

表1：医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare associated pneumonia：NHCAP）の定義

- 1 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している*
- 2 90日以内に病院を退院した
- 3 介護**を必要とする高齢者、身体障害者
- 4 通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等などによる治療）を受けている

以上の項目のうち1項目でも該当する肺炎を「医療・介護関連肺炎」と定義する。

* 1には精神病床も含む。

** 介護の基準は限られた自分の身の回りのことしかできない、日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

依然として肺炎を制圧できない原因は、かつて院内感染（日和見感染と耐性菌の出現^{*1}）というキーワードをもって語られ、“限られた状況下における事例”として理解されていた。耐性菌が隔離された状況で適切に治療がされれば、制圧できずともコントロールされるであろうという見通しであったのである。しかしながら、病院でなく市中で過ごす高齢者が入退院を繰り返すうちに、肺炎により致命的な状況に陥るケースが次第に普遍性を持つに至る。つまり、高齢者の肺炎においてはその都度対処された病態が、いったん治癒あるいは軽快したとしても、病原菌の悪性度というよりはhost（宿主）の要因によって再発を繰り返し、再発はhostをさらに消耗させ、病原性の強くない耐性菌に結局やられてしまう——この経過こそが現代における最も一般的な肺炎として認知されたのである。

今日直面している高齢者における肺炎の問題は、

- ① 抗菌薬のみで肺炎をコントロールすることの限界（たとえ優れた抗菌薬であってもその効果は投与されている間に限られること）、

- ② 抗菌薬そのものが肺炎の予防や再発にはなんら寄与しないために、hostである高齢者側の問題（易感染性であったり嚥下機能低下であったりが存在する限り、いずれ耐性菌の問題に直面すること）を改善せねばならない、

ことを浮き彫りにした。

本稿においては、従来の肺炎治療の枠組みでは対処できない高齢者（慢性）肺炎に対する新たなガイドラインである『医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare associated pneumonia：NHCAP）診療ガイドライン』の概説とともに、肺炎を慢性化したらしめているhostの問題が如実に現れる誤嚥性肺炎を中心に、その発症機序、危険因子や予防、治療の可能性について解説する。

高齢者における肺炎 医療・介護関連肺炎(NHCAP)について

2011年、日本呼吸器学会は新しい肺炎の分類としてNHCAPを提唱し、そのガイドラインを作成した²⁾。NHCAPの定義は表1のとおりである。院内発症の肺炎を除き、4項目のうち1つでも該当する肺炎はNHCAPと判断する。ここで想定される肺炎は高齢者が繰り返す肺炎であり、一般の市中肺炎よりも高い耐性菌リスクを抱えた肺炎で、特に誤嚥性肺炎の要素の強い肺炎に対する新たなガイドラインである³⁾。

* 1 「日和見感染と耐性菌の出現」……日和見感染とは、健常者では感染症を起こさないような病原性の弱い微生物や常在菌での感染を指す。病院内においては免疫能の低下した入院患者がいること、かつ院内では抗菌薬の使用によりこれら常在菌の中にも薬剤耐性を獲得する菌があり、両者が出会った瞬間発病すると有効な薬剤が限定され、さらなる抗菌薬の投与がまた新たな薬剤耐性菌を生み出す悪循環に陥る。この問題は依然、院内感染対策の主要なテーマである。

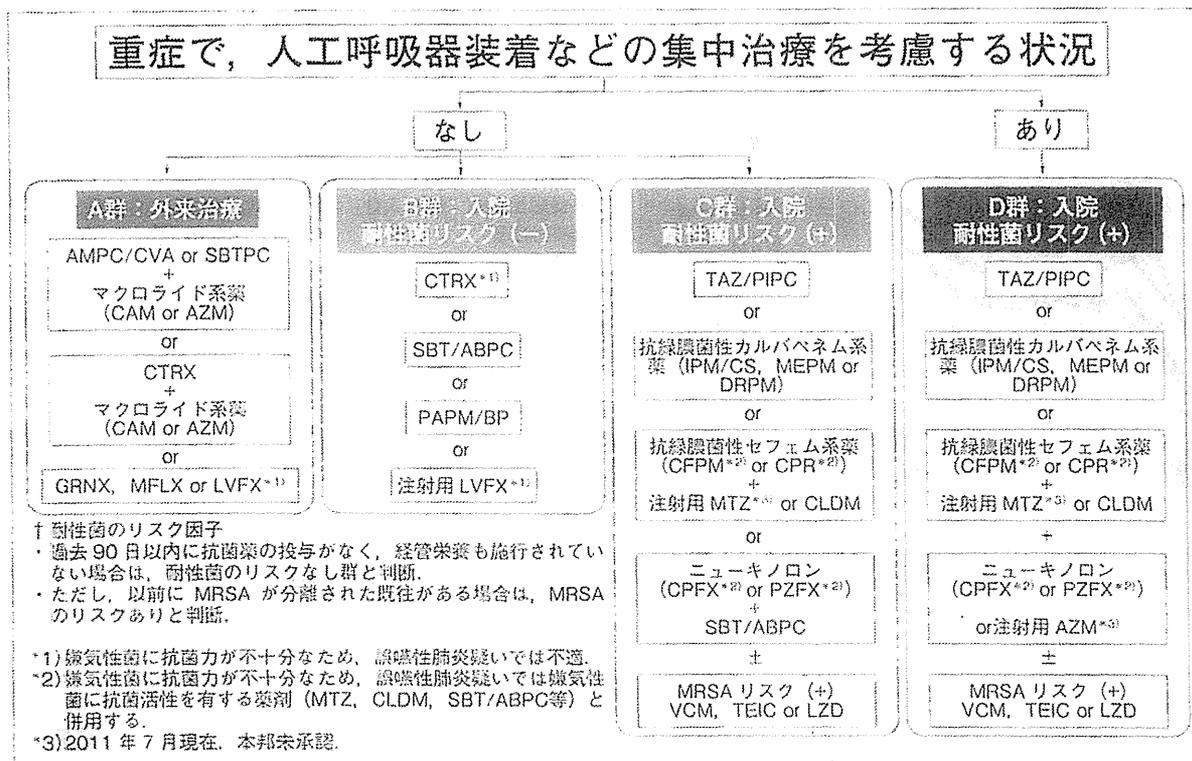


図2 治療区分と抗菌薬選択の実際。『医療・介護関連肺炎 (NICAP) 診療ガイドライン』より。

このガイドラインの画期的なことは次の2点である。1つはビーチャムとチルドレスによって論じられた生命医学倫理の4原則、①自律尊重、②無危害、③恩恵、④正義、に留意することが明記されていること。もう1つは、実際の治療に関して重症度に応じた厳格な治療プロトコルではなく、大まかな治療区分によって使用すべき抗菌薬を提示しており、主治医の裁量が大きいことである (図2)。

このように本ガイドラインは、抗菌薬選択にあたり、科学的エビデンスのみでなく倫理的要件も考慮し、重症であっても人工呼吸管理やICU管理を必須とはしていない。また誤嚥性肺炎で問題となる胃瘻や高カロリー輸液など代替栄養の要否に関しても医学的な見地だけでなく、患者・家族の意思や社会的背景を考慮した倫理観からの見地を考慮するよう勧めしており、高齢者医療や終末期医療の根本に正面から取り組んだきわめて実地的で柔軟かつ良識的なガイドラインである。だからこそ、医療側には信頼

された患者—医師関係を構築しながらの全人医療を行うことが一層求められる。

高齢者における疾患の特徴と 誤嚥性肺炎の位置づけ

高齢者では高血圧、高脂血症、糖尿病など、多疾患を抱えている例は珍しくない。加えて白内障などの眼科疾患、頻尿や尿失禁などの泌尿器疾患、腰痛や膝痛などの整形外科疾患といった老年症候群に関わる疾患を併せて持っている、いずれの疾患も手術療法など一部を除けば、治療ではなく病状の進行を抑える、あるいは症状の緩和を図ることが目標となる慢性疾患であり、年齢とともに有病率は増加するという性質を持つ。

筆者らの所属する杏林大学医学部付属病院高齢診療科における入院患者は平成23年には400名であったが、併存疾患数が平均5.1疾患にのぼった。循環

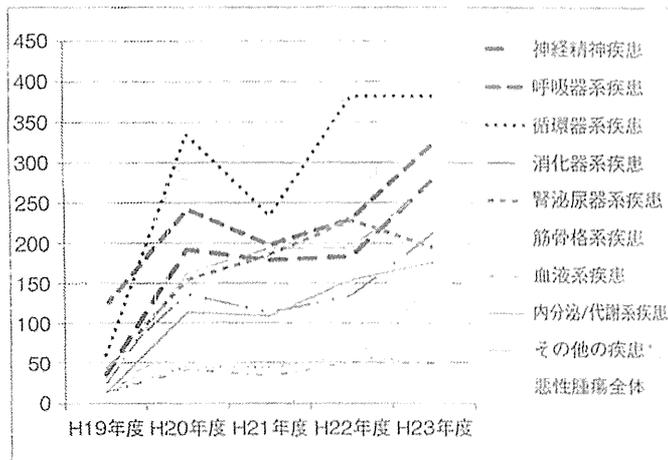


図3 杏林大学医学部付属病院高齢診療科への入院患者数の推移と併存疾患の内訳

入院診療の実績（年度ごと）

新規入院患者数（のべ人数）	平成19	平成20	平成21	平成22	平成23
382	313	291	401	400	
主要疾患患者数（のべ人数）の推移					
併存疾患数	5.1疾患/人				
主要疾患患者数（のべ人数）	平成19	平成20	平成21	平成22	平成23
神経精神疾患	37	193	180	183	281
呼吸器系疾患	123	243	199	230	325
循環器系疾患	63	335	235	381	381
消化器系疾患	41	136	113	135	212
腎泌尿器系疾患	43	155	184	227	192
筋骨格系疾患	17	70	64	58	98
血液系疾患	11	41	33	50	49
内分泌/代謝系疾患	13	114	108	154	176
その他の疾患*	26	163	194	195	273
悪性腫瘍全体	14	45	44	58	49

