

令和 7 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21K10091

研究課題名（和文）鼻咽腔閉鎖不全症に対する新しい手術法の確立

研究課題名（英文）Clinical application of endoscopic soft palate augmentation in the treatment of velopharyngeal insufficiency

研究代表者

磯村 恵美子（Emiko, Isomura）

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：70397701

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）：口蓋裂形成術後の鼻咽腔閉鎖不全症患者に対し、軟口蓋の鼻粘膜に自家脂肪組織を注入する方法があるが、最も効果があるとされる軟口蓋鼻腔側粘膜への注入ポイントは直接観察できないため、注入を正確に行うことは困難である。本研究では、注入点を直接観察しながら自家脂肪を注入し、注入量の調節を可能にする新しい内視鏡補助アプローチを開発した。対象は、全身麻酔下で内視鏡的軟口蓋増大術を受けた8～16歳の患者であった。内視鏡の針型装置を用いて軟口蓋の鼻粘膜に自家脂肪組織を注入し、治療効果を評価した。注入は成功し、鼻咽腔閉鎖機能は改善した。内視鏡下軟口蓋脂肪注入は、鼻咽腔閉鎖不全症の治療の新しい手技として有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、実際の鼻咽腔閉鎖不全患者の軟口蓋鼻腔側粘膜に内視鏡下、自家脂肪細胞を注入（移植）し、その効果について術後の言語評価をもとに検討することを目的に行った。本研究では、本法が鼻咽腔閉鎖不全の治療において有効かつ安全な選択肢であることが示された。しかしながら長期では脂肪吸収を認める可能性があること、いまだ軽症の鼻咽腔閉鎖不全症患者にしか適応が難しいことから、今後は適応基準の最適化が求められる。しかし本研究の結果より、これまでスピーチエイドまたは咽頭弁移植術しか治療選択がなかった鼻咽腔閉鎖不全症に新たな治療法の選択肢が増え、より患者のQOL向上に貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）：Velopharyngeal structure augmentation with the injection of autogenic fat tissue into the nasal mucosa of the soft palate for treatment of velopharyngeal insufficiency, has been reported. However, as the injection points in the velopharyngeal space cannot be observed directly, these injections may be difficult to perform accurately. This study aimed to establish a new endoscope-assisted approach in which the materials for velopharyngeal structure augmentation can be administered while observing the injection points directly and enabling adjustment of the amount of material injected. We treated several patients aged 8-16 years with a new technic. Autogenic fat tissue was injected into the nasal mucosa of the soft palate using a needle-type device of an endoscope and evaluated the effects of the treatment. The injections were performed successfully, and the velopharyngeal function was improved.

研究分野：口腔外科

キーワード：鼻咽腔閉鎖不全 口蓋裂 脂肪注入 再生医療

1. 研究開始当初の背景

口蓋裂は、先天異常の一つであり、軟口蓋あるいは硬軟口蓋に破裂があるものをいう。原因は胎生期に、両側の外側口蓋突起や一次口蓋と鼻中隔が癒合不全を起こすことによるといわれており、日本人の発生率は、約 500 人に 1 名程度である。構音障害や鼻腔への食物の漏れなどが出現するため、1 歳前後で破裂部の閉鎖と口蓋の筋の再建を目的とした口蓋形成術を行う。しかし、口蓋形成術後の 10~25%程度に鼻咽腔閉鎖不全症 (Velopharyngeal insufficiency: VPI) が残存することがある。軟口蓋と咽頭でつくる喉の奥の空間を鼻咽腔と呼ぶが、話し言葉の一部では、この鼻咽腔がしっかりと軟口蓋の挙上と鼻咽腔全体により閉鎖される必要がある。VPI になると、開鼻声 (発声時に軟口蓋を挙上することで鼻腔と口腔を分けることが出来ず、鼻に空気が漏れ、言葉が不明瞭となる) が出現し、話し言葉が聞き取りにくくなり、程度によってはコミュニケーションが困難となって、患者の社会生活に支障をきたす。それがきっかけでいじめにあったり、不登校や引きこもりになったりするケースもある。

VPI の原因としては、元々の軟口蓋の組織量の少なさ、手術による瘢痕、軟口蓋を挙上する筋肉 (口蓋帆挙筋) の動きの悪さ、その筋肉を動かす神経がうまく働かないことなどが挙げられる。また、22q11.2 欠失症候群の中には、口蓋裂がなくても口蓋帆挙筋が低形成のために VPI を呈することがある。鼻咽腔閉鎖運動は軟口蓋の最も重要な機能であり、VPI の患者に鼻咽腔閉鎖力を付与させる方法は古くから考えられてきた。

VPI の治療の第一歩は、言語訓練である。VPI の程度によっては、スピーチエイド (可撤式の口腔内装置) を作成し、軟口蓋の挙上を助けたり、バルブをつけることで鼻咽腔を狭小化したりして、正しい構音を指導する。言語訓練が進めば、スピーチエイドに代わるものとして、外科療法が検討される。VPI に対する外科療法としては、現在、咽頭後壁から採取した有茎粘膜弁の一部を軟口蓋に固定し、鼻咽腔の狭小化を図ることで、鼻咽腔閉鎖機能を改善させる咽頭弁移植術が行われている。この手術法は、鼻咽腔閉鎖機能の獲得という点では極めて有効な手段であるものの、鼻咽腔の形態を根本的に変えてしまうために、小児に適応すると成長後、咽頭が広がって VPI が再発したり、術後は経鼻挿管が困難となったりするために、咽頭弁移植術自体を青春期に施行する外科的矯正治療後に行う、などの考慮が必要となったりする。また咽頭弁移植術は最終の手術になるため、術後に VPI が残存しても再手術できず、それ以上の改善の余地がない。よってこれらの欠点を補うために、手術方法そのものを検討しなおし、本来の形態に沿った形で組織欠損を補うことが必要と考える。

近年、海外では軟口蓋 (口蓋垂)、咽頭後壁、咽頭側壁などにシリコン、テフロン、ハイドロキシアパタイト、コラーゲン、ヒアルロン酸などの人工物や脂肪を入れることで鼻咽腔を狭くし、VPI を改善する方法が報告されるようになってきた。しかし、挿入部位や挿入量、挿入物などがまちまちで十分に比較検討されておらず、現時点では確立した治療法とはまだいいがたい。

我々はこの方法を本邦に取り入れるにあたり、挿入部位や挿入量、挿入物の検討が必要なのではないかと考え、イヌを用いて実験を行った。以前より我々の研究室では、イヌを用いた鼻咽腔閉鎖についての研究が進んでおり、全身麻酔下、呼吸閉鎖回路で再呼吸をさせて CO₂ 分圧高めると、軟口蓋挙上を引き起こすことができるが、鼻咽腔は完全閉鎖せず、VPI と類似した状態を作ることが可能である。このモデルを利用し、軟口蓋挙上させたときに鼻咽腔が完全閉鎖することを目指し、挿入部位、挿入物などについて検討した。その結果、軟口蓋鼻腔側粘膜に脂肪注入をするのが鼻咽腔閉鎖にとって最も効果的であることが明らかとなった。しかし、ヒトとイヌとでは鼻咽腔形態が若干ことなるため、ヒトへの応用をした場合の効果は、術後の言語評価などと合わせて検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、実際の VPI 患者の軟口蓋鼻腔側粘膜に自家脂肪細胞を注入 (移植) し、その効果について術後の言語評価をもとに検討することである。この手術法は咽頭弁移植よりもより簡便で侵襲が低く、鼻咽腔の構造を大きく変えないことから、確立されれば、より多くの患者の治療に貢献すると考えられる。

また、海外での報告では、口腔内から軟口蓋に注射針を貫通させて軟口蓋鼻腔側粘膜下に脂肪注入しているが、鼻咽腔閉鎖に重要な役割を果たす口蓋帆挙筋を傷つける恐れがある。それよりも鼻腔から内視鏡を挿入し、内視鏡で観察下、内視鏡用注射針で鼻腔側から軟口蓋粘膜に脂肪注入の方がより確実であることが、イヌでの実験的検討の際に明らかになった。我々は日常の診察で、内視鏡下で構音時の鼻咽腔閉鎖状態を評価しているが、同様に術中に内視鏡を導入することで、閉鎖が足りない部位をピンポイントで膨らませることができ、手術の侵襲も最小限にできる。本研究でヒトに応用する際も、内視鏡下で脂肪注入を行い評価した。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

本研究は、単一施設における前向き臨床試験であり、VPI と診断された患者を対象に実施された。対象患者は、内視鏡下軟口蓋脂肪注入術を受けた後、一定期間にわたり術後の発話機能および合併症の有無を評価した。

(2) 参加基準

適格基準

- ・臨床的に VPI と診断された成人および小児患者
- ・外科的治療を希望せず、非侵襲的治療を選択した者
- ・音声治療を受けても十分な改善が見られなかった者

除外基準

- ・既に咽頭弁形成術または再軟口蓋延長術を受けている者
- ・神経筋疾患が進行性であるため、長期的な改善が見込めない者

(3) 手術手技

①内視鏡挿入：経鼻内視鏡を用いて軟口蓋の状態を観察

②注入部位の決定：側方 X 線写真を用いて、母音発音時に挙上する口蓋帆挙筋によって生じる鼻咽腔の再狭窄部位を確認、咽頭閉鎖機能を改善するための最適な軟口蓋部位を特定

③充填材の注入：全身麻酔下、皮下脂肪の吸引は、BMI が比較的 low 皮下脂肪の少ない小児では、腹部脂肪吸引よりも安全であることから、カニューレ（60mL モノジェット・トゥーミー・ハブ・カニューレ；米国ブラック・タイ・メディカル社のチューリップ・メディカル・プロダクツ部門）を用いて左大腿部から行った。吸引した脂肪組織を遠心分離（800rpm、2 分間）して 3 層に分離し（上層：破碎した脂肪細胞の油、中層：脂肪細胞、下層：血液、水、局所麻酔に使用したリドカイン）、中層を注入材料とした。自家脂肪組織は、内視鏡（気管支ビデオスコープ BF-1TQ290；オリンパスメディカルシステムズ株式会社）に装着した針型装置（ViziShot2FLEX 19 ゲージ吸引生検針；オリンパスメディカルシステムズ株式会社、東京）を用いて軟口蓋の鼻粘膜に注入した。注入時は、まず鼻孔から器具を挿入し、C アームで前後方向、内視鏡で左右方向の注入部位を確認しながら、口蓋挙筋の裏側である軟口蓋鼻粘膜に脂肪組織を注入した。脂肪組織を注入する際、口蓋挙筋のポイントを内視鏡で見やすくするため、棒状の器具で口腔内から押し上げた。脂肪注入は、術前の内視鏡画像所見を参考に、内視鏡観察下で軟口蓋が咽頭後壁に軽く触れる程度まで行った。したがって、注入量は患者によって異なったが、平均約 2~4mL であった。

(4) 評価指標

術前および術後 1 か月、術後 12 か月で下記のような機能的評価を行った。

- ・MRI 動画による観察：連続撮影した MRI 画像をつなげることにより動画を作成し、母音発音時の軟口蓋の動きと鼻咽腔後壁との間隙を観察
- ・経鼻内視鏡検査：会話時の鼻咽腔閉鎖運動を観察し、鼻咽腔閉鎖不全（VPI）、軽度閉鎖不全（borderline with bubbling: BVPI）、完全閉鎖（complete closure: VPC）の 3 つに分類
- ・言語評価：臨床経験 10 年のベテラン言語聴覚士が発話の明瞭性を評価

4. 研究成果

(1) 患者背景

本研究には、合計 5 名（男性 2 名、女性 3 名）の患者が対象となった。平均年齢は 11.6 歳（範囲：8~16 歳）であった（Table 1）。小児期の BMI の基準は成熟度の影響を受け、年齢だけでなく身長によっても左右される。そのため、小児では 10~18mL の脂肪組織しか採取できず、採取した組織は遠心分離後に 3 分の 1 になるため、余剰分はなかった。また、症例 2 では、脂肪吸引が十分でなく、VPI の改善が認められなかったため、この症例の所見は解析から除外した。内視鏡を用いて注入すると、注入部位を直接観察でき、注入量の調節も容易であった。注入は成功し、術翌日には開鼻声がなくなり、上咽頭の機能回復が確認された。術後疼痛は脂肪吸引部位の大腿部に出現したが、咽頭部の疼痛は軽度であり、翌日より半固形食の摂取が可能であった。

(2) MRI 動画による観察

脂肪注入前は、鼻咽腔閉鎖運動時に上咽頭収縮筋により、咽頭後壁が前方にせり出し、努力性の閉鎖運動がみられた。それに対し、脂肪注入後の軟口蓋は、鼻咽腔閉鎖運動時により容易に軟口蓋が咽頭後壁に接触していた。また注入された脂肪組織は、軟口蓋の白く描出された部位として可視化された。

(3) 経鼻内視鏡検査

経鼻内視鏡検査では、症例 2 を除き、構音時の VPI に改善がみられたが、症例 2 ではほぼ改善

がみられなかった (Table 2)。今回の評価では症例 2 を除き、すべての症例で発声時の VPI に改善がみられた。

(4) 言語評価

言語療法士による発話評価では、すべての症例で、聴覚的には軽度から中等度の改善がみられた (Table S1)。

これらの VPI の改善は 12 ヶ月以上維持され、さらに経過観察が行われる予定である。さらに、患者は睡眠時無呼吸や低嗅覚などの合併症を示さなかった。1 人の患者では脂肪吸引部位の大腿部に軽度の知覚異常が出現したが、約 6 ヶ月後には日常生活で目立たない程度に回復した。

治療の有効性

Honjyo は、幼児期の構音の誤学習がその後の言語治療を困難にすると報告している。したがって、VPI の早期治療は患者にとって重要である。

小児期の BMI は成熟度の影響を受け、年齢だけでなく身長によっても大きく変化する。そこで、2001 年の全国調査データから得られた「5~17 歳の日本人小児および青少年の身長別肥満度指数の基準曲線」に基づき、対象患者の BMI を他の同性・同年齢の日本人小児の BMI と比較した。BMI が 5 パーセント以下以下の患者は低体重とみなされ、5 パーセントから 85 パーセントの間の患者は健康体重とみなされる。症例 4 以外の患者は低体重であったため、脂肪吸引は困難であった。

脂肪注入法は何度も繰り返すことができるので、小児にも使用できる。VPI 治療のための脂肪注入は、軟口蓋、側咽頭壁、後咽頭壁など複数の部位に行うことができる。後咽頭壁は他の部位より注入しやすいため、後咽頭壁に注入した症例がいくつかの研究で報告されているが、MRI では、鼻咽頭閉鎖面は口蓋帆挙筋の鼻腔面にあることが分かっている。さらに我々は、過去にイヌを用いた実験で、最良の注入部位は軟口蓋であり、この部位への注入が本来の解剖学的構造にも適していることを明らかにしている。Boneti らは、17G の注射針を用いて経口的に軟口蓋に脂肪注入することを報告しているが、この方法では注入部位に非常に近い口蓋帆挙筋自体を傷つける可能性がある。これらの点を考慮し、口蓋帆挙筋へのダメージが少ないと思われる内視鏡下軟口蓋脂肪注入法を開発した。現在、内視鏡技術は主に消化器外科手術用に開発されており、そのためのさまざまな機器があるが、本研究では既存の内視鏡や装置ではやや困難である。小児の鼻腔から挿入可能な 19G の針を持つ装置を通過させる細い内視鏡では、内視鏡の先端が一方向にしか曲がらず、挿入部位を調整することができない。また、最も適したゲージの針の長さは 70cm であるため、余分な脂肪組織がチューブ内に残り、結果として無駄になってしまう。したがって、今後はより適切な内視鏡や器具の開発が必要である。

脂肪移植の自家移植の 30%~70%は 1 年以内に再吸収することが報告されており、そのためほとんどの患者は脂肪注入を繰り返す必要がある。本研究では、脂肪移植片の吸収は明らかではなかった。また、過剰注入の可能性を避ける方法はないが、Nigh らによる系統的レビューによると、過剰注入の悪影響はまれであり、術後に無呼吸症状を示した患者は 251 例中 1 例のみであった。

内視鏡下軟口蓋脂肪注入法は軽度から中等度の VPI しか改善できないため、咽頭弁形成術に取って代わることはできないが、いくつかのメリットがある。第一に、内視鏡下軟口蓋脂肪注入法は小児期に実施可能であり、成熟後に咽頭蓋形成術が必要になったとしても、早期の言語治療にとって重要である。次に、Furlow 法による口蓋形成術後に、軟口蓋の短縮ではなく軟口蓋の癒着化によって VPI が生じることがある。このような場合には、軟口蓋の延長を伴わない脂肪注入術が咽頭弁形成術よりも適している。最後に、咽頭弁形成術後に VPI が再発した場合には、咽頭弁形成術の後方に自家脂肪組織を注入することができる。現在、VPI の手術は主に咽頭弁形成術を用いて行われているが、内視鏡下軟口蓋脂肪注入法の拡大が期待される。

本研究の結果は短期間のみで得られたものであるが、乳房再建などで報告されているように、複数回の脂肪注入や脂肪組織由来幹細胞の併用は、より長期的な予後を改善するのに適している可能性がある。とはいえ、幹細胞移植は依然として高価な治療法であり、複数回の手術が必要であるため、患者の負担は大きい。さらに、日本では再生医療法が制定されたことにより、幹細胞移植を行うためには複雑な手続きが必要となり、この手術は容易ではない。今後は、これらの手技に代わる新しい素材や技術が望まれる。

Table 1. Patient characteristics.

Case No.	Age (years)	Sex	Cleft type	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
1	12	M	BCLP	139.0	27.6	13.8 ^a
2	8	F	UCLP	124.0	20.8	13.4 ^a
3	8	F	UCLP	127.0	21.6	13.4 ^a
4	16	M	UCLP	160.9	48.4	18.7 ^b
5	14	F	BCLP	160.7	43.5	16.8 ^c

BCLP, bilateral cleft lip and palate; F, female; M, male; UCLP, unilateral cleft lip and palate

^aBMI below the 3rd percentile.

^bBMI between the 15th and 50th percentiles.

^cBMI at the 3rd percentile.

Table 2. Nasopharyngeal endoscopic observations (except case 2).

Case No.	Pre-operation		Post-operation (1 month)	
	Vowel	Consonant	Vowel	Consonant
1	BVPI	BVPI-VPI	VPC	VPC-BVPI
3	VPI	BVPI	BVPI	VPC-BVPI
4	BVPI-VPI	BVPI	VPC	VPC
5	BVPI-VPI	VPC-BVPI	BVPI-VPI	VPC-BVPI

BVPI, borderline closure, bubbling is observed; VPC, complete closure; VPI, substantially unclosed, visible gap is present.

Table S1. Speech assessment

Case No.	Pre-operation		Post-operation (1 month)		Post-operation (12 months)	
	Hypernasality	Nasal air leakage	Hypernasality	Nasal air leakage	Hypernasality	Nasal air leakage
1	2	++	1	+	1	+
3	2	±	2	±	1-2	±
4	2	++	1	±	1	±
5	1-2	±~+	1	±~+	1	±~+

Hypernasality score: 0, none; 1, slight (hypernasality in vowels like 'i' or 'u'); 2, moderate (hypernasality in all vowels); 3, severe (hypernasality in all vowel and nasal sounds in voiceless consonants).

Nasal air leakage. -: non, +: nasal air leakage in half of high-pressure consonants, ++: nasal air leakage in over half of high-pressure consonants

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Isomura ET, Matsukawa M, Yokota Y, Tanaka N, Sugiyama C, Nohara K.	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical application of endoscopic soft palate augmentation in the treatment of velopharyngeal insufficiency.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 854-859
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2023.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Isomura ET, Matsukawa M, Yokota Y, Tanaka N, Fujii N, Nohara K	4. 巻 53
2. 論文標題 In reply to the Letter to the Editor regarding “Clinical application of endoscopic soft palate augmentation in the treatment of velopharyngeal insufficiency”.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 352-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2023.10.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Isomura E, Matsukawa M, Nohara K, Tanaka N, Sugiyama C, Yokota Y, Sakai T, Tanaka S, Kogo M
2. 発表標題 A new endoscope- assisted approach for velopharyngeal structure augmentation as treatment for velopharyngeal insufficiency.
3. 学会等名 14th International cleft congress (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯村恵美子
2. 発表標題 機能修復のための脂肪注入技術
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会 ミニレクチャー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Isomura E, Matsukawa M, Nohara K, Tanaka N, Sugiyama C, Sakai T, Kogo M
2. 発表標題 Endoscopic soft palate augmentation for improving velopharyngeal insufficiency in patients with cleft palates.
3. 学会等名 ACPA 's 78th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯村恵美子
2. 発表標題 機能修復のための脂肪注入技術
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会 ミニレクチャー (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学歯学部附属病院口唇裂口蓋裂口腔顔面成育治療センターHP 研究 https://web.dent.osaka-u.ac.jp/surg1/CLP-center/research.html 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座HP 臨床研究部門 https://web.dent.osaka-u.ac.jp/surg1/results/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横田 祐介 (Yokota Yusuke) (10448128)	大阪大学・歯学部附属病院・講師 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野原 幹司 (Nohara Kanji) (20346167)	大阪大学・大学院歯学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	松川 誠 (Matsukawa Makoto) (70845859)	大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	阪井 丘芳 (Sakai Takayoshi) (90379082)	大阪大学・大学院歯学研究科・教授 (14401)	

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