

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590694

研究課題名 (和文) TRP 分子標的嗅覚刺激による高齢者アノレキシアの中枢機序解明と新規治療法の開発

研究課題名 (英文) Combination of TRP Agonist and Olfactory stimulation using black pepper oil Improves elderly anorexia

研究代表者 海老原 孝枝 (EBIHARA TAKAE)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：30396478

研究成果の概要 (和文) : 人咽喉頭知覚神経節終末 TRPV1 及び TRPM8 作動刺激、人島皮質刺激の黒胡椒嗅覚刺激 (JAGS 2006) により、これまでの誤嚥予防薬を飲用不可能患者に対し、ドラッグガスデリバリーである黒胡椒嗅覚刺激パッチ製剤 (特許)、及び、カプサイシン含有トローチ (現在、口腔内テープ剤)、メンソール含有誤嚥防止用ゼリー (特出) を産学連携開発し、段階的摂食再開ストラテジーを開発した。このストラテジー施行群は、非施行群に比べて、肺炎発症を抑制した (JAGS 2010)。黒胡椒の匂いの前帯状回活性化作用を用いた食欲低下の施設入所障害児において、食事量・体重増加・栄養状態改善が認められた (Tohoku J Med, 特出)

研究成果の概要 (英文) :

Morbidity and mortality from aspiration pneumonia continues to be a major health problem in the elderly. A swallowing disorder, such as a delayed triggered of the swallowing reflex, exist in patients with aspiration pneumonia. We found that the swallowing reflex in elderly people was temperature-sensitive. The swallowing reflex was delayed when the temperature of the food was close to body temperature. The actual swallowing time shortened when the temperature difference increases. The improvement of swallowing reflex by temperature stimuli could be mediated by the temperature-sensitive transient receptor potential (TRP) channel. The administration of a pastille with capsaicin as an agonist stimulus of TRPV1, a warm-temperature receptor, decreased the delay in swallowing reflex. Food with menthol, an agonist of TRPM8, a cold-temperature receptor, also decreased the delay in swallowing reflex. Olfactory stimulation such as black pepper was useful to improve the swallowing reflex for people with low activity of daily living (ADL) levels or with deceased consciousness. Oral care also improved the swallowing reflex presumably due to stimulating the nociception of the oral cavity. A combination of these sensory stimuli, named as "Intensive Stepwise Method for Oral Intake using a Combination of Transient Receptor Potential Stimulation and Olfactory Stimulation" may improve the swallowing disorders and prevent aspiration pneumonia (Pulm Pharmacol Ther 2010). Furthermore, Odor of black pepper oil activated the insular cortex, the center of willing in the brain (Ebihara T et al J Am Geriatr Soc 2006). The 1-month trial of olfactory stimulation with black pepper oil on the disabled infant with anorexia showed the increase of feeding volume and weight with the improvement of nutritional elements (Tohoku J Med 2008).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・老年医学

キーワード：誤嚥・摂食障害、低栄養、神経科学、高齢者肺炎

1. 研究開始当初の背景

本邦の高齢者肺炎の約6割が、誤嚥由来であると報告されており、高齢者誤嚥性肺炎の原因は、脳内ドーパミン-サブスタンスP神経系の障害による。ドーパミンの補充やサブスタンスPの局所的濃度を高めるアンギオテンシン変換酵素阻害剤の投与により、不顕性誤嚥を予防することを提唱してきた。しかし、肺炎から治癒しても、摂食の段階でうまくいかず、再び肺炎に再罹患する高齢者が多い。これまで、私は、人咽喉頭知覚神経節終末に存在するTRPV1及びTRPM8を、それぞれのアゴニスト(Capsaicin:Ebihara T. Lancet 1993, J Am Geriatr Soc (JAGS) 1995, Menthol:Ebihara T. Br J Clin Pharmacol 2006)を刺激することにより、また、人嚥下上位中枢の島皮質を刺激する匂い(黒胡椒精油)による嗅覚刺激(Ebihara T. JAGS 2006)により、これまで、私たちが提唱してきた誤嚥予防薬(ACE阻害剤・ドーパミン剤・PDE-III阻害剤)を飲用できない患者に対するケアとして、ドラッグガスデリバリーを用いた黒胡椒嗅覚刺激によるパッチ製剤(特3762969号)、及び、カプサイシン含有トローチ(現在、テープ剤を開発、三和化学より販売)、メンソール含有誤嚥防止用ゼリー(特許出20062768)を世に送り出してきた。また、後期高齢者のほとんどは、痩せている。これは、誤嚥摂食障害を有するために、十分な摂食量不足由来が原因のことが多い一方、食べることも含めてすべての意欲が欠けていることが原因であることもしばしば目にする。前述の黒胡椒の嗅覚刺激は、脳内の意欲中枢を刺激活性化作用

