

においても、医療現場において改良改善が行われている。これにより、医療機器は性能向上のみならず、より患者にやさしい、また、操作性に優れたものとなる。EUでは、誤使用等のリスクを防止するために「ユーザビリティ」という規格を定めている。こうした未承認医療機器の臨床評価は、薬事法上の承認を目的とする治験（企業治験及び医師主導治験）とは異なるため、医師が責任主体となる臨床研究として、薬事法とは別の枠組みで実施される。

この医師主体の臨床研究に未承認医療機器を提供するにあたっては、「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」、及び「未承認医療機器提供に関するQ & A（H23薬食監麻発0331第7号）」を参照する必要がある。この通知の中で、「未承認医療機器」の提供等が薬事法に抵触しない場合の妥当な臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」などの従来から適用されている指針を遵守して実施されるものであること」や、「医師又は歯科医師が主体的に実施する臨床研究であること」などが示されている。

したがって、薬事法上の承認を目的とした治験には薬事法及び医療機器GCP省令を含む法令が適用されるが、治験以外の医師が責任主体となる臨床研究についてはこれらの法令は適用されず、「倫理指針」が適用されることになる。このため、臨床研究の結果は薬事申請の際の添付資料にはならない。

C-3. 医療機器の臨床研究

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であった。一方、厚生労働省は2010年3月31日に医薬品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について（薬食発0331第7号）」（以下「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」という。）、及び2011年3月31日に薬食監麻発0331第7号「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q & A）について」（以下「未承認医療機器提供に関するQ & A（H23薬食監麻発0331第7号）」という。）を発出し、未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方を示した。これらの通知により、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、日本医療機器産業連合が事務局を務める第4期医療技術産業戦略コン

ソーシウム（METIS）の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」、及び上記の2つの通知に準拠した「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」が策定された。

D. 考 察

わが国の制度上、医療機器開発にあたっては臨床研究と治験の2つの臨床試験が制度上存在する。治験の場合には企業と大学との契約によって実施されるが、クラス分類の低い低侵襲の医療機器の改良や改善を行う場合には治験とはならず臨床研究を実施することになる。この場合においては、「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」などを活用して臨床試験を実施することが望ましい。

E. 結 論

今年度は、人工喉頭や人工気管などの医用材料の医療機器開発を念頭に、その薬事戦略の立案のための制度や動向を調査検討した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川上浩司. 医療政策, 医療技術評価, リテラシー: 先制医療の視点から. 日本の未来を拓く医療. 井村裕夫編集. 診断と治療社. 東京. pp107-115, 2012.
- 2) 川上浩司. 創薬/創医療機器: なぜ私は海外に活路を求めるのか, なぜ私は日本に活路を見いだすのか-京都大学における開発型臨床試験と環境整備-. 慶應義塾大学シンポジウム. 臨床医薬. 28 (8): 665-678, 2012.
- 3) 川上浩司. 医薬品・医療機器の開発: 現状と日本の問題点. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS). 26 (1) 107-110, 2012.
- 4) 川上浩司. 未承認医療機器を用いた臨床研究. 薬理と治療. 40: S23-S24, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上浩司	医療政策, 医療技術評価, リテラシー: 先制医療の視点から	井村裕夫	日本の未来を拓く医療	診断と治療社	東京	2012	107~115

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K	Potential for respiratory epithelium regeneration from induced pluripotent stem cells	Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	122 (1)	25~32	2013
Imaizumi M, Nomoto Y, Sato Y, Sugino T, Miyake M, Wada I, Nakamura T, Omori K	Evaluation of the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for the regeneration of tracheal cartilage	Cell Transplantation	22 (2)	341~353	2013
大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄	<患者まで届いている再生医療>生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建	再生医療	12 (1)	57~63	2013
Tada Y, Takezawa T, Tani A, Nakamura T, Omori K	Collagen vitrigel scaffold for regenerative medicine of the trachea: experimental study and quantitative evaluation	Acta Oto-Laryngologica	132 (4)	447~452	2012
Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T, Omori K	Regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel-sponge scaffold containing basic fibroblast growth factor	Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	121 (4)	261~268	2012
Nomoto Y, Okano W, Imaizumi M, Tani A, Nomoto M, Omori K	Bioengineered prosthesis with allogenic heterotopic fibroblasts for cricoid regeneration	The Laryngoscope	122 (4)	805~809	2012
大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄	声門・声門下・気管狭窄の外来治療: 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に	日本気管食道科学学会会報	63 (2)	124~129	2012
中村達雄	肺に対する再生医療応用の可能性	侵襲と免疫	21	7~21	2012
川上浩司	創薬/創医療機器: なぜ私は海外に活路を求めるのか, なぜ私は日本に活路を見いだすのか-京都大学における開発型臨床試験と環境整備-	臨床医薬	28 (8)	665~678	2012
川上浩司	医薬品・医療機器の開発: 現状と日本の問題点	日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS)	26 (1)	107~110	2012
川上浩司	未承認医療機器を用いた臨床研究	薬理と治療	40	S23~S24	2012

報 道

大槻好史, 大森孝一	<放送>ノーベル賞受賞で大注目の“iPS細胞”県内でも有効活用研究	福島テレビ「スーパーニュース」出演: 2012. 12. 11 (放送日)
------------	-----------------------------------	---------------------------------------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

教 育 セ ミ ナ ー 2

声門, 声門下, 気管狭窄治療の進歩

声門・声門下・気管狭窄の外科治療： 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に

大森孝一¹⁾, 多田靖宏¹⁾, 野本幸男¹⁾, 谷 亜希子¹⁾, 金丸眞一²⁾, 中村達雄³⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座, ²⁾北野病院 耳鼻咽喉科,
³⁾京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 臓器再建応用分野

要旨 声門・声門下・気管狭窄は, 先天性, 炎症性疾患, 感染症, 外傷 (気管挿管や気管切開術後を含む), 腫瘍などで発症する。原因疾患の病態に応じて個々に対応する必要がある, 診断には内視鏡検査と CT などの画像検査が有用である。長軸方向と水平方向に狭窄の部位と範囲を評価する。

狭窄病変の範囲が狭い例には T チューブ留置や内腔からの瘢痕切除術が行われる。狭窄が全周性, 瘢痕が長軸方向に広範囲, 支持軟骨が欠損している例には, 喉頭気管溝形成術や気管端々吻合術の適応となり, 著者らは前者の方法を行っている。瘢痕組織の切除と内腔の拡大を目的に喉頭気管溝を形成し, ステントを留置する。2~6 カ月後にステントを抜去し, 再狭窄がなければ喉頭気管溝を閉鎖する。軟骨欠損が大きければ耳介軟骨や肋軟骨などを用いて再建するが, 複数回の複数部位の手術が必要となる。著者らは, ポリプロピレンメッシュとコラーゲンスポンジを用い生体内で組織再生を誘導する再建技術を開発した。犬を用いた動物実験で最長 5 年の観察で安全性を確認した後に, 2002 年より, 倫理委員会の承認を得て気管の再生医療を開始した。これまで 10 例に行い最長 6 年の観察期間で再狭窄はない。

キーワード: 声門, 声門下, 頸部気管, 狭窄症, 喉頭気管溝

I. はじめに

声門・声門下・頸部気管狭窄症は先天性, 炎症性疾患, 感染症, 外傷 (気管挿管や気管切開術後を含む), 腫瘍などで発症する。病態に応じて個々に対応する必要がある, 原因疾患と狭窄部位の評価が重要である¹⁾。狭窄病変の程度に応じてさまざまな治療方法が報告されているが, 再狭窄をきたしやすく

完全な治癒は容易ではない。

本稿では, 声門・声門下・頸部気管狭窄症の病態と診断, 病変へのアプローチについて概説し, 治療法としては喉頭気管溝形成術と気道再建術を中心に述べる。

II. 原因疾患

1. 外傷・炎症性疾患

外傷は受傷機転により内損傷と外損傷とに分けられ, 内損傷の主なものに気管挿管チューブや気管カニューレ, 熱傷や化学的腐食剤による損傷などがある。外損傷の主なものに交通外傷, スポーツなどでの打撲, 刃物による裂傷, 銃創, 気管切開術後など

本稿は第 63 回日本気管食道科学会の抄録/会議録である。
別刷請求: 〒960-1295 福島市光が丘 1

福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座
大森孝一

がある。

炎症性疾患として、結核や再発性多発性軟骨炎などがあり、結核を疑うときは胸部病変の活動性を評価し、再発性多発性軟骨炎を疑うときは耳介や外鼻の変形を確認する。多発血管炎性肉芽腫症(Wegener肉芽腫症)やアミロイドーシスなど特殊な疾患も念頭に入れておく。

2. 悪性腫瘍の喉頭・気管浸潤

声門下や頸部気管に狭窄をきたす悪性腫瘍として甲状腺癌がある。気管壁への浸潤はCT, MRIを用いても判断が難しく、腫瘍切除手術の前に局所麻酔下に気管内腔を内視鏡で観察し、腫瘍が内腔に突出しているか、壁でとどまっているかを確認した方がよい。

III. 病態と診断

声門狭窄には、喉頭横隔膜症、声門後部癒着などがあり、長期挿管や喉頭外傷後の肉芽増生や癒痕によるものが多い。

声門下狭窄には、外傷により輪状軟骨が損傷した例、高位気管切開術後や長期気管挿管後の肉芽増生や癒痕によるものが多い。再発性多発性軟骨炎により粘膜肥厚を伴う例もある。

頸部気管狭窄には、気管挿管チューブ、気管カニューレの長期装着や気管切開後の肉芽増生、癒痕によるものが多い。結核性狭窄では癒痕に気管の変形を伴っている。頸部気管から下方へ向かって胸部気管に狭窄が連続している例では、対応が非常に難しい。

診断には内視鏡検査が有用で、声門上・声門・声門下を観察し、気管切開孔があればそこから声門下や気管内腔面を観察する。視診により狭窄病変が肉芽、癒痕、腫瘍、その他の疾患のいずれかを判断する。さらに、内視鏡で、狭窄部における気道としての管腔のサイズと気管切開など気道確保の必要性、声帯の固着や可動制限の有無を評価する。

CTなどの画像検査は、狭窄の程度や範囲を全体像の中でとらえることができ、治療を考える上で重要である。水平断だけでなく、再構築画像から冠状断や矢状断をみるとわかりやすい。

IV. 治療

肉芽や癒痕による狭窄症に対してはさまざまな保存的治療や外科的治療が試みられている (Table

Table 1 Treatment of Glottic, Subglottic & Cervical Tracheal Stenosis

Conservative treatment

1. Drug : steroid, mitomycin C
2. Stent : T-tube, metallic stent
3. Dilatation : ballooning therapy

Surgical treatment

1. Transoral approach
 - ① Endoscopic laser surgery
 - ② Laryngomicroscopic laser surgery
 2. Cervical approach
 - ① Laryngotracheal trough method + reconstructive surgery
 - ② Tracheal resection with anastomosis
- Cricotracheal resection with anastomosis

1). 狭窄病変が軽度の例には T チューブ留置や内腔からの癒痕切除術が行われる。狭窄が全周性、癒痕が長軸方向に広範囲、支持軟骨が欠損している例には、外切開を用いた手術の適応で、主な術式として喉頭気管溝形成術と端々吻合術があり、著者らは前者の方法を行っている。

1. 内腔からのアプローチ

気道狭窄の外科治療として、内視鏡下あるいは直達喉頭鏡下の癒痕組織の切除術は、軽度の気管狭窄、先天性や炎症性の薄い声門癒痕性狭窄、声帯の一部の癒着などが適応である。炭酸ガスレーザーがよく用いられる。全周性狭窄や上下に厚い癒痕性狭窄には適応外である。

2. 外切開によるアプローチ

1) 喉頭気管溝形成術(trough method) + 再建術

病変の切除：病変の範囲が広い場合や厚い場合は外切開による手術が適応となる。頸部正中皮膚切開にて喉頭、気管を露出し、悪性腫瘍でない場合は狭窄部にあたる輪状軟骨や気管の前壁を縦切開して内腔に入り、癒痕組織や肉芽を切除する。

喉頭気管溝形成：頸部皮膚縦切開縁の皮下剥離を行い、両側より皮膚を落とし込み残存内腔粘膜の断端と縫合し、喉頭や気管と皮膚からなる溝を形成する。病変切除にともない行う手技であり、これにより安定した気道内腔の後面、側面を得ることができる。癒痕組織切除後の内腔粘膜欠損の大きい例には遊離口腔粘膜移植を行う。術後3～6カ月、ステントとしてシリコンパテやシリコン製 T チューブを気管溝に留置する。T チューブを抜去しても再狭窄

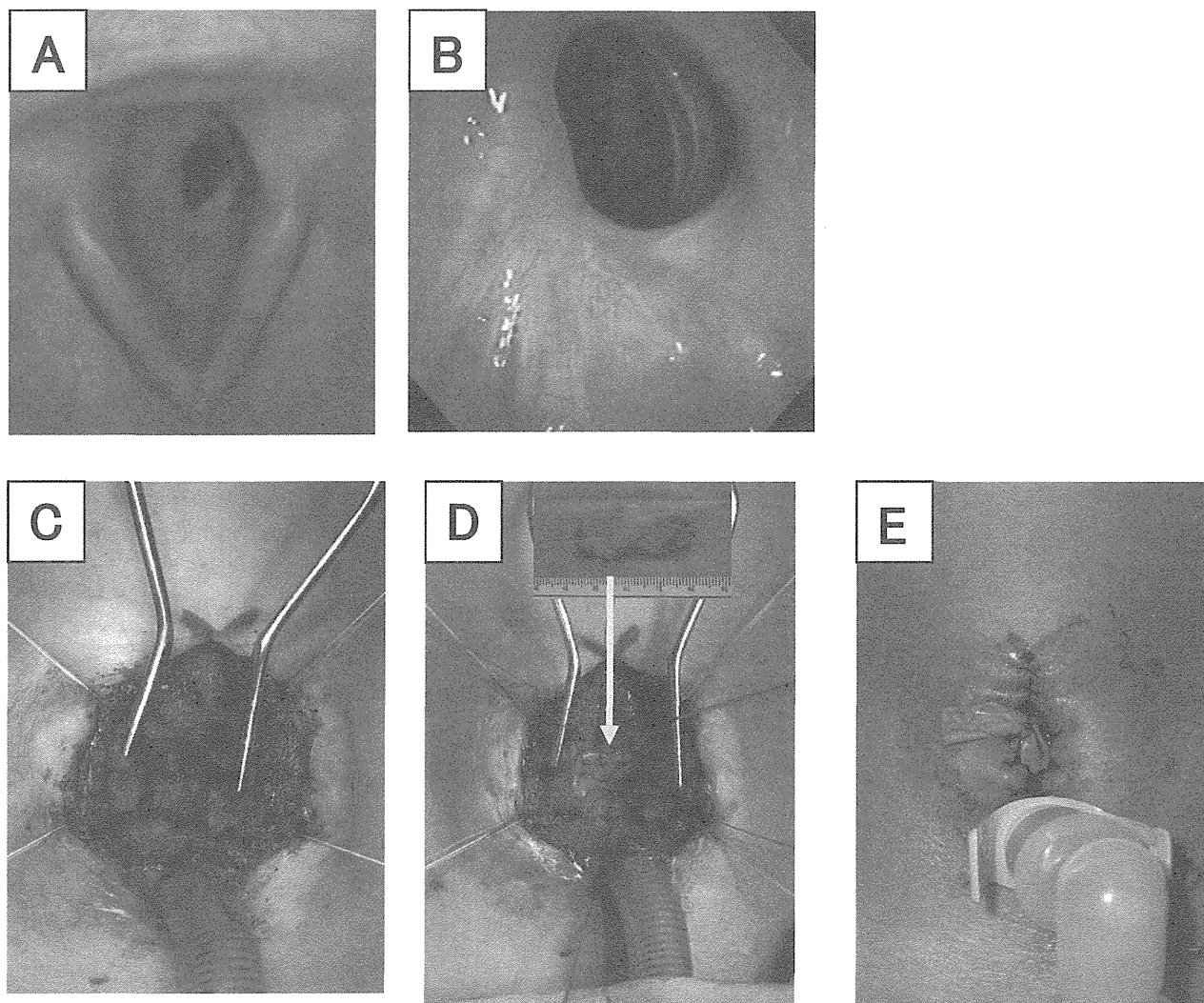


Fig. 1 Subglottic stenosis.

A : Endoscopic finding (preop). B : Endoscopic finding from tracheal stoma (preop). C : Operative finding after resection of scar tissue. D : Oral mucosa implanted onto the intraluminal raw surface after resection. E : Laryngo-tracheal trough with silicon impression material stent.

がなければ、二期的に局所皮弁や組織移植などにより欠損部を再建することで完成する。一連の外科治療に時間がかかるが、経過中に創部を直接観察できるので、肉芽が再増生した際などに適切に対処できる利点があり、安全な方法である。

声門下・頸部気管の狭窄例を示す (Fig. 1)。内視鏡では声門下から頸部気管への狭窄を認める。術中は輪状軟骨から頸部気管の前壁を切開し、瘢痕を切除し、粘膜欠損部に口腔粘膜を移植した。喉頭気管溝にシリコンパテ入りの手袋をステントとして挿入して手術を終了した。

声門に厚い瘢痕性狭窄がある例や声門後部の癒着例などでは喉頭截開術 (laryngofissure) の適応で

ある。甲状軟骨正中で喉頭截開し前交連で両声帯を分離し、両声帯の間にある瘢痕性病変を切除する。喉頭内腔に入り、声門後部に癒着があればこれを切除する。両側の頸部皮膚縦切開縁と声帯粘膜の前方断端を縫合し、喉頭溝として開放する。

悪性腫瘍で即時再建しない場合は、病変切除後の気管断端を頸部皮膚と縫合して気管溝とする。甲状腺癌の気管浸潤例では、気管欠損部位は正中よりも左右のどちらかの側に偏っている場合が多く、皮膚との縫合に工夫が必要である。

再建：輪状軟骨や甲状軟骨の再建で管腔を拡大する方法として、前方拡大と後方拡大がある。前方拡大は、輪状軟骨を切断して (anterior cricoid

split), 癥痕性病変を切除した後, 輪状軟骨断端の間隙に耳介軟骨や肋軟骨などを移植する。後方拡大は, 喉頭截開して喉頭内腔に入り癥痕性病変を切除した後, 輪状軟骨後板の内腔粘膜を切開し, 後板を正中で切断し (posterior cricoid split), その切断端の間隙に耳介軟骨や肋軟骨などを移植し, 口腔粘膜で被覆し縫合固定する。

喉頭截開術を行った際は, 一定期間あけて両側の声帯粘膜の前方断端が前交連を形成するようにレベルを合わせて縫合し, 喉頭を再建する。

頸部気管の再建では, 気管の軟骨欠損部の位置とサイズに応じて最適の再建材料と手術法を選択する¹⁾。再建材料としては, 気道としての枠組みを保持するための硬性組織には鼻中隔, 耳介, 肋軟骨, 鎖骨の一部などの軟骨や骨が用いられ, 内腔面組織には皮膚や粘膜などが用いられる。

喉頭気管溝形成術後の気管軟骨欠損は 1/2 周から 2/3 周程度あり, 前壁の再建だけで良い場合は, 耳介皮膚軟骨複合弁などが用いられる。高度の癥痕性狭窄例や悪性腫瘍で気管欠損が大きい例では, 前壁のみでなく側壁も硬性再建する必要があり, 耳介軟骨や肋軟骨などを用いた複数回にわたる手術を行っても再建完成は容易ではない。

合併症としては, 皮下気腫, 縫合不全, 感染, 再狭窄などがあり, 早期発見が重要であり, 適切な評価と慎重な対応が要求される。皮下気腫, ごく軽度の縫合不全や感染ではドレナージで対応できることもある。

2) 気管切除後の端々吻合術, 輪状軟骨・気管切除後の端々吻合術

気管の全周性切除を必要とし, 一側反回神経を温存可能な症例が適応となる。切除範囲は 2 ~ 3 cm

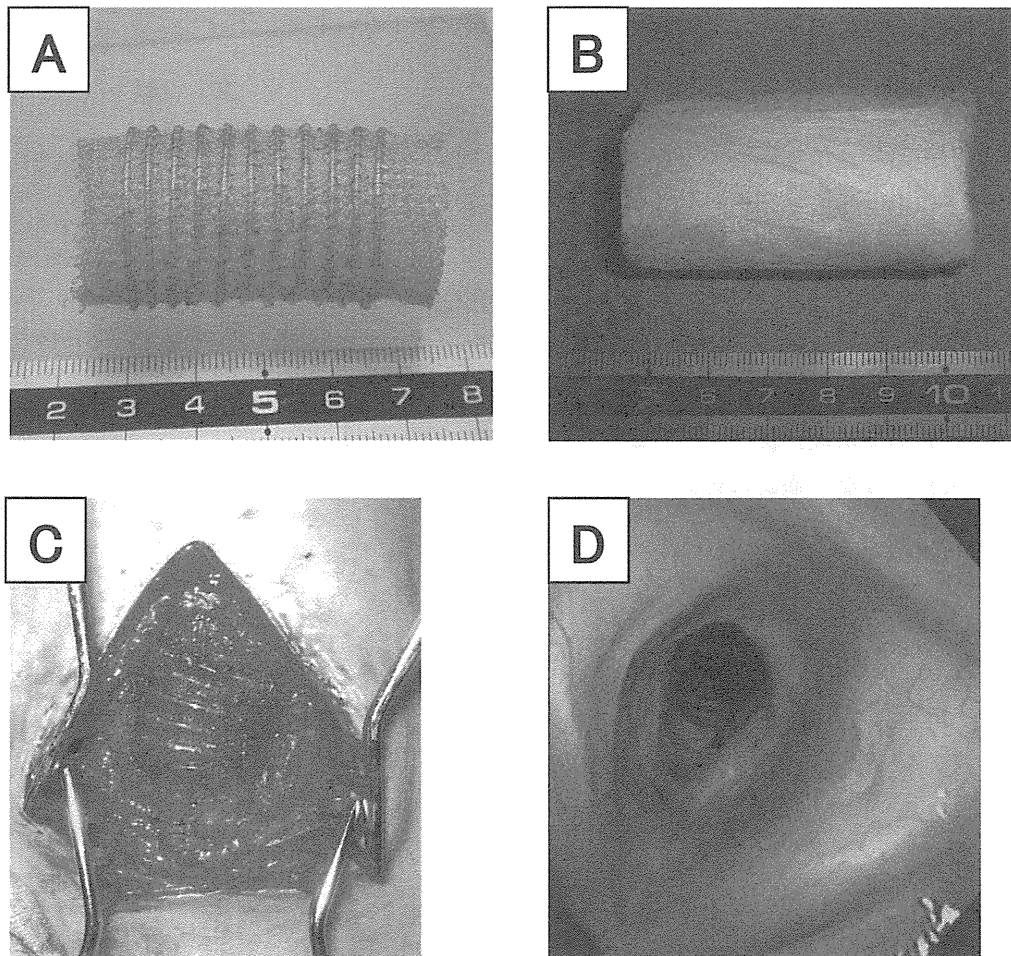


Fig. 2 Artificial trachea for regenerative medicine.

A : Schematic structure. B : Appearance of artificial trachea viewed from outside. C : Reconstructive surgery with a scaffold implantation. D : Endoscopic finding (4 years postop)

が最適で、頸部のみで安全な切除範囲は4 cm以下とされている。これを超える場合は、喉頭リリースや気管リリースが必要となる。輪状軟骨弓部にも病変が及ぶ場合は、輪状軟骨と気管を切除して、気管甲状軟骨吻合を行う。

気管切除後の端々吻合術は外科領域で標準的な術式となってきた²⁾、縫合部離開のリスクや創部安定のため頤部と胸部を縫合して頸部前屈体位をとるなど患者への侵襲が大きい。術後1～2日挿管したまま観察してから抜管することが多いが、気管切開孔をあけてTチューブを入れる方法もある。

3) 生体内組織再生誘導型の人工気管

人工気管については1960年代から数多くの研究が行われてきたが、満足する臨床成績は報告されてこなかった。1995年、中村らは生体内で自己組織の再生を誘導する*in situ* Tissue Engineeringの手法で、ポリプロピレンメッシュ管にコラーゲンスポンジを付加した人工材料を再生の足場として開発し、これを犬に移植し最長5年の経過観察で良好な内腔上皮再生が得られ安全性が確認された。

2002年より施設内倫理委員会の承認の上、著者らは本技術を用いた気道の再生医療を行っている。甲状腺癌の気管浸潤例に対する頸部気管即時再建と喉頭・頸部気管狭窄例に対する病変切除後の二期的再建を行い、現在まで経験した10例において最長6年の経過観察で再狭窄をきたしていない³⁾。代表例を示す(Fig. 2)。管状にしたポリプロピレンシートにコラーゲンスポンジを付加した人工材料を輪状軟骨から頸部気管の欠損部に縫合した。術後4年では肉芽増生や再狭窄はなく順調に経過している。

本法は移植材料のトリミングが容易で安定した気道再建が可能であるとともに、他の部位からの組織採取が不要で手術回数を減らすことができる。今後は、頸部気管の全周性欠損への適用、胸部気管への応用が期待されるとともに、吸収性の材料からなる新規人工気管の開発が望まれる。

V. おわりに

声門・声門下・頸部気管狭窄症には、瘢痕性狭窄症や悪性腫瘍の浸潤があり、病変の切除範囲と再建方法の選択がポイントである。病変が広範囲である場合は切除後に喉頭気管溝を形成し、二期的に欠損部を再建するのが安全な方法である。その際に、耳介軟骨や肋軟骨などが用いられるが、多くの場合、複数部位の操作や複数回の手術が必要である。著者らが開発した人工気管は、生体内で自己組織の再生を誘導する*in situ* Tissue Engineeringの考え方をもとにしたもので、これを利用した気道再生医療についても紹介した。

文 献

- 1) 大森孝一：頸部気管再建術. 日本気管食道科学会専門医通信 39 : 6-11, 2009.
- 2) Grillo HC : The history of tracheal surgery. Chest Surg Clin N Am 13 : 175-189, 2003.
- 3) Omori K, Tada Y, Suzuki T, et al : Clinical application of *in situ* tissue engineering using a scaffolding technique for reconstruction of the larynx and trachea. Ann Otol Rhinol Laryngol 117 : 673-678, 2008.

J. Jpn. Bronchoesophagol. Soc., 63 : 124-129, 2012

Surgical Treatments for Glottic, Subglottic and Cervical Tracheal Stenosis : Laryngotracheal Trough Method and Airway Reconstruction

Koichi Omori, M.D.¹⁾, Yasuhiro Tada, M.D.¹⁾, Yukio Nomoto, M.D.¹⁾, Akiko Tani, M.D.¹⁾,
Shin-ichi Kanemaru, M.D.²⁾, and Tatsuo Nakamura, M.D.³⁾

¹⁾*Department of Otolaryngology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima,*

²⁾*Department of Otolaryngology, Kitano Hospital, Osaka, and*

³⁾*Department of Bioartificial Organs, Institute for Frontier Medical Science,
Kyoto University, Kyoto*

The etiology of glottic, subglottic and cervical tracheal stenosis includes congenital, inflammatory, traumatic and neoplastic diseases. The area of the stenotic lesion should be evaluated circumferentially and longitudinally. Endoscopy and CT scan present effective diagnostic information of the stenosis.

In a case with slightly stenotic lesion, T-tube insertion or transoral surgery is applied. In a case with severe stenosis, a cervical approach, either laryngotracheal trough method or cricotracheal resection, is applied. In the laryngotracheal trough method, scar tissue is removed and a stent is set into the groove. From three to six months after, reconstructive surgery using the auricle or costal cartilage is performed.

We developed an artificial trachea made of polypropylene mesh and collagen sponge which induced natural tissue regrowth and also elucidated the efficacy and safety of the method in an animal model. Based on approval of the Institutional Review Board (IRB), regenerative medicine of the cricoid and cervical trachea was clinically applied. There has been no re-stenosis in ten cases since 2002.

Key words : glottic, subglottic, cervical trachea, stenosis, laryngotracheal trough method

患者まで届いている

再生医療

生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建

Airway reconstructive surgery with artificial trachea using in situ tissue engineering

大森 孝一¹⁾ 多田 靖宏¹⁾ 野本 幸男¹⁾ 谷 亜希子¹⁾ 金丸 眞一²⁾ 中村 達雄³⁾

Omori, Koichi¹⁾/Tada, Yasuhiro¹⁾/Nomoto, Yukio¹⁾/Tani, Akiko¹⁾/Kanemaru, Shin-ichi²⁾/Nakamura, Tatsuo³⁾

1) 福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座

2) 北野病院 耳鼻咽喉科

3) 京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 臓器再建応用分野

1) Department of Otolaryngology, Fukushima Medical University School of Medicine

2) Department of Otolaryngology, Kitano Hospital

3) Department of Bioartificial Organs, Institute for Frontier Medical Science, Kyoto University

E-mail : omori@fmu.ac.jp

Key words

気道再建／喉頭・気管／生体内組織再生誘導／人工気管

Summary

After resection of inflammatory lesions or malignancies, airway reconstructive surgery remains a difficult challenge as treatment. An artificial trachea made of polypropylene mesh and collagen sponge which induced natural tissue regrowth was developed and implanted into the defect of the cricoid and trachea in dogs. Postoperative endoscopy during the observation period from 3 to 60 months showed no airway obstruction with good epithelized mucosa. With informed consent based on approval of IRB, the artificial trachea was implanted for repair of the airway defect in 10 patients with subglottic and tracheal stenosis or with thyroid cancer invasion. Postoperative endoscopy and CT scan showed well epithelized airway lumen without obstruction during the observation period from 9 to 60 months. As translational research from animal experiments to clinical applications, our concept “in situ tissue engineering” will afford a feasible approach for regenerative medicine of the larynx and trachea in patients with airway lesions.

気道再建を要する疾患

気道は鼻腔、口腔、咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支によって構成される。喉頭、気管、気管支は管状の枠組みを軟骨が保持しており、内腔面は外界に接している。気管は空気の通り道であると同時に、線毛

運動と咳反射により下気道分泌物や異物を除く排泄路として機能している。したがって、気管を再建するには、気道としての管腔を保持する硬度をもった枠組みと内腔面に線毛機能をもった粘膜を同時に再建することが理想的である。また、喉頭の下部を構成する輪状軟骨は、気管より管腔が狭く癒着性狭窄を起こしや

すいことから、以前は安易に外科的に触ってはいけない部位とされてきた。

気管や輪状軟骨の気道再建を要する疾患としては、狭窄性疾患や悪性腫瘍などがある¹⁾。狭窄性疾患の原因としては、外傷、炎症性、先天性などがある。外傷としては内損傷と外損傷があり、内損傷には気管挿管チューブや気管カニューレによる損傷、異物、熱傷や化学的腐食剤による損傷がある。外損傷には交通外傷、刃物による裂傷、銃創、気管切開術後などがある。炎症としては再発性多発軟骨炎や結核などがあり、いわゆる Wegener 肉芽腫やアミロイドーシスなど特殊な疾患も気道の変形や狭窄をきたす。悪性腫瘍で気管や輪状軟骨に浸潤をきたすものとしては甲状腺癌や肺癌があり、その他に気管原発腫瘍などがある。

気道再建外科の歴史と現状

頸部気管から胸部気管の外科治療として、病変切除後の気管端々吻合術がある。1970年代から Grillo のグループが6 cm 以下の気管切除では端々吻合が可能であることを報告してきた²⁾。しかし広範囲の切除では気管の広範囲剥離や肺門の授動が必要であり、端々吻合ができない症例も少なくない。吻合部への緊張や血流不全による縫合不全、感染などの合併症を縦隔に生じると重篤になる。さらに1カ月にわたり患者は苦しい頸部前屈姿勢を保持する必要があり、患者への負担が大きく術後管理は容易ではない。

輪状軟骨から頸部気管の外科治療として、病変切除後に一次的に再建する方法と喉頭気管溝を形成しておいて3~6カ月後に二次的に再建する方法がある。狭窄性疾患に対して1980年代から Cotton らにより多数例の報告がされてきた³⁾。硬性再建には骨、軟骨、人工材料が用いられ、内腔面には皮膚や粘膜が用いられる。主な再建材料は耳介軟骨や肋軟骨などであるが、自家遊離移植では複数部位や複数回にわたる手術侵襲が必要であるうえに、移植片の移動や吸収の問題があり気道の枠組みとしての長期的安定性を保持するのが

難しい。悪性腫瘍に対しては、進行甲状腺癌の気管浸潤例では十分な安全域をとった治癒切除が望まれるが、大きく切除すれば再建は難しくなり、自家遊離移植は欠損部の大きさによって制限される⁴⁾。

