OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Reduction of Risk of Pneumonia Associated with Use of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors in Elderly Inpatients
Author(s)	岡石, 幸也
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44400
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏名	岡石幸也（おかいしこうや）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 17224 号
学位授与年月日	平成14年5月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Reduction of Risk of Pneumonia Associated with Use of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors in Elderly Inpatients （アンジオテンシン-I変換酵素阻害薬の高齢者肺炎発症抑制効果について）
論文審査委員	（主査） 教授 荻原 俊男 （副査） 教授 川瀬 一郎　教授 網野 信行

論文内容の要旨

［背景と目的］

① 高齢者肺炎の特徴は誤嚥性肺炎が極めて多く重篤化し易いことから高齢者、特に要介護老人における最重要治療対象疾患の1つである。

② 特に脳血管障害例での嚥下性肺炎はしばしば致死的であり、脳血管障害の重要な危険因子である高血圧の罹患率も高齢者で極めて高い。

③ 老人性肺炎の最重要要因は老年者における咳反射・嚥下反射の低下であり、この機作改善を目指した治療・予防法の検討は皆無である。

④ ACE 阻害薬は我が国ではカルシウム（Ca）拮抗薬に次いで汎用されているが、本薬は降圧効果が緩やかなことから老年者においても医原性の梗塞性疾患を惹起することが少ないこと、組織 ACE を阻害し心肥大、動脈硬化を退縮させる作用を合わせ持つこと、さらに軽度腎機能障害の進行を遅らせることなどの付加的効果も知られ、近年我が国および欧米においてもその使用は増大している。

⑤ ACE 阻害薬は若年高血圧例ではその副作用の空咳により敬遠されがちであるが、本薬の咳嗽を治療・予防目的に用いられた例は無い。

今回、降圧薬として頻用される ACE 阻害薬の副作用としての咳に着目し、本薬の肺炎発症抑制効果につき調査した。

［方法］

① 対象：対象例は老人病院入院中の 65 歳以上例のうち、ACE 阻害薬単独投与例、Ca 拮抗薬単独投与例、降圧薬非投与例に限った。肺炎例1例につき性および年齢を適合させた4例の対照例を無作為に抽出した。入院時肺炎発症した例、他疾患による重篤化例、経管栄養例、手術後肺炎例などは除外した。

② 肺炎の診断：胸部X線写真および臨床症状により、CDC 基準に基づき診断した。

③ 調査項目：老年者肺炎発症の既知の危険因子である痴呆、寝たきり状態、脳血管障害、虚血性心疾患、慢性心不全、高血圧、低栄養（血清アルブミン値＜3.0 g/dl）、糖尿病、肺疾患の既往、気管支喘息、腎不全（血清クレアチニン値≧2.0mg/dl）、制酸薬投与、ステロイド投与につき調査した。

④ 統計解析：肺炎群および対照群におけるそれぞれの調査項目単独の有意差については χ^2 テスト、Mann-Whitney

Uテストにより検定した。それぞれの項目において有意差水準（P）0.2未満の項目全ておよび性、年齢を潜在的交絡因子として、肺炎発症を従属変数とした多重ロジスティク解析に取り込んだ。

［結果］

① 肺炎例・対照例：同老人病院における1996年7月から1997年6月の1年間の肺炎発症は55例（男10例、女45例、平均年齢±標準偏差81.1±7.6歳）であり、15例が致死性であった。この55例に対して計220例（男40例、女180例、平均年齢±標準偏差81.1±7.7歳）の性・年齢適合対照例を無作為に抽出した。

② 肺炎例および対照例における有意関与因子：単項目解析で肺炎例および対照例間で$P<0.2$で有意差を示した項目のうち、肺炎例で高頻度の項目は痴呆、寝たきり状態、低アルブミン血症、肺疾患の既往、Ca拮抗薬投与であり、肺炎例で低頻度の項目はACE阻害薬投与、制酸薬投与であった。

③ 肺炎発症に対するACE阻害薬投与の独立関与性：性、年齢、痴呆、寝たきり状態、低アルブミン血症、肺疾患の既往、Ca拮抗薬投与、ACE阻害薬投与、制酸薬投与を全て交絡因子として肺炎発症に対する独立関与性を検討したところ、⑴降圧薬非投与群に比し、ACE阻害薬投与群では、他の交絡因子の補正後も肺炎発症は有意（$P=0.044$）に低下しており、肺炎発症の相対危険率は0.38（95%信頼区間0.15-0.97）であった。⑵降圧薬非投与群に比し、Ca拮抗薬投与は、他の交絡因子補正後肺炎発症の相対危険率は1.84（95%信頼区間0.89-3.78）と上昇していたが、統計学的には有意でなかった（$P=0.099$）。また、⑶Ca拮抗薬投与群に比し、ACE阻害薬投与群の肺炎発症の相対危険率は0.21（95%信頼区間0.08-0.54）と有意（$P=0.0014$）に低下していた。

［総括］

今回の検討により、痴呆、寝たきり、低アルブミン血症、肺疾患既往などの既知の危険因子の影響を補正後も、ACE阻害薬服用中の高齢者では肺炎発症率が、降圧薬非投与高齢者に比し約三分の一近くまで、またCa拮抗薬投与群に比し約五分の一にまで低下することが明らかとなった。高齢者における肺炎の高率な発症には、加齢に伴う咳反射能・嚥下反射能の低下に基づく、顕性あるいは不顕性の誤嚥が大きな要因として挙げられる。この機序としてACEはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの生成を触媒促進させる以外に、咳反射・嚥下反射に重要なブラジキニン、サブスタンスPの分解をも司ることから、ACE阻害薬はおそらく気道におけるこれらの反射に関与する両ペプチドの量を増加させ、高齢者における、肺炎発症を抑制すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、降圧薬として汎用されるアンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE）阻害薬の副作用である咳に着目し、本薬の高齢者肺炎発症抑制効果について疫学調査により詳細に検討を行ったものである。

本研究によって、痴呆、寝たきり、低アルブミン血症、肺疾患既往などの既知の肺炎発症危険因子の影響を補正後も、ACE阻害薬服用中の高齢者では肺炎発症率が、降圧薬非投与高齢者に比し約三分の一近くまで、またCa拮抗薬投与群に比し約五分の一にまで低下することが明らかとなった。

本研究は、高齢者肺炎の最重要要因である咳反射・嚥下反射の低下に基づく、顕性あるいは不顕性誤嚥の改善を目指した治療として臨床的に極めて重要な情報を提供した。これまでACE阻害薬の関わった臨床試験でさえも肺炎発症を観察終点として述べたものは皆無であり、興味深い知見を提供した。よって、学位の授与に十分値するものと考えられる。