*感染症，膠原病，DIC，廃用症候群，他科疾患など

器系疾患，次いで呼吸器系疾患を持つ人数が最も多く，脳血管疾患を含む神経精神疾患が続く（図3）。また，当科の入院の主病名で最も多いのは肺炎で，40%にもなる。さらに，多くの患者が要介護状態にあるところから，その多くがNHCAPということになる。

高齢者では慢性疾患を抱えながら徐々に要介護状態になり，ついには肺炎にかかるという図式が垣間見える。

誤嚥性肺炎のメカニズムと嚥下機能における脳の役割

1. 誤嚥性肺炎のリスク因子

NHCAPの代表が誤嚥性肺炎である。誤嚥性肺炎の発症には，嚥下・咳反射の低下が強く関与している。嚥下・咳反射の低下によって細菌が容易に，しかも繰り返し気管内に入ることにより，「再発→ADLの低下→死」への転帰をたどる。その病態は生命維持の根幹である“食すること”が，一転して今度は病因となったもので，根本治療は抗菌薬の

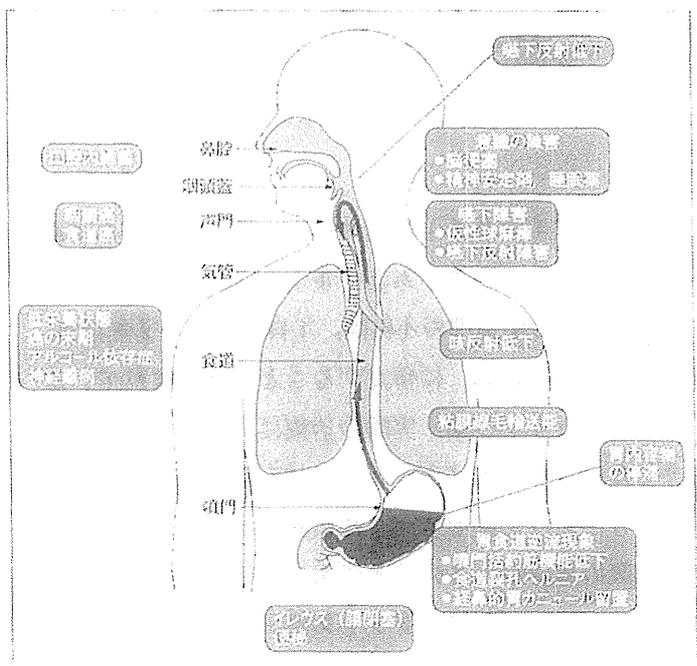


図4 誤嚥性肺炎のリスク因子。

嚥下反射，咳反射の低下のほか，免疫能の低下，胃酸の逆流に関与する消化管運動など，多くの因子が関与する。

投与でなく“食すること”の機能改善を目指すことにある。図4に誤嚥性肺炎に関与するリスク因子を挙げる。嚥下反射，咳反射の低下のほか，免疫能の低下，胃酸の逆流に関与する消化管運動など，多くの因子が関与する⁴⁾。

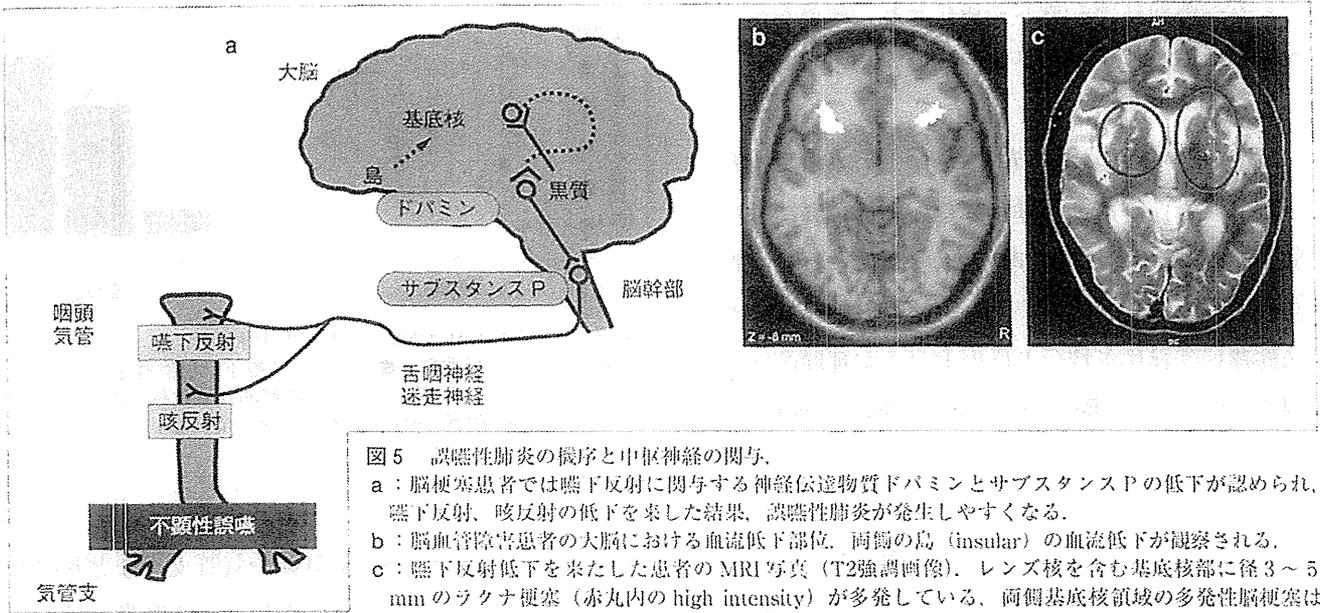


図5 誤嚥性肺炎の機序と中枢神経の関与。
 a：脳梗塞患者では嚥下反射に関与する神経伝達物質ドーパミンとサブスタンスPの低下が認められ、嚥下反射、咳反射の低下を来した結果、誤嚥性肺炎が発生しやすくなる。
 b：脳血管障害患者の脳における血流低下部位。両側の島 (insular) の血流低下が観察される。
 c：嚥下反射低下を来した患者のMRI写真 (T2強調画像)。レンズ核を含む基底核部に径3~5 mmのラクナ梗塞 (赤丸内の high intensity) が多発している。両側基底核領域の多発性脳梗塞はいわゆる仮性球麻痺から誤嚥性肺炎を起こす。

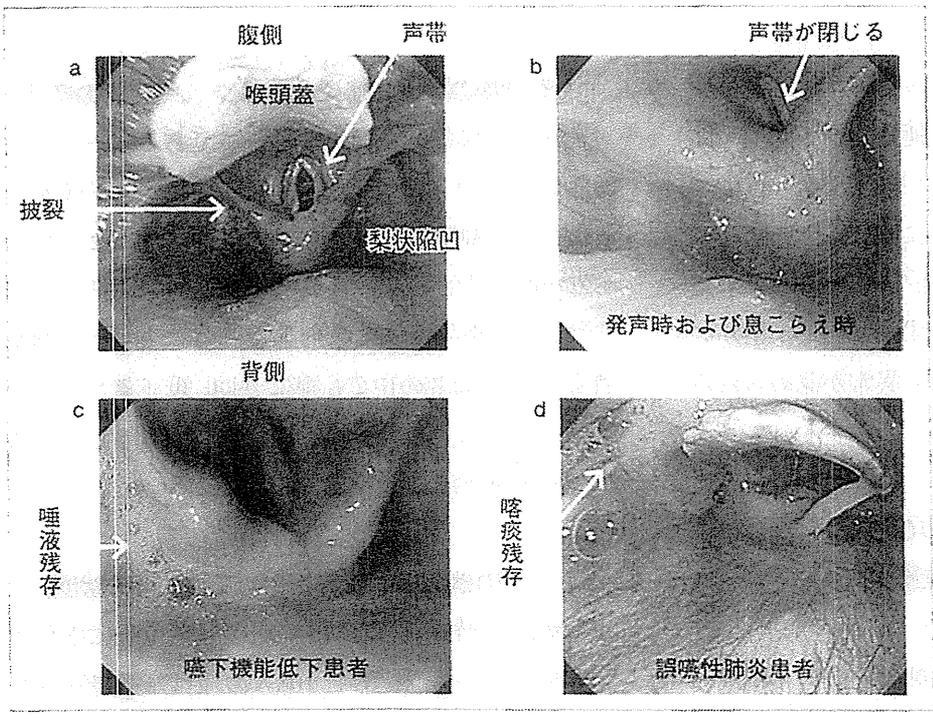


図6 内視鏡による咽頭・喉頭部の解剖。
 a：咽頭と喉頭は披裂により境界される。梨状陥凹の奥に食道が続く。呼吸時には喉頭部・声帯が開大している。
 b：発声時および息こらえ時、声帯が閉じ、披裂が腹側に持ち上がる。嚥下時には舌が口蓋を持ち上がり、さらに披裂が声帯を塞ぐような動きをすることで咽頭部の閉鎖空間が形成され、内部が陰圧となる。さらに、咽頭筋の働きにより食物は気管へ流れずスムーズに食道へ運ばれる。嚥下反射低下があるところの一連の動きが遅延し、披裂が持ち上がる前に食塊が気管へ流れ、誤嚥することになる。
 c：嚥下機能が低下した患者の咽頭部。梨状陥凹に唾液が残存する。反射の低下、嚥下筋の筋力低下、咽頭部の感覚神経の鈍麻などによる。
 d：誤嚥性肺炎患者の咽頭部。喀痰が梨状陥凹を埋めており、容易に誤嚥が起こる。

