

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11387

研究課題名(和文)カプサイシン軟膏を用いた新しい嚥下障害の治療：機序の解明と嚥下性肺炎予防への応用

研究課題名(英文) A new safe and effective intervention for prevention of aspiration pneumonia by aural stimulation with capsaicin ointment.

研究代表者

近藤 英司 (KONDO, Eiji)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：50770434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、カプサイシン軟膏による外耳道刺激が嚥下障害患者の咳反射を亢進させ嚥下機能を改善させることを報告してきた。本研究では、カプサイシン軟膏による外耳道刺激で咳反射が亢進する機序の解明と誤嚥性肺炎の予防効果について検討した。健康人の外耳道をカプサイシン軟膏で刺激すると咽喉頭粘膜からの喀痰中に含まれるサブスタンスP(SP)が増加することが明らかになり、カプサイシン軟膏が外耳道の迷走神経知覚枝を介して咽喉頭粘膜下から逆行性にSPを遊離し咳反射を亢進させると考えられた。また、カプサイシン軟膏刺激の反復は嚥下障害患者の肺炎罹患回数を刺激前より有意に減少し、誤嚥性肺炎の予防に有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、高齢者の嚥下性肺炎が急増し誤嚥を予防するために嚥下訓練など様々な介入が行われているがエビデンスは限られている。降圧剤であるACE阻害薬は副作用である咳反射の亢進により誤嚥を防止し嚥下性肺炎の罹患率を減少させる報告があるが、服薬により薬剤を誤嚥するリスクを伴う。我々は、これまでの研究でカプサイシン軟膏による外耳道刺激が嚥下障害患者の咳反射を亢進させることを示し、本研究において誤嚥性肺炎の予防にも有用である可能性を示した。本法は誤嚥の危険性がない安全で新しい嚥下障害の治療法となる可能性があり、臨床への応用により超高齢化社会のニーズに応えることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In our previous study, a single application of 0.025% capsaicin ointment in the external auditory canal improved cough reflexes, in elderly patients with dysphagia. In the present study, we examined the mechanism for improvement of cough reflex after aural stimulation with capsaicin and prophylactic effects of daily aural stimulation on the development of pneumonia in elderly dementia inpatients who are at high risk of aspiration, but cannot undergo swallowing exercises.

Aural stimulation with capsaicin increased the concentration of substance P in the sputum of healthy volunteers. This stimulation induced the retrograde release of substance P in the pharyngolaryngeal mucosa. Daily aural stimulation with capsaicin for 6 months enhanced the cough reflex as a glottis protective measure, resulting in the reduction of incidence of pneumonia in patients. The daily aural stimulation with capsaicin may be a new safe and effective option for prevention of pneumonia in elderly dysphagic people.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：カプサイシン 外耳道刺激 嚥下障害 誤嚥性肺炎 咳反射 サブスタンスP

## 1. 研究開始当初の背景

肺炎は日本人の死因の第3位となり、高齢者では肺炎の70%以上が誤嚥に関係している。嚥下障害患者の誤嚥や嚥下性肺炎の予防に口腔ケアが推奨されているが、他にエビデンスのある方法は限られている。降圧剤であるACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬は、副作用である咳反射の亢進により誤嚥を防止し、嚥下性肺炎の罹患率を減少させるが、対象は高血圧症患者に限られ、服薬により誤嚥するリスクを伴う。唐辛子の主成分であるカプサイシンは、経口投与により咽喉頭粘膜の侵害刺激のイオンチャネル型受容体であるTRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) を活性化し迷走神経知覚神経を刺激し咳反射を誘発するが、ACE阻害薬と同様にそれ自体を誤嚥する危険性がある。超高齢化社会となった現在、嚥下障害患者の肺炎の予防に安全で新たな方法が求められている。

外耳道には迷走神経知覚枝であるArnold神経が分布し、外耳道への刺激が迷走神経反射を介して咳を誘発するArnold's ear-cough reflex が知られている。我々は、カプサイシンにより外耳道のArnold神経を刺激し嚥下障害患者の咳反射を亢進させられないかと考え、帯状疱疹後神経痛の治療薬として院内処方できる0.025%カプサイシン軟膏を嚥下障害患者の外耳道に塗布し、嚥下機能、とくに咳反射が改善することを世界で初めて報告し特許を出願した(引用文献1,2,3)。本研究は、カプサイシン軟膏による外耳道刺激を長期間反復して行うことで、嚥下障害患者の咳反射を亢進し嚥下性肺炎が予防できるのではないかという着想から行った。

