

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09737

研究課題名(和文)ピロリドン(NVP)固定cadaverを用いた声帯の運動生理学研究モデルの確立

研究課題名(英文) Assessment of excised human larynx in N-vinyl-2-pyrrolidone embalmed cadaver as an experimental phonation model.

研究代表者

齋藤 康一郎 (Saito, Koichiro)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：40296679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：声帯は、会話時には100-200 Hz程度の高速で振動することにより音声を発生し、コミュニケーションツールとして重要な役割を担っている。これまで、この音声発生メカニズムを運動生理学的観点から研究するための、ヒト喉頭を用いた再現性のある音声発生実験モデルはなかった。本研究では、固定後にも組織が硬化しない、N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) で固定されたcadaverからの摘出喉頭を用い、新たな実験系の確率を試みた。高速度デジタル撮影や音響分析を用いた研究により、生体に酷似したしなやかな声帯振動とそれに伴う生体同等の音声の発生、そしてその再現性を確認し、成果を論文として報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的には、これまで動物からの摘出喉頭や、再現性の無いヒト新鮮(凍結) cadaverを用いていた音声再生実験を、再現性のあるヒトモデルで行う事が可能となったことで、ヒトの発声メカニズムを詳細に解析するための礎を築くことができた。今後様々な音声改善手術のシミュレーションや、正確に音声を変化させる術式の確率への貢献が期待できる。

社会的には、コミュニケーションツールとしての「声」について研究が進むことで、音声障害を有する人々の、社会活動の量や質の向上に貢献できると考えている。一例として超高齢社会を迎えた日本では、加齢変化による音声障害患者は増加の一途を辿っており、本研究の成果を早急に活かしたい。

研究成果の概要(英文)：Human vocal folds vibrate with high frequency to reach 100-200 Hz during conversation to have an important role for daily communication. There had been no experimental phonation model using human tissue to assess the mechanism of vocal fold vibration. In this study, we tried to establish a novel model to assess the motion physiology of vocal folds using excised larynx from N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) embalmed cadaver. High-speed digital imaging visualized regular vocal fold vibration with vibration amplitude similar to living human in the experimental phonation model. Furthermore, our new model successfully produced voiced sounds with frequency similar to living human. Additionally, we confirmed that the vocal parameters were reproducible 6 months after first experiment. We have published our results obtained from this study in a journal (Anat Sci Intl.).

研究分野：音声喉頭科学

キーワード：喉頭 声帯 音声 モデル 声帯振動 運動生理学 解剖 形態

1. 研究開始当初の背景

近年、cadaver を用いた医学研修の重要性が国内外で注目されている。しかしながら、cadaver の固定に従来用いられてきたホルムアルデヒドは人体への有害性に問題があるため、代替固定法が模索されてきた。音声・喉頭科学の領域では、人体で最も高速に 100~400 Hz で振動する声帯の運動状態を生体同様に再現できるモデルによる学習が、コミュニケーションツールとして重要な「声」の生理学を学び、研究するためには不可欠であるが、安全で有意義なヒト cadaver モデルは存在しない状況にあった。やむを得ずイヌの摘出喉頭や、ヒトであっても新鮮(凍結) cadaver が用いられていたが、動物では解剖学的にヒトと異なるうえ、新鮮(凍結)献体を用いる場合には時間的制約があり再現性が無いことや保管スペース、そして感染面での安全性に問題があった。

そこで我々は、固定された組織が柔軟で、安全性も高いと報告されたばかりであった N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) を用いる固定法に注目し、摘出喉頭を用いたパイロットスタディーを行った結果、生体に酷似した声帯振動と喉頭原音を確認することができた。

2. 研究の目的

本研究では、NVP 固定 cadaver からの摘出喉頭を用いた吹鳴実験により得られる声帯振動と喉頭原音の多角的な解析を行い、声帯の運動生理学の学習・研究や、さらに音声外科手術のシミュレーションや手術修練を行うために理想的なモデルを確率することを目的とした。

3. 研究の方法

NVP 固定された 6 献体(男性, n=3; 女性, n=3)ならびにホルマリン固定された 4 献体(男性, n=3; 女性, n=1)からの摘出喉頭を用いた吹鳴実験を行った。吹鳴実験時の気管側から声門への送気量は、男性では 12 L/min (0.2 L/sec)、女性では 8.0 L/min (0.13 L/sec) に設定した。なお、これらの送気量は、ヒト生体での発声時の呼気流量と同等の値である。高速度デジタル撮像 (high-speed digital imaging, HSDI) 画像をもとに作成したキモグラムを用いて声帯の振動様式を検討し、声門開大時(max)と閉鎖時(min)のキャプチャー画像における声帯位置をもとに、声帯膜様部長(mean vocal fold length, MVFL)で標準化した声帯振動の声帯膜様部中央での振幅(normalized amplitude, NA=(min-max)/MVFL) (unit)を測定した。吹鳴実験は、胸声発声を模した、声帯を自然な位置とした条件 (chest vocalization, CV) と裏声発声を模した、輪状軟骨と甲状軟骨を近接させた条件 (falsetto vocalization, FV) の 2 条件で行い、声帯膜様部長の CV 条件(CVL)と FV 条件(FVL)での実測値をもとに、声帯の伸張率((FVL-CVL)/CVL)を計測した。各実験において記録された喉頭原音の音響分析を行い、喉頭原音の振動数 (F0) を測定した。初回検討後、NVP 固定献体からの摘出喉頭のひとつを 5% の NVP 液に保存し、6 ヶ月後に再度吹鳴実験を行った。

さらに、献体を用いることで得られる重要な情報として、輪状甲状靭帯部分の解剖学的検討を行った。具体的には、NVP 固定された 8 献体 (男性, n=6; 女性, n=2) とホルマリン固定された男性の 1 献体を用い、輪状甲状間の大きさとして、横幅は甲状軟骨下縁の高さで輪状軟骨上縁と交わる左右 2 点間の距離、高さは下甲状切痕とその直下の輪状軟骨上縁の間の距離を測定した。また、注目している部位には輪状甲状筋が存在するため、両側輪状甲状筋内側縁間の距離として、下甲状切痕の高さ、ならびに下甲状切痕とその直下の輪状軟骨上縁の中央の高さ、の 2 カ所における左右の輪状甲状筋内側縁間の距離も測定した。さらに緊急気道確保時などに損傷すると合併症の原因となる、輪状甲状靭帯部の血管走行についても検証を行った。

4. 研究成果

NVP 固定 cadaver における結果は以下の様であった。HSDI で得られた画像を解析した結果、喉頭原音を発生している声帯は、生体同様に、下唇側から上唇側へ順に外方移動して声門が開大し、続けて下唇側から上唇側へ順に内方移動して声門が閉鎖する (travelling wave) 三次元的な振動を繰り返していることがわかった。さらに、両側声帯遊離縁が声門正中で密着する閉鎖と開大を繰り返す CV 条件と異なり、FV 条件では声帯はほぼ正中に位置し、その振動は声帯遊離縁に限局していたが、これらはそれぞれ生体の胸声発声と裏声発声に酷似した振動様式であった。NA の平均値は CV 条件で 12.5 unit、FV 条件で 4.4 unit で、前者が有意に高値であった ($p < 0.05$)。なお、いずれの条件下でも、CV 値に左右差はなかった。声帯長の平均値は CV 条件で 11.6 mm、FV 条件で 15.2 mm で、男女いずれにおいても CV より FV が高値であった。喉頭原音の平均値は、CV 条件で 177.3 Hz、FV 条件で 347.9 Hz で、後者が有意に高値であった ($p < 0.05$)。さらに 6 ヶ月後の吹鳴実験では、2 条件いずれにおいても初回同様の F0 の値が測定された。一方、ホルマリン固定 cadaver では、声帯の振動や伸張、そして音声産生いずれも認めず、音声産生実験には適さないことが改めて確認された。これらの結果は、複数の国内外の学会で発表し、Anatomical Science International 誌に原著論文として投稿・採択・公開された。輪状甲状靭帯部分の解剖に関しては、総じて男性が女性より大きい傾向を認めた。平均値で、横

