

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463180

研究課題名(和文)パーキンソン症候群患者の口腔期障害が嚥下機能・全身状態に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effect of an impaired oral stage on swallowing in patients with Parkinson's syndrome

研究代表者

若杉 葉子 (Yoko, Wakasugi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：20516281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン症候群患者では、進行とともに嚥下障害が出現する。特に口腔期障害は最も多くみられる。口腔移送時間(OTT)に注目し、口腔期障害が嚥下機能に与える影響を検討した。パーキンソン病(PD)患者202例をOTT延長の有無で分け、嚥下機能を比較した。口蓋と舌の接触、早期咽頭流入、誤嚥で回帰式が成立した。口腔期障害のあるPD患者では、舌運動の低下により誤嚥を生じやすいことが明らかになった。PD患者とレビー小体型認知症(DLB)患者を性別、年齢、H&Y分類で傾向スコアでマッチさせ嚥下機能を比較した。OTTの延長、舌と口蓋の接触不良はDLB群で有意に多かった。

研究成果の概要(英文)：We investigated swallowing function in patients with Parkinson's disease (PD) by determining if oral stage impairment was present. 202 PD patients were studied. Their oral transit time (OTT) was measured and the PD patients were divided into groups of Normal-OTT and prolonged-OTT. Logistic regression analysis showed that tongue root-to-posterior pharyngeal wall contact, onset of swallowing reflex, and aspiration were independent factors. PD patients with prolonged-OTT decreased range of motion of the tongue due to bradykinesia. Such problems affected the pharyngeal stage with aspiration. The subjects were 193 PD patients and 77 DLB patients who maintained oral intake. PD and DLB patients' sex, age, and H&Y stage were matched using propensity score methods and the swallowing function was compared. OTT ($p = 0.048$) and loss of tongue-to-palate contact ($p = 0.003$) were significantly poor in the DLB group. DLB patients showed significantly more disorders in the oral phase than PD patients.

研究分野：摂食嚥下障害

キーワード：パーキンソン症候群 摂食嚥下障害 口腔期 誤嚥

1. 研究開始当初の背景

進行する神経難病は根治的な治療方法がないため、リハビリテーションや環境調整を行う場数が少なくない。しかしながら、稀少疾患が多く、評価する時期によって症状が異なるため、どのような介入が適切なのかわかりづらい。これら進行していく神経難病の中で、パーキンソン症候群は進行とともに嚥下障害が生じる。障害は先行期から食道期まで全てに及び、その中で口腔期障害は早期から出現する。

嚥下機能における舌の動きは重要であり、食塊形成や口腔内保持、咽頭への送り込み、食塊を食道へ送り込む推進力を担っている。パーキンソン症候群では舌の bradykinesia や rigidity により口腔機能障害が出現する。そこで、口腔機能障害が全身状態に及ぼす影響を明確にし、早期介入の必要性を示すことを目的として研究を計画した。対象はパーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD) とレビー小体型認知症 (Lewy Body Dementia, 以下 DLB) とし、国立精神・神経医療研究センター病院 (NCNP) と共同研究を開始した。

2. 研究の目的

PD は進行とともに嚥下障害が出現し、その頻度は 72-87% と高いが、その自覚は低く、16-55% に留まる¹⁾。そのため、周囲の人間が嚥下障害の存在に気づくことが必要となる。

口腔期障害は PD 患者の嚥下障害として最も多くみられる所見である²⁾³⁾。口腔期障害は重度になると、食事の摂取が困難になったり、薬を服用できず「on」にならないという原疾患のコントロールにも影響したりするため、PD 患者にとって生命を左右する重要な要素である。また、口腔期障害は嚥下運動の連続性や咽頭期にも影響すると推察される。しかしながら、PD 患者における口腔期障害が嚥下機能に及ぼす影響は明らかにされていない。そこで我々は、口腔期障害を総合的に評価できる口腔移送時間 (Oral

Transit Time, 以下 OTT) に注目し、OTT の延長している群と正常群を比較することにより、PD 患者の口腔期障害が嚥下機能や全身状態に与える影響を検討した。

神経細胞内にレビー小体が生じる PD と DLB は、前者は脳幹、後者は大脳皮質を中心にシヌクレインが集積する同スペクトラム上の疾患である。高齢化に伴い、PD 患者が認知症を合併し DLB と診断されることが少なくないが、PD と DLB の嚥下機能の相違は明らかでない。そこで、PD と DLB の嚥下機能を比較した。

