

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成 19(2007)年 3 月

目 次

I. 平成 18 年度急性高度難聴に関する調査研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告	5
喜多村 健 (東京医科歯科大)	
III. 分担研究報告	13
1. 突発性難聴と糖尿病	15
ー北里大学病院における 10 年間の検討ー	岡本 牧人 (北里大)
2. 突発性難聴におけるストレスの影響	18
	小川 郁 (慶応大)
3. 突発性難聴に対するエダラボンを用いた臨床研究	22
	岡本 牧人 (北里大)
4. 突発性難聴における鼓室内ステロイド注入療法の評価	25
ー難聴と耳鳴ー	
	中島 務 (名古屋大)
5. 急性感音難聴に対する Ginkgo (EGb761) の内耳神経保護効果	28
	小川 郁 (慶応大)
6. 一過性虚血後の内耳に対する低体温の影響についての検討	31
	暁 清文 (愛媛大)
7. 一過性内耳虚血によるラセン神経節細胞障害に対する Ginsenoside Rb1 の効果	35
	暁 清文 (愛媛大)
8. 急性低音障害型感音難聴の診断基準の再検討	38
	喜多村 健 (東京医科歯科大)

9. 急性低音障害型感音難聴長期変動・悪化例に関する検討	……………	41
	小川 郁 (慶応大)	
10. 急性低音障害型感音難聴における眼振の観察	……………	44
	福田 諭 (北海道大)	
11. 中枢性病変を伴った急性感音難聴症例	……………	47
	福島 邦博 (岡山大)	
12. 難聴を初期症状とした顕微鏡的多発血管炎の検討	……………	51
	喜多村 健 (東京医科歯科大)	
13. 抗ムンプス IgM 抗体の再検討	……………	55
	福田 諭 (北海道大)	
14. 蝸牛管、内耳動脈の MRI 画像評価	……………	59
	佐藤 宏昭 (岩手医大)	
15. 3Tesla 3D-FLAIR MRI により観察される内耳病態	……………	62
	中島 務 (名古屋大)	
16. 先天性 CMV 感染症における難聴の調査	……………	68
– prospective study –		
	岩崎 聡 (愛知医大)	
17. 老人性難聴におけるミトコンドリア遺伝子多型の検索	……………	71
	佐藤 宏昭 (岩手医大)	
18. <i>CDH23</i> 遺伝子変異による難聴とその臨床像	……………	74
	宇佐美 真一 (信州大)	
19. <i>SLC26A4</i> 変異を持つ患者の臨床像	……………	77
	宇佐美 真一 (信州大)	

20. Usher Syndrome Type II の USH2A 遺伝子解析	81
岩崎 聡 (愛知医大)	
21. マウスミュートジェネシスによる難聴モデル系統の樹立と解析	84
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)	
22. 新たな人工内耳音声コード化法 (CSPE) の実装用による評価	87
岩崎 聡 (愛知医大)	
23. 聴覚系のグルタミン酸興奮毒性についての パッチクランプ法による検討 (第2報) — 台形体における NMDA 受容体によるシナプス前抑制 —	90
喜多村 健 (東京医科歯科大)	
24. 蝸牛培養による網羅的遺伝子発現について	93
福島 邦博 (岡山大)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	97

I . 急性高度難聴に関する調査研究班

班 員 名 簿

急性高度難聴に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	喜多村 健	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
分担研究者	福田 諭	北海道大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学 耳鼻咽喉科	教授
	岡本 牧人	北里大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	小川 郁	慶応大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	宇佐美真一	信州大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	岩崎 聡	愛知医科大学 耳鼻咽喉科	教授
	中島 務	名古屋大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	暁 清文	愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	福島 邦博	岡山大学医学部 耳鼻咽喉科	講師
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	上級研究員
事務局	野口 佳裕	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL : 03-5803-5308 FAX : 03-3813-2134	講師
経理事務 担当者	馬場英寿	東京医科歯科大学経総務部 研究協力課 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL : 03-5803-5871 FAX : 03-5803-0179 E-mail : h.baba.adm@cmn.tmd.ac.jp	非常勤職員

Ⅱ. 総括研究報告

平成 18 年度 総括研究報告

主任研究者：喜多村 健(東京医科歯科大学)

