

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870207

研究課題名(和文)舌機能障害が嚥下に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effect of functional impairment of tongue on swallowing

研究代表者

辻村 恭憲 (TSUJIMURA, Takanori)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00548935

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)：本研究は嚥下運動における舌下神経の役割を検証することを目的として行われた。麻酔ラットを用いて中咽頭、上部食道括約部、頸部食道における嚥下圧を計測した。嚥下は喉頭への機械刺激により誘発され、舌骨上筋および甲状舌骨筋活動により同定された。両側舌下神経切断後は切断前と比較して、嚥下時中咽頭圧が有意に低下した。舌下神経切断後の嚥下時中咽頭圧は、歯科用材料による口蓋被覆により有意に上昇した。これらの結果より、舌下神経が嚥下時の中咽頭圧の発生に重要な役割を果たしていること、および歯科用材料による口蓋被覆が舌下神経損傷により減弱した嚥下機能を回復する可能性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the role of the hypoglossal nerve on swallowing movement. We measured swallowing pressure at the oropharynx (OP), upper esophageal sphincter (UES), and cervical esophagus (CE) in anesthetized rats. A swallow was evoked by mechanical stimulation to the larynx. The swallow was identified by activation of the suprahyoid and thyrohyoid muscles. Following bilateral hypoglossal nerve transection (Bi-12Nx), the oropharyngeal pressure during swallowing was significantly decreased than that before transection. The oropharyngeal pressure during swallowing following Bi-12Nx was significantly increased by covering the hard and soft palates with dental material. These results suggest that the hypoglossal nerve play a crucial role in the generation of oropharyngeal pressure during swallowing, and that covering the palates with dental material may reverse the impaired swallowing function after damage of hypoglossal nerves.

研究分野：嚥下障害学

キーワード：嚥下 舌下神経 嚥下圧 筋活動電位

1. 研究開始当初の背景

舌は、発話・味覚・咀嚼に加えて、嚥下・呼吸にも重要な働きを示す。嚥下は気道防御反射という観点から重要な機能であり、特に高齢者で増加している誤嚥性肺炎と嚥下機能低下との関連性が報告されていることから、高い注目を集めている。

健常成人を対象とした研究から、嚥下における舌の重要性は明らかにされている。さらに安静時に舌の振戦を伴うパーキンソン病患者や舌切除後患者では嚥下障害が頻発すると報告されていることから、舌が嚥下機能に重要な役割を果たしていることに疑いの余地はない。脳血管疾患後遺症や舌癌術後に咀嚼・嚥下機能を維持・回復させるための理学療法的アプローチとして、舌筋力トレーニングなど舌をターゲットとした嚥下訓練が有効であることが知られている。しかしながら、これらのトレーニングの方法論や機能評価の方法などはいまだ確立されていない。

嚥下機能に対する舌の役割を検討することは、咀嚼・嚥下などを含む顎口腔機能学に加えて、加齢医学やリハビリテーション医学を考える上で最も重要なテーマであることは間違いない。

しかしながら、舌および舌運動を制御する舌下神経が、嚥下にどのような役割を果たしているかを定量的に明らかにした研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究はSD系雄性ラットを対象として、動物実験を行う。(1)ラット嚥下圧計測用カテーテルを作成し、中咽頭、上部食道括約部、頸部食道の嚥下圧を計測して、その再現性を検証すること、(2)嚥下圧と嚥下関連筋活動とを同期させ、甲状舌骨筋活動を基準として、それらの時間的関連性を検討すること、(3)舌下神経切断時の嚥下圧および時間的関連性の変化を検討すること、以上により、嚥下運動に果たす舌下神経の役割を解明することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 嚥下誘発と記録

ウレタン麻酔(1.3 g/kg ip)下のSprague Dawley系雄性ラットの頸部からオトガイ部にかけて正中切開を行った。嚥下時筋活動を計測するために左側舌骨上筋および甲状舌骨筋に双極銅電極を、気管気流計測のために気管カニューレをそれぞれ留置した。続いて、喉頭に切開を加え、実体顕微鏡下で披裂間切痕を同定し、フォンフライ式フィラメント(1 g)を用いて、披裂間切痕に機械刺激を与えることにより嚥下を誘発した。舌骨上筋および甲状舌骨筋の筋活動電位および喉頭挙上の視覚的観察より、嚥下を同定した。

続いて、3 mm 間隔で3点(近心、中央、遠心)のセンサを配置した嚥下圧計測用のカテーテルを口腔から挿入し、中咽頭、食道入口部、頸部食道における嚥下圧を計測した。記録前には、中央センサの安静時静止圧が上昇していることを指標として、中央センサが上部食道括約部に位置していることを確認した。

