

原著

人工内耳埋め込み術を行った Townes-Brocks 症候群の 1 例

平井美紗都, 福島 邦博, 片岡 祐子, 長安 吏江, 前田 幸英,
假谷 伸, 西崎 和則

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科)

Townes-Brocks 症候群 (TBS) は, 1972年に Townes PL と Brocks ER が初めて報告した, 手指, 鎖肛などの多彩な外表奇形に加えて, 外耳道閉鎖症をはじめとした各種の耳形態異常を伴う常染色体優性遺伝の奇形症候群である。今回我々は, 内耳形態異常による高度難聴を伴った TBS の 1 例に対して人工内耳埋め込み術を行ったので報告する。

症例は, 外耳, 内耳の高度形態異常を伴っていたが, 医療用画像診断システムを用いた解析により人工内耳埋め込み術の適応決定, 及び術前のプランニングを行うことが可能であった。

キーワード: 小児, 人工内耳埋め込み術, Townes-Brocks 症候群, 画像診断

はじめに

Townes-Brocks 症候群 (TBS) は 1972年に Townes PL と Brocks ER が初めて報告した, 鎖肛, 多指症や合指症など多彩な外表奇形に加え, 特に耳の形態異常が特徴的な常染色体優性遺伝の奇形症候群である^{1,2)}。原因遺伝子として, 第16番染色体の *SALL1* 遺伝子の変異が報告されている^{3,4)}。耳鼻咽喉科領域では, 多彩な耳介形態を示すことが知られており, 耳介形成不全, 耳輪の折れこみ, 副耳, カップ耳等様々な所見を示す。さらに軽度から高度まで様々な程度の難聴を示すことが既に報告されている²⁻⁵⁾。しかし, TBS 症例における感音難聴の詳細な臨床像については, 現在までほとんど報告が無い。またその感音難聴に対して, 補聴器や人工内耳埋め込み術などの積極的な介入を行った例の報告はない。今回我々は, TBS に高

度難聴を伴った症例で高度な内耳形態異常を認め, またこれに対して人工内耳埋め込み術を行ったので, その臨床経過について報告する。

症 例

患者: 3 歳, 男児

主訴: 両側高度難聴, 多発形態異常

既往歴: 生後 1 日 人工肛門増設術

5 ヶ月 口唇裂手術

1 歳 鎖肛根治術, 人工肛門閉鎖術

2 歳 胃瘻造設術

3 歳 口蓋裂手術

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 顔面頭頸部に多発する形態異常があり, 生後すぐに聴性脳幹反応検査を受けて, 高度難聴の診断を受けた。同時に, 多発する外表奇形から, 他院小児科にて Townes-Brocks 症候群と診断されていた。生後 6 ヶ月より岡山か

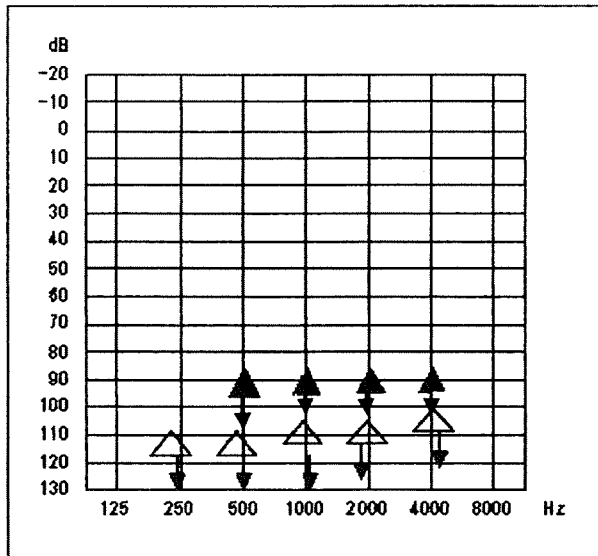


図1 聴力検査所見

裸耳では100 dBで無反応，補聴器使用では90 dBで無反応であった。

なりや学園にて補聴器装用の上，聴能訓練を受けていた。補聴器装用によっても良好な音に対する反応が得られなかったため，3歳2ヶ月時に人工内耳埋め込み術を希望され当科紹介受診となった。

初診時耳科的所見：右耳は耳介が全くの無形成であり，痕跡的な外耳道や耳介も認めなかった。左耳は小耳症（Marx分類 class 2），外耳道狭窄を認めた。

聴力検査所見：裸耳では100 dBで無反応，補聴器使用による音場での peep show test では90 dBで無反応であった（図1）。

画像検査：

左内耳 3DMRI（図2）：Jackler の分類で，蝸牛形態異常を伴わない内耳形態異常で外側半規管異型成型，内耳道狭窄ありと診断した。CISS 画像では，蝸牛に至る束状構造を確認することが可能であった。

側頭骨 CT（図3 a, b, c, d）

左側：内耳道の狭小化，前庭と外側半規管の癒合，また側頭骨中を横行する血管を認めた。顔面神経の走行にも異常を認めた。この画像から3次元再構築を行うと（図4），岬角を下降する顔面神経と考えられる隆起を認めた。また，その下方に正円窓窩を認めた。



図2 左内耳 3DMRI

蝸牛は回転を認め，前，後半規管は認めるも外側半規管は無形成であった。

▼半規管 ▲蝸牛

右側：外耳道は欠損，中耳腔は軟部陰影で充満しており，耳小骨は癒合し一塊となっていた。内耳は common cavity 型の内耳形態異常を示しており，明瞭な内耳道は確認できなかった。

手術適応と考え，3歳6ヶ月時に左人工内耳埋め込み術を行った。比較的形態異常が軽度であった左耳を術側として選択した。

術中所見：

乳突削開をすると静脈が術野を横行していた。後鼓室開放術を行い，アブミ骨を確認した。同部の前方で顔面神経刺激装置の反応が見られ，術前の予測通り顔面神経は岬角を下降していることが推定された。正円窓窩の12時の部分で顔面刺激装置の反応がなく，また3D再構成画像からはその奥に蝸牛が存在することが推定されたので，この部分を開窓し電極を挿入した。使用した電極はコクレア社製 N24R (CS) であり，全電極が抵抗なく挿入可能であった（図5）。NRTの結果は，全電極で反応良好であった（図6）。

術後の経過：眼振，顔面神経麻痺などの合併症は特に発生せず，特に問題なく術後4日で退院した。術後6ヶ月の時点では呼名に反応するな

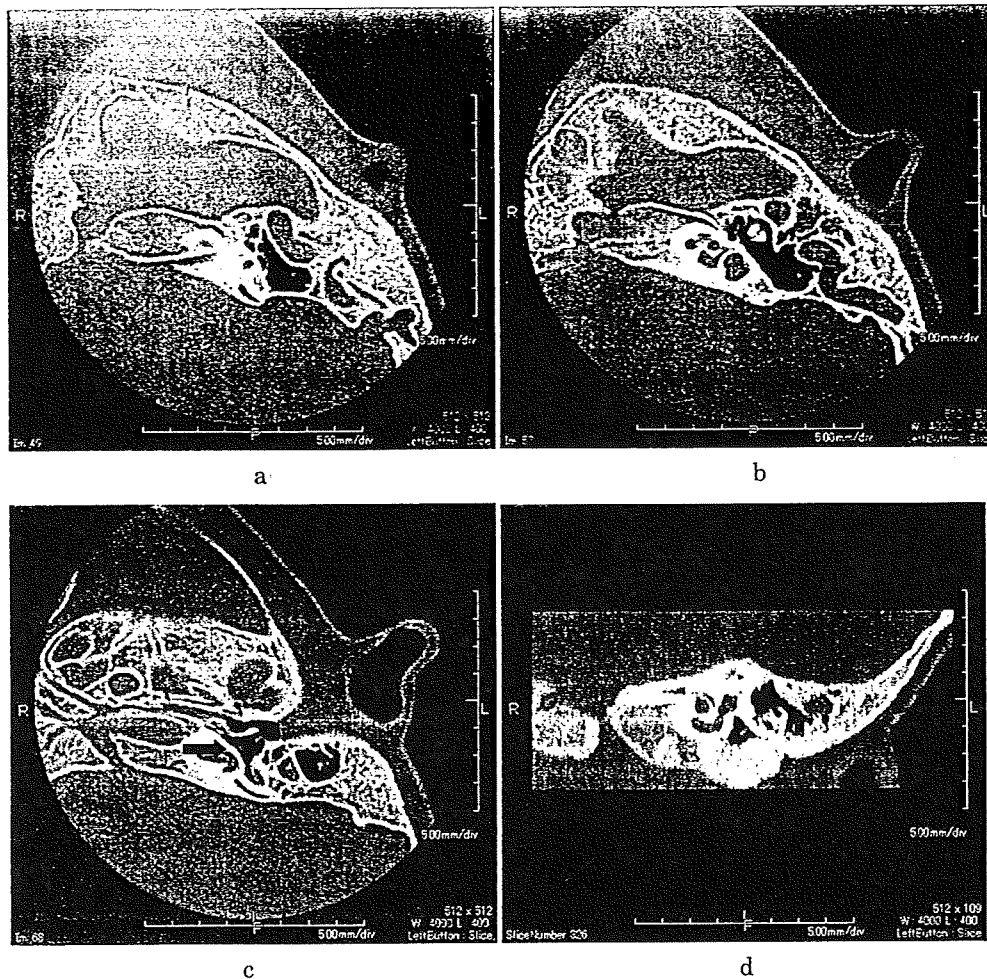


図3 (a, b, c: 左側頭骨 CT 水平断, d: 左側頭骨 CT 冠状断)
 内耳道の狭小化, 前庭と外側半規管の癒合, 側頭骨を横行する血管を認めた。顔面神経の走行にも異常を認めた。(⇒顔面神経)

ど, 装用時に音に対する反応が確認できるようになった。全般的な発達の遅れはあるが, 今後も岡山かなりや学園でのフォローアップを継続していく予定である。

考 察

TBS では, 外耳及び内耳に形態異常が合併するために, 感音難聴を伴い, このため人工内耳の適応となりうる。TBS にはその他全身の形態異常として心・腎形態異常, 直腸腔瘻, 直腸尿道瘻等の合併しうるが¹⁻⁶⁾, 特に心・腎形態異常は手術適応決定の際, 全身状態を規定する因子として問題になる危険性があるため注意が必要である。また, 高度な内耳形態異常に対する人工内耳手術では, 1) 安全に手術が施行できるかどうか, と 2) 内耳や内耳道の形態異

常が術後の効果に影響を与え得るかどうか, の二点が問題になる。2006年の人工内耳適応基準でも, 内耳形態異常例では「慎重な適応判断」が必要であるとされているが, その具体的な方策としては当然様々な画像診断方法を組み合わせることが考えられる⁷⁻¹⁰⁾。

上述の安全な手術のためには, まず顔面神経の走行異常の有無と程度を評価する必要がある。内耳形態異常症例では全体の16%に顔面神経の走行異常を認めるという報告もあり, また Common cavity 型奇形では 1/3 に異常を認めるとされている^{11,12)}。さらに効果的な電極挿入と, 術後の予測のためには, 内耳道や蝸牛神経の評価も重要なポイントとなる。また通常, gusher の合併率は 1%程度であるが, 内耳形態異常を有する場合には 6.7% から 54.5% に認め

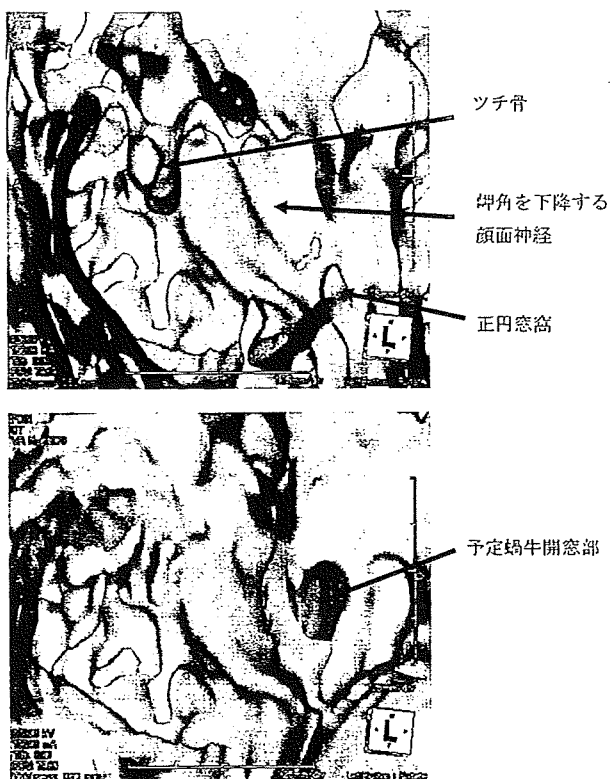


図4 左側頭骨 3DCT

ツチ骨を確認，顔面神経が岬角を下降するのが疑われた。その下方に正円窓窩を認め，画像所見から蝸牛開窓部を決定した。



図5 術中 X線写真

電極がループを形成して内耳内に挿入している像を確認(矢印)

られるとの報告もあり，こうした評価は術中，術後管理を考える上でも必要なことと考える^{11,13)}。今回の症例では，医療用画像診断システム (AquariusNET, Terarecon Inc) を使用した解析を行った。AquariusNET は，現在広く用いられている医療用画像 3D 再構成のためのソフトウェアであり，容易に多断面再構成像や 3 次元再構成像などの画像処理を行うことが

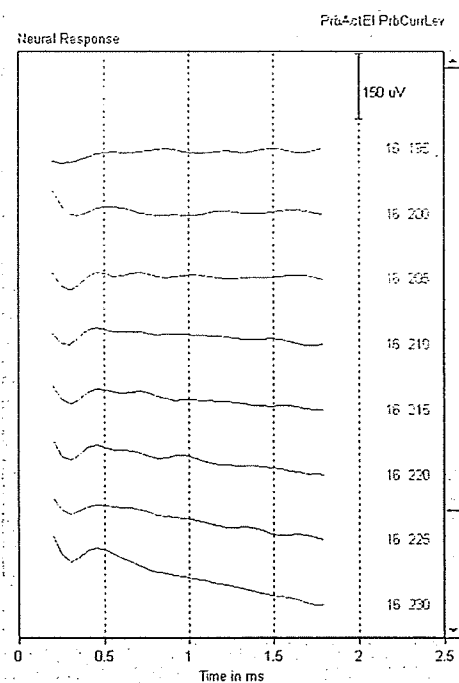


図6 術直後の NRT どの電極でも反応良好であった。

できる¹⁴⁾。今回の症例では特に，危険な顔面神経の走行部位を事前に把握することが可能であった。また，顔面神経を避けながら小さな蝸牛を開窓する際にも，こうした 3D 再構成画像は有益であった。ナビゲーションシステムとは異なり，アブミ骨や，正円窓窩などの立体的な構造を目印にすれば，術中に視野を変えることなく蝸牛や顔面神経の位置を想定することができるので特に有益である。

外耳，内耳の高度形態異常を伴う症例に人工内耳埋め込み術を行う事例は今後増えていくと期待される。多発奇形や発達障害を伴う児の人工内耳埋め込み術の効果は，当然のことながら個々の発達の状態や，程度によって大きく異なる。人工内耳によってより良好な聴力が獲得できる見込みが高く，かつこうして提供された聴力が児の生活上の利益につながることを期待できるのであれば，奇形や発達障害の合併が，手術そのものを否定する根拠とはなり得ない。逆にいえば，人工内耳の手術を行う上での目標とゴールを明確にして，そのゴールが達成できる蓋然性が高いと考えられれば，手術を行う理論的根拠は担保されると考える。ただし，手術に

