

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス

Vol. 39



第42回 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会記録集

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会則

- 1) 本会を耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会と称し、耳鼻咽喉・頭頸部ならびに関連する領域の神経組織・生理・薬理・生化学・免疫・分子生物・遺伝など生体のホメオスターシス維持に関する機構の、基礎的、臨床的研究の推進と若手研究者の育成を図り、会員相互の交流親睦を促進することを目的とする。
- 2) 本会の事務連絡所を関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室（大阪府枚方市新町二丁目五番一号）におく。
- 3) 本会の目的を遂行するために次の事業を行う。
 - 1 年1回の研究会を開催する。
 - 2 会誌を発行する。
 - 3 その他。
- 4) 会員は所定の手続きを経て入会し、本会の事業に参加する。他に賛助会員をおくことができる。
- 5) 本会には世話人代表1名、世話人および幹事若干名、年次会長1名をおく。（任期は年次会長は1年、他は3年とする）世話人会は会の運営に当たり、幹事は世話人を補佐し、年次会長は年次研究会を主催する。
- 6) 本会の会費 本会の経費は会費およびその他の収入をもってあてる。本会の会計年度は4月1日より翌年3月末とする。
- 7) 本会則は平成14年8月24日より適用する。
本会則は平成24年5月12日より適用する。
本会則は平成28年8月27日より適用する。

以上

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会

世話人代表・・・八木 正夫（関西医大）

世話人・・・・・・高野 賢一（札幌医大）

野中 学（東女医大）

香取 幸夫（東北大）

伊藤 真人（自治医大）

大久保公裕（日本医大）

松本 文彦（順天堂大）

山下 拓（北里大）

森田 由香（富山大）

志賀 英明（金沢医大）

曾根三千彦（名古屋大）

藤本 保志（愛知医大）

竹内 万彦（三重大）

大森 孝一（京都大）

安松 隆治（近畿大）

北村 嘉章（徳島大）

星川 広史（香川大）

藤原 和典（鳥取大）

坂本 達則（島根大）

堀 龍介（産業医科大）

熊井 良彦（長崎大）

平野 隆（大分大）

高原 幹（旭川医大）

山田武千代（秋田大）

太田 伸男（東北医薬大）

田渕 経司（筑波大）

荒木 幸仁（防衛医大）

嶋根 俊和（昭和大）

櫻井 大樹（山梨大）

工 穰（信州大）

藤枝 重治（福井大）

岩崎 真一（名市大）

北原 紘（奈良医大）

平野 滋（京府医大）

保富 宗城（和医大）

丹生 健一（神戸大）

手島 直則（高知大）

安藤 瑞生（岡山大）

菅原 一真（山口大）

中川 尚志（九州大）

梅野 博仁（久留米大）

山下 勝（鹿児島大）

鈴木 幹男（琉球大）

松原 篤（弘前大）

伊藤 吏（山形大）

室野 重之（福島医大）

小澤 宏之（慶応大）

三澤 清（浜松医大）

小森 学（聖マリアンナ医大）

堀井 新（新潟大）

小川 武則（岐阜大）

吉崎 智一（金沢大）

楯谷 一郎（藤田医大）

竹中 幸則（滋賀医大）

猪原 秀典（大阪大）

角南貴司子（大阪市内大）

都築 建三（兵庫医大）

羽藤 直人（愛媛大）

竹野 幸夫（広島大）

原 浩貴（川崎医大）

坂田 俊文（福岡大）

折田 頼尚（熊本大）

高橋 邦行（宮崎大）

順不同

幹事・・・・・・日高浩史（関西医大） 鈴木健介（関西医大）

事務局・・・・・・関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

TEL 072 - 804 - 0101

会 長 挨拶

第42回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会長
兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 主任教授
都築 建三



第42回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会を2025年8月23日（土）に兵庫県西宮市・西宮神社社会館において、兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室が主催いたしました。貴重な機会を賜りましたことを大変光栄に存じます。岩井 大 代表世話人をはじめ、世話人の先生方、事務局の皆様にご心よりお礼申し上げます。当教室が本研究会を担当いたしますのは、2003年8月23日（土）の第21回（会長 阪上雅史 第3代教授）以来、実に22年ぶり二度目となります。今回の機会に恵まれましたことを大変ありがたく受け止め、万全の準備を期して取り組んでまいりました。

本研究会は、基礎・臨床の両面から耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の病態解明を図るとともに、若手研究者の育成、そして会員相互の交流親睦を深めることを目的としております。その理念のもと、今回は、一般演題、ランチョンセミナー、特別講演（領域講習）に加え、本研究会として初の試みとなる「若手セッション」を企画いたしました。一般演題には、北海道から沖縄に至るまで全国各地より多数の先生方にご参加いただき、全31演題のご登録を頂戴しました。ランチョンセミナーでは、竹内春樹教授（東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻生物化学講座）より、嗅覚の価値と認知症の予測・予防に関する極めて示唆に富むご講演を賜りました。特別講演では、中込隆之教授（兵庫医科大学 先端医学研究所 神経再生研究部門）より、脳傷害病態時に誘導される中枢神経系幹細胞の神経再生の最先端の知見をご披露いただきました。いずれのご講演も、耳鼻咽喉科・頭頸部外科医とは異なる視座からサイエンスの醍醐味をご教授いただき、参加者一同に新たな学術的刺激と未来への展望を与えてくださいました。若手セッションでは、9名の応募の中から、浜松医科大学の馬越優征先生と東京慈恵会医科大学の田中大聖先生が、厳正なる審査の結果、見事に優秀発表賞を受賞されました。若き研究者の瑞々しい発想と情熱に触れ、今後のさらなる飛躍を大いに期待するものであります。

なお、本会のポスターは、耳鼻咽喉科領域の知覚・運動を司るニューロン・シナプスに、夏の花火の情景を重ね合わせ、AI（DALL-E）によって生成されたものを採用いたしました。本研究会は、各領域の第一線で活躍される先生方の発表を間近で拝聴できる誠に得難い機会となりました。本研究会にご参加されました皆様に感謝申し上げます。

結びに、会の開催にあたり、マキチエ株式会社様をはじめ、ご協賛いただきました企業の皆様にご心よりお礼申し上げます。

		開 催 日	会 長
第1回	頭頸部自律神経懇話会	昭和58年8月27日	
第2回	〃	昭和59年8月18日	
第3回	〃	昭和60年8月24日	
第4回	〃	昭和61年8月23日	
第5回	頭頸部自律神経研究会	昭和62年9月5日	熊澤 忠躬 (関西医大)
第6回	〃	昭和63年8月27日	松永 亨 (大阪大学)
第7回	〃	平成1年8月26日	戸川 清 (秋田大学)
第8回	〃	平成2年8月25日	石井 哲夫 (東女医大)
第9回	〃	平成3年8月24日	進 武幹 (佐賀医大)
第10回	〃	平成4年8月22日	熊澤 忠躬 (関西医大)
第11回	〃	平成5年8月28日	高坂 知節 (東北大学)
第12回	〃	平成6年8月27日	西村 忠郎 (保健衛生大)
第13回	〃	平成7年8月19日	坂倉 康夫 (三重大学)
第14回	〃	平成8年8月31日	大山 勝 (鹿児島大)
第15回	〃	平成9年8月30日	小宮山莊太郎 (九州大学)
第16回	〃	平成10年8月22日	中井 義明 (大阪市大)
第17回	〃	平成11年8月21日	齋藤 等 (福井医大)
第18回	〃	平成12年8月26日	山下 敏夫 (関西医大)
第19回	〃	平成13年8月25日	久保 武 (大阪大学)
第20回	〃	平成14年8月24日	洲崎 春海 (昭和大学)
第21回	〃	平成15年8月23日	阪上 雅史 (兵庫医大)
第22回	〃	平成16年8月28日	山下 裕司 (山口大学)
第23回	〃	平成17年8月27日	細井 裕司 (奈良医大)
第24回	〃	平成18年8月26日	武田 憲昭 (徳島大学)
第25回	〃	平成19年8月25日	湯本 英二 (熊本大学)
第26回	〃	平成20年8月23日	山根 英雄 (大阪市大)
第27回	〃	平成21年8月29日	友田 幸一 (関西医大)
第28回	〃	平成22年9月11日	大森 孝一 (福島医大)
第29回	〃	平成23年8月27日	暁 清文 (愛媛大学)
第30回	耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会	平成24年8月25日	森 望 (香川大学)
第31回	〃	平成25年8月24日	池田 勝久 (順天堂大学)
第32回	〃	平成26年8月30日	石川 和夫 (秋田大学)
第33回	〃	平成27年8月29日	丹生 健一 (神戸大学)
第34回	〃	平成28年8月27日	三輪 高喜 (金沢医大)
第35回	〃	平成29年8月26日	岩井 大 (関西医大)
第36回	〃	平成30年8月25日	北原 紘 (奈良医大)
第37回	〃	令和1年8月24日	肥塚 泉 (聖マリアンナ医大)
第38回	〃	令和3年8月21日	山田武千代 (秋田大学)
第39回	〃	令和4年8月20日	平野 滋 (京府医大)
第40回	〃	令和5年8月26日	清水 猛史 (滋賀医大)
第41回	〃	令和6年8月24日	堀井 新 (新潟大学)
第42回	〃	令和7年8月23日	都築 建三 (兵庫医大)

目 次

第42回 研究会

ランチョンセミナー 【司会：岩井 大（岩井医院）】

「嗅覚の価値と可能性 ～匂いによる認知症の予測と予防～」

竹内春樹 1

特別講演 【司会：都築建三（兵庫医科大学）】

「脳傷害病態時に誘導される幹細胞は神経を再生させるか？ —その現状と耳鼻咽喉科領域への応用の展望」

中込隆之 2

第1群 【座長：志賀英明（金沢医科大学）】

1. The Spatiotemporal Dynamics of mEAR2 Expressed Cells in the Allergic Airway Inflammation Model Using mEAR2 Reporter Mouse

Linh Tai Thi Khuc, Akira Kanda, Nhi Kieu Thi Le, Keizo Tokuhira, Yuji Kamioka,
Yoshiki Kobayashi, Kensuke Suzuki, Akitoshi Mitani, Akihiro Shimamura,
Kenta Fukui, Masao Yagi 3

2. 嗅神経細胞の恒常性維持における補体の関与

保富宗城、酒谷英樹、河野正充 4

3. Type2 炎症に対するガレクチン1 経鼻投与の抗炎症作用の解明

嶋村晃宏、尹 泰貴、小林良樹、神田 晃、岩井 大、八木正夫 5

第2群 【座長：菅原一真（山口大学）】

4. 鳥類前庭有毛細胞における再生能の相違

佐藤満雄、安松隆治 6

5. ミオシン制御軽鎖キナーゼによる前庭有毛細胞の Active process の制御

大矢良平、大藁芳之、佐藤 崇、真貝佳代子、猪原秀典 7

6. BPPV 治療練習用頭部模型の改良

高倉大匡、將積日出夫、室野重之、鈴木聡明、森田由香、大野秀晃、白川勇仁 ... 8

7. 良性発作性頭位めまい症における骨格筋量指数と平衡機能の関連

小森 学、望月文博 9

第3群【座長：高原 幹（旭川医科大学）】

8. 好酸球性鼻副鼻腔炎における味覚受容体発現の検討
両角遼太、石谷圭佑、神村盛一郎、藤井達也、北村嘉章 10
9. 舌がん免疫タイプの層別化と筋芽細胞由来 CAF の関与
萬 顕、高野賢一 11
10. 口腔扁平上皮癌における DOT1L は予後因子となりうるか
垂石羊司、川寄洋平、鈴木仁美、山田武千代 12

第4群【座長：安松隆治（近畿大学）】

11. マウス声帯に対する単回照射後の急性期における動的組織変化の検討
松瀬春奈、岡野慎士、井上 剛、熊井良彦 16
12. 当科および関連施設における内転型痙攣性発声障害症例のまとめ
脇坂理紗、國部 勇、片田彰博、高原 幹 17

第5群【座長：熊井良彦（長崎大学）】

13. 甲状腺癌に対する経皮的新規治療デバイスを用いた分子標的薬併用放射線療法の開発
福井研太、鈴木健介、岩井 大、荏原充宏、木村風香、藤澤七海、吉田明史、
海堀昌樹、三谷彰俊、嶋村晃宏、小林良樹、尹 泰貴、神田 晃、
Le Thi Kieu Nhi、Khuc Thi Tai Linh、HO DANG QUAN、八木正夫 18
14. 反回神経麻痺動物モデルの機能評価法の検討
荒木直人、倉上和也、寺田小百合、天野彰子、伊藤 吏 19
15. 日本における認知症の危険因子の集団寄与危険割合（PAF）について
和佐野浩一郎 23

第6群【座長：小森 学（聖マリアンナ医科大学）】

16. 耳垢型決定遺伝子 ABCC11 多型と中耳真珠腫の発症リスク
楠 威志、原 聡、岡田弘子、中川 大、豊田 優、菊池 賢、
PiterK. Plinkert、Serkan Sertel 24
17. カルシウムイメージングを用いた遺伝子改変ゼブラフィッシュの表現型解析
西村省吾、菅原一真 25
18. 聴神経腫瘍の microRNA が蝸牛に与える影響
藤田 岳 29

第7群【座長：北村嘉章（徳島大学）】

19. 組織透明化技術と逆行性レーザーを用いた顔面神経核三次元解析法の確立と病的共同運動モデルへの応用
岩田真治、山田啓之、田中武道、寺岡正人、羽藤直人 30
20. 乳児眼振（先天性眼振）の方向が水平である理由
今井貴夫、真貝佳代子、佐藤 崇、北原 紘、猪原秀典 31
21. 耳石器単独障害における前庭代償
瀬尾 徹、田中宏奈、長谷川達大、青海瑞穂、久保佑介、小森 学 34
22. 質問票を活用した前庭性片頭痛の診断と治療
乾 崇樹、宮崎裕太郎、森山 興、綾仁悠介、尾崎昭子、稲中優子、
萩森伸一 35

若手セッション【座長：Y1-3 八木正夫（関西医科大学）】

- Y1. メニエール病 stage 4 症例に対する最適治療の検討 ―内リンパ嚢開放術の有効性―
紺屋紗弓、山中敏彰、岩元秀輔、大平乃理子、大山寛毅、白石 功、
佐藤満雄、斎藤和也、安松隆治 36
- Y2. 当院嗅覚外来における異嗅症症例の検討
湊 梨穂、中村有加里、志賀英明、三輪高喜 40
- Y3. 口蓋扁桃摘出術後出血の危険因子としての、扁桃被膜外組織面積の評価と分析
馬越優征、山田智史、岡村 純、三澤 清 41

若手セッション【座長：Y4-6 保富宗城（和歌山県立医科大学）】

- Y4. 耳下腺多形腺腫由来癌と粘表皮癌におけるキマーゼ発現について
木下一太、西村尋眸、河田 了、寺田哲也、萩森伸一 48
- Y5. リティンパによる鼓膜再生療法：再手術の際、病理学的に鼓膜の三層構造を確認しえた1例
松本匡史、日高浩史、阪上智史、野田百合、朝子愛梨、布川侑香、嶋村晃宏、
三谷彰俊、鈴木健介、八木正夫 49
- Y6. 嗅裂開大手術により改善した片側性異嗅症の一例
田中大聖、森 恵莉、岸本悠司、田中大貴、永井萌南美、関根瑠美、鄭 雅誠、
小島博己、鴻 信義 52

若手セッション【座長：Y7-9 三輪高喜（金沢医科大学）】

- Y7. ミクログリアは脳梗塞巣に誘導される傷害 / 虚血誘発性神経幹細胞の増殖及び神経分化を負に制御する
平野佳伸、中込隆之、土居亜紀子、澤野俊憲、阪上雅史、都築建三 53
- Y8. 喉頭麻痺患者の麻痺筋に対する塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 注入による音声機能改善の検討
岡野圭一郎、布施慎也、椋代茂之、平野 滋 54
- Y9. 術中神経モニタリングシステム (NIM) のピットフォール
屋島福太郎、真栄田裕行、金城秀俊、鈴木幹男 55

「嗅覚の価値と可能性 ～匂いによる認知症の予測と予防～」

竹内 春樹

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻生物化学講座

アルツハイマー病型認知症（AD）は認知症原因の約6割を占める進行性神経変性疾患である。脳内に凝集・沈着するアミロイド β が神経細胞を傷害し、記憶や思考などの高次機能を破綻させると考えられている。不可逆的な神経細胞死を伴うため、ADにおいては早期発見と予防が最も重要な課題である。古くからAD患者では記憶障害に先立って嗅覚機能低下がみられることが知られているが、その具体的なメカニズムは十分に解明されていない。

我々はヒト家族性アルツハイマー病の原因遺伝子を導入して作製したADモデルマウスを用い、認知機能障害に先行して特定の匂いに対する脳波および嗅覚閾値の異常が生じることを見出した。さらに、特定の匂いを定期的に提示可能な匂い刺激マウス飼育装置を開発し、慢性的な匂い暴露が脳内アミロイド β 量を有意に減少させることも明らかにしている。これらの知見は、嗅覚刺激が神経疾患に対する疾患修飾療法として機能し得る可能性を示唆するものである。本発表では、嗅覚に着目した非侵襲的かつ簡便な診断や、嗅覚刺激による疾患修飾的介入の戦略について議論したい。

脳傷害病態時に誘導される幹細胞は神経を再生させるか？ —その現状と耳鼻咽喉科領域への応用の展望

中込 隆之^{1,2)}

1) 兵庫医科大学 先端医学研究所 神経再生研究部門

2) 兵庫医科大学 先進脳治療学講座

現在、脳傷害後の神経再生療法として、iPS 細胞をはじめとし、様々な種類の幹細胞を応用した治療開発が進められているが、当部門では、脳傷害病態時の生体内に誘導される内在性幹細胞の活用による脳の自己修復プログラムに則した神経再生療法の開発を目指してきた (Stem Cells, 43(6), 1025, 2019)。これまでに、マウスモデルを用いた検討により、脳梗塞 (Int J Mol Sci, 22(23), 12997, 2021)、脊髄損傷 (Stem Cells Dev, 31(17-18), 555-568, 2022)、多発性硬化症 (Cells, 8(9), 1025, 2019) などの疾患では、病変部の成熟神経細胞は脱落するものの、これらの細胞に分化可能な幹細胞 (傷害/虚血誘導性幹細胞、injury/ischemia-induced stem cells; iSC) が傷害部位に存在することを報告してきた。また、脳梗塞患者由来サンプルを用いた検討にて、iSC がヒト梗塞巣にも存在し、この細胞が電気生理学的に機能的な神経細胞に分化可能であることを報告してきた (Stem Cells Dev, 28(8), 528-542, 2019)。

最近では、脳梗塞患者より単離培養したヒト由来 iSC を脳梗塞マウスに細胞移植した前臨床試験を施行し、神経置換作用や神経機能改善効果を有すること (Stem Cells Transl Med, 12(6), 400-414, 2023)、ヒト由来 iSC 移植後の神経機能改善効果は同数の骨髄由来間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells; MSC) 投与に比べて高いことを明らかにした (Int J Mol Sci, 25(22), 12065, 2024)。

本講演では、iSC を用いた神経再生療法の現状と今後の展望に関して、耳鼻咽喉科領域への応用も交えながら、考察した。

The Spatiotemporal Dynamics of mEAR2 Expressed Cells in the Allergic Airway Inflammation Model Using mEAR2 Reporter Mouse

Linh Tai Thi Khuc¹⁾、Nhi Kieu Thi Le¹⁾、Akira Kanda^{1,2)}、Keizo Tokuhira⁴⁾、Yuji Kamioka⁵⁾、Yoshiki Kobayashi^{1,3)}、Kensuke Suzuki¹⁾、Akitoshi Mitani¹⁾、Akihiro Shimamura¹⁾、Kenta Fukui¹⁾、Masao Yagi¹⁾

1) Kansai Medical University, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery

2) Kansai Medical University Hospital, Clinical Laboratory Center

3) Allergy Center, Kansai Medical University Hospital

4) Department of Genome Editing, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University

5) Department of Molecular Genetics, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University

Background: Eosinophil granule cytotoxic proteins, including eosinophil-derived neurotoxin (EDN), play an important role in allergic inflammation. Our previous research using an mEAR2 (the mouse ortholog of human EDN)-deficient mouse model showed that mEAR2 is dispensable for eosinophil differentiation and function at the resting state but is essential for the development of allergic airway inflammation by promoting Th2 cytokine production and serum IgE (Nguyen et al., 2024, *Allergy*, 79(8), 2251–2255). However, the spatiotemporal dynamics of mEAR2 expressed cells has not been yet fully understood.

Objective: To elucidate the spatiotemporal dynamics of EDN/mEAR2 in allergic responses using our original mEAR2 reporter mouse.

Method: Allergic airway inflammation (AAI) was induced by house dust mite (HDM) sensitization and challenge. Airway hyperresponsiveness, lung histopathology, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis, mEAR2 levels, total IgE, and cytokine profiles were as-

sessed in mEAR2 reporter and wild-type mice to confirm preserved mEAR2 function. To evaluate mEAR2 expression under steady-state and allergic conditions, flow cytometric analysis, immunofluorescence staining, and qPCR were performed.

Results: We found that neither eosinophil number, morphological change, nor function role under either steady-state or AAI were affected between wild-type (WT) and this reporter mice. There were not significant differences about BALF analysis, lung pathology, lung function, and serum IgE between these two groups, reflecting intact mEAR2 activity. Interestingly, the expression of mEAR2 was high in macrophages and eosinophils in the AAI, while other immunocytes rarely expressed it.

Conclusion: Thus, these data suggested that mEAR2 expressed macrophage could also contribute to development of AAI and mEAR2 both from eosinophil and macrophage might be a potential target for a novel therapeutic of AAI.

