

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861630

研究課題名(和文) 咽頭電気刺激の嚥下誘発効果と神経・筋機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of facilitatory effect and neuromuscular mechanism in swallowing function induced by pharyngeal electrical stimulation

研究代表者

真柄 仁 (MAGARA, Jin)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90452060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：大脳皮質の感覚運動野における神経活動性の変化は、電気刺激や炭酸水嚥下の感覚刺激によって生じ、嚥下障害のリハビリテーション手法として期待されている。本研究は複数刺激を同時に行う併用効果について検証した。

14名の健常被験者を対象とした。磁気を経頭蓋的に大脳皮質に適応すると、神経・筋の神経活動が非侵襲的に記録できる。この神経活動の変化について、電気刺激のみ、炭酸水嚥下のみ、電気刺激+炭酸水嚥下、電気刺激+水嚥下の4つの刺激条件のうち1つを10分間実施した前後で記録した。結果、刺激を併用するより、電気刺激のみを行う方が持続的な神経活動の変化を示し、嚥下障害患者に有用な治療法であることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Previous works have showed that human pharyngeal motor cortical excitability can be induced by pharyngeal electrical stimulation (PES) and swallowing carbonated water (CW). This study is aimed to investigate whether synchronously combining PES with swallowing (of still water (SW) or CW) can potentiate this excitation in pharyngeal cortical area and brainstem. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was used to take brain response.

Fourteen healthy volunteers participated and underwent the baseline brain response measurements with TMS. Subjects were then randomised to receive one of four 10-minute interventions (PES only, ShamPES+CW, PES+CW and PES+SW). Brain response were then remeasured for up to 60 minutes. In results, only PES alone was able to induce sustained changes in pharyngeal cortical excitability. Our data suggest that PES alone may be most advantageous in dysphagic patients who have a difficulty in performing voluntary swallows.

研究分野：摂食嚥下障害学分野

キーワード：摂食嚥下障害 運動誘発電位 リハビリテーション 末梢感覚刺激 咽頭電気刺激 口腔感覚刺激 経頭蓋磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

日本における人口の高齢化に伴い、要介護高齢者の数も増加を続けており、その約 20% が抱えるといわれている問題に、摂食嚥下障害がある。

多くの摂食嚥下障害患者は、咀嚼による食塊形成能力や食塊移送能力が低下し、さらに嚥下反射の惹起遅延、食塊の咽頭残留や喉頭侵入、誤嚥などの危険を持ち合わせることから、臨床現場では食形態の変更や経口摂取制限などの対症療法的な対応をせざるを得ない状況も少なくない。そして、経口摂取量が減少することで、口腔・咽頭への感覚刺激が十分に与えられず、嚥下運動に関わる神経・筋機能の廃用が懸念される。

このような患者に対し行われる、摂食嚥下リハビリテーションの現場では、様々な訓練が行われているが、いずれの筋機能維持・回復訓練もそのエビデンスを得るに至っておらず、さらに食品を用いた訓練に際しては、それ自体に誤嚥の危険を伴うという問題がある。

嚥下時に末梢の感覚刺激入力に伴うと、嚥下運動自体の変調が生じる。また、継続した末梢感覚刺激を行うことで、刺激中だけでなく刺激後にも嚥下機能の変化を期待できることが報告されている。Hamdy らの過去の研究では、5Hz の低頻度の咽頭電気刺激を比較的長時間行うことで、脳梗塞後遺症患者の大脳皮質感覚運動野において皮質可塑性変化をもたらすことや、健常者においても刺激終了 60 分後から 90 分後までに大脳皮質感覚運動野の活動性の有意な上昇を認めたと報告している。

このように、大脳皮質の感覚運動野における神経活動性の変化は、末梢の感覚刺激によって生じることが報告されており、嚥下障害のリハビリテーション手法として期待されている。しかし、実際の末梢感覚刺激がもたらす嚥下誘発能力や関連する神経・筋機構における可塑性変化や、複数刺激の併用効果については未解明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、末梢の感覚刺激が嚥下機能にもたらす効果を検証した。咽頭電気刺激を主として、炭酸水嚥下を含む複数の末梢感覚刺激を同時に行うことで、嚥下機能に関わる神経・筋機構の可塑性変化について評価することを目的とした。さらに、口腔、三叉神経領域への刺激に注目し、口腔感覚刺激が嚥下関連神経ネットワークに与える影響、および口腔感覚と嚥下運動の統合機構を大脳皮質、皮質延髄路レベルで検証することを目的とした。

