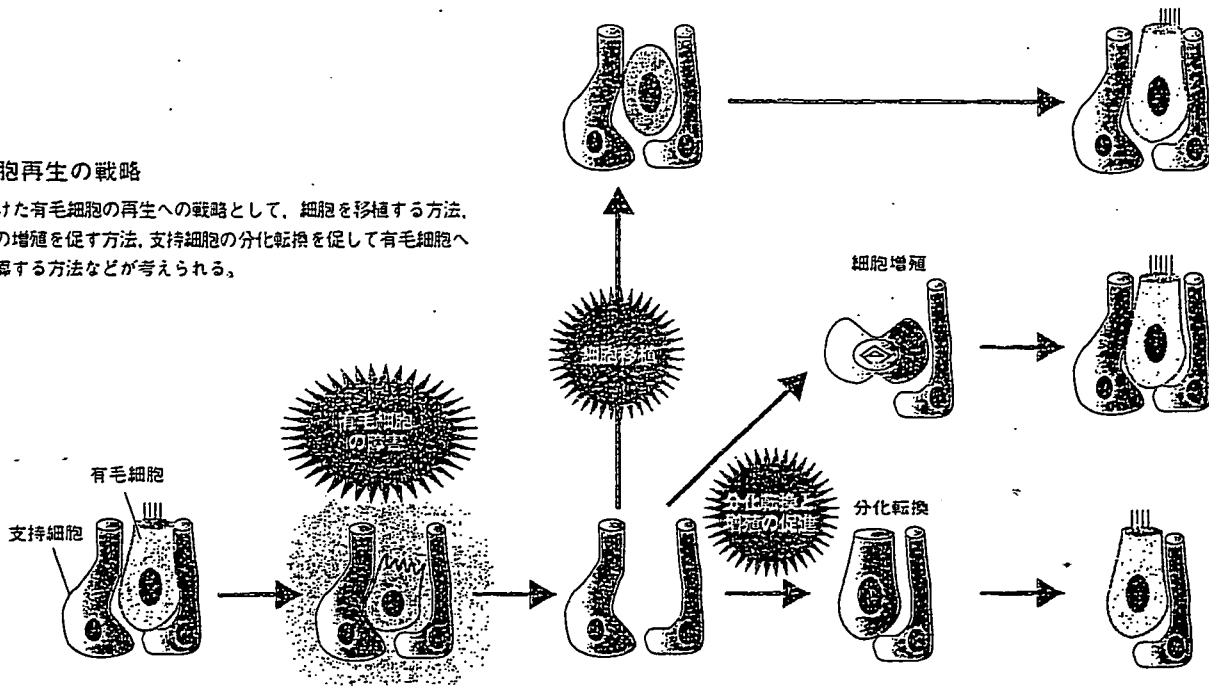


図2

有毛細胞再生の戦略

障害を受けた有毛細胞の再生への戦略として、細胞を移植する方法、支持細胞の増殖を促す方法、支持細胞の分化転換を促して有毛細胞へと分化誘導する方法などが考えられる。



る。蝸牛における1次ニューロンは、ラセン神経節細胞とよばれ、蝸牛の軸にあたる部分にらせん状に配列している。

内耳障害と再生の標的

感音難聴に代表される内耳障害は、音響刺激などの機械的刺激を神経信号に変換する有毛細胞障害、有毛細胞から1次ニューロンへの伝達障害、有毛細胞からの信号を中枢に伝える1次ニューロンの障害が主因と考えられている(図1)。鳥類では、有毛細胞が再生し、機能も回復することが知られているが^[12]、哺乳類では、有毛細胞やラセン神経節細胞は、再生しない、あるいは、ごく限られた再生能力しかもたないとされている。

有毛細胞から1次ニューロンへの伝達障害としては、強音響暴露後の一時的な聴覚障害のメカニズムがよく知られている^[13]。これは可逆性であるが、ほかの障害機構は一般的に不可逆である。平衡覚を司る前庭系では、末梢性の障害は中枢で代償されて、機能障害の多くは回復するが、聴覚系では恒久的な感音難聴が残る。このような背景から、内耳における再生研究は、蝸牛有毛細胞、ラセン神経節細胞(1次ニューロン)を中心に展開してきた。

内在性細胞による再生

鳥類では、有毛細胞消失後、隣接する支持細胞が分裂、増殖し、一部が有毛細胞へと分化することによって、有毛細胞が再生されることが報告されている^[12]。哺乳類でも鳥類と同様に支持細胞の分裂を誘導し、有毛細胞を再生しようという試みがなされている。また、残存している支持細胞を分化転換させて有毛細胞を再生させる方法も研究されている。この方法は、発生段階における有毛細胞への分化運命決定機構の知見を応用している。以上は、内耳に内在する細胞を用いて、有毛細胞を再生しようとするものであるが、外部から再生能力がある細胞を内耳に移植し、再生を誘導するという方法も研究されている(図2)。

①p27とskp2による細胞増殖と分化制御機構

哺乳類における支持細胞増殖誘導の手段としては、増殖活性を高める方法と増殖を停止させている機構を解除する方法が考えられる。内耳の発生段階における細胞増殖制御機構の分子生物学的な知見から、後者の方向性、すなわち増殖を停止させるシグナルを解除する方法が有効と考えられている。

支持細胞の増殖停止機構として、細胞周期を抑制するサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質であるp27の役割がもっとも注目されている。蝸牛感覚上皮でp27は、発生後期から支持細胞に選択的に発現している⁽⁴⁾。またp27ノックアウトマウスでは、生後も支持細胞の増殖が継続することが示されている⁽⁵⁾。したがって、生後の蝸牛感覚上皮においても支持細胞のp27の発現を抑制することができれば、支持細胞が再び分裂、増殖する可能性がある。

p27の発現制御メカニズムとしては、p27遺伝子からの転写、翻訳レベルとp27タンパク質の細胞内での分解レベルの二つがある(図3)。後者のメカニズムにかかわるのが、Fボックスタンパク質の一つであるskp2である。skp2はp27のユビキチン化に関与し、skp2などの働きでユビキチンを付加されたp27はプロテアソームにて分解される。

発達段階に応じてマウス内耳感覚上皮でのskp2の発現変化を組織学的に解析すると、マウス内耳感覚上皮予定領域での細胞増殖が盛んな胎生期12日目までは、内耳感覚上皮予定領域で強い発現がみとめられ、p27が内耳感覚上皮予定領域に発現すると同時にskp2の発現は消失する⁽⁶⁾。つまり、内耳感覚上皮でのp27の発現制御にskp2が関与していると考えられる。一方、内耳感覚上皮で有毛細胞、支持細胞への分化運命が決定されるタイミングにおいては、p27の発現は支持細胞だけに限定され、有毛細胞では消失する。この有毛細胞でのp27の発現の消失にskp2は関与していない⁽⁶⁾。すなわち、有毛細胞では、遺伝子からの転写レベルよりも上流でp27の発現が制御されている。

最近、転写レベルでのp27発現制御が、とくに有毛細胞への分化調節で重要な役割を果たすことが報告されている⁽⁷⁾。成熟した内耳感覚上皮支持細胞でのp27発現抑制には、skp2過剰発現によるタンパク質分解の促進もしくはRNA干渉による翻訳の抑制が有効な手段と推察される。しかし、細胞周期にリエントリーすること

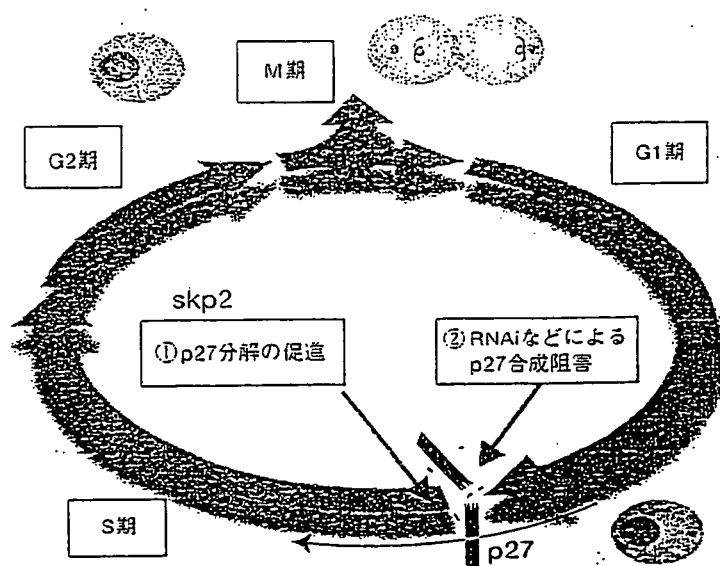


図3 蝸牛支持細胞増殖誘導方法

支持細胞の細胞周期を停止させているp27の発現を抑制する方法として、①p27タンパク質を分解するskp2の発現を亢進させる。②RNAiなどを用いてp27を翻訳レベルで阻害する。という二つの方法が考えられる。

は、細胞死の誘導につながる可能性もあり、今後の検討が注目される。また、内耳感覚上皮の細胞増殖制御については、Rb/E2F系^{*1}も重要な役割を果たすことが報告されており⁽⁸⁻¹⁰⁾、成熟した蝸牛感覚上皮での再生実験への応用が期待される。

②Notch情報伝達系による細胞分化運命決定機構

残存する支持細胞を分化転換し有毛細胞を再生させる方法は、発生段階における有毛細胞と支持細胞への分化運命決定機構についての分子生物学的な知見を応用している。なかでも、内耳有毛細胞の分化におけるNotch情報伝達系の応用が試みられている。Notch情報伝達系は、内耳感覚上皮における有毛細胞と支持細胞の分化運命決定機構に関与している^(11,12)。

内耳感覚上皮においてNotch情報伝達系が活性化すると、抑制性bHLH (basic helix-loop-helix) 型転写因子HESが発現する。HESは有毛細胞への分化に関与するbHLH型転写因子Atoh1の発現を抑制し、これによって有毛細胞への分化が阻害されて、支持細胞へと分化する(図4)。

