

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29日現在

機関番号：17401
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22791609
 研究課題名（和文） 痙攣性発声障害の治療に関する基礎研究
 研究課題名（英文） Basic research of treatment for Spasmodic Dysphonia
 研究代表者
 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

研究成果の概要（和文）：

甲状軟骨正中切開声門開大動物モデルを用いて、長期的な声門閉鎖不全状態が内喉頭筋や神経に与える影響を詳細に検討することで、痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術Ⅱ型の効果が間接的に神経・筋に影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした研究をおこなった。手術操作による組織学的変化を認めたが、甲状軟骨形成術Ⅱ型のモデルとしては甲状軟骨の開大状態がシリコンシムで開大維持できているかは不明であったこのなどの理由で不適當であった。小動物の選択や開大維持の材料の選択工夫が必要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Animal model for type II thyroplasty were developed for assessing nerve and muscle change after incised thyroid cartilage. We only find minor changes of surgical tissue after surgery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医学

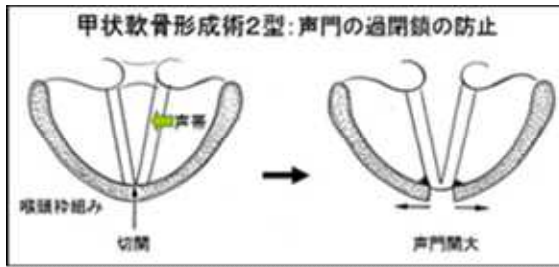
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：痙攣性発声障害

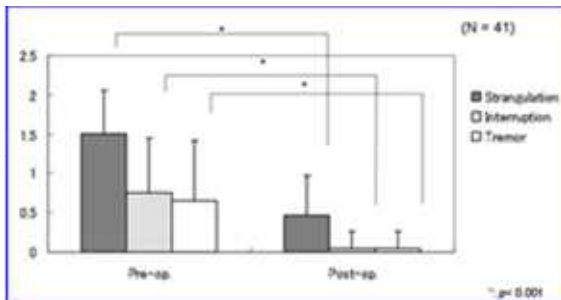
1. 研究開始当初の背景

痙攣性発声障害は稀な疾患とされており、喉頭筋の痙攣様異常運動により発声中に声の詰まりや途切れ、震えを来す原因不明の疾患である。自覚症状として、声が「出ない」あるいは「詰まる」という訴えが多くみられ、精神的緊張や電話での会話によって悪化することが多い。治療として、声帯筋の痙攣を麻痺させて症状

を軽減する目的で、一側反回神経切断術が行われていた（Ann Otol Rhinol Laryngol. 1976,85: 451-459）が、再発症例が多く行われなくなった。現在では神経筋接合部を遮断するボツリヌストキシンの声帯筋内注入術が世界的にゴールドスタンダードである。この治療は外来での処置が可能なことや恒久的な障害を残さない利点があるが、効果が3～4ヶ月と限定されており、患者は注射を一



生続ける必要がある (Laryngoscope. 1988, 98:193-197, Arch Otolaryngol Head Neck Surg.1987, 113: 603-605, Acta Otolaryngol Suppl(Stockh). 1993, 504: 155-157)。また本邦では保険認可されていないこともあり、自費診療で行われているのが現状である。一方長期的な効果が期待できる甲状軟骨形成術Ⅱ型が報告され、普及しつつある(Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000, 109:187-193, Laryngoscope. 2001, 111:615-621)。これは症状が声門過閉鎖に起因することに注目し、喉頭杓組みを開大することで過閉鎖を半永久的に防止する術式である。申請者は手術を行った 41 名の内転型痙攣性発声障害について術前と術後半年以上経過時の症状について評価を行い、聴覚印象上、声の詰まりはもちろん、途切れや震えについても有意に改善



