

＜平成 23 年度助成＞

咽頭電気刺激は食べる力をアップさせるか？

井上 誠

(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)

諸 言

嚥下運動は、反射性に引き起こされるだけでなく、自らの意志で（大脳皮質が機能することで）引き起こすことができる半自動運動として知られる。反射惹起時の一連の運動パターンを形成しているのは脳幹であり、末梢の刺激も大脳皮質からの指令も、脳幹を介して運動を制御している（図 1）。

超高齢社会の日本にあって、加齢に伴う廃用や脳血管疾患の後遺症により食べることに障害がある要介護高齢者が増加している。摂食嚥下機能障害における問題の多くは飲み込みの力をコントロールできないことや、自らの意志で飲み込み動作を引き起こせないことによるものが多い。他方、機能障害の程度にかかわらず、嗜好品がもたらす食欲増進によって機能改善がみられるとの現場の声も聞かれる。我々は、摂食嚥下障害患者に対する臨床介入を経験する中で、嚥下反射誘発を容易にする手法として、動物実験で用いられている咽頭領域への電気刺激法を考案した。

本研究の一つ目の目的は、嚥下反射惹起を容易にする刺激様式を確立することである。さらに、この手法を用いて、刺激によって咽頭感覚にどのような変化をもたらすかを調べ、神経可塑性変化の有無を評価することである。摂食嚥下は単なる運動機能ではなく、感覚を含む統合機能であることから、摂食嚥下リハビリテーションや高齢者の廃用予防・介護予防に「刺激」と「嗜好品を食べる」という組み合わせを使うことで、対象者の食機能のアップを図り、いつまでもおいしく食べられること、すなわち食の QOL 維持を目指した画期的なアプローチを生み出すことを期待して先駆け的研究を行った。

