

图 1

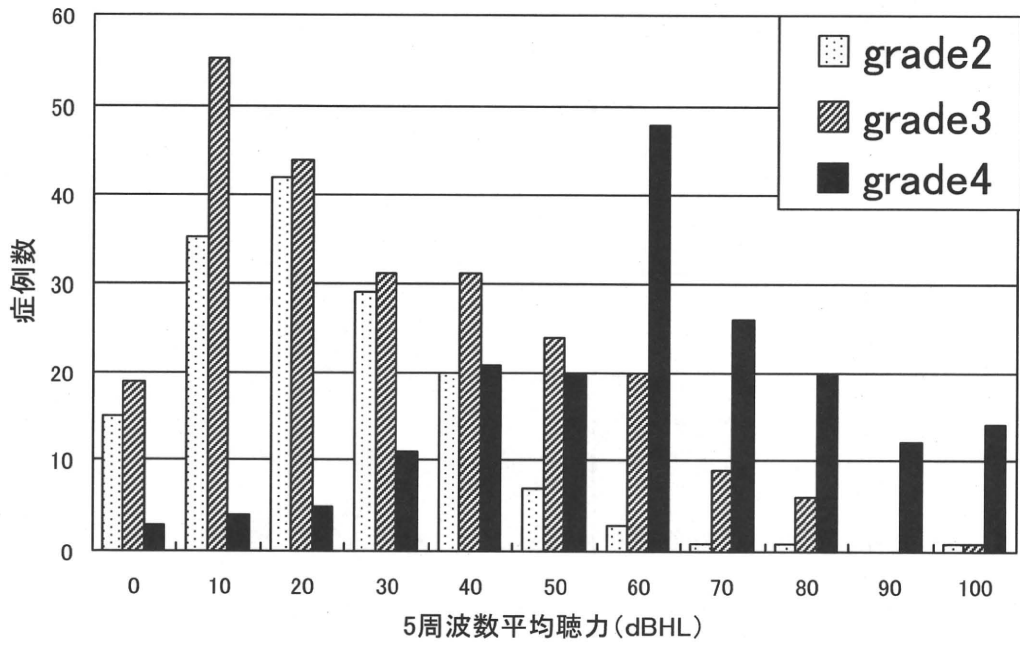


表1 grade2

変数	オッズ比	有意確率
治療	0.817	0.638
年齢	1.034	0.010
病日	1.193	0.002
聴力型	1.332	0.333
聴力	1.015	0.695
めまい	1.018	0.969

表2 grade3

変数	オッズ比	有意確率
治療	1.097	0.797
年齢	1.045	0.000
病日	1.100	0.030
聴力型	2.465	0.010
聴力	1.023	0.287
めまい	4.764	0.000

表3 grade4

変数	オッズ比	有意確率
治療	1.845	0.137
年齢	1.038	0.004
病日	1.037	0.539
聴力型	0.960	0.931
聴力	1.104	0.001
めまい	3.839	0.005

亜急性期、慢性期の突発性難聴に対する 2次治療としての高気圧酸素療法の検討

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：大野 十央（武蔵野赤十字病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

亜急性期、慢性期の突発性難聴患者に対する2次治療としての高気圧酸素療法（以下、HBOT）の効果について検討を行った。HBOT開始前の重症度がGrade4の症例は他のGradeの症例と比較して有意に効果があったが、全体として評価すると、亜急性期、慢性期における突発性難聴の2次治療としてのHBOTの効果は統計学的には証明されず、HBOTの適応については十分に考慮する必要があると考えられた。

研究目的

突発性難聴に対して現在までに副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド）をはじめとする様々な治療法が導入されているが、有意な臨床効果が証明された治療法は未だ確立していない。一方、1次治療としての高気圧酸素治療（以下、HBOT）に関しては、ランダム化比較試験により他の治療よりも効果があることが報告されている¹⁾。しかし、発症後1ヵ月以内に施行される2次治療としてのHBOの有効性については、自然治癒の影響から明確な結論は得られていない。今回我々は、自然治癒が見込めないと考えられる、発症後4週間以上経過した亜急性期、慢性期の突発性難聴例に対する2次治療としてのHBOTの有効性について検討した。

研究方法および倫理面への配慮

2001年4月から2008年11月の間に当科を受診し、HBOTを施行した428症例を対象とした。そのうち突発性難聴発症か

ら4週間以上経過した後にHBOTを施行した48症例をHBOT群とした。HBOTのプロトコルは2気圧下での60分の100%酸素吸入を1回とし、10回を1クールとした。1クール終了した時点で改善を認めた場合は、HBOTを継続して行った。

一方、突発性難聴発症から4週以内にステロイドをはじめとする1次治療を受け、十分な効果を認めず、その後に追加治療を施行しなかった44症例をコントロール群とした。

すべての症例は、1)急速に発症した片側の感音難聴で原因が不明、2)患側の平均純音聴力レベル（以下、PTA）が30dB以上の難聴、3)対側のPTAが30dB未満、4)MRIにて聴神経腫瘍の存在が否定されているという条件を満たしていた。PTAは、250、500、1000、2000、4000Hzの5周波数の聴力レベルの平均で評価した。

HBOT群ではHBOT開始前のPTA、コントロール群では発症から4週間経過した時点でのPTAを観察開始時のPTAと定義し、

重症度を現行の突発性難聴の重症度基準に準じて Grade 1 (PTA <40 dB), Grade 2 (PTA ≥40 dB かつ <60 dB), Grade 3 (PTA ≥60 dB かつ <90 dB), Grade 4 (PTA ≥90 dB) に分類した。聴力改善値は観察開始時と固定時の PTA の差として評価した。聴力改善値はその程度により “good” (≥30 dB)、“fair” (<30 dB かつ ≥10 dB)、“no change” (<10 dB) に分類した。

統計処理ソフトは JMP7.0.1 を用いて p 値が 0.05 未満を有意差ありと判定した。

HBOT は突発性難聴に対する治療としては一般的に行われている。上に述べた治療と評価は、院内の倫理規定とヘルシンキ宣言に則り患者の同意を得てから行なった。

結果

1) 患者背景 : HBOT 群、コントロール群において年齢、性別、めまいの有無、観察開始時聴力に有意差は認められなかった。HBOT 群とコントロール群での観察開始時の重症度は、それぞれ Grade 1 が 3、10 症例、Grade 2 が 22、20 症例、Grade 3 が 16、8 症例、Grade 4 が 7、6 症例であった (表 1)。

