

# AMCoR

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

喉頭 (2006.12) 18巻2号:101～106.

その基礎と臨床 声帯麻痺治療に対する機能的電気刺激の応用

片田彰博

## 声帯麻痺治療に対する機能的電気刺激の応用

片田 彰博

## Use of Functional Electrical Stimulation in Laryngeal Paralysis

Akihiro Katada

Key words: 機能的電気刺激, 声帯麻痺, 内喉頭筋, 筋萎縮, 筋再支配

## はじめに

声帯麻痺による機能障害は、適正な筋収縮が起こらないことによる声帯運動障害と、脱神経後の内喉頭筋萎縮による形態的な変化に起因する。従って、最も理想的な声帯麻痺治療は、喉頭が正常の形態を保ちながら、正常に近い運動機能を再獲得させることであろう。しかし、現段階ではこのような治療はむずかしく、麻痺している声帯の位置を静的に矯正することによって喉頭機能障害の軽減をめざす治療が主体となっている。

近年の医用電子工学の進歩を背景に、神経や筋に直接電気刺激を加えて失われた機能の回復をめざす機能的電気刺激 (functional electrical stimulation: FES) が、様々な分野で臨床応用されている。運動機能を補助する FES に関しては、心臓ペースングの他に脊髄損傷後の四肢の運動回復やパーキンソン病における不随運動の軽減などが臨床応用されている。我々はこの運動補助としての FES を声帯麻痺の治療に応用したいと考え、実験動物を用いて基礎的な研究をすすめてきた。本稿では、これまでに得られた研究成果について概説し、声帯麻痺治療に対する FES の可能性について言及したい。

## 機能的電気刺激による麻痺声帯の再運動化

運動補助としての FES を応用し、麻痺声帯に声帯運動を誘発する試みは20年以上前からイヌやネコなどの動物モデルを用いて検討されている<sup>1-3)</sup>。しかし、動物モデルを用いた実験では、声帯麻痺による喉頭機能障害が FES によって改善することを客観的に評価するのは非常に難しい。我々は、以前から上位中枢を外科的に切断した無麻酔除脳ネコの中脳中心灰白質 (periaqueductal gray: PAG) に電気刺激を加え発声運動を誘発し、発声運動の中枢神経機構について研究をおこなってきた<sup>4-5)</sup>。PAG の電気刺激で誘発される発声運動は、自発発声と非常によく似ており、しかも刺激を一定にすれば、任意のタイミングで毎回ほぼ同様の発声運動を再現することができる。よって我々はこ

の動物モデルを用いることで、喉頭麻痺による音声障害に対する FES の効果を評価できると考えた。実験に先立って、左反回神経を約 3 cm 切除した音声障害モデルを作成した。反回神経切断から1ヶ月後に麻酔下で除脳をおこない、無麻酔の状態でも PAG に連続電気刺激を加えて発声運動を誘発した。このとき、麻痺側である左甲状披裂筋に一对のステンレスワイヤー電極 (直径: 50  $\mu$ m) を留置し、FES をおこなって麻痺声帯に内転運動を誘発した。硬性内視鏡を用いて、FES により内転運動が誘発されていることを確認し、内転運動誘発の適刺激条件についても検討した。さらに、誘発した声帯内転運動によって発声運動がどのように変化するかを、発声時間、発声時声門下圧、発声音の強さ、発声音の音質を指標として検討した<sup>6)</sup>。

麻痺している甲状披裂筋に FES を加えると図1に示すように声帯が内転し、声門の面積が減少した。麻痺声帯に内転運動を誘発するための最適刺激条件を決定するため、異なる刺激頻度における刺激強度と声門面積の関係を測定した。その結果、いずれの刺激頻度においても刺激強度の増大に伴って麻痺声帯の内転が大きくなり、声門面積が減少した。また、刺激強度が同じ場合では刺激頻度が高いものほど誘発される内転が大きい結果となった (図1)。しかし、刺激頻度が100pps では刺激強度が小さいうちに内転が最大値に達してしまうため、運動の制御が難しいと考えられた。この結果から麻痺声帯を内転させる場合には、30~50pps の刺激頻度が適当であると判断した。この刺激頻度は過去の報告<sup>7)</sup>と同様の結果であった。

