

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月7日現在

機関番号：17401
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390316
 研究課題名（和文）神経再支配を目指した喉頭麻痺治療法の開発に関する基礎的臨床的研究
 研究課題名（英文） Basic and clinical research for surgical treatment of unilateral laryngeal paralysis aiming at reinnervation of the laryngeal muscle
 研究代表者
 湯本 英二（YUMOTO EIJI）
 熊本大学・生命科学部・教授
 研究者番号：40116992

研究成果の概要（和文）：基礎研究：反回神経切断後に神経筋弁を移植した群(神経筋弁移植群)では甲状披裂筋に神経再支配が起こり、神経筋弁移植の効果は脱神経後 32 週を経た動物でも示された。さらに Ca チャンネル拮抗剤を投与すると神経筋弁移植の効果が増強された。臨床研究：一側喉頭麻痺症例に対して披裂軟骨内転術(内転術)を 10 名に、内転術と神経筋弁移植術を 32 名に行い、術後発声機能を定期的に評価した。その結果、神経筋弁移植術を併用すると術後経過とともに発声機能が改善し 2 年後にはほぼ正常声に回復することが分かった。

研究成果の概要（英文）：The nerve-muscle pedicle (NMP) flap implantation immediately after transection of the recurrent laryngeal nerve facilitated reinnervation of the denervated thyroarytenoid muscle. Further, NMP implantation was effective in the recovery from atrophic changes in long-term denervated thyroarytenoid muscle. The authors performed arytenoid adduction in 10 patients and NMP flap implantation combined with arytenoid adduction in 32 patients during research period. The latter patient group showed time-dependent improvement of vocal function and most of them retrieved their own voices before the onset of laryngeal paralysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2011 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2012 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	12,700,000	3,810,000	16,510,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：脳・神経、喉頭麻痺、反回神経、神経再支配、神経筋弁

1. 研究開始当初の背景

反回神経は、喉頭機能（嚥下、発声、呼吸）を遂行する上で必須の神経である。しかし、頭蓋内を出てから喉頭に至るまで長い経路を走行するためさまざまな疾患に侵されやすくその麻痺（喉頭麻痺）は、嚥下障害、嚥

下性肺炎、高度嗄声などの原因となり、患者の QOL を大きく低下させる。とりわけ、甲状腺腫瘍・食道癌・縦隔腫瘍・肺腫瘍・心臓大動脈疾患の術後に発症する医原性喉頭麻痺が増加しつつあり、原疾患治癒後の QOL 回復に向けて喉頭麻痺による症状、とりわけ

高度嗄声に対する治療法の確立が望まれる。従来、麻痺声帯の位置と萎縮を矯正する静的な手術(内転術や甲状軟骨形成術 I 型)が行われてきたがある程度の改善はみられるものの正常音声にまで改善する例は少なかった。申請者は、過去に行ってきた研究結果から、麻痺声帯の内転に加えて神経再支配による甲状披裂筋の筋収縮が発声機能の回復に必須であると考えに至った。しかし、術中に切断された反回神経の即時吻合術以外に麻痺喉頭の神経再支配を目指した有効な治療法は無いのが現状であった。一方、頸神経ワナを用いて神経筋弁を作成し、これを麻痺側甲状披裂筋に移植することで神経支配を再建しようとする方法(神経筋弁移植術)が開発されていたが、広く普及するには至っていない。本来の支配神経でない異所性神経を用いた神経再生処置後の筋線維および神経筋接合部の変性・再生過程に関して基礎的な知見の不足していることが神経再支配を目指した治療法の開発・普及に至らなかった大きな理由と考えられる。申請者はモデル動物を用いた基礎的検討を行い、神経筋弁移植術を行うと 1)甲状披裂筋筋線維の萎縮が回復すること、2)いったん消失した筋内神経線維が出現し神経筋接合部の数が増加することを明らかにした。従って、手術顕微鏡下に正確な操作を行えば神経筋弁移植術は麻痺喉頭の神経再支配を促し良好な術後発声機能を獲得させると期待できる。実際、申請者は内転術に神経筋弁移植術を併施し内転術単独よりも良好な成績を得ているものの、これらの患者の術後発声機能を詳細に検討するまでには至っていない。

2. 研究の目的

基礎研究では、免疫組織学的・電気生理学的検討によって、反回神経脱神経が長期間に及んだ後でも神経再支配が起こりうることを明らかにする。さらに Ca チャンネル拮抗剤が神経再支配を促進するかどうかを検討する。臨床研究では、内転術、内転術と甲状軟骨形成術 I 型の併用、および内転術に神経筋弁移植術を併施した患者の術後発声機能を長期にわたって検討することによって一側喉頭麻痺患者の治療として神経再支配を促す神経筋弁移植術がどこまで有効であるかを明らかにする。

3. 研究の方法

基礎研究では、免疫組織学的・電気生理学的検討によって、反回神経脱神経が長期間に及んだ後でも神経再支配が起こりうることを明らかにする。さらに Ca チャンネル拮抗剤が神経再支配を促進するかどうかを検討する。臨床研究では、以前に行った内転術単独、内転術と甲状軟骨形成術 I 型の併用、および

内転術に神経筋弁移植術を併施した患者の術後発声機能を長期にわたって検討することによって一側喉頭麻痺患者の治療として神経再支配を促す神経筋弁移植術がどこまで有効であるかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 基礎研究：対照群(反回神経を切断した脱神経群)で長期経過した動物、神経筋弁移植群(脱神経 8、16、32 週後に神経筋弁移植術を行った動物)および神経筋弁移植+薬剤投与群モデル動物の評価を行った。評価は甲状披裂筋全体と各筋線維の萎縮程度(HE 染色)、神経筋接合部、筋内神経線維と筋線維構成タンパクの発現(免疫染色)、および誘発筋電図検査によって行った。その結果、脱神経後 32 週を経た後から神経筋弁移植術を行った動物群でも甲状披裂筋筋線維径が増大し、Nimodipine 投与群で効果が有意に増強された。さらに筋構成タンパクであるミオシン重鎖が増加し神経筋弁を経て甲状披裂筋が再神経支配されたことが示唆された。

(2) 臨床研究：内転術、内転術+甲状軟骨形成術 I 型あるいは内転術+神経筋弁移植術を施行した患者を対象として症例の集積と発声機能の評価を行った。発声機能の評価は、喉頭ストロボスコーピー検査、ボイスプロファイル検査、空気力学的検査、音響分析、聴覚心理的検査、筋電図検査によって行った。その結果、発声機能評価に用いた各パラメータは術後有意に改善した。さらに術後 24 ヶ月では多くのパラメータが術後 1 ヶ月、あるいは 3 ヶ月時に比して有意に改善し神経筋弁移植術が有効であることが客観的に示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

① Nishimoto K, Kumai Y, Sanuki T, Minoda R, Yumoto E. The impact of nimodipine administration combined with nerve-muscle pedicle implantation on long-term denervated rat thyroarytenoid muscle. *Laryngoscope* 123:952-959, 2013、査読有

② Kumai Y, Aoyama T, Nishimoto K, Sanuki T, Minoda R, Yumoto E. Recurrent laryngeal nerve regeneration through a silicone tube produces reinnervation without vocal fold mobility in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 122:49-53, 2013、査読有

③ Yumoto E, Sanuki T, Minoda R, Kumai Y, Nishimoto K. Glottal configuration in unilaterally paralyzed larynx and vocal function. *Acta Otolaryngol* 133:187-193, 2013、査読有

