

耳障害の治療にPGを使用する場合PGE<sub>1</sub>よりもPGI<sub>2</sub>あるいはEP<sub>4</sub>作動薬の使用のほうが望ましいことが考えられた。PGF<sub>2α</sub>に関しては作用機序にまだまだ不明な点が多く今後の検討が必要である。

#### E. 結論

自己免疫性内耳障害の基礎的研究として内耳でのPRの局在とその機能について検討した結果、内耳では様々な部位でPRが発現しており内耳機能の維持や内耳障害の回復に関与していることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Changes in transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 expression in mouse inner ear following gentamicin challenge. *Acta Otolaryngol* 129: 116-126, 2009

・Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol* 129: 36-44, 2009.

・Takumida M, Akagi N, Anniko M: Effect of inner ear blood flow changes in Meniere's model mice. *Acta Otolaryngol* 129: 244-253, 2009.

・Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 129: 8-13, 2009.

・Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H. Changes in the characteristics of Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol* 129: 155-160, 2009.

・Takumida M, Anniko M: Expression of

canonical transient receptor potential channel (TRPC) 1-7 in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1351-1358, 2009.

・Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Age-dependent changes in the expression of klotho protein TRPV5 and TRPV6 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1340-1350, 2009

・Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel melastin (TRPM) 1-8 and TRPA1 (ankyrin) in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1050-1060, 2009.

・Takumida M, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*: in press

・Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M: Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*: in press

・工田昌矢: メニエール病における基礎研究とその発展. *JOHNS* 25: 801-805, 2009.

##### 2. 学会発表

・本橋 玲、工田昌也、鈴木 衛: マウス内耳におけるエストロゲンレセプターα、βの発現への加齢、性別の影響. 第19回日本耳科学会. 平成21年10月8日、東京

・工田昌矢: 内耳障害とフリーラジカル: 薬剤による内耳障害治療の可能性. フォーラム富山「創薬」第30回研究会. 平成22年2月16日、富山

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### 研究要旨

中耳炎様の耳症状で発症し、右感音難聴と右顔面神経麻痺をきたした MPO-ANCA 陽性で PR-3-ANCA 陰性の内耳炎症例を報告した。肺や腎には異常を認めなかった。右中鼻道と右乳突洞の肉芽病理組織所見は、中心に壊死を伴い少数ながら肉芽腫性血管炎に多核巨細胞を認めた。ステロイドを投与したが、効果は一時的であった。そこで、PR-3-ANCA 陰性で病理組織所見は必ずしも典型的ではなかったが、限局型ウエゲナー肉芽腫症 (WG) と診断した上でステロイドに加えて免疫抑制薬を投与したところ、聴力は回復、顔面神経麻痺は改善した。MPO-ANCA も陰性化した。

上気道に病変が限局した限局型 WG では、WG に特異的な PR-3-ANCA が陽性である。一方、MPO-ANCA が陽性になる疾患としては、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis: MPA) やアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群: CSS) があるが、肺や腎に病変を認める。しかし、中耳炎様の耳症状で発症し、感音難聴に眼振や顔面神経麻痺を伴うことはあっても肺や腎に病変を認めず、経過観察期間を含めて MPA や CSS の診断基準を満たさない MPO-ANCA 陽性内耳炎症例が報告されている。また、このような症例では、ステロイドの効果は限定的であるが、早期に免疫抑制剤と併用することで感音難聴や顔面神経麻痺の回復が報告されている。

本症例のような MPO-ANCA 陽性内耳炎を、限局型 MPO-ANCA 関連疾患と診断するべきか、独立した自己免疫性内耳障害と診断すべきか、検討が必要である。また、MPO-ANCA 陽性内耳炎の診断基準を提唱し、多施設で実態を把握する必要がある。さらに、病理組織検査を行っても、WG、MPA、CSS と診断できない場合には免疫抑制剤が使用できないため、予後不良となってしまう。そのため、MPO-ANCA 陽性内耳炎に対する免疫抑制剤使用のガイドラインの制定も必要である。

### A. 研究目的

上気道に病変が限局した限局型WGでは、WG に特異的なPR-3-ANCAが陽性である。一方、MPO-ANCAが陽性になる疾患としては、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis: MPA) やアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群: CSS) があるが、肺や腎に病変を認める。今回、中耳炎様の耳症状で発症し、感音難聴に顔面神経麻痺を伴うも肺や腎に病変を認めず、経過観察期間を含めてMPAやCSSの診断基準を満たさないMPO-ANCA陽性内耳炎症例を経験した。

### B. 研究方法 (症例)

症例：56歳、女性  
主訴：右難聴、右顔面神経麻痺。  
既往歴：特記すべきことなし。  
家族歴：特記すべきことなし。  
現病歴：平成10年1月より右耳閉感と両鼻閉が出現し、近医にて鼻炎として加療されるも

軽快しなかった。2月より右耳痛が出現、右急性中耳炎として抗生剤が投与されたが、症状は改善しなかった。3月初旬よりさらに頭痛と右難聴が加わったため、3月23日大手前病院耳鼻咽喉科を受診した。右鼓膜は発赤膨隆し耳漏を認め、聴力検査にて右混合性難聴を認めたため、中耳炎性内耳炎を疑われて3月25日に入院となった。血液検査では白血球 $4870/\text{mm}^3$ 、CRP $13.6\text{mg/dl}$ であった。3月25日より点滴にてフロモキシセフ $2.0\text{g/日}$ の投与に加え、ヒドロコルチゾン $500\text{mg}$ より漸減、経口にて塩酸セフカペンピボキシシル $300\text{mg/日}$ とATP、ビタミンB12を投与した(図1)。CRPが $3.2\text{mg/dl}$ に低下し、耳漏は2日以内に停止した。鼓膜の発赤は軽減、聴力で骨導は不変であるも気導骨導差が減少、頭痛も軽快した。ところが、ステロイドを中止して5日目の4月6日より、右顔面神経麻痺(スコア30/40)が出現した。白血球 $9530/\text{mm}^3$ 、CRP $13.5\text{mg/dl}$ と再び上昇した。鼓膜も再び発赤、膨隆して

きたため、4月8日よりヒドロコルチゾン500mgより漸減、加えてセフォチアム2.0g/日の点滴を開始した。右顔面神経麻痺は変化しなかったが、鼓膜の発赤・膨隆は消失した。CTを撮影したところ、右鼓室、乳突洞、乳突蜂巣および両上顎洞に陰影を認めたため、4月17日に大阪大学耳鼻咽喉科に紹介受診となった。

初診時所見：右鼓膜は軽度の発赤、膨隆を認めるも耳漏はなく、左鼓膜に異常はなかった。鼻粘膜は両側とも血管拡張を認め、鼻中隔は易出血性で右中鼻道には肉芽を認めた。咽喉頭は異常なく、声門下には肉芽を認めなかった。

検査所見：右顔面神経麻痺はスコア24/40であったが、電気診断法を用いた強さ一時間曲線において左右差は認められなかった。純音聴力検査では、右混合性難聴を認めた(図2)。ティンパノグラムでは、右耳はB型を示した。平衡機能検査では自発、頭位、頭位変換眼振を認めなかった。中耳CTでは乳突蜂巣の発育はよく、右耳の鼓室、乳突洞、乳突蜂巣に陰影を認めた。骨破壊は認めなかった。副鼻腔CTでは、両上顎洞に陰影を認めた。胸部X線では異常なかった。C-ANCAは陰性であり、p-ANCAは陽性(127EU/ml;正常10EU/ml未満)であった。

### C. 研究結果(経過)

経過：ANCA測定のため、4月14日から4月21日までステロイドを中止していたが、その間に顔面神経麻痺がスコア20/40まで悪化した(図1)。4月22日より、ヒドロコルチゾン500mgのステロイド漸減療法を開始するも顔面神経麻痺はスコア16/40となり、鼻閉・右感音難聴も悪化した。白血球 $10860/\text{mm}^3$ 、CRP $8.5\text{mg}/\text{dl}$ であった。尿沈査は異常なく、RF(+)、抗核抗体(±)、抗DNA抗体(-)、ツベルクリン反応陰性であった。5月7日、精査加療目的で大阪大学耳鼻咽喉科に入院した。白血球 $9660/\text{mm}^3$ 、CRP $26.6\text{mg}/\text{dl}$ と高値を示した。5月8日に局所麻酔下にて右乳突洞削開術を施行した。

手術所見：乳突洞および乳突蜂巣内に肉芽が充満していた。上鼓室も含め可及的に肉芽を除去したが、膿汁、骨破壊、顔面神経の露出は認められなかった。右中鼻道にも肉芽を認めた。

病理組織所見：乳突洞より採取した肉芽と鼻腔から採取した肉芽はともに炎症性肉芽であり、肉芽の一部に壊死を伴い、多核巨細胞や類上皮細胞が認められた。また肉芽の小動脈にも肉芽腫性血管炎および巨細胞が認められたことから、ウェゲナー肉芽腫症と診断した。

術後経過：術後、聴力検査で気導骨導差は消失するも、骨導聴力は変化なかった(図2)。ANCA測定のためステロイドを中止したところ、CRPは高値を持続し、鼻閉は悪化し悪臭を伴うようになった(図1)。5月中旬には、顔面神経麻痺は徐々に進行し、スコア6/40、強さ一時間曲線にても軽度の左右差を認めた。5月17日に内科転床の上、5月19日よりステロイド大量治療を開始した。ステロイド投与前の血液所見では白血球 $15880/\text{mm}^3$ 、CRP $26.0\text{mg}/\text{dl}$ 、p-ANCA $127\text{EU}/\text{ml}$ 、c-ANCA(-)であった。治療はメチルプレドニゾロン $1000\text{mg}/\text{日}$ を3日間点滴し、以後メチルプレドニゾロン $40\text{mg}$ より内服開始し、以後漸減していった(図1)。ステロイド投与開始から15日目の6月3日には、CRPが陰性化した。6月3日よりさらにシクロフォスファミド $50\text{mg}$ の内服開始したところ、7月18日にはp-ANCAも陰性化した(図1)。聴力は6月初旬には、ほぼ正常レベルにまで回復し、鼓膜所見も正常化した(図2)。また、鞍鼻は残ったものの、鼻内の肉芽は消失し、鼻粘膜も正常化した。8月2日退院し、以後はプレドニゾロン $10\text{mg}$ の内服にて寛解状態を保っている。現在、顔面神経麻痺はスコア22/40まで回復し、聴力も $8000\text{Hz}$ 以外、左右差はない。

### D. 考察

上気道に病変が限局した限局型WGでは、WGに特異的なPR-3-ANCAが陽性である。一方、MPO-ANCAが陽性になる疾患としては、MPAやCSSがあるが、肺や腎に病変を認める。しかし、中耳炎様の耳症状で発症し、感音難聴に眼振や顔面神経麻痺を伴うことはあっても肺や腎に病変を認めず、経過観察期間を含めてMPAやCSSの診断基準を満たさないMPO-ANCA陽性内耳炎症例が報告されている。また、このような症例では、ステロイドの効果が限定的であるが、早期に免疫抑制剤と併用することで感音難聴や顔面神経麻痺の回復が報告されている。

本症例のような MPO-ANCA 陽性内耳炎を、限局型 MPO-ANCA 関連疾患と診断すべきか、独立した自己免疫性内耳障害と診断すべきか、検討が必要である。また、MPO-ANCA 陽性内耳炎の診断基準を提唱し、多施設で実態を把握する必要がある。また、病理組織検査を行っても、WG、MPA、CSS と診断できない場合には免疫抑制剤が使用できないため、予後不良になってしまう。そのため、MPO-ANCA 陽性内耳炎に対する免疫抑制剤使用のガイドラインの制定も必要である。

## E. 結論

本症例のような MPO-ANCA 陽性内耳炎を、限局型 MPO-ANCA 関連疾患と診断すべきか、独立した自己免疫性内耳障害と診断すべきか、検討が必要である。また、MPO-ANCA 陽性内耳炎の診断基準を提唱し、多施設で実態を把握する必要がある。また、病理組織検査を行っても、WG、MPA、CSS と診断できない場合には免疫抑制剤が使用できないため、予後不良になってしまう。そのため、MPO-ANCA 陽性内耳炎に対する免疫抑制剤使用のガイドラインの制定も必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Shojaku S., Watanabe Y., Yagi T., Takahashi M., Takeda T., Ikezono T., Ito J., Kubo T., Suzuki M., Takumida M., Takeda N., Furuya N., Yamashita H.: Changes in the characteristics of define Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol.*, 129:155-160, 2009.
- Sato G., Uno A., Horii A., Umehara H., Kitamura Y., Sekine K., Tamura K., Fukui H., Takeda N.: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implication for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol.*, 129:45-51, 2009.
- Imai T., Takeda N., Ito M., Sekine K., Sato G., Nakamae K., Kubo T.: 3D analysis

of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.*, 129:1044-1049, 2009.

- 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭, 肥塚 泉: 体性感覚がocular counter rollig に及ぼす影響の検討. *Equilibrium Res.*, 68: 138-142, 2009.

- 武田憲昭: 宇宙酔いのメカニズムはどのようなものか?. *Clinical Neuroscience* 27: 831, 2009.

- 武田憲昭, 戸田直紀: めまいとウイルス感染. *ENTONI* 99: 12-23, 2009.

- 武田憲昭: メニエール病の診断基準と検査の進め方. *JOHNS* 25: 815-821, 2009.

- 西池季隆, 武田憲昭, 渡邊 洋: 予防医学からみた高齢者の平衡障害. *JOHNS* 25: 1747-1750, 2009.

### 2. 学会発表

- 松田和徳, 佐藤 豪, 陣内自治, 戸田直紀, 武田憲昭: 当科における高齢発症メニエール病について. 徳島県地方部会第66回学術講演会, 2009, 3, 徳島.

- 武田憲昭: 反復するめまいへの対応. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.

- 関根和教, 佐藤 豪, 今井貴夫, 武田憲昭: Epley法施行後の頭位保持時間. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.

- 今井貴夫, 真貝佳代子, 武田憲昭, 堀井 新: 方向交代性上向性眼振を示す中枢性頭位めまい症例. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.

- 渡辺行雄, 池園哲郎, 伊藤壽一, 柿木章伸, 肥塚 泉, 鈴木 衛, 高橋克昌, 工田昌也, 武田憲昭, 土井勝美, 山下裕司, 青木光広, 宇佐美真一, 高橋正紘, 長沼英明: メニエール病診断基準改定について. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.

- 御堂義博, 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 猪原秀典, 中前幸治: 新しい眼球運動解析システム(2). 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

- 松田和徳, 関根和教, 雫 治彦, 植村哲也, 佐藤 豪, 武田憲昭: 急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの効果ー日常生活障害度の改善の評価ー. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

・今井貴夫, 真貝佳代子, 北原 紘, 西池季隆, 堀井 新, 武田憲昭, 猪原秀典: 四種類の頭位・頭位変換眼振を示した良性発作性頭位めまい症例. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

・千田いづみ, 関根和教, 松田和徳, 藤本知佐, 武田憲昭: アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析. 第35回四国四県地方部会連合学会, 2009, 12, 徳島.

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

H. 健康危険情報について  
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

図1

経過と治療効果

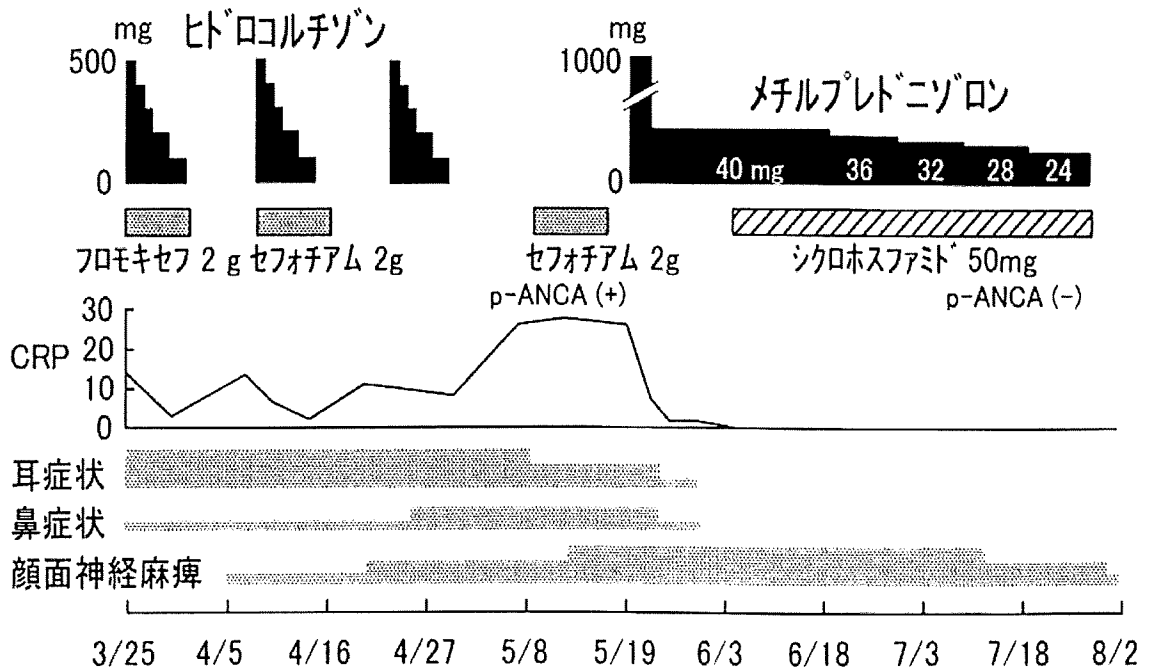
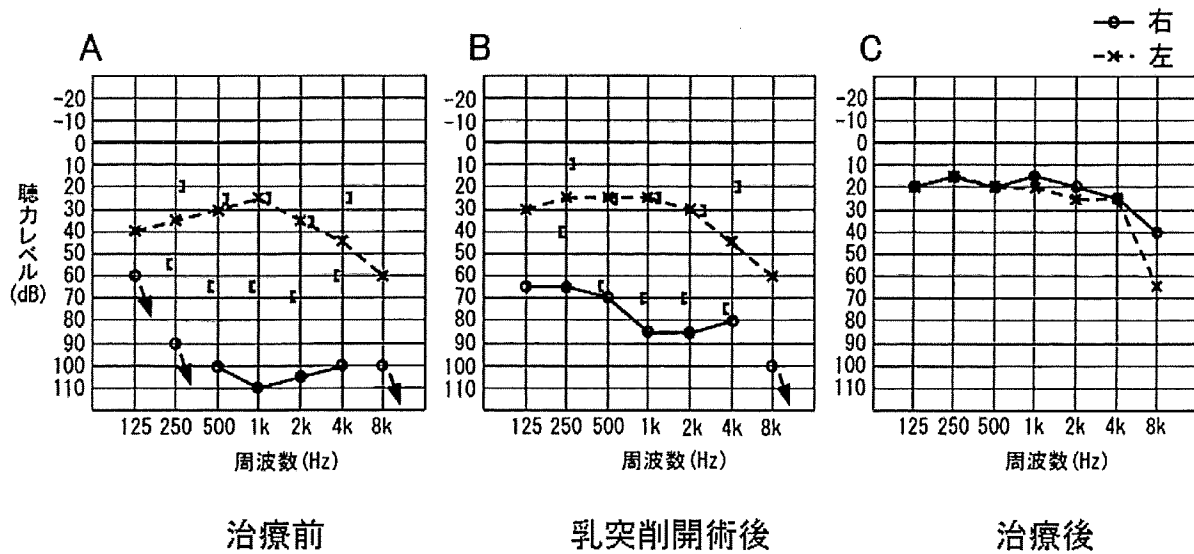


図2

## 聴力の経過



自己免疫性感音難聴の3症例

分担研究者：土井 勝美 大阪大学医学系研究科耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨 自己免疫性内耳障害は稀な疾患であるが、難聴・めまいなどの症状を反復し、高度感音難聴に至る症例も少なくない。当科で経験した自己免疫疾患関連難聴3症例を報告する。

症例1は70歳女性。50歳頃から発熱・CRP上昇・胸部陰影を反復しWegener肉芽腫症と診断され、ステロイド内服にて経過観察されていた。聴力検査では4分法にて右30-40dB前後、左30dB前後であったが、症状悪化時には右52.5dBの水平型感音難聴となり、ステロイド増量が必要であった。

症例2は51歳女性。48歳頃から右膝痛・多指関節痛を認め、慢性関節リウマチと診断されてステロイドを内服していた。51歳時に難聴を自覚、聴力検査にて右高音部に局限した30dB前後の感音難聴を認めた。

症例3は58歳女性。50歳頃から発熱・CRP上昇を認め、大動脈炎症候群やリウマチ性多発筋痛症を疑われてステロイドを内服していた。50歳頃から左難聴、54歳ごろから右耳鳴・非回転性眩暈を認め、55歳の当科紹介時は両側とも聴力はほぼスケールアウトであった。

A. 研究目的

1979年のMcCabeの報告以降、自己免疫異常による内耳障害の存在が注目されるようになった。自己免疫機構が何らかの内耳障害をもたらす、感音難聴・めまいなどの症状を誘発し、進行性に高度感音難聴に至る症例も少なくない。ステロイド治療に反応する症例もあるが、比較的稀な疾患であり、その臨床像・治療法については不明な点が多い

当科の診療データベースから、難聴・めまい、自己免疫疾患という2つのキーワードで抽出されてきた自己免疫疾患に関連する感音難聴3症例について報告する

B. 研究方法

過去10年間に当科を受診し、難聴（伝音・感音・混合性難聴）の診断名が入力された症例のうち、自己免疫疾患の病名が併存する77症例を抽出した。それぞれの診療録から、感音難聴を呈する3症例を抽出した。

診療録上の記載・データから、感音難聴およびめまい症状の推移、臨床検査の結果、治療内容とその効果を検討した。

C. 研究結果

症例1は、70歳女性。50歳頃から発熱、CRP上昇、肺結節性陰影、口腔咽頭潰瘍を反復し、

Wegener肉芽腫症と診断された。C-ANCAは複数回検査を行うも全て陰性であった。ステロイド内服にて経過観察されていたが、純音聴力検査では4分法にて右30-40dB前後、左30dB前後であったが（図1）、症状悪化時には右52.5dBの水平型感音難聴となり、ステロイド増量が必要であった。2005年には、鼓膜穿孔が出現した後、穿孔部から肉芽増生を認めたため、中耳内へのステロイド局所治療を追加して軽快した。2007年以降は大きな聴力変動はなくなり、ステロイド剤内服で経過観察中である。

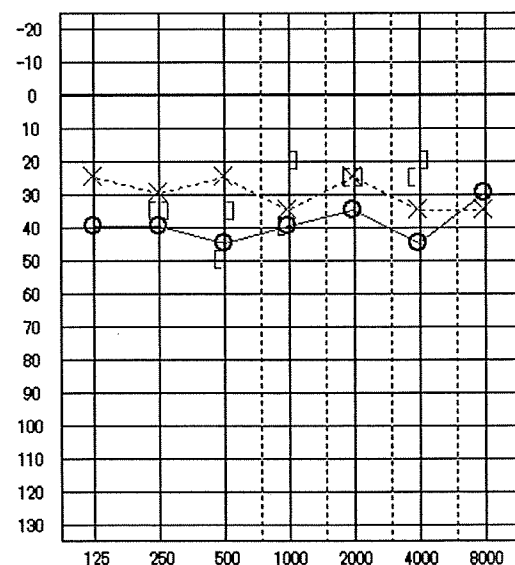


図1（症例1）

症例 2 は、51 歳、女性。2007 年頃から右膝痛、2008 年頃から多指関節痛が出現し、血液検査ではリウマチ因子陽性で、免疫内科にて慢性関節リウマチの診断を受け、ステロイド剤とメトトレキサートを併用で内服中であった。2010 年 2 月から左耳閉感・左難聴を自覚し、当科を紹介受診した。鼓膜所見には異常ないものの、純音聴力検査では左 2-8 kHz の周波数で 30-35 dB の感音難聴が確認された。現在のところ、聴力変動はなく、めまい・耳鳴も自覚していないため、内科からの投薬のみで経過観察中である。

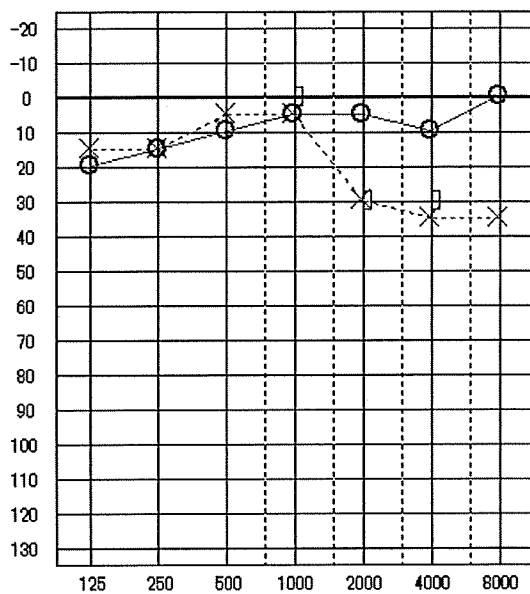


図 2 (症例 2)

症例 3 は、58 歳、女性。2002 年頃から左難聴が出現、2005 年頃からは右難聴も出現し、徐々に聴力低下は進行した。2005 年に熱発と CRP 上昇を認め、免疫内科を受診しリウマチ性多発筋痛症が疑われて内服ステロイドを開始、症状および検査値は改善した。2006 年頃にレイノー症状が出現し、CT 検査で aorta の全周性肥厚と両側浅大腿動脈の閉塞を認めたため、最終的に大動脈炎症候群との

診断を受けた。2007 年に当科を紹介受診した際には、すでに両高度感音難聴の状態、補聴器装用によっても良好なコミュニケーションは困難であった。両側前庭機能低下が原因と考えられる非回転性めまいが観察された。将来的に人工内耳手術の適応を検討中である。

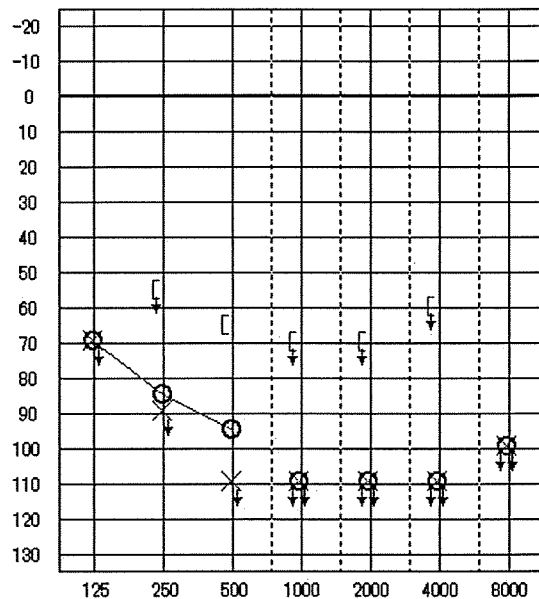


図 3 (症例 3)

#### D・E. 結論・考察

自己免疫性内耳障害に合併する自己免疫疾患は様々であるが、大動脈炎症候群、Cogan症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、結節性多発動脈炎、再発性多発性軟骨炎、原田氏病、シェーグレン症候群などが挙げられる。感音難聴はステロイド投与に反応する場合も多いが、一般に聴力予後は様々とされる。

最近当科へ紹介された症例も含め、今後も引き続きフォローアップを行う予定である

#### F. 健康危険情報

特になし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Y. Osaki, K. Doi, C. Masumura, K. Suwa, M. Hanamoto, H. Inohara. Activation of the auditory cortex in a child with a cochlear implant: an optical topography study. Proceedings of the 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, Medimond, Bologna, Italy (2010 in press)
- 2) S. Hio, K. Doi, Y. Osaki, K. Ohata, K. Suwa, M. Hanamoto, H. Inohara, T. Hasegawa. Benefits of cochlear implantation in elderly patients. Proceedings of the 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, Medimond, Bologna, Italy (2010 in press)
- 3) K. Doi, Y. Osaki, T. Kawashima, K. Ohata, T. Yoshinami, K. Suwa, H. Inohara, S. Hio, T. Sato, H. Nishimura. Incidence of revision cochlear implantation in both children and adults. Proceedings of the 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, Medimond, Bologna, Italy (2010 in press)
- 4) 土井勝美. 小児人工内耳の言語獲得におけるEBM. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍の治療 2010-2011, 中外医学社, 東京 (2010 印刷中)
- 5) T. Kitahara, C. Maekawa, K. Kizawa, A. Horii, K. Doi. Plasma vasopressin and V2 receptor in the endolymphatic sac in patients with delayed endolymphatic hydrops. Otol Neurotol 30: 812-819, 2009.
- 6) N. Hikita-Watanabe, T. Kitahara, A. Horii, T. Kawashima, K. Doi, S. Okumura. Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. Acta Otolaryngol 130: 79-83, 2010.
- 7) T. Sato, K. Doi, H. Hibino, T. Kubo. Analysis of gene expression profiles along the tonotopic map of mouse cochlea by cDNA microarrays. Acta Otolaryngol 129 (Suppl 562): 12-17, 2009.
- 8) 日比野浩, 任書晃, 土井勝美, 鈴木敏弘, 久育男, 倉智嘉久. 血管条とラセン靭帯機能の新しい展開-内耳蝸牛内高電位の成立機構-. Otol Japan 19: 96-100, 2009.
- 9) K. Kizawa, T. Kitahara, A. Horii, C. Maekawa, T. Kuramasu, T. Kawashima, S. Nishiike, K. Doi, H. Inohara. Behavioral assessment and identification of a molecular marker in a salicylate-induced tinnitus in rats. Neuroscience 165: 1323-32, 2010.
- 10) 土井勝美. 副腎皮質ステロイド治療の臨床-突発性難聴-. JOHNS 25: 967-970, 2009.

### 2. 学会発表

- 1) Y. Osaki, K. Doi, C. Masumura, K. Suwa, M. Hanamoto, H. Inohara. Activation of the auditory cortex in a child with a cochlear implant: an optical topography study. 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (2009. 12, Singapore)
- 2) S. Hio, K. Doi, Y. Osaki, K. Ohata, K. Suwa, M. Hanamoto, H. Inohara, T. Hasegawa. Benefits of cochlear implantation in elderly patients. 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear

Implants and Related Sciences (2009. 12, Singapore)

なし

3) K. Doi, Y. Osaki, T. Kawashima, K. Ohata, T. Yoshinami, K. Suwa, H. Inohara, S. Hio, T. Sato, H. Nishimura. Incidence of revision cochlear implantation in both children and adults.

7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (2009. 12, Singapore)

4) K. Doi, S. Hio, K. Oohata, Y. Osaki, H. Nishimura. An experience of cochlear implantation in common cavity malformation using a double posterior labyrinthotomy technique.

7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (2009. 12, Singapore)

5) 土井勝美, 川島貴之, 大崎康宏, 佐藤崇, 諏訪圭子, 日尾祥子, 西村洋, 藤本揚子. 人工内耳再埋込み症例の検討. 第54回日本聴覚医学会 (2009. 10, 横浜)

6) 土井勝美, 川島貴之, 大崎康宏, 諏訪圭子, 猪原秀典, 日尾祥子. Common cavity 症例への人工内耳手術-Double posterior labyrinthotomy 法-. 第19回日本耳科学会 (2009. 10, 東京)

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

自己免疫性内耳障害関連疾患における内耳障害のメカニズムに関する研究

分担研究者 長沼英明 北里大学 講師

研究要旨

自己免疫性内耳障害関連疾患における内耳障害の発生メカニズムはこれまでのところ解明されていない。そこで本研究でその代表疾患として、SLE、サルコイドーシスを例にとり、発生しためまい・難聴の発生メカニズムを臨床的に検討した。同症例に神経耳科学的検査を行い、それらの所見から中枢性・内耳性障害の特徴を検討し、その病態を推測した。

両疾患共に血管病変に伴う微小循環障害がその病態の一つとして考えられた。SLE では血管炎に伴う微小循環障害の準備がまず生じ、その後の一時的な血圧の低下が局所循環障害を完成させたことが示唆される。またサルコイドーシスでは肉芽腫、炎症性細胞浸潤と単核貪食細胞の集簇などが一定の空間を占拠することにより局所の構造を変化させ、その結果微小循環障害の準備状態を生じ、その後の一時的な血圧の低下が前述と同様に循環障害を完成させた可能性がある。これらの微小循環障害が中枢・内耳に生じたために、めまい・難聴を引き起こしたことが推測された。

A. 研究目的

自己免疫性内耳障害の基礎疾患と考えられるものには、種々の自己免疫性疾患が存在するが、自己免疫の発生メカニズムはもとよりそれに伴う内耳障害の発生メカニズムも解明されていない。本研究ではその代表疾患として SLE とサルコイドーシスを例にとり、内耳性障害の特徴を臨床的に検討し報告する。

B. 研究方法

1. SLE 症例における めまい・聴力障害

1985年1月から2009年12月までの25年間のめまい外来初診患者のうち SLE を合併している24例（男性1例、女性23例、年齢分布：14～68歳、平均年齢：41.8±12.8歳）を対象とした。

これらの症例に対し神経耳科学的検査として注視眼振検査、頭位眼振検査、頭位変換眼振検査、追跡眼球運動検査（ETT）、視運動性眼振検査（OKP）を施行し検討した。

2. サルコイドーシス症例におけるめまい・聴力障害

最近経験した自己免疫性内耳障害の例としてサルコイドーシスに合併しためまい、感音難聴症例（36歳、女性）の内耳障害の特徴を臨床検査とくに純音聴力検査、耳小骨筋検査、語音明瞭度検査、ABR 検査、内耳機能検査などを用いて検討した。

C. 研究結果

1. SLE 症例における めまい・聴力障害

神経耳科学的検査所見より24例中5例が中枢性障害、2例がメニエール病様の病態、5例がBPPV様の病態と考えられた。その他12例は末梢性障害が推測され、自発性めまいを反復していた。

中枢性障害と考えられた5例の内、4例で垂直眼振をENG上認め、ETTでは4例がsaccadicパターン、1例がataxicパターン、OKP検査では1例が反応低下を示した。

メニエール病様の病態と考えられた症例では2例とも低音障害型感音難聴を呈し、それが反復した。

## 2. サルコイドーシス症例におけるめまい・聴力障害

めまいの性状は自発性の回転性めまいであったが右向き眼振を初期に認めた。

1ヶ月の間隔で1側耳ずつ両側に発生した急性の感音難聴の所見を呈し、長期のステロイド治療にて両側とも聴力は改善した。聴力低下の特徴として、

- 1) 左耳低音部の聴力が変動した。
- 2) 耳小骨筋反射検査で同側、対側とも Metz 陽性また、SISI 検査でも両側陽性であり、内耳性難聴の病態を呈した。
- 3) 語音明瞭度検査所見では一時的に明瞭度が右35%、左45%に低下し、その時は耳小骨筋反射検査にて対側の反射が消失していたことから後迷路性難聴、脳幹障害の病態が推測された。

ABR 検査における I-V 波間潜時は左右共に正常であった。

## D. 考察

自己免疫性内耳障害の側頭骨病理として Schuknecht ら (1994) は、1. 急性迷路炎による内耳組織萎縮、感覚細胞・その支持細胞の萎縮、2. 内リンパ水腫、3. 繊維組織・骨組織の局所的・拡散的増加、4. 後退性神経繊維変性、であると報告している。また Babin (1984) によれば、サルコイドーシスに伴う感音性難聴の側頭骨病理所見は、1. 蝸牛神経・前庭神経への炎症性細胞 (リンパ球) 浸潤、2. 蝸牛軸への炎症性細胞 (リンパ球) 浸潤、3. 血管条の変性、4. コルチ器の変性、5. 蝸牛神経・前庭神経繊維の減少、6. 内リンパ水腫はなし、などであるとしている。またサルコイドーシスでは肉芽腫、炎症性細胞浸潤と単核貪食細胞の集簇などが一定の空間を占拠することにより局所の構造を変化させる。Ellis ら (1979) によれば、SLE の病理組織により

細小動脈や結合織のフィブリノイド変性により血管壁にフィブリノイド物質が出現し、血管の筋および弾力線維が破壊され局所の循環障害もきたしうると述べている。

これらの報告の共通の病態として 1) 炎症に伴う微小循環障害または微小循環動態の変化、2) 炎症性細胞浸潤に伴う神経細胞・繊維の変性などの可能性が推測される。

今回の我々の臨床的検討でも、前述の中枢障害・内耳障害は、その局所の循環障害をお越しうる血管病変・微小循環障害の準備状態がまず生じ、その後の一時的な血圧低下により局所の循環が低下することなどが関与している可能性が示唆される。

現在これらの仮説に基づいた動物モデルを用いた基礎研究の pilot study を行っている。

## E. 結論

自己免疫性内耳障害関連疾患における内耳障害のメカニズムとして SLE、サルコイドーシス症例を例に挙げ、神経耳科学的検査の結果、その要因として局所の微小循環障害が考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Osamu Katsumata, Naoki Ohara, Hideaki Tamaki, Tomoko Niimura, Hideaki Naganuma, Masahiko Watanabe and Hiroyuki Sakagami: IQ-ArfGEF/BRAG1 is associated with synaptic ribbons in the mouse retina. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 30: 1509-1516, 2009.

・単発性の回転性めまい: 長沼英明, *Monthly Book ENTONI*. 2009/5 No. 102 5月号 株式会社 全日本病院出版会 訴えからみためまいの見分け方: 1-7, 2009

・検査の実際 II (迷路刺激検査)、d、回転刺激検査: 徳増厚二、長沼英明、

「イラストめまいの検査」改訂第2版 日本めまい平衡医学会編

株式会社 診断と治療社 2009/6: 76-79

・メニエール病に対する薬物療法 -内服・点滴、

高浸透圧脱水療法と水分摂取量法-：長沼英明、  
特集：メニエール病を理解する JOHNS Vol. 25,  
No. 6, 東京医学社、2009/6：841-844

## 2. 学会発表

・(特別講演) 長沼英明：メニエール病に対する Hydration Therapy (水分摂取療法)、第6回 東京メニエール病カンファレンス 2009/6/27 東京.

・(パネルディスカッション) 長沼英明：方向交代性上向眼振をめぐって。方向交代性上向眼振を示す中枢性病巣-耳鼻咽喉科の立場から-、第68回日本めまい平衡医学会総会 2009/11/27. 徳島.

・大原卓哉、長沼英明、岡本旅人、松葉宏起、岡本牧人：脳神経症状をきたした咽後膿瘍の一例。日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会第149回耳鼻咽喉科・頭頸部外科学術講演会。2009/9/5. 横浜

・長沼英明、河原克雅、徳増厚二、伊藤昭彦、落合敦、佐藤亮平、岡本牧人：実験的 Arg-Vasopressin 投与動物モデルにおける蝸牛血管条の形態変化-脱水の影響-。第19回日本耳科学会、2009/10/9, 東京.

・落合敦、長沼英明、徳増厚二、岡本牧人：メニエール病の Peak Audiogram の聴力変動。第19回日本耳科学会、2009/10/8, 東京.

・渡辺行雄、池園哲郎、伊藤寿一、柿木章伸、肥塚泉、鈴木衛、高橋克昌、工田昌也、武田憲昭、土井勝美、山下裕司、青木光広、宇佐美真一、高橋正紘、長沼英明：メニエール病診断基準改定について。第19回日本耳科学会、2009/10/8, 東京.

・長沼英明、河原克雅、徳増厚二、伊藤昭彦、落合敦、和田昌興、牧野寛之、那須野智光、岡本牧人：メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy) -2008年までの治療成績(周波数別聴力予後を中心に)-。第68回日本めまい平衡医学会、2009/11/26, 徳島.

・落合敦、長沼英明、徳増厚二、伊藤昭彦、和田昌興、岡本牧人：突発性難聴の眼振所見と聴力予後。第68回日本めまい平衡医学会、

2009/11/26, 徳島.

・伊藤昭彦、長沼英明、和田昌興、落合敦、牧野寛之、那須野智光、徳増厚二、岡本牧人：メニエール病と低血圧(第2報)。第68回日本めまい平衡医学会、2009/11/26, 徳島.

・和田昌興、長沼英明、徳増厚二、伊藤昭彦、落合敦、岡本牧人：めまい患者の予後と動脈硬化性変化について。第68回日本めまい平衡医学会、2009/11/26, 徳島.

・那須野智光、長沼英明、伊藤昭彦、落合敦、和田昌興、牧野寛之、徳増厚二、岡本牧人：めまいのリハビリテーションの効果判定の検討-主観的評価法の導入-。第68回日本めまい平衡医学会、2009/11/11/26, 徳島.

・伊保清美、浅野和江、村山真弓、下河ナオミ、芳田ひとみ、小幡進、長沼英明、徳増厚二、岡本牧人：第68回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会。2009/11/26, 徳島.

・牧野寛之、長沼英明、伊藤昭彦、和田昌興、那須野智光、徳増厚二、岡本牧人。第68回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会。2009/11/27, 徳島.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性内耳障害とサイトカインに関する研究

研究分担者 山下裕司 山口大学教授

研究要旨

- 1 長期観察し得た自己免疫内耳障害症例について症例報告した。内耳機能の維持のためにはステロイド投与量の調節が重要であることが明らかとなった。副作用軽減のために、ステロイド鼓室内投与療法の併用が有用である可能性が示された。
- 2 動物モデルを用いて内耳障害時に様々な炎症性サイトカインが関与していることを明らかにした。熱ショック応答は、これらのサイトカインを抑制し、内耳障害を抑制していると考えられた。

A. 研究目的

- 1) 長期観察し得た自己免疫内耳障害症例について症例報告し、検討する。
- 2) 動物モデルを用いて内耳障害に関わるサイトカインについて検討する。また、熱ショック応答を用いて炎症性サイトカインの抑制を試みる。

B. 研究方法

- 1) 強直性脊椎炎に随伴する自己免疫性内耳障害の症例（24歳男性）について症例報告し、検討した。
- 2) 実験には8週齢のCBA/Nマウスを使用した。通常飼料で飼育した群と0.5% GGAが混合飼料で飼育した群を作成し、蝸牛より抽出したmRNAを用いてRT-PCRを行い、IL-6、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ について発現を検討した。それぞれの群に対し、強大音へ暴露させ、3時間後に蝸牛より抽出したmRNAを用いたRT-PCRを行った。音響負荷終了から1週間後にABR閾値を測定し、比較した

（倫理面への配慮）

本研究は、山口大学生命科学実験施設動物使用委員会において、動物使用計画書を審査され、妥当と判断されたものである。使用動物の苦痛除去、麻酔法を含め十分に検討されたものと考えている。

C. 研究結果

1) 報告した症例の主訴は右耳鳴、耳閉感、めまいである。1997年2月微熱、全身倦怠感で発症し、当院内科にて強直性脊椎炎と診断された。発症後1年半で耳症状が出現した。プレドニゾロン内服と同時に聴力が改善し、内服中止とともに悪化、再度内服開始すると改善することから自己免疫性内耳障害と診断した。プレドニンの内服量の調節、ベタメタゾン水溶液の鼓室内投与を行うことで、症例の聴覚は2010年2月現在、悪化することなく維持されている。

2) IL-6、IL-1 $\beta$ は音響曝露後に発現が増強する傾向を認めたがTNF $\alpha$ は変化を認めなかった。GGA内服群では、これら音響曝露後のIL-6、IL-1 $\beta$ の発現増強が抑制されていた。real-time PCRにて、定量を行ったところ、これらの発現量に有意差を認めた。

ABR閾値では、音響曝露未施行の2群ではGGA投与群と非投与群間に有意差を認めなかったが、音響曝露群ではGGA投与群がGGA非投与群に比べ有意に閾値上昇が抑制された。

D. 考察

1) 本症例では、ステロイド鼓室内投与を併用した。ステロイド鼓室内投与は、全身への副作用が軽微であることより、メニエール病や突発性難聴の治療として有用であるとの報告が散見される。自己免疫性内耳障害に対しても、ParnesらやChandrasekharらが、聴力のコ

ントロールに有用であったと報告している。自験例での経過のみで鼓室内投与が有用であったと判断することは危険であるが、他の報告例をあわせて考えると、ステロイド鼓室内投与はステロイド内服量を抑制する一手段となり得るのでないかと考えた。

2) GGAはHSF1を直接活性化し、熱ショック応答を誘導するという報告がある。また、HSF1は熱ショック蛋白質の遺伝子群だけでなく、様々なストレスに関与する遺伝子発現の制御に関わっていることが知られている。HSF1が免疫応答の制御に関わっていることも明らかになってきた。HSF1によるIL-6抑制の機序として、Inouyeらは繊維芽細胞・マクロファージにおいて、HSF1が活性化されるとIL-6遺伝子のプロモーター上流に結合することによりクロマチン構造を変化させ、ATF3やNF- $\kappa$ Bといった転写因子の結合に影響を与えることによって、IL-6遺伝子の転写制御に関与することを報告している。よって、今回の結果は、GGAの内服によってHSF1が活性化し、蝸牛での音響障害によるIL-6産生を抑制したためと考えられた。

## E. 結論

1) 強直性脊椎炎に随伴した自己免疫性内耳障害症例を報告した。ステロイド鼓室内投与は内服量を抑制する一手段となり得ると考えた。

2) GGAが音響障害に対して内耳保護効果を示すメカニズムの1つとして、GGA投与により活性化されたHSF1によって炎症性サイトカイン発現が修飾された可能性が考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・山下裕司, 下郡博明. 内耳ドラッグデリバリーと薬物療法. めまいと平衡障害: 145-149, 2009.

・山下裕司, 御厨剛史. 熱ショック応答と内耳保護機能. 耳鼻咽喉科展望 52(5): 65-67, 2009.

・山下裕司, 菅原一真. 再生医学 体性幹細胞と組織修復 耳鼻咽喉. 炎症・再生医学事典: 450-452, 2009.

### 2. 学会発表

・菅原一真, 福田裕次郎, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 植物性ポリフェノールによる前庭有毛細胞保護の試み 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009. 5.

・福田裕次郎, 菅原一真, 宮内裕爾, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: HSF1欠損マウスの有毛細胞死に対する熱ショック応答増強剤の効果 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009. 5.

・御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 中本哲也, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害モデルマウスでの熱ショック対応と加齢による修飾の検討 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009. 5.

・中本哲也, 広瀬敬信, 御厨剛史, 菅原一真, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の変化について 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009. 5.

・菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 老人性難聴マウス C57BL/6 における熱ショック蛋白質の役割 第9回日本抗加齢医学会総会 東京 2009. 5.

・菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 熱ショック転写因子と老人性難聴について 第3回聴覚アンチエイジング研究会 東京 2009. 7.

・御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 内耳における熱ショック蛋白質の発現に対する加齢の影響 第3回聴覚アンチエイジング研究会 東京 2009. 7.

・中本哲也, 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害後の内耳炎症性サイトカインに及ぼす HSF1 の影響 第27回頭頸部自律神経研究会 大阪 2009. 8.

・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: AMPA による末梢前庭障害におけるサブスタンス P の影響 第27回頭頸部自律神経研究会 大阪 2009. 8.

・中本哲也, 広瀬敬信, 御厨剛史, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の発現の変化について 第19回日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2009. 10.

・福田裕次郎, 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛

史, 下郡博明, 山下裕司: HSF1 欠損マウスの前庭有毛細胞障害と熱ショック応答に関する検討 第 19 回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2009. 10.

・中本哲也, 御厨剛史, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の発現の変化について 第 54 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 横浜 2009. 10.

・菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: HFS1 欠損マウスの加齢と内耳における変化について 第 54 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 横浜 2009. 10.

・御厨剛史, 菅原一真, 中本哲也, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 加齢による内耳熱ショック蛋白質の変化について 第 54 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 横浜 2009. 10.

・菅原一真, 福田裕次郎, 橋本 誠, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司: ポリフェノールによる有毛細胞保護 第 68 回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 徳島 2009. 11.

