

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総合研究報告書

急性高度難聴に関する調査研究	1
	喜多村 健

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	59
------------------------	----

1. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）

（総合）研究報告書

急性高度難聴に関する調査研究

主任研究者 喜多村 健 東京医科歯科大学 教授

研究要旨

突発性難聴とムンプス難聴の疫学研究として、疫学調査研究班と協力して、2001年に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、4回目の全国調査を施行した。その結果、突発性難聴、ムンプス難聴罹患数の増大が同定された。突発性難聴は、50～60歳代の増加が顕著であり、発症者の既往歴から、高血圧、糖尿病が増大していた。また、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。多変量解析を用いた検討から、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。また、発症年齢は過去30年間で10歳以上高齢化したが、発症時ならびに固定時の平均聴力レベルは改善していた。突発性難聴症例のQOLを検討し、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。突発性難聴の治療として、低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが、有用であるというデータが示された。

急性低音障害型感音難聴の受療者数を推定するために、神奈川県および岩手県の全耳鼻咽喉科施設を対象にアンケート調査を依頼し、急性低音障害型感音難聴の患者数の推計と臨床的疫学特性の把握を行った。治療内容と予後についての検討では、予後を左右する因子として年齢、治療開始日数、1kHz聴力レベル、初診時のGrade分類が関与していた。無投薬群の予後は不良であり、多剤投与群では投与薬剤が多いほど予後が不良であった。診断基準に合致する典型例と合致しない非典型例の比較検討を行い、高音障害を伴う非典型例と典型例では、病態が異なる可能性が示唆された。蝸電図による解析からは、急性低音障害型感音難聴の病態は内リンパ水腫と推定された。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。

「ムンプス難聴診断基準」の改訂の必要性を提示し、抗ムンプス抗体価のcut off値に検討課題があることを明らかにした。また、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結論した。

スナネズミを用いた一過性内耳虚血による血管条障害は可逆性であると証明し、臨床応用される成果を得た。同じ実験動物モデルを用いて、フリーラジカルスカベンジャーあるいは神経幹細胞が、虚血により生じた内耳障害を予防するデータを示した。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。Mutagenesis で得られた難聴マウスで *Atp2b2/Pmca2* 遺伝子上に変異を確認した。

特発性両側性感音難聴を対象とした難聴遺伝子の解析から、原因不明の両側性感音難聴の原因としては、*GJB2* 遺伝子変異が最多であることが確認された。*SLC26A4* 遺伝子変異が Pendred 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。また、遠位尿管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例で *ATP6B1* 遺伝子変異を認めた。日本人難聴遺伝子データベースホームページを作成した。

A. 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、通常の世界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。

B. 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 年以來 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。患者の臨床的疫学的特性に関する二次調査では、症例ごとに個人票に初診時、固定時のオーディオグラムの結果などを含めて記載を依頼した。この際、各病院担当者の負担を考慮して、患者誕生日が奇数の場合のみ、二次調査票に記載を依頼した。得られた調査結果は、コンピュータに全項目入力し解析した。対象症例は、一側性の突発性難聴確実例で発症日、初診時および固

定時オーディオグラムがすべて記載されていた1285名(男600名、女685名)である。平成14年度に全国推定受療患者数を解析し、平成15年度には、聴力の予後に関する因子について検討し、平成16年度には、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との関連が報告されているため、平成15年度に突発性難聴症例対照研究を実施した。対象症例は、突発性難聴を新規発症したもの、対照は急性感染症状のない耳鼻科手術患者(鼓室形成術、耳瘻孔摘出術、慢性副鼻腔炎手術、扁桃摘出術、声帯ポリープ摘出術、鼻中隔彎曲症、甲状腺半切除術等)で、症例と性、年齢(±5歳以内)をマッチした者である。生活習慣等については自記式の調査票により検討した。オーディオグラム、血液検査所見等は主治医に記入を依頼し、施設内整理番号により自記式調査票とデータリンクして分析に用いた。血液検査は、症例では初診時、対照では入院前検査時に施行した。

平成16年度には、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さらに検討するために、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。平成16年度に、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

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。スナネズミにおける動物実験においては、一過性虚血後の内有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。平成15年度に、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Grade4の2症例に対して、エダラボンを投与して有用性を検討した。

低体温は障害時に発生する活性酸素やNOSなどDNA障害物質の合成を阻害し、二次的に拡大する組織障害範囲を縮小する効果がある。これまでの基礎研究において、低体温が内耳においてもアポトーシス防御効果を示すことが実証されている。そのため、平成15年度に突発性難聴の入院患者に対し、従

来法による治療（ステロイド 60mg の漸減療法+プロスタグランディン 120 μ g/day+高濃度酸素吸入）を行った 11 名（平均 50.4 歳）と、従来法に加え氷枕による頸部冷却を行った 6 名（平均 51.3 歳）で治療成績を比較した。

循環障害は突発性難聴の原因と想定されている。突発性難聴症例の治療前後の聴力が、循環障害リスクの有無によって違いがあるかどうかを平成 15 年度に retrospective に検討した。対象としたのは、循環障害のハイリスク群として空腹時血糖 200mg/dl 以上の 8 例と、血中コレステロール値 240 mg/dl 以上の 17 例を選択し、86 例を対照として、治療前後の 3 分法聴力平均値を求め比較した。また、治療前後の平均聴力の差を平均聴力改善度として、これについても retrospective に検討した。

平成 16 年度には、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。また、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。さらに、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 14 年度に、急性低音障害型感音

難聴の疫学調査として、本研究班に所属する施設を対象にして、診断基準に合致する典型例と合致しない非典型例の比較検討を行った。平成 15 年度には、急性低音障害型感音難聴の治療内容と予後を検討した。対象症例は、発症から治療開始までの期間が 3 週間以内の新鮮例である。平成 12 年 1 月から平成 14 年 12 月までの登録患者 300 例 300 耳を対象とし、①年齢②発症から治療開始までの日数③ 1kHz 聴力レベル④Grade 分類⑤投与薬剤など、予後を規定する因子について検討をおこなった。平成 16 年度に、平成 12 年の全国疫学調査登録例 150 例を対象として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平成 17 年度より行うこととした。

7. 急性低音障害型感音難聴の病態解明

20 例の急性低音障害型感音難聴症例と 58 例のメニエール病の蝸電図検査を施行して、病変部の推定を行った。

8. ムンプス難聴

疫学調査研究班と協力して全国調査を施行し、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 年のムンプス難聴の全国疫学調査を行った。

平成 14 年度にムンプス難聴の全国受療患者数を推定した。平成 15 年度に、ムンプス難聴の診断には、抗ムンプス IgM 抗体価測定が重要であり、この抗体の cut off 値を検討した。すなわち、急性難聴の既往がなく、過去 3 カ月の間に感染症の症状を有さない、150 名の同一検体において、異なる 2 つの測定キットを使用し、抗ムンプス IgM 抗体をそれぞれ測定した。平成 16 年度には、ワクチン接種とムンプス難聴症例の疫学検討を行った。

9. 実験動物を用いた研究

平成 14 年度は、フリーラジカルスカベンジャーあるいは神経幹細胞が虚血により生じた内耳障害を予防する可能性について検討した。内耳における水チャネル(aquaporins: AQP)の局在および発達過程における発現量の変化、Cyclin-dependent kinase 5(Cdk5)の聴覚上行路の発現、マウス蝸牛の器官培養における遺伝子発現の経時的な変化を検討した。

平成 14, 15, 16 年度を通じて、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。

平成 16 年度には、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。

10. 難聴遺伝子の解析

集積された感音難聴症例の遺伝子解析で、新たな難聴遺伝子の同定を行った。高頻度にみられる難聴遺伝子である *GJB2* 遺伝子、Pendred 症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴の *SLC26A4* 遺伝子、遠位尿管細管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例の *ATP6B1* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子さらに特殊な難聴遺伝子が原因と想定される脊髄小脳変性症と難聴を呈する家族例の解析を行った。いずれも、当該遺伝子のエクソンの部分を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。

先天性難聴の主たる原因として注目されている *GJB2* 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。

11. 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。

12. 特発性感音難聴の病態検索

難聴遺伝子以外の原因検索として、循環障害の有無の解析を目的に、55 症例を対象にして、人工内耳手術時にレーザードップラー法によりヒトの蝸牛血流を測定した。

また、自己免疫の有無の解析に、MPO-ANCA の測定を行った。

(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。

C. 研究結果

1. 突発性難聴の全国疫学調査

平成 14 年度の研究で、1 次調査より突発性難聴は 403 施設より 12,468 人の患者が報告された。2001 年の全国推定受療患者数は 35,000 人 (95% 信頼区間 32,000~3,8000 人) であった。人口 100 万対の受療率は 275.0 と推定された。全国推定受療患者数は 1987 年の調査では 16,750 人 (13,900~19,600 人)、1993 年は 24,000 人 (21,000~27,000 人) であり、増大が顕著である。1285 名の年齢分布は 50 歳代、60 歳代にピークがあった。平均と標準偏差は、男 50.8±16.4 歳、女 51.7±16.2 歳、全体で 51.3±16.3 歳であった。1285 名の 5 周波数の初診時平均聴

力レベルは、57.4±24.9dB で固定時平均聴力レベルは 33.3±23.6dB であった。

平成 15 年度に多変量解析を用いて検討を行い、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。耳鳴、耳閉塞感の有無と予後との間には関係は認められなかった。

平成 16 年度の検討では、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% であった。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% であった。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た。

2. 突発性難聴症例対照研究

平成 15, 16 年度の研究で、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

平成 16 年度の研究で、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

突発性難聴の治療において、エダラボンが有効である可能性が、平成 15, 16 年度の研究で示された。

平成 15 年度の低体温治療研究では、従来法群 (N=11) の治療前平均聴力は 71.4dB、治療後は 42.7dB であり 28.4dB の改善がみられた。一方、低体温群 (N=6) の治療前平均聴力は 80.9dB、治療後は 50.8dB であり、37.1dB 改善した。したがって内耳低温群の予後は従来法よりも良好であると結論した。平成 16 年度に、ペルチェ効果現象を応用した内耳低体温誘導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。循環障害リスクの検討では、糖尿病群 (空腹時血糖 200mg/dl 以上) の平均聴力改善度は平均 37.34 dB、非糖尿病群では 18.83 dB であり、5% 危険率で有意の差を認めた。また、高コレステロール血症群 (血中コレステロール 240 mg/dl 以上) の平均聴力改善度が平均 30.59 dB であるのに対し、非高コレステロール血症群では 17.56 dB と有意な差を認めた。

平成 16 年度の研究で、テプレノン®の有効性は今回の検討では示されなかった。

5. 急性低音障害型感音難聴の疫学調査

平成 14 年度の研究から、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、③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。

平成 15 年度の治療内容と予後の検討では、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。平成 12 年の全国疫学調査登録例を対象とした長期予後調査を平成 16 年度に施行し、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。

6. 急性低音障害型感音難聴の単剤治療

本調査研究班の班員の大学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、プレドニゾロン、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 年度に治療を開始することとした。

7. 急性低音障害型感音難聴の病態解明

平成 14 年度に施行した急性低音障害

型感音難聴症例の蝸电图検査から、内リンパ水腫が病態の本体と推定した。

8. ムンプス難聴

平成 14 年度の研究で、ムンプス難聴は 415 施設より 294 人の患者が報告された。2001 年の全国推定受療患者数は 650 人 (95%信頼区間 540~760 人) で、人口 100 万対の受療率は 5.1 と推定された。全国推定受療患者数は 1987 年の調査では 300 人 (200~400 人)、1993 年の調査では 400 人 (300~500 人) であり増加していることが示された。ムンプス難聴は、単一施設からも罹患数の増大 (0.2~1.1%すなわち 100~500 ムンプス罹患に対して 1 件の難聴発生) が報告され、さらに、1987 年に本研究班が提唱した「ムンプス難聴診断基準」の改訂の必要性が示唆された。具体的には従来の診断基準にある確実例の (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) にする提案がされた。また、ムンプス難聴は治療に反応しない例が多いが、中には早期治療により聴力改善の可能性があることが報告された。

平成 15 年度に施行した 2 種の測定キットを用いた研究では、150 例中 13 例 (8.7%) で、判定結果が不一致であった。そのため、抗ムンプス IgM 抗体を用いてムンプス難聴の診断を行う際には注意が必要である。さらに、最も頻用されているデンカ生研キット (ムンプス IgM 抗体 EIA「生研」) で陽性と判定された

