

3

呼吸器疾患

慢性閉塞性肺疾患(COPD)

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、pneumonia、COPD、aspiration、prevention、non-smoking、drug therapy、adverse event

サマリー

- 1 CQ：慢性安定期のCOPD患者における全身性ステロイド薬の投与は推奨されるか？

慢性安定期のCOPD患者における全身性ステロイド薬の投与は、呼吸筋の筋力や機能を低下させ呼吸不全を助長したり、消化性潰瘍の発生を高めるため使用すべきでない。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

- 2 CQ：COPD患者における非選択的 β 遮断薬の使用は安全か？

非選択的 β 遮断薬は、気管支の収縮を引き起こしたり徐脈にすることが知られており、投与を控えるべきである。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

- 3 CQ：COPD患者におけるインフルエンザワクチンの接種は推奨されるか？

インフルエンザワクチンは、COPDの増悪頻度を抑制し、かつインフルエンザや肺炎による入院および死亡を減らすことから、すべてのCOPD患者での接種が勧められる。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

解説

呼吸器領域においてはCOPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 慢性閉塞性肺疾患)ならびに肺炎の2疾患に焦点を当ててレビューを行った。その理由として、COPDならびに肺炎はいずれも加齢とともに罹患率および死亡率が上昇し、超高齢社会が進むわが国で今後ますます問題となる代表的疾患だからである。COPDの治療においては薬物療法が中心となりかつ長期にわたるため、高齢者の特性を踏まえた戦略が重要である。本項では、レビューの結果を踏まえつつ高齢者における薬物療法上の留意点について述べたい。

安定期COPD治療薬として、吸入長時間作用性抗コリン薬(LAMA)、長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、吸入ステロイド(ICS)/LABA配合薬、徐放性テオフィリンが用いられる。

LAMAは、息切れが強くQOLの低下したもしくは増悪を繰り返すCOPD患者に有効でCOPD治療の第一選択薬として推奨されている。LAMAは閉塞隅角緑内障の患者では禁忌であるが、開放隅角緑内障の患者では投与可能なので使用前に眼科受診が勧められる^[1]。また、前立腺肥大症の患者では時に排尿困難を助長する可能性があるので注意して使用する。ほかに、以前抗コリン薬のチオトロピウムのソフトミスト製剤が心血管イベントの増加をもたらす可能性が指摘されたが、2013年10月に発表された大規模比較試験(TIOSPIR trial)で否定され吸入用カプセル同様に安全性が確認された^[2]。LAMAのその他の副作用として時に口渴が認められる。

LABAもLAMA同様にCOPD治療の第一選択薬として推奨されている。特に、インダカテロールは1日1回の吸入で済むためアドヒアランスの低下したCOPD患者での使用が推奨される。 β_2 刺激薬共通の副作用として頻脈、手指の振戦、吸入後の酸素濃度の低下、低K血症、睡眠障害などが知られており注意しながら使用する^[3]。高血圧、狭心症、甲状腺機能亢進症、糖尿病合併COPD患者では β_2 刺激薬の使用に際し、併存疾患の増悪に注意する。

ICSは、COPDの病期分類のおおむねⅢ期以上(対標準1秒量：% FEV₁ < 60%)で増悪を繰り返す患者において増悪頻度を減少させQOLの悪化を抑制することが期待され^[4]、気管支拡張薬に併用(上乗せ)して用いられる。わが国では現在、ICS単剤での適用を有していないため、保険適用であるICS/LABA配合薬として用いられる。近年注目されている高齢COPD患者に多い喘息合併COPD(Asthma-COPD Overlap Syndrome; ACOS)では特に推奨される。ICS/LABA配合薬には、増悪の抑制ならびに呼吸機能の低下抑制効果が確認されているが、いくつかの研究で吸入ステロイド薬による肺炎リスクの上昇が報告されており、使用後の肺炎の増加に注意が必要である^[5]。吸入ステロイド薬の副作用としての嘔声、口腔カンジダ症、咳嗽は合剤でも認められ、うがいの励行は重要である。

テオフィリン製剤は、気管支拡張作用のほかに呼吸筋力の増強効果もありCOPDでの使用が勧められるが、血中濃度の治療域と中毒域が近接しており使用に当たり注意が必要である。副作用としての消化器症状(嘔気)は治療域でも生じうるが、中毒域では嘔気に加え、頭痛、不眠、頻脈、痙攣、不整脈等の重篤な症状が出現しうる。特に、高齢者では薬物代謝が低下しており中毒を生じやすいので、血中濃度をモニタリングしながらの使用が勧められる^[1]。

