

令和元年6月22日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26460899

研究課題名(和文) レビー小体関連変性疾患の呼吸感覚モダリティー解明と、誤嚥性肺炎発症の連関

研究課題名(英文) Deterioration of Cough Reflex Sensitivity and the Urge-to-Cough in Dementia with Lewy Bodies

研究代表者

海老原 孝枝 (EBIHARA, TAKAE)

杏林大学・医学部・准教授

研究者番号：30396478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：咳衝動(Urge-to-cough:UTC)は、従来の咳調節機構に加え、大脳皮質の関与を示唆した概念である。高齢者(若年者との比較)および誤嚥性肺炎発症高齢者のUTC低下(Cough 2008 & 2011)、パーキンソン病の、咳感受性と咳フローの低下を示してきた(Chest 2006)。しかし、レビー小体型認知症(DLB)の咳嗽の調査報告はない。そこで、今回、DLBの咳感受性および衝動について、アルツハイマー病(AD)、健常高齢者(CON)と比較調査において、DLB高齢者は、ADあるいは健常高齢者と比較して、咳反射感受性が低下しており、UTC閾値が高く、UTC変化度が小さい傾向があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の代表疾患の一つであるアルツハイマー型認知症や健常高齢者と比較して、レビー小体型認知症における咳衝動と咳反射が低下していることは、本人が認知症であることも相まって、肺炎発症の診断のタイミングが遅れる、あるいは、診断したときには、すでに重症である危険性を示唆する根拠となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cough is an important respiratory symptom that predominantly involves the brainstem, and the urge-to-cough(UTC) can be modulated by the cerebral cortex. Previous studies on Lewy body disease showed decreased cough reflex sensitivity and decline in the central respiratory chemosensitivity. We investigated the relationships cognition has with the cough reflex and the UTC, as well as to compare the difference in responses of patients with DLB and patients with other dementia such as Alzheimer disease (AD) or non-dementia. The cough reflex sensitivities were estimated based on the lowest concentrations of inhaled citric acid which could induce two or more coughs or five or more coughs. Subjects were asked to rate the UTC based on its threshold concentrations (Cu), using the modified Borg scale. The cough reflex sensitivity and the perceived UTC in patients with DLB were deteriorated, compared with other groups. This result might be valuable in treating patients with DLB.

研究分野：老年医学

キーワード：咳衝動 咳反射 レビー小体型認知症 アルツハイマー型認知症 肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

咳衝動(Urge-to-cough)は、従来の咳調節機構に加え、大脳皮質の関与を示唆した概念である。これまで、我々は、高齢者は若年者と比較し、咳衝動が低下していること、また、誤嚥性肺炎発症高齢者の咳衝動が、非発症者と比較して低下していることを報告してきた(Ebihara et al. Cough 2008, 2011)。また、これまで、パーキンソン病における、咳感受性の低下と咳ピークフローの低下が報告されている(Ebihara et al. Chest 2006)。別報告では、パーキンソン病患者の高炭酸ガス応答、低酸素ガス応答が低下している(Lancet)。しかしながら、シヌクレオパチーであるレビー小体型認知症の咳嗽について調査した研究報告はない。

2. 研究の目的

レビー小体型認知症高齢者の咳感受性および咳衝動調査(肺炎と関連して)

3. 研究の方法

横断研究

4. 研究成果

認知症罹患入院アルツハイマー型認知症高齢者(AD)、レビー小体型認知症高齢者(DLB)健常高齢者の3群に、咳感受性テスト(0.7-360 mg/ml)を行い、2回以上咳が出たときの濃度(C2)および5回以上咳が出たときの濃度(C5)とした。咳衝動(Urge to Cough)が認められたときのクエン酸濃度と咳衝動の強さを修正UTCボルグスケールで評価した。結果だが、C2、C5において、DLBとコントロール群の間、DLBとAD間、DLBとコントロール群の間に有意差が認められた($P < 0.01$)。また、AD、DLB、コントロール群のなかで、DLBの咳衝動閾値は、コントロール群と比較して有意に高かった($P = 0.02$)。咳衝動スロープは、DLB群が最も小さい傾向が認められた。以上から、DLB罹患高齢者は、ADあるいは健常高齢者と比較して、咳反射感受性が低下しており、咳衝動閾値が高くなっていると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

