

る。ABRではI～V波間の延長を認めず左右差も認めなかった。語音明瞭度は右100%50dB、左95%70dBであった。CTでは左側にのみ軽度の前庭水管拡大を認めている。めまいの自覚が以前にあったが、眼振は認めていない。

直接シーケンス法による遺伝子検索の結果、症例1において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。症例2, 3についても解析したが変異を認めなかった。また、SLC26A4遺伝子についても同様に検索したが、いずれの症例も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1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。しかし、他の症例ではいずれも認めなかった。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が、同一疾患をもたらす原因遺伝子は他にも存在する事が示唆される。

さらに遠位尿細管アシドーシスの原因遺伝子

の一つと考えられているCA2についても各症例につき検索、解析を進めていく予定である。

### 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 acidosis 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

## マウスミュータジェネシスによる難聴モデル系統の確立と解析

研究協力者 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)

### 研究要旨

ヒト難聴疾患の原因・発症機構および治療法を研究する上で、動物モデルは有用であり、特に遺伝的操作を適用しやすい実験用マウスにおける聴覚変異体の樹立とその解析は極めて重要と考えられる。本研究では、マウス ENU ミュータジェネシスプロジェクト (ENU 誘発変異体開発計画) の一環として、多岐にわたる優性表現型検索法の中で、効率的に聴覚異常マウスの検索を実施することが出来る方法を確立し、現在までに、27 の優性聴覚異常系統を樹立した。これらの系統に関して、マッピング、候補遺伝子の配列決定等により原因遺伝子の探索を行い、4 系統について原因遺伝子を同定した。

### 研究目的

フォワードジェネティクス概念を実験用マウスに適用し、体系的な表現型スクリーニングにもとづく ENU 誘発マウス突然変異体の開発を行い、効率的に聴覚変異体マウスを単離・解析する事により、ヒト難聴モデルたり得る新規系統を樹立する。

### 研究方法

G0 マウスとしては、8 週齢の C57BL/6JJ 雄マウスに 100-75mg/kg の変異原 ENU を週 1 回計 2-3 回投与し 4 週間単飼後、ICR 雌マウスに対する不妊テストを 4 週間行い不妊を確認したものを使用した。これら G0 マウスの初回 ENU 投与後 13 週目から DBA/2J 雌又は、C3H 雌マウスとの交配を実施し、G1 マウスを生産した。Modified-SHIRPA 法スクリーニングにおける驚愕反応検査 (8 週齢、クリックボックスを使用) により異常が見出された G1 マウスについて、二次スクリーニングとして聴性脳幹反応 (ABR) の測定を実施した。ABR の測定結果は、聴覚異常の有無、難聴の程度の定量化、即ち正常・異常判定のみならず、初期解析 (primary characterization) として、これ

らの変異体候補の聴覚異常の特性を記述するために使用した。原因遺伝子の探索は、以下の方法によった。1. Rough mapping のための TaqMan PCR 法による SNP 解析 2. Semi-fine mapping のための Mit marker による SSLP 解析及び SNP の RFLP 解析 3. Candidate gene approach による候補遺伝子の選択・配列決定 4. Fine mapping-positional cloning のための多交配産子生産。

### 倫理面への配慮

ヒト及びヒト由来材料は扱わない。実験用マウスに関しては、手術、淘汰、その他取り扱いについて、苦痛除去に留意し、実験開始の前に、その方法、計画について理化学研究所実験動物委員会の承認を受けた。

### 研究結果

(1) 聴覚変異体の単離  
11874 匹の G1 を驚愕反応検査によりスクリーニングした。驚愕反応に異常が認められた 49 匹の G1 について、聴性脳幹反応 (ABR) 測定装置を用いて、その特性を解析した。49 匹中、ABR 測定により聴覚異常と

判定されたのは 36 匹であった。これら各候補の表現型のうち、現在までに遺伝性が確認されたのは 27 系統においてであった。又、これらの系統で旋回など行動異常を伴うものは、2 系統のみであった。

(2) 原因遺伝子の探索 ; Rough mapping  
得られた 27 系統のうち 13 系統について、SNP 解析による rough mapping を実施した。この内、4 系統で、候補遺伝子が chromosome 6 に高い存在可能性を示した。又、別の 5 系統は、chromosome 10 に存在可能性を示した。

(3) 原因遺伝子の探索 ; 候補遺伝子配列決定・Atp2b2/Pmca2 遺伝子上の変異、及び chromosome 10 上の未知遺伝子

上記 chromosome 6 に原因遺伝子を持つ 4 系統について、Mit marker による SSLP 解析を行った後、候補遺伝子の選別、配列決定を行ったところ、いずれも、Atp2b2/Pmca2 遺伝子上に変異を確認し、この変異が難聴表現型の原因であると結論した。それらは以下のような missense mutation であった ; K250R (M6-1), E412G (M6-2), V629E (M6-3), V657E (M6-4) (図 1.)。これらの系統の M2 表現型は、閾値の値で見ると同一ではなく、内耳の組織学的障害の程度もそれぞれ異なっており、Pmca2 遺伝子産物の変異の部位による機能変化の差異が、表現型に反映されると考えられた。又、chromosome 10 上に原因遺伝子を持つ 5 系統のうち、4 系統については、Cdh23 を原因遺伝子候補から排除出来なかったが、残りの 1 系統については、Cdh23 を含まない領域に未知の原因遺伝子が存在する事が推定された。

## 考察

ヒト遺伝性非症候群性難聴において、現在まで、優性、劣性、X 染色体連鎖遺伝様式を合わせて、原因遺伝子の同定されたもの

は 40 近くに上り、これらの遺伝子の産物から推定される内耳における障害は、それぞれ、コルチ器、血管条、ラセン靭帯、ラセン神経節、等、の形態、機能異常に及び、これらの難聴の一次的な原因が、著しく多様であることを示唆する。既に難聴の表現型を示す変異体マウス(自然発生、ノックアウトマウス等)は、かなり知られているが、本研究により樹立された聴覚変異体は、表現型解析の結果から非症候群性と考えられる点で、ヒトの遺伝性非症候群性遺伝性難聴の良いモデルである可能性が高い。

