

学位論文

神経難病患者に対するカプサイシン摂取による嚥下反射促進効果の検討

東 倫 子

The enhancing effect of capsaicin on swallowing reflex in patients
with neurological diseases

Tomoko Higashi

(平成 31 年 2 月 日受付)

緒 言

神経難病は根治的な治療方法がなく、次第に病状が進行し、身体機能やコミュニケーション能力が著しく障害される¹⁾。該当する疾患としては、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳変性症などがある¹⁾。神経難病では、摂食嚥下障害は頻繁に見られる症状であり、それに伴って発生する栄養障害は生命予後に深く関連する問題となっている²⁾。筋萎縮性側索硬化症における摂食嚥下障害はほぼ必発であると報告されており、³⁾、誤嚥、窒息、栄養障害など生命予後に直接関わり、呼吸不全の進行にも影響を及ぼす^{4,5)}。パーキンソン病での嚥下障害の発症頻度は報告によりばらつきがあるが、約50%の患者に摂食嚥下障害が見られ^{6,7)}、死因の20%が肺炎⁸⁾で、嚥下障害がその発症のリスク因子として挙げられている^{9,10)}。多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) においても、咀嚼運動を含めたすべての摂食嚥下期に障害が現れ、経過と共に憎悪する。進行すると誤嚥性肺炎のリスクが高くなると報告されている¹¹⁾。MSA-Cでは発症から7年以降には42.9%に誤嚥性肺炎の既往があるという報告がある¹²⁾。進行性核上性麻痺においても、嚥下障害は初診時には16%と少ない¹³⁾が、最終的には55~83%に認められたと報告されている¹⁴⁾。また死因の中で最も多いのは肺炎 (65%) である¹³⁾。しかし、神経難病の嚥下障害に対して効果的な予防法や治療法は確立されていない。

一般的に、嚥下障害を有する患者に対しては、誤嚥性肺炎の予防として、摂食嚥下リハビリテーション (間接訓練、直接訓練)、口腔ケア^{15,16,17,18)}、胃食道逆流の対策として食後の姿勢調整¹⁹⁾、防御機能の活性化として咳反射、体力、免疫力の強化²⁰⁾などがある。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬²¹⁾、アマンタジン塩酸塩²²⁾、葉酸²³⁾、カプサイシン²⁴⁾、半夏厚朴湯²⁵⁾、黒胡椒オイル²⁶⁾、メンソール²⁷⁾など咳反射を促す効果のある薬剤や物質の投与が検討されている。

過去の研究²⁸⁾において、施設入居高齢者で肺炎を起こした人は、嚥下反射と咳反射の両方が障害されていたと報告されている。過去の当施設での研究³⁰⁾では、カプサイシンの嚥下反射促進効果を評価するために、健常成人男性を対象と

してカプサイシン含有フィルムを摂取させたところ、嚥下潜時が短縮したことを報告している。以上の結果から、カプサイシン含有フィルム摂取が神経難病患者の嚥下障害に対して、有効ではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、神経難病患者において、カプサイシン含有フィルムを摂取することにより嚥下反射促進効果が認められるかについて検討した。また、カプサイシン摂取による有害事象の有無についても検討した。

対象と方法

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認（承認番号 臨1506-001）のもと行われた。

対 象

被験者は当院神経内科を受診し神経難病を有する患者のうち、当院スペシャルニーズ歯科センターに嚥下機能評価を目的で紹介され、本研究への参加の同意が得られた20歳以上の成人とした。神経難病としては、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳変性症、ハンチントン舞踏病を対象とした。ただし、意思疎通が不可能な場合、検査室までの移動が不可能な場合は除外した。また、気管支喘息、慢性的に咳嗽のある者、妊娠の可能性のある者、および主治医が本試験を安全に施行することが困難であると判断した者を除外した。同意取得後、スクリーニング検査として咳テスト、改定水飲みテストを実施し、スコアが3以下の者、通常の嚥下造影検査において誤嚥が認められた者も除外した。

被験者には臨床研究審査専門委員会で承認の得られた同意説明文書に基づき文書及び口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得た。

材 料

本研究の試料には、過去の研究³⁰⁾でも使用された縦3 cm、横2 cm、厚み0.05 mmの市販カプサイシン含フィルム（カプサイシン含有量1.5 μ g/枚、カプフィルム[®]、株式会社山田養蜂場）を用い、プラセボとしてフィルム形状のオブラートからカプサイシンを除いた外観上識別不能なフィルム（プラセボフィルム）を製造元に依頼して作製した（図1）。

方 法

研究デザインは図2のとおり、クロスオーバー二重盲検法で行った。被験者がカプサイシン含有フィルムまたはプラセボフィルムのどちらを先に摂取するかを、割付担当者がラムダムに無作為割り付けを行った。

最初に、無処置で通常の嚥下造影（videofluorography, VF）検査（1回目）を行い、誤嚥した者を除外した。次に、カプサイシン含有フィルムまたはプラセボフィルムのどちらかを摂取し、VF検査（2回目）を行った。ここで誤嚥した者も除外した。さらに、カプサイシンの効果を除くため翌日以降1週間以内に、2回目に摂取しなかったフィルムを摂取させVF検査（2回目）を行った。ここで誤嚥した者も除害した。

2回目および3回目の検査では、カプサイシン含有フィルムまたはプラセボフィルムを、VF検査の20分前に対象者の舌背上に1枚置き、口腔内で唾液と混和して溶解させて飲みこませた。その後、VFを実施した。VF時の姿勢は90° 座位とし、検査食は40%W/V硫酸バリウム（BARICON MEAL、堀井薬品工業）溶液に2%とろみを付与したものを使用した。とろみの付与には市販のトロミ調整食品（とろみアップパーフェクト、日清オイリオグループ株式会社）を用いた。検査時には1口量3mlをシリンジにて被験者の舌下部に注入した後、各自のタイミングで嚥下するよう指示し、連続で3口摂取した。3口ともに摂取時のVF側面画像を録画した。検査機器には、デジタルX線TVシステム（遠隔操作形X-TV式X線透視撮影装置、WINSCOPE 4000 DBX- 4000 A、東芝）を使用した。

