

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 竹石 龍右
学位 博士(歯学)
学位記番号 新大院博(歯)第329号
学位授与の日付 平成27年3月23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 Short and Long-term effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing performance in healthy humans
(咽頭電気刺激がもたらす嚥下機能への短期および長期効果)

論文審査委員 主査 教授 山村 健介
副査 教授 井上 誠
副査 教授 小野 高裕

博士論文の要旨

日本の人口の高齢化は年々進行してきており、2013年の高齢者率は25%を超えた。また、これまで日本人の三大死亡原因であった悪性新生物、心疾患、脳血管疾患のうち、2011年には脳血管疾患に代わって肺炎が第3位となった。肺炎での死亡数の増加は、その90%以上が高齢者であることを反映しており、その要因として誤嚥性肺炎があげられている。

人口の高齢化や疾患の多様化が進んだことで、近年注目されてきたのが摂食嚥下障害である。これは食べること・飲み込むことの障害であり、その原因疾患としては咽頭梗塞、頭頸部梗塞、脳梗塞、脳出血、消化器疾患、呼吸器疾患やそれに伴う器質的・機能的障害など実に多種多様である。食べ物や唾液がうまく飲み込めず誤嚥や窒息、そして誤嚥性肺炎に至る例では死に直結する問題である。嚥下障害に対する医療として、誤嚥窒息を防ぐ意味で、これまで経管栄養を中心とした非経口的栄養摂取が選択されてきた。これにより、口から食べることで引き起こされる誤嚥や窒息は回避されるものの、食べるという楽しみが奪われることで、生活の質(Quality of Life)が著しく低下し、認知症や全身の廃用を加速するという声も聞かれる。

近年、嚥下障害の新たな治療戦略として、大脳皮質嚥下関連領域への磁気刺激や低電流直流電気刺激、咽頭粘膜への電気刺激などの手法が紹介されている。中でも、咽頭電気刺激は、装置も簡便なことから今後の普及が期待される。しかし、咽頭電気刺激が短期的には随意性嚥下を促進させることや長期的には大脳皮質の興奮性を増加させることを示唆する以外に、実際どのような機能変化をもたらすかについては、その詳細は必ずしも明らかになっていない。そこで本研究では、随意性嚥下及び末梢性嚥下を評価対象とし、咽頭粘膜への連続電気刺激が及ぼす嚥下機能の短期効果ならびに長期効果について明らかにすることを目的として、健常若年者を対象とした実験を行った。

健常成人13名(男性、平均年齢27歳)を対象とした。このうち刺激群9名、非刺激群4名とした。被験者は、ヘッドレスト付椅子に着席、咽頭刺激用カテーテル型電極、蒸留水注入用チューブを経鼻的に挿入固定した。嚥下運動の同定のため、舌骨上筋群筋電図、咽頭インピーダンス測定用電極を装着した。下咽頭へ矩形波双極電気刺激(5Hz、パルス時間1ミリ秒)を行い、感覚閾値と痛覚閾値の差の75%の刺激強さを被験者ごとに決定した。評価には、咽頭への蒸留水滴下による嚥下反射惹起までの時間(嚥下反射誘発潜伏時, SRT)、30秒間のなるべく早い唾液嚥下回数(反復

唾夜嚥下テスト, RSST) を用いた。最初に, SRT, RSST 及び刺激時の RSST (刺激時 RSST) を記録し, コントロールとした。次に, 被験者安静のもとで, 刺激群では 10 分間の連続電気刺激を行った。刺激終了直後から 60 分後までの間, 10 分間隔で SRT 及び RSST を記録した。最後に, 再度刺激時 RSST を記録した。さらに, 刺激群のうち 6 名では同様の記録を 5 日間継続して行い, SRT ならびに RSST の経日的変化を記録した。

刺激群において, 10 分間の咽喉刺激直後に SRT は増加, RSST は減少する傾向を認めたがコントロールとの間に有意差はなかった。しかし, 両者の間で負の相関を認めた。その後の 60 分間で, SRT はコントロールレベルに戻り, RSST は増加する傾向を認めた。刺激直後は Desensitization 効果を伴う変化が閾値レベルで認められた結果を示唆するものであった。また刺激時 RSST はコントロールと 60 分後に有意差を認めた。これは 60 分後の随意性嚥下に関わる上位脳の有意な興奮性上昇を示唆するものであった。また, これらの増加は, 10 分間の咽喉刺激時の嚥下回数との相関をもたなかったことから, 嚥下運動に伴うものではなく, 持続的な感覚入力をもたらしたものであることが示唆された。一方非刺激群では, 刺激直後の SRT, RSST の顕著な変化は認められなかった。

5 日間の記録では, SRT に有意な変化を認めなかったのに対して, RSST は上昇する傾向にあり, 刺激無 RSST では 60 分後において 2 日目と 5 日目, 3 日目と 5 日目, 刺激時 RSST ではコントロールにおいて初日と 5 日目, 60 分後においては, 2 日目と 5 日目に有意差を認めた。

刺激効果が, いかなる部位にもたらされたものであるか, その機序などについては不明な点が残るものの, 本研究結果は, 継続した咽喉電気刺激が随意性嚥下誘発に関わる上位脳機能の可塑性変化をもたらすものとして, 将来的に臨床応用につながる期待をもたせるものである。今後, 高齢者や嚥下障害者の記録を通してさらなる知見を得たいと考えている。

審査結果の要旨

嚥下は口腔, 咽喉頭領域の様々な筋が連続かつ同時進行的に収縮する複雑な運動であり, その制御中枢は脳幹に存在し, 「嚥下中枢」と呼ばれる。過去の研究より, 嚥下中枢は脳幹背側部の孤束核周辺に存在する起動神経群と腹側脳網様体存在する切り替え神経群から成ることが明らかになっている。このうち嚥下の誘発に重要な役割を果たすのが起動神経群である。起動神経群は上位脳からの下行性入力と三叉神経, 舌咽神経, 迷走神経を介する口腔咽喉頭領域からの末梢感覚情報が送られ, これらが統合されることで起動神経群が活性化すると切り替え神経群が決められた時間関係で嚥下に関わる筋運動ニューロンに興奮性シグナルを送り, それにしたがって自動的に嚥下運動が起こると考えられている。生体で生じる嚥下は臨時的に自らの意志で行う「随意性嚥下」とほぼ無意識に行われる「反射性嚥下」に分類されているが, 神経学的には前者は上位脳からの下行性入力の入力で起動神経群の活性化に主たる役割を果たす嚥下, 後者は末梢からの感覚情報が起動神経群の活性化に主たる役割を果たす嚥下と解釈することができる。しかし, ヒトを含む霊長類動物では起動神経群への入力のうち, どちらか一方だけで誘発される嚥下というのは考えにくく, 実際の嚥下は両者の寄与率に加え, 上位脳, 末梢からの感覚情報, 嚥下中枢の三者間での相互作用も考慮に入れた上での解釈が必要になってくるが, これらの点については不明な点が多く残されている。

そのような背景の中, 申請者はヒトで咽喉電気刺激が限時的に随意性嚥下を促進させ, 長期的には大脳皮質嚥下関連神経野の興奮性を増加させるという過去の知見を基に, 健康成人 13 名で咽喉への末梢電気刺激が随意性嚥下と反射性

嚥下に及ぼす効果を経時的に調べることで、末梢感覚情報と上位脳からの入力と嚥下中枢の活動性に及ぼす即時および長期的な影響を明らかにすることを試みた。随意性嚥下への影響の評価指標は嚥下誘発における上位脳からの入力の寄与率が最も高いと考えられる反復唾液嚥下テスト (RSST) における単位時間あたりの嚥下回数、反射性嚥下への影響の評価指標は嚥下誘発における上位脳からの入力の寄与率が低いと考えられる咽頭への蒸留水滴下における嚥下反射惹起までの時間 (嚥下反射誘発潜時, SRT) を用いている。

その結果、10 分間の咽頭への連続電気刺激を行うことにより、刺激直後には有意差は認められなかったものの刺激前と比較して SRT は増加、RSST は減少する傾向があること、その後の 60 分間の経時変化を測定することで、SRT は刺激前レベルに戻るが RSST は増加する傾向があること、咽頭電気刺激と共に行う RSST では 60 分後に刺激前と比較して有意な増加を認めることを明らかにした。加えて、10 分間の咽頭への連続電気刺激を 5 日間続けて行うことにより、RSST、咽頭電気刺激と共に行う RSST が増加する一方で、SRT には有意な変化が現れないことを明らかにした。

以上の結果より、申請者らは 10 分間の咽頭電気刺激を行うことが随意嚥下時の下行性入力の発信源となる上位脳領域に何らかの可塑的変化が起り、随意嚥下時の下行性入力が増強される可能性があることを示した。

この知見は、今後の摂食嚥下リハビリテーションにおいて安全かつ有効な手法として咽頭電気刺激の応用につながるものである。よって学位論文として十分な価値を認める。