

	抗mumpsIgM (EIA)		MRI	初診時	最終受診時	
	初診時	最終受診時		ABR	OAE	OAE
症例1 54, M	11.03	11.47 (12mo)	正常	無反応	65dB (-)	22dB (+)
症例2 13, F	5.79	3.75 (10mo)	正常	無反応	聾 (+)	聾 (+)
症例3 49, F	1.36	1.11 (12mo)	正常	無反応	51dB (-)	25dB (+)

表1 非特異的経過を示した3例の所見のまとめ

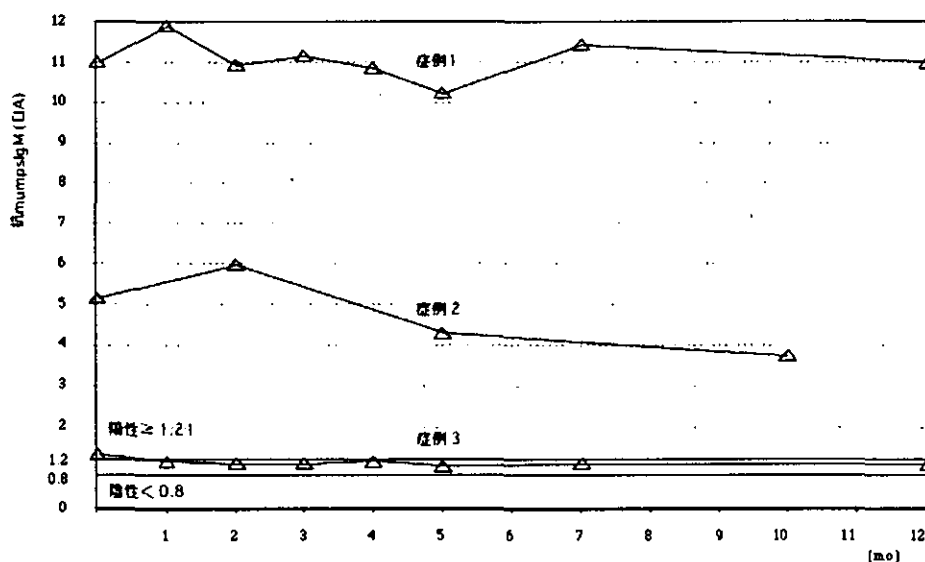


図1 3症例の抗ムンプスIgM抗体価の推移

### 考察

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、可能性として下記の 3 点が考えられる。1 点目に IgM 持続陽性という病態が存在する可能性である。内田ら<sup>1)</sup>は 15 ヶ月の陽性例を報告しムンプス IgM 持続陽性という病態がある可能性を報告している。症例 1 においては不顕性感染による持続陽性、症例 2 はムンプス罹患後の IgM 抗体が長期間検出されているものと考えられた。2 点目に健常者においても IgM 抗体が検出されたと報告<sup>1)</sup>され

ていることから、低値では臨床的意義が薄い、またはカットオフ値の設定に問題がある可能性が考えられた。3 点目に検査測定上の非特異反応の可能性である。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指摘されている。症例 3 は低値ながら陽性であったが、エンザイグノストキットでは陰性でありカットオフ値の見直しの必要性も示唆された。さらに EIA 法においては肝炎との交差はないが、試薬キットにより差異はあることが確認された。

## 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ィ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りカットオフ値の見直しを含めた再検討が必要であると考えられた。

## 参考文献

1. 内田真哉、松波達也、鈴木敏弘、久 育男：抗ムンプス IgM 抗体が持続陽性を呈した急性感音難聴の 1 例. *Audiology Japan* 46:74-80, 2003

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

2. 学会発表

第 13 回日本耳科学会総会 (2003.10.16-18.千葉)

非特異的経過を呈したムンプス難聴症例  
坂本 徹、千田英二、柏村正明、松村道哉、  
古田 康、山田和之、福田 諭

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 難聴の原因遺伝子に関する研究

### —日本人難聴患者における SLC26A4(PDS)遺伝子変異について—

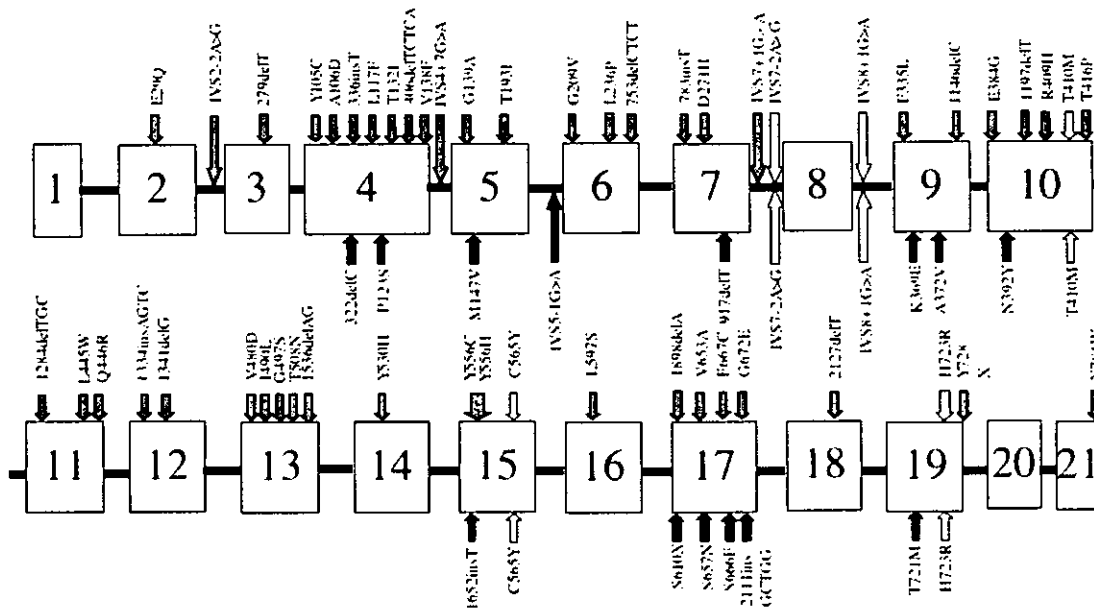
分担研究者 宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者 鈴木宏明、原田大輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

阿部聡子（東京大学医科学研究所）、南場淳司（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

#### 研究要旨

ペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴の原因遺伝子として高頻度で見出される SLC26A4(PDS)遺伝子は現在 40 以上の変異が報告されているが、今回日本人難聴患者における PDS 変異を検討したところ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になった（図：Tsukamoto et al., 2003）。



#### 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」に必要なものとなっていくことが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、新たな難聴原因遺伝子を検索するとともに難聴の原因遺伝子として高頻度で見出される SLC26A4(PDS)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

Pendred 症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴の診断がついた患者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 SLC26A4 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シーケンス法により遺伝子変異を検索した。

#### 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)の倫理委員会で承認されている。

### 研究結果

日本人のペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴患者の中に7種類の新規遺伝子変異を含む18種類のSLC26A4(PDS)遺伝子変異が見出された。内訳はミスセンス変異10種類、ナンセンス変異1種類、フレームシフト変異4種類、スプライシング変異3種類であった。ミスセンス変異の10種類全てが進化的に保存されている領域にあった。変異はペンドレッド症候群で90%、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴で78.1%に認められた。

