

ラット台形体におけるサリチル酸の効果—パッチクランプ法による検討

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：藤川 太郎（中野総合病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：鷹合 秀輝（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：大島-鷹合 知子（東京大学大学院医学系研究科）

共同研究者：有泉 陽介（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：村越 隆之（東京大学大学院総合文化研究科）

研究要旨

今回、我々は脳幹の台形体内側核を対象として、シナプス後部からホールセル記録を行い、サリチル酸投与時のグリシン性微小抑制性シナプス後電流（miniature inhibitory postsynaptic currents: mIPSCs）の変化を観察した。その結果、frequency が可逆的に増加することがわかった。また kinetics も変化し、rise time と decay time が可逆的に延長することがわかった。

研究目的

サリチル酸はヒトおよび実験動物において、可逆性の難聴と耳鳴を生じさせることがわかっている。その程度は濃度依存的である。比較的高濃度（10mM）のサリチル酸が中枢の聴覚路に与える効果を検討した。

研究方法

ウィスターラット（生後21日齢前後）を麻酔後断頭し、台形体を含む厚さ150-200mmの脳幹スライスを作成した。37℃で約1時間インキュベーションした後、酸素を飽和させた人工脳脊髄液で還流しながら、正立顕微鏡下に台形体内側核のニューロンを同定した。

台形体内側核のmIPSCsの導出に際しては、塩化セシウムを主成分とした細胞内液で満たした微小電極を用いてホールセル記録を行った。下位脳幹における抑制性入力はグリシン性成分が優位であることから、活動電位やグルタミン酸作動性受容体、GABA作動性受容体を薬理的に阻害し、グリシン性mIPSCsのみを観察した。薬物の投与はチャンバー内の灌流液を切り替えることで行った。

本文中に記載されているデータは平均値±標準誤差で示されている。また効果の統計学的有意差はt検定で評価した。

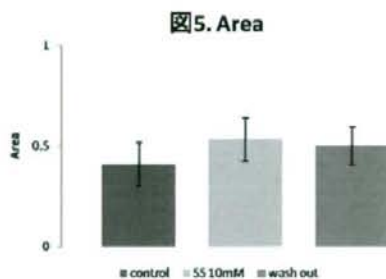
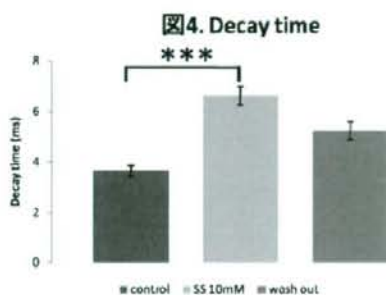
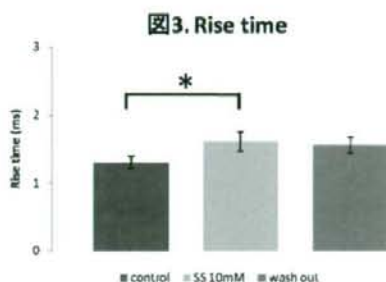
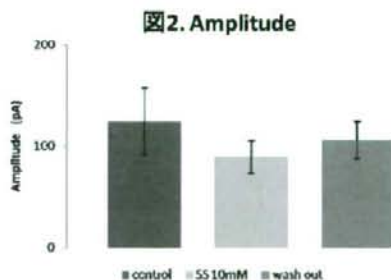
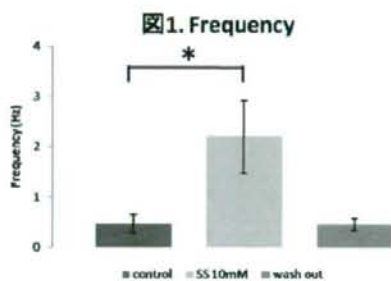
（倫理面への配慮）

実験動物の取り扱いについては、東京医科歯科大学の倫理委員会により承認を

受けている。すべての実験は日本生理学会ガイドラインに従って行われた。

研究結果

計9例の平均にて、サリチル酸投与時に mIPSCs の frequency の有意な増加がみられた ($p < 0.05$, 図1)。一方, amplitude については有意な変化は認められなかった (図2)。サリチル酸は mIPSCs の kinetics にも変化を与え, rise time ($p < 0.05$) と decay time ($p < 0.001$) が有意に増加した (図3, 4)。一方, area については統計的有意差が認められなかった (図5)。上記の内, 変化が認められたものについては, いずれも可逆的であった。



考 察

今回我々の用いた条件下 (高濃度のサリチル酸) では, 本実験系は急性高度難聴の随伴症状である耳鳴のモデルと考えることができる。最近の様々な研究の知見から, 中枢の聴覚路における興奮性入力と抑制性入力の不均衡が耳鳴の発生原因のひとつであると考えられているが, 本研究において mIPSCs の frequency の増加がみられたことから, これまで報告のなかった下位脳幹においても同様に, 入

力の不均衡が生じていると考えられた。
今後の検討課題としては、①誘発抑制性
シナプス後電流 (evoked IPSCs) の変化、
②台形体内側核ニューロンの活動電位の
頻度の変化、③frequency や kinetics に
変化を与える機序の解明、が挙げられる。

