

人工臓器・機器開発研究部

部長 角田 晃一

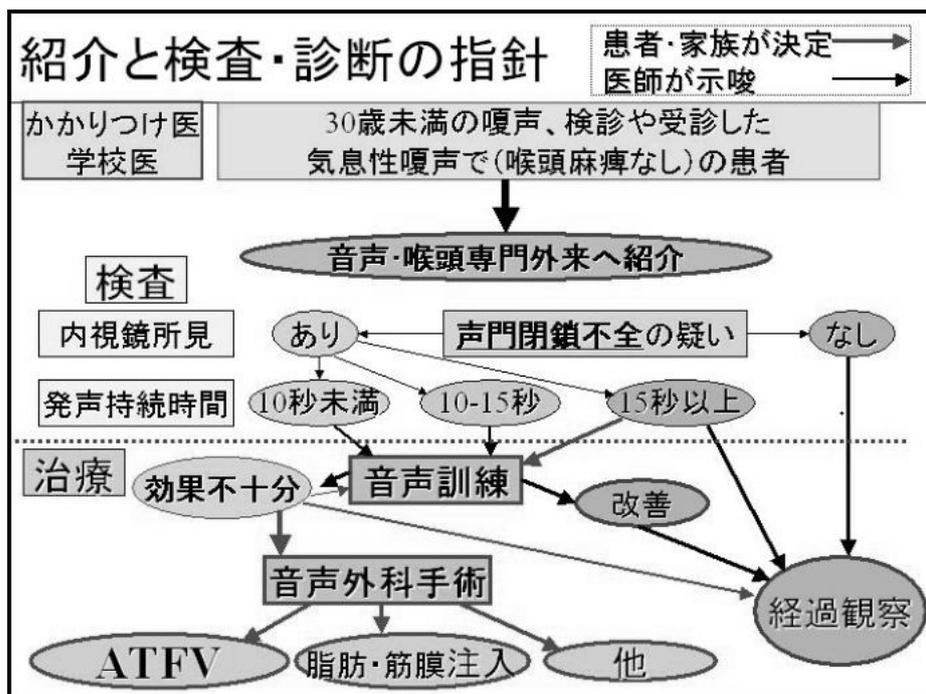
[人工臓器・機器開発研究部]

部長 角田晃一

感覚器情報の input 器官である、視覚・聴覚の研究はこれまで多くの研究がなされ、眼鏡や眼内レンズ、補聴器や人工内耳などすばらしい研究成果として確立された。一方で人間のみに許されたコミュニケーションツールとして最も重大で、多くの感覚器研究者や能科学者が引用するヘレンケラー女史の 3 重苦のうち、音声言語コミュニケーション対策は最も遅れた研究分野である。

そこで、視覚・聴覚と並ぶテーマである、音声言語コミュニケーションならびに、視覚聴覚以外の治療・診断法の開発、脳科学の研究と医療技術全体の底上げを狙う機器開発に、人工臓器機器開発研究部門は自らの QOML (Quality of My Life) を顧みず、日々是決戦の気概を持って、国民生活の QOL を向上せんが為、研究活動に精進している。

部長が主任研究者を務めた、平成 21 年度難治疾患克服研究事業の厚生労働科学班研究である「声帯溝症の診断・治療のガイドライン作成に向けての研究」は、まず地域医療の学校検診をもとに加納滋先生、大島清先生、西山耕一郎先生、熊田政信先生のご尽力で声帯溝症の頻度を明らかにした。また藤巻葉子先生を中心に分担研究のご協力をいただいた、東京大学、東京医科歯科大学、日本大学、帝京大学、国際医療研究センター、国際医療福祉大学、各耳鼻咽喉科学教室、およびそれらの関連病院と東京医療センターの患者アンケートを含む疫学データ、診断・治療の集計から、多くのことが明らかになり厚生労働科学研究班として治療におけるガイドラインの提案を行った。(図1)。



たとえば、患者からは学校生活、就職、職場においても声の悩みはなかなか理解されず、難聴や視力障害では手厚い保護がなされるものの、音声障害の場合、多くの周囲の知識が無いため不理解による誤解を招き、「やる気が無い」あるいは「騒ぎすぎるから」などの「負の評価」に結び付けられやすい傾向にあることが明らかになった。また、その治療する側と患者の訴えの乖離も多く見られた。たとえば知識があれば音声訓練や、適正なる手術の適応もあるのに医師側の知識不足により、「治療法が無い」、「加齢変化だから仕方が無い」、「今はシリコンが使えない」などの患者への不適切な説明も多く指摘された。

そこで、やはり患者のみならず社会への啓蒙が重要と考えて地道に啓蒙活動を継続した結果、僥倖にも朝の全国版ニュース番組のスーパーモーニング「スパモニ家庭の医学」からの出演の依頼もあり、社会にさらに効率よく啓蒙ができた。

そこで音声訓練を自己管理でできる声帯溝症や、生理的加齢変化（声門閉鎖不全）による発声障害や誤嚥の予防音声訓練プログラムを開発し、その有効性を確立すべく国立病院機構のご理解の下、本年度から病院機構 10 病院を厳選、協力大学も募り大規模にその有効性を耳鼻咽喉科、総合内科、リハビリテーション科の緒先生、研究員の藤巻葉子先生の協力で検証を開始している。

再生医療面では、1997 年に開発し、2003 年高度先進医療に認定された「声帯筋膜自家移植術」(ATFV: Autologous transplantation of fascia into the Vocal Fold) は海外での普及も目覚しく海外でも多くの変法の発表もなされている。ただ、唯一の欠点は、細胞の老化を起こした加齢声帯では再生効果が薄い点である。そこで自己再生医療を強化した、新たな先進医療手術の開発に向け、国内 10 大学、1 ナショナルセンターと Cambridge 大学と共同で研究計画中である。

これらのここ数年行っている感覚器 out-put 障害の国民への啓蒙活動、ならびに研究、独創的な治療法は、多くの理解を得て朝日新聞の全国版科学医療面に本年度は、7 月 27 日と 9 月 27 の 2 回にわたり大きく紹介された。

学術振興会の萌芽研究費による放射線科にご協力いただいている f-MRI の研究は、当部門の人手不足（常勤は創設以来部長の男一匹）でほとんど行えず関係各位にご迷惑を掛けた。しかしながら頓挫したわけではなく、これまでの f-MRI データの客観的検証法の確立に向け、伊藤憲司先生、関本荘太郎先生とともに赤外線光トポグラムによる新しい測定法による f-MRI の検証の研究を開始している。

昨年度は佐々木徹先生の *Lancet* 誌での、国内でのムンプスワクチンの必要性を提言した論文が最大の業績であるが、本年度は基礎的な菊田周先生の嗅覚の研究が大業績である。第三者の客観的評価として、当研究部の研究が IF の付く top Journal の表紙に採用されたのは、2005 年の米 *Laryngoscope* 誌（耳鼻科総合誌 IF top）と英 *JLO* 誌（耳鼻咽喉科で最も長い歴史）であったが、今回は遺伝子から宇宙まですべてをカバーする、アメリカ学術院紀要の *PNAS* の表紙を飾った。世界的に評判であった彼の outstanding な研究はもちろん朝日新聞はじめ多くの新聞の科学面をにぎわした。

もちろん機器開発も、特許の絶え間ない申請を心がけている。今年は今後の再生医療や再生研究などに備え、組織内に安全に組織・薬品を移植導入する機器を開発申請中である。佐々木先生を中心に口腔咽頭鏡の開発臨床応用の研究はヨーロッパ小児科学会で好評のうち発表を終了。石本晋一先生は口腔の乾燥評価法の研究で多くの講演会で講演している。関本先生と藤巻先生の尽力で、日常臨床に使用可能なハイスピード撮影装置は更なる普及を目指し、地道に活動中であり音声の同時記録供覧法など開発した。

国内で誤嚥防止手術、特に喉頭気管分離術の最大の件数を誇る、都立神経病院科長の内藤理恵先生はこれまでの手術経験から、より侵襲の少ない新たなる誤嚥防止手術の開発に向け日々精進されている。矢部多加夫先生は小児耳鼻咽喉科の重鎮であり、耳鼻咽喉科の救急医療など今年も多くの業績を残しているが、花粉症研究と市民への啓蒙活動など活発に行っている。新たに加わった野村務先生は、鼻の機能をより本質面（様々な鼻の機能全般）から考え、3次元高速CTを駆使して研究をされているが、今後は嚥下機能にも活用すべく研究中である。彼はまた医師と歯科医師のダブルライセンスを持っており、今後歯科のアプローチを加味した、構音の研究など期待されている。

当研究部門の詳細は数年前、松本純夫院長と加我君孝名誉センター長のお勧めで作成したホームページを、動画も含めじっくりご参照されたい。見て損は無いと約束できる楽しいホームページであり、これにより多くの患者さんの理解を得ている。

http://www.kankakuki.go.jp/lab_d.html

人工臓器・機器開発研究部門研究員

部長

角田 晃一

研究員

関本 荘太郎 先生	東京大学医学部 耳鼻学教室
石本 晋一 先生	社会保険中央総合病院 耳鼻咽喉科 部長
矢部 多加夫 先生	都立広尾病院 耳鼻咽喉科 部長
内藤 理恵 先生	都立神経病院 神経耳鼻科 医長
佐々木 徹 先生	東京北社会保険病院 耳鼻咽喉科 科長
藤巻 葉子 先生	東京大学医学部大学院、社会保険中央総合病院 耳鼻咽喉科
熊田 政信 先生	熊田クリニック 院長
伊藤 憲治 先生	東京大学医学部大学院 認知言語学
加納 滋 先生	加納耳鼻咽喉科医院 院長
西山 耕一郎 先生	西山耳鼻咽喉科医院 院長
菊田 周 先生	東京大学医学部 耳鼻咽喉科学教室
野村 務 先生	JR 東京総合病院 耳鼻咽喉科学

事務担当

相米 幸恵

エアウェイスコープの小児耳鼻咽喉科診断処置への応用

佐々木 徹、角田晃一
(人工臓器・機器開発研究部門)

【要 約】

小児の咽頭診察には特有の困難が伴う。既に市販されているエアウェイスコープ(AWS)に装着する挿管用ブレードに代えて、今回、小児の咽頭観察を容易にするための新たなアタッチメントを開発した。プラスチック製の円筒および舌圧子を合わせた形態となっており円筒内にAWSのファイバースコープ先端部分を挿入する。小児に「口にくわえる」よう話すと容易に指示に従うので本体付属のディスプレイで咽頭を観察することが出来る。また外付けのテレビディスプレイに画像を出力し咽頭を供覧することが可能である。本アタッチメントは小児のみでなくコミュニケーションに困難のある障害者や老人などにも有効と思われる。また専用鉗子の開発により魚骨の除去などの簡便な処置にも応用できると期待される。



本機による咽頭の観察 (8歳女兒)

【目 的】

小児の咽頭の診察および処置を容易にする機器を開発し、使用経験を蓄積する。安全上の問題点を検討した上で改良し、国際学会や英文学術誌にて発表し国際的な認知を得ることを目指す。最終的に商品化することを目的とする。

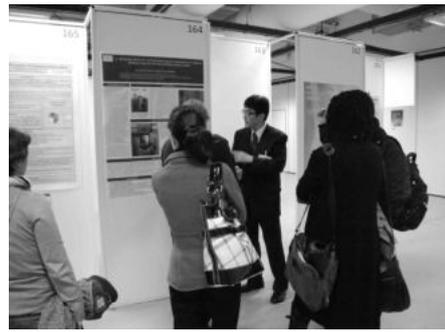
【対象および方法】

既に試作機は作成されている。しかし実際の臨床的使用にあたっては予期しない効果や、好ましくない事象が確認される可能性がある。そこで、臨床使用に先立ち、有償ボランティア(小児、成人とも)を20名ほど募り試験的に咽頭観察および疑似的な咽頭処置を行なう。使用感の感想や改善への提言を得て必要に応じて本体および付属品の改良を行なう。その後、2施設(東京医療センター、東京北社会保険病院)にて倫理委員会の承認のもと耳鼻咽喉科外来にて外来患者に対しインフォームド・コンセントを得た上で、使用を検討する。この際、アンケート調査を患者に依頼する。こののち使用施設を拡大する。我々と関連の深い施設へ協力を依頼し同様に外来患者に使用する。

【結 果】

既に若干名の小児被験者に保護者の同意のもとに使用を試み、一切苦痛の訴えなく、嘔吐反射もなく咽頭を観察することが可能であった。

本研究は2010年10月23日コペンハーゲン（デンマーク王国）にて開催されたthe 3rd Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS)のポスターセッションにて発表し多くの参加者より建設的な質疑応答があった。



EAPS ポスターセッションの光景

【考 察】

小児の咽頭・口腔の診察は、患者が自発的に開口して初めて可能となる点、体幹、四肢、耳内、鼻腔等と比し診察の負担が大きい。器具にて強制的に開ける場合、咬筋は強くかなりの力を要する。咽頭反射にて嘔吐する場合もある。歯牙損傷の危険もある。開口を強行すると恐怖感を増大させ保護者の不信を招く。徹底した咽頭観察は躊躇しがちとなり、臨床現場で十分な診療が行われているとは言いがたい。社会問題となった1999年の「割り箸死亡事故」では、4歳児が割り箸を口にくわえて転び咽頭を損傷、耳鼻咽喉科医により軽微な外傷と判断され帰宅したところ間もなく死亡し、脳に刺さった割り箸を見逃したとして医師は起訴された。この不幸な事件は、小児の咽頭観察が困難であることと無関係とはいえない。我々も小児の上咽頭から頸動脈付近まで歯ブラシが刺さった例を経験した(Pediatrics. 2006 Oct;118(4):e1284-6)が、慎重な咽頭観察なくしては、異物を見逃す可能性があった。こうした社会的背景からも、小児の咽頭・口腔の診察、処置を容易にする技術の確立は、小児医療の崩壊を防ぐ一助となると期待される。また保護者の供覧を容易にし、医療用の記録、教育にも有用と考えられる。

小児の咽頭・口腔観察の困難さは実地臨床家には半ば常識なため、これを容易にする方法の開発はむしろ盲点となっていた。国内、国外の報告を渉猟しても類似の研究はほとんど見当たらない。

本研究の成果が広く受け入れられれば国内外で標準的な咽頭口腔観察器として普及する可能性が高い。デジタル化による保存やインターネット経由での同時供覧が可能となれば、遠方の専門医が画像を見て判断するなどが可能となり、僻地医療にも貢献する。学校検診などでも取り入れられれば検診時間の短縮およびスクリーニング効率の改善につながる。さらに小児科領域、耳鼻咽喉科領域を越え、老人医療、介護医療、歯科などの領域でも有用となる可能性があり、広く患者、保護者、医療従事者の福音となるであろう。

匂い源の方向感知に関わる神経メカニズムの解明

菊田 周^{1,2,3}、佐藤 謙一郎²、柏谷 英樹²、角田 晃一³、山嵜 達也¹、森 憲作²

東京大学医学部耳鼻咽喉科¹、東京大学医学部細胞分子生理²、東京医療センター人工臓器・機器開発研究部³

要 約

人や動物は、左右 2 つの鼻の穴を持ち、匂いは鼻の中では左右別々の嗅上皮(感覚器)で受け取られ、どうして左右 2 つの嗅上皮が必要なのか、これまで不明であった。我々はラットの脳の嗅皮質の中にある前嗅核吻外側領域のニューロンが、「右鼻と左鼻に嗅ぎこまれた匂いの濃さを比較して、左右どちらの方向に匂い源があるかを検出する」機能をもっていることを見出した。この匂い源の方向感知を担当する神経回路により、ラットは暗闇のなかでも、食べ物や危険物の匂いがどちらの方向から漂ってくるのかを、一嗅ぎで決定することができる。今回見つかった「においの方向」を感知する神経回路の繋がり方は、聴覚での「音の方向」を感知する神経回路とよく似ており、耳と鼻、異なる感覚器であっても脳は同じような情報処理ロジックをつかって、左右 2 つの感覚器からの音情報や匂い情報を比較し、音源や匂い源の位置情報を得ていると予想される。

目 的(または研究目的)

ラット、マウス、人は左右 2 つある鼻穴を通して、匂い源の左右方向を検知できるシステムが備わっていることが、様々な行動実験によって証明されている。しかし、匂い源の左右方向感知に関わる嗅皮質領域やその神経機構についてはこれまで解明されていなかった。匂い源の左右方向を感知する機能は、天敵などの危険な匂いから早く逃げ、食べ物に対しては、より早く探し出すために必要な機能と考えられ、それが何の匂いであるかを判断する匂いの質的認識機能とともに、嗅覚情報処理におけるもう 1 つの重要な側面を形成する。

聴覚系では、同側、対側の内耳から、それぞれ興奮性、抑制性入力を受ける上オリーブ核のニューロン群が音圧の左右差を比較し、音源の空間情報抽出を行っている。

嗅覚系でも聴覚系と同様の機能ロジックを用いて匂い源の左右方向を感知しているのではないだろうか？

本研究では、上記仮説を基に同側嗅上皮匂い刺激に対して興奮性応答、対側嗅上皮匂い刺激に対して抑制性応答を示すニューロン(E-I ニューロン)に注目し、このニューロンの応答特性を検討することで、匂い源の方向感知メカニズムを明らかにすることを目的とする。

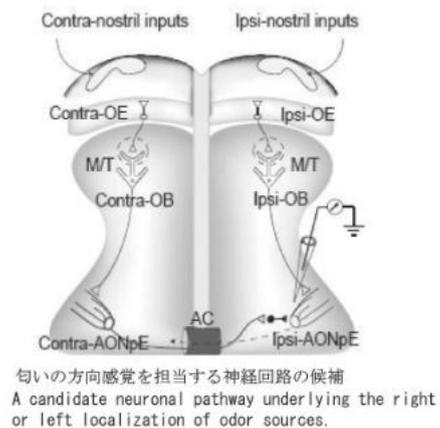
対象および方法(または方法)

左右嗅覚情報が最初に合わさる前嗅核(嗅皮質の 1 つ)に焦点をあて、この領域にガラス電極を刺入し、単一細胞記録を行った。異なる匂い分子から構成される 10 種類の匂いカテゴリーを用いて、左右嗅上皮分離刺激を行い、E-I ニューロンの局在や応答特性を詳細に調べた。

結果(または成績)

1. E-Iニューロンは前嗅核の亜核である吻外側領域に局在していた。
2. E-Iニューロンは同側嗅上皮匂い刺激に対して呼吸入力と同期した興奮性応答を示し、匂い応答選択性は同側と対側で一致していた。
3. 同側、対側嗅上皮匂い刺激に対する応答のピークが呼吸の特定の位相で収束することで、左右入力の濃度差分を検出していた。
4. 左右入力の差分検出は呼吸と同期した入力によって呼吸毎に行われていた。
5. E-Iニューロンは左右鼻からの匂い源が同側鼻側にあるときに最も強く応答し、対側鼻側にあるときには最も弱く応答していた。

この研究は特定の嗅皮質領域の機能的意義に迫り、個々の嗅皮質領域が機能分化している可能性を世界に先駆けて示した最初の報告である。



内視鏡下鼻内手術最適化のための、3次元気流解析を用いた鼻腔機能の検討

野村 務

(人工臓器・機器開発研究部)

要 約

アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎などの炎症性鼻副鼻腔疾患に対して内視鏡下鼻内手術が数多く施行されているが、気道の形成、嗅覚、air conditioning 作用、共鳴作用という基本的な機能を術後に最適化するためにどのような手術手技を採用すればよいのかという点についてはエビデンスが蓄積されていない。この点に鑑み、本研究ではCTを基にした鼻副鼻腔の3次元再構築と気流解析を行い、これまでの手術手技を気流という観点から再検討して内視鏡下鼻内手術の手技の最適化のためのエビデンスを確立することを目的とする。最終的には個々の患者の病態に合わせて最適な手術操作のシミュレーションを術前に行うという内視鏡下鼻内手術のオーダーメイド化を確立することが究極の目標である。

目 的(または研究目的)

アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎に代表される炎症性鼻副鼻腔疾患は耳鼻咽喉科臨床の中でも非常に頻度の高い疾患群である。通常これらの疾患に対してはまず抗生物質、抗アレルギー薬、点鼻ステロイド薬などによる保存的治療が行われるが、これで十分な効果が得られない場合は内視鏡下鼻内手術による炎症粘膜の切除や鼻腔形態の矯正、副鼻腔の開放が施行される。内視鏡下鼻内手術は1985年頃にその基礎技術が確立してから急速に普及し、現在では耳鼻咽喉科手術の中でも最も数多く行われている手術の1つであり、1年間に数万件の手術が全国の医療機関で行われていると推定される。

鼻副鼻腔には気道の形成、嗅覚、加温加湿・除塵などのair conditioning作用、共鳴作用という基本的な機能があり、鼻疾患患者においてはこれらの機能の障害が自覚症状と非常に密接に関連している。とくに上記機能はいずれも鼻腔を通過する気流の動態に最も影響を受けるが、気流は当然のことながら粘膜を含めた鼻副鼻腔の解剖形態に非常に影響を受けるため、手術操作は鼻内の気流動態を術後に最適化できる形態に鼻副鼻腔形態を整えることが目標であるともいえる。しかしながら、鼻副鼻腔の形態が非常に複雑であることから、術後の鼻内気流を直感的に予測することは困難である。またこれほど全国で数多く施行されている手術でありながら、鼻副鼻腔形態を最適化するためにどのような手術手技を行えばよいのかという点に関して客観的な指標は意外なほど少なく、現時点で行われている手術手技は熟練者の主観的な意見をもとに各術者の経験を加味して行っているのが現状である。同じく感覚器の手術である白内障の手術や中耳手術が術後の視力改善度、聴力改善度という確立した客観的な指標に基づいて評価されていることを考えると、手術手技の評価という点で内視鏡下鼻内手術はエビデンスレベルの低い段階にとどまっている。

この解決策として、海外では鼻腔・副鼻腔の3次元構築を行って気流解析を行う試みが近年報告されてきている。

以上の点に鑑み、本研究では①正常CT画像から鼻副鼻腔の3次元構造の再構築と鼻内気流解析を行うことにより正常の鼻内気流を分析する、□現在標準的に行われている内視鏡下鼻内手術の手技に即した切除範囲をモデル上で作成し、術後の気流の変化を分析する、□実際に術前術後にCTを撮っている患者の鼻副鼻腔の再構築を行って気流のシミュレーションを行い、これが術前後の嗅覚検査の改善や鼻閉に関する自覚症状の改善度と相関があるかどうか検討する、□上記で得られた情報をもとに、気流解析にて最適化された手術方法と過去の手術方法を術後の自覚症状の改善度、嗅覚検査結果等のパラメータで前向きに比較検討する、ことを目的とする。これらの解析を通じて、これまでの手術手技を気流という観点から再検討して内視鏡下副鼻腔手術の手技の最適化のためのエビデンスを確立し、最終的には個々の患者の病態に合わせて術後の気流を最適化するための手術操作のシミュレーションを術前に行うという内視鏡下鼻内手術のオーダーメイド化を確立することが究極の目標である。

対象および方法(または方法)

正常の鼻副鼻腔の3次元ボリュームデータを作成、メッシュ化し、モデルを作成する。ANSYS FLUENT を用いて、気流と乱流の解析、せん断応力の測定、鼻腔内の温度分布を測定する。次に、現在行われている手術手技に即した切除範囲をモデル上で作成し、機能改善をめざした、最適な手術法の検討を行う。さらに、実際の患者の術前後のデータの比較を行い、モデルの有用性を検討する。

結果(または成績)

現在までに、健常者から得られた副鼻腔CTを元に、鼻副鼻腔の3次元ボリュームデータを作成した。

ANSYS FLUENT を用いた気流解析を行うために、メッシュ化の条件、気流速度の条件設定を行っている。条件が決定した後に、健常者の気流と乱流の解析、せん断応力の測定、鼻腔内の温度分布を測定する。その後、副鼻腔炎患者、肥厚性鼻炎患者、鼻中隔穿孔患者のデータを元に比較検討を行う予定である。