2) 全症例の聴力予後 : HBOT 群では平均聴力改善値は 5.2 ± 8.9 dB であり、コントロール群の 2.0 ± 7.6 dB と比較すると良好な結果と考えられたが有意差は認められなかった (表 2)。聴力改善値の分類では、good が HBOT 群において 1 症例 (2%) に対して、コントロール群では認められなかった。fair は HBOT 群では 10 症例 (21%) に対して、コントロール群では 5 症例 (11%)

であった。さらに、no change は HBOT 群で 37 症例 (77%) に対して、コントロール群で 39 症例 (88%) であった。聴力改善値の分類において、両群間に有意差は認められなかった (表 2)。

3) HBOT 開始時期と聴力予後の関係 : 発症から 4-7 週に HBOT を開始した症例の聴力改善値は平均 7.8 ± 9.7 dB であり、その他の開始時期 (8-11 週 : 1.2 ± 4.8 dB; 12-15 週 : 4.0 ± 6.4 dB、16-20 週 : -4.0 ± 8.5 dB) と比較すると良好な結果が得られた。HBOT 群において聴力予後が good もしくは fair であった症例は開始時期 4-7 週において 9 症例であったのに対し、8-11 週では 1 症例、12-15 週では 1 症例、16-20 週においては 0 症例であった。しかし、HBOT 開始時期と聴力予後に有意差は認められなかった (表 3)。

4) HBOT 群における観察開始時の重症度と聴力予後の関係 : HBOT 群における観察開始時の重症度と聴力予後の関係では Grade 4 では平均聴力改善値は 18.3 ± 13.2 dB であり、その他の重症度 (Grade 1 : 2.3 ± 3.5 dB、Grade 2 : 2.1 ± 5.3 dB、Grade 3, : 4.4 ± 6.3 dB) に比べて有意に良好な結果を示した。Grade 4 の 7 症例中 5 症例は good もしくは fair の聴力予後であったが、Grade 1 では全症例が no change であった (表 4)。

考察

突発性難聴の病因は未だ不明な点が多いが内耳循環障害が原因の 1 つと考えられており、HBOT は循環障害をきたした組織への十分な酸素化を目的に行われている。一方、多くの場合突発性難聴の自然

回復は発症から 1 ヶ月以内に生じるとされるが、発症から 4 ヶ月までの自然回復例の報告もなされている。本研究にて聴力改善値が fair を示したコントロール群の 5 症例も、発症から 4 週間以上経過した後の聴力自然回復例と考えられる。

突発性難聴に対する HBOT の有効性については、過去の報告は自然回復を認める発症後 1 ヶ月以内に行なわれていることが多く、HBOT のみの有効性の検討としては不十分である。そのため、本研究では自然回復がほとんど認められないと考えられる、発症から 4 週間以降の症例を対象とした。その結果、治療開始時期別の聴力予後の比較では、各群間に有意差は認められなかった。しかし、観察開始時の重症度と聴力予後との関係では、Grade 4 の症例はその他の重症度の症例と比較して、有意な聴力改善を示した。実際に Grade 4 の症例の約 7 割は、good もしくは fair の聴力改善を認めた。

全体の治療成績を見ると、HBOT 群の方が聴力改善値は高かったが、統計学的には有意差を認めず、4 週間以上経過した突発性難聴に対する 2 次治療としての HBOT の効果を統計学的に証明することはできなかった。さらに、一部の症例では軽度であるものの HBOT 開始前よりも聴力の悪化を認めた。症例によっては HBOT の効果を認めるものもあるが、突発性難聴に対する 2 次治療としての HBOT は慎重に適応を検討する必要があると考えられた。突発性難聴の病因は多彩な可能性があり、今回の研究対象症例の HBOT 施行回数も異なるため、HBOT の有効性の検討には多数の症例による前向き研究が必要と考える。

参考文献

- 1) Bennett M, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus: A systemic review of randomized controlled trials. J Laryngol Otol 2005;119:791-798

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

- Ohno K, Noguchi Y, Kawashima Y, Yagishita K, Kitamura K: Secondary hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in the subacute and chronic phases. J Med Dent Sci 57, 127-132, 2010.

学会発表

1. 大野十央、野口佳裕、柳下和慶、山見信夫、喜多村 健. 発症から 4 週間以上経過した突発性難聴に対する高気圧酸素療法の検討. 第 44 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会、2009 年 11 月 1 日、東京
2. 大野十央、野口佳裕、川島慶之、伊藤卓、有泉陽介、中村裕之、喜多村 健. 突発性難聴発症後 4 週以上経過した症例に対する高気圧酸素療法の検討. 第 54 回日本聴覚医学会、2009 年 10 月 22 日、横浜

知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 患者背景

	HBOT 群 (n=48)	コントロール群 (n=44)	p 値
年齢 (平均 ± SD)	46.5 ± 13.5	51.8 ± 17.0	0.06 ^a
性別 (男性/女性)	27/21	19/25	0.21 ^b
めまい	14	16	0.46 ^b
観察開始時聴力 (平均 ± SD dB HL)	63.8 ± 21.9	57.4 ± 23.6	0.07 ^a

HBOT, 高気圧酸素療法; SD, 標準偏差; PTA, 純音聴力検査

^aMann-Whitney U 検定; ^bχ² 検定

表 2 全症例の聴力予後

	HBOT 群 (n=48)	コントロール群 (n=44)	p 値
聴力改善値 (平均 ± SD dB)	5.2 ± 8.9	2.0 ± 7.6	0.09 ^a
聴力改善値の分類			0.28 ^b
Good	1	0	
Fair	10	5	
No change	37	39	

