

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659375

研究課題名(和文)機能性食品カプサイイトふりかけによる高齢者誤嚥性肺炎予防法の開発研究

研究課題名(英文)capsaiate CH-19 sweet is possible to prevent aspiration pneumonia in the elderly

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：Transient receptor potential(TRP) V1 agonistであるカプサイシンは、これまで、人嚥下反射を、急速及び慢性効果でも改善する。実際の摂食には、どのように関与するか不明であった。カプサイイトは、辛みがほぼないTRPV1アゴニストであるが、これまで、我々は、カプサイイト(CH-19甘)が、人嚥下反射を改善することを報告している(Geriatr Gerontol Int)。本研究において、カプサイイトは、反射だけでなく、摂食時bolus嚥下も改善することが判明した。高齢者社会において、更なる臨床的研究発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Capsiate is produced by 'CH-19 Sweet', a non-pungent cultivar of red pepper. Like capsaicin, capsaite is thought to enhance energy metabolism by activating the sympathetic nervous system and suppressing inflammation. In addition, we previously reported that transient receptor potential vanilloid 1(TRPV1) agonist can improve the swallowing reflex, which is one of risk factor of microaspiration for pneumonia in the elderly. However, it is unknown whether TRP agonist including capsaicin and capsaite exert on the bolus swallows.

Participants at the level of malnutrition by dysphagia were examined their function of swallowing by video fluorography.

They were given capsaiate-topped jelly or capsaiate-untopped jelly. This result have shown that the opening or closure time, the degree of expansion of various parts oropharyngeal stage people given capsaiate-topped jelly was significantly improved($P<0.01$). Capsaiate(CH-19 sweet) can improve the sensory and motor reflex of swallowing.

研究分野：一般内科

科研費の分科・細目：老年医学

キーワード：capsite(CH-19) TRPアゴニスト 誤嚥 嚥下造影 低栄養 高齢者

1. 研究開始当初の背景

唐辛子の辛み成分であるカプサイシンは、知覚神経C線維終末端のTransient receptor potential (TRP) V1受容体のアゴニストである。これまで、カプサイシンは、ヒト嚥下反射を用量依存性に改善する(Ebihara T et al. *Lancet* 1994)。また、カプサイシンは、高用量、あるいは小用量でも慢性投与にて脱感作を惹起するという報告もあるが、高齢者における慢性低用量刺激においても、脱感作を惹起することなくヒト嚥下反射を改善する

(Ebihara T et al. *J Am Geriatr Soc* 2005)。

2013年厚生労働省発表統計によると、肺炎は、日本人の死因の第三位である。中でも、65歳以上の高齢者の死因の大部分を占める肺炎であるが、肺炎の重要な誘因であるのが、夜間就寝中や口腔内残渣物などを無意識に誤嚥する不顕性誤嚥である。不顕性誤嚥の責任要因が、ヒト嚥下反射と咳反射惹起性の劣化、いわゆる咽頭期障害であり、微量をうまく検出できないことによると考えられる。しかしながら、摂食過程における嚥下障害とは、口腔前期、口腔期、咽頭期、食道期など様々な過程が組み合わさり遂行されるものであるが、摂食時の咽頭期嚥下障害は、ある一定以上の容量であるbolusを食道に送ることができないことによる。つまり、一般的に「高齢者誤嚥」と一括りにするが、bolusを飲み込むことは健常に可能だが、唾液などの微量の嚥下は困難であるケースと、bolusも微量も両方困難であるケースがある。

これまでの、TRPV1アゴニストのヒト嚥下反射に関する研究報告は、微量検出不能レベル(bolus嚥下が可能および不可能両レベルを含む)のヒト咽頭期嚥下障害が主体対象であった。であるから、本研究において、ヒト咽

頭期嚥下障害のbolus嚥下に関するTRPV1アゴニストの効果を検証した。

カプサイシンは、いわゆる辛み成分である。しかしながら、辛みの苦手な高齢者もある。また、食事のたびの辛みによる刺激は、味を単調にするものであるため、味に影響がない誤嚥予防のスパイスは、日々の生活に有用であると思われる。

カプシエート(CH-19 sweet)は、辛みのないTRPV1アゴニストであり、カプサイシンの辛みが苦手な人にも投与することができる。これまで、我々は、12人の誤嚥リスクを有する高齢者(79.81±8.2歳、SD 63-93)に、カプシエート1nM,10nM,100nMおよびプラセボとして蒸留水を投与したところ、10nM,100nMの濃度で、濃度依存性に、16.3±5.1秒から6.9±1.6秒および6.1±1.2秒に改善した(Yamasaki M et al. *Geriatr & Gerontol Int* 2010; 10: 107-109)。

2. 研究の目的

カプシエート(CH-19sweet)の、ヒト咽頭期嚥下障害のbolus嚥下に関する効果、つまり、顕性誤嚥を防ぐことができるのか検証する。

3. 研究の方法

摂食不良を有する中等度栄養状態の対象高齢者に、嚥下造影検査(videofluorographic swallowing study;VFSS)を行った。

嚥下造影検査時、通常、検査に用いる嚥下造影用ゼリー4gを食したときと、Transient receptor potential V1 agonistであるCH19 sweet 0.5gをふりかけた嚥下造影用ゼリーを食したときの嚥下造影画像を比較解析した。

4. 研究成果

対象者17名(男性15名、女性2名、76.2±9.2(標準偏差)歳)の基礎疾患は、認知症37.5%、脳血管疾患18.8%、統合失調症12.5%、肺疾

患 12.5%、舌癌 6.3%、逆流性食道炎 6.3%、2 型糖尿病 6.3%であった。VFSS の結果解析にて、口蓋接合部時間、喉頭部前庭形状および時間、上部食道括約筋形状および時間が有意に改善した(いずれも $P < 0.01$)現在、投稿中)。

