

一過性音響外傷 (TTS) 動物モデルにおける 蝸牛内転写因子 c-Fos の発現

分科会員 神 崎

仁 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 志津木
小 川
新 田

健・松 延 毅
郁・井 上 泰 宏
清 一・井 出 里 香 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

TTS 動物モデルの蝸牛コルチ器で、支持細胞核に c-Fos の発現を認めた。c-Fos は、酸化ストレスの結果、転写因子 AP-1 の構成蛋白として誘導されたものと推測された。聴覚障害の可逆性、支持細胞の堅牢性を考慮すると、AP-1 が防御的機構に貢献するものと予想された。

【研究目的】

音響負荷による蝸牛障害機構のひとつとして、フリーラジカルによる酸化ストレスが知られている。酸化ストレスが細胞に及ぼす影響は、虚血低酸素負荷後の脳で多くの研究があるが、ストレス負荷後 24 時間以内に見られる immediate early gene の発現もそのひとつである。中でも、転写因子 activator protein-1 (AP-1) ファミリーは、核内で DNA に結合し、その下流領域にあるストレス応答蛋白の発現を促すため、細胞障害に対する防御機構にも関与しているものと考えられている。内耳においても、萩田ら (1)、松延ら (2) が不可逆的音響外傷 permanent threshold shift の動物モデルで AP-1 の発現増強を報告している。今回は AP-1 の構成蛋白ファミリーのひとつ c-Fos に着目し、モデル動物を可逆的音響外傷 temporal threshold shift (TTS) として、可逆的音響外傷での c-Fos 発現状況について検討した。

【研究方法】

動物はプライエル反射正常の有色モルモットを使用し、防音室内で 110 dB オクターブバンドノイズ (4 kHz 中心) を 1 ~ 5 時間曝露した。これは、ABR による閾値測定上、1 週間後には負荷前の状態に戻る TTS モデルである。音響負荷直後断頭し、蝸牛を摘出固定した。これに、抗 c-Fos 抗体の ABC 法による免疫染色を行い、コルチ器を surface preparation 法で観察した。また、c-Fos の発現をウエスタンブロット法にて観察した。

【倫理面への配慮】

実験は十分な麻酔下で行い、断頭時も全身麻酔下で苦痛を与えずに行った。

【研究結果】

オクターブバンドノイズ 1 時間負荷群および 5 時間負荷群いずれも ABR 閾値は負荷前の値まで回復した (図 1)。音響負荷しない対照群では、抗 c-Fos 抗体で著明に染色される細胞核はまったくなかった。これに対し、音響負荷群では、基底回転の支持細胞 (ダイテルス細胞、ヘンゼン細胞、クラウディウス細胞) の核には高率に著明な染色効果を認めた (図 2)。また、第 2 回転では著明に染色される核の割合はやや減少し、さらに第 2 回転より上方では皆無であった。内有毛細胞には明らかな染色効果を認めなかった。ウエスタンブロット法でも対照群で明らかでなかった c-Fos の発現を 5 時間負荷群で確認した (図 3)。

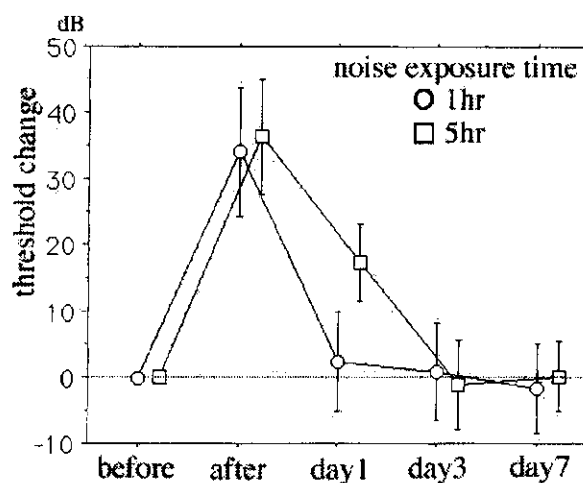


図 1 : 音響負荷後の ABR 閾値の変化。1 時間音響負荷群、5 時間負荷群でも ABR 閾値は負荷前の値まで回復した。(平均 ± 標準偏差)

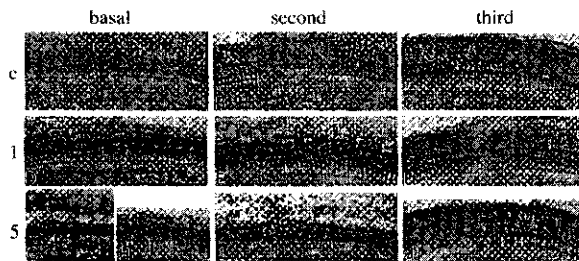


図2：抗c-Fos抗体による免疫組織所見。対照例：(A) 基底回転、(B) 第2回転、(C) 第3回転。1時間音響負荷例：(D) 基底回転、(E) 第2回転、(F) 第3回転。5時間音響負荷例：(G,H) 基底回転、(I) 第2回転、(J) 第3回転。

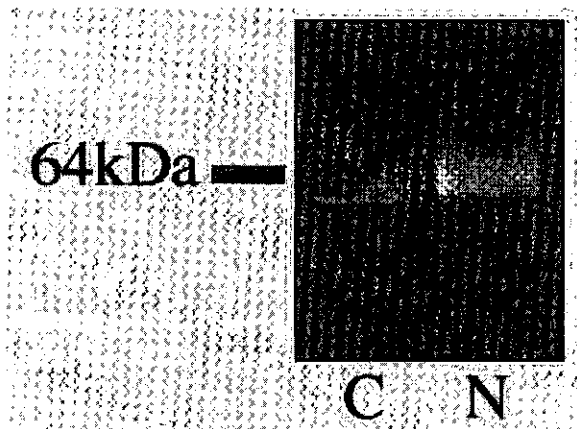


図3：ウエスタンブロット所見。対照例 (C) に比べて5時間音響負荷例 (N) でc-Fos (62kDa) の発現が増加した。

[考 察]

内耳において音響負荷により最も障害される部位は、蝸牛基底回転の外有毛細胞であることが報告されている。今回、TTSモデルで示されたc-Fosの発現も、主に基底回転 および第2回転の支持細胞であった。このことから、酸化的ストレスのシグナル伝達を受けた支持細胞でAP-1を介した細胞内機構が働いているものと予想される。AP-1はアポトーシスに関与する転写因子でもあるが、最終的に機能的障

害が回復する TTS モデルでも PTS と同様に c-Fos の発現が認められたことから、こうした機構は障害を軽減する防御的な働きを担っていると考えられる。AP-1を介する系によって、支持細胞が有毛細胞障害の軽減にどの程度関与しているかは、下流領域で発現促進されるストレス応答蛋白の種類や機能など、今後の検討を要する。

[参考文献]

- (1) Ogita K., Matsunobu T, et. al. Acoustic trauma enhances DNA binding of transcription factor AP-1 in the guinea pig inner ear, Neuroreport 11: 859-862, 2000
- (2) Matsunobu T, Ogita K, Oet al. Intense noise exposure enhances DNA binding of transcription factor AP-1 in the guinea pig inner ear, Sendai ear symposium 2000: 11, 2000

[研究発表]

〈論文発表〉

Shizuki K, Ogawa K, Matsunobu T, Kanzaki J, Ogita K.: Expression of c-Fos after noise-induced temporary threshold shift in the guinea pig cochlea. Neurosci Lett. In printing.

〈学会発表〉

本研究内容は日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会第184回学術講演会(2001年10月,札幌)において口演した。

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

突発性難聴に対する単剤療法の効果（最終報告）

分担研究者 神 崎 仁（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
 宇佐美 真 一（信州大学耳鼻咽喉科）
 岡 本 牧 人（北里大学耳鼻咽喉科）
 喜多村 健（東京医科歯科大学）
 暁 清 文（愛媛大学耳鼻咽喉科）
 阪 上 雅 史（兵庫医科大学耳鼻咽喉科）
 東 野 哲 也（宮崎医科大学耳鼻咽喉科）
 中 島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）
 福 島 邦 博（岡山大学耳鼻咽喉科）
 福 田 諭（北海道大学耳鼻咽喉科）
 星 野 知之（浜松医科大学耳鼻咽喉科）
 村 井 和 夫（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者 井 上 泰 宏・小 川 郁
 井 出 里 香（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
 石戸谷 淳 一（国立国際医療センター耳鼻咽喉科）
 小 田 恂（東邦大学耳鼻咽喉科）
 丹 羽 英 人（国立名古屋病院耳鼻咽喉科）
 野 村 恭 也（昭和大学耳鼻咽喉科）

