

機関番号：11101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791587

研究課題名 (和文) 抗 TNF- α 抗体を用いた新しい内耳治療戦略研究課題名 (英文) A new inner ear treatment utilizing anti TNF- α antibody

研究代表者

二井 一則 (FUTAI KAZUNORI)

弘前大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：40431457

研究成果の概要 (和文)：

内耳有毛細胞障害に対する抗 TNF- α 抗体の投与方法として、副作用が頻発する全身投与は不適切と考えられ、正円窓経由で内耳へ直接投与する方法が最も有効な手法と考えられた。中でも内視鏡を用いた経鼓膜的鼓室内投与が最も簡便で確実に内耳へ薬剤を到達させられると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

It was thought that the whole body administration of the anti-TNF- α antibody to which the side effect happened frequently was improper as the mode of administration to the inner ear hair cells interruption, and the most effective technique was the direct administering to the inner ear by way of the fenestra rotunda. It was suggested that the transtympanic administration with an endoscope made the delivery of medicines into inner ears most easy and surely.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：TNF- α ・鼓室内投与・内耳再生・自己血清点耳

1. 研究開始当初の背景

ステロイドホルモンは突発性難聴の第一選択薬として長い間使用されてきたが、その投与方法は点滴や内服による全身投与が主で

あり、その副作用が問題となっている。近年、全身的副作用を回避しつつ高濃度の薬剤を内耳へ投与する鼓室内投与方法が世界的に注目を集めている。既に我々は全く新しい鼓室

内投与法、すなわち Laser assisted myringotomy (LAM)を利用した新しいデリバリーシステムを開発しており、高い効果を上げている。(Kakehata S, Futai K, et al. 2006.)

この方法によって新鮮例では非常に良好な成績をおさめているが、Grade4 症例やサルベージ治療においては未だ効果が不十分であり、ステロイド鼓室内投与法の限界点となっている。

2. 研究の目的

関節リウマチやクローン病の新しい治療法として抗 TNF- α 抗体療法が注目を浴びている。TNF- α は各種癌細胞や、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞など一部の正常細胞に対してアポトーシスを誘導する代表的なデス因子として知られている。

一方、突発性難聴は有毛細胞が直接的・間接的に障害されることが原因と考えられている。我々は過去に Leupeptin の Neomycin に対する有毛細胞保護作用を報告してきた。Leupeptin はプロテアーゼ阻害剤でありアポトーシスを阻害する物質である。抗 TNF- α 抗体もまたアポトーシスを阻害する物質であり、現在既に臨床応用されている物質である。突発性難聴の重症例に対する治療として、有毛細胞のアポトーシス阻害という観点から抗 TNF- α 抗体治療の有効性を検討する。

3. 研究の方法

最も用いられている突発性難聴の治療薬剤はステロイドホルモン剤だが、一般的に全身投与が行われているのが現状である。近年では鼓膜換気チューブや鼓膜レーザー開窓部から中耳腔へ投与して正円窓経由で内耳へデリバリーする鼓室内投与が副作用の少ない低侵襲な投与方法として注目を浴びている。抗 TNF- α 抗体においても同様の投与方法が内耳に高濃度で投与できかつ全身的影響の少ない方法と考えられる。

(1) 鼓室内投与で確実に内耳へ薬剤を到達さ

せるためにはどの部位に鼓膜開窓を行うのが最も適切であるか、また正円窓周囲の構造上の個人差がどれだけあるのか、耳用内視鏡を用いた詳細な検討を行った。

(2) 鼓室注入療法後の鼓膜開窓部は滲出性中耳炎等で開窓した場合に比べて閉鎖不全に陥りやすい傾向にあり、伝音難聴を来す場合がある。過去に bFGF 製剤や自己血清点耳療法による鼓膜穿孔閉鎖法を開発し報告してきたが、更なる手法の改善と簡便化を検討し治療成績の向上を図る。

(3) 手術的治療を行わずに鼓膜穿孔閉鎖を行うにあたって鼓膜再生の足場となる素材が必要となるが、従来は主にキチン膜を穿孔周囲に留置する方法が行われてきた。キチン膜は bFGF 製剤や自己血清を点耳することでズレを生じてしまう問題があり、この点を克服し得る素材の工夫を検討する。

4. 研究成果

(1) レーザー鼓膜開窓の場合、鼓膜を蒸散したあとの余剰レーザー光が岬角粘膜に当たってレーザー痕を生じることが全症例で確認された。通常、レーザー鼓膜開窓を用いる滲出性中耳炎等では鼓膜の奥には液体が貯留している場合が多く、レーザー光は吸収され岬角に熱損傷を生じることほとんどない。しかし、突発性難聴の場合、中耳腔に液体貯溜等の病変はない場合が多いためレーザー光が減衰せず直接岬角表面に熱損傷を生じてしまうと考えられた。(図1)

