

9. 可逆性のメカニズムについて

この項では薬物性難聴のモデル動物による実験結果から前述した臨床データによる突難の可逆性についての可能性を述べる。

突難の原因については従来からウイルス説と循環障害説がある。両者とも障害が軽度であれば聴力は改善するであろう。実際、ムンプス難聴の軽度の症例の回復例の報告はある¹⁶⁾。循環障害の内容は広範囲である。動物による内耳動脈の閉塞実験や人の聴神経腫瘍の術中の内耳動脈の圧迫などによる循環障害による難聴は一過性であり、突難の緩徐な聴力回復を説明出来ない。

これに対し血管条の機能障害とする説がある。これはエタクリン酸、フロセマイドなどの利尿剤が化学的構造は異なるが、同じように腎のHenleの上行ループのNaとClの再吸収をブロックしEPを低下させるためといわれている。この変化は一過性なので可逆性難聴の説明となっている。しかし、突難の場合、これと同じことが循環障害で起こるのかについて明らかでない。また、なぜ血管条だけが障害されるかの説明ができない。

自己免疫性感音難聴と思われる例は確かに存在するが、ステロイドにより改善することから最近、炎症性サイトカインとの関係が示唆されている¹⁷⁾。このサイトカインを直接導く転写因子はNFkBとして知られており、蝸牛の外側壁の線維細胞に存在する¹⁸⁾。したがって、人での外側壁の線維細胞の障害も起こりうると考えられる。1999年Minowaら¹⁹⁾によりDFN3非症候性難聴のマウスモデルが報告され*brn-4*遺伝子のmutationによっておこされることが明らかにされた。重要な知見は蝸牛外側壁の線維細胞のみの障害でEPの低下、したがって難聴が生じることを示した点であった。一方、東京医療センター、感覚器センターの松永ら^{20,21)}、Hoyara²¹⁾はこの線維細胞の可逆性の障害モデルを作成した。このモデルはミトコンドリア電子伝達酵素の阻害剤である3-nitropropionic acid (3-NP)をラットの中耳腔から正円窓経由で内耳に投与して作成する。3-NPの用量によって可逆性の難聴と不可逆性の難聴とを作ることが出来る。

この難聴は立木ら²²⁾の血管条障害による難聴の3つの特徴(1. 急性発症, 2. 可逆性, 3. 広範囲

の周波数の障害)を有すると考えられる。障害部位は蝸牛外側壁(血管条とらせん靭帯)でこの部位は内リンパ液のイオン組成の形成と維持を行なっている。

可逆性病変ではらせん靭帯のtype 2とtype 4の線維細胞の変化による細胞死(apoptosis疑い)に加えて、その周囲に再生が起こっていた。線維細胞はtype 1から4まであり、カリウムイオンのrecycleに関係している。Type 2と4はNa-K, ATPaseの働きで外リンパ, outer sulcus cellからのKの吸収をgap junctionを経てtype 1, 血管条のbasal cell, intermediate cellに輸送する。蝸牛内側のspiral limbusではlimbus中央の線維細胞の消失が著明で、limbus上部の線維細胞の腫脹もみられた。

不可逆性難聴の例の組織病理でもコルチ器は保存されていた。

これら最近の知見から、突難の中には蝸牛外側壁の線維細胞の障害によって起こされる例もあり得ると考える。臨床ではどのような状況でこのようなことが起きうるかは明らかでないが、spiral ligamentの循環障害、血管炎などが起こることが考えられる。線維細胞の障害の程度や再生力などには、個体差があるため聴力回復の程度にも幅がある。このことは臨床例で、同じgradeでも聴力の改善の程度に個体差があることを一部説明するものとする。

発症後治療開始までの日数が同じ、Gradeも同じでも治癒率、改善率に差がみられ予後予測の精度が低い理由は、

1. Kイオンのrecycleの障害が検査所見に示されない、
2. 障害部位がtype 2と4のように複数の可能性があり、したがって障害の程度も部位により種々な程度が混在している可能性があること、
3. 再生力に個体差があるため、などに関係しているのではないかと推測する。

The mechanism of reversible sudden deafness

Jin Kanzaki, Minako Sato, Tatsuo Matsunaga, Hiroshi Kumanomidou, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa

Dept of Otolaryngology, School of Medicine,

Keio University

The etiology of idiopathic sudden deafness is still unknown, and it is difficult to estimate its prognosis. We focused on the patients classified as having Grade 2 to 3 deafness in this study. The patients with idiopathic sudden deafness were separated into two groups; those treated within 7 days and those treated later than 7 days after the onset.

The cure rate of the patients treated within 7 days of the onset was 52.9%, while that in the group treated between 8 and 14 days after the onset was 36.6%. There was no significant difference in the cure rate between the Grade 2 and Grade 3 cases in either group.

We concluded that the complete recovery rate in clinical cases depended on the following five factors, 1) the number of patients treated within 7 days of the onset, 2) the number of patients treated between 8 and 14 days after the onset, 3) the number of patients with Grade 3a deafness (accompanied by vertigo), 4) recovery rate on the 7th day after treatment in the patients treated within 7 days, 5) the natural course. Future reports on this disease should include the five components listed above.

参考文献

- 1) 立木 孝：EBM からみた突発性難聴の臨床。金原出版：2005
- 2) 馬場俊吉，大河原大次，八木聡明・他：血流改善剤による突発性難聴の治療成績。耳鼻と臨床 **37**：1068-1072, 1991
- 3) 金丸真一，福島英行，中村 一・他：突発性難聴のインターフェロン治療。耳鼻咽喉科臨床 **87**：171-176, 1994
- 4) 千田英二，佐藤信清，福田 諭・他：突発性難聴に対するリマプロストの臨床効果。耳鼻と臨床 **39**：190-195, 1993
- 5) 北村 健，土井勝美，武田憲昭・他：突発性難聴の治療による群間検定。日耳鼻 **98**：1676-1683, 1996
- 6) 中村興治，寺山吉彦，山地誠一・他：突発性難聴の自然治癒例と治療例との比較。日耳鼻 **84**：984-999, 1981
- 7) 厚生省急性高度難聴研究班 未発表データ
- 8) 井上庸夫，山口晋太郎，徳丸晶子・他：突発性難聴におけるリボ PGE 1 の有用性 ステロイド非使用例の検討。耳鼻咽喉科臨床 **96**：503-508, 2003
- 9) Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K, et al : Effect of single-drug treatment on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* **30** : 123-127, 2003
- 10) 君付 隆，久和 孝，脇園茂樹・他：突発性難聴に対するベラプロストナトリウムの臨床効果。耳鼻と臨床：190-199, 1998
- 11) 武林 悟，浅井美洋，関 敦郎・他：突発性難聴に対するリボ PGE 1 の治療背経験。耳鼻臨床 **85**：1677-1681, 1992
- 12) 千田英二，佐藤信清，依田明治・他：突発性難聴に対するベラプロストナトリウム (PGI₂誘導体) 内服療法。Otolology Japan : 153-158, 1995
- 13) Mattox DE, Simmons FB : Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **86** : 463-480, 1977
- 14) Weinaug P : Spontaneous remission in sudden deafness. *HNO* **32** : 346-351, 1984
- 15) 朝隈真一郎，志多 享：本邦において過去10年間に報告された突発性難聴の治療成績の変遷。日耳鼻 **104**：489-494, 2001
- 16) Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T : Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol* **55** : 231-236, 1962
- 17) Adams JC : Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea : a technical note. *Otol Neurotol* **23** : 316-322, 2002
- 18) Masuda M, Nagashima R, Kanzaki S, et al : Nuclear factor kappa B nuclear trans-location in the cochlea of mice following acoustic overstimulation. *Brain res* **1068** : 237-247, 2006
- 19) Minowa O, Ikeda K, Sugitani Y, et al : Altered

- cochlear fibrocytes in a mouse model of DFN 3 nonsyndromic deafness. *Science* **285**: 1408-1411, 1999
- 20) 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診断治療法の開発。厚生科学研究費補助金「感覚障害研究事業」平成16年度：3-17, 2004
- 21) Hoya N, Okamoto Y, Kamiya K, et al : A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction. *Neuroreport* **15** : 1597-1600, 2004
- 22) 立木 孝, 草野英明, 村上順子・他：血管条難聴の臨床的研究(その2)。Audiology Japan **45** : 55-66, 2002

(原稿受付 平成18.2.17)

別冊請求先 〒413-0012 熱海市東海岸町13-1
国際医療福祉大学附属熱海病院耳鼻咽喉科

神崎 仁

Reprint request :

Jin Kanzaki M.D. Ph.D.

Department of Otolaryngology, International University of Health and Welfare

13-1 Higashi-Kaigan-cho, Atami, Shizuoka, 413-0012, Japan

トピックス

メニエール病と蝸牛線維細胞障害

松永 達雄 (国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科)

メニエール病の病態は、様々な原因（ウイルス、血流障害、代謝、自己免疫、自律神経、外傷、アレルギー、遺伝、内リンパ嚢形態異常など）により内リンパ水腫が生じた結果、反復するめまい、耳鳴、難聴等の症状が起こるとい説が最も一般的と思われる。これに対して2005年にハーバード大学耳鼻咽喉科の Merchant ら¹⁾は、臨床診断の確定したメニエール病患者28例の側頭骨病理と、組織学的に内リンパ水腫が同定された79例の検討を行い、メニエール病では内リンパ水腫が原因となり臨床症状が起こると考えるより、何らかの未解明の原因により臨床症状と内リンパ水腫が起きていると考えるべきであると結論している。この結論は、臨床診断の確定したメニエール病患者では全例に少なくとも一側に内リンパ水腫が認められたが、組織学的に内リンパ水腫が同定された症例では19例でメニエール病の臨床症状を認めなかったことを根拠としている。彼らは論文中で、臨床データの記載が不十分であった可能性や、検討された症例がメニエール病の発症前であった可能性を完全には否定できないと記しているが、少なくとも幾つかの症例ではその可能性を否定したことを示している。そしてモルモットの内リンパ管閉塞モデルでの組織化学的な実験結果から、蝸牛線維細胞の障害による内耳液の恒常性の異常が、メニエール病の原因であるという仮説を提唱している。

この論文でメニエール病の原因として取り上げられた蝸牛線維細胞は、カリウムイオンのリサイクリングによる内耳液の恒常性およびコネキシン26遺伝子変異による遺伝性難聴との関係から、近年その重要性が判明した細胞である²⁾。Brn4, Otos, COCH などの遺伝子のノックアウトマウ

スあるいは遺伝子変異においても、蝸牛線維細胞の障害により難聴あるいはメニエール病に類似した症状を生じることが明らかになった。我々の研究グループでは、内耳の細胞エネルギー(ATP)の低下から起こる突発性難聴の病態を研究する過程で、この蝸牛線維細胞が細胞エネルギー低下により内耳で最も障害を受けやすいことを発見し³⁾⁴⁾、蝸牛線維細胞障害による難聴、めまいの病態解明と阻止、再生治療の研究に取り組んでいる(平成16-18年度厚生労働省科学研究費補助金、感覚器障害研究事業、主任研究者:松永達雄)。

このように蝸牛線維細胞の研究はまだ端緒に付いたばかりであるが、世界の各所で様々な手法やモデルを用いた研究が開始されており、今後の研究成果がメニエール病の病態解明と治療法の開発の突破口となることが期待される。

文 献

- 1) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr: Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 26: 74-81, 2005
- 2) Steel KP: Perspectives: biomedicine. The benefits of recycling. *Science* 285: 1363-1364, 1999
- 3) Hoya N, Okamoto Y, Kamiya K, et al: A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction. *Neuroreport* 15: 1597-1600, 2004
- 4) 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* 10: 220-233, 2005