

201024021B

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

平成 20～平成 22 年度 総合研究報告書

主任研究者 小川 郁

平成 23(2011)年 3 月

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

平成 20～22 年度 総合研究報告書

目 次

I. 平成 20 年度～平成 22 年度急性高度難聴に関する調査研究班班員名簿	1
II. 総合研究報告書	
急性高度難聴に関する調査研究	5
	小川 郁
III. 診断基準改定案	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27
V. 研究発表業績	261

I. 急性高度難聴に関する調査研究班
班員名簿

急性高度難聴に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	小川 郁	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
研究分担者	喜多村 健	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	宇佐美 真一	信州大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	中島 務	名古屋大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	岡本 牧人	北里大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	暁 清文	愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	福田 諭	北海道大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	山嵜 達也	東京大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	水田 邦博	浜松医科大学 耳鼻咽喉科	准教授
	福島 邦博	岡山大学医学部 耳鼻咽喉科	講師
研究協力者	岩崎 聡	浜松赤十字病院 耳鼻咽喉科	部長
	美野輪 治	理化学研究所ゲノム科学総合研究センター	上級研究員
事務局	井上 泰宏	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	准教授
		〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地	
		TEL 03-5863-3827 FAX 03-3353-1211	
経理事務担当者	光永 明弘	慶應義塾大学医学部研究支援センター	職員
		〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地	
		TEL 03-5363-3879 FAX 03-5363-3610	
		e-mail ras-shinanomachi-kourou@adst.keio.ac.jp	

Ⅱ. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書
急性高度難聴に関する調査研究（23162201）
研究代表者：小川 郁 慶應義塾大学教授（医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

本研究では対象疾患を1) 急性高度感音難聴（突発性難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、急性低音障害型感音難聴、急性音響性感音難聴）と2) 進行性または慢性高度感音難聴（遺伝性難聴、特発性進行性感音難聴、老人性難聴（加齢性難聴）、騒音性難聴）の高度感音難聴として、高度感音難聴を呈する疾患の難聴発症メカニズムを解明して、各標準的な治療方針を定め、治療・予防法を確立することが目標である。今回は特に各疾患の診断基準の見直しを行い、また、高度感音難聴発症に関与する遺伝子または遺伝子変異を検出し、難聴発症機構を分子細胞レベルで解明することを大きな目標とした。

突発性難聴の発症者数は疫学調査研究班との共同調査で年間約35,000人、人口100万人対で275人の罹患率と考えられている。急性低音障害型感音難聴も突発性難聴と同程度またはその3倍程度の罹患率と考えられており、これら罹患率の高い高度感音難聴を来す疾患の難聴発症メカニズムの解明は重要である。また、ムンプス難聴や他のウイルス性難聴ではワクチン接種による予防の可能性について検討する必要がある。また、外リンパ瘻も突発性難聴との鑑別上、重要な疾患であり、これらの診断および治療法の確立も待たれている。一方、遺伝性難聴や個人差の大きい加齢性難聴も遺伝子または遺伝子の変異がその発症にどのように関与するのかを明らかにすることは、その予防上きわめて重要である。

本研究の特徴は多施設での横断的研究が行えることであり、この特徴を利用して突発性難聴の疫学調査、QOLの調査、新しい治療法の確立など、国際的のにも不明な事項について検討した。高度難聴は重篤なコミュニケーション障害を来すが、ハンディキャップが適切に克服されれば、通常の世界生活に復帰することが可能であり、国民の健康増進という厚生労働行政上の観点からも、その病態解明および治療法・予防法の確立は重要な研究テーマのひとつである。

本研究では3年間に多施設横断的研究で各高度感音難聴を来す疾患の1) 疫学調査、2) 発症に関連する遺伝子または遺伝子異常の検出、3) QOLへの影響、4) 発症と予後に関わるバイオマーカーの検索、5) 単剤治療効果の検証、6) 新しい治療法としての鼓室内局所療法の有効性の検証を行い、最終的にこれらの所見から各疾患の診断基準の見直しと、診療ガイドラインの作成を目指した。一方で各施設での独自のアプローチによる3T-MRIによる内耳画像診断法などの新しい診断法や各種実験動物モデルの検討による急性高度感音難聴の発症機序の解明と新しい治療法の確立を試みた。

研究分担者

小川 郁	慶應義塾大学耳鼻咽喉科・教授	福田 諭	北海道大学耳鼻咽喉科・教授
喜多村 健	東京医科歯科大学耳鼻咽喉科・教授	佐藤宏昭	岩手医科大学耳鼻咽喉科・教授
中島 務	名古屋大学耳鼻咽喉科・教授	山嵜達也	東京大学耳鼻咽喉科・教授
宇佐美真一	信州大学耳鼻咽喉科・教授	水野邦博	浜松医科大学耳鼻咽喉科・准教授
岡本牧人	北里大学耳鼻咽喉科・教授	福島邦博	岡山大学耳鼻咽喉科・講師
暁 清文	愛媛大学耳鼻咽喉科・教授		

研究目的

1. 後天的後急性発症し高度難聴をきたす代表的な疾患に突発性難聴と急性低音障害型感音難聴がある。これらの疾患の病因・病態は解明されていないが、両疾患とも治癒しうる感音難聴である。本研究事業では、両疾患の難聴発症メカニズムを解

明して、標準的な治療方針を定めて、治療・予防を行うのが目標である。また、これら疾患と鑑別を要する外リンパ瘻、ムンプス難聴、急性音響性感音難聴などについても検討する。

2. 遺伝性難聴が主と考えられる特発性進行性感音難聴や個人差の大きい老人性難聴（加齢性難聴）、

騒音性難聴を対象に、難聴遺伝子の変異を手がかりにして、難聴発症機構を分子細胞レベルで解明し、難聴の治療・予防法を確立する。

研究の必要性

1. 突発性難聴の発症者数は疫学調査研究班との共同調査では年間約35,000人、人口100万人対で275人の罹患率と考えられている。一方、急性低音障害型感音難聴は突発性難聴と同程度以上でその3倍程度の罹患率と考えられており、急性感音難聴では最も罹患率が高いことが本研究班の疫学調査で明らかになっている。これらの疾患の予後の推定はある程度は可能となっているが、病因・病態の解明はいまだなされておらず、標準的な治療方針も定まっていない。本研究事業では、難聴発症メカニズムの解明を第一の目標として、急性高度感音難聴の病態解明を行う。
2. ムンプス難聴は、一端発症すると治癒することが少ないウイルス性疾患であるが、他のウイルス性難聴を含めてワクチン接種による予防について再検討する必要がある。また、外リンパ瘻も突発性難聴との鑑別上、重要な疾患であり、これらの診断および治療法の確立も待たれている。
3. 難聴は様々な原因で生じるが、先天的には約1,000の出生当たり1人が高度難聴で、ヒトの先天性障害のなかでは、最も頻度が高い臨床症状である。そして、この半数は難聴遺伝子変異による難聴と想定されている。そのため、この難聴の治療には、難聴遺伝子変異を解析して難聴の発症機構を分子細胞レベルで解明する必要がある。一方、加齢性難聴も個人差が大きいためから遺伝子の関与が注目されている。これら難聴に関係する遺伝子または遺伝子変異を明らかにすることは、その予防上きわめて重要である。

特色と独創的な点

1. 突発性難聴などの急性高度感音難聴を来す疾患の定義は国際的にも統一されていない。また、治療法に関しても明らかなエビデンスの得られた治療法はない(Conlin AEら: Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007)。本研究の特徴は多施設での横断的研究が行えることであり、この特徴を利用して突発性難聴の疫学調査、QOLの調査、新しい治療法の確立など、国際的のものにも不明な事項について明らかにする。突発性難聴の発症に関わる遺伝子の解明

も新しい課題である。

2. 遺伝性難聴のみならず老人性難聴(加齢性難聴)に関わる遺伝子または遺伝子変異も人種により異なる可能性もあり、日本人における特徴を明確にしてその観点からの予防法を確立することも、これまでにない独創的なアプローチである。

期待される成果

1. 難聴は両耳に発症すると、重篤なコミュニケーション障害を来す。しかし、このハンディキャップが適切に克服できれば、多くの難聴者は全身疾患を伴っていないため、通常の社会生活に復帰可能である。従って、国民の健康増進という厚生労働行政上の観点からも、その病態解明および治療法・予防法の確立は重要な研究テーマのひとつである。
2. 突発性難聴および急性発症する難聴で頻度が高い疾患である急性低音障害型難聴の多施設でのシステマティックな疫学調査は今後の臨床成績の解析ならびに病態解明の基本データとなり、また国際的な疾患疫学の比較調査のデータとしても不可欠である。
3. 本研究事業による広報・啓蒙活動により、ムンプスのワクチン接種率を向上して、ムンプス難聴者の罹患率を減少すること音響や騒音暴露を低減し、急性音響性難聴や騒音性難聴の罹患率を減らすことが可能である。

研究方法

I. 疫学・診断

1. 疫学調査研究班と共同で1970年代から10年ごとに4回施行した突発性難聴の全国疫学調査成績を解析して、そのリスクファクターを検討すした。また、次回の疫学調査の準備を行った。前年度までの「急性高度難聴調査研究」から継続して急性低音障害型感音難聴の長期観察および予後不良例の疫学調査を行った(喜多村、佐藤、岡本:平成20~22年度)。
2. 外リンパ瘻の発症頻度およびそのその臨床的特徴を明らかにするための全国調査を開始した(中島、小川、全施設:平成20~22年度)。なお、本研究は外リンパ瘻(新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討)調査研究班(池園哲郎班長)に引き継ぎ、本研究班との共同研究とした。
3. 突発性難聴をはじめとする急性感音難聴のQOLについてSF-36などの調査票を用いて調査した

(中島、岡本、全施設：平成20～22年度)。

4. ムンプス難聴の診断時に用いる抗ムンプスIgM抗体の感度・特異度・カットオフ値を、健常人を対象にして再検討・再評価を行い、ムンプス難聴診断確実例に、抗ムンプスIgM抗体値を含むように診断基準を改正した。ムンプス難聴の広報活動を続けた(福田、全施設：平成20～22年度)。
5. 高分解能3T-MRIによる内耳画像診断法をさらに改良し、その診断的有用性を検討した(中島、佐藤、暁：平成20～22年度)。
6. 急性低音障害型感音難聴における内リンパ水腫のシミュレーション解析を行い、発症機序を物理的に証明できるか検討した(暁：平成20年度)。
7. 以上の結果より突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、遺伝性難聴などの診断基準を見直した(小川、全施設：平成22年度)。

