

# AMCoR

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

喉頭 (2011.12) 23巻2号:71～76.

シンポジウム I :新しい喉頭麻痺治療へのtranslational research  
—機能的電気刺激の有効性—

國部 勇、片田彰博、野村研一郎、林 達哉、原渕保明、  
David L. Zealear

## 機能的電気刺激の有効性

國部 勇<sup>1)</sup>・片田 彰博<sup>1)</sup>・野村 研一郎<sup>1)</sup>  
林 達哉<sup>1)</sup>・原 渕 保明<sup>1)</sup>・David L. Zelear<sup>2)</sup>

The Effect of Functional Electrical Stimulation  
to the Paralyzed Larynx

Isamu Kunibe<sup>1)</sup>, Akihiro Katada<sup>1)</sup>, Kenichiro Nomura<sup>1)</sup>, Tatsuya Hayashi<sup>1)</sup>,  
Yasuaki Harabuchi<sup>1)</sup> and David L. Zelear<sup>2)</sup>

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of functional electrical stimulation in restoring glottal opening, ventilation, and exercise tolerance in case of bilateral laryngeal paralysis. A new generation stimulator, Genesis XP, and deep brain stimulation electrodes were surgically implanted into both posterior cricoarytenoid (PCA) muscles of canine, and the recurrent laryngeal nerves sectioned and repaired bilaterally. Vocal fold movement was measured endoscopically in the anesthetized animal during bimonthly sessions for over a year. The movement resulted from electrical stimulation of the PCA or from hypercapnia during spontaneous breathing. Exercise tolerance was measured on a treadmill using pulse oximetry and swallowing function was examined via videofluoroscopy. During the three months after surgery, there was minimal ventilatory compromise and near normal exercise tolerance in the stimulation-off state. PCA stimulation produced only nominal abduction. Beyond three months postoperatively, there was passive airway narrowing and further closure of the glottis during hypercapnia. The canine presented severe stridor and could walk for only 1 to 2 minutes on a treadmill. With the stimulation-on condition, the glottal area increased considerably, equaling that of a normally innervated animal. Exercise tolerance also returned to normal. There was no evidence of aspiration during deglutition. In conclusion, bilateral PCA stimulation offers a physiologic approach to rehabilitate ventilation to a normal level in the case of bilateral laryngeal paralysis.

**Key words :** functional electrical stimulation, bilateral vocal fold paralysis, posterior cricoarytenoid muscle, ventilatory compromise, aspiration

## はじめに

喉頭は発声、呼吸、嚥下、気道防御反射など生命維持に直結する重要な機能に関わる多機能器官である。したがって喉頭の運動を制御している反回神経が一侧または両側に障害されると、発声障害のみならず、呼吸障害、嚥下障害などさまざまな機能障害を引き起こす。特に両側の喉頭麻痺は深刻な呼吸障害を引き起こし、現在でも気管切開術や声帯切除術、声門開大術など音声機能を犠牲にする治療を選択せざるを得ない。

近年の医用生体工学の進歩により、神経や筋に直接電気刺激を加えることによって失われた機能を回復・補助する機能的電気刺激が注目されつつある。機能的電気刺激には心臓ペースング、脊髄損傷後の四肢の運動回復、神経変性疾患における不随意運動の軽減などに代表される運動補助と、慢性疼痛の除痛や人工内耳などの感覚補助があり、多

くの領域で臨床応用されている。我々は運動補助としての機能的電気刺激を喉頭麻痺の治療に応用するべく、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、主に両側喉頭麻痺に対する機能的電気刺激の有効性と安全性に関して解説する。

## 研究背景

運動補助としての機能的電気刺激を応用し麻痺声帯に声帯運動を誘発する研究は、すでに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>1,2)</sup>。両側喉頭麻痺に対しては、1980年代以降、声門開大筋である後輪状披裂筋(以下後筋)を電気刺激することにより声門開大運動を誘発させる基礎的実験が報告されるようになった<sup>3)</sup>。2003年には、はじめて7名の両側喉頭麻痺患者に電気刺激装置の埋め込み手術がおこなわれ、声門を開大させることによって3名が気管孔を閉鎖できたと報告され

