

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591716

研究課題名（和文） サブスタンス P の分泌制御による食道癌術後の誤嚥性肺炎の予防と嚥下機能改善

研究課題名（英文） Association of perioperative changes in plasma and salivary substance P with cough reflex sensitivity and postoperative aspiration after esophagectomy

研究代表者 安田 卓司（YASUDA TAKUSHI）

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：10324782

研究成果の概要（和文）：高齢者の誤嚥は、咳および嚥下反射を制御するサブスタンス P（SP）の分泌低下が原因である。そこで、高齢者に多く、術後に誤嚥のリスクの高い食道癌手術患者における術前後の血中 SP 値の推移を調べ、誤嚥発症との関連を検討した。術前後で有意な変動は見られなかったが、術前より低値を示す症例は有意に誤嚥を発症する率が高く（ $p=0.004$ ）術前血中 SP 低値（60pg/ml 以下）の症例は術後誤嚥発症のハイリスク群と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Aspiration of elderly patients is caused by decreased secretion of substance P (SP) that regulates cough and swallowing reflexes. We prospectively investigated the change of perioperative plasma SP concentration in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy and examined the association with development of aspiration. The plasma SP concentration did not show a significant change in the perioperative period. However, decreased preoperative SP concentration had a strong association with postoperative aspiration ( $p=0.004$ ), suggesting that patients with decreased preoperative plasma SP concentration (60 pg/ml or less) might carry a higher risk of development of postoperative aspiration in patients after esophagectomy.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：サブスタンス P、誤嚥、食道切除術、咳嗽反射、嚥下機能

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 食道癌手術は、未だに全国平均での手術直接死亡率：1.88%、在院死亡率：5.80%とリスクの高い術式で、最も多い死因は術後肺炎である。

(2) 食道癌術後は誤嚥のリスクが高い。

(3) 食道癌患者は 60 歳以上の患者が 70%以上を占める。

(4) 60歳以上の半数以上で不顕性の脳梗塞を伴っていると言われる。

(5) 高齢者の不顕性誤嚥は脳内ドーパミンの刺激で合成されるサブスタンス P(SP)分泌低下が大きく関与している。

(6) SPの分泌は薬物的に制御が可能で、ACE阻害剤はSPの分解抑制、アマンタジンはドーパミンの合成促進、抗血小板薬は脳内血流増加によるドーパミン合成促進によりSP濃度を高める。

(7) 脳梗塞後の患者に対する薬物介入による不顕性誤嚥発症防止の臨床試験の結果、いずれの薬剤においても抑制効果が認められている。

## 2. 研究の目的

仮説：食道癌術後の誤嚥発症の原因の一つとして、周術期の侵襲や不顕性脳梗塞の存在などにより、術後SP分泌が低下し、そのため咳嗽・嚥下反射が低下して誤嚥が発症する。

(1) 周術期、特に術後2日目に咳嗽反射が低下するかを明らかにする。

(2) 周術期、特に術後2日目に血中SP値が低下するかを明らかにする。

(3) 周術期、特に術後2日目に唾液中SP値が低下するかを明らかにする。

(4) 上記の咳嗽反射、血中・唾液中SP値の推移と誤嚥発症の有無を比較する。

以上より、食道癌術後の誤嚥発症におけるSPの関与を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 試験デザイン：単アームプロスペクティブデザインの探索的研究

(2) 対象症例：組織学的に確診が得られた手術予定の初発食道癌患者。年齢20歳以上、PS 0または1、脳血管障害や咽喉頭に関する治療の既往がない、自力座位が可能な症例。

(3) 咳嗽反射：クエン酸誘発咳嗽反射閾値試験を用いて術前、術後2日目と7日目に測定した。36%から0.07%まで2倍ずつ10段階希釈したクエン酸溶液を用意し、座位で0.07%から順に1分間ずつ超音波ネブライザーを用いて吸入させ、3回連続して咳が出た

クエン酸濃度に対応するスコアを咳反射閾値とした。

(4) SP濃度：術前、術後2日目と7日目に患者の血液5mlを採取し、EDTA-Na+トラジロール入り容器に入れて遠心分離後、血漿を直ちに-80度で凍結保存した。唾液中SPはサリベットコットンを用いて採取し、同様に遠心分離処理の後、-80度で測定まで凍結保存した。後日、TFAを加え、200-mg Strata C-18 Sep columnで精製後、correlate-EIA, Substance P Enzyme Immunoassay kitを用いて測定した。