経口ステロイド薬に関して、慢性安定期のCOPD患者において有益性はなく、呼吸筋の

筋力や機能を低下させ呼吸不全を助長したり消化性潰瘍の発生を高めるため使用すべきでない^[1]。COPD増悪時にはⅡ期以下の症例で低酸素血症が出現した場合およびⅢ期以上の症例では使用を考慮すべきであるが、なるべく短期の使用にとどめる。最近、米国のNational Emphysema Treatment Trialのデータ解析で、慢性安定期の経口ステロイド薬の長期投与が死亡リスクを高めることが報告された^[6]。

心房細動、心不全および虚血性心疾患合併COPD患者では β 遮断薬が投与されることがあるが、非選択的 β 遮断薬は気管支の痙攣を引き起こしたり徐脈にすることが知られており投与を控えるべきである^[1, 7~9]。推奨される代替薬は選択的 β_1 遮断薬で、呼吸機能上1秒量の低下は少ないことが明らかにされている^[1, 9]。

マクロライド系薬にはCOPD患者における好中球性気道炎症を抑える効果および気道分泌抑制効果が確認されており、急性増悪の予防薬として期待される^[1, 10, 11]。しかし、マクロライド系薬は心電図上QT延長から不整脈を引き起こすことも知られ、特に高齢者では多病、多薬から薬物相互作用の頻度が高いため使用には注意が必要である。また、非結核性抗酸菌症の場合にはマクロライド単剤投与となれば耐性化を誘導する危険性があり、投与前に喀痰検査等で肺非結核性抗酸菌症を否定しておく。

65歳以上に対するインフルエンザワクチンの接種は、COPDの増悪頻度を有意に抑制し、インフルエンザや肺炎による入院を30%減少させ、死亡率を50%減らすことが確認されており、すべてのCOPD患者で接種が勧められる^[1, 12]。また、肺炎球菌ワクチンも高齢者の肺炎発症を減らし^[13]、65歳未満の患者で% FEV₁が40%未満のCOPD患者の肺炎を減少させ、接種が勧められる^[1, 14]。

肺炎

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、COPD、aspiration、prevention、non-smoking、drug therapy、Adverse event、ACE-inhibitors、amantadine、cilostazol、swallowing reflex、cough reflex、anti-acid、major-tranquilizer、oral-care

サマリー

1 CQ：定型抗精神病薬および抗コリン作用を有する薬物の投与は肺炎の発症に関与するか？

認知症患者のBPSDには、抗精神病薬が使用されることも多い。認知症高齢者の肺炎は誤嚥性が圧倒的に多く、肺炎のリスクのある認知症患者では嚥下機能を低下させる定型抗精神病薬の投与は可能な限り控える。（エビデンスの質：不十分、推奨度：強）

また、パーキンソン病治療薬のトリヘキシフェニジルやピペリデンおよび鎮痙薬のブスコパンやコリオパンなどの抗コリン作用を有する薬物は、口腔乾燥、便秘、過鎮静から誤嚥性肺炎の頻度を高めるため、可能な限り使用を控える。（エビデンスの質：中、推奨度：強）

2 CQ：誤嚥性肺炎ハイリスクの高齢高血圧患者におけるACE阻害薬の投与は推奨されるか？

ACE阻害薬は、誤嚥性肺炎ハイリスクの高齢高血圧患者において肺炎の予防効果を有し、投与が勧められる。（エビデンスの質：中、推奨度：強）

3 CQ：肺炎のハイリスク高齢者において、肺炎球菌ワクチンの接種は推奨されるか？

肺炎球菌ワクチンの接種は、COPDなど肺炎のハイリスク高齢者において肺炎の発症頻度を抑制することから、接種が勧められる。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

