

表 題 局所麻酔下声帯内注入術におけるバイタルサイン及び安全性の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 長谷川智宏

所 属 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 東京ボイスセンター

2022 年 2 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 専攻科

職名・氏名 教授 金澤丈治

# 目次

1. はじめに	p4
2. 対象と方法	p8
2.1 対象患者	p8
2.2 対象患者背景	p10
2.3 声帯内注入術法	p12
2.4 バイタルサイン測定	p14
2.5 統計学的解析	p16
2.6 評価項目	p16
2.7 bFGF 製剤	p17
3. 結果	p18
3.1 高リスク群	p18
3.2 対照群	p21
3.3 統計解析結果	p23
4. 考察	p26
4.1 片側性声帯麻痺の治療	p26
4.2 bFGF 治療	p28
4.3 先行研究	p30

4.4 注入術前検査	p32
4.5 注入術施行基準	p38
4.6 今後の展望	p43
5. 制限	p45
6. まとめ	p46
7. 利益相反	p46
8. 引用文献	p47

## 1. はじめに

現在、内視鏡検査機器の技術進歩によりさまざまな検査、手術が可能となっている。日本において一般的に内視鏡は、食道や胃、十二指腸を観察する上部消化管内視鏡や、直腸、結腸を観察する下部消化管内視鏡として知られている。

耳鼻咽喉科領域でも内視鏡検査は耳科、鼻科、咽頭喉頭科領域において詳細な診察をするために欠かせない器具である。耳鼻咽喉科領域で用いる喉頭内視鏡は上部、下部消化管内視鏡に用いる内視鏡よりもそのサイズや径が小さいため、疼痛や苦痛を生じることが比較的少ない。そのため少量の局所麻酔のみで診察が可能であるため外来などでも簡便に使用することができる。具体的には、耳科領域では喉頭内視鏡を外耳道に挿入することにより、外耳道の炎症や耳垢の有無、鼓膜の炎症や中耳の浸出液の評価、鼻科領域では上、中、下鼻甲介の診察や、鼻出血の出血源同定、咽頭喉頭科領域では、上、中、下咽頭腫瘍の検索、声帯病変なども診察できる。また、耳鼻咽喉科領域では喉頭内視鏡を診察のみならず簡易手術でも使用している。その手術の一つに局所麻酔下声帯内注入術が挙げられる。局所麻酔下声帯内注入術は、内視鏡を用いて声帯に直接針を穿刺し薬剤を注入する手術である。局所麻酔下声帯内注入術は意識の消失する全身麻酔とは異なり、局所の痛みを和らげるための局所麻酔だけで手術を行うことができる。そのため、手術室はもとより外来でも行うことができ、その簡易

さ、利便さで広く施行されている。しかし、その一方で比較的稀ではあるが局所麻酔下声帯内注入術中に気分不快や血圧、心拍数及び経皮的動脈血酸素飽和濃度などバイタルサインの著しい変動を生じる症例を経験する事がある。

ところで、局所麻酔下声帯内注入術の適応となる疾患に片側性声帯麻痺がある。片側性声帯麻痺は、胸部大動脈瘤や胸部大動脈疾患手術、甲状腺及び肺切除手術において、反回神経を損傷または切断することにより生じる疾患である。症状として一方の声帯が閉鎖しないことにより声帯間隙が生じ、息漏れ声（気息性嗄声）や唾液の誤嚥によるむせこみ、誤嚥性肺炎をきたす（図 1）。そのため片側性声帯麻痺患者はコミュニケーション障害をきたし、生活の質は低下する。当院では片側性声帯麻痺の治療として、喉頭内視鏡を用いた局所麻酔下声帯内注入術を施行している。その際、胸部大動脈疾患術後に生じた片側性声帯麻痺の場合、大動脈疾患術後であっても安静時血圧を 130/80mmHg 以下に管理することが求められる<sup>1)</sup>。そのため胸部大動脈疾患術後に生じた片側性声帯麻痺患者に局所麻酔下声帯内注入術を施行する際は、心拍数や経皮的動脈血酸素飽和濃度、特に血圧などのバイタルサインが変動しないことが望ましいと我々は考えた。現に一過性のバイタルサインの変動により大動脈解離や脳出血を生じた症例も報告されている<sup>2)3)</sup>。しかし、局所麻酔下声帯内注入術中におけるバイタルサインの集約化やその血行動態の変化を考察した論文は少なく<sup>4)</sup>、エビデン

スに基づいた中止基準などは確立されていないため本研究の着想に至った。

今回我々は、当院で片側性声帯麻痺の治療として局所麻酔下声帯内 bFGF (basic fibroblast growth factor) 製剤注入術を施行した患者の診療録を後方視的に調査した。それらの患者に対し注入術前検査及び収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の変化を調査し安全に注入術が施行できるかを検討した。

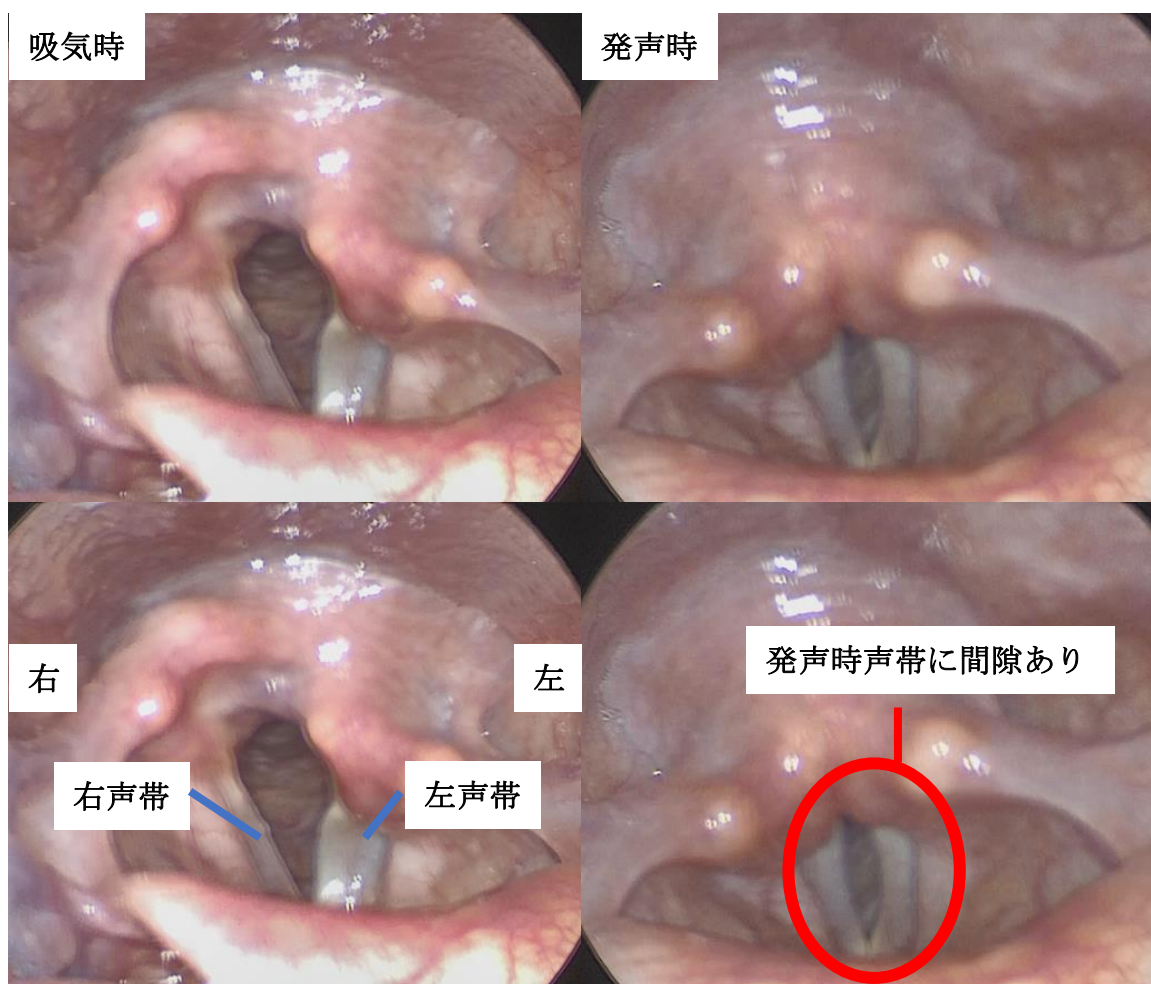


図1 片側性声帯麻痺患者の声帯

吸気時及び発声時ともに左声帯が動いていない。発声時にも声帯に間隙を認め氣息性嗄声を生じる。

## 2. 対象と方法

### 2.1 対象患者

2016年1月から2017年12月までに国際医療福祉大学東京ボイスセンターにおいて、片側性声帯麻痺の診断で局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術を施行した患者に対し診療録を後方視的に調査した。局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術の適応基準は、片側性声帯麻痺の診断となり日常生活に支障のする高度嗄声を呈するもの及び1年以上経過し変化のないものとした。また、除外基準は基礎疾患に肝障害、循環器・呼吸器疾患のあるもの、他の重篤な全身疾患を有するもの、他の喉頭疾患を有するもの、喉頭癌の既往のあるもの、薬剤アレルギー歴のあるものとした。

