ度が否かは救急隊員や、病院到着後の診察・検査により診断される

(文献3, p228より転載)

3

表2 熱中症

- 1) 熱産生の上!
- 2) 熱放散を抑制
- 3) セットポイント

2 確定診断に必要とされる検査

臓器障害の指標として、AST/ALT/BUN/クレアチンを確認する。血液凝固能異常の指標として、血小板数を確認する。また、感染症との鑑別にCRPを参考にする。Heatstroke STUDY 2008では重症熱中症の予後予測の検討がなされ、予後不良群は予後良好群に比較して、動脈血のbase excessが有意に低く代謝性アシドーシスに傾いており、肝臓腎臓障害の指標としての血清ALTとクレアチンが有意に高く、急性期DIC (disseminated intravascular coagulation) スコアが有意に高いことがわかった。最低限、血液検査で末梢血液検査、肝腎機能検査を行い、意識障害の鑑別診断として血糖測定を行う。必要に応じて動脈血ガス分析、血液凝固検査、DICの結果として起こる急性冠動脈症候群の鑑別には血中トロポニン測定を、また熱中症時に高値を示すプロカルシトニン測定を行うことが推奨される。

3 熱中症と鑑別すべき疾患

熱産生が亢進するか、放熱が不十分になることで体内に熱がこもり熱中症となるが、熱産生の亢進をきたす代表的疾患が感染症・悪性高熱である。また、熱放散阻害の代表的疾患の要因には発汗が低下する状態、すなわち脱水や抗コリン薬の副作用が挙げられる。また、体温調節のセットポイント異常により発熱をきたす場合は、脳出血・脳炎・髄膜炎などがある。

下記に代表的な熱中症の鑑別診断を示す(表2)⁴⁾。

熱中症と他疾患の鑑別は病因が複雑に混在していることが多く、困難である場合が多い。そのため、初療時に病歴を詳細に把握して、身体所見をていねいにとることが重要である。患者に意識障害がある際は、救急隊、家人など周囲からの情報収集が重要である。

表2 熱中症の鑑別診断

1) 熱産生の上昇をきたす疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・労作性熱中症 ・感染症(敗血症、髄膜炎、脳炎、肺炎、尿路感染症、胆道系感染症、破傷風など)、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、悪性高熱症、アルコール離脱症候群、悪性症候群、セロトニン症候群、痙攣発作、リチウム中毒、覚醒剤中毒
2) 熱放散を抑制する病態	<ul style="list-style-type: none"> ・高温多湿環境による熱中症(非労作性熱中症) ・脱水、心不全、糖尿病、抗コリン薬使用、パーキンソン病、高齢者
3) セットポイントの異常	<ul style="list-style-type: none"> ・視床下部障害をきたしうる脳卒中、脳腫瘍、頭蓋内感染

(文献4より転載)

1 熱中症対策

ヒートアイランド現象や地球温暖化による影響により、日常生活における熱中症発症のリスクが高まっている。特に近年は労働・スポーツ中に発症する熱中症だけではなく、先述の通り、室内を含めた日常生活での発症が増加している。熱中症に対する正しい知識を持ち、適切な予防策を行うことで発症を防ぐことができる。また、発症した際も適切な応急処置を行うことで救命することができる可能性もある。熱中症に関係する環境条件としては、気温、湿度、風、日射、周囲の環境からの輻射熱などがあり、気温が高い、風が弱い、日射・輻射熱が大きいほど、熱中症発症のリスクが高まる。これら熱中症発生に起因する気象因子をすべて含んだ指数として「暑さ指数」(WBGT: wet-bulb globe temperature, 湿球黒球温度)があり熱中症搬送者数とも高い相関があることがよく知られている⁵⁾。WBGTは黒球温度、気温、湿度を観測し、乾球温度(Ta, 通常の気温)、湿球温度(Tw, 気温と湿度から計算)、黒球温度(Tg)を用いて以下の式で表される。

$$WBGT = 0.7 \times Tw + 0.2 \times Tg + 0.1 \times Ta, \quad (\text{日射がある場合})$$

$$WBGT = 0.7 \times Tw + 0.3 \times Tg \quad (\text{日射がない場合})$$

環境省では熱中症予防の啓発活動および情報提供の一環として、熱中症予防情報サイトを運用している(<http://www.wbgt.env.go.jp/>)。同サイトでは現在の暑さ指数および明日、明後日の予測が提供され熱中症の危険度がどのように変化するかに注意し、実況と今後の見通しを容易に把握することが可能であり予防に有用である。

高齢者の場合、発汗機能の低下とともに口渇中枢機能の低下も認められ脱水症があるにもかかわらず水分摂取を行わない例が多数みられることから、暑い時期にはこまめに水分摂取を行うよう勧める。また1人暮らしの家庭や要介助・要介護の家庭など、危険因子のある場合は地域社会を含めた介入・地域住民の交流などを行うことで熱中症予防とすること、発症しても軽症として発見されるような環境の整備が重要である。

2 積極的治療

冷却による体温の正常化と輸液・経口摂取による血管内脱水の補正と合併症・併存疾患の根本治療が主体となる。入院例においても基本的に早期発見・早期治療により2日以内に回復し、後遺症も発生しないことが多いが、発見の遅れ、治療開始の遅れなどにより深昏睡、ショック、高体温(深部温度40℃以上)で搬送された場合は、2日以内に循環不全を含む多臓器不全により死亡に至るケースがある。後遺症も重症例に発症することが多く、中枢神経障害が主体である。

分類別では、熱中症Ⅰ、Ⅱ度に関しては安静・環境改善・経口補水液投与を行い、

文献

- 1) 中井誠一, 他:
- 2) 有賀 徹: 熱中
- 3) 日本救急医学
- 誌, 23: 211-3
- 4) 三宅康史: 熱中
- 5) 中井誠一, 他:
- 6) 櫻山鉄矢, 他:

必要に応じて輸液を行う。Ⅲ度の重症熱中症では冷却のスピードが予後を左右するため、迅速な冷却と臓器不全のサポートを目標とする。

5 高齢者熱中症の特徴 (Heatstroke STUDY 2010³⁾より)

Heatstroke STUDYは日本救急医学会に設置された「熱中症に関する委員会」が隔年で行っている熱中症に関する全国調査である。2010年の夏は94施設から1781例の症例が集まった。このうち60歳以上が709例(39.8%)を占めた。重症度は60歳以上ではⅠ～Ⅱ度が減りⅢ度の重症例の占める割合が多くなっている。高齢者の熱中症の特徴としてスポーツ中(17例)、工作中(124例)の発生は非常に少なく、日常生活中(537例)の発症がほとんどであり重症度も高い。入院治療を要するのはスポーツ中の熱中症で25%、仕事は30%、日常生活は70%を超す。スポーツ・工作中に熱中症をきたした症例は、基本的に健康な高齢者が罹患することが予想できる。