3. 研究の方法

ヒトにおける末梢感覚刺激が嚥下関連神経ネットワークに与える影響を検証するために、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation, 以下 TMS) (Magstim 200, Magstim Company, Whitland, UK) を用いて評価した。この装置はヒトの大脳皮質感覚運動野を非侵襲的に刺激し、標的となる筋から筋電位を導出し、運動誘発電位 (Motor Evoked Potential, 以下 MEP) の振幅や潜時を計測することで、そのニューロンネットワークの活動性を評価できる (図 1)。

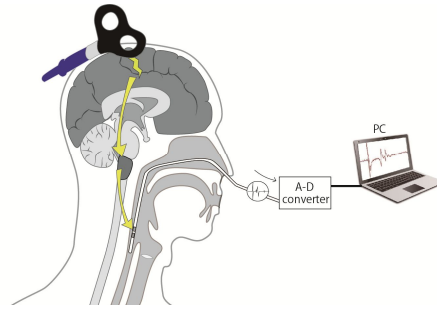


図 1. 皮質延髄路における咽頭筋 MEP 評価のシエマ

咽頭筋における MEP の振幅や潜時をアウトカムデータとして、末梢感覚刺激の条件刺激の有無により、いかなる変化をもたらすかを検証する、以下の 2 つの実験を行った。

【研究】咽頭電気刺激と炭酸水嚥下の複合刺激効果

14 名の健常被験者 (平均年齢 27.5 ± 5.1) を対象とした。被験者に双極刺激電極と筋電位記録電極を備えたカテーテルを経鼻的に挿入した。咽頭電気刺激は過去の報告に従い、280 V、パルス幅 0.2 ms、5Hz、で行い、疼痛閾値の 75% となるように刺激強さを測定し、決定した。次に、TMS を用いて、大脳皮質から咽頭領域への下行路 (皮質延髄路)、大脳皮質から短母指外転筋への下行路 (皮質脊髄路)、眼窩上神経誘発性脳幹反射路における MEP のベース値の記録を各 MEP とともに 20 回測定した。続いて、条件刺激として、電気刺激のみ、炭酸水嚥下のみ、電気刺激 + 炭酸水嚥下、電気刺激 + 水嚥下の 4 つの刺激条件のうち 1 つをランダムに 10 分間行った。刺激直後から 15 分後、30 分後、45 分後、60 分後まで各 MEP をそれぞれ 10 回ずつ記録した。得られた MEP 波形データは、各個人での平均値、およびベースライン値からの変化率を算出し、刺激条件 (電気刺激のみ、炭酸水嚥下のみ、電気刺激 + 炭酸水嚥下、電気刺激 + 水嚥下)、および経過時間 (Baseline, Immediately, 15 分後、30 分後、45 分後、60 分後) を要因とした、反復測定分散分析を用いた要因分析を行った。

【研究】 口腔への温度刺激による嚥下関連神経ネットワークへの効果

口腔への末梢感覚刺激として、温度刺激を用いた。温度刺激の設定は45 (Heat), 37 (Warmth), 15 (Cold)とした。被験者として嚥下機能に問題を認めない若年健常者8名(平均年齢 28.1±3.1)とした。被験者に筋電位記録電極を備えたカテーテルを経鼻的に挿入した。TMS を用いて、大脳皮質から咽頭領域への下行路(皮質延髄路), およびコントロールとして短母指外転筋(皮質脊髓路)における MEP の刺激前のベース値の記録をそれぞれ 15 回ずつ測定した。続いて、ペルチエ素子を備えた定温温度刺激を舌背上に置いた状態で、45, 37, 15 の順に温度を変更し、各 MEP をそれぞれの温度刺激中に 10 回ずつ記録し、最後に刺激後のベース値の MEP 記録をそれぞれ 15 回、温度刺激なしの状態で行った。各試行間は 5 分の休息を設けた。得られた MEP 波形から振幅の平均値を被験者ごとに算出し、刺激前のベース値からの変化率について、皮質(延髄路と脊髓路)と温度(15, 37, 45)を要因とした反復測定分散分析を用いた要因分析を行った。

4. 研究成果

【研究】 咽頭電気刺激と炭酸水嚥下の複合刺激効果

MEP の振幅変化について、咽頭の皮質延髄路においては、刺激条件と経過時間の 2 要因の反復測定分散分析で有意な相互作用を示し ($P < 0.01$)、各条件刺激において、経過時間を要因とした反復測定分散分析では電気刺激のみが 45 分後と 60 分後に、炭酸刺激のみは刺激直後に有意な変化を示した ($P < 0.05$) (図 2)。皮質脊髓路における短母指外転筋の MEP には、全ての刺激前後に有意な変化を認めなかった(図 3)。一方で、電気刺激 + 炭酸水嚥下の併用は、皮質延髄路では変化が認められなかったが、脳幹反射路では刺激直後に有意な変化を認めた ($P < 0.05$) (図 4)。また、MEP の潜時について検討を行ったが、全ての刺激条件、経過時間で有意な差は認められなかった。

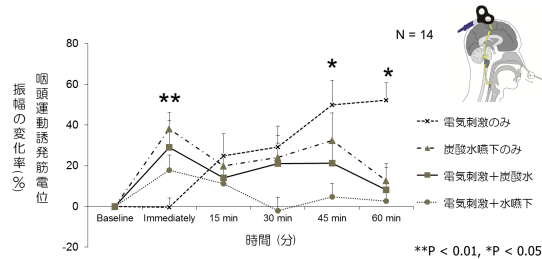


図 2, 皮質延髄路における咽頭筋 MEP の変化。縦軸は MEP の振幅の変化率を、横軸は時間経過を示す。

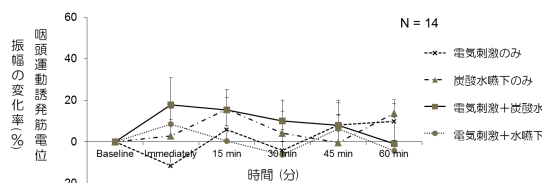


図 3, 皮質脊髓路における短母指外転筋 MEP の変化。縦軸は MEP の振幅の変化率を、横軸は時間経過を示す。

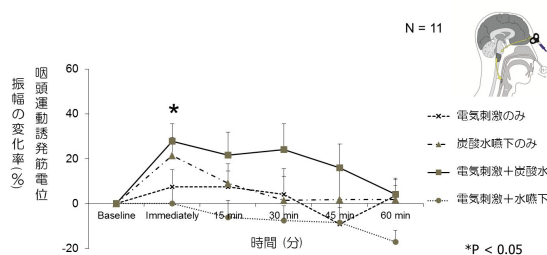


図 4, 脳幹反射路における咽頭筋 MEP の変化。縦軸は MEP の振幅の変化率を、横軸は時間経過を示す。

以上の結果より、電気刺激のみの条件は、嚥下運動を伴わない条件であった点を考慮すると、随意嚥下が困難な患者に有用な治療法であることが示唆された。脳幹反射の検討では末梢刺激との併用時に効果を認めた。過去の報告では、高頻度刺激は皮質可塑性変化よりも、延髄を含む脳幹の活動性を症状させる報告があり、刺激様式の違いにより中枢神経系の賦活化のターゲットを変えることができる可能性が示された。

【研究】 口腔への温度刺激による嚥下関連ニューロンネットワークへの効果

刺激前のベース値と、刺激後のベース値の比較を行ったところ、個人内では強い正の相関を認めた。このことから本実験の TMS による MEP の評価の再現性は良好であると考えられた。

咽頭筋の MEP の振幅について、皮質(延髄路と脊髓路)と温度(15, 37, 45)を要因とした二元配置反復測定分散分析では交互作用は認めなかった。また皮質延髄路において、温度を要因とした反復測定分散分析では、37 に比べ 15 で有意に振幅の変化率が高かった ($P < 0.05$) (図 5)。一方、短母指外転筋の MEP を計測した皮質脊髓路においては、変化を認めなかった。MEP の潜時について検討を行ったが、温度の要因について有意な差は認められなかった。

咽頭筋における皮質延髄路の神経回路の興奮性の増加から、口腔内への温度刺激によって嚥下機能の即時的な変調効果が期待できると考えられた。特に、体温に近い Warmth

に比べ、Cold でその効果が高かったことは、過去の常温水と冷水の嚥下時の動態を検討した結果を支持するものとなり、口腔ケアや嚥下訓練時には冷水や冷刺激が経験的に用いられていることの根拠となった。本実験から得られた嚥下関連神経ネットワークの変調効果は口腔の温度受容、感覚刺激によるところが大きいことが考えられ、また、TMS による MEP の評価結果から、その変調は脳皮質の口腔咽頭の感覚運動野のレベルで神経回路の興奮性変化が生じていることが考えられた。今後は、Heat 刺激効果や、冷刺激の持続効果を検討することで、摂食嚥下リハビリテーションにおける温度刺激の有効性の更なる検証が必要であると考えられた。

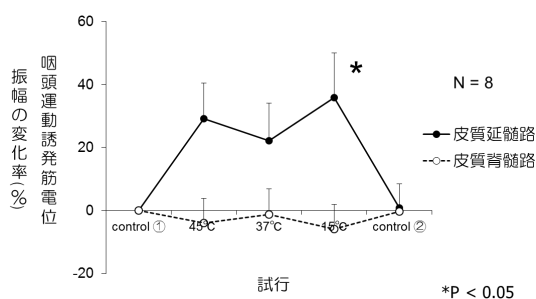


図 5、口腔内温度刺激中の MEP の変化。縦軸は MEP の変化率、横軸は温度刺激の施行を示す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Magara J, Michou E, Raginis-Zborowska A, Inoue M, Hamdy S: Exploring the effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation with swallowing carbonated water on cortical excitability in the human pharyngeal motor system. *Neurogastroenterol Motil*, 査読あり, 28(9):1391-400, 2016.
DOI: 10.1111/nmo.12839
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27061591>

[学会発表](計 10 件)

真柄 仁, 渡邊賢礼, 酒井翔悟, 鈴木 拓, 辻村恭憲, 井上 誠: 口腔内への温度刺激がもたらす咽頭皮質延髄路の変調. 第 40 回日本嚥下医学会総会並びに学術講演会, 2017 年 2 月 24-25 日, 「学術総合センター・一橋講堂(東京都・千代田区)」.
Magara J, Inoue M: The effect of sensory stimulation on swallowing motor system - therapeutical strategy

for dysphagic patients - International Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment, Collaborative Symposium Faculty of Dentistry Prince of Songkla University - Niigata University, 2017.2.11-13, 「Manathai Koh Samui, (Thailand)」.

Magara J, Tsuji K, Watanabe M, Tsujimura T, Horii K, Inoue M: Relationship between tongue pressure and pharyngeal residues in dysphagic patients. 6th European Society for Swallowing Disorders Congress, 2016.10.14-15, 「Università degli Studi Di Milano, Milan (Italy)」.

真柄 仁, 辻 光順, 辻村恭憲, 堀 一浩, 井上 誠: 舌圧発現の疾患別特徴と咽頭残留との関係. 第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 2016 年 9 月 23-24 日. 「朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)」.

Magara J, Inoue M, Hamdy S: Effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation with swallowing carbonated water on the human pharyngeal motor system. The Japanese Society of Dysphagia Rehabilitation, Japan-Korea Joint Symposium, 2016.9.22, 「Toki Messe Niigata Convention Center (Niigata)」.

真柄 仁: 固定性補綴装置によりアンテリアガイダンスを修復して咬合再構成を行った一症例. 日本補綴歯科学会第 125 回学術大会, 2016 年 7 月 10 日, 「石川県立音楽堂(石川県・金沢市)」.

真柄 仁, 井上 誠: 嚥下関連神経ネットワークに対する末梢感覚刺激の併用効果. 第 7 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 2016 年 5 月 21 日, 「神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)」.

Magara J, Inoue M: The effect of combining pharyngeal electrical stimulation with simultaneous swallowing solutions on swallowing motor system. Collaborative Symposium, 2016.1.9-11, 「Lombok, (Indonesia)」.

Magara J, Michou E, Inoue M, Hamdy S: Exploring the effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation and carbonated water on cortical excitability? 5th Congress of European Society for Swallowing Disorders, 2015.10.2-3, 「Barcelona (Spain)」.

真柄 仁: 感覚刺激がもたらす嚥下機能の変化 「機能研究の未来創造 ~ 2050 年の顎口腔機能研究 ~」 第 54 回日本顎口腔機能学会, 2015 年 4 月 18-19 日, 「鹿

児島大学（鹿児島市）」.

〔図書〕 該当なし

〔産業財産権〕 該当なし

〔その他〕

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 摂食嚥
下リハビリテーション学分野 ホームペー
ジ

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/dysphagia/achievement.html>

新潟大学 研究者総覧

<http://researchers.adm.niigata-u.ac.jp/search?m=home&l=ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真柄 仁 (MAGARA, Jin)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90452060

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

Shaheen Handy

Centre for Gastrointestinal Sciences,

University of Manchester,

United Kingdom