よって人工内耳埋め込み術を行うことで児の発達障害そのものが改善するわけではないことを術前に家族にインフォームドコンセントする必要があると考える。

TBS で原因遺伝子として考えられているのは, *Drosophila* で同定された homeotic gene spalt (*sal*) 遺伝子類似の遺伝子 (*SAL-LIKE 1*; *SALL1*) である¹⁵⁾。Kohlhase らは *SALL1* の変異を家系および孤発例から報告しており¹⁵⁾, さらに Goldenhar 症候群に類似したまれな病態からも変異が検出されたことが報告されている¹⁾。今回の症例でも, Goldenhar 症候群と同様, 耳の形が左右で異なる形態を示していた。今回は, 遺伝子検索については検討が行い得ていないが, 今後こうした遺伝子変異と臨床像との関わりについても検討していくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Townes PL, Brocks ER: Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr* 81: 321-326, 1972
- 2) Powell CM, Michaeli RC: Townes-Brocks syndrome. *Med Genet* 36: 89-93, 1999
- 3) Kohlhase J: *SALL1* Mutations in Townes-Brocks Syndrome and Related Disorders. *HUM MUTATION* 16: 460-466, 2000
- 4) Ying L, Dihua S, Wei C: Two coding single nucleotide polymorphisms in the *SALL1* gene in Townes-Brocks syndrome. *J Pediatr Surg* 43: 391-393, 2008
- 5) 加藤寿彦: Townes-Brocks syndrome. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 78: 274, 2006
- 6) Kiefer SM, Ohlemiller KK, Rauchman M: Expression of a truncated *Sall1* transcriptional repressor is responsible for Townes-Brocks syndrome birth defects. *Hum Molec Genet* 12: 2221-2227, 2003
- 7) 三浦 誠: ガイドラインについて 1) 小児の人工内耳. 耳鼻咽喉科 79: 37-43, 2007
- 8) 曾根三千彦, 中島 務: 人工内耳と画像検査. *JOHNS* 24: 1407-1410, 2008
- 9) 社団法人 日本耳鼻咽喉科学会: 小児人工内耳適応基準, 2006
- 10) 松井隆道, 小川 洋: 乳幼児奇形耳への人工内耳手術. *JOHNS* 24: 1435-1437, 2008
- 11) Hoffman RA, Downey LL, Waltzman SB, et al.: Cochlear implantation in children with cochlear malformations. *Am J Otol* 18: 184-187, 1997
- 12) 亀倉隆太, 新谷朋子, 氷見徹夫, 他: 当科において人工内耳埋め込み術を試行した内耳奇形症例 4 例の検討. 小児耳鼻咽喉科 25: 51-57, 2004
- 13) 松井隆道, 小川 洋: 乳幼児奇形耳への人工内耳手術. *JOHNS* 24: 1435-1437, 2008
- 14) 西崎和則, 假谷 伸: 中耳手術前における顔面神経の双方向性 CT 画像評価法. *Facial. N Res Jpn* 26: 71-73, 2006
- 15) Kohlhase J., Wischermann A., et al.: Mutations in the *SALL1* putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet.* 18: 81-83, 1998

原稿受理 2009年 3月31日

別刷請求先:

〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 平井美紗都

Cochlear Implantation for Townes-Brocks syndrome

Misato Hirai, Kunihiro Fukushima, Yuko Kataoka, Rie Nagayasu, Yukihide Maeda, Shin Kariya, Kazunori Nishizaki

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Patients with Townes-Brocks syndrome (TBS) exhibit polydactyl, atresia ani and a variety of ear anomalies including congenital external ear atresia and profound hearing impairment. We reported a case of TBS that demonstrated profound hearing impairment due to inner ear malformation. A cochlear implant was chosen as a hearing device for this patient. Three dimensional re-construction imaging was useful for preoperative planning of the cochlear implant.

Key words: cochlear implantation, Townes-Brocks syndrome, diagnostic imaging

原 著

直達鏡下に染色後摘出した下咽頭梨状窩瘻の1例

成尾 一彦¹⁾, 宮原 裕²⁾, 家根 旦有¹⁾, 細井 裕司¹⁾

1) 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室

2) 大阪府立急性期・総合医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科

症例は7歳女児。平成18年4月5日より発熱と前頸部腫脹があり当院小児科に入院となり、左甲状腺炎周囲の炎症が疑われ化膿性甲状腺炎と診断された。抗生剤の点滴で消炎後に、下咽頭造影検査で左梨状窩より造影される瘻管を指摘され、下咽頭梨状窩瘻と診断された。同年7月26日に瘻管摘出術を施行した。まず直達鏡を挿入し左梨状窩に開口している瘻孔を同定しピオクタニンを注入し瘻管を染色した。その後、頸部襟状切開し染色された瘻管を同定した。瘻管は周囲と軽度癒着みられたが慎重に剥離し梨状窩粘膜近傍まで瘻管を追い摘出した。左甲状腺は合併切除しなかった。瘻管摘出術に際しては、瘻管の同定が困難な場合もあり、いくつかの瘻管の同定方法が報告されている。直達鏡下に瘻孔を確認し染色する方法を推奨している報告が多く、同法では甲状腺を温存できる可能性も高く第一選択になりうると考えられる。

キーワード：化膿性甲状腺炎，下咽頭梨状窩瘻 直達鏡 染色 甲状腺

はじめに

下咽頭梨状窩瘻は繰り返す化膿性甲状腺炎や頸部蜂窩織炎の原因となる先天性瘻孔で1973年に初めて報告された¹⁾。根治的には瘻管摘出が必要であるが、炎症による癒着で瘻管の同定に難渋することもある。術式として、当初は瘻管とともに甲状腺も合併切除するとされていたが、最近では同定した瘻管のみを摘出するという報告も散見される²⁻⁵⁾。今回、経口的に直達鏡を挿入し瘻管を染色後頸部外切開を行い容易に瘻管を同定し摘出した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：7歳女児。

主訴：前頸部腫脹

現病歴：平成18年4月2日より38度台の発熱、全身倦怠感が出現した。4月4日に近医小児科を受診し抗菌剤を投与されたが改善なく4月5日より前頸部腫脹が出現した。その翌日に大阪府立急性期・総合医療センター小児科に紹介となり精査加療目的で入院となった。頸部炎症性疾患が疑われ耳鼻咽喉科受診となった。

現症：左甲状腺の高さで45×35mm、圧痛を有する腫瘤を触知した。咽喉頭には明らかな異常所見を認めなかった。

血液検査所見：WBC 9300/mm³, CRP 4.27 mg/dl, Free T4 1.22 ng/dl, TSH 1.692 μU/ml, Free T3 2.9 pg/ml で甲状腺機能は正常範囲内であった。

頸部造影 CT 所見：甲状腺左葉周囲に拡大する

1) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 (〒634-8522 奈良県橿原市四条町840)

頭頸部癌術後患者に対する TE シヤントによる発声訓練と
そのコミュニケーション手段としての実用度の検討

古西 隆之* ・ 川崎 聡大*** ・ 小野田 友男
福島 邦博** ・ 千田 益生*** ・ 西崎 和則**

Tracheo esophageal (TE) shunts as a practical communication tool for
patients following a total laryngectomy : practice and evaluations

Takayuki KONISHI*, Akihiro KAWASAKI***, Tomoo ONODA, Kunihiro FUKUSHIMA**,
Masuo SENDA*** and Kazunori NISHIZAKI**

耳鼻と臨床 55 卷 6 号 別刷

2009 年 11 月

OTOLOGIA FUKUOKA Vol.55, No.6, NOVEMBER, 2009

原 著

頭頸部癌術後患者に対する TE シヤントによる発声訓練と
そのコミュニケーション手段としての実用度の検討

古西 隆之* · 川崎 聡大*** · 小野田 友男
福島 邦博** · 千田 益生*** · 西崎 和則**

喉頭全摘出後の TE シヤントを用いた代用音声の有用性について検討を加えた。日常生活場面におけるコミュニケーションレベルの説明変数として CADL 簡易版を改変して用いた。対象は喉頭癌および下咽頭癌術後患者 5 名 (TE 例) と喉頭部分摘出を行った患者 1 例の 6 名である。TE 例のうち 4 例は主たるコミュニケーション手段として代用音声機能が機能した。TE 例のうち非良好であった 1 例ではシヤント不良により有効な発声持続が確保できなかった。その要因としては永久気管孔の閉鎖困難、食道後壁への圧迫といった要因が挙げられる。TE 良好例では CADL スコアも部分摘出例に比し良好に保たれた。訓練に要した期間はおおむね 10 週間程度であり、さらに部分摘出例に比して TE 良好例では明らかに発話に伴う疲労度が小さいという結果を得た。コミュニケーション手段として TE シヤントによる代用音声が有効な手段の一つであることが示された。

Key words : TE シヤント、代用音声、CADL、ボイスプロステーシス

はじめに

喉頭摘出ないし亜全摘出患者において術後のコミュニケーション手段をいかに構築するかは術後の quality of life (QOL) を維持する上で極めて重要である。主たるコミュニケーション手段として 1) 部分摘出によって温存された音声機能の使用、2) 人工喉頭を用いた代用音声、3) 食道発声法、4) 気管食道瘻を用いた音声再建術などが挙げられる (Tracheoesophageal shunt : TE シヤント)。それぞれの手技には利点と欠点が存在する。食道発声では両手がふさがらず、音声も自然な声に近いという利点がある反面、獲得が難しく、「最長発声時間 (Maximum phonation time : MPT) が短い」「声が小さい」「易疲労性」といった欠点が挙げられる。一方、電気喉頭では獲得が容易である

反面、片手がふさがり、Pitch が平板なため人工的な声になるといった欠点が存在する¹⁾。これらの手技の有用性については音声音響分析や発話明瞭度の視点から分析がなされてきた²⁾⁻⁴⁾。

近年、これらの利点を活かし、欠点を改善すべくボイスプロステーシス (商品名 Provox2) を用いた代用音声が積極的に用いられるようになった。本院でも 2001 年以降 TE シヤントにボイスプロステーシスを用いて音声再建を積極的に行っている⁵⁾。今回われわれは、本院でのボイスプロステーシスを用いた代償発声法習得にむけて訓練プログラムの適用と経過について知見を得たので報告する。特に対象者のコミュニケーションレベルの観点から代用音声の実用度について、実用コミュニケーション能力検査 (CADL)⁶⁾ を用いて検討を加えた。

* 岡山大学病院医療技術総合リハビリテーション部門、** 岡山大学大学院医歯薬学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学、*** 岡山大学病院総合リハビリテーション部
別刷請求 : 〒 700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 岡山大学病院医療技術総合リハビリテーション部門 川崎聡大

対象と方法

1. 対象

2004 年以降、本院で下咽頭癌および喉頭癌で喉頭全摘出した症例のうち、周術期より言語聴覚士が関与した症例で追跡調査が可能であったボイスプロステシス患者 5 名（男性 5 名；平均年齢 59.2 歳）について検討を加えた。5 例のうち 4 例で比較的良好にボイスプロステシスが機能していた（TE 良好例）。残りの 1 例では十分に機能していなかった（TE 不良例）。また TE 例に対する比較対象として部分摘出症例（60 歳、男性）を加えて、合計 6 例での検討を行った。対象症例一覧を表 1 に記す。

2. 介入（訓練）方法

ボイスプロステシスの模式図を図 1 に示す。本院での喉頭全摘出患者に対する介入プロセスと訓練目標と内容について図 2 に示す。本院での介入は術前 1 週間前のオリエンテーションより開始する。術後、手術創が落ち着き主治医の許可が出た段階から、第 1 期（おおむね術後 2 週間 - 6 週間にかけて）、第 2 期（6 週間 - 10 週間）とフォローアップ期の 3 期に分けることができる。今回の TE 例 5 例も同様である。第 1 期では新声門の開大と閉鎖の随意性を上げる。すなわち構音調節機能を上げていくことを目的としている。重要な訓練課題として、1) 姿勢と、2) 気管瘻孔閉鎖方法の習得がある。姿勢では、やや前傾姿勢での座位を保持し頸部突出位を基本とする。術創や個人差を加味して、頸部の回旋を一部取り入れて新声門の安定した振動を誘導する。介助無しで安定して MPT 5 秒以上（可能な限り 10 秒に近づける）を目標とする。気管瘻孔閉鎖では、安定した食道側への気流の確保が可能となるように十分な閉鎖と過剰な圧迫を回避する「塞ぎ方」について習得する。訓練 2 期では、構音調節機能が安定し一定の pith での発声が可能となった状態で、比較的困難とされる構音や、文レベルでの発話明瞭度の向上を目的とする。声門越えの/h/では、口唇の

狭めを代償的に用いて/F/からの漸近法を用いる。

3. 評価方法

コミュニケーション手段の実用度を評定するために、CADL（実用コミュニケーション能力検査）の質問紙より、特に日常生活に関連した項目を抜粋して用いた。評価項目は 5 項目 8 設問を設定した。表 2 に詳細を示す。評価は 5 段階評価で各段階（4：正答、3：遅延・歪み・自己修正・非口頭・不完全、2：再刺激後正答、1：再刺激後遅延・歪み・自己修正・非口頭・不完全、0：誤反応⁷⁾）の得点を合計し 32 点満点で相対評価を行った評定には、本人と面識のある医師および言語聴覚士 4 名が担当した。ブラインドで個々に評定した後的一致率をとり、最も一致率が高い得点をその項目得点として採用した。今回の評定では、すべての設問で一致率は 75% 以上であった。また TE 例、部分摘出例に対して主観的評価ではあるが発話に伴う疲労度を大・中・小 3 段階評価で申告してもらった。

結 果

TE 例と部分摘出例の経過および結果を表 3 に示す。TE 良好例 4 例では全例で所定の訓練期間で MPT が 10 秒を超えた。1 例文字を併用していた例もあるが、主たるコミュニケーション手段として TE による代用音声機能が機能していた。CADL は全例 32/32 と満点であった。発話に伴う疲労度も全員「小」と患者様の満足度も高かった。TE 良好例の代表的な自由会話時のサウンドスペクトログラムを図 3 に提示する。TE 不良例では、まず MPT が介助下 3 秒にとどまり、介助無しでは安定した発声そのものが困難であった。声質も G3（B3、R1）と明瞭度も低かった。訓練第 1 段階を通過することができなかった。主たるコミュニケーション手段は文字（筆談）であり、CADL スコア 25/32 と低下を認めた。原因疾患別では TE 良好例のうち喉頭癌 2 例、下咽頭癌 2 例であり再建方法の違いを含めて特に差異を認め

表1 対象症例一覧

症例	年齢	病名(再建)	挿入法	合併症	発声
【TE 良好例】					
1.	65	喉頭癌(なし)	1 期的	肉芽→Provox 交換	可
2.	58	下咽頭癌(RF)	1 期的	なし	可
3.	61	喉頭癌(なし)	2 期的	なし	可
4.	46	下咽頭癌(RAMC)	2 期的	なし	可
【TE 不良例】					
5.	66	喉頭癌(なし)	2 期的	肉芽	不良
【対象：部分摘出例】					
6.	60	下咽頭癌(なし)			可

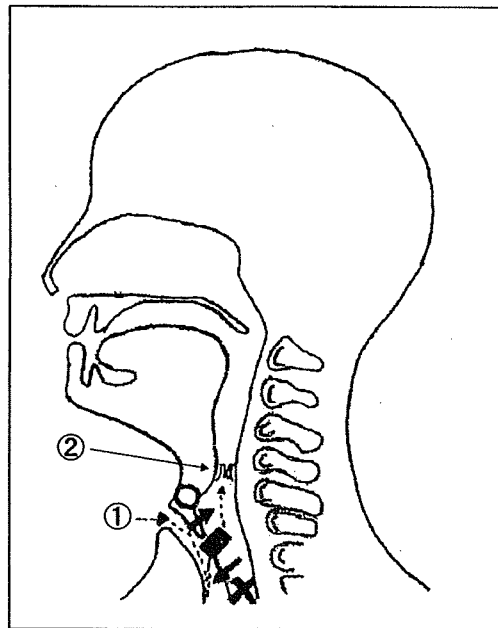


図1 ボイスプロステーシス模式図

ボイスプロステーシスは、呼気を気管から食道へのみ通過させる弁である。発声時は気管孔(①)を指で塞ぎ呼気を食道へ送り、その呼気が新声門(②)を振動させて音源となる。

なかった。経過ではTE不良例では肉芽の形成を認めた。部分摘出例では、主たるコミュニケーション手段は音声であったがMPTが5秒とTEに比し短く、声質も氣息性嗄声3(重度:音声言語医学会音声委員会GRBAS尺度)とTEに比し良好とはいえなかった。CADLでも30/32と若干

低下を示した。最もTEと相違を示した項目は疲労度の自覚であり、部分摘出例では疲労度「大」と結果として疲労度に対してコミュニケーションの効率が悪い傾向を認めた。

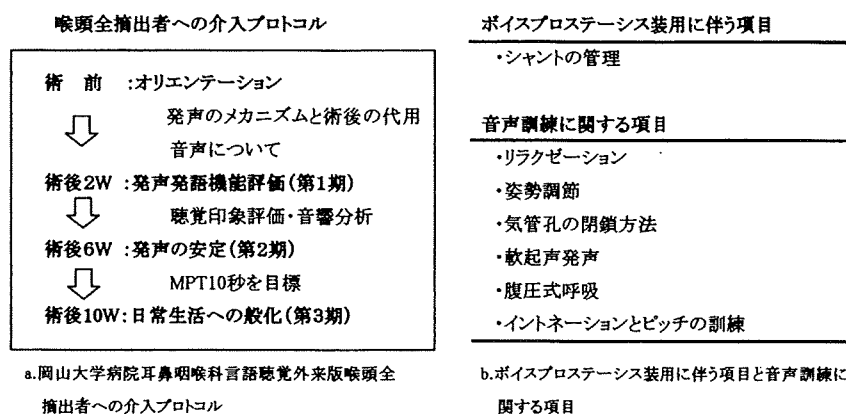


図2 a. 岡山大学病院耳鼻咽喉科言語聴覚外来版喉頭全摘出者への介入プロトコル
b. ボイスプロステシス装用に伴う項目と音声訓練に関する項目

表2 抜粋したCADLの項目

- 評価項目
1. 適切な挨拶をする
 2. 自分についての情報を伝える
 - 2-1 氏名を言う
 - 2-2 はい、いいえをはっきり示す
 - 2-3 住所を言う
 - 2-4 年齢を言う
 3. 症状を言う
 4. 自動販売機で切符を買う
 5. 人に道を尋ねる

(文献7)より引用)

表3 結果一覧

症例	年齢	病名(再建)	MPT	コミュ手段	CADL	疲労度
【TE良好例】						
1.	65	喉頭癌(なし)	10"以上	TEと文字	32/32	小
2.	58	下咽頭癌(RF)	10"以上	TE	32/32	小
3.	61	喉頭癌(なし)	10"以上	TE	32/32	小
4.	46	下咽頭癌(RAMC)	10"以上	TE	32/32	小
【TE不良例】						
5.	66	喉頭癌(なし)	3" (介助有)	文字	25/32	大
【対象：部分摘出例】						
6.	60	下咽頭癌(なし)	5"	音声(G3B3R1)	30/32	大(易疲労)

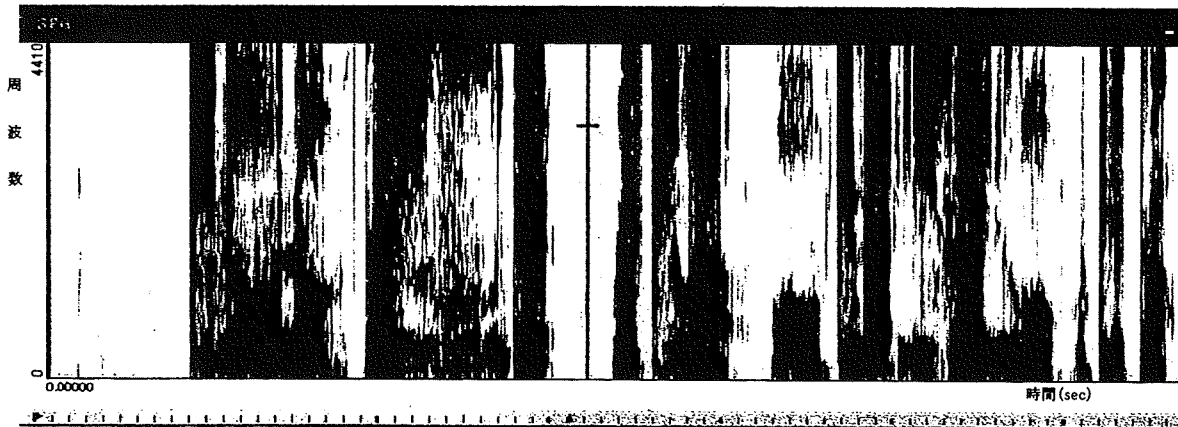


図3 TE良好代表例のサウンドスペクトログラム
短文「キノウノ タイフウデ マチハ オオキナヒガイヲウケタ」を
復唱した際のサウンドスペクトログラム。横軸は時間(秒)で縦軸は周波数(Hz)を表す。
明瞭なフォルマントの分離が確認できる。

考 察

1. ボイスプロステーシスの訓練

喉頭摘出患者のADLを維持する上で、症例にとって獲得容易で日常での負担の少ない方法で行われることが望ましい。術後早期からのコミュニケーション手段の確立のためには一定の機能性を維持しつつ早期に確立される必要がある。今回TE良好例が術後早期(2週間)からの実際の訓練介入を行い10週間で日常生活でのコミュニケーション手段として機能するレベルに至ったことは、1)本訓練プログラムが有効であったこと、2)80%以上とされる高い音声獲得率^{2),8)}の知見とも符合する、3)半年から1年とされる食道発声に比し短期間で容易に習得が可能であること、などが明らかとなった。しかしながら不良例では、訓練第2段階の目標としている「安定した発声の獲得」の段階で困難を示しており、目標の修正を含め、訓練プログラムを検討していく上で重要な知見であると考えられた。さらに訓練期間が10週間程度で効果を認めたことは術前からの術後の訓練プランについての事前介入による効果もあったと推測される。

2. 適用とコミュニケーション手段としての有効

性について

TE良好例では全例で代用音声を主たるコミュニケーション手段として用いることが可能であった。CADLによって検討した実用度も部分摘出例よりむしろ良好に保たれており、「片手がふさがる」ことのデメリットを除けばコミュニケーション手段としては他の手段に比してより機能的であるといえる。疲労度は明らかに少なくCADLの結果では、部分摘出患者に比して良好であった。これは明らかに摘出部位を小さくし温存していくことが、機能レベルを維持することには直結しないことを示唆している。

ボイスプロステーシスの適用を考える上では、機能的側面よりむしろプロボックスの維持管理の労作(毎日の専用のブラシでの洗浄)とリスクがあることを念頭に入れておく必要がある。リスクとは、1)洗浄が不十分な場合には食物残渣の付着による逆止弁の解放不全や、カンジダや真菌の温床となる可能性のあること、2)TEシャント周囲からの水分の漏れの危険性などである⁹⁾。プロボックスの適用に際しては、維持管理の点を考慮した上で適用を考えていくことが望ましいと考えられた。

3. TE不良例の検討

TE 不良例では MPT が介助下で 3 秒程度と「安定した発声の獲得」の段階で既に困難を示した。この段階の達成がボイスプロステシスでの代用音声成立において不可避であり、適用を見直す上でのポイントであることは間違いない。

今回の TE 不良例での発声持続時間の低下は、1) 閉鎖すべき永久気管孔が大きく、塞ぎきることができず指の間から呼気が漏れてしまう、2) その結果気道側への圧が十分にかからず、頸部の緊張を努力性に高めて代償的な発声となり安定した発声が困難となる、によると考えられた^{10), 11)}。また、永久気管孔の閉鎖を強めようとして強く抑えることで食道後壁への圧迫を強め安定した気道への呼気流の流入を妨げていると考えられた。

TE 良好例では術前介入を含め 3 カ月程度で日常生活に十分機能する代用音声を獲得することができた。

ボイスプロステシスを用いた代用音声は 80% の患者では部分摘出患者に比してより機能的であり^{2), 8)}、人工喉頭に比してより「自然に近い音質」の代用音声の獲得が可能であった。CADL を用いてコミュニケーションの実用度を評価し、疲労度と合わせてそのコミュニケーション手段の「機能性」を検討することでその特徴を明確にすることができた。また、TE 良好例に比し部分摘出症例の CADL スコアが若干下回り、その上「疲

労度」が高かったことはその実用度の観点から重要な知見であると思われる。

文 献

- 1) 小池三奈子：音声障害 無喉頭音声(1)-(2)。言語聴覚療法臨床マニュアル 改訂第 2 版。小寺富子監修，340-343 頁，協同医書，東京，2004。
- 2) 堀口章子他：ボイスプロテシス Provox 2 による代用音声の検討。日気食会報 54：428-433，2003。
- 3) 山田弘之他：喉頭摘出患者に対するプロボックス[®]の使用経験。日耳鼻 106：1093-1099，2003。
- 4) 熊澤博文他：喉頭全摘出後のボイスプロステシスによる音声獲得と経過観察。日耳鼻 101：1303-1310，1998。
- 5) 折田頼尚他：Provox 2 を用いた音声再建術 透視下 PTEG チューブ法。耳鼻臨床 99：31-35，2006。
- 6) 綿森淑子：実用コミュニケーション能力検査(CADL)と失語症訓練について。失語研 13：191-199，1993。
- 7) 綿森淑子他：実用コミュニケーション能力検査 - CADL 検査 -。1-129 頁，医歯薬出版，東京，1990。
- 8) Ackerstaff AH et al：Communication, functional disorders and lifestyle change after total laryngectomy. Clin Otolaryngol 19：295-300，1994。
- 9) Corina J. van et al：Prosthetic tracheoesophageal voice restoration following total laryngectomy - Head and neck cancer treatment, rehabilitation, and outcomes - : Elizabeth C et al, pp229-265, Plural Publishing, INC San diego, 2007。
- 10) 長谷川稔文他：気管食道瘻発声の振動源と発声機構。日気食会報 52：17-23，2001。
- 11) 長谷川信吾他：気管食道瘻発声における新声門摩擦音の生成機構。日耳鼻 104：495-503，2001。

(受付 2009 年 5 月 11 日)

Tracheo esophageal (TE) shunts as a practical communication tool for patients following a total laryngectomy : practice and evaluations

Takayuki KONISHI*, Akihiro KAWASAKI***, Tomoo ONODA, Kunihiro FUKUSHIMA**, Masuo SENDA*** and Kazunori NISHIZAKI**

*General Rehabilitation Center, Okayama University Hospital of Medicine and Dentistry, Okayama 700-8558, Japan

**Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

***Division of Physical Medicine & Rehabilitation, Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan

The usefulness of a voice prosthesis inserted as a tracheo esophageal (TE) shunt was evaluated for patients who underwent a total laryngectomy. Five patients who used a TE shunt after total laryngectomy and one patient who underwent a hemi-laryngectomy were enrolled in this study. Four out of 5 cases demonstrated fair ($10 >$) Maximum Phonation Time (MPT), and these 4 cases scored 32/32 in a Communication ADL Test (CADL). One case demonstrated an MPT of less than 3 seconds and a score of 25/32 in a CADL. In the hemi-laryngectomy case, the patient demonstrated a relatively short MPT (5 seconds) and scored 30/32 in a CADL ; however, this patient complained of more fatigue during CADL testing. The TE shunt thus considered to be a practical and useful voice prosthesis for patients who undergo a total laryngectomy.

siRNAを用いた内耳遺伝子治療モデル

前田 幸英、福島 邦博、西崎 和則

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、耳鼻咽喉・頭頸部外科学

Key words : siRNA, gene therapy, GJB2_{R75W}, sensorineural hearing loss

遺伝子抑制による感音難聴治療

感音難聴の遺伝子治療には、遺伝子の転写、mRNAの安定性と分解、蛋白質への翻訳のレベルでの介入が考えられる。遺伝子発現のレベルでの感音難聴治療には、正常な機能を持つ遺伝子を内耳へ導入する考え方と、正常遺伝子の機能を阻害する変異遺伝子の発現を抑制する事により難聴治療を試みる考え方が出来る。前者ではただ単に遺伝子を導入するのみならず、適正な量の遺伝子を導入せねばならないといった問題が予想され、臨床応用に向けては後者の方法論がより実際的である可能性がある。我々はRNA干渉という、特異的な遺伝子の発現を抑制する現象を用いて、感音難聴治療を行う実験を行った。

siRNAについて

siRNA (small interfering RNA) とは21-23塩基の短い二本差RNAで、3'端に2塩基の突出を持ち、抑制のターゲットとなるmRNAとほぼ同一の塩基配列を持っている。siRNAはリボソームやウイルスベクターの形で細胞内に導入する事が出来る。ターゲットとなるmRNAと相補的な1本鎖RNA (guide RNA) は細胞質内でRISC (RNA-Induced Silencing Complex) と呼ばれる蛋白複合体に取り込まれる。RISCはGuide RNAと相補的なmRNAの切断、分解を促す^{1)~3)}。siRNAによる遺伝子発現抑制 (RNA干渉) の特徴としては、その高い配列特異性があげられる。GuideRNAはターゲットとなるmRNAの1塩基の違いをも認識して結合する事が出来る。また、mRNAの分解は酵素によって行われるので、RNA干渉の遺伝子抑制能力は非常に強い。

GJB2_{R75W}発現による難聴モデルマウス

GJB2蛋白は6量体を形成して、隣り合う細胞の間で

結合し、ギャップジャンクションを構成する。GJB2は内耳においてカリウムイオンの微細循環と恒常性にとって極めて重要である。例えば遺伝子変異R75Wを持つGJB2 (GJB2_{R75W}) はギャップジャンクションの機能を阻害する事によって難聴を引き起こす事が知られている⁴⁾。

我々はまず、human GJB2_{R75W}を内耳内に発現して、難聴を引き起こすモデルマウスを作成した⁵⁾。プラスミドベクター (p-eGFP) にGJB2_{R75W}遺伝子を組み込み (pGJB2_{R75W}-eGFP)、*in vivo*トランスフェクション用のリボソーム試薬 (*in vivo* Geneshuttle, Qbiogene社) を使って核酸濃度250ng/ μ lのリボソームとし、マウスの中耳骨包内でゼルフォームに浸して2-3 μ lを正円窓上に留置した。投与72時間後でRT-PCRで内耳でのGJB2_{R75W}発現が確認された。また、抗eGFPモノクローナル抗体を用いた免疫染色では外有毛細胞、内、外柱細胞、クラウデイウス細胞、螺旋板縁、螺旋靭帯といった部位で変異遺伝子の発現がみられた (図1)。ABRによる聴力検討でも、pGJB2_{R75W}-eGFP投与24時間後から、72時間後を最大として有意な閾値上昇を認めた。なお、pGJB2_{R75W}-eGFP投与120時間後には聴力は正常化していた。リボソーム試薬のみ投与した場合12日後には聴力は正常で、形態的にも内耳に異常は認めず、特にリボソームによる毒性は認めなかった (図2)。

siRNAによるIn vitroでのGJB2抑制

我々はマウスモデルで発現するhuman GJB2_{R75W}を抑制する準備段階として、培養細胞 (human HEK 293cell) でのGJB2抑制を行った⁶⁾。まずビオチン化したsiRNAをリボソーム試薬 (siPORT amine, Ambion社) を用いて培養細胞に加え、免疫染色用のAvidin-biotin complexキット (Vecter社) で可視化し、細胞質内へ取り

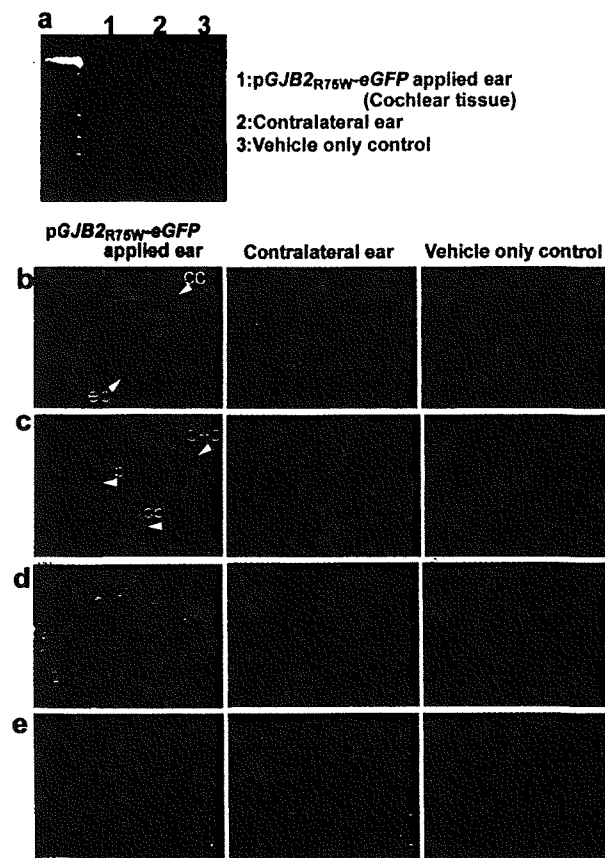


図 1

難聴モデルマウスの外有毛細胞 (Outer hair cell, OHC)、内、外柱細胞 (Inner and outer pillar cells, ipおよびop)、クラウディウス細胞 (Cl audius cells, cc)、螺旋板縁、(Spiral ligament, box c)、螺旋韧带 (Spiral limbus, box d) といった部位で変異遺伝子の発現 (緑) がみられた。

Scale bars; a, 10 μ m; b, 20 μ m; cおよびd, 30 μ m
Hum Mol Genet 1 (12) : 1641-50, 2005. より引用

込まれることを確認した (図 3)。また humanGJB2 のシーケンスから siRNA の標的となりうる部位を文献^{7),8)} を参考として 4 か所設定し (図 4)、同様に培養細胞中へ加えた (siRNA1-4)。半定量 RT-PCR で GJB2 発現を検討したところ、negative control siRNA (いかなる既知の mRNA と同質性を持たない 2 本鎖 RNA) 投与群と比べて GJB2 siRNAs に特異的な発現抑制を認められた (図 5)。この遺伝子抑制は siRNA2 で最大で (15.9 \pm 11.1%, Mean \pm SD; n = 7; P < 0.01)、投与後 72 時間をピークとして 120 時間持続した。また、GJB2 には多くのアイソフォームが存在し、HEK293cell も GJB3、GJA1 といったアイソフォームを発現するが、これらの発現量は siRNA2 によっても影響を受けず、siRNA による発現抑制効果は遺伝子特異的である事が示された (図 6)。

siRNA による In vivo での GJB2 抑制

siRNA2 のシーケンス部位には human と mouse で 2 塩基の相違がある。これを利用して前述の難聴マウスモデルにおいて human GJB2_{R75W} を選択的に抑制する実験を行った⁶⁾。モデルマウスに対する pGJB2_{R75W}-eGFP (250ng/ μ l) 投与の際 siRNA2 又は negative control siRNA 250ng/ μ l を加えたところ、siRNA2 投与群では GJB2_{R75W} の発現がコントロール群の 30% 以下まで抑制された (27.6 \pm 2.6%, n = 6; P < 0.01; 図 7 a, b)。この際内因性のマウス Gjb2 発現は影響を受けなかった (116.1 \pm 15.6%, n = 6; 図 7 c, d)。ABR によって聴力を検討したところでも siRNA2 投与によって、モデルマウスに認められた難聴は防止され、聴力閾値はコントロール群 (GJB2_{R75W} を含まない p-eGFP をリポソームとして投与した群) と同等であった (図 8)。

siRNA による内耳遺伝子治療

感音難聴の遺伝子治療戦略は、遺伝性難聴と、音響外傷、薬物性難聴、突発性難聴などの急性内耳障害では、内耳障害の形成時期、障害期間、障害を受ける細胞と形態学的不可逆性変化の有無、といったそれぞれの病態の違いに基づき異なる。

今後の課題として、遺伝性難聴の治療戦略としては、導入された遺伝子発現ないし遺伝子抑制を長期間持続させねばならないことがあげられ、方策としてはレトロウイルスベクターを用いて遺伝子発現カセットを宿主のゲノムに組み込む事などが考えられる⁹⁾。またヒトでは胎生期に内耳発生は完了するので、出生時には既に内耳に不可逆性変化が起こっている可能桂がある。これに対するビジョンとしては子宮内の段階で遺伝子を導入する実験が行われている¹⁰⁾。

本稿でのべた我々の実験は、遺伝性難聴の治療に siRNA による遺伝子抑制が応用可能であることを原理的に示すものである。特に優性遺伝性難聴の場合には、生後に内耳障害が進行する事が多いので、変異遺伝子の発現を生後に siRNA で抑制するのは有望な方法論である。

一方、急性感音難聴に対する治療に siRNA を応用するには、難聴発生時に抑制すべき適切な遺伝子を同定せねばならない。動物実験では、音響外傷の際に、内耳内で転写因子 NF- κ B が活性化される事が知られている¹¹⁾。また、薬剤性内耳障害、音響外傷の際には Jun N-terminal kinase により、転写因子 c-Jun が活性化されてアポトーシスにいたるカスケードが活性化される^{12),13)}。これらの知見は、急性感音難聴の siRNA によ

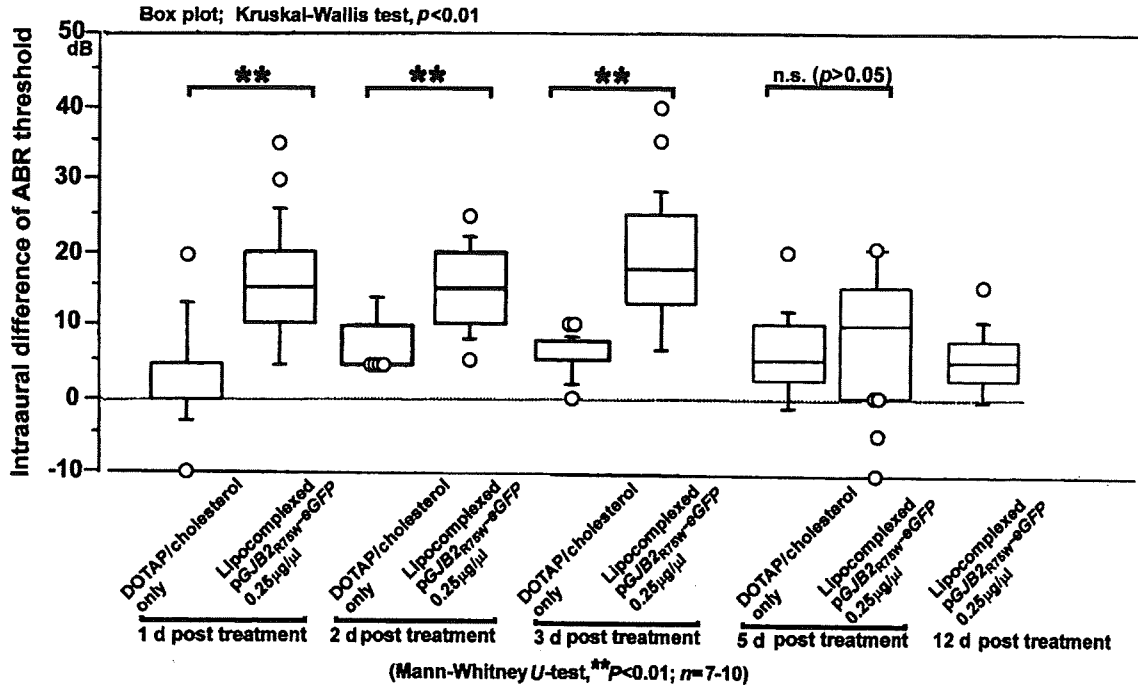


図 2

Neurosci Res. 58 (3) : 250-254, 2007. より引用

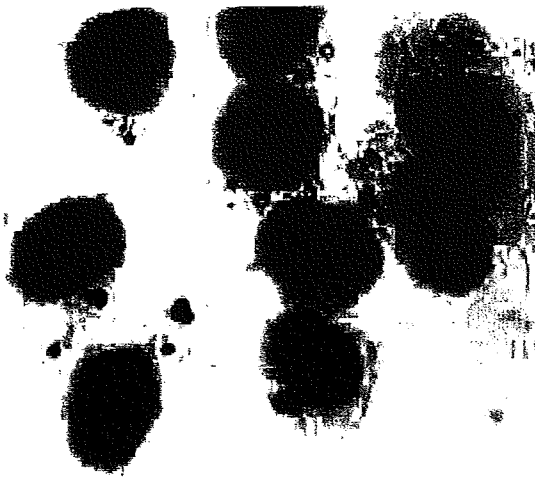


図 3

灰、細胞核；黒、ビオチン化 siRNA

る遺伝子治療に向けても応用可能と考えられる。

謝 辞

本研究は Richard JH Smith 教授 (Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Iowa) との共同研究である。日本学術振興会科学研究費 19591969 および厚生労働科学研究費の援助をうけた。

参考文献

- 1) Nykanen, A, Haley, B. and Zamore, P. D. : ATP requirements and small interfering RNA structure in the RNA interference pathway, *Cell* 107 : 309-321, 2001.
- 2) Martinez, J., Patkaniowska, A., Urlaub, H., et al. : Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi. *Cell*, 110 : 563-574, 2002.
- 3) Elbashir, S. M., Harborth, J., Lendeckel, W., et al. : Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411 : 494-498, 2001.
- 4) Marziano, N. K., Casalotti, S. O., Portelli, A. E., et al. : Mutations in the gene for connexin 26 (GJB2) that cause hearing loss have a dominant negative effect on connexin 30. *Hum. Mol. Genet.* 12 : 805-812, 2003.
- 5) Maeda Y, Fukushima K, Nishizaki K, et al. : Cochlear expression of a dominant-negative GJB2 (R75W) construct delivered through the round window membrane in mice. *Neurosci Res.* 58 (3) : 250-254, 2007.
- 6) Maeda Y, Fukushima K, Nishizaki K, et al. : In

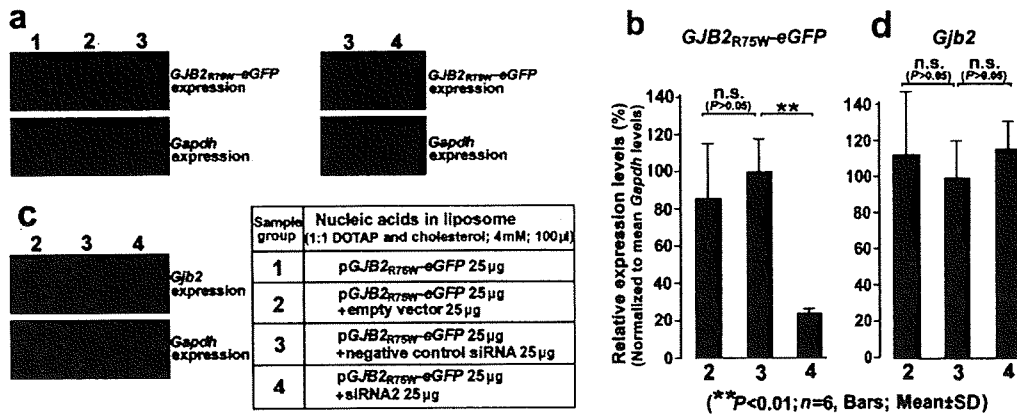


図 7

Hum Mol Genet 1 (12) : 1641-50, 2005. より引用

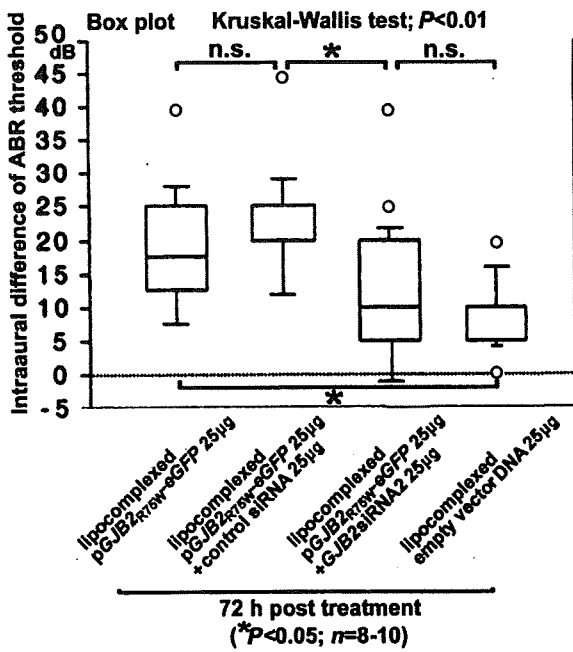


図 8

Hum Mol Genet 1 (12) : 1641-50, 2005. より引用

vitro and in vivo suppression of GJB2 expression by RNA interference. Hum Mol Genet 1 (12) : 1641-1650, 2005.

- 7) Elbashir, S. M., Martinez, J., Patkaniowska, A, et al. : Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in Drosophila melanogaster embryo lysate. EMBO J., 20 : 6877-6888, 2001.
- 8) Wadhwa, R., Kaul, S. C., Miyagishi, M., et al. :

Know-how of RNA interference and its applications in research and therapy. Mutat Res., 567 : 71-84, 2004.

- 9) Kafri T : Gene delivery by lentivirus vectors an overview. Methods Mol Biol. 246 : 367-90, 2004.
- 10) Gubbels SP, Woessner DW, Mitchell JC, et al. : Functional auditory hair cells produced in the mammalian cochlea by in utero gene transfer. Nature 455 (7212) : 475-477, 2008.
- 11) Masuda M, Nagashima R, Kanzaki S, et al. : Nuclear factor- κ B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic (2003) overstimulation. Brain Res. 1068 (1) : 237-247, 2006.
- 12) Wang J, Ruel J, Ladrech S, et al. : Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase-mediated mitochondrial cell death pathway restore auditory function in sound-exposed animals. Mol Pharmacol. 71 (3) : 654-666, 2007.
- 13) Wang J, Van De Water TR, Bonny C, et al. : A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. J Neurosci. 23 (24) : 8596-8607, 2003.

論文受付 21年 1月27日
論文受理 21年 1月27日

別刷請求先: 〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、耳鼻咽喉・頭頸部
外科学 前田 幸英

人工内耳についての最近の知見

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
福島 邦博

1. はじめに

人工内耳が本邦でも保険医療の適応とされるようになった1993年から、既に15年以上の年月が経過している。当大学で手術をした言語習得期前難聴児も既に大学生となり、人工内耳とともにキャンパスライフを楽しんでいる様子を見るのは感慨深い。この15年の間には、人工内耳に対して新しい様々なテクノロジーが導入され、また人工内耳を取り巻く社会や制度の一部も変わってきた。例えば、平成18年の人工内耳適応基準改訂¹⁾に際し、かつては「補聴器が無効な場合に」人工内耳が適応とされていた表記が、「補聴器で話声が聞き取れない場合(55dBを想定)」と変更されている。これは、適応基準の概要と解説²⁾に有るとおり、人工内耳による聞き取りに関する様々な新知見を背景に、人工内耳の補聴器に対する有効性の意義づけが変わってきたためであり、同じ様に新しいテクノロジーの導入が新しい意志決定を迫るという傾向は今後も続いていくことが予測される。本稿では、人工内耳そのものについての最近の傾向を、過去2年間の報告を中心に文献的に考察してみたい。

2. 日本における人工内耳の現状と世界における潮流

日本耳鼻咽喉科学会福祉医療委員会では、

前述した適応基準の改定に伴い、本邦での小児人工内耳での現状(平成18年・19年当時)にかかわる調査結果を公表している³⁾。この調査は、同時期の人工内耳出荷台数から想定すると90%以上の悉皆率を持つ調査となっていることが推定され、現在の日本における人工内耳の現状を知るためには有用性が高い。まず、平成17年および18年の二年間で、アンケートに回答した78施設のなかでは、873症例の人工内耳埋込術が施行されており、うち6歳代以下の症例は、355例と全体の約40%を占めていた。人工内耳手術例のうち言語習得期前難聴は、248例(6歳以下症例の69.9%以下同)であった。このうち言語習得期難聴88例(24.8%)、言語習得期後難聴11例(3.1%)、進行性難聴4例(1.1%)であり、実際には、人工内耳症例のうちの約30%程度は、進行性ないしは遅発性の難聴を伴っていることが推定された。難聴の診断年齢の平均値は、平成17年が12.85ヵ月、平成18年が16.35ヵ月であり、また、全体の約25%が新生児聴覚スクリーニングで検出されていた。本邦での報告に比較すると対象児数が少ない(全体で30人)ものの、スロバキアからの報告⁴⁾では、聴覚スクリーニングによって検出されている児はより早く診断を受け(6.9ヵ月 VS 15.4ヵ月)より早く補聴器装用を開始し(9.3ヵ月 VS 17ヵ月)より早期に人工内耳を使用し始