

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659798

研究課題名(和文) 麻痺喉頭の病的共同運動に対する治療法の開発

研究課題名(英文) Synkinetic movement of the vocal fold in unilaterally paralyzed larynx

研究代表者

湯本 英二 (Yumoto, Eiji)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：40116992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)： 反回神経脱神経群と神経縫合群を作製した。一定期間後に声帯運動の評価、甲状披裂筋(TA)・後輪状披裂筋(PCA)の筋電図検査と免疫染色を行った。神経縫合群では共同運動あるいは弱い正常運動が認められた。共同運動を呈した例でPCAよりTAに優位な吸気時電位増強を認めた。正常運動5例中2例では吸気時にTAが、3例ではPCAが優位であった。

神経縫合群では過誤再生を生じ、その程度によって共同運動または弱い正常運動を呈するものに分かれたと考えられた。筋サブタイプに特異的な変化はなかった。Caチャンネル拮抗剤を投与して軸索再生を促進した神経縫合群も検討したが、非投与群と同様であった。

研究成果の概要(英文)： Two animal groups were made: denervation (DNV) and reinnervation (Suture) groups. DNV animals did not show vocal fold movement. Some of Suture group animals showed synkinesis and others in the group showed weak physiological movement during respiration. Greater electromyographic recruitment of TA than PCA was seen during inhalation in the former, while recruitment of PCA was greater than TA during inhalation in majority of the latter subgroup.

Aberrant regeneration of nerve fibers in Suture group may have occurred, resulting in synkinesis of the VF depending on the degree of misdirection. Appearance of myosin heavy chain type IIA was not associated with the presence of synkinesis. Administration of Ca channel inhibitor, which facilitates axonal extension during regeneration, in Suture group did not result in decrease of synkinesis.

研究分野：医歯薬学

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：反回神経 過誤神経支配 共同運動 喉頭麻痺

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、高度嘔声などの原因となり、患者のQOLを大きく低下させる。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型)が行われてきたが満足できるほどの改善を得られることは少なかった。その原因の一つとして、麻痺声帯の共同運動が考えられてきた。共同運動とは、発声時にわずかであるが外転したり、声帯の厚みが減少する現象をいう。申請者は過去に行ってきた研究から、喉頭麻痺患者の20-30%の症例で麻痺声帯に共同運動が生じることを見出した。共同運動は神経傷害後に起こる再生過程で拮抗筋に対する過誤支配の起こることが原因とされている。神経過誤支配の成因として、癒痕が神経断端間に侵入して再生神経線維の通過を阻害する、神経線維の再生速度が遅いため他の神経(自律神経や上喉頭神経)からの再生線維が内喉頭筋の一部を支配する、一つの神経細胞から伸びた軸索の分枝が拮抗筋を支配する、反回神経内の神経線維配列に特異性がない、などが挙げられてきた。このような病的共同運動は、少ない再生神経線維に起因する筋力低下と相まって喉頭機能を大きく障害する。しかし、麻痺声帯の病的共同運動に着目した、喉頭麻痺治療法の開発は現在までまったく行われていない。

2. 研究の目的

本研究では反回神経切断吻合モデル動物を用いる。神経断端を即時吻合し、その際、周囲からの癒痕が断端間に侵入するのを防いだとき、あるいは、神経発芽を促す薬剤(Caチャンネル拮抗剤)を投与して内喉頭筋の神経再生を促したとき、に神経過誤支配を予防あるいは軽減できるかどうかを、甲状披裂筋と後輪状披裂筋の筋電図検査を行って定量的に評価する。

3. 研究の方法

正常ラットの声門開大時と閉鎖時における甲状披裂筋と後輪状披裂筋の電位の比を対照として、各種の反回神経切断縫合モデル動物に生じる共同運動を定量的に評価する。反回神経切断後、脱神経群:断端を結紮し胸鎖乳突筋内に埋伏、神経縫合群:断端を縫合、:にCaチャンネル拮抗剤投与を追加、の操作を行って2週、4週、10週の時点で、筋電図学的評価と形態学的免疫組織学的評価を行う。各群における共同運動を定量的に評価して、神経線維の再生を促進することが共同運動を予防あるいは軽減できるか、について検討する。

4. 研究成果

8週齢Wistar系ラット計104匹を対象とした。神経縫合群(n=42)では左反回神経を切断後、端々縫合を行った。コントロールとして脱神経群(n=20)を作製した。処置の2、4、10週後に声帯運動の評価、甲状披裂筋・後輪状披裂筋の安静呼吸時における筋電図検査、および誘発筋電図検査および免疫組織染色を行った。声帯運動の評価では、吸気時に処置側声帯が内転するものを共同運動、外転するものを正常運動ありとした。免疫組織染色では筋線維のサブタイプの変化を評価した。全ての脱神経群と2週経過後の神経縫合群においては、声帯運動・筋活動電位は認めなかった。4週、10週後の神経縫合群42匹中、10匹で共同運動を、8匹で弱い正常運動を認めた。これらのうち、共同運動の8匹、正常運動の5匹で筋電図検査を行ったところ、誘発筋電図では全例で複合筋活動電位を認め、神経再支配・神経筋接合部の再形成の起こっている事が示唆された。共同運動を呈した8例全例で吸気時に後輪状披裂筋よりも甲状披裂筋に優位なリクルートメントを認めた。弱い正常運動を呈した5例中2例では共同運動を示した動物と同様に、吸気時に甲状披裂筋が優位であったが、3例では後輪状披裂筋が優位であった。声帯運動を認めないものでは放電は認められなかった。以上から、神経縫合群では4週以降で神経再生、一部は過誤再生を生じ、その程度によって共同運動または弱い正常運動を呈するもの、および声帯運動を生じるだけの神経再生が起こらなかったものに分かれたと考えられた。共同運動の2匹、正常運動の3匹で免疫染色を施したところ、全ての動物で筋サブタイプの変化がみられるものの、特異的な変化はみられなかった。さらに、Caチャンネル拮抗剤を投与することで再生軸索の伸長を促進した神経縫合群を42匹作製し同様に評価したが、非投与群と声帯運動に明らかな差はみられなかった。

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12件)

Yumoto E, Sanuki T, Minoda R, Kumai Y, Nishimoto K, Kodama N. Over-adduction of the unaffected vocal fold during phonation in the unilaterally paralyzed larynx. Acta Otolaryngol 2014 in press, DOI: 10.3109/00016489.2014.886020 査読有

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 2013;123;4:952-959. DOI 10.1002/lary.23698 査読有

Sanuki T, Yumoto E, Nishimoto K, Minoda R. Laryngeal Muscle Activity in Unilateral Vocal Fold Paralysis Patients Using Electromyography and Coronal Reconstructed Images. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150;4:625-630. DOI: 10.1177/0194599814520999 査読有

湯本英二. 一側喉頭麻痺に対する音声外科 - 披裂軟骨内転術と神経筋弁移植術 -. *頭頸部外科* 2013;23:27-31. 査読有

湯本英二. 神経再支配を目指した音声外科 . *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2013;85:98-106. 査読無

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* 2013;54:8-13. 査読有

Yumoto E, Sanuki T, Minoda R, Kumai Y, Nishimoto K. Glottal configuration in unilaterally paralyzed larynx and vocal function. *Acta Otolaryngol* 2013;133;2:187-193. DOI: 10.3109/00016489.2012.726741 査読有

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* 2013;122(1):49-53. DOI なし、査読有

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* 2013;123;4:952-959. DOI: 10.1002/lary.23698 査読有

Toya Y, Kumai Y, Minoda R, Yumoto E. Modulation of nerve fibers in the rat thyroarytenoid muscle following recurrent laryngeal nerve injury. *Acta Otolaryngol* 2012;132:305-313. DOI: 10.3109/00016489.2011.637176 査読有

Nishimoto K, Kumai Y, Minoda R, Yumoto E. Nimodipine accelerates reinnervation of denervated rat thyroarytenoid muscle following nerve-muscle pedicle implantation. *Laryngoscope* 2012;122;3:606-613. DOI: 10.1002/lary.22487. 査読有

Hassan MM, Yumoto E, Kumai Y, Sanuki T, Kodama N. Vocal outcome after arytenoid adduction and ansa cervicalis transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138;1:60-65. DOI: 10.1001/archoto.2011.228. 査読有

[学会発表](計16件)

Nisimoto K, Yumoto E, et al. Paradoxical movement of rat vocal fold following recurrent laryngeal nerve injury. The

American Broncho-Esophagological Association, 2013.4.10-11, Orlando, USA, JW Marriott Grande Lakes

Sanuki T, Yumoto E, et al. Electromyography findings in nerve-muscle pedicle implantation with arytenoid adduction for unilateral vocal fold paralysis. The American Broncho-Esophagological Association, 2013.4.10-11, Orlando, USA, JW Marriott Grande Lakes

Yumoto E, et al. Does Over-Adduction of the Healthy Vocal Fold Really Compensate Vocal Function in Patients with Unilateral Vocal Fold Paralysis? The American Broncho-Esophagological Association, 2013.4.10-11, Orlando, USA, JW Marriott Grande Lakes

Yumoto E. Laryngeal Reinnervation in the Treatment of Unilateral Vocal Fold Paralysis. 20th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, 2013.6.1-5, Seoul, Korea, COEX Convention Center

Yumoto E. Three-Dimensional Endoscopic Images of Vocal Fold Paralysis by Computed Tomography. 20th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, 2013.6.1-5, Seoul, Korea, COEX Convention Center

Yumoto E, et al. Effect of Immediate Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve on Three-Dimensional Configuration of the Vocal folds during Phonation. 29th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics. 2013.8.25-29, Turin, Italy, Lingotto Convention Centre

Kodama N, Yumoto E, et al. Long-term Vocal Outcomes of Nerve-Muscle Pedicle Flap Implantation Combined with Arytenoid Adduction for Unilateral Vocal Fold Paralysis. 29th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics. 2013.8.25-29, Turin, Italy, Lingotto Convention Centre

Yumoto E, et al. Alignment and Thickness of the Vocal Fold After Immediate Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve. American Broncho-Esophagological Association, 2012.4.18-22, San Diego, USA, Manchester Grand Hyatt

Kumai Y, Yumoto E, et al. Animal Model for Recurrent Laryngeal Nerve Synkinetic Reinnervation with Immobile Vocal Fold Using Silicon Tube. American Broncho-Esophagological Association, 2012.4.18-22, San Diego, USA, Manchester

Grand Hyatt

Nishimoto K, Yumoto E, et al. The Impact of Nimodipine Administration Combined with Nerve-Muscle Pedicle Implantation on Long-Term Denervated Rat Thyroarytenoid Muscle. American Laryngological Association, 2012.4.18-22, SanDiego, USA, Manchester Grand Hyatt

Yumoto E, et al. Reinnervation surgeries for treatment of severely breathy dysphonia due to unilateral vocal fold paralysis. Collegium

Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum, 2012.8.26-29, Rome, Italy, Hotel Parco dei Principi

Yumoto E, et al. Novel strategy for treatment of severely breathy Dysphonia due to unilateral vocal fold paralysis. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery, 2012.11.30-12.1, Cheju, Korea, Ramada Plaza Hotel

Nishimoto K, Yumoto E, et al. Paradoxical movement of rat vocal fold following recurrent laryngeal nerve injury. The 8th East Asian Conference on Phonosurgery, 2012.11.30-12.1, Cheju, Korea, Ramada Plaza Hotel

Kodama H, Yumoto E, et al. 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, 2012.11.30-12.1, Cheju, Korea, Ramada Plaza Hotel

Yumoto E, et al. A New Classification of Laryngeal Synkinesis. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 2011.9.11-14, San Francisco, USA, Moscone Center

Toya Y, Yumoto E, et al. Nerve Fibers in Laryngeal Muscle Following Injury on Nerve. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 2011.9.11-14, San Francisco, USA, Moscone Center

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯本 英二 (YUMOTO, Eiji)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：40116992

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(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・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：00555774