することを報告した (Laryngoscope. 2007, 117: 2255-9)。神経、筋組織に影響を及ぼさない甲状軟骨形成術Ⅱ型が、声の震えまで軽減させたことは予測外であり、改善メカニズムは不明である。ボツリヌストキシン治療を受けていた痙攣性発声障害患者の内喉頭筋と反回神経の組織学的評価で、ボツリヌストキシンの影響のない外側輪状披裂筋では、Myosin Heavy Chain(MyHC)において Type II の比率が正常と比較して増加し、さらに反回神経の線維径は正常より太く、痙攣性発声障害は、喉頭の神経・筋組織に形態的变化を及ぼすことが報告された (Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003, 112:334-341)。甲状軟骨形成術Ⅱ型が、声の震えを軽減させるのは病態自体を改善している可能性が考えられる。声の震えは通常緊張時に悪化するが、正常者でも過度の緊張による声の震えはみられる。これは声もしくは声門の状態が運動性言語中枢に情報伝達され反回神経、内喉頭筋の活動を増幅することによるのではないかと考えた。そこで甲状軟

骨形成術Ⅱ型が痙攣性発声障害の声の震えを改善するメカニズムとして、声門過閉鎖が防止され声の詰まりが消失したことが中枢にフィードバックされ続け、内喉頭筋と反回神経の活動を抑制し声の震えを軽減もしくは消失させている可能性があるかと予測した。痙攣性発声障害により神経・筋組織に変化が起こるのであれば、この神経筋活動の抑制により内喉頭筋と反回神経の組織学的変化をきたすことが考えられる。

本研究では組織学的検討を行うためラットを用いた甲状軟骨形成術Ⅱ型モデル(声門閉鎖不全を神経・筋組織に直接影響しない方法で作成した動物モデル)を用い、神経・筋組織の詳細な評価を行い、発声時の声門閉鎖程度が内喉頭筋・反回神経へ及ぼす影響を検討する。

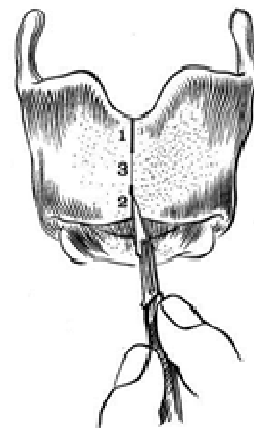
2. 研究の目的

声帯過閉鎖防止目的で喉頭杓組みを前方で左右に広げる甲状軟骨形成術Ⅱ型が痙攣性発声障害独特の声の詰まりを消失させる。さらに声の震えについても自覚的に徐々に改善させることを経験している。神経や筋組織に直接影響を及ぼさない甲状軟骨形成術Ⅱ型によって声の震えが改善するのは、長期的な声門開大による発声様式の変化が中枢に伝えられ、神経・筋組織に影響を及ぼしていると予想した。そこで甲状軟骨正中切開声門開大動物モデルを用いて、長期的な声門閉鎖不全状態が内喉頭筋や神経に与える影響を詳細に検討することで、痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術Ⅱ型の効果が間接的に神経・筋に影響を及ぼすのかを明らかにする。

3. 研究の方法

1. 甲状軟骨正中切開による声門閉鎖不全動物モデル(甲状軟骨形成術Ⅱ型モデル)の作成

Wistar系ラットを用い、全身麻酔下にラット甲状軟骨を正中で切開した後、以下の2種の処置モデルを作成する: ①正中切開のみ(対照群)、②シリコンシムを甲状軟骨切開部に挿入し固定する(甲状軟骨形成術Ⅱ型群)



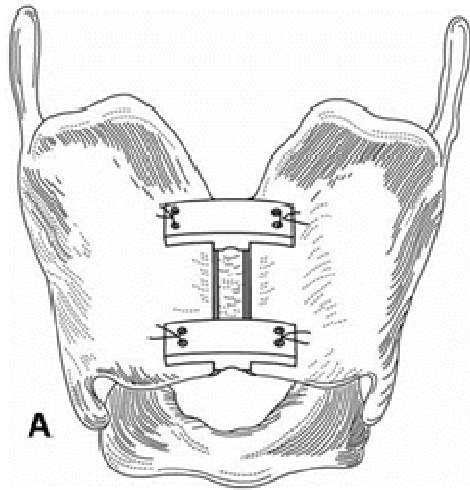


図 A)。またコントロール群として③無処置ラットも準備する。シリコンシムの大きさ（声門開大幅）はラットが鳴いた際の音が有響音から無響音に変化する程度の大きさとする。鳴いた際の声門はキセノン光源装置下に内視鏡で確認する。

2. 内喉頭筋の線維、神経線維数と径、筋線維タイプの組織学的観察

上記処置後、2、4、10 週経過後、喉頭を摘出し凍結保存する。10 μ m 厚の前額断連続切片を作成し、筋線維については HE 染色を行う、反回神経は喉頭進入部より 1cm 採取し、冠状断薄切切片を作成しトルイジンブルー染色を行う。画像解析装置に取り込み、甲状披裂筋、外側輪状披裂筋全体の断面積、筋線維径、反回神経線維数と線維径をそれぞれ計測し、①群と②群の結果とを③群のコントロールと比較検討する。筋線維 Type は、各種構成タンパク (MyHC) の Type 1、2A、2B、2X、EO 各々に RT-PCR 法で半定量的に測定する。

4. 研究成果

痙攣性発声障害の治療法である甲状軟骨形成術 II 型によって声の震えが改善するのは、長期的な声門開大による発声様式の変化が中枢に伝えられ、神経・筋組織に影響を及ぼしていると予想した。

そこで甲状軟骨正中切開声門開大動物モデルを用いて、長期的な声門閉鎖不全状態が内喉頭筋や神経に与える影響を詳細に検討することで、痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術 II 型の効果が間接的に神経・筋に影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした研究をおこなった。

甲状軟骨正中切開による声門閉鎖不全動物モデル (甲状軟骨形成術 II 型モデル) の作成を行った。Wistar 系ラットを用い、全身麻酔下にラット甲状軟骨を正中で切開した後、以下の 3 種の処置モデルを作成する：①正中切開のみ (対照群)、②シリコンシムを甲状軟骨切開部に挿入し 9-0 ナイロン糸で固定する

(甲状軟骨形成術 II 型群)、③シリコンシムを甲状軟骨切開部に挿入し 9-0 ナイロン糸で固定した状態で 12 週経過させた後にシリコンシムを除去したモデル (声門閉鎖不全後改善群)、④無処置ラット (コントロール群とした)。

ラットの喉頭は小さいこと声門開大幅は個々に異なること、シリコンシムは 1mm 程度の大きさのため、固定が非常に困難であった。

手術操作による組織学的変化を認めたが、甲状軟骨形成術 II 型のモデルとしては甲状軟骨の開大状態がシリコンシムで開大維持できているかは不明であったこのなどの理由で不適當であった。

小動物の選択や開大維持の材料 (たとえばチタンなど) の選択工夫が必要であると考えられた。

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 5 件)

① 讃岐徹治. 痙攣性発声障害の取り扱い. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 3, 2012, 115-127, 査読あり

② 讃岐徹治他、内転型痙攣性発声障害、喉頭 24, 2012, 80-83, 査読あり

③ 讃岐徹治他、甲状軟骨形成術 2 型専用手術器具. 音声言語医学 52, 2011, 271-275, 査読あり

④ Tetsuji Sanuki, et al. Effects of type II thyroplasty on adductor spasmodic dysphonia. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 142, 2010, 540-546, 査読あり

⑤ Nobuhiko Isshiki, Tetsuji Sanuki. Surgical Tips of the Type II thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia: Modified Technique after Reviewing Unsatisfactory Cases. Acta oto-laryngologica. 130, 2010, 275-280, 査読あり.

[学会発表] (計 2 件)

① 讃岐徹治他、喉頭枠組み手術、第 64 回日本気管食道科学会 2012 年 11 月 8 日 ホテル日航 (東京)

② Sanuki tetsuji 他 Voice QOL after Type II thyroplasty for Spasmodic Dysphonia. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) Annual Meeting & OTO EXPO 2011 年 9 月 13 日 Moscone Center サンフランシスコ (米国)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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