## 2. 研究の目的

本研究は、カプサイシン軟膏による外耳道刺激が嚥下障害患者の咳反射を亢進する機序の解明と、嚥下性肺炎を予防する安全で新しい嚥下障害の治療法として臨床応用をめざすことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) カプサイシン軟膏による外耳道刺激が嚥下障害患者の咳反射を亢進する機序の解明:

カプサイシン軟膏による外耳道刺激は、綿棒で塗付したカプサイシンが外耳道のArnold神経終末のTRPV1を活性化し神経中枢枝と末梢枝からサブスタンスP(以下SP)を遊離させて嚥下障害患者の咳反射を亢進すると考えられる。作用機序の検証のため、嚥下障害患者20名を対象とした0.025%カプサイシン軟膏とプラセボ軟膏を用いた無作為化比較試験と健常人6名を対象としたカプサイシン軟膏の外耳道刺激が喀痰中SP濃度と与える影響についての検討を行った。

(2) カプサイシン軟膏による外耳道刺激の嚥下障害患者の嚥下性肺炎の予防効果:

カプサイシン軟膏による外耳道刺激を長期間反復して行うことで嚥下障害患者の肺炎が予防できるかを検証するため、嚥下性肺炎の既往がある高齢認知症患者29名を対象に0.025%カプサイシン軟膏による外耳道刺激を6か月間行い、刺激前後の肺炎発症回数と有害事象の有無についての検討を行った。

以上の研究は、徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

#### 4. 研究成果

(1) 嚔下障害患者 20 名を対象とした 0.025%カプサイシン軟膏とプラセボ軟膏を用いた無作為化比較試験では、嚔下障害患者の嚔下内視鏡の咳反射スコアは、0.025%カプサイシン軟膏による外耳道刺激を行った群では有意に亢進したが、プラセボ軟膏による外耳道刺激を行った群では亢進しなかった（図 1：引用文献 4）。また、健常人の外耳道をカプサイシン軟膏で刺激すると咽喉頭粘膜からの喀痰中に含まれるサブスタンス P(SP)が有意に増加することが明らかになった（図 2）。

図 1

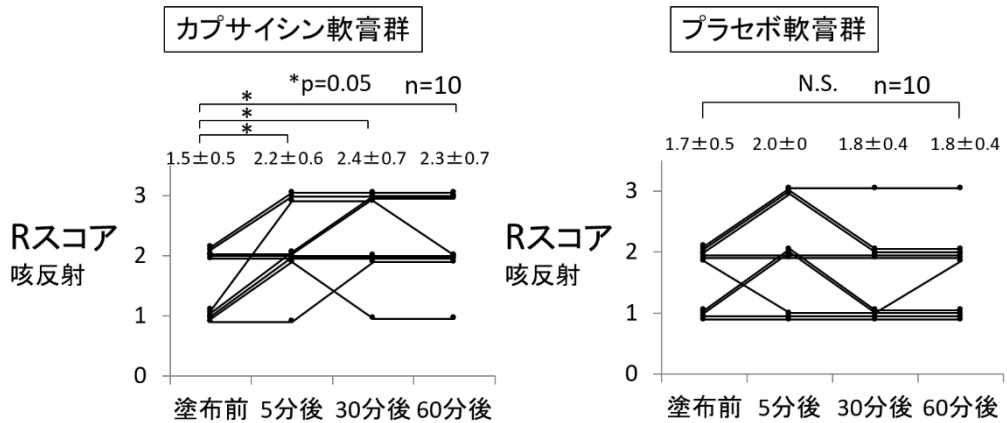
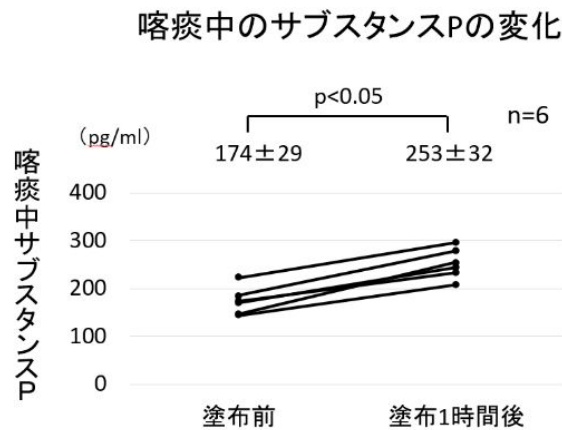