PAG に連続電気刺激を加えて誘発した発声運動の筋活動、声門下圧、音声の記録を図2に示した。麻痺側の甲状披裂筋に FES (持続: 0.2msec, 強さ: 3 mA, 頻度: 50 pps) を加え麻痺側声帯を内転させながら、同じ PAG 刺激で発声運動を誘発したところ、発声時声門下圧が高くなり、発声時間の延長と音声の増大が記録された (図2)。複数の動物から得られた成績を図3に示した。FES による声帯の内転によって、発声時間、発声時声門下圧、音声記録の最大振幅は有意に増加した。誘発された麻痺声帯の

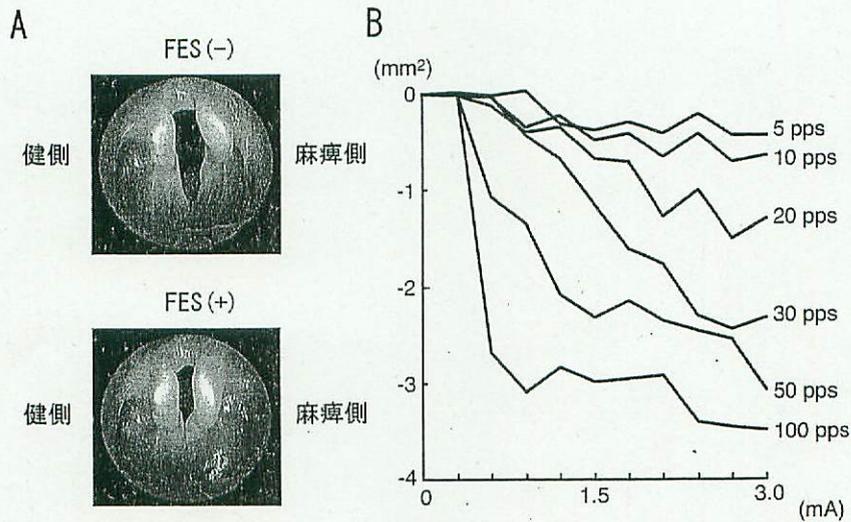


図1 機能的電気刺激による声帯運動の誘発。  
 A: 左声帯麻痺の内視鏡所見。機能的電気刺激を加えた場合(下段)麻痺側声帯に内転運動が誘発され、声門面積が減少している。  
 B: 機能的電気刺激の刺激条件と声門面積の関係。(文献6から引用、一部改変)

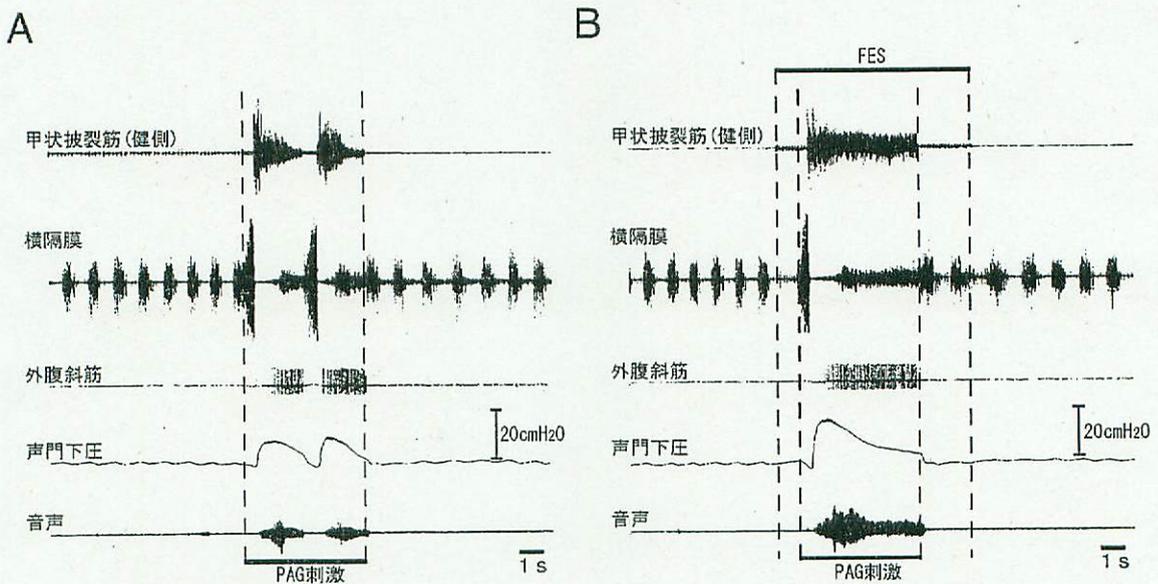


図2 機能的電気刺激による発声運動の変化の代表例。  
 (文献6から引用、一部改変)