知的財産権の出願・登録状況
なし

結 論

下位脳幹における聴覚伝導路の中継核
である台形体内側核において、サリチル
酸は抑制性入力を増加させる効果がある
可能性がある。

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) Fujikawa T, Takago H, Oshima-Takago
T, Ariizumi Y, Murakoshi T, Kitamura K:
A new insight of central mechanism of
salicylate-induced tinnitus by patch
clamp technique. Collegium
Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae
Sacrum, Berlin, Germany, Aug. 27, 2008.
- 2) 藤川太郎、鷹合秀輝、有泉陽介、喜多
村 健 : An examination of central
mechanism of salicylate-induced
tinnitus by patch clamp technique. 第
18回日本耳科学会 2008. 10. 17 (神戸)

突発性難聴に対する内耳低温療法の臨床研究

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：羽藤直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：高木大樹（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：兵頭 純（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

内耳障害に対する局所低温療法の可能性を検討するとともに、急性期の突発性難聴患者に内耳低温療法を試みその効果を検証した。局所低温療法は、全身冷却による本格的な低体温療法と比べて、副作用が少なく実施コストが低い。多施設共同研究として、発症後早期の突発性難聴患者 86 名において内耳低温療法の効果を検証した。冷却には 15℃ 程度の水枕を使用、冷却期間は 48 時間とした。その結果、ステロイドを中心とした従来法に比べ、内耳低温療法と従来法を併用した場合、治療と著明回復を合わせた有効率が有意に良好であった。特に 60 歳未満の高齢者を除いた群において、有効率が良好であった。

研究目的

脳低温療法は、虚血性脳障害に対し有効であることが確かめられており、多くの脳梗塞患者の機能回復や社会復帰の実現に貢献してきた。一方突発性難聴は通常一側性に急性発症する感音難聴であり、病因として虚血の関与が疑われている。過去に我々は、突発性難聴のモデル動物である一過性内耳虚血モデルを用いて内耳障害のメカニズムを検討し、内耳虚血の病態は脳虚血と類似点が多いことを報告してきた¹⁻³⁾。また、この動物モデルを用いて低体温療法の効果を検討し、虚血 1 時間後までに低体温を負荷すると聴性脳幹反応 (ABR) や内耳の有毛細胞障害が有意に軽減されることを確認している⁴⁻⁶⁾。このように、低体温療法は突発性難聴に

代表される急性内耳障害の治療に有効と考えられ、その効果を臨床的に確認するため、急性期の突発性難聴患者を対象とした検証を行った。

研究方法

(1) 対象

平成 18 年 4 月 1 日から平成 20 年 1 月 31 日の 22 ヶ月間に愛媛大学医学部附属病院ならびに協力病院の耳鼻咽喉科を受診した突発性難聴患者を対象とした。対象は以下の条件を満たす場合に限定した。①発症 2 週以内、②入院治療が可能、③ 15 歳以上、④ステロイドによる治療が可能、⑤水枕を使用した低温治療に同意が得られた場合。なお、既治療の有無は不問とした。

症例総数は86例であり、その内訳は grade I : 4例、grade II : 19例、grade III : 43例、grade IV : 20例であった。一方、過去に冷却以外は内耳低温群と同様の治療を行い、聴力経過が明らかな突発性難聴患者をコントロールとした。これらコントロールは、内耳低温群と同数を難聴の Grade、年齢を基本的にマッチさせて選択した86例とし従来療法群とした。

(2) 方法

冷却方法は患者を側臥位に寝かせ、15℃に設定した水枕を患側乳突部から頸部に当てることで耳周囲の冷却を図った。入院直後より最低48時間、持続的に冷却し、その間の入浴やシャワーは禁じたが、トイレ歩行や食事等の際の中断は許可した。なお、過度の冷却のため低体温症や皮膚障害を起さないよう注意するとともに、患者にもその旨を承知させた。

内耳低温群に対する薬物治療は、各施設でこれまで行われてきた従来治療を継承した。このため各施設間で投与薬剤や投与量、期間は異なったが、全例で糖質コルチコイド(ステロイド)が使用されていた。

検討項目は、①発症から治療開始までの期間、②初診時の標準純音聴力(聴力型および5周波平均聴力による Grade 分類: Grade1 < 40dB、40dB ≤ Grade2 < 60dB、60dB ≤ Grade3 < 90dB、90dB ≤ Grade4)、③最終診療時の標準純音聴力(5周波平均聴力)、④難聴治療効果の判定(厚生省急性難聴研究班による突発性難聴の聴力予後判定基準、治癒、著明回復、回復、不変)の4項目とした。なお、治療成績に関する統計学的検討には、カイ二乗検定また

はフィッシャーの直接確率検定法を用いた。

研究結果

表1に内耳低温群と従来療法群の概要を示した。各項目で若干の差異はみられるが、検討対象とした両群間の内訳はほぼ同一であると判断した。

聴力予後の結果を図1に示す。内耳低温群の治癒率は41.9%、治癒に著明回復を加えた有効率は65.2%であった。一方、従来療法群の治癒率は25.6%、有効率は50.0%であり、いずれも内耳低温群で有意な有効率を認めた。(p < 0.05)

その他詳細な検討として①発症後1日以内に治療を開始した内耳低温群の28例と従来療法群の30例での比較②初診時難聴の程度が比較的軽症な grade I + II (23例)における比較③難聴がより高度である Grade III + IV (63例)における比較④高齢者(70歳以上)による内耳低温群(26例)と従来療法群(15例)の比較⑤70歳未満の患者における内耳低温群(60例)と従来療法群(71例)による比較を行った。いずれも内耳低温群でやや良好な有効率を示したが、明らかな有意差は認められなかった。