上記期間中に局所麻酔下 bFGF 製剤声帯内注入術を2回以上経験した患者は心理的緊張によるバイタルサイン変化の影響を考慮し登録除外した。診療録に収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度、注入術前の心肺機能、手術時間、注入術前検査記録などの記載が残っていなかった患者を登録から除外した。高血圧による大動脈疾患再発予防のため、注入術前の収縮期血圧が170mmHg以上または拡張期血圧が125mmHg以上であった者は降圧剤を使用した後に注入術を施行したため登録除外とした。その結果46名の患者が対象となった。その内訳は胸部大動脈疾患術後による片側性声帯麻痺の患者24



名と、甲状腺疾患、食道疾患、特発性疾患などによる片側性声帯麻痺の患者 22 名であった。胸部大動脈疾患術後の 24 名は術後も血圧管理が必要なため高リスク群とし、甲状腺疾患などの 22 名は術後にバイタルサインの管理が不要なため対照群とした（図 2）。

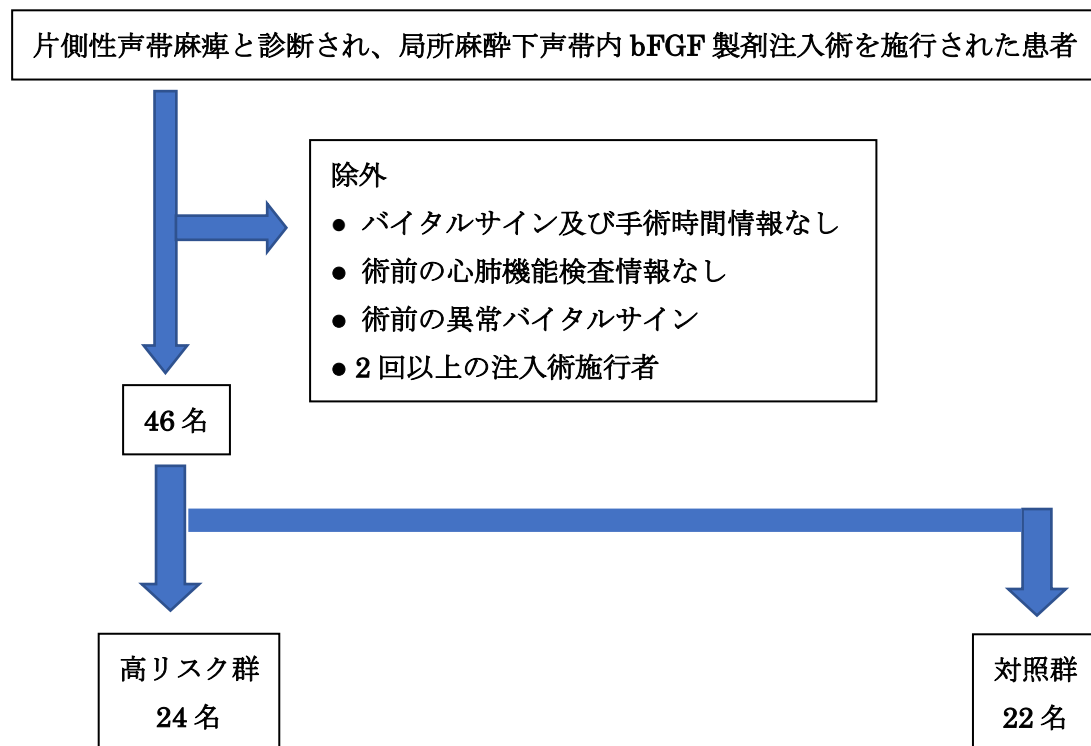


図 2 フォローダイアグラム

## 2.2 対象患者背景

46 名の患者背景を表 1 に示す。

表 1 患者背景

高リスク群				対照群			
		症例数	%			症例数	%
性別				性別			
	男性	19	79		男性	12	55
	女性	5	21		女性	10	45
	計	24			計	22	
年齢				年齢			
	-50	5	21		-40	5	23
	51-60	3	12		51-60	6	27
	61-70	2	8		61-70	4	18
	71-80	10	42		71-80	3	14
	81-	4	17		81-	4	18
	平均	67.0			平均	61.3	
症例				症例			
	大動脈瘤術後	20	83		甲状腺疾患術後	12	55
	大動脈解離術後	4	17		特発性	4	18
					食道疾患術後	2	9
心機能				心機能	その他	4	18
	左室肥大	6					
	心房細動	1			左室肥大	1	
平均手術時間		3.67 分		平均手術時間		3.73分	

高リスク群は 24 名（男性 19 名、女性 5 名）で、平均年齢は 67.0 歳であった。

一方、対照群は 22 名（男性 12 名、女性 10 名）で、平均年齢は 61.3 歳であった。高リスク群では、胸部大動脈瘤術後が 20 名、胸部大動脈解離術後が 4 名、対照群では、甲状腺疾患術後が 12 名、特発性が 4 名、食道疾患術後が 2 名、その他片側性声帯麻痺を引き起こす疾患が 4 名であった。全 46 名において、注入術前に術前検査として 12 誘導心電図検査、胸部レントゲン検査、採血を行い重度の肝障害、循環器・呼吸器疾患がないこと、及び喉頭癌の既往がないことを確認し注入術を実施した。注入術前 12 誘導心電図検査において高リスク群で左室肥大 6 名、心房細動 1 名を認めた。対照群では左室肥大 1 名を認めた。

## 2.3 声帯内注入術法

今回、安全性を考え局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術は全員手術室で施行した。容体の急変に備え全員注入術前に末梢静脈路を確保し、挿管機材や昇圧剤を含む救急カートの準備、麻酔科医スタンバイのもと注入術を施行した。下記に局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術の方法を示す。局所麻酔の方法はまず鼻腔麻酔として両側鼻腔内に 4%リドカイン塩酸塩水和物（商品名：4%キシロカイン®；アスペンジャパン株式会社，東京，日本）浸漬ガーゼを 30 分挿入した。座位の状態で喉頭内視鏡を用いて 4%リドカイン塩酸塩水和物を喉頭に滴下し喉頭麻酔を行った。喉頭麻酔の部位は、喉頭蓋舌根面、喉頭蓋喉頭面、声帯、声帯披裂部とした。声帯内への bFGF 製剤注入方法は、23 ゲージ食道静脈瘤留置針（商品名：バリクサー®；株式会社 TOP，東京，日本）を用いて左右の声帯に bFGF 製剤（100 $\mu$ g/ml）を 50 $\mu$ g ずつ計 100 $\mu$ g となるように 0.5ml ずつ注入した（図 3）。注入後声帯に出血を認めた際は、3000 倍希釈アドレナリン（商品名：ボスミン外用液 0.1%®；第一三共株式会社，東京，日本）を声帯に直接滴下し止血を行った。注入術中に気分不快等の症状を認めた場合や、執刀医判断で注入術中に血圧測定を行った際に異常血圧を認めた場合及び手術時間が 30 分以上経過した場合には注入術を中止する旨を注入術施行前に患者本人へ説明し、同意をいただいた上で注入術を施行した。



図 3 局所麻醉下声帯内注入術

## 2.4 バイタルサイン測定

血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の測定方法を示す（図 4）。



図 4 バイタルサイン測定方法

血圧測定は手術室に入室後、末梢静脈路を確保していない側の上腕に自動血圧計を装着し、局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入前、注入後に収縮期血圧、拡張期血圧をそれぞれ測定した。注入術中の血圧測定は注入術前に測定した血圧から 5 分おきに血圧を自動測定した。注入術前の血圧が収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上であった患者は、執刀医の判断で 5 分を待たず注入術中に血圧測定を行った症例があった。その際、注入術中と注入術後の血圧を比較し高い血圧を便宜上、注入術後収縮期及び拡張期血圧として採用した。手術時間が 5 分を超えた場合には、5 分ごとに血圧を測定するために複数回の血圧測定を行った。この際にも注入術中と注入術後の血圧を比較し、収縮期血圧と拡張期血圧の高い方を便宜上、注入術後収縮期及び拡張期血圧として採用した。また、採用されなかった低い収縮期血圧と拡張期血圧は、異常な低血圧を示すものではなかった。

心拍数測定は持続心電図モニターを用い、注入術前後血圧測定時の数値を記録した。

経皮的動脈血酸素飽和濃度測定は自動血圧計を装着していない上肢の指にパルスオキシメーターを装着し、注入術前後血圧測定時の数値を記録した。

## 2.5 統計学的解析

統計学的検定は注入術前後の血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度それぞれの変化が比較検定で同一被験者のバイタルサイン変化であるため、正規分布に従わないことから Wilcoxon 符号付順位検定を用い、 $p<0.05$  を統計学的有意水準とした。

## 2.6 評価項目

主要評価項目は胸部大動脈疾患術後に生じた片側性声帯麻痺患者は術後血圧管理が必要であるため収縮期血圧及び拡張期血圧とし、注入術後の血圧変化がなければ安全であると評価した。副次評価項目は心拍数及び経皮的動脈血酸素飽和濃度とした。



## 2.7 bFGF 製剤

今回声帯に注入した bFGF 製剤はトラフェルミン（商品名： フィブラスト®； 科研製薬株式会社，東京，日本）を用いた。トラフェルミンは褥瘡及び皮膚潰瘍治療剤として市販されており、スプレー材として褥瘡や皮膚潰瘍部に噴霧することで用いられている。そのトラフェルミンを声帯内に注入することは適応外使用となるため、国際医療福祉大学東京ボイスセンターが所属する山王病院において倫理委員会で審議された。審議の結果、承認されたため 46 名すべての患者に注入術内容等を説明し書面で同意を得た後、声帯内にトラフェルミンを注入した（承認番号 14-S-3）。また本臨床試験は大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録していた（試験 ID：UMIN000019347）。

### 3. 結果

注入術中や注入術後に気分不快感や背部痛などを訴える患者はおらず、注入術後に血圧が注入術前の血圧を上回った患者は、注入術前血圧以下に血圧が低下するまで院内で経過観察を行った。注入術前及び術中に降圧薬等の循環作動薬及び抗不安薬などを用いた患者はいなかった。

#### 3.1 高リスク群

高リスク群の平均手術時間は 3.67 分で、最短の手術時間は 2 分、最長の手術時間は 13 分であった。表 2 に高リスク群の血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の変化を示す。

主要評価項目である血圧について、収縮期血圧の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $143.79 \pm 15.83 \text{ mmHg}$ 、注入術後が  $141.25 \pm 15.27 \text{ mmHg}$  であった。左室肥大及び心房細動の患者では、収縮期血圧は変化しないか低下していた。拡張期血圧の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $83.58 \pm 13.07 \text{ mmHg}$ 、注入術後が  $81.67 \pm 11.39 \text{ mmHg}$  であった。左室肥大及び心房細動の患者では、異常な拡張期血圧の変動は認めなかった。

副次評価項目について、心拍数の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $83.96 \pm 14.95 \text{ bpm}$ 、注入術後が  $82.96 \pm 14.49 \text{ bpm}$  であった。左室肥大及び心房細動の患者で、異常な心拍変動及び注入術後に動悸やふらつきなどの症状を

呈した患者はいなかった。No.19 は心房細動を合併しており心拍数が 120bpm であったが、本人に呼吸苦、頸動脈怒張などの心不全兆候を認めなかったこと、及び術前の胸部レントゲン検査で、著明な心拡大を認めなかったため注入術を施行した。注入術中、持続心電図モニターは常に心房細動波形であり、注入術後もバイタルサインは安定しており独歩で帰宅となった。経皮的動脈血酸素飽和濃度の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $97.96 \pm 1.49\%$ 、注入術後が  $97.46 \pm 1.29\%$  であった。左室肥大及び心房細動の患者では、経皮的動脈血酸素飽和濃度の異常な低下は認めなかった。注入術前、術中、術後に酸素投与を必要とした患者はいなかった。

止血目的のため 8 名の患者に注入術後、3000 倍希釈アドレナリンを声帯に直接滴下し止血を行ったが、明らかなバイタルサインの変化を認めなかった。また、意識レベル低下を引き起こす血圧低下や迷走神経反射を生じた患者は認めなかった。

表 2 高リスク群における局所麻酔下声帯内注入術前後のバイタルサイン変化

No.	収縮期血圧		拡張期血圧		心拍数		経皮的動脈血 酸素飽和濃度	
	(mmHg)		(mmHg)		(bpm)		(%)	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	135	148	86	62	78	67	98	97
2*	139	132	87	86	69	75	99	98
3	117	124	80	77	104	109	98	97
4	161	151	96	94	72	84	99	98
5*	158	147	88	87	110	106	99	97
6*	133	128	81	84	99	98	98	97
7	147	147	96	95	82	80	96	95
8	137	148	61	70	78	81	97	96
9	141	138	75	82	79	71	95	97
10*	169	169	82	86	64	66	97	97
11	163	166	83	78	75	78	97	96
12	120	112	76	76	92	91	100	99
13	120	119	60	55	82	78	100	100
14	139	146	71	82	97	91	99	97
15	159	160	124	103	77	84	96	100
16*	153	143	67	63	103	101	99	99
17*	129	114	91	80	82	82	95	96
18	163	136	89	83	89	84	96	96
19**	120	119	82	78	120	117	99	98
20	154	145	77	74	64	61	99	98
21	152	145	97	89	82	73	98	98
22	152	158	89	95	67	69	99	99
23	127	145	76	82	87	82	98	98
24	163	150	92	99	63	63	100	96
平均	143.79	141.25	83.58	81.67	83.96	82.96	97.96	97.46
標準偏差	15.83	15.27	13.07	11.39	14.95	14.49	1.49	1.29

\*:左室肥大 \*\*:心房細動

### 3.2 対照群

対照群の平均手術時間は 3.73 分で、最短の手術時間は 1 分、最長の手術時間は 9 分であった。表 3 に対照群の血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の変化を示す。

主要評価項目である血圧について、収縮期血圧の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $140.41 \pm 17.03 \text{ mmHg}$ 、注入術後が  $137.73 \pm 15.36 \text{ mmHg}$  であった。拡張期血圧の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $87.73 \pm 9.62 \text{ mmHg}$ 、注入術後が  $85.59 \pm 11.11 \text{ mmHg}$  であった。

副次評価項目について、心拍数の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $92.05 \pm 14.90 \text{ bpm}$ 、注入術後が  $90.32 \pm 14.03 \text{ bpm}$  であった。注入術後に動悸やふらつきなどの症状を呈した患者は認めなかった。経皮的動脈血酸素飽和濃度の注入術前及び注入術後の平均値は、注入術前が  $97.82 \pm 1.80 \%$ 、注入術後が  $97.50 \pm 1.67 \%$  であった。注入術前、術中、術後に酸素投与を必要とした患者はいなかった。

止血目的のため 8 名の患者に注入術後、3000 倍希釈アドレナリンを声帯に直接滴下し止血を行ったが、明らかなバイタルサインの変化を認めなかった。また、意識レベルの低下を引き起こす血圧低下や迷走神経反射を生じた患者は認めなかった。

表 3 対照群における局所麻酔下声帯内注入術前後のバイタルサイン変化

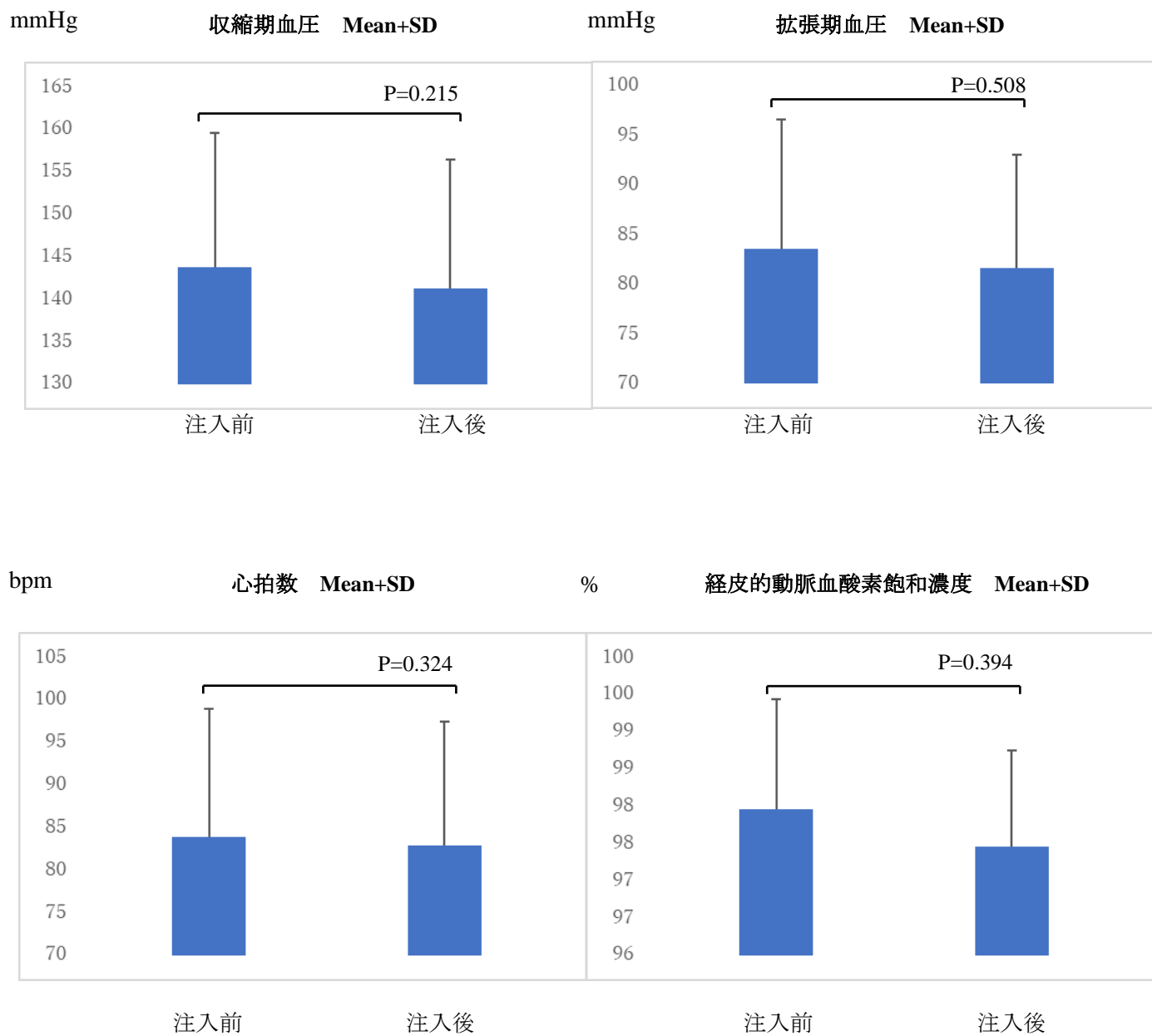
	収縮期血圧		拡張期血圧		心拍数		経皮的動脈血 酸素飽和濃度	
	(mmHg)		(mmHg)		(bpm)		(%)	
No.	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	123	120	88	82	92	89	99	97
2	138	144	78	71	85	87	96	96
3	163	145	92	91	81	80	98	98
4*	106	107	79	73	94	91	94	93
5	148	147	106	108	77	76	99	97
6	118	125	80	82	65	68	97	97
7	144	147	83	79	98	91	94	97
8	132	145	100	94	88	78	97	96
9	150	157	99	99	81	85	99	99
10	160	160	85	79	72	72	97	98
11	166	163	87	87	117	113	100	98
12	116	119	84	80	107	105	98	97
13	126	139	86	94	91	90	97	95
14	159	151	93	88	99	95	98	97
15	142	128	78	96	98	92	95	96
16	114	112	71	74	90	89	100	100
17	151	132	70	59	93	92	99	98
18	135	129	106	98	124	122	100	100
19	156	155	93	83	93	98	97	98
20	149	126	91	85	119	117	99	99
21	136	132	94	100	70	69	100	100
22	157	147	87	81	91	88	99	99
平均	140.41	137.73	87.73	85.59	92.05	90.32	97.82	97.50
標準偏差	17.03	15.36	9.62	11.11	14.90	14.03	1.80	1.67

\*:左室肥大

### 3.3 統計解析結果

高リスク群、対照群の統計解析結果を図 5、6 に示す。高リスク群では、主要評価項目である収縮期血圧、拡張期血圧の p 値はそれぞれ 0.215、0.508 であり、副次評価項目である心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の p 値はそれぞれ 0.324、0.394 であった。対照群では、主要評価項目である収縮期血圧、拡張期血圧の p 値はそれぞれ 0.265、0.091 であり、副次評価項目である心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度の p 値はそれぞれ 0.057、0.232 で、あった。

# 高リスク群

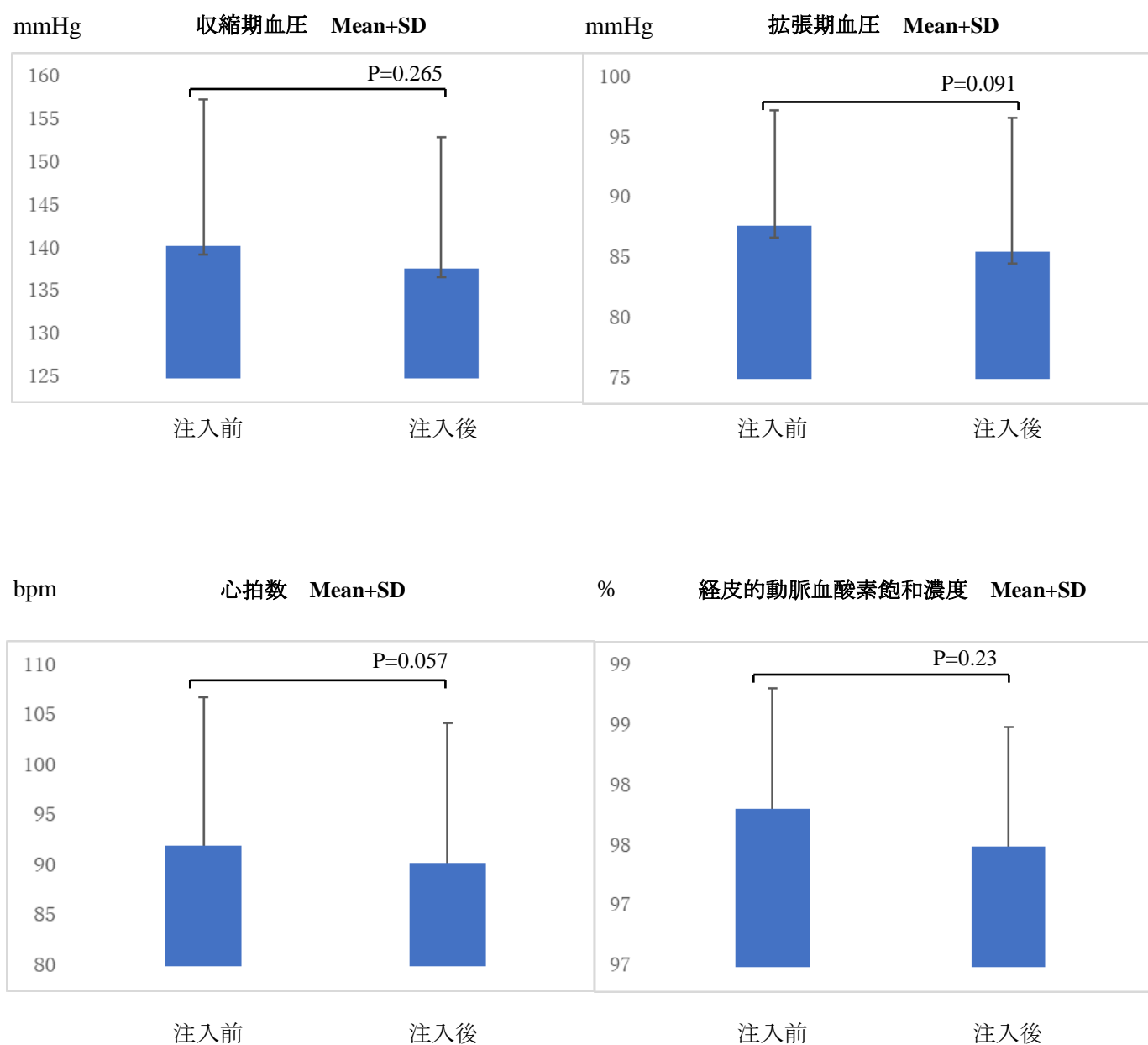


SD:標準偏差

図 5 高リスク群におけるバイタルサイン変化の解析結果



# 対照群



SD:標準偏差

図 6 対照群におけるバイタルサイン変化の解析結果

## 4. 考察

### 4.1 片側性声帯麻痺の治療

我々は片側性声帯麻痺患者 46 名を対象に局所麻酔下 bFGF 製剤声帯内注入術を施行した。その結果、注入術前後で収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度に変化はなかった。片側性声帯麻痺は、胸部大動脈疾患、甲状腺癌、肺疾患、縦隔疾患、中枢神経系機能障害などが原因で生じる。その理由の多くは、上記疾患により声帯筋を支配する反回神経が損傷または障害されるためである。反回神経は脳神経である迷走神経から分枝した神経で、右反回神経は右鎖骨下動脈を、左反回神経は胸腔内の大動脈弓を反回して甲状腺の背側を通り声帯を支配する。そのため、胸部大動脈瘤や甲状腺癌、肺癌、縦隔腫瘍などにより反回神経の圧迫や、癌による浸潤により声帯麻痺を起こし発声障害を生じる。また、胸部大動脈瘤及び胸部大動脈解離の手術や、甲状腺切除術、肺切除術などの合併症としても生じる。

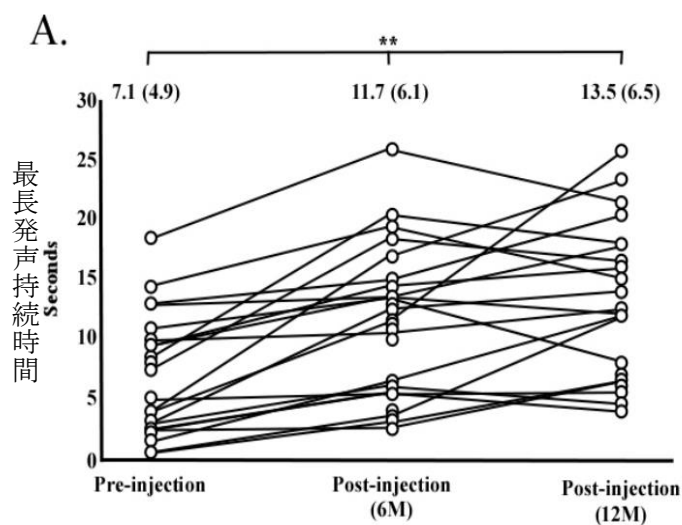
片側性声帯麻痺に対する音声改善治療として言語聴覚士による音声治療（リハビリテーション）や、喉頭枠組み手術などの外科的治療がある。音声治療は侵襲性が低いという利点があるが、音声改善効果を維持するためには長期間、平均 1 ヶ月に 1 回の言語聴覚士による定期的な音声治療を行うため来院の必要があり患者負担は大きい。また、重症の片側性声帯麻痺患者に関しては十分な

音声改善が得られないこともしばしば経験する。そのため当院では重症の片側性声帯麻痺に対しては、音声改善目的に喉頭杵組み手術として甲状軟骨形成術Ⅰ型及び披裂軟骨内転術を行っている。しかし、重症の声帯麻痺であっても侵襲性が高い喉頭杵組み手術の同意が得られないことや、喉頭杵組み手術の希望があっても全身状態が不良で全身麻酔及び静脈麻酔を行うことが困難な症例がある。また、声帯の内外転は反回神経麻痺発症直後より障害されるが、その後 6 ヶ月程度の時間をかけて声帯の萎縮が緩徐に進行する。そのため早期に侵襲性の高い外科的治療法を行ってもその後に声帯萎縮が進行した結果、音声障害をきたし再度何らかの音声改善治療を施行しなければならなくなる。従って一般的には患者の強い手術希望がなければ、声帯麻痺発症後少なくとも 6 ヶ月間は永久的な手術の施行を見合わせる事が推奨されている<sup>5)</sup>。そのため、我々は観察期間中の発声障害を軽減するため、喉頭内視鏡を用いて声帯内に bFGF 製剤を注入している。

## 4.2 bFGF 治療

近年の再生医療の進展により、塩基性線維芽細胞増殖因子である bFGF はト  
ラフェルミンとして褥瘡、皮膚潰瘍に対する治療薬で指定医薬品の認定を受け  
ており臨床応用されている。生体の調節因子のひとつで塩基性線維芽細胞増殖  
因子である bFGF は、血管新生の主要な反応であるプラスミノゲンアクチベ  
ーターの活性化を介した血管基底膜の溶解<sup>6)</sup>、血管内皮細胞の遊走、増殖<sup>7)</sup>及び  
管腔形成のいずれの反応も促進し、in vivo で毛細血管を新生する<sup>8)9)</sup>ことが確認  
されている。そのほかにも線維芽細胞の増殖<sup>10)</sup>や筋組織の再生<sup>11)</sup>、脂肪新生<sup>12)</sup>  
などを引き起こすことが知られている。その bFGF を声帯麻痺患者の声帯内に  
投与することにより、支配神経の障害後に起こる筋肉の萎縮や損傷をうけた筋  
肉の回復に有用であるとの報告がある<sup>13)14)</sup>。bFGF による声帯筋再生のメカニ  
ズムとして、骨格筋の中に存在する衛星細胞が最も重要な役割を果たすことが  
知られている<sup>15)</sup>。衛星細胞は通常休止状態であるが、運動や筋繊維の損傷、脱  
神経後において活性化し<sup>16)17)</sup>、筋芽細胞に分化して筋繊維を融合させる。衛星  
細胞の活性化には、bFGF<sup>18)</sup>、hepatocyte growth factor<sup>19)</sup>、insulin-like  
growth factor<sup>20)</sup>、nitric oxide<sup>21)</sup>などが関与している。なかでも bFGF は筋組  
織に対する血管新生作用<sup>22)</sup>、神経再生作用<sup>23)24)25)</sup>が期待され、筋芽細胞も増殖  
させる<sup>26)</sup>。これらの研究結果をもとに様々な動物研究及び臨床研究が行われて

いる。永井らはラットを用いた実験で、一側性反回神経麻痺に対し塩基性線維芽細胞増殖因子を喉頭内に移植した。その結果、一側性反回神経麻痺に対する治療として有益な可能性がある」と報告している<sup>27)</sup>。また、金澤らはこの bFGF 製剤を片側性声帯麻痺患者の声帯に注入し、音声改善することを報告している（図 7）<sup>28)29)30)</sup>。現在、bFGF 製剤は片側性声帯麻痺に対する保険適応は認められていないが、倫理委員会承認のもと複数の施設で使用され報告もなされている<sup>28)29)</sup>。また、安全性についても金澤らは bFGF 製剤が原因と考えるアレルギー反応などは認めなかったと報告している<sup>28)29)</sup>。



\*\*: $p<0.005$

図 7 片側性声帯麻痺に対する局所麻酔下 bFGF 製剤声帯内注入術の最長発声持続時間における音声改善効果 \*\*:  $p<0.005$

Yamauchi T et al. Long-term results and safety of fibroblast growth factor injection for unilateral vocal fold paralysis.<sup>30)</sup>より図の引用

### 4.3 先行研究

Yung らは 2010 年に 31 名の患者に対し office-based flexible endoscopic surgery (OBFES) を施行し、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度すべて OBFES の前後で有意差を持って変化しているという結果であった<sup>4)</sup>。Yung らの結果と比較して今回我々の結果では、局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術において収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度すべてで統計学的に変化がなかった。その理由として手術を施行した疾患や手術時間の違いなどが考えられる。我々が検討した 46 名は全員片側性声帯麻痺の患者であったのに対し、Yung らが行った 31 名の OBFES のうち、声帯麻痺は 8 名であった。そのほかの 23 名は、乳頭腫 12 名、喉頭病変 6 名、逆流性食道炎 3 名、声帯ポリープ 2 名となっており、これらの症例に声帯内注入術のほか経鼻食道内視鏡を用いた生検や、喉頭及び気管病変に対して pulsed-potassium titanyl phosphate (KTP) 及び二酸化炭素レーザー焼灼術などの手術を施行している。当院では全 46 名に局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術のみを施行した。その手術時間は表 1 に示すように高リスク群の平均手術時間は 3.67 分、対照群の平均手術時間は 3.73 分であった。Yung らの論文では手術時間の明記がないため詳細は不明であるが、当院と比べ侵襲度の高い手術を行っており、その結果手術時間が長くなりバイタルサインの変動が大きくなっ

た可能性がある。また当院では年間 200 件を超える局所麻酔下声帯内注入術を施行しており、他の施設と比較しても多い件数である。そのため手術室の設備や医師、看護師も手技に慣れており短時間での注入術が可能であったこともバイタルサインの変動が少なかったことに寄与したと考えられる。

#### 4.4 注入術前検査

46 名全員、注入術前検査として 12 誘導心電図検査、胸部レントゲン検査、採血を行った。注入術における除外基準は重度の肝障害、循環器、呼吸器疾患のある患者としたが、注入術前検査の結果で 46 名中 1 名も該当者はいなかった。我々は今後の局所麻酔下声帯内注入術を安全に施行するため注入術前検査を後方視的に調査した。その結果、高リスク群である大動脈疾患術後患者の 12 誘導心電図検査で 24 名中 6 名の患者に左室肥大及び左室肥大疑いの診断となっていた。左室肥大をきたす疾患として肥大型心筋症や高血圧性心疾患などがある<sup>31)</sup> (表 4)。我々は肥大型心筋症と高血圧性心疾患の鑑別を行った。その理由として肥大型心筋症の重要な合併症に、バイタルサインの変化が原因と考えられる突然死が報告されているからである。

肥大型心筋症は 2005 年の特発性心筋症調査研究班の手引きより、「(1) 左室ないしは右室心筋の肥大と (2) 心肥大に基づく左室拡張能低下を特徴とする疾患群」と定義される。サルコメア関連遺伝子などに病因変異が同定されている場合、あるいは蓄積疾患や浸潤性疾患を含む他の心疾患や全身疾患に伴う左室肥大などの原因を認めない場合を肥大型心筋症とする<sup>32)</sup>。突然死は肥大型心筋症関連死の約 40%を占めると報告されており<sup>33)34)</sup>、最も重大な死因の 1 つである。肥大型心筋症患者は息切れ、胸痛や失神など身体活動に伴う症状を訴える



ことがあるため病歴の聴取は重要である。また、サルコメア遺伝子は常染色体顕性遺伝に従う家族歴を有するため家族歴の聴取も重要である。12 誘導心電図検査で左室肥大及び左室肥大疑いとなった 6 名に関して病歴や家族歴の聴取を行ったが、運動時に息切れ、胸痛や失神などの病歴はなく、肥大型心筋症に罹患している血縁者はいなかった。

一方、左室肥大は肥大型心筋症などを除けば主に左室に対する圧負荷と容量負荷とに分けられ、中でも圧負荷をもたらす高血圧が原因の最多を占める<sup>30)</sup>。高血圧が原因で生じた左室肥大は高血圧性心疾患とよばれ血圧の持続高値が原因で左室肥大が進行し、まず拡張能の低下が出現しその後さらに病態が進行すると収縮能の低下をきたす<sup>35)</sup>。高血圧性心疾患に関しては、長期間放置することにより心不全を生じる疾患であるが突然死の報告は医中誌上では確認できなかった。

今回、左室肥大及び左室肥大疑いの診断となった 6 名は高血圧が原因で生じる大動脈瘤や大動脈解離の患者であったため、左室肥大の原因として最も多い高血圧性心疾患の可能性が高い。しかし肥大型心筋症様の心臓形態を持つ患者が高血圧症を合併していた場合、高血圧性心疾患により左室肥大が進行したのか、肥大型心筋症に続発して高血圧が合併したかを明確に判別することが困難である<sup>36)37)</sup>。また、肥大型心筋症は若年者の心臓突然死の最も一般的な原因で

あり、とくに運動に関連した突然死が多い<sup>38)</sup>。これまでスポーツ選手や若年者で、肥大型心筋症が突然死の原因疾患として知られており<sup>39)</sup>、また身体活動によって突然死が引き起こされる<sup>40)</sup>として肥大型心筋症については運動療法の対象から外されてきた経緯がある。肥大型心筋症患者に対する運動療法の効果を示した論文が報告されてはいる<sup>41)42)</sup>が、日本循環器学会ガイドラインでは、現時点で肥大型心筋症における競技的運動は避けるべきとの指針を出している<sup>43)</sup>。そのため、注入術前のバイタルサインの変動により突然死を含めた急変の可能性もあると考え、より詳細な肥大型心筋症と高血圧性心疾患の鑑別が必要と考えた。

肥大型心筋症と高血圧性心疾患との鑑別は、臨床背景や心臓超音波検査、CMR (Cardiac Magnetic Resonance) などの画像診断、12誘導心電図検査などを用いて総合的に判断される。肥大型心筋症の突然死リスクは、左室流出路閉塞、CMR による広い遅延造影像、拡張相に移行した肥大型心筋症、左室心尖部の瘤形成（左室中部閉塞に伴うものを含む）などが突然死の危険因子としての可能性を指摘されている<sup>44)45)46)47)48)</sup>ため、心臓超音波検査、CMR などの検査を行う必要がある。しかし今回、診療録を後方視的に調査したため注入術前検査として12誘導心電図検査のみ行っており、心臓超音波検査及びCMR は行っていないかった。そのため我々は、2014年ESCガイドライン<sup>49)</sup>に掲載された、12誘導

心電図検査での高血圧性心疾患と肥大型心筋症の鑑別ポイントを参考にした（表 5）。高リスク群の左室肥大及び左室肥大疑い患者 6 名の内、5 名は胸部大動脈疾患術後 6 ヶ月以内の注入術であったため注入術前に左室肥大の退縮を確認することはできなかった。しかし、6 名とも肥大型心筋症の家族歴はなく、12 誘導心電図検査で再分極異常、右室肥大所見、著明な伝導障害、Q 波を示す所見は認めなかった。そのため、肥大型心筋症の可能性は低く高血圧性心疾患と判断した。

今後、局所麻酔下声帯内注入術を施行する際、患者への失神歴や家族歴などの聴取及び注入術前に 12 誘導心電図検査を行い、左室肥大及び左室肥大疑いである場合は、再分極異常、右室肥大所見、著明な再分極異常や伝導障害、Q 波を確認する必要がある。その結果肥大型心筋症が疑わしい場合は、循環器内科に診察を依頼し心臓超音波検査または CMR などの追加の検査を行い、肥大型心筋症の評価及び加療を行った上で局所麻酔下声帯内注入術施行の可否を評価するべきである。

表 4 左室肥大をきたす主な疾患

一次性肥大	肥大型心筋症	
二次性肥大	圧負荷	高血圧性心疾患、大動脈弁狭窄症、大動脈縮窄症
	容量負荷	大動脈閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、冠動静脈瘻
	液性因子	褐色細胞腫、先端肥大症、傍糸球体細胞腫、糖尿病
	神経筋疾患	フリードライヒ失調症、ミトコンドリア脳筋症
	沈着性疾患	心アミロイドーシス、ファブリー病、糖原病、ヘモクロマトーシス、サルコイドーシス
	その他	スポーツ心臓、心筋炎（一過性）

杉本孝一. 左室肥大をきたす疾患 左室肥大の gold standard は何か, 心電図から鑑別は可能

か?<sup>31)</sup>より引用

表 5 高血圧性心疾患と肥大型心筋症の鑑別を補助する臨床的特徴

高血圧単独を支持する臨床的特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>○正常 12 誘導心電図または再分極異常を伴わない高電位</li> <li>○厳格な 6～12 ヶ月間の収縮期血圧コントロール（130mmHg 未満）による左室肥大の退縮</li> </ul>
肥大型心筋症を支持する臨床的特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>○肥大型心筋症の家族歴</li> <li>○右室肥大</li> <li>○CMR で心室中隔右室接合部または左室肥大が最も顕著な部分に遅延造影が局在</li> <li>○左室最大壁厚 15mm 以上（白人）、20mm 以上（黒人）</li> <li>○重度の拡張障害</li> <li>○著明な再分極異常や伝導障害、Q 波をもつ 12 誘導心電図</li> </ul>
<p>Elliott PM et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy.<sup>49)</sup>より引用</p>

#### 4.5 注入術施行基準

本研究では高リスク患者に対し、局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術前の収縮期血圧が 170mmHg 未満、拡張期血圧が 125mmHg 未満である症例において、気分不快や背部痛などの症状を認めない場合は注入術を施行した。また、心拍数や不整脈については動悸などの症状がなければ注入術を施行した。その理由は血圧において、胸部大動脈疾患術後は再発予防のため血圧を 130/80mmHg 以下に管理することが求められる<sup>51)</sup>が、この血圧は安静時血圧を指している。胸部大動脈解離術後のリハビリテーションでは、努責を伴った身体負荷（自身の 100%に近い力をかけた運動：ベンチプレスや強度の等尺性負荷）は避けることが望ましいとされている。しかし、術後慢性期には 3～5METs の有酸素運動を 1 日 30 分以上、週 150 分以上を目安として定期的に行うことは推奨されている<sup>50)51)</sup>。METs とは Metabolic Equivalent of Task の略で身体活動の強度を示す単位である。安静時と比べ何倍の身体活動強度に相当するかを表す単位で、座って安静にしている状態を 1 METs としたとき、普通歩行、とても軽い活動、ボーリング、フリスビー、バレーボールが 3METs、ソフトボールまたは野球、かなり速歩（平地、速く=107m/分）などが 5METs に相当する（表 6）<sup>52)</sup>。

身体活動と血圧に関する論文は少ないが、Corone ら<sup>53)</sup>は DeBakey I 型急性大動脈解離で手術をした患者 33 人（男性 25 人、女性 8 人；平均年齢 55.1 歳）

について、術後平均 27 日目に自転車エルゴメーターなどの心臓リハビリテーションを行った。その結果、運動中の収縮期血圧は全患者の 25%で 150mmHg 未満を維持し、25%の患者では 150～160mmHg、25%の患者では平均 160～170mmHg であり、DeBakey I 型大動脈解離の術後患者において中程度の身体トレーニングは実施可能であると報告している。

そのため胸部大動脈疾患術後は安静時血圧を 130/80mmHg 以下に管理することが求められるが、3～5METs の運動による血圧上昇は容認されうること、症例数は少ないが 170mmHg 以下の運動負荷におけるリハビリテーションは実施できる可能性があること、当院での局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術の平均注入術時間が 3 分台と比較的短時間であることから注入術を施行した。

表 6 「3 メッツ」以上の運動

メッツ	活動内容
3	自転車エルゴメーター：50 ワット、とても軽い活動、ウェイトトレーニング（軽・中等度）、ボーリング、フリスビー、バレーボール
3.5	体操（家で。軽・中等度）、ゴルフ（カートを使って。待ち時間を除く。）
3.8	やや速歩（平地、やや速めに=94m/分）
4	速歩（平地、95～100m/分程度）、水中運動、水中で柔軟体操、卓球、太極拳、アクアビクス、水中体操
4.5	バドミントン、ゴルフ（クラブを自分で運ぶ。待ち時間を除く。）
4.8	バレエ、モダン、ツイスト、ジャズ、タップ
5	ソフトボールまたは野球、子供の遊び（石蹴り、ドッジボール、遊戯具、ビー玉遊びなど）、かなり速歩（平地、速く=107m/分）
5.5	自転車エルゴメーター：100 ワット、軽い活動
6	ウェイトトレーニング（高強度、パワーリフティング、ボディビル）、美容体操、ジャズダンス、ジョギングと歩行の組み合わせ（ジョギングは10分以下）、バスケットボール、スイミング：ゆっくりしたストローク
6.5	エアロビクス
7	ジョギング、サッカー、テニス、水泳：背泳、スケート、スキー
7.5	山を登る：約1～2kgの荷物を背負って
8	サイクリング（約20km/時）、ランニング：134m/分、水泳：クロール、ゆっくり（約45m/分）、軽度～中強度
10	ランニング：161m/分、柔道、空手、キックボクシング、テコンドー、ラグビー、水泳：平泳ぎ
11	水泳：バタフライ、水泳：クロール、速い（約70m/分）、活発な活動
15	ランニング：階段を上がる

厚生労働省 運動所要量・運動指針の策定検討会. 健康づくりのための運動指針 2006.<sup>52)</sup>より引用



心拍数について、急性期 StanfordB 型大動脈解離では心拍数を 60 回/min 以下に保つことが求められる<sup>54)</sup>が、慢性期、回復期では大動脈疾患術後において心拍数管理に関して定まった報告はない。そのため、心拍数が高度な洞性頻脈や洞性徐脈でなければ注入術を施行した。今回、洞調律患者で注入術前に最大心拍数を記録した患者は症例 5 の 110bpm であり高度の洞性頻脈ではなかった。最小心拍数を記録した患者は症例 24 の 63bpm であり洞性徐脈ではなかった。不整脈において症例 19 は既往に心房細動を合併しており、心拍数は 46 名中最も高値で 120bpm であった。従来、心房細動の心拍数は安静時で 80bpm 未満、運動時で 110bpm もしくは 115bpm 未満にするのがよいとされてきた。しかし、RACE II<sup>55)</sup>において、永続性心房細動患者を対象とし、厳格に心拍数調節を行うべきか否かの検証がなされた。その結果、厳格な心拍数調節療法（安静時心拍数<80bpm）と緩やかな心拍数調節療法（安静時心拍数<110bpm）との間でイベント発生率に差がないことが示された。一方、欧州のガイドラインでは心房細動の安静時心拍数は 110bpm 未満にすべきだとしているが、これは明確なエビデンスによって裏づけられたものではない<sup>56)</sup>。現在の日本循環器学会ガイドラインでは、個々の患者で自覚症状や QOL を考慮しながら、適度に心拍数を調節することが重要であると考えられている<sup>57)</sup>。今回、症例 19 は注入術前の心拍数が 120bpm と 110bpm を超えていた。しかし、動悸や呼吸苦などの心不全

をきたしうる症状は認めなかったため、注入術前の心理的緊張による一時的な心拍数上昇と考え、注入術を施行し問題なく帰室した。

また、心房細動は心原性脳塞栓症や心不全を引き起こす可能性がある不整脈である。心原性脳塞栓症は心腔内において形成された血栓が遊離流出し脳血管、特に脳主幹動脈を閉塞することにより生ずる脳梗塞であり脳梗塞の中でも症状が激烈で重症例が多い<sup>58)</sup>。心腔内血栓が遊離流出するきっかけは、心房細動の洞調律化によることがある。心房細動を洞調律化する治療の一つに電氣的除細動がある。電氣的除細動を行うことにより心房の調律を洞調律に回復させる治療であるが、洞調律に伴う心内血栓の噴出による塞栓症の発生を考慮する必要があるとされている<sup>57)</sup>。そのため、心房細動患者が洞調律となる際は心原性脳塞栓症の可能性を考慮する必要がある。No.19 は心房細動を合併していたが、注入術中において持続心電図モニター波形は常に心房細動波形であった。今後心房細動患者に注入術を施行する際は、持続心電図モニターを注視する必要がある、もし心房細動から洞調律に調律が変化するならば心原性脳塞栓症の可能性を考慮し、血栓溶解療法などの対応を考慮する必要がある。

#### 4.6 今後の展望

片側性声帯麻痺の原因疾患として胸部大動脈瘤や胸部大動脈疾患術後、肺疾患や縦隔疾患術後、脳梗塞や脳出血を含む中枢神経系機能障害などが挙げられる。これらの疾患は一般的にバイタルサインの変動が少ないことが望ましい。

しかし我々の報告で、片側性声帯麻痺に対する局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術は術前検査及び耐術能評価を行えば安全に施行できる可能性がある。

今後の研究目標は患者数を増やして本研究を行うこと、血圧が高値の患者及び心房細動や期外収縮などの不整脈を合併している患者に対して本研究を行うこと、血圧管理が必要な脳血管障害患者や呼吸機能が低下していると考えられる肺切除後患者による片側性声帯麻痺患者に関しても局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術の安全性を証明することである。具体的には胸部大動脈瘤や胸部大動脈疾患術後患者で注入術前の収縮期血圧が 170mmHg 以上または拡張期血圧が 125mmHg 以上の患者や頻脈や徐脈をきたしている患者に対して、血圧及び心拍数を調整する循環作動薬や抗不整脈薬を用いてバイタルサイン及び症状を安定化させた状態での安全性の評価を行いたい。また、脳梗塞患者においても脳血管障害慢性期の降圧目標は、両側頸動脈高度狭窄や主幹動脈閉塞がある例または血管未評価例では 140/90mmHg 未満、両側頸動脈高度狭窄や主幹動脈閉塞がない場合は 130/80mmHg 未満を目指すという降圧目標が推奨されている

59)。肺切除患者においても術後、運動耐容能が低下することが報告されている

60)。そのため脳血管障害患者や肺切除後患者にも局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤  
注入術の安全性評価を行いたい。

消化器科医が行う上下部内視鏡検査や呼吸器科医が行う気管支鏡検査においても、高リスク患者に関する内視鏡及び気管支鏡施行基準などのガイドラインは作成されていない。本研究がきっかけとなり、他の診療科でも内視鏡及び気管支鏡を用いた検査及び手術におけるバイタルサイン集約化、血行動態を検討した研究が行われることを望む。

## 5. 制限

6名が注入術前の収縮期血圧が170mmHg以上または拡張期血圧が125mmHg以上であったため登録除外とした。血圧が上昇した原因として注入術前の心理的緊張による交感神経活動性の上昇や使用した局所麻酔薬の副作用などが考えられるが、これらの考察には至っていない。

収縮期血圧が170mmHg未満または拡張期血圧が125mmHg未満である患者は注入術を施行したが、中止基準を収縮期血圧150mmHg以上または拡張期血圧100mmHg以上というように厳格にする必要があったかもしれない。

トラフェルミンを声帯内に注入したが、その注入量がどの程度バイタルサインに影響をきたすのかは不明である。

血圧においては自動血圧計を用いて5分おきに行った。この5分間に血圧が上昇し、注入術後の血圧測定時まで低下した可能性も考えられる。心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度は血圧とは異なり連続的に測定していた。しかし、診療録を用いた後方視的研究のため、注入術中の心拍数及び経皮的動脈血酸素飽和濃度の記録が無く術中に大きく変動していた可能性はある。

当院では年間200名を超える局所麻酔下声帯内注入術を施行しているため、短時間での注入術が可能であった。しかし、注入術を行い慣れていない施設では手術時間が延長しバイタルサインの変動が起こる可能性もある。

## 6. まとめ

1. 片側性声帯麻痺 46 名に対して局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術を施行し、注入術前後のバイタルサイン（血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度）の変化を後方視的に検討した。

2. 局所麻酔下声帯内 bFGF 製剤注入術の注入術前後では、高リスク群、対照群ともに収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和濃度すべてで変化がなかった。

3. 片側性声帯麻痺患者は胸部大動脈疾患術後など重篤な合併症を有する場合があるため、注入術前検査や術中のモニタリングが重要である。

## 7. 利益相反

本論文に利益相反はない。

## 8. 引用文献

- 1) 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会.  
2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020\\_Ogino.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf) p51 (2022年8月閲覧)
- 2) Hatzaras IS, Bible JE, Koullias GJ, Tranquilli M, Singh M, Elefteriades JA. Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 100(9): 1470-1472, 2007
- 3) Carlson AP, Pappu S, Keep MF, Turner P. Large cerebellar hemorrhage during trumpet playing: Importance of blood pressure elevation during the valsalva maneuver: Case report. *Neurosurgery.* 62(6): E1377, 2008
- 4) Yung KC, Courey MS. The effect of office-based flexible endoscopic surgery on hemodynamic stability. *Laryngoscope.* 120(11): 2231-2236, 2010
- 5) 小川真. 甲状腺術後嚔声の頻度およびリスク因子と音声改善手術の問題点. *内分泌甲状腺外会誌.* 33(4): 224-227, 2016
- 6) Presta M, Moscatelli D, Joseph-Silverstein J, Rifkin DB. Purification from a human hepatoma cell line of a basic fibroblast growth factor-like molecule that stimulates capillary endothelial cell plasminogen activator production, DNA synthesis and migration. *Mol Cell Biol.* 6(11): 4060-4066,

1986

- 7) Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev.* 8(2): 95-114, 1987
- 8) Saksela O, Moscatelli D, Rifkin DB. The opposing effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta on the regulation of plasminogen activator activity in capillary endothelial cells. *J Cell Biol.* 105(2): 957-963, 1987
- 9) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 235(4787): 442-447, 1987
- 10) Rifkin DB, Moscatelli D. Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol.* 109(1): 1-6, 1989
- 11) Sheehan SM, Allen RE. Skeletal muscle satellite cell proliferation in response to members of the fibroblast growth factor family and hepatocyte growth factor. *J Cell Physiol.* 181(3): 499-506, 1999
- 12) Kimura Y, Ozeki M, Inamoto T, Tabata Y. Time course of de novo adipogenesis in matrigel by gelatin microspheres incorporating basic fibroblast growth factor. *Tissue Eng.* 8(4): 603-613, 2002



- 13)Efthimiadou A, Nikolettos NK, Lambropoulou M, Papadopoulos N, Kontoleon E. Angiogenic effect of intramuscular administration of basic fibroblast growth factor in atrophied muscles: an experimental study in the rat. *Br J Sports Med.* 40(4): 355-358, 2006
- 14)Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, Bosch P, Vogt M, Fu FH, Moreland MS, Huard J. Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br.* 82(1): 131-137, 2000
- 15)Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 120(1): 11-19, 2010
- 16)Zammit PS, Partridge TA, Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem.* 54(11): 1177-1191, 2006
- 17)Schultz E, Gibson MC, Champion T. Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: an EM and radioautographic study. *J Exp Zool.* 206(3): 451-456, 1978
- 18)Floss T, Arnold HH, Braun T. A role for FGF-6 in skeletal muscle regeneration. *Genes Dev.* 11(16): 2040-2051, 1997

- 19)Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, Halevy O, Allen RE. HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev Biol.* 194(1): 114-128, 1998
- 20)Musarò A. Growth factor enhancement of muscle regeneration: a central role of IGF-1. *Arch Ital Biol.* 143(3-4): 243-248, 2005
- 21)Wozniak AC, Anderson JE. Nitric oxide-dependence of satellite stem cell activation and quiescence on normal skeletal muscle fibers. *Dev Dyn.* 236(1): 240-250, 2007
- 22)Lefaucheur JP, Gjata B, Lafont H, Sebille A. Angiogenic and inflammatory responses following skeletal muscle injury are altered by immune neutralization of endogenous basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta 1. *J Neuroimmunol.* 70(1): 37-44, 1996
- 23)Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res.* 23(3): 282-289, 1989
- 24)Peng HB, Baker LP, Chen Q. Induction of synaptic development in cultured muscle cells by basic fibroblast growth factor. *Neuron.* 6(2):

237-246, 1991

25) Grothe C, Meisinger C, Claus P. In vivo expression and localization of the fibroblast growth factor system in the intact and lesioned rat peripheral nerve and spinal ganglia. *J Comp Neurol.* 434(3): 342-357, 2001

26) Guthridge M, Wilson M, Cowling J, Bertolini J, Hearn MT. The role of basic fibroblast growth factor in skeletal muscle regeneration. *Growth Factors.* 6(1): 53-63, 1992

27) 永井浩巳, 西山耕一郎, 木村祐, 田畑泰彦, 岡本牧人. ラットにおける一側性反回神経麻痺に対する塩基性線維芽細胞増殖因子(b-FGF)を用いた自家筋膜移植の効果. *日気食会報.* 60(5): 424-432, 2009

28) Kanazawa T, Kurakami K, Kashima K, Konomi U, Komazawa D, Nakamura K, Matsushima K, Akagi Y, Misawa K, Watanabe Y. Injection of basic fibroblast growth factor for unilateral vocal cord paralysis. *Acta Otolaryngol.* 137(9): 962-967, 2017

29) Kanazawa T, Komazawa D, Indo K, Akagi Y, Lee Y, Nakamura K, Matsushima K, Kunieda C, Misawa K, Nishino H, Watanabe Y. Single injection of basic fibroblast growth factor to treat severe vocal fold lesions and vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 125(10): E338-344, 2015

- 30) Yamauchi T, Kanazawa T, Hasegawa T, Kurakami K, Konomi U, Hirosaki M, Komazawa D, Nozawa M, Takahashi S, Watanabe Y. Long-term results and safety of fibroblast growth factor injection for unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 7(3): 799-806, 2022
- 31) 杉本孝一. 左室肥大をきたす疾患 左室肥大の gold standard は何か, 心電図から鑑別は可能か? *心電図*. 27(SUPPL.2): (S-2-5)-(S-2-22), 2007
- 32) 日本循環器学会/日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン(2018 年改訂版). ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018\\_tsutsui\\_kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf)) p13 (2022 年 8 月閲覧)
- 33) Rowin EJ, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 10(11): 1374-1386, 2017
- 34) Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 102(8): 858-864, 2000
- 35) Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 123(3): 327-334, 2011

- 36)Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM.  
Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular  
hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*. 335(7622):  
711, 2007
- 37)Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation  
of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical  
outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 96(2): 270-275,  
2005
- 38)Maron BJ, Cecchi F, McKenna WJ. Risk factors and stratification for  
sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br  
Heart J*. 72(6 Suppl): S13-S18, 1994
- 39)Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths  
in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United  
States, 1980-2006. *Circulation*. 119(8): 1085-1092, 2009
- 40)Dimitrow PP, Cotrim C, Cheng TO. Importance of upright posture during  
exercise in detection of provokable left ventricular outflow tract gradient  
in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 108(4): 614, 2011
- 41)Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I,

- Goldenberg I, Dov F, Arad M. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol.* 22(1): 13-19, 2015
- 42) Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, Concannon M, Dries AM, Shmargad Y, Salisbury H, Kumar S, Herrera JJ, Myers J, Helms AS, Ashley EA, Day SM. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 317(13): 1349-1357, 2017
- 43) 日本循環器学会/日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版). ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018\\_tsutsui\\_kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf)) p58 (2022年8月閲覧)
- 44) Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, Nakajima T, Kawashiro N, Kawana M, Hagiwara N. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 57(23): 2346-2355, 2011
- 45) Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser

- JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 118(15): 1541-1549, 2008
- 46) Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 130(6): 484-495, 2014
- 47) Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 74(11): 2271-2282, 2010
- 48) Kawai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kawanishi H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 17(6): 459-464, 2011
- 49) Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P,

Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 35(39): 2733-2779, 2014

50) Chaddha A, Kline-Rogers E, Woznicki EM, Brook R, Housholder-Hughes S, Braverman AC, Pitler L, Hirsch AT, Eagle KA. Cardiology patient page. Activity recommendations for post-aortic dissection patients. *Circulation*. 130(16): e140-142, 2014

51) Chaddha A, Eagle KA, Braverman AC, Kline-Rogers E, Hirsch AT, Brook R, Jackson EA, Woznicki EM, Housholder-Hughes S, Pitler L, Franklin BA. Exercise and physical activity for the post-aortic dissection patient: The Clinician's Conundrum. *Clin Cardiol*. 38(11): 647-651, 2015

52) 厚生労働省 運動所要量・運動指針の策定検討会. 健康づくりのための運動指針 2006.

(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0719-3c.pdf>) p34 (2022 年 8 月



閱覽)

- 53) Corone S, Iliou MC, Pierre B, Feige JM, Odjinkem D, Farrokhi T, Bechraoui F, Hardy S, Meurin P, Cardiac Rehabilitation working Group of the French Society of Cardiology. French registry of cases of type I acute aortic dissection admitted to a cardiac rehabilitation center after surgery. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 16(1): 91-95, 2009
- 54) Kodama K, Nishigami K, Sakamoto T, Sawamura T, Hirayama T, Misumi H, Nakao K. Tight heart rate control reduces secondary adverse events in patients with type B acute aortic dissection. *Circulation.* 118(14 Suppl): S167-170, 2008
- 55) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, P Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 362(15): 1363-1373, 2010
- 56) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte BV, Vardas P, ESC Scientific

Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial  
fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 37(38):  
2893-2962, 2016

57) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイド  
ライン.  
([http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)) p68 (2022 年 8 月閲覧)

58) 鈴木則宏. 心原性脳塞栓症の治療と予防の最前線. *日内会誌*. 106(3):  
490-493, 2017

59) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライ  
ン 2019.  
([https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019\\_hp.pdf](https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf)) p95 (2022 年 8 月閲覧)

60) Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K. Six-minute  
walking and pulmonary function test outcomes during the early period  
after lung cancer surgery with special reference to patients with chronic  
obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 52(3):  
113-119, 2004