### 考察

SLC26A4(PDS)遺伝子変異が、ペンドレッド症候群と前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴で高率に認められたことから、両疾患はSLC26A4(PDS)遺伝子変異によって引き起こされる疾患であるということが確認できた。また7種類の新規遺伝子変異は正常人コントロールに認められなかったこと、ホモ接合体や複合ヘテロ接合体として高率に認められたこと、ミスセンス変異が認められたアミノ酸はすべてヒト、ラットやマウスでも保存されていることから、この変異は病的変異と考えられた。今までに日本人に報告された19変異のうち欧米人に報告された49変異と共通するものはわずか5種類のみであり、最近GJB2遺伝子で証明されたように(Ohtsuka et al., 2003) 共通先祖の存在が示唆された。今回、日本人SLC26A4(PDS)遺伝子変異の53%を占めるH723Rに関してマイクロサテライトマーカーを用いた共同研究により共通先祖の存在が示唆された(Park et al., 2003)。今回日本人におけるSLC26A4(PDS)遺伝子変異が明らかになったことより、SLC26A4(PDS)遺伝子による効率的な分子診断が容易になると思われた。SLC26A4(PDS)遺伝子にコードされる膜貫通蛋白であるペンドリンは内耳、甲状腺、腎に発現することが知られている。またペンドリンは塩素とヨードを輸送し、ヨードとギ酸の交換を調整することが証明されている。今回日本人難聴家系に種々の変異および表現型が見出されたが、ペンドレッド症候群を起こすSLC26A4(PDS)遺伝子変異は、ペンドリンによる塩素とヨードの輸送機能を完全に欠落させるため甲状腺腫が発生するのに比し、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴を起こす変異

は、その輸送機能を低下させるが、甲状腺機能が維持される程度であるため、甲状腺腫は発生しないと考えられた。

### 結論

今回の研究でSLC26A4(PDS)遺伝子変異は古典的なペンドレッド症候群から前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴に至るまで幅広い表現型をもつ疾患群の責任遺伝子であることが確認された。また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。

### 研究発表

Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, Usami SI. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:916-22.

Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Tsukamoto K, Riazuddin S, Kabra M, Erdenetungalag R, Radnaabazar J, Khan S, Pandya A, Usami SI, Nance WE, Wilcox ER, Griffith AJ. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet* 2003;40(4):242-8.

# 難聴の原因遺伝子に関する研究

## —日本人難聴患者における COCH 遺伝子変異について—

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 大塚明弘（信州大学医学部耳鼻咽喉科）阿部聡子（東京大学医科学研究所）

南場淳司（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）Guy van Camp（アントワープ大学）

### 研究要旨

我々は従来より日本人難聴患者の遺伝子解析を行ってきた結果、PDS 遺伝子、コネキシン 26 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子、EYA1 遺伝子、KCNQ4 遺伝子、TECTA 遺伝子など多数の難聴の原因遺伝子が日本人難聴患者にも深く関与していることを報告してきた。今回メニエール病類似の症状を起こす難聴原因遺伝子として注目されている COCH 遺伝子に関して日本人難聴患者における変異を検討したところ進行性の難聴を呈する難聴家系に新たな変異が見出された。

### 研究目的

COCH 遺伝子は 1998 年 Robertson らによって報告された常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴(DFNA9)の原因遺伝子である。臨床的には反復するめまい、耳鳴を伴う進行性の感音難聴を示すことが知られている。今回我々は常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴家系およびメニエール患者における COCH 遺伝子変異の有無を検討した。

### 研究方法

(1) 23 家系の常染色体優性遺伝形式を呈する非症候群性難聴患者および(2) 20 名のメニエール患者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 COCH 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 12 個のエクソンからなる coding region 全長について直接シーケンス法により遺伝子変異を検索した。

### [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）の倫理委員会で承認されている。

### 研究結果

常染色体優性遺伝形式をとる日本人家系 1 家系（1 症例）にこれまで報告のない新しい A119T 変異（411G→A：ヘテロ接合体）が同定された。メニエール病患者には変異は見

出されなかった。

### 考察

COCH 遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴(DFNA9)の原因遺伝子である。臨床的には反復するめまい、耳鳴を伴う進行性の感音難聴を示すことが知られておりメニエール病に類似した症状をおこすことが報告されている。今回常染色体優性遺伝形式をとる進行性の非症候群性難聴の患者の中から変異が見出されたことから日本人難聴患者にも関与する重要な遺伝子であることが明らかとなった。またメニエール病の患者には見出されなかったことから典型的なメニエール病の症状を呈する患者との関連は少ないと考えられた。変異を認めた症例は 47 歳女性、35 歳時頃より進行する感音難聴を認め両側とも聾となった患者である。また 30 歳頃より年数回程度の回転性めまいを伴っていた。家族歴では母親が同様の難聴を示し常染色体優性遺伝形式をとる難聴と考えられた。今回見出されたミスセンス変異は家系内で難聴者のみに見出されたこと、また正常コントロール群には認められない変異であることより病的な変異と考えられた。この変異を含め現在までに 6 種類の変異が報告されているが興味あることにすべて FCH(LCCL)ドメインに見出されている。このことから FCH(LCCL)ドメインが COCH 遺伝子の機能に重要な役割を持つことが示唆された。従来報告された 6 種類の変異のうち 4 種は蛋白質の立体構造が変化することが報告されているが、今回行った Cochlin (COCH 蛋白質) の立体構造解析では A119T 変異は立体構造を変化させるのでは

なく結合する相手蛋白との相互作用にに影響を及ぼすことが推測された。

#### 結論

今回の結果より COCH 遺伝子変異は日本人の難聴患者の原因遺伝子の一つであり、特にめまいを伴う難聴の原因遺伝子として重要であることが明らかとなった。

#### 研究発表

Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, Fransen E, Patthy L, Otting G, Van Camp G. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet* 2003;11(10):744-8.

# 前庭水管拡大を認める遠位尿細管アシドーシス症例の遺伝子解析

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、古宇田寛子、堤 剛

(東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

## 研究要旨

遠位尿細管アシドーシスは腎尿細管における H<sup>+</sup> の分泌障害により生じ、低 K 血症、骨軟化症、尿路結石などの症状を示し、その約 1/3 が進行性の感音難聴を伴うと言われ、Karet らが 1999 年に *ATP6B1* を原因遺伝子のひとつとして同定した。前庭水管拡大は、最も頻度の多い内耳奇形であり *SLC26A4* が原因遺伝子のひとつとして同定されている。今回我々は、めまい、難聴を呈し、前庭水管拡大を認める遠位尿細管アシドーシスの 1 症例を経験したため、聴覚、平衡機能検査、遺伝子解析について報告する。

## 研究目的

原因不明感音難聴患者のうち遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大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遺伝子変異との関連性について検討する。

## 研究方法

対象は当院小児科にて遠位尿細管アシドーシスと診断され、当科を受診し聴力、平衡機能検査を施行した症候群性遺伝性感音難聴と考えられる 1 例を対象とした。聴覚機能検査として純音聴力検査、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。文書による同意を得たのち、末梢血より DNA を抽出した。 *ATP6B1* 遺伝子及び、 *SLC26A4* 遺伝子の翻訳領域を PCR 法により増幅し、直接シーケンス法により塩基配列を同定した。

## 研究結果

症例は 14 歳男性で既往歴として生後間もなくより哺乳不良、体重増加不良あり、エコーにて腎に石灰化を認め、1 ヶ月で当院小児科入院し遠位尿細管アシドーシスと診断され、以後アルカリ剤の内服を続けている。3 歳頃から補聴器を使用しているが、難聴の進行の自覚はなかった。現在、両耳補聴器装用中である。4 歳頃より回転性のめまいの自覚がある。