II. 動物モデルによる検討

1. 既知の難聴遺伝子による内耳奇形マウスならびにミュータジェネシスにより得られる聴覚変異体マウスの形態、聴覚機能を検討し、急性発症する難聴の病態同定を試みた(喜多村：平成20年度)。
2. バゾプレッシン投与により突発性難聴モデルを作成し、新しい薬物療法の可能性を検証した。また、アミノ配糖体投与モデルで細胞死予防のための治療法を探った(岡本：平成20～22年度)。
3. . 蝸牛の部分的あるいは一過性の全体的な循環障害モデル動物を用いて虚血耐性の内耳保護作用について検討した。(暁：平成20～22年度)。
4. . 薬剤の投与経路として鼓室内、蝸牛窓経由の局所投与による有効性をモデルを用いて検証した(福田、佐藤、岡本、小川、中島：平成20～22年度)。なお、本研究の成果は平成22年10月開催の第20回日本耳科学会パネルディスカッションとして発表した。
5. 音響性難聴モデルではその発症にIL6が関与しており、急性感音難聴のモデルとして、IL6阻害薬の効果を検証した(小川：平成20～21年度)。
6. コラーゲンの内耳での発現を検討し、難聴との関連を明らかにした(宇佐美：平成20～21年度)。
7. Cochlinペプチドを用いた自己免疫性感音難聴モデルマウスを作成し、その発症機序を解明した。また、内耳に高発現するユビキチンなどの新しいタンパクを検索し、その症状との関わりを検討した(喜多村、宇佐美：平成20年～22年)。

8. 難聴治療にけるiRNAの臨床応用を実現化するために、安定的なiRNAの内耳への投与方法、およびiRNAを投与した実験動物の長期飼育による副作用の有無を検討した(喜多村：平成20～22年度)。

9. グルココルチコイド投与後の内耳遺伝子発現について検討し、グルココルチコイドの作用機序を検討した(福島：平成20～22年度)。

III. 難聴遺伝子による難聴発症機構の解析

1. 突発性難聴の関連遺伝子を検索し、突発性難聴の遺伝的背景を明確にするための試料を収集した(宇佐美、福島、山嵜、全施設：平成20年～22年度)。
2. 加齢性難聴に特異的なミトコンドリア遺伝子多型をはじめとする遺伝子検索を行った(佐藤、山嵜、全施設：平成20年～22年度)。
3. アッシュャー症候群の日本人における遺伝子変異を検索した(水田：平成20～22年度)。

IV. 急性感音難聴のバイオマーカー

1. 急性感音難聴におけるストレスをストレス関連物質を用いて検討した(佐藤、岡本：平成20～22年度)。
2. 急性感音難聴の発症および予後に関わるリポタンパク、PDGS、NK細胞活性、IL6、IL13などのバイオマーカーについて検討した(小川、福島、全施設：平成20年～22年度)。

V. 治療

1. 急性高度感音難聴の新しい治療法としてのステロイド鼓室内注入療法の実施臨床試験を行い、その有用性を検討した(小川、中島、全施設：平成20年～22年度)。
2. 突発性難聴の新しい治療法としての低体温療法を行い、その治療成績を評価した(暁：平成20年～22年度)。
3. 突発性難聴の新しい治療法としての種々な酸化化療法(エダラボン、サリチル酸、トロロックスなど)を行い、その治療成績を評価した(暁、小川：平成20年～22年度)。
4. 平成17年度から行ってきた急性低音障害型感音難聴の単剤治療(副腎皮質ステロイド薬、利尿薬、循環改善薬)の臨床成績を収集して、どの治療法が有効であるかを解析した(小川：平成20～22年度)。

(倫理面への配慮)

申請の研究内容で前年度の「急性高度難聴調査研究」からの継続研究は、各所属施設の倫理審査委員会より、すでに承認を得ていた。新たな研究で倫理

審査が必要な課題では各所属施設の倫理審査を受け、承諾を得た。ゲノム DNA を採取する際には、対象症例からは、インフォームドコンセントを書面で得た後に採取した。インフォームドコンセントは、厚生労働省、文部科学省等から提唱された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したものである。実験動物を用いた研究では各所属施設の実験動物センターの承認を得て施行した。