研究要旨

突発性難聴の発症に糖尿病が関与していると示唆されており、糖尿病合併と予後の関連を解析したが、有意な相関は同定されなかった。発症時の難聴が高度の突発性難聴症例は、免疫応答の調節に関与する NK 細胞活性が有意に低下し、IL-6 値が有意に高値であった。従来の治療によっても回復しなかった症例に、鼓室内ステロイド注入を行うと、有意な聴力回復が得られた。急性低音障害型感音難聴の診断基準で、高音域 3 周波数の聴力レベルの合計が 61dB 以上の症例を正確実例とする診断基準を提唱し、正確実例の診断には経過観察が必要と判明した。原因不明の新生児の難聴に、無症候性サイトメガロウイルス感染が関与していると示された。内耳病変の画像診断に 3T-MRI が有用であった。加齢性難聴に特異的なミトコンドリア遺伝子多型とハプロタイプを同定した。

研究目的

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。この両疾患の病因・病態は解明されていないが、両疾患とも治癒しうる感音難聴である。本研究事業では、両疾患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・予防を行うのが目標である。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。

研究方法

1. 突発性難聴の予後に糖尿病が影響するか

突発性難聴の発症要因として、糖尿病が前年度までの本研究班の検討で示唆された。本年度は、糖尿病の突発性難聴の予後への

影響を Retrospective に解析した。対象としたのは突発性難聴 619 例で、糖尿病を合併していたのは 85 例で、聴力の回復に糖尿病の合併が有意に影響するか否かを検討した。さらに、10 病日以内に治療開始した 571 症例を対象にして、目的変数を突発性難聴の予後とし、説明変数を糖尿病合併として、ロジスティック回帰分析を行った。

2. 突発性難聴患者とストレス

突発性難聴発症にストレスの関与が示唆されており、質問紙法による精神的ストレスの評価と免疫応答の調節に関与する NK 細胞活性と IL-6 を測定した。

3. 突発性難聴の治療

鼓室内ステロイド投与の有効性を検討した。全身薬物療法を施行するも聴力の回復

が乏しかった 32 例と、年齢、性別、初診時聴力、鼓室内ステロイド注入直前の聴力をマッチさせた Historical control 32 例を対象として、固定時聴力と聴力改善度を比較した。

高度難聴である Grade 4 の症例に対しエダラボン（ラジカット®）を使用した 14 症例と Grade 4 の Historical control の 14 症例の治療効果を検討した。

4. 急性低音障害型感音難聴の診断基準の再検討

急性低音障害型感音難聴の診断基準では、高音域 3 周波数の聴力レベルの合計が 60dB 以下と規定しており、加齢性難聴ならびに既存の高周波数帯の感音難聴を有する症例は除外される。そのため、本研究班では、高音域 3 周波数の聴力レベルの合計が 61dB 以上の症例を準確実例とする診断基準を提唱した。この診断基準の妥当性を検証するために、原因不明の急性感音難聴 103 例を対象にして、初診時診断と経過観察後の診断について検討した。

5. 急性低音障害型感音難聴の難治例、長期観察例の検討

急性低音障害型感音難聴の多くは予後良好であるが、長期観察においては、必ずしも良好な予後を示さない症例が存在する。5 年以上経過観察した 8 例の聴力の推移を検討した。

6. 急性低音障害型感音難聴の単剤治療

急性高度難聴に関する調査研究班の班員

の 10 大学の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、単剤治療効果を検討した。

7. 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴

新生児期の原因不明の難聴の原因として、無症候性先天性サイトメガロウイルス感染が注目されている。妊婦 12,599 名を対象にして先天性サイトメガロウイルス母子感染の Prospective study を施行し、新生児尿で先天性サイトメガロウイルス DNA 診断を施行した。

8. 内耳の画像解析

迷路障害を MRI により可視化することは、病変の診断のみならず病態解明にも繋がる。内リンパ水腫の画像診断を目的として、グリセロール投与前後の 3T-MRI、鼓室内への造影剤投与後の 3T 3D-FLAIR MRI を施行した。さらに、内耳栄養動脈の描出、突発性難聴耳の 3T 3D-FLAIR MRI 画像解析を行った。

9. 実験動物を用いた研究

スナネズミの一過性内耳虚血モデルを用いて、虚血負荷後に低体温として、その保護効果を ABR 閾値変動と有毛細胞の脱落度を指標として解析した。また、虚血負荷後に、高麗人参の主成分である Ginsenoside Rb1 を投与して、その内耳障害の保護効果を、ABR 閾値変動、内有毛細胞の脱落度と神経節細胞数を指標として解析した。

音響外傷性内耳障害に対する Ginkgo Biloba Extract の予防効果を検証するために、ABR、有毛細胞数を指標にして検討した。

10. 難聴遺伝子の解析

加齢性難聴に特異的なミトコンドリア DNA 多型の検出を 65 歳以上の難聴者 48 例と非難聴者 48 例で比較した。非症候群性遺伝性難聴家系を対象に難聴遺伝子変異の有無を解析した。

(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。

研究結果

1. 突発性難聴の予後に糖尿病が影響するか

糖尿病の合併症例は、有意に難聴の回復が不良であったが、60 歳以上では有意差は見られなかった。ロジスティック回帰分析では、糖尿病の合併の有無は、オッズ比は低値であった。今回の検討では、糖尿病の合併による治療成績不良は、糖尿病そのものの影響でなく、糖尿病合併が高齢者に多く、糖尿病合併により治療開始が遅れる等

による要因と推察された。

2. 突発性難聴患者とストレス

質問紙法による精神的ストレスが高度であるほど NK 細胞活性は低くなったが有意な相関は得られなかった。初診時の難聴が高度な症例では有意な NK 細胞活性の低値を呈した。一方、初診時聴力レベルと IL-6 の間には有意な相関関係を認めた。

3. 突発性難聴の治療

鼓室内ステロイド注入症例の注入開始前の平均聴力レベルは 69.4dB、固定時 59.9dB、コントロールは、それぞれ 69.3dB、66.4dB で、鼓室内ステロイド注入により有意な聴力改善が得られた。エダラボン投与症例は、コントロールより有意な聴力改善は見られなかった。

4. 急性低音障害型感音難聴の診断基準の再検討

対象症例中、9 例が正確実例と診断されたが、1 例は経過観察できず、2 例は経過観察から正確実例から除外されるべき例と判明した、すなわち、経過観察で低音域のみならず、高音域の閾値変動を示す症例が存在し、正確実例と診断しても経過観察が必要と考えられた。

5. 急性低音障害型感音難聴の難治例、長期観察例の検討

観察期間が長くなると、低音域から高音域の変動あるいは全周波数帯の聴力低下を呈する症例が増大する傾向が観察された。

6. 急性低音障害型感音難聴の単剤治療

プレドニゾロンは 24 例、ATP は 18 例、イソソルビドは 59 例登録された。これらの成績を途中経過として報告する予定とした。

7. 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症が 16 児診断され、16 児中 4 児が難聴と判明した。経過観察中、進行して高度難聴、変動して正常聴力まで回復する例が見られた。

8. 内耳の画像解析

グリセロール投与前後の 3T-MRI 像の比較、鼓室内造影剤投与の 3T 3D-FLAIR MRI により、間接的であるが内リンパ水腫が同定された。内耳の栄養動脈である迷路動脈、さらにその分枝で蝸牛の栄養動脈である総蝸牛動脈が描出された。突発性難聴症例では、24 例中 17 例に造影なしで内耳に高信号を認め、これらの症例は予後不良であった。

9. 実験動物を用いた研究

内耳虚血後に低体温にすると、ABR 閾値の上昇、内有毛細胞の脱落が有意に抑制され、Ginsenoside Rb1 投与でも、ABR 閾値の上昇、内有毛細胞ならびにラセン神経節細胞の脱落が有意に抑制された。

Ginkgo Biloba Extract は、音響外傷による ABR の閾値上昇を有意に抑制する予防効果を示した。

10. 難聴遺伝子の解析

ミトコンドリア遺伝子で加齢性難聴に有意に出現する SNP を 9 箇所同定した。また、加齢性難聴が高度な症例に特有なハプロタイプも認めた。非症候群性遺伝性難聴家系を対象にして、CDH23 遺伝子変異を初めて同定した。

考 察

突発性難聴発症の病態は、世界中の研究者的解析によっても、いまだに解明されていない。我が国の厚生労働省による本研究事業は、国際的にも比類ない長期の継続した研究であり、極めて貴重な成績が提示されてきている。そのひとつが、過去 30 年の疫学調査で、罹患者数が増大している成績である。この解釈として糖尿病の関与が推測されており、今年度は、Retrospective に糖尿病合併の突発性難聴症例の予後について解析した。その結果、糖尿病の合併により難聴の回復は不良となるが、糖尿病そのものの影響でないと考察された。一方、発症に精神的ストレスが関与している症例が多く、質問紙法による精神的ストレス評価と免疫応答に関与する NK 細胞活性の解析を行い、精神的ストレスと免疫応答の調節障害が突発性難聴の発症要因に関与していると推測された。

突発性難聴の治療法は確定していないが、ステロイド、循環改善薬、高気圧酸素療法などが一般的である。本年度の研究で示された高い聴力改善効果の鼓室内ステロイド注入により、内耳内のステロイド濃度は静脈投与より高くなり、今後どのような症例

に、どのようなプロトコールで使用するかの検討の必要がある。

急性発症する感音難聴として最も頻度の高い疾患である急性低音障害型感音難聴で、高音域の難聴がある症例は、正確実例と診断する診断基準を提唱している。この診断基準を用いる際には、経過観察が重要であることが判明した。また、初発時には、低音域の変動であったのが、長期観察により高音域の変動さらには全周波数域の高度難聴と予後不良となる症例の存在が指摘され、初診時のみならず長期の観察が、急性低音障害型感音難聴では重要であることが判明した。

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染による難聴は、新生児期難聴の原因として重要であり、進行性・変動性・遅発性・改善など種々の経過を示す特徴がある。原因不明とされている難聴症例は、サイトメガロウイルス感染を念頭に置く必要があり、生後2週以内の新生児尿検体によるサイトメガロウイルス DNA 検査が重要である。

メニエール病の内耳組織病理は内リンパ水腫を呈するが、グリセロール投与前後の MRI、鼓室内造影剤投与の MRI で、内リンパ水腫が同定出来、画像による内リンパ水腫の診断が可能となる新しい研究成果である。突発性難聴症例の MRI では、内耳に高信号を認め、内耳内の小出血ないしは高タンパクが示唆され、突発性難聴の病態

ならびに予後推測の点からも貴重なデータである。

一過性内耳虚血モデルの検討から、内耳虚血後に低体温にしても、内耳障害に対して有意な保護効果があると示され、臨床においても低体温は同様な効果が期待される。音響暴露による難聴については、ヨーロッパで血管性認知症やアルツハイマー病の治療薬として、すでに認可されている Ginkgo Biloba Extract の有用性が認められた。

結 論

- ① 突発性難聴の予後に糖尿病の合併は影響しない。
- ② 突発性難聴の聴力レベルと NK 細胞活性、IL-6 値に相関が見られた。
- ③ 従来の治療で聴力回復が不良であった症例に、鼓室内ステロイド投与施行すると有意な聴力改善が得られた。
- ④ 急性低音障害型感音難聴の長期観察により予後不良例がみられ、正確実例の診断にも経過観察が必要である。
- ⑤ 無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴は、新生児期の難聴の原因として重要であり、悪化、変動、改善など多様な経過を呈する。
- ⑥ 内耳病変の画像診断に 3T-MRI が有用であった。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

突発性難聴と糖尿病

— 北里大学病院における 10 年間の検討 —

分担研究者：岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：中島 正己（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：佐野 肇（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：上條 貴裕（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：小野 雄一（津久井赤十字病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

糖尿病を既往としてもっている患者における突発性難聴の臨床像を retrospective に統計学的手法を用いて解明した。糖尿病を合併した突発性難聴の症例では、糖尿病の見かけ上の特徴により治療成績が悪い印象を受けている可能性が示唆された。

研究目的

過去の報告から糖尿病は、突発性難聴の予後に悪影響を及ぼす因子と報告されているが、糖尿病を合併する患者の何が、どのように影響を及ぼしているかということの詳細に究明した報告は少ない。今回、糖尿病を既往としてもっている患者における突発性難聴の臨床像を retrospective に統計学的手法を用いて解明し、その結果を元に突発性難聴全体の病態を推察しようと試みた。

研究方法

検討 1：

対象は、平成 9 年 4 月から、平成 18 年 4 月の 10 年間で、当院耳鼻咽喉科を受診し、厚生労働省の判定基準に従って、突発性難聴と診断された症例のうち、問診で糖尿病を合併症としてもっていた症例もしくは治療の過程で糖尿病と診断された症例 85 例

を対象とした。糖尿病合併症例の年齢分布・めまい症状の有無・治療開始までの期間のそれぞれと聴力回復との関係について比較検討した。とくに年齢については全症例 619 例との比較を行った。統計学的仮説検定には独立性の検定を用い、有意水準は、0.05 とした。

検討 2：

対象は、検討 1 と同時期に当院を受診した突発性難聴症例のうち特に 10 病日以内に治療開始した症例 571 例とした。目的変数を突発性難聴の予後として、特に著明回復以上に至るかどうかということにした。説明変数を①年齢、②治療開始期間、③初診時聴力、④めまい症状の有無、⑤糖尿病合併の有無、⑥高血圧症合併の有無とし、ロジスティック回帰分析を行った。有意水準は、5%とした。

研究結果

検討 1 の結果：

糖尿病の有無と聴力回復には関連がみられた。(図 1) ただし、60 歳以上の症例では、有意差はなかった。(図 2) 糖尿病合併症例においても、めまい症状の有無、治療開始までの期間については、聴力回復に関連があった。(図 3、4)

検討 2 の結果：

年齢、めまい症状の有無はオッズ比が高く、糖尿病合併の有無、高血圧合併の有無、治療開始時期、初診時聴力はオッズ比が低い。(表 1)

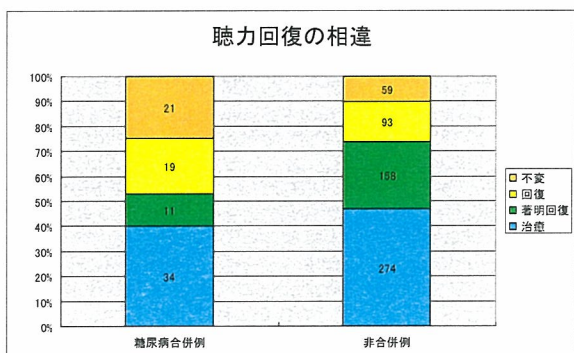


図 1 糖尿病合併症の有無と聴力回復の相違
P < 0.01 : 有意差あり

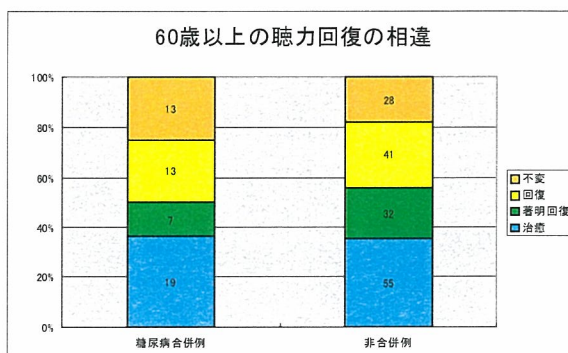


図 2 60 歳以上の症例の糖尿病合併の有無と聴力回復の相違
P = 0.56 : 有意差なし

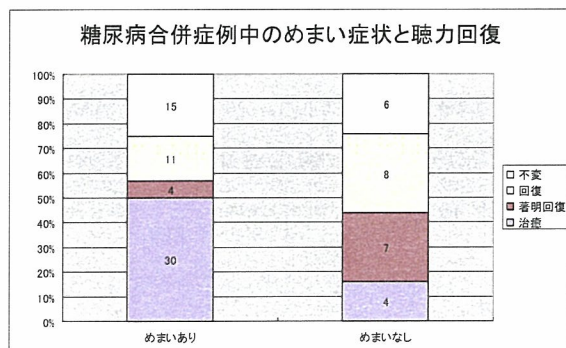


図 3 糖尿病合併症例中のめまい症状の有無と聴力回復
P = 0.005 : 有意差あり

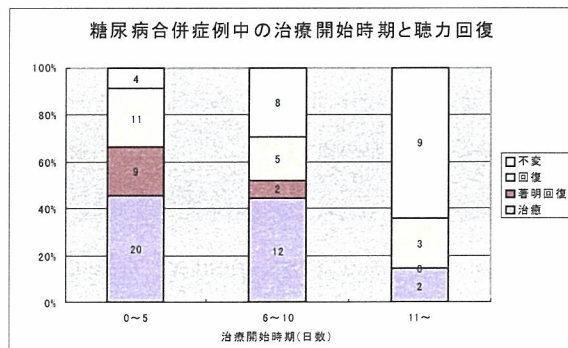


図 4 糖尿病合併症例中の治療開始時期と聴力回復
P = 0.002 : 有意差あり

表 1 突発性難聴の予後のロジスティック回帰分析結果年齢とめまい症状の有無
P < 0.05 : 有意差あり

	回帰係数	標準誤差	Wald統計量	有意確率	オッズ比
年齢	0.039	0.007	33.135	<0.001	1.040
治療開始時期	-0.004	0.043	0.011	0.916	0.996
初診時聴力	-0.004	0.004	0.746	0.388	0.996
めまい症状	0.807	0.236	11.699	0.001	2.241
糖尿病の既往	-0.023	0.323	0.005	0.943	0.977
高血圧の既往	-0.220	0.321	0.471	0.492	0.802
定数	-2.899	0.481	36.118	<0.001	0.055

考 察

糖尿病を合併した突発性難聴の症例では、糖尿病の見かけ上の特徴（高齢者に多い、血糖コントロールで治療開始時期が遅れるなど）により治療成績が悪い印象を受けているということが推察された。糖尿病のうち突発性難聴の予後に影響すると考えられる要素は、年齢、治療開始時期などで、糖尿病特有と考えられる要素は、ほとんど関係ないと考えられた。例えば、組織が高血糖にさらされることや、糖尿病合併症の特徴として組織学的に確認される微細血管症などは、突発性難聴の予後には関与しない可能性があることが示唆された。

結 論

糖尿病を合併した突発性難聴の症例では、糖尿病の見かけ上の特徴により治療成績が

悪い印象を受けている可能性が示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 突発性難聴と糖尿病 —北里大学病院における 10 年間の検討— 急性高度難聴に関する調査研究 平成 18 年度第二回研究報告プログラム. 平成 19 年 2 月 17 日

知的財産権の出願・登録状況

なし

突発性難聴におけるストレスの影響

分担研究者：小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：増田 正次（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：佐藤美奈子（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：斉藤 秀行（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

今回、突発性難聴(以下、SD)症例に対して General Health Questionnaire 28(以下、GHQ28)を用いた精神的ストレスの評価を行った。それに加え、精神的ストレスに影響を受け、免疫応答の調節に関与することが知られている末梢血中 NK 細胞活性を測定した。また、SD における内耳障害に IL-6 が関与しているか、末梢血中 IL-6 濃度を測定し検討した。その結果、精神的ストレスが高度な症例ほど NK 細胞活性が低下していた。また、発症時の難聴が高度な群では NK 細胞活性が低下していた。発症時の罹患耳聴力レベル(以下、HL)と IL-6 の間に相関関係を認めた。以上の結果により、精神的ストレスが NK 細胞活性低下に伴う易感染性や免疫調節障害を引き起こし、SD 発症のトリガーになっている可能性が示唆された。また、SD における内耳障害に IL-6 が関与している可能性が示唆された。

研究目的

1. SD 発症に対する精神的ストレスの関与について検討する。
2. SD における内耳障害と IL-6 との関連について検討する。

ジン製剤を除く循環改善剤、ビタミン剤等の内服をした、⑥2ヶ月以上経過を追えた、もしくはそれ以前に治癒した。

以上の条件を満たした症例 16 例(男性 9 例、女性 7 例。平均年齢 57 歳±17)が対象である。

研究方法

1. 症例

以下①～⑤の条件を満たした症例を対象とした。

- ①SD である、②対側高度難聴がない、③発症から 2 週間以内に当科を受診した、④当院で初めてステロイドの投与を受けた、⑤ステロイド投与終了後はプロスタグラン

2. 精神的ストレスの評価

当科初診時に GHQ28 を用いて精神的ストレスの評価を行った。GHQ28 は 28 点満点でストレスの程度を測定できる世界的に標準化された質問紙法である。得点が大きいほどストレスが大きいことを意味する。正常成人の平均点は約 3 点である。

3. 末梢静脈血による NK 細胞活性、IL-6 の測定

原則として初診日、7日後、21日後に採血を施行した。

NK 細胞活性は ^{51}Cr 遊離法、IL-6 は CLEIA 法によって測定した。

4. 統計処理

いずれの統計処理もノンパラメトリック検定を用いた。

当研究は慶應義塾大学の倫理委員会の承認を得た。

研究結果

1. GHQ28 と NK 細胞活性

GHQ28 によって評価されるストレスの程度が大きいほど NK 細胞活性が低い傾向が見られた(図1)。

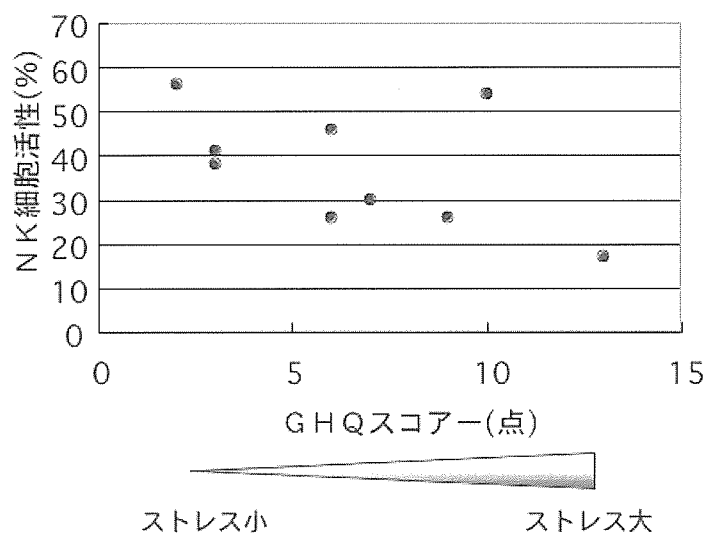


図1 GHQにより評価したストレスの程度とNK細胞活性の関係

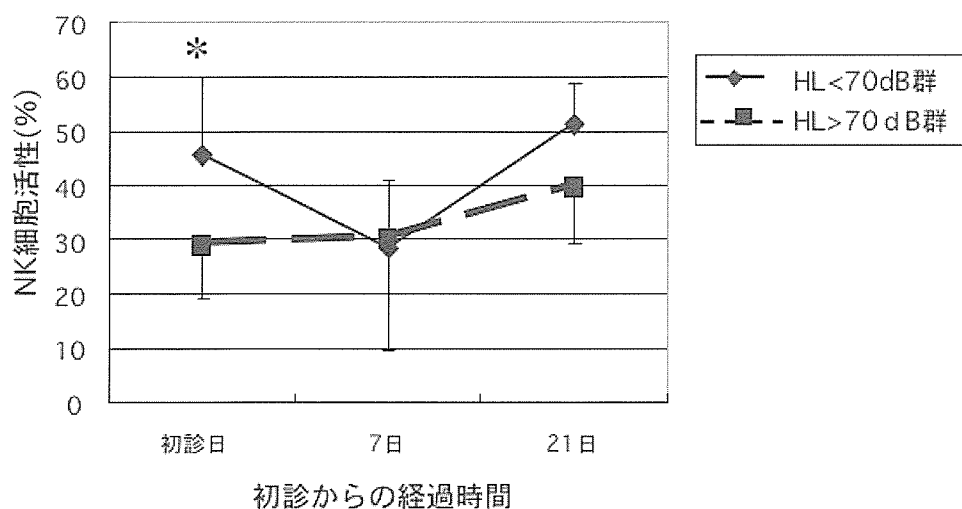


図2 初診時罹患耳 HL が<70dBの群と>70dBの群におけるNK細胞活性の変化

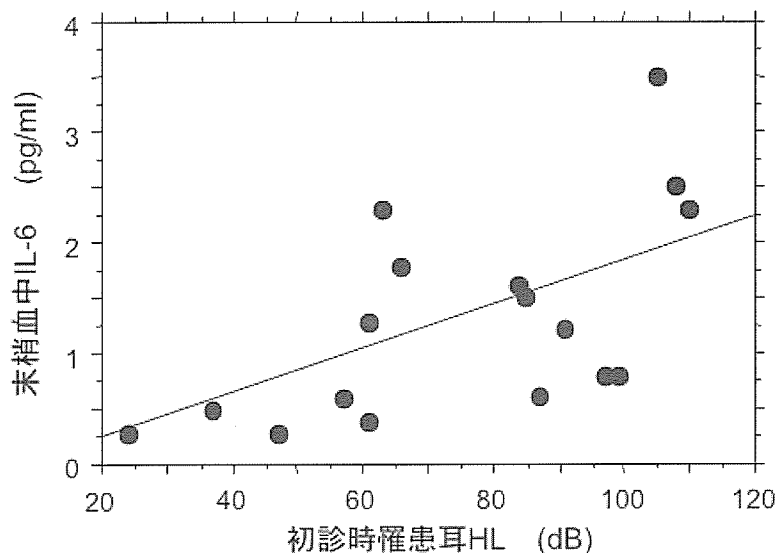


図3 初診時罹患耳HLとIL-6の関係

2. 初診時罹患耳聴力レベルと初診時 NK 細胞活性の関係

初診時罹患耳聴力レベルが 70dB 以上の群と 70dB 未満の群で NK 細胞活性を比較した。聴力レベルが 70dB 未満の群の方が 70dB 以上の群より、初診時 NK 細胞活性が統計学的に有意に高かった(図 2)。

3. 初診時罹患耳聴力レベルと初診時 IL-6 の関係

初診時罹患耳聴力レベルと IL-6 の間に統計学に有意な相関関係を認めた(図 3)。

年齢と IL-6 の間に有意な相関関係を認めた。一方、初診時罹患耳聴力レベルと年齢の間には相関関係を認めなかった。

考 察

1. 精神的ストレスと SD の関係

GHQ28 による精神的ストレスの程度が大きい症例ほど、NK 細胞活性が低下している傾向が分かった。また SD 発症時の難聴が高度群では NK 細胞活性が低下していた。

精神的ストレスにより NK 細胞活性が低下することは既に知られている現象である。この NK 細胞は免疫応答細胞であり、ウイルス感染細胞や癌細胞の排除に関わる細胞である。さらに、重要な機能として人体の免疫系を調整する機能がある。例えば、多発性硬化症患者においては、NK 細胞の活性化により脳内炎症が軽減することや、SLE 患者とその近親者では NK 細胞活性が低下することが報告されている。

SD の病因としてウイルス感染説や、異常免疫反応説が唱えられており、この 2 ついずれの説にも上記のような NK 細胞の機能異常が関わっている可能性を推測していた。そこで、今回のような方法で検討したが、今回の結果から精神的ストレスにより NK 細胞活性が低下し、この NK 細胞活性の低下が易感染性や異常免疫反応を引き起こし、SD 発症のトリガーになっている可能性を示唆された。

しかし、GHQ28 と NK 細胞活性の間に

統計学的な相関関係を示すには至らなかった。また、NK 細胞活性値の標準偏差も大きいいため更に症例数を増やしての検討を要すると考えた。

2. SD における内耳障害と IL-6 との関係

今回の検討では、初診時罹患耳聴力レベルと IL-6 の間に相関関係が見られた。我々は、内耳音響障害モデルマウスにおいて内耳障害に IL-6 が関与している可能性を報告したが、このような基礎研究の結果同様、SD における内耳障害にも IL-6 が関与している可能性が示唆された。しかし、相関関係が弱いことや、年齢との相関もあることから更に症例数を増やし、それでも強い相関関係があるかの検討を要すると考えた。

結 論

1. 精神的ストレスによる NK 細胞活性の低下が SD 発症のトリガーになっている可能性が示唆された。
2. SD における内耳障害に IL-6 が関与していることが示唆された。
3. 上記いずれの事項も更なる症例数の追加による検討を要する。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし