

200828019A

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

再生医学的アプローチによる難治性中耳炎からの
完全治癒戦略と臨床応用に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

再生医学的アプローチによる難治性中耳炎からの
完全治癒戦略と臨床応用に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

再生医学的アプローチによる難治性中耳炎からの 完全治癒戦略と臨床応用	1
金丸 眞一	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	28
------------------------------	----

III. 研究成果の刊行物	30
-------------------------	----

再生医学的アプローチによる難治性中耳炎からの 完全治癒戦略と臨床応用に関する研究

研究代表者 金丸 眞一 京都大学大学院医学研究科 非常勤講師

はじめに

抗生物質の発見以来、種々の感染症治療は劇的な変化を遂げてきた。中耳炎治療もその例外ではなく、内服薬と点耳薬の併用によって、多くの中耳炎が容易に治癒するようになった。しかし、慢性中耳炎の患者数は今なおわが国でも数十万～百万人に及び全世界では数千万人以上の規模と推定される。これは慢性中耳炎が単なる感染のみに起因するのではなく、感染以外の要因が大きなウェイトを占めていることを裏付けるものである。

通常、慢性中耳炎の治療法としては、薬物による保存的治療法以外に手術的治療法がある。鼓室形成術と呼ばれる術式で、約50年前に考案され、病変の除去と伝音系の再建を目的としている。鼓室形成術は、この半世紀の間に様々な変化を遂げ、現在の手術治療の主流をなすものである。しかし、いまなお慢性中耳炎は難治性で、鼓室形成術を施行しても長期経過の中で再発することがしばしばである。

これは、いったいどういう原因でこのような事態になるのであろうか？

一般に、慢性中耳炎の患者では、鼓室の後方に位置する乳突洞および乳突蜂巣の発育が抑制されている。乳突蜂巣は、乳突腔内にありその名のとおり蜂の巣状あるいはサンゴ状の構造をなし、その表面は多数の毛細血管を含む粘膜で覆われている。ながらくその機能は不明であったが、近年の研究により、中耳内圧の変化に従ってこの毛細血管を通じ、ガス交換を行っていることが分かってきた。すなわち、中耳の圧調節は、即時的、能動的には耳管によって、持続的、受動的にはこの乳突蜂巣によって行われている。また、乳突蜂巣は生後より10歳ごろまで発育する。生後、呼吸を開始し中耳腔内に空気が入ってから徐々にその腔後天的にその疾患が乳突蜂巣の発育不全がもたらす中耳圧調節機構の破綻が要因となって発症しているからである。したがって、病変除去と伝音再建を目的とする鼓室形成術のみでは、慢性中耳炎の根本治療とはならない。

急速に高齢化社会に変貌しつつある我が国にあっては、老化に伴う社会生活の障害は、非常に大きな問題である。とくに難聴はコミュニケーションの障害をもたらす、社会生活上、老人の孤立化を招き、ときには認知症や痴呆などを加速する要因ともなる。とくに、慢性中耳炎による難聴に老人性難聴が加わると、補聴器の装用や人工内耳手術の適応からも外れる例が多くなり、矯正が不可能な難聴をもたらす。今なお根本的治療がなく、難聴などがもたらす著しいQOLの低下、病悩期間の長さや医療経済に与える悪影響は多大なるものがある。

これに対し我々は、失われた中耳ガス交換能を回復させるため、再生医学的アプローチによる人工蜂巣骨移植という全く新しい観点からの治療法を開発し、動物実験に続き、臨床応用としてパイロットスタディを行い良好な成績を得た。本研究ではこれをさらに改善した根本治療法の開発と大規模な臨床試験を行うものである。

研究組織

平海 晴一：京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
中村 達雄：京都大学再生医科学研究所 臓器再建応用分野 准教授
平野 滋：京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
田村 芳寛：京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

研究目的

人工蜂巢骨の移植治療による慢性中耳炎の根本的治療法の開発と大規模臨床応用

背景と研究計画

慢性中耳炎の多くは完治することは難しい。これは慢性中耳炎が単なる感染のみに起因するのではなく、乳突蜂巢の発育不全がもたらす中耳圧調節機構の破綻が要因となっているからである。したがって病変除去と伝音再建を目的とする鼓室形成術のみでは、慢性中耳炎の根本治療とはならない。

これに対し我々は、失われた中耳ガス交換能を回復させるため、再生医学的アプローチによる人工蜂巢骨移植という新しい治療法を開発し、動物実験に続き、臨床応用としてパイロットスタディを行い良好な成績を得た。本研究ではこれをさらに改善した根本治療法の開発と大規模な臨床試験を実施する予定である。

本研究の意義と成果

慢性中耳炎の患者数はわが国でも数十万～百万人に及び全世界では数千万人以上の規模と推定される。今なお根本的治療がなく、難聴などがもたらす著しいQOLの低下、病悩期間の長さや医療経済に与える悪影響は多大なるものがある。本研究がもたらす慢性中耳炎の根本治療は、これらに終止符を打つ革新的治療として、人類に対する計り知れない恩恵をもたらすものと考えられる。

倫理的配慮

本研究の動物実験は、京都大学動物実験施行マニュアルの規約京都大学医の倫理委員会の承認のもと、本医学研究科の探索医療センターとの協力で、大規模臨床試験の形式を踏まえ施行されるものである。

平成 20 年度研究結果の概要

本研究は慢性中耳炎の完治を目指して、失われた中耳圧力調節機構を回復するために、乳突蜂巣表面を覆う粘膜内の毛細血管によるガス交換能の再生を目的に人工蜂巣骨移植を行う、再生医学的アプローチによる新しい治療法である。

本研究では、先に提出したプロトコールで京都大学探索医療センターの指導のもと京都大学附属病院を中心に7施設の総合病院で臨床試験を実施する計画をたてた。しかし、人工蜂巣骨の基材になるハイドロキシアパタイトの製造元であるペンタックス株式会社が、今後、人工蜂巣骨用基材である気孔率90%ハイドロキシアパタイトの製造を行わないとの方針転換をされたため、新たな人工蜂巣骨用基材の見つける必要に迫られた。

そこで、人工蜂巣骨の基材としてすでに整形外科領域で骨補てん材料として市販されている、オリンパス社製の β -TCP（ベータリン酸三カルシウム）を選択し、この基材に日本ハム社製造の医療用アテロコラーゲンを表面に被覆した新たな人工蜂巣骨を作製し、動物実験でその安全性を確認した。

この後、探索医療センターから臨床試験の実施にあたり、使用する医療材料の安全性と評価法さらに研究計画のなかで不十分な点に対する指摘を受けた。とくに人工蜂巣骨の素材と製造上の安全性について明らかにする様に強く求められ、人工蜂巣骨変更の経緯などについて説明し、動物実験でのデータをもとに、京都大学探索医療センターと協議の上、新たなプロトコールによる研究計画を作成中である。

本研究は、難治性慢性中耳炎に対する全く新しい治療法として臨床応用を開始するものであることから、患者の利益を最重視する立場にたち、その安全性についての事前協議が十分であらねばならないとの配慮から、計画の変更を行っているものである。したがって、本計画のプロトコールは、非常な厳正な内容となっている。

さらに、上記研究計画進行中に、鼓膜穿孔に対する再生医学的治療法の発見がなされた。これは、従来の手術的治療法を一切必要としないため、治療に際し入院はもちろん外切開も必要としないもので、その処置は外来での10分間程度の簡単なもので、この分野の革命的治療法であることから、これも併せて難治性中耳炎に対する治療法の開発計画に入れることとした。

研究によって得られた成果の今後の活用・提供

上記に述べたように、人工蜂巣骨基材の製造元の方針転換から、人工蜂巣骨の変更を余議なくされ研究計画全体の見直しを計らねばならなかったことから、当初の計画に基づく成果は得られていない。しかし、新しい足場素材の安全性が動物実験により確認され、人工蜂巣骨として十分臨床応用に耐えうることも確認できたことは大きな成果であった。

また、京都大学探索医療センターの指導による新たなプロトコールのもとで、より安全性の高い厳正な臨床研究の実施が可能になったことは、今後ますます厳しくなる臨床研究環境を先取る形のプロトコールとして一つのひな型となりうると思われる。

さらに、鼓膜穿孔の患者はわが国だけでも百万人近く存在するといわれる。鼓膜穿孔のある患者が難聴で補聴器を使用した場合、鼓膜穿孔のない患者と比較して、大きく聞き取り効果が下がる。これは、鼓膜穿孔があると、直接鼓膜で捕まえる音が減少するだけでなく、残った鼓膜を経て蝸牛に入ってきた音と鼓膜穿孔を通過して正円窓から蝸牛に侵入した音が蝸牛内でぶつかりあって（キャンセル効果）、音を減衰させるからである。

本研究で副産物的に得られた鼓膜再生治療は、これまで手術以外に方法論がなかった鼓膜の大型穿孔に対して、外切開をとまわず入院治療も必要としない、外来での10分程度の処置で正常な鼓膜の再生がはかられるという常識を覆す再生治療である。しかも、後遺症がなく、処置直後から聴力改善が得られ、組織工学的手法を駆使した画期的な治療として、今後莫大な数の患者に大きな福音となると思われる。

今後の展開として、これまでにに行った30名の患者に対するパイロットスタディの結果を踏まえ、本研究に付加する形で同時進行のトランスレーショナルリサーチとする予定である。また、鼓膜再生治療は、独立した研究として2009年5月アメリカおよび日本の耳鼻咽喉科学会発表と同時に新聞発表も予定している。

研究の実施経過

I. 乳突蜂巣再生治療

1. コラーゲン被覆 β -TCPによる人工蜂巣骨のチンチラ乳突腔への移植実験とその安全性の評価

研究代表者 金丸眞一 医学研究所 北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 部長

研究要旨

臨床応用へのスムーズな移行が可能であるように、できる限り製造工程の安産性が確認されている材料を選択するために、人工蜂巣骨の基材としてすでに整形外科領域で骨補てん材料として市販されている、オリンパス社製の β -TCP（ベータリン酸三カルシウム）を選択し、この基材に日本ハム社製造の医療用アテロコラーゲンを表面に被覆した新たな人工蜂巣骨を作製し、動物実験でその安全性を確認し、人工蜂巣骨として安全な移植材料であることが判明した。

研究分担者

中村達雄

京都大学再生医科学研究所
臓器再建応用分野 准教授

平野 滋

京都大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

6ヶ月でのCT撮影により乳突蜂巣骨の構造再生の確認と6ヶ月後、屠殺の後移植部位の肉眼および組織学的検討による安全性などの評価

C. 研究結果

術後3ヶ月では、移植蜂巣骨周辺に軟部組織陰影が一部残存していたが、6ヶ月ではこれらはほぼ消失。蜂巣構造の再生が確認できた。

また、組織学的には移植蜂巣骨と周囲の組織とに同化が認められ、同素材の移植による有害事象は観察されなかった。

A. 研究目的

人工蜂巣骨としてのコラーゲン被覆 β -TCP（ベータリン酸三カルシウム）の安全性の評価

B. 研究方法

全身麻酔下にチンチラ乳突腔の削開を行い人工乳突蜂巣（アテロコラーゲン被覆 β -TCP）移植。術前、術後3ヶ月、

D. 考察

本研究は慢性中耳炎の完治を目指して、失われた中耳圧調節機構を回復するために、乳突蜂巣表面を覆う粘膜内の毛細血管によるガス交換能の再生を目的に人

工蜂巢骨移植を行う、再生医学的アプローチによる新しい治療法の開発において、安全性の高い人工蜂巢骨としての素材の検討である。

本研究では、先に提出したプロトコールでの人工蜂巢骨の基材になるハイドロキシアパタイトの製造元であるペンタックス株式会社が、今後、人工蜂巢骨用基材である気孔率90%ハイドロキシアパタイトの製造を行わないとの方針転換をされたため、新たな人工蜂巢骨用基材の見つける必要に迫られた。

そこで、人工蜂巢骨の基材としてすでに整形外科領域で骨補てん材料として市販されている、オリンパス社製の β -TCP（ベータリン酸三カルシウム）を選択し、この基材に日本ハム社製造の医療用アテロコラーゲンを表面に被覆した新たな人工蜂巢骨を作製し、動物実験でその安全性を確認した。

本来、 β -TCPは自家骨置換型骨補てん材料であり、生体との親和性がよく、問題となるような有害事象は想定しにくい素材である。本研究でも、術後3ヶ月では、移植蜂巢骨周辺に軟部組織陰影が一部残存し、一時的な炎症反応や滲出液の器質化が認められたが、6ヶ月ではこれらはほぼ消失していることから、安全性に問題はないと考えられる。また、蜂巢構造の再生が確認できたことは、 β -TCPを被覆したコラーゲンが鼓室ないし乳突腔の正常粘膜細胞を誘導するのに十分な効果を発揮しているものと考えられ、コラーゲン被覆 β -TCPの人工蜂巢骨

としての有効性も同時に示されたと考えられる。

E. 結論

コラーゲン被覆 β -TCPは人工蜂巢骨としての移植材料として安全かつ有効である。

G. 研究発表

国際学会シンポジウム

1. Kanemaru S. Regeneration of the mastoid air cells for the treatment of the intractable otitis media. 8th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Antalya, Turkey June 19 2008.

国際学会口演

1. Kanemaru S, Ito J. Cortex plasty for tissue-engineered mastoid air cell regeneration. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Nara, Japan Apr. 4 2008.
2. Kanemaru S, Yamashita M, Umeda H, Hiraumi H, Sakamoto T, Omori K, Ito J. Functional reeneration of the mastoid air cells by in situ tissue engineering for intractable otitis media. 141st annual meeting of American Otological Society, Orland, Florida, USA. May 2, 2008.

2. 自家骨小骨片移植による乳突蜂巢構造の再生と中耳ガス交換機能再生の評価

研究代表者 金丸眞一 医学研究所 北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 部長

研究要旨

真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎、高度慢性化膿性中耳炎の患者 15 名に対し、第 1 段階的鼓室形成術施行時に、人工材料を使用せず、側頭骨より採取した自家小骨片を削開乳突腔に移植し、乳突蜂巢再生が観察された 12 名のうち 5 名に対して、第 2 段階手術時に乳突蜂巢骨の構造再生の確認と笑気ガスによる中耳圧の変化を測定し、マンメーターによるガス交換能の再生の評価を行った。

コントロールとして、正常な乳突蜂巢の発育を有する人工内耳手術および顔面神経減荷術を施行した 5 名に対し、同様の中耳圧測定を行い、再生乳突蜂巢のガス交換能を定量的に調べた。

結果、乳突蜂巢再生した 5 名は、中耳ガス交換能が回復はするものの正常コントロールと比較して 1/3~1/2 程度のガス交換能であることが判明した。

研究分担者

中村達雄

京都大学再生医学研究所

臓器再建応用分野 准教授

平野 滋

京都大学大学院医学研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

平海晴一

京都大学大学院医学研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

身麻酔下に第 1 段階的鼓室形成術施行時に、乳突腔の削開を行い、自家小骨片を移植。術前、術後 10 ヶ月に CT 撮影。第 2 段階手術時に乳突蜂巢骨の構造再生の確認と笑気ガスによる中耳圧の変化を測定し、ガス交換能の再生の評価を行った。

また、顔面神経減荷術 (3 名)、人工内耳埋め込み術 (2 名) の患者 (正常コントロール) および上記の患者のうち第 2 段階手術前の CT で乳突蜂巢構造の再生が認められた 5 名に対して、再生された乳突洞皮質骨にドリルで小孔を開けアトム管 (径 2mm) を挿入し、その小孔周囲に骨ロウを詰め空気漏れがないようにしたのち、手術中に笑気ガスを麻酔ガスに混入する前後での中耳圧の変化をアトム管に連結したマンメーターで (図 1) 測定した。

A. 研究目的

自家小骨片移植による再生乳突蜂巢のガス交換機能の評価

B. 研究方法

真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎、高度慢性化膿性中耳炎の患者 15 名に対し、全

C. 研究結果

これによって、正常コントロールではいずれも笑気ガス混入 10 分から 18 分後には中耳圧が最高値に達し平均で 200mmH₂O となったが、乳突蜂巣再生術を行った 5 名は、笑気ガス導入 20 分で最高値に達し、平均 78mmH₂O で中耳ガス交換能が回復はするものの正常コントロールと比較して 1/3~1/2 程度のガス交換能であることが判明した。(図 2)

D. 考察

本研究では、移植材料として最も安全な自家小骨片を用い、乳突蜂巣再生を試み、さらに同時にガス交換機能の再生が可能であるかの検討を臨床例で行ったものである。

結果として難治性中耳炎患者 15 名中 12 名で乳突蜂巣再生が確認されており、うち 5 名のガス交換機能の再生も確認できた。このことは、この一連の研究により失われた中耳ガス交換機能の回復が可能であることを意味するものであると考えられる。ただ、再生したガス交換能は、正常コントロールと比較して、笑気導入後の中耳圧の上昇速度および最大値などで比較しても、1/3~1/2 程度であったことは、術式の改良などの必要性があると考えられる。

その一方で、ガス交換機能を有する粘膜すなわちその内部にある毛細血管の量的な問題のみであるとも考えられるため、本研究での質的な問題点は、十分解決されていると結論できる。

E. 結論

自家小骨片移植による乳突蜂巣の再生を試み良好な結果を得た。再生された乳突蜂巣は、蜂巣構造のみならず、機能的再生すなわちガス交換機能を有するものであった。しかし、ガス交換機能に関しては、正常と比較して 1/3~1/2 程度のものであることが判明した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

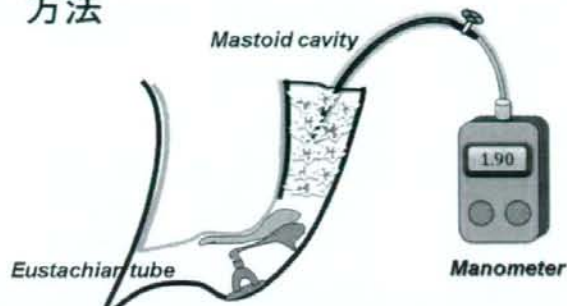
国際学会シンポジウム

1. Kanemaru S. Regeneration of the mastoid air cells for the treatment of the intractable otitis media. 8th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Antalya, Turkey June 19 2008.

国際学会口演

1. Kanemaru S, Ito J. Cortex plasty for tissue-engineered mastoid air cell regeneration. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology·Head and Neck Surgery Nara, Japan Apr. 4 2008.
2. Kanemaru S, Yamashita M, Umeda H, Hiraumi H, Sakamoto T, Omori K, Ito J. Functional reeneration of the mastoid air cells by in situ tissue engineering for intractable otitis media. 141st annual meeting of American Otological Society, Orland, Florida, USA. May 2, 2008.

方法



全身麻酔下、笑気導入後の中耳圧変化を測定

図1. マノメーターによる再生乳突蜂巣のガス交換機能の測定

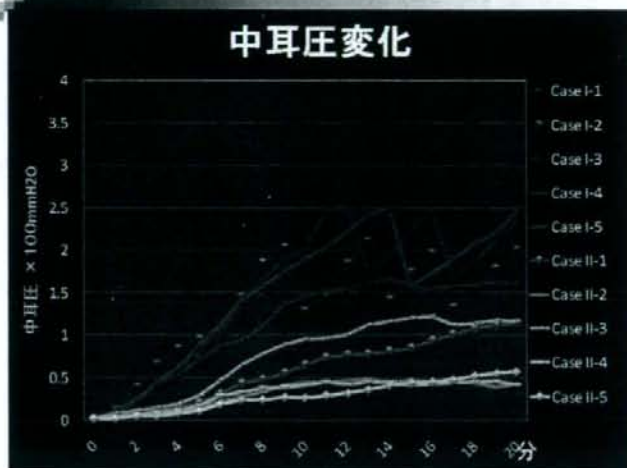


図2. Case I-1～5: コントロールとして正常な乳突蜂巣を有する5名の患者
(顔面神経減荷術時3名、人工内耳手術時2名)

Case II-1～5: 乳突蜂巣再生が確認できた難治性慢性中耳炎患者5名
(癒着性中耳炎+真珠腫性中耳炎)

3. 新たなプロトコールによる臨床研究計画作成

探索医療センターの指導による厳格なプロトコールによる新しい臨床研究計画書を作成した。(別文書別紙一般様式第一号 Ver.080116 参照)

ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書

実施責任者	氏名 金丸 眞一 印
	所属 京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	職名 講師

※ 受付番号 第_____番

研究計画概要

課題名	再生医学的アプローチによる難治性中耳炎患者の乳突蜂巣再生		
連絡先	氏名： 金丸 眞一 所属・職：耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 電話： 075-751-3346 E-mail : kanemaru@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp		
研究等の種類	<input type="checkbox"/> 部内既存データのみ観察研究	<input type="checkbox"/> 肝移植	<input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 公表済資料のみの研究	<input type="checkbox"/> 脾移植	
	<input checked="" type="checkbox"/> 個別例を見る質的研究	<input type="checkbox"/> 肺移植	
	<input type="checkbox"/> システム開発研究	<input type="checkbox"/> 小腸移植	
	<input type="checkbox"/> 適応外医薬品臨床使用→別紙「適応外医薬品等臨床使用調査書」が必要		
	<input type="checkbox"/> 国外承認・国内未承認医薬品臨床使用→同上別紙が必要		
研究等の実施場所	京都大学病院、大津赤十字病院、福井赤十字病院、赤穂市民病院、金井病院、和歌山赤十字病院 など		
研究等の場と形態	<input type="checkbox"/> 京大病院・京大医学研究科内のみで行われる <input type="checkbox"/> フィールドで行われ、京大のみで解析される研究 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外の多施設共同研究で主たる研究機関は本学の研究 <input type="checkbox"/> 多施設共同研究（主たる研究機関は本学以外）→ ○○○大学 <input type="checkbox"/> 主たる研究機関の倫理審査承認書のコピーあり <input type="checkbox"/> 主たる研究機関の倫理審査承認書のコピーなし（最終的に提出必要）		
	<input checked="" type="checkbox"/> ヘルシンキ宣言（2000年）に準拠している（熟読・理解が大前提になります） <input type="checkbox"/> していない（その内容と理由（詳しく記載））：		
	<input checked="" type="checkbox"/> ①申請書の開示：可 <input type="checkbox"/> ②申請書の開示：部分的に不可（その内容（詳しく記載））： <input type="checkbox"/> ③申請書の開示：不可		

上記不可(②か③)の時、その理由：

- ①研究協力者等の人権に支障が生じる可能性がある
 ②研究の独創性に支障が生じる可能性がある
 ③知的財産権の保護に支障が生じる可能性がある
 ④その他(詳しく説明)：

研究内容の概要(150字以上200字程度)：

慢性中耳炎は、難聴をはじめ著しいQOLの低下をもたらす、今なお難治性の疾患である。これに対し我々は、慢性中耳炎の原因として乳突蜂巣の発育不全に起因する中耳圧調節機構の破綻に着目し、再生医学的アプローチによる乳突蜂巣再生という新しい治療法を開発し、動物実験に続き、臨床応用としてパイロットスタディを行い良好な成績を得た。本研究ではこれをさらに改善した治療法の開発と大規模な臨床応用を実施する予定である。

添付書類： 研究実施計画書 説明文書 同意書 その他
()

研究目的

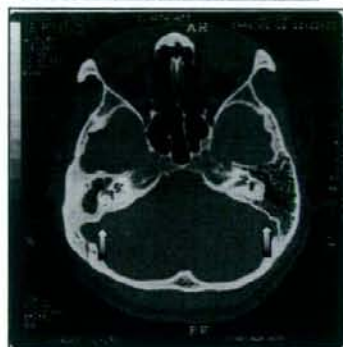
人工蜂巣骨の移植治療による慢性中耳炎の根本的治療法の開発、確立

背景と研究計画

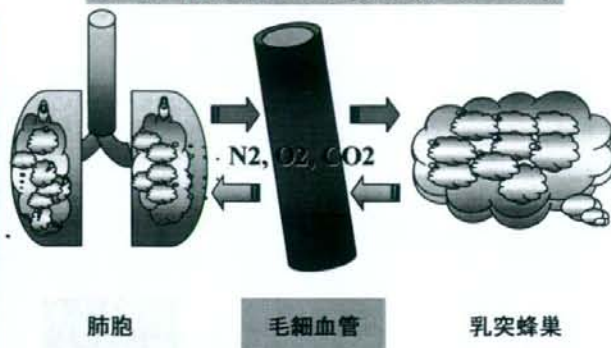
抗生物質の発見以後、中耳炎での死亡者数は激減したが、慢性中耳炎の患者数は依然として多く、わが国でも数十万～百万人に及び全世界では数千万人以上の規模と推定される。今なお根本的治療がなく、難聴などがもたらす著しいQOLの低下、病期期間の長さや医療経済に与える悪影響は多大なるものがある。近年、中耳腔の圧調節には耳管のみならず乳突蜂巣が大きな役割を占めていることが報告されてきた。すなわち、複雑に入り組んだ乳突蜂巣内の表面に張られた粘膜内の毛細血管によってその濃度勾配に従ってガス交換が行われ、生理的中耳圧が維持されるというものである。一方、慢性中耳炎ではこの乳突蜂巣の発育が抑制され、中耳圧調節機構が破綻している。これが慢性中耳炎の重要な原因と考えられるが、この原因に対する治療は存在せず、従来は病変除去と伝音再建を目的とする鼓室形成術のみを行う形で治療していた。慢性中耳炎という疾患の原因を中耳ガス交換能の破綻という観点から捉え直し、慢性中耳炎の治療法を再考するといった報告はない。聴覚系では内耳の再生以外の再生研究はなされておらず、乳突蜂巣の生理的機能の再生という概念および研究も、未だに報告されたことはない。

本研究は慢性中耳炎の完治を目指して、失われた中耳圧調節機構を回復するために、乳突蜂巣表面を覆う粘膜内の毛細血管によるガス交換能の再生を目的に人工蜂巣骨移植を行う再生医学的アプローチによる新しい治療法である。

右慢性中耳炎患者のCT



中耳圧勾配に従った乳突蜂巣のガス交換



矢印右：発達した蜂巣構造で乳突蜂巣内には多数の毛細血管を含む粘膜が張り巡らされておき、これを通じて中耳圧勾配に従ったガス交換がなされている
矢印左：蜂巣構造の欠落のため、ガス交換能はない

本研究の意義と成果

慢性中耳炎の患者数はわが国でも数十万～百万人に及び全世界では数千万人以上の規模と推定される。今なお根本的治療がなく、難聴などがもたらす著しいQOLの低下、病悩期間の長さや医療経済に与える悪影響は多大なるものがある。本研究がもたらす慢性中耳炎の根本治療は、これらに終止符を打つ革新的治療として、人類に対する計り知れない恩恵をもたらすものと考えられる。

試験製品情報

ハイドロキシアパタイトなどリン酸カルシウムを基材とする蜂巣構造体にアテロコラーゲンを塗布したものを人工蜂巣骨として使用する。

ハイドロキシアパタイトは広く骨補填在として利用されている材料であるが、今回は気孔率(隙間)が90%と高い材料を用いる。

コラーゲンは、豚皮由来のアテロコラーゲン (I型コラーゲン70%、III型コラーゲン30%) を利用する。こちらも単剤では臨床で使用されている素材を利用する。

難治性中耳炎症例の診断基準

1. 3年以上の罹病期間を有し、保存治療抵抗性症例
 2. CTで乳突蜂巣の発育が抑制され、軟部組織陰影が充満する所見のある症例
 3. 耳内所見として、鼓膜の癒着や真珠腫の存在が明らかな症例
- 以上の基準のうち1, 2を満たす症例あるいは、3単独の症例も含む

適格基準・選択基準・除外基準

- ・症例対象年齢：対象年齢は問わないが、原則として5歳～80歳を対象とする。
- ・全身疾患等：糖尿病のコントロール不良例、免疫不全状態にある症例、全身麻酔が不可能な症例、中耳・外耳・内耳奇形が存在する症例は除外する。また、耳管機能に影響する疾患（口蓋裂、上咽頭腫瘍、副咽頭間隙腫瘍など）や好酸球性中耳炎は除外する。
- ・感染性疾患の取扱：術前に耳漏などがない状態を心がける。とくにMRSA症例、緑膿菌症例に対しては、術前に抗生物質の点滴などで十分なコントロールをつけておくことが望ましい。

登録・割付

各患者の登録は、選択基準に該当した難治性中耳炎患者に対して、本臨床研究の趣旨・利点および考える有害事象を説明の上、患者の意思を尊重し同意を得られた症例に対して登録行う。割付については、封筒法を用い、無作為に割付けるものとする。

治療計画と用量・スケジュール変更基準

第一段階的鼓室形成術を施行時、乳突蜂巢再生群では前記人工蜂巢骨を乳突洞内に、乳突洞のおよそ50%を気孔率90%の人工蜂巢骨で充填する。

第二段階手術は、第一段階手術施行後、6～12か月後とする。

※手術手技は、以下の〈乳突蜂巢再生の手術マニュアル〉に沿って行うものとする。

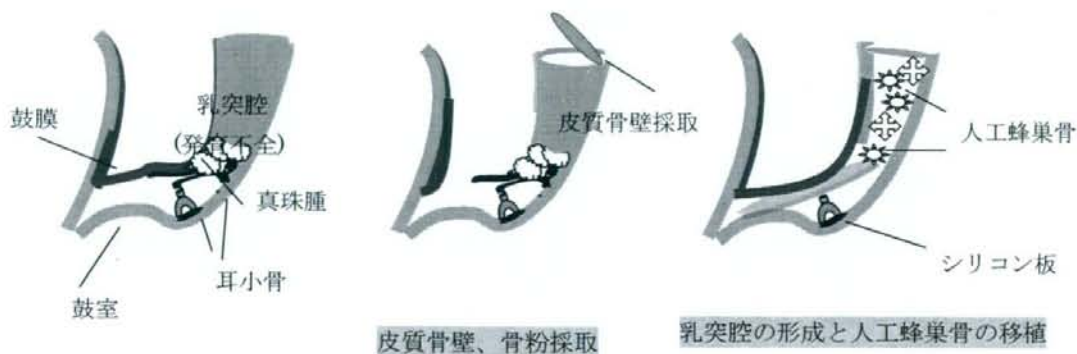
〈乳突蜂巢再生の手術マニュアル〉

第1段階手術

- ① 通常鼓室形成術に並行して施行する。
- ② 乳突洞削開術において、側頭骨の皮質骨は通常の削開を行わず、再生のための骨壁を採取する。まだ骨パテ用の骨粉も同時に採取する。
- ③ 乳突洞を拡張し乳突腔を創設する。この際、外事道後壁は温存するいわゆるclosed法で行い、できる限り正常粘膜を残すようにする。
- ④ 病変除去を完了した後、鼓室から乳突洞にかけて大型のシリコン板を留置する
- ⑤ 削開乳突腔に人工蜂巢骨を移植しフィブリンで固定する。
- ⑥ 皮質骨壁を戻し、間隙を骨パテフィブリンのりで埋め固定する。
- ⑦ 径3mmのドレーンチューブを挿入して閉創。ドレーンチューブは2週間留置。

第2段階手術

- ① 第1段階手術②と同様乳突洞削開に際し、再生した皮質骨壁を骨粉とともに採取。
- ② 乳突腔内に貯留液や軟部組織がある場合は、それらを除去し鼓室との交通をつける。この際、できる限り粘膜や人工蜂巢骨を残すようにする。
- ③ 以下は、第1段階手術⑥⑦と同様だが、ドレーンチューブは入れない。



スケジュール変更基準

1. 術後の膿瘍形成など緊急手術を要する場合
2. 移植材料に伴う感染が疑われる場合
3. 上咽頭癌、副咽頭間隙腫瘍など耳管機能に影響を及ぼす可能性のある疾患が判明した場合
4. 緊急性全身疾患による介入
5. その他、

有害事象の報告・評価

有害事象が生じた際は、ただちに研究機関である京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科に報告し、判断を仰ぐ。有害事象の評価については、京都大学探索医療センターと連携の上、必要な場合は第三者の意見も仰ぎ判断するものとする。有害事象が患者固有のものと判断できる場合は、対象症例のみを治験より逸脱し、患者の利益を尊重する治療を優先する。有害事象が本実験全体の問題と考えられ、他の治験参加症例にも影響があるものと判断できる場合は、判明した段階をもって治験を終了し、全症例に対して影響が最小限となる方法を個々に検討する。

観察・検査・報告項目とスケジュール(研究カレンダー)

□観察・検査項目

日常診療上検査・観察点

鼓膜所見、全身状態（発熱の有無、髄膜刺激症状の有無、顔面神経麻痺の有無）、手術創部観察、採血（周術期管理のみ）、聴力検査、眼振検査などで観察する。診療頻度は、術後1カ月は1～2週間隔、術後1ヶ月以降は1～2ヶ月程度で観察する。CT検査については、第一段階手術前、第二段階手術前と第二段階手術後1年時の3回の撮影を原則とする。ただし診察上総合的に判断し、CT、MRI等の検査が必要と判断される際は、適宜撮影を行う。

□試験スケジュール

平成20年12月～	患者登録開始（可能ならば出来る限り早い時期に）
平成21年1月～平成21年12月	第一段階手術施行
平成21年7月～平成22年2月	第二段階手術施行
平成22年7月～平成23年2月	第二段階手術後1年のCTによる評価
平成22年10月～平成23年2月	データ収集
平成23年2月～平成23年3月	データ解析

目標症例数と試験期間

目標症例数：60症例

[A群:段階的鼓室形成術+乳突蜂巣再生(30例)、B群:段階的鼓室形成術のみ(30例)]

試験期間：平成20年12月～平成23年3月（3年間）

エンドポイントの定義と評価方法

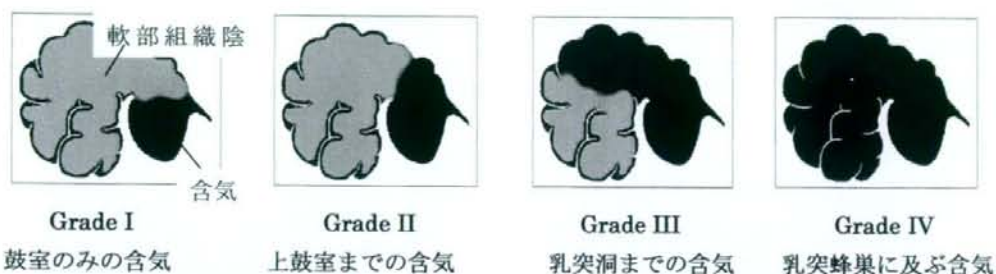
エンドポイントの定義

エンドポイントは、第二段階手術後、約1年で評価のCTを撮影した時点をエンドポイントとする。ドロップアウト例は、評価対象外とする。

効果判定について

本治療の有用性に関する判定

乳突蜂巣再生の判定については、第2段階術後約1年で高分解能側頭骨CTにより行う。判定法は以下に示す。Grade III, IV を乳突蜂巣再生と判定する。



第1段階手術前のCT
乳突腔は軟部組織（真珠腫）陰影で充滿

9歳女兒
真珠腫性中耳炎



第2段階手術1年後のCT
Grade IV (含気形成と乳突蜂巣再生)



正常乳突蜂巣



再生した乳突蜂巣

統計学的考察

A群、B群において、Gradeを点数化し、Grade I=1点、Grade II=2点、Grade III=4点、Grade IV=6点とする。点数化したのち、順位検定 (Mann-Whitney U-test) を行う。p<0.05をもって有意とする。

症例報告書の記入と提出

所定の症例報告書に患者の基本情報と結果などを主治医が記入の上、京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科に提出する。結果は京都大学探索医療センターの指導のもと外部組織に委託し解析する。

倫理的事項

臨床応用に際しては、京都大学医の倫理委員会および各参加施設の倫理委員会承認のもと、本医学研究科の探索医療センターとの協力で、大規模臨床治験の形式を踏まえ、患者およびその家族に対し、この臨床研究の目的、内容、予想される結果や副作用、後遺症の可能性などを十分説明した上で、完全な合意の下でなされることを明記する。また、常に患者およびその家族の意思を尊重し、治験の途中であっても翻意によりいつでも本臨床研究への参加を中止できるものとし、これを明記する。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり治療に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはない。

各参加施設に倫理委員会が存在しない場合は、病院長承認の元、京都大学医の倫理委員会に準じた形で行うものとする。

試験の費用負担

当治験に伴う治療費に関しては、難治性中耳炎の従来手術に伴う治療部分は、患者の負担とする。新しい乳突蜂巣再生治療に伴う材料費、および乳突蜂巣再生治療が原因で有害事象が発生したと判断される場合は、その治療費を臨床研究費用として本研究の予算（厚生労働省感覚器事業の研究助成）から全額病院側が負担する形とする。また、患者の自由意思に基づき、研究参加を拒否もしくは撤回した場合の人工材料摘出費用に関しても病院側の負担とするが、摘出後の治療費に関しては、患者負担とする。

プロトコールの承認・変更

本臨床研究のプロトコールについては、探索医療センターとの協議の上で承認変更を行う。また、臨床研究が開始されたのちに重篤な有害事象が頻発した場合において、プロトコールの変更を考慮することとする。

試験の中止と終了

臨床研究が開始されたのちに重篤な有害事象が発生した場合あるいは、患者の翻意により、試験からの離脱を希望した場合は、ただちに試験の中止を行う。

目標症例数が60例であるが、上記に定めた試験期間内に60例に達した場合は、残りの期間も継続して試験を行う。逆に所定の試験期間内に目標症例数に達しなかった場合は、引き続き60症例になるまで試験を継続する。