一方、症候群性、非症候群性いずれの場合のヒト難聴疾患の原因と治療法を研究する上でも、マウスモデルはやはり重要である。Chromosome 10 上に原因遺伝子が map された 4 系統は、cdh23 又は、pcdh15 が原因遺伝子である可能性を排除せず、これらの遺伝子変異がヒトでは Usher Syndrome の原因ともなるし、非症候群性難聴の原因にもなる事を考慮すれば、より詳細な表現型解析により聴覚系以外での表現型を見出せる可能性が残る。

Atp2b2/Pmca2 遺伝子の変異については、ヒトにおける相同遺伝子の変異が未だ見出されていない。実験用マウスでは出現しやすい変異体であることを考えると、聴覚系の上皮・神経細胞、或いはそれ以外の細胞組織においてか、ヒトとマウスで細胞内 Calcium 濃度の調節機構に、何らかの差異がある可能性を示唆している。又、我々の得た 4 つの allele の各々の表現型の差異と、変異の産物に与える効果を比較する事で、有毛細胞の信号変換機構における Calcium の役割理解の手がかりなることが期待される。

## 結論

1. ENU mutagenesis による優性変異体スクリーニングにおいて、驚愕反応試験によ

る一次スクリーニングと聴性脳幹反応 (ABR) の測定による解析の組み合わせにより、27 系統の聴覚異常マウス系統を樹立した。

2. これらのうち、Chr6 に原因遺伝子の存在が確定したものが 4 系統、Chr10 が 5 系統存在した。

3. 同一遺伝子で複数の allele が同定される場合、遺伝子機能の解析に有用である一方、Candidate gene の存在しない領域にマップされる場合は、新規遺伝子変異系統であることが期待される。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

1. <論文発表>

なし

2. <学会発表>

Mouse deafness mutant lines from the RIKEN ENU mutagenesis project

18th International Mouse Genome Conference

(Oct., 2004)

体系的なマウス突然変異体開発プロジェクト(2004-6). 難聴モデルマウスの探索

第 27 回日本分子生物学会年会

(2004 年 12 月)

#### 知的所有権の出願・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

# 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

分担研究者 岩崎 聡 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 山下美和・前田 真 (浜松県西部医療センター産婦人科)

金山尚裕 (浜松医科大学産婦人科)

名倉三津佳・橋本泰幸 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

## 研究要旨

1996年から2003年までに静岡県西部地区の産婦人科施設を受診した妊婦を対象にCMV母子感染に関する prospective study を施行した。全年齢層の年次別抗体保有率の変化と前半4年間と後半4年間における年齢別抗体保有率の変化から、今後抗体保有率の低下によって妊婦のCMV初感染率が高くなり、本邦における先天性CMV感染児が増加する可能性が示唆された。無症候性感染による難聴例を提示し、原因不明の難聴として扱われる可能性も考えられ、今後CMVのスクリーニングと長期聴力フォローの必要性があると思われた。

## 研究目的

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は出生児の 0.4~2.3%にみられ、その 10~15%に何らかの症候を伴い (症候性CMV感染症)、さらにその半数に難聴を生じるとされている。また、難聴が発見されてもその後進行するケースがあり、65%に聴力の悪化がみられたとの報告<sup>1)</sup>もある。CMV感染症による運動発達遅滞・精神発達遅滞と難聴を伴う重複障害児以外にも無症候性CMV感染に難聴を伴って来る特異的症例もある。高度難聴の場合は人工内耳手術により良好な結果も報告されるようになった。今回は静岡県西部地区で産婦人科施設を受診した妊婦に対して行ったCMV母子感染に関する prospective study の結果と無症候性CMV感染に難聴を伴った特異的症例を提示し、海外の報告も参考に今後の問題点について考察した。

## 研究方法

1996年6月から2003年12月までに静岡県西部地区の産婦人科施設を受診した妊

婦 12,599名を対象にCMV母子感染に関する prospective study を施行した。検査方法は妊婦から採血し、IgM 陽性例・IgM 判定保留例・IgG 判定保留例または妊娠中に IgG 陰性例が陽転した例は臍帯血のCMV IgM 抗体の測定と新生児尿からCMVのDNA検査を施行し、陽性例を感染児としてフォローした。

## 研究結果

全年齢層の年次別抗体保有率の変化 (図1) をみると、2000年から抗体保有率が低下し、2003年は70%以下にまで低下した。前半4年間と後半4年間における年齢別抗体保有率を比較すると、すべての年齢層で後半の方で抗体保有率が低く、また年齢層が低くなるほど抗体保有率の低下がみられた。これらの結果から今後抗体保有率の低下によって妊婦のCMV初感染率が高くなり、本邦における先天性CMV感染児が増加する可能性が示唆された。

現時点の追跡例結果は IgM 陽性例が 146 例、IgG 陽性例 3 例で 18 例に感染が認められた。18 例中 2 例に感音難聴が認められ、2 例とも無症候性感染例であった。

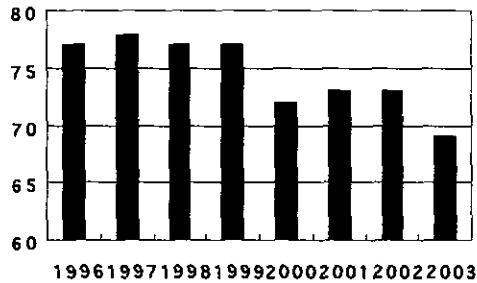


図 1：年次別（全年齢）抗体保有率

症例 1：CMV 無症候性感染例。生後 4 ヶ月に左上肢・下肢に軽度麻痺を認め、頭部 CT で側脳室に軽度左右差が確認された。ABR 検査、COR 検査にて右耳聴力は正常、左耳聴力に中等度の閾値上昇が認められた。

症例 2：CMV 無症候性感染例。自動 ABR で左耳 REFER、右耳 PASS であったが、その後聴力の悪化がみられ（図 2）、1 歳 3 ヶ月より補聴器装用を開始した。「わんわん」等の発語が見られて来たが、2 歳過ぎから言語発達がみられず、2 歳 3 ヶ月から聾学校に通い始めた。3 歳 3 ヶ月、右耳に人工内耳手術を施行した。

症例 3：CMV 無症候性感染例。自動 ABR では両耳 PASS であったが、1 歳頃から音への反応不良に気づき、言語発達遅滞もみられたため 1 歳 7 ヶ月時に耳鼻科を受診し、ABR 両耳 105dB 無反応が確認された。1 歳 10 ヶ月から補聴器装用と聾学校通学を開始した。その後も言語発達が見られないため、2 歳 5 ヶ月時、右耳に人工内耳手術を施行した。

### （倫理面への配慮）

Prospective な疫学調査であるが、個人を特定できる情報等は削除し、患者に不利益を与える恐れはない。

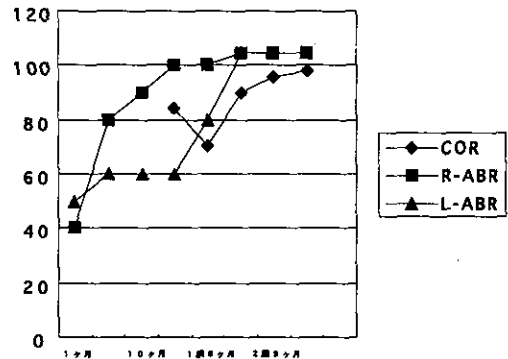


図 2：症例 2 の聴力推移

### 考察

先天性 CMV 感染児は米国のこれまでの報告では全出生児の 1%、日本で 0.4%、世界的には 0.3~0.5%とされている。本邦ではこれまで抗体保有率は 90%以上と高かったため初感染は少ないと思われていた。しかし、抗体保有率の低下により本邦でも米国同様（最近の報告では 2.3%）先天性 CMV 感染児の増加が推測される。

CMV 感染の約 90%が無症候性といわれ、そのうち 10~15%が遅発性・進行性の難聴などの神経症状を伴い、約 10%をしめる症候性のうち欧米の報告では約半数に難聴を、1994 年の厚生省母子感染研究全国調査では 26%に難聴を認めたと報告している。これらの結果からでは難聴は必ずしも多くないように思われるが、5 年間追跡調査を行った報告（Flowler KB, N Engl J Med;1992）では先天性 CMV 感染児全体の 25%に難聴が認められている。

今回提示した症例から、本邦においても無症候性感染例で長期聴力フォローをすれば、思った以上に難聴の存在があるのかもしれない。今後産婦人科医と協力して妊婦

CMVスクリーニングと長期聴力フォローを行い、実態調査をしたいと考えている。

#### 結論

今後CMV抗体保有率の低下により、先天性CMV感染児が増加する可能性がある。無症候性CMV感染による難聴は進行性・一側性・高度難聴・中等度難聴など様々で、新生児聴覚スクリーニング検査で発見されないケースもあり、原因不明の難聴として扱われているケースが多く存在すると推測される。無症候性CMV感染による高度難聴の場合は人工内耳も有効であった。

妊婦 IgG、IgM 抗体のスクリーニングと生後2週間以内の新生児尿検体によるCMV DNA検査を行い、無症候性感染の場合でも3歳ごろまでの定期聴力検査により難聴の早期発見に努める必要があると思われる。今後更に現状把握のための調査を継続していく予定である。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 1、論文発表

なし

##### 2、学会発表

岩崎 聡・渡邊高弘・名倉三津佳・他：進行性難聴がみられたサイトメガロウイルス感染症乳幼児症例。第105回日本耳鼻咽喉科総会 平成16年5月13日（広島）

岩崎 聡・鈴木千香子・橋本泰幸・名倉三津佳・他：人工内耳埋め込み術を行った先天性サイトメガロウイルス感染症児の検討。第49回日本聴覚医学会 平成16年10月14日（福岡）

#### 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

## 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

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 松村道哉、千田英二、柏村正明、小原修幸、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)

### 研究要旨

腰椎穿刺や開頭術後などの誘因がなく、なんらかの原因で髄液量が減少し、髄液圧の低下と起立性頭痛を特徴とする疾患を特発性低髄液圧症候群 (Spontaneous intracranial hypotension、以下 SIH) と称する。本症はしばしばめまい、難聴、耳鳴の内耳症状を合併するとされているが、耳鼻咽喉科領域からの報告があまりなされていないため、その聴力型や聴力予後に関しては不明である。内耳症状発現の機序としては、蝸牛水管を介した外リンパ圧の低下による相対的な内リンパ水腫、または脳幹、小脳の下垂に伴う聴神経の牽引が推察されているが、これもいまだ明らかにされていない。われわれは低音障害型感音難聴を呈した SIH 症例を 4 例経験し、本症の内耳症状に関して精査を行うことができた。本疾患による内耳症状の病状、病態、予後に関して自験例と文献的考察を加えて報告する。

