

201128177A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 郁

平成 24(2012)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 23 年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 平成 23 年度急性高度難聴に関する調査研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告	5
小川 郁(慶應大)	
III. 診断基準改定案	19
小川 郁(慶應大)	
IV. 突発性難聴診断ガイドライン	25
V. 班会議報告	29
VI. 分担研究報告	
1. 内耳虚血・再灌流障害に対する人工酸素運搬体の有用性に関する研究	37
岡山 昌活(愛媛大)	
2. プロサポシン由来合成ペプチドによる虚血性内耳障害の防御	41
白馬 伸洋(愛媛大)	
3. デキサメタゾン鼓室内投与によるマウス蝸牛での Fkbp5 誘導	46
前田 幸英(岡山大)	
4. モデル動物を用いた急性感音難聴の進行メカニズムの解明に関する研究	48
田渕 経司(筑波大)	
5. 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相関解析～	50
鬼頭 良輔(信州大)	
6. 内耳薬剤投与に関する動物モデルの開発研究	54
神崎 晶(慶應大)	
7. 内耳培養細胞を用いた細胞死に関するオートファジーのメカニズムの解明	56
本村 朋子(慶應大)	
8. 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臨床情報の検討～	58
西尾 信哉(信州大)	
9. 老人性難聴における Sirt3 遺伝子多型の検索	63
大塚 尚志(岩手医科)	
10. 遺伝性難聴疑い症例のミトコンドリア DNA ハプログループ解析	65
加藤 智史(東京医科歯科大)	

11. 日本人家系における非症候群性常染色体優性遺伝性難聴 DFNA 5 の検討……………	68
	西尾 綾子(東京医科歯科大)
12. 突発性難聴患者における炎症系経路に係わる遺伝子の多型……………	71
	中島 務(名古屋大)
13. 突発性難聴症例の QOL に関する多施設共同研究……………	75
	佐野 肇(北里大)
14. 急性高度難聴の臨床、基礎研究……………	78
	山唄 達也(東大)
15. 突発性難聴に対する鼓室内ステロイド注入療法の有効性の検討……………	83
	武市 紀人(北大)
16. 7 T-MRI による内耳動脈描出の検討……………	86
	水川 敦裕(岩手医科)
17. 蝸牛内リンパ水腫と自覚症状……………	88
	中島 務(名古屋大)
18. 蝸牛血流量と人工内耳術後の話声理解度との関係……………	91
	曾根 三千彦(名古屋大)
19. 一側性高度難聴症例の騒音下における語音聴取の画像解析に関する研究……………	95
	山本 桂(東京医科歯科大)
20. ステロイド依存性難聴に移行した Charcot-Marie-Tooth 病合併急性感音難聴…	98
	大道 亮太郎(岡山大)
21. Vogt-小柳-原田病に伴う聴力障害の診断と予後……………	100
	小原 修幸(北大)
22. 突発性難聴発症後 3 か月以上の患者の耳鳴評価と心理評価に関する研究……………	105
	猪 健志(北里大)
23. CADL (実用コミュニケーション評価) による補聴器装用効果の検討……………	108
	菅谷 明子(岡山大)
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	113

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
	山岨 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
	原 晃	筑波大学 医学部耳鼻咽喉科	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	信州大学医学部附属病院人口聴覚器学講座	教授
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. 総括研究報告

平成 23 年度 総括研究報告

主任研究者：小川 郁（慶應義塾大学）

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、騒音性感音難聴）の高度感音難聴として、各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て、治療・予防法を確立することが目標である。今回は特に 10 年毎に行ってきた急性感音難聴の全国疫学調査を実施することと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の一つとする。

超高齢社会を迎えて 10 年後には聴覚障害者は 3~4 倍にも増加すると予測されている。突発性難聴の発症者数は 2002 年の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は突発性難聴の約 3 倍の罹患率と考えられており、これら罹患率の高い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。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老人性難聴も遺伝子または遺伝子の変異の関与するのかを明らかにすることは、その予防上極めて重要である。

本研究の特徴は多施設および他の研究班と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、新しい治療法の確立など、国際的にも解明が待たれている事項について明らかにする。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克服できれば、通常の社会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である。

本研究では 3 年間に多施設横断的研究で各疾患の 1) 疫学調査、2) 発症や予後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活性酸素やバイオマーカーの検索、5) 新しい鼓室内局所療法の有効性の検証、6) 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す。一方で各施設での独創的なアプローチによる 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目指す。

I. 疫学・診断：(1) 10 年に 1 回の突発性難聴の全国疫学調査のため、疫学調査班（小橋元班員）と準備した。2012 年度は岩手県、愛知県、愛媛県の大学病院、一般病院、

診療所と班員施設全国 10 大学病院を対象に突発性難聴の疫学調査を行うこととした。その結果から 2014 年を目標に疫学調査班主導の全国疫学調査を行うかどうかを検討する。なお、今回の疫学調査では新しい突発性難聴の診断基準を用いることとした。(2) 外リンパ瘻調査研究班と協力して外リンパ瘻の診断基準の見直しを行った。(3) 突発性難聴をはじめとする急性感音難聴の QOL について調査票を用いての調査を行った。2011 年末で調査終了した。(4) 各急性高度難聴の診断基準を見直した。その結果から、診療ガイドライン作成のためのコンテンツと役割分担を決めた。特に海外でも作成されていない突発性難聴の診療ガイドラインを作成する予定である。

II. 実験動物モデルによる検討：(1) 既知の難聴遺伝子や poE のノックアウトマウスの形態、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。(2) 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た。(3) 副腎皮質ステロイドの鼓室内投与に関する実験的検討を行った。(4) 突発性難聴モデル、急性音響性難聴モデル、薬剤性難聴モデルを用いてフリーラジカルスカベンジャー、アポトーシス抑制関連薬剤、アルドース還元酵素阻害薬、ナノカプセル型人工酸素運搬体による治療および予防効果について検討した。

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の検索を行った。ゲノムワイドの相関解析等の手法を用いて特発性両側性感音難聴の原因遺伝子の解析を進めた。(2) 「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班」の遺伝子バンク構築事業を継続した。本年度まで 217 例の検体を登録した。

IV. 急性感音難聴のバイオマーカー：急性感音難聴における血中酸化ストレス代謝物の測定、

急性感音難聴の発症・予後に関わるバイオマーカーの測定を終了した。

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が多施設臨床試験を行った。(2) 2005 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の臨床成績を収集し、結果を解析した。

研究目的

目的

1. 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とがある。両疾患とも治癒しうる感音難聴であるが、適切な治療が行われないと陳旧化やメニエール病に移行するなど予後不良な場合もある。本研究事業では、これらの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る

のが目標である。

2. 遺伝性難聴が主と考えられる特発性両側性感音難聴や個人差の大きい老人性難聴を対象に、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、治療・予防法を確立する。

必要性

1. 超高齢社会を迎えて 10 年後には聴覚障害者は 3~4 倍にも増加すると予測されている。身体障害者 6 級以上の高度難聴

者は現在の約 4 倍の 160 万人、補聴器葬用が必要になる難聴者は約 1000 万人に増加すると考えられている。また、急性感音難聴では突発性難聴の発症者数は 2002 年の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。1993 年の疫学調査と比較して約 1.5 倍に増加しており、今回、最新の疫学調査を行うことによって、最新の動向が明らかにできる。

2. ムンプス難聴は高度な難聴を来し治療が期待でき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 1000 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、最も頻度が多い臨床症状である。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、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、老

人性難聴も個人差が大きいこと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 (Schreiber BE ら : Sudden sensorineural hearing loss. Lancet. 375, 2010)。本研究では多施設横断的研究で、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。