2. 嚥下機能における脳の役割

通常、人における摂食・嚥下は、視覚や嗅覚からの情報が過去の食事体験と相まって摂食要求となり、続く摂食中に口腔内での味覚情報が加わり、咀嚼—そして嚥下が行われる (図5-a・図6)。これら一連の動作は特に意識をしなくても滞りなく行われる一方で、健常者であってもお腹が張って食欲

も湧かなかったり、思いつめたり悩んだりするとたんに食事も喉を通らなかつたり、といった繊細な部分も持ち合わせる⁵⁾。

脳における嚥下中枢、特に無意識の嚥下動作を司る場所は島 (insular) と考えられている (図5-b)⁶⁾。また、末梢から中枢へのフィードバック機構として、液性因子である摂食ホルモン (グレリ

ン)が空腹時に胃粘膜から放出され、摂食を促すよう情報を中枢に伝えるメカニズムがある⁷⁾。

3. サブスタンスPが摂食・嚥下反射に影響

嚥下反射は、迷走神経知覚枝の頸部神経節で合成されるサブスタンスPが咽頭・喉頭や気管に放出されることにより生じ⁸⁾、さらにこの神経は、大脳基底核に受容体を持つ上位のドパミン神経系により調節されている(図5-a)。摂食・嚥下反射機能は、大脳皮質の神経変性疾患であるアルツハイマー型認知症においても初期では比較的保たれる。しかしながら大脳基底核に梗塞を有する患者では、同部位でのドパミン代謝障害が観察されるとともに、唾液中のサブスタンスP濃度が低下し、嚥下反射が遅延する(図5-c)⁹⁾。

中川らは療養型病院に入院中の256人を対象に頭部CTを施行し、大脳基底核脳梗塞と嚥下時間・肺炎発症との関連を検討した結果、嚥下反射の遅延・肺炎発症が基底核梗塞群で高率に認められ、その原因は不顕性誤嚥^{*2}であった(図7)¹⁰⁾。こういった誤嚥性肺炎の患者を詳細に観察すると嚥下反射が5秒以上遅延し、同時に咳反射にも異常が認められることが判明した¹¹⁾。

誤嚥性肺炎のその他のリスク、 免疫能と消化管機能

嚥下・咳反射の低下が誤嚥性肺炎の最大の危険因子であるが、おそらく誤嚥を数回繰り返しただけでは、気管支炎を起こしたとしても通常は肺炎までには至らない。hostの免疫能や栄養状態、口腔内不衛生、薬剤の関与、胃酸の逆流など化学性の気管支

*2 「不顕性誤嚥」……誤嚥すると通常、生体反応である咳反射が働いて異物を排除しようとするが、むせや呼吸苦、声の変化といった咳反射の徴候が見られない誤嚥を指す。したがって、患者は気付かれないまま肺炎を発症し重症化することになる。

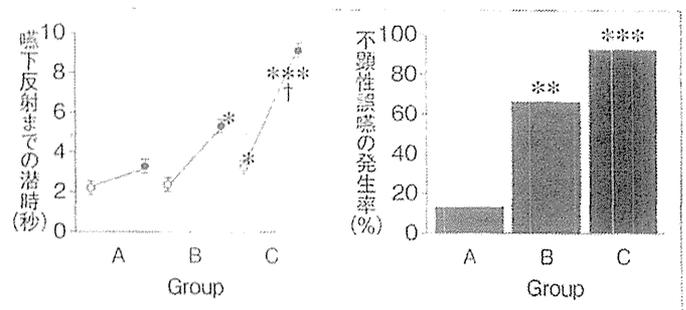


図7 大脳基底核梗塞が嚥下反射に及ぼす影響。覚醒時(○)と睡眠時(●)における嚥下反射潜時を、A:基底核部梗塞なし、B:片側あり、C:両側ありで比較したところ、B、C群では著明に睡眠時の嚥下反射が低下していた。

ノ肺障害の合併、慢性肺気腫や気管支炎など肺の基礎疾患、といった危険因子が複合して肺炎を発症する¹²⁾。

1. その他の誤嚥性肺炎のリスク(免疫能の低下)

まず、高齢者の免疫能についてである。一般に免疫能はTh1リンパ球によりマクロファージ等が活性化される細胞性免疫と、Th2リンパ球により抗体産生が賦活化される液性免疫に分けられる¹³⁾。高齢者では、液性免疫は比較的保たれる一方で¹⁴⁾、細胞性免疫は高齢者の中でも特にADL低下者で低下することから¹⁵⁾、この低下が肺炎発症に関与していることがうかがえる。

2. その他の誤嚥性肺炎のリスク(精神状態)

その他、精神状態が個体の回復力や免疫に影響する可能性がある(図8)。108人の健常高齢者を6カ月にわたって追跡したところ Geriatric Depression Scaleで「抑うつ傾向」と認められた群40人は、そうでない群に比べて約3倍かぜをひいた¹⁶⁾。

3. その他の誤嚥性肺炎のリスク(口腔内環境)

摂食中の咀嚼に重要な役割を担っているのが口腔内環境であるが、特に認知症患者では口腔衛生が疎かになりがちである。自分で歯を磨かなくなる。自

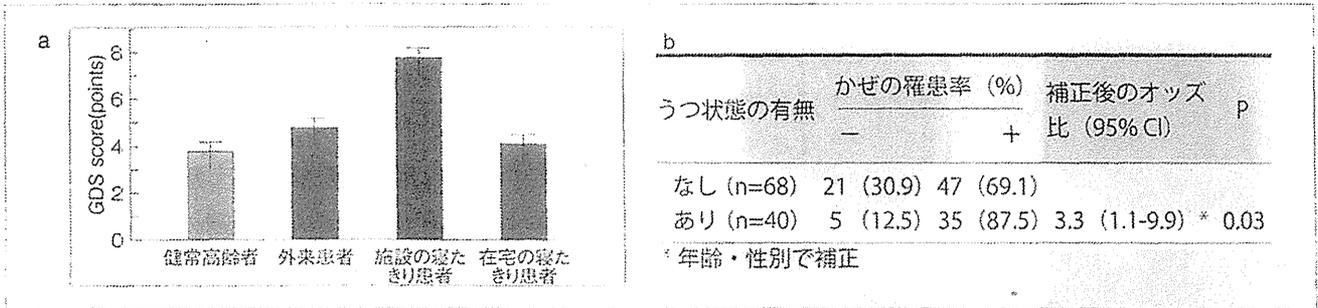


図8 高齢者におけるうつの重要性.

- a : 高齢者の抑うつ度を Geriatric Depression Scale : GDS 簡易版を用いて検討した. 要介護者であっても, 在宅の寝たきり患者では施設入所者と比べ抑うつ度が軽い.
- b : 抑うつ傾向があるとかぜをひきやすくなる.

表2 口腔内環境と生命予後

変量	総数	Oral Status			P-value*
		Group A	Group B	Group C	
患者数	403	99	98	206	
年齢 ±SD	82.8±7.7	79.5±6.9**	84.3±6.8	83.7±8.0	<.001
性別 (男/女)	86/317	25/74	13/85	48/158	0.075
歯の状態					
自分の歯の本数	5.1±7.4	12.7±8.9	0	3.9±5.3	<0.001
無菌顎の人数 (%)	192/403 (47.6%)	0/99 (0%)	98/98 (100%)	112/206 (54.4%)	<0.001
認知機能					
MMSE 得点	10.6±9.5	15.4±9.4**	13.4±8.9**	7.6±8.3	<0.001
22点以下人数 (%)	346/403 (85.9%)	72/99 (72.7%)	81/98 (82.7%)	193/206 (93.7%)	<0.001
ADL					
Barthel Index 得点	15.8±7.1	19.2±6.3**	18.8±6.0**	12.8±6.7	<0.001
20点以下人数 (%)	283/403 (70.2%)	51/99 (51.5%)	57/98 (58.2%)	175/206 (85%)	<0.001
生命予後					
2年 (%)	112/403 (27.8%)	14/99 (14.1%)	21/98 (21.4%)	77/206 (37.4%)	<0.001
5年 (%)	235/403 (58.3%)	45/99 (45.5%)	54/98 (55.1%)	136/206 (66.0%)	0.002

Group A = 自分の歯か部分義歯で咀嚼できる, Group B = 総義歯, Group C = 義歯がなく咀嚼が不十分

MMSE : Mini-Mental State Examination

Mean±SD for continuous variables and number (%) for categorical variables

* One-way ANOVA for different dental status

** The post-hoc significant differences from corresponding values in Group C are indicated by P<0.0001

分で磨けなくなるなどの要因によって口腔内細菌が繁殖する。歯面や義歯表面のバイオフィルムに誤嚥性肺炎の起炎菌が含まれていると報告されており¹⁷⁾, これらの細菌を含んだ唾液の下気道への吸引が、誤嚥性肺炎の発症につながる可能性がある。

また、認知症が進むにつれ口腔内の清潔が保たれず歯の本数が少なくなり、しかも無菌顎の場合でも義歯のない状態に置かれ、摂食・咀嚼機能に重大な

支障を来すことになる(表2)¹⁸⁾。加えて、高齢者は唾液量の低下から口腔内乾燥を来しやすく、雑菌が洗い流せなくなるなどの要因も加わる。

4. その他の誤嚥性肺炎のリスク (栄養状態)