症例の測定値が、低値であったことより、同キットの判定基準の再評価が求められた。

平成16年度の検討から、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。

9. 実験動物を用いた研究

平成 14, 15 年度に、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有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ボンを静脈内投与し、コントロール群と比較した。その結果、エダラボンによる虚血 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。虚血性内耳障害の動物モデルを用いて、蝸牛内に投与した神経幹細胞がコルチ器へ移行し有毛細胞に分化する内耳再生治療の可能性についても検討を行った。その結果、内耳虚血翌日に神経幹細胞を蝸牛内に投与すると、虚血 4 日目のコルチ器において脱落した内有毛細胞の部位に、幼弱な神経細胞のマーカーであるネスチン陽性の細胞の存在が確認された。すなわち、虚血性内耳障害に対し、神経幹細胞は脱落した有毛細胞として再生する可

能性があることが証明された。一方、基底回転のラセン神経節細胞数は、一過性内耳虚血7日目で29.8%減少していた。

ところが、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。

平成14年度に行った内耳における水チャネル(aquaporins: AQPs)の局在および発達過程における発現量の変化の検討から、これまで報告のあった AQP1、4、5に加えて、AQP3、7、9の発現を認めた。また、聴覚伝導路において Cdk5 がシナプス伝達の制御に関与している可能性が示唆された。

平成16年度の検討で、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。

Mutagenesis で得られた26系統のうち12系統について、SNP解析による rough mapping を実施した。この内、3系統で、候補遺伝子が chromosome 6 に高い存在可能性を示し *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。

10. 難聴遺伝子の解析

平成14, 15, 16年度を通じた研究成果

は以下の通りである。*GJB2* 遺伝子変異が、最も高頻度に検出され、最多の変異は235delCと結論された。また、*GJB2* 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。

日本人の Pendred 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* 遺伝子変異が見出された。変異は Pendred 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。また、遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例の *ATP6B1* 遺伝子のエクソン10と15において変異を認めた。新しい *COCH* 遺伝子変異、*COL9A3* 遺伝子変異が同定された。

ミトコンドリア遺伝子変異で3243位と1555位におけるアデニン(A)→グアニン(G)点突然変異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ひとつと同定した。

原因不明両側性感音難聴患者のうち脊髄小脳変性症を伴う症例を解析して、小脳性失調と難聴を生じる原因遺伝子の可能性を示唆した。

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。

11. 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。

12. ヒト蝸牛血流の測定

平成 14 年度に施行したヒト蝸牛血流測定で、特発性進行性感音難聴症例は有意に蝸牛血流の低下が同定された。6 例の MPO-ANCA 陽性の特発性感音難聴症例を同定した。

D. 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、特に 50~60 歳代の増加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。この疫学調査から、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た。発症年齢は、平均で1回目の調査が39.1歳、2回目45.4歳、3回目49.3歳、4回目51.3歳と30年間で12歳以上年齢が高くなった。

突発性難聴の予後に関して多変量解析を用いた検討で、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが、それぞれの因子は独立的に予後に関係していることが示された。めまいがあると特に高音域の予後が悪くなると報告されているが、本研究でも同様な傾向がみられた。

さらに、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。さらに、一過性内耳虚血実験動物モデルならびに臨床例の検討で、低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが有用であるというデータは、細胞障害の進行の抑制が突発性難聴の治療に効果があるという点で、大きな成果となりうる。

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。予後を左右するのは、年齢、治療開始日数、1 kHz の聴力レベル、Grade 分類であった。薬剤投与と予後の関連では、単剤投与群の検討では各種薬剤での比較では差はみられず、無投薬群のみ予後が不良という結果となった。標準的な治療方針を確立するために、プレドニゾロン、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、原因不明の両側性感音難聴の原因としては、*GJB2* 遺伝子変異が最多であることが確認された。しかし、欧米とは変異部位が大きく異なる点も明らかにされた。数多くの難聴遺伝子変異が、本研究で同定されており、難聴発症メカニズムの解明に貴重なデータを獲得することが出来た。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。

E. 結論

- ①. 突発性難聴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. 突発性難聴の治療として、低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが提唱された。
- ⑤. 急性低音障害性感音難聴の患者数の推計と臨床的疫学特性の把握を行った。
- ⑥. 急性低音障害性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。

- ⑦. 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。
- ⑧. 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、*GJB2* 遺伝子変異が最多であり、*SLC26A4* 遺伝子変異、*ATP6B1* 遺伝子変異、*COL9A3* 遺伝子変異を同定した。
- ⑨. 日本人難聴遺伝子データベースホームページ」を作成した。
- ⑩. 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K : Phenotype of DFNA11:A nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VII A mutation. *Laryngoscope* 112:292-297,2002
2. Mizukawa Y, Nishizawa T, Nagao T, Kitamura K, Urushidani T : Cellular distribution of parchorin , a chloride intracellular channel-related protein, in various tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 282:C786-C795,2002
3. Tsutsumi T, Ishida A, Fukuoka Y, Inaoka

- S, Kitamura K: Contribution of vestibular apparatus to postural control during chair rise. *J Vest Res* 11:220,2001/2002
4. 高瀬由美, 古宇田寛子, 堤剛, 喜多村 健: air caloric検査における至適刺激条件について. *Equilibrium Res* 61(4):216-220,2002
5. 野澤真理子, 野口佳裕, 堤剛, 岡村洋冲, 戸叶尚史, 喜多村 健: エアバッグによる音響外傷の一例. *Audiology Japan* 45:692-696,2002
6. Kikkawa Y, Shitara H, Wakana S, Kohara Y, Takada T, Okamoto M, Taya C, Kamiya K, Yoshikawa Y, Tokano H, Kitamura K, Shimizu K, Wakabayashi Y, Shiroishi T, Kominami R, Yonekawa H: Mutations in a new scaffold protein Sans cause deafness in Jackson shaker mice. *Hum Mol Genet* 12:453-461,2003
7. Sugawara K, Kitamura K, Ishida T, Sejima T: Insertion of tympanic ventilation tubes as atreating modality for patients with Meniere's disease: a short-and long-term follow-up study in seven cases. *Auris Nasus Larynx* 30:25-28,2003
8. Tsutsumi T, Komatsuzaki A, Noguchi Y, Mitsuhashi M, Kitamura K: Effects of visual input on galvanic body sway test of unilateral vestibular deficiency in patients with unilateral vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx* 30:35-40,2003
9. 喜多村 健: 神経耳科学 日本醫事新報 4060:37-42,2002
10. 喜多村 健: 難聴遺伝子. 医学のあゆみ200(13):1218-1219, 2002.4.1
11. 黒石川泰, 喜多村 健: 遺伝子検査のためのインフォームドコンセント. 日本耳鼻咽喉科学会会報 105 (7):820-821,2002
12. 喜多村 健: 遺伝性難聴の概要. *Audiology Japan* 45(4):283-288,2002
13. 喜多村 健: 耳鳴の発生機序と治療. *総合臨牀* 51(9):2691-2692,2002
14. 喜多村 健: 「たかがめまい」の落とし穴. *日経ビジネス* 2002.9.30: P152
15. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S: Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope* 112:1684-1690, 2002
16. 福田 諭: ウイルス性内耳炎、「耳鼻咽喉科・頭頸部外科」、74:668-676, 2002
17. 福田 諭: 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
18. 中丸裕爾、高木 大、福田 諭: 内耳障害で発症した relapsing polychondritis の1例、「アレルギーの臨床」22:1115-1119, 2002
19. 高木 大、中丸裕爾、古田 康、福田 諭、間口四郎: 耳症状を呈したウェゲナー肉芽腫症症例、「アレルギーの臨床」、22:1058-1062, 2002
20. 古田 康、大谷文雄、相澤寛志、鈴木章之、福田 諭: 唾液中 VZV DNA 量による Hunt 症候群の予後判定、「Facial Nerve Research」22:25-27, 2002

21. 大谷文雄、相澤寛志、古田 康、鈴木章之、福田 諭：Hunt 症候群における VZV 再活性化動態について、「Facial Nerve Research」22:50-52, 2002
22. 相澤寛志、古田 康、大谷文雄、鈴木章之、福田 諭：末梢性顔面神経麻痺症例における VZV 再活性化の血清診断-EIA 法における抗 VZV IgG 抗体価の変動について、「Facial Nerve Research」22:53-55, 2002
23. 福田 諭：ムンプスと難聴、「Medical Practice」、19:1216, 2002
24. 福田 諭：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
25. 佐藤宏昭、村井和夫、星野知之、岡本牧人：急性低音障害型感音難聴の平成 12 年全国疫学調査結果。Audiology Japan 45: 161-166, 2002.
26. 村井和夫：急性低音障害型感音難聴。耳喉頭頸 74: 843-850, 2002.
27. 新田光邦、岡本牧人、佐野肇、小野雄一：固定時聴力からみた突発性難聴の層別分類。Otolaryngology Japan 12 (1) : 15-20, 2002
28. 井上理絵、小野雄一、松平登志正、佐野肇、鈴木恵子、岡本牧人、原 由紀、岡本朗子：音場における 67-S 語表の語音了解域値-静寂下および雑音負荷時の検査結果。Audiology Japan 45 : 216-224, 2002
29. 鈴木恵子、原由紀、岡本牧人：難聴者による聴覚障害の自己評価。Audiology Japan 45 : 704-715, 2002
30. 宮本俊輔、鐵田晃久、佐野肇、小野雄一、新田光邦、岡本牧人：当科におけるミトコンドリア遺伝子変異症例の検討。Audiology Japan 45 : 391-392, 2002
31. 中島正己、岡本牧人、佐野肇、村井和夫、星野知之：急性低音障害感音難聴再発例平成 12.13 年全国疫学調査。Audiology Japan 45 : 513-514, 2002
32. Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, Van Camp G, Usami S. The GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 2003, (in press.)
33. Yuge I, Ohtsuka A, Matsunaga T, Usami S. Identification of 605ins46, a novel GJB2 mutation in a Japanese family. *Auris Nasus Larynx*. 2002;29(4):379-82.
34. Usami SI, Koda E, Tsukamoto K, Otsuka A, Yuge I, Asamura K, Abe S, Akita J, Namba A. Molecular diagnosis of deafness: impact of gene identification. *Audiol Neurootol* 2002;7:185-90.
35. Iwasaki S., Ocho S., Nagura M., Hoshino T.: The contribution of speech rate to speech perception in multichannel cochlear implant users. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 718-721, 2002.
36. Iwasaki S., Harada D., Usami S., Nagura M., Takeshita T., Hoshino T.: Association of clinical features with mutation of TECTA in an autosomal dominant hearing loss family.

Arch Otolaryngol 128: 913-917, 2002.

37. Iwasaki S., Watanabe T., Hoshino T. : The effect of speech rate to speech recognition in cochlear implant users and elderly adults. In: Kubo T, Takahashi Y, Iwaki T. eds. Cochlear implants - an update. Kugler Publications (The Netherlands), 165-197, 2002.

38. Iwasaki S., Nagura M., Takeshita T., Umemura K., Hoshino T.: Animal Model of hearing loss induced by photochemical reaction. Photomedicine and Photobiology 24; 69-70, 2002.

39. Nagura M., Iwasaki S., Takeshita T., Umemura K., Hoshino T.: Hydrocortisone prevented photochemically induced cochlear microcirculation disorders. Photomedicine and Photobiology 24; 71-72, 2002.

40. 星野知之 : 耳鳴の診断。JOHNS 18:165-166,2002

41. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T : Serial MR imaging studies in enlarged endolymphatic duct and sac syndrome. Eur Radiol Suppl 4 : S114-7,2002

42. Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T : Sudden deafness: long-term follow-up and recurrence. Clin Otolaryngol 27(6):458-63,2002

43. Uchida Y, Ueda H, Nakashima T: Bezold's abscess arising with recurrent cholesteatoma 20 years after the first surgery: with a review of the 18 cases published in Japan since 1960.

Auris Nasus Larynx 29(4): 375-8,2002

44. Nakashima T, Hattori T, Sone M, Sato E, Tominaga M: Blood flow measurements in the ears of patients receiving cochlear implants. Ann Otol Rhinol Laryngol 111(11):998-1001.,2002

45. Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, Morishita Y, Sato E, Hattori T, Nakashima T: Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. J Med Virol 69(1):72-5,2003

46. Kitamura Y, Teranishi M, Sone M, Nakashima T: Round window membrane in young and aged C57BL/6 mice. Hear Res 174(1-2):142-8,2002

47. Sato E, Nakashima T, Lilly DJ, Fausti SA, Ueda H, Misawa H, Uchida Y, Furuhashi A, Asahi K, Naganawa S: Tympanometric findings in patients with enlarged vestibular aqueducts. Laryngoscope 112(9):1642-6,2002

48. Furuhashi A, Sato E, Nakashima T, Miura Y, Nakayama A, Mori N, Takahashi H, Kobayashi S: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of large vestibular aqueduct syndrome. Undersea Hyperb Med 28(4) 195-200,2001

49. Nakashima T, Ueda H, Misawa H, Suzuki T, Tominaga M, Ito A, Numata S, Kasai S, Asahi K, Vernon JA, Meikle MB : Transmeatal low-power laser irradiation for tinnitus. Otol Neurotol 23(3):296-30,2002

50. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H,

- Ishigaki T, Nakashima T, Ichinose N : Contrast-enhanced MR imaging of the endolymphatic sac in patients with sudden hearing loss. *Eur Radiol* 12(5):1121-6,2002
51. Iwashima Y, Misawa H, Katayama N, Mori S, Nakashima T : Vertical eye-movement oscillation with a frequency double that of lateral linear acceleration in patients with long-standing unilateral vestibular loss. *Auris Nasus Larynx* 29(2):141-6,2002
52. Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H : Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population. *Acta Otolaryngol* (in press)
53. 松田京子, 三澤逸人, 寺西正明, 細川真理子, 中島 務 : 急性低音障害型感音難聴の疫学検討 突発性難聴全国疫学調査から。 *Audiology Japan* 45(2):197-202,2002
54. 小出純一, 萩原啓二, 米倉英明, 山本肇, 中島 務 : 耳鼻咽喉科処置 鼓室処置の有効性とその評価。 *耳鼻咽喉科臨床* 95(1) : 15-18, 2002
55. 内田育恵, 植田広海, 曾根三千彦, 中島 務 : 鼓室形成術後11日目に発症した遅発性顔面神経麻痺。 *Otology Japan* 12(2) : 140-143, 2002
56. 中島 務 : 突発性難聴の歴史。 *耳展* 45 : 98-104, 2002
57. 中島 務, 曾根三千彦, 杉浦 真 : 耳硬化症に対するレーザースタンプ。 *耳鼻臨床* 95 : 1098-99, 2002
58. 加地美千子, 中島 務 : 飲酒によりめまい, 眼振が誘発された1症例。 *耳鼻臨床* 95(2) : 131-134, 2002
59. Teranishi M, Nakashima T : Effects of trolox, locally applied on round windows, on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:133-139,2003
60. Nakashima T, Sone M, &Teranishi M, Tominaga M, Sugiura M, Naganawa S : Imaging of congenital perilymphatic fistula. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67(4):421-425,2003
70. 劉 秀麗、曾根三千彦、富永光雄、林 秀雄、山本浩志、中島 務 : モルモット蝸牛窓膜破裂の蝸牛血流、蝸牛内直流電位への影響。 *日耳鼻* (印刷中)
71. Hoshino M, Tatsumi H, Nakashima T, Sokabe M : In vitro reconstitution of signal transmission from a hair cell to the growth cone of a chick vestibular ganglion cell. *Neuroscience* (in press)
72. Taniguchi M, Hakuba N, Koga K, Watanabe, Hyodo J, Gyo K : Apoptotic hair cell death after transient cochlear ischemia. *Neuroreport*. 20;13:2459-62. 2002
73. Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudou M, Gyo K : Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. *J Comp Neurol*. 2003 Feb 3;456(2):105-11.

74. 白馬伸洋, 兵頭 純, 谷口昌史, 大河内喜久, 清水義貴, 曉 清文: 虚血性内耳障害に対する遺伝子治療. *Otol Jpn*12(3):155-159,2002
75. Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population. *Acta Otolaryngol* 123:618-626, 2003.
76. Sugiura M, Naganawa S, Nakashima T, Misawa H, Nakamura T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic sac in acute low-tone sensorineural hearing loss without vertigo. *ORL* 265; 254-60, 2003.
77. Sone M, Hayashi H, Yamamoto H, Tominaga M, Nakashima T. A comparative study of intratympanic steroid and NO synthase inhibitor for treatment of cochlear lateral wall damage due to acute otitis media. *Eur J Pharmacol* 482: 313-8, 2003..
78. Yamamoto H, Tominaga M, Sone M, Nakashima T. Contribution of stapedial artery to blood flow in the cochlea and its surrounding bone. *Hear Res.* 186: 69-74, 2003.
79. Kobayashi M, Umemura M, Sone M, Nakashima T. Differing effects on the inner ear of three gentamicin compounds: GM-C1, -C2 and -C1a. *Acta Otolaryngol* 123:916-22, 2003.
80. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, Liu X, Nuttall AL. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Rev* 43:17-28, 2003.
81. 劉 秀麗、曾根三千彦、富永光雄、林 秀雄、山本浩志、中島 務. モルモット蝸牛窓膜破裂の蝸牛血流、蝸牛内直流電位への影響. *日耳鼻* 106; 723-729, 2003.
82. 中島 務、佐藤栄祐、杉浦 真、三浦義孝. 難聴における前庭水管拡大症—ペンドレド症候群との関係— *日本医事新報* No.4131, 9-14, 2003.
83. Hoshino M, Tatsumi H, Nakashima T, Sokabe M. In vitro reconstitution of signal transmission from a hair cell to the growth cone of a chick vestibular ganglion cell. *Neuroscience* 120:993-1003, 2003.
84. Nakamura T, Naganawa S, Fukatsu H, Sakurai Y, Aoki I, Ninomiya A, Nakashima T, Ishigaki T. Contrast enhancement of the cochlear aqueduct in MR imaging: its frequency and clinical significance. *Neuroradiology* 45:626-30, 2003.
85. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Sato E, Sugiura M, Yoshino T, Nakashima T. Enlarged endolymphatic duct and sac syndrome: relationship between MR findings and genotype of mutation in Pendred syndrome gene. *Magn Reson Imaging* 22:25-30, 2004.
86. 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* (in press)

- Sugiura S, Goshima F, Takakuwa H, Sata T, Nakashima T, Nishiyama Y. Treatment of experimental sarcomas in immunocompetent mice by new-generation replication-conditional HSV mutants. *Otolaryngol Head Neck Surg* (in press)
87. Hayashi H, Sone M, Ito S, Wakamatsu K, Nakashima I, Nakashima T. MT/ret transgenic mouse as a novel model for research of melanin in the cochlea. *Hear Res* (in press)
88. Sone M, Hayashi H, Tominaga M, Nakashima T. Changes of cochlear blood flow due to endotoxin-induced otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (in press)
89. 中島 務、富永光雄、イエーダマリア アイシダ、内田育恵、寺西正明、戸田潤二、喜多村 健、中村美恵子。2001年発症の突発性難聴全国疫学調査—聴力の予後に及ぼす因子の検討—。 *Audiology Japan* (印刷中)
90. 富永光雄、沼田信次郎、杉浦淳子、イエーダマリアアイシダ、中島 務。突発性難聴の予後に関する検討—名古屋大学の治療例からの検討—。 *Audiology Japan* (印刷中)
91. 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.
92. 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.
93. Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, Van Camp G, Usami S. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 2003;112(4):329-33.
94. 福島邦博 内耳イオン輸送機構に起因する遺伝性難聴の病態 *Otology Japan* 13 100-103 2003
95. 赤木博文 福島邦博 小坂道也 服部謙志 土井彰 西 和則 松田充浩 四方賢一 榎野博史 IgA 腎症扁摘例の10年予後 *口咽科* 15 335-344 2003
96. 福島邦博 聴力検査 小児科臨床増刊号 56 1177-1181 2003
97. 福島邦博 胎性期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後 *聴覚 周産期医学* 33 1108-1110 2003
98. K Nishizaki, H Tsujigiwa, Y Takeda, T Yoshino, M Maeta, K Fukushima, H Nagatsuka N Nagai Mastoid obliteration by