幅と高さはそれぞれ男性で 30.6 mm、10.1 mm、女性で 21.0 mm、9.3 mm であった。両側輪状甲状筋内側縁間の距離の平均値も、男性が女性より大きい傾向を認め、下甲状切痕の高さと、その直下の輪状軟骨上縁との中央の高さで、それぞれ男性では 12.3 mm、9.2 mm、女性では 9.5 mm、6.0 mm であった。同部位の血管走行に関しては、全献体で上甲状腺動脈の分枝である輪状甲状枝を認めた。また、左右の輪状甲状枝が吻合していた 7 献体において、血管は輪状甲状靭帯部分の上方 1/3 を走行していた。さらに、2 献体では右側の輪状甲状枝が正中に至っていたが、いずれも輪状甲状靭帯部分の上方 1/3 を走行していた。加えて、7 献体の輪状甲状枝に、輪状甲状靭帯部分の中央を走行する下降枝を認めた。なお、甲状腺の錐体葉を 4 献体に認めた。緊急時の気道確保として輪状甲状靭帯での穿刺・切開術を行う場合には、輪状甲状間の方で切開すること、そして術後の合併症として輪状甲状枝もしくは下降枝といった血管損傷による重大な出血が生じ得ることを意識して施術することが重要であることを示唆する結果であった。さらに、輪状甲状靭帯切開術で用いる気管カニューレや挿管チューブのサイズは、男性では ID が 6 mm 以下、女性ではさらに小さいサイズが安全と考えられる結果であり、すぐに臨床応用できる知見が得られた。この研究成果についても複数の学会で発表し、日本気管食道科学会誌に原著論文として投稿・採択・公開された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyamoto M, Nagase M, Watanabe I, Nakagawa H, Karita K, Tsuji DH, Montagnoli AN, Matsumura G, Saito K	4. 巻 97
2. 論文標題 Excised human larynx in N-vinyl-2-pyrrolidone-embalmed cadavers can produce voiced sound by pliable vocal fold vibration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 347-357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12565-021-00646-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 齋藤康一郎	4. 巻 125
2. 論文標題 音声障害・構音障害と全身疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会誌	6. 最初と最後の頁 1729-1733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3950/jibi inkotokeibu.125.12_1729	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 齋藤康一郎, 雪野広樹	4. 巻 94
2. 論文標題 【見逃すな!緊急手術症例-いつ・どのように手術適応を見極めるか】咽喉頭・頸部領域 気道閉塞	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 1126-1136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1411203205	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe I, Miyamoto M, Nakagawa H, Saito K	4. 巻 6
2. 論文標題 Ergonomic advantage of pistol-grip endoscope in the ENT practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 252-260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lio2.542. eCollection 2021 Apr.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 宮本 真, 齋藤 康一郎, 長瀬 美樹	4. 巻 72
2. 論文標題 日本人における輪状甲状靱帯部分の解剖学的検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本気管食道科学会会報	6. 最初と最後の頁 187-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2468/jbes.72.187	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮本 真, 渡邊 格, 中川 秀樹, 齋藤 康一郎	4. 巻 33
2. 論文標題 生体内に挿入した気管カニューレの超高精細CTによる臨床評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 喉頭	6. 最初と最後の頁 206-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5426/larynx.33.206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮本 真, 齋藤 康一郎	4. 巻 42
2. 論文標題 小児声帯長の年齢に伴う変化 術中の挿管チューブを参考にした測定	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 297-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11374/shonijibi.42.297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umeno Hirohito, Hyodo Masamitsu, Haji Tomoyuki, Hara Hiroataka, Imaizumi Mitsuyoshi, Ishige Miyoko, Kumada Masanobu, Makiyama Kiyoshi, Nishizawa Noriko, Saito Koichiro, Shiromoto Osamu, Suehiro Atsushi, Takahashi Goro, Tateya Ichiro, Tsunoda Koichi, Shiotani Akihiro, Omori Koichi	4. 巻 47
2. 論文標題 A summary of the Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Voice Disorders, 2018 in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 7-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Itaru, Miyamoto Makoto, Nakagawa Hideki, Saito Koichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Ergonomic advantage of pistol grip endoscope in the ENT practice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 252-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/liv.2.542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 宮本真, 齋藤康一郎	4. 巻 247
2. 論文標題 【耳鼻咽喉科診療の新しいテクノロジー】喉頭の3次元イメージング 超高精細CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ENTON1	6. 最初と最後の頁 39-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤康一郎	4. 巻 5032
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 反回神経麻痺・喉頭麻痺	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 52-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮本真, 茂木麻未, 渡邊格, 中川秀樹, 齋藤康一郎	4. 巻 113
2. 論文標題 部分的喉頭麻痺 とくに内筋麻痺について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉臨床	6. 最初と最後の頁 536-537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirin.113.536	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮本 真、渡邊 格、橋本 麻未、中川 秀樹、齋藤 康一郎	4. 巻 32
2. 論文標題 一側声帯麻痺患者に対する音声改善術前後での超高精細CT評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 喉頭	6. 最初と最後の頁 178-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5426/larynx.32.178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 マイクロフラップ手術
3. 学会等名 第35回日本喉頭科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Awake Laryngeal Surgery: Moving from Old School to the Future - Paradigm shift in phonosurgery "OR to Office"
3. 学会等名 IFOS DUBAI ENT WORLD CONGRESS 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 RRP - Surgical Management of RRP -
3. 学会等名 IFOS DUBAI ENT WORLD CONGRESS 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 当院における嚥下障害診療の現状と周辺の話題
3. 学会等名 中野区・中野区医師会・中野区歯科医師会共催 令和4年度摂食えん下機能支援事業 第3回多職種向け研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 小児の音声障害の取り扱い
3. 学会等名 第67回日本音声言語医学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Phonemicsurgery -Surgical management of RRP-
3. 学会等名 The 16th meeting of the International Association of Phonosurgery（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 経皮的気道確保
3. 学会等名 第73回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 成人の外科的気道確保を巡る注意点
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害・構音障害と全身疾患
3. 学会等名 第35回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 喉頭乳頭腫に対するグリーンレーザーをもちいた外来日帰り内視鏡下手術
3. 学会等名 LASER WEEK IN TOKYO（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Lifestyle background to delay the spontaneous recovery of pendiatic vocal fold nodule in the patients who had long-time follow-up
3. 学会等名 15th congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本真, 齋藤康一郎, 中川秀樹
2. 発表標題 超高精細CT再構築画像から計測した喉頭サイズの検討
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本真, 渡邊格, 中川秀樹, 齋藤康一郎
2. 発表標題 ハイスピードカメラによる声帯前後での位相差についての検討
3. 学会等名 第65回日本音声言語医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Keynote Speech: From developing to developed laryngeal/vocal clinic in one university hospital-the Kyorin University experience-
3. 学会等名 12th East Asian Conference on Phonosurgery (EACP) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本真, 並木こずえ, 齋藤康一郎
2. 発表標題 小児の声帯長・膜様部長についての検討
3. 学会等名 第15回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本真, 渡邊格, 中川秀樹, 齋藤康一郎
2. 発表標題 超高精細CTを用いた生体内に挿入した気管カニューレの評価
3. 学会等名 第33回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 齋藤康一郎 (分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 11
3. 書名 耳鼻咽喉科 外来処置・外来手術 最新マニュアル	

1. 著者名 齋藤康一郎 (分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本リハビリテーション医学教育推進機構	5. 総ページ数 3
3. 書名 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域のリハビリテーション医学・医療テキスト	

1. 著者名 齋藤康一郎 (分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	

1. 著者名 齋藤康一郎 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス [下巻] 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室 https://www.kyorin-u.ac.jp/univ/faculty/medicine/education/labo/otolaryngology/ 杏林大学 医学研究科 耳鼻咽喉科学教室 https://www.kyorin-u.ac.jp/univ/graduate/medicine/education/departments/otolaryngology/ 杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室 齋藤康一郎 教員紹介 https://www.kyorin-u.ac.jp/univ/faculty/medicine/education/staff/detail/?id=med33025

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ブラジル	University of Sao Paulo	Federal University of Sao Carlos	