

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療—先端医療シリーズ35(書籍)  
(2005.09) :196～201.

第11章 声帯麻痺 2.機能的電気刺激療法

野中聡、荒川卓哉、片田彰博

## 2. 機能的電気刺激療法

### 2.1 はじめに

喉頭は呼吸、気道反射、嚥下、発声など多彩な機能を持つ。呼吸、気道反射、嚥下は生命維持に直接関与する機能であり、発声はヒトが音声をコミュニケーションの主要な方法として用いるため、その機能障害は患者のQOLに大きな影響を与える。声帯麻痺による発声機能障害には、支配神経障害による声帯内転障害と筋萎縮による声帯ボリュームの縮小が関与する。これまでも、声帯麻痺による発声障害の治療には、甲状軟骨形成術に代表される喉頭枠組み操作で声帯を内転させる方法や声帯のボリュームを増加させるためにコラーゲンや脂肪を注入する方法など静的喉頭機能再建術が主に施行されている。一方、動的喉頭機能再建術としては反回神経縫合術が代表的で、良好な治療結果の報告<sup>1)</sup>も散見されるが、声門閉鎖筋と開大筋との間に過誤支配が発生しうる問題点については解決に至っていない。また、内喉頭筋への神経筋移植も考えられているが、臨床には応用されていない。

近年、脱神経によって麻痺した筋(群)に微小電気刺激を加え、正常に近い様式で筋収縮を引き起こし、失われた運動機能を回復させる機能的電気刺激(functional electrical stimulation, FES)が注目されている。本治療法は脳梗塞や脊髄損傷後に対する複雑な運動機能回復にも応用されつつある。耳鼻咽喉科領域では人工内耳に代表される感覚機能を補助するFESが広く普及している。しかし、喉頭領域のFESとしては喉頭ペーシングに関する研究<sup>2,3)</sup>がいくつか報告されているのみで、広く臨床応用されていない。

本稿では声帯麻痺の治療方法としてFESによる声帯運動障害に対する効果と脱神経後の内喉頭筋萎縮に対する効果について、主に動物実験で得られた研究成果を概説する。

### 2.2 声帯麻痺に対する機能的電気刺激治療法の現状

声帯麻痺は片側性と両側性と異なる症状を引き起こす。片側性の麻痺では患側声帯が中間位に固定することが多く、声門閉鎖障害が誘発されるため嗄声の主症状となる。一方、両側性麻痺では両側声帯が正中位に固定することが多く、声門開大障害による呼吸困難が主症状となる。

声帯麻痺を起こした内喉頭筋あるいは反回神経に電気の刺激を加えることで、声帯運動を誘発させる試みは早い時期から欧米を中心に検討されてきた<sup>2-4)</sup>。これまでFESに関する基礎的研究は主に両側麻痺の声門開大不全に対する治療法の開発を中心として検討されている。その結果、すでにヒトの両側声帯開大不全に対して後輪状披裂筋に電気刺激を加えて声門開大運動を誘発し、臨床応用した症例も報告されている<sup>5,6)</sup>。また最近では嚥下時の下気道保護のために脳卒中患者の反回神経に電気刺激を加え、誤嚥を防止する試みも報告されている<sup>7)</sup>。

一方、片側声帯麻痺によって生じる声門閉鎖障害に対してFESを用いた報告はわずかしかない<sup>8)</sup>。もちろん、声門閉鎖不全に対する治療方法として喉頭枠組み手術はすでに確立された手法であり、安定した良好な治療成績も多くの施設から報告されているが、前述のごとく喉頭枠組み手術はあくまでも静的喉頭機能再建術であり、将来的に麻痺した内喉頭筋の筋萎縮がさらに進行する可能性や、そのことが声帯位置に影響を与える可能性も否定できない。このような観点から喉頭枠組み手術に代わる新しい治療方法として動的喉頭機能再建術を開発する余地は存在すると考えられる。われわれは片側声帯麻痺を対象としてFESを臨床応用するために必要な基礎的実験を継続してきた。実験では麻痺した内喉頭筋にFESを加えることで声帯の内転運動を誘発して正常発声に類似した発声運動が誘発できるか検討し、さらにFESが脱神経後の内喉頭筋萎縮を抑制するか検討した。

### 2.3 片側性声帯麻痺に対する機能的電気刺激の効果

#### 2.3.1 実験動物モデル

片側性声帯麻痺による発声障害へのFESの効果を実験的に検討するには、無麻酔あるいは軽麻酔の自発発声動物を使用することが一般的である。しかし、実験動物を自在に発声させる訓練の難しさ、自発発声に対して適切なタイミングでFESを加える手法の難しさなど、実験の遂行にはいろいろな困難が想定される。したがって、実験動物を任意のタイミングで発声させるためには別の実験モデルを使用する必要がある。上位中枢を外科的に離断した無麻酔除脳ネコの中

脳中心灰白質 (midbrain periaqueductal gray, PAG) に連続微小電気刺激を加えると、自発発声によく似た発声運動が誘発できる<sup>9)</sup>。PAG に電気刺激を加えると吸気運動と発声運動が交互に誘発され、刺激の停止まで持続する<sup>10)</sup>。この発声運動時の内喉頭筋と主要呼吸筋の活動動態は、自発発声時のそれと全く同一である。また、筋活動の大きさと発声音の大きさは PAG に加えた電気刺激の強さに依存するので、PAG への刺激を調節することで自然発声と同様の発声運動を自在に誘発できる。本実験モデルを使用することで、片側性声帯麻痺動物の発声運動に対する FES の効果を検討できる。

実験前に、GOF 吸入麻酔下に左反回神経を気管壁の外側で約 3 cm 切断し、切断端を結紮した。テフロンで先端以外を絶縁された一対のワイヤー電極 (径 50  $\mu$  m) を介して左側の甲状披裂筋 (thyroarytenoid muscle, TA) より筋活動を記録した。なお、左反回神経の切断時に TA 筋活動が消失することを確認した。反回神経切断の約 1 ヶ月後に GOF 麻酔下に除脳し、無麻酔の状態に PAG に連続電気刺激を加え発声運動を誘発させた。同時に、麻痺した甲状披裂筋にワイヤー電極を刺入して FES を加え、その有無による発声運動の違いを検討した。そのために PAG 誘発発声運動時の TA 筋活動 (非麻痺側)、呼吸筋活動、声門下圧、発声音の音声解析を比較した。

### 2.3.2 最適刺激条件

麻痺側 TA 筋に FES (持続 0.2 ms、強さ 3 mA、頻度 50 pps) を加えた際の喉頭所見を示した (図 11.2.1)<sup>11)</sup>。FES を麻痺側 TA 筋に加えると、声帯は内転し声門面積は減少した (図 11.2.1B)。FES の最適刺激条件を決めるため、刺激の強さと頻度を変えて声門面積を測定した (図 11.2.2)<sup>11)</sup>。刺激強度が増加するにつれ麻痺声帯はより内転し、3 mA で最大内転位に達し、声門面積

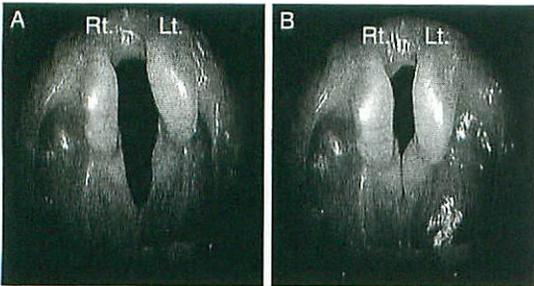


図 11.2.1 左反回神経麻痺のネコ声帯の内視鏡所見 (文献 11 より引用、一部改変) (口絵 32 参照)  
図の上方がネコの背側。A: FES を加えない場合。B: FES を加えた場合。加えた場合の方が左声帯は内転している。

が最小となった。また、刺激頻度が増加するにつれて麻痺声帯の内転は増大し 100 pps で最大内転位に到達した。しかし、100 pps の刺激頻度では低い刺激強度で容易に声帯が最大内転位に達するので、声帯内転を微妙に調節することは難しい。したがって、内転の程度を適切に調節する刺激パラメーターは 1.5 ~ 3 mA の強度で 30 ~ 50 pps の頻度であることが確認された。なお、この頻度の FES を麻痺側 TA 筋に加えても、実験動物の呼吸様式 (呼吸頻度および呼吸周期) は変化しなかった。すなわち、声帯麻痺患者に対して FES を応用する場合でも FES が患者の呼吸運動に影響を与えないことを示唆するものであった。

### 2.3.3 発声運動に対する効果

PAG に電気刺激を加え発声運動を誘発させ、麻痺側 TA 筋に FES (持続 0.2 ms、強さ 3 mA、頻度 50 pps) を加えた (図 11.2.3)<sup>11)</sup>。PAG に電気刺激を加えると横隔膜 (DIA) の活動と健側 TA 筋の活動が交互に増強され発声運動が誘発される。FES を麻痺側 TA 筋に加えることにより (図 11.2.3B)、健側 TA 筋の活動時間が延長し、発声時の声門下圧 (SP) と発声音 (Voice Sound) が増大した。

FES を加えると、健側の TA 筋の活動持続時間が有意に延長し、声門下圧の発声時陽圧ピーク値と吸気時の陰圧ピーク値はいずれも有意に増大した。また、発声音の振幅値も有意に増大した。また、麻痺側 TA 筋に FES を加えることで発声音の質は飛躍的に改善し、声帯粘膜の波動がより正常化した。

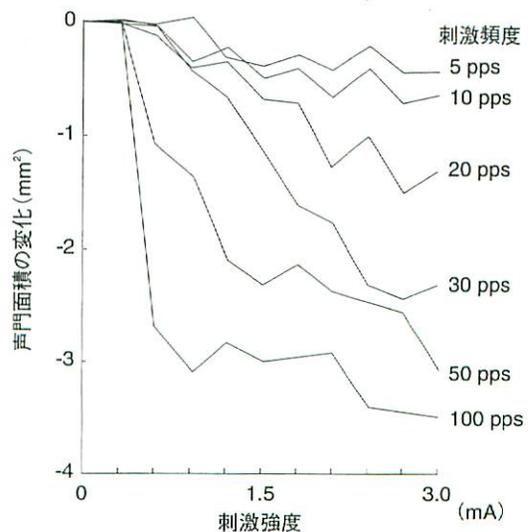


図 11.2.2 FES の刺激パラメーター (強度と頻度) と声門面積の関係 (文献 11 より引用、一部改変)

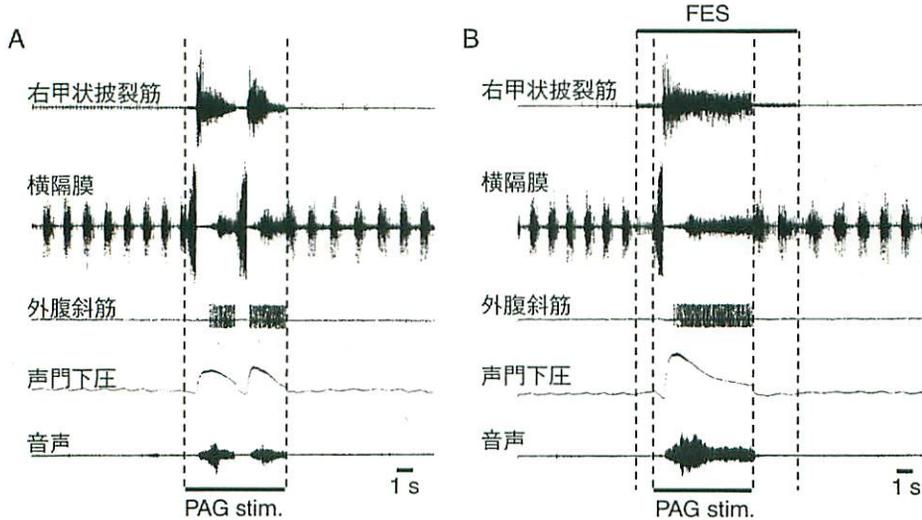


図 11.2.3 左反回神経切断除脳ネコの発声運動における FES の効果 (文献 11 より引用、一部改変)

PAG stim: 中脳中心灰白質刺激、FES: 機能的電気刺激。

これらの結果は FES により麻痺側 TA 筋の内転運動が誘発され気道抵抗が上昇し、声門下圧上昇と発声持続時間の延長をもたらし、最終的に発声音の振幅増大と質の向上に寄与したことを意味する。

## 2.4 声帯麻痺の内喉頭筋萎縮に対する機能的電気刺激の効果

FES を麻痺した骨格筋に長期間加えると、運動機能が回復するばかりでなく、脱神経によって生じる筋の萎縮を抑制する効果も報告されている<sup>12)</sup>。したがって、喉頭でも麻痺した TA 筋に FES を加えると声門閉鎖運動障害が回復するばかりでなく、筋萎縮による声帯ボリューム減少の抑制が期待できる。我々は反回神経を切断した TA 筋に FES を長期間にわたり加え、脱神経後に生じる声門閉鎖筋の萎縮性変化が抑制されるか検討した。

### 2.4.1 組織学的検討

組織学的検討を行うために成ラット (Sprague-Dowley rat, 250 ~ 300 g) を用いた。GOF 麻酔下に左反回神経を切断し、切断断端の再吻合を防ぐために中枢側断端を折り曲げて結紮した。左 TA 筋に直径 50  $\mu$ m のステンレスワイヤー電極を 2 本刺入した。FES (振幅 2 mA、持続時間 0.2 ms、頻度 2 pps) は電極を留置した 2 日目から GOF 麻酔下に 1 時間ずつ、1 日おきに加えた。電気刺激中には内視鏡を用いて麻痺側 (左側) 声帯の内転運動が誘発されていることを確認した。刺激の開始後 2、4、6、8、12 週目の時点でペントバルビタール深

麻酔下に喉頭を摘出した。摘出喉頭を急速に凍結した後、TA 筋にはほぼ直行する前額断方向で厚さ 8  $\mu$ m の切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色をした。同一個体の健側 (右側) TA 筋を基準として用い、脱神経後の TA 筋断面積、筋線維断面積、筋線維密度の変化を比較した。

### 2.4.2 内喉頭筋萎縮に対する機能的電気刺激の効果

FES を加えた左 TA 筋の組織学的変化の代表例を示した (図 11.2.4)<sup>13)</sup>。FES を加えない状態 (図 11.2.4、FES (-)) では、左側 TA 筋は徐々に筋萎縮が進行している。一方、FES を加えると (図 11.2.4、FES (+))、2 週目でいったん TA 筋の萎縮があったが、その後 6 週目には健常側とほぼ同様の断面積になるまで筋萎縮が抑制された。このような傾向は検討した実験動物全体でも認められた<sup>13)</sup>。FES を加えない動物群では、TA 筋の断面積は反回神経切断 2 週間後に健側の約 70% に減少し、4 週目では 50 ~ 60% になったが、それ以後あまり変化しなかった (図 11.2.5A)。一方、FES を加えると、反回神経切断 2 週間後まで TA 筋の断面積は減少したが、それ以後は増加し、約 8 週目まで健側断面積とほぼ同様となった (図 11.2.5A)。FES を加えない場合、筋線維は類円形に変化し、筋線維断面積が減少し、筋線維間に結合織が増生した。反回神経切断の 2 週後では筋線維断面積は健側の約 40 ~ 60% に減少し、4 ~ 6 週後には 40 ~ 50% となり、それ以後は変化しなかった (図 11.2.5B)。FES を加えると、切断側 TA 筋の筋

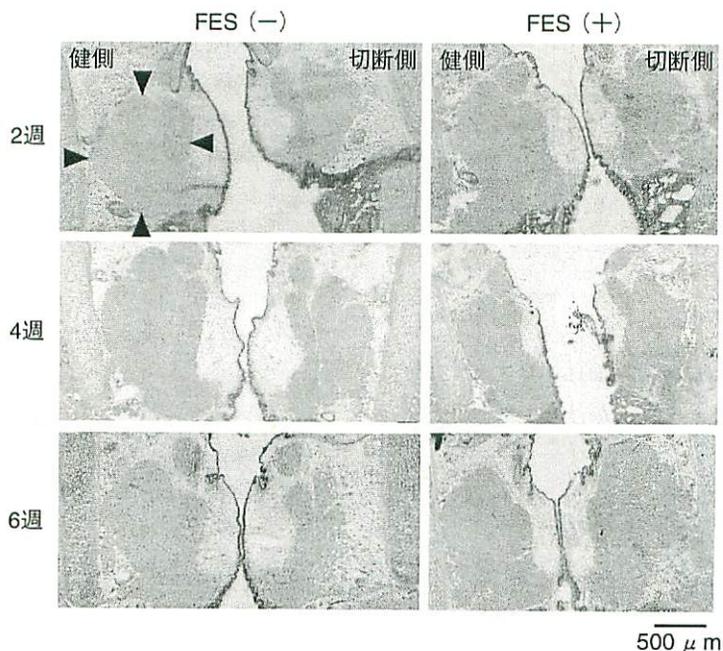


図 11.2.4 FES による左麻痺 TA 筋の代表的組織学的変化 (文献 13 より引用、一部改変) (口絵 33 参照)  
上段より 2 週後、4 週後、6 週後の筋組織。筋組織を ▲ 印で囲む。

線維断面積は軽度減少したが、徐々にその減少は少なくなり、6 週後においては健側の筋線維断面積とはほぼ同等となった (図 11.2.5B)。筋線維密度の変化は (図 11.2.5C)、FES を加えない場合には、筋線維間の結合組織増生が認められたが、単位面積あたりの筋線維の数も筋線維断面積の減少にともなって増加し、結果的には筋線維密度は増加し、4～6 週目でピークに達した。一方、FES を加えると、4 週目以降ではほぼ健側の筋線維密度と同じ値を示した。さらに、このような筋萎縮抑制作用は FES を脱神経直後の早い時期に加えることでより効果的になることも明らかとなった。

FES の筋萎縮抑制作用はどのような機序で誘発されるのであろうか。喉頭を支配する上喉頭神経と反回神経 (下喉頭神経) には吻合枝があり、このような解剖学的な特殊性が筋萎縮の抑制に影響を与えている可能性や、あるいは本実験で切断されず保存された上喉頭神経が FES の筋萎縮抑制作用に影響を与えている可能性については明らかにされていない。

### 2.4.3 FES の内喉頭筋萎縮抑制作用に対する上喉頭神経の働き

FES が脱神経後の筋萎縮を抑制する機序として、二つの可能性が考えられる。第一に FES が廃用性萎縮を抑制する可能性と第二に FES によって麻痺筋が刺激された情報が上喉頭神経を介して中枢神経へと伝達

されて何らかの未知の筋萎縮抑制作用が発現する可能性である。FES の筋萎縮抑制効果に上喉頭神経を介した中枢神経が関与しているかを確認するため、上喉頭神経の切断実験を行った。反回神経の切断と同時に上喉頭神経を切断することで、FES の筋萎縮抑制作用の発現に影響が現れるか検討した。

上喉頭神経を切断しても、反回神経切断後の TA 筋の筋萎縮はほぼ同様に認められた。また、反回神経切断後 4 週間にわたって FES を加えた動物の TA 筋は筋萎縮が抑制されるが、この筋萎縮抑制作用は上喉頭神経を保存した場合と切断した場合で有意な違いが認められなかった。言い換えれば、上喉頭神経を保存した動物、片側のみ切断した動物、両側切断した動物、いずれの動物群でも FES の筋萎縮抑制効果はほぼ同等であった<sup>14)</sup>。

これらの成績は上喉頭神経の有無が FES の筋萎縮抑制作用に影響を与えないことを示し、FES の筋萎縮抑制作用の発現には麻痺筋に電気刺激の加わること自体が重要であることが示唆された。

### 2.5 声帯麻痺への機能的電気刺激法の問題点と今後の発展性

現時点で反回神経麻痺の治療方法に FES が臨床応用された例は、欧米で施行された両側声帯麻痺の症例

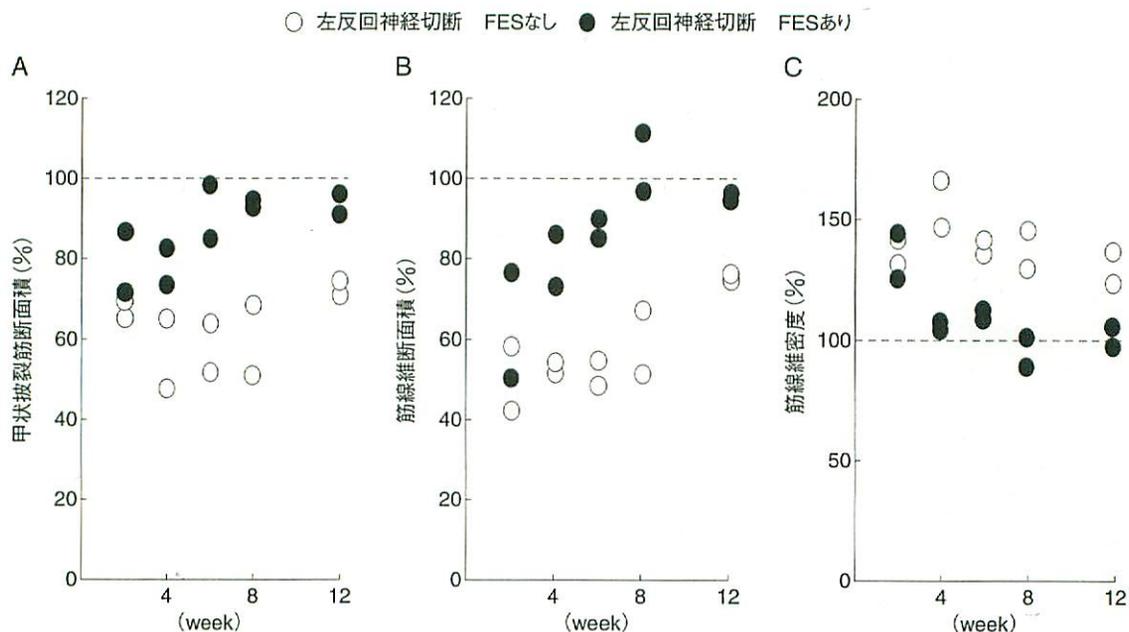


図 11.2.5 FES による TA 筋断面面積 (A)、筋線維断面面積 (B)、筋線維密度 (C) の変化。

のみである<sup>5-7)</sup>。臨床応用の少ない理由として、第一に声門開大不全に対する治療法として FES を使用する場、刺激装置や刺激電極などに異常が生じると直ちに呼吸困難に陥る可能性があることが考えられる。両側声帯麻痺の治療は気管切開により呼吸困難が回避でき、適切なカニューレ管理を行えば発声機能や嚥下機能を温存できるため、無理に電気刺激を加えて声門を開大させる必要はないという治療方針も成立しうる。しかし、気管切開を施行することで患者が受ける肉体的・精神的苦痛は大きく、気管切開に代わる治療法の開発が待たれている。医療工学が進歩した現在においては、患者の安全が保障された条件下で FES の適応を考慮することも両側声帯麻痺に対する新しい治療法の選択枝として重要である。臨床応用の少ない第二の理由として、多くの声門外転手術が両側声門閉鎖の治療法としてすでに確立していることが考えられる。特に Ejjnell 法は容易な手術方法で喉頭の枠組みを破壊しないという特徴を持つ有用な治療法である。しかし、多くの声門外転手術は気道の確保が主目的であり、発声機能は多かれ少なかれ支障を来すものである。両側声帯麻痺に対する治療方法として新たな動的喉頭機能再建術の開発が待たれている。

FES を臨床応用する際に十分に考慮されるべき要点として、どのような刺激方法を選択するかが挙げられる。特に刺激電極としてどのようなものを選択するか

が重要である。一般的には脳神経外科領域で用いられる組織内埋込み型の電極が考えられる。この電極は多くの臨床の場で使用され安全性も検討されているが、植え込み手術の必要な点が問題である。もしも使用方法が容易な表面電極などを刺激電極として用いることができれば、FES の適応は飛躍的に拡大すると期待される。また、刺激部位を個々の内喉頭筋にするのか、あるいは反回神経を刺激するのもも考慮の余地がある。内喉頭筋を刺激した場合には声門開大や閉鎖を誘発することは比較的容易であるが、反回神経を刺激した場合には神経内に声門開大筋と閉鎖筋の神経線維が存在するため単純な刺激では声帯運動を誘発することは難しい。

また、電気刺激の刺激期間を決定するトリガー信号をどの生体信号から取るのかも考慮されるべき点の一つである。両側声帯麻痺による声門開大不全に対しては FES の刺激は吸気相に声門開大筋に加えればよい。そのトリガー信号としては横膈神経、横隔膜、肋間筋などの神経活動や筋活動のいずれかに同期させる可能性が高いが、胸腔内圧の信号を用いる方法も報告されている<sup>15)</sup>。また、トリガー信号を使用せずに患者の呼吸とは無関係に周期的な刺激を加える方法も報告されている<sup>6)</sup>。他方、声門閉鎖不全に対する FES の場合には、発声期間にわたって持続的に FES を麻痺した声門閉鎖筋に加えれば良好な発声運動が誘発されるので、

ことさらに声門閉鎖時期と同期したトリガー信号を用いる必要はない。どのようなトリガー信号を選択するかについては治療目的によっても異なり慎重に選ぶ必要がある。

声帯麻痺に対する治療方法として FES はいくつかの有用な利点を持つ。第一に FES は基本的には喉頭の枠組みを操作する手法でないため、反復して治療することが可能な点である。刺激装置の進歩にともない電極設置の手術を必要としない簡単な刺激方法が開発されれば、その有用性は飛躍的に高まる。また、近年の分子生物学的手法の進歩によって、遺伝子導入や神経栄養因子投与などの新しい技術が反回神経麻痺の治療に応用されつつある。しかし神経が再生した際に効果器である筋が著しく萎縮していれば、神経再生による機能回復の効果には限界がある。FES がもつ筋萎縮抑制作用は新しい治療法によって神経再生が完了するまでの中継ぎ的な治療としても応用できる。

## 2.6 おわりに

喉頭は多機能器官であるため声帯麻痺ではさまざまな症状を呈する。治療には最も強く傷害された機能の回復が第一に優先されることが多い。その結果、他の機能が何らかの形で犠牲となることも多くの場合に認められる。患者の QOL を考えると、本来あるべき形で喉頭機能が再建されることが重要である。機能的電気刺激は比較的小さな侵襲で正常に近い喉頭運動を再現させ、筋萎縮を抑制し脱神経にともなう形態的な変化を軽減させる利点もあわせ持つ。今後の生体工学の進歩にともない、より容易に選択されうる治療法となることを期待したい。

## 文献

1) 永原國彦：神経機能再建手術Ⅰ－反回神経縫合術－。JOHNS

- 8: 1669-1673, 1992
- 2) Zeale DL et al: Control of paralyzed axial muscles by electrical stimulation. *Acta Otolaryngol* **83**: 514-527, 1977
  - 3) Kano S et al: Pacing parameters of the canine posterior cricoarytenoid muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **100**: 584-588, 1991
  - 4) Obert PM et al: Use of direct posterior cricoarytenoid stimulation in laryngeal paralysis. *Arch Otolaryngol* **110**: 88-92, 1984
  - 5) Zeale DL et al: Electrically stimulated glottal opening combined with adductor muscle botox blockade restores both ventilation and voice in a patient with bilateral laryngeal paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **111**: 500-506, 2002
  - 6) Zeale DL et al: Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope* **113**: 1149-1156, 2003
  - 7) Broniatowski M, Broniatowski SG et al: Dynamic laryngeal closure for aspiration; A preliminary report. *Laryngoscope* **111**: 2032-2040, 2001
  - 8) Kojima H et al: Laryngeal pacing in unilateral vocal cord paralysis. An experimental study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **116**: 74-78, 1990
  - 9) Magoun H et al: Associated facial, vocal and respiratory components of emotional expression: an experimental study. *J Neuro Psychopathol* **17**: 241-255, 1937
  - 10) Nonaka S et al: Brain stem neural mechanisms for vocalization in decerebrate cats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **108**: Suppl **178**: 15-24, 1999
  - 11) Katada A et al: Functional electrical stimulation of laryngeal adductor muscle restores mobility of vocal fold and improves voice sounds in cats with unilateral laryngeal paralysis. *Neurosci Res* **50**: 153-159, 2004
  - 12) Kidd GL: Electrical stimulation for disuse muscle atrophy. *Lancet* **2**: 1025, 1988
  - 13) 片田彰博ほか：脱神経後の内喉頭筋萎縮に対する機能的電気刺激の効果。日気食会報 **54**: 270-276, 2003
  - 14) 荒川卓哉ほか：機能的電気刺激による内喉頭筋の筋萎縮抑制作用の発現機序の検討。喉頭 **16**: 8-12, 2004
  - 15) Otto RA et al: Functional electrical stimulation for the treatment of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **95**: 47-51, 1986

(野中 聡、荒川卓哉、片田彰博)