

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10121

研究課題名(和文) 食道癌手術後誤嚥に対する潜在的ハイリスク患者の予測システムの構築とその臨床応用

研究課題名(英文) Usefulness of plasma substance P concentration as a predictive factor for aspiration after esophagectomy

研究代表者

安田 卓司 (YASUDA, Takushi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：10324782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌術後は誤嚥のリスクが高く、重篤な肺炎に繋がる可能性からその予防は大きな課題である。嚥下運動機能障害による誤嚥は術式の改良やリハビリテーションによって改善されてきたが、嚥下反射の低下による誤嚥は未解決のままである。嚥下反射は脳の刺激で分泌されるサブスタンスP(SP)により制御されているので、術前血中SP値と無症候性脳梗塞および術前後の嚥下機能との関連を検討した。60歳以上の半数に認めると言われた無症候性脳梗塞は5%程度しか認めなかったが、血中SP低値の症例は術後の嚥下機能が悪く、誤嚥発症率は有意に高かった。以上より、血中SPの測定は術後の嚥下機能予測に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後社会の高齢化と共にますます術後の誤嚥は大きな問題となってくる。特に術式の改良やリハビリテーションの介入では改善できない嚥下反射低下例への対応がその鍵を握る。しかし、術前には嚥下運動で代償されているため術後の嚥下障害を予測しにくい。血中サブスタンスP(SP)濃度の測定により客観的かつ簡便に予測することができれば、SP濃度を上げる薬物介入(ACE阻害薬、アマンタジン、シロスタゾール等)により予防または改善を図ることができる。この結果は食道癌術後だけに限らず、高齢患者の全てに適用できることから汎用性も高く、誤嚥性肺炎の発症を未然に防ぐことで患者QOLと共に医療費削減にも大いに貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：Esophagectomy has a high risk of postoperative aspiration, which likely leads to severe pneumonia. Aspiration due to impaired swallowing movement has been improved by the refinement of surgical procedure and an intervention of swallowing rehabilitation, while aspiration due to decreased swallowing reflex remains a challenge. Swallowing reflex is regulated by substance P (SP) that is secreted by a stimulus of the brain. So, we investigated whether preoperative plasma SP value associated with subclinical cerebral infarction and pre- and post-operative swallowing function or not. Subclinical cerebral infarction reported to be observed in a half of the elderly aged over 60 years old was observed in only 5% of the study patients. However, the patients with low plasma SP level had postoperative swallowing dysfunction and showed a significantly high aspiration rate. Therefore, plasma SP value was suggested to be useful for predicting postoperative swallowing function.

研究分野：上部消化管外科(特に食道外科)

キーワード：サブスタンスP 嚥下反射 誤嚥 無症候性脳梗塞 食道癌術後 嚥下機能 肺炎 食道切除

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 食道癌手術は、全国平均の手術直接死亡率：1.01%、在院死亡率：4.76%とリスクの高い術式である。<sup>1</sup>

(2) 術後合併症の最大の課題は肺炎、特に誤嚥性肺炎である。高齢患者の割合が高く、頸部操作も加わる食道癌手術においては術後の誤嚥リスクは極めて高く、その予防は食道癌リスクの軽減と患者 QOL の向上の点で急務である。

(3) 嚥下は喉頭挙上に代表される嚥下運動と延髄毛様体の嚥下中枢を介した嚥下反射で制御されている。

(4) 食道癌手術の頸部操作に起因する嚥下運動障害に関しては、観察研究において前頸筋群の術後の癒痕化による喉頭挙上障害がその原因であることを明らかにし、前頸筋群を胸骨付着縁で全切離する嚥下補助術式を考案して誤嚥発症を大幅に減少させることができたことは既に報告した。<sup>2</sup>一方、これでも防げない誤嚥は嚥下反射の低下が関与していると考えられる。

(5) 嚥下反射は、大脳基底核で合成されるドーパミンの刺激で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るサブスタンス P (SP) が咽頭や気管に分泌されて制御されている。<sup>3</sup>

(6) 手術侵襲や周術期の血圧低下に伴う脳血流の減少による SP の分泌低下が嚥下反射低下の一因と仮定し、周術期の咳反射閾値と血中 SP 濃度の推移を測定した(科研費研究：課題番号 21591716)。結果は、咳反射閾値は術後 2 日目に上昇して咳反射は低下したが、血中 SP 濃度とは相関せず、術前から血中 SP 値が低い患者が有意に術後の誤嚥リスクが高いことが明らかになった。<sup>4</sup>

(7) 大脳基底核周囲の脳梗塞患者は嚥下反射が低下して誤嚥発症と密接に関係していることが知られている。<sup>5</sup>

(8) 食道癌患者の約 80%は 60 歳以上の患者である。160 歳以上の 53%は無症候性の脳梗塞を有しており、その約半数が大脳基底核近傍に認められるという報告がある。<sup>6</sup>

(9) 術前血中 SP 濃度が低値の食道癌患者は、大脳基底核近傍に無症候性脳梗塞を有しており、嚥下反射が低下しているために嚥下補助術式の追加や嚥下リハビリテーションの介入にも関わらず術後に誤嚥が生じるという仮説を立てて検証することとした。

## 2. 研究の目的

(1) 嚥下補助術式の追加や嚥下リハビリテーションの介入によっても防ぎ得ない食道癌に対する食道切除後の誤嚥の発症の原因について、我々の考える作業仮説：大脳基底核近傍の無症候性脳梗塞 SP 分泌低下 嚥下反射低下 術後に誤嚥発症、の妥当性を検討することを目的とする。

(2) 血中 SP 濃度と大脳基底核周囲の無症候性脳梗塞の有無の関連性を検証する。

(3) 血中 SP 濃度と術前・術後の嚥下反射ならびに嚥下運動機能評価との関連性を検証する。

(4) 血中 SP 濃度と術後の誤嚥発症の有無の関連性を検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 対象は、初発胸部食道癌で手術が予定されている患者。術前治療の有無は問わない。

(2) 再発食道癌症例、嚥下機能に影響を及ぼす頸部リンパ節転移を有する症例、頭頸部・口腔の重複癌症例または同疾患に関する治療歴を有する症例、嚥下障害を伴う他の疾患を有する症例、重度の精神疾患を有する症例は除外した。

(3) 手術前または術前治療開始前に、血中 SP 測定用採血、脳 MRI (または CT) および嚥下機能評価を行う。術後に誤嚥を発症した際には、血中 SP 用採血と可能であれば脳 MRI (または CT) を行う。食事開始前には術後の嚥下機能の評価する。以上を基本原則とした。

(4) 血中 SP 測定用採血：血液 4ml を EDTA-Na+ トラジロール入り容器に採取し、遠心分離後、-80 ° で測定まで凍結保存する。測定は受託研究として日研ザイル株式会社日本老化制

御研究所に依頼して、Parameter Substance P Assay, Code KGE007, R&D Systems Inc. (Minnesota, USA)の kit を用いて ELISA 法で測定した。

(5) 脳 MRI 撮像プロトコール：2016 年の日本医学放射線画像診断ガイドライン<sup>7</sup>に則り、5mm 厚の T1 強調横断像、T2 強調横断像、FLAIR 横断像、拡散強調横断像、T2\*W1 横断像 MRA とした。脳梗塞の評価は、2 名の放射線診断医で行った。基本は MRI での精査だが、MRI が困難な場合は CT で代用することとした。

(6) 嚥下内視鏡 (Videoendoscope : VE) による評価：客観的評価基準として「兵頭分類」<sup>8</sup>を用い、喉頭蓋谷や梨状陥凹の唾液貯留、声門閉鎖反射や咳反射の惹起性、嚥下反射の惹起性、着色水嚥下による咽頭クリアランスの 4 項目と誤嚥の有無ならびに随伴症状の有無に関して兵頭スコアとして評価した。施行は耳鼻咽喉科で嚥下評価担当の医師が行った。

(7) 嚥下造影 (Videofluorography : VF) による評価：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<sup>9</sup>を基に、誤嚥と最も関連する嚥下第二期の咽頭期についてリハビリテーション医学の嚥下担当医師または病院リハビリテーション部の言語聴覚士が行って評価した。定量的評価としては、誤嚥の程度 A : aspiration、不顕性誤嚥の有無 S : silent aspiration、咽頭残留 R : residual の 3 項目を用いる AsR スコア<sup>10</sup>を採用した。

(8) “ 1 . 研究開始当初の背景 (8) ” のデータから食道癌患者の約 20%、5 人に 1 人は大脳基底核近傍の脳梗塞を有し、術前血中 SP 濃度は低値であると予想される。最低 20 例のイベントを確保するという意味で予定登録症例数は 100 例と設定した。

(9) 試験の参加に際しては、適格症例に対して同意説明文書を用いて説明を行い、同意書に署名を得た後に研究を行った。

(10) 本研究は、近畿大学医学部倫理委員会で承認された臨床研究である。( 28-266 )また、UMIN-CTR に登録した研究である。( UMIN000032896 )

#### 4 . 研究成果

(1) 外科医スタッフ不足から試験開始が遅れ、2020 年 3 月の時点で 70 例の同意取得という状況である。今後も予定症例数まで継続するが、今回は術後経過も判明している 66 名で検討した。

(2) 2018 年 5 月から 2020 年 1 月までの 66 例。男 : 50 例、女 : 16 例。年齢 : 平均 69.5 歳 ( 49 歳 ~ 83 歳 )。腫瘍占居部位 : Ut/Mt/Lt=12/34/20。進行度 : cStage IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IIIC/IV = 13/3/5/11/19/9/2/4。治療内容 : 手術先行/術前治療 + 手術/Salvage/非手術 = 16/45/1/4。非手術の内訳は、同意取得後に骨転移(+)、組織型が NEC、審査腹腔鏡で P(+)/CY(+)、そして術前治療後に手術拒否。

(3) 脳 MRI は 61 例で施行。大脳基底核またはその近傍にラクナ梗塞を認めた症例は 3 例 ( 4.9% ) であった。

(4) 術前血中 SP 濃度は 55 例で測定された。現時点で中央値は 48.2pg/ml であったことから 50pg/ml を仮に cutoff 値とすると、High 群/Low 群 = 25/30 例であった。P(+)/CY(+) で手術中止となった High 群の 1 例を除き、術後の誤嚥発症率を比較すると Low 群で有意に誤嚥リスクが高かった (  $P=0.0495$  )。( 表 1 )ただ、High 群の 1 例は同意取得後に甲状腺癌との重複が確認されて甲状腺左葉切除を同時に行った症例である。

表 1

血中 SP level	High 群 (SP 50pg/ml)	Low 群 (SP<50pg/ml)	P 値
誤嚥発症率	2/24 (8.3%)	9/30 (30%)	0.0495

(5) VE による術前嚥下評価は 60 例で行われた。表 2 のごとく兵頭スコアで 4 群に分けて術後の誤嚥発症率を比較したが有意差はなかった。

表 2

兵頭スコア	A 群(0 点)	B 群(1 点 ~ 3 点)	C 群(4 点 ~ 6 点)	D 群(7 点以上)	P 値
誤嚥発症率	1/14 (7.1%)	7/32 (21.9%)	4/12 (33.3%)	1/2 (50%)	0.30

(6) VFによる術前嚥下評価は53例で行われた。表3のごとく3群にAsRスコアを分けて術後の誤嚥発症率を比較したが有意差はなかった。

表 3

AsR 評価	A 群 (10 点)	B 群 (9 点～7 点)	C 群 (6 点以下)	P 値
誤嚥発症率	5/28 (17.9%)	4/16 (25.0%)	3/9 (33.3%)	0.61

(7) VEによる術後嚥下評価は43例で行われた。表4のごとく兵頭スコアで4群に分けて術後の誤嚥発症率を比較したが、低評価ほど誤嚥リスクが高くなる傾向を認められた( $P=0.058$ )。

表 4

兵頭スコア	A 群(0 点)	B 群(1 点～3 点)	C 群(4 点～6 点)	D 群(7 点以上)	P 値
誤嚥発症率	0/2 (0%)	3/21 (14.3%)	4/14 (28.6%)	4/6 (66.7%)	0.058

(8) VFによる術後嚥下評価は56例で行われた。表5のごとく3群にAsRスコアを分けて術後の誤嚥発症率を比較したが、低評価ほど有意に誤嚥を発症するリスクが高かった( $P=0.002$ )。

表 5

AsR 評価	A 群 (10 点)	B 群 (9 点～7 点)	C 群 (6 点以下)	P 値
誤嚥発症率	0/19 (0%)	2/14 (14.3%)	8/18 (44.4%)	0.002

## 5. 研究成果に対する考察と結語

(1) 60歳以上の約半数に無症候性脳梗塞を認めると報告されていたが、実際はもっと少ないと思われた。

(2) 術前のVEおよびVFによる嚥下評価では術後の誤嚥発症リスクを予測することはできなかった。加齢による嚥下機能の変化をMRIを用いて脳活動を知覚領域と運動領域に分けて検討した研究によれば、加齢によっても運動領域の活動は保持されるが体性感覚と感覚運動領域の統合力は加齢と共に大きく低下すると報告されている。<sup>11</sup>つまり、減弱した嚥下反射が術前には運動機能で代償されて補完されていたと考えられる。

(3) 術後のVEおよびVFによる嚥下評価は、頸部の手術操作によって嚥下関連筋による補完機能が破綻した状況を見るので嚥下反射の低下による嚥下障害は顕著に現れ、誤嚥リスクを適切に評価していた。術後の食事開始前には有用な検査と思われた。

(4) 術前に術後の誤嚥発症リスクを予測する因子としては血中 SP 濃度の測定が最も有用と考えられた。

## 6. 参考文献

1. Tachimori Y, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2009. *Esophagus* 2016;13:110-137.
2. Yasuda T, et al. Evaluation of dysphagia and diminished airway protection after three-field esophagectomy and a remedy. *World J Surg* 2013;37:416-423.
3. Takeyama M, et al. Enzyme immunoassay of a substance P-like immunoreactive substance in human plasma and saliva. *Chem Pharm Bull* 1990;38:3494-3496.
4. Yasuda T, et al. Decreased preoperative plasma substance P concentration is likely associated with postoperative silent aspiration after esophagectomy. *Esophagus* 2014;11:99-107.
5. Nakagawa T, et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:321-324.
6. Uehara T, et al. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 1999;30:378-382.
7. 日本放射線医学学会編 .画像診断ガイドライン 2016 年版 .p56-63 .金原出版株式会社、東京、2016 .
8. 兵頭政光、他 .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 .*日耳鼻* 2010;113:670-678 .

9. 二藤隆春、他 . 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会編 . 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 . 日摂食嚥下リハ会誌 2014;18:166-186 .
10. 鈴木基之、他 . 嚥下造影簡易評価法 ( AsR スコア ) を用いた口腔癌術後の機能評価 . 日耳鼻 2015;118:854-859 .
11. Maladraki GA, et al. Reduced somatosensory activations in swallowing with age. Human Brain Mapping 2011;32:730-743.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安田篤、木村豊、平木洋子、加藤寛章、岩間密、白石治、新海政幸、今野元博、今本治彦、古河洋、安田卓司
2. 発表標題 高齢胃癌患者に対する周術期の嚥下リハビリテーション介入の有用性
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田篤、木村豊、平木洋子、加藤寛章、岩間密、白石治、新海政幸、今野元博、安田卓司
2. 発表標題 高齢者胃切除における嚥下リハビリ介入の有用性
3. 学会等名 第91回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石治、加藤寛章、岩密、平木洋子、安田篤、新海政幸、木村豊、今野元博、安田卓司
2. 発表標題 高齢者食道癌手術における嚥下機能を考慮した術式選択
3. 学会等名 第73回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村豊、白石治、岩間密、加藤寛章、平木洋子、安田篤、新海政幸、今野元博、安田卓司
2. 発表標題 高齢食道癌患者の術後誤嚥性肺炎の発症予測における血中substance P測定の意義と展望
3. 学会等名 JDDW2019 第17回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田卓司
2. 発表標題 嚥下領域に配慮した食道領域の手術
3. 学会等名 第30回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村豊、白石治、加藤寛章、今本治彦、安田卓司
2. 発表標題 高齢食道癌患者における術後の誤嚥・肺炎に関する検討
3. 学会等名 第70回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今本 治彦  (IMAMOTO Haruhiko)  (80351609)	近畿大学・医学部・教授   (34419)	削除：2018年3月23日
研究分担者	木村 豊  (KIMURA Yutaka)  (80716994)	近畿大学・医学部・准教授   (34419)	追加：2017年3月21日
研究分担者	今野 元博  (IMANO Motohiro)  (00278681)	近畿大学・医学部附属病院・准教授   (34419)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新海 政幸 (SHINKAI Masayuki) (80340793)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	安田 篤 (YASUDA Atsushi) (60351615)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	白石 治 (SHIRAIISHI Osamu) (70388536)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	岩間 密 (IWAMA Mitsuru) (20548648)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	加藤 寛章 (KATO Hiroaki) (30460900)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	追加：2017年3月21日
研究分担者	田中 裕美子 (TANAKA Yumiko) (90642877)	近畿大学・医学部附属病院・助教  (34419)	削除：2018年3月23日
研究分担者	平木 洋子 (HIRAKI Yoko) (10709661)	近畿大学・医学部附属病院・助教  (34419)	追加：2017年3月21日
研究分担者	曾我部 俊介 (SOGABE Shunsuke) (90580754)	近畿大学・医学部・助教  (34419)	削除：2017年3月21日