

特発性両側性感音難聴診断基準(案)

(厚生省特発性両側性感音難聴調査研究班、1977年)
(厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2012年改訂)

次の3条件を満たす感音難聴のことである

1. 進行性である
2. 両側性である
3. 原因不明である

解説

1. 進行性について

進行性はオーディオグラムによって追跡確認されたものである。進行の速度は問わないが、かなり急速に進行するもの、またはその時期をもったものを対象とする。また、時期によって多少の変動を繰り返すものでも全体として悪化の傾向を示すものは含まれる。年齢変化によると思われるものは除く。

2. 両側性について

両側性とは常に両側が同様な病像を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因不明について

原因不明とはその発症に明らかな時期的因果関係をもって難聴原因としての既知の外的因子(例えば騒音、外傷、中毒など、発現機構の明らかなもの) および内的因子(難聴原因遺伝子など)が関与していないという意味である。他疾患に合併したと思われるものでも、その因果関係が明瞭でないものは含まれる。

Criteria for idiopathic bilateral sensorineural hearing loss

[The Ministry of Health and Welfare, Sudden Deafness Study Group (1976)]
[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (revised in 2012)]

Idiopathic bilateral sensorineural hearing loss is diagnosed when the following 3 symptoms are evident

1. Progressive
2. Bilateral
3. Unknown etiology

For reference

1. Progressive: Hearing loss must be confirmed audiometrically to be progressing fairly rapidly. Hearing loss may be fluctuated. Age-related change is excluded
2. Bilateral: Hearing loss must be observed bilaterally, but may be different level or pattern between ears.
3. Unknown etiology: Hearing loss caused by etiologies including noise, trauma, ototoxic compounds or intrinsic genetic factors is excluded.

急性低音障害型感音難聴診断基準(案)

(厚生省特発性両側性感音難聴調査研究班、2000年)
(厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2012年改訂)

主症状

1. 急性あるいは突発性に耳症状(耳閉塞感、耳鳴、難聴など)が発症
2. 低音障害型感音難聴
3. めまいは伴わない
4. 原因不明

参考事項

1. 難聴
 - ① 低音域3周波数(0.125 kHz、0.25 kHz、0.5 kHz)の聴力レベルの合計が70dB以上
 - ② 高音域3周波数(2 kHz、4 kHz、8 kHz)の聴力レベルの合計が60dB以下
2. 蝸牛症状が反復する例がある
3. 反復発症時に聴力レベルが診断基準に合致しない例がある
4. メニエール病に移行する例がある
5. 軽いめまい感を訴える例がある
6. 時に両側性の例がある

確実例 : 主症状のすべて、および難聴基準①、②をみたすもの

準確実例 : 主症状のすべて、および難聴基準①をみたし、かつ高音域3周波数の聴力レベルが健側と同程度のもの

Criteria for acute low-tone hearing loss

[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (2000)]

[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (revised in 2012)]

Main symptoms

1. Acute or sudden onset of cochlear symptoms including ear fullness, tinnitus and hearing loss
2. Low-tone hearing loss
3. Without vertigo
4. Unknown etiology

For reference

1. Audiometric criteria of low-tone hearing loss.
 - ① The sum of hearing levels at low frequencies of 0.125 kHz, 0.25 kHz and 0.5 kHz is 70dB or more.
 - ② The sum of hearing levels at high frequencies of 2 kHz, 4 kHz and 8 kHz is 60dB or less.
2. Cochlear symptoms may be recurrent.
3. May progress to Meniere's disease.
4. May be accompanied with light dizzy sensation.
5. May be bilateral.

Definite: All of the main symptoms. Audiometric criteria ① and ②

Probable: All of the main symptoms. Audiometric criteria ① and the same hearing levels at high frequencies of 2 kHz, 4 kHz and 8 kHz as the contralateral ear.

急性低音障害型感音難聴・聴力回復 の判定基準(案)

(厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2012年)

1. 治癒 (全治)

(1) 低音3周波数(0.125 kHz、0.25 kHz、0.5 kHz)の聴力レベルが20dB以内に
戻ったもの

(2) 健側聴力が安定と考えられれば、患側がそれと同程度まで改善したとき

2. 改善

低音3周波数の平均聴力レベルが10dB以上改善し、かつ治癒に至らないとき

3. 不変

低音3周波数の平均聴力レベルの改善が10dB未満のもの

4. 悪化

上記1、2、3以外のもの

Criteria for hearing recovery in acute low- tone hearing loss

[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study in 2012]

1. Complete recovery

1) Recovery to hearing level within 20dB at all 3 frequencies (0.125 kHz, 0.25 kHz, 0.5 kHz)

2) Recovery to the same hearing level as the contralateral ("good") ear

2. Marked recovery

More than 10 dB recovery in mean hearing level at the 3 frequencies, but not complete recovery

3. No response

Recovery less than 10 dB in mean hearing level at the 3 frequencies

4. Deteriorated

Other than 1, 2 and 3

ムンプス難聴診断基準(案)

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1987年改訂)
(厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2012年改訂)

1. 確実例

- 1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度難聴の症例
- 2) 臨床的にはムンプスが明らかでない症例で、急性高度難聴発症直後から2ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

2. 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

- 1) 家族・友人にムンプス罹患があった症例
- 2) 確実例1)における日数と差のあった症例

Criteria for diagnosis of mumps deafness

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group in 1987]

[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (revised in 2012)]

Definite

- 1) Patients with evident clinical signs of mumps, such as swelling of the parotid gland and submandibular gland, and acute severe hearing loss during the period from 4 days before to 18 days after the appearance of such swelling.
- 2) Patients without evident clinical signs of mumps, but IgM antibody to mumps virus is detected within 3 months after the onset of acute severe hearing loss.

Referent case

Patients in whom mumps deafness is suspected clinically.

- 1) Patients whose family members or friends have mumps infection
- 2) Patients who have different period in Definite 1)

外リンパ瘻診断基準

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1983年)

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1990年改訂)

(厚労省特定疾患急性高度難聴調査研究班、2012年改訂)

1. 確実例

手術(鼓室開放術)、内視鏡などにより蝸牛窓、前庭窓のいずれかまたは両者からの外リンパの漏出または破裂を確認できたもの。

2. 疑い例

髄液圧、鼓室圧の急激な変動を起こすような誘因の後に、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じた。

註1: 力み、重いものを持ち上げた、鼻かみ、努責、潜水、飛行機旅行などが誘因となる。)外耳、中耳の加圧、減圧などでめまいを訴える。

註2: 症状は全部揃わなくてもよい。いずれか一つのこともある。

註3: パチッという音(pop)を伴うことがある。

註4: 再発することがある。

註5: 感音難聴が数日間、数日かけて生じた。ときに変動する。

註6: 急性発症の難聴があつて“水の流れるような耳鳴”あるいは“水の流れる感じ”がある。

註7: 外耳・中耳の加圧・減圧などでめまいを訴える。または、眼振が記録できる。

註8: 動揺感が持続し、患側下で頭位眼振がみられる。

註9: 中耳洗浄液からCochlin-tomoprotein (CTP)が検出できた。

Criteria for diagnosis of perilymphatic fistula

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (1983)]

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (1990)]

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (2012)]

I. Definite

Confirmation during surgery (opening of tympanic cavity) or endoscopy of 1) leakage of perilymph or CSF from the vestibular and/or cochlear window or 2) perilymphatic fistula.

II. Probable

Fullness of the ear, hearing loss, tinnitus, dizziness, or disequilibrium occurring immediately after some action possibly inducing a rapid change in CSF and/ or tympanic cavity pressure.

Note

1. Initiating factors include straining, lifting a heavy object, nose blowing, anger, diving and air travel.

2. Only one or some of the symptoms may be present.

3. The patient may have heard a popping sound.

4. Symptoms may recur.

5. Sensorineural hearing loss develops over a period of a few hours or days. Hearing may fluctuate.

6. There is acute hearing loss, with tinnitus like the sound of running water or a sensation of running water.

7. Increasing or reducing pressure in the external or middle ear causes dizziness.

8. There is a continuous sense of oscillation, and positional nystagmus when lying with the affected side down.

9. CTP (Cochlin-tomoprotein) was identified in the middle ear lavage

IV. 分担研究報告

難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築
～突発性難聴の遺伝子バンクプロジェクト

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：小川 郁（慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：暁 清文（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：中島 務（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：福島 邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：福田 諭（北海道大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：水田 邦博（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：山嵜 達也（東京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：西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴をはじめとする内耳疾患のいくつかは、従来から種々の研究がされているが未だにメカニズムをはじめ不明な点が多いのが現状である。

