

笹川保健財団 研究助成  
助成番号：2020A-005

(西暦) 2021年2月12日

公益財団法人 笹川保健財団  
会長 喜多悦子 殿

## 2020年度笹川保健財団研究助成 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、嗅覚刺激法も新たに加えて」

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、嗅覚刺激法も新たに加えて」

国立療養所星塚敬愛園 内科医長 鮫島 朝之

目的：ハンセン病療養所における死因として比較的最近頻度の高い誤嚥性肺炎の緩和ケアに関して、より効果的で病状の寛解期間をより長く維持でき、患者の苦痛を可能な限り和らげることのできる対策について、各種の対処法を組み合わせる考えられる最良の方法を見出す。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、これらの病態を把握した上で、有効な対処法としての緩和ケアについて新たに嗅覚刺激法を加え、昨年度に引き続き検討した。

対象及び方法：本年度は当園入所者 7 名を疾患群(Disease group)、入所者でほぼ正常の嚥下機能の 2 名と健常者(やや年齢が高い当園職員)7 名の計 9 名を対照群(Control group)とした(Table 1.、2.)。疾患群は、誤嚥性肺炎(Aspiration pneumonia) 3 名、誤嚥 (Aspiration) 1 名、嚥下障害(Dysphagia) 3 名であった。合併症は、繰り返す副鼻腔炎(Paranasal sinusitis)とその原因の一つと考えられるハンセン病後遺症としての鞍鼻 (Saddle nose deformity)、口腔乾燥症(Xerostomia)、歯周病(Periodontal disease)、他に認知症(Dementia)、多系統萎縮症(Multiple System Atrophy)、慢性心不全(Chronic Heart Failure)、脳梗塞(Cerebral Infarction)などであった。ハンセン病は多菌型(MB)、少菌型(PB)に分類されたが、いずれも治癒期であった。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.)。唾液中、血清中のサブスタンス P、唾液中のコルチゾール<sup>1,2</sup>値は ELISA 法で測定した。またコルチゾール以外の新たなストレスマーカーとして唾液中 $\alpha$ -アミラーゼ<sup>2</sup>の測定を NIPRO 社唾液アミラーゼモニター<sup>3</sup>にて行った。尚、唾液採取は午前 11 時頃のほぼ一定時刻に採取用チューブ、サリキッズを用いて行った。ただし症例 1 の抗生剤による治療前後の唾液のみ、今回の治療目的の入院時刻に近い午後 7 時頃に時間を合わせて採取した。アミラーゼモニターでの測定では主に凍結保存された唾液を解凍後にテストストリップの唾液採取紙上に滴下した後に行った<sup>4</sup>。症例 7 では口腔乾燥症のため唾液採取がやや困難なため、テストストリップの採取紙部分を口腔内に挿入し新鮮な唾液が付着した後のみに $\alpha$ -アミラーゼの測定を行なった<sup>4</sup>。

黒胡椒精油の匂いによる嗅覚刺激法<sup>5</sup>：事前の問診で嗅覚評価に問題がなければ、ブラックペッパーアロマパッチ(東香産業(株))を約 4 週間 24 時間ごとに上着の襟に貼りその匂いによる嗅覚刺激を行い、その前後で MASA スコアシートでの評価、サブスタンス P、ストレスマーカーの測定を行い、サブスタンス P 増加に伴う嚥下機能の改善効果や緩和ケアと関連すると思われるストレス軽減効果について評価した。疾患群では、抗生剤の使用、口腔ケアと嚥下リハビリの開始、食事中的ポジショニング変更などの後の比較的安定した時期にブラックペッパーアロマパッチによる嗅覚刺激法を約 4 週間行った。また症例 1,4 では、それぞれ再発した副鼻腔炎に伴う誤嚥性肺炎の抗生剤での治療、多系統萎縮症におけるパーキンソン病様症状改善のためのドパミン作動性パーキンソン病治療剤ニュープロパッチ(貼付剤ロチゴチン<sup>6,7</sup>) 4.5mg/日~18mg/日、約 3 ヶ月間の治療前後に同様な項目の測定を行なった。その他、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。誤嚥性肺炎や合併症などに対する治療、処置を加える前を～1st.、その治療、処置の終了時を～2nd.とし唾液中、血清中の各サイトカインを表記した。症例 1、4 では、それぞれの治療前後のサイトカインの値、他の症例ではアロマパッチの使用前後におけるサイトカインの値とした。

結果と考察 : サブスタンス P、コルチゾール、 $\alpha$ -アミラーゼの対照群における値は、Table 2.に示した。サブスタンス P 値は、やや若い年代で高値の例がみられた。疾患群の Table 4a.に示したサブスタンス P 値は、唾液中では 6 例中 4 例に 4 週間の黒胡椒のアロマパッチ使用後に増加がみられた。血中では増加は著明ではなかった。ただし、いずれの症例も MASA スコアの上昇は明らかではなかった。Table 4b.でも嚥下機能の改善は明らかではないが、2 例とも唾液中のサブスタンス P 値の上昇が治療後に明らかであった。Table 5a.のアロマパッチ使用例では、コルチゾール低下は 6 例中 2 例のみにみられたが、Table 5b.の治療例では、2 例ともにコルチゾールの低下が治療後にみられた。

Table 6a.では 7 例中 4 例にアロマパッチの使用後に $\alpha$ -アミラーゼの低下がみられた。Table 6b.の治療例では、2 例中 1 例に $\alpha$ -アミラーゼの低下がみられた。嚥下機能の改善は MASA スコアでははっきりしないが、コルチゾール低下の傾向ともあわせて考えると、これらの低下はストレスの改善効果をある程度反映するものと推測された。ただし、ストレスマーカーとしての視床下部-下垂体-副腎皮質系のコルチゾールと交感神経-副腎髄質系の $\alpha$ -アミラーゼとの関連性については、症例ごとに異なるものと思われた。

Table 7a.b.c.については、各サイトカインの値について治療、処置前後の変化において、比較的大きな値のものを太字で示した。症例 1 ではアロマパッチ使用後にはあまり自覚症状は改善しておらず、副鼻腔炎の治療後に自覚症状は軽度となっているものの、多少の違和感などが続いていることより、特に唾液中 IL-8 高値の持続と関連しているものと考えられた。症例 2 では誤嚥の程度は比較的軽い、慢性的な歯周病、口腔乾燥症で歯科治療を継続しており、唾液中 IL-6、IL-8 高値と関連するものと思われた。症例 3 では、アロマパッチの使用により唾液中、血清中サブスタンス P の増加、MASA スコアの軽度上昇はみられており、 $\alpha$ -アミラーゼの低下もみられているが、唾液中 IL-8 の高値、血清中 TNF、IL-6 などの軽度高値が持続していた。嚥下障害としては高度であり軽度の炎症が持続している可能性は考えられるが、現在までのところ著明な誤嚥性肺炎は発症していない。食事にとろみのある食品を加え、Line Spread Test(LST)<sup>8</sup>を適宜行い、中間から濃いとろみの製品を選んで摂取して貰っている。症例 4 では誤嚥性肺炎を繰り返しており、多系統萎縮症におけるパーキンソン病様症状として寡動、固縮などがみられ、下顎、舌などの動きは不良で徐々に嚥下障害が進行している印象ではあったが、約 3 ヶ月の貼付剤ロチゴチンの使用後、嚥下機能改善効果があるとされるサブスタンス P の唾液中、血清中での増加、ストレスマーカーである唾液中コルチゾール、唾液中 $\alpha$ -アミラーゼの低下がみられた。サイトカインでは、治療後にやや低下したが唾液中 IL-8 の上昇がみられていた。その後、しばらく安定していたが徐々に嚥下障害が進行し、誤嚥性肺炎の急性増悪を発症し死亡された。症例 5 では、アロマパッチの使用で唾液中サブスタンス P の上昇はみられたが、MASA スコアの軽度低下がみられ、唾液中ではアロマパッチ使用前より IL-8 高値の状態であった。呼吸器症状の増悪時は、慢性心不全の治療とともに抗生剤による誤嚥性肺炎の治療を行なっている。症例 6 では、アロマパッチ使用後に唾液中コルチゾールは低下したものの、嚥下障害は改善しておらず、唾液中の IL-8 は 10,000 台 pg/ml 以上と高値のままであった。誤嚥性肺炎の可能性のある場合は、抗生剤を適宜使用している。症例 7 は、広範囲の脳梗塞を合併しているが、アロマパッチの使用にもかかわらず血清中のサブスタンス P 値の低下がみられ、ハンセン病後遺症の軽度の口唇閉鎖不全に伴う口腔乾燥症のため評価のための唾液採取も困難で、脳梗塞による

顔面も含めた全身的な後遺症もあわせて存在するため、嚥下改善を目標とするリハビリテーションは容易ではない。アロマパッチ使用前に唾液中 IL-8 の上昇も見られていた。

本年度は、耳鼻咽喉科、歯科口腔領域の後遺症や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の従来の対処法に加えて、新たに黒胡椒精油の匂いによる嗅覚刺激法を用いて検討した。この方法により実際に MASA スコアの改善が見られたのは症例 3 の 5 点増加だけであった。しかしながら、アロマパッチを試みた疾患群の 6 例に唾液中、血清中サブスタンス P の増加、ストレスマーカーである唾液中コルチゾール、唾液中 $\alpha$ -アミラーゼ低下などいずれかがみられ、嚥下機能改善効果あるいは誤嚥に伴うストレス軽減効果などがある程度期待された。これらの効果が多少なりとも緩和ケアとなり得れば有意義と考えられるが、実際には嚥下障害を改善させたり、その進行を止めることは容易ではない印象がある。抗生剤を用いた併発する細菌性肺炎の治療は、むしろ症状改善効果が大きいことは言うまでもないが、今回検討した多系統萎縮症のパーキンソン病様症状に対する貼付剤ロチゴチンについては、薬の服用が困難な場合、より早期に用いていけば嚥下機能の低下を抑制できた可能性も考えられた。

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、唾液中ストレスマーカー、唾液中、血清中サイトカインなどを測定してゆくことで現時点での病態の把握がより確実なものとなり、それらの異常所見に応じたより有効で適切な対処法や治療法、あるいはそれらの組み合わせが明らかになってくるものと思われた。黒胡椒精油の匂い（アロマパッチ）を用いた嗅覚刺激法では、ある程度の唾液中、血清中サブスタンス P の増加作用、ストレスマーカー低下作用もみられたため、嚥下促進効果とストレス軽減効果も併せ持った対処法としては、今後さらにその効果の可能性について、例えば比較的重症化する前の症例などを選びながら検討してみることも必要と思われた。

Case	Age*	Sex**	Types of Leprosy	PB/MB	Diagnosis	Complications
1	95	F	L3	MB	Aspiration pneumonia	Paranasal sinusitis, Saddle nose deformity
2	94	M	L2	MB	Aspiration	Periodontal disease, Dementia, Xerostomia
3	89	F	BT	PB	Dysphagia	Dementia
4	89	M	BT	PB	Aspiration pneumonia	Multiple System Atrophy
5	94	M	T	PB	Aspiration pneumonia	Chronic Heart Failure
6	94	F	L	MB	Dysphagia	Dementia
7	92	F	L	MB	Dysphagia	Cerebral Infarction, Xerostomia

\* Average age=92.4, \*\*M/F=0.75

Table 2. Control group.

Case	Age*	Sex**	Types of Leprosy	PB/MB	Substance P level (pg/ml)		Cortisol level (ng/ml)	$\alpha$ -Amylase level (KIU/L)
					Saliva <sup>a</sup>	Serum <sup>b</sup>	Saliva <sup>c</sup>	Saliva <sup>d</sup>
8	97	M	BT	PB	559.9	470.3	6.4	193.0
9	94	M	L	MB	NaN	868.1	4.0	76.0
10	62	M			2207.0	1641.2	13.4	271.0
11	60	F			2758.0	1390.0	1.6	283.0
12	55	F			2219.0	NA	17.2	170.0
13	42	M			2245.0	1286.0	12.2	47.0
14	54	M			504.1	277.1	14.6	151
15	60	F			194.5	98.6	6.2	126
16	48	F			1398	443.2	20.5	73

\* Average age=63.6, \*\*M/F=1.25, a; 1510.7±981.5 pg/ml, b: 809.3±572.9 pg/ml, c: 10.7±6.4 (ng/ml), d: 154.4±84.4 (KIU/L)

NaN: Not a Number (Less than minimum), NA: Not available

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 4a. MASA score and Substance P levels (pg/ml) of disease group before and after the use of Aroma Patch.

Case	Diagnosis	Before the use of Aroma Patch			After the use of Aroma Patch (4 Weeks)		
		MASA score	Substance P level (pg/ml)		MASA score	Substance P level (pg/ml)	
			Saliva	Serum		Saliva	Serum
1	Aspiration pneumonia	167	438.5	NA	167	620.0	1091.0
2	Aspiration	159	483.3	842.3	151	885.0	862.5
3	Dysphagia	102	NaN	320.0	107	1344.0	442.2
5	Aspiration pneumonia	137	163.6	154.6	135	747.1	121.2
6	Dysphagia	126	2879	339.3	112-126 *	NaN	402.1
7	Dysphagia	109-129*	551.8	282.9	ND	NA	126.5

\*: Difficult to evaluate completely, NaN: Not a Number (Less than minimum), NA: Not available, ND: Not done

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

Case	Diagnosis	Complications	Treatment	Before the treatment			After the treatment		
				MASA score	Substance P level (pg/ml)		MASA score	Substance P level (pg/ml)	
					Saliva	Serum		Saliva	Serum
1	Aspiration pneumonia	Paranasal sinusitis (Relapse)	Antibiotics	167	NaN	NA	ND	2094*	NA
4	Aspiration pneumonia	Multiple System Atrophy	Neupro Patch (Rotigotine)**	112	NaN	NaN	ND	325.3	243.4

\*: about 6 months after the several days of antibiotic treatment, \*\*: from 4.5 to 18mg/day for about 3 months

NaN: Not a Number (Less than minimum), NA: Not available, ND: Not done

Table 5a. MASA score and Cortisol levels( ng/ml) of disease group before and after the use of Aroma Patch.

Case	Diagnosis	Before the use of Aroma Patch		After the use of Aroma Patch (4 Weeks)	
		MASA score	Cortisol level (ng/ml)	MASA score	Cortisol level (ng/ml)
			Saliva		Saliva
1	Aspiration pneumonia	167	0.42	167	0.55
2	Aspiration	159	8.13	151	5.50
3	Dysphagia	102	0.30	107	3.86
5	Aspiration pneumonia	137	14.1	135	NA
6	Dysphagia	126	10.7	112-126 *	3.7
7	Dysphagia	109-129*	6.4	ND	NA

\*: Difficult to evaluate completely, NaN: Not a Number( Less than minimum), NA: Not available, ND: Not done

Table 5b. MASA score and Cortisol levels( ng/ml) of disease group before and after the treatment.

Case	Diagnosis	Complications	Treatment	Before the treatment		After the treatment	
				MASA score	Cortisol level (ng/ml)	MASA score	Cortisol level (ng/ml)
					Saliva		Saliva
1	Aspiration pneumonia	Paranasal sinusitis (Relapse)	Antibiotics	167	12.1	ND	9.8 *
4	Aspiration pneumonia	Multiple System Atrophy	Neupro Patch (Rotigotine)**	112	5.1	ND	3.4

\*: about 6 months after the several days of antibiotic treatment, \*\*: from 4.5 to 18mg/day for about 3 months, ND: Not done

Table 6a. MASA score and  $\alpha$ -Amylase levels( KIU/L) of disease group before and after the use of Aroma Patch.

Case	Diagnosis	Before the use of Aroma Patch		After the use of Aroma Patch (4 Weeks)	
		MASA score	$\alpha$ -Amylase levels( KIU/L) *	MASA score	$\alpha$ -Amylase levels( KIU/L) *
			Saliva		Saliva
1	Aspiration pneumonia	167	143.0	167	103.0
2	Aspiration	159	382.0	151	193.0
3	Dysphagia	102	132.0	107	18.0
5	Aspiration pneumonia	137	229	135	NA
6	Dysphagia	126	250	112-126 **	295.0
7	Dysphagia	109-129**	73***	ND	11***

\*: Data obtained from the frozen samples except case 7, \*\*: Difficult to evaluate completely

NaN: Not a Number( Less than minimum), NA: Not available, ND: Not done, \*\*\*: Data obtained from the fresh samples

Table 6b. MASA score and  $\alpha$ -Amylase levels( KIU/L) of disease group before and after the treatment.

Case	Diagnosis	Complications	Treatment	Before the treatment		After the treatment	
				MASA score	$\alpha$ -Amylase levels( KIU/L)	MASA score	$\alpha$ -Amylase levels( KIU/L)
					Saliva		Saliva
1	Aspiration pneumonia	Paranasal sinusitis (Relapse)	Antibiotics	167	308.0	ND	365 *
4	Aspiration pneumonia	Multiple System Atrophy	Neupro Patch (Rotigotine)**	112	219.0	ND	163.0

\*: about 6 months after the several days of antibiotic treatment, \*\*: from 4.5 to 18mg/day for about 3 months, ND: Not done

Table 7a. IL-6 and IL-8 levels of disease group (pg/ml).

Case	Complications	IL 6 of saliva 1st.	IL 6 of saliva 2nd.	IL 8 of saliva 1st.	IL 8 of saliva 2nd.	IL 6 of serum 1st.	IL 6 of serum 2nd.	IL 8 of serum 1st.	IL 8 of serum 2nd.
1	Aspiration pneumonia	13.43	84.22	5880.19	1539.47	NA	NA	NA	NA
2	Aspiration	111.67	NA	36452.87	NA	22.48	30.08	77.85	46.57
3	Dysphagia	54.65	47.10	6387.29	7014.13	188.93	135.05	13.90	16.01
4	Aspiration pneumonia	0.00	11.16	711.60	489.32	8.96	7.66	60.85	16.89
5	Aspiration pneumonia	107.39	NA	4939.34	NA	85.40	10.27	50.51	9.30
6	Dysphagia	81.89	51.21	30771.78	11690.21	0.00	0.00	10.02	6.89
7	Dysphagia	0.00	NA	1766.89	NA	13.43	NA	45.81	NA

NA: Not available

Table 7b. Other salivary cytokine levels of disease group (pg/ml).														
Case	IL-1 $\beta$ 1st.	IL-1 $\beta$ 2nd.	IL-4 1st.	IL-4 2nd.	IL-5 1st.	IL-5 2nd.	IL-10 1st.	IL-10 2nd.	IL-17A 1st.	IL-17A 2nd.	TNF 1st.	TNF 2nd.	IFN- $\gamma$ 1st.	IFN- $\gamma$ 2nd.
1	0.00	0.00	6.28	99.04	12.80	110.79	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	17.65	NA	100.39	NA	108.03	NA	10.80	NA	19.51	NA	27.22	NA	52.57	NA
3	0.00	0.00	4621.75	33.66	63.76	57.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	16.00	0.00	23.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	NA	68.01	NA	78.83	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA
6	0.00	0.00	95.04	72.28	102.68	73.56	0.00	0.00	0.00	0.00	285.03	205.37	16.55	3.91
7	0.00	NA	18.03	NA	6.23	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA
NA: Not available														
Table 7c. Other serum cytokine levels of disease group (pg/ml).														
Case	IL-1 $\beta$ 1st.	IL-1 $\beta$ 2nd.	IL-4 1st.	IL-4 2nd.	IL-5 1st.	IL-5 2nd.	IL-10 1st.	IL-10 2nd.	IL-17A 1st.	IL-17A 2nd.	TNF 1st.	TNF 2nd.	IFN- $\gamma$ 1st.	IFN- $\gamma$ 2nd.
2	0.00	0.00	9.99	22.94	27.64	37.54	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	243.06	182.22	168.69	35.77	112.18	120.85	98.93	95.39	293.32	179.39	221.57	216.84	10.52	0.00
4	0.00	0.00	50.78	4.72	17.76	11.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	44.90	10.86	116.45	12.80	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	7.43	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	NA	7.08	NA	22.21	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA
NA: Not available														

## 参考文献：

- 1 Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29, 83-98, (2004).
- 2 新見 道夫. 唾液中バイオマーカーによるストレス評価. 香川県立保健医療大学雑誌 9, 1-8 (2018).
- 3 山口 昌樹, 花輪 尚子, 吉田 博. 唾液アミラーゼ式交感神経モニタの基礎的性能. 生体医工学 45(2), 161-168 (2007).
- 4 山口 昌樹, 吉田博, 岡部 則夫. 唾液アミラーゼモニターの検査成績. ライフサポート Vol.21 No.3, 29-33 (2009).
- 5 海老原 覚. TRP 受容体刺激及びアロマセラピーによる高齢者摂食・嚥下障害治療戦略. 老年期認知症研究会誌 17, 26-29 (2010).
- 6 野川 茂. パーキンソン病の基礎知識と嚥下障害患者の栄養管理. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 32(5): 1442-1444 (2017).
- 7 Davide Vito Moretti, Giuliano Binetti, Orazio Zanetti, Giovanni Battista Frisoni. Behavioral and neurophysiological effects of transdermal rotigotine in atypical parkinsonism. *Front Neurol.* Vol. 5(85) 1-7 (2014).
- 8 中村 愛美, 吉田 智, 岩品 有香, 房 晴美, 大宿 茂, 鈴木 靖志. 「とろみ」指標食材の物性解析: Line Spread Test 法による「とろみ」の分類の適応と限界. 日摂食嚥下リハ会誌 16(2): 155-164 (2012).