■特集 <声帯萎縮>

声帯萎縮の病理組織学

佐藤 公則

要 約：声帯萎縮の病理組織を解説した。1) 声帯萎縮とはいったん正常の大きさまで発育した成人・小児声帯の容積，あるいは声帯の層構造を構成する各組織の容積が単独にあるいは重複して減少し，発声機能が低下する変化と定義できる。2) 各疾患・病態における声帯組織の萎縮部位は異なっている。3) 反回神経麻痺では，声帯筋層の容積が単独に減少し，声帯に萎縮が起こる。4) 声帯溝症では，声帯粘膜固有層浅層の容積が単独に減少し，声帯に萎縮が起こる。5) レーザーあるいは放射線照射後の声帯組織では，被照射声帯組織の容積が単独あるいは重複して減少し，声帯に萎縮が起こる。6) 加齢に伴う声帯の萎縮は，声帯の粘膜固有層と筋層の容積が重複して減少するが，特に粘膜固有層浅層の容積の減少が大きく関与している。7) 声帯の組織学的構造および萎縮声帯の病理組織像を理解することは，声帯萎縮をきたす各疾患あるいは病態に対する治療理念を理解するために必要である。

索引用語：声帯萎縮，弓状声帯，定義，病理組織

Histopathology of Vocal Fold Atrophy

Kiminori Sato

Abstract : Atrophy is a decrease in the size and function of a cell, a tissue, and/or an organ. Vocal fold atrophy can therefore be defined as a decrease in the size and function of the vocal folds. Vocal folds have a layered structure consisting of the epithelium; the superficial, intermediate, and deep layers of the lamina propria; and the vocalis muscle. Accordingly, vocal fold atrophy can also be defined as a diminution in the size of each portion of the layered structure and function of the vocal folds.

Atrophic portions of vocal fold tissue are different in each disease. 1) The size of the vocalis muscle decreases in recurrent laryngeal nerve paralysis. 2) The size of the superficial layer of the lamina propria of the vocal fold mucosa decreases in sulcus vocalis. 3) Vocal fold tissue decreases in size after irradiation by laser or other radiation source. 4) The lamina propria of the vocal fold mucosa and vocalis muscle decrease in size in geriatric vocal folds. The decrease in the size of the lamina propria, especially the superficial layer, of the vocal fold is related chiefly to atrophy of the geriatric vocal folds.

Understanding of the histologic structures of the vocal fold and the histopathology of the vocal fold atrophy are important for understanding the concepts behind treatment of atrophic vocal folds.

Key words : vocal fold atrophy, bowing vocal fold, definition, histopathology

はじめに

臨床的に声帯膜様部が弓状になり、発声時に声門閉鎖不全を生じ、発声機能が低下する病態に対して、従来から声帯萎縮という呼称が用いられてきた。声帯萎縮をきたす疾患はいろいろあるが、声帯萎縮は病態であり疾患名ではない。声帯萎縮の定義は曖昧であり、萎縮した声帯の系統的な病理組織学的研究も多くはない。

本論文の目的は、声帯萎縮の定義を行い、声帯萎縮をきたす疾患あるいは病態の病理組織を解説し、各疾患・病態における声帯萎縮の原因を明らかにすること

図1 a 両側反回神経麻痺の喉頭水平断標本 (66歳男性, ヘマトキシリン・エオジン染色, 肉眼像)

TAM: 萎縮した甲状披裂筋, TC: 甲状軟骨, AC: 披裂軟骨, CC: 輪状軟骨

図1 b 反回神経麻痺の声帯粘膜固有層 (エラスチカ・ワンギーソン染色, 50倍)

E: 粘膜上皮, RS: ラインケ腔, VL: 声帯靱帯

にある。萎縮した声帯の病理組織像を理解することは、各病態あるいは疾患に対する治療理念を理解するために必要であると考えられる。

声帯萎縮の定義

病理学では、萎縮とはいったん正常の大きさまで发育した細胞、組織、臓器あるいは体の部分がその容積を減ずる変化と定義されている¹⁾。また容積の減少のみならず機能の低下を加えた定義もある²⁾。もともと正常の大きさまで发育しない低形成、無形成、無発生や、組織の崩壊、壊死による容積の減少は除外される¹⁾。したがって声帯萎縮とはいったん正常の大きさまで发育した成人・小児の声帯あるいは声帯組織の容積が減少し、発声機能が低下する変化と定義できる。

