

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 26 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462607

研究課題名(和文) 温度感覚刺激、嗅覚刺激を介した新たな嚥下障害治療法の開発と嚥下機能の解明

研究課題名(英文) Treatment for dysphagia by stimulation for TRV1 receptor and olfactory sense

研究代表者

松本 宗一 (MATSUMOTO, Shuichi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：50633997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：さまざまな嚥下障害患者14名に対して、カプサイシンフィルムの経口投与を行った。4週後に嚥下内視鏡検査を行い機能改善効果を評価した。7例で治療が完遂、嚥下内視鏡スコアの改善を認めた。項目別では嚥下反射の惹起が有意に改善していた。投与中断症例は7例で、ドロップアウト4例、不快感、咳嗽反射の増強による休止が2例、その他1例であった。健常者においては、カプサイシンフィルムを4週間投与することにより、血中サブスタンスP濃度の上昇を認めた。カプサイシンフィルムを用いたTRV1刺激は、さまざまな嚥下障害患者に対する機能改善効果が期待できる簡便な治療法と考える。

研究成果の概要(英文)：Swallowing videoendoscopy(VE) and swallowing videofluorography were performed on 14 patients with various swallowing disorders, and oral administration of capsaicin film was performed. After 4 weeks, VE was performed to evaluate the effect of swallowing improvement. Treatment was completed in 7 cases, and improvement of VE score was confirmed. In terms of items, swallowing reflex was evoked significantly improved. There were 7 cases of discontinuation of administration, 4 cases of dropout, discomfort, 2 cases of pause due to enhancement of cough reflex, 1 other case. For healthy subjects, administration of capsaicin film for 4 weeks resulted in an increase in blood substance level P concentration. TRV1 stimulation using capsaicin film is considered as a simple treatment method which can expect functional effect improvement effect on various dysphagia patients.

研究分野：医学、耳鼻咽喉科学、嚥下障害

キーワード：カプサイシン 嚥下障害 嚥下内視鏡検査

1. 研究開始当初の背景

本格的な高齢化社会を迎えた現在、脳血管障害や種々の神経・筋疾患などに起因する嚥下障害は増加傾向にあり、医療の現場ではその対応が重要な課題となっている。特に高度の嚥下障害患者ではしばしば経口摂取が不可能となり、経管栄養や胃瘻による代替栄養を余儀なくされるばかりでなく、嚥下性肺炎により生命の危険性にもさらされており、早急かつ適切な治療が求められている。

嚥下障害に対する治療の目的は経口摂取能力の回復と誤嚥による気道感染の回避であり、初期療法としてのリハビリテーションと、嚥下機能改善手術および誤嚥防止手術に代表される外科的治療がこれまでの治療の大きな柱であった。しかし、嚥下障害は原因が極めて多岐にわたること、症例毎に障害様式や重症度が著しく異なること、年齢や身体機能の影響を大きく受けること、などにより多数の嚥下障害患者を包括する治療体系を確立することが困難であった。このような背景から、嚥下障害患者に対して QOL を考慮に入れた効果的な治療を行うためには、嚥下障害患者に広く適応でき、患者にとって侵襲が少なく、簡便で安全性の高い治療法の必要性を痛感するに至った。

申請者らのグループは、1990 年代より嚥下のメカニズムや嚥下障害の病態解明に関する基礎的、臨床的研究に取り組んできた (Hyodo M et al. Acta Otolaryngol 118, 1998; Hyodo M et al. Acta Otolaryngol 119, 1999; 兵頭政光 他, 日気食会報, 57, 2006)。特に臨床的には嚥下機能を定量的に評価できる嚥下圧検査をいち早く導入することで、国内外においても独創的かつ先進的な研究活動を展開し、多くの知見を得てきた。また、超音波検査などを応用した新規検査法 (Komori M et al., ORL, 2008) や嚥下内視鏡検査の客観的評価法も提唱した (兵頭政光・他, 日耳鼻 113, 2010)。そして、これら一連の研究成果を基にしてリハビリテーションや外科的治療を主体とした集学的治療 (Suzuki Y et al., Brain & Development, 2007; 兵頭政光, Geriat Med, 2007; 豊島真理子 他, 耳鼻, 2007) を実施し、嚥下障害患者の機能改善および QOL の向上に努めてきた。

しかし、現在の嚥下障害診療における大きな問題点は、リハビリテーションや外科的治

療の適応となる患者はむしろ少数で、多くの患者は慢性期病院、介護施設、自宅などで嚥下性肺炎の危険性と向き合いながら生活している点にある。

嚥下障害に対する保存的治療として薬物治療などは比較的導入しやすい治療法で、1990 年代末より嚥下反射や咳反射を活性化温度感受性 TRP チャンネルをターゲットとして、TRPV1 チャンネルのアゴニストであるカプサイシンや TRPM8 アゴニストであるメンソールを経口投与することで嚥下障害患者の肺炎発症率を低下させるという研究結果が、呼吸器内科のグループから報告されている (Ebihara T, J Am Geriat Soc, 2005; Ebihara T, Br J Clin Pharmacol, 2006)。これらは、嚥下障害に対する保存的治療の可能性に途を拓く点で評価されるが、嚥下機能そのものの改善効果やメカニズムについてはほとんど検討されておらず、多施設からの追試もほとんど行われていない。

2. 研究の目的

申請者らは、嚥下運動が咽喉頭の感覚刺激と密接に関わっている点に着目し、その機能を活用することで嚥下機能の改善につなげることができるのではないかと考え、温度感受性受容体刺激を取り入れた嚥下障害治療を計画した。さらにその効果を客観的に評価することで、嚥下障害に対する新たな治療戦略を構築することを目指した。

3. 研究の方法

温度感覚刺激による嚥下機能の改善効果の定量的評価法として、嚥下障害患者を対象として、温度感受性 TRPV1 チャンネルのアゴニストであるカプサイシンを経口投与した。投与前、投与開始 1 ヶ月後に嚥下内視鏡検査を実施し、唾液貯留の程度、声門閉鎖の程度、嚥下反射の惹起不全、咽喉頭のクリアランスをスコア化して改善効果を評価した。嚥下内視鏡検査は、ピオクタニン着色水 3ml を嚥下し、喉頭ファイバー下に観察した。投与期間中は直接、あるいは間接嚥下訓練を併用した。

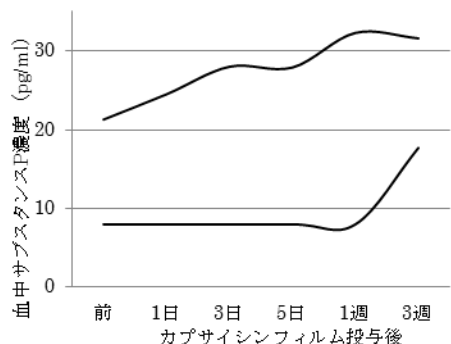
健常者においては、カプサイシン投与前後における血中サブスタンス P 濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) 健常者における血中サブスタンス P 濃度の推移

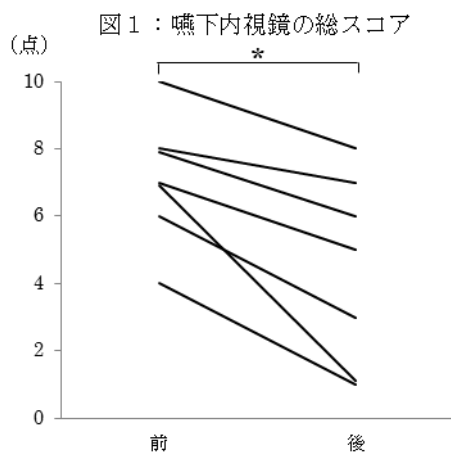
健常者 2 名に対してカプサイシンフィル

ムを投与した。投与開始 2 週頃より自覚症状として咳嗽反射の亢進を認めた。3 週後には血中サブスタンス P 濃度の上昇を認めた。



(2) 嚥下内視鏡検査

カプサイシンフィルムを投与した嚥下障害患者 14 例のうち、1 ヶ月以降に嚥下内視鏡評価が可能であった症例は 7 例であった。その他の症例は、1 例で嚥下内視鏡の評価が困難なため除外、4 例は再診が無くドロップアウト、残る 2 例はカプサイシン投与に伴う不快感、咳嗽増強が理由で投与中止となった。評価可能であった 7 例の嚥下内視鏡結果を示す。全例で総スコアは改善し有意差を認めた (図 1)。



項目別では、梨状陥凹などの唾液貯留の程度 (図 2) 咳嗽反射・声門閉鎖反射の惹起性 (図 3) 嚥下反射の惹起性 (図 4) 咽頭クリアランス (図 5) について評価した。結果、嚥下反射の惹起性が有意に改善した。

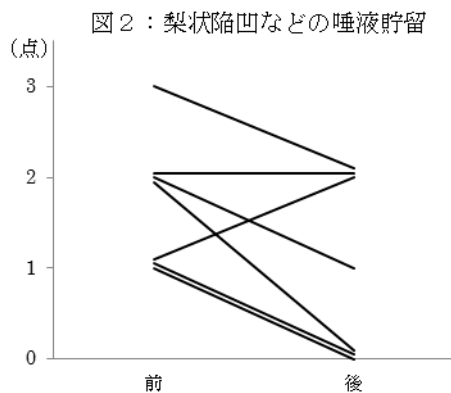


図 2 : 梨状陥凹などの唾液貯留

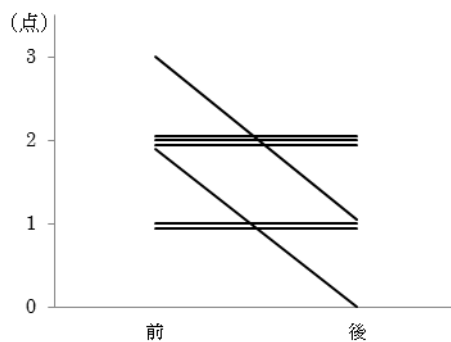


図 3 : 咳嗽反射・声門閉鎖反射の惹起性

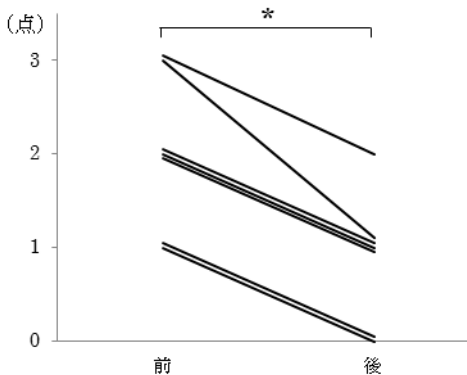


図 4 : 嚥下反射の惹起性

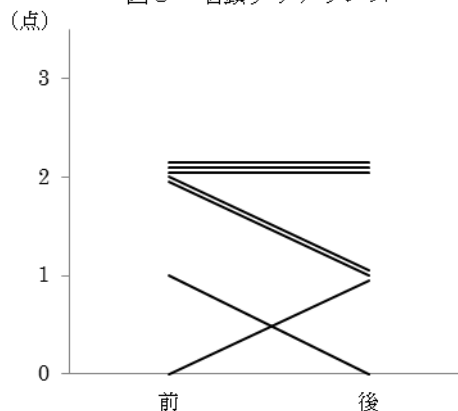


図 5 : 咽頭クリアランス

(3) 考察

サブスタンスPは脳内のドーパミン刺激で合成され、咽頭や気管に分泌されるペプチドである。温度感受性 TRPV1 の刺激により神経末梢に蓄積されたサブスタンスPが放出され嘔下反射が惹起する。健常者での検討において血中サブスタンスP濃度の上昇を認めたが、4週間カプサイシンを投与したことによりTRPV1が刺激され反射が惹起されやすくなったと考える。

嘔下内視鏡評価では投与1ヶ月後に嘔下障害患者の総スコアは有意に改善した。項目別では、特に嘔下反射の惹起性が改善した。原疾患は脳梗塞後や心疾患後、あるいは腰椎圧迫骨折に伴う長期療養などさまざまであるが、カプサイシンフィルムの投与効果は原疾患にかかわらず広く適用可能で、かつ嘔下機能の改善効果が期待できる結果となった。一方、一部において服用とともに不快感や咳嗽反射が増強し休止となった症例もあった。誤嚥防止の点からは咳嗽反射の亢進は望ましい効果であるが、症例によっては不快感の増強につながることもあるため、適用を慎重に判断する必要がある。

今後の展望として、嘔下造影検査、嘔下圧検査も取り入れ、多角的に嘔下機能を評価することを予定している。嘔下造影検査においては、カプサイシンフィルム服用後4週間の時点で、嘔下反射の惹起が速やかになり、嘔下運動の増強を認めることを、予備実験で明らかにしており(未発表データ)、症例数を増やす予定である。

本研究において、さまざまな嘔下障害患者に対してカプサイシンフィルムを投与しTRPV1を刺激することにより、嘔下機能の改善効果が得られることが明らかとなった。

<引用文献>

1. Hyodo M, Aibara R, Kawakita S et al. Histochemical study of the canine inferior pharyngeal constrictor muscle: implications for its function. Acta Otolaryngol 1998;118, 272-9.
2. Hyodo M, Yumoto E, Kawakita S et al. Postnatal changes in the types of muscle fibre in the canine inferior pharyngeal constrictor. Acta Otolaryngol, 1999;119 : 843-6.

3. 兵頭政光, 甲藤洋一. 喉頭フィードバック機構の解明 内喉頭筋における筋紡錘および知覚神経終末. 日本気管食道科学会会報; 2006; 57, 84-90.

4. Komori M, Hyodo M, Gyo K. A swallowing evaluation with simultaneous videoend oscopy, ultrasonography and videofluoro graphy in healthy controls. J Otorhino laryngol Relat Spec. 2008;70(6):393-8.

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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

松本宗一 胃癌根治治療5年後に口蓋扁桃転移をきたした1例. 日本口腔・咽頭科学会. 2015年9月10日~11日 大阪市

松本宗一 咽喉食摘術後の気管咽頭瘻に対するシリコン製咽頭チューブの使用経験. 日本気管食道科学会 2015年11月19日~20日 福島市

吉田真夏 咽後膿瘍類似の画像所見を呈した川崎病の2例. 日本耳鼻咽喉科学会四国四県地方部会連合学会 2015年12月6日 松山市

山川泰幸 手術治療を施行した茎状突起過長症の2例. 日本耳鼻咽喉科学会四国四県地方部会連合学会 2015年12月6日 松山市

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 宗一 (MATSUMOTO, Shuichi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・助教

研究者番号: 50633997

(2) 研究分担者

兵頭 政光 (HYODO, Masamitsu)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・教授

研究者番号: 00181123

(2) 研究分担者

奥谷 文乃 (OKUTANI, Fumino)
高知大学・教育研究部医療学系看護学部
門・教授
研究者番号： 10194490