気道再建外科は着実に発展してきたものの、現状では手術侵襲、長期的安定性、再狭窄、合併症対策など克服すべき課題が多く、最も難しい外科治療の1つである。

場の理論と生体内組織再生誘導

傷害された組織・臓器は、本来、自己再生能力を有しているが、生体組織が大きく欠損した場合や急激な組織修復により組織再生の場が奪われてしまうと、瘢痕化などにより元の組織が再生しない。組織再生の適切な場が適切な組織再生を促進するという考え方を場の理論という。

生体内で組織の再生を誘導する手法は *in situ* Tissue Engineering あるいは *in vivo* Tissue Engineering とも言われる。1995年以降、中村らは場の理論に基づいて、コラーゲンスポンジを主体とした足場を移植して気管、食道、胃、小腸、末梢神経などの組織再生を報告した⁵⁾。筆者らは輪状軟骨弓部の組織再生に成功し⁶⁾、2002年より本技術を用いた喉頭・気管の再生医療を行っている⁷⁾⁸⁾。

生体内組織再生誘導型の人工気管の開発

1960年代から人工気管についての数多くの研究が行われ、シリコン、チタン、マーレックスメッシュなどの材料が用いられたが安定した成績を上げることができなかった⁹⁾。

1995年、中村らは生体内で自己組織の再生を誘導する *in situ* Tissue Engineering の手法で、ポリプロピレンメッシュで管状の枠組みを作りその内側と外側にコラーゲンスポンジを再生の足場として付加した人工材料を開発した⁵⁾。気道としての管状の枠組みを保持するため、ポリプロピレン製メッシュを管状にし、同素

材のリングで補強した。ポリプロピレン製メッシュは特定保険医療材料として従来から胸壁や腹壁の補強に臨床に使われている。組織再生の足場として、ポリプロピレン管の表面にコラーゲンスポンジをグラフト化、重層コーティングして厚く付着させた。コラーゲンスポンジは医療用のブタ皮膚由来のⅠ型、Ⅲ型コラーゲンを用いた(図1)。

頸部気管について、イヌの頸部気管を切除した後に人工材料を移植した。この際、再建気管の気密性を保つことと血液内の環境調節因子の働きを期待して、自己の血液で人工材料のコラーゲンを湿潤させてから用いた。最長5年の観察で、気管の上皮再生は良好で問題なく経過した。組織学的評価では、ポリプロピレンメッシュ内に結合織が入り込み、内腔面は再生した上皮で覆われ線毛の再生を確認した。再生気管の強度は機械的圧縮試験で正常気管と同程度であった。正常気管との接合部も安定した組織移行がみられ、長期に安全に使用できることがわかった^{5) 10)}。胸部気管については、血流と組織保護を期待して大網で人工材料を被覆して移植した。

輪状軟骨については、イヌの輪状軟骨の前半部約1/2周切除し、人工材料を欠損範囲に応じて1/2周から2/3周をトリミングして移植した(図2)。術後4カ月から4年の内視鏡による観察で再狭窄を認めていない。少数例で肉芽、メッシュの露出を認めたがいずれも軽度で呼吸には問題なかった⁶⁾。喉頭・頸部気管の内視鏡所見を示す(図3)。術後2カ月で上皮化し、術後約1年で気道狭窄を認めていない。術後4カ月で摘出した標本の組織像を示す(図4)。ポリプロピレンは組織内に取り込まれており、特に炎症所見を認めない。内腔面に線毛上皮の再生がみられる。なお、動物の愛護および管理に関する法律および所属施設の動物実験委員会の指針に従って実験を行った。

臨床症例

大型動物への移植実験で最長5年の経過観察で良

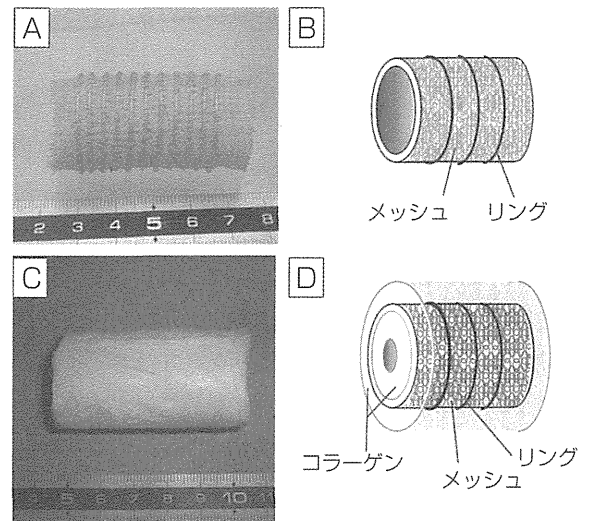


図1 人工気管

A: 骨格, B: 骨格のシェーマ, C: 外観, D: 外観のシェーマ

好な内腔上皮再生が得られ安全性が確認されたことから、施設内倫理委員会の承認の上、2002年より筆者らは本技術を用いた気道の再生医療を世界に先駆けて行っている。甲状腺癌の気管浸潤例に対する気管再建と喉頭気管狭窄例に対する病変切除後の二次的再建を行い、現在まで経験した成人10例において最長6年の経過観察で再狭窄をきたしていない^{7) 8)}。

声門下・頸部気管の狭窄例を呈示する。術前の内視鏡所見では声門下から頸部気管に高度の狭窄を認めた(図5A)。まず狭窄性病変切除の手術を行った。頸部外切開で喉頭から気管を露出した。輪状軟骨から頸部気管の前壁を切開し、瘢痕を切除し、粘膜欠損部に口腔粘膜を移植した。両側より皮膚を剥離し残存内腔粘膜の断端と縫合して喉頭気管溝を形成した。最後に、喉頭気管溝にシリコンパテ入りの手袋をステントとして留置した。ステントをTチューブに交換して6カ月間観察し、Tチューブを抜去しても再狭窄のないことを確認した上で、人工気管による気管再建術を行った。再建手術所見を示す(図6)。頸部外切開で喉頭気管を露出し、人工材料に患者の血液を湿潤させて、前方か

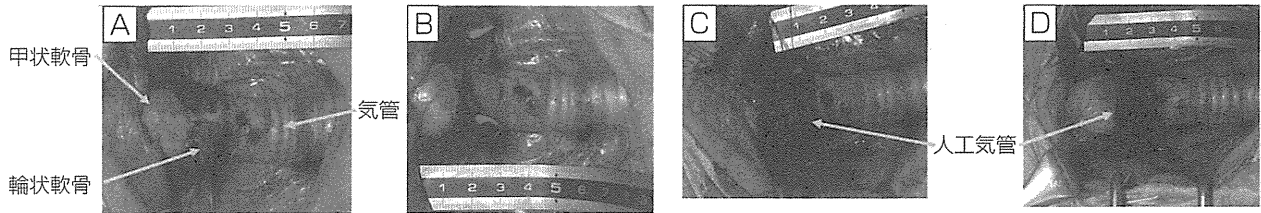
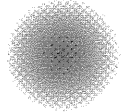


図2 手術所見(動物実験)

A: 喉頭, 頸部気管を露出, B: 輪状軟骨弓部を切除, C: 人工気管を血液で湿潤させて前方から被覆するように断端と縫合, D: 再建後

(文献6より引用改変)

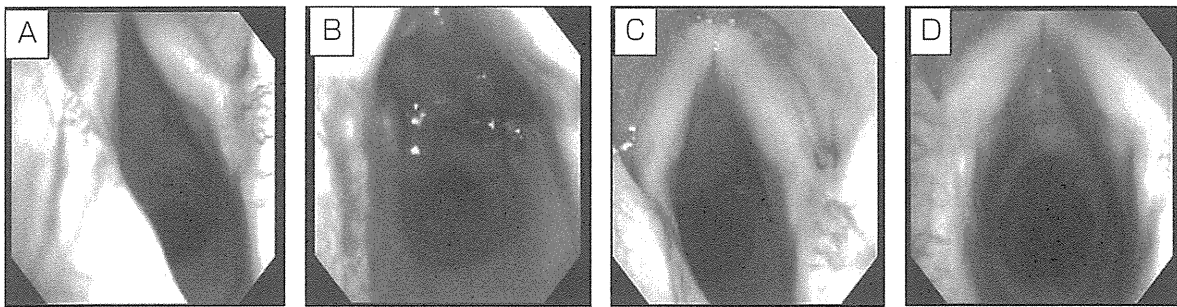


図3 喉頭・頸部気管内腔の内視鏡所見(動物実験)

A: 術前, B: 術直後, C: 術後2カ月(上皮化している), D: 術後1年(内腔は上皮で覆われ再狭窄を認めない)

(文献6より引用改変)

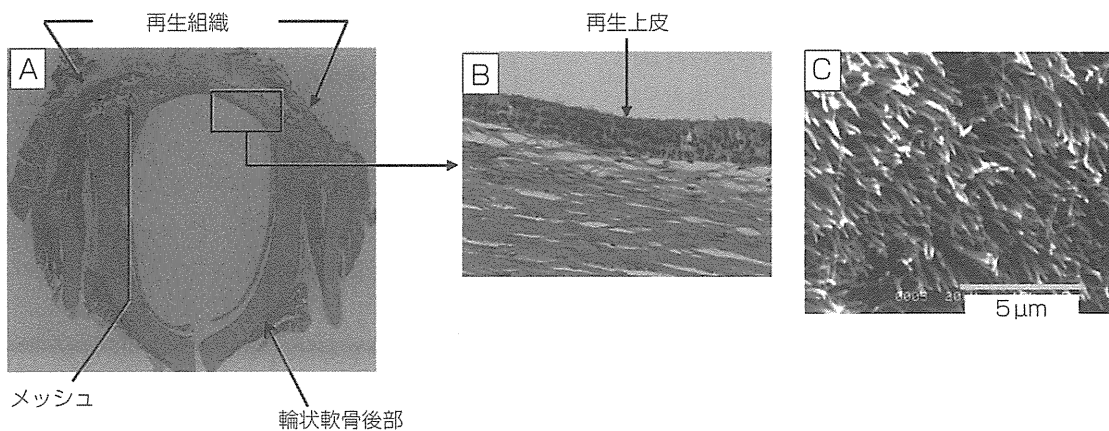


図4 摘出喉頭の組織像(動物実験)

A: H.E.染色, B: 拡大像, C: 走査型電子顕微鏡像(線毛上皮の再生を認める)

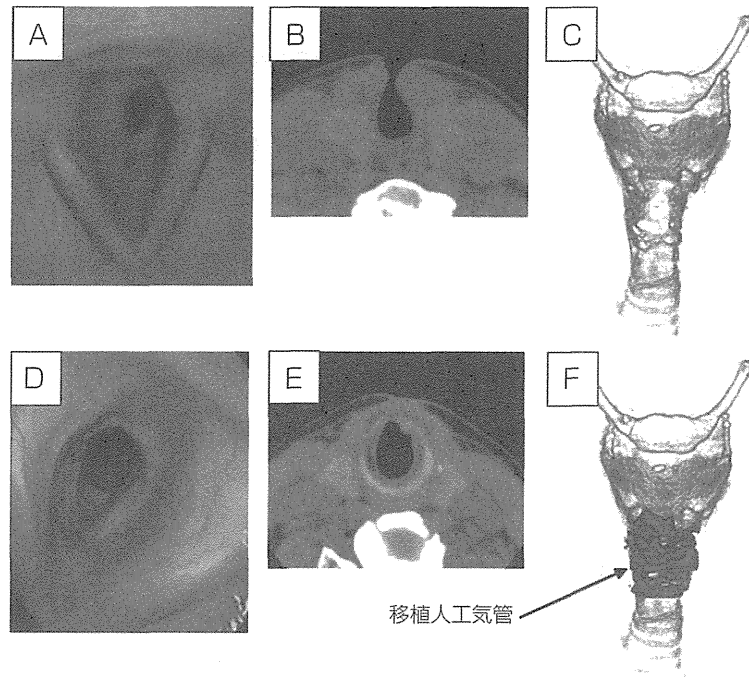


図5 術前術後の画像所見

A：初診時の内視鏡所見（声門下から頸部気管の高度狭窄を認め呼吸困難がある），
 B：瘢痕切除後，再建術前のCT所見，C：瘢痕切除後，再建術前の3D-CT所見，
 D：再建術後4年の内視鏡所見（再狭窄を認めず十分呼吸が可能である），E：再建術後のCT，F：再建術後の3D-CT

ら被覆するようにして縫合した。再建術後の内視鏡所見は，人工材料移植後2カ月では内腔面は上皮化し管腔が保たれており，移植後4年でも内腔面は上皮で覆われ管腔は十分保たれていた（図5 D, E）。

本法は移植材料のトリミングが容易で安定した気道再建が可能であるとともに，他の体の部位からの組織採取が不要で手術回数を減らすことができる。現時点では頸部気管，輪状軟骨の部分欠損の再建に用いているが，頸部気管の全周性欠損への適用は可能と考えられる。人工気管が一般医療として広く用いられることが期待されており，医療機器としての実用化に向けて，製造環境の整備，製造工程の手順書作成，品質管理の精度向上などに取り組んでいる。

海外での動向

1993年，LangerとVacantiは工学的手法により細胞を三次元的に組み上げ，臓器や組織に近いものを再生させるTissue Engineeringという概念を提唱した¹¹⁾。彼らの方法は体外で細胞を培養して組織を作り体内に移植するもので（*ex vivo* Tissue Engineering），移植後に組織が吸収されるなどの問題があり臨床応用へのハードルは高い。彼らのグループは羊の気管再生を試みたが術後の気道閉塞などの問題があり，臨床応用には至っていない¹²⁾。

2008年にはallograftを用いた気管再建がMacchiariniらにより報告された。死体気管の軟骨構造を用い，患者由来の上皮細胞と軟骨細胞を播種したものを

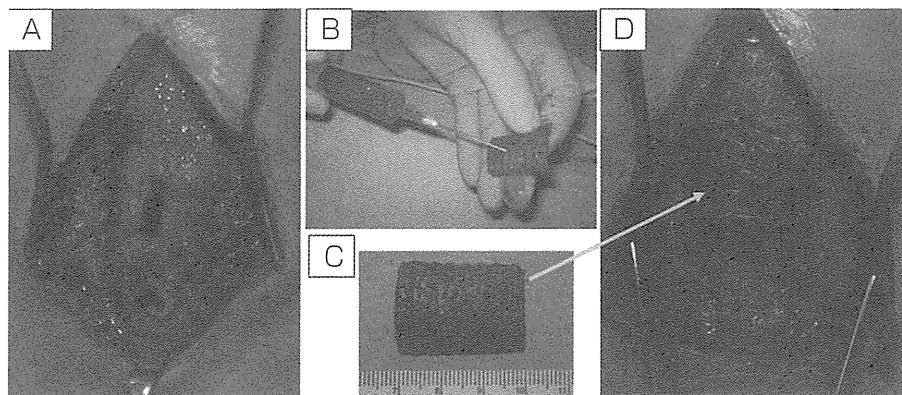


図6 人工気管を用いた再建手術

A：輪状軟骨・頸部気管の欠損部，B：人工気管を半周分にトリミングし血液を湿潤，C：移植前の人工気管，D：前壁を被覆するように人工気管を縫合固定

移植したところ，術後4カ月で内腔を保持していた¹³⁾。2011年には骨髄単核球と人工気管を移植し術後5カ月で内腔を保持していたと報告した¹⁴⁾。これらの技術は，長期的に気道内腔を保持できるかが今後評価されるであろう。

おわりに

気管を再建する際には，気道としての管腔を保持する硬度をもった枠組みと内腔面に線毛機能をもった粘膜を同時に再建することが理想的である。生体内組織再生誘導型の人工気管は両者を同時に再生することが可能で，最長6年の観察で管腔が保持されており，長期間の臨床に使用できることがわかっている。足場のみを用いるため細胞移植のように細胞の品質管理は不要である。頸部気管と輪状軟骨においては人工気管の安全性，有効性は検証されており，製造方法は完成しているといえ，医療機器としての実用化が待たれるところである。

さらに筆者らは気管再生の基礎研究として，上皮化を加速するための線維芽細胞や脂肪組織由来幹細胞の付加技術¹⁵⁾，ゲル薄膜を用いた人工材料¹⁶⁾，声帯隆起の再生に取り組んでいる。また，将来的には小児例へ

適用できるような吸収性の材料からなる新規人工気管の開発が望まれる。これらの研究開発により気道再建の外科治療がさらに発展するものと考えられる。

●文献

- 1) 大森孝一：気管の再建. 耳喉頭頸 81 : 118-125, 2009
- 2) Grillo HC : The history of tracheal surgery. Chest Surg Clin N Am 13 : 175-189, 2003
- 3) Cotton R : Management of subglottic stenosis. Otolaryngol Clin North Am 33 : 111-130, 2000
- 4) 大森孝一, 中村達雄, 多田靖宏, 他 : 甲状腺癌における気道の再生医療. 再生医療 5 : 89-93, 2007
- 5) Teramachi M, Kiyotani T, Takimoto Y, et al : A new porous tracheal prosthesis sealed with collagen sponge. ASIO J 41 : 306-310, 1995
- 6) Omori K, Nakamura T, Kanemaru S, et al : Cricoid regeneration using in situ tissue engineering in canine larynx for the treatment of subglottic stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 113 : 623-627, 2004
- 7) Omori K, Nakamura T, Kanemaru S, et al : Regenerative medicine of the trachea : The first human case. Ann Otol Rhinol Laryngol 114 : 429-433, 2005
- 8) Omori K, Tada Y, Suzuki T, et al : Clinical application of in situ tissue engineering using a scaffolding technique for reconstruction of the larynx and trachea. Ann Otol Rhinol Laryngol 117 : 673-678, 2008

- 9) Neville WE, Bolanwski JP, Kotia GG : Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **99** : 604-613, 1990
- 10) Nakamura T, Teramachi M, Sekine T, et al : Artificial trachea and long term follow-up in carinal reconstruction in dogs. *Int J Artificial Organs* **23** : 718-724, 2000
- 11) Langer R, Vacanti JP : Tissue engineering. *Science* **260** : 920-926, 1993
- 12) Kojima K, Bonassar LJ, Roy AK, et al : Autologous tissue-engineered trachea with sheep nasal chondrocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123** : 1177-1184, 2002
- 13) Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al : Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* **372** : 2023-2030, 2008
- 14) Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, et al : Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite : a proof-of-concept study. *Lancet* **378** : 1997-2004, 2011
- 15) Kobayashi K, Suzuki T, Nomoto Y, et al : A tissue-engineered trachea derived from a framed collagen scaffold, gingival fibroblasts and adipose-derived stem cells. *Biomaterials* **31** : 4855-4863, 2010
- 16) Tada Y, Takezawa Y, Suzuki T, et al : Regeneration of tracheal epithelium utilizing a novel bi-potential collagen scaffold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **117** : 359-365, 2008

— Key Words —

■
再生

■
組織工学

■
人工気管

■
in situ Tissue Engineering
(生体内再生)

■
iPS細胞

京都大学再生医科学研究所
臓器再建応用分野
中村 達雄

肺に対する 再生医療応用の可能性

はじめに

再生医療は再生医学の臨床応用として1990年代より組織工学 (Tissue Engineering) の手法を用いて始まった。培養室のシャーレの中で人体のパーツをつくるという従来の組織工学の手法でつくられた軟骨や皮膚や角膜はすでに臨床で使われ始めている。しかしながら肝臓・腎臓といった実質臓器の再生研究はまだ始まったばかりである。特に肺胞上皮と毛細血管が複雑な三次元構造を織り成す肺実質の再生に至っては、現在でもその糸口さえみえていない。

本稿では肺に対する再生医療研究の現状と、臨床応用への期待が高まる新しい*in situ* Tissue Engineeringの概念について説明するとともに、呼吸器再生医療の将来について展望する。

I. 肺の再生医療

肝臓は部分的に切除されると、残った肝臓は肥大成長する。全体の1/5残っていればこの代償性の成長によって肝機能が補充される。しかし成人の肺を部分切除した場合はこのような代償性の成長はみられない。ただ

し2~8歳の幼児では肺の代償性成長がみられたという報告はある¹⁾。ラットでは成長した個体でも肺の代償性成長が認められる²⁾。これがイヌやネコになると、成長した個体では肺の代償性成長は認められない³⁾。この肝臓と肺の差、そしてラットと人間の差はいったい何が原因なのだろう。

このような疑問を解明しつつ、再生医学の手法を用いて障害を受けた肺を再生して治療しようとする試みが始まっている⁴⁻⁶⁾。

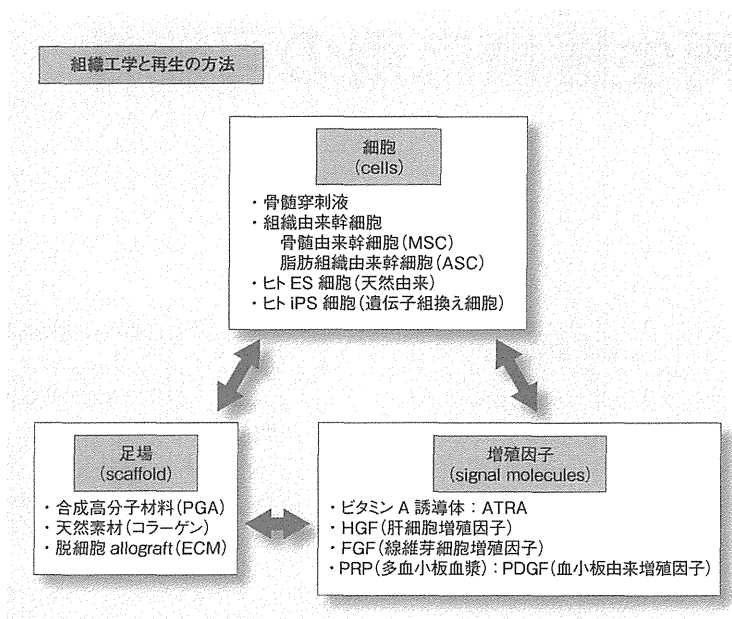
・肺再生の手法

組織工学では、①細胞、②足場 (scaffold)、③増殖因子 (signal molecules) を組み合わせて組織をつくり出すが、この3つの要素をどのように組み合わせるかが再生研究の鍵となる (図1)。

組織工学の手法を用いて組織や臓器を再生させる方法はさらに大きく2つに分類できる。

一つは古典的な組織工学の手法を用いて培養室の中で肺をつくり、それを移植するという方法である。皮膚や角膜、軟骨など、ほぼ均質な構造をもつ組織ではこの手法で移植用の組織が作成可能であった。しかしながら、肺胞上皮と毛細血管が複雑な立体構造をなす肺臓はこの手法では作成できない。

図1 組織工学の三角型と肺再生への戦略



3つの因子の組み合わせで組織を再生してゆく。このうち増殖因子が分子生物学の進歩により、大量につくれるようになったことが、組織工学の発展につながったと言われている。

MSC; mesenchymal stem cell, ASC; adipose-derived stem cell, ECM; extracellular matrix, ATRA; all trans retinoic acid, HGF; hepatocyte growth factor, FGF; fibroblast growth factor, PRP; platelet rich plasma
PDGF; platelet-derived growth factor

もう一つの考え方は欠損したり障害を受けた組織をその場 (*in situ*) で再生させる手法である。従来の組織工学がシャーレの中で組織をつくるのに対して、この新しい手法では生体内で組織を再生させるために *in situ* Tissue Engineering (生体内再生) とよばれている。生体内にはその場の維持する力が働いているが、*in situ* Tissue Engineeringはそういった「場の力」を利用して、組織や臓器を再生させようという考え方である。

II. 具体的な肺再生の試み

1. ビタミンAとその関連物質を用いた肺再生

代償性成長(肥大)を誘導して肺の再生治療をしようという研究が進められた。ビタミンAの誘導体であるレチノイン酸 (all trans retinoic acid; ATRA) は肺の再生に関与する^{7,8)}。そこで米国で肺気腫患者に対してATRAの臨床試験が行われた。しかし予想されたような効果は、結局みられなかった⁹⁾。引き

続きレチノイド γ 受容体選択的アゴニストの二重盲検ランダム臨床試験がオランダのライデン大学のグループが中心になって行われた。しかしこれも有意な効果は認められなかった¹⁰⁾。

2. 増殖因子を用いた肺再生

増殖因子であるHGF (肝細胞増殖因子: hepatocyte growth factor) やG-CSF (顆粒球コロニー刺激因子: granulocyte-colony stimulating factor) も肺再生に関与していることが判明し、肺再生への応用が検討されている¹¹⁻¹³⁾。将来、もし肺胞におけるこのような因子による再生制御が可能になれば、薬物を用いた肺気腫治療への道が拓けると期待されている。

3. 幹細胞・前駆細胞を用いた肺再生

患者数の多いCOPDなど慢性閉塞性肺疾患に対しては、幹細胞を使った再生治療も検討されている。米国のベンチャー企業Osiris Therapeutics社はCOPD患者62名に成人由来の間葉系幹細胞 (adult mesenchymal stromal cells) を静脈内投与する第II相試験を行った。しかし2009年6月の報告では肺機能改善は認められず、同社は研究を打ち切った。こういった間葉系の幹細胞は、脊髄損傷や心筋梗塞の治療にも臨床応用が開始されているが、いまだに明らかな治療効果は報告されていない⁶⁾。未分化な細胞は分化能もっているが、単に静脈投与するだけでは期待した効果をもたらさないことがわかる。

4. 脱細胞allograft足場を用いた肺再生の研究

2010年に脱細胞化した肺のallograftを肺再生の足場 (scaffold) として応用する新たな肺組織再生の報告が注目を集めた¹⁴⁾。成長したラットの肺から

図2 人工気管の外観

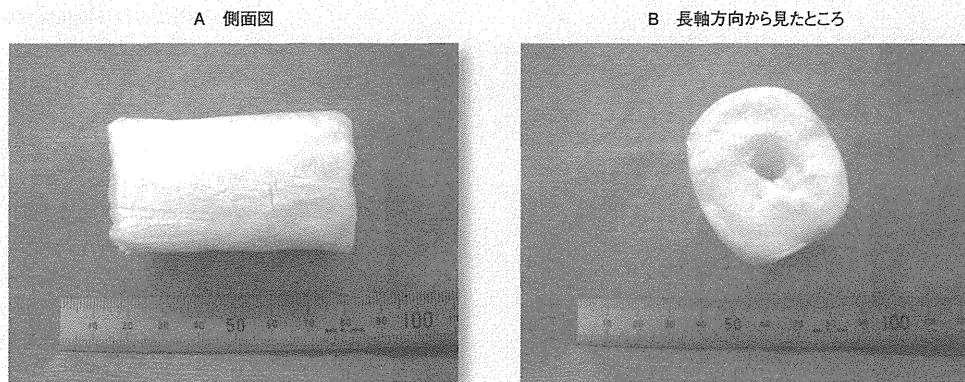


図3のポリプロピレン製のフレームを芯に、その内外に凍結乾燥コラーゲンを重層して、その部分に自己結合織が新生するように設計されている。内腔が狭く見えるが、実際は術中コラーゲンに自己血液を含漬させると内腔がフレームの位置まで広がる。

細胞成分を除去し、これを再生の足場 (scaffold) に用いる。ラット新生児から分離培養した肺上皮細胞と血管内皮細胞を、それぞれその足場の気道系と血管系から注入してバイオリアクターの中で培養することにより肺組織をつくったものである。

この再生肺をラットに移植したところ45分から2時間にわたって肺のガス交換が確認された。導入した胎児由来の未分化細胞が足場のもつ「場の情報」を認識することにより、その場にふさわしい組織構造をつくり出したことになる。臨床応用までには未分化細胞の確保など克服すべき大きなハードルが予想されるが、これまで見えなかった肺組織再生研究に新たな一つの可能性を示した点が評価される。今後の発展が期待される。

5. iPS細胞研究への期待と不安

iPS (induced pluripotent stem) 細胞は体細胞を4つの転写因子を用いてリプログラミングすることにより多分化能を復活させた細胞で、患者本人から採取した細胞から作成したiPS細胞は、組織工学の手法で肺を作成する強力な道具になる。しかしながら、現在のiPS細胞作製法では細胞にさまざまな人工操作を加えて遺伝子を改変しているため、将来に何が起きるかわからない¹⁵⁾。人為的に未分化な状態を取り戻させたiPS細胞は多能性をもつゆえに、がん化の危険と背中合わせの状態であることを忘れてはならない。

Ⅲ. 気道の再生医療

肺の再生医療がまだに動物実験の段階であるのと対照的に、気管・気

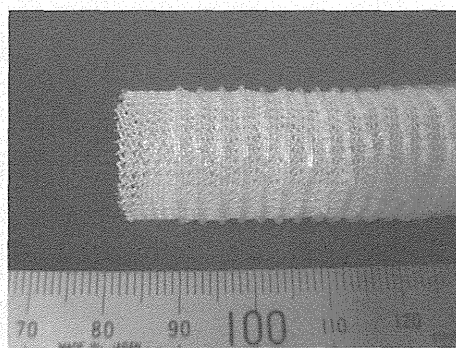
管支の再生医療では、すでに臨床応用が進んでいる。

甲状腺がん・肺がんや外傷、気管支結核、さらには気管切開後の瘢痕狭窄などで外科的に気管病変部を切除したあと、人工物で気道を再建しようとする試みが1940年代より行われている¹⁶⁾。しかし、人工血管の開発成功とは対照的に、人工気管開発は困難で、現在も市販されている人工気管はないのが現状である。しかし近年*in situ* Tissue Engineeringに基づく人工気管が開発され臨床応用が進んでいる。以下にその概要を紹介しよう。

1. 自己組織再生型の人工気管の構造

この新しく日本で開発された自己組織再生型の人工気管は、円筒状に成形したポリプロピレン製メッシュ (fine Marlex® mesh) にコラーゲンを重層コーティングしたものである (図2)。

図3 人工気管のフレームを構成するメッシュチューブ



ポリプロピレンモノフィラメント繊維をメッシュに巻いて補強してある。メッシュとモノフィラメント繊維は熱融着させ、さらに7-0 prolene糸で縫合固定されている。

コラーゲンを複合化することにより人工気管のフレームを生体に取り込ませる設計である¹⁷⁾。内腔保持力をもたせるためポリプロピレン製のモノフィラメントステントを螺旋状にメッシュ筒の外側に巻き付けてある(図3)。切除した気管欠損部を、自己血液を浸み込ませた人工気管で再建すると、自己の結合組織と内面には気管上皮が再生して気道が再生する¹⁸⁾。

2. 気管再建部の上皮と線毛の再生

再生した気管壁を組織学的に観察すると、埋入したコラーゲンに線維芽細胞が侵入して、そこで盛んにコラーゲンを分泌する。そうしてできた粘膜下組織の表面に気管上皮が伸展する¹⁹⁾。

3. 日本における組織再生型人工気管の臨床応用

この自己組織再生型の人工気管は5

年にわたる長期動物実験で安全性が確認され²⁰⁾、2002年より京都大学医学部附属病院、福島県立医科大学、大阪北野病院において倫理委員会の審査を経て、臨床使用が始まっている。2012年4月現在で20例の頸部気管壁欠損(甲状腺腫瘍の気管浸潤)や瘢痕性気管狭窄症例に使用されているが、良好な組織再生と内腔面の上皮化が観察されている²¹⁾。

さらに気管の組織再生を促進させるためには穿刺骨髓液や、骨髓から分離培養した間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)を併用する手法も動物実験で検討されている。ビーグル犬頸部気管における評価では、自己のMSCは気管壁の粘膜下組織に分化することが判明した²²⁾。細胞を併用することにより臨床へのハードルは高

まるが、将来はこういった手法も使用できればと考えている。

4. 欧州におけるtissue-engineered airwayの臨床応用

また2008年にはallograftを用いた気道再建の臨床報告が、スペインのMacchiariniらによりされ注目を集めている。これは死体気管の軟骨構造を用い、そこに組織工学的手法で患者由来の上皮細胞と軟骨細胞を播種したものである。このtissue-engineered airwayを30歳女性患者の気管支に移植したところ、4ヵ月後にも内腔を保持していた²³⁾。こういった手法は長期に気道内腔を保持できる軟骨組織の再生が成否を握る鍵であろう²⁴⁾。

おわりに

幹細胞研究、とりわけiPS細胞を代表とする再生医学研究は急速に進められている。遺伝子組換え型の幹細胞であるiPS細胞に比べて天然型のES細胞は臨床研究へのハードルが低い。しかし、ES細胞はヒトの受精卵を使っており欧米では倫理面の問題を指摘する声強い。さらに2011年10月には欧州司法裁判所が、間接的であってもヒトES細胞株を用いた特許はすべて、道徳上の理由において違法であると言明し、ヒトES細胞を用いた研究もすべて同様に道徳に反すると判決した。この判決は上訴できないものであり、ES細胞研究には今後さらにブレーキがかかる予想されている²⁵⁾。一方、倫理的問題の少ないiPS細胞に対する期待は高いが、実際にiPS細胞が臨床に応用され、期待された成果が得られているものは2012年4月時点において皆無に等しい。対照的に、本稿後半で紹