患者の栄養状態も重要である。近年、老年症候群の1つとして加齢性筋肉減少症(サルコペニア)が注目され、加齢現象に修飾されるさまざまなサルコ

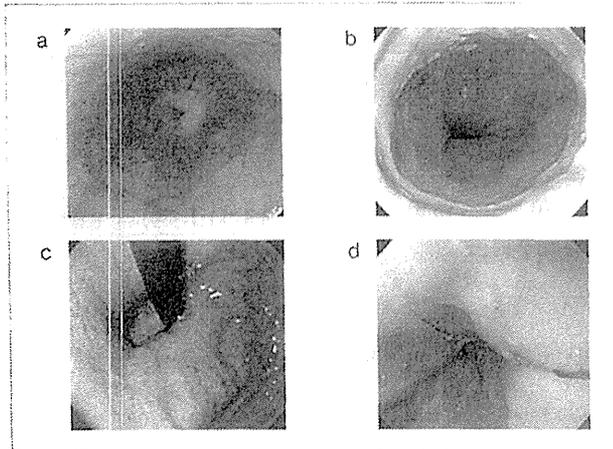


図9 内視鏡による、食道・胃接合部の観察。
 a：正常な食道・胃接合部。
 b：食道裂孔ヘルニアの食道・胃接合部。食道側から胃粘膜が観察される。胃酸が容易に食道へ逆流する。
 c：食道裂孔ヘルニアの胃部からの観察。胃の一部が横隔膜を越え、食道側を沿脱しているのが観察される。
 d：逆流性食道炎。写真左下の白色面は潰瘍・びらんを形成。環走型を取ることが多く、出血が認められる。

ペニアの促進因子（栄養、活動、心臓・肺疾患・骨疾患など身体疾患、あるいはうつなど精神疾患）の研究、また治療に関して集学的な研究が進められている¹⁹⁾。先に述べた口腔内環境とも関連するが、軟らかいものしか食べられなくなると、次第に嚥下筋のサルコペニアが進行するものと思われる。入院患者が義歯を使わないうちに顎堤が萎縮してしまうことは、臨床によく経験することである。また、葉酸・ビタミン B₁₂は神経機能維持に大切な物質であり、葉酸欠乏により嚥下反射は低下する²⁰⁾。

5. その他の誤嚥性肺炎のリスク（服用薬剤）

さらに、高齢者では服用している薬剤が嚥下機能の低下に関与する可能性がある。秋下らによる後期高齢者の多施設調査では、平均4.5種類の薬剤を服用し、さらに入院患者では+1種類となる²¹⁾。日本老年医学会でも『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン』を策定し、高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリストとして45種類の薬剤を挙げている²²⁾。特に嚥下機能に影響する神経伝達物質は、ド

パミン、アセチルコリン、ヒスタミンである²³⁾。ドパミンはドパミン-サブスタンスP系ニューロンに直接関与している。特に、認知症患者では妄想・幻覚・興奮といった周辺症状に対し抗精神病薬が使用されることがある。これらの薬剤の代表がドパミン拮抗薬であり、嚥下反射におけるドパミン-サブスタンスP系ニューロンに影響を与え、嚥下障害を引き起こす²⁴⁾。また、抗ヒスタミン剤やベンゾジアゼピン系薬物による過度の沈静も、覚醒度や注意力のさらなる低下から、正常な摂食・嚥下機能に影響を及ぼすものと思われる。ベンゾジアゼピン系には筋弛緩作用があり、嚥下筋活動の低下を来す。また、アセチルコリンは認知機能や筋肉活動に関与しているため、抗コリン作用を持つ薬剤も注意力や嚥下筋力の低下につながったり、唾液の分泌を減少させることで口腔内を乾燥させ、口腔環境を悪化させる可能性がある。

6. その他の誤嚥性肺炎のリスク（逆流性食道炎、便秘）

胃酸の逆流も、嚥下機能低下者では化学性の誤嚥性肺炎を合併し重症化しやすくなる。年齢とともに横隔膜筋の働きが弱くなり、食道・胃接合部に存在する食道裂孔がゆるみ、食道裂孔ヘルニアから逆流性食道炎が起こりやすくなる（図9）。特にADL低下者や胃瘻からの代替栄養を使用する患者では、便秘を契機に突然嘔吐し、誤嚥性肺炎に至るケースがある。

嚥下機能の検査

ここまで、誤嚥性肺炎の病態やリスクファクターについて述べてきたが、実際に嚥下機能を評価する方法を解説する。嚥下反射や咳反射の評価は、患者の誤嚥の有無を実際に評価することで、誤嚥性肺炎が改善した後に経口摂取が可能かどうか見極めるこ

とができる。

1. スクリーニング検査

ベッドサイドで行える嚥下および咳機能検査には、次のようなものがある。

1) 水飲み試験

水飲み試験では、水が10mL入ったコップを渡し、自分で飲んでもらう。10秒以内に飲みきれると正常、水を飲むのに10秒以上かかった場合は、むせの有無や、何回に分けて飲んだか、全量飲みきれなかったか、すすむような飲み方をしたか、口唇から水がこぼれたか、などの観察を行う。しかし、高度の認知機能やADLが低下した患者では指示がうまく理解できず、試行できない可能性がある²⁵⁾。

2) 嚥下反射テスト

簡易嚥下誘発試験とも呼び、特別な器具、薬品を必要とせず、ベッドサイドで手軽に行える検査である。患者を水平なベッド上で仰臥位にしたうえで、細いチューブを鼻腔内に挿入し、先端が中咽頭に達する12～13cmで固定する。呼吸が安定しているときに、1～2秒かけて蒸留水1mLをシリンジよりゆっくり注入する。注入が完了した瞬間からカウントを開始し、飲み込み動作が起きるまでの時間を計測する。通常は水を入れて2秒以内に嚥下反射が起こるが、3秒以上経過すれば「嚥下反射が低下」、5秒を超えると「誤嚥するリスクが高い」と判断できる。次項の咳反射の判定とともに行うことで、不顕性誤嚥の有無を高い精度で判定できる¹¹⁾。

3) 咳テスト

嚥下反射が低下しても咳反射が機能すれば異物を排除することが可能であるが、咳反射までもが低下すると不顕性誤嚥を起こすことになる。咳テストは

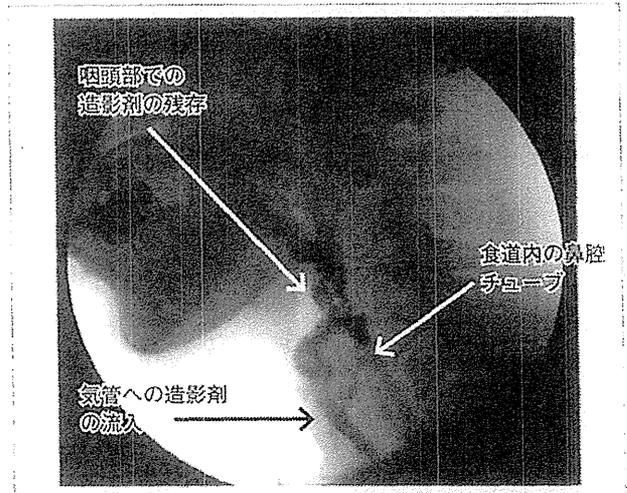


図10 嚥下造影 (VF) の実際。

患者は誤嚥性肺炎を繰り返すため、鼻腔チューブからの経管栄養を行っていた。肺炎が軽快し、経口摂取が可能かを判断するため嚥下造影による評価を行った。造影剤は気道へ流れ、咽頭部にも造影剤が残存していることが観察される。

クエン酸水溶液をネブライザー^{*3}で吸入することで咳を誘発し、その濃度によって低下の有無の判定を行う。通常、次の10段階の濃度のクエン酸吸入液を倍々の濃度勾配で作成する(クエン酸濃度①0.7mg/mL、②1.4mg/mL、……⑤11.3mg/mL、⑥22.5mg/mL……⑩360mg/mL)。最も薄い濃度のクエン酸を1分間吸入し、段階的に濃度を上げていき、5回以上咳をしたときのクエン酸の濃度をもって「咳反射あり」と判定する。⑤のクエン酸濃度までで咳が出ればよいが、この濃度以上でも咳反射がなければ「低下」と判定する²⁶⁾。

2. 精密検査

当科では、現在嚥下機能低下が疑われる場合、耳鼻咽喉科の摂食嚥下センターに紹介する。摂食嚥下センターでは、嚥下造影と専門医によるビデオ内視鏡検査を行い、より詳細に嚥下機能の評価を行う。

1) 嚥下造影 (videofluoroscopic examination of swallowing : VF, 図10)

嚥下造影はエックス線透視下で造影剤を飲み込ん

*3 「ネブライザー」……一般には気道内の加湿や薬剤投与のための医療用の吸入器具であり、超音波などで水や薬剤を霧状に変え、気道内深くに成分を送り込むのに用いる。咳反射の判定の際には薬液にクエン酸を用いて、酸性刺激による気道での反射を判定するのに用いる。

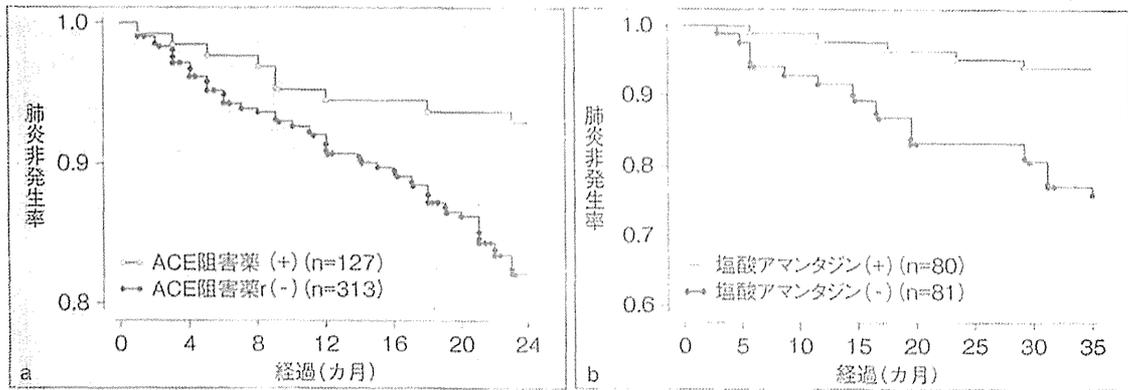


図11 ACE阻害剤、塩酸アマンタジン服用による肺炎予防効果。ACE阻害剤、塩酸アマンタジンはともにドーパミン・サブスタンスP神経系に作用し、嚥下機能を改善させることで肺炎を予防する。

でもらい、口腔・咽頭・食道の動きを観察する。同時に、気管への誤嚥の有無、食道における逆流の有無、誤嚥を起こしにくい頸部や体幹の角度の評価、咽頭部に残存する造影剤の有無など、また造影剤に増粘剤を混ぜ、誤嚥を起こしづらい食形態の評価が可能である。

2) ビデオ内視鏡検査 (videoendoscopic examination of swallowing : VE)

鼻咽腔喉頭ファイバースコープを用いて、嚥下に関与する諸気管、また食塊の動態を観察する方法である。嚥下反射・咳反射を直接観察することができ、嚥下に関与する筋肉の収縮力なども評価が可能である。

不顕性誤嚥予防とその治療

これまで高齢者の誤嚥性肺炎を起こしうる嚥下障害の内的・外的要因に関して説明してきたが、その対策も原因に沿ったものになる。

1. 口腔ケアにより嚥下機能の改善も

基底核に梗塞が認められる場合には、その治療はドーパミン-サブスタンスP系ニューロンの賦活に向けられる。サブスタンスPの増加は唐辛子の主

成分であるカプサイシンにより化学的に、あるいは歯ブラシによる口腔ケアにより機械的に口腔内の知覚神経を刺激することでもたらされ、嚥下反射を有意に改善させる²⁷⁾。実際に2年間の積極的な口腔ケアは42%の肺炎を予防し、口腔ケアは従来の口腔衛生の面にとどまらず、嚥下機能の改善の面からも有用である²⁸⁾。

また、サブスタンスPの分解は降圧剤であるACE阻害薬によって抑制されるので、その投与は咳反射の感受性を高くするとともに嚥下反射の改善をもたらす²⁹⁾。実際、ACE阻害薬を2年間投与することによって、肺炎罹患率は約1/3に減少する(図11-a)³⁰⁾。

2. ドパミン神経系の賦活

次にドパミン神経系の賦活であるが、L-dopaの点滴静注は嚥下反射を改善させるし³¹⁾、ドパミン刺激薬である塩酸アマンタジンや(図11-b)³²⁾、ドパミン生成に関与する葉酸の補充は実際に肺炎の発症を抑制する³⁰⁾。

免疫系に関しては、ADLの低下した高齢者に対して肺炎球菌ワクチンを行うと細胞性免疫が賦活化され、ワクチン投与群では非投与群に比して総発熱日数の有意な減少、および肺炎による入院回数の有

表3 寝たきりの認知症患者では食後に坐位を保つことで発熱の期間を短縮させることができる

	通常ケア群 (n=34)	食後2時間坐位を 保った群 (n=28)	オッズ比	P 値 (95%CI)
年齢	77 (2)	74 (3)		NS
性別 (男性 / 女性)	18/16	12/16		NS
MMSE 得点	17 (2)	19 (2)		NS
発熱した日の総数 (1人あたりの日数)				
period I (準備期間)	465 (14±3 days)	454 (16±2 days)		...
period II (観察期間)	604 (18±3 days)	374 (13±3 days)		<0.05*
period II - period I	139 (4±1 days)	-80 (-3±2 days)		<0.02**
各期間の発熱日数				
減少	13 (38%)	18 (64%)
増加	21 (62%)	10 (36%)	2.9 (1.0-8.2)	<0.04***

Mean (SE); NS: not significant

*共分散分析 (period I の発熱日数で補正), ** by unpaired T test, *** by χ^2 analysis

意な減少が認められる³³⁾。

薬物の嚥下機能に及ぼす影響も最小限にする必要がある。抗精神病薬は少量の使用にとどめ、使用する場合であっても比較的下パミン-サブスタンスP系ニューロンに影響の少ないクエチアピンなどの非定型抗精神病薬を用いる。また、嚥下障害を起こさない抑肝散などの漢方薬も周辺症状の軽減に推奨される³⁴⁾。

3. 食事の工夫や食後の座位

患者の認知症が進行した場合、摂食・嚥下の手助けをするために食事に集中させることも必要であろう。座位をしっかりと保ち、介助する場合には一口分ずつ声がけしながら食べさせる。食事内容にもメリハリをつけ、時には辛みを効かせ³⁵⁾、温かいものは温かく、冷たいものは冷たく³⁶⁾。また味覚だけでなく視覚・嗅覚にも訴える食事が推奨される。

ADLが低下し臥床が多くなった場合の食直後の臥床は、誤嚥のリスクとなる。食後数時間は座位を保ち、食物の逆流を防ぐことが肺炎予防上、重要なポイントとなる(表3)³⁷⁾。

抗コリンエステラーゼ阻害薬やACE阻害薬などの認知機能を改善させる薬剤はもちろん^{38)・39)}、便秘を防ぎ腸管を動かすことも⁴⁰⁾、直接・間接に認知症患者の摂食・嚥下機能を健康に保つことにつながるであろう。また、抗コリンエステラーゼ阻害薬は嚥下筋機能維持に関与し、肺炎を抑制する可能性がある⁴¹⁾。

脳血管障害のリスクとその予防

1. 脳梗塞の予防が誤嚥性肺炎の予防につながる

誤嚥の予防を述べたが、さかのぼれば脳梗塞の予防こそが将来の肺炎発症を予防しうる。無症候性脳梗塞は誤嚥性肺炎のリスクであるが⁴²⁾、健常高齢者であっても年齢とともに無症候性脳梗塞や深部白質病変を有する割合が増加する。65歳以上の健常高齢者でMRI上認められる径5mm以上の無症候性脳梗塞は約25% (153人中38人)の頻度にとほり、その危険因子は年齢・高血圧・喫煙・飲酒・男性・血漿ホモシステイン値である(表4)⁴³⁾。これらの危険因子は症候性の脳梗塞の危険因子と同様で、症候

表4 無症候性脳梗塞 (Silent Brain Infarction: SBI) の発症に関連する危険因子

	無症候性脳梗塞		P
	あり (N=38)	なし (N=115)	
性別, 男/女	16/22	14/101	<0.0001
年齢, 歳	79.3±5.4	75.8±5.0	0.0004
MMSE (点)	24.6±3.9	25.8±3.4	0.070
高血圧 (+), n/N (%)	23/38 (60.5%)	40/115 (34.8%)	0.0046
糖尿病 (+), n/N (%)	2/38 (5.3%)	5/115 (4.3%)	NS
嗜好			
タバコ (+), n/N (%)	14/38 (36.8%)	11/115 (9.6%)	<0.0001
飲酒 (+), n/N (%)	15/38 (39.5%)	15/115 (13.0%)	0.0003
血液生化学・MTHFR * 遺伝多型			
血漿ホモシステイン, μmol/L	13.6±4.1	11.0±3.3	0.0004
葉酸, ng/mL	6.5±2.4	7.7±2.7	0.012
ビタミンB ₁₂ , pg/mL	445.1±215.2	561.2±261.0	0.014
クレアチンクリアランス, mL/min	51.1±17.0	54.7±14.1	NS
赤血球ヘマトクリット値, %	37.4±4.9	36.9±3.5	NS
総コレステロール値, mg/dL	188.4±41.6	196.5±34.5	NS
HDL-コレステロール値, mg/dL	58.5±15.0	58.1±13.7	NS
MTHFR * 多型, n			
C/C	8	43	
C/T	23	51	NS
T/T	7	21	

* MTHFR: メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

性と無症候性との間に脳梗塞の大小の差はあっても、機序の差はないことを示している。しかもこの小梗塞は無症候性といいながら認知機能や転倒に関与し⁴¹⁻⁴⁵⁾、脳内虚血病変である白質病変は注意力や認知機能⁴⁶⁾、睡眠リズムなどに関与する⁴⁶⁾。

降圧剤である ACE 阻害薬には脳梗塞・認知機能低下に対し予防効果が認められ、嚥下機能の観点からも高血圧を有し、脳梗塞の合併があれば使用が推奨されよう⁴⁷⁾。また、全身血管病変のリスクである血漿ホモシステインはビタミン B₁₂、葉酸などの栄養因子の摂取不足で上昇するので、ビタミン B₁₂ が豊富な魚介類、葉酸が豊富な緑黄色野菜・根菜類の摂取により動脈硬化を予防する可能性がある⁴⁸⁾。また禁煙や、過度の飲酒を控えることも重要である。心房細動や頸動脈プラークを有する患者は、抗血小板剤を投与しながら定期的な検査を行い、ワーファリンの適応を考慮する。抗血小板凝集作用と脳血管