【研究要旨】

突発性難聴に対して、経験的に使用されてきた ATP, betamethasone (BM), hydrocortisone (HC), beraprost sodium (PGI2), alprostadil (PGE1), amidotrizoate (UG) の6薬剤を封筒法により選択し、それぞれを単剤投与することにより、その有効性を比較検討した。判定は、7日間の単剤治療終了時と聴力固定時の各々の聴力について、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の判定基準及び改善率を用いて行った。その結果、単剤治療終了時と聴力固定時ともに、改善率には有意差を認めず、判定基準を用いた検討でも、予後良好例の割合には各薬剤に有意差は認められなかった。

【研究目的】

突発性難聴に対する薬物療法には、現在まで循環障害や炎症を改善すると考えられる様々な薬剤が経験的に使用されているが、その有効性は確立されていない。本研究では、各施設で現在までに突発性難聴の治療に用いてきた6つの薬剤: ATP, betamethasone (BM), hydrocortisone (HC), beraprost sodium (PGI2),

alprostadil (PGE1), amidotrizoate (UG) を単独で投与することにより、各々の薬剤の有効性を比較検討した。

【研究方法】

対象は突発性難聴新鮮例で、1) 満20歳以上、2) 発症から2週間以内に受診し、3) 250~4000Hzの5周波数の算術平均が40dB以上、90dB以下であり、4) 対側聴力は年齢相応以上、5) 既治療例は除外するという条件を満たす症例とした。また、めまいの有無については問わないこととした。本研究は、目標症例数を600例として、12施設が各50症例ずつ担当する予定で平成6年4月より開始したが、途中で研究班の再編成等があり、研究の続行が不可能になる施設が生じたため、新たな研究班内でそれらの症例を再分担した結果、最終的にはのべ15施設で研究が行われることとなった。なお、各薬剤の効果判定は、7日間の単剤治療終了時と聴力固定時の各々の聴力について、改善率、及び厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の判定基準を用いて行った。なお、統計学的検討には、多重比較検定、分散分析 (Kruskal-Wallis)

および χ^2 乗検定を用いた。

〔倫理面への配慮〕

患者へは本研究の趣旨を十分に説明し、同意の得られた方にのみ施行した。

〔結 果〕

本研究班の研究期間のうちに結果をまとめるべく、平成13年4月をもって本研究に対する症例の登録を終了した。この時点で、封筒の総開封数は509例(84.8%)であったが、うち調査票が回収された症例は464例(77.3%)であり、さらに除外、脱落例を除くと、最終的な評価対象者数は322(53.7%)であった。

表1

	評価対象者	回収数/予定数
ATP	63	83/100
BM	34	66/88
HC	58	90/130
PGI2	41	55/72
PGE1	69	92/110
UG	57	78/100
total	322 (人)	464/600 (人)

その内訳を表1に示すが、各薬剤間で症例数に大きなばらつきが認められた。一方、各薬剤投与群間においては初診時の平均聴力レベル、平均年齢、発症から治療までの期間に統計学的な有意差は認められなかった(多重比較検定)。また、初診時のめまいの有無、聴力型に関しても、各薬剤間で大きな違いは認められなかった。

単剤治療終了時の検討では、聴力の改善率には各薬剤投与群間で、統計学的な有意差は認められなかった(多重比較検定)。一方、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の判定基準による検討(図1)でも、治療群と著明改善群を合わせた聴力予後良好群の全体に対する割合については、各薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった(χ^2 乗検定、 $P > 0.01$)。しかしながら、治療例の全体に対する割合には、ATPとUGの間に統計学的な有意差が認められた(χ^2 乗検定、 $P < 0.01$)。

同様に、聴力固定時における検討においても、聴力の改善率には各薬剤投与群間で、統計学的な有意差は認められず(多重比較検定)、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の判定基準による検討でも(図2)、

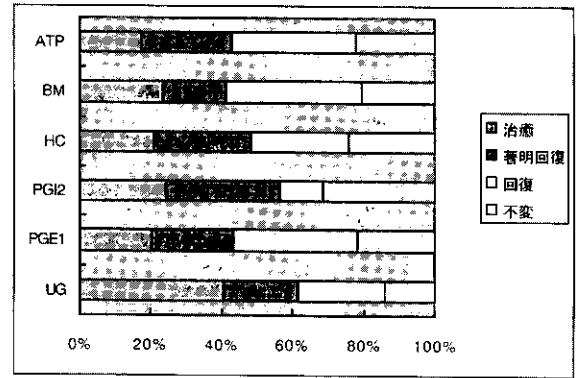


図1：単剤治療終了時の効果判定(厚生省研究班の判定基準による)

治療群と著明改善群を合わせた聴力予後良好群の全体に対する割合については、各薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった(χ^2 乗検定、 $P > 0.01$)。

ただし、治療例の全体に対する割合には、ATPとUGの間に統計学的な有意差が認められた(χ^2 乗検定、 $P < 0.01$)。

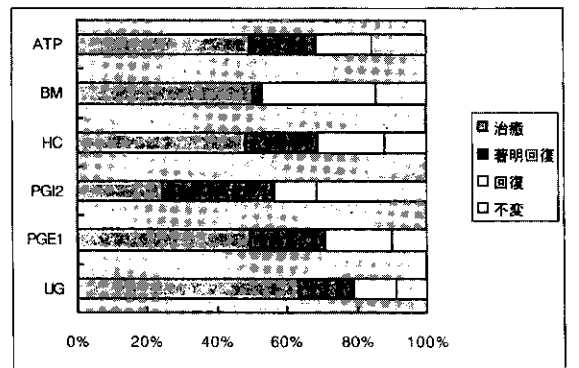


図2：聴力固定時の効果判定(厚生省研究班の判定基準による)

治療群と著明改善群を合わせた聴力予後良好群の全体に対する割合については、各薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった(χ^2 乗検定、 $P > 0.01$)。

ただし、治療例の全体に対する割合には、PGI2とUGの間に統計学的な有意差が認められた(χ^2 乗検定、 $P < 0.01$)。

治療群と著明改善群を合わせた聴力予後良好群の全体に対する割合については、各薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった(χ^2 乗検定、 $P > 0.01$)。しかしながら、治療例の全体に対する割合には、PGI2とUGの間に統計学的な有意差が認められた(χ^2 乗検定、 $P < 0.01$)。

一方、改善率を用いた効果判定では、単剤治療終了時および聴力固定時ともに、1)初診時平均聴力レベルがGrade 2の症例、2)初診時平均聴力レベルが

Grade 3 の症例、3) 発症から 1 週間以内に受診した症例、4) めまいを認めなかった症例の 4 つの群について各々検討を行ったが、いずれの群においても、各薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった。

【考 察】

本研究では、突発性難聴新鮮例に対する単剤治療効果を 6 つの薬剤間で検討することができたが、その結果を検討するにあたって、いくつかの問題点があげられる。まず、薬剤の各施設への振り分ける際に、途中で施設間での調整を行う等の操作をしたことで、完全な封筒法の形式になっておらず、各施設間でのバイアスを生じさせた可能性があること。さらに、結果的に目標症例に達することができず、各薬剤投与群間で対象者数に偏りが生じたこと。また、単剤治療終了後の治療法については規定を設けなかったことから、各施設で様々な治療が施行されており、聴力固定時の聴力に単剤治療がどの程度影響したかが判定できないこと。さらに、単剤治療のなかに内服薬と注射薬が混在することから、治療中の安静度に違いが生じた可能性があること（少なくとも点滴施行中は安静が保てる）や、内服薬がきちんと指示通り服用できたかどうかの確認ができないこと。等である。したがって、今回の検討結果の解釈には、少なくともこれらの条件下で得られた結果であることを念頭に入れる必要があると考えられる。

【結 論】

突発性難聴新鮮例に対する単剤治療効果を 6 つの

薬剤間で、7 日間の単剤治療終了時と聴力固定時の各々について、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の判定基準及び改善率を用いて検討した。その結果、単剤治療終了時と聴力固定時ともに、改善率には有意差を認めず、判定基準を用いた検討でも、予後良好例の割合には各薬剤に有意差は認められなかった。しかしながら、本研究では、各研究施設への薬剤の振り分け方や、薬剤の投与方法、単剤治療終了時の治療方法等の計画については反省するべき点があると考えられた。

【研究発表】

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

本研究内容は日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会第 184 回学術講演会（2001 年 10 月、札幌）において口演した。

【知的所有権の取得状況】

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

突発性難聴の治療成績の検討

分科会員 岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 新田 光邦 (国立相模原病院耳鼻咽喉科)
佐野 肇、小野 雄一 (北里大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

突発性難聴における3つの重要な予後因子、病日、初診時聴力、めまいの有無と治療成績の関係について固定時聴力に基づき検討し、層別分類を行った。その結果、第10と11病日、初診時聴力59と60dB、89と90dB、99と100dBに境界線がみられた。また、めまいの有無は病日と初診時聴力に独立して固定時聴力に影響を与えていた。その結果に基づき突発性難聴の治療成績について検討した。

【研究目的】

従来報告された、突発性難聴の重症度分類の検証

【研究対象と方法】

1. 1971年7月から1999年12月までに、北里大学病院耳鼻咽喉科を受診し、第30病日以内に治療を開始し、かつ固定時聴力が確認できた突発性難聴1385例を全対象とした。まず、対象を治療開始した病日毎に分け、厚生省突発性難聴調査研究班による予後判定基準に従い治療成績を検討した。また、初診時聴力40dB以上の1109例につき同様に治療成績を検討した。統計学的処理は χ^2 検定を用いた。

2. 予後に影響する因子として、病日、初診時聴力、めまいの有無をとりあげ層別分類を行った。対象は、第15病日までに治療を開始し、初診時聴力が40dB以上であった1007例である。第16病日以降は症例数が少ないため検討には含めなかった。治療開始病日は5病日毎に分類した。すなわち、治療開始病日により、D1-5、D6-10、D11-15の3群に分類した。初診時聴力は、10dBステップで分類した。また、自覚的めまいの有無で分類し、めまいのない症例をV0群、あるものをV1群とした。これらの3要因につき、固定時聴力を従属変数として、三元配置の分散分析を行った。

3. 以上の結果より層別分類を行い、これに基づき治療法成績につき検討した。高気圧酸素治療とPGE1

製剤を併用した群と、いずれも使用しない群につき、症例の比較的集積しやすいClass3bの症例すなわち初診時聴力60-89dBでめまいがなく、第10病日に治療を開始した症例と、難治とされるClass5aすなわち初診時聴力100dB以上でめまいがあり、第10病日に治療を開始した症例に関して、治療成績を検討した。

【倫理面への配慮】治療成績につきretrospectiveに検討するものであり、個人名は全く明らかにならず、特に倫理面で問題とならないと考えた。

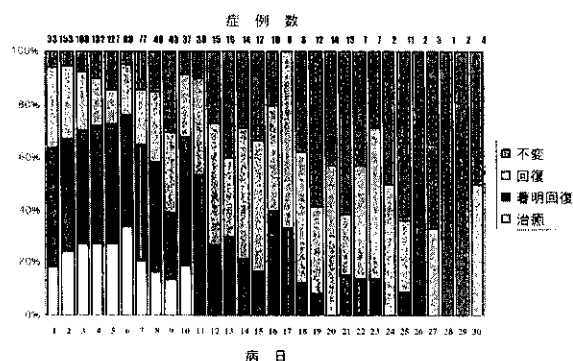
【倫理面への配慮】

治療成績につきretrospectiveに検討するものであり、個人名は全く明らかにならず、特に倫理面で問題とならないと考えた。

【結 果】

1. 全症例での検討では、日数が経つと症例数が減少し、ばらつきが大きく一定の傾向を捉えられなかった。初診時聴力40dB以上の症例では、治癒がみられた病日の限界は第10病日であった(図1)。治癒と著明回復を合わせた割合を5病日毎に区切って隣り合う2群について同様に検定すると、D1-5群とD6-10群($\chi^2=3.50, p=0.061$)、D16-20群とD21-25群($\chi^2=0.22, p=0.634$)、D21-25群とD26-30群($\chi^2=0.16, p$

初診時聴力 40dB 以上症例の 1 病日毎の聴力回復



=0.69)の間には有意差は認められなかったが、D6-10群とD11-15群 ($\chi^2=22.22, p < 0.01$)、D11-15群とD16-20群 ($\chi^2=5.35, p=0.02$)の間に有意差が認められた。

臨床的に2週間とは今回用いた病日では第15病日である。この15日間のうち最初の2/3と1/3の間に成績に差がみられた。

2. 治療開始病日、初診時聴力、めまいの3要因について、3要因は単独ではいずれも1%未満の危険率で有意であった。しかし、それぞれ2つ要因の組み合わせの交互作用は認められず、3要因すべての組み合わせにおいても交互作用は認められなかった。病日に関しては、D1-5群とD6-10群の間には有意な差が認められなかったが、D1-5群とD11-15群およびD6-10群とD11-15群との間には有意差が認められた。初診時聴力に関しては、L4群、L5群はその2群以外の群と、L6群、L7群、L8群はその3群以外の群と、L9群はそれ以外の群と、L10群はそれ以外の群と有意差が認められた。めまいに関しては、ありとなしの間に有意差が認められた。初診時聴力や病日と関係なく固定時聴力に影響を与える結果となった。以上の結果から、従来の重症度分類を一部修正した表1右にある層別分類ができるのではないかと考えた。

突発性難聴の重症度分類と層別分類

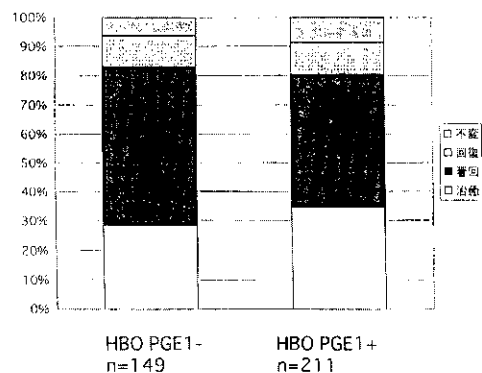
突発性難聴の重症度分類	突発性難聴の層別分類
Grade 1: 初診時純聴力 (HL) <40dB 未満	Class 1: 初診時純聴力 (HL) <40dB 未満
Grade 2: 40dB ≤ HL <60dB	Class 2: 40dB ≤ HL <60dB
Grade 3: 60dB ≤ HL <90dB	Class 3: 60dB ≤ HL <90dB
Grade 4: 90dB ≤ HL	Class 4: 90dB ≤ HL <100dB
	Class 5: 100dB ≤ HL

注1 聴力は、0.25、0.5、1、2、4 kHzの5周波数の閾値の平均とする
注2 この分類は発症後2週間までの症例に適用する
注3 初診時めまいのあるものではaを、ないものではbを、2週間を過ぎたものではcをつけて区別する

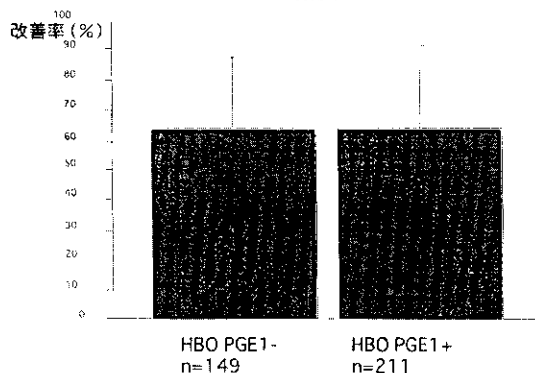
注1 聴力は、0.25、0.5、1、2、4 kHzの5周波数の閾値の平均とする
注2 この分類は第10病日までの症例に適用する
注3 初診時めまいのあるものではaを、ないものではbを、第11病日以降の症例はcをつけて区別する

3. 以上の結果の基づき、比較的症例数が多く集積しやすいClass3bと、難治の群としてClass5aを選択して、治療法の差による治療成績の検討を行った。Class3bにおいては、厚生省の判定基準に従った聴力回復では、両群間に差を認めなかった ($p=0.21$) (図2)。同じ症例群間で改善率を検討したが、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.898$) (図3)。Class5aにおいては、厚生省の判定基準に従った聴力回復では、著明回復を含めた割合で、5%の危険率 ($p=0.011$) で高気圧酸素治療とPGEI製剤を併用し

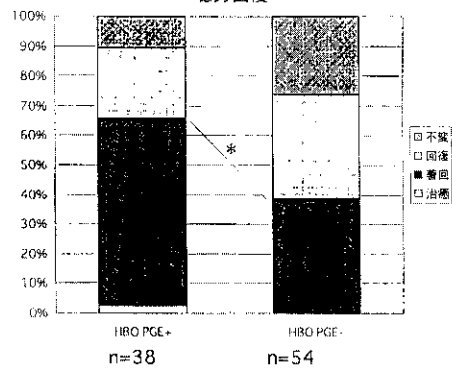
Class 3b(初診時聴力 60-89dB, めまいなし, 第10病日まで)の聴力回復



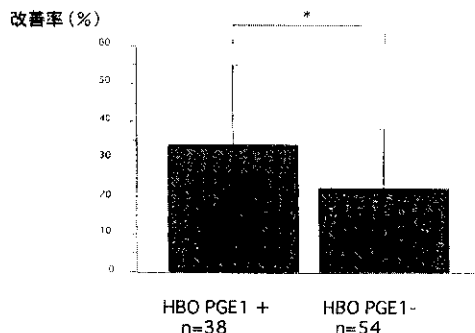
Class 3b(初診時聴力 60-89dB, めまいなし, 第10病日まで)の改善率



Class 5a(初診時聴力 100dB 以上, めまいあり, 第10病日まで)の聴力回復



Class 5a (初診時聴力 100dB 以上, めまいあり, 第10病日まで)の改善率



た群がいずれも使用しない群より治療成績が有意に良い結果となった(図4)。同じ症例群間で改善率を検査すると、高気圧酸素治療とPGE1製剤を併用した群がいずれも使用しない群より治療成績が有意に良い結果となった($p = 0.0023$) (図5)。

[考 察]

突発性難聴の病日に関しては、一般的には、2週間以内の症例が新鮮例として取り扱われていることが多い。全症例の結果からは明らかに予後が悪化する病日を見いだすことはできなかったが、従来言われている発症から2週間よりも、早期に成績が悪くなる傾向があった。とくに、初診聴力が40dB以上であった症例に限定すると、第10病日を境に前後に成績に差が認められ、第11病日以降は治療例が認められなかった。また、分散分析の結果からも第11病日以降では有意差をもって固定時聴力の悪化がみられた。これらのことから、発症後2週間以内を一律に新鮮例とすることには問題があると考えた。したがって、多施設間で治療法の検討をする際には、第10病日までの症例を新鮮例とすることが望ましいと考えた。

初診時聴力については、1999年の厚生省高度難聴調査研究班による突発性難聴重症度分類⁵⁾は、初診時聴力40dB,60dB,90dBを境にして、4つのGradeに分類している。我々の今回の検討では、研究Iにおいて40dB未満は40dB以上と異なる結果だったので、まず40dBに境界線があると考えた。研究IIにおいて40dB以上の症例について分散分析を行ったが、60dBと90dBを境界とすることに矛盾はみられなかった。我々の今回の検討では、L9群とL10群の間にも固定時聴力において明らかな差がみられたので、初診時聴力100dB以上群をさらに最重度群(Class5)として追加し、表1右のように層別分類してはどうかと考えた。

めまいについては従来から言われているよう予後不良因子であるが、今回の結果でも、初診時聴力や病日と関係なく固定時聴力に影響を与える結果となった。

しかし、いずれにしても突発性難聴の成績の検討を行うには、予後に影響する因子を揃えることが望ましい。実際一施設で結果を出すには症例数の少なさなどが問題となり、これまで十分な結論を出せな

かった。今後は多施設での検討が必要となるが、その際にも治療前の患者の条件をできるだけ揃える方がよい。例えばL6-8、V0群は症例数が多く集積しやすいので、比較的治療効果が期待できる群として異なる施設間での比較に利用しやすいと考えられる。また、難治の群としてL10、V1群を選択して、高度難聴に対する治療法を検討するなど、我々の層別分類は目的によって利用できるのではないかと考えた。

[参考文献]

- 1) 泰地秀信、神崎仁：突発性難聴の予後の回帰分析. 日耳鼻 9: 1023-1030, 1988.
- 2) 星野知之：総合研究報告. 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成10年度研究業績報告書: 1-4, 1999.
- 3) 三宅 弘：総括研究報告. 厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班昭和48年度研究報告書. 1-3, 1973. (SD診断基準)
- 4) 佐野 肇、設楽哲也、岡本牧人、平山方俊：突発性難聴初診病日の違いによる聴力像の変化—自然経過との関連—. 日耳鼻 98: 1909-1913, 1995.
- 5) Hajime Sano, Makito Okamoto, Tetuya Shitara, Masatoshi Hirayama: What Kind of Patients Are Suitable for Evaluating the Therapeutic Effect of Sudden Deafness? Am. J. Otol 19: 579-583, 1998.
- 6) 佐藤美奈子、松永達雄、神崎 仁、小川 郁、井上泰弘、保谷則之：突発性難聴の重症度分類と予後との関係. 日耳鼻 104: 192-197, 2001.

[研究発表]

〈論文発表〉

新田光邦、他：固定時聴力からみた突発性難聴の層別分類. OTOLOGY JAPAN (印刷中)

〈学会発表〉

なし

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

突発性難聴患者における内リンパ囊のMRIでの造影頻度

分科会員 中 島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 長 縄 慎 二・越 川 都紀子
深 津 博・石 垣 武 男 (名古屋大学放射線科)

【研究要旨】

突発性難聴患者におけるMRIでの内リンパ囊の造影頻度を検討し、聴力予後との関係や発症後の時間と造影所見を検討した。40名の突発性難聴患者、40名のage-matched control、5名のメニエール病患者を対象とした。高分解能3次元撮影を1.5T装置で施行した。通常用いられるMR用造影剤(Gd-DTPA-BMA)を静注した。突発性難聴患者では30例で増強効果をもとめた。コントロールでは9例で、メニエール病では1例のみで見られた。造影の頻度は有意に突発性難聴患者で多かった。突発性難聴患者では内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、聴力予後に差はなかった。また発症から撮影までの日数も内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、差がなかった。現時点では、内リンパ囊の造影所見の臨床的意義や突発性難聴での病態生理の推定における意義は明らかではないが、突発性難聴のある部分の患者では内リンパ囊の付近になんらかの変化があるものと思われた。

【研究目的】

突発性難聴患者におけるMRIでの内リンパ囊の造影頻度をage-matched controlと比較して検討すること。また聴力予後との関係や発症後の時間と造影所見との関係を検討して、突発性難聴の病態生理の推定や内リンパ囊の造影効果の意義を検討すること。

【研究方法】

40名の突発性難聴患者、40名のage-matched control、5名のメニエール病患者を対象とした。高分解能3次元撮影を1.5T装置で内耳専用のsurface coilを使用して施行した(1)。通常用いられるMR用造影剤(Gd-DTPA-BMA)を通常量静注し、直後より撮影を開始した。画像の評価は2名の内耳領域の画像診断に経験の深い放射線科医師が患者の病歴や聴力をしらずに読影した。内リンパ囊領域の線状ないし帯状の増強を陽性とした。40名のage-matched controlは顔面けい

れん、顔面神経麻痺、三叉神経痛、健常者などで構成されている。

【倫理面への配慮】

突発性難聴患者ではMR検査は聴神経腫瘍のスクリーニングの意味もあり、倫理的には問題はない。また健常者については、十分な説明の上、同意を得た。

【研究結果】

突発性難聴患者では30例で増強効果をもとめた(75%)。うち、20例では反対側にも増強効果がみられた。1例でのみ反対側にのみ増強効果がみられた。コントロールでは9例(22.5%)で、メニエール病では1例のみで見られた(20%)。造影の頻度は有意に突発性難聴患者で多かった。突発性難聴患者では内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、聴力予後に差はなかった。また発症から撮影までの日数も内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、差がなかった。聴神経腫瘍が見つかった例は今回の研究の対象にはなかった。

【考 察】

内リンパ囊の増強については、メニエール病で高率にみられたとの報告がある(2)。また最近、正常者でも高率にみられたという別の報告もある(3)。突発性難聴における検討は他に例をみないが、今回の結果はメニエール病や健常者では以前の報告とかなり異なった結果となった。その原因は明らかではないが、我々はきわめて高分解能の撮影を行っていること、造影剤投与後の撮影開始時間をコントロールしていることが以前の報告と異なっている。

内リンパ囊の造影効果が局所におけるどの様な変化をとらえているかは推定の域を出ないが、内リンパ囊での静脈拡張(鬱血)や炎症にともなう線維化をみていると見るのが画像診断学上の妥当な考え方と思われる。

突発性難聴患者では内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、聴力予後に差はなかった。また発症から撮影までの日数も内リンパ管が造影された群と造影されなかった群では、差がなかった。このため、現時点では、内リンパ囊の造影所見の臨床的意義や突発性難聴での病態生理の推定における意義は明らかではないが、突発性難聴のある部分の患者では内リンパ囊の付近になんらかの変化があるものと思われた。

【結 論】

突発性難聴患者においては内リンパ囊の造影頻度は age matched control やメニエール病患者より有意に高かった。

【参考文献】

- 1 . Naganawa S, Ito T, Fukatsu H, et al. MR imaging of the inner ear: comparison of a three-dimensional fast spin-echo sequence with use of a dedicated quadrature-surface coil with a gadolinium-enhanced spoiled gradient-recalled sequence. *Radiology* 1998;208: 679-685
- 2 . Fitzgerald DC, Mark AS. Endolymphatic duct/sac enhancement on gadolinium magnetic resonance imaging

of the inner ear: preliminary observations and case reports. *Am J Otol* 1996;17: 603-606

- 3 . Kim H, Park S, Cho Y, Kim M. Normal enhancement patterns of the endolymphatic sac on MR imaging. *Radiology* 2000;217(P): 601

【研究発表】

〈論文発表〉

Contrast-enhanced MR imaging of the endolymphatic sac in patients with sudden hearing loss. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T, Ichinose N. *European Radiology*, (in press)

