

〈総 説〉

高齢者肺炎における予防の重要性 ～マクロライド療法の試み～

宮下修行・加藤 幹・河合泰宏・沖本二郎

川崎医科大学総合内科学1

(2016年10月11日受付)

わが国では肺炎が死因の第3位であり、肺炎死亡例の約97%は高齢者で、高齢者肺炎の多くは誤嚥が関与すると考えられている。高齢者は、基礎疾患がなくても一度肺炎に罹患すると入院を契機に身体機能が低下し、日常生活動作の低下する患者が多い。臥床が長期化すると足腰が弱り、それまでの日常診療に戻れなくなり、肺炎治癒後も自宅に帰れず、施設に転所するケースが多い。このような状況に陥った場合、肺炎を繰り返す患者が多く、抗菌薬治療を繰り返すことで耐性菌が出現するリスクも高まる。すなわち、高齢者では肺炎予防が重要であることは論を待たない。

はじめに

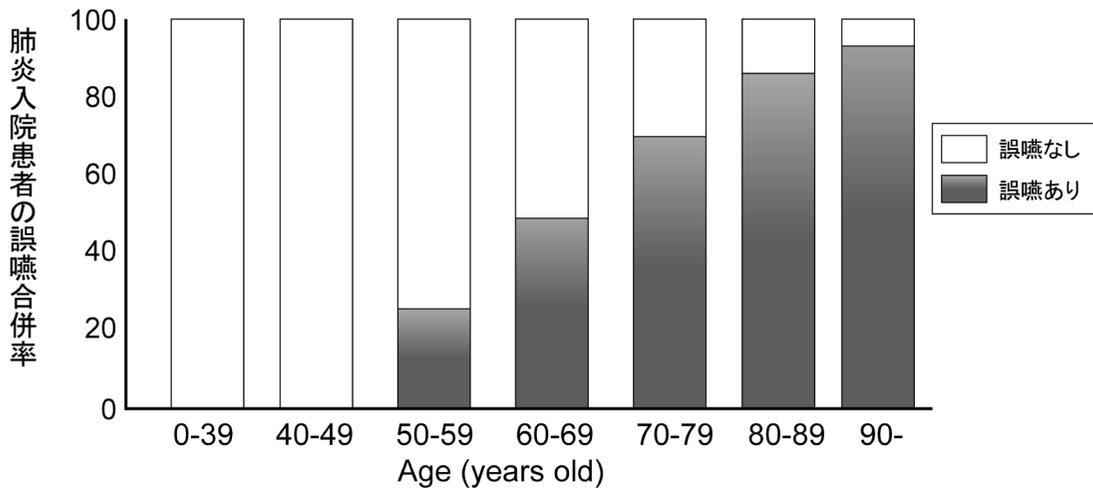
肺炎は日本人の死亡原因の中で第3番目であり、肺炎死亡の97%以上は65歳以上の高齢者で占められている。高齢者では、自然免疫、獲得免疫のいずれも減弱しており、食事や運動なども加齢に伴う免疫反応の低下に影響している。免疫応答細胞の機能に関しては、マクロファージ、樹状細胞などの抗原提示能や、単球、マクロファージ、好中球の遊走、接着、貪食能は、比較的加齢の影響を受けにくいと考えられている。一方、液性免疫に関しては、抗体の親和性の低下など機能の低下があるとされている。また高齢者では、循環するT細胞の数はそれほど減少しないが、T細胞が調節する免疫応答は減弱するといわれている。

わが国の高齢者肺炎の特徴と原因

肺炎は、その病態から市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎に分類されており、高齢化が進むわが国では医療・介護関連肺炎の占める割合が高い。高齢者の肺炎の主な原因は何か？ その発症機序は若年者と異なり複雑であるが、全国22病院の589例の肺炎患者(72.6±28.32歳、男性：377例、女性：212例)を対象とした検討では、高齢者の多くは誤嚥が原因であることが判明した(図1)¹⁾。その後の医療・介護関連肺炎(多くが高齢者肺炎)の解析でも、その原因として誤嚥の多いことが分かっている^{2~4)}。

肺炎は日本人の死亡原因の中で第3位であるが、1度の肺炎で死亡する症例は重症例や免疫抑制患者など特殊病態下を除いて少ない⁴⁾。すなわち、高齢者肺炎・誤嚥性肺炎の大きな特徴は繰り返

図1. 入院肺炎症例における誤嚥の関与



対象: 全国の22病院の589例肺炎患者(72.6±28.32歳, 男性:377例, 女性:212例)

期間: 2004年4月~2005年5月

誤嚥の診断: 水飲み試験、反復唾液嚥下試験、簡易嚥下誘発検査、嚥下造影検査で陽性と判定、あるいは臨床的に明らかな誤嚥が直接確認された(食物、吐物)場合

TERAMOTO, S., et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 56: 577~579, 2008から引用

返し発症することであり、予防が重要となる。

高齢者肺炎の予防の重要性

厚生労働省は『国民の健康寿命が延伸する社会』に向けた予防・健康管理に関する取組のひとつとして、高齢者肺炎の予防推進を挙げている。どの程度の高齢者肺炎患者が健康寿命を損なうのか？我々の検討では、寝たきり患者を除く医療・介護関連肺炎患者(80.1±12.8歳)の35%で日常生活動作が低下し、14%が寝たきり状態となることが判明した(表1)⁴⁾。また、食事形態が普通食から変更となった患者が22%も存在した(表2)⁴⁾。食事形態が普通食から介護食に変更されると、普通食の患者と比べて有意に肺炎を罹患し入院する率が増加し、経管栄養患者ではさらに入院率が増加することが判明している。実際、日常生活動作の低下した患者や食事形態が変更となった患者の多くは肺炎治癒後も家庭に帰ることが出来ず、リハビリテーション目的で慢性期病院へ転院となっ

ている。転院患者の半年後の経過は、肺炎の再発や基礎疾患の増悪をきたして再入院となった患者がもっとも多く、入院前の場所に戻れた高齢者はわずか20%であった(表3)⁴⁾。肺炎は治る病気であるが、高齢者が肺炎に一旦罹患すると認知症が高率に発症し、介護が必要な状態に陥る場合があるため、健康寿命に直接影響することを認識しなければならない。

誤嚥性肺炎の発症機序からみた予防法

誤嚥性肺炎の発症機序は、大脳基底核の不顕性脳梗塞によってドパミン作動性神経の機能低下を生じ、これに連なる迷走神経知覚枝の機能が低下するため、咽頭や気管支粘膜の刺激を受けた迷走神経知覚枝からのサブスタンスPの遊離・放出が減少する⁵⁾。このため、生体防御機構の活性化による高齢者肺炎の予防にはサブスタンスP濃度を増加させて嚥下反射・咳反射を正常化する作用が要求される。さらに口腔ケアや腸管蠕動運動の改

表1. 肺炎罹患後の退院時の日常生活動作 (ADL) と予後

	市中肺炎 (n = 448)	医療・ 介護関連肺炎 (n = 405)	p - value
入院前と比較してADL低下*	77 (17%)	140 (35%)	<0.0001
寝たきり状態	12 (2%)	58 (14%)	<0.0001
死亡(原疾患死を含む)	30 (7%)	60 (15%)	0.0001
死亡(肺炎による)	28 (6%)	57 (14%)	0.0001

*ADL評価: Barthel index

KATO, T., et al.: J. Infect. Chemother.から引用

表2. 肺炎治癒後の栄養摂取方法と食形態の変化

	市中肺炎 (n = 448)	医療・ 介護関連肺炎 (n = 405)	p - value
経管栄養	8 (1%)	41 (10%)	<0.0001
胃瘻造設	3	24	
経鼻胃管	5	16	
腸瘻造設	0	1	
介護食、嚥下食	10 (2%)	38 (9%)	<0.0001
静脈栄養	1 (0.2%)	7 (2%)	0.0305
ポート留置	1 (0.2%)	4 (1%)	0.1964
Total	20 (4%)	90 (22%)	<0.0001

KATO, T., et al.: J. Infect. Chemother.から引用

善, 栄養状態の向上, ワクチンなどの総合戦略が重要であることは論をまたない。しかし, これらの手法を用いても限界があり, これらの戦略に加えた新しい試みが必要である。

マクロライド系抗菌薬の特性

マクロライド系薬の大きな特徴は, 組織移行性が極めて優れていることで, 中でも食細胞内 (好

中球, マクロファージ) への移行が良好であり, 細胞内濃度は血中濃度の数十倍に至る。これら食細胞が感染部位へ化学遊走し, 食細胞の菌貪食が引き金となり抗菌薬が感染組織中へ遊離する。すなわち食細胞が drug delivery system (DDS) の担体として機能し, これが本薬の炎症局所への高い移行性と関連している。

