

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17160

研究課題名(和文) 口腔への温度刺激がもたらす嚥下機能の変化 - 感覚運動の統合機構の解明 -

研究課題名(英文) Changes of swallowing function induced by thermal stimulation in oral -
Elucidation of sensory-motor fusion system -

研究代表者

真柄 仁 (Magara, Jin)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90452060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：摂食嚥下リハビリテーションにおいて、間接嚥下訓練としての冷圧刺激は広く臨床に用いられているが、嚥下機能改善の機序は未解明な点が多い。本研究は、種々の温度刺激を口腔内に与えた際に生じる嚥下関連の神経活動に与える効果を経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いて検証した。結果、口腔への温度刺激中は嚥下関連の神経活動性に興奮性の変化が生じ、さらに温刺激に比べ冷刺激で効果的であった。また、10分間の連続した繰返しの冷刺激を口腔内に適応させると、刺激後も一定の時間、神経興奮性が持続した。即ち、摂食嚥下リハビリテーションにおいては口腔への冷刺激を用いることによって嚥下運動の改善が期待できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔内への温度刺激によって生じる嚥下運動に関連した神経回路への興奮性の変化について検証したところ。冷刺激による有意な即時的な効果および効果の延長が認められた。これは、摂食嚥下障害患者に対するリハビリテーションや口腔ケアに冷たい刺激や冷水を用いる意義を神経生理学的に証明したものである。摂食嚥下障害の臨床における口腔感覚・機能の重要性や口腔感覚と嚥下運動の感覚運動の統合機構の存在を示した本研究結果は歯科的な意義も大きい。今後は嚥下障害患者に対し冷刺激を併用した訓練の臨床応用や、四肢体幹を含む身体リハビリテーション全般における感覚刺激療法の臨床への波及効果も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Swallowing therapy for dysphagic patients includes cold thermal tactile oral stimulation in clinical practice for dysphagic patients, but the possible mechanism of swallowing functional improvement is still unknown. The present study examined the effects of thermal stimulation in oral tongue area on activity of the swallowing neural pathway using transcranial magnetic stimulation (TMS). Thermal stimulation in oral tongue area produced immediately excitability changes in swallowing cortex during thermal stimulation; furthermore cold stimulation was more effective than warm stimulation. In addition, 10 minutes of continuous repetitive cold stimulation applied to the oral tongue induced persisted neural excitability for a certain period following cold thermal stimulation. Cold stimulation should be effective for the improvement of swallowing function in dysphagia rehabilitation. Cold oral stimulation was able to induce significant changes in pharyngeal cortical excitability.

研究分野：歯科補綴学、摂食嚥下障害学

キーワード：摂食嚥下障害 口腔感覚 リハビリテーション 温度刺激 神経可塑性変化 運動誘発電位 経頭蓋磁気刺激

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

通常の摂食嚥下動態を考えた場合、嚥下運動は、下位脳幹の延髄に存在する嚥下中枢と呼ばれる神経回路の活性化によって引き起こされる。また嚥下運動は、上位脳からの入力によって、または随意的にも引き起こすことが可能である。一方、口腔内の体性感覚は、脳幹の橋に存在する三叉神経主知覚核や、延髄に存在する三叉神経脊髄路核を介し、上位脳である大脳皮質感覚野へ感覚情報として伝わる。このような口腔感覚入力が感覚情報として大脳皮質で認知、処理され、嚥下運動を変調させることは、臨床経験的に知られているものの、どの神経回路のレベルで、感覚運動の統合機構を変化させているかは未解明なままである。

2. 研究の目的

本研究はヒトを対象に、口腔内への定温温度刺激を条件刺激とし、口腔内への温度刺激が嚥下運動誘発に関わる大脳皮質における神経・筋機構に対し、いかなる機序で変調をもたらすのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である経頭蓋磁気刺激（Transcranial Magnetic Stimulation、以下 TMS）は磁場の変化によって微小電流を組織内に誘起させ、脳神経細胞を刺激し運動誘発電位（Motor Evoked Potential、以下 MEP）を引き起こす。この MEP の振幅や潜時を計測することによって中枢神経を含む神経活動を評価することができる（図 1）。

カテーテル型の電極を経鼻的に挿入し、咽頭筋支配の大脳皮質感覚運動野を刺激した際に得られる、咽頭筋運動誘発電位（以下 PMEPP）をアウトカムデータとして評価した。コントロールとして、大脳皮質における上肢の感覚運動野を刺激した際に得られる短母指外転筋運動誘発電位（以下 TMEPP）を利用した。条件刺激として口腔への温刺激を利用し、嚥下関連神経活動性を示す PMEPP に対しどのような影響をもたらすか、その即時効果、および延長効果について検証するため、以下の 3 つの実験を行った。

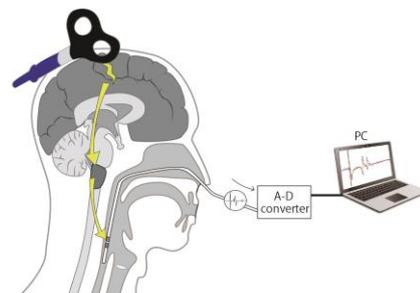


図 1、皮質延髄路における咽頭筋運動誘発電位（PMEPP）の評価シエマ

【実験 1】口腔温度刺激がもたらす即時効果の検証

対象は、嚥下機能に問題を認めない若年健康者 18 名（平均年齢 27.1 ± 3.2 歳）とした。即時効果の検証のためのプロトコルを図 2 に示す。ベースライン値として経頭蓋磁気刺激誘発性の PMEPP および TMEPP を記録した（Control before）。続いて、ペルチェ素子を備えた定温温度刺激プローブを舌上に置き、45°C、37°C、15°C の温度刺激中に PMEPP

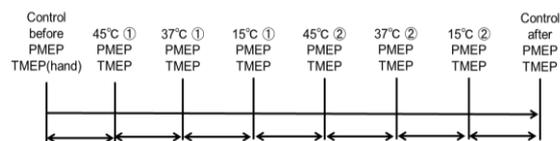


図 2、実験 1 のプロトコル

および TMEPP を測定し、最後に刺激なしの状態再度 PMEPP、TMEPP を計測した（Control After）。それぞれの温度刺激は 2 回ずつ行い、各試行間は 5 分の休息を設けた。得られた各 MEP 波形から振幅の平均値を被験者ごとに算出し、刺激前のベース値からの変化率について、温度（45°C vs 37°C vs 15°C）および試行（1st vs 2nd）を要因とした 2 元配置反復測定分散分析を用いた要因分析を行った。

【実験 2】連続した口腔温度刺激がもたらす延長効果の検証 - 刺激時間の検証 -

対象は若年健康者 8 名（平均年齢 29 ± 3 歳）とし、4 日間別日の来室、またそれぞれの実験日には少なくとも 1 週間の期間を設けた。温度刺激による大脳皮質の咽頭筋感覚運動野における延長効果の検証のため、まず PMEPP および TMEPP の温度刺激前のベースライン値を測定した。その後、36°C と 15°C が 30 秒毎に繰り返される繰り返し冷刺激を、10 分間、5 分間、2 分間、刺激なし（Sham）のいずれかの刺激時間

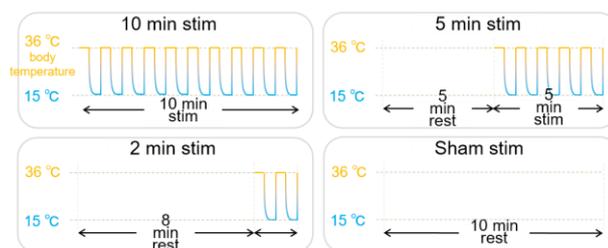


図 3、実験 2 の温度刺激パターン

パターンで口腔内の舌背部に適応した（図 3）。冷刺激適応後、刺激直後、15 分、30 分、45 分、60 分後まで、15 分毎の PMEPP および TMEPP を記録した。振幅の平均値を被験者ごとに算出し、刺激前のベース値からの変化率について刺激時間（10min, 5 min, 2min, Sham）と経過時間（baseline, immediately, 15min, 30min, 45min, 60min）の要因における反復測定分散分析を用いた要因分析を行った。

【実験3】連続した口腔温度刺激がもたらす延長効果の検証 - 刺激温度の検証 -

対象は若年健常者 12 名 (平均年齢 27±3 歳) とし、3 日間別日の来室、またそれぞれの実験日には少なくとも 1 週間の期間を設けた。PMEP および TMEP のベースライン値を測定し、その後、15°C (cold)、36°C (warm)、45°C (hot) の繰り返し温度刺激について、刺激時間を実験 2 で認められた時間である 10 分間として口腔内舌背部に適応した (図 4)。10 分間の各刺激後適応後、刺激直後、15 分、30 分、45 分、60 分後まで、15 分毎の PMEP および TMEP を記録した。60 分後まで、15 分毎の PMEP および TMEP を記録した。刺激前の振幅のベース値からの変化率について刺激温度 (cold, warm, hot) と経過時間 (baseline, immediately, 15min, 30min, 45min, 60min) の要因における反復測定分散分析を用いた

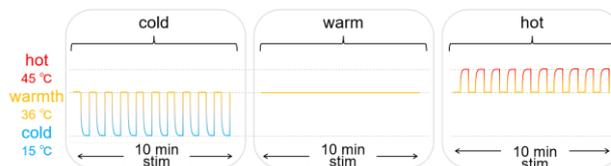


図 4, 実験 3 の温度刺激パターン

められた時間である 10 分間として口腔内舌背部に適応した (図 4)。10 分間の各刺激後適応後、刺激直後、15 分、30 分、45 分、60 分後まで、15 分毎の PMEP および TMEP を記録した。60 分後まで、15 分毎の PMEP および TMEP を記録した。刺激前の振幅のベース値からの変化率について刺激温度 (cold, warm, hot) と経過時間 (baseline, immediately, 15min, 30min, 45min, 60min) の要因における反復測定分散分析を用いた

4. 研究成果

【実験 1】口腔温度刺激がもたらす即時効果の結果

口腔への温度刺激中における PMEP の記録の一例を図 5 に示す。口腔への温度刺激時には PMEP 即ち咽頭筋支配領域の皮質活動性が上昇した。また特に冷刺激時に皮質活動性が大きく増強した。

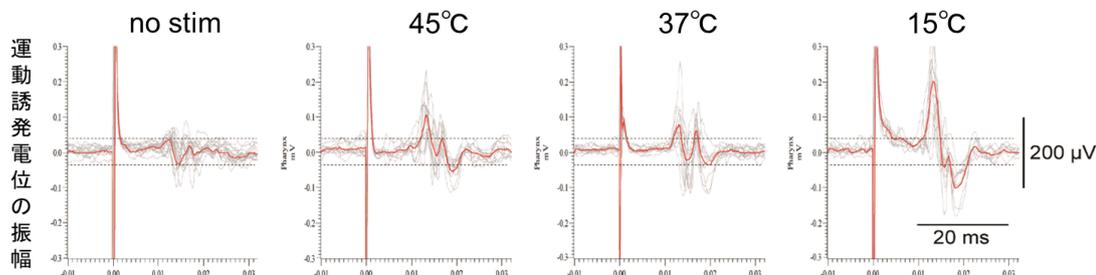


図 5, 口腔への温度刺激中における PMEP 記録の一例 (雑誌論文 1 を改変)

温度刺激中における PMEP および TMEP の振幅の変化について、18 名の平均値を図 6 に示す。温度と試行の二要因における二元配置反復測定分散分析の結果、試行と温度の交互作用 ($F_{2,34} = 2.856, P = .071$) また、試行の主効果 ($F_{1,17} = 2.042, P = .171$) は認められなかった。しかし、有意な温度の効果をも認めた ($F_{2,34} = 5.775, P = .007$)。温度について事後検定を行ったところ 37°C と 15°C の間に有意な差を認めた (PMEPs の平均値の差 $30.5 \pm 11.2\%$, 95% confidence level 0.7-60.4, $P = .044$)。しかしながら 45°C と 15°C ($P = .532$)、また 45°C と 37°C ($P = .066$) の間に有意な差は認めなかった。また、TMEP については有意な変化は認められなかった。

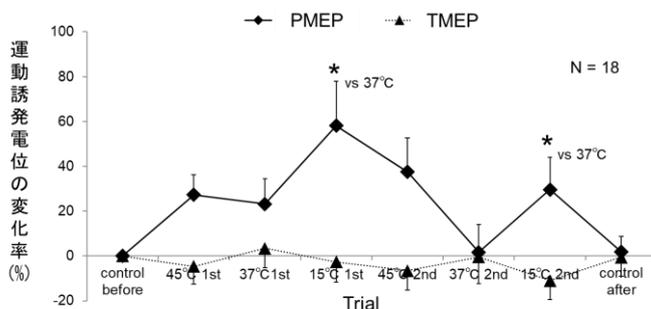


図 6, 口腔への温度刺激中における PMEP および TMEP の変化の平均値 (雑誌論文 1 を改変)

しかしながら 45°C と 15°C ($P = .532$)、また 45°C と 37°C ($P = .066$) の間に有意な差は認めなかった。また、TMEP については有意な変化は認められなかった。実験 1 より、舌背への温度刺激時に認められた咽頭の皮質延髄路の興奮性の増加から、口腔内への冷温度刺激によって嚥下機能の即時的な変調効果が期待できると考えられ、また冷刺激が有効であると考えられた。口腔の感覚刺激により嚥下関連神経の運動誘発電位が変化したことから、口腔と咽頭には感覚運動の統合機構が存在していることが示された。以上の結果は英文誌の Neurogastroenterology & Motility に投稿、掲載された。

【実験2】連続した口腔温度刺激がもたらす延長効果の結果 - 刺激時間の検証 -

15°Cの繰返し冷刺激を10分間行った場合、経過時間の要因にて一元配置分散分析を行ったところ、PMEPの振幅の変化が認められた($F_{5,35} = 2.939, P = .026$)。特に、刺激後30分後においてPMEPに有意な振幅の変化が認められた(図7)。5分間、2分間、刺激なし(Sham)については有意な変化は認められなかった。一方で、TMEPにはいずれの刺激時間、経過時間においても変化は認められなかった。

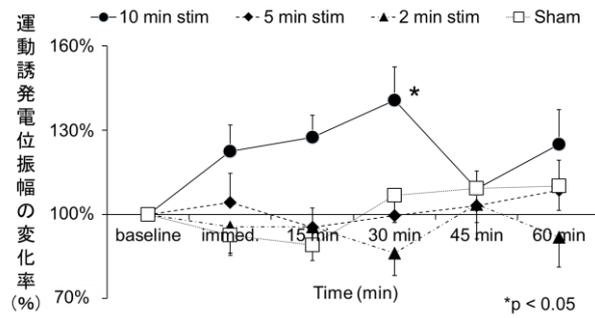


図7、各刺激時間におけるPMEPの振幅の変化率の時間経過

【実験3】連続した口腔温度刺激がもたらす延長効果の結果 - 刺激温度の検証 -

刺激温度と経過時間の二要因における二元配置反復測定分散分析の結果、刺激温度と経過時間の交互作用($F_{10,110} = 1.190, P = .305$)また、経過時間の主効果($F_{5,55} = 1.967, P = .098$)は認められなかった。しかし、有意な温度の効果を認めた($F_{2,22} = 3.592, P = .045$)。温度について事後検定を行ったところ刺激後30分後の37°Cと15°Cの間に有意な差を認めた($P < .013$) (図8) TMEPにはいずれの刺激温度、経過時間においても変化は認められなかった。

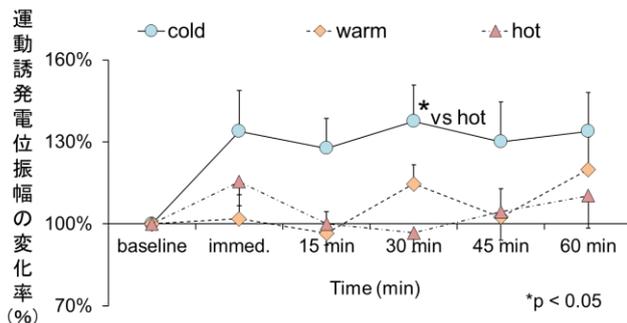


図8、各刺激温度におけるPMEPの振幅の変化率の時間経過

以上の3つの実験系から、口腔への温度刺激中は嚥下関連の神経活動性に興奮性の変化が生じ、さらに温刺激に比べ冷刺激で効果的であった。また、10分間の連続した繰返しの冷刺激を口腔内に適応させると、刺激後も一定の時間、嚥下関連神経の興奮性が持続した。摂食嚥下リハビリテーションにおける口腔への冷刺激の有効性を示しており、また口腔感覚と嚥下運動の機能関連の存在を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

1. Magara J, Watanabe M, Takanori Tsujimura T, Hamdy S, Inoue M: Cold thermal oral stimulation produces immediate excitability in human pharyngeal motor cortex. *Neurogastroenterol Motil*, 30(10):e13384. 2018.10, doi: 10.1111/nmo.13384.

[学会発表] (計11件)

2018年度

1. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M: Exploring the effects of thermal tongue stimulation on cortical excitability in the human pharyngeal motor pathways. *Dysphagia Research Society (DRS) 27th Annual Meeting*, Wyndham San Diego Bayside (San Diego), USA, 2019. 3. 7-9.
2. Magara J, Watanabe M, Inoue M: The Effect of Oropharyngeal Sensory Stimulation on Swallowing Motor System, *Symposium II: How Do We Understand and Treat Chewing and Swallowing Problems in the Elderly?*, *International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment*, Novotel Phuket Resort Hotel (Phuket), Thailand, 2019. 2. 10.
3. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Hamdy S, Inoue M: Measurement of hyoid muscle activity and hyoid bone position during tongue lift movement. *8th ESSD congress*, Aviva Stadium (Dublin) Ireland, 2018. 9. 28-29.
4. 真柄 仁, 白石 成, 井上 誠: 神経筋変性疾患患者における舌圧と嚥下機能の評価, *日本補綴歯科学会 第127回学術大会*, 岡山コンベンションセンター (岡山県, 岡山市), 2018年6月16-17日, *日補綴会誌 127回特別号*, Page258(2018.06).

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

2017年度

5. 真柄 仁, 渡邊賢礼, 辻村恭憲, 井上 誠: 口腔内への温度刺激がもたらす神経可塑性変化の検討. 第41回日本嚥下医学会総会並びに学術講演会, イズミティ21 (宮城県・仙台市), 2018年2月9-10日, 日本嚥下医学会抄録集: 109
6. Magara J, Tsuji K, Koshi N, Nagoya K, Yoshihara M, Tsujimura T, Inoue M: Properties of tongue pressure in neurodegenerative diseases. Indonesia International collaborative symposium on development of human resources in practical oral health and treatment, Alila Jakarta Hotel (Jakarta), Indonesia, 2018.2.11-13.
7. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M: Does thermal tongue stimulation induce excitability change in human cortical pharyngeal motor pathways? - The preliminary study: Stroke Rehab: From No-Tech to Go-Tech, Christchurch Art Gallery Te Puna o Waiwhetu (Christchurch), New Zealand, 2018.1.29-31.
8. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M: Thermal tongue stimulation induces sensorimotor modulation in human cortical swallowing pathways, Collaborative Symposium of Niigata University and Taiwan Universities, National Yang Ming University (Taipei), Taiwan, 2017.11.18-19.
9. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M: Exploring persistent effect of thermal tongue stimulation on human cortical pharyngeal motor pathways. - A preliminary study -, The 2nd Korea-Japan Dysphagia Joint Symposium, Asan Medical Center (Seoul), Korea, 2017.11.11. Abstract book 116.
10. Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Hamdy S, Inoue M: Exploring effect of thermal tongue stimulation on sensorimotor modulation of human cortical pharyngeal motor pathways. 7th ESSD congress, Palau de Congressos (Barcelona) Spain, 2017.9.21-22.
11. 真柄 仁, 渡邊賢礼, 砂田悠香子, 辻村恭憲, 井上 誠: 口腔内への温度刺激がもたらす感覚運動統合の変調. 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年9月15-16日, 日摂食嚥下リハ会抄録集: 349, 2017

[図書] (計2件)

1. 真柄 仁, 下畑享良: 臨床編4 2章 疾患別症例 ②神経変性疾患における嚥下障害, 歯学生のための摂食嚥下リハビリテーション学第2版 (井上 誠, 弘中祥司監修), 医歯薬出版株式会社, 印刷中.
2. 真柄 仁, 堀 一浩: 臨床編4 2章 疾患別症例 ③頭頸部腫瘍術後における嚥下障害, 歯学生のための摂食嚥下リハビリテーション学第2版 (井上 誠, 弘中祥司監修), 医歯薬出版株式会社, 印刷中.

[その他]

ホームページ等

1. Researchmap 真柄 仁
<https://researchmap.jp/jin-m/>
2. 新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食嚥下リハビリテーション学分野
<http://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~dysphagia/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

1. 研究協力者氏名: 井上 誠
ローマ字氏名: Makoto Inoue
2. 研究協力者氏名: Shaheen Hamdy
ローマ字氏名: Shaheen Hamdy

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。