考 察

内耳冷却療法が有効であった機序としては、冷却による代謝抑制だけでなく、内耳におけるグルタミン酸の遊離やフリーラジカルの産生、細胞内へのカルシウム流入など全ての障害メカニズムが非特異的に抑制された結果と推測される。これらの機序がアポトーシスの進行を抑制

して細胞障害を軽減し、回復・治癒へと導くのであろう。

局所低温療法は、全身冷却による低体温療法のように循環機能や免疫能を障害しないため、心不全や重症感染症などの重篤な副作用を起さず、内耳疾患のような生命予後良好な疾患の治療に適している。今後、突発性難聴の患者に対し、発症早期の自己冷却を広く啓蒙していく必要があると思われる。

結 論

内耳低温療法は、突発性難聴に対する新しい治療法として推奨すべき方法である。

参考文献

- 1) Hakuba N, Koga K, Shudo M et al.: Hearing loss and glutamate efflux in the perilymph following transient hindbrain ischemia gerbils. J Comp Neurol 2000; 418: 217-26.
- 2) Taniguchi M, Hakuba N, Koga K et al.: Apoptotic hair cell death after transient cochlear ischemia in gerbils. Neuroreport 2002; 20:13(18): 2459-62.
- 3) Koga K, Hakuba N, Watanabe F et al.: Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. J Comp Neurol 2003; 456(2): 105-11.
- 4) Hyodo J, Hakuba N, Koga K et al.: Hypothermia reduces glutamate efflux in perilymph following transient cochlear ischemia. Neuroreport 2001; 3:12(9): 1983-7.

5) Watanabe F, Koga K, Hakuba N et al.: Hypothermia prevents hearing loss and progressive hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. Neuroscience 2001; 102(3): 639-45.

6) Takeda S, et al: Postischemic mild hypothermia alleviates hearing loss because of transient ischemia. Neuroreport. 2008; 1325-8.

研究発表

1. 論文発表
未発表
2. 学会発表
未発表

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

	内耳低温群(n=86)	従来療法群(n=86)
平均年齢	59.9歳(15-82歳)	59.0歳(18-78歳)
男性/女性	38例/48例	42例/44例
治療開始病日	6.2日	4.2日
初診時聴力閾値	73.8dB	73.6dB
初診時聴力grade	Grade I : 4例 Grade II : 19例 Grade III : 43例 Grade IV : 20例	Grade I : 4例 Grade II : 19例 Grade III : 43例 Grade IV : 20例
初診時聴力型	高音障害型:4例 低音障害型:21例 水平型:29例 山型:4例 谷型:8例 鑷型:20例	高音障害型:8例 低音障害型:24例 水平型:24例 山型:5例 谷型:8例 鑷型:17例

表1 内耳低温群と従来療法群の概要

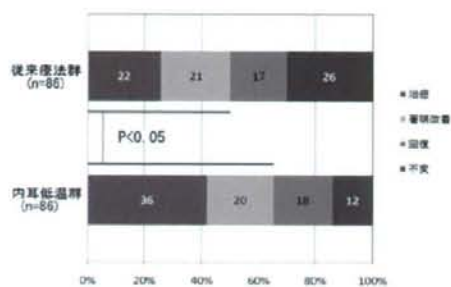


図1 聴力予後の結果

一過性虚血後の内耳障害に対する低体温の影響
—追加報告：蝸牛内のNOx濃度について—

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：白馬 伸洋（大阪赤十字病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

我々はこれまでに、一過性内耳虚血モデルをもちいて虚血後に低体温（32℃）を施行すると、内毛細胞の脱落とABR閾値上昇が軽減され、その効果は虚血後早期に低体温を始めるほど高いことを示した¹⁾。今回、我々は一酸化窒素やペルオキシナイトライトなどの活性酸素種の代謝産物の一つである窒素酸化物（NOx）の蝸牛内濃度を測定した。蝸牛内NOx濃度の上昇は低低温処置により軽減されており、低体温を開始する時間が早ければ早いほどその効果は大きかった。低体温は複数の代謝に多面的に影響を及ぼしていると考えられるが、その機序の一つとして活性酸素種産生抑制が示唆された。

研究目的

過去に我々は一過性内耳虚血の動物モデルを作成し、内耳の一過性虚血が聴力低下を引き起こすことを明らかにし、その機序として内毛細胞に対するグルタミン酸毒性²⁾や蝸牛外リンパ液中のNO²⁻、NO³⁻濃度の上昇³⁾が関係していることを明らかにした。また、渡邊らは虚血前から低体温を施行することでこの虚血性内耳障害を防御できることを報告している⁴⁾。しかし、臨床における治療法としての可能性を評価するためには、虚血後一定時間経過した後に低体温を開始した場合の効果を検証する必要がある。以前、当研究会で我々は、虚血後に低体温（32℃）を施行すると、内毛細胞の脱落とABR閾値上昇が軽減され、その効果は虚血後早期に低体温を始めるほど高いことを示

した。今回、我々は低体温の保護効果の機序にせまる目的で、一酸化窒素やペルオキシナイトライトなどの活性酸素種の代謝産物の一つである窒素酸化物（NOx）の蝸牛内濃度を測定したので報告する。

研究方法

実験動物には12～16週齢のスナネズミを用いた。無処置群として8耳、虚血常温群として7耳、虚血中低体温群として8耳、虚血低体温群(1-6)として6耳、虚血低体温群(1-3)として6耳、虚血低体温群(3-3)として6耳、虚血低体温群(6-3)として6耳の計47耳について検討した。ハロセン吸入麻酔下に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。無処置群は無処置のまま、虚血常温群は常温下に15分間の一過性虚血を行った。

虚血中低体温群では $32 \pm 1^\circ\text{C}$ に保った状態で 15 分間の一過性虚血を行った。低体温群 (1-6) では虚血再還流 1 時間後から 6 時間、低体温群 (1-3) では虚血再還流 1 時間後から 3 時間、低体温群 (3-3) では虚血再還流 3 時間後から 3 時間、低体温群 (6-3) では虚血再還流 6 時間後から 3 時間、体温を $32 \pm 1^\circ\text{C}$ に保った。体温調節時、特に低体温から常温に移行するときには急激な体温の変化を避け、約 30 分かけて復温を行った。低体温以外の群では実験中の直腸温は $37 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。NOx 濃度の測定は盛實ら³⁾の方法に従い、虚血時と同様のガス麻酔下に、前頸部より骨髄にアプローチして蝸牛基底回転鼓室階に微小透析膜 (A-1-8-005, Eicom, Kyoto, Japan) を挿入し蝸牛外リンパ液中の NO^2 、 NO^3 濃度を測定した。 NO^2 、 NO^3 濃度の測定には酸化窒素分析システム (ENO20, Kyoto, Japan) を用いた。無処置群およびコントロール群、低体温 1-3、低体温 3-3、低体温 6-3 群について虚血 24 時間後の蝸牛外リンパ液中の NO^2 、 NO^3 濃度を測定した。

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

各処置の 24 時間後における蝸牛外リンパ液中の NO^2 および NO^3 濃度の平均値を図 1 に示す。各群とも NO^2 より NO^3 の割合が高かった。まったく処置をしていない無処置群の NO^2 と NO^3 濃度の合計 (NOx 濃度とする) は $10.3 \pm 2.9 \text{ pmol/l}$ 、15 分間の虚血後常温にたもつコントロール群で

は $23.7 \pm 7.4 \text{ pmol/l}$ であり、過去の報告³⁾と同程度であった。それに対し、虚血中低体温群の NOx 濃度は $6.0 \pm 2.0 \text{ pmol/l}$ 、低体温群 (1-6) は $4.0 \pm 1.3 \text{ pmol/l}$ 、低体温群 (1-3) は $8.3 \pm 3.0 \text{ pmol/l}$ 、低体温群 (3-3) は $16.4 \pm 8.9 \text{ pmol/l}$ 、低体温群 (6-3) が $19.1 \pm 7.3 \text{ pmol/l}$ であり、低体温群ではいずれの群においても NOx 濃度の上昇は軽減されており、コントロール群と虚血中低体温群、低体温 1-6 群および低体温 1-3 群の間には有意な差が認められた。

考 察

一酸化窒素 (NO) は NO 合成酵素 (NOS) の働きにより L-アルギニンから産生される脂溶性のラジカルである。循環系や神経系における情報伝達や感染、炎症、免疫反応のケミカルディエーターとしての生理機能を有しているが、過剰に産生されると他のフリーラジカルと反応して障害性を高めることが知られている⁵⁾。Tabuchi ら⁶⁾はモルモットを用いた虚血-再還流実験で、虚血前に NOS のアイソフォームの一つである nNOS に対する選択的阻害薬である 3-bromo-7-nitroindazole を投与することで、虚血 4 時間後の CAP (compound action potential) の閾値上昇が抑制されたとしている。また、Morizane ら³⁾は、スナネズミを用いた 15 分間一過性虚血モデルにおいて虚血 1 日目と 4 日目に iNOS が蝸牛内に発現し、蝸牛外リンパ液中の NOx 濃度上昇が起こることを示した。今回の実験で虚血後 1 時間後および 3 時間後に低体温を開始した群では有意に外リンパ液中の NOx 濃度上

昇が軽減されていたことより、低体温は NOS および NO を介した内耳障害メカニズムにも影響を及ぼしていることが示唆された。

一過性虚血による聴力障害には、コルチ器のみならずラセン神経節や血管条などの障害が影響している。また、障害機序に関しても今回検討したものは一部分にすぎないと考えられる。低体温（冷却）はその性質上、多くの部位の多様な機序に多面的に作用していることが推測される。今後さらなる検討が必要であると考えられた。

結 論

一過性内耳虚血障害に対する虚血後の低体温は複数の代謝に多面的に影響を及ぼしていると考えられるが、その機序の一つとして活性酸素種産生抑制が示唆された。

参考文献

- 1) Takeda S. et al: Postischemic mild hypothermia alleviates hearing loss because of transient ischemia. *Neuroreport*. 19 : 1325-1328, 2008.
- 2) Hakuba N. et al: Efflux of glutamate into the perilymph of the cochlea following transient ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett* 230: 69-71, 1997.
- 3) Morizane I. et al: Ischemic damage increases nitric oxide production via inducible nitric oxide synthase in the cochlea. *Neurosci*

Lett 391: 62-67, 2005.

- 4) Watanabe F. et al: Hypothermia prevents hearing loss and progressive hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. *Neuroscience* 102 (3): 639-645, 2001.
- 5) Amaee FR. et al: Possible involvement of nitric oxide in the sensorineural hearing loss of bacterial meningitis. *Acta Otolaryngol* 117: 329-336, 1997.
- 6) Tabuchi K. et al: Ischemia-reperfusion injury of the cochlea: effects of an iron chelator and nitric oxide synthase inhibitors. *Hear Res* 160: 31-36, 2001.

