

分担研究者：宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鬼頭良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木伸嘉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、従来より種々の研究が行われているにも関わらず、その原因および発症のメカニズムは明らかとなっていない。また、薬剤の効果も差異が大きいことより、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は難聴という症状を示す種々の病態を包含する一種の症候群であると考えられる。

従来より、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は遺伝的要因+環境要因で発症する複合的な疾患であると考えられている。また、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴における遺伝的要因は罹患しやすさや薬剤の効果に影響すると考えられている。

今回、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の遺伝的な背景を解析するにあたり、必要なサンプル数や解析対象遺伝子数のシミュレーションを行なうとともに、多施設共同研究を行うための患者選定基準（案）の作成を行った。

### 研究目的

突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は複合的な疾患であり、遺伝的要因+環境要因で発症すると考えられている。本研究では、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の（１）発症に関わる遺伝的要因の探索、（２）薬剤の効果に関わる遺伝的要因の探索を行なうことを目的とした。突発性難聴および急性低音障害型感音難聴のように遺伝的要因+環境要因で発症する疾患の遺伝子解析を行うにあたり、統計学的に意味のある正しいデータを得るためには、遺伝的関連の強さに応じて、解析に必要なサンプル数、解析対象遺伝子数をシミュレーションして

解析をすすめることが必要である。そこで、本研究では遺伝的関連の強さに応じて、解析に必要なサンプル数、解析対象遺伝子数のシミュレーションを行なうとともに、多施設共同研究を行うための患者選定基準（案）の作成を行った。

### 研究方法

突発性難聴では先行研究で遺伝的な関連が報告されているためその遺伝的影響の強さ（オッズ比 5.2 Capaccio et al. 2004）および、高血圧や糖尿病など遺伝的要因+環境要因で発症することが知られている他の疾患の遺伝的影響の強さ（オッズ比 1.5、2.0、2.5）、また一般的

な薬剤の効果あるいは副作用に関する遺伝的影響の強さと（オッズ比 3.5）のそれぞれにおいて、統計学的に意味のある正しいデータを得るために必要な、サンプル数および解析対象遺伝子数をシミュレーションを行なった。また多施設共同研究を行うための患者選定基準（案）の作成を行い、選定基準に合致した症例の DNA の収集および候補遺伝子の解析を開始した。

#### 倫理面への配慮

- ① 遺伝子解析に際しては同意書を作成し研究対象者のインフォームドコンセントを得ている。
- ② 当該研究課題に関しては学内（信州大学医学部）の倫理委員会で承認されている。

#### 結果

突発性難聴に関しては、先行研究で報告されている遺伝的影響の強さ（オッズ比 5.2 Capaccio et al. 2004）を用いた場合と、一般的な高血圧や糖尿病など遺伝的要因+環境要因で発症することが知られている疾患の遺伝的影響の強さ（オッズ比 1.5、2.0、2.5）に関して、ゲノムワイドの遺伝子解析を行った場合、候補遺伝子解析を行った場合に、原因遺伝子を同定するのに必要なサンプル数のシミュレーションを行なった（Table. 1, 2）。

一般的に、糖尿病や高血圧のようなありふれた疾患における遺伝的背景の影響の強さはオッズ比 1.5~1.8 と言われており、突発性難聴および急性低音障害型

感音難聴における遺伝的背景の影響の強さが糖尿病などと同程度場合には、原因遺伝子を見つけるためには 500~2000 人の解析を行なう必要があることが明らかになった。一方、先行研究で報告されているオッズ比 5.2 を正しいと仮定した場合には、50~100 名の解析で十分であることが示唆され、遺伝的影響の強さにより解析が必要なサンプル数に大きな開きがあることが明らかになった。また一般的に、薬剤の効果あるいは副作用に関する遺伝的要因の影響（オッズ比 3.5）と、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の薬剤の効果に関する遺伝的要因の影響を同程度と仮定すると、おおよそ 200 人を解析する必要があることが明らかになった（Table. 3）。

#### 考察

突発性難聴および急性低音障害型感音難聴において、遺伝的要因の影響が糖尿病などと同程度と仮定すると、原因遺伝子を見つけるためには 500~2000 人の解析を行なう必要があるのに対し、先行研究のオッズ比 5.2 を正しいと仮定した場合には、50~100 名の解析で十分であることが示唆され解析が必要なサンプル数に大きな開きがあった。

