The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	鼻咽腔閉鎖力増強に関する実験的研究
Author(s)	中川, 記世子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69484
rights	© 2019 Isomura et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

学位論文

鼻咽腔閉鎖力増強に関する実験的研究

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻

顎口腔病因病態制御学講座

顎顔面口腔外科学　口腔外科学第一教室

（指導教官：教授　古郷　幹彦）

中川記世子

緒言

鼻咽腔閉鎖機能は嚥下、blowing、構音において非常に重要であることがよく知られており[1)]、鼻咽腔閉鎖不全症の患者ではこの重要な機能が欠落することで、口腔の役割が著しく低下する。鼻咽腔閉鎖不全の状態は口蓋裂の口蓋形成術後に生じることが多いが、これは元々の軟口蓋の組織量の少なさ、術後瘢痕、口蓋帆挙筋の再構築不良などが原因と考えられている[2),3)]。山岡[4)]は嚥下、blowing、構音では、それぞれの鼻咽腔閉鎖様式が異なることを示し、構音時が最も不全となりやすいと報告した。現在本邦では、構音時の鼻咽腔閉鎖不全を改善する方法として、スピーチエイドの使用や咽頭弁移植術が行われており[5)]、咽頭弁移植術は、構音時の鼻咽腔閉鎖運動の中心となる口蓋帆挙筋の走行を修正し、咽頭弁を鼻咽腔閉鎖面に挿入することにより鼻咽腔閉鎖を獲得させることができる。しかし、鼻咽腔形態を根本から変えてしまう[6)]ため、成長の途中段階では、手術施行時期の決定が困難であったり、手術後に睡眠時無呼吸状態が出現したり、外科矯正手術時に経鼻挿管困難となったりすることがある。そこで、これらの欠点を改善するためには、従来とは異なる新たな手術法を確立する必要がある。

咽頭弁移植術は、口蓋帆挙筋再構築と咽頭弁移植で構成される。口蓋帆挙筋の再構築は、左右の口蓋帆挙筋を端々縫合する方法と左右の口蓋帆挙筋を重ね合わせる方法があり、これらの方法は口蓋形成初回手術の際にも用いられている。口蓋帆挙筋の端々縫合は Wardill-Kilner Push Back（PB）法[7)]の一部として知られており、口蓋帆挙筋を重ね合わせる方法は、

Furlow double opposing Z plasty（Furlow）法[8)-13)]として知られている。過去の文献の中には、口蓋形成初回手術後の顎発育および言語成績に関する報告[14)-18)]は見られる。しかしながら、口蓋帆挙筋の再構築に関して、処理の方法そのものによる鼻咽腔閉鎖不全の改善度の違いについて実験的に検討をした報告はない。

また、咽頭弁を使用せずに鼻咽腔を狭小化する方法として、海外では鼻咽腔壁への組織または人工物の注入がすでになされている[19)-24)]。注入法による鼻咽腔狭小化は鼻咽腔形態を根本的には変化させないため、咽頭弁のデザインが困難な小児に対しても適応でき、さらに必要な時期に再注入が可能という利点を持つ。しかし注入材料に関する報告はいくつかあるものの、術後の鼻咽腔閉鎖機能の改善度合いに関して一定の見解はなく、鼻咽腔壁の中での最適な注入場所に関して実験的な検討をした報告もない。そのため、注入法は咽頭弁移植術に代わる方法として現時点ではまだ、確立されたものとはいいがたい。

そこで海外で基礎研究の報告はないが、臨床に用いられ始めている鼻咽腔壁への注入法を当教室の臨床において、取り入れるにあたり、今一度鼻咽腔閉鎖機能改善のための最適な条件について、ビーグル犬を用いて実験的に検討した。第一ステップでは、口蓋帆挙筋再構築における口蓋帆挙筋の muscle sling 作成法に注目し、端々縫合と重ね合わせの鼻咽腔閉鎖機能改善度の違いについて検討した。第二ステップでは、鼻咽腔狭小化法として鼻咽腔壁へ組織注入を行うことの有効性を部位別に検討した。本研究結果により、よりよい鼻咽腔閉鎖不全改善法を確認し、将来的にヒトへも応用することで、鼻咽

腔閉鎖不全の治療に大きく貢献できることが期待できる。

研究方法

本研究における実験は、大阪大学大学院歯学研究科動物実験委員会の規定（動物実験委員会承認番号：動歯-28-011-0、29-004-0）と動物の愛護および管理に関する法律を遵守して行った。

実験動物

実験には、生後 10 か月から 15 か月齢、体重 8.4 ㎏から 10.4 ㎏のビーグル犬（TOYO ビーグル：オリエンタル酵母、東京、日本）を用いた。実験動物はケージ内にて固形飼料で飼育し、自由摂食・摂飲とした。

実験方法

実験動物は前日より絶食とした。全身麻酔は、塩酸メデトミジン（0.02mg/kg、ドミトール®：日本全薬工業株式会社、福島、日本）、ミダゾラム（0.3mg/kg、ドルミカム®：アステラス製薬株式会社、東京、日本）、酒石酸ブトルファノール（0.2mg/kg、ベトルファール®：Meiji Seika ファルマ株式会社、東京、日本）の筋肉内注射により行った。麻酔深度は、III 期 I 相程度とし、すべての実験は自発呼吸下にて行った。局所麻酔は、1%リドカイン塩酸塩（キシロカイン注射液「1%」®：アストラゼネカ株式会社、大阪、日本）による浸潤麻酔法を用いた。動物は仰臥位に固定し、実験中は動物体温保温器（アイリスオーヤマ、宮城、日本）を用いて直腸温度を 36.0

～38.0 度に保ち、安静呼吸時には、95％O2・5％CO2 混和ガス（大協物産、大阪、日本）を吸入させた。

実験 I.　口蓋帆挙筋の再建方法が鼻咽腔閉鎖力に及ぼす影響

気道確保は、ビーグル犬に下部気管切開を行い、カフ付きスパイラルチューブを気管内に挿入することで行い、口蓋帆挙筋の露出は井上 [25]の方法に準じて行った。まず、ビーグル犬の皮膚へ正中切開を加え、剥離し下顎骨を露出させた。その上で、両側下顎枝部で水平に骨離断し顎関節を残して下顎骨を除去、顎舌骨筋後方部を切断し、内側翼突筋を明示した。さらにその内側に剥離を進め、翼突鉤を指標として翼突咽頭筋、口蓋帆張筋を確認し、その深層にある口蓋帆挙筋を露出させた。

露出させた口蓋帆挙筋に対する処置は、①処置を行わない「非処置群」(N=5)、②正中で切断する「切断群」(N=3)、③正中で切断した口蓋帆挙筋を端々縫合する「単純縫合群」(N=5)、④正中で切断した口蓋帆挙筋を 1/3 の長さで重ね合わせる「重ね合わせ群」(N=5)（図 1）の 4 つとした。

この 4 群に対して、鼻咽腔閉鎖を[実験 I.-1]再呼吸時、[実験 I.-2]口蓋帆挙筋直接刺激時の 2 つの条件で誘導し、前者は筋電図および鼻咽腔閉鎖圧測定で、後者は鼻咽腔閉鎖圧測定および内視鏡での鼻咽腔閉鎖状態の観察と定量化を行うことで鼻咽腔閉鎖機能を評価した。

また負荷呼吸条件下では、口蓋帆運動が促進することが分かっており、本研究では、再呼吸回路により負荷呼吸条件を再現した。再呼吸回路は、気道に挿入したチューブを麻酔用バッグに接続することで作製する閉鎖回路であり、呼気を再度吸わせることで、体内の二酸化炭素分圧を上昇させる条件となる。この条件では体内の二酸化炭素分圧上昇により、補助呼息筋である口蓋帆挙筋の活動が促進されることが、当教室の過去の研究で明らかにされている[26)]。

実験 I.-1　再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導に関して口蓋帆挙筋の筋電図、鼻咽腔閉鎖圧

再呼吸回路下にて実験を行った。筋電図は、Kogo ら [27)]の方法に準じ、ウレタン被覆を施した直径 0.2mm の銀線（ユニークメディカル社、東京、日本）の先端を 1mm 絶縁剥離した極間距離 2mm の双極電極を 2 本作製して、両側口蓋帆挙筋に刺入し測定した。取得したシグナルは、Input Box、Bio Amplifier (DAM50:World Precision Instruments、東京、日本）にて 100 倍に増幅し（High-cut filter 3kHz、Low-cut filter 300Hz）、AD コンバーター（Power lab:AD Instruments Japan、愛知、日本）を通し、コンピューター（U24a-px3210r Windows7:ASUS JAPAN、東京、日本）と専用ソフトウェア（Labchart7:AD Instruments Japan、愛知、日本）にて記録した。ノイズ除去のために筋電図記録電極の周囲にはワセリンを浸した綿花を置いた。鼻咽腔閉鎖圧測定法は、後藤 [28)]の方法を参考とした。オールシリコーンフォーリーカテーテル（12Fr:CREATE MEDIC 株式会社、神奈川、日本）を鼻咽腔内に設置し、カテーテルを Blood Pressure Meter (UB-104:ユニークメディカル社)に接続、AD コンバーター（Power lab:AD

Instruments Japan）を通して、コンピューター（U24a-px3210r Windows7:ASUS JAPAN）と専用ソフトウェア（Labchart7:AD Instruments Japan）を用いて測定し、解析を行った（図 2）。

また、再呼吸時の鼻咽腔閉鎖状態に関しては、内視鏡（i-Vets イメージシステム動物用内視鏡 Vet スコープ 8.0:SCETI、東京、日本）をイメージプロセッサー（SCETI）へ接続し、コンピューター（V3-571-H78F/LK Windows7:日本 acer）を使用し、適宜確認を行った。

実験 I.-2 口蓋帆挙筋電気刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧および内視鏡による鼻咽腔閉鎖状態の観察

過去の研究で、口蓋帆挙筋支配神経に電気刺激を与えると、軟口蓋は板状の挙上運動を示すことが分かっている [29]。本実験では、口蓋帆挙筋へ直接刺激を与えて、軟口蓋運動を惹起するために、ウレタン被覆した直径 0.2mm の銀線（ユニークメディカル社）の先端 1mm を絶縁剥離して作製した極間距離 2mm の双極電極（極間距離 2mm、2 本）を両側口蓋帆挙筋に刺入した。さらに双極電極を isolator (SS-202J、SS-104J:日本光電工業、東京、日本)および stimulator (SEN-8203:日本光電工業)に接続し、持続 0.1msec、単一矩形波 33Hz で 1～10mA まで変化する刺激を口蓋帆挙筋に与え、軟口蓋の挙上運動を惹起した。鼻咽腔閉鎖の圧力は鼻咽腔内に設置したオールシリコーンフォーリーカテーテル（12Fr:CREATE MEDIC 株式会社）を Blood Pressure Meter (UB-104:ユニークメディカル社)へ接続して測定した（図 3）。

次に安静時と 10mA での口蓋帆挙筋刺激時の鼻咽腔断面積の動画の記録は、コンピューター（V3-571-H78F/LK Windows7:日本 acer）と内視鏡（i-Vets イメージシステム動物用内視鏡

Vet.スコープ 8.0：SCETI）で行った。断面積は、Adachi ら[30]の方法に準じて、水平幅径と垂直長に分け、それぞれの変化の度合いを算出した（図 4）。全実験を通して、同じ条件で記録し定量化するために、マーキングを行った。

内視鏡は、軟口蓋最前方の正中粘膜に直径 8mm 程度の穴を開け、その部位より挿入し、マーキングは、直径 1mm の屈曲したステンレスワイヤーの先に多目的常温重合レジン（ユニファスト II®: GC、東京、日本）で作製したレジン玉に紫水を塗布したもので、各鼻咽腔壁に印記した。内視鏡先端は常に軟口蓋前方 1/4 部に固定した。尚、本実験における軟口蓋前方とは、硬軟口蓋移行部から口蓋垂までの距離である軟口蓋の硬口蓋側と定義する。レジン玉を軟口蓋後端から鼻腔側へ挿入し、軟口蓋前方 3/4 および咽頭後壁・咽頭側壁の相当部にマーキングを行い、マーキング部での観察および定量化を行った。

また、変化度合は次の式を使用して求めた。

dV(%)=Vx/Vo×100、dH(%)=Hx/Ho×100

（Vo=安静時垂直長　Vx=10mA 筋刺激時垂直長　Ho=安静時水平幅径　Hx=10mA 筋刺激時水平幅径）

実験 II.　鼻咽腔壁別に注入を行った際の鼻咽腔狭小化の効果の比較検討

実験 I.の結果、最も効率の良い再建方法であると示された左右口蓋帆挙筋重ね合わせを施行した「口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデル」を作製した。「口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モ

