

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 神田 知佳
学位 博士(歯学)
学位記番号 新大院博(歯)第350号
学位授与の日付 平成28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 Effect of carbonated water on swallowing performance in healthy volunteers
(常被験者において炭酸水刺激が嚥下運動にもたらす効果)

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

【目的】

嚥下運動は脳皮質からの皮質下行性入力、あるいは咽頭領域からの感覚入力、またこれら双方の入力が、脳幹部に位置する嚥下のパターン発生器ニューロンを活性化することで誘発される。炭酸水摂取は嚥下障害の臨床において嚥下運動の改善につながる可能性があることが報告されている。連続した炭酸水と水嚥下の継続は、決められた時間枠内で嚥下させる課題に対して炭酸水の効果が高いこと、嚥下障害患者において炭酸入バリウム水が、炭酸無バリウム水に比し、誤嚥と喉頭侵入を有意に減少させることなどはその臨床価値をうかがわせる。このように炭酸水がもたらす即時的な嚥下運動の変調効果が報告されているものの、そのメカニズムや長期的な効果についてはよく知られていない。本研究では、随意性及び反射性嚥下に対する炭酸水刺激時の嚥下運動誘発に対する経時的変化と、刺激部位による嚥下変調効果の違い、さらに嚥下時筋活動ごとのような変化をもたらすかを調べることを目的として健常者を対象とした実験を行った。さらに、口腔内への炭酸水刺激の直接効果を確かめるために、炭酸水を口腔内に含んだ後に、これを飲み出す吐き出すというタスクを加えて、その短期ならびに長期効果についても同様に調べた。

【方法】

被験者には健常若年者12名(男性7名、女性5名、平均年齢29.7歳)を選出した。嚥下実験では、炭酸水または水を10秒ごとに5mlずつ10分間、計300ml摂取させた。吐出実験では、炭酸水を口腔内に5ml含んだ後に、これを10秒ごとに吐き出すことを10分間継続した。随意性嚥下機能的評価として反復唾液嚥下テスト(repetitive saliva swallowing test, RSST)、不随意性嚥下機能的評価として咽頭刺激による嚥下誘発までの時間計測を用いた。前者では30秒間の随意性嚥下回数を計測し、後者では咽頭への水微量注入(0.1ml/秒)から不随意性嚥下誘発までの潜時を計測した。10分間の嚥下もしくは吐出というタスク前をコントロールとし、10分間の刺激(水もしくは炭酸水嚥下または炭酸水吐出)の後、直後から60分後までの嚥下回数と潜時を加えて、随意性嚥下時の30秒間の随意性嚥下間隔時間(嚥下回数をより反映する値)、不随意性嚥下時の筋活動(持続時間、最大値、積分値)とについても経時的変化を追った。記録として舌骨上筋群表面筋電図、喉頭部位置させた喉頭インピーダンス及び嚥下毎に被験者自身が押したボタン信号を嚥下の同期に用いた。ADコンバータを介してこれらデータをPCに取り込み、専用ソフトウェアを使用して解析を行った。

【結果と考察】

すべての試行直後にはコントロールと比較して不随意性嚥下誘発までの潜時が延長する傾向があった。また、10分間の水嚥下直後には随意性嚥下回数の低下を示したが、炭酸水嚥下および吐出では変化を認めなかった。10分間の炭酸水嚥下の60分後に有意に潜時が短縮した。水嚥下や炭酸水吐出の60分後にはこのような傾向は認められなかった。別途計算した随意性嚥下間隔時間は嚥下回数と同様の結果を示した。一方、不随意性嚥下時の筋電図に関して、炭酸水嚥下時のみ、不随意性嚥下時筋活動持続時間が時間を追って有意に減少した。

10分間の刺激直後の延長は、動物実験で示されているように、頻回の嚥下を繰り返したことによる神経や嚥下関連

筋群の一過性の疲労が原因と考えられた。また、炭酸水による口腔内への繰り返しの暴露も関連する神経活動が嚥下関連の神経回路に何らかの影響をもたらした可能性を示唆している。10分間の水嚥下のみ直後の随意性嚥下機能が低下したことから、炭酸水刺激が氷刺激とは異なる神経活動の興奮性上昇を皮質、皮質下、または下位脳幹に生じさせた可能性が示された。実際、筋活動時間が短縮したことは、下位脳幹の嚥下関連神経活動を促進することを示すものである。

10分間の水嚥下60分後や炭酸水吐出60分後ではコントロールに比して変化がみられなかったのに対し、炭酸水嚥下時には不随意性嚥下機能が有意に促進していた。10分間の炭酸水嚥下に伴う咽頭領域への炭酸水刺激が嚥下運動に関わる神経回路に何らかの増強効果を生じさせた可能性が示された。このことは60分後の不随意性嚥下筋活動時間の短縮でも示されている。水嚥下のみ、または炭酸水の口腔内への暴露のみでは、長期的な変化をもたらさなかった。炭酸水の化学刺激はTRPV1受容体の活性化に関わる可能性がある。咽頭へのTRPV1受容体への経口的刺激は、嚥下機能の可塑性変化をもたらすとの報告があることから、嚥下反射への長期効果の背景には、咽頭に多数存在するカプサイシン感受性の神経線維の関与による下位脳幹の神経ネットワークの変調が示唆された。

随意性嚥下機能の結果には影響がなかったことは、炭酸水がもたらした効果が反射性嚥下誘発とは共通の回路ではない部位での変化なのか、もしくは不随意性嚥下の促進に至るほどの活動上昇ではなかったことによるのからなのかは不明であり、今後の検討課題である。

審査結果の要旨

嚥下は口腔、咽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に存在する切り替え神経群からな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」とほぼ無意識で行われる「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が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。そのような背景の中、申請者は炭酸水の摂取が咽頭的に嚥下運動を変調し嚥下運動の改善につながる可能性があるという臨床報告に着目し、炭酸水による刺激が嚥下中枢に対し長期的な変調効果をもたらすのではないかと仮説を立て、健康成人12名を被験者にして、随意性嚥下、反射性嚥下両方についてその仮説を実験的に検証した。その際、被験者に1)炭酸水摂取(および嚥下)、2)水摂取(および嚥下)、3)炭酸水を口腔内に含んだ後に、吐出させるというタスクを行わせることで、炭酸水の刺激効果が加え、刺激有効部位の検証も行った。また、効果の検証も刺激後経時的に60分後まで行うことで、即時のもしくは短期的な効果に加え、長期的な効果も含め行った。その結果申請者は、1)すべてのタスクにおいて、直後にはコントロールと比較して反射性嚥下誘発までの潜時が延長する傾向があること、2)水摂取タスクでは随意性嚥下回数や嚥下間隔も増加するが炭酸水摂取および吐出タスクでは随意性嚥下回数や嚥下間隔には影響がないこと、3)炭酸水摂取の際のみ60分後に反射性嚥下の潜時が減少することを明らかにした。これらの結果をもとに申請者は炭酸水嚥下に伴う「咽頭領域への」炭酸水刺激が嚥下中枢に長期的な増強効果を生じさせた可能性があると考察した。加えて、炭酸水による咽頭の酸感受性TRPV1受容体の活性化がこの増強のメカニズムの根底にあるのではないかと類推した。

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の咽頭への炭酸水刺激の応用につながるものであるだけでなく、詳細なメカニズムを解明するという今後の研究ともつながり、臨時的な価値だけでなく学術的な発展性も十分である。よって学位論文として十分な価値を認める。