IV

領域別指針

3

呼吸器疾患

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対 象となる場 合は無記 載)	主な副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデン スの質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または 文献
経口ステロイド薬	プレドニゾロン、 メチルプレドニゾロン、ベタメタゾンなど	慢性定期的 のCOPD 患者	呼吸筋の筋力 低下および呼 吸不全の助長、 消化性潰瘍の発 生	使用すべきでない。増悪時、 Ⅲ期以上の症例や入院管理 が必要な患者では、プレドニゾロン40mg/日を5日間投与が勧められる	エビデンスの質： 高 推奨度： 強	[1] [4] [6]
非選択的 β 遮断薬	プロプラノロール、 カルテオロール	気管支喘息、COPD	呼吸器疾患の 悪化や喘息発作誘発	気管支喘息やCOPDでは β_1 選択的 β 遮断薬に限る が、その場合でも適応自体 を慎重に検討する。 カルベジロールは、心不全 合併COPD例で使用可 (COPDの増悪の報告が少 なく心不全への有用性が上 回る。気管支喘息では禁忌)	エビデンスの質： 高 推奨度： 強	[1] [7] [8] [9]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮するべき薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名	推奨される 使用法	注意事項	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
インフルエンザワクチン		高齢者での接種が勧められ る。特に、呼吸・循環系の 基礎疾患有する者に勧め られる	本剤成分によるアナ フィラキシー既往歴 を有する患者では禁 忌	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [12]
肺炎球菌ワクチン		高齢者での接種が勧められ る。特に、呼吸・循環系の 基礎疾患有する者に勧め られる。インフルエンザワクチンとの併用が勧められる	副作用として局所の 発赤、腫脹など 再接種時に反応が強 く出る可能性があり 注意する	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [13] [14] [24]
ACE阻害薬		心不全 誤嚥性肺炎ハイリスクの高 血圧(脳血管障害と肺炎の 既往を有する高血圧)	高K血症(ARBとは 併用しない。アリス キレン、アルドステ ロン拮抗薬との併用 に注意)、 空咳	エビデンス の質：高 推奨度：強	[8] [17] [20] [23]

医療・介護関連肺炎(Nursing & Healthcare-associated pneumonia ; NHCAP)は、発症状況からみた肺炎の分類の中で最も頻度が高いもので、「過去90日以内の入院歴のある患者、長期療養型病床群もしくは介護施設からの患者、在宅介護・血管内治療患者のいずれかに発症した肺炎」と定義され、その診断ならびに治療は今後ますます重要になる^[15]。NHCAPの治療において重症度ではなく治療区分が採用されており、palliative careも重要である^[15]。NHCAPも含め高齢者の肺炎の大部分が誤嚥性肺炎であるといわれ^[16, 17]、起炎菌として肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、クレブシエラ、黄色ブドウ球菌(MSSA)、緑膿菌、嫌気性菌などが重要である^[18]。治療に際し選択すべき抗菌薬として、これらの菌に有効かつ強力な抗菌活性を有する β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬もしくはマクロライド系薬の使用が勧められる^[17, 18]。ペニシリン系薬では、造血器、腎、肝障害に注意する。ニューキノロン系薬およびカルバペネム系薬の副作用として痙攣などの中枢神経症状があるが、特に腎機能障害、低アルブミン血症、脳血管障害および変性疾患を有する高齢者では、血中濃度が上昇しやすく痙攣を起こしやすいので用量を調節する。マクロライド系薬およびニューキノロン系薬では、QT延長から重篤な不整脈を生じる可能性があり注意して使用する^[19]。

高齢者の市中肺炎でも不顕性誤嚥の関与が明らかにされている^[17, 20]。不顕性誤嚥は、脳血管障害のなかでも大脳基底核病変を有する人に多く認められる。大脳基底核の障害はこの部位にある黒質線条体から產生されるドーパミンを減少させ、その結果、知覚神経のサブスタンスP(SP)の合成を低下させ不顕性誤嚥を引き起こす。薬物として、脳内ドーパミン作動神経に影響を及ぼす薬物が嚥下の良し悪しに関与する。抗精神病薬はドーパミン作動神経末端においてD₂受容体を遮断するものが多く嚥下反射時間を延長させる可能性がある。特に、定型抗精神病薬の使用で嚥下反射時間が延長することが明らかにされており、高齢者では可能な限り使用を控える^[21]。これまで抗精神病薬には認知症を有する高齢者での使用に際し心血管疾患の合併が報告されているが、嚥下機能を悪化させ誤嚥性肺炎のリスクも高める^[21]。また、高齢者でも時に睡眠薬として使用されるベンゾジアゼピン系抗不安薬については、明らかな嚥下反射時間の延長は認めないが、高齢者での使用にあたってはリスクとベネフィットを慎重に見極めなければならない^[21]。