デル」は、当教室の臨床で実際に施行しているFurlow法と同様に、口腔側および鼻腔側各々逆向きに作製した 2 つの Z 形成に加えて、口蓋帆挙筋の左右を重ね合わせることで作製した。Furlow 法施行後、十分に治癒した術後約2か月時に、口蓋帆挙筋重ね合わせモデルに対して、鼻咽腔壁別に注入を行った(N=9、軟口蓋／咽頭後壁／咽頭側壁:N=3/3/3)。コントロールは非処置のビーグル犬の各鼻咽腔壁に注入したもの(N=10、軟口蓋／咽頭後壁／咽頭側壁:N=4/3/3)とし、各々の鼻咽腔狭小化の効果を見た。注入は、軟口蓋の最前端の正中粘膜に直径 8mm 程度の穴を電気メスで開け、同部位より内視鏡での観察下で、鼻咽腔閉鎖面である軟口蓋前方 3/4 の高さ及び相当部の咽頭後壁、両側咽頭側壁へ行った。注入材料はエピネフリン（1ml、アドレナリン注 0.1％シリンジ：テルモ、東京、日本）を生理食塩水（大塚製薬株式会社、東京、日本）にて 8 万分の 1 に希釈した液を作製し、1ml ずつ増加させて注入した。また、軟口蓋・咽頭後壁・咽頭側壁の全てにおいて注入の高さが同じになるように、前述したレジン玉付きワイヤーにて軟口蓋前方 3/4 および咽頭後壁・咽頭側壁で相当する部にマーキングを行った。鼻咽腔壁それぞれの注入場所は、軟口蓋では口蓋帆挙筋と鼻腔粘膜との間、咽頭後壁では上咽頭収縮筋（翼突咽頭筋）と椎前筋膜との間、咽頭側壁は上咽頭収縮筋（翼突咽頭筋）と口腔粘膜との間の深さとした。前述した軟口蓋正中に開けた穴より、26G (NN-2738R：TERUMO、東京、日本) の注射針を挿入し、マーキング部へ注入を行った。

各壁に注入した際の鼻咽腔閉鎖状態の評価は、栗本 [26]の報告した方法を参考に、再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻腔気流量を測定することで行った。再呼吸回路は、ビーグル犬

の口腔内にスパイラルチューブの先端を留置し、そのチューブを麻酔用バッグにつないで作製した(図 5)。口腔側からの気流漏出を防止するために、口腔周囲を歯科用アルギン酸塩印象材（アローマファインプラス®：GC、東京、日本）にて完全にパッキングした。

鼻腔気流量の測定は、両側の外鼻孔に外径 3.5mm のプラスチックチューブ（ポリプロピレン製：江戸川物産株式会社、愛知、日本）を挿入し、そこから延長したゴムチューブ（シリコン製：八興販売、東京、日本）を呼吸流量計(TSD117：Biopac 社、東京、日本)へ接続、Dc Amplifier (DA100C:Biopac 社)、Analog output module (HLT100-C:Biopac 社)および、AD コンバーター（Power lab :AD Instruments Japan）を介し、コンピューター（U24a-px3210r Windows7:ASUS）と専用ソフトウェア（Labchart7:AD Instruments Japan）を用いて記録した。外鼻孔に挿入したチューブ周囲は、多目的常温重合レジン（ユニファスト II®: GC）にて封鎖することで漏出を防止した。鼻腔気流量は、鼻腔抵抗・舌位・下顎位により大きく影響を受けるため、全実験を通して、ビーグル犬を仰臥位に固定、舌牽引せずに下顎位は安静位とし、鼻腔気流量を測定した。また、軟口蓋に開けた穴は、鼻腔気流量測定時に影響を及ぼさないように、多目的常温重合レジン（ユニファスト II®: GC）にて完全に閉鎖した。

口蓋帆挙筋活動の有無の確認は、三村 [31]の方法に準じて、ウレタン被覆した直径 0.2mm の銀線で作製した極間距離 2mm の双極電極を Levator dimple に刺入して筋活動として取得したシグナルは、Input Box、Bio Amplifier （DAM50:World Precision Instruments）にて 100 倍に増幅し（High-cut filter 3kHz、Low-cut filter 300Hz）、AD コンバーター（Power lab :AD

Instruments Japan）を通しコンピューター（LM-iG310X3 Windows8:mouse computer、東京、日本）と専用ソフトウェア（Labchart7:AD Instruments Japan）を用いて記録した。なお使用に先立ち、キャリブレーションを行い、測定に十分適するものであることを確認した。

さらに鼻腔抵抗増加比は、次の式で求められ[32)-34)]、これを用いて軟口蓋鼻腔側粘膜への注入時の呼気および吸気時の鼻腔抵抗増加比を算出した。

鼻腔抵抗増加比＝(R(x)-R(0))/R(0)＝(V/N*F(x)-V/N*F(0)) / (V/N*F(0))=F(0) / F(x)-1

〈R(x): xml 注入した際の抵抗値、F(x): xml 注入した際の 1 秒当たりの流量、

V:呼気圧、N:定数〉

　なお全てのデータの解析には、専用ソフトウェアである Labchart7 (AD Instruments Japan)を用いた。データは平均値：mean±標準偏差：standard deviation の形で表示した。統計処理は、IBM SPSS Statistics（IBM Japan、東京、日本）を使用し、有意水準は 5%とした。多群間の有意差検定は ONE WAY ANOVA を使用し、必要時には多重比較も併せて行った。二群間の有意差検定は Student's t-test を使用した。

研究結果

実験 I.-1　再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導時の口蓋帆挙筋電図、鼻咽腔閉鎖圧

口蓋帆挙筋活動および鼻咽腔閉鎖圧の上昇は、安静呼吸時には認められなかった。また、再呼吸条件下で安静時の 2～3 倍の呼吸数が得られた時には、呼気に同期した筋活動および鼻咽腔閉鎖圧の上昇が認められる結果となった（図 6）。

解析項目は筋活動、鼻咽腔閉鎖圧、Time latency の 3 つとした。筋活動は、筋電図の生波形からウインドウ幅 0.1 秒で実効値（Root Mean Square：RMS)を算出し、1 回の活動開始から終了までの時間での平均値により定量化した。鼻咽腔閉鎖圧は得られた値の最大値から最小値の差分をとり算出、Time latency は口蓋帆挙筋活動開始より鼻咽腔閉鎖圧最大値までの時間とし算出した(図 7)。

①　筋活動

口蓋帆挙筋電図の実効値(RMS)の平均値は非処置群 0.040±0.010V、切断群 0.028±0.0017V、単純縫合群　0.022±0.0022V、重ね合わせ群　0.028±0.0029V となった。また 4 群間を比較した結果、有意差は得られなかった（p=0.055、図 7B）。

②　鼻咽腔閉鎖圧

非処置群では 2.57±0.34mmHg、切断群では 1.35±0.84mmHg、単純縫合群では 2.38±0.43mmHg、重ね合わせ群では、2.73±0.26mmHg となった。多重比較を行った結果、切断群

ではその他の3群全てに比して、有意に小さな値となった(p=0.010)(図 7C)。

③　Time latency

口蓋帆挙筋活動開始から鼻咽腔閉鎖最大圧に至るまでの時間は、非処置群では 158.88±72.43msec. 切断群では 148.22±30.81msec. 単純縫合群では 154.13±48.59msec. 重ね合わせ群では 96.0±23.45msec.となった。4 群間を比較した結果、有意差は得られなかった（p=0.32、図 7D）。

実験 I.-2　口蓋帆挙筋電気刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧および 10mA での刺激時の内視鏡による鼻咽腔閉鎖状態の観察

解析項目は鼻咽腔閉鎖圧および鼻咽腔断面積の水平幅径・垂直長とした。

① 鼻咽腔閉鎖圧

全群において、付与した刺激と同期して鼻咽腔閉鎖圧の上昇が見られた(図 8A)。口蓋帆挙筋刺激時の鼻咽腔閉鎖圧は、1～10mA の間で常に切断群は非処置群に比して低値を示す結果となった。1mA では切断群と非処置群の間に有意差を認めなかったが、2～10mA では有意差を認めた(図 8B)。

非処置群と単純縫合群及び重ね合わせ群の 3 群で比較した場合、単純縫合群は 1～10mA の間で常に低値を示した。1mA では、3 群間に有意差を認めず、2～10mA では非処置群と単純縫合群の間だけでなく、単純縫合群と重ね合わせ群の間に有意な差を認めた（p=0.0071~0.038）(図 8C)。

② 内視鏡による鼻咽腔閉鎖状態の観察および定量化

全群において刺激に同期した鼻咽腔の狭小化を認めた。

水平幅径の閉鎖度合は非処置群で 81.3±3.9%、単純縫合群で 84.5±4.2%、重ね合わせ群で 67.9±2.9%となり、非処置群と重ね合わせ群および単純縫合群と重ね合わせ群の間に有意な差を認めた（$p < 0.001$）。また、垂直長の閉鎖度合は、全群間で水平幅径よりも大きな閉鎖を認めた。非処置群で 27.4±6.2%、単純縫合群で 31.1±5.3%、重ね合わせ群では 18.9±6.1%となり、単純縫合群と重ね合わせ群との間に有意差を得た（$p=0.041$）（図 9）。

実験 II. 鼻咽腔壁別に注入した場合の鼻咽腔狭小化の効果の比較検討

各壁注入後の鼻腔気流量を測定し、呼気鼻漏出量および吸気鼻気流量に分け、呼気鼻漏出量に関して解析を行った(図 10A)。なお咽頭側壁への注入時には注入量が 5ml 超えると、軟口蓋・咽頭後壁へ漏出したため、最大注入量を 4ml と定めた。

非処置群および口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルへの注入量と呼気鼻漏出量の関係を示す(図 11)。

非処置群：咽頭側壁への注入では、注入量を増加しても安定した呼気鼻漏出量の減少は得られなかった。咽頭後壁への注入では、注入前の 0.67 ±0.15 L/sec.から 6ml 注入したものでは、0.24±0.024L/sec.へ減少した。一方、軟口蓋鼻腔側粘膜への注入を行った際には、注入前の 0.75±0.011L/sec.から 6ml 注入時には 0L/sec.となった。

口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデル：咽頭側壁では安定した呼気鼻漏出量の減少は得ら

れず、咽頭後壁では注入前の 0.49±0.047L/sec.から 5ml 注入時 0.15±0.041L/sec.へ減少した。一方で軟口蓋鼻腔側への注入では、注入前の 0.79±0.044L/sec.から 5ml 注入時には 0L/sec.となった。

また、非処置群および口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルの両者において、再呼吸時に呼気鼻漏出量が完全消失する量まで軟口蓋鼻腔側粘膜へ注入を行った際にも、安静呼吸時および再呼吸時の吸気時鼻腔気流量は完全には消失しなかった（図 10B）。

鼻腔抵抗増加比は、非処置および口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルともに、呼気では注入量に応じ著しく上昇したが、吸気では大きな変化は認められなかった（図 12）。

考察

口蓋帆挙筋の再建方法には、左右の口蓋帆挙筋を端々縫合する方法と左右を重ね合わせる方法とがあり、両者は口蓋形成初回手術でも用いられている。口蓋形成初回手術の目的は裂閉鎖をし、軟口蓋延長により鼻咽腔を狭小化し、さらに口蓋帆挙筋を機能的に再建する[35]ことであり、1937 年に Wardill WEM が発表した PB 法[7]が古くより用いられている。この方法は、前方方向へ誤走行する口蓋帆挙筋を本来あるべき冠状方向に走行を変えて左右を結合するものであるが、骨の露出面となる硬口蓋前方部の術後の瘢痕形成のため、上顎発育不全を合併しやすいことが指摘されるようになった。そこで、顎発育抑制を最小限に抑えるために、1986 年に Furlow LT.Jr.が、Furlow 法[8-13]を報告した。この方法は、Z 形成を行うことにより軟口蓋を延長するので硬口蓋前方部に瘢痕の元となる骨露出面を作らず、さらに誤走行する口蓋帆挙筋を冠状方向へ変更し、軟口蓋の中央部で左右の口蓋帆挙筋を重ね合わせることで軟口蓋に厚い筋層を作る筋再建を行うものである。その他、各種手術法は過去に報告されてきたが[36,37]、現時点では PB 法または Furlow 法が口蓋形成初回手術法として推奨されている[38]。PB 法は視野を確保しやすく、手術操作が容易となるという利点を持つが、当院では顎発育の面で有利な Furlow 法を採用している。両手術法の比較として術後の上顎の劣成長・異常構音および開鼻声の出現について検討した文献[14-18]は多く認められるが、筋の機能的再建に対して生理学的に検討した文献は見られない。そのため臨床では PB 法、Furlow 法どちらを採用す

