

表6. 突発性難聴の治療成績

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
初診時 Grade 2	80% 75%	15% 23%		
初診時 Grade 3	48% 45%	23% 26%	26% 26%	
初診時 Grade 4	14% 21%	16% 4%	46% 46%	23% 29%

初診時Grade2~4が固定時どのGradeになるか。

上段の数字が1972年、下段の数字が2012年。

表7. 突発性難聴全国推計受療患者数

	推計値	95%CI
1987年	16,750	13,900 ~ 19,600
1993年	24,000	21,000 ~ 27,000
2001年	35,000	32,000 ~ 38,000
2012年	3県で人口 10万人あたり 60.9 (95%CI: 57.6 - 64.2) 1億2800万人の日本で8万人くらい	

追加表

Criteria for diagnosis of sudden deafness.*

Main symptoms

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

For reference

1. Hearing loss (i.e., hearing loss of 30 dB or more over three consecutive frequencies)
 - a. Sudden onset of hearing loss, but may progressively deteriorate over 72 h
 - b. No history of recurrent episodes
 - c. Unilateral hearing loss, but may be bilateral at the 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 cranial nerve VIII

Definite diagnosis: all of the above main symptoms are present

*These criteria were established by the Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan in 2012.

分担研究者：岡本牧人（北里大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：佐野 肇、大橋健太郎、牧 敦子、渡辺裕之（北里大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴症例の固定期の症状について、その症状が残る要因や経時的な変化を検討するために、固定時の聴力、発症時年齢、経過年数との関係を検討し以下の結果を得た。

- ①治癒ないし軽度難聴にまで回復すると、聞こえづらさ、聞こえに対する不快感が残ることは少なかった。しかし耳鳴は治癒～軽度難聴のレベルでも頻度は減少していなかった。
- ②発症年齢との関係では、50歳以上で発症した場合には耳鳴に悩む頻度は減少していた。聞こえづらさ、聞こえの不快感においては年齢の影響はみられなかった。
- ③発症から5年以上経過すると強く耳鳴に悩む頻度は減っていたが、聞こえづらさ、聞こえの不快感においては経年的変化がみられなかった。

A 研究目的

突発性難聴は改善が見込まれ治癒も期待できる数少ない感音難聴であるが、治癒には至らない症例が60%程度存在する。我々は厚労省急性高度難聴調査研究班において多施設共同研究を実施し、突発性難聴症例の症状、quality of life (QOL)、ハンディキャップについて調査した。その結果、突発性難聴症例に残る症状として、「聞こえづらさ」、「音への不快感」、「耳鳴」、「様々な不安」が存在することを報告した。今回は同じ調査の資料から、症状が残る要因とその経時的変化について検討した。

B 研究方法

2009年12月から2011年12月末までに、急性高度難聴調査研究班に所属する全国10施設に調査表を配布した。

突発性難聴症例の調査参加条件は、年齢20歳以上、発症後1か月以上経過したもの、一側性の罹患で健側の3周波数（500、1000、2000Hz）平均聴力は30dB以下、を条件とした。

今回の解析対象となった症例数は140例（21歳～85歳、平均年齢59.1歳、男性64、女性76）であった。

突発性難聴症例に対する症状調査用紙は17の質問からなり、「聞こえづらさ（Q1, 2, 3, 8, 9）」、「不快感（Q4, 5, 6, 7）」、「耳鳴（Q10, 11）」、「不安その他（Q12～17）」に分類される。その中で「聞こえづらさ」、「不快感」を問う質問グループの中で、同時に施行したQOLの結果（SF36のMental Component Summary Score）と最も相関が高かったQ1、Q4、および耳鳴に関する質問のQ10を選択し、各症状と発症時の年齢、性、発症からの経過期間、固定時の聴力との関係についてロジスティック回帰分析を用いて検討した。

C 研究結果

Q1は「聞こえづらさ」を問う質問で、患側聴力が悪いと聞こえづらさを感じる頻度が高い結果であった。発症時年齢、性、発症からの経過期間は回答結果への有意な影響はみられ

なかった。

Q4 は騒がしい場所での周囲雑音に対する不快感を問う質問である。患側聴力が 40dB 未満の症例ではそれを感じる頻度が低く、それ以上の聴力の症例ではその程度に関係なく約 50% で不快感を訴えていた。性、発症時年齢、発症からの経過期間は回答結果への有意な影響は認められなかった。