サンプルサイズの設定

症例数の決定には健常者を対象とした過去の同様の研究報告³⁰⁾参照した。過去の研究³⁰⁾では健常者を対象に、カプサイシン含有フィルムの嚥下反射促進効果を評価するために、嚥下潜時の変化率を比較しており、本研究と同様にクロスオーバー二重盲検法で行っている。この研究結果をもとに効果量を計算し、サンプルサイズを計算した。Paired t-test、 $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.8$ としパワー分析を行った結果、32人と算出されたが、本研究ではドロップアウトを考慮して40人を被験者とした。

評価項目

評価項目は以下のとおり定めた。

(1) 主要評価項目

VF検査において、検査食を口腔内に注入して嚥下させ、舌骨の上前方移動の開始時点から、急速な舌骨挙上までの時間を「嚥下反射惹起時間」と定義し、カプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間とプラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間と比較することで、カプサイシン含有フィルム摂取による嚥下反射惹起時間の変化を評価した。

(2) 副次的評価項目

カプサイシン摂取による有害事象の有無を観察した。

嚥下反射惹起時間の計測

VF検査で得られたVF画像(図3)上での計測は、全被験者がすべて終了した後にを行った。VF検査で一連の嚥下動態を記録した動画をWindows Movie Maker(Microsoft社製、Windows Live™ Movie Maker、バージョン2011)を用いて3/100秒のコマ送りで静止画像データに変換したVF画像上で、舌骨の上前方移動の開始時点から、急速な舌骨挙上までの時間「嚥下反射惹起時間」を計測した(図4)。嚥下反射惹起時間の計測は検査食3口全てについて計測し、このうち最低値

を分析に用いた。計測は、割り付けに関与していない者が行い、全被験者の計測終了後に割り付けの開示を行った。

カプサイシン含有フィルム摂取による有害事象の評価

カプサイシン含有フィルム摂取による有害事象について、以下の症状を想定し、その有無を記録した。さらに、カプサイシンに起因すると考えられるその他の有害事象についても抽出した。

- ・潰瘍、出血を伴う口腔粘膜の炎症所見を認める。
- ・嘔吐により脱水または栄養状態の低下が生じている。
- ・息切れ、呼吸困難、発熱を伴う咳が生じている。
- ・検査中に誤嚥し、発熱、肺症状を発症している。
- ・アレルギー（蕁麻疹）に伴い、息苦しさや血圧低下などの症状が複数同時に発現している。

統計学的分析

統計学的分析には、統計ソフト（GraphPad Prism ver. 4R, GraphPad）を用いて、ウィルコクソンの符号順位和検定、マン・ホイットニーのU検定、およびフィッシャー直接確率検定を用い、統計的有意水準を5%未満とした。

結 果

本研究に対して同意が得られた患者（被験者）は40人であったが、そのうち11人が除外対象となり、最終的な研究対象者は29人であった。除外理由は、VF検査時に誤嚥した被験者が7人、VF検査後の画像が頸部の角度や体動により不鮮明で計測不能であった被験者が3人、同意撤回した被験者が1人であった（図2）。

研究対象者の背景

研究対象者の性別は、男性が13人、女性が16人であった。年齢は 71.5 ± 6.0 歳であった。BMIは、18.5未満が4人、18.5～25未満が23人、25以上が1人だった。疾患は筋萎縮性側索硬化症10人、パーキンソン病9人、多系統萎縮症5人、その他（進行性核上性麻痺3人、脊髄小脳変性症1人、ハンチントン舞蹈病1人）5人であった。性別による被験者の背景については表1に示すとおりであった。

嚥下反射惹起時間の比較

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間は 0.49 ± 0.37 秒、カプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間は 0.43 ± 0.29 秒であり、両者に有意な差は認められなかった（図5）。

嚥下障害の重症度によって被験者を分割した場合

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間の中央値が0.4秒であったため、プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間が0.4秒を以上であった対象者を嚥下反射惹起遅延群とし、0.4秒未満の対象者を嚥下反射惹起非遅延群として分析を行った。それぞれの背景を表2に示す。被験者の背景については両群間で有意な差は認められなかった。しかし、カプサイシンフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間については、嚥下反射惹起非遅延群と比較して嚥下反射惹起遅延群で有意に長く、カプサイシンによる嚥下反射惹起時間の短縮がより顕著に見られた（表2）。嚥下反射惹起遅延群では、カプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間がプラセボフィルム摂取時のものよりも短縮していた者の割合が高く（表3）、嚥下反射惹起時間は有意に短縮していた（ $P=0.0367$ ）（図6）。

嚥下反射惹起時間とカプサイシンによる短縮時間との関係

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間からカプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間を引いた値（以下、カプサイシン短縮時間とする）と

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間との関係を調べたところ、プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間が長いほど、カプサイシン摂取によって嚥下反射惹起時間が短縮する傾向がみられ、相関関係が認められた。(図7)。

カプサイシン摂取による有害事象

本研究で有害事象として想定していた症状が発生した被験者はおらず、さらにカプサイシン摂取に起因した特記すべき有害事象は認められなかった。

考 察

本研究の被験者は、当院神経内科の受診の神経難病患者で、神経内科から嚥下評価の目的で、当院スペシャルニーズ歯科センター宛てに紹介があり、当科受診時に本研究の説明をして同意が得られた者であった。疾患の限定、選別は行わなかった。本研究のためにVF検査が2回必要であったこと、進行性の疾患であることを考慮して、2回のVF検査の間隔を1週間以内と設定したため、被験者は全員入院患者であった。これらは本研究の結果に影響を与えなかったと考えられる。

疾患は筋萎縮性側索硬化症が10人、パーキンソン病が9人、多系統委縮症が5人、その他5人(進行性核上性麻痺3人、脊髄小脳変性症1人、ハンチントン舞踏病1人)であった。筋萎縮性側索硬化症が最も多かったのは、神経内科学会のガイドライン³⁾や他の報告³¹⁾にもあるように、筋萎縮性側索硬化症と診断を受けた段階から、早期に栄養や嚥下障害への対応が推奨されているために、紹介数が多かったと考えられる。

嚥下反射を評価している過去の研究では、高齢者を対象とした嚥下誘発試験³²⁾または簡易嚥下誘発試験^{30,33)}を用いて嚥下潜時を測定しているが、本研究では、被験者の体力的精神的負担および誤嚥の回避を考慮し、通常の座位の姿勢によるVF検査を採用した。また、嚥下反射の評価として、過去の研究³⁴⁾では舌

