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

楠山 敏行¹⁾・森 有子¹⁾・宮本 真^{1, 2)}・中川 秀樹^{3, 1)}
田村 悦代^{4, 1)}・新美 成二¹⁾・福田 宏之¹⁾

A New Injection Laryngoplasty Using Hyaluronic Acid for the Treatment of Glottal Insufficiency

Toshiyuki Kusuyama¹⁾, Yuko Mori¹⁾, Makoto Miyamoto^{1, 2)},
Hideki Nakagawa^{3, 1)}, Etsuyo Tamura^{4, 1)}, Seiji Niimi¹⁾
and Hiroyuki Fukuda¹⁾

Injection laryngoplasty is one of the typical remedies for the treatment of glottal insufficiency. In Japan, silicone, collagen, autologous fat, and calcium phosphate cement have been used as injectable materials. No material, however, can fulfill all the ideal conditions such as biocompatibility, non-absorbability, non-migrating, 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 fold.

Injection laryngoplasty using HA was performed on a patient with glottal insufficiency. HA was injected into the vocal folds using an oral laryngeal injection needle in conjunction with laryngeal electroendoscopic observation under local anesthesia. The injection procedure was accomplished safely and no acute foreign body reaction was observed. Evaluations were made from the patient's subjective ratings, videostroboscopic examinations, and acoustical analyses. All of the postoperative results showed improvement when compared with preoperative status.

Injection laryngoplasty using HA could be one of the most suitable remedies for the treatment of glottal insufficiency.

Key words: 声帯内注入術, ヒアルロン酸, 声門閉鎖不全, 声帯萎縮症

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1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はBrüningsがパラフィンを用いて¹⁾以来さまざまなものが用いられてきた。わが国においてはシリコンが頻用された²⁾後、今日までアテロコラーゲン^{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)}等が使用されてきた。どの注入物質にも長所と短所があり、理想の注入物質としての条件を満たしているとはいえない現状にある。

われわれは、注入材料の新たな可能性として従来整形外科領域で関節症治療などに用いられてきたヒアルロン酸に注目した。ヒアルロン酸はグリコサミノグリカン(ムコ多

糖)の一種であり、関節、硝子体、皮膚、脳など広く体内に分布する生体で最大の高分子ポリマーである¹⁴⁾。また、喉頭では、声帯粘膜固有層浅層に分布し、声帯振動に最も重要な役割を担うと考えられている^{15, 16)}。今回、声帯萎縮症の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ので考察を加えて報告する。

症 例

患者: 42歳, 女性

主訴: 嗄声

既往歴: 特記すべき事なし。

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

1) 国際医療福祉大学東京ボイスセンター

2) 関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

3) 聖母病院耳鼻咽喉科

4) 東海大学医学部付属東京病院耳鼻咽喉科

1) Tokyo Voice Center, International University of Health and Welfare, Tokyo

2) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kansai Medical University

3) Department of Otolaryngology, Seibo International Catholic Hospital

4) Department of Otolaryngology, Tokai University School of Medicine, Tokai University Tokyo Hospital

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もと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1）。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えられなかった。山王病院倫理委員会の審査・承認を経て、声帯内ヒアルロン酸注入術を施行した。

声帯内ヒアルロン酸注入術：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

図2 声帯内ヒアルロン酸注入術の実際
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した。

図1 初診時の喉頭ストロボスコープ所見
吸気時に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。
1. 吸気時, 2~8. 声帯振動の1周期, 2. Opened phase, 4. Closed phase, 8. Opened phase.

図3 術後1週間の喉頭ストロボスコープ所見
声門閉鎖不全は改善し、粘膜波動の規則性は回復した。
1. 吸気時, 2~8. 声帯振動の1周期, 2. Opened phase, 4. Closed phase, 8. Opened phase.

Anteis社（スイス）製注入用ヒアルロン酸 Esthelis[®] Soft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、主に声帯粘膜固有層に注入した（図2）。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。今回の症例では左声帯に0.2cc、右声帯に0.25ccの注入量であった。術後の沈黙期間は3日間とした。

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ピー所見を示す（図3）。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ヶ月の喉頭ストロボスコーピーでは、術後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4）。術前後の音響分析結果を示す（図5）。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ヶ月では全てのパラメーターにおいて更なる改善を認めた。

図4 術後3ヶ月の喉頭ストロボスコーピー所見
術後1週間の所見と比較し、声帯振動の振幅が増大し、閉鎖期が延長した。
1. 吸気時、2～8. 声帯振動の1周期、2. Opened phase、4. Closed phase、8. Opened phase.

