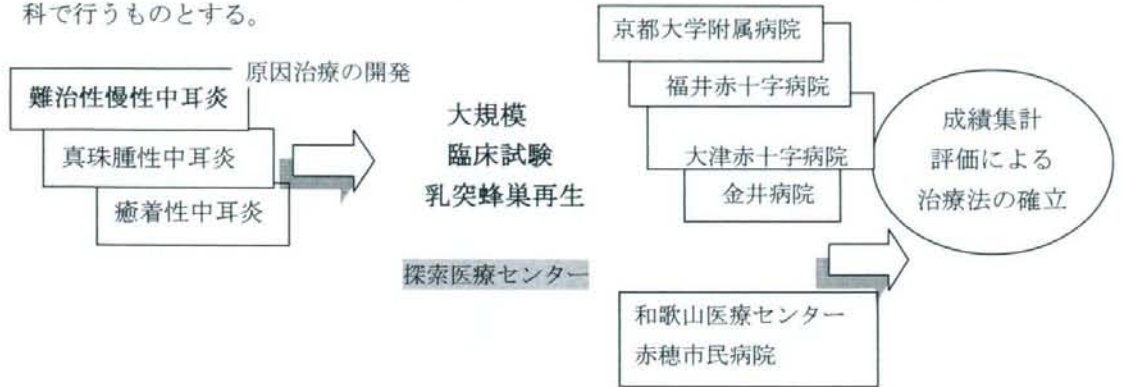


研究組織

多施設にて共同で実施される研究で、主たる研究機関は京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科で行うものとする。



研究結果の発表

研究結果は、医学論文として英文誌に投稿すると同時に、厚生労働省感覚器障害事業の報告書に記載する。

担当医師から患者さんへの説明

(慢性中耳炎に対する乳突蜂巣再生術)

「はじめに」

これから説明する内容は、現在、この病院が臨床研究として行っている、あなたの病気に対する一連の治療方法の一つです。よくお読みになって、あなたがお受けになる治療法として適切かどうか十分に検討してみてください。内容のわかりにくい点や不明な点がある場合には、またさらに詳しい説明が必要でしたら、遠慮なくお申し出ください。

「治療の目的と方法」

慢性中耳炎（真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎を含む）の手術的治療法として鼓室形成術が一般的です。この治療法は、病変の除去と聞こえの再建を目的としています。重症の場合は、約1年の間隔で2回に分けて手術を行います。

慢性中耳炎の原因として近年中耳圧の調節障害がクローズアップされてきました。われわれの研究では、慢性中耳炎の患者のほとんどが小児期に中耳炎に繰り返し罹患し、鼓膜の奥の鼓室に連なる乳突腔とその内部にあるポンプ作用を有する乳突蜂巣が発育していないことがわかっております。

このポンプがないと鼓膜内外で圧力差が生じたときにこれを解消しにくくなります。鼓膜の向こうの部屋（中耳腔）が陰圧になり、この部屋に液が溜ったり鼓膜が凹んだりして、病的な状態となり聴力が悪化すると同時に感染にも弱く、鼓膜の癒着や真珠腫の形成も起こりやすくなります。

通常鼓室形成術では、このポンプ作用の回復は望めませんので、手術を施行しても長い年月の間に再発することも起こります。

これに対して、われわれは鼓室形成術の際に同時に中耳圧調節機能の回復を目的とした乳突蜂巣の再生術を併用し、慢性中耳炎からの完全回復を目指した治療をしています。再生方法は、削開した乳突洞内に人工蜂巣骨を移植します。

人工蜂巣骨は、実際の乳突蜂巣骨に似た形状で、ハイドロキシアパタイトと豚の皮膚由来のコラーゲンからできたものです。原材料についての安全性は全く問題ありません。1回目の手術で乳突蜂巣が再生されない場合は、2回目の手術でも同様の操作をおこないます。

「予想される効果と危険性」

術後鼓室腔から正常な粘膜が伸びてきて、あらたに作った乳突洞内の人工蜂巣骨の表面を覆います。この粘膜内には毛細血管が多数あり、これが、中耳腔内のガス分圧によってポンプ作用を発揮します。しっかりと乳突蜂巣が再生しポンプ機能が回復すると、

慢性中耳炎の再発は非常に起こりにくくなります。

しかし、この再生が必ずしも成功するとは限りません。現時点での成功率は約65%です。もちろん、成功しなかった場合でも通常の鼓室形成術変わりませんので、この手術を受けたことによる不利益は生じません。また、少々手術時間が長くなることを除けばとくに後遺症などはありません。

「他の治療法の有無と乳突蜂巢再生術併用による治療との比較」

通常の鼓室形成術のなかにいくつかのバリエーションがあり、それぞれに一長一短があります。しかし先にも述べたように、通常の鼓室形成術は、いずれも病変除去と聞こえの再建のみを目標としたもので、中耳炎の根本原因の一つである中耳ガス交換能の障害を治療するものではありませんので、厳密にはこの乳突蜂巢再生術にかわる治療法はありません。

乳突蜂巢再生術併用の治療で、これまで約50例の患者が治療を受けており、最長観察期間は6年で、再生に成功した患者で再発例はありません。

「治療に同意しなくても不利益を受けないこと」

この治療に参加されるかどうかは、あなたやあなたの家族の自由であり、たとえ同意されなくても、今後の治療に不利益を受けることは決してありません。

「治療に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること」

この治療へ同意された後や、すでに治療が開始された後でも、あなたの自由意志でいつでも撤回ないし中止が可能です。また、それにより不利益を受けることはありません。仮に、あなたが同意を撤回された場合でも、あなたの希望や病状に基づいて、その後のことについてご相談いたします。

「プライバシーの保護」

あなたのカルテや診療情報は秘密が保持されます。治療効果や研究的検査の結果の発表に当たっては、あなたの名前や個人が識別できる情報は一切公表されることはありませんので、人権は確実に擁護されます。

「おわりに」

あなたがこの治療を選択するか否かを検討される時、また治療が開始された後でも、不明な点や不安なことがありましたら、遠慮せずに担当の医師まで申し出てください。尚、この治療に同意いただけましたら、同意書に署名・捺印をお願いいたします。

同意書

このたび耳鼻咽喉科・部頭頸部外科に入院中の患者 殿および親族
に、乳突蜂巣再生術の治療を受けることについて、以下のように説明しました。

- 治療の目的と方法
- 予想される効果と危険性
- 他の治療法の有無
- 治療に同意しなくても不利益を受けないこと
- 治療に同意した場合でも、いつでもこれを撤回できること
- プライバシーは十分に保護されること

平成 年 月 日

医師 印

.....

