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)

声帯内側頭筋筋膜自家移植

角田 晃一

要 約：声帯注入術 100 年の歴史を鑑みれば、成績のいかんを問わず安全な物質が理想であり、自家組織で持続する注入物質の必然性が指摘された。つまり「人間に不自然な物質は、生体の防御機構により淘汰される」と考えられる。

それに対し 1997 年以降、声帯溝症に対してラインケ腔に自家側頭筋筋膜を移植する手法、Autologous Transplantation of Fascia into the Vocal folds (ATFV) を用いて声門閉鎖不全と音声の改善を試みてきた。その後の厚生労働省の難治疾患研究事業「声帯溝症」班研究においても有効性は明らかであった。

一方で再生手術であるがゆえ、細胞そのものの活性の低い加齢による声帯萎縮や、早老症 Werner 症候群では効果が弱く、再生が遅いなど問題点もある。

そこで、移植と同時に骨髄から新鮮な分裂機能の高い間葉系幹細胞を動員、つまり自家筋膜移植と同時にあるいは前後に G-CSF を静注することで、移植創に幹細胞を効率良く供給し、創傷治癒機転を補強することで、ATFV の効率が上がるのではないかと推測、提案した。

索引用語：声帯溝症、声門閉鎖不全、声帯内側頭筋筋膜自家移植、再生手術、幹細胞

Autologous Transplantation of Fascia into the Vocal Folds

Koich Tsunoda

はじめに

1997 年以降声門閉鎖不全、特に声帯溝症に対してラインケ腔に自家側頭筋筋膜を移植する手法、Autologous Transplantation of Fascia into the Vocal folds : ATFV (日本語名：声帯内側頭筋筋膜自家移植術) を用いて声門閉鎖不全と音声の改善を試みてきた。本法は、自家移植で萎縮したラインケ腔を再生させる声帯の再生を図る手術であり世界的にも多くの良好な追試や変法も発表されている。

平成 21 年度厚生労働省の難治疾患克服研究事業に「声帯溝症」が取り上げられ、音声外科を専門とする

医療機関を中心に疫学調査を行い臨床成績がまとめられた。さらに患者に対するアンケート調査を行い医療側の問題点や、視覚聴覚障害に比べ社会から認知されず、逆に誤解を受ける傾向にある多くの患者の苦しみ等が、明らかになった。

治療については、症例は少ないがさまざまな治療法を試みられた声帯溝症に対して、最終的に ATFV が行われており、患者の満足度も良好であることが証明された。本法はより慎重な術後管理と患者の理解があれば良い結果を生むが、これまでの手術にない労力と卓越した外科技術が要求される。

今回の発表で、ATFV の普及を阻む原因、欠点、

改良すべき点など実際の開発者として考察し、今後の声帯内注入術、挿入術、移植術における課題についての考えを述べ、長寿社会の高齢者に対する ATFDV の補強療法による安全有効な声帯の再生術式の可能性を提案したい。

声帯内注入術の歴史

今年、Brünings¹⁾ が 1911 年に声帯内にパラフィン初めて注入してちょうど 100 年になる。この 100 年間の声帯注入術の歴史をひもとくと、1950 年代から 60 年代にかけて Arnold²⁾ により開発されたテフロン注入術や、その後のシリコン³⁾ は世界中で声門閉鎖不全に対する声帯注入物質として広く用いられた。

しかしながらこれら異物の注入では物性の改善は不可能であり、またさまざまな副作用への懸念から、1985 年頃からは使用されなくなった。次いで、異物

である牛のコラーゲンが用いられたが^{4,5)}、その持続性や異物反応による副作用、さらには BSE 出現⁶⁻⁸⁾に伴うイメージの低下から特に欧州では使用されなくなった。そのほか異物としては古くから美容外科等で 3 ヶ月に 1 回程度のメンテナンス再注入が必要とされ、しわ伸ばしに用いられるヒアルロン酸⁹⁾ の注入も施設によっては試みられている。現状では自家脂肪^{10,11)} の注入、自家コラーゲン¹²⁾ の注入、自家筋膜¹³⁾ の注入が世界的に行われている。

これまでの注入物質の歴史を振り返れば、成績のいかに問わず安全な物質が理想であり、注入に際しては自家組織で持続する物質の必然性が指摘された。つまり「人間に不自然な物質は、生体の防御機構により淘汰される」と考えられた。

声帯を創傷治癒機転で再生させる試み

歴史的検証から、自家組織の創傷治癒機転での声帯の再生が理論的、倫理的に安全、かつ有効と考え、1995 年から声帯溝症症例に声帯の再生の試みを行った。方法は 1) ラインケスペース内にメスを入れ、腔内で癒着瘢痕化した溝を切離する。次いで、2) 声帯の body 内に牛コラーゲンを注入し、body を膨らますことで、ラインケスペースのそれぞれ健康な body 側の細胞と cover の病変、body 側の病変と cover 側の健康細胞を密着させる。3) その結果、創傷治癒機転でそれぞれの病変が治癒、失われたラインケスペースが復活する、と考え、声帯溝症の患者に牛コラーゲン使用の説明を行い承諾の下、施行した。

しかしながら、基本的に牛コラーゲンは異物で、安

表 1 Brünings に始まる 100 年間の声帯注入物質の変遷

Alloplastic materials

- 1) パラフィン (Brünings 1911)
- 2) テフロン (Arnold 1962)
- 3) シリコン (Rubin 1965)

Alloplastic to bioimplant materials

- 1) 牛コラーゲン (Ford 1984)

Autologous materials

- 1) 自家脂肪 (Mikaelian, Lowry, Sataloff 1991)
- 2) 自家コラーゲン (Ford et al. 1995)
- 3) 自家筋膜 (Rihkanen et al. 1998)

結論) 成績のいかに問わず安全な物質の必然性！

自家組織で持続する物質の必然性！

「人間に不自然な物質はいずれは淘汰される」

図 1 声帯を創傷治癒機転で再生させる試み (1995)

定した密着が得られず健康な細胞の安定した病変への供給が必要と考えられた¹⁴⁾。

声帯内自家側頭筋筋膜自家移植術 (ATFV)¹⁵⁻¹⁸⁾

安定した細胞、血流の病変への供給を考えた場合、健康な結合組織の病変への層構造での移植が理想と考えた。つまり body と cover の間に健康な細胞を含んだ新しい層（自家側頭筋の筋膜）を作成し、創傷治癒機転で病的環境を改善させる方法である。間葉系の層として移植可能な結合組織を考慮し、さまざまな組織を提示し患者と相談、患者の要望と当方の計画が一致した耳鼻咽喉科で使い慣れた側頭筋の筋膜の自家移植を試みた。

図2のようにラインスペースにポケットを作成し筋膜を滑り込ませるように移植した。ボリュームを増加させる挿入術との誤認識をされやすいが、基本的にこの方法は創傷治癒機転による声帯ラインスペースの自己再生を目指す移植術である。

実際の移植筋膜の変化が偶然観察できた症例では、移植後細胞活性、分裂が多く見られ、声帯の再生が推測された。一方で、再生手術であるゆえ臨床的效果は

図2 声帯内自家側頭筋筋膜移植術

Autologous transplantation of fascia into the vocal folds
ATFV type-I—Sulcus vocalis—.

創傷治癒機転を経て、声門閉鎖不全は移植後3-6ヵ月とゆっくり改善する。この点が、注入術との決定的な違いである。また声帯そのものが再生するため上手くいった場合、声帯の物性そのものも改善されると考えられる。多施設での検証や、患者インタビューにおいても満足度の高い手術であることが、厚生労働省声帯溝症班研究¹⁹⁾で明らかになっている。

ATFVの応用と問題点、その限界

若年の声帯溝症には安全性、効果ともに良好なATFVであるが、再生手術であるがゆえの問題点もある。細胞そのものの活性の低い場合、たとえば早老症のWerner症候群や加齢声帯では効果が弱い、再生が遅い、など問題点も多い¹⁸⁾。物性まで考えなければ、基本的に声門閉鎖不全の解消のための注入術同様ボリューム増加術であり、片側の喉頭麻痺と声帯萎縮、声帯溝症への対策として声帯のbodyそのもののボリュームを増やす術式もtype 2¹⁶⁾として行っている。西山耕一郎博士と共同開発した内視鏡下での披裂軟骨声帯突起の内方移動、いわばATFV type 2による頸部外切開が不要の、低侵襲内視鏡下の披裂軟骨内転術も良好な成績を収めている^{20,21)}。いずれにしても声帯の物性の回復も含めた場合、理論的にはATFVのtype 1が一番であり、そのためにはその欠点である高齢者つまり細胞活性の低い症例での、自家移植の移植細胞活性の補強が必要である。

抗加齢対策としての物性改善に向けての考察

私は、注入術はもちろん、再生移植も自家移植が安全かつ望まれる方法であると考えている。筋膜の代わりにコラーゲンシートを用いてそこにfibroblast growth factorを添付しての声帯再生療法が試みられ

表2 高齢者に対するATFVの問題点と対策としての補強療法

問題点のまとめ

1. 歴史的経過を鑑み、自家組織が一番安全、問題は効果。
2. ATFVは安全しかし高齢者には効果なく、術式が面倒。

問題点への対策

- ・ G-CSFを補助的に用いて、骨髄から血中に分化可能な幹細胞を導き出し、声帯の再生の効果を増強の試み。
- ・ 自家組織と確立された薬剤での、安全な創傷治癒機転を用いた補強療法の開発。

ATFV（自家筋膜移植）+ G-CSF 補強療法

高齢者、難治例にもATFV（自家筋膜移植）が有効になり、加齢による声門閉鎖不全の外科的治療効率を改善できる。

必須事項：手術の普及・標準化、再生の基礎実験が必要。

ている^{22, 23)}。確かに ATFV で高齢者や再生能力の低い症例に対して、安全に、効率良く声帯を再生させるには、幹細胞、骨髄細胞、GFなどを添加すれば、早期再生が期待できるであろう。そこで、安全に自家組織で簡単に、安全性の確立された方法で骨髄機能を上昇させ、血中への再生細胞の動員させるには？と考えた場合 G-CSF での補強療法がまず思い浮かぶ方法である。2001 年には間葉系の幹細胞が他の間葉系組織の細胞を生み出す能力をもち、実際に移植された骨髄幹細胞が心筋の梗塞巣に定着して血管や心筋細胞に分化し心筋梗塞後の心機能低下を改善するという研究報告がなされた²⁴⁾。ではその細胞をどうやって骨髄から誘導するか？と考えればまさに G-CSF であり、G-CSF を投与することで骨髄由来細胞により傷害を受けた心筋組織の修復や血管新生が起こる報告もなされている²⁵⁾。

ATFV 手技を用いた新しい術式の提案 「ATFV の補強療法」

ATFV は基本的に再生手術であるため若年の声帯溝症においても、粘膜波動、振動の安定した改善には半年かかっていた。治癒に要する時間を短縮するために ATFV 手技を用いた新しい治療法を提案したい。

もし移植と同時に骨髄から新鮮な分裂機能の高い幹細胞を動員できれば理想の補強療法になる。つまり自家筋膜移植と同時にあるいは前後に G-CSF を静注することで、移植創に幹細胞を効率良く供給し、創傷治癒機転を補強すれば最良の結果ができるのではないかと考えている。この G-CSF を用いた「ATFV の補強療法」が確立できれば、声帯の再生の効率化のみならず抗加齢療法としての長寿社会の高齢者に対する新しい治療法が、既存の確立された治療法の組み合わせで可能である。

文 献

- Brünings W: Ubereine neue Behandlungs-method der Rekurrenslähmung. *Vern d Ver Dtsch Laryngol*, 18: 525-530, 1911.
- Arnold GE: Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia. VIII. Phoniatic methods of vocal compensation. *Arch Otolaryngol*, 76: 76-83, 1962.
- Rubin HJ: Intracordal injection of silicone in selected dysphonia. *Arch Otolaryngol*, 81: 604-607, 1965.
- Ford CN and Bless DM: A preliminary study of injectable collagen in human vocal fold augmentation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 94: 104-122, 1986.
- Ford CN, Bless DM and Loftus JM: Role of injectable collagen in the treatment of glottal insufficiency: a study of 119 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101: 237-247, 1992.
- BSE and scrapie: agent for change. *Lancet*, 2: 607-608, 1988.
- BSE in perspective. *Lancet*, 335: 1252-1253, 1990.
- Aldous P: BSE. No madness in UK policy. *Nature*, 346: 211, 1990.
- Hallén L, Dahlqvist A and Laurent C: Dextranomers in hyaluronan (DiHA): a promising substance in treating vocal cord insufficiency. *Laryngoscope*, 108: 393-397, 1998.
- Mikaelian DO, Lowry LD and Sataloff RT: Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*, 101: 465-468, 1991.
- Brandenburg JH, Kirkham W and Koschke D: Vocal cord augmentation with autologous fat. *Laryngoscope*, 102: 495-500, 1992.
- Ford CN, Staskowski PA and Bless DM: Autologous collagen vocal fold injections: A preliminary clinical study. *Laryngoscope*, 105: 944-948, 1995.
- Rihkanen H: Vocal fold augmentation by injection of autologous fascia. *Laryngoscope*, 108: 51-54, 1998.
- 角田晃一：音声外科への取り組み・難治症状への挑戦。音声言語医学, 46: 155-160, 2005.
- Tsunoda K, Takanosawa M and Niimi S: Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: a new phonosurgical technique for glottal incompetence. *Laryngoscope*, 109: 504-508, 1999.
- Tsunoda K and Niimi S: Autologous transplantation of fascia into the vocal fold. *Laryngoscope*, 110: 680-682, 2000.
- Tsunoda K, Baer T and Niimi S: Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: long-term results of a new phonosurgical technique for glottal incompetence. *Laryngoscope*, 111: 453-457, 2001.
- Tsunoda K, Kondou K, Kaga K, et al: Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: long-term result of type-1 transplantation and the future. *Laryngoscope*, 115 (12 Pt 2 Suppl 108): 1-10, 2005.
- 角田晃一：声帯溝症の診断治療の確立と、標準化に向けたガイドラインの作成に関する研究。平成 21 年度総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、2009.
- Tsunoda K, Sakai Y, Watanabe T, et al: Pseudo vocal cord paralysis caused by a fish bone. *Lancet*, 360: 907, 2002.
- Nishiyama K, Hirose H, Horiguchi S, et al: Endoscopic vocal cord medialization. *Acta Otolaryngol*, 125: 1134-1136, 2005.
- Nishiyama K, Hirose H, Masaki T, et al: Long-term result of the new endoscopic vocal fold medialization surgical technique for laryngeal palsy. *Laryngoscope*, 116: 231-

- 234, 2006.
- 23) Tsunoda K: Artificial vocal folds adjustments to a patient's voice as easily as changing hearing aids or eyeglasses. *Med Hypotheses*, 72: 258-260, 2009.
- 24) Hirano S, Kishimoto Y, Suehiro A, et al: Regeneration of aged vocal fold: first human case treated with fibroblast growth factor. *Laryngoscope*, 118: 2254-2259, 2008.
- 25) Kishimoto Y, Hirano S, Kojima T, et al: Implantation of an atelocollagen sheet for the treatment of vocal fold scarring and sulcus vocalis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118: 613-620, 2009.
- 26) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 410 (6829): 701-705, 2001.
- 27) Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, et al: Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation*, 109 (21): 2572-2580, 2004.
- 別刷請求先：〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
国立病院機構東京医療センター人工臓器・
機器開発研究部
角田晃一
-