

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09353

研究課題名（和文）干渉波電気刺激および薬剤投与に伴う嚥下惹起制御機構の解明

研究課題名（英文）Evaluation of the effect of interferential current or chemical stimulation on swallowing reflex

研究代表者

杉山 庸一郎 (Sugiyama, Yoichiro)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：50629566

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：嚥下惹起の障害は嚥下性肺炎の重要なリスクファクターとなる。従って嚥下惹起性を改善させる治療法開発は重要な課題である。本研究では咽頭・喉頭感覚刺激を頸部への干渉波電流あるいは経口薬剤投与により行った際の嚥下セントラルパターンジェネレーター（CPG）および嚥下運動出力への影響を検討した。頸部への干渉波電流刺激は咽頭・喉頭感覚刺激を介し、嚥下CPGのパターン生成ニューロン活動を賦活化することで嚥下惹起性が改善されることが示唆された。また、経口薬剤注入による咽頭・喉頭感覚入力には嚥下CPG活動の変化をきたし、嚥下運動出力変調に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会に伴い、高齢者の嚥下障害を克服することは重要な課題になっている。特に咽頭喉頭感覚低下により嚥下惹起が障害されると食事中に食塊を誤嚥するだけでなく、睡眠中に唾液を誤嚥する可能性もあり、嚥下性肺炎の重要なリスクファクターとなる。頸部への干渉波電流刺激による咽頭・喉頭感覚刺激により食事中の誤嚥リスクが減少し、咽頭喉頭感覚低下を改善する薬剤投与による夜間の吸引肺炎を予防することが可能であれば、臨床的には意義が高い。本研究では干渉波電流刺激や化学刺激により嚥下セントラルパターンジェネレーターがどのように影響され、嚥下障害を改善しうるかの基礎的理論背景を検証したものである。

研究成果の概要（英文）：Aspiration pneumonia is likely caused by decreased sensitivity for the induction of swallowing, particularly for aging. Thus, developing the treatment for those patients should be a recent problem to solve. In this study, we investigated whether the interferential current (IFC) stimulation to the neck and pharmacological stimulation to the oropharyngeal cavity could modulate the activity of swallowing central pattern generator (CPG) and swallowing motor output.

Our data suggest that swallowing reflexibility can be improved by the additive sensory input to the pharynx and larynx caused by the IFC stimulation via modulation of the swallowing CPG. In addition, data obtained in this study suggest that oral infusion of TRPV1 agonist alters the activity of the swallowing CPG neurons, thereby causing output modulation of the swallowing motor activity.

研究分野：喉頭科学

キーワード：嚥下 喉頭 電気生理

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い、高齢者の嚥下障害を克服することは重要な課題になっている。特に咽頭喉頭感覚低下に伴う嚥下惹起障害は嚥下性肺炎の主因となる。嚥下惹起が障害されると食事中に食塊を誤嚥するだけでなく、睡眠中に唾液を誤嚥する可能性もあり、嚥下性肺炎の重要なリスクファクターとなる。干渉波電流とは高周波のわずかに周波数のことなる電流を重ね合わせることにより、皮膚など表面の痛み刺激を伴わない深部への感覚刺激を可能とする刺激法であり、様々な領域に使用されている。頸部への干渉波電流刺激による咽頭・喉頭感覚刺激により食事中の誤嚥リスクが減少し、咽頭喉頭感覚低下を改善する薬剤投与による夜間の吸引肺炎を予防することが可能であれば、臨床的には意義が高い。これまで、様々な治療法が提唱されてきたが、いずれも基礎的理論背景が乏しいことは否めない。干渉波電流刺激が嚥下セントラルパターンジェネレーター (CPG) にどのように作用して嚥下改善効果を生じるのか、化学刺激がどのように嚥下 CPG に影響を与え、嚥下障害を改善するかを科学的に示すことが必要である。嚥下惹起の核心は延髄に存在する嚥下 CPG が咽頭喉頭刺激により駆動することにある。この点で動物実験での嚥下に関する神経機構を解析するのに電気生理学的手法は最も適している。基礎的背景が乏しい干渉波電気刺激治療あるいは嚥下惹起性を調節する薬剤の嚥下障害治療に対する理論的基盤が確立すれば、嚥下障害を克服する一手になる。