HBOT, 高気圧酸素療法; SD, 標準偏差

^aMann-Whitney U 検定; ^bFisher の正確検

表 3 HBOT 開始時期と聴力予後の関係

	HBOT 開始時期(週)				p 値
	4-7 (n=29)	8-11 (n=13)	12-15 (n=4)	16-20 (n=2)	
聴力改善値 (平均 ± SD dB)	7.8 ± 9.7	1.2 ± 4.8	4.0 ± 6.4	-4.0 ± 8.5	0.06 ^a
聴力改善値の分類					
Good	1	0	0	0	
Fair	8	1	1	0	
No change	20	12	3	2	

HBOT, 高気圧酸素療法; SD, 標準偏差

^aKruskal-Wallis 検定

表 4 観察開始時重症度と聴力予後の関係

	観察開始時重症度				<i>p</i> 値
	Grade 1 (n=3)	Grade 2 (n=22)	Grade 3 (n=16)	Grade 4 (n=7)	
聴力改善値 (平均 ± SD dB)	2.3 ± 3.5	2.1 ± 5.3	4.4 ± 6.3	18.3 ± 13.2	0.03 ^a
聴力改善値の分類					
Good	0	0	0	1	
Fair	0	3	3	4	
No change	3	19	13	2	

HBOT, 高気圧酸素療法; SD, 標準偏差

^aKruskal-Wallis 検定

急性感音難聴の臨床および基礎的研究

研究分担者：山嵜達也 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

臨床では内リンパ水腫の非侵襲的検査の検討を行い、急性低音障害型感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対して multiple-frequency tympanometry を応用し、感度は高くないが特異度は良く、有用であることが示唆された。急性感音難聴の MRI を用いた画像診断では、3D-FLAIR の造影前には明らかな陰影変化は稀であるが、造影後には蝸牛内血管の破綻や神経炎による陰影増強が多数に見られること、めまいを伴う例ほどこの異常所見が多いことがわかった。さらに特発性両側性感音難聴の診断基準について検討を行い、診断基準自体は変更しないものの、注釈として 1) 進行性について、と 2) 原因不明について、に改訂を加えることを提唱した。

基礎研究ではアポトーシス予防効果を持つ FNK-PTD タンパクが培養蝸牛において蝸牛有毛細胞やラセン神経節のカナマイシンによる障害およびアポトーシス誘導を有意に予防すること、モルモットの中耳内投与で蝸牛内に 6 時間をピークに 48 時間ほど発現すること、エタクリン酸とカナマイシン投与による内耳障害を抑制することを見出した。また難治性中耳炎に頻用されるブロー氏液の内耳毒性について、モルモット中耳に投与して解析を行ったところ、蝸牛窓膜に炎症浸潤が起こり、基底回転の有毛細胞障害およびチャージバリアーに影響が及ぶことが判明した。マウスの老人性難聴ではビタミン C の欠乏により難聴が加速することなど酸化ストレスが深く関与していること、CoQ10 や α リポ酸などの抗酸化物質投与で老人性難聴が予防できること、Bak 遺伝子が老化に伴う蝸牛有毛細胞やラセン神経節の障害に関与していることを見出した。

研究目的

- 1) 内リンパ水腫の非侵襲的検査法を開発する
- 2) 急性感音難聴の原因と予後を検討する画像診断法を確率する。
- 3) 特発性両側性感音難聴の診断基準について見直しを行う。
- 4) 種々の急性感音難聴の発症機序を解明し、新しい治療法を開発する。
- 5) 老人性難聴の発症機序を解明し、予防法・治療法を開発する。

研究方法

- 1) 東京大学医学部附属病院難聴外来を受診した急性低音障害型感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対して患側および対側の耳に multiple-frequency tympanometry を施行した。正常コントロールとして聴力正常者でも計測した。

- 2) 急性感音難聴に対して発症後 3 日以内に造影 MRI を用いた画像診断を行った。めまいの有無、聴力重症度、予後との相関を検討した。
- 3) 特発性両側性感音難聴の診断基準について班員にアンケート調査を行い、研究班会議でその結果を提示し、改定案の検討を加えた。
- 4) 難治性中耳炎に頻用されるブロー氏液は急性内耳毒性を持つことが知られる。モルモット中耳にブロー氏液を投与し、聴力を ABR で計測し、蝸牛形態およびチャージバリアーの変化について検討した。
- 5) アポトーシス予防効果を持つ FNK-PTD タンパクを培養蝸牛に加え、カナマイシンによる有毛細胞やラセン神経節の障害およびアポトーシス誘導の予防について検討した。またこのタンパクをモルモットの蝸牛窓上に留置した場合の蝸牛内の発現、モルモットにエタク

リン酸とカナマイシンを全身投与して内耳障害を来たした場合に中耳内のPTD-FNK投与で障害が抑制されるか検討した。

- 6) ビタミンCの合成できないトランスジェニックマウスを作成し、ビタミンC欠乏により老人性難聴が加速するか、さらにビタミンCの補充でそれが予防できるか、ABRおよび組織解析で検討した。またC57BL/6マウスの老人性難聴の発症では蝸牛内の酸化ストレスとBcl2 family 遺伝子の発現を調べ、catalaseを過剰発現させたマウスでの老人性難聴発症の影響、CoQ10や α リポ酸など17種類の抗酸化物質投与でC57BL/6マウスの老人性難聴が予防できるか調べた。さらにBakおよびBax遺伝子のノックアウトマウスでの老人性難聴の発症についてABRおよび組織解析を行った。

研究結果

- 1) 急性低音障害型感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対してmultiple-frequency tympanometryを応用したところ、正常範囲を超えてpeak幅が増大するものが30%以上に見られたが、その他の感音難聴では増大する例はほとんど見られなかった。
- 2) 急性感音難聴に対してMRIを用いた画像診断を行ったところ、3D-FLAIRでは造影前には明らかな陰影変化は稀であるが、造影後には蝸牛内血管の破綻や神経炎による陰影増強が8割以上に見られた。また、めまいを伴う例ほどこの異常所見が多い傾向がみられた。聴力の予後もMRI所見異常例の方が悪い傾向にあったが、統計的には有意ではなかった。
- 3) 特発性両側性感音難聴の診断基準では、診断基準自体は変更しないものの、注釈として1) 進行性について、と2) 原因不明について、に改訂を加えることを提唱した。特に後者では「家族性難聴は含まれるが、年齢変化と思われるものは除く」を削除し、「遺伝的要因

