

図1 ムンプスワクチン供給数（厚生労働省医薬局調べ、2002）

抗ムンプスIgM抗体測定

わが国における抗ムンプスIgM抗体の測定は厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班において国立予防衛生研究所の杉浦 山田 伊藤らによって開発 報告された。これはIgM固相化プレートをを用いた捕捉法 (EIA) で ムンプス中和抗体陰性の幼児45例の平均値+3 SD をcut off値とし、抗体指数1.2以上を陽性としたものである。リウマチ因子による偽陽性は無く特性が高いとされる。しかしわすかの例で異種動物血清に反応する因子としか考えられない偽陽性例があること 卵の成分に対する抗体のある例で 偽陽性を呈することがあるとされる。ムンプス罹患血清70例の検討では罹患後3ヶ月程度まで抗ムンプスIgM抗体陽性は持続し 1例 (14%) で5ヶ月まで持続した例があったとされる。一般には3~4ヶ月後に速やかに陰性化するとされる。現在はcomercial baseで施行されているか 当科関連病院症例で 抗HCV抗体が極めて高い症例で 5ヶ月以上抗ムンプスIgM抗体が陽性であった症例を経験している。また内田らも 低い価ながら (2.30~1.60) 陽性が1年3ヶ月持続している例を報告している。こうした例は少ないか検討が必要と考えられ 非特異的反応やもともとのcut off値の設定などが問題となっている可能性もある。

考 察

ムンプス難聴が増加傾向にあり、最近の報告数も少なくなく、また不顕性感染による症例も突発難聴症例にあることから ムンプス難聴診断基準の整備は実地臨床上重要である。抗体検査の普及 簡便性を考慮すると ペア血清による診断よりは 抗ムンプスIgM抗体の測定の方が有用性に優れていると考えられる。したがってムンプス難

聴診断基準は1987年以後の改訂の時期にきていると考えられた。具体的には確実例の (2) (ペア血清による2~3週間後の診断) は除き 準確実例 (抗ムンプスIgM抗体陽性) を確実例の (2) に持っていていっても実地臨床上問題は無いと思われる。

また抗ムンプスIgM抗体の測定においては 頻度は少ないものの、特異な経過を示すことあり再検討も必要である。一方ワクチンによる難聴予防は予防医学的見地から非常に重要であると考えられる。

結 論

ムンプス難聴診断基準は15年以上改訂されておらず、実情に即してワーキンググループを立ち上げ、若干改正する方向で検討を加えるのが望ましいと結論した。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

- 福田 論 特集 急性感音難聴 5 ムンプス難聴
耳鼻咽喉科 頭頸部外科 74 856-861,
2002
- 福田 論 ムンプスと難聴 Medical Practice
19 1216, 2002
- 福田 論 耳鼻咽喉科におけるウイルス感染症への
対応 ENT Today 10 1-3, 2002

2 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

非特異的経過を呈したムンプス難聴症例

分担研究者 福田 諭

(北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学分野)

共同研究者 千田 英二、坂本 徹、松村 道哉、古田 康

(北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学分野)

研究要旨

突発難聴または高度感音難聴にて抗ムンプスIgM抗体価が陽性である症例において、従来報告されているムンプス難聴の臨床的特徴である、一側性であること、高度難聴または聾であること、改善しないこと、障害部位は内耳障害であることとは異なる経過を呈したと考えられる症例を経験した。症例の内訳は高度難聴か改善した症例、聾において内耳機能が正常である症例、ムンプスIgM抗体価の持続陽性例である。

研究目的

- 1 一側聾から聴力が著明に回復した症例
- 2 聾であるにもかかわらず耳音響放射が陽性であった症例
- 3 抗ムンプスIgM抗体価が持続陽性を呈した症例

これらの非特異例からムンプス難聴の病態を再検討した。

対象・方法

2002年12月までに突発難聴または高度感音難聴にて抗ムンプスIgM抗体価が陽性である症例において経過が非特異的であると考えられた4例である。非特異的とは従来報告されているムンプス難聴の臨床的特徴とは異なる経過を呈した症例であり、すなわち高度難聴か改善、内耳機能が正常、ムンプスIgM抗体価の持続陽性である。

またムンプスIgM抗体価の測定は免疫酵素抗体(Enzyme Immuno Assay)法(EIA)抗体の測定法により、試薬にはテンカ生研キットを使用した。IgM抗体価は0.80未満を陰性、0.80～1.20を疑陽性、1.21以上を陽性とした。耳音響放射(OAE)の測定にはOtodynamics社製ILO88、92を用いた、平均聴力は

250kHz～4kHzの5周波数算術平均である。

研究結果

表1に非特異的経過を示した4例の所見のまとめを示す。

全例、EIA法によりムンプスIgM抗体価が陽性であり、ムンプス不顕性感染と考えられた。また全例ともMRIは正常で初診時ABRは無反応であった。症例1、2は初診時、中等度難聴でその後聾となり回復した症例。症例3、4は聾でOAEが陽性であった症例。症例1、4は抗ムンプスIgM抗体価が持続陽性であった症例である。以下に各症例の経過を示す。

症例1は54歳男性で突然の難聴を自覚、同日午後当科を初診し高音障害型感音難聴を認めたため即日突発性難聴に準じて加療したが、聴力は悪化し第6日病日には聾となった。しかしその後聴力は急速に改善し始め、発症17日には平均20dBまで著明回復した。ムンプスIgM抗体価はEIA法で11.03と高値陽性を示し、ムンプス不顕性感染による突発難聴(ムンプス難聴準確実例)と

表1 非特異的経過を示した4例の所見のまとめ

	抗mumpsIgM(EIA)		初診時聴力 OAE	最終聴力 OAE
	初診時	最終受診時		
症例1 54 M	11.03	11.47 (11mo)	65dB (-)	22dB (+)
症例2 49 F	1.36	1.14 (2mo)	51dB ()	25dB (+)
症例3 5 M	2.61	1.55 (2mo)	聾 (+)	100dB (+)
症例4 13 F	5.79	3.75 (10mo)	聾 (+)	聾 (+)

診断した。しかし抗ムンプスIgM抗体価は11ヶ月後も持続高値を呈している。

症例2は49歳女性で突然の難聴を自覚し同日当科を初診。発症初日は平均55dBの感音難聴を認めたため即日突発性難聴に準して加療したが、聴力は急速に悪化し第3日病日目には聾となった。しかしその後聴力は徐々に改善し始め発症22日には治癒した。ムンプスIgM抗体価は136と陽性でムンプス不顕性感染による突発性難聴(ムンプス難聴準確実例)と診断した。

症例3は5歳男児でTVの音量が大きいことに気付き精査目的に当科紹介された。難聴の発症は不明であるか抗ムンプスIgM抗体価261と陽性で、聴力は聾にもかかわらず耳音響放射にて良好な反応を認めた。

症例4は13歳女性で半年前に流行性耳下腺炎に罹患後より左難聴を自覚し初診。抗ムンプスIgM抗体価は579と高値陽性で聴力は聾にもかかわらず耳音響放射にて良好な反応を認めた。抗ムンプスIgM抗体価は10ヶ月後も375と持続陽性を呈している。

考 察

ムンプス難聴では突発性難聴に準した治療が行われるが、その予後は一般には極めて不良で、そのほとんどは聾または高度難聴であり回復しないとされている。しかし、まれに聴力回復例が報告されている。聴力回復の予後因子として、難聴の程度と治療までの開始期間が重要とされている。症例1、2は聾からの著明改善例であり発症数時間後に治療が開始されたことと内耳障害が不可逆性変性に陥る前に改善したものと推察された。

ムンプス難聴の機序としては従来より血行性感染による蝸牛血管条の辺縁細胞障害とされている。本症例では聾であるにもかかわらず、良好な耳音響放射の反応を認めることよりその障害部位は内毛細胞、一次求心性線維、ラセン神経節、聴神経線維のいずれかもしくはこの組み合わせであると考えられ、このことからムンプスの血行感染の以外に神経への直接侵襲である可能性も示唆された。

通常IgM抗体価は感染後2～3ヶ月で陰性化するが、極めて稀ではあるが持続陽性例が報告されている。その原因としては不明であるが、IgM持

続陽性という病態もしくは測定上の問題かと考えられる。EIA法は現在最も高感度で信頼できる血清学的診断法であるが、わずかの症例において検査上の非特異反応として異種動物血清や卵の成分に対する抗体による偽陽性があることから、測定方法の問題点もありEIA法でIgM陽性でも注意が必要であることが示唆された。

