 総 説

(第 56 回日本音声言語医学会シンポジウム：声帯内注入術—何をどこに：適応と限界)

声帯内ヒアルロン酸注入術

楠山 敏行¹⁾ 福田 宏之²⁾ 木村 晋太³⁾

要 約：声門閉鎖不全に対する代表的な外科的治療法の一つに声帯内注入術がある。わが国では注入物質としてシリコンが頻用された後、今日までアテロコラーゲン、自家脂肪、リン酸カルシウム骨ペースト等が用いられてきた。さらには分子生物学的アプローチとして増殖因子の注入も試みられている。どの注入物質にも長所と短所があり、理想的なものはいまだ存在しない。

われわれは、注入材料の新たな可能性としてヒアルロン酸に注目し治療に用いてきた。今回、13 例の声門閉鎖不全に対し声帯内ヒアルロン酸注入術を施行し、その適応と限界について検討し、以下の結論を得た。

1. 特に振動部声帯の質量補正を目的とした注入材料としての有効性を示唆した。
2. 他の注入材無効例にも有効性を示した。
3. 声帯の内方移動を目的とする場合は hard type または他の術式が望ましい。

索引用語：声帯内注入術，ヒアルロン酸，癥痕声帯，反回神経麻痺，声帯萎縮症

Injection Laryngoplasty Using Hyaluronic Acid for Treatment of Glottal Insufficiency

Toshiyuki Kusuyama¹⁾, Hiroyuki Fukuda²⁾ and Shinta Kimura³⁾

Abstract: Injection laryngoplasty is one of the typical remedies used in the treatment of glottal insufficiency. In Japan, silicone, collagen, autologous fat, and calcium phosphate cement have been used as injectable materials. No material, however, has been able to fully satisfy all ideal conditions with respect to biocompatibility, non-absorbency, non-migration, and ready formulation for easy injection.

Hyaluronic acid (HA) is one component of the extracellular matrix that plays a key role in tissue viscosity, shock absorption, wound healing, and space filling. Research into the role of HA in laryngology indicates that it has profound effects on the structure and viscoelasticity of vocal folds.

Injection laryngoplasty using HA was performed on 13 patients with glottal insufficiency. The indications and limitations of injection laryngoplasty using HA were discussed.

東京ボイスクリニック¹⁾：〒108-0075 東京都港区港南 2-6-7 大善ビル 7 階

国際医療福祉大学東京ボイスセンター²⁾：〒107-0052 東京都港区赤坂 8-10-16 山王病院 2 階

アニモ³⁾：〒231-0015 横浜市中区尾上町 2-27 大洋建設関内ビル 4 階

¹⁾Tokyo Voice Clinic: 2-6-7 Konan, Minato-ku, Tokyo 108-0075, Japan

²⁾Tokyo Voice Center, International University of Health and Welfare: 8-10-16 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan

³⁾Animo: Taiyou Kensetsu Kannai Bldg. 4F, Onoe-chou 2-27, Naka-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 231-0015, Japan

2011 年 12 月 26 日受稿 2012 年 2 月 15 日受理

- 1) For augmentation of the vibrating part of the vocal fold, injection laryngoplasty using HA was indicated to be effective.
- 2) Injection laryngoplasty using HA was indicated to be effective for patients who underwent injection laryngoplasty using other materials and had bad outcomes.
- 3) Another operative procedure is indicated for medialization of vocal folds.

Key words: injection laryngoplasty, hyaluronic acid, vocal fold scar, vocal fold paralysis, vocal fold atrophy

はじめに

声門閉鎖不全に対する代表的な外科的治療法の一つに声帯内注入術がある。声帯内注入術における注入物質として1911年にBrünings¹⁾が用いたパラフィン以来さまざまなものが挙げられる。わが国においてはシリコン²⁾が頻用された後、今日までにアテロコラーゲン³⁻⁵⁾、自家脂肪⁶⁻¹⁰⁾、そしてリン酸カルシウム骨ペースト¹¹⁻¹³⁾が使用されてきた。さらには分子生物学的アプローチとしての増殖因子の注入¹⁴⁾も試みられている。しかしながらいずれの注入物質にも長所と短所があり、理想的な注入物質としての条件を満たすものはいまだ確立されていないのが現状である。

われわれは、声帯内注入材料の新たな可能性として海外での報告も数少なく¹⁵⁻¹⁸⁾、国内では報告例のないヒアルロン酸製剤に注目し、治療に用いてきた¹⁹⁾。今回、さらに症例数を増やし13例の声門閉鎖不全症例に対し声帯内ヒアルロン酸注入術を施行し、その適応と限界につき報告する。

手術手技

手術は局所麻酔下に経口的に施行した。局所麻酔として、4%塩酸リドカインを用いて咽頭喉頭に表面麻酔を行った。助手が鼻腔より挿入した喉頭電子スコープにより喉頭を観察した。注入材料はAnteis社(スイス)製注入用ヒアルロン酸Esthelis® Softまたは、Fortes® Extraを使用した。ヒアルロン酸入りのシリンジに経口用喉頭注入針(永島医科器械)を装着し、注入した(図1)。術後の沈黙期間は3日間とした。術後約1ヵ月の時点で効果が不十分であると判断した症例には再度注入術を施行した。術後約1ヵ月の時点で効果が不十分であると判断した症例には再注入による補正を施行した。本手術は山王病院倫理委員会の審査・承認を経て施行した。

症例提示

代表例を示す。

症例1：声帯萎縮症例

患者：42歳，女性

主訴：嗄声

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：中学入学時より嗄声および発声困難感を認めていた。5年前に某大学病院にてアテロコラーゲン声帯内注入術を3度施行するも満足な結果が得られなかった。今回、インターネットなどの情報を基に音声治療を希望し、当センターを受診した。

初診時所見：喉頭内視鏡にて軽度の声帯萎縮を認めた。喉頭ストロボスコープでは声門閉鎖不全を認め、粘膜波動は規則性が障害され左右および前後の位相差を認めた(図2a)。音声は二重声となっていた。

治療経過：患者の希望を優先し、vocal function exercises およびアクセント法を中心とした音声治療を施行するも改善が得られず、声帯内ヒアルロン酸注入術を施行した。

手術：Esthelis® Soft を主に声帯粘膜固有層に注入した。声帯遊離縁がわずかに膨隆するレベルで注入を終了した。左声帯に0.2 cc、右声帯に0.25 ccの注入量であった。

図1 手術手技

喉頭電子スコープにより喉頭を観察し、経口的にヒアルロン酸を声帯内に注入する。

a: 初診時

b: 術後3ヵ月

図2 症例1: 喉頭ストロボスコープ所見

1. 吸気時, 2. opened phase, 3. closing phase, 4. closed phase. 初診時の所見と比較し, 術後声帯振動の振幅が増大し, 閉鎖期が延長した.

図3 症例1: 手術前後の音響分析結果

POW: 術後週数, POM: 術後月数. 術前と比較し, すべてのパラメーターで改善を認めた.

術後経過: 術後4日の発声再開時より二重声は消失し, 発声困難感は軽減した. 術後1週間の喉頭ストロボスコープでは声門閉鎖不全は改善し, 声帯振動における左右および前後の位相差が消失し, 規則性が回復した. 術後3ヵ月の喉頭ストロボスコープでは, 術後

a: 初診時

b: 術後3ヵ月

図4 症例2: 喉頭ストロボスコープ所見

1. 吸気時, 2. opened phase, 3. closing phase, 4. closed phase. 初診時と比較して術後声門閉鎖不全は改善し, 声帯振動における振幅も増大した.

図5 症例2: 手術前後の音響分析結果

POM: 術後月数. 術前と比較し術後10ヵ月間すべてのパラメーターで改善を認めた.

1週間後と比較して声帯振動の振幅が増大し, 閉鎖期がさらに延長する良好な結果となった (図2b). 術前後の音響分析結果を示す (図3). 術前と比較し術後1週間でPPQ, APQは減少し, H/Nは増加した. 術後3ヵ月ではすべてのパラメーターにおいてさらなる改

善を認めた。

症例 2：瘢痕声帯症例

患者：24 歳，男性

主訴：嗄声

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：高校入学時より嗄声および発声困難感を認めていた。7 年前に某医療施設にて声帯溝症の診断にて声帯内自家筋膜移植術を施行するも良好な結果が得られず筋膜摘出術を施行した。今回，さらなる治療法を希望し，当センターを受診した。

初診時所見：喉頭内視鏡にて右声帯は萎縮を伴う溝症，左声帯は萎縮を伴う術後性瘢痕を認めた。喉頭ストロボスコープでは著明な声門閉鎖不全を認めた（図 4a）。

治療経過：vocal function exercises およびアクセント法を中心とした音声治療を施行するも改善が得られず，声帯内ヒアルロン酸注入術を施行した。

手術：Esthelis® Soft を主に声帯粘膜固有層に注入した。声帯膜様部が全長性に下面まで膨隆するまで注入し終了した。左声帯に 0.4 cc，右声帯に 0.3 cc の注入量であった。

術後経過：術後 1 ヶ月の喉頭ストロボスコープ所見では，声門閉鎖不全はやや改善し，声帯振動における振幅の増大を認めた。術後 3 ヶ月の喉頭ストロボスコープでは，術後 1 ヶ月後と比較して声門閉鎖不全はさらに改善し，声帯振動における振幅もさらに増大する結果となった（図 4b）。術前後の音響分析結果を示す（図 5）。術前と比較し術後 1～10 ヶ月までの 10 ヶ月間すべてのパラメーターにおいて改善を認めた。

症例 3：反回神経麻痺症例

患者：55 歳，女性

主訴：嗄声

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：4 年前に嗄声を認め，某大学病院を受診した。反回神経麻痺の診断にて，責任病変の精査の結果，異常を認めず，経過観察となっていた。今回，治療を希望し，当センターを受診した。

初診時所見：喉頭内視鏡にて左声帯の軽度の萎縮を伴う左反回神経麻痺を認め，喉頭ストロボスコープでは声門閉鎖不全および声帯振動の左右の位相差を認めた（図 6a）。

治療経過：希望にて声帯内ヒアルロン酸注入術を施行した。

手術：Fortes® Extra を声帯筋層内に注入した。左声帯膜様部外側やや後方に 0.1 cc，左声帯膜様部外側

a：初診時

b：術後 2 年 6 ヶ月

図 6 症例 3：喉頭ストロボスコープ所見

1. 吸気時，2. opened phase，3. closing phase，4. closed phase. 初診時と比較して術後声門閉鎖不全は改善し，声帯振動の左右の位相差はほぼ消失した。

図 7 症例 3：手術前後の音響分析結果

POM：術後月数，POY：術後年数。術前と比較し，すべてのパラメーターで改善を認めた。

中央に 0.1 cc の計 0.2 cc の注入量であった。

術後経過：術後 1 ヶ月の喉頭ストロボスコープ所見では，声門閉鎖不全は改善し，声帯振動の左右の位相差はほぼ消失した。術後 2 年 6 ヶ月においても同様の所見を認めた（図 6b）。術前後の音響分析結果を示す

表1 全症例結果

名前	性別	年齢	疾患	有効期間(月)	タイプ	左量 (ml)	右量 (ml)	平均 (ml)
S.T.	F	42	声帯萎縮症	9	soft	0.2	0.25	0.18
T.I.	M	60	声帯萎縮症	6	soft	0.05+0.1	0.25+0.05	
O.S.	M	72	声帯萎縮症	5(D)	soft	0.1	0.15	
M.I.	F	41	声帯萎縮症	1(D)	soft	0.05+0.1	0.05+0.1	
K.M.	F	38	瘢痕声帯	16(D)	soft	0.4	0.2	0.35
N.H.	M	24	瘢痕声帯	10	soft	0.4	0.3	
S.F.	F	39	瘢痕声帯	10	soft	0.4	0.4	
N.N.	M	76	反回神経麻痺	5(D)	soft	0.3+0.3		0.41
O.M.	M	65	反回神経麻痺	18(D)	hard	1+0.2		
H.F.	M	61	反回神経麻痺	3	hard	0.1+0.1	0.15	
E.N.	F	42	反回神経麻痺	7(D)	soft	0.15		
E.O.	F	55	反回神経麻痺	30	hard	0.2		
T.F.	M	60	喉頭部分切除術後	11	soft	1		1

タイプ soft : Esthelis Soft, hard : Fortelis Extra, 量+ : 約1ヵ月後施行した再注入量

(図7). 術前と比較し術後2年6ヵ月までの間すべてのパラメーターにおいて改善を認めた.

全症例結果

全症例の内訳を示す(表1). 声帯萎縮症4例, 瘢痕声帯3例, 反回神経麻痺5例, および喉頭部分切除術後1例の計13例であった. 平均有効期間は10.1ヵ月, 平均片側注入量は声帯萎縮症0.18 ml, 瘢痕声帯0.35 ml, 反回神経麻痺0.41 mlであった. 再注入を施行した症例は5例であった. 合併症を疑わせる所見は全症例において認められなかった.

声帯内ヒアルロン酸注入術について

ヒアルロン酸はNアセチルDグルコサミンとDグルクロン酸が繰り返し連結された直鎖状グルコサミノグリカン(ムコ多糖)であり, 生体における最大の高分子ポリマーである. その特性は水和力や粘弾性, そして水溶液中でとりうる可変的な網目構造をもつことにある. また, 細胞移動や分化, 増殖などの生理的物理的現象にもかかわる. 単純な構造でありながらこのような幅広い特徴をもつことはターンオーバーの過程で数1000~1000万Daにまで及ぶ多様な分子量をとることに由来するとされる²⁰⁾. ヒアルロン酸は関節, 硝子体, 皮膚, 脳など広く体内に分布し, 喉頭においても声帯粘膜固有層浅層内に広く分布する²¹⁾. 声帯内のヒアルロン酸を酵素消化し声帯の粘弾性を検討した研究により, ヒアルロン酸は声帯振動において最も重要な役割を担う細胞外マトリックスと考えられている²²⁾.

今回, 注入材料として主に Anteis 社製 Esthelis®

Soft を使用した. 注入用ヒアルロン酸製剤のなかでは最も軟らかいものの一つで, 目尻のしわなど, 真皮浅層から中間層への注入材料としてより軟らかい補正を目的に開発, 製造された20 mg/mlの注入用ヒアルロン酸製剤である. これを主に声帯粘膜固有層に注入した結果, 酵素消化されるまでの平均10ヵ月間, 喉頭ストロボスコープ所見および音響分析におけるすべてのパラメーターにおいて術前と比較し著明な改善を認めた. 使用したヒアルロン酸製剤が声帯粘膜波動に適した物性であり, 振動部声帯のボリュームロスの補正として有用な注入材料であることを示唆する. 同社のヒアルロン酸製剤は架橋密度を調節することにより濃度, すなわち硬度の異なる4種類のラインアップをもつ. もともと皮膚への注入を目的に開発され, 20 mg/ml (Esthelis® Soft); 真皮浅層, 22.5 mg/ml (Esthelis® Basic); 真皮中間層, 25.5 mg/ml (Fortes® Extra); 真皮深層, 26 mg/ml (Modelis Shape); 皮下, 骨膜上と使い分けられてきた. 前述したように振動部声帯のボリューム補正には低濃度のタイプが有効であったが, 反回神経麻痺症例で示したように声帯内方移動を目的とするには高濃度のタイプが適切であると思われる.

当ヒアルロン酸製剤は従来の注入用ヒアルロン酸製剤と比較して, 1) バイオテクノロジーを用いた非動物性発酵による精製であるため感染性の心配がなくまたアレルギー反応がきわめて起こりにくい, 2) 粒子を形成しない単一形状ゲル状の物性であり, かつ架橋密度を高濃度の部分と低濃度の部分を混在させることにより注入時の抵抗性, 注入後の不均一性, と持続効果の諸問題に対処している, 3) 商品は注入用シリン

ジ仕様のため操作がきわめて簡便である、などの特徴をもち、新たな声帯内注入材料として今後期待されうるものと思われる。

加えて、術直後と比較し時間の経過とともにすべてのパラメーターにおけるさらなる改善傾向を認めた。Hallen らはウサギの声帯内ヒアルロン酸注入術後の組織学的検討を行い、血管新生および、線維芽細胞、コラーゲン、内因的ヒアルロン酸の出現などによる結合組織の新たな形成は月数が増すにつれて増加を認めたと報告した¹⁵⁾。本研究におけるパラメーターの改善も同様の反応を見た結果である可能性が考えられる。

こうした経過を鑑み、現在注入時には過剰補正を行わず、術後約1ヵ月の時点で効果が不十分と判断した症例に再注入による補正を施行している。今回の検討では13例中5例に再注入による補正を施行した。疾患により異なる可能性を含め、注入量、再注入の時期など今後も検討を要する課題である。

また、代表例で示したようにコラーゲン注入術や筋膜移植術および除去術の術後の症例においてもヒアルロン酸注入術は良好な経過を示した。症例の蓄積が必要であることはいうまでもないが、他の注入材料無効例においても今後積極的に同手術法の適応を検討したいと考える。

同時に長期的な経過観察を続けていくことが必須と思われる。

ま と め

声門閉鎖不全症例に対し声帯内ヒアルロン酸注入術を施行し、良好な結果が得られた。

振動部声帯の質量補正を目的とした注入材料として、その有効性と安全性より現時点で最良の物質の一つと考えられた。

文 献

- Brünings W: Über eine neue Behandlungs Methode der Rekurrenslähmung. Verhandl Ver Deutsch Laryngol, 18: 93-98, 1911.
- 福田宏之: 注入用 silicone による vocal rehabilitation. 日耳鼻, 73: 1506-1526, 1970.
- Ford CN and Bless DM: Clinical experience with injectable collagen for vocal fold augmentation. Laryngoscope, 96: 863-869, 1986.
- 湯本英二, 岡村和憲, 川村裕二, 他: 片側反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン声帯内注入療法. 日気食会報, 39: 271-274, 1988.
- Kimura M, Nito T, Imagawa H, et al: Collagen injection as a supplement to arytenoid adduction for vocal fold paralysis. Ann Otol Rhinol Laryngol, 117(6): 430-436, 2008.
- Mikaelian DO, Lowry LD and Sataloff RT: Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope, 101: 465-468, 1991.
- 小川佳伸, 松永 喬, 古川太一, 他: 自家脂肪注入による声帯麻痺治療例. 耳鼻臨床, 87: 1257-1262, 1994.
- 梅野博仁, 千年俊一, 白水英貴, 他: 病因を考慮した声帯内注入術. 日気食, 53: 113-118, 2002.
- Sato K, Umeno H and Nakashima T: Histological investigation of liposuctioned fat for injection laryngoplasty. Am J Otolaryngol, 26: 219-225, 2005.
- 田村悦代, 福田宏之, 楠山敏行, 他: 頬部脂肪体を用いた声帯内自家脂肪注入術の1例. 喉頭, 18: 124-126, 2006.
- 塩谷彰浩, 池田麻子, 富藤雅之, 他: リン酸カルシウム骨ペースト (BIOPEX®) を用いた声帯内注入術. 喉頭, 16: 127-130, 2004.
- Ikeda A, Shiotani A, Mori Y, et al: Suitability of calcium phosphate cement for injection laryngoplasty in rabbits. ORL J Otorhinol, 68: 103-109, 2006.
- 大久保啓介, 斎藤康一郎, 藤峰武克, 他: 声帯内 BIOPEX® 注入術. 音声言語医学, 48: 171-177, 2007.
- Hirano S, Kishimoto Y, Suehiro A, et al: First human case treated with fibroblast growthfactor. Laryngoscope, 118: 2254-2259, 2008.
- Hallen L, Johansson C and Laurent C: Cross-linked Hyaluronan (Hylan B Gel): a New injectable remedy for treatment of vocal fold insufficiency —an animal study. Acta Otolaryngol, 119: 107-111, 1999.
- Dahlqvist Å, Gärskog O, Laurent C, et al: Viscoelasticity of rabbit vocal folds after injection augmentation. Laryngoscope, 114: 138-142, 2004.
- Hertagård S, Hallen L, Laurent C, et al: Cross-linked hyaluronan used as augmentation substance for treatment of glottal insufficiency: safety aspects and vocal fold function. Laryngoscope, 112: 2211-2219, 2002.
- Hertagård S, Hallen L, Laurent C, et al: Cross-linked hyaluronan versus collagen for injection treatment of glottal insufficiency: 2-year follow-up. Acta Otolaryngol, 124: 1208-1214, 2004.
- 楠山敏行, 森 有子, 宮本 真, 他: 声門閉鎖不全に対する声帯内ヒアルロン酸注入術の治療経験. 喉頭, 20: 133-137, 2008.
- 井上紳太郎, 佐用哲也: ヒアルロン酸のターンオーバーと疾患. 生化学, 77(9): 1152-1164, 2005.
- Ward PD, Thibeault SL and Gray SD: Hyaluronic acid: its role in voice. J Voice, 16(3): 303-309, 2002.
- Chan RW, Gray SD and Titze IR: The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics. Otolaryngol Head Neck Surg, 124: 607-614, 2001.

別刷請求先: 〒108-0075 東京都港区港南 2-6-7
大善ビル7階
東京ボイスクリニック
楠山敏行