

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462545

研究課題名(和文) 耳管周囲組織をターゲットとした新しい耳管閉鎖障害モデル・治療戦略の確立

研究課題名(英文) New model of patulous eustachian tube targeted for tissue surrounding of eustachian tube

研究代表者

菊地 俊晶 (Toshiaki, Kikuchi)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20509418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：動物実験モデルについては、マウスでのモデル作成が困難であり、有意義な結果は得られなかった。臨床的検討として、耳管開放症患者に対する以下の検討を行った。1) 内視鏡下耳管ピン挿入術の検討、2) 内視鏡、CTを用いた耳管鼓室口、骨部の解剖学的検討、3) 耳管ピン挿入術252耳の検討、4) 弛緩部型真珠腫患者における耳管機能の検討、5) 耳管CTと他の臨床、検査所見との相関性に関する検討を行った。いずれも耳管閉鎖障害における新しい知見を得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We tried animal explanation, however, did not acquire significant result. We next tried clinical evaluation of Patulous Eustachian tube patient and had good result as below. 1) Endoscope-assisted silicone plug insertion for patulous Eustachian tube patients. 2) Computed tomography findings of the bony portion of the Eustachian tube with or without patulous Eustachian tube patients. 3) Effectiveness of Kobayashi plug for 252 ears with chronic patulous Eustachian tube. 4) Tubal function tests with optional myringotomy detect Eustachian tube closing failure in acquired pars flaccida retraction cholesteatoma. 5) Relationship Between Clinical Test Results and Morphologic Severity Demonstrated by Sitting 3-D CT in Patients With Patulous Eustachian Tube.

研究分野：耳管

キーワード：耳管開放症 中耳

1. 研究開始当初の背景

難治性中耳疾患は、その原因として耳管機能の障害が背景にあることが多い。申請者らはこれまでこれらの疾患と耳管機能との関連について多数報告してきた。

耳管開放症を始めとする耳管閉鎖障害の原因は多岐にわたるが、急激な体重減少がその原因として最も多い。急激な体重減少によりオストマン脂肪体などの耳管周囲組織が減少し、その結果耳管の閉鎖が障害されると考えられている。

また治療法としては、保存的治療・侵襲的治療に大きく分けられ、保存的治療としては薬物治療、生理食塩水点鼻(Oshima T, Kikuchi et al. 2010)が、侵襲的治療としては、耳管咽頭口へのジェル注入(Ikeda R, Oshima T, Kikuchi T, et al 2012)、耳管咽頭口組織内への脂肪等の注入、耳管ピン挿入(Sato T, et al 2005)などが挙げられる。いずれの報告もほとんどが臨床報告であり、より斬新でチャレンジングな新規治療の可能性を探るためには、モデル動物での研究が必要と考えた。しかし現在まで耳管閉鎖障害のモデル動物の報告は殆どない。

我々は慢性期モデルの作成のため、近年糖尿病薬として開発・研究されているインクレチン関連薬(DPP4 阻害薬並びにGLP1 作動薬)での脂肪抑制・体重減少効果に注目した。DPP4 阻害薬は糖尿病薬として新規開発され、DPP-4 作用を阻害することにより、インクレチン GIP と GLP-1 の血中濃度を高め、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させ、血糖値を低下させる。血糖低下作用に加え、近年注目されている効果として、脂肪抑制による体重減少効果が挙げられる(Wynne et al. Diabetes 2005)。

2. 研究の目的

耳管閉鎖障害モデル動物の作成・解析
耳管閉鎖障害モデル動物への治療効果(薬物・手術)の検討
臨床モデルにおける耳管閉鎖障害の検討

3. 研究の方法

耳管閉鎖障害モデルの確立・評価

まずは当研究室において手技が確立しているラットより実験を開始し、その後マウスについても検討を行うこととする。

過去の報告では、GLP1 作動薬の2週間投与にて十分な体重・脂肪減少が期待できる。しかし耳管周囲組織の脂肪の検討については報告がないため、投与量・投与期間についても条件検討を行う予定である。食餌投与期間中は、食餌量並びに体重測定を毎日行う。コントロール群は薬物投与なし、食餌制限なしの群とする。

薬物投与群並びにコントロール群において、投与前後での耳管機能・血圧・血糖値・

体重の検討、CT・MRI での耳管・耳管周囲組織の画像評価、HE・ズダン 染色・免疫染色での組織評価を行い、適切な薬剤投与量・投与期間を検討することにより、耳管閉鎖障害モデル動物の確立を目指す。

耳管機能検査は、立位並びに臥位においてそれぞれ行う。

耳管閉鎖障害モデル動物による薬物・手術治療効果の検討

前頁の計画にて作成した耳管閉鎖障害モデル動物を用いて、薬物スクリーニング並びに手術治療による治療効果の検討を行う。

薬物スクリーニング

現在まで報告のある薬剤についてその効果を検討する。

漢方薬(加味帰脾湯) 自律神経調節薬、末梢循環改善薬、昇圧剤さらに、食欲増進作用があると報告されている、六君子湯の効果を検討する。

コントロール群並びに耳管閉鎖障害モデル動物に対し、薬剤を2週間投与し、耳管機能・血圧・血糖値・体重の検討、CT・MRI での耳管・耳管周囲組織の画像評価、HE・ズダン 染色・免疫染色での組織評価を行う。

4. 研究成果

(1) 動物実験

ラットでの予備実験では、耳管機能測定が可能であったが、マウスの場合、外耳道並びに鼓膜がラットと比較し狭小なため、適切なサイズの測定機械を設定することが困難を極めた。そこで、臨床的にヒトにおいて耳管閉鎖障害患者において種々の検討を行うこととした。

(2) 臨床的検討

臨床的検討として、耳管開放症患者に対する以下の検討を行った。内視鏡下耳管ピン挿入術の検討、内視鏡、CT を用いた耳管鼓室口、骨部の解剖学的検討、耳管ピン挿入術252 耳の検討、弛緩部型真珠腫患者における耳管機能の検討、耳管 CT と他の臨床、検査所見との相関性に関する検討。

いずれも耳管閉鎖障害における新しい知見を得ることが出来た。

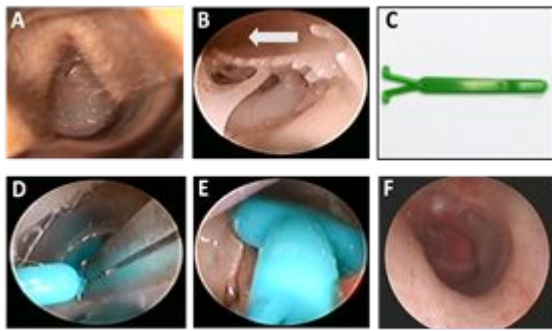


図1. 内視鏡下耳管ピン挿入術
内視鏡を用いて、中耳腔内特に耳管鼓室口並びに、耳管骨部の構造を確認しながら、耳管ピンを挿入することにより、従来の方法に比べて、挿入率の向上並びに合併症の減少を認めた。

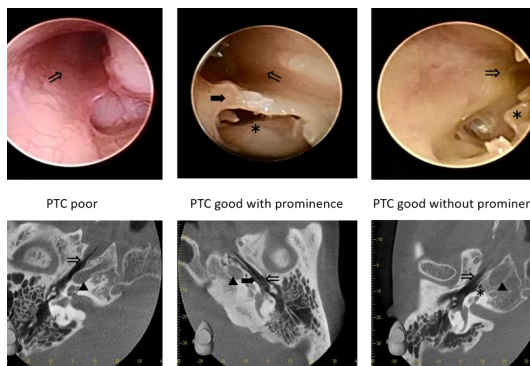


図2. 耳管鼓室口の検討
上図：耳管鼓室口の内視鏡所見
下図：CTを用いた耳管鼓室口並びに耳管骨部所見
3つのタイプ(peritubal cell poor type、peritubal cell good with prominence type、peritubal cell good without prominence type に大きく分類されることが確認された。

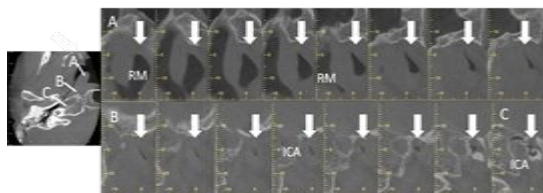


図3. 耳管 CT における耳管の観察

耳管の走行に沿ったスライスの切片を作成することにより、耳管開放症患者における CT での耳管の計測を行った。

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5件)

1. Endoscope-assisted silicone plug insertion for patulous Eustachian tube patients.

Ikeda R, Kikuchi T, Kobayashi T. Laryngoscope. 2017 Feb 24. doi: 10.1002/lary.26498. [Epub ahead of print] No abstract available.

PMID: 28233914 (査読有)

2. Computed tomography findings of the bony portion of the Eustachian tube with or without patulous Eustachian tube patients. Ikeda R, Kikuchi T, Oshima H, Miyazaki H, Hidaka H, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T.

Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Feb;274(2):781-786. doi: 10.1007/s00405-016-4383-9. Epub 2016 Nov 12.

PMID: 27838740 (査読有)

3. Effectiveness of Kobayashi plug for 252 ears with chronic patulous Eustachian tube.

Kikuchi T, Ikeda R, Oshima H, Takata I, Kawase T, Oshima T, Katori Y, Kobayashi T. Acta Otolaryngol. 2017 Mar;137(3):253-258. doi: 10.1080/00016489.2016.1231420. Epub 2016 Sep 26.

PMID: 27666086 (査読有)

4. Tubal function tests with optional myringotomy detect Eustachian tube closing failure in acquired pars flaccida retraction cholesteatoma.

Asawapittayanont P, Ikeda R, Oshima H, Kikuchi T, Miyazaki H, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T.

Auris Nasus Larynx. 2017 Feb;44(1):65-69. doi: 10.1016/j.anl.2016.06.011. Epub 2016 Jul 12.

PMID: 27427536 (査読有)

5. Relationship Between Clinical Test Results and Morphologic Severity Demonstrated by Sitting 3-D CT in Patients With Patulous Eustachian Tube.

Ikeda R, Kikuchi T, Oshima H, Miyazaki H, Hidaka H, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T. Otol Neurotol. 2016 Aug;37(7):908-13. doi: 10.1097/MAO.0000000000001102.

PMID: 27273397 (査読有)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊地 俊晶 (TOSHIAKI KIKUCHI)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：20509418

(2) 研究分担者

香取 幸夫 (YUKIO KATORI)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20161620

池田 怜吉 (RYOUKICHI IKEDA)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：30645742

大島 猛史 (TAKESHI OSHIMA)
日本大学・医学部・教授
研究者番号：40241608

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者
なし