【英文】

1. Komatsu R, Okazaki T, Ebihara S, Kobayashi M, Tsukita Y, Nihei M, Sugiura H, Niu K, Ebihara T, Ichinose M. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:643-653 10.1002/jcsm.12297 査読有
2. Miyamoto T, Ebihara T, Kozaki K. Ceftriaxone and pseudolithiasis in older people *Geriatric Gerontol Int*. 2018;18:507-509 10.1111/ggi.13245 査読有
3. Obara T, Nagai K, Shibata S, Hirasawa A, Koshiba H, Hasegawa H, Ebihara T, Kozaki K. Relationship between the severity of cerebral white matter hyperintensities and sympathetic nervous activity in older adults. *Geriatric Gerontol Int*. 2018;4:569-575 doi : 201810.1111/ggi.13217. Epub 2017 Nov 28. 査読有
4. Nagai K, Koshiba H, Shibata S, Hirasawa A, Ebihara T, Kozaki K. Relationship of Serum Carnitine Level with Falls and Gait Disturbance in the Elderly. *J Frailty Aging* 2017;6:178-182 doi:10.14283/jfa.2017.36 査読有
5. Ebihara T. A Comprehensive Strategy using Aromatherapy for Dysphagia in the Elderly-Medical Aromatherapy for Geriatric Setting. *J International Clinical Aromatherapy* 2016; 53-56 doi なし 査読有

6. Ebihara S, Izukura H, Miyagi M, Okuni I, Sekiya H, Ebihara T Chemical senses affecting cough and swallowing. *Curr Pharma Design* 2016;22:285-9 査読有
7. Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, Ebihara T, Okazaki T Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J Thorac Dis.* 2016;8:632-9 doi:10.21037/jtd.2016.02.60 査読有
8. Ebihara S, Izukura H, Miyagi M, Okuni I, Sekiya H, Ebihara T. Chemical Senses Affecting Cough and Swallowing. *Curr Pharm Des* 2016;22:2285-9 doi:なし 査読有
9. Nihei M, Okazaki T, Ebihara S, Kobayashi M, Niu K, Gui P, Tamai T, Nukiwa T, Yamaya M, Kikuchi T, Nagatomi R, Ebihara T, Ichinose M. Chronic inflammation, lymphangiogenesis, and effect of an anti-VEGFR therapy in a mouse model and in human patients with aspiration pneumonia. *J Pathology* 2015;235:632-45 doi: 10.1002/path.4473 査読有
10. Gui P, Ebihara T, Sato R, Ito K, Kohzuki M, Ebihara S. Gender differences in the effect of urge-to-cough and dyspnea on perception of pain in healthy adults. *Physiol Rep.* 2014;2: e12126 査読有
11. Ebihara S, Ebihara T, Gui P, Osaka K, Sumi Y, Kohzuki M. Thermal taste and anti-aspiration drugs: a novel drug discovery against pneumonia.(Review) *Curr Pharm Des* 2014;20: 2755-9 査読有
12. Ebihara S, Sumi Y, Ebihara T. Frontiers in sensory pharmacology: nutrient and thermal sensors as a target of new medicines and functional foods Targeting Thermosensing TRP channel for Preventing Aspiration Pneumonia: Anti-aspiration Drugs. *J Pharmacol Sci* 2014;20:29 査読有