を有する(Ebihara T et al. J Am Geriatr Soc 2006)。

2. 研究の目的

これまで、なんらかの理由で入院加療した高齢者が入院前のように摂食ができない、あるいは、とれないことをよく経験する。その結果、胃瘦造設を余儀なくされる。これらを踏まえて、安全な摂食再開法を開発する。また、黒胡椒の匂いは意欲を刺激するが、これが、食べることも含めた意欲低下を改善する可能性を調査する。

3. 研究の方法

- (1) これまで、東北大学病院になんらかの原因で入院加療し、その後、摂食がうまく再開できない高齢者に対して、私どもが開発してきた Intensive stepwise method for oral intake using a combination of a transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation 法を適応し、同患者で、適応しなかった期と適応した期の摂食の具合、肺炎発症罹患率などを比較検討した(Historical Cohort Study)。
- (2) 心身障害者で、摂食量が不足している小児に、黒胡椒精油の嗅覚刺激を行い、摂食量の変化を調査した(Randomized Control Study)。

4. 研究成果

2007年から2009年に、2回以上、東北大学病院に入院加療した高齢者23名に対し、黒胡椒嗅覚刺激、カプサイシンによる口腔内刺激、メンソール入りゼリーによる咽頭直接刺激摂食後、嚥下訓練食・嚥下食IおよびIIを物粘性を上げていった、段階的摂食再開プロトコルを適応した期と、適応しなかった(従来の方法)期の肺炎罹患数・肺炎発症回数・発熱(37.5度以上)日数を同一患者で比

較検討した。その結果、適応ありの時期は、適応なしの時期に比べて、Comorbidity Indexは有意差をもって増加にしているにも関わらず(P<0.03)、肺炎発症数および発熱日数は有意に減少した(P<0.05)。

また、心身障害者施設における、嚥下障害はないが、食欲低下例に用いた黒胡椒精油による嗅覚刺激は、この刺激を与える前後で比較して、有意に、摂食量の増加をみた(P<0.05)。

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 16 件)

1. Ebihara T and Ebihara S. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing a spiration pneumonia (Review) *Pulm Pharmacol Ther* 査読有、24(3), 2010, 318-23
2. Ebihara T, Ebihara S, Yamasaki M et al. Intensive stepwise method for oral intake using a combination of a transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation inhibits the incidence of pneumonia in dysphagic older adults. *J Am Geriatr Soc* 査読有、58, 2010, 196-8.
3. Ebihara S, Freeman S, Ebihara T et al. Missing Centenarians in Japan: a novel ageism. *Lancet* 査読有 376(9754), 2010, 1739.
4. Ebihara S, Maruyama Y, Ebihara T et al. Red wine polyphenols and swallowing reflex indysphagia. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 ,Oct;10(4), 2010, 29-30. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00636.x.
5. Gui P, Ebihara S, Kanezaki M, Suda C, Nikkuni E, Ebihara T et al. Gender differences in perceptions of urge to cough and dyspnea induced by citric acid in healthy never smokers. *Chest*. Nov;138(5), 査読有、2010,1166-72. Epub 2010 Sep 16.
6. Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E, Gui P, Suda C, Ebihara T et al. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. *Cough*. 査読有 Feb 5;6(1), 2010, 1.
7. Yamasaki M, Ebihara S, Ebihara T et al. Effects of capsiate on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 Jan;10(1), 2010, 107-9.
8. Asamura T, Ohru T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T et al. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology*. 査読有 56(6), 2010, 542-3. Epub 2010 Jan 12.
9. Yamanda S, Ebihara S, Ebihara T et al. Bacteriology of aspiration pneumonia due to delayed triggering of the swallowing reflex in elderly patients. *J Hosp Infect*. 査読有、Apr;74(4), 2010, 399-401. Epub 2009 Oct 12.
10. Ohru T, Yamasaki M, He M, Ebihara S, Ebihara T et al. Homicides of disabled older persons by their caregivers and preference for place of death in community-dwelling elderly people in Japan. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 査読有、Jul 46(4), 2009, 306-8. Japanese.