上記のように説明を受けました。その内容について十分に理解しましたので、上記治療を行っていただくことに同意します。緊急の事態が発生した場合には、それに対する処置も受けることに同意します。

本人：現住所

氏 名 印 生年月日 年 月 日

親族：現住所

氏 名 印 生年月日 年 月 日

(続柄)

京都大学医学部附属病院

文献

1. Sade J, Luntz M, Levy D. Middle-ear gas composition and middle-ear aeration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104: 369-373, 1995
2. Ikarashi F, Nakano Y, Okura T. Pneumatization of the tympanic bulla after blockage of the ventilation route through the eustachian tube in the pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 784-790, 1996
3. Ars B, Wuyts F, Van de Heyning P, et al. Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa. Preliminary results supporting the gas-exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft. *Acta Otolaryngol* 117: 704-707, 1997
4. Takahashi H, Honjo I, Naito Y, et al. Gas exchange function through the mastoid mucosa in ears after surgery. *Laryngoscope* 107: 1117-1121, 1997
5. Yamamoto Y. Gas exchange function through the middle ear mucosa in piglets: comparative study of normal and inflamed ears. *Acta Otolaryngol* 119: 72-77, 1999
6. Ikarashi F, Takahashi S, Yamamoto Y. Carbon dioxide exchange via the mucosa in healthy middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 975-978, 1999
7. Takahashi H. *The Middle Ear -The Role of Ventilation in Disease and Surgery-* Tokyo: Springer-Verlag p. 2-15, 2001
8. Magrufov A, Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Yamashita M, Shimizu Y, Ito J. Tissue Engineering for the Regeneration of the Mastoid Air Cells: a Preliminary *In Vitro* Study. *Acta Otolaryngol* 124 (suppl551):75-79, 2004
9. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Magrufov A, Yamashita M, Shimizu Y, Takahashi H, Ito J. Regeneration of mastoid air cells; clinical applications . *Acta Otolaryngol* (Suppl.551):80-84,2004
10. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Magrufov A, Yamashita M, Ito J. Regeneration of Mastoid Air Cells in Clinical Applications by *In Situ* Tissue Engineering. *Laryngoscope* 115:253-258,2005
11. Vacanti JP. Beyond transplantation. *Arch Surg.* 1988;123:545-549.
12. Bruder SP, Fink DJ. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell Biochem.*1994;56:283-294.
13. Vacanti CA, Upton J. Tissue-Engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices. *Clin Plast Surg.* 1994;21(3):445-462.
14. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature.* 2001; 414(6859):118-121

15. Koc A, Ekinci G, Bilgili AM, Akpınar IN, Yakut H, Han T. Evaluation of the mastoid air cell system by high resolution computed tomography: three-dimensional multiplanar volume rendering technique. *J Laryngol Otol.* 117: 595-598, 2003
16. Kropp BP, Cheng EY. Bioengineering organs using small intestinal submucosa scaffolds: in vivo tissue-engineering technology. *J Endourol.* 2000;14:59-62.
17. Nakamura T, Teramachi M, Sekine T, Kawanami R, Fukuda S, Yoshitani M, Toba T, Ueda H, Hori Y, Inoue M, Shigeno K, Taka TN, Liu Y, Tamura N, Shimizu Y. Artificial trachea and long term follow-up in carinal reconstruction in dogs. *Int J Artif Organs.* 2000;23:718-724.
18. Nakahara T, Nakamura T, Kobayashi E, Inoue M, Shigeno K, Tabata Y, Eto K, Shimizu Y. Novel approach to regeneration of periodontal tissues based on in situ tissue engineering: effects of controlled release of basic fibroblast growth factor from a sandwich membrane. *Tissue Eng.* 2003;9:153-162.
19. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, Magruffov A, Hiratsuka Y, Ito J, Shimizu Y. Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:492-498.
20. Yanagihara N, Hinohira Y, Sato H. Mastoid cortex plasty using bone pate. *Otol Neurotol.* 2002;23:422-424.

II. 鼓膜再生治療

組織工学的手法による鼓膜再生療法

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

これまで、鼓室形成術や鼓膜形成術など手術以外にほとんど治療がなかった鼓膜穿孔や欠損に対し組織工学的的手法を用いた治療法を開発した。

さまざまな原因による鼓膜穿孔・欠損患者 31 名に対して、本治療法を施行した。

鼓膜穿孔・欠損に対し穿孔・欠損部辺縁をメスで新鮮創化し、ゼラチンスポンジに b-FGF (塩基性線維芽細胞増殖因子) を浸潤させその穿孔部に留置、フィブリン糊を滴下し外部と遮断した。3 週間後に鼓膜再生を評価し、1 回の処置で鼓膜が再生しない場合、同様の処置を繰り返し行った。結果 4 回までの処置で全例鼓膜再生が完了し、有害事象はなかった。

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

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

田村芳寛

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長

患者は、鼓膜穿孔を有し中耳・外耳に活動性の感染・炎症がないことを確認した慢性中耳炎症例、鼓膜閉鎖術ないし鼓室形成術施行後の再穿孔症例、外傷性鼓膜穿孔陳旧症例、滲出性中耳炎による鼓膜切開ないし鼓膜チューブ留置後の穿孔遺残例など種々の症例を含む。

鼓膜穿孔の大きさにより患者を 3 群に分類。すなわち、鼓膜穿孔が 1/3 以下、1/3 ~ 2/3、2/3 以上に及ぶものをそれぞれ Grade I、II、III とする。

鼓膜穿孔閉鎖に用いた材料は、ゼラチンスポンジ (スポンゼル) と血管増殖因子の一つである basic FGF (科研製薬)、フィブリン糊 (ボルヒール) のみである。

<方法>

外来診察において鼓膜穿孔がありかつ活動性の感染・炎症がないことを確認し、4% キシロカインに浸した綿花を鼓膜穿孔部に当てるように外耳道内に挿入する。約 15 分

A. 研究目的

従来の手術療法を用いない組織工学的処方による鼓膜再生医療の開発

B. 研究方法

<患者と材料>

間後、外来診察用の顕微鏡下に、鼓膜穿孔縁に鼓膜切開刀で傷をつけ穿孔縁の上皮を全周性に除去する。引き続き鼓膜穿孔より大きなゼラチンスポンジ塊に bFGF と点耳用抗生物質を滴下し、鼓膜穿孔部位を十分覆うようにゼラチンスポンジ塊を留置する。この後、これをフィブリン糊で固定する。

患者には、強い鼻すすりや鼻かみなど耳に圧力がかかるようなことはしないように指導する。患者には、3 週間後に外来受診を命じ判定を行う。1 回の処置 (T1) で穿孔が閉鎖しない症例に対しては、同処置を繰り返す。

<評価法>

- 1) 鼓膜穿孔閉鎖の有無を穿孔原因、上記の穿孔の大きさの Grade によって分類、また何回目の処置で閉鎖したかの評価
- 2) 聴力改善の程度
- 3) 麻酔時間を除く処置時間
- 4) 後遺症の有無

C. 研究結果

31 症例に対する結果は、表 1 にまとめられた。いずれの群でも閉鎖率は 100% であった。処置回数は最大 4 回までですべて閉鎖し、目立った有害事象はなかった。

また、麻酔を除く処置時間は 10 分間程度であった。

D. 考察

鼓膜穿孔の原因はさまざまであるが、肉眼的に鼓室内が乾燥し活動性の炎症がない症例では、できる限り早期に閉鎖することが望ましいと考えられる。

鼓膜閉鎖の最大の利点は、聴力の上昇

である。内耳が障害されておらず、中耳に特別な病変がなければ、通常鼓膜閉鎖後は全例で聴力改善が得られ、QOL の上昇に大きく寄与する。

鼓膜穿孔がある場合、単に鼓膜で十分な音を捉えられないだけでなく、直接鼓室内に侵入した音が、蝸牛の正円窓を通じて入り、正規のルートで入った音と蝸牛内でぶつかり合うキャンセル効果によって、いっそう聞こえを妨げることになる。また、外耳道側に中耳が直接さらされることになり、結果として感染に対する抵抗が減弱し、中耳炎を惹起しやすくなる。また、長期的感染状況は、骨導の低下を招き感音難聴を引き起こす。これらのことから、できる限り鼓膜は閉鎖していることが好ましい。

鼓膜閉鎖は、その穿孔の大きさによってさまざまな治療法がとられているが、基本的には現行の治療法の大半が、手術によるものである。一般的には、鼓膜形成術や鼓室形成術が施行されている。いずれも、耳後部の皮膚切開と外耳道の剝離、自家組織の採取・移植は必須である。鼓膜穿孔が大きくなると、鼓膜の代用としての自家組織 (側頭筋膜) 移植も手術手技として難易度が上がる。すなわち、手術を施行しても確実に聴力が改善するとは限らない。術後の鼓膜再穿孔や耳周囲の違和感、耳鳴りなど多くの後遺症の可能性もある。さらに術後鼓膜が潜在化したたり、肥厚するなどして、本来の鼓膜とは程遠いものになり、聴力も低下する。さらに、これらの手術では、通常 1 日～数週間程度入院加療を伴い、患者の精神的・肉体的・経済的負担も大きくなる

などの難点がある。

また、骨露出を伴うような外耳道軟部組織欠損に関しても、従来は手術療法のみしか治療がなく、耳後部切開と自家組織採取といった処置が必要不可欠であった。

これに対して、本治療法は通常の手術的処置を行わず、外来で10分間程度の簡単な処置のみで鼓膜再生・外耳道再生を可能にしたまったく新しい治療法として、従来の治療概念を覆すものである。

E. 結論

本治療法は、以下のような特徴を有する画期的治療法である。

1. 従来の本格的手術処置を伴わず、外来での10分程度の処置のみで、入院不要
2. 大きさや原因にかかわらず鼓膜再生が可能
3. 手技が簡単で、繰り返しの処置でも後遺症がない
4. まったく正常な外耳道の再生が可能
5. 処置直後より聴力が回復する
6. 日常生活に全く支障がない
7. 患者の精神的・肉体的・時間的・経済的負担が軽減、医療経済的にも優れている

表 1.

| 鼓膜穿孔の大きさによる分類 | Grade I (n=3) | Grade II (n=15) | Grade III (n=13) |
|---------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 処置回数 (平均値) | 1 (1.0) | 1-3 (1.6) | 1-4 (1.8) |
| 閉鎖率 | 100% | 100% | 100% |
| 聴力改善の程度 (3分法) | 15.8dB | 23.3dB | 28.5dB |
| 麻酔時間を除く処置時間 | 8分50秒 | 9分20秒 | 11分40秒 |
| 後遺症 | なし | なし (一時的耳漏 n=2 鼓膜陥凹 n=1) | なし (一時的耳漏 n=3, 鼓膜陥凹 n=1) |
| Grade I : 穿孔 1/3 以下 | Grade II : 穿孔 1/3 ~ 2/3 | Grade III : 穿孔 2/3 以上 | |

鼓膜再生症例報告

[68歳 女性]

数十年間にわたり右慢性中耳炎罹患していたが、最近は耳漏もないため放置していた。聴力は右：65 dBの難聴で、おもに左耳のみで聞いていた。この症例に対し、再生医学的鼓膜穿孔閉鎖処置を施行。処置後3週間の時点で、鼓膜完全閉鎖。右聴力は約30 dBの聴力改善を認め、聴力の左右差はなくなった。

- 図1. 鼓膜の約2/3に及ぶ大穿孔を認める。
- 図2. 鼓膜穿孔縁を鼓膜切開刀にて傷をつけ、全周性に新鮮創を形成。
- 図3. b-FGF付きゼラチンスポンジを穿孔部におき、フィブリン糊で固定。
- 図4. 処置3週間後。上皮により鼓膜穿孔完全閉鎖。
- 図5. 処置6週間後。上皮がやや薄くなり、より鼓膜に近いものとなる。



| | |
|----|----|
| 図1 | 図4 |
| 図2 | 図5 |
| 図3 | |

研究成果の刊行に関する一覧表

論文

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌名 | 出版年・巻号・頁 |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| 三浦 誠、平海晴一、 金丸眞一、宮崎拓也、 石川正昭 | 経迷路法による錐体真珠腫手術 | 耳鼻臨床 | 101:7:500~501, 2008 |
| 三浦 誠、坂本達則、 平海晴一、金丸眞一、 伊藤壽一 | 突発性難聴に対する高気圧酸素療法の効果 | 耳鼻臨床 | 101:10:749~757, 2008 |
| 三浦 誠、坂本達則、 平海晴一、金丸眞一、 伊藤壽一 | 小児人工内耳手術症例の検討 | 耳鼻臨床 | 101:9:673~378, 2008 |
| 三浦 誠、坂本達則、 平海晴一、金丸眞一、 伊藤壽一 | 小児内耳奇形例の人工内耳手術 | Otol Jpn | 18(5):625-630, 2008 |
| Hiraumi H, Nakagawa T, Ito J | Efficiency of a transtympanic approach to the round window membrane using a microendoscope | Eur Arch Otorhinolaryngol | 266:367-71, 2009. |
| Hirano S, Kishimoto Y, Suehiro A, Kanemaru S, Ito J | Regeneration of Aged vocal Fold:First human case Treated With Fibroblast growth factor | Laryngoscope | 118:2254-2259, Dec, 2008 |
| Sato T, Tao H, Araki M, Ueda H, Omori K, Nakamura T | Replace of the left main Bronchus With a tissue-Engineered Prosthesis in a canine Model | Ann Thorac Surg 2008 | 86:422-8, 2008 |
| Kishimoto Y, Hirano S, Kato N, Suehiro A, Kanemaru S, Ito J | Endoscopic KTP Laser Photocoagulation Therapy for Pharyngolaryngel venous malformation in Adults | Annals | 117(12)881-885 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌名 | 出版年・巻号・頁 |
|--|---|------------------------------|--------------------|
| Kin S, Nakase Y, Kuriu Y, Nakashima S, Yoshikawa T, Sakakura C, Otsuji E, Nakamura S, Yamagishi H | Regeneration of Skeletal muscle Using In Situ Tissue Engineering on an Acellular Collagen Sponge Scaffold in a Rabbit Model | ASAIO J | 506-513, 2007 |
| Ohno T, Hirano S, Kanemaru S, Yamashita M, Umeda H, Suehiro A, Nakamura T, Ito J | Expression of extracellular matrix protein in the vocal folds and bone marrow derived stromal cells of rats | Eur Arch Otorhinolaryngol | 265:669-674, 2008 |
| Seo K, Inada Y, Terumitsu M, Nakamura T, Horiuchi K, Inada I, Someya G | One Year Outcome of damaged lingual nerve repair Using a PGA-Collagen Tube: A case Report | J Oral Maxillofac Surg | 66:1481-1484, 2008 |

カラ - 図説

経迷路法による錐体尖真珠腫手術

Petrous Apex Cholesteatoma Operated by Translabyrinthine Approach

三浦 誠・平海 晴一・金丸 眞一
宮崎 拓也・石川 正昭

はじめに

錐体尖真珠腫に対する手術は解剖学的位置の複雑さから対応に苦慮する疾患の一つである。手術的アプローチは内耳摘出を含む錐体骨垂全摘術(経迷路法)や中頭蓋窩法などがある。今回、経迷路法にて手術を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 11歳女児。

主訴: 左耳漏。

現病歴: 5歳時に左真珠腫性中耳炎に対して他院で鼓室形成術(外耳道後壁削開, 軟組織再建, IV-C型)を受け経過観察中であった。2007年10月ごろより左耳漏が認められ, 耳を触ると顔面痙攣が生じ, また時にふらつきや自覚があった。耳内所見で左外耳道後壁の腫脹があり, CT撮影で真珠腫再発が疑われたため, 2007年12月当科紹介受診となった。

初診時所見および検査所見: 左外耳道後壁は腫脹し鼓膜観察ができなかった。少量の耳漏を認めたが細菌検査では有意な細菌は検出されなかった。純音聴力検査では左気導 55 dB, 骨導 8 dB (3分法) の伝音難聴, VORゲインは左右とも 0.19 だったが左頻度が減少, 顔面神経スコアは柳原法で 40 点, ENoG で明らかな左右差認めなかった。側頭骨 CT (図 1, 2) では左乳突洞から錐体尖, 内耳道上方に骨破壊性病変が広範に進展し上半規管が破壊され, 蝸牛瘻孔の存在も疑われた。顔面神経は鼓室部前方, 迷路部で周囲の軟部組織陰影と混在し追跡不可であった。また広範な中頭蓋窩底部骨欠損が予想された。MRI (図 3) では錐体尖部陰影は T1 強調画像で低信号だが周囲や内部隔壁が Gd 造影され, T2 強調画像で高信号を示し真珠腫が疑われ, 乳突部の陰影は T1, T2 強調画像で高信号を示しコレステリン肉芽腫・嚢胞の合併が疑われた。病変進展型式から Sanna 分類¹⁾による広範迷路型と考えられた。

手術 (図 4~6): 左骨導聴力は保たれているが広範な病変進展があり蝸牛瘻孔も疑われたため, 聴力温存は困難と判断し, 経迷路法での手術を行った。真珠腫は乳突洞から上鼓室最前方, 顔面神経迷路部と天蓋の間から深部に進展, 内耳道上面と天蓋の間からさらに錐体尖に広がっていた。また顔面神経迷路部と鼓室部の間から蝸牛基底回転を破壊しつつ卵円窓前方に穿破していた。乳突洞内には一部コレステリン肉芽腫・嚢胞を認めた。顔面神経は鼓室部で全周性, 迷路部で半周以上露出, また内耳道硬膜は上面から前面にかけて真珠腫と癒着し, 視野確保のため後面上半分の硬膜も露出させた。上鼓室最前方から錐体尖部で中頭蓋窩硬膜の広範な露出があった。真珠腫摘出後, 腹部から採取した腹直筋筋膜で内耳道・中頭蓋窩硬膜露出部を被覆, さらに死腔部を脂肪充填し手術を終了した。術後一過性顔面神経不全麻痺を認めたが, 退院時には回復した。

考 察

錐体尖真珠腫は聴力良好で比較的小さいものでは聴力温存を図って中頭蓋窩法が選択されるが, 本例のように聴力良好であっても広範に進展した場合は内耳摘出を含む錐体骨垂全摘術が必要になる場合が多い¹⁾²⁾。術前に顔面神経麻痺がない場合でも神経温存が困難であったり, 神経移動 (re-routing) を要する場合があるが¹⁾²⁾, 本例では鼓室部で真珠腫により全周性に神経露出があり, また迷路部で神経の圧排菲薄化がみられたが, 幸い術後神経障害は軽度で一過性であった。本例は小児真珠腫の再発例であり, 今後も慎重な経過観察が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Sanna M, Zini C, Gamoletti R, et al.: Petrous bone cholesteatoma. Skull Base Surg 3: 201~213, 1993.
- 2) 小林俊光, 須納潮弘, 馬場 保, 他: 錐体尖真珠腫. JOHNS, 17: 1443~1448, 2001.

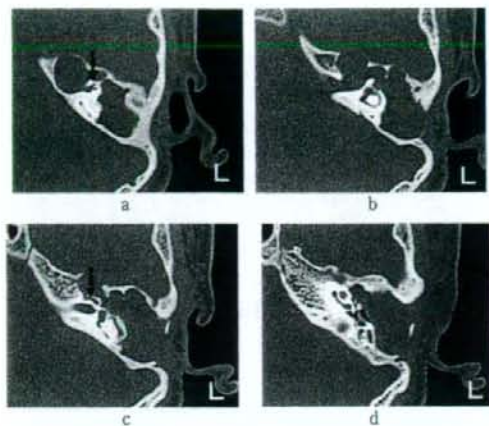


図1 側頭骨CT画像(軸位断)

a) 前半規管骨破壊(矢印), b) 内耳道・中頭蓋窩底骨欠損を認める。c) 蝸牛瘻孔が疑われた(矢印)。

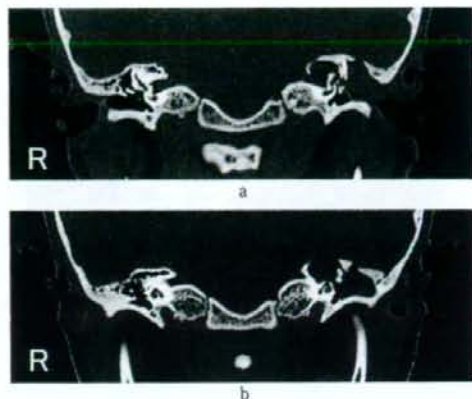


図2 側頭骨CT画像(冠状断)

a) 内耳道骨欠損, b) 中頭蓋窩底骨欠損を認める。

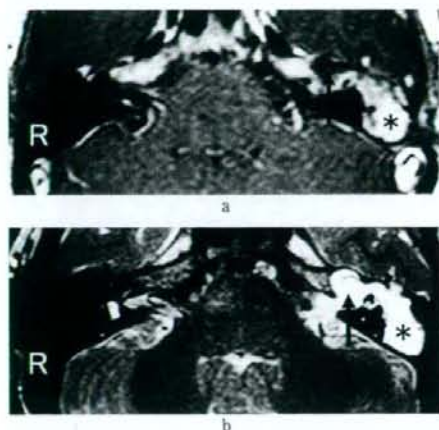


図3 MRI画像

a) T1強調Gd造影画像 b) T2強調画像
錐体尖部真珠腫(矢印), 乳突部はコレステリン嚢胞合併が疑われた(*)。



図4 術中写真1

蝸牛基底回転瘻孔を認めた(矢印), 顔面神経迷路部(矢頭)

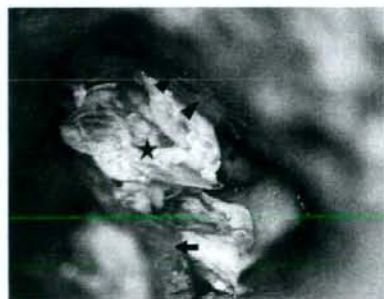


図5 術中写真2

錐体尖部真珠腫(星印), 中頭蓋窩硬膜露出部(矢頭), 内耳道硬膜(矢印)



図6 術中写真3

内耳道硬膜(矢頭)に癒着した真珠腫(星印)を鋭的剥離。

突発性難聴に対する高気圧酸素療法の効果

—1次, 2次治療別検討—

三浦 誠¹⁾²⁾・坂本 達則¹⁾・平海 晴一¹⁾
金丸 眞一¹⁾・伊藤 壽一¹⁾

Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Sudden Hearing Loss in Both Primary and Secondary Cases

Makoto Miura

(Kyoto University, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center)

Tatsunori Sakamoto, Harukazu Hiraumi, Shinichi Kanemaru and Juichi Ito

(Kyoto University)

This retrospective study included 256 cases with sudden hearing loss treated by hyperbaric oxygen therapy (HBO) in our hospital from 2000 to 2006 (57 primary cases with intravenous steroid administrations, and 199 secondary cases after insufficient effects of initial steroid therapy). Hearing thresholds were ascertained at frequencies of 250, 500, 1000, 2000, and 4000 Hz using pure-tone audiometry. To establish the indication of secondary HBO therapy for the treatment of sudden hearing loss, several prognostic factors including initial average hearing thresholds, age, intervals between the onset and beginning of HBO treatment, and the presence or absence of vertigo at onset were evaluated between primary and secondary cases. Although the HBO effects in the secondary were poorer than those in primary cases, one third of the secondary cases indicated hearing threshold gains of over 10 dB. Regardless of an age over 60 years, the presence of vertigo, and/or poor initial average hearing levels, HBO is considered to be an effective choice for secondary therapy of sudden hearing loss in patients within 8 weeks after onset.

Key words: hyperbaric oxygen therapy, sudden deafness, secondary therapy

はじめに

突発性難聴は原因不明の急性感音難聴であり、内耳循環障害・ウイルス感染などの関与が考えられているが確立した治療法はいまだ定まっていない。ステロイドホルモン投与を中心とした治療が第1選択として行われることが多いが、内耳の虚血や酸素欠乏に基づく循環障害の改善を目的とした高気圧酸素療法の有用性に関する報告が主に1次治療例を中心に認められる^{1)~4)}。一方で、大学病院の特徴としてステロイド投与が他施設ですでに施

行された後の2次治療として高気圧酸素療法を依頼される場合が多いのが実情である。そこで、今回突発性難聴1次治療例と2次治療例のそれぞれに対する高気圧酸素療法効果の検討を行い、とくに2次治療例に対する本療法の有効性と適応の検討を行った。

対象と方法

2000年10月~2006年9月までの6年間に京都大学耳鼻咽喉科で高気圧酸素療法を施行した突発性難聴を含め

1) 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科
2) 日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科

$$\text{改善率} = \frac{(\text{治療前聴力} - \text{固定時聴力})}{(\text{治療前聴力} - \text{対側聴力})} \times 100\%$$

図1 改善率の定義 (泰地ら⁵⁾より改変)

た急性感音難聴 334 例中, 突発性難聴の診断でステロイド投与と併用して高気圧酸素療法を行った 1 次治療例は 58 例, ステロイド療法を受けた後に効果不十分で高気圧酸素療法を行った 2 次治療例は 220 例であった。その中で聴力回復判定可能であった 256 例 (1 次治療 57 例, 2 次治療 199 例) が対象となった。ステロイド投与量は 1 次治療の場合, プレドニゾン 200 mg からの漸減が行われたが, 2 次治療の場合, 前医でのステロイド投与内容はさまざまで一定していない。性別は 1 次治療: 男性 28 名, 女性 29 名, 2 次治療: 男性 93 名, 女性 106 名で, 年齢は 1 次治療: 19 歳 ~ 83 歳 (平均 49.6 ± 18.0 歳), 2 次治療: 6 歳 ~ 77 歳 (平均 45.3 ± 17.2 歳) であった。高気圧酸素療法前の 1998 年厚生省研究班報告に準じた重症度は 1 次治療が Grade 1: 3 例, Grade 2: 11 例, Grade 3: 20 例, Grade 4: 23 例, 2 次治療が Grade 1: 46 例, Grade 2: 53 例, Grade 3: 53 例, Grade 4: 47 例であった。高気圧酸素療法は 2 気圧 70 分, 原則 15 回を 1 クールとして行ったが, 実際の施行回数は 1 次治療: 3 ~ 45 回 (平均 17.8 ± 8.5 回), 2 次治療: 5 ~ 55 回 (平均 19.1 ± 8.9 回) であった。高気圧酸素療法の評価は 1984 年厚生省研究班報告による聴力回復判定基準に拠ったが, 反対側聴力に問題がない例 (1 次治療 47 例, 2 次治療 184 例)

に対しては反対側聴力を基準にした改善率 (図 1)⁵⁾ も用いた。治療開始時期, 年齢 (30 歳未満の若年層, 30 以上 60 歳未満の中年層, 60 歳以上の老年層の 3 群で検討), 発症時めまいの有無, 治療前重症度 (Grade 1 ~ 4), 周波数別聴力 (250 Hz ~ 4000 Hz の 5 周波数), 高気圧酸素療法施行回数と治療効果, および副作用の有無の検討を行った。

結 果

1) 1984 年厚生省研究班基準に基づく総括的な聴力回復判定

1 次治療例で治癒 18%, 著明回復 42%, 回復 9%, 不変 31%, 2 次治療例で治癒 2%, 著明回復 8%, 回復 23%, 不変 67% であり, 当然の結果であるが有意に 1 次治療で良好な結果であった (Mann-Whitney's U test, $p < 0.001$) (図 2)。

平均聴力が 10 dB 以上悪化した例は 1 次治療例では認められなかったが, 2 次治療例では 4 例 (2%) 認められ, 11 dB ~ 23 dB の範囲の悪化であった。

2) 総括的な改善率

1 次治療例の平均改善率 55.0%, 2 次治療例での平均改善率 20.1% であり, 1984 年厚生省研究班基準に基づく聴力回復判定と同様に 1 次治療で有意に良好であった (Unpaired t-test, $p < 0.001$) (図 3)。

10% を超える聴力悪化をきたした例は 1 次治療では認められなかったが, 2 次治療では 15 例 (8.2%) 認められ 10.3% ~ 85.2% の範囲の悪化であった。

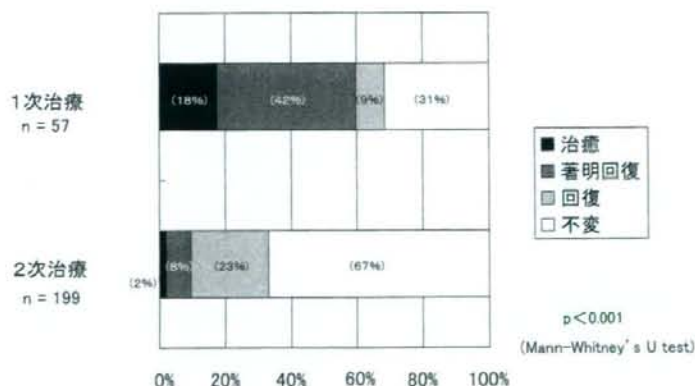


図2 聴力判定予後判定 (1984年厚生省研究班による) 有意に 1 次治療で良好な結果であった。

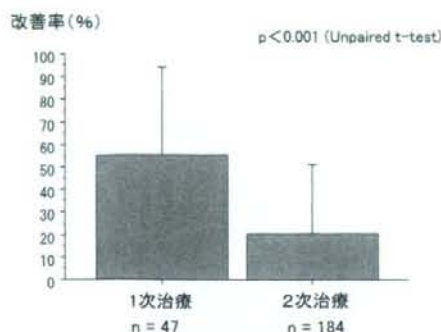


図3 総括的改善率
有意に1次治療で良好な結果であった。

3) 2次治療群での高気圧酸素開始時期による治療効果

1次治療例では95%の症例が発症3週以内に高気圧酸素療法を開始しているが、2次治療の場合の治療開始時期はさまざまであり、治療開始時期による高気圧酸素2次治療効果を検討したが、聴力回復判定基準および改善率いずれも発症から治療開始の時間経過とともに有意に効果が減弱することが示された (Spearman rank correlation, $p < 0.01$)。2次治療例における治癒、著明回復例は5週目までに限られ、回復例も8週目以降は1例に認めるのみであった (図4)。

3) 年齢による治療効果

1次、2次治療ともに聴力回復判定基準および改善率いずれも3年齢群による有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis rank test および One-factor ANOVA) (図5)。

4) 発症時めまいの有無による治療効果

1次治療例では聴力回復判定基準では有意差がなかったものの (Mann-Whitney's U test)、改善率ではめまい合併例では有意に悪かった (Unpaired t-test, $p < 0.05$)。一方、2次治療例では聴力回復判定基準および改善率いずれもめまいの有無による治療効果に有意差は認められなかった (Mann-Whitney's U test および Unpaired t-test) (図6)。

5) 治療前重症度による治療効果

1次治療例では聴力回復判定基準で群間差が認められ (Kruskal-Wallis rank test, $p < 0.05$)、改善率では Grade 4 が有意に悪かったが (One-factor ANOVA, post hoc by Bonferroni, $p < 0.05$)、2次治療例では改善率では Grade による有意差はないものの (One-factor ANOVA)、聴力回復判定基準では Grade が上がるにつれて有意に治療効果が良好であった (Spearman rank correlation, $p < 0.01$) (図7)。

6) 周波数別治療効果

1次治療例では 250Hz で有意に改善率が悪かったが (Repeated ANOVA, post hoc by Bonferroni, $p < 0.05$)、2次治療例では逆に 250 Hz がもっとも改善率が良好で高音

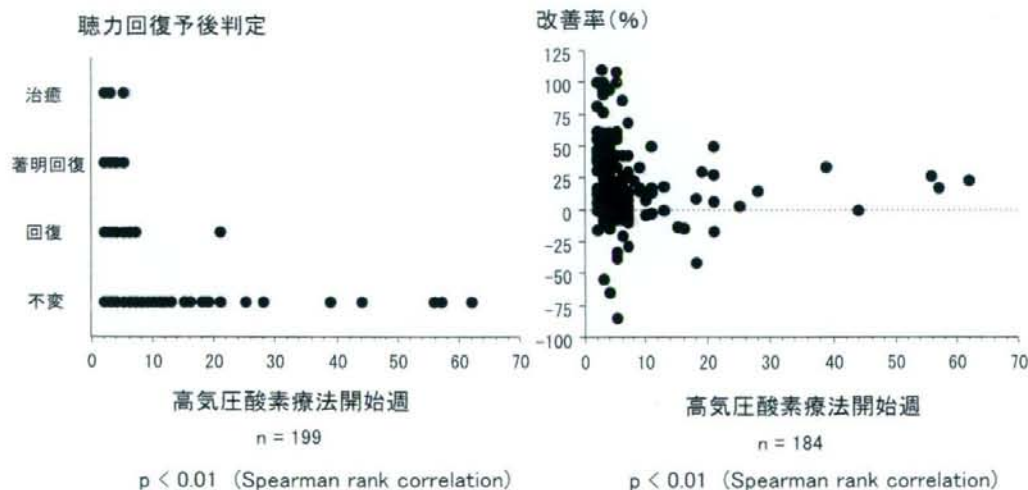


図4 治療開始時期による2次治療効果

発症から治療開始の時間経過によって有意に効果が減弱した。(なお、同一時期同一効果の症例は一つの黒丸で表示されている)。

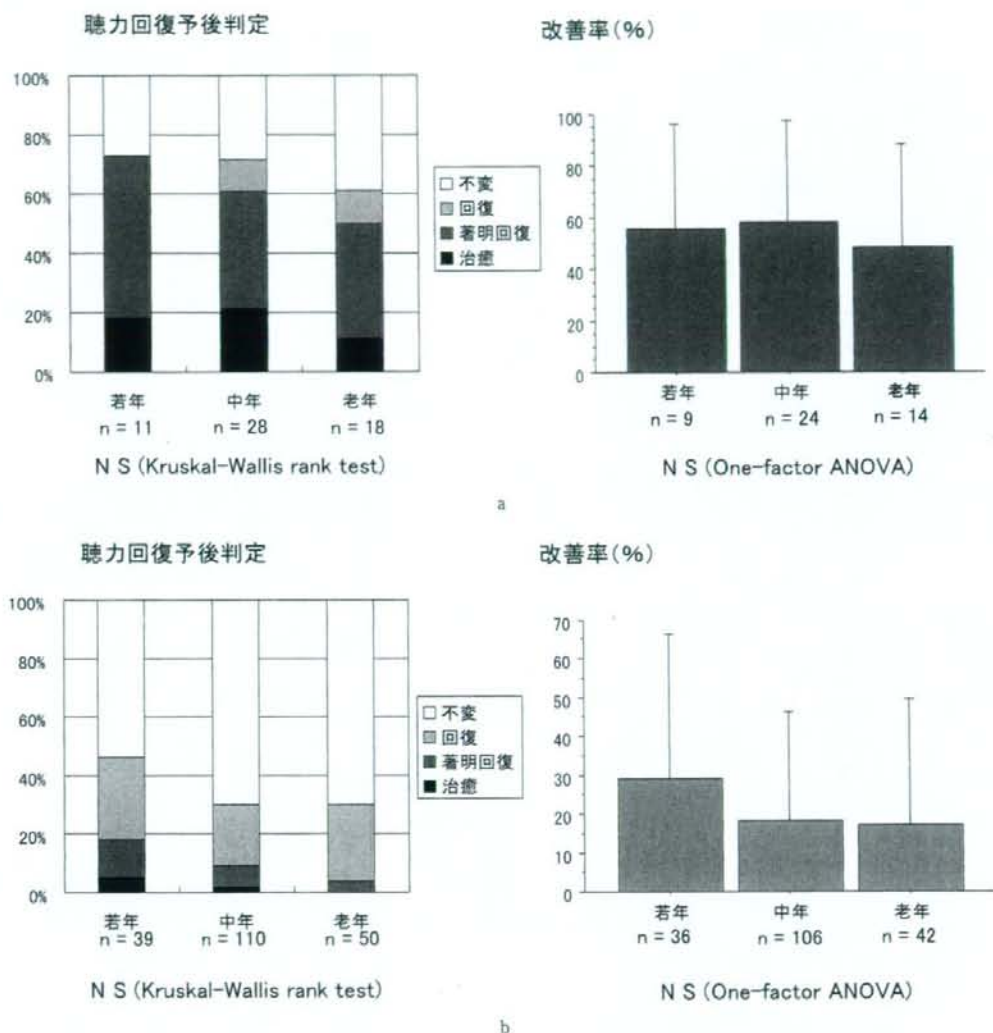


図5 年齢による効果 (a:1次治療, b:2次治療)

1次, 2次治療ともに年齢群による有意差はなかった。

域になるにしたがって有意に改善率が悪化した (Repeated ANOVA, post hoc by Bonferroni, $p < 0.05$) (図8)。

7) 高気圧酸素療法施行回数による効果

1次, 2次治療ともに聴力回復判定基準および改善率いずれも高気圧酸素療法施行回数増加による有意な治療効果改善は認められなかった (Spearman rank correlation) (図9)。

8) 副作用

高気圧酸素治療に際して, 耳痛, 滲出性中耳炎のため

鼓膜切開を要した症例が1次治療3例 (5.3%), 2次治療14例 (7.0%) 認められたが, その他気胸などの副作用はみられなかった。

考 察

突発性難聴の病態は, 内耳循環障害, ウイルス感染, 内耳窓破裂, 代謝障害, 自己免疫などが考えられているが⁶⁾, いまだ明らかでない点が多く一因的な疾患とは考えにくいと思われる。そのため, 治療法に関してもいま

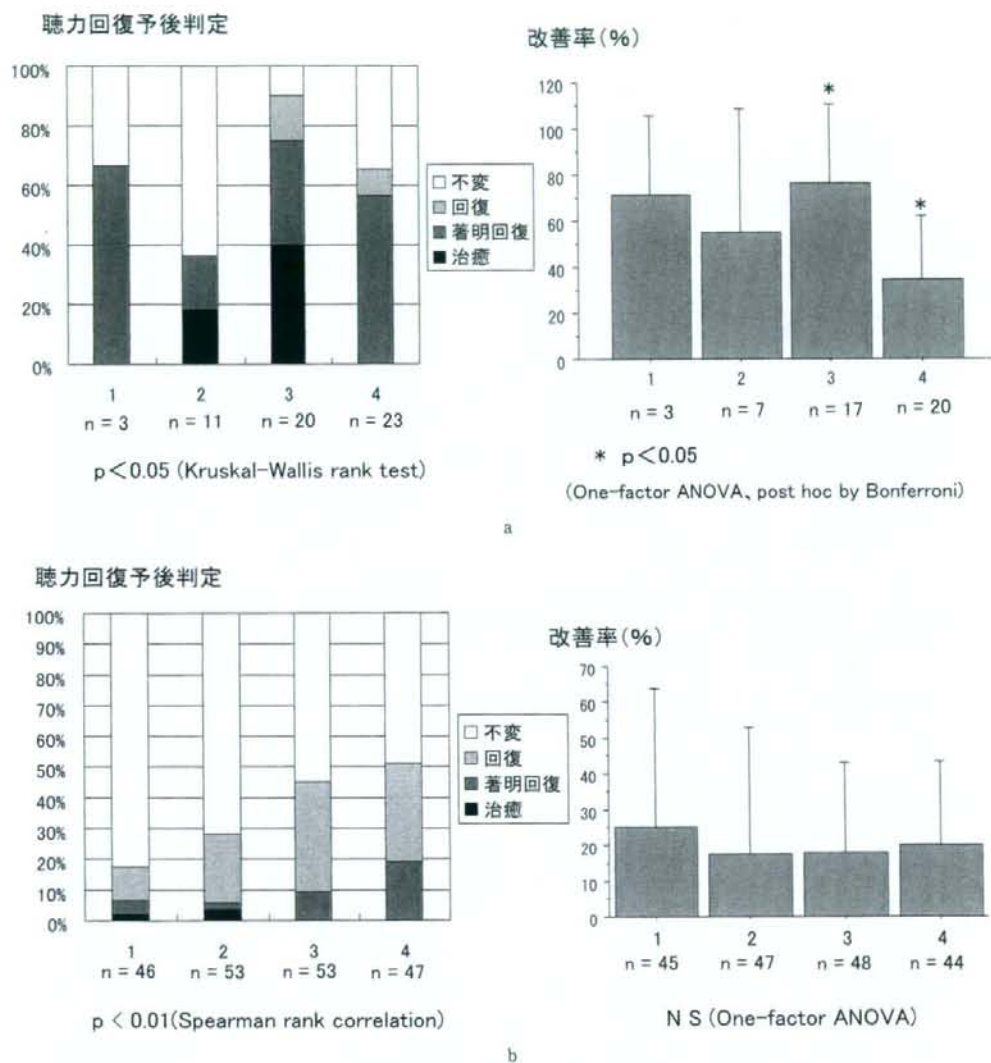


図7 治療前重症度 (Grade) による効果 (a: 1次治療, b: 2次治療)

a: 聴力回復判定基準で群間差が認められ, 改善率では Grade 4 が有意に悪かった。

b: 改善率では Grade による有意差はないが, 聴力回復判定基準では Grade が上がるにつれて有意に治療効果が良好であった。

性難聴 1 次治療効果に関して, 多くの報告で治癒 30% 前後, 著明回復 25% 前後であるとされている¹⁰⁾。また高気圧酸素療法を併用した 1 次治療効果で治癒 55%, 著明回復 9% との報告³⁾ があるが, これらと比べて今回の 1 次治療での成績は治癒 18%, 著明回復 42% であり治癒率が低かった。当科での突発性難聴 1 次治療で全例高気圧酸素療法を併用しているわけではなく, 予後不良が予想さ

れる Grade 4 が多く, 高気圧酸素併用症例の選別にバイアスがかかっているため治癒例が少ない原因になっている可能性がある。また, ステロイド療法後の効果不十分例での 2 次治療では不変例が 3 分の 2 を占めたが, 逆に 3 分の 1 の例では聴力改善が得られていることから, 高気圧酸素が 2 次治療の選択枝となりうることを示しているともいえる。

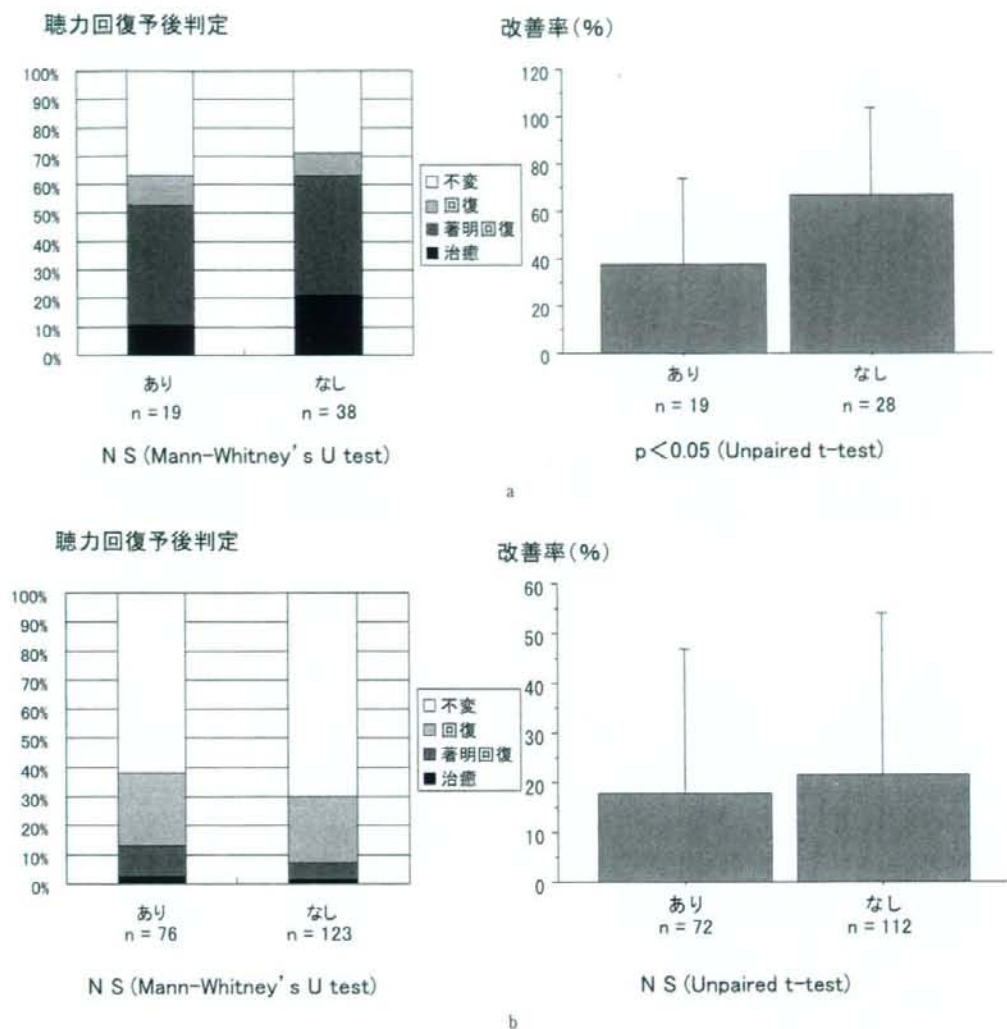


図6 めまいの有無による効果 (a:1次治療, b:2次治療)

a: 聴力回復判定基準では有意差はないが, 改善率ではめまい群で有意に悪かった。

b: めまいの有無による有意差はなかった。

だ確立しているとはいえない状況であるが, 本邦では副腎皮質ステロイドとATP等の循環改善薬の併用などが広く行われている。高気圧酸素療法は, 内耳循環障害に対して血液中溶解酸素を増量させることで神経組織の不可逆的变化を防ぐ目的で行われるとされ⁴⁾, 突発性難聴に対する有効性に関して国内外での報告が認められる^{1)~4)}, 当科での突発性難聴に対する高気圧酸素治療施行例の約80%はステロイド大量療法の効果不十分例に対

する2次治療例であり, 今回の検討の最大の目的は2次治療における高気圧酸素治療の適応を検討することにあつた。今回の検討では2次治療を行わなかった場合との比較ではないので, 自然治癒例^{7)~9)}が含まれている可能性もあり, 高気圧酸素治療が2次治療に及ぼす効果を単独で抽出できたわけではないが, 1次治療での効果と比較することで2次治療適応の目安ができると考えた。

本邦における1984年厚生省班研究基準に基づいた突発