方 法

すべての実験は、新潟大学歯学部倫理委員会の承認を得て、被験者からの十分な同意を得た上で行った。

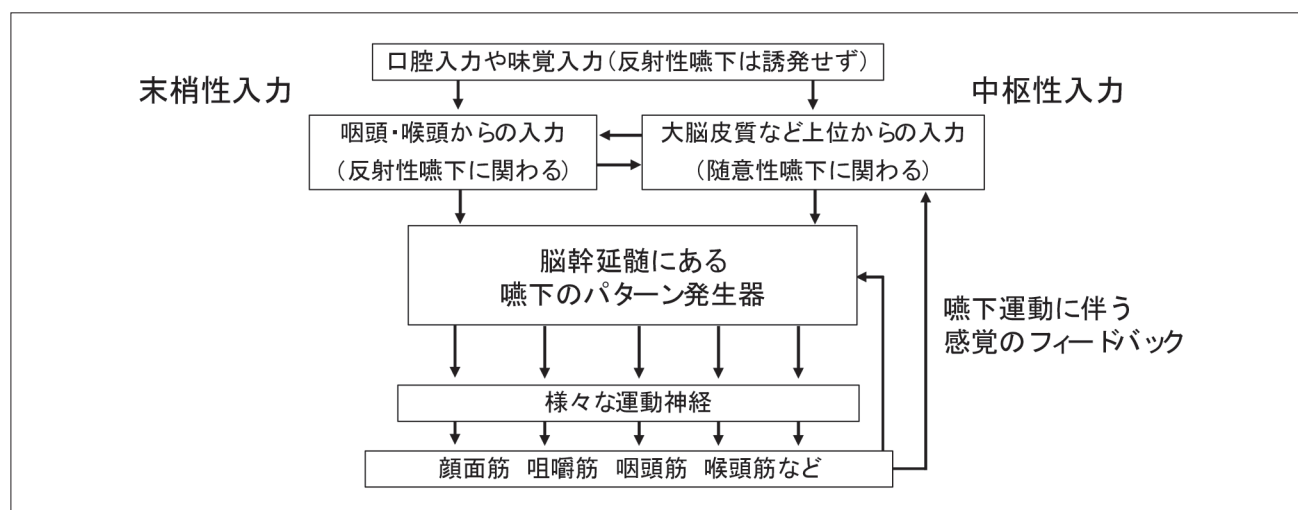


図 1. 嚥下運動に関わる神経回路の概略図

実験 1. 電気刺激に伴う嚥下運動への効果の確認

対象は健常若年者 14 名とした。嚥下活動の記録を咽頭圧とし、電気刺激には既存の咽頭圧計に刺激電極を備えたプローベを用いた (図 2)。刺激は双極刺激とし、刺激部位は鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭とした。それぞれの部位にて電気刺激を行い (パルス時間 5 秒、パルス幅 1 ms、30Hz)、その強さを 0.1mA から 5 秒ごとに順次 0.1mA ずつ増加させながら、知覚閾値および痛覚閾値を求めた。痛覚閾値に達したところで刺激を停止し、痛覚閾値の 80% を次の記録に用いる刺激強さと決定した。1 分間以上の休憩をはさんだ後に、被験者の 30 秒間における唾液嚥下回数を 2 回測定した (Repetitive Saliva Swallowing Test, RSST)。さらに上記の刺激強さを用いて、30 秒間の刺激 (パルス幅 1ms、30Hz) を行いながら、同様に RSST を 2 回測定した (RSST w/stim)。RSST および RSST w/stim の平均値を刺激の各部位ごとに算出し、その効果を比較した。

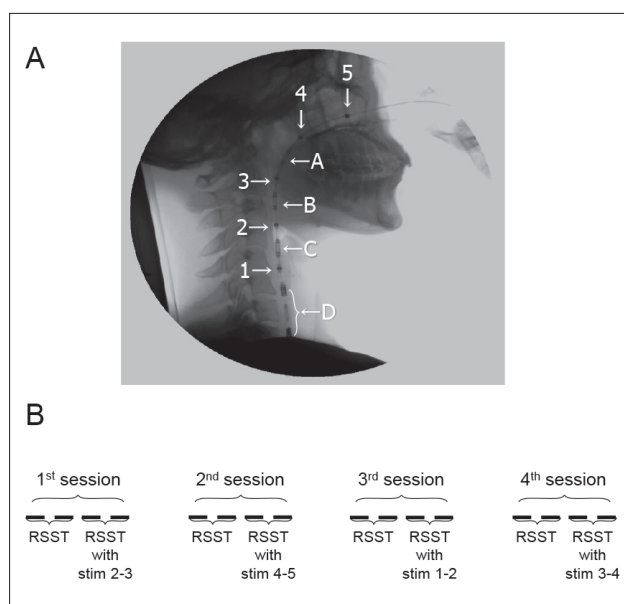


図 2 実験に用いたプローベ型電極
A. 設置後のエックス線側面画像。B. 実験 1 のプロトコール。

実験 2. 刺激様式の検討

対象は健常若年者 12 名とした。嚥下活動の記録を喉頭インピーダンスとし、中咽頭ならびに下咽頭が同時に刺激できる刺激電極を新たに作製した。刺

激の頻度 30Hz、パルス時間を 1ms または 4ms、刺激強さを痛覚閾値の 80%、刺激部位を中咽頭、下咽頭または中・下咽頭の同時刺激として、刺激有と無時の RSST を比較した。

実験 3. 刺激の即時効果ならびに刺激後効果の検討

対象は健常若年者 7 名とした。嚥下活動の記録を喉頭インピーダンスとし、中咽頭ならびに下咽頭を同時に刺激できる刺激電極を用いて、刺激の頻度 30Hz、パルス時間を 1ms または 4ms、刺激強さを痛覚閾値の 80%、刺激部位を中・下咽頭の同時刺激として、刺激有と無時の RSST、さらに 30 秒間の安静時刺激直後の RSST を比較した。

実験 4. 刺激後の神経可塑性変化の検討

対象は健常若年男性 15 名とした。上記と同様のカテーテル型電極を使用して、0.1mA、1 ms の矩形波刺激を 5Hz で与え、5 秒ごとに 0.1mA ずつ増加させながら被験者の認知閾値、痛覚閾値を求めた後、実際に用いる刺激強さを痛覚閾値の 75% とした。

嚥下機能評価を RSST と嚥下反応時間 (swallowing response time, SRT) とした。後者は 0.1ml/sec の流速にて咽頭内に注入した蒸留水刺激に対して、嚥下反射を誘発するまでの時間を計測したものである。

はじめに、コントロールとして、SRT、咽頭電気刺激なしの RSST、決定された刺激様式での咽頭電気刺激を行いながらの RSST (刺激時 RSST) を記録した (Baseline)。次に、10 分間の咽頭電気刺激 (9 名) を行った。電極留置のみの刺激無群 (Sham 群、6 名) を含めて、咽頭刺激 (もしくは無) 終了直後、10、20、30、40、50、60 分後の SRT ならびに RSST をそれぞれ計測した。最後に刺激時 RSST を記録した。

実験 5. 経頭蓋磁気刺激による効果部位の判定 (感覚ならびに運動誘発電位の評価)

これまでの実験では、嚥下反射の誘発潜時や随意嚥下という動作そのものを解析対象とし、さらに咽頭電気刺激単独の効果を判定してきた。もし咽頭電

気刺激によって嚥下機能に何らかの変化が認められるならば、それは中枢のいずれの部位に作用しているのかを確かめる必要がある。さらに、嚥下運動を引き起こす、あるいは変調効果を期待する刺激には電気刺激以外にも触圧刺激、化学刺激など様々なものがあり、これらを組み合わせることによって、より効果の高い刺激条件を明らかとすることが可能となる。そこで、健常若年男性 14 名を対象として咽頭電気刺激に伴う大脳皮質体性感覚野の誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential, SEP) および大脳皮質運動野、眼窩上神経への経頭蓋磁気刺激に伴い咽頭筋に誘発される誘発電位 (Motor Evoked Potential, MEP) を計測した。両 MEP の振幅は、それぞれ大脳皮質下行路、脳幹神経回路の興奮性評価として使用されている。摂食嚥下障害の臨床場面で用いられる、自然刺激として知られる炭酸水を使用し、10 分間の咽頭電気刺激に 15 秒ごとに 5cc の水または炭酸水を飲む (10 分間合計 200cc) という条件を加えてタスク間比較を行った。比較したタスクは、電気刺激のみ、電気刺激+炭酸水嚥下、電気刺激+水嚥下、電気刺激無+炭酸水嚥下とした。10 分間の咽頭電気刺激直後、15、30、45、60 分後の SEP ならびに MEP をそれぞれ計測した。

結 果

実験 1. 電気刺激に伴う嚥下運動への効果の確認

知覚閾値と痛覚閾値を各刺激部位で比較したところ、中咽頭部では、知覚閾値と痛覚閾値の差が小さかった。中咽頭部では、触圧覚に関する神経終末の数が乏しいことから、知覚を感じてから痛覚に至るまでの刺激強さの差が小さかったのではないと思われる。

いずれの被験者もヒト中咽頭部、下咽頭部への電気刺激による随意嚥下の促進効果は明らかであった (図 3)。さらに RSST で明らかであった前半 15 秒から後半 15 秒にかけての嚥下回数の減少は、電気刺激を加えることで多少緩和された。また、刺激に伴う随意性嚥下の促進効果の再現性も高かった (図 4)。

実験 2. 刺激様式の検討

コントロールとしての刺激無時の RSST を 2 回記録した結果、両者の間に有意差は認められなかった (図 5 左)。刺激頻度ならびに刺激部位間 (図 5 右) の比較を行ったところ、予想されたように、すべての同一部位の刺激において、パルス時間 4ms の方が

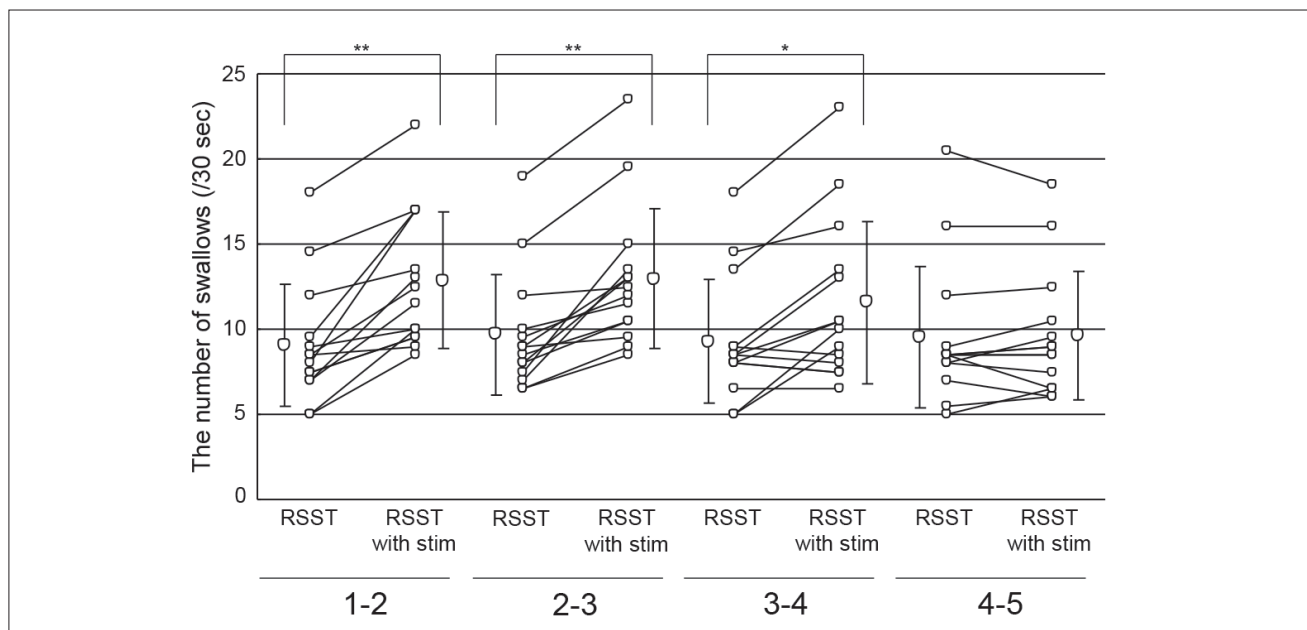


図 3. 刺激に伴う随意性嚥下回数の変化

刺激無 (RSST) に比較して、下咽頭 (1-2)、中咽頭 (2-3) 刺激時には、被験者全員の回数増加が認められた。上咽頭 (3-4) 刺激効果は有意に認められたが、鼻腔 (4-5) 刺激では効果がなかった。

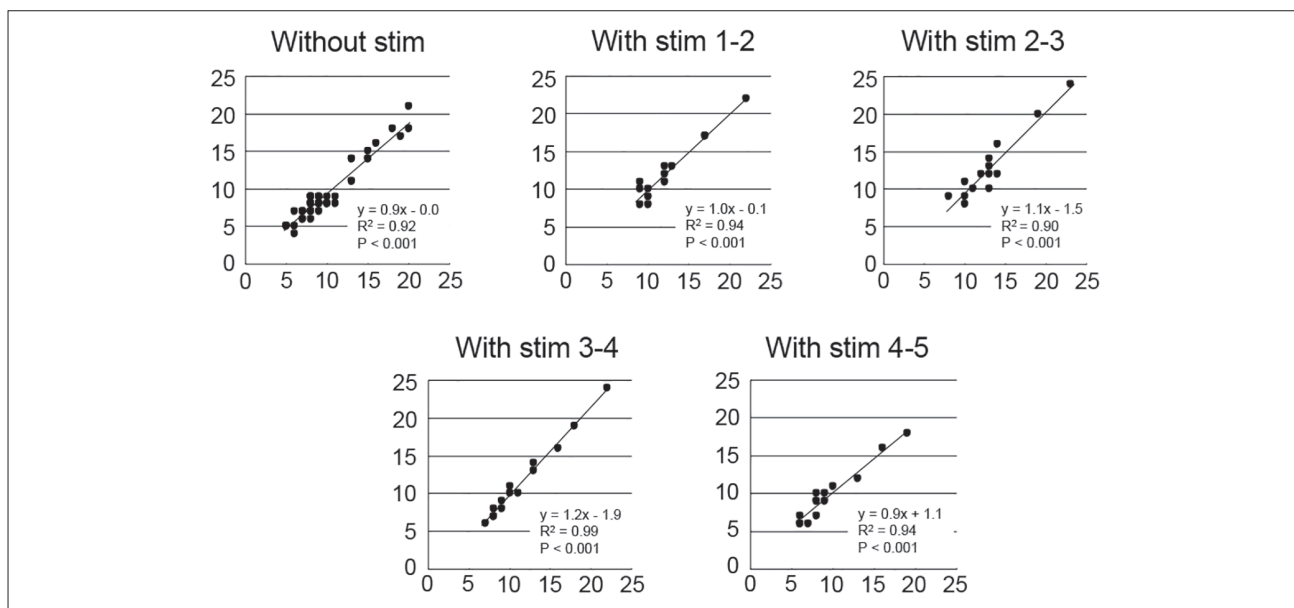


図 4. 刺激効果の再現性

刺激無 (Without stim) も、各部位刺激時の RSST の回数も、記録 1 回目 (横軸) と 2 回目 (縦軸) との間に有意な相関が認められ、その再現性は高かった。

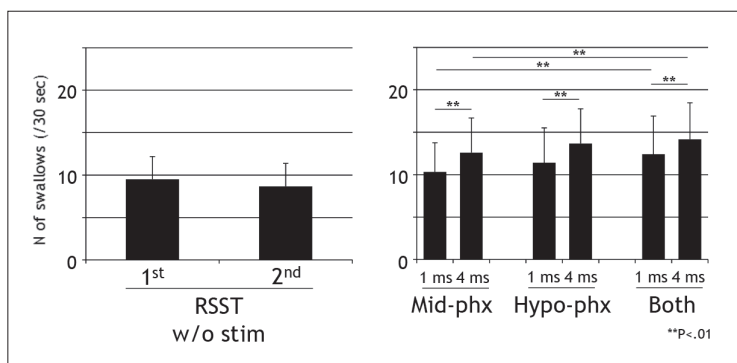


図 5. 刺激様式の違いによる RSST の違い

左はコントロール (RSST 刺激無、RSST w/o stim) の値、右は各刺激条件の違いによる RSST の値を示す。**P<0.05

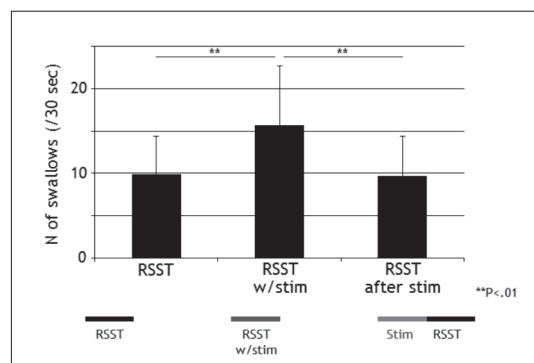


図 6. 即時効果の比較

刺激時の RSST (RSST w/stim) は有意に増加したが、刺激直後の RSST (RSST after stim) は、コントロールレベルに戻った。

1ms よりも RSST が有意に大きかった。また、中咽頭のみ刺激と中咽頭と下咽頭の同時刺激の RSST 間には有意差を認めたものの、下咽頭のみ刺激と同時刺激の間には有意な差は認められなかった。

実験 3. 刺激の即時効果ならびに 刺激後効果の検討

実験 1、2 で示したように、刺激時の RSST は有意に増加したものの、30 秒間の刺激直後には、RSST の変調効果は認められなかった (図 6)。

実験 4. 刺激後の神経可塑性変化の検討

本実験での刺激頻度は 5Hz としていたが、これま

で同様に、コントロールの RSST と比較して刺激時 RSST では有意に嚥下回数が増加した。刺激強さの絶対値と嚥下回数の促進効果についての相関は認められなかった。

10 分間の刺激の有無が、刺激後に与える効果を検証した (図 7)。刺激無群では、SRT、RSST ともに変化は認められなかった。10 分間の刺激有群では、SRT において刺激終了直後の値が大きくなる傾向が認められたが、有意な差は認められなかった。RSST ではコントロールと比較して刺激終了直後に一旦低下した後、徐々に増加する傾向が認められた。さらに、コントロールと 60 分経過後の刺激時 RSST を比較したところ、有意な増加が認められた (図 8)。

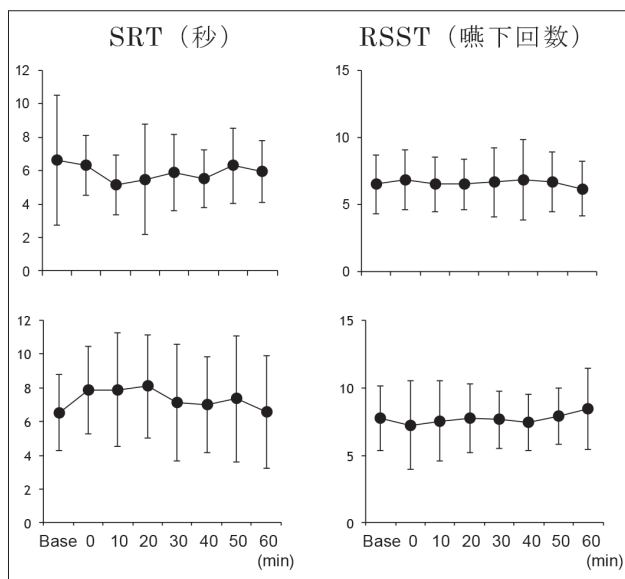


図 7. 10 分間刺激（有り無し）後の嚥下機能への効果
上段は刺激無（Sham）群、下段は 10 分間の刺激有群の結果。
いずれの傾向も有意差は得られなかった。

このことは、電気刺激単独では、随意嚥下に関連した機能が、刺激後 60 分を経てわずかに変調（興奮性が増加）することが期待されるものの、健常者若年者のみでは有意な結果を得にくいことを示唆していた。

実験 5. 経頭蓋磁気刺激による効果部位の判定（感覚ならびに運動誘発電位の評価）

SEP では、刺激に伴う振幅変化は認められなかった。

MEP では、咽頭電気刺激のみの条件において、大脳皮質誘発性 MEP が 10 分間の刺激から 45 分、60 分後に有意な振幅の増加を認めた（図 9）。炭酸水嚥

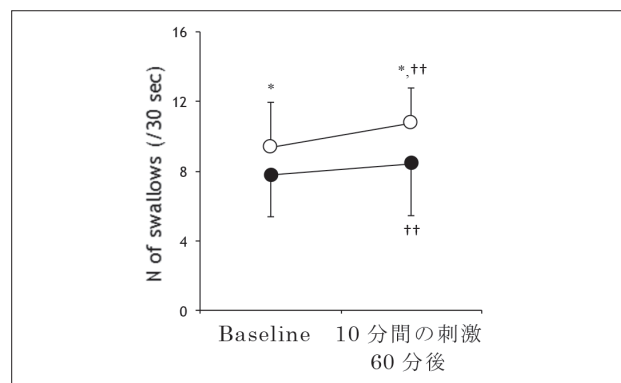


図 8. 10 分間刺激後の刺激時 RSST に対する効果
二元配置分散分析の結果、刺激の有無、刺激後の時間経過に対して、ともに有意な変化を示した。

下時のみの条件では、10 分間の刺激直後のみ有意な振幅の増加を認めた（図 9）。これ以外に大脳皮質誘発性 MEP に差がなかったことから、電気刺激に加えて化学刺激を行うことが、必ずしも振幅増加の相乗効果をもたらすわけではないと考えられる。

もし、大脳皮質誘発性 MEP が脳幹神経回路の興奮性変化によるものであるとすれば、眼窩上神経を刺激して得られる MEP も同様の変調を示すはずである。今回 10 分間の条件刺激で変調が認められたのは、咽頭電気刺激＋炭酸水刺激の直後効果のみであった（図 10）。

先の大脳皮質誘発性 MEP との一致をみないことから、本研究で得られたそれぞれの条件刺激効果は、独自の神経回路網への効果であることが示唆された。

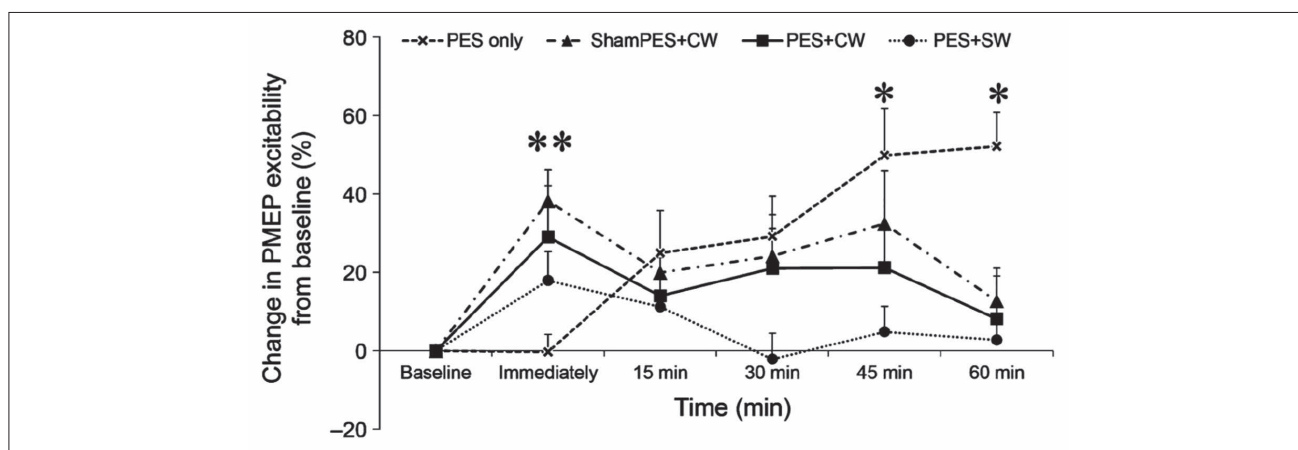


図 9. 10 分間の各条件刺激後の大脳皮質誘発性 MEP の振幅の変化
Baseline を 0 として、増減を％で示す。

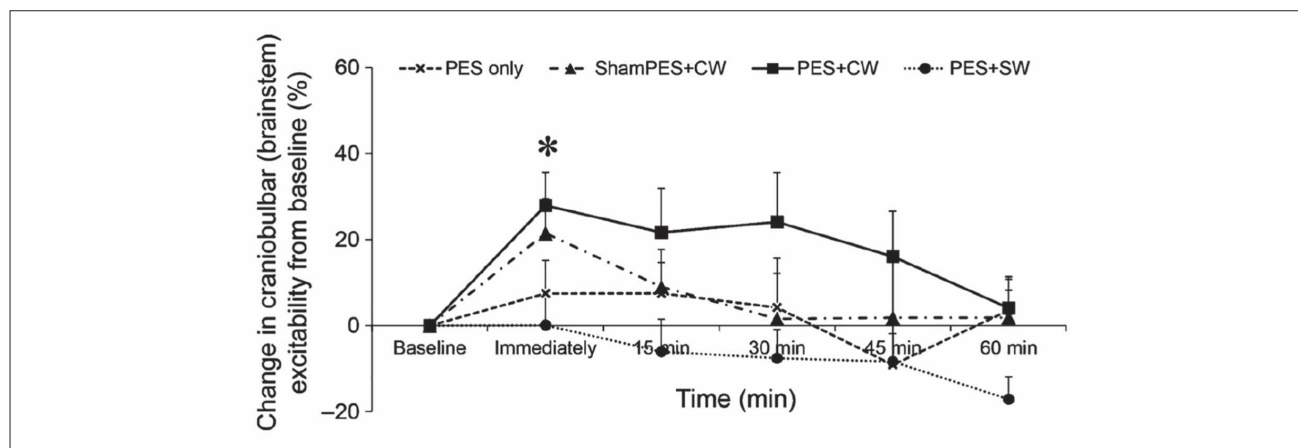


図 10. 10 分間の各条件刺激後の三叉神経誘発性 MEP の振幅の変化
Baseline を 0 として、増減を%で示す。

まとめ

本研究の結果より、ヒト嚥下反射惹起を容易にする刺激様式を検討し、動物実験で得られた知見をもとに、低頻度・低電流刺激によって嚥下反射促進効果が得られることが明らかとなった。また、10 分間の連続刺激によって、末梢感覚のみならず、高次機能への働きかけにより、随意性嚥下の促進効果が刺激後 60 分を経て得られることが強く示唆された。このことは、嚥下運動が単なる反射や下位脳幹で営まれる機能ではなく、大脳皮質を含む感覚・運動の統合機能であることを示しており、摂食嚥下リハビリテーションや高齢者の廃用予防・介護予防目的のために、本手法を用いた治療技術が応用可能なことを強く期待させるものである。

謝 辞

本研究を遂行する上で、多大な研究助成金を賜りました公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団に心より感謝の意を表します。本研究の成果は、下記の論文に一部発表済みです。

参考文献

- 1) Hideki Tsukano, Hiroshige Taniguchi, Kazuhiro Hori, Takanori Tsujimura, Yuki Nakamura, Makoto Inoue: Effects of pharyngeal electrical stimulation on the voluntary swallow in humans. *Physiology and behavior* 106(2): 218-23, 2012.
- 2) Makoto Inoue: Effects of pharyngeal electrical stimulation on the swallowing reflex and its possible clinical application. *Rinsho Shinkeigaku* 52(11):1192-4, 2012.
- 3) Seiya Aida, Ryosuke Takeishi, Jin Magara, Masahiro Watanabe, Kayoko Ito, Yuki Nakamura, Takanori Tsujimura, Hirokazu Hayashi, Makoto Inoue: Peripheral and central control of swallowing initiation in healthy humans. *Physiology and Behavior* 151:404-11, 2015.
- 4) Jin Magara, Emile Michou, A Raginis-Zborowska, Makoto Inoue, Shaheen Hamdy: Exploring the effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation with swallowing carbonated water on cortical excitability in the human pharyngeal motor system. *Neurogastroenterol Motil* 28(9):1391-400, 2016.
- 5) Ryosuke Takeishi, Jin Magara, Masahiro Watanabe, Takanori Tsujimura, Hirokazu Hayashi, Kazuhiro Hori, Makoto Inoue: Effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing performance. *PLoS One* 13(1): e0190608, 2018.

Is pharyngeal electrical stimulation available for developing swallowing function?

Makoto Inoue

*Division of Dysphagia Rehabilitation,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

The present study investigated whether electrical stimulation increases the neural excitability related to swallowing function in humans. In addition, the potential of facilitating both voluntary and involuntary swallows was compared using 10-min continuous electrical stimulation. For this purpose, we conducted the following five experiments. First, participants were instructed to perform repetitive voluntary swallowing as quickly as possible over 30 seconds, and the number of swallows was counted with and without repetitive electrical stimulation (80% of maximal tolerated intensity; 0.1 ms in pulse duration; 30 Hz) to either nasal cavity, nasopharynx, oropharynx, or laryngopharynx. The number of swallows was significantly increased during electrical stimulation of the laryngopharynx and oropharynx. Second, participants were recruited to see how the stimulus modality can change the voluntary swallowing function. The pulse duration was 1 or 4 ms and the stimulus site was either oropharynx, laryngopharynx or both of them. As well expected, the number of swallows was increased depending on the pulse duration; 4-ms duration significantly increased the number of swallows as compared to 1-ms. While effects of both the oro- and laryngopharyngeal stimulation were significantly larger than only oropharyngeal stimulation, there was no difference between laryngopharyngeal and both stimulation. Third, immediate effect of stimulation was evaluated in 7 adults. The number of swallows over 30 seconds was compared among control (i.e., without stimulation), during stimulation and just after the stimulation. There was no difference in the results between control and just after the stimulation. Five, long-term effect was investigated. At this time, 10-min continuous stimulation at 5 Hz was applied. Following this, the number of swallows over 30 seconds and the swallowing response time which was identified as the time between onset of liquid infusion at 0.1 ml/s and that of swallowing response were recorded every 10 min for one hour. As a result, voluntary swallowing function was gradually developed over one hour, in that the number of swallows tended to increase although the swallowing response time did not change throughout the recording period. All these results suggest that pharyngeal electrical stimulation has a potential to induce neuroplasticity. Finally, we investigated whether combining electrical stimulation with swallowing of still water, still water (SW) or carbonated water (CW) can potentiate this excitation in either cortical and/or brain stem areas assessed with transcranial and transcutaneous magnetic stimulation. Subjects were then randomized to receive each of four 10-min interventions (electrical stimulation only, Sham+CW, electrical stimulation+CW, and electrical stimulation+SW). Corticobulbar and craniobulbar MEPs were then remeasured for up to 60 min. Results showed a significant cortical changes with PES only at 45 ($p=0.038$) and 60 min ($p=0.023$) and ShamPES+CW immediately ($p=0.008$) but not with PES+CW or PES+SW. We conclude that only electrical stimulation produced long-term changes in corticopharyngeal excitability whereas combination stimuli were less effective. We suggest that electrical stimulation alone rather than in combination, may be better for the facilitation of cortico-bulbar excitability related to swallowing function.