のある症例、すなわち家族性難聴や遺伝性難聴の原因遺伝子またはその特徴的画像が同定された症例は除く」に変更することを提唱した。

- 4) 難治性中耳炎に頻用されるブロー氏液の内耳毒性は、モルモット中耳に投与した場合、蝸牛窓膜に炎症浸潤が起こり、基底回転の有毛細胞障害およびチャージバリアーに影響が及ぶことが判明した。
- 5) アポトーシス予防効果を持つFNK-PTDタンパクを培養蝸牛に加えると、蝸牛有毛細胞やラセン神経節のカナマイシンによる障害およびアポトーシス誘導を有意に予防した。またこのタンパクをモルモットの蝸牛窓上に留置した場合、蝸牛有毛細胞やラセン神経節に強く発現し、その発現は6時間をピークに48時間ほど持続した。モルモットにエタクリン酸とカナマイシンを全身投与して内耳障害を来たした場合、コントロール群に比べPTD-FNK投与群で有意に難聴および蝸牛有毛細胞の障害が抑制された。
- 6) マウスではビタミンCの欠乏により老人性難聴が加速したが、ビタミンCの補充では予防はできなかった。C57BL/6マウスの老人性難聴の発症では酸化ストレスが深く関与しており、catalaseを過剰発現させると老人性難聴発症は遅延した。またCoQ10や α リポ酸などの抗酸化物質投与でも老人性難聴が予防できた。さらに老化に伴い蝸牛でのBak遺伝子発現が増加していたが、Bakのノックアウトマウスでは老人性難聴がほとんど出現しないことから、老化に伴う蝸牛有毛細胞やラセン神経節の障害にBakが深く関与していることが示唆された。

考察

- 1) multiple-frequency tympanometryは内リンパ水腫症例で感度は低いも特異度が高いことが判明した。この感度は従来のグリセロールテストや蝸電図と

遜色なく、非侵襲性であることから、今後の臨床応用が期待できる。

- 2) 急性感音難聴では画像診断から蝸牛内血管の破綻や神経炎が多いことが示され、めまいを伴うなど病変がより高度で広い場合にはその傾向がより明らかとなった。聴力の予後もMRI所見異常例の方が悪い傾向にあったが、これも画像で同定できるほど病変が高度であることと矛盾しないと思われる。
- 3) 難治性中耳炎に頻用されるブロー氏液の内耳毒性は、モルモット中耳に投与した場合、蝸牛窓膜に炎症浸潤が起こり、基底回転の有毛細胞障害およびチャージバリアーに影響が及ぶことが判明した。すなわち、蝸牛窓膜の炎症から透過性が亢進すること、チャージバリアーの破綻からイオン組成に影響が及び、有毛細胞などの組織障害が出ると考えられる。
- 4) アポトーシス予防効果を持つFNK-PTDタンパクは蝸牛窓膜を透過し、蝸牛内に長く発現することがわかった。以前行った全身投与ではコノタンパクの発現は短く、局所投与の方が全身的な影響も少なく、優れていると思われる。また局所投与がエタクリン酸とカナマイシンの全身投与による内耳障害を予防したことから、急性難聴におけるこのタンパクの中耳内投与が臨床的にも期待できる。
- 5) マウスの老人性難聴の実験では、その発症に酸化ストレスが深く関与しており、CoQ10や α リボ酸などの抗酸化物質投与で予防できることが示唆された。これは今後大規模なヒトでの臨床研究で実証が必要であり、有効であった場合はより高齢化社会の進む日本での高齢者のQOLの改善に役立つことが期待される。

結論

内リンパ水腫の非侵襲的検査としてmultiple-frequency tympanometryが有用であることが示唆された。急性感音難聴のMRIを用いた画像診断から、蝸牛内血管の

破綻や神経炎が原因として示唆された。特発性両側性感音難聴の診断基準自体に変更は不要であるが、1) 進行性について、と2) 原因不明について、の注釈に改訂を加えることを提唱した。ブロー氏液による内耳障害では蝸牛窓膜に炎症浸潤が起こり、基底回転の有毛細胞障害およびチャージバリアーに影響が及ぶことが判明した。またアポトーシス予防効果を持つFNK-PTDタンパクは中耳内投与で蝸牛に発現でき、蝸牛有毛細胞やラセン神経節のアポトーシス誘導を予防して内耳障害を抑制することが判明した。老人性難聴では酸化ストレスが深く関与していること、Bak遺伝子の発現がその発症に重要な役割をしていること、CoQ10や α リボ酸などの抗酸化物質投与で老人性難聴が予防できることが判明した。

健康危険情報

なし

研究発表

1、論文発表

1. Ito K, Ishida R, Karino S, Yamasoba T. Rotating computed tomographic movie for evaluating partially ossified cochlea. *Otol Neurotol* 29:124-130, 2008
2. Jin Y, Shinjo Y, Akamatsu Y, Ogata E, Nakamura M, Kianoush S, Yamasoba T, Kaga K. Vestibular evoked myogenic potentials evoked by multichannel cochlear implant. Influence of C levels. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 128:284-290, 2008.
3. Suzuki M, Saito Y, Ushio M, Yamasoba T, Nakamura M. Vestibulo-ocular reflex (VOR) preserved in bilateral severe vestibular malformations with the internal auditory canals stenosis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2007;127:1226-1230