【和文】

13. 海老原孝枝【高齢者医療ハンドブッケー高齢者医療におけるダイバーシティへの対応(第IV章)高齢者の救急疾患 肺炎 内科 2018;121:768-773 10.15106/j_naika121_768 査読無
14. 海老原孝枝 脳機能と誤嚥性肺炎 認知症の観点から *Geriatric Medicine* 2017;55: 1217-1220 doi:なし 査読無
15. 岡崎龍馬、小松 理世、突田 容子、小林 誠、二瓶 真由美、海老原 孝枝、一ノ瀬 正和【高齢者の誤嚥・肺炎予防 up-to-date】サルコペニアと誤嚥性肺炎の関係(解説/特集) *Geriatric Medicine* 2017;55:1221 1224 査読無
16. 海老原孝枝 【高齢者の呼吸器疾患:現在のトピックと未来への展望】臨床に役立つQ&A 高齢者における誤嚥予防について教えてください ライフサイエンス社 *Geriatric Medicine* 2016;54:1135-1138 査読無
17. 海老原孝枝 【栄養障害患者の治療】摂食嚥下障害・誤嚥性肺炎患者の栄養摂取に対する包括的アプローチ 科学評論社 *内分泌・糖尿病・代謝内科* 2016;43: 494-500 査読無
18. 海老原孝枝 第17項「満足度の高い「家庭内誤嚥予防」の方法について教えてください

さい」**かかりつけ医のための老年病100の解決方法** メディカルレビュー社
2015 ; 227 : 42-43 査読無

19. 海老原孝枝 第12項「経管栄養を望まない 経口不良患者に最良の栄養給ルートを教えてください」**かかりつけ医のための老年病100の解決方法** メディカルレビュー社 2015 ; 227 : 52-53 査読無
20. 海老原孝枝 包括的高齢者肺炎予防および内科的治療(総説/特集) *Geriatric Medicine* 2014;11: 1299-1305 doi:なし 査読無
21. 海老原孝枝 感覚刺激による包括的誤嚥性肺炎予防(総説) *日本病院薬剤師学会雑誌* 2014;50:1109 - 1113 査読無
22. 海老原孝枝 大学におけるアロマセラピーの取り組みとその現状 (解説/特集) *aromatopia* 2014;23:50-51 査読無
23. 海老原覚、海老原孝枝 誤嚥性肺炎の治療の注意点と予防法(解説/特集) *診断と治療* 2014;102:219-225 査読無
24. 海老原孝枝 包括的高齢者誤嚥性肺炎予防および内科的治療戦略(解説) *日本気管食道科学会会報* 2014;65: 191-193 査読無

〔学会発表〕(計20件)

【国際招待講演】

1. Ebihara T. A comprehensive strategy using aromatherapy for dysphagia in the elderly: medical aromatherapy for a geriatric setting. (Invited symposium) *Botanica 2016* 2016年09月02日~2016年09月05日 United Kingdom Brighton

【国際学会発表】

2. Funabiki A, Ebihara T., Obara T, Kozaki K. Investigation of catheter-related bloodstream infection in elderly inpatients. *Annual meeting of Am Geriatric Society* 2018 May, Orland, Florida, USA.

【国内学会発表】

3. 海老原孝枝 シンポジウム フレイル高齢者と呼吸器疾患 第60回日本老年医学会総会 2018年
4. 海老原孝枝 シンポジウム ライフイベントとsustainable supportの構築 第60回日本老年医学会総会 2018年
5. 宮本孝英、海老原孝枝、神崎恒一 誤嚥性肺炎関連モジュールからみた、認知症と高齢者肺炎 第60回日本老年医学会総会 2018年 京都
6. 名古屋恵美子、海老原孝枝、宮本孝英、神崎恒一 MSWの退院支援と高齢者摂食嚥下障害 第60回日本老年医学会総会 2018年 京都
7. 宮本孝英、海老原孝枝、神崎恒一 胆泥と認知症 第60回日本老年医学会総会 2018年 京都
8. 海老原孝枝 シンポジウム 誤嚥性肺炎 up to date 高齢者誤嚥性肺炎 overview 第59回日本老年医学会総会 2017年
9. 岡崎 達馬, 小松 理世, 小林 誠, 突田 容子, 二瓶 真由美, 海老原覚, 海老原孝枝, 一ノ瀬 正和 シンポジウム 誤嚥性肺炎 up to date 誤嚥性肺炎の新規治療標的としてのリンパ管と筋肉 サルコペニアを含めた実験モデルと症例の解析 第59回日本老年医学会総会 2017年
10. 海老原孝枝 レビー小体型認知症の咳嗽および咳衝動について 第60回日本老年医学会総会 2017年 名古屋

11. 宮本 孝英、海老原孝枝、神崎 恒一 C T R Xによる要介護高齢者偽胆石症 第 59 回日本老年医学会総会 2017 年 名古屋
12. 海老原孝枝 特別講演 「高齢者の嚥下障害と糖尿病 内科医が診る、高齢者摂食嚥下障害と誤嚥性肺炎の包括的診断治療予防戦略」, 城北地区講演会, 東京, 2016 年 11 月 18 日
13. 海老原孝枝 特別講演「内科医が診る、高齢者摂食嚥下障害と誤嚥性肺炎の包括的診断治療予防戦略」第 16 回碧海呼吸器研究会,愛知,2016 年 10 月 29 日
14. 海老原孝枝 シンポジウム タウオパチーとシヌクレオパチー罹患高齢者の摂食嚥下障害・誤嚥性肺炎の病態解明と テーラメイド戦略 第 5 8 回日本老年医学会学術集会 (招待講演) 2016 年 06 月 12 日~ 2016 年 06 月 14 日 石川
15. 海老原孝枝 平成 27 年度東大病院臨床研究者育成プログラム 2016 年 2 月 12 日 東大病院 レクチャーコース「症例からはじまる高齢者誤嚥性肺炎のメカニズム解明と産学連携まで」
16. 海老原孝枝 特別講演 包括的高齢者摂食嚥下障害・誤嚥性肺炎の予防戦略 第 25 回近畿輸液栄養療法学会 (招待講演) 2015 年 12 月 06 日~ 2015 年 12 月 06 日大阪
17. 海老原孝枝 教育講演 高齢者摂食・嚥下障害と誤嚥性肺炎に対する内科的包括治療戦略 日本静脈経腸学会 2015 年 02 月 12 日~2015 年 02 月 13 日 神戸
18. 岡崎 達馬, 海老原覚, 海老原孝枝, 一ノ瀬 正和 誤嚥性肺炎症例とマウスモデルにおける慢性炎症、リンパ管新生とその阻害効果 第 56 回日本老年医学会総会 2014 年 06 月 12 日~14 日 福岡
19. 海老原覚, 海老原孝枝, 上月 正博 高齢慢性閉塞性肺疾患患者の咳衝動と咳反射の検討 第 56 回日本老年医学会総会 2014 年 06 月 12 日~14 日 福岡
20. 海老原覚, 海老原孝枝, 上月 正博 健康な成人における咳反射感度と咳衝動の知覚に対する頸部気管と胸壁振動の影響 日本呼吸器学会 2014 年 04 月 24 日~2014 年 04 月 28 日 大阪

〔図書〕(計 2 件)

1. 海老原孝枝 II.高齢者誤嚥性肺炎 各論 7) 嚥下受容体活性化 「**高齢者の肺炎改訂版**」 医薬ジャーナル社 P.143-150,2017 年
2. 海老原孝枝 第 19 章 呼吸器とアロマセラピー **クリニカル・アロマセラピー第三版** フレグランスジャーナル社 P.440-463, 2015 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
 発明者：
 権利者：

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：海老原 覚

ローマ字氏名： EBIHARA SATORU

所属研究機関名：東邦大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：90323013

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。