(2) 解剖学的距離の計測

嚥下圧計測部位を同定するために、上顎中切歯を基準点として、軟口蓋前端、口蓋垂、上部食道括約部、下部食道括約部までの距離をそれぞれ計測した。

(3) 実験記録と評価

カテーテル留置による嚥下動態への影響を検討するために、カテーテル留置有無による自然嚥下回数(5分間)および自然嚥下時の舌骨上筋および甲状舌骨筋活動を比較した。嚥下関連筋活動時間として安静時の基準+2標準偏差を越えた領域の時間を計測した。

嚥下圧計測の再現性を確認するために、健常動物を対象としてフォンフライ式フィラメント(1 g)による嚥下誘発を2度行い、その際に得られた中咽頭(近心)、上部食道括約部(中央)、頸部食道(遠心)の嚥下圧を計測し、その再現性を確認した。併せて、嚥下関連筋活動と呼吸活動を記録した。

続いて、舌下神経を切断し、同様の方法により嚥下を計測した。舌下神経の切断部位は内枝と外枝が分枝する地点より中枢側とした。

安静時の基準+2標準偏差を越えた領域の積分値を嚥下圧として測定した。また、甲状舌骨筋活動ピークを基準として、中咽頭、上部食道括約部、頸部食道圧の各ピークまでの時間間隔をそれぞれ測定した。嚥下圧と時間間隔を舌下神経切断前後でそれぞれ比較した。

さらに口蓋部をティッシュコンディショナーで覆い、健常時と舌下神経切断時で、それぞれ嚥下圧と時間間隔を計測し、比較した。

4. 研究成果

(1) 嚥下圧記録部位の同定

解剖学的計測から、上顎中切歯を基準点として軟口蓋前端までは 21.2 ± 1.2 mm、口蓋垂までは 30.7 ± 0.9 mm、上部食道括約部までは 35.9 ± 0.8 mm、下部食道括約部までは 110.1 ± 0.5 mmであった。中央センサを上部食道括約部に位置した際には、近心センサは口蓋垂の約2 mm後方の中咽頭領域に、遠心センサは食道入口部の約3 mm後方の頸部食道領域に位置していると考えられた。

(2) カテーテル留置の影響

カテーテル無しの自然嚥下回数は 4.0 ± 1.0 回/5分だったのに対して、カテーテル有りでは 5.6 ± 1.9 回/5分であった。また、舌骨上筋活動時間はカテーテル無しで 80 ± 11 ms、カテーテル有りでは 102 ± 25 msであった。一方、甲状舌骨筋活動時間はカテーテル無しで 88 ± 2 ms、カテーテル有りでは $84 \pm$

22 msであった。いずれのパラメータもカテ
ーテル有無による統計的有意差を認めな
かったことから、カテテル留置による自然嚥
下への影響は少ないと考えられた。

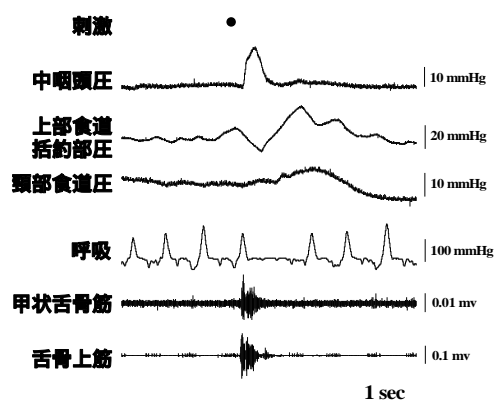
(3) 嚥下圧記録の再現性

初回と2回目の嚥下圧記録の再現性を検証
したところ、中咽頭では $y = 0.9363x + 0.3377$,
 $R^2 = 0.8577$ ($p < 0.001$) , 上部食道括約部
では $y = 0.9051x + 0.5007$, $R^2 = 0.8956$ (p
 < 0.001) , 頸部食道では $y = 0.8531x - 0.1527$,
 $R^2 = 0.8402$ ($p < 0.001$) と、いずれも高い
再現性が確認された。また、初回と2回目の
嚥下圧に統計的有意差を認めなかった。以上
から、本計測法は同一個体内の嚥下圧の比較
には有効であると考えられた。

(4) 健常動物の嚥下圧と時間的関連性

図1にフォンフライ式フィラメント(1 g)
により生じた嚥下記録を示す。

図1



舌骨上筋と甲状舌骨筋活動とほぼ同時に
中咽頭圧の上昇、上部食道括約部圧の低下が
みられ、それらに続いて頸部食道圧の上昇が
確認された。健常動物の嚥下圧は、中咽頭が
 $1.8 \pm 0.2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$, 上部食道括約部が $1.1 \pm$
 $0.4 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$, 頸部食道が $2.7 \pm 1.1 \text{ mmHg} \cdot$
 s であった。また、甲状舌骨筋ピークとの各
圧ピークまでの時間間隔は、中咽頭が $113 \pm$
 26 ms , 上部食道括約部が $174 \pm 42 \text{ ms}$, 頸
部食道が $533 \pm 52 \text{ ms}$ であった。

(5) 舌下神経切断による嚥下動態の変化

健常時と同様に、舌骨上筋と甲状舌骨筋活
動とほぼ同時に中咽頭圧の上昇、上部食道括
約部圧の低下がみられ、それらに続いて頸部
食道圧の上昇が確認された。片側(左側)お
よび両側舌下神経切断時の嚥下圧は、それ
ぞれ中咽頭が $1.1 \pm 0.3 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$ および $0.7 \pm$
 $0.3 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$, 上部食道括約部が 0.4 ± 0.2
および $0.3 \pm 0.2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$, 頸部食道が $1.6 \pm$
 0.5 および $0.9 \pm 0.6 \text{ mmHg} \cdot \text{s}$ であった。
また、片側(左側)および両側舌下神経切
断時の甲状舌骨筋ピークとの各圧ピークま
での時間間隔は、それぞれ中咽頭が 55 ± 24
 ms および $26 \pm 21 \text{ ms}$, 上部食道括約部が $111 \pm$
 8 および $74 \pm 33 \text{ ms}$, 頸部食道が 484 ± 112
および $480 \pm 73 \text{ ms}$ であった。健常時と比較
して、舌下神経切断時には、中咽頭圧が有意

に低下し、甲状舌骨筋活動ピークから中咽頭
圧ピークまでの時間が有意に短縮された。

(6) 歯科用材料を用いた口蓋被覆が嚥下に
与える効果

健常時には、口蓋被覆の有無により、嚥下
圧および時間間隔のいずれも有意な変化は
みられなかった。一方、舌下神経切断時には、
口蓋被覆有りは無しと比較して、中咽頭圧が
有意に上昇し、甲状舌骨筋活動ピークから中
咽頭圧ピークまでの時間間隔が有意に延長
された。その他のパラメータには違いは認め
られなかった。

以上のことより、舌下神経は主に中咽頭圧
の発生に重要な役割を果たしており、舌下神
経切断によって低下した嚥下機能は歯科材
料による口蓋被覆により改善する可能性が
あることが示された。舌接触補助床などのア
プローチは食塊の口腔および咽頭移送のみ
ならず、嚥下機能にも効果を発揮する可能
性が考えられた。

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2件)

Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Ujihara
I, Tsuji K, Magara J, Canning BJ, Inoue
M: Central inhibition of initiation of
swallowing by systemic administration
of diazepam and baclofen in
anaesthetized rats. *Am J Physiol
Gastrointest Liver Physiol*, 査読有,
312(5):G498-G507, 2017.

DOI: 10.1152/ajpgi.00299.2016.

Tsujimura T, Tsuji K, Magara J, Sakai
S, Suzuki T, Nakamura Y, Nozawa-Inoue
K, Inoue M: Differential response
properties of peripherally and
cortically evoked swallows by
electrical stimulation in
anesthetized rats. *Brain Res Bull*, 査
読有, 122:12-8, 2016.

DOI:

10.1016/j.brainresbull.2016.02.015.

[学会発表](計4件)

Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Tsuji
K, Magara J, Inoue M: Central
inhibition of initiation of swallowing
by systemic administration of diazepam
and baclofen in anaesthetized rats.
*Society for Neuroscience, San Diego
(USA)*, 2016.11.12-16.

Tsujimura T, Tsuji K, Sakai S, Suzuki
T, Jin M, Inoue M: Role of ENaC in
initiation of swallows in anesthetized
rats. the 17th International Symposium
on Olfaction and Taste, パシフィコ横
浜(神奈川県横浜市), 2016年6月5-9日.

Tsujimura T, Tsuji K, Sakai S, Suzuki T, Inoue M: Involvement of ENaC on initiation of mechanically evoked swallows in anesthetized rats. Society for Neuroscience, Chicago (USA), 2015.10.17-21.

辻村恭憲, 井上 誠: 咀嚼・嚥下機能連関の基礎的検証. 第21回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2015年9月11-12日.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/dysphagia/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻村 恭憲 (TSUJIMURA, Takanori)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号: 00548935

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし