

令和元年6月17日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861354

研究課題名(和文)機能的電気刺激を用いた麻痺声帯再運動化の研究

研究課題名(英文)Motion restored to the paralyzed larynx with implantable stimulator

研究代表者

野村 研一郎(NOMURA, Kenichiro)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：00466484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は一側喉頭麻痺による発声障害の治療として、声門閉鎖筋を刺激するための新しい形状の電極を考案し、その有効性について実験動物を用いて検討した。実験には4頭の犬を用いた。刺激電極は合計8個の刺激チャンネルを有するシリコン板を用いた。これを喉頭に留置した。喉頭の観察は経口的に内視鏡で行い、それぞれのチャンネルを介した電気刺激による声帯の位置を評価した。4頭を反回神経切断群と神経再吻合群の二群に分けた。その結果、神経切断群では十分な電気刺激により十分な声帯運動が誘発できなかったが、再吻合群では新しい形状の電極を用いた内筋への電気刺激が声帯を内転させて持続的に正中位に固定できることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

喉頭は呼吸、発声、嚥下、気道防御と多彩な機能に關与する重要な臓器である。喉頭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いる。反回神経が悪性腫瘍や外科手術等によって損傷されると声門の開大や閉鎖が起こらない喉頭麻痺の状態となり、喉頭の機能は著しく障害される。反回神経は末梢神経であり神経吻合により比較的容易に再生するが、再生の段階では本来の選択的な筋支配が失われた過誤支配が起こり、呼吸や発声に同期した合目的な喉頭運動は回復しない。一側性の麻痺では、発声時に声帯が完全に閉鎖しないことによる発声障害が問題となる。電気刺激を用いた治療によりこの発声障害を改善される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to create a suitable electrode, and to examine the feasibility of unilateral stimulation to produce vocal fold adduction in unilateral paralyzed larynx. Four canines were used in this study, and divided into denervated group and reinnervated group by recurrent laryngeal nerve (RLN) section or neurotomy. An electrode array consisted of 8 disk electrodes, mounted on a silicone plate. This electrode array was implanted to stimulate thyroarytenoid (TA) muscle. In denervated group TA stimulation could produce nominal glottal closure with high current. On the other hand, in reinnervated group TA stimulation could produce optimal glottal closure with low current. This study demonstrated that TA stimulation with new created electrode could produce optimal glottal closure. However, reinnervation was desired for optimal glottal closure.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：喉頭麻痺 機能的電気刺激

1. 研究開始当初の背景

（喉頭は呼吸、発声、嚥下、気道防御と多彩な機能に関与する重要な臓器である。喉頭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いる。反回神経が悪性腫瘍や外科手術等によって損傷されると声門の開大や閉鎖が起こらない喉頭麻痺の状態となり、喉頭の機能は著しく障害される。反回神経は末梢神経であり神経吻合により比較的容易に再生するが、再生の段階では本来の選択的な筋支配が失われた過誤支配が起こり、呼吸や発声に同期した合目的な喉頭運動は回復しない。臨床上、一側性と両側性の喉頭麻痺では症状は大きく異なる。一側性の麻痺では、発声時に声帯が完全に閉鎖しないことによる発声障害が問題となる。一方で両側性の麻痺では、両側の声帯がほぼ閉鎖した位置で固定し声門が開大しないことによる呼吸困難が問題となる。

近年、障害された生体機能の回復に電気刺激を用いる機能的電気刺激（FES）が様々な領域で行われている。我々はこの機能的電気刺激に注目し、麻痺した喉頭の再運動化を目的とした喉頭ペーシングの基礎研究をすすめてきた。以前に我々は両側喉頭麻痺に対する治療として、機能的電気刺激を用いて声門を開大する筋を刺激し声門開大運動の誘発を行う研究を行ってきた。この研究により、埋め込み型の脳深部刺激用の電極を用いた電気刺激によって、ヒトとほぼ同じ大きさの喉頭を有するイヌを用いた実験で、麻痺が無い状態と同様の声門開大運動を誘発できることを確認した①②③）。

一方で、一側性の喉頭麻痺による発声障害に対しての治療は声帯内注入術、甲状軟骨形成術 I 型、披裂軟骨内転術等の外科的治療が主に行われている。これらの治療法は麻痺側の声帯を正中位に静的に矯正することが目的であり、生理的な発声機能を回復してはならず、音声は完全回復には至らない。その最大の原因は発声時に甲状披裂筋（声帯筋）の筋収縮を伴わないということである。正常喉頭での発声運動は、声帯筋が収縮することで、声帯全体が厚みを増し、声帯筋上の声帯粘膜が、左右対照性に波動運動を行う④。よって麻痺声帯の外科的な声帯位置の矯正手術だけでは、声帯の生理的な粘膜波動には程遠いことは明らかである。

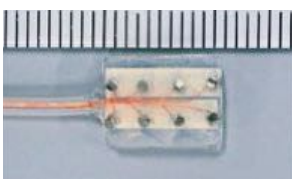
また、喉頭麻痺に対して FES の治療利用には、電気刺激を与える筋に何らかの神経支配があることが、有効的な筋運動を誘発する上で重要であることを、以前に我々は両側麻痺喉頭の慢性動物実験モデルを用いた研究で明らかにした①。しかし、近年の研究により、麻痺喉頭には過誤支配や吻合枝からの神経支配が存在し、内喉頭筋にはある程度の神経支配が高率に残存していることが明らかとなっている⑤。したがって、麻痺側の声帯筋に適正なタイミングで筋収縮を誘発するような電気刺激を加えることができれば、声帯が内転し声帯筋の収縮を伴った生理的な発声が可能となると考えた。そこで本研究では、一側性喉頭麻痺の動物実験モデルを用いて FES による再運動化についての研究を行った。

2. 研究の目的

一側性喉頭麻痺に対して、機能的電気刺激（FES）を用いた治療を可能にするためには、ターゲットとなる甲状披裂筋に最適なサイズの電極を適切な位置に固定し、刺激装置を体内に留置することが必要となる。その上で最適なパラメーターで刺激を与えて筋収縮を誘発することが可能となる。よって本研究では声門閉鎖筋を刺激するための新しい形状の電極を考案し、その有効性についてヒトと喉頭の大きさが近いイヌを用いて検討した。

3. 研究の方法

(1) はじめにイヌの甲状披裂筋を刺激するのに適切なサイズであり、かつ埋め込み可能な刺激電極装置を開発した。刺激装置は産学連携を利用し、バイオリサーチセンター（名古屋市）、株式会社植松電機（赤平市）と共同で開発を行った。埋め込み電極は、いくつかの試作品を作成した後に、10mm x 8mm x 1.0mm のシリコン板に 8 個の直径 1mm のプラチナ製の皿形電極を埋め込んでいるものを作成した（図 1 A, B）。電極のチャンネルは、上下 2 列に配列し、尾側の前方から後方の順で Channel 1 から 4、頭側の前方から後方の順で Channel 5 から 8 とした。



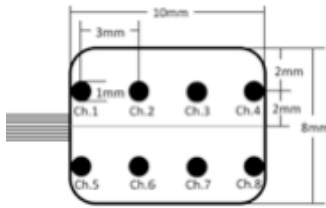


図 1 A, B: 開発した埋め込み型の電極とそのシェーマ。シリコン板上に 8 個の Channel を有している。

(2) 実験には合計 4 頭のビーグル犬を用いた。全身麻酔下に電極埋め込み手術を行った。前頸部正中を切開後に甲状軟骨を露出し、喉頭形成術 I 型と同様に、声帯の高さに開窓した。開窓部に刺激電極を挿入した。

(3) 反回神経を切断しない麻痺のない 3 頭のイヌを神経支配群とし、埋め込み電極を介した電気刺激で、声門内転運動が誘発されることを確認するために用いた。その後、4 頭を神経切断群と、神経吻合群に 2 頭ずつ分けた。反回神経は両群とも右側を輪状軟骨入口部から 5 cm 尾側で切断し、切断群では切断後に結紮した。吻合群では切断後に即時吻合を行った。またそれぞれの群で、反回神経刺激による甲状披裂筋からの誘発筋電図を測定することで、神経再吻合群では筋収縮が確認されること、神経切断群では確認されないことの確認を行った。