4. Yuba T, Itoh T, Yamasoba T, Kaga K. Advancement in singing ability using The YUBA Method in patients with cochlear implants. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 2008;128:465-472.
5. Someya S, Yamasoba T, Kujoth GC, Pugh TD, Weindruch R, Tanokura M, Prolla TA: The role of mtDNA mutations in the pathogenesis of age-related hearing loss in mice carrying a mutator DNA polymerase γ . *Neurobiol Aging* 2008;29:1080-1092.
6. Suzuki M, Ushio M, Yamasoba T. Time course of apoptotic cell death in guinea pig cochlea following intratympanic gentamicin application *Acta Otolaryngol* (Stockh) 2008;128: 724-731
7. Yamasoba T. Similarities and differences between auditory neuropathy and acoustic neuroma. Kaga K, Starr A (Eds) *Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves*. pp. 113-121, Springer, Tokyo/Berlin/Heidelberg/New York, 2009
8. 山岨達也. 内耳再生医療:現状と対策. *医学のあゆみ*. 224: 240-241, 2008
9. 山岨達也. Auditory Neuropathy と聴神経腫瘍の臨床像の差. *ENTOINI* 93: 37-42, 2008
10. 山岨達也. 聴覚とアンチエイジング. *アンチエイジング医学の基礎と臨床* (改訂2版) *Medical View* 358-360, 2008
11. 坂井有紀, 赤松裕介, 尾形エリカ, 坂田英明, 安達のどか, 檜尾明憲, 伊藤健, 加我君孝, 山岨達也: 小児内耳奇形に対する人工内耳埋込術と術後成績. *Audiol Jpn* 51:633-640, 2008
12. 森田明夫, 鎌田恭輔, 赤松祐介, 山岨達也, 加我君孝. 聴覚再建の外科. *BRAIN MACHINE INTERFACE. 脳幹聴覚インプラントの実際*. *Jpn J Neurosurg* 17:511-517, 2008
13. 赤松裕介, 尾形エリカ, 坂井有紀, 檜尾明憲, 伊藤健, 鈴木光也, 山岨達也. 小児難聴児への対応. *小児人工内耳におけるチーム医療*. *耳喉頭頸* 80:845-849, 2008
14. 尾形エリカ, 赤松裕介, 山岨達也. 重複障害児の人工内耳手術. *JOHNS* 80:1439-1442, 2008
15. 坂本幸士, 山岨達也. 外傷性外リンパ瘻の治療. *ENTOINI* 94: 38-42, 2008
16. 染谷慎一, 山岨達也, 田之倉優. 老人性難聴とカロリー制限. *Anti-aging Medicine* 4:614-620, 2008.
17. Someya S, Xu J, Kondo K, Ding D, Salvi RJ, Yamasoba T, Rabinovitch PS, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Tanokura M, Prolla TA. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:19432-7.
18. Jin Y, Shinjo Y, Akamatsu Y, Yamasoba T, Kaga K. Vestibular evoked myogenic potentials of children with inner ear malformations before and after cochlear implantation. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:1198-205.
19. Kashio A, Amano A, Kondo Y, Sakamoto T, Iwamura H, Suzuki M, Ishigami A, Yamasoba T. Effect of vitamin C depletion on age-related hearing loss in SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390:394-8.
20. Takanami T, Ito K, Yamasoba T, Kaga K: Comparison of Electroaudiometry with cochlear implant in children with inner ear anomaly. *Int J Pediat Otorhinolaryng* 73: 153-158, 2009
21. 山岨 達也. 内耳疾患の治療をめざして—基礎研究の最前線—加齢による内耳変性 老人性難聴の予防に向けて— *日耳鼻* 2009;112:414-421

22. 樫尾明憲, 山唄達也: 耳に奇形もつ乳幼児への初期対応. *JOHNS* 25: 75-79, 2009
23. Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of Microperoxidase in Marginal Cells Is Mainly Regulated by RhoA Signaling Cascade, but Not by Rho-Associated Protein Kinase, Myosin Light-Chain Kinase and Myosin Phosphatase. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;73(1):1-8.
24. Fujimoto C, Ozeki H, Uchijima Y, Suzukawa K, Mitani A, Fukuhara S, Nishiyama K, Kurihara Y, Kondo K, Aburatani H, Kaga K, Yamasoba T, Kurihara H. Establishment of mice expressing EGFP in the placode-derived inner ear sensory cell lineage and FACS-array analysis focused on the regional specificity of the otocyst. *J Comp Neurol.* 2010 ;518(23):4702-22.
25. Suzuki M, Kashio A, Sakamoto T, Yamasoba T. Effect of Burow's solution on the guinea pig inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010 ;119(7):495-500.
26. Adachi N, Ito K, Sakata H, Yamasoba T. Etiology and one-year follow-up results of hearing loss identified by screening of newborn hearing in Japan. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(1):97-100.
27. Kawamura S, Sakamoto T, Kashio A, Kakigi A, Ito K, Suzuki M, Yamasoba T. Cochlear implantation in a patient with atypical Cogan's syndrome complicated with hypertrophic cranial pachymeningitis. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(6):737-41.
28. Someya S, Tanokura M, Weindruch R, Prolla TA, Yamasoba T. Effects of caloric restriction on age-related hearing loss in rodents and rhesus monkeys. *Curr Aging Sci.* 2010;3(1):20-5.
29. Lin Y, Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Kakigi A, Yamasoba T. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neurosci Lett.* 2011;487(1):12-6.

学会発表

- 1) 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会 (2008. 5. 15-17 大阪)
山唄達也, 加齢による内耳変性 老人性難聴の予防に向けて.
 樫尾明憲、坂本幸士、狩野章太郎、伊藤健、鈴木光也、山唄達也 低音障害型感音難聴の予後について
- 2) 第 3 回日本小児耳鼻咽喉科学会 2008. 6. 21-22 鹿児島
 安達のどか、浅沼聡、坂田英明、山唄達也、加我君孝. NIH 発見後の難聴児の聴力経過
- 3) 第 53 回聴覚医学会 2009. 10. 22-23 東京
 伊藤健、赤松裕介、尾形エリカ、山唄達也 人工内耳再埋め込みに際してのマップ変化について
 越智篤、伊藤健、狩野章太郎、樫尾明憲、山唄達也 一酸化炭素中毒に伴う聴覚障害症例の耳科学的検討
- 4) 第 18 回日本耳科学会 2008. 10. 16-18 神戸
山唄達也、伊藤健、樫尾明憲、鈴木光也. 内耳奇形に対する人工内耳埋め込み術 common cavity と蝸牛不全分離
 鈴木光也、樫尾明憲、山唄達也. モルモット蝸牛有毛細胞に対するブロー液鼓室内投与の影響
 樫尾明憲、鈴木光也、山唄達也. Protein Transduction Domain を付加した蛋白 (PTD-FNK) の蝸牛窓膜通過、蝸牛内細胞への取り込みについて.
- 5) 第 54 回日本音声言語医学会 2008. 10. 23-24 広島

