

2004-00820A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

急性高度難聴に関する調査研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

| | |
|---|----|
| I. 平成16年度急性高度難聴に関する調査研究班班員名簿 | 1 |
| II. 総括研究報告 | 5 |
| 喜多村 健 (東京医科歯科大) | |
| III. 分担研究報告 | 13 |
| 1. 突発性難聴発症の危険因子－4度の全国調査から－ | |
| 中 島 務 (名古屋大) | |
| 2. 突発性難聴症例に対する臨床研究の途中経過 | |
| 岡 本 牧 人 (北 里 大) | |
| 3. Slow type 突発性難聴の臨床検討 | |
| 岡 本 牧 人 (北 里 大) | |
| 4. 突発性難聴の長期観察に関する研究 | |
| 岡 本 牧 人 (北 里 大) | |
| 5. 突発性難聴とQOL | |
| 小 川 郁 (慶 応 大) | |
| 6. ケースクロスオーバーデザインを取り入れた突発性難聴症例対照研究 ：最終報告 | |
| 岩 崎 聡 (浜松医大) | |
| 7. 内耳低体温誘導装置の開発 | |
| 暁 清 文 (愛 媛 大) | |
| 8. 一過性内耳虚血が血管条に及ぼす影響 | |
| 暁 清 文 (愛 媛 大) | |

9. 一過性内耳虚血によるラセン神経節細胞障害に対する Ginsenoside Rb1 の効果
暁 清 文 (愛媛大)
10. 急性低音障害型感音難聴の長期予後に関するアンケート調査
佐藤 宏 昭 (岩手医大)
11. 急性低音障害型感音難聴における 1kHz の診断基準について
佐藤 宏 昭 (岩手医大)
12. 急性低音障害型感音難聴における前庭水管の 3D-CT による計測
佐藤 宏 昭 (岩手医大)
13. 急性低音障害型感音難聴における単剤治療効果の調査
喜多村 健 (東京医科歯科大)
14. ムンプスワクチン・予防接種についての検討ー現状と今後の課題ー
福 田 諭 (北海道大)
15. 抗ムンプス IgM 抗体についての検討
福 田 諭 (北海道大)
16. 「日本人難聴遺伝子データベースホームページ」の開設
宇佐美 真 一 (信州大)
17. GJB2 変異による難聴：臨床像と細胞導入による検討
宇佐美 真 一 (信州大)
18. ミトコンドリア遺伝子 961del Δ 変異における難聴の頻度および臨床像の検討
宇佐美 真 一 (信州大)
19. Type IX コラーゲンノックアウトマウスに見られた進行性難聴と蓋膜の形態的変化
宇佐美 真 一 (信州大)
20. COL9A3 遺伝子の変異解析
宇佐美 真 一 (信州大)

21. siRNA を用いた内耳遺伝子治療に関する基礎的研究

福島 邦博 (岡山大)

22. 正円窓経由遺伝子投与による難聴モデルマウスの作製

福島 邦博 (岡山大)

23. 遠位尿管アシドーシス症例の遺伝子解析

喜多村 健 (東京医科歯科大)

24. マウスミュタジェネシスによる難聴モデル系統の確立と解析

美野輪 治 (理化学研究所ゲノム科学総合研究センター動物
ゲノム機能情報研究グループ)

25. 先天性サイトメガロウイルス感染症の難聴と妊婦に対する抗体陽性率の変化

岩崎 聡 (浜松医大)

26. 特発性低髄液圧症候群に伴う変動性低音障害型感音難聴について

福田 諭 (北海道大)

27. Drug delivery system としての蝸牛円窓経由マイクロカテーテル薬剤注入法の有用性の評価

岩崎 聡 (浜松医大)

28. 蝸牛耳硬化症における血流障害

中島 務 (名古屋大)

29. 内耳三窓モデルと気骨導差

中島 務 (名古屋大)

30. 音響外傷性難聴におけるカルシニューリンの役割

小川 郁 (慶応大)