7 歳時に交通事故で頭部打撲しているが、特に聴力低下、めまい等を認めなかったとの事である。12 歳時、小児科入院中に補聴器の調節を目的に当科初診。

14 歳時、3、5 月にめまいにて当科入院。聴力検査では 3 月の時は左、5 月の時は右がほぼ聾となったが、ステロイドによる治療で聴力は発症前のレベルに回復した。

オージオグラムは初診時右 68.8dB、左 57.5dB であったが、3 月のめまい発作時には右の聴力は変わらないが、左側がほぼ聾となるまで悪化した。入院加療したところ回復し、4 月 8 日の聴力検査では左右差を認めなくなった。しかし、5 月のめまい発作時には右側の聴力がほぼ聾となるまで悪化した。こちらも入院加療し 5 月 14 日には左右差を認めなくなった。ABR は右側の反応が無く、左側で I~V 波間の延長を認めず、左側は正常と考えられた。DPOAE は反応を認めなかった。

平衡機能検査については、発作時はフレンチェル眼鏡下で左向きの定方向性水平回旋混合性眼振を示した。ENG 検査時はいずれも、自発、注視、頭位、頭位変換眼振を認めなかった。指標追跡検査では特に所見を認めなかったが、視運動性眼振検査は両方向ともに不良であった。温度眼振検査では両側ともに反応不良で前庭機能の低下が疑われた。

直接シーケンス法による遺伝子検索の結果、*ATP6B1* 遺伝子のエクソン 10 と 15 において変異を認めた。エクソン 10 では 16 塩基の欠失があり、フレームシフトを生じていた。エクソン 15 においては 1 塩基の挿入があり、これもフレームシフトを生じていた。また、*SLC26A4* 遺伝子についても同様に検索したが、変異を認めなかった。

## 考察

遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を伴う症例について遺伝子検索を行った報告は無く、遠位尿細管アシドーシスと難聴の合併については Karet らが *ATP6B1* 遺伝子変異が同定された 15 例中 13 例 (87%) に高度難聴を認め、*ATP6B1* 遺伝子異常のない 38 例では 9 例 (24%) に難聴を認めたと報告している。<sup>1)</sup> めまいについては特に記載が無い。Hahn らは

ATP6B1遺伝子変異(Exon3,5)を認めた1症例を報告しており、この症例では右中等度難聴、左聾であり、めまいはなしとの事であった。<sup>2)</sup> Pecesは1例の報告で、中～高度難聴でめまいなしとの事である。<sup>3)</sup> この症例は遺伝子検索を行っていない。Berrettiniらは前庭水管拡大症を伴い、進行性の難聴を認め、めまいを伴わない3症例を報告しているが、これらの症例の遺伝子検索は行われていない。<sup>4)</sup>

今回は遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を伴う難聴症例についてATP6B1遺伝子とSLC26A4遺伝子について遺伝子検索を行い、前者に変異を認め後者に変異を認めなかった。これは本症候群性の難聴の原因としてATP6B1遺伝子が関与していることが推察され、一つの疾患概念として考えられる。

#### 結論

遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を伴う症候群性遺伝性感音難聴の存在が疑われ、その原因として、ATP6B1 遺伝子変異が疑われた。

#### 参考文献

- 1) Karet F E et al: Mutations in the gene encoding B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genetics 21: 84-90, 1999.
- 2) Hahn H et al: ATP6B1 gene mutations associated with distal renal tubular acidosis and deafness in a child. Am J Kidney Diseases 41(1): 238-243, 2003.
- 3) Peces R: Long-term follow-up in distal renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Pediatr Nephrol 15: 63-65, 2000.
- 4) Berrettini S et al: Distal renal tubular asidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 111: 385-391, 2002.

#### 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



# 網膜色素変性症と聴覚障害の全国疫学調査

分担研究者 岩崎 聡 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 堀田喜裕 (浜松医科大学眼科)

名倉三津佳、渡邊高弘 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

## 研究要旨

網膜色素変性症 (Retinitis Pigmentosa : RP と略す) は目の障害だけではなく、他の疾患を伴う場合があり、Systemic RP と呼ばれます。その中で最も頻度の多い疾患が難聴であるが、我が国における聴覚障害の現状は不明と言っても過言ではない。今回我々は JRPS (日本網膜色素変性症協会) の協力を得て、アンケート調査を施行し、我が国における網膜色素変性症の中で聴覚障害の実情を調べた。網膜色素変性症と診断されていた 828 名を対象として検討した。難聴を自覚している者は 29.5% (244 名)、難聴または耳鳴りを自覚している者は 43.0% (356 名) であった。また、耳鼻科での聴力検査受診率と補聴器所持率は低かった。網膜色素変性症で蝸牛症状を伴う頻度は人口 10 万人に対し、7.0 人と計算された。

## 研究目的

網膜色素変性症と感音難聴を伴う疾患には様々あるが、頻度としてはアッシュャー症候群が多くを占めます。1969 年 Vernon の報告では先天性難聴の 13% に網膜色素変性症を伴い、また先天性難聴の 3-6% がアッシュャー症候群を認めたとあります。遺伝性の網膜色素変性症の 29% は Usher 症候群であったとの報告もあり、アッシュャー症候群は決して珍しい疾患ではなく、様々な国でその頻度が調べられています。人口 10 万人に対し外国では 2.2~6.2 人の頻度で見られ、我が国では 1978 年の報告で、人口 10 万人当たり 0.6 人との報告がある。今回我が国における網膜色素変性症の中で聴覚障害の実情を調べるため、JRPS (日本網膜色素変性症協会) の協力を得て、アンケート調査を施行した。

## 研究方法

JRPS の 3200 人の会員に、葉書による以下の内容のアンケート用紙を送付した。1、網膜色素変性症と眼科で診断されていますか？ 2、何歳ごろから視覚障害を自覚しましたか？ 3、難聴を自覚することがありますか？ 4、“ある”と答えられた方はいつ頃から自覚しましたか？ 5、難聴が徐々に進行していると感じていますか？ 6、耳鼻科に受診して聴力検査を受けた事がありますか？ 7、現在補聴器を持っていますか？ 8、耳鳴りを感じていますか？ 9、耳鳴りを感じている方はいつ頃から感じていますか？ 10、これまでに、めまいやふらつきを経験することがあり

ましたか？

834 名から返答があり、回収率は 26% であった。834 名中、眼科で網膜色素変性症と診断されていた 828 名を対象とした。

(倫理面への配慮)

アンケート結果の集計には個人を特定できる情報等は削除した。

## 研究結果

対象者の 828 名中難聴を自覚している者は 29.5% (244 名)、平均自覚年齢は 39.2 歳であった。耳鳴りを自覚している者は全体の 30.4% (252 名)、難聴の自覚はないが耳鳴りを自覚している者は 12.3% (102 名) であり、難聴または耳鳴りのある者は全体の 43.0% (356 名) 認められた。その中で耳鼻科で聴力検査を受けたことがある者は 63.5%、補聴器を持っている者は 22.1% にみられた。難聴の進行を自覚している者は 44.9% にみられ、どの難聴自覚開始年齢層にも 50% 前後存在した (図 1)。

網膜色素変性症に蝸牛症状 (難聴、耳鳴り) を伴う頻度は、老人性難聴を除外するため今回は 61 歳以上で蝸牛症状を自覚した症例は削除して計算した。その結果、人口 10 万人に対し 7.0 人の頻度となった。

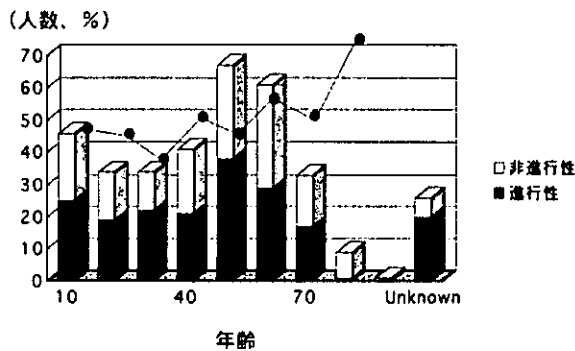


図1 進行性難聴の頻度

### 考察

アッシャー症候群の頻度は国により多少差がありますが、スウェーデン、フィンランドは人口10万人に対し2.24人、3.56人に対し、イギリス、ドイツでは6.2人と報告されています。我が国では1978年の報告で、人口10万人当たり0.6人と報告があります。その当時のアッシャー症候群の疾患概念が現在と異なっていることもあるかもしれませんが、網膜色素変性症の頻度(3000-7000人に1人)自体、本邦と他国とほとんど差がないことから、日本も他国同様、もっと頻度は多いと思われ、今回の検討ではイギリス、ドイツと同頻度のアッシャー症候群が存在すると考えられた。

アッシャー症候群は1994年Smithらによって、症状と症状のみられる時期によって3つのタイプがあることが報告された。タイプ1は幼小児より高度な難聴が見られ、時々めまい、ふらつきを自覚する。タイプ2は若年の頃より中等度の難聴が見られ、高音障害型が多い。めまい、ふらつきは伴わない。タイプ3は難聴、目の症状とも思春期以降に生じて来るが、難聴は徐々に進行していく。また症状の程度や時期に個人差がみられる。アッシャー症候群はこのように症状の程度、出現時期などに多様性がみられ、網膜色素変性

症だけだと思っている中にもタイプ2やタイプ3のようなアッシャー症候群である可能性はある。

### 結論

アッシャー症候群で高度難聴になった方にも人工内耳を施行し、良好な結果が得られている。したがって、網膜色素変性症に難聴を伴うことをもっと認識してもらい、聴力検査を薦める必要がある。最近の分子生物学の進歩により、アッシャー症候群の原因遺伝子の同定が進められている。今後聴力検査と将来的には遺伝子検査もふくめて、聴覚管理と難聴に対する対応の充実が必要になるとと思われる。

### 健康危険情報

なし

### 研究発表

#### 1、論文発表

投稿中

#### 2、学会発表

岩崎 聡、名倉三津佳、橋本泰幸、渡邊高弘、大嶋吾郎、武林 悟、峯田周幸：網膜色素変性症患者における聴覚障害の現状—全国アンケート調査結果— 第13回日本耳科学会 2003.10.17 千葉

### 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

# グリセロールテスト前後の内耳 MRI 画像の検討

分担研究者 佐藤宏昭 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 水川敦裕、大塚尚志 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

中里龍彦 (岩手医科大学放射線科)

## 研究要旨

厚生省特定疾患メニエール病調査研究班の診断基準を満たすメニエール病確実例、5例5耳(男性1例、女性4例;44~65歳、平均53.8歳)を対象として、グリセロールテスト前後に1.5テスラ内耳MRIを撮影し、テスト前後の蝸牛管面積の変化について検討を行なった。グリセロールテストは5例すべてが陽性であったが、蝸牛管面積の縮小を認めたのは3例(60%)であった。

## 研究目的

メニエール病は内リンパ水腫に起因する疾患と考えられており、臨床においては利尿剤を用いた治療が行なわれている。しかし、画像的研究が進歩する中で、実際に内リンパ水腫を描出し、評価した報告は未だ無いのが現状である。今回我々は、メニエール病患者を対象としてグリセロールテストを行ない、その前後で内耳1.5テスラMRIを撮影し、蝸牛管の面積を計測し比較検討を行なった。

## 研究方法

岩手医科大学耳鼻咽喉科外来を繰り返す眩暈発作、耳鳴、難聴などを訴えて受診し、厚生省特定疾患メニエール病調査研究班の判定基準を満たすメニエール病確実例(5例5耳;男性1例、女性4例;年齢44~65歳、平均53.8歳)を対象とした。撮影には1.5T-MRI units (Horizon, GE Medical Systems)を用い、画像の構築は3D Fast Imaging Employing STeady-state acquisition (FIESTA)で行なった。撮影条件はslice thickness 0.6 mm (0.3mm overlap), 512x320 matrix (ZIP 1024), FOV 12 又は 15cm, TR/TE 8.1/2.2, 3NEX, Acquisition time 8 min 20 sec, 3-inch phased-array dual surface coil とした。

グリセリン内服前、及び3時間後にそれぞれ純音聴力検査と1.5テスラ内耳MRI撮影を行なった。なお、グリセリンの内服量は1.3g/kgである。グリセロールテストの判定は、厚生省特定疾患調査研究班「内リンパ水腫を推定する検査の手引(1991)」に従った。

(倫理面への配慮)

研究の目的、内容を説明し、同意の得られた患者について検査を行った。

## 研究結果

### 1) グリセロールテスト

グリセロールテストは全例において、陽性であった。

### 2) 蝸牛管面積

5例のグリセロール内服前の蝸牛管面積は0.55mm<sup>2</sup>、0.397mm<sup>2</sup>、0.387mm<sup>2</sup>、0.373mm<sup>2</sup>、0.387mm<sup>2</sup>であった。グリセリン内服3時間後の蝸牛管面積は0.283mm<sup>2</sup>、0.417mm<sup>2</sup>、0.223mm<sup>2</sup>、0.31mm<sup>2</sup>、0.393mm<sup>2</sup>であった。

(図1) 5例中3例で蝸牛管面積の縮小を認め、2例では変化が認められなかった。グリセロールテストは全て陽性であるため、聴力の推移とははっきりとした関連を認めなかった。

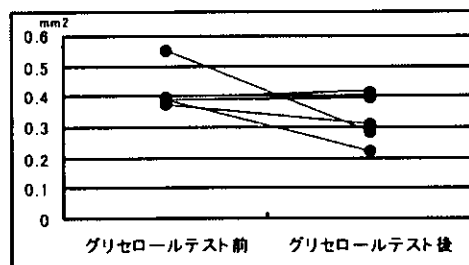


図1

## 考察

厳密に言えば健常者におけるグリセロールテスト負荷後の蝸牛管面積の変化をコントロールとして検討を加える必要があるが、グリセロールテスト陽性のメニエール病で5例中3例（60％）に蝸牛管面積の縮小が認められ、画像的にも内リンパ水腫を評価し得ると考えられた。

## 結論

メニエール病患者 5 例において、内耳 1.5 テスラ MRI でグリセロールテスト前後の蝸牛管面積の変化を描出しえた。グリセロールテストは全例陽性で、蝸牛管面積の縮小した例は 3 例、60％であった。

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

水川敦裕、大塚尚志、山崎一春、佐藤宏昭、中里龍彦：内リンパ嚢開放術前後における、臨床所見及び MRI 画像の変化についての検討。第 13 回日本耳科学会総会 平成 15 年 10 月 16 日（幕張）