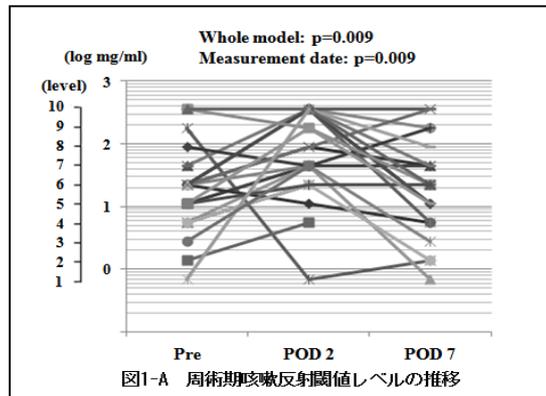
(5) 誤嚥、反回神経麻痺の評価：術前と術後2日目とそれ以外の日で誤嚥が疑われる日あるいは術後第7日目に喉頭あるいは気管支ファイバーによる観察で評価した。

(6) 誤嚥の判定：喉頭前庭に侵入した唾液が声帯の下に侵入した場合に誤嚥と判定した。

## 4. 研究成果

(1) 登録患者の背景因子：登録患者数は33名で、男性25名、女性8名であった。平均年齢は63.9歳で、腫瘍の占居部位はUt/Mt/Ltの順に4/18/11例であった。cStage別ではI/IIA/IIIB/III/IVA/IVB (TNM version 6)の順に10/6/4/7/4/2であった。術式は右開胸食道切除が32例で、間質性肺炎で治療中の1例は経裂孔的食道抜去術とした。LN郭清度は2領域が21例で、3領域が12例であった。実際に術後誤嚥を認めた症例は7例であった。

(2) 周術期の咳嗽反射閾値の推移：測定は術前は全員で可能だったが、術後2日目は譫妄や患者拒否で25名、術後7日目は肺炎発症や患者拒否を除く24名で可能であった。術後2日目に21名(84%)で咳嗽反射閾値の増加が確認されたが、誤嚥の発症との関連は認めなかった。



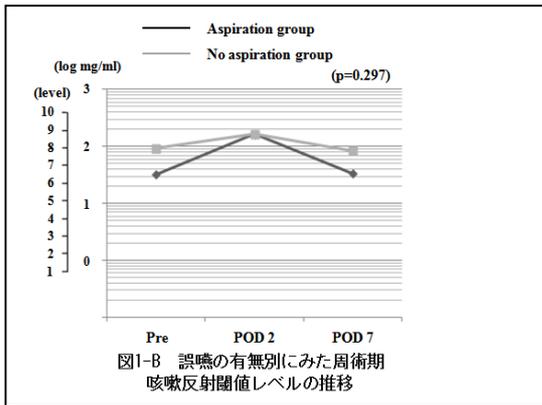


図1-B 誤嚥の有無別にみた周術期咳嗽反射閾値レベルの推移

(3) 周術期の血中・唾液中 SP 濃度の推移：血液の採取は術前は 33 名、術後 2 日目は譫妄や患者拒否を除く 29 名、術後 7 日目は肺炎発症や患者拒否を除く 24 名で採取が可能であった。周術期における変動は認めなかったが、誤嚥発症群は有意に低値を呈していた ( $p=0.020$ )。