1) 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) Vanderbilt大学耳鼻咽喉科

1) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University

2) Department of Otolaryngology, Vanderbilt University

た<sup>4)</sup>。しかしこの実験で使用された埋め込み型電気刺激装置と電極は本来脊髄刺激用であり、大きさが喉頭に十分適合しないこと、一侧の後筋しか刺激できないために十分な声門開大が得られなかったことなどが問題点であった。我々はこの点を解決するために、新しい電気刺激装置と脳深部刺激用電極を用いて急性実験を中心とした検討をおこない、麻痺喉頭への機能的電気刺激の有効性を報告した<sup>5)</sup>。今後の臨床応用に向けて、刺激装置による声門開大運動と呼吸障害に対しての有効性を評価すること、また刺激装置を長期間使用する上での安全性について評価することが必要である。

### 実験方法

#### 手術

実験にはビーグル犬を用いた。電気刺激装置と脳深部刺激用電極は、以前の我々の報告と同様、Genesis XP (SJM-Neuro Division, Inc.; 図 1a, b) を使用した<sup>5~7)</sup>。全身麻酔下に左右の後筋に脳深部刺激用電極を留置した。後筋と輪状軟骨の間にポケットを作成し、アンカーを取り付けた電極を挿入し輪状軟骨と固定した(図 2a, b)。電極を埋め込み型電気刺激装置に接続し、電気刺激により声門開大運動が誘発されることを直達鏡下に確認した後、頸部に固定した。両側の反回神経を喉頭の入口部より5cm尾側にて切断し、直ちに断端を再吻合した。術直後より、持続的な電気刺激(パルス幅1ms, 刺激強度2.0mA, 頻度40Hz)を開始した。電気刺激は4秒間刺激を加えて4秒間休む、自発呼吸とは無関係な刺激サイクルにておこなった。

#### 電気刺激の呼吸障害への効果

手術後2~4週毎に、全身麻酔下に喉頭運動の評価をおこなった<sup>6,7)</sup>。喉頭直達鏡を挿入し、安静呼吸時、電気刺激時、および経口的にCO<sub>2</sub>を気道に投与し呼吸促迫とし

た状態において、声門運動をCCDカメラにて動画記録した。CO<sub>2</sub>の投与時間は60秒間とした。画像解析ソフトを用いて、記録した画像から最大声門面積を測定した。

電気刺激の有効性の指標として、電極を埋め込んだ動



図 1b 刺激電極の位置

摘出喉頭を背面から見ている。電極には4個のチャンネルがあり、独立した刺激プログラムを組み合わせることが可能。後筋と輪状軟骨の間にポケットを作成し、電極を挿入して刺激をおこなう。右は実際に挿入した状態で、左はポケット内での電極の位置を示している。(文献5より引用)

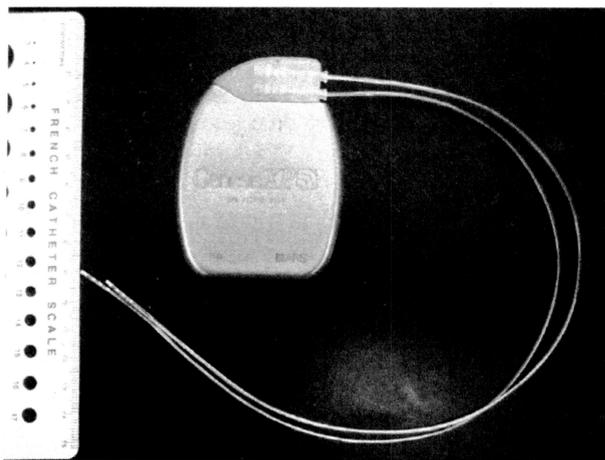


図 1a 埋め込み型電気刺激装置

2本の脳深部刺激電極を接続した状態。刺激条件は、体外式のプログラマーで変更可能である。

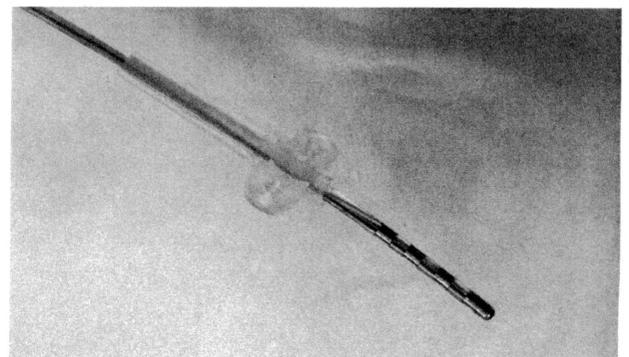


図 2a 先端にアンカーを取り付けた電極

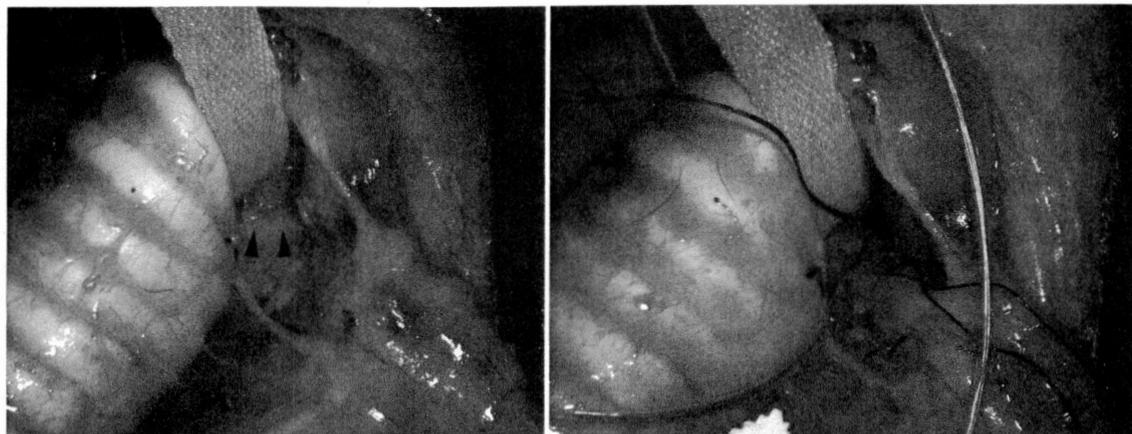


図2b 術中所見を示す。輪状軟骨下縁(左図、矢尻)にて、後筋との間にポケットを作成し電極を挿入、アンカーと輪状軟骨を固定する(右図)。

物をトレッドミル上で走行させる運動負荷テストをおこなった<sup>6,7)</sup>。酸素飽和度と心拍数をモニターし、3分毎にトレッドミルの速度を段階的にあげてゆき、酸素飽和度が90%以下になった時点で走行運動を中止する形式の全12分間の運動負荷プログラムを施行した。このプログラムは電気刺激あり、なし両方の条件でおこなわれた。経過観察期間を手術後20ヶ月とし、手術前および手術後月1~2回の頻度で繰り返し、各時期における運動許容時間を測定した。

#### 電気刺激の安全性の評価

今回用いた刺激装置は一定の刺激周期で固定されており、嚥下運動に同期していないことから、電気刺激による声門開大中の誤嚥が懸念される。そこで、刺激装置の長期間使用における安全性を評価するため、嚥下機能検査を施行した<sup>6,7)</sup>。術前および術後6ヶ月毎に定期的にVideofluoroscopy、胸部レントゲン撮影をおこない、誤嚥の有無を確認した。また、電気刺激による声門開大中に咽喉頭刺激により嚥下反射を誘発し、気管から挿入した細径内視鏡で声門運動を観察した。

全ての刺激実験が終了した手術後20ヶ月目に、喉頭を摘出し後筋の横断切片を作成してH-E染色をおこない、組織学的な変化の有無を評価した<sup>7)</sup>。

#### 結 果

喉頭直達鏡下の観察にて、神経切断術後3ヶ月までの期間では、声帯が傍正中位に固定し声門面積の呼吸性変化を認めなかった。高CO<sub>2</sub>血症の状態においては内喉頭筋を含む呼吸筋の自発運動が賦活化するため、経口的なCO<sub>2</sub>の投与により呼吸促進状態を導入することが可能である。神経切断前にはCO<sub>2</sub>投与にて声門面積が投与前の約1.6倍に増大したが、神経切断術後3ヶ月以内ではCO<sub>2</sub>を投与しても声門面積にほとんど変化はなかった。また後筋に電気刺激を加えても声門面積はわずかに増大するのみ

だった。一方で切断術後3ヶ月以降になると、CO<sub>2</sub>投与により声門面積は投与前の30%程度にまで減少するようになった(図3a, b)。しかし両側後筋に電気刺激を加えることによって、刺激のない状態と比較して3倍以上の声門面積の増大が認められた(図3a, c)。これは、神経切断術前の最大声門面積とほぼ同等であった。後筋に対する適正な刺激強度は、切断術後3ヶ月以降で安定し2.5~3.0mAの範囲であることが予備実験で確認された。

また喉頭麻痺による呼吸障害への電気刺激がもたらす効果を確認するため、電気刺激あり・なしの両方の条件下で運動負荷テストをおこなった(図4)。電気刺激のない状態では、神経切断術後3ヶ月以内の期間には運動許容時間の低下は数分程度であった。しかし術後3ヶ月以降になると著明な喘鳴を認め低速歩行も困難な状態となり、運動許容時間が急激に低下した。これは、喉頭直達鏡下の観察にて声門面積が減少してきた時期とほぼ一致していた。一方両側後筋を電気刺激した状態では、高速走行でも酸素飽和度の低下はほとんどなく、術前の運動機能と全く変化を認めなかった。この効果は、実験期間終了時点の手術後20ヶ月目まで持続することが確認された。なお一側後筋の電気刺激では、刺激のない状態と比較して運動許容時間は多少改善していたものの、高速の走行は困難な結果であった。

両側後筋電気刺激時の嚥下機能の評価を、画像評価と内視鏡下の声門運動観察によりおこなった。その結果、術後6ヶ月毎におこなわれたvideofluoroscopyにおいて、電気刺激をおこなっている状態でもバリウムの誤嚥は認められず(図5a)、同時に施行した胸部レントゲン上も肺炎を示唆する所見を認めなかった。さらに嚥下反射誘発時の内視鏡による声門観察にて、電気刺激により声門が開大した状態でも嚥下運動にて完全に声門が閉塞することが確認された(図5b)。

実験終了後に後筋を摘出し組織学的に評価したところ、挿入部位の周囲にわずかな肉芽組織の形成を認めたが、そ

安静時、電気刺激なし

CO<sub>2</sub>投与時、電気刺激なし

電気刺激時

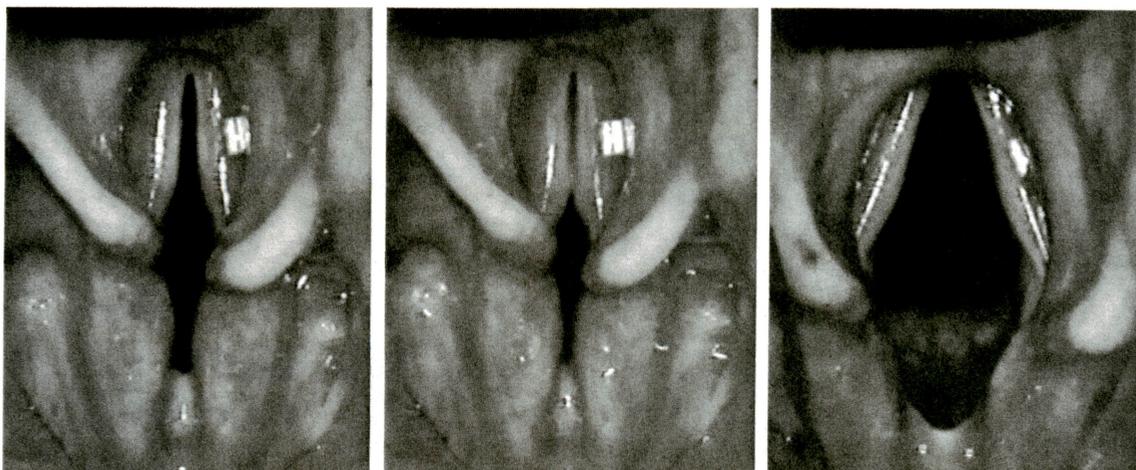


図 3a 神経切断術後5ヶ月目の喉頭所見

- 1) 安静時・電気刺激なし：声門は傍正中位で固定している。
- 2) CO<sub>2</sub>投与時・電気刺激なし：呼吸回数の増加とともに、声門面積は減少している。
- 3) 電気刺激時：両側後筋の電気刺激（2.5mA）によって、声門面積は著明に増大している。