- ④ 兒玉成博、讃岐徹治、湯本英二. 陳旧性一側喉頭麻痺に対する披裂軟骨内転術と神経移行術の併用術の経時的効果. 音声言語医学 54:8-13, 2013、査読有
- ⑤ 湯本英二. 音声外科手術—声帯ポリープから喉頭麻痺まで. 日本耳鼻咽喉科学会会報 116:34-37, 2013、査読無
- ⑥ 湯本英二. 神経再支配を目ざした音声外科. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 85:98-106, 2013、査読無
- ⑦ Narajos N, Toya Y, Kumai Y, Sanuki T, Yumoto E. Videolaryngoscopic assessment of laryngeal edema after arytenoid adduction. Laryngoscope 122:1104-1108, 2012、査読有
- ⑧ Miyamaru S, Kumai Y, Minoda R, Yumoto E. Nerve-muscle pedicle implantation in the denervated thyroarytenoid muscle of aged rats. Acta Otolaryngol 132:210-217, 2012、査読有
- ⑨ Toya Y, Kumai Y, Minoda R, Yumoto E. Modulation of nerve fibers in the rat thyroarytenoid muscle following recurrent laryngeal nerve injury. Acta Otolaryngol 132:305-313, 2012、査読有
- ⑩ Nishimoto K, Kumai Y, Minoda R, Yumoto E. Nimodipine accelerates reinnervation of denervated rat thyroarytenoid muscle following nerve-muscle pedicle implantation. Laryngoscope 122:606-613, 2012、査読有
- ⑪ Hassan MM, Yumoto E, Kumai Y, Sanuki T, Kodama N. Vocal outcome after arytenoid adduction and ansa cervicalis transfer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 138:60-65, 2012、査読有
- ⑫ Hassan MM, Yumoto E, Baraka A, Sanuki T, Kodama N. Arytenoid rotation and nerve-muscle pedicle transfer in paralytic dysphonia. Laryngoscope 121:1018-1022, 2011、査読有
- ⑬ 兒玉成博、讃岐徹治、東家 完、湯本英二. 披裂軟骨内転術と併用術式の発声機能評価. 音声言語医学 52:149-157, 2011、査読有
- ⑭ Sanuki T, Yumoto E, Minoda R, Kodama N. The role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction for thyroid cancer surgery. J Oncol 2010:846235, 2010、査読有
- ⑮ Aoyama T, Kumai Y, Yumoto E, Ito T, Miyamaru S. Effects of nerve-muscle pedicle on immobile rat vocal folds in the presence of partial innervation. Ann Otol Rhinol Laryngol 119:823-829, 2010、査読有
- ⑯ Yumoto E, Sanuki T, Toya Y, Kodama N,

- Kumai Y. Nerve-muscle pedicle flap implantation combined with arytenoid adduction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 136:965-969, 2010、査読有
- ⑰ 東家 完、湯本英二、讃岐徹治、熊井良彦、西本康兵. 披裂軟骨内転術後の咽喉頭腫脹. 音声言語医学 51:335-340, 2010、査読有
- ⑱ 青山 猛、讃岐徹治、増田聖子、湯本英二. 披裂軟骨脱臼の2症例. 音声言語医学 51:149-155, 2010、査読有
- ⑲ Sanuki T, Yumoto E, Minoda R, Kodama N. Effects of type II thyroplasty on adductor spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg 142:540-546, 2010、査読有
- ⑳ 讃岐徹治、熊井良彦、東家 完、西本康兵、兒玉成博、湯本英二. 外来で行う癱痕声帯に対するステロイド局所注射. 喉頭 22:61-66, 2010、査読有

[学会発表] (計 40 件)

- ① 讃岐徹治. 喉頭形成術. 第 25 回日本喉頭科学会総会・学術講演会 (招待講演)、2013. 3. 7、横浜、メルパルク横浜
- ② 熊井良彦. 一側反回神経合併切除症例に対する一期的神経再建術の治療効果. 第 25 回日本喉頭科学会総会・学術講演会、2013. 3. 7、横浜、メルパルク横浜
- ③ 兒玉成博. 神経筋弁移植術後発声機能と正常声との比較. 第 25 回日本喉頭科学会総会・学術講演会、2013. 3. 7、横浜、メルパルク横浜
- ④ 湯本英二. 音声外科手術—とくに披裂軟骨内転術と神経筋弁移植術. 第 23 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 (招待講演)、2013. 1. 24、鹿児島、城山観光ホテル
- ⑤ Yumoto E. Novel strategy for treatment of severely breathy Dysphonia due to unilateral vocal fold paralysis. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery, 2012. 12. 1, 濟州島、韓国、Ramada Plaza Hotel
- ⑥ Kumai Y. Vocal outcome of the immediate reconstruction of the recurrent laryngeal nerve. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery, 2012. 12. 1, 濟州島、韓国、Ramada Plaza Hotel
- ⑦ Nishimoto K. Paradoxical movement of rat vocal fold following recurrent laryngeal nerve injury. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery, 2012. 12. 1, 濟州島、韓国、Ramada Plaza Hotel
- ⑧ Kodama H. The modulation of satellite cells in rat thyroarytenoid muscle after the transection and immediate anastomosis of recurrent laryngeal nerve. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery,

2012.12.1, 濟州島、韓国、Ramada Plaza Hotel

⑨ 讚岐徹治. 一側喉頭麻痺に対する喉頭枠組み手術. 第64回日本気管食道科学会総会・学術講演会(招待講演)2012.11.8、東京、ホテル日航東京

⑩ 熊井良彦. 一側性喉頭麻痺の診断と治療の流れ. 第64回日本気管食道科学会総会・学術講演会(招待講演)2012.11.8、東京、ホテル日航東京

⑪ 西本康兵. ラットを用いた反回神経傷害後の共同運動モデルの作製. 第64回日本気管食道科学会総会・学術講演会、2012.11.8、東京、ホテル日航東京

⑫ 児玉晴香. 脱神経後の反回神経切断・縫合処置による甲状披裂筋内の筋衛星細胞の動態. 第64回日本気管食道科学会総会・学術講演会、2012.11.8、東京、ホテル日航東京

⑬ 児玉成博. 一側喉頭麻痺に対する披裂軟骨内転術と神経筋弁移植術の併用術の効果. 第57回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2012.10.19、大阪、大阪国際交流センター

⑭ 湯本英二. 一側喉頭麻痺における健側声帯過内転と発声機能. 第57回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2012.10.19、大阪、大阪国際交流センター

⑮ 讚岐徹治. 喉頭筋電図による一側喉頭麻痺に対する神経再建術の術前後評価. 第57回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2012.10.19、大阪、大阪国際交流センター

⑯ Yumoto E. Reinnervation surgeries for treatment of severely breathy dysphonia due to unilateral vocal fold paralysis. 2012 Meeting of the Collegium Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum. 2012.8.29, Rome, イタリア, Hotel Parco dei Principi

⑰ 西本康兵. Caチャンネル拮抗剤が甲状披裂筋の神経再支配に及ぼす効果. 第27回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会、2012.7.15、宮崎、シーガイアコンベンションセンター

⑱ Yumoto E. Alignment and Thickness of the Vocal Fold After Immediate Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve. 2012 Meeting of the American Broncho-Esophagological Association (COSM), 2012.4.18, San Diego、米国、Manchester Grand Hyatt

⑲ Kumai Y. Animal Model for Recurrent Laryngeal Nerve Synkinetic Reinnervation with Immobile Vocal Fold Using Silicon Tube. 2012 Meeting of the American Broncho-Esophagological Association (COSM), 2012.4.18, San Diego、米国、

Manchester Grand Hyatt

⑳ Nishimoto K. The Impact of Nimodipine Administration Combined with Nerve-Muscle Pedicle Implantation on Long-Term Denervated Rat Thyroarytenoid Muscle. 2012 Meeting of the American Broncho-Esophagological Association (COSM), 2012.4.18, San Diego、米国、Manchester Grand Hyatt

21) 熊井良彦. 臨床例に即した声帯固定を呈するラット反回神経麻痺モデル. 第24回日本喉頭科学会総会・学術講演会、2012.3.8、金沢、金沢市文化ホール、金沢ニューグランドホテル

22) 児玉成博. 陳旧性一側喉頭麻痺に対する神経再建術後発声機能の経時的評価. 第24回日本喉頭科学会総会・学術講演会、2012.3.8、金沢、金沢市文化ホール、金沢ニューグランドホテル

23) Nishimoto K. Nimodipine Accelerates Re-innervation of Denervated Rat Thyroarytenoid Muscle Following Nerve-Muscle Pedicle Implantation. 11th Taiwan Japan Otolaryngology Head & Neck Conference. 2011.12.8, 神戸、ANAクラウンプラザホテル神戸

24) 東家 完. 反回神経傷害後の甲状披裂筋内における神経再生・再支配. 第63回日本気管食道科学会総会・学術講演会、2011.11.10、名古屋、名古屋東急ホテル

25) 児玉成博. 一側喉頭麻痺に対する神経再建術後発声機能の解析. 第56回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2011.10.6、東京、ホテルグランドヒル市ヶ谷

26) Toya Y. Nerve Fibers in Laryngeal Muscle Following Injury on Nerve. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) 2011 Annual Meeting & OTO EXPO, 2011.9.11-14, サンフランシスコ、米国、Moscone Center

27) Yumoto E. A New Classification of Laryngeal Synkinesis. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) 2011 Annual Meeting & OTO EXPO, 2011.9.11-14, サンフランシスコ、米国、Moscone Center

28) Yumoto E. Nerve-Muscle Pedicle Flap Implantation Combined with Arytenoid Adduction. Nerve-Muscle Pedicle Flap Implantation Combined with Arytenoid Adduction. 2011 Meeting of the Collegium Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum. 2011.9-5-7、ブルージュ、ベルギー、Oude Sint Jan Hospital

29) 東家 完. 反回神経傷害後の甲状披裂筋内における神経再生・再支配について. 第29回頭頸部自律神経研究会、2011.8.17、大

阪、ホテル グランヴィア大阪

30) 東家 完. 神経障害部位と甲状披裂筋内における神経再生・再支配. 第26回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会、2011.7.10、福岡、萃香園ホテル

31) Sanuki T. Effects of Type II Thyroplasty in Patients with Adductor Spasmodic Dysphonia; Acoustic and Aerodynamic Findings. The 7th East Asian Conference on Phonosurgery, 2010.11.26-27, 東京、学術総合センター

32) Mohammed M. Subjective and Objective Voice Outcomes Following Arytenoid Adduction Plus Nerve-Muscle Pedicle Transfer Compared with Simple Vocal Fold Medialization in Paralytic Dysphonia. The 7th East Asian Conference on Phonosurgery, 2010.11.26-27, 東京、学術総合センター

33) Kumai Y. Adipose derived stem cell for vocal fold regeneration. The 4th World Voice Congress, 2010.9.6-9, ソウル、韓国、COEX Convention Center

34) Toya Y. Myelin Sheath Break down In Rat Intrinsic Laryngeal Muscle Following Recurrent Laryngeal Nerve Injury. The 4th World Voice Congress, 2010.9.6-9, ソウル、韓国、COEX Convention Center

35) Yumoto E. Management of Insufficient Airway due to Midline Fixation of the Bilateral Vocal Folds. The 4th World Voice Congress, 2010.9.6-9, ソウル、韓国、COEX Convention Center

36) Yumoto E. Three-Dimensional Behavior of the Unilaterally Paralyzed Larynx. The 4th World Voice Congress, 2010.9.6-9, ソウル、韓国、COEX Convention Center

37) Miyamaru S. Respiratory Function After Thyroplastic Surgeries. The 28th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics. 2010.8.22-26、アテネ、ギリシア

38) Yumoto E. Laryngeal Reinnervation-New Horizons in Treatment of Vocal Fold Paralysis. The 28th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics. 2010.8.22-26、アテネ、ギリシア

39) Aoyama T. Effects of Nerve-Muscle Pedicle on the Rat Immobile Vocal Fold in the Presence of Recurrent Laryngeal Nerve Reinnervation. 2010 Meeting of the American Bronchoesophageal Society, 2010.4.28-5.2、ラスベガス、米国

40) Kumai Y. Intubation vs Unspecified Laryngeal Granulomas:49 Cases of Retrospective Analysis. 2010 Meeting of

the American Bronchoesophageal Society, 2010.4.28-5.2、ラスベガス、米国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯本 英二 (YUMOTO EIJI)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：40116992

(3) 連携研究者

讃岐 徹治 (SANUKI TETSUJI)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10335896

熊井 良彦 (KUMAI YOSHIHIKO)

熊本大学・生命科学研究部・助教

研究者番号：00555774

宮丸 悟 (MIYAMARU SATORU)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10535636