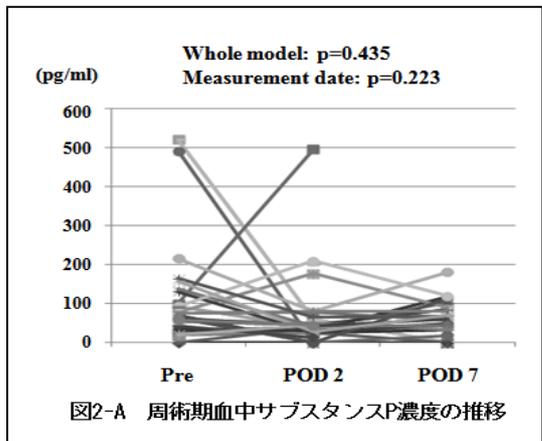


図2-A 周術期血中サブスタンスP濃度の推移

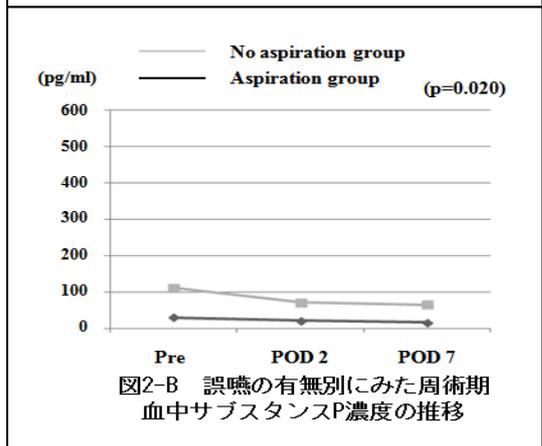


図2-B 誤嚥の有無別にみた周術期唾液中サブスタンスP濃度の推移

唾液の採取は術後の dry side の輸液管理、口呼吸などの影響で口腔内乾燥が激しく、術後 2 日目は 7 例で検体採取ができず、術前の検体採取は 26 名で終了した。結局術後 2 日目は 14 名、術後 7 日目は 19 名で測定した。術後 2 日目に 85.7% で高値を示したが ( $p=0.042$ )、誤嚥の発症との関連は認めなかつた。

った。

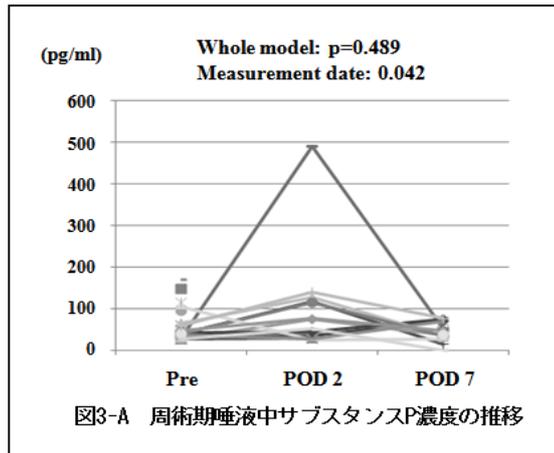


図3-A 周術期唾液中サブスタンスP濃度の推移

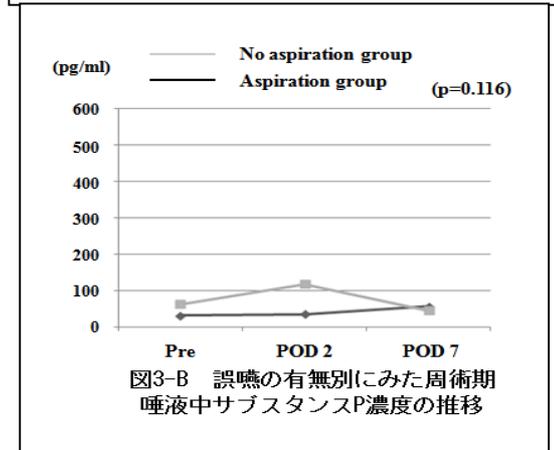


図3-B 誤嚥の有無別にみた周術期唾液中サブスタンスP濃度の推移

(4) 単変量解析で誤嚥発症のリスク因子を検討したが、有意であったものは術前の血中および唾液中の SP 濃度と術後 2 日目の唾液中の SP 濃度であった。次に多変量解析でリスク因子を検討した。独立因子として、性、年齢、プリンクマンインデックス、腫瘍占居部位、cStage、術前治療、LN 郭清度、再建経路、反回神経麻痺、術前クエン酸咳嗽反射閾値レベル、術前血中および唾液中 SP 濃度を投入し、術後の咳嗽反射閾値や SP 値は正確性に欠ける点も有り除外した。変数増減法で独立変数を選択すると年齢、術前咳嗽反射閾値レベル、術前血中 SP 値の三つが選択された。この三つでロジスティック解析を行うと術前の血中 SP 濃度が唯一の有意な術後誤嚥発症のリスク因子であった ( $p=0.006$ )。

