

厚生労働省科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
分担研究報告書

哺乳類蝸牛上皮に存在する有毛細胞前駆細胞の性状解析

研究協力者 務台英樹 国立病院機構東京医療センター  
臨床研究センター研究員  
(財)長寿科学振興財団リサーチレジデント  
主任研究者 松永達雄 国立病院機構東京医療センター  
臨床研究センター聴覚障害研究室長

研究要旨

突発性難聴を含む内耳障害による感音難聴の回復には、蝸牛有毛細胞の再生が重要と考えられる。今回、生後ラット蝸牛上皮を用い、聴覚感覚細胞へ分化能をもつ、増殖性前駆細胞の初代培養系を確立した。さらに、生後1日齢から14日齢にかけて経時的に、上皮中の前駆細胞数が著しく低下することから、有毛細胞再生を長期抑制する機構の存在を示唆する結果を得た。現在は、前駆細胞減少の分子機構を、発達期に転写制御をうける遺伝子群の同定を指標として探索している。今後候補遺伝子の機能解析から、前駆細胞の増殖能調節研究へと発展する可能性をもって、研究を遂行中である。

A. 研究目的

哺乳類平衡覚上皮には潜在的な有毛細胞再生能力があることが近年判明した。突発性難聴を含む内耳障害による感音難聴の回復には、蝸牛有毛細胞の再生が重要であり、そのためにはまず、有毛細胞前駆細胞の存在を証明する必要がある。本研究では、蝸牛内での有毛細胞前駆細胞の浮遊培養系を確立し、聴覚再生の可能性について考察した。

B. 研究方法

蝸牛感覚上皮前駆細胞浮遊培養：幼若ラット蝸牛感覚上皮を採取し、spiral limbus

を顕微鏡下で注意深く除いたものを用いた。組織を0.25% trypsin/EDTAで37°C15分処理し、trypsin inhibitorにより酵素処理を停止した。0.1% DNaseIを加えた後に1,000 rpm, 5分遠心し、resuspensionを40 μm ストレイナーにて濾過した。細胞はNature Med 2003(9)1293に基く倍地に20ng/ml recombinant human FGF2(bFGF), 2 μg/ml heparin, 20ng/ml EGFを加え、10,000 cells/mlで浮遊培養した。7日間培養後、直径50 μm以上のsphere数を計測した。一部のsphereはfibronectin-coated dishに接着させ、Growth factorsを除いて7日間培養した。

### C. 研究結果

1日齢から14日齢ラット蝸牛上皮より otosphere 形成能を測定したところ、10,000個の細胞あたり40~60 spheres が7日齢まで観察されるのに対し、14日齢では10個以下と、形成能が急激に減少することが明らかになった。培養3日および7日の sphere を RT-PCR で幹細胞マーカー発現を検出したところ、神経幹細胞マーカー Musashi1 発現は培養3日で検出されるが7日では検出されず、培養中に sphere 中の幹細胞の性質が消失することが示唆された。7日齢 sphere をディッシュに接着させ7日間培養したところ、hair cell marker である MyosinVI+で、hair bundle 様の phalloidin 集積が細胞表面に見られる細胞が観察された。

### D. 考察

成熟個体 mouse utricle と同様、生後ラット蝸牛上皮においても、otosphere 形成能をもつ有毛細胞前駆細胞の存在が示された。生後7日から14日齢にかけての急速な otosphere 形成能の低下は、この限局した時期に前駆細胞の増殖能を制御する機構の存在を示唆する。Atoh1 遺伝子導入により支持細胞の一部が有毛細胞様分化を起こすという報告を合わせて考えると、前駆細胞の増殖にかかわる遺伝子群の永続的抑制機構が有毛細胞再生の分子機構解明に重要だと考えられる。現在、蝸牛生後発達においてダイナミックに遺伝子制御をうける遺伝子を探索中である。今後、これら分子の機能または転写制御する薬剤を用いることが、新たな難聴治療法開発へと発展する可能性

が考えられる。

### E. 結論

生後ラット蝸牛上皮中から、有毛細胞へ分化能をもつ増殖性前駆細胞の初代培養系を確立し、生後に蝸牛上皮中の前駆細胞数が著しく低下することを見出した。本結果は細胞の増殖を停止し、有毛細胞再生を長期抑制する機構の存在を示唆する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 別紙 4

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsunaga T, Kamiya K, Okamoto Y, Hoya N, Mizutari K, Fujinami Y, Fujii M	Degeneration and regeneration of cochlear fibrocytes mediate hearing loss and its recovery in a model of acute cochlear mitochondrial dysfunction.	David J Lim	<i>Proceedings of the Fifth International Symposium Meniere's disease &amp; Inner Ear Homeostasis Disorders</i>	House Ear Institute	Los Angeles, California, USA	2005	250 - 251

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
神崎仁、 松永達雄	突発性難聴-最近の話題	日医雑誌	134(8)	1504-1508	2005

## Degeneration and Regeneration of Cochlear Fibrocytes Mediate Hearing Loss and its Recovery in a Model of Acute Cochlear Mitochondrial Dysfunction

Tatsuo Matsunaga\*, Kazusaku Kamiya, Kunio Mizutari, Yoshiaki Fujinami, Yasuhide Okamoto, Noriyuki Hoya, Masato Fujii

National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

\*Corresponding author: matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp

Mutations in mitochondrial DNA cause both syndromic and nonsyndromic hearing loss by impairment of mitochondrial function, i.e. generation of cellular energy. We have recently conducted a detailed audiological evaluation on a large number of subjects with nonsyndromic hearing loss due to A1555G mitochondrial DNA mutation and showed that the damage is restricted to the cochlea with no or little involvement of the spiral ganglion.<sup>1,2</sup> Cochlear energy failure is also likely to play important roles in some types of acute sensorineural hearing loss such as ischemia- or noise-induced hearing loss. Recently, we have developed a novel rat model of acute mitochondrial dysfunction using a mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid (3-NP)<sup>3</sup> as a model for acute cochlear energy failure.<sup>4,5</sup> Depending on the amount of 3-NP, both permanent threshold shift (PTS) and temporary threshold shift (TTS) were induced in this model. In comparison with the previous models of cochlear energy failure, the present model has several unique features. First, the TTS model demonstrates the gradual recovery of hearing over a few weeks from profound hearing loss, which is similar to the clinical course frequently observed in patients with sudden deafness. Second, our model can survive for several months or longer after 3-NP exposure because of the relatively mild surgical stress by local administration of 3-NP to the oval window. This feature enables us to observe the progress of hearing loss and its recovery for a relatively long duration and to perform various analyses on the cochlea at different time points after the onset of hearing loss. In this study, we aimed to reveal the structural basis of the hearing loss in this model.

### Materials and Methods

Sprague-Dawley rats (8–10 weeks, 180–220 g) were used. 3-NP was administered into the round window niche of the left cochlea. Auditory brainstem response (ABR) was recorded before surgery and 2h, 1d, 3d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d and 42d after surgery. Pure tone bursts of 8, 20 and 40 kHz (0.2 ms rise/fall time and 1 ms flat segment) were generated. The right cochlea was surgically destroyed to avoid cross hearing during ABR recording. Light microscopic and transmission electron microscopic analysis on Epon-embedded sections as well as light microscopic analysis on paraffin-embedded sections stained with HE were conducted at various time points after 3-NP administration in both PTS and TTS models.

### Results

In the PTS model, light microscopic analyses revealed that there was a basal-to-apical gradient in the extent of cochlear damage, and the structural changes were most evident in the lateral wall in the middle and basal turns with lesser changes in the organ of Corti and modiolus. Fibrocytes of the spiral ligament are divided into four cell types based on structural features, immunostaining patterns and

general location.<sup>6</sup> By light and electron microscopic analyses, we detected marked and progressive degeneration in type 2 and type 4 fibrocytes in the spiral ligament, and moderate and temporary degeneration in the marginal cells and intermediate cells in the stria vascularis, starting as early as 3h after 3-NP administration. In the TTS model, light microscopic analysis revealed drastic and focal apoptosis showing chromatin condensation and apoptotic bodies in the lateral wall fibrocytes and the spiral limbus fibrocytes at 3d after 3-NP administration. However, prominent morphological changes were not observed in the organ of Corti and spiral ganglion. By light and electron microscopic analyses in the rats showing moderate (~40db) hearing impairment, clearly demarcated areas of cells exhibiting the signs of apoptosis such as cell shrinkage and chromatin condensation around the nuclear periphery was observed in the lateral wall fibrocytes and spiral limbus fibrocytes. In rats with severe (~60db) hearing impairment, areas of cell loss were identified in the lateral wall at 3d after administration. After that time point, the density of normal fibrocytes within the lateral wall gradually increased. At 42d after administration, the density of fibrocytes in the lateral wall appeared almost normal.

### Discussion

In the mammalian cochlea, ATP-dependent potassium recycling pathways have been well known as the essential mechanism for normal hearing.<sup>7</sup> These potassium ion transport systems generate endocochlear potential and high potassium concentrations in the endolymph, both of which are essential for the transduction of sound by hair cells.<sup>8</sup> Cochlear fibrocytes in the lateral wall play a critical role in this system. They transport  $K^+$  into the endolymph and keep  $K^+$  concentration high via  $Na^+/K^+$ -ATPase and gap junctions. The present study indicated that administration of the mitochondrial toxin 3-NP induced degeneration of the cochlear fibrocytes, which may lead to abnormal  $K^+$  transport and, thereby, decrease of  $K^+$  concentration in endolymph and loss of endocochlear potential. Thus, our data indicate that deterioration of hearing due to acute cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by focal and drastic degeneration of the cochlear fibrocytes. Furthermore, possible regeneration of the cochlear fibrocytes in the TTS model supports the hypothesis that regeneration of the cochlear fibrocytes is the essential process in the recovery of hearing loss due to acute cochlear mitochondrial dysfunction. Because a long observation period is possible following exposure to 3-NP using the present model, further study of the molecular mechanism underlying the functional and morphological changes observed in this model may lead to the discovery of a novel therapeutic strategy.

### Conclusions

These results suggest that deterioration of hearing due to acute

cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by degeneration of the cochlear fibrocytes in both TTS and PTS models and regeneration of these fibrocytes is the essential process in the recovery of hearing in the TTS model.

## References

1. Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004; 114(6): 1085-1091.
2. Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(2): 153-160.
3. Alston TA, Mela I, Bright HJ. 3-Nitropropionate, the toxic substance of *Indigofera*, is a suicide inactivator of succinate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74(9): 3767-3771.
4. Hoya N, Okamoto Y, Kamiya K, et al. A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction: Model of cochlear mitochondrial dysfunction. *Neuroreport* 2004; 15(10): 1597-1600.
5. Okamoto Y, Hoya N, Kamiya K, et al. Permanent threshold shift caused by acute cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by degeneration of the lateral wall of the cochlea. *Audiol Neurootol* 2005; 10(4): 220-233.
6. Spicer SS, Schulte BA. The fine structure of spiral ligament cells relates to ion return to the stria and varies with place-frequency. *Hear Res* 1996; 100(1-2): 80-100.
7. Salt AN. Dynamics of the inner ear fluids. In: Jahn AF, Santos-Sacchi J, editors. *Physiology of the Ear*. 2nd ed. San Diego: Singular, Thompson Learning; 2001. p. 333-55.
8. Santos-Sacchi J. Cochlear physiology. In: Jahn AF, Santos-Sacchi J, editors. *Physiology of the Ear*. 2nd ed. San Diego: Singular, Thompson Learning; 2001. p. 357-91.

## 突発性難聴—最近の話題

神崎 仁\* 松永達雄\*\*

突発性難聴 蝸牛外側壁障害 線維細胞 診断基準

### はじめに

突発性難聴（以下突難と略す）の原因は依然として不明である。しかし、患者の死後の側頭骨病理所見、基礎的、臨床的研究によりウイルス説、循環障害説が二大原因となっている。

本稿ではこれらに加えて、近年注目されてきた蝸牛内・外側壁の線維細胞の機能とその障害による可逆性難聴の実験結果<sup>1)</sup>を基に、新しい原因としての可能性を検討し、この所見を基に臨床における難聴の可逆性について考察した。また、そのほかの仮説、治療について述べ、厚生省研究班の診断基準（1973年）の修正を提案する。

### I. 病因

内耳という骨組織に囲まれた蝸牛内で何が起こったのかについては、生前には障害を与えることで蝸牛の生検ができないこともあり、生前突難に罹患した患者が何十年か後に死亡した際の側頭骨病理から推測するしかない状態である。そのために種々の動物モデルが検討されて

きた。

側頭骨の病理所見から、突難の二大原因としてウイルス性内耳炎と循環障害説があり、それぞれに動物モデルの作成が試みられている。

#### 1. ウイルス説

側頭骨の病理所見からは、ウイルス感染の所見と類似するためウイルス説が出された。しかし、これらの所見は突難罹患後何十年か後のもので、突難発症時の所見が相当修飾されており、はたして発症時の病態を推測できるかについては疑問があった。

ヘルペスウイルスを動物の内耳に接種して内耳炎を起こさせ、急性の不可逆性の難聴を起こすことはできる<sup>2)</sup>。このモデルに対してステロイドと抗ヘルペスウイルス薬（アシクロビル）の併用をすると、聴覚の回復と組織障害の抑制に有効であったと報告された<sup>3)</sup>。しかし、突難の患者にこの併用療法をステロイド単独療法と比較して行った臨床試験では、治療効果に差が認められなかった<sup>4)</sup>。

#### 2. 循環障害説

難聴の発症が突発性であることから、原因として虚血が考えられる。そのために従来より、動物に実験的に循環障害と類似した病態を起こさせて検討した研究は多い。

蝸牛内の聴覚に関連した電気生理学的活動は、無酸素、低酸素に対して脆弱性がきわめて高い。このことを利用して、動物で人工呼吸器の一時的停止、あるいは一酸化炭素、一酸化窒素、シアン化物などの全身負荷により、酸素利用障害を起こして可逆性難聴を起こすことがで



\*かんざき・じん (写真): 国際医療福祉大学附属熱海病院病院長・教授 (耳鼻咽喉科)。慶應義塾大学名誉教授。  
昭和41年慶應義塾大学大学院医学研究科修了。  
主研究領域/耳科学, 神経耳科学, 頭蓋底外科, 聴覚, 平衡医学。  
\*\*まつなが・たつお: 国立病院機構東京医療センター室長 (耳鼻咽喉科)。

きる。しかし、この実験系では持続する難聴を生じるレベルの酸素利用障害を負荷すると、個体として生存できなくなるため、慢性実験ができないという欠点があった。

ほかには、蝸牛を栄養する内耳動脈を、選択的に一定時間圧迫することなどによって遮断する方法がある。この方法では全身的に影響を与えない利点の反面、手術侵襲が大きく、術後長期に動物を生存させて経過をみるができないとともに、難聴を緩徐に回復させることができなかった。近年、スナネズミを用いて椎骨脳底動脈の一過性の遮断で内耳虚血による難聴を起こし、長期経過を観察できるモデルが開発されたが、同様に難聴を緩徐に回復させることはできていない<sup>6)</sup>。これらのモデルの解析から、障害は虚血の条件によっても異なるが、内有毛細胞とシナプスを形成する求心系神経終末、内・外有毛細胞、血管条、ラセン神経節、コルチ器の支持細胞に障害が生じることが明らかにされた。臨床例および実験的に、利尿薬による血管条障害によって可逆性難聴が生ずることから、可逆性難聴の病態として血管条性難聴が疑われている。

### 3. 最近の知見

#### 1) 蝸牛内・外側壁障害説 (図1)

最近、新たな蝸牛内の障害部位によって、可逆性難聴が生ずることが明らかになり、突難のモデルとして今後研究に有用な方法となることが期待される。

Hoyaらは、ミトコンドリア電子伝達酵素の阻害薬である3-nitropropionic acid (3-NP) をラットに中耳経路で正円窓から内耳に投与することにより、低侵襲で酸素利用障害による高度の難聴を誘導することができることを示した<sup>6)</sup>。この障害は一過性虚血と類似した病態によるものと考えられるので、広義には循環障害説に入るものとする。この難聴は数週間以上の長期観察が可能であった。そのうえ、3-NP量によって緩やかに改善する可逆性の難聴と不可逆性の難聴の

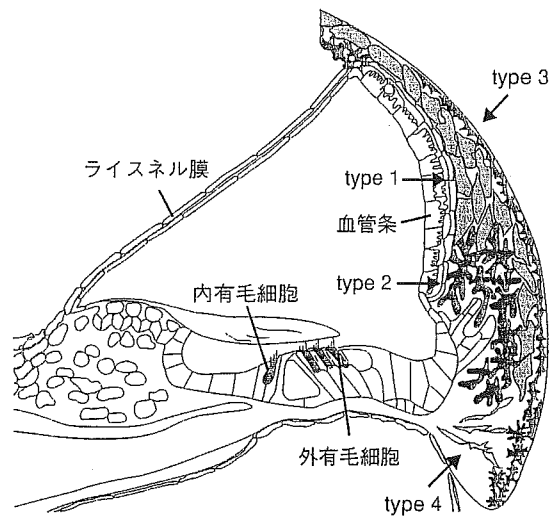


図1 蝸牛管の構造と蝸牛外側壁の線維細胞の分類 (Hirose K, Liberman MC : Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noise-damaged mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003 ; 4 : 339—352 より引用 改変)

両者が作成できた。これらの障害部位は主として蝸牛外側壁の線維細胞の type 2 と type 4 であった<sup>6,7)</sup>。この部位は内リンパ液のイオン組成の形成と維持を行っている。特に、Kイオンのリサイクルに関与した部位として重要である。これらの線維細胞ではアポトーシスによる細胞死が生じていることに加えて、その周囲では再生が起こっており、この過程は聴力の回復と並行していた。これらの障害と回復の過程でのさまざまな遺伝子発現の網羅的解析が現在進行中である。

従来、可逆性難聴では蝸牛外側壁の血管条障害が考えられていた。しかし、MinowaらによるDFN3非症候性難聴のマウスモデルの研究によって、蝸牛外側壁の線維細胞のみの障害でも蝸牛内電位の低下が起こり、難聴が生じることが明らかにされた<sup>8)</sup>。蝸牛外側壁の線維細胞は4つないし5つのタイプに分類されており、蝸牛外側壁障害で実際に障害を受ける細胞の多様性、個体の回復力の差を考えると、臨床例の聴力改善速度の差、改善率の差など予後予測の精

度の低い理由も説明できると思われる。

## 2) ストレス反応仮説

ハーバード大学のグループは、突難が発症し加療中に心筋梗塞で死亡した側頭骨の病理所見をすでに報告していたが、今回改めて再検討し新たな仮説を示した<sup>2)</sup>。その所見は支持細胞、有毛細胞にあったが、この説明として、ストレスに誘発され変化を受けることにより支持細胞内の nuclear factor kappa B が病的に活性化されたためとした。支持細胞の障害は K イオンのリサイクルの障害を起し、線維細胞障害と類似の病態を起すと推測される。

## II. 感音難聴の可逆性について

聴力検査の 250, 500, 1000, 2000, 4000Hz の 5 周波数平均が 40~90dB (grade 2 と grade 3) の症例について聴力改善率を検討した。[聴力改善率(%) = 患側治療開始時聴力 - 患側固定時聴力 / 患側治療開始時聴力 - 健側聴力 × 100]

● 突難発症後 1 週以内に治療を開始した 136 例の検討では、発症後日数と固定時聴力との間に治癒率、聴力改善率(平均 79.2 ± 30.2%) の差はなかった。このことから、難聴の改善に自然治癒が関わっている可能性があるかと推測した。

● 突難発症後 1 週以内の例では、grade 2 (5 周波数平均 40~60dB) と grade 3 (60~90dB) に分けて検討しても聴力改善率に差がなかった。しかし、発症後 2 週以内までの例を含めると grade 2 と grade 3 には差がみられた。

● 突難発症後 1 週以内に治療開始した 129 例について検討した結果、聴力改善の速度には症例ごとに差があった。治療開始後 1 週以内に改善率が 50% 以上になる例の予後は良かった。しかし、回復速度が遅くても最終的には改善率が高い症例もみられた。これらのことから 1 週以内では自然治癒が関与し、その後の改善の差には自然治癒も関与するが

障害の程度、障害部位の差、回復力の差に影響されると推測した。

これらの所見は、線維細胞の可逆性障害としても説明できると考えられる。初診時聴力で予後の推測が必ずしもできないのは、現時点の聴力検査では難聴の程度が同じであると、異なる病態であってもその判別ができないからではないかと考えられる。

## III. 診断基準

1973 年に当時の厚生省の特定疾患突発性難聴研究班が作成した「突発性難聴診断の手引き」が一般に広く使われている。この手引きによる診断のポイントは、①突然発症する、②原因不明である、③高度の感音難聴である、の 3 点である。本来、この手引きは研究班の班員の研究のために作成されたものであり、曖昧な例を取り込まないようにとの配慮から、特に③がかなり厳しい基準となっていた。しかし、これが一人歩きしているうちに基準が正しく理解されないうちに使われるようになってきた。問題の 1 つ目は、①、②の基準を満たすが③に該当しない軽度、中等度の感音難聴も含まれるようになってきたことである。「高度」と断っていたのは、1 つには高度でないと難聴が自覚されないこと、自覚されないといふ発症したかが曖昧になり「突然発症した」のかどうか明らかでなくなるという理由があった。

2 つ目は、鑑別診断の進歩の過程で、急性低音障害型感音難聴 (以下低音障害型と略す) という 500Hz 以下の障害を示す例の扱いが問題になってきたことである。このタイプの難聴は軽度であり、診断の手引きの③に該当しない。さらに全周波数が中等度以上障害される例に比べ比較的回復しやすい。そのため、これらの症例を①、②の条件に該当するからとして突難に含めると、この割合が多い報告では当然治癒率が良くなる。このことから聴力改善の判定は聴



力の重症度を考慮して行う必要があり、重症度分類が作成された。

3つ目の問題は、突難の診断を巡る医事紛争が出てきたことである。低音障害型ではしばしば難聴が自覚されずに耳閉塞感として訴えられるため耳管機能障害として扱われ、聴力検査が行われないことがある。治りが悪いと感じた患者が転医し、そこでは聴力検査が行われ低音障害型であったが、この後医がこれを突難と診断したために紛争になった例があった。患者には突難は早期治療が必要であるとの情報がインプットされていたため診断、治療の遅れとして前医が訴えられたのである。低音障害型には蝸牛型内リンパ水腫、メニエール病が含まれているために突難からは除外する必要がある。さらに、低音障害型は重症度分類の grade 1 (5周波数平均 40dB 以下)に含まれるので、③の基準からも当然 grade 1 を除外するか別に扱い、臨床上の混乱を避ける必要があると考え、研究班の診断の手引きの修正を提案する。

#### IV. 治療

原因不明なので、推定される原因（主に、ウイルス、循環障害）に対して治療薬が複数、いわゆるカクテルとして用いられてきた。このような成績を検討すると、どのような治療を行っても治癒率は大体同じようであったことから、自然治癒が関わっていることが示唆された。また、厚労省の研究班が行った単剤治験の結果でも、明らかに治療効果のある薬剤はなかった<sup>10)</sup>。

しかし、ステロイドについては例数が少ないが二重盲検試験で有効との報告がある。内耳の自己免疫性感音難聴の存在も認識されてきているが、臨床的に使用できる検査法はない。ステロイドで回復した難聴がステロイドを中止するとしばらくして難聴が再発する症例が見出され、ステロイド依存性感音難聴として知られる

ようになってきた<sup>11)</sup>。この病態も明らかではないが、明らかにステロイドの投与で聴力が改善することが臨床的に証明できるので、ステロイドが禁忌でなければ、投与することは意味があると考えている。

近年、感音難聴に対して中耳腔より内耳窓経由でステロイドを内耳に浸透させる方法が試みられている。この方法をさらに発展させることにより、内耳液中へ治療薬あるいは細胞〔胚性幹細胞 (ES 細胞)、あるいは線維細胞を含む間葉系細胞に分化する間葉系幹細胞〕を移植させる方法が開発されれば、今後の突難への新しい治療法が出現する可能性がある。

#### おわりに

突難の原因の1つとして新たに提唱された虚血による蝸牛内・外側壁の線維細胞障害説について述べた。難聴の改善には自然治癒があること、同じ重症度でも改善率に差があることから、聴力改善には細胞レベルでの障害部位や障害機構の細部の差、回復力の個体差があることが推測された。このため、聴力改善の予後推測の精度が低いと考えた。40dB 以下の症例 (grade 1) は突難以外の種々の疾患を含むこと、予後が比較的良いことから、突難の診断基準から除外することを提案した。治療については自然治癒があることから、エビデンスのある特効薬と認められた治療薬は現在のところ見当たらない。

#### ..... 文 献 .....

- 1) 松永達雄：内耳エネルギー不全の病態解析に基づいた突発性難聴の新規治療法開発。厚生科学研究費補助金「感覚器障害研究事業」平成 16 年度総括報告書、3—17。
- 2) Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J: The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol* 1998; 19: 447—452.
- 3) Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J: Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of

- experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999 ; 108 : 423—428.
- 4) Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, *et al* : Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy : a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112 : 993—1000.
  - 5) 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* 2003 ; 456 : 105—111.
  - 6) Hoya N, Okamoto Y, Kamiya K, *et al* : A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 1597—1600.
  - 7) Okamoto Y, Hoya N, Kamiya K, *et al* : Permanent threshold shift caused by acute cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by degeneration of the lateral wall of the cochlea. *Audiol Neurootol* 2005 ; 10 : 220—233.
  - 8) Minowa O, Ikeda K, Sugitani Y, *et al* : Altered cochlear fibrocytes in a mouse model of DFNB3 nonsyndromic deafness. *Science* 1999 ; 285 : 1408—1411.
  - 9) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr : Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005 ; 26 : 151—160.
  - 10) Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K, *et al* : Effect of single-drug treatment on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2003 ; 30 : 123—127.
  - 11) Kanzaki J, O-uchi T, Tsuchihashi N : Steroid-responsive sensorineural hearing loss : combination therapy with prednisolone and Saire-to. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993 ; 55 : 24—29.