

論文内容の要旨

氏名	なかもり やす ひろ 中 森 康 浩			
学位の種類	博 士 (医学)			
学位記番号	医 第 1 0 2 3 号			
学位授与の日付	平 成 2 2 年 3 月 2 3 日			
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当			
学位論文題目	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			
論文審査委員 (主 査)	教授	塩	崎	均
	(副主査)	教授	稲	瀬 正 彦
	(副主査)	教授	東	田 有 智

【目的】
食道癌術後における血中・唾液中サブスタンス P (SP) 濃度と咳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。

【方法】
胸部食道癌手術予定で文書により同意が得られた 26 例を対象に、術前、術後 2 日目 (POD2)、術後 7 日目 (POD7) に血中・唾液中 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した。

【結果】
術後において、血中 SP の平均値は術前、POD2、POD7 の順に 108.2pg/ml、66.8pg/ml、62.2pg/ml と推移し、POD2 に大きく低下した。一方、唾液中 SP は 26 例中 14 例 (53.8%) でしか測定できなかったが、POD2 に上昇し、POD7 で減少と逆の推移を示した。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。誤嚥 / 肺炎との関連を 65 歳以上の E 群と 65 歳未満の Y 群に分けて検討した。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 40pg/ml 以下で POD2 においても上昇をみなかった。血中 SP 濃度および咳嗽反射閾値に関して術前、POD2 の値から食道癌術後の誤嚥 / 肺炎に対する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 ≤ 40pg/ml が最も有意なリスク因子と判明した (p=0.008)。

【考察】
今回の検討から、食道癌術後術後において咳嗽反射は POD2 に低下を示し、易誤嚥性の状態に陥るという事実が明らかとなった。SP は大脳基底核のドーパミンの刺激で合成されるが、血中 SP 濃度も同様に POD2 に低下を示すことから術後の血圧低下に伴う脳血流低下の関与が示唆された。一方、唾液中 SP 濃度は血中よりも正確に咳嗽反射の状態を反映すると考えたが、実際は逆相関の傾向を示した。Dry side の輸液管理等で半数例では検体が採取できず、信頼性に欠けると考える。

誤嚥、肺炎との関連に関して、Y 群では肝障害の 1 例が術後肺水腫から肺炎を発症した以外は誤嚥例もなく、今回の検討では誤嚥性肺炎のリスクは少ないと考えられた。しかし E 群では誤嚥、肺炎を各 2 例ずつ認め、いずれも POD2 に咳嗽反射閾値は上昇し、術前、POD2 と血中 SP 濃度は 40pg/ml 以下を示した。そこで E 群に関して術後誤嚥性肺炎の発症に対するリスク因子を検討したが、術前の血中 SP 濃度 ≤ 40pg/ml 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。

【結語】
食道癌術後は、特に POD2 に血中 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 ≤ 40pg/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。

食道癌手術は高齢者が多く、高侵襲であり、未だに死亡率が高く、死亡原因の多くは術後肺合併症による。術後肺合併症に対して様々な対策がなされているが、十分ではなく、その中でも高齢者の多い食道癌においては術後誤嚥性肺炎が問題となる。一般的な高齢者誤嚥性肺炎に対しては様々な研究が行われ、咳嗽反射低下による不顕性誤嚥を原因として発症し、咳嗽反射低下にサブスタンスP濃度低下が関与していることが報告されている。また、サブスタンスP濃度の改善をすることで誤嚥性肺炎が予防できることが明らかになっている。高齢者の多い食道癌においても術後誤嚥性肺炎は咳嗽反射低下による不顕性誤嚥から起こり、そこにサブスタンスPの関与が考えられる。しかし、食道癌周術期において咳嗽反射の推移、サブスタンスP濃度との関連、誤嚥性肺炎との関連について報告が無く、不明である。本論文は食道癌手術患者29例を対象に食道癌周術期における咳嗽反射低下の有無、サブスタンスP濃度との関連、誤嚥/誤嚥性肺炎発症との関連を検討し、食道癌術後誤嚥/誤嚥性肺炎発症High risk群予測と術後誤嚥性肺炎発症予防の可能性を考察している。

方法：

29例の食道癌手術患者に対しクエン酸誘発咳嗽反射閾値検査による咳嗽反射閾値測定、およびELISA法を用いた血中・唾液中サブスタンスP濃度測定を術前、術後2日目、術後7日目に行っている。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成22年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第35巻 第1号
	公 表 内 容	平成22年 月 日 発行予定
	全 文	

結果：

咳嗽反射閾値は術後2日目に82.6%で閾値の上昇または最大レベルを示し、食道癌術後は咳嗽反射の低下から誤嚥を起こしやすい状態にあることが示唆された。唾液中のサブスタンスP濃度は術後2日目に上昇し、術後7日目に低下する推移を示し、咳嗽反射の推移と相反する結果であった。術後2日目には口腔内乾燥のため46%の症例で検体採取が出来ず、今回の検討において唾液中サブスタンスP濃度は信頼性に欠けるものと考えられた。血中サブスタンスP濃度は69.9%で術後2日目に低下し、術後7日目に軽度上昇または不変である推移であった。以上により術後咳嗽反射の低下に血中サブスタンスP濃度低下の関与が示唆された。肺炎症例は3例、不顕性誤嚥症例は2例認められた。年齢別の検討では65歳以上において肺炎、不顕性誤嚥症例を2例ずつ認め、65歳未満においては肺炎を1例認めたが、誤嚥に起因しない肺炎発症であった。誤嚥/誤嚥性肺炎発症症例は無発症例と比較して咳嗽反射閾値の推移に差を認めなかったが、血中サブスタンスP濃度は発症例において術前より低値であり、術後も低値のままで推移した。誤嚥/誤嚥性肺炎発症のリスクファクターを検討したところ、65歳以上において術前血中サブスタンスP濃度が40pg/ml以下のものが最も有力なリスクファクターと考えられた(p=0.008)。以上より65歳以上で術前血中サブスタンスP濃度が40pg/ml以下のものは誤嚥/誤嚥性肺炎発症のHigh risk群と考えられた。

考察：

食道癌術後は咳嗽反射の低下を認め、血中サブスタンスP濃度低下の関与が示唆された。このことは誤嚥/誤嚥性肺炎発症のリスク上昇に寄与するが、直接肺炎発症と結びつくものではなかった。実際に誤嚥/誤嚥性肺炎を高率に発症すると考えられるHigh risk群は65歳以上で術前血中サブスタンスP濃度が40pg/ml以下のものであり、High risk群予測に術前血中サブスタンスP濃度測定が有用である可能性が示唆された。今後、High risk群に対し積極的な介入をすることで術後誤嚥性肺炎発症リスクの低下が図れるものと期待される。本論文は食道癌周術期において、初めて咳嗽反射閾値とサブスタンスPとの関連および術後誤嚥性肺炎との関連を検討し、食道癌術後誤嚥性肺炎発症予防への可能性を示している。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。