さらに14員環, 15員環マクロライド薬 (クラリ

表3. 肺炎治癒後に転院した患者の半年後の転帰

	市中肺炎 (n = 56)	医療・ 介護関連肺炎 (n = 81)	p - value
入院前の場所へ戻る	41 (73%)	16 (20%)	<0.0001
入院(再入院、継続) (肺炎の再発、基礎疾患の 悪化、他疾患のため)	8 (14%)	32 (39%)	0.0020
老健施設へ入所	5 (9%)	20 (24%)	0.0239
死亡(基礎疾患を含む)	2 (3%)	13 (16%)	0.0255

KATO, T., et al.: J. Infect. Chemother. から引用

スロマイシンなど)は抗菌活性以外の薬理作用として、biological response modifier (BRM)としての作用が明らかにされ、気道の炎症を改善することが知られている。これは通常の急性感染に対する治療とは全く異なった投与方法であり、マクロライド薬が抗菌活性を持たない緑膿菌の持続感染例に対してでも有効であることから、その作用機序は生体側への作用(サイトカイン、ケモカイン産生抑制、気道過分泌抑制など)と菌側への作用(菌体外毒素・酵素産生抑制、バイオフィーム形成抑制、quorum sensing抑制など)などによると考えられている^{6,7)}。さらに、RSウイルス、ライノウイルスおよび季節性インフルエンザの増殖抑制作用も報告されている。マクロライド系薬は気道上皮における抗菌活性物質デフェンシンの分泌促進作用も有する。

誤嚥性肺炎は、嚥下反射と咳反射の低下が大きな要因であるが粘液線毛輸送機能の低下も関与すると考えられている。マクロライド系薬は線毛運動を賦活化することにより粘液線毛輸送能が改善し、気道のクリアランスの正常化にも貢献する可能性が指摘されている^{8,9)}。このため、反復性誤嚥に対する気道の炎症抑制効果に加え粘液線毛輸送

能の改善が誤嚥性肺炎を予防する可能性がある。

誤嚥性肺炎発症予防を目的とした マクロライド療法の試み

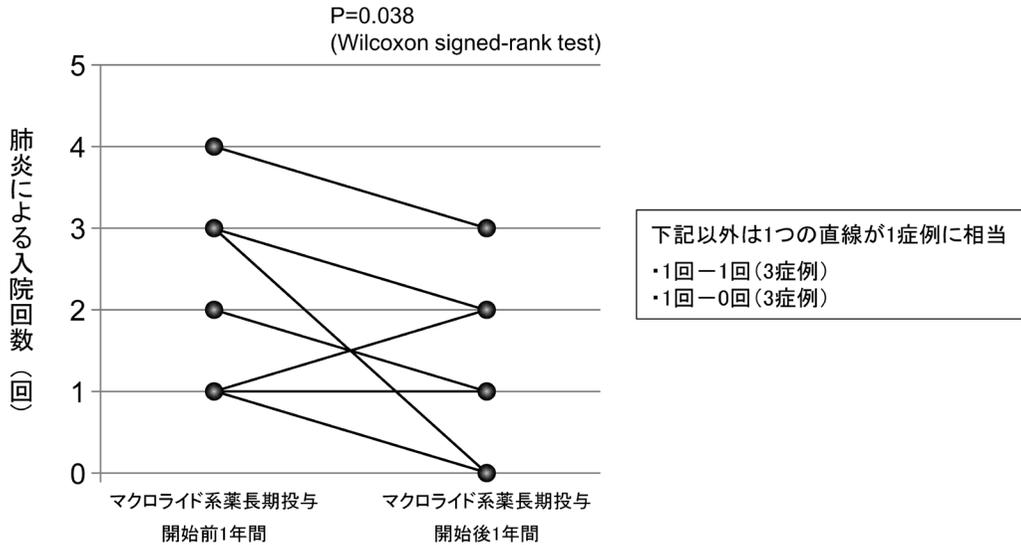
1) 肺炎既往のある高齢者の肺炎発症抑制効果

マクロライド系薬の長期投与が行われた高齢者において、長期投与前後での肺炎発症頻度を比較した検討では、肺炎発症頻度に統計学的な有意差が認められなかった¹⁰⁾。ただし、投与前1年間に肺炎による入院歴を有する11例においては、マクロライド系薬長期投与前1年間に比べて投与後1年間の肺炎発症頻度は有意に減少した(図2)。これらの結果、すべての高齢者におけるマクロライド系薬長期投与の肺炎抑制効果は確認できなかったが、肺炎の既往のある高齢者では肺炎発症頻度を減少させる効果が期待された。