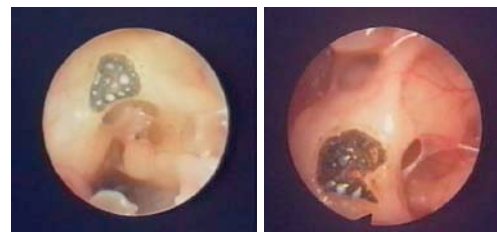


図1：余剰レーザーによる岬角粘膜の熱損傷

レーザーの出力を下げることで対策を検討したが、その場合注入に十分な穿孔が作成できないことが多く、結論として岬角表面にレーザー痕が生じる副損傷はレーザーを用いた鼓室注入療法において避けられない事象とした。そのため、レーザー鼓膜開窓に最適な位置は正円窓付近かつ余剰レーザーによる正円窓や卵円窓、鼓索神経などの損傷を防ぐ位置が最適と考えられ、鼓膜後方のやや下方すなわち正円窓と卵円窓の間中点が妥当と考えられた。

(2)4 週間以上の保存的治療に抵抗を示す慢性穿孔性中耳炎および外傷性鼓膜穿孔に対する自己血清点耳療法の奏効率は 83.3%であった。(図 2)

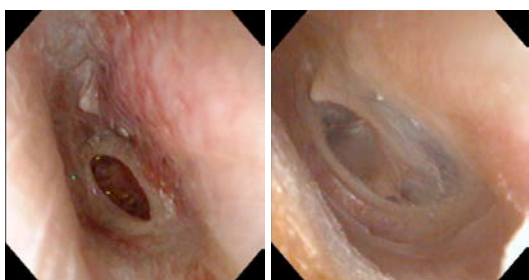


図 2 : 血清点耳療法による鼓膜穿孔閉鎖例

従来治療対象外としていた高脂血症による血清混濁例に対し、抗高脂血症薬を一時的に投与することで血清の TG 値が低下して透明な血清を分離することが可能となり治療が可能となった。また、安静を得にくい小児症例に対しても従来綿棒等で行っていた硝酸銀による前処置をキチン膜を留置する方法にすることで治療が十分可能であった。(図 3)

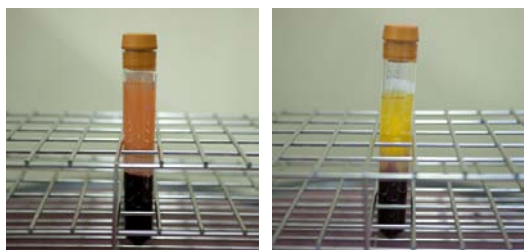


図 3 : 抗高脂血症剤投与 2 週間後の血清

(3)穿孔に留置する素材をキチン膜からコラーゲンスポンジに置き換えて行う自己血清点耳療法を新たに開発した。面として接するのみであった素材を立体的に穿孔にはめ込むことにより素材のズレを生じにくくし長期間同じ位置で鼓膜再生の足場として機能する可能性が示唆された。(図 4、5)

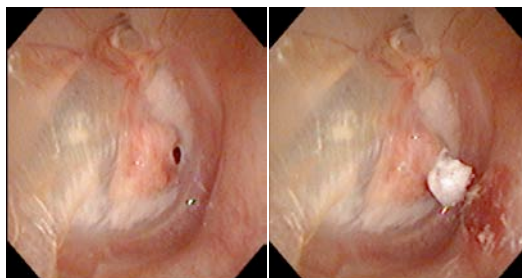


図 4 : コラーゲンスポンジによる鼓膜穿孔に対する処置

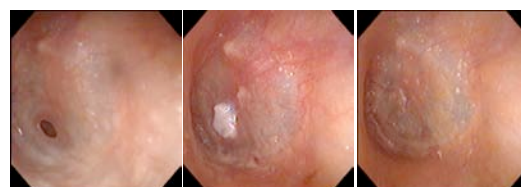


図 5 : コラーゲンスポンジを併用した血清点耳療法による鼓膜穿孔閉鎖例

キチン膜に対してコラーゲンスポンジはそれ自身が組織吸収性のある素材であるため手術で用いる自己組織移植と類似した効果が期待できるだけでなく、自己血清中の有効成分を長時間保持して徐放を続ける基材としての効果もキチン膜より高いと考えられ、治療効果の向上が期待できる。現在のところ良好な成績が得られており、症例を重ねて効果を評価中である。

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 0 件)

〔学会発表〕（計6件）

- ① 二井一則、当院における自己血清点耳療法の使用経験、国立病院総合医学会、2010年11月27日、福岡市
- ② 二井一則、当院における自己血清点耳療法の使用経験、日本耳科学会、2010年10月9日、松山市
- ③ Kazunori Futai, Endoscopic transtympanic surgery in the treatment of conductive hearing loss, congenital cholesteatoma and adhesive otitis media, International conference on endoscopic ENT surgery, 2009年11月28日、グラスラス(フランス)
- ④ 二井一則、外来経過中に人工耳小骨によるアブミ骨底板骨折を発症した1症例、日本耳科学会、2009年10月10日、東京都
- ⑤ Kazunori Futai, ENDOSCOPIC TRANSTYMPANIC SURGERY IN THE TREATMENT OF CONDUCTIVE HEARING LOSS, CONGENITAL CHOLESTEATOMA AND ADHESIVE OTITIS MEDIA, 27th Politzer Society Meeting, 2009年9月3日、ロンドン(イギリス)
- ⑥ 二井一則、耳かき外傷による外傷性耳小骨離断の3症例、日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2009年5月14日、東京都

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二井 一則(FUTAI KAZUNORI)

弘前大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：40431457