(4) 声帯運動の観察は神経切断 4 ヶ月後に行った。全身麻酔下で硬性内視鏡 (Hopkins II 0 度、10mm, Karl Storz 社、ドイツ) を経口的に挿入し、硬性鏡に接続したビデオカメラ (HDR-CX180、ソニー) で記録、観察を行った。刺激頻度は 40Hz で固定し、パルス幅は 0.5ms と 1.0ms で、刺激強度は 0 から 5 mA の範囲でおこなった。各 Channel の刺激閾値は声門の動きが内視鏡下に確認される最小の刺激強度 (mA) とした。記録した動画より静止面を作成し、各静止面で前交連から後交連を結んだ線と声門正中線との角度を測定した。前交連から後交連を結んだ線が正中位で 0 度とし、声門が外転する方向をプラス位、過内転する方向をマイナス位とした。持続刺激に対する甲状披裂筋の筋疲労減少を、3 分間の持続刺激で測定し、3 分開のインターバルで複数回刺激を行った。

4. 研究成果

(1) 神経を切断していない神経支配群での 3 頭で、埋め込んだ電極での各 channel での刺激閾値を検討した (表 1)。その結果、0.5ms、1.0ms いずれのパルス幅でも、後方 (背側) の Channel (7, 8, 3, 4) では、1mA 以下で声帯の内転を認めた。最も前方 (腹側) の Channel 1 と 5 では、高い閾値であった。これは甲状披裂筋を支配する反回神経前枝が、喉頭背側より流入するため、刺激する際に後方の電極の方が、より効率良く甲状披裂筋全体への電気刺激を行うことが出来るためと考えられた。

Pulse duration	Ch. 5	Ch. 6	Ch. 7	Ch. 8
0.5ms	1.45mA ±0.27	0.75mA ±0	0.62mA ±0.62	0.63mA ±0.09
1.0ms	1.43mA ±0.29	0.72mA ±0.02	0.62mA ±0.62	0.63mA ±0.09
	Ch. 1	Ch. 2	Ch. 3	Ch. 4
0.5ms	2.5mA ±0	1.12mA ±0.10	0.68mA ±0.06	0.68mA ±0.06
1.0ms	2.0mA ±0.4	1.11mA ±0.12	0.68mA ±0.06	0.68mA ±0.06

表 1: 神経支配群における各 Channel での刺激閾値の平均値

(2) ①神経吻合群での内視鏡実験の結果、神経支配群と同様の傾向を認めた。つまり、後方の Channel (3, 4, 7, 8) では低い刺激強度での声帯の内転を認めた。一方前方の Channel (1, 2, 5, 6) ではより高い刺激強度を必要としたが、十分な強度にすることで正中 (0 度) への声帯内転が可能であることが示された。またパルス幅の違いでは、0.5ms と比較し、1.0ms の方が低い刺激強度で声帯内転を誘発することが可能であった。

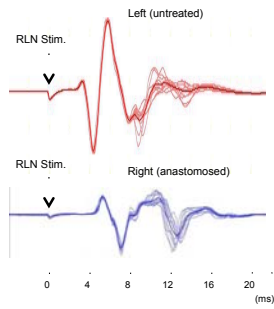


図 2 A : 神経吻合群における反回神経刺激による甲状披裂筋からの誘発筋電図。処置側の右反回神経刺激により筋活動が確認された。

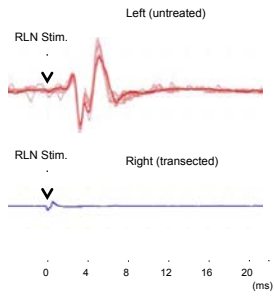


図 3 A : 神経切断群では、誘発筋電図で甲状披裂筋からの筋収縮を認めなかった。

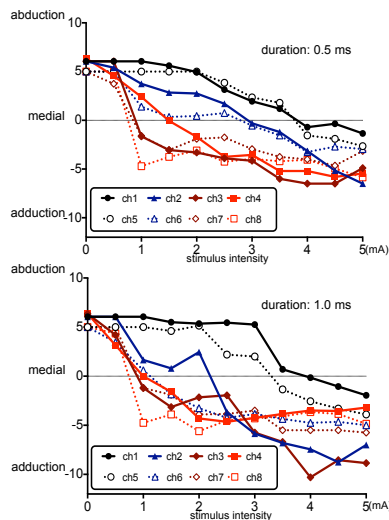


図 2 B : 神経吻合群における電気刺激による声帯内転角度を示す。

②神経切断群においては、いずれの Channel においても、高い刺激強度で、僅かな声帯内転運動を認めるのみで正中線までの内転は認めなかった (図 3B)。以上の①、②の結果より FES による有効な筋収縮の誘発には、神経再支配が必要であることが確認された。

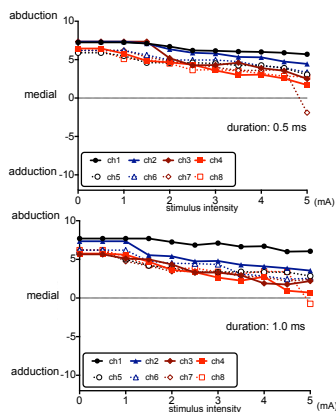


図 3 B : 神経切断群における電気刺激による声帯内転角度を示す。

(3) 持続的な筋刺激は、筋疲労現象を引き起こし、FES により内転した声帯が外転位に緩む可能性がある。持続的な FES により、声帯の位置は徐々に外転位に偏移したが、20 秒間は同じ位置で固定しており、また 120 秒後でも声門正中線上に位置していた。(図 4)

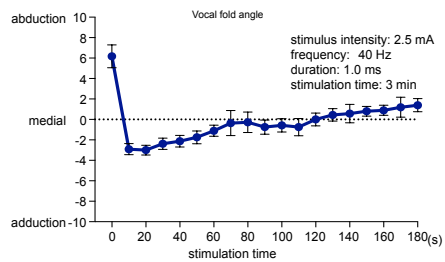


図 4 : 持続刺激に対する甲状披裂筋の筋疲労現象の検討結果を占めす。刺激条件は 40Hz、2.5mA、パルス幅 1.0ms、3 分間行った。

(4) 本研究において我々は、一側性喉頭麻痺に対して FES により声門を内転させることが可能な刺激電極の開発と、その評価を行った。神経再吻合群では、FES による甲状披裂筋の刺激により理想的な声門閉鎖運動を誘発させることが可能であった。一方、神経切断群では、FES より声門閉鎖運動は観察されたが、高い刺激強度が必要であり、なおかつ不十分な内転運動のみであった

- ①. Nomura K, Kunibe I, Katada A, et al. Bilateral motion restored to the paralyzed canine larynx with implantable stimulator. Laryngoscope. 2010 Jul 7.
- ②. Zealear DL, Kunibe I, Nomura K, et al. Rehabilitation of bilaterally paralyzed canine larynx with implantable stimulator. Laryngoscope. 2009 Sep 1;119(9):1737-44.
- ③. Katada A, Van Himbergen D, Kunibe I, Nonaka S, Harabuchi Y, et al. Evaluation of a deep brain stimulation electrode for laryngeal pacing. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 Aug 1;117(8):621-9.
- ④. Yumoto E, Kadota Y. Quantitative evaluation of the effects of thyroarytenoid muscle activity upon pliability of vocal fold mucosa in an in vivo canine model. Laryngoscope. 1997 Feb;107(2):266-72.
- ⑤. Crumley RL. Laryngeal synkinesis revisited. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000 Apr;109(4):365-71.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Zealear DL, Mainthia R, Li Y, Kunibe I, Katada A, Nomura K, et al. Stimulation of denervated muscle promotes selective reinnervation, prevents synkinesis, and restores function. Laryngoscope. 2014 May;124(5):E180-7.
DOI:10.1002/lary.24454

〔学会発表〕 (計 3 件)

- ① Kenichiro NOMURA, Electrical stimulation with an implanted device for vocal fold adduction in unilateral paralyzed larynx, 18th WCBIP/WCBE world congress, 2014 年 4 月 13-16 日、京都市
- ② 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 26 回喉頭科学会、2014 年 3 月 6-7 日、沖縄市
- ③ Kenichiro NOMURA, Electrical stimulation with an implanted electrode for vocal fold adduction in unilateral paralyzed larynx, 134th Combined otolaryngology spring meeting, 2013 年 4 月 10-13 日、Orlando, USA

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：片田彰博

ローマ字氏名：KATADA, Akihiro

※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。