研究結果

I. 疫学・診断

1. 疫学調査研究班と共同で1970年代から10年ごとに4回施行した突発性難聴の全国疫学調査成績を解析して、そのリスクファクターを検討した。また、次回の疫学調査の準備を行った。前年度までの「急性高度難聴調査研究」から継続して急性低音障害型感音難聴の長期観察および予後不良例の疫学調査を行い、長期的に再発またはメニエール病に移行する症例の頻度と傾向について解析した。ま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multiple-frequency tympanometryを応用し、正常範囲を超えてpeak幅が増大するものが30%以上見られること、その他の感音難聴では増大する例はほとんどいないことから、感度は高くないが特異度は良好であり、非侵襲性の検査法として有用であることが判明した。
2. 外リンパ瘻の発症頻度およびそのその臨床的特徴を明らかにするための全国調査は外リンパ瘻（新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討）調査研究班（池園哲郎班長）に引き継ぎ、本研究班との共同研究とした。
3. 突発性難聴をはじめとする急性感音難聴のQOLについてSF-36などの調査票を用いて調査した。その結果、突発性難聴による難聴残存例が推定年間20,000人発生していることを示した。しかも、SF36で検討すると、QOLが極めて悪い疾患の一つであることが分かった。以上より突発性難聴の症状、QOL、ハンディキャップの全国調査を、症状、QOL (SF-36)、ハンディキャップ (HHIA) の調査票を作成し、多施設共同調査を行った。また、特発性進行性感音難聴は突発性難聴に比べ両側70dB以上の高度難聴になる割合が46%もあり、社会的にもQOL上も問題が大きいことが示された。
4. ムンプス難聴の診断時に用いる抗ムンプスIgM抗体の感度・特異度・カットオフ値を、健常人を対象にして再検討・再評価を行い、ムンプス難聴診断確実例に、抗ムンプスIgM抗体値を含むように診断基準を改正した。ムンプス難聴の広報活動を続けた（福田、全施設：平成20～22年度）。
5. 高分解能3T-MRIによる内耳画像診断法をさらに改良し、その診断的有用性を検討した。突発性難聴では、内耳血管透過性が亢進し血液迷路閉門が破綻している症例があることを報告してきたが、突発性難聴例において、ガドリニウム造影剤が内耳に漏れたことによる内耳造影度 (SIR) を測定し左右差を比較した。この結果、突発性難聴では内リンパ水腫が認められたものではなく、この点、メニエール病では全例内リンパ水腫が認められたことと対照的であった。また、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80%以上に見られること、めまいを伴う例ほどこの異常所見が多いことが分かった。造影3T-MRIによる内耳動脈の描出では、内耳動脈は約30%、総蝸牛動脈は約40%で描出可能であり、今後、蝸牛循環障害の診断に応用が可能であることが示唆された。
6. 前庭水管と急性感音難聴との関連について検討し、メニエール病では前庭水管外孔幅が有意に狭小（発育不良）、急性低音障害型感音難聴単発例では、コントロールと同様の発育を認めたが、再発例ではメニエール病と同様に前庭水管の発育は不良であり、前庭水管の発育から予後が推測できる可能性が分かった。また、前庭水管拡大症の多くはSLC26A4変異により発症し、臨床症状としては、変動性感音難聴、反復するめまい発作を主症状とする。しかし、転写因子であるSIX1変異による前庭水管拡大症症例の難聴は進行性に乏しく、反復性めまい発作が見られない。これらのデータから前庭水管拡大症に見られる変動性感音難聴、反復性めまい発作は前庭水管拡大の解剖的特徴由来でなく遺伝子変異による内リンパイオン変化によると考えられた。本知見は重要であり、次年度からは新たな研究班を申請してその病態解明、治療法の確立を目指す（前庭水管拡大症調査研究班：喜多村健班長）。
7. 以上の結果をふまえて突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、遺伝性難聴などの診断基準および治療効果判定基準を見直し、診断基準の改定(案)と英文版(案)を作成した。国際基準も参考に加えて、これから1年間、改定(案)と英文版(案)とを公開してパブリックコメントを得て、改訂版を作製する。

II. 動物モデルによる検討

1. バゾプレッシン投与により突発性難聴モデルを作成し、新しい薬物療法の可能性を検証した。急性低音障害型感音難聴の血漿バゾプレッシン値を測定し、メニエール病との差をみたところ、両疾患とも、正常人のピークと異なり、ホルモンバランスが崩れていることが示唆された。この臨床的見知よりバゾプレッシン投与ラットの蝸牛外側壁の組織形態および酸素分圧を測定し、血管状中間細胞の細胞内浮腫の出現と酸素分圧の低下を指摘した。急性低音障害型感音難聴や突発性難聴の成因との関連について次年度以降検討を継続する。
2. 蝸牛の部分的あるいは一過性の全体的な循環障害モデル動物を用いて虚血耐性の内耳保護作用について検討した。虚血性内耳障害メカニズムの検討では、一過性虚血の負荷により、血管系には可逆性の変化が生じ1週間程度で元に戻るが、内耳の神経組織にはアポトーシスが生じ不可逆的な脱落をきたすことを証明した。この際、有毛細胞の脱落は虚血後3日程度、ラセン神経節細胞の脱落は1～2週間程度続くことから、“therapeutic time window”内での治療が重要なことを明示した。組織学的には内毛細胞の障害が中心であったが、これは虚血により内毛細胞の神経伝達物質であるグルタミン酸がシナプス間隙から吸収されず、毒性を示すためと考えられる。また内耳には、脳や心臓と同様、虚血耐性メカニズムが備わっており、一度、虚血が生じれば、その後虚血が生じても症状は軽微であることを明らかにした。
3. 音響性難聴モデルではその発症にIL6が関与しており、急性感音難聴のモデルとして、IL6阻害薬の効果を検証した。IL6阻害薬は現在、キャスルマン病などの治療薬として臨床応用されており、次年度以降に多施設臨床試験を行うよう準備した。
4. 突発性難聴の新しい治療法としての種々な抗酸化療法（エダラボン、サリチル酸、トロロックスなど）の可能性を検討し、いずれも虚血性内耳障害を防御する効果のあることを確認した。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から、将来の治療薬の候補になる可能性が示唆された。また、老人性難聴（加齢性難聴）のモデルC57BL/6マウスの難聴発症に

は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。

5. グルココルチコイド投与後の内耳遺伝子発現について検討し、グルココルチコイドの作用機序を検討した。副腎皮質ステロイドは急性感音難聴の治療薬として最も汎用されているが、特に内耳におけるその作用機序は明らかにされていない。培養蝸牛を用いて副腎皮質ステロイド治療に関連した分子発現の変化を、特にmRNAおよびmiRNAのレベルで確認し、例えば*Gil-2*や*fkbp5*などの遺伝子発現が著しく変化することが分かった。
5. 質量顕微鏡による蝸牛の質量的可視化を試みた。今回は細胞膜二重層を構成するリン脂質の一つであるホスファチジルコリン（PC）の蝸牛内における分析を行った。脂肪酸には多くの種類があり、脂肪酸組成により異なるPCが存在するが、5つのPCの蝸牛における局在を明らかにした。