一方、高齢者に多い日常生活中に熱中症をきたした群の特性として、①体内水分量が減少しているため環境温度の影響を受けやすい、②発汗機能・心機能・腎機能などが低下しており、熱中症に罹患しやすい、③暑さに対する感受性の低下から、若年者に比べ暑熱環境を不快と感じなくなり、口渇も鈍感となるために水分摂取が遅れる、などから重症化しやすい。入院期間別に比較すると、スポーツ・工作中発症熱中症の入院期間は1泊2日であることが多いのに対して、日常生活中発症熱中症は10日以上入院期間例が多く、また大脳皮質・小脳などの中枢神経は熱に弱く、高次機能障害、小脳症状、嚥下障害、四肢麻痺などの後遺症を残すことがある。死亡例も日常生活中発症熱中症にのみみられ(約7%)、6日以内、特に2日以内に集中している。死亡時期から死亡原因を考察すると、循環不全を主な原因とした多臓器不全の可能性が考えられる。熱中症で循環不全を生じた際は、治療に反応せず、短時間で死亡に至るのが特徴である。

入谷 敦, 森田 卓朗, 森本 茂人

文献

- 1) 中井誠一, 他: スポーツ活動および日常生活時の新しい熱中症予防対策の提案. 体力科学. 56: 437-44, 2007.
- 2) 有賀 徹: 熱中症の病態生理. 日本臨床. 70: 2012-6, 2012.
- 3) 日本救急医学会熱中症に関する委員会: 本邦における熱中症の現状-Heatstroke STUDY 2010最終報告-. 日本救急医学雑誌. 23: 211-30, 2012.
- 4) 三宅康史: 熱中症の治療指針. 救急医学. 36: 1455-6, 2012.
- 5) 中井誠一, 他: 夏季運動時温熱環境の実態と温熱指標の比較. 体力科学. 39: 120-5, 1990.
- 6) 櫻山鉄矢, 他: 熱中症. p54, 2011, へるす出版.

2 高齢者における ACE 阻害薬の位置づけ

■おもな薬剤

一般名	製品名	降圧薬としての用量*
エナラプリル	レニベース	1日1回 5~10 mg
ペリンドプリル	コバシル	1日1回 2~4 mg, 最大用量 8 mg
リシノプリル	ロンゲス, セストリル	1日1回 10~20 mg
アラセプリル	セタプリル	1日1回または2回, 1日用量 25~75 mg, 最大用量 1日 100 mg
シラザプリル	インヒベース	1日1回 0.5~1 mg, 最大用量 2 mg
イミダプリル	タナトリル	1日1回 5~10 mg
テモカプリル	エースコール	1日1回 2~4 mg
トランドラプリル	オドリック, プレラン	1日1回 1~2 mg

*高齢者では少量から開始し、漸増

○薬剤の特徴

- アンジオテンシン II (Ang II) の産生を阻害することで AT₁ 受容体活性化を阻害し、強力な降圧作用と臓器保護作用を発揮する。
- カリクレイン・キニン・プロスタグランジン系を賦活する作用から、ブラジキニンの不活性化を抑制し、血管拡張やナトリウム利尿、NO の産生を促進することでも降圧作用を示す。
- ACE 阻害薬は薬剤間で降圧効果に多少の差はあるものの、臓器保護効果に明らかな差は認められていない。多くの薬物がプロドラッグであり、副作用の軽減と持続性が期待できる。
- 一般適応は薬剤により高血圧（腎実質性高血圧、腎血管性高血圧を含む）、慢性心不全、2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と若干異なっているが、薬剤間に差異は認めていない。
- 左室肥大、心不全、心筋梗塞後、蛋白尿の有無にかかわらず慢性腎臓病、脳血管障害慢性期、糖尿病/メタボリックシンドローム、誤嚥性肺炎に積極的適応とする。

○高齢者への適応

- 誤嚥性肺炎の既往（不顕性を含む）のある高齢者では、咳反射を亢進することで肺炎頻度を減少させるため、忍容性があれば使用継続する¹⁾²⁾。また、日本呼吸器学会の咳嗽に関するガイドライン（第 2 版）でも嚥下障害の改善をあげている。
- アルツハイマー型認知症の患者で ACE 活性の亢進を認めるため、脳内移行性を認めるペリンドプリルとカプトプリルは発症を抑制した報告³⁾もある。

1) エビデンス

- ACE 阻害薬は循環器疾患におけるエビデンスが最も豊富である。
- 高齢者高血圧における ACE 阻害薬の検討では、利尿薬やβ遮断薬との比較¹⁾、利尿薬との比較²⁾、年齢による層別解析³⁾があり、基本的に対照薬と同等であった。治療中の Ca 拮抗薬群と ACE 阻害薬群の心血管合併症発症率には有意差はなかった。

2) 処方上の留意点

- 空咳は東アジア人に多くみられるために、最大用量が欧米より少なく降圧効果にも関係している⁴⁾。
- 内服回数を可能な限り 1 日 1 回にして服薬アドヒアランスを高める。
- 致死的な副作用が出現する可能性があり処方後の注意深い観察が必要である。

3) 副作用・禁忌

- 空咳：20~30% の症例で 1 週間~数ヶ月以内に出現する。中止により消失する。
- 妊娠（禁忌）：ACE 阻害薬への曝露により重大な奇形（心血管系と中枢神経系の奇形）のリスク比が 2.7 倍になることから妊婦ならびに妊娠する可能性のある女性には投与禁忌。
- 血管神経性浮腫（禁忌）：ブラジキニンが顔面、口唇、舌、咽頭領域の皮下組織中に局所的に蓄積することで生じる。投与後 1 週間以内にもみられることが多い。
- 高カリウム血症（禁忌）：アルドステロン産生を抑制するために血清カリウム値が上昇する。腎不全・心不全でさらに頻度が増加する。腎不全・心不全の治療にはカリウム吸着薬を併用することもある。
- 両側性腎血管性高血圧（慎重投与）：腎動脈狭窄による血流低下が腎内の Ang II の産生抑制でさらに腎血流が低下し腎機能が悪化する。動脈硬化性リスクの高い高齢者や腎萎縮を認める症例は、少量より投与開始する。

4) 注意すべき薬物相互作用（Lecture 5-4 参照）

- DPP-4 阻害薬：血管神経性浮腫を起こした際は、呼吸困難により重篤化することがあるために投与を中止し、適切な処置が必要である。
- 特定の透析膜を用いるアフエーリシス・血液透析：血液透析中にショック、アナフィラキシー様症状を発症する危険性がある。

（入谷 敦／森本茂人）

文 献

- 1) Arai T *et al* : *Lancet* 352 : 1937-1938, 1998
- 2) Okaishi K *et al* : *Am J Hypertens* 12 : 778-783, 1999
- 3) Ohru T *et al* : *Neurology* 63 : 1324-1325, 2004
- 4) Hansson L *et al* : *Lancet* 354 : 1751-1756, 1999
- 5) Wing LM *et al* : *N Engl J Med* 348 : 583-592, 2003
- 6) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : *JAMA* 288 : 2981-2997, 2002
- 7) McDowell SE *et al* : *BMJ* 332 : 1177-1181, 2006

2 誤嚥

講義の到達目標

正常な嚥下のメカニズムについて理解し、誤嚥の病態を正しく説明することができる。
嚥下機能が低下する要因と誤嚥患者の嚥下機能評価について理解できる。

はじめに

嚥下機能障害に伴う誤嚥により発症する肺炎を誤嚥性肺炎と呼ぶ。高齢者では知覚が低下することで不顕性に誤嚥を繰り返し、(誤嚥性)肺炎を発症することが問題となる。高齢者においては、食事摂取と関連した発熱や肺炎、脳血管障害に合併する日常生活動作(ADL)・全身状態の低下においては、積極的に誤嚥性肺炎の発症を疑い精査・加療を行う必要がある。

加齢に伴う歯や歯周病によって残存歯数は減少し、咀嚼機能が低下する傾向にある。嚥下反射の惹起性が低下することは、反射の開始が遅れ、嚥下反射運動の低下をきたすことで、その結果、安全な嚥下反射が保たれなくなり、咳嗽反射も低下する。

原因の分類

誤嚥には、嚥下に関する組織・器官の構造に支障はないが、それらの動きが悪いために起こる機能的な原因による障害(動的障害)と構造に異常がある器質的原因による障害(静的障害)に大別できる(表1)。

機能的な原因としては仮性球麻痺(両側上位運動ニューロン障害)・球麻痺(延髄嚥下中枢障害)のような中枢神経系障害、および喉頭麻痺をきたす末梢神経障害、筋力の低下などで起こる。一方の器質的原因としては先天性奇形や腫瘍・外傷・術後などの後天的な構造異常があげられる。

また、誤嚥は嚥下前誤嚥・嚥下中誤嚥・嚥下後

嚥下機能障害をきたした患者に対して、実習(研修)の担当患者ではどのような対処方法がなされていたのかを、主治医と治療方針について討議する。

誤嚥のようにタイミングによって3つに分けられる。しかし、臨床的にはいつ、何を、どのくらいの頻度で誤嚥し、そのときに起こる反応など誤嚥に関与する因子を把握する必要がある。

嚥下機能評価

誤嚥の危険性、嚥下障害が疑われる高齢者は、①意識障害、②誤嚥性肺炎を繰り返し呼吸状態が

表1 高齢者の嚥下機能が低下する要因

器質的原因	
口腔・咽頭	歯牙喪失、口腔内乾燥、舌炎、口内炎、歯槽膿漏、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、頭頸部膿瘍、喉頭の下降
食道	食道炎、食道変形・狭窄、食道腫瘍、食道裂肛ヘルニア、頸椎の変形に伴う動きの不良
機能的な原因	
咽頭	脳血管障害の潜在、既往疾患(脳血管障害、顔面神経麻痺、手術、頸部放射線治療)による影響、加齢に伴う変化
食道	食道アカラシア、膠原病(筋炎、強皮症、全身性エリテマトーデス)、胃食道逆流

表2 改訂水飲みテストの判定

評点	症状
1点	嚥下なし、むせる、または呼吸切迫を伴う
2点	嚥下あり、呼吸切迫を伴う(silent aspirationの疑い)
3点	嚥下あり、呼吸良好、むせ、または湿性嘔声を伴う
4点	嚥下あり、呼吸良好、むせない
5点	4点の症状に加え、追加嚥下運動(空嚥下)が30秒以内に2回可能

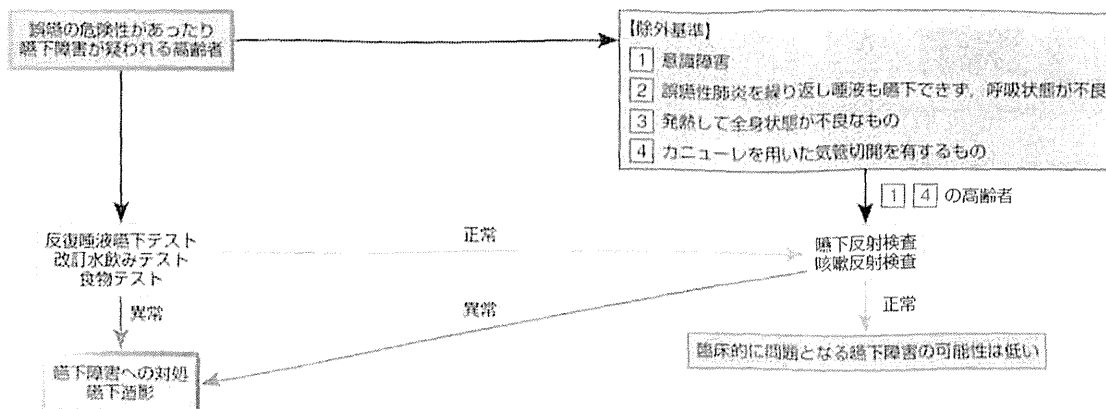


図1 嚥下機能評価と対処

不良、③発熱して全身状態が不良なもの、④カニューレを用いた気管切開を有するものを除外基準として、有用なスクリーニングとして反復唾液嚥下テスト、改訂水飲みテスト(表2)、食物テストなどがあげられる。不顕性誤嚥の評価法としては嚥下反射測定、咳嗽反射測定がある。さらに詳しい検査としては嚥下造影検査、嚥下内視鏡検査がある。

また、嚥下機能の評価後に、誤嚥がないことを確認した場合も、咀嚼嚥下動態に着目する必要がある。

スクリーニングにおいて異常が発見された場合は、できるかぎり嚥下造影を施行し、嚥下障害の種類を明らかにすることがその後の介入に有効である。悪性疾患などの明らかな原因疾患があり、かつ確定診断が得られ、専門治療が必要な場合を除いて上記の対処方法を試みるのが現実的である。

嚥下障害の対処方法

嚥下機能評価を行って嚥下機能の低下を認めた場合、誤嚥性肺炎のリスクがあると考え、原因検索とともに適切に対処する(図1)。

口腔ケア：加齢や疾患によりADLが低下することで、自己での口腔管理が不可能となった要介護高齢者、入院患者に対して行われる。具体的には義歯適合の確認、咽頭所見として下部脳神経機能障害の有無を確認する。また、氣息性嘔声、湿性

嘔声の存在にも注意し、スポンジやブラシなどを用いた衛生環境の改善を目指す。高齢者の口腔機能の維持・向上は老化・認知機能に関連することがわかっており、社会的に重要な課題である。

食事：嚥下訓練食の特徴は、①はっきりとした味で強めの香りを持ち、②温かい温度で、③ゼリーのきめが良好で、④崩れにくい食塊形成が容易な食品が望ましい。また嚥下機能によっては、とろみの使用も有効である。

体位：嚥下時はリクライニング位が有効である。食後も30度以上の座位を保つことが逆流防止に役立つ。

抗誤嚥薬の投与・内服薬の副作用：嚥下反射を改善する可能性のある薬剤として、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬、アマンタジン、シロスタゾールなどが知られ、基礎疾患を考慮して使用する。また、副作用として、トランキライザー、消化性潰瘍薬・制吐薬、抗コリン薬などの内服により錐体外路系の副作用、唾液分泌低下をきたすことにも注意し、変更の必要性があれば主治医と相談する。

嚥下訓練：嚥下は嚥下運動により最も効果的な訓練が可能である。嚥下惹起促進目的に冷刺激を施行することや、嚥下呼吸協調性を強化し、安全性の高い嚥下様式を身につけるように指導する。

【入谷 敦・森本 茂人】

9 感覚器系

はじめに

加齢に伴い「目がみえにくい」「聞こえにくい」「においがわかりにくい」「苦みを強く感じる」など感覚器系に障害をきたし、生活の質(QOL)を低下させたまま生活を続けざるをえない高齢者は多数存在する。超高齢社会を迎え、高齢者はさまざまな問題を抱えていくことが予想される。老年医学から各専門科に対して、スムーズに連携できるように疾患概念を理解しておくことが望ましい。ここでは、加齢に伴い感覚器系が受ける障害について老年医学の立場から述べる。

視覚障害

40～50歳の間で遠方視力の低下が始まる。原因として、①角膜および水晶体の屈折力の変化、②網膜黄斑部の視細胞の受容能の減退(閾値の上昇)があげられる。老人性縮瞳も関与する。他に、後述するが白内障、加齢黄斑変性などによりさらに視力が低下する。静視力より動体視力の方が老化による低下が著しい。色視力・対比視力・夜間視力なども老化により低下する。

水晶体の硬化を主体とした器質的変化と、毛様体筋の生理的緊張の減少により、眼屈折度は正視の著明な減弱、遠視比率の著しい増加、平均値の遠視側への移動がみられる。一方、眼調節力が低

下し老眼となる。調節力は遠視で最大に、近視で最小となるが、老人と成人で屈折状態の違いによる差は生じない。光があたってから瞳孔の縮小が開始するまでの対光反射時間、すなわち対光反射の潜時は老化とともに延長する。メカニズムについては反射弓の各要因の老化による機能低下が関与しうるが詳細な分析報告はなされていない。

日本における失明原因疾患としては緑内障、糖尿病網膜症、網膜色素変性症、加齢黄斑変性などが上位にあげられるが、これらの疾患は加齢に伴う疾患である。このほか白内障、網膜血管閉塞症なども高齢者においては重大な失明疾患である。眼組織ごとに加齢性変化をきたし、症状が出現する。成人眼疾患の各論は成書に譲り、ここでは緑内障、白内障、加齢黄斑変性についてまとめる。

緑内障

緑内障性視神経症と呼ばれる視神経に構造的・機能的異常をきたす疾患で、①原発開放隅角緑内障、②原発閉塞隅角緑内障、③続発緑内障、④発達緑内障に分類される。

原発開放隅角緑内障には眼圧が正常な正常眼圧緑内障が含まれ、診断には眼底所見(視神経乳頭陥凹拡大、網膜神経線維欠損)(図1)、眼圧、特徴的な視野異常が重要である。原発閉塞隅角緑内障

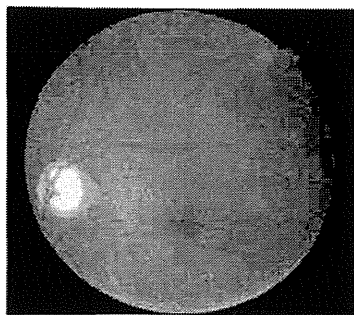


図1 原発開放隅角緑内障の眼底写真

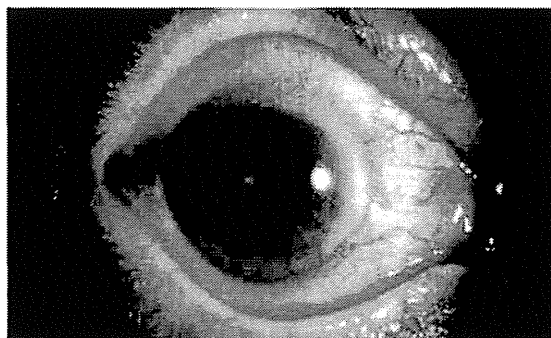


図2 急性緑内障発作毛様充血が生じている

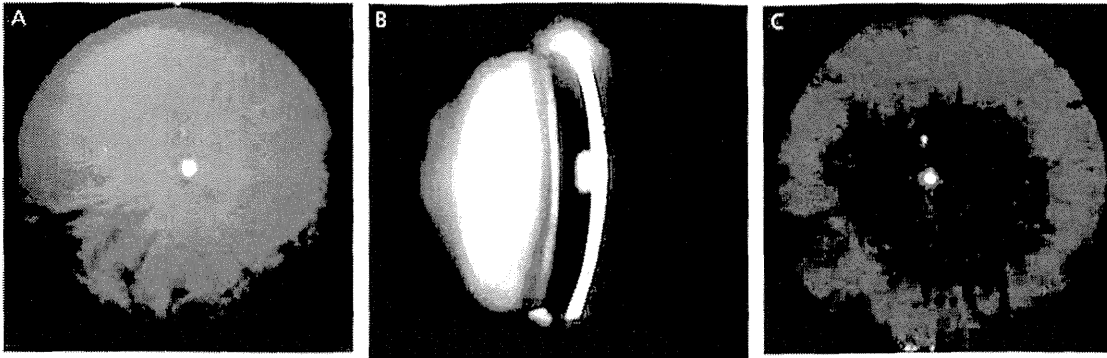


図3 白内障の細隙灯顕微鏡像

A: 皮質白内障。B: 核白内障。C: 後嚢下白内障

では加齢に伴う水晶体の肥厚で浅前房、狭隅角を生じ、閉塞することで眼圧上昇をきたし、急激に隅角が閉塞し高度の眼圧上昇が生じるものを一般的に急性緑内障発作という。急性緑内障発作では毛様充血(図2)を生じるが、頭痛、嘔気・嘔吐などの症状も強いいため眼科受診が遅れることがある。

緑内障性視神経症と頭蓋内腫瘍性病変で二次的に生じた視神経萎縮の鑑別は必ずしも容易ではなく、MRIや脳神経学的な検査が必要な場合もある。緑内障による視力・視野障害は回復することはないので、高眼圧、眼底所見などで緑内障が疑われる場合は早急な眼科へのコンサルトが必要である。

白内障

水晶体の混濁により視力低下をきたす疾患で、加齢が原因で生じることが多く、80歳以上の日本人では初期変化を含めるとほとんどの人が罹患する疾患である。紫外線、喫煙、ステロイド全身投与などが代表的な危険因子として知られている。皮質白内障、核白内障、後嚢下白内障が最も多くみられる混濁病型である(図3)。白内障の進行は緩徐なため、かなり進行するまで視力障害を自覚しない場合も多い。高齢者の場合、視覚からの情報・視性刺激遮断により認知症やうつ状態を悪化させる。また白内障による視力障害は転倒のリスクとして重要であり、骨折を生じると寝たきりに

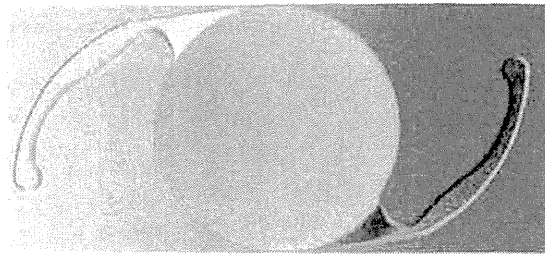


図4 多焦点眼内レンズ

なるなど著しくQOLの低下に影響を与える。

白内障の診断は、散瞳後に細隙灯顕微鏡で水晶体を観察し、混濁病型および程度を評価し、手術適応の有無を判定する。初期症状は羞明(まぶしさ)、夜間視力低下、近見障害などが主症状であるが、進行すると単眼複視、高度の視力低下を生じ、最終的には失明に至る。抗白内障点眼薬やマルチビタミンが進行予防に有効であるが、視機能回復には手術以外有効な治療法はない。

近年は手術療法が進歩し、眼鏡なしで近くも遠くもみえる多焦点眼内レンズ(図4)などの多機能眼内レンズも登場し、視機能障害が軽度でもQOL改善の目的で手術を行うことが多くなっている。

加齢黄斑変性

萎縮型、滲出型の2種類に大別できるが、日本人は特に滲出型加齢黄斑変性が多く、50歳以上で100人に1人の割合で発症するとされている。

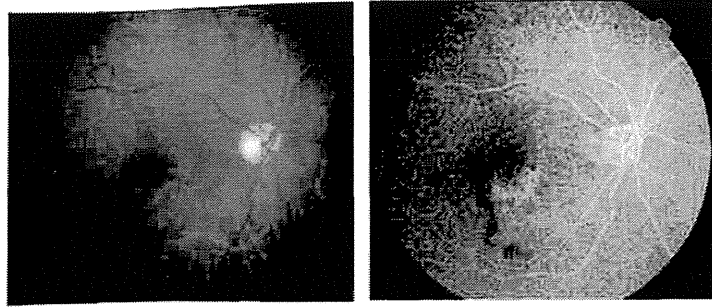


図5 加齢黄斑変性の眼底写真

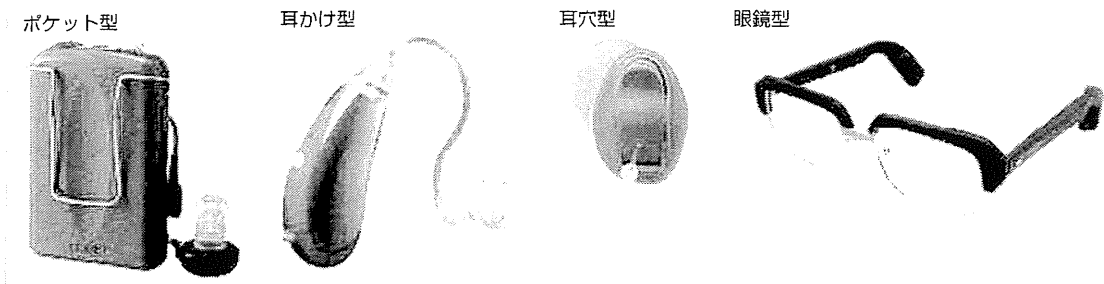


図6 補聴器

診断は眼底検査と蛍光眼底造影検査および光断層撮影で行う。初期病変としてドルーゼンがみられ、滲出型では黄斑部付近に脈絡膜新生血管を生じ、その部位から出血、滲出を生じる(図5)。初期症状としては「歪み」を自覚することが多く、進行すると中心暗点を生じ、最終的には不可逆的な中心視力障害をきたす疾患である。

近年、光線力学療法や抗 VEGF(血管内皮増殖因子)抗体療法が滲出型の治療に有効であることが明らかになり、初期病変であれば視力改善が得られることが多い。「歪み」の段階で眼科専門医を受診することが失明に陥ることを防ぐ。萎縮型は有効な治療法はない。

聴覚障害

40歳を過ぎると聴力低下が高音域から徐々に始まり、50歳代では3,000Hz以上の周波数に著明な低下が現れる。さらに年齢が進むと、高音域での聴力低下が一層著明になるとともに、低音域

の聴力低下も進行する。聴力損失の個人差も年齢が進むにつれて漸次大きくなり、高音域ほど著明であることが明らかである。

音は鼓膜を揺らし、それが耳小骨へと伝わり、蝸牛で電気信号に変えられ聴神経を伝わり脳に認識される。老人性難聴の原因は蝸牛の働きの衰えが多い。初期症状で耳鳴りを主訴とすることもあり、聴力の低下に加えて、言葉の聞き取りの低下を訴えることが多い。老人性難聴に対する有効な治療法はない。そのため、聴力を維持するために補聴器などの装着を指導し、周囲とのコミュニケーションを維持するように努める(図6)。コミュニケーション不足は脳機能低下を招き、精神・身体活動の低下を招くからである。

聴覚障害は、初期より周囲に認知されることが多いので、周囲が耳鼻咽喉科受診を勧め現状の聴力を評価し、さらに他疾患の合併を否定することが重要である。特に補聴器を使用する際には、難聴の程度、種類および外耳の形状により詳細な調

整が必要であるため、耳鼻咽喉科の診察を勧める。

味覚障害

老化により甘酸塩苦ともに閾値が上昇する。4つの基本感覚閾値の年齢変化は一樣ではなく個人差が大きい。老化による機能低下の原因として有郭乳頭や葉状乳頭に存在する味蕾の数が減少する。乳頭の萎縮も起こるが、味覚に関する神経経路と中枢の老化に伴う機能低下も、味覚閾値上昇に関与していることが考えられる。

高齢者味覚障害は生理的な加齢性変化のみならず、全身疾患、治療のための薬剤投与、偏食による亜鉛摂取量の低下など、さまざまな要因が関連して引き起こされる。原因として亜鉛を含む栄養摂取不良、唾液分泌低下・口腔内乾燥、基礎疾患(糖尿病、腎障害、肝障害、消化器疾患など)、服用薬剤、孤食などがあげられる。

おいしく食事摂取を続けるためには、カキ貝・ココア・豚レバー・抹茶のような亜鉛を多く含んだ食材^{1),2)}の摂取、口腔内の消毒・義歯の管理を行うこと、全身疾患の管理、服用薬剤の注意(薬剤性もあるため)、嗅覚・視覚・口腔知覚からも味わいの低下をきたすので五感を大事にすること、家族・友人と楽しく食事をとることなどに気をつけて、バランスのよい栄養補給、味わい楽しむ食生活を営むことが大事である(図7)。

嗅覚障害

老化とともに、形態的には嗅糸球と嗅神経の萎縮がみられ、鼻粘膜の感覚細胞の脱落が閾値の上昇の原因とされている。また、嗅覚に関与する神経経路の中枢の老化に伴う機能低下も嗅覚閾値上昇の大きな要因と考えられる。

嗅覚障害の原因で最も多いのは鼻副鼻腔炎で、全体の40~50%を占める。次いで感冒罹患後、外傷性と続くが、原因不明の嗅覚障害も20~30%

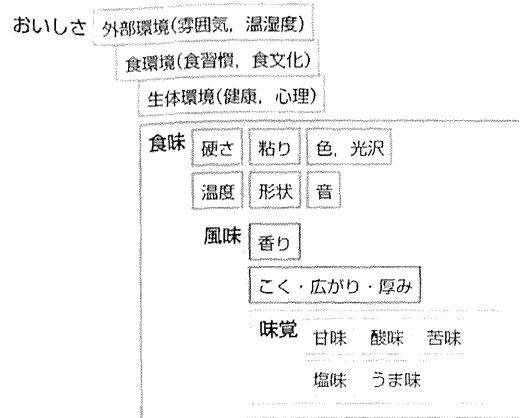


図7 味覚の成り立ち

を占め、そこには加齢性の嗅覚障害が含まれる。

男性では60歳代から、女性では70歳代から有意な嗅覚の低下を認め、喫煙が危険因子とされている¹⁾。ただし原因不明あるいは加齢性と思われる患者のなかにも、副鼻腔炎による嗅覚障害症例が隠れていることがあり、耳鼻咽喉科専門医の診察が必要である。

治療は、急性・慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎などの鼻副鼻腔疾患が原因なら原因疾患の治療を行い、感冒後・薬剤性ならステロイド点鼻や薬剤変更を行う。頭部外傷や神経変性疾患など末梢神経・中枢神経性由来であれば治療困難である。

しかし、近年 Alzheimer(アルツハイマー)型認知症、Parkinson(パーキンソン)病などの発症早期に嗅覚障害をきたすことが明らかになった。嗅覚障害を早期診断に活かすことで神経変性疾患の早期治療に役立てることが望まれる。

【入谷 敦・佐々木 洋・三輪 高喜・森本 茂人】

参考文献

- 1) 富田寛：亜鉛欠乏と味覚障害。JJPEN22:97-104, 2000
- 2) 池田稔ほか：薬剤性味覚障害。日本味と匂学会誌5: 125-131, 1998

Aspiration pneumonia

Takashi Ohruai and Hiroyuki Arai

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Aspiration pneumonia and aspiration pneumonitis

Pneumonia is a common cause of death among older people despite the availability of potent novel antimicrobials. Whereas the death rate of juvenile pneumonia has decreased nearly to zero, that of old people has remained unchanged over the past 100 years. In other words, the traditional approach has proven a limited success: as Osler put it over 100 years ago, 'pneumonia is actually a friend to the old'.¹ Both the increased incidence of pneumonia and high mortality among older people are a consequence of a number of age-related factors including coexisting illnesses, therapeutic interventions and decreased host defence mechanisms. In these, aspiration is possibly the most important risk factor for pneumonia in the elderly.² Aspiration is defined as the inhalation of oropharyngeal or gastric contents into the larynx and the lower respiratory tract. Several pulmonary syndromes may occur after aspiration, depending on the amount and the nature of the aspirated material, frequency of aspiration and the host's response to the aspirated material.³ Aspiration pneumonia is an infectious process caused by an inhalation of the oropharyngeal secretions that are colonized by pathogenic bacteria, whereas aspiration pneumonitis including Mendelson syndrome is a chemical injury caused by an inhalation of sterile gastric contents.³ Although there is some overlap between these syndromes, they are distinct clinical entities. This chapter focuses on the pathophysiology and the management of aspiration pneumonia and aspiration pneumonitis.

Mechanisms for development of aspiration pneumonia or aspiration pneumonitis

Aspiration pneumonia

Pneumonia in the elderly is often caused by a non-apparent swallowing disorder.² Such 'silent aspiration' frequently

occurs and is a more important cause of pneumonia than acute aspiration of gastric content in older people.⁴ Silent aspiration of oropharyngeal bacterial pathogens to the lower respiratory tract is an important risk factor for community-acquired pneumonia⁵ and also nosocomial pneumonia in the elderly.⁶ Normal hosts are less likely to develop pneumonia because they aspirate smaller volumes or are able to clear bacteria rapidly.⁷ However, an extremely small volume (0.01 ml) of saliva contains pathogenic numbers of bacteria.⁷ Elderly patients with a predisposition to aspiration frequently aspirate oropharyngeal secretions and the development of pneumonia occurs when normal pulmonary defence mechanisms are overwhelmed.⁸ Adequate protective reflexes in the airway are important and suppression or absence of these reflexes has led to pneumonia.⁸ For example, Nakajoh *et al.* reported that the incidence of pneumonia was higher in patients having both a latency of swallowing response longer than 5 s following stimulation with 1 ml of distilled water and a cough threshold for inhalation of citric acid aerosol higher than a concentration of 1.35 (log mg ml⁻¹).⁹ Thus, the progressive loss of protective reflexes (i.e. swallowing and cough reflexes) with age is thought to be one of the mechanisms for aspiration pneumonia, which is often seen in older people.¹⁰ In fact, impaired swallowing and cough reflexes have been shown in patients suffering from aspiration pneumonia.¹¹ However, re-evaluation of age-related changes in protective reflexes in individuals who lead active daily lives has shown that both reflexes do not decrease with the advance of age,^{12,13} indicating that involuntarily and degenerative changes associated with ageing often result in marginally compensated protective reflexes.¹⁴ Disorders of the central nervous system are more likely to develop in the elderly and pneumonia has been estimated to occur in about one-third of patients with stroke.¹⁵ The most important factor contributing to the development of pneumonia in patients with stroke is suggested to be dysphagia with aspiration.¹⁶ Nakagawa *et al.* have shown that the risk of

pneumonia was significantly higher in patients with basal ganglia infarcts than in patients with or without cerebral hemispheric strokes in other locations.⁸ They found that multiple episodes of pneumonia occurred only in patients with bilateral basal ganglia infarcts and that there was a higher mortality rate associated with pneumonia in these patients.⁸ Delayed triggering of the swallowing reflex occurs in patients with infarcts in the basal ganglia.¹⁴ These results strongly suggest that disruption of basal ganglia functions is critically important in the development of aspiration pneumonia. The pharyngeal, laryngeal and tracheal epithelia, the most important sites for the initiation of swallowing and cough reflexes, have an extensive plexus of nerves that contains substance P.^{17,18} Capsaicin desensitization, which diminishes substance P from the airway and upper digestive tract, or an administration of neurokinin (NK)-1 receptor antagonist remarkably attenuated the cough response to tussive stimuli^{19,20} and distilled water-induced swallowing reflex in guinea pigs,²¹ suggesting an important role of substance P-containing nerves in the initiation of these protective reflexes. Thus, irritation of laryngeal and pharyngeal mucosa by stimuli may activate capsaicin-sensitive sensory nerves, releasing substance P, with the result that protective reflexes are initiated by stimulation of the glossopharyngeal and vagal sensory nerves.¹⁹ Treatment with a dopamine agonist in the rat brings about a heightened striosomal expression of substance P and both dopamine D1 and D2 antagonists decrease substance P.²² Mice lacking the dopamine D1 receptor²³ and those treated with dopamine D1 receptor antagonist²⁴ showed abnormal motor activities and feeding and swallowing problems. An impairment of dopamine metabolism in the basal ganglia is observed in patients with infarcts in the basal ganglia.²⁵ Taking these facts together, the mechanisms of silent aspiration may be speculated as shown in Figure 48.1. Patients with basal ganglia infarcts may suffer from reduced dopamine metabolism, which decreases substance P in the glossopharyngeal and vagal sensory nerves. Reduction in substance P concentration in these nerves impairs both swallowing and cough reflexes, which increases the frequency of silent aspiration. Because the action of swallowing and coughing is a fundamental defence mechanism against aspiration of oropharyngeal contents into the respiratory tract, impairment of both reflexes is one of the major reasons for the development of aspiration pneumonia (see Figure 48.1). In patients with aspiration pneumonia, unlike those with aspiration pneumonitis, the episode of aspiration is generally not witnessed. The diagnosis is therefore inferred when a patient at risk for aspiration has radiographic evidence of an infiltrate in a characteristic bronchopulmonary segment. Elderly

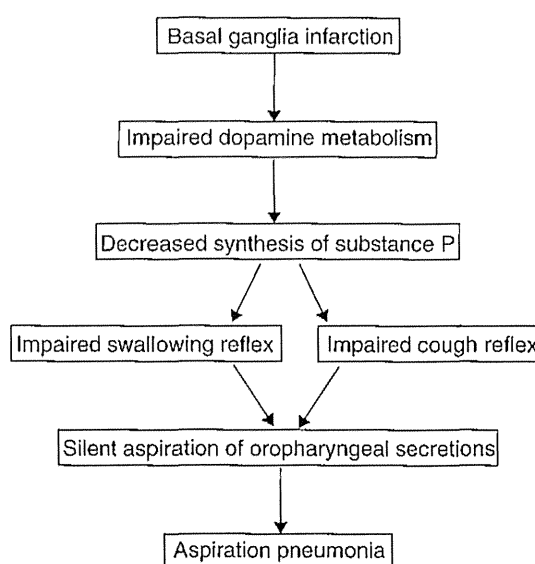


Figure 48.1 Possible mechanisms for development of aspiration pneumonia in patients with basal ganglia infarction.

persons frequently receive poor oral care, resulting in oropharyngeal colonization by potential respiratory tract pathogens, including Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. These pathogens are aspirated and may cause pneumonia.³

Aspiration pneumonitis

Aspiration pneumonitis is defined as acute lung injury after the inhalation of regurgitated sterile gastric contents. This syndrome occurs in patients who have a marked disturbance of consciousness such as that resulting from a drug overdose, seizures, a massive cerebrovascular accident or the use of anaesthesia.³ The syndrome most commonly described as aspiration pneumonitis is Mendelson syndrome.²⁶ Reflux of gastric fluids into the airway can damage the respiratory tract.²⁷ Marked damage to the tracheal mucosa can occur even when the volume of aspirated gastric fluid is too small to cause clinically significant aspiration pneumonitis and repeated long periods of aspiration of gastric fluid may even cause interstitial pulmonary fibrosis. Damage is always more severe when the pH of the gastric contents is low, but gastric fluid also contains substances other than acid which cause airway damage and delay healing of the airway epithelial damage.^{3,27} Since airway epithelial damage by gastric content probably arises from the additive effects of acidity,²⁷ treatment of gastroesophageal reflux using antacids such as histamine-H2 receptor antagonists alone may not improve symptoms caused by aspiration of gastric fluids.³

Treatments for aspiration pneumonia and aspiration pneumonitis

Aspiration pneumonia

Antibiotic therapy is unequivocally indicated in patients with aspiration pneumonia. The choice of antibiotics should depend on the setting in which the aspiration occurs and also the patient's general health. However, antibiotic agents with activity against Gram-negative organisms, such as third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and piperacillin, are usually required.³ Kanda *et al.* evaluated an additive effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and amantadine to the conventional antibiotic therapy for pneumonia and found that the combined administration of these drugs can shorten the duration of hospitalization and antibiotic use, inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and lower the medical cost for treatment of pneumonia.²⁸

Aspiration pneumonitis

Although it is common practice, the prophylactic use of antibiotics in patients in whom aspiration is suspected or witnessed is not recommended.³ However, empirical antibiotic therapy is appropriate for patients who aspirate gastric contents and who have small-bowel obstruction or other conditions associated with colonization of the gastric contents.³ Antibiotic therapy should be considered for patients with aspiration pneumonitis that fails to resolve within 48 h after aspiration. Empirical therapy with broad-spectrum agents such as fluoroquinolone or piperacillin is recommended. Corticosteroids have been used for decades in the management of aspiration pneumonitis. However, there are limited data on the role of these agents.²⁹

Strategies for the prevention of aspiration pneumonia (Figure 48.2)

Pharmacological therapy

Capsaicin

Because substance P is a neurotransmitter of the swallowing reflex and is depleted in patients with aspiration pneumonia,³⁰ capsaicin, a pungent substance in red peppers that stimulates sensory nerves, may improve the swallowing reflex in these patients.² Ebihara *et al.* measured the swallowing reflex with a bolus injection of 1 ml of distilled water into the pharynx through a nasal catheter and suggested that the addition of a low dose of capsaicin to liquid or food may stimulate the swallowing reflex and help to prevent aspiration pneumonia in the elderly.³¹

1. Pharmacological therapy
 - a. Capsaicin
 - b. Angiotensin-converting enzyme inhibitors
 - c. Dopamine and amantadine
 - d. Cilostazol
 - e. Folic acid
 - f. Menthol
 - g. Banxia houpu tang
 - h. Black pepper oil
 - i. Mosapride
2. Oral hygiene
3. Sitting position
4. Avoid neuroleptics
5. Handwashing

Figure 48.2 Preventive strategies for aspiration pneumonia.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

A well-known adverse effect of ACE inhibitors is a dry cough.³² Since substance P is degraded by ACE,³³ its action is potentiated by ACE inhibitors.³⁴ Using ACE inhibitors, substance P might accumulate in the upper respiratory tract because of inhibited ACE activity and cause an increase in the sensitivity of the cough reflex.^{2,20} In a similar way to the cough reflex, ACE inhibitors improve the swallowing reflex in older patients with aspiration pneumonia.² Sekizawa *et al.* compared the rate of pneumonia in stroke patients with hypertension treated by ACE inhibitors with that in stroke patients treated by other antihypertensive drugs and found that the risk of pneumonia is reduced by about one-third if ACE inhibitors are used for hypertension compared with the use of other antihypertensive drugs.³⁵ ACE inhibitors, therefore, may have beneficial effects on the prevention of pneumonia in these patients. Arai *et al.* reported that the rate of pneumonia was significantly lower in elderly hypertensive patients given ACE inhibitors than that in those treated with calcium channel blockers.³⁶ However, Teramoto and Ouchi refuted the advantage of ACE inhibitors over calcium channel blockers in preventing pneumonia in adult and elderly subjects with hypertension.³⁷ In elderly individuals, the severity of the underlying cerebrovascular disease greatly affects susceptibility to pneumonia. ACE inhibitors could be useful in the prevention of aspiration pneumonia in elderly patients with stroke but not in those without stroke.

Dopamine and amantadine

Delayed triggering of the swallowing reflex occurs in patients with basal ganglia infarctions² and an impairment

of dopamine metabolism in the basal ganglia is observed in these patients.²⁵ Kobayashi *et al.* investigated whether levodopa improves the swallowing reflex in patients with basal ganglia infarctions who had a history of aspiration pneumonia.³⁸ The subjects were given an intravenous drip infusion of levodopa (50 mg in 20 ml of saline) for 30 min. They found that the administration of levodopa improved the impaired swallowing reflex in these patients. Since dopamine supplementation improves the swallowing reflex in patients with cerebral infarctions, Nakagawa *et al.* investigated whether amantadine, a drug that acts as a dopamine releaser from dopaminergic nerve terminals, lowers the incidence of pneumonia in patients with cerebral infarctions.³⁹ Patients were randomly assigned amantadine 100 mg per day or no active treatment and were investigated for 3 years. During follow-up, the relative risk of developing pneumonia in patients on no active treatment compared with that in those on amantadine was 5.92. These findings suggest that the risk of pneumonia is lowered by about 20% if amantadine is used in patients with previous stroke. Amantadine may, therefore, have beneficial effects on the prevention of pneumonia in these patients. Of course, other recognized effects of amantadine might also have impacted the incidence of pneumonia in these studies. For example, amantadine improves the conscious state in patients with brain injury⁴⁰ and more active stroke patients may be less likely to aspirate. In addition, dopaminergic receptors have been identified in the lower oesophageal sphincter and amantadine might reduce gastroesophageal reflux⁴¹ and thereby lower the risk of aspiration pneumonia. Finally, antiviral effects and prevention of influenza infection might also lower the incidence of pneumonia over a 3 year period. Hence the mechanism by which amantadine might positively affect the incidence of pneumonia remains to be proven.⁴²

