HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Neural substrates of cough control during coughing

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉, 貴文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000130

博士（医学）杉　貴文

論文題目

Neural substrates of cough control during coughing

（咳嗽中における咳嗽制御の神経基盤）

論文の内容の要旨

［はじめに］

咳嗽は気道を有害物質から保護する防御反射であり、随意的に行う随意咳嗽と様々な刺激によって誘発される反射咳嗽の 2 種類がある。咳嗽中の脳活動の先行研究は主に機能的磁気共鳴画像法（fMRI）にモデル解析を加えて検討されてきたが、MRI は頭部運動によるアーチファクトが問題となるため実際の咳嗽中における脳活動を正確に捉えられていない。今回、咳嗽タスク下での脳活動を正確に評価するために、非拘束で頭部運動を補正できるポジトロン断層撮像（PET）システムを用いて咳嗽中の脳血流変化を測定し、咳嗽制御の神経基盤を調べた。

［患者ならびに方法］

喫煙歴や既往歴のない右利きの健常男性 24 人（27.4 ± 4.0 歳）を対象とした。性ホルモンなどの影響を避けるため、対象は男性のみとした。L-酒石酸の 10% 溶液を咳嗽誘発物質としてネブライザーを用いて吸入させ、速やかに反射咳嗽を認めることも参加要件とした。研究は 2 日間に分けて実施し、1 日目は各被験者の基礎データを計測、2 日目に[^{15}O]H_2O-PET 計測を実施した。PET 計測時は咳嗽計測用のマスクと咳嗽誘発物質を投与するためのネブライザーを被験者に装着し、咳嗽関連タスクとして安静呼吸、随意咳嗽（VC：随意的な咳嗽を繰り返す)、咳嗽抑制（SC：咳嗽誘発刺激に対して咳を堪える)、誘発咳嗽（IC：咳嗽誘発刺激による咳嗽）の 4 タスクを 1 クールとしてタスクバランスを考慮し順不同に 3 セッション行った。タスク時に[^{15}O]H_2O を静注し全脳 PET 計測を行った。IC と SC の際は咳嗽誘発物質として L-酒石酸の 10%溶液を、安静呼吸と VC の際はプラセボとして生理食塩水をネブライザーから投与した。各タスク中に咳の回数をカウントし、終了時に刺激に対する咳衝動を 10 段階で聴取した。

動き補正の解析では、我々のグループが過去報告した四元数アルゴリズムを用いて行い、[^{15}O]H_2O の PET 画像データ解析は Statistical Parametric Mapping（SPM）12 統計解析ツールを用いて全脳解析を行なった。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会（20-328）および浜松市リハビリテーション病院臨床研究倫理委員会（21-09）の承認を得て実施した。

［結果］

行動学的検討では、VC 条件と IC 条件の咳の回数には有意な差があり IC 条件で少なかったが、条件内における咳の回数はセッション毎にほぼ一定していた。

タスク中の咳衝動についても、咳嗽誘発条件（IC＋SC）では咳嗽抑制条件（安静＋VC）に対して有意に高かった。

脳機能画像解析では、安静呼吸タスクとその他のタスクを比較し有意に活性化する脳部位を調べると、VC 条件では脳幹から右小脳半球にかけての領域が有意に賦活していた。IC 条件では脳幹から小脳にかけての賦活を認めたが、橋や小脳虫部で特に強い賦活が見られた。SC 条件では感覚野や帯状皮質で賦活を認めて、間脳や左前島皮質にも有意な活性化が認められた。咳嗽誘発刺激に対して咳衝動が高くなるほど、弁蓋部や尾状核の活動が強くなり、延髄から小脳にかけても有意に上昇していた。

咳嗽に関する感覚成分を検討するために IC 条件と VC 条件を比較すると、IC 条件では前脳基底部、左視床、橋、延髄、小脳虫部が有意に活性化していた。咳衝動を重み付けして解析すると、知覚刺激の制御でより広範な大脳領域が関与していることが示された。運動成分を検討するために IC 条件と SC 条件を比較すると、IC 条件で延髄領域と小脳半球での賦活が強いことが示された。

酒石酸の刺激による影響を検討したところ、酒石酸刺激条件（IC＋SC）では右被殻や左視床で活性化を認めた。橋や小脳にも活性化を認めたが、橋の賦活は咳衝動が小さい時の方が有意であったことから橋の反応は内的感情とは関係していないことが推察された。

［考察］

先行研究では咳嗽中の脳活動は脳幹入力で刺激される脳内ネットワークを介して多くの高次脳領域からトップダウン的な制御を受け、咳嗽中の知覚制御に延髄の孤束核、迷走神経背側核、舌下神経核が関与するとされている。本研究では小脳が咳嗽の制御時に活性化され、大脳皮質はより限定的な条件下で活性化されることが示された。このことは、これまでの報告と異なり咳嗽中の脳活動はより限局的であることを示唆している。随意・誘発に依らず咳嗽タスク時に小脳系が活性化したこと、SC 条件時も小脳が活性化したことは「限局的な脳活動」を裏付けると考えられた。SC 条件の際に活性化される脳領域はまた、先行研究で述べられているように痛覚刺激の際に活性化される領域と相同であるため、不快知覚に共通する脳領域を表しているのかもしれない。その上、咳衝動の強さを解析に取り入れることで尾状核、弁蓋部、小脳の活動が強くなったことは、小脳を中心として脳深部情動系が咳の抑制にも重要である可能性を示唆している。

本研究で咳嗽制御の感覚成分、運動成分を検討すると、小脳虫部は咳の感覚制御に関連し、小脳半球が咳の運動制御に関わる可能性も示唆された。小脳は嚥下や口の動きを制御するのにも関与している可能性がこれまでに報告されているが、咳嗽においても調整や計画に関わる可能性が示された。

［結論］

非拘束下脳撮像を可能にする PET システムを使用し、頭位運動を伴う咳嗽中の脳活動を評価した。その結果、咳嗽の運動調整や知覚制御には小脳系が関与しており、咳の運動発出に脳幹が関与することが示唆された。