

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：82685

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16861

研究課題名(和文)唾液腺内視鏡手術の普及と治療成績向上のための基礎及び臨床研究

研究課題名(英文)The basic and clinical research for spread and improvement of treatment results of sialendoscopic surgery

研究代表者

近藤 律男(Kondo, Norio)

東京都立駒込病院(臨床研究室)・耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍外科・医長

研究者番号：30773759

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文): 2018年5月第119回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会において「唾液腺内視鏡のみで摘出可能な耳下腺唾石に関する術前評価項目の検討」の演題名で学会発表をおこなった。2018年6月第80回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会において「CTで唾石が検出されない耳下腺腫脹に対する唾液腺内視鏡の有用性について」の演題名で学会発表をおこなった。「唾石の診断と内視鏡下摘出術」というタイトルで総説を和文誌(ENTON, 222: 18-24, 2018)に掲載した。2022年3月第31回日本頭頸部外科学会学術講演会において「ステノン管切除吻合を行った特発性ステノン管狭窄症の1例」の演題名で学会発表をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳下腺唾石症について唾液腺内視鏡のみで摘出できる指標は唾石の大きさではなく唾石の存在部位であることが示された。具体的にはステノン管の咬筋中央より前方で摘出率が高く後方では摘出率が低くなることを学会で発表し啓蒙することができた。またこの内容は英文論文として既出の内容をSecondary Publicationとして掲載された(日耳鼻, 122(2):122-29, 2019)。CTで唾石が描出されず耳下腺腫脹を呈する場合の診断、治療方法、予後などを学会発表で示すことができた。ステノン管狭窄症の完全閉塞例では唾液腺管内視鏡のみでの治療は困難で外切開による手術が必要となる可能とを学会発表で示した。

研究成果の概要(英文): In May 2018, we gave a presentation at the 119th annual meeting of the ORL Society of Japan as the title of "The landmark for removal of sialoliths using sialendoscopy alone in parotid gland sialolithiasis". In June 2018, we gave a presentation at the 80th annual meeting of the Society of Practical Otolaryngology as the title of "Diagnostic and treatment effects of sialendoscopy for patients with swelling of the parotid gland when sialoliths are undetected with computed tomography". We published a review article that is titled "Diagnosis of sialoliths and sialendoscopic surgery" (ENTON, 222: 18-24, 2018, in Japanese). In March 2022, we gave a presentation at the 31st annual meeting of the Japan Society of Head and Neck Surgery as the title of "Idiopathic Stensen's duct stenosis: The stenotic site was resected and anastomosed after trying sialendoscopic surgery".

研究分野: 耳鼻咽喉科学

キーワード: 唾液腺管内視鏡 唾石症 唾液腺管狭窄症 耳下腺 顎下腺 シェーグレン症候群 反復性耳下腺炎

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

(1)唾液腺内視鏡手術は主に欧州で発展し普及しているが、本邦では唾液腺内視鏡手術を行う医療機関もごく少数で普及が遅れている。申請当時在籍していた施設では2009年より唾液腺内視鏡の手術を導入し90症例程度の経験を有していた。また、唾液腺内視鏡手術のみでなく、唾液疾患をもつ患者が受診する国内有数の医療機関であった。

(2)本邦では唾液腺内視鏡手術に関する研究報告はごくわずかであり、国際誌に掲載された論文は、2014年のMatsunobuらによる論文が唯一のものであった。しかし、我々は2017年に唾液腺内視鏡手術に関し、我々の目的は唾液腺内視鏡手術普及と治療成績向上のための基礎研究と、臨床でのガイドラインを示すための臨床研究を進めることである。

## 2. 研究の目的

### (1)唾石癒着の術前予想法の開発

上に述べたように内視鏡で唾石の摘出ができない主な理由として癒着があるが、現時点では癒着の診断は困難である。本研究申請者の過去の論文で検証しなかった項目として、発症から手術までの期間、疼痛などの症状の頻度、抗生剤等保存的治療の有無、膿瘍形成の有無、既往疾患、などについて情報収集する。カルテで確認すると同時に、各項目についてのアンケートを作成し外来で記載してもらい、通院のない患者にはアンケートを郵送する。

超音波(エコー)検査による甲状腺腫瘍の診断では、近年エラストグラフィーが導入され報告が増えている。エラストグラフィーは組織の硬さを客観的に計測することができる。耳下腺唾石と顎下腺移行部唾石はエコーで描出することも可能であるが、唾石に接する部位をエラストグラフィーで組織の硬度を計測し癒着との関連がないかを検討する。

### (2)唾石レーザー破砕における出力設定と周囲組織損傷の基礎研究

大きな唾石や癒着のある唾石について、海外ではレーザー破砕が行われている。レーザーは主にHo-YAGレーザーが使用される。Ho-YAGレーザーは他のレーザーと比較し周囲組織損傷は低いといわれているが、過去の報告では舌神経麻痺、がま腫などの有害事象も報告されている。本研究では実際に患者から摘出した唾石を使用し、これを鶏肉などの肉片に埋め込み唾液腺内視鏡からレーザー照射を行う。唾液の大きさに応じた破砕可能なレーザーの最小出力を計測し、レーザー出力による周囲組織の変性を評価する。レーザー照射後の周囲肉片を採取してプレパラートを作成し顕微鏡で損傷の程度を評価する。

### (3)1.3mm唾液腺内視鏡の導入と唾液腺内視鏡専用バスケットカテーテルまたはバルーンカテーテルによる治療成績の比較

当科では2017年まで1.6mmの治療用オールインワンタイプの内視鏡を使用してきた。内視鏡で唾石が摘出できなかった主な原因として唾液腺管の狭窄がある。1.3mmの唾液腺内視鏡を導入し、かつ唾液腺内視鏡用バスケットカテーテルまたはバルーンカテーテルを使用することにより、治療成績の向上があるかを検討する。

### (4)唾液腺狭窄症、シェーグレン症候群、反復性耳下腺炎に対する治療成績の集積

当施設は唾石症だけでなく、他の唾液腺疾患患者が多数来院する国内有数の医療機関である。上

記疾患に対し唾液腺内視鏡専用バルーンカテーテルによる治療を積極的に行うことにより、治療成績の集積を行う。

### 3. 研究の方法

(1)下記内容で 2018 年度に当時在籍施設において研究計画書を倫理委員会に提出しプレゼンテーションを行ったが、多数の訂正、再検討事項の指摘があり研究計画書は再提出をもとめられた。その後 2019 年度から他施設への異動が確定したため、異動先において研究計画書を再提出することとした。2019 年度に異動後は在籍施設での唾液腺内視鏡手術機器の購入等臨床研究を開始する準備に着手し、2019 年度後半には手術機器の購入等を済ませることができた。その後倫理委員会への提出書類を作成している矢先に新型コロナウイルスが蔓延したため、在籍施設も新型コロナウイルス患者の受け入れ病院となり、癌以外の診療は制限する方針となってしまった。そのため、新型コロナウイルス感染の収束を待って臨床研究開始の時期をうかがっていたが、2021 年度終了時点で新型コロナウイルス感染が収束しておらず、等研究の柱と考えていた臨床研究は開始することがないまま研究期限をむかえてしまった。

#### 研究対象者および適格性の基準

##### (1) 研究対象者

顎下腺唾石症に対して手術治療を受けた通院または入院中の顎下腺唾石症患者を対象とする。

##### (2) 選択基準

同意取得時において年齢が 8 歳以上の患者

顎下腺唾石症の診断で手術治療を行った患者

本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人（代諾者が必要な場合は代諾者）の自由意志による文書同意が得られた患者

上記 ～ をすべて満たす患者を対象とする。

##### (3) 除外基準

唾石が摘出できずかつ顎下腺摘出も行わなかった患者

唾石以外に顎下腺に関する基礎疾患のある患者

その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

#### 研究の方法

##### (1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

##### (2) 研究対象者からの試料の採取とその測定項目

試料の採取

顎下腺唾石症手術の際に摘出した唾石と、顎下腺摘出を行った場合は顎下腺の一部

測定項目

唾石の大きさ

唾石の周囲組織への癒着の有無

唾石の破砕に必要な YAG レーザーの出力

唾石を肉片に埋め込み YAG レーザーで破砕した際の周囲肉片の組織

移行部顎下腺管に YAG レーザーを照射しワルトン管穿孔をきたす YAG レーザー出力測定

##### (3) 利用する研究対象者の診療情報

以下の項目について、研究対象者の診療録から情報を入手し利用する。

(1) 患者基本情報：年齢、性別

(2) 疾患情報：初発症状から手術までの期間

画像検査所見：CT、顎部エコー、唾液腺造影検査

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後、試料採取日（手術日）のみ参加する。

(5) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

唾石破碎に必要なかつ安全なYAGレーザー出力の決定。

(2) 副次的評価項目

唾石癒着と相関する因子の検索

ワルトン管穿孔を来すYAGレーザー出力の測定

個々の研究対象者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

本研究全体が中止された場合

その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

研究の変更、中止・中断、終了等

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ東京女子医科大学倫理委員会（以下、倫理委員会）の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。

予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。

倫理委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに理事長及び病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を理事長及び病院長に提出する。

研究実施期間

倫理委員会承認後～2023年3月31日（登録締切日：2022年3月31日）

目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

60例

(2) 統計解析方法

唾石の大きさ別の破碎に必要なYAGレーザー出力平均値を算出する。また、唾石周囲組織損傷を来すYAGレーザー出力の最小値と、ワルトン管穿孔を来しうるYAGレーザー出力の最低値も決定する。唾石癒着の予測因子に関してはStudent's t testで統計分析を行う。

#### 4. 研究の成果

(1) 以上で示した前向き観察研究は研究代表者の異動と移動先施設での新型コロナウイルス診療

へ参加と癌以外の疾患の診療制限により、開始することができないまま研究期間の終了を迎えた。

(2)2018 年 5 月に横浜で行われた第 119 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会において、「唾液腺内視鏡のみで摘出可能な耳下腺唾石に関する術前評価項目の検討」の演題 名で学会発表をおこなった。当科で唾液腺内視鏡手術を行った耳下腺唾石症 26 症例、34 個の唾石について、内視鏡のみで摘出可能な条件について検討した。( 1 )咬筋より前方、( 2 )咬筋前縁から咬筋中央、( 3 )咬筋中央から咬筋後縁、( 4 )咬筋より後方。全唾石の大きさは長径、短径ともに内視鏡のみでの摘 出可否に関連はなかった。部位別の摘出率は、( 1 )68.8%、( 2 )60.0%、( 3 )0%、( 4 )33.3%であった。これら 4 部位において、唾石の大きさは長径、短径ともに、内視鏡のみでの摘出可否に関連はなかった。咬筋中央より前方 ( 1 ) + ( 2 ) では 66.7%、咬筋中央より後方 ( 3 ) + ( 4 ) では 20.0%で、強い有意差 (  $P = 0.019$  ) を認めた。以上の結果より、咬筋中央が内視鏡のみで摘出が期待できるかの指標と考えられた。

(3)2018 年 6 月に横浜で行われた第 80 回耳鼻咽喉科 臨床学会学術講演会において、「CT で唾石が検出されない耳下腺腫脹に対する唾液腺内視鏡の有用性について」の演題名で学会発表をおこなった。CT では唾石が 描出されなかったが耳下腺腫脹が持続した 9 例について検査方法、最終診断と治療法、予後を検討した。

(4)「唾石の診断と内視鏡下摘出術」というタイトルで総説 を和文誌( ENTONI ,222: 18-24, 2018 ) に掲載した。

(5)2022 年 3 月に大阪で行われた第 31 回日本頭頸部外科学会学術講演会において、「ステノン管切除吻合を行った特発性ステノン管狭窄症の 1 例」の演題名で学会発表をおこなった。報告内容は以下の通りである。 症例は 68 歳男性。右ステノン管は完全に閉塞し他院で 1 週間に 2 回経皮的に穿刺を行い唾液吸引していた。当科初紹介受診となり右ステノン管狭窄症の診断で全身麻酔下右ステノン管拡張術を行った。唾液腺管内視鏡は挿入できたが、ステノン管開口部から 10 mm 程度の部位に狭窄があり唾液腺管内視鏡はその部位を通過 できなかった。内視鏡での拡張は断念しブジーによる拡張を試みた。ブジー先端を経皮的にエコーで確認しながらブジーを挿入するとステノン管から唾液が流出 した。ブジーをガイドとしシリコンチューブを挿入した。チューブを吸収糸で 2 か所固定した。退院後にチューブが脱落し再度ステノン管は狭窄した。6 か月後に 全身麻酔下で外切開によるステノン管切除吻合を行った。盲端となっているステノン管を切除した後、ステノン管開口部からシリコンチューブを挿入し、これを ステントとしてステノン管の吻合を行った。チューブは頬粘膜に 2 か所縫合糸で固定した。手術翌日にシリコンチューブが脱落し術後 2 日目に再手術を行った。ス テノン管切除吻合部分からシリコンチューブを挿入すると口腔内のステノン管開口部に到達することができた。チューブを可能な限り耳下腺側に挿入しステノン 管を吻合した。チューブを口腔内に 2 か所縫合糸で固定し閉創した。その後口腔内固定の縫合糸が外れるたびに再固定を行っているが、チューブの脱落はなく穿 刺が不要となり 3 年経過している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, Kusama K, Sakitani E, Seo Y, Tachikawa M, Kujirai K, Ono E, Maeda Y, Nojima T, Tamiya A, Sato E, Nonaka M | 4. 巻<br>45           |
| 2. 論文標題<br>The landmark for removal of sialoliths using sialendoscopy alone in parotid gland sialolithiasis   | 5. 発行年<br>2018年      |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx  | 6. 最初と最後の頁<br>306-10 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.anl.2017.05.016  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, Kusama K, Sakitani E, Seo Y, Tachikawa M, Kujirai K, Ono E, Maeda Y, Nojima T, Tamiya A, Sato E, Nonaka M   | 4. 巻<br>45          |
| 2. 論文標題<br>Treatment outcomes of sialendoscopy for submandibular gland sialolithiasis: the minor axis of the sialolith is a regulative factor for the removal of sialoliths in the hilum of the submandibular gland using sialendoscopy alone | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx  | 6. 最初と最後の頁<br>772-6 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.anl.2017.09.003.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-           |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, Kusama K, Sakitani S, Seo Y, Tachikawa M, Kujirai K, Ono E, Maeda Y, Nojima T, Tamiya A, Sato E, Nonaka M                | 4. 巻<br>45          |
| 2. 論文標題<br>Diagnostic and treatment effects of sialendoscopy for patients with swelling of the parotid gland when sialoliths are undetected with computed tomography | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx   | 6. 最初と最後の頁<br>880-4 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.anl.2017.11.004   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-           |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>近藤律男、吉原俊雄                    | 4. 巻<br>222         |
| 2. 論文標題<br>唾石の診断と内視鏡下摘出術               | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>ENTON                        | 6. 最初と最後の頁<br>18-24 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>近藤律男、吉原俊雄、山村幸江、草間 薫、崎谷恵理、瀬尾友佳子、立川麻也子、鯨井桂子、小野英莉香、前田恭世、野島知人、田宮亜希子、佐藤えみり、野中 学 | 4. 巻<br>122         |
| 2. 論文標題<br>唾液腺管内視鏡のみで摘出可能な耳下腺唾石症の解剖学的指標 (ANL Secondary Publication)                  | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>日本耳鼻咽喉科学会会報  | 6. 最初と最後の頁<br>122-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>近藤律男、福田 藍、野中 学              |
| 2. 発表標題<br>ステノン管切除吻合を行った特発性ステノン管狭窄症の1例 |
| 3. 学会等名<br>第31回頭頸部外科学会学術講演会            |
| 4. 発表年<br>2022年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>近藤律男、吉原俊雄、山村幸江、草間 薫、崎谷恵理、瀬尾友佳子、立川麻也子、鯨井桂子、小野英莉香、戸塚大輔、野島知人、服部 藍、五島可奈子、野中 学 |
| 2. 発表標題<br>唾液腺内視鏡のみで摘出可能な耳下腺唾石に関する術前評価項目の検討  |
| 3. 学会等名<br>第119回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>近藤律男、吉原俊雄、山村幸江、立川麻也子、鯨井桂子、小野英莉香、戸塚大輔、野島知人、長島弘明、野中 学 |
| 2. 発表標題<br>CTで唾石が検出されない耳下腺腫脹に対する唾液腺内視鏡の有用性について                 |
| 3. 学会等名<br>第80回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会                                  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|