結 論

ムンプス難聴は早期治療により聴力改善の可能性があること、難聴の機序としてウイルスの神経への直接侵襲の可能性があること、EIA法でIgM陽性でも検査の非特異反応の可能性に注意が必要であることが示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

- 1 論文発表
なし
- 2 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

日本人難聴患者におけるGJB2遺伝子変異 (SNPsを用いた解析)

分担研究者 宇佐美真一 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)
共同研究者 工 穰、大塚 明弘、浅村 賢二、弓削 勇
(信州大学医学部耳鼻咽喉科)
阿部 聡子、秋田 二朗、南場 淳司
(弘前大学医学部耳鼻咽喉科)

研究要旨

難聴の原因遺伝子として最も頻度が高いGJB2は60以上の変異が報告されている。頻度の高いGJB2変異は民族により異なることか知られ、欧米人に高頻度で見出される35delGは日本人には全く報告されていない。一方、日本人を始めとするアジア系民族には235delCが高頻度で見出されることが報告されている。今回、日本人難聴患者1227名におけるGJB2変異を検討するとともに日本人難聴患者に高頻度で見出される235delC変異に関してGJB2の近傍のSNPs(single nucleotide polymorphisms)を用いた解析によりfounder effectの有無を検討した。その結果、日本人の変異部位は欧米人に見出された変異部位と大きく異なっていることが明らかとなった。また、SNPs解析により235delCが高頻度で見出されるのはfounder effectによるものであることが示唆された。

研究目的

「遺伝子診断」は難聴の「正確な診断」「治療」「カウンセリング」に必要な不可欠なものとなっていくことか予測されるがそのためには日本人独自の難聴遺伝子変異のデータが必要である。今回、難聴の原因遺伝子として高頻度で見出されるGJB2遺伝子についてその変異部位をまとめる目的で研究を行った。

研究方法

外来を受診した感音難聴患者1227名に関して検討を行った。インフォームドコンセントの後に採血を行いDNAを抽出した。GJB2遺伝子のエクソンの部分の特異的なプライマーにより増幅し直接ノークエンス法により遺伝子変異を検索した。また

日本人に高頻度で見出される235delC変異に関してはGJB2の近傍のSNPs (single nucleotide polymorphisms)を用いた解析によりfounder effectの有無を検討した。

(倫理面への配慮)

- 1) 遺伝子診断、検査に際しては同意書を作成し研究対象者のインフォームドコンセントを得ている。
- 2) 当該研究課題に関しては学内(信州大学医学部)の倫理委員会承認されている。

研究結果

日本人難聴患者の中に合計13種類の変異が見出された。内訳はスリップ変異か1種類(Y136X)、フレームノック(deletion)変異か3種類(235delC, 176-191del16, 299-300delAT) およびフレームノック(insertion)変異か1種類(605ins46)、およびミスセンス変異が8種類(V37I, G45E, A49V, I71T, T86R, T123N, R143W, F191L)であった。このうち235delC変異がもっとも多く認められた。235delC変異に関して行ったSNP解析ではGJB2近傍のSNPとの相関関係が認められ共通先祖の存在が示唆された。

考察

現在欧米を中心に難聴の遺伝子解析が盛んに行われており次々と新しい遺伝子が報告されているが、現在報告されている難聴の遺伝子のほとんどは諸外国の家系から発見されたものであるが日本民族の遺伝的背景を考え合わせると日本人特有の難聴遺伝子が多数存在する可能性が考えられる。また今回の検討では同じ原因遺伝子であっても日本人難聴患者に見出される遺伝子変異は欧米での

報告とは異なることが明らかになった。*GJB2*遺伝子変異は民族により異なることが知られ現在までに60以上の変異が報告されているか、欧米人に高頻度で見出される35delGは日本人には全く報告されていない。一方、日本人を始めとするアノア系民族には235delCが高頻度で見出されることが報告されている。今回の検討でも欧米人における*GJB2*変異とは大きく異なっており13種類の変異のうち欧米人と共通しているものはわずかに2種類(V37I, R143W)に過ぎなかった。最近の報告では各民族に異なる変異を持った共通先祖の存在が示唆されているか (Van Laer L et al, A common founder for the 35delG *GJB2* gene mutation in connexin 26 hearing impairment, *J Med Genet* 38 515-8, 2001)、今回の我々の解析でも235delC変異はfounder effectである可能性が示唆された。

結 論

日本人難聴患者に見出される遺伝子変異は欧米での報告とは異なることが明らかになった。本研究に示されるように各々の民族は特有の遺伝的背景を持っている可能性が高く今後我が国で効率的に遺伝子検索や遺伝子診断を行っていく上で重要なデータになると思われた。

健康危険情報

該当なし。

研究発表

1 論文発表

Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, Van Camp G, Usmai S The *GJB2* deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation *Hum Genet* 2003, in press

2 学会発表

該当なし。

知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

脊髄小脳変性症を伴う症候群性遺伝性感音難聴

分担研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 八島隆敏、野口佳裕 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
融 衆大、石川 欽也、水澤 英洋 (東京医科歯科大学神経内科)

研究要旨

脊髄小脳変性症Spinocerebellar degeneration(SCD)は脊髄および小脳に病変の主座を持つ変性疾患であり、聴力障害を伴うことはないと考えられている。今回、原因不明両側感音難聴患者のうち脊髄小脳変性症を伴う症例について、聴覚検査所見および電気眼振図所見を呈示し、これまで報告された難聴を合併する小脳失調疾患と比較検討する。

研究目的

原因不明両側感音難聴患者のうち脊髄小脳変性症を伴う症例について、その聴覚および平衡機能検査結果を解析し、臨床的特徴をとらえ小脳変性症との関連について検討する。

研究方法

対象は当院神経内科にて脊髄小脳変性症と診断された患者の中で当科を受診し聴力検査を施行した49例のうち症候群性遺伝性感音難聴と考えられる3家系を対象とした。2家系は常染色体優性遺伝形式 1家系は孤発の皮質性小脳萎縮症であった。聴覚機能検査として純音聴力検査、語音聴力検査 歪成分耳音響放射(DPOAE)、聴性脳幹反応などを施行し 平衡機能検査として電気眼振検査を行った。

研究結果

家系1の発端者は症例1で、発達遅滞等の症状はいずれも見られず高学歴で死因は他病死である長寿家系であった。神経内科において遺伝性皮質性小脳萎縮症の診断がなされており 経過は40歳代頃から難聴となり、その後小脳症状が発症しているものが多くなっている。小児期は転びやすいなどの症状のみで聴力低下は認めない。検査結

果は、症例1ではほぼ水平のオーノオグラムを示し、症例2は皿型となっており、症例3では正常範囲内であった。ABRは症例1、2で施行し、I～III波の消失や、V波の潜時の左右差はなく、正常と判定される。DPOAEは症例1、2共に反応が無く、語音明瞭度については症例2のみに施行しており、最高明瞭度は右75dB、左は85dBで80%となっていた。(図1)

家系2は症例4が発端者でその兄弟にSCDと難聴を発症した家系で、遺伝性皮質性小脳萎縮症(Autosomal dominant-cerebellar atrophy)とされている。主訴は徐々に進行する難聴、歩行障害である。検査結果は、症例4 5共に水平ないし高音障害型のオーノオグラムを示していた。症例4のABRはI～V波間が左右ともに4msを越えており当施設の基準では延長している状態であった。DPOAEでは反応が無く、語音最高明瞭度検査は両耳とも80dBで右80%、左75%であった。(図2)

家系3は常染色体優性遺伝疑いの家系で 発端者は65歳の女性である。主訴は徐々に進行する難聴で、歩行障害も徐々に症状が進んでいるため当院神経内科を受診している。

家族歴に父親に難聴とふらつきがあったとのことであったが詳細不明である。オーノオグラムは水平に高音漸傾型が加わったものでABRはV波のみでDPOAEは反応無く語音最高明瞭度は両耳とも85dBで65%、70%であった。

電気眼振所見では、家系1の症例1、2 3(71、42 9歳)で視標追跡検査の左右 上下方向でそれぞれ階段状、失調性の動きが見られた。症例4、6は正常な所見となっている。視運動性眼振検査では症例2で解発良好であった

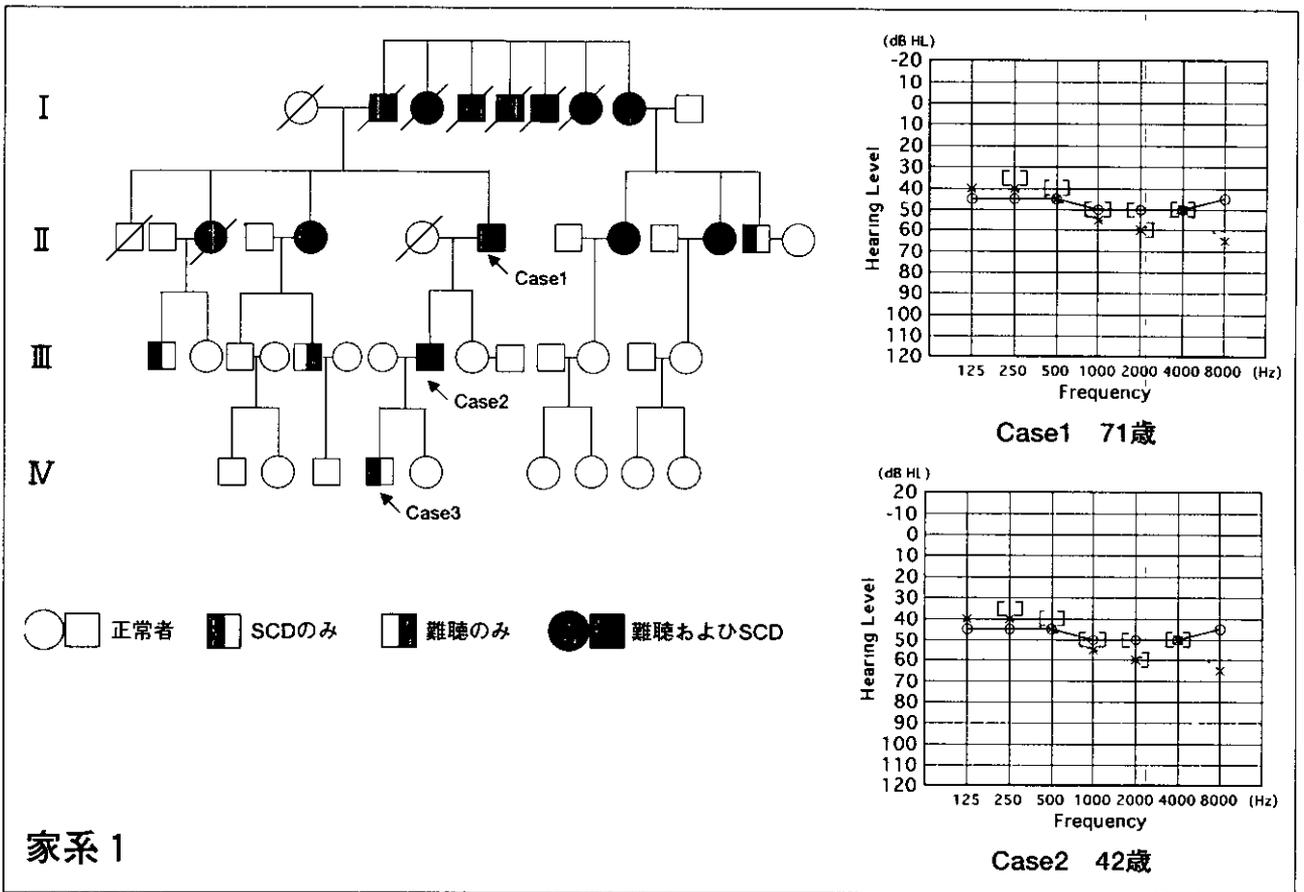


図1 家系図とオーディオグラム (家系1)

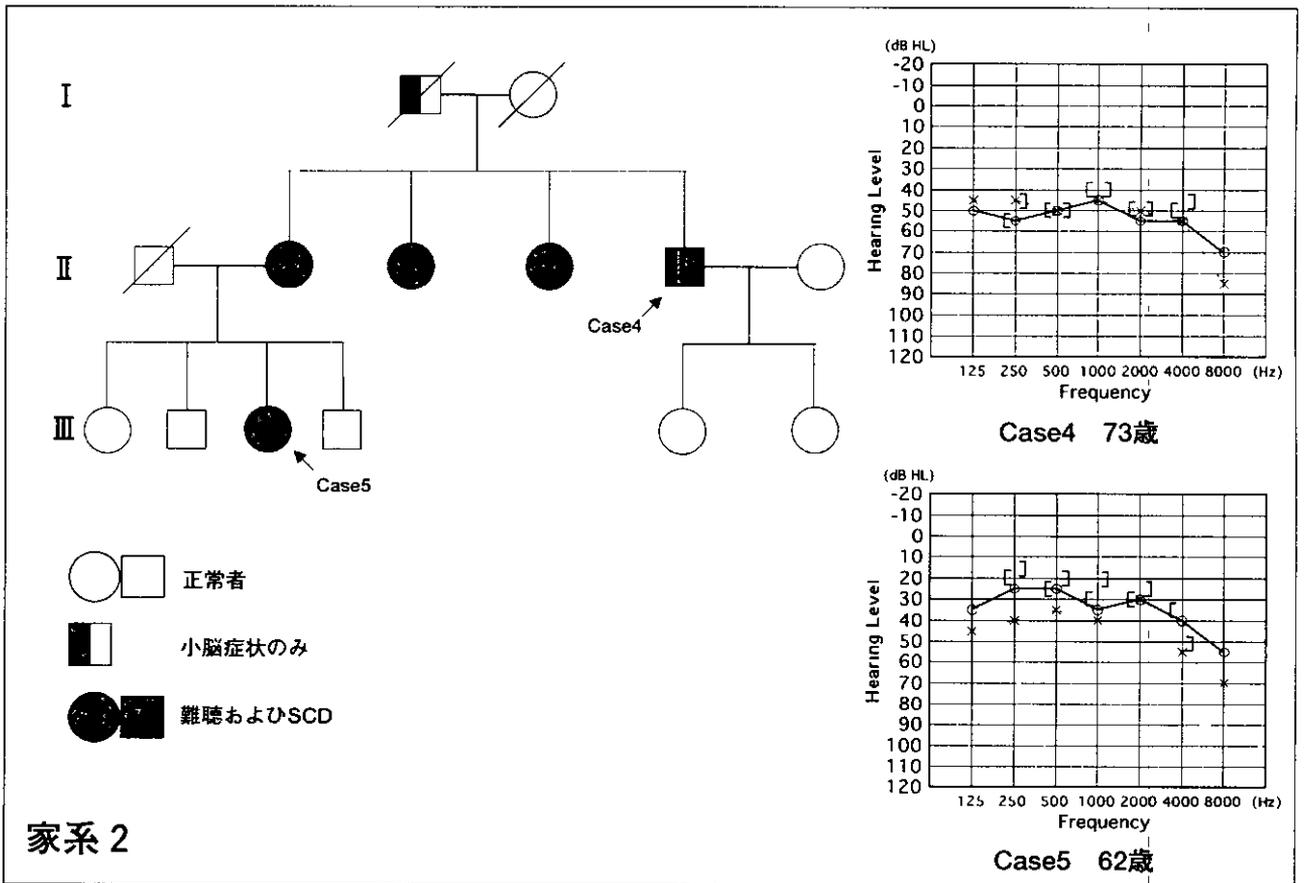


図2 家系図とオーディオグラム (家系2)

表1 過去の報告と本症例の比較

報告	Baraitser et al	Melberg A et al	家系1, 2	家系3
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性疑い
症状	失調歩行、構音障害 難聴	失調症状 難聴 ナルコレプシー	失調症状 難聴	失調症状 難聴
合併症		肥満、DM 心筋症、 視神経萎縮、白内障	アーノルト キアリ 奇形、白内障	白内障
難聴の発症年齢	30歳頃	30代後半	40代頃からか多い 30代から	40代後半
オーノオグラム	両側高音障害型	両側高音障害型	両側高音障害型 水平型 皿型	両側高音障害型
ABR	右耳 波潜時の延長	no response	I波の消失(家系I) I-V波間の延長	I波の消失
DPOAE	不明	不明	反応無し	反応無し
アブミ骨筋反射	正常	不明	不明	正常

が、その他の例では眼振頻度が少なく障害を認めた。庄視眼振検査では症例6のみ左右の庄視眼振を認めrebound nystagmusを認めた。二戸交互検査では症例2、6でそれぞれ上方向、上下方向へのdysmetriaを認めた。頭位眼振検査では症例2、4、6で眼振を認めた。温度眼振検査に特記すべき所見を認めなかったかVisual suppression testは症例1、4では不良であり、症例2、3、6ではそれぞれ33、50、60%であった。

考察

脊髄小脳変性症に難聴を合併した報告は無く、小脳失調に難聴およびその他の症状（ナルコレプシー、発達遅滞など）を合併する報告を認めた。表1に示すように難聴の発症は30歳代からで、両側の高音障害型を示していて、ABRではV波の潜時延長や無反応という報告がある。家系1、2に関しては神経内科において遺伝子検索が行われ、同一遺伝子座の異常によるものと考えられている。家系3に関しては詳細な遺伝子検索はなされておらず家系1、2と同一な疾患であるか検討の余地があるため、別枠に示した。

結論

脊髄小脳変性症を伴う症候群性遺伝性感音難聴の存在が疑われた。

参考文献

- 1) Melberg A, Hetta J, Dahl N et al Autosomal dominant cerebellar ataxia deafness and

narcolepsy J Neurol Sci 134 119-129, 1995

- 2) Baraitser M, Goody W, Halliday AM et al Autosomal dominant late onset cerebellar ataxia with myoclonus, peripheral neuropathy and sensorineural deafness J Neurol Neurosurg Psychiatry 47(1) 21-25, 1984
- 3) Reardon W, Wilson J, Cavanagh N et al A new form of familial ataxia, deafness, and mental retardation J Med Genet 30(8) 694-695, 1993
- 4) Schimke RN Adult-onset hereditary cerebellar ataxia and neurosensory deafness Clin Genet 6(5) 416-421, 1974
- 5) May DL, White HH Familial myoclonus, cerebellar ataxia, and deafness Specific genetically determined disease Arch Neurol 19(3) 331-338, 1968

研究発表

- 1 論文発表
なし
- 2 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

当科におけるミトコンドリア遺伝子変異症例の検討

分担研究者 岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 宮本 俊輔、鐵田 晃久、佐野 肇、(北里大学耳鼻咽喉科)
小野 雄一 (津久井日赤病院耳鼻咽喉科)
新田 光邦 (国立相模原病院耳鼻咽喉科)

研究要旨

現在までに数種類のミトコンドリア遺伝子変異が難聴と関連を持っていることが知られているが、その中でもミトコンドリアDNAの塩基番号3243位と1555位におけるアデニン(A)→グアニン(G)点突然変異(以下3243変異、1555変異と略す)は比較的高頻度に認められ、特発性両側性感音難聴の原因の一つとしても注目されている。今回我々は、当科通院中の両側性感音難聴症例に対し上記2種のミトコンドリア遺伝子変異の有無を検索した。その結果、全48例中3243変異が5例、1555変異が1例認められた。

研究目的

当科通院中である原因不明の両側性感音難聴症例を対象として 3243変異、1555変異の頻度とその特徴について検討する。

研究方法

当科難聴外来に通院中である原因不明の両側性感音難聴症例のうち、糖尿病の合併があるもの、難聴の母系遺伝があるもの、アミノグリコント系抗生物質の使用歴があるもの、およびそれらの条件を持たないものの中で、血液によるミトコンドリア遺伝子解析に同意が得られたもの計48症例を対象とした。

(倫理面への配慮)

対象者に対しては、遺伝子検査に関して口頭および書面にて説明し、書面にて同意を得た。小児の場合は親権者の承諾を得た。また当検査は、北里大学B倫理委員会により承認を受けている。

研究結果

全48症例の内訳は、男性27例、女性21例であり、そのうちミトコンドリア遺伝子変異症例は3243変異5例(10%)、1555変異1例(2%)の計6例であった。また全症例を糖尿病合併、母系遺伝、アミノグリコント使用歴という因子の有無で分けたものを表1に示したが、糖尿病合併のみのものは15例、母系遺伝のみのものは13例、アミノグリコント使用歴のみのものは3例、いずれの因子も持たないものは7例であった。糖尿病合併と母系遺伝の重複例は8例、母系遺伝とアミノグリコント使用歴の重複例は1例認め、3つの因子全てを持つものは1例認めた。3243変異5例中、4例が糖尿病合併と母系遺伝の重複例、1例が糖尿病合併のみの症例であり、1555変異1例は母系遺伝のみの症例であった。

(ミトコンドリア遺伝子変異症例)

当科における検索の結果認められた、3243変異および1555変異陽性例計6例について、次に示す(表2)。

<症例1> 57歳 女性 3243変異

現病歴 30代前半より両側難聴を自覚。平成12年秋頃よりさらに聞こえづらくなったため、平成13年5月14日に当科受診した。初診時聴力検査では両側約60dBであり、現在までのところ明らかな聴力変化は認められていない。

既往歴 糖尿病(約10年前より)、乳癌

家族歴 母にも難聴と糖尿病あり

<症例2> 53歳 女性 3243変異

現病歴 昭和54年第2子分娩後より難聴、糖尿病を認めていたが、その後徐々に難聴増

表1 糖尿病合併、難聴の母系遺伝、アミノグリコシド系抗生物質の使用歴の有無をみた全症例の内訳

	なし	DM	遺伝	AG	DM遺伝	遺伝AG	DM遺伝AG	計
男性 (変異なし)	6	9	4	2	1	1	1	24
男性 (3243変異)	0	1	0	0	2	0	0	3
女性 (変異なし)	1	5	8	1	3	0	0	18
女性 (3243変異)	0	0	0	0	2	0	0	2
女性 (1555変異)	0	0	1	0	0	0	0	1
計	7	15	13	3	8	1	1	48

単位(人)

なし 糖尿病合併、難聴の母系遺伝、アミノグリコシド系抗生物質使用歴のいずれもなし

DM 糖尿病合併あり

遺伝 難聴の母系遺伝あり

AG アミノグリコシド系抗生物質の使用歴あり

表2 ミトコンドリア遺伝子変異症例

	性別	変異遺伝子	DM	遺伝	AG	難聴自覚時	初診時からの聴力変化 (4分法)
病例1	女57	3243変異	+	+	-	30歳代	56歳 右60dB 左59dB 以降明らかな変化なし
病例2	女53	3243変異	+	+	-	30歳	34歳 右49dB 左56dB 53歳 右85dB 左85dB
病例3	男43	3243変異	+	-	-	30歳代	33歳 右65dB 左64dB 42歳 右81dB 左89dB
病例4	男40	3243変異 (MELAS)	+	+	-	中学生	35歳 右55dB 左64dB 39歳 右56dB 左56dB
病例5	男22	3243変異	+	+	-	自覚なし	21歳 左軽度感音難聴 症例2の第2子
病例6	女61	1555変異	-	+	-	57歳	57歳 右58dB 左59dB 61歳 右84dB 左81dB

強してきたため、昭和58年6月1日に当科受診した。初診時聴力検査では両側約50dBであったが、19年後の聴力は約85dBまで悪化している。

家族歴 母方叔母と第2子に難聴、糖尿病、父と第1子に糖尿病あり

〈症例3〉43歳 男性 3243変異

現病歴 30代になって難聴が出現し、徐々に増強してきたため平成4年3月25日に当科受診した。また他院にて同年6月に糖尿病を指摘され、インスリン療法を受けている。初診時聴力検査では両側約65dBの難聴が認められ、9年後には両側約80dBま

て悪化した。
家族歴 姉に糖尿病あり

〈症例4〉40歳 男性 3243変異

現病歴 元来低身長あり。中学生の頃より両側難聴を自覚していた。平成9年5月に痙攣発作、同年8月6日に失語症を認め、当院神経内科に入院となった。検査の結果糖尿病があり、筋生検にてragged red fiberおよび3243変異が認められたため、MELASと診断され、同年9月18日言語療法目的で当科紹介された。初診時聴力検査では両側性に50~60dBの感音難聴がみられたが、その後明らかな聴力変化は認めていない。

家族歴 祖母と母に難聴、母とその同胞全員に糖尿病、母に低身長あり

〈症例5〉22歳 男性 3243変異

現病歴 症例2の第2子。3歳半時に言語発達遅滞あり、難聴を疑われ受診するも、ABR上正常であった。現在難聴の自覚はないが、平成13年7月の聴力検査では、左軽度感音難聴を認めている。

既往歴 糖尿病（18歳時より）

〈症例6〉61歳 女性 1555変異

現病歴 平成10年7月21日に突然両側難聴が出現し、改善しないため同年9月14日に当科受診した。初診時聴力は両側約60dBであったが、4年後には約80dBまで悪化した。

既往歴 特記すべきことなし

家族歴 祖母、母、叔父に難聴あり

考 察

今回の検討では、母系遺伝の認められるもの23例中ミトコントリア遺伝子変異例は5例（22%のうち3243変異4例、1555変異1例）であり、それを認めないもの25例中の遺伝子変異例1例（4%、3243変異）と比べると、有意に多い結果となった。また糖尿病についてみると、ミトコントリア遺伝子変異例は合併例では24例中5例（21%、いずれも3243変異）、非合併例では24例中1例（4%、1555変異）認めた。特にそれら二因子の重複例では、9例中4例が遺伝子変異例（いずれも3243変異）であった。アミノグリコント系抗生物質については、使用歴のある5例ではミトコント

リア遺伝子変異例を認めなかった。当科におけるミトコントリア遺伝子変異症例の特徴としては3243変異例では30代での難聴発症が多く、いずれも難聴の進行はほとんどないか比較的緩徐であったが、1555変異例では老年期に突然発症し、比較的早い進行が認められた。1555変異はアミノグリコント系抗生物質による難聴との関連が考えられているが、自験例ではその使用歴はなく、何らか別の誘因が働いたことが示唆された。

結 論

原因不明の両側性感音難聴症例、特に難聴の母系遺伝を認めるもの、糖尿病を合併するものにおいてはミトコントリア遺伝子変異を考慮する必要があると考えられた。また、ミトコントリア遺伝子変異による難聴は、成人以降での発症が多く、遺伝性難聴としては遅い発症であったが、発症や経過の様態は様々であり、誘因や予後などの病態解明のためにはさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

宮本俊輔、他 難聴患者におけるミトコントリア遺伝子変異の検討。Audiology Japan、(投稿中)

2 学会発表

第47回日本聴覚医学会総会（2002年10月、仙台）

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

人工内耳手術時における蝸牛血流の測定（40例の解析から）

分担研究者 中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 服部 琢、曾根三千彦、佐藤 栄祐、富永 光雄
(名古屋大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

レーザートポグラフィー法により人工内耳手術時に40人の蝸牛血流を測定した。内訳は原因不明の先天聾、特発性進行性感音難聴、ワールテンブルグ症候群、先天性サイトメガロウイルス感染症、髄膜炎後の難聴、内耳道狭窄、その他であった。人工内耳電極を挿入するため蝸牛に穴を開ける所にレーザートポグラフィーのプローブ先端を置き、蝸牛骨壁を開ける前、開ける途中、開けた後の蝸牛血流を測定した。特発性進行性感音難聴では高年齢では低年齢に比し血流が低値であった。髄膜炎後の症例では、石灰化を認める例で血流が低値であった。人工内耳手術時にレーザートポグラフィー法により蝸牛血流を測定することにより難聴の病態を知るうえに有用な情報が得られる。

研究目的

蝸牛血流障害は内耳性難聴に関連する重要な要因の1つである。レーザートポグラフィー法は、臨床的に蝸牛血流状態を知る上に極めて有用な方法である。この方法では、プローブの先端は通常蝸牛をおおう岬角の上に置かれるので、出力値における骨血流の混入の割合を評価しなければならない。蝸牛の骨壁は人工内耳手術の過程で削開されるので、我々は人工内耳手術時にレーザートポグラフィー法を用いれば、骨からの血流成分を除去して、蝸牛血流状態を知ることが可能であると考えた。人工内耳手術を受ける内耳の血流状態を知ることが病態と関連して重要なことと考えた。

研究方法

人工内耳手術を受けた40人の患者を対象とした。22人の男性と18人の女性であり、年齢分布は1歳から66歳であった。内訳は原因不明の先天聾19名、

特発性進行性感音難聴8名、髄膜炎後の難聴3名、ワールテンブルグ症候群3名、先天性サイトメガロウイルス感染症2名、突発性難聴1名、メニエール病1名、ヒトナー症候群1名、内耳道狭窄1名、胎児性ストマイ難聴（ミトコンドリア遺伝子1555変異）1名であった。胎児性ストマイ難聴例は、母が妊娠中に結核になりストマイを使用した例で、出生後は、アミノ配糖体系抗生剤をまったく使用していない。

レーザートポグラフィー血流計（model ALF21, Advance, Tokyo, Japan）を用いてセボフルレンと笑気ガスによる全身麻酔下に測定した。プローブの外径は0.8mmであり、放出光ファイバーと受光ファイバーの間隔は0.3mmであった。人工内耳電極を挿入するため蝸牛に穴を開ける所にレーザートポグラフィーのプローブ先端を置き、蝸牛骨壁を開ける前、開ける途中、開けた後の蝸牛血流を測定した。

（倫理面への配慮）

了供の患者の両親と成人の患者の全員に研究の方法と目的に関して説明し同意を得た。

研究結果

図1に手術時の月齢とレーザートポグラフィー出力値との関係を疾患別に示す。内耳道狭窄例では、内耳動脈も狭窄している可能性があると考えたが蝸牛血流は低かった。髄膜炎後の難聴では蝸牛骨化を認めなかった例、骨化が軽度の例（鼓室階にテフリス所見）、骨化傾向がすすんでいた例の順に蝸牛血流は低下していた。特発性進行性感音難聴では高年齢では低年齢に比し血流が低値であった。原因不明の先天性難聴では一定の傾向は認められなかった。

プローブの先端が外リンパ腔にある時のレーサ

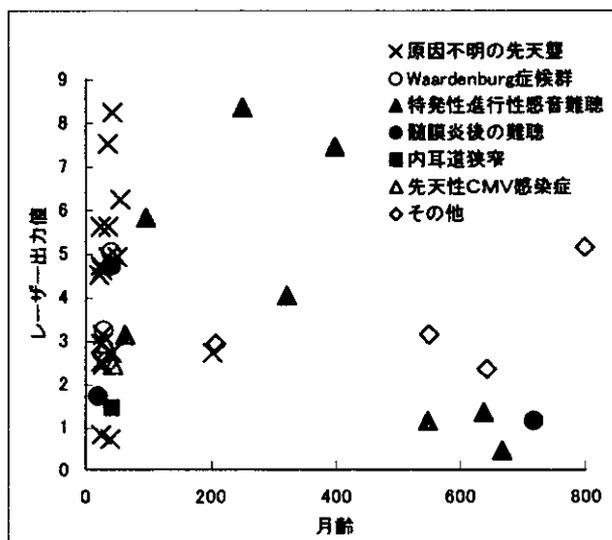


図1 月齢とレーザートノプラー出力値との関係 (疾患別)

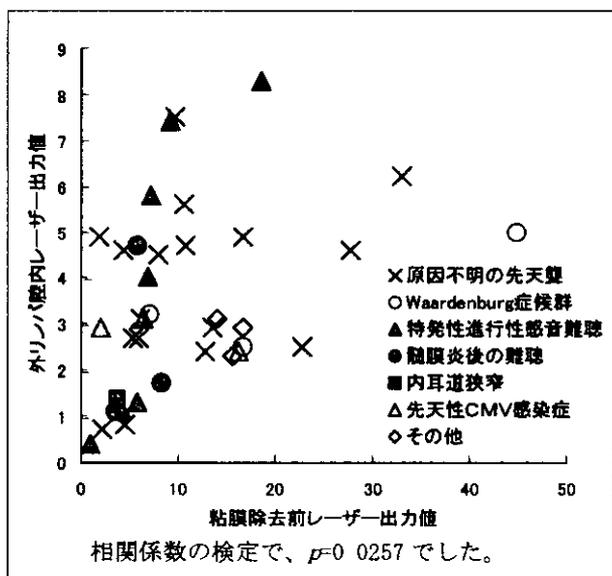


図2 プローフ先端が鼓室粘膜の上にある時と外リンパ腔内にある時のレーザー出力値の関係 (疾患別)

ートノプラー出力値は、プローフの先端が岬角の粘膜上にある時の出力値と相関関係があった ($p < 0.05$)

考 察

蝸牛血流は通常は前下小脳動脈の枝である内耳動脈 (迷路動脈) に依存している。一方 中耳粘膜の血流および蝸牛を包む骨の血流は、主として頸動脈系から来る。したがって、レーザートノプラー法で蝸牛血流を測定するにあたっては 骨成分からの関与につき検討しなければならない。今回、レーザートノプラーのプローフ先端が鼓室粘膜上と外リンパ腔内にある時とて、レーザート

プラーの出力値に相関関係を認めたことは、粘膜を除去しなくても、ある程度蝸牛血流の状態を把握することが可能であることを示唆している。

トリルを使って骨壁を開けることにより、骨壁内の血流やトリルで開けられた部分に隣接している外リンパの外側膜での血流が削開の機械刺激や熱の影響によって傷害されるかもしれない。しかしながら、プローフの先端が外リンパ腔に挿入された時は 透明な外リンパを通してレーザーライトで照らされた範囲の血流を反映しているのて 削開による機械や熱の影響を除外した蝸牛血流値を反映していると考えている。

特発性進行性感音難聴では高齢では低年齢に比し血流が低値であった。特発性進行性感音難聴の年齢分布は、高齢と低年齢の2峰性になることが報告されているが、今回の結果から年齢が高い特発性進行性感音難聴では、蝸牛血流障害の関与が強いことが示唆された。

結 論

人工内耳手術時にレーザートノプラー法により蝸牛血流を測定することにより難聴の病態を知るうえで有用な情報が得られる。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

Blood flow measurements in the ear of patients receiving cochlear implants Nakashima T, Hattori T, Sone M, Sato E, Tomiyama M Ann Otol Rhinol Laryngol 111 998-1001, 2002

2 学会発表

第112回日耳鼻東海地方部会連合講演会 (2003年3月、名古屋)

第104回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2003年5月 東京)

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

外リンパ瘻における外リンパ漏出の画像診断

分担研究者 中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 曾根三千彦、寺西 正明、富永 光雄、杉浦 真 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
長縄 慎二 (名古屋大学放射線科)

研究要旨

術前MRIにて前庭窓部から外リンパの漏出所見を認めた先天性外リンパ瘻の1例を経験した。本症例は、MRIにて術前に漏出部位が推定できた初めての報告例である。中耳炎かなければ、造影剤なしのheavy T2にて外リンパの漏出所見かとらえられる可能性を示した。MRIによる外リンパ瘻の術前診断の今後の展望について述べた。

研究目的

外リンパ瘻の確定診断は手術により外リンパの漏出を確認することか基本になっている。内視鏡を用いて外リンパ漏出の有無を調べようとする方法があるがまた一般的にはなっていない。術前の画像診断として、CT、MRIにより内耳内に空気かとらえられれば外リンパ瘻はまちがいないと思われるが外リンパ瘻において内耳内に空気か入り込んでいることはまれである。外リンパの漏出所見そのものが術前に画像としてとらえられればその臨床的意義は大きい。

症例

6歳8ヶ月の男児が学校で嘔吐した。学校から男児の自宅に電話がはいり母親が学校に行き、男児を近医に受診させた。この時、耳痛はなく、「かぜ」の診断にて帰宅となった。ところかその翌朝、意識不明となっていることを母親が気づき救急車にて病院にかかった。40度の発熱があり、病院では髄膜炎の診断にて入院となった。入院治療開始後、1日たったか意識はもったか、担当の小児科医から左耳か以前より聞こえか悪いことでもあるので耳鼻科にかかるとかように勧められていた。

7歳1ヶ月の時点で名古屋大学耳鼻咽喉科を受診した。標準純音聴力検査で左耳はまったく反応なし。右

耳は異常なかつた。CT (図1、図2) MRI (図3、図4)にて左内耳奇形。MRI (図3)にて左側に外リンパ瘻が推定され、CT、MRIにて前庭窓部からの外リンパ瘻か疑われた。

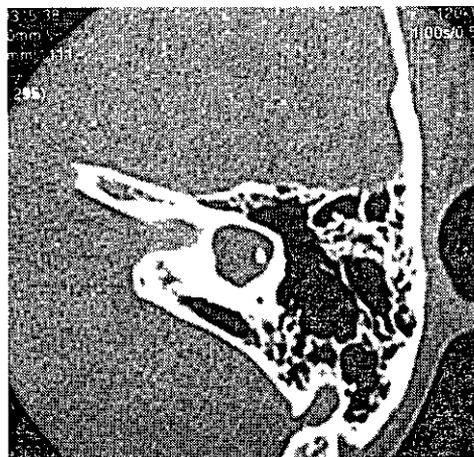


図1 左水平半規管レベルのCT。低形成の水平半規管



図2 左内耳道レベルでのCT。Common Cavity型の蝸牛を認める

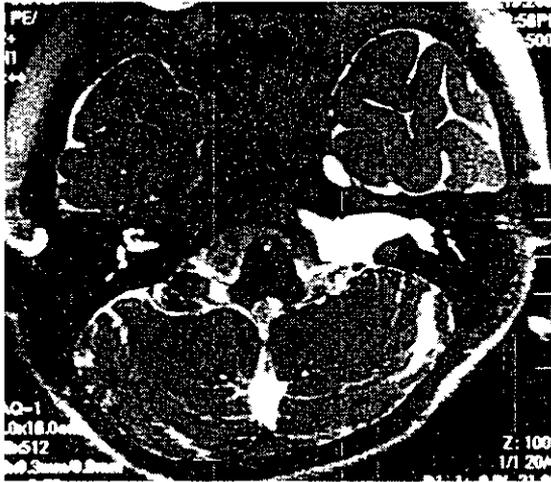


図3 両側内耳道レベルのMRI。外リンパの漏出所見(矢印)



図4 両側水平半規管レベルのMRI

名大初診から1月後、左鼓室開放術。前庭窓部観察にて、はじめは外リンパの漏出を認めなかった。アブミ骨底板上のネリー様組織をとり、のそくと、外リンパの漏出があった。スタペクトミー施行し、側頭筋膜・脂肪組織を前庭窓部から蝸牛内に入れ、骨片にておおい、フィブリン糊を滴下した。摘出したアブミ骨は図5のように、底板は穴が1つあり、かなりの部分で骨がなく結合織のみで形成されていた。

考案

内耳奇形があり髄膜炎の既往がある場合は、先天性の外リンパ瘻を疑わなければならない。その場合、瘻孔の部位は前庭窓つきに蝸牛窓で内耳窓に特に注意する必要がある。本症例では内耳奇形があり先天性外リンパ瘻をはじめから疑っていたこと、また先天性であったことから外リンパの漏出が多かった可能性があり、そのため術前にMRIにて外リンパの漏出所見が出現したのか



図5 摘出したアブミ骨底板を内耳からみたところ。底板にあいた穴(中央下方)と骨がなく膜性成分のみのところ(画面左側 後方に相当する)を認める

もしれない。しかしながら、MRIの精度は進歩してきており外リンパが内耳窓窩から少しでももれる位になれば術前にMRIでとらえられるレベルになってきたと思われる。MRI撮影時に頸部圧迫など脳圧を上げる操作が可能になれば、その診断的意義は今後、重要になってくることが期待される。

結論

MRIにより術前、外リンパの漏出かとらえられる例がある。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

Imaging of congenital perilymphatic fistula
Nakashima T, Sone M, Teranishi M, Tomiyama M, Sugura M, Naganawa S Int J Pediatr Otorhinolaryngol (in press)

2 学会発表

中島 務、曾根三千彦 寺西正明、富永光雄、杉浦 真 長縄慎二
外リンパ瘻の画像診断 第12回「難聴 耳鳴に関する懇話会」2003年4月5日(名古屋)

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

急性難聴を契機に診断に至った大動脈炎症候群の1例

分担研究者 暁 清文 (愛媛大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 寺岡 正人、白馬 伸洋 (愛媛大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

大動脈炎症候群(以下AS)は大動脈とその主要分枝および肺動脈に狭窄または拡張性病変をきたす若年女性に好発する非特異的炎症性疾患である。今回我々は急性難聴からASと診断され、ステロイド治療が奏功した1例を経験した。ステロイド漸減療法により炎症所見は陰性化し、聴力の改善も認められた。

研究方法

急性難聴を契機に大動脈炎症候群と診断され、治療に寄与した1症例を経験したのて文献的考察を交えて報告した。

(倫理面への配慮)

患者のプライバシーについて配慮を行った。

研究結果

患者 17歳、女性。

主訴 両側難聴 微熱

既往歴 15歳時より大動脈弁閉鎖不全症にて治療中。この頃、右難聴を指摘された。

家族歴 特記すべきことなし。

現病歴 2002年7月、発熱、腹痛、下痢を自覚し、当院消化器内科を受診し、血液検査で炎症所見認めた。その後も微熱持続するため、感染源検査を目的として当科に紹介された。初診時、左耳の平均純音聴力は15 0dB(3分法)、右耳は全周波数とも反応なしであった。同年8月、検査目的で循環器内科に入院したか、原因は特定されなかった。

同年10月、誘因なく突然、左耳の難聴を自覚した。3日後に当科を受診したところ、左耳に高音急墜型感音難聴がみられ平均純音聴力は42 5dBであった(図1)。左突発性難聴を疑い、当科に緊急入院した。

検査所見 ESR 81mm/hr、CRP 7.05mg/dl IgG 3180 mg/dl、IgA 658 mg/dl、CH-50 51 U/ml、C3

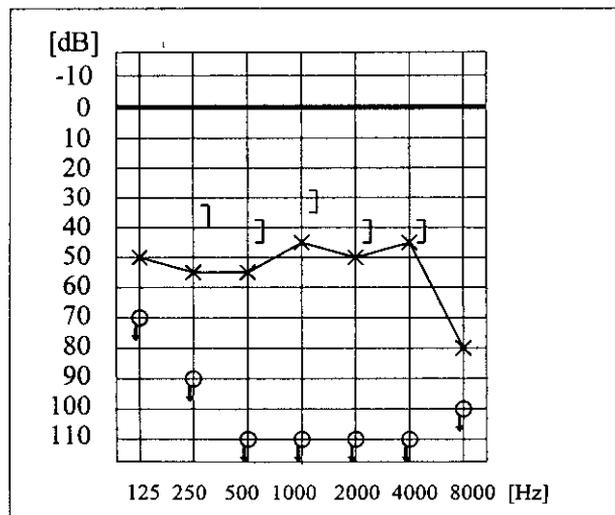


図1 左難聴を自覚した時のオージオグラム

155 mg/dl、抗核抗体 (-)、リウマトイド因子 (-)、ANCA (-)

純音聴力検査 左耳42 5dBの高音急墜型感音難聴(図1)。左耳SISIテスト45%。アミラノクテスト(-)

頸部MRI検査で左総頸動脈の閉塞。

CT検査で同血管起始部の拡張 石灰化。

入院後経過

入院当初、左突発性難聴が疑われたためフロスタクランティン40 μ g/dayの点滴静注を5日間施行したか、画像検査および大動脈弁閉鎖不全の既往などを併せて、本例の原因疾患は大動脈炎症候群か考えられたため ステロイド50mg/dayより漸減療法を開始。炎症所見はプレトニン投与開始後速やかに改善し、5日目には陰性化した(図2)。また、聴力は投与後3日目より改善を認め、14日目には21 3dBにまで改善した(図3)。

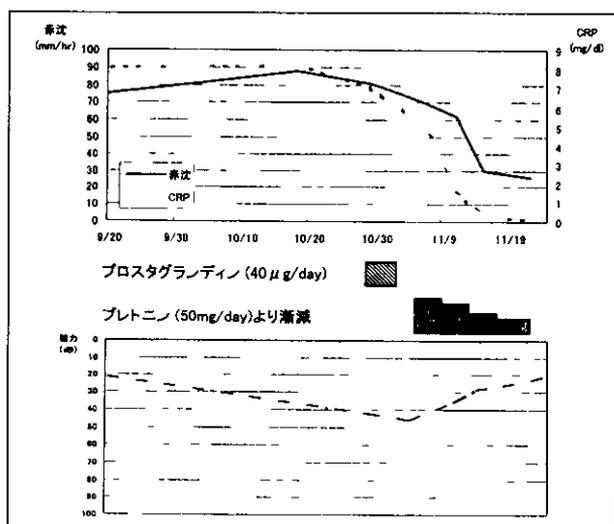


図2 臨床経過

考 察

大動脈炎症候群は若い女性に好発する非特異的血管炎であるが、病変は大動脈およびその主要分枝に見られ、血管の狭窄や閉塞、動脈瘤などをきたして様々な臨床症状を引き起こす。通常、①血圧亢進、CRP陽性、 γ -グロブリンの増加などの炎症所見、②2カ所以上の血管症状を示唆する身体所見 ③画像診断による血管病変、が診断上のポイントとされる¹⁾。

難聴は30-40歳に好発し、両側性で左右別々の経過を示すことか多い。時に急性高度難聴として発症し、聾になる例もある。ステロイドの反応は良好で聴力改善がみられたが、発症から長期経過した場合は予後不良のことか多い。本症では通常、前庭 半規管の障害は伴わないか 病変が高度な場合は前庭機能障害かみられることかある²⁾。

大動脈炎症候群の予後に重要な影響を与える合併症として大動脈弁閉鎖不全かあげられ 約1/3の症例で認められる³⁾。今回、難聴を契機に大動脈炎症候群と早期診断し得たことは、ステロイド治療により不明熱が改善したばかりでなく 発症早期に大動脈弁置換術を行える可能性か高まったことから患者の生命予後の改善に大きく貢献してきたものと考えられる。

結 論

急性難聴を契機に大動脈炎症候群と診断され、治療に寄与した1症例を経験した。

大動脈炎症候群は多彩な症状を呈するため診断に難渋することが多く 不明熱を伴う若年女性の感音難聴では本症を含頭に置いた精査が必要である。

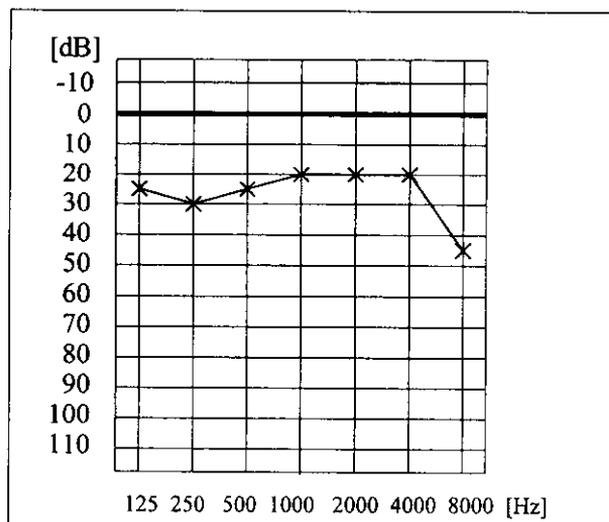


図3 治療後のオージオグラム

本症に伴う難聴の発症機序は不明であり、今後の検討課題である。

参考文献

- 1) 今日の治療指針 高安動脈炎、医学書院、273-274、2002
- 2) 神崎 仁、猪 忠彦、高橋正紘、他 変動する聴力障害の臨床的観察—めまいを伴わない症例について— Audiology Japan 18 88-98、1975
- 3) 小林 靖、沼野藤夫 大動脈炎症候群（高安動脈炎）医学のあゆみ732-734、2001

研究発表

- 1 論文発表 未
- 2 学会発表 愛媛県地方部会

知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

虚血性内耳障害に対するフリーラジカルスカベンジャーの効果

分担研究者 暁 清文 (愛媛大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 前谷 俊樹、白馬 伸洋 谷口 昌史
清水 義貴 盛実 勲 (愛媛大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

今回、虚血性内耳障害の動物モデルを用いて、虚血性内耳障害後の進行性内毛細胞脱落に対するフリーラジカルスカベンジャーの効果を検討した。15分間の内耳虚血負荷1時間後にフリーラジカルスカベンジャーであるエダラホン（Edaravone）を静脈内投与し、コントロール群と比較した。その結果、エダラホンによる虚血7日後のABR閾値上昇・有毛細胞脱落割合の抑制効果が有意に認められた。

研究目的

フリーラジカルスカベンジャーは虚血性神経細胞障害、あるいは虚血・薬剤・音響外傷による内耳障害を防御する効果のあることが報告されている¹⁻³⁾。本研究では、すでに臨床応用されているフリーラジカルスカベンジャーであるエダラホンの一過性内耳虚血動物モデルにおける内耳保護効果について検討を行った。

研究方法

ハロセン吸入麻酔下に仰臥位にて頸部横切開を施行して両側の椎骨動脈を露出し、血流を15分間遮断、再開通することにより一過性内耳虚血を負荷した。その一時間後に、片側の大腿静脈より、エダラホン（1mg/kg）または生食の静脈内投与を行い、2群（虚血生食群、虚血エダラホン群）を比較した。なお、両側椎骨動脈の露出後、エダラホンの静脈内投与のみを行った群（非虚血エダラホン群）を用い、エダラホンによる聴力・有毛細胞障害への影響についても検討を行った。

1 ABRによる聴力閾値の測定

刺激音には8kHzトーンハーストを用い、加算回数は300回とした。ABRの測定は虚血前、虚血1, 4, 7日後に行い、それぞれの群の閾値変化を経

時的に観察した。

2 蛍光顕微鏡による観察

虚血1, 4, 7日後に断頭し、速やかに蝸牛骨胞を摘出した。前庭窓を開放し蝸牛頂回転に設けた小孔より4%パラホルムアルデヒドにて局所灌流固定を行った。さらに同液にて2時間浸漬固定後、surface preparationにて基底回転のコルチ器を採取し、蛍光染色を行い内毛細胞の脱落細胞数を計測した。

(倫理面への配慮)

実験は十分な麻酔下で行い、断頭時も多量の麻酔下で苦痛を与えずに行った。

研究結果

虚血生食群と虚血エダラホン群のABRの経時的な閾値変化を図1に示した。虚血生食群は虚血負荷により25dBの閾値上昇が認められたが、虚血エダラホン群では、閾値上昇は認められるものの10dB前後であった。尚、非虚血エダラホン群では有意な閾値上昇は認められなかった。虚血7日目の閾値上昇は分散分析（ANOVA, Fisher）にて統計学的に有意差があり、エダラホンが虚血負荷による閾値上昇を有意に抑制した。

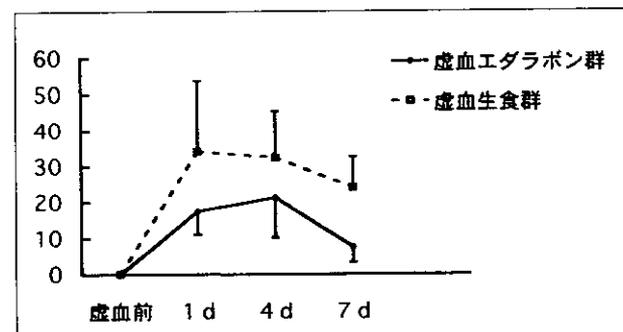


図1 虚血生食群と虚血エダラホン群のABR閾値の経時変化。

顕微鏡による観察では、虚血再灌流後7日目のコルチ器における固有毛細胞脱落割合は虚血生食群においては25%、虚血エタラホン群では9%、非虚血エタラホン群では1%以下であった(図2)。この3群間では同様に有意差を認め、エタラホンが虚血負荷による固有毛細胞脱落を有意に抑制した。

以上の結果からエタラホンは内耳虚血障害に対し保護効果があることが示された。

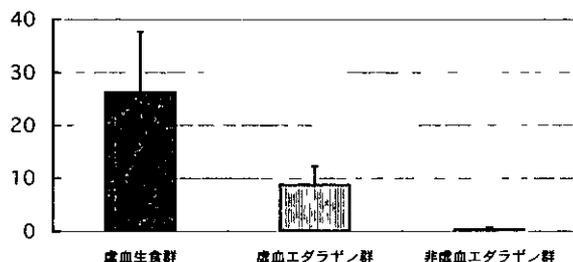


図2 虚血後7日目のコルチ器基底回転固有毛細胞における脱落細胞割合(3群の比較)。

考 察

近年、脳血流障害において、神経細胞障害の増悪因子にフリーラジカルが強く関与していることが報告されている。我々の一過性内耳虚血モデルにおいても、固有毛細胞における進行性脱落障害にフリーラジカルが関与していることが予想された。今回の研究ではフリーラジカルスカベンジャーであるエタラホンを内耳虚血1時間後に静脈内投与したところ、虚血後の内耳障害が抑制された。今後はエタラホンの投与量や虚血後投与までの経過時間を詳細に検討することにより、今まで有効な治療法がなかった虚血性内耳障害の新たな治療法の開発をめさす。

結 論

今回の研究により、エタラホンを一過性内耳虚血後に静脈内投与した場合、虚血後の内耳障害が抑制されたことより、同薬剤が内耳障害に対して臨床応用される可能性が示唆された。

参考文献

1) Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, et al
Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia
Brain Res 762 240-242 1997

2) Watanabe T, Yuki S, Egawa M, et al Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions J Pharmacol Exp Ther 268 1597-1604, 1993
3) Tabuchi K, Tsuji S, Fujihara K, et al Outer hair cells functionally and structurally deteriorate during reperfusion Hear Res 173 153-163, 2002

研究発表

1 論文発表

Maetani T, Hakuba N, Taniguchi M, et al Free radical scavenger prevents ototoxicity after transient ischemia of the cochlea in gerbils Acta Otorhinolaryngol Belg 56 302, 2002

2 学会発表

Inner Ear Biology 2002
第47回 日本聴覚医学会

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

「突発性難聴におけるランカノトの効果」
発明特許を取得。

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

蝸牛多発障害モデルに対するフリーラジカルスカベンジャーの効果

分担研究者 星野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 大嶋 吾郎、岩崎 聡、名倉三津佳、橋本 泰幸
(浜松医科大学耳鼻咽喉科)
竹下 有 (清水厚生病院耳鼻咽喉科)
臼井 広明 (袋井市立袋井市民病院耳鼻咽喉科)

研究要旨

浜松医大ではこれまで光増感反応を利用した限局性蝸牛血管条血流障害モデルを作製し、難聴病態に関して検討してきた。

最近では蝸牛の2カ所に光を当てて、多発性の血管条障害を作製し、組織変化を評価して来たが、今回は本モデルに対するフリーラジカルスカベンジャーの効果を検討した。

研究目的

モルモット蝸牛に光増感反応により二ヶ所の血管条障害を作成し、多発血管条障害モデルを作成した。このモデルにフリーラジカル消去剤を投与することにより障害間の感覚細胞変性のより詳細なメカニズムを検討した。

研究方法

体重250g～350gの白色モルモットにペントバルヒタール腹腔内投与で全身麻酔をかけ、頭部を固定器に固定する。頸静脈カテーテルを留置後に腹側より中耳骨包を露出し、この骨壁を削り蝸牛を露出する。幅1mmの黒紙を蝸牛第二回転に置きキセノンランプ(75W、浜松ホトニクスL-3306-01A)からの緑色光(540nm、直径1mm)を紙の左右に10分間ずつ照射する。照射と同時にローズヘンガル(和光、20mg/ml)を体重kgあたり20mgの割合でカテーテルから注入する。照射開始20分後よりエダラホンを3mg/kgで30分かけてゆっくり静脈注射した。

障害作成1週間後にペントバルヒタールの腹腔内投与による麻酔後断頭し中耳骨包を摘出、2%グルタルアルデヒドを蝸牛内に注入して還流固定した。迷路骨包を除去後、膜迷路を摘出し、2%

タンニン酸液に保存した後水洗し、1%オスミウム酸で固定した。水洗後、エタノール脱水→トールフタルアルコールに置換し、冷蔵凍結後、凍結乾燥機で乾燥し金をスパッターコーティングして走査型電子顕微鏡(HITACHI S-800)で観察した。そして、内柱細胞10個あたりの障害間の有毛細胞数の残存数を内有毛細胞(IHC)、外有毛細胞(OHC)第1、2、3列ごとにカウントし比較した。

研究結果

有毛細胞の残存数は内有毛細胞5650個、外有毛細胞第1列2000個、第2列1933個、第3列4233個で、各列の有毛細胞の残存数にはエダラホン投与群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。

したがって、血管条障害間の遅発性有毛細胞障害にも、エダラホンは形態的評価では明らかな治療効果が認められなかった。

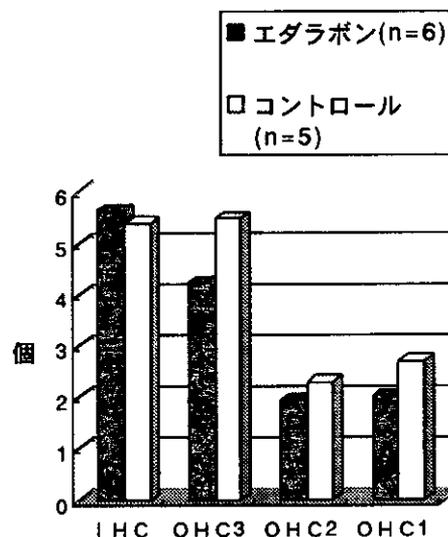


図1 障害間有毛細胞の残存数