

201027033A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

(感覚器障害分野)

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22年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

(感覚器障害分野)

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22年度 総括研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 23 (2011) 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 22

III. 研究成果の刊行物 23

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。

これに対し我々は、難治性中耳炎の根本原因として中耳ガス交換機能の破綻に着目し、失われた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乳突蜂巣再生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。

さらに、本研究の遂行途上で、従来の手術的加療を必要とせず、組織工学的手法のみで鼓膜穿孔がその大きさにかかわらず完全に再生される治療法を発見した。それにともない、鼓膜再生療法の臨床応用を施行してきたので、大規模な臨床研究を企画するものである。

また、鼓膜再生療法はその適応患者が限られるため、より多くの患者を対象とする鼓室形成術と鼓膜再生療法とのハイブリッド手術を開発し、パイロットスタディを施行したのでこれを紹介する。

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。

慢性中耳炎に対するこれらの治療法は、圧倒的大多数の患者に低侵襲で精神的・肉体的・経済的負担を大きく低減する近未来型の治療法であり、既存の手術的概念を革新する画期的治療である。

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
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
金井理恵：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としての乳突蜂巢再生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さらに従来の手術療法と鼓膜再生療法とのハイブリッド手術の開発

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百万人におよび、全世界では数千万人以上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つ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、ハイブリッド手術は、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。

21年度から人工蜂巣骨の製造元の方針転換や、代替人工材料に関しての臨床応用への安全性の問題点から人工蜂巣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巣骨の代替物として、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、自家組織が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。22年度は、21年度に引き続き自家骨片の移植で臨床研究を継続し、症例数を増した。

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、乳突蜂巣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上で乳突蜂巣再生の有無と耳管機能の改善の有無を判定した。さらに、中耳ガス交換能の指標となる笑気導入前後での中耳圧の変化を測定した。この結果から乳突蜂巣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を発見した。来治療法は、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報告した。22年度も引き続き症例数を増やし、この臨床研究の継続を図り、安全性の検討を行った。

一方、鼓膜再生療法はその適応基準が厳しく、適応症例が非常に限られるため、より多くの患者が救われる道としての新しい中耳手術の開発が急務と考えられ、われわれは、従来の鼓室形成術とこの鼓膜再生医療とのHybrid手術を考案し、約10名の患者に施行し良好な成績を得たので本書にて報告する。

研究によって得られた成果の今後の活用・提供

人工蜂巣骨に変えて自家骨片の移植による乳突蜂巣再生の試みによって、自家骨片でも乳突蜂巣構造の再生が可能であることが確認された。また、乳突蜂巣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、従来の慢性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、乳突蜂巣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以上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。

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、外切開をとともなわず入院治療も必要としない、外来での10分間程度の治療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医療である。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、これまでに施行したパイロットスタディの結果を踏まえ、本研究に連続する形でトランスレーショナルリサーチを展開する予定である。また、鼓膜再生治療は、独立した研究として2011年秋から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。

さらに、より多くの患者を対象としたHybrid手術も北野病院、金井病院などで臨床研究を展開してゆく予定である。

研究の実施経過

I. 乳突蜂巣再生治療

自家骨小骨片移植による乳突蜂巣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 —平成 21 年度からの継続—

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 76 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。第 2 段階手術前に CT 上、乳突蜂巣再生が観察された 53 名のうちの 5 名と乳突蜂巣の再生がなされなかった 23 名中 5 名に対して、笑気ガス導入前後による中耳圧の変化を測定し、マノ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、正常な乳突蜂巣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、再生乳突蜂巣のガス交換能を定量的に調べた。

結果、乳突蜂巣再生した 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 $1/3 \sim 1/2$ 程度のガス交換能であることが判明した。

さらに、76 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、乳突蜂巣構造の再生が認められる 53 症例のうち 37 症例 (70%) で耳管機能の改善を認めた。一方、乳突蜂巣構造が再生していない 23 症例では、術前後で耳管機能の改善は 3 例 (13%) で観察されるのみだった。

これらの結果は、乳突蜂巣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

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 76 症例の患者に対し、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 カ月に 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再生が第 1 段階手術後 10 カ月の CT で乳突蜂巣骨の構造再生が確認できた 53 症例のうち 5 例に対し、また、再生が確認できなかった 23 症例のうち 5 例に

対し、笑気ガス導入前後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ノメーターで（図 1）測定した。

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

76 例の全患者に対し、手術前および第 2 段階手術 6 カ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

乳突蜂巣再生

76 例中 53 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)

また、再生不良な 5 例には中耳圧の変化は認められなかった。

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

76 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た結果、第 2 段階手術後 6 カ月で CT 上、乳突蜂巣構造の再生が認められる 53 症例のうち 37 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。

一方、乳突蜂巣再生が成功しなかった 23 例では耳管機能が改善したものは、3 例

のみであった。

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 76 名中 53 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。

したがって、今後、より正常に近いガス交換能を再生させるための移植材料やガス交換の主役となる毛細血管を有する乳突蜂巣粘膜の再生促進のための成長因子の利用についての研究が必要と考えられる。

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. Kanemaru S, Hiraumi H, Omori K, Haruo T, Ito J. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall down tympanomastoidectomy. *Acta Oto-Laryngologica* 2010;130:20-3
2. Kanemaru S, Hirano S, Umeda H, Yamashita M, Suehiro A, Nakamura T, Maetani Y, Omori K, Ito J. A tissue-engineering approach for stenosis of the trachea and/or cricoids. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010;130:79-83
3. 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

<口演>

1. Kanemaru S, Umeda H, Nakamura T, Hirano S, Ito J. Regenerative treatment for the soft tissue defect of external auditory tube. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.
2. Ohno S, Hirano S, Kanemaru S, Tateya I, Ito J. The efficacy of transforming growth factor beta-3 for the prevention of buccal mucosa scarring. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.

<ポスター>

1. Tsuyoshi Kojima, Kanemaru S, Hirano S, Tateya I, Ito J. The protective efficacy of basic fibroblast growth factor in radiation damaged salivary glands of mouse. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.
2. Kitani Y, Kanemaru S, Hirano S, Ohno S, Tsuyoshi Kojima, Ito J. Two staged laryngeal regeneration using tissue engineering techniques in a canine model. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.

国内学会

<口演>

1. 守屋真示、金丸眞一、石川正昭、呉 明美、岸本正直. 自家骨を用いた乳突蜂巣の再生手術を行った症例の術後含気化に何する

臨床的検討. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 20 日

2. 金井理絵、金丸眞一、前谷俊樹、田村芳寛、西田明子、窪島史子. 両側慢性中耳炎を伴う聾症例への人工内耳挿入術. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 22 日
3. 児嶋 剛、金丸眞一、平野 滋、楯谷一郎、木谷芳晴、大野 覚、伊藤壽一. マウスにおける放射線性唾液腺機能障害に対する bFGF の効果について. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 22 日
4. 大野 覚、平野 滋、金丸眞一、楯谷一郎、北村守正、木谷芳晴、児嶋 剛、伊藤壽一. Transforming Growth Factor-beta3 の類粘膜瘢痕形成予防効果. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 22 日
5. 木谷芳晴、金丸眞一、平野滋、梅田裕生、大野覚、児嶋剛、伊藤壽一. 織工学的手法による二期的声帯再生の試み. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 22 日
6. 金丸眞一、梅田裕生、平海晴一、西田明子、金井理絵、田村芳寛. 乳突蜂巣再生による耳管機能への影響の検討. 第 20 回日本耳科学会総会. 松山. 2010 年 10 月 9 日
7. 金井理絵、金丸眞一、西田明子. 癒着性中耳炎をともない中頭蓋窩に進展したコレステリン肉芽腫の一例. 第 20 回日本耳科学会総会. 松山. 2010 年 10 月 8 日
8. 守屋真示、金丸眞一、自家骨を用いた乳突蜂巣の再生手術を行った症例の術後含気化に何する臨床的検討. 第 20 回日本耳科学会総会. 松山. 2010 年 10 月 8 日

Ⅱ. 鼓膜再生療法

組織工学的手法による鼓膜再生療法 ―平成 21 年度からの継続―

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 104 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、100 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

前谷俊樹

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長

西田明子

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長

金井理絵

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

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＞

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で、事前に撮影した高分解能側頭骨 CT で中耳腔に軟部組織陰影がなく、パッチテストで聴力改善効果のある症例に限った。また、鼓膜閉鎖術の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（製品名：スポンゼル）と血管増殖因子の一つである basic FGF（製品名：フィブラスト、科研製薬）、フィブリン糊（製品名：ボルヒール、化血研）のみである。

<方法>

外来診察において鼓膜穿孔があり、活動性の感染・炎症がない（残存鼓膜や中耳腔が乾燥した状態）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 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 (T 1) 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>

鼓膜穿孔閉鎖の有無を穿孔原因、上記の)

- 1) 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

104 症例に対する結果は、表 1 にまとめた。

Grade I では 100%、Grade II, III でも閉鎖率は 90%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分間程度の簡単な治療のみで高率に鼓膜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. Kanemaru S, Hiraumi H, Omori K, Haruo T, Ito J. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall down tympanomastoidectomy. *Acta Oto-Laryngologica* 2010;130:20-3
2. Kanemaru S, Hirano S, Umeda H, Yamashita M, Suehiro A, Nakamura T,

Maetani Y, Omori K, Ito J. A tissue-engineering approach for stenosis of the trachea and/or cricoids. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010;130:79-83

3. 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.
4. Kishimoto Y, Hirano S, Tateya I, Kanemaru S, Ito J. Temporal changes in vocal functions of human scarred vocal folds after cordectomy. *Laryngoscope*. 2010;120:1597-601.
5. Yamashita M, Kanemaru S, Hirano S, Umeda H, Kitani Y, Omori K, Nakamura T, Ito J. Glottal reconstruction with a tissue engineering technique using polypropylene mesh: a canine experiment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119:110-7.

国際学会

<口演>

1. Kanemaru S, Umeda H, Nakamura T, Hirano S, Ito J. Regenerative treatment for the soft tissue defect of external auditory tube. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.
2. Ohno S, Hirano S, Kanemaru S, Tateya I, Ito J. The efficacy of transforming growth factor beta-3 for the

- prevention of buccal mucosa scaring. The 113th Annual Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.
3. Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Ohno S, Kojima T, Kanai R, Hirano S, Nakamura T. Innovative regenerative treatment for the tympanic membrane perforation-Clinical Application-Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society Asian Pacific Meeting. Sydney, Australia. Sep. 15-17, 2010.
4. Kanemaru S, Ito J. Innovative regenerative treatment for the tympanic membrane perforation. Korea-Japan Meeting, Seoul, Korea. 2010
- Meeting of Triological society. Las Vegas, NV, USA. April 30-May1, 2010.
2. Kanemaru S, Ito J. Innovative regenerative treatment for the tympanic membrane perforation. 13th Korea Japan Joint Meeting of Otolarungology-Head and Neck Surgery. Seoul, Korea. Sep. 9-11, 2010.
- 国内学会
＜口演＞
1. 金丸眞一、梅田裕生、金井理絵、西田明子、窪島史子、前谷俊樹、田村芳寛、中村達雄. 組織工学的アプローチによる外耳道再生療法. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 仙台. 2010 年 5 月 22 日
2. 金丸眞一、梅田裕生、金井理絵、西田明子、窪島史子、前谷俊樹、田村芳寛. 組織工学的アプローチによる外耳道再生療法. 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会. 倉敷. 2010 年 7 月 2 日
- ＜ポスター＞
1. Kanemaru S, Kikkawa Y, Ito J. Bone destructive mechanisms of cholesteatoma. The 113th Annual

表 1

鼓膜穿孔の 大きさによる分類	Grade I (n=19)	Grade II (n=47)	Grade III (n=38)
処置回数 (平均値)	1 (1.3)	1-3 (1.4)	1-4 (1.6)
閉鎖率	100%	97.9%	92.1%
聴力改善の程度 (3 分法)	18.3dB	21.2dB	25.8dB
後遺症	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=4)	なし (一時的耳漏 n=4 鼓膜陥凹 n=4)

Grade I : 穿孔 1/3 以下

Grade II : 穿孔 1/3～2/3

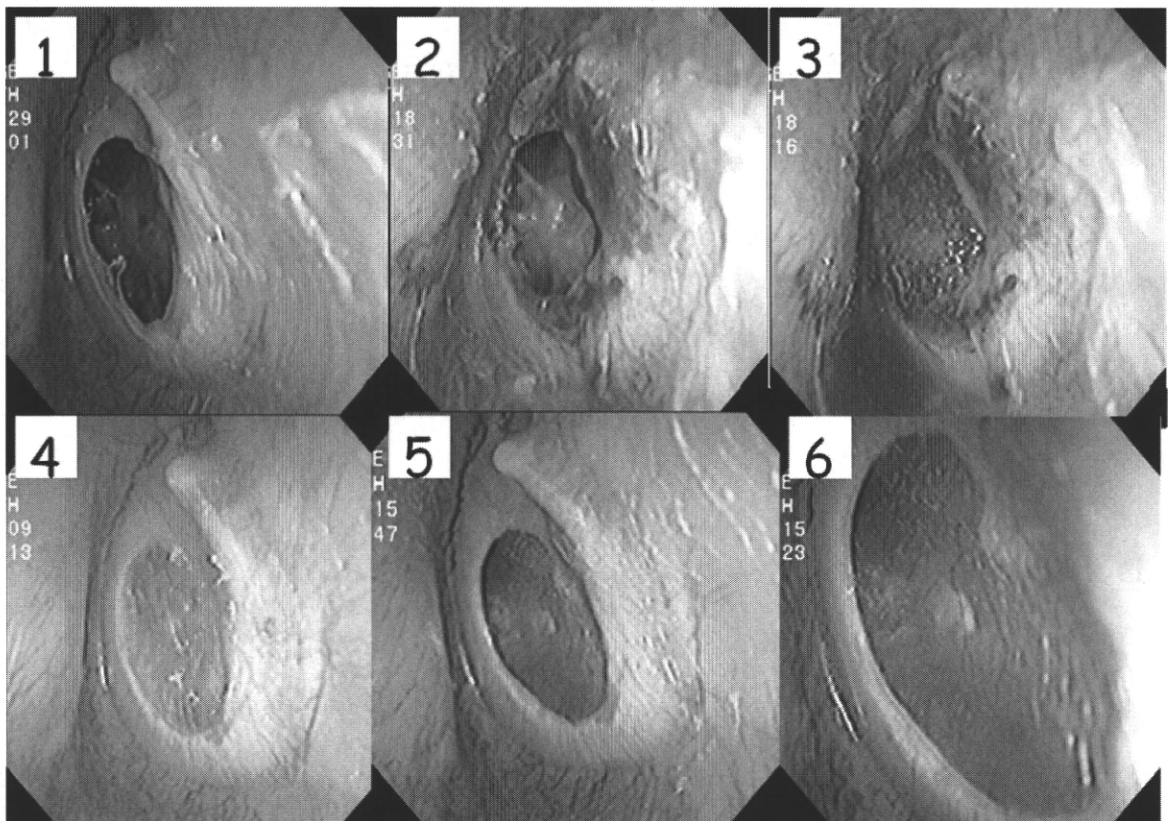
Grade III : 穿孔 2/3 以上

鼓膜再生症例報告

【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：65dB 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 32dB 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



Ⅲ. ハイブリッド鼓室形成術の開発

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

これまでに、われわれは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てきた。しかし、鼓膜再生療法の適応患者は、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で、事前に撮影した高分解能側頭骨 CT で中耳腔に軟部組織陰影がなく残存鼓膜や中耳腔が完全に乾燥している症例に限定してきた。

しかし、この適応基準を満たす患者は、鼓膜穿孔を有する患者のうち約数十%に過ぎずその数が限定される。

これに対して、鼓膜再生と鼓室形成術の両者の利点を生かしたハイブリッド手術を考案し、臨床応用を試み良好な成果を得た。

本治療法の特徴は、術直後から聴力が最大限に回復し、正常鼓膜の再生が可能なことである。

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

西田明子

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長

金井理恵

医学研究所 北野病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

B. 研究方法

<患者と材料>

患者は、鼓膜穿孔を有した慢性化膿性中耳炎の患者で、鼓膜再生医療に不適応と診断された症例で、パッチテストで聴力改善効果を認めるものに限定した。また、原則として鼓膜閉鎖術ないし鼓室形成術施行後の症例は除外した。

鼓膜穿孔閉鎖に用いた材料は、ゼラチンスポンジ（製品名：スポンゼル）と血管増殖因子の一つである basic FGF（製品名：フィブラスト、科研製薬）、フィブ

A. 研究目的

従来の手術療法である鼓室形成術と鼓膜再生医療の利点を生かした新しいハイブリッド手術の開発

リン糊（製品名：ボルヒール、化血研）である。

<方法>

麻酔は、症例に応じて全身麻酔、局所麻酔のいずれかで行った。

皮膚切開は通常の鼓室形成術と同様に耳後部切開としたが、外耳道後壁の剥離および鼓膜剥離は施行しない。乳突腔に軟部組織陰影がある場合は、皮質骨壁と自家骨片の採取に続き、乳突削開を施行する。乳突腔内の十分な清掃に続き、必要に応じて後鼓室開放を施行し、鼓室・乳突腔内の交通路の不良肉芽や炎症性軟部組織の除去清掃を行う。また、鼓室内は鼓膜穿孔部から綿花などを利用して清掃を行い、乳突洞から鼓室に向けてイソジン希釈生理食塩水で洗浄を繰り返す。

あらかじめ採取した自家骨片を用いて乳突蜂巢再生を施行する。

外耳道から、鼓膜穿孔縁の新鮮創化を図りトリミングしたゼラチンスポンジにbFGFを浸潤させたものを鼓膜穿孔部に留置し、フィブリン糊で被覆固定する。

（図1）

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、同処置を外来にて繰り返し行う。

<評価法>

本術式は開発であるため、暫定的に以下の評価を行った。評価は、術後3カ月の時点で行った。

- 1) 鼓膜穿孔閉鎖の有無、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) 後遺症の有無

C. 研究結果

10症例に対する結果は、表1にまとめた。最終的には90%の症例で鼓膜再生が成功し、聴力も成功症例ではほぼ理想的な改善が得られている。

また、鼓膜の軽度陥凹と一時的耳漏を認めた症例が例あったが、目立った後遺症はなかった。