様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：３２６５３
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2014
課題番号：２３５９２５４１

研究課題名（和文）慢性期統合失調症患者に発症する嚥下障害の実態調査と病態解明のための研究

研究課題名（英文）Clinical investigation for dysphagia patients with chronic schizophrenia

研究代表者
三枝　英人（Saigusa, Hideto）

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：７０２８７７１２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,000,000円

研究成果の概要（和文）：慢性期統合失調症(以下CS)では誤飲による窒息や突然死、制御困難な嚥下障害が多いと報告されるも、未解明だった。CSに嚥下障害を合併した10例の病態解析と治療を行った。頸部の異常運動、異常姿勢を呈した5例を含む全例で頚部筋群過緊張が嚥下障害の原因、増悪因子と判明した。誘因は消化管運動不全であった。薬剤過剰投与例は無かった。経鼻空腸栄養を含む徹底的な水分・栄養管理を行い、嚥下は改善、異常運動も軽減。その他に重症筋無力症、輪状咽頭筋ミオパチー、食道入口部バルーン拡張訓練による食道入口部筋損傷による医原性嚥下障害があり各治療により改善した。CSに発症した嚥下障害であっても原因追究すれば改善は得られる。

研究成果の概要（英文）：There were some reports that patients with chronic schizophrenia (CS) were often suffering from choking,reaching near sudden death, and serious swallowing disorder. We investigated 10 case of dysphagia patients with CS. Tardive cervical dystonia and dyskinesia were seen in 5 patients, and excessive higher tonicity of cervical muscles were seen in all patients. All theirgastrointestinal motilities were disturbed. Excessive administrations could not be seen in all patients. Nutritional approaches including trans-nasal jejenum feeding were effective to improve swallowing disorder and reduced degrees of abnormal movement induced by tardive dystonia or dyskinesia. Three patients including myasthenia gravis, idiopathic myopathy of the cricopharyngeal muscle, and iatrogenic dysphagia induced by balloon expanded training to upper esophageal sphincter were improved after each treatments. Dysphagia patients with CS could be improved by scientific analysis for swallowing movements.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：慢性期統合失調症　嚥下障害　統合失調症

１．研究開始当初の背景

慢性期統合失調症の患者では、食事に関連する窒息や突然死の多いこと、遅発性ジストニアやジスキネジアに伴う制御困難な嚥下障害の発症することが報告されてきた。が、その詳細についての記載は皆無であり、実際にどのような嚥下障害であったのか、どのような嚥下動態であったのかは不明であった。その中には、治療可能であった嚥下障害の患者、嚥下障害を発症し得る別の疾患が密かに合併していた患者、嚥下障害の病態に合わない誤った治療が行われていた患者の含まれていた可能性がある。従って、慢性期統合失調症の患者における嚥下障害の発症機序を知ることは、今後、有意義な治療方針や対策が講じられる可能性がある。

嚥下は、生命維持における必須の機能であると共に、心身の QOL を保つものでもある。一方で、嚥下の障害の存在は、生命維持の危機、QOL の問題、誤飲や誤嚥による窒息や肺炎の発症につながると共に、抗精神薬内服も難しくなることから、慢性期統合失調症の患者における嚥下障害発症の問題は心身への重大な負の影響を与え得る。現在、慢性期統合失調症患者の在宅療養、地域社会への参加、社会復帰が積極的に進められている中、慢性期統合失調症の患者における嚥下障害の発症の実態調査を行うことは極めて意義深いものであると考えられる。

２．研究の目的

(1) 嚥下障害を発症した慢性期統合失調症の患者の臨床的状況(統合失調症の状態、栄養管理の状況、抗精神薬の使用状況、神経学的所見、異常運動の有無、身体所見)と、個々の患者における嚥下動態の解析を行い、慢性期統合失調症患者に発症した嚥下障害の実態を明らかにする。

(2) 実際に行った治療の経過、結果を検討し、慢性期統合失調症患者に発症した嚥下障害に対する対応、治療方針につき、指針を明確に示す。

３．研究の方法

平成 19 年 4 月～平成 26 年 3 月までの期間に日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を、平成 26 年 4 月～平成 27 年 3 月までの期間に東京女子医科大学八千代医療センター耳鼻咽喉科を受診した嚥下障害を発症した慢性期統合失調症患者で 1 年以上経過を追跡できた患者につき、臨床的な検討を行った。(1) 臨床的検討：個々の患者の嚥下障害発症の状況、統合失調症の状況、抗精神薬の服薬状況、遅発性ジストニアやジスキネジアなどの異常運動の有無、既往歴、身体所見を含む臨床所見について実態調査を行う。調査は、実際の診察、診療記録、検査記録より行った。(2) 嚥下動態の検討：個々の患者の嚥下動態について、耳鼻咽喉および頸部の所見、嚥下および上部消化管透視検査記録、症例によっては嚥下関連筋に対する *hooked wired electrode* による筋電図検査を行い、嚥下動態の解析を行った。(3)嚥下障害に対する治療法についての検討：個々の患者に対して実際に行った治療方法とその後の経過につき、臨床的な検討を行う。

４．研究成果

集計し得た患者は 10 例であった。統合失調症の経過は、最短で 13 年、最長で 44 年といずれも長期経過した患者であった。1 例で、前頭葉切除がなされていた。嚥下障害発症の経過は全例で 4 ヶ月以上を経過し、認識され、当初は精神症状として誤認されていた。6 例で代替栄養が行われていた。精神神経状態は、カタレプシーを呈した症例が 1 例、陰性症状増悪、陽性症状を呈した症例が 2 例存在したが、その他では比較的安定した状態にあったが、嚥下障害進行と共に患者の表情は硬く、頸部筋群～肩帯筋群の筋緊張性亢進が目立っていた。1 例で *fluphenazine* のデポ製剤筋注開始後から遅発性ジスキネジアの悪化と共に嚥下が不良となった症例が存在したが、その他ではクロツプロマジン換算、ジアゼパム換算、ピペリデン換算で抗精神薬の過量投与の行われていた例はなかった。その内訳は、頸部の異常運動は 5 例に認められ、1 例は嚥下時に頸部を強く背屈する、2 例は嚥下時に喉頭が下降する、2 例は頸部前後の激しい遅発性ジスキネジアであった。嚥下時に喉頭が下降する 2 例は嚥下透視画像同期筋電図検査から遅発性ジストニアと診断された。頸部が背屈する症例は、抗精神薬投与に伴う消化管運動不全、胃排泄能低下、滑脱型食道ヘルニアを認めたため、消化管粘膜保護剤、消化管運動改善薬、胃酸分泌抑制の投与を行ったところ、頸部の異常な背屈運動は消退したことから、胃食道逆流に抗する小児の Sandifer 症候群に類似した異常姿勢と考えられた。遅発性ジスキネジアは嚥下時には消失するため、ジスキネジア自身が嚥下障害の原因では無いと考えられたが、同時に頸部筋群の強い筋緊張性亢進を示し、消化管運動不全、胃排泄能低下を認めたため、経鼻空腸栄養による栄養管理を行いつつ体重増加を目指し、理学療法を行ったところ、ジスキネジアの振幅が軽減し、嚥下が改善した。神経学的所見では、関節固縮などの錐体外路症状を示した症例はいなかった。

嚥下動態の解析では、嚥下時の喉頭下降が 2 例、頸部筋群の過筋緊張による嚥下時の舌骨･喉頭の挙上運動制限を呈した症例が 5 例、嚥下時の下顎骨の下制・舌骨/喉頭の挙上不良を呈した例が 1 例、食道入口開大の異常な制限を認めた例が 2 例であった。全例に薬物調整を行いつつ、嚥下動態の解析に従って以下に示す治療を行った。頸部筋群の過緊張による舌骨・喉頭挙上制限を示した症例は全例で過度の消化管運動不全、腸管ガスの多量の残留、胃排泄能低下、高度体重減少を認め、

胸式の浅呼吸を行っていた。体重減少の著しい症例では、十二指腸水平部で脊柱・腹部大動脈の後方からの圧排により通過が不良となっていた。これに対して、消化管運動改善薬、胃酸分泌抑制剤の投与、経鼻空腸栄養による栄養管理とこれによる体重増加に伴い、頸部筋群の過緊張性が改善し、嚥下は改善した。嚥下時の下顎骨の下制・舌骨/喉頭の挙上不良例は重症筋無力症であった。重症筋無力症に対する治療で嚥下は改善した。食道入口部開大の異常な制限を認めた症例のうち 1 例は、輪状咽頭筋～頸部食道上部筋層に限局したミオパチーによるものであった。もう一例は、当初は躁状態に対して過投与された炭酸リチウムの副作用による小脳失調による姿勢保持困難が原因の嚥下障害であったにもかかわらず、食道入口部開大不全として食道入口部バルーン拡張訓練が行われたことで、輪状咽頭筋～頸部食道筋層の断裂・線維化が起こったことが原因であった。この 2 例は全身麻酔下の嚥下能改善術(輪状咽頭筋切除術)により嚥下の改善を得た。遅発性ジストニアによる嚥下時の喉頭下降を呈した 2 症例でも、消化管運動不全、腸管ガス残留著明、胃排泄能低下を認め、この治療を行うと共にジストニアに抗する頸部筋群の過緊張性を軽減させるよう理学療法を行ったところ、ジストニアは消失しないものの、その程度が軽減し、嚥下が改善し、更に体重増加が得られると嚥下も安定した。

慢性期統合失調症に発症した嚥下障害であっても、その原因を追究することで改善が得られることが判明した。嚥下障害が発症しても、当初は精神症状として誤認されている場合には、より一層に体重減少が進みつつ、更に誤嚥、肺炎を呈するに至れば、余計に頸部筋群の過緊張性が進行し、嚥下障害の原因、ジスキネジアやジストニアの外観上の増悪因子となり得る。このことから、薬剤調整と共に、嚥下障害の真の原因を追究すると共に、消化管運動不全、胃食道逆流に対する治療、経鼻空腸栄養を含む水分・栄養管理をまず徹底的に行うことが重要と考えられた。体重増加と共に患者の表情の改善も得られることから、嚥下障害による二次的な精神症状の修飾に気を取られず、まず、嚥下障害の原因追究、水分栄養管理を行うことが重要と考えられた。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　20　件）

(英文)

(1) Saigusa H, Susuki N, Yamaguchi S, Komachi T, Kadosono O, Nakamura T, Aino I, Matsuoka C, Hongo T, Saigusa M, Ito H: Clinical study of the incidence of arytenoid cartilage dislocation for the patients after jeneral anesthesia with tracheal intubation. J Anes Clin Res 4: 359-363, 2013. (査読有)

(2) Saigusa H, Tanuma K, Yamashita K, Aino I, Saigusa M, Niimi S: Fiber arrangements of the vertical lingual muscle in Human adult subjects. Eur J Anat 16: 177-183, 2012. (査読有)

(3) Saigusa H, Yamaguchi S, Nakamura T, Komachi T, Kadosono O, Ito H, Saigusa M, Niimi S: Surgical improvement of speech disorder caused by amyotorophic lateral sclerosis. Tohoku J Exp Med 228: 371-376, 2012. (査読有)

(和文)

(1) 三枝英人：小児における胃食道逆流症とその発現：特に生命形態学的背景について．小児耳鼻咽喉科. 35: 189-195, 2014. (査読無)

(2) 三枝英人：呼吸の歴史．嚥下医学．3: 245-253, 2014. (査読無)

(3) 三枝英人：私が愛用する手術器具‐北村氏摂子(長)－嚥下能・音声機能改善手術における使用‐. JOHNS 30: 1394-1397, 2014. (査読無)

(4) 三枝英人：嚥下障害の患者を診る：いかに診察すべきか．東京都耳鼻咽喉科医会会報. 144: 32-36, 2014. (査読無)

(5) 三枝英人：嚥下障害の診断・治療．神経治療学. 31:145-148, 2014. (査読無)

(6) 三枝英人：反回神経麻痺/輪状披裂関節脱臼．耳喉頭頸. 85: 250-253, 2014. (査読無)

(7) 三枝英人：嚥下機能がどこまでわかるか？ JOHNS. 30: 219-224, 2014. (査読無)

(8) 三枝英人: 反回神経麻痺. Medical Practice. 31: 322-325, 2014. (査読無)

(9) 三枝英人：パーキンソン病における声とことばの障害(音声障害と構音障害). Frontiers in Parkinson Disease. 6: 232-236, 2013. (査読無)

(10) 三枝英人：半夏厚朴湯. JOHNS 29: 2059-2061, 2013. (査読無)

(11) 三枝英人：嚥下障害‐延髄外側症候群を中心に‐. MBENT. 157: 136-142, 2013. (査読無)

(12) 三枝英人, 中村毅, 小町太郎, 山口智, 門園修, 愛野井一郎, 伊藤裕之：慢性期統合失調症患者に発症した重症筋無力症による嚥下障害の一例．嚥下医学 2:61-68, 2013. (査読有)

(13) 三枝英人：嚥下障害．耳喉頭頸 85:116-121, 2013. (査読無)

(14) 三枝英人：嚥下内視鏡検査と治療計画. ENTONI 147:59-66, 2012. (査読無)

他、3 件

〔学会発表〕（計　25　件）

(1) 三枝英人，　門園修，藤田弘之，栗原まな，　伊藤康正，伊藤裕之:発声機能尾と共に経口摂取回復に導き得た小児の脳出血後の重度嚥下障害例．第 28 回日本嚥下医学会総会・学術講演会．コラッセ福島(福島県・福島市)，2015．

(2) 三枝英人，　中村毅，　小町太郎，　門園修，　伊藤裕之:慢性期統合失調症患者に発症する嚥下障害についての臨床的検討．第 32 回日本神経治療学会総会・学術講演会．東京ドームホテル(東京都・文京区)，2014．

(3) 三枝英人，　山口智，　小町太郎，　門園修，　愛野威一郎，　中村毅，伊藤裕之：嚥下能改善術を行った慢性期統合失調症に合併した嚥下障害．第 66 回日本気管食道科学会総会・学術講演会．高知県立県民文化ホール(高知県・高知市)，2014．

(4) 三枝英人，　伊藤裕之：長期経過し、治療に難渋しているジストニア症例．第 29 回日本大脳基底核研究会．青森国際ホテル(青森県・青森市)，2014．

(5) 三枝英人：集中治療における嚥下障害とリハビリテーション．第 23 回日本集中治療医学会関東甲信越地方部会．ステーションコンファランス東京(東京都・中央区)，2014．

(6) 三枝英人：脳神経外科医に必要な嚥下の知識．第 125 回日本脳神経外科学会関東支部会．野村コンファレンスプラザ日本橋(東京都・中央区)，2014．

(7) 三枝英人，　山口智，小町太郎，門園修，伊藤裕之：高齢男性に発症する輪状咽頭筋に限局したミオパチーによる嚥下障害:その臨床的特徴について．第 31 回日本嚥下医学会総会・学術講演会．学術総合センター(東京都・千代田区)，2014．

(8) 三枝英人，小町太郎，　山口智，　門園修，永積渉，　伊藤裕之:慢性期統合失調症患者に発症する嚥下障害についての臨床的検討．　第 58 回日本音声言語医学会総会・学術講演会．高知県民文化ホール(高知県・高知市)，2013．

(9) 三枝英人：嚥下障害の診断・治療．第 31 回日本神経治療学会総会・学術講演会．東京ドームホテル(東京都・文京区)，2013．

(10)　三枝英人：嚥下障害の患者を診る－如何に診察すべきか－．東京都耳鼻咽喉科医会学術講演会．京王プラザホテル(東京都・新宿区)，2013．

(11)　三枝英人：嚥下障害に悩む患者、家族を如何に診療し、治療に導くべきか？第 199 回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会．東京商工会議所(東京都・千代田区)，2013．

(12)　三枝英人，山口智，　小町太郎，門園修，中村毅，　伊藤裕之：難治性咽頭期嚥下障害に対する Krespi 法(粘膜下輪状軟骨後板亜全摘術)の改良による機能改善．第 36 回日本嚥下医学会総会・学術講演会．みやこめっせ(京都府・京都市)，2013．

(13)　三枝英人，山口智，　小町太郎，中村毅，　伊藤裕之：遅発性ジスキネジアによる嚥下障害の一例：慢性期統合失調症に発症する嚥下障害についての臨床的研究．第 63 回日本気管食道科学会総会・学術講演会．ホテル日航東京(東京都・港区)，2012．

(14)　三枝英人，中村毅，　山口智，　小町太郎，　門園修，　伊藤裕之：嚥下に伴うジストニアと思われる喉頭の異常運動による嚥下障害．第 27 回日本大脳基底核研究会．ハルミグランドホテル(東京都・中央区)，2012．

他、11 件

〔図書〕（計　3　件）

(1) 三枝英人：鼻腔のケア．重症心身障害・者・看護ケア実践マニュアル，診断と治療社，　東京，2015，pp 214-215．

(2) 三枝英人：耳のケア．重症心身障害・者・看護ケア実践マニュアル，診断と治療社，東京，2015，pp 217-218．

(3) 三枝英人：嚥下障害．ＥＮＴコンパス，ライフサイエンス社，東京，2014，pp 68-71．

６．研究組織

(1)研究代表者:三枝 英人（SAIGUSA, Hideto）
東京女子医科大学・医学部・八千代医療センター
耳鼻咽喉科・小児耳鼻咽喉科・講師、
研究者番号：70287712

(2) 研究分担者:伊藤 滋朗（ITOU Shigerou）
日本医科大学・医学部・大学院精神医学・助教、
研究者番号：90515975

(3) 研究分担者：下田 健吾（SHIMODA Kengo）
日本医科大学・医学部・大学院精神医学・講師
研究者番号：310277529

(4) 研究分担者：朝山　健太郎(ASAYAMA Kentarou)
日本医科大学・医学部・大学院精神医学・助教
研究者番号：20373011

(5) 研究分担者：澤谷 篤(SAWAYA Atushi)
日本医科大学・医学部・大学院精神医学・助教
研究者番号：30449269

(6) 研究分担者：池森 紀夫(IKEMORI Norio)
日本医科大学・医学部・大学院精神医学
研究者番号：00350041

(7) 研究分担者：小町 太郎(KOMACHI Taro)
日本医科大学・医学部・大学院感覚器・
頭頸部外科学・助教
研究者番号：10409162