11. Freeman S, Ebihara S, Ebihara T et al. Olfactory stimuli and enhanced postural stability in older adults. *Gait Posture*. 査読有 Jun;29(4), 2009, 658-60. Epub 2009 Mar 14.
12. Yamanda S, Ebihara S, Asada M, Okazaki T, Niu K, Ebihara T et al. Role of ephrinB2 in nonproductive angiogenesis induced by Delta-like 4 blockade. *Blood*. 査読有 Apr 9;113(15), 2009, 3631-9. Epub 2009 Feb 13.
13. Yamanda S, Ebihara S, Ebihara T et al. Impaired urge-to-cough in elderly patients with aspiration pneumonia. *Cough*. 査読有, Nov 19;4, 2008, 11.
14. Ebihara S, Ebihara T, Arai H. Cough and transdermal long-acting beta2 agonist in Japan. *Respir Med*. 査読有 2008 Oct;102(10):1497; author reply 1498. Epub 2008 Jun 24.
15. Munakata M, Kobayashi K, Niisato-Nezu J, Tanaka S, Kakisaka Y, Ebihara T et al. Olfactory stimulation using black pepper oil facilitates oral feeding in pediatric patients receiving long-term enteral nutrition. *Tohoku J Exp Med*. 査読有, Apr 214(4), 2008, 327-32.
16. Yamasaki M, Ebihara S, Freeman S, Ebihara T et al. Sex differences in the preference for place of death in community-dwelling elderly people in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 査読有, Feb 56(2), 2008, 376.

[学会発表] (計 8 件)

1. 海老原 孝枝 老年医学基金受賞講演 「新規ドラッグガスデリバリーシステムによる 高齢者肺炎予防法の研究」 日本老年医学会 2010年6月26日 神戸
2. 海老原 孝枝、海老原 覚、山崎 都 他、誤嚥予防安全な摂食再開プロトコルの開発 日本老年医学会 2009年6月20日 東京
3. 海老原 孝枝、海老原 覚、山崎 都 他、誤嚥予防安全な摂食再開プロトコルの開発 日本呼吸器学会 2009年6月13日 京都
4. 海老原 覚、海老原 孝枝 他、高齢者グループホームにおける感染症とその管理の実態 日本老年医学会 2008年6月18日 千葉
5. 大類 孝、海老原 孝枝 他、胃瘻造設患者におけるクエン酸モサブリドの肺炎抑制および生命予後改善効果に関する検討。日本呼吸器学会 2008年6月17日 神戸
6. 山崎 都、海老原 孝枝 他、辛味のない唐辛子カプシエイト (TRPV1アゴニスト) による嚥下反射改善効果 日本呼吸器学会 2008年6月18日 神戸
7. Ebihara S, Ebihara T et al. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure in community-dwelling elderly people. American Thoracic Society 2008, May 20th in Tronto
8. Ebihara T, Ebihara S, Yamasaki M et al. Intensive stepwise method for oral intake using a combination of a transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation inhibits the incidence of pneumonia in dysphagic older adults. IAGG World Congress on Geriatrics & Gerontology in Paris, France, July, 2009, Sep 4th.

[図書] (計 1 件)

高齢者の肺炎 海老原 孝枝 P127-135、2011年 医薬ジャーナル社

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

[その他]

なし

6. 研究組織
- (1) 研究代表者

海老原 孝枝 (EBIHARA TAKAE)
東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：30396478

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者