

# 血中・唾液中サブスタンスP濃度測定とクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査による食道癌術後誤嚥性肺炎のリスク評価

中森 康浩    安田 卓司    今本 治彦    加藤 寛章    岩間 密  
 白石 治    安田 篤    彭 英峰    新海 政幸    今野 元博<sup>1</sup>  
 塩崎 均

近畿大学医学部外科学教室    <sup>1</sup>近畿大学医学部附属病院通院治療センター

## 抄 録

高齢者が多く侵襲度の高い食道癌術後の誤嚥性肺炎は最も危険な合併症のひとつである。高齢者の誤嚥はサブスタンスP (SP) の分泌低下による咳嗽反射低下がその要因とされている。食道癌周術期における血中SP濃度と咳嗽反射の推移および誤嚥/肺炎の発症との関連を明らかにする。胸部食道癌手術予定で文書により同意が得られた26例を対象とした。術前、術後2日目 (POD2)、術後7日目 (POD7) に血中SP濃度測定、クエン酸誘発咳嗽反射閾値検査を行い、誤嚥/肺炎の発症との関連を前向き臨床研究で検討する。血中SPの平均値は術前、POD2、POD7の順に108.2 pg/ml, 66.8 pg/ml, 62.2 pg/mlと推移しPOD2に大きく低下した。クエン酸誘発咳嗽反射閾値は測定可能な23例中19例 (82.6%) でPOD2に閾値の上昇 (15例) または最大のレベル10 (4例) を示した。65歳以上のE群と65歳未満のY群に分けて検討したところ肺炎は3例 (E群: 2例, Y群: 1例)、不顕性誤嚥を2例 (E群) に認め、全例POD2に咳嗽反射閾値の上昇をみた。E群の誤嚥/肺炎の4例はいずれも術前血中SP濃度は40 pg/ml以下でPOD2においても上昇をみなかった。食道癌術後の誤嚥/肺炎とのリスク因子を検討した結果、E群において術前の血中SP濃度 $\leq$ 40 pg/mlが最も有意なリスク因子と判明した ( $p=0.008$ )。食道癌術後は血中SP濃度の低下と咳嗽反射閾値の上昇により誤嚥性肺炎を容易に発症する状態にある。65歳以上で術前の血中SP濃度 $\leq$ 40 pg/mlは術後の誤嚥/肺炎に対するハイリスク群と考えられた。

**Key words:** 食道癌, 誤嚥, 肺炎, サブスタンスP, クエン酸誘発咳嗽反射閾値

## 緒 言

食道癌手術は、未だに全国平均での手術直接死亡率:1.88%, 在院死亡率:5.80%とリスクの高い術式である<sup>1</sup>。術後最も注意すべきは肺合併症であるが、それには二つのパターンがある。一つは手術の機械的刺激や麻酔管理, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 等の手術侵襲による肺組織や気道粘膜の炎症・障害から発症する肺炎で、もう一つは高齢や脳血管障害に起因する喉頭の知覚鈍麻・咳反射低下, 術後の反回神経麻痺や喉頭挙上不全などの嚥下障害に起因する誤嚥性肺炎である。前者は低侵襲手術や術式の改良, 術中・術後管理の向

上により大きく改善されてきた。後者に関しても口腔ケア, 嚥下リハビリ指導や嚥下機能補助術式の追加<sup>2</sup>により改善はされたが、患者QOL (quality of life) の点で課題は多い。近年の研究によれば、高齢者の誤嚥性肺炎は嚥下反射と気道入口部での異物に対する咳嗽反射の低下が原因で、その反射を制御するサブスタンスPの著しい低下がその大きな要因と報告されている<sup>3-12</sup>。サブスタンスPは脳内のドーパミンの刺激で合成され、咽頭や気管に分泌されるペプチドである<sup>7-12</sup>。実際、誤嚥性肺炎を発症した患者においては喀痰中のサブスタンスPが減少している<sup>4</sup>。高齢者や脳血管障害患者では脳血流の低下からサブスタンスPの合成は低下しており、この分解阻

害薬やドーパミン合成促進薬、脳血流改善薬の投与が誤嚥性肺炎の改善・予防に有用であったとの臨床研究も報告されている<sup>7-20</sup>。高齢者が多く、大きな手術侵襲を受ける食道癌患者ではサブスタンスPの分泌は術前から低下し、術後更に低下して誤嚥性肺炎の発症に大きく関与していると推測され、この分泌制御が発症予防と嚥下機能改善に寄与すると期待される。しかし、食道癌周術期におけるサブスタンスP濃度の推移や誤嚥性肺炎との関連については未だ報告が無く不明である。そこで我々は、周術期のサブスタンスPの低下が術後誤嚥性肺炎の発症に大きく関与していることを明らかにするために、食道癌術前・術後の血中・唾液中のサブスタンスP濃度と咳嗽反射の推移を測定し、誤嚥および肺炎発症との関連を検討する前向き研究を行った。

### 対象と方法

#### 対象症例

対象の適格条件は以下の通りである。1. 手術予定の初発胸部食道癌患者である、2. 内視鏡下生検にて組織学的に確診が得られている、3. Performance StatusがECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の基準<sup>21</sup>にて0または1である、4. 自力坐位が可能である、5. 脳血管障害や脳梗塞の既往がない、6. 咽喉頭疾患に関する治療歴がない、7. 年齢が20歳以上である。向精神薬で治療中または治療を要する精神障害を有する症例や医師が不適当と判断した症例は除外した。2008年8月から2009年8月迄の間に当院にて手術治療を受けた胸部食道癌患者83例の内、上記適格条件を満たし、かつ本臨床試験について被験者本人に文書を用いた説明を行い本人の同意が文書で得られた29症例を対象に研究を行った。ただ、解析に関しては検体不十分で測定不可となった3例を除く26例で検討した。また、本研究は近畿大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った臨床研究である。

#### 研究計画

手術前1週間以内、術後2日目(POD2)、術後7日目(POD7)にサブスタンスP濃度測定のための採血及び唾液採取を行い、同時にクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査<sup>22,23</sup>による咳反射レベルを測定した。肺炎の有無は検査所見および臨床所見から毎日評価し、反回神経麻痺と誤嚥に関しては喉頭または気管支内視鏡下の観察により評価した。主要評価項目は周術期における血中・唾液中サブスタンスP濃度の推移で、副次評価項目の周術期における咳嗽反射の推移と共に検討1で解析した。更に検討2では、脳血流や嚥下機能の低下が予想される高齢者のE群

(65歳以上)と若年のY群(65歳未満)に分け、年齢別のサブスタンスP濃度および咳嗽反射の推移と誤嚥または肺炎発症との関連を解析し、リスク因子を検討した。

#### 血中・唾液中サブスタンスP濃度測定

検体採取：血液約5mlを患者肘静脈よりEDTA-Na+アプロチニン管に採取し、ただちに0°C、1600×g、15分間で遠心分離の後、血漿成分を測定時まで-80°Cで凍結保存した。唾液検体はサリベットコットンにて採取し、ただちに4°C、1000×g、2分間で遠心分離の後、漿液成分を測定時まで-80°Cで凍結保存した。

検体精製：凍結保存しておいた検体に等量の1% trifluoroacetic acid (TFA) (Wako, Japan)を加え、4°C、17000×g、15分間で遠心分離後上澄みを採取した。次に200 mg Strata® C18 Sep カラム (Phenomenex, US)に1 mlのacetonitrile (Wako, Japan)と15 mlの1% TFAを加えた後、Sep カラムに上澄みを加えて15 mlの1% TFAで洗浄した。その後acetonitrile: 1% TFA=60:40の溶液3 mlをゆっくりと加えながら試料をplastic tubeに精製・抽出した。抽出物をSpeed Vac SC 100 (SAVANT, US)を用いて乾燥させ、-20°Cで保存した。この方法での収率は78.4±28.1% (Mean±S.E)であった。

検体測定：サブスタンスP濃度測定はCorrelate-EIA, SubstanceP Enzyme Immunoassay Kit (Assay design, US)を用いてELISA法で行った。抽出後凍結保存しておいた試料に付属のAssay buffer 100 µlを加えて希釈した後、各wellに50 µlの試料と50 µlのConjugate (alkaline phosphatase conjugated with substance P)および50 µlの抗サブスタンスP抗体 (rabbit polyclonal antibody)を加え、マイクロプレートシェーカーにて350回転/分で水平振盪しながら2時間、室温にて反応させた。その後各wellをWash buffer 200 µlずつにて3回洗浄し、200 µlのp-Npp (p-nitrophenyl phosphate) substrateを加え、1時間、室温にて更に反応させた。最後に50 µlのStop solution (trisodium phosphate)を加え、直ちにマイクロプレートリーダー BioRad model 680 (Bio-Rad, US)を用いて405 nmの波長で吸光度を測定し、570 nmで補正した。クエン酸誘発咳嗽反射閾値検査

咳嗽反射はクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査を用いて評価した<sup>22,23</sup>。無水クエン酸 (Wako, Japan)を生理食塩水 (Otsuka, Japan)で360 mg/mlから0.7 mg/mlまで2倍ずつ10段階希釈した溶液を用意し、0.7 mg/mlから順に1分間ずつ超音波ネブライザ

ー (NE-U07, OMRON 社製) を用いて吸入した。3回連続して咳が誘発された時のクエン酸濃度に対応するレベルを咳嗽反射閾値とした<sup>23</sup>。各レベルとクエン酸濃度は以下の通りである。

レベル	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
クエン酸濃度 (mg/ml)	0.7	1.4	2.8	5.6	11.2	22.5	45	90	180	360

反回神経麻痺の評価

術前評価は耳鼻咽喉科における頭頸部癌スクリーニング検査或いは上部消化管内視鏡検査の観察時に同時に施行した。術後2日目は定期で施行する気管支内視鏡による気管内分泌物の吸引処置の際に評価し、術後7日目は細径の喉頭内視鏡の観察によって評価した。

不顕性誤嚥の評価

術前評価は耳鼻咽喉科における頭頸部癌スクリーニング検査で行った。術後2日目は定期で施行する気管支内視鏡による気管内分泌物の吸引処置の際に評価し、術後7日目は細径の喉頭内視鏡による観察で評価した。いずれも咳嗽反射を伴わない声門から気管内への唾液の流入をもって不顕性誤嚥と評価した。また、嚥下造影検査時における造影剤の気管内流入所見の有無の他、ミニトラクチューブ留置患者では気管内吸引時の唾液吸引の有無も加えて評価した。

肺炎の評価

胸部レントゲン検査における浸潤陰影の存在をもって最終診断とするが、発熱や頻脈などの vital sign

や血液検査におけるCRP値上昇、白血球数、好中球分画、血小板数の増加や動脈血ガス分析、喀痰または気管内吸引痰培養による起炎菌同定等から総合的に評価した。

また、誤嚥性肺炎は1. 発症前に明らかな無気肺を認めていない。2. 気管支内視鏡検査にて誤嚥を認める。3. 気管内に喀痰と共に唾液を認める。という所見をもとに判定した。

統計学的検討

2群間の比較にはt検定、 $\chi^2$ 乗検定、Fisherの直接確率計算法を用い、有意水準を5%として検討した。

結 果

患者背景 (表1)

男性20例、女性6例で、平均年齢64.8±7.8歳(範囲43~80歳)であった。占居部位は胸部中部食道が最も多く26例中14例で、進行度はpStage 0/I/II/III/IV aの順に3/5/6/9/3例、術前に化学療法を追加した症例は5例であった。術式は21例(80.7%)が食道亜全摘+胸骨後胃管再建術で、皮下経路有茎空腸再建:1例、食道抜去胃管再建:1例、二期分割手術:3例(肺癌にて右肺切除1例、呼吸機能低下1例、高齢80歳1例)で、リンパ節郭清は2領域:19例、3領域:7例であった。また、術後にミニトラクチューブの留置を要した症例を2例(7.7%)に認めた。

対象症例において、血中サブスタンスP濃度を変動させる合併症(関節リウマチ、パーキンソン病、気管支喘息など)や薬剤の内服、既知の因子は認め

表1 患者背景

	全体	E群 (65歳以上)	Y群 (65歳未満)	p値
性別 (男/女)	20/6	13/3	7/3	0.42
年齢 (Mean±S.D.)	64.8±7.8	69.4±3.6	57.3±6.8	—
占居部位 (Ut/Mt/Lt)	4/14/8	3/10/3	1/4/5	0.241
pStage (0/I/II/III/IV a)	3/5/6/9/3	1/4/5/3/3	2/1/1/6/0	0.098
分化度 (Well/Mod/Por/Unknown)	2/19/4/1	1/11/3/1	1/8/1/0	0.765
術前治療 (なし/化学療法)	21/5	13/3	8/2	0.656
手術方法				0.52
食道亜全摘+胸骨後胃管再建 (HALS/開腹)	21 (17/4)	13 (9/4)	8 (8/0)	(0.12)
食道亜全摘+皮下有茎空腸再建	1	0	1	
食道抜去+後縦隔胃管再建	1	1	0	
分割手術	3	2	1	
リンパ節郭清 (2領域/3領域)	19/7	12/4	7/3	0.562
術後ミニトラクチューブの留置 (あり/なし)	2/24	2/12	0/10	0.37

Ut: 胸部上部食道, Mt: 胸部中部食道, Lt: 胸部下部食道

Well: 高分化型, Mod: 中分化型, Por: 低分化型, Unknown: 分化度不明

られなかった。また、術前に不顕性誤嚥や咽頭反射低下は特に認められなかった。

年齢別の検討では、65歳以上のE群は16例、65歳未満のY群は10例で、臨床病理学的因子において両群間に有意差を認めなかった。

検討1：周術期におけるサブスタンスP濃度と咳反射の推移

血中・唾液中サブスタンスP濃度とクエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルに対する手術侵襲の影響を検討するため術前、POD2、POD7でその測定値の推移を検討した。

1) 血中サブスタンスP濃度の推移 (図1)

術前の平均値は108.2 pg/ml (range: 0~520.8 pg/ml)で、18例は100 pg/ml以下で、内6例は40 pg/ml以下であった。POD2の平均値は66.8 pg/ml

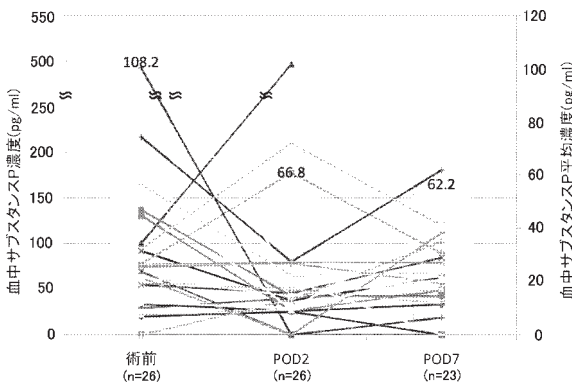


図1 周術期における血中サブスタンスP濃度と平均値の推移

折れ線グラフは術前、POD2、POD7における各症例の血中サブスタンスP濃度の推移を示し、棒グラフは各測定日における平均値を示す。

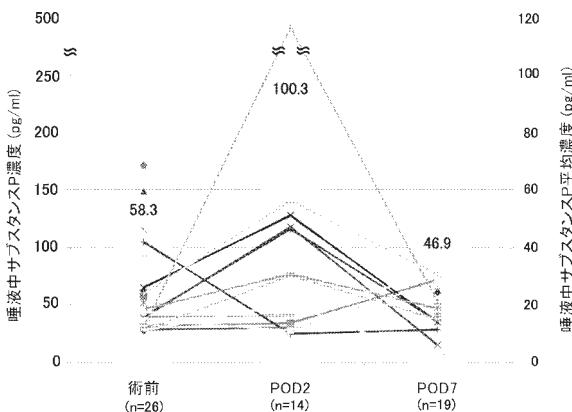


図2 周術期における唾液中サブスタンスP濃度と平均値の推移

折れ線グラフは術前、POD2、POD7における各症例の唾液中サブスタンスP濃度の推移を示し、棒グラフは各測定日における平均値を示す。

(range: 0~496.3 pg/ml)と術前値に比し低下する傾向を認めた (p=0.073)。26例中16例 (61.5%)が低下、1例が0 pg/mlのまま不変を呈し、平均の減少幅は109.8 pg/mlであった。上昇した9例も内5例は10 pg/ml以内の僅かな上昇幅であった。POD7は肺炎の発症で測定を中止した3例を除く23例で検討したが、全体の平均値は62.2 pg/mlと減少したままで、POD2より上昇した13例 (56.5%)の平均の上昇幅も43.3 pg/mlであった。3点測定できた23例中の16例 (69.9%)で、POD2で低下しPOD7で上昇または不変という推移を示した。

2) 唾液中サブスタンスP濃度の推移 (図2)

POD2に唾液採取ができたのは26例中14例 (53.8%)、POD7では19例 (73.1%)で、残りの症例はいずれも口腔内乾燥のため採取不可または検体不足で測定できなかった。術前値の平均は58.3 pg/ml (range: 28.2~171.1 pg/ml)であったが、POD2にはその平均値は100.3 pg/mlと上昇傾向を示した。14例中12例 (85.7%)が上昇し、平均の上昇幅は55.6 pg/mlであった。POD7には平均値: 46.9 pg/mlと減少傾向を示し、POD2と比較できた12例中8例 (66.7%)で低下が認められた。3点測定できた12例中8例 (66.7%)で、POD2で上昇しPOD7で減少するという推移を示した。

3) クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルの推移 (図3)

クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルは、POD2には譫妄の2例と拒否の1例を除く23例で、POD7は肺炎の2例を除く24例で測定が可能であった。術前値は、レベル2が1例、レベル4/5が8例、レベル6/7が10例、レベル8/9が2例、レベル10も5例と症例毎のばらつきを認めた。POD2にレベルの低下をみたのは3例のみで、19例 (82.6%)は上昇 (15例)または最大のレベル10で不変 (4例)を示した。

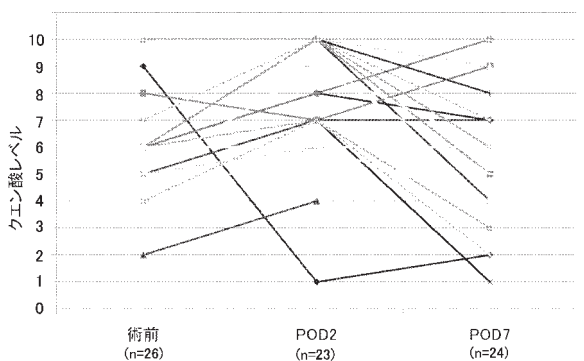


図3 周術期におけるクエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルの推移

術前、POD2、POD7における各症例のクエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルの推移を折れ線グラフで示す。

POD7にはPOD2と比較できた21例中14例(66.7%)でレベルの低下が認められ、不変4例、上昇3例であった。3点測定できた21例中15例(71.4%)がPOD2に上昇(12例)またはレベル10で不変(3例)を示した後POD7で低下または不変を示した。POD2に咳嗽反射閾値レベルの上昇を認めた15例中10例で、術前に比しPOD2で血中サブスタンスP濃度の低下を認めたが、咳嗽反射閾値レベルとサブスタンスP濃度には症例毎のばらつきを認め、明らかな相関を認めなかった(p=0.74)。

検討2：誤嚥/肺炎の発症とリスク因子

年齢別にE群、Y群に分けて検討した。

1) 術後合併症との関連(表2)

肺炎の発症は3例(11.5%)に認められ、2例はE群で保存的治療により軽快したが、Y群の1例はC型慢性肝炎とアルコール性肝障害を有する症例で肺水腫から肺炎を併発し人工呼吸管理を要した。不顕性誤嚥、反回神経麻痺は各々異なる2例ずつ(各7.7%)、E群のみにおいて確認されたが、全例肺炎には至らなかった。また、いずれもE群、Y群別に有意差は認めなかった。

2) クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベル(図4)

術前にレベル4~7を示した症例はE群：16例中

表2 術後合併症

	全体 (n=26)	E群 (n=16)	Y群 (n=10)	p値
肺炎	3(11.5%)	2(12.5%)	1(10%)	0.677
不顕性誤嚥	2(7.7%)	2(12.5%)	0	0.369
反回神経麻痺	2(7.7%)	2(12.5%)	0	0.369

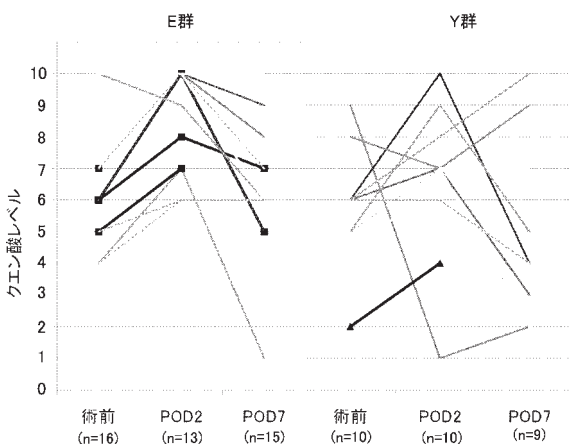


図4 年齢群別周術期クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルの推移と誤嚥/肺炎との関連

左の図はE群(65歳以上)、右の図はY群(65歳未満)の結果を示す。

■—■：E群における誤嚥/肺炎症例  
▲—▲：Y群における誤嚥/肺炎症例

11例(68.8%)、Y群：10例中7例(70.0%)で差を認めなかった。E群はレベル10を5例認めたが誤嚥/肺炎の発症はなかった。Y群はレベル2を1例で認めたが、閾値の最も低いこの症例がY群での唯一の肺炎症例であった。POD2にはE群：1例、Y群：2例の低下例を除き、閾値の上昇または不変を呈し、実際の閾値レベルもY群でレベル1と4の2例を除けば全例がレベル6~10で両群間に差を認めなかった。ただし、誤嚥/肺炎を認めた5例は全例POD2に咳嗽反射閾値レベルが上昇した症例であった。Y群でPOD7に3例が更に閾値の上昇を示したが誤嚥/肺炎とは無関係であった。

3) 血中サブスタンスP濃度(図5)

術前の平均値はE群：94.7 pg/ml、Y群：129.9 pg/mlで有意差はなかった(p=0.516)。しかし、術前値100 pg/ml以上の症例はE群では3例(18.8%)、Y群では5例(50.0%)と後者において多い傾向にあった(p=0.093)。誤嚥/肺炎発症のE群4例の術前値は0 pg/ml、29.4 pg/ml、33.8 pg/ml、34.1 pg/mlと全例40 pg/ml以下であったが、Y群の1例は100.1 pg/mlと高値を示した。POD2にE群は平均値41.0 pg/mlと大きく減少し、術前値40 pg/ml以下の6例も依然40 pg/ml以下の値で推移し、内4例が誤嚥/肺炎を発症した。一方、Y群は著明な上昇を示した3例を除くといずれも減少或いは軽度上昇し、40 pg/ml以下に減少する症例も5例認めたがいずれも誤嚥/肺炎とは無関係であった。結果的にPOD2で最も高値(496.3 pg/ml)を示した1例が肺炎を発症した。

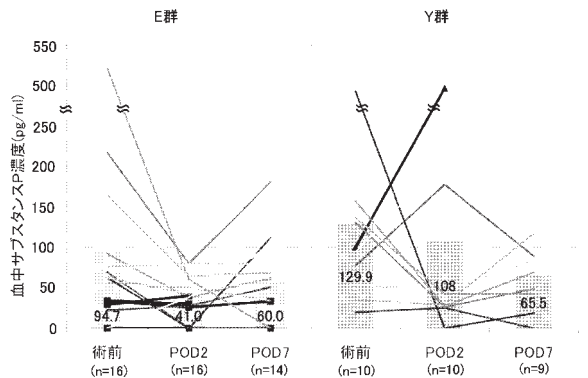


図5 年齢群別周術期の血中サブスタンスP濃度の推移と誤嚥/肺炎との関連

左の図はE群(65歳以上)、右の図はY群(65歳未満)の結果を示す。

■—■：E群における誤嚥/肺炎症例  
▲—▲：Y群における誤嚥/肺炎症例

折れ線グラフは術前、POD2、POD7における各症例の血中サブスタンスP濃度の推移を示し、棒グラフは各測定日における平均値を示す。

## 4) 唾液中サブスタンス P 濃度 (図 6)

POD2 に唾液が採取できた14例で検討したが、誤嚥/肺炎例はE群で3例が検討可能であったが、Y群

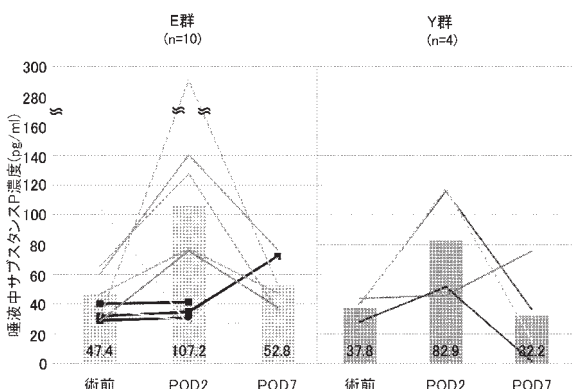


図 6 年齢群別周術期の唾液中サブスタンス P 濃度の推移と誤嚥/肺炎との関連  
左の図は E 群 (65 歳以上), 右の図は Y 群 (65 歳未満) の結果を示す。  
■—■: E 群における誤嚥/肺炎症例  
▲—▲: Y 群における誤嚥/肺炎症例  
折れ線グラフは術前, POD2, POD7 における各症例の唾液中サブスタンス P 濃度の推移を示し, 棒グラフは各測定日における平均値を示す。

の一例は検体が採取できず検討できなかった。E 群で POD2 に減少した 2 例を除くと残りの 12 例はいずれも術前値に比し POD2 の上昇を認めた。しかし、誤嚥/肺炎を認めた 3 例はいずれも POD2 における上昇幅は 3 pg/ml 以下であり、術前値も 40 pg/ml 以下を呈した 7 例中の 3 例であった。

## 5) 誤嚥及び肺炎に対するリスクファクター (表 3)

食道癌術後の誤嚥/肺炎の発症に最も影響を及ぼす因子を E 群, Y 群各々で検討した。まず臨床病理学的因子として性, 占居部位, pStage, リンパ節郭清度, 術前化学療法の有無, 術後反回神経麻痺の有無, 術後ミニトラックチューブの留置の有無で検討したがいずれも有意差を認めなかった。クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベル, 血中・唾液中サブスタンス P 濃度については術前値, POD 2 値に関して cut off 値の設定を変えた検討と術前値に対する POD2 値の比で検討した。Y 群には有意な因子は認めなかったが, E 群においては術前の血中・唾液中サブスタンス P 濃度で有意差を認め, 術前の血中サブスタンス P 濃度 40 pg/ml 以下が E 群における最も有意なリスク因子であった ( $p=0.008$ )。

表 3 誤嚥および肺炎に対するリスクファクター

リスク因子	変数または cut off 値	E 群		Y 群			
		誤嚥/肺炎発症比率	p 値	誤嚥/肺炎発症比率	p 値		
性別	男性 vs 女性	4/13 vs 0/3	N.S.	0/7 vs 1/3	N.S.		
占居部位	Ut vs Mt/Lt	0/3 vs 4/13	N.S.	0/1 vs 1/9	N.S.		
臨床病期 (pStage)	0/ I / II vs III/IV	1/10 vs 3/6	N.S.	0/4 vs 1/6	N.S.		
リンパ節郭清	2 領域 vs 3 領域	3/12 vs 1/4	N.S.	0/7 vs 1/3	N.S.		
術前化学療法	なし vs あり	3/13 vs 1/3	N.S.	1/8 vs 0/2	N.S.		
術後反回神経麻痺	なし vs あり	4/14 vs 0/2	N.S.	1/10 vs 0/0	N.S.		
術後ミニトラックチューブの留置	なし vs あり	2/14 vs 2/2	N.S.	1/10 vs 0/0	N.S.		
咳嗽反射閾値レベル	術前レベル	≤ レベル 4 vs レベル 5 ≤	0/3 vs 4/13	N.S.	1/2 vs 0/8	N.S.	
		≤ レベル 5 vs レベル 6 ≤	1/5 vs 3/11	N.S.	1/4 vs 0/6	N.S.	
		レベル 6 vs レベル 7 ≤	3/8 vs 1/8	N.S.	1/8 vs 0/2	N.S.	
POD2/術前レベル比	< 1 vs 1 ≤	0/5 vs 4/11	N.S.	0/3 vs 1/7	N.S.		
血中サブスタンス P 濃度	術前値	≤ 40 pg/ml vs 40 pg/ml <	4/6 vs 0/10	0.008	0/2 vs 1/8	N.S.	
		≤ 60 pg/ml vs 60 pg/ml <	4/7 vs 0/9	0.019	0/3 vs 1/7	N.S.	
		≤ 80 pg/ml vs 80 pg/ml <	4/12 vs 0/4	N.S.	0/4 vs 1/6	N.S.	
		≤ 100 pg/ml vs 100 pg/ml <	4/13 vs 0/3	N.S.	0/5 vs 1/5	N.S.	
		POD2 値	≤ 40 pg/ml vs 40 pg/ml <	4/9 vs 0/7	N.S.	0/5 vs 1/5	N.S.
	≤ 60 pg/ml vs 60 pg/ml <	4/11 vs 0/5	N.S.	0/7 vs 1/3	N.S.		
POD2 値/術前値比	< 1 vs 1 ≤	2/11 vs 2/5	N.S.	0/6 vs 1/4	N.S.		
唾液中サブスタンス P 濃度	術前値	≤ 40 pg/ml vs 40 pg/ml <	4/7 vs 0/9	0.009	—	—	
		≤ 60 pg/ml vs 60 pg/ml <	4/11 vs 0/5	N.S.	—	—	
		POD2 値	≤ 40 pg/ml vs 40 pg/ml <	2/4 vs 1/6	N.S.	—	—
		≤ 60 pg/ml vs 60 pg/ml <	3/5 vs 0/5	N.S.	—	—	
	≤ 80 pg/ml vs 80 pg/ml <	3/7 vs 0/3	N.S.	—	—		
POD2 値/術前値比	< 1 vs 1 ≤	0/2 vs 3/8	N.S.	—	—		

Fisher の直接確率計算 N.S.: not significant

## 考 察

近年の高齢者肺炎に関する研究は、その病態が若年者肺炎とは異なり、多くが不顕性誤嚥から発症し、脳血流と密接な関連があること、そして咽喉頭に分泌されるサブスタンスPの濃度がその発症に大きく関与していることを明らかにした。誤嚥の防御機構としては嚥下反射と咳嗽反射がある。前者は口腔内の唾液や残渣の気道への流入を防止する働きで、後者は気道に侵入した異物等を気道外へ放出する働きである。これらの反射制御において重要な役割を果たしているのがサブスタンスPである<sup>24,25</sup>。サブスタンスPは11個のアミノ酸からなるペプチドで<sup>26</sup>、舌咽神経および迷走神経知覚枝の頸部交感神経節で合成された後、同神経を逆行性に運ばれて咽頭や気管に放出され、嚥下・咳嗽反射を制御している<sup>9-12</sup>。この合成・分泌低下は誤嚥の発症と密接な関連があり、実際、誤嚥性肺炎患者の喀痰中のサブスタンスP濃度は低下し<sup>4</sup>、咳嗽反射も低下している事実が報告されている<sup>5</sup>。このサブスタンスPの合成を刺激し促進させているのが大脳基底核のドーパミンで、同部の脳血管障害や加齢により大脳皮質深部黒質、線条体のドーパミンは急速に減少し<sup>13,27</sup>、高齢者の誤嚥性肺炎が惹起される。我が国において依然死因第4位を占める肺炎による死亡例の95.8%は65歳以上の高齢者である<sup>28</sup>。また、60歳以上の高齢者の53%に無症候性脳梗塞が認められ、その約半数が大脳基底核領域の脳梗塞であるとの報告もある<sup>29</sup>。つまり、65歳以上の高齢者においては通常に生活している場合でも、サブスタンスPの分泌低下が既にあり、嚥下・咳嗽反射が低下している可能性を十分に考慮する必要があると考える。

食道癌手術は術後に反回神経麻痺や頸部操作による喉頭挙上不全等のリスクを伴う他、60歳以上の高齢者が約70%を占める疾患である上に<sup>1</sup>、術中・術後管理においても大きな血圧や循環動態の変動を伴う侵襲の大きな手術である。つまり、サブスタンスPは術前から、そして術後には更に低下することが予想される。食道癌術後は物理的な肺に対する手術侵襲や輸液管理、長期間の喫煙歴等、肺臓側の問題で容易に肺炎を発症しやすい状態にある。そこに誤嚥が重なると肺炎の発症は避けられず重篤な状態に陥る。したがって、術前より誤嚥のリスクを予測・評価し、術式や術後管理に反映して予防に努めることは極めて重要である。

今回我々はまず、食道癌患者において手術侵襲の影響による周術期のサブスタンスPおよび咳嗽反射の推移を検討した。血中サブスタンスP濃度は

POD2に低下を示し、POD7においても低値を維持したままであることが判明した。一方、唾液中サブスタンスP濃度はPOD2に上昇し、POD7ではほぼ前値に戻るという経過を辿り、POD2において血中濃度と逆の推移を示した。実際の咳嗽反射に関しては、クエン酸誘発咳嗽反射閾値検査においてPOD2に閾値の上昇または最大のレベル10の閾値を示し、POD7には閾値の低下をみるという推移であった。食道癌手術は、心臓および上・下大静脈に対する圧排操作やdry sideの輸液管理、頸部・胸部・腹部にわたる過大な手術侵襲、更には長時間におよぶ麻酔管理などにより術中・術後においては血圧低下に対する対応が求められる。サブスタンスPは脳内のドーパミンの刺激で合成されるが、食道癌患者は高齢者が多いことも考慮すると、POD2の血中サブスタンスP値の低下に関しては、周術期の血圧低下による脳血流低下の関与が推察された。ただ、サブスタンスPは本来神経末端より咽頭、気管に分泌されることを考慮すると<sup>24,25</sup>、唾液や喀痰のサブスタンスP濃度が最も鋭敏かつ正確に咳嗽反射の状態を反映すると思われたが、実際の咳嗽反射とは逆相関の傾向であった。咳嗽反射低下によるポジティブフィードバックで急速にサブスタンスPが放出されたという推測は否定できない。しかし、サブスタンスPの放出を強力に促進するカプサイシンを低濃度で少量咽頭に流すだけで嚥下反射の時間は急速に短縮することを考えると<sup>30,31</sup>、クエン酸誘発咳嗽反射閾値検査で閾値レベルの改善をみたのが僅か3例という結果は、唾液中に多量のサブスタンスPが放出されたという可能性を否定するものと考えられる。術後はdry sideの輸液管理とNGチューブ留置などによる口呼吸にて口腔内は極度に乾燥状態にある。そのため今回も半数近くはPOD2に唾液が採取できていない。濃縮値という可能性も十分考えられ、今後症例を蓄積して検討が必要だが、術後測定という点では信頼性に欠けるものと考えられた。ただ今回の検討で、食道癌術後、POD2に血中サブスタンスP値は低下し、咳嗽反射も低下して易誤嚥性の状態に陥るという事実が明らかとなった。これまで脳血管障害患者や意識障害患者で誤嚥性肺炎との関連からサブスタンスP濃度や嚥下・咳嗽反射を測定した報告はあるが<sup>3-12</sup>、近年周術期の推移を測定し手術侵襲による影響を検討した報告はなく、我々の報告が初めてと考える。

誤嚥、肺炎の発症との関連は、65歳以上のE群と65歳未満のY群に分けて検討した。咳嗽反射閾値、血中・唾液中サブスタンスP濃度共に両群においてその推移に大きな差を認めなかった。Y群で肺炎例

は1例で、クエン酸誘発咳嗽反射閾値レベルは術前レベル2と最も鋭敏であった症例で、血中サブスタンスP濃度も術前値100 pg/mlでPOD2値も496 pg/mlと著明に上昇した症例であった。理論上は最も誤嚥を起しにくい症例といえる。本症例はC型およびアルコール性肝炎を有する長期喫煙歴のある患者で、術後の肺水腫傾向と気道内分泌物貯留により肺炎に至ったと考えており、今回検討の嚥下・咳嗽反射低下による不顕性誤嚥からの肺炎という経過とは異なると判断している。Y群には不顕性誤嚥の症例を認めず、今回の検討では65歳未満の症例に関しては、現段階ではリスク因子は不明であった。まだ症例も少なく今後更なる検討が必要ではあるが、同群においては誤嚥性肺炎のリスクは少ないと考えられた。

さて、65歳以上のE群であるが、誤嚥、肺炎の4例はいずれもクエン酸誘発咳嗽反射閾値がPOD2に上昇して発症していた。血中サブスタンスPはE群全体では術前値の94.7 pg/mlに比し、POD2には41.0 pg/mlと1/2以下に減少しており、E群においては術後に不顕性誤嚥を起す可能性が高いといえた。ただ、実際に誤嚥の確認や肺炎の発症をみたのは術前値が全例40 pg/ml以下で、POD2においても40 pg/ml以下と変化のない症例だけであった。また、同症例は唾液中サブスタンスPも血中同様に術前およびPOD2共に低値でほぼ40 pg/ml前後であった。唾液中のデータは口腔乾燥などの要因でその濃度の信頼性に問題があると述べたが、血中データと共に術前から低値で、手術侵襲に対しても反応がないということは、サブスタンスP或いはその合成を刺激するドーパミンが枯渇している状態と推測された。今回の研究では、初診時に脳梗塞の既往があった症例は除外しているが、術前に頭部MRI検査やSPECT検査は行っておらず、無症候性脳梗塞の関与は否定できない。

そこでこのような誤嚥、肺炎発症の高リスク群を予測し、早期対応で予防に努めるため、関与するリスク因子を検討した。臨床病理学的因子に加え、今回測定データを様々なカットオフ値で分けて検討した。その結果、血中サブスタンスPの術前値40 pg/ml以下が最も有意なリスク因子であった ( $p=0.008$ )。術前値40 pg/ml以下の症例は全体で9例認めており、内6例がE群で、その中の4例が実際に誤嚥や肺炎を発症した。唾液中と異なり、血中サブスタンスPの嚥下・咳嗽反射に関する詳細なメカニズムは不明だが、誤嚥性肺炎との関連の報告はあり<sup>3,16</sup>、今回の我々の検討でもE群においては血中サブスタンスPの術前値40 pg/ml以下の症例をハイ

リスク群と認識して対応する必要があると考えられた。今後は、これらのハイリスク群に対して無症候性脳梗塞の有無を検索し、その関連を検討する必要がある。

これまでの脳血管障害患者を対象にした研究では、不顕性誤嚥を発症した患者の血中サブスタンスP濃度は約26 pg/mlであったとされている。また、サブスタンスPの分解を抑制するアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) の投与による誤嚥の発症抑制に関する臨床試験においては、ACE阻害薬の投与による血中サブスタンスP濃度の上昇が45 pg/ml程度まででは不顕性誤嚥の頻度は抑制されず、70 pg/ml程度まで上昇した症例で不顕性誤嚥の頻度が低下したと報告している<sup>3</sup>。我々は、E群でかつ術前血中サブスタンスP濃度40 pg/ml以下の症例を術後誤嚥性肺炎に対するハイリスク群としたが、この結果は高齢者や脳血管障害患者における誤嚥性肺炎リスクとほぼ同等の結果であった。この事実は、食道癌術後の誤嚥の発症に関して先にも考察したとおり、高齢者や脳血管障害患者と同様に脳血流を介したドーパミン-サブスタンスP経路による制御が関与している可能性を示唆するものと考ええる。ただ、今回の研究では血中サブスタンスP値と咳嗽反射閾値の推移に相関は認められなかった。咳嗽反射閾値は症例毎における個人差も大きく、少ない症例数では有意差は得られなかったが、全体としてはPOD2に血中サブスタンスP値が低下し、咳嗽反射閾値が上昇する傾向にあり、今後症例を集積して検討が必要と考える。

ハイリスク群に対する対応であるが、理想は低下したサブスタンスPの濃度を回復させ、嚥下・咳嗽反射を改善させることである。サブスタンスPの濃度に影響を及ぼす薬剤としては以下のものが知られている。サブスタンスPの分解を抑制するアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬)、サブスタンスPの分泌を促進するカプサイシン、サブスタンスPの合成を刺激するドーパミンの合成促進剤であるアマタジンや脳血流改善によるドーパミンの合成増加を狙った抗血小板薬シロスタゾール等である。脳血管障害や意識障害を有する患者においては臨床試験も行われており、ACE阻害薬の投与で11%の肺炎予防効果があったとする前向き試験や<sup>14</sup>、アマタジンの投与で肺炎の罹患率が3年間で20%減少した<sup>19</sup>、或いはシロスタゾールの投与で肺炎の発症が40%減少した<sup>20,32</sup>という報告がある。実際、術前の短期間の投与でどれだけサブスタンスP濃度が上昇するかは不明で、今後解明すべき大きな課題である。しかし、術前の血中サブスタンスP濃度で誤嚥性肺



炎のハイリスク群を予測し、薬物投与によるサブスタンスP濃度の積極的コントロールで術後の誤嚥/肺炎リスクが軽減されるのであれば患者QOLにおけるベネフィットは極めて高い。その意味で多施設共同研究も含め、早急に術前血中サブスタンスPと術後誤嚥性肺炎との関連を検討し、血中サブスタンスP濃度測定の有用性を明らかにする必要がある。

## 結 論

今回我々は食道癌手術周術期における血中・唾液中サブスタンスP濃度とクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査の推移を検討し、誤嚥性肺炎の発症リスクについて検討した。その結果、POD2において血中サブスタンスP濃度は低下し、咳嗽反射閾値は上昇して誤嚥のリスクが高くなることが明らかとなったが、実際誤嚥/肺炎を発症するハイリスク群は65歳以上で、かつ術前の血中サブスタンスP濃度が40 pg/ml以下の症例であると考えられた。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご協力頂きました近畿大学医学部共同機器研究施設の先生方、近畿大学医学部外科学教室の皆様にも厚く御礼申し上げます。また、本研究は科学技術研究補助金、基盤研究(C)、課題番号：21591716の助成を受けたものである。

## 文 献

1. The Japanese Society for Esophageal Diseases (2002) Comprehensive registry of esophageal cancer in japan (1998, 1999) & long-term results of esophagectomy in japan (1988-1997) 3rd edition
2. 安田卓司, 宮田博志, 瀧口修司, 藤原義之, 土岐祐一郎, 門田守人(2005) 3領域リンパ節郭清を伴う食道癌手術における術後嚥下機能を考慮した舌骨下筋群切離法. 手術 59: 227-234
3. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K (2003) Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology* 61: 1625-1626
4. Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H (1995) Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 345: 1447
5. Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T (1990) Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 335: 1228-1229
6. Nakazawa H, Sekizawa K, Ujiie Y, Sasaki H, Takishima T (1993) Risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest* 103: 1636-1637
7. Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, Arai H, Yamaya M, Ohru T (1997) New strategies for aspiration pneumonia. *Intern Med* 36: 851-855
8. 大類 孝(2006)高齢者肺炎の予防および治療. 日老医誌 43: 574-577
9. 佐々木英忠(2002)高齢者の誤嚥の機序と予防. 日気食会報 53: 65-68
10. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H (2001) Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49: 85-90
11. 関沢清久(2002)加齢と呼吸反射. 呼と循 50: 669-672
12. Ohru T (2005) Preventive strategies for aspiration pneumonia in elderly disabled persons. *Tohoku J Exp Med* 207: 3-12
13. Jia XY, Sekizawa K, Ohru T, Nakayama K, Sasaki H (1998) Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am j physiol* 274: 76-80
14. Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H (1998) ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 352: 1069
15. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y (1998) ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 352: 1937-1938
16. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Toshima S, Kashiki Y, Yoshimii N, Fujiwara H (2000) Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and symptomless dysphagia. *Chest* 117: 1819-1820
17. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Hayakawa K, Ito Y, Toshima S, Suematsu F, Shibuya C, Kashiki Y (2000) ACE-inhibitors improve symptomless dysphagia by inducing cough. *J Gifu Welf Federate* 19: 44-47
18. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H (1998) ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 113: 1425
19. Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H (1999) Amantadine and pneumonia. *Lancet* 353: 1157
20. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sekizawa K, Sasaki H (2001) Antithrombotic therapy for prevention of pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 49: 687-688
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity And ResponseCriteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649-655
22. Watando A, Ebihara S, Ebihara T, Okazaki T, Takahashi H, Asada M, Sasaki H (2004) Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest* 126: 1066-1070
23. 星川 康(2004)先端医療シリーズ26 呼吸器外科 呼吸器外科の最新治療 238-244
24. El-Hashim AZ, Amine SA (2005) The role of substance P and bradykinin in the cough reflex and bronchoconstriction in guinea-pigs. *Eur J Pharmacol* 513: 125-133
25. Mutoh T, Bonham AC, Joad JP (2000) Substance P in the nucleus of the solitary tract augments bronchopulmonary C fiber reflex output. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R1215-R1223
26. Takeyama M, Mori K, Takayama F, Kondo K, Kitagawa K, Fujii N (1990) Enzyme Immunoassay of a Substance P-like immunoreactive substance in human plasma and saliva. *Chem Pharm Bull* 38: 3494-3496

27. 小川紀雄 (2003) パーキンソン病の病因と病態. 日内会誌 92 : 1394-1399
28. 厚生統計協会 (2006) 国民衛生の動向
29. Uehara T, Tabuchi M, Mori E (1999) Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 30 : 378-382
30. 山谷睦雄, 佐々木陽彦, 安田浩康, 平井弥夫, 佐々木英忠 (2002) 薬物による高齢者肺炎の予防. *Geriatri Med* 40 : 1602-1606
31. Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H (1993) Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 341 : 432
32. 山谷睦雄 (2003) 高齢者肺炎. 日内会誌 92 : 1248-1254