Q10 は耳鳴の有無とそれへの不快感を問う質問である。発症年齢が 50 歳以上の症例では不快を訴える頻度が少ない結果であった。「とても不快」という回答に限定すると、発症からの経過が 5 年以上経過するとその回答頻度が減少していた。性、固定時聴力はこの質問の回答への有意な影響はみられなかった。

D 考察

以前我々は突発性難聴症例の QOL が発症からの経過が長くなるにつれ改善することを報告した。症状についてもその傾向が見られるのではないかと推測していたが、耳鳴の「とても不快」の回答が 5 年以上の経過で減少した以外には経過年数を経ることにより症状が改善することを示唆する結果は得られなかった。発症年齢については、耳鳴について 50 歳以上での発症で症状に悩む頻度が減少していたが、「聞こえづらさ」と「不快感」については年齢の影響は認められなかった。

以上まとめると、「耳鳴」は高齢者ではやや少なく、発症から時間が経過すると改善する可能性が示されたが、逆に聴力改善が良好でも症状が存在している割合が高いという特徴が認められた。一方、「聞こえづらさ」「聞こえの不快感」は聴力改善が不十分な症例において年齢や経過年数に関わらず残っていく症状であると考えられた。

E 結論

突発性難聴症例で聴力改善が不十分であった症例では、聞こえづらさや聞こえの不快感が持続する。耳鳴は時間が経過すると軽減する傾向が認められるが、聴力がほぼ回復しても残る頻度が高い。いずれの症状に対しても対処法を考えていく必要があると思われる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 23 回日本耳科学会 2013 年 11 月 26

日 宮崎

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

突発性難聴発症前のストレス状況の調査

研究代表者：岡本牧人（北里大学耳鼻咽喉科）

研究分担者：渡辺裕之、佐野 肇、牧 敦子、大橋健太郎（北里大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

突発性難聴の発症にストレスが関与しているかを検討するために、質問紙による主観的評価および客観的評価として血清中 HbA1c 値、コレステロール値を検討した。初診時とそれから半年以上経過した再診時のデータを比較検討し、主観的にも客観的にも突発性難聴発症前にストレスが上昇している可能性が示唆された。

A 研究目的

突発性難聴の発症にストレスが関与している可能性については広く信じられているところであるが、実際にそれを検討した報告は少ない。発症要因としてのストレスの存在を調査した昭和 50 年度の厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班の報告書によれば、約 25%に発症誘因が存在したとされ、発症誘因ありの中では風邪、肉体的疲労、精神的疲労の順に多く、その 3 者で 75%を占めていた。ストレスには様々な要因があり、時間的な長さにおいても通常的生活パターンから蓄積される長期的なものから、数日から数時間程度までの非日常的活動からくる短期的なものまでが含まれる。今回の研究では、突発性難聴が発症前 1 週間～1 か月程度のストレス状態の亢進によって誘発される、という仮説を検証することを目的として検討を行った。

B 研究方法

突発性難聴で入院治療を行った症例に対し、発症前 1 週間の心身の状況を過去一年間の平均の状態と比較する質問表を作成し記入してもらった（以下入院時）。退院後 6 か月以降の定期受診の際（以下再診時）にも同様に受診前

1 週間の心身の状況を記載してもらった。またストレス状況を反映する客観的指標として血清中の HbA1c および総コレステロール、HDL コレステロールの値を初診時と再診時で比較検討した。

本研究への参加条件は、1) 発症日から 7 日以内の症例、2) 治療のために入院した症例、3) 年齢 20 歳以上、4) 糖尿病がない症例、5) インフォームドコンセントをとれた症例、である。

C 研究結果

対象は 49 例（男性 19 例、女性 30 例）で平均年齢は 55.0 歳（23 歳～83 歳）であった。質問表の結果は、肉体的なストレスがあったと回答した率は入院時で 55%、再診時 27%であった。精神的ストレスでは入院時 63%、再診時 33%であった。体調が不良であると答えた率は入院時 48%、再診時 21%であった。これらはいずれも統計学的に有意な差であった（McNemar 検定、 $p < 0.01$ ）。

HbA1c の値の平均値は入院時で 5.47 ± 0.34 (%)、再診時 5.41 ± 0.36 で有意な差ではなかった（paired t-test, $p = 0.07$ ）。総コレステロールの平均値は入院時 214.9 ± 45.6 (mg/dl)、

再診時 198.9 ± 35.7 で入院時が有意に高かった (paired t-test, $p < 0.01$)。HDL コレステロールの平均値は入院時 69.0 ± 18.2 、再診時 63.7 ± 17.3 でこれも入院時が有意に高かった (paired t-test, $p < 0.01$)。

D 考察

質問表の結果から突発性難聴発症前の心身の状況に何らかのストレスがかかっていたと自覚していた率が高いことが示された。突発性難聴に罹患したという事象がこの回答に影響していた可能性も考えられるが、ストレスが発症に関与している可能性を示唆する結果と考えてよいと思われる。HbA1c 値は有意な差ではなかったが発症時にやや高い傾向が認めら、コレステロール値は発症時で有意に高かった。いずれの結果も突発性難聴発症前の時期においてのストレス反応の上昇を示唆する結果であると考えている。

E 結論

突発性難聴の発症にストレスが関与している可能性が主観的にも客観的にも示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨：内耳性難聴・めまいの多くは未だに原因不明であるが、その中において、外リンパ瘻は、バイオマーカーCTPによって確定診断が可能となった。

昨年度我々は外リンパ瘻の診断基準の見直しを行い、診断基準案を提示した。この案に基づいて今年度の研究を行った。過去5年間に収集した保存検体のうち、1300検体をELISA法によりCTP検査を再検査した。そこから人工内耳、血液など基礎的検討検体を除いた573症例745検体を検討した。カテゴリー別に検討した結果、日常臨床で問題となるカテゴリー2、3、4の陽性率は2-4割であった。さらに陽性例の検討の結果、外リンパ瘻の臨床的特徴が明らかになった。

我々の研究は、突発性難聴などの急性高度難聴を呈する症例において、外リンパ瘻を疑い検査することが極めて重要な意義を持つことを証明した。

A. 研究目的

外リンパ瘻は、様々な蝸牛、前庭症状を呈する疾患である。本邦では、最近まで1990年に作成された、「外リンパ瘻診断基準案」をもとに診断していた。2012年に厚生労働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 (cochlin tomoprotein) を用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班が合同で「外リンパ瘻診断基準改訂案」を作成した。改訂案では、外リンパ瘻確実例を、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CTPが検出できたもの、のいずれかを満たすものとした。今回、外リンパ瘻の症状、検査所見を明らかにするため、CTPを中耳から検出することによって外リンパ瘻と診断した症例を検討した。

B. 研究方法

2009年4月から2014年1月に受領した検体で、ELISA法でCTP検出法を施行した1300検体のうち、人工内耳、血液など基礎的検討検体を除いた573症例745検体を対象とした。

まず、臨床的な外リンパ瘻の誘因・原因分類（下記カテゴリー1～4）に基づき症例を分類した。さらにCTP検査陽性率、陽性症例の症状、検査所見の検討を行った。

カテゴリー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。

カテゴリー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。

カテゴリー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。

カテゴリー4：明らかな原因、誘因がないもの。

*このうち、従来の本邦の外リンパ瘻診断基準が対象としたのは、カテゴリー2、3、4である。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもとで各研究を行った。

C. 研究結果

カテゴリー別割合：カテゴリー1が47%、カテゴリー2が8%、カテゴリー3が11%、カテゴリー4が35%だった。

カテゴリー別CTP陽性症例率：カテゴリー1については細分化されているため現在検討中である。カテゴリー2は29%、カテゴリー3は44%、カテゴリー35%だった。

CTP陽性症例（110例）の症候：難聴は97%、めまいは79%、眼振は65%に認めた（各症候の有無の記載がないもの、確認できなかったものは症例数から除外した）。

CTP陽性症例（110例）の聴力経過：突発性が32%、突発進行性が7例、再発性・反復性が13%、進行性が16%、変動性が15%、聴力の経過が不明であった症例が15%、難聴を認めなかったが症例が3%だった。

外リンパ瘻の「特徴的症状」と従来から指摘されている症状の診断能についてカテゴリー2～4の症例を対象に検討した：瘻孔症状の感度は22%、特異度は81%、陽性尤度比は1.19、陰性尤度比は0.96だった。Pop音の感度は10%、特異度は97%、陽性尤度比は2.88、陰性尤度比は0.93だった。流水様耳鳴の感度は26%、特異度は81%、陽性尤度比は1.32、陰性尤度比は0.92だった。

D. 考察

カテゴリー2、3、4は否定され非難されてきた疾患であるが、以前からの報告で、このカテゴリーが実在する事を示してきた。外リンパ瘻は、突発性難聴、メニエール病、自己免疫性難聴、などの原因や診断法が確立されていない疾患の鑑別診断として重要である。今後は、聴神経腫瘍、遺伝性難聴など、診断法が確立している疾患とならび、内耳疾患の重要な鑑別診断として確立されることが期待さ

れる。

外リンパ瘻は瘻孔閉鎖術によって完治できる可能性がある疾患であるため、その正確な診断は重要である。急性感音難聴患者に内耳窓閉鎖を行った症例で、難聴が改善した報告もある。外リンパ瘻の症候、検査所見の特徴を明らかにすることが、今後の外リンパ瘻早期診断・治療につながると考え、以前の本邦の外リンパ瘻に該当するカテゴリー2～4の検討を行った。

カテゴリー別での陽性率は、それぞれ3、4割程度と、我々の予想以上の陽性率であった。全く誘因が認められないカテゴリー4のidiopathic 症例でも陽性率が35%という結果は、誘因が無いからと言って外リンパ瘻を除外できないとことを示している。

しかしながら、本検討結果は「日常臨床において診察する内耳性難聴やめまいの3-4割が外リンパ瘻である」という意味ではない。なぜなら今回の検討症例には、「担当医が外リンパ瘻を疑った症例」という選択バイアスがかかっている。本邦の医師は、従来の厚労省難聴班の研究成果を臨床に取り入れており、外リンパ瘻を疑う臨床力に長けていると言える。

上記の選択バイアスがかかっていることを前提にして、CTP陽性症例の検討を行った。

難聴はほぼ全例に認めたが、3例ではめまいのみを自覚しており、難聴が無い場合も外リンパ瘻は否定できない。めまい、眼振はそれぞれ79%、65%で認めており、蝸牛症状に加えて前庭症状を認める患者が多かった。

難聴の経過は多岐にわたり、突発性、進行性、変動性様々な経過をたどっている。外リンパ瘻は以前から突発性難聴、メニエール病との鑑別が必要と考えられていたが、進行性難聴という上記2疾患とは鑑別になりにくい聴力経過でも、外リンパ瘻が存在する事が示された。

また1990年の外リンパ瘻診断基準に記載がある、瘻孔症状、pop音、流水様耳鳴について検討したが、いずれも診断能（陽性、陰性尤度比）は低かった。

今回は、選択バイアスがかかった症例の検討で上記の結果が得られた。今後は、突発性難聴、メニエール病などでの前向き検討を行うことによって、外リンパ瘻の疫学を確立していきたい。

E. 結論

CTP検査を施行した573症例の検討で外リンパ瘻の特徴が明らかになってきた。今後は、前向き検討を行う必要がある。我々の研究は、突発性難聴などの急性高度難聴を呈

する症例において、外リンパ瘻を疑い検査することが極めて重要な意義を持つことを証明した。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

原著

1. Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. *Auris Nasus Larynx*. 40(4):422-4. 2013

日本語

原著

1. 杉崎 一樹, 小泉 康雄, 岩村 美生, 荒木 隆一郎, 加瀬 康弘, 池園 哲郎, 八木 聡明
頭部傾斜時の眼球運動の3次元解析(3D analysis of binocular eye movement during head tilt)(英語)
*埼玉医科大学雑誌*39(2):121-129 2013.03

総説

1. 池園 哲郎,

【検査結果をどう読むか?】平衡覚領域の検査 圧刺激検査

JOHNS 29(9):1547-1550 2013.09

2. 池園 哲郎,

難治性めまいへのアプローチ 外リンパ瘻 診断基準の改定と臨床所見の特徴 *Equilibrium Research* 72(4):215-221 2013.08

3. 池園 哲郎,

【耳鼻咽喉科領域の外傷】外傷性外リンパ瘻 *ENTONI* 155:17-22 2013.07

4. 池園 哲郎

外リンパ瘻 耳鼻咽喉科・頭頸部外科85(5):242-247, 2013.4

著書

池園 哲郎 外リンパ瘻 今日の治療指針2014年度 福井次矢ら編集 医学書院 p1354-1355

2. 学会発表

国際学会

シンポジウムなど

1. Ikezono T Instruction course

Perilymphatic fistula with high diagnosis accuracy :
A novel perilymph specific protein “cochlin

tomo-protein” : 2nd Meeting of European Academy of
ORL-HNS and CE ORL-HNS (Nice, FRANCE) 2013. 4. 27-30

2. Ikezono T Symposium

Inner ear proteomics identifies unique structures of
cochlin isoforms -insights to cochlin function and
pathophysiology of dfna9- : 20th World Congress of the
International Federation of Oto-Rhino- Laryngological
Societies iFOS (Seoul) 2013. 6. 4

3. Ikezono T Symposium

Inner ear trauma with perilymphleakage Clinical
characteristics revealed by novel biochemical
diagnostic marker : 20th World Congress of the
International Federation of Oto-Rhino- Laryngological
Societies iFOS (Seoul) 2013. 6. 4

4. Ikezono T, Usami S, Suzuki M, Ogawa K

Panel discussion

What is special with perilymph? Clinical
characteristics revealed by novel biochemical
diagnostic marker Cochlin-tomoprotein(CTP) : 29th
POLITZER SOCIETY MEETING the most prestigious meeting
on Otology (Antalya TURKEY) 2013. 11. 14-17

一般演題

1. Ikezono T, Usami S

Could post-CI perilymph leakage affect the hearing
preservation? Clinical characteristics of perilymph
leakage revealed by novel biochemical diagnostic
marker Cochlin - tomoprotein(CTP) : New Trends in
Hearing Implant Science 2013 (長野県北安曇
郡) 2013. 10. 27

2. Mastuda H, Sakamoto K, Sugizaki K, Shindou
S, Ikezono T, Kase Y

Cochlear implantation in a case of Otitis Media with
ANCA associated vasculitis : 29th POLITZER SOCIETY
MEETING the most prestigious meeting on
Otology (Antalya TURKEY) 2013. 11. 14-17

3. Sakamoto K, Obuchi C, Shiroma M, Matsuda H,
Sugizaki K, Shindou S, Ikezono T

Auditory temporal processing in cochlear implant users
-Effectiveness of time compressed speech and
individual backgrounds- : 29th POLITZER SOCIETY MEETING
the most prestigious meeting on Otology (Antalya
TURKEY) 2013. 11. 14-17

国内学会

シンポジウムなど

1. 池園哲郎

教育講演 : 外リンパ瘻の臨床-診断のバイオマーカーCTP
の診断性能と診断基準改定 : 第114回日本耳鼻咽喉科学会
総会 (北海道札幌市) 2013. 5. 15-18

発表年月日 2013. 5. 16 発表場所 ロイトン札幌

2. 池園哲郎

International Panel discussion : Decision making in ear
surgery : 第23回日本耳科学会総会 (宮崎県宮崎市)
2013. 11. 24-26

発表年月日 2013. 11. 24 発表場所 シーガイアコンベン
ションセンター

3. 池園哲郎 公募インストラクションコース

外リンパ瘻 (CTP検査の有用性) 第23回日本耳科学会総会
(宮崎県宮崎市) 2013. 11. 24-26

発表年月日 2013. 11. 24 発表場所 シーガイアコンベン
ションセンター

一般演題

1. 新藤晋, 杉崎一樹, 池園哲郎, 松田帆, 柴崎修,
伊藤彰紀, 水野正浩, 加瀬康弘

ドライブレコーダーを利用した携帯型眼振記録装置の試
作 : 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会 (北海道札幌市)

2013. 5. 15-18

発表年月日 2013. 5. 18 発表場所 ロイトン札幌

2. 松田帆, 坂本圭, 新藤晋, 杉崎一樹, 池園哲郎
中耳真珠腫初回手術例の検討 : 第114回日本耳鼻咽喉科学
会総会 (北海道札幌市) 2013. 5. 15-18

発表年月日 2013. 5. 17 発表場所 ロイトン札幌

3. 杉崎一樹, 松田帆, 新藤晋, 池園哲郎, 加瀬康
弘

滲出性中耳炎治療中に発症した外リンパ瘻確定症例 : 第
114回日本耳鼻咽喉科学会総会 (北海道札幌市)