31. ネスチン・GFP ラットを用いた急性音響障害後の内耳幹細胞様細胞の発現に関する検討

小川 郁 (慶応大)

32. 音響外傷蝸牛における炎症性サイトカインの発現とその意義

—インターロイキン6を中心に—

小川 郁 (慶応大)

33. Vasopressin 投与動物モデルの蝸牛内リンパ電位

岡本 牧人 (北里大)

34. 聴覚路におけるグルタミン酸興奮毒性についての検討 (続報)

喜多村 健 (東京医科歯科大)

| | |
|--------------------------|-----|
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 119 |
|--------------------------|-----|

**Ⅰ. 急性高度難聴に関する調査研究班
班員名簿**

急性高度難聴に関する調査研究班

| 区分 | 氏名 | 所属 | 職名 |
|-------------|-------|--|-------|
| 主任研究者 | 喜多村 健 | 東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| 分担研究者 | 福田 諭 | 北海道大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 佐藤宏昭 | 岩手医科大学 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 岡本牧人 | 北里大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 小川 郁 | 慶応大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 宇佐美真一 | 信州大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 岩崎 聡 | 浜松医科大学 耳鼻咽喉科 | 講師 |
| | 中島 務 | 名古屋大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 暁 清文 | 愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科 | 教授 |
| | 福島邦博 | 岡山大学医学部 耳鼻咽喉科 | 講師 |
| 研究協力者 | 美濃輪 治 | 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター | 上級研究員 |
| 事務局 | 戸叶尚史 | 東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL:03-5803-5308 FAX:03-3813-2134 | 助手 |
| 経理事務 担当者 | 清水 聡 | 東京医科歯科大学経総務部 研究協力課 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL:03-5803-5871 FAX:03-5803-0179 E-mail : s.shimizu.adm@tmd.ac.jp | 掛員 |

II. 總 括 研 究 報 告

平成 16 年度 総括研究報告

主任研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大)

研究要旨

突発性難聴の全国疫学調査で、過去の調査と比較すると、患者数の増大と 50~60 歳の増加が顕著であった。また、発症者の既往歴から、高血圧、糖尿病が増大しており、症例対照研究からも糖尿病がリスクファクターであると結論された。突発性難聴症例の QOL は、難聴難聴の程度のみでなく、心理的側面からの検討が必要と判明した。急性低音障害型感音難聴の再発率は 40%以上、メニエール病への移行は 7%と従来予想されていた以上に、長期予後は必ずしも良好ではないと判明した。ムンプス難聴は、ワクチン接種により予防可能であり、積極的なワクチン接種広報活動が必要となる。

特発性両側性感音難聴を対象とした難聴遺伝子の解析から、日本人難聴遺伝子データベースホームページが作成され、難聴の発症メカニズムの一端が明らかとなってきた。難聴の遺伝子治療として、siRNA にて病的遺伝子の発現抑制に成功し、モデル動物の聴力が、コントロールと比較して有意に改善した。

研究目的

難聴は様々な原因で生じるが、先天的には約 1000 の出生当たり 1 人が高度難聴で、ヒトの先天性障害のなかでは、最も頻度が多い臨床症状である。一方、後天的に急性発症し、高度難聴をきたす代表的な疾患に突発性難聴と急性低音障害型感音難聴がある。難聴は高度となると、重篤なコミュニケーション障害を来す。しかし、このハンディキャップが適切に克服されれば、多くの難聴者は全身疾患を伴っていないため、通常の社会生活に復帰可能である。従って、国民の保健・医療・福祉の観点からも、その病態解明

は重要な研究テーマのひとつである。本研究では、突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の難聴発症メカニズムを解明して、標準的な治療方針を定めて、治療・予防を行う。さらに、特発性両側性感音難聴を対象に、難聴遺伝子の変異を手がかりにして、難聴発症機構を分子細胞レベルで解明し、難聴の治療法を確立する。

研究方法

1. 突発性難聴の全国疫学調査

突発性難聴の疫学研究として、疫学調査研究班と協力して 1973 年以来 4 回目となる突発性難聴の全国調査を施行し、

全国の耳鼻咽喉科から無作為抽出した 838 病院を対象として 2001 年の突発性難聴の全国疫学調査を行った。このデータをもとに、過去の全国調査の年齢別推移と、高血圧、糖尿病、心疾患の既往を有する症例の推移を解析した。

2. 突発性難聴症例対照研究

突発性難聴と生活習慣、循環器疾患リスクファクターの関連を検討するために、性、年齢（±5 歳以内）を 1:1 でマッチした症例 47 ペアの対照研究を実施した。

3. 突発性難聴の QOL

突発性難聴では聴力固定後、何らかの自覚症状が残り、通院治療が必要、または希望する症例も少なくない。聴力固定後の突発性難聴症例に対して施行したアンケート調査と HHIA (Hearing Handicap Inventory for Adults) 日本語版(以下、HHIA)の結果に基づき、QOL について調査し、突発性難聴の重症度分類との関係について検討した。

4. 突発性難聴の治療

突発性難聴 Grade 3 の症例に対し、胃薬テプレノン（セルベックス®）と塩酸ベネキサートベータデクス（ウルグート®）のいずれかをランダムに振り分けて基本治療に加えて内服させ、治療効果に違いが生ずるかを検討した。

Grade 4 の症例に対し脳梗塞治療薬であるエダラボン（ラジカット®）を使用し、その治療効果を検討した。

突発性難聴に対する内耳低体温療法の有用性を検討するために、内耳低体温誘

導装置の開発を行った。

5. 急性低音障害型感音難聴の疫学調査

平成 12 年の全国疫学調査登録例 150 例を対象として平成 16 年 3 月に長期予後に関するアンケート調査、治療内容、予後、典型例と非典型例の解析を行った。

急性低音障害型感音難聴の全国疫学調査は施行されることがないため、2004 年 4 月 1 日から 2005 年 3 月 31 日までの 1 年間に、神奈川県および岩手県内の全耳鼻咽喉科施設を受診する急性低音障害型感音難聴症例を対象として郵送法によるアンケート調査を実施した。

6. 急性低音障害型感音難聴の単剤治療

急性低音障害型感音難聴の標準的な治療法は確定していない。そのため、施行可能でエビデンスの得られる臨床治験を行うこととした。

7. ムンプス難聴

ワクチン接種とムンプス難聴症例の疫学検討を行った。

8. 実験動物を用いた研究

一過性内耳虚血のラセン神経節に対する障害について実験動物モデルを用いて検討した。

既知の難聴遺伝子による内耳奇形マウスならびにミュータジェネシスにより得られる聴覚変異体マウスの形態、聴覚機能を検討し、難聴遺伝子の同定を行った。

急性感音難聴モデルとして強大音刺激による蝸牛有毛細胞死を、細胞内のカルシウム濃度上昇と calcineurin について解析した。

9. 難聴遺伝子の解析

先天性難聴の主たる原因として注目されている GJB2 (コネキシン 26) 遺伝子変異について、日本人難聴患者に見いだされた変異と臨床像との関連性を比較検討した。

難聴遺伝子の検索として、集積された特発性両側性感音難聴症例を対象にして、既知の難聴遺伝子解析を行った。

10. 難聴の遺伝子治療

*in vitro*における siRNA を用いた系で、病的遺伝子の発現抑制が可能である点をすでに確立したので、遺伝性難聴のモデルマウスにおける病的遺伝子の発現抑制について検討した。

(倫理面への配慮)

疫学研究は、文部科学省、厚生労働省から通知された「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、実施施設の倫理審査委員会にて承認を得て実施された。ゲノム DNA を採取する際には、対象症例からは、インフォームドコンセントを書面で得た後に採取した。インフォームドコンセントは、厚生労働省、文部科学省等から提唱された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したものである。実験動物を用いた研究は、それぞれ所属の実験動物センターの承認を得て施行した。

研究結果

1. 突発性難聴の全国疫学調査

突発性難聴の全国推定受療患者数は、16,750 人 (1987 年)、24,000 人 (1993

年)、35,000 人 (2001 年) と増大しており、50~60 歳代の増加が顕著である。この 30 年近くにもわたる疫学調査から、人口構成の変化と生活習慣病の増大に突発性難聴の発症が深く関与していることが示唆される。発症年齢は、平均で 1 回目の調査が 39.1 歳、2 回目が 45.4 歳、3 回目が 49.3 歳、4 回目が 51.3 歳と 30 年間で 12 歳以上年齢が高くなった。突発性難聴患者における高血圧の既往を有する割合は 1971~1973 年は 11.4% に対し、2001 年は 20.0% である。糖尿病の既往を有する割合は 1971~1973 年は 3.8% に対し、2001 年は 13.5% である。心疾患の既往を有する割合は 1971~1973 年は 1.1%、1993 年 4.5%、2001 年 8.0% であった。突発性難聴が特に高齢者で増加し、高血圧、糖尿病、心疾患の既往を有する割合が増加していることを考えると、突発性難聴は生活習慣病の側面があると考えられる。

2. 突発性難聴症例対照研究

糖尿病が BMI とは独立した突発性難聴のリスクファクターであることが明らかにされた。

3. 突発性難聴の QOL

聴力固定時の grade が高いほど難聴・耳鳴の自覚を有する症例の割合が多かったが、固定時重症度 grade 2 および 3 では、HHIA スコアに差を認めなかった。突発性難聴症例の QOL の評価は固定時聴力のみならず、自覚症状やその苦痛度、HHIA などによる心理的評価も必要であると考えられた。

4. 突発性難聴の治療

テプレノン®の有効性は今回の検討では示されなかった。エダラボン®使用例の最終治療成績は過去の症例に対して顕著に良い成績ではなかったが、比較的良い部類に入っている傾向はうかがえた。

内耳低体温誘導装置には、ペルチェ効果現象を応用した装置の試作品を作製した。モルモットを用いた検討では、蝸牛温度が有意に冷却可能であった。

5. 急性低音障害型感音難聴の疫学調査

平成12年の全国疫学調査登録例を対象とした調査で、再発率は41.2%で、治療後早期の予後とその後の再発率には相関が認められた。難聴、耳閉感、耳鳴はそれぞれ46%、29%、53%に残存しており、長期予後は必ずしも良好ではないことが確認された。また、めまいは24%にみられ、回転性めまいを繰り返すメニエール病への移行が疑われるものは5例、7%に認められた。

薬剤投与群と非投与群を比較すると非投与群は有意に予後不良であった。

診断基準を満たす典型例と高音部の基準を満たさない非典型例の疫学的特徴には類似点（①女性に多い、②発症時期は春～夏に多い、③低音域の聴力悪化レベルに差はない、④初診時聴力レベルは予後と相関する）も多いが、相違点（①非典型例では中高音域の聴力悪化レベルが典型例より大きい、②非典型例は典型例に比べ平均年齢が約20歳高い、③年齢と予後との相関が非典型例ではみられない、④発症から受診までの日数と予後と

の相関が非典型例ではみられない）もあり、両者の病態は異なる可能性が示唆された。

6. 急性低音障害型感音難聴の単剤治療

急性高度難聴に関する調査研究班の班員の10大学の附属病院ならびに関連病院を受診した急性低音障害型感音難聴初発新鮮例を対象にプレドニゾン、イソソルビド、ATPの3剤につき、単剤治療効果を調査するためのプロトコールを作成し、平成17年度に治験を開始することとした。

7. ムンプス難聴とワクチン接種

ムンプス難聴推定受療者数は、流行性耳下腺炎罹患患者数の増加に一致していた。一方、ワクチン接種により流行性耳下腺炎罹患は予防できることが確実であり、予防可能な難聴発症という観点からも、早急にワクチン接種者数を増やすような広報ならびに施策が必要と結論した。

8. 実験動物を用いた研究

一過性内耳虚血7日目における基底回転のラセン神経節細胞数は29.8%減少していた。一方、虚血1時間後に神経保護作用のあるGinsenoside Rb1を投与したところ、虚血後7日目においてラセン神経節細胞の減少細胞割合は9.6%であり、有意にラセン神経節の障害を抑制していた。

音響刺激に反応して外有毛細胞内にcalcineurinが発現し、7日目までには発現はみられなくなった。Calcineurin阻害剤であるFK506とcyclosporin Aは

音響外傷を防御することも判明し、calcineurin の活性化が音響外傷による難聴の経路において重要な役割を担っている事が示唆された。

9. 難聴遺伝子の解析

日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが重要であり、日本人における難聴遺伝子に関する情報を集積、発信するために「日本人難聴遺伝子データベースホームページ」を開設した。

GJB2 (コネキシン 26) 遺伝子変異は、遺伝子変異の組み合わせにより、難聴の重症度に差が見られることが明らかになった。COL9A3 遺伝子で2つの病的変異が同定され、難聴の原因遺伝子である可能性が示唆された。

10. 難聴の遺伝子治療

siRNA を用いた *in vivo* での実験でも、病的遺伝子を、配列特異的に発現抑制を行うことが可能であることを示した。また、モデル動物の聴力が、コントロールと比較して有意に改善しうることを示した。

考察

30年近くにわたる全国的な疫学調査で突発性難聴の増大が証明された研究は、本研究組織のみで得られたものであり、国際的にも比類ない貴重なデータである。また、本研究事業により突発性難聴という疾患の認知度が高まり、早期受診する罹患者が増加している。一方、突発性難

聴の真の病態は同定されず、標準的な有効な治療法の確立が出来ていない、しかし、突発性難聴の病態に循環障害の関与が関わっているデータが疫学調査からも推測され、今後の基礎研究ならびに治療を含めた臨床研究の重点項目が循環障害であると判明した。

急性低音障害型感音難聴の診断基準は、本研究組織が提唱し、その疾患概念が確立した。平成16年度に世界で始めてとなる信頼できる疫学調査が施行され、今後そのデータを解析予定である。また、従来予想されていた以上に、長期予後は不良であることが判明した。標準的な治療方針を確立するために、プレドニゾン、イソソルビド、ATP の3剤の単剤治療効果を調査するためのプロトコールを作成し、今後実施予定である。

予防できる難聴の代表であるムンプス難聴は、ワクチン接種がポイントとなる点がさらに明瞭となり、今後も積極的な広報活動を行う事とした。

特発性両側性感音難聴を対象とした難聴遺伝子の解析は順調に進行しており、日本人難聴遺伝子データベースホームページが作成され、難聴の発症メカニズムの一端が明らかとなってきた。

結論

- ①. 突発性難聴の症例数の明らかな増加を同定した。
- ②. 突発性難聴の発症に循環障害が深く関与しており、糖尿病が突発性難聴

のリスクファクターと判明した。

- ③. 突発性難聴症例の QOL は難聴の程度のみでなく、心理的評価も必要と判明した。
- ④. 急性低音障害型感音難聴の再発率は 40%以上であり、メニエール病への移行は 7%と長期予後は必ずしも良好ではない。
- ⑤. ムンプス難聴推定受療者数は、流行性耳下腺炎の増加時期と一致して増大を示しており、予防可能な難聴としてワクチン接種の重要性を示した。
- ⑥. 特発性両側性感音難聴の病態解明を目的に、「日本人難聴遺伝子データベースホームページ」を作成し、新たな難聴遺伝子として、COL9A3 遺伝子変異を同定した。
- ⑦. 難聴の遺伝子治療として、siRNA を用いた *in vivo* での実験で、病的遺伝子の発現抑制に成功し、モデル動物の聴力が、コントロールと比較して有意に改善しうることを示した。

III. 分 担 研 究 報 告

突発性難聴発症の危険因子

—— 4 度の全国調査から ——

分担研究者：中島 務（名古屋大学）
共同研究者：寺西正明、片山直美、
イエーダマリアイシダ（名古屋大学）、
内田育恵（国立長寿医療センター）、
戸田潤二（尾西市民病院）

研究要旨

過去 4 回厚生省および厚生労働省により実施された全国疫学調査のデータより突発性難聴の受療患者数の各年代による推移と高血圧や糖尿病などの合併患者数の各年代による推移について調査した。突発性難聴の全国推計受療患者数は 1987 年 16,750 人、1993 年 24,000 人、2001 年 35,000 人と増加している。高血圧の既往を有する割合は 1971～1973 年 11.4%に対し 2001 年 20.0%、糖尿病の既往を有する割合は 1971～1973 年 3.8%に対し 2001 年 13.5%、心疾患の既往を有する割合は 1971～1973 年 1.1%に対し 2001 年 8.0%と増加しており、突発性難聴は生活習慣病としての側面があることが考えられた。

研究目的

突発性難聴の発症原因は一元的でなく発症機序や病態はさまざまである。血液循環障害は発症原因の一つと考えられている。血液循環障害に関与すると思われる合併症である高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患などは近年生活習慣病として注目されている。そこで今回、過去 4 回実施された全国疫学調査のデータより突発性難聴の患者数と高血圧、糖尿病や心疾患などの既往歴の割合の推移を調査し、突発性難聴の生活習慣病としての側面について検討した。

研究方法

厚生省および厚生労働省により、過去 4 回（1971～1973 年、1987 年、1993 年、2001 年）突発性難聴の全国疫学調査が施行された。全国病院に対して行われた突発性難聴として受療した患者のデータに関するアンケート調査をもとに、今回特に既往歴の項目について検討し、高血圧、糖尿病、心疾患の既往を有する突発性難聴患者数の年代による推移と突発性難聴の受療患者数の年代による推移を検討した。

研究結果および考察

突発性難聴全国推計年間受療患者数は 1987 年 16,750 人 1993 年 24,000 人 2001 年 35,000 人と増加している。図 1 に突発性難聴の年齢別の患者数を示す。

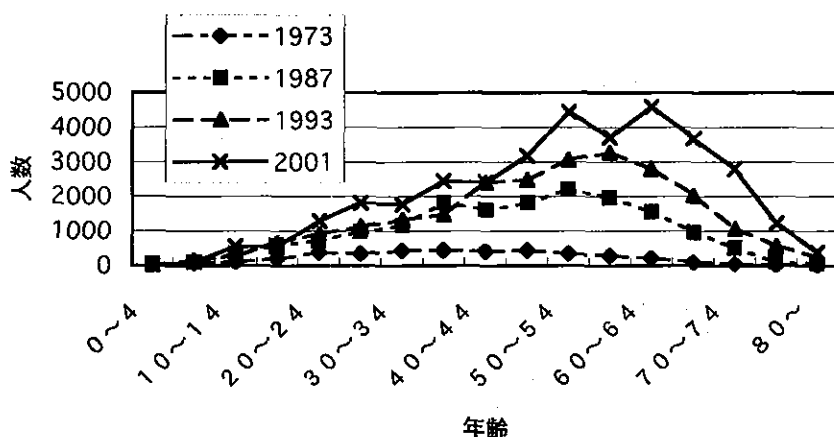


図1 突発性難聴患者の年齢分布

発症年齢は、平均で1回目の調査が39.1歳、2回目が45.4歳、3回目が49.3歳、4回目が51.3歳と30年間で12歳以上年齢が高くなった。日本の人口の高齢化、年齢層ごとの発症率も高齢層により高くなってきたことが原因と考えられるが、4回目の調査では3回目と比べ発症年齢の高齢化は鈍化している。表1は2001年発症の突発性難聴症例について、疾患別に既往歴を有する割合を示す。

| | 有(人数) | 無(人数) | 有の比率(%) |
|------|-------|-------|---------|
| 高血圧 | 240 | 959 | 20.0 |
| 高脂血症 | 91 | 1061 | 7.9 |
| 心疾患 | 94 | 1075 | 8.0 |
| 脳卒中 | 28 | 1132 | 2.0 |
| 糖尿病 | 165 | 1055 | 13.5 |

表1 2001年発症の突発性難聴患者の既往歴

高血圧20.0%、高脂血症7.9%、心疾患8.0%、脳卒中2.0%、糖尿病13.5%であった。突発性難聴患者における高血圧、糖尿病、心疾患の既往を有する割合の年代による推移を表2に示す。

| | 男 | 女 | 計 |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 1971-1973 | 46/343 (13.4%) | 26/289 (9.0%) | 72/632 (11.4%) |
| 2001 | 125/553 (22.6%) | 115/646 (17.8%) | 240/1199 (20.0%) |

表2-1 突発性難聴患者における高血圧の既往

| | 男 | 女 | 計 |
|-----------|--------------------|------------------|---------------------|
| 1971-1973 | 14/343 (4.1%) | 10/289 (3.5%) | 24/632 (3.8%) |
| 2001 | 103/565 (18.2%) | 62/657 (9.4%) | 165/1222 (13.5%) |

表2-2 突発性難聴患者における糖尿病の既往

| | 男 | 女 | 計 |
|-----------|------------------|-------------------|-------------------|
| 1971-1973 | 2/343 (0.6%) | 5/289 (1.7%) | 7/632 (1.1%) |
| 1993 | 57/997 (5.7%) | 37/1115 (3.3%) | 94/2112 (4.5%) |
| 2001 | 49/536 (9.1%) | 45/633 (7.1%) | 94/1169 (8.0%) |

表2-3 突発性難聴患者における心疾患の既往

表2 突発性難聴患者における既往歴の推移

突発性難聴患者における高血圧の既往を有する割合は1971～1973年は11.4%に対し、2001年は20.0%である。また突発性難聴患者における糖尿病の既往を有する割合は1971～1973年は3.8%に対し、2001年は13.5%である。突発性難聴患者における心疾患の既往を有する割合は1971～1973年は1.1%、1993年4.5%、2001年8.0%であった。高血圧、糖尿病、心疾患は近年、生活習慣病として注目されている。突発性難聴が特に高齢者で増加していることと、高血圧、糖尿病、心疾患の既往を有する割合が増加していることを考えると、突発性難聴は生活習慣病の側面があると考えられる。

結論

突発性難聴の発症には高血圧や糖尿病などの生活習慣病と関連が考えられる。

健康危険情報：なし

研究発表：2 学会発表 第119回東海地方部会連合講演会（2004年12月）

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

突発性難聴症例に対する臨床研究の途中経過

分担研究者 岡本牧人（北里大学耳鼻咽喉科）

共同研究者 佐野 肇、橋本大門、上條貴裕（北里大学耳鼻咽喉科）、小野雄一（津久井日赤病院）、新田光邦（大和市立病院）

研究要旨

突発性難聴 Grade 3 の症例に対し、胃薬テプレノン（商品名セルベックス）と塩酸ベネキサートベータデクス（商品名ウルグート）のいずれかをランダムに振り分けて基本治療に加えて内服させ、治療効果に違いが生ずるかを検討した。また、Grade 4 の症例に対し脳梗塞治療薬であるエダラボン（商品名ラジカット）を使用し、その治療効果を検討した。

研究目的

胃炎、胃潰瘍治療薬として使用されているテプレノンは、各種の細胞に HSP (heat shock protein) を誘導することが知られており、HSP 発現は内耳においても保護効果をもたらす事が報告されている。突発性難聴の治療には通常ステロイドホルモン剤が使用されることから、胃薬を併用することが多い。そこで併用する胃薬として内耳保護効果を期待できるテプレノンと、血中に吸収されず胃粘膜に直接作用するため内耳に対する影響がないと考えられる塩酸ベネキサートベータデクスの 2 種をランダムに振り分けて投与し、治療成績に影響が出るかどうかを検討した。一方エダラボンはフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用、血管内皮細胞障害抑制作用を有し、脳梗塞急性期の脳保護剤として現在臨床で広く用いられている。突発性難聴においても内耳の虚血がその病態として推測されていることから、その有用性が期待されている。す

で動物実験においては、スナネズミにおける一過性虚血後の内耳毛細胞死に対してエダラボンが保護効果を有したことが報告されている。今までの治療で満足な回復が得られていない突発性難聴の Grade 4 症例に対して、エダラボンを投与しその有用性を検討した。

対象と方法

突発性難聴 Grade 3 の症例に対し、文書による説明と同意を得て、下記の基本治療に併用する胃薬を封筒法によりランダムに振り分けた。突発性難聴の Grade 4 の症例に対しては文書での説明と同意を得て、下記の基本治療に併用してエダラボン 1 アンプルを 1 日 1 回または 2 回、7 日間静脈内に点滴投与した。基本治療の内容は、ベータメタゾン 8mg より漸減、アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンジン注）60 μ g を 7 日間静脈内点滴、ATP300mg、ビタミン B 製剤、ノイキノン 30mg を 3 回分服投与、である。Grade 4 症例に対

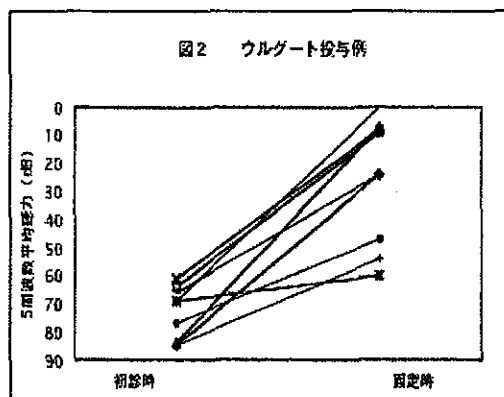
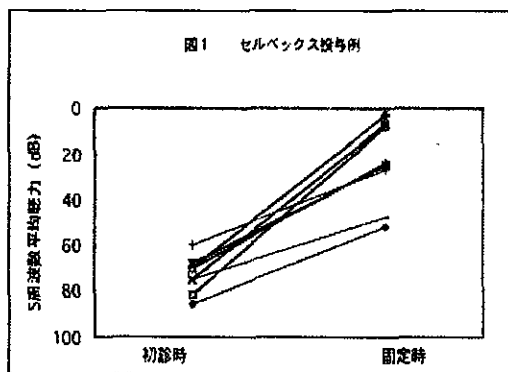
するエダラボン使用の臨床研究に関しては北里大学病院倫理委員会の承認を得た。

結果

- 1) Grade 3 に対するテプレノン (セルベックス) と塩酸ベネキサートベータデクス (ウルグート) 投与の治療成績

各群の厚生省班研究による治療成績分類 (下表) と 5 周波数平均聴力の推移 (図 1、2) を示した。図中赤線はめまい有り症例である。両群の治療成績にはほとんど差は見られなかった。

| | セルベックス | ウルグート |
|------|--------|-------|
| 治癒 | 4 | 5 |
| 著明回復 | 3 | 3 |
| 回復 | 1 | 0 |
| 不変 | 0 | 1 |



- 2) Grade 4 症例に対するエダラボンの治療成績

現在まで 4 例にエダラボンを投与した。図 3、4、5 に各症例の固定時の聴力を示した。過去 15 年間に受診した症例の中で聴力、受診病日、年齢、めまいの有無の条件がほぼ一致した症例の固定時聴力を重ね合わせて示している。赤線がエダラボン投与例である。全体として著明にすぐれた治療結果は示されていないが、低音部を中心に比較的良好な固定時聴力を示している。またエダラボン投与によると思われる副作用は、今回の 4 例においては自覚的にも他覚的にも認められなかった。

考察

テプレノンの有効性は今回の検討では示されなかった。Grade 3 症例においては、基本治療により半数以上は治癒し残りの多くも著明改善すると考えられ、それを上回る治療効果を検出するためにはかなり多くの症例数が必要であると推測された。

エダラボン使用例の最終治療成績は過去の症例に対して顕著に良い成績ではなかったが、比較的良好な部類に入っている傾向はうかがえた。投与量、投与期間を増やすなどしてさら