反回神経麻痺に対する喉頭注入術：注入材料の変遷と効果

松 崎 洋 海

Review of Injection Laryngoplasty for Unilateral Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis: Transition and Features of Various Materials

Hiroumi Matsuzaki

Injection laryngoplasty is an option for the surgical treatment for vocal cord paralysis. Paraffin, Teflon, silicon, autologous fat, collagen, hyaluronic acid, calcium phosphate paste, and basic fibroblast growth factor (bFGF) have been used as injectable materials in clinical settings. Some injectable materials are no longer in clinical use because of potential complications, such as granulation formation, inflammation, and migration. This paper describes the characteristics and therapeutic effects of each injection material. The feature of autologous fat is that it is safe because it is an autologous transplant, and its therapeutic effect is long-lasting to some extent. Collagen and hyaluronic acid are easy to prepare because they are commercially available; however, their therapeutic effect is poorly sustained. Since calcium phosphate paste is barely absorbed in the larynx after injection, its effect can be expected to last for an extended period, and bFGF is a regenerative medicine material, so its absorption does not matter.

Keywords : injection laryngoplasty, recurrent laryngeal nerve paralysis, injection material

は じ め に

片側性反回神経麻痺に対する治療として、甲状軟骨形成術1型や披裂軟骨内転術といった手術に加えて、喉頭注入術（声帯内注入術）が行われる。各々の治療法には、その特性に応じて適応が異なる。本稿は片側性反回神経麻痺に対する喉頭注入術を対象としており、これは麻痺側と健側の声帯のレベル差がなく、発声時に声帯突起間の距離が小さいものが適応と一般的に考えられている。

これまで多種の注入材料が検討されており、本稿ではその変遷とそれぞれの材料の特徴に関して述べる。

喉頭注入術に用いられる材料の分類

主な材料を分類すると以下のようである。

異種移植：アテロコラーゲン（ウシ由来コラーゲン）、
ヒアルロン酸

同種移植：ヒト由来コラーゲン

自家移植：自家脂肪

合成材料：パラフィン、テフロン、シリコン、リン酸カルシウムペースト

再生医療材料：線維芽細胞増殖因子 basic fibroblast growth factor (bFGF)

材料の変遷と特徴

以前使用されていた材料

パラフィン

1911年にBrünings¹⁾が、パラフィンを用いた喉頭注入術を報告した。しかし、その後異物反応や炎症およびmigrationなどの副作用のために使用されなくなった²⁾。

テフロン

1961年にArnold³⁾が、テフロンを用いた報告を行った。テフロンは吸収されないという利点があるため、喉頭注入術に適していると使用されていた。しかし、注入されたテフロンが声帯内で移動する、周囲に炎症を誘発して肉芽形成や異物反応が起こるなどの問題から徐々に利用されなくなった²⁾。

液体シリコン

1965年にRubin⁴⁾がシリコンを用いた報告を行った。本邦でも1960年代からシリコンの喉頭注入術が行われており、一時は主力の注入材料として使われていた。しかし、シリコンによる乳房形成術後に長期経過した際に、種々の症状を呈し、シリコン除去後にそうした症状が軽快するという事例を注入用シリコンによるヒトアジュバント病合併として問題視されるようになった⁵⁾。加えて、乳房形成とは異なり少量の液体シリコンを使用する喉頭注入であっても、治療後1年経過した時点で注入側の声帯に異物反応に

よる肉芽形成を認める症例が報告されている⁶⁾。そうした点で、現在では本材料が喉頭注入術に第一選択として使用されることはほとんどなくなっている。

以下に現在本邦で主に用いられている注入材料について述べる。

自家脂肪

1991年にMikaelian⁷⁾らが、片側性反回神経麻痺による声門閉鎖不全に対して、自家脂肪を用いた喉頭注入術を報告した。それ以来、自家脂肪は自家移植のため、異物反応や感染といった合併症が起こりにくく安全だと考えられている。そのため、主力の注入材料の一つとして現在も喉頭注入術に用いられている。一方、欠点として脂肪の採取が必要になる。採取に際しては、採取元を腹部皮下または頬粘膜下から、そして方法としては吸引法あるいは細切法とそれぞれ複数の方法がある。注入は、脂肪採取と同時にわれ、全身麻酔下または局所麻酔下で、そのほかの注入材料と同じく経口的でも経皮的でも行うことができる。注入材料としての自家脂肪の特徴は、声帯の粘弾性との類似性にあり⁸⁾、適切な量であれば声帯溝症に対して声帯粘膜下固有層に注入してもよいとの報告もある⁹⁾。ただ、本稿の対象疾患である片側反回神経麻痺に対する注入部位は、声帯筋層内を狙うのが一般的と思われる。また、脂肪の吸収による手術効果の減弱に関心が集まってきた。これまでの研究では、注入後の効果の持続性に関しては、注入後に脂肪体は吸収されるものの一定の容量が残存するため効果は中長期的に持続すると考えられている。自家脂肪を用いた喉頭注入術が行われた患者7名を術後24ヶ月までの間、経時的に撮影したCT画像を用いた脂肪の吸収率を検討した報告がある。それによると注入後3ヶ月以降24ヶ月の間で自家脂肪は注入量の約30%残存していたとされている¹⁰⁾。片側性反回神経麻痺に対する治療効果に関する諸家の研究で、PPQ、APQなどの音響分析や自覚的なQOL評価のVHIさらに空気力学的評価のMPTやMFRで評価すると、治療後6ヶ月から24ヶ月で治療前よりも有意に改善していると報告されている¹¹⁻¹³⁾。なお、後部声門間隙が広い症例では、MPTの改善はあるものの、音響分析パラメーターのAPQ、PPQ、NHRなどは有意な改善はないとの報告¹⁴⁾がある一方で、声帯膜様部と声帯突起外側の両方に脂肪注入するといった工夫により音響分析パラメーターの改善を示している報告もある¹⁵⁾。

コラーゲン

喉頭注入術の材料としてのコラーゲンは、同種移植としてのヒトコラーゲン(Cymetra[®]; LifeCell Corporation, Branchburg, NJ)と異種移植としてのウシ由来コラーゲンの(アテロコラーゲン[®]; 高研, 東京)がある。こうした製品は、皮膚の凹凸など軟組織の欠陥部の皮内に注入しこれらの修復に役立てるという適応で皮膚に用いられる。本邦では、入手しやすく、かつ調整も容易であり、注入材料として使用しやすいという利点から、アテロコラーゲンを

いた喉頭注入に関する報告がおおくなされている。以後アテロコラーゲンによる注入術について述べる。

アテロコラーゲンは、抗原性に関わるテロペプチドを除去されているため、抗原性がほとんど認められないとされている¹⁶⁾。しかし、完全にアレルギー反応を否定はできないため、注入に先立って皮内反応を確認するように製造販売メーカーは推奨している。

アテロコラーゲンの声帯内での安定性についての基礎的実験が複数報告されている。現在、本邦の臨床で使用されている3%アテロコラーゲンを成犬の声帯筋層に注入した場合、注入後9ヶ月の時点でコラーゲンは一つの塊として注入された部位に拡散・移動・浸潤などを起こさずに安定的に残存していたことが確認されている¹⁶⁾。さらに、成犬の声帯筋層へのアテロコラーゲンの反復注射を行った動物実験で、声帯筋層内にコラーゲンの沈着物が残りかつそれが蓄積されていくことが明らかになっている¹⁷⁾。従って、1度の注入術による治療効果が不十分あるいは注入物の吸収による効果の減弱に対しても、複数回の注入による追加効果を期待できる。しかし、実際には注入量や回数についての多施設で共有される基準はない。

片側性反回神経麻痺に対するアテロコラーゲンの喉頭注入術は、麻酔方法は局所麻酔^{18, 19)}または全身麻酔²⁰⁾両方の方法が、示されている。注入する部位は、主に声帯膜様部後方の筋層内に行われる。その臨床的治療効果に関するいくつかの報告を以下に列挙する。大橋ら¹⁸⁾は、片側性反回神経麻痺患者16名にアテロコラーゲンを平均2.75回の注入した場合、術後に有意なMPTの延長(治療前平均値3.75秒→治療後平均値7.18秒)とMFRの減少(治療前平均値526.4ml/秒→治療後平均値342.7ml/秒)が起こったと報告している。同様の臨床研究成果を田山ら¹⁹⁾が報告し、術後のMPT延長(治療前平均値5.89秒→治療後平均値8.19秒)とMFRの減少(治療前平均値445ml/秒→治療後平均値254ml/秒)さらに聴覚印象評価の有意な改善(G: 2.2→1.1, R: 1.8→0.9, B: 1.4→0.6)があったとしている。

ヒアルロン酸

整形外科での関節注射や眼科での白内障手術また美容整形などに幅広く利用されている生化学物質として知られている。ヒアルロン酸は、声帯粘膜固有層浅層に分布し細胞外マトリックスを構成する重要な要素のため、これにより声帯の粘弾性が維持されている。その生理的な特性を利用して喉頭注入術に用いられている。ヒアルロン酸もコラーゲン製剤同様に、調整しやすいことから広く利用されている。

本材料の治療効果に関していかに記述する。片側性反回神経麻痺に対するヒアルロン酸を注入材料とした喉頭注入術に関する14編の論文を対象としたmeta-analysis²¹⁾では、ヒアルロン酸による喉頭注入術の効果は、発声時声門閉鎖不全の改善とMPT延長が期待できるとしながらも、

その効果の持続性について対象とした論文ごとで異なるとの結論であった。ヒアルロン酸は、酵素分解を受けるため、効果は永続的ではない。20例を対象とした楠山らの報告²²⁾によれば、ヒアルロン酸の注入材料にはソフトタイプとハードタイプがあり、前者は12ヶ月程度の有効期間が期待される。一方、後者はMPTは24ヶ月までの有意な改善があるとしている。さらに片側性反回神経麻痺にはハードタイプのヒアルロン酸を声帯の筋層に注入した場合に、声帯を内方移動させることが期待できるとしている²²⁾。

ヒアルロン酸は、オフィスサージャリーに使用されるほど安全なものと考えられているが、合併症はある。63例のヒアルロン酸を用いた喉頭注入術の検討では、注入術後数日に3例で声帯の発赤と腫脹による気道狭窄がおきたと報告されている²³⁾。また、ヒアルロン酸の口唇注入術で、異物反応による肉芽形成が口唇で観察されており²⁴⁾、声帯にも同様の反応が起こる可能性については考慮しておく必要がある。

リン酸カルシウムペースト

リン酸三カルシウム(α -TCP)、リン酸四カルシウム、リン酸水素カルシウムによる混合粉剤をコンドロイチン酸ナトリウムによる溶解液に混和させた生成物を注入する。生体内では、ハイドロキシアパタイトになる。本邦では、商品名BIOPEX[®] (HOYA, 東京)として販売されている。

注入方法としては、全身麻酔下に直達喉頭鏡を用いて行う方法²⁵⁾と局所麻酔下に頸部皮膚からアプローチする方法²⁶⁾が行われている。野本ら²⁶⁾は、局所麻酔下の手術であれば、患者に発声させながら注入量を調節できる利点があると報告している。

本材料は、注入後の吸収がされにくいいため、あえての過量投与は不要で、硬化する物質のため声帯粘膜下への注入は避けるべきとされている²⁷⁾。

本注入材料での喉頭注入術の効果は、減少した声帯質量を補うのみならず、注入部位を声帯突起外側深部に適量注入することで披裂軟骨内転効果を期待できるという点が特徴とされている²⁸⁾。荒木ら²⁸⁾は、その際は全身麻酔下に鉗子を用いて披裂軟骨を押しつつ内転効果を予測としている。その効果の持続性に関しては、本治療を行った片側性声帯麻痺或いは声帯萎縮症の患者43人を対象に3D-CTを用いた注入物容積の経時的変化を観察した研究²⁹⁾がある。それによると術後12ヶ月の時点で、注入物の容積は平均で67.3%残存しており、かつ全例で注入物の移動は見られなかったことから、安定的かつ長期的な治療効果が期待できるとされている²⁹⁾。

繊維芽細胞増殖因子(bFGF: basic fibroblast growth factor)

前述の注入材料達は、注入物質そのものが声帯麻痺によって起こった声帯質量低下を補うというコンセプトであった。一方、本材料は、声帯の再生を引き起こすことによって声帯質量低下に対処するという点が異なる。

基礎医学的根拠として、Hirano³⁰⁾らが老齢のラットの声帯を用いた動物実験を報告している。それによるとbFGFを声帯に投与したところ、声帯内でI型コラーゲン産生を抑制する一方で、ヒアルロン酸産生を誘導したとしている³⁰⁾。さらに本稿の対象疾患である反回神経麻痺においては、Kanekoら³¹⁾がネズミを用いた動物実験でbFGFを甲状披裂筋に投与し、麻痺側で発生した甲状披裂筋の萎縮を改善し、かつ同筋肉の神経筋接合部の数が増加したことを報告している。以上から声帯の質量の増量のみならず甲状披裂筋の神経再支配を本因子が誘導することが期待できるとされている。

臨床医学的には、Hiranoら³²⁾がヒト声帯に臨床応用した症例を報告した。この報告によれば、60台の男性の萎縮した声帯にbFGFを注入したところ、注入後3ヶ月時点で音響分析は著明に改善し、ストロボスコーピーによる声帯振動の評価でも改善していたとしている³²⁾。以来本邦で、bFGFを用いた喉頭注入術が臨床研究として行われるようになった。これまでの報告では、主に声帯萎縮に有用であるが片側性反回神経麻痺に対しても、喉頭高速撮像による声門波形解析で最小声門面積の縮小³³⁾、MPTの延長³⁴⁾など一定の効果を示している。その効果の持続性については、注入箇所の再生を促す作用があるため長期的効果が理論上は期待できる。声門閉鎖不全症例(声帯萎縮、反回神経麻痺、声帯溝症含む)に対してbFGFを用いた喉頭注入術した場合に、喉頭高速撮像を用いた声帯振動評価で治療後に有意な改善効果が36ヶ月にわたって持続していることを報告している³⁵⁾。

注入の部位、回数、量に関しては、定まった見解はなく今後さらに研究がまたれる。

注入材料の選択

喉頭注入術の材料選択は、各施設の実状に応じてさまざまだと考えるが、荒木²⁷⁾の示した下記のような考え方がわかりやすい。

治療効果が比較的短く見込まれる材料

効果が短期的と見込まれる材料として、アテロコラーゲン、ヒアルロン酸などが挙げられる。さらに、これらの材料は、麻酔法や手技において患者に与える負担が比較的少なくオフィスサージャリーに対応できる。そこで、反回神経麻痺発症早期の患者や進行癌患者などが適応だと挙げられている。その理由としては、反回神経麻痺は発症後6ヶ月から12ヶ月までは回復する可能性がある。そのため、発症早期に本治療を行う場合に、これら短期的な効果注入手技における患者負担が少ない材料を選択して、一時的な反応を確認しつつ経過観察ができる。また、全身状態不良な進行癌による反回神経麻痺患者の場合においても、患者負担が少ない本材料を使用した喉頭注入術は選択しやすい。

治療効果が比較的長く見込まれる材料

効果が長期的と見込まれる材料には、自家脂肪やリン酸

カルシウムペーストが挙げられる。発症後12ヶ月以上経過した反回神経麻痺では、自然軽快が予想されない。そのため、自家脂肪やリン酸カルシウムペーストを用いた喉頭注入術を選択する。

ま と め

本稿では、片側性反回神経麻痺による声門閉鎖不全の改善を目的とした喉頭注入術の注入材料の変遷と各材料の特徴について記述した。喉頭注入術は、適正な適応選択をすれば有効でありながら、頸部外切開を伴わないため低侵襲の治療法として今後も広く行われていくと考えられる。