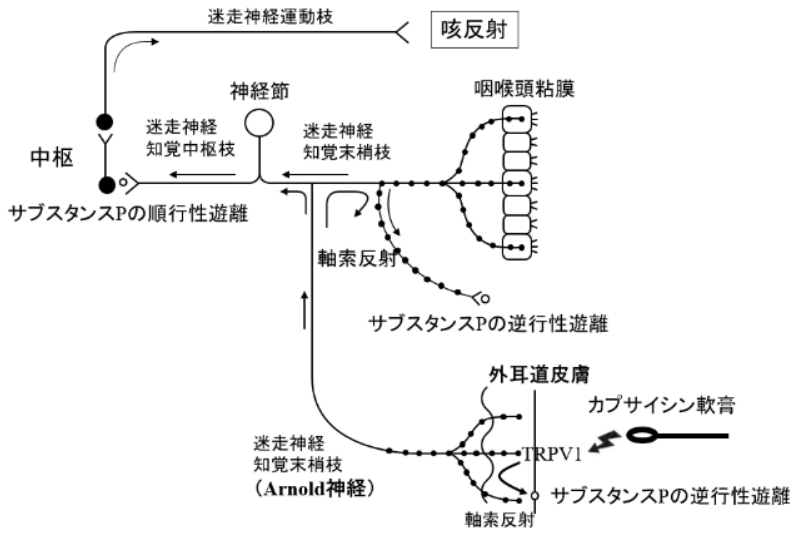
図 2



以上より、カプサイシン軟膏による外耳道刺激が嚔下障害患者の咳反射を亢進させるのは、軟膏を塗布する綿棒の非特異的な機械的刺激ではなくカプサイシンが TRPV1 を介して Arnold 神経を刺激するためと考えられた。そして、外耳道をカプサイシン軟膏で刺激すると、カプサイシンが外耳道の迷走神経知覚枝を介して中枢で順行性に SP を遊離し咳反射を誘発し、同時に咽喉頭粘膜下から逆行性に SP を遊離し咳反射亢進の持続に関与していると考えられた（図 3：引用文献 5 より一部改変）。

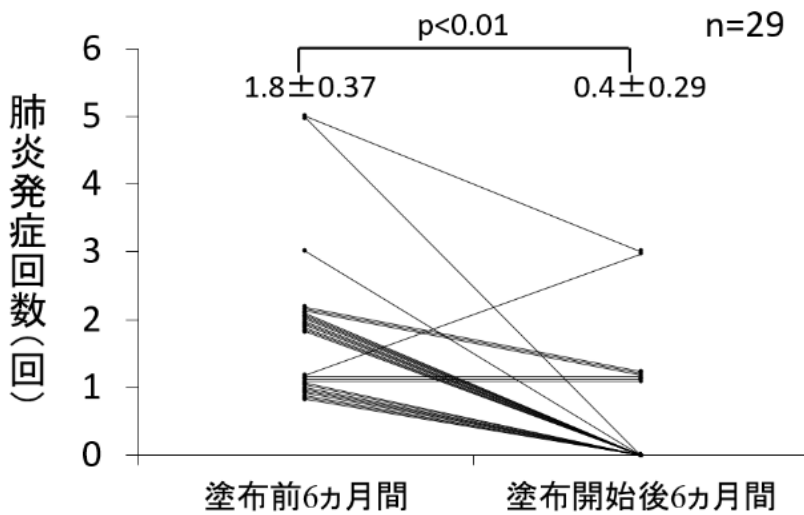
図 3

カプサイシン軟膏による外耳道への刺激が  
咳反射を亢進させるメカニズム



(2) カプサイシン軟膏による 6 か月間の外耳道刺激の反復は、嚥下性肺炎既往のある高齢認知症患者の肺炎発症回数を刺激前と比較し有意に減少させた。また、介入期間中、耳痛や外耳炎などの有害事象は認めなかった (図 4 : 引用文献 6)。