臨床的には、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴が遺伝するという事例は少なく、遺伝性が強いことを示唆するデータは少ないため、実際の遺伝的影響の強さはおそらく 5.2 より小さいことが予測される。

そこで、本研究の目的である突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の遺伝

的要因の探索を行なうためには、まず200名ほどの小集団を用いて遺伝的背景の強さを検討した上で、解析手法を選択することが必要であることが明らかとなった。

具体的には、(1) 遺伝的要因の影響が大きい場合 (オッズ比 2.0 以上の場合)には、サンプル数を 400 まで増やして解析を行うことで、統計学的に意味のある原因遺伝子を同定する。一方 (2) 遺伝的要因の影響が小さい場合 (オッズ比 2.0 以下の場合)には、1000 人を超えるような大規模解析が必要となるため、発症の原因遺伝子探索は困難である。そこで、薬剤の有効であった群と無効であった群の比較 (それぞれ 200 例) を行なうファーマコジェノミクス解析を行うことで、薬剤による治療効果に影響を及ぼす遺伝子を同定する。このように遺伝的要因の強さに応じた解析戦略が必要である。

そこで、200 名ほどの小集団を用いて遺伝的背景の強さを検討する多施設共同研究を行うために必要な患者選定基準

(案) (Fig. 1, Fig. 2) の作成を行い、選定基準に合致した症例の DNA の収集および候補遺伝子の解析を開始した。

## 結 論

今回のシミュレーションにより突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の遺伝子解析を行う際に必要なサンプル数および解析対象遺伝子数が明らかとなった。また多施設共同研究を行うための患者選定基準 (案) の作成を行い、多施設共同研究でサンプルおよび臨床情報の集積を行い遺伝子解析を行うプロジェクトの提案を行なった。

## 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Table 1 突発性難聴および急性低音障害型感音難聴においてゲノムワイドの相関解析を行うために必要なサンプル数

	500K SNPs			
オッズ比*	1.5	2.0	2.5	5.2
検出力** 50%	1937	625	345	53
検出力 80%	2595	835	460	85

\* オッズ比: ある遺伝子型の保有者の比率が、疾患群においてコントロール群より何倍多く認められるかの比率。

(遺伝的要因の強さを示す数値)

\*\* 検出力: 疾患に関連した SNP があったならば、その SNP をどのくらいの確率で見つけることができるのかを示す値。

(どの程度の再現性・有意性でその実験が行なわれたかを示す数値)

Table 2 突発性難聴および急性低音障害型感音難聴に候補遺伝子\*\*\*の相関解析を行うために必要なサンプル数

オッズ比	1.5	2.0	2.5	5.2
検出力 50%	1185	382	211	27
検出力 80%	1710	550	303	46

\*\*\* 解析対象遺伝子 (虚血関連、酸化ストレス関連、老化関連、炎症関連、先天性難聴原因、内耳高発現など 100 遺伝子)

Table 3 突発性難聴および急性低音障害型感音難聴のファーマコジェノミクス解析を行うために必要なサンプル数

オッズ比	3.5	候補遺伝子	GW_PGx
検出力 50%		109	178
検出力 80%		155	236

Fig. 1 突発性難聴の患者選定基準および調査項目

調査対象（突発性難聴）

1973年厚生省班研究診断基準を満たす（疑い例を含む）症例。

除外対象（案）

- 1) 経過中に聴力の悪化を反復したもの
- 2) 発症時20歳未満の症例
- 3) 発症時に非罹患耳の高度難聴を伴っている症例
- 4) 急性低音障害型感音難聴の診断基準を満たすもの
- 5) 特定の基礎疾患を有するもの

調査項目

- ・生年月日、年齢、発症年月日
- ・発症（初診）時聴力、初診までの期間
- ・突発性難聴の程度（1998 厚生労働省班研究基準）
- ・現病歴、喫煙歴、飲酒歴
- ・治療法と治療効果（1984 厚生労働省班研究基準）

Fig. 2 急性低音障害型感音難聴の患者選定基準および調査項目

調査対象（急性低音障害型感音難聴）

**確実例**

125, 250, 500Hz の 3 周波数合計が 70dB 以上かつ 2000, 4000, 8000Hz の高音域 3 周波数合計が 60dB 以内。

**準確実例**

高周波数帯の難聴は診断基準を満たさないが、2000, 4000, 8000Hz の聴力域値の左右差が各周波数とも 10dB 以内の症例。

除外対象（案）

- 1) 発症後第 8 病日以降に初来院した症例、発症日の不明な症例。
- 2) 前医でステロイド、利尿剤、ATP 治療を受けた症例。
- 3) 満 20 歳未満の症例

調査項目

- ・生年月日、年齢、発症年月日、職業
- ・喫煙習慣、飲酒習慣
- ・発症前の状況  
(肉体疲労、精神疲労、睡眠不足の有無など)
- ・自覚症状
- ・治療薬、治療効果
- ・単剤治療終了後の治療

## 変動性感音難聴を呈したクリオピリン関連症候群の一例

分担研究者：福島 邦博（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）

共同研究者：平井美紗都（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）

共同研究者：片岡 祐子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）

共同研究者：前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科）

### 研究要旨

急性性感音難聴の中には、特殊な病態として、聴力が変動しながら推移するタイプのものも存在する。我々は、こうした変動する感音難聴の臨床症状を示す小児例から、自己炎症候群であるクリオピリン関連症候群に合併した感音難聴症例を経験したので、この臨床像について検討する。

### 研究目的

急性高度難聴を来す疾患の中には、しばしば、変動する感音難聴の臨床像を示すものが含まれる。しかし、その病態は未だに多くの部分が謎であり、メニエール病などとの関連を推測する報告<sup>1)</sup>や、遺伝性疾患との関連を疑うもの<sup>2)</sup>などあり、様々である。

免疫系の過剰な反応によって身体に疾病を呈する疾患としては従来アレルギーや自己免疫疾患が知られていたが、最近炎症を主体とした疾患群が、自己炎症候群（Autoinflammatory disease）として存在しうることが知られるようになってきた<sup>3)</sup>。クリオピリン関連症候群は、その中の一つであり、CIAS-1 遺伝子の異常によって inflammasome による caspase-1 の活性化が維持される。このため IL-1 $\beta$  産生が亢進し、全身症状としての発熱が誘導、間歇的な発熱を繰り返すことが知られている<sup>4)</sup>。

自己免疫症候群では、内耳自己免疫に

よって変動性感音難聴を含む様々なタイプの感音難聴が発生することが知られている<sup>5)</sup>。今回我々は、クリオピリン関連症候群に変動する感音難聴を合併した一例を経験したので、その聴力の変化について報告し、変動する感音難聴の原因の一つとして、こうした自己炎症候群も含まれることを報告する。

### 症 例

症例は7歳、女児。主訴は発熱。現病歴として、生来健康であったが、2004年夏より月一回程度の嘔吐を繰り返し、12月には嘔吐と発熱の際にCRPの上昇を指摘された。また、結膜充血や蕁麻疹が年数回あり。症状改善後もCRP高値(179mg/dl)が持続し、うっ血乳頭がみられたことから、2005年8月精査目的にて当院小児科外来を受診。不明熱として精査が行われたが診断がつかず、中耳炎に伴う発熱を否定するために2007年2月当科紹介となる。

当科初診時の検査所見では白血球増多、CRP 上昇を認めた。鼓膜所見では初診時には左耳に軽度の滲出性中耳炎を認めるのみであった。純音聴力検査では両耳に高音域を中心とした感音難聴がみられた。OAE では全体的に反応が弱く、特に高音域の反応は不良であり、純音聴力検査の結果を反映するものと考えられた。ティンパノメトリーでは左耳ではC型で、鼓膜所見に一致した結果であった。

小児科で同時期にとられたMRIでは、内耳に奇形等の異常は見られなかった。左中耳に高信号部を認め、左滲出性中耳炎に一致した所見と考えた。

当科受診時の鼓膜所見は左耳だけの軽度の滲出性中耳炎であり、発熱と聴力低下の原因としては説明がつかず、またOAEの所見からも軽度感音難聴の存在が示唆された。前医に問い合わせた結果でも、少なくとも一度は聴力正常であったことが確認されたため、急性聴力低下と考え、入院によるステロイド点滴治療を開始した。

## 経 過

入院3日目よりコハク酸プレドニゾロンを1日400mg、3日間点滴した。入院8日目の聴力検査で、やや聴力の改善をみとめたものの、依然難聴がみられていたため、さらに3日間点滴を追加した。入院11日目の聴力検査では高音域に難聴が残っているものの聴力の改善がみられたため、退院となった。退院後、初めての聴力検査ではさらに全体の聴力改善がみられていたが、その後5月、7月と再び徐々に聴力の低下がみられた。再びステロイ

