

突発性難聴に対するエダラボンをを用いた臨床研究

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：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：中島正己（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：橋本大門（国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科）
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

突発性難聴 Grade 4 の症例に対し脳梗塞治療薬であるエダラボン（商品名ラジカット）を使用し、その治療効果を検討した。予後因子をマッチングさせた過去の治療症例（高気圧酸素療法施行症例）と比較したところ両群の治療成績は同等であった。

研究目的

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。すでに動物実験においては、スナネズミにおける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。従来の治療で満足な回復が得られていない突発性難聴の Grade 4 症例に対して、従来の治療に加えてエダラボンを投与しその有用性をヒストリカルコントロールと比較して検討した。

対象と方法

突発性難聴の Grade 4 の症例に対して文書での説明と同意を得て、下記の標準治療

に併用してエダラボン 1 または 2 アンプルを 1 日 1 回または 2 回、7 日間から 14 日間静脈内に点滴投与した。基本治療の内容は、ベータメタゾン 8mg より漸減、アルプロスタジルアルファデクス（プロスタジン注）60 μ g を 7 日間静脈内点滴、ATP300mg、ビタミン B 製剤、ノイキノン 30mg を 3 回分服投与、である。この臨床研究は北里大学病院倫理委員会の承認を得た。

エダラボン投与例の各症例に対して、過去 10 年間に治療した症例の中で、めまいの有無、治療開始病日、聴力、聴力型、年齢をマッチングし最も近似していた一例ずつを選択しヒストリカルコントロールとして比較検討した。

研究結果

1. 対象とコントロールの内訳（表 1）

エダラボン投与例とそのコントロールは各々 14 例であった。コントロール 14 例の

コントロール				エダラボン投与例				
めまい	病日	聴力	年齢	めまい	病日	聴力	年齢	治療
なし	2	101	25	なし	1	103	29	2A
有り	2	111	43	有り	1	111	44	2A*14
有り	2	107	59	有り	2	108	34	1A
有り	3	107	47	有り	3	108	45	1A
有り	1	111	65	有り	2	111	64	1A
有り	2	102	29	有り	1	101	32	2A+HBO
有り	1	111	59	有り	2	111	60	2A+HBO
有り	2	106	62	有り	1	104	61	2A
有り	1	110	41	有り	2	108	32	2A+HBO
有り	3	98	41	有り	3	96	31	2A
有り	3	92	41	有り	2	96	49	2A
有り	2	111	48	有り	2	111	56	2A*10
有り	2	111	54	有り	2	111	54	2A
有り	3	111	52	有り	3	111	58	2A*10
平均値	2.1	106.4	47.6		1.93	106.4	46.6	

表 1

すべてにおいて標準治療に加えて高気圧酸素療法（HBO）が施行されていた。一方、エダラボン投与例の内 3 例において、エダラボン投与終了後に本人の希望があり高気圧酸素療法を追加した。

2. 聴力成績（図 1）

エダラボン投与群とコントロール群の初診時聴力には差はみられなかった。固定時聴力では 4000Hz の平均値がエダラボン投与群の方が悪い結果であったが統計学的に有意な差ではなかった。それ以外の周波数ではほとんど差はみられなかった。エダラボン投与群において、エダラボンの投与量、投与日数、HBO 併用の有無の違いによる治療成績の差は認められなかった。

3. 副作用

エダラボン投与によると思われる副作用は、14 例すべてにおいて自覚的にも他覚的（臨床検査値）にも認められなかった。

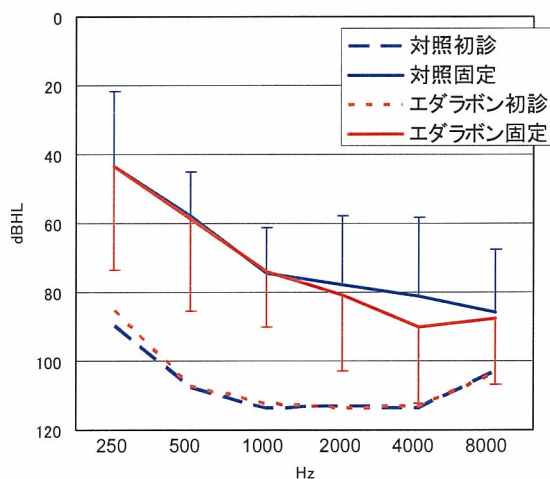


図 1 初診時と固定時の聴力（各群 n=14）

考 察

エダラボン使用例の最終治療成績は過去の HBO 併用症例と比較してほぼ同等であった。この結果はエダラボン点滴投与が HBO 治療に代替する治療となり得る可能性を示唆しているとも考えられるが、HBO を施行していない標準治療のみの群との比較も必要であると考えられる。当科においては過去長い間 grade4 症例には HBO を併用する方針で治療してきたので、標準治療

のみのコントロール群が少なく、現時点ではその比較は困難である。

健康危険情報

なし

結 論

Grade 4 症例に対するエダラボン併用治療は、従来施行してきた HBO 併用治療に対して有意に優れた効果は期待できないと考えられた。

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

突発性難聴における鼓室内ステロイド注入療法の評価

－難聴と耳鳴－

分担研究者：中島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：寺西 正明（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：杉浦 真（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：片山 直美（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：中田 誠一（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