(5) 術後の誤嚥発症を予測する術前血中 SP 濃度のカットオフ値は、60pg/ml と設定した時に最も有意で ( $p=0.002$ ) low、high に分けると誤嚥の発症は 7/16 対 0/17 であった。

(6) 考察 1-周術期の咳嗽反射：術後 2 日目に咳嗽反射は低下する傾向を認め、誤嚥や痰の喀出力低下など臨床的な経験と一致したが誤嚥発症との明らかな関連は認めなかつた。

(7) 考察 2-周術期の血中・唾液中 SP 濃度 : 理論的には、合成された SP は神経終末から咽頭や気道粘膜に分泌されるので唾液中 SP 濃度が最も鋭敏と考えたが、口内乾燥により術後は検体採取困難、かつ数値の正確性にも欠けるため指標としては不適切と考えられた。一方、血中 SP 濃度は周術期に比較的安定して測定が可能な点で有用であったが、経時的な変動は認めなかった。しかし、誤嚥発症群で有意に血中 SP 濃度は低値を示し、食道切除術後の誤嚥発症に SP 分泌が関与している可能性が示唆された。術前から低値であること、食道癌患者は高齢者が多いことを考えると術前からの不顕性脳梗塞の関連が推察される。不顕性脳梗塞の多くは大脳基底核周囲に多く、同部の障害により脳内のドーパミン合成は低下し、その結果 SP の合成は低下していると考えられるからである。しかし、この点は今後更に検討されなければならない。

(8) 展望 : 術前血中 SP 濃度 60pg/ml の患者に対して術前から薬物的に SP 濃度を上昇させるように介入することで、つまり ACE 阻害剤、アマンタジン、シロスタゾールなどの投与により誤嚥発症を予防できる可能性がある。

(9) 結語 : 本研究において食道切除術後の誤嚥発症に SP の分泌が関与していることが示唆された。特に術前血中 SP 濃度 60pg/ml は術後誤嚥発症のハイリスク群であると考えられた。

#### 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 1 件 )

中森康浩、安田卓司、今本治彦、加藤寛章、岩間 密、白石 治、安田 篤、彭英峰、新海政幸、今野元博、塩崎 均、血中・唾液中サブスタンス P 濃度測定とクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査による食道癌術後誤嚥性肺炎のリスク評価、近畿大学医学雑誌、査読有、Vol.35、No.1、2010、pp.31-40、

[ 学会発表 ] ( 計 4 件 )

安田卓司、他、食道癌術後嚥下障害に対する術式および術後管理の工夫、第 18 回外科フォーラム、2011/7/30、東京、ホテルオークラ東京  
安田 篤、他、高齢者胃癌症例に対する開腹手術と鏡視下手術の比較、第 66 回日本消化器外科学会総会、2011/7/14、名古屋、名古屋国際会議場

Nakamori Y, et al. Low preoperative concentration of plasma substance P in elderly patients is a significant risk factor for aspiration pneumonia after esophagectomy for esophageal cancer., 12th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE), 2010/9/3, 鹿児島・城山観光ホテル  
中森康浩、他、クエン酸誘発咳嗽反射閾値検査による食道癌術後誤嚥性肺炎のリスク評価、第 110 回日本外科学会、2010/4/8、名古屋国際会議場

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

安田 卓司 ( YASUDA TAKUSHI )  
近畿大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 10324782

##### (2) 研究分担者

塩崎 均 ( SHIOZAKI HITOSHI )  
近畿大学・学長  
研究者番号 : 70144475  
今本 治彦 ( SHIOZAKI HITOSHI )  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号 : 80351609  
今野 元博 ( IMANO MOTOHIRO )  
近畿大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 00278681  
新海 政幸 ( SHINKAI MASAYUKI )  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号 : 80340793  
彭 英峰 ( YING-FENG-PENG )  
近畿大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号 : 20411605  
安田 篤 ( YASUDA ATSUSHI )  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号 : 60351615  
白石 治 ( SHIRAIISHI OSAMU )  
近畿大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号 : 70388536  
錦 耕平 ( NISHIKI KOUHEI )  
近畿大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 90441039  
加藤 寛章 ( KATO HIROAKI )  
近畿大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 30460900

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :