

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670814

研究課題名(和文) ヒト嚥下反射誘発および高次機能評価システムの構築

研究課題名(英文) Assessment for peripheral and central controls of ingestion behavior

研究代表者

井上 誠 (Makoto, Inoue)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00303131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らが独自に考案した咽頭電気刺激による嚥下反射誘発システムは、すべての嚥下関連筋を制御下で同時に活性化できる画期的な方法である。本研究の目的は、このシステムを用い、随意性嚥下を促進することを明らかにし、さらに刺激がもたらす上位脳への影響を解明することであった。その結果、本刺激がもたらす随意性嚥下および反射性嚥下への効果が安静時、咀嚼時、随意性嚥下時で異なることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We investigated how peripheral inputs might assist central inputs in the control of voluntary evoked swallowing and whether natural chewing behavior affects the initiation of involuntary swallowing in healthy humans. We delivered pharyngeal electrical stimulation (PES) to the laryngopharynx and compared the number of swallows that occurred with and without PES during chewing, voluntary swallowing or at rest. PES significantly increased the number of voluntary evoked swallows at rest and during voluntary swallowing and this facilitatory effect was larger at rest than during chewing. Based on the current results, we suggest that (1) peripheral inputs within a certain range appear to facilitate the central inputs that control voluntary swallowing, (2) inter-individual variations in swallowing initiation may arise from differences in the excitability of the common neural network, (3) during chewing, such that the neural network associated with chewing may regulate swallowing initiation.

研究分野：嚥下障害学

キーワード：嚥下障害 リハビリテーション 歯科

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の日本にあって、加齢に伴う廃用や脳血管疾患の後遺症が原因となって食べること、飲み込むことに障害をもつ要介護高齢者が増加している。この摂食・嚥下機能障害における問題の多くは飲み込みの力をコントロールできないことや、自らの意志による飲み込み動作（随意性嚥下）を引き起こせないことによるものが多い。申請者は、摂食・嚥下障害患者に対する臨床介入を経験する中で、随意性嚥下の出来ない障害に対して、他動的に咽頭粘膜に電気刺激を与えることにより、嚥下中枢を賦活化し、嚥下反射の誘発を制御する方法を模索してきた。この結果、痛みを伴わない咽頭への電気刺激が随意性嚥下を促進するという予備データを得ることができた。

2. 研究の目的

嚥下機能と上位脳や口腔機能との関わりに着目して、嚥下中枢の神経回路を全容解明し嚥下障害診断・治療の指標とすることを最終目的として、以下に本研究の具体的目標を3つ挙げる。

(1) 嚥下反射惹起を容易にする効果的・効率的刺激様式の確立

(2) 咽頭電気刺激 (Pharyngeal electrical stimulation, PESTim) がもたらす効果の個人差

(3) 嚥下中枢と上位脳との機能連関の解明
末梢電気刺激により嚥下反射が効果的に誘発されることは申請者らの実験からも明らかであり、目標1は比較的容易に達成できると思われる。一方で、嚥下運動の出やすさ、出にくさには個人差があるとの報告があることから、本システムを用いた嚥下誘発に関する個人差の解明を目標2とする。嚥下反射は消化管活動の一部であるだけでなく、異物を誤嚥しないように咽頭から排除する生体防御反応とも捉えることができ、単純な条件刺激によって容易に変調すべきものではないとも考えられる。そこで、咽頭電気刺激による嚥下反射誘発が、咀嚼などの周辺活動や睡眠覚醒・我慢などの高次機能の変化により、いかなる変化をもたらすかを調べる。

3. 研究の方法

咽頭電気刺激の効果・効率を評価する実験ならびに高次機能への関与を調べる実験を行う。

(1) 嚥下反射誘発に関わる至適パラメータの決定

咽頭部への電気刺激を先行研究に習って行い、随意性嚥下時の嚥下回数ならびに嚥下間隔時間を指標として嚥下運動誘発効果を確認する。

(2) 条件付けによる嚥下反射誘発効果の変化

被験者への課題として 咀嚼運動 (CHEW)、なるべく早い嚥下運動 (RSST)、安静

(REST)、という3つの課題を課す。は無味無臭のガムを自由咀嚼させ、は30秒間の刺激中に嚥下を我慢させ、は安静のもとに、それぞれ嚥下反射誘発がどのような影響を受けるか検討する。

電気刺激には我々が独自に開発したカテ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に与えて、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する。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認する。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 記録を行う。

(1) の解析対象は、随意嚥下回数ならびに嚥下間隔を対象とする。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する。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する。(2) では、RSST、CHEW、REST 時の咽頭刺激効果について、それぞれなしとありの時の嚥下回数の差(増加数)を比較する。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る。

4. 研究成果

咽頭刺激なしに比べて、ありの時に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(図1)。

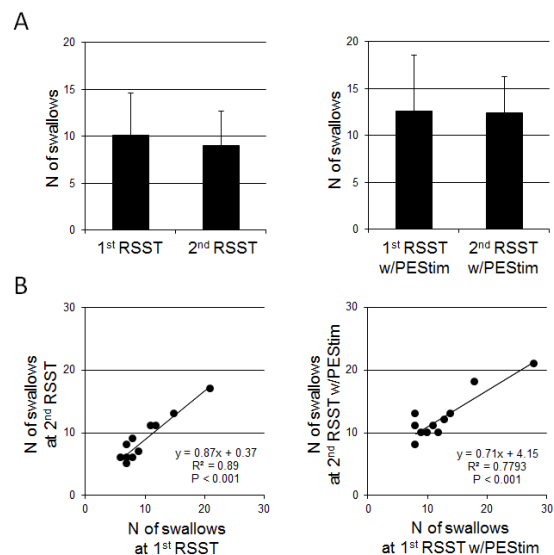


図1. 嚥下回数でみる咽頭電気刺激効果。A, RSSTを2回行った時の電気刺激なし(左)とあり(右)での嚥下回数。両者に有意差は

認められない。本実験における刺激効果の再現性を確認した。B, 1 回目と 2 回目の RSST 時の嚥下回数をプロットしたグラフ。

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、咽頭刺激ありとなしとの間で嚥下間隔を調べたところ、咽頭刺激ありでは 2 回目以降の嚥下時間が 2 秒前半で安定しており(図 2), さらに、嚥下回数の多い被験者ほどその時間が短かった。以上より、末梢への適刺激は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。

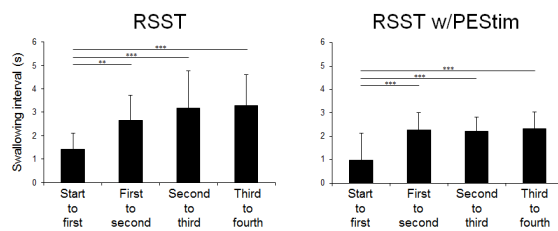


図 2. 嚥下間隔時間でみる咽頭電気刺激効果。刺激なし(左)では、2 回目以降の嚥下間隔時間が徐々に延長しているのに対して、刺激あり(右)では、2 回目以降の嚥下間隔時間が安定していた。

REST 時の咽頭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(図 3)。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。我々が麻酔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様運動時には、上喉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はいたっていない。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。

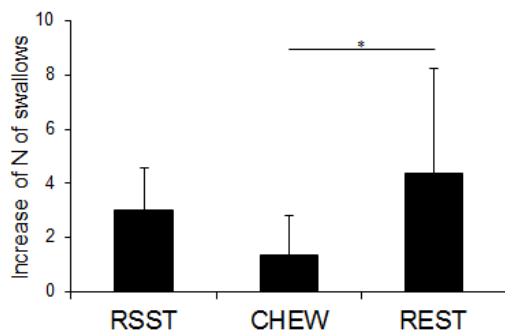


図 3. 各タスク時の咽頭電気刺激効果。安静時(REST)の嚥下回数増加数は咀嚼時(CHEW)のものよりも大きい。

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 時の嚥下回数には有意な正の相関を認めた(図 4)。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(図 5)。

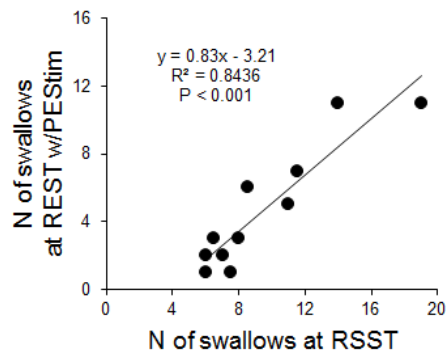


図 4. 随意性嚥下と反射性嚥下回数の相関。被験者ごとに随意性嚥下回数と反射性嚥下回数をプロットしたところ、両者に正の相関が認められた。

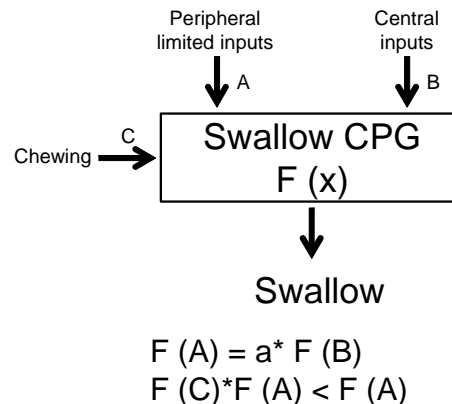


図 5. 末梢性入力(A)による嚥下誘発と中枢性入力(B)による嚥下誘発ならびに咀嚼運動(C)との関係。

A と B の間には相関が認められることから、個人の嚥下誘発を決める要素は共通数嚥下のパターン発生器(F(x))にあると考えられる。咀嚼動作は、少なくとも末梢性入力による嚥下誘発を抑制していると考えられる。

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 2 件)

Aida S, Takeishi R, Magara J, Watanabe M, Ito K, Nakamura Y, Tsujimura T, Hayashi H, Inoue M: Peripheral and central control of swallowing initiation in healthy humans. *Physiol Behav* (査読有) 151:404-411, 2015.

DOI:10.1016/j.physbeh.2015.08.003

井上 誠：咀嚼と嚥下反射に関する最近の知見．ベーシックサイエンス，嚥下医学（査読無）Vo.4（2）：182-188，2015．

〔学会発表〕（計8件）

Inoue M, Tsujimura T, Magara J: Peripheral and central control of swallowing initiation in humans. The Dysphagia Research Society 24th Annual Meeting, Tucson, Arizona, USA, 2016.2.25-27.

井上 誠：末梢刺激がもたらす嚥下機能への影響．第39回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会，大阪国際交流センター（大阪府・大阪市），2016年2月12-13日．

井上 誠：末梢刺激がもたらす摂食嚥下機能の改善への期待．パネルディスカッション「臨床応用に役立つ摂食嚥下研究の最前線」，第21回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会，京都国際会議場（京都府・京都市），2015年9月11日．

Inoue M: Dysphagia Rehabilitation in Japan -now and future-. 12th Asian Congress of Nutrition, Yokohama, Kanagawa, Japan, 2015.5.16.

会田生也，林 宏和，竹石龍右，谷口裕重，堀 一浩，井上 誠：咀嚼がもたらす嚥下運動誘発抑制．平成26年度新潟歯学会第2回例会，新潟大学歯学部（新潟県・新潟市），2014年11月8日，新潟歯会誌44(2)：130，2014．

井上 誠，竹石龍右：咀嚼運動が嚥下反射誘発のタイミングに与える影響．第25回日本咀嚼学会学術大会，静岡県立大学（静岡県・静岡市），2014年9月20日，日咀嚼会誌24(2)：78-9，2014．

竹石龍右，真柄 仁，谷口裕重，林 宏和，辻村恭憲，堀 一浩，井上 誠：ヒト咽頭粘膜への電気刺激がもたらす嚥下機能の神経可塑性変化．第20回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会，京王プラザホテル（東京都・新宿区），2014年9月6-7日，日摂食嚥下リハ会抄録集：199，2014．

Inoue M: Effects of pharyngeal electrical stimulation on the swallowing behaviors in humans. S3-5-2 摂食行動の神経制御機構．Neuro2013，京都国際会議場（京都府・京都市），Jun.20.2013．

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

6．研究組織

(1)研究代表者

井上 誠（INOUE, Makoto）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00303131

(2)研究分担者

辻村 恭憲（TSUJIMURA, Takanori）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00548935

真柄 仁（MAGARA, Jin）

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90452060