

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04988

研究課題名(和文) 嚥下に関わる脳の神経制御機構のイメージング解析と脳の可塑性からみた嚥下障害治療

研究課題名(英文) Central neuroregulatory imaging on swallowing and therapeutic strategy for swallowing disorder based on brain plasticity

研究代表者

兵頭 政光 (Hyodo, Masamitsu)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：00181123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,200,000円

研究成果の概要(和文)：健常者5名を対象として2mLの水嚥下時の脳活動を、機能的MRI (functional MRI; fMRI) を用いて画像解析した。その結果、感覚運動野(一次運動野、一次感覚野)、補足運動野、二次性感覚野、運動前皮質、後頭頂皮質、帯状回、小脳、島皮質、脳梁、大脳基底核、視床で脳賦活を認めた。これらの領域における神経ネットワークが、嚥下運動の促進あるいは抑制に関わっていると考えられた。また、嚥下障害治療においては嚥下関連筋、特に舌骨上筋群の機能回復を目的とした、神経筋電気刺激治療を実施し、その効果を筋電図学的に分析した。その結果、積分筋電値が有意に増加し治療効果が裏付けられた。

研究成果の概要(英文)：Brain activity during swallowing of 2 mL water was analyzed by functional MRI (functional MRI; fMRI) in 5 healthy volunteers. As a result, the sensory motor cortex (primary motor cortex, primary sensory cortex), supplementary motor cortex, secondary sensory cortex, premotor cortex, posterior parietal cortex, cingulate gyrus, cerebellum, islet cortex, corpus callosum, basal ganglia, thalamus were activated. Neural networks in these areas were thought to be involved in the promotion or suppression of swallowing function. In the treatment of swallowing disorder, neuromuscular electrical stimulation therapy was performed for the purpose to restore the function of swallow-related muscles, particularly suprahyoid muscles, and the effect was analyzed by electromyographic study. As a result, tongue elevation maneuver is the most effective.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：機能的MRI 嚥下機能検査 舌骨上筋群 神経筋電気刺激療法 筋電図 嚥下リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

嚥下運動においては延髄の中枢性パターン形成器 (Central Pattern Generator: CPG) が中心的な役割を担うが、それ以外に大脳皮質、大脳基底核、小脳などからも促進的あるいは抑制的な制御を受けることで調節されている。例えば大脳皮質における嚥下関連領域は眼窩回吻側部に同定され、同部位より延髄嚥下関連ニューロンに対して両側性に入力が認められている。その投射の生理的意義としては、一連の CPG の発火閾値を変化させて末梢知覚入力による嚥下の惹起性を調節しているものと考えられている。

脳幹の障害が高度の嚥下障害を引き起こすことは言うまでもないが、嚥下障害患者の多くは大脳皮質や大脳基底核に病変を有している。このことは、嚥下障害を単に脳幹の機能障害としてばかりでなく、大脳皮質を含めた嚥下の神経ネットワーク機構の障害としてとらえることの必要性を示している。

また、嚥下障害に対する嚥下訓練や外科的治療後には、嚥下反射の惹起性が悪くても代償的嚥下法を獲得することで、経口摂取を再獲得する例が少なくない。これには、嚥下障害の回復過程においては中枢での神経ネットワーク機構の機能的再編成、すなわち脳の可塑性が強く関与しているものと考えられる。このようなことから、嚥下障害治療を考える上では、脳の神経調節機構の解明と脳の可塑性を考慮に入れた治療法の確立が必要と言える。

2. 研究の目的

本研究においては、

- 1) 健常者における嚥下時の脳の嚥下関連活動領域のイメージング解析
- 2) 嚥下障害患者における神経調節機構の障害パターン解析
- 3) 咽喉頭の感覚刺激ないしリハビリテーションによる嚥下障害治療前後の中枢における神経活動様式の比較を行う。

以上より、嚥下運動時における大脳皮質や大脳基底核など高位中枢からの神経制御機構を解明するとともに、嚥下障害患者における障害パターンを明らかにする。また、治療的介入によりこれらの障害パターンがどのように変化するかを解析し、実際の嚥

下機能にどのように反映されるかを明らかにする。治療的介入としては経頭蓋磁気刺激、嗅覚・味覚刺激、および嚥下リハビリテーションを行う。

3. 研究の方法

1. 機能的核磁気共鳴検査 (functional MRI : fMRI) による嚥下時の脳内賦活部位の同定とネットワーク解析

健常被験者を対象として、嚥下時および負荷嚥下時の嚥下関連活動領域について MRI 装置 (MAGNETOM Verio3T, SIEMENS, 高知工科大学脳コミュニケーション研究センター) により以下の方法で解析する。

1) タスクは空嚥下および 1 回 2cc の冷水嚥下とし、嚥下後に 3 回空嚥下を行う。嚥下指示は音刺激提示により、40 秒間隔で行う。

2) 画像解析は数値解析ソフトウェアである Statistical Parametric Mapping (SPM) Ver12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) を用いて行う。統計前処置として位置補正、空間的平滑化、フィルタリングを行い、別に撮影した高解像度 MRI 画像に賦活部位をマッピングする

次いで、脳内の活動を解析する目的で BOLD (blood-oxygen-level dependant) 信号の変化率を fMRI の時間経過に沿って調べ、部位同士の相関係数をピアソン法により計算する。そのデータを LISREL (Scientific Software) を用いて解析し、神経ネットワークを明らかにする。

2. 嚥下障害患者における神経調節機構の障害パターン解析

嚥下障害患者 (仮性球麻痺優位患者、球麻痺優位患者、および神経筋疾患患者) (各群 6 例を目標) に対して、同様の方法で嚥下時の脳活動パターンおよび神経ネットワーク機構を解析する。ただし、いずれの患者も経口摂取が可能で嚥下障害の症状が安定していることを条件とする。仮性球麻痺群、球麻痺群、神経筋疾患群で障害パターンを比較することで、嚥下障害様式による脳活動パターンの違いを解析する。

3. 治療的介入による嚥下筋の機能変化と脳活動パターンの変化の解析

嚥下障害患者を対象として、神経筋電気刺

激装置 (Vital Stim®) により、舌骨上筋群の電気刺激療法を 1~2 ヶ月間実施する。治療は 1 回 10 分を 1 日 3 セット施行する。その前後で舌骨上筋群の筋電図波形について、最大努力での舌背挙上を指示し、開始後 1~20 秒後まで 1 秒ごとの積分筋電値および中間周波数により解析する。

また、言語聴覚士による嚥下リハビリテーション (咽頭感覚刺激、うなずき嚥下などの嚥下パターン訓練など) を 1~2 ヶ月間実施する。その前後で脳賦活パターンの変化を fMRI により評価する。その変化は賦活の減少、増加、再編成に分けて評価する。

4. 研究成果

嚥下障害のない健常者 5 名を対象として 2mL の水嚥下時の脳活動を、機能的 MRI (functional MRI; fMRI) を用いて画像解析した。その結果、感覚運動野 (一次運動野、一次感覚野)、補足運動野、二次性感覚野、運動前皮質、後頭頂皮質、帯状回、小脳、島皮質、脳梁、大脳基底核、視床で脳賦活を認めた。これらの領域における神経ネットワークが、嚥下運動の促進あるいは抑制に関わっていると考えられた。

これらの結果は過去の文献 (喜友名朝則、他: 喉頭 62, 2016; Hamdy S, et al: Am J Physiol 277, 1999; Mosier K, et al: Exp Brain Res 140, 2001) とほぼ同様の結果であった。主な領域の役割としては、

運動野: 嚥下の誘発に関与

補足運動野: 嚥下運動の抑制

帯状回: 随意嚥下において運動の計画や開始に関与

感覚野: 嚥下反射惹起に関わる咽頭頭部の感覚情報の感知

島: 大脳皮質や視床、孤束核と連携して嚥下の開始に関与

小脳: 一次運動皮質、一次感覚皮質、補足運動野などの制御に関与

大脳基底核: 大脳皮質と視床を連合して嚥下の惹起性を調節

これらの結果より、中枢ではさまざまなネットワークを介して嚥下運動の促進と抑制の制御が行われていると考えられた。

一方、嚥下障害患者を対象とした fMRI 検査

は、水の咽頭注入による嚥下運動の惹起性に再現性がみられず、また、頭部や頸部が固定された状態で定期的に嚥下運動を行うことができず、嚥下障害患者を対象とした fMRI 検査は実施することができなかった。

嚥下障害患者 7 名を対象として、舌骨上筋群の神経筋電気刺激療法を施行した。治療後には舌骨上筋群の積分筋電値 (Integrated electromyogram: IEMG) は有意に増大し、神経筋電気刺激療法の効果が裏付けられた。また、高速フーリエ変換を行って中間周波数 (median power frequency: MdPF) を算出するとわずかに増加し、筋線維の収縮特性が変化することが推測されたが、若年者に比較するとその変化は少なかった。

嚥下関連筋の筋力増強訓練は嚥下リハビリテーションの重要な目標の一つであるが、神経筋電気刺激療法は患者への侵襲も少なく有効な方法であると言える。

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 16 件)

- 1) 兵頭政光: 嚥下内視鏡検査 (VE) の役割とピットフォール ~ 歯科医師に期待するもの ~. 日本歯科医師会雑誌 70(11): 16-17, 2018 査読無
- 2) 長尾明日香, 兵頭政光: 耳鼻咽喉科医からみた地域における嚥下障害診療の実態と課題. 喉頭 29(2); 38-44, 2017 査読有
- 3) 兵頭政光: 診断に苦慮した耳鼻咽喉科疾患 私が経験した症例を中心に 進行する嚥下困難. ENTONI .205; 119-122, 2017 査読無
- 4) 兵頭政光, 長尾明日香: 喉頭・咽頭機能とその評価. リハビリテーション医学 54(7): 521-527, 2017 査読無
- 5) 三瀬和代, 白馬伸洋, 兵頭政光: 抗加齢ドックからみた嚥下障害のリスク因子. 嚥下医学 6:22-28, 2017 査読有
- 6) Sakamoto T, Horiuchi A, Hyodo M, et al: Determination of the cut-off score of an endoscopic scoring method to predict whether elderly patients with dysphagia can eat pureed diets. World J Gastrointest Endosc 8:6,288-294, 2016 DOI:

- 10.4253/wjge.v8.i6.288. 査読有
- 7) Hirata A, Funato H, Hyodo M, et al: Ginger Orally Disintegrating Tablets to Improve Swallowing in Older People. *Biol Pharm Bull* 39:7,1107-1111, 2016 DOI: 10.1248/bpb.b15-01045. 査読有
- 8) 兵頭政光: 嚥下障害の外科的アプローチ - 嚥下機能改善手術 - .耳鼻咽喉科・頭頸部外科 88:4,300-303, 2016 <http://dx.doi.org/10.11477/mf.1411200866> 査読無
- 9) 長尾明日香, 田中加緒里, 弘瀬かほり, 小森正博, 兵頭政光: 嚥下機能改善手術症例の臨床的検討. *日本気管食道科学会会報* 67:6,398-405, 2016 <http://doi.org/10.2468/jbes.67.398> 査読有
- 10) 兵頭政光: 高齢者の摂食嚥下機能と特殊性. *MB ENT* 196:1-4, 2016 査読無
- 11) 中平真矢, 兵頭政光: 症例 私の治療方針 「羞明, 眼瞼下垂および球症状を呈した 75 歳女性例」 言語聴覚士の立場から. *嚥下医学* 5(1): 17-18, 2016 査読無
- 12) 兵頭政光: 耳鼻咽喉科疾患の最新画像診断 - 咽頭・喉頭・食道疾患 - . *日本耳鼻咽喉科学会会報* 118(9): 1182-1185, 2015 <http://doi.org/10.3950/jibiinkoka.118.1182> 査読無
- 13) Abe N, Hirata A, Hyodo M, Miyamura M, et al: Swallowing function improvement effect of ginger (*Zingiber officinale*). *Food Sci Technol Res* 21:5,705-714, 2015 <http://doi.org/10.3136/fstr.21.705> 査読有
- 14) 兵頭政光: 超細径・軽量経鼻内視鏡は嚥下機能検査に有用か. *日本医事新報* 4767:34-40, 2015 査読無
- 15) 兵頭政光: 経口摂取判断のための嚥下機能検査. *MB ENT* 179: 138-142, 2015 査読無
- 16) 兵頭政光: 咀嚼と嚥下のメカニズム. *日本医師会雑誌* 144(3): 473-476, 2015 査読無

〔学会発表〕(計 30 件)

- 1) 兵頭政光: 嚥下のメカニズムと病態診断に基づいた嚥下障害への対応. 第 19 回会愛つばめ会研修会. リジュール八幡浜(愛媛県八幡浜市), 2018.3.17
- 2) 兵頭政光: 頭頸部癌治療による嚥下障害への対応. 第 16 回中国四国口腔癌研究会. ザ クラウンパレス新阪急高知(高知県高知市), 2017.11.10
- 3) 兵頭政光: 嚥下内視鏡検査～手技、評価、今後の展望～(教育セミナー). 第 41 回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会. イズミティ 21(宮城県仙台市), 2018.2.10
- 4) 兵頭政光: 症例から学ぶ嚥下障害への対応. 第 2 回慶耳会学術講演会. 慶応大学病院(東京都), 2018.2.3
- 5) 兵頭政光: 症例から学ぶ嚥下障害への対応. 平成 29 年東京大学医学部耳鼻咽喉科冬期臨床フォーラム. 東京大学山上会館(東京都), 2017.12.16
- 6) 長尾明日香, 中平真矢, 田中加緒里, 兵頭政光: 輪状咽頭嚥下困難症を呈し筋病理により診断されたミオパチー型筋サルコイドーシスの 2 例. 第 23 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017.9.16
- 7) 兵頭政光: 嚥下障害への対応 - 病態診断から治療まで - . 第 20 回北和耳鼻咽喉科病診連携講習会. ホテル日航奈良(奈良県奈良市), 2017.7.29
- 8) 兵頭政光: 症例から学ぶ嚥下障害への対応. 広島市耳鼻咽喉科医学学術集会. リーガロイヤルホテル広島(広島県広島市), 2017.7.8
- 9) 兵頭政光: 嚥下障害の診断と治療. 第 31 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会. 神戸国際センター(兵庫県神戸市), 2017.11.12
- 10) 長尾明日香, 兵頭政光, 中平真矢, 石川裕治: 高知県における嚥下障害診療の実態と課題. 第 29 回嚥下障害臨床研究会.(島根県松江市), 2017.7.2
- 11) 田中順平, 長尾明日香, 松本宗一, 兵頭政光: 嚥下困難を主訴とした食道憩室の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会第 43 回中国四国地方部会連合学会. 香川県高松市, 2017.6.18
- 12) 長尾明日香, 弘瀬かほり, 小森正博, 小林泰輔, 兵頭政光: 高知県における嚥下障害診療実態調査 - 日耳鼻会員へのアンケートより - . 第 37 回日本耳鼻咽喉科学会高知県地方部会総会並びに学術講演会. かるぼーと(高知県高知市), 2017.4.16
- 13) 兵頭政光: 嚥下障害の病態評価と治療 - 耳鼻咽喉科の立場から - . 第 48 回高知県リハビリテーション研究大会. 総合あんしんセンター(高知県高知市), 2017.3.12
- 14) 兵頭政光, 長尾明日香, 道脇幸博: 4D-CG による嚥下運動の可視化. 平成 28 年度第 2 回(通算第 9 回)高知大学 & 高知工科大学医工連携交流会. 高知工科大学香美キャンパス(高知県香美市), 2017.2.13.
- 15) 兵頭政光: 嚥下障害の病態評価と対応

- (招請講演). 日本臨床麻酔学会第 36 回大会. かるぼーと(高知県高知市), 2016.11.3
- 16) 長尾明日香, 中平真矢, 兵頭政光: 術後経過から見た嚥下機能改善手術の適応と意義. 第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 朱鷺メッセ(新潟県新潟市), 2016.9.23
- 17) 中平真矢, 室伏祐介, 長尾明日香, 永野靖典, 兵頭政光: 嚥下障害患者における舌骨上筋群の筋力増強訓練に関する筋電図学的検討. 第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 朱鷺メッセ(新潟県新潟市), 2016.9.23-24.
- 18) 兵頭政光: 口腔・咽頭・喉頭領域の画像診断. 第 29 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会. 松江テルサ(島根県松江市), 2016.9.8-9
- 19) Hyodo M, Hirose K, Nagao A: Simple and semi-quantitative system for flexible endoscopic evaluation of swallowing and its clinical significance. 30th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics. Dublin, Ireland, 2016.8.21-25.
- 20) 兵頭政光: 嚥下障害の病態診断と治療-耳鼻咽喉科の立場から-. 第 25 回長野県胃ろう研究会. 松本市総合社会福祉センター(長野県松本市), 2016.7.10.
- 21) 長尾明日香, 兵頭政光: 高解像度マノメトリーによる嚥下機能の客観的・定量的評価と治療への応用. 平成 28 年度第 1 回(通算第 8 回)高知工科大学 & 高知大学医工連携交流会. 高知大学(高知県南国市), 2016.6.21
- 22) 兵頭政光: 嚥下障害の病態評価と治療 - 耳鼻咽喉科医の役割 -. 第 55 回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会. 宮崎観光ホテル(宮崎県宮崎市), 2016.3.10
- 23) 兵頭政光: 嚥下機能手術. 第 64 回愛知県耳鼻咽喉科手術手技懇話会. 名鉄ニューグランドホテル(愛知県名古屋市), 2016.2.18.
- 24) 長尾明日香, 兵頭政光: 高解像度マノメトリーによる嚥下機能の客観的・定量的評価と治療への応用. 高知大学医学部第 15 回 KMS Research Meeting. 高知大学医学部(高知県南国市), 2016.2.17-18.
- 25) 中平真矢, 室伏祐介, 兵頭政光, 他: 舌骨上筋群に対する筋力増強訓練における筋電図学的検討. 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), 2016.2.12-13.
- 26) 長尾明日香, 弘瀬かほり, 兵頭政光, 他: 当科における嚥下機能改善手術症例の臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会第 41 回四国四県地方部会連合学会. 愛媛県医師会館(愛媛県松山市), 2015.12.6.
- 27) Hyodo M, Nagao A, Hirose K: Simple and semi-quantitative scoring system for flexible endoscopic evaluation of swallowing and its clinical significance. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 一ツ橋大学(東京都千代田区), 2015.12.3-4.
- 28) 兵頭政光: 診療ガイドラインからみた嚥下障害への対応. 第 45 回南大阪耳鼻咽喉科研究会. ホテル日航大阪(大阪府大阪市), 2015.11.14.
- 29) 高橋朝妃, 長尾明日香, 弘瀬かほり, 兵頭政光: 頭頸部癌術後の摂食嚥下障害に対する摂食嚥下リハビリテーションの検討. 第 60 回日本音声言語医学会総会・学術講演会. 愛知県産業労働センター(愛知県名古屋), 2015.10.15-16.
- 30) 西 浩平, 高橋朝妃, 兵頭政光, 他: 嚥下機能改善手術例における術後嚥下リハビリテーション. 第 60 回日本音声言語医学会総会・学術講演会. 愛知県産業労働センター(愛知県名古屋), 2015.10.15-16.
- 31) 山川泰幸, 弘瀬かほり, 兵頭政光: 嚥下障害症例の経口摂取の判断における嚥下内視鏡検査スコア評価法の有用性. 第 28 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会. ホテル阪神(大阪府大阪市), 2015.9.10
- [図書](計 7 件)
- 1) 兵頭政光: 第 3 章頭頸部・咽頭部 嚥下障害. ENT 臨床フロンティア 耳鼻咽喉科標準治療のためのガイドラン活用術, 320(188-193), 2017 中山書店
- 2) 兵頭政光: 嚥下障害. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版 1776(1400-1402), 2017 日本医事新報社
- 3) 兵頭政光: 嚥下障害, 今日の治療指針 2017, 2096(1503-1504) 医学書院
- 4) 兵頭政光: 嚥下障害. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 研修ノート, 672(145-149), 2016 診断と治療社
- 5) 兵頭政光: 嚥下内視鏡検査と嚥下造影検査のエビデンスは?. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療, 688(492-495), 2015 医学書院
- 6) 兵頭政光: 嚥下障害. 今日の診断指針 第 7 版 2015, 2144(226-227), 2015 医学書院
- 7) 兵頭政光: 第 8 章 摂食嚥下障害, 嚥下障

害の手術.口腔咽頭の臨床, 203 (132-135),
2015 医学書院

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

日本医師会インターネット生涯教育講座 e
ラーニング「誤嚥」作成監修

6. 研究組織

(1)研究代表者

兵頭 政光 (HYODO, Masamitsu) (高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授)
研究者番号: 00181123

(2)研究分担者

中原 潔 (NAKAHARA Kiyoshi) (高知工科大学・情報学群・教授)
研究者番号: 50372363

奥谷 文乃 (OKUTANI Fumino) (高知大学・教育研究部医療学系看護学部門・教授)
研究者番号: 10194490

弘瀬 かほり (HIROSE Kahori) (高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教)
研究者番号: 20527709

小森 正博 (KOMORI Masahiro) (高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師)
研究者番号: 30565742

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

長尾 明日香 (NAGAO, Asuka) (高知大学医学部教育研究部医療学系)

中平 真矢 (NAKAHIRA, Maya) (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)

西 浩平 (NISHI, Kouhei) (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)

矢野川 大輝 (YANOGAWA, Taiki) (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)

矢野 衆子 (YANO, Minako) (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)