ステロイドを中心とした全身薬物治療を行い、効果の乏しかった症例に対し鼓室内ステロイド注入療法を行った。鼓室内注入群では 32 例中 13 例（40.6%）が改善例であった。Control では 32 例中 2 例（6.3%）が改善例であり、鼓室内注入群の方が良好な結果であった。聴力の固定した突発性難聴症例（発症 3 ヶ月以内）の 9 例中 4 例（44.4%）で耳鳴の改善を認めた。

研究目的

突発性難聴の治療には、本邦ではステロイドを中心とした全身的に薬物投与を行うことが多い。しかしステロイドを中心とした全身薬物治療をおこなっても聴力の改善が乏しい症例や糖尿病などの合併症のためにステロイドの全身投与が困難な症例にも遭遇する。従来ステロイドを中心とした全身薬物治療を行い、効果の乏しかった症例に対し鼓室内ステロイド注入療法を行い、その難聴および耳鳴に対する効果について検討した。

研究方法

（聴力の検討）

対象は 2004 年 1 月から 2006 年 4 月までの間に、ステロイドを中心とした全身薬

物治療を行ったものの、効果が乏しくステロイド鼓室内投与療法を施行した突発性難聴症例 32 例である。男性 15 例、女性 17 例、20 歳～74 歳（平均 47.5 歳）である。初診時平均聴力レベルは Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 3 例、Grade 3 が 16 例、Grade 4 が 11 例である。初診時めまいありは 23 例、なしは 9 例、初診時全例耳鳴ありであった。鼓膜経由に 22 または 23 ゲージ針を用いてデキサメサゾン（4mg/ml）0.3ml～0.5ml（鼓室内が満たされる量）を鼓室内に注入した。注入後、上向き頭位を 30 分保ちその間、唾液の嚥下は禁止した。原則として週 1 回、計 3 回繰り返した。鼓室内ステロイド注入治療開始前の 1972 年～2003 年まで当科で治療をおこなった突発性難聴患者 2010 人のデータより、鼓室内

注入直前の5周波数平均聴力(±1dB)、年齢(±5歳)、性別、初診時平均聴力をマッチさせた症例を control として選び、固定時平均聴力および聴力改善度(注入直前の聴力レベルー固定時聴力レベル)を鼓室内注入群と比較した。

(耳鳴に対する検討)

2006年11月～2007年1月の間に当科受診した突発性難聴症例(発症3ヶ月以内)で、全身薬物治療ののち、耳鳴の強く残る症例。男性6例、女性3例、18歳～67歳(平均46歳)、鼓室内注入直前の平均聴力レベルは60.1dBであった。発症～当科初診までの日数は、21～83日(平均45.7日)であった。耳鳴のないもの0、耐えられないほどの耳鳴を10として、VAS(Visual Analog Scale)スコアによる評価を行った。VAS2以上の改善を改善群とした。耳鳴発症時、鼓室内注入直前、注入1週間後、注入2週間後、注入3週間後質問形式にて評価を行った。鼓室内注入直前の耳鳴平均

VASスコアは6であった。

研究結果

(聴力の検討)

発症から初回の鼓室内ステロイド注入までの日数は10日～36日(平均23.9日)であった。5周波数平均聴力レベルは、初診時82.1dB、鼓室内注入直前69.4dB、固定時59.9dBであった。Controlでは初診時82.5dB、鼓室内注入直前時期69.3dB、固定時66.4dBであった。図に示すように、固定時聴力は鼓室内注入群で聴力レベルは良好であった($p < 0.05$)。注入前後で比較し平均聴力レベルが10dB以上改善認めたものを、改善例とすると鼓室内注入群では32例中13例(40.6%)が改善例であった。Controlでは32例中2例(6.3%)が改善例であり、鼓室内注入群の方が良好な結果であった($p < 0.05$)。

(耳鳴の検討)

耳鳴VASスコアで2以上の改善を示し

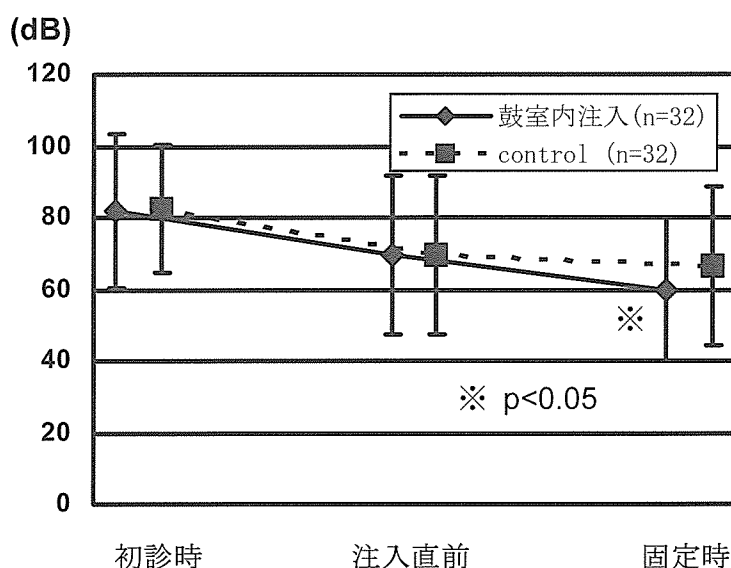


図 コントロールとの平均聴力の比較

た症例（改善群）は9例中4例（44.4%）であった。発症より28日以内に注入をおこなった群では3例中2例が改善を示し、28日以降では6例中2例が改善を示した。注入直前～治療終了まで全例に聴力変化を認めなかった。