成人の声帯膜様部の組織は層構造をとり、粘膜上皮、ラインケ腔と呼ばれる粘膜固有層浅層、粘膜固有層の中間層と深層からなる声帯靱帯、筋層 (甲状披裂筋) から構成されている^{3,4)}。小児の声帯膜様部の組織は、粘膜固有層と筋層で構成されており、声帯靱帯は認めない^{4,5)}。人声帯の層構造は思春期頃に完成する⁶⁾。したがって声帯萎縮とは、いったん正常の大きさまで发育した成人・小児の声帯層構造を構成する各組織の容積が、単独にあるいは重複して減少し、発声機能が低下する変化とも定義できる。

声帯萎縮をきたす疾患・病態

声帯萎縮をきたす疾患としては、反回神経麻痺、声帯溝症、先天性結合組織疾患の一つである Werner 症

図1 c 反回神経麻痺の声帯筋層 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 100倍)

矢印: 萎縮した筋線維

図2 a 声帯溝症の粘膜固有層浅層 (エラスチカ・ワンギンソン染色, 400 倍)
CF: 増生した膠原線維

図2 b 声帯溝症の粘膜固有層浅層 (タンニン酸染色, 電顕像, Sato et al⁶⁾より)
CF: 増生した膠原線維

候群などがある。またレーザーあるいは放射線による治療後の声帯に認められることがある。ただしレーザーで組織を切除し声帯が欠損した場合や、放射線による組織の壊死により弓状になった声帯は、組織の崩壊、壊死による容積の減少であり声帯萎縮とはいえない。疾患ではないが、加齢に伴い声帯が弓状になる声帯萎縮がある。

1. 反回神経麻痺

声帯膜様部の粘膜固有層の下には萎縮した甲状披裂筋を認める (図1a)。粘膜固有層はラインケ腔 (浅層) と声帯靱帯 (中間層と深層) からなる層構造をとり、粘膜固有層に萎縮は認めない (図1b)。筋層 (甲状披裂筋) に萎縮を認める (図1c)。筋線維は大小不同になり、形態が不揃いになり、横紋が不鮮明になっている (図1c)。筋線維の走行は乱れており、筋線維間に間隙が生じている (図1c)。筋萎縮が高度な部では正常な筋線維はほとんど観察されず、筋線維の間隙は結

合組織あるいは脂肪で置換されている。筋のこのような変化は、反回神経支配のほかの内喉頭筋 (外側輪状披裂筋など) にも認める。

反回神経麻痺による声帯萎縮は、神経性萎縮と一部それに伴う無為萎縮 (廃用萎縮) であり、声帯筋層 (甲状披裂筋) の容積が単独に減少し声帯に萎縮が起こり、発声機能が低下する。

2. 声帯溝症^{3,6)}

溝の底部では粘膜固有層浅層が薄くなっている。溝は重層扁平上皮に覆われており、粘膜固有層の浅層に存在し、中間層深層には及ばない。溝の深さは0.4～0.6 mmである。

溝の粘膜上皮の基底膜は肥厚しており、膠原線維からなる。透過型電子顕微鏡では、基底膜を形成する透明層、緻密層、網状層のうち緻密層が多層化し、網状層には膠原線維が著明に増生している。

粘膜固有層浅層には、膠原線維が増生し、その密度は大きくなっている (図2a)。電顕でも膠原線維は密度が大きく、錯走している (図2b)。弾性線維の密度は小さくなっている。粘膜固有層浅層には、長周期膠原線維を認める。直径は150 nmと太く、横紋周期は約120 nmで、長周期性に対称に並ぶ太い横紋が明瞭である。弾性線維はmicrofibrilとamorphous substanceからなっている。amorphous substanceの密度が小さく網目状になった弾性線維、あるいはバラバラになった弾性線維も認められる。

声帯溝症による声帯萎縮では、声帯粘膜固有層の浅層の容積が単独に減少し声帯に萎縮が起こり、発声機能が低下する。

3. レーザーあるいは放射線治療後の声帯

放射線照射後の声帯では、照射野内の声帯粘膜固有層には、主に膠原線維からなる線維性結合組織の増生が認められる (図3a)。放射線照射野の辺縁部では、線維性結合組織の増生はあまりないが、異常な弾性線維を認める (図3b)。レーザー照射後の声帯組織も膠原線維からなる線維性結合組織の増生を認める。

放射線照射野内の甲状披裂筋は萎縮し、筋線維間には間隙が生じ、結合組織が増生している (図3c)。

レーザーあるいは放射線照射による声帯萎縮は、照射された声帯組織の容積が単独あるいは重複して減少し声帯に萎縮が起こり、発声機能が低下する。

4. 加齢に伴う声帯萎縮

声帯に器質的・機能的病変がないにもかかわらず、高齢者、特に男性の声帯の膜様部が弓状に萎縮し⁷⁻⁹⁾、発声時に声門閉鎖不全をきたし発声障害を訴えることは臨床的によく知られている。

図3 a 放射線照射野内の声帯粘膜固有層 (77 歳男性, 声門癌 T1aNOMO に対する放射線治療 (66 Gy) 後, 1 年 6 ヶ月目の健側の声帯組織, エラスチカ・ワンギーソン染色, 50 倍)
E: 粘膜上皮, RS: 線維性結合組織が増生したラインケ腔

図3 b 放射線照射野辺縁部の声帯粘膜固有層 (エラスチカ・ワンギーソン染色, 100 倍)
矢印: 異常な弾性線維, RS: ラインケ腔

高齢者声帯の萎縮の程度と声帯の各組織の関係⁹⁾を示す。声帯萎縮の程度 (図 4 a) は, 女性より男性に著明に認められる。男性では加齢とともに声帯萎縮の程度が大きくなる傾向がある。声帯萎縮の程度と粘膜固有層との関係 (図 4 b) は, 粘膜固有層の厚さが薄い声帯ほど声帯萎縮の程度が大きくなる傾向がある。また粘膜固有層の浅層の厚さが薄い声帯ほど, 声帯萎縮の程度が大きくなる傾向がある。この傾向は特に男性に著明である。高齢者では声帯筋の断面積が減少し, 筋が萎縮する傾向がある。声帯萎縮の程度と筋層との関係 (図 4 c) は, 男女とも声帯筋の断面積と声帯萎縮の程度には明らかな関係はない。

図 4 d は声帯に萎縮を認める 90 歳男性の声帯の水平断標本である。声帯の前端と後端の粘膜上皮下には

図3 c 放射線照射野内の筋層 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 100 倍). 矢印: 萎縮した筋線維

前黄斑と後黄斑がある。その大きさは, 約 $1.5 \times 1 \times 1$ mm で若年者の黄斑と同じ大きさである。声帯の各組織に萎縮を認めるが, 特に粘膜固有層の浅層が薄くなっている。この結果, 声帯膜様部は前黄斑の内側後縁から後黄斑の内側前縁にかけて弧を描くように弓状になり声帯が萎縮している。

声帯粘膜固有層の浅層は細網線維と膠原線維を骨格とし, この骨格の間に弾性線維, プロテオグリカン, グリコサミノグリカン, 糖蛋白などの粘弾性組織を含んだ細胞外マトリックスの三次元構造をとっている^{10,11)}。声帯の前端と後端には黄斑が存在し声帯膜様部粘膜の成長, 発達, 老化に関与している¹²⁻¹⁵⁾。また黄斑内にはビタミン A を含んだ星型細胞が多数存在し, 細胞外マトリックスを産生し, 粘弾性を伴った声帯粘膜組織の代謝を行っている^{16,17)}。高齢者では粘膜固有層の細胞外マトリックスは, その量だけではなく, 質も加齢に伴い変化している^{11,18)}。高齢者の粘膜固有層が萎縮する原因は, 声帯粘膜の細胞外マトリックスの三次元構造と各細胞外マトリックスの質と量が加齢に伴い変化するためである。

加齢に伴う声帯の萎縮は生理的萎縮 (老人性萎縮) である。声帯粘膜固有層と筋層の容積が重複して減少するが, 特に粘膜固有層浅層の容積が減少し⁹⁾声帯に萎縮が起こり, 発声機能が低下する。

5. 萎縮した声帯組織の萎縮部位

萎縮声帯の萎縮部位を表 1 に示す。声帯萎縮をきたす疾患・病態はいろいろあるが, 各疾患・病態における声帯組織の萎縮部位は異なっている。

声帯萎縮を治療する際には, 声帯の組織学的構造を理解し, 声帯のどの組織の萎縮なのかを理解することが大切である。萎縮した声帯の病理組織像を理解することは, 各病態あるいは疾患に対する治療理念を理解

図4 a 声帯萎縮の程度 (佐藤ら⁹⁾より)。声帯縁の前端と後端を結ぶ線から声帯膜様部の最も陥凹した部までの距離 (b) が、声帯膜様部の長さ (l) に占める割合 (b/l) を声帯萎縮の程度としている。

図4 b 声帯萎縮の程度と粘膜固有層との関係 (佐藤ら⁹⁾より)

するために必要である。

まとめ

声帯萎縮の定義を行い、声帯萎縮をきたす疾患と病態の病理組織像を示した。

1) 声帯萎縮とはいったん正常の大きさまで発育した成人・小児声帯の容積、あるいは声帯の層構造を構成する各組織の容積が、単独にあるいは重複して減少し、発声機能が低下する変化と定義できる。

2) 各疾患・病態における声帯組織の萎縮部位は異なっている。

3) 反回神経麻痺では、声帯筋層の容積が単独に減少し、声帯に萎縮が起こる。

4) 声帯溝症では、声帯粘膜固有層浅層の容積が単独に減少し、声帯に萎縮が起こる。

図4 c 声帯萎縮の程度と筋層との関係 (佐藤ら⁹⁾より)

図4 d 90歳男性の声帯 (エラスチカ・ワンギーソン染色、肉眼像)
AMF: 前黄斑, PMF: 後黄斑, TAM: 甲状披裂筋, AC: 披裂軟骨

表1 各疾患・病態における声帯組織の萎縮部位

	粘膜固有層			筋層
	浅層	中間層	深層	
反回神経麻痺	—	—	—	++
声帯溝症	++	—	—	—
レーザー治療後	+	+	+	+
放射線治療後の声帯				
声帯の加齢的变化	++	+	+	+

++: 萎縮が著明, +: 萎縮, -: 萎縮なし

5) レーザーあるいは放射線が照射された声帯組織では、被照射声帯組織の容積が単独あるいは重複して減少し、声帯に萎縮が起こる。

6) 加齢に伴う声帯の萎縮は、声帯の粘膜固有層と筋層の容積が重複して減少するが、特に粘膜固有層浅層の容積の減少が大きく関与している。

7) 声帯の組織学的構造および萎縮した声帯の病理組織像を理解することは、声帯萎縮をきたす各疾患あ

るいは病態に対する治療理念を理解するために必要である。

本論文の要旨は第46回日本音声言語医学会(2001年11月8, 9日, 東京)のシンポジウム「声帯萎縮」で口演した。

文 献

- 1) 武内忠男：萎縮。病理学(今井 環他編)，医学書院，東京，54-55頁，1979。
- 2) Rubin, E., Farber, J.L.: Cell injury, atrophy. Pathology (edited by Rubin, E., et al), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 6-9, 1999.
- 3) 平野 実：音声外科の基礎と臨床。耳鼻，21(補冊1)：239-260, 1975。
- 4) Hirano, M., Sato, K. : Histological Color Atlas of Human Larynx, Singular Publishing Group, Inc., San Diego, 1993.
- 5) Hirano, M., Kurita, S., Nakashima, T. : Growth, development, and aging of human vocal folds. Vocal Fold Physiology (edited by Bless, D.M., et al), College-Hill Press, San Diego, pp. 22-43, 1983.
- 6) Sato, K., Hirano, M.: Electron microscopic investigation of sulcus vocalis. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 : 56-60, 1998.
- 7) 佐藤公則，坂口伸治，栗田茂二郎，他：高齢者喉頭の形態学的研究。喉頭，4 : 84-94, 1992。
- 8) 千々和圭一：弓状声帯縁の成因に関する研究—臨床例と高齢者についての研究—。耳鼻，41 : 34-41, 1995。
- 9) 佐藤公則，坂口伸治，平野 実：高齢者の弓状声帯の組織学的研究。喉頭，8 : 11-14, 1996。
- 10) Sato, K.: Reticular fibers in the vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 : 1023-1028, 1998.
- 11) Sato, K., Hirano, M., Nakashima, T.: Age-related changes of collagenous fibers in the human vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 111 : 15-20, 2002.
- 12) Sato, K., Hirano, M. : Histologic investigation of the macula flava of the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 138-143, 1995.
- 13) Sato, K., Hirano, M. : Histologic investigation of the macula flava of the human newborn vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 556-562, 1995.
- 14) Sato, K., Hirano, M., Nakashima, T.: Fine structure of the human newborn and infant vocal fold mucosae. Ann Otol Rhinol Laryngol, 110 : 417-424, 2001.
- 15) Sato, K., Hirano, M. : Age-related changes of the macula flava of the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 839-844, 1995.
- 16) Sato, K., Hirano, M., Nakashima, T. : Stellate cells in the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 110 : 319-325, 2001.
- 17) Sato, K., Hirano, M., Nakashima, T. : Vitamin-A storing stellate cells in the human vocal fold. Acta Otolaryngol, in press, 2002.
- 18) Sato, K., Hirano, M. : Age-related changes of elastic fibers in the superficial layer of the lamina propria of vocal folds. Ann Otol Rhinol Laryngol, 106 : 44-48, 1997.

別刷請求先：〒830-0011 久留米市旭町67

久留米大学医学部耳鼻咽喉科学教室

佐藤公則