- 赤松裕介、尾形エリカ、山嵜達也、加我君孝、廣田栄子. 人工内耳装用者における聴覚および聴覚読話併用による単音節情報の処理
- 6) 32nd ARO midwinter meeting (2009. 2. 14-19 Baltimore)
Mitsuya Suzuki, Akinori Kashio, Takashi Sakamoto, Tatsuya Yamasoba. Changes in the Structure and Function of the Inner Ear Caused by Burow's Solution. Tatsuya Yamasoba, Akinori Kashio, Takashi Sakamoto, Hitoshi Iwamura, Mitsuya Suzuki, Yoshitaka Kondo, Akihito Ishigami. Effect of Modulating Vitamin C Levels on Age-Related Hearing Loss
- 7) 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会 2009. 5. 14-16 東京
岩村均, 樫尾明憲, 安井拓也, 坂本幸士, 鈴木光也, 伊藤 健, 加我君孝, 山嵜達也 KTP laser 併用によるアブミ骨手術でのアブミ骨底板損傷に対する影響
安原一夫, 樫尾明憲, 安井拓也, 坂本幸士, 伊藤 健, 鈴木光也, 山嵜達也. 突発性難聴に対するマンニトール併用効果についての検討
- 8) 日本抗加齢医学会 2009. 5. 28-30 東京
山嵜達也, 樫尾明憲, 近藤嘉高, 石神昭人, 坂本幸士, 岩村忍, 鈴木光也. マウスの老人性難聴に対するビタミン C の欠乏および補充の影響
染谷慎一, 近藤健二, 山嵜達也, 田之倉優, Prolla TA. 老人性難聴における酸化ストレスの役割
- 9) 12th Symposium on Cochlear Implants in Children (2009. 6. 17-20 Seattle)
Ogata E, Akamatsu Y, Kashio A, Sakamoto T, Yasui T, Ito K, Suzuki M, Yamasoba T
Neural Response Telemetry data of adults and children intraoperative and postoperative
- 10) 7th Molecular Biology of Hearing and Deafness Conference 2009. 6. 20-23 Boston
Yamasoba T, Kashio A, Sakamoto T, Suzuki M, Asoh S, Ohta S. Topical application of a protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-xL derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity
- 11) Biochemistry and toxicology of the inner ear Kresge Hearing Research Institute Symposium 2009. 6. 25 Ann Arbor, Michigan
Yamasoba T. Role of mitochondrial ROS in age-related hearing loss
- 12) 第 4 回日本小児耳鼻咽喉科学会 2009. 6. 27-28 名古屋
安達のどか, 浅沼 聡, 大石 勉, 荒井 孝, 坂田英明, 山嵜達也, 加我君孝
NHS refer 児における Auditory Nerve disease (AN) の頻度の検討
浅沼 聡, 安達のどか, 井上雄太, 坂田英明, 山嵜達也, 加我君孝. 側頭骨高分解能 CT にて蝸牛神経低形成が疑われた症例の検討
井上雄太, 安達のどか, 浅沼 聡, 坂田英明, 加我君孝, 赤松裕介, 尾形エリカ, 樫尾明憲, 山嵜達也. 髄膜炎後両側聾に対し 1 歳 2 か月で人工内耳埋込術を施行した 1 例
坂田英明, 大石 勉, 安達のどか, 浅沼 聡, 山嵜達也, 加我君孝. 先天性高度難聴児の診断について. 先天性サイトメガロウイルス感染症の人工内耳術前術後での脳機能評価
田中学, 安達のどか, 井上雄太, 浅沼 聡, 坂田英明, 加我君孝, 山嵜達也, 浜野晋一郎. 先天性両側高度感音難聴児の乳児期における運動発達
- 13) 第 3 回聴覚アンチエイジング研究会 2009. 7. 3 東京
樫尾明憲, 岩村均, 坂本幸士, 山嵜達也, 近藤嘉高, 石上昭人. SMP30/GNL KO マウスを用いた加齢性難聴に対するビタミン C の影響
坂本幸士, 樫尾明憲, 安井拓也, 鈴木

- 光也, 山嵜達也. C57BL/6 マウスの蝸牛・脳における抗酸化物質含有量の経年年齢的变化の検討
- 14) AAO-HNSF 2009 Annual Meeting &OTO EXPO 2009. 10. 4-7 San Diego
Adachi N, Ito K, Sakata H, Yamasoba T. Etiology and Outcomes of Hearing Loss Identified by Newborn Hearing Screening (NHS)
- 15) 第 19 回日本耳科学会 2009. 10. 8-10 東京
松本 有, 馬場美雪, 山嵜達也. 蝸牛の in vivo イメージングの試み
岩崎真一, 江上直也, 千原康裕, 牛尾宗貴, 鈴木光也, 山嵜達也. ミトコンドリア遺伝子異常に伴う平衡機能障害
鈴木光也, 岩村均, 樫尾明憲, 坂本幸士, 山嵜達也. ブロー氏液鼓室内投与によるモルモット蝸牛の経時的変化
- 16) 第 54 回日本音声言語医学会 2009. 10. 15-16 福島
赤松裕介, 尾形エリカ, 山嵜達也, 加我君孝, 廣田栄子. 人工内耳装用下の聴覚および聴覚読話併用による単音節情報の処理. 小児例の検討
- 17) 第 54 回聴覚医学会 2009. 10. 22-23 横浜
河村さやか, 樫尾明憲, 安井拓也, 尾形エリカ, 赤松裕介, 鈴木光也, 山嵜達也
Waardenburg 症候群 IV 型による両側高度感音難聴の一例
安井拓也, 樫尾明憲, 赤松裕介, 尾形エリカ, 鈴木光也, 山嵜達也. 人工内耳装用症例における静寂下・騒音下での補聴器併用効果の検討
越智篤, 樫尾明憲, 安井拓也, 山嵜達也. 感音難聴者および機能性難聴における Temporal Gap Detection の閾値計測
鈴木光也, 樫尾明憲, 安井拓也, 伊藤健, 赤松裕介, 尾形エリカ, 加我君孝, 山嵜達也. 中・内耳奇形・内耳道狭窄を伴う CHARGE association の高度感音難聴症例に対する人工内耳埋め込み術の経験
赤松裕介, 尾形エリカ, 山嵜達也, 加我君孝, 廣田栄子. 人工内耳装用成人における人工内耳 QOL 評価と関連する要因の検討
- 18) 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences 2009. 12. 1-4 シンガポール
Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Ito K, Kaga K, Yamasoba T. Cochlear implants in children with inner ear malformations
Ogata E, Akamatsu Y, Ito K, Kaga K, Yamasoba T. Vowel perception of Cochlear Implant Users -Listening vs. Lip reading-
Yamasoba T, Suzuki M, Kaga K, Ogata E, Akamatsu Y. Cochlear implantation for patients with mitochondrial DNA A3243G mutation
- 19) 33rd ARO midwinter meeting (2010. 2. 6-10 Los Angeles)
Atsushi Ochi, Tatsuya Yamasoba, Shigeto Furukawa. Correlation of Individual Performance in Monaural and Binaural Temporal Detection Tasks
Akinori Kashio, Takashi Sakamoto, Kenji Kondo, Asoh Sadamitsu, Shigeo Ohta, Tatsuya Yamasoba. Round Window Administration of TAT-FNK Protein, a Bcl-XL Derivative, Immersed in Gelatin Sponge Prevents Aminoglycoside-Induced Cochlear Damage
Tatsuya Yamasoba, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu, Ken Ito, Mitsuya Suzuki, Akinori Kashio. Vowel Perception of Cochlear Implant Users: Listening Vs. Lip Reading
- 20) 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会 2010. 5. 20-22 仙台
柿木章伸, 江上直也, 西岡利恵, 兵頭政光, 山嵜達也, 竹田泰三. メニエール病のめまい発作発生機序に関する基礎研

究

馬場美雪, 松本有, Horacio Cabral, 西山伸宏, 片岡一則, 山嵜達也. シスプラチ

ン内包高分子ミセルによる内耳障害軽減効果

牧角祥美, 岩崎真一, 安井拓也, 坂本幸士, 樫尾明憲, 山嵜達也. 異なる聴力経過を示した Cogan 症候群の 2 症例

林穎, 樫尾明憲, 山嵜達也. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced temporary threshold shifts

21) 第 5 回日本小児耳鼻咽喉科学会 2010. 6. 26-27 札幌

樫尾明憲, 赤松裕介, 尾形エリカ, 安達のどか, 安井拓也, 坂田英明, 柿木章伸, 岩崎真一, 山嵜達也. 当科における GJB2 遺伝子変異に伴う高度難聴小児例に対する人工内耳の検討

赤松裕介, 尾形エリカ, 樫尾明憲, 安井拓也, 柿木章伸, 岩崎真一, 山嵜達也. 当科

人工内耳小児例における術前の補聴器装用状況

22) 第 20 回日本耳科学会 2010. 10. 7-9 愛媛

山嵜達也, 坂本幸士, 樫尾明憲, 狩野章太郎. 穿通枝皮弁を用いた外耳道鼓室形成術

樫尾明憲, 安井拓也, 狩野章太郎, 坂本幸士, 柿木章伸, 岩崎真一, 山嵜達也. 先天性一側高度難聴例の CT 画像所見について

竹内成夫, 樫尾明憲, 柿木章伸, 山嵜達也. 人工内耳装用効果不良であった細菌性髄膜炎後高度難聴症例

23) 第 55 回日本音声言語医学会 2010. 10. 14-15 東京

尾形エリカ, 赤松裕介, 山嵜達也. 当科における MAIS・MUSS 評価の作成

24) 第 55 回日本聴覚医学会 2010. 11. 11-12 奈良

赤松裕介, 尾形エリカ, 樫尾明憲, 安井拓也, 狩野章太郎, 柿木章伸, 山嵜達也, 廣田栄子 人工内耳装用小児の

聴性行動と音声発話行動評価

安井拓也, 樫尾明憲, 狩野章太郎, 山嵜達也. 低音障害型感音難聴における multiple frequency tympanometry の診断学的意義

25) 6th international symposium on Meniere's disease and inner ear disorders, 2010. 11. 14-17, Kyoto Kikkawa YS, Nakagawa T, Horie RT, Taniguchi M, Lin Y, Matsumoto Y, Yamasoba T, Ito J. Generation and Reduction of Reactive Oxygen Species in the Cochlea

Yamasoba T, Someya S, Kashio A, Kondo K, Tanokura M. Molecular Mechanisms of Age-related Hearing Loss in Mice: Toward Its Prevention in Humans Kakigi A, Egami N, Sakamoto T, Nishioka R, Hyodo M, Takeda T, Yamasoba T. Vestibular Function in a New Animal Model for Meniere's Disease.

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

感音難聴と血液所見に関する研究

分担研究者：小川郁（慶應義塾大学耳鼻咽喉科 教授）
共同研究者：神崎晶（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：井上泰宏（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：増田正次（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：齊藤秀行（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：渡部高久（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：藤岡正人（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：渡辺麗子（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：和佐野浩一郎（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

内耳障害の反応を血液検査からさぐる事が可能かどうか検討した。

研究目的

突発性難聴は内耳障害によるものと考えられているが、われわれは白血球数が高値であるほど予後が悪いことを報告している。このことから内耳障害を血液検査が反映していないか解析する必要があると考えた。背景として、内耳障害では **NFκB** と呼ばれる転写因子が上昇し、活性酸素が発生し内耳組織にダメージを与えることが報告されている。

研究方法

我々はマウスに **124dB 4kHz** バンドノイズ 2 時間を連続 2 日間、ないしは 4 時間 1 回与えて音響外傷モデルを作成した。いずれも **PTS**(恒久的感音難聴)となる。その際の血液中の活性酸素と抗酸化物質量を定量し経時的变化を調査した。

(倫理面への配慮)

動物実験は慶應義塾大学動物実験委員会の

承認のもとに行い、動物実験は十分な麻酔下に苦痛を最小限としておこなった。

研究結果

4 時間音響暴露させた群では、2 時間を連続暴露した群と比較して、血中の活性酸素が上昇していた。

考察

内耳に大きな刺激を与えるほど、内耳への損傷の程度も大きくなり、内耳血液関門も障害を受ける機会が大きくなることで、血中に活性酸素が漏出しやすくなる可能性がある。その結果、血液中の活性酸素が上昇するという仮説が成立するかもしれない。ただし、音響によるストレスによって、内耳以外の脳組織からも活性酸素が発生することが考えられる。この血清中活性酸素が内耳から発生したかどうかは不明であるが、活性酸素が高値である場合には、聴力障害が大きく、バイオマーカーとして利用でき

る可能性を期待することができる。

3.その他

なし

結論

反復して音響障害を与えた場合、活性酸素は上昇する。

研究発表

1. 論文発表

Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S,他5名, Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. Neuroscience Res, 2010 66(4):345-52.

Cui Y, Sun G, Yamashita D, Kanzaki S, 3名 Ogawa K, Acoustic overstimulation-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck (accepted)

2. 学会発表

神崎晶 「内視鏡を用いた鼓室内投与法について」 2010年耳科学会パネルディスカッション (鼓室内投与で感音難聴は治るのか)

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

CADLを用いた難聴者の日常的コミュニケーション評価に関する研究

分担研究者：福島邦博（岡山大学耳鼻咽喉科 講師）

協力研究者：菅谷明子（岡山大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

聴覚障害に伴うコミュニケーション障害を評価するための手段を開発した。実用コミュニケーション能力試験（CADL）のうち、音声言語によるコミュニケーションに関わる質問項目だけを選択・抽出した。さらにこの質問項目についてのPCM音源を作成し、音圧レベルを調整しながら提示出来るものを作成した。

研究目的

聴覚障害は他とのコミュニケーションを阻害することで著しいQOLの低下を起こす。しかし、聴覚障害者のコミュニケーション障害の視点から、障害の評価が行われることはなかった。実用コミュニケーション能力検査（Communication ADL Test：CADL）は、失語症患者の為のコミュニケーション能力検査として開発され、音声言語を用いたコミュニケーション評価も含まれる。このため聴覚障害者の障害評価として使用可能な項目も多い。今回、聴覚障害者のコミュニケーション能力の検討手法としてCADL簡易版の試用を行ったので報告する。

研究方法

実用コミュニケーション能力検査（CADL）のうち、1）適切な挨拶をする。2）自分についての情報を伝える。3．早口の質問に対して聞き返しをする。4．症状を言う。12．人に道を尋ねる。13．指示を理解する。17．聞いた時刻に時計を合わせる。21．ラジオの天気予報を聞く等の音声言語コミュニケーション

項目について、実際の話速に即した話し方での音声ファイルを作成、その時の得点を医師または言語聴覚士が記録するという音声評価CADLの試用版を作成した。

研究結果

現在、1）CADLのうちから、特に音声言語によるコミュニケーションに関わる質問だけを抽出し、質問リストを作成、2）質問項目を音圧レベルを変えて実施できるようにPCM録音サンプルからWAVファイルを作成した上で、検査用CDを作成、音場での聴取を可能にした。

考察

CADLは、Holland教授のアイデアを基に日米で並行して開発・標準化された失語症患者のためのコミュニケーション評価検査である。この検査には日常生活上で必要と考えられる場面設定の中でのコミュニケーション機能を見るように構成されている。このため、本検査は、聴覚障害者のコミュニケーション能力や、その改善を見るためには直接的かつ有用な検査方法であると考えている。例えば

補聴器装用や人工内耳による介入に伴うコミュニケーション機能評価法は、世界的に未だ定まっていない。従来用いられている報告は、1) 聴力検査等の聴取能検査、2) 語音明瞭度検査、3) 聞き取りのアンケート調査などが用いられる事が一般的である。医療者の観察に基づいて、客観的に判断する指標からの装用評価という発想自体が今までに見られず、この手法が確立することによってより実際の場面で使用しやすい補聴器開発や、装用指導の研究につながる事が期待できる。

結論

アウトカム指標としてのCADLの有用性が確立出来れば、その他の補聴器・人工内耳など、聴覚的デバイスの評価の為の基本とすることができるため、今後のアウトカム研究立案に貢献すると考えられる。

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

(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

造影 3T-MRI による内耳動脈の検討

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：水川敦裕（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：中里龍彦（岩手医科大学放射線科）

研究要旨

既往に聴力障害のないボランティア 12 名で造影 3T-MRI で内耳動脈の描出を試みた。内耳動脈は 24 耳中 7 耳 (29.2%)、総蝸牛動脈は 24 耳中 10 耳 (41.7%) で描出可能であった。2 種類の撮影条件を試行したが、両者の描出率に差は認められなかった。

研究目的

突発性難聴の病因とされる内耳循環障害を画像的に評価するための基礎実験として、正常人を対象に造影 3T-MRI による内耳動脈、総蝸牛動脈の描出を試みた。

1024×512 matrix

FOV 15×15

TR/TE 19.3/4.1

3NEX

Acquisition time 31:42

研究方法

聴覚障害の既往のないボランティアを募り、岩手医科大学附属超高磁場 MRI 研究施設の 3T-MRI で撮影を行った。造影にはプロハンス®（エーザイ）を使用した。被験者は男性 12 名（24 耳）で年齢は 27 歳から 43 歳で平均年齢は 33.3 歳であった。

撮影条件は大きく分けて 2 パターンで撮影した。

撮影条件は以下の通り。

3T-MRI (Signa Excite HD, GE)

8-channel phased array coil

FSPGR

パターン 1 : Slice thickness 1.0mm
(0.5mm overlap)

パターン 2 : Slice thickness 0.8mm
(0.4mm overlap)

1024×512 matrix

FOV 20×18

TR/TE 19.1/3.8

2NEX

Acquisition time 18:50

（倫理面への配慮）

報告に際して、個人を特定できる情報は出さず、結果の匿名性が保たれるよう配慮した。

研究結果（表 1）

内耳動脈はパターン 1 では 8 耳中 2 耳 (25.0%)、パターン 2 では 14 耳中 5 耳 (35.7%)、合計 24 耳中 7 耳 (29.2%)