

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11373

研究課題名(和文) ハイドロゲル埋め込み電極を用いた治療的電気刺激による嚥下障害治療モデルの開発

研究課題名(英文) Development of dysphagia treatment model by therapeutic electrical stimulation using hydrogel embedded electrode

研究代表者

小川 武則 (Ogawa, Takenori)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50375060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：神経筋電気刺激は有用な嚥下障害治療法であるが、今回、ハイドロゲル埋め込み電極を用いた嚥下関連筋に対する神経筋電気刺激の有効性を検証するために、ラットに電極を埋め込み実験を行った。結果として、ラットの舌骨上筋群のうち、電極埋込に適した筋を検証した結果、形態的に顎二腹筋前腹が適していること、下肢や腹部に電極を留置し、刺激をせずに2週間留置したが異物反応などゲル電極の親和性は問題ないことが判明した。しかし、顎二腹筋の電気刺激前後の筋組織について筋の断面積の有意な増加は確認出来ず、電極の改良、実験動物の選択(大型動物での検討)、電極刺激の刺激条件(電流、強さ、刺激時間、期間など)が必要と考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、嚥下障害の主たる治療法は嚥下機能訓練である。しかし、脳血管障害急性期では意識障害のため、高齢者では認知機能障害のため、十分な訓練が出来ない事が少なくない。神経筋電気刺激は意識状態や認知機能、全身状態によらず実施できる有用な治療法であるが、従来の体表電極を用いた方法では主として体表の知覚神経や浅層の筋肉が刺激され、舌骨上筋群に代表される嚥下関連筋を十分に刺激することは困難である。しかし、生体親和性の高いハイドロゲルを用いた埋め込み電極を用いて舌骨上筋群を直接刺激することにより、従来の体表電極を用いた神経筋電気刺激を越える治療成績が得られる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Neuromuscular electrical stimulation is a useful treatment for dysphagia. To determine the effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for swallowing-related muscles using a hydrogel-embedded electrode, an experiment was conducted in rats. As a result, the anterior belly of the digastric muscle was morphologically suitable for electrical stimulation. The gel electrode was found to have an affinity for rat muscle tissue. However, a significant increase in the muscle cross-sectional area of the digastric muscle before and after electrical stimulation was not confirmed, and the improvement of electrodes, the selection of experimental animals (study in large animals), the stimulation conditions for electrode stimulation (current, current, strength, stimulation time, duration, etc.) could be needed.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：嚥下障害 嚥下機能訓練 リハビリテーション ゲル電極

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

#### 1. 研究開始当初の背景

現在、嚥下障害の主たる治療法はリハビリテーション（嚥下機能訓練）だが、脳血管障害急性期では意識障害のため、高齢者では認知機能障害のため、機能訓練が行えないことが少なくない。経皮的神経筋電気刺激による舌骨上筋の治療的電気刺激法は意識状態や認知機能、全身状態によらず実施可能な治療法だが、経皮的な刺激のため嚥下関連筋を選択的に刺激することが出来ず、十分な効果を得られているとは言えない。

#### 2. 研究の目的

連携研究者が開発した生体親和性が高く埋め込みが可能なハイドロゲル電極を埋込電極として用いることで嚥下関連筋を選択的に刺激する治療的電気刺激が可能となり、咽頭期嚥下障害の新規治療法として期待される。本研究では、動物実験モデルを用いて埋込電極による嚥下関連筋の治療的電気刺激の非臨床概念実証試験を行う。

#### 3. 研究の方法

##### （1）小動物モデルに適したハイドロゲル電極の最適化

既に埋め込み可能なハイドロゲル電極は開発済であるが、小動物動物実験モデルに適した形状、サイズ、電極の配置を検討し改良を行う

##### （2）電極埋め込み部位の検討

以下の動物実験は東北大学医学部動物実験センター内の実験室で行う。電極埋め込み部位は、喉頭挙上筋としてオトガイ舌筋、舌骨甲状筋、舌根筋として舌骨舌筋、茎突舌筋および舌根部の内舌筋を想定している。これらの筋を選択的に刺激し、かつ低侵襲で留置が可能な部位を検討する。この際、埋め込み部位に適した電極のサイズ、形状について適宜工学研究科チームへ情報をフィードバックする

##### （3）刺激条件の検討

（2）で検証した埋め込み部位にラットにハイドロゲル電極を外科的に埋め込み、閉創し、ラットを覚醒させた上で電気刺激を行う。この際、筋電図で筋の収縮を、心拍数でラットに与える感覚刺激をモニタリングし、最適な電氣的な刺激条件（筋の収縮が強く、ラットに与える感覚刺激、ストレスが小さい）および耐用性のある刺激時間を検証する。

##### ① 埋め込み電極によるラット嚥下関連筋に対する治療的電気刺激実験

前年度の実験で検証した部位の喉頭挙上筋、舌根筋に外科的にハイドロゲル電極を両側性に埋め込む。一側の電極のみ、前年度の実験で検証した刺激条件で、連日（平日5日間）電気刺激を行い、4-8週間後に電極と共に、両側の舌、舌根、喉頭挙上筋を採取する。

② 治療的電気刺激を受けた筋組織の組織学的検討（医学系研究科チーム：加藤健吾、本藏陽平、原陽介） ①の実験で採取した両側の舌、舌根、喉頭挙上筋をホルマリン固定して標本を作製する。これに対しホルマリン染色および弾性線維染色、免疫染色（筋組織マーカー、アポトーシスマーカー等）を行う。治療的電気刺激側、非電気刺激側の筋を比較し、筋肥大効果、ゲル電極埋め込み、あるいは電気刺激に伴う有害事象の有無を検証する。

平成29年度、30年度の結果を取りまとめ、成果の発表を行なう。

#### 4. 研究成果

ラットの舌骨上筋群のうち、電極埋込に適した筋を検証した結果、形態的に顎二腹筋前腹が適していることが判明した。ラットの顎二腹筋前腹にゲル電極を固定して1-2週間電極の埋め込み実験を行なった結果、局所感染、肉芽形成、電極位置のずれ、ラット自身によるリード線離断等の問題が生じた。局所感染に対しては抗生剤投与で概ね感染制御が出来た。肉芽については、原因として局所感染・電極への異物反応・手術自体による組織への侵襲・ラットによる搔抓などが考えられた。

そこで下肢や腹部に電極を留置し、刺激をせずに2週間留置したが異物反応は全く起こらなかったためゲル電極の親和性は問題ないと考えられ、いかに生体への侵襲を減らすかが今後の課題となった。

電極の安定のためには電極で筋を全周性に覆う方が确实だが、筋肥大を得るためには手術侵襲を最小限にすることが必要であり①顎二腹筋を剥離し全周性に電極で覆う方法と②表面だけ剥離しアロンアルファで固定する方法の2通りで実験を行った。リード線は背部から体表に導出することにより、電極のずれがなく、ラットの自己抜去などによるリード破損などのトラブルが生じにくいことが判明した。

今年度は、この実験系を用いて、顎二腹筋の電気刺激前後の筋組織について組織学的な検討を行ったが、筋の断面積の有意な増加は確認出来なかった。

今回の仮説は「下肢など他部位では電気刺激で筋肥大が見られたため、頸部も肥大効果がみられるのではないか」であったが、実際にはうまくいかなかった。

原因として、一つは頸部の筋肉は1cm程度で非常に小さく手術操作による筋への影響を取り除くことは困難であったこと、2つ目に小さな筋肉に対して刺激・固定・しなやかかつ頑丈である条件を満たす電極の作成が難しかったこと、3つ目に頸部は下肢と異なり筋同士近接しているためコントロール側に微弱電流がいかないとは断言出来ないことが考えられた。従来の報告と同様に電気刺激による効果を期待していたが、残念ながら有意な効果は見られなかった。

電極の改良、実験動物の選択(大型動物での検討)、電極刺激の刺激条件(電流、強さ、刺激時間、期間など)などを検討することで課題を克服したいと考える。

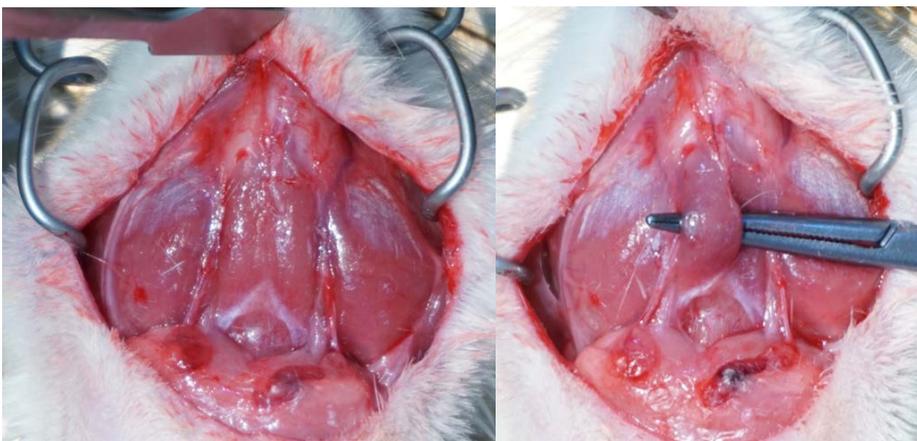


図1 ラットの頸部

図2 顎二腹筋を剥離したあと

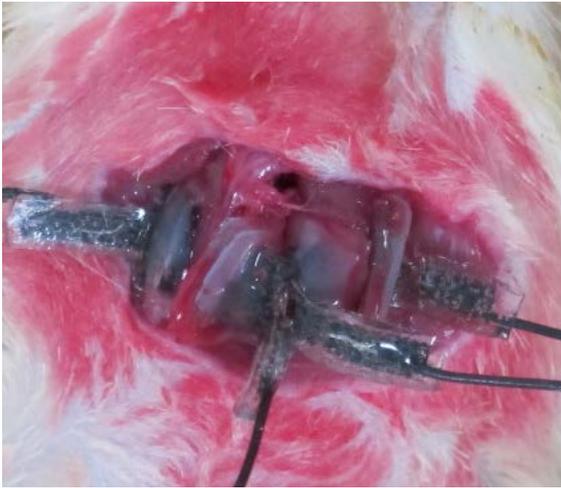


図3 顎二腹筋に全周性に巻いた後



図4 2週後 左が刺激側

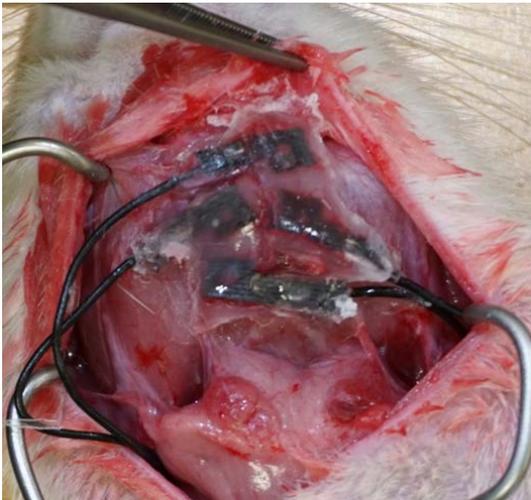


図5 電極を載せてアロンアルファで固定 (剥離操作をなくすためにこの方法を選択)

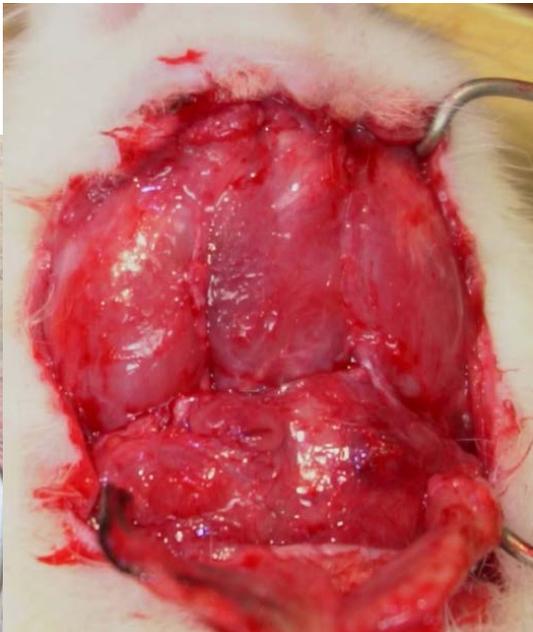


図6 貼り付け電極を2週後に剥がした後



図7 実際に筋を採取したあと



図8 腹部に2週留置した後 異物反応なし



図9 2週留置後下肢

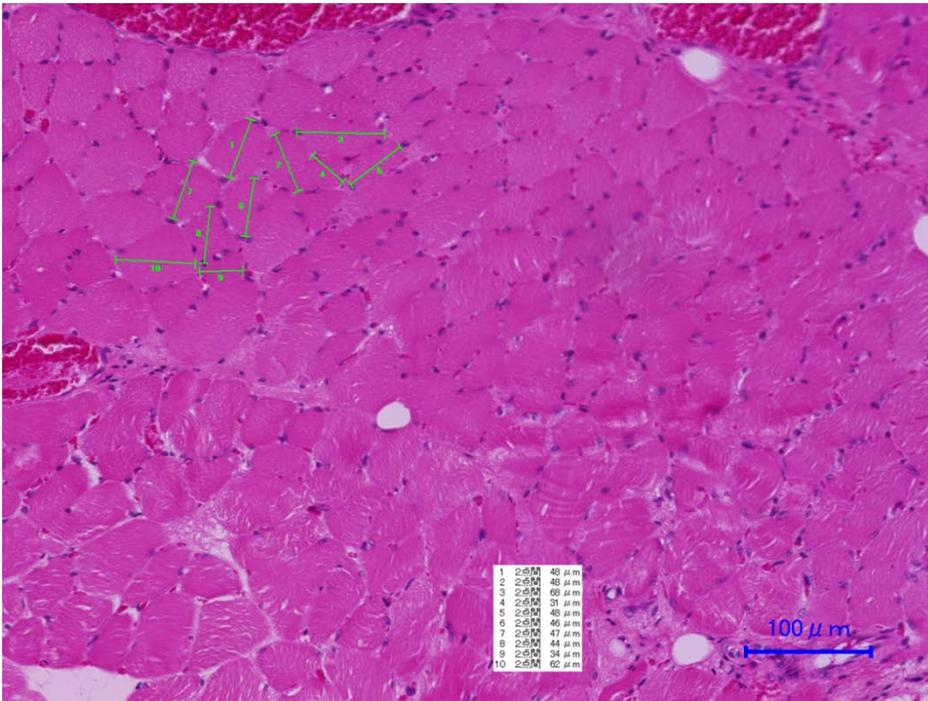


図10 筋の長径

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 健吾  (Kato Kengo)  (40455788)	東北大学・大学病院・講師    (11301)	
研究分担者	香取 幸夫  (Katori Yukio)  (20261620)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	
研究分担者	中川 敦寛  (Nakagawa Atsuhiko)  (10447162)	東北大学・大学病院・特任教授    (11301)	
研究分担者	川口 奉洋  (Kawaguchi Tomohiro)  (10723447)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師    (11301)	