3. 研究の方法

対象は国立精神・神経医療研究センター病院に入院し、日常的に食事を経口摂取していた PD 患者のうち、検査同意を得られた患者 202 例 (平均年齢: 70.6 ± 8.0 歳, 男性 105 例, 女性 97 例) とした。Hoehn&Yahr 重症度 (以下 H&Y 重症度) は中央値 3.0, 平均罹病期間は 8.0 ± 4.6 年, BMI 平均値は 21.2 ± 3.5 であった。全ての患者は probable PD と診断され⁴⁾、抗パーキンソン病薬で内服治療をしていた。また、頭部 MRI で他の神経変性疾患と脳血管障害を否定し、MIBG 心筋シンチグラフィーで後期像の心筋 / 上縦隔集積比の低下を確認した⁵⁾。認知症を合併している症例をのぞくため、Mini Mental State Scale が 24 点未満のものは除外した。また、幻覚や精神症状の合併している患者や肺炎や脱水で入院している患者、深部脳刺激手術術後の患者、頸椎症のある患者、若年性パーキンソン病の患者も除外した。

PD と DLB の比較では、日常の食事を経口摂取している PD 患者 193 名 (男性 100 名、女性 93 名、平均年齢 69.7 歳)、DLB 患者 77 名 (男性 45 名、女性 32 名、平均年齢 75.0 歳) とした (Table 1)。

すべての対象から検査同意を得て嚥下造影検査 (Videofluorography, 以下 VF) を行った。なお、PD 患者は L-dopa 服用後、3 時

間以内の on 状態で検査を行った .VF では座位側面にて ,2 倍希釈した 110w/v%液体バリウム 10ml を被験者の口腔にシリンジで注入し ,検査者が嚥下の指示を出した .被験者の口腔から上部食道までを側面から透視し .嚥下運動を 30 フレーム/秒で録画した .

Table 1: Patient's profile

	N	Sex (M:F)	Age	Hoehn-Yahr stage					Duration of the illness	Body Mass Index
				I	II	III	IV	V		
PD	193	100:93	69.7±8.0	10	49	87	39	16	8.4±5.0	21.2±3.44
DLB	77	45:32	75.0±6.9	1	5	20	25	26	9.1±5.0	19.7±2.90
p-value		ns	p<0.01	p<0.01					ns	p<0.01

VF の動画から液体の OTT を測定した(図 1) ⁶⁾ .また ,口蓋と舌の接触の有無 ,舌根部と咽頭後壁の接触の有無 ,早期咽頭流入の有無 ,嚥下反射惹起部位(図 2) ,口腔・喉頭蓋谷・梨状窩の残留の有無 ,誤嚥の有無を評価した .



Figure 1: Oral Phase View (OPV). OTT is defined as the interval from the initiation to drink until the barium passed the tongue tip covering the posterior aspect of the oral cavity.

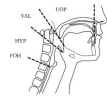


Figure 2: Regions of swallowing reflex provocation. UOP: within the upper esophagus, VAC: in the oropharynx, FOH: within the hypopharynx. OTT: covering over the floor of the hypopharynx.

PD の研究では ,健康対照 17 例(男性 13 例 ,女性 4 例 ,平均年齢 60.4 ± 11.6 歳)で同様に VF を実施し ,OTT を測定した .健康者の OTT 平均値からカットオフ値を決め ,パーキンソン病患者を Normal OTT 群(以下 N-OTT 群)と Delayed-OTT 群(以下 D-OTT 群)の 2 群にわけた .2 群の嚥下機能をカイ 2 乗検定と多重ロジスティック回帰分析を用いて比較した .

PD と DLB の比較の研究では ,性別 ,年齢 ,H&Y 分類から傾向スコアを算出し ,許容範囲 0.1 以内でマッチングさせ ,嚥下機能を比較した(マクネマー検定) .

統計ソフトは SPSS® (Ver.22) を使用した .本研究は国立精神・神経医療研究センター病院倫理委員会で承認された .

4 . 研究成果

(1) OTT

PD 患者の OTT の平均値は 1.22 ± 1.04 秒 ,健康者の平均値は 0.90 ± 0.45 秒であり ,PD

群において有意に延長していた(p 値<0.01) .健康者の OTT の平均値+2SD である 1.8 秒をカットオフ値とすると ,PD 患者は OTT が 1.8 秒未満の N-OTT 群が 170 例(84.2%) ,1.8 秒以上の D-OTT 群は 32 例(15.8%) であった .

(2) 対象の分布(表 2)

2 群の全身状態を比較した .N-OTT 群では平均年齢 69.8 ± 7.8 歳 ,平均罹病期間 7.9 ± 4.8 年 ,BMI の平均値 21.5 ± 3.4 ,H&Y 重症度中央値 3.0 であった .D-OTT 群では平均年齢 74.9 ± 7.6 歳 ,平均罹病期間 7.4 ± 4.2 年 ,BMI の平均値 19.7 ± 3.7 ,H&Y 重症度中央値 4.0 であった .両群を比較すると ,D-OTT 群が N-OTT 群に比べて有意に年齢が高く(p 値<0.01) ,BMI が低く(p 値<0.01) ,Yahr 分類が重度(p 値<0.01) であった .罹病期間では有意差を認めなかった .

Group	N (%)	Sex (M:F)		Age (years)	Disease duration (years)	BMI	Hoehn & Yahr stage				
		I	II				III	IV	V		
N-OTT	167 (83.1%)	90	77	69.8 ± 7.8	7.9 ± 4.7	21.5 ± 3.40	10	46	75	28	8
D-OTT	34 (16.9%)	16	18	74.9 ± 7.6	7.4 ± 4.2	19.7 ± 3.70	0	3	12	11	8
Total	201	106	95	70.6 ± 8.0	8.0 ± 4.6	21.1 ± 3.49	10	49	87	39	16

(3) 嚥下動態の比較(図 3, 表 3)

N-OTT 群と D-OTT 群の VF 所見の結果を図 4 に示す .両群を比較すると ,カイ 2 乗分析では ,口蓋と舌の接触の有無(p 値<0.01) ,舌根と咽頭後壁の接触の有無(p 値<0.05) ,早期咽頭流入(p 値<0.01) ,嚥下反射惹起部位(p 値<0.01) ,誤嚥(p 値<0.01) で有意差を認めた .

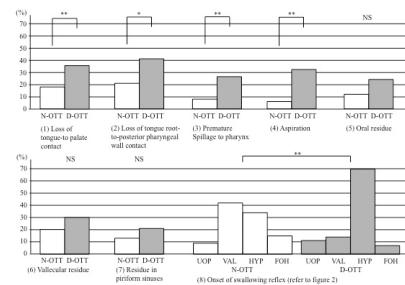


Figure 3: Comparison of swallowing function in the N-OTT and D-OTT groups.

多重ロジスティック回帰分析の結果 ,舌根と咽頭後壁の接触の有無 ,誤嚥 ,嚥下反射惹起部位で回帰式が成立した(表 3・図 5) .ロジスティック回帰モデルは ,モデル 2 検定の結果が p<0.01 で有意で ,ホスマー・

レメシヨウの適合度検定の結果は $p=0.18$ で有意であった。

Parameter	P value	Odds ratio	95% confidence interval
(2) Loss of tongue root-to-posterior pharyngeal wall contact	0.008*	3.60	1.40-9.23
(4) Aspiration	0.001*	6.52	2.21-19.2
(8) Onset of swallowing reflex	0.002*		0.36-1.21
UOP-VAL	0.09	5.68	0.77-42.0
UOP-HYP	0.67	1.48	0.24-9.05
UOP-FOH	0.008	9.88	1.83-53.3

(4) 考察

PD 患者の嚥下障害で口腔期障害の出現頻度は高い。VF で口腔期障害と判断されるものには、舌の rocking motion⁷⁾、分割嚥下⁷⁾、舌のすくみ⁷⁾、slow oral transit⁸⁾、lingual hesitancy⁸⁾、poor bolus formation and piecemeal deglutition⁸⁾、早期咽頭流入⁹⁾などが挙げられる。今回は、この中で口腔期を総合的に評価する Slow oral transit に注目し、OTT を測定し 2 群に分けた PD 患者の OTT が健常者と比べて延長しているという報告はあるものの¹⁰⁾、OTT が延長している患者とそうでない患者の嚥下機能を比較した研究はないため、PD 患者の口腔期障害が嚥下機能に及ぼす影響は明らかになっていなかった。今回の研究から、D-OTT 群にて舌の後方への運動範囲が減少していること、嚥下反射が遅延していること、誤嚥を引き起こしやすいことがわかった。

誤嚥の原因は様々であり、嚥下反射惹起遅延、喉頭閉鎖不全、咽頭収縮不良、食道入口部開大不良など咽頭期に問題がある場合と、口腔からの連続的な動きの障害による場合がある¹¹⁾。今回の結果から口腔から咽頭への送り込みに時間を要する PD 患者、すなわち舌の寡動のある患者では、舌運動の障害のため液体のコントロールが不良となり、嚥下反射への連続した運動が障害された結果、誤嚥に至る可能性が高いことが示された。このことは、誤嚥性肺炎の既往のある患者では OTT が延長しているという報告からも裏付けられる¹²⁾。しかし、PD 患者の嚥下障害の自覚は低い。誤嚥は PD 患者が飲み込みにくさを

認識する前に生じていると述べられていることから⁸⁾、PD 患者の嚥下障害では第三者がその存在に気づき精密検査に結びつける必要がある。外部から評価しやすい送り込みの障害は、一つの指標になると考えられた。

また、D-OTT 群で有意にパーキンソニズムが重度であり、高齢であったものの、罹病期間とは有意差を認めなかった。これらは過去の報告と同様であり、口腔期障害は錐体外路症状を反映すること¹³⁾、罹病期間に関わらず¹⁴⁾、パーキンソニズムの重症度が口腔期障害の有無に関して重要であることが示された。PD 患者の口腔期障害は L-dopa 治療で改善することがあるため¹⁴⁾、口腔期障害を認めた場合にはまず、主治医への報告が必要となる。すなわち、送り込みに時間を要する患者では、パーキンソニズムのコントロールが不良な可能性 (L-dopa が足りていない)、処方薬を内服できていない可能性 (口腔期障害により送り込めず服用できていない) がある。口腔期障害の存在に周囲の人間が気づくことは、パーキンソニズムのコントロールの評価にもつながり、嚥下障害の治療が可能な患者をスクリーニングできる可能性が考えられた。

さらに、口腔期障害のある患者は低栄養のリスクがあることが示された。送り込みに時間がかかるために食事量が減少している可能性やパーキンソニズムによる疲労のある可能性が考えられた。口腔期障害の存在に気づくことで、栄養状態に注意が必要な患者も拾うことができる可能性が示唆された。

(5) PD と DLB の比較研究

傾向スコアでマッチングしたのは 66 ペアであり、ペアを組んだ 2 群間で性別、年齢、H&Y 分類の分布に差はなかった (表 3)。

Table 3: Patient's profile matched using propensity score

	N	Sex (M:F)	Age	<75y: ≥75y	Hoehn-Yahr stage					I~III: IV~V
					I	II	III	IV	V	
PD	66	40:26	73.4±7.2	36:30	0	8	19	28	11	27:39
DLB	66	37:29	73.9±6.6	37:29	0	6	19	20	21	25:41
p-value	ns	ns	ns	ns	ns					ns

PD群、DLB群のVFの結果を図3に示す。両群を比較すると、マクネマー検定では、口蓋と舌の接触の有無 (p 値<0.01), OTT (p 値<0.05) で有意差を認めた。

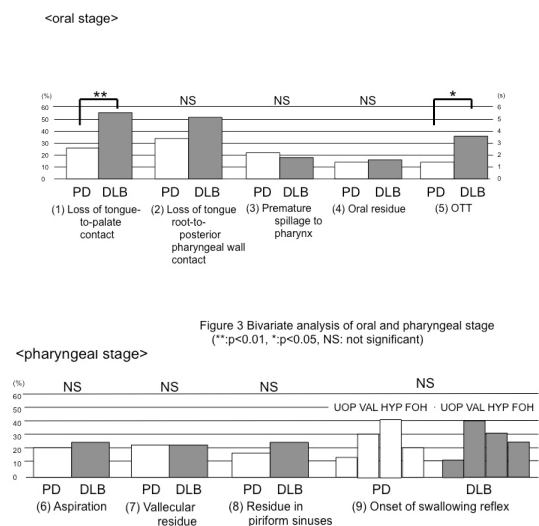


Figure 3 Bivariate analysis of oral and pharyngeal stage (**:p<0.01, *:p<0.05, NS: not significant)

Figure 3 Bivariate analysis of oral and pharyngeal stage (**:p<0.01, *:p<0.05, NS: not significant)

(6) 考察

背景因子の調整をした PD 群と DLB 群で誤嚥の頻度を比較したところ、DLB 群で有意に口腔機能障害が多かった。シヌクレインの蓄積範囲の違いが嚥下機能に影響を及ぼしていることが示唆された。

OTT が延長した理由は、認知機能の低下が関係していると考えられた。嚥下運動の開始は脳の認知機能の指示を必要とすること、脳幹だけでなく基底核や大脳皮質も関わることは明らかにされている¹⁵⁾。PD においても、実行機能と認知機能と口腔機能に関係があることは認められている¹⁶⁾。認知機能の低下は咽頭期や食道期のような反射性の相よりも、口腔期のような随意的な相に影響を及ぼすため、PD より DLB でより低下していたと考えられた。舌と口蓋の接触不良はパーキンソニズムのコントロールが困難なことにより、舌の寡動が改善されていないことに起因すると考えた。

口腔機能障害は直接誤嚥性肺炎を引き起こすわけではないが、低栄養を引き起こす。

際、PD は低栄養のリスク因子となっており、そのオッズ比は 2.45 と述べられている。年齢 1.04、便秘 2.49、認知機能低下が 1.84 などと比べても低いことがわかる¹⁷⁾。

我々の研究から、口腔機能は PD に比べて DLB で障害されていることがわかり、より低栄養のリスクが高いことが示唆された。

参考文献

- 1) Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR: Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:311-5.
- 2) Volonté MA, Porta M, Comi G: Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002;23:S121-2.
- 3) Robbins JA, Logemann JA, Kirshner HS: Swallowing and speech production in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1986;19:283-7.
- 4) Gibb, W. R. and A. J. Lees. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease." *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1989;15: 27-44.
- 5) Yoshita M: Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci.*1998;155: 60-67.
- 6) Troche, M. S., et al.:Effects of bolus consistency on timing and safety of swallow in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia.*2008;23:26-32.
- 7) 栗原和男、北耕平、平山恵造、原輝彦：パーキンソン病における嚥下障害—造影透視検査および食道内圧検査による検討—、*臨床神経学*、33: 150-154, 1993
- 8) Johnston BT, Li Q, Castell JA, Castell DO. Swallowing and esophageal function in Parki

- nson's disease. Am J Gastroenterol. 1995;90:1741-6.
- 9) Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A. Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. Dysphagia. 1998;13:95-100.
- 10) Pinnington LL, Muhiddin KA, Ellis RE. Non-invasive assessment of swallowing and respiration in Parkinson's disease. J Neurol. 2000 ;247:773-7.
- 11) Leopold NA, Kagel MC.: Swallowing ingestion and dysphagia: a reappraisal. Arch Phys Med Rehabil. 1983;64:371-3.
- 12) Lin CW, Chang YC, Chen WS, Chang K, Chang HY, Wang TG. Prolonged swallowing time in dysphagic Parkinsonism patients with aspiration pneumonia. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93:2080-4.
- 13) Umemoto, G, et al.: Impaired food transportation in Parkinson's disease related to lingual bradykinesia. Dysphagia.2011; 26: 250-255.
- 14) Hunter PC, Cramer J, Austin S, Woodward MC: Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63:579-83.
- 15) Cereda E, Cilia R, Klersy C, et al.: Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:1382-7
- 16) Suntrup S, Teismann I, Bejer J, et al. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. Brain. 2013;136:726-38.
- 17) Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional

swallowing: an event-related fMRI study. Am J Physiol. 1999;277:G219-25.

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 0 件)(投稿中 2 本)

[学会発表](計 4 件)

Yoko WAKASUGI, Toshiyuki YAMAMOTO: et al.: The Comparison of Swallowing in Parkinson's disease and Dementia with Lewy Body using Propensity Score. 6th ESSD congress Milan, Italy, October 14-16, 2016

Yoko Wakasugi, Toshiyuki Yamamoto, Miho Murata, Haruka Tohara, Syunsuke Minakuchi, Effect of an impaired oral stage of swallowing in patients with Parkinson's disease. 第22回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会、2016年9月23日、朱鷺メッセ(新潟県新潟市)

Yoko Wakasugi, Toshiyuki Yamamoto, Chihiro Oda, Keigo Nakayama, Masako Sato, Miho Murata: Effect of oral stage impairment on swallowing among patients with Parkinson's disease, 22nd Dysphagia Research Society annual meeting, Nashville, Tennessee, March 6-8, 2014

若杉葉子: シーン別 パーキンソン症候群の嚥下障害への対応 在宅で行う摂食嚥下ケア、日本神経筋疾患摂食嚥下栄養研究会第10回学術集会むさしの大会シンポジスト、国立精神・神経医療研究センター、東京都、2014/10/18

[図書](計 1 件)

山本敏之、村田美穂編著: こうしょう! パーキンソン症候群の摂食嚥下障害、アルタ出版、在宅療養での注意点 若杉葉子、2015年、123ページ

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

若杉 葉子 (Yoko Wakasugi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科
高齢者歯科学分野・助教
研究者番号: 20516281

(2)研究分担者

山本 敏之 (Toshiyuki Yamamoto)
国立精神・神経医療研究センター
神経内科・医長
研究者番号: 20602246