

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19791183
 研究課題名 (和文) 新しいドラッグデリバリーシステムを用いた内耳再生医療へのアプローチ
 研究課題名 (英文) An approach of inner ear regenerative medicine utilizing newly drug delivery system
 研究代表者
 二井 一則 (FUTAI KAZUNORI)
 弘前大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：40431457

研究成果の概要：

薬剤の効率的な内耳投与の方法としては、正円窓経由の他に蝸牛へ直接作成した穿孔を経由して投与する方法がある。シリンジポンプを用いた一時的な注入方法のほかに、浸透圧ポンプを皮下に埋め込むことで持続投与が可能となる。蝸牛内への直接投与は侵襲が大きく臨床応用には難点が多いが、内耳保護作用物質の同定において正円窓経由よりもより確実に投与が行え、個体差によるデータのばらつきが低減されると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

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：内耳再生・ドラッグデリバリー・器官培養

1. 研究開始当初の背景

近年、内耳再生医学が注目を浴びているなか、内耳保護作用のある物質は数多く報告されている。過去の報告は内耳障害物質に対する保護効果を検証しているものが多く、内耳障害を起こしたあとの再生効果を検証した報告は未だ無い。本研究では障害をうけた内耳を機能的に再生することが目的となる。過去の報告は内耳障害物質に対する保護効果を検証しているものが多く、内耳障害を起こしたあとの再生効果を検証した報告は未だ無い。

一方、突発性難聴に対し、高濃度の薬剤を内

耳へ投与するために鼓室内投与法が世界的に注目を集めている。

2. 研究の目的

我々は突発性難聴に対し、Laser assisted miryngotomy (LAM) を利用した新しいデリバリーシステムを確立して高い効果を上げている。(Kakehata S, Futai K, et al. 2006.) 本研究ではレーザー鼓膜開窓 (LAM) 部より、ワーキングチャンネルを有する外径 0.9mm のマイクロエンドスコープを用いて、正円窓を直接明視下におき、ワーキングチャンネルを通じ直接薬物投与を行う。また、マイクロカプス

レーザーを用いてマイクロカプセル化した薬剤を経鼓膜的に投与する方法も用いる。内耳障害動物に対し内耳保護作用物質を投与し、その効果を器官培養内耳、そして in vivo 内耳にて検討する。

鼓室内投与は、静注・経口などの全身投与よりも全身的な副作用を誘発することなく、また体内での分解・代謝等の影響を受けることがほとんどなく薬剤を内耳に到達させることが可能である。器官培養技術により内耳保護作用が確認された物質を分解・代謝の影響を受けることなく直接内耳に到達させることが可能であるため、臨床への応用が極めてスムーズに行える可能性がある。器官培養によってステロイドに替わる内耳保護作用物質が確認されれば、鼓室内投与による臨床効果が期待でき、突発性難聴などの内耳疾患治療のスタンダードとなる可能性が考えられる。

また、炭酸ガスレーザーを用いた鼓膜穿孔による様々な診断法・治療法は申請者の施設で独自に開発されたものであり、既に臨床で行われているものである。中でもステロイド鼓室注入療法は、従来の鼓膜チューブを介する方法よりも確実に鼓室内へステロイドを注入することができ、処置中のトラブルも少ない方法である。また、内視鏡で鼓室内の状況を観察することも可能となる

3. 研究の方法

突発性難聴の治療のなかで最も用いられている薬剤はステロイドホルモン剤で、これまでは主に内服や点滴静注で投与されていた。近年になって全身的な副作用が誘発されにくく、より高濃度のステロイドを内耳に到達させることができるとされる鼓室内投与が行われるようになってきたが、鼓膜換気チューブを介した方法や直接鼓膜に針を刺入する方法など侵襲の大きな方法がほとんどであった。我々はレーザー装置を用いた鼓膜開窓を行い、より少ない侵襲でより確実に投与する方法を確立し良好な成績をおさめている。

(1)さらに確実な投与を行うためにレーザー鼓膜開窓部を内視鏡的に観察し、アブミ骨や正円窓周囲の構造的個体差を検討した。

(2)治療後の鼓膜開窓部の閉鎖不全による伝音難聴の改善のために低侵襲な閉鎖不全の閉鎖を行った。褥瘡治療に用いられる bFGF 製剤によるキチン膜を利用した治療効果のほか自己血清を利用した閉鎖不全についても効果を検討した。

(3)内耳への薬剤の到達度が鼓室内投与と内耳への直接投与でどの程度差があるのかを検討する。

4. 研究成果

(1)ステロイド鼓室注入療法を行うためにレーザー鼓膜開窓を行った症例に対して、内視鏡による鼓室内の観察を行ったところ、約半数に正円窓周囲に膜様の組織が認められ、薬剤の正円窓到達の障害となる可能性が考えられた。これは臨床応用されているハイドロゲルを用いた鼓室内注入療法でも障害となる可能性が考えられるため、治療後の更なる改善のために投与方法の再検討が必要と考えられた。また、治療後の推定について耳用内視鏡による鼓室内の観察は重要であると考えられ、内視鏡下に正円窓周囲の膜様組織の除去をあわせて行うことも今後の検討課題とした。

(2)鼓室注入療法後の鼓膜チューブ抜去後やレーザー鼓膜開窓部の閉鎖不全症例に対する bFGF 製剤の効果は、閉鎖率で 85.7%と良好であった。(図 1) 閉鎖に要する期間は 49.5 日と 1 ヶ月以上を要した。

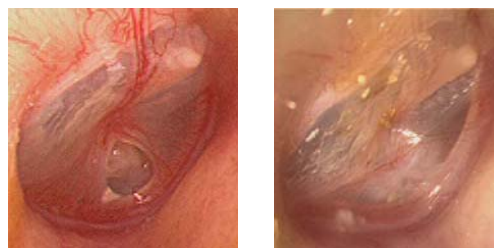


図 1 : bFGF 製剤による鼓膜穿孔閉鎖例

角膜潰瘍の治療において効果が報告されている自己血清点眼療法を応用した自己血清点耳療法においても開窓部の閉鎖不全症例に治療効果が確認された。耳科手術術後に術創上皮化不全を来した症例に自己血清点耳療法を施行した際の奏効率は 90.3%と良好で、bFGF 製剤で効果がなかった症例についても効果が認められた。

(3)正円窓経由の薬剤投与よりも高濃度に投与が可能とされる内耳への直接投与について、実験動物を用いてシリンジを用いた一時的な投与方法と浸透圧ポンプを用いた持続的な投与方法(図 2)についてその手技を確立した。実際の薬剤投与による内耳での濃度比較は現在検討中である。



図 2 : 体内埋込み型浸透圧ポンプ

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 4 件)

- ① 欠畑誠治、二井一則、伝音難聴の内視鏡による診断と治療、日本医事新報、4422号、49-52、2009年、査読無
- ② 松原篤、二井一則、他 9 名、通年性アレルギー性鼻炎に対する抗アレルギー薬の服薬コンプライアンスに関する検討、耳鼻と臨床、55 巻、39-45、2009 年、査読有
- ③ 坂本夏美、佐々木亮、欠畑誠治、二井一則、他 4 名、岩木健康増進プロジェクトにおける聴覚検診の試み、Audiology Japan、51 巻、270-278、2008 年、査読有
- ④ 二井一則、欠畑誠治、外耳道・鎖耳の手術、ENTONI、80 号、1-4、2007 年、査読無

〔学会発表〕(計 7 件)

- ① 二井一則、ENoG 不良例に対する顔面神経減荷術(経乳突法)の効果について、日本耳科学会、2008 年 10 月 18 日、神戸市
- ② 二井一則、耳科領域におけるレーザー機器の応用、日耳鼻東北地方部会連合学術講演会、2008 年 7 月 26 日、福島市
- ③ Kazunori Futai, OFFICE-BASED ENDOSCOPIC PROCEDURE FOR DIAGNOSIS IN CONDUCTIVE HEARING LOSS CASES UTILIZING OTOSCAN LASER-ASSISTED MYRINGOTOMY、8th International conference on cholesteatoma & ear surgery、2008 年 6 月 18 日、アンタルヤ(トルコ共和国)
- ④ 二井一則、術後上皮化不全に対する自己血清点耳療法の適応、日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2008 年 5 月 17 日、

大阪市

- ⑤ Kazunori Futai, Office-based endoscopic procedure for diagnosis in conductive hearing loss cases utilizing otoscan laser-assisted myringotomy、11th Asia-Oseania ORL Head & Neck Congress、2007 年 11 月 23 日、パタヤ(タイ王国)
- ⑥ 二井一則、耳科手術後の上皮化不全に対する自己血清点耳療法の効果、日本耳科学会、2007 年 10 月 18 日、福岡市
- ⑦ 二井一則、bFGF 製剤とキチン膜を使用した鼓膜穿孔閉鎖術、日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2007 年 5 月 17 日、金沢市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二井 一則(FUTAI KAZUNORI)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40431457

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者