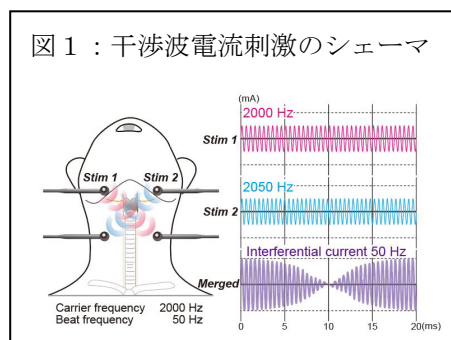
### 2. 研究の目的

本研究の目的は、咽頭・喉頭感覚を刺激することによる嚥下 CPG 調節機構の解明と、頸部への干渉波電流刺激、経口薬剤刺激という2種類の刺激法により、嚥下の惹起性、運動出力に加え、それを司る嚥下 CPG ニューロンの活動がどのように修飾され、嚥下改善効果に寄与するのかを検討することである。干渉波電気刺激とは2つの異なる高周波の電気刺激を干渉させることで痛みや筋収縮を抑え、感覚を刺激する電気刺激法である。頸部への干渉波電流刺激により嚥下 CPG ニューロン活動が増強し、嚥下惹起までの潜時が減少すれば、干渉波電流刺激が嚥下 CPG に直接影響を及ぼし嚥下改善効果を有することが示される。そこでまず干渉波電流刺激による嚥下促進効果を検討した。

薬剤投与による嚥下惹起性の改善効果を科学的に検証するためには、嚥下 CPG を構成するニューロンの活動および嚥下運動出力特性の変化を詳細に記録、解析し、嚥下 CPG へ及ぼす影響を生理学的に解明する必要がある。灌流モデルは循環血液を人工脳脊髄液で置き換え、脳神経活動を維持したまま様々な振る舞いを解析することが出来る動物実験モデルである。この動物モデルでは安定した嚥下惹起に加え、経口投与による嚥下誘発がくりかえし可能となる。電気刺激誘発嚥下および経口注水誘発嚥下時の嚥下関連ニューロン活動および嚥下関連神経出力を解析し、薬理的な嚥下誘発メカニズム解明および嚥下改善効果を検証することを目的とした。その前段階として灌流ラットモデルによる喉頭感覚刺激が嚥下 CPG に与える影響を検討した。

### 3. 研究の方法

除脳非動化モルモットを用いて、呼吸および嚥下記録のために横隔神経、反回神経に電極を留置した。動物用に開発した干渉波電流刺激装置を用いて、頸部皮下より刺激を行った。刺激前、刺激中の上喉頭神経電気刺激誘発嚥下の誘発閾値を測定した。(図1) また、延髄嚥下 CPG のパターン形成に重要な役割を担う嚥下関連ニューロン記録を行い、干渉波電流刺激によりその活動性にどのような影響が及ぶのかを検討した。嚥下関連ニューロンは上喉頭神経電気刺激誘発活動電位を指標にニューロンの細胞外記録を行い、嚥下時に活動性が変化するものとした。ニューロン記録時に干渉波電流刺激を行った際の反応性活動電位を記録し、刺激をトリガーとした活動性変化を解析した。さらに、咽頭・喉頭感覚刺激の求心性入力の投射先である延髄孤束核を薬剤的に抑制することにより、干渉波電流による効果が消失するかを検討した。



薬剤の経口投与による嚥下改善効果を検討するためには、嚥下 CPG および嚥下運動出力の感覚入力による調節機構を解明する必要がある。そのため、まず、嚥下を誘発する刺激強度変調による嚥下 CPG 活動の変化を解析した。除脳非動化灌流ラットモデルを使用し、呼吸、嚥下活動記録のために横隔神経、迷走神経、舌下神経に電極を留置した。上喉頭神経電気刺激を行い、その活動強度を変化させたときの嚥下関連ニューロン活動を解析した。

