

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10791

研究課題名（和文）パーキンソン病の嚥下障害へのシータバースト刺激効果に関する臨床的研究

研究課題名（英文）Effect of intermittent theta-burst stimulation on swallowing disorder in patients with Parkinson's disease.

研究代表者

羽鳥 浩三（Hatori, Kozo）

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：20286735

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）：パーキンソン病の嚥下障害に対する反復経頭蓋磁気刺激効果を検証するにあたり、既存の舌圧測定機器（JMS社製）を用い最大舌圧（MTP）を測定し、MTPとその生成推移を評価した。その結果、パーキンソン病被験者（PD）では健常対照（NC）に比し有意に低下するが、MTPの低下自体に疾患特異性がないため、MTPに至る舌圧生成推移の比較検討が追加され、NCと異なりPDでのMTP時間的推移は多様で同一被験者内においても一貫性がなかった。これらの結果はPDでは反復した同一動作が障害されており主要な運動症状である動作緩慢との関与を示唆し、PDの嚥下障害を動作緩慢の観点から評価可能な新規方法として有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDの嚥下障害は同疾患の予後に大きな影響をもたらす運動障害であるが、従来PDでは、嚥下運動自体の遅さは指摘されるが、それがPDの主要な運動障害とどのように関連するのか明らかにされていなかった。今回本研究によって、嚥下運動に関わる舌圧生成推移と動作緩慢との関連性をより具体的に示した点は、抗PD薬の調整や非薬物治療効果の判定などPDの治療に有用な情報を提供しうる点で学術的意義が高いと考えられる。このように、本研究結果は、PDの嚥下機能障害を動作緩慢の観点から評価するのみならず、反復経頭蓋磁気刺激など様々な神経疾患修飾療法に対する効果判定に役立つ可能性が有する点で医学的、社会的意義を有すると思われる。

研究成果の概要（英文）：To evaluate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dysphagia in Parkinson's disease, maximum tongue pressure (MTP) was measured using an existing tongue pressure measuring device (JMS), and MTP and its temporal trends were evaluated. While the results showed a significant decrease in Parkinson's disease subjects (PD), since the decrease in MTP was not disease specific, additional comparisons of temporal transition to MTP showed that, unlike in NC, the time to MTP in PD was diverse and inconsistent even within the same subject. These results suggest that repeated, identical movements are impaired in PD, suggesting involvement of bradykinesia, and may be useful as a novel method to evaluate dysphagia in PD from the perspective of bradykinesia.

研究分野：パーキンソン病の運動障害に関する研究

キーワード：パーキンソン病 動作緩慢 最大舌圧 舌圧生成 嚥下障害 反復経頭蓋磁気刺激 シータバースト

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) の治療抵抗性運動症状に対する非薬物療法としてリハビリテーションと神経修飾療法の併用効果に関する研究の一貫で PD の嚥下機能に注目した。PD の嚥下障害は、進行期には治療抵抗性であり、PD の誤嚥性肺炎や潜在誤嚥など同疾患の予後に大きく影響する。したがって、PD の嚥下障害を早期に指摘し治療的対策を講ずる必要性が高いが、リハビリテーション単独の有効性は限定的である。一方、PD における嚥下障害のような難治性運動障害に対する磁気刺激などの神経修飾療法の有用性が示されている。PD の嚥下障害の病態には、ドパミン性神経伝達のみならずアセチルコリン、ノルアドレナリンなど複数の神経伝達障害が関与するため、L-dopa などの抗 PD 薬、大脳基底核に対する深部脳刺激療法 (rTMS) が無効となると考えられる。これに対して rTMS などの神経修飾療法は非特異的に神経伝達修飾効果を介して、PD の嚥下改善効果をもたらす可能性がある。このような背景から、本研究ではシータバーストによる rTMS を PD に適用し嚥下機能の改善効果を検討する。さらに、シータバースト刺激による rTMS の効果を PD の動作緩慢など主要な運動症状の観点を踏まえた評価方法を併せて検討する。

2. 研究の目的

PD の嚥下障害は同疾患の進行した段階で顕在化した時点では、薬物療法、非薬物療法ともに無効となることから、PD の嚥下機能の低下、潜在的誤嚥の危険性をできるだけ早期に予測して嚥下リハビリテーションを誤嚥予防の観点から開始することが重要である。一方で、様々既存の嚥下機能評価法が PD の嚥下障害の評価尺度として適用されているが、本来の PD の主要運動症状に特化した評価方法は未だに確立されていない。したがって、PD の嚥下障害を主要な運動症状の観点から適切に評価する方法を確立し、その評価指標を基準として神経修飾療法であるシータバースト刺激による rTMS を嚥下機能の低下が認められる PD 被験者に適用し嚥下機能低下の進行抑制効果を検討することを目的とした。したがって、本研究計画は、PD の主要な運動症状である動作緩慢の観点から嚥下機能の評価する尺度を開発すること、および rTMS の施行前後にその評価尺度により嚥下機能の評価し、シータバースト刺激効果を評価する、以上の 2 点を検討する。

3. 研究の方法

臨床的に診断した PD と年齢を一致させた健常対照について、評価指標として、JMS 製の舌圧測定器を使用し、随意嚥下に関与する最大舌圧 (MTP) とその経時的推移を指標とし、MTP を一定の時間間隔で 20 回反復測定し、その全体推移を個々の PD、NC で評価した。本検討で得られる舌圧は舌前半部の舌圧であり、随意嚥下のみならず嚥下反射のアンカーポイントとして重要であり、嚥下機能を随意嚥下と間接的な嚥下反射の両面から評価できる利点がある。このような方法で得られた結果を両群でまず MTP の比較を行い、有意差の有無にかかわらず、舌圧生成開始から MTP までの時間推移 (TT) をすべての被験者に施行し、その舌圧推移パターンを検討した。PD 被験者と NC 被験者で MTP に有意な差が得られた場合、その違いを生成推移パターンに加えて、MTP 生成 推移の時間曲線下面積 (Area Under the Curve; AUC) を舌前部の舌圧量として求める。この AUC は、末梢性疲労 (筋疲労) の影響を評価するために行う。対象 PD では、評価尺度は、嚥下機能に影響を及ぼし得る認知機能 (MMSE で評価) 疲労尺度 (Parkinson Fatigue Scale 16) 前頭葉機能 (Frontal Assessment Battery) 米国運動障害学会による統一 PD 評価尺度 (MDS-UPDRS) の運動障害評価 (Part) を評価した。次の段階として PD に対してシータバースト刺激による rTMS を施行し施行前後で MTP 推移の変化の評価を予定した。このシータバースト刺激効果の判断については、MTP の改善 (増加) TT の短縮および MTP 推移のパターンの正常化を判定指標とし、併せて設定した各臨床評価尺度の改善を目安とした。

4. 研究成果

本研究から、PD の嚥下障害に対して反復経頭蓋磁気刺激効果を検証するにあたり、嚥下機能に関して、PD の主要運動症状である動作緩慢に直接関連する可能性のある評価方法を創出した。本方法は、既存の舌圧測定機器 (JMS 社製) を用いて最大舌圧 (MTP) を測定する方法で、PD では健常対照 (NC) に比し有意に低下することが知られている。一方、MTP の低下自体は疾患特異性はないため、MTP に至る舌圧生成推移を検討した。NC とは異なり PD では MTP 生成推移が多様で同一被験者内においても不均一であり、被験者間効果も有意ではなかった (図 1, 2)。これらの結果より、反復した同一動作の障害は動作緩慢に関連し新規の PD の嚥下機能評価方法として有用である可能性を示唆する。一方で、AUC は PD、NC 両群ともに同一被験者内で有意差を認めず、本検討による MTP 推移の検討に筋疲労などの末梢性疲労の影響を受けなかった (表 1)。PD の嚥下障害は同疾患の予後に大きな影響をもたらす運動障害であるが、従来 PD では、嚥下運動自体の遅さは指摘されるが、それが PD の主要な運動障害とどのように関連するのか明らかにされていなかった。本研究によって、嚥下運動に関わる舌圧生成推移と動作緩慢との関連性をより具体的に示した点は、抗 PD 薬の調整や非薬物治療効果の判定など PD の治療に有用な情報を提供しう

る点で学術的意義が高いと考えられる。

このように、本研究結果は、PD の嚥下機能障害を動作緩慢の観点から評価するのみならず、回復経頭蓋磁気刺激など様々な神経疾患修飾療法に対する効果判定に役立つ可能性がある点で医学的、社会的意義を有すると思われる。磁気刺激効果についてはCOVID パンデミックや実施責任医師の移動等で今後継続検討を行わなければならないと考えている。

表 1 . パーキンソン病被験者 (PD) および健常対照 (NC) の特徴
(Demographic and clinical characteristics of both groups.)

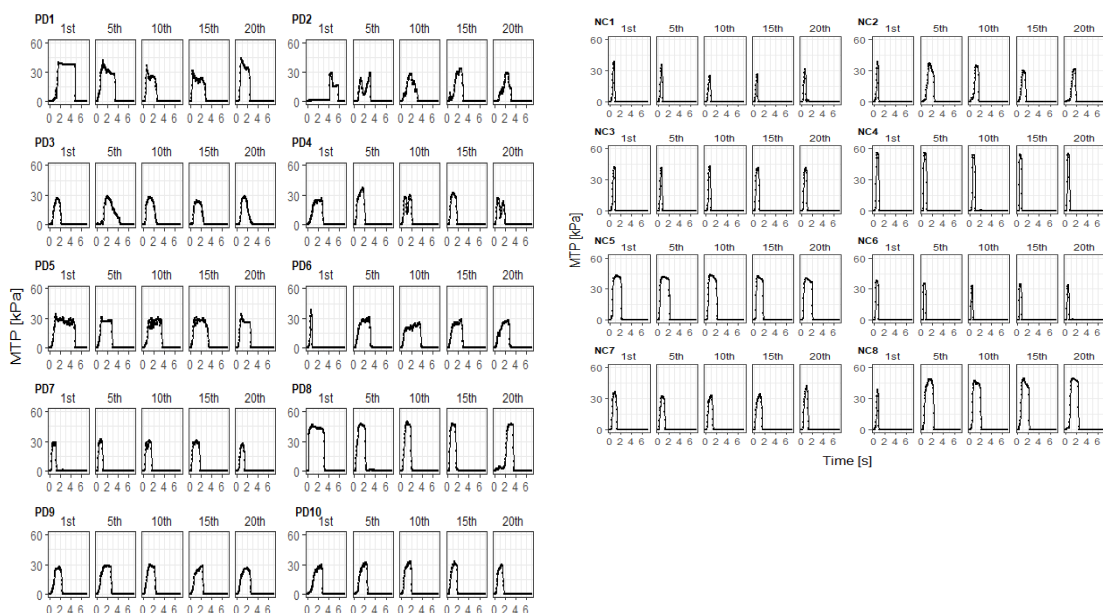
	PD subjects (n = 10)	NCs (n = 8)	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age [y]	66.5 ± 7.7	59.4 ± 8.3	0.08
Gender [female/male]	4 / 6	3 / 5	0.53
Disease duration [y]	11.5 ± 7.3	(-)	(-)
MDS-UPDRS Part III score	45.2 ± 19.1	(-)	(-)
H&Y stage	3.2 ± 0.9	(-)	(-)
MTP [kPa]	32.0 ± 6.7	42.0 ± 7.8	0.01
AUC [kpixel]	105.7 ± 27.7	97.2 ± 31.3	0.49
Ti_Tm [s]	1.38 ± 0.90	0.52 ± 0.39	0.00
TTT [s]	2.25 ± 0.94	1.11 ± 0.58	0.00

PD、パーキンソン病；NC、正常対照；H&Y、Hoehn and Yahr；MDS-UPDRS、統一パーキンソン病評価尺度；MTP、最大舌圧；AUC、MTP 時間推移曲線下面積；Ti_Tm、舌圧発生開始 (Ti) から MTP までの時間；TTT、舌圧の総推移時間 (ベースラインに戻るまでの時間)；y、年；s、秒。

図 1 . パーキンソン病および N 健常対照両被験者における MTP 推移図

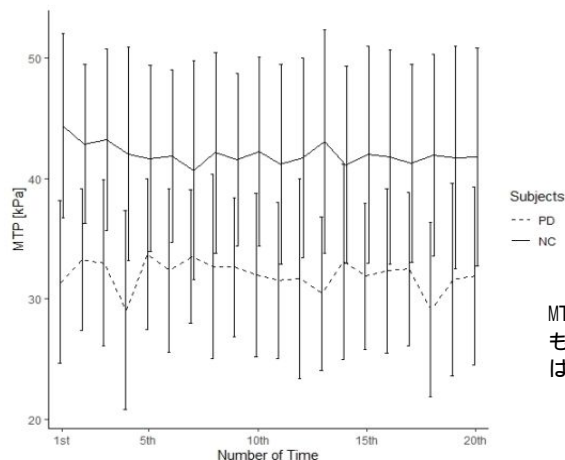
(A) パーキンソン病.

(B) 健常対照



MTP の時間的推移は、一部の正常対照 (NC) とパーキンソン病 (PD) 被験者 (PD 患者#7/Hoehn and Yahr [H&Y] stage ; 患者#9/H&Y stage ; 患者#10/H&Y stage) の間で類似していたが、他の PD 被験者 (患者#1/H&Y stage ; 患者#2/H&Y stage ; 患者#3/H&Y stage ; 患者#4/H&Y stage ; 患者#5/H&Y stage ; 患者#6/H&Y stage ; 患者#8/H&Y stage) では、複数のピークと不均一で一貫性のないパターンを示し、NC (A) とはかなり異なっていた。逆に、すべての NC は、MTP の発生と時間的推移の一貫した単相性で滑らかなパターンを示した (B)。