るかは各々の利点・欠点を考慮の上、各施設が独自の判断で選択しており、実際のところ多くの施設では、PB 法が使用されている[39]。

また、口蓋形成初回手術後にも不十分な筋収縮力や広い鼻咽腔の残存により、鼻咽腔閉鎖不全が残存し、構音障害が出現する場合がある。このような症例に対しては、スピーチエイドの使用や二次手術として咽頭弁移植術を施行することが必要となる。咽頭弁移植術は、1875 年に Schönborn により報告された方法が基礎となっており、現在までに様々な術式が報告[40),41)]されてきた。当初の咽頭弁移植術では、咽頭弁に上咽頭収縮筋のみが含まれ、筋萎縮を生じ鼻咽腔閉鎖不全が改善されないことが多く見られた。そこで 1977 年に松矢や和田ら[42),43)]は、軟口蓋鼻腔粘膜に咽頭弁を埋入した上で、口蓋帆挙筋を端々縫合し、同時に再構築することで鼻咽腔複合体の機能安定性を獲得できるとして PB 法を併用した Unified Velopharyngeal Plasty を開発した。現在、当院では良好な創部治癒および口蓋後方移動が得られることから、左右の筋を重ね合わせる Furlow 法を併用した modified Unified Velopharyngeal Plasty での咽頭弁移植術を行っている[44)]。

本研究は咽頭弁移植術に代わる鼻咽腔不全に対する手術法の検討を目的とするが、その手始めとして、ビーグル犬の口蓋帆を用いた生理学的実験により口蓋帆挙筋の再建方法による鼻咽腔閉鎖機能の違いを検討した。

咽頭弁移植術の問題点の 1 つ目として、咽頭弁を鼻腔側へ移植することで鼻咽腔形態の根本的変化をきたすこと[6)]があげられる。思春期終了まで軟口蓋の長さと咽頭腔の深

さの比率は安定しないことが報告されている[45),46)]。そのため、思春期終了前に咽頭弁移植術を施行した場合には早期のコミュニケーション向上を図ることができるが、術後の成長過程において、口蓋扁桃やアデノイドの大きさが変化し、術直後に得られていた当初の効果が減じる可能性があり、これを予測して咽頭弁のデザインを決めるのは困難である。一方、思春期終了後に施行する場合には、咽頭弁のデザイン決定は比較的容易であるが、手術までの長期間スピーチエイドを使用することが必要となり患者の負担となる。このように、手術時期に関しては慎重に検討するべきである。

2 つめには、鼻咽腔の狭窄により吸気時にも空気抵抗を増大させ、いわゆる鼻閉となる可能性があることが問題点となる。移植した咽頭弁はそれ自体に筋同様の動きは期待できず、鼻咽腔閉鎖運動時には咽頭側壁が正中の咽頭弁側に物理的に寄ることで閉鎖が可能となる。このため鼻咽腔閉鎖機能に有利となるように小さく orifice を設定した場合には、吸気時に咽頭腔の狭窄が起きる可能性がある[47),48)]。

このように従来の咽頭弁移植術は、様々な問題点を有しているが、これに代わる確立された方法はまだない。咽頭弁を使用せずに鼻咽腔を狭小化する方法については、一部海外では鼻咽腔壁への注入法がすでになされている[19)-24)]。この方法は鼻咽腔壁である軟口蓋、咽頭後壁、咽頭側壁部へ自家脂肪やコラーゲン、テフロン等の材料を注入するもので、一般的に従来の咽頭弁移植術と比して、低侵襲であることが分かっている。しかしながら、現在までに最適な注入場所について明確な報告はされておらず、注入によ

る効果の程度も文献によってばらつきがある。

そこで本研究では、実験 I. 効率的に口蓋帆挙筋を再建する方法、実験 II. では、鼻咽腔壁別に注入を行い、鼻咽腔狭小化の効果について比較検討した。

ヒトとイヌの鼻咽腔形態

イヌとヒトにおいては、口蓋帆を構成する筋肉、神経が類似しており[49]、両者ともに口蓋帆挙筋は十分な厚みがあるため、電極を挿入し筋電図を記録しやすい[25]。イヌは軟口蓋が長いため、同部の研究に適している。また、負荷呼吸条件において鼻咽腔閉鎖が起こり鼻呼吸から口呼吸へ移行するという共通点がある[26]。一方でヒトでは、安静時には軟口蓋と喉頭蓋との間に距離があるが、イヌでは接触しているという相違点がある。またイヌでは負荷呼吸時には口蓋帆が活動するが、完全に鼻咽腔閉鎖できずいわゆる閉鎖不全の状態を呈するので、鼻咽腔閉鎖不全の治療を目的とした本実験モデルに適している。

過去に当研究室の Kogo ら[50)-52)]は、ビーグル犬を用いた実験で安静呼吸時には口蓋帆挙筋は筋活動を認めないが、再呼吸条件下では、換気量が増大し肺伸展が生じることで、補助呼息筋である口蓋帆挙筋の活動が促進され、鼻咽腔閉鎖運動誘導が可能になるという報告をしている。また当研究室では、上記以外にもビーグル犬を使用した実験によって、口蓋帆挙筋の支配神経が舌咽神経・迷走神経であること[29]や、口蓋帆挙筋の鼻咽腔閉鎖における役割[53]、口蓋帆挙筋を強縮させた際の鼻咽腔閉鎖状態の観察および定量化[30]、口腔内圧と鼻腔気流量と口蓋帆挙筋の活動の関係[54]、呼吸と上咽頭収縮筋および口蓋帆挙筋の活動の相関

関係[55),56)]など口蓋帆の生理学的機能に関する報告を数々行ってきた。

そこで、本研究ではビーグル犬を用いた生理学的実験を行うことで、咽頭弁移植術に代わる鼻咽腔閉鎖力増強を目的とした治療法について、検討することとした。

［実験 I.］

鼻咽腔閉鎖力を決定する因子

鼻咽腔閉鎖運動に関わる要素として、鼻咽腔閉鎖面積、閉鎖圧、閉鎖速度が考えられる。これらの要素を中心として、生理学的研究として筋電図[53),57)]、鼻咽腔閉鎖圧[28)]、内視鏡での鼻咽腔断面積変化[30),56)]の因子を用いて、鼻咽腔閉鎖様式を検討する報告がなされてきた。

実験 I.-1 では①筋電図、②鼻咽腔閉鎖圧、③口蓋帆挙筋活動開始から最大閉鎖圧までの時間、実験 I.-2 では鼻咽腔閉鎖圧および鼻咽腔断面積、実験 II.では鼻腔気流量測定により各条件での鼻咽腔閉鎖力を評価した。

安静時および再呼吸時の口蓋帆挙筋の活動

実験 I.-1 の結果より、安静時および再呼吸条件初期時には口蓋帆挙筋の活動を認めなかったが、十分に負荷呼吸させた状態で、口蓋帆挙筋は活動を認めた。このことは栗本[26)]の過去の報告と同様であった。また実験 I.の結果より再呼吸時および口蓋帆挙筋への 1mA での筋刺激により惹起される程度の軽度の鼻咽腔閉鎖時では、鼻咽腔閉鎖圧は再建方法の違いによる有意差を認めなかった。

口蓋帆挙筋刺激

再呼吸条件下だけでは惹起される口蓋帆挙筋の運動が軽度であり、嚥下時や構音時と同様の鼻咽腔閉鎖運動が惹起されたとは言い難い。そこで、2～10mA のような口蓋帆挙筋への強い刺激条件による軟口蓋閉鎖運動を惹起させた時の鼻咽腔閉鎖圧についても検討した。その結果、実験 I.-2 で示したように、口蓋帆挙筋を重ね合わせ群では、有意に大きな鼻咽腔閉鎖圧を得ることが可能となった。

このことは、嚥下時や構音時など十分な鼻咽腔閉鎖力が必要な条件では、口蓋帆挙筋は重ね合わせることで鼻咽腔閉鎖により有利に働くということを示唆する結果となった。

筋伸長と鼻咽腔閉鎖力の関係

骨格筋における筋長の変化は、その収縮時間や発生張力に影響を与え、筋肉は自然長より伸長させると活動張力が小さくなることが分かっている[58]。また、ビーグル犬の口蓋帆挙筋を伸長させた場合に活動張力が小さくなることも報告されている[59]。

実験 I.の口蓋帆挙筋の重ね合わせ群では、片側の筋肉を重ね合わせるために伸長させることで活動張力が低下すると考えられたが、重ね合わせることで筋断面積が増加した。これにより、発揮できる筋力が大きくなり[60),61]、最も鼻咽腔閉鎖に有利な結果を得ることができたと考えられる。

[実験 II.]

イヌからヒトへの適応

ヒトとイヌの解剖学的相違点の一つに Craniovertebral Angle が挙げられる。角度が大きいイヌでは、鼻咽腔は水平であるが、ヒトでは角度が小さいため鼻咽腔が途中で屈曲するという違いが生じる。一方で、鼻咽腔閉鎖面はイヌおよびヒト両者で鼻咽腔の屈曲部よりも前方であり、影響を受けにくいため、本実験での軟口蓋注入が最も効率が良いという結果は、ヒトへも適応可能であると考えられる。

注入方法

本実験では、確実に同条件で注入を行うために軟口蓋に穴を開け内視鏡下で、注入を行ったが、ヒトへ応用する際には現実的ではない。そのため、経鼻内視鏡下において注射針を軟口蓋口腔側から貫通させて鼻腔側へ注入する方法や、口蓋垂を手前に引っ張り軟口蓋鼻腔側粘膜へ明視下で注入を行い、内視鏡下にて確認を行うなど、注入方法に関してさらに工夫する必要がある。

注入時の安全性

咽頭後壁には、縦隔へとつながる咽頭後間隙がある[62]。そのため、咽頭後壁へ感染すると、縦隔炎が続発する可能性があり、解剖学的にみて咽頭後壁への注入は安全とは言えない。よって、効率性および安全性の両面から、軟口蓋鼻腔側粘膜への注入による鼻咽腔の狭小化が有用であると示唆される結果となった。

鼻腔抵抗

咽頭弁移植術を施行した場合には、鼻腔抵抗が増加し、吸気時に気道が陰圧となり咽頭腔狭窄が起きる[47),48)]。実験 II.軟口蓋鼻腔側粘膜への注入において、呼気鼻漏出量が完全消失した際の吸気時鼻腔気流量は、口蓋帆挙筋を重ね合わせる前後どちらも、安静時および再呼吸時ともに完全消失は見られなかった。そこでさらに、鼻腔抵抗増加について検討することとした。

鼻腔抵抗増加比は、非処置および口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルともに、呼気では注入量に応じ著しく上昇したが、吸気では大きな変化は認められなかったことより、吸気時の鼻閉は起こりにくいと考えられる。これは注入により、粘膜の緊張が高まり、吸気の際の陰圧による内側への粘膜の吸い込みが起こらなかったためと考えられる。

本実験より、口蓋帆挙筋を左右重ね合わせた上で軟口蓋鼻腔側への注入を行うことで、咽頭弁を使用せずに鼻咽腔を狭小化することができ、鼻咽腔閉鎖力を増強することが可能となることがわかった。

非処置群と口蓋帆挙筋重ね合わせ群の比較

口蓋帆挙筋を重ね合わせることで、瘢痕形成により鼻咽腔閉鎖機能が低下する可能性も考えられたが、実験 II.の結果では非処置群および口蓋帆挙筋重ね合わせ術後群での注入効果による明らかな差は認められなかった。このことは、実際の臨床と同様に口蓋形成一次手術施行後に惹起される瘢痕形成による軟口蓋拘縮で、鼻咽腔閉鎖不全が残存する症例に対し

ても、注入法が効果的であるということを示唆する結果となったと考えられる。

臨床に取り入れる際の注入材料および容積の決定方法

過去にテフロンやシリコンなどを注入する実験[24)]がなされてきたが、人工物であるため最近では自家脂肪細胞移植等の自家移植が多く報告[19)-23)]されており、今後我々も臨床に取り入れていきたいと考えている。