現在急性高度難聴に関する調査研究班の各施設との共同研究として難治性内耳疾患について遺伝子バンク構築を行っている。近年、従来原因の特定が困難とされてきた複数の疾患において疾患感受性遺伝子の検索が進行しており、遺伝子バンクの構築により、難治性内耳疾患の原因の特定や発症メカニズムの解明が期待される。

今回は上記遺伝子バンク構築の状況について報告するとともに、突発性難聴の発症における遺伝的な背景を同定するための予備的な解析を実施し、酸化ストレス関連遺伝子である GST 遺伝子や SOD 遺伝子など複数の遺伝子の遺伝子多型において、統計学的な有意差を認めたことについて報告する。

研究目的

突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫は特定

疾患（難病）に含まれ、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。これらの疾患に対して、従来

から種々の研究が行われているが未だにメカニズムをはじめ不明な点が多いのが現状である。

近年、従来原因の特定が困難と考えられてきた高血圧や糖尿病、虚血性心疾患や脳梗塞などのいわゆるコモンディジーズとよばれる疾患において、疾患感受性遺伝子の検索が進行している。これらの疾患は、環境要因と遺伝的要因の双方の影響により発症する多因子遺伝病と考えられており、突発性難聴についても同様である可能性が高いと考えられる。

我々は2009年より突発性難聴をはじめとする難治性内耳疾患について、多施設共同研究にて遺伝子バンク構築を進めている。

今回我々は、上記遺伝子バンクプロジェクトの現状について報告するとともに、突発性難聴の発症に関連した遺伝的背景を同定する上での予備的な解析として、上記遺伝子バンクで集積されたサンプルの一部を用いて実施した候補遺伝子相関解析について報告する。

研究方法

①難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトについて：

突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、両側性特発性感音難聴患者を対象に、患者用説明用紙を用いて十分な説明の上、書面で同意を得た上で採血を行い、遺伝子バンクを構築する。また、併せて調査用紙を用いて、各疾患の治療内容および

その効果をデータベース化を継続して行い、遺伝的背景の解明に向けた解析を行うための基盤を構築する。

また、共同研究施設に対するサンプル分与に関する手続等の整備を行い、適切な審査の基、共通の研究資源である遺伝子サンプルの分与を開始する体制を構築する。

②突発性難聴の候補遺伝子相関解析について：

今回解析対象としては難治性内耳疾患の遺伝子バンクに登録された突発性難聴患者96症例のサンプルを用いた。

コントロールにはHapMap JPTのデータを利用し、アレル頻度について比較を行った。解析の対象とした遺伝子多型は、突発性難聴の疾患関連遺伝子として過去に報告のあったものに加えて、発症メカニズムとして関連の考えられる虚血性疾患や炎症性疾患などに関連すると報告されたものを中心に選択した（補足表参照）。遺伝子多型のタイピングにはTaqmanプローブを用い、リアルタイム法を利用した遺伝子多型タイピングを実施した。また結果について統計学的な解析を実施した。

（倫理面への配慮）

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。

研究結果

①遺伝子バンクプロジェクトの現況：

急性高度難聴に関する調査研究班の各施設からのサンプル送付にて2010年1月20日までに集積されたサンプル数は突発性難聴で155症例、急性低音障害型感音難聴で20症例、特発性両側性感音難聴で6症例であった。各症例についての聴力像をはじめとする臨床データについてもデータベース化を随時実施している。

②突発性難聴の候補遺伝子相関解析の結果：

今回検討した遺伝子について GSTP1・SOD1・PRKCH の遺伝子多型について、コントロールのアレル頻度との間に統計学的な有意差を認めた（表1）。

考察

今回実施した遺伝子多型の解析では、複数の遺伝子多型のアレル頻度についてコントロール群との間に有意差を認めた。

GST (Glutathione S-transferase) は多くの機能を担う酵素で、複数のアイソザイムに分類されている。主には有害物質のグルタチオン抱合による解毒や活性酸素や過酸化脂質の還元などに作用している。GST 遺伝子の多型については、過去に突発性難聴 (Cadoni G. et al 2006) や騒音性難聴 (Carlsson PI. et al. 2005) との関連性について検討されているが、これらの報告では統計学的に有意な関連性は認めなかった。

SOD (superoxide dismutase) も活性酸素の処理に関連した酵素である。この遺伝子の多型についてはこれまで難聴との関連性についての検討の報告はないが、耳毒性薬物や騒音暴露のような急性の内耳障害に際して、活性酸素の関与の報告があり、上述の GST を含めて活性酸素の処理に関連した酵素の遺伝子多型について有意差を認める結果となったことは非常に興味深いものと思われた。

遺伝子名	rs number	アレル頻度(症例)	アレル頻度(コントロール)	P値
GSTP1	1695	163:29	206:20	0.04
SOD1	4998557	82:110	103:123	0.02
PRKCH	2230500	154:28	221:3	0.01<

表1：遺伝子多型解析結果

また PRKCH はプロテインキナーC のサブタイプの 1 つで、細胞内シグナル伝達において中心的な役割を担っており、日本人における脳梗塞関連遺伝子としても報告がなされている (Kubo M et al. 2007)。従来より内耳の循環障害が突発性難聴の病態の 1 つと考えられていることから、本遺伝子の多型との関連性が示唆されたことについても、突発性難聴の病態を考える上で重要な結果の可能性があらうと思われた。

しかしながら過去に突発性難聴の疾患感受性遺伝子として報告のあつた MTHFR 遺伝子など複数の遺伝子多型については、今回の検討では有意差を認めない結果となつた。このことは、前年度までにも当施設で報告してきた、解析対象となるサンプル数が少ないために十分な検出力が確保されていないことによる可能性があらうと思われた。

結論

今回の予備的な解析の結果をふまえ、さらに検出力を含めて統計学的な検討を行った上で適切な解析を行うためには、遺伝子バンクの構築を継続して行い、大規模サンプルでの解析を行うことが重要であると考えられた。

健康危険情報

なし

研究発表

学会発表

難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築ー突発性難聴の候補遺伝子関連解析 (第 11 2 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会報告予定)

知的財産権の出願・登録状況

なし

補足：表 解析対象遺伝子（全 29 種類）

- ① 過去に突発性難聴との関連性について報告があるもの（9 遺伝子）

Gene name	Function of the gene	Author / Journal
MTHFR	remethylation of homocysteine to methionin	Capaccio et al. Laryngoscope 2007
ITGB3	association for platelet activation	Capaccio et al. Laryngoscope 2007
F5	coagulation factor 5	Capaccio et al. Laryngoscope 2007
F2	coagulation factor 2	Capaccio et al. Laryngoscope 2007
LTA	cytokine in the inflammation process (TNF-β)	Um JY et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2009
NOS3	modulating flow-mediated vasodilation	Fatini C et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2005
PRKCH	one of the protein kinase C family	Uchida et al. Nippon Jibiinkouka Gakkai 2010
IL1A	coagulation factor 2	Teranishi et al. Otolology Japan 2010 (presentation)
CFH	regulatory protein during complement activation	Nishio et al. Otolology Japan 2010 (presentation)

- ② 虚血性疾患の感受性遺伝子として報告のあるもの（3 遺伝子）

Gene name	Function of the gene	Related Disorder	Author / Journal
AGTRL1	regulation of blood pressure	cerebral infarction	Hata J et al. 2007 Hum Mol Genet
PDE4D	member of the phosphodiesterase	cerebral infarction	Gretarsdottir S. et al. 2003 Nature Genetics
SERPINE1	plasminogen activator inhibitor type 1	myocardial infarction	Yamada Y. et al. 2002 N Eng J Med

- ③ 酸化ストレス関連遺伝子（10 遺伝子）

Gene name	Function of the gene	Related Disorder	Author / Journal
GSTP-1	conjugation of glutathione with xenobiotics	noise-induced HL	Carlsson PI et al. 2005 Hearing research
SOD1	convert superoxide anion into H ₂ O ₂	noise-induced HL	Carlsson PI et al. 2005 Hearing research
GPX	catalyzes breakdown of H ₂ O ₂ to H ₂ O and O ₂	noise-induced HL	Carlsson PI et al. 2005 Hearing research
CAT	catalyzes breakdown of H ₂ O ₂ to H ₂ O and O ₂	noise-induced HL	Carlsson PI et al. 2005 Hearing research
GSR	reduces oxidized glutathione	noise-induced HL	Carlsson PI et al. 2005 Hearing research
GCLM	glutamate-cysteine ligase modifier subunit	myocardial infarction	Katakami N. 2010 Atherosclerosis
SOD2	convert superoxide anion into H ₂ O ₂	myocardial infarction	Katakami N. 2010 Atherosclerosis
MPO	produceds strong oxidant, hypochlorous acid	myocardial infarction	Katakami N. 2010 Atherosclerosis
CYBA	subunit of NADPH oxidase	myocardial infarction	Katakami N. 2010 Atherosclerosis
PON1	hydrolyze specific oxidized lipids	atherosclerosis	Katakami N. 2009 BBRC

④炎症関連遺伝子（4 遺伝子）

Gene name	Function of the gene	Related Disorder	Author / Journal
IL7R	T-cell development etc	multiple sclerosis	Gregory SG et al. 2007 Nature Genetics
ESR1	estrogen receptor	cerebral infarction	Shearman AM 2005 Stroke.
NR3C1	glucocorticoid receptor	Guilain Barre syndrome	Dekker MJ et al. 2009 J Peripher Nerv Syst.
NR3C2	mineralocorticoid receptor	hypetension	Martinez F 2009 Am J Hypertens.

⑤その他の遺伝子（3 遺伝子）

Gene name	Function of the gene	Related Disorder	Author / Journal
AQP4	maintaining intracellular/extracellular water balance	multiple sclerosis	Ban M. et al. 2007 J Neurol
KCNE1	K ⁺ ion channel	noise-induced hearing loss	Pwelczyk M. et al. 2009 Annals of Hum Genet
KCNQ4	K ⁺ ion channel	noise-induced hearing loss	Pwelczyk M. et al. 2009 Annals of Hum Genet

難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築
データベースの構築とサンプルの分与法に関する検討

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：西尾 信哉（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：工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫は特定疾患（難病）に含まれ、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。従来から種々のアプローチにより研究がなされているが、未だにメカニズムをはじめ不明な点が多いのが現状である。

本研究では、「急性高度難聴に関する調査研究班」および「前庭機能異常に関する調査研究班」の各施設との共同研究として難治性内耳疾患について遺伝子バンク構築を行っている。今回は上記遺伝子バンク構築の状況について報告するとともに、サンプルの分与に関する方法を検討した。

研究目的

突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫は特定疾患（難病）に含まれ、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。

これらの疾患に関して、従来から種々のアプローチで研究されているにもかかわらず、未だ発症メカニズムは不明である。

本研究では、突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に加え、急性低音障害型感音難聴および良性発作性頭位めまい症を対象に、

原因の特定、発症メカニズムの解明等の基礎研究の推進に必要な遺伝子バンクを構築することを目的としている。

今回我々は、上記遺伝子バンクプロジェクトの進捗状況について報告するとともに、上記遺伝子バンクで集積されたサンプルのデータベース化を行うとともに、分譲手法に関する検討を実施した。

研究方法

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「急性高度難聴に関する調査研究班」、「前庭機能障害に関する調査研

究班」の研究代表者および研究分担者の所属する機関（全国 23 施設）との共同研究により、突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に加え、急性低音障害型感音難聴および良性発作性頭位めまい症の遺伝子バンク構築を実施している。

昨年度までに各研究班で策定した患者選定基準を満たす患者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査・採血を行った。各研究機関においては、採血時に匿名化を行い個人情報保護に配慮を行った。また匿名化された血液は委託業者で DNA 抽出を行った後、信州大学に搬送されバンクを構築した。

研究結果と考察

①遺伝子バンクプロジェクトの現況：

「急性高度難聴に関する調査研究班」および「前庭機能障害に関する調査研究班」の各施設から 2010 年 1 月 20 日までに集積されたサンプル数は、突発性難聴：155 例、急性低音障害型感音難聴：20 例、特発性両側性感音難聴：6 例、メニエール病：132 例、遅発性内リンパ水腫：8 例、良性発作性頭位めまい：5 例の合計 326 例であった。

また、各症例について、経過・発症から受診までの期間・治療前の聴力・薬剤の種類・投与量・投与期間・聴力の改善の程度・既往歴などの臨床情報で絞り込み検索可能なデータベースの構築が必要と

なる。本年度はファイルメーカー Pro Server によるデータベースの予備的運用を開始して、パスワードでアクセスが制限されたホームページから解析対象 DNA サンプルを効率的に選び出せるデータベースシステムの構築を行った。