図 2 . PD および NC における反復測定分散分析



MTP に関する被験者内効果も被験者間効果も、いずれの群においても統計的に有意ではなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato K, Hokari Y, Kitahara E, Izawa N, Hatori K, Honaga K, Oyama G, Hatano T, Iwamuro H, Umemura A, Shimo Y, Hattori N, Fujiwara T	4. 巻 12
2. 論文標題 Short-Term Motor Outcomes in Parkinson's Disease after Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Combined with Post-Operative Rehabilitation: A Pre-Post Comparison Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsons Dis.	6. 最初と最後の頁 1, 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/8448638	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishiwatari M, Honaga K, Tanuma A, Takakura T, Hatori K, Kurosu A and Fujiwara T	4. 巻 12
2. 論文標題 Trunk Impairment as a Predictor of Activities of Daily Living in Acute Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Neurol.	6. 最初と最後の頁 1, 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.665592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi T, Fujiwara T, Lin SC, Takahashi Y, Hatori K, Liu M, Huang YZ	4. 巻 24
2. 論文標題 Priming With Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation Promotes Spinal Plasticity Induced by Peripheral Patterned Electrical Stimulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1, 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00508. eCollection 2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hayasaka S, Hatori K, Nojiri S, Hatano T, Urabe T, Hayashi A, Hattori N, Fujiwara T	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel characteristics of the temporal transition to maximum tongue pressure in Parkinson's disease: A pilot study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clin Park Relat Disord	6. 最初と最後の頁 1, 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prdoa.2024.100244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 早坂さち、羽鳥浩三、藤原俊之
2. 発表標題 パーキンソン病での経時的反復測定による最大舌圧およびその時間的推移についての臨床的研究
3. 学会等名 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早坂 さち、羽鳥 浩三、藤原 俊之
2. 発表標題 パーキンソン病の最大舌圧に対するレボドパ持続投与効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第62回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 パーキンソン病の最大舌圧と舌圧推移に関する臨床的検討
2. 発表標題 早坂さち、羽鳥浩三、鈴木康司、藤原俊之
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早坂さち、羽鳥浩三、鈴木康司、藤原俊之
2. 発表標題 パーキンソン病の最大舌圧に対するレボドパ持続投与効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（京都）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早坂さち、酒井謙、羽鳥浩三、鈴木康司、藤原俊之
2. 発表標題 パーキンソン病の最大舌圧と舌圧推移に関する臨床的検討
3. 学会等名 第57回リハビリテーション医学会学術集会(演題登録済み)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kozo Hatori, Yasushi Suzuki, Nana Izawa, Mami Tani, Momoko Omi, Kazuki Umemoto, Aiko Ishikawa, Yousuke Izoe, Nobutaka Hattori, Toshiyuki Fujiwara
2. 発表標題 Hyoid Displacement during the Pharyngeal Stage of Swallowing in Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mani Tani, Momoko Omi, Kazuki Umemoto, Nana Izawa, Aiko Ishikawa, Kozo Hatori, Toshiyuki Fujiwara
2. 発表標題 The Effects of EMG-Triggered Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) of Primary Motor Cortex among Patients with Stroke
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽鳥 浩三, 鈴木 康司, 谷 真美, 伊澤 奈々, 服部 信孝, 藤原 俊之
2. 発表標題 パーキンソン病(PD)の咽頭期嚥下に関する臨床的検討
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊澤 奈々, 岩室 宏一, 谷 真美, 羽鳥 浩三, 服部 信孝, 藤原 俊之
2. 発表標題 パーキンソン病患者での足圧測定機能付きトレッドミルを用いた立位・歩行時の足圧分析(第2報)
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 晴世, 饗庭 三代治, 谷 真美, 伊澤 奈々, 羽鳥 浩三, 藤原 俊之
2. 発表標題 高齢パーキンソン病患者のリハビリテーション治療後のADL改善効果 パーセルインデックスを用いて
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊澤 奈々, 岩室 宏一, 谷 真美, 羽鳥 浩三, 服部 信孝, 藤原 俊之
2. 発表標題 パーキンソン病患者における静止立位・歩行時の足圧分析
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊澤 奈々, 岩室 宏一, 谷 真美, 羽鳥 浩三, 服部 信孝, 藤原 俊之
2. 発表標題 パーキンソン病患者における立位時および歩行時の足圧分析
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayasaka S, Hatori K, Nojiri S, Hatano T, Urabe T, Hayashi A, Hattori N, Fujiwara
2. 発表標題 Novel characteristics of the temporal transition to maximum tongue pressure in Parkinson's disease: A pilot study
3. 学会等名 International Association Parkinsonism and Related Disorders, XXVIII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (国際学会)
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
研究分担者	鈴木 康司 (Suzuki Yasushi) (30615977)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	藤原 俊之 (Fujiwara Toshiyuki) (50276375)	順天堂大学・保健医療学部・教授 (32620)	
研究分担者	肥沼 武司 (Koinuma Takeshi) (60816271)	国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・その他 部局等・その他 (82404)	
研究分担者	谷 真美 (Tani Mami) (90817199)	順天堂大学・医学部・非常勤助手 (32620)	

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