III. 難聴遺伝子による難聴発症機構の解析

1. 突発性難聴の関連遺伝子を検索し、突発性難聴の遺伝的背景を明確にするための試料を収集した。突発性難聴および急性低音障害型感音難聴は、これまで膨大な研究が行われているにも関わらず、その原因および発症のメカニズムは未だ明らかとなっていない。しかし、遺伝的要因+環境要因で発症する複合的な疾患であると考えられ、また、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴における遺伝的要因は罹しやすさや薬剤の効果に影響すると考えられている。本研究では、突発性難聴および急性低音障害型感音難聴の遺伝的背景を解析するにあたり、必要なサンプル数や解析対象遺伝子数のシミュレーションを行なった。その結果、解析のためには少なくとも200～400サンプル必要である事が明らかとなり、多施設研究として遺伝子バンク構築を行うためサンプルの収集を開始した。予備的解析として実際に集積されたサンプルの一部を利用して、突発性難聴患者96名を対象に候補遺伝子相関解析を行った。コントロールとしてはHap Map JPTのアレル頻度との比較を行った。その結果*SOD*遺伝子、*PRKCH*遺伝子、*GSTP-1*遺伝子で有意差を認めた。次年度以降にさらにサンプルを収集し大規模サンプルで解析を行う予定である。また、突発性難聴症例の遺伝子多型をコントロール（国立長寿医療研究セ

ンターの2000名のデータ)と比較し、NOS、CFH、インターロイキン1の遺伝子多型について、突発性難聴とコントロールで差を認めた。

2. 加齢性難聴に特異的なミトコンドリア遺伝子多型をはじめとする遺伝子検索を行った。遺伝性難聴の疑いと診断された、それぞれ異なる家系の373人の血液から抽出したDNAに対し、mtDNAの代表的な29変異(シリーズA)と32変異(シリーズB)の網羅的解析を行った。その結果、高率に難聴を生じることが知られている変異以外に、心筋症、レーベル病、Myoclonus Epilepsyなどの原因遺伝子が、難聴の原因である候補と推測された。すなわち、網羅的解析により初めて、予期していない遺伝子が難聴遺伝子の候補に繋がる成果が得られた。
3. 特発性進行性感音難聴の遺伝的背景を検索した。進行性の両側性感音難聴は、原因不明の特発性難聴として扱われてきたが、難聴の遺伝子検索の進歩によりその原因が遺伝子変異によるものが少なからず含まれていることが明らかになった。両側性感音難聴患者における進行性の有無および遺伝的背景を検討したが、全体では54%が難聴の進行を示し、遺伝形式では常染色体優性遺伝形式または母系遺伝形式をとる難聴患者では進行する可能性が高い可能性が示唆された。
4. アッシャー症候群の日本人における遺伝子変異を検索し、タイプ1で5種の疾患原因と考えられる変異を同定した。2種(MYO7Aに同定したp. Ala771Ser、CDH23に同定したp. Tyr1942SerfsX23)は新規の遺伝子変異であった。また、タイプ2では14種の疾患原因変異を同定した。11種は新規の遺伝子変異であり、1種(c. 8559-2A>G)は本邦アッシャー症候群における高頻度変異である可能性が示唆された。さらに、アッシャー症候群の9種の原因遺伝子の中で、7種のmRNAが毛根に発現していることが判明した。

IV. 急性性感音難聴のバイオマーカー

1. 急性性感音難聴におけるストレスをストレス関連物質を用いて検討した。突発性難聴症例の末梢血中酸化ストレス度、抗酸化力の測定を行った。その結果、突発性難聴の酸化ストレス度はコントロールに比べ有意に高いことがわかった。一方、酸化ストレス度、抗酸化力と突発性難聴の重症度や聴力改善度には関連がなく、治療前後における酸化ストレス度の変化は認めなかった。
2. 急性性感音難聴の発症および予後に関わるリポタ

ンパク、PDGS、NK細胞活性、IL6、IL13などのバイオマーカーについて検討した。その結果、末梢血中の白血球数が発症時に高くなったが、その他、発症や予後を示唆する明らかなバイオマーカーは明確にできなかった。

V. 治療

1. 急性高度性感音難聴の新しい治療法としての副腎皮質ステロイド鼓室内注入療法の多施設臨床試験を行い、その有用性を検討した。本研究の成果は平成22年10月開催の第20回日本耳科学会パネルディスカッションとして発表した。鼓室内に投与した薬剤が内耳に移行するかどうかはガドリニウム造影剤を鼓室内に投与して内耳MRIにて評価したが、5%の症例で内耳へ移行せず、8%の症例で移行が不良であった。内耳への移行度は極めて個人差が大きく鼓室内薬剤投与を行うにあたっての留意事項と考えられた。突発性難聴において初期治療にて効果が充分でない症例に鼓室内ステロイド注入療法を行ったが、過去に治療を行った症例で、年齢、聴力などをマッチングさせて選んだhistorical controlと比較したところ、鼓室内ステロイド注入療法はコントロールと比較して主に低音部の聴力回復が良かった。また、突発性難聴において、発症より1ヶ月以内に治療を開始した症例の改善率は76%、1-2ヶ月で50%であり、2ヶ月以降では20%以下であり、突発性難聴における鼓室内ステロイド治療の理想的な適応は発症より2ヶ月以内と考えられた。一方、急性低音障害型性感音難聴では6ヶ月以内で33%であり、6ヶ月までが適応と考えられた。
2. 突発性難聴の治療に関して高度難聴例に対するエダラボン療法、および単純ヘルペス抗体価高値例に対するバラシクロビル併用効果、高気圧酸素療法について検討したが、いずれの治療法においても明らかな有効性は示されなかった。
3. 突発性難聴に対する内耳低温療法の効果を検証した。低温の負荷は副腎皮質ステロイドの点滴治療中に水枕を使用して頭頸部の体温を低下させることで実施した。その結果、従来法に低温療法を併用することにより突発性難聴の治療成績は有意に向上した。
4. 平成17年度から行ってきた急性低音障害型性感音難聴の単剤治療(副腎皮質ステロイド、利尿薬、循環改善薬)の臨床成績を検討した。現時点では明らかに有効な薬剤は同定されていないが、副腎皮質ステロイドに比べて利尿薬(イソソルビド)、