骨が急速に挙上する時期を反射の開始としており、舌骨の挙上開始から反射の開始を示す急速な舌骨の挙上までの時間（嚥下反射惹起時間）を採用した。嚥下反射惹起以降の舌骨の動きは複雑な軌跡を呈すると報告されており³⁵⁾、本研究においても、舌骨の動きに被験者間で個人差が認められたため、各被験者には検査食を3回摂取させて記録し、3回の測定値のうち最低値をデータとした。プラセボフィルムおよびカプサイシン含有フィルムの順番はランダムとして用いた。被験者の割り付けはランダムであったが、条件による明らかな影響は認められなかった。また、フィルムを摂取させる時間については、当研究室での過去の研究³⁰⁾において、カプサイシン含有フィルム摂取後20分で効果が認められたことから、本研究においても摂取後20分でVF検査を行った。

本研究では11人が除外対象となった。このうち7人が試験前の通常のVF検査時に誤嚥が認められた者であった。本研究では検査食として、40%W/Vバリウム含有2%とろみ溶液を使用したが、これは日本摂食・嚥下リハビリテーション学会嚥下調整食分類2013³⁶⁾における中間のとろみの上限に該当し、誤嚥が起き難いものを採用した。しかし、被験者はもともと、食塊形成・移送不良、咽頭残留、嚥下反射遅延、喉頭侵入などの異常が認められることから、VF検査時に誤嚥を生じ研究対象から除外される被験者が一定数存在することは予期された。また3人が、体動や頸部の角度により、画像上での計測が困難であったため除外対象となった。すべての計測が終了するまで、割り付けは開示しなかったため、これらの除外対象にバイアスはなく、本研究に有意な影響を与えなかったと考えられる。

本研究結果を分析するため、プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間が0.4秒を越えている者を嚥下反射惹起遅延群とし、0.4秒以下の者を嚥下反射惹起非遅延群とした。本研究結果でプラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間の中央値が0.4秒であったため、0.4秒を基準にして分類したが、通常のVF検査の結果から29人中で嚥下調整食を摂取するようになった対象者の一番低い嚥下反射惹起時間が0.4秒であったこと、さらに過去の研究³⁴⁾で、30～60歳の健常男子を対象としたVF検査で、嚥下反射惹起時間の値が 0.44 ± 0.12 秒であり、0.4に近い数値であったことから、この基準は妥当であったと考えられる。

本研究において、全対象者ではカプサイシン含有フィルム摂取とプラセボフィルム摂取の間で嚥下反射惹起時間に有意な差はなかった。しかしプラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間により、対象者を嚥下反射惹起遅延群と嚥下反射惹起非遅延群に分けた場合、嚥下反射惹起遅延群においてカプサイシン含有フィルム摂取とプラセボフィルム摂取で嚥下反射惹起時間に有意な差が認められた。過去のカプサイシントローチの長期投与の研究²⁴⁾においても同様に、嚥下潜在時間が延長している人ほど短縮率が大きかったという結果が報告されている。本研究結果から、嚥下反射が遅延している患者に対して、カプサイシン含有フィルムが有効である可能性が示唆される。

これまでの研究報告^{24, 28-30)}および本研究結果から、カプサイシンの嚥下誘発効果は明らかと考えられるが、本研究では、嚥下反射が遅延している患者に対して有効であった。カプサイシン刺激により神経終末からサブスタンス P の放出が促されることが報告されている^{37, 38)}。また、サブスタンス P は咳反射や嚥下反射を促進することが報告されている^{37, 38)}。以上のことから、嚥下反射が遅延している患者では、気道上皮でのサブスタンス P の不足が嚥下障害の病態に関わる可能性が考えられる。今後、嚥下反射遅延と気道上皮におけるサブスタンス P との関連や、サブスタンス P 投与による嚥下遅延改善など検討する必要があると考えられる。

神経難病には様々な疾患が含まれ、それぞれ異なった病態があり、嚥下障害の程度、状態、機序が異なる可能性がある。本研究では、各々の疾患を有する対象者が少なく、これらをまとめて対象としたため、疾患ごとの特徴は見出せない。また、カプサイシン含有フィルムの効果については各疾患で差は認められなかったが、例数が少ないために、更なる研究による検討が必要である。もともと対象患者が多い疾患ではないため、単施設の研究では、疾患ごとの効果を解析するには限界がある。今後、多施設研究が必要であると考えられる。

また、本研究では、嚥下反射の評価方法として嚥下反射惹起時間を用い、カプサイシン摂取によって嚥下反射惹起時間が短くなることを仮定したが、プラセボフィルム摂取で嚥下反射惹起時間が短い被験者では、カプサイシン含有フィル

ムの摂取によって嚙下反射惹起時間がむしろ延長する被験者もいた。嚙下障害は嚙下反射が遅延する状態だけでなく、様々な病態が考えられ、嚙下反射の遅延がなく嚙下障害が生じることも考えられる。今後、さらに様々な要因を加味した検討が必要である。

結 語

本研究で、神経難病患者に対してカプサイシン摂取による嚙下反射促進効果を評価した結果、カプサイシン摂取は嚙下反射惹起遅延群での嚙下反射までの時間を有意に短縮した。また、カプサイシン摂取に起因した特記すべき有害事象は認められなかった。よって、嚙下反射惹起遅延のある神経難病患者に対してカプサイシン摂取は嚙下障害の改善に有用である可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な機会を与えていただき、終始御懇篤なるご指導とご校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野 宮脇卓也教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究の遂行に際し、ご指導、ご協力いただきました岡山大学病院 スペシャルニーズ歯科センター 江草正彦教授、村田尚道助教、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学分野 阿部康二教授ならびに諸先生方、および岡山大学病院 歯科麻酔科 前田 茂准教授、樋口 仁講師に謹んで感謝の意を表します。さらに、本研究を進めるにあたり、多くの貴重な御援助と御協力をいただきました岡山大学病院 スペシャルニーズ歯科センターの諸先生方に厚く御礼申し上げます。

図の説明

図1 カプサイシン含有フィルムとプラセボフィルムの外形

(左) カプサイシン含有フィルム、(右) プラセボフィルム

図2 研究デザインと各ステップにおける被験者数

図3 嚥下造影 (VF) 検査画像の一例

図4 嚥下反射惹起時間の計測

嚥下造影 (VF) 検査で記録した嚥下動態の動画を3/100秒のコマ送りで静止画像データに変換し、舌骨の上前方移動の開始点 (A) から、急速な舌骨の挙上 (B) までの時間を計測した。

図5 嚥下反射惹起時間の変化

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間 (コントロール群) とカプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間 (カプサイシン群) を比較した。(A) 各被験者の嚥下反射惹起時間の変化。(B) 嚥下反射惹起時間の分布と変化 (箱ひげ図、10-90パーセンタイル) ($P= 0.598$)。群間比較にはウィルコクソンの符号順位和検定を使用した。

図6 嚥下障害の重症度によってグループ化した被験者の嚥下反射惹起時間の変化

嚥下反射惹起時間が0.4秒以上の被験者を嚥下反射遅延群、嚥下反射惹起時間が0.4秒未満の被験者を嚥下反射非遅延群とし、各群におけるプラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間 (コントロール群) とカプサイシン含有フィルム摂取時の嚥下反射惹起時間 (カプサイシン群) を比較した。(A) 嚥下反射遅延群における各被験者の嚥下反射惹起時間の

変化。(B) 嚥下反射遅延群における嚥下反射惹起時間の分布と変化(箱ひげ図、10-90パーセンタイル) (P= 0.0367)。(C) 嚥下反射非遅延群における各被験者の嚥下反射惹起時間の変化。(D) 嚥下反射非遅延群における嚥下反射惹起時間の分布と変化(箱ひげ図、10-90パーセンタイル) (P= 0.0814)。群間比較にはウィルコクソンの符号順位和検定を使用した。

図7 嚥下反射惹起時間とカプサイシンによる短縮時間との関係

プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間とカプサイシンによる短縮時間(プラセボフィルム摂取時の値からカプサイシン含有フィルム摂取時の値を引いた値)の関係を示している。プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間が長いほど、カプサイシン摂取によって嚥下反射惹起時間が短縮する傾向がみられた。嚥下反射遅延群(プラセボフィルム摂取時の嚥下反射惹起時間が0.4秒以上)で、相関が認められた。

文 献

- 1) 難病情報センター：神経難病. www.nanbyou.or.jp/upload_files/h28-1-025.pdf
- 2) 小森哲夫：栄養管理と胃瘻：すべてがわかる神経難病医療（西澤正豊，辻省次編）．初版，中山書房，東京，133-138，2015.
- 3) 日本神経学会（監修） 「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会（編）：筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. http://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/als2013_06.pdf
- 4) 野崎園子，市原典子，湯浅龍彦：筋萎縮症側索硬化症の摂食・嚥下障害対策-国立病院・療養所神経内科における現状. 医療. **57**, 615-619, 2003.
- 5) 野崎園子，国富厚宏，斎藤利雄，松村 剛，神野 進：筋萎縮性側索効果症患者の摂食・嚥下障害-嚥下造影と呼吸機能の経時的変化の検討. 臨床神経, **43**, 77-83, 2003.
- 6) 野崎園子：摂食嚥下リハビリテーション：すべてがわかる神経難病医療（西澤正豊，辻省次編）．初版，中山書房，東京，211-218，2015.
- 7) Leopold, N.A. and Kagel, M.C.: Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, **12**, 19-20, 1997.
- 8) Beyer, M.K., Herlofson, K., Arslan, D. and Larsen, J.P.: Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta. Neurol. Scand.*, **103**, 7-11, 2001.
- 9) Nakashima, K., Maeda, M., Tabata, M., Adachi, Y., Kusumi, M. and Ohshiro, H.: Prognosis of Parkinson's disease in Japan. Tottori University Parkinson's Disease Epidemiology (TUPDE) Study Group. *Eur. Neurol.*, **38**, Suppl 2, 60-63, 1997.
- 10) Norman, A., Leopold, D.O., Marion, C. and Kagel, M.C.: Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. **12**, 11-18, 1997.

- 11) Higo, R., Tayama, N., Watanabe, T., Nitou, T. and Ugawa, Y.: Videofluoroscopic and manometric evaluation of swallowing function in patients with multiple system atrophy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **112**, 630-636, 2003.
- 12) Higo, R., Nito, T. and Tayama, N.: Swallowing function in patients with multiple-system atrophy with a clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C). *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, **262**, 646-650, 2005.
- 13) Litvan, I., Mangone, C.A., Mckee, A., Verny, M., Parsa, A., Jellinger, K., D'Olhaberriague, L., Chaudhuri, K.R. and Pearce, R.K.: Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **61**, 615-620, 1996.
- 14) De Bruin, V.M. and Lees, A.J.: Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. *Mov. Disord.* **9**, 381-389, 1994.
- 15) Yoneyama, T., Yoshida, M., Matsui, T. and Sasaki, H.: Oral care and pneumonia. *Lancet*, **354**, 515, 1999.
- 16) Yoneyama, T., Yoshida, M., Ohru, T., Mukaiyama, H., Okamoto, H., Hoshiba, K., Ihara, S., Yanagisawa, S., Ariumi, S., Morita, T., Mizuno, Y., Ohsawa, T., Akagawa, Y., Hashimoto, K. and Sasaki, H.: Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **50**, 430-3, 2002.
- 17) Watando, A., Ebihara, S., Ebihara, T., Okazaki, T., Talahashi, H., Asada, M. and Sasaki, H.: Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest*, **126**, 1066-1070, 2004.

- 18) Yoshino, A., Ebihara, T., Ebihara, S., Fuji, H. and Sasaki, H. : Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA.*, **286**, 2235-2236, 2001.
- 19) Matsui , T., Yamaya, M., Ohrui, T., Arai, H. and Sasaki, H. : Sitting Position to Prevent Aspiration in Bed-Bound Patients. *Gerontology*, **48**, 194-195, 2002.
- 20) Shaker, R. : Airway protective mechanisms: current concepts. *Dysphagia*, **10**, 16-27, 1995.
- 21) Arai, T., Sekizawa, K., Ohrui, T., Fujiwara, H., Yoshimi, N., Matsuoka, H. and Sasaki, H. : ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology*, **64**, 573-574, 2005.
- 22) Nakagawa, T., Wada, H. Sekizawa, K. Arai, H. and Sasaki, H. : Amantadine and pneumonia. *Lancet*, **353**, 1157, 1999.
- 23) Ohrui, T. : Preventive Strategies for Aspiration Pneumonia in Elderly Disabled Persons. *Tohoku J. Exp. Med.*, **207**, 3-12, 2005.
- 24) Ebihara, T., Takahashi, H., Enihara, S., Okazaki, T., Sasaki, T., Watando, A., Nemoto, M. and Sasaki, H. : Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J. Amer. Ger. Soc.*, **53**, 824-828, 2005.
- 25) Iwasaki, K., Kato, S., Monma, Y., Niu, K., Ohrui, T., Okitsu, R., Higuchi, S., Ozaki, S., Kaneko, N., Seki, T., Nakayama, K., Furukawa, K., Fujii, M. and Arai, H. : A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. *J. Am. Ger. Soc.*, **55**, 2035-2040, 2007.
- 26) Ebihara, T., Ebihara, S., Maruyama, M., Kobayashi, M., Itou, A., Arai, H. and Sasaki, H. : A randomized trial of olfactory stimulation

- using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J. Am. Ger. Soc.*, **54**, 1401-1406, 2006.
- 27) Ebihara, T., Ebihara, S., Watando, A., Okazaki, T., Asada, M., Ohru, T., Yamada, M. and Arai, H.: Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **62**, 369-371, 2006.
- 28) Nakajoh, K., Nakagawa, T., Sekizawa, K., Matsui, T., Arai, H. and Sasaki, H.: Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J. Intern. Med.*, **247**, 39-42, 2000.
- 29) Ebihara, T., Sekizawa, K., Nakazawa, H. and Sasaki, H.: Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet*, **341**, 432, 1993.
- 30) 後藤拓朗, 村田尚道, 前川享子, 神田ゆう子, 小林幸生, 森貴幸, 宮脇卓也, 江草正彦: カプサイシン含有フィルムによる嚥下反射促進効果. 日摂食嚥下リハ会誌, **17**, 208-216, 2013.
- 31) The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group: The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.*, **53**, 141-147, 1996.
- 32) Teramoto, S., Sudo, E., Matsuse, T., Ohga, E., Ishii, T., Ouchi, Y. and Fukuchi, Y.: Impaired swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, **116**, 17-21, 1999.
- 33) 寺本信嗣, 松瀬 健, 松井弘稔, 大賀栄次郎, 斎藤恵理香, 石井健男, 富田哲治, 長瀬隆英, 福地吉之助, 大内尉義: 嚥下機能スクリーニングとしての簡易嚥下誘発試験, (simple swallowing provocation test)の有用性. 日呼吸会誌, **37**, 466-470, 1999.
- 34) 中原 学: 嚥下時における舌骨運動の X線学的研究. 日耳鼻会報, **90**, 669-679, 1987.

- 35) 真柄 仁, 林 宏和, 神田知佳, 堀 一浩, 谷口裕重, 小野和宏, 井上誠: 嚥下時における舌骨の運動様相と食塊移送の検討. 顎機能誌, **20**, 22-32, 2013.
- 36) 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 医療検討委員会: 嚥下調整食特別委員会: 藤谷順子, 宇山理紗, 大越ひろ, 栢下 淳, 小城明子, 高橋浩二, 前田広士, 藤島一郎, 植田耕一郎: 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会嚥下調整食分類 2013. 日摂食嚥下リハ会誌, **17**, 255-265, 2013.
- 37) Szallasi, A. and Blumberg P.M.: Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, **51**, 159-212, 1999.
- 38) 佐々木英忠 : 高齢者の誤嚥の機序と予防. 日気食会報, **53**, 65-68, 2002.

表題脚注

岡山大学大学院医師薬学総合研究科

機能再生・再建科学専攻

口腔・顎・顔面機能再生制御学講座

歯科麻酔・特別支援歯科学分野

(指導:宮脇卓也)

表1 被験者の背景

	全 体 (29人)	男 (13人)	女 (16人)
年齢 (平均値±SD)	71.45 ±5.97	72.45±6.00	71.56±5.96
BMI (平均値±SD)	20.98±2.87	20.76±2.78	21.16±2.87
BMI < 18.5 (人)	5	3	2
BMI 18.5~25.0 (人)	23	10	13
BMI ≥ 25 (人)	1	0	1
筋萎縮性側索硬化症 (人)	10	6	4
パーキンソン病 (人)	9	2	7
多系統萎縮症 (人)	5	5	0
その他の疾患 (人)	5	2	3

表2 嚥下障害の重症度による被験者のグループ化

	嚥下反射遅延群 (嚥下反射惹起時間 => 0.4 秒)	嚥下惹起反射非遅延群 (嚥下反射惹起時間 < 0.4 秒)	P
男 (人)	8	5	0.462*
女 (人)	7	9	
年齢 (平均値±SD)	70.4 ± 6.3	72.6 ± 5.4	0.229**
BMI (平均値±SD)	21.1 ± 3.5	21.0 ± 2.2	0.983**
BMI < 18.5 (人)	4	1	
BMI 18.5~25.0 (人)	10	13	
BMI ≥ 25 (人)	1	0	
筋萎縮性側索硬化症 (人)	6	4	
パーキンソン病 (人)	2	7	
多系統萎縮症 (人)	5	0	
その他の疾患 (人)	2	3	
嚥下反射惹起時間 (秒) (コントロール)	0.789 ± 0.273	0.165 ± 0.07	
嚥下反射惹起時間 (秒) (カプサイシン)	0.512 ± 0.241	0.352 ± 0.330	0.0337**
カプサイシンによる嚥下反 射惹起時間の短縮 (秒)	0.277 ± 0.405	-0.187 ± 0.342	0.0082**

*フィッシャー直接確率検定

**マン・ホイットニーのU検定

表3 カプサイシンによる嚥下反射惹起時間の短縮の有無

	嚥下反射遅延群 (嚥下反射惹起時間 => 0.4 秒)	嚥下惹起反射非遅延群 (嚥下反射惹起時間 < 0.4 秒)
カプサイシンで嚥下反射惹起時間 が短縮した者 (人)	11	4
カプサイシンで嚥下反射惹起時間 が短縮しなかった者 (人)	4	10

P=0.0268(フィッシャー直接確率検定)

カプサイシン
含有フィルム

プラセボ
フィルム



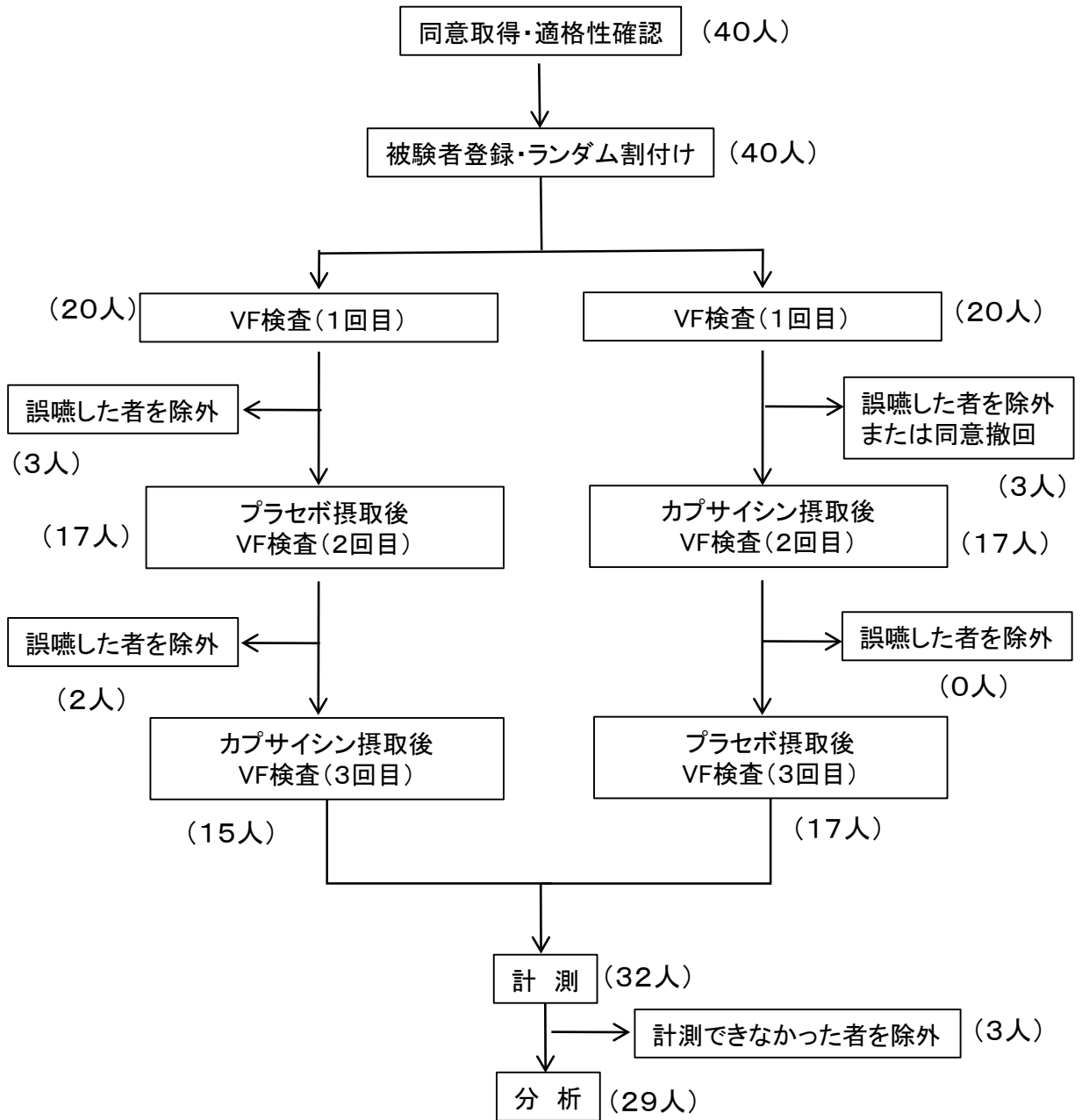


図2

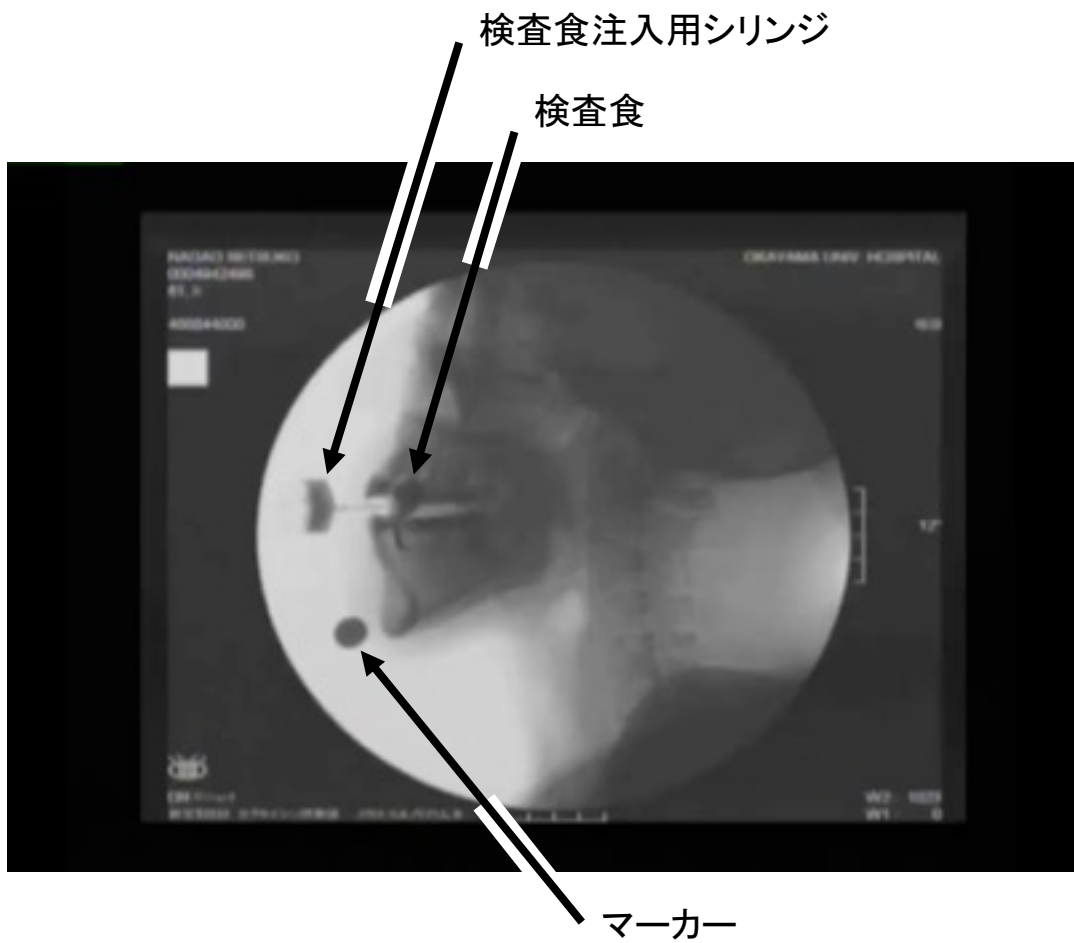


図3

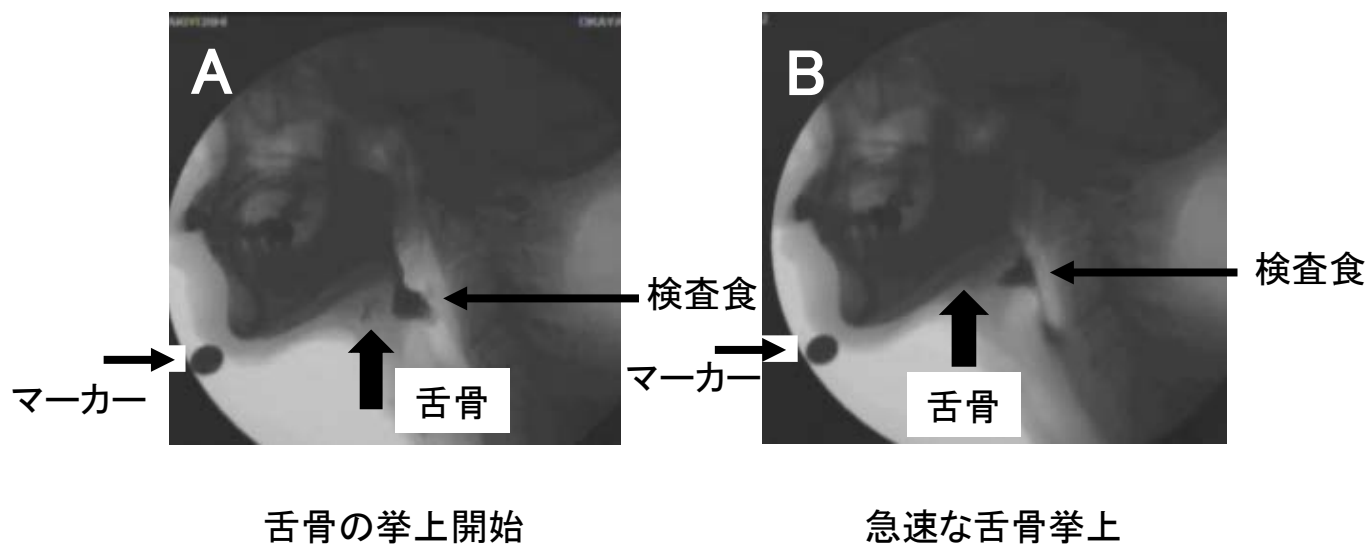


図4

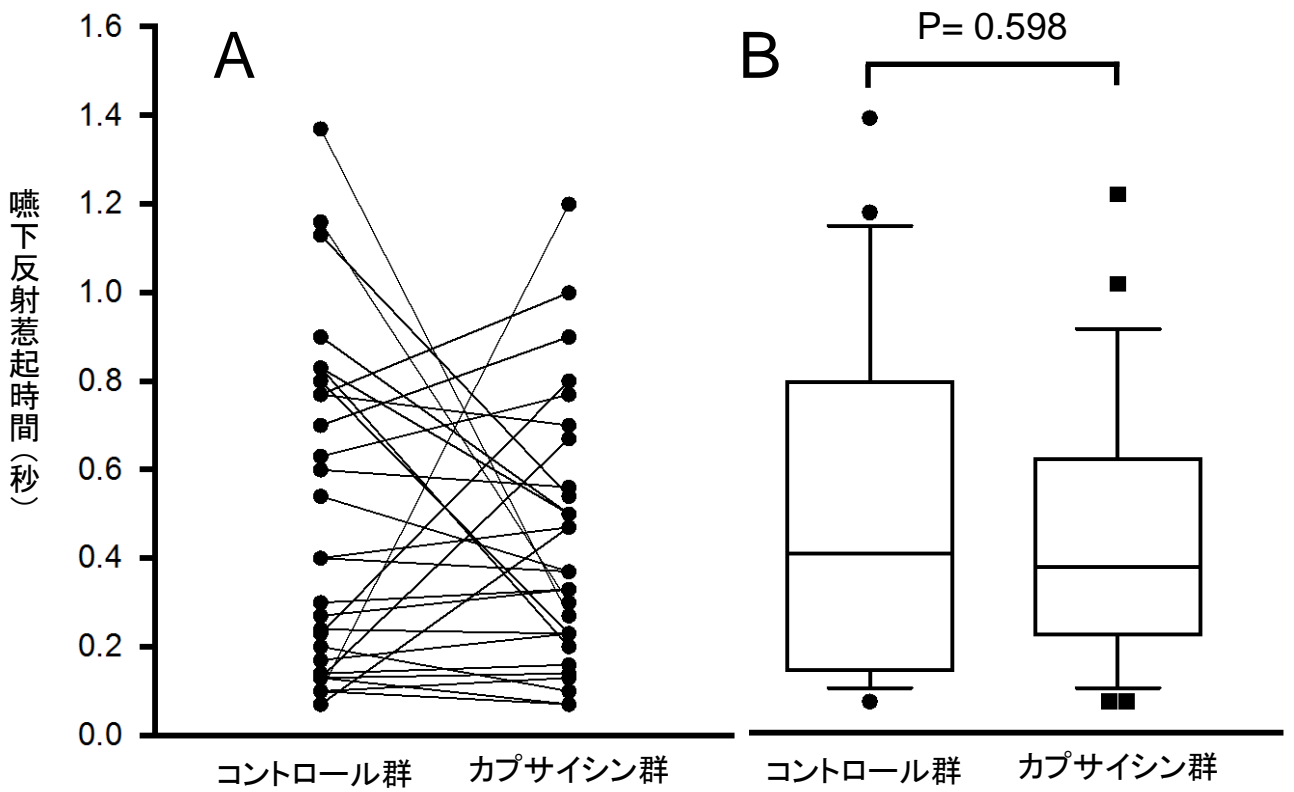


図5

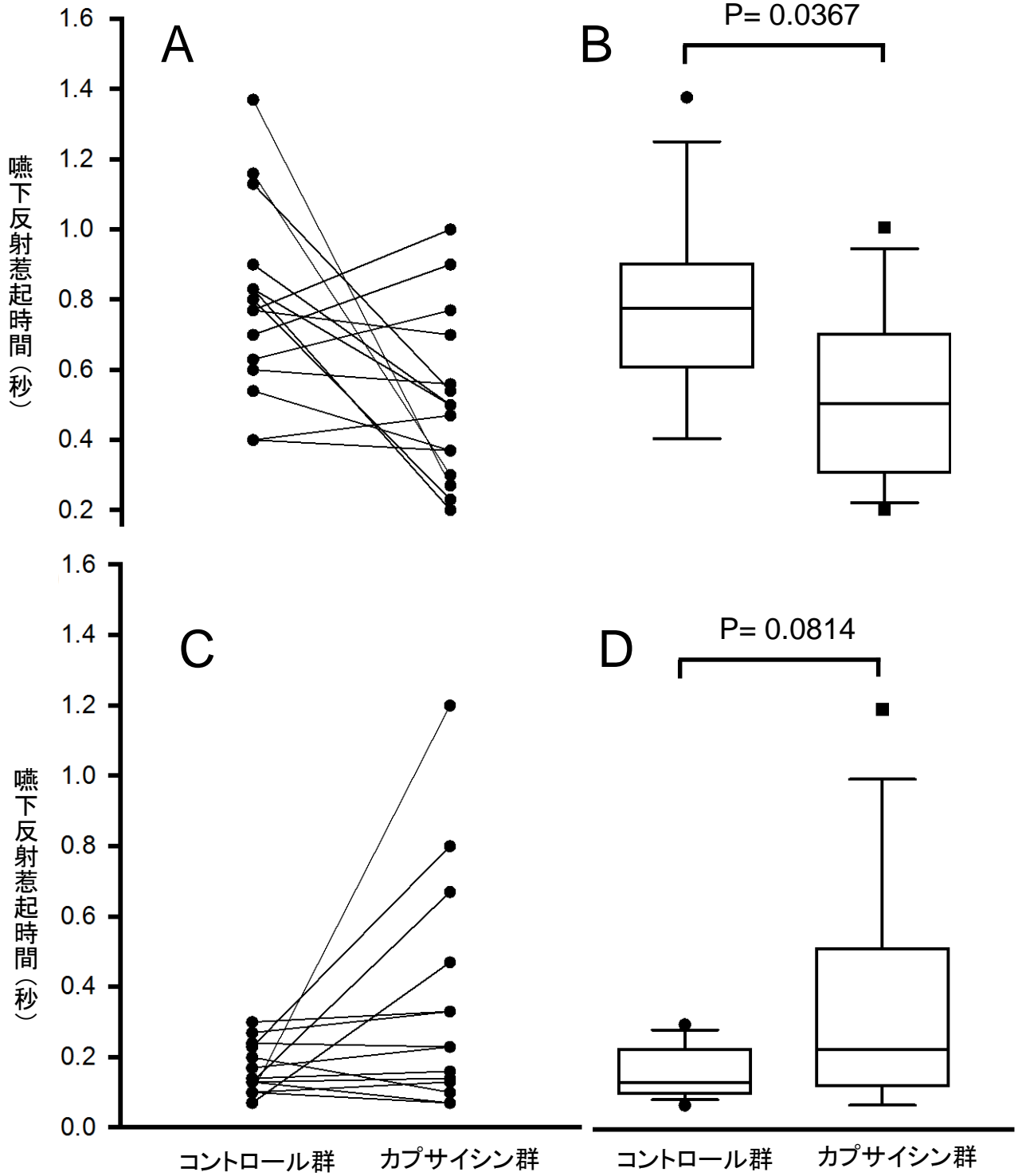


図6

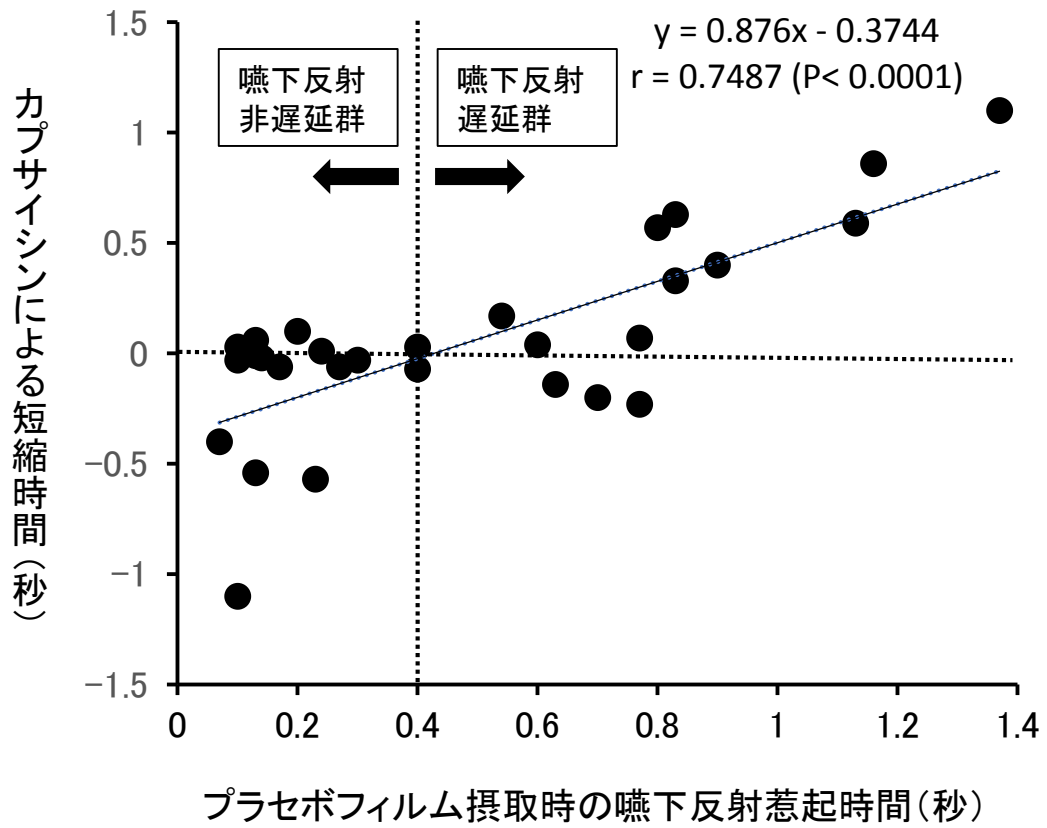


図7