ド投与を行う予定としていたが、8月には無治療で聴力の改善がみとめられたため、そのまま経過観察を行っていた。さらに、12月に再び聴力の低下が認められたが、翌年1月には無治療で聴力の改善が認められ、現在に至るも経過は良好である。

本症例は、その後2007年6月に遺伝子解析によってクリオピリン関連症候群と診断された。

## 考 察

クリオピリン関連症候群は、遺伝性自己炎症性症候群のうち、CIAS1/クリオピリンの変異と関連するものとされる<sup>4)</sup>。常染色体優性遺伝で、CIAS1のヘテロ変異で発症する。症状は、おもに蕁麻疹様皮疹、関節症状、感音難聴、無菌性髄膜炎、眼症状とされる。重症度で3つに分類されており、軽症から順に、家族性寒冷自己反応性症候群、Muckle-Wells症候群、CINCA症候群となっている<sup>4)</sup>。本症例では、CIAS1のエクソン5に異常がみられる。また、両親に変異がみられなかったことからde novo突然変異と考えられる。

クリオピリン関連症候群は世界中で1000例以下の報告しかない非常に稀な疾患である。難聴の合併については報告があるものの、その時間経過の中での臨床経過についてはほとんど報告が見られない<sup>5)</sup>。また、高度難聴例での側頭骨病理では、有毛細胞の脱落と、ラセン神経節細胞の変性が報告されているものの、今回のような比較的軽度の難聴の臨床経過についてはほとんど報告がみられない。また治療に関しては IL1R antagonist



の投与により、難聴が回復することが報告されている<sup>6)</sup>が、今回はじめて無治療でも聴力が変動しうることが示された。

## 結 論

今回我々は変動性感音難聴を示すクリオピリン関連症候群の一例を経験した。治療に関しては IL1R antagonist の投与により難聴が回復することが報告されているが、今回はじめて無治療でも聴力が変動しうることが示された。

## 参考文献

- 1) 國弘幸伸 メニエール病とその周辺疾患 メニエール病と遅発性内リンパ水腫との関係. ENTONI. 2007 ;81 :54-59.
- 2) Fukushima K, Kasai N, Ueki Y, et al. A gene for fluctuating, progressive autosomal dominant nonsyndromic hearing loss, DFNA16, maps to chromosome 2q23-24. 3. Am J Hum Genet. 1999;65:141-150.
- 3) 上松一永 自己炎症疾患の臨床像 Jpn. J. Clin. Immunol. 2007;30:63-67
- 4) 松林正 CINCA/NOMID 症候群の臨床像と治療法の進歩. NIPOA. 2008;112:1494-1504
- 5) 小池竜司、窪田哲郎 Autoinflammatory syndromes Muckle-Wells 症候群の臨床像と原因遺伝子. ENMEFA. 2008 ; 16 : 171-176
- 6) Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF Interleukin-1-receptor

antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med. 2003 ;19: 2583-2584

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 急性難聴症例におけるMRI 所見の検討

分担研究者：山嵜達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：安井拓也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：青木茂樹（順天堂大学放射線科）

### 研究要旨

通常のMRIで異常が認められなかった突発性難聴症例に対し、3D-FLAIR画像にて検査を行ったところ、これまでの報告と異なり、造影前には増強はほとんどみられず、大多数の症例で造影後に増強がみられる結果であった。難聴程度が重症な症例や、治療効果が悪い症例で増強例が多く、予後と関係している可能性を示唆した。

### 研究目的

突発性難聴は原因不明の疾患となされており、これまでのところ有力な説として血栓・出血などの内耳循環障害説、ウイルス感染説などがあげられているが、原因特定は現時点では困難とされている。急性感音性難聴として他にも様々な原因があげられ、それらを疑うような所見がないか確認のため、MRI検査は広く行われているが、大多数は異常が認められず、突発性難聴に特有な所見などもわかっていなかった。これに対し名古屋大のグループが3D-FLAIR画像で、造影前か

ら半数に増強像がみられ、造影後には1例でさらに増強したという報告があり、自験を行った。

### 研究方法 及び(倫理面への配慮)

対象は2007年から2008年にかけて入院した急性感音難聴症例41例のうち、非症候性、MRIのT1/T2画像でも異常のない症例のなかで、8例に対して行った。

患者は平均55才、男女とも4例。治療開始は3日後だった。

症例	年齢	性別	患耳	3D-FLAIR		撮影	治療開始	めまい	耳鳴	平均聴力	形状	治療結果
				造影前	造影後							
1	55	女	左	なし	なし	7日目	6日後より	(-)	(+)	63.8	高音漸傾	著明回復
2	60	男	右	なし	なし	5日目	当日より	(-)		60	水平型	回復
3	42	男	左	なし	増強	5日目	3日後より	(+)	(+)	115	聾	不変
4	65	女	右	軽度	増強	2日目	2日後より	(+)	(+)	115	聾	不変
5	22	女	右	なし	増強	11日目	翌日より	(-)		63.8	高音急壁	著明回復
6	69	男	左	なし	増強	9日目	8日目より	(+)	(+)	83.8	水平型	回復
7	65	女	左	なし	増強	8日目	4日目より	(+)		56.3	高音障害型	不変
8	65	男	右	なし	増強	9日目	2日目より	(-)	(-)	78.8	水平	不変

表1 MRI 3D-F

検査は通常のMRI検査の中に撮像法のみ追加して行い、新たな負担は加わらないようにした。機械はGE製の3.0Tのものを使用した。

#### 研究結果

症例は表1のように8例であるが、症例8ではT2像(図1左上)で蝸牛基底回転に相当する部分でガドリニウム造影されている像がみられた(図1右上・円内)。造影前後で比較すると、造影前(図1左下・円内)では左右を比較しても増

強効果はみられないが、造影後では増強されていることがわかる。

一方造影時間に関する検討のため、造影5分後(図2左上)と、45分後(図2右上)を検討してみたところ、造影時間が長い方が、増強効果が強くみられることがわかった。

造影場所についても、めまいを伴っている症例6や7では内耳道底や(図2左下)、では半規管(図2右下)が造影されている症例もあった。

## 考 察

表1にまとめたように、これまでの報告と異なり、造影前に亢進がみられたのは軽度のものが1症例のみで、逆に造影後に造影効果がみられたのは6症例だった。難聴の程度との関連では聾の症例が2症例とも増強効果がみられ、陰性のものは平均聴力60台と、症例の中では軽度だった。治療効果との関連でも不変症例4例とも増強効果があり、重症の症例で増強がみられている印象があった。ただし統計上の有意差までは認めなかった。より多くの症例の積み重ねが必要と考え

る。

また造影効果が強くみられ、時間がたつほど強く増強されるということは、血栓による循環障害などよりも、炎症などで血液内耳関門の透過性の亢進などを反映していると考えられる。

## 結 論

これまでの報告と異なり、Gd造影前に増強効果が見られる症例は少なく、造影後に増強効果がみられる症例が多かった。血液内耳関門の透過性亢進を疑わせる所見であった。難治症例ほど増強がみられる率が高い印象があった。



T2像

3D-FLAIR Gd造影後

### 症例 8

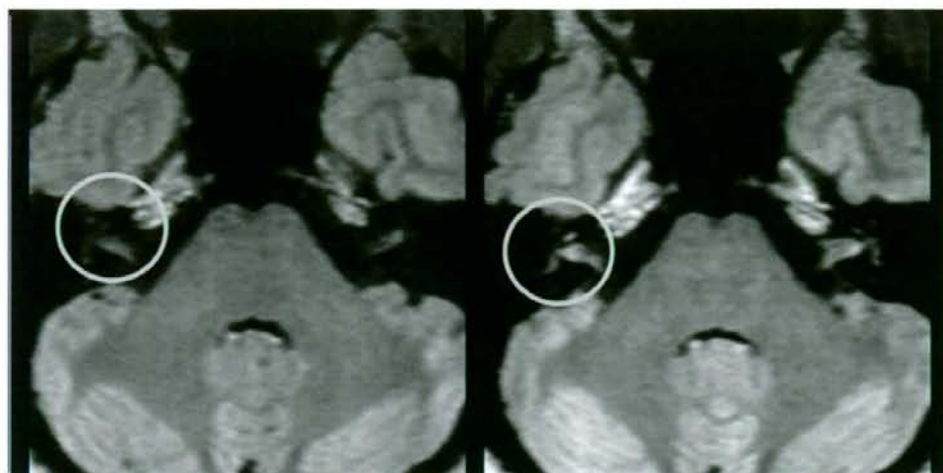


Gd造影前

Gd造影後

### 症例 3

図1 3D-FLAIRによる蝸牛の増強像



Gd造影後5分

Gd造影後45分

## 症例5



症例6(内耳道底の増強)

症例7(半規管の増強)

図2 造影後の経過時間による違いと、周囲の器官の造影効果

## 突発性難聴患者におけるガドリニウム造影剤静注4時間後の3テスラMRI

分担研究者：中島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：多賀谷 満彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：長縄 慎二（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：岩田 知之（名古屋大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：加藤 賢史（名古屋大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：大竹 宏直（名古屋大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：加藤 健（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

ガドリニウム静注後4時間でのMRI撮影により、前庭において内リンパと外リンパの判別が可能である症例がある。前庭と比較し蝸牛での内リンパの同定は困難である。血液迷路関門が障害され、外リンパをとりまく血管の透過性が亢進している場合は、外リンパの造影が顕著となり、内リンパの検出が容易となる。

### 研究目的

名古屋大学耳鼻科では、内耳疾患に対するMRIによる画像診断の研究をすすめてきた。現在のところ、内耳における内リンパと外リンパの判別には、鼓室内ガドリニウム注入が有効である。

Naganawaらは2006年のEur Radiol誌で健常人においてガドリニウム静注による（蝸牛/小脳）信号比が4時間でピークを迎えるという報告をしている。この結果をもとに今回、突発性難聴患者においてガドリニウムの静注4時間後に内外リンパの判別が可能か研究を行った。

### 研究方法

対象：名大病院耳鼻科を受診した突発性難聴患者6名

方法：2名は、最初に3テスラ耳MRIを単純撮影し、続いてオムニスキャン0.2ml/kg（0.1mmol/kg）を静注し10分以内に撮影した。2日後に再度プロハンス0.2ml/kg（0.1mmol/kg）を静注後4時間に同じ条件でMRIを撮影した。4名は、プロハンスによる静注後4時間のMRIのみ行った。

なお研究に当っては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た。

### 研究結果および考察

今回対象となった突発性難聴患者におけるMRIは全例、患側の信号が上昇していた。

ガドリニウムの静注を行うことにより、外リンパにガドリニウムが移行し信号の強度がさらに上昇した。

単純MRI、ガドリニウム静注10分以内MRI、静注4時間後MRIの順に内耳構造が明瞭となった。6例中2例は特に造影効果が高く、静注後4時間撮影により、明瞭に内リンパが描出された。

突発性難聴患者において、Yoshidaら(Laryngoscope, 2008)の報告ではガドリニウム静注10分以内のMRI(3D-FLAIR)で約3分の2の患側に高信号を認めている。内リンパが明瞭に描出された症例では、血液迷路関門が障害され、血管の透過性が亢進しているため、外リンパの造影が顕著となり、内リンパの検出が容易となったのではないかと推察された。

内リンパの判別が蝸牛で困難であった理由として、内リンパの体積が蝸牛では前庭の4分の1から5分の1と小さいことがあげられる。

動物実験では1.5 mmol/kgのガドリニウム静脈内投与を行って内リンパの判別を行っている報告がある。FDAは人間で0.3 mmol/kgまでの静脈内投与を承認しており、0.2 mmol/kgと倍量に増量したMRI撮影を今後予定している。

## 結 論

ガドリニウムの静注後4時間でのMRI撮影により、内耳において内リンパと外リンパの判別が可能になる場合があり、静脈内注射による造影法は非常に有用な方法であると考えられた。

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

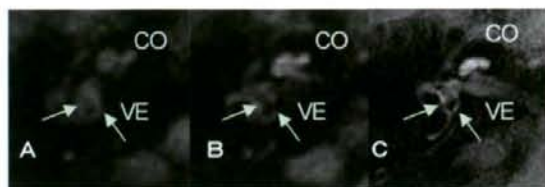


図1 右突発性難聴3D-FLAIR画像(55歳女)

A:単純 B:静注直後 C:静注4時間後  
CO:蝸牛 VE:前庭 矢印が示している黒い部分が前庭内リンパ腔

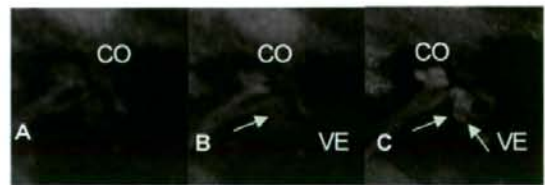


図2 左突発性難聴3D-FLAIR画像(72歳男)

A:単純 B:静注直後 C:静注4時間後  
CO:蝸牛 VE:前庭 矢印が示している黒い部分が前庭内リンパ腔



## 急性感音難聴における酸化ストレスの検討

分担研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：山 一春（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：桑島 秀（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：菊池 淳（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

急性感音難聴患者 42 例の酸化ストレスについて FRAS4 を用いて測定し検討した。健聴対照群 13 例に比べ急性感音難聴群の酸化ストレス度は高かったが統計学的有意差は認めなかった。また抗酸化力についても有意差を認めなかった。急性感音難聴患者のうち、突発性難聴患者 39 例の酸化ストレス度について重症度別に検討した結果、Grade I では酸化ストレス度が有意に高値だったが、他の Grade では有意差を認めなかった。また聴力改善度別の検討では有意差を認めなかった。今回の検討方法で得られた結果からは、急性感音難聴の発症に全身の酸化ストレス度や抗酸化力は関与しないことが示唆された。ただし聴力障害の軽度な急性感音難聴例においては酸化ストレスが発症に関与している可能性も示唆された。

### 研究目的

酸化ストレスとは、生体の酸化反応と抗酸化反応のバランスが酸化状態に傾き生体が酸化的障害を起こすことと定義されている。活性酸素種やフリーラジカルは、炎症や虚血-再灌流障害など多くの病態や、高血圧症、糖尿病などの生活習慣病・老化・癌などの疾患に関与しているとされており、内耳障害に関しても動物実験における音響外傷や耳毒性薬物・加齢による内耳の活性酸素種・フリーラジカルの増加が報告されている。生体における酸化ストレス状態はさまざまな傷害を引き起こすと考えられているが、酸化ストレスが直接的原因となって発症する疾患の報告はなく、その意義については不明な点が多いとされている。一方急性

感音難聴の発症にはその誘因としての心的ストレスなどが関与している例が少なからず見られることから、化学的なストレス状態としての酸化ストレスが急性感音難聴の発症に関与している可能性について検討した。

### 研究方法

酸化ストレス度（d-ROMs テスト・正常値 300U. CARR 以下）、抗酸化力（BAP テスト・正常値 2201  $\mu\text{mol/l}$  以上）は FRAS4（WISMERLL 社製活性酸素・フリーラジカル自動分析装置）を用いて測定した。対象は平成 19 年 9 月 1 日から平成 20 年 12 月 31 日までに当院を受診し、急性感音難聴と診断された 42 例（突発性難聴 39 例、低音障害型感音難聴 3 例、男性 23 例、女

性19例、17歳から75歳、平均年齢52.9歳)とし、対照群は現疾患ならびに過去に耳疾患を持たない健聴者13例(男性10例、女性3例、29歳から54歳、平均年齢34.2歳)とした。急性感音難聴患者のうち突発性難聴患者については重症度別・聴力改善度別・基礎疾患の有無についても検討した。急性感音難聴群と対照群の統計学的有意差の検定には Student's t-test を用い、突発性難聴群(以下突難群)における重症度別・聴力改善度別・基礎疾患の有無についての検定には、対照群との比較に Student's t-test を用い、さらに多重比較として一元分散分析法も用い危険率 0.05 未満を有意差ありと判定した。

#### [倫理面の配慮]

対象者には事前に当研究の要旨を十分に説明し同意を得た。対象者の検査結果を含む個人情報厳重に管理し、採取した検体は研究の目的以外には使用せず測定終了後廃棄した。

## 研究結果

突難群の内訳は新鮮例が31例、発症から1か月以上経過した陳旧例が8例であった。前医での治療歴を有していたのは17例で、未治療の症例は22例であった。重症度別の内訳は Grade1 5例、Grade2 7例、Grade3 16例、Grade4 11例であった。聴力の改善度は治癒5例、著明回復7例、軽度回復9例、不変18例であった。

42例中14例は、糖尿病や高血圧症などの基礎疾患を有していた。

治療は基本的に低分子デキストラン、ステロイド、高気圧酸素療法、イソソル

ビドを組み合わせて用いた。

①d-ROMsテストの結果は急性感音難聴群で  $291.3 \pm 67.2$  U. CARR、対照群で  $264.1 \pm 59.9$  U. CARR と急性感音難聴群の値が高かったが統計学的有意差は認めなかった。②BAPテストの結果は、急性感音難聴群で  $2704.7 \pm 398.9 \mu\text{mol/l}$ 、対照群で  $2873.3 \pm 342.6 \mu\text{mol/l}$  と統計学的有意差を認めなかった。③突難の重症度別に d-ROMs テストの結果を比較した所、対照群との比較で Grade1 では統計学的有意差を認めたが、それ以外の Grade では有意差は認めなかった (Grade1  $359.4 \pm 71.2$  U. CARR、Grade2  $287.1 \pm 102.2$  U. CARR、Grade3  $282.5 \pm 52.7$  U. CARR、Grade4  $268.4 \pm 52.9$  U. CARR)。また一元分散分析法による検定でも統計学的有意差を認めなかった。④聴力の改善度別に d-ROMs テストの結果を比較した。それぞれの群を対照群と比較したが、いずれも有意差は認められなかった (治癒群  $312.8 \pm 97.2$  U. CARR、著明回復群  $287 \pm 63.4$  U. CARR、軽度回復群  $305.9 \pm 92.9$  U. CARR、不変群  $275.2 \pm 50.2$  U. CARR)。また、一元分散分析法による検定でも統計学的有意差を認めなかった。

## 考 察

急性に感音難聴を引き起こす疾患の誘因については、急性低音障害型感音難聴やメニエール病などは、心理的ストレスや疲労などが誘因となっていると考えられる例が少なくなく、全体の3割から5割程度存在することが報告されている。突発性難聴では、厚生省特定疾患調査研究班昭和50年度研究報告書において、精

神的疲労が 13.65%、肉体的疲労が 22.53%に見られたと報告されている。今回心理的ストレスとの対比で化学的なストレス状態としての酸化ストレスが急性感音難聴の発症に関与している可能性について検討した。結果は酸化ストレス度・抗酸化力ともに統計学的有意差を認めず、急性感音難聴の発症に全身の酸化ストレス度や抗酸化力は関与しないことが示唆された。しかし突難群の重症度別の検討では Grade 1 の群において統計学的有意差を認めたことから、聴力障害の軽度な急性感音難聴例においては酸化ストレスが発症に関与している可能性も示唆された。急性感音難聴における酸化ストレスの関与が明らかになれば、今後疾患の予防や抗酸化剤を用いた治療の可能性にもつながる可能性があり、引き続き症例を集積し検討する意義があると考えられる。

## 結 論

急性感音難聴患者 42 例の酸化ストレスについて FRAS4 を用いて測定した。酸化ストレス度・抗酸化力ともに対照群との

比較において統計学的有意差を認めなかったものの、聴力障害の軽度な突発性難聴例において酸化ストレス度が有意に高値だったことから、これらの症例においてはその発症に酸化ストレスが関与し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

第 53 回日本聴覚医学会 平成 20 年 9 月  
(東京都)

## 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 突発性難聴における酸化ストレスの検討

分担研究者：宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木 伸嘉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

突発性難聴患者において末梢血液を用いて酸化ストレス・抗酸化力を測定し、突発性難聴の発症や治療効果への関与の可能性を検討した。

突発性難聴の診断で入院加療を行なった患者 18 症例で酸化ストレス度の異常を示した症例が 12 症例（66.7%）認められた。また治療効果判定で著明回復以上を示した症例は治療前の酸化ストレス度が高い症例で多くみられた。今後症例を重ねて上記項目についてのさらなる検討が必要と考えられた。

### 研究目的

現在までにフリーラジカルの関与する疾患・変性としては多岐にわたる報告があり、内耳でもいくつかの疾患で関与が報告されている。今回我々は突発性難聴患者において末梢血液を用いて酸化ストレス・抗酸化力を測定し、突発性難聴の発症や治療効果への関与の可能性を検討した。

### 研究方法

2007 年 10 月から 2008 年 12 月までに当科を受診した患者のうち、突発性難聴の診断で入院加療を行なった患者 18 症例を対象とした。測定には FRAS4 という専用の測定機器を用い、酸化ストレス度と抗酸化力の 2 項目を測定した。

### 研究結果

全症例について測定した酸化ストレス度と

抗酸化力の分布を散布図の形式で表示したものが図 1 である。

全体で見えた場合、酸化ストレスの異常を示した症例が 18 症例中 12 症例（66.7%）と多く、全症例での平均値も正常値とされる 300U. CARR を超える結果となっていた。抗酸化力については 6 症例（33.3%）で異常値を示していた。

以上より突発性難聴の患者では発症期に酸化ストレス度が高値となる傾向が認められた。

（図 1）

続いて酸化ストレスと治療成績について検討した（表 1）。治療効果判定で著明回復以上を示した症例は治療前の酸化ストレス度が高い症例で多くみられ、統計学的に有意差を認めた。

（表 1）

治療効果との関連性が認められた酸化ストレス度について、臨床像との関連性についても検討を行なった（表 2）。特に過去に突発