

令和元年6月11日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26462592

研究課題名(和文) 声帯麻痺後の再運動化による喉頭機能の再生

研究課題名(英文) Recovery of laryngeal function by paralyzed vocal folds reanimation.

研究代表者

片田 彰博 (KATADA, AKIHIRO)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90281899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、麻痺している喉頭の筋に電気刺激を加えて筋収縮を誘発し、機能的な声帯運動を回復させることを試みた。麻痺している喉頭の筋を刺激する電極と刺激発生装置は、体内へ埋込みが可能なものを設計した。刺激発生装置には体表から経皮的に電力を供給し、作動させることができた。刺激パラメータの調節もタブレットのアプリケーションで体表から経皮的におこなうことができた。イヌの一側性声帯麻痺モデル動物を用いて検証したところ、麻痺側の声帯に電気刺激による声門閉鎖運動を誘発することができた。誘発された声門閉鎖運動は、一側性声帯麻痺による音声障害を改善させるために必要十分な運動の大きさと持続性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の声帯麻痺に対する外科治療は、固定した声帯の位置を移動させて機能の改善を期待するものである。一側性声帯麻痺による音声障害に対しては、外転位にある声帯を正中に移動させて固定する手術が主流であり良好な治療成績をあげている。しかし、この治療は声帯の運動を回復させている訳ではない。

機能的電気刺激(FES)は、微小な電気刺激を用いて障害された生体機能を回復させる新しい治療法である。我々はこのFESを用いて麻痺している喉頭に声帯内転運動を誘発し、持続的に正中位を保持せることに成功した。我々はFESが麻痺している声帯に声帯運動そのものを回復させることができる新しい治療法になると考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is clinical application of functional electrical stimulation (FES) to restore laryngeal motor function of the patients with vocal fold paralysis. We designed new implantable electrode and stimulator to reanimate paralyzed laryngeal adductor muscles. The stimulator was activated through the skin. Stimulus parameters were modulated using an application on the tablet through the skin. We used canines with unilateral laryngeal paralysis as animal models. We induced laryngeal adduction by FES to the paralyzed laryngeal adductor muscles. The degree and duration of induced adduction would be enough to improve the voice sounds impaired by unilateral laryngeal paralysis.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：機能的電気刺激 一側性声帯麻痺 声門閉鎖運動 音声改善 埋め込み型電極 埋め込み型刺激発生装置

## 1. 研究開始当初の背景

喉頭は生命の維持に必須である呼吸、嚥下、気道防御などに関与する重要な臓器であり、その機能は合目的な一連の声帯運動によって維持されている。声帯運動を制御する内喉頭筋は、迷走神経から分枝する反回神経の支配を受けており、この神経が外傷、悪性腫瘍、外科手術などで損傷を受けると声帯に麻痺が生じる。その結果、発声運動、嚥下運動、気道防御反射運動が障害され、患者のQOLは著しく低下することになる。

反回神経は末梢神経で再生能力があり、障害を受けた部分での神経吻合や神経移植によって一度麻痺した筋に神経再支配を誘導することが可能である。しかし、反回神経には声帯を内転させる筋肉（声門閉鎖筋）と外転させる筋肉（声門開大筋）を支配する両方の神経線維が含まれており、それぞれの線維は神経束の中をランダムに走行している。そのため、縫合部分から末梢へ伸長した再生神経線維は元来支配していた筋と異なる筋を支配する“過誤支配”が生じる。したがって、脱神経後の内喉頭筋に神経の再支配が誘導されたとしても、呼吸、発声、嚥下などに同期した合目的な声帯運動は回復せず、見かけ上の声帯は固定したままになってしまう。声帯が正中に近い位置で固定すると発声や嚥下への影響は少ない反面、気道が狭くなり呼吸機能は悪化する。一方、声帯が外側寄りで固定すれば、呼吸にはあまり影響を及ぼさないが、発声時の声門間隙が大きくなり、声がかすれ誤嚥をおこしやすくなる。

現在の声帯麻痺に対する手術治療は、声帯の位置を正中もしくは外側に偏位させた状態で固定することによって機能の回復を期待するものである。この声帯の位置や喉頭の形態を変化させる手術治療は、声帯運動そのものを回復させる訳ではないことから“静的な機能再建”と言える。声帯を正中に固定する甲状軟骨形成術や披裂軟骨内転術、また声帯を外側に偏位させて固定する声門開大術は、それぞれに十分な治療成績を挙げているが、これらの手術治療によって失われてしまう機能もあり、患者に与える侵襲やQOL向上の観点からも、治療法としては決して完璧なものとはいえない。

近年、麻痺している筋肉やその支配神経に直接電気刺激を加えて筋収縮を誘発し、運動機能を回復させる機能的電気刺激が脳神経外科、整形外科、泌尿器科の領域で臨床応用されている。我々は、この機能的電気刺激を用いて、障害された喉頭機能を回復させる新しい治療法を確立するために、実験動物を用いた基礎的な研究を続けてきた。機能的電気刺激は医用工学や生体工学などの技術が進歩することで初めて可能となった新しい治療法であり、麻痺している声帯に合目的な一連の声帯運動を回復させる可能性があると考えられる。本研究は、これまでの治療法の欠点を克服し、従来の発想にはなかった声帯運動そのものを回復させる喉頭機能の“動的な機能再建”の確立を目指している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、機能的電気刺激によって麻痺している声帯を再運動化して、障害された喉頭の機能を回復させるような新しい治療法を開発することである。そのために、一側性声帯麻痺で生じた音声障害を改善できるような機能的電気刺激のシステムの開発を第一の目標とした。

## 3. 研究の方法

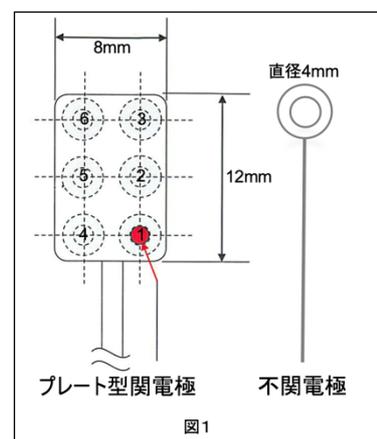
本研究ではイヌを実験動物モデルに用いた。イヌの右反回神経を切断し、一側性声帯麻痺モデルを作成した。機能的電気刺激で麻痺している声帯を内転させて音声を改善させるためには、声帯を内転させる声門閉鎖筋を直接電気刺激する必要がある。そのために専用の刺激電極と体表から経皮的に調節が可能な埋込型の刺激発生装置を開発し、それらの装置によって実際に声門閉鎖運動が誘発されるのか検証した。さらに、誘発された声門閉鎖運動が音声の改善に十分であるのか確認した。

## 4. 研究成果

### (1) 声門閉鎖筋刺激用電極の開発

我々は、ネコの一側性声帯麻痺モデルを用いた実験で、麻痺側の声門閉鎖筋である甲状披裂筋に電気刺激を加えて声帯を内転させると、最長発声持続時間の延長や音声の質の改善が認められたことを報告した。しかし、これは除脳ネコを用いた急性実験であり、甲状披裂筋の刺激にはワイヤー電極を使用している。ワイヤー電極は、長期間の留置には不向きであり、留置する位置によって刺激効率が変化する。ワイヤー電極による機能的電気刺激を用いた治療は臨床応用には不向きである。したがって、麻痺側の甲状披裂筋を効率よく刺激することができ、長期間の留置が可能な刺激用電極の開発が、必要不可欠であると考えた。

甲状軟骨形成術Ⅰ型は一側性声帯麻痺の音声改善を目的におこなわれる一般的な手術である。実際には、甲状軟骨の表面を露出して、声帯の高さを軟骨表面にマーキングし、声帯を内方に圧排できるように甲状軟骨を開窓して軟骨、シリコンブロック、ゴアテックスなどを開窓部位から挿入する。この場合、開窓部から挿入される充填物は内側が軟骨膜



を通して甲状披裂筋と直接接する形になるため、この位置に電極を留置すれば、甲状披裂筋と電極は密着する面積が大きくなり、甲状披裂筋の広い範囲を効率良く刺激できるのではないかと考えた。そこで、刺激電極は甲状軟骨の開窓部位から挿入し、軟骨と甲状披裂筋の間に留置できるように、シリコンプレートに6個の電極を配置した(図1)。また、単極刺激と双極刺激のどちらのモードも必要となるため、近傍に留置できる不関電極を設計した(図1)。

### (2) 埋め込み型刺激発生装置の開発

音声改善をめざした機能的電気刺激の活用を考えた場合、人工内耳のようなデバイスを想定し、電源は体外にあって、必要時に経皮的に体内の刺激発生装置を駆動させて、麻痺している甲状披裂筋を刺激できるシステムを想定した。そして、共同研究をおこなっている電機メーカーの協力を得て、麻痺している甲状披裂筋の刺激に特化したシステムの試作器を完成させた(図2)。

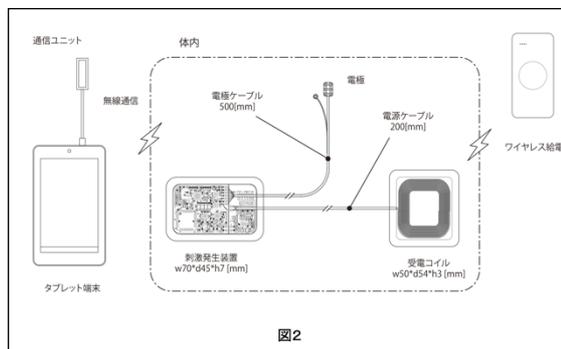


図2

### (3) 電気刺激による声帯内転運動の誘発

設計した電極と刺激発生装置を用いて、声帯に内転運動を誘発できるのか検証した。イヌの一側性声帯麻痺モデルを作成したが、実際の症例では声帯が固定していても、内喉頭筋に起こっている過誤支配の程度は様々であると予想される。そこで、一側性声帯麻痺モデルは反回神経を一旦切断し直後に吻合して筋への再支配を促したモデル(再支配モデル)と、反回神経を切断後に断端を結紮して吻合をしないモデル(脱神経モデル)の2種類を作成した。

右反回神経切断から4か月後に甲状軟骨の開窓部位から右甲状披裂筋と甲状軟骨との間に電極を滑り込ませるようにして留置した。電気刺激によって誘発される声帯の内転運動は口腔から挿入した硬性鏡を固定して観察し、動画を記録して解析した。記録した画像から仮想の正中線と声帯遊離縁上に引いた直線によって作られる角度を求め、声帯の位置を客観的に評価する指標とした。過去の検討から刺激頻度は40Hzに固定し、刺激強度は0.5mAずつ、0から5.0mAまで10段階で変化させた。

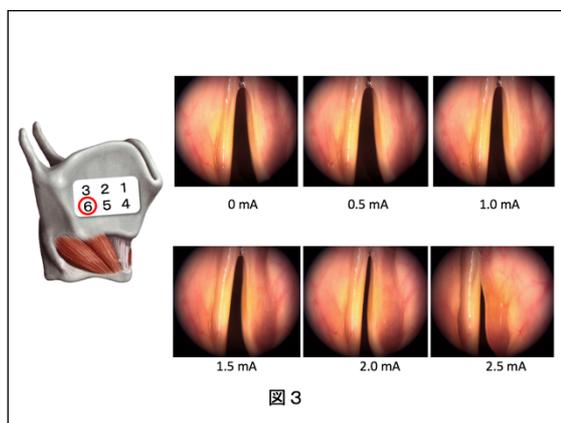


図3

再支配モデルで1番から6番の電極でそれぞれ単極刺激をおこない、誘発された内転運動を解析した(図3)。電極の位置によって誘発される内転の大きさには違いがあり、甲状披裂筋の上方に配置された電極では誘発される運動が小さく、前方に配置された電極では小さい刺激強度で大きな内転運動が誘発される傾向が認められた(図4)。いずれの電極でも誘発される内転の程度は刺激強度に依存して変化していた(図4)。この結果は、刺激強度の調整で、内転の程度を容易に調節できることを示していると思われた。脱神経モデルでも刺激強度を上げていくと、内転運動は誘発されたが、その程度は再支配モデルと比較すると非常に小さい結果となっていた。甲状披裂筋に再支配が起こっている方が、効率的に内転運動を誘発できると考えられた。

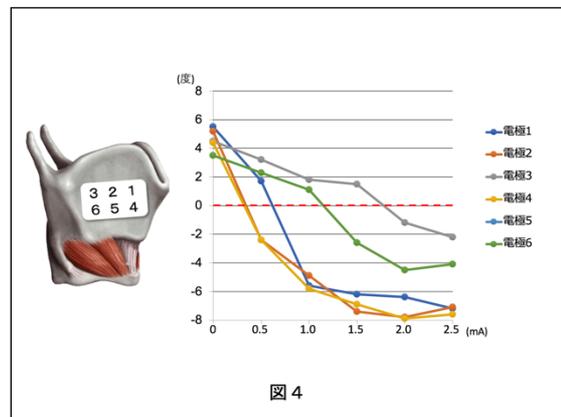


図4

電気刺激によって麻痺している甲状披裂筋に筋収縮を誘発し、声帯を内転させることは可能であった。通常、筋は収縮状態が持続すると、疲労現象が生じて収縮力が徐々に低下する。したがって、電気刺激で強制的に声帯を内転させても、正中位に近い状態を一定時間以上保つことができない

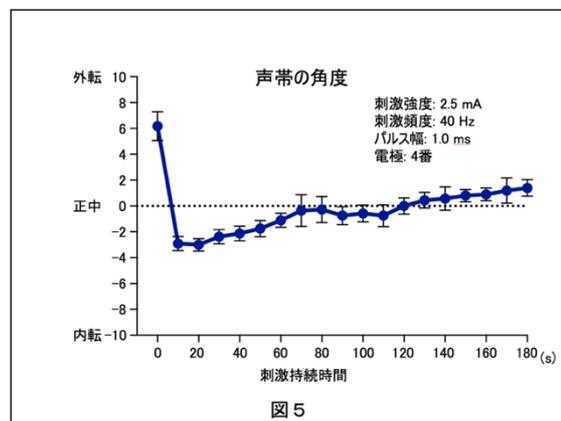


図5

ければ、音声改善の目的には使用できない可能性があると考えた。そこで持続的な電気刺激による筋の疲労現象を観察した。再支配モデルで4番の電極に単極刺激を長時間加えたときの内転の状態を図5に示した。刺激開始から60秒までは正中を越える過内転が維持されており、その

後は内転が徐々に小さくなるものの、120 秒程度までは正中位に近い内転が持続されていた。健康成人の最長発声持続時間の平均が男性では 30 秒、女性では 20 秒であることを考えると、電気刺激により誘発される声帯の内転は一側性声帯麻痺の音声障害の改善には十分に有効であり、筋の疲労現象は問題にならないと推察された。

<引用文献>

- ① Katada A, Nonaka S, Adachi M, et al: Functional electrical stimulation of laryngeal adductor muscle restores mobility of vocal fold and improved voice sounds in cats with unilateral laryngeal paralysis. Neurosci Res 50: 153-159, 2004.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 片田彰博、【神経をどう扱うか】再生・再建の工夫 埋込型電気刺激装置による喉頭ペーシング、JOHNS、査読なし、30 巻、2014、1493-1496

[学会発表] (計 7 件)

- ① 片田彰博、機能的電気刺激による声帯の再運動化、日本喉頭科学会、2019 年
- ② 片田彰博、野村研一郎、原渕保明、機能的電気刺激による声門閉鎖運動の誘発、音声言語医学会、2017 年
- ③ 野村研一郎、埋め込み型刺激装置を用いた機能的電気刺激による声門閉鎖運動の誘発、第 5 回耳鼻咽喉科フロンティアカンファレンス、2016 年
- ④ Katada A, Nomura K, Harabuchi Y, Electrical stimulation induces vocal fold adduction in case of unilateral laryngeal paralysis, The 10th East Asian Conference on Phonosurgery in Kumamoto, 2016 年
- ⑤ 片田彰博、野村研一郎、原渕保明、機能的電気刺激による声帯運動誘発のための電極および刺激発生装置の工夫、日本気管食道科学会、2014 年
- ⑥ Katada A, Nomura K, Kunibe I, Harabuchi Y, Electrical stimulation induces adduction of immobilized vocal fold with unilaterally paralyzed larynx, The 18th Joint meeting of the World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology & The International Bronchoesophagology Society (18th WCBIP/WCBE), 2014 年
- ⑦ Nomura K, Katada A, Kunibe I, Harabuchi Y, Electrical stimulation with an implanted device for vocal fold adduction in unilateral paralyzed larynx. The 18th Joint meeting of the World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology & The International Bronchoesophagology Society (18th WCBIP/WCBE), 2014 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：埋め込み型喉頭電気刺激装置及びその評価方法

発明者：片田彰博

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2017-071440 号

出願年：平成 29 年

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：野村 研一郎

ローマ字氏名：NOMURA, Ken-ichiro

所属研究機関名：旭川医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：00466484

(2)研究協力者

研究協力者氏名：菅原 正視（株式会社 植松電機）

ローマ字氏名：SUGAWARA, Masashi (Uematsu Electric Co., Ltd.)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。