## 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

# 複視と後迷路性難聴を来たした Wegener 肉芽腫の一例

分担研究者 暁 清文 (愛媛大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 吉田 正・白馬伸洋・盛実 勲

## 研究要旨

耳限局型 Wegener 肉芽腫症の治療中に肥厚性硬膜炎ならびに海綿静脈洞炎を合併した症例を経験したので報告した。症例は 59 歳の女性で、平成 12 年に右耳の限局型 Wegener 肉芽腫症と診断され治療を受けていた。平成 15 年、突然複視が出現、また右難聴の急激な増悪が認められた。画像診断により肥厚性硬膜炎ならびに海綿静脈洞炎が認められ、緊急入院となった。右耳の聴力は 40dB の水平型感音難聴を呈し、ABR は  $\sim$  波間隔の延長が認められた。また、右外転神経麻痺、右角膜反射の減弱(三叉神経麻痺)も認められた。ステロイドパルス療法を施行したところ、感音難聴は約 3 週で、外転神経麻痺は約 1 ヶ月で改善した。

## 研究方法

Wegener 肉芽腫症は鼻や肺、腎などに壊死性肉芽性病変をきたす自己免疫疾患であり、一般にその生命予後は不良である。このうち難聴、耳閉感、耳痛など耳症状を初発症状とする限局型 Wegener 肉芽腫症は、早期に診断・治療が行われことから比較的予後は良いとされるものの、しばしば内耳に進展して感音性難聴をきたす。しかし頭蓋内にまで進展し肥厚性硬膜炎や海綿静脈洞炎をおこすことは稀である。今回、耳限局型 Wegener 肉芽腫症と診断し、ステロイド剤と免疫抑制剤で治療中に感音性難聴と複視をきたし、検査の結果、肥厚性硬膜炎ならびに海綿静脈洞炎を合併していることが判明した症例を経験したので、治療経過を含め報告する。

## 倫理面への配慮

治療にあたっては患者の希望を優先し、治療薬の副作用に注意しながら最善をつくした。

## 研究結果

患者：59 歳、女性。

主訴：右難聴、複視。

既往歴：平成 12 年 7 月 12 日～8 月 20 日、耳限局型 Wegener 肉芽腫症の診断にて当科に入院、ステロイドの投与を受け軽快した。

現症および検査所見：

その後、外来にてプレドニンの維持療法にて経過を観察していた。聴力も 10dB 前後で安定し良好な経過をたどっていたが、平成 15 年 9 月 26 日、突然、複視が出現した。さらに 10 月 3 日、右難聴が急激に悪化した。MRI 検査を行ったところ肥厚性硬膜炎、海綿静脈洞炎をきたしていることが分かり、同日、当院脳外科に緊急入院した。血液検査では CRP : 3.1、P-ANCA : 160EU と上昇してお

り、Wegener 肉芽腫症の再燃が示唆された。

局所所見では両側とも鼓膜の肥厚や血管拡張はなく、鼓膜切開を行ったが鼓室内には貯留液や肉芽等は認めなかった。聴力検査では右耳に 40dB の水平型感音性難聴がみられ、さらに ABR において  $\sim$  波間隔の延長が認められたことより、後迷路性難聴が疑われた。また右外転神経麻痺ならびに角膜反射の減弱(三叉神経麻痺)も認められたが、動眼、滑車神経の麻痺は認めなかった。

診断および治療経過 (図)：

以上の所見より、Wegener 肉芽腫症に起因する肥厚性硬膜炎ならびに海綿静脈洞炎が脳神経症状をきたしたものと診断した。3 日間、ステロイドパルス療法(ソルメドロール 500 mg)を施行し、ついでプレドニン内服を 60 mg に増量した。その後、CRP、P-ANCA ともに陰性化し、右感音難聴は約 3 週間で難聴発症前にまで改善し、また右外転神経麻痺も約 1 ヶ月後には回復した。1 ヶ月後の頭部 MRI 所見では海綿静脈洞の造影効果は減弱し、内耳道内の硬膜肥厚も軽快した。ABR の  $\sim$  波間隔の左右差も認められなくなった。現在治療後 2 ヶ月を経過しているが、プレドニン 30mg の投与で症状の再燃はなく経過良好である。

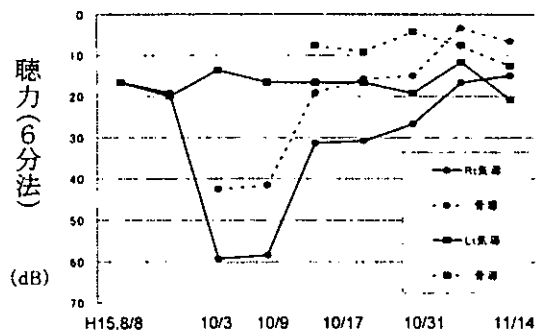


図 1 治療後の聴力変化

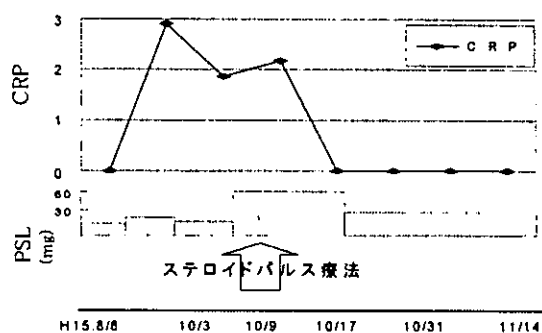


図2 治療経過とCRP変化

### 考察

頭頸部領域に限局する Wegener 肉芽腫症は、初発症状として鼻閉、鼻痛、鼻出血などの鼻症状がきたすものが 70~80%と最も多く、本例のように難聴、耳痛、耳閉感など耳症状を初発症状とするのは 10~20%に過ぎない<sup>1)</sup>。耳限局型 Wegener 肉芽腫症における難聴の成因については、耳管機能不全に伴う滲出性中耳炎や鼓室腔の肉芽形成など伝音性難聴によるものが多いが、内耳への肉芽組織の進入、内耳栄養動脈の血管炎、内耳に対する自己免疫反応など、感音性難聴によるものも少なくないと考えられる<sup>2)</sup>。本例における初発時の難聴は混合性難聴であり、当時の鼓膜所見や CT 所見より、炎症性の鼓膜肥厚、肉芽組織の中耳腔充満、内耳炎が生じていたためと考えられる。一方、今回の再入院時の急性感音性難聴に関しては、鼓膜は正常で中耳腔にも病変はなく、MRI で右内耳道内硬膜の肥厚、ABR で ~ 波間隔の延長が認められたことより、Wegener 肉芽腫症の病変が頭蓋内に波及し、内耳道内の硬膜肥厚や海綿静脈洞炎をきたすことによって、蝸牛・前庭神経のみならず、三叉神経や外転神経の麻痺をも起こしたものと推察した。

Wegener 肉芽腫症で中枢神経症状をきたすこと自体は稀でなく、Nishino ら<sup>3)</sup>によると Wegener 肉芽腫症の約 15%に中枢神経症状の合併が報告されている。そのうちの約半分は血管炎に続発する単神経炎であり、視力障害、複視、顔面神経麻痺、感音難聴等の報告が多いことから、        、        、        、        、        脳神経が特に障害を受けやすいと考えられる。その他、静脈洞炎や静脈閉塞などの脳血管症状、痙攣発作、脳炎など多彩な症状を呈する。しかしながら髄膜、硬膜の病変は非常に稀であり、我々が文献を渉猟した限り、世界で 23 例が報告されている<sup>4)~6)</sup>。その大半は本例と同じように肥厚性硬膜炎であった。

Wegener 肉芽腫は多彩な臨床症状を呈する

全身性疾患であるが、限局型においても様々な症状をきたす可能性がある。経過観察においてはこれを念頭に置き診断治療に務めるべきであろう。

### 結論

耳限局型 Wegener 肉芽腫症の治療中に肥厚性硬膜炎ならびに海綿静脈洞炎発症し複視と感音性難聴をきたした症例について報告した。Wegener 肉芽腫症の経過中、中枢神経症状が認められた場合は頭蓋内病変を念頭におき MRI 検査を施行することが重要であると考えられた。

### 参考文献

- 1) 原淵保明、形浦昭克：Wegener 肉芽腫症。CLIENT 21.12 鼻（夜陣鉦治編）。345~355、中山書店、東京、2000。
- 2) 安齋友博、大谷巖、相川通、他：Wegener 肉芽腫症症例の側頭骨病理所見。Ear Res Jpn 16：279~282、1984。
- 3) Nishino H, Frank AR, Richard AD, et al：Neurological involvement in Wegener's granulomatosis; An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol 33：4~9、1993。
- 4) 江藤文夫、島田幸彦、遠藤久子、他：著明な pachymeningitis を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 剖検例。臨床神経 16：326~332、1976。
- 5) Oimomi M, Suehiro I, Mizuno N, et al：Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestation; report of a case. Arch Intern Med 140：853~854、1980。
- 6) Scilly RE, Mark EJ, McNeely WF, et al.: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 318：760~768、1988。

### 研究発表

〈論文発表〉 未  
 〈学会発表〉 地方部会

### 知的所有権の取得状況

〈特許取得〉 なし  
 〈実用新案登録〉 なし  
 〈その他〉 なし

## 内耳奇形症例における急性感音難聴

分担研究者 中島 務

共同研究者 杉浦真、向井田徹、大竹康敬、佐藤栄祐、曾根三千彦、三澤逸人

(名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学 耳鼻咽喉科学教室)

長縄慎二 (名古屋大学大学院医学研究科放射線科学教室)

### 研究要旨

急性感音難聴の原因について、多くの研究者によりこの 30 年余にかけて外リンパ瘻、ムンプス不顕性感染、遺伝性難聴といったものが明らかにされてきた。しかし、まだ原因不明の急性感音難聴が多く存在し、急性感音難聴の治療法の進歩を遅らせ、治療法のエビデンスの確立を困難にしている。現在、我々は、急性感音難聴患者に対して、聴神経腫瘍の除外を主とした内耳高分解能 MRI による精査を、画像的精査の第一選択として行っている。この MRI により、急性感音難聴患者の診断に、MRI 画像診断の有用性を確認したが、急性感音難聴患者では内耳奇形の頻度が、コントロールに比し有意に高いことが示された。

### 研究目的

急性感音難聴患者の内耳、内耳神経などを MRI により画像評価する。また、内耳奇形の頻度をコントロールと比較する。

### 研究方法

症例は、1998 年 1 月から 2002 年 12 月の 5 年間に当科にて感音難聴の精査のため MRI を撮影した 704 例のうち、急性感音難聴患者 373 例である。急性感音難聴は、難聴発症日が明確なものとした。373 例のうち、男性 166 例、女性 207 例であり、年齢 3-91 才、平均年齢±標準偏差=50.0±17.2 才であった。一側急性 360 例、両側急性 13 例であった。

コントロール 133 例の全内訳は、ベル麻痺 60 例、三叉神経痛 24 例、顔面痙攣 13 例、中耳炎 11 例、耳鳴症 6 例、真珠腫 4 例、心因性難聴 4 例、コレステリン肉芽腫 2 例、外耳道腫瘍 2 例、浮遊感症例 2 例、側頭部外傷 1 例、耳違和感 1 例、耳管開放症 1 例、耳管狭窄症 1 例、耳痛 1 例ですべて感音難聴がない症例である。

MRI は、中内耳専用のコイルを使用した東芝製 Signal.5T MR 装置で施行した。プロトコールは、下記の如くである。

1. Heavily T2-weighted 3D fast asymmetric spin-echo sequence (3D FastASE)
2. Pre-and post-contrast-enhanced T1-weighted 3D spoiled gradient echo sequence (3D SPGR): 造影剤として、ガドリニウム DTPA を用いている。

我々は、この MRI を用いて、造影剤を使用せずに、造影剤を用いた場合と同様に、聴神経腫瘍を描出できると報告した。これにより、我々はまず造影剤なしで MRI を施行し、そこで異常もしくは、聴神経腫瘍の疑わしい所見があれば、インフォームドコンセント後、

造影 T1-weighted MRI を加えて施行している。

### 研究結果

急性感音難聴患者 373 例の MRI のうち、何らかの異常があるものが 43 例 (11.5%) であった。その内訳は、内耳奇形 12 例 (3.2%)、神経血管圧迫症候群の疑い 6 例 (1.6%) (この 6 例は手術を施行しておらず疑い例とした)、迷路炎 5 例 (1.3%)、聴神経腫瘍 5 例 (1.3%)、ラクナ梗塞を除く脳梗塞 4 例、ラクナ梗塞 2 例、内耳出血を疑われたもの 4 例、髄膜腫 2 例、側頭葉変性 1 例、低髄圧症候群 1 例であった。

急性感音難聴を発症した内耳奇形 12 例のうち、蝸牛奇形を伴うものは、一側古典的 Mondini 奇形 1 例、蝸牛神経低形成 2 例の 3 例であり、蝸牛奇形を伴わないものでは、両側半規管低形成 3 例、両側半規管拡大 1 例、両内耳道拡大 2 例 (聴神経腫瘍を認めないもの)、両内耳道狭小 1 例、一側内耳道狭小 1 例、一側前庭水管拡大症 1 例の 9 例であった (表 1)。

コントロール 133 例中、内耳奇形は一例も認められなかった。

これにより、急性感音難聴患者の内耳奇形の頻度は、コントロールに比べ有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

表1 急性感音難聴で発症しMRIで内耳奇形を認めた12症例

症例	年齢 性別	左右	難聴 発症年齢	先天性か 急性か 非急性難聴 急性	平均聴力 レベル(dB)	内耳奇形			
						蝸牛	動脈	半規管 低形成 低形成 低形成	その他 内耳道拡大 内耳道拡大 蝸牛神経低形成
1	11 女性	右 左	15	急性	15 15				
2	6 男性	右 左	5	急性	115 5				蝸牛神経低形成
3	1 男性	右 左	2	急性	過聴力検査 陽反応 過聴力検査 陽反応			低形成 低形成 低形成	
4	66 女性	右 左	63	急性	115 115				
5	24 男性	右 左	24	急性	15 97				蝸牛神経低形成
6	21 男性	右 左	21	急性	15 15				内耳道拡大 内耳道拡大
7	57 男性	右 左	57	急性	52		拡大	低形成	
8	61 男性	右 左	61	急性	15 52				内耳道拡大 内耳道拡大
9	29 男性	右 左	18	先天性	100				内耳道狭小
10	13 女性	右 左	29	非急性	16 28				内耳道狭小 内耳道狭小
11	50 女性	右 左	50	急性	28 12			拡大 拡大	
12	20 女性	右 左	3才未満	非急性	107 52				前庭水管拡大