急性高度難聴調査研究班のロードマップを図 1 に示す。

急性高度難聴調査研究班ロードマップ

<p>●疫学調査 突発性難聴、特発性進行性感音難聴 2011：疫学調査研究班との準備 2012：地域調査、(全国調査) 2013：全国調査、データ解析 2013まで調査終了</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 poEノックアウトマウス パゾプレシジン投与による突発性難聴モデルマウス Cochlinペプチドによる自己免疫モデルマウス 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 2011～2013 新し薬物療法の可能性の検証 ナノカプセル型人工酸素運搬体の有効性の検証 2013までの通年事業</p>	<p>●難聴遺伝子による急性感音難聴発症機構の解析 突発性難聴の発症と予後に関わる関連遺伝子の検索 2011～2013現在247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 2013まで登録終了</p>
<p>●診断基準の見直し 突発性難聴 2011～2012：見直し作業 診療ガイドライン作成 特発性進行性感音難聴 急性低音障害型感音難聴 2011：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 2012：見直し作業 外リンパ瘻 2012：外リンパ瘻研究班(池園哲郎班長)との調整と見直し作業 2012まで見直し終了</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 急性感音難聴の発症と予後に関与するバイオマーカーの検索 2011～2010年まで検索したデータを解析 2011まで調査終了</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 2013まで試験終了 (3) 急性低音障害型感音難聴に対する標準治療試験継続とデータ解析 2012まで解析終了</p>
<p>●急性感音難聴QOL調査 突発性難聴 2011：全職員による多施設調査終了 2012：データ解析 2012まで調査終了</p>		

研究方法

I. 疫学・診断

1. 突発性難聴の全国疫学調査は過去4回施行しているが、今回は10年に1回の調査の時期にあたり、初年度に準備を行い、2012年に2回目の全国疫学調査を行う予定で疫学調査班(小橋元班員)と準備した。また、これら5回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る。また、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継続して行う。
2. 外リンパ瘻調査研究班(池園哲郎班長)と協力して外リンパ瘻の発症頻度およびその臨床的特徴に関する全国調査を行い、その診断基準の見直しを行う。
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、HHIA (hearing

handicap inventory for adult)などの調査票を用いた調査を行い、結果の解析を行う。

4. 新しいキット(IgMキャプチャー法)を用いたムンプス難聴診断基準の改訂を行ったが、今回はその検証を行うとともに、継続してムンプス難聴に関する広報活動を続ける。
5. 高分解能3T-MRIおよび新規に導入される7T-MRIによる内耳画像診断法を行い、その診断的有用性を検討する。突発性難聴者のAICA形態異常率と突発性難聴発症時の随伴症状との関連について多施設で検討する。
6. 平成22年度の検討結果から、各急性高度難聴の断基準を見直し、診療ガイドライン作成を目指す。特に海外でも作成されていない突発性難聴の診療ガイドラ

インを作成したい。

II. 実験動物モデルによる検討

1. 既知の難聴遺伝子や poE のノックアウトマウスの形態、聴覚機能を検討し、急性発症する難聴の病態同定を試みる。
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する。
3. 急性高度難聴の新しい治療法としてのナノカプセル型人工酸素運搬体の有効性に関する研究を行う。
4. 副腎皮質ステロイドの鼓室内投与に関する実験的検討を行い、その適切な投与方法を検討する。また、FNK-PTD タンパク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および新しい正円窓手術モデルを用いて検証する。
5. 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する。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する。
6. 突発性難聴モデル（一過性虚血モデル）、急性音響性難聴モデル、薬剤性難聴モデルを用いてフリーラジカルスカベンジャー、アポトーシス抑制関連薬剤、アルドース還元酵素阻害薬による治療および予防効果について検討する。

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、突発性難聴の発症や治療に対する反応性に関する遺伝的背景を明確にする。ゲノムワイドの相関解析等の手法を用いて特発性両側性感音難聴の原因遺伝子の解析を進める。日本人の突発性難聴発症危険因

子として遺伝子多型がどの程度関与するのか、ひき続き検討する。突発性難聴発症と関連する遺伝子多型についても調査する。さらに、インターロイキン、炎症関連、血管障害関連、細胞接着因子などの遺伝子多型が突発性難聴発症の危険因子となるか新たに調べる。

2. 平成 21 年度に行われた「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班」（宇佐美研究班）を事実上、統合して遺伝子バンク構築事業を継続する。この 3 年間に試料の収集に併せて、臨床データのデータベースへの入力および研究者への公開、全ゲノム増幅法を用いた貴重な資料の増幅および試料の分与を開始する。遺伝子バンクを構築することにより、従来症例数が少なく遺伝的背景の検討が進まなかった急性高度難聴の研究を行う様々なプロジェクトに対して DNA を供給する体制が整うため、当該研究分野の大きなブレークスルーが期待される。

3. 老人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う。

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血中酸化ストレス代謝物を多施設で測定する。
2. 急性感音難聴の発症、予後に関わるバイオマーカーについて検討する。