ウイルスベクターを用いてAtoh1を成熟後の蝸牛感覚上皮で過剰発現させた場合(図4)、支持細胞から有毛細胞への分化転換がおこること

*1 Rb, E2Fは両方とも細胞周期の制御にかかわる分子。Rbは非リン酸化時に標的分子と結合して、その働きを阻害する。またS期、M期の前にリン酸化されて、標的分子と解離する。E2FはRbの標的となる転写因子の一つで、G1期、G2期はRbと結合し、S期、M期では応答配列と結合し、遺伝子の発現を制御する。

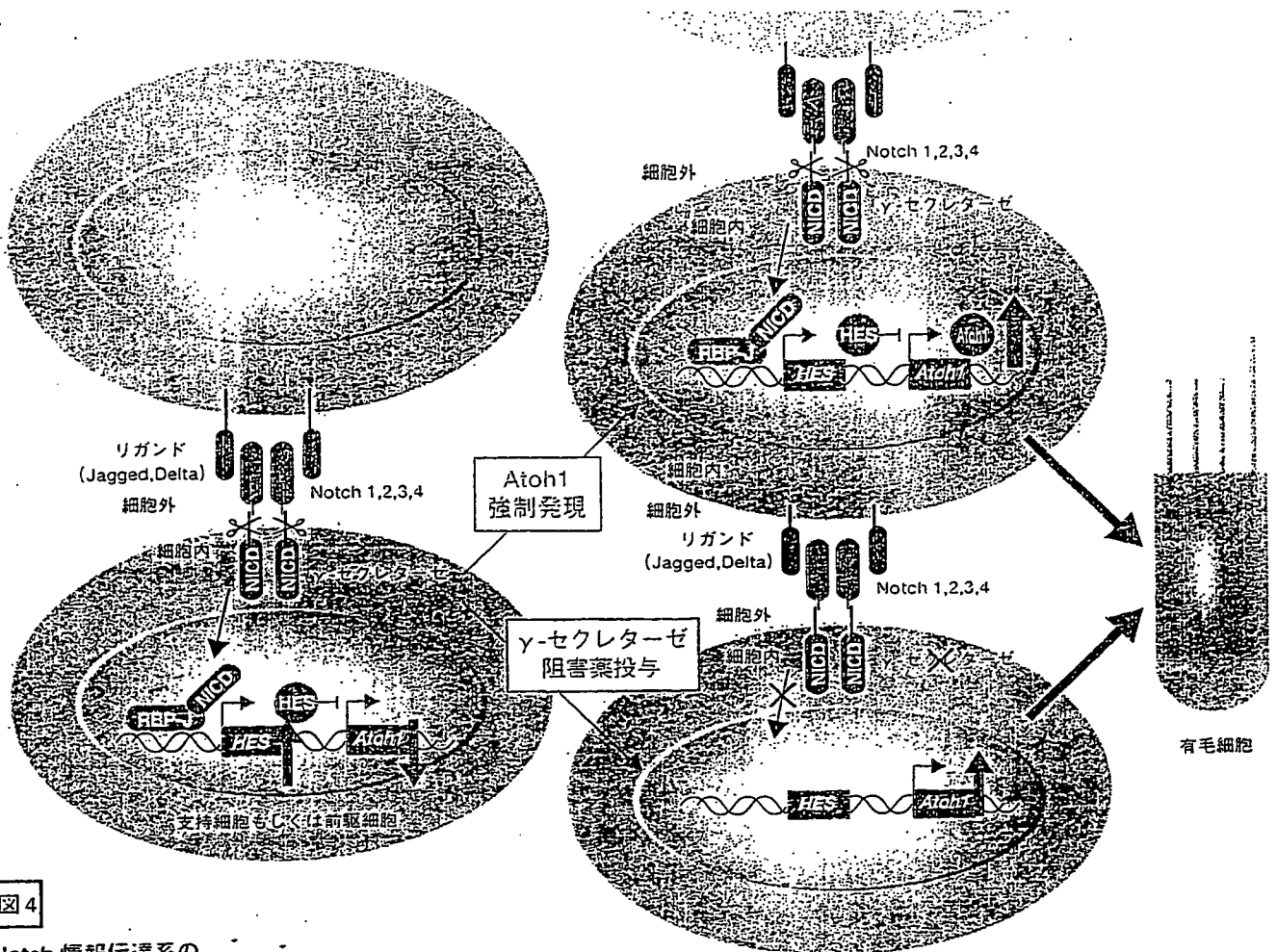


図 4

Notch 情報伝達系のコントロールによる有毛細胞再生

Notch 情報伝達系に関連する転写因子である Atoh1 の強制発現、あるいは γ -セクレターゼ阻害薬による Notch 情報伝達系抑制。これら二つの方法で支持細胞から有毛細胞への分化転換を誘導できる。

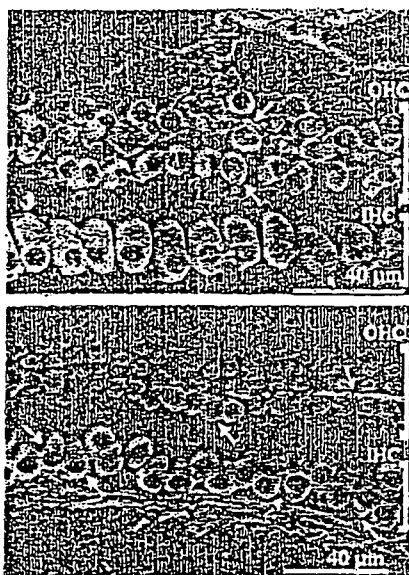
が報告され⁽¹³⁾、さらに機能回復が期待できることが示唆され⁽¹⁴⁾、有毛細胞再生への有望なストラテジーとして脚光をあびている。 γ -セクレターゼ阻害薬による Notch 情報伝達系の抑制でも(図4)、相対的な Atoh1 発現の上昇がみとめられ、同様の結果が得られることが器官培養系の実験で示されている⁽¹⁵⁾。薬物による伝達系の抑制は、遺伝子導入に比べてより臨床に近い手法であり、今後の研究発展による臨床応用が期待できる。最近の報告では、*in vivo* でも効果は限られるものの、薬物による Notch 情報伝達系の抑制によって有毛細胞の新生が誘導されることが観察されている⁽¹⁶⁾。

細胞移植による再生

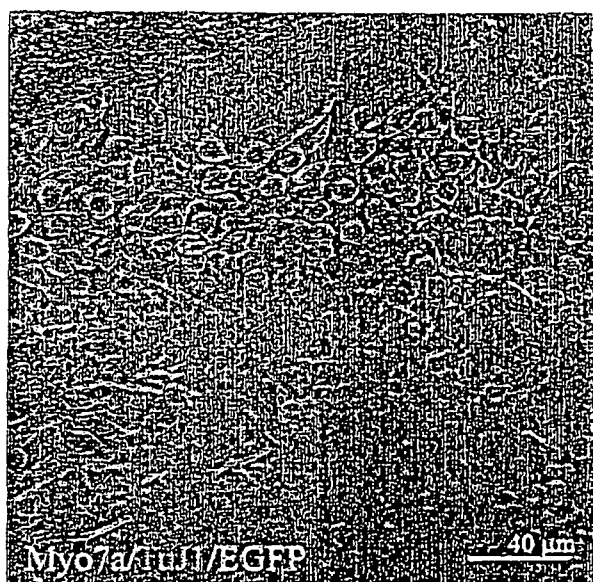
種々の幹細胞の発見とその能力が明らかにされるにしたがい、細胞移植が内耳再生でも応用され始めた。最初の内耳への細胞移植実験は、内耳と同じ外胚葉系の幹細胞である神経幹細胞

を用いたものである⁽¹⁷⁾。有毛細胞障害を惹起した内耳に神経幹細胞を移植すると、内耳組織内に移植細胞の侵入を示唆する所見がみとめられた。また、ごく限られてはいるが、前庭感覚上皮内に侵入した移植細胞の一部が内耳有毛細胞のマーカであるミオシン7aを発現している所見がみとめられた⁽¹⁸⁾。この結果は、神経幹細胞は障害を受けた内耳感覚上皮には侵入することが可能であり、有毛細胞に分化する可能性があることを呈示するものとして内外の注目を集めた。

しかしながら、機能面を論ずるレベルまで、ミオシン7a陽性の移植細胞数を増やすことは困難であった。ほかの細胞、内耳組織由来の細胞⁽¹⁹⁾や胚性幹細胞由来の細胞移植⁽²⁰⁾でも、感覚上皮内に移植細胞が侵入し、有毛細胞様の細胞に分化することが報告されているが、機能再生をみとめた報告はない。いかに、有毛細胞や支持細胞といった感覚上皮特有の細胞に効率



蝸牛



前庭

図5

ES細胞由来神経細胞を用いた1次ニューロンへの分化誘導

ES細胞由来神経細胞(EGFPにより緑色に標識)は蝸牛および前庭感覚上皮と共培養すると、有毛細胞(Myo 7a: ミオシン 7aにより青色で標識)に向かって神経突起(TuJ1により赤色で標識)を伸長する。OHC: 蝸牛外有毛細胞, IHC: 蝸牛内有毛細胞を示す。

よく分化する細胞を開発するか、また、移植した細胞をいかにして感覚上皮内へと誘導するかが、解決すべき問題点として残されている。

内耳障害に対する再生医学研究で、内耳有毛細胞が主役であることに異論はないが、聴覚刺激を中枢に送るラセン神経節細胞も重要なターゲットの一つである。現在高度難聴に対する唯一の治療法は人工内耳であるが、人工内耳を埋め込んでもラセン神経節細胞に障害がある場合、良好な聞き取りは得られない。細胞移植によって、ラセン神経節細胞が再生すれば、人工内耳での聞き取りも向上すると期待される。このような臨床的背景に加え、神経細胞は種々の細胞から比較的分化誘導しやすいことから、細胞移植によるラセン神経節細胞再生実験は数多くおこなわれている。神経幹細胞の移植では、移植細胞の蝸牛軸や内耳道での生着および神経細胞への分化が報告されている⁽²¹⁻²³⁾。しかし分化効率は低く、さらに機能的な解析はなされていない。背側神経節細胞由来の細胞株の移植実験もおこなわれていたが、組織学的な解析にとどまっている⁽²⁴⁾。

高率に神経細胞に分化する移植細胞が望ましいとの発想から、胚性幹細胞(ES細胞)が注目された。ES細胞では、高率に神経細胞へと分

化誘導する方法が確立されており、*in vitro*, *in vivo*での移植実験がいくつかおこなわれている。いずれの実験系でも移植細胞由来の神経細胞の局在が、元来ラセン神経節細胞あるいは蝸牛神経が存在する部位で確認されている^(23,26)。機能的な側面としては、*in vitro*での解析であるが、内耳有毛細胞との間にシナプスを形成する能力があることを示す所見も得られている^(27,28)(図5)。もっとも注目すべき点としては、*in vivo*の移植実験で機能回復を示唆する所見がみとめられているという点である。

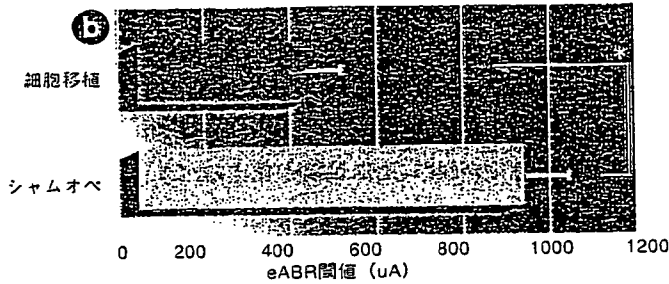
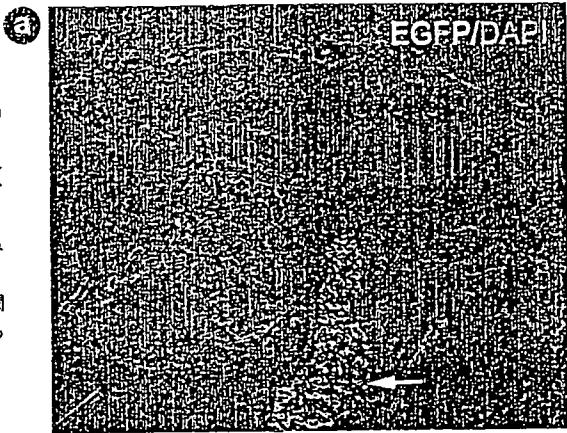
SDIA法^{*2(29)}を用いて神経細胞へ分化誘導したマウスES細胞を、ラセン神経節変性をあらかじめ誘導したモルモットに移植し、4週間後に、電気刺激聴性脳幹反応にて機能評価したところ、コントロールとしたシャムオペ(偽手術)群よりも有意に機能が回復していることがみとめられた(図6)。組織学的にも、移植細胞由来神経細胞の蝸牛軸での局在が確認されている⁽³⁰⁾。その後の追加実験で、ES細胞由来の神経細胞を移植した動物では、経時的に電気刺激聴性脳幹反応の閾値が改善するのに対して、シャムオペをおこなった動物では明らかな改善傾向がみとめられないことを確認しており、ES細胞由来神経細胞移植は蝸牛機能再生に寄与すると考

*2 stromal cell-derived inducing activity
マウス骨髄細胞由来のストローマ細胞であるPA6細胞とES細胞を共存培養し、高い確率で神経細胞分化を誘導する方法。

図6

ES細胞由来神経細胞の移植後4週間の蝸牛組織像(a)と電気刺激聴性脳幹反応(eABR)閾値(b)

(a) 蝸牛軸に移植細胞をみとめる(矢印)。
(b) 移植を受けた蝸牛の閾値は、シャムオベ群よりも有意に低い(*)。



えられる。今後、移植細胞由来神経細胞が直接的に機能回復に寄与しているのか、栄養因子の供給などの間接的な効果なのか検証が求められる。

今後の展開

内耳に再生医療を応用する場合、目的の組織(細胞)の自発的な再生を促すのがもっとも自然な方向であると思われる。今後、内耳の発生・再生に関連する遺伝子についての解明がさらに進み、臨床応用可能な遺伝子導入法が開発されれば、内在する細胞による再生研究は、大きく進展すると思われる。しかし、自発的な再生を誘導するためには内耳が完全に障害を受けていないことが条件となる。たとえば、有毛細胞に分化しうる支持細胞などが残存している必要がある。再生能力をもつ細胞が残存していない場合には、細胞移植が必要となる。

細胞移植による内耳再生に関しては、ラセン神経節細胞の再生が臨床応用にもっとも近い段階にあると考えられ、今後の展開として二つの方向性が考えられる。一つは、ES細胞をソ

ースとした移植研究がサルES細胞での研究を経て、ヒトES細胞に進むという方向性である。ES細胞はほかの幹細胞に比べて、均一な性質をもつ細胞を大量に準備することが可能で、ラセン神経節細胞再生に関しても現在のところもっとも能力の高い細胞といえる。

しかし、日本では、ヒトES細胞を使用した研究承認へのハードルはきわめて高く、将来の臨床応用に関しては、まったく予想ができないのが現状である。したがって、もう一つの展開として、ES細胞をソースとした研究で得られた成果をほかの自己由来細胞で実現しようとする方向性が考えられる。骨髄や脂肪組織由来の間葉系細胞がこのような研究開発の主役になると推測される。一方で、線維芽細胞からES細胞と同様の性質をもった細胞を作製することも報告されている^[30]。自己由来細胞からES細胞様の細胞を作ることが可能となれば、大きく展開は変わる可能性がある。

Profile

なかがわ・たかゆき

1989年大阪市立大学医学部卒業、1995年同大学院医学研究科修了。内耳有毛細胞再生研究にて、医学博士取得。2001年より京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科助手。現在、内耳再生および保護に関する基礎的研究およびトランスレーショナル研究をおこなっている。内耳細胞移植、内耳薬物投与システム開発が中心的研究テーマ。

参考文献

- [1] Corwin JT & Cotanche DA : Science 240 (1988) 1772-1774
- [2] Ryals BM & Rubel EW : Science 240 (1988) 1774-1776
- [3] Puel JL et al : J Comp Neurol 341 (1994) 241-256
- [4] Chen P & Segal N : Development 126 (1999) 1581-1590
- [5] Lowenheim H et al : Proc Natl Acad Sci USA 96 (1999) 4084-4088
- [6] Dong Y et al : Neuroreport 14 (2003) 759-761
- [7] Lee YS et al : Development 133 (2006) 2817-2826
- [8] Sage C et al : Science 307 (2005) 1114-1118
- [9] Mantela J et al : Development 132 (2005) 2377-2388
- [10] Sage C et al : Proc Natl Acad Sci USA 103 (2006) 7345-7350
- [11] Lanford PJ et al : Nat Genet 21 (1999) 289-292
- [12] Birmingham NA et al : Science 284 (1999) 1837-1841
- [13] Kawamoto K et al : J Neurosci 23 (2003) 4395-4400
- [14] Izumikawa M et al : Nat Med 11 (2005) 271-275
- [15] Yamamoto N et al : J Mol Med 84 (2006) 37-45
- [16] Hori R et al : Abstracts of the 30th Annual Mid Winter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (2007)
- [17] Ito J et al : Acta Otolaryngol 121 (2001) 140-142
- [18] Tateya I et al : Neuroreport 14 (2003) 1677-1681
- [19] Kim TS et al : Acta Otolaryngol Suppl 551 (2004) 34-38
- [20] Li H et al : Proc Natl Acad Sci USA 100 (2003) 13495-13500
- [21] Iguchi F et al : Neuroreport 14 (2003) 77-80
- [22] Tamura T et al : Acta Otolaryngol Suppl 551 (2004) 65-68
- [23] Hu Z et al : Exp Cell Res 302 (2005) 40-47
- [24] Hu Z et al : Brain Res 1026 (2004) 68-73
- [25] Corrales CE et al : J Neurobiol 66 (2006) 1489-1500
- [26] Sekiya T et al : Exp Neurol 198 (2006) 12-24
- [27] Matsumoto M et al : Neuroreport 16 (2005) 787-790
- [28] Kim TS et al : Brain Res 1057 (2005) 127-133
- [29] Kawasaki H et al : Neuron 28 (2000) 31-40
- [30] Okano T et al : Neuroreport 16 (2005) 1919-1922
- [31] Takahashi K & Yamanaka S : Cell 125 (2006) 683-676

虚血性内耳病変の 発症機序と臨床

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

暁 清 文

はじめに

突発性難聴は40～60歳代に好発し、急激に発症して高度の感音難聴をきたす原因不明の疾患であり、我が国では年間約35,000名が罹患する。治療にはステロイドをはじめ様々な薬剤が使用されるが、治癒率は30～50%に過ぎない。本症の病態についてはすでに多くの研究が行なわれてエビデンスの集約が進み、現在、本症は単一の疾患ではなく、様々な原因の難聴を含むと考えられている。著者らはこれまで「虚血」という観点から本症の病態解明を進めてきた。その際、突発性難聴で騒となるのは少数であり自然治癒例も報告されていることから、梗塞や出血など高度虚血が原因のことは少なく、多くは一過性あるいは限局性虚血によると推察した。

基礎研究をスタートするにあたっては、一過性内耳虚血の動物モデルの作成がkeyとなった。内耳の栄養血管は側頭骨深部を走行するため、開頭せずに虚血を負荷することが難しく、従来の動物モデルでは長期にわたる病態観察は困難であった。平成7年、脳虚血に関する講演を聴講して、特殊な脳血管構造を有するスナネズミを用いれば、開頭せずに内耳虚血が誘導できることを知った。その後、このモデルを用いて虚血性内耳障害の病態を追求する中で、血管条、コルチ器、ラセン神経節など部位により障害メカニズムが異なることが分かった。さらに、これらの基礎データに基づいて治療候補薬や低温療法の効果を検証し、therapeutic time window の概念に応じた治療法の提案を行なうとともに、再生医療の可能性についても研究を進めた。

一方、臨床経過や発症状況から虚血が原因と思われる症例は少なくないが、突発性難聴における虚血の証明は現在においても難しい課題である。対象病変はおそらく一過性か限局性の虚血が予想されるが、実際に診断は可能なのだろうか？今回の宿題報告を契機に、CTやMRIなどの画像診断や虚血関連マーカー、遺伝子多型などの検査技術を駆使して、突発性難聴における虚血関与の検証を試みた。その結果、一部の症例で虚血が示唆される興味深い所見が得られた。

このモノグラフは上記の内容を7章に分けて記載している。第I章序論「内耳虚血と難聴」では内耳血管の構造や虚血機序、虚血説からみた突発性難聴、内耳虚血の診断について文献的考察を行ない、「虚血による脳神経細胞死とその分子機構」では虚血によって生じる現象を分子レベルで解説した。第II章「内耳虚血の病態」では一過性内耳虚血の動物モデルを紹介し、虚血によって誘導される内耳病変の概要を述べた。また第III章「虚血性内耳障害のメカニズム」では虚血障害に関与するグルタミン酸や一酸化窒素、フリーラジカルの役割について実験成績を基に詳述した。第IV章「内耳障害の防御と治療」では動物モデルを用いて治療候補薬や低温療法、遺伝子治療、細胞移植の可能性を検討し、臨床応用に向けた基礎データの蓄積を図った。第V章では発症機序が異なるウイルス性内耳炎でも虚血が起こることを示した。第VI章「突発性難聴における虚血の関与とその診断」では画像や虚血関連マーカーを中心に臨床検査成績をまとめた。第VII章「虚血機序に基づく突発性難聴の治療」ではプロスタグランジンやエダラボン、内耳低温療法などの治療成績を要約した。

今後、突発性難聴の診断技術が向上すれば、内耳障害における虚血の関与が明確になり、病期に応じた適切な治療法の提案が可能になるとと思われる。本書が虚血の観点から見た突発性難聴の理解を深める一助となれば幸甚である。

暁 清 文

目次

はじめに

I. 序論

1. 内耳虚血と難聴	2
2. 虚血による脳神経細胞死とその分子機構	16
コラム「虚血耐性」	20

II. 内耳虚血の病態

1. 内耳虚血と動物モデル	
1) 内耳虚血研究のための動物モデル	24
コラム「5分虚血と遅発性有毛細胞死」	28
2. 一過性虚血による内耳病変	
1) 難聴とコルチ器の病変	30
2) 有毛細胞障害とアポトーシス	33
3) 血管条・ラセン靭帯の障害	38
4) ラセン神経節の障害	44

III. 虚血性内耳障害のメカニズム

1. グルタミン酸による障害機序	50
コラム「グルタミン酸トランスポーターと内耳障害」	54
2. 一酸化窒素 (NO) による障害機序	57
3. フリーラジカルによる障害機序	61
コラム「脳血管攣縮と内耳虚血」	65

IV. 内耳障害の防御と治療

1. ジンセノサイド	68
2. プロサポシン由来合成ペプチド	72
3. インシュリン様細胞増殖因子1 (IGF-1)	77
4. 低体温	81
5. 遺伝子治療	87
6. 幹細胞移植	92
コラム「内耳虚血とステロイド」	97

V. ウイルス性内耳炎における虚血の関与

1. ウイルス性内耳炎と虚血	100
----------------	-----

VI. 突発性難聴における虚血の関与とその診断

1. 画像診断	106
2. 虚血関連マーカー	110
コラム「SNP (一塩基多型) と突発性難聴」	113

VII. 虚血機序に基づく突発性難聴の治療

1. プロスタグランジンE ₁	116
2. エダラボン	120
3. 内耳低温療法	124

総括	129
----	-----

関連教室論文	132
--------	-----

謝辞	134
----	-----

第I章 序論

1. 内耳虚血と難聴
2. 虚血による脳神経細胞死とその分子機構

コラム 「虚血耐性」



内耳道口の前下小脳動脈と迷路動脈

突発性難聴は「突然発症する原因不明の感音難聴」と定義されるが、虚血が原因と推察される症例は少なくない。本章では、まず内耳の血流動態を解剖学的見地から解説し、内耳の虚血脆弱性や虚血の機序について概説した。ついで虚血性内耳病変のメカニズムや突発性難聴における虚血の関与について、国内外の文献を参考に最近の知見を要約した。さらに近年、進歩が著しい医療機器や遺伝子診断技術を用いて虚血がどのレベルまで診断できるようになったか、内耳虚血診断の現況を紹介した。

脳梗塞の研究で明らかになった虚血障害の分子機構についても基礎医学的観点から概説した。

I. 序論

1. 内耳虚血と難聴

1. はじめに

虚血 (ischemia) は「組織・臓器へ動脈血を運搬する動脈が狭窄あるいは閉塞することにより、組織・臓器への動脈血供給が減少あるいは途絶した病的状態」と定義される¹⁾。その原因には、動脈の粥状硬化や血栓症、塞栓症など器質的障害による場合と、血管攣縮などの機能的障害による場合とがある。軽度虚血や短時間虚血の場合、機能障害は可逆的だが、高度虚血や長時間虚血の場合は無酸素状態 (anoxia) あるいは低酸素状態 (hypoxia) となり組織は壊死に陥る。

内耳は聴覚・平衡の感覚器として活発な機能を営み多くのエネルギーを必要とするが、内耳自体にはエネルギーの蓄積はほとんどなく、好氣的代謝を行うことにより、グルコースからATPを産生しエネルギー源としている。しかし、内耳の栄養動脈である迷路動脈は終動脈であり、中耳の動脈とは交通していないため、何らかの理由で迷路動脈領域の血流が遮断されると、動脈血を介した酸素やグルコースの供給が受けられなくなる。その結果、エネルギー不全に陥り、内耳機能は急激に破綻して難聴や眩暈をきたす。これが古くより突発性難聴の原因として内耳虚血 (循環障害) 説が挙げられてきた所以である。最近になり動脈性循環障害による難聴に限らず、騒音性難聴や内リンパ水腫などでも虚血が二次的に関与することが分かり、その治療において血流改善剤が投与される根拠となっている。

内耳は骨組織に囲まれた小器官であり非侵襲的アプローチが困難なため、これまで虚血病変を臨床的に証明することは難しかった。これに対し近年では、画像診断や遺伝子診断の技術が発展し、内耳虚血に関する知見も集積されつつある。本章では、虚血性内耳障害の病態に対する理解を深めるため国内外の

関連論文を検索し、「虚血」をキーワードに、内耳の血流動態と虚血に対する脆弱性、内耳虚血の機序、突発性難聴における虚血の関与や診断法、治療法について概説する。

2. 内耳の血管支配と血流調節

内耳は前下小脳動脈 (anterior inferior cerebellar artery, AICA) の分枝である迷路動脈 (labyrinthine artery) の血管支配を受けている。迷路動脈は内耳道内で前前庭動脈 (vestibular artery) を分岐して総蝸牛動脈 (common cochlear artery) となり、さらに固有蝸牛動脈 (cochlear artery) と前庭蝸牛動脈 (vestibulocochlear artery) とに分かれる。前者は蝸牛の基底回転の一部とその上方回転に分布する。後者は前庭枝 (vestibular branch) と蝸牛枝 (cochlear branch) に分かれ、このうち蝸牛枝は基底回転に分布した後、蝸牛軸内で固有蝸牛動脈と合流する (図1)。

蝸牛軸に入った固有蝸牛動脈と蝸牛枝はラセン蝸牛軸動脈 (spiral modiolar artery) となってラセン状

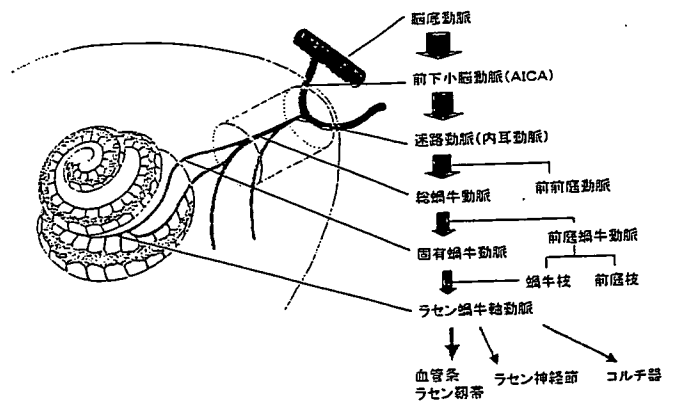


図1 蝸牛の栄養動脈

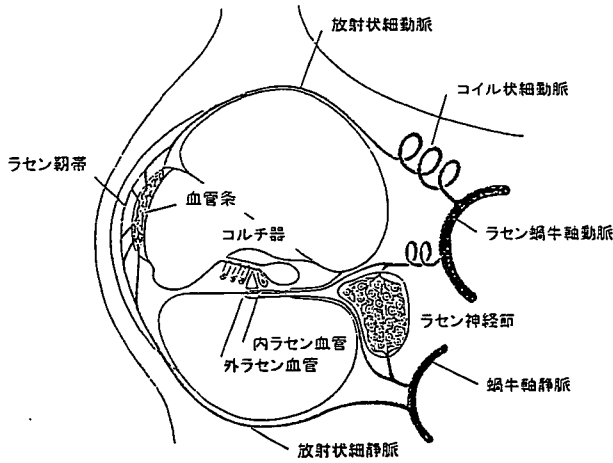


図2 内耳の血管網

ラセン蝸牛軸動脈からは蝸牛外側壁（ラセン鞏帯・血管条）、基底膜、ラセン神経節に向かって分枝を出す。血流量は蝸牛外側壁の方が圧倒的に多い。

に頂回転へと進み、その間に多くの分枝を出す。分岐した血管はコイル状細動脈（coiled arteriole）となるが、この血管には自律神経が豊富に分布し、平滑筋を支配することで末梢血流を調節している。ついで放射状細動脈（radiating arteriole）となって前庭階を周回しながら外側に進み血管条やラセン鞏帯へと向かう。あるいは骨ラセン板を経て基底膜へと向かい、コルチ器を栄養する細血管となる。ラセン神経節もこの血管の分枝の血流支配を受けている（図2）。

血管条は上皮組織が毛細血管網を覆う構造をしており、内リンパのイオン組成や蝸牛内直流電位（Endocochlear DC Potential, EP）を維持することにより、内耳における音受容メカニズムの中心的役割を果たしている。血管条の血流は正常状態でもかなり遅く、酸素や栄養の供給を受けるには効率がよいが、血液は鬱滞しやすい。ラセン鞏帯の血管は血管条の毛細血管に併走することでバイパス的役割を果たしており、血管条の血流量を調節していると考えられている。血管条やラセン鞏帯を出た血管は主に放射状細静脈（radiating venule）となって鼓室階外周をめぐる蝸牛軸静脈（spiral modiolar vein）へと還流する。

一方、基底膜に達した細動脈は多数の毛細血管となって放射状に外側へ向かい、そこで直角方向に走

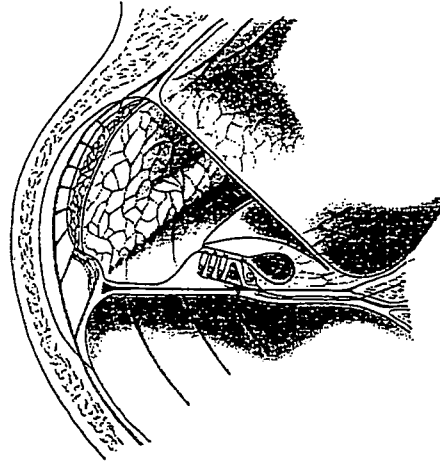


図3 血管条、基底膜における毛細血管網

血管条と基底膜には毛細血管網構造があるが、両者の血管に交通はない。

行している外ラセン血管（ラセン血管）や内ラセン血管（鼓室唇血管）に達する（図3）。毛細血管はそれ以上、外側に向かっては進まない。すなわち基底膜と血管条・ラセン鞏帯の間には血管の交通はなく、それぞれ独立した循環系を形成している。内外ラセン血管は基底膜に接しコルチトンネルの下面をラセン状に走行している。コルチ器には毛細血管がなく、外リンパや基底膜に分布する毛細血管からの拡散によって酸素や栄養を得ているという^{2) 3)}。基底膜の毛細血管網から戻った血液は蝸牛軸静脈に流入する。ついで蝸牛小管静脈（vein of the cochlear aqueduct）、前庭水管静脈（vein of vestibular aqueduct）、内耳道静脈を経て、最終的に内頸静脈に還流する。

蝸牛の血流量はモルモットで $1.8 \mu\text{l}/\text{min}^4$ 、スナネズミで $1.2 \mu\text{l}/\text{min}^5$ 、ウサギで $2.34 \mu\text{l}/\text{min}^6$ と報告されており、心拍出量の $1/10,000 \sim 1/1,000,000$ 程度と極めて少ない。前庭の血流はさらに少なく蝸牛血流の $1/4$ 程度である⁷⁾。蝸牛血流の分布比は、lateral portion（血管条など）、spiral portion（ラセン神経節など）、central portion（コルチ器など）の3部位に分けた場合、ウサギで82%、9%、9%の比であり、ラットでは57%、19%、24%の比であるという⁷⁾。いずれにしろ蝸牛の中でlateral portionの血流が最も豊富であり、それだけに血管条はエネルギー

ギー消費が多く、音受容メカニズムにおいて重要な役割を果たしていることが窺える。

一般に臓器や組織の血流量は、筋性反射や代謝性調節、神経性調節、内皮細胞性調節などを受けて細かく調整されており、一定の範囲内では灌流圧（血圧）にあまり依存せず、必要量に応じて流れる仕組みになっている。蝸牛血流もこのような自動調節（autoregulation）を受けており、酸素消費量に応じた安定した血流が保たれている。しかしその仕組みは脳の血流調節ほど厳密ではない⁹⁾。動物実験によると、加齢や内リンパ水腫によりautoregulationが障害されると、日常の蝸牛血流は安定していても、生体にストレスがかかった場合は容易に血流低下が起こり難聴をきたす。ストレスによる自律神経の変調が蝸牛血流のautoregulationを障害して内耳虚血を誘導し、突発性難聴を惹起するとも考えられる。

以上、内耳の血管支配の特徴は、①中耳と内耳の間には血管の交通がないので、中耳の血管は内耳の血流障害を代償しない、②迷路動脈は終動脈であるが、その末梢には分岐動脈間の吻合や毛細血管網があり、血流を補完している、③蝸牛血流は、コルチ器やラセン神経節に比べ、血管条やラセン靭帯など蝸牛外側壁へ灌流する割合が高い、④血管条や基底膜の毛細血管は分節状に分布しており、隣接する灌流領域間の血液交流は少ない、⑤内耳の動脈や細動脈は自律神経支配を受けており、autoregulationが機能して内耳血流量は一定に保たれている、と要約できる。これらの特徴を把握しておくことが、内耳の虚血病変を理解する上での基本となる。

3. 内耳・聴覚路の脆弱性

血流の低下が直ちに虚血障害を起こすわけではない。Symon⁹⁾によると、血流が正常のおよそ40%以下になれば細胞の電気活動低下がみられ、20%以下になると完全な機能不全となり、さらに10%以下になれば細胞死をきたすという。また、虚血の程度だけでなく持続時間も重要で、高度虚血は短時間で細胞死をきたすが、軽度虚血では虚血時間が短いと障害は軽く、長くなると細胞死をきたす¹⁰⁾（図4）。

虚血に対する脆弱性は臓器や細胞ごとに異なる。

脳では海馬CA1の神経細胞や小脳のプルキンエ細胞が特に障害を受けやすい。内耳では、血管条やコルチ器、ラセン神経節などの障害が顕著であり、これらの部位が虚血に対して脆弱であることが分かる。有毛細胞に関しては、虚血条件により主に外有毛細胞が障害される場合と内有毛細胞が障害される場合がある。血管条虚血による病変では主に外有毛細胞が障害されるが、病変が高度になると、さらに内有毛細胞も障害される。一方、迷路動脈閉塞や低酸素負荷では内有毛細胞の障害が先行し、遅れて外有毛細胞も障害される^{11) 12)}。

内耳および聴覚路の神経細胞は好氣的代謝を行っているため虚血に対して脆弱であると推察されるが、脳など他の臓器と比べても脆弱なのだろうか？ Häuslerら¹³⁾は脳梗塞の後遺症として聴覚障害がみられることは極めて稀であると指摘し、その理由に①聴覚路の神経は前庭路ほど偏在していない、②蝸牛神経核や下丘、内側膝状体など聴覚経路の主要部は複数の血管で栄養されている、③聴覚路は両側にあるので機能的に余裕があり、一側の障害だけでは症状は軽い、④大脳半球病変では障害が軽度なので精

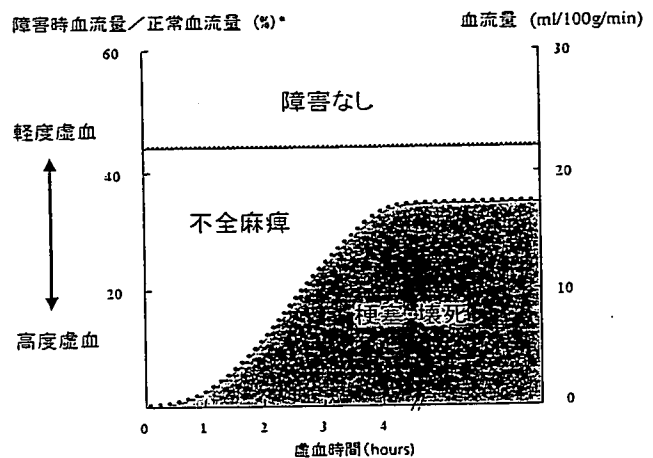


図4 虚血の程度・時間と神経障害

虚血強度と虚血時間が障害程度を決定する。高度の虚血でも短時間であれば障害は軽い、軽度虚血でも長時間持続すれば高度障害をきたす。サル中大脳動脈閉塞実験による。

*：正常な中大脳動脈の血流量（50ml/100g/min）を100%とした時の血流量の割合を示す。

（Jones¹⁰⁾より改図）

密検査をしない限り診断できない、ことを挙げている。

内耳の虚血脆弱性について脳と比較した報告はない。そこで愛媛県立中央病院救急診療部の協力を得て、心停止をきたし、その後、蘇生した人の後遺症を調査した。心停止が起これば全身の血流が途絶えるので、虚血に対する各組織の脆弱性が比較できる。対象とした16例の心停止時間は5分～30分、意識喪失期間は2時間～1ヶ月であった。その結果、16例のうち2例で蘇生後脳症、1例で失語・失認、1例で両側難聴の後遺症がみられた。難聴例は10分間の心停止から蘇生した55歳の男性であり、2kHz以上の高音域で感音難聴がみられた(図5)。この頻度から推定して内耳の虚血脆弱性は脳と同程度であると思われた。

4. 内耳虚血の機序

内耳は前述のような複雑な血管支配を受け、血流を一定に保つメカニズムも発達している。しかし何らかの理由で内耳血流が障害されると、エネルギー代謝ができなくなり内耳機能は破綻する。以下、内耳で起こりうる虚血障害のメカニズムについて解説する(図6)。

1) 梗塞

栄養血管の梗塞は灌流域の血流を突然遮断し典型

的な虚血障害を惹起する。内耳の血管径(外径)は迷路動脈で100～245 μ m、放射状細動脈で20～40 μ mと小さく²⁾、微小な梗塞やスラッジ(血管内での赤血球凝集現象)が生じたとしても、その病変を画像として描出することは難しい。これまでの報告でもMRIやCTなどで梗塞が確認されているのは、AICAなど、ある程度以上の大きな血管の場合に限られている^{14) 15)}。

a) 血栓

血栓は血小板やフィブリン、赤血球など血漿成分が血管腔内で凝固したもので、発生部位により3種類に分類される。動脈血栓は、血管の損傷や潰瘍のために動脈内膜が粗となった部位に血液が凝集して生じ、内腔の狭窄や閉塞をきたして末梢側の虚血障害を引き起こす。静脈血栓は静脈壁の損傷や血液凝固能亢進、血流停滞などで生じ、静脈血の還流障害のため鬱血をきたす。微小血栓は毛細血管に生じた小さな血栓を意味する¹⁶⁾。

内耳では特に血管条での血栓形成が問題となる。血管条は毛細血管網が発達しているため、循環する血液の流れは遅く鬱滞が起こりやすい。特に高グロブリン血症、多血症、脱水などで血液粘性が高まっている場合や血液凝固能が亢進している場合は、赤血球凝集によるスラッジ形成や血栓形成をきたしやすい。基底膜の毛細血管網についても同様の機序で血栓が生じると考えられる。

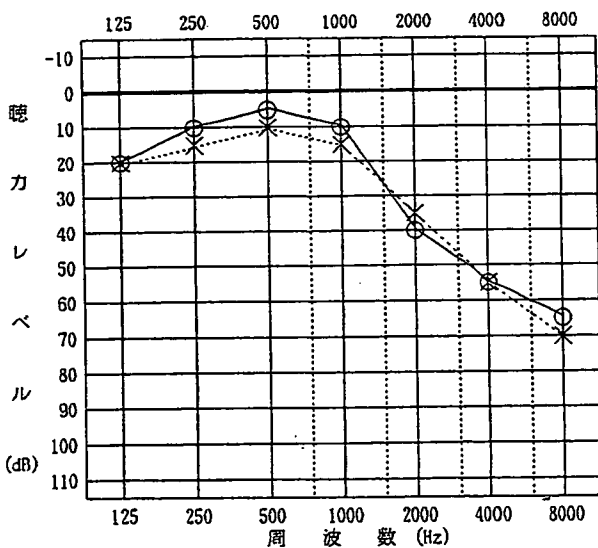


図5 蘇生後難聴例の聴力図

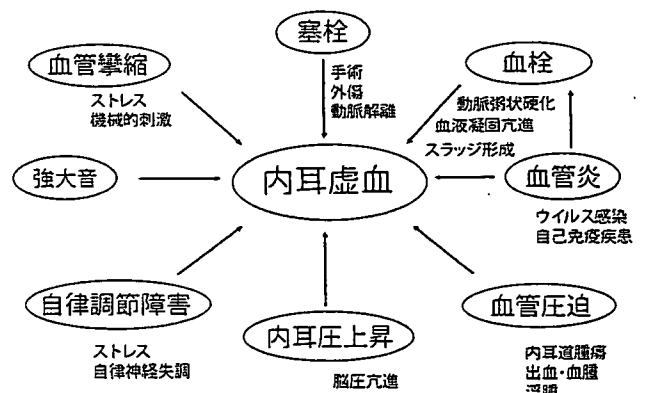


図6 内耳虚血の原因

血栓形成と突発性難聴との関連について、Suckfull¹⁷⁾ 18) 19) は①血清fibrinogen値や血沈値、血漿粘性が高いと突発性難聴になりやすいこと、②血漿粘性低下効果のあるlow density lipoprotein投与で聴力が劇的に改善する例があることを報告し、突発性難聴は内耳栄養血管の血栓によるのではないかと結論している。Lavy²⁰⁾ は妊娠中に突発性難聴となった症例の報告の中で、妊娠に伴う血液凝固能亢進が血栓形成を誘導し難聴をきたしたと推察している。

血管炎も動脈の狭窄を引きおこし血栓形成の引き金となりうる。その多くは免疫機序によるものであり、巨細胞性動脈炎 (giant-cell arteritis)、結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis)、白血球破壊性血管炎 (leukocytoclastic angiitis) など突発性難聴*が生じた例が報告されている。このような症例では原疾患の診断が確定した後に難聴が発症したものが多く、なかには突発性難聴が初発症状のこともある²¹⁾。Yoshidaら²²⁾ は突発性難聴では抗平滑筋抗体 (anti-smooth muscle antibody) が有意に上昇することから、免疫機序による血管炎の関与を示唆している。Ottavianiら²³⁾ も突発性難聴では抗血管内皮抗体 (anti-endothelial autoantibody, A E A) が高頻度で検出されることを示し、潜在している血管炎が突発性難聴を惹起すると推察している。その後、同じ研究グループのCadoniら²⁴⁾ 25) は症例を追加して再検討を行い、突発性難聴ではA E A陽性率が高いこと、陽性者の聴力予後が悪いこと、などから免疫機序による血管炎が突発性難聴の背景にあると結論している。

Jaffe²⁶⁾ は突発性難聴の原因としてウイルス感染説が有力であるとした上で、その障害メカニズムとして蝸牛栄養動脈の血管内皮細胞の損傷、赤血球破壊に伴う凝固因子の遊離、血小板凝集能亢進などによる血栓形成の可能性を示唆し、ウイルス感染が内耳循環障害を惹起し、難聴を増悪させているのではないかと推察している。

b) 塞栓

塞栓は脂肪や凝血、空気などが血管内腔に誤って入り、別の部位で詰まり血管の閉塞を起こすものをいう。塞栓による突発性難聴の多くは手術合併症として発症したものであり、最近の文献でも肝臓や腎臓

の移植手術、腰椎手術、膝の手術などの後に難聴が生じた例が報告されている。これらの症例では脂肪あるいは凝血による内耳栄養動脈の塞栓が原因と推察されている。手術以外では、椎骨脳底動脈解離による難聴例が報告されており、この場合は剥脱した内膜による梗塞が原因である²⁷⁾。

*：突発性難聴は「突然発症する感音難聴」の総称であり、様々な原因による疾患が含まれている。これに対し、突発性難聴は「突然発症する原因不明の感音難聴」であり、原因が明らかな場合は除外する。

本邦では突発性難聴は「突然に難聴になったもの、あるいは気づいたもの」と定義されているが、欧米では「3日以内に30dB以上の難聴になったもの」と定義している論文²⁸⁾ 29) もあり、発症率等を比較する際には注意が必要である。

2) 血管攣縮 (vasospasm)

血管攣縮は、血管平滑筋の痙攣により起こる。一過性で短時間のうちに回復することもあるが、クモ膜下出血の場合のように1～2週間持続することもある。通常、血管の器質的変化を伴わない。血管攣縮は機械的刺激、自律神経の興奮、血管作動性物質、循環ホルモンなどによって惹起されと考えられている。

脳神経外科手術において、血管攣縮は最も恐れられている合併症の一つであり、術中血管に触れることによって誘発され、しばしば後遺症をきたす³⁰⁾。血管攣縮は迷路動脈でも起こることがあり、聴神経腫瘍摘出術の際に生じる難聴の原因の一つとされている。

内耳の動脈では星状神経節からの交感神経支配を受けて血流調節が行われているが³¹⁾、Vassら³²⁾ は三叉神経の分枝も内耳の動脈に分布するため、三叉神経を介した異常な神経興奮が血管攣縮を誘発し、突発性難聴をきたすのではないかと推察している。血管条の毛細血管には平滑筋がないので、血管攣縮が突発性難聴の原因であると仮定すると、放射状細動脈から迷路動脈の間で起こっていることになる。

Itouら³³⁾ は、ストレスによって誘導される神経ペプチドYをnoradrenalineと同時投与すると、内耳血

流が長時間にわたり低下することを示し、ストレスが突発性難聴の誘因であると推論している。一方、Schererら³⁴⁾は脳や心臓の血管攣縮因子の一つであるEndothelin-1がラセン蝸牛軸動脈の攣縮をきたすことを実験的に証明し、これが突発性難聴の原因であるとしている。血管の歪みストレスや低酸素、oxidized low-density lipoproteinなどの刺激により血管内皮細胞で産生されたEndothelin-1は、血管平滑筋をコントロールしているRho-kinaseに作用して血管攣縮を惹起するという。しかしEndothelin-1が内耳に局限して発現し難聴を惹起するメカニズムについては未解決である。

Viirreら³⁵⁾は片頭痛とともに突発性難聴をきたした13例について検討し、一過性の黒内障（失明状態）、片麻痺、顔面痛などの症状を伴っていたことから難聴の原因を蝸牛血管の攣縮と考え、抗痙攣薬を投与したところ極めて有効であったと報告している。Leeら³⁶⁾は突発性難聴をきたした片頭痛患者の側頭骨標本を調べたところ、患側内耳に顕著な線維化がみられたことから、片頭痛と同一機序によって内耳にも血管攣縮が起きたのではないかと推察している。

3) 内耳圧上昇

内耳圧上昇が前庭階や鼓室階表面に分布する血管を圧迫して血流障害をきたすことがある。内耳圧上昇の原因としては脳圧亢進や前庭水管拡大症、内耳出血、内リンパ水腫などが挙げられる。

内耳は蝸牛小管や前庭水管、内耳道を介して髄液腔との間に交通があり、内耳奇形などで交通路が大きい時には髄液圧の変化は容易に内耳に伝わる。このような場合は日常動作や軽い運動でも内耳圧が高まり、血流障害のみならず、膜迷路破裂をきたすことがある。内耳出血の場合は動脈血が骨迷路内に流入して内耳圧の上昇が起こる。しかし灌流圧（血圧）以上にはならないので、内耳出血の内耳圧への影響はわずかであろう。内リンパ水腫も内耳圧を上昇させると考えられるが、動物実験によると内リンパ水腫が生じて内リンパと外リンパの圧差はほとんどなく³⁷⁾、血流の変化も起こらないという³⁸⁾。

4) 自律調節障害

内リンパ水腫動物に瀉血などで血圧を低下させると、健側と比べ患側の血流低下が著しい。これは内耳循環系の自動調節（autoregulation）機能が低下しているからで、通常は影響しない程度の負荷でも虚血障害が起こる^{39) 40) 41)}。このため、わずかな外傷や音響刺激、ストレスが内耳虚血を惹起し難聴の原因となりうる。

5) 強大音

強大音が内耳血流を低下させることは古くより知られており、特に血管条血流については多くの研究がなされてきた。強大音刺激が加わると血管条を流れる血液の鬱滞がおこり、K⁺ recycling systemが障害されて難聴が起こる⁴²⁾。一方、Lammら⁴³⁾はモルモットに106dB以上の強大音刺激を加えると、まずABR閾値の上昇や外リンパ酸素分圧の低下がおこり、遅れて蝸牛血流が低下することを示し、内耳血流の低下は二次的現象であり難聴の原因ではないとしている。

現在、騒音難聴や音響外傷の発症には、過大振動による基板の機械的損傷、ミトコンドリアにおける過度の代謝亢進、excitotoxicityを有するグルタミン酸の放出、血液粘度上昇によるスラッジ現象の誘発、free radicalの産生増加など様々な機序が挙げられており、内耳血流低下がどのように障害機序に関与するかについては意見の一致をみていない。

6) その他

a) 血管圧迫

内耳道内の腫瘍は蝸牛神経を圧迫するだけでなく、迷路動脈をも圧迫して内耳血流を障害する。この部の腫瘍はほとんどが良性であり、通常、圧迫による障害は徐々に起こるため、難聴に気づくまでに長時間を要する。しかし聴神経腫瘍の7～12%は突発的な難聴発症が診断の契機となっている。これは腫瘍内での出血や炎症のため、蝸牛神経や迷路動脈が急激に圧迫された結果と考えられる。

b) 出血

出血により二次的な虚血障害が生じる可能性がある。内耳出血による聴覚障害には、内耳圧上昇や赤血球崩壊に伴うK⁺の放出、基底膜振動の抑制、酸素

や栄養の供給障害など複雑なメカニズムが関与する。出血の原因としては外傷、迷路炎、白血病やvon Willebrand病などの血液疾患^{44) 45)}が挙げられるが、原因不明のことも少なくない⁴⁶⁾。

動静脈奇形の破裂やクモ膜下出血後にも難聴がみられることがある。Palchunら⁴⁷⁾はクモ膜下出血35例中33例で難聴がみられたが、難聴の程度は中低音域が20～25dB、高音域が17～72dBと軽度であったと報告している。頭蓋内出血による難聴のメカニズムには様々な因子が関与するが、脳圧亢進に伴う神経障害や血管圧迫だけでなく、出血後の脳血管攣縮も関与している可能性がある。

5. 突発性難聴の虚血原因説について

突発性難聴は突然に発症する原因不明の感音難聴と定義される疾患であり、本邦では年間約35,000名が罹患する（厚生労働省全国疫学調査、2001年）。このように発症頻度が高く、「治りうる感音難聴」でもあることから、耳科学を専攻する研究者にとっては最も関心の高い疾患の一つである。現在、本症の発症原因として内耳循環障害（内耳虚血など）やウイルス感染、外リンパ瘻、自己免疫などの説が提唱されているが、全症例に符合するような所見は見いだされておらず、原因を特定するには至っていない。最近になりムンプス不顕性感染や内耳出血など、原因が判明した例も報告されているが、このような例は少数である。本症は難聴の程度や聴力型が多彩であり、補充現象の陽性率も63%に過ぎず⁴⁸⁾、また治療に対する反応も様々であることから、単一の原因による疾患ではなく、種々の原因からなる「疾患群」と考えられるようになってきている。

1) 虚血説による内耳障害のメカニズム

I F O S加盟37カ国107施設のアンケート調査を行った三宅らの報告⁴⁹⁾によると、本症の原因を内耳虚血に求める意見が最も多い。虚血説の根拠としては①突然に高度の難聴をきたす、②自然治癒がかなりの割合でみられる、の2項目が挙げられる。虚血がおこるメカニズムとしては、可能性が高い順に、血管攣縮、スラッジ、血栓、塞栓、出血を挙げている。

血管攣縮やスラッジが原因であれば、難聴が一過性で、後遺症を残さずに治癒することが説明できる。

内耳虚血は外リンパの酸素分圧低下をもたらすが、Nagaharaら⁵⁰⁾は突発性難聴患者でこれを証明するとともに、強力な血管拡張効果を有するCarbogen (95% O₂+5% CO₂) を吸入させると、低下していた外リンパの酸素分圧が改善することを示し、突発性難聴の内耳虚血説を支持している。臨床的にも内耳血流の改善が本症治療に有効とする報告は多い。最近の文献でもdextran/pentoxifylline⁵¹⁾、diatrizoate（血管造影剤）⁵²⁾、Ginkgo biloba^{53) 54)}、statin (HMG-CoA reductase)⁵⁵⁾、低分子ヘパリン⁵⁶⁾など、血流改善薬が突発性難聴に有効であったと報告されている。Nakamuraら⁵⁷⁾は突発性難聴と食事の関係を調査し、本症は日本食の摂取者に比べ、高脂肪の西洋食摂取者に多いことを示し、栄養学的観点からも血管障害との関連で内耳虚血説を支持している。

障害が起こる部位は血管条とする考えが有力であり、多くの研究データがこれを示唆している。血管条の機能低下はK⁺ recycling systemを障害することでEPの低下を招き、さらに有毛細胞の障害をもたらす。血管条機能が回復すればEPは元に戻り、早期であれば有毛細胞のシナプス再生も期待できる⁵⁸⁾。奥村ら^{59) 60)}は血管条病変とEPの関係を詳細に研究し、下方回転の血管条障害はそれより上方回転のEPを低下させるが、上方回転の障害は下方回転には影響しないことを明らかにしている。これは下方回転の障害は全周波数の難聴を起こすが、上方回転の障害は低音域のみの難聴を起こすことを意味する。

Nakaiら⁶¹⁾やQuirkら⁶²⁾は血管条の毛細血管に赤血球が凝集してスラッジ形成が起こることを強大音負荷実験で示し、血管条に限局性の虚血病変が起こりうることを証明した。星野⁶³⁾は光増感反応を利用してモルモットの血管条に限局性障害を作成し、突発性難聴の病態に極めて類似した病変を作り出すことに成功している。この場合、血管条障害によるEPの低下は2～3週間でほぼ元に回復する。このように動物実験では突発性難聴の臨床像に類似した症状を惹起できるが、内耳の構造上、実際の臨床例でスラッジや血管攣縮を確認することは難しい。

最近、突発性難聴の発症機序と関連して蝸牛外側

壁の線維細胞が注目されている。線維細胞は K^+ recycling system において重要な役割を果たしており、その障害はEP低下を招き、可逆性あるいは不可逆性の難聴をきたす^{64) 65)}。また線維細胞には炎症性サイトカインの転写因子であるNF- κ Bが存在し⁶⁶⁾、炎症や免疫応答に関与している。細胞外刺激によりNF- κ Bが活性化され炎症性サイトカインが産生されると、これらが線維細胞自身に作用し障害を与えることになる。Adams⁶⁷⁾はラセン靭帯においてIL-1 α 、TNF α 、P65、P50、I κ B α などの炎症性サイトカインのmRNAが認められたとし、難聴発症のメカニズムの一つとして細胞ストレスに呼応したサイトカインの活性亢進を挙げている。臨床的には、循環障害や血管炎がこのメカニズムによる難聴を惹起すると考えられている⁶⁸⁾。一方、NF- κ Bの活性化は細胞保護的なサイトカイン産生を誘導し、障害防御的に働いている可能性もあり、今後、線維細胞における免疫機能の解明が期待される。

2) 虚血説の背景

突発性難聴の病因には諸説が提唱されているが、虚血説に対しては、①血管病変の罹患頻度が高く免疫力も低下した高齢者ではなく、40～60歳代の健康な壮年に発症しやすい、②一度発症すると再発は極めて稀である、③剖検例の病理像に循環障害を示す所見がみられない、などの問題点が指摘されている。これに対して虚血説を支持する立場から報告されている手がかりや根拠を以下に概説する。

①に対してはストレスによるスラッジ形成や血管攣縮で説明できるという^{33) 34)}。社会の高度化に伴い我々はストレスの中で生きる時代となってきたが、ストレスは精神だけでなく身体にも影響を及ぼす。40～60歳代は社会的に最もストレスを受けやすい年齢層といえる。ストレスがどのようなメカニズムでスラッジ形成や血管攣縮を惹起するかは明らかではないが、おそらく自律神経やEndothelin-1などを介するのであろう。しかし、この説ではスラッジや血管攣縮がなぜ内耳に限局して起こるのか、しかも一側性に起こるのかが説明できない。内耳にはストレス障害に対して脆弱な部分があり、それが血管条ということなのだろうか？一側性の発症については、

ウイルス再活性化の場合も同様であるがその理由は明らかでなく、今後の解明が期待される。

②の説明は難しく、もしスラッジ形成や血管攣縮が原因であるならば、一旦治癒してもその誘因がなくならない限り再発するはずである。しかし、実際に再発がみられることは稀である。これに対し近年、脳虚血の研究から「虚血耐性」の存在が証明され、この問題に対する解決の糸口になるのではないかと注目されている。虚血耐性は軽度の虚血障害が先行すると、後に高度の虚血発作が起こっても障害が生じないか極めて軽いという現象である⁶⁹⁾。先行虚血の記憶は1～2週間程度であり長くは持続しない。興味深いことに、先行虚血が別の部位で起こった場合にも虚血耐性が成立し、後の高度発作による障害は軽減される⁷⁰⁾。Kitagawaら⁷¹⁾は先行虚血後にHeat Shock Protein 72 (HSP 72) 合成が増加することを証明し、HSP 72がストレス防御タンパクとして働き虚血障害を防御すると考察している。Blancoら⁷²⁾は、先行虚血がHSP合成を増加させるとともに、細胞内情報伝達系に作用して細胞の虚血防御能を高めるとして、虚血耐性を利用した脳梗塞の治療戦略を提唱している。虚血耐性については別項で詳述する。

③は突発性難聴の側頭骨病理を検討した多くの研究者が指摘している。Schuknechtら^{73) 74)}は本症の側頭骨標本を詳細に検討した結果、迷路骨胞の線維化や骨化など虚血障害に特徴的な所見⁷⁵⁾はみられず、血管条に何らかの変化が認められたのも半数程度に過ぎないとして、虚血説に否定的である。しかし内耳の線維化や骨化は栄養血管が高度に閉塞した場合の所見であり、スラッジ形成や血管攣縮など一過性虚血が原因であれば、このような病理像を呈さない。Nadol⁷⁶⁾は本症のラセン神経節細胞数減少が軽度であることに注目し、既知のウイルス性内耳炎とは病態が異なると述べている。中井⁷⁷⁾はムンプス、麻疹、単純ヘルペスなど神経親和性ウイルスはラセン神経節細胞の高度の障害をきたすので本症の原因とは考えがたく、インフルエンザやアデノなど他のウイルスに原因を求めている。Merchantら⁷⁸⁾は本症17例の側頭骨病理を検討し、1例で血管病変を認めた以外に原因を示唆する所見はなかったとしている。このうちの2例は難聴が治癒した例であるが、内耳には

全く異常所見は残っておらず、また1例は急性期の症例だがリンパ球浸潤などウイルス性炎症を示す所見は見られなかった。これらの結果から、彼らは突発性難聴の原因は従来からの学説では説明できないとし、NF- κ Bを介した細胞ストレス説を支持している。

このように病理所見が多様なことから、本症が単一の疾患ではなく、さまざまな病態のものが含まれた疾患群である可能性が高い。

6. 内耳虚血の診断法

1) 画像診断

a) MRI

近年の画像診断技術の進歩に伴い、耳科領域においても微細病変が画像として診断できるようになってきた。特にMRIは病変の質的評価が可能なことから、感音難聴の病態診断を目的として広く活用されている。

Leeら¹⁴⁾やRajeshら¹⁵⁾は、難聴・眩暈以外の症状がないため突発性難聴を疑った症例にMRIを撮影したところ、橋を含むAICA灌流域に微小梗塞を認めた例を報告している。臨床症状からAICAの梗塞が迷路動脈領域の虚血をきたしたものと推察し、突発性難聴の診断にあたってはAICA病変を見逃さないことが重要であると述べている。

Hegartyら⁷⁹⁾は、脳腫瘍の放射線治療後7年目に両側の急性難聴をきたした症例に内耳のガドリニウム造影MRI (Gd-MRI) 検査を行い、高度難聴の左耳でGd造影効果が強く、軽度難聴の右耳では弱いなど、臨床症状と画像所見が一致していたことから、Gd-MRIにより内耳虚血の程度が診断できると述べている。しかし、Gd造影効果は自己免疫性難聴や細菌性内耳炎、ウイルス性内耳炎^{80) 81)}でもみられることであり、虚血障害に限られた所見とはいえない。

内耳出血は稀な疾患であるが、MRIの普及に伴って発見例が増加している(図7)。Shinoharaら⁴⁶⁾は内耳出血の特徴ともいえるT1強調画像で高信号を呈した5例を、Sugiuraら⁸²⁾はSLEに合併した内耳出血の1例を報告している。眼科領域で急性網膜障害の原因として最も頻度の高い網膜静脈閉塞症は50～

60歳代に多く、通常、眼底出血をきたして初めて気づく。眼底には多数の動静脈交差があるが、動脈硬化がおこると交差部の静脈は圧迫され血流低下をきたす。この時にストレスなどで動脈圧が急激に上昇すると、静脈は圧迫されて閉塞、その上流域では出血や浮腫がおこり、網膜は虚血状態となる。血管条にも多数の血管交差があることから、同様の機序により内耳出血が生じた可能性も考えられる。

MRI撮影技法の工夫により内耳病変の捕捉精度も向上してきた。Sugiuraら⁸³⁾は突発性難聴患者を対象として3D-FLAIR法でMRI (3 Tesla) を撮影したところ、8例中4例でhigh signalが見られたとし、これは血管透過性亢進や細胞崩壊に伴う蛋白集積か、あるいは内耳出血を示す所見であるとしている。このうちの1例はGd造影効果がみられ、この例だけ聴力が回復しなかったことから、内耳毛細血管壁に存在する血液迷路関門 (blood-labyrinthine barrier) が障害されたのではないかと推察している。

b) MR血管造影 (MR Angiography, MRA)

MRAを活用した突発性難聴の研究も行われている。Tsushimaら⁸⁴⁾は突発性難聴患者を対象としてWillis動脈輪を構成する後交通動脈の開閉性を調べたが、対照群と有意差がなかったとしている。

MRAは非侵襲的に血管像がみられる点で優れているが、現時点の解像度ではAICAないし迷路動脈までが限界であり、コイル状細動脈のようなさらに細かい血管の描写は困難である(図8)。

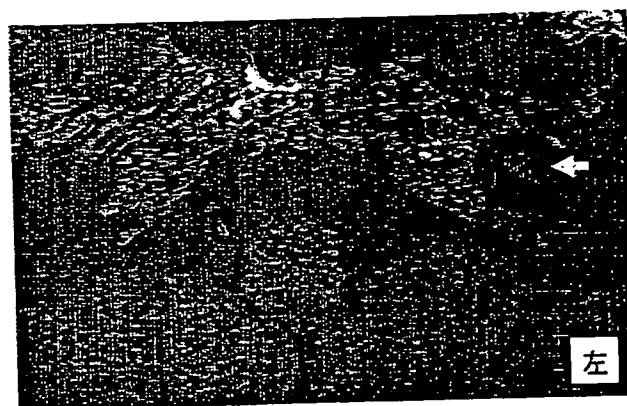


図7 内耳出血がみられた突発性難聴例のMRI像
矢印はT1強調画像で高信号を呈した内耳を示す。

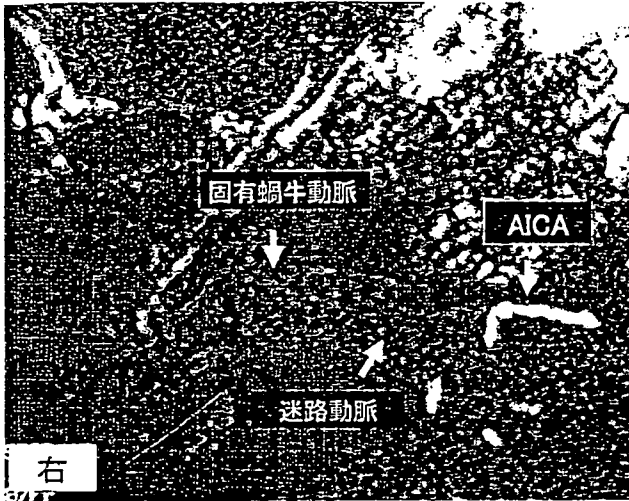


図8 迷路動脈の3T-MRA像（健常者）

（岩手医大 佐藤宏昭氏提供）

c) CT血管造影（CT Angiography）

CT Angiographyについても進歩がみられ、64列マルチスライス3D-CTによれば内耳道近傍の血流状態が評価できる（図9）。MRAとは異なり血管内腔の状態が画像化できる点は長所であるが、撮影には造影剤投与が必要となる。この方法によっても迷路動脈が確実に描出できるとは限らない。

2) ドプラ血流計

超音波ドプラ血流計（ultrasonic Doppler flowmeter）やレーザードプラ血流計（laser Doppler flowmeter）は生体深部の血流速度を非侵襲的に測定する装置である。血流量（血管断面内を単位時間に通過する血液量）は血管径が一定であれば、血流速度に比例するので、計算により求めることができる。ドプラ血流計の測定原理は、血管に向けて照射された超音波あるいはレーザー光が血球により反射される際、ドプラ効果を受けてその周波数が変化する現象を利用したもので、これにより血球の流速が算出できる。血球と血漿の速度は太い血管では比例するが、微小血管では一致しないので、結果の解釈には注意が必要である。

a) 超音波ドプラ血流計

超音波ドプラ血流計は頸動脈や椎骨脳底動脈など、大きな血管の血流を測定するのに適している。De Feliceら⁸⁵⁾は突発性難聴患者22例を対象に頸動脈と椎骨動脈の血流速度を測定したところ、12例で速度の解離がみられたとし、後交通動脈の機能不全が本症の発症に関与すると推論している。一方、Van Prooyen-Keyzer⁸⁶⁾は同じ手法で追試を行ったが対照

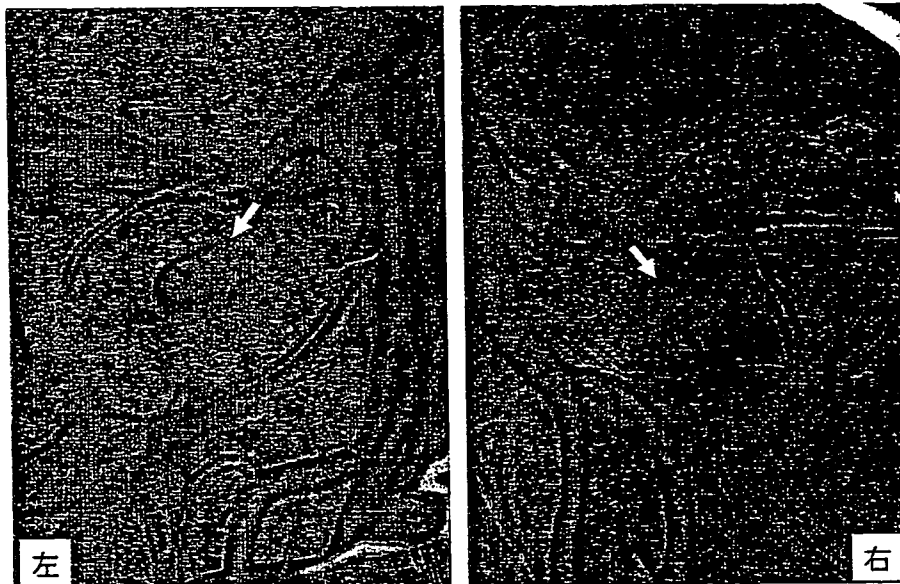


図9 64列マルチスライス3D-CT像（左突発性難聴例）

右耳では内耳道内にループを形成する血管が確認できるが、左耳では内耳道に向かう血管がみられない。矢印は内耳道入口部を示す。