拡張作用を併せ持つシロスタゾールは、投与群で脳梗塞の再発と肺炎の発症を約半減させることができる⁴⁹⁾。

誤嚥性肺炎における歯科医療の重要性 在宅・施設で誤嚥性肺炎を予防する意義

要介護者の予後を規定しているのは、認知機能の低下ではなく ADL であり、合併する脳梗塞の有無である⁵⁰⁾。そして認知機能低下患者の ADL や QOL を下げる要因は、転倒機会であったり⁵¹⁾、睡眠障害など⁵²⁾である。特に施設入所の認知症患者にとって将来の肺炎や褥瘡などといった感染症を予防する試みは、患者の ADL を保つこととほぼ同義であるといつてよい^{53)・54)}。

口腔は摂食の最初の入り口であり、歯科・口腔診察において誤嚥性肺炎の高リスク群に関する情報を

得られることは多い。近年では、歯周病と生活習慣病、特に動脈硬化との関連が指摘されている⁵⁵⁾。歯周病のある方は全身の動脈硬化傾向が強くなり、かつ歯周病によって口腔衛生が著しく低下し細菌の温床ともなる。食塊の残存も咀嚼・嚥下機能の低下を示すよい指標である。また、舌の状態も歯科診療の一部となるであろう。舌苔が厚い状態は、消化管機能低下を反映すると言われている。

つまり、口腔内を診察し適切に対処することは、最も簡易かつ安価で効果的に患者の全身状態を把握し、さらに、誤嚥を予防し要介護者の生命予後を改善することができるのである^{18, 28)}。誤嚥性肺炎の予防に関わる口腔衛生の重要性が高まるだけでなく、歯科医療従事者の役割への期待も高まるばかりである。

文 献

- 厚生労働省：平成24年人口動態統計月報年計（概数）の概況。2012。[cited 2013; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai12/>]
- 医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会編：医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン。東京、日本呼吸器学会、2011。
- 寺本信嗣：NHCAPにおける誤嚥性肺炎のマネジメント。治療、94：49-54。
- 松井敏史、海老原孝枝、大類 孝、山谷睦雄、荒井啓行、佐々木英忠：脳血管障害 予防と急性期治療 up-to-date 脳血管障害と高齢者肺炎。日本老年医学会雑誌、40：325-328、2003。
- 松井敏史、小川隆一、岡重知子、森 栄夏、松下幸生、横山 顕、荒井啓行、樋口 進、丸山勝也：認知症と摂食・嚥下障害。Geriatric Medicine、45：1277-1282、2007。
- Okamura N, Maruyama M, Ebihara T, Matsui T, Nemoto M, Arai H, Sasaki H, Yanai K: Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. J Am Geriatr Soc. 52: 645-646. 2004.
- Tanaka M, Nagai K, Koshihara H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K: Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean older adults. J Am Geriatr Soc. 61: 2234-2236. 2013.
- Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T: Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. Lancet, 335: 1228-1229. 1990.
- Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H: Sputum substance P in aspiration pneumonia. Lancet, 345: 1447. 1995.
- Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. Arch Intern Med. 157: 321-324. 1997.
- 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.
- Nakamura M, Matsui T, Ohru T, Kida K, Yamaya M, Sasaki H: Gender crossover of lung function. Geriatrics and Gerontology International. 2: 127-130. 2002.
- Ohru T, Zayas K, Sato E, Matsui T, Sekizawa K, Sasaki H: Pulmonary tuberculosis and serum IgE. Clin Exp Immunol. 122: 13-15. 2000.
- 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.
- Shinkawa M, Yanai M, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H: Depressive state and common cold. Lancet. 356: 942. 2000.
- Sumi Y, Miura H, Sunakawa M, Michiaki Y, Sakagami N: Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. Gerodontology. 19: 25-29. 2002.
- Ohru T, Matsui T, Yoshida M, Yoneyama T, Adachi M, Akagawa Y, He M, Yamaya M, Arai H, Sasaki H: Dental status and mortality in institutionalized elderly people. Geriatrics and Gerontology International. 6: 101-108. 2006.
- 神崎恒一：介護予防 現状・課題と新たな方向性 虚弱の概念と転倒予防。日本老年医学会雑誌、49：58-59、2012。
- Sato E, Ohru T, Matsui T, Arai H, Sasaki H: Folate deficiency and risk of pneumonia in older people. J Am Geriatr Soc. 49: 1739-1740. 2001.
- 秋下雅弘：後期高齢者の安全な薬物療法。治療、92：15-18。
- 日本老年医学会 編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005。東京、メディカルレビュー、2005。
- Jia YX, Li JQ, Matsui T, Yamaya M, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H: Neurochemical regulation of swallowing reflex in guinea pigs. Geriatrics and Gerontology International. 1: 56-61. 2001.
- Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, Ohru T, Arai H, Sasaki H: Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. Gerontology. 47: 271-276. 2001.
- 馬場 幸、寺本信嗣、長谷川 浩、町田綾子、秋下雅弘、鳥羽研二：痴呆高齢者に対する嚥下障害のスクリーニング方法の検討 簡易嚥下誘発試験と反復唾液嚥下テストの比較。日本老年医学会雑誌、42：323-327、2005。
- Zheng S, Yanai M, Matsui T, Sekizawa K, Sasaki H: Nocturnal cough in patients with sputum production. Lancet. 350: 864-865. 1997.
- Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S, Fuji H, Sasaki H: Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. Jama. 286: 2235-2236. 2001.
- Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H (Oral Care Working Group): Oral care and pneumonia. Lancet. 354: 515. 1999.
- Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H: ACE inhibitor and swallowing reflex. Chest. 113: 1425. 1998.
- Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H: ACE inhibitors and pneumonia. Lancet. 352: 1069. 1998.
- Kobayashi H, Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H: Levodopa and swallowing reflex. Lancet. 348: 1320-1321. 1996.
- Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H: Amantadine and pneumonia. Lancet. 353: 1157. 1999.
- 大類 孝、松井敏史、福島健泰、佐々木英忠：寝たきり高齢者における肺炎球菌ワクチンの効果に関する検討。日本老年医学会雑誌、41：443、2004。

- 34) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, Yamaguchi K, Hanyu H, Kanaya K, Takao T, Okada M, Kudo S, Kotoku H, Iwakiri M, Kurita H, Miyamura T, Kawasaki Y, Omori K, Shiozaki K, Odawara T, Suzuki T, Yamada S, Nakamura Y, Toba K: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12: 191-199, 2009.
- 35) Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Sasaki T, Watando A, Nemoto M, Sasaki H: Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc*, 53: 824-828, 2005.
- 36) Watando A, Ebihara S, Ebihara T, Okazaki T, Takahashi H, Asada M, Sasaki H: Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc*, 52: 2143-2144, 2004.
- 37) Matsui T, Yamaya M, Ohru T, Arai H, Sasaki H: Sitting position to prevent aspiration in bed-bound patients. *Gerontology*, 48: 194-195, 2002.
- 38) Tomita N, Ootsuki M, Maruyama M, Matsui T, Higuchi M, Miho T, Seki T, Iwasaki K, Tamamizu M, Sozu T, Yoshimura I, Furukawa K, Arai H: Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatrics and Gerontology International*, 7 : 41-47, 2007.
- 39) Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*, 52: 649-650, 2004.
- 40) He M, Ohru T, Ebihara T, Ebihara S, Sasaki H, Arai H: Mosapride citrate prolongs survival in stroke patients with gastrostomy. *J Am Geriatr Soc*, 55 : 142-144, 2007.
- 41) Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, Ebihara T, Une K, Tomita N, Kosaka Y, Okinaga S, Furukawa K, Arai H, Ohru T: Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 60: 1979-1980, 2012.
- 42) Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, Arai H, Sasaki H: Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med*, 247: 255-259, 2000.
- 43) Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H: Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*, 32: 1116-1119, 2001.
- 44) Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H: Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways. *Arch Neurol*, 61: 716-720, 2004.
- 45) 松井敏史, 堀川悦夫, 根本 都, 富田尚希, 丸山将浩, 樹神學, 荒井啓行, 佐々木英忠: 高齢者外来における重心動揺計の有用性. *Geriatric Medicine*, 42 : 183-187, 2004.
- 46) Kanda A, Matsui T, Ebihara S, Arai H, Sasaki H: Periventricular white matter lesions and sleep alteration in older people. *J Am Geriatr Soc*, 51: 432-433, 2003.
- 47) Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Kubo H, Arai H, Sasaki H: A new therapy for Alzheimer's disease. *Geriatrics and Gerontology International*, 4: 123-125, 2004.
- 48) Matsushita S, Muramatsu T, Arai H, Matsui T, Higuchi S: The frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation varies with age in the normal population. *Am J Hum Genet*, 61: 1459-1460, 1997.
- 49) 山谷睦雄, 矢内 勝, 大類 孝, 荒井啓行, 岡村信行, 松井敏史, 久保裕司, 海老原 覚, 中山勝敏, 鈴木朋子, 山田紀広, 門馬瑞枝, 高橋秀徳, 神田暁郎, 石塚 聡, 佐藤栄美, 関 隆志, 安田浩康, 平井弥生, 新川光俊, 千葉 大, 吉野章子, 丸山将浩, 佐々木英忠: 薬物療法 シロスタゾールによる老人性肺炎予防. *呼吸*, 20 : 603-606, 2001.
- 50) Matsui T, Nemoto M, Maruyama M, Yuzuriha T, Yao H, Tanji H, Ootsuki M, Tomita N, Matsushita S, Higuchi S, Yoshida Y, Seki T, Iwasaki K, Furukawa K, Arai H: Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 2: 299-304, 2005.
- 51) Horikawa E, Matsui T, Arai H, Seki T, Iwasaki K, Sasaki H: Risk of falls in Alzheimer's disease: a prospective study. *Intern Med*, 44: 717-721, 2005.
- 52) Manabe K, Matsui T, Yamaya M, Sato-Nakagawa T, Okamura N, Arai H, Sasaki H: Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology*, 46: 318-322, 2000.
- 53) 松井敏史, 荒井啓行, 岡村信行, 丸山将浩, 丹治治子, 根本 都, 富田尚希, 松下幸生, 樋口 進, 樹神學, 佐々木英忠: 脳の老化は個体の老化にどう影響するか. *老年精神医学雑誌*, 14 : 961-968, 2003.
- 54) Izutsu T, Matsui T, Satoh T, Tsuji T, Sasaki H: Effect of rolling bed on decubitus in bedridden nursing home patients. *Tohoku J Exp Med*, 184: 153-157, 1998.
- 55) Tonetti MS, D'Alto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356: 911-920, 2007.

*

*

*

特集：高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

6. 機能性消化管疾患(便秘, GERD) の薬物療法

須藤 紀子

特集 高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える> 日本老年医学会 学術委員会 (編集)

6. 機能的消化管疾患(便秘, GERD)の薬物療法

須藤 紀子

KEY WORD

■慢性便秘 ■GERD ■緩下剤 ■プロトンポンプ阻害薬 ■有害事象

SUMMARY

■慢性便秘の治療薬で処方中止を考慮すべき薬剤はほとんどないが、高齢者では併存疾患に対する治療薬で便秘を誘発あるいは増悪させる薬剤が多い。これらの薬剤を中止することが困難な場合は、代替薬への変更や緩下剤の併用を考慮する。GERDの第一選択薬はプロトンポンプ阻害薬(PPI)であるが、8週を超えるfull dose投与は適応がない。また、高用量・標準量の長期投与は消化管感染症や肺炎、大腿骨頸部骨折のリスクを高めるとの報告もある。GERD症状が改善したら、速やかに維持量への減量やオンデマンド療法への切り替えを検討すべきである。

はじめに

ここでは機能的消化器疾患の中でも、高齢者に多い慢性便秘と胃食道逆流症(gastro-esophageal reflux disease: GERD)の薬物療法について述べる。慢性便秘の患者で中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストを表1に、処方方を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストを表2に示した。同様に、GERDの患者で中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストを表3に、処方方を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストを表4に示した。

慢性便秘

便秘の診療に当たっては、問診・理学所見・血液検査・各種画像診断により大腸癌などの器質的疾患を見逃さないこと、また便秘のタイプ(大腸通過遅延型: slow-transit constipation, 便排出障害型: defecation disorders)を見極める

ことが適切な治療につながることはいうまでもない。

便秘に対する薬物療法は、食事・生活指導を行っても改善が難しいときに行うセカンドラインの治療である。緩下剤には、便量を増すもの、便の水分量を増し柔らかくするもの、腸蠕動運動を亢進させるものなどがあり、便通や便の性状に合わせて下剤を選択し使用する。

現在日本で使用されている主な下剤と、作用機序・使用上の注意点を表5にまとめた。食物繊維について、海外ではbran(ふすま)やpsyllium(オオバコ)について、65歳以上の高齢者や施設入所中の虚弱高齢者を対象としたいくつかのランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が行われている。これらの食物繊維は排便回数・便量を増やし、大腸通過時間を短縮するほか、併用している下剤の量を減らすことを可能にする¹⁾と報告されている。しかし、日本で使用されているカンテンについてのRCTはない。ラクツロースやpolyethyl-

■すどう のりこ(公立学校共済組合関東中央病院)

表1 便秘・ストップ(慢性便秘の患者で中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリスト)

薬剤(クラス または一般名)	代表的な商品名	対象となる 患者群	主な副作用・ 理由	推奨される 使用法	参考にした ガイドライン または文献
抗コリン作動薬		慢性便秘の 高齢者	加齢に伴いクリアランスが低下し、継続使用により催眠、錯乱、ドライマウス、便秘といった抗コリン作用・中毒性が進行する。 いずれも便秘を悪化させる可能性がある。 三環系抗うつ薬では、さらに鎮静や起立性低血圧のリスクがある。	基本的には使用を避ける。 ほかに代替薬があれば、代替薬を使用する。 必要に応じて緩下剤を併用する。	2012 Beers Criteria Table 2, Table 3 2010 STOPP & START criteria Table 3 2005 薬物療法ガイドライン p107, リスト2
抗ヒスタミン薬(第一世代)	クロール・トリメトン [®] 、アタラククスP [®] 、ピレチア [®]				
抗パーキンソン薬	アーテン [®]				
三環系抗うつ薬	トリプタノール [®] 、アナフラニール [®] 、トフラニール [®]				
抗精神病薬(第一世代・第二世代)	ウィンタミン [®] 、コントミン [®] 、ベゲタミン [®] 、ピーセットシー [®] 、ノバミン [®]				
ムスカリン受容体拮抗薬	ボラキス [®] 、ベシケア [®] 、デトルシトール [®] 、プラダロン [®]				
鎮痙薬	ブスコパン [®] 、コリオパン [®] 、硫酸アトロピン [®]				
筋弛緩薬	テルネリン [®]				
非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬	ヘルベッサ [®] 、ワソラン [®]	慢性便秘の 高齢者	直腸～S状結腸の運動不全を引き起こし、便秘を悪化させる。	基本的には使用を避ける。 ほかに代替薬があれば、代替薬を使用する。	2012 Beers Criteria Table 2, Table 3 2010 STOPP & START criteria Table 3 2011 WGO guideline
オピオイド	モルヒネ [®] 、アンベック [®] 、オブソン [®] 、パシーフ [®] 、MSコンチン [®] 、カディアン [®] 、オキシコンチン [®] 、フェンタニル [®] 、デュロテップ [®]	慢性便秘の 高齢者	便秘を悪化させる可能性がある。	緩下剤を併用する。	2005 薬物療法ガイドライン p107, リスト2
ロペラミド	ロベミン [®]	原因不明の 下痢の高齢者	便秘による滲流性便失禁の場合、便秘を増悪させる。	便秘の治療をする。	2010 STOPP & START criteria Table 3

表2 便秘・スタート(処方を検討すべき薬剤もしくは使用法のリスト)

薬剤(クラス または一般名)	代表的な 商品名	推奨される 使用法	注意事項	参考にしたガイド ラインまたは文献
ルビプロストン	アミティーザ [®]	直腸型以外の慢性便秘患者で膨張性下剤や浸透圧性下剤、刺激性下剤でも改善に乏しい場合に使用する。	高齢者では少量から投与を開始する。 小腸腸管内に水分分泌を促すため脱水に注意する。 嘔気などの有害事象発生時は減量あるいは中止する。	文献1) 文献18~21)

表3 GERD・ストップ(GERDの患者で中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリスト)

薬剤(クラスまたは一般名)	代表的な商品名	対象となる患者群	主な副作用・理由	推奨される使用法	参考にしたガイドラインまたは文献
メトクロプラミド ドンペリドン	プリンペラン [®] , ナウゼリン [®]	すべての高齢者, 特に 虚弱高齢者	遅発性ジスキネ ジア, 錐体外路 症状を誘発す る.	胃不全麻痺がなけ れば, 使用を避け る. 代替薬を使用する.	2012 Beers Criteria Table 2, 2005 薬物 療法ガイドライ ン p106, リス ト1
Ca拮抗薬 β_2 刺激薬 テオフィリン薬 抗コリン薬	アダラート [®] など ベロテック [®] , ベ ネトリン [®] など テオドール [®] など ブスコパン [®] など	すべての高 齢者	下部食道括約筋 圧を低下させ, 症状を増悪させ る.	増悪時は併用を避 ける. あるいは代 替薬に変更する.	2005 薬物療法 ガイドライン p107, リスト2
H ₂ 受容体拮抗 薬	タガメット [®] , ガ スター [®] , ザンタ ック [®] , アルタッ ト [®] , アシノン [®]	認知症や認 知機能低 下, せん妄 のある高齢 者	錯乱を誘発した り, せん妄を増 悪させる.	使用を避ける. 使 用が必要な場合は 減量して投与する. 代替薬を使用する.	2012 Beers Criteria Table 3 2005 薬物療法 ガイドライン p49, 表1
プロトンポンプ 阻害薬	オメプラール [®] , タケブロン [®] , パ リエット [®] , ネキ シウム [®]	すべての高 齢者	8週を超えての full doseでの治 療は適応がない ため止める.	消化性潰瘍再発予 防や逆流性食道 炎・GERDの維持 療法では投与量を 減量する.	2010 STOPP & START criteria Table 3

表4 GERD・スタート(処方を検討すべき薬剤もしくは使用法のリスト)

薬剤(クラスまたは一般名)	代表的な商品名	推奨される使用法	注意事項	参考にしたガイドラインまたは文献
プロトンポンプ 阻害薬	オメプラール [®] , タ ケブロン [®] , パリエ ット [®] , ネキシウム [®]	重症のGERD/ NERDに対し, 常用量で治療を 開始し, 症状が 改善したら維持 量に減量して長 期投与を行う. あるいはオンデ マンド療法に切 り替える.	大規模RCTでは, ほとん どの場合80歳以上の高 齢者は除外されている. 一 部の観察研究では80歳 以上の高齢者も含まれて いるが, 高齢者だけをみた 研究は少ない. 長期投与での消化管感染, 肺炎, 大腿骨頸部骨折の増 加が報告されている. 今後 とも注意が必要である.	2010 STOPP & START criteria Ta ble 4 文献21~ 24) 2009 GERD 診療ガ イドライン 日本 消化器病学会 p54

ene glycol(PEG)についても高齢者を対象としたRCTで, 慢性便秘による症状(排便回数, 便の硬さ, 通過時間, いきみ, 腹痛など)を改善したとする質の高い研究があるが¹¹⁾, 日本でこれ

らの薬剤は高アンモニア血症の治療・予防として, あるいは大腸検査の前処置としての使用にのみ保険適応が制限されている.

一方, 酸化マグネシウムはほとんど耐性がな

表5 便秘の治療薬

分類	薬剤	作用機序・副作用・注意点など
①機械的下剤		
a)浸透圧下剤	酸化マグネシウム：マグラック [®] ラクツロース：モニラック [®]	浸透圧作用で腸内容を軟化・増大させ腸管運動を亢進させる。 酸化マグネシウムは腎機能低下者での高Mg血症に注意。
b)膨張性下剤	カルボキシメチルセルロース：バルコーゼ [®] 、カンテン	多量の水分で膨張し排便促進。軽症弛緩性便秘に有効。
c)浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサクシネート：ピーマス [®]	界面活性作用により便を軟化膨張させる。重度硬結便には禁忌。
②大腸刺激性下剤		
a)アントラキノン系誘導剤	センナ：プルゼニド [®] 、アローゼン、ヨーデルS [®] 、ダイオウ：セチロ [®] 、アロエ [®]	腸管内で分解され、その分解産物の腸粘膜直接刺激作用や腸管平滑筋の粘膜下神経叢を刺激して腸管蠕動運動を亢進させる。また大腸粘膜上皮細胞のNa ⁺ -K ⁺ ATPaseを抑制し、水分、Na ⁺ の吸収を阻害する。過剰投与で腸管の痙攣や電解質異常、脱水を起こす。習慣性があり、粘膜の炎症を起こすことがあり、長期連用は避ける。
b)ジフェノール誘導体	ピコスルファートナトリウム：ラキソベロン [®]	瀉腸や坐薬もこの分類に含まれる。
c)瀉腸液	グリセリン	腸管壁の水分を吸収し腸管蠕動運動を亢進させる一方、浸透作用で便を軟化・潤滑化させ排便を促進する。
d)坐薬	炭酸水素ナトリウム配合坐薬：新レシカルボン [®] ピサコジル坐剤：テレミンソフト [®]	炭酸水素ナトリウムは炭酸ガスを発生することで、ピサコジルは水分を吸収を抑制することで蠕動運動を促進し排便を促す。
③クロライドチャンネル・アクチベーター		
	ルビプロストン：アミティーザ [®]	小腸粘膜上皮細胞内に取り込まれたクロロイオンが小腸粘膜内腔側にある選択的タイプ2クロライドチャンネルを活性化することで、Na ⁺ イオンも腸管内腔に移動させ、腸管内への水分分泌を促進し、便を柔らかくして腸管内の輸送を高め、排便を促進する。
④そのほか		
	電解質・PEG [*] 配合剤：ニフレック [®] 、モビブレップ [®]	等張電解質液のため腸管で水分が吸収されず滞留するため排便を促進する。

*PEG：Polyethylene glycol

く日本で頻用される薬剤であるが、RCTによるエビデンスはない。また腎機能低下者では、高Mg血症発症に注意が必要である²⁾。大腸刺激性下剤についても、精度の高いRCTはほとんどない。痙攣腹痛や腹部不快感、電解質異常、大腸黒皮症などの副作用も多く、定期的使用ではなく一時的な使用法が勧められている¹⁾²⁾。

2012年7月に発売となったルビプロストン(chloride-channel activator)は、緩下剤としてピコスルファートナトリウム以来約30年ぶり

の新薬である。質の高いRCTがなされており、高齢者でも排便回数が排便にまつわる症状を有意に改善する。有害事象で最も多いのは嘔気であるが、若年者に比べ高齢者の方が発生頻度が低いと報告されている。

日本では未発売だが、今後期待される緩下剤としてC型グアニル酸シクラーゼ(GC-C)受容体作動薬であるリナクロチドや、より選択性の高い5-HT₂受容体作動薬であるブルカロプリドが挙げられる。これらは65歳以上の高齢者

を対象とした研究でも、便秘症状やQOLの改善などの有効性が示されている。さらに薬物間の相互作用や有害事象が少なく、より安全性が高いとされており、認可が待たれる薬剤である。

GERD(逆流性食道炎：びらん性GERD, NERD：非びらん性GERD)

高齢者のGERD症例では重度の胸やけを訴える患者がいる一方で、重症の食道炎があるにもかかわらず定型的症状を訴えず、呼吸器症状や咽喉頭症状など非定型症状を訴えることも稀ではない⁴⁾。また、併存疾患に対する治療薬がGERD症状を増悪させることがある。

GERDの治療薬には、酸分泌抑制薬(proton pump inhibitor：PPI, H₂ receptor antagonist：H₂RA)、消化管運動改善薬(モサプリド)、制酸剤(スクラルファート、アルギン酸塩)などが使用される。高齢者でも第一選択薬となるのはPPIである。PPIは症状改善・食道炎治癒いずれにおいても、H₂RAや消化管運動改善薬より優れている。初期治療としてPPI標準量を4～8週間投与し、症状が改善したら長期治療に移る。初期治療に反応するNERDや軽症逆流性食道炎では、PPIによるステップダウン療法⁵⁾やオンデマンド療法が、重症例ではPPI半量維持療法や、半量でコントロール困難な場合は標準量での維持療法、あるいはPPIステップアップ療法が推奨される。

PPIの中でもエソメプラゾールは、ほかのPPI(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール)に比べGERD症状の改善率や再燃抑制率が高く、費用対効果でも優れている⁶⁾。PPIはGERD定型的症状のみならず、非定型症状の改善にも有効性が示されているため^{7, 9)}、高齢者で非定型症状がメインの患者にも使用が推奨される。

PPIの形状については、小さな錠剤(オメプラゾール)と口腔内崩壊錠(ランソプラゾールOD錠)とで、どちらが患者満足度が高いかをみたクロスオーバー試験がなされている。その結果、飲みやすさの点から小さな錠剤の方が患者満足度は高いようである¹⁰⁾。しかしPPIが必

要な経管栄養患者には、口腔内崩壊錠を溶かして投与できる利点もあり、患者に応じてそれぞれのPPIを使い分けるとよい。

PPI長期投与により、高齢者において消化管感染の増加、肺炎の増加、大腿骨頸部骨折の増加などが報告されている^{11, 12)}。因果関係は明らかになっていないとはいえないが、PPIは臨床的に適応のある症例にのみ、必要最小量で投与すべきであり、漫然と高用量を長期に投与することは避けるべきである。

文 献

- 1) Fleming V and Wade WE : A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 ; 8 : 514-550.
- 2) 齊藤 昇 : 高齢入院患者の血清マグネシウム値への腎機能障害と酸化マグネシウム投与の影響. *日老医誌* 2011 ; 48 : 263-270.
- 3) American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force : An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100(Suppl 1) : S1-S4.
- 4) Scholl S et al : Treatment of GERD and proton pump inhibitor use in the elderly : practical approaches and frequently asked questions. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 386-392.
- 5) Miyamoto M et al : Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients : five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 639-644.
- 6) Hoogendoorn RJ et al : Patient satisfaction with switching to esomeprazole from existing proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease : an observational, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2009 ; 29 : 803-810.
- 7) Pawar S et al : Treatment of postnasal drip with proton pump inhibitors : a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Rhinol* 2007 ; 21 : 695-701.
- 8) Kimura Y et al : Value of barium swallow studies in predicting the response to rabeprazole in elderly patients with laryngopharyngeal reflux disease and nonerosive reflux disease in particular. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010 ; 119 : 631-635.

- 9) 千葉俊美ほか：高齢者における GERD 一とくに咽喉頭異常感症の QOL について一. 日高齢消会誌 2007 ; 9 : 120-125.
- 10) 長見晴彦ほか：逆流性食道炎患者を対象としたオメプラゾール錠とランソプラゾール口腔内崩壊錠の患者満足度調査. Prog Med 2007 ; 27 : 1007-1013.
- 11) Yang YX et al : Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006 ; 296 : 2947-2953.
- 12) Coté GA and Howden CM : Potential adverse effects of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008 ; 10 : 208-214.
- 13) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel : American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012 ; 60 : 616-631.
- 14) O'Mahony D et al : STOPP & START criteria : A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. Eur Geriatr Med 2010 ; 1 : 45-51.
- 15) 日本老年医学会編：消化器疾患. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005. メジカルビュー社, 東京, 2005 ; pp106-109.
- 16) Lindberg G et al : World Gastroenterology Organisation : World Gastroenterology Organisation global guideline : Constipation — a global perspective. J Clin Gastroenterol 2011 ; 45 : 483-487.
- 17) Drossman DA et al : Clinical trial : lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome — results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009 ; 29 : 329-341.
- 18) Johanson JF et al : Clinical trial : phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 27 : 685-696.
- 19) Johanson JF and Ueno R : Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation : a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 1351-1361.
- 20) Ondo WG et al : Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. Neurology 2012 ; 78 : 1650-1654.
- 21) Uemura N et al : Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. J Gastroenterol 2008 ; 43 : 670-678.
- 22) Kinoshita Y et al : Japan Rabeprazole Study Group for NERD : Randomised clinical trial : a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 33 : 213-224.
- 23) Bour B et al : Long-term treatment of gastroesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole : on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 805-812.
- 24) Hongo M et al : The demographic characteristics and health-related quality of life in a large cohort of reflux esophagitis patients in Japan with reference to the effect of lansoprazole : the REQUEST study. J Gastroenterol 2008 ; 43 : 920-927.
- 25) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2009 ; pp49-61.

(執筆者連絡先) 須藤紀子 〒158-8531 東京都世田谷区上用賀 6-25-1 公立学校共済組合関東中央病院