嚥下にはコリン作動性神経も関与し、抗コリン薬の投与で嚥下反射が抑制される^[22]。よって、抗コリン作用を有する薬物は高齢者で誤嚥のリスクになりうる。また、高齢者で抗コリン薬を用いると元来低下している唾液の分泌がさらに低下し嚥下困難を助長し、また腸管の蠕動運動を低下させ便秘を悪化させることによって腹圧の亢進から胃食道逆流を招き、胃内容物の誤嚥を生じやすくする可能性があり、投与を慎重に見極めなければならない^[20, 22]。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)はSPの分解酵素の1つであり、降圧薬のACE阻害薬を投与すればSPの分解も阻害される。そのため、咽頭および喉頭・気管粘膜のSPの濃度が高くなり、嚥下反射および咳反射が正常化し肺炎の発症を予防する^[8, 17, 20, 23]。

嚥下反射の低下した脳血管障害患者にL-ドパを点滴投与したところ嚥下反射が著明に改善した。また、大脳基底核からのドーパミン遊離促進薬であるアマンタジンには、肺炎の予防効果が確認されている^[17, 20]。

シロスタゾールは、抗血小板作用とともに脳血管拡張作用をもつ日本で開発された薬物であり、その投与が脳梗塞の再発を予防し、かつ肺炎発症率を40%に低下させることが確認されている^[17, 20]。

胃運動を改善し食物の胃食道逆流を予防するモサプリドクエン酸塩の食前投与が、経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)施行患者において、肺炎の予防効果を有しかつ生命予後も有意に改善させた^[17]。

これまで、漢方薬の半夏厚朴湯を脳変性疾患患者に投与すると嚥下反射時間が短縮されることが明らかにされており、長期療養型病院に入院中の患者に半夏厚朴湯を投与した結果、非投与群に比べ肺炎の発症が有意に抑制されることが明らかにされている^[17]。

不顕性誤嚥が防げない場合でも、肺炎球菌ワクチン投与によって宿主の免疫能が高まれば、肺炎発症の機会は少なくなると考えられる。実際、ADLの低下した肺炎のハイリスク高齢者では、ワクチン投与が有効であった^[1, 24]。また、インフルエンザウイルス感染症はCOPD患者で肺炎発症のハイリスク因子であり、65歳以上に対するインフルエンザワクチンの接種は、インフルエンザや肺炎による入院を30%減少させ、死亡率を50%減らすことが確認されており、ワクチン投与を積極的に推奨すべきと考える^[1, 12]。

引用文献

- [1] 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第4版作成委員会編：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
- [2] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al: Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med 2013; 369: 1491-501.
- [3] Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al: Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010; 65(6): 473-9.
- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. updated 2015.
- [5] Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et al: Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. Respir Med 2008; 102(8): 1099-108.
- [6] Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al: Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2014; 15: 37.
- [7] Krum H, Roecker EB, Mohacs P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. JAMA 2003; 289: 712-8.
- [8] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014. ライフ・サイエンス出版, 東京, 2014.
- [9] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al: Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(17): 1780-7.
- [10] Herath SC, Poole P: Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009764.
- [11] Restrepo MI, Anzueto A: Macrolide antibiotics for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: are we there yet? Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1-2.
- [12] Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al: Effectiveness of influenza vaccine in the community-

- dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357(14): 1373-81.
- [13] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015; 372(12): 1114-25.
- [14] Alfrageme I, Vazquez R, Reyes N, et al: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189-95.
- [15] 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン. 東京, 2011.
- [16] Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, 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 2008; 56: 577-9.
- [17] 嘔下性肺疾患研究会：嘔下性肺疾患の診断と治療. ファイサー, 東京, 2013.
- [18] 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人院内肺炎診療ガイドライン. 東京, 2008.
- [19] Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, et al: A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Chest 2005; 128(5): 3398-406.
- [20] Solh AA, Saliba R: Pharmacologic prevention of aspiration pneumonia: a systematic review. Am J Geriatr Pharmacother 2007; 5(4): 352-62.
- [21] Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al: Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. Gerontology 2001; 47(5): 271-6.
- [22] Jia YX, Li JQ, Matui T, et al: Neurochemical regulation of swallowing reflex in guinea pigs. Geriatr Gerontol Int 2001; 1: 56-61.
- [23] Arai T, Sekizawa K, Ohrui T, et al: ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. Neurology 2005; 64: 573-4.
- [24] Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 2010; 28: 7063-9.