Cilostazol

Disorders of the central nervous system including dementia and atherosclerotic cerebrovascular disease are more often associated with aspiration than other specific neuromuscular disorders.² The mechanisms by which brain injury affects the risk of aspiration are beginning to be delineated. For example, in healthy people, the frequency of swallowing during sleep is slightly less than that when awake,⁴³ but severe delay of the swallowing reflex during nighttime compared with that during daytime was observed in patients with multiple lacunar infarctions.⁴⁴ Cough reflex and spontaneous cough are also suppressed during sleep in patients with evidence of cerebrovascular damage.² Hence patients with cerebrovascular disease are particularly susceptible to the development of aspiration pneumonia during sleep. Other evidence exhibiting the importance of cerebrovascular disease comes from studies of patients with silent cerebral infarction, that is, patients

with radiographic evidence of infarction without frank signs of neurological impairment. Silent cerebral infarction is fairly common among the elderly. Silent cerebral infarction was observed in 23% of elderly people in the USA, in 42% of older adults in one Japanese study and in 51% in another Japanese study.² Not only is silent stroke a risk factor for clinical stroke that obviously increases the risk of aspiration pneumonia, but Nakagawa *et al.* reported that patients with silent cerebral infarction were more likely to develop pneumonia (20%) than were controls (5%) without silent cerebral infarction over a 2 year period.⁴⁵ In this study, deep silent infarcts were more closely associated with the incidence of pneumonia (29%) than that in superficial infarcts (7%).⁴⁵ Hence silent cerebral infarction should be considered as a potential risk for the development of aspiration pneumonia. Taken together, it is reasonable to propose that treatment aimed at reducing the incidence and severity of cerebrovascular diseases, for example, anti-hypertensive therapy or anticoagulation and anti-platelet therapy in selected populations, may not only prevent future stroke but also reduce the incidence of aspiration pneumonia. In a comparison between a group receiving cilostazol, an anti-platelet agent, for 3 years and a cilostazol non-receiving group, the incidence of cerebral infarction decreased to 50% in the cilostazol group.² Furthermore, the incidence rate of pneumonia also decreased by approximately half.

Folic acid

Folate plays a pivotal role in the synthesis of dopamine and its deficiency is common in older people, especially in institutionalized subjects. Folate deficiency may be an independent marker for increased risk of aspiration pneumonia in older people.⁴⁶ Folic acid supplementation may prevent the incidence of pneumonia by improving the swallowing function in these susceptible subjects.⁴⁶ Therefore, for older people, in order to prevent pneumonia, nutrition also has to be taken into consideration.

Menthol

Ebihara *et al.* found that menthol stimulation and also cold stimulation restore impaired swallowing reflex in patients with dysphagia through the activation of transient receptor potential (TRP) M8.⁴⁷ Thus, an addition of menthol to liquids or food may improve swallowing reflex and help to prevent aspiration pneumonia in the elderly with dysphagia.

Banxia houpu tang

Iwasaki and co-workers reported that a traditional Chinese herbal medicine, banxia houpu tang (BHT), improves both swallowing and cough reflexes in patients with stroke.^{48,49} Furthermore, they reported that treatment with BHT reduces the risk of pneumonia and pneumonia-related

mortality in elderly patients with neurodegenerative disorders.⁵⁰

Black pepper oil

Ebihara *et al.* reported that olfactory stimulation by nasal inhalation of volatile black pepper oil (BPO) increases the cerebral blood flow of the right orbito-frontal and left insular cortexes, increases serum levels of substance P and improves swallowing function.⁵¹ Inhalation of BPO might improve swallowing movement and might have benefits in older post-stroke patients with dysphagia, regardless of their consciousness level or physical and mental status.

Mosapride

Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is widely used for gastrointestinal tract access to provide artificial feeding in patients with neurological dysphagia. PEG tube placement is frequently requested to address problems of dysphagia with aspiration pneumonia. However, pneumonia is the most common cause of death and might explain the lack of survival benefit in patients fed using a PEG tube. A quantitative scintigraphic study with Tc-99m-labelled enteral infusion demonstrated frequent episodes of gastroesophageal reflux (GER) and subsequent aspiration of gastric contents into the airway in patients with gastrostomy.⁵² Mosapride citrate is a gastroprokinetic agent that enhances upper gastrointestinal motility and is known to prevent GER in patients with GER disease. He *et al.* found that mosapride citrate lowers the rate of developing pneumonia after PEG and improves the survival rate in patients with PEG.⁵³

Oral hygiene

The microbiological aetiology of aspiration pneumonia is usually traced to organisms that inhabit the oropharynx and aspiration of pharyngeal contents has been suggested as the mechanism by which these bacteria reach the lower respiratory tract.² Johanson and Harris speculated that the pulmonary infections caused by bacteria following the introduction of pathogenic organisms by aspiration of oropharyngeal contents is one of the major reasons for pneumonia in the elderly.⁵⁴ Since aspiration of bacteria in the oropharyngeal secretions is an important risk factor for nosocomial pneumonia in the elderly, poor oral health may also contribute to the development of pneumonia. Yoneyama *et al.* assessed the rate of pneumonia in elderly people receiving oral care and in those who were not.⁵⁵ During 2 years of follow-up, pneumonia was diagnosed in 19% of the participants who did not receive oral care and in 11% of those who received it. The relative risk of developing pneumonia in no active oral care compared with that in oral care was 1.67 (95% CI, 1.01–2.75; $p < 0.05$). Thus, monitoring the attention given to the oral

hygiene of dependent patients can probably lower the incidence of aspiration pneumonia. Furthermore, Yoshino *et al.* stimulated the gum-ridge with a brush without toothpaste immediately after a meal.⁵⁶ No matter where in their mouth they stimulated, the swallowing reflex improved after the stimulation on the gum-ridge. This result indicates that stimulation in the mouth is transmitted to the brain and certainly improves the swallowing reflex, which is one of the most important defensive reflexes against microorganisms with which the human body is equipped. Brushing in the mouth is not only good for the prevention of dental caries and gumboils but also very good for improving the reflexes. Stimulation of the mouth requires less time and effort than stimulation of the arms and legs. All we need is a small amount of stimulus to care for older people.

Sitting position

GER is very common in general and more common in elderly subjects. It has been estimated that more than one-third of older people have intermittent symptoms of GER. In addition, the supine position, possibly by increasing the likelihood of aspiration of gastric contents into the lung, may lead to pneumonia in patients on mechanical ventilators.² Finally, nasogastric tubes promote aspiration of gastric contents by impairing swallowing function, causing stagnation of oropharyngeal secretions and reducing the tone of the lower oesophageal sphincter.² The simple approach to all of these problems may involve elevating the position of the bed. Meguro *et al.* showed that elevating the bed after each meal for 2 h may lower the febrile days presumptively caused by aspiration of gastric contents.⁵⁷ Matsui *et al.* also emphasized the importance of a patient's sitting position for the prevention of respiratory tract infections.⁵⁸

Avoid neuroleptics

The cough reflex can, of course, be suppressed by sedative drugs. Irwin *et al.* reported a consensus panel report of the American College of Chest Physicians, 'Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom,' and did not identify any age-related changes in cough reflex.⁵⁹ However, depression of cough reflex by anaesthesia, sedative hypnotics or analgesic narcotics should be considered to be a major risk for aspiration pneumonia in older patients, especially during sleep. Attention to minimizing the use of agents that suppress the cough reflex is crucial in caring for elderly patients. When older people take benzodiazepines, their swallowing reflex will not decrease significantly. However, when they take neuroleptics, which mostly act as a dopamine receptor antagonist, their swallowing reflex clearly does decrease, which makes things even more troublesome and leads to pneumonia.⁶⁰