

# 喉頭疾患の治療戦略 一声を知り、声を治すー

久留米大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 梅野博仁

## Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓ 声帯良性隆起性病変の手術では声帯粘膜上皮の温存が音声改善に重要である。
- ✓ 成犬を用いた実験で、声帯粘膜切除面へのPGAシート貼付は声帯癒痕形成予防に有用であった。
- ✓ 声帯腫瘍で声帯粘膜切除を行った患者において、声帯粘膜切除面へのPGAシート貼付は、声帯粘膜の形態および振動機能の回復に有用であり、実臨床においても音声機能の改善に寄与することが示された。

## はじめに

声帯良性隆起性病変である声帯ポリープ、声帯嚢胞、声帯ラインケ浮腫などの手術では声帯粘膜上皮の温存が重要であり、術後音声の改善に重要な要因である。しかし、声帯上皮の病変である声帯乳頭腫・声帯白板症・早期声門癌では声帯粘膜上皮ならびに声帯粘膜固有層の切除を要する場合が多い。その場合、術後音声機能が障害される。我々は声帯粘膜切除後の声帯癒痕形成を予防する目的でポリグリコール酸 (PGA) シートを声帯粘膜切除面に貼付する動物実験を行い、その有用性を示した。加えて、実臨床における PGA シート貼付の声帯振動と音声機能上の有用性を示した。

## 声帯手術後の癒痕形成予防策

### 1. 成犬声帯粘膜欠損モデルに対する PGA-bFGF シート貼付の有効性

我々は声帯粘膜切除後の声帯癒痕形成を予防する目的でポリグリコール酸 (PGA) シートを声帯粘膜切除面に貼付する動物実験を行った。

#### 1) 研究背景と目的

声帯切除術は早期声門癌などに対する有効な治療法である一方、術後の声帯癒痕や粘膜萎縮により音声機能が低下するという課題がある。特に声帯粘膜固有層を含む切除では、弾性線維の減少やコラーゲン増生により粘膜振動が障害され、嗄声が生じやすい。これまで脂肪移植や細胞治療などが試みられてきたが、手技の煩雑さや汎用性の点で制約があった。本研究では、臨床で既に使用実績のある PGA シートをフィブリン糊で声帯欠損部に貼付する方法 (図 1) が、声帯形態および機能の再建に有効かを、成犬モデルを用いて検証することを目的とした。さらに、成長因子である basic fibroblast growth factor (bFGF) を併用した場合の付加効果についても評価した。

