

## ＜シンポジウム (2)－13－4＞嚥下障害の神経メカニズムと新たな治療戦略

### 末梢感覚受容体を介した嚥下障害治療と抗誤嚥薬の開発

海老原 覚

(臨床神経 2012;52:1195-1197)

Key words : 嚥下障害, 温度感受性TRP受容体, 抗誤嚥薬

#### はじめに

厚生労働省の2011年人口動態統計月報年計(概数)で、肺炎は前年より5,764人多い12万4,652人となり、これまで3大死因のひとつとされてきた脳血管疾患の12万3,784人を抜いて日本人の死因の第3位となった。とりわけ85歳以上の高齢者の肺炎による死亡率は性別にかかわらず、若年成人の1,000倍以上であり、90歳以上の男性にかぎれば、死因の第1位でもある。これらの高齢者の肺炎のほとんどは誤嚥性肺炎であるという報告がある<sup>1)</sup>。高齢者の主要な死因であり続けており、いまだ有効な治療法・根本的な治療法が確立されていない誤嚥性肺炎は、その発症のベースに嚥下反射惹起遅延などの嚥下障害が存在している。そこに着眼した肺炎治療法・予防法が肝要である。

#### 温度刺激と嚥下

これまでの嚥下障害に対する食事のアプローチとしてはおもに“とろみ”などといった食事のテクスチャーにのみ注目が置かれていた帰来がある。そこでわれわれは嚥下障害に対する食事のアプローチとして温度に注目した。つまり嚥下障害をもつ高齢者にとってもっとも嚥下のしやすい食べ物の温度は何度であろうかということである。嚥下障害があり嚥下反射が遅延している高齢者に、さまざまな温度の蒸留水を口蓋垂の高さまで挿入した経鼻カテーテルより注入し、蒸留水注入から嚥下運動がおこるまでの時間を嚥下反射の潜時として嚥下能力を測定した。すると、注入した蒸留水の温度と嚥下能力の関係は模式化するとFig.1のようになった。体温付近においてもっとも嚥下能力が低下し、温度がそれから離れれば離れるほど嚥下能力が改善したのである(Fig.1)<sup>2)</sup>。本結果は、えてして作り置きになりがちな高齢者の介護食に警鐘を鳴らす結果となっている。

#### 温度感受性受容体と香辛料

外界の温度受容は、末梢感覚神経が温度刺激を電気信号に変換してその情報が中枢へと伝達されると考えられている

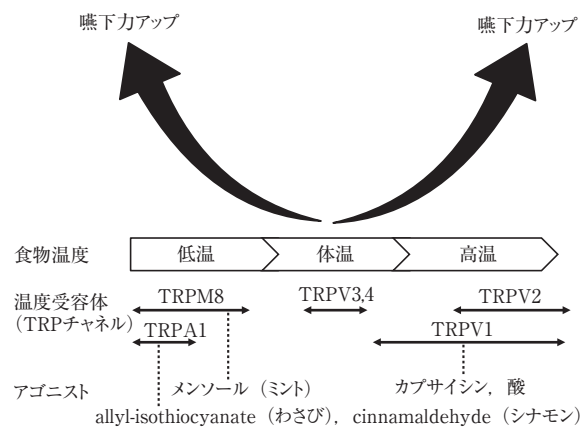


Fig. 1 嚥下力と食物温度の関係とそれに対応するTRPチャネル。

が、温度受容にかかわる分子として、哺乳類では末梢神経上に6つのTRP受容体；TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1が知られており、それぞれに活性化温度閾値が存在する (TRPV1>43℃, TRPV2>52℃, TRPV3>32~39℃, TRPV4>27~35℃, TRPM8<25~28℃, TRPA1<17℃)。Fig.1の下部に示されるように嚥下反射を活性化する温度領域よりこれまで同定されている6個の温度感受性TRPチャネルのうち、TRPV1, TRPV2, TRPM8, TRPA1が嚥下反射の活性化に関与する可能性が示唆された。そして研究のブレイクスルーとなったのは、これらの温度感受性受容体には自然界の食品とりわけ香辛料の中にそのアゴニストが存在するという事実である。それらの関係をFig.1下に示す。

#### 温度感受性受容体刺激による嚥下改善法

温度と嚥下能力の関係は嚥下障害者の食事として温度に変化をつけて食事を出すことの重要性が示唆されている。しかし実際に介護の場面では、そのような試みは大変な手間がかかり現実的でないばかりである。これまですでにわれわれは、TRPV1の急性刺激により一過性に嚥下反射が改善することは示してきた<sup>3)</sup>、またTRPV1を慢性的に刺激することにより嚥下反射が持続的に改善されることを示してきた。トロー

チなどにより毎食前に口腔および咽頭部の TRPV1 を慢性刺激することが嚥下反射を改善することを示したのである<sup>4)</sup>。さらに、熱刺激と同様に冷刺激も嚥下反射を改善することが解かった。そこでわれわれは高齢者の遅延した嚥下反射はメンソールの用量依存性に改善される(短くなる)ことをみいだした<sup>5)</sup>。このことはこれまで、嚥下障害のリハビリテーションとしておこなわれていたアイスマッサージという理学療法と同じ効果が、メンソール投与により薬物療法としてえられることを示唆する知見である。このように温度感受性 TRP 受容体作動薬が抗誤嚥薬として働く可能性をみいだしてきた。

### その他の抗誤嚥薬と作用機序

近年の老年医学の進歩により、様々な嚥下機能を改善する作用を持つ抗誤嚥薬が提唱されている。温度感受性 TRP 受容体作動薬以外の抗誤嚥薬は、黒胡椒精油、シロスタゾール、アマタジン、ACE 阻害薬などがあり、それぞれ作用部位、作用機序が微妙に違い以下に概説する。

#### ①黒胡椒精油

黒胡椒精油の匂い刺激は嚥下の皮質制御に重要な島皮質を活性化することにより、嚥下反射を改善する。嚥下の神経伝達物質であるサブスタンス P も増加する作用を持つ<sup>6)</sup>。この匂い刺激によるアロマセラピーは意識レベルや ADL の低い高齢者にもおこなうことができ適応範囲が広い。

#### ②シロスタゾール

フォスフォジエステラーゼ III 阻害薬であるシロスタゾールは抗血小板薬であるとともに脳血流量を増やすことがしられ脳梗塞の治療にもちいられる。シロスタゾールはサブスタンス P を増加させるとともに、嚥下反射を改善することが知られている。末梢知覚神経においてサブスタンス P は嚥下反射の神経伝達物質なので嚥下反射を改善する<sup>7)</sup>。

#### ③アマタジン

ドーパミンの遊離促進作用をもつアマタジンは大脳基底核においてその作用を発揮することにより、下位の嚥下反射にかかわる神経を活性化し、嚥下反射を改善すると考えられている。長期投与により肺炎の発症をおさえている報告もある<sup>8)</sup>。

#### ④ ACE 阻害薬

降圧剤である ACE 阻害薬はアンギオテンシン変換酵素を阻害する。アンギオテンシン変換酵素はアンギオテンシ I の切断のみならず、類似ペプチドであるサブスタンス P も切断する。よって ACE 阻害薬は活性体アンギオテンシン II の生成を阻害するだけでなく、サブスタンス P の分解を防ぎ、嚥下に重要なサブスタンス P の活性を上げることとなる<sup>9)</sup>。

### 誤嚥性肺炎患者の経口摂取開始包括的プロトコール

重症の誤嚥性肺炎の患者が入院したときは基本的に絶食である。抗生剤などの治療により患者さんが回復したとき、食事を開始する過程が実は誤嚥性肺炎の治療においてもっとも重

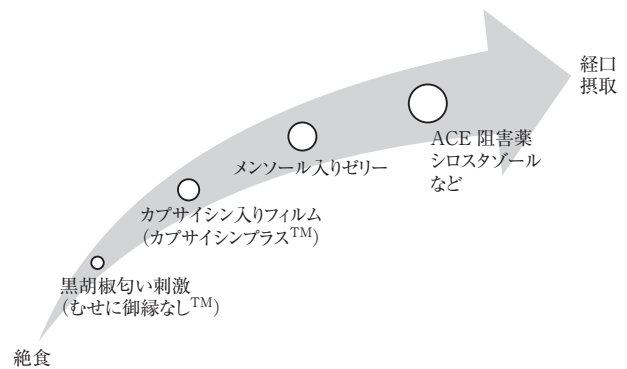


Fig. 2 誤嚥性肺炎患者食事再開時の抗誤嚥薬の組み合わせ手順例。

要でかつチャレンジングなステップである。そこで安易に食事を開始したときに再誤嚥となり、それをくりかえすことにより耐性菌が発生したり、衰弱したりして経口摂取をあきらめるようになり、胃瘻となったりする。胃瘻を作ったからといって誤嚥性肺炎が防げるわけではない。われわれは絶食中の誤嚥性肺炎患者が点滴治療により回復し食事を開始するときに、通常の嚥下リハビリ・口腔ケアに加えて、Fig. 2 に示されるような抗誤嚥薬を組み合わせた食事開始プロトコールをもちい経口摂取の開始を試みている<sup>10)</sup>。このようなプロトコールを採用することにより、食事再開後の再誤嚥性肺炎の発症をかなりの程度予防できるものと思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

### 文 献

- 1) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, et al. Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56: 577-579.
- 2) Watando A, Ebihara S, Ebihara T, et al. Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2143-2144.
- 3) Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, et al. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993;341:432.
- 4) Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, et al. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:824-828.
- 5) Ebihara T, Ebihara S, Watando A, et al. Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:369-371.
- 6) Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, et al. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr*

- Soc 2006;54:1401-1406.
- 7) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol, an inhibitor of type III phosphodiesterase, improves swallowing function in patients with a history of stroke. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1153-1154.
- 8) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, et al. Amantadine and pneumonia. *Lancet* 1999;353:1157.
- 9) Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 1998;113:1425.
- 10) Ebihara S, Ebihara T. Cough in the elderly: A novel strategy for preventing aspiration pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:318-323.

### Abstract

#### Therapeutic approach targeting TRP channels and development of anti-aspiration drugs

Satoru Ebihara

Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

Aspiration pneumonia is a major health problem in the elderly. A swallowing disorder, such as a delayed triggering of the swallowing reflex, predisposes in patients with aspiration pneumonia. Swallowing reflex was delayed when the temperature of the food is 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 TRP channel at pharynx. The administration of capsaicin as an agonist stimulus of TRPV1, a warm temperature receptor, decreased the delay in swallowing reflex. Food with menthol, agonist of TRPM8 which is 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 ADL levels or with decreased consciousness. Thus, we found anti-aspiration drugs with various site of actions on the hierarchical structure of neuronal control of swallowing. By combining anti-aspiration drugs and swallowing rehabilitations, we developed a protocol to start eating more efficiently and safely. Implementation of this protocol would help avoid re-aspiration in many elderly people with aspiration pneumonia. The combination of various anti-aspiration drugs may improve the swallowing disorders and prevent aspiration pneumonia.

(*Clin Neurol* 2012;52:1195-1197)

**Key words:** Dysphagia, Thermosensing TRP channels, Anti-aspiration drug

---