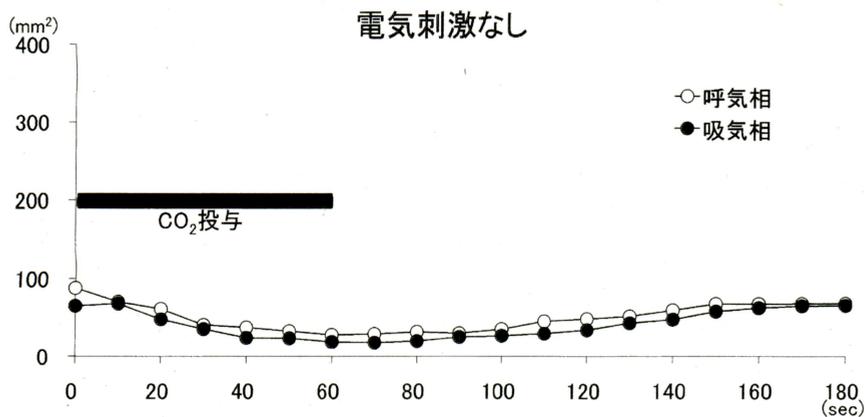


図 3b CO<sub>2</sub>投与時の声門面積の経時変化（電気刺激なし）：CO<sub>2</sub>投与中、声門面積は次第に減少した。投与終了後、約100秒で投与前の声門面積に回復している。

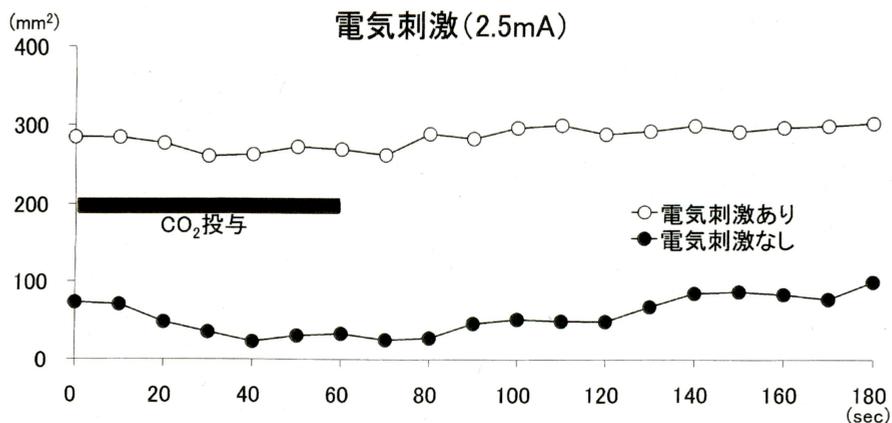


図 3c CO<sub>2</sub>投与時の声門面積の経時変化（電気刺激あり）：両側後筋の電気刺激（2.5mA）によって、声門面積は著明に増大している。

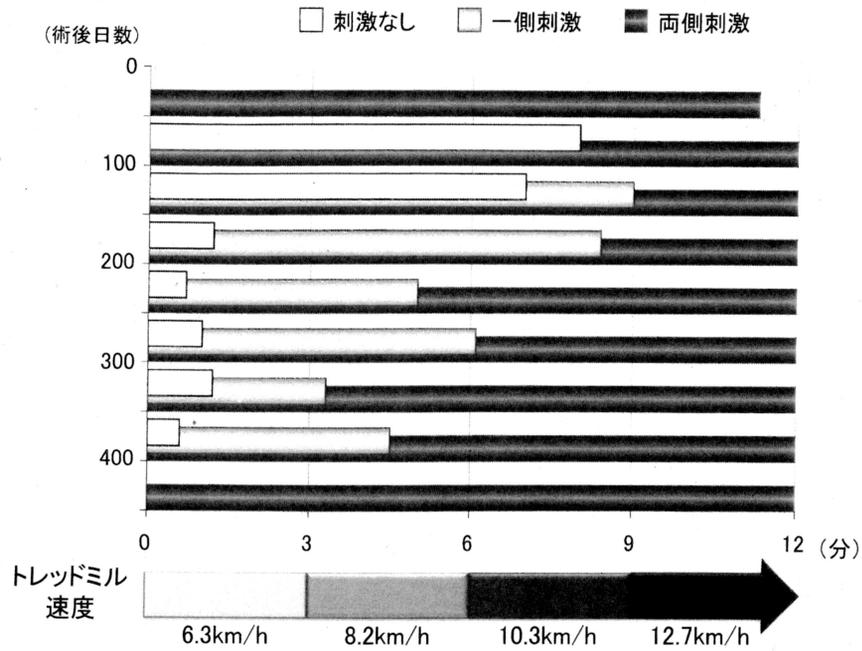


図4 トレッドミル運動負荷テストによる運動許容時間  
縦軸に術後日数，横軸に走行可能時間を示す。切断術後3ヶ月以降では，刺激のない状態で1分以上歩行することも困難であるが，両側後筋電気刺激によって高速走行も可能な状態に改善している。

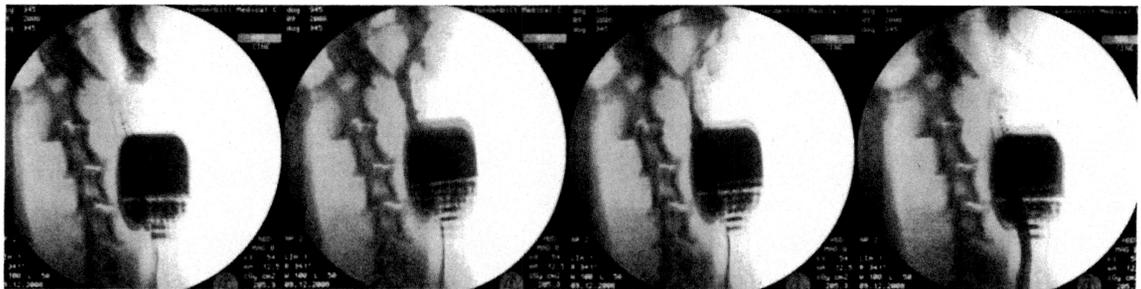
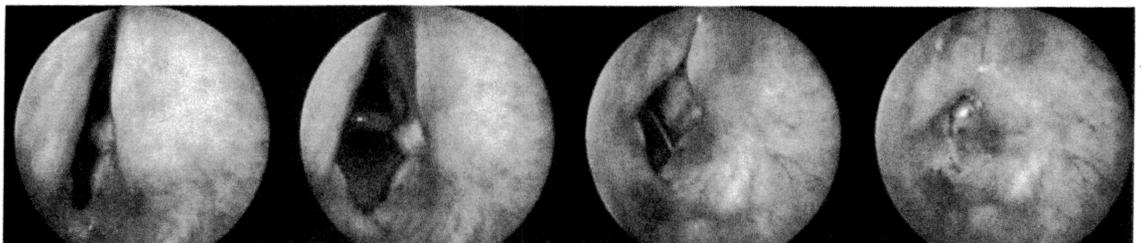


図5a 電気刺激中でも，バリウムの気管への流入は認められない。



電気刺激なし

電気刺激あり

電気刺激中に嚥下反射を誘発

図5b 嚥下運動中の声門の観察

電気刺激による声門開大中に，咽頭刺激により嚥下反射を誘発した。気管に挿入した細径内視鏡で声門運動を声門下方向から観察している。電気刺激中でも完全な声門閉鎖が誘発されていることがわかる。

(文献6より引用)

れ以外に長期間の電気刺激による筋線維の損傷など形態学的な異常は認められなかった<sup>7)</sup>.

### 考 察

本研究の結果より、機能的電気刺激が両側の麻痺声帯に大きな声門開大運動を誘発することで呼吸障害を大幅に改善させ、かつ深刻な合併症もなく長期的な安全性が確認できた。後筋が脱神経の状態では、CO<sub>2</sub>だけでなく電気刺激をおこなっても声門の開大効果は小さい<sup>5)</sup>。神経切断術後3ヶ月以内の期間ではCO<sub>2</sub>投与下でも声門運動がごくわずかである一方で、3ヶ月以降では声門面積が徐々に減少することから<sup>7)</sup>、切断術後に脱神経した内喉頭筋への神経再支配は3ヶ月程度より確立してくると推測される。神経再支配期になると、声門面積の減少により身体活動に深刻な影響を与えることが今回の実験で示されたが、この時期になると電気刺激により有効な声門開大運動が誘発されるようになる。したがって埋め込み型電気刺激装置を臨床応用するためには、内喉頭筋が神経の再支配を受けていることが必要な条件であると考えられる。

本研究で使用されてきた電気刺激装置は、刺激の強さや頻度、刺激時間の調整は可能であるが、リズムはあくまで電気刺激装置の生み出す単調な一定間隔の刺激のみである。理想的には声門の開閉のタイミングを発声や嚥下運動にうまく合わせるために、電気刺激を開始させる何らかの生体由来のトリガーが必要になる。現在までに、電気刺激のトリガーとして胸壁の運動<sup>8)</sup>や横隔膜の筋活動<sup>9)</sup>などが検討されてきたが、今のところ臨床応用の段階には至っていない。この点が解決されると、患者はより自然な形で発声し呼吸することが可能となるであろう。

Zelearら<sup>10)</sup>は脱神経後のイヌ後筋に、片田ら<sup>11)</sup>はラット内筋に電気刺激を加えることで筋萎縮を抑制できることを報告している。喉頭麻痺による機能障害は、声帯運動障害の他に脱神経後の内喉頭筋萎縮による形態的な変化にも起因している。したがって麻痺喉頭への機能的電気刺激は単に声帯運動を再現するだけでなく、脱神経後の内喉頭筋の萎縮を抑制するという点において、他の治療法にはない有効な側面を持っているといえる。このように、喉頭の基本的構造に不可逆的な変化をもたらすことのない動的治療法である機能的電気刺激は、今後有効な治療法のひとつとなる可能性があるかと期待できる。

### 引用文献

1) Zelear DL, Dedo HH: Control of paralyzed axial muscles by electrical stimulation. *Acta Otolaryngologica*

83: 514-527, 1977.

- 2) 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.
- 3) Obert PM, Young KA, Tobey DN: Use of direct posterior cricoarytenoid stimulation in laryngeal paralysis. *Arch Otolaryngol* 110: 88-92, 1984.
- 4) Zelear DL, Billante CR, Courey MS et al: Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope* 113: 1149-1156, 2003.
- 5) Katada A, Van Himbergen D, Kunibe I et al: Evaluation of a deep brain stimulation electrode for laryngeal pacing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117: 621-629, 2008.
- 6) Zelear DL, Kunibe I, Nomura K et al: Rehabilitation of bilaterally paralyzed canine larynx with implantable stimulator. *Laryngoscope* 119: 1737-1744, 2009.
- 7) Nomura K, Kunibe I, Katada A et al: Bilateral motion restored to the paralyzed canine larynx with implantable stimulator. *Laryngoscope* 120: 2399-2409, 2010.
- 8) Bergmann K, Warzel H, Eckhardt HU et al: Respiratory rhythmically regulated electrical stimulation of paralyzed laryngeal muscles. *Laryngoscope* 94: 1376-1380, 1984.
- 9) Otto RA, Templer J, Davis W et al: Coordinated electrical pacing of vocal cord abductors in recurrent laryngeal nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93: 634-638, 1985.
- 10) Zelear DL, Billante CR, Chongkolwatana C et al: The effects of chronic electrical stimulation on laryngeal muscle physiology and histochemistry. *Otol Rhinol Laryngol* 62: 81-86, 2000.
- 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.

別刷請求先 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条

1丁目1番1号

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

國部 勇