

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 564 号		学位申請者	福嶋 美佳
審 査 委 員	主 査	南 弘之	学 位	博士 (歯学)
	副 査	齋藤 充	副 査	佐藤 友昭
	副 査	田松 裕一	副 査	山崎 要一

主査および副査の5名は、令和2年3月30日、学位申請者 福嶋美佳君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めるとともに、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 咬筋のみを解析対象とした理由は何か。また、それは適切であるのか。

(回答) 咬筋は閉口運動における主働筋であり、過去の報告で最も多く採用されていることに加え、睡眠時ブラキシズムの診断でも計測されていることから、咬筋のみを対象とした。また、閉口筋活動は姿勢に影響を受けるが、本研究ではデスクワークを想定した姿勢をとらせ、計算タスクによらない精神的ストレスを可及的に避けるために、頭位を固定しなかった。同様の手法による報告は過去にもあり、適切であると考ええる。

質問2) 被験者を胃食道逆流患者が多い中高年者ではなく、若年者としたのはなぜか。中高年者でも同様の結果が得られるのか。

(回答) 中高年者は若年者に比べ食道感受性が低いとの報告があることから、今回は若年者を被験者として選択した。中高年者を被験者とした場合は、食道感受性が低いため、咬筋活動や自律神経活動の変化は小さいと予想される。

質問3) 介入時間、回復時間をそれぞれ30分にした理由は何か。

(回答) 食道 pH の回復時間は個人差が大きいが、過去の報告と予備実験の結果を検討し、回復時間を30分とした。

質問4) 読書によって精神的ストレスは生じなかったのか。また、読む速さに個人差はなかったのか。

(回答) 予備実験の結果に基づき、読むことで生じる自律神経の変化が小さい、文字が少なくイラストの多い本を用いたため、有意な精神的ストレスは生じていないと考える。読む速さについては調査していない。

質問5) なぜ計算タスクによる精神的ストレスを選択したのか。精神的ストレスが生じているエビデンスはあるのか。

(回答) 精神的ストレス負荷の方法の一つとして広く用いられており、過去に咬筋活動や自律神経活動への影響も報告されていること、デスクワークを想定した姿勢を維持できるタスクであることから計算を選択した。本研究においても、計算タスクにより交感神経活動が上昇し、副交感神経活動が低下したことから精神的ストレスが生じていたと考えられる。しかし、VAS 法や唾液クロモグラニン A の測定などによる客観的なストレスの評価も行うことが望ましかったと考える。

質問6) 計算による精神的ストレスは、本研究の目的に合うものなのか。食道内酸刺激と計算による精神的ストレスは、比較する因子としてバランスが取れているのか。

(回答) 同一日での実験のため、一過性で弱い精神的ストレス負荷である計算は適切であったと考える。また、過去の報告から、胃食道逆流症患者の逆流量は一日約350mlであることや、24時間 pH モニタリングで pH4 以下の割合は4~15%であることが報告されており、単純計算で約1.6/分~6ml/分の逆流が考えられる。本研究において用いた0.1Nの塩酸は胃酸の濃度と同等で1ml/minで30分の食道内酸注入の条件は、生理的な逆流と比較し緩徐で少なく、また、本研究で胸やけを含む胸部不快感に有意差が認められなかったことから、食道内酸刺激が強度の刺激となっていた可能性は低く、比較する因子としてバランスは取れていると考える。

質問7) 食道内に酸を注入して問題ないのか。1ml/minで30分、計30mlは注入量として適切なのか。

(回答) 胃食道逆流症の研究で一般的に用いられている手法であり問題ないとする。過去の報告では、6ml/minで20分の食道内酸注入を行った報告などもあるが、本研究の目的は酸注入と精神的ストレスの影響の比較であったことから、注入によりストレスが生じることを排除する必要があった。被験者に食道内への注入が可及的に判別できない量で、かつ、先行研究で咬筋活動に変化をもたらす量であった1ml/minの酸注入量を選択した。

質問8) 液体注入時に被験者は注入していることを自覚できたのか。自覚の有無は結果に違いがあったか。

(回答) 液体注入時に「何かを感じた」という症状を呈する被験者もいた。自覚の有無による研究結果の違いは検討していないが、その可能性はある。

最終試験の結果の要旨

質問 9) 食道内注入する 0.1N 塩酸の対照としてなぜ生理食塩水を選んだのか。浸透圧差による影響を排除するため、浸透圧を合わせても良いのではないのか。

(回答) 過去の報告では、対照として水または生理食塩水が注入されているが、水よりも 0.1N 塩酸と浸透圧の値に近い生理食塩水を選択した。対照の液と酸溶液の浸透圧を揃える必要性と方法については、今後検討したい。

質問 10) 6 時間にわたる実験であるが、被験者の便意、口渇、空腹にはどのように対処したのか。

(回答) 実験前にトイレに行くよう指示した。食後は逆流が生じやすいため、実験中の飲食はしていない。

質問 11) 6 時間の長時間の実験だが、時間経過とともにストレスを感じると思われる。結果に影響していないのか。また、副腎皮質ホルモンによる影響もあると考えているのか。

(回答) 日間変動を排除するために、同一日によるプロトコールとしたが、長時間の実験が結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。本研究ではランダム化により時間や順序の影響を統計学的に排除した。また、視床下部-下垂体-副腎系の神経内分泌経路も影響していた可能性はあると考える。

質問 12) 経鼻でカテーテルを挿入しているが、そのことによる精神的ストレスや結果への影響はないのか。

(回答) 非注入の場合を含め、すべての介入はカテーテル挿入下で行っており、研究結果への影響はないと考える。

質問 13) 鼻かみ、嚥下、体動の始まりと終わりのタイミングは具体的にどの様に検出したのか。

(回答) 咬筋筋電図の波形やビデオの映像、加速度センサーにより検出した喉頭部運動の波形に基づいて検出した。

質問 14) 心拍変動解析による自律神経活動の評価とはどういうものか。心拍数や血圧での評価と比較し利点は何か。

(回答) 心拍変動による自律神経活動の評価は、交感神経および副交感神経がそれぞれ特定の周波数帯域の心拍変動に反映されることに基づいている。HF 成分は心臓副交感神経活動を、LF 成分は交感神経と副交感神経活動を反映し、LFP/HFP は交感神経機能の指標、HFP/LFP+HFP は副交感神経の指標とされ、定量的に評価できる利点がある。

質問 15) 交感神経が活発になっているとき、被験者の心拍数はどうなっていたか。

(回答) 心拍数は増加していたが、正常範囲内での増加であった。

質問 16) Paired-*t* 検定と Wilcoxon 符号付き順位和検定は、それぞれ具体的にどこに用いたのか。

(回答) 同一のパラメータの比較では検定を揃えて使用し、具体的には、Baseline activity、Frequency of swallowing、Parasympathetic activity で Paired-*t* 検定を行い、他は Wilcoxon 符号付き順位和検定を行った。

質問 17) P 値が 0.05 未満であることを示せば事後検定力を示す必要はないように思うが、その意義は何か。

(回答) 本研究ではサンプルサイズが小さかったため、事後の検定力を合わせて有意であることを確認した。

質問 18) 健常者と胃食道逆流症患者での食道内酸注入時の自律神経活動の変化は具体的にどう異なるのか。

(回答) 胃食道逆流症患者は食道知覚過敏のため、健常者と比較し交感神経活動が高く、副交感神経活動が低い。

質問 19) 精神的ストレス負荷と食道内酸刺激を同時に行った場合、相乗効果が期待されるが、結果はそうではない。これについてどのように考えているか。

(回答) 精神的ストレスと食道内酸刺激に交互作用はないことから、精神的ストレス負荷の有無に関わらず、食道内酸刺激において咬筋活動および交感神経活動が上昇し、副交感神経活動が低下することが示唆された。しかし、精神的ストレスと食道内酸刺激の同時負荷において、最も咬筋活動が高いことから、食道内酸刺激単独よりも精神的ストレスが同時に生じた場合の方が、咬筋活動が上昇すると考えている。

質問 20) 食道で酸を感知するメカニズムとして、しみ込み説や TRPV1 について言及しているが、上皮細胞から炎症性メディエーターが放出されるという機構や酸感受性イオンチャネルなど他の受容体も関与すると考えているのか。

(回答) 酸感受性イオンチャネルや免疫系の関与も報告されており、これらの影響もあったと考える。

質問 21) 経路の違いのみで、精神的ストレスと食道内酸刺激の反応に、このように大きな時間の差が生じるのか。

(回答) 本研究で用いた食道内への酸注入の速度および量は、生理的な逆流と比較して緩徐で少ないことから、反応が出るまでに時間を要した可能性が高いと考える。

質問 22) フランクフルト平面の傾斜がタスク間で差が無いことを、どのようにして確認したのか。

(回答) 録画したビデオの記録から、床とフランクフルト平面の角度を計測して確認した。

質問 23) 今回は覚醒時ブラキシズムの研究であるが、睡眠時と異なる結果や特徴付けられるものはあったか。

(回答) 覚醒時では睡眠時と異なりタスクの違いが咬筋活動に影響するとの報告があり、本研究では精神的ストレスを負荷する計算タスクが咬筋活動を上昇させることが特徴といえる。しかし、覚醒時においても睡眠時同様、食道内酸刺激により咬筋活動が上昇する、すなわち覚醒時ブラキシズムを惹起させる有力な因子である可能性が示唆された。

質問 24) 健常者での研究だが、被験者の選び方は今後どうするのか。胃食道逆流症患者での研究はできないのか。

(回答) 今後は覚醒時ブラキシズム患者や胃食道逆流症患者の食道の知覚を評価し、同様の研究を行う予定である。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(歯学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。