考 察

ステロイド鼓室内投与は、動物モデルでは静脈投与に比べ内耳により高濃度のステロイドが移行することが示されており、また全身的な副作用を避けられることが可能である。今回の結果では control と比べ、鼓室内注入群の固定時聴力レベルは良好であった。Hoら（Laryngoscope 2004）は突発性難聴患者にステロイドの経口投与を行い、効果が認められなかった症例にデキサメサゾン（4mg/ml）の鼓室内投与を、週1回、計3回行い、平均聴力が30dB以上改善または治癒する率はコントロール群と比べて有意に高かったと報告している。また今回の結果では聴力が固定した発症3ヶ月

以内の症例9例の内4例で鼓室内注入により耳鳴の改善を認めた。従来一般的な治療で効果がない症例の聴力および耳鳴の治療として試みてよい治療法と考えられる。

結 論

従来薬物全身投与で効果の乏しい突発性難聴の聴力および耳鳴に対して鼓室内ステロイド注入療法は一定の効果を示した。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第51回日本聴覚医学会 2006

知的財産権の出願・登録状況

なし

急性感音難聴に対する Ginkgo (EGb761) の内耳神経保護効果

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：山下 大介（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）

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：水足 邦雄（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

強大音響曝露により内耳蝸牛に生じる活性酸素種やフリーラジカルが、形態的に外有毛細胞の細胞死（apoptosis、necrosis を含む）に至り、その結果として機能的に難聴になる上で重要な役割を持つと考えられている。

Ginkgo Biloba Extract (GBE761)はイチョウ葉からの抽出物でありフラボノイド、テルペノイド等種々の活性成分を含む混合物である。臨床的にはドイツおよびその他のヨーロッパ諸国において、血管性痴呆症やアルツハイマー病の治療薬（医薬品）として認可されている。また微小循環障害による虚血に対する保護作用として、感覚器官の機能障害であるめまいや突発性難聴、耳鳴をターゲットに臨床研究がなされている。

薬理作用としては、活性酸素種による細胞障害、特にミトコンドリアによる持続的な過酸化物質の産生から生じる障害を抑制、また apoptosis の主経路であるカスパーゼ系のカスケードの活性化を抑制することによって神経細胞死を抑制することが基礎研究の結果、報告されている。

そこで今回、我々はこの Ginkgo (GBE761)の音響外傷性難聴に対する内耳神経保護効果を検討した。

研究目的

急性感音難聴に対する Ginkgo (GBE761)の内耳神経保護効果について検討し、臨床応用の可能性を探る。

研究方法

動物：

プライエル反射正常の白色モルモット（オス、250～300g）を用いた。

薬剤投与：

コントロール群（蒸留水）と Ginkgo 投与群に分け、Ginkgo は 1 日量 200mg/kg となるよう飲水による経口投与とし、音響負荷 10 日前の baseline の聴力測定後から開始とした。

音響曝露：

換気された防音箱内で、4kHz に中心域を持つ 1 オクターブバンドノイズを、

120dB SPL の強さで 5 時間曝露した。音響負荷中は、動物の頭上においたマイクフォンを用いて音響レベルをモニターした。

Auditory brainstem response (ABR) :

ABR を用いて、各 time point (音響負荷 10 日前、負荷後 10 日目) に聴覚機能を評価した。動物を深麻酔後 (キシラジン 10 mg/kg およびケタミン 40mg/kg 筋注)、顕微鏡下に外耳道、鼓膜を観察し異常がないことを確認した。その後、関電極を測定耳下部皮下に、不関電極を頭頂皮下に、接地電極を反対側耳下部皮下に挿入した。音刺激はトーンバースト (rise-fall time : 1ms、plateau time : 15ms) を用いて、4、8、16kHz の 3 周波数の聴覚閾値を測定した。

Hair cell count :

内耳の形態評価を音響負荷後 10 日目に、Hair cell count の手技を用いて行った。上記と同様に動物を深麻酔後、側頭骨蝸牛を摘出し、顕微鏡下に、正円窓・卵円窓・蝸牛頂を開放し、4% paraformaldehyde を灌流、一晚固定した。その後、骨胞を取り除き、コルチ器を含む蝸牛軸を側頭骨から外し、0.3% TritonX-100 で 5 分間処理後、surface preparation 法によりコルチ器を摘出した。次いで、1% rhodamin phalloidin を用いて細胞骨格を染色した。蝸牛頂より残存する有毛細胞数を数え、縦軸を有毛細胞の消失の割合 (%)、横軸を蝸牛頂からの距離 (mm) として cytochleagram を作成した。

実験に際しては当大学動物実験倫理委員会の規定事項を遵守した。

研究結果

1. ABR

音響負荷前は各周波数 (4、8、16kHz) ともコントロール群と Ginkgo 投与群の聴覚閾値に有意差を認めなかった。一方、音響負荷後 10 日目ではコントロール群と比較して、Ginkgo 投与群では 3 周波数とも有意に閾値上昇が軽減された。

2. Hair cell count

コントロール群、Ginkgo 投与群ともに外有毛細胞において 4kHz の周波数領域に一致する蝸牛頂から約 10~12mm のところに最大の障害を認めた。ただ両群間でその障害は有意に Ginkgo 投与群において減少がみられた。一方、内有毛細胞はいずれの計測時においてもごく少数の障害を認めるのみであった。