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性内耳障害の実態把握のためのアンケート調査

研究分担者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院 特任准教授

研究要旨 自己免疫性内耳障害の実態把握のため、平成21年に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害例および疑い例について調査を行った。サンプルサイズに限界はあるものの、本疾患の病態や治療法が多様であることが示唆された。

### A. 研究目的

自己免疫性内耳障害の実態把握のため、平成21年1月1日から12月31日に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害例および疑い例について調査を行う。

### B. 研究方法

以下の項目を含んだ調査票を作成し、参加施設に配布、担当医が調査を行った。

- ・ 自己免疫性内耳障害例か疑い例かどうか
- ・ 性別などの背景情報
- ・ 既往歴
- ・ 難聴やめまいに関する症状
- ・ 治療法
- ・ 検査結果（純音聴力検査、前庭機能検査、温度眼振検査、VEMP、CT、MRI、血液検査など）

（倫理面への配慮）

研究計画書や調査票の作成にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針（平成19年11月1日施行）」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意し、また、集計担当者が調査患者を識別することができないように患者の識別番号は各施設で管理するなど、個人情報保護に配慮した。

### C. 研究結果

対象は7施設21人で、男性4人（19%）、女性17人（81%）、平均年齢は57歳（SD 13歳）であった。内耳障害確実例は8人（38%）、疑い例は13人（62%）であった。既往は、SLE 3人、RA 6人、PSS 1人、DM 1人、再発性多発軟骨炎1人、シェーグレン症候群4人、ベーチェット病1人、橋本病2人、サルコイドーシス1人であった。主訴は（重複回答あり）、難聴13人（62%）、耳鳴8人（38%）、耳閉塞感7人（33%）、回転性めまい9人（42%）、浮動性めまい6人（29%）であり、自己免疫性内耳障

害もしくは疑いと診断した理由は、膠原病に合併した内耳障害だから20人（95%）、ステロイド剤が有効だったから1人であった。難聴の発症様式は、急性発症7人（54%）、徐々に発症6人（46%）であり、発症後の経過は、徐々に悪化2人、変動しながら改善4人、変動はあるが不変2人、不変3人、改善2人であった。めまいの発症様式は、回転性7人（47%）、浮動性6人（40%）、両方1人であり、発症後の経過は徐々に悪化2人、変動3人、不変2人、改善8人であった。最終受診日における病悩期間は、1ヶ月未満3人（14%）、6ヶ月未満8人（38%）、1年未満5人（24%）、5年未満（19%）、10年未満1人（5%）であった。

初回治療で使用した薬剤は（重複回答あり）、ステロイド6人（33%）、免疫抑制剤1人（6%）、ビタミンB12 7人（39%）、ATP 8人（44%）、内耳脳循環改善剤13人（72%）、抗ヒスタミン剤1人（6%）、浸透圧利尿剤6人（33%）、Ca拮抗剤0人、抗不安薬2人（11%）、その他6人（30%）であった。他の自己免疫疾患が存在する場合については、(a) 治療は内耳障害に対して耳鼻科単独で行った。2人（20%）、(b) 治療は合併している自己免疫疾患を治療している診療科と相談し、耳鼻科で内耳障害に対して行った。7人（70%）、(c) 治療は合併している自己免疫疾患を治療している診療科と相談し、他科で内耳障害に対して行い、耳鼻科では経過観察を行った。0人、(d) 治療は合併している自己免疫疾患に対して他科が行い、耳鼻科では内耳障害の経過観察のみを行った。1人（10%）であった。初回治療で内耳障害に対して使用した薬の治療効果は、聴力に関して、改善4人（27%）、不変10人（66%）、悪化1人（7%）、耳鳴に関して、改善3人（38%）、不変4（50%）、悪化1人（7%）、耳閉感に関して、改善4人（44%）、不変5（56%）、めまいに関して、改善12人（80%）、不変1（7%）、悪化2人（13%）であった。初回治療で使用した薬剤と初回治療の効

果に関して、ビタミンB12使用と聴力の改善、ATPの使用と聴力の改善、内耳脳循環改善薬の使用とめまいの改善に統計学的に有意な関連が認められた。もちろん結果の解釈には十分に注意する必要がある。初回治療前後で純音聴力検査には変化が認められなかった。前庭機能検査については、初回治療前に自発眼振があった患者は3人(16%)であったが、この3人は治療後眼振がなくなった。同様に頭位変換眼振が2人(18%)に認められたが、1人のみ治療後に眼振がなくなった。温度眼振検査については、初回治療前にCPが右にあった患者が2人(33%)、左にあった患者が1人(17%)、両側にあった患者が1人(17%)であったが、両側にあった患者は治療後も両側に認められた(他の患者の転帰は不明)。MRIについては、異常ありが4人(44%)であったが、このうち1人は治療後も異常ありであった(他は不明)。血液検査に関して、血沈亢進の異常ありが2人(10%)に認められたが、このうち1人は治療後に正常化した。RAについては、3人(15%)に異常が認められたが、このうち2人は治療後も異常ありであった(他は不明)。抗DNAについては、1人(5%)に異常が認められ、治療後も異常ありであった。

#### D. 考察

サンプルサイズは限られているものの、本疾患の病態や治療法が多様であることが示唆された。今後、さらに解析を加え、本調査結果などを参考に、自己免疫性内耳障害の診断基準について検討する予定で

ある。

#### E. 結論

自己免疫性内耳障害の症状や治療法の現状について調査を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
特になし
3. 学会発表  
特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武田憲昭	宇宙酔いのメカニズムはどのようなものか?		Clinical Neuroscience 27	中外医学社	東京	2009	831
武田憲昭, 戸田直紀	めまいとウイルス感染	氷見徹夫	ENTONI 99	全日本病院出版会	東京	2009	12-23
武田憲昭	メニエール病の診断基準と検査の進め方	JOHNS 編集委員会	JOHNS 25	東京医学社	東京	2009	815- 821
西池季隆, 武田憲昭, 渡邊 洋	予防医学からみた高齢者の平衡障害	JOHNS 編集委員会	JOHNS 25	東京医学社	東京	2009	1747-1750
山下裕司, 下郡博明	内耳ドラッグデリバリーと薬物療法	内野善生, 古谷信彦	めまいと平衡障害	金原出版	東京	2009	145-149
山下裕司, 菅原一真	再生医学 体性幹細胞と組織修復 耳鼻咽喉	松島綱治, 西脇 徹	炎症・再生医学事典	朝倉書店	東京	2009	4510-452

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤壽一	耳鼻咽喉科手術トレーニング	耳鼻臨床	102(1)	1-3	2009
Ogita Hideaki	Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea.	Laryngoscope.	120(3)	576-581	2010
Akiko Taura	Histone Deacetylase Inhibition Enhances Adenoviral Vector Transduction.	Neuroscience	Apr 14;166(4)	1185-93	2010

Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M	Subjective visual vertical in patients with ear surgery.	Acta Otolaryngolog ica	[Epub ahead of print]		2009
永井賀子, 萩原 晃, 河野 淳, 西山信宏, 古瀬寛子, 鈴木衛	人工内耳術後に再燃し た中耳炎による蝸牛 破壊例.	耳鼻臨床	102	185- 190	2009
Chowdhury SA, Takahashi K, DeAngelis GC, Angelaki DE	Does the middle temporal area carry vestibular signals related to self-motion?	J Neurosci	29	12020-12030	2009
Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M	Changes in transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 expression in mouse inner ear following gentamicin challenge	Acta Otolaryngol	129	116-126	2009
Takumida M, Anniko M	Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss	Acta Otolaryngol	129	36-44	2009
Takumida M, Akagi N, Anniko M	Effect of inner ear blood flow changes in Meniere's model mice	Acta Otolaryngol	129	244-253	2009
Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M	Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity	Acta Otolaryngol	129	8-13	2009