#### 症例 1: 43 歳女性

主訴: 右耳閉感、右耳鳴、浮動性のめまい、頭痛

現病歴: 2001 年 1 月 17 日夕食の仕度中に特に誘因なく突然、右耳閉感と耳鳴が出現した。1 月 19 日近医耳鼻科受診し、突発性難聴の診断をうけステロイドの点滴を受けたが改善せず。右側頭部から後頭部にかけての頭痛と浮動性のめまいも出現したため、1 月 24 日近医脳外科受診したが異常なしと言われ、そのまま耳鼻科治療を継続するように告げられたため、1 月 31 日当科を受診した。

初診時所見: 初診時のオーディオグラムでは右側低音障害型感音難聴を呈していた。眼振は左向き水平性眼振を認めた。鼓膜所見は正常で、重心動揺計やシェロングテストに異常を認めず、他に耳鼻咽喉に所見を認めなかった。起立時や頭部前屈時に増強する体位で変動する頭痛を訴えたが、発熱や項部強直、ケルニツヒ徴候を認めず、血液

検査上も炎症所見を認めなかった。

経過: 初診時にはメニエール病様の病態を想定し、ATP 製剤、ビタミン B12 製剤を投与しながら経過を見たが、その後のオーディオグラムはいったん増悪した。その後も日内変動は存在し、耳閉感、難聴、耳鳴の蝸牛症状とめまい (回転性、浮動性) 症状の反復消長の訴えは持続した。また頭痛の訴えも持続し、特に頸部を前屈させると右側頭部に強い痛みが出現するとのことであった。聴神経腫瘍などの除外診断のために MRI を撮像したところ、ガドリニウム造影剤による硬膜の全周性の異常増強像を認め、SIH の診断となった。その後、保存的に経過をみていたが初診後 4 週後には聴力は改善し、眼振も消失した。また自覚症状も消失し、その後再発を認めていない。初診後 3 ヶ月後の MRI でも硬膜の異常増強像は消失していた。



症例2 45歳女性 主訴：両耳鳴

現病歴：2003年4月29日夜間に激しい頭痛。4月30日近医脳外科を受診し、MRIなどで異常なしと言われた。5月3日より右耳鳴出現し近医耳鼻科を受診。通院でステロイドの点滴を受けるが、5月10日よりさらに左耳鳴が出現してきたため5月14日当科初診。頭痛は最初は割れるように痛かったが、徐々に改善。横になると改善し、起立で増悪する。耳鳴、耳閉塞感の日内変動あり。右方視で霧視が出現する。難聴、めまいの自覚はあまりない。

初診時所見：初診時のオーディオグラムでは両側低音障害型感音難聴の像を呈していた。眼振は右向きの水平眼振を認めた。起立時の頭痛を訴えたが、発熱や項部強直、ケルニッヒ徴候を認めず、血液検査上も炎症所見を認めなかった。現病歴より特発性低髄液圧症候群が疑われたため、坐位および仰臥位で聴力検査、ABR、DPOAEを施行したところ、聴力は坐位に比較して仰臥位で改善、ABRでV波潜時に変化無く、DPOAEは仰臥位でDPレベルの改善が認められた。

経過：MRIを撮像したところガドリニウム造影剤による硬膜の異常増強像を認めたため、神経内科を紹介した。神経内科入院の上、さらに精査を施行され特発性低髄液圧症候群の確定診断となった。頸椎から腰仙椎背側の硬膜外腔に液貯留を認めたが、明らかな髄液漏出部位は特定できなかった。安静と補液による保存的治療で経過をみていたが聴力は両側ともに低音域で大きく変動し、初診後3週後には聴力は一旦改善したものの、数日後には再度増悪した。5週間後に頭痛が軽快したため退院となった。頭痛の消失とともに聴力も両側ともに改善し、現在再発を認めていない。

症例3 31歳女性 主訴：両難聴、耳鳴

現病歴：2004年7月からの起立性頭痛と変

動する両側の難聴と耳鳴があり9月に当科初診した。

初診時所見：初診時のオーディオグラムでは両側低音障害型感音難聴の像を呈していた。本症例も特発性低髄液圧症候群が強く疑われたためMRIを撮像したところガドリニウム造影剤による硬膜の異常増強像を認めた。経過：11月の時点ですでにオーディオグラム上では治癒の状態であったが、起立時の頭痛や耳鳴の訴えが続くため、実際に仰臥位で聴力検査、DPOAEを施行したのち、15分起立姿勢を保ち、起立した状態で再度聴力検査、DPOAEを施行したところ、聴力、DPOAEともに起立後に増悪した。

症例4 51歳女性 主訴：左耳閉感、頭痛

現病歴：2004年12月からの起立性頭痛と左側の耳閉感があり12月に当科初診した。初診時所見：初診時のオーディオグラムでは左側低音障害型感音難聴の像を呈していた。眼診は左向きの水平性眼診を認めた。特発性低髄液圧症候群の診断の元で、現在神経内科と共同で精査加療中である。

## 考察

SIHは、特徴的な症状として起立性頭痛があり、臥位にて改善する。さらに髄液圧の低下による小脳扁桃、橋底部の下方偏倚、下垂体柄の圧迫、迷路内圧の変化などが原因と考えられる、悪心、嘔吐、複視（外転・動眼神経麻痺）、霧視、焦点調節障害、視野障害、難聴、耳鳴、聴覚過敏、顔面のしびれ、顔面麻痺、異味症、頸部痛、意識障害などの多彩な症状を呈する。

蝸牛症状、前庭症状に関して、Chungらは30例のSIHで耳性症状の合併率は、それぞれ耳閉塞感20%、耳鳴20%、難聴3%、めまい30%と報告している。しかし本疾患は神経内科領域からの報告がほとんどで、耳鼻咽喉科領域からの報告があまりみられ

ないため、これまでその難聴、耳鳴、耳閉塞感を伴った症例の聴力型はあまり報告されていない。聴力型が明らかになっている報告はこれまで2例あり、自験例4例をあわせて6例は全て変動性低音障害型感音難聴を呈していた。また6例中3例は両側性で3例は一側性であった。

内耳症状発現の機序としては、蝸牛水管を介した外リンパ圧の低下による相対的な内リンパ水腫および脳幹、小脳の下垂に伴う聴神経の牽引が推察されている。今回呈示したように坐位（立位）で聴力と DP レベルが低下し ABR の潜時延長を認めないことは、少なくとも生じていることは内耳性のものであり、聴神経の牽引は否定されたと考える。

## 結論

難聴、めまいを伴う SIH 4 例を経験し聴力経過を追うことができた。聴力型はいずれも変動性の低音障害型感音難聴を呈していた。また臥位に比較して立位、坐位で聴力および DP レベルの増悪が見られ、ABR の V 波潜時に変化はみられなかった。以上より、本疾患に伴う内耳症状は蝸牛水管を介した相対的内リンパ水腫であると考えられる。

# Drug delivery system としての蝸牛正円窓經由マイクロカテーテル 薬剤注入法の有用性の評価

分担研究者 岩崎 聡 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 橋本泰幸 水田邦博 名倉三津佳 荒井真木 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

## 研究要旨

近年、様々な薬剤が難聴治療薬の候補としてあがっている。しかし、全身的な副作用から、使用をためられることも考えられる。そのため、局所投与方法として臨床応用が期待できる IntraEAR® Animal Round Window micro Catheter (Durect 社) を用い、蝸牛への薬剤投与を行い、効果の再現性、全身投与と比較しての効率性について検討した。

### 研究目的

マイクロカテーテル法を蝸牛内への drug delivery system として使用し、その効果、再現性から治療応用の有効性について検討する。

### 研究方法

体重 300~400 g の白色モルモットにペントバルビタールを腹腔内に投与し全身麻酔をかけ、頭部を固定器に固定する。ABR を測定後に腹側より中耳骨法を露出し、骨嚢を削り蝸牛を露出する。IntraEAR® Animal Round Window micro Catheter (Durect 社) を正円窓窩に留置し、異なる濃度のカナマイシン (172.5mg/ml、345mg/ml、生理食塩水) を注入速度 0.1ml/hr にて1時間、2時間の投与を行った。障害作成4日後にABRを測定後に断頭し、中耳骨胞を摘出、2%グルタルアルデヒドを蝸牛内に注入して灌流固定した。セロイジンに包埋し、マイクロトームにて蝸牛軸に垂直に蝸牛を切断した。観察は走査型電子顕微鏡(Hitachi S-800)にて行った。蝸牛基底回転、第2回転を90度ごと8つのエリアに分け(図1)、外有毛細胞の消失率を比較した。各モデル6匹ずつ、合計30匹を使用した。

### 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使用し苦痛を与えずに行った。

### 研究結果

コントロールとして用いた生理食塩水において、1時間、2時間モデルともに障害は認められなかった。低濃度(172.5mg/ml)の1時間投与では、基底回転にて、42.8%、第2回転にて1.1%の外有毛細胞の消失が認められた。低濃度(172.5mg/ml)の2時間投与では、基底回転にて、81.5%、第2回転にて36.0%の外有毛細胞の消失が認められた。高濃度(345mg/ml)の1時間投与では、基底回転にて、89.2%、第2回転にて26.8%の外有毛細胞の消失が認められた。高濃度(345mg/ml)の2時間投与では、基底回転、第2回転とも完全に外有毛細胞の消失が認められた。(図2)

ABRは、低濃度(172.5mg/ml)の1時間投与では15dB、低濃度(172.5mg/ml)の2時間投与では40dB、高濃度(345mg/ml)の1時間投与では35dBの閾値上昇が認められた。高濃度(345mg/ml)の2時間投与では、術後ABR検査に反応は認められなかった。

## 考察

マイクロカテーテル法により、濃度、投与時間を変更することで、蝸牛への薬剤影響の程度、範囲をコントロールできた。

カナマイシンを全身投与で用いた場合、Bamonte, (1980)らの報告では 267 mg/kg を 21 日間(総量 5607mg/kg)、連日腹腔内に投与することで聴毛は完全に破壊されるものの、178 mg/kg を (総量 3738mg/kg)投与した場合は全く変化が認められなかったとしている。今回の実験では、総量 200mg/kg で聴毛は完全に破壊され、投与時間も 2 時間と短時間であった。少ない総投与量、短い投与時間で同程度の効果が期待できることから他臓器への影響を減らし、副作用の軽減が可能と考えられた。

## 結論

今回の研究により drug delivery system としてのマイクロカテーテル法の有効性、効果の再現性を確認した。全身投与と比較し、薬剤の到達範囲、作用のコントロールが可能(濃度、時間)であり、総投与量を減らし副作用の軽減が可能であると考えられた。マイクロカテーテル法は、蝸牛への低侵襲性から難聴治療薬の投与方法として今後臨床応用が期待できると思われた。

## 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

橋本泰幸、岩崎 聡、荒井真木、水田邦博、峯田周幸：蝸牛正円窓経由マイクロカテーテル薬剤注入法によるカナマイシン蝸牛障害の検討。第 14 回日本耳科学会総会 平成 16 年 10 月

21 日(京都)

## 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



図 1

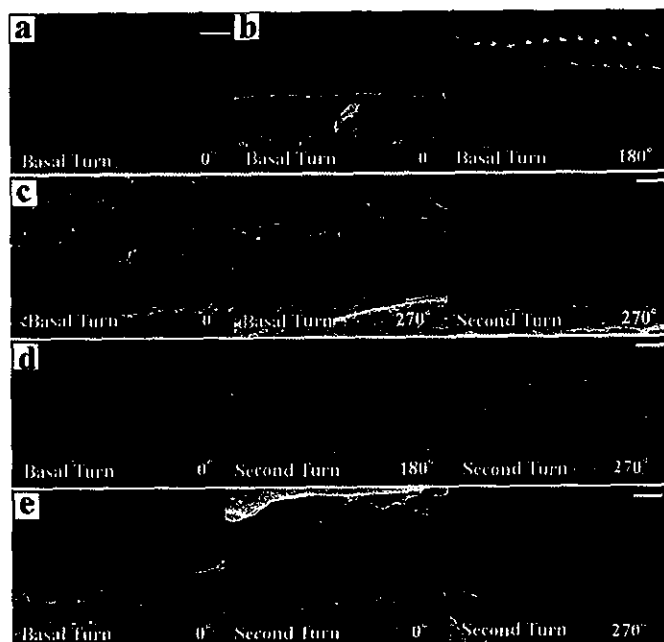


図 2

## 蝸牛耳硬化症における血流障害

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、山本浩志  
大竹宏直 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
藤居 仁 (九州工業大学)  
伊藤慶時 (ペンタックス株式会社)

### 研究要旨

- ・原因不明と思われた進行性感音難聴のなかに蝸牛耳硬化症と診断される例がある。診断にはMRIよりCTが有用である。
- ・蝸牛耳硬化症でシュワルツェ徴候陽性例は、鼓室粘膜の血流が増加しておりしかも拍動している。
- ・蝸牛耳硬化症の鼓室階静脈系は、拡張しているが血流量は少なく静脈うっ血の状態である。
- ・鼓室階静脈系のうっ血は、シュワルツェ徴候と関連しており、感音難聴進行の一因と推察した。

### 研究方法

原因不明の進行性感音難聴において、MRIで特に異常を認めなくても、CTを撮ることにより蝸牛耳硬化症と診断されることがある。CTでは、蝸牛周囲の脱灰像が特徴的である。蝸牛耳硬化症では鼓室岬粘膜の血管が拡張して赤味を帯びてみえるシュワルツェ徴候がしばしば陽性となる。我々は、この蝸牛耳硬化症例に対して以下の(1)(2)を行った。

(1) レーザードップラー法およびレーザースペックル法による鼓

膜および鼓室粘膜血流の評価。レーザードップラー法は外径3ミリの非接触型プローブ(オメガウエーブ社)を外耳道内に挿入し、プローブの先端が鼓膜から約1センチのところで血流測定を行った。レーザースペックル血流計は、共同研究者の藤居が作製し手術用顕微鏡にくみこむような形とした。

(2) 人工内耳手術に及んだ症例において、外径0.75ミリのファイバースコープによる蝸牛内視鏡による鼓

室階内側の観察およびレーザードップラー法を用いた血流量の評価。外径0.75ミリのファイバースコープは、オリンパス社と共同で蝸牛内視鏡として使えるように作製した。蝸牛内視鏡と外径0.8ミリのレーザードップラープローブ（アドバンス社）を人工内耳電極を入れる鼓室階の穴から鼓室階に挿入して内側を観察し血流を評価した。

#### 倫理面への配慮

研究方法（1）（2）について名古屋大学倫理委員会 of 承諾を得た。倫理委員会で承諾された方針に沿ってこの臨床研究を行った。

#### 研究結果

蝸牛耳硬化症の5人10耳、正常コントロールの5人10耳のレーザースペックル値、レーザードップラー値を聴力レベル、シュワルツェ徴候の有無とともに表に示す。レーザースペックルの拍動の数値は、血圧でいう脈圧のようなものでレーザースペックル値平均は血圧でいえば平均血圧に相当する。シュワルツェ

徴候陽性例ではレーザースペックル値もレーザードップラー値も大きかった。図1は、レーザースペックル値とレーザードップラー値の関係を示したものである。シュワルツェ徴候陽性例では、両者の値が大きい。それ以外では蝸牛耳硬化症と正常コントロールの間で特に差は認められなかった。

レーザースペックル値

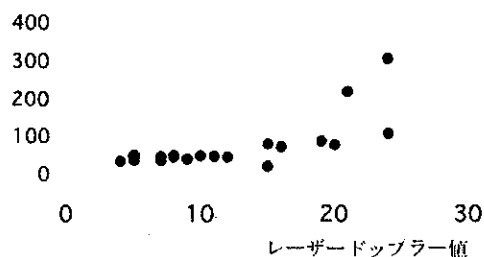


図1 レーザードップラー値とレーザースペックル値との関係。シュワルツェ徴候陽性例では、ドップラー値、スペックル値とも高い。シュワルツェ徴候陰性の蝸牛耳硬化症例は正常コントロールと特に差が認められない。

図2は、進行性感音難聴により人工内耳を行った11耳のレーザードップラー値を年齢との関係で示したものである。11耳のうち2耳において蝸牛周囲の脱灰像が認められていた。図2をみると蝸牛耳硬化症でもそれ

以外でも進行性感音難聴で45歳以上の例では蝸牛血流量が低下していた。図2の11耳のうち特発性感音難聴2耳、蝸牛耳硬化症1耳、計3耳で蝸牛内視鏡を用いて鼓室内の観察を行った。蝸牛耳硬化症例で鼓室階の血管の著明な拡張を認め

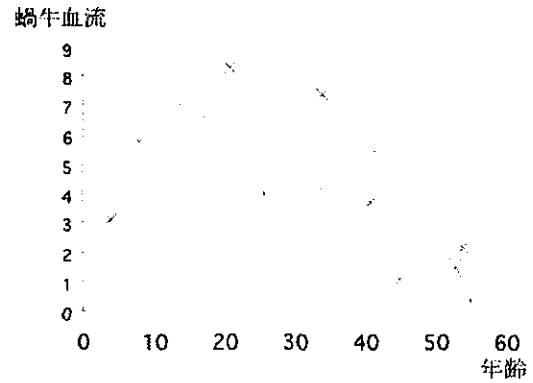


図2 人工内耳手術を行った11例における蝸牛血流量と年齢との関係。蝸牛血流量は、プローブ先端を鼓室階の中に挿入して測定した。Xは特発性の進行性感音難聴9耳、三角は蝸牛耳硬化症の2耳を表す。

対象	性別	年齢	左右	シュワルツェ指標	気導値 (dB)	骨導値 (dB)	スペックル値平均	スペックル拍動	ドップラー値
蝸牛耳硬化症	女	48	右	弱+	83	>67	79	13	20
			左	弱+	102	>67	80	12	15
蝸牛耳硬化症	男	56	右	-	90	>68	50	0	8
			左	-	>98	>68	36	0	7
蝸牛耳硬化症	男	49	右	弱+	62	60	109	30	24
			左	弱+	97	>68	89	9	19
蝸牛耳硬化症	女	52	右	-	30	30	49	7	5
			左	-	50	43	47	3	8
蝸牛耳硬化症	男	27	右	強+	33	18	308	98	24
			左	強+	42	23	220	63	21
正常コントロール	男	31	右	-	10	12	50	0	10
			左	-	12	13	21	0	15
正常コントロール	男	31	右	-	7	7	41	0	9
			左	-	7	6	47	0	12
正常コントロール	男	54	右	-	12	12	47	0	7
			左	-	12	8	49	0	11
正常コントロール	男	38	右	-	12	15	34	0	4
			左	-	12	17	37	0	5
正常コントロール	女	32	右	-	7	8	73	11	16
			左	-	7	12	50	0	5

気導値と骨導値は500Hz, 1kHz, 2kHzの平均値, スケールアウト値が含まれる場合は>をつけた。

表

### 考察

蝸牛耳硬化症における感音難聴の原因に脱灰した蝸牛周囲骨から悪影響を及ぼす代謝産物が出て内耳に障害を及ぼすため

という考えと内耳の血流障害の両者が挙げられている。蝸牛耳硬化症の側頭骨病理では、蝸牛、特発的に鼓室階の静脈系に異常な血管拡張が存在するこ

とが報告されている。今回、我々の結果から、蝸牛耳硬化症では鼓室階の血管は拡張しているが血流は低下していることが示された。側頭骨病理では、拡張した鼓室階の血管と周囲骨との間に吻合血管が存在することが報告されている。このような吻合血管の存在が、シュワルツェ徴候と関係している可能性がある。

#### 結論

蝸牛耳硬化症の鼓室階静脈系は、拡張しているが血流量は少なく静脈うっ血の状態である。シュワルツェ徴候を呈する場合、鼓室岬の血流量は拍動成分を伴って増加している。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

1. 論文発表

中島 務：感音難聴の画

像診断 MRI と CT  
耳鼻臨床 97: 843-852,  
2004.

Nakashima T, Hattori T,  
Sone M, Sato E, Tominaga  
M, Sugiura M. Blood flow  
in the ears of patients  
receiving cochlear  
implants. Ann Otol  
Rhinol Laryngol.  
113:426-430, 2004.

#### 特許取得

蝸牛内視鏡（小さなファイバースコープ）の作成  
に関して 4 件



## 内耳三窓モデルと気骨導差

分担研究者：中島務（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：佐藤栄祐、杉浦真、吉野貴彦、イエーダ・マリア・イシダ、水野照和、大竹宏直（名古屋大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

前庭水管拡大症、上半規管列隙症候群、内耳道拡大は中耳に異常を認めず気骨導差を伴う。その成因につき拡大・裂隙の程度と気骨導差の有無につき検討した。前庭水管拡大症では、250 Hzではすべての耳で気骨導差を認めたが、1 kHzでは3mm未満の症例で16/34耳に気骨導差を認めなかったが3mm以上の症例ではすべての症例で気骨導差を認めた。上半規管列隙症候群では2例とも裂隙の幅が0.8mmで気骨導差を認めなかった。内耳道拡大症例では、内耳道底の幅が右が8mm左が10mmで右は2 kHzまで左は4 kHzまで気骨導差を認めた。第三窓の拡大の程度により、気骨導差の生じる周波数がかわってくると思われた。

### 研究目的

中耳に異常を認めず気骨導差を伴う前庭水管拡大症、上半規管裂隙症候群、内耳道拡大の気骨導差の成因につき、脳脊髄液と通ずる内耳三窓モデルの視点から検討した。

### 方法

対象は、前庭水管拡大症13例（男10名：女13名、平均年齢23.3歳）上半規管列隙症候群2例（男1名：女1名、平均年齢5.7歳）、内耳道拡大1例（5.1歳男性）、共振周波数の正常

コントロールとして17名29耳（平均年齢23.5歳）。方法は、標準純音聴力検査（PTA）にリオンAA-61BN、中耳アナライザーにGSI-33、CTにAquilion（東芝）、MRIに1.5T MR system（Visart; 東芝）を使用。またCT、及びMRIの計測にJ BOX view（夢見堂）を使用し、内リンパ囊の中心の幅、内リンパ囊体積、上半規管の裂隙の幅、内耳道底の幅を測定した。

### 結果

1. 前庭水管拡大症患者の PTA の平均

前庭水管拡大症患者の PTA の平均を図 1 に示す。スケールアウトの場合は最大出力音圧 + 5 dB とした。2 kHz、4 kHz の骨導値はほとんどすべての症例でスケールアウトだったので今回検討しなかった。250 Hz で  $47 \pm 17$  dB、500 Hz で  $29 \pm 12$  dB、1 kHz で  $22 \pm 12$  dB の気骨導差を認めた。

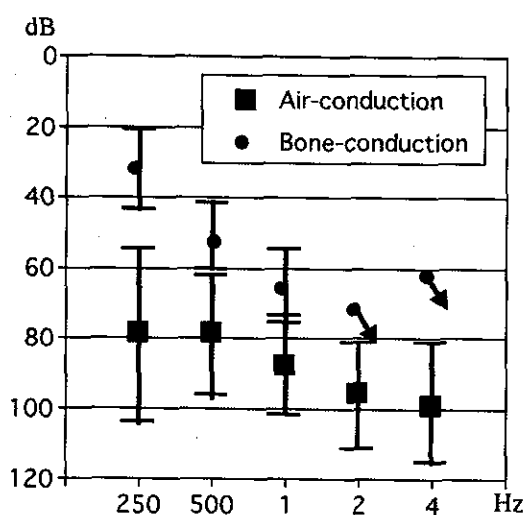


図 1 前庭水管拡大症患者 PTA の平均

2. 前庭水管拡大症患者と正常コントロールの共振周波数の比較

前庭水管拡大症患者の共振周波数の平均は  $731 \pm 204$  Hz、正常コントロールの共振周波数の平均は  $945 \pm 242$

Hz で有意差をもって前庭水管拡大症の共振周波数は低値を示した。(  $p = 0.0045$ 、Mann-Whitney U 検定 )

3. 内リンパ囊の midpoint の幅と気骨導差との相関

内リンパ囊の midpoint の幅と気骨導差との相関係数は、250 Hz : 0.022 (  $p = 0.8848$  )、500 Hz : 0.042 (  $p = 0.7853$  )、1 kHz : 0.185 (  $p = 0.3095$  ) で有意な相関を認めなかった。

4. 内リンパ囊体積と気骨導差との相関

内リンパ囊体積と気骨導差との相関係数は、250 Hz : 0.201 (  $p = 0.1796$  )、500 Hz : 0.157 (  $p = 0.3076$  )、1 kHz : 0.052 (  $p = 0.776$  ) で有意な相関は認めなかった。

5. 内リンパ囊 midpoint の幅と気骨導差の有無

内リンパ囊 midpoint での幅を A 群 : 1.5 mm 以上 2 mm 未満 8 耳、B 群 : 2 mm 以上 3 mm 未満 26 耳、C 群 : 3 mm 以上 4 mm 未満 4 耳、D 群 : 4 mm 以上の 4 群に分け検討 8 耳で群分けしそれぞれの周波数で気骨導差の有無を検討した。250 Hz では内リンパ囊の幅に関係なくすべて

の耳で気骨導差を認めた。500 HzではA群：1耳、B群：1耳で気骨導差を認めなかったが、C・D群ではすべて気骨導差を認めた。1 kHzでは、A群：5耳、B群：11耳で気骨導差を認めなかったが、C・D群ではすべて気骨導差を認めた。

#### 6. 上半規管列隙症候群の気骨導差の有無と裂隙の幅

1例は一側上半規管列隙症候群（左）、1例両側上半規管列隙症候群で裂隙の幅はすべて0.8mmであった。2症例とも気骨導差を認めなかった。

#### 7. 内耳道拡大例のPTAと内耳道底の幅

図2に内耳道拡大例のPTAを記す。右耳は2 kHzまで左耳は4 kHzまで気骨導差を認めた。内耳道底の幅は右耳8mm、左耳10mmであった。

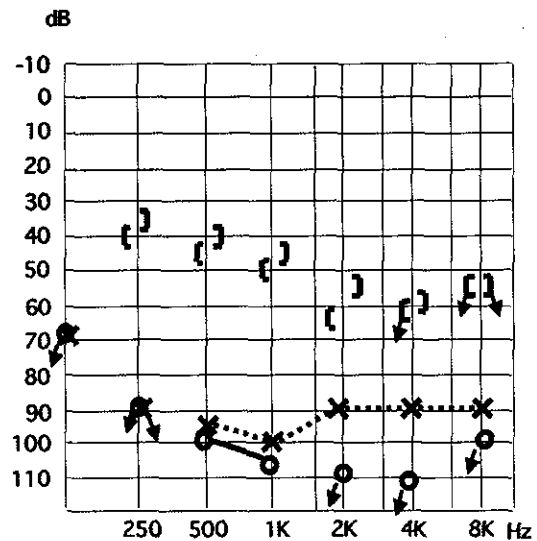


図2 内耳道拡大例のPTA

#### 考察

前庭水管拡大症、上半規管列隙症候群、内耳道拡大はすべて中耳に異常を認めないが低音域気骨導差を生じる疾患である。これら疾患の共通点として脳脊髄液とつながるルートの拡大があげられる。Rankeは、骨導の振動を蝸牛で感知するためには圧が抜ける窓が必要で、その窓として蝸牛窓、前庭窓以外に内耳道、蝸牛水管などもそれに関わっていることを証明しこれらを third window (第三窓) と呼んだ。上記3疾患はこの第三窓が拡大している疾患と考えられる。

骨導のメカニズムとしては圧縮骨導、慣性骨導、気導骨導の3つが古くから言われるが、近年

Freeman らの報告より脳脊髄液から伝わるルートがあることが報告された。管の太さとそれを通る音の周波数には相関があり、細い管の場合は低周波数しか通さない。今回我々の検討でも、第三窓の拡大の程度と気骨導差の生じる周波数とに関係を認められた。第三窓が存在すると気骨導差が生じる原因として拡大した第三窓より骨導の振動が入り骨導値が実際より良い値で出ると可能性や中耳から入った音エネルギーが、第三窓により効率よく基板の振動をひきおこせなくなる可能性が考えられる。内耳三窓モデルとして外リンパ嚢や耳

硬化症があり手術適応とも関連して臨床的に重要な問題を含んでいる。

### 結論

三窓モデルによる気骨導差の成因について述べた。第三窓の拡大の程度により、気骨導差の生じる周波数がかわってくると思われた。

### 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