〈学会発表〉

なし

【知的所有権の取得状況】

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

特発性両側性感音難聴の長期経過

分科会員 中 島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 別 府 玲 子・佐藤 栄 祐
杉 浦 真・細 川 真理子

鈴木 亜紀子 (名古屋大学耳鼻咽喉科)

分科会員 星 野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

分科会員 村 井 和 夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

分科会員 喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

分科会員 岡 本 牧 人 (北里大学耳鼻咽喉科)

分科会員 宇佐美 真 一 (信州大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

1993年の特発性両側性感音難聴全国調査結果をもとに、その後の経過につき再度調査検討を行った。男性10人、女性13人、合計23人の長期経過が明らかになり、初診時の年齢は平均41.3歳、最終時の年齢は平均51.6歳であった。500Hz、1kHz、2kHzの3分法平均聴力は初診時、右 65.1 ± 23.2 dB、左 63.0 ± 23.8 dB、最終時、右 73.3 ± 23.6 dB、左 75.9 ± 24.6 dBであった。聴力の悪化は、若い年齢層に強く、初診時40歳以上の症例では、難聴の進行は平均的には極めて遅くなっていた。

【研究目的】

今まで、特発性両側性感音難聴と診断されてきた症例のうち、かなりのものが遺伝性難聴であることがわかってきた。しかし、遺伝性と診断できない症例は依然として多く、遺伝性難聴と特発性両側性感音難聴との関係については今後さらに検討が必要である。特発性両側性感音難聴の長期経過を明らかにすることは、遺伝性難聴との関係を知るうえにも重要なことであり、今回我々は、その長期経過について調べようとした。

【研究方法】

表1に示した特発性両側性感音難聴の診断基準により1993年を対象に1994年に全国調査が行われている。その2次調査ではそれぞれの症例の年齢、性別、めまいや耳鳴などの随伴症状の有無、オーディオグラムなどの調査が行われ、その記録は個人調査票として名古屋大学に保管されている。個人調査票には受診した病院や氏名、カルテ番号も残されているので、今回、その後の経過がどうか急性高度難聴調

査研究班の班員に、個人調査票のコピーと新しく作成した特難長期経過調査個人票を送付した。特難長期経過調査個人票には、最終診断時のオーディオグラムや、診断がその後、前庭水管拡大症やメニエール病に変更されたかどうかも記入できる欄を設けた。

その結果、受診が続かず長期経過が不明であった症例が多かったが、数年以上経過が追えた症例を6施設から合わせて23人集めることができた。

【倫理面への配慮】

調査にあたっては個人名は外に出ない。

【研究結果】

診断が変更になった症例はなかったが、特発性両側性感音難聴の疑い例から確実例になった例があった。

男性10人、女性13人、合計23人の初診時の年齢は 41.3 ± 19.3 歳、最終診察時の年齢は 51.6 ± 16.0 歳であった。経過月数としては 123 ± 74 月と約10年である。1例、その後の聴力の悪化により右耳に人工内耳手術を受けていた。

500Hz、1kHz、2kHzの3分法平均聴力は初診時、右 65.1 ± 23.2 dB、左 63.0 ± 23.8 dB、最終診察時、右 73.3 ± 23.6 dB、左 75.9 ± 24.6 dBであった。

図1が経過月数と右変化dBの関係、図2が経過月数と左変化dBの関係を示す。変化dBが正の場合は悪化、負の場合は聴力が良くなったことを示す。人工内耳手術を受けていた右1耳は、図1から除いている。図1にはゆるい正の相関 ($p = 0.0419$) を認めたが、図2では、有意な相関関係とはいえなかった。 ($p = 0.0912$)

図3は、右変化dBと左変化dBの関係を示す。

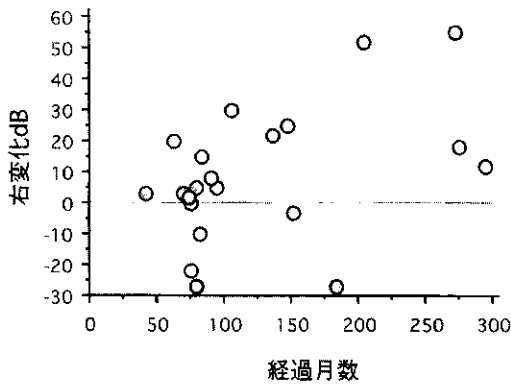


図1 経過月数と右変化dB（3分法）の関係

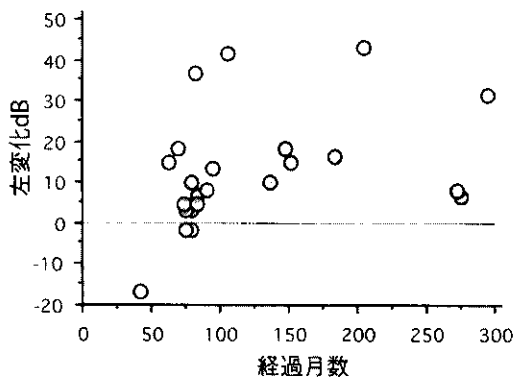


図2 経過月数と左変化dB（3分法）の関係

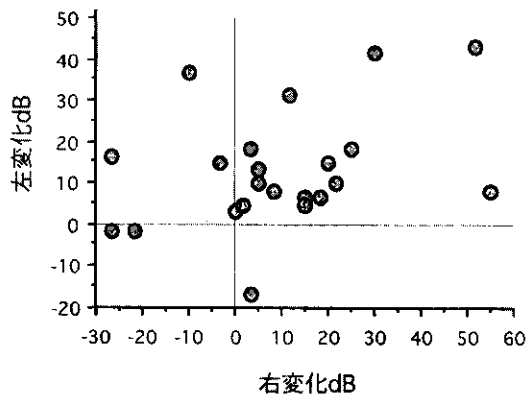


図3 右変化dBと左変化dBの関係

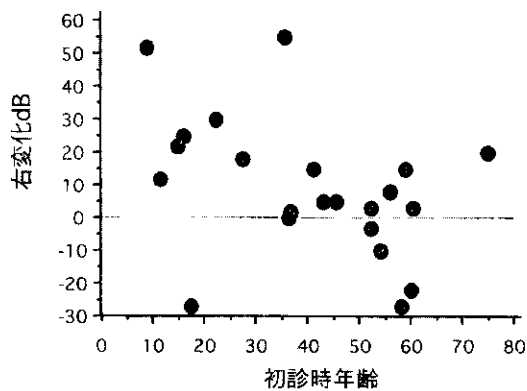


図4 初診時年齢と右変化dB（3分法）の関係

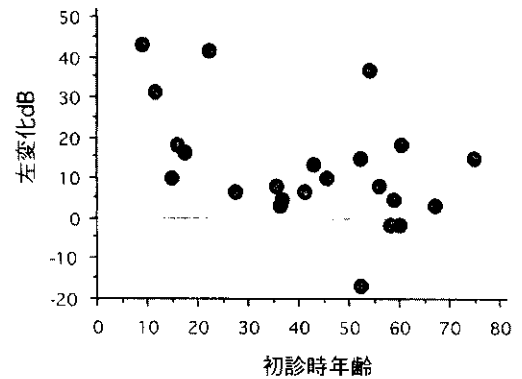


図5 初診時年齢と左変化dB（3分法）の関係

右変化dBが正（悪化例）は左変化dBも正であった例が多かったが、相関関係としては、統計学的に有意とはいえなかった。（ $p=0.098$ ）

図4が初診時年齢と右変化dBの関係、図5が初診時年齢と左変化dBの関係を示す。聴力の悪化は、若い年齢層に強く、初診時40歳以上の症例では、難聴の進行は平均的には極めて遅くなっていることがわかった。（図4, $p=0.0661$ 、図5, $p=0.0230$ ）

オーディオグラムにはいろいろな型のものが含まれており、オーディオグラム型と長期経過との関係をみたが、特別な関係をみつけることはできなかった。

[考 察]

1993年の全国調査は、突発性難聴、特発性両側性感音難聴、ムンプス難聴、免疫異常に伴う難聴を対象としていた。特発性両側性感音難聴は、突発性難聴やムンプス難聴のように結果がはやく出る疾患と異なり長期に経過観察が必要な疾患であるが、全国調査においても初診時と最終診察時との期間は3年以内のものがほとんどであった。今回、班員の施設を対象に調査を行っても長期に経過が追えていた症例は少なかったが、全国調査結果をもとに長期経過23例を集めることができた。全国調査結果を大切に保管していく必要性を再認識した。

表1にあるようにオーディオグラムで聴力の悪化を認めたものを確実例、そうでないものを参考例としている。今回、参考例が含まれていたとはいえ、平均聴力の悪化は若年層を除くと小さいものであった。若年層に聴力悪化をきたす例が多く、今後、前庭水管拡大症やコネキシン26異常など遺伝性のものとう関係しているかなど、全国レベルでの調査が必要である。

厚生省特定疾患 特発性両側性感音難聴
診断規準とその解説

A 診断規準

特発性両側性感音難聴とは次の3条件を満たす感音難聴のことである。

- 1 進行性であること
- 2 原因不明であること
- 3 両側性であること

B 註

1 進行性について

進行性はオーディオグラムによって追跡確認されたものであることを必要とする。進行の速度は問われないが上記の理由で、とりあえずはかなり急速に進行するもの、又はその時期を持ったもの具体的対象とする。又、時期によって多少の変動をくり返すものでも全体として悪化の傾向を示すものは含まれる。

2 原因不明について

原因不明とはその発症に明らかな時期的因果関係を持って難聴原因としての既知の外的因子（例えば騒音、外傷、中毒など、発現機構の明らかなもの）が関与していないことの意味である。他疾患に合併したと思われるものでも、その因果関係が明瞭でないものは含まれる。同じ理由で家族性難聴は含まれるが、年齢変化と思われるものは除く。

3 両側性について

両側性とは常に両側が同様な病像を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。従って両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

4 除外条件

- (I) めまい発作をくりかえすもの
- (II) 定型的突発性難聴
- (II) ひんぱんに発作性聴力変動をくり返すもの

[結 論]

特発性両側性感音難聴は長期に経過を追っていく必要があり、全国調査は極めて有効な手段である。

今後、全国レベルで遺伝性難聴との関係を明らかにしていく必要がある。

[参考文献]

- 1) 立木 孝、神崎 仁：特発性両側性感音難聴の進行様式について。厚生省特定疾患 特発性両側性感音難聴調査研究班 昭和53年度研究報告書 23-27, 1979.
- 2) 鳥山 稔、一戸保子、小出和生：特発性難聴の長期観察。厚生省特定疾患 特発性の感音難聴調査研究班 昭和54年度研究報告書 56-61, 1980.
- 3) 立木 孝、佐藤護人：小児感音難聴の非進行例 — 長期観察の成績 —。厚生省特定疾患 特発性の感音難聴調査研究班 昭和56年度研究報告書 31-39, 1982.
- 4) 岡本 牧人、西端慎一、設楽哲也：原因不明の進行性感音難聴 — 難聴の進行について —。厚生省特定疾患 特発性の感音難聴調査研究班 昭和56年度研究報告書 189-195, 1982.

[研究発表]

- 〈論文発表〉
なし
- 〈学会発表〉
なし

[知的所有権の取得状況]

- 〈特許取得〉
なし
- 〈実用新案取得〉
なし
- 〈その他〉
なし

人工内耳手術時に得られた外リンパにおけるヘルペスウイルス DNA の検索

分科会員 中 島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 杉 浦 彩 子・佐 藤 栄 祐

服 部 琢 (名古屋大学耳鼻咽喉科)

吉 川 哲 史・森 下 佳 洋

西 山 幸 廣 (名古屋大学病態制御研究施設ウイルス感染研究部門)

【研究要旨】

2001年7月から9月の3ヶ月間で人工内耳挿入術を受けた5人より得られた外リンパからDNAを抽出しreal-time PCRにてサイトメガロウイルスを中心としたヘルペスウイルスDNAの検索を行った。先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症と診断されていた3歳男児の外リンパよりCMV DNAが検出された。

【研究目的】

人工内耳挿入術の適応となるような高度感音難聴の原因、病態は未だほとんどの場合不明である。感音難聴の原因の一つとしてウイルス感染は以前より重要視されており、特に先天性に両側の高度感音難聴をきたし、頻度も高いウイルスとしてCMVがあげられる。先天性CMV感染症は症候性と非症候性の2タイプに分けることができ、非症候性は全体の90%を占めるといわれているが、出生時に明らかな症状がないため診断のつかないことも多い。今回我々は症候性の先天性CMV感染症の男児と非症候性の先天性CMV感染症疑いの男児を含む5人より同意を得て、人工内耳挿入術中に外リンパを採取し、real-time PCRにてウイルスDNAの検出が可能かどうか調査した。

【研究方法】

表1に示すように、2001年7月から9月までの3ヶ月間に名古屋大学医学部耳鼻咽喉科にて人工内耳挿入術を受けた4人の小児と幼少時からの原因不明の左高度感音難聴後の遅発性内リンパ水腫で迷路破壊術を行った19歳女性の計5人より本人または両親の同意を得て外リンパを採取した。症例1は出生時に血小板減少症と全身の点状出血が認められ、母体と患児のCMV IgMが陽性だったため症候性の先天性

No.	年齢	性別	疾患
1	3	男	先天性サイトメガロウイルス感染症
2	4	男	原因不明の先天性高度感音難聴
3	2	男	先天性サイトメガロウイルス感染症(疑)
4	3	女	原因不明の先天性高度感音難聴
5	19	女	原因不明の左感音難聴後遅発性内リンパ水腫

表1 症例

CMV感染症と診断された。症例3は1歳頃発育遅延で小児科で精査したところ、頭蓋内石灰化病変と高度感音難聴を認めたため非症候性の先天性CMV感染症を疑われていた。症例2と4は原因不明の先天性高度感音難聴で他に異常は認められなかった。

得られた外リンパの量は約10 μ lであった。同時に末梢血5mlと尿200 μ lも採取した。外リンパと尿は直ちに-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。末梢血からはその後速やかにFicoll-Paque液(Amersham Pharmacia Biotech)を用いてperipheral blood mononuclear cells (PBMCs)と血漿を分離し、-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。

外リンパ、尿、PBMCsよりそれぞれQIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN GmbH)を用いてDNAをBuffer AE100 μ lに溶出し、-20 $^{\circ}$ Cにて保存した。CMVのreal-time PCRのプライマー、プローブは全初期抗原(IE)2領域に設定し、Sequence Detector v1.6(PE-ABI)にてPCR、データ解析を行った。

血漿を用いてCMV IgG及びIgMをEIA法にて測定した。

【倫理面への配慮】

研究内容の概要に関して名古屋大学医学部倫理委員会委員長の許可を得ており、本人及び両親に十分な説明をし、同意を得られた方を対象としている。

【研究結果】

表2に示すように、症例1の先天性CMV感染症の男児の外リンパより3コピー/ μ lのCMV DNAが

No.	外リンパ	PBMCs	尿	CMV IgG	CMV IgM
	コピー数/ μ l	コピー数/0.5ml	コピー数/ml		
1	3	検出されず	検出されず	陽性	陰性
2	検出されず	検出されず	検出されず	陰性	陰性
3	検出されず	15	検出されず	陽性	陰性
4	検出されず	検出されず	検出されず	陽性	陰性
5	検出されず	18	検出されず	陽性	陰性

表2 CMV DNA 結果

検出されたが、尿及びPBMCsからは検出されなかった。症例3の先天性CMV感染症疑いの男児と症例5の内リンパ水腫の女性ではPBMCsよりCMV DNAが検出された。

HHV 6 についても検索を行ったが、外リンパ、PBMCs、尿のいずれからも検出されなかった。

[考 察]

今まで外リンパ、内リンパを含む内耳におけるウイルス検索の報告は少なく、我々の渉猟視得た限りでは、Davisらによる1979年及び1987年にそれぞれ生後1ヶ月、4ヶ月に先天性CMV感染症で死亡した乳児の内耳液からCMVが分離されたという報告、Bachorらによる白血病に後天性CMV感染症を併発し死亡した3歳女児の側頭骨よりPCRにてCMV DNAが検出されたという報告、Wellingらによるメニエル病の手術症例22例中2例の内リンパ囊からHSV DNAが検出されたという報告がある。しかし先天性CMV感染症の例はいずれも1歳未満で剖検例であり、生体の外リンパよりCMV DNAが検出されたのは初めてであり、また3歳というのもこれまでの報告の中では最年長であった。

先天性CMV感染症における難聴の主な障害部位は内耳と考えられているが、生後すぐに残聴があっても進行する例もあり、聴覚障害発生の機序についてはウイルス増殖による直接的な細胞破壊の他に、免疫反応の関与も示唆されており、不明な点も多い。今回の症例は生後3ヶ月の時点でABRの無反応(90dB)を指摘されており、特にその後の進行などは認めていないが、3歳においても外リンパよりCMV DNAが検出されたということはウイルスの持続感染や再活性化がやはり進行する機序に関連すると考えられる。

Juanらは先天性CMV感染症の中耳炎症例で、中耳液からもCMV DNAが検出されたという報告をしており、今回の症例では中耳液の貯留は認めなかったが、今後は中耳液や中耳粘膜も採取して検討していくべきであると考えられた。

また今回3コピーと検出感度の限界での検出であったため、今後外リンパの採取方法、DNAの抽出

方法、PCRの方法をそれぞれ検討し直し、より感度、精度の高い物に改善して検索を行っていく必要がある。

[結 論]

- 1 人工内耳挿入術中などに採取できた生体からの微量の外リンパでウイルスDNAの検索を行った。
- 2 先天性サイトメガロウイルス感染症の3歳男児の外リンパよりCMV DNAが検出された。

[参考文献]

1. Bachor E, Sudhoff H, Litschel R, Karmody CS: The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry and polymerase-chain reaction. *International J Pediatric Otorhinolaryngol* 55: 215-224, 2000
2. Davis LE, Rarey KE, Stewart JA, McLaren LC: Recovery and probable persistence of cytomegalovirus in human inner ear fluid without cochlear damage. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:380-383, 1987
3. Davis LE, James CG, Fiber F, McLaren LC: Cytomegalovirus isolation from a human inner ear. *Ann Otol* 88: 424-426, 1979
4. Davis LE, Johnsson L, Kornfeld M: cytomegalovirus labyrinthitis in an infant: Morphological, virological, and immunofluorescent studies. *J Neuropathol and Experimental Neurol* 40: 9-19, 1981
5. Embil JA, Goldbloom AL, McFarlane ES: Isolation of cytomegalovirus from middle ear effusion. *J Pediatrics* 107: 435-436, 1985
6. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Briff WJ, Pass RF: Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatrics* 130: 624-630, 1997
7. Rarey KE, Davis LE: Temporal bone histopathology 14 years after cytomegalic inclusion disease: A case study. *Laryngoscope* 103:904-909, 1993
8. Stagno S: Cytomegalovirus, in Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1995, pp312-353
9. Tanaka N, Kimura H, Iida K, Saito Y, Tsuge I, Yoshimi A, Matsuyama T, Morishima T: Quantitative analysis of cytomegalovirus load using a real-time PCR assay.

J Medical Virology 60:455-462,2000

10. Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW: Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Meniere's disease patients. Am J Otol 15: 639-643, 1994

11. 荒尾はるみ、別府玲子、村橋けい子：先天性サイトメガロウイルス感染症と感音難聴. 耳鼻臨床 90: 4:391-398,1997

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

なし

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

外リンパ瘻の検討 — 特発性例の検討 —

分科会員 阪上 雅史

共同研究者 瀬尾 徹・野出 美知子 (兵庫医科大学耳鼻咽喉科)

〔研究要旨〕

外リンパ瘻確実例 (n=18) の28%を占める、明らかな誘因がない特発性外リンパ瘻 (n=5) について検討した。特発性外リンパ瘻を疑ったきっかけは、pop音、流水音耳鳴、既知の前庭性疾患では説明できない頭位眼振の存在であった。また外リンパの漏出部位として *fissula ante fenestram*、正円窓窩近傍の *microfissure*、アブミ骨底板の孔など、解剖学的な異常部位からのものが多かった。

〔研究目的〕

外リンパ瘻は中耳腔と外リンパ腔とが交通し、難聴や平衡障害などの内耳症状を引き起こす疾患である。急性感音難聴を引き起こすが、手術適応があり、突発性難聴などのほかの内耳疾患と一線を画するものである。主として圧変化の既往を持つものが多いが、特発性のものも24～51%^{1)~6)}に存在し決してまれなものではない。これらを明らかにすることは原因不明感音難聴の解明の一助となると思われる。

〔研究方法〕

1995年3月から2001年11月までの6年8ヶ月の間兵庫医科大学耳鼻咽喉科および宝塚市立病院耳鼻咽喉科において外科的に外リンパの漏出を確認した18例のうち、明らかな誘因を認めなかった特発性外リンパ瘻5例(28%)を対象とした。その初発症状、手術所見などについて検討した。

〔倫理面への配慮〕

データを集計するにあたり対象患者の個人情報外部へ漏出せぬよう留意した。

〔結 果〕

初発症状および診断の契機を表1に示す。いずれも朝に発症する傾向があった。症例2と5は目覚めたときに耳鳴に気づき、睡眠中の発症が予想された。

症例1と3は早朝臥床中であっても覚醒状態で気づいたと訴えている。症例4は作務中で明らかに覚醒中に気づいた。pop音が2例に、流水音耳鳴が3例に認められ、5例中4例はこれらが診断のきっかけとなった。また1例は一定傾向のないさまじまに変化し既知の前庭性疾患で説明がつかない頭位眼振の存在で外リンパ瘻を疑った。

術中の所見を表2に示す。症例1はアブミ骨底板の骨欠損部より、症例2は *fissula ante fenestram* より、症例5は正円窓窩の *microfissure* からの漏出と思われ、これら3例は解剖学的異常部位からの漏出であった。

表1. 症例

症例	年齢、性	発症	初発症状	診断の契機
1	58M 左	明け方、突然pop音が出た、すぐに難聴に気づいた。	pop音	pop音
2	47M 左	目覚めた時に耳鳴に気づいた、夕方自動車を運転中に難聴が出た。	流水音耳鳴	流水音耳鳴
3	55F 左	明け方、耳鳴が出た、起き上がらうとするときがあった。	一定の傾向のない頭位眼振	一定の傾向のない頭位眼振
4	29M 右	当直中、車庫に仕事をしているとpop音が出た。	pop音、流水音耳鳴、変動性難聴	pop音、流水音耳鳴、変動性難聴
5	50M 左	目覚めると耳鳴に気づいた。	流水音耳鳴、変動性難聴	流水音耳鳴、変動性難聴

表2. 術前後の聴力と術中所見

症例	聴力(3分法、dB)		術中所見	漏出部位
	手術直前	術後		
1	115.0	115.0	アブミ骨底板中央より漏出	アブミ骨底板の欠損部
2	81.7	27.5	卵円窓前上方より漏出	<i>fissula ante fenestram</i>
3	80.0	51.2	正円窓窩に液体の貯留	正円窓膜
4	83.3	18.3	卵円窓後上部の輪状筋より漏出	卵円窓膜
5	53.3	20.0	正円窓窩下壁から漏出	正円窓窩の <i>microfissure</i>

〔考 察〕

誘因が明らかでない外リンパ瘻の診断は困難であるが、問診によってpop音や流水音耳鳴を認めたものが4例あり、やはりこれらは外リンパ瘻を疑う根拠となりうると思われる。通常これらは圧変化の既往のない患者には積極的に聞き出さないことがあるが、急性感音難聴でもこれらの点に留意し注意深い問診が必要と思われた。また既知の前庭性疾患では説明できない頭位眼振の存在も同様に外リンパ瘻をうたがう根拠となった。これらが存在する場合は積

極的に鼓室試験開放術を施行してもよいと思われる。正円窓窩の microfissure⁷⁾ や卵円窓前方の fissura ante fenestram⁸⁾ はヒト側頭骨に組織学的に認められる中耳と外リンパ腔とを交通する間隙である。この間隙は外リンパ瘻を引き起こすとされ、生前の臨床所見と側頭骨病理の関連から急性発症の難聴やめまいとの関連が指摘されてきた⁹⁾。一方では関連しないとする報告もあるが¹⁰⁾、少なからず臨床例の報告^{11), 12)}もあり、今回も正円窓窩の microfissure と fissura ante fenestram が1例ずつ存在したので、まれながら存在すると考えるほうが妥当と思われる。

いっぽうアブミ骨底板は先天的に骨性の欠損することが知られ、gusher や中耳炎から内耳炎への波及ルートとして知られている¹³⁾。しかし急性感音難聴として外リンパ瘻を引き起こしたという報告はない。今回アブミ骨底板の欠損からの漏出があったので、ここも外リンパ瘻の部位として起こりうると思った。

このように明らかな圧変化の既往のない特発性の外リンパ瘻5例中3例は、微少な間隙や先天性の骨欠損という解剖学的異常からの漏出であった。これらの部位はもともと脆弱であり、外リンパの漏出をきたしやすいのではないかと考えた。

[結 論]

pop音、流水音耳鳴、既知の前庭性疾患では説明できない頭位眼振の存在は特発性外リンパ瘻を疑う根拠となりうる。また特発性外リンパ瘻は fissula ante fenestram、正円窓窩近傍の microfissure、アブミ骨底板の孔など、解剖学的な異常部位からの漏出したものが多かった。

[参考文献]

- 1) 瀬尾 徹、足達亜貴子、曾根美恵子、ほか：外リンパ瘻手術症例の聴平衡機能に関する検討。日耳鼻。104: 1135-1142, 2001
- 2) Goto F, Ogawa I, Kunihiro T, et al.: Perilymph fistula - 45 case analysis. *Auris Nasus Larynx* 28: 29-33, 2001
- 3) Fitzgerald DC, Getson P, Brasseux CO: Perilymphatic fistula: a Washington, DC, experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 830-837, 1997
- 4) 深谷 卓、野村恭也：特発性外リンパ瘻の臨床像。日耳鼻。91:233-239, 1988
- 5) Shelton C, Simmons FB: Perilymphatic fistula: The Stanford experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 105-

108, 1988.

- 6) Seltzer S, McCabe BF: Perilymphatic fistula: The Iowa experience. *Laryngoscope* 94: 37-49, 1986.
- 7) Okanao Y, Myers EN, Dickson DR: Microfissure between the round window niche and posterior canal ampulla. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 49-57, 1977
- 8) Gulya AJ, Schuknecht HF: The inner ear. In eds Gulya AJ, Schuknecht HF. *Anatomy of the temporal bone with surgical implications*. 2nd ed. pp129-160. The Parthenon Publishing, New York, 1995
- 9) Kohut RI, Hinojosa R, Ryu JH: Perilymphatic fistulae: A single-blind clinical histopathologic study. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 42: 148-152, 1988
- 10) El Shazly MAR, Linthicum Jr, FH: Microfissures of the temporal bone: Do they have any clinical significance? *Am J Otol* 12: 169-171, 1991
- 11) Kamerer DB, Sando I, Hirsch B, et al: A perilymph fistula resulting from microfissures. *Am J Otol* 8: 489-94, 1987
- 12) Kohut RI, Hinojosa R, Thompson JN, et al: Idiopathic perilymphatic fistulas. A temporal bone histopathologic study with clinical, surgical, and histopathologic correlations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 412-420, 1995
- 13) Hipskind MM, Lindsay JR, Jones TD, et al: Recurrent meningitis and labyrinthine gusher, related to congenital defects of the labyrinthine capsule and stapes footplate. *Laryngoscope* 86: 682-689, 1976

[研究発表]

<論文発表>

瀬尾 徹、足達亜貴子、曾根美恵子、ほか：外リンパ瘻手術症例の聴平衡機能に関する検討。日耳鼻。104: 1135-1142, 2001

<学会発表>

第111回 日本耳科学会

[知的所有権の取得状況]

<特許取得>

なし

<実用新案取得>

なし

<その他>

なし

ムンプスウイルスによる難聴

分科会員 福田 諭 (北里大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 千田 英二・黒田 努
 柏村 正明
 古田 康 (北里大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

ムンプス難聴は急性高度難聴の原因の一つであるが、一方では突発難聴症例の中にムンプス不顕性感染によるものが存在するといわれている。われわれは従来より難聴予防という立場からムンプス予防接種の重要性を強調してきた。そこで今回、突発難聴69症例における抗ムンプスIgM抗体陽性頻度ならびに同時に抗ムンプスIgG抗体陽性頻度を測定できた58例についてretrospectiveな検索を行った。抗ムンプスIgM抗体は陽性5例(7.2%)、偽陽性2例(2.9%)、陰性62例(89.9%)であった。抗ムンプスIgM抗体陰性の52例中抗ムンプスIgG抗体陰性が8例(15.3%)の頻度で存在することが明らかとなった。

【研究目的】

ムンプス難聴は、急性高度難聴の原因の一つで病態は内リンパ迷路炎とされるが一方、突発難聴症例の中に、ムンプス不顕性感染によるものが存在するといわれている。われわれは従来より難聴予防という立場からムンプス予防接種の重要性を強調してきた。そこで今回、突発難聴69症例における抗ムンプスIgM抗体陽性頻度、ならびに同時に抗ムンプスIgG抗体を測定できた58例についての検索を行い、突発難聴症例の中におけるムンプス不顕性感染の頻度を明らかにし、抗ムンプスIgM抗体ならびにIgG抗体の検索結果から抗ムンプスIgM,G抗体陰性例におけるvaccine failure、再発の可能性についても分析した。

【研究方法】

retrospective study。1992年2月から1999年12月までに当科及び関連病院を受診した突発難聴患者69例の初診時における抗ムンプスIgM抗体、ならびに同時に抗ムンプスIgG抗体を測定できた58例の同抗体陽性頻度についてあわせて検討した。69例の内訳は、男性42例、女性27例で、年齢は4才

から81才(中間:42才)であった。発症から初診(抗体測定時)までの期間は0から63日(中間:4日)であった。69例の平均聴力レベルは74.4dBであり、その内訳は40dB以下:5例、40~60dB:10例、60~90dB:39例、90dB以上:15例であった。

抗ムンプスIgM抗体、ならびにIgG抗体は(株)SRLに依頼、測定した。方法は固相化酵素抗体法で、判定は抗ムンプスIgM抗体は抗体指数0.8未満:陰性、0.8~1.2:偽陽性、1.2を越える:陽性であり、抗ムンプスIgG抗体は抗体指数1.9以下:陰性、2.0~3.9:偽陽性、4.0以上:陽性である。

【倫理面への配慮】

患者の個人情報に漏洩することの無いよう配慮した。

【研究結果】

抗ムンプスIgM抗体は陽性5例(7.2%)、偽陽性2例(2.9%)、陰性62例(89.9%)であった。偽陽性は再検されていなかった。また抗ムンプスIgG抗体は検索した58例について抗ムンプスIgM抗体が陽性、偽陽性、陰性であった症例ごとに解析した。その結果抗ムンプスIgM抗体が陽性、偽陽性であった4例、2例は何れも抗ムンプスIgG抗体が陽性であった。抗ムンプスIgM抗体が陰性であった52例中、抗ムンプスIgG抗体陰性が8例(15.3%)、抗ムンプスIgG抗体偽陽性が8例(15.4%)、陽性が36例(15.4%)という結果であった。CF抗体ペア血清の結果から陽性であった症例が1例あったが、ここでは抗ムンプスIgM抗体陽性頻度のみについて検討したのでIgM抗体陽性例には入れなかった。

【考 察】

今回の結果は、Nomuraら1)(3/53、5.7%)、Okamotoら2)(9/130、6.9%)の抗ムンプスIgM抗体陽性頻度の結果よりわずかに高い陽性率を示した

がほぼ同様であり、突発難聴の約5～7%はムンプス不顕性感染による可能性が高いと思われる。厚生省班における臨床疫学的な調査研究によるとわが国における突発性難聴の頻度は年間24000人と推定計算されている。このことより年間約1200～1700人の方はムンプス不顕性感染によって難聴になっていると類推できる。また検査結果が偽陽性であった例については、他のウイルス性疾患での再検査で陽性であった症例を経験しており、保存血清による再検査が必要であったと考える。また抗ムンプスIgM抗体が陽性、偽陽性であった6例は何れも抗ムンプスIgG抗体が陽性で通常の既感染のパターンと考えられた。興味深いことに抗ムンプスIgM抗体が陰性であった52例中、抗ムンプスIgG抗体陰性が8例(15.4%)も存在したことである。ムンプス感染、ムンプスワクチン接種いずれもなかったか、ワクチン接種後のprimary vaccine failure, secondary vaccine failureである可能性が考えられる。いずれにしてもこうしたムンプスにnaiveな症例が15%程度いることが確認された。突発難聴の再発は少ないと言われているが、こうした症例は1回目のアタックが血管障害で、2回目のアタックがムンプス不顕性感染によって起こりうる可能性は否定できない。ムンプスによる難聴は他の感音難聴と明らかに異なり、予防接種にて確実に予防可能である。ムンプス顕性・不顕性感染に伴う難聴の予防という立場から、予防接種の重要性を強調したい。

【結 論】

今回、突発難聴69症例における抗ムンプスIgM抗体陽性頻度ならびに同時に抗ムンプスIgG抗体陽性頻度を測定できた58例についてretrospectiveな検

索行った。抗ムンプスIgM抗体は陽性5例(7.2%)、偽陽性2例(2.9%)、陰性62例(89.9%)であった。抗ムンプスIgM抗体陰性の52例中抗ムンプスIgG抗体陰性が8例(15.3%)の頻度で存在し、これらの症例はムンプス感染、ムンプスワクチン接種いずれもなかったか、vaccine failureである可能性が考えられ、予防接種の重要性を改めて強調したい。

【参考文献】

- 1) Nomura Y, Harada T, Sakata H et al : Sudden deafness and asymptomatic mumps. Acta Otolaryngol(Stockh) suppl 456:9-11,1988
- 2) Okamoto M, Shitara T, Nakayama M et al : Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. Acta Otolaryngol(Stockh) suppl 514:45-48,1994

【研究発表】

〈論文発表〉

Fukuda S, Chida E, Kuroda T, Kashiwamura M, Inuyama Y : An anti-mumps IgM antibody level in the serum of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Auris Nasus Larynx 28 Suppl:3-5, 2001

〈学会発表〉

第46回 聴覚医学会

【知的所有権の取得状況】

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし