

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏 名 会 田 生 也
学 位 博 士 (歯学)
学 位 記 番 号 新大院博 (歯) 第360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 Peripheral and central control of swallowing initiation in healthy humans
(嚥下運動誘発における末梢と中枢の制御)

論文審査委員 主査 教授 井 上 誠
副査 教授 小 野 高 裕
副査 教授 山 村 健 介

博士論文の要旨

摂食行動の一部である嚥下は、日常的には末梢の適刺激によって誘発されるが随意性にも誘発可能な半自働運動として知られている。一方、口腔から咽頭への食塊移送にあたっては、口腔感覚が嚥下運動の誘発やその運動パターンに影響を与えることが予想される。近年、嚥下時における口腔感覚の抑制や咀嚼時における嚥下反射惹起の変調などの現象が報告され、咀嚼機能と嚥下機能との間の相互作用に興味がもたれている。本研究では、健康被験者を対象として、(1)末梢刺激が随意性嚥下に与える効果、(2)咀嚼運動が嚥下反射惹起に与える効果、(3)嚥下運動誘発における個人差がもつ生理学的意味について調べた。

健康若年成人11名を対象として、30秒間のできるだけ早い随意性嚥下 (Repetitive saliva swallowing test, RSST)、30秒間の自由咀嚼 (Chewing, CHEW)、30秒間の安静 (Resting, REST) をタスクとして記録を行った。タスク記録時に咽頭粘膜への電気刺激を行った。電気刺激は我々が独自に開発したカテーテル型電極を用いて、5 Hz、パルス時間1 msの矩形波双極刺激を下咽頭と与えて、0.2 mAから5秒ごとに0.2 mAずつ上昇させながら認知閾値、限界閾値を求め、限界閾値の75%の強さを実際に与える刺激強さとした。

始めに咽頭刺激なしとありでのRSST記録を行い咽頭刺激の効果を確かめた。次に、刺激ありとなしのCHEWならびにRESTの4つのタスクを被験者ごとにランダム化して記録し、最後に再度咽頭刺激なしとありのRSST記録を行った。

嚥下回数ならびに随意性嚥下 (RSST記録) 時の嚥下間隔を解析対象とした。本実験における咽頭刺激の有効性および再現性を確認するために、咽頭刺激なしのRSSTおよび咽頭刺激ありのRSST時の嚥下回数を1回目と2回目と比較、また刺激なしとありのRSST時の嚥下回数を比較した。さらに、同記録における嚥下間隔時間の推移についても咽頭刺激なしとありで比較した。RSST、CHEW、REST時の咽頭刺激効果については、それぞれなしとありの時の嚥下回数の差 (増加数) を比較した。次に随意性嚥下の誘発能力を反映するRSST時の嚥下回数と反射性嚥下の誘発能力を反映すると考える咽頭刺激を伴うREST時の嚥下回数との相関を調べた。

咽頭刺激なしに比べて、ありの時はいずれの被験者にもRSST時の嚥下回数の増加が認められ、さらに1回目と2回目の咽頭刺激なし、ありそれぞれのRSST時の嚥下回数には差が認められなかった。このことは本実験における咽

頭刺激の効果の高い信頼性と再現性を示すものであった。さらに、咀嚼刺激ありとなしとの間で嚥下間隔を調べたところ、咀嚼刺激ありでは2回目以降の嚥下時間が2秒台前半で安定していた。さらに、嚥下回数が多い被験者ほどその時間が短かった。以上より、末梢への適刺激が随意性嚥下誘発に安定した効果を与えること、さらに随意性嚥下誘発効果が高い被験者ほど、末梢刺激の効果も高いことが示唆された。

REST時の咀嚼刺激による嚥下回数の増加はCHEW時のものよりも有意に多かった。この結果は、咀嚼運動中の嚥下反射惹起の抑制を強く示唆するものであった。我々が霊長類動物を用いて行った過去の研究では、皮質咀嚼野への電気刺激によって誘発された咀嚼運動時には、上顎頭神経刺激によって誘発された嚥下反射が抑制を受けることが明らかになっており、嚥下に先立つ咀嚼運動が食塊の移送の時期である嚥下運動誘発を制御することは理にかなっており、その生理学的意味を考える上で興味深いといえる。今回の実験のみではそのメカニズムを解明するにいたっていない。今後、ヒト、動物を対象とした追試が必要であると思われる。

随意性嚥下の誘発能力を反映するRSST時の嚥下回数と反射性嚥下の誘発能力を反映すると考える咀嚼刺激を伴うREST時の嚥下回数には有意な正の相関を認めた。末梢性の嚥下と中枢性（随意性）の嚥下運動誘発のためには共通する神経回路が関わっており、それは下位脳幹に存在することから、嚥下運動誘発に関わる個人差は、この部位の神経活動に依存することが示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、2つの知見を得ることを目的としている。ひとつは、末梢への咀嚼刺激による随意性嚥下の促進効果に対する定量的評価、そして咀嚼運動がもたらす嚥下運動誘発への抑制効果をについてである。

2015年の平均寿命は男性で80年、女性で86年と長寿大国日本の地位はゆるぎない。平均寿命の延びを死因別に分析すると、これまで日本では、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患が三大死亡原因であったが、2011年には第3位に肺炎が浮上した。その背景にみられるのは、人口の高齢化とともに疾患の多様化が進んだことで顕在化した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癌、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、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に誤嚥や窒息、そして誤嚥性肺炎に至る例では死に直結する。実際、肺炎で死亡する患者の90%は高齢者であり、さらに高齢になるほど誤嚥性肺炎で死亡する例は増えるといわれていることから、摂食嚥下障害や肺炎予防に対する取り組みは緊急性、重要性の高い医療問題とされる。

嚥下は反射として引き起こされる運動である。すなわち、一旦嚥下運動が開始されれば一連の運動は自動的に遂行される。そしてその反射を引き起こすトリガーとして、上位脳と咽頭からの末梢入力が知られている。末梢からの刺激は主に食物や唾液であり、食事中に咀嚼によって粉碎された食塊が咽頭に入ることによって脳を刺激し、意識をなくとも嚥下反射を誘発できるように脳（下位脳幹にある嚥下中枢）が働く。日常、我々の嚥下運動はほぼ無意識のうちに引き起こされており、この点では、反射による食塊移送や誤嚥防止のための防御反射がわたしたちの嚥下の大半を占めている。そこで本研究では、末梢刺激として咀嚼刺激を用いて定量的末梢刺激のもとに随意性嚥下や咀嚼運動がどのような変化をもたらすかについて生理学的アプローチにより検討した。実験では、感覚閾値をもとに設定された電気刺激を用いて、安静、咀嚼、なるべく早い随意嚥下をタスクとしている。また、嚥下運動の評価には、(1) 嚥下誘発に関わる評価、(2) 嚥下運動パターンに関わる評価があるが、本研究では前者のみを回数と嚥下間隔時間というパラメータを用いている。

各タスク時に刺激有と無の条件を設定して比較したところ、いずれの被験者にも刺激により随意嚥下回数が増加し、嚥下間隔時間については刺激ありでは2回目以降の嚥下時間が2秒前半で安定していた。さらに、嚥下回数の多い被験者ほどその時間が短かったという。末梢への適刺激が随意嚥下を安定して誘発することは、随意嚥下においても末梢からの入力運動遂行にとって非常に重要であることを示しており大変興味深い。

一方、咀嚼時に刺激を加えても嚥下回数の有意な増加は認められず、また当然の結果として安静時に刺激を加えた際の増加に比べて有意に小さかった。咀嚼運動中の嚥下反射惹起の抑制を強く示唆するものである。咀嚼時に嚥下誘発がどのように変調を受けるのかについては諸説ある。嚥下に先立つ咀嚼運動が食塊の移送の時期である嚥下運動誘発を抑制するという説と咀嚼時にはむしろ嚥下運動誘発を促進するという異なる報告がある。これらの違いは、使用する動物の種差、麻酔の有無、誘発される咀嚼運動のパターンの違い、嚥下運動を誘発する刺激の違いなどを考慮して議論されるべきであろう。実験上麻酔動物を使用する場合など、食塊を介さない運動時には抑制を伴う制御機構があるものと考ええる。咀嚼運動を制御する中枢神経回路の活性は口腔や咽頭の末梢入力を遮断することで感覚系を介した嚥下反射誘発を抑制しているのではないかという知見には矛盾がない。咀嚼により十分な食塊形成を行っている最中は嚥下に待ったをかけることは合目的である一方、実際に食事場面では食塊や唾液などの分泌物の介在を考える必要がある。食塊の十分な形成以前に唾液や口腔から咽頭にこぼれ出た食塊が咽頭を刺激すれば嚥下反射が惹起されてしまう可能性もある。いずれにしても咀嚼と嚥下の相互作用については、今後の実験に期待したい。

中枢性入力による嚥下と末梢性入力による嚥下誘発回数に正の相関がみられたことや、本結果より嚥下運動が出やすい人とそうでない人の違いが脳幹神経回路の興奮性にあると推測する申請者らの考えは大変興味深い。大脳皮質誘発性の随意性嚥下は一見上位脳の働きによるものと考えられていたが、その能力には個人差があること（一定時間で遂行できる嚥下回数には個人差があること）、随意性の運動であるにも関わらずその違いを脳幹神経回路に由来するという考え方は斬新である。これらのメカニズムを解明して、ぜひとも臨床応用につなげてほしい。咽頭への電気刺激により嚥下運動（誘発）を改善するアプローチが可能かどうか、随意性嚥下を回復する過程において脳幹へのアプローチが適切であるかどうかなど、本研究を起点とした多くの基礎・臨床研究が可能であると思われ、学位論文としての大きな価値を認める。