

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21年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 22 (2010) 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21年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 22 (2010) 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 . . . . . 16

## III. 研究成果の刊行物 . . . . . 17

## 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エ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し、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研究を行うものである。

## 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  
梅田 裕生：京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
田村 芳寛：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員  
西田 明子：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員  
前谷 俊樹：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員

## 研究目的

慢性中耳炎の根本的治療法の開発と臨床応用ならびに鼓膜穿孔に対する組織工学的治療法の開発とその臨床応用

## 本研究の意義と成果

慢性中耳炎の手術的治療法として鼓室形成術が開発されて半世紀に及ぶが、今なお十分な治療法とは言えないのが現状である。我が国における慢性中耳炎患者数は推定数十万人～百万人におよび、全世界では数千万人に達すると考えられる。難聴がもたらすQOLの低下は、急速に高齢化の進む我が国にあっては大きな社会問題である。これに対して本研究がもたらす慢性中耳炎の根本治療ならびに組織工学的鼓膜再生療法は、これまでにない革新的治療法として、患者の精神的・肉体的・社会的負担の軽減ばかりか医療経済的にも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、財団法人田附興風会医学研究所北野病院ならびに関係各病院施設の倫理委員会の承認のもとで、臨床研究の形式を踏まえ施行されている。

## 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、乳突蜂巢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である。

21年度は、人工蜂巢骨の製造元の方針転換や、代替人工材料についての臨床応用への安全性の問題点から人工蜂巢骨を使用することが困難な状況となった。このため自家骨片を蜂巢骨の代替物として、削開乳突腔に移植することとし臨床研究を継続した。自家骨片は、自家組織あることから安全性や親和性などについては申し分なく、術中に採取できるという利点もある。また、通常手術手技の範囲内として考えられるため、煩雑な臨床研究上の手続きは不要である。

本臨床研究で、中耳内圧の調節に最も影響を与える耳管機能に関し、乳突蜂巢再生がどのような影響を及ぼすかを評価するために、手術前と第二段階手術後半年の時点で耳管機能検査を行い、CT上で乳突蜂巢再生の有無と耳管機能の改善の有無を判定した。この結果から乳突蜂巢再生が耳管機能の改善に寄与し、中耳ガス交換機構に両者が密接に関与していることを示していると考えられた。

さらに、本研究計画進行中に、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本年度は前年度に引き続き53症例のパイロットスタディを施行した。結果、95%以上の症例で鼓膜閉鎖に成功した。

## 研究によって得られた成果の今後の活用・提供

人工蜂巢骨に変えて自家骨片の移植による乳突蜂巢再生の試みによって、自家骨片でも乳突蜂巢構造の再生が可能であることが確認された。また、乳突蜂巢構造の再生は耳管機能の改善に寄与することから、両者の密接なかわり、中耳ガス交換能は両者の相補的役割によってなされていることが判明した。このことは、慢性中耳炎の原因究明に大きく貢献したと同時に、従来の中耳炎の治療法を再考する大きな成果である。とくに、真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎などこれまでに決定的治療法がなかった疾患に対し、乳突蜂巢再生療法が有効な治療法であることが分かった。

次に、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きな穿孔に対して、外切開をとまわず入院治療も必要としない、外来での分程度の処置で正常な鼓膜の再生がはか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をもたらすと思われる。

今後の展開として、これまでに行った53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2010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神戸先端医療センターでの臨床研究開始を予定しており、この時期に合わせて新聞発表も行う予定である。

## 研究の実施経過

### I. 乳突蜂巢再生治療

#### 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ならびに耳管機能改善の評価

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 45 名に対し第 1 段階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た。このうち第 1 段階手術前に鼓膜穿孔のない 32 名で、第 2 段階手術前に CT 上、乳突蜂巢再生が観察された 17 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。

さらに、32 名すべての患者の術前および術後 6 カ月での耳管機能検査を施行し、第 2 段階手術後 6 カ月で CT 上、乳突蜂巢構造の再生が認められる 23 症例のうち 20 症例で耳管機能の改善を認めた。一方、乳突蜂巢構造が再生していない 9 症例では、術前後で耳管機能の改善は観察されなかった。これらの結果は、乳突蜂巢再生が耳管機能の改善に寄与し、中耳ガス交換機構に両者が密接に関与していることを示していると考えられる。



## 研究分担者

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

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

再生が第1段階手術後10か月のCTで乳突蜂巣骨の構造再生が確認できた症例のうち5例に対し、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で乳突蜂巣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オメーターで(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巣のガス交換能の評価ならびに術前後での耳管機能の改善の評価

## B. 研究方法

### 1. マノメーターによる中耳ガス交換能の直接測定

真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎、高度慢性化膿性中耳炎45症例の患者のうち鼓膜穿孔のない患者32名に対し、全身麻酔下に第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か月にCT撮影。第2段階手術時に乳突蜂巣骨の構造再生の確認と

### 2. 耳管機能検査装置による術前後の耳管機能の変化の評価

32例の全患者に対し、手術前および第2段階手術6か月後で耳管機能検査装置(リオン社製JK-05)を用いて耳管機能を測定した。

## C. 研究結果

45例中36例で乳突蜂巣構造の再生が確認できた。

### 1. マノメーターによる中耳ガス交換能の直接測定

これによって、正常コントロールではいづれも笑気ガス混入10分から18分後には中耳圧が最高値に達し平均で200mmH<sub>2</sub>O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78mmH<sub>2</sub>Oで中耳ガス交換能が回復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)

### 2. 耳管機能検査装置による術前後の耳管機能の変化の評価

32名すべての患者の術前および術後6か月での耳管機能検査を施行した結果、術前32症例中30名で耳管機能が悪いことが判明し、第2段階手術後6か月でCT上、乳突蜂巣構造の再生が認められる23症例のうち20例で術前と比較して、耳管機能が改善していることが判明した。

## 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能の再生ならびに耳管機能の改善が可能であるかの検討を臨床例で行った。

結果として難治性中耳炎患者45名中36名で乳突蜂巣再生が確認されており、うち5名の笑気ガススタディによりガス交換能の再生も確認できた。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程度であり、十分なガス交換能ではないと考えられる。しかし、これはガス交換に寄与する毛細血管の量的な問題であり、今後の術式の改良などにより改善が可能であることも示唆される。

さらに乳突蜂巣再生により耳管機能の改善が可能であったことは、両者の中耳圧調節機構における相補的役割が確認できたことならびに難治性中耳炎に対し、乳突蜂巣再生が有効な原因治療法であることも確認できたと考えられる。

## 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能を有する乳突蜂巣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た。しかし、ガス交換能に関しては、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。また、乳突蜂巣再生により耳管機能の改善が可能であったことは、両者の中耳圧調節機構における相補的役割が確認できたことならびに難治性中耳炎に対し、乳突蜂巣再生が有効な原因治療法であることも確認できたと考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 関連英語論文

1. Umeda H, Kanemaru S, Yamashita M, Ohno T, Suehiro A, Tamura Y, Hirano S, Nakamura T, Omori K, Ito J. In situ tissue engineering of canine skull with uided bone regeneration. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:1509-18.
2. Nakamura T, Sato T, Araki M, Ichihara S, Nakada A, Yoshitani M, Itoi S, Yamashita M, Kanemaru S, Omori K, Hori Y, Endo K, Inada Y, Hayakawa K. In situ tissue engineering for tracheal reconstruction using a luminal remodeling type of artificial trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:811-9.
3. Hirano S, Kishimoto Y, Suehiro A, Kanemaru S, Ito J. Regeneration of aged vocal fold: first human case treated with fibroblast growth factor. *Laryngoscope.*2009;119:197-202.
4. Kanemaru S. Regeneration of Vocal Cord. International Drug Discovery Science and Technology. Shanghai, China. Oct. 22-25, 2009.
5. Kanemaru S, Hirano S, Asato R, Yamashita M, Umeda H, Omori K, Suehiro A, Nakamura T. Tissue engineered approach for stenosis of the rachea and/or cricoid. The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Broncho-Esophagological Association Phoenix, Arizona, USA. May 28-29, 2009.
6. Ohno S, Hirano S, Tateya I, Kanemaru

### 国際学会

#### シンポジウム

#### 口演

S, Ito J. Laryngeal regeneration using tissue engineering technique: In a canine model. The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Broncho - Esophagical Association Phoenix, Arizona, USA. May 28-29, 2009.

7. Kitani Y, Umeda H, Suehiro A, Kishimoto Y, Ito J. Kanemaru S. The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Broncho-Esophagical Association Phoenix, Arizona, USA. May 28-29, 2009.

#### 国内学会

##### 口演

8. 平海晴一、山本典生、坂本達則、金丸眞一、伊藤壽一. 人工内耳埋め込み術後耳に対する再手術症例の検討. 第 19 回 日本耳科学会総会 東京 2009 年 10 月 8 日
9. 西田明子、金丸眞一、田村芳寛、金井理絵. 3D-CT が有用であった耳小骨病変の 2 例. 第 19 回 日本耳科学会総会 東京 2009 年 10 月 9 日
10. 金井理絵、金丸眞一、西田明子、田村芳寛. 自家キヌタ骨を用いたアブミ骨手術で聴力改善がみられたアブミ骨固着の 1 例. 第 19 回 日本耳科学会総会 東京 2009 年 10 月 9 日

## II. 鼓膜再生療法

### 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法がなかった鼓膜穿孔や欠損に対し組織工学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 53 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、52 症例で鼓膜再生が完了し、めだった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

#### B. 研究方法

##### <患者と材料>

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。

#### 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

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、同処置を繰り返し行う。

#### <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

53 症例に対する結果は、表 1 にまとめた。

Grade I,II では 100%、Grade III でも閉鎖率は 95%以上であった。処置回数は最大 4 回までとし、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 20 分間以下であった。

#### 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剥離、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～数週間程度の入院加療を伴い、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法がなく、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、本治療法は通常的手術的処置を行わず、外来で20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、従来の手術手技を伴わず、短時間で外来患者に対して行うことが

可能な新しい鼓膜再生医療である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 関連英語論文

1. Ohno S, Hirano S, Tateya I, Kanemaru S, Umeda H, Suehiro A, Kitani Y, Kishimoto Y, Kojima T, Nakamura T, Ito J. Atelocollagen sponge as a stem cell implantation scaffold for the treatment of scarred vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:805-10.
2. Kishimoto Y, Hirano S, Kitani Y, Suehiro A, Umeda H, Tateya I, Kanemaru S, Tabata Y, Ito J. Chronic vocal fold scar restoration with hepatocyte growth factor hydrogel. *Laryngoscope.* 2010;120:108-13.

## 国際学会

### ポスター発表

3. Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hirano S, Ito J. Innovative regenerative treatment for the tympanic membrane perforation. 112<sup>th</sup> annual meeting of Triological Society, Phoenix, Arizona, USA. May 26-29, 2009.

## 国内学会

### 口演

4. 金丸眞一、梅田裕生、木谷芳晴、伊藤壽一. 組織工学的アプローチによる鼓膜再生療法. 第 19 回 日本耳科学会総会 東京 2009 年 10 月 8 日
5. 金丸眞一、梅田裕生、木谷芳晴、伊藤壽一. 組織工学的手法による鼓膜再生療法. 第 71 回 耳鼻咽喉科臨床学会 旭川、北海道 2009 年 7 月 2 日
6. 金丸眞一、梅田裕生、木谷芳晴、伊藤壽一. *In situ* tissue engineering による鼓膜再生療法. 第 110 回 日本耳鼻咽喉科学会総会 東京 2009 年 5 月 14 日



表 1.

鼓膜穿孔の 大きさによる分類	Grade I (n=9)	Grade II (n=25)	Grade II (n=19)
処置回数 (平均値)	1 (1.1)	1-3 (1.4)	1-4 (1.6)
閉鎖率	100%	100%	95%
聴力改善の程度 (3分法)	16.4dB	19.3dB	23.5dB
後遺症	なし (鼓膜陥凹 n=2)	なし (一時的耳漏 n=3 鼓膜陥凹 n=2)	なし (一時的耳漏 n=3, 鼓膜陥凹 n=2)

Grade I : 穿孔 1 / 3 以下

Grade II : 穿孔 1 / 3 ~ 2 /

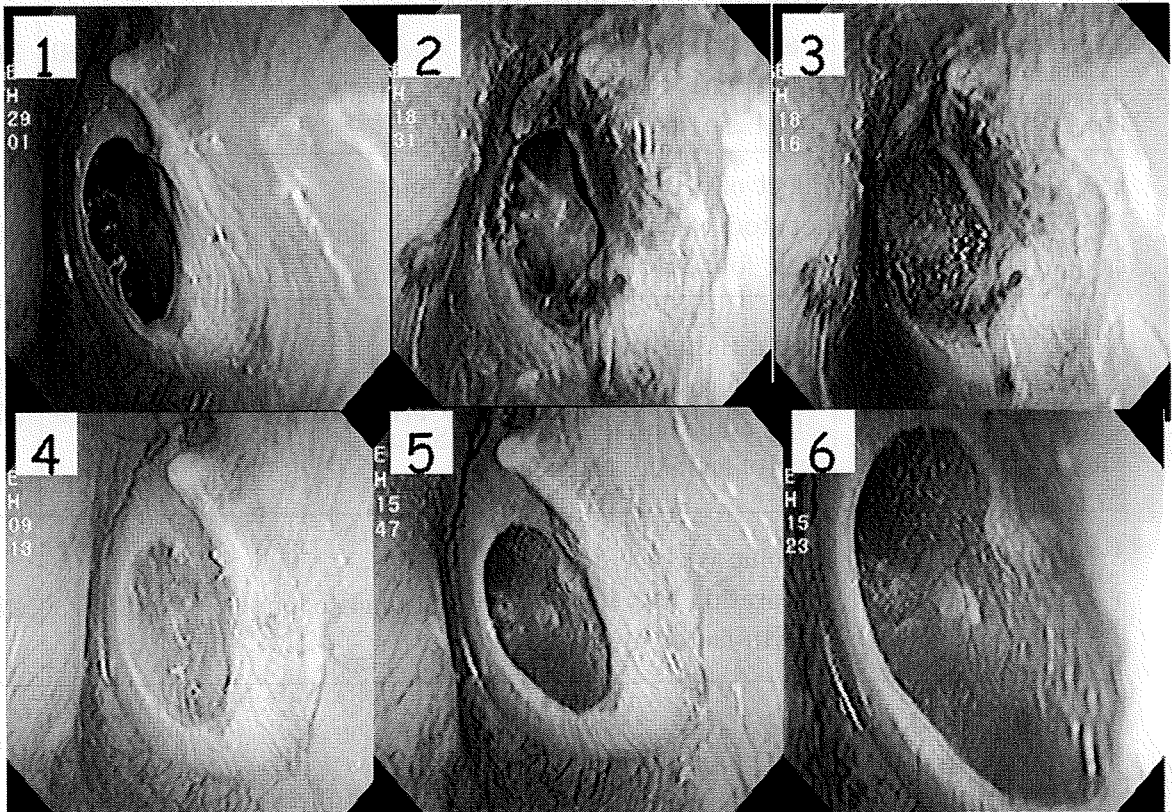
Grade III : 穿孔 2 / 3 以上

## 鼓膜再生症例報告

【症例】 61歳 男性

両側慢性中耳炎で、右耳は約 30 年間にわたり中耳炎罹患。左耳は小児期より慢性中耳炎で聴力は右：65 d B の難聴、左耳はほぼ聾状態で、補聴器を使用してきたが、最近では日常会話に難渋していた。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 32 d B となり補聴器なしで普通の会話ができるようになった。

- 図 1. 鼓膜の約 1/2 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。鼓膜穿孔完全閉鎖。
- 図 5. 処置 4 カ月後。上皮がやや薄くなり、正常の鼓膜となる。
- 図 6. その拡大図



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 原著論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
中村達雄, 大森孝一, 金丸眞一	【再生医療 世界的視野にたった 臨床応用の実現】 ティッシュエンジニアリング治療 気道の再生治療	治 療 学 (0386-8109)	43巻 6号	637-40	2009
末廣 篤, 金丸眞一	頭頸部癌と癌幹細胞説	耳鼻咽喉科 臨床学会会報	102巻 5号	403-10	2009
大森孝一, 中村達雄, 多田靖宏, 野本幸男, 鈴木輝久, 金丸眞一, 安里 亮, 山下 勝, 岡野 渉	耳鼻咽喉科臨床の進歩 喉頭・気管の再生医療	日本耳鼻咽喉 科学学会会報	112巻 3号	104-9	2009
Umeda H, Kanemaru S, Yamashita M, Ohno T, Suehiro A, Tamura Y, Hirano S, Nakamura T, Omori K, Ito J.	In situ tissue engineering of canine skull with guided bone regeneration.	Acta Otolaryngol	129	1509-18	2009
Ohno S, Hirano S, Tateya I, Kanemaru S, Umeda H, Suehiro A, Kitani Y, Kishimoto Y, Kojima T, Nakamura T, Ito J.	Atelocollagen sponge as a stem cell implantation scaffold for the treatment of scarred vocal folds.	Ann Otol Rhinol Laryngol	118 (11)	805-10	2009
Kishimoto Y, Hirano S, Suehiro A, Tateya I, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J	Effect of exogenous hepatocyte growth factor on vocal fold fibroblasts.	Ann Otol Rhinol Laryngol	118 (8)	606-11	2009
Nakamura T, Sato T, Araki M, Ichihara S, Nakada A, Yoshitani M, Itoi S, Yamashita M, Kanemaru S, Omori K, Hori Y, Endo K, Inada Y, Hayakawa K.	In situ tissue engineering for tracheal reconstruction using a luminal remodeling type of artificial trachea.	J Thorac Cardiovasc Surg	138 (4)	811-19	2009
Kishimoto Y, Hirano S, Kitani Y, Suehiro A, Umeda H, Tateya I, Kanemaru S, Tabata Y, Ito J.	Chronic vocal fold scar restoration with hepatocyte growth factor hydrogel.	Laryngoscope	120 (1)	108-13	2010

# 論文の刊行

論文の刊行 論文の刊行 論文の刊行

## 研究成果の刊行物

研究成果の刊行物 研究成果の刊行物 研究成果の刊行物

研究成果の刊行物 研究成果の刊行物 研究成果の刊行物