一方、臨床では口蓋形成初回手術を施行した施設により手術方法が異なり、瘢痕形成度合や筋再構築による差、また個々人の持つ口蓋帆挙筋の収縮力の違いにより軟口蓋運動の個体差が大きくなることが多い。よって、個体差の少ないビーグル犬を使用した本研究よりも、臨床では注入量の決定に苦慮することが予想される。ヒトへの応用時には、注入容積は術中にある程度注入後、MRI や内視鏡で鼻咽腔閉鎖面を確認することで決定する方法も考えられる。しかし、全身麻酔下では構音不可となるため、術前に局所麻酔下において生理食塩水等の注入で鼻咽腔閉鎖不全が改善する注入量を確認した上で、改めて全身麻酔下での脂肪等の注入をすることがより良い方法と思われる。なお、海外の文献[20)]では術前に内視鏡での観察により、不足している鼻咽腔閉鎖面 0.1 cm^2につき 1ml の脂肪注入が必要となると予測し、その容量を軟口蓋および咽頭後壁に分けて注入し、良好な結果を得ているものもある。

今後、ヒトへの適用を行うために、注入材料および容積に関して、さらなる検討を行う予定としている。

結語

本研究によって、口蓋帆挙筋に関しては左右を重ね合わせることで、効率よく機能的再建ができることが明らかとなった。また、咽頭弁を使用せずに鼻咽腔を狭小化するには軟口蓋鼻腔側粘膜を組織注入により突出させることで、鼻咽腔閉鎖を獲得させることができることが明らかとなった。今後、さらなる検討を加えて、鼻咽腔閉鎖不全の患者の治療に応用したい。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究を行う機会を与えて頂き、終始御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）古郷幹彦教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の立案ならびに進行にあたり、終始御教示、御指導頂きました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）磯村恵美子先生に深甚なる謝意を表します。最後に本研究の円滑な進展のため、特別な御配慮、御協力を頂きました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）の松川誠先生、三ツ井諒先生ならびに教室員諸兄に深甚なる謝意を表します。

参考文献

1. Nohara K, Kotani Y, Ojima T, Sasao M, Tachimura T, Sakai T.(2007): Power spectra analysis of electromyogram of levator veli palatine muscle during velopharyngeal closure for swallowing, speech and blowing. *Dysphagia*,22(2),135-139.
2. Ruding R.(1964): Cleft palate: Anatomic and surgical considerations. *Plastic and Reconstructive Surgery*,33,132-147.
3. Brown AS, Cohen MA, Randall P.(1983): Levator muscle reconstruction: Does it make a difference? *Plastic and Reconstructive Surgery*,72(1),1-6.
4. 山岡稔(1973): 内視鏡による口蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖運動に関する研究.日本口腔外科学会雑誌,19(1),29-43.
5. Naran S, Ford M, Losee JE.(2017): What’s new in cleft palate and velopharyngeal dysfunction management? *Plastic and Reconstructive Surgery*,139(6),1343-1355.
6. 松矢篤三,西尾順太郎,伊吹薫,後藤友信,今井淳子,宮崎正(1975):Pharyngeal flap operation の術前・術後における鼻咽腔の形態と機能について.日本口蓋裂学会雑誌,21(6),723-729.
7. Wardill WEM.(1937): The technique of operation for cleft palate. *British Journal of Surgery*,25(97),117-130.
8. Nishio J, Yamanishi T, Kohara H, Hirano Y, Sako M, Adachi T, Mukai T, Miya S.(2010): Early Two-Stage Palatoplasty Using Modified Furlow's Veloplasty. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,47(1),73-81.
9. Randall P, LaRossa D, Solomon M, Cohen M.(1986): Experience with the Furlow double-reversing Z plasty for cleft palate repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*,77,569-576.
10. Furlow LT Jr.(1990): Flaps for cleft lip and palate surgery. *Clinics in Plastic Surgery*, 17,633-644.
11. Furlow LT Jr.(1986): Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*,78,724-738.
12. Ravishanker R.(2006): Furlow's palatoplasty for cleft palate repair. *Medical Journal Armed Forces India*,62(3),239-242.
13. Boseley M, Bevans SE.(2012): Double-reversing z-plasty (Furlow palatoplasty). *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*,73,145-148.
14. Brothers DB, Dalston RW, Peterson HD, Lawrence WT.(1994): Comparison of the Furlow Double-Opposing Z palatoplasty with the Wardill-Kilner procedure for isolated clefts of the soft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*,95(6),969-977.
15. Kitagawa T, Kohara H, Sohmura T, Takahashi J, Tachimura T, Wada T, Kogo M.(2004): Dentoalveolar growth of patients with complete unilateral cleft lip and palate by early two-

stage Furlow and push-back method: preliminary results. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,41(5),519-525.

16. Ito S, Noguchi M, Suda Y, Yamaguchi A, Kohama G, Yamamoto E.(2006): Speech evaluation and dental arch shape following pushback palatoplasty in cleft palate patients: Supraperiosteal flap technique versus mucoperiosteal flap technique. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*,34(3),135-143.
17. Khosla RK, Mabry K, Castiglione CL.(2008): Clinical outcome of the Furlow Z-plasty for primary cleft palate repair. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,45(5),501-510.
18. 大槻浩一(2014):硬口蓋に対する手術侵襲が顎発育に及ぼす影響.大阪大学大学院歯学研究科　学位論文.
19. Boneti C, Ray PD, Macklem EB, Kohanzadeh S, de la Torre J, Grant JH.(2015): Effectiveness and safety of autologous fat grafting to the soft palate alone. *Annals of Plastic Surgery*,74(4),190-192.
20. Bishop A, Hong P, Bezuhly M.(2014): Autologous fat grafting for the treatment of velophar yngeal insufficiency:State of the art. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery,*67(1),1-8.
21. Filip C, Matzen M, Aagenæs I, Aukner R, Kjøll L, Høgevold HE, Tønseth K.(2013): Autologous fat transplantation to the velopharynx for treating persistent velopharyngeal insufficiency of mild degree secondary to overt or submucous cleft palate. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*,66(3),337-344.
22. Klotz DA, Howard J, Hengerer AS, Slupchynskj O.(2001): Lipoinjection augmentation of the soft plate for velopharyngeal stress incompetence. *The Laryngoscope*,111(12),2157-2161.
23. Canady JW, Thompson SA, Moon JB, Glowacki RL.(1995): Augmentation of oral tissues in Rabbit using autogenous fat. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,32(1):1-6.
24. Ford CN, Martin DW, Warner TF.(1984): Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. *The Laryngoscope*,94(4):513-518.
25. 井上一男(1982):口蓋帆挙筋の機械的収縮特性に関する研究.日本口蓋裂学会雑誌,7(2),148-154.
26. 栗本拓哉(1989):呼吸運動における口蓋帆の役割.大阪大学歯学誌,34(1),240-254.
27. Kogo M, Hamaguchi M, Matsuya T.(1996): Observation of velopharyngeal closure patterns following isolated stimulation of Levator Veli Plalatini and Pharyngeal Constrictor Muscles. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,33(4),273-276.
28. 後藤友信(1977): 鼻咽腔閉鎖強度とその調節に関する研究.大阪大学歯学誌,22(1),87-106.
29. Hamaguchi M, Kogo M, Matsuya T.(1995): The role of vagal and glossopharyngeal nerve on Levator Veli Palatini Muscle activity. *Brain and Oral Functions*,593-596.

30. Adachi T, Kogo M, Iida S, Matsuya T.(1997): Measurement of velopharyngeal movement induced by isolated stimulation of Levator Veli Palatini and pharyngeal constrictor muscles. *Journal of Dental Research*,76(11),1745-1750.
31. 三村保(1972): 鼻咽腔閉鎖運動時の軟口蓋筋活動に関する筋電図学的研究.大阪大学歯学誌,17(1),1-16.
32. 今野昭義(1969): 鼻内気流と鼻腔抵抗　第 2 編 Pneumotachometer を用いた左右鼻腔通気度測定法・その基礎と臨床,日本鼻科学会,72(1)49-65.
33. 内藤健晴,宮崎総一郎,野中聡（2001）: 鼻腔通気度測定法(Rhinomanometry)ガイドライン,日本鼻科学会,40(4),327-331.
34. 海野徳二（1992）:鼻呼吸障害の解析と機能回復,東京文光堂.
35. Braithwaite F, Maurice DG. (1968):The importance of the levator palati muscle in cleft palate closure. *British Journal of Plastic Surgery*,21(1)60-62.
36. Cutting CB, Rosenbaum J, Rovati L.(1995): The technique of muscle repair in the cleft soft palate. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery*,2(4),215-222.
37. Sommerlad BC, Henley M, Birch M, Harland K, Moiemen N, Boorman JG.(1994): Cleft palate re-repair--a clinical and radiographic study of 32 consecutive cases. *British Journal of Plastic Surgery*,47(6),406-410.
38. 日本口蓋裂学会ガイドライン委員会「口唇裂・口蓋裂診療ガイドライン」p.26
39. Katzel EB, Basile P, Koltz PF, Marcus JR, Girotto JA.(2009): Current surgical practices in cleft care: cleft palate repair techniques and postoperative care. *Plastic and Reconstructive Surgery*,124(3),899-906.
40. Sloan GM.(2000): Posterior Pharyngeal Flap and Sphincter Pharyngoplasty: The State of the Art. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,37(2),112-122
41. Schönborn K.(1875): Über eine neue Methode der Staphylorrhaphie. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Chirurgie*,4,235-239.
42. Satoh K, Wada T, Tachimura T, Hara H, Sakoda S, Shiba R.(1999): A cephalometric study of the stability of the base of the pharyngeal flap following a modified ‘unified velopharyngoplasty procedure’. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*,27(6),358-363.
43. 舘村卓,原久永,和田健,飯田征二,古郷幹彦,松矢篤三(1996): 咽頭弁形成術後に改善を認めなかった鼻咽腔閉鎖不全症に対する Unified Velopharyngoplasty (UVP) 法による咽頭弁再形成術.日本口腔外科学会雑誌,42(3),320-322.
44. Kogo M, Seikai T, Harada T, Nohara K, Isomura E, Seikai T, Otsuki K, Sugiyama C, Nakagawa K, Tanaka S.(2017): Our unified pharyngeal flap operation. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*,4,189-191.
45. Subtelny JD.(1957): A cephalometric study of the growth of the soft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*,19,49-62.

46. 西尾順太郎,松矢篤三,三村保,伊吹薫,山本真紫,福田登美子,宮崎正(1976): Pharyngeal flap operation の適応基準について.日本口蓋裂学会雑誌,1(1),45-51.
47. Kravath RE, Pollak CP, Borowiecki B, Weitzman ED.(1980): Obstructive sleep apnea and death associated with surgical correction of velopharyngeal incompetence. *The Journal of Pediatrics,*96,645-648.
48. Campos LD, Trindade-Suedam IK, Sampaio-Teixeira AC, Yamashita RP, Lauris JR, Lorenzi-Filho G, Trindade IE. (2016): Obstructive sleep apnea following pharyngeal flap surgery for velopharyngeal insufficiency: a prospective polysomnographic and aerodynamic study in middle-aged adults. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,53(3)53-59.
49. Howard Edward Evans, Alexander De Lahunta.(2012): *Miller's Anatomy of the Dog, fourth edition*,284-303,Elsevier Saunders.
50. Kogo M, Kurimoto T, Koizumi H, Nishio J, Matsuya T.(1992): Respiratory activities in relation to palatal muscle contraction. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,29(2),174-178.
51. Koizumi H, Kogo M, Matsuya T.(1996): Coordination between palatal and laryngeal muscle activities in response to rebreathing and lung inflation. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 33(6),459-462.
52. Koizumi H, Kogo M, Matsuya T.(1995): Effect of lung inflation on levator palatine muscle activity. *Journal of Dental Research*,74(5),1235-1239.
53. 浜口裕弘(1992):口蓋帆挙筋の鼻咽腔閉鎖における役割と舌咽・迷走神経の関与.大阪大学歯学誌,37(1):82-97.
54. Iida S, Kogo M, Matsuya T.(1995): Interaction between afferent input related to air flow through upper airway and activity of levator veli palatini muscle. *Brain and Oral Functions*,587-592.
55. Tanaka S, Kogo M, Hamaguchi M, Matsuya T.(2000):Velopharyngeal Closure Pattern Exerted by Contraction of the Pharyngeal Constrictor Muscle in Dogs. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 37(5)483-487.
56. Kogo M, Tanaka S, Ishii S, Hamaguchi M, Iida S, Matsuya T.(1997): Activites of superior Pharyngeal Constrictor and levator veil palatini muscles related to respiration in dogs. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,34(4),338-341.
57. Kogo M, Kurimoto T, Koizumi H, Nishio J, Matsuya T. (1992): Respiratory activities in relation to palatal muscle contraction. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*,29(2),174-178.
58. Gordon G, Holbourn AH.(1949):The mechanical activity of single motor units in reflex contractions of skeletal muscle. *The journal of physiology*,110(1-2),26-35.
59. Kogo M, Inoue K, Matsuya T, Nishio J, Hamamura Y, Yasui Y, Miyazaki T.(1991): Mechanical contraction property of the levator veli palatini muscle. *The Cleft Palate-*

Craniofacial Journal,28(2),221-223.

60. 琉子友男,福永哲夫(1986):等尺性最大筋力に及ぼす筋断面積および筋線維組成の影響.体力科学,35(3),168-174.
61. Maughan RJ, Watson JS, Weir J.(1983): Relationships between muscle strength and muscle cross-sectional area in male sprinters and endurance runners. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*,50(3),309-318.
62. Vinograd AM, Zonfrillo MR, Pawel B. (2017): Retropharyngeal Abscess and Mediastinitis in a Well-Appearing Infant with Prolonged Fever. *Pediatric Emergency Care*,33(1):43-46.

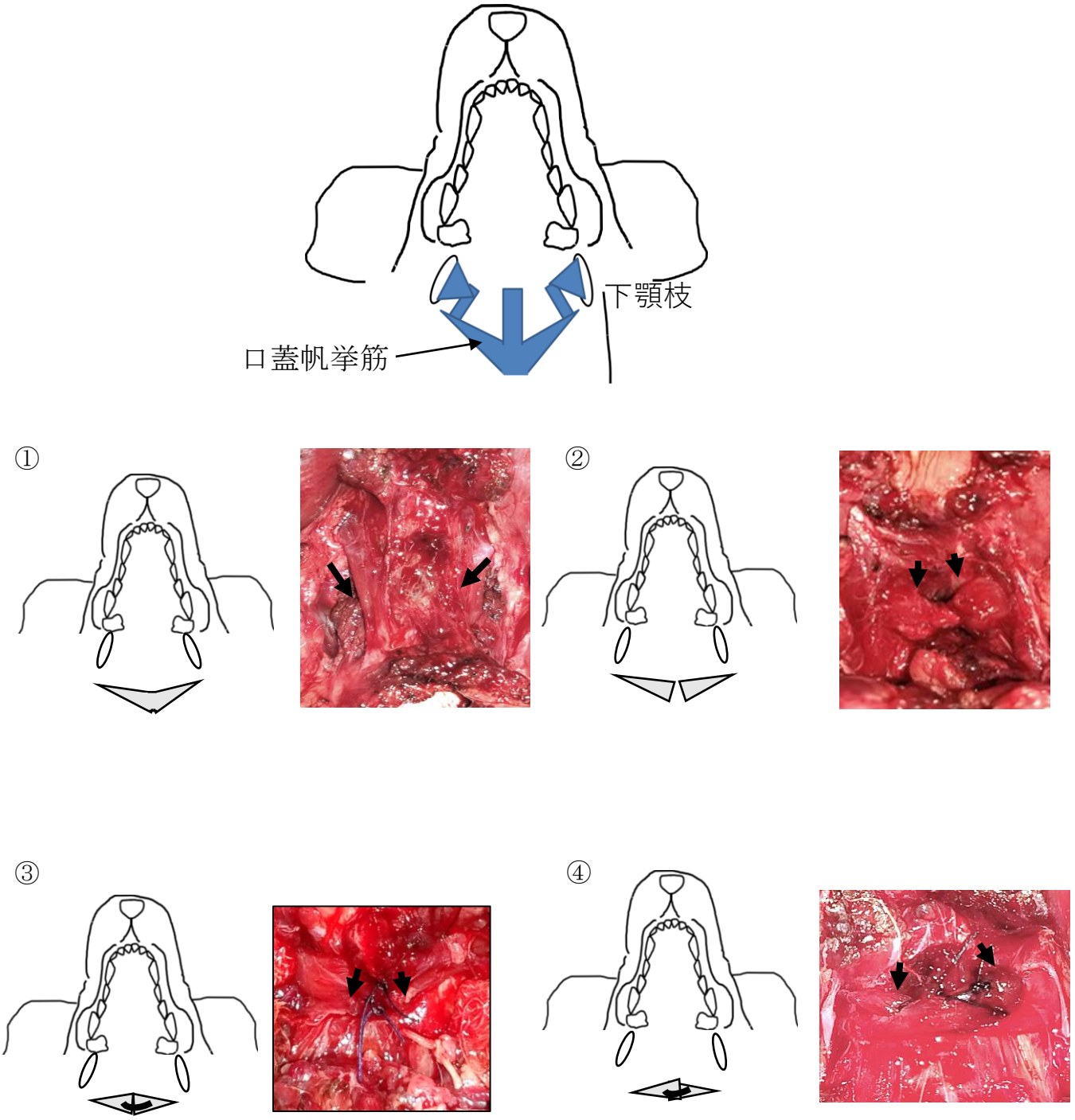


図1　口蓋帆挙筋に対する処置別に作製した4群
　成犬の皮膚へ正中切開を加え、剥離し下顎骨を露出させた。その上で、両側下顎枝部で水平に骨離断し、下顎骨を除去、顎舌骨筋後方部を切断し、内側翼突筋を明示した。さらにその内側に剥離を進め、翼突鈎を指標として翼突咽頭筋と口蓋帆張筋を確認し、その深層にある口蓋帆挙筋を露出させた。

露出させた口蓋帆挙筋に対する処置は、①処置を行わない「非処置群」、②正中で切断する「切断群」③正中で切断した口蓋帆挙筋を端々縫合する「単純縫合群」、④正中で切断した口蓋帆挙筋を1/3の長さで重ね合わせる「重ね合わせ群」の4つとした。

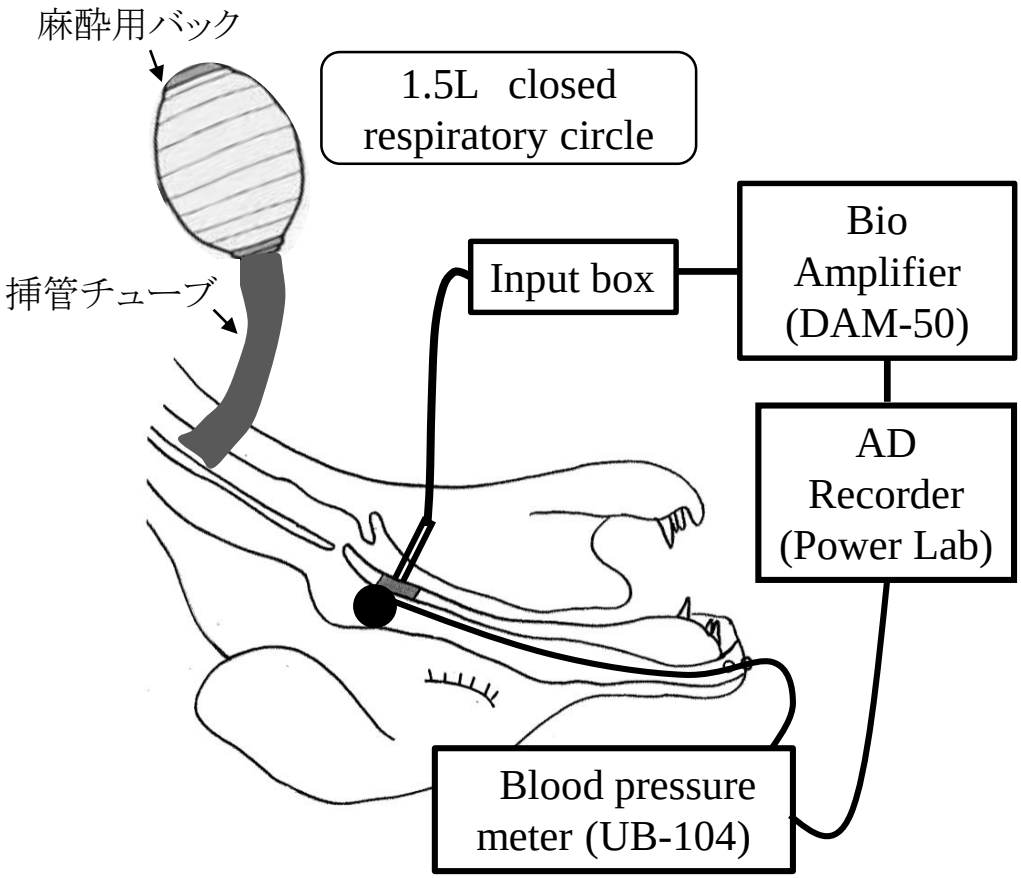


図2　再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧および筋電図測定
　再呼吸回路は気道に挿入した挿管チューブを麻酔用バッグと接続することで、作製した。筋電図は、ウレタン被覆を施した直径0.2mmの銀線で作製した極間距離2mmの双極電極を2本使用し、両側口蓋帆挙筋に埋入し記録した。鼻咽腔閉鎖圧の記録は、12Frバルーンの付きのチューブを鼻咽腔内に設置し、圧トランスデューサに接続し、測定した。

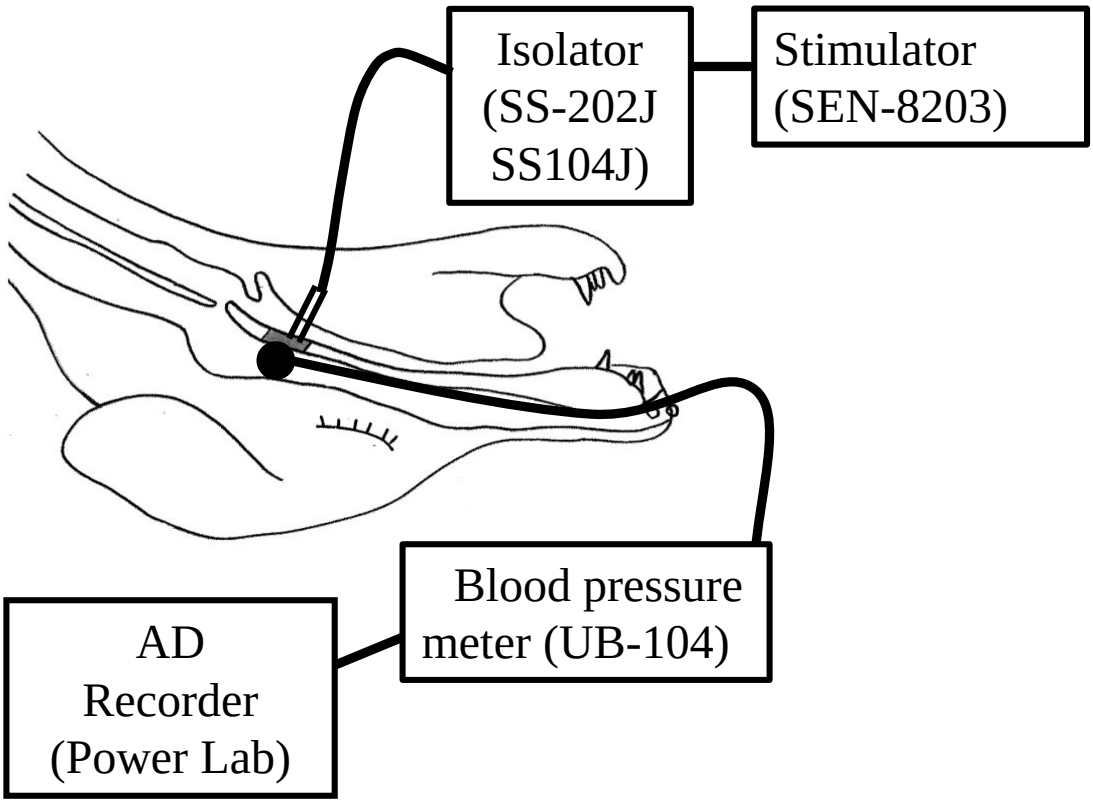
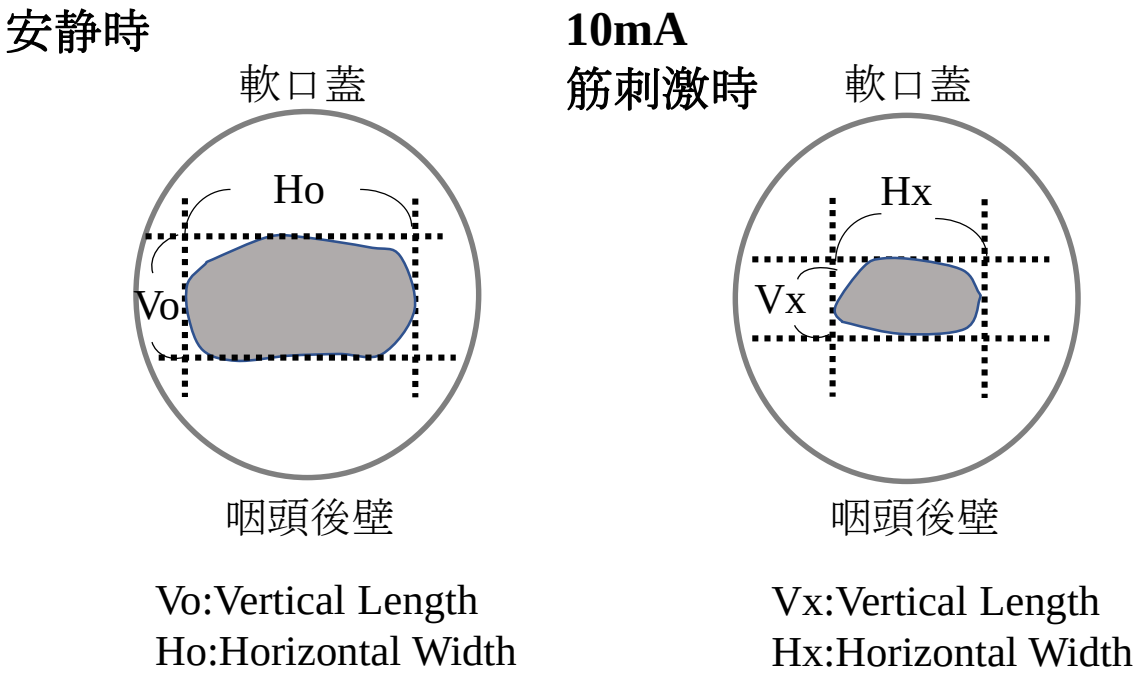