嗅神経細胞の恒常性維持における補体の関与

保富宗城、酒谷英樹、河野正充

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに：嗅覚上皮の嗅覚受容体ニューロン（ORN）は、出生後も高い再生能を持つという特徴があるが、ORNの再生に関わる分子メカニズムは十分に解明されていない。補体（C3）は組織再生を促進することが示されている。本研究では、ORNの再生におけるC3の関与を検討した。

方法：C3欠損マウス（C3 KO）と野生型マウス（C57BL/6J）を用い、メチマゾール誘発嗅覚障害後42日間の嗅覚再生過程を嗅覚行動検査と免疫組織学的解析により評価した。

結果：C3 KO マウスでは、嗅覚の回復が遅れ嗅上皮の厚みが減少した。また、C3 KO マウスでは、ORNの成熟が遅れ、未熟なORNの蓄積が増加した。

考察：正常なORNの再生過程では、望ましくない未熟なORNが産生され、アポトーシスによって排除されと考えられる。C3は未熟なORNの蓄積を防ぐことで、ORNの再生渡航情勢を維持していると考えられた。

Type2 炎症に対するガレクチン 1 経鼻投与の 抗炎症作用の解明

嶋村晃宏、尹 泰貴、小林良樹、神田 晃、岩井 大、八木正夫

関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

目的：Type2 炎症において、好酸球は炎症局所で活性化し CD69を高発現することが知られている。その生理的リガンドであるガレクチン 1 を介した抗炎症作用を検討することを目的とした。

方法：アレルギー疾患モデルマウスに対しガレクチン 1 を経鼻投与し、上下気道の組織学的および機能的評価を実施した。さらに、ヒト末梢血由来好酸球と気道上皮細胞の共培養系において、ガレ

クチン 1 存在下での生存能および活性化能をフローサイトメトリーで解析した。

結果：モデルマウスでは上下気道の炎症抑制効果を認め、上皮細胞との共培養では好酸球活性化が抑制された。

結論：ガレクチン 1 経鼻投与は Type2 炎症に対する新たな抗炎症戦略となる可能性が示唆された。

鳥類前庭有毛細胞における再生能の相違

佐藤満雄、安松隆治

近畿大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

【背景】

前庭卵形囊にはタイプⅠ・Ⅱの2種類の有毛細胞が存在する。機能的な違いは不明な点が多いが、障害後の再生能に相違があることが示唆されている。

【目的・方法】

有毛細胞の再生能を有する鳥類を用いた。有毛細胞の Single-cell RNAseq データ解析から、それぞれの有毛細胞の特異的遺伝子を同定し、*in situ*

hybridization を活用することで再生能の相違を検討した。

【結果】

卵形囊有毛細胞障害後3ヶ月の時点でタイプⅡ有毛細胞は完全に再生していたが、タイプⅠ有毛細胞の遺伝子プロファイルを有する有毛細胞は認めなかった。このことより、有毛細胞間で再生能に相違があることがわかった。

ミオシン制御軽鎖キナーゼによる前庭有毛細胞の Active process の制御

大矢良平、大藁芳之、佐藤 崇、真貝佳代子、猪原秀典

大阪大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

前庭有毛細胞は低周波の刺激である加速度を感知し、平衡覚を制御している。刺激が有毛細胞の聴毛を偏位させ、電気信号への変換が起きるが、この刺激は非常に小さい。有毛細胞は刺激を増幅するために Active process という機構を持っている。蝸牛増幅におけるプレスチンは Active process の一種と考えられるが、プレスチンを持たない両生類や爬虫類、更には前庭有毛細胞からも Active process

が観測される。我々は前庭有毛細胞を制御する分子としてミオシン制御軽鎖に注目し、そのリン酸化を阻害することで Active process に重要な有毛細胞の spontaneous oscillation と resting open probability が大きく変化することを発見した。ミオシン制御軽鎖のリン酸化は前庭有毛細胞の Active process を制御しており、平衡覚に必須であると考えられた。

BPPV 治療練習用頭部模型の改良

高倉大匡¹⁾、將積日出夫²⁾、室野重之³⁾、鈴木聡明³⁾、
森田由香³⁾、大野秀晃³⁾、白川勇仁³⁾

- 1) 富山大学 耳鼻咽喉科
- 2) 富山大学 医療機器イノベーション共同研究講座
- 3) 福島県立医科大学 耳鼻咽喉科
- 4) ジャパンメディカルカンパニー

ジャパンメディカルカンパニー製「BPPV 治療練習用」は、頭部模型内に「三半規管（耳石可動）10倍モデル」を内蔵したものである。CT 画像をベースとしたヒト内耳の解剖学的計測データに基づき、三半規管と耳石器の骨迷路の形状を再現したもので、観察を容易にするため原寸の10倍に拡大されている。これまで我々は、Brödel の図譜を

元にヒト膜迷路を模倣した膜迷路（耳石可動）10倍モデルを試作して発表した（十二町他：耳鼻臨床，2023）。今回はヒト側頭骨標本データを元にさらに改良を加え、膜迷路モデルを完成した。本研究では、本モデルを内蔵した頭部模型を用いて、浮遊耳石置換法（Epley 法）中の耳石の移動様式について検討を行った。

良性発作性頭位めまい症における 骨格筋量指数と平衡機能の関連

小森 学、望月文博

聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科

高齢者の転倒は、要介護の主要因の一つであり、社会的にも重要な課題である。平衡障害は脳卒中と同程度の転倒リスクを有するとされており、その評価と予防が求められている。骨格筋量指数 (Skeletal Muscle mass Index : SMI) は、近年サルコペニア評価の指標として用いられており、転倒との関連性が注目されているが、めまい疾患における意義は十分に検証されていない。本研究では、良性

発作性頭位めまい症 (Benign Paroxysmal Positional Vertigo : BPPV) 患者21名を対象に、SMI と重心動揺検査との関連性を検討した。SMI と閉眼時の動揺面積 ($r = -0.602$, $p = 0.004$)、ロンベルグ率 ($r = -0.473$, $p = 0.029$) において有意な負の相関を認めた。BPPV において、SMI はふらつきと関連がある可能性が示唆された。

好酸球性鼻副鼻腔炎における味覚受容体発現の検討

両角遼太¹⁾、石谷圭佑¹⁾、神村盛一郎¹⁾、藤井達也²⁾、北村嘉章¹⁾

1) 徳島大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) JA 高知病院 耳鼻咽喉科

好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）症例の鼻茸における味覚受容体および2型サイトカインの発現を、非好酸球性鼻副鼻腔炎（non-ECRS）症例の篩骨洞粘膜と比較した。その結果、旨味受容体であるT1R1と苦味受容体であるT2R4、T2R10、T2R38およびIL-4がECRS群で有意に発現が亢進していた。一方、T1R2とT1R3発現には有意差を認めな

かった。これまで苦味受容体T2R38は副鼻腔炎との関連が報告されているが、本研究ではT2R38だけでなくT1R1とT2R4、T2R10も高発現を示したことから、旨味受容体やT2Rファミリーが好酸球性鼻副鼻腔炎の病態に関与している可能性が示唆された。

舌がん免疫タイプの層別化と筋芽細胞由来 CAF の関与

萬 顕、高野賢一

札幌医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

舌がんにおける腫瘍免疫微小環境（TIME）は、予後や免疫チェックポイント阻害薬に対する治療反応において重要である。多くの腫瘍で腫瘍内免疫細胞の浸潤様式に基づく免疫タイプとして Infiltrated、Excluded、Desert 型に分類され層別化されてきた。近年、免疫タイプに基づく解析は腫瘍の生物学的理解を深める手段として注目されてい

る。本研究では、舌がん症例における免疫タイプの特徴を明らかにし、それらとがん関連線維芽細胞（CAF）の分布および性質との関連について検討した。特に舌筋組織に由来する筋芽細胞が CAF の起源となる可能性に着目し、腫瘍免疫との関係性について新たな示唆を得たので報告する。

口腔扁平上皮癌における DOT1L は予後因子となりうるか

垂石羊司^{1,2)}、川寄洋平¹⁾、鈴木仁美¹⁾、山田武千代¹⁾

1) 秋田大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 大曲厚生医療センター 耳鼻咽喉科

要旨

目的：ヒストンメチル基転移酵素 DOT1L (H3K79 メチル化) は白血病や固形癌で腫瘍進展・予後不良と関連が示されているが、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における臨床的意義は十分に検証されていない。本研究は、OSCC 切除標本における DOT1L 発現と生存予後 (OS/PFS) の関連を検討した。

方法：OSCC 症例 (n=80) のパラフィン標本に DOT1L 免疫染色を施行し、DOT1L index = Area (0-3) + Intensity (0-3) でスコア化、0-4を Low (n=25)、5-6を High (n=55) と定義した。主要評価項目は OS、PFS。Kaplan-Meier 法・log-rank 検定で群間比較を行い、多変量解析 (Cox 比例ハザード) も実施した。

結果：5 年 OS の群間差は有意でなく (p=0.815)、5 年 PFS も有意差を認めなかった (p=0.470)。多変量解析においても DOT1L は独立した予後因子とはならなかった。

結論：本コホートでは、DOT1L 高発現は OS/PFS と有意な関連を示さず、OSCC における DOT1L の予後マーカーとしての有用性は確認できなかった。治療感受性 (化学療法・放射線化学療法) への影響や他部位 (咽頭・喉頭) への拡張検討が今後の課題である。

キーワード：口腔扁平上皮癌、DOT1L、H3K79、免疫染色、予後因子

はじめに

DOT1L (Disruptor of Telomeric Silencing 1-like) は、ヒストン H3 のリジン79 (H3K79) を特異的にメチル化する唯一の酵素であり、クロマチン構造

の変化を介して遺伝子転写を制御する⁸⁾。ヒストン修飾は発癌に密接に関与し、DOT1L は混合型白血病 (MLL) の病態形成に深く関与することが知られている^{5,6)}。このため、DOT1L 阻害薬は白血病を対象とした臨床試験が進められており、治療標的として注目されている⁷⁾。

一方で、DOT1L の異常発現は固形癌でも確認されており、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌などで腫瘍の悪性度や予後不良と関連することが報告されている¹⁻³⁾。特にトリプルネガティブ乳癌では、DOT1L が癌幹細胞の自己複製能を維持し、治療抵抗性の一因となることが示されている⁴⁾。大腸癌においても DOT1L が c-MYC 経路を介して腫瘍増殖を促進することが知られている¹⁰⁾。

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は依然として予後不良の悪性腫瘍であり、局所再発や遠隔転移、治療抵抗性が臨床上的大きな課題となっている。近年、HNSCC において DOT1L 高発現が腫瘍の進展や予後不良と関連するとの報告もみられるが⁹⁾、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における臨床的意義は明らかではない。そこで本研究では、OSCC における DOT1L の発現と予後との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

本研究では、当科において手術を施行した口腔扁平上皮癌 (OSCC) 患者80例を対象とした。対象症例の臨床情報として、年齢、性別、病期、治療内容などを収集し、患者背景因子を記録した (表 1)。

摘出標本に対して免疫組織化学染色を行い、

DOT1L の発現を評価した。染色性の評価は、腫瘍細胞における陽性細胞の面積 (Area 0-3 点) と染色強度 (Intensity 0-3 点) をそれぞれスコア化し、両者の合計値を DOT1L index として算出した⁶⁾。算出した DOT1L index の値に基づき、0~4 点を Low-DOT1L 群 (n=25)、5~6 点を High-DOT1L 群 (n=55) に分類した (図 1)。

予後解析では、全生存期間 (overall survival, OS) および無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) を評価指標とした。OS および PFS の算出には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較は log-rank 検定により行った。また、独立した予後因子を探索する目的で Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を実施した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究はヘルシンキ宣言の倫理規範に則り実施された。研究計画は秋田大学医学部倫理委員会の承認を受けており、すべての症例について書面によるインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報保護法に準拠し、患者個人が特定されないように十分に配慮した。

結果

本研究は、OSCC における DOT1L 発現と予後との関連を臨床検体で初めて検討した報告である。

表 1 口腔扁平上皮癌 (OSCC) 患者における DOT1L 発現別の臨床病理学的因子

患者背景		
年齢		66.0 ± 14.0
性別(男/女)		60/20
T 分類	T1	15 (18.8%)
	T2	23 (28.8%)
	T3	21 (26.2%)
	T4	21 (26.2%)
N 分類	N0	52 (65.0%)
	N1	6 (7.5%)
	N2	16 (20%)
	N3	6 (7.5%)
M 分類	M0	80 (100.0%)
Stage 分類	I	17 (21.2%)
	II	17 (21.2%)
	III	16 (20.0%)
	IV	30 (37.6%)
腫瘍部位	舌	43 (53.7%)
	扁桃	16 (20.0%)
	歯肉	9 (11.2%)
	口腔底	5 (6.3%)
	頬粘膜	3 (3.8%)
	口唇	2 (2.5%)
	口蓋	2 (2.5%)

Low-DOT1L 群 (n=25) と High-DOT1L 群 (n=55) の患者背景因子。年齢、性別、腫瘍の原発部位、TNM 分類を示す。

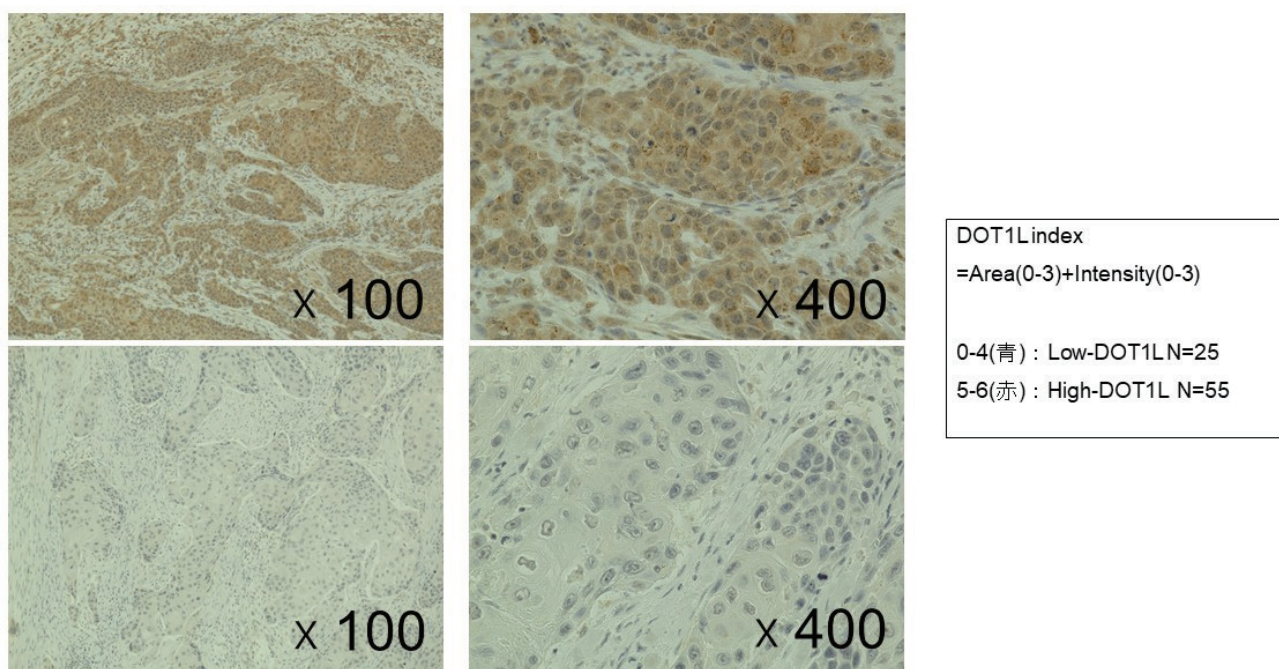


図 1 口腔扁平上皮癌における DOT1L 免疫染色像 (上段) High-DOT1L 発現例、(下段) Low-DOT1L 発現例。高発現例は細胞質と核内に陽性反応を認める。

その結果、DOT1L の高発現は OS や PFS に影響を及ぼさず (図 2)、予後因子とはならなかった (表 2)。これは、乳癌や卵巣癌などにおいて DOT1L が予後不良因子とされている報告¹⁻⁴⁾や、大腸癌における腫瘍促進作用¹⁰⁾とは異なる結果である。

卵巣癌では DOT1L 高発現が OS・PFS の低下に関連し^{2,3)}、トリプルネガティブ乳癌では癌幹細胞性維持に関与することが示されている⁴⁾。また HNSCC 全体においても DOT1L 高発現が腫瘍進展や予後不良と関連するとの報告がある⁹⁾。しかし OSCC では同様の関連は認められなかった。これは癌種ごとに DOT1L の作用機序が異なる可能性や、OSCC では予後を規定する因子として局所浸

潤・リンパ節転移・治療反応性などの臨床因子の影響がより大きい可能性が考えられる。

さらに、DOT1L は予後に直接関与しないものの、放射線や化学療法に対する感受性に関与している可能性がある。エピジェネティック因子は抗癌剤耐性や放射線抵抗性と関連することが知られており⁷⁾、DOT1L についても今後治療反応性との関連を検討する必要がある。

本研究は単施設80例という制約があり、大規模多施設共同研究による検証が望まれる。また、OSCC に限定せず咽頭癌や喉頭癌を含む HNSCC 全体を対象とすることで、DOT1L の役割をより広く理解できる可能性がある。

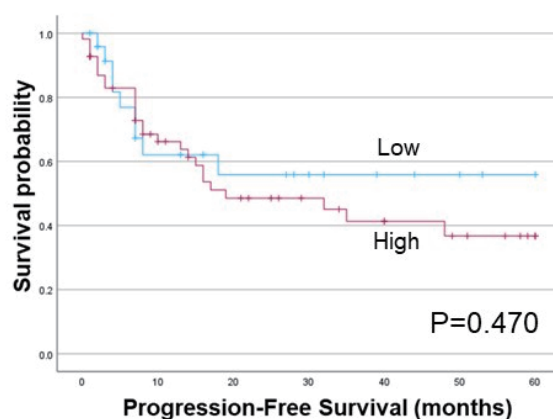
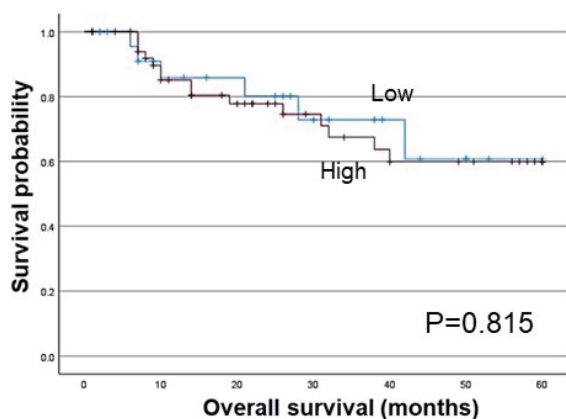


図2 DOT1L 発現別にみた口腔扁平上皮癌患者の全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) Kaplan-Meier 法による生存曲線を示す。患者は DOT1L 発現に基づき、Low-DOT1L 群 (n=25) および High-DOT1L 群 (n=55) に分類した。両群間で 5 年全生存率 (OS) に有意差は認められなかった (p=0.815)。また無増悪生存期間 (PFS) でも有意差は認められなかった (P=0.470)。

表2 口腔扁平上皮癌における DOT1L 発現と予後に関する多変量解析

OS

	有意確率	Exp(B)	Exp(B) の 95.0% CI	
			下限	上限
DOT1L	0.231	2.016	0.64	6.352
年齢>65	0.819	1.116	0.436	2.857
性(f/m)	0.227	0.487	0.151	1.564
T(1-2/3-4)	0.016*	6.098	1.403	26.502
N(0/1-3)	0.020*	3.065	1.191	7.888
stage(1-2/3-4)	0.162	0.34	0.075	1.54

PFS

	有意確率	Exp(B)	Exp(B) の 95.0% CI	
			下限	上限
DOT1L	0.22	1.679	0.734	3.839
年齢>65	0.99	0.996	0.5	1.984
性(f/m)	0.165	0.533	0.219	1.295
T(1-2/3-4)	0.010*	5.42	1.493	19.669
N(0/1-3)	0.005**	2.974	1.393	6.348
stage(1-2/3-4)	0.112	0.322	0.08	1.301

* : P<0.05, ** : P<0.01

全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) について、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果を示す。解析項目には年齢、性別、病期 (TNM)、治療法および DOT1L 発現を含めた。DOT1L 発現はいずれの解析においても独立した予後因子とはならなかった。

考察

本研究は、OSCCにおけるDOT1L発現と予後との関連を臨床検体で初めて検討した報告である。その結果、DOT1Lの高発現はOSやPFSに影響を及ぼさず、予後因子とはならなかった。これは、乳癌や卵巣癌などにおいてDOT1Lが予後不良因子とされている報告¹⁻⁴⁾や、大腸癌における腫瘍促進作用¹⁰⁾とは異なる結果である。

卵巣癌ではDOT1L高発現がOS・PFSの低下に関連し^{2,3)}、トリプルネガティブ乳癌では癌幹細胞性維持に関与することが示されている⁴⁾。またHNSCC全体においてもDOT1L高発現が腫瘍進展や予後不良と関連するとの報告がある⁹⁾。しかしOSCCでは同様の関連は認められなかった。これは癌種ごとにDOT1Lの作用機序が異なる可能性や、OSCCでは予後を規定する因子として局所浸潤・リンパ節転移・治療反応性などの臨床因子の影響がより大きい可能性が考えられる。

さらに、DOT1Lは予後に直接関与しないものの、放射線や化学療法に対する感受性に関与している可能性がある。エピジェネティック因子は抗癌剤耐性や放射線抵抗性と関連することが知られており⁷⁾、DOT1Lについても今後治療反応性との関連を検討する必要がある。

本研究は単施設80例という制約があり、大規模多施設共同研究による検証が望まれる。また、OSCCに限定せず咽頭癌や喉頭癌を含むHNSCC全体を対象とすることで、DOT1Lの役割をより広く理解できる可能性がある。

まとめ

本研究は、OSCCにおけるDOT1L発現が予後因子とならないことを明らかにした。これは他癌種における報告と異なり、DOT1Lの作用が癌種特異的であることを示唆している。今後は治療感受性や再発率との関連を含めた解析、大規模多施設での検証が必要である。DOT1LはOSCCにおいて直接的な予後予測因子とはならないものの、新たな治療戦略や予後予測モデルを構築するための一つの候補分子として、今後も検討すべき意義を持つと考えられた。

文献

- 1) Steger DJ, Lefterova MI, Ying L, et al: DOT1L/KMT4 recruitment and H3K79 methylation are ubiquitously involved in transcriptional regulation of active genes. *Mol Cell Biol.* 2008; 28: 2825–36.
- 2) Jo SY, Granowicz EM, Maillard I, et al: Epigenetic regulation of leukemogenic MLL fusion proteins by the histone methyltransferase DOT1L. *Blood* 2011; 117: 2112–21.
- 3) Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA, et al: Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. *Cancer Cell* 2011; 20: 53–65.
- 4) Basheer F, Huntly BJ: DOT1L inhibition: a promising therapeutic approach for the treatment of MLL-rearranged leukemia. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 20–8.
- 5) Alexandrova E, Jacobson K, Lee J, et al: Histone methyltransferase DOT1L as a promising epigenetic target for treatment of solid tumors. *Front Genet* 2022; 13: 864612.
- 6) Zhang X, Wang Y, Qian Z, et al: Prognostic and therapeutic value of disruptor of telomeric silencing-1-like (DOT1L) expression in patients with ovarian cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 29.
- 7) Chava S, Bugide S, Edwards YJ, et al: Disruptor of telomeric silencing 1-like promotes ovarian cancer tumor growth by stimulating pro-tumorigenic metabolic pathways and blocking apoptosis. *Oncogenesis.* 2021; 10: 48.
- 8) Kurani H, Phatak P, Rajan R, et al: DOT1L is a novel cancer stem cell target for triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28: 1948–65.
- 9) Liu Y, Chen L, Xu Z, et al: DOT1L promotes proliferation and invasion in colorectal cancer through H3K79 methylation-mediated c-Myc activation. *Clin Epigenetics* 2019; 11: 167.
- 10) Yamada T, Suzuki H, Kawamura T, et al: High DOT1L expression correlates with tumor progression and poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146: 157–67.

マウス声帯に対する単回照射後の急性期における 動的組織変化の検討

松瀬春奈¹⁾、岡野慎士²⁾、井上 剛³⁾、熊井良彦¹⁾

1) 長崎大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 長崎大学病院 病理診断科

3) 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 内臓機能生理学

【背景】

放射線照射による声帯の炎症、線維化の詳細は未だ不明である。

【目的】

照射後2週以内の声帯の組織学的変化の検討。

【方法】

C57Bl/6J マウスの頸部に20 Gy 単回 X 線照射を行い、1～14日後に摘出した声帯の連続切片を HE 染色し、組織学的変化を評価した。

【結果】

1日目には上皮細胞に萎縮を認め、2～3日目にはびらん性変化および上皮層構造の乱れが観察された。5～7日目には基底細胞様細胞の増生を含む再生の初期変化を示す上皮細胞も出現した。14日目には核の大小不同を伴う変性性上皮異形成を呈する所見が観察された。

【結語】

マウス声帯への放射線照射により、急性期より細胞の変性・萎縮を認めたのち細胞増殖が生じることが示唆された。

当科および関連施設における 内転型痙攣性発声障害症例のまとめ

脇坂理紗¹⁾、國部 勇²⁾、片田彰博³⁾、高原 幹¹⁾

1) 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 札幌東徳州会病院 耳鼻咽喉科 頭頸部外科

3) 旭川赤十字病院 耳鼻咽喉科

はじめに

痙攣性発声障害 (spasmodic dysphonia: SD) は、内喉頭筋の不随意収縮により声の途切れや詰まりを生じる疾患であり、喉頭の局所的ジストニアと考えられている¹⁾。とくに内転型 SD は全 SD 症例の約90～95%を占め、日常生活への影響が大きい²⁾。治療としては内喉頭筋内注入術（以下、ボツリヌストキシン注入術）や外科的治療が行われている。今回、当科および関連施設における内転型 SD 患者の治療成績を検討した。

対象と方法

対象は、2018年4月～2023年12月に当科および関連施設で治療を行った内転型痙攣性発声障害53例とした。年齢中央値は32.5歳（16～68歳）である。治療はボツリヌストキシン注入術、甲状軟骨形成術Ⅱ型、甲状披裂筋切除術を施行した。治療効果の評価には自覚的評価尺度である Voice Handicap Index-10 (VHI-10) を用い、診断・重症度分類は厚生労働省研究班の基準に準拠した。

結果

初回治療はボツリヌストキシン注入術が51例、甲状軟骨形成術Ⅱ型が2例であった。その後も40

例がボツリヌストキシン注入術を継続し、注射件数は延べ151件に及んだ。また、初回注入後に外科的治療へ移行した症例は5例であり、内訳は甲状軟骨形成術Ⅱ型3例、甲状披裂筋切除術2例であった。いずれの治療法においても VHI-10 は治療前と比較して有意に低下し、音声症状の改善が認められた。一方で、北海道では本治療を行う施設が限られることから、定期通院が困難で治療を自己中断する症例もみられた。

結論

当科および関連施設で治療を行った内転型痙攣性発声障害53例を検討したところ、ボツリヌストキシン注入術および外科的治療はいずれも良好な治療成績を示した。通院が困難な症例では外科的治療を選択する傾向も認められ、患者背景に応じた治療選択の重要性が示唆された。

文献

- 1) Aronson AE, Bless DM: Spasmodic dysphonia. Clinical Voice Disorders Fourth Edition. Thieme Medical Publishers, New York, 2009; 101-33.
- 2) 讃岐徹治：痙攣性発声障害の診断と治療．耳鼻咽喉科臨床 2025; 118: 477-84.

甲状腺癌に対する経皮的新規治療デバイスを用いた 分子標的薬併用放射線療法の開発

福井研太¹⁾、鈴木健介¹⁾、岩井 大¹⁾、荏原充宏²⁾、木村風香²⁾、
藤澤七海²⁾、吉田明史³⁾、海堀昌樹⁴⁾、三谷彰俊¹⁾、嶋村晃宏¹⁾、
小林良樹¹⁾、尹 泰貴¹⁾、神田 晃¹⁾、Le Thi Kieu Nhi¹⁾、
Khuc Thi Tai Linh¹⁾、HO DANG QUAN¹⁾、八木正夫¹⁾

- 1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 2) 国立研究開発法人物質・材料研究機構
- 3) 関西医科大学 外科
- 4) 関西医科大学 肝臓外科

進行甲状腺癌に対する放射線治療（外照射/I131）やレンバチニブなどの分子標的薬の効果は限定的であり、有害事象も問題となる。そのため甲状腺癌に対する新たな治療戦略として、我々は新規治療デバイスとなるレンバチニブ含有ファイバーシートの治療効果と安全性に注目している。今回我々は、甲状腺癌モデルマウスを用いてレンバチ

ニブ含有ファイバーシートと放射線外照射の治療効果を *in vivo* で検討した。その結果、レンバチニブ含有ファイバーシートの高い治療効果と、分子標的薬との相乗効果が示唆された。この研究の発展により、甲状腺癌に対する抗腫瘍効果の高く、かつ副作用の少ない新たな分子標的薬併用放射線療法の開発が期待される。

反回神経麻痺動物モデルの機能評価法の検討

荒木直人、倉上和也、寺田小百合、天野彰子、伊藤 吏

山形大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

はじめに

反回神経麻痺は声帯運動障害を来し、嗄声や嚥下障害等の障害を引き起こす。その治療には喉頭形成術、声帯内注入術などがあるが、声帯運動が改善する根本的治療は存在しない。基礎研究においても、動物モデルを用いた反回神経再生を目的とした研究が国内外で多数行われているが、十分な声帯運動の改善が得られた報告は未だ認められない。動物モデルの反回神経再生の評価は内視鏡による声帯運動の評価、甲状披裂筋や後輪状披裂筋の電気生理学的評価、甲状披裂筋や反回神経の組織学的評価等が行われている。その中で声帯運動の評価は安静呼吸時における吸気時の自発的な声門開大運動の有無やその程度により評価されることが多く、声門閉鎖機能を反映した評価法は確立されていない。今回われわれは、動物モデルにおける声門閉鎖機能を反映した声帯運動の新規評価法の確立を目指した声門閉鎖誘導と画像撮影の手法について報告する。

対象と方法

モデルラットに全身麻酔を行い、細径内視鏡を用いて経口腔的に喉頭を観察し、声帯麻痺のない正常個体での各手法における反応を評価した。モデルラットには18週齢のWister系ラットのメスを用いた。全身麻酔はメedetミジン 0.15mg/0.15ml/kg、ミダゾラム 2mg/0.4ml/kg、ブトルファノール2.5mg/0.5ml/kg の3種混合麻酔の皮下注射にて行い、内視鏡は1.9mm径の30°斜視鏡(ELP-USB8MP02G-SFV; ELP, 深圳, 中国, 27301BA; KARL STORZ, Tuttlingen, ドイツ)を使用した。1. 安静呼吸時、2. 反回神経電気刺激時、3. 喉頭・気管内への刺激

による声門閉鎖反射や咳反射の誘発時の喉頭を観察した。電気刺激と気管内への刺激を行うための外科処置として、前頸部を頭尾側方向に切開し、正中から前頸筋を左右に開排して気管を露出し、左気管傍で反回神経を同定した。反回神経の電気刺激にはバイポーラフック型刺激電極(EKM2-5050; 日本バイオリサーチ株式会社, 愛知県, 日本)と電気刺激装置(PL26TLS; ADInstruments, Dunedin, ニュージーランド)を用いた。8-10気管輪の位置で左反回神経を、1Hzもしくは60Hzの間隔で1mA、0.001秒の刺激を行った。喉頭や気管内への刺激は、①5mlシリンジに接続した3mm径のチューブを用いた喉頭内腔への瞬間送風、②内視鏡先端での擦過による喉頭蓋粘膜刺激、③耳科手術用鋭匙を用いた喉頭蓋粘膜刺激、④第5-6気管輪に穿刺した21G翼状針からの5%酢酸0.1ml気管内注入により行った。それぞれの処置を行った際の声門閉鎖の誘導とその画像評価の適否につき、喉頭内腔を観察し、検討した。

結果

1. 安静呼吸時

声門は常に開大しており、吸気時にさらに声帯、披裂軟骨の自発的な外転を認めた(図1)。

2. 反回神経電気刺激時

1Hzの刺激では電気刺激にあわせて声帯、披裂軟骨ともに一瞬の内転を認めた。60Hzの刺激では刺激中に持続的な内転を認めた。声帯は正中付近まで内転したが、披裂軟骨はごく僅かな内転を認めるのみであった(図2)。

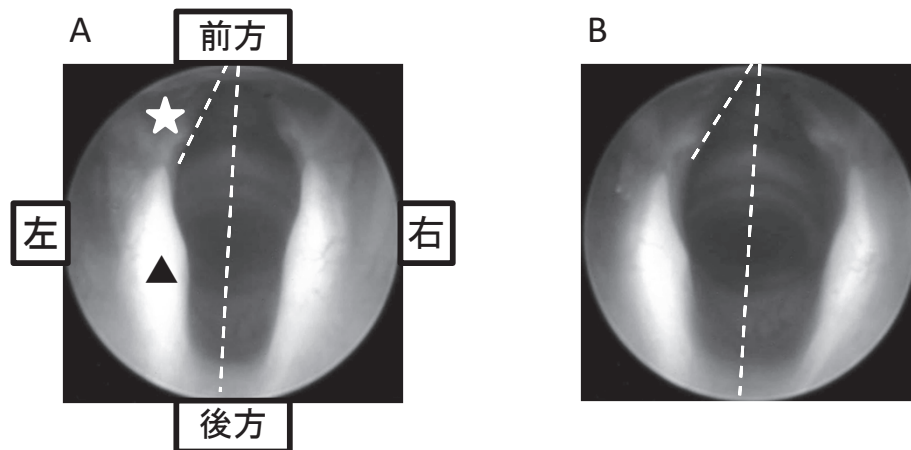


図1 安静呼吸時の喉頭
A 呼気時 B 吸気時
★：声帯 ▲：披裂軟骨
破線：前交連と後交連を結んだ声門正中と左声帯遊離縁のライン

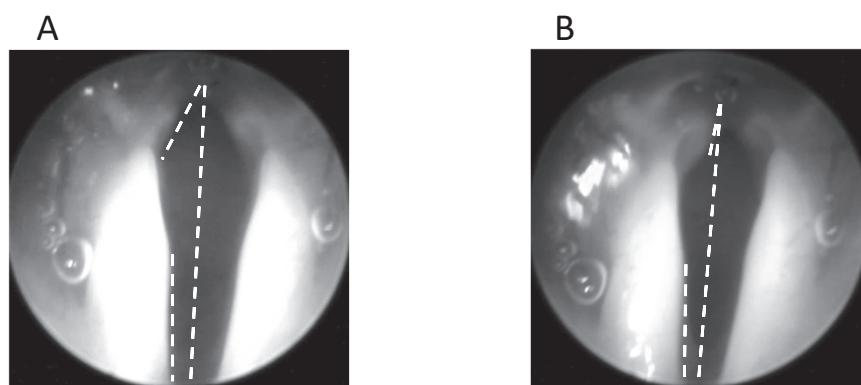


図2 左反回神経電気刺激（1 mA, 0.1 msec, 60 Hz）時の喉頭
A 非刺激時 B 刺激時
破線：声門正中、左声帯遊離縁、披裂軟骨内側縁のライン

3. 喉頭、気管内刺激による声門閉鎖反射・咳反射誘発時

シリンジに接続した細径チューブによる喉頭内腔への瞬間送風では声門閉鎖反射は誘発されなかった。内視鏡先端の接触による喉頭蓋粘膜刺激では、声門閉鎖反射が誘発され声帯と披裂軟骨の内転を認めたが、視点の固定ができず声門閉鎖時と開大時とで同一の画角で撮影することが困難であった。また、声門閉鎖時は喉頭蓋への接触刺激を行うため声門に近接しており、声門後方の観察が困難であった。鋭匙による喉頭蓋粘膜刺激でも声帯と披裂軟骨の内転を認めたが、経口腔的に内視鏡と鋭匙を同時に挿入し操作するため、視野の固定が不安定であった。気管内への酢酸注入では声帯、披裂軟骨ともに咳反射による内転が反復して認められた。酢酸注入後の喉頭観察時には酢酸

の喀出のため視野の汚染を認めた（図3）。

考察

動物モデルにおいて喉頭内腔を観察するには、全身麻酔下に内視鏡等を用いて観察する必要がある。そのためこれまでの動物モデルを用いた基礎研究では、声帯運動の評価は主に安静呼吸時における声帯や披裂軟骨の動きの有無や、開大時と非開大時の角度の差、声門の面積等で評価がなされてきた¹⁻⁵⁾。安静呼吸時の声門は常に開大した状態であり、吸気時にさらに開大する運動を認める。吸気に一致する後輪状披裂筋の静止電位を測定した報告もあり¹⁾、安静呼吸時の声帯運動の評価は主に声門開大機能の評価となると考えられた。反回神経再生研究において、声帯運動の改善は最も重要な目的であり、生理的に重要である声門閉

鎖機能を評価することが必要であると考えられる。そのためには何らかの方法で声門閉鎖を誘発して評価を行う必要があると考えられた。既報告ではイヌを用いた研究で軟性内視鏡を用いて披裂粘膜へ接触刺激を行い、反応の有無を評価した報告⁶⁾がある。また、ラットを用いた研究で脳幹に刺激電極を穿刺し刺激することで強制的に発声させる音声酷使モデルラットを作製した報告⁷⁾があり、声門を閉鎖させる手技として有用と考えられる。しかしながら喉頭以外の侵襲も大きく、声門閉鎖機能を反映した声帯運動の定量的評価は確立されていないのが現状である。

反回神経の電気刺激時の評価では、1 Hz の刺激では一瞬の反応を認めるのみであり、最も内転した状態を誘発できていない可能性や、フレームレートの高いカメラを使用しないと内転した瞬間を捉えづらいという問題があった。60Hz の高頻度刺激では擬似的に内転した状態を持続させ確認することが可能であった。しかし、反回神経の電気

刺激での反応では声帯は正中に近い位置まで内転したが、披裂軟骨は僅かな内転を認めるのみであり乖離を認めた。これは反回神経のすべての線維を刺激するために内転筋のみではなく外転筋も同時に反応し拮抗しているためと考えられた。披裂軟骨はその拮抗反応により僅かな内転のみにとどまるが、声帯は甲状披裂筋の収縮により膜様部が腫脹するような変化が生じるため正中に近い位置まで内転すると考えられた。したがって、本来の内転機能を誘発するには単に反回神経を刺激するだけではなく、外転筋の機能をブロックした状態で刺激する必要がある。反回神経声門開大枝の切断モデル⁸⁾を作製する、ボツリヌス毒素を注射するなどして後輪状披裂筋の機能を選択的に阻害する工夫が必要となる。

声門閉鎖反射・咳反射の誘発時の評価については、各手法において問題点があった。喉頭内腔への瞬間的な送風では声門閉鎖は誘発されなかった。内視鏡先端の擦過による喉頭蓋粘膜刺激では、声

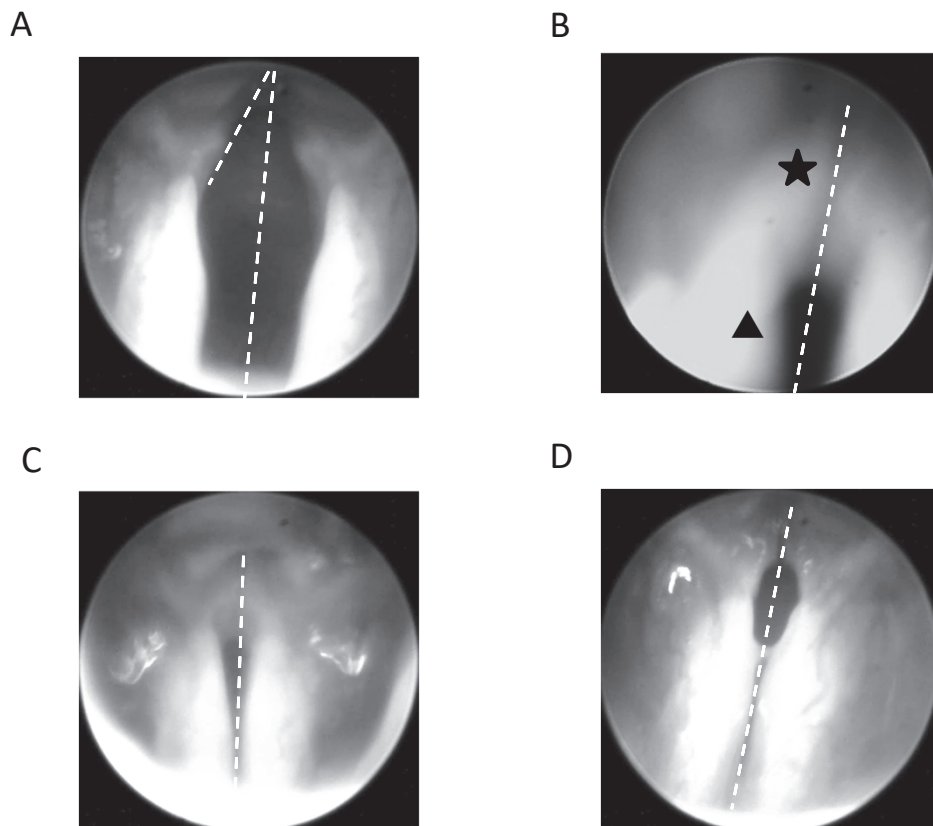


図3 喉頭、気管内への刺激による声門閉鎖反射、咳反射の誘発時の喉頭
A 非刺激時 B 内視鏡先端での擦過による喉頭蓋粘膜刺激時
C 鋭匙での擦過による喉頭蓋粘膜刺激時 D 酢酸注入による気管内刺激時
★：声帯 ▲：披裂軟骨
破線：声門正中と左声帯遊離縁のライン

帯・披裂軟骨ともに内転を認めたが、視点の固定および喉頭全体の観察ができず、定量評価が困難と考えられた。鋭匙を用いた喉頭蓋粘膜刺激、酢酸注入による気管内刺激では、誘発された声門閉鎖の瞬間を撮影することが可能であった。しかし、鋭匙を用いた喉頭蓋粘膜刺激では、内視鏡の他にデバイスを入れる必要があるため、操作・視野が不安定になるという欠点があり、酢酸注入による気管内刺激では、酢酸喀出により視野が汚染されるといった問題点として挙げられた。声門閉鎖反射・咳反射は下気道への異物侵入を防ぐための生体反応であり、動物モデルにおいて生理的かつ能動的な声門閉鎖機能を反映した声帯運動であると考えられる。その際の声門閉鎖時、開大時の声帯や披裂軟骨の角度、声門の面積等の差を画像解析により算出することが、生理的かつ能動的な声帯運動の評価であると考えられ、さらなる検討が必要であると考えている。

まとめ

動物モデルを用いた声帯運動の評価方法について検討を行った。従来行われてきた安静呼吸時の評価は主に声門開大機能を反映するものであり、反回神経再生研究における声帯運動評価には声門閉鎖機能を反映した評価法がより望ましいと考えられた。反回神経の電気刺激では外転筋による拮抗のため、声帯の内転と披裂軟骨の内転の程度に乖離が認められ、本来の内転機能を正確に反映していない可能性が考えられた。生理的な声門閉鎖機能を反映する評価法としては、喉頭・気管内への刺激で声門閉鎖反射・咳反射を誘発し、声門閉鎖時と開大時の画像を比較・解析する手法が、より適切であると考えられた。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文献

- 1) Suzuki H, Araki K, Matsui T, et al: TrkA inhibitor promotes motor functional regeneration of recurrent laryngeal nerve by suppression of sensory nerve regeneration. *Sci Rep* 2020; 10: 16892.
- 2) Asai R, Ishii S, Mikoshiba I, Kazama T, et al: Functional recurrent laryngeal nerve regeneration using a silicon tube containing a collagen gel in a rat model. *PLoS One* 2020; 15: e0237231.
- 3) Yoshimatsu M, Nakamura R, Kishimoto Y, et al: Recurrent laryngeal nerve regeneration using a self-assembling peptide hydrogel. *Laryngoscope* 2019; 130: 2420-7.
- 4) Wang B, Yuan J, Chen X, et al: Functional regeneration of the transected recurrent laryngeal nerve using a collagen scaffold loaded with laminin and lamin-binding BDNF and GDNF. *Sci Rep* 2016; 6: 32292.
- 5) Kumai Y, Aoyama T, Nishimoto K, et al: Recurrent laryngeal nerve regeneration through a silicone tube produces reinnervation without vocal fold mobility in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122: 49-53.
- 6) Chitose S, Sato K, Fukahori M, et al: Recurrent laryngeal nerve regeneration using an oriented collagen scaffold containing schwann cells. *Laryngoscope* 2017; 127: 1622-77.
- 7) 山口健吾, 北原 哲, 小倉雅実, 他: 声帯ポリープの発生機序に関する実験的研究. *耳展* 1996; 39: 512-7.
- 8) 荒木幸仁, 鈴木 洋, 関 雅彦, 他: 喉頭機能回復を目指した反回神経再生への取り組み. *喉頭* 2024; 36: 88-93.

日本における認知症の危険因子の 集団寄与危険割合（PAF）について

和佐野浩一郎

東海大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Livingston らによるランセット委員会報告において、認知症発症に関わる因子に関するメタアナリシスの結果から各因子の集団寄与危険割合（PAF）が報告された。中年期以降の難聴の占める割合が大きいことから、我々耳鼻咽喉科医による難聴対策への取り組みが重要視されている。一方でこれらの報告は世界全体における各因子の有病率をも

とにして算出されたデータであることから、日本国内の実情を表しているとはいえない。そこで我々は日本国内の様々なデータベースを統合することで、日本独自の PAF を算出したので報告する。本研究は駐日デンマーク大使館の支援のもとで行われているコペンハーゲン大学認知症センターの Kasper Jørgensen 氏との共同研究である。

耳垢型決定遺伝子 *ABCC11* 多型と 中耳真珠腫の発症リスク

楠 威志¹⁾、原 聡¹⁾、岡田弘子¹⁾、中川 大²⁾、豊田 優³⁾、
菊池 賢⁴⁾、PiterK. Plinkert⁵⁾、Serkan Sertel⁵⁾

1) 順天堂大学 耳鼻咽喉科

2) 中部大学

3) 防衛医科大学

4) 東京女子医科大学

5) ハイデルベルク大学

緒言：耳垢決定型遺伝子 *ABCC11* 遺伝子多型と中耳真珠腫発症リスクについて検討した。

対象と方法：中耳真珠腫患者および健常耳（コントロール）の血液から抽出した DNA を、*ABCC11* 538G>A を含む領域を PCR で増幅し、当該一塩基多型のシーケンス解析を行った。

結果：健常耳群では100症例中乾性耳垢84%、湿性耳垢16%であった。中耳真珠腫67症例では、乾性

耳垢51%に対し湿性耳垢49%であった。中耳真珠腫症例群は、健常耳群にくらべて有意に湿性耳垢の割合が高かった。

結論：日本より湿性耳垢の多いヨーロッパ、アフリカの方が、日本人に比べ中耳真珠腫罹患率が高いとされている。これらの報告と本研究結果を考慮すると、湿性耳垢が中耳真珠腫の発症リスクになる可能性が示唆された。

カルシウムイメージングを用いた 遺伝子改変ゼブラフィッシュの表現型解析

西村省吾、菅原一真

山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学

はじめに

当科およびシステムズ再生・病態医化学では、これまで遺伝性難聴の病態解明を目的とした共同研究において、ゼブラフィッシュを用いて内耳における形態学的変化や聴覚・平衡覚などの表現型の評価を行ってきた¹⁾。

常染色体劣性遺伝形式 (DFNB) かつ非症候群性難聴のうち、有毛細胞に発現している遺伝子をターゲットとし、これまでに LOXHD1 遺伝子、TMPRSS3 遺伝子、STRC 遺伝子についてそれぞれノックアウト (KO) モデルを作成した。これら遺伝子の発現局在を解析した結果、主に LOXHD1A・TMPRSS3A3B・STRC は内耳、LOXHD1B は側線器に発現していることが判明した²⁻⁴⁾。共焦点顕微鏡による観察では、有毛細胞の形態や配列・数に明らかな有意差はなかったが、行動解析において、LOXHD1B ノックアウト胚は水流負荷時の遊泳行動に異常が認められた⁵⁾。一方、STRC ノックアウト胚は過重力負荷 (5G) や暗所負荷 (赤外線カメラによる評価) などの追加刺激を課しても、明らかな行動異常は認められなかった。

ヒト STRC 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式の非症候群性難聴 DFNB16 の原因遺伝子であり、染色体 15q15.3 に位置する⁶⁾。有毛細胞に発現し、聴毛間の結合に関係する Stereocilin 蛋白をコードしている⁷⁾。難聴者における STRC 変異・欠損の頻度は 1~5% とされ、日本人難聴者においても本遺伝子の関与が示唆される症例が同定されている。その臨床像は、主に軽~中等度の感音難聴を引き起こすことが特徴である⁸⁾。

本研究では、先行研究に引き続き STRC に着目し、KO 個体においては代償的な他遺伝子の活性化 (遺伝子補償作用) 等により表現型がマスクされていた可能性が考えられたため、STRC ノックダウン (KD) の表現型を評価したので、ここに報告する。

方法

①ノックダウン:

STRC のノックダウンを行うため、翻訳阻止型アンチセンスモルフォリノオリゴヌクレオチド (*zstrc*_TBMO: 5'-TCCTCCGTGTTGCATTTTACAAGT-3') を使用した。同モルフォリノを濃度 1 ng/ μ l に調整のうえ、1 細胞期でインジェクションを行った。

その後、生後 5 日目胚をプラスチック包埋し、組織切片を作製してヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施し、光学顕微鏡下に観察を行った。

②生体蛍光イメージング:

生体のまま有毛細胞の観察を行う方法として、メカノセンサリートランスダクション (MET) チャネルを介して細胞内に取り込まれる蛍光色素で標識することで、有毛細胞の可視化を試みた。

細胞膜のイオンチャネルや輸送体を蛍光標識する特性を持ち、かつ MET チャネルの透過性ブロッカーとしても機能する 4-Di-2-ASP (DiAsp; 分子量 394.29 g/mol, 励起波長 485 nm, 蛍光波長 603 nm) を使用した。

WT および STRC ノックダウンともに生後 5 日目胚を使用した。トリカインによる麻酔下において、5 mM の DiAsp (0.0124g/6.3ml) の 4 倍希釈液を入れたシャーレ内に胚を 5 分間暴露した。その

後、エッグウォーターを満たしたシャーレ内に2回移して余剰な色素を洗浄し、顕微鏡下に観察を行った。

③カルシウムイメージング：

これまでの形態学的観察や行動解析にとどまらず、ゼブラフィッシュの聴覚・平衡覚をより高精度に定量化可能な評価系を確立するため、本研究ではこのカルシウムイメージングを用いた機能評価系を導入することとした。

カルシウムイメージングは、カルシウムイオンと結合すると蛍光強度が変化するたんぱく質やカルシウム蛍光指示薬を細胞内に導入し、その蛍光強度の推移から細胞内カルシウムイオン濃度の動的变化を検出する方法である。

今回カルシウム蛍光指示薬として用いた GCaMP は、蛋白質で構成されたカルシウムセンサーの一種であり、改良型 GFP にカルシウム結合タンパクであるカルモジュリンと、ミオシン軽鎖フラグメントである M13 ペプチドを遺伝子工学的に結合させたものである。改良型 GFP は普段は蛍光を発していない状態だが、カルモジュリンの binding メインにカルシウムが結合することで構造変化が起こり、結果蛍光タンパクとして機能するようになる⁹⁾。また遺伝子に組み込むことが可能で、モデル動物において組織・細胞特異的プロモータと組み合わせることで、目的の細胞種における Ca^{2+} 濃度変化の特異的なイメージングを実現する。

また、GCaMP を特定の細胞のみで発現させる手法として、GAL4 エンハンサートラップ法および GAL4-UAS システムを採用した。GCaMP を UAS (Upstream Activation Sequence) の下流に配置したシステムを作製し、内耳や側線器を中心とした特定の部位のみで蛍光を発する個体を作成することとした。

Enhancer trap line に関しては、国立遺伝学研究所川上研究室¹⁰⁾ より、主に内耳・側線器が蛍光を発する4系統 (gSAIGFF233B, HGn36A, hspGGFF3A, hspGFF46B) を選別のうえ提供いただき、GCaMP-GAL4/UAS システムを用いた内耳・側線器特異的な機能的カルシウムイメージング計測系を確立した。

GCaMP による神経活動計測のための刺激法に関しては、アゴニスト刺激、遠心加速度刺激、超音

波刺激を今回は検討した。遠心加速度刺激は、微量高速遠心機 (HITACHI, CF15RXE II) を用い、過度な物理的負荷として $20,000 \times g$ 、30分間の遠心処理を施した。超音波刺激は、クオーバミニ実験用超音波発生装置を用いて 160 kHz で25分間刺激を加えたのち、画像解析ソフト FIJI にて解析を行った。

結果

①ノックダウン：

光学顕微鏡下 (60倍対物レンズ視野) において、野生型 (WT) と STRC ノックダウンを比較したところ、耳石の形態や位置、有毛細胞の数や配列に差を認めた。

②生体蛍光イメージング：

実体顕微鏡で観察すると、内耳および側線器に DiAsp が取り込まれ蛍光を発していることが確認できた。続いて共焦点顕微鏡による詳細な解析を行ったが、WT と STRC ノックダウンとの間で、有毛細胞の配列や極性に有意な差は認められなかった。

③カルシウムイメージング：

- ・アゴニスト刺激：関連文献の探索を実施したが、本評価系 (内耳・側線器) における有効なアゴニスト投与による有意な機能評価の報告は同定されなかった。
- ・遠心加速度刺激：負荷が過大であったために対象細胞の破壊 (あるいは組織崩壊) が生じ、機能評価は困難であった (図1)。
- ・超音波刺激：刺激前後で蛍光輝度に有意差は認めなかった (図2)。

考察・今後の課題

①ノックダウン：

本標本作製工程には耳石のカルシウム含有量に影響を与える脱灰操作などは含まれていないが、固定や薄切などの物理的・化学的処理が組織形態に及ぼした技術的影響 (アーティファクト) の可能性を完全に排除することはできない。したがって、これらの変化が真の表現型であるかを確定するためには、今後は連続切片を用いた立体的な評価や、サンプル数 (母数) を増やした統計学的検証によるさらなる検討を要する。さらに、モル

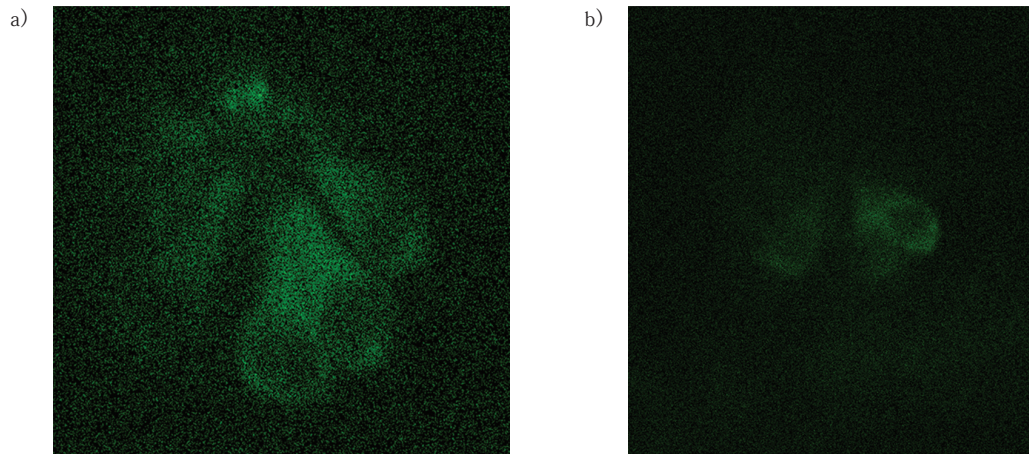


図 1
46B・GCaMP のゼブラフィッシュ生後 5 日目胚に対して、微量高速遠心機にて 20000G で30分間遠心を加える前の側線器が a)、遠心を加えた後の側線器が b) であるが、遠心後は細胞が壊れてしまい評価困難であった。

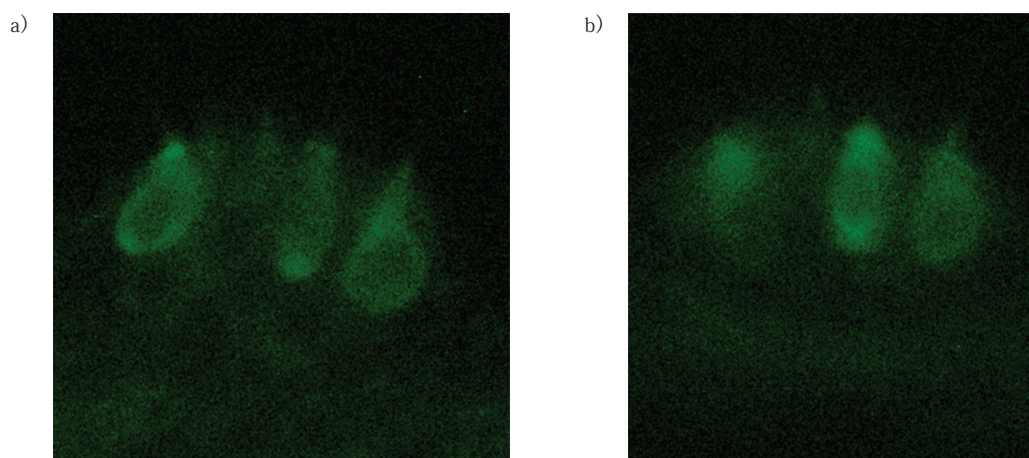


図 2
3A・GCaMP のゼブラフィッシュ生後 5 日目胚に対して、超音波刺激器にて 160Hz で25分間刺激を加える前の内耳が a)、刺激を加えた後の内耳が b) であるが、フリーソフト画像解析ツールである Fiji を用いて蛍光輝度の平均値を比較したが、有意差は認めなかった。

フォリノの注入濃度に依存した変化（濃度依存性）の有無についても、併せて詳細な検証が必要であると考えられた。

②蛍光色素による表現型解析：

Z スタックを用いた 3 次元（3D）画像の再構築による統計学的評価や、免疫染色の併用など、多角的な解析を検討している。

③カルシウムイメージング：

エンドポイント（刺激後）の評価では微小な機能変化を捉えることが困難であり、刺激を持続的に課しながら顕微鏡下でリアルタイムに蛍光輝度変化を計測するシステムが必須と考えられた。携帯用バイブレーターやピエゾスピーカー等を用いて、顕微鏡上で有効な刺激を持続的に加えるため

の装置を現在作成中である。

結語

STRC ノックダウン胚の表現型解析により、内耳における耳石の形態異常や位置の変位、および有毛細胞の構造異常（数や配列の乱れ）が誘発される可能性が示唆された。今後は同一個体での連続切片評価、モルフォリノの注入濃度依存性の比較検討、免疫染色の併用による詳細な追加評価を行う予定である。

また、カルシウムイメージング（GCaMP）に関しては、リアルタイムに蛍光を評価するための刺激装置の作成を引き続き行う予定である。

参考文献

- 1) 岩本文, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの表現型の検討. *Audiology Japan* 2022; 65(5).
- 2) 樽本俊介, 浅岡洋一, 菅原一真, 他 : ゼブラフィッシュにおける TMPRSS3 遺伝子の発現と遺伝子改変について. *Equilibrium Res* 78(5).
- 3) 樽本俊介, 浅岡洋一, 菅原一真, 他 : LOXHD1b 遺伝子 knockout ゼブラフィッシュの作成について. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 2019; 33: 29-31.
- 4) 岩本文, 樽本俊介, 菅原一真, 他 : STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの作成について. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2021; 124(4): 667.
- 5) Asaoka Y, Tarumoto S, Hirose Y, et al: LOXHD1b knockout alters swimming behavior in zebrafish. *Cell Tissue Res* 2025; 402: 243-54.
- 6) Han S, Zhang D, Guo Y, et al: Prevalence and Characteristics of STRC Gene Mutations (DFNB16): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet.* 2021; 12: 707845.
- 7) Verpy E, Leibovici M, Michalski N, et al: Stereocilin connects outer-hair-cell stereocilia to one another and to the tectorial membrane. *Journal of Comparative Neurology.* 2011; 519(2): 194-210.
- 8) Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, et al: Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Scientific Reports.* 2019; 9: 4408.
- 9) 飯野雄一 : 神経活動の可視化とその解析. 飯野研究室, http://molecular-ethology.bs.s.u-tokyo.ac.jp/labHP/J/JResearch/JResearch09_imaging.htm, 2025/11/4.
- 10) 川上浩一 : Find Image. zTRAP Kawakami Lab, zTrap Kawakami Lab. Find Image, 2025/11/4.

聴神経腫瘍の microRNA が蝸牛に与える影響

藤田 岳

神戸大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

聴神経腫瘍による聴覚障害には不明な点が多い。私達は腫瘍から分泌される細胞外小胞（EVs, エクソソーム）に着目し、聴力の良い患者の聴神経腫瘍細胞から分泌される EVs と、聴力の悪い患者から分泌される EVs を単離し、EVs 中に含まれるマイクロ RNA（miRNA）を抽出し、細胞由来の miRNA とあわせて RNA シークエンスを行った。

その結果、特に 3 種の miRNA で聴力の良い群と悪い群の間で発現が異なっていた。そのうち miR-431-5p をアデノウイルスベクター（AAV-Anc80L60）を用いてマウスの蝸牛内に導入したところ、強大音響暴露への脆弱性と蝸牛のリボンシナプスの減少がみられた。

組織透明化技術と逆行性トレーサーを用いた顔面神経核 三次元解析法の確立と病的共同運動モデルへの応用

岩田真治、山田啓之、田中武道、寺岡正人、羽藤直人

愛媛大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

顔面神経麻痺症例のなかには、「口を動かすと眼が閉じる」「閉眼時に口角が挙上する」などの病的共同運動と呼ばれる症状を呈するものがある。これは、末梢神経再生過程での神経過誤支配 (misdirection) により生じるとされているが、中枢である顔面神経核の評価は十分に行われておらず、不明な点も多い。今回我々は、逆行性トレーサー

と組織透明化技術を併用して顔面神経核の三次元モデルを構築し、口輪筋および眼輪筋を支配する神経細胞の三次元的分布を高解像度で可視化・解析する方法を確立した。さらに、病的共同運動を呈する高度顔面神経麻痺モデルにおける顔面神経核の変化を検討したので報告する。

乳児眼振（先天性眼振）の方向が水平である理由

今井貴夫^{1,2)}、真貝佳代子³⁾、佐藤 崇³⁾、北原 紘²⁾、猪原秀典³⁾

1) ベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 耳手術・めまい難聴センター

2) 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉頭頸部外科

3) 大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

要旨

注視眼振以外の中枢神経症状がなく、視運動性眼振の倒錯現象を示す症例の乳児眼振は狭義の乳児眼振と呼ばれ、狭義の乳児眼振（以下、乳児眼振）の方向は通常、水平であり、当研究で解析した40代男性の乳児眼振症例の注視眼振の方向も水平であった。乳児眼振症例では全ての視標を衝動性眼球運動のみで見ている。衝動性眼球運動で視標を中心窩で捉えるためには衝動性眼球運動が誘発される前に視標が視野内に存在している必要がある。視野は水平方向に広いので水平方向の衝動性眼球運動で最も広い範囲に存在する視標を捉えることができる。これが、乳児眼振の方向が水平である理由である。その証拠に、同名半盲を合併したために垂直方向の視野が水平方向よりも広くなっていた乳児眼振症例ではその方向が垂直になっていた。

はじめに

乳児期に観察される眼振は、その原因の如何を問わず、広義にはすべて乳児眼振と分類される。中でも狭義の乳児眼振は、注視によって増強するjerk型眼振を指す¹⁾。本論文においては、以降「乳児眼振」とは狭義の乳児眼振を意味するものとする。乳児眼振症例には、視力が得られる特定の眼位が存在し、これは「Null zone」と呼ばれる¹⁾。また、視運動性眼振検査においては、健常成人とは逆方向に眼振が生じる「視運動性眼振の倒錯現象」と呼ばれる特異な性質が認められる¹⁾。本研究では、乳児眼振症例における注視眼振を解析し、

眼振の方向がなぜそのような方向を示すのかについての解明を目的とする。

対象と方法

2024年度にベルランド総合病院 耳手術・めまい難聴センターを受診した40代男性の乳児眼振症例において、正面注視時の注視眼振を赤外線 CCD カメラにより撮影した。得られた眼球運動データは、我々が独自に開発した眼球運動解析ソフトを用いて三次元回転軸解析を行った²⁾。本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号：2022-015）。

結果

図1に正面注視時の注視眼振を示す。眼振にはわずかな回旋成分（X成分）が認められたが、主成分は水平成分（Z成分）であった。眼振は周期性方向交代性眼振であり、緩徐相の波形は指数関数的な形状を示した。黒三角で示した箇所にはfoveation periodが確認され、Z成分において認められたfoveation periodは、X成分においても同様に観察された。眼振の頻度は3 Hzと高頻度であった。

考察

図1に示すように、乳児眼振は通常、水平成分を主成分とする注視眼振である。垂直成分を主体とする乳児眼振の症例報告^{3,4)}や、回旋成分を主体とする症例報告^{5,6)}も存在するが、その数は極めて限られている。乳児眼振がなぜ水平成分を主とするかについては、これまで明確な理由は示さ

れていなかった。この点に関して、Imai らは乳児眼振の発生機序を以下のように説明している⁷⁾。乳児眼振症例では、注視、滑動性眼球運動、視運動性眼球運動が障害されており、それらを衝動性眼球運動で代償している。衝動性眼球運動は微細な動きが困難で、ある程度以上の振幅を伴う動きしかできない。そのため、視標を衝動性眼球運動で捉えるには、あらかじめ視線が視標から一定距離以上離れている必要がある。したがって、乳児眼振症例では、衝動性眼球運動を発現させる前に、視線を視標から外す動きが生じる。この視線を外す動きが緩徐相、視標を捉える衝動性眼球運動が急速相となり、眼振が形成される。

この仮説に基づけば、乳児眼振が水平成分を主とする理由も説明可能である。すなわち、衝動性眼球運動で視標を正確に捉えるためには、その直前の緩徐相においても視標が視野内に留まっている必要がある。もし緩徐相の間に視標が視野外へ逸脱してしまえば、急速相での視標の捕捉が困難となる。視野は楕円形であり、水平方向に約160°、垂直方向に約135°とされており⁸⁾、水平方向が最

も広い。このため、緩徐相が水平方向であれば視標が視野外に出にくく、衝動性眼球運動による視標の捕捉が容易となる。結果として、緩徐相および急速相の両者が水平方向となり、乳児眼振は水平成分を主とする眼振として現れると考えられる。

さらに、この仮説を支持する所見として、同名半盲により水平方向の視野が制限され、相対的に垂直方向の視野が広がった症例では、緩徐相が垂直方向に出現し、それに続く衝動性眼球運動も垂直方向となる結果、乳児眼振が垂直成分を主とする眼振として観察されることが報告されている⁴⁾。

まとめ

本研究では、一般的な乳児眼振が水平成分を主とすることを示した。その理由として、視野が横方向に広い楕円形であることが挙げられる。乳児眼振の緩徐相において、視標を視野内に保持するためには、緩徐相の方向が水平方向である方が望ましく、結果として緩徐相は水平方向に生じる。これに伴い、視標を捉えるための急速相である衝動性眼球運動も水平方向となり、乳児眼振は水平成分を主とする眼振として形成されることが考えられる。

文献

- 1) 今井貴夫：乳児眼振（先天性眼振）. 耳鼻臨床 2024; 117: 297-302.
- 2) Imai T, Takada N, Morita M, et al: Rotation vector analysis of eye movement in three dimensions with an infrared CCD camera. Acta Otolaryngol (Stockh) 1999; 119: 24-8.
- 3) Sakata E, Teramoto K, Baba K, et al: Recent development of the study on clinical significance of abnormal eye movement. Auris Nasus Larynx 1985; 12: 169-82.
- 4) Imai T, Higashi-Shingai K, Morimoto T, et al: Vertical infantile nystagmus: Explanation of why the direction of nystagmus is vertical. Auris Nasus Larynx 2024; 51: 728-32.
- 5) Hallberg A, Standring RT, Ahsan S: Congenital torticollis and saccular dysfunction: a case report. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 139: 639-42.

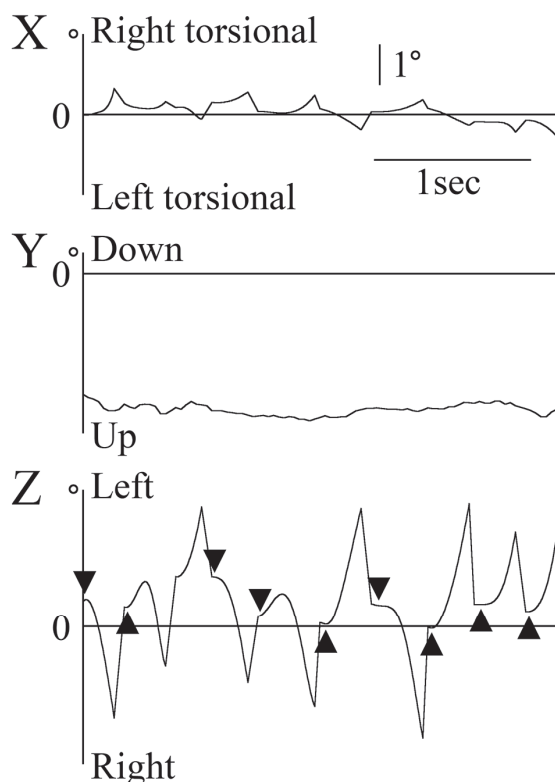


図1 正面視時の注視眼振

X成分は回旋成分、Y成分は垂直成分、Z成分は水平成分を主に反映している。本図から、本症例の眼振が水平成分を主とすることが確認できる。

- 6) Kuht HJ, McLean RJ, Aamir A, et al: Albinism associated with torsional nystagmus masquerading as spasmus nutans. J Neuroophthalmol 2023; 43: e313-5.
- 7) Imai T, Takimoto Y, Okumura T, et al: Visual target strategies in infantile nystagmus patients with horizontal jerk waveform. Front Neurol 2018; 9: 622.
- 8) Robert H: Chapter 116 Visual Fields. Clinical Methods: The history, physical, and laboratory examinations 3rd edition Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors Boston: Butterworths 1990.

耳石器単独障害における前庭代償

瀬尾 徹¹⁾、田中宏奈¹⁾、長谷川達大¹⁾、
青海瑞穂¹⁾、久保佑介¹⁾、小森 学²⁾

1) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) 聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科

耳石器単独障害は直線運動感を訴え、カロリックテストや vHIT で異常を認めず、VEMP でのみ異常を認める疾患概念である。未だ明らかでない点も多い。我々が経験した耳石器単独障害38例についてその特徴を述べた。また症状の消失がみられ

た4例において、耳石器機能障害は残存していた。このことより、耳石器単独障害も半規管障害と同様に前庭代償が生じる可能性が示された。耳石器機能の代償を促進させるリハビリテーションの開発が望まれる。

質問票を活用した前庭性片頭痛の診断と治療

乾 崇樹、宮崎裕太郎、森山 興、綾仁悠介、尾崎昭子、稲中優子、萩森伸一

大阪医科薬科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

前庭性片頭痛（VM）の治療は片頭痛治療に準じるものが多いが、治療効果判定など必ずしも耳鼻咽喉科医にとって馴染みのあるものではない。

今回われわれは、VM 例の管理における質問票の有用性について報告した。最近当科で診療を行った VM 17例を対象とし、めまい症状は Dizziness

handicap inventory（DHI）を用い、頭痛の日常生活への影響度は Headache impact test-6（HIT-6）を、発作間欠期の負担は Migraine interictal burden scale-4（MIBS-4）を用いて評価した。これらの経過中の推移から VM 例に対する治療効果、方針変更の必要性が評価できた。

メニエール病進行期における最適治療の検討 —内リンパ嚢開放術の有効性—

紺屋紗弓、山中敏彰、岩元秀輔、大平乃理子、佐藤満雄、斎藤和也、安松隆治

近畿大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

要旨

メニエール病の治療において、薬物療法や生活指導に抵抗を示し、めまい発作を繰り返して日常生活が制限される症例に対しては、次の手段として中耳加圧治療や内耳温存的手術（内リンパ嚢開放術）などが候補としてあげられる。しかし、どちらの治療を先行してどう組み合わせるべきか、明確な基準はない。今回、このような難治例に対して内リンパ嚢開放術を施行した症例の臨床的特徴や治療経過を調査し、めまいの難治化により総合的重症度 Stage 4 に進行した、メニエール病の臨床的対応について検討した。

はじめに

メニエール病および遅発性内リンパ水腫は、内リンパ水腫を病態基盤とする反復性めまい疾患である¹⁻³⁾。多くは生活指導や薬物治療で制御可能であるが、中にはこのような保存的治療に抵抗を示し難治化する症例がある⁴⁾。これらの症例は、めまい発作の重積とともに不可逆的な平衡・聴覚障害を呈するようになり、進行期（Stage 4）の病期に分類され^{1,5)}、中耳加圧治療（Middle ear pressure therapy：MEPT）や内リンパ嚢開放術（Endolymphatic sac drainage：ELSD）を検討する段階となる^{1,6,7)}。しかし、ELSD と MEPT のいずれの治療法を先行して行うべきか、どのように組み合わせるべきか明確には示されていない。

本研究では、当科で治療を行ったメニエール病および遅発性内リンパ水腫症例の進行期における ELSD の効果を評価し、さらに、MEPT の治療成績

と比較することで、同病期における最適な治療選択について検討した。

対象と方法

2022年7月から2025年7月までに当科を通院した進行期のメニエール病および遅発性内リンパ水腫症例で、ELSD を施行した25例のうち MEPT に先行して実施し1年以上経過観察した16例（男性7例、女性9例、41～81歳、平均57歳）を対象とし治療効果について検討した。さらに、MEPT を ELSD に先行して行った11例（男性4例、女性7例、29～73歳、平均53歳）と効果について比較検討した。

定型的めまい発作（持続時間10分以上）と聴力レベルに関して、治療前6か月間と治療後の2つの期間、すなわち、前期6か月間（1～6か月）および、後期6か月間（7～12か月）を比べて効果判定を行った。また、治療後12か月間（1～12か月）で ELSD と MEPT の効果を比較した。めまい発作に関しては、めまい係数〔（治療後各期間の月平均発作回数／治療前6か月間の月平均発作回数）×100〕を算出し、日本めまい平衡医学会基準⁸⁾に則って、著明改善：0、中等度改善：1～40、軽度改善：41～80、不変：81～120、悪化：121以上と規定し評価した^{8,9)}。本研究では、著明改善または中等度改善を示したものをめまい制御例とし、制御率（％）（制御例／全体×100）を求めた。

聴力に関しては、3分法平均聴力レベルを用い、上記と同じ治療後各期間の最悪聴力との差を求めて評価した。聴力閾値が10 dB 以上の低下を改善、

±10 dB 未満を不変、10 dB 以上の上昇を悪化とし^{8,9)}、改善または不変を聴力制御例として制御率を算出した。統計解析には Fisher's exact test を用い、 $p<0.05$ の場合に統計学的に有意差のある変化とした。

結果

メニエール病進行例に対して、ELSD を実施することにより、めまい発作は治療後の前期 6 か月で 16 例中 12 例が著明改善、2 例が中等度改善、2 例が悪化を示し、めまい制御率は 87.5%であったが、後期 6 か月には 14 例が著明改善、2 例が中等度改善となり、めまい制御率は 100%に達した (図 1)。

聴力に対する効果をみると、ELSD を施行した症例では、治療後の前期 6 か月で 16 例中 2 例が改善、10 例が不変、4 例が悪化を示し、聴力制御率は 75%であり、後期 6 か月では 2 例が改善、9 例が不変、5 例が悪化となり、聴力制御率は 68.7%を示した (図 2)。

治療後 12 か月間の包括的評価で ELSD 例を MEPT 例と比較すると、めまい制御率は ELSD 例で 87.5%、MEPT 例で 45.5%を示し、両治療法間に統計学的に有意差 ($p=0.033<0.05$) を認め、ELSD で高い制御率がみられた。一方、聴力の制御率は ELSD 例で 87.5%、MEPT 例で 100%を示し、統計学的に有意差を認めなかった (図 3)。

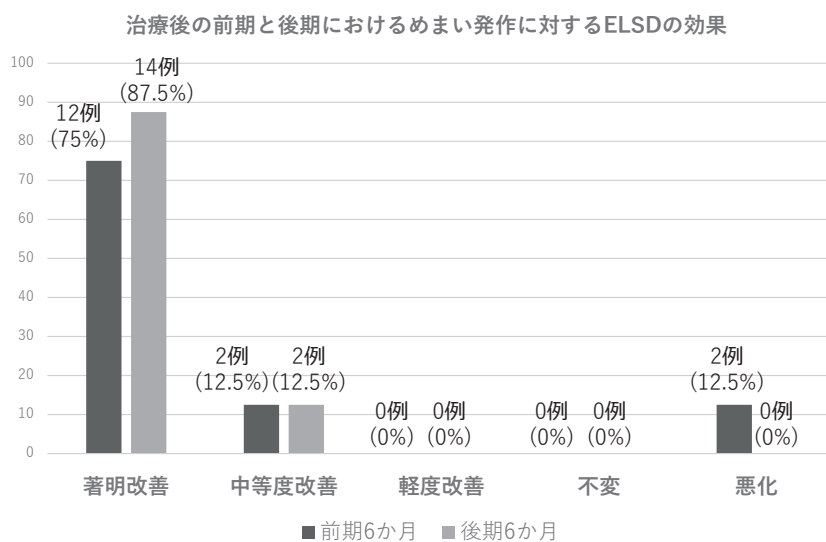


図 1

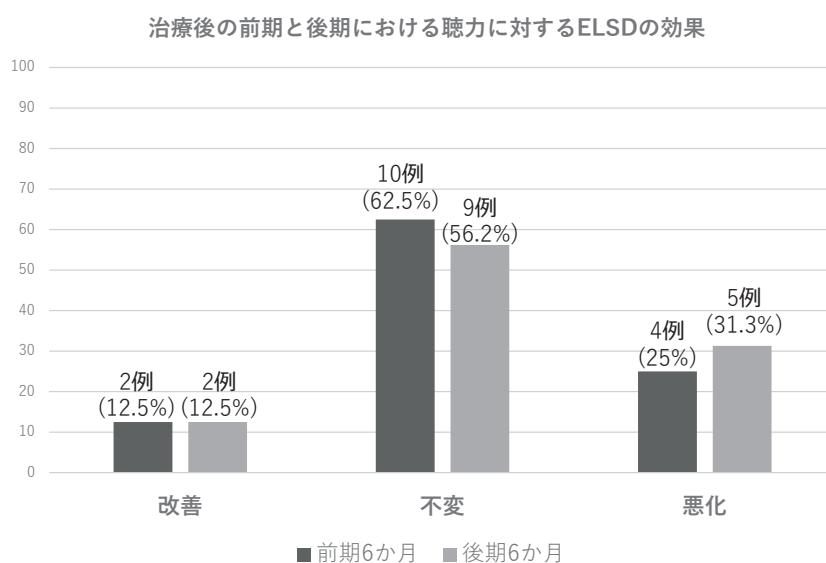


図 2

ELSDとMEPTの治療効果の比較

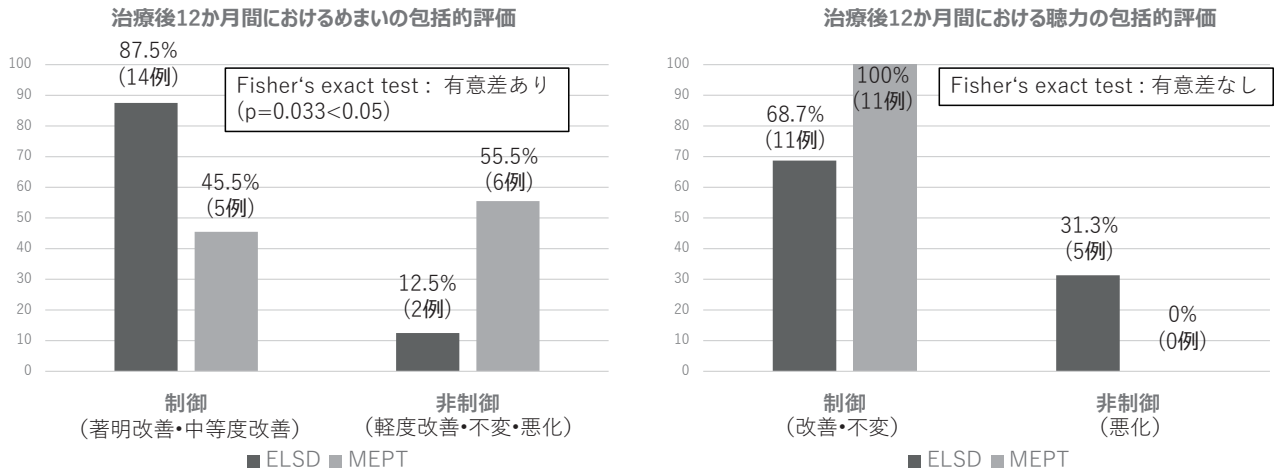


図 3

考察

ELSD の効果判定についてはめまい係数を用いて12か月以降で評価している場合が多い^{8,9)}。めまい制御率が62.1%¹⁰⁾とする報告や、79.3%とするシステムティックレビューがある¹¹⁾。治療後12か月間で評価している報告では85.0%¹²⁾のめまい制御率が示されている。本研究でも治療後12か月間のめまい制御率は85.7%となっており、今までの報告と同様に高い制御効果が示された。さらに今回、短期効果をみると、治療後6か月以内ですでに84.6%の高いめまい制御率が示された。過去の報告でも治療後1～2か月で64.3%、2～6か月で78.6%の症例でめまいが制御されており¹⁰⁾、ELSD による短期的な改善効果が示唆される。

聴力制御率は、治療後2～6か月で59.2%¹⁰⁾、治療後12か月で86.0%¹²⁾とする報告がある。また、システムティックレビューでは治療後12か月以降で72.8%¹¹⁾と示されている。本研究でも87.5%と多くの症例で聴力を制御することが示され、ELSD は少なくとも聴力の悪化防止に寄与できるものと考えられる。一方、MEPT は鼓膜チューブを留置せずに中耳腔へ間欠的陽圧パルスを与える低侵襲治療法で、本邦で開発された治療モダリティであり¹³⁾、2018年に保険収載され、2020年4月より「在宅中耳加圧療法指導管理料」として算定が可能となっている¹⁴⁾。めまいに対する効果に関する臨床研究もなされてきており、めまい制御率が治療後1～6か月で78.8%、治療後7～12か月で97.0%と報告

されている¹⁵⁾。また、Meniett® を用いた加圧治療によってもめまい制御率が治療後12か月で85.7%¹⁶⁾、治療後6～18か月で90%¹⁷⁾との報告がある。本研究の結果では45.5%を示し、低い制御率となっているが、これには当時の機器供給の遅延から治療開始のタイムラグが影響している可能性もある。

聴力については、聴力制御率が治療後6か月で81.5%、治療後12か月で96.0%と報告されている¹⁵⁾。また、Meniette® を用いた加圧治療でも治療後12か月で57.1%¹⁶⁾、治療後12か月以降で100%と報告されており¹⁸⁾、高い制御率が示されている。本研究でも同様に100%の制御率を示したことから、MEPT は ELSD と同様に聴力の悪化を防止できる可能性が示唆される。

今回、ELSD 先行例と MEPT 先行例の効果について比較検討したところ、ELSD で統計学的有意に高いめまい制御率を示した。一方、聴力については、ELSD 例で悪化する傾向にあったが、有意ではなく両者ともに聴力レベルが保たれていた。これらの結果から、ELSD は即効性の高いめまい制御効果を有しつつ、聴力への安全性も維持できることが示唆される。しかし、ELSD は温存的であるも外科的治療である。したがって、患者の生活背景や全身状態を踏まえ、めまいの重症度とそれによる日常・社会生活の支障度を正確に評価したうえで、ELSD と MEPT の侵襲性と効果のバランスを鑑みながら、個別に最適な治療法を選択することが重要と思われる。

今後、両治療法の治療成績を積み重ね、両者のランダム化比較試験を行うことにより、治療効果に関する質の高いエビデンスを得ていくことが必要と考えられる。

結論

メニエール病および遅発性内リンパ水腫の進行期に対して、内リンパ嚢開放術は治療後早期から高いめまい制御効果を示し、聴力も温存される傾向にあった。中耳加圧治療と比較して有意差はなかったものの、めまい発作に対して内リンパ嚢開放術でより高い制御率を示した。聴力に関しては両群とも良好に保たれた。以上より、内リンパ嚢開放術は有効かつ安全な治療法として再確認された。メニエール病進行期においては内リンパ嚢開放術と中耳加圧治療の両治療法の特性を十分に説明・協議の上、症例ごとに最適な治療を選択することが望ましいと考えられる。今後、質の高いエビデンスの構築が必要と考えられる。

文献

- 1) 日本めまい平衡医学会編：メニエール病・遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン2025年版。金原出版，東京，2020。
- 2) Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, et al: Diagnostic and therapeutic strategies for Ménière's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. *Auris Nasus Larynx* 2021; 48: 15-22.
- 3) 山中敏彰（監修）：メニエール病 - 押さえておきたい診断・治療のコツ -. *ENTONI* 2019; 234.
- 4) 山中敏彰，北原 紘：メニエール病 - めまい頻用薬の選び方 -. *ENTONI* 2016; 200: 15-21.
- 5) 日本めまい平衡医学会：めまいの診断基準化のための資料診断基準2017年改定。 *Equilibrium Res* 2017; 76: 233-41.
- 6) 北原 紘：メニエール病の病態・診断・治療 Update 内リンパ嚢開放術。 *日耳鼻* 2022; 125: 1446-8.
- 7) 山中敏彰：内リンパ嚢開放術 - 低侵襲的アプローチ -. *耳鼻臨床* 2010; 103: 592-3.
- 8) 日本平衡神経科学会：めまいに対する治療効果判定基準案（メニエール病を中心に）-1993

年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申-. *Equilibrium Res* 1995; Suppl 11: 80-5.

- 9) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 113: 181-5.
- 10) Seo HW, Cho YS, Chung WH: Clinical outcomes of endolymphatic sac decompression surgery in Ménière's disease. *Res Vestib Sci* 2023; 22: 97-105.
- 11) Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, et al: Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol* 2014; 35: 1033-45.
- 12) Gianoli GJ, Larouere MJ, Kartush JM, et al: Sac-vein decompression for intractable Ménière's disease: Two-year treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 22-9.
- 13) 將積日出夫：日本初の新規医療中耳加圧療法。 *日耳鼻* 2021; 124: 1570-6.
- 14) 將積日出夫：メニエール病の病態・診断・治療 update 中耳加圧療法。 *日耳鼻* 2022; 125: 1449-54.
- 15) Nakazato A, Takakura H, Ueda N, et al: 12-month effect of middle ear pressure therapy with the EFET01 device for intractable definite Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops after certification by the public health insurance system in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2022; 142: 491-8.
- 16) 青木光広，西堀丈純，浅井雅幸，他：メニエール病に対する Meniett による中耳加圧療法の臨床的検討。 *Equilibrium Res* 2010; 69: 418-23.
- 17) Zhang SL, Leng Y, Liu B, et al: Meniett therapy for Ménière's disease: an updated meta-analysis. *Otol Neurotol* 2016; 37(3): 290-8.
- 18) Rajan GP, Din S, Atlas MD, et al: Long-term effects of the Meniett device in Ménière's disease: the Western Australian experience. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 391-5.

当院嗅覚外来における異嗅症症例の検討

湊 梨穂、中村有加里、志賀英明、三輪高喜

金沢医科大学 耳鼻咽喉科

異嗅症は質的嗅覚障害に含まれ、刺激性異嗅症と自発性異嗅症とに分けられる。

2022年12月から2025年3月までの間に、当科を嗅覚障害を主訴に受診した症例について異嗅症の有無とそのタイプについて問診表をもとに検討した。症例は207例で、76例（37％）に異嗅症を認め、刺激性59例、自発性17例であった。原因別の

異嗅症発生率では、COVID-19 後嗅覚障害、感冒後嗅覚障害、嗅裂炎で50％を上回り、前2疾患が刺激性異嗅症が多数を占めたのに対し、嗅裂炎では自発性異嗅症が多数を占めた。異嗅症を有する患者が有しない患者よりも有意に嗅覚障害は軽度であり、刺激性と自発性とは、刺激性の方が障害程度が有意に軽度であった。

口蓋扁桃摘出術後出血の危険因子としての、 扁桃被膜外組織面積の評価と分析

馬越優征¹⁾、山田智史¹⁾、岡村 純²⁾、三澤 清¹⁾

1) 浜松医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 聖隷浜松病院 耳鼻咽喉科

要旨

口蓋扁桃摘出術は耳鼻咽喉科・頭頸部外科にとって一般的な術式である。しかしながらその合併症である術後出血は避けることの難しい重大な合併症である。

今回我々は、口蓋扁桃摘出術において硬性鏡カメラシステムを導入することにより出血率が減少するかどうか検討した。さらに、摘出扁桃の病理組織を分析し、扁桃面積や扁桃被膜外面積の大きさが出血率に寄与するかどうかを統計学的に解析した。

対象は2017年10月から2022年9月に口蓋扁桃摘出術を行った311例（扁桃肥大144例、慢性扁桃炎99例、扁桃病巣疾患68例）である。術後出血に関してはGrade0（G0）：出血無し、Grade1（G1）：経過観察のみの出血、Grade2（G2）：局所麻酔下での止血術を要した出血、Grade3（G3）：全身麻酔下での止血術を要した出血、にそれぞれ分類した。まず、カメラシステム導入前後でそれぞれの出血率が減少するかどうか、さらに扁桃組織病理を分析し、導入前後で扁桃被膜外面積の大きさが減少するかどうか比較検討した。また、出血Gradeごとに扁桃被膜外面積の大きさおよび扁桃全体面積の大きさを比較検討し、重大な出血例ほど被膜外面積が大きくなるかどうかを調べた。

カメラシステム導入前後での出血率の比較では、G1のみ導入後で有意に減少が見られた。それ以外の出血群ではすべて導入後に減少傾向を認めたものの、有意差を得るには至らなかった。また、扁桃

被膜外面積は導入後に有意に減少した。G0群とその他の群についてMann-WhitneyのU検定にて比較すると、G3群とG2+3群およびG1+2+3群との比較でそれぞれ有意差を認めた。一方でその他の群との比較では有意差は見られなかった。

とくに経験年数が浅い医師が執刀することも多い口蓋扁桃摘出術においては、カメラシステムにより複数人で術野を共有しつつ手術を進めることが出血率の低下に寄与するものと考えられた。

はじめに

口蓋扁桃摘出術は耳鼻咽喉科・頭頸部外科医にとっては一般的な手術であり、最初に習得する手術手技の一つである。症例数も多く、2018年度には日本で30000件以上の手術が行われている¹⁾。一方で、避けて通れない重大な合併症として術後出血が挙げられる。術後出血の頻度は数%程度から20%程度まで様々な報告があり、出血に寄与する患者の因子については年齢や性別、喫煙などの報告がある^{2,3)}。一方、手術手技自体の検討については術者の経験年数やデバイス選択にとどまるものが多い⁴⁻⁶⁾。

口蓋扁桃摘出術は専攻医が術者として行うことが多いが、狭い術野での手術手技の指導は時に困難な場合がある。そこで、我々の施設では2019年1月よりカメラシステムにより術野を共有した扁桃摘出術を導入し、耳鼻科専門医を取得した上級医の指導や止血の確認のもと手術を行っている。そこで、導入前後で術後出血の頻度が改善したか

どうかについて比較検討を行った。また、従来より扁桃被膜に沿った扁桃摘出により筋層を損傷しないことも術後出血を防ぐために重要という意見もある。この仮説を検証するために、摘出した扁桃の病理組織学的評価を行い、扁桃全体の面積と扁桃被膜外面積が術後出血に関連するかを検討した。また、手術指導の良い指標となり得るかについても検討を行った。

対象と方法

対象は浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科にて2017年10月から2022年9月の間に口蓋扁桃摘出術を行った311例である。2018年12月までは全例で硬性鏡を用いず手術を行った。2019年1月より全例で、硬性鏡カメラでモニタリングしながら口蓋扁桃摘出術を行った。なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行っており、本学倫理研究会の承認（承認番号：22-241）のもと行っている。

術後出血はWindfuhrらの分類⁷⁾を参考にして、Grade0 (G0): 出血無し、Grade1 (G1): 経過観察のみの出血、Grade2 (G2): 局所麻酔下での止血術を要した出血、Grade3 (G3): 全身麻酔下での止血術を要した出血、にそれぞれ分類した。

手術はすべて両側の口蓋扁桃摘出術であり、全身麻酔下で施行した。まずデビスクロー開口器に

て術野を展開し、バイポーラ焼灼による止血とメッツェンバウム剪刀による剥離を繰り返して口蓋扁桃を摘出した。メスや結紮は用いず、出血はすべてバイポーラ焼灼にて止血した。カメラシステム導入後は、術野を展開した後に硬性ビデオスコープ (ENDO-EYE, OLYMPUS 社) を術野の尾側にアームで固定し、術者や助手、看護師がモニターで術野を確認できるように設置した (図1)。術者は耳鼻咽喉科専攻医が行い、必ず助手として耳鼻咽喉科専門医が指導にあたった。術者は直視下にて手術を進め、指導医は硬性ビデオスコープにて術野を確認しリアルタイムで指導を行った。

また、術後病理組織標本の評価を行った。病理組織標本は左右の扁桃組織を合わせると622例あったが、一部のプレパラートは損傷しており評価が不能であったため、それらを除いた609例を対象とした。

病理学的分析は、パーチャルスライドスキャナー (NanoZoomer 2.0-HT、浜松ホトニクス社) を使用してデジタル化した。画像閲覧ソフトウェア (NDP.view2、浜松ホトニクス社) にて扁桃病理組織標本を画面上で表示し、ソフトウェア内のツールを用いて扁桃被膜外面積を手動で測定した (図2 A)。扁桃被膜外面積は、口蓋扁桃組織の外側面を境界にして、それより外側の組織を扁桃被膜

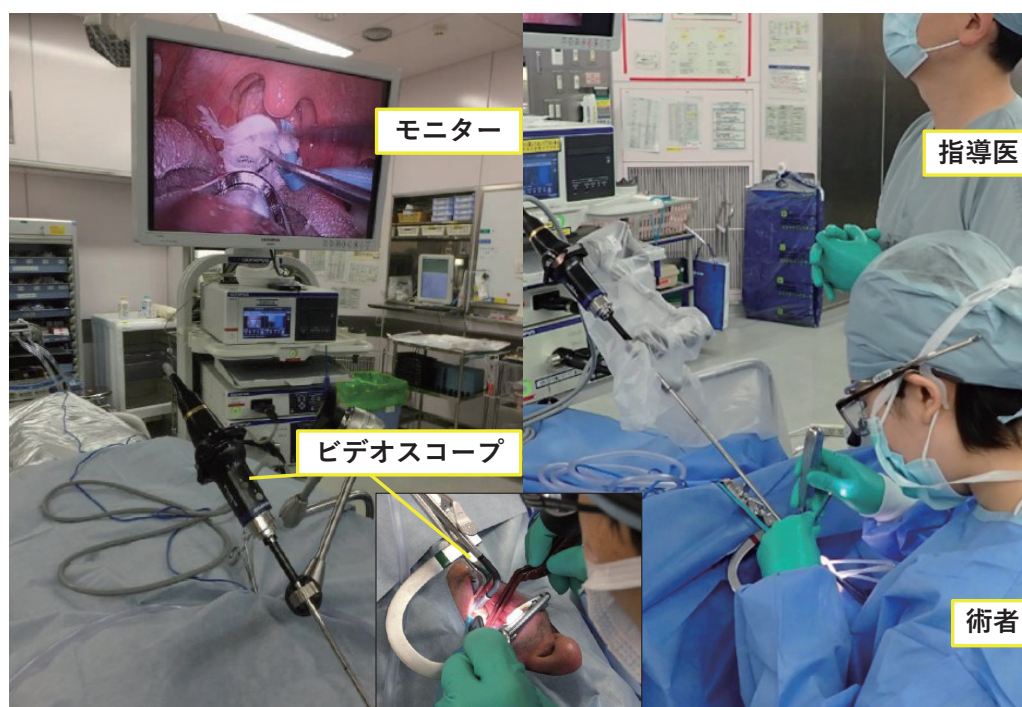


図1

外と定義して面積の測定を実施した。扁桃被膜外組織と定義した組織のうち、扁桃内に侵入する部分があったが、今回の研究では侵入幅が 1.0 mm を下回った箇所から扁桃実質内にあると判断し、それより外側を扁桃被膜外として面積を測定した（図 2B）。また、扁桃組織全体の面積測定は、QuPath を使用した⁸⁾。QuPath は高解像度デジタル病理画像の定量的解析を目的として開発されたプラットフォームであり、ROI (region of interest) の設定や閾値処理により、組織領域の自動抽出および面積測定が可能である。本研究では HE 標本を前述の通りデジタル化し、その画像を QuPath に取り込み、閾値処理を用いて組織領域を抽出することで扁桃全体の組織面積を算出した（図 2C）。

術後出血の比較に際しては、Windfuhr らの分類⁷⁾を参考にして、Grade0 (G0): 出血無し、Grade1 (G1): 経過観察のみの出血、Grade2 (G2): 局所麻酔下での止血術を要した出血、Grade3 (G3): 全身麻酔下での止血術を要した出血、にそれぞれ分類した。加えて、出血全体を示す Grade1+Grade2+Grade3 (G1+2+3 群)、術後に止血処置を必要とした出血を示す Grade2+Grade3 (G2+3 群) を設定した。

カメラシステム導入により出血率が改善したかどうか、導入前後の出血率を出血 Grade ごとに Fisher の正確検定を行い比較検討した。また、導入

前後で扁桃被膜外面積が変化しているかについて、Mann-Whitney の U 検定を行い検討した。ただし、扁桃被膜外面積の大きさは扁桃全体の面積に影響を受ける可能性があった。そこで、扁桃被膜外面積／扁桃全体面積×100を係数として導入前後で比較することで扁桃全体の差にかかわらず被膜外面積を小さくすることができたかどうかを調べた。また、術後出血した症例としていない症例を扁桃全体面積や扁桃被膜外面積を用いて、Mann-Whitney の U 検定により比較した。加えて、カメラシステム導入により手術時間が短縮したかどうかについても Fisher の正確検定による検討を行った。

本研究における統計解析は、R ソフトウェア (version 4.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて実施した。検定の有意水準は二側検定で 5 % ($p < 0.05$) と定めた。

結果

対象となった 311 人のうち、183 人 (58.8%) が男性で、128 人 (41.2%) が女性であった。手術時の年齢は 1 ～ 68 歳で、平均は 23.0 歳であった。143 人 (46%) が 18 歳以下であった。対象疾患は、扁桃肥大 144 例、慢性扁桃炎 99 例、扁桃病巣疾患 68 例であった。睡眠時無呼吸症候群は扁桃肥大に、習慣

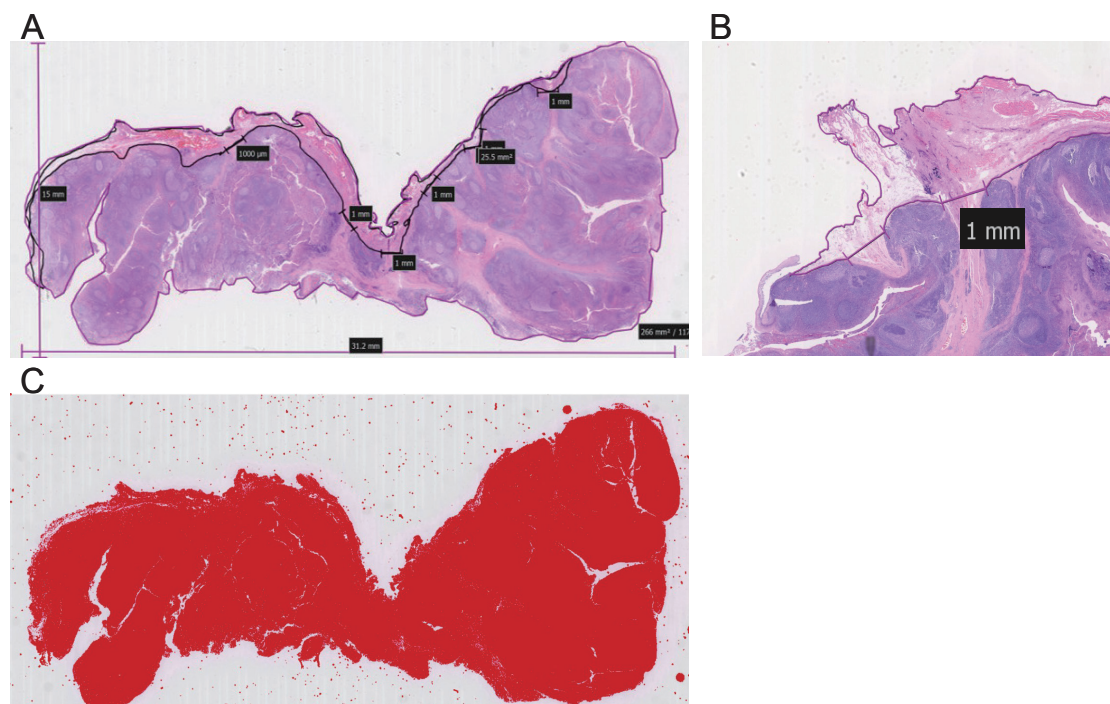


図 2

表 1

	全患者 n=311	扁桃肥大 n=144	慢性扁桃炎 n=99	扁桃病巣疾患 n=68
年齢 (範囲、SD)	23.0, 1-68, 17.2	12.6, 1-60, 14.1	28.6, 3-68, 14.2	36.9, 4-67, 13.0
性別	男性	89 (62%)	58 (59%)	36 (53%)
	女性	55 (38%)	41 (41%)	32 (47%)
扁桃被膜外面積 (mm ²) (Range, SD)	23.6 (0.50-153, 18.5)	17.5 (1-142, 13.8)	29.0 (0.65-119, 19.7)	26.5 (0.5-153, 18.5)
扁桃全体面積 (mm ²) (Range, SD)	243.5 (57.6-671.9, 91.8)	251.0 (62.1-556.6, 85.3)	257.3 (57.6-671.9, 100.4)	208.3 (65.5-474.7, 83.2)

性扁桃炎や扁桃周囲膿瘍は慢性扁桃炎に、IgA 腎症や掌蹠膿疱症は扁桃病巣疾患にそれぞれ含んだ。悪性腫瘍などの腫瘍性病変は除外した。扁桃肥大群の平均年齢は12.6歳で、慢性扁桃炎群では28.6歳、扁桃病巣疾患群は36.9歳であった。

次に、疾患別および出血 Grade ごとの扁桃全体面積および扁桃被膜外面積について比較した。311例全体の扁桃全体面積は243.5 mm² (57.6 mm² - 671.9 mm²) であった。疾患別ではそれぞれ、扁桃肥大: 251.0 mm²、慢性扁桃炎: 257.3 mm²、扁桃病巣疾患: 208.3 mm²であった。それぞれの面積を Mann-Whitney の U 検定にて比較したが有意差は認めなかった。一方、扁桃被膜外面積については、全体では23.6 mm² (0.50 mm² - 153 mm²) であり、疾患別だとそれぞれ、扁桃肥大: 17.5 mm²、慢性扁桃炎: 29.0 mm²、扁桃病巣疾患: 26.5 mm²であった (表 1)。それぞれについて Mann-Whitney の U 検定にて比較すると、慢性扁桃炎と扁桃病巣疾患の比較では有意差はなかったが、扁桃肥大と慢性扁桃炎、扁桃肥大と扁桃病巣疾患の比較ではそれぞれ有意差を認めた ($p < 0.01$)。

出血 Grade ごとの扁桃被膜外面積の比較では、G0 群、G1 群、G2 群、G3 群、G1+2+3 群、G2+3 群の扁桃被膜外面積はそれぞれ、G0 群: 22.8 ± 17.4 mm²、G1 群: 24.6 ± 20.9 mm²、G2 群: 30.1 ± 19.7 mm²、G3 群: 32.0 ± 17.5 mm²、G2+G3 群: 31.1 ± 18.1 mm²、G1+G2+G3 群: 28.0 ± 22.4 mm²であった。G0 群とその他の群について Mann-Whitney の U 検定にて比較すると、G3 群 ($p = 0.01$) と G2+3 群 ($p = 0.01$) および G1+2+3 群 ($p < 0.01$) との比較でそれぞれ有意差を認めた。一方でその他の群との比較では有意差は見られなかった (図 3)。

対象全体での出血率は、Grade ごとに分類すると、G0 群: 76.8% (239例)、G1 群: 16.1% (50例)、

G2 群: 3.5% (11例)、G3 群: 3.5% (11例) であった。カメラシステム導入以前 (2017年10月～2018年12月) の出血率はそれぞれ、G0 群: 70.3% (77例)、G1 群: 22.5% (25例)、G2 群: 1.8% (2例)、G3 群: 5.4% (6例) であった。一方で導入以後 (2019年1月～2022年9月) での出血率はそれぞれ、G0 群: 80.5% (161例)、G1 群: 12.5% (25例)、G2 群: 4.5% (9例)、G3 群: 2.5% (5例) であった。導入前後での各群の発生頻度について比較したところ、出血していない G0 群においては導入後の方が頻度は増大していたが、有意差はなかった ($p = 0.05$, Odds Ratio [OR]: 0.57, 95% 信頼区間 [95%CI]: 0.32-1.02)。また、出血群においては G1 群、G3 群、G2+3 群、G1+2+3 群のそれぞれにおいて頻度が減少しており、G1 群の比較でのみ有意差を認めたが ($p = 0.02$, OR: 2.03, 95%CI: 1.05-3.93)、そのほかの群では有意差はなかった (それぞれ $p = 0.21$, OR: 2.22, 95%CI: 0.55-9.44, $p = 1.00$, OR: 1.03, 95%CI:

扁桃被膜外面積と出血Gradeの比較

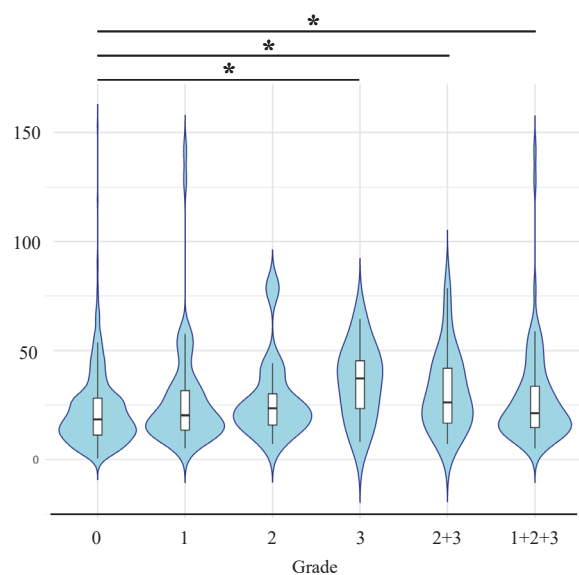


図 2

0.36-2.74, $p = 0.05$, OR: 1.74, 95%CI: 0.98-3.09)。G2群については導入後に頻度が増加していたが、こちらも有意差は見られなかった ($p = 0.34$, OR: 0.39, 95%CI: 0.04-1.93)。

次に、カメラシステム導入前後の「扁桃被膜外面積」および「扁桃被膜外面積と扁桃全体の面積の比 (以下、扁桃被膜外/全体面積比 $\times 100$)」を比較した。導入以前の扁桃被膜外面積は27.8 mm² (範囲: 1.00-153.0, SD: 19.5) で、導入後の面積は20.7 mm² (範囲: 0.50-142.0, SD: 16.2) であり、有意に内視鏡導入後の方が小さかった ($p < 0.001$)。また、導入以前の扁桃被膜外/全体面積比は11.2 (範囲: 0.74-50.0, SD: 8.2) で、導入後の比は10.6 (範囲: 0.18-57.0, SD: 9.44) であり、こちらも有意に導入後の方が小さかった ($p = 0.04$)。

導入前後の手術時間は、導入前: 48.8分 (範囲: 21.0-228, SD: 26.3)、導入後: 55.3分 (範囲: 16.0-221, SD: 21.6) であり、Mann-Whitney の U 検定にて導入後の方が有意に長かった (表2)。

考察

口蓋扁桃摘出術は耳鼻咽喉科医にとって馴染みの深い手術であるにもかかわらず、その合併症である出血はときに重大な転帰をたどることがあり、術後管理には十分な注意が必要である。口蓋扁桃の手術は紀元前1000年頃から行われていた報告があり、もともとは扁桃の一部を切除する扁桃切除術であったと考えられている。紀元前30年頃に古

代ローマ時代のケルススにより指などの剥離により被膜ごと摘出する口蓋扁桃摘出術の記載がなされており、ここから口蓋扁桃摘出術の歴史が始まったと考えられている⁹⁾。従来は Cold dissection と呼ばれる手技であったが、1980年代からモノポーラやバイポーラを用いた Hot dissection へと変遷していった。さらに2000年代からはコブレーターや BiZact® も出現し、現在は様々なデバイスが用いられている¹⁰⁾。また、術野の観察方法も施設により様々な方法で行われており、従来は直視で行われていたが、近年内視鏡下や顕微鏡下、外視鏡下での手術も報告されている¹¹⁻¹³⁾。一方で、なるべく出血を回避して扁桃を摘出するためには、扁桃被膜に沿った摘出が望ましいとされている¹⁴⁾。

我々の施設では、従来は直視下にて口蓋扁桃摘出術を施行していたが、出血率の減少を目指して2019年よりビデオ硬性鏡下での手術を導入した。術野の共有による術後出血率の減少及び、専攻医への効果的な手術指導を目指した。術野の共有は麻酔科医や看護師などのコメディカルスタッフへの情報共有を容易とした。さらに学生指導へも有効である。さらに、近年では硬性鏡に加えて、立体視を可能とする手術用顕微鏡である HM-1000MS (はままつメディカルソリューション社) を用いた手術も行い工夫を重ねている。

今回の研究では、全身麻酔下での止血術を必要とした Grade3 の出血率においてカメラシステム導入前後で5.4% から2.5% と減少を認め、さらに

表2

		全体	内視鏡導入 前	後	p (OR, 95%CI) 統計学的検定
症例数	扁桃肥大	144 (46.3%)	53 (47.7%)	91 (45.5%)	$p = 0.72$ (1.09, 0.67-1.79)
	慢性扁桃炎	99 (31.8%)	42 (37.8%)	57 (28.5%)	$p = 0.10$ (1.52, 0.90-2.57)
	扁桃病巣疾患	68 (21.9%)	16 (14.4%)	52 (26%)	$p = 0.02$ (0.48, 0.24-0.91)
出血	G0	239 (76.8%)	78 (70.3%)	161 (80.5%)	$p = 0.05$ (0.57, 0.32-1.02)
	G1	50 (16.1%)	25 (22.5%)	25 (12.5%)	$p = 0.02$ (2.03, 1.05-3.93)
	G2	11 (3.5%)	2 (1.8%)	9 (4.5%)	$p = 0.34$ (0.39, 0.04-1.93)
	G3	11 (3.5%)	6 (5.4%)	5 (2.5%)	$p = 0.21$ (2.22, 0.55-9.44)
	G2+3	22 (7.1%)	8 (7.2%)	14 (7.0%)	$p = 1.00$ (1.03, 0.36-2.74)
	G1+2+3	72 (23.2%)	33 (29.7%)	39 (19.5%)	$p = 0.05$ (1.74, 0.98-3.09)
面積	被膜外面積平均 (mm ²) (範囲, SD)	23.2 (0.50-153.0, 17.7)	27.8 (1.00-153.0, 19.5)	20.7 (0.50-142.0, 16.2)	$p < 0.001$
	被膜外/全体面積(%) (範囲, SD)	10.8 (0.18-57.0, 9.01)	11.2 (0.74-50.0, 8.2)	10.6 (0.18-57.0, 9.44)	$p = 0.04$
手術時間 平均 (分)(範囲, SD)		53.0 (16.0-228, 23.6)	48.8 (21.0-228, 26.3)	55.3 (16.0-221, 21.6)	$p < 0.001$

OR: オッズ比、95%CI: 95%信頼区間

Grade1 から Grade3 を合わせた出血全体でも29.7%から19.5%と減少を認めた。このことからカメラシステム導入により出血率を下げる可能性があることが示唆されたが、いずれも統計学的有意差を認めるまでには至らなかった。対象症例311例のうち Grade3 の出血は11例のみであり症例数が少ないことも一因と思われた。他院での報告でもカメラシステム導入により出血率が低下したことが示されており¹²⁾、今回の検討では統計学的有意差を得るには至らなかったものの、術野の共有により術後出血は減少可能だと考えている。

扁桃被膜に沿った摘出がなされていたかを評価することを目的とし、病理組織の分析を施行した。扁桃被膜外面積についてカメラシステム導入前後で比較すると、導入後は有意に縮小した ($p < 0.01$)。さらに、被膜外/全体面積比においても導入後の方が有意に小さかった ($p = 0.04$)。被膜外/全体面積比は扁桃全体に占める被膜外の割合に一致する。口蓋扁桃摘出術の原則は扁桃被膜に沿った扁桃摘出、つまり扁桃被膜外面積を小さくすることが重要である。今回の検討からは、カメラシステム導入により正確な扁桃被膜に沿った摘出が可能となったと考えられた。また、カメラシステムの導入で術野のより細かい観察が可能になったと同時に、術野を上級医と共有できるようになったことでリアルタイムでの手技指導や止血確認が可能になったことも理由として挙げられる。一方で、手術時間については導入前の方が導入後よりも短かった。これは、手術中にリアルタイムで術野の観察ができるようになったことで、上級医からの指導が逐一なされることにより従来よりも時間がかかっているからだと考えた。導入前は48.8分で導入後が55.3分であり、統計学的な有意差はあるものの、約6分半の差であるため実臨床では問題になる程の差ではないと考えている。

我々の施設では口蓋扁桃摘出術は専攻医が携わることが多い。経験を積むことで手技の向上が見込まれるが安全面との両立は重要な視点である。カメラシステム導入前であれば手術途中で上級医に術者を交代せざるを得なかったような難渋例も、導入後は指導を受けながら完遂できるようになったことが手術時間延長の一因である可能性がある。専攻医が手術を完遂できるようになったことはむしろ

カメラシステム導入によるメリットであると考ええる。硬性鏡による術野の共有は手技向上、安全面ともに優れた良い手法であることが確認できた。

術後出血群は扁桃被膜外面積に差を認めるか比較した。出血無し群 (G0)、とそれ以外の群 (G1, G2, G3, G2+3, G1+2+3) の比較では、G3、G2+3、G1+2+3 のそれぞれとの比較で有意に面積が大きかった。これは、特に術後に止血手技を必要とした出血例では扁桃被膜外面積が大きかったことを表している。口蓋扁桃摘出術が確立されて以来、扁桃被膜に沿って摘出することが術後出血を防ぐために重要とされていたが¹⁴⁾、今回の研究では病理組織の検討により統計学的に証明することができたと考えている。扁桃被膜周囲の血管について、被膜外の血管断面積は被膜内よりも有意に太いことが報告されており¹⁵⁾、扁桃被膜外面積が大きいほど太い血管を損傷するリスクが高く術後出血の可能性も高まると考える。

近年は多くの施設で Hot dissection による口蓋扁桃摘出術が施行されていると推測されるが、Cold dissection と比較して Hot dissection では晩期出血 (数日後以降の出血) が増えるという報告がある¹⁶⁾。Hot デバイスによる手術は便利ではあるが、一方で止血が簡便であるため従来法よりも扁桃被膜に沿った手技がおろそかになっている可能性もある。術後出血は患者の安全性や入院期間の延長などの医療経済面を含めデメリットが多く存在する。特に退院後の術後出血では初期対応が遅れる可能性もある。今回の研究により、Hot dissection による口蓋扁桃摘出術でも扁桃被膜に沿った手技により出血率を下げるができることと示されたため、改めて扁桃被膜に沿った手技の徹底が重要と考える。

今回の研究は複数の Limitation を有する。まず、複数の術者による比較という点である。カメラシステム導入前後での比較を行っているが、対象期間である2017~22年の間、複数の術者が口蓋扁桃摘出術を行っている。そのため、術者間の手技習得度によって手術時間や出血率が左右される可能性がある。また、指導に当たった専門医も手術ごとに異なる。同一術者かつ同一専門医による手術指導が検討には理想的であるが、実臨床に則した状況下において有望な結果が得られた点は重要である。次に、後方視的で単施設での研究であるこ

とが挙げられる。とくに病理組織の検討においては、研究のために新たに病理組織切片を作成したわけではなく、手術の際にルーティンとして作成している病理組織標本を用いて比較検討を行った。今後の研究では、術中迅速として被膜外面積を確認することにより術後出血のリスクをあらかじめ予測するなどの応用が期待される。また、手術はすべてバイポーラによるものであり、手術に使用するデバイスの比較はできていない。異なるデバイスによる出血率の比較については様々な報告があるものの^{4, 5, 17)}、最も優れたデバイスについては結論が出ていないのが現状である。今後は被膜外面積の比較という観点からデバイス間の比較を行いたいと考えている。

結論

今回の研究では、カメラシステム導入前後での術後出血率の比較および病理組織における扁桃被膜外面積の比較を実施した。導入により出血率の減少ならびに扁桃被膜外面積の減少を認め、口蓋扁桃摘出術におけるカメラシステムの導入が出血率の減少に貢献することが示された。さらに、出血例において扁桃被膜外面積が有意に大きいことを統計学的に示すことができた。口蓋扁桃摘出術における出血率を下げるために、硬性鏡下で詳細に術野を確認しつつ、被膜に沿った扁桃摘出を行うことを意識することが重要だと考える。

参考文献

- 1) 厚生労働省：4th NDB Open Data Japan. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html, 参照 (2025-11-16)。
- 2) 前原宏基, 田浦政彦, 木村翔一, 他：口蓋扁桃摘出術における術後出血リスク因子の検討. 耳鼻と臨床 2024; 70: 1-8.
- 3) 池永まり, 隈上秀高：口蓋扁桃摘出術における術後出血と喫煙との関係. 頭頸部外科 2019; 29: 27-30.
- 4) Francis DO, Fonnesbeck C, Sathe N, et al: Postoperative bleeding and associated utilization following tonsillectomy in children: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 156: 442-55.
- 5) Mølhave M, Lyhne NM, Jensen DF, et al: BiZact versus cold steel for post-tonsillectomy hemorrhage: a multicenter randomized trial. Eur Arch Otorhinolaryngol 2025. doi: 10.1007/s00405-025-09703-3.
- 6) 山田誠二郎, 北野睦三, 吉田憲司, 他：口蓋扁桃摘出術の術後出血の検討. 頭頸部外科 2023; 33: 23-7.
- 7) Windfuhr J, Seehafer M: Classification of haemorrhage following tonsillectomy. J Laryngol Otol 2001; 115: 457-61. doi: 10.1258/0022215011908162.
- 8) Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, et al: QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Sci Rep 2017; 7: 16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.
- 9) 伊藤真人：扁桃手術の歴史を知る. MB ENT 2024; 295: 1-7.
- 10) 小森 学：口蓋扁桃・アデノイド手術の現状と展望. 耳展 2023; 66: 63-7.
- 11) 本橋 玲, 塚原清彰, 中村一博, 他：口蓋扁桃摘出術における電気メスおよび手術用顕微鏡の使用経験. 耳鼻臨床 2014; 107: 127-31.
- 12) 小田切燐太, 松岡伴和, 芦澤 圭, 他：口蓋扁桃摘出術におけるカメラシステム導入の試み. 頭頸部外科 2016; 26: 191-5.
- 13) 矢吹健一郎, 磯野泰大, 折館伸彦：口蓋扁桃摘出術の術後出血に対するビデオ喉頭鏡システム下での血管クリップの使用経験. 口腔・咽喉科 2016; 29: 175-8.
- 14) 折田洋造：口蓋扁桃摘出術の留意点. 耳鼻咽喉科臨床 1993; 86: 1360-1.
- 15) Lee KD, Lee HS, Hong JC, et al: Diameter of vessels across the tonsillar capsule as an anatomical consideration for tonsillectomy. Clin Anat 2008; 21: 33-7.
- 16) van der Meulen J: Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. Lancet 2004; 364: 697-702.
- 17) Mafra M, Cabral TDD, Mora MMR, et al: Laser versus cold steel dissection tonsillectomy in recurrent acute tonsillitis: a systematic review and meta-analysis. Lasers Surg Med 2025; 57: 645-57.

耳下腺多形腺腫由来癌と粘表皮癌における キマーゼ発現について

木下一太¹⁾、西村尋眸^{1,2)}、河田 了^{1,2)}、寺田哲也¹⁾、萩森伸一¹⁾

1) 大阪医科薬科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 洛和会音羽病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

多形腺腫（PA）は良性腫瘍であるが、再発（RPA）や多形腺腫由来癌（CXPA）を生じることが知られている。また、粘表皮癌（MEC）は耳下腺癌で最も多い組織型で、高悪性と低/中悪性では予後に著しい差異がある。近年、肥満細胞に含まれるキマーゼと癌との関連について報告がされている。今回 CXPA や MEC のキマーゼ発現を中心に解析し、その関連性を検討した。

PA26例と比較し RPA17例と CXPA17例のキマーゼ発現は増加傾向にあり、VEGF の発現増加に伴って血管新生も高度であった。MEC では低/中悪性26例と比較して高悪性18例でキマーゼ発現の増加を認め、腫瘍増殖の指標となる PCNA の増加も認めた。これらから CXPA や MEC における悪性度にキマーゼが関与している可能性が示唆された。

リティンパによる鼓膜再生療法: 再手術の際、 病理学的に鼓膜の三層構造を確認しえた 1 例

松本匡史¹⁾、日高浩史¹⁾、阪上智史^{1,2)}、野田百合²⁾、朝子愛梨¹⁾、
布川侑香¹⁾、嶋村晃宏¹⁾、三谷彰俊¹⁾、鈴木健介¹⁾、八木正夫¹⁾

1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 関西医科大学 病理学講座

要旨

鼓膜再生治療薬としてのリティンパ耳科用250 μ g セット（塩基性繊維芽細胞増殖因子含有ゼラチン スポンジ）は2019年11月に本邦で健康保険適応となった。当科でも2020年4月に本療法を開始し、現在まで約140例の手術を施行した。本療法は低侵襲な手術に加え、三層構造（上皮層、線維層、粘膜層）を有する鼓膜再生が特徴とされるが、実臨床で確認した報告は渉猟しえない。今回、2回目手術で穿孔辺縁部を新鮮創化する際、初回手術で再生された部分を一部採取し、病理学的に三層構造を確認し得たので報告する。

はじめに

鼓膜穿孔は、難聴、耳漏、耳閉感、耳鳴など多彩な症状を呈し、患者の日常生活に大きな支障を及ぼす。その中で、リティンパによる鼓膜再生療法（regenerative treatment for tympanic membrane perforation、以下 RT-TMP と記載）は、簡便かつ安全、有効な治療法であり、鼓膜穿孔患者の QOL 改善に寄与する¹⁾。リティンパは機械的に処理した穿孔縁に由来する内因性細胞、足場としてのゼラチン スポンジ、調節因子としての bFGF という 3 要素から構成される。2019年11月に厚生労働省の承認を受け、その後保険適応となった²⁾。

当科では、2020年4月より本療法を導入し、現在までに約140例に施行している。従来法に劣らず、85%に及ぶ高い穿孔閉鎖率を示しており、高

周波数帯にまで聴力改善を認める特徴がある³⁾。鼓膜固有の構造特性は音響エネルギーの伝達にとって極めて重要であり、そのため鼓膜修復の目標は回復の過程でこの構造特性に可能な限り迫ることにある。本治療は上皮層・線維層・粘膜層の3層構造を有する鼓膜再生を特徴としているが、実臨床において病理学的に証明されたと言う報告は渉猟しえない。

本研究では2回目の RT-TMP の際、初回手術で再生部を採取とその病理学的解析により、表皮、粘膜固有層、粘膜の3層構造からなる鼓膜再生を確認した⁴⁾。

対象および方法⁴⁾

症例は48歳の女性。22歳時に鼓膜穿孔を指摘されていたが、手術歴はない。X-2 年前から持続する耳漏を認め、X 年に当科紹介受診となった。耳鏡検査では右鼓膜全体の80%を占める大穿孔を認め、純音聴力検査では患側の気導平均聴力レベルは45 dB と中等度の伝音難聴であった（図1A）。臨床経過を図1に示す。

RT-TMP には、ゼラチン スポンジ、bFGF、およびその溶液を含む Retympe[®]（ノーベルファーマ、東京、日本）治療キットを使用した。局所麻酔下での手術手技は、既報¹⁻⁴⁾と同様である。概略は、外耳道周囲に局所麻酔薬（0.5%リドカイン）を注射した後、8%リドカインに浸した綿球を数個、鼓膜穿孔縁および外耳道周囲に挿入した。次に、

針または小刀などの器具を穿孔縁に挿入し、上皮層、線維層、粘膜層の3層すべてを貫通させ、鼓膜穿孔縁を機械的に新鮮創した。次いで、bFGFに浸したゼラチンスポンジを穿孔部に挿入し、スポンジが穿孔部縁に接触するようにした。最後に、フィブリン糊をスポンジの上に滴下し、手術部位を密封した。

なお、本研究は関西医科大学倫理審査委員会の承認を得た（研究計画番号：2019316）。

結果⁴⁾

初回手術7ヶ月後の時点では鼓膜後方に25%ほど鼓膜穿孔の残存がみられ、聴力回復は平均気導閾値33 dBと限定的なものであった（図1B）。そこで2回目のRT-TMPを施行した。手技は初回手術と同様であるが、初回術後に再生した鼓膜の一部を採取し、組織学的検索を行った。再手術後は1ヶ月で穿孔は完全閉鎖し、1年後には平均気導閾値28 dBにまで改善を認めた。

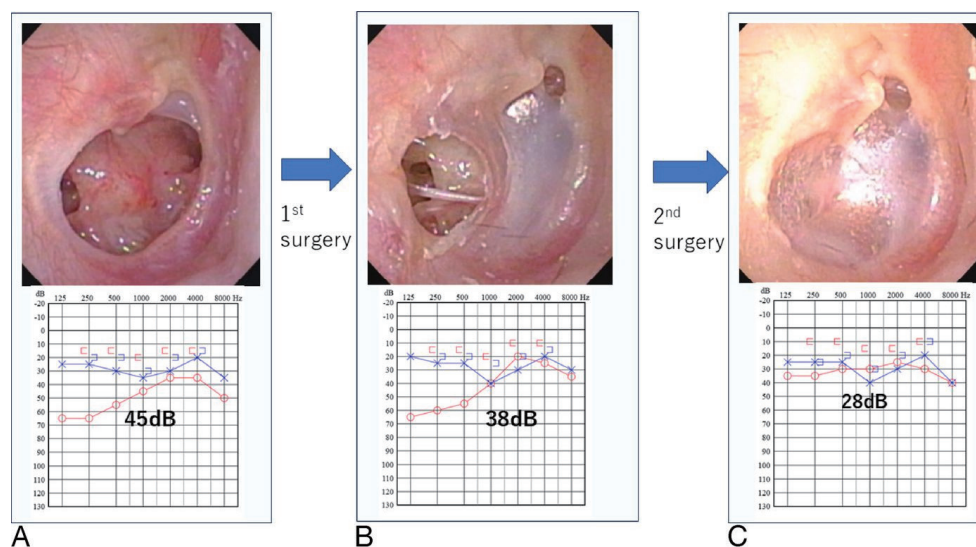


図1 患者の右鼓膜の術前と術後の聴力レベルの比較（文献4より引用）

- A：術前の大きな鼓膜穿孔（TMP）と、患側の3分法の平均聴力が45 dBHLの伝音難聴。
 B：初回手術から7ヶ月後。後側に残存TMPが認められる。聴力に顕著な改善は認められない。
 C：2回目の手術から1年後。TMPは完全に閉鎖し、右耳の聴力は28 dBHLまで改善した。

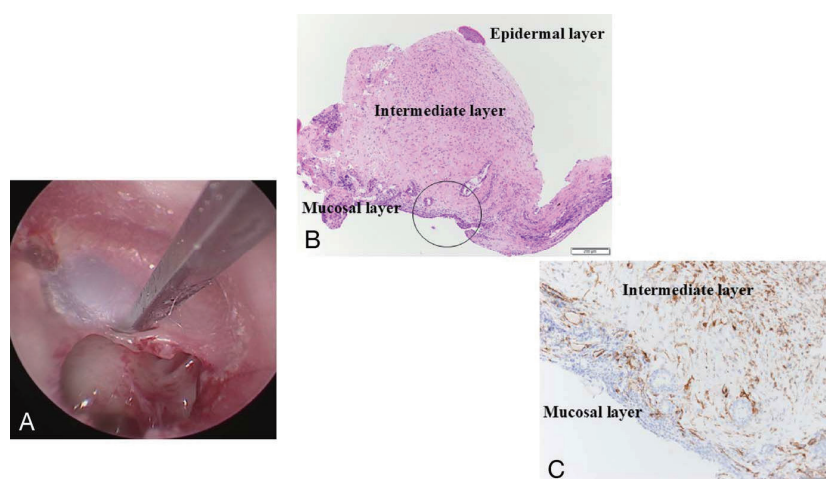


図2 初回手術後の再生組織の病理学的解析（文献4より引用）

- A：経耳道内視鏡下耳道手術（TEES）における2回目の手術所見。小さなナイフを挿入し、穿孔前縁付近の組織を採取した。この組織は、初回手術後に鼓膜（TM）組織が明確に再生した部位である（比較のために図1Aを参照）。
 B：採取したTM組織の病理学的所見（HE染色）。再生したTM組織は、表皮層、中間層、粘膜層の3つの層から構成されていることが確認できる。黒丸は中間層と粘膜層を含む領域を示しており、Cで免疫組織化学分析の結果を高倍率で示す。
 C：平滑筋抗原（SMA）染色を示す顕微鏡写真で、中間層の領域では線維芽細胞に対応する陽性反応が見られ、粘膜層では染色が弱い。

採取した鼓膜に対し、HE 染色と SMA (smooth muscle antigen) 免疫染色を実施し、病理組織学的に精査を行った (図 2)。HE 染色像では採取した再生鼓膜組織が、外側から表皮層・中間層・粘膜層の 3 層構造を確認できる (図 2 B)。ここで示した黒丸部分を高倍率像にした図 2 C は、SMA 免疫染色像である。対応する中間層および粘膜層を含む領域を示しており、中間層に存在する線維芽細胞に一致する領域で陽性所見を示し、粘膜層では淡い染色を呈しているのみであった。

考察

本報告では、表皮、粘膜固有層、粘膜の 3 層からなる TM の再生が、病理学的解析によって初めて確認された。これまで、再生鼓膜の病理学的な評価には組織採取のための鼓膜の再穿孔が避けられないという課題があった。本症例が術前は subtotal な鼓膜穿孔を有し、2 回目の手術で最初の RT-TMP を採取した後に TM 組織が明確に再生したため可能となった貴重な症例であったと言える。RT-TMP は、簡便で安全かつ低侵襲な手術であり、元の TM と類似した TM を再生できることが報告されている¹⁻³⁾。しかし、再生した TM の評価は、新たな穿孔が必要となるため困難である。本報告では、不完全閉鎖の患者に生検を行うことで、この限界を解決した⁴⁾。

正常鼓膜の同心円状線維配列は高周波数の音の伝達に重要と報告されている⁵⁾。一方で、本症例で確認した再生鼓膜では、中間層における放射状・同心円状の線維配列の構築は観察出来なかった。また、その厚みは >0.3 mm と <0.1 mm の正常鼓膜より厚く^{6,7)}、完璧な正常鼓膜の再生を実現するに

はいくつか課題が残されていることが明らかとなった⁴⁾。鼓膜の立体的な繊維構造の再現に向け、線維配列と厚みを正常に近づけるための、より高度な細胞工学的試みが今後の課題と考えられる。

参考文献

- 1) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al: Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol* 2011; 32: 1218-23.
- 2) Kanai R, Kanemaru SI, Yamaguchi T, et al: Outcomes of regenerative treatment for over 200 patients with tympanic membrane perforation. *Auris Nasus Larynx* 2024; 51: 259-65.
- 3) Asako A, Hidaka H, Kouda K, et al: Preliminary investigation of endoscopic surgery for tympanic membrane perforation: regenerative treatment compared with conventional surgery. *Am J Otolaryngol* 2024; 45: 104408.
- 4) Hidaka H, Sakagami T, Noda Y, et al: Evidence Showing Three Layers of Reconstructed Tympanic Membrane After Second Regenerative Treatment. *Otol Neurotol* 2025; 46: 521-4.
- 5) O'Connor KN, Tam M, Blevins NH, Puria S: Tympanic membrane collagen fibers: a key to high-frequency sound conduction. *Laryngoscope* 2008; 118: 483-90.
- 6) Yamashita T: Histology of the tympanic perforation and the replacement membrane. *Acta Otolaryngol* 1985; 100: 66-71.
- 7) Lim DJ: Human tympanic membrane. An ultrastructural observation. *Acta Otolaryngol* 1970; 70: 176-86.

嗅裂開大手術により改善した片側性異嗅症の一例

田中大聖、森 恵莉、岸本悠司、田中大貴、永井萌南美、
関根瑠美、鄭 雅誠、小島博己、鴻 信義

東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科

異嗅症は質的嗅覚障害であり、有効な治療法は確立されていない。症例は35歳女性、5年程前から不定期に右側の化学薬品に近いにおいが出現し、増悪したため、来院された。MRIや脳波には異常所見を認めなかったが、副鼻腔CTでは嗅裂狭窄を認めた。基準嗅力検査の平均認知域値は右で

5.0、左で2.0だった。嗅覚刺激療法、漢方薬、ステロイドや鼻洗浄を施行するも改善せず、嗅裂開大手術を施行した。術後徐々に異嗅症が軽快し、半年後に消失した。加えて以前からの頭痛も改善したことから、結果的に嗅裂の接触点頭痛も併発していた可能性が考えられた。

ミクログリアは脳梗塞巣に誘導される傷害 / 虚血誘発性 神経幹細胞の増殖及び神経分化を負に制御する

平野佳伸^{1,2)}、中込隆之^{3,4)}、土居亜紀子^{3,4)}、
澤野俊憲⁵⁾、阪上雅史²⁾、都築建三²⁾

- 1) 兵庫県立淡路医療センター
- 2) 兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 3) 兵庫医科大学 先端医学研究所 神経再生研究部門
- 4) 兵庫医科大学 先進脳治療学
- 5) 立命館大学 生命科学部 生命医科学科 薬理学研究室

従来、脳梗塞後の虚血領域では、成熟神経細胞の死滅とともに炎症細胞の浸潤を認め、組織修復や神経再生は起きないと考えられていた。しかしながら、虚血領域及びその周囲領域では、成熟神経細胞に分化可能な内在性神経幹細胞〔傷害/虚血誘発性神経幹細胞 (injury/ischemia-induced neural stem/progenitor cells; iNSPC)〕が誘導されており、傷害脳が iNSPC を介した自己修復・再生能を持つ

ことを脳梗塞モデルマウスを用いた基礎研究にて明らかにしてきた。本研究では、脳由来ミクログリア/マクロファージ (MG/MΦ) を脳梗塞マウスの虚血領域より単離した iNSPC と種々の条件下で共培養した。その結果、MG/MΦ が iNSPC の増殖及び神経分化に対して負に制御していることを発見したため、ここに報告する。

喉頭麻痺患者の麻痺筋に対する塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）注入による音声機能改善の検討

岡野圭一郎、布施慎也、棕代茂之、平野 滋

京都府立医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

喉頭麻痺患者では音声療法や声帯注入術や甲状軟骨形成術が行われるが、麻痺側の筋萎縮・筋緊張低下による声帯振動の左右同期不良のため改善不十分な例がある。ラットモデルでbFGFが筋肥大と神経筋接合部再生を示唆したことを踏まえ、内喉頭筋麻痺8例（反回神経5例、上喉頭神経外枝3例）にbFGFを週1回×3～4回注入し、空

気力学的検査、音響分析、GRBAS評価、喉頭筋電図（turn数）、声帯振動振幅（VFVA）を術前後で比較した。Jitter・PPQ、GRBAS、turn数、VFVAはいずれも有意改善した。これらはbFGFによる神経筋再生と筋トーン改善を介した声帯振動同期化による音声機能改善を示唆し、喉頭麻痺患者への臨床応用の可能性を示した。

術中神経モニタリングシステム（NIM）の ピットフォール

屋島福太郎、真栄田裕行、金城秀俊、鈴木幹男

琉球大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉頭頸部外科学講座

要旨

術中神経モニタリング（Nerve Integrity Monitoring: NIM）専用挿管チューブの使用が普及する一方で、挿管時の物理的要因に伴う声帯麻痺の報告が散見される。本研究では当科で経験した健側に生じた挿管性声帯麻痺を抽出し、リスク因子およびチューブ仕様との関連を検討した。2015～2024年に当科で施行したNIM使用下甲状腺・副甲状腺手術212例のうち、術中操作の加わっていない健側に術後麻痺を呈した6例を対象に、患者因子・挿管チューブ因子・腫瘍因子を後方視的に解析した。挿管性麻痺確実例は6例（発生率2.8%）であり、うち5例は螺旋入りEMGチューブを使用していた。チューブ外径は気管径を上回る症例が多く、声帯への物理的圧迫が示唆された。NIM専用チューブは一般チューブに比べ外径が大きく、素材の硬さや付属電極により挿管性声帯麻痺のリスクが増加する可能性がある。今後も麻酔科との連携のもとチューブ選択やカフ管理を慎重に行い、発生頻度の推移を継続的に観察する必要がある。

はじめに

甲状腺手術における反回神経（RLN）温存の重要性は言うまでもなく、術中神経モニタリング（NIM）の普及は術者の安全性と神経同定率を向上させた。近年では上喉頭神経外枝（EBSLN）のモニタリングにも応用され、その有用性は広く認知されている。一方で、NIMシステムに使用される専用EMGチューブは一般の挿管チューブと比較して外径が大きい・素材が硬い・付属電極が突出し

ているなどの構造的差異を有するため、声帯麻痺や声門下浮腫など合併症の報告が増えている。しかし健側の挿管性声帯麻痺の実態やリスク因子に関する検討は十分とは言えない。本研究では、当科でのNIMチューブ関連挿管性声帯麻痺例を後方視的に解析し、その特徴と発生要因を検討することを目的とした。

対象と方法

2015年～2024年に当科で施行したNIM使用下の甲状腺・副甲状腺手術212例を対象とした。そのうち術中に反回神経へ操作が加わっていないにもかかわらず術後に健側声帯麻痺を呈し、挿管性麻痺と診断した6例（2.8%）を解析対象とした。

1. 評価項目

以下の因子について診療録をもとに後方視的に検討した。

- 患者因子：年齢 性別 気管径
- 腫瘍因子：疾患名 病理組織型
- 挿管チューブ因子：チューブ種類（EMG Trivantage / EMG 螺旋入り） 外径（OD） カフボリューム カフ圧
- 術式因子：手術種類 手術時間 頸部位置（伸展程度）

2. チューブ外径と患者の気管径の差（OD/内径）を評価し、過大サイズの可能性を検証した。

結果

1. 声帯麻痺の発生頻度

212例中30例に術後声帯麻痺を認めたが、うち

6例が挿管性麻痺であった。

2. 6例の概要

6例の概要を下記に示す。良悪性疾患それぞれ認められた。(図1)

- 性別：女性5例，男性1例
- 年齢：35～74歳（平均51.7歳）
- 手術術式：甲状腺全摘、片側葉切除、副甲状腺摘出など
- 疾患：乳頭癌2例、濾胞腺腫、好酸球性細胞腺腫、腺腫様甲状腺腫2例

3. チューブ種類と麻痺発生

- EMG 螺旋入りチューブ：5/6例（83%）
 - EMG Trivantage：1例
- 当科での全体発生率
- EMG Trivantage：1.2%
 - EMG 螺旋入り：9.5%

4. 外径と気管内径の関係

螺旋入りチューブは同内径の一般チューブより外径が+2～3mm大きく、気管内径に対し過大の症例を複数認めた。

考察

甲状腺および副甲状腺手術の合併症として反回神経麻痺がある。この合併症に対処するために

NIM システム（術中神経モニタリングシステム）が開発された。Kikura¹⁾らの報告によると、通常の気管チューブによる声帯麻痺の発生率は極めて低く、0.077%程度とされている。当科では螺旋入りEMGチューブでは9.5%、EMG Trivantageチューブでは1.2%とどちらも、通常のチューブと比較して高い声帯麻痺の発生率であった。駒井²⁾らも脳神経外科手術におけるNIMチューブ使用に関して、NIM Standard EMG tube®とNIM TriVintafe EMG tube®での声帯麻痺の発生度について、それぞれ13%と5.3%と報告しており、今回の検討と同様に通常の挿管チューブよりも高い声帯麻痺の発生頻度であったと報告している。

挿管性声帯麻痺の原因としては反回神経前肢の障害が考えられる³⁾。NIMチューブの構造的問題点として、外径が大きくひと回り小さいサイズを選びにくいことや、電極部の突出が披裂軟骨や声帯突起に食い込みやすいこと、チューブ素材が硬く、曲がりにくいこと、選択チューブサイズの自由度が低いことがある。これらにより、声帯への物理的圧迫が通常のチューブ以上に発生すると考えられる。また挿管手技による要因として、不適切な角度や複数回の試行や、頸部過伸展の影響によるカフ位置の上昇などが考えられる。手術中の

年齢	性別	病理型	術式	麻痺側	転帰	Tubeサイズ	カフ量	カフ圧	気管径	Tubeサイズ/気管径
35	F	乳頭癌	右葉切	左	○	7	5	25	15.2	0.461
45	M	乳頭癌	右葉切	左	○	8	5	23	19.45	0.411
43	F	好酸性細胞腺腫	右葉切	左	○	6	5	25	17.34	0.346
47	F	濾胞腺腫	右葉切	左	○	7	4	25	15.38	0.455
66	F	腺腫様甲状腺腫	右葉切	左	×	7	6	25	17.79	0.393
74	F	腺腫様甲状腺腫	右葉切	左	○	7	3	24	16.21	0.432

図1

体位要因としては長時間の頸部伸展により、カフや電極が声門付近に固定され、単一部位への持続的圧迫が生じる可能性があることなどが考えられる。

当科では挿管性声帯麻痺を予防するために、下記の点を麻酔科と共有している。挿管チューブのカフ位置は頸部進展により声門直下まで挙上されるため、頸部後屈位にした後に、チューブの深さやカフの位置を再度麻酔科と確認する。また麻酔器は頭側に固定し、チューブ固定位置も口唇正中としている。手術中に意図的に頭位変換をしたり、喉頭を用子的に受動して、チューブが長時間声帯の同一部位に固定されないようにする。このように NIM チューブを選択した際は麻酔科や患者と合併症について情報共有をする必要がある。

結論

- 当科での NIM チューブ関連挿管性声帯麻痺は 6 例（2.8%）であった。
- 特に螺旋入り EMG チューブでの発生が多かった。

- 現在は螺旋入りチューブは使用していないが、Trivantage でも発生しており、引き続き注意が必要である。
- サイズ選択、カフ圧管理、頸部伸展後のチューブ位置再確認など、麻酔科と情報共有を行いながら予防を徹底することが重要である。

文献

- 1) Kikura M, Suzuki K, Itagaki T, et al: Age and comorbidity as risk factors for vocal cord paralysis associated with tracheal intubation. Br J Anaesth 2007; 98: 524-30.
- 2) 駒井英人、佐藤澄人、犬飼 円、他：脳神経外科手術における electromyographic 気管チューブ使用後の合併症について. 麻酔 2023; 72: 1098-105.
- 3) Goto T, Nito T, Ueha R, et al: Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. Auris Nasus Larynx 2018; 45: 178-81.

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会誌への投稿規定

1. 全般事項

- 1) 本会誌は、該当年度の本研究会で発表頂いた演題に関係する論文（総説、原著、症例報告）を中心に掲載する。二重投稿および同時投稿を避ける場合は、抄録を提出する。
- 2) 原稿送付用 e-mail アドレス（各年度の主催施設事務局）宛に添付ファイルとして投稿する。原則、原稿締切は例年の11月末日とする。
- 3) 論文の本文は文献、図表〔図、表は1枚を原稿用紙4枚分（1頁）として計算〕を含め、800字×20枚以内、論文の図表（カラー可）は10枚以内、文献数は30件までとする。
- 4) 抄録の場合は400－800字とし、文献数は5件までとする。
- 5) 図表の転載：原稿に記載される図表が他の出版物からの転載である場合には、必ず当該出版元より転載許諾を得た上で出典を明記すること。また、自身が著者である出版物についても同様に対応すること。

2. 原稿について

- 1) 原稿はA4サイズで、ワードプロセッサで作成する。本文（図の説明、表を含む）は11ポイントの大きさで、標準的なフォント（MS 明朝、MS ゴシックなど）を使用し、ダブルスペースで作成する。この際、頁数を必ず記載する。図は原則、Power point あるいは TIFF で作成し、そのまま印刷できるような明確なものを作成する。用語は日本耳鼻咽喉科学会発刊の耳鼻咽喉科学用語集を参考にする。

(<http://www.jibika.or.jp/members/publish/yougo/index.html>)

- 2) 現代かなづかいを用い、外国人名、和訳しにくい用語のほかは日本語とする。
- 3) 原稿の第1 ページ目はタイトルページとし、下記の7項目について明記すること。1. 論文タイトル 2. 日本語キーワード（3～5語） 3. 著者名 4. 所属 5. 連絡先（郵便番号、住所、所属名、電話・Fax 番号）※別刷請求先を他の住所にしたい場合は、その住所も記載。タイトルページに続いて、本文、文献、図の説明、表、図の順とする。
- 4) 文献は本文での引用順に番号を付す。著者名は3名まで記し、それ以上の場合は「他」「, et al」を用いて省略する。欧文誌の略称は Index Medicus に準じる。電子文献については、著者名：題名. 雑誌名 発行年；巻数：頁（あるいは論文番号）（入手先の URL や DOI などを記述してもよい）を記載する。Web ページを文献に記載する場合、著者名：Web ページの題名. Web サイトの名称（著者名と同じ場合は省略してもよい）、入手先、参照日付を記載する。なお会議録は文献に含めない。

・原著

森田真也, 古田 康, 本間明宏, 他：頸動脈小体腫瘍症例における術前栄養血管塞栓術および術後合併症の検討. 日耳鼻 2008; 111: 96-101.

Heinrich UR, Fischer I, Brieger J, et al: Ascorbic acid reduces noise-induced nitric oxide production in the guinea pig ear. Laryngoscope 2008; 118: 837-42.

・著書

吉原俊雄：唾石 口腔・咽喉頭. 耳鼻咽喉科・頭頸部手術アトラス, 下巻. 小松崎 篤 監, 犬山 征夫, 本庄 巖, 森山 寛 編, 医学書院; 2000: 4-6頁.

Herrmann IF: Surgical voice rehabilitation after total laryngectomy. Head and Neck Surgery Vol. 3, Neck, Panje WR, Herberhold C (eds). Georg Thieme Verlag; 1998: pp 223-41.

・電子文献

Shimshek DR, Bus T, Kim J, et al: Enhanced odor discrimination and impaired olfactory memory by spatially controlled switch of AMPA receptors. PLoS Biol 2005; 3: e354. doi: 10.1371/journal.pbio.0030354.

・ Web ページ

日本鼻科学会：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. J-STAGE,

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/49/2/49_2_143/_pdf, 参照 (2014-03-14).

- 5) 原稿作成に当たっては、その内容の倫理性に十分配慮する。人を対象とする医学系研究についてはヘルシンキ宣言を遵守するとともに、内容に応じてインフォームド・コンセントを明記する。また、個人情報保護法等に抵触しないように十分配慮する。症例報告においても、必要に応じて同様に対応する。患者または被験者の人権を損なうことのないよう十分な配慮が必要であり、外科関連学会協議会で定める「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、個人情報保護に留意した記述をすること。
- 6) 校正については著者校正とし、校正時に原稿（図表を含む）を変更することは、原則認められない。
- 7) 原稿は、会誌（PDF）に掲載されるとともに、メディカルオンライン【[医学文献検索サービス メディカルオンライン \(medicalonline.jp\)](https://www.medicalonline.jp/)】にて公開される。
- 8) 著作権について
本誌に掲載された論文の著作権は耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会に帰属する。

以上

(PDF 版への移行のため2023年 4 月に改訂し、2023年度第 1 回世話人会で承認)

ひとりのかけがえのない命のために、
ステラファーマは
世界の医療に新たな光を照らします

当社は、BNCT 用医薬品の製造販売を通して
がん患者様へ新たな医療の選択肢を提供します。



1 分でわかる
BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）
STELLA PHARMA SPECIAL ISSUE（特集ページ）

ステラファーマ株式会社

〒 541 - 0043
大阪市中央区高麗橋 3 丁目 2 番 7 号 ORIX 高麗橋ビル
TEL (06) 4707 - 1516 (代表) FAX (06) 4707 - 2077
0120 - 262 - 620 (ステラファーマ お客様相談センター)
受付時間：9：00 - 17：00（土、日、祝日及び当社休業日を除く）
<https://www.stella-pharma.co.jp>

(2023 年 3 月作成)
管理No.69-1



フルオロキノロン系抗菌耳科用製剤

薬価基準収載

コムレクス® 耳科用液 1.5%

COMPLEX® OTIC SOLUTION 1.5%

レボフロキサシン耳科用液 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]

※ 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については、電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)
セオリア ファーマ 株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

販売元
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

COM 2-04.5_202404

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (既存治療で効果不十分な患者に限る)^{注)} に適応があります

～ヌーカラ皮下注100mgペン、シリンジは
在宅自己注射の対象薬剤です～

注) 最適使用推進ガイドライン対象

GSK

NUCALA
mepolizumab

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果

100mgペン、100mgシリンジ

- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)
- 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)^{注)}

注) 最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗して投与を開始すること。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.5 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。〔17.1.4 参照〕

6. 用法及び用量

100mgペン、100mgシリンジ

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

通常、成人にはメポリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはメポリズマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

7.1 本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。〔17.1.3 参照〕

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週までは得られる。24週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。〔9.1.1 参照〕

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

8.5 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する場合があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者又はその保護者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。〔8.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、血管性浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧)	
感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染
精神神経系	頭痛		
呼吸器			鼻閉
胃腸障害			上腹部痛
皮膚			湿疹
筋骨格系			背部痛
全身障害			発熱
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.2.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.3.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.3.3 100mgずつ3カ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2024年8月改訂(第6版、効能変更)

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ヌーカラ皮下注100mgペン ヌーカラ皮下注100mgシリンジ

NUCALA solution for s.c. injection メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤
(一部) 最適使用推進ガイドライン対象製品

製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先
TEL: 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
https://jp.gsk.com

PM-JP-MPL-BNNR-240003 作成年月2024年8月

共同開発：山口大学 山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学
YOODS 株式会社YOODS

ENTFirst

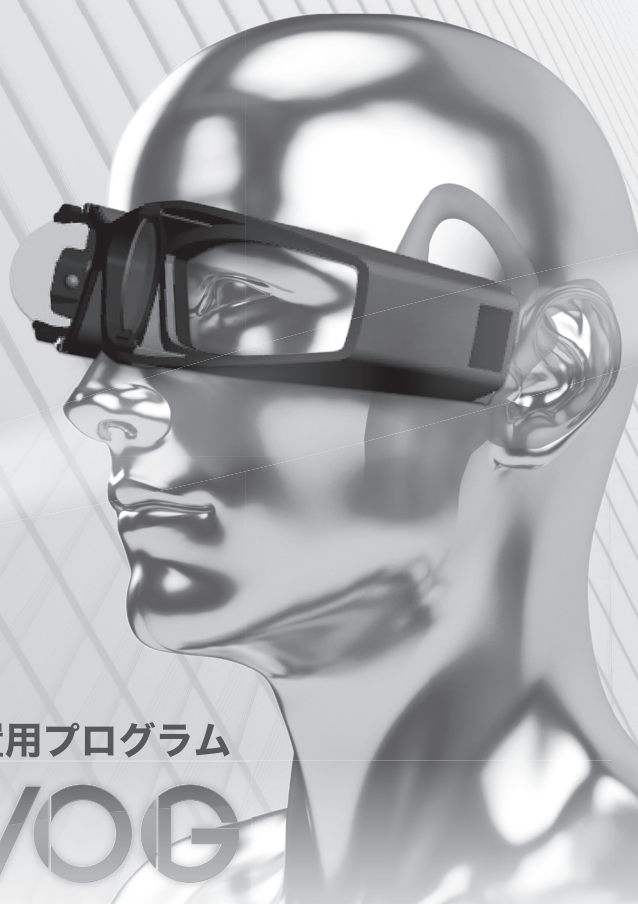
眼球運動検査装置



YVOG-Glass

めまい検査の新たなイノベーション

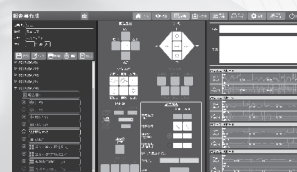
水平、垂直成分に加え回旋成分も表示します



眼球運動検査装置用プログラム



YVOG



第一医科株式会社

本社 〒113-0033 東京都文京区本郷2-27-16
大阪営業所 〒534-0027 大阪市都島区中野町4-8-10
名古屋営業所 〒466-0064 名古屋市昭和区鶴舞1-2-47

Tel 03-3814-0111 Fax 03-3814-0135
Tel 06-6351-0111 Fax 06-6351-0106
Tel 052-856-0191 Fax 052-856-0192

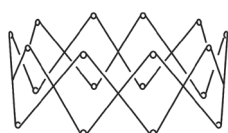
DAIICHI MEDICAL CO.,LTD. www.first-med.co.jp

Medtronic

PROPEL™

Open and Deliver

均一化された術後管理で CRS治療を次のステージへ



PROPEL™

mometasone furoate sinus implant



PROPEL™ Mini

mometasone furoate sinus implant



PROPEL™ Contour

mometasone furoate sinus implant

販売名：
Propel鼻腔内ステント

医療機器承認番号：
30600BZX00238000

日本メドトロニック株式会社
ENT

medtronic.co.jp



使用目的、警告・禁忌を含む使用上の注意等の情報につきましては製品の電子添文をご参照ください。
© 2025 Medtronic. Medtronic、メドトロニック及びMedtronicロゴマークは、Medtronicの商標です。
TMを付記した商標は、Medtronic companyの商標です。ENT01232025C

わたしの補聴器

あなたの声を聞くための



マキチエ株式会社 東京都中央区日本橋3-2-3 <https://makichie.co.jp>

きこえは絆

健康にアイデアを
meiji



アレルギー性疾患治療剤

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

Bilanoa® 錠 20mg
OD錠 20mg

Bilanoa® tablets / OD tablets

ピラスチン錠 / ピラスチン口腔内崩壊錠

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等は電子添文をご確認ください。

販売元 文献請求先及び問い合わせ先
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>
くすり相談室 電話 (0120) 093-396, (03) 3273-3539



製造販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

提携先 **FAES FARMA** スペイン

2022年11月作成

OLYMPUS

VISERA S

Discover Next Generation,
Patient-Centered
Diagnostic Imaging



VISERA S Video System Center
OTV-S500



HD画質/NBI/ストロボ観察の機能を統合した 外来診療に最適なオールインワンビデオプロセッサ

VISERA Sは耳鼻咽喉科頭頸部外科領域の診療と患者様のアウトカムの改善を目的としたオールインワンのイメージングプラットフォームです。

高精細なHD画像がNBIモードやストロボ観察モードでも実現し、各モードの切り替えを簡単に行うことが出来る為、より正確な診断をサポートします。

製造販売元 オリンパスメディカルシステムズ株式会社

販売名	医療機器番号
VISERA S ビデオシステムセンター OLYMPUS OTV-S500	306ABBZX00035000

オリンパス マーケティング株式会社

www.olympus.co.jp

R907U



「K FILES」は、
シンプルなファイリング機能
 のみ搭載で**ローコスト**を実現
 そして**簡単操作**と**見やすさ**を追求！

The screenshot displays the K FILES software interface. At the top, there's a header with 'デジタル画像ファイリングシステム' and 'K FILES ケーファイルズ'. Below this, a grid of medical images is shown, each with a date stamp. To the right of the grid is a sidebar with a list of files, including '0001', '0002', '0003', '0004', '0005', '0006', '0007', '0008', '0009', '0010', and '9999'. Below the grid, there's a section labeled '耳鼻科診療、検査画像' (Otorhinolaryngology, Examination Images) with a list of files. The interface is dark-themed with white text and icons.

河野医科器械株式会社

■本社：〒651-0097 神戸市中央区布引町2丁目2-25 TEL078-241-4444 FAX078-241-6915
 ■大阪：〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-1-28 新大阪八千代ビル別館9階-EF号室
 TEL06-6393-1135 FAX06-6393-1136

令和 8 年 5 月

発 行

〒573-1010 大阪府枚方市新町二丁目五番一号
関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内
耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会

T E L 072-804-0101

F A X 072-804-2069

発 行 者

八木 正夫

印 刷 所

有限会社すばる印刷

〒535-0022 大阪市旭区新森7-9-29

T E L 06-6956-1851

F A X 06-6956-1852