

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591974

研究課題名 (和文) 中耳真珠腫の再発防止に関する治療戦略

研究課題名 (英文) Therapeutic strategy for prevention of the recurrent middle ear cholesteatoma

研究代表者

高橋 姿 (TAKAHASHI SUGATA)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：10154824

研究成果の概要 (和文)：

中耳真珠腫の治療における乳突腔充填術の有用性は広く認知されているが、術後の長期安定性や真珠腫の遺残性再発に対する危惧が未だ議論に上っている。本研究では、当科の乳突腔充填術で使用している骨パテ板を用いた外耳道再建術の安定性を検証すること、ならびに充填乳突腔に真珠腫上皮が遺残した場合の病態の推移を解明することを目的とし、これらに必要な動物実験系を確立することをめざした。その結果、マウスによる乳突腔充填モデル、ならびに遺残性真珠腫モデルを確立することができた。

研究成果の概要 (英文)：

Efficacy of the mastoid obliteration for the patients with middle ear cholesteatoma has been well recognized, however, the long-term stability after this surgical procedure and the risk of residual cholesteatoma are still in discussion. The aims of this study were to demonstrate postoperative stability of the reconstructed posterior canal wall made with bone pate and to evaluate the pathogenesis of residual cholesteatoma in the obliterated mastoid cavity. We successfully established the animal models of mastoid obliteration and residual cholesteatoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：中耳真珠腫、治療

1. 研究開始当初の背景

真珠腫性中耳炎においては、真珠腫病変が著しく抑制された乳突洞・蜂巢に存在することが多く、耳手術に際してはこの部位の徹底した清掃が必須である。しかし、清掃された乳突腔の術後処置に関しては、腔を再び中耳含気腔の一部とする考えと、外耳道に開放する考えがあり一定しない。乳突腔を外耳道に開放しないで真珠腫を清掃する術式では術後に再形成による真珠腫の再発がかなりの頻度で発生することが知られている。一方、開放する術式では乳突腔の術後感染が問題となり、術後性乳突腔障害が発生する危惧がある。そこでわれわれは、真珠腫性中耳炎に対し鼓室形成術に乳突充填術を一体とした乳突充填型鼓室形成術を基本術式として、これらの両者の術式の欠点を克服してきた。

本術式では乳突腔の清掃は骨部外耳道を除去して明視下に行い、その後清掃した乳突腔を自家組織の骨片や人工材料(セラミック)で充填する。削開された骨部外耳道は小骨片を積み重ねて再建していた。真珠腫の清掃がより徹底され、かつ術後開放腔の感染問題もみられない。本術式の選択により真珠腫の再発率は減少し、聴力成績も安定して全体の術後成績は著しく向上した。

しかし、改良を重ねながらも本術式を長期間行っていくと、いくつかの問題点が明らかになった。その主たるものは、術後長期経過に伴い再建外耳道の一部が陥凹したり、不整となって痂皮の付着から感染を生じること、また真珠腫を遺残したままで乳突腔を充填した場合の危険性がどの程度であるかについてである。前者は再建外耳道の不備によると思われる。その対策として、耳科手術における初期の行程である側頭骨削開において生じる

健康な削開骨粉を集めて、生体接着剤であるフィブリン糊にて板状に固定して、さらに圧迫・脱水したもの(骨パテ板、bone pâte plate)を外耳道再建や乳突腔充填に用いる事とした。再建外耳道はスムーズに本来の外耳道に連続し、充填された乳突腔も安定した。後者には、まず第一に外耳道後壁の削開によって術野の拡大に努め、真珠腫の清掃を可及的に明視下に行い、徹底した清掃により乳突腔に真珠腫を遺残させないように務める。どうしても遺残の疑いがある時には乳突腔の充填は一期的に行わず、段階的手術として二次手術時に遺残の有無の確認と対応を行って、乳突充填術を施行している。これらの対策は、あくまでも臨床的経験の積み重ねによるもので、きちんとした基礎的研究に裏打ちされたものではない。従って、さらなる工夫による術式の発展に関して基礎研究が必須であると思われた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、この骨パテ板を用いた再建外耳道の器質化過程の組織学的検討、ならびに充填乳突腔の安定性を明らかにすることである。さらには本術式に批判的な者が繰り返して指摘する真珠腫表皮を残したままで充填した場合の組織学的な経過・予後について検証することを目的とした。すなわち、動物モデルを確立し、乳突腔を手術的に削開し、引き続いて削開腔を自家骨にて充填する。その結果、骨片や骨パテが器質科していく仮定について、結合織の増生、骨の器質化、血管の増生状況等について組織的、組織化学的に標本を作製して、ヒトにおける組織変化を推定する。加えて、遺残性真珠腫の充填実験

として、削開乳突腔に皮膚組織の一部を乳突腔に置き、次いで乳突腔を充填して遺残真珠腫の充填腔における形態学的変化を観察を行う。臨床において実施している手術手技の裏付けとなる基礎的研究を行う事で、より確実に安全な術式の確立に結びつく、トランスレーショナルな研究を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

当初ブタを使用する予定であったが、人獣共通感染症の問題が研究申請受諾後に浮上したため、実験用動物として入手、使用することが禁止された。そのため代替動物としてマウスを使用することとした。

マウス (BW 26-30g) 9匹を用い、左耳を処置耳、右耳を対照耳とした。ネンブタール 0.2-0.3ml 腹腔内投与後、中耳骨胞を露出、バーで骨胞を削開した。頭頂部の頭蓋骨表層をバーで削り、骨粉を採取、骨パテ板を作成し削開腔を充填し、マウスにおける乳突充填モデルの作成を試みた。その後開放部の皮膚創を縫合して手術を終了した。

処置後 1、3、6 カ月で各 3 頭ずつ断頭、側頭骨を摘出・割断し、肉眼的な所見を記録してから、ホルマリン固定を 24 時間行い、その後 EDTA と NaOH による脱灰標本作製して充填した骨パテ板の組織学的変化と周囲組織の反応を光学顕微鏡下に観察した。

続いて上記で確立した乳突充填モデルを用い、遺残性真珠腫モデルを作成した。具体的には充填時に骨パテとともに外耳道より採取した皮膚組織を乳突腔に移植した。処置後 1、3、6 か月後に作成した標本を光学顕微鏡で観察し、骨パテの経時的変化、移植した外耳道皮膚の組織学的変化、ならびに周囲

組織に与える影響に関して検討を行っている (現在も進行中)。

4. 研究成果

乳突腔充填モデルをマウスを用いて作成、確立することに成功した。また遺残性真珠腫モデルを作成することに成功した。現在確立した乳突腔充填モデル、遺残性真珠腫モデルを用い、術後充填乳突腔の変化、遺残性真珠腫の変化に関して詳細な組織学的な検討を行っている。

真珠腫性中耳炎や癒着性中耳炎の耳手術においては、われわれの術式と類似の乳突充填型鼓室形成術を実施している術者は国内・海外でも認められる。しかし、多くは骨や軟骨を用いての外耳道再建である。また、乳突腔充填にも同様な組織やセラミック顆粒、あるいは術後萎縮する事が多い筋組織や脂肪組織である。骨パテ板を用いた緻密で正確な外耳道の再建と一部自家骨片も用いた骨パテによる充実した乳突腔の充填を行っている術者はない。骨パテ板を用いた乳突腔充填モデルを作成し、乳突腔充填術の安定性・安全性が確認できれば臨床的にも極めて有用な実験結果が得られる事になる。

本実験ではマウスを用いた乳突腔充填モデル、ならびに充填乳突腔内の遺残性真珠腫モデルをはじめとして確立することができた。これらの動物実験モデルの確立は真珠腫性中耳炎の成立起序の解明、ならびに手術治療の有用性、安定性を検証することに今後大きく貢献するものと考えられる。

本研究では使用する動物種の変更を余儀なくされたこともあり、計画全体が遅延したため、組織学的な検討は現時点では必ずしも十分ではない。今後も継続して研究を行い、

確立したモデルから得られた標本を詳細に検討して行く予定である。それにより現在臨床において実施している手術手技の基礎的な裏付けを行い、術式の改良により疾患を克服したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① 高橋 姿 : 症例に則した鼓室形成術—右慢性中耳炎、蝸牛瘻孔を伴う左真珠腫性中耳炎—. *Otology Japan* 査読無 19:2009, 9-11.

② 高橋 姿 : 耳科手術—危険部位と合併症—その対策と治療. *日耳鼻* 査読無 111:2008, 70-73.

[学会発表] (計 5 件)

① 高橋 姿 : 中耳真珠腫の治療戦略. 日本耳鼻咽喉科学会群馬県地方部会 (2010. 12. 12. 前橋市)

② 高橋 姿 : Cholesteatoma Surgery with Mastoid Obliteration and Ossiculoplasty Using Autograft Cortical Bone. 27th Politzer Society Meeting (2009. 9. 4. London, UK)

③ 高橋 姿 : パネルディスカッション : 症例に則した鼓室形成術. 第 18 回日本耳科学会 (2008. 10. 18. 神戸市)

④ 高橋 姿 : Round table : Long term results

of mastoid obliteration in cholesteatoma cases. 8th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery (2008. 6. 16. Antalya, Turkey)

⑤ 高橋 姿 : cholesteatoma surgery-current trends in Japan. 8th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery (2008. 6. 16. Antalya, Turkey)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 姿 (TAKAHASHI SUGATA)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号 : 10154824

(2) 研究分担者

山本 裕 (YAMAMOTO YUTAKA)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号 : 10313545