図5 手術前後の音響分析結果
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ヶ月では全てのパラメーターで更なる改善を認めた。

考 察

声帯内注入物質について

声帯内注入術における注入物質はBrüningsがパラフィンを用いて¹⁾以来さまざまなものが用いられてきた。わが国においてはシリコンが頻用されてきた²⁾が、後にヒト・アジュバント病の誘発¹⁷⁾等の可能性が報告されたため声帯内注入術は一時施行困難な状況となった。しかしながら最近新たな注入物質が開発され、注入術は再び注目されつつある。今日までアテロコラーゲン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⁾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に関する研究¹⁸⁾もなされている。どの注入物質にも長所と短所があり、組織反応が少なく、注入後も吸収されず注入部位に留まり、注入が容易でかつその準備が簡便であるといった理想的な注入物質はいまだ存在しない。今回、われわれは、整形外科領域や美容外科領域で用いられているものの、声帯内注入に関しては海外での報告は数少なく¹⁹⁻²²⁾、国内では未だ報告されていないヒアルロン酸に注目した。

ヒアルロン酸について

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、生体で最大の高分子ポリマーである。大きな特徴は水合力や粘弾性、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関わる。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から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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

声帯内ヒアルロン酸注入術について

声帯内ヒアルロン酸注入術に関する基礎研究として Hallen らはウサギを用いた声帯内注入術後の組織学的検討を行い、同術式の良い持続性および低侵襲性を報告した¹⁹⁾。Dahlqvist らはコラーゲン、テフロンと比較してヒアルロン酸注入術がレオロジー学的に最も良好な結果をもたらし、正常声帯に近似していると報告した²⁰⁾。臨床研究として Hertagård らは喉頭麻痺または声帯萎縮症症例に対してヒアルロン酸またはコラーゲンを声帯内に注入するプロスペクティブスタディーを施行した。喉頭ストロボスコピーおよび音声機能検査を用いた検討によりヒアルロン酸注入症例が有意に良好であったと結論した^{21, 22)}。以上の報告をもとに今回声帯萎縮症症例に対し声帯内ヒアルロン酸注入術を施行し、良好な結果を得るに至った。

今回、注入材料として Anteis 社製 Esthelis[®] Soft を使用した。注入用ヒアルロン酸製剤の中では最も軟らかいものの1つで、目尻のしわなど、真皮浅層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。主に声帯粘膜固有層に注入し、術後1週間の喉頭ストロボスコピー所見および音響分析における全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。当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ものと思われる。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極めて起こりにくい、2) 粒子を形成しない単一形状ゲル状の物性であり、かつ架橋密度を高密度の部分と低密度の部分とを混在させることにより注入後の不均一性、注入時の抵抗性と持続効果の問題点を改善している、3) 商品は注入用シリンジ仕様のため操作が極めて簡便である、などの特徴を持ち、新たな声帯内注入材料として今後期待されうものと思われる。さらに、術後1週間後と比較し3ヶ月後に全てのパラメーターにおいて更なる改善を認めた。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、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¹⁹⁾。本症例においても同様の反応をみた可能性が示唆されるが症例の蓄積が必要であることは言うまでもない。

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1症例を報告した。

ヒアルロン酸は分子量や濃度、粒子の大きさなどにより粘弾性や持続性が異なるため選択に慎重を要するが、振動部声帯のボリュームロスに対する注入材料として、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。今後もさらに症例を重ね、その有用性を検証したい。

参 考 文 献

- 1) Brünings W : Über eine neue Behandlungs Methode der Rekurrenslähmung. Verhandl Ver Deutsch Laryngol 18 : 93~98, 1911.
- 2) 福田 宏之 : 注入用 silicone による vocal rehabilitation. 日耳鼻 73 : 1506~1526, 1970.
- 3) Ford CN, Bless DM : Clinical experience with injectable collagen for vocal fold augmentation. Laryngoscope 96 : 863~869, 1986.
- 4) 湯本英二, 岡村和憲, 川村裕二ほか : 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.
- 5) 木村美和子, 二藤隆春, 今川 博ほか : 一側声帯麻痺症例に対する声帯内コラーゲン注入術長期経過の検討. 日気食会報 59 : 304~310, 2008.
- 6) Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT : Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope 101 : 465~468, 1991.
- 7) 小川佳伸, 松永 喬, 古川太一ほか : 自家脂肪注入による声帯麻痺治療例. 耳鼻臨床 87 : 1257~1262, 1994.
- 8) 梅野博仁, 千年俊一, 白水英貴ほか : 病因を考慮した声帯内注入術. 日気食会報 53 : 113~118, 2002.
- 9) Sato K, Umeno H, Nakashima T : Histological investigation of liposuctioned fat for injection laryngoplasty. Am J Otolaryngol 26 : 219~225, 2005.
- 10) 田村悦代, 福田宏之, 楠山敏行ほか : 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.
- 11) 塩谷彰浩, 池田麻子, 富藤雅之ほか : 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.
- 12) 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.
- 13) 大久保啓介, 斎藤康一郎, 藤峰武克ほか : 声帯内 BIOPEX[®] 注入術. 音声言語医学 48(2) : 171~177, 2007.
- 14) 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.
- 15) Ward PD, Thibeault SL, Gray SD : Hyaluronic acid: its role in voice. J Voice 16(3) : 303~309, 2002.
- 16) Chan RW, Gray SD, Titze IR : The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics.

- Otolaryngol Head Neck Surg 124 : 607～614, 2001.
- 17) van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A : Post-mammoplasty connective tissue disease. Arthritis Rheum 25 : 694～697, 1982.
- 18) 平野 滋 : 声帯粘膜の細胞外マトリックスに対する分子生物学的アプローチ. 喉頭 18 : 1～9, 2006.
- 19) Hallen L, Johansson C, 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.
- 20) Dahlqvist Å, Gärskog O, Laurent C et al : Viscoelasticity of rabbit vocal folds after injection augmentation. Laryngoscope 114 : 138～142, 2004.
- 21) 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.
- 22) 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.

別刷請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂 8-10-16
山王病院内 国際医療福祉大学
東京ボイスセンター 楠山敏行