平均聴力は、500、1000、2000Hzの3周波数の平均で表した。

考察

急性感音難聴の Etiology に外リンパ瘻、ムンプス不顕性感染、そして遺伝性難聴が関係していることが、報告されてきた。しかし、多くの症例では、その原因は明らかでない。我々は、急性感音難聴患者の原因検索のための画像的精査の第一選択として、高分解能中内耳 MRI を用い、急性感音難聴患者のなかに MRI によって内耳奇形を比較的多く認めることに以前より気が付いていた。感音難聴患者とめまい患者を合わせた症例の、2.3% で内耳奇形が認められたという報告があるものの、この報告では、症例全体の感音難聴患者とめまい患者の割合や、感音難聴患者のうち急性発症のものとの割合や、正常患者（コントロール）との比較、すなわち、使用した MRI で正常患者の内耳奇形がどれだけ認められるかについて明らかにされていない。今回の研究にて、急性感音難聴 373 例に MRI を施行し、12 例（3.2%）に内耳奇形を認めた。急性感音難聴患者の内耳奇形の頻度は、コントロールに比べ有意に高いことが示され、急性感音難聴の Etiology の一部に形態学的異常による内耳の易傷性の関与が示唆された。急性感音難聴のこれまで報告のある主な原因を、図 1 に示す。AT は acoustic tumor の略であり、聴神経腫瘍を表し、聴神経腫瘍の 15 から 26% は、急性感音難聴を呈することが報告されている。PF は perilymphatic fistula の略であり、外リンパ瘻を表し、ほとんどの外リンパ瘻が、急性感音難聴を呈することを表す。ムンプス罹患のどれくらいが急性感音難聴を発症するか明らかでないが、15000 人に 1 人、または

0.2~1.1% と報告されている。一方、急性感音難聴の 5~7% は、不顕性のムンプス感染によると述べられている。近年、内耳出血が MRI で探し出せるという報告があるが、画像診断の精度が上がることにより、将来、このような内耳出血や、更に内耳梗塞といった内耳血管障害の診断をできるようになるかもしれない。このようなことをふまえ、急性感音難聴のうち何割かは血流障害が関与している可能性があり、図 1 の様に表した。

今回の研究により、内耳奇形を新たに急性感音難聴の原因の一つとして加えたことを示した。我々の経験では、内耳奇形の多くは、慢性の感音難聴に伴っているが、急性の感音難聴でも図 1 の割合くらいで存在するものと考えている。

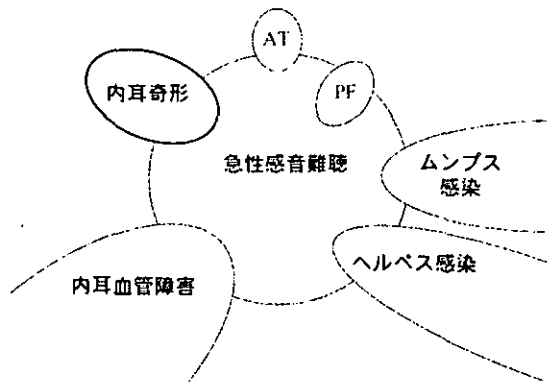


図 1



## 結論

今回の研究にて、急性感音難聴 373 例に MRI を施行し、12 例 (3.2%) に内耳奇形を認めた。急性感音難聴の Etiology の一部に形態学的異常による内耳の易傷性の関与が示唆された。

健康危険情報：なし

## 研究発表

1. 論文発表 (投稿予定)
2. 学会発表

中島務、杉浦真 第 10 回日韓耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会 2004 年 4 月 2 日 (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

# 一過性内耳虚血の血管条への影響

分担研究者 暁 清文 (愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

共同研究者 盛実 勲・白馬伸洋・吉田 正 (愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

## 研究要旨

一過性内耳虚血の血管条に及ぼす影響について実験動物モデルを用いて検討した。スナネズミに一過性内耳虚血を惹起し、その後、血管条の機能を反映するとされる EP (endocochlear resting potential: 内リンパ直流電位) を測定したところ、虚血後 1 日目および 4 日目では低下したが、7 日目には正常電位に戻った。一方、ABR の域値は虚血後 1 日目および 4 日目に上昇したが、7 日目においても戻らず回復は不完全であった。免疫組織学的検討では血管条及びラセン靭帯の染色性は一過性内耳虚血により一時的に低下したが、7 日後には回復した。以上の結果より一過性虚血による血管条障害は可逆的であると結論した。

## 研究目的

血管条は内リンパの高カリウム濃度維持と EP 産生にかかわる重要な組織<sup>1)</sup>であるが、迷路動脈の血流支配を受けていることから、虚血の影響について様々な研究が行われている。草刈ら<sup>2)</sup>は迷路動脈の血流遮断を行い、20 分までの血流遮断では EP は回復するが 30 分以上の血流遮断では回復しないと報告している。しかし彼らの実験は 120 分までの EP の変化を観察したものであり、その後どのような変化が起こるかについては検討されていない。そこで今回、虚血性内耳障害の動物モデル<sup>3,4)</sup>を用い、内耳虚血が血管条に及ぼす長期的な影響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。虚血負荷後 1 日目、4 日目、7 日目に電気生理学的検討及び組織学的検討を行った。

### 1) 電気生理学的検討

#### EP の測定

コントロール群 (n=22)、虚血後 1 日目 (n=10)、4 日目 (n=10)、7 日目 (n=10) の 4 群に分類して EP の測定を行った。耳後切開を行って中耳骨胞を開放した後、顕微鏡下に蝸牛基底回転側壁に小孔を作成した。この小孔より 150mM の塩化カリウム溶液を充填したガラス毛細管電極を中央階に向けて刺入し、EP の電位を測定した。

ABR (auditory brainstem response: 聴性脳幹反応) の測定

ABR の測定はコントロール群 (n=21)、虚

血後 1 日目 (n=10)、4 日目 (n=15)、7 日目 (n=10) の 4 群について行った。刺激音は 8KHz のトーンバーストを用い、300 回の加算を行った。刺激音圧は 10dB ステップで変化させ、域値付近では 5dB ステップで変化させることにより域値を決定した。

### 2) 組織学的検討

4%パラホルムアルデヒドにて経心灌流固定を行い、10%EDTA で 2 週間脱灰後、パラフィンに包埋した。これを厚さ 7 $\mu$ m に切断して標本を作成し、以下の染色を行い顕微鏡下に観察した。

#### HE 染色

血管条の形態変化を観察するため HE 染色を行った。

#### 免疫染色

1 次抗体には、( ) Na-K ATPase (内リンパの恒常性を保つため、カリウムイオンの能動輸送に重要な役割を担うイオン輸送体)、( ) connexin26 (血管条やラセン靭帯における gap junction を構成する膜蛋白) と、( ) iNOS (inducible NO synthase: 内耳障害時にのみ発現する NO 合成酵素) を用い、それぞれビオチン増感 ABC 法<sup>5)</sup>による免疫染色を行った。

#### 統計学的検討

統計学的評価は analysis of variance(ANOVA)を用いて行い、EP および ABR の各群間の有意差検定には Scheffe の多重比較法を用いた。

#### 倫理面への配慮

実験は十分な麻酔下に行い、断頭時も多量の麻酔薬を投与し苦痛を与えずに行った。

## 研究結果

### 1) 電気生理学的検討

EP の経時的变化を図 1 に示した。コントロール群の EP は約 75.1mV であったが、虚血後 1 日目には約 59.8mV、4 日目には約 62.1mV と有意な電位低下を認めた。しかし、虚血後 7 日目には約 76.0mV と虚血前の電位に回復した。