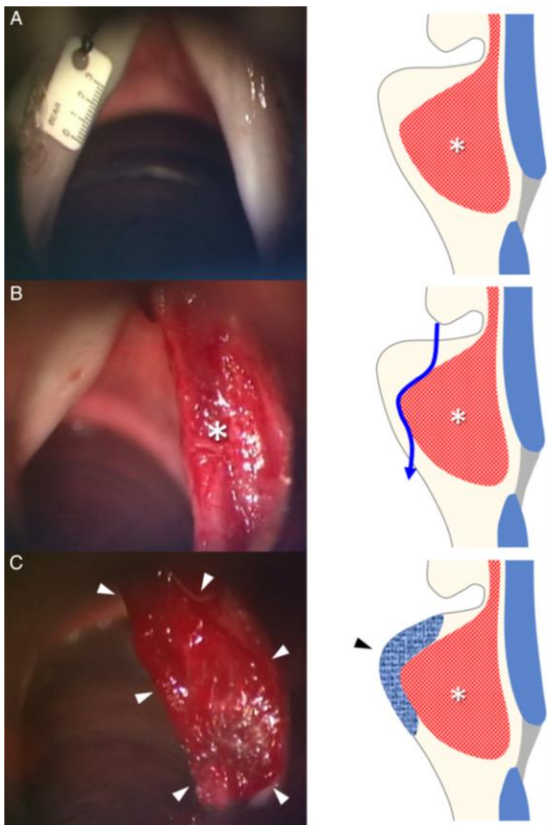


図1 声帯切除後における PGA シートとフィブリン糊による貼付法

## 2) 研究方法

体重 10～13kg のビーグル犬 9 頭を用い、片側声帯に cordectomy type II 相当の粘膜欠損を作成した。動物は以下の 3 群に分けられた。①コントロール群：切除のみ ②PGA 群：PGA シート＋フィブリン糊貼付 ③PGA-bFGF 群：bFGF 含有フィブリン糊＋PGA シート貼付。術後は最大 6 か月まで内視鏡的観察を行い、最終的に摘出喉頭を用いて高速度カメラによる声帯振動解析（正規化粘膜振幅: NMA）および組織学的評価（粘膜厚、弾性線維密度、酸性多糖類密度）を行った。

## 3) 結果

内視鏡所見では、コントロール群で術後 2 か月以降に明らかな組織欠損が認められたのに対し、PGA 群および PGA-bFGF 群では再上皮化が完了し、欠損は認められなかった（図 2）。

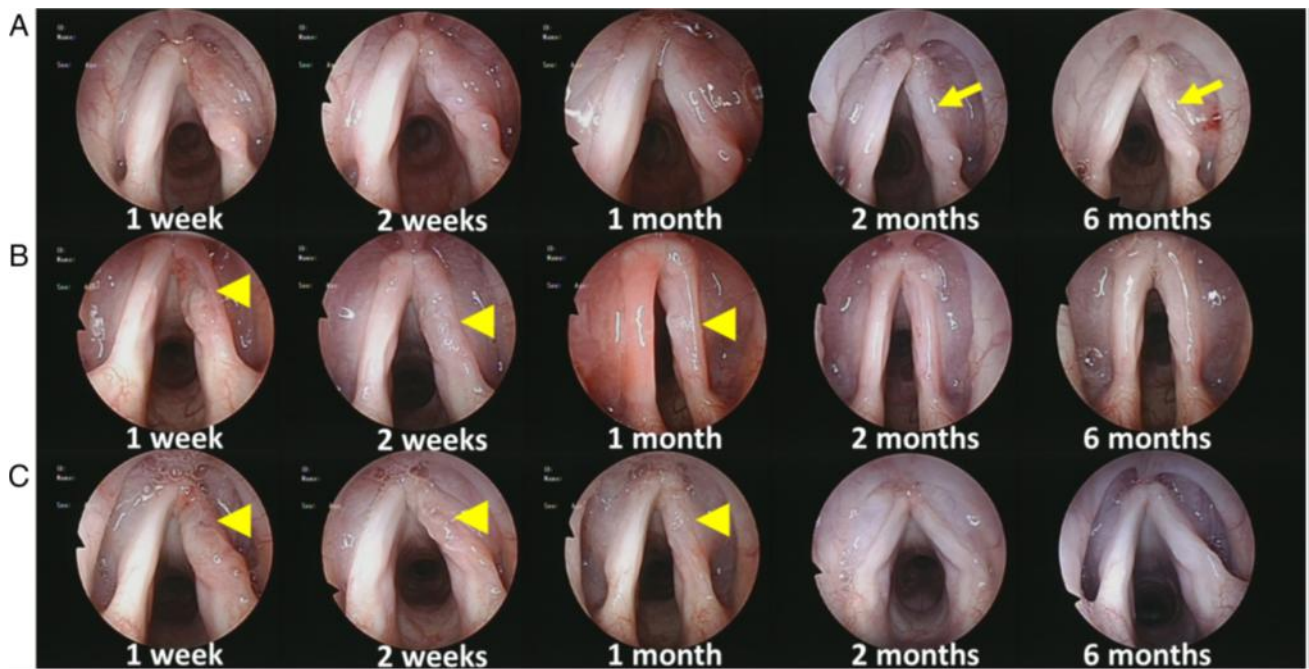


図2 術後1週～6か月の内視鏡所見

- A) コントロール群: 1か月後に再上皮化完了。2か月後には顕著な組織欠損 (矢印)  
 B, C) PGA 群および PGA-bFGF 群: 1か月後に PGA シートが一部残存 (矢頭)、2か月後には完全な再上皮化、欠損なし