本論文に利益相反に該当する事項はない。

参 考 文 献

- Brünings W : Behandlungs methode der Rekurrenslähmung. Verhandl Ver Deutsch Laryngol 18 : 93 - 98 , 1911.
- Kwon TK, Buckmire R : Injection laryngoplasty for management of unilateral vocal fold paralysis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 12 : 538-542, 2004.
- Arnold, GE : Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia:IX. Technique of injection. Arch Otolaryngol 76 : 358-368, 1962.
- Rubin HJ : Intracordal injection of silicon in selected dysphonias. Arch Otolaryngol 81 : 604-607, 1965.
- 加藤正孝, 橋本 修, 村瀬全彦^{ほか} : 乳房形成術後にサルコイド様病変を有する myopathy をきたした人 adult 病の 1 例. 日内会誌 76 : 445-450, 1987.
- 荒木謙三, 梅野博仁, 原口正大^{ほか} : 声帯内シリコン注入術後に生じた foreign body granuloma の 1 例. 耳鼻 55 : 197-204, 2009.
- Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT : Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope 101 : 465-468, 1991.
- Chan RW, Titze IR : Viscosities of implantable biomaterials in vocal fold augmentation surgery. Laryngoscope 108 : 725-731, 1998.
- 田村悦代, 福田宏之, 岡田信也^{ほか} : 過剰に注入された声帯内の脂肪組織を除去した 1 例. 日気食会報 64 : 276-280, 2013.
- Nishio N, Fujimoto Y, Hiramatsu M et al : Computed tomographic assessment of autologous fat injection augmentation for vocal fold paralysis. Laryngoscope Invest Otolaryngol 22 : 459-465, 2017.
- Umeno H, Shirouzu H, Chutose S et al : Analysis of voice function following autologous fat injection for vocal fold paralysis. Otolaryngol Head Neck Surg 132 : 103-107, 2005.
- Benninger MS, Hanick AL, Nowacki AS : Augmentation autologous adipose injections in the Larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 125 : 25-30, 2016.
- Ricci Maccharini A, Stacchini M, Mozzanica F et al : Efficacy of trans-nasal fiberendoscopic injection laryngoplasty with centrifuged autologous fat in the treatment of glottic insufficiency due to unilateral vocal fold paralysis. Acta Otorhinolaryngol Ital 38 : 204 - 213 , 2018.
- 菊池良和, 梅崎俊郎, 澤津橋基広^{ほか} : 局所麻酔下での経皮的声帯内自家脂肪注入術 55 例の臨床的検討. 耳鼻と臨 65 : 80-86, 2019.
- 栗田 卓, 梅野博仁, 千年俊一^{ほか} : 声帯内自家脂肪注入術. 喉頭 31 : 93-98, 2019.
- 岡本和憲 : 声門閉鎖不全に対するアテロコラーゲン声帯内注入療法に関する基礎的研究. 日耳鼻 90 : 394-403, 1987.
- 松井真人, 太田史一, 部坂弘彦^{ほか} : 声帯内アテロコラーゲン反復注入法に関する基礎的及び臨床的考察. 日耳鼻 102 : 234-228, 1998.
- 大橋正嗣, 太田史一, 落合 文^{ほか} : 最長発声持続時間および平均呼気流量率による声帯内コラーゲン注入術の有効性の検討. 日気食会報 58 : 365-370, 2007.
- 田山二郎, 弓削 忠, 二藤 隆春^{ほか} : 声帯内コラーゲン注入術. 音声言語医学 48 : 158-162, 2007.
- 湯本英二, 兵頭政光, 黒川浩伸^{ほか} : 片側麻痺声帯に対するアテロコラーゲン注入術の長期成績. 喉頭 7 : 111-116, 1995.
- Chen-Chi Wang, Shang-Heng Wu, Yu-Kang Tu et al : Hyaluronic acid injection laryngoplasty for unilateral vocal fold paralysis—A systematic review and meta-analysis. Cells 9 : 2417, 2020.
- 楠山敏行 : 声帯内ヒアルロン酸注入術. 喉頭 31 : 106-111, 2019.
- Abdul-Latif Hamda, Elie Khalifee : Adverse reaction to restylane : A review of 63 cases of injection laryngoplasty. Ear Nose Throat Journal 98 : 212-216, 2019.
- Fernandez-Acenero MH, Zamora E, Borbuo J : Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid : report of a case after lip augmentation. Dermatol Surg 29 : 1225-1226, 2003.
- 大久保啓介, 塩谷彰浩, 齋藤康一郎^{ほか} : 当院にて施行した声帯内BIOPEX注入術. 日気食会報 59 : 524-533, 2006.
- 野本剛輝, 渡嘉敷亮二, 平松宏之^{ほか} : 片側性声帯麻痺に対する double-bent Cathelin needle を用いた声帯内カルシウムハイドロキシアパタイト注入術の臨床的検討. 日気食会報 68 : 1-8, 2018.
- 荒木幸仁 : 音声改善手術. 声帯内注入術のエビデンス

- は？. EBM耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療2015-2016 初版, (池田勝久ら編), 450-455, 中外医学社, 東京, 2015.
- 28) 荒木幸仁, 富藤雅之, 鈴木 洋^{ほか}: BIOPEX 注入術. 音声言語医学 53:187-193, 2012.
- 29) 猪狩雄一, 大久保啓介, 酒井瑞乃^{ほか}: 声帯内BIOPEX[®]注入術における組織吸収についての検討. 頭頸部外科 25:339-344, 2015.
- 30) Hirano S, Bless DM, del Rio AM et al : Therapeutic potential of growth factors for aging voice. Laryngoscope 114 : 2161-2167, 2004.
- 31) Kaneko M, Tsuji T, Kishimoto Y et al : Regenerative effects of basic fibroblast growth factor on restoration of thyroarytenoid muscle atrophy caused by recurrent laryngeal nerve transection. J Voice 32 : 645 - 651 , 2018.
- 32) 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.
- 33) Suzuki H, Makiyama K, Hirai R et al : Efficacy of a single dose of basic fibroblast growth factor : Clinical observation for 1 year. J Voice 30 : 761.e11-761.e17, 2016.
- 34) Kanazawa T, Komazawa D, Indo K et al : Single injection of basic fibroblast growth factor to treat severe vocal fold lesions and vocal fold paralysis. Laryngoscope 125 : E338-344, 2015.
- 35) Miura R, Matsuzaki H, Suzuki H et al : Effect of a single injection of basic fibroblast growth factor into the vocal folds : A 36-month clinical study. J Voice. 2021 Feb 8 : S0892 - 1997 (21) 00036 - 9 . doi : 10 . 1016 /j.jvoice. 2021.01.015. Epub ahead of print.
-
- 別刷請求先 〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-6
日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野
松崎洋海