研究発表

1. 論文発表
未発表
2. 学会発表
未発表

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

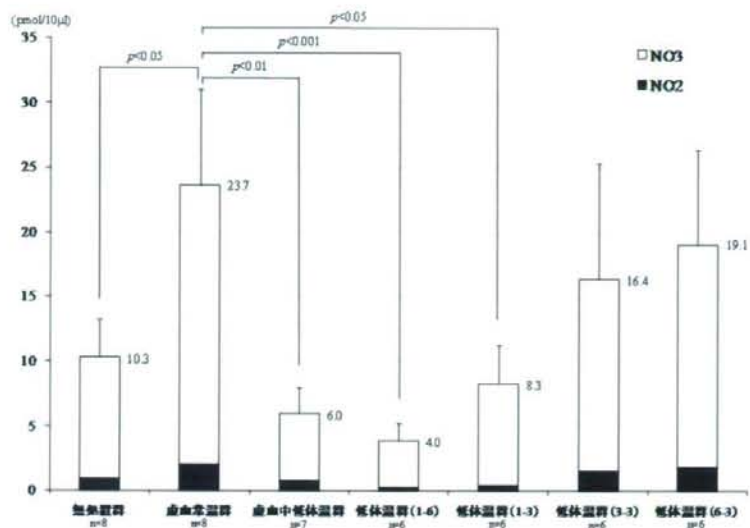


図1 処置の24時間後の各群の蝸牛内NOx濃度

急性低音障害型感音難聴難治例に対する鼓室内ステロイド注入療法

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

共同研究者：津布久 崇（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

共同研究者：武市 紀人（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴症例でステロイド剤全身投与による初期治療で改善の得られなかった症例に対し、平成17年1月から平成20年6月までに鼓室内ステロイド注入療法を11例に施行した。その治療効果は治癒が4例、改善が4例、不変が3例であった。鼓室内ステロイド注入療法が有効であった例は、発症後比較的早期に治療を行えた例であったが最長で発症後48週後に鼓室内ステロイド注入療法を施行し治癒した症例もあった。これは突発性難聴で発症後6週以降にしこうしてもほとんど効果が上がらないとする報告と異なる傾向であった。

研究目的

急性低音障害型感音難聴は突発性難聴とは異なる病態であると考えられている。急性低音障害型感音難聴は一般的に予後が良好であると考えられているが、中には治療に抵抗するもの、反復・再発を示すもの、メニエール病に移行するものなどがあり、治療に難渋することがある。これらに対しては突発性難聴に準じてステロイド剤の全身投与がなされることが多いが、それでも改善が得られない症例に対して鼓室内ステロイド注入療法を施行した。当科での急性低音障害型感音難聴難治例に対する、鼓室内ステロイド注入療法の治療成績について検討を行った。

研究方法

対象は厚生労働省急性高度感音難聴研究班診断基準（案）を満たす一側性確実例および準確実例で、平成17年1月から

平成20年6月までに当科を受診し、初期治療開始後1ヶ月の時点で不変あるいは悪化と判定され、鼓室内ステロイド注入療法を施行した11症例。これらには他施設で初期治療を受けた症例も含めた。予後判定には同研究班の判定基準を用いた。また、同時期に初期治療開始後1ヶ月の時点で改善の得られなかったものの鼓室内ステロイド注入療法を施行せずに経過を追えた14例と比較対照した。

鼓室内ステロイド注入は外来にてイオントフォレーゼ麻酔を用いて行った。水溶性ステロイドであるdexamethasone注射液（Decadron®）を経鼓膜的に2mg（0.5ml）注入した。施行間隔は1~2週ごととし、効果が現れるまで、4回の施行を上限とした。当療法を施行するに当たり症例ごとに文書を用いたインフォームド・コンセントを得た。

研究結果

急性低音障害型感音難聴で鼓室内ステロイド注入療法を施行した11症例の内訳を表1に示す。これらは全例、初期治療としてステロイド剤の内服による投与を受けているが、その治療開始後1ヶ月の時点で不変あるいは悪化を示したものである。鼓室内ステロイド注入療法施行前と最終の注入療法施行後1ヶ月の時点で聴力を判定すると、その治療効果は治癒が4例、改善が4例、不変が3例であ

った。対象例の全てにおいて、現在のところ鼓膜穿孔、治療による難聴の増悪などの有害事象は認めていない。

また、鼓室内ステロイド注入療法を施行しなかった14例では治癒が2例、改善が6例、不変が4例、悪化が2例であった。

これら2群を統計学的に比較検討すると有意差はなかった(Mann-Whitney U-test)。

症例	罹病期間 (週)	低音3周波数合計 (dB)		判定
		治療前	治療後	
45 F	48	135	45	治癒
65 F	16	155	85	改善
19 M	3	155	80	改善
61 M	4	200	85	改善
40 F	9	130	120	不変
46 M	8	165	105	改善
50 F	24	145	155	不変
31 M	9	125	35	治癒
56 F	144	160	175	不変
51 M	20	140	50	治癒
67 M	8	160	80	治癒

表1 鼓室内ステロイド注入療法施行群

考 察

急性低音障害型感音難聴難治例で鼓室内ステロイド注入療法が有効であった例と無効であった例(治癒または改善例)を比較すると、発症してから注入療法を

施行するまでの期間は、有効であった4例では3-48週(平均15週)であるのに対し、無効であった例では9-144週(平均59週)であり、罹病期間の長短が鼓室内ステロイド注入療法の効果に影響していることが

考えられた。しかし文献では突発性難聴のステロイド剤の全身投与による初期治療後の salvage として用いた鼓室内ステロイド注入療法では発症後 6 週以降では効果がないとする報告が散見されることに対して (Kopke et al. 2001, Haynes et al. 2006)、急性低音障害型感音難聴では罹病期間がさらに長くなった症例でも鼓室内ステロイド注入療法に反応するものがみられた。このことは急性低音障害型感音難聴が突発性難聴とは異なる病態であることを示唆するものと思われる。

急性低音障害型感音難聴に対しては突発性難聴に比較し罹病期間が長くなった症例でも鼓室内ステロイド注入療法に反応する例があり、反復・再発を示す可能性がある当疾患においては、ステロイドの全身投与を頻回に繰り返すことによる影響を懸念することになり、鼓室内ステロイド注入療法を取り入れる価値があるように思われた。

結 論

急性低音障害型感音難聴難治例に対する治療として、鼓室内ステロイド注入療法は一考の価値があると考ええる。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

津布久 崇, 武市紀人, 中村紘子, 藤原圭志, 福田 諭 : 当科における鼓室内ステロイド注入療法の治療成績, 第 18 回日本耳科学会総会学術講演会, 福岡, 2008. 10. 16-18

知的財産権の出願・登録状況

なし

突発性難聴 gradeⅣ症例に対する鼓室内ステロイド注入の治療成績

分担研究者:岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者:上條 貴裕 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者:猪 健志 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者:松葉 宏起 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者:那須野 智光 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者:佐野 肇 (北里大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

突発性難聴 gradeⅣ症例に対して既存の治療に加え鼓室内ステロイド注入を行った。成績は他の治療法に比べ良い傾向があるものの有意差はなかったが更に症例数を重ねる必要性があると思われた。

研究目的

現在突発性難聴はステロイドの全身投与を中心とした治療が主流ではあるが約6割の患者は難聴が残る。治療率を上げるために様々な治療法が模索されているが鼓室内ステロイド注入(以下、鼓室内注入)もその一つである。本研究は鼓室内注入の成績の検討と他の治療法との比較のために行った。

研究方法 及び(倫理面への配慮)

対象:北里大学病院耳鼻咽喉科で治療した突発性難聴 gradeⅣの症例で既存治療に鼓室内注入を併用した症例 13 例を対象とした。年齢は23-76歳(平均55.7歳)。性別は男6例、女7例。聴力は5周波数の平均で90-111dB(平均100dB)。めまいは有7例、無6例であった。既存治療とはステロイドの注射及び内服による全身投与とATP製剤、Vit. B製剤の内服、PGE製剤の点滴のことで、鼓室内注入の方法は鼓膜麻酔後前上象限に鼓膜切開刀にて切開を入れ、その

孔からデキサメタゾン0.4ml(1.6mg相当)を注入、処置側を上にして30分安静臥床とした。

検討方法:①鼓室内注入を行った13例の中で目的変数を改善が良いものとそうでないもの、説明変数を表1の年齢、初診時聴力、めまい、発症から鼓室内注入までの日数としてロジスティック回帰分析を行った。目的変数とした改善の善し悪しのラインは聴力改善度(5周波数平均の発症時と固定時との差)により30dB、40dB、50dBの3つを設け、それぞれで検討した。

②対照群として同じく gradeⅣ症例で既存治療のみ群(11例)、既存治療+HBO(高気圧酸素療法)群(93例)、既存治療+ラジカット使用群(11例)の計3群との比較をした。

研究結果

①鼓室内注入を行った13例の検討
表1に鼓室内注入全13例を示した。上から

改善度の良い順に並べた。聴力回復の判定基準を見ると多くが著明回復以上と良好な反応が伺えた。表の症例 No. 1-4 などとはそれ以外の症例に比して鼓室内注入までの日数が短い傾向があり早期の鼓室内注入の有用性を期待したもののロジスティック回帰分析では有意差はなかった。

① 鼓室内注入群と他の 3 つの治療群との比較

図 1 は全 4 群の聴力回復の判定基準の結果である。HBO 併用、ラジカット併用群には不変例があるが鼓室内注入群には不変例はなかった。また既存治療のみ群、ラジカット併用群には治癒例はないが鼓室内注入群には治癒例がありこれらから他の治療群よりも成績の良さが期待されたが統計学的な有意差はなかった。統計学的な検討は聴力改善度の値 (5 周波数平均の発症時と固定時との差) でも行ったがそれでも有意差はなかった。

考 察

- ① 鼓室内注入を行った 13 例の検討
表 1 の 13 例の中で改善度が良かったものは鼓室内注入までの期間が短いものが見られたが、その他の項目を見るとこれらの症例は若年で初診時聴力は軽く、めまいもないものが多かった (統計学的な有意差はなし)。よって今回の検討では鼓室内注入の影響というよりは従来の予後因子といわれている年齢、難聴の程度、めまいが影響していたものと考えの方が妥当であると思われた。
- ② 鼓室内注入群と他の 3 つの治療群との比較

図 1 からすると治癒の割合、治癒と著明回復を合わせた割合などは他の治療法よりも

高い傾向が見られたが統計学的な有意差はなかった。ただし今回検討した症例数は 13 例と少なく、本治療法の成績は他の治療法と比べ劣ることはないこと、鼓膜穿孔などの合併症も本院の方法では起きていないこと、さらにはコストの面からも他の治療法よりも安価であること、などからさらに症例数を重ねて検討する価値のある治療法と思われた。

結 論

突発性難聴 grade IV 13 例に鼓室内注入を行い聴力改善を検討した。聴力回復の判定基準では統計学的な有意差はないものの他の治療法に比べ良い傾向があった。

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究者：岡本牧人（北里大学耳鼻科）

共同研究者：佐野 肇（北里大学耳鼻科）

共同研究者：上條 貴裕（北里大学耳鼻科）

共同研究者：猪 健志（北里大学耳鼻科）

共同研究者：小野 雄一（津久井赤十字病院耳鼻科）

研究要旨

突発性難聴症例の自覚症状を調査した。不快に感ずる症状としては、耳鳴や周囲の音のひびきが多く症例に存在し、急性期には聴力障害の程度とは関係なく認められた。聴力固定後には多くの症例で初診時よりも聴力の改善が認められたが、自覚症状を有する割合は急性期と比較してほとんど変わらなかった。完全に治癒して無症状になる症例も存在するが、聴力が治癒レベルでも自覚症状が残っている症例も少なからず認められた。

研究目的

突発性難聴は数少ない改善が見込まれ治癒も期待できる感音難聴であるが、その一方で治癒しない症例が50%以上存在し、毎年数万人の単位で新たな難聴者が発生していることになる。一方で突発性難聴は一側性のことが多く、例え治癒しなくても重大なコミュニケーション障害をもたらすことがないため、患者の症状やQOLについて注目されることは比較的少なかったと思われる。しかし我々が突発性難聴症例のQOLについてSF-36, v2を用いて検討したところ、国民標準値と比較していずれの下位尺度においても低下していることがわかった（Audiology Japan 48:105-106, 2005）。日常臨床においても聞こえづらさを含めた様々な症状の訴えを経験する。そこで今回我々は、QOLにも関連する突発性難聴症例の自覚症状を検討する目的の一つとして、自覚

症状についてアンケート形式で調査を行い解析した。

研究方法

2007年2月から2008年3月までに突発性難聴で当院において入院治療を施行した69例に対し、耳症状に関する質問紙に回答してもらった。また同じ症例の中の外来経過観察中に同じ質問紙にて回答を得ることができた31例について、急性期から聴力固定後の症状の変化について検討した。

耳症状としては「耳鳴」「周囲の音のひびき」「耳の圧迫感」「聞こえづらさ」について質問しその他は自由記載とした。各症状がある場合にはそれが変化するか、変化する場合にはどのように変化するかについても質問した。

結果

1) 急性期 (69例):

「耳鳴」は 65 例 (91%) で自覚されていた。そのうち 50 例は時間や周囲の状況によって耳鳴が変化すると回答し、そのうち「周囲が騒がしい時に耳鳴が増強する」と回答したものが 20 例で、「静かなとき増強する」と回答した 11 例よりも多数に認められた。「周囲の騒音がひびいて不快である」と回答したものは 40 例 (66%) に認められた。この割合は回答時の患側聴力とは関係がなく、高度以上の聴力の患者にも多く認められた (図 1)。「耳の圧迫感」は 50 例 (72%) があると回答し、それが変化すると回答したものは 29 例で、そのうち周囲が騒がしい時に増悪すると回答したものが 16 例であった。「聞こえづらさ」については「ない」と回答したものは 9 例 (13%) に過ぎず、他の 60 例は何らかの聞こえづらさの症状を訴えていた。

2) 急性期から固定後の変化 (31例):

固定時聴力の成績は、治癒 5 例、著明回復 10 例、回復 11 例、不変 5 例であった。固定後の症状調査時期は 3 か月から 18 か月で平均 11.5 か月であった。

耳鳴が「かなり気になる」「気になる」と回答した割合は、急性期 21 例 (68%) で、固定後 24 例 (77%) とむしろ増加していた。固定時の耳鳴の程度と聴力との関係には一定の関連はみられなかった (図 2)。周囲の雑音のひびきに関して、「かなり不快」「不快」と回答し

た割合は、急性期 20 例 (65%)、固定後 18 例 (58%) とあまり変化がなかった。耳の圧迫感に関しては、「ある」と回答したものが急性期で 23 例 (74%)、固定後 17 例 (55%) と少し減少した。聞こえづらさに関しては、「ある」と回答したものが急性期 27 例 (87%)、固定後 26 例 (84%) でほとんど変化がなかった。

厚生省班研究による成績判定基準での治癒例は 5 例存在したが、固定時において質問した症状に対しすべて「ない」と回答したものはその内の一例のみであった。

考察

突発性難聴の患者が急性期および聴力固定後も様々な耳症状に悩んでいることが示された。急性期の特徴としては周囲の騒音が不快に感じられることが比較的多く、耳鳴も周囲が騒がしいときに増悪するケースが多くみられ、慢性的な耳鳴と異なる特徴であると思われた。聴力固定時には多くの症例で急性期に比較して聴力の改善がみられたが、自覚症状を訴える割合にはあまり変化がみられなかった。さらに耳鳴に関してはむしろその割合は増加していた。突発性難聴では完全に治癒しない限り様々な自覚症状が長く残ることが示唆された。

結論

突発性難聴症例は片耳の難聴以外に様々な自覚症状を有しており、時間が経過してもその症状は残ることが多い。医療を提供する側として、自覚症状に対する対処法をより発展させていく必要がある

る。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

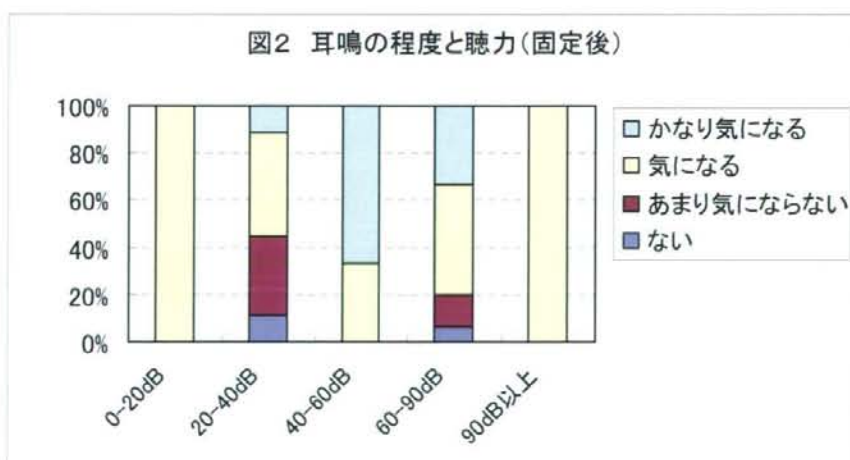
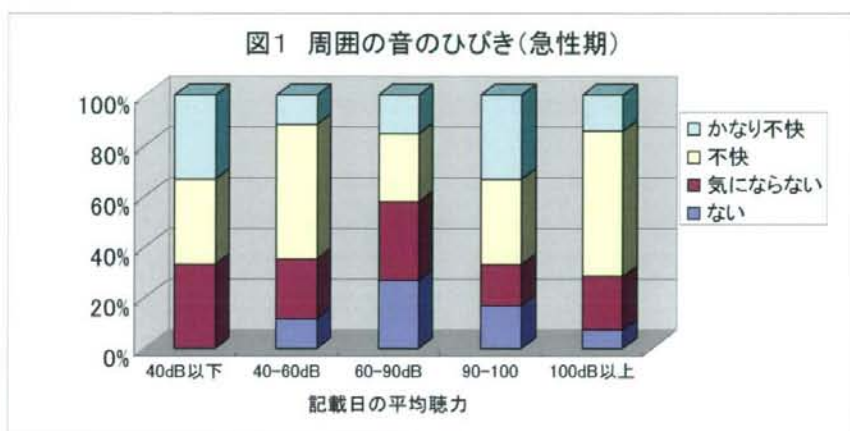
なし

2. 学会発表

佐野 肇、他 突発性難聴急性期における自覚症状の調査 第18回日本耳科学会 2008.10.17 神戸

知的財産の出願・登録状況

なし



海外における突発性難聴の診断基準と ALHL のオーバーラップについて

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：水川 敦裕（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）

研究要旨

海外の突発性難聴の報告で最も多く使われている診断基準は「連続する 3 周波数で少なくとも 30dBHL 以上」¹⁾ という基準であるが、本邦における急性低音障害型感音難聴の中にはこの基準に合致するものが少なくない。当施設での一側性急性低音障害型感音難聴確実例 326 例の 44.5%、準確実例 109 例のうち 76.1%が海外における突発性難聴の診断基準を満たすことがわかった。一方、当施設での突発性難聴例 310 例のうち Grade 1 の症例の 10%がこの診断基準を満たさないことがわかった。

目的

海外における突発性難聴の診断基準は我が国と異なるうえ、急性低音障害型感音難聴を区別して扱っていない。そのため本邦の治療成績を海外の報告と単純に比較することはできない。本研究では本邦における急性低音障害型感音難聴の中にどの程度海外における突発性難聴診断基準に合致する症例が含まれるのかを検討した。また、本邦の診断基準による突発性難聴症例のうち海外の診断基準に該当しない症例がどの程度あるかについても検討した。

研究方法

海外の報告で一般に用いられている診断基準「連続する 3 周波数で少なくとも 30dBHL 以上」と急性低音障害型感音難聴のオーバーラップ、我が国の突発性難聴の診断基準との不一致例の頻度の 2 点について検討した。

1. 本邦における急性低音障害型感音難聴と海外における突発性難聴診断基準のオーバーラップについて

対象は平成元年から平成 18 年の 18 年間に当科外来を受診した、急性低音障害型感音難聴症例 確実例 326 例（平均年齢 37.6 歳） 準確実例 109 例（平均年齢 61.5 歳）合計 435 例（平均年齢 42.9 歳）。確実例は厚生労働省班研究の診断基準に合致するもので、準確実例は高音域 3 周波数（2000、4000、8000Hz）の聴力レベルが 65dB 以上の症例とした。なお、高音 3 周波数で各周波数の聴力レベルの左右差が、10dB を超える症例は除外した。

2. 本邦の診断基準による突発性難聴と海外の突発性難聴診断基準との不一致例

対象は昭和 60 年から平成 18 年の 21 年間に当科外来を受診した突発性難聴症例 310 例 Grade1 20 例（平均年齢 39.1 歳） Grade2 55 例（平均年齢 43.3 歳） Grade3 138 例（平均年齢 47.3 歳）