

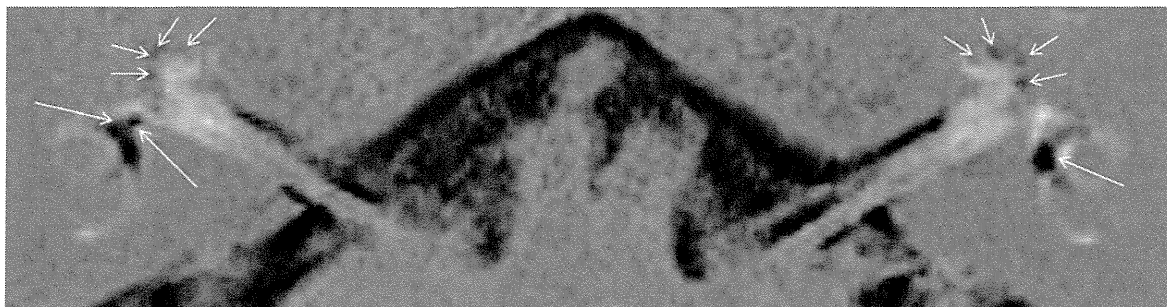
表 3. 確実例・準確実例での水腫の比較

	ALHL 全体 (n=25)	確実例 (n=18)	準確実例 (n=7)	p value 確実例 vs. 準確実例
蝸牛水腫				
著明	15 (60.0%)	10 (55.6%)	5 (71.4%)	p=0.599
軽度	8 (32.0%)	6 (33.3%)	2 (28.6%)	
なし	2 (8.0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	
前庭水腫				
著明	16 (64.0%)	13 (72.2%)	3 (42.8%)	p=0.339
軽度	6 (24.0%)	3 (16.7%)	3 (42.8%)	
なし	3 (12.0%)	2 (11.1%)	1 (14.3%)	

表 4. 患側と健側の水腫の比較

	患側 (n=20)	対側 (n=20)	p value 患側 vs. 対側
蝸牛水腫			
著明	13 (65.0%)	7 (35.0%)	p=0.003
軽度	5 (25.0%)	1 (5.0%)	
なし	2 (10.0%)	12 (60.0%)	
前庭水腫			
著明	13 (65.0%)	9 (45.0%)	p=0.357
軽度	4 (20.0%)	8 (40.0%)	
なし	3 (15.0%)	3 (15.0%)	

図1. ガドリニウム静注4時間後の中内耳MRI所見



左 ALHL 症例のガドリニウム静注4時間後の内リンパ水腫MRI。両側に蝸牛内リンパ水腫を認め(短い矢印)、患側(左耳)でより著明であった。本症例では両側の前庭水腫も認められた(長い矢印)。

## 突発性難聴における 7T-MRI を用いた内耳動脈の評価

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： 川岸和朗（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者： 工藤與亮（先端医療研究センター・超高磁場 MRI 診断・病態研究部門）  
佐々木真理（先端医療研究センター・超高磁場 MRI 診断・病態研究部門）

### 研究要旨

健聴者 13 例（対照）、突発性難聴 8 例を対象として 7 T-MRI による内耳動脈の評価を試みた。内耳動脈は健聴例 13 例、26 耳中 25 耳（95.5%）、突発性難聴 8 例、16 耳中 16 耳（100%）で描出された。7 T-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。突発性難聴の評価症例数は 8 例と少ないが、内耳動脈レベルでの循環障害は確認し得なかった。

### 研究目的

突発性難聴の想定される病因の一つに内耳循環障害が挙げられているがこれまでに内耳の血行障害を画像的に評価した報告はみられない。これは内耳の end artery である内耳動脈は血管径が 0.2mm-0.9mm と細く、従来の画像診断では描出されないためである。近年、臨床研究に導入された 7 T-MRI は 0.1mm-0.2mm の血管が描出可能であり、内耳動脈の評価が可能と考えられる。

今回、健聴者 13 名、突発性難聴 8 名を対象として 7 T-MRI による内耳動脈の評価を試みた。

### 研究方法

撮影は岩手医科大学矢巾キャンパス内に設置された超高磁場 MRI 先端研究所で行われた。使用機器は GE 社製の Discovery MR950 7 T を用いた。32-channel surface coil を用い、3D TOF-SPGR 法で撮影した。対象は対照群として耳疾患の既往

のない聴覚健常者の成人ボランティア 13 例（男性 8 例、女性 5 例：年齢 22～40 歳、平均年齢 28.3 歳）、突発性難聴 8 例（男性 3 例、女性 5 例：年齢 25～67 歳、平均年齢 46.3 歳）である。造影剤はガドリニウム（オムニスキャンシリンジ®）を用い、0.2ml/kg で静注投与し、撮影した。

撮影条件は以下の通りである。

Slice 幅：0.6mm (0.3mm overlap)

512 x 384 matrix

FOV: 12x12

TR / TE : 19 / 4.4

2NEX

Flip Angle 15°

Acquisition time: 20 分 49 秒

患側は右側が 4 耳、左側が 4 耳であり、発症から撮影までの期間は 13 日～43 日、平均 24 日であった。全症例が撮影時には聴力の改善傾向を認めていた。

（倫理面への配慮）

本研究は岩手医科大学倫理委員会で承認を得たうえで行われた。対象者には研究内容を十分に説明し同意を得た。また、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

内耳動脈は対照群 13 例、26 耳中 25 耳 (95.5%)、突発性難聴 8 例、16 耳中 16 耳 (100%) で描出され、両群の描出率に差は認められなかった。

図 1 に対照群の症例 1、図 2 に突発性難聴症例 1 の画像を示す。いずれも両側の内耳動脈が描出されていることがわかる。

突発性難聴全 8 例の内訳を表 1 に示した。

## 考察

7 T-MRI を用いることで、これまで 3 T-MRI では描出が困難であった 50~200  $\mu$  m の微細な脳血管の撮像が可能となってきた。内耳動脈も同様に非常に細い動脈であるため、内耳動脈の血行障害を評価するには 7 T-MRI が必須と考えられる。今回の結果から、7 T-MRI により対照群、突発性難聴群ともほぼ全例で内耳動脈が描出できることが確認できた。突発性難聴群で患側と健側の差がみられなかったこと、全例で患側の内耳動脈が描出されたことから突発性難聴では内耳動脈レベルでの血行障害は少ないものと推測される。しかし、全例発症から 13 日以上経過した、聴力の回復時での撮影であるため、発症時点での病像を反映したものではない。この点も含め、今後も引き続き症例を集積し、検討していく予定である。

## 結論

7 T-MRI (3D TOF-SPGR 法) により内耳動脈は健聴者 13 例、26 耳中 25 耳 (95.5%)、突発性難聴 8 例、16 耳中 16 耳 (100%) で描出し得た。7 T-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なが確認できた。

## 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

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

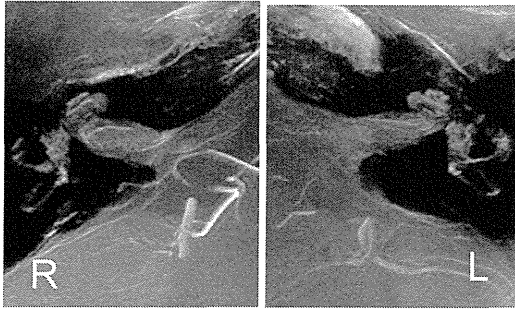


図1 (男性 30歳 右耳)

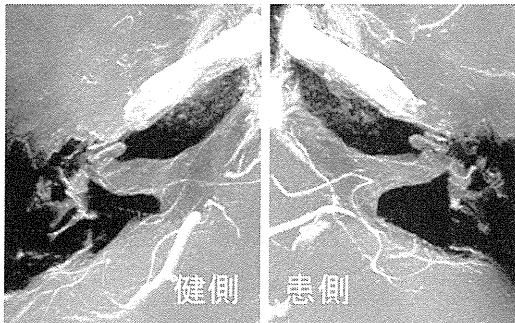


図2 (男性 28歳 左耳)

## 突発性難聴例の描出率

No.	症例	迷路動脈(患側は太字)	
1	25歳、女性 (45dB→23dB)	右 (+)	左 (+)
2	63歳、男性 (77dB→65dB)	右 (+)	左 (+)
3	25歳、女性 (75dB→29dB)	右 (+)	左 (+)
4	36歳、女性 (100dB→60dB)	右 (+)	左 (+)
5	56歳、女性 (106dB→72dB)	右 (+)	左 (+)
6	67歳、男性 (99dB→11dB)	右 (+)	左 (+)
7	34歳、男性 (75dB→20dB)	右 (+)	左 (+)
8	65歳、女性 (106dB→76dB)	右 (+)	左 (+)

**描出率: 16耳 / 16耳 (100%)**

## 急性高度難聴に関する調査研究

分担研究者：山嵜達也（東京大学医学部附属病院 教授）

### 研究要旨

Optical coherence tomography (OCT) 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。サイトメガロウイルス感染による先天性高度難聴児の特徴を明らかにした。

### 研究目的

- 1) Optical coherence tomography (OCT) は非侵襲的に生体の内部構造を観察することができる。この技術の応用によりヒト生体の蝸牛内部構造の変化を観察可能にし、感音難聴の解析に用いられるようにする。
- 2) 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* イメージングを可能にする。
- 3) サイトメガロウイルス感染による先天性高度難聴児の特徴を明らかにする。

### 研究方法

- 1) OCT は非侵襲的に生体の内部構造を観察することができ、解像度は  $10\mu\text{m}$  であり、CT、MRI と比べ非常に高い。ヒトの応用の前に、動物実験でどこまで解析可能か検討した。まず正常モルモット蝸牛を観察し、次にアミノグリコシド系薬剤投与で内耳障害を起こした動物、および内リンパ嚢凝固をした動物を観察した。蝸牛を摘出し、ホルマリンで固定後 EDTA で脱灰して OCT にて観察した。さらにパラフィンに包埋し、切片を作成して対比した。
- 2) 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* イメージングを行う。Ventral approach より頂回転を露出し、カルシウム指示薬、膜電位感受性蛍光色素、活性酸素指示薬などを直接滴下し、音刺激あるいは電気刺激による有毛細胞の脱分極、膜電位の変化を記録した。

- 3) 当科小児難聴外来を難聴疑いで紹介受診した症例のうち、インフォームド Consent の上で両親から同意を得た症例の臍帯からサイトメガロウイルスを PCR で検出した。サイトメガロウイルス陽性児の特徴について検討を加えた。

### 倫理面への配慮

本研究では非侵襲性の検査を基本とし、通常臨床の一環として行うため、検査に関して特別な不利益は生じない。研究計画は倫理委員会の承認を得ている。動物実験の計画も東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の許可を得ている。動物実験では NIH の実験動物に関するガイドライン、東京大学の実験動物の取り扱いに関する規定に従い、使用する動物数が最小限となるよう実験計画を工夫している。また対象となる動物が不快、苦痛を感じないように最大限の留意を払う。な

お研究参加者は全員東京大学医学系研究科動物実験講習会を受講済みである。

## 研究結果

1) 正常モルモットでは、蝸牛脱灰操作により OCT の観察で蝸牛軸以外の内部構造（側壁、コルチ器、ライスネル膜など）は全回転において明瞭に観察することができた。正常耳の組織では基底板の歪みやライスネル膜のひだなどのアーチファクトが見られたが OCT ではそのような所見は無かった。内リンパ嚢を凝固した動物では4週間後に摘出したが、組織所見では内リンパ水腫を全回転に認め、それは OCT でもきれいに観察できた。エタクリン酸とカナマイシンで聳にした動物ではコルチ器の変性が組織所見で観察でき、OCT でも同様の所見であった。ストレプトマイシンを蝸牛灌流して4週経った動物ではコルチ器は平坦化し、血管条を含む側壁も萎縮していたが、OCT でもこの所見がきれいに観察された。

2) 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は構築でき、内耳有毛細胞の *in vivo* イメージングが可能となった。頂回転を露出したところ、有毛細胞の同定は可能であり、頭部を固定することで呼吸のアーチファクトをほぼ除去できた。また音響刺激による基底板振動も観察できた。活性酸素支持薬を投与してアミノ配糖体を与えたところ、活性酸素の産生が確認された。またカルシウム指示薬、膜電位感受性蛍光色素を滴下したところ、音響刺激により外有毛細胞内のカルシウム濃度が上昇することが観察された。

3) サイトメガロウイルス陽性児は総計 25 例であり、聴力進行・変動あり 14 例、変動なし 9 例、聴力正常 2 例であった。難聴の進行は 2 歳以下に 7 割と多く見られた。頭部 MRI での異常は 12 例にみられ、重複障害は 6 例に見られた。18 例が最終的に人工内耳を

装着し、3 例は補聴器を装着している。4 例は難聴が軽度か正常聴力であり、経過観察中である。

## 考察

Optical coherence tomography(OCT)は非侵襲的に生体の内部構造を観察することができる。その解像度は 10 $\mu$ m であり、CT、MRI と比べ非常に高い。これまでに内耳に対して使用したいくつかの報告があるが、蝸牛組織の内部構造を描出することは限定的であった。我々は脱灰という方法を用い、モルモットの蝸牛においてはアーチファクトを押さえて蝸牛内部構造の観察ができること、コルチ器や側壁の変性、内リンパ水腫などの病変も的確に観察できることを示した。今後はさらに特殊な観察用カメラを作成し、生体でリアルタイムに内部構造の変化を観察することを検討したい。

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は内耳の状態を *in vivo* でイメージングできるという極めて大きなメリットがあるが、これまで成功したという報告は無い。今回我々は内耳有毛細胞の *in vivo* イメージングに成功したが、これは大きな一歩である。今後特殊な指示薬を用い、音情報の伝達における未知の情報を得ることが期待できる。

## 結論

OCT 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。サイトメガロウイルス感染による先天性高度難聴児の特徴を明ら

かにした。

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M, Altschuler RA. Frontier in the treatment of hearing loss. LePrell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) Noise-induced hearing loss: Scientific advances. Springer Handbook of Auditory Research 40. pp. 339-367, 2012.

Yasui T, Iwasaki S, Sugasawa K, Sakamoto T, Kashio A, Suzuki M, Kakigi A, Yamasoba T. Admittance tympanometry with 2-kHz probe tones in patients with low-frequency hearing loss. Laryngoscope. 2012;122:2252-5.

Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukawa K, Kondo K, Sato Y, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T. Topical application of the antiapoptotic TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity. Gene Ther. 2012;19(12):1141-1149

Fujimoto C, Murofushi T, Sugasawa K, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of postural stability using foam posturography at the chronic stage after acute unilateral peripheral vestibular dysfunction. Otol Neurotol. 2012;33:432-6.

Okada K, Ishimoto S, Fujimaki Y, Yamasoba T. Trial of chinese medicine wu-ling-san for acute low-tone hearing loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2012;74:158-63. .

Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, Cabral H,

Nishiyama N, Kataoka K, Yamasoba T. Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs. J Control Release. 2012;157:112-7.

Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T. Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritegenesis and neuronal morphology. Cell Tissue Res. [Epub ahead of print]

Suzuki M, Iwamura H, Kashio A, Sakamoto T, Yamasoba T. Short-term functional and morphological changes in guinea pig cochlea following intratympanic application of Burow's solution. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012;121:67-72.

Takeda T, Takeda S, Egami N, Kakigi A, Nishioka R, Yamasoba T. Type 1 allergy-induced endolymphatic hydrops and the suppressive effect of leukotriene receptor antagonist. Otol Neurotol. 2012;33:886-90.

Kagoya R, Shinogami M, Kohno M, Yamasoba T. Distortion-Product Otoacoustic Emission Tests Evaluate Cochlear Function and Differentiate Cochlear and Vestibular Schwannoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012. [Epub ahead of print]

Iwasaki S, Nakajima T, Chihara Y, Inoue A, Fujimoto C, Yamasoba T. Developmental changes in the expression of Kv1 potassium channels in rat vestibular ganglion cells. Brain Res 1429: 29-35, 2012  
山岨達也. 急性感音難聴. 今日の治療方針 2012. 医学書院 1253-1255, 2012

山岨達也. 疾患と病態生理. 老人性難聴. JOHNS 28: 113-119, 2012



## 学会発表

山嵜達也. 耳の老化とアンチエイジング：酸化ストレス、ミトコンドリア. 第22回日本耳科学会

柿本章伸、山下真司、田久保勇也、樫尾明憲、江上直也、牛尾宗貴、坂本幸士、山嵜達也. Optical Coherence Tomography を用いた蝸牛形態の検討. 第22回日本耳科学会

樫尾 明憲、安達のどか、尾形エリカ、赤松裕介、山嵜達也. 当科における先天性サイトメガロウイルス感染症に伴う難聴症例 第22回日本耳科学会

鴨頭 輝、樫尾 明憲、尾形エリカ、赤松 裕介、狩野章太郎、坂本 幸士、柿木 章伸、岩崎 真一、山嵜達也. 内耳奇形症例に対する人工内耳埋め込み術の検討 第22回日本耳科学会

坂本 幸士、樫尾 明憲、狩野章太郎、柿木章伸、山嵜達也. 先天性外耳道狭窄症の術後長期聴力に対する予後因子に関する二項ロジスティック回帰分析による検討 第22回日本耳科学会

岩崎 真一、井上 亜希、千原 康裕、山嵜達也. ラット前庭神経節細胞の神経栄養因子に対する反応の変化：trk B, trk C, p75NTR の日齢変化に関する検討 第22回日本耳科学会

赤松裕介、尾形エリカ、山嵜達也. 早期人工内耳装用小児例における聴性行動と音声発話行動の経時的変化. 第57回日本聴覚医学会

浅沼聡、安達のどか、坂田英明、山嵜達也、加我君孝. 蝸牛神経低形成. 第57回日本聴覚医学会

越智篤、古川茂人、狩野章太郎、山嵜達也. 子音の音源定位の異常を訴える無難聴の1症例. 第57回日本聴覚医学会

赤松裕介、尾形エリカ、山嵜達也. 人工内耳装用者の単音節聴取能の検討. 第57回日本音声言語医学会

山嵜達也. カロリー制限の老人性難聴予防効果 第12回日本抗加齢医学会

山嵜達也. 小児に対する人工内耳の抱える諸問題. 大阪人工内耳フォーラム. 2012

Tatsuya Yamasoba, Ken Ito, Akinori Kashio, Takuya Yasui, Nodoka Asanuma, Hideaki Sakata, Katsumi Doi, Kozo Kumakawa, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu. Factors that influence speech and language development in deaf Japanese children after cochlear Implantation. Collegium ORLAS

浅沼聡、安達のどか、横田進、坂田英明、山嵜達也、加我君孝. 新生児期から乳児期の軽・中等度難聴の検討. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会

赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、狩野章太郎、加我君孝、山嵜達也. 小児人工内耳装用者における環境音聴取能の検討. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会

樫尾明憲、尾形エリカ、赤松裕介、安達のどか、狩野章太郎、山嵜達也. 一定の補聴効果を認めた上で5歳以降に人工内耳を施行した先天性重度難聴児4例の検討. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会.

安達のどか、浅沼聡、横田進、坂田英明、山嵜達也、加我君孝. 先天性難聴児の聴力改善群における ABR 波形と特徴. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会

今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼聡、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一. 難聴の進行を認めた GJB2 遺伝子変異の4例. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会

知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 突発性難聴に対するステロイド鼓室内注入療法の現況

分担研究者：暁 清文（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

共同研究者：岡田昌浩（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

共同研究者：高木太郎（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

共同研究者：白馬伸洋（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

共同研究者：羽藤直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

### 研究要旨

突発性難聴に対し、Salvage 治療としてステロイド鼓室内注入療法を行った 32 例 32 耳を対象にその聴力改善に対する効果について検討した。

聴力は初期治療終了時より 19.1dB 改善し、コントロール群の 3.2dB の改善と比較し有意に聴力が改善していた。聴力が 20dB 以上改善したのは発症から 20 日以内に鼓室内注入療法を開始した症例であった。最終的に平均聴力レベルが 40dB 未満となったのは 5 例（15.6%）であった。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と思われた。

### 研究目的

突発性難聴に対し、いまだエビデンスが確立された治療法は存在しない。そのため、過去の治療成績を参考に、副腎皮質ステロイドを中心に血管拡張薬や循環改善薬などが投与されることが多いが、その効果は十分ではない。一方、ステロイド薬を鼓室内に投与することで、全身投与に比較してより高濃度の薬剤が内耳に移行する<sup>1)</sup>とされており、近年、全身投与に変わる新たな治療法として注目されている。本検討では、ステロイド全身投与で聴力が改善しなかった症例に対し、Salvage 治療としてステロイド鼓室内注入療法を行い、その治療成績について検

討した。

### 対象・方法

H18 年 4 月から、H23 年 10 月の間、突発性難聴にて当科を受診し、発症 2 週間以内にステロイド全身投与による治療（初期治療）を開始したにも関わらず、聴力が「治癒」に至らなかった症例のうち、ステロイド鼓室内注入療法の同意が得られた症例を対象とした。

鼓室内注入は鼓膜麻酔後にカテラン針にて鼓膜を穿刺し、デキサメタゾンを 0.3ml～0.5ml 程度鼓室内へ注入した。注入は仰臥位で行い、注入後、約 30 分間、注入側耳を上向きにし、嚔下を禁止した。注入

は週に1回、合計3回施行した。

ステロイド全身投与終了後の聴力と、鼓室内注入療法終了後の聴力固定時の聴力を比較した。コントロール群として、H12年4月からH18年3月の間、突発性難聴で当科へ入院加療した症例の内、初診時聴力がGrade2~4で、発症2週間以内に治療を開始しており、ステロイド投与終了時の聴力変化が30dB未満であった58例58耳のうち、年齢、めまいの有無、初診時聴力をマッチングさせた症例を用いた。

## 結果

Salvage治療としてステロイド鼓室内注入療法を行った症例は32例、32耳であった。性別は男性18例、女性14例、年齢は17歳から79歳で平均年齢は54.1歳であった。患側は右14耳、左18耳、めまいを伴っていた症例が17例、無かった症例が15例であった。初診時のGradeはGrade2が2例、Grade3が16例、Grade4が14例、発症から初期治療開始までの期間は1日から10日、平均3.6日、発症から鼓室内注入療法までの期間は8日から46日、平均15.0日であった。コントロール群は58例58耳のうち、年齢などをマッチングさせた32例32耳を抽出した。

聴力は、鼓室内注入療法群において、初期治療終了時の平均聴力レベルが77.1dBであったものが、聴力固定時には58.0dBとなっており、19.1dB改善していた。コントロール群は初期治療終了時の

平均聴力レベルが74.9dBであり、聴力固定時は71.7dBと、3.2dBの改善にとどまっていた。鼓室内注入療法を行った群の方が有意に聴力が改善していた ( $p < 0.05$ )。発症から鼓室内注入療法開始までの日数と聴力改善を検討すると、20dB以上聴力が改善した症例は全て20日以内に注入療法を開始していた。ステロイド鼓室内注入療法を行った32例のうち、最終的に平均聴力レベルが40dB未満となったのは5例(15.6%)であった。

合併症として鼓膜穿孔を2例に認めた。

## 考察

突発性難聴に対するステロイド鼓室内注入療法はSalvage治療として用いる方法、初回治療(単独治療)や、ステロイド全身投与と同時にを行う方法が報告されている。その中で、Salvage治療の報告が最も多く、有意に聴力が改善すると報告されている。ただし、多くの文献で10-20dBの改善にとどまっており、どれだけ臨床的意義をもつかという議論もある<sup>2)</sup>。本検討においても、コントロール群と比較してステロイド鼓室内注入療法群は有意に聴力が改善していたが、実用聴力レベルまで改善した症例は限られていた。一方、初回治療としてステロイド鼓室内注入療法を行った報告もあり、単独治療ではステロイド全身投与と同等の効果があるとされている。しかし、数%の症例で薬剤が内耳へ移行しないと言われている<sup>3)4)</sup>。また、ステロイド全身投与と同時

に鼓室内注入療法を行う報告も散見されるが、まだ十分なエビデンスはない。鼓室内注入療法は突発性難聴に対する有効な治療法の一つと考えられるが、そのタイミングや投与する薬剤の種類も含め、さらに検討する必要があると思われる。

## 結論

突発性難聴に対する 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したが、その効果は限定されていた。

## 参考文献

1. McCall AA, Swan EE, Borenstein et al. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear* 2010; 31: 156-65.
2. Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 45: 534-43.
3. Alzamil KS, Linthicum FH Jr. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol*

*Rhinol Laryngol* 2000; 109: 30-2.

4. Yoshioka M, Naganawa S, Sone M et al. Individual differences in the permeability of the round window: evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear. 2009; 30: 645-8.

## 健康危険情報

なし

## 研究発表

1. 論文発表  
未発表
2. 学会発表  
未発表

## 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

[付図説明]

図1 発症から鼓室内注入療法開始までの日数と聴力変化

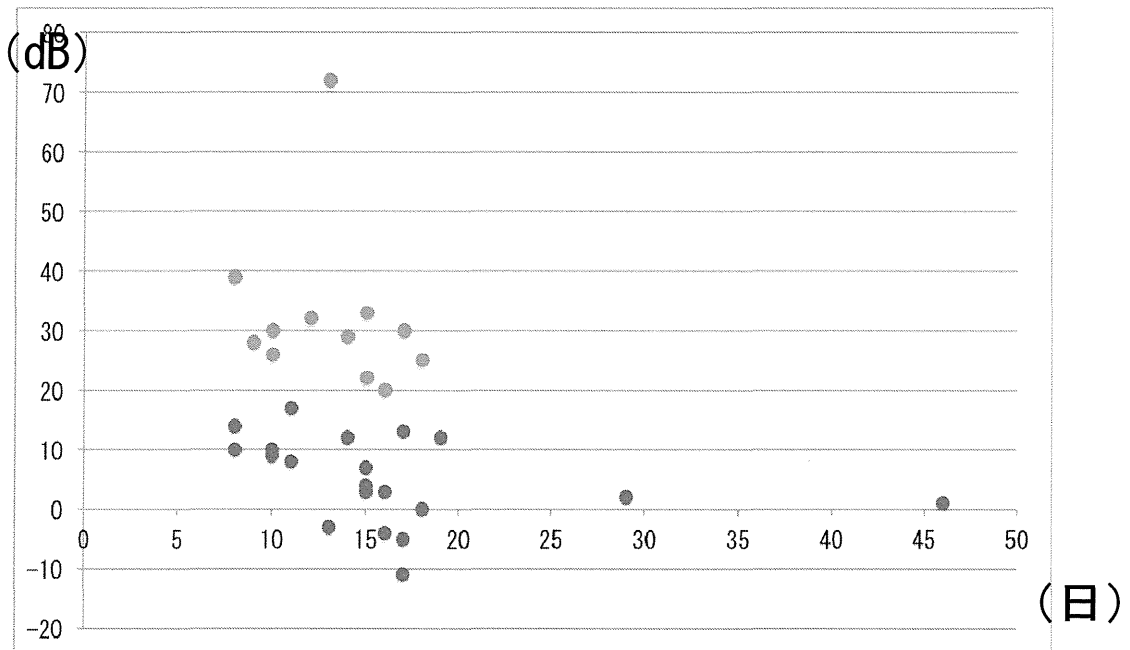
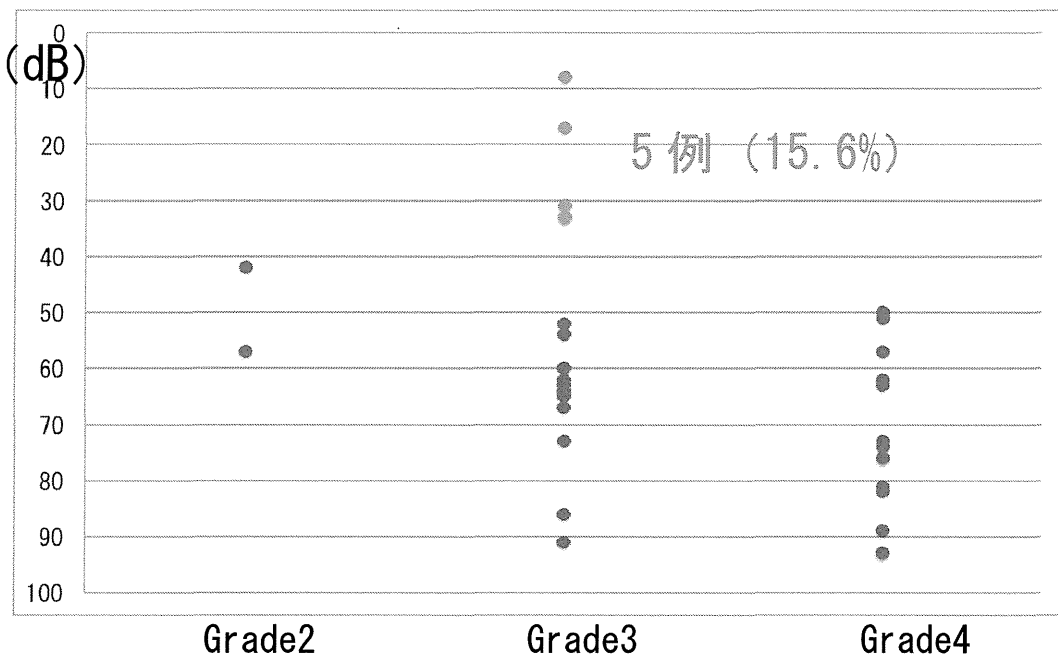


図2 初診時 Grade と最終平均聴力レベル



## 突発性難聴 grade4 に対するエダラボン鼓室内投与の検討

分担研究者：岡本牧人（北里大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：渡辺裕之（北里大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：佐野 肇（北里大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：大橋健太郎（北里大学耳鼻咽喉科）  
共同研究者：猪 健志（北里大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

突発性難聴 grade4 症例の新鮮例に対して、通常のスステロイド治療に加えたエダラボン鼓室内投与を 2012 年 5 月より当院で開始した。症例数は現在のところ 8 症例である。現時点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 15 症例を目標にして、研究を進めていく予定である。

### 研究目的

突発性難聴は 40～50 歳代に好発し、急激に発症して高度の感音難聴をきたす疾患であり、我が国では年間約 3 万 5000 人が罹患する。この疾患の原因は未だ不明であり、炎症、虚血などの病態が仮説としてあげられている。治療法に関しては唯一ステロイド剤が二重盲検試験において有効であったというエビデンスが得られているが、それ以外の薬剤の有効性は確立されていない。また、ステロイド剤においても高度難聴例では有効性が低いことが報告されている。その治癒率は 50% 未満である。その中でも聴力障害が特に高度の症例では（聴力レベルで 90dB 以上）その治癒率は 10% に満たず、有効な治療法の開発が求められている。エダラボンは活性酸素除去剤として開発された薬剤である。内耳虚血、内耳毒性薬物、音響障害などによる内耳障害には活性酸素が増悪因子としてはたらいており、動物実験においてエダラボンは内耳保護効果を有することが報告されている。脳梗塞治療薬として開発された活性酸素除去剤であるエダラボンを従来行っている治療法に加えることにより、難治性の突発性難聴高度障害例の治療成績を改善できるかどうかを検証する事を目的とする。

### 研究方法

2012 年 5 月から 5 年間の予定で前向き臨床研究を開始した。

選択基準としては、1) 突発性難聴発症後 3 日以内に入院治療を開始できる症例 2) 20 歳以上の症例 3) 初診時の 250 から 4000Hz の 5 周波数平均聴力が 90dB 以上の症例 4) 本治療の施行に関し十分なインフォームドコンセントが得られた症例とし、突発性難聴 grade4 新鮮例に対して施行した。除外基準としては、1) 突発性難聴の既往、腎肝障害、心疾患および重篤な基礎疾患を有する症例、2) エダラボンに対する過敏症の既往のある患者、3) 妊婦、授乳婦または妊娠の可能性のある患者、4) 本治療の施行に関し十分なインフォームドコンセントが得られない症例とした。

入院下で、エダラボン（ラジカット）0.3mg/1ml を 0.3～0.5cc 鼓室内に 1 日 1 回 7 日間投与とした。投与前に鼓膜前象限に鼓膜切開をおいた。投与量は、通常鼓室内に投与できる限界量を基準とした。投与後患者を仰臥位、患側耳上とし 30 分間嚔下禁止とした。

エダラボン鼓室内投与以外の治療は従来当科で施行している治療を行った。その内容は下記の通りである。

1) ステロイド剤(リンデロン) 一般名 ベタメタゾン 10 日間、漸減投与 2) プロスタジン 一般名 アルプロスタジ

ルアルファデクス 60 $\mu$ g7 日間点滴投与  
3) アデホスコーフ顆粒 一般名 アデ  
ノシン三リン酸ナトリウム内服 4) ビ  
タメジンカプセル 一般名 ビタメジン  
内服 5) ノイキノン 一般名 ユビデ  
カレノン内服 6) セルベックス 一般  
名 テプレノン内服。

5 周波平均聴力 $\geq 90$ dB <100dB、 $\geq$   
100dB <110 dB、110dB $\leq$ の3群に分け、  
予後不良因子であるめまいの有無により  
計6群に分類して聴力成績を調査した。  
聴力成績は厚生労働省急性高度感音難聴  
調査研究班の聴力回復の判定基準に基づ  
き行った。

本研究は北里大学病院倫理委員会の承認  
を得て施行されている。患者本人のイン  
フォームドコンセントを得ている。

## 研究結果

調査症例数は、現在8症例であり、男  
性6症例、女性2症例であった。平均年  
齢53.1歳(26歳~72歳)であった。以  
下の6群に分類した。

5 周波平均聴力 $\geq 90$ dB <100dB・めまい  
(+)群 症例数1

$\geq 90$ dB <100dB・めまい(-)群 症例  
数2

$\geq 100$ dB <110 dB・めまい(+)群 症  
例数1

$\geq 100$ dB <110 dB・めまい(-)群 症  
例数0

110dB $\leq$ ・めまい(+)群 症例数4

110dB $\leq$ ・めまい(-)群 症例数0

結果は①群は著明回復1例、②群は治癒2  
例、③群は著明回復1例、⑤群は著明回  
復3例、不変1例であった。

これまでの症例で、エダラボンを鼓室内  
投与することによる、鼓膜穿孔や肝腎障  
害等の副作用は認められていない。

## 考察

突発性難聴の治療を推定される病態に  
対する治療を進めながら、効果と原因解  
明に結び付けようという動きが進められ  
ている。エダラボンもまた、活性酸素に

よる内耳障害を予防する目的で投与する  
こととした。まだ有効性は明らかでない  
が、有害事象の発生はなく症例数を重ね  
ることが必要であると思われた。

## 結論

突発性難聴 grade4 に対するエダラボン  
鼓室内投与の有効性の検討では未だ症例  
数が少ないために結論は出せないが、現  
在の進行状況から、大きな副作用や問題  
点は無く、引き続き症例を積み重ねて行  
くこととした。

## 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

## 外リンパ瘻診断に関する調査研究

研究協力者：池園哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科 教授）

### 研究要旨

急性感音難聴の多くは未だに原因不明であり、原因を特定して他疾患と鑑別することは困難であり、厚生省特定疾患調査研究班により作成された診断基準または診断の手引きが用いられている。これに対して外リンパ瘻は原因に基づく診断名である。内耳リンパ腔と周囲臓器のあいだに瘻孔が生じ、生理機能が障害される。瘻孔から外リンパが漏出すると、さらに症状が増悪、変動する。外リンパ瘻の症候は多彩であり確定診断は容易でなかったが外リンパ特異蛋白 CTP が見いだされたことで、生化学的、客観的診断が可能となった。本研究では厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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」に関する研究班との横断的研究によって外リンパ瘻の診断基準の見直しを行った。

### 研究目的

内耳リンパ腔と周囲臓器のあいだに瘻孔が生じ、生理機能が障害される疾患が外リンパ瘻（perilymphatic fistula）である。瘻孔は蝸牛窓，前庭窓，骨折部，microfissure，炎症などによる骨迷路破壊部，奇形などに生じる。瘻孔から外リンパが漏出すると，さらに症状が増悪，変動する。外リンパ瘻の症候は多彩であり確定診断は容易でなかった。これまでは中耳所見を手術的に確認して外リンパ漏出の有無を判断していたが，この診断法はきわめて主観的で、総量 150  $\mu$ L しかない外リンパの漏出を確認できるか，疑問視されていた。

我々は新たな診断マーカーを求めて内耳蛋白のプロテオーム解析を行った（文献 1）。その結果，遺伝性難聴の原因遺伝子 COCH の蛋白産物のアイソフォームを 4 つ同定し（文献 2），CTP（cochlin-tomoprotein）が外リンパ特異的蛋白であることを見いだした。CTP は室

温放置や凍結融解の影響を受けにくい安定した蛋白であり，診断マーカーとしては理想的な蛋白である。感音難聴の多くでは未だ有効な治療法は確立されていないが，発症早期の突発性難聴をはじめとする急性感音難聴は完治しうる感音難聴であり，耳鼻咽喉科の日常臨床の最前線ではその鑑別診断は極めて重要である。本研究の目的は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の班研究間の横断的研究によって外リンパ瘻の診断基準の見直しを行うことである。

### 研究方法

厚生省特定疾患調査研究班により 1983 年にはじめて作成された外リンパ瘻の診断基準は、1990 年に一度改訂された。

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、1990 年度改訂）

#### 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、または両者より外リンパ、あるいは髄液の漏出を確認できたもの。または瘻孔を確認できたもの。

## 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る、鼻かみ、努責、潜水、飛行機旅行などの誘因がある。

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：再発することもある。

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。

今回、CTP が外リンパ瘻診断の有力な新規診断マーカーとして臨床応用が可能であることが明らかとなったことから、診断基準の見直しを行った。

(倫理面への配慮)

特になし

## 研究結果

昨年度、外リンパ瘻診断基準 (案1) を作成し、その結果からさらに外リンパ瘻診断基準 (案2) を作成した。

-----0-----0-----

特発性外リンパ瘻診断基準 (案1) (厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班および新規診断マーカーCTP を用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班、急性高度難聴調査研究班 2012年 改訂)

1. 確実例 (又は診断基準項目) 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部などに生じる。

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

## 2. 疑い例

外リンパ瘻の症状、経過、検査所見について以下に該当するものを疑い例とする。

A 突発的、または数日間の経過で発症する場合がある。

B 難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などの症状が短期間に変動する場合がある。

C 蝸牛、末梢前庭障害の程度は様々であり、明らかな異常が認められないものから、高度機能障害までである。

D 下記の症候が認められる場合がある。

・「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。

・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。

・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。

・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。

-----0-----0-----

外リンパ瘻診断基準案 平成 25 年 1 月  
(案 2)

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

#### 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部に生じる。

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

#### 2. 疑い例

下記項目の外リンパ瘻の原因や誘因があり、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じたもの。

1) 側頭骨骨折などの外傷、中耳および内耳疾患(真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙症候群など)の既往または合併、中耳または内耳手術など。

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、誘因が無い例(idiopathic)がある。

(2) 下記の症候や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、中耳の加圧または減圧でめまいを訴える。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、耳鳴、耳閉塞感の経過は急性、進行性、変動性、再発性などであるが、聴覚異常を訴えずめまい・平衡障害が主訴の場合がある。

#### 考察

CTP 蛋白を用いた外リンパ瘻確定診断法は、突発性難聴やメニエール病など、特発性疾患が主であった内耳性難聴・めまいの「病因診断」を可能とし、その病態解明、原因に基づく治療を可能とする。この診断マーカーが臨床の現場で使用可能な検査であるかどうかを検討し、外リンパ瘻に関する用語や分類についても検討を加えてきた。そして平成 2 年に改定された外リンパ瘻診断基準について検討を加え改定作業を進めている。

外リンパ瘻の診断に関する問題の一つは用語の混乱にあった。そこで外リンパ瘻の原因・誘因を文献 3 に基づいて下記の通り 4 つのカテゴリに分類し、これを診断基準に盛り込んだ。今年度、最終案

を検証して外リンパ瘻診断基準（2012年改訂）として発表する予定である。

- 1 外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙など）、中耳・内耳手術など。
- 2 外因性の圧外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。（antecedent events of external origin）
- 3 内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど。（antecedent events of internal origin）
- 4 明らかな原因、誘因がないもの。（idiopathic）

今までカテゴリー2,3,4の外リンパ瘻は否定され、非難されてきた疾患である。とくに海外ではこの傾向が強い。わが国での診療、学会・論文報告はこのカテゴリーが実在することを示している。

従来はウェスタンブロット法による検査をおこなってきたが、より客観的な判定が可能となるエライザ法が開発され、平成24年12月から（株）エスアールエルが試験的に全国展開を実施した。ここでは、登録16施設の検査を行い、症例レジストリを実施し、その結果を検討中である。現在、体外診断薬申請へ向けて医師主導治験の準備を行っている。

治療法については異論が多く、国によって、または担当医によって意見が大いに異なる。国内においては、年間に数十例の特発性外リンパ瘻症例に手術をしている施設もあれば、まったく手術を行わない施設もある。さらに耳かきなどの中

耳外傷の症例報告もわが国からのものが最も多い。アブミ骨外傷の治療経験もおそらく日本が最も多いのではないかと推察されるが、手術適応をめぐっていまだに議論が尽きない。

外リンパ瘻の研究が最も進んでいる日本からの情報発信が、世界の患者さんにとってより良い診療に結び付くことが期待されている。

## 結論

本研究では厚生労働省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」との横断的研究によって外リンパ瘻の診断基準の見直しを行った。最終案を検証して外リンパ瘻診断基準（2012年改訂）として発表する予定である。

## 文献

1. Ikezono T, Omori A, Ichinose S, Pawankar R, Watanabe A, Yagi T Identification of the protein product of the Coch gene-hereditary deafness gene-as the major component of bovine inner ear protein. *Biochim Biophys Acta* 3: 258-265. 2001
2. Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun*, 314(2): 440-446. 2004
- 3 Meyerhoff WL. Spontaneous perilymphatic fistula: Myth or fact.

Am J Otol 1993 ; 14 (5) : 478-81.

## 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

##### 原著

1. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Oct 17.

2. Cochlin expression in the rat perilymph during postnatal development. Shiiba K, Shindo S, Ikezono T, Sekine K, Matsumura T, Sekiguchi S, Yagi T, Okubo K.

*Acta Otolaryngol.* 2012 Nov;132(11):1134-9.

#### 日本語

##### 原著

1. Perilymphatic oozer が疑われた CTP 陽性の耳性髄液漏症例 福田 潤弥, 合田 正和, 藤本 知佐, 池園 哲郎, 中川 尚志, 日比野 浩, 北村 嘉章, 阿部 晃治, 田村 公一, 武田 憲昭 *Otology Japan* 22 卷 3 号 Page274-279 (2012)

#### 総説

1. 疾患と病態生理 外リンパ瘻 新藤 晋, 池園 哲郎

*JOHNS*(0910-6820)28 卷 5 号 Page823-826 (2012)

2. 注意すべき急性感音難聴の鑑別診断

#### 外リンパ瘻

池園 哲郎 *JOHNS* 28 卷 5 号 Page733-736 (2012)

3. めまい診療 NAVI 外リンパ瘻・脳脊髄液減少症

池園 哲郎(埼玉医科大学 耳鼻咽喉科), 戸田 茂樹 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (0914-3491)84 卷 5 号 Page87-93 (2012)

### 2. 学会発表

堤内亮博, 中嶋博史, 八木聰明, 松田帆, 杉崎一樹, 林崇弘, 和田伊佐雄, 柴崎修, 新藤 晋, 中嶋正人, 加瀬康弘, 池園哲郎

聴力変動およびめまいの症状を伴わなかった正円窓からの特発性髄液耳漏の一例 : 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12 発表年月日 2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)

松田帆, 池園哲郎, 新藤 晋, 杉崎一樹, 堤内亮博, 中嶋正人, 和田伊佐雄, 林崇弘, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘

ELISA 法による CTP 蛋白検出検査 : 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12

発表年月日 2012. 5. 10 発表場所 新潟コンベンションセンター (朱鷺メッセ)

武市紀人, 今井聡, 福田篤, 福田諭, 池園哲郎

CTP 検査が唯一の陽性所見であった持続性漿液性耳漏を呈する外リンパ瘻の一例 : 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(新潟県新潟市) 2012. 5. 10-12