

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591924

研究課題名(和文)声門閉鎖不全の外科手術におけるエビデンスの解明

研究課題名(英文)A clarification of the evidence in the surgery of the glottal insufficiency

研究代表者

梅野 博仁(Umeno, Hirohito)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：40203583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：1)反回神経切除を行った症例で、神経吻合群、声帯内脂肪注入群、非再建群に分類し、音声機能を比較した結果、音声再建術後は有意な音声改善が得られた。2)甲状軟骨形成術と声帯内脂肪注入術を施行した症例の術前・術後の音声と喉頭形態を検討した結果、両群とも有意な音声改善と喉頭携帯の改善が得られた。3)一側声帯麻痺に対する声帯内脂肪注入術で、注入量と治療成績について検討した結果、3ml以上注入した方が音声パラメータの一部の改善効果が有意に長期に渡って維持された。4)声帯癒痕・溝症に対する手術療法として、癒痕・溝声帯上皮の剥離+声帯内脂肪注入術を行い、音声の自覚的・他覚的改善が認められた。

研究成果の概要(英文)：1)Postoperative voice function in patients who received nerve anastomosis or fat injection laryngoplasty was favorable in comparison to no reconstructive surgery group in patients whose recurrent laryngeal nerve was resected. 2) Postoperative voice function and laryngeal figure was improved in both groups post thyroplasty and fat injection laryngoplasty. 3) More than 3ml autologous fat was need for reliable improving the vocal function in patients with vocal fold paralysis who received fat injection laryngoplasty. 4)Postoperative voice function was improved who received epithelium exfoliation and fat injection laryngoplasty in patients with sulcus vocalis and vocal fold scar.

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：反回神経麻痺 癒痕 音声検査 神経吻合術 甲状軟骨形成術 披裂軟骨内転術 声帯内脂肪注入術 声帯溝症 声帯癒痕

1. 研究開始当初の背景

一側声帯麻痺や声門閉鎖不全に対する声帯内注入術・甲状軟骨形成術型・披裂軟骨内転術の各々の術式に対する有効性は報告されているが、その病態に応じた術式の適応は曖昧な点が多い上に、術式間での音声に対する手術効果の比較検討は十分になされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は一側声帯麻痺や声門閉鎖不全の外科治療である、声帯内注入術・甲状軟骨形成術型・披裂軟骨内転術および神経移植・吻合術の各術式に対する適応と治療効果を明確にできるエビデンスを提供することである。

3. 研究の方法

一側声帯麻痺症例に対する手術療法として、披裂軟骨内転術(AA)と披裂軟骨内転(AA) + 甲状軟骨形成術型(TP)のみならず、声帯内脂肪注入術(FIL)と反回神経再建術症例において、術前と術後の声帯形状を比較検討するため、width ratioとbowing ratioの計測と声帯レベル差の評価を行い、各術式において、発声時の声帯形状がどこまで正常に近づけることができたかの評価と音声検査による音声改善の評価を行い、術前声帯像に対する各術式の適応を明確にするエビデンスを提供できるようにする。また、発声時の声門閉鎖不全の原因として、声帯癒痕や声帯溝症が存在する。現在、これらの疾患に対しては著効する治療方法はなかった。最近では再生医療の手法を用いたアプローチが試みられるようになってきた。しかし我々は、これらの疾患に対し、マイクロフラップ法を用いて、声帯上皮を温存し、癒痕組織のみを除去した後に自家脂肪を声帯内に注入する手法で著明な音声改善を得られることに成功した。今後、これらの疾患についても、width ratioとbowing ratioの計測を行い、マイクロフラップ法による声帯上皮の温存と癒痕切除 + 声帯内脂肪注入において、発声時の声帯形状がどこまで正常に近づけることができたかの評価と音声検査による音声改善の評価を行う。

4. 研究成果

1) 甲状腺癌反回神経浸潤症例に対し、反回神経切除を行った39症例について神経吻合群9例(頸神経ワナと反回神経)、声帯内脂肪注入群25例、非再建群5例に分類し、音声機能を比較検討した。その結果、術後12ヵ月のMPT, MFR, PPQの値は非再建群に比べて神経吻合群と脂肪注入群の方が有意に良好であった。術後1ヵ月のMPTとMFRは脂肪注入群が神経吻合群より有意に良好であったが、6ヵ月以降は神経吻合群が脂肪注入群より良くなる傾向があったが有意差は無かった。したがって、反回神経切除症例では切除した反回神経吻合または声帯への脂肪注入を行う音声再建術は妥当性をもった有効

な治療であることが確認された。

2) PTを施行した48例とFILを施行した83例の術前・術後の音声を比較検討した。音声評価はMPT(sec), 平均呼気流量率:MFR(ml/s), 基本周期変動率:PPQ(%), 最大振幅変動率:APQ(%), 規格化雑音エネルギー:NNEa(dB)を用い、喉頭形態の変化は発声時の麻痺側声帯膜様部長に対する声帯突起間隙の割合を示すwidth ratioと、発声時の麻痺側声帯膜様部長に対する麻痺側声帯萎縮長の割合を示すbowing ratioの計測を行った。音声評価の時期(中央値)はTP術後12ヵ月、FIL術後4年であった。各術式における術前・術後の音声改善の評価はpaired t-testを、各術式の術前間および術後間の有意差の検定には各パラメータの術後変化に対する術式間の比較は術前値を調整因子として用いた共分散分析を用いて行った。その結果、TPおよびFILを施行した両群とも全てのパラメータで術後は術前と比較して有意な改善を認めた。一方、両群間において術後はFIL群がTP群よりMPT, MFRでより有意な改善を認めた。その他のパラメータでは両群の術後間に有意な差は認められなかった。

TPとFILは両群とも一側声帯麻痺に対して有意な音声改善が得られる術式であり、声帯レベル差がなければ、どちらの術式を選択しても同等の音声改善が得られると考えられた。FILの空気力学的検査の結果がTPより良好であったのは、TP群の基礎疾患に肺癌が10例(32.3%)に対してFIL群では5例(7.8%)であり、TP群では肺機能低下症例が多かったのが原因であったと考えられた。

3) 一側声帯麻痺に対する声帯内脂肪注入術は麻痺声帯の形態に応じた注入部位と注入量の工夫が必要であるが、適切な注入量についての検討はなされていない。そこで、注入量と治療成績について検討を行った。対象は麻痺側の声帯筋層内に3.0ml未満(平均2.0ml)の脂肪を注入した50例と3.0ml以上(平均4.3ml)注入した23例に分け、各群の音声改善効果と麻痺声帯の形態上の改善効果を検討した。音声検査にはMPT, MFR, FO range, SPL range, PPQ, APQ, NNEaをパラメータに用いた。麻痺声帯の形態改善効果の計測には、患側声帯弓状変化の程度を示すbowing ratioと声帯突起間隙の程度を示すwidth ratioを用いた。術式前後のパラメータの比較は、paired t testを用いて解析した。各パラメータの術後変化に対する術式間の比較は術前値を調整因子として用いた共分散分析を用いた。各術式の前後の値の幾何平均とその信頼区間あるいは平均値と標準誤差を算出した。また、対数変換した変数については各術式における術前値(対数変換したものを)を調整した後値と前値の比の幾何平均とその信頼区間を算出し、NNEaについては術前値を調整した変化量の平均値とその標準誤差を算出した。両側P値<0.05を有意水準の基準とし、解析にはSAS ver.9.2(SAS

Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。結果はすべてのパラメータにおいて両群とも術後には有意な改善が得られた。しかし、術式間の比較において、3ml 以上の脂肪を注入した群が MPT, APQ, NNEa においては 3ml 未満の脂肪を注入した群より有意に変化した値が大きかった。この結果より、声門間隙が大きな症例には 3ml 以上の高容積の脂肪注入が必要な症例があり、3ml 以上注入した方が音声パラメータの一部の改善効果が有意に長期に渡って維持されたものと考えられた。