考 察

今回、我々は急性音響外傷モデル動物において、Ginkgo を経口投与することによって、聴覚機能及び内耳外有毛細胞の形態的な障害防御が可能であることを証明した。最近の種々の報告および我々の研究から、音響外傷性難聴において、活性酸素種やフリーラジカルが、形態的に外有毛細胞の細胞死 (apoptosis、necrosis を含む) に至り、その結果として機能的に難聴になる上で重要な役割を持つことが分かっている。Ginkgo は主に血管性痴呆症やアルツハイマー病において基礎実験から、種々の薬理作用があることが証明されている。具体的には神経保護作用として、フリーラジカル除去作用、細胞膜保護作用、脳エネルギー

代謝改善、低酸素及び虚血による障害に対する保護作用、アミロイドβ蛋白蓄積の阻害などがある。今回の結果からも内耳において神経保護効果から難聴防御につながったと考えられる。また臨床研究として、主にヨーロッパを中心に種々の無作為、二重盲試験がアルツハイマー病や血管性痴呆症の患者を対象に行われている。それぞれにGinkgoの有効性や効果が報告されている。

めまいや突発性難聴、耳鳴に対しても、微小循環改善効果の薬理作用からヨーロッパ諸国においていくつかの臨床試験が行われている。今回の結果から今後、突発性難

聴やメニエール病、変動する低音障害型難聴などの急性感音難聴に対して臨床試験を含めて検討していく予定である。

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

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

分担研究者：暁 清文（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：竹田将一郎（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：兵頭 純（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：藤田 健介（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：吉田 正（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：白馬 伸洋（大阪赤十字病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

一過性内耳虚血モデルを用いて、虚血後に低体温（32℃）を施行したときの虚血性内耳障害に対する影響を常温（37℃）の場合と比較検討した。低体温群では常温群に比べ、内有毛細胞の脱落と ABR 閾値上昇が軽減された。以上の結果から、虚血後の低体温は一過性内耳虚血障害に対して保護効果を有することが明らかになった。

研究目的

脳領域において、虚血性脳神経細胞障害に対し虚血後に脳温度を低下させることでその障害が抑制されるとの報告がある¹⁾。内耳領域においては、渡辺らがこれまでにスナネズミの両側椎骨動脈の血流遮断による一過性内耳虚血モデルを用い、虚血前から低体温を施すことで虚血性内耳障害を防御できることを報告している²⁾。しかしながら、虚血性内耳障害の治療法として低体温を用いる場合には、虚血負荷後に低体温を施行した時の影響を検討することが不可欠である。そこで我々は一過性虚血後の低体温が内耳にどのような影響を及ぼすか検討した。

研究方法

実験動物には 12～16 週齢のスナネズミを用いた。Sham op. 一低体温群として 4 耳、虚血一常温群として 16 耳、虚血一低体温群として 16 耳の計 36 耳で検討した。ハロセン吸入麻酔下に直腸温を 37℃に保ちながら仰臥位にて頸部正中切開を施行し、両側の椎骨動脈を露出した。Sham op. 群ではそのまま閉創、虚血群では 15 分間血流を遮断・再開通することにより一過性虚血を負荷した。低体温群では虚血の 60 分後から 180 分間、直腸温を 32℃に維持した。実験前、1、4、7 日後の ABR 閾値を測定して聴力閾値の経時的変化を評価した。7 日目に深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒドにて経心灌流固定し骨胞を摘出した。実顕微鏡下に基底回転のコルチ器を採取し

た。核と聴毛の両方を観察するためにロダミン・ファロイジンで 30 分間、ヘキスト 33342 で 60 分間染色した。グリセロールで封入後、蛍光顕微鏡下に観察し、確認可能な細胞中の脱落細胞割合を算出した。

(倫理面への配慮)

実験は十分な麻酔下に行い、断頭も深麻酔下に苦痛を与えずに行った。

研究結果

虚血-常温群では 1 日目に約 30dB の ABR 閾値の上昇がみられ、その後徐々に回

復したが 7 日目にも約 23dB の閾値上昇が残った。虚血-低体温群では閾値上昇は 1、4、7 日目いずれにおいても虚血-常温群より軽減されていた。7 日目の閾値上昇の平均値は約 11dB であり、虚血-常温群のそれとの間には有意な差が認められた (図 1)。

基底回転内有毛細胞の脱落細胞割合 (7 日目) の平均値は、虚血-常温群で約 16%、虚血-低体温群で約 7%と両者の間には統計学的な有意差が認められた。外有毛細胞でも同様の傾向が認められたが、脱落細胞割合は 3 群とも 3%以下であった (図 2)。

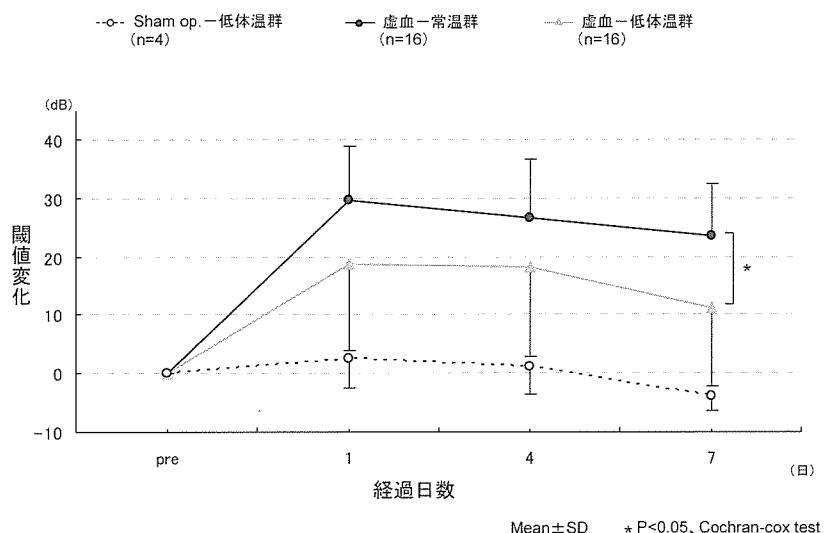


図 1 ABR 閾値の経時的変化

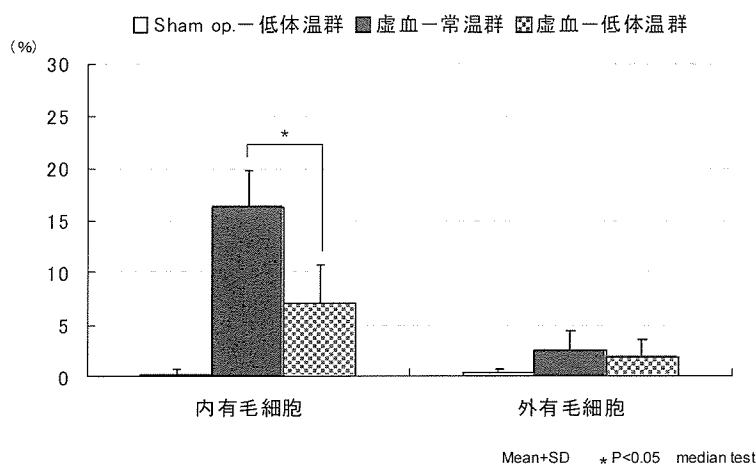


図 2 基底回転有毛細胞の脱落割合 (7 日後)

考 察

低体温は脳の分野では複数の細胞障害機序に対する細胞保護効果が認められ、近年では臨床での報告も散見される^{3~5)}。渡辺らは一過性内耳虚血に対して、虚血中から低体温を用いると ABR 聴力閾値の上昇や蝸牛基底回転内有毛細胞の脱落はほぼ防ぐことができた²⁾と報告している。しかし、虚血後に低体温を用いる本実験では、ABR 聴力閾値の上昇や蝸牛基底回転内有毛細胞の脱落は有意に軽減されるものの完全に防御するには至らなかった。Hakuba らは一過性内耳虚血が負荷されると虚血後速やかに蝸牛内グルタミン酸濃度の上昇がみられ、虚血後 30 分以内にその濃度がピークに達することを明らかにした⁶⁾。さらに Hyodo らは虚血中の低体温では蝸牛におけるグルタミン酸濃度上昇が見られないことを報告している⁷⁾。今回の研究では虚血負荷 60 分後より開始する 180 分間の低体温であり、超急性期に生じるグルタミン酸毒性が抑制されなかったことが虚血中からの低体温と虚血後の低体温との間に生じた差の一因であると考えられた。今回の実験で、不完全とはいえ ABR 聴力閾値の上昇や蝸牛基底回転内有毛細胞の脱落は有意に軽減されたことより、低体温はグルタミン酸などの超急性期の障害のみではなく、その後の障害機序に対しても多面的に細胞保護効果を有することが示唆された。

結 論

一過性内耳虚血障害に対して虚血後の低体温は保護効果を示した。虚血性内耳障害

に対して低体温は有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Raul B, et al : Effect of Mild Hypothermia on Ischemia-Induced Release of Neurotransmitters and Free Fatty Acids in Rat Brain. *Stroke*. 20 : 904-910, 1989.
- 2) 渡辺太志 他, : 虚血性内耳障害に対する低体温の効果 — スナネズミ内耳虚血モデルにおける検討 — . *耳鼻臨床* 94 : 383-389, 2001.
- 3) Clifton GL, et al : A phase II study of moderate hypothermia in severe head injury. *J Neurotrauma* 10 : 263-271, 1993.
- 4) Marion DW, et al : Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336 : 540-546, 1997.
- 5) Bernard SA, et al : Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346 : 557-563, 2002.
- 6) Hakuba N, et al : Hearing Loss and Perilymph Following Transient Hindbrain Ischemia in Gerbils. *J Comp Neurol* 418 : 217-226, 2000.
- 7) Hyodo J, et al : Hypothermia reduces glutamate efflux in perilymph following transient cochlear ischemia. *Neuroreport* 12 : 1983-1987, 2001.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

研究発表

なし

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

分担研究者：暁 清文（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：藤田 健介（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：兵頭 純（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：吉田 正（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：竹田将一郎（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

一過性内耳虚血の動物モデルを用い、虚血操作を行った1時間後に神経保護作用のある Ginsenoside Rb1 (gRb1) を投与した。虚血のみの群（虚血群）では1日目の ABR 閾値は 40.0 ± 4.1 dB、7日目が 22.5 ± 2.9 dB であった。一方、虚血後に gRb1 を投与した群（虚血-gRb1 投与群）では1日目が 26.7 ± 5.1 dB、7日目が 14.2 ± 3.8 dB であった。内有毛細胞の脱落細胞割合は虚血後7日目において虚血群が $26.5 \pm 11.4\%$ であったのに対し、虚血-gRb1 投与群は $8.6 \pm 2.6\%$ であり、gRb1 投与群では有意に細胞脱落は減少していた。ラセン神経節細胞数は、虚血を負荷していない状態（正常群）で単位面積 ($10000 \mu\text{m}^2$) あたり、 28.6 ± 2.6 であったが、虚血群では7日目には 19.3 ± 2.1 と減少していた。一方、虚血-gRb1 投与群の虚血後7日目のラセン神経節細胞数は 25.8 ± 3.1 であり、虚血群と比べ、脱落は抑制された。これらの結果から gRb1 は虚血性内耳障害に対して防御効果を持つことが示唆された。

研究目的

Ginsenoside Rb1 は漢方生薬である高麗人参の主成分であり、多様な薬理作用を有する。最近になり本剤の虚血性細胞障害に対する防御効果も報告され、脳梗塞の治療候補薬として注目されている。gRb1 は脳梗塞だけでなく様々な領域の虚血障害に対しても効果があると期待されるが、内耳障害に対する効果について全く研究されていない。そこで本研究では一過性内耳虚血の動物モデルを用い、内耳虚血障害に対する

gRb1 の防御効果について生理学的ならびに組織学的に検討した。

研究方法

ウイリス動脈輪が欠損するスナネズミの椎骨動脈を閉塞し、一過性内耳虚血を惹起した。その1時間後、生理食塩水に溶解した gRb1 ($50 \mu\text{g}/200 \mu\text{l}$) を大腿静脈より注入した。生理学的な検討として、ABR (Auditory Brainstem Response) を測定した。虚血群 ($n=6$)、と虚血-gRb1 投与群

(n=6)、の 2 群に分け、虚血前、および虚血後 1、4、7 日目に測定した。組織学的な検討として、有毛細胞の観察を虚血後 7 日目に、虚血群 (n=6) と虚血-gRb1 投与群、(n=6) の 2 群で組織を採取し標本を作製した後、Rhodamine-Phalloidin で染色し蛍光顕微鏡下に観察した。ラセン神経節細胞の観察は、採取した標本から蝸牛軸に沿って連続切片を作成し HE 染色を行い、光学顕微鏡下に観察し、虚血群 (n=6) と虚血-gRb1 投与群 (n=6) に分けてその数をカウントした。また虚血後 1 日目に、電子顕微鏡を用いてラセン神経節細胞の観察を虚血群 (n=2) と虚血-gRb1 投与群 (n=2) で行った。

統計学的検討：

統計学的評価は analysis of variance (ANOVA) を用いて行い、各群間の有意差検定には Scheffe の多重比較法を用いた。

(倫理面への配慮)

実験は十分な麻酔下に行い、断頭時も多量の麻酔薬を投与し苦痛を与えずに行った。

研究結果

虚血群では 1 日目の ABR 閾値は 40.0 ± 4.1 dB、7 日目が 22.5 ± 2.9 dB であり、虚血直後にみられた高度の閾値上昇は改善したものの、7 日目でも難聴は残っていた。一方、虚血-gRb1 投与群では 1 日目が 26.7 ± 5.1 dB、7 日目が 14.2 ± 3.8 dB であり、gRb1 投与により ABR 閾値上昇は有意に抑制された。内有毛細胞の脱落細胞割合は、虚血後 7 日目において虚血群が $26.5 \pm 11.4\%$ であったのに対し、虚血-gRb1 投与

群は $8.6 \pm 2.6\%$ であり、gRb1 投与群では有意に細胞脱落は減少していた。ラセン神経節細胞数は、正常群 (n=6)、で単位面積 ($10000 \mu\text{m}^2$) あたり 28.6 ± 2.6 だったが、虚血群では 7 日目には 19.3 ± 2.1 と減少していた。正常群と比較した場合の脱落細胞割合は、7 日目が 32.5% であった。一方、虚血-gRb1 投与群での 7 日目のラセン神経節細胞数は 25.8 ± 3.1 、脱落細胞割合は 9.8% であり、虚血群と比べ有意に脱落は抑制されていた。電子顕微鏡による観察では、虚血群では、1 日目にアポトーシスを示すクロマチンの凝集像や核の変性が観察されたが、虚血-gRb1 投与群では、ほとんどの細胞に変性を認めなかった。

考 察

gRb1 が神経障害の防御・修復効果を有することは報告されているが、内耳障害に対する効果については不明であった。本研究の結果、一過性虚血による内耳障害は gRb1 を虚血後に投与することにより防御されることが示された。その機序について詳細は不明だが、予備の実験においてアポトーシス抑制蛋白である Bcl-xL が内耳に発現することを認めており、gRb1 によるアポトーシス抑制効果が内耳障害防御に作用したのではないかと推察される。近年、内耳障害に対して様々な薬剤が開発され、その投与方法についても検討されている。gRb1 は血液-脳関門を通過し、実験的にも静脈投与により虚血性神経細胞障害に対する防御効果が確認されている。今後の臨床応用へ向けた gRb1 の投与方法は静脈投与

ならびに経口投与を想定しているが、鼓室内投与でも同様の防御効果が得られるかは不明であり、検討課題と考えている。

結 論

虚血性内耳障害に対する Ginsenoside Rb1 (gRb1) の防御効果を検討した。その結果虚血-gRb1 投与群では有毛細胞障害やラセン神経節細胞障害が有意に抑制された。このことから gRb1 は虚血性内耳障害に対して防御効果を持つと結論した。

参考文献

- 1) Zhang B, Hata R, Zhu P, et al. : Prevention of ischemic neuronal death by intravenous infusion of a ginseng saponin, ginsenoside Rb1, that upregulates Bcl-xL expression. *J Cereb Blood Flow Metab* 26 : 708~721, 2006.
- 2) Wen TC, Yoshimura H, Matsuda S, et al : Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils

with 5-minutes forebrain ischemia. *Acta Neuropathol* 91 : 15~22, 1996.

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
 - 1) 藤田健介 : Ginsenoside Rb1 による虚血性内耳障害の防御効果.耳鼻咽喉科臨床 in press.
 - 2) Kensuke Fujita, Nobuhiro Hakuba et al : Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. *Neurosci. Lett.* (2007) in press
2. 学会発表
 - 1) 第 49 回 日本聴覚医学会 2004
 - 2) 第 15 回 日本耳科学会 2005

知的財産権の出願・登録状況

なし

急性低音障害型感音難聴の診断基準の再検討

分担研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：川島 慶之（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

加齢性難聴を伴う中高年、および、既存の高周波数帯の感音難聴を持つ症例に発症した急性低音障害型感音難聴（以下 ALHL と略す）を診断可能とする新しい診断基準を提唱した。従来の高音域 3 周波数の聴力レベルの合計が 60dB 以下とする診断基準を除外した症例を ALHL 準確実例と診断する際に生じる問題点について検討した。診断後の聴力経過の推移を調べたところ、初診時のオーディオグラムのみから ALHL の高音障害例を確実に診断することは不可能であり、聴力経過を追って診断を確定せざるを得ないと考えられた。

研究目的

阿部らが 1979 年の日本臨床耳科学会において、低音型突発難聴として本疾患が一つの臨床疾患であることを提起してから 28 年になる。平成 16 年度の厚労省の急性高度難聴に関する調査研究班の疫学調査では、本疾患が急性発症する感音難聴のなかで最も頻度の高い疾患の一つであることが報告された。現在、本疾患は一つの臨床疾患として確立しているが、厚労省の急性高度難聴に関する調査研究班の作成した診断基準（案）は、当初、阿部らが設定した「選択基準」を踏襲したままであり、難聴に関して、低音域 3 周波数（125,250,500）の聴力レベルの合計が 70dB 以上かつ高音域 3 周波数（2000,4000,8000）の聴力レベルの合計が 60dB 以下と規定されている。聴覚加齢性変化を生じた高齢者、他の原因による既存の難聴が存在する患者においても本疾患が起こり得ると考えられ、そのよう

な症例が決して少なくないことも報告されている。このような症例が診断可能な新たな診断基準の立案にあたり、高音域 3 周波数の聴力レベルの合計が 60dB 以下とする診断基準を除外して症例を収集し、この際に生じてくる問題点について検討した。

研究方法

対象症例の内訳を図 1 に示した。

原因不明の急性感音難聴(103例)

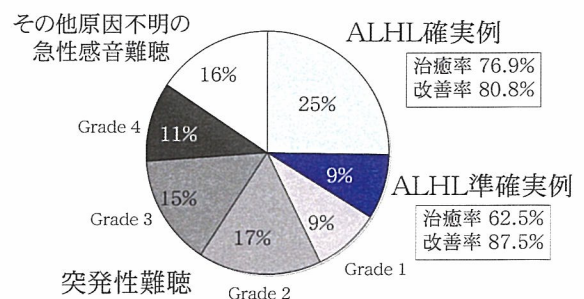


図 1 原因不明の急性感音難聴 103 例の内訳

このうち ALHL 準確実例の聴力経過を
図 2 に示した。

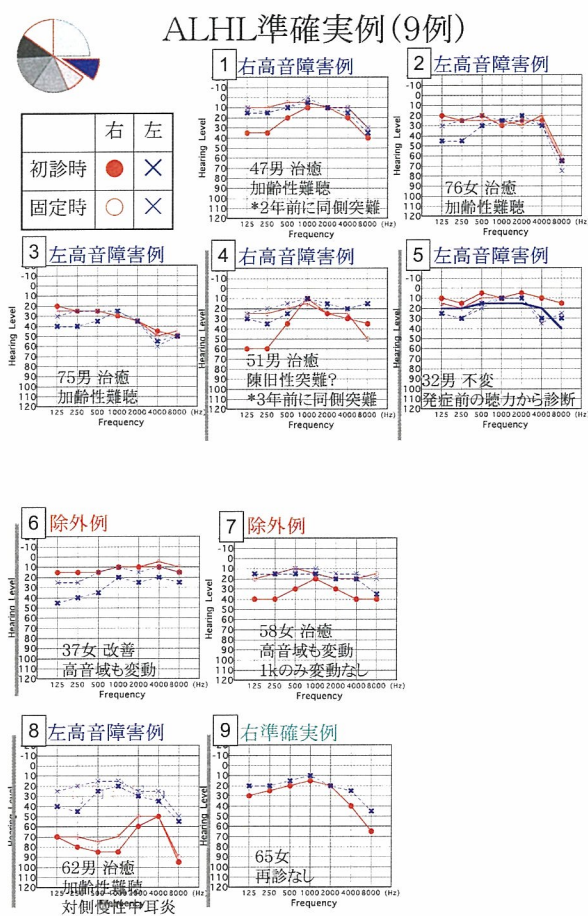


図 2 ALHL 準確実例の聴力経過

症例 1 は 47 歳男性で、高音域は左右差なく加齢性変化と考えられ、低音域のみが変動し治癒した。2 年前に他院にて同側の突発性難聴と診断されているが、これも ALHL であった可能性が考えられる。高音障害例として良い症例と考えられた。

症例 2、症例 3 も高音域は左右差がなく加齢性変化と考えられ、高音障害例として良い症例と考えられた。症例 4 は 3 年前に同側の突発性難聴の既往があり、高音域に左右差があるものの、今回は低音域のみ変

動を認め、高音障害例として良い症例と考えられた。症例 5 は発症前のオーディオグラム (青い実線) から発症前の高音障害が確認されていた症例で、やはり ALHL 高音障害例と考えられた。症例 6 は微妙な症例だが、低音域に加え、高音域の変動もあり、ALHL としては聴力変動が非典型的であり、除外すべき症例と考えられた。症例 7 は初診時 1k のみ正常で既存の高音障害例のように見えるが、高音域の変動もあり、ALHL としては聴力変動が非典型的であり、除外すべき症例と考えられた。症例 8 は反対側が慢性中耳炎のため、大きく左右差があるものの、およそ低音域のみの変動であり、高音障害例と考えた。最後の症例 9 は初診のみで、その後の聴力経過は不明であった。



「突発性難聴 Grade 1」のうち
ALHL の診断基準合致例
(2例)

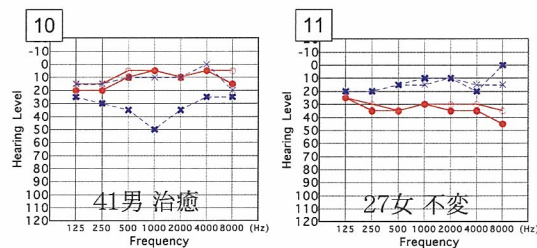


図 3 突発性難聴 Grade 1 のうち ALHL の
診断基準合致例

「突発性難聴 Grade 1」のうち ALHL の診断基準に合致する症例は 2 例あったが、いずれも ALHL を疑う聴力変動は示さなかった。



「その他の原因不明の急性感音難聴」
(2例)

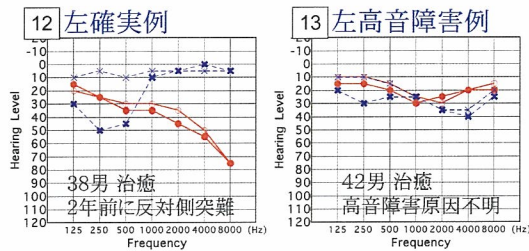


図 4 その他の原因不明の急性感音難聴

「その他の原因不明の急性感音難聴」のうちALHLの診断基準合致例は2例あった。症例12は2年前に対側の突発性難聴の既往があり、初診時には診断に苦慮したものと考えられたが、その後の聴力経過を見ると、陳旧性突発性難聴の対側に発症した確実例と考えられた。症例13は高音域の左右差の原因は不明だが、低音域のみ変動を認め、高音障害例と考えられた。

考 察

以上の症例から自明なように、初診時のオーディオグラムからALHLの高音障害例を確実に診断することは不可能であり、聴

力経過を追って診断を確定せざるを得ないと考えられた。ALHL高音障害例の疑い例をALHL準確実例として捉え、その後の聴力経過を追って、低音域のみの変動を確認したものをALHL高音障害例とし、低音域以外の変動も認めた症例は後から除外すべきと考えられた。

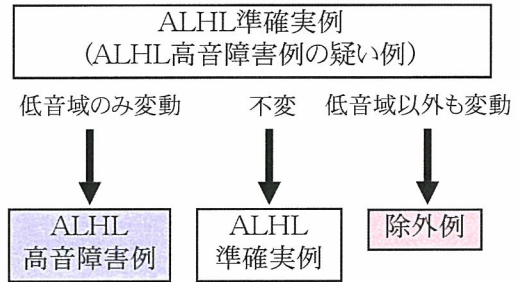


図 5

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

急性低音障害型感音難聴長期変動・悪化例に関する検討

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：大石 直樹（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木 隆史（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：佐藤 美奈子（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴（以下 ALHL と記す）に対する予後判定基準は当研究班にて定められているが、低音域のみの聴力を基準とした判定基準であり、長期経過観察中に予後判定を行うことが困難に感じる症例にしばしば遭遇する。具体的に ALHL 症例の聴力経過を提示し、予後判定における問題点として、1) 中・高音域が低下した症例の取扱い、2) 変動を繰り返す症例に対する予後判定の時期、の 2 点を提起した。また 5 年以上経過観察を行った長期経過観察例 8 症例（経過観察期間 5 年～21 年 2 ヶ月、中央値 11 年 8 ヶ月）について、聴力型の経時的変化を追った。正常・低音域障害・高音域障害・全音域障害の 4 聴力型に便宜上分類し、同一聴力型の中で変動がみられたかどうかも含めて検討した。その結果、経時的に高・全音域低下例が増加することや、10 年以上経過した時点でも聴力が変動する症例が存在することがわかった。ALHL の病態解明や難治例への治療法を考えるにあたり、このような長期経過観察症例を蓄積し検討を加えていくことが必要と思われた。

研究目的

1. 現行の ALHL 予後判定基準における問題点を提起する。
2. ALHL の長期予後に関する知見を蓄積し、病態解明・難治例への対応改善を目指す。

研究方法

当科にて 5 年以上経過観察を行った急性低音障害型感音難聴 8 症例（経過観察期間 5 年～21 年 2 ヶ月、中央値 11 年 8 ヶ月）について診療記録を振り返り、聴力推移を追っ

た。特にそのうちの 1 症例に関して、当研究班における ALHL の予後判定基準に基づき予後判定を行った。（過去の診療録を検討するケーススタディであり、特に倫理的問題は生じない。）

研究結果

1. 症例提示

51 歳女性の聴力経過を図 1 (a, b) に示した。初診時(①)から発症 3 ヶ月で悪化(②)するも 4 ヶ月目(③)には改善した。その後 1 年 1 ヶ月までに同様の変動を 3 回繰り返し、