

加瀬 敬一論文内容の要旨

主 論 文

Influence of topical application of basic fibroblast growth factor upon inner ear
(b-FGF 製剤の内耳への局所投与の影響)

加瀬敬一・岩永 哲・寺門万里子・田中藤信・高崎賢治・隈上秀高・高橋晴雄

Otolaryngology-Head and Neck Surgery・138 卷 523-7 2008 年

[5 ページ]

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻

(指導教授：高橋晴雄教授)

緒言

Basic fibroblast growth factor (b-FGF)製剤は、褥創や皮膚潰瘍に局所投与されるスプレータイプの治療薬である。最近耳鼻科領域では、鼓膜穿孔や術後乳突腔障害に対して使用されてきている。しかし動物実験での耳毒性の可能性に対して検討されていない。本研究で我々はモルモットを使用し、b-FGF 製剤の内耳障害の有無を検討した。

対象と方法

ハートレー系モルモットオス 21 匹 (体重 260 g ~ 340 g) を使用した。b-FGF 製剤を用い、外耳道投与した A 群 (10 匹) と中耳腔・外耳道投与した B 群 (11 匹) で実験を行った。製剤は左耳のみ投与し、コントロールの右耳は溶解液のみを投与した。製剤は約 100 μ g (通常使用量の 100 倍、通常使用濃度の 20 倍) を 1 日おきに計 4 回左耳へ投与した。投与開始より 1 週間後に両群の両側耳の蝸牛内直流電位 (以下 EP) を測定した。また両群の両側の蝸牛を走査電子顕微鏡 (以下 SEM) 下に観察し、Korver 法で内有毛細胞、外有毛細胞の残存率を基底・中回転・頂回転で測定した。実験結果は t 検定を用いて有意検定した。

結果

EP 値は A 群では b-FGF 耳で 90.0 ± 8.4 mV (mean \pm SD)、コントロール耳で 89.4 ± 4.3 mV で、両耳間に統計学的有意差を認めなかった。B 群でも 1 例のみ薬剤投与側で 53.1 mV と低下していたが、b-FGF 耳で 86.5 ± 11.4 mV、コントロール耳で 87.5 ± 6.1 mV で、両耳間に統計学的有意差を認めなかった。また SEM での有毛細胞残存率でも両群の両耳間で統計学的有意差を認めなかった。

考察

b-FGF 製剤は耳鼻科領域では鼓膜穿孔の修復や乳突腔障害に対して使用されているが、それらの報告では製剤の投与期間は約 2 ヶ月である。今回投与期間は 1 週間に設定したが、それは耳毒性に関しての諸家の報告の多くで 1 週間以内に内耳障害がおこっているためである。また 1 日おきに薬剤を投与した理由は b-FGF 製剤の半減期が 48 時間であるためである。

また今回の実験では、通常臨床量で使用される 100 倍量、20 倍の濃度の b-FGF 製剤を使用した。そのため中耳腔投与では耳毒性を起こす場合の通路となりうる蝸牛窓も十分薬剤に暴露されたものと考えられる。野村らは、分子量 445,000 のフェリチンは 1-2 週間の暴露の後、蝸牛窓を通過し得ると報告している。そのため分子量約 17,000 の b-FGF は蝸牛窓膜を通過し、内耳の外リンパ腔に浸透するものと考えられる。このように b-FGF は中耳投与で内耳に浸透すると考えられるが、今回の実験からは b-FGF 製剤が耳毒性を持つ可能性は低いと考えられた。

過去の報告では、b-FGF には耳毒性よりもむしろ有毛細胞を守る働きがあると述べられている。Low、Zhai らは動物実験で、同様の FGF 製剤である FGF-2 が騒音刺激から有毛細胞を防御する働きがあると報告している。また Sliva、Sliwinska らは動物実験では、FGF-2 に対する免疫反応は成熟ラットの蝸牛内では内・外有毛細胞、ラセン神経節の神経細胞、血管条で観察され、b-FGF receptor (FGFR s) は有毛細胞、支持細胞、ラセン神経節の細胞、蝸牛神経に存在していると報告している。これらの報告は、b-FGF が耳毒性というよりはむしろ感音難聴に対する新しい治療薬になる可能性を期待させる。

b-FGF 製剤は中耳疾患の有効な治療となりつつあるが、今回の実験結果からは明らかな耳毒性を有する可能性は低いと考えられた。