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標準治療法を確立して多施設臨床試験を行う。
2. 突発性難聴の治療法としての高気圧酸素療法の治療成績を評価する。
3. 突発性難聴の新しい治療法としての低

体温療法、種々な抗酸化療法、バズプレッシン、バラシクロビル、水素水の臨床試験を行い、その治療成績を評価する。

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する。

研究結果

I. 疫学・診断

(1) 10年に1回の突発性難聴の全国疫学調査のため、疫学調査班（小橋元班員）と準備した。2012年度は岩手県、愛知県、愛媛県の大学病院、一般病院、診療所と班員施設全国10大学病院を対象に突発性難聴の疫学調査を行うこととした。その結果から2014年を目標に疫学調査班主導の全国疫学調査を行うかどうかを検討する。なお、今回の疫学調査では新しい突発性難聴の診断基準を用いることとした。

(2) 外リンパ瘻調査研究班と協力して外リンパ瘻の診断基準の見直しを行った。

(3) 突発性難聴をはじめとする急性感音難聴のQOLについて調査票を用いての調査を行った。2011年末で調査終了した。突発性難聴症例のQOLを調査するアンケート用紙を作成し多施設共同研究を行った。症例数は突発性難聴187例、両側感音難聴134例、片側高度難聴24例であった。SF-36の結果は、突発性難聴群と両側感音難聴群でおおむね同じ傾向を示し、いずれの下位尺度においても国民標準値を下回っていた。片側高度難聴例ではその両群よりも良好な結果を示した。突発性難聴群で特に平均値が低かったのは、社会生活機能(SF)、全体的健康感(GH)、

日常役割機能(身体)(RP)、日常役割機能(精神)(RE)であった。

(4) 各急性高度難聴の診断基準を見直した。その結果から、診療ガイドライン作成のためのコンテンツと役割分担を決めた。特に海外でも作成されていない突発性難聴診療ガイドラインを作成する予定である。突発性難聴診療ガイドラインのコンテンツを確定した。

II. 実験動物モデルによる検討

(1) 既知の難聴遺伝子やpoEのノックアウトマウスの形態、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。

(2) 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た。

(3) 副腎皮質ステロイドの鼓室内投与に関する実験的検討を行った。

(4) 突発性難聴モデル、急性音響性難聴モデル、薬剤性難聴モデルを用いてフリーラジカルスカベンジャー、アポトーシス抑制関連薬剤、アルドース還元酵素阻害薬による治療および予防効果について検討した。

(5) 内耳虚血・再灌流障害に対する人工酸素運搬体の保護作用に関する研究人工酸素：運搬体の一つであるLiposome-encapsulated hemoglobin (LEH)は、輸血用赤血球の代用品として開発された物質であるが、その優れた酸素運搬能を活用して虚血性疾患への応用が検討されている。昨年、LEHを一過性内耳虚血前に投与することで、聴力閾値上昇や内有毛細胞脱落をブロックし内耳を保護する効果のあることを報告した。今回は、より臨床に即した状況に対応するため、虚血後にLEH投与を行い、その効果

を検討した。実験にはスナネズミ一過性内耳虚血モデル（15分虚血）を用いた。虚血1時間後に生食、LEHのいずれかを2ml/kg、静注した。聴力は、虚血前、虚血1・4・7日後にABRを用いて評価した。組織学的には虚血7日後の有毛細胞の脱落割合を算出し評価した。LEH群は生食群と比較し、虚血後の聴力閾値上昇と内有毛細胞脱落割合を有意に抑制した。LEHは虚血1時間後に投与しても内耳障害防御効果のあることが示唆された。

(6) プロサポシン由来合成ペプチドによる虚血性内耳障害の防御：プロサポシンやその合成ペプチドは神経栄養因子様活性を有し、細胞障害防止や組織再生促進効果を持つ。この研究ではプロサポシン由来合成ペプチド（Prosaposin-derived peptide：PDP）が一過性虚血による内耳障害防御効果を有するか否かを知る目的で、虚血後連日、PDPを皮下に投与しABR閾値や有毛細胞脱落への影響を検討した。その結果、コントロールの虚血-生理食塩水（生食群）では虚血1日後のABR閾値上昇は 28.3 ± 2.6 dB、4日後が 37.5 ± 8.8 dB、7日後が 33.3 ± 16.3 dBであったが、虚血-PDP 2.0mg/kg群では1日後が 15.8 ± 8.6 dB、4日後が 15.0 ± 3.2 dB、7日後が 12.5 ± 8.2 dBと、PDP投与によりABR閾値上昇は有意に抑制された。内有毛細胞の脱落率を虚血7日後に比較したところ、虚血-生食群が $21.1 \pm 3.9\%$ 、虚血-PDP 0.2mg/kg群が $18.3 \pm 1.2\%$ 、虚血-PDP 2.0mg/kg群が $8.0 \pm 1.4\%$ であり、PDPによる内有毛細胞脱落は用量依存性に抑制された。PDPの効果は、MAPK経路のシグナルカスケードの活性化と、

Bcl-2の発現増加に伴うcaspase抑制によると考えられた。

(7) デキサメタゾン鼓室内投与によるマウス蝸牛でのFkbp5誘導：急性高度感音難聴の治療にはグルココルチコイドが頻用されるが、その作用機序は明らかではない。Fkbp5はin vitroの実験系でグルココルチコイド存在下の蝸牛組織で発現が増強する遺伝子である。マウスにてグルココルチコイド鼓室内投与を行い、広い範囲の蝸牛組織にFkbp5発現が誘導されることを示した。

(8) モデル動物を用いた急性感音難聴の進行メカニズムの解明に関する研究：耳毒性物質による内耳障害に関するモデル動物を用い、障害を軽減する可能性のある因子としてNrf2（NF-E2-related factor 2）及びニューロステロイドについて検討を加えた。本障害の進行の抑制にNrf2による抗酸化応答が重要な役割を果たすことが判明した。また、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン（dehydroepiandrosterone：DHEA）は内耳保護効果を有することが示された。

(9) 内耳培養細胞を用いた細胞死に関するオートファジーのメカニズムの解明：高度難聴の原因解明と新規治療標的を探索に向け、内耳培養細胞を用いて、オートファジーを焦点とした酸化ストレス下での内耳細胞生死メカニズムを検討した。

(10) 内耳薬剤投与に関する動物モデルの開発研究：内耳に薬液濃度がどのように到達するかをGFAPとルシフェラーゼを共発現させるマウスモデルを使って、薬物動態について解析した。局所投与で到達速度が早く、濃度が高いことから局所

投与の有用性を示唆した。

(11) FNK-PTD タンパクの蝸牛障害予防効果：アポトーシス予防効果を持つ蝸牛窓上に局所投与すると内耳に幅広くかつ長く分布し、アミノ配糖体による蝸牛障害を予防できた。シスプラチンをミセル化することで内耳毒性の軽減効果が得られた。

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の検索を行った。ゲノムワイドの相関解析等の手法を用いて特発性両側性感音難聴の原因遺伝子の解析を進めた。

(2) 「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班」の遺伝子バンク構築事業を継続した。本年度まで 217 例の検体を登録した。突発性難聴は特定疾患（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うとともに、過去に突発性難聴との関連が報告された遺伝子、脳梗塞・循環器障害への関与が報告されている遺伝子等との遺伝子関連解析を実施した。その結果、*SOD1* 遺伝子の関与が示唆される結果が得られた。

(3) 老人性難聴における *Sirt3* 遺伝子多型の検索：160 名（老人性難聴者 78 名、健聴高齢者 82 名）を対象とし *Sirt3* 遺伝

子の SNPs 解析を行った。*Sirt3* の 13 か所の SNPs について解析した。その結果、3 SNPs（rs12226402, rs12226687, rs4758633）が老人性難聴に有意に多いことが分かった。

(4) 遺伝性難聴疑い症例のミトコンドリア DNA ハプログループ解析：遺伝性難聴が疑われた患者 373 人の血液から抽出した DNA に対し、m.1555A>G または m.3243A>G 変異が同定された 20 名を除いた 353 名とコントロール群 480 名のミトコンドリアハプログループ解析結果を比較検討した。ハプログループ D4b に属するものが患者群で有意に多かった。今後、難聴においてもミトコンドリア多型やハプログループの解析を進めることの意義を確認した。

(5) 日本人家系における非症候群性常染色体優性遺伝性難聴 DFNA5 の検討：非症候群性常染色体優性遺伝性難聴の日本人 96 家系の発端者に対して、中国と韓国の家系で既に同定されていた *DFNA5* 変異（c.991-15_991-13del, c.1183+4A>G）の遺伝学的検査を行った。2 例に c.991-15_991-13del 変異を同定し、日本人初の *DFNA5* 家系と考えられた。変異家系に対しては、難聴の発症時期・進行やめまいの有無、オーディオグラムの特徴、平衡機能検査所見について検討した。難聴は 10 代より発症し、両側高音障害型の進行性感音難聴を示した。初診時に明らかな平衡機能障害を認めた例はなかった。これらの臨床所見の特徴は過去に報告された *DFNA5* 家系の特徴と一致していた。

(6) 突発性難聴患者における炎症系経路に係わる遺伝子の多型：突発性難聴の病

態は不明であるが、その病態解明に、近年遺伝子多型の検索が行われるようになった。内耳 MRI において内耳血管透過性が亢進している症例があり、炎症との関連も示唆される。今回、突発性難聴患者とコントロールで炎症に関連する遺伝子多型について解析した。名大病院で突発性難聴と診断された72名をケース群とし、国立長寿医療研究センター『老化に関する長期縦断疫学研究』第1次調査に参加した一般地域住民2010名をコントロール群として比較した。*IL-6* C-572G, *IL-4R* G1902A, *IL-10* A-592C, *TNFA* C-863A, *TNFRSF1B* G593A, *VEGF* C936T, *VEGF* C-2578A, *VEGFG*-1154A の一塩基多型 (SNP) を調べた。多重ロジスティック回帰分析にて、*IL-6* 572G アレルは調整変数を入れない model 1、年齢、性別を調整変数にしたモデル 2、高血圧、糖尿病、高脂血漿の既往の有無を加えた調整変数にした model 3 とともに、突発性難聴リスクを有意に上げていた。他、7つ多型ではコントロールと差は認めなかった。

IV. 急性感音難聴のバイオマーカー：急性感音難聴における血中酸化ストレス代謝物の測定、急性感音難聴の発症・予後に関わるバイオマーカーの測定を終了した。

V. 画像診断と症例検討

(1) 7T-MRI による内耳動脈描出の検討：7T-MRI を用いてガドリニウム造影下で内耳動脈の描出を試みた。3T-MRI に比べ解像度の高い内耳動脈画像が撮像できた。
(2) 蝸牛内リンパ水腫と自覚症状：難聴、耳鳴、耳閉感などの耳症状が内リンパ水腫とどのように関連するか検討した。水腫は、ガドリニウム造影 MRI を用いて蝸

牛と前庭、なし、軽度、著明の3段階に評価した。難聴、耳閉感の自覚症状や罹病期間は蝸牛内リンパ水腫の形成、増大に有意な因子であることが示された。

(3) 内リンパ水腫の診断法：病態として内リンパ水腫の疑われる疾患に対して、multiple-frequency tympanometry は感度、特異度とも高く、有効な検査法と考えられた。人工内耳装用者の騒音下での聴取は、S/N 比が低下すると急激に減衰することが示された。

(4) ステロイド依存性難聴に移行した Charcot-Marie-Tooth 病合併急性感音難聴：ステロイド依存性難聴に移行した Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) にともなう感音難聴の例を経験したので症例報告し、考察を加える。症例は9歳男性。CMT の経過中に両側感音難聴の急性増悪を発症し、当院にてグルココルチコイド投与による治療を行い、聴力は著明改善した。しかし、経過中に再度の聴力低下を来し、ステロイド投与で改善するというステロイド依存性難聴様の病態を示した。

(5) Vogt-小柳-原田病に伴う聴力障害の診断と予後：Vogt-小柳-原田病 (以下原田病) はメラノサイトを標的とする自己免疫疾患と考えられているが、詳細については依然不明なところも多い疾患である。難聴の有無の判定については、当疾患による難聴が軽度で両耳発症であることも多く、特に加齢に伴う聴力障害と区別することが困難であることを度々経験する。今回我々は当疾患に伴う聴力障害の診断を正確に行うための試みとして、聴覚的検討を行った。対象は1996年から2010年12月までに北海道大学病院眼科

において原田病と診断され鼓膜所見正常で聴覚・前庭機能障害の既往が無い71例142耳を対象とした。全例に対してステロイド投与前（初診時）に難聴・耳鳴・めまい等の自覚症状の有無について問診および診察を行い、純音聴力検査・平衡機能検査等を施行した。初診時の250-4000Hz5周波数平均聴力レベルが25dBを超えるものは全体の48%であった。予後規定因子として初診時平均聴力、年齢、自覚症状の有無について検討したところ、初診時聴力の改善がみられた群で有意に聴力が低かった。原田病による聴力障害は比較的予後良好であるが、聴力に変化がみられない症例に対する対応を今後検討したい。また、難聴の自覚症状のない群でも、約半数の症例で聴力の改善がみられており、両耳とも聴力低下を来している症例では診断に苦慮するため、今後診断基準の作成などが必要と考える。

(6) CADL (実用コミュニケーション評価) による補聴器装用効果の検討：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として実用コミュニケーション能力試験 (CADL) 簡易版を作成し、補聴器装用前後での得点の変化を測定した。全項目において装用後の得点の有意な改善が認められた。また、装用後の総得点は装用耳の語音明瞭度と相関を認め、本検査が聴覚障害に伴うコミュニケーション障害のアウトカム指標となることが示唆された。

(7) 一側性高度難聴症例の騒音下における語音聴取の画像解析に関する研究：一側性高度難聴症例に語音を聴取させ、機能的MRI (fMRI) 実験を行い、健常例群

と比較した。健常例については、一次聴覚野・前聴覚連合野・後聴覚連合野に活動が見られた。難聴症例は健常例と比較すると、右後聴覚連合野に語音聴取時に有意な低下が認められた。右耳難聴症例群においては、語音聴取時の方が純音聴取時より右後聴覚連合野において有意な低下が認められた。これらのことより、一側性高度難聴症例の自覚的な難聴は、右後聴覚連合野が関与していると推測した。

(8) 突発性難聴発症後3か月以上の患者の耳鳴評価と心理評価に関する研究：突発性難聴発症後、聴力の改善に伴って耳鳴軽快することが多い。しかし、耳鳴を執拗に訴える患者もしばしばおり、突発性難聴後のQOLには、耳鳴やめまいの残存が大きく影響していると言われている。また、耳鳴治療において不安・鬱の評価は必要と言われている。今回我々は突発性難聴後の耳鳴苦痛度と不安・鬱の評価を行った。耳鳴苦痛度が重症なほど、聴力も悪いことが分かった。また、耳鳴苦痛度が重症なほど不安・鬱状態がひどく、特に不安が耳鳴に影響を与えていることが分かった。聴力改善が不十分な際には、耳鳴や心理評価をしながら治療する必要があると考えられた。

(9) 蝸牛血流量と人工内耳術後の話声理解度との関係：人工内耳手術の時、レーザードップラー法により蝸牛血流量を82例において評価した。特発性感音難聴28例において蝸牛血流量は、年齢が進むほど低下していた。人工内耳手術後の話し言葉の理解度に及ぼす影響について、年齢、性、難聴の原因、失聴期間、蝸牛血流量

について多変量解析にて検討したところ、年齢、失聴期間は有意に影響していたが、蝸牛血流量は有意な影響を及ぼさなかった。人工内耳手術時に蝸牛血流量を評価することは、病態の検討に有用であるが、人工内耳の術後成績の指標とはならなかった。

VI. 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多施設臨床試験を行った。北海道大学での成績について解析を行った。2004年1月から2010年2月までの間に当科において鼓室内ステロイド注入療法1コース施行後に6ヶ月以上の経過観察できた突発性難聴症例83例を対象にその有効性について検討した。83例中、71例は全身ステロイド投与が無効であった救済治療例、12例は初期治療例。結果は治癒が26例(31.3%)、著明回復が5例(6.0%)、回復が21例(25.4%)、不変が31例(37.3%)であった。治療後の副作用・合併症は認めなかった。有効であった症例の大部分が初診時平均聴力60dB以内、治療開始時期が発症より8週以内であった。全身ステロイド投与が困難な症例および無効であった症例に対し鼓室内ステロイド注入療法は検討する価値のある治療法の一つと考える。

(2) 2005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の臨床成績を収集し、結果を解析した。

Ⅲ. 診斷基準改定案

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. 突発発症
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以上の難聴が72時間以内に生じた）
 - （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

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。