内転によって発声の効率が改善したと考えられた。さらに、誘発された音声の質についてもソナグラムを用いて比較した(図4)。FESによって、誘発された音声の狭帯域ソナグラムにおける横縞がより明瞭となった。従って、FESによる声帯の内転により、音声の質も改善されることが明らかとなった。

これらの成績から、FESは麻痺声帯に声帯運動を誘発することが可能であり、さらに誘発された声帯運動によって発声障害が改善できると考えられた。

機能的電気刺激による内喉頭筋萎縮の抑制

神経支配を失った骨格筋には筋収縮が起こらなくなり、筋線維には萎縮性変化が生じる。FESによって脱神経の状態にある筋に筋収縮を誘発すると、筋の萎縮性変化が抑制されることが確認されている<sup>8-10)</sup>。従って、麻痺している甲状腺破裂筋にFESを加えると、甲状腺破裂筋の筋萎縮に伴う声帯ボリュームの減少を軽減することが可能となるはずである。そこで、反回神経切断によって生じる甲状腺破裂

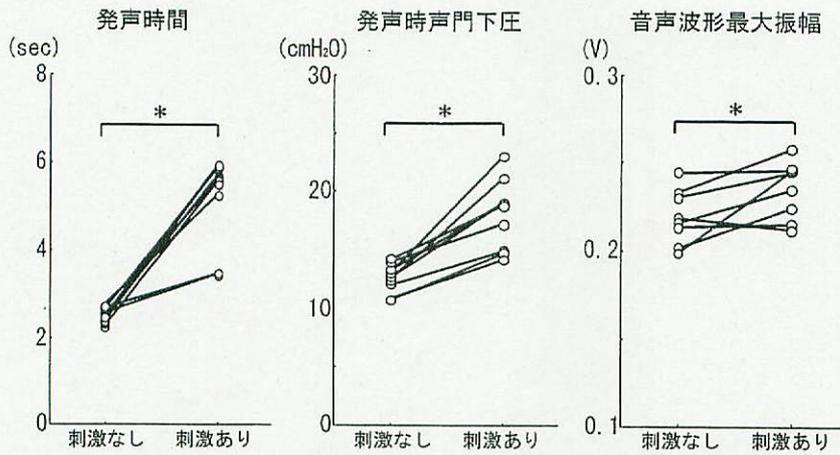


図3 機能的電気刺激の発声に対する影響。  
\* :  $p < 0.005$  (文献6から引用, 一部改変)

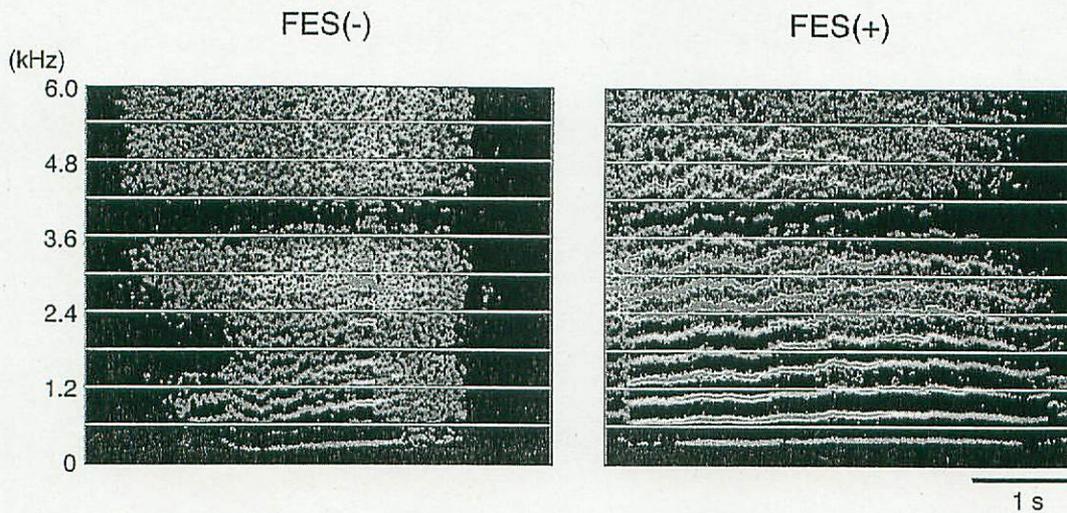


図4 機能的電気刺激によるソナグラムの変化。  
(文献6から引用, 一部改変)