②バンクにおけるサンプル分与手法の検討：

今回の遺伝子バンクの目的としては特定の研究室だけでなく、多くの研究の共通基盤としてバンクを構築する事を目的としているため、収集したサンプルの分与の枠組み作りが必要となる。サンプル分与の上で必要な事柄としては、物理的検討課題と倫理的検討課題に分けて考える必要がある。

(1)物理的検討課題

バンクを運営する上での物理的検討課題としては、貴重なサンプルをどのように保管しどのように分与するかのハード面の課題である。主なものに、サンプルの保管方法、サンプルの分与方法、サンプルの選出方法など、実際に共同研究者が実験を行うためのサンプル分与に関する基盤となる技術的課題である。

昨年度および今年度の検討により、サンプルは-80℃で保管を行うこと、サンプル分与に先立ち、GE ヘルスケアバイオ社の Genpmi Phi Whole Genome Amplification Kit v2 を用いて増幅を行う事により、貴重なサンプルをより多く

の施設に分与可能となること、また Genpmi Phi Whole Genome Amplification Kit を用いて全ゲノム増幅を行った DNA を用いて、Taq Man 法およびマイクロアレイ法による遺伝子型タイピングが可能であることを確認することが出来たため、物理的検討課題に関しては十分な検討を行う事が出来た状況である。

(2) 倫理的検討課題

公的に実施しているバンクの倫理的検討課題として問題としては大きく3つの倫理的課題に分かれると考えられるため、それぞれに関して検討が必要である。

・ 試料収集における倫理的課題

各施設での倫理委員会における審査を受けているか、適切なインフォームドコンセントが行われているか、適切に匿名化されているかという一般的な研究倫理的課題である。この部分に関しては各施設とも適切に施行いただいております、特段問題となる点は無いかと考えられる。

・ 試料利用者に関する倫理的課題

試料利用者に関する倫理的課題としては、研究の目的に合致するか（倫理委員会で承認を得た目的以外の使用ではないことの確認）、貴重な試料を分与するため、研究の質的担保（統計学的な根拠を示す事）、研究成果を発表する際のバンクの位置づけ（共著にする、謝辞に入れるなど）、研究班に対する報告の義務を設けるかな

どの課題が想定される。これらの課題に関しては、基本的には、試料利用者から提出を受ける研究計画書に、研究目的、解析対象遺伝子、統計学的根拠の記載を求め倫理的および研究計画の質的担保を確認する、また成果が出た場合の共著予定者・謝辞に関する記載項目を設ける事でバンク運営側の判断材料が整うため課題を解決できると考えられる。これら事項に関して次に記載する「難治性内耳疾患の遺伝子バンク研究倫理審査委員会」で審査を行った後に、MTA（試料移転合意文書）を結び試料の分与を行う案が想定される。

また、研究班として推進する事業であるため、研究班への報告は義務化することが適切かと思われる。

・ バンク運営者に関する倫理的課題

バンクを運営者にかかる倫理的課題としては、どのような研究課題に対してサンプルを分与するのか、またその判断をどこで行うのか、研究課題が重複するような場合にはどうするのかという課題が想定される。

本研究「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築」により構築されているバンクは、「急性高度難聴に関する調査研究班」および「前庭機能異常に関する調査研究班」にまたがった形で運営が行われているため、それぞれの研究班の意向を反映するとともに、上記倫理的課題を解決する必要がある。現時点での案としては、両班

より「難治性内耳疾患の遺伝子バンク研究倫理審査委員会」の委員を選出してもらい、その委員が研究課題の審査を行う方向が妥当ではないかと考えられる。また、必要に応じて研究課題の質的担保のために統計学の専門家の助言を得ることも必要である事が示唆される。

結論

難治性内耳疾患のメカニズムの解明を目的に遺伝子バンクの構築を継続して実施し、320例を超えるサンプルが集積された。今後の継続により更なるサンプルの収集と遺伝子解析の成果が期待される。また、遺伝子試料分与に関する物理的課題および倫理的課題に関する検討を行った。今後、試料の分与に向けて打ち合わせを行い、具体的なサンプル分与の流れを確立する必要がある。

参考資料

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
「難病研究資源バンク開発研究事業」
ホームページ（研究代表者：亀岡洋祐）

健康危険情報

なし

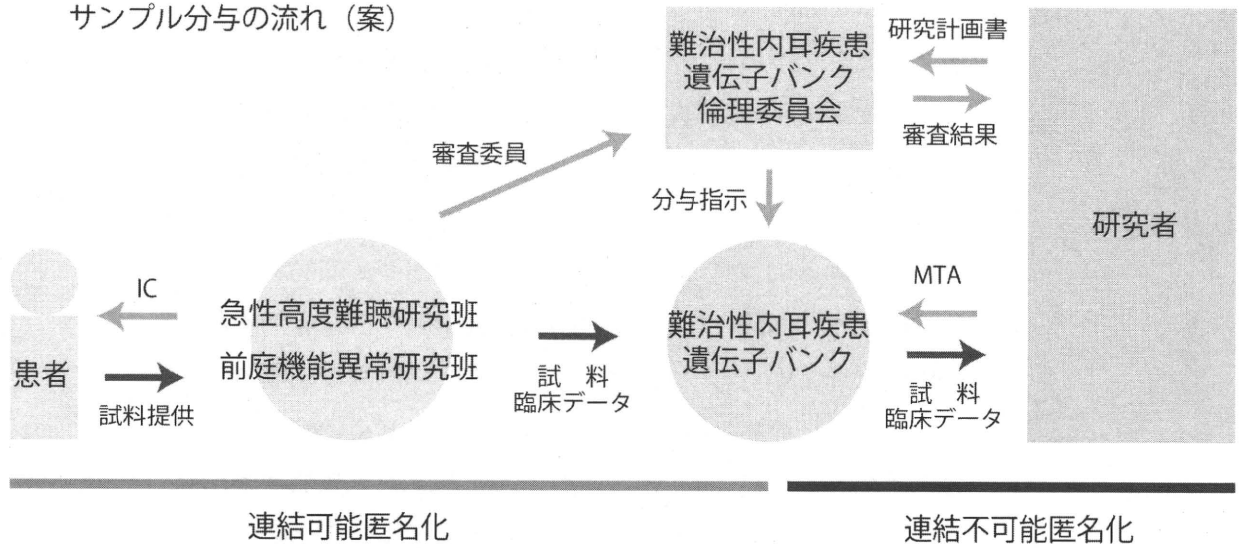
研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

サンプル分与の流れ (案)



低音障害型感音難聴に対する単剤治療における共同研究

- 主任研究者：小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：暁 清文（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：中島 務（名古屋大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：福島 邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：福田 諭（北海道大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者：水田 邦博（浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科）
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：井上 泰宏（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴新鮮例を対象に、各調査参加施設が単一の治療薬を選択して、一定期間治療を行った結果について比較検討した前研究班の研究を受けて、本研究班でも、さらに症例数を増やして検討を続けることとした。今回の検討では、単剤投与開始後1週間後、および2週間後の聴力改善は、プレドニゾロン、ATP投与群に比較して、イソバイド投与群がやや不良な傾向が認められた。しかしながら、本研究では薬剤の振り分けが無作為に行われていないこと、各群間に症例数の偏りがあること等のいくつかの問題点があることから、さらに慎重に検討を行う必要があると考えられた。

研究目的

急性低音障害型感音難聴（以下 ALHL と略す）に対しては、いまだその標準的治療法が確立されていない。その原因としては

- 1) 原因が不明である
- 2) 自然治癒する例が少ない
- 3) 再発する例が少ない

4) メニエール病に移行する例があるなどのことがあげられる。現在、ALHL の治療には「突発性難聴に類似した病態である」という観点から副腎皮質ステロイド薬を用いる施設がある一方で、「メニエール病に類似した病態である」という観点から利尿薬、循環改善薬を中心に用い

る施設もある。しかしながら、各治療薬の効果についての明確なエビデンスは現在まで得られていない。本研究ではALHLに対するこれらの薬剤の治療効果を明らかにすることを目的とした。ただし、今回の検討では疾患の特殊性や調査参加施設の多様性、薬剤の剤型などから2重盲検試験の実施は困難と考え、各調査参加施設が単一の治療薬を選択して、一定期間当該薬剤の治療効果について検討し、各調査参加施設の検討結果を比較することにより各薬剤の治療効果を判定することにした。

研究方法

1. 対象

以下①～⑤の条件を満たした症例を対象とした。

ALHL 初発かつ未治療例、②発症後1週間以内の受診、③年齢20歳以上の成人、④純音聴力検査において125, 250, 500kHzの聴力レベルの合計が70dB以上、⑤2, 4, 8kHzの合計が60dB以下(ただし、左右の聴力レベルが同程度の場合には60dB以上の症例は対象に含む)。

これらの症例に対して、単剤治療である旨の説明をし、患者の承諾を得たものについてのみ対象とした。さらに、これらの治療を行うにあたっては、それぞれの施設における倫理委員会の承認を得ることを条件とした。

2. 方法

前研究班の検討では、各薬剤について1

施設1薬剤を担当することとし、プレドニゾロン(以下PSL)を3施設、イソバイド(以下ISO)を4施設、ATPを3施設にそれぞれ振り分けた。しかしながら、PSL、ATPを投与された症例が少なかったため、研究期間の途中化から、これらを担当する施設を増やすことにした。

単剤による治療(1次基本治療)の期間は原則として14日間とし、投与終了後に難聴の改善が認められない症例に対しては2次基本治療法を行うこととした。

また、睡眠導入薬などは必要に応じて各自の判断で投与するが、ALHLの治療経過に影響する可能性のある薬剤は原則として投与しないこととした。

1次基本治療における各薬剤の投与量は

1) PSL 30 mg/日より漸減内服投与
30 mg/日 朝1回 4日間
20 mg/日 朝1回 4日間
10 mg/日 朝1回 4日間
5 mg/日 朝1回 2日間

ISO 90 ml/日

ATP 300 mg/日 内服

とした。

さらに1次治療で改善が不十分であった症例に対する2次基本治療としては1次治療で使用しなかった1～3基本治療薬2種類の同時投与を行った。

なお、調査期間は平成20年10月～平成23年10月とし、予定症例数が収集された時点で終了することとした。

さらに調査終了後に規定の調査用紙に下記調査・観察項目を各施設の担当者

が記載して、センター施設（慶應大学）に送付し、これをまとめることとした。

調査・観察項目

① 患者情報

カルテ番号、氏名（イニシャル）、性別、年齢、職業

② 急性低音障害型感音難聴情報

発症年月日、初診日、治療開始日（病日）、発症誘因、発症時状況、随伴症状、初診時オーディオグラム、眼振所見、既往歴、合併症

③ 治療情報

入院の有無、治療薬、併用薬、治療期間、副作用、単剤治療終了後の治療法、治療開始時、1 週後、2 週後、4 週後、固定時のオーディオグラム

3. 結果

現在までに登録された症例は PSL 68 例、ISO 85 例、ATP 50 例（計 203 例）である。

そのうち、対象の条件に合致しない 36 例（PSL 19 例、ISO 10 例、ATP 7 例）を除外した 167 例（女性：105 例、男性：62 例）の平均年齢、発症から初診までの日数、250Hz～4kHz の診時聴力レベルには、各治療群間で統計学的有意差は認められなかった（分散分析、 $p=0.05$ ）。

なお、対象 167 例中、難聴発症前に風邪症状があったものは 18 例、気圧の変化を感じていたものが 9 例、肉体的なストレスを感じていたものが 56 例、精神的ストレスを感じていたものが 56 例存在したが、これらも各治療群間で特に明らかな偏りは認められなかった。

本研究では、単剤投与 2 週間以降は、他薬剤の追加投与を認めていることから、治療開始後 1 週間と 2 週間の時点での聴力検査の結果をもとに、聴力の改善度を「治癒」、「改善」、「不変」、「悪化、再発」に分けて検討した。その結果を下の表に示す。

	PSL	ISO	ATP
治癒	28/46 (61%)	8/52 (15%)	24/35 (69%)
改善	9/46 (20%)	20/52 (38%)	7/35 (20%)
不変	5/46 (11%)	22/52 (42%)	3/35 (9%)
悪化・再発	4/46 (9%)	2/52 (4%)	1/35 (3%)

図 1：単剤投与 1 週間後の聴力変化

	PSL	ISO	ATP
治癒	28/49 (57%)	31/73 (42%)	29/42 (69%)
改善	12/49 (24%)	26/73 (36%)	10/42 (24%)
不変	3/49 (6%)	16/73 (22%)	2/42 (5%)
悪化・再発	5/49 (10%)	0/73 (0%)	1/42 (2%)

図 2：単剤投与 2 週間後の聴力変化