The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	増量法による鼻咽腔閉鎖機能向上に関する実験的研究
Author(s)	松川, 誠
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72227
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（松川　誠）	
論文題名	増量法による鼻咽腔閉鎖機能向上に関する実験的研究

【緒言】

鼻咽腔閉鎖機能とは、軟口蓋挙上や鼻咽腔閉鎖によりblowing、発音、咀嚼嚥下時における鼻漏出を防止する重要な機能である。口蓋裂患者では、口蓋形成術後においても、10～25％程度の割合で鼻咽腔閉鎖不全が残存することが報告されている。本邦では鼻咽腔閉鎖不全に対して、スピーチエイドや咽頭弁移植術などを用いて治療を行うことが一般的となっているが、海外ではこれらに代わる方法として鼻咽腔周囲組織増量法と呼ばれる治療法が以前より報告されている。しかし、術後の鼻咽腔閉鎖機能の改善程度に関して統一見解はなく、注入材料について比較検討された報告もなされていないため、現時点では確立された方法とは言い難い。

本研究では、ビーグル犬を用いてヒアルロン酸ナトリウム、コラーゲンおよび自家脂肪組織を用いて軟口蓋鼻腔側増量法を施行し、経時的に鼻咽腔閉鎖機能の評価を行い、術後の安定性ならびに適切な材料について検討を行った。

【研究方法】

実験には生後10ヶ月齢、体重10kgのビーグル成犬を用いた。全身麻酔下にて仰臥位に固定し、内視鏡下で軟口蓋鼻腔側の鼻咽腔閉鎖面にヒアルロン酸（ヒアルロン酸Na関節注25mg®、サワイ、大阪：ヒアルロン酸注入群（N=3））、コラーゲン（コーケンアテロコラーゲンインプラント®、高研、東京：コラーゲン注入群（N=3））、遊離自家脂肪組織（脂肪注入群（N=4））をそれぞれ2ml注入した。術前・術直後・術後1～6ヶ月時点で以下の項目について評価を行った。

実験1　口蓋帆挙筋筋活動・鼻咽腔閉鎖圧の測定

口蓋帆挙筋筋活動は軟口蓋挙上運動時に得られた口蓋帆挙筋の筋電図に対してRMS処理を行った後、平均値を算出し定量化した。鼻咽腔閉鎖圧は軟口蓋挙上運動時に得られた値の最大最小の差分とし算出した。また、口蓋帆挙筋筋活動開始から最大鼻咽腔閉鎖圧を示す時間をTime Latencyとして算出した。

実験2　鼻腔気流量の測定

呼気流量計を用いて安静時鼻腔吸気流量および軟口蓋挙上運動時鼻腔呼気流量（＝鼻腔漏出量）を測定した。

実験3　鼻咽腔の開存度の測定

内視鏡を用いて安静時および軟口蓋挙上運動時の鼻咽腔形態を観察し、鼻咽腔の開存程度に応じて<<完全閉鎖>><<一部に間隙あり>><<全体に間隙あり>>の3つに分類し、定性評価を行った。

実験4　組織学的評価の評価

術後6ヶ月時点で軟口蓋を摘出し、4μm薄切切片を作製し、H-E染色を行った。画像解析ソフト Image J(NIH,USA)を用いて、軟口蓋厚、口蓋帆挙筋厚および口腔側粘膜厚を測定した。その後、軟口蓋厚および口蓋帆挙筋厚を最も注入操作による厚みの変化を受けにくい鼻腔側粘膜厚で除し、正規化を行った。

【統計学的解析】

術前の全データおよびヒアルロン酸注入群、コラーゲン注入群、脂肪注入群における術後6ヶ月時点でのデータを用いて、Kruskal-Wallis test post-hoc　Mann-Whitney’s U testを用いて統計学的解析を行った。解析ソフトはR2.8.1（CRAN）を使用し、P値0.05未満を有意とした。また、同条件のビーグル犬に咽頭弁移植術（咽頭弁移植術群（N=2））を施行し、術後1年経過した時点で実験1、2を行った際の値とも比較検討を行った。

【結果】

実験1-1　口蓋帆挙筋筋活動

口蓋帆挙筋筋活動（RMS平均値）は、ヒアルロン酸注入群では術後1ヶ月時点で最大値（0.029V）を示し、その後減少を認め、術後6ヶ月時点で術前と同程度の値（0.016V）を示した。コラーゲン注入群では術後3ヶ月時点までは上昇（0.036V）を認めるが、その後減少を認め、術後6ヶ月時点では術前と同程度の値（0.021V）を示した。脂肪注入群では術後3ヶ月時点から上昇を認め、術後6ヶ月でも最大値（0.042V）を維持したままであった。RMS平均値

における術前の全データと術後6か月時点での各群の値および咽頭弁移植術群の値を比較すると、脂肪注入群のみ術前と比較して有意に上昇を認めた。また、脂肪注入群は、咽頭弁移植術群と比較しても大きな値を示した。

実験1-2　鼻咽腔閉鎖圧

鼻咽腔閉鎖圧は、ヒアルロン酸注入群では術後1ヶ月時点で最大値（15.2mmHg ）を示し、その後経時的に減少を認め、術後6ヶ月時点で術前と同程度の値（3.65mmHg）を示した。コラーゲン注入群では術後1ヶ月時点で最大値（7.22mmHg）を示し、術後2ヶ月時点で減少（4.20mmHg）を認めるもの、その後は比較的安定した値（4.76-5.70mmHg）を示した。脂肪注入群では術後1ヶ月時点で最大値（10.67mmHg）を示し、術後2ヶ月時点で術前と同程度の値（3.91mmHg）を示し、その後は比較的安定した値（6.12-7.04mmHg）を示した。鼻咽腔閉鎖圧における術前の全データと術後6か月時点での各群の値および咽頭弁移植術群の値を比較すると、脂肪注入群のみ術前と比較し有意に上昇を認めた。また、脂肪注入群は咽頭弁移植術群と比較しても同程度の結果であった。

実験1-3　Time Latency

Time Latencyは、いずれにおいても術前から変化を認めなかった。Time Latencyにおける術前の全データと術後6か月時点での各群の値および咽頭弁移植術群の値を比較すると、いずれの群間においても有意差は認めなかった。また、いずれの群においても術後6ヶ月時点の値は、咽頭弁移植術群と同程度の値であった。

実験2-1　安静時鼻腔吸気流量

安静時鼻腔吸気流量は、いずれにおいても術前と比較し、減少を認めるものの、0Lとなることはなかった。安静時鼻腔吸気量における術前の全データと術後6か月時点での各群の値および咽頭弁移植術群の値を比較すると、いずれの群間においても有意差は認めず、咽頭弁移植術群と同程度の値を示した。

実験2-2　軟口蓋挙上運動時鼻腔呼気流量（＝鼻腔漏出量）

軟口蓋挙上運動時の鼻腔呼気流量は、いずれにおいても術前と比較し減少を認めた。軟口蓋挙上運動時の鼻腔呼気流量における術前の全データと術後6か月時点での各群の値および咽頭弁移植術群の値を比較すると、いずれの群においても術前と比較し、有意に減少を認め、咽頭弁移植術群と同程度の値を示した。

実験3　鼻咽腔の開存度

安静時の鼻咽腔形態は、いずれの群においても術後1ヶ月から鼻咽腔全体に間隙を認めた。また、軟口蓋挙上運動時では、いずれの群においても術後1ヶ月より経時的に鼻咽腔の間隙の拡大を認めた。コラーゲン注入群・脂肪注入群においては、術後6ヶ月の時点でも<<一部間隙あり>>に留まったものの、ヒアルロン酸注入群では術後5ヶ月で全体に間隙が広がる傾向があることが明らかとなった。

実験4　組織学的評価

軟口蓋厚/鼻腔側粘膜厚は脂肪注入群で最大値が示された。口蓋帆挙筋厚/鼻腔側粘膜厚の中央値はいずれの群も大差ないものの、脂肪注入群での一部症例では非常に大きな値を示した。各群の組織像では、ヒアルロン酸注入群の一部症例で注入部位に脂肪組織を認め、コラーゲン注入群では全例に注入部位に線維組織を認めた。脂肪注入群では注入部位周囲に線維組織およびリンパ管もしくは血管と思われる管構造を認め、一部症例ではわずかに脂肪組織を認めた。

【考察】

本研究結果より軟口蓋増量法は軟口蓋挙上運動時の鼻漏出量を減少させることが明らかとなった。脂肪注入群のみで口蓋帆挙筋筋活動および鼻咽腔閉鎖圧が有意に向上する結果となり、さらに一部症例においては口蓋帆挙筋/鼻咽腔粘膜厚が非常に大きくなっていた。これにより脂肪組織に含まれる脂肪由来間葉系幹細胞の影響で筋組織の再生が起こったことが示唆された。ヒアルロン酸注入群、コラーゲン注入群、脂肪注入群の中では脂肪注入群が最も鼻咽腔閉鎖機能の向上に有用であり、咽頭弁移植術群と比較しても同程度の効果が得られることが明らかとなった。

【結論】

本研究より注入材料によらず軟口蓋鼻腔側増量法は呼気鼻漏出を明らかに減少させることが可能であることが示された。また、脂肪注入によって口蓋帆挙筋筋活動および鼻咽腔閉鎖圧の向上が可能であることが示され、口蓋帆挙筋が脆弱な症例への適応についても有用である可能性が示された。今後、長期的な検討を加えて、鼻咽腔閉鎖不全に対する治療に応用していきたい。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　松川　誠　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	古郷幹彦
	副 査	教授	山城　隆
	副 査	准教授	野原幹司
	副 査	講師	岩井聡一

論文審査の結果の要旨

本研究は、鼻咽腔閉鎖機能を向上させる新しい方法の開発を目的としてビーグル犬を用いて軟口蓋鼻腔側増量法の研究を行い適切な注入材料について比較検討したものである。その結果ヒアルロン酸ナトリウム、コラーゲン、自家脂肪組織のいずれの材料においても軟口蓋鼻腔側増量法により鼻咽腔閉鎖機能を向上させることが明らかとなり、さらに脂肪注入においては鼻咽腔閉鎖圧および明確に口蓋帆挙筋筋活動を向上させることから、軟口蓋の構成筋が脆弱な症例に対して有用である可能性が示された。

この結果は、鼻咽腔閉鎖機能を向上させる新たな手術法開発に対する示唆を与える点で有意義であり博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。