図3　口蓋帆挙筋刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧測定
　ウレタン被覆した直径0.2mmの銀線で作製した極間距離2mmの双極電極を刺激電極として、両側口蓋帆挙筋に刺入した。持続0.1msecで単一矩形波刺激33Hzで1～10mAまで変化する定電流刺激を、与えた時の鼻咽腔閉鎖圧を測定した。



変化度合の算出方法

$dV(\%)=Vx/Vo\times100$

$dH(\%)=Hx/Ho\times100$

図4　口蓋帆挙筋刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の内視鏡での記録に対する解析項目
　両側口蓋帆挙筋直接刺激時の内視鏡での定量化について4群間で比較を行った。解析項目を示す。安静時の鼻咽腔断面積を水平幅径（Ho）および垂直長（Vo）、10mA筋刺激時の鼻咽腔断面積を水平幅径（Hx）および垂直長（Vx）と定め、各々計測した。さらに変化度合を算出した。

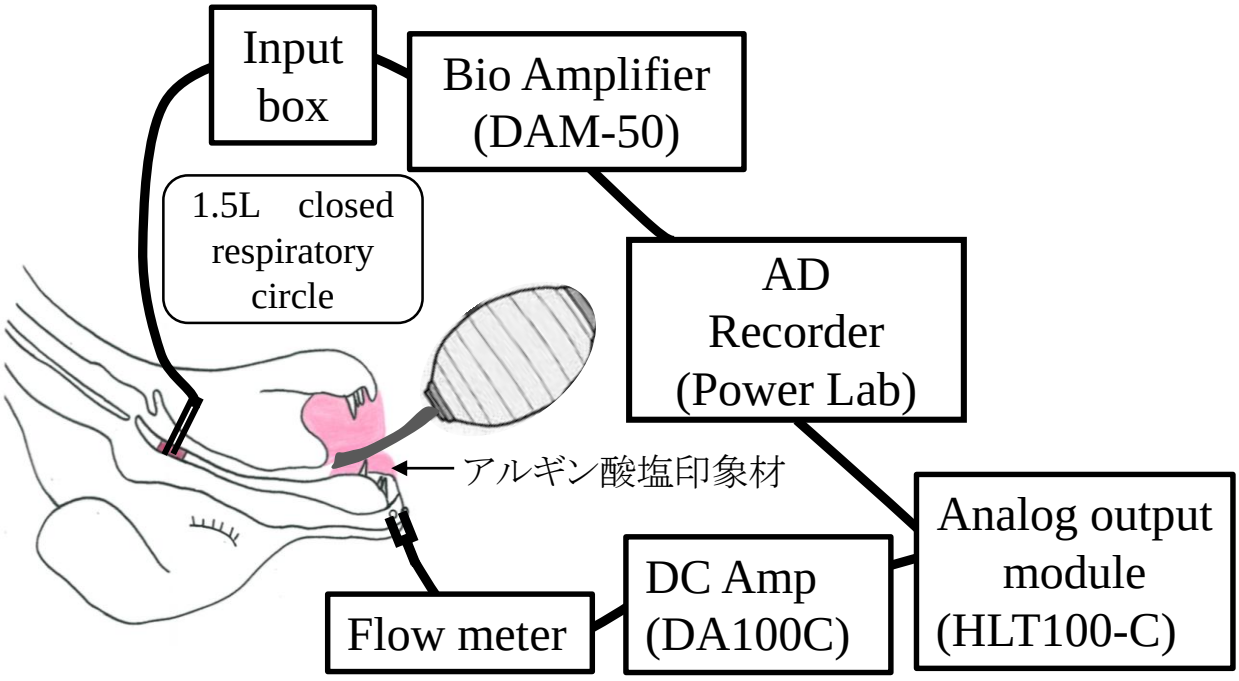


図5　鼻咽腔壁別に注入を行った際の鼻咽腔狭小化の効果の記録方法
　成犬は仰臥位に固定して経口挿管し、周囲への漏出防止のためにアルギン酸塩印象材にて口をパッキングした。両側の外鼻孔に直径3.5mmのプラスチックチューブを挿入し、多目的常温重合レジンにて周囲を封鎖し、鼻腔気流量を記録した。
また筋電図は、ウレタン被覆を施した直径0.2mmの銀線で作製した極間距離2mmの双極電極を筋に埋入し記録した。筋電図の記録は、口蓋帆挙筋の活動の有無を確認するために行った。

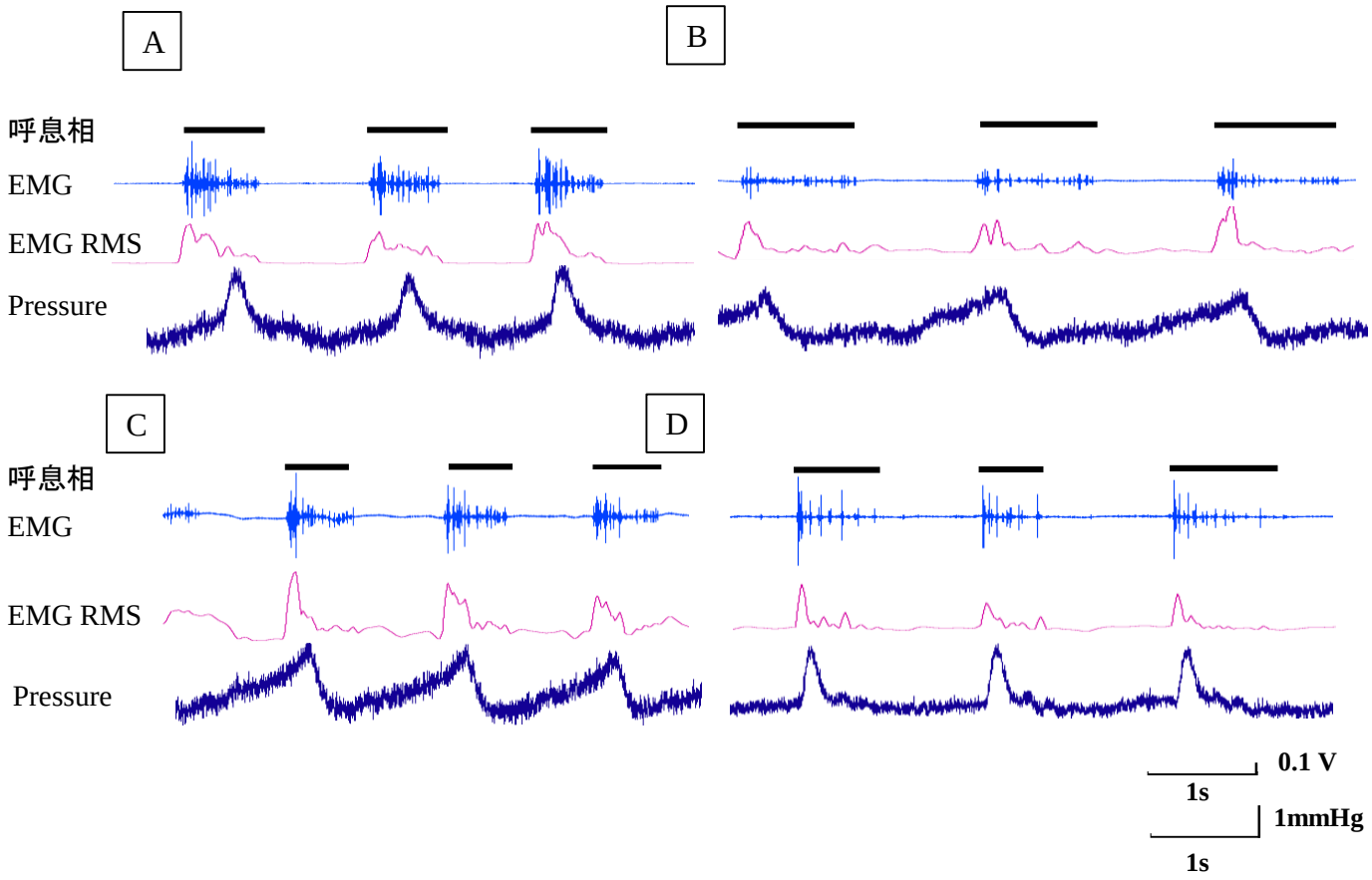


図6　再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧および筋電図記録
　再呼吸時の鼻咽腔閉鎖力についての実際のデータを示す。
Aは非処置群、Bは切断群、Cは単純縫合群、Dは重ね合わせ群の記録である。

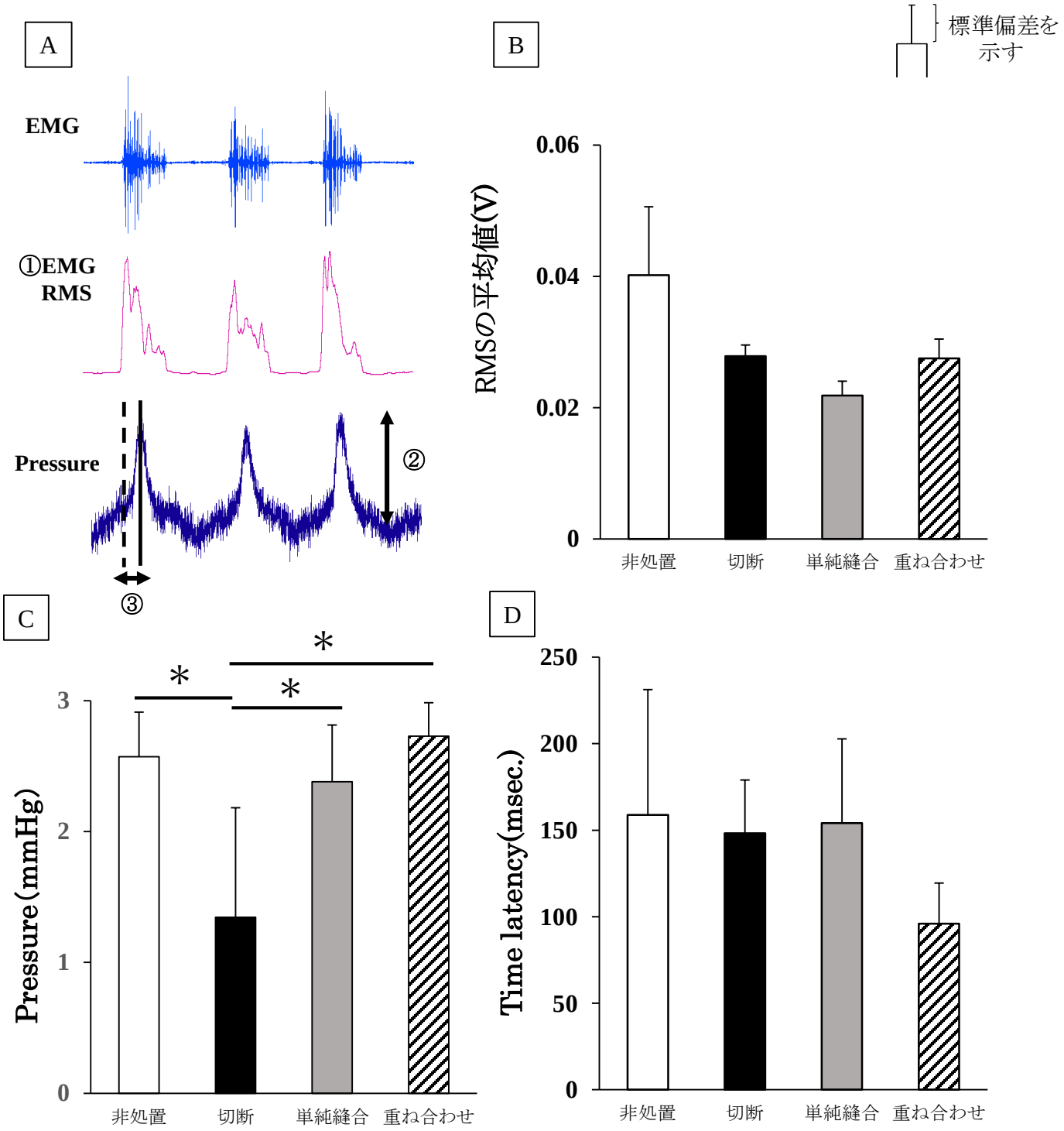


図7　再呼吸による鼻咽腔閉鎖誘導時の記録に対する解析項目
　再呼吸時の鼻咽腔閉鎖力について4群間で比較を行った。
①口蓋帆挙筋活動（実効値：Root Mean Squareの平均値）、②鼻咽腔閉鎖圧、③ は筋活動開始（点線）から鼻咽腔閉鎖圧最大時（実線）までの時間（Time latency）とし、解析を行った。
口蓋帆挙筋活動は全群間で有意な差を認めなかった(B)。一方で鼻咽腔閉鎖圧は、口蓋帆挙筋切断群で有意に小さな値となった(C)。口蓋帆挙筋活動開始から鼻咽腔閉鎖圧最大値までの時間は、全群間で有意差を認めなかった(D)。
(＊ $p < 0.05$)

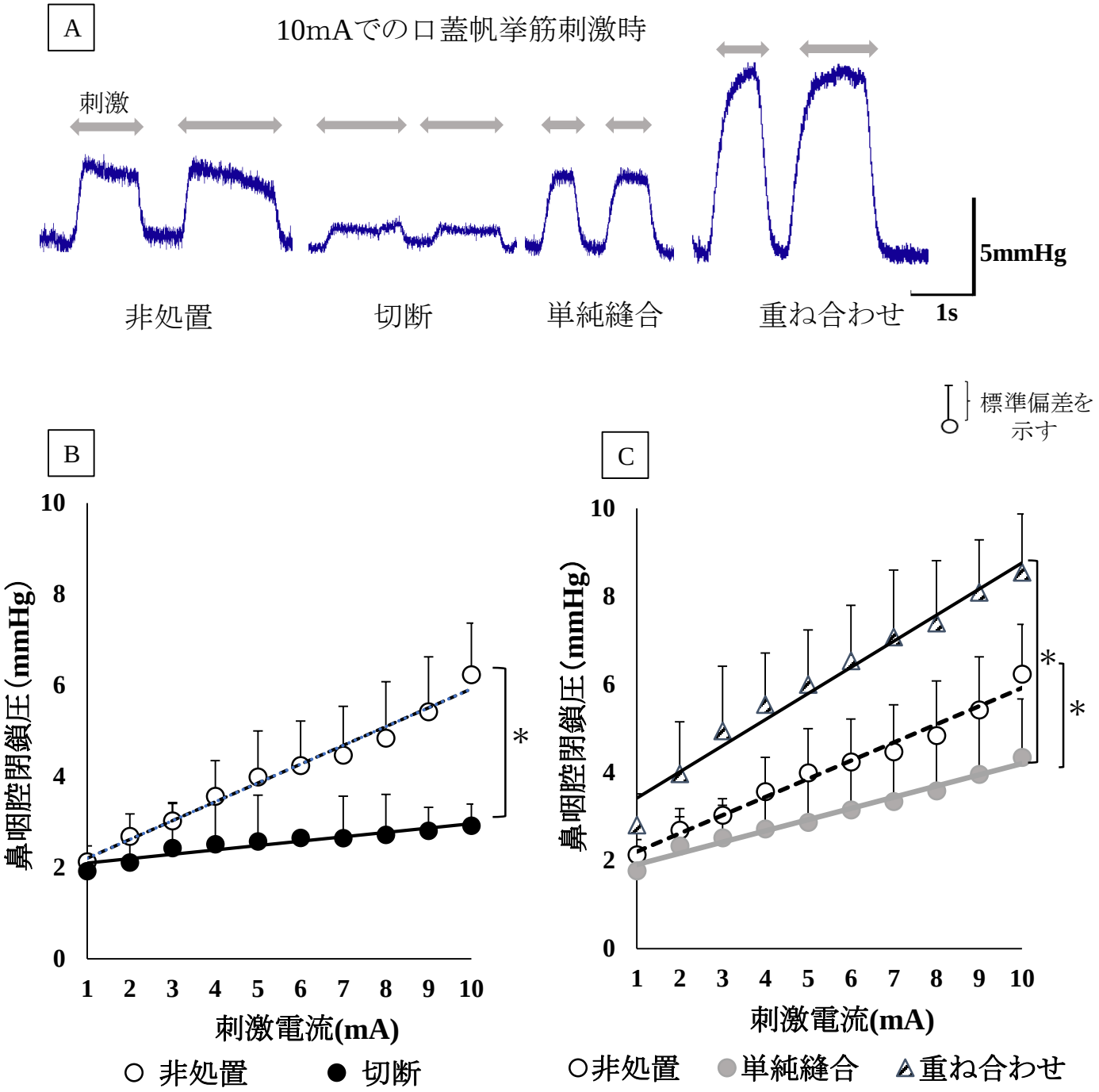


図8　口蓋帆挙筋刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の鼻咽腔閉鎖圧に対する解析項目
　口蓋帆挙筋直接刺激時の鼻咽腔閉鎖力について4群間で比較を行った（n=18）。Aは10mAでの実際の結果を示す。非処置群と切断群の比較では2～10mAでの刺激時に切断群は、有意に小さな値を示した（t検定、＊2～10mAにおいて $p < 0.05$）（B）。また、2～10mAでの刺激時に非処置群と単純縫合群、重ね合わせ群と単純縫合群間に有意差があり、単純縫合群では有意に小さな値となった（ONE WAY ANOVA、多重比較Bornferroni、＊2～10mAにおいて $p < 0.05$ ）（C）。

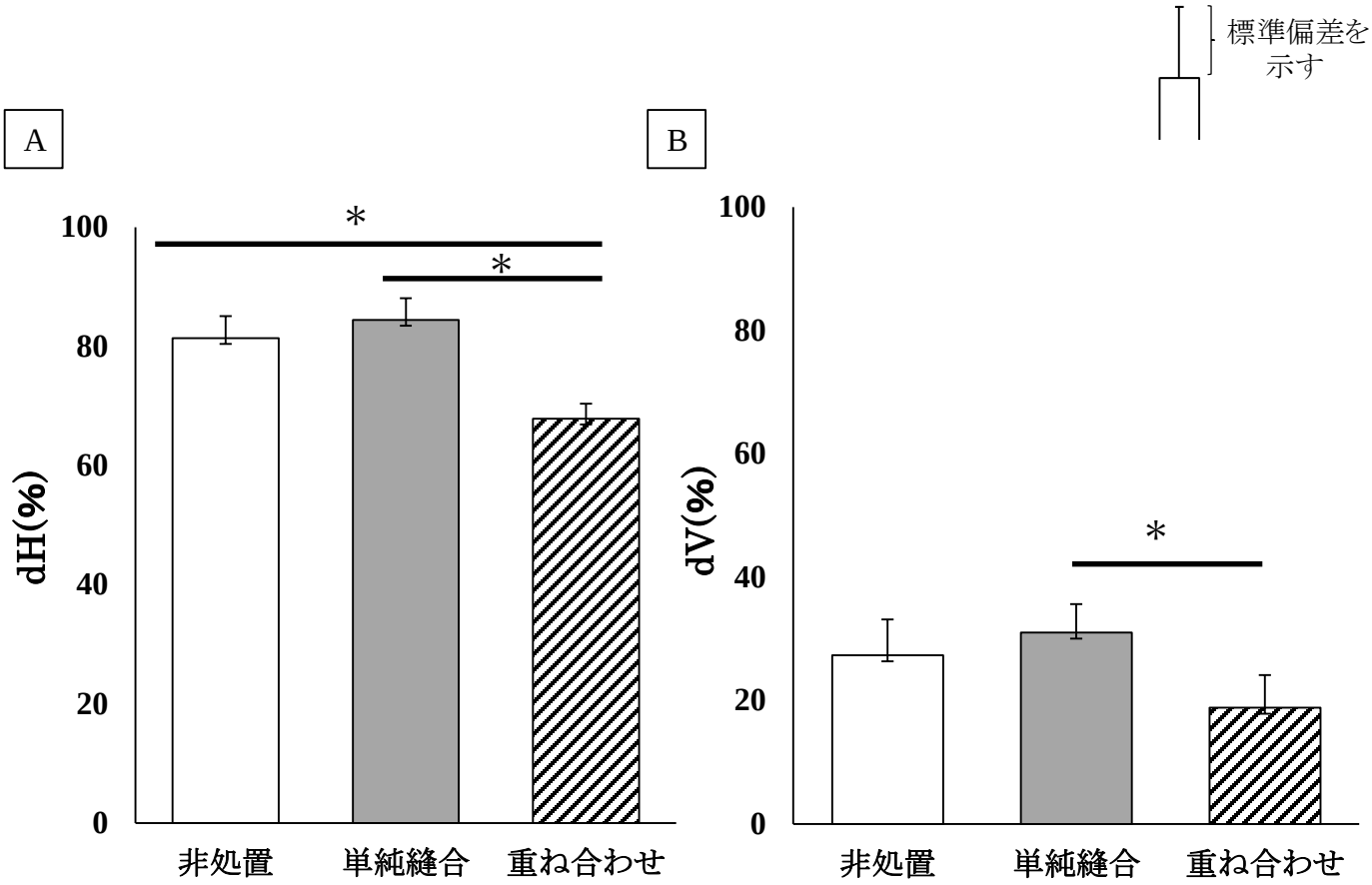


図9　口蓋帆挙筋刺激による鼻咽腔閉鎖誘導時の内視鏡での記録に対する解析項目
水平幅径については、重ね合わせ群で他2群間との有意な差が見られた（A）。
垂直長は重ね合わせ群と単純縫合群の間に有意な差が得られた（B）。（ONE WAY ANOVA、多重比較Bornferroni、＊$p < 0.05$ ）

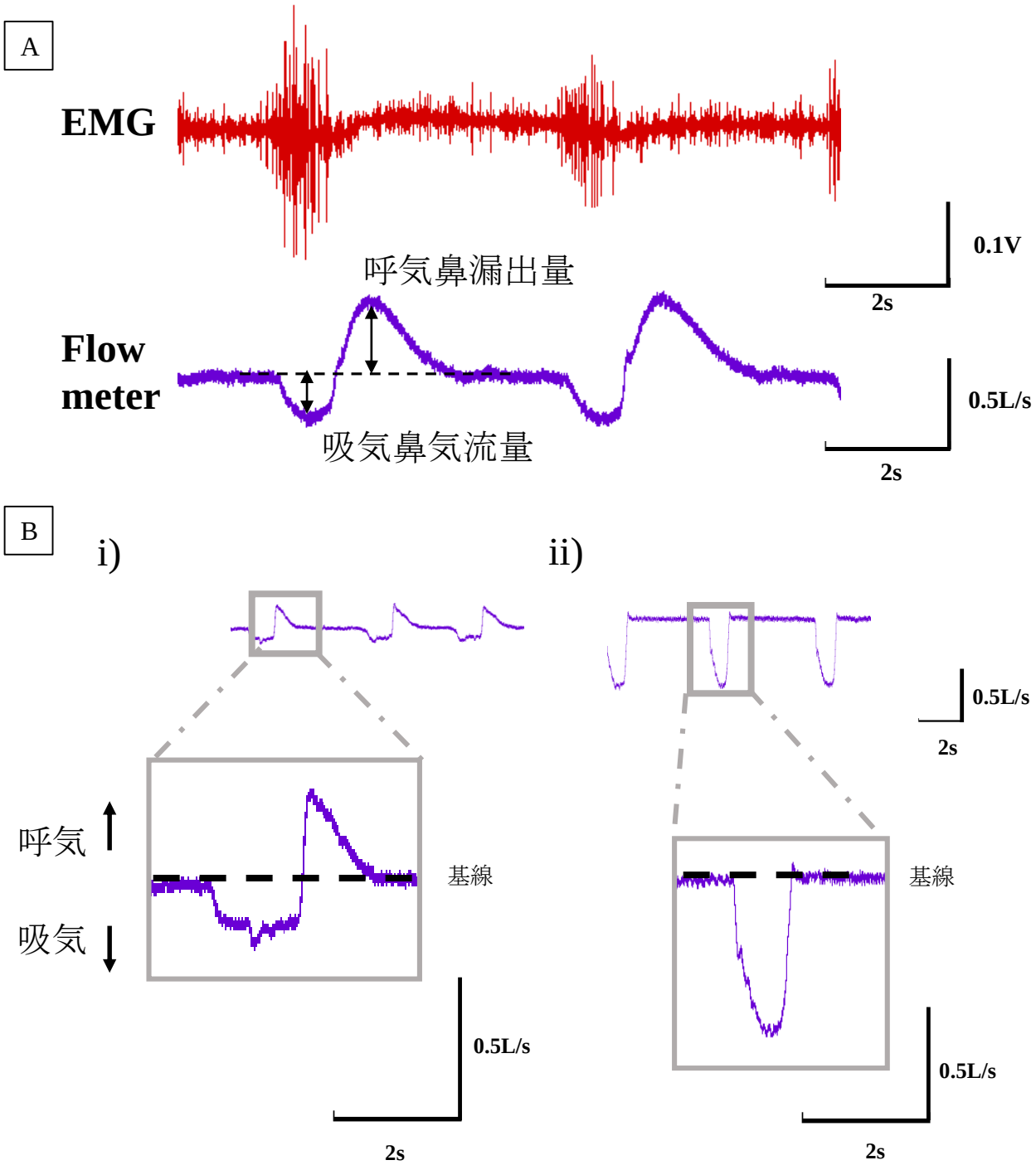


図10　鼻咽腔周囲組織別に注入を行った際の鼻咽腔狭小化の効果の記録方法
　記録した鼻腔気流量は、呼気鼻漏出量および吸気鼻気流量に分けて算出した(A)。
　再呼吸時に呼気鼻漏出量が完全消失するまで軟口蓋鼻腔側粘膜へ注入を行った際にも、吸気時の鼻腔気流量はゼロにならなかった（B-ii）。
また、その際の安静呼吸時（B-i）でも同様に吸気時鼻腔気流量はゼロとならなかった。

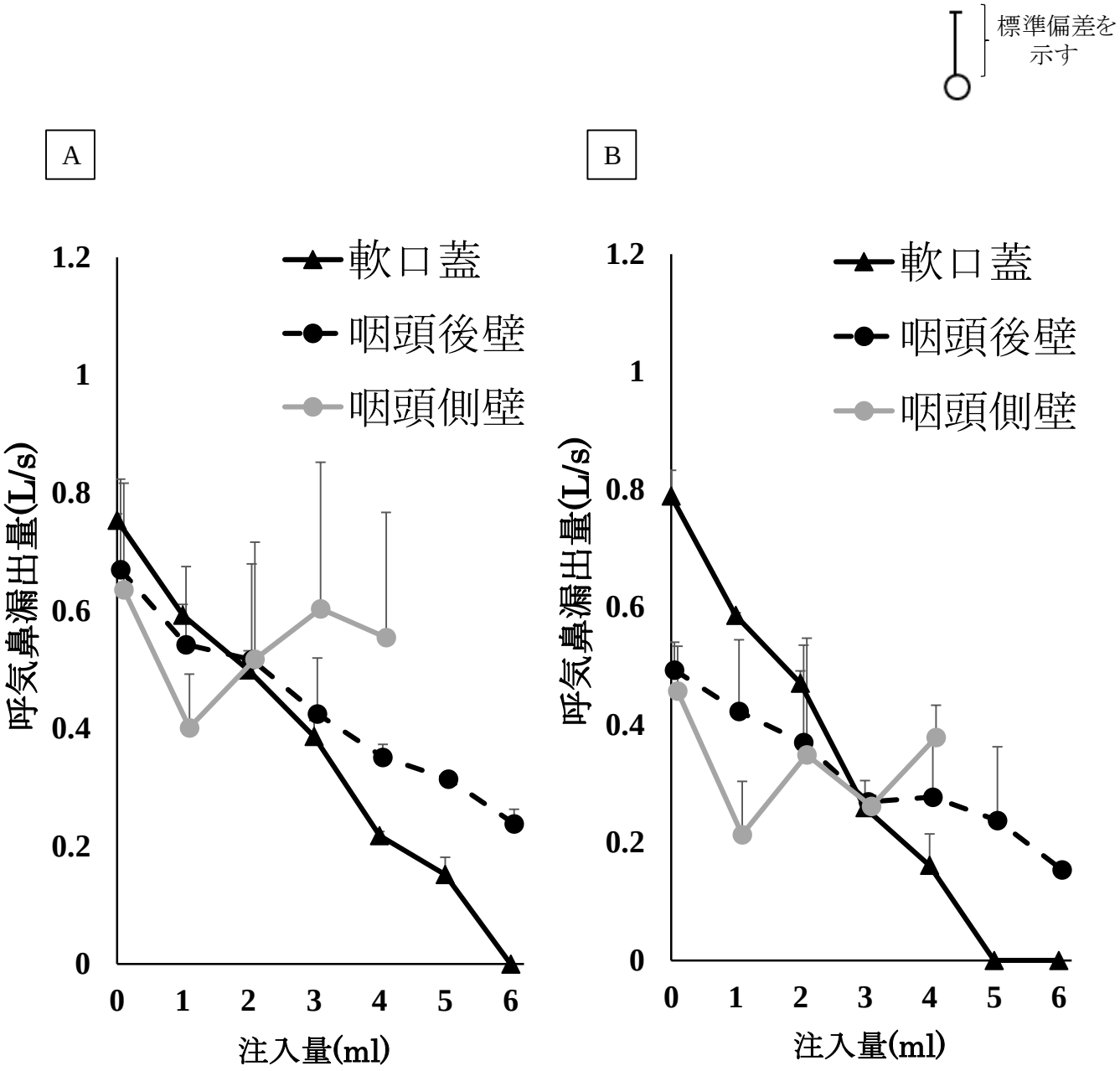


図11　鼻咽腔壁別に注入を行った際の鼻咽腔狭小化の効果の比較検討
　鼻咽腔壁へ注入を行った際の呼気鼻漏出量を軟口蓋・咽頭後壁・咽頭側壁に分けて検討した。Aは非処置群、Bは口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルの結果を示す。
非処置群において、咽頭側壁への注入では、安定した呼気鼻漏出量を得ることができなかった。咽頭後壁への注入では、呼気鼻漏出量の減少を認めるものの、注入量に応じた大きな変化は認めなかった。一方で、軟口蓋注入では注入量に応じた著明な減少を認め、6mlの注入量で呼気鼻漏出量が完全に消失した。
また、口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルに対しての注入結果でも、同様の傾向を示し、軟口蓋注入では5mlの注入量で呼気鼻漏出量が完全に消失する結果となった。

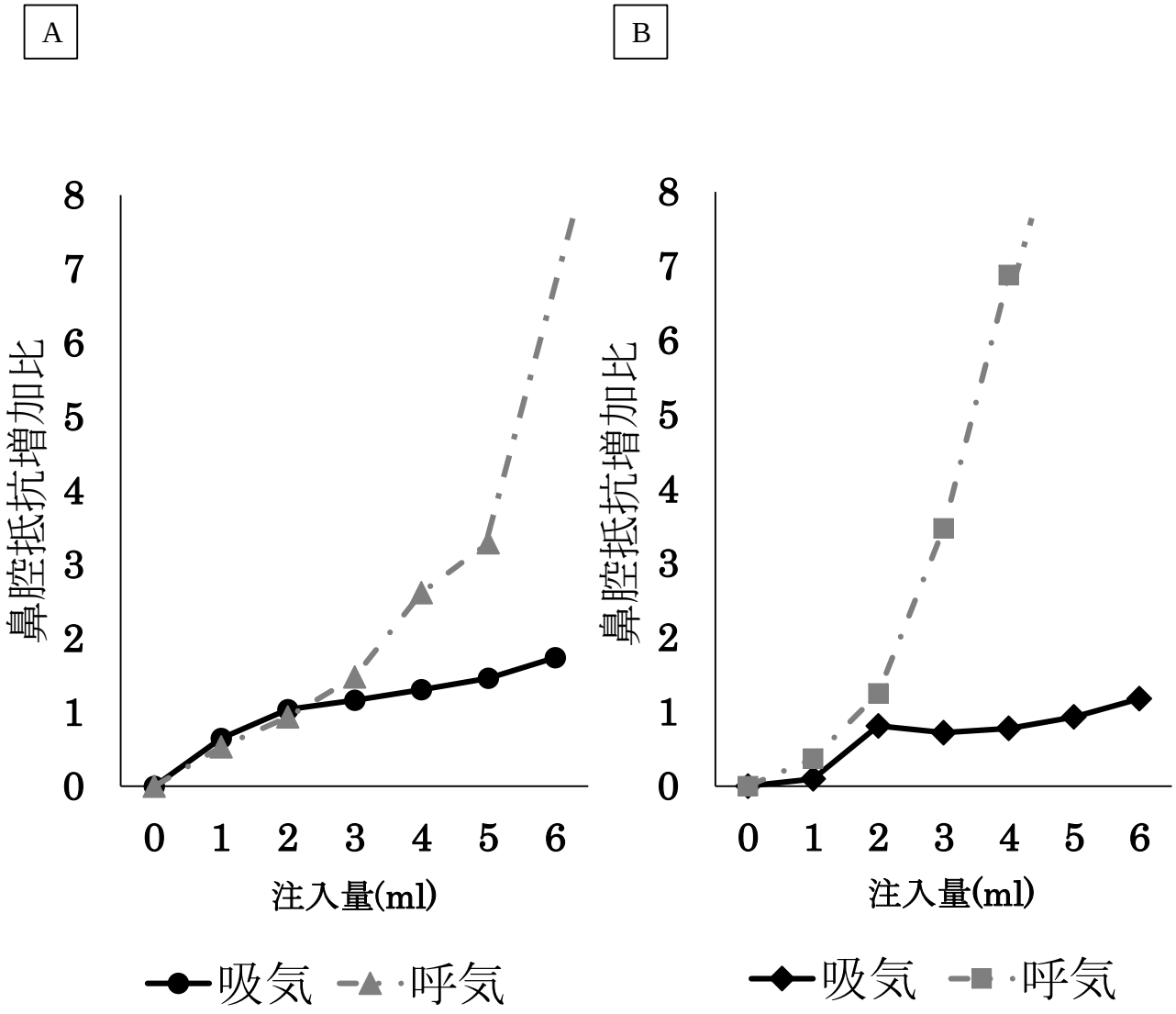


図12　軟口蓋鼻腔側粘膜への注入における鼻腔抵抗増加比に関しての検討
　非処置群の軟口蓋鼻腔側粘膜への注入時、鼻腔抵抗増加比は、呼気では注入量に応じて著明に増加したが、吸気では大幅な増加を認めなかった(A)。また、口蓋帆挙筋重ね合わせ術後モデルへの軟口蓋鼻腔側粘膜注入時でも同様に、吸気での鼻腔抵抗増加比は、著明な増加を認めなかった(B)。