図 4



本研究結果より、現在我々は、カプサイシン軟膏による外耳道刺激の肺炎予防効果について多施設共同プラセボ対照無作為化臨床試験を行っている。カプサイシン軟膏が嚥下障害の治療薬として認可されれば、咳反射が減弱している嚥下障害患者へのカプサイシン軟膏による肺炎予防治療が可能になる。この治療法は、経口薬のような誤嚥のリスクがなく、重度の嚥下障害やリハビリが困難な認知症の患者に家庭で行うこともできる。そして、嚥下障害患者の肺炎の予防、在宅医療への移行により医療経済的にも大きな役割を果たし、超高齢化社会のニーズに応えることができると考える。

<引用文献>

- 1) Kondo E, Jinnouchi O, Ohnishi H, et al. Effects of aural stimulation with capsaicin ointment on swallowing function in elderly patients with non-obstructive dysphagia. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1661-1667.
- 2) 近藤英司, 陣内自治, 大西皓貴, 他. 外耳道へのカプサイシン軟膏刺激による嚥下障害患者の嚥下機能の改善: SMRC スケールを用いた評価. *日耳鼻*. 2015;118: 1319-1326.
- 3) 武田憲昭, 他. 特許出願番号 2013-100119.
- 4) Kondo E, Jinnouchi O, Nakano S, et al. Aural stimulation with capsaicin ointment improved swallowing function in elderly patients with dysphagia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Clin Interv Aging*. 2017;12: 1921-1928.
- 5) 武田憲昭. 「医学・医療のトピックス」 アンチエイジングへの挑戦 誤嚥. *日耳鼻*. 2018;121: 89-96.
- 6) Jinnouchi O, Ohnishi H, Kondo E, et al. Aural stimulation with capsaicin prevented pneumonia in dementia patients. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47: 154-157.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jinnouchi Osamu, Ohnishi Hiroki, Kondo Eiji, Kawata Ikuji, Bando Hiroyasu, Okamoto Hidehiko, Azuma Takahiro, Sato Go, Kitamura Yoshiaki, Abe Koji, Takeda Noriaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Aural stimulation with capsaicin prevented pneumonia in dementia patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 154-157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1016/j.anl.2019.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 武田憲昭	4. 巻 121
2. 論文標題 「医学・医療のトピックス」アンチエイジングへの挑戦 誤嚥(総説)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Eiji, Jinnouchi Osamu, Nakano Seiichi, Ohnishi Hiroki, Kawata Ikuji, Okamoto Hidehiko, Takeda Noriaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Aural stimulation with capsaicin ointment improved swallowing function in elderly patients with dysphagia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical interventions in aging	6. 最初と最後の頁 1921 ~ 1928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/CIA.S138357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 近藤英司、武田憲昭
2. 発表標題 カプサイシン軟膏の外耳道刺激による嚥下性肺炎の予防
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陣内自治、近藤英司、武田憲昭
2. 発表標題 Aural stimulation with capsaicin ointment can prevent pneumonia in elderly dementia patients with a high risk of aspiration.
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of the Dysphagia Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤英司、陣内自治、大西皓貴、阿河誠治、武田憲昭
2. 発表標題 カプサイシン軟膏による外耳道刺激を3ヵ月以上行った嚥下性肺炎既往のある患者の検討
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西皓貴、近藤英司
2. 発表標題 カプサイシン軟膏の外耳道刺激を6ヵ月間行った嚥下性肺炎既往のある患者の検討
3. 学会等名 第44回四国四県地方部会連合学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤英司、陣内自治、大西皓貴、阿河誠治、武田憲昭
2. 発表標題 外耳道へのカプサイシン軟膏刺激を1週間以上行った嚥下障害患者の検討
3. 学会等名 第41回日本嚥下医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤英司、大西皓貴、陣内自治、佐藤 豪、北村嘉章、阿部晃治、武田恵昭
2. 発表標題 カプサイシン軟膏を用いた外耳道反復刺激による咳反射の亢進と嚥下性肺炎の予防
3. 学会等名 第81回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	武田 恵昭  (TAKEDA Noriaki)  (30206982)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授    (16101)	