2) びまん性嚥下性細気管支炎患者の増悪予防効果

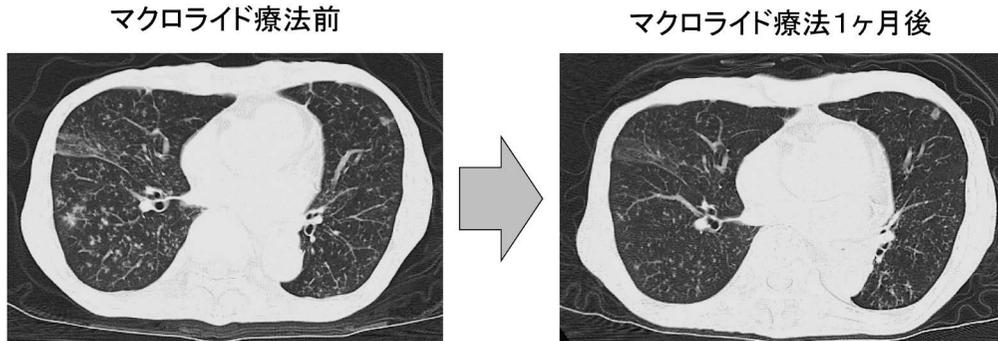
びまん性嚥下性細気管支炎は嚥下性肺疾患の一種で、炎症所見の乏しい誤嚥性肺炎と報告されている^{11,12)}。誤嚥性肺炎患者の胸部CT画像所見を

図2. マクロライド系薬長期投与症例での肺炎による入院回数の推移



YOSHIKAWA, H., et al.: J. Palliat. Med. 17: 749~750, 2014から引用

図3. びまん性嚥下性細気管支炎症例 (88 M, 脳血管障害, パーキンソン病) へのマクロライド療法後の画像の変化

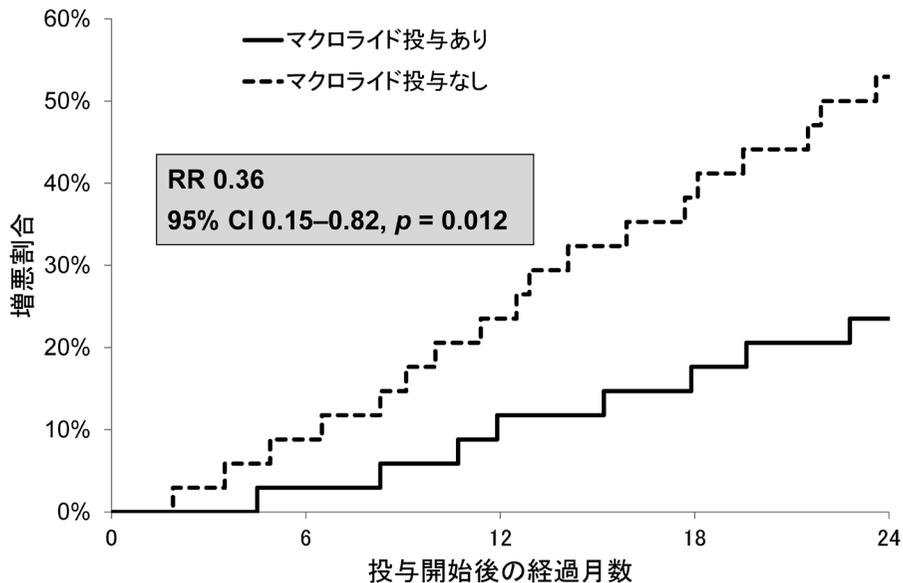


解析したところ、びまん性粒状陰影の存在する症例が存在し、少量の誤嚥を繰り返している病態と考えられている。一方、びまん性汎細気管支炎は、慢性副鼻腔炎を有し、嚥下性肺疾患とは異なった機序で気道や細気管支領域の病態を引き起こし、マクロライド療法が有用である¹³⁾。

我々は、川崎医科大学ならびに関連施設で経験したびまん性嚥下性細気管支炎様患者68症例をマクロライド投与群と非投与群に分割し、2年間追跡調査を行った¹⁴⁾。マクロライド系抗菌薬には

クラリスロマイシン200mg/日を使用した。クラリスロマイシン投与群では胸部CTで粒状陰影の消失または改善が約2週間後からみられ、投与期間中は陰影の再燃をみなかった(図3)。追跡調査中、マクロライド投与群で8例、非投与群で18例に入院を必要とする増悪がみられた(RR 0.36, 95% confidence interval 0.15~0.82, $p=0.012$)¹⁴⁾。副作用は全例で確認されなかった。これらの事実は、誤嚥性肺炎の一部の症例でマクロライド療法が有用である可能性を示唆している。

図4. びまん性嚥下性細気管支炎症例での抗菌薬を必要とする増悪患者の累積



MIYASHITA, N., *et al.*: J. Am. Geriatr. Soc. 64: 665~666, 2016から引用

おわりに

超高齢化社会において、高齢者肺炎・繰り返す誤嚥性肺炎症例はますます増加することが予測される。しかし、誤嚥性肺炎の発症予防が徹底されているとは言い難いのが我が国の現状である。誤嚥性肺炎の予防の根本は口腔ケア、腸管蠕動の亢進、サブスタンスPを低下させる薬剤の減量・中止であるが、これらに加えサブスタンスPを賦活化させる薬剤の投与、さらに粘液線毛輸送能の改善は誤嚥性肺炎の予防に効果が期待される。

利益相反自己申告

著者 宮下修行は、第一三共(株)、ファイザー(株)、アステラス製薬(株)、大正富山医薬品(株)より講演料を受けている。他の著者は申告すべきものはなし。

参考文献

- 1) TERAMOTO, S.; Y. FUKUCHI, H. SASAKI, *et al.*: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. J. Am. Geriatr. Soc. 56: 577~579, 2008
- 2) MIYASHITA, N.; Y. KAWAI, H. AKAIKE, *et al.*: Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP): differences between a teaching university hospital and a community hospital. Intern. Med. 51: 585~594, 2012
- 3) MIYASHITA, N.; Y. KAWAI, T. TANAKA, *et al.*: Detection failure rate of chest radiography for the identification of nursing and healthcare-associated pneumonia. J. Infect. Chemother. 21: 492~496, 2015
- 4) KATO, T.; N. MIYASHITA, Y. KAWAI, *et al.*: Changes in physical function after hospitalization in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. J. Infect. Chemother. doi:10.1016/j.jiac.2016.06.005

- 5) YAMAYA, M.; M. YANAI, T. OHRUI, *et al.*: Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49: 85~90, 2001
- 6) FRIEDLANDER, A. L. & R. K. ALBERT: Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 138: 1202~1212, 2010
- 7) SCHULTZ, M. J.: Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 54: 21~28, 2004
- 8) SHIBUYA, Y.; P. J. WILLS & P. J. COLE: The effect of erythromycin on mucociliary transportability and rheology of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum. *Respiration* 68: 615~619, 2001
- 9) TAKEYAMA, K.; J. TAMAOKI, A. CHIYOTANI, *et al.*: Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium *in-vitro*. *J. Pharm. Pharmacol.* 45: 756~758, 1993
- 10) YOSHIKAWA, H.; K. KOMIYA, K. UMEKI, *et al.*: Long-term macrolide antibiotic therapy may prevent the development of pneumonia in the elderly. *J. Palliat. Med.* 17: 749~750, 2014
- 11) MATSUSE, T.; T. OKA, K. KIDA, *et al.*: Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 110: 1289~1293, 1996
- 12) MATSUSE, T.; S. TERAMOTO, H. MATSUI, *et al.*: Widespread occurrence of diffuse aspiration bronchitis in patients with dysphagia, irrespective of age. *Chest* 114: 350~351, 1998
- 13) HOMMA, H.; A. YAMANAKA, S. TANIMOTO, *et al.*: Diffuse panbronchiolitis: a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83: 63~69, 1983
- 14) MIYASHITA, N.; Y. KAWAI, T. KATO, *et al.*: Macrolide therapy for prevention of exacerbation in patients with diffuse aspiration bronchiolitis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 64: 665~666, 2016

Importance of prevention in pneumonia in elderly —Attempted use of macrolide therapy—

NAOYUKI MIYASHITA, MIKI KATO, YASUHIRO KAWAI and JIRO OKIMOTO

Department of Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School

Pneumonia ranks as the third leading cause of death in Japan. About 97% of patients who die because of pneumonia are elderly, with aspiration generally thought to be involved in the majority of cases of pneumonia in elderly. Once an elderly individual contracts pneumonia, their physical function often declines and their activities of daily living diminish with hospital admission, even in individuals with no underlying disorders. Prolonged confinement to a bed and immobility leads to weakening of the legs and back, making it difficult for elderly patients to attend daily outpatient clinics, often leading to admission to nursing facilities for the aged instead of returning to their own home, even after curative treatment for pneumonia. Most such patients repeatedly develop pneumonia and repeated antibiotic treatment enhances the risk of the emergence of resistant organisms. It is beyond doubt, therefore, that prevention of pneumonia is of vital importance in the elderly.