

令和元年5月24日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11171

研究課題名(和文) 神経線維腫症型に対する蝸牛温存型低侵襲水中内視鏡下経迷路法の確立に関する研究

研究課題名(英文) Study on establishment of cochlear preserving type minimally invasive underwater endoscopic labyrinthine approach for neurofibromatosis type II

研究代表者

山内 大輔 (Yamauchi, Daisuke)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70361102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：羊およびモルモットによる水中内視鏡下の部分的迷路摘出術にて、術前後の蝸牛機能温存を聴性脳幹反応を用いて検証し、さらに灌流液の種類による差異を調査した。これまでの実験、また臨床データを解析し、灌流液は外リンパ液に最も近い組成の人工髄液がよいことが示唆された。また、ヒト側頭骨模型などを用いた手術シミュレーションにて水中内視鏡を用いた部分迷路切除術による錐体部へのアプローチは施行可能と考えられた。今後の課題として、膜迷路への機械的な操作の影響の検討、水中でも確実にシールできる閉鎖素材の改善が望ましいと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経線維腫症型は両側聴神経腫瘍によって両側高度感音難聴を来す指定難病であるが、手術治療や放射線治療を施行した際の聴力温存率は満足できるものではないため、有効な聴力の残存している間は経過観察することが多い。一方で、最近我々が施行している水中内視鏡下耳科手術は内耳より明瞭に観察できる手術法であり、聴力温存に有効である。本研究課題は経迷路法による聴神経腫瘍摘出術の際に水中内視鏡下に迷路削開を行い、蝸牛を保護し聴力を温存するための低侵襲な手術方法を開発する基盤となった。

研究成果の概要(英文)：In underwater endoscopic partial labyrinthectomy with sheep and guinea pigs, cochlear function preservation before and after the operation was verified using the auditory brainstem response, and differences due to types of perfusion fluid were investigated. The previous experiments and clinical data were analyzed, and it was suggested that the perfusion fluid should be artificial spinal fluid with the composition closest to the perilymph fluid. In addition, it is thought that the approach to the pyramidal part by partial labyrinthectomy using underwater endoscope technique is feasible in surgery simulation using a human temporal bone model. As future tasks, it was considered desirable to study the influence of mechanical manipulation on labyrinth and to improve the closing material that can be reliably sealed in water.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：水中内視鏡 内耳機能温存 聴神経腫瘍

1. 研究開始当初の背景

神経線維腫症 型 (NF2, neurofibromatosis type 2) は、脳神経と脊髄神経に神経鞘腫や髄膜腫が多発する疾患であるが、両側聴神経腫瘍を生じた際はしばしば聴覚機能が失われるため、治療方針については議論を要するところである。多くは手術や放射線治療などでも聴覚機能温存は困難であり、脳幹インプラントなどを用いても、効果は限定的である¹。最近では抗腫瘍薬がある程度の成果を上げ²、将来的には再生医療などの革新的な治療法が期待されているものの、未だ確立された新しい治療方法はない。いわゆる watchful waiting policy の方針にて経過観察することが多く、腫瘍の増大程度によって手術か放射線治療の選択を余儀なくされるのが現状である。一方で腫瘍が 2cm 以下と小さい内に早期の手術によりある程度の聴覚機能を温存できる事も報告されている¹。しかしながら、その多くは術後に聴覚機能が低下し、反対側の聴神経腫瘍の増大により両側聾になる時期が早まり、患者の QOL を著しく侵害する事になる。すなわち、早期発見・早期治療は理想的であるが、聴覚機能を確実に温存する事は非常に難しいという問題がある。故に、安定して聴力保存ができるような工夫を凝らした手術治療方法の開発は、NF2 に対する新しくかつ強力な治療戦略を齎すこととなり、NF2 患者の QOL を著しく向上させ得るものである。現在の聴神経腫瘍に対する手術方法は、脳外科が主体で行う中頭蓋高法や後 S 状静脈法、後迷路法などがあるが、大きくは開頭する必要があり手術侵襲は大きく、また内耳道底の腫瘍が残りやすい傾向がある。耳鼻咽喉科が主体となることが多い経迷路法では比較的侵襲が軽減され、内耳道底の腫瘍も残存しにくいものの、半規管、前庭を削開するため聴力温存は不可能とされている。一般に真珠腫などでみられる半規管瘻孔やアブミ骨手術などにおいて、内耳リンパ液を吸引すると空気の混入などによって膜迷路にダメージを与え、感音難聴を来すことが経験的に知られている。内耳を開放した際に生理食塩水を滴下することで空気の混入を防ぐことで、聴覚機能へのダメージを防ぐ方法が標準的である。そこで、我々は最近行っている内耳機能を温存し、内耳膜迷路を詳細に観察できるアプローチである水中内視鏡下耳科手術 (underwater endoscopic ear surgery; 以下 UWEES) を用いることにより、内耳への空気の混入を防ぎ、半規管瘻孔や上半規管裂隙症候群における plugging において良好な成績を得ている。本研究課題では、この UWEES に着目し、聴覚機能温存型経迷路法を開発する事を目的とする。

2. 研究の目的

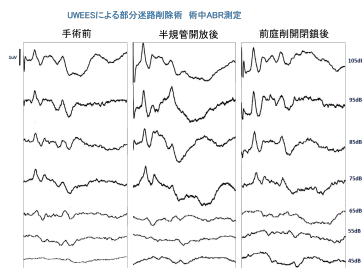
神経線維腫症 型は両側聴神経腫瘍によって両側高度感音難聴を来す指定難病であるが、手術治療や放射線治療を施行した際の聴力温存率は満足できるものではなく、watchful waiting policy の方針にて経過観察することが多い。一方で、最近我々が施行している水中内視鏡下耳科手術は内耳をより明瞭に観察できるソフトサージェリーであり、半規管瘻孔や上半規管裂隙症候群に施行し聴力温存が可能であった。本研究課題では経迷路法による聴神経腫瘍摘出術の際に水中内視鏡下に迷路削開を行い、蝸牛を保護し聴力を温存するための低侵襲な手術方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

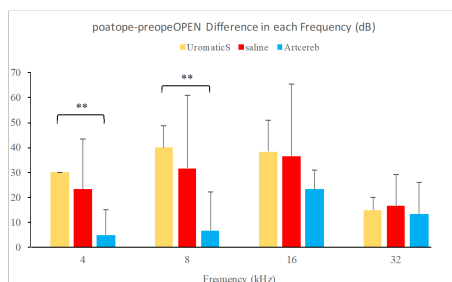
中耳・内耳構造がヒトの約 2/3 の大きさであり、耳科手術トレーニングに適した動物である有蹄類頭部標本を用いた手術シミュレーションを施行し、聴覚温存を目的とした水中内視鏡下経迷路法を確立する。聴覚温存が可能であるかを調べるために、全身麻酔下に有蹄類の同手術を施行し、術前後の聴性脳幹反応 auditory brainstem response (ABR) を測定し、術後に側頭骨標本作製し組織学的に検討を加える。聴覚保存が可能であれば、ヒト側頭骨標本を用いた同手術法を施行し検討する。

4. 研究成果

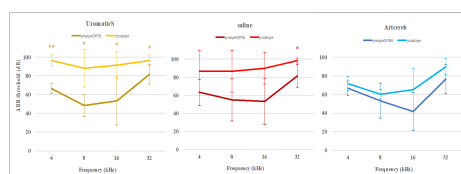
モルモットによる水中内視鏡下前庭破壊実験にて、術前後の蝸牛機能温存を聴性脳幹反応を用いて検証し、さらに灌流液の種類による差異を調査した。また、生体ヒツジによる水中内視鏡下前庭破壊実験を施行した。予めヒツジ頭部標本でシミュレーションを施行し、行程を確認しておいた。生体ヒツジを全身麻酔下に耳後部より削開し部分的迷路摘出術を水中内視鏡下に施行した。前後で聴性脳幹反応を測定し、1 耳で術直後は良好に蝸牛温存が可能であった。これまでの実験、また臨床データを解析し、灌流液は外リンパ液に最も近い組成の人工髄液がよいことが示唆された。また、ヒト側頭骨模型などを用いた手術シミュレーションにて水中内視鏡を用いた部分迷路切除術による錐体部へのアプローチは施行可能と考えられた。今後の課題として、膜迷路への機械的な操作の影響の検討、水中でも確実にシールできる閉鎖素材の改善が望ましいと考えられた。



UWEESによる経迷路手術における聴力温存について (モルモット)



UWEESによる経迷路手術における聴力温存について (モルモット)



< 引用文献 >

1. Nowak A et al. Strategy for the surgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neurol Neurochir Pol.* 2015; 49(5):295-301.
2. Alanin MC et al. The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014, Nov 25

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

山内大輔, 本藏陽平, 原陽介, 大石哲也, 鹿島和孝, 荒川一弥, 日高浩史, 香取幸夫, 査読無、生体ヒツジを用いた水中内視鏡下耳科手術トレーニング、日本耳鼻咽喉科学会会報、DOI <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.121.570>

Yamauchi D, Hara Y, Hidaka H, Kawase T, Katori Y. How I do it: underwater endoscopic ear surgery for plugging in superior canal dehiscence syndrome. 査読有、*J Laryngol Otol.* 2017 745-748. DOI 10.1017/S0022215117001104.

[学会発表](計 18 件)

川村善宣、小林俊光、池田怜吉、宮崎浩充、本藏陽平、山内大輔、Yamauchi 法による上半規管裂隙症候群の治療 2 症例の経験、第 29 回日本頭頸部外科学会学術総会ならびに学術講演会、2019 年

山内大輔、Underwater 法による人工内耳手術の展望、第 29 回日本頭頸部外科学会学術総会ならびに学術講演会、2019 年

山内大輔、内耳機能保護、内耳インターベンション治療のための水中内視鏡耳科手術システムの開発、第 5 回例会 次世代医療システム産業化フォーラム 2018、2018 年

山内大輔、小川武則、本藏陽平、加藤健吾、渡邊健一、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、ご献体を用いた耳科手術手技研修(東北大学)、第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会、2018 年

山内大輔、動物を用いた耳科手術手技研修、第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会、2018 年

D. Yamauchi, T. Matsunaga, Y. Honkura, K. Akiyama, Y. Hara, H. Hidaka, Y. Haga, T. Kawase, Y. Katori, Development of an endoscope for “underwater” ear surgery capable of assisting with cochlear implantation. 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery, 2017

Y. Honkura, D. Yamauchi, Y. Hara, Y. Kobayashi, Y. Shimizu, H. Hidaka, T. Kawase, Y. Katori. Endoscopic removal of a neuroendocrine adenoma of the middle ear. 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery, 2017

山内大輔、松永忠雄、本藏陽平、原陽介、荒川一弥、日高浩史、川瀬哲明、芳賀洋一、香取幸夫 長尺状の医療器具の保持機構を備えた水中耳科手術用内視鏡システムの開発 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会、2017 年

D. Yamauchi, T. Matsunaga, Y. Hara, Y. Haga, T. Kawase, Y. Katori, Development

of an endoscope for underwater ear surgery with a cochlear implantation assistance mechanism. Ifos Paris 2017 - ENT World Congress, 2017

山内大輔、本藏陽平、原陽介、野村有理、八幡湖、高梨芳崇、安達美佳、太田淳、佐藤剛史、佐々木志保、和野紗央里、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、Underwater technique による残存聴力活用型人工内耳埋め込み術について、第 62 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2017 年

山内大輔、本藏陽平、原陽介、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、水中内視鏡下操作による経迷路法によって摘出した錐体部真珠腫の 3 症例、第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会、2017 年

D. Yamauchi, Y. Honkura, T. Matsunaga, Y. Hara, Y. Haga, Y. Katori, Underwater technique to preserve residual hearing for electric acoustic stimulation, The 9th Siebold Memorial Symposium on Hearing Implants, 2017

山内大輔、原陽介、本藏陽平、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、水中内視鏡下耳科手術(UWEES)に使用する灌流液についての検討、第 76 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、2017 年

山内大輔、松永忠雄、原陽介、橋本研、太田淳、日高浩史、川瀬哲明、芳賀洋一、香取幸夫 人工内耳挿入補助機構を備えた水中耳科手術用内視鏡の開発について、第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会、2016 年 10 月

山内大輔、水中内視鏡下耳科手術による内耳へのアプローチ その活用と展望 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会、2016 年 10 月

原陽介、山内大輔、本藏陽平、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、水中内視鏡下耳科手術における内視鏡光源による温度上昇の抑制効果について、第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会 2016 年 10 月

山内大輔、原陽介、八幡湖、高梨芳崇、安達美佳、太田淳、佐々木志保、和野紗央里、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、Underwater technique による人工内耳埋め込み術におけるインピーダンスの検討、第 61 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2016 年 10 月

山内大輔、原陽介、村上朱里、太田淳、日高浩史、川瀬哲明、香取幸夫、水中内視鏡下耳科手術(UWEES; Under Water Endoscopic Ear Surgery)にて摘出した錐体部真珠腫 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会、2016 年 05 月

〔図書〕(計 1 件)

山内大輔、中山書店、耳鼻咽喉科イノベーション - 最新の治療・診断・疾患概念 ENT 臨床フロンティア 1. 水中内視鏡下耳科手術(UWEES)の手技と展望、2016、288

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：香取 幸夫
ローマ字氏名： Yukio Katori
所属研究機関名：東北大学
部局名：医学（系）研究科（研究院）
職名：教授
研究者番号（8桁）：20261620

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。