

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19469

研究課題名（和文）嚥下反射惹起不全を有する摂食嚥下障害患者に対する侵襲のない咽頭刺激法の開発

研究課題名（英文）Development of a noninvasive pharyngeal stimulation for dysphagic patients with insufficient swallowing reflex.

研究代表者

小川 真央（Ogawa, Mao）

藤田医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：80866905

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）：頸部への干渉波電気刺激、弱い末梢磁気刺激の効果を検証するために、健康成人を対象としたランダム化比較試験を行った。弱い末梢磁気刺激ではわれわれが開発した専用のコイルを使用した。干渉波電気刺激あるいは弱い末梢磁気刺激によって、自発的な唾液嚥下回数は変化を認めなかったが、嚥下のキャパシティ（1秒間に嚥下できる水の量）は有意に増加した。頸部への干渉波電気刺激や弱い末梢磁気刺激は、侵襲なく実施でき、健康成人液体嚥下のパフォーマンスを向上させ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

高齢化社会である本法において、摂食嚥下障害への対策は非常に重要である。本研究では頸部への干渉波電気刺激や弱い末梢磁気刺激によって健康成人における液体嚥下のパフォーマンスが向上する可能性が示唆された。また刺激そのものは安全にかつ不快感なく実施できることがわかり、今後摂食嚥下障害患者への適用も十分可能と考えられ、摂食嚥下障害の新たな治療法の開発に目処がついた。

研究成果の概要（英文）：We conducted a randomized controlled trial in healthy adults to evaluate the effects of Interferential Current Electrical Stimulation and weak peripheral magnetic stimulation of the neck. We developed a small peripheral magnetic stimulator for producing a weak magnetic stimulation. Interferential Current Electrical Stimulation and weak peripheral magnetic stimulation did not change the number of saliva swallowing, but significantly increased swallowing capacity (the amount of water swallowed per second). Interferential Current Electrical Stimulation and weak peripheral magnetic stimulation of the neck can be performed noninvasively and may improve the performance of liquid swallowing in healthy adults.

研究分野：摂食嚥下障害

キーワード：摂食嚥下障害 干渉波電気刺激 末梢磁気刺激 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

四肢の機能障害に対しては、末梢神経の電気刺激が治療法の1つとして用いられることも多い。末梢神経の電気刺激は、神経筋電気刺激 (neuromuscular electrical stimulation; NMES) と経皮的電気神経刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS) に分けられる。NMES では一般的に電気刺激により筋収縮が得られる閾値以上の刺激を与える。刺激としては最大上刺激もしくは疼痛を伴わない範囲内の最大強度が用いられ、電気刺激で生じる筋収縮により筋力増強を得ることが可能である。その他、筋疲労の抑制、痙縮の軽減、関節可動域の拡大、血流の改善、褥瘡の予防、全身状態の改善などの効果も期待できる。一方、TENS では感覚閾値以上運動閾値未満の強度の電気刺激を与えることが多く、その場合に筋収縮は生じない。TENS は大脳皮質可塑性に好影響を与えるとされ、脳卒中治療ガイドライン 2015 では痙縮の治療として勧められており (エビデンス B)、慢性疼痛の軽減目的にも用いられている。

摂食嚥下障害は高齢者に生じやすく脳卒中や誤嚥性肺炎患者では摂食嚥下障害を合併する頻度も高いため、高齢化社会となっている本邦ではその対策が非常に重要である。摂食嚥下障害に対する電気刺激療法に関しては、NMES は主として舌骨上筋群などをターゲットとして舌骨挙上不良がある症例に対して用いられている。一方、摂食嚥下障害に対する TENS として、干渉波を用いて上喉頭神経を刺激し嚥下反射の惹起を促進させる方法が最近本邦で開発された (Furuta T, et al.: Dysphagia, 2012) (ジェントルスティム TM, Careido 社, 神奈川) が、まだ治療効果に関する十分なエビデンスはない。また、欧州を中心に咽頭電気刺激 (pharyngeal electrical stimulation; PES) の研究が約 20 年前から行われている。PES は鼻腔から咽頭にチューブを挿入し、チューブに装着されている電極を用いて電気刺激を 1 日 10 分間、3 日間行う (PhagenyxTM, Phagenesis 社, 英国)。PES の正確なメカニズムは未だ解明されていないが、咽頭刺激により舌咽神経、迷走神経の感覚求心路を通して嚥下の感覚運動皮質興奮性を増加させ神経可塑性を誘導すると考えられている (Restivo DA, Hamdy S: Medical Devices: Evidence and Research 2018)。PES により刺激中と 60 分後の反復唾液嚥下テスト (repetitive saliva swallowing test: RSST) の有意な増加を認め、PES は随意的な嚥下の開始を促進する効果があると推察されている (Tsukano H, et al.: Physiol Behav 2012; Takeishi R, et al.: PLoS ONE 2018)。PES に関しては既に多くのランダム化比較試験が行われており、5 か国 20 施設にわたる大規模な多施設共同研究である STEPS trial では、主要評価項目の PAS (penetration-aspiration scale) は sham 群と比較して有意な差は認めなかった (Bath PM, et al.: Stroke 2016)。一方、3 か国 9 施設でおこなわれた PHAST-TRAC trial では気管切開カニューレを留置されている脳卒中患者に PES を行うとカニューレ抜去成功率が有意に改善することが報告されている (Dziewas R, et al.: Lancet Neurol, 2018)。PES の臨床研究は現在も欧州を中心に複数進められており既に製品化されているが、現時点で本邦での使用は認められていない。また、PES は鼻腔から咽頭にチューブを挿入するという侵襲を伴う。

干渉波は通常の電気刺激よりも深部の電気刺激が行えるために、干渉波を用いて皮膚上から PES のような刺激が可能であれば侵襲のない手技が確立できると思われる。もう 1 つの可能性は磁気刺激を用いる方法である。磁気刺激も電気刺激より深部組織の刺激が可能であり、最近、末梢神経の磁気刺激が臨床に用いられるようになったが、磁気刺激に必要なコイルのサイズが大きいことから、狭い範囲の刺激は困難であった。われわれは、末梢神経に運動閾値未満の磁気刺激を行える小型軽量の磁気刺激機器 (spinning permanent magnet; SPM) を開発した (図 1) (特許申請中)。SPM は周波数 150Hz、磁束密度 0.2T であり、大きさ 8.1cm × 7.8cm、重量 148g と小型でバッテリーも内蔵している。従来の磁気刺激機器は運動閾値以上の強度の刺激を行うために重く大きな機器にならざるを得なかったが、永久磁石を回転させることで小型化に成功した。磁気刺激は皮膚の侵害受容器を介さないことから、その刺激強度は運動閾値未満かつ感覚閾値未満に設定することが可能であった。



図1 SPM 機器

重量 148 g と小型軽量であり，頸部に装着して上喉頭神経内枝の刺激が可能である．

2．研究の目的

PES，ジェントルスティム TM とともに電気刺激を使用した方法であるが，嚥下反射惹起を実際に促進させるかどうかについては未だ明らかではない．また磁気刺激は電気刺激よりも深部の刺激が可能であるために，上喉頭神経内枝の刺激が電気刺激よりも容易と考えている．われわれの最終的な目的は，嚥下反射惹起不全を有する摂食嚥下障害患者に対して侵襲のない咽頭刺激法を確立させることである．そのために，まず本研究では健常成人において干渉波電気刺激や磁気刺激がそれぞれどのような効果があるかを検証することを目的とした．

3．研究の方法

(1) 健常成人に対する干渉波電気刺激の効果の検討

本研究は臨床研究として藤田医科大学倫理委員会から承認を受けて実施した．健常成人 20 例（男性 10 例，女性 10 例，平均年齢 31 歳）を対象とし，ランダム化クロスオーバー試験を実施した．全例から書面によるインフォームドコンセントを得た．介入は干渉波電気刺激（感覚閾値の刺激を 20 分間），あるいは sham 刺激（0mA を 20 分間）とし，それぞれの実施順はランダムに振り分け，1 週間以上の間を空けて実施した．介入の前後で RSST と 150ml 水飲みテスト（150ml WST）を評価した．RSST は 30 秒間にできるだけ多く唾液嚥下をするよう指示し，実際に嚥下できた回数を計測するテストであり，150ml WST はコップに入った 150ml の水をできるだけ早く飲むよう指示し，要した時間や嚥下回数から volume per swallow (ml) や swallowing capacity (ml/sec) を算出するテストである．結果は介入による群分けと評価時期（介入前もしくは後），および両者の交互作用を固定効果，対象者を変量効果として一般化線形混合モデルを用いて解析した．

(2) 健常成人に対する弱い末梢磁気刺激の効果の検討

本研究は特定臨床研究として藤田医科大学臨床研究審査委員会から承認を受けて実施した．健常成人 20 例（男性 10 例，女性 10 例，平均年齢 31 歳）を対象とし，ランダム化クロスオーバー試験を実施した．全例から書面によるインフォームドコンセントを得た．介入は，弱い末梢神経磁気刺激（SPM 刺激） 20 分，あるいは sham 刺激 20 分間とし，それぞれの実施順はランダムに振り分け，1 週間以上の間を空けて実施した．介入の前後で RSST と 150ml WST を評価した．結果は介入による群分けと評価時期（介入前もしくは後），および両者の交互作用を固定効果，対象者を変量効果として線形混合モデルを用いて解析した．

4．研究成果

(1) 健常成人に対する干渉波電気刺激の効果の検討

干渉波電気刺激を先に行った群 (n=10)，sham 刺激を先に行った群 (n=10) それぞれにおいて，男女比や年齢，干渉波電気刺激の強度に有意差は認めなかった．以下，平均値 ± SD として値を示す．RSST は干渉波電気刺激前 8.6 ± 3.1 回，干渉波電気刺激後 8.9 ± 3.2 回，sham 刺激前 8.4 ± 2.9 回，sham 刺激後 8.7 ± 3.6 回であり，介入前後の RSST の変化は干渉波電気刺激，sham 刺激の介入の違いによる有意差を認めなかった．150ml WST における volume per swallow については，干渉波電気刺激前 26.9 ± 10.4 ml/s，干渉波電気刺激後 27.0 ± 9.4 ml/s，sham 刺激前 26.3 ± 10.4 ml/s，sham 刺激後 25.9 ± 10.5 ml/s であり，介入前後の volume per swallow の変化は干渉波電気刺激，sham 刺激の介入の違いによる有意差を認めなかった．swallowing capacity については，干渉波電気刺激前 25.1 ± 9.2 ml/s，干渉波電気刺激後 26.9 ± 10.0 ml/s，sham 刺激前 25.2 ± 9.5 ml/s，sham 刺激後 24.7 ± 9.6 ml/s と変化し，介入前後の swallowing capacity の変化は sham 刺激と比べて干渉波電気刺激によって有意な改善を認めた ($p=0.044$)．(表 1)

表 1 干渉波電気刺激と sham 刺激の比較

		pre	post	GLMM
RSST	干渉波電気刺激	8.6±3.1	8.9±3.2	ns
	sham	8.4±2.9	8.7±3.6	
150ml 水飲みテスト	干渉波電気刺激	26.9±10.4	27.0±9.4	ns
	sham	26.3±10.4	25.9±10.5	
	干渉波電気刺激	25.1±9.2	26.9±10.0	p=0.044
	sham	25.2±9.5	24.7±9.6	

(GLMM; 一般化線形混合モデル)

(2) 健常成人に対する弱い末梢磁気刺激の効果の検討

SPM 刺激を先に行った群(n=10), sham 刺激を先に行った群(n=10)それぞれにおいて, 男女比や年齢, SPM 刺激部位(右/左)に有意差は認めなかった. 以下, 平均値±SDとして値を示す. RSSTはSPM刺激前9.4±3.7回, SPM刺激後9.6±3.4回, sham刺激前9.4±2.5回, sham刺激後9.3±2.9回であり, 介入前後のRSSTの変化はSPM刺激, sham刺激の介入の違いによる有意差を認めなかった. 150ml WSTにおけるvolume per swallowについては, SPM刺激前28.2±10.6 ml/s, SPM刺激後29.2±12.9 ml/s, sham刺激前28.6±11.7 ml/s, sham刺激後27.8±11.5 ml/sであり, 介入前後のvolume per swallowの変化はSPM刺激, sham刺激の介入の違いによる有意差を認めなかった. swallowing capacityについては, SPM刺激前25.1±9.3 ml/s, SPM刺激後25.6±10.5 ml/s, sham刺激前25.5±10.0 ml/s, sham刺激後23.8±8.9 ml/sと変化し, 介入前後のswallowing capacityの変化はsham刺激と比べてSPM刺激によって有意な改善を認めた(p=0.045).(表2)

表2 弱い末梢磁気刺激と sham 刺激の比較

		pre	post	GLMM
RSST	SPM刺激	9.4±3.7	9.6±3.4	ns
	sham	9.4±2.5	9.3±2.9	
150ml 水飲みテスト	volume per swallow (ml)	SPM刺激	28.2±10.6	ns
		sham	28.6±11.7	
	swallowing capacity (ml/s)	SPM刺激	25.1±9.3	p=0.045
		sham	25.5±10.0	

(GLMM; 一般化線形混合モデル)

本研究では干渉波電気刺激, 弱い末梢磁気刺激のいずれも健常成人の随意的な嚥下反射惹起を改善する効果は認めなかった. 対象が健常成人でありもともと嚥下反射惹起に問題がなかったため, 効果を認めにくかった可能性がある. 今後摂食嚥下障害患者での検証を進めていく必要がある.

また, 本研究では干渉波電気刺激, 弱い末梢磁気刺激のいずれも健常成人の液体嚥下のパフォーマンスを改善させる可能性があることが明らかになった. 弱い末梢磁気刺激については感覚閾値未満の刺激であるため, 刺激中に痛みや不快感などは感じず, また刺激方法も簡便であるため, 今後摂食嚥下障害患者にも十分適用可能であると考えられた.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 加賀谷 齊, 小川真央	4. 巻 59
2. 論文標題 末梢の電気・磁気刺激を用いた 摂食嚥下障害の治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 918-925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小川真央, 加賀谷 齊, 飯田 操, 浅野路子, 太田喜久夫, 大高洋平
2. 発表標題 健常者に対する干渉波電気刺激の効果の検討
3. 学会等名 第28回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川真央, 加賀谷 齊, 太田喜久夫, 大高洋平
2. 発表標題 健常者の嚥下機能に対する弱い末梢磁気刺激の効果の検討
3. 学会等名 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------