

平成 21 年 4 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19390435

研究課題名（和文） 反回神経脱神経後の神経再支配に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Basic study regarding reinnervation after recurrent laryngeal nerve paralysis

研究代表者

湯本英二（YUMOTO EIJI）

熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号：40116992

研究成果の概要：8週令ラットを用いて、まず甲状披裂筋の長期脱神経による変性像を明らかにし、その上で長期脱神経後の甲状披裂筋に対する神経筋弁移植術の効果を検討した。脱神経後の期間(10-58週)に応じてアセチルコリン受容体が減少し、甲状披裂筋の断面積と誘発活動電位が低下した。神経筋弁移植術を行うといったん起こったこれらの萎縮性変化が回復した。しかし、その効果は神経筋弁移植術までの脱神経期間が長くなるとある程度低下した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	7,600,000	2,280,000	9,880,000

研究分野：喉頭科学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学

キーワード：反回神経、長期脱神経、神経再支配、神経筋弁移植術

1. 研究開始当初の背景

(1)反回神経は頭蓋内から喉頭に至るまで長い経路を走行するので種々の疾患によって障害されその麻痺は高度嚙声をきたして患者のQOLを著しく障害する。従来の治療法ではある程度の改善はみられるが正常域にまで回復することはきわめて稀である。

(2)神経再支配を促す方法を従来法に併せて行うことが必要であるが、神経切断時の即時吻合以外に有効な方法が存在しなかった。

(3)甲状披裂筋の神経再支配を促す方法として頸神経ワナと胸骨舌骨筋を利用した神経筋弁を甲状披裂筋に移植する方法が外国で報告されている。しかし、臨床応用の報告は

効果が一定せず、賛否両論がある。脱神経後の甲状披裂筋の変性過程や、異所性神経を用いた神経再支配過程に関する基礎的検討が全くなされていないのが現状であった。

2. 研究の目的

生後8週のWistar系ラットを用いて以下のことを明らかにする。

(1)一側反回神経脱神経モデル(以下、脱神経群)を作成し、経時的に甲状披裂筋の変性過程を明らかにする。

(2)同モデル動物を作成し、一定期間経過後に神経筋弁移植術を行い術後10週飼育し(以下、移植群)、甲状披裂筋の変性を(1)の結果

と比較する。

3. 研究の方法

(1)脱神経群は、反回神経切断直後、10、18、26、42、58 週後に喉頭を摘出し、甲状披裂筋全体の断面積、個々の筋線維の断面積、神経終末数、アセチルコリン受容体(AchR)数を計測した。各群 6 匹ずつ行った。

(2)移植群は、脱神経群と対応するように、切断直後、8、16、32、48 週後に神経筋弁移植術を行いその 10 週後に評価した。各群 12 匹ずつ行った。半数は喉頭を摘出して(1)と同じ計測を行い、残る半数は誘発筋電図検査を行った。

4. 研究成果

(1)脱神経群、移植群すべての動物で声帯運動は回復しなかった。

(2) 甲状披裂筋全体および筋線維断面積

脱神経群の甲状披裂筋全体および筋線維断面積は正常に比して有意に低下したが、脱神経期間に関わらず一定の値を示した。それぞれ 61.1-72.5%、45.0-51.9%であった。

移植群では筋全体の萎縮はみられず、筋線維の大きさにばらつきがあった。32 週時の移植群を除けば筋全体および筋線維の断面積は対応する脱神経群よりも有意に大きかった。即時移植群は 16 週以後の移植群よりも筋線維断面積が有意に大きかった。

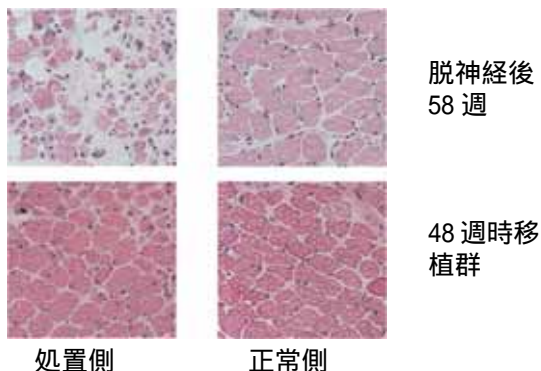


図 1. 甲状披裂筋の強拡大組織像。

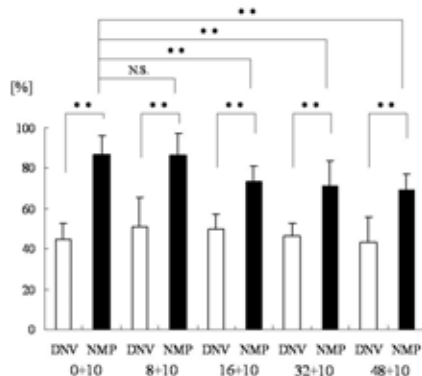


図 2. 筋線維断面積。(DNV:脱神経群、NMP:神経筋弁移植群)、**: $p<0.01$ 、NS:有意差なし

し。

(3)神経終末および AchR

脱神経群の神経終末および AchR 数は正常に比して有意に減少した。さらに 58 週群では 10 週群よりも有意に減少した。

移植群の神経終末数は即時および 8 週時移植群で対応する脱神経群よりも有意に多かった。他の時期の移植群では有意差がみられなかった。また、即時移植群は 8 週時移植群よりも、16 週時移植群は 32 週時移植群よりも有意に多かった。AchR 数は即時移植群で対応する脱神経群よりも有意に多かった。移植術までの脱神経期間に応じて神経終末数、AchR 数ともに徐々に減少した。

正常側 脱神経後 58 週 48 週時移植

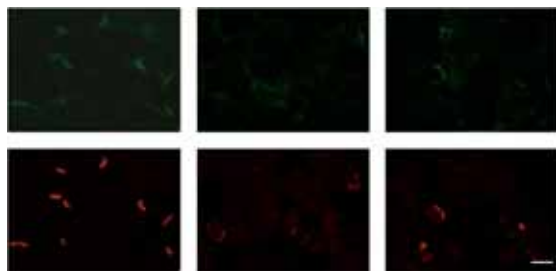


図 3. 甲状披裂筋の神経筋接合部。上段:神経終末、下段: AchR

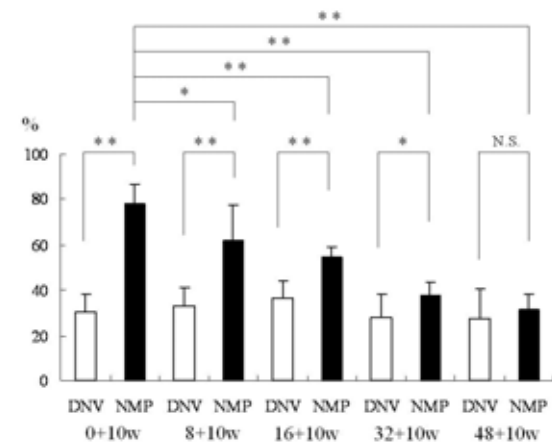


図 4. 神経終末数/AchR 数。(DNV:脱神経群、NMP:神経筋弁移植群)、**: $p<0.01$ 、*: $p<0.05$ 、NS:有意差なし。

(4)誘発筋電図検査

移植群のすべての動物で、頸神経ワナの電気刺激によって甲状披裂筋の誘発活動電位を認めた。この筋電位は移植した頸神経ワナの切断後および切断した反回神経の中核側断端の電気刺激では誘発されなかった。移植術までの脱神経期間に応じて誘発活動電位が低下した。

ラット甲状披裂筋は脱神経後 10 週から 58 週

までおよそ 60-70%とほぼ一定の断面積を保っており、また、AchR は約 35%が長期脱神経後も残存していることが明らかになった。このことから、甲状披裂筋は長期脱神経後も再生運動神経線維を受け入れる可能性のあることが分かった。神経筋弁を移植すると、対応する脱神経群と比較して即時移植群を除いて神経終末数と AchR 数に有意差がなかったものの、全動物で甲状披裂筋の誘発電位が記録されたことから頸神経ワナを介して甲状披裂筋に神経再支配が起こったと考えられた。また、移植群の AchR は脱神経群に比して大きく正常に近かったことも神経再支配が起こったことを示唆すると考えられた。

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 9 件)

Miyamaru S, Kumai Y, Ito T, Sanuki T, Yumoto E. Effects of a Nerve-Muscle Pedicle Implantation on the Long-term Denervated Thyroarytenoid Muscle in Rats. *Acta Otolaryngol* in press (査読あり)

Yumoto E, Minoda R, Toya Y, Miyamaru S, Sanuki T. Changes in Respiratory Function after Thyroplastic Surgeries. *Acta Otolaryngol* in press (査読あり)

蓑田涼生. 喉頭垂全摘出術(SPL-CHEP)による喉頭機能の温存. *耳鼻臨床* 102:72-73, 2009 (査読なし)

Miyamaru S, Kumai Y, Ito T, Yumoto E. Effects of Long-Term Denervation on the Rat Thyroarytenoid Muscle. *Laryngoscope* 118:1318-1323;2008 (査読あり)

Yumoto E, Sanuki T, Miyamaru S, Kumai Y. Does Subepithelial Hemorrhage Cause Persistence of Laryngeal Granuloma? *Laryngoscope* 118:932-937, 2008 (査読あり)

宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 長期脱神経後のラット甲状破裂筋に対する神経筋弁移植術を用いた神経再支配. *喉頭* 19:110-114, 2007 (査読あり)

Kumai Y, Ito T, Miyamaru S, Yumoto E. Modulation of MyoD- and Ki-67-Positive Satellite Cells in the Short-Term Denervated Rat Thyroarytenoid muscle. *Laryngoscope* 117:2063-2067, 2007 (査読あり)

Kumai Y, Murakami D, Masuda M, Yumoto E. Arytenoid adduction to treat impaired adduction of the vocal fold due to rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx* 34:545-548, 2007 (査読あり)

讃岐徹治、湯本英二. 不動であった声帯の可動性が披裂軟骨内転術後に回復した 2 例. *耳鼻と臨床* 53:259-262, 2007 (査読あり)

[学会発表](計 28 件)

兒玉成博、東家完、讃岐徹治、湯本英二. 喉頭枠組み手術後の経時的な発声機能評価. 第 21 回日本喉頭科学会、2009.3.26-27、前橋

青山猛、宮丸悟、讃岐徹治、湯本英二. ラット反回神経切断後の神経再支配モデルと完全脱神経モデルの比較. 第 21 回日本喉頭科学会、2009.3.26-27、前橋

東家完、兒玉成博、宮丸悟、青山猛、讃岐徹治、湯本英二. 一側声帯麻痺患者の神経障害部位の違いによる発声機能と 3D-CT 所見についての検討. 第 21 回日本喉頭科学会、2009.3.26-27、前橋

Miyamaru S, Kumai Y, Yumoto E. Long-term effects of a nerve-muscle pedicle implantation to the thyroarytenoid muscle. 6th East Asian Conference on Phonosurgery, 2008.12. 6, Kaoshung, Taiwan

青山猛、宮丸悟、讃岐徹治、湯本英二. 甲状破裂筋の神経支配が残存したラット反回神経損傷モデルの作製. 第 60 回日本気管食道科学会、2008.11.6-7、熊本

宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 長期的にみた神経筋弁移植術による神経再支配の効果. 第 60 回日本気管食道科学会、2008.11.6-7、熊本

東家完、兒玉成博、讃岐徹治、湯本英二. 神経障害部位と声帯振動. 第 60 回日本気管食道科学会、2008.11.6-7、熊本

兒玉成博、東家完、讃岐徹治、湯本英二. 披裂軟骨内転術と併用術式の発声機能評価. 第 60 回日本気管食道科学会、2008.11.6-7、熊本

村上大造、湯本英二. 甲状腺手術における針電極を用いた神経ブロック法. 第 41 回日本甲状腺外科学会、2008.10.16-17、東京

Yumoto E, Miyamaru S, Sanuki T, Kumai Y. Effects of immediate and long-term denervation on the thyroarytenoid muscle. *Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum*, 2008.8.24-27, Berlin, Germany

鮫島靖浩、讃岐徹治、湯本英二. 反回神経麻痺症例における誤嚥についての検討. 第 70 回耳鼻咽喉科臨床学会、2008.6.27-28、長崎

Miyamaru S, Yumoto E. Effects of long-term denervation on the rat thyroarytenoid muscle. 15th World Congress for Bronchoesophagology, 2008.4.1-2, Tokyo

Toya Y, Miyamaru S, Sanuki T, Yumoto E.

Influence of location of nerve damage on phonatory function in patients with vocal fold immobility. 15th World Congress for Bronchoesophagology, 2008.4.1-2, Tokyo

宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 長期脱神経後甲状腺裂筋への神経筋弁移植術の電気生理学的検討. 第20回日本喉頭科学会、2008.3.13-14、佐賀

鮫島靖浩、讃岐徹治、湯本英二. 混合性喉頭麻痺症例の嚥下障害についての検討. 第20回日本喉頭科学会、2008.3.13-14、佐賀

青山猛、東家完、宮丸悟、讃岐徹治、湯本英二. 第20回日本喉頭科学会、2008.3.13-14、佐賀

鮫島靖浩、讃岐徹治、湯本英二. 反回神経麻痺症例の嚥下機能についての検討. 第31回日本嚥下医学会、2008.2.8-2.9、横浜

Yumoto E. Immediate and long-term denervation of RLN on the thyroarytenoid muscle. 2007 Shanghai International Voice Conference, 2007.11.9-13, Shanghai, China

Miyamaru S, Kumai Y, Sanuki T, Ito T, Yumoto E. The alteration of the long term denervated thyroarytenoid muscle. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2007.11.9-10, Sendai, Japan

Yumoto E. Subepithelial hemorrhage and occurrence of laryngeal granuloma. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2007.11.9-10, Sendai, Japan

⑳梶原薫子、宮丸悟、青山猛、熊井良彦、後藤英功、讃岐徹治、湯本英二. 声帯内脂肪注入術におけるbFGF局所投与の有効性. 第59回日本気管食道科学会、2007.11.1-2、前橋

㉑東家完、宮丸悟、讃岐徹治、湯本英二. 障害部位による一側声帯麻痺患者の発声機能. 第59回日本気管食道科学会、2007.11.1-2、前橋

㉒宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 脱神経から長期経過した甲披裂筋への神経筋弁移植術. 第59回日本気管食道科学会、2007.11.1-2、前橋

㉓Yumoto E, Sanuki T, Kumai Y, Miyamaru S. Effect of different laryngeal framework surgeries on respiratory function of patients with unilateral vocal fold. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum, 2007.8.26-29, Seoul, Korea

㉔宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 長期脱神経後の甲状腺裂筋への神経筋弁移植術の検討. 第25回頭頸部自律神経研究会、2007.8.25、大阪

㉕Yumoto E, Sanuki T. Hemorrhage as a possible cause of laryngeal granuloma. 27th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics, 2007.8.5-9, Copenhagen, Denmark

㉖宮丸悟、熊井良彦、湯本英二. 脱神経後の甲状腺裂筋に対する神経再支配の検討. 第108回日本耳鼻咽喉科学会、2007.5.17-19、金沢

㉗湯本英二. 嚥下障害・発声障害の病態と神経調節機構. 第108回日本耳鼻咽喉科学会、2007.5.17-19、金沢

〔図書〕(計 3件)

湯本英二. 発声時声帯の厚みと高低差の評価 - 断層撮影とMPR冠状断像、新編 声の検査法、医歯薬出版、120-123頁、2009年

湯本英二. 第5章 声の高さと強さの検査 4.ボイスプロファイル、新編 声の検査法、医歯薬出版、192-203頁、2009年

湯本英二. 発声障害、メディカルノート症候がわかる、西村書店、96-97頁、2007年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

湯本 英二(YUMOTO EIJI)

熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：40116992

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

蓑田 涼生(MINODA RYOSEI)

熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：30284772

増田 聖子(MASUDA MASAKO)

熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70346998

村上 大造(MURAKAMI DAIZO)

熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70398212