

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18283

研究課題名（和文）カプサイシン軟膏を用いた嚥下性肺炎の予防法の開発：メカニズムの解明と臨床への応用

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・講師

研究者番号：50770434

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者はカプサイシン軟膏による外耳道刺激が高齢嚥下障害患者の咳反射を亢進させ、刺激の反復により誤嚥性肺炎を予防できる可能性があることを示してきた。本研究では、高齢嚥下障害患者の嚥下訓練に本法を併用することで訓練開始から経口摂取までの期間を短縮させ、カプサイシン軟膏の外耳道刺激は嚥下訓練を促進する可能性があることを示した。また、認知症で嚥下訓練が困難な90歳以上の寝たきり超高齢嚥下障害に本法を行い、患者の咳反射を亢進し熱発回数を減少させ経口摂取を継続させた。カプサイシン軟膏による外耳道刺激は、嚥下訓練が困難な患者にも咳反射の亢進により下気道炎を予防し経口摂取の継続に寄与する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カプサイシン軟膏による外耳道刺激は外用のため誤嚥するリスクがなく、体力や認知機能の低下により嚥下訓練が困難な寝たきり認知症患者にも行える、安全で新しい誤嚥性肺炎の予防法となる可能性がある。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、嚥下障害患者の誤嚥性肺炎の予防や在宅医療への活用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ている。

研究成果の概要（英文）：We have suggested that aural stimulation with capsaicin ointment may enhance the cough reflex in elderly patients with dysphagia, and that repeated stimulation may prevent aspiration pneumonia. In this study, we showed that the combination of this method with swallowing training in elderly patients with dysphagia shortened the time from the start of training to oral ingestion, and that stimulation of the ear canal with capsaicin ointment may promote swallowing training. In addition, this method was performed for bedridden patients with dementia who had difficulty swallowing exercises, and the patient's cough reflex was enhanced, the number of fevers was reduced, and oral intake was continued. Aural stimulation with capsaicin ointment may contribute to the continuation of oral intake by preventing lower respiratory tract inflammation by enhancing the cough reflex in patients with dysphasia.

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 高齢者

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者は脳血管障害や加齢に伴い嚥下機能が低下し、食物や睡眠中の唾液の誤嚥より誤嚥性肺炎を発症する。咳反射は誤嚥に対する重要な生体防御機構だが、寝たきり高齢者や誤嚥性肺炎の患者は反射が減弱している<sup>1)</sup>。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、高齢脳血管障害患者の嚥下性肺炎を予防することが報告されている<sup>2)</sup>。また、唐辛子の主成分であるカプサイシンは、侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体である TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) を活性化して知覚神経(無髄 C 線維)を刺激する<sup>3)</sup>。経口投与されたカプサイシンは咽喉頭粘膜の迷走神経知覚枝を刺激して咳反射を誘発する<sup>4)</sup>。

外耳道皮膚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<sup>5)</sup>。この Arnold's ear-cough reflex を、耳鼻咽喉科医は日常診療でよく経験する。そこで研究代表者は、カプサイシンにより外耳道の Arnold 神経を刺激すると、嚥下障害患者の咳反射を亢進させ嚥下性肺炎を予防できるとの仮説を立て、カプサイシン軟膏を外耳道に塗付し、高齢嚥下障害患者の咳反射を亢進させ、刺激の反復により肺炎を予防できる可能性があることを示してきた<sup>6), 7), 8)</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究では、研究 1 として、高齢嚥下障害患者への嚥下訓練とカプサイシン軟膏の外耳道反復刺激の併用が嚥下訓練に与える影響について検討した。また、研究 2 として、90 歳以上の嚥下訓練が困難な認知症がある寝たきり超高齢嚥下障害患者を対象として、カプサイシン軟膏による外耳道刺激が患者の嚥下機能と食事に与える影響について検討した。

### 3. 研究の方法

徳島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科の関連病院で実施した。

研究 1 の対象は、脳血管障害後遺症、パーキンソン病(PD)による嚥下障害で嚥下内視鏡検査で経口摂取不可と判定した入院患者 99 名で、嚥下訓練とカプサイシン軟膏の外耳道反復刺激を行ったカプサイシン群 16 名(男性 11 名、女性 5 名、平均年齢 73.1±10.0 歳)と、嚥下訓練のみ行うコントロール群 83 名(男性 61 名、女性 22 名、平均年齢 76.6±13.0 歳)で、経口摂取の再開、経口摂取までの嚥下訓練期間について検討した。食物を用いる直接訓練の開始や経口摂取の可否は、耳鼻咽喉科専門医が嚥下内視鏡検査や臨床所見から判定した。

研究 2 の対象は、脳血管障害、誤嚥性肺炎の既往がある 90 歳以上の嚥下障害患者 10 名(男性 4 名、女性 6 名、平均年齢 93.9±3.0 歳)である。寝たきりの高齢入院患者であり認知症のため嚥下リハビリテーションは受けていない。カプサイシン軟膏による外耳道反復刺激前後の嚥下機能、熱発の回数、栄養方法を比較した。熱発は 38 度以上の発熱と定義し、栄養方法は診療録から確認した。

カプサイシン軟膏の外耳道反復刺激は、0.025%カプサイシン含軟膏 0.2g を 1 日 1 回、左右の外耳道に交互に反復して塗布し、嚥下機能は嚥下内視鏡検査のスコア評価法<sup>9)</sup>の合計点と声門閉鎖反射・咳反射スコアを評価した。統計学的解析は、2 群の比較、介入前後の嚥下機能、熱発回数の比較は Wilcoxon signed-ranks test を、栄養方法の比較は Mann-Whitney's U test を用いて  $p < 0.05$  を有意と判定した。本研究は徳島大学病院生命科学医学系研究倫理審査委員

会で承認を受け(UMIN12055)、実施前に本人・代諾者に説明を行い書面で同意を得た。

#### 4．研究成果

研究1では、経口摂取が再開できたのはカプサイシン群 69% (11/16 例)、コントロール群 51% (42/83 例) で、嚥下訓練にカプサイシン軟膏の外耳道反復刺激を併用したカプサイシン群は、嚥下訓練のみ行ったコントロール群より経口摂取が可能になった患者の割合が多い傾向にあった。そして、カプサイシン群は、コントロール群より嚥下訓練開始から経口摂取までの期間が有意に短く、直接訓練開始から経口摂取までの期間に有意差を認めた(図1)。両群とも嚥下訓練開始後、患者の声門閉鎖反射・咳反射は有意に亢進していた。

研究2では、患者10名の嚥下内視鏡検査のスコア評価法の合計点の平均は、介入前が  $5.4 \pm 1.3$ 、介入後が  $3.8 \pm 1.6$  で有意な変化を認めなかったが、声門閉鎖反射・咳反射スコアの平均は、 $1.5 \pm 0.5$  から  $0.8 \pm 0.4$  へ介入後で有意に低下し超高齢嚥下障害患者の声門閉鎖反射・咳反射の改善を示した。熱発回数は、 $2.8 \pm 0.9$  回から  $1.3 \pm 0.6$  回へ介入後で有意に減少した。栄養方法は、介入前は経腸栄養6名、経口摂取4名、介入後は経腸栄養2名、経口摂取5名、経腸栄養・経口摂取併用3名であり、経口摂取の割合は介入後で有意に増加した(図2)。研究1、研究2において期間中に外耳炎や中耳炎による中止例は認めなかった。

本研究結果から、高齢嚥下障害患者の嚥下訓練とカプサイシン軟膏の外耳道反復刺激の併用は、声門閉鎖反射・咳反射を亢進し誤嚥リスクを低下させることで直接訓練を段階的に進ませて経口摂取までの期間を短縮させた可能性が考えられた。そして、嚥下訓練が困難な認知症がある寝たきり超高齢嚥下障害患者の熱発回数は介入前より有意に減少し経口摂取による栄養を促進した。ACE阻害薬は脳血管障害患者の咳反射を亢進させ、肺炎のリスクを低下させることが知られている<sup>2)</sup>。カプサイシン軟膏による外耳道の反復刺激は、脳血管障害の既往のある超高齢嚥下障害患者の声門閉鎖反射・咳反射を亢進させたことから、ACE阻害薬と同様に患者の咳反射を亢進し持続させることで誤嚥による下気道炎を予防し、熱発回数を減少させ経口摂取の継続や促進に寄与した可能性が考えられた。そして、カプサイシン軟膏による外耳道の反復刺激は外用のため誤嚥するリスクがなく、体力や認知機能の低下により嚥下リハビリテーションが困難な寝たきり認知症患者にも行える、安全で新しい誤嚥性肺炎の予防法となる可能性があると考えられた。

現在研究代表者は、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、嚥下障害患者の嚥下訓練の促進や誤嚥性肺炎の予防、在宅医療への活用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ている。