ついで、経口薬剤注入による嚥下誘発およびその際の嚥下運動出力、嚥下 CPG ニューロンの活動

解析を行った。(図2) 灌流ラットモデルは、非動化モデルであっても繰り返し経口注水誘発嚥下を行うことが可能な実験系である。これを利用して、蒸留水、TRPV1 受容体作動薬を溶解した溶液を経口注入して、嚥下時の運動出力および嚥下関連ニューロン活動解析を行った。嚥下関連ニューロンの分布および嚥下時の活動特性、干渉波電流あるいは薬剤刺激による反応性についてそれぞれ組織学的、電気生理学的に検討を行った。

#### 4. 研究成果

頸部への干渉波電流刺激はその刺激強度により程度の差はあるものの、上喉頭神経電気刺激により誘発される嚥下開始までの潜時を短縮した。一方、安静呼吸時には呼吸抑制効果は概ねみられなかった。(図3) この結果は干渉波電流刺激が呼吸を抑制せず、咽頭・喉頭感を刺激し、嚥下誘発に加算的な効果を示すことを意味している。

嚥下関連ニューロン活動においては、干渉波電流刺激に対する反応性応答がみられた。(図4) 比較的短い潜時で応答する short type、および比較的長く、ばらつきがある潜時で応答する diffuse type がみられたが、いずれにおいても多くの嚥下関連ニューロンで干渉波電流刺激による応答が観察された。これは嚥下 CPG に頸部への干渉波電流刺激による咽頭・喉頭感覚刺激が影響していることを示しており、干渉波電流刺激は嚥下 CPG を介して嚥下惹起性が改善しうることを示唆している。

孤束核抑制時にはこれら上喉頭神経誘発嚥下閾値が上昇し、かつ、干渉波電流刺激による嚥下惹起性改善効果が生じなかった。これは干渉波電流刺激が延髄孤束核を経由した刺激伝達を行っていることを意味し、咽頭・喉頭からの内臓感覚刺激の伝達経路であることから、咽頭・喉頭感覚刺激を介し、嚥下 CPG ニューロン活動を賦活化することで嚥下惹起性が改善されたことを示唆するものである。

灌流ラットにおける上喉頭神経電気刺激誘発嚥下においてはその刺激強度により嚥下 CPG ニューロン活動の変調をきたし、その結果惹起性だけでなく、嚥下運動出力にも影響を与えることがしめされた。(図5) この結果により、嚥下を誘発する喉頭感覚刺激は嚥下 CPG を介して嚥下運動出力増強効果を示すことが示唆された。一方では嚥下パターン形成機構において各嚥下関連ニューロンの活動パターンおよび基本的な運動出力様式は保たれていた。

灌流ラットモデルによる経口注水嚥下において、その活動様式は上喉頭神経電気刺激誘発嚥下と基本パターンは共通しているが、その出力様式に加え、嚥下 CPG ニューロン活動性においても一定の修飾が加わることが示された。(図6) この出力変調は TRPV1 受容体作動薬投与にお

図2：灌流ラットモデルのシェーマ

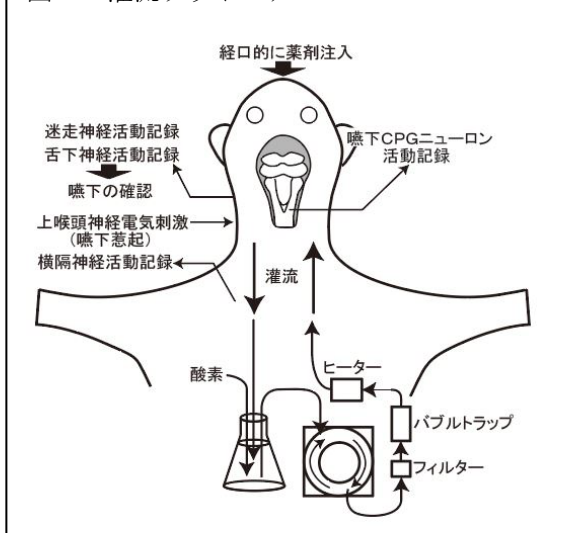


図3：干渉波刺激による嚥下応答

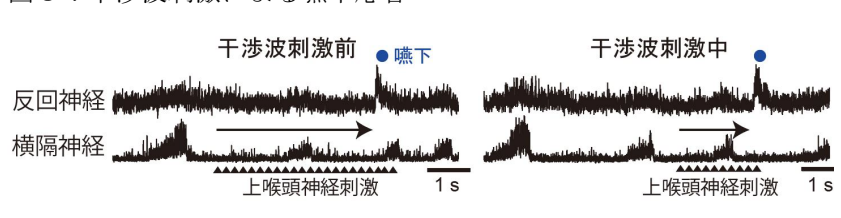
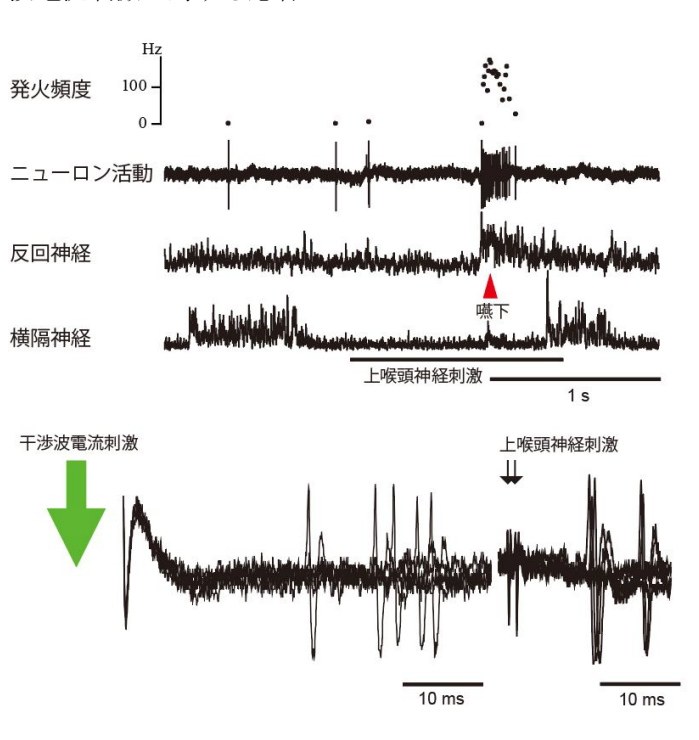


図4：嚥下 CPG ニューロン活動および上喉頭神経、干渉波電流刺激に対する応答



いては顕著であり、咽頭・喉頭感覚入力による嚥下 CPG 活動の変化が嚥下運動出力変調に寄与している可能性が示唆された。

図 5：上喉頭神経電気刺激誘発嚥下時の喉頭感覚付与に伴う嚥下運動出力の変化

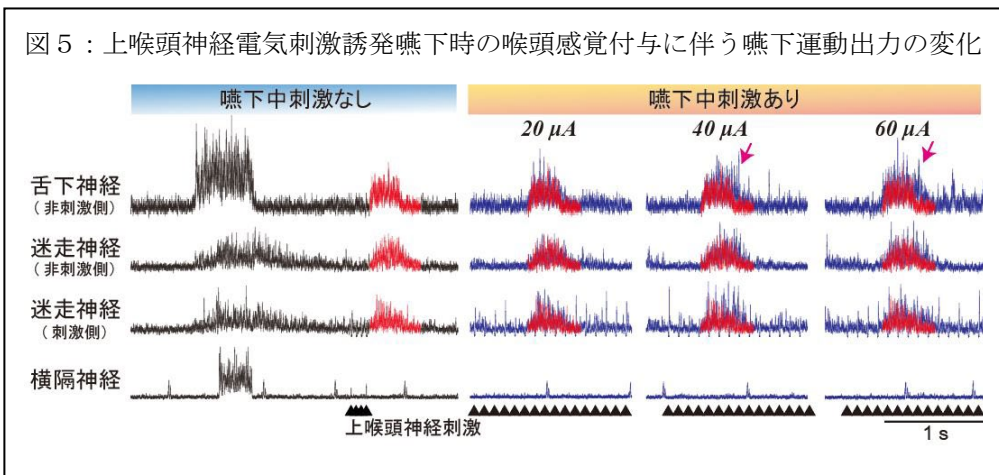
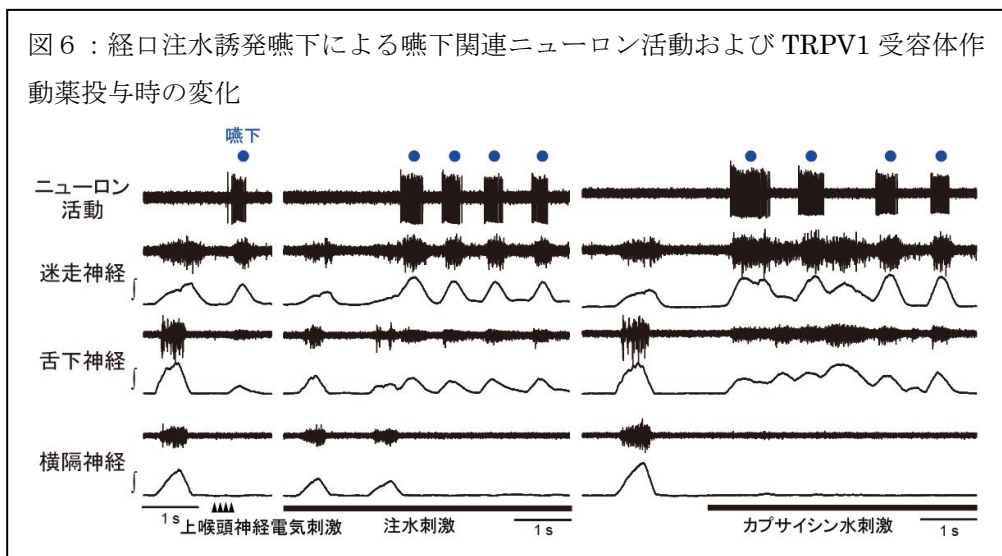


図 6：経口注水誘発嚥下による嚥下関連ニューロン活動および TRPV1 受容体作動薬投与時の変化



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kinoshita Shota, Sugiyama Yoichiro, Hashimoto Keiko, Fuse Shinya, Mukudai Shigeyuki, Umezaki Toshiro, Dutschmann Mathias, Hirano Shigeru	4. 巻 -
2. 論文標題 Influences of GABAergic Inhibition in the Dorsal Medulla on Contralateral Swallowing Neurons in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hirano Shigeru, Sugiyama Yoichiro, Kaneko Mami, Mukudai Shigeyuki, Fuse Shinya, Hashimoto Keiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Intracordal Injection of Basic Fibroblast Growth Factor in 100 Cases of Vocal Fold Atrophy and Scar	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Umezaki Toshiro, Shiba Keisuke, Sugiyama Yoichiro	4. 巻 124
2. 論文標題 Intracellular activity of pharyngeal motoneurons during breathing, swallowing, and coughing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 750 ~ 762
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00093.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Keiko, Sugiyama Yoichiro, Fuse Shinya, Umezaki Toshiro, Oku Yoshitaka, Dutschmann Mathias, Hirano Shigeru	4. 巻 129
2. 論文標題 Activity of swallowing-related neurons in the medulla in the perfused brainstem preparation in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 E72 ~ E79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.27401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fuse Shinya, Sugiyama Yoichiro, Hashimoto Keiko, Umezaki Toshiro, Oku Yoshitaka, Dutschmann Mathias, Hirano Shigeru	4. 巻 -
2. 論文標題 Laryngeal afferent modulation of swallowing interneurons in the dorsal medulla in perfused rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.28284	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fuse S., Sugiyama Y., Dhingra R.R., Hirano S., Dutschmann M., Oku Y.	4. 巻 268
2. 論文標題 Effects of pharmacological lesion of the nucleus retroambiguus region on the pharyngeal phase of swallowing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 103244 ~ 103244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2019.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko Mami, Sugiyama Yoichiro, Mukudai Shigeyuki, Hirano Shigeru	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of Voice Therapy Using Semioccluded Vocal Tract Exercises in Singers and Nonsingers With Dysphonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Voice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvoice.2019.06.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umezaki Toshiro, Sugiyama Yoichiro, Fuse Shinya, Mukudai Shigeyuki, Hirano Shigeru	4. 巻 236
2. 論文標題 Supportive effect of interferential current stimulation on susceptibility of swallowing in guinea pigs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 2661 ~ 2676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-018-5325-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Keiko, Sugiyama Yoichiro, Fuse Shinya, Umezaki Toshiro, Oku Yoshitaka, Dutschmann Mathias, Hirano Shigeru	4. 巻 129
2. 論文標題 Activity of swallowing-related neurons in the medulla in the perfused brainstem preparation in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 E72 ~ E79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.27401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 布施慎也、杉山庸一郎、木下翔太、小澤聡美、橋本慶子、椋代茂之、平野 滋
2. 発表標題 ラット灌流モデルを用いた延髄背側領域における 嚥下関連ニューロンの 喉頭感覚刺激による求心性調節の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 脳幹における呼吸リズム形成機構と喉頭運動ニューロンの制御
3. 学会等名 日本音声言語医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 嚥下における動物実験の重要性とその特殊性
3. 学会等名 日本喉頭科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山庸一郎、木下翔太、橋本慶子、布施慎也、竹村晃世、椋代茂之、梅崎俊郎、平野 滋
2. 発表標題 灌流ラットモデルによる延髄背側嚥下関連領域抑制時の嚥下介在ニューロン活動解析
3. 学会等名 日本嚥下医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下翔太、杉山庸一郎、橋本慶子、布施慎也、竹村晃世、椋代茂之、梅崎俊郎、平野 滋
2. 発表標題 幼若ラット嚥下中枢の延髄背側領域における左右相互連絡についての検討
3. 学会等名 日本喉頭科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichiro Sugiyama MD, PhD, Shinya Fuse MD, Keiko Hashimoto MD, Shigeyuki Mukudai MD, PhD, Shigeru Hirano MD, PhD
2. 発表標題 Influence of Laryngeal Afferents on Activity of the Swallowing Interneurons in Perfused Rats
3. 学会等名 Combined Otolaryngology Spring Meetings (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山庸一郎、布施慎也、橋本慶子、木下翔太、小澤聡美、椋代茂之、平野 滋
2. 発表標題 脳幹における嚥下制御メカニズム研究の新しい手法と臨床への応用
3. 学会等名 第71回 日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Yoichiro Sugiyama
2. 発表標題 Surgical treatment of the laryngeal and tracheal stenosis
3. 学会等名 World phonosurgery congress 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichiro Sugiyama
2. 発表標題 Brainstem mechanisms of the pharyngeal swallow
3. 学会等名 World phonosurgery congress 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布施慎也, 杉山庸一郎, 木下翔太, 小澤聡美, 橋本慶子, 椋代茂之, 平野 滋
2. 発表標題 京都府立医科大学附属病院における小児気管切開術症例の臨床経過
3. 学会等名 第71回日本気管食道科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiyama Yoichiro
2. 発表標題 Activity of the swallowing-related neurons in the dorsal medulla in perfused rats.
3. 学会等名 Combined otolaryngology spring meetings. ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 シンポジウム：嚥下研究の新展開.
3. 学会等名 第41回日本嚥下医学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 喉頭基礎研究から臨床への展開，発声・嚥下の脳幹における中枢処理機構.
3. 学会等名 第30回日本喉頭科学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 嚥下障害の予防とアンチエイジング：干渉波電気刺激による嚥下惹起促進効果とその基礎的背景.
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本慶子、杉山庸一郎、布施慎也、棕代茂之、梅崎俊郎、平野 滋
2. 発表標題 ラット灌流モデルを用いた延髄背側領域における嚥下関連ニューロン活動解析
3. 学会等名 第31回日本喉頭科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山庸一郎、布施慎也、橋本慶子、棕代茂之、梅崎俊郎、平野 滋
2. 発表標題 ラット灌流モデルにおける嚙下関連ニューロン活動の喉頭感覚刺激による影響
3. 学会等名 第31回日本喉頭科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山庸一郎
2. 発表標題 嚙下基礎研究の将来
3. 学会等名 第42回日本嚙下医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 杉山庸一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 364
3. 書名 JOHNS 喉頭・気管手術・喉頭微細手術－喉頭横隔膜症－	

1. 著者名 杉山庸一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 82
3. 書名 ENTONI せき・たん・咳反射・喉頭防御反射	

1. 著者名 特集：手術に必要な画像診断 喉頭・気管編・喉頭狭窄症手術	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 135
3. 書名 JOHNS	

〔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	梅崎 俊郎  (Umezaki Toshiro)  (80223600)	国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授    (32206)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------