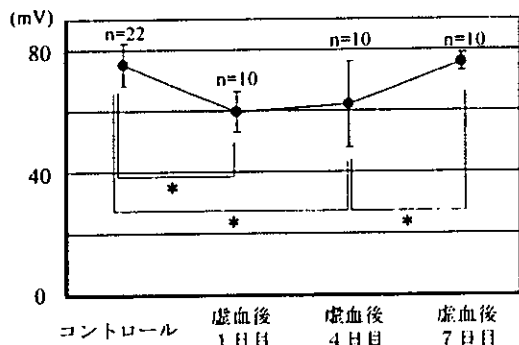


図 1. EP の電位変化 (\* $P<0.01$ )  
図中の垂直線は標準偏差を示す。

ABR に関しては、コントロール群の域値の平均を 0 dB とし、虚血後の域値との差から動物の聴力レベルを評価した。その結果、ABR 域値は虚血後 1 日目が約 25.0dB、4 日目が約 23.6 dB、7 日目が約 14.0 dB であった。一旦悪化した聴力は虚血後 7 日目にある程度は改善するが、完全には回復しないことが分かった。

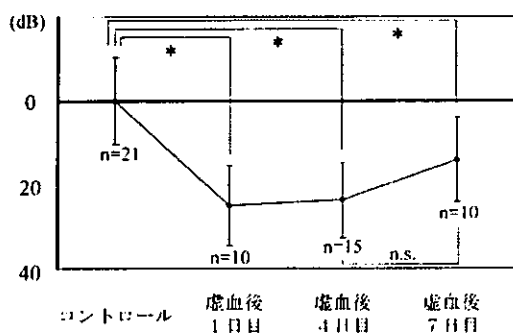


図 2. ABR の域値変化 (\* $P<0.01$ , n.s.: not significant)  
図中の垂直線は標準偏差を示す。

### 2) 組織学的検討

HE 染色ではどの群においても明らかな形態学的変化は認めなかった。

免疫染色の結果を表 1 に示す。Na-K ATPase は血管条において虚血後 1 日目、4 日目に染

色の低下を認めたが、7 日目にはコントロール群とほぼ同様のレベルにまで回復していた。Connexin26 はラセン靭帯の I、II 型線維細胞で虚血後 1 日目、4 日目に著明な染色の低下を認め、III 型線維細胞では軽度の染色低下を認めた。虚血後 7 日目には I、II 型線維細胞において虚血前と同程度にまで染色性は回復した。iNOS に関しては虚血後 1 日目、4 日目にラセン靭帯の III 型線維細胞において発現を認めたが、虚血後 7 日目には染色の低下を認めた。

Stria Vascularis Type	Na-K ATPase (β2 subunit)			Connexin 26			Inducible NOS		
	1day	4days	7days	1day	4days	7days	1day	4days	7days
S	-	-	0	no staining			0	0	0
I	-	-	0	+	+	+	+	+	0
II	-	-	-	-	-	-	-	-	0
III	-	-	0	0	0	0	0	0	0
IV	-	-	-	0	0	0	0	0	0

表 1. 免疫染色の経時的变化

S: stria vascularis I、II、III、IV はそれぞれラセン靭帯の I 型、II 型、III 型、IV 型線維細胞を示す。  
0: 染色変化なし, -: わずかに減少, --: 明らかに減少, +: やや増加, ++: 明らかに増加。

### 考察

虚血と血管条との関連については EP を指標とし様々な検討がなされてきたが、これまでの報告<sup>2)</sup>では虚血後数時間までの検討しかなされておらず長期的な影響は不明であった。今回、長期生存が可能な一過性内耳虚血モデルを用いることにより虚血後数日間の EP の変化を検討したが、その結果、虚血後 1 日目、4 日目に EP の低下がみられた。これは血管条やラセン靭帯など蝸牛外側壁が障害を受け、EP 産生に必要な不可欠なカリウムイオンの輸送経路が遮断され、血管条が十分な機能を果たさなくなったためであると考えられた。また、ラセン靭帯の障害については iNOS の発現を認めたことより、組織障害の過程において NO が関与していた可能性がある。一方、EP の回復を認めた虚血後 7 日目には、血管条においては Na-K ATPase 染色の回復、ラセン靭帯の線維細胞においては connexin26 染色の回復を確認しており、カリウムイオンの輸送が改善されたものと推察された。

また ABR の域値は虚血後 7 日目において改善傾向を認めたが、完全回復しなかった。聴力障害と血管条障害との関連について、立

木ら<sup>6)</sup>は改善する突発性難聴と利尿剤による難聴のオージオグラムが類似していることから、「治る突発性難聴」の病変部位は血管条であると推測している。Baileyら<sup>7)</sup>も血管条障害による難聴は、時間がかかることはあるが回復しようと報告している。今回の検討では虚血後7日目においてEPは回復したが、ABRは完全には回復しなかった。これは恐らく、渡辺<sup>8)</sup>、古賀ら<sup>9)</sup>が指摘しているように、一過性内耳虚血により遅発性の有毛細胞障害やラセン神経節細胞障害が生じたためではないかと考えられる。

#### 結論

一過性内耳虚血による血管条障害は数日間持続するが、7日目には回復することから、血管条障害は可逆的であると結論した。

#### 参考文献

- 1) 竹内俊二：血管条の組織構築と機能メカニズム. *Audiology Japan* 45:271-277 頁 2002.
- 2) Kusakari J, Kambayashi J, Kobayashi T, et al: Reversibility of the endocochlear potential after transient anoxia. *Tohoku J. Exp. Med* 131: 1-5 1980.
- 3) Hakuba N, Gyo K, Yanagihara N, et al: Efflux of glutamate into the perilymph of the cochlea following transient ischemia in the gerbil. *Neurosci Lett* 230 : 69-71 1997.
- 4) Hakuba N, Koga K, Shudou M, et al: Hearing loss and glutamate efflux in the perilymph following transient hindbrain ischemia in gerbils. *J Comp Neurol* 418 : 217-226 2000.
- 5) Adans JC: Biotin amplification of biotin and horseradish peroxidase signals in histochemical stains. *J Histochem Cytochem* 40: 1457-1463 1992.
- 6) 立木 孝, 草野英昭, 村上順子・他: 血管条性難聴の臨床的研究(その2) 治る突発性難聴の病変部位. *Audiology Japan* 45 : 55-66 頁 2002.
- 7) Bailey CM, Graham MD, Lawrence M: Recovery from prolonged sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 4: 1-8 1996.
- 8) 渡辺太志: 虚血性内耳障害に対する低体温の効果. *耳鼻臨床* 94 : 383-389 頁 2001.
- 9) Koga K, Hakuba N, Watanabe F, et al: Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of corti: an experimental study in gerbils. *J Comp Neurol* 456 : 105-111 2003.

#### 研究発表

〈論文発表〉

1. 盛実勲、白馬伸洋、谷口昌史、前谷俊樹、清水義貴、暁清文：蝸牛神経複合活動電位ならびに蝸牛内直流電位に及ぼすグルタミン酸イオンアゴニストの影響：*Audiology Jpn* 46 262-267, 2003.

〈学会発表〉

第21回 頭頸部自律神経研究会 2002

#### 知的所有権の取得状況

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし