

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高橋 功次郎
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第 300 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Facilitation of the swallowing reflex with bilateral afferent input from the superior laryngeal nerve
(上喉頭神経の両側同時刺激による嚥下反射の促進)

論文審査委員 主査 教授 齋藤 功
副査 教授 井上 誠
副査 准教授 北川純一

博士論文の要旨

【緒言】

咽頭・喉頭領域における味などの化学感覚や食塊による触圧感覚は、嚥下反射を誘発する主な要因として考えられており、これらの求心性情報は、舌咽神経咽頭枝および上喉頭神経を經由して嚥下中枢まで送られる。これまでの嚥下研究において、片側上喉頭神経の電気刺激は嚥下誘発に効果的であることが知られていた。また、片側舌咽神経咽頭枝の電気刺激も同様に嚥下反射を誘発することが実験的に明らかになっている。近年、咽頭と喉頭領域からの求心性情報が、嚥下中枢に同時に入力された場合、嚥下反射を促進させていることが判明した。

本研究の目的は、飲食物を飲み込むときに、食塊によって刺激される左右喉頭粘膜からの感覚情報が、嚥下中枢においてどのように処理され、嚥下反射誘発に対してどのような影響を与えるかを電気生理学的に検討することであった。

【実験方法】

体重 200～400g のウィスター系雄性ラット 20 匹を使用した。ラットはウレタン (1.0 g/kg、腹腔内) 麻酔下で、仰臥位にて実験台に固定した。体温は、温熱パッドを用い 37℃ に維持し、頸部の腹側表面上を正中縦切開し、気管を剖出した後、気管カニューレを挿入した。嚥下は、顎舌骨筋から記録された筋電図による筋活動、および喉頭運動を目視にて確認した。上喉頭神経は両側とも周囲組織から切り離して剖出し、電気刺激を行うため、切断して中枢端を双極性のステンレス鋼線電極に固定した。片側上喉頭神経刺激および両側上喉頭神経同時刺激は同様な条件 (刺激頻度: 5～70 Hz、刺激強度: 10 μ A、持続時間: 1.0 ms) にて行った。

嚥下誘発潜時は、電気刺激開始時点から一回目の嚥下開始まで、つまり筋電図上で顎舌骨筋筋活動が開始するまでの時間とした。さらに、一回目から二回目までの時間、二回目から三回目までの時間を計測し、これら二つの値の平均値を嚥下間隔時間とした。片側上喉頭神経刺激および両側上喉頭神経同時刺激の嚥下反射誘発の違いを、片側刺激群と両側刺激間において、嚥下反射誘発潜時と嚥下間隔時間で比較した。統計分析は、Newman-Keuls 法による多重比較を使用し、

有意水準 5%にて検定を行った。

【結果】

片側および両側上喉頭神経の電気刺激(5 Hz, 10 μ A, 1.0 ms)により誘発された嚥下反射誘発に関係する時間のパラメータは、片側刺激では嚥下誘発潜時は 2.43 ± 0.43 (平均 \pm 標準偏差)秒、嚥下間隔時間は 2.54 ± 0.32 秒であった。一方、両側刺激で、嚥下誘発潜時は 0.82 ± 0.13 秒、嚥下間隔時間は 1.58 ± 0.19 秒であった。つまり、嚥下誘発潜時および嚥下間隔時間は、いずれも片側刺激より両側同時刺激で明らかに減少した。

電気刺激の刺激強度を一定(10 μ A)にしたまま、刺激頻度を 5~70 Hz に変化させた場合、上喉頭神経片側刺激群の嚥下誘発潜時は、30 Hz までは刺激頻度の増加に伴い頻度依存性に減少した。これに対し、上喉頭神経両側刺激群においては、刺激頻度依存性の嚥下誘発潜時の変化は観察されなかった。しかしながら、両側同時刺激の場合には、5~30 Hz のような低頻度刺激でも、片側刺激における 30 Hz 以上の高頻度刺激と同じ嚥下誘発潜時を示した。

一方、嚥下間隔時間は、片側刺激群および両側同時刺激群いずれにおいても頻度依存性に減少した。しかしながら 5~30 Hz までは、片側刺激群に比べ両側同時刺激群の方が有意に嚥下間隔時間は短かった。

【考察】

本研究の結果より、上喉頭神経の感覚入力は、刺激条件によって嚥下反射を促進することが示唆された。上喉頭神経の片側からの感覚入力では、電気刺激頻度依存性に嚥下中枢のシナプス群で嚥下反射に対する時間的促進効果がみられ、この時間的促進効果は刺激頻度が 30 Hz 以上になると最大になると考えられる。この 30 Hz 以上の片側上喉頭神経からの感覚入力によって得ることができる最大の時間的促進効果は、低頻度の左右側上喉頭神経同時刺激によって得られる促進効果と比較して同程度であることが示された。すなわち、嚥下中枢に作用する左右上喉頭神経からの感覚入力による空間的促進効果は、嚥下反射の誘発に大きな役割を果たしていると考えられる。

【結論】

本研究結果は、上喉頭神経の左右同時感覚入力による嚥下反射に対する空間的促進効果を示している。つまり、飲食物が口腔内に摂取された後の飲食物の流れを考慮した場合、食塊が左右喉頭粘膜を同時に刺激して発生する味・触・圧感覚などの求心性情報が嚥下中枢において加算され、嚥下反射を促進させるものと考えられる。

審査結果の要旨

嚥下反射を誘発する主な要因としては、咽頭・喉頭領域における味などの化学感覚や食塊による触圧感覚などが考えられており、これらの求心性情報が舌咽神経咽頭枝および上喉頭神経を經由して嚥下中枢に伝達される。過去における実験的嚥下研究において、片側上喉頭神経の電気刺激が嚥下誘発に効果的であること、および片側舌咽神経咽頭枝の電気刺激も同様に嚥下反射を誘発することが明らかにされている。さらに最近の研究で、咽頭ならびに喉頭領域からの求心性情報を嚥下中枢に同時に入力した場合、嚥下反射を促進させていることが判明している。しかしながら、生体における飲食物の嚥下においては、摂取物により形成された食塊によって刺激され

る喉頭粘膜からの感覚情報が嚥下中枢においてどのように処理されているかは未だ不明な点が多い。

このような背景から、本研究では食塊によって刺激される左右喉頭粘膜からの感覚情報が、嚥下中枢においてどう処理され、嚥下反射誘発に対してどのような影響を及ぼしているかを解明することを目的に、ラットを用いて電気生理学的に検討した。

実験動物として体重 200～400g のウィスター系雄性ラット 20 匹を使用し、ウレタン (1.0 g/kg、腹腔内) 麻酔下で仰臥位にて実験台に固定し、以下の手順で実験を行った。

1. 温熱パッドを用い体温を 37 °C に維持し、頸部の腹側表面上を正中縦切開して気管を剖出した後、気管カニューレを挿入
2. 顎舌骨筋から記録された筋電図による筋活動および喉頭運動を目視にて嚥下を確認
3. 上喉頭神経は両側とも周囲組織から切り離して剖出し、電気刺激を行うため、切断して中枢端を双極性のステンレス鋼線電極に固定
4. 片側上喉頭神経刺激および両側上喉頭神経同時刺激は同様な条件 (刺激頻度: 5～70 Hz、刺激強度: 10 μ A、持続時間: 1.0 ms) 下で実施

嚥下誘発潜時は、電気刺激開始時点から一回目の嚥下開始、すなわち筋電図上で顎舌骨筋筋活動が開始するまでの時間とし、一回目から二回目までの時間、二回目から三回目までの時間を計測してこれら二つの値の平均値を嚥下間隔時間とした。片側上喉頭神経刺激および両側上喉頭神経同時刺激の嚥下反射誘発の違いは、片側刺激群と両側同時刺激群間において嚥下反射誘発潜時と嚥下間隔時間で比較し、Newman-Keuls 法による多重比較検定により有意水準 5 % にて統計学的に検証した。

その結果、電気刺激 (5 Hz, 10 μ A, 1.0 ms) により誘発された嚥下反射誘発に関係する時間のパラメータについて、片側刺激および両側同時刺激で比較したところ、嚥下誘発潜時および嚥下間隔時間はいずれも片側刺激より両側同時刺激で明らかに減少した。

また、電気刺激の刺激強度を一定 (10 μ A) にしたまま刺激頻度を 5～70 Hz に変化させた場合、片側刺激群の嚥下誘発潜時については 30 Hz までは刺激頻度の増加に伴い頻度依存性に減少したのに対し、両側同時刺激群においては、刺激頻度依存性の嚥下誘発潜時の変化は観察されなかった。しかしながら、両側同時刺激の場合には、5～30 Hz のような低頻度刺激でも、片側刺激における 30 Hz 以上の高頻度刺激と同じ嚥下誘発潜時を示した。

一方、嚥下間隔時間は片側刺激群および両側同時刺激群いずれにおいても頻度依存性に減少したが、5～30 Hz までは、片側刺激群に比べ両側同時刺激群の方が有意に嚥下間隔時間は短かった。

以上のことより、上喉頭神経の感覚入力刺激条件によって嚥下反射を促進することを示唆するとともに、30 Hz 以上の片側上喉頭神経刺激によって得られる最大の時間的促進効果が、低頻度の左右側上喉頭神経同時刺激による促進効果と比較して同程度であることを示し、嚥下中枢に作用する左右上喉頭神経からの感覚入力による空間的促進効果が嚥下反射の誘発に大きな役割を果たしていることを初めて実験的に明らかにした点に学位論文としての価値を認める。