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 18 件)

1. Thermal taste and aspiration drugs: a novel drug discovery against pneumonia. Ebihara S, Ebihara T, Gui P, Osaka K, Sumi Y, Kohzuki M. *Curr Pharm Des.* 20:2755-9, 2014 [査読有]
2. Inhibitory effect of cervical trachea and chest wall vibrations on cough reflex sensitivity and perception of urge-to-cough in healthy male never-smokers. Kashiwasaki N, Ebihara S, Gui P, Ito K, Sato R, Oyama C, Ebihara T, Kohzuki M. *Cough* 9:22, 2013 doi:10.1186/1745-9974-9-22. [査読有]
3. Response letter to Lakin and Doe. Ebihara S, Shannon F, Sakamoto Y, Ebihara T, Kohzuki M. *J Am Geriatr Soc.* 61:313-4, 2013 doi:10.1111/jgs.12108. [査読有]
4. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. Ebihara S, Niu K, Ebihara T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Nagatomi R, Arai H, Kohzuki M, Tsuji I. *Front Physiol.* 3:238,2012 doi:10.3389/fphys.2012.00238 [査読有]
5. Effects of olfactory stimulation on gait performance in frail older adults. Ebihara S, Nikkuni E, Ebihara T, Sakamoto Y, Freeman S, Kohzuki M. *Geriatr Gerontol Int.* 12:567-8,2012 doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00801.x. [査読有]
6. Fall prevention using olfactory stimulation with lavender odor in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. Sakamoto Y, Ebihara S, Ebihara T, Tomita N, Toba K, Freeman S, Arai H, Kohzuki M. *J Am Geriatr Soc.* 60:1005-1,2012 Doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03977.x. [査読有]
7. Urge to cough and dyspnea conceal perception of pain in healthy adults. Gui P, Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M, Kashiwasaki N, Ito K, Kohzuki M. *Respir Physiol Neurobiol.* 181:214-9, 2012 doi:10.1016/j.resp.2012.03.010. [査読有]
8. Effect of cigarette smoking on cough reflex induced by TRPV1 and TRPA1 stimulations. Kanezaki M, Ebihara S, Gui P, Ebihara T, Kohzuki M. *Respir Med.* 106:406-12,2012 doi:10.1016/j.resp.2012.03010. [査読有]
9. Adiponectin pathway attenuates malignant mesothelioma cell growth. Niu K, Asada M, Okazaki T, Yamanda S, Ebihara T, Guo H, Zhang D, Nagatomi R, Arai H, Kohzuki M, Ebihara S. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 46:515-23,2012 [査読有]

10. Effect of aging on cough & swallowing reflexes : Implications for preventing aspiration pneumonia (Review) Ebihara S, Ebihara T, Kohzuki M *Lung* 190:29-33,2012 doi:10.1007/s00408-011-9334-z. [査読有]
 11. Urge to cough and dyspnea conceal perception of pain in healthy adults. Gui P, Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M, Kashiwazaki N, Ito K, Kohzuki M. *Respir Physiol Neurobiol.* 181:214-9, 2012 doi:10.1016/j.resp.2012.03.010. [査読有]
 12. Functional Decline after an emergency shelter stay: misleading evidence. Tomita N, Une K, Ohru T, Ebihara T, Kosaka Y, Okinaga S, Furukawa K, Arai H. *J Am Geriatr Soc* 60:2380-2,2012 doi:10.1111/jgs.12021. [査読有]
 13. Dysphagia in dementia. Ebihara S and Ebihara T. *Nihon Rinsho.* 69:517-21,2011. [査読有]
 14. Stimulating oral and nasal chemoreceptors for preventing aspiration pneumonia in the elderly. Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. *Yakugaku Zasshi.* 131:1677-81,2011[Review]PMID:22129860 [査読有]
 15. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M et al. *Cough* 7:3,2011 [査読有]
 16. Sensory stimulation to improve swallowing reflex and prevent aspiration pneumonia in elderly dysphagic people (Review). Ebihara S, Kohzuki M, Sumi Y, Ebihara T. *J Pharmacol Sci* 115:99-104, 2011 [査読有]
 17. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing aspiration pneumonia (Review). Ebihara S and Ebihara T. *Pulm Pharmacol Ther* 24:318-23, 2011 [査読有]
 18. Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. Suzuki M, Uwano-Ooyama C, Ohru T, Ebihara T, Yamasaki M, Asamura T, Tomita N, Kosaka Y, Furukawa K, Arai H. *J Am Geriatr Soc* 59:1968-70, 2011. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03610_6.x. PMID:22091514 [査読有]
- [学会発表](計 3 件)
1. 第 65 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会 パネルディスカッション「嚥下障害と嚥下性肺炎を考える」-「内科的包括的誤嚥性肺炎予防戦略」海老原孝枝 平成 25 年 10 月 31 日 11 月 1 日 東京
 2. 全国大学医学部女性医師支援会議 シンポジウム「包括的女性医師支援戦略 東北大学」海老原孝枝 平成 25 年 9 月 27 日 東京
 3. エビデンスに基づく統合医療研究会 シンポジウム「包括的誤嚥性肺炎予防戦略」

海老原 孝枝 平成 25 年 8 月 10・11 日

大阪・大阪大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

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 海老原 覚

(EBIHARA, SATORU)

東北大学病院・講師

研究者番号：90323103

(3)連携研究者

研究者番号：