4) 声帯癬痕・溝症に対する手術療法として、声帯内ステロイド注射、声帯内自家脂肪注入術 (FIL)、声帯内アテロコラーゲン注入術、甲状軟骨形成術 I 型、声帯内筋膜移植術、アテロコラーゲンシート移植術、溝症・癬痕切除術などが行われている。当科では、溝症・癬痕切除術や FIL を施行してきた。しかし、十分に満足できる治療成績が得られた訳ではなかった。そこで、癬痕・溝声帯上皮を剥離することで声帯上皮の癬痕拘縮を緩和し、FIL で声帯粘膜固有層と筋層のポリウムを増加させ、不足した声帯上皮の再上皮化を促す試みを行った。脂肪細胞には脂肪前駆細胞を含めた脂肪幹細胞が多く含まれており、声帯上皮再生に有利に作用する可能性も期待している。手術手技は、声帯癬痕・溝症病変の外側にメスで声帯上皮に切開を加え、癬痕・溝の声帯上皮を可及的に剥離し、下腹部から脂肪吸引法で採取した自家脂肪を声帯筋層から声帯粘膜固有層にかけて注入する。上皮組織に癬痕形成がみられる場合には可及的に癬痕組織を鉗子で除去する。今回、声帯癬痕・溝症に対して、声帯癬痕・溝上皮の剥離+FIL を 2 例に施行した。症例 1 は両側声帯癬痕上皮を剥離し、上皮下の癬痕を可及的に鉗除した後、両側の FIL を施行した。空気力学的検査では、MPT は術前 8.8 秒から術後 17.2 秒に延長し、MFR は 561ml/s から 234ml/s に減少した。また、音響分析では術後に PPQ, APQ, NNEa の軽度改善を認めた。症例 2 は左癬痕声帯の上皮剥離+FIL を行い、術前にみられたストロボスコープでの声門閉鎖不全は術後に消失した。術後の空気力学的検査に著変は無かったが、音響分析では PPQ, APQ, Jitter, Shimmer, NHR の軽度改善を認め、音声の自覚的・他覚的改善が認められた。

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 1 件)

- 1) Hirohito Umeno, Shun-ichi Chitose, Kiminori Sato, Yoshihisa Ueda, Tadashi Nakashima: Long-term postoperative vocal function after thyroplasty type I and fat injection laryngoplasty. Ann Otol Rhinol

Laryngol 121, 査読あり: 185-191, 2012

〔学会発表〕(計 6 件)

- 1) 梅野博仁, 栗田 卓, 藤 宏美, 千年俊一, 深堀光緒子, 中島 格: 声帯癬痕・溝症に対する声帯上皮剥離・声帯内脂肪注入術. 第 26 回日本喉頭科学会. 那覇. 2014/3/6-7
- 2) Hirohito Umeno, Shun-ichi Chitose, Kiminori Sato, Yoshihisa Ueda, Tadashi Nakashima: Symposium. Comparative Study of Autologous Fat Injection Laryngoplasty and Thyroplasty Type I. 20th International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS) World Congress. Seoul, Korea. 2013/6/1-5
- 3) Hirohito Umeno, Shun-ichi Chitose, Akiteru Maeda, Takeharu Ono, Ryota Mihashi, Yoshihisa Ueda, Kiminori Sato, Tadashi Nakashima: Long term effect of fat injection laryngoplasty according to the fat volume in patients with unilateral vocal fold paralysis. The 91th Annual Meeting of the American Broncho-Esophageal Association. San Diego, USA. 2012/4/18-19
- 4) 梅野博仁, 千年俊一, 前田明輝, 小野剛治, 末吉慎太郎, 栗田 卓, 佐藤公則, 中島 格: 声帯内自家脂肪注入術における脂肪注入量による治療成績の検討. 第 24 回日本喉頭科学会. 金沢市. 2012/3/8-9
- 5) 梅野博仁, 千年俊一, 荒木謙三, 原口正大, 深堀光緒子, 栗田 卓, 末吉慎太郎, 佐藤公則, 中島 格: 声帯内自家脂肪注入術における音声と声帯形態上の長期改善効果. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会. 京都. 2011/5/19-21

6) Hirohito Umeno, Shun-ichi Chitose,
Yoshihisa Ueda, Kiminori Sato,
Tadashi Nakashima : Postoperative
vocal function of thyroplasty type I
and fat injection laryngoplasty. The
90th Annual Meeting of the American
Broncho-Esophagological Association .
Las Vegas, USA. 2010/4/28-29

〔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

梅野博仁 (UMENO, Hirohito)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：40203583

(2) 研究分担者

千年俊一 (CHITOSE, Shun-ichi)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：20299514

(3) 連携研究者

佐藤公則 (Sato, Kiminori)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：70196228

(4) 連携研究者

上田祥久 (UEDA, Yoshihisa)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：20299415