

表2 発症後7日以内に治療開始した症例の改善率

治療後7日目の改善率(%)	聴力固定時/改善率(%)			N
	>75%	50~75%	<50%	
>50%	65(93)	5(7)	0(0)	70
25~50%	12(44)	9(33)	6(22)	27
<25%	8(25)	8(25)	16(50)	32
計	85	22	22	129

Grade 2 の13例 中7例 (53.8%), Grade 3 の17例中4例 (23.5%)が治癒した。合計30例中11例 (36.6%)が治癒した。Grade 2 a では6例中5例 (83%), Grade 3 a では9例中3例 (33%) が治癒した。

3) 発症後14日以内に治療開始した症例の治癒率

Grade 2 と Grade 3 症例109例中 Grade 2 では40%, Grade 3 では27.5%と差があった。

考 察

1. 発症後7日以内の治癒率

発症後7日以内の治癒率はA, Bの結果でみるように Grade 2, 3全体と Grade 2と3に分けてもほとんど差がなく, 53~59%であった。発症後7日以内では発症後受診までの日数と治癒率, 改善率に差がなかったことから, 7日以内は治療開始が早ければ治癒率, 改善率が必ずよいわけではないことを示していると思われる。また, Grade 2と3の治癒率にも差がなかった。

もし, 発症後数日のうちに治療により改善する例が多ければ, 発症後7日目に治療を開始した例の予後は発症後2~3日目に治療を開始した例より治癒率が悪いと考えられるが, そうではなかった。このことは発症7日以内の例では発症後7日前後より自然治癒がおこっている可能性があることを示唆していると思われる。めまいの有無については Grade 3 a と3 b に有意差がみられたが, a, bを含めると Grade 2 と Grade 3 ではBの結果のように差がなかった。

7日以内に治療を行った症例の治癒率は報告により37~60%(37%¹⁾, 41%²⁾, 47%³⁾, 51%⁴⁾, 55%⁵⁾, 60%⁴⁾と幅がある。これは対象症例の聴力レベルが報告により, 60dB以上⁵⁾と限定されていたり, 90dB以上の例を含めた症例の選定に規定のないものであったり, 記載されていたものは少ないが対象症

例中の3 a の例の割合によるものなどによると推定される。

2. 聴力改善の速度

急速回復型 (A群) ではかなり自然治癒があると考えられる。A群が50%存在するという数字も7日目までに治療を開始した治癒率 (52.9%) とほぼ同じであることから, 発症後7日以内に急速に回復し治癒する症例の中, かなりの例が自然治癒していると推測される。このような考察は中村ら⁶⁾によってもなされている。

緩徐回復型 (B群) では7日目までの改善率は50%以下であったが, その後急速に改善したと思われる例で, slow recoveryを示す自然治癒例と考えるか, 治療効果と考えるか, 両者の影響と考えるか難しいところである。

C群は回復不良な例で34%という数字は従来知られている1/3は回復不良という数字にほぼ一致する。

3. 発症後8~14日に治療した症例の治癒率

発症後8~14日に治療を開始した症例の治癒率は36.6%であったが, 例数が少なかったため, 今後の検討が必要である。文献的には20~25%(20%⁴⁾, 22%¹⁾, 25%⁷⁾と不良である。このことは聴力障害が同じ重症度に属しても発症後7日前後から聴力の回復が始まり, 回復しない例は聴力検査では示されない障害の存在のためにslow recoveryを示すか, 回復不良となると思われる。

4. 発症後14日以内に治療を開始した症例

Grade 2 と Grade 3 の症例では治癒率に差がみられたが, めまいの有無との関係については調べていないためと思われる。発症後14日以内の症例の治癒率を文献的に検討すると7日以内の症例と同様に対象の聴力レベルが報告により様々で規定のないもの

表3 治癒率の予測(Grade 2, Grade 3)

受診から治療までの日数	受診数(例)	治癒率(%)	治癒数(例)
< 7	250	50	125
8~14	80	25	20
15~21	40	5	2
22~28	30	3	1
計	400	34.5	138

から、40~60dBの症例のみを対象とした報告までみられる⁸⁾。

また、発症後7日以内の例と8~14日の例とそれぞれにめまい症例が含まれるので、治癒率(18%⁹⁾、24%⁹⁾、32%¹⁰⁾、35%⁸⁾、36%¹¹⁾、38%¹⁰⁾、43%¹²⁾、48%⁹⁾、49%⁹⁾、63%⁹⁾)はこれらの因子の割合に影響されると思われる。

5. 自然治癒について

Grade 4は予後不良なので今回の対象から除き、初診時聴力がGrade 2と3の症例に限った。

文献的には無治療による自然治癒率は発症後14日以内の例では38% (プラセボ10/28例)、90dB以上の例を除くと53% (36/68例)であった¹³⁾。30dB以内の例を含めると88% (29/33例)、30dB以上の例では47% (14/30例)であった¹⁴⁾。治癒にいたらないが聴力の自然改善例を含めると自然回復率は70%近くになると推測されるが、本稿では治癒例のみを対象にした。自然治癒率は14日以内の例で53%というMattoxらの数字は文献報告を含めても治療例の治癒率40%前後と比べて非常に良い。

6. 治癒率(Grade 2, 3)に影響を及ぼす因子

発症後14日以内のGrade 2と3の症例の治癒率に関与する因子は、①発症後7日以内の症例数の割合、②同じく8~14日の症例数の割合、③Grade 3a(めまいあり)の割合、④治療開始7日目の改善率、⑤自然治癒率などである。

7. 治癒率の予測(表3)

治癒率の推測値を用いて、仮に1カ月以内に治療した突発性難聴400例の治癒率を大胆に推測すると表3のようになる。ここで発症後のそれぞれの日数内の症例数は自験例や文献より推測した。発症後日

数毎の治癒率は前述したものを用いた。15~21日と22~28日の治癒率は文献よりの推測である。その結果治癒率は発症後30日以内の例で34.5%である。90dB以上の例を含めると、若干悪化して約30%になり、従来の文献の成績¹⁵⁾と一致すると考える。治癒率は発症後の期間ごとの症例数や3aの例数の割合などに影響されるので施設によって若干の違いは当然おこるであろう。

8. 国際的な報告システムの必要性

治療効果を評価し国際的に比較するためには統一した報告システムを用いない限り難しい。報告システムについては国際的にも統一されたものがないので、国際学会に提案し作成する必要がある。診断基準に聴力レベルの基準が必要であるが、報告により異なっている。外国では連続する2周波数で30dB以上、連続する3周波数で30dB以上とするものなど研究者によって異なる。この点、我が国の研究班の診断基準はよくできているが、聴力レベルについての規定がないので混乱を招いている。それは「高度難聴であること」の説明として「必ずしも「高度」である必要はない」という「解説」があるためではないかと思われる。今後検討の上、5分法で35dB以上、あるいは40dB以上にするか、grade 1を別に扱うか、除くかを早急に検討する必要があると考える。また、治療成績の評価をするために評価の報告システムを作成すべきである。その際は、発症後治療までの期間を我々の試みたように、例えば7日以内、8~14日、15~21日のようにわけること、聴力レベルをgrade別、めまいの有無によりわけること(aとb)、聴力回復の判定基準、聴力改善率を用いることなどが含まれるよう提案する。文献を調べても上記の記載がなされているものは意外に少なかった。

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¹⁰⁾。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מיד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NFκB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)}、Hoyaら²¹⁾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考えられる。

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ポ 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ポ 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 (PGL₂誘導体) 内服療法。Otolaryngol 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：血管系難聴の臨床的研究(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ル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終わったばかりであるが、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