

笹川保健財団 研究助成

助成番号： 2019A-008

(西暦) 2020 年 02 月 14 日

公益財団法人 笹川保健財団

会長 喜 多 悦 子 殿

2019 年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

ハンセン病における誤嚥性肺炎の緩和ケア「ハンセン病の耳鼻咽喉科、歯科口腔領域での後遺症、合併症が誤嚥性肺炎の発症に与える影響と症状緩和のための対処法について」

所属機関・職名 国立療養所星塚敬愛園・内科医長

氏名 鮫島 朝之

研究課題：ハンセン病における誤嚥性肺炎の緩和ケア「ハンセン病の耳鼻咽喉科、歯科口腔領域での後遺症、合併症が誤嚥性肺炎の発症に与える影響と症状緩和のための対処法について」

国立療養所星塚敬愛園 内科医長 鮫島 朝之

目的：当ハンセン病療養所における死因として最近、比較的頻度の高い誤嚥性肺炎に関して、むせ、呼吸苦などの症状緩和のためのより有効なケアや対処法について、特に耳鼻咽喉科、歯科口腔領域において嚥下機能や誤嚥性肺炎の発症に大きく影響を及ぼすと考えられるハンセン病後遺症としての鼻咽腔閉鎖不全、口唇閉鎖不全、口腔乾燥症などの有無、合併症としての副鼻腔炎、歯周疾患、カンジダ症の有無などについて調べ、これらの病態を十分把握した上で、詳細な検討を行った。

対象及び方法：現在までのところ当園入所者9名を疾患群(Disease group)としたが、入所者でほぼ正常の嚥下機能の4名と健常者(当園職員)4名を対照群(Control group)計8名とした(Table 1、2.)。疾患群については、経口摂取又は、経鼻胃管、中心静脈栄養法、胃瘻の使用状況などの栄養評価を行った。病名は、誤嚥性肺炎(Aspiration pneumonia)のみの5名と、誤嚥性肺炎は比較的落ち着いているが高度の嚥下障害(Severe dysphagia)を伴っている1名、高度の嚥下障害(Severe dysphagia)の1名、時折の軽度の誤嚥(Mild aspiration)1名、胃食道逆流症によると思われる嘔吐(Vomiting)と引き続き発症した誤嚥性肺炎の1名であった。合併症は、ハンセン病後遺症の鼻咽腔閉鎖不全(Velopharyngeal incompetence)、口唇閉鎖不全(Interference of oral lip closure)、口腔乾燥症(Xerostomia)、心不全(Heart failure)を合併した1例の他、副鼻腔炎(Paranasal sinusitis)、鼻炎疑い(Rhinitis susp.)、歯周病(Periodontal disease)、気管支拡張症(Brochiectasia)、口腔カンジダ症(Oral candidiasis)、蝶形骨洞炎(Sphenoidal sinusitis)、認知症(Dementia)などがあった。ハンセン病は大きくは多菌型(MB)、少菌型(PB)、詳しくはL(らい腫型、皮膚病変の広がり大きい順にL3、L2、L)、BT(類結核型Tに近い境界群B)、T(類結核型)などに分類されたが、いずれも治癒期であり、ハンセン病再発の可能性のある例は観察期間中には見られなかった。嚥下機能は、MASA(The Mann Assessment of Swallowing Ability)スコアシートで評価を行い、嚥下障害(Dysphagia)と誤嚥(Aspiration)の項目で点数化し、正常(Normal)、軽度(Mild)、中等度(Moderate)、高度(Severe)に分類した(Table 3.)。

唾液採取用チューブ滅菌サリキッズで採取した唾液を用いた培養(細菌、真菌)検査の他、唾液中の細菌数は細菌カウンタ(細菌数測定装置 DU-AA01NP-H)で計測し、口腔乾燥症については、口腔内の水分量を口腔水分計ムーカスで測定した。唾液中、血清中のサイトカイン値(pg/ml)は、CBA Flex set(BD)を使用したCBA(Cytometric Beads Array)法によりフローサイトメーター(FACSCalibur: BD)で測定後、FCAP Array Softwareを用い算出した。嚥下促進効果があるとされるサブスタンスP^{1),2)}の唾液中、血液中濃度は、中間報告の症例にお

ける再検も含め Substance P Parameter Assay Kit (R&D Systems) を用いた ELISA 法にてプレートリーダー (Multiskan FC: Thermo Fisher) で吸光度の測定後、SkanIt Software を用い、検量線より値 (pg/ml) を算出した。

耳鼻咽喉科、歯科口腔領域の後遺症、合併症に、必要な内科的治療、口腔ケア、呼吸器・嚥下リハビリ、食事中・食後のポジショニング変更など適宜を行った後は、細菌、真菌数の減少、唾液中、血中のサイトカインの正常化などが期待されたが、これらの対処法後に、MASA スコアシートでの再評価やサブスタンス P の測定も再度行った。嚥下内視鏡、嚥下造影検査は可能ならこれら対処法の前後で行った。

結果：今回検討した症例のうち、誤嚥性肺炎を繰り返すうちに経口摂取が困難となり中心静脈栄養法を施行していたのが症例 7、8 で、症例 5 は観察期間中に誤嚥性肺炎を繰り返し、CV ポートよりの中心静脈栄養法にしだいに移行していった。他の例は、症状に応じて嚥下しやすい形態に変更した食事を摂取していた。認知症の合併は、4 例 (症例 3、6、7、8) あり長谷川式認知症スケール (HDS-R)、MMSE-J (Mini Mental State Examination-Japanese) などで診断されたが、食欲低下、食物認知の低下などに伴う嚥下障害も疑われた。併用薬剤については、嚥下機能の改善効果が報告されている ACE 阻害剤、エナラプリルマレイン酸塩 10mg の使用が症例 4 において見られた。また症例 4 は口腔乾燥症を合併していたが、唾液中の細菌数は細菌カウンタで計測され、誤嚥性肺炎の治療後でも 6.41×10^6 個と中程度認められ、口腔水分計ムーカスでは 26~30 とやや乾燥に近い状態が見られた。症例 3、5 も口腔乾燥症を合併しており、症例 3 は抜歯後においても口腔ケアを継続中であったが、細菌数は中等度 (1×10^6 個前半など)、ムーカスでは 24.9 以下と乾燥が強かった。症例 5 では約 2 年前のデータでも細菌数は、細菌カウンタで 1.08×10^7 個とやや多かった。症例 7 は、誤嚥性肺炎と口腔カンジダ症の治療後、細菌カウンタで細菌数は中等度 (1.20×10^6 個) の状態であった。

嚥下内視鏡については、兵頭らのスコア評価基準^{3),4)}を参考とした。症例 3 では約 1 年半の観察期間の前後に 2 回の評価を行っているが、機能的な低下はやや見られるがほぼ同等の結果 (いずれも評価 4 点程度) であった。症例 7、8 では、今回の検討の約 1 年前に嚥下内視鏡が施行されていたが、それぞれ経口摂取可能の 3 点、経口摂取不可の 9 点の評価であった。嚥下造影⁵⁾については、症例 5、6、7 に 1 回ずつ行われたが、咽頭への送りこみの異常、嚥下反射惹起時間の遅延などが、いずれも多少認められた。

対照群 (Control group) におけるサブスタンス P の値は、唾液中、血清中ともに入所者の対照群の方が高齢であるためか、健常者の対照群より低い傾向であった。サブスタンス P の基準となる正常範囲に関しては、唾液中、血清中の値に関する文献が見られ測定方法は異なるが、それぞれ 235 ± 137 pg/ml⁶⁾、 216.87 ± 81.9 pg/ml⁷⁾ などであった。

Table 4. は疾患群での誤嚥性肺炎や合併症に対する治療や処置を加える前と、その治療や処置の経過中あるいはそれらが終了した時点での MASA スコアと唾液中、血清中のサブスタンス P の値を比較したものである。症例 1、7 では誤嚥性肺炎に加え、それぞれ副鼻腔炎、口腔カンジダ症の治療も行っており、MASA スコアの増加はみられないが、唾液中のサブス

タンス P の増加がみられている。症例 4 では同様に誤嚥性肺炎の治療後に血清中のサブスタンス P の増加がみられている。症例 2 では、治療前に MASA の評価はなされていないが、誤嚥性肺炎の治療後の MASA スコアは正常域であった。症例 3 では、抜歯とその後の口腔ケアを行っていたが、約 9 ヶ月後にはむしろ MASA スコアの低下がみられた。症例 5 では、治療前において MASA スコアは 140 と低値、その後誤嚥性肺炎を繰り返した。症例 6 は嚥下障害は重症であるが、食事中・食後のポジショニングに注意しながら、食事介助にてかろうじて摂取できており、唾液中のサブスタンス P 値は低いものと推測されるが、今のところ重篤な状態ではない。症例 8 は、抜歯も考慮しながら口腔ケアを継続中の状態であり、嚥下機能はかなり低下していた。症例 9 は嘔吐により誤嚥性肺炎を発症したが、嚥下機能はほぼ正常と考えられる症例であった。Table 4. の重要と思われる数値は太字で示したが、治療、処置の経過中あるいはそれらの終了時にサブスタンス P 値が、唾液中、血清中のいずれかで上昇していたのは 9 例中 4 例であった。これらの治療、処置の経過中、終了時に MASA スコアが前値より上昇した例はないが、前値と同値が 1 例、嚥下障害 (Dysphagia) で軽症から正常のものが 9 例中 2 例、誤嚥 (Aspiration) が軽度から正常のものが 9 例中 4 例にみられた。前値よりスコアが低下したものは 9 例中 3 例であった。他の 1 例 (症例 5) は心不全の増悪を伴い死亡した。この 1 例以外は、治療、処置の経過中あるいは終了後、嚥下機能の改善は十分みられていないが、呼吸器・嚥下のリハビリ、食事の変更なども加えながら比較的安定した状態を維持できている。

Table 5a. は、誤嚥性肺炎や合併症に対する治療、処置を加える前 (~1st.)、その治療、処置の経過中あるいは終了時点 (~2nd.) での変動の比較的大きかったサイトカイン IL-6、IL-8 の唾液中、血清中の値を示している。Table 5b. 及び 5c. は、それぞれ唾液中、血清中の他のサイトカインの各時点での値を示した。(比較的大きな値は、太字で示してある。) Table 5a. では、治療、処置の経過、終了により唾液中 IL-6 が低下したものはみられず、増加したものが 9 例中 5 例、唾液中 IL-8 では低下したのが 9 例中 2 例、増加が 9 例中 6 例にみられた。血清中 IL-6 では低下したのが 9 例中 2 例、増加例はみられなかった。血清中 IL-8 では、低下したのが 9 例中 4 例、増加例は前値がない場合もあるが、みられなかった。Table 5b. では症例 3 の唾液中 TNF 2nd. 値が約 1000 pg/ml である以外、著明な上昇は見られていない。Table 5c. の血清中サイトカインで上昇したのはいずれもかなり小さい値であった。

考察：今回、検討したサブスタンス P は、刺激に応じて一次知覚神経の中枢側から遊離され、脊髄後角において二次神経を介し上位中枢へ情報を伝達すると同時に、一次知覚神経の末梢組織でも遊離されるとされている。⁸⁾ したがって、唾液中、血清中のいずれかで上昇が見られた場合、嚥下促進効果があるとされるサブスタンス P は局所的にも全身的にもある程度増加している可能性も考えられた。また液性免疫に関与する IL-6 や好中球走化因子として知られる IL-8 など各種サイトカインのうち、歯周炎に罹患した組織においては IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF などの炎症性サイトカインが活発に産生されていることが知られている。⁹⁾ 慢性副鼻腔炎でも IL-8, TNF の上昇がみられるとする報告がある。¹⁰⁾ 血清中で

は増加例はないが、2回目の検索(～2nd.)で唾液中の増加がみられた IL-6 や IL-8、さらには症例 3 の唾液中 TNF の増加については、治療や処置の効果はある程度あったものの、局所的には炎症が残存している可能性が考えられた。このような場合は、嚥下機能の改善が十分でなければ、局所から生じる細菌を含めた炎症産物をさらに誤嚥し、症状が再燃する可能性も考えられ、十分な治療、処置がさらに必要となることも考えられた。今後、可能なら症例数を増やし、さらに症状緩和につながるケアや処置法の組み合わせについて検討してゆく方針である。

結論：ハンセン病における誤嚥性肺炎の緩和ケアに関して後遺症、合併症の有無やその病態を十分把握しながら、唾液中、血清中のサブスタンス P、各種サイトカインを測定してゆくことでより有効な対処法や、その組み合わせが明らかになってくるものと思われた。

参考文献：

- 1) 誤嚥性肺炎の分子標的治療最前線～咽頭感覚受容体からリンパ管誘導因子まで～ 海老原 覚 日薬理誌 145、283-287、2015.
- 2) TRPV1 Agonist は唾液中の SP 量を上昇させる 阿部 譲朗、他 薬理と治療 Vol.41(7)、669-675 2013.
- 3) 嚥下内視鏡検査におけるスコア評価基準(試案)の作成とその臨床的意義 兵頭 政光、他 日耳鼻 113:670-678、2010.
- 4) 内視鏡と嚥下機能評価 西村 智子、他 Gastroenterol Endosc 58(7)、1236-1249、2016.
- 5) 嚥下造影の検査法(詳細版) 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会 2014年度版 二藤 隆春、他 日摂食嚥下リハ会誌 18(2):166-186、2014.
- 6) Hajer Jasim, Anders Carlsson, Britt Hedenberg-Magnusson, Bijar Ghafouri & Malin Ernberg. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. Scientific Reports (2018) 8:3220.
- 7) Donald E. Campbell, Nancy Raftery, Richard Tustin III, Nancy B. Tustin, Michelle L. DeSilvio, Avital Cnaan, Pyone Pyone Aye, Andrew A. Lackner, and Steven D. Douglas. Measurement of Plasma-Derived Substance P: Biological, Methodological, and Statistical Considerations. CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Nov. 1197-1203, 2006.
- 8) 神経ペプチドと痛み 井上 敦子、仲田 義啓 日薬理誌 127、137-140、2006.
- 9) 歯周病と全身疾患の関連口腔細菌による腸内細菌叢への影響 山崎 和久 Kagaku to Seibutsu 54(9): 633-639 2016.
- 10) 慢性副鼻腔炎におけるサイトカイン発現についての検討 山田 和宏 金沢大学十全医学会雑誌第 115 巻第 3・4 合併号 120-125 2006.

Table 1. Disease group.

Case	Age*	Sex**	Types of Leprosy	PB/MB	Diagnosis	Complications
1	95	F	L3	MB	Aspiration pneumonia	Paranasal sinusitis
2	92	F	L3	MB	Aspiration pneumonia	Rhinitis susp.
3	94	M	L2	MB	Aspiration (Mild)	Periodontal disease, Dementia, Xerostomia
4	95	F	L	MB	Aspiration pneumonia	Bronchiectasia, Xerostomia
5	94	M	L	MB	Aspiration pneumonia	Velopharyngeal incompetence, Interference of oral lip closure, Xerostomia, Heart failure
6	89	F	BT	PB	Dysphagia (Severe)	Dementia
7	88	M	BT	PB	Aspiration pneumonia	Oral candidiasis, Dementia
8	99	M	T	PB	Aspiration pneumonia, Dysphagia(Severe)	Periodontal disease, Dementia
9	92	M	T	PB	Vomiting, Aspiration pneumonia	Sphenoidal sinusitis

* Average age=93.1, **M/F=1.25

Table 2. Control group.

Case	Age*	Sex**	Types of Leprosy	PB/MB	Substance P level (pg/ml)	
					Saliva ***	Serum****
10	90	F	T	PB	369.0	243.7
11	88	F	T	PB	172.7	362.1
12	77	F	T	PB	636.1	497.9
13	74	M	L2	MB	543.1	232.1
14	62	M			2207.0	1641.2
15	60	F			2758.0	1390.0
16	55	F			2219.0	
17	42	M			2245.0	1286.0

* Average age=68.5, **M/F=0.5

1393.7±1053.4 pg/ml, *807.6±606.4 pg/ml

Table 3. MASA score.

	Dysphagia	Aspiration
Normal	178-200	170-200
Mild	168-177	149-169
Moderate	139-167	141-148
Severe	≤138	≤140

Table 4. MASA score and Substance P levels(pg/ml) of disease group before and after the treatment.

Case	Treatment	Before the treatment			During or after the treatment		
		MASA score	Substance P level (pg/ml)		MASA score	Substance P level (pg/ml)	
			Saliva	Serum		Saliva	Serum
1	Antibiotics		173.7		167	339.6	
2	Antibiotics		499.9	225	180	161.8	181
3	Tooth extraction, Oral care	182	623.8	421.6	159	483.3	1220
4	Antibiotics	172		463	172	2149.0	1290.0
5	Antibiotics	140	NaN*	224.9			
6		102	NaN*	320.0			
7	Antibiotics, Miconazole (Oral gel)	131	34.1	147.8	112	84.84	61.78
8	Oral care	99	388.4	840.2	87		
9	Antibiotics		787.3	245.4			

*: Less than minimum

