

201231037A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 郁

平成 25(2013)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 24 年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 平成 24 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	17
	小川 郁(慶應大)
IV. 突発性難聴診療ガイドライン項目分担案	23
	小川 郁(慶應大)
V. 班会議報告	27
	小川 郁(慶應大)
VI. 分担研究報告	
1. 突発性難聴症例の症状と QOL に関する多施設共同研究	33
	佐野 肇(北里大)
2. 一側性難聴と両側難聴におけるハンディキャップの多重ロジスティック回帰分析	35
	岩崎 聡(信州大)
3. 難聴者の QOL 評価法について—Rosenberg の自尊心尺度による検討—	39
	菅谷 明子(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	41
	田渕 経司(筑波大)
5. 内耳局所内投与における薬物動態に関する研究	43
	神崎 晶(慶應大)
6. 骨髄幹細胞投与による虚血性内耳障害の治療-その①-	45
	高木 太郎(愛媛大)
7. 急性感音難聴発症時の蝸牛における MAP キナーゼ発現の経時的解析に関する研究	48
	前田 幸英(愛媛大)
8. 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)
9. 難聴患者におけるミトコンドリア遺伝子変異の網羅的解析に関する研究	54
	矢野 卓也(信州大)
10. 突発性難聴患者における酸化ストレスに関連する遺伝子多型の検討	57
	寺西 正明(名古屋大)

12. 東京医科歯科大学における原田病症例の聴平衡覚所見……………	61
	西尾 絢子(東京医科歯科大)
13. Vogt-小柳-原田病に伴う聴力障害の診断と治療……………	63
	小原 修幸(北大)
14. 歪成分耳音響放射の認められる語音弁別能不良例の検討……………	66
	丸山 絢子(東京医科歯科大)
15. 突発性難聴純音聴力固定後の語音弁別能、ABR、THI の変化 ……	72
	野口 佳裕(東京医科歯科大)
16. 母胎内サイトメガロウイルス感染による小児難聴例……………	75
	片岡 祐子(岡山大)
17. 急性低音障害型感音難聴における MR 画像……………	79
	下野 真理子(名古屋大)
18. 突発性難聴における 7T-MRI を用いた内耳動脈の評価……………	81
	川岸 和朗(岩手医科大)
19. 急性高度難聴に関する調査研究……………	86
	山嵜 達也(東大)
20. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内注入療法の現況……………	89
	岡田 昌浩(愛媛大)
21. 突発性難聴 grade4 に対するエダラボン鼓室内投与の検討……………	97
	渡辺 裕之(北里大)
22. 外リンパ瘻診断に関する調査研究……………	99
	池園 哲郎(埼玉医大)
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	109

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
	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工聴覚器学講座	教授
	池園哲郎	埼玉医科大学耳鼻咽喉科	教授
	小橋 元	放射線医学総合研究所	室長
事務局	神崎 晶	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科	講師
		〒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 24 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。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。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が明らかにすることは、その予防上極めて重要である。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。

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たすが、ハンディキャップが克服されれば、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。

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、補聴器費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癒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。

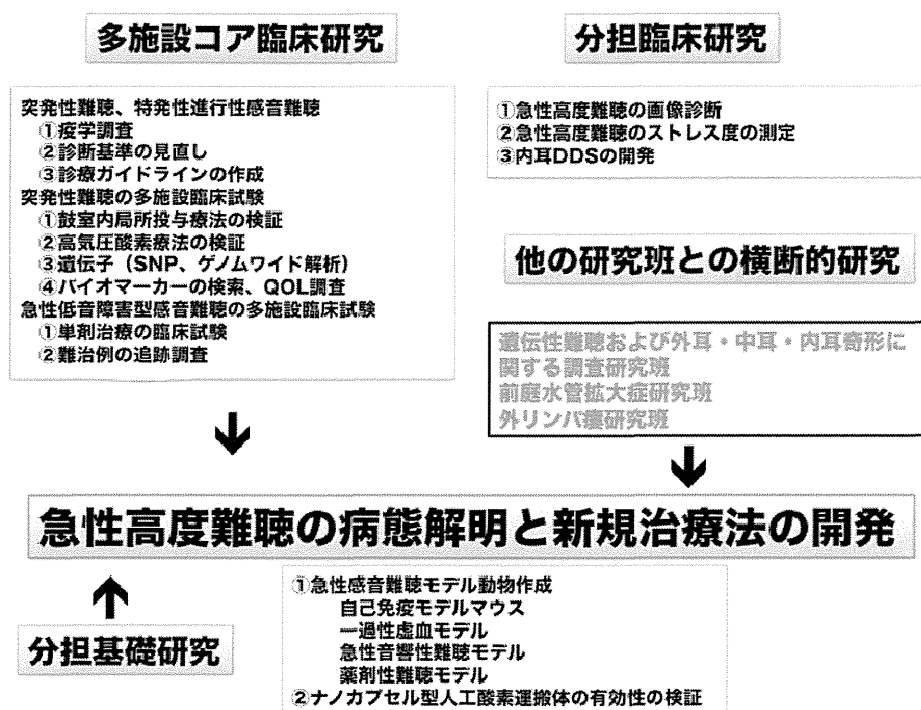
特色と独創的な点

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。近年、米国、ドイツ、スペインなどから突発性難聴の診療ガイドラインが発表されたが(Stachler RJら：Clinical practice guideline: sudden hearing loss Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 146: S1-35. Michel Oら：The revised version of the german guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss". Laryngorhinootologie 2011; 90: 290-3. Plaza Gら：Consensus on diagnosis and treatment of sudden hearing loss. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011; 62: 144-57.)、本邦でも本研究班主導で突発性難聴診療ガイドラインを発表する予定である。

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流れ図を図1に示す。



研究成果の概要

I. 疫学・診断：(1) 10年に1回の突発性難聴の疫学調査のため、疫学調査班（小橋元班員）と準備したが、今回は岩手、愛知、愛媛県での地域調査を行なうことにした。(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。来年度に最終案を確定する。(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い、その結果を報告した（日本聴覚医学会、日本耳科学会）。（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。

II. 実験動物モデルによる検討：（1）プロサポシン由来合成ペプチド、セラミド、sphingosine-1-phosphate (S1P) 受容体 (S1PR) アンタゴニスト、アデノシン受容体阻害薬の急性感音難聴に対する効果について検討した。（2）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。（3）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酵素運搬体による治療および予防効果について検討した。

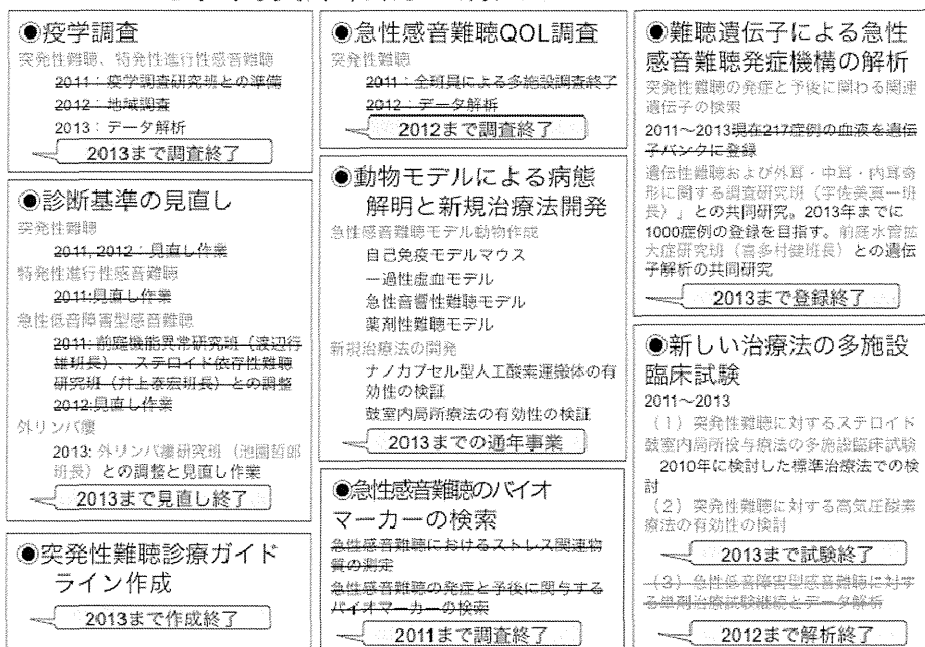
III. 難聴遺伝子による難聴発症機構の解析：（1）突発性難聴の関連遺伝子の検索を行った。ゲノムワイドの相関解析等の手法を用いて特発性両側性感音難聴の原因遺伝子の解析を進めた。（2）「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班」の遺伝子バンク構築事業を継続した。本年度まで 217 例の検体を登録した。

IV. 急性感音難聴の病態と臨床像に関する研究

V. 急性感音難聴診断のための画像診断法確立：（1）7T-MRI を用いて内耳動脈の撮像を試みた。（2）急性低音障害型感音難聴の内耳 MRI 水腫所見について検討した。（3）Optical Coherence Tomography を用いた内耳画像診断法の可能性について検討した。

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。（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解析、終了した。

急性高度難聴調査研究班ロードマップ



I. 疫学・診断：(1) 10年に1回の突発性難聴の疫学調査のため、疫学調査班（小橋元研究協力者）と準備したが、今回は岩手、愛知、愛媛県での地域調査を行なうことにし、データの収集を行なった。(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。来年度に最終案を確定する。(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い、その結果を報告した（日本聴覚医学会、日本耳科学会）。また、その結果を欧文学術誌に投稿した。突発性難聴症例の症状およびQOLを調査する多施設共同研究を行った。症例数は突発性難聴140例、片側重度感音難聴症例24例であった。突発性難聴における症状では、「聞こえづらさ」「音への不快感」「耳鳴」「不安」を感

じている症例が多くみられた。その中で特に「音への不快感」「耳鳴」は片側重度難聴症例よりも有意に高頻度でみられた。突発性難聴症例のQOLではMental Component Summaryにおいて日本人の平均値よりも有意な低下がみられ、症状の中で「音への不快感」がQOLへ有意な影響を有していた。20歳以上の突発性難聴症例（70dB以上）71名、7歳以下で発症した片側高度難聴症例17名、両側感音難聴症例121名を対象に、HHIA（Hearing Handicap Inventory for Adults）とVASスケールを使用してハンディキャップを検討した。HHIAスコアから両側難聴は重度ハンディキャップ、突発性難聴（高度難聴）は中等度ハンディキャップ、小児期発症の片側高度難聴はハンディキャップの自覚がない結果となった。多重口

ジステック回帰分析では、HHIA32 点以上を従属変数とした場合は性別と年齢は有意差がなく、42 点以上を従属変数とした場合は性別のみに有意差がみられなかった。特に耳鳴りの有無とグループ間（小児期発症一側難聴 vs 成人発症突発性難聴 vs 両側難聴）で HHIA によるハンディキャップのリスクが高かった。また、難聴者の QOL 評価法として Rosenberg の自尊心尺度（RSES）を用いた検討を行った。高学歴、友人が多い、職業への満足が高い群が低い群と比較し有意に自尊感情が高い結果となった。RSES は難聴者の QOL 評価法として有用と考えられた。（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。

Ⅱ. 実験動物モデルによる検討：（1）プロサポシン由来合成ペプチド、セラミド、sphingosine-1-phosphate (S1P) 受容体 (S1PR) アンタゴニスト、アデノシン受容体阻害薬の急性感音難聴に対する効果について検討した。（2）副腎皮質ステロイドなどの鼓室内投与に関する実験的検討を行った。内耳局所内投与の薬物動態に関する基礎研究では全身投与と比較して早く内耳に到達し、全身投与と同等以上の濃度になった。さらに生体物質として存在するヒアルロン酸を併用して内

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した。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

耳局所投与することで徐放効果を認めた。

（3）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酵素運搬体による治療および予防効果について検討した。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アデノシン受容体作動薬について検討を加えた。カイニン酸による蝸牛求心性神経の興奮毒性をアデノシン A1 受容体作動薬が抑制することが示された。一方、アデノシン A2 受容体作動薬については本障害に対する保護効果は認められなかった。現在開発中の急性感音難聴治療薬の標的分子である MAP キナーゼについては急性感音難聴発症時の蝸牛においてどのような時間経過で活性化しているかを明らかにした。また、新しい試みとして一過性内耳虚血を負荷したスナネズミに骨髓幹細胞（造血幹細胞）を投与し、その内耳障害防御効果や再生効果を検証した。虚血 24 時間後に骨髓幹細胞を投与した動物の ABR 閾値は、未投与のコントロール群と変わらず、聴力改善効果は見られなかった。しかし組織学的には骨髓幹細胞は modiolus の血管内やその周囲に認められた。

進めた。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、ひき続き検討した。突発性難聴発症と関連する遺伝子多型についても調査した。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

新たに調べた。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。また突発性難聴と酸化ストレス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酸化ストレス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84名（一部の検討は83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2107名（一部の検討は2048名）をコントロール群として比較した。*GPX1*(rs1050450), *PON1* (rs662), *PON1* (rs854560), *PON2* (rs7493), *SOD2* (rs4880), *NOS3* (rs1799983), *MTHFR* (rs1801133), *MTHFR* (rs1801131)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、*NOS3* 894T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。難聴患者におけるミトコンドリアDNA (mtDNA) 遺伝子変異の頻度を調べることを目的とした。母系遺伝形式を取る患者群254名とランダム家系群192名、計446名を対象とし、ミトコンドリア遺伝子全領域をシーケンシングし、文献上報告のある難聴関連変異の頻度及び新規変異について検討を行った。母系遺伝家系群では24%に、ランダム家系群では12%に難聴関連変異が認められた。変異の中で最も多かったのは1555A>G変異 (24例)、次いで827A>G変異 (11例)、3243A>G変異 (9例) の順であった。また、今までに報告のない難聴関連変異も10種類認められた。(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した。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な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。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、病態として推測される循環障害など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。また遺伝子バンクに集積された臨床データについても併せて解析を実施した。(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った。*Sirt3*遺伝子のSNPs解析の結果、rs4758633多型が高音域の聴力障害と関連していることが示唆された。

IV. 急性感音難聴の病態と臨床像に関する研究

(1) Vogt-小柳-原田病(以下原田病)の臨床像について検討した。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。原田病 71 例 142 耳を対象とした検討では初診時の 5 周波数平均聴力レベルが 25dB を超えるものは全体の 46%であった。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。ステロイドの全身投与によって、75%の症例で聴力は改善したが、聴力が改善しない症例に対するサルベージ治療として鼓室内ステロイド注入療法を行った。対象となった 9 症例のうち 3 症例で聴力の改善を認め、ステロイド全身投与で効果が乏しい症例に対しては試みる価値があると考えられた。原田病症例 45 例 86 耳による検討では、73%に聴力レベル低下を、29%に眼振を認めた。長期経過観察しえた 18 例 34 耳において、15%で難聴が不変であり、3%で難聴が変動していた。(2) 小児サイトメガロウイルス感染症について検討した。先天性 CMV 感染症と診断された小児難聴例において、難聴発症の時期、聴力経過を調査し、CMV 感染のスクリーニングの意義、聴力フォローアップの必要性について考察した。(3) 2006 年 1 月から 2011 年 6 月に東京医科歯科大学耳鼻咽喉科で聴性脳幹反応 (ABR) を施行した 1011 例のうち、語音弁別能検査で片耳あるいは両耳の語音弁別能が 60%以下であった症例の中で、DPOAE を検出した 8 例を検討した。性別は男性 2 例、女性 6 例、一側例は 6 例、両側例は 2 例あった。平均年齢は 40.4 歳で、年齢分布は 9-64 歳であった。一側例 6 例中、小脳橋角部腫瘍が 2 例、機能性難聴が 1 例、原因不

明が 3 例あり、両側例は癌性髄膜症が 1 例、原因不明が 1 例と疾患、病態は様々であった。突発性難聴 20 例を対象に、純音聴力が固定すると予想される発症後 1 カ月以降における語音弁別能、ABR、THI の変化を検討した。発症 1-3 カ月後、6-8 カ月後、11-13 カ月後の平均聴力レベルに有意差は認められず、純音聴力は 1-3 カ月後の時点で固定していると考えられた。語音弁別能は、発症 1-3 カ月後から 11-13 カ月後の間に有意に回復し、4 例は 20%以上の語音弁別能の回復を示した。発症 1-3 カ月後から 11-13 カ月後の間で、ABR 所見に有意差は認められなかったが、THI スコアは有意に回復していた。突発性難聴純音聴力固定後、遅発性に語音弁別能の回復を認める症例が存在する。

V. 急性感音難聴診断のための画像診断法確立:

(1) 7T-MRI を用いて内耳動脈の撮像を試みた。健聴者 13 例、突発性難聴 8 例を対象として 7T-MRI による内耳動脈の評価を試みた。内耳動脈は健聴で 95.5%、突発性難聴では 100%で描出された。7T-MRI による内耳動脈の描出率は高く、突発性難聴における内耳動脈の評価が可能ことが確認できた。突発性難聴では内耳動脈レベルでの循環障害は確認できなかった。(2) 急性低音障害型感音難聴の内耳 MRI 水腫所見について検討した。急性低音障害型感音難聴 (ALHL) の病態には内リンパ水腫が強く関わっていることが推測されている。近年、ガドリニウム造影剤静注もしくは鼓室内投与後の MRI で内リンパ水腫が描出できるようになってきた。しかしながら今まで ALHL と MRI 上の内リンパ水腫の有無の関連をまとめ

て検討した報告はない。そこで今回我々はALHL患者についてMRIでの内リンパ水腫の程度の評価を行った。その結果、ALHLでは、高率に蝸牛・前庭内リンパ水腫が認められること、健側に比較して患側で高率に蝸牛内リンパ水腫を認めることが明らかになった。(3) Optical Coherence Tomographyを用いた内耳画像診断法の可能性について検討した。Optical coherence tomographyを用い、モルモットの摘出蝸牛を脱灰して観察したところ、蝸牛軸以外の組織(血管条、ラセン靭帯、コルチ器など)の詳細な観察が可能であり、側壁の萎縮、コルチ器の変性、内リンパ水腫が確認できた。高速撮影が可能なNikon A1R共焦点顕微鏡を基盤とした生体内リアルタイム共焦点顕微鏡を構築し、内耳有毛細胞のin vivoイメージングが可能となった。

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。その結果、現時点ではSalvage治療としてのステロイド鼓室内注入療法は有意に聴力を改善するが、実用聴力まで改善する症例は限られており、薬剤投与のタイミングや投与する薬剤をさらに検討する必要がある。

(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解析、終了した。(3) 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した。(4) 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、バゾプレッシン、バラシクロビル、水素水の臨床試験を行い、その治療成績

を評価した。突発性難聴 grade4 新鮮例に対して、通常のステロイド治療に加えたエダラボン鼓室内投与療法を行なった研究ではその有効性は明らかでないが、有害事象は発生していない。今後症例を重ねて研究を進めていく予定である。

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）一側性のことが多いが、両側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。

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

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

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)

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班および新診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班、2012年改訂)

1. 確実例

下記項目のうちいずれかを満たすもの

(1) 顕微鏡、内視鏡などにより中耳と内耳の間に瘻孔を確認できたもの。瘻孔は蝸牛窓、前庭窓、骨折部、microfissure、奇形、炎症などによる骨迷路破壊などに生じる。

(2) 中耳からCochlin-tomoprotein (CTP) が検出できたもの。

2. 疑い例

下記項目のような外リンパ瘻の原因・誘因があり、難聴、耳鳴、耳閉感、めまい、平衡障害などが生じたもの。

(1) 外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙症候群）、中耳・内耳手術など。

(2) 外因性の圧外傷（爆風、ダイビング、飛行機搭乗など）

(3) 内因性の圧外傷（はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど）

3. 参考

(1) 明らかな原因・誘因がない例 (idiopathic) がある。

(2) 下記の症候・検査所見が認められる場合がある。

1) 「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。

2) 発症時にパチッなどという膜が破れるような音 (pop音)を伴う。

3) 外耳・中耳の加圧・減圧などでめまいを訴える。または眼振を認める

4) 画像上、迷路気腫、骨迷路の瘻孔など外リンパ瘻を示唆する所見を認める。

5) 難聴の経過が急性、進行性、変動性、再発性などである。

6) 聴覚異常を訴えず、めまい・平衡障害が主訴である。