筋の萎縮性変化がFESによって抑制されるのか検討した。

実験には、成ラットを用いた。麻酔下で左反回神経を同定し喉頭入口部から中枢側に向かって約10mm切除した。再吻合を防ぐために中枢側断端を折り曲げて絹糸で結紮した。左甲状披裂筋に刺激電極として2本のステンレスワイヤー電極(直径:  $50 \mu\text{m}$ )を留置した。FESは電極留置後2日目から、振幅2mA、持続時間0.2ms、頻度2ppsで1時間、1日おきにおこなった。刺激開始からそれぞれ2, 4, 6, 8週目の時点で、ベントバルビタール深麻酔下に喉頭を摘出した。甲状披裂筋の筋線維にほぼ直行する、厚さ  $8 \mu\text{m}$  の前額断切片を作成した。ヘマトキシリン・エオジン染色をおこない、光学顕微鏡で観察した。同一個体の右側(健側)の甲状披裂筋を基準として、脱神経後の筋断面積、筋線維断面積、および筋線維密度の変化を解析した<sup>11)</sup>。

FESをおこなわなかった群(非刺激群)とFESをおこなった群(刺激群)における筋断面積、筋線維断面積、筋

線維密度の経時的な変化を図5と図6に示した。非刺激群では、左反回神経の切除によって、左甲状披裂筋に筋断面積の減少が生じた。反回神経切除から2週後では健側の約70%に、4~6週後では50~60%になり、それ以後はあまり変化が認められなかった。刺激群では、刺激開始より2週後までは筋断面積の減少が観察されたが、それ以後に断面積の減少は進行せず徐々に増加に転じ、刺激開始から6~8週の時点では健側とほぼ同等の値を示した。非刺激群の筋線維については、反回神経切除によって時間経過とともに筋線維が類円形に変化し、筋線維断面積が減少した。神経切除から2週後で、筋線維断面積は健側の約40~60%に減少し、4~6週後では40~50%になりそれ以降はあまり変化しなかった。刺激群でも、2週後までは非刺激群と同様に左甲状披裂筋の断面積の減少が観察された。しかし、その程度は機能的電気刺激を加えなかったものと比べて軽度であり、刺激開始から6週後では健側とほぼ同等の筋線維断面積が維持されていた。また非刺激群では、筋線維断

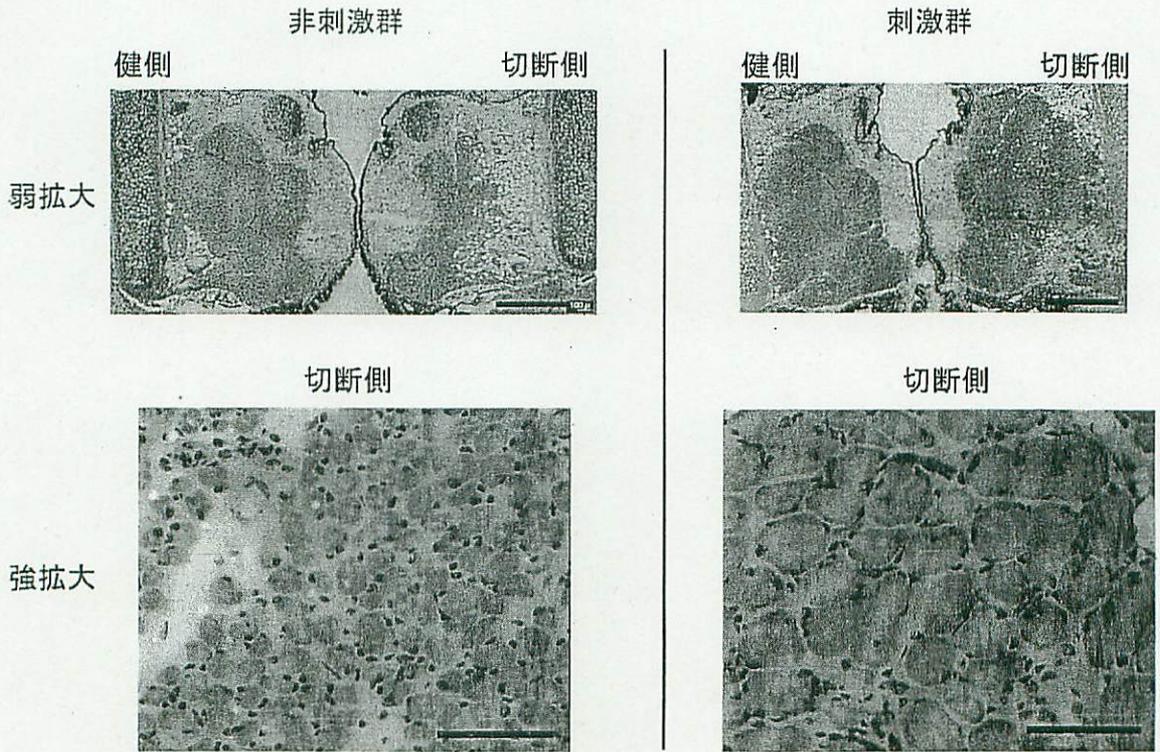


図5 機能的電気刺激による甲状披裂筋および筋線維の代表的組織学的変化。いずれも反回神経切除から6週間後の写真。上段は弱拡大 (scale bar: 500 $\mu$ m), 下段は切断側の強拡大 (scale bar: 50 $\mu$ m)。 (文献11から引用, 一部改変)

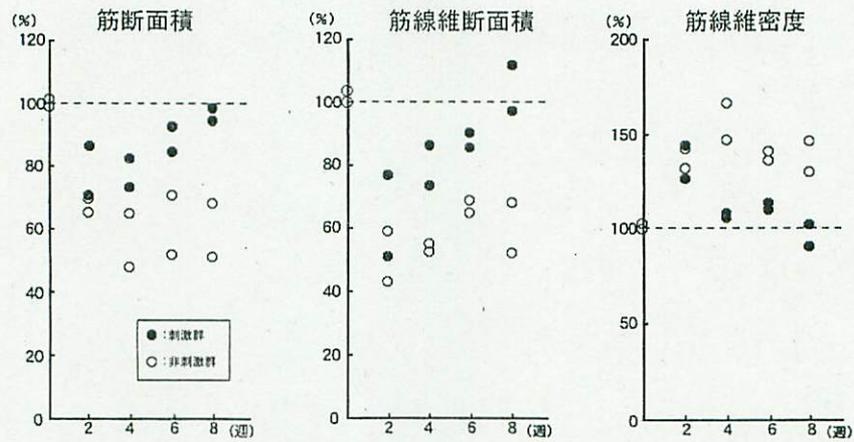


図6 機能的電気刺激による甲状披裂筋断面積, 筋線維断面積, 筋線維密度の経時的変化。 (文献11から引用, 一部改変)

面積の減少にともなって単位面積あたりの筋線維の本数が増加し, 筋線維密度が増加する傾向が認められた。この傾向は4~6週で最大となってその後徐々に低下する傾向が認められた。刺激群では, 刺激開始より4週以降で健側とほぼ同等の筋線維密度に回復していた。

以上の成績から, FESによって脱神経後に生じる内喉頭筋の萎縮性変化を抑制することができると考えられた。

今後は, より効果的に筋萎縮を抑制するために, 刺激開始時期や刺激継続時間などについても検討が必要となるであろう。また, 筋萎縮抑制効果のメカニズムや電気刺激による筋線維タイプの変化などについては我々も追試をおこなっているが<sup>12)</sup>, 依然として不明な点が多く, これからの課題であると思われる。

機能的電気刺激による内喉頭筋再支配の促進

反回神経は末梢神経であり、高い再生能力がある。しかし、反回神経が完全に切断された後で、神経吻合や自家神経移植などにより内喉頭筋に神経再支配を誘導しても、喉頭機能障害を完全に回復させることは難しい。その理由としては、内喉頭筋に起こる再支配の量や正確性が不十分であるためと推察される。最近では、FESの神経再生に対する影響が注目されており、障害された末梢神経や神経支配を失った骨格筋に電気刺激を加えることで、末梢神経の再生速度が増加したり、再支配の選択性が改善することが報告されている<sup>13-14)</sup>。そこで我々は、反回神経を完全に切断した後に修復し、内喉頭筋に再支配が起こるまでFESをおこなうことで、反回神経の内喉頭筋再支配がどのような影響を受けるのか検討した。そのために、逆行性神経標識物質であるコレラトキシンBサブユニット結合HRP (CTB-HRP)を再支配の起こった甲状披裂筋に注入し、再支配を起こした神経細胞を標識することで、機能的電気刺激の神経再支配に対する影響を明らかにしようとした。

実験には、成ラットを用いた。麻酔下で左反回神経を切断後、両断端を接着させ修復した。左甲状披裂筋に刺激電極としてステンレスワイヤー電極（直径：50 $\mu$ m）を2本留置した。FESは電極留置後2日目から麻酔下に、振幅1mA、持続時間0.1ms、頻度2Hzの電気刺激を1時間、1日おきにおこなった。刺激開始から4週間後の時点で、甲状軟骨を開窓し甲状披裂筋を明視下にして、筋肉内にCTB-HRP（1%）を2 $\mu$ l注入した。注入から24時間後、動物を経心臓的に灌流固定し、脳幹を摘出した。脳幹を凍結し、疑核を含む延髄の連続凍結切片（厚さ50 $\mu$ m）を作成した。標識細胞の発色はTetramethylbenzidine

(TMB)法でおこなった。標識された細胞を全て数えて標識細胞数を算出した。

この実験で観察されたすべての標識細胞は注入側と同じ左側のみに観察された（図7）。反回神経を切断せず、FESもおこなわなかった対照群（n=4）の標識細胞数は283 $\pm$ 65個であった。反回神経を切断後に修復し、FESをおこなわなかった非刺激群（n=5）の標識細胞数は91 $\pm$ 32個であり対照群と比較して有意に少ない結果であった。反回神経を切断後に修復し、FESをおこなった刺激群（n=4）の標識細胞数は186 $\pm$ 85個であり、対照群よりは少ないものの、非刺激群にくらべて有意に多かった（図7）。

以上の結果から、FESによって反回神経切断後の甲状披裂筋再支配が促進されると考えられた。この結果はFESが脱神経後の内喉頭筋再支配に対して有利に作用する可能性を示唆している。しかし、筋の再支配が増加しても、再支配を起こした神経細胞が本来の支配神経細胞でなければ、呼吸、発声、嚥下など種々の喉頭が関与する運動において、正常と同じ運動機能を回復することは難しいであろう。実際に、甲状腺手術などで切断した反回神経を神経縫合により再建した場合、内喉頭筋萎縮はある程度防ぐことができるが、声帯運動は回復しないことが多い。これは、反回神経が声門閉鎖筋と声門開大筋を支配する両方の運動線維を含んでいるために、神経再建後の内喉頭筋再支配が過誤支配となるためであると考えられている。今回の実験からは、再支配を起こした神経細胞が本来の支配神経細胞であるのか、過誤支配を起こしている神経細胞であるのかを判断することはできなかった。FESはおそらく過誤支配も含めた筋の再支配を増大させていると考えられるが、この点については未解決な部分が多く今後の解明が待たれるところである。

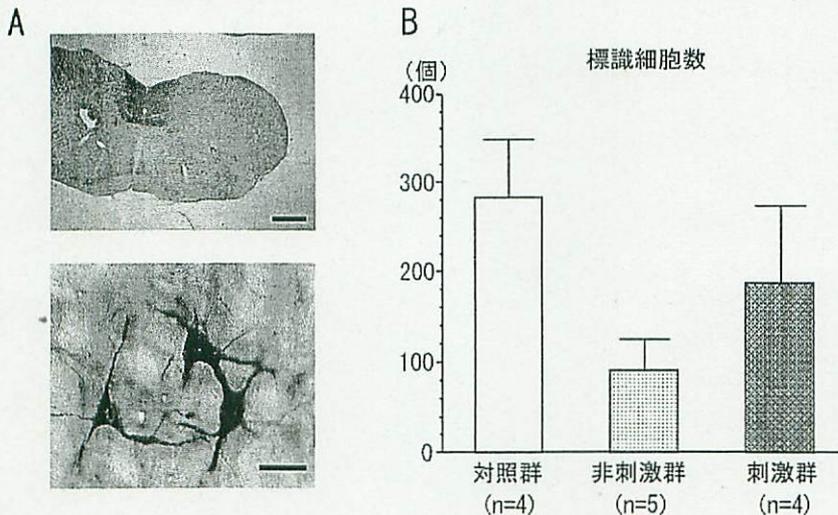


図7 機能的電気刺激による筋再支配への影響。  
 A：逆行性に標識された神経細胞。上段は弱拡大（scale bar：1 mm），下段は強拡大（scale bar：50 $\mu$ m）。  
 B：各群における標識細胞数

## おわりに

麻痺している声帯に電気刺激を加え、声帯運動を誘発する試みは1970年台から欧米を中心に検討されてきた<sup>1-3)</sup>。しかし、これまでに FES が声帯麻痺治療として臨床応用されたのは、埋め込み型電気刺激装置を用いた両側声帯麻痺に対する声門開大運動の誘発のみであり<sup>15)</sup>、一側声帯麻痺による音声障害や嚥下障害に対する治療としては、臨床応用の段階には至っていない。確かに一側性声帯麻痺に対する喉頭枠組み手術や声帯注入療法はすでに確立されたものであり、多くの施設から良好で安定した治療成績が報告されている。しかし、これらの治療はあくまでも静的な喉頭機能再建術であり、治療によって他の喉頭機能が何らかの形で犠牲になることが生じ得る。また、治療後に進行する内喉頭筋の萎縮や声帯位の変化には対応しにくい面もある。我々はこのような見地から声帯麻痺に対する新しい治療法として動的な喉頭機能再建術を確立したいと考え、動物を用いた基礎的実験を継続している。我々がこれまでに集めた実験成績は、実験動物レベルでの FES による喉頭機能回復の可能性を示しているにすぎない。当然、これらの知見が実際に臨床応用されるまでには、まだまだ解決されなければならない問題が数多く残されている。しかし、FES は比較的小さな侵襲で正常に近い声帯運動を再現し、脱神経に伴う形態的な変化を軽減させ、内喉頭筋の神経再支配を促進するといった、従来の治療法とは異なった特徴を持っている。今後のさらなる医療電子工学の進歩によって、この FES が声帯麻痺に新しい治療法として選択されるようになることを期待したい。

## 文 献

- 1) Zealear DL & Dedo HH : Control of paralyzed axial muscles by electrical stimulation. *Acta Otolaryngologica* 83 : 514~527, 1977.
- 2) Obert PM, Young KA & Tobey DN : Use of direct posterior cricoarytenoid stimulation in laryngeal paralysis. *Arch Otolaryngol* 110 : 88~92, 1984.
- 3) Kojima H, Omori K, Shoji K et al : Laryngeal pacing in unilateral vocal cord paralysis. An experimental study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 74~78, 1990.
- 4) Katada A, Sugimoto T, Utsumi K et al : Functional role of ventral respiratory group expiratory neurons during vocalization. *Neurosci Res* 26 : 225~233, 1996.
- 5) Nonaka S, Takahashi R, Enomoto K et al : Lombard reflex during PAG-induced vocalization in decerebrate cats. *Neurosci Res* 29 : 283~289, 1997.
- 6) Katada A, Nonaka S, Adachi M 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.
- 7) Zealear DL, Swelstad MR, Sant'Anna GD et al : Determination of the optimal conditions for laryngeal pacing with the Itrel II implantable stimulator. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125 : 183~192, 2001.
- 8) Kidd GL : Electrical stimulation for disuse muscle atrophy. *Lancet* 2 : 1025, 1988.
- 9) Qin L, Appell HJ, Chan KM et al : Electrical stimulation prevents immobilization atrophy in skeletal muscle of rabbits. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 78 : 512~517, 1997.
- 10) Baldi JC, Jackson RD, Moraille R et al : Muscle atrophy is prevented in patients with acute spinal cord injury using functional electrical stimulation. *Spinal Cord* 36 : 463~469, 1998.
- 11) 片田彰博, 野中 聡, 國部 勇ほか : 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
- 12) 荒川卓哉, 野中 聡, 片田彰博ほか : 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.
- 13) Al-Majet AA, Neumann CM, Brushart TM et al : Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci* 20 : 2602~2608, 2000.
- 14) Zealear DL, Rodriguez RJ, Kenny T et al : Electrical stimulation of a denervated muscle promotes selective reinnervation by native over foreign motoneurons. *J Neurophysiol* 87 : 2195~2199, 2002.
- 15) Zealear DL, Billatne CR, Courey MS et al : Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope* 113 : 1149~1156, 2003.

別刷請求先 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1  
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室  
片田彰博