

201627033B

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 総合研究報告書

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 総合研究報告書

研究代表者 金丸 眞一

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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 34

III. 研究成果の刊行物 37

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。

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
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(平成 21 年度)
前谷俊樹：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員(平成 21～22 年度)
田村芳寛：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員(平成 20～21 年度)
西田明子：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員(平成 21～22 年度)
金井理絵：田附興風会北野病院 耳鼻咽喉科 研究員(平成 22 年度)

研究目的

慢性中耳炎の根本的治療法としての乳突蜂巣再生療法の開発と臨床応用ならびに鼓膜穿孔に対する従来の手術的治療によらない組織工学的治療法（鼓膜再生療法）の開発とその臨床応用さらに鼓室形成術と鼓膜再生療法とのハイブリッド手術療法の開発

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さらにより大多数の患者を適応範囲としたハイブリッド手術の開発は、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。

20年度までは、アテロコラーゲン被覆ハイドロキシアパタイトを材料とした人工蜂巣骨の移植により、乳突蜂巣再生試みてきたが、21年度以降は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。しかし、人工蜂巣骨と比較して粘膜の誘導能などが劣る可能性も否定できないので、十分な観察を行って臨床応用を遂行した。

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いう結果がえられ、乳突蜂巣再生が、難治性中耳炎の根本的治療法となりうることがわかった。

次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、最終的に104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。

しかし、鼓膜再生療法の適応症例は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90%の成功率で鼓膜閉鎖が可能でかつ特記すべき有害事象はなく良好な成績を得た。

研究によって得られた成果の今後の活用・提供

人工蜂巣骨に代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、両者の密接なかかわりと、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。

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 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 手術も引き続き北野病院、金井病院などで臨床研究を展開していく予定である。

研究の実施経過

乳突蜂巣再生による難治性中耳炎の根本治療の開発

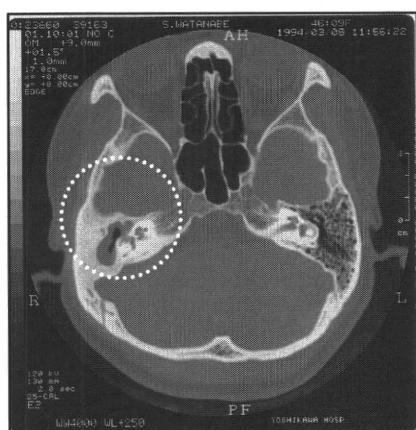
本研究は、中耳圧調節機構の破綻という慢性中耳炎の原因に対する根本治療として人工蜂巣骨の移植による乳突蜂巣再生を目的とした近未来型再生医療の開発を目的としている。

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、病悩期間の長さで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。

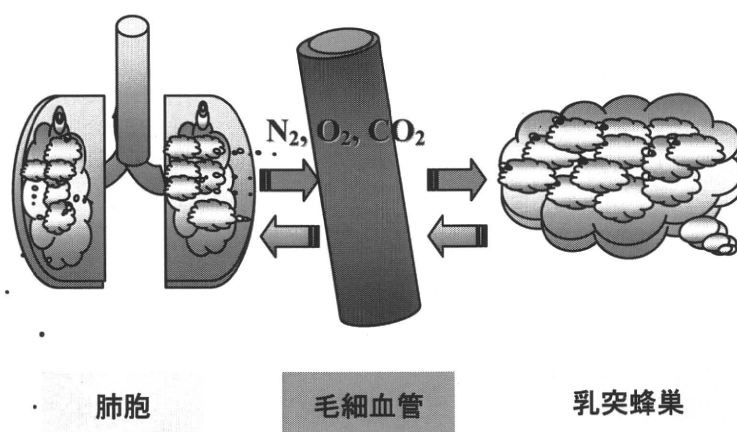
一方、慢性中耳炎ではこの乳突蜂巣の発育が抑制され、中耳圧力調節機構が破綻している。これが慢性中耳炎の重要な原因と考えられるが、この原因に対する治療は存在せず、慢性中耳炎という疾患の原因を中耳ガス交換能の破綻という観点から捉え直し、慢性中耳炎の治療法を再考するといった報告はない。

右慢性中耳炎の典型的CT像



点線○内：乳突蜂巣の発育が抑制

乳突蜂巣粘膜内の毛細血管によるガス交換



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、中耳圧力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、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。

また、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。

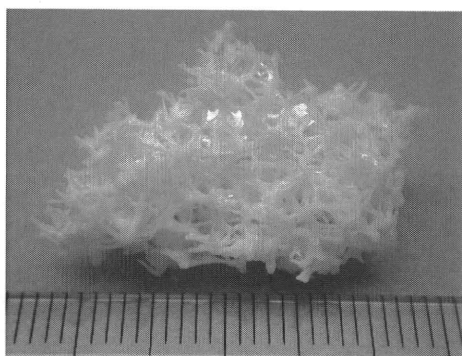
本研究は慢性中耳炎の完治を目指して、失われた中耳圧力調節機構を回復するために、乳突蜂巣表面を覆う粘膜内の毛細血管によるガス交換能の再生を目的に再生医学的アプローチを試みた研究であり、国内外で初めてのまさに独創的研究である。

これまでにわれわれは、以下に示すような基礎実験とパイロットスタディを施行してきた。

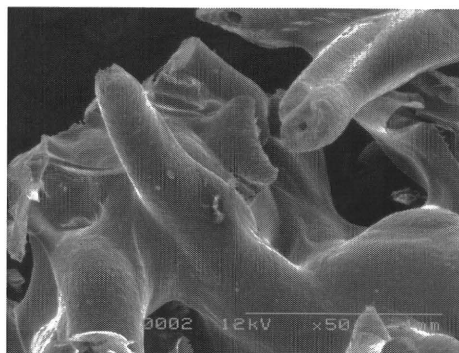
1. 乳突蜂巣再生を目的とした基礎実験

① 人工蜂巣骨の試験的作成とその表面での細胞培養

ハイドロキシアパタイトを基材とした人工蜂巣骨を試験的に作製し、その気孔率(隙間)の割合と表面のコラーゲンによるコーティングの有無によって培養細胞の増殖率を比較検討し、気孔率90%のコラーゲン被覆人工蜂巣骨が最も有効であることを確認した。



気孔率90%のコラーゲン被覆人工蜂巣骨



人工蜂巣骨の走査電顕写真

② 動物を用いた実験的乳突蜂巣再生

実験動物としてチンチラを用い、試験的に削開した乳突腔に上記の人工蜂巣骨を移植し、蜂巣構造の再生と笑気ガススタディによるガス交換能の回復を確認した。

しかし、これまでのハイドロキシアパタイトを基材とした人工蜂巣骨では、生体親和性は優れているものの、削開した乳突腔内の骨組織との融合がなされなかったことを確認したので、乳突蜂巣骨新生を目的に骨置換型素材として、 β -TCP (ベーターリン酸三カルシウム： $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) にコラーゲンを被覆した材料への変更を行い、動物実験を追加することとした。

乳突蜂巣再生 動物実験

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になるように、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

覆 β -TCP）移植。術前、術後3カ月、6
カ月でのCT撮影により乳突蜂巣骨の構
造再生の確認と6カ月後、屠殺の後の移
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カ月では、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
カ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

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

植による有害事象は観察されなかった。

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カ月では、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カ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。

2. 乳突蜂巣再生を目的としたパイロットスタディ

基礎実験で確認した結果に基づき、真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎、慢性化膿性中耳炎の患者に対して臨床応用を行い、約60%の症例で乳突蜂巣再生に成功した。

さらに、臨床応用例でも形態的に乳突蜂巣再生に成功した症例で、笑気ガススタディを行いガス交換能の回復を確認し、機能面での乳突蜂巣再生を確認した。

以上のように、アテロコラーゲン被覆ハイドロキシアパタイトを材料とした人工蜂巣骨の移植により、乳突蜂巣再生試みてきたが、21年度以降は人工蜂巣骨の製造元の方針転換や、代替人工材料に関する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。

I. 研究計画

本研究では、これまでの動物実験の継続とパイロットスタディによって得られた成果をもとに大規模な臨床試験として以下の疾患を対象とし複数の施設で、自家骨片移植による乳突蜂巣再生によって難治性中耳炎の治療を行った。

期 間：平成21年4月～平成23年3月

実施施設：北野病院、京都大学附属病院、金井病院、井赤十字病院、赤穂市民病院

対 象：癒着性中耳炎、真珠腫性中耳炎、慢性化膿性中耳など難治性中耳炎
症例目標症例：60症例としていたが結果として76症例となった。

方 法：乳突蜂巣再生（以下に示す）

段階的鼓室形成術＋乳突蜂巣再生(30例)、段階的鼓室形成術のみ(30例)

評 価：乳突蜂巣再生（以下に示す）第2段階手術1年後のCTによる乳突腔の含気および蜂巣構造の再生による評価

II. 研究方法

以下に示す方法で乳突蜂巣再生手術を施行した。

乳突蜂巣再生療法

<方法>

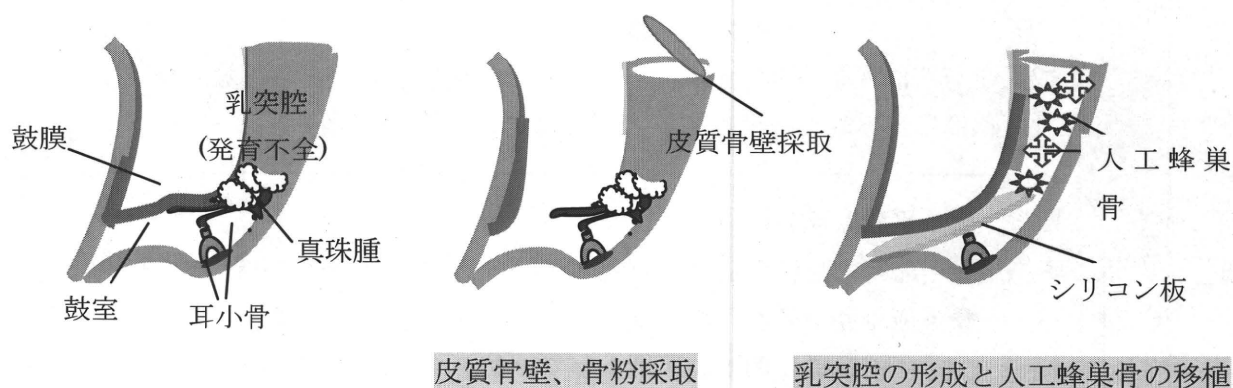
第1段階手術

- ① 通常の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。

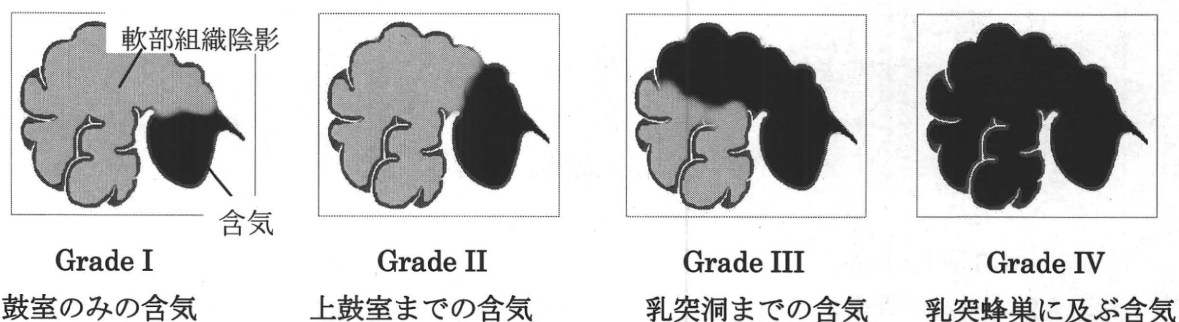
第2段階手術

- 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。



<評価判定>

乳突蜂巢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 IV を乳突蜂巢再生と判定する。



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

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 1/3～1/2 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巢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 で乳突蜂巢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

乳突蜂巢再生

76 例中 53 で乳突蜂巢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、乳突蜂巢再生術を行った 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）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。(図 3)

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。

(図 4)

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

自家骨片移植による乳突蜂巣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.

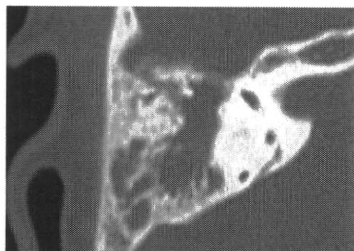
国内学会

<口演>

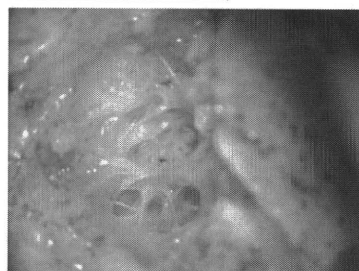
1. 守屋真示、金丸眞一、石川正昭、呉 明美、岸本正直 自家骨を用いた乳突蜂巣の再生手術を行った症例の術後含気化に何する臨床的検討. 第 111 回耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010 年 5 月 20 日
2. 金井理絵、金丸眞一、前谷俊樹、田村芳寛、西田明子、窪島史子. 両側慢性中耳炎を伴う聾症例への人工内耳挿入術. 第 111 回 日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010 年 5 月 22 日
3. 児嶋 剛、金丸眞一、平野 滋、楯谷一郎、木谷芳晴、大野 覚、伊藤壽一. マウスにおける放射線性唾液腺機能障害に対する bFGF の効果について. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 2010 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 の頬粘膜癒痕形成予防効果. 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

9歳女兒 真珠腫性中耳炎＋癒着性中耳炎

第1段階手術前のCT



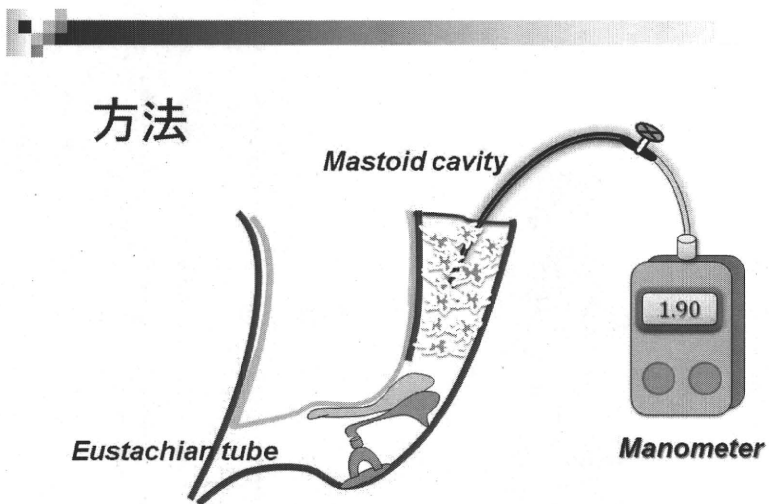
第2段階手術1年後のCT



 正常に近い蜂巢構造
の再生が認められる

第2段階手術時：再生した乳突蜂巢

図 1.



全身麻酔下、笑気導入後の中耳圧変化を測定

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.