機能評価では、コントロール群の切除側声帯で粘膜振動が著しく低下していた一方、PGA群および PGA-bFGF 群では切除側でも健側に近い規則的な粘膜波動が確認され、正規化粘膜振幅は有意に高値を示した (図3)。

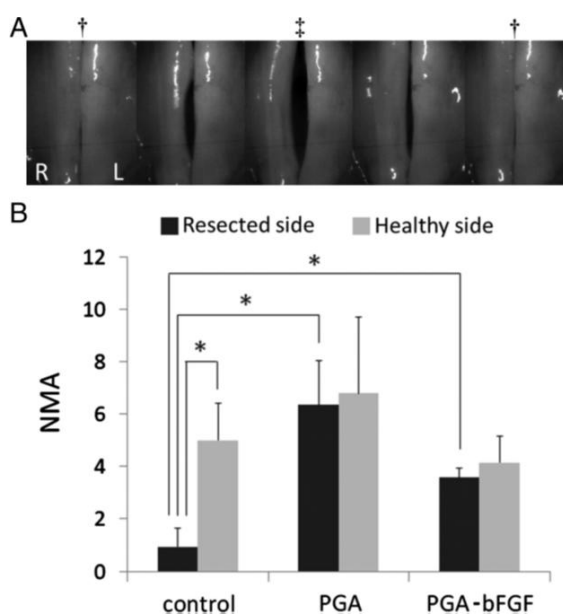


図3 粘膜振動機能の評価

- A) PGA 群の一例（右側が術側）：ほぼ正常な粘膜振動と声門閉鎖
- B) 正規化粘膜振幅（NMA）の測定結果：コントロール群では切除側の NMA が健側より有意に小さく、PGA 群および PGA-bFGF 群では切除側の正規化粘膜振幅がコントロール群より有意に大きかった。

組織学的には、PGA 群および PGA-bFGF 群で声帯粘膜厚が有意に保たれており、特に弾性線維密度は PGA-bFGF 群で最も高かった。ただし、PGA 群と PGA-bFGF 群の間で多くの評価項目に有意差はなく、bFGF の明確な上乘せ効果は示されなかった（図 4）。

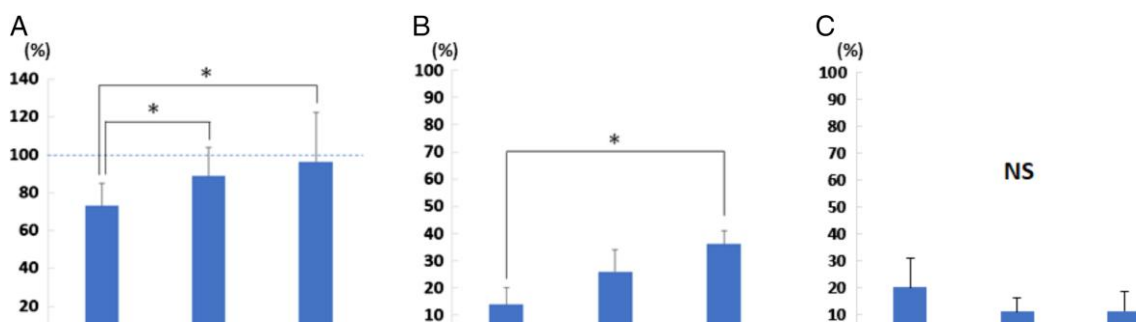


図 4 組織学的画像解析

- A) 声帯粘膜の厚さ比：PGA 群および PGA-bFGF 群でコントロール群より有意に高値
- B) 弾性線維密度：PGA-bFGF 群が最も高く、コントロール群とは有意差あり
- C) 酸性多糖類密度：3 群間で有意差なし
- 記号：\* =  $p < 0.05$ 、NS = 有意差なし

#### 4) 考察と結論

本研究は、PGA シートとフィブリン糊による貼付が、声帯切除後の創部を物理的に保護し、再上皮化の制御と瘢痕収縮の抑制を通じて、声帯粘膜の形態および振動機能の再建に寄与することを示した。PGA シートは生分解性であり、臨床応用の安全性や簡便性の点でも利点が多い。一方で、bFGF 併用による追加的効果は限定的であり、今後は投与量や放出制御を含めた検討が必要である。以上より、PGA シート貼付法は、声帯切除後の音声機能温存を目指す新たな再生的治療戦略として有用である。

## 2. 声帯粘膜切除後の瘢痕軽減を目的とした PGA シートによる内視鏡下シーリングの効果

### 1) 背景・目的

声帯切除術後の瘢痕形成は、粘膜波動障害や声門閉鎖不全を引き起こし、術後音声機能低下の主要因となる。とくに type I・II 声帯切除においても、固有層損傷に伴う音声障害が問題となる。本研究の目的は、声帯粘膜切除後にポリグリコール酸 (PGA) シートとフィブリン糊を用いた内視鏡的シーリング法が、声帯瘢痕形成および音声機能に与える影響を検討した。

### 2) 対象・方法

2016 年 4 月から 2021 年 8 月に、経口的 CO<sub>2</sub>レーザー顕微鏡下手術 (TLM) により type I (図 5) または II 声帯切除を施行した側方声帯腫瘍患者を対象とした (表 1)。声帯切除単独の対照群と、切除後に PGA シートとフィブリン糊で創面を被覆した PGA 群に分け比較検討した。音声機能評価は、聴覚印象評価 (GRBAS)、喉頭ビデオストロボスコーピー、音響分析、空気力学的評価 (最長発声持続時間:MPT)、自己評価質問票 (V-RQOL、VHI-10) を用い、多次元行的に行った。術後 12 か月時点で ALA および ELS 分類に基づき声帯瘢痕を評価した。

|                                       |                    | Control group | PGA group  |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|------------|
| Total number of patients              |                    | 38            | 22         |
| Age, y, mean (range)                  |                    | 70 (43-91)    | 71 (51-93) |
| Sex, male/female                      |                    | 34/4          | 18/4       |
| Diagnosis                             |                    |               |            |
|                                       | Dysplasia          | 10            | 6          |
|                                       | Tis glottic cancer | 8             | 6          |
|                                       | T1a glottic cancer | 20            | 10         |
| Corpectomy type                       |                    |               |            |
|                                       | I                  | 27            | 18         |
|                                       | II                 | 11            | 4          |
| Abbreviations: PGA, polyglycolic acid |                    |               |            |

表 1 対照群および PGA 群の内訳



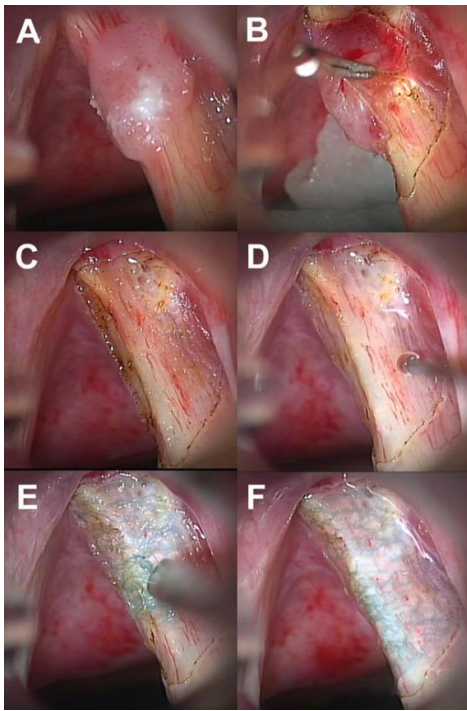


図5 タイプI声帯切除後のポリグリコール酸（PGA）シートおよびフィブリン糊によるシーリング

### 3) 結果

解析対象 60 例（PGA 群 22 例、対照群 38 例）による術後 12 か月時点の内視鏡評価では、瘢痕（Type I～III）の割合は PGA 群 41.7%、対照群 66.7%であり、PGA 群で瘢痕形成が軽減されていた（図 6）。聴覚印象評価では、Grade スコアが術後 6 および 12 か月で PGA 群において有意に低値を示した（図 7）。ビデオストロボスコーピーでは、声門閉鎖および粘膜波動の正常所見率が PGA 群で有意に高く、術後 3 か月時点から改善が認められた（図 8）。MPT は PGA 群で有意に延長し、術後 12 か月では 20 秒以上に回復した（図 9）。音響分析および自己評価尺度では両群間に有意差は認められなかった。

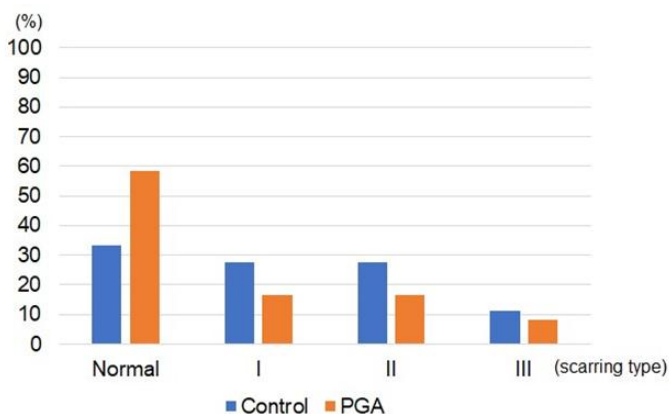


図6 術後 12 か月における対照群および PGA 群の声帯瘢痕に関する内視鏡評価

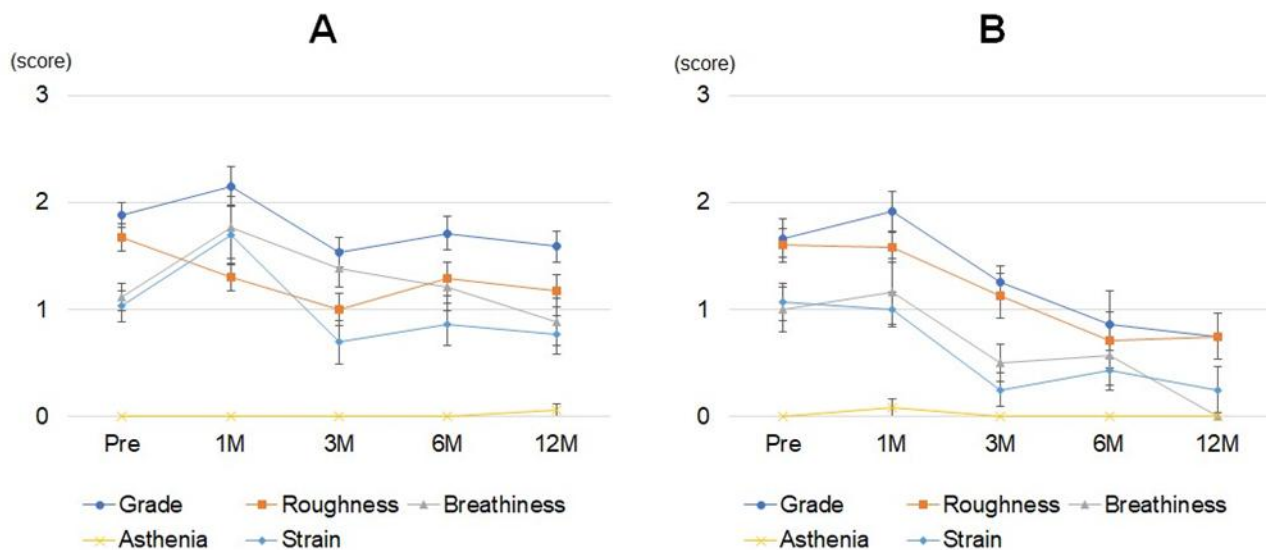


図7 対照群 (A) および PGA 群 (B) における聴覚印象スコアの経時的変化

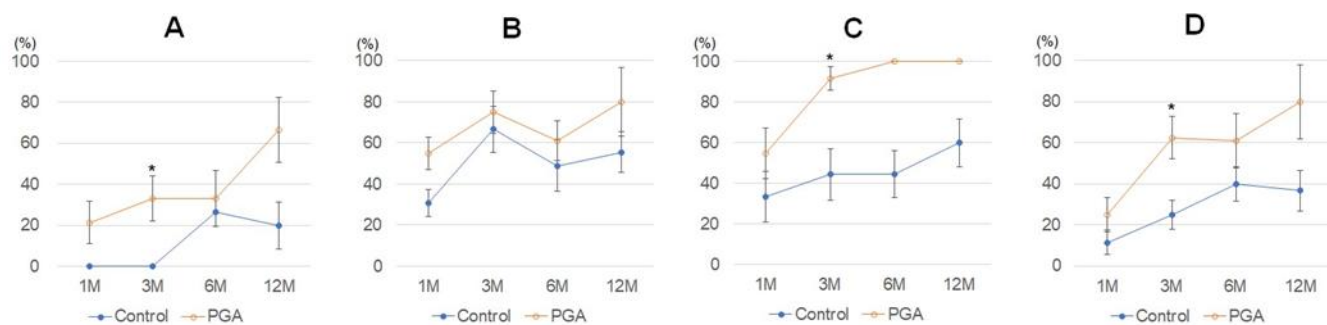


図8 対称性 (A)、規則性 (B)、声門閉鎖 (C)、粘膜波動 (D) の各ビデオストロボスコピー所見における正常所見率

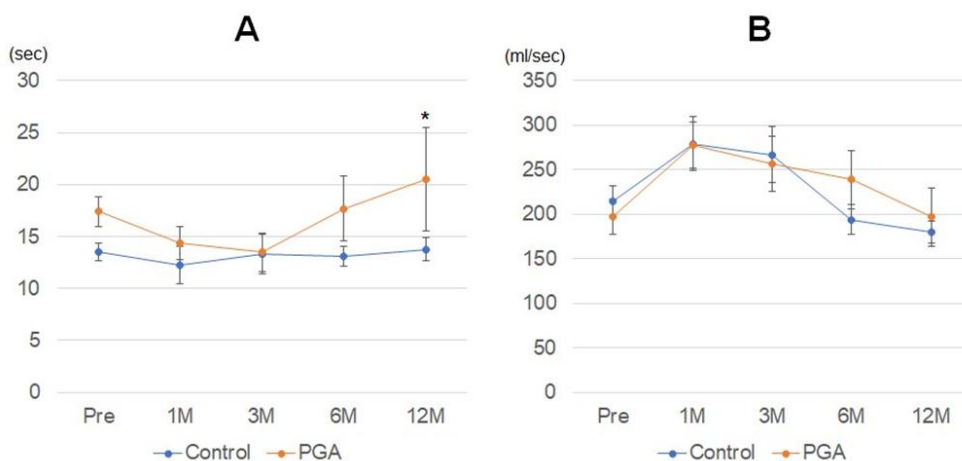


図9 最長発声持続時間 (MPT) (A) および平均呼気流率 (MFR) (B) の経時的変化

### 3) 考察と結論

PGA シートとフィブリン糊を用いた内視鏡的シーリング法は、type I・II 声帯切除後の癒痕形成を軽減し、声門閉鎖および粘膜波動の回復を早期に促進する有用な補助手技である。本法は、早期声門癌治療における音声温存を目的とした新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。