図1 カプサイシン群は、コントロール群より嚥下訓練開始から経口摂取までの期間、直接訓練開始から経口摂取までの期間が有意に短い ( $p<0.01$ )。

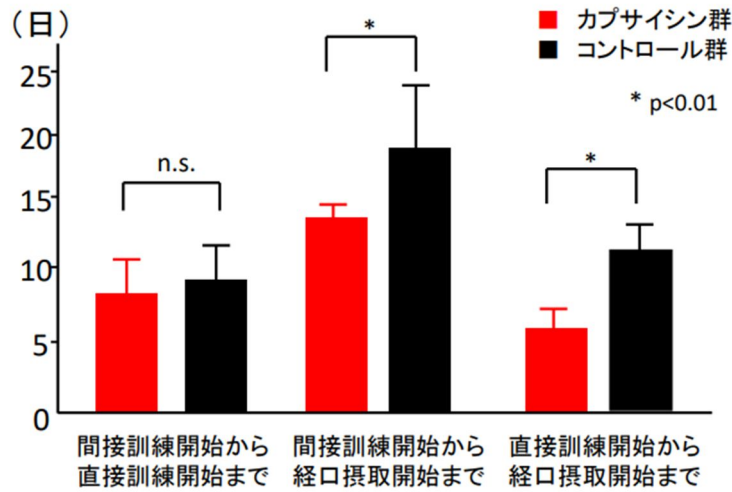
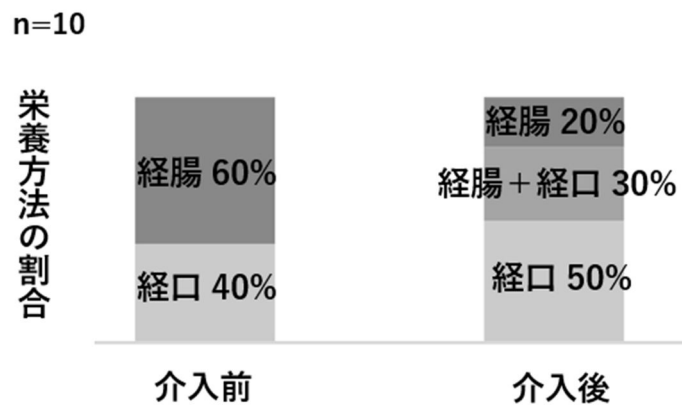


図2 カプサイシン軟膏による外耳道反復刺激後、超高齢嚥下障害患者の経口摂取による栄養の割合は優位に増加した ( $p<0.05$ )。



## 引用文献

- 1) Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, et al. : Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. Lancet 1990; **335**: 1228-1229.
- 2) Fuller RW, Choudry NB : Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough. Br Med J 1987; **295**: 1025-1026.
- 3) Wong GY, Gavva NR : Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and

antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 2009; **60**: 267-277.

4) Canning BJ : Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; **43**: 15–25.

5) Gupta D, Verma S, Vishwakarma SK : Anatomic basis of Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat* 1986; **8**: 217-220.

6) 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.

7) Jinnouchi O, Ohnishi H, Kondo E, et al. ; Aural stimulation with capsaicin prevented pneumonia in dementia patients. *Auris Nasus Larynx* 2020; **47**:154-7.

8) Ohnishi H, Jinnouchi O, Kondo E, et al. : Daily auricular stimulation with capsaicin ointment improved cough reflex sensitivity in elderly patients with dysphagia: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2020; **140**(3): 249-53.

9) 兵頭政光, 西窪加緒里, 弘瀬かほり : 嚥下内視鏡検査におけるスコア評価基準(試案)の作成とその臨床的意義. *日耳鼻* 2010; **113**: 670-678.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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) 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 近藤英司、大西皓貴、東貴弘、佐藤豪、北村嘉章	4. 巻 37
2. 論文標題 カプサイシン軟膏による外耳道刺激が寝たきり超高齢嚥下障害患者の嚥下機能と食事に与える影響	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤 英司、松岡 百百世、東 貴弘、大西 皓貴、陣内 自治、北村 嘉章
2. 発表標題 カプサイシン軟膏の外耳道反復刺激 による嚥下訓練効果の促進
3. 学会等名 第46回日本嚥下医学会総会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 英司、大西 皓貴、陣内 自治、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行った超高齢嚥下障害患者の検討
3. 学会等名 第45回日本嚥下医学会総会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 英司、大西 皓貴、陣内 自治、武田 憲昭
2. 発表標題 カプサイシン軟膏の外耳道反復刺激による嚥下障害患者の肺炎予防
3. 学会等名 第43回日本嚥下医学会総会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西 皓貴、近藤 英司、陣内 自治、武田 憲昭
2. 発表標題 カプサイシン軟膏の外耳道刺激が健常人の喀痰、唾液、血清中のサブスタンスP濃度に与える影響
3. 学会等名 第43回日本嚥下医学会総会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤英司、大西皓貴、東貴弘、佐藤豪、北村嘉章
2. 発表標題 カプサイシン軟膏による外耳道刺激が寝たきり超高齢嚥下障害患者の嚥下機能と食事与える影響
3. 学会等名 第40回 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------