循環改善薬が有効である可能性がある。

考察

1) 診断基準の見直し：本研究班の大きな目標は診断基準の見直しであり、これまで急性高度難聴調査研究班で作成した診断の手引き、診断基準に関する見直し作業を行った。突発性難聴診断の手引きは昭和48年の厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班によって制定されたが、本診断の手引きは全国に普及し、この本診断の手引きに従ってこれまで3回の全国疫学調査も行われている。35年以上を経た現在、診断の手引きの見直しが必要かどうか、見直す場合どの部分が相当するかについて検討した。主症状の「高度」については「高度な」といいつつ、次行の解説で、「必ずしも高度である必要は無い」というのは矛盾していてわかりにくい。また、高度の聴力基準があいまいであるといった指摘があった。主症状の「原因不明」についても、どこまで検査した上での「原因不明」かがあいまいで、結果として後に診断名が変更されることによる訴訟なども生じている。副症状については診断の手引きの「確実例」は副症状の「全事項をみたすもの」とあるが、耳鳴りはほぼ全例に認められるものの「めまい、および吐き気、嘔吐」は30%程度(20-70%)であり、みとされない可能性がある。参考の「recruitment現象」について、当時は本疾患が内耳性かどうかを含めて議論され、それに関連して「recruitment現象」の有無の報告も見られたが、そもそも本検査は内耳性難聴で必ずしも100%出現するものではない。その後、CT、MRIなどの画像診断やABRなどの検査により、後迷路性のものは否定されるようになったので、必ずしも「recruitment現象」にこだわる必要もなくなってきた。現在ではこの項目は不要ではないかとの指摘があった。本診断の手引きが使用されているのは我が国だけでなく、今後海外に発信していくためにも海外の診断基準との整合性をつける必要がある。具体的には、聴力基準とも関連するが、「連続する3周波数で30dB以上の低下がみられたもの」とする国際基準も参考に加える必要がある。

次に突発性難聴の重症度基準および突発性難聴・聴力回復の判定規準(昭和59年作成)では突発性難聴の重症度基準について、変更の必要ありと回答した分担研究者は10名中3名で、60dBを70dBに変更、100dB以上をGrade5とする提案等である。突発性難聴・聴力回復の判定規準については、変更の必要ありと回答した分担研究者は10名中4名で、著明回復と回復で定義している5周波数の算術平均値の30dBの値の妥当性、高度難聴では、聴

力レベルの改善の数値が大きくなっても、実用に値する聴力レベルに達しない症例が、著明回復と判定される問題点等が提起された。

平成11年作成された急性低音障害型感音難聴の診断基準(試案)改訂については高音域の閾値上昇を認めるが左右差の少ないものを「準確実例」として診断基準に加えるとする意見が多かった。ムンプス難聴診断基準では抗ムンプスIgM抗体がキット改訂され、デンカ生研も2009年12月から新しいキットを導入した。これを用い、ムンプス難聴診断基準の改訂の可能性が示唆され、具体的に準備した。

特発性両側性感音難聴の診断基準についても検討を行い、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、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。

2)臨床研究では突発性難聴、特発性進行性感音難聴のQOL調査を多施設横断的に行った。データ収集は終了し、現在データ解析中であるが、突発性難聴による難聴残存例が推定年間20,000人発生しており、かつSF-36はこれら後遺障害を有する症例のQOLが極めて悪いことが分かった。また、特発性進行性感音難聴は突発性難聴に比べ両側70dB以上の高度難聴になる割合が46%もあり、社会的にもQOL上も問題が大きいことが示された。データ解析を待って、QOL改善のための施策を検討する予定である。また、今回の横断的研究の最も大きなテーマは突発性難聴をはじめとする急性高度難聴患者の疾患関連遺伝子の検索である。突発性難聴、急性低音障害型難聴、特発性両側性感音難聴の遺伝的背景を解析するにあたり、必要なサンプル数や解析対象遺伝子数のシミュレーションを行なった結果、解析のためには各疾患少なくとも200-400サンプル必要である事が明らかとなり、多施設研究として遺伝子バンク構築を行うためサンプルの収集を開始した。初年度(平成22年)で約150症例のサンプルが収集されたが、次年度以降の3年間で計約1,000例のデータ解析を目指す。

急性感音難聴では発症や予後を予測する指標となるバイオマーカーは全く判明していない。このため、酸化ストレス度と抗酸化力によるストレスマーカーの動態調査を多施設で行った。その結果、突発性難聴の酸化ストレス度はコントロールに比べ有意に高

いことがわかったが、酸化ストレス度、抗酸化力と突発性難聴の重症度や聴力改善度には関連がなく、治療前後における酸化ストレス度の変化は認めなかった。その他のバイオマーカーも臨床的に有用なものは現時点では不明である。

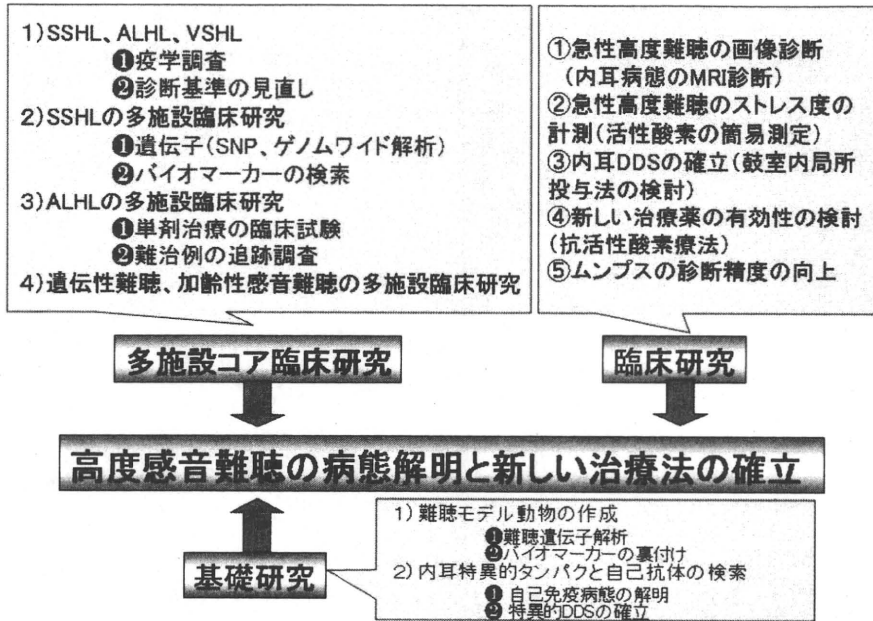
急性高度難聴の鑑別診断はすべて診断基準によって行われてきたが、画像検査による客観的診断基準項目は皆無であった。近年、高分解能3T-MRIによる内耳画像診断法が進歩しており、その診断的有用性を検討した。その結果、メニエール病との鑑別や蝸牛神経炎の診断、内耳動脈・総蝸牛動脈病変の診断に応用が可能であることが示唆され、今後のさらなる診断精度の向上が期待される。

急性高度難聴の治療法として鼓室内ステロイド注入療法が国内外で注目されている。副腎皮質ステロイドの全身投与が標準治療であるが、突発性難聴でも治癒率が約40%と不良であり、新しい治療法が望まれている。本研究の成果は平成22年10月開催の第20回日本耳科学会パネルディスカッションとして発表したが、今後、鼓室内ステロイド注入療法の標準化を本研究班で作成する予定である。

3) 基礎研究は継続中の課題が多いが、急性高度難聴のモデル動物の開発や、モデルを用いた新しい治療法の開発が進んでいる。しかし、これらモデル動物を用いた研究結果を臨床治験など次のステップに進めるためには経済的および組織的支援が不可欠であり、今後の大きな課題である。

総括

本研究では対象疾患を1) 急性高度感音難聴(突発性難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、急性低音障害型感音難聴、急性音響性感音難聴)と2) 進行性または慢性高度感音難聴(遺伝性難聴、特発性進行性感音難聴、老人性(加齢性難聴)、騒音性難聴)の高度感音難聴として、高度感音難聴を呈する疾患の難聴発症メカニズムを解明して、各標準的な治療方針を定め、治療・予防法を確立することが目標である。今回は特に各疾患の診断基準の見直しを行い、また、高度感音難聴発症に関与する遺伝子または遺伝子変異を検出し、難聴発症機構を分子細胞レベルで解明することを大きな目標とした。超高齢社会を迎えた日本では特に感覚器障害に対する対応が不可欠である。高度難聴は重篤なコミュニケーション障害を来し、高齢者の聴覚障害は認知症やうつの原因になることも判明している。このハンディキャップが適切に克服できれば、通常の社会生活に復帰することも可能であり、国民の健康増進という厚生労働行政上の観点からも、その病態解明および治療法・予防法の確立は重要な研究テーマである。これら研究テーマを多施設で検討できる組織は本研究班のみであり、今後も本研究班を中心に急性高度感音難聴の発症機序の解明と新しい治療法の確立のための研究を進めることが不可欠である。



SSHL=突発性難聴、ALHL=急性低音障害型感音難聴、VSHL=ウイルス性感音難聴

急性高度難聴調査研究班の研究成果

<p>◆疫学調査 突発性難聴、特発性進行性感音難聴 2011～2012に疫学調査研究班と共同研究で実施できるように準備した。</p>	<p>◆動物モデルによる病態と新しい治療法の解明 急性感音難聴モデル動物作成 パンフレクション投与による突発性難聴モデルマウス 一過性虚血モデル 急性音響性難聴モデル 薬剤性難聴モデル 2008～2010 新し薬物療法の可能性の検証 抗酸化療法 炎症性サイトカイン療法 鼓室内局所療法の有効性の検証 次年度に臨床応用の施策を検討</p>	<p>◆難聴遺伝子による急性感音難聴発症機構の解明 突発性難聴の発症と予後に関わる関連遺伝子の検索 2010年に開始し、現在約200症例の血液を遺伝子バンクに登録 「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班(宇佐美真一班長)」の研究事業を継承。2013年までに1000症例の登録を目指す。 前庭水管拡大症研究班(喜多村健班長)との遺伝子解析の共同研究</p>
<p>◆診断基準の見直し 突発性難聴 見直し作業終了: 2011に発表 特発性進行性感音難聴 見直し作業終了: 2011に発表 急性低音障害型感音難聴 見直し作業終了: 2011に前庭機能異常研究班(渡辺行雄班長)、ステロイド依存性難聴研究班(井上泰宏班長)との調整を行い発表 外リンパ腫 見直し作業終了: 外リンパ腫研究班(池田哲郎班長)との調整を行い発表 ムンプス難聴 見直し作業終了: 発表</p>	<p>◆急性感音難聴のバイオマーカーの検索 急性感音難聴におけるストレス関連物質の測定 酸化ストレス度、抗酸化力 急性感音難聴の発症と予後に関するバイオマーカーの検索 リボタンパク、PDGS、NK細胞活性、IL6、IL13、GRPなど 2011、2010年まで検索したデータを解析する予定であるが、現時点では有効なバイオマーカーは判明していない。</p>	<p>◆新しい治療法の多施設臨床試験 2011～2013 (1) 突発性難聴に対するステロイド鼓室内局所投与療法との多施設臨床試験 2010年に検討した標準治療法での検討 (2) 突発性難聴に対する高気圧酸素療法の有効性の検討 (3) 急性低音障害型感音難聴に対する単剤治療試験継続とデータ解析 2012まで解析終了予定</p>
<p>◆急性感音難聴QOL調査 突発性難聴 特発性進行性感音難聴 2010: 全職員による多施設調査終了 2011～2012: データ解析、発表</p>		

Ⅲ. 診断基準改定案

突発性難聴：診断基準(案)

(厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班、1973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. 突然発症
2. 高度感音難聴
3. 原因不明

参考事項

1. 難聴(参考:隣り合う3周波数で各30dB以上の難聴)
 - (1)文字どおり即時的な難聴、または朝、目が覚めて気づくような難聴が多いが、数日をかけて悪化する例もある。
 - (2)難聴の改善・悪化の繰り返しはない
 - (3)一側性の場合が多いが、両側性に同時罹患する例もある
 2. 耳鳴
難聴の発生と前後して耳鳴を生ずることがある。
 3. めまい、および吐気・嘔吐
難聴の発生と前後してめまい、および吐気・嘔吐を伴うことがあるが、めまい発作を繰り返すことはない。
 4. 第8脳神経以外に顕著な神経症状を伴うことはない
- 診断の基準：主症状の全事項をみたすもの

Criteria for diagnosis of sudden deafness

[The Ministry of Health and Welfare, Sudden Deafness Study Group (1973)]
[The Ministry of Health, Labor and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (revised in 2012)]

Main symptoms

1. Sudden onset
2. Sensorineural hearing loss, usually severe
3. Unknown etiology

For reference

1. Hearing loss (i.e. hearing level of 30dB or more over 3 consecutive frequencies)
 - 1) Sudden onset of hearing loss, but may be progressively deteriorated in a few days
 - 2) Without recurrent episodes
 - 3) Unilateral hearing loss, but may be bilateral onset
2. May be accompanied by tinnitus
3. May be accompanied by vertigo, nausea, and /or vomiting, without recurrent episodes
4. No cranial nerve symptoms other than from the VIII nerve

Definite diagnosis: All of the above main symptoms

突発性難聴・聴力回復の判定基準

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究会議、1984年)

治癒 (全治)

1. 0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 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

著明回復

上記5周波数の算術平均が30dB以上改善したとき

回復 (軽度回復)

上記5周波数の算術平均が10～30dB改善したとき

不変 (悪化を含む)

上記5周波数の算術平均が10dB未満の改善のとき

Criteria for hearing recovery in sudden deafness

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (1984)]

Complete recovery

Recovery to hearing level within 20dB at all 5 frequencies (0.25 kHz, 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz)

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

Marked recovery

More than 30 dB recovery in mean hearing level at the 5 frequencies

Slight recovery

Recovery of 10-29 dB in mean hearing level at the 5 frequencies

No response

Recovery less than 10 dB in mean hearing level at the 5 frequencies

突発性難聴の重症度分類(案)

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究会議、1998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)

重症度	初診時聴カレベル
Grade 1	40dB未満
Grade 2	40dB以上、60dB未満
Grade 3	60dB以上、90dB未満
Grade 4	90dB以上

注1 聴力は0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 kHzの5周波数の閾値の平均とする。

注2 この分類は発症後2週間までの症例に適用する。

注3 初診時めまいのあるものではaを、ないものではbを付けて区分する(例: Grade3a、Grade4b)

Criteria for the grading of hearing loss in sudden deafness

[The Ministry of Health and Welfare, Acute Severe Hearing Loss Study Group (1998)]

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

Grade	mean hearing level (MHL) (dB)
Grade 1	MHL < 40dB
Grade 2	40 ≤ MHL < 60dB
Grade 3	60 ≤ MHL < 90dB
Grade 4	90 ≤ MHL

For reference

1. The mean hearing level (MHL) at the 5 frequencies (0.25 Hz, 0.5 Hz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz)
2. This grading is applied in patients within 2 weeks after the onset
3. "a" is appended to patients with vertigo, and "b" is to patients without vertigo

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.