2013. 5. 15-18

発表年月日 2013. 5. 17 発表場所 ロイトン札幌

4. 井上準, 井上智恵, 松田帆, 杉崎一樹, 中島正
己, 和田伊佐雄, 新藤晋, 上條篤, 中嶋正人, 池園哲郎,
加瀬康弘

当科におけるIgG4関連疾患の症例 : 第114回日耳鼻埼玉県
地方部会学術講演会 (埼玉県さいたま市) 2013. 6. 16

5. 松田帆, 井上智恵, 井上準, 杉崎一樹, 中島正
己, 和田伊佐雄, 新藤晋, 上條篤, 中嶋正人, 池園哲郎,
加瀬康弘

抗酸菌性中耳炎の3症例 : 第114回日耳鼻埼玉県地方部会学
術講演会 (埼玉県さいたま市) 2013. 6. 16

6. 池園哲郎, 堤内亮博, 松田帆, 杉崎一樹, 新藤
晋, 中嶋正人, 加瀬康弘

耳科手術におけるCO2レーザーの効用 : 第75回耳鼻咽喉科
臨床学会 (兵庫県神戸市) 2013. 7. 11-12

発表年月日 2013.7.12 発表場所 神戸国際会議場
7. 坂本圭, 小淵千絵, 城間将江, 松田帆, 池園哲郎

人工内耳装用者の聴覚情報処理に関する研究—倍速音声と背景要因に関する検討—: 第58回日本聴覚医学会総会 (長野県松本市) 2013.10.24-25

発表年月日 2013.10.25 発表場所 ホテルブエナビスタ

8. 池園哲郎

外リンパ瘻診断基準の改定と診断精度評価: 第58回日本聴覚医学会総会 (長野県松本市) 2013.10.24-25

発表年月日 2013.10.25 発表場所 ホテルブエナビスタ

9. 新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘

民生用デジタルカメラを用いたcovert catch up saccade 検出の試み: 第72回日本めまい平衡医学会総会 (大阪府大阪市) 2013.11.13-15

発表年月日 2013.11.15 発表場所 大阪国際交流センター

10. 小林泰輔, 伊藤広明, 兵頭政光, 池園哲郎

当科における外リンパ瘻手術例の検討: 第72回日本めまい平衡医学会総会 (大阪府大阪市) 2013.11.13-15

発表年月日 2013.11.14 発表場所 大阪国際交流センター

11. 杉崎一樹, 新藤晋, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘

CTから予想された所見と異なるMRI、前庭機能所見を呈した内耳奇形症例: 第72回日本めまい平衡医学会総会 (大阪府大阪市) 2013.11.13-15

発表年月日 2013.11.14 発表場所 大阪国際交流センター

12. 松田帆, 杉崎一樹, 新藤晋, 池園哲郎, 加瀬康弘

CTP検出法による迷路瘻孔の診断: 第23回日本耳科学会総会 (宮崎県宮崎市) 2013.11.24-26

発表年月日 2013.11.25 発表場所 シーガイアコンベンションセンター

13. 新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 加瀬康弘

当科におけるvideo Head Impulse Testの検討 第一報 温度刺激検査との比較: 第23回日本耳科学会総会 (宮崎県宮崎市) 2013.11.24-26

発表年月日 2013.11.26 発表場所 シーガイアコンベンション

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (特許取得)

1. 【日本】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人埼玉医科大学

発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号: 特許第4172777号 (2008年8月22日)

公開番号: 特開2004-85552 (2004年3月18日)

出願番号: 特願2003-182860 (2003年6月26日)

2. 【外国 中国】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人埼玉医科大学

発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号: ZL03815172.3 (2007年9月5日)

公告番号: CN100335502-C (2007年9月5日)

出願番号: 03815172.3 (2003年6月26日)

3. 【外国 オーストラリア】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬

出願番号: 2003243985 (2003年6月26日)

特許番号: 2003243985 (2009年7月3日)

4. 【外国 米国】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号: US 7,863,005 B2 (2011年1月4日)

公開番号: US 2006/246516 A1 (2006年11月2日)

出願番号: 10/517,778 (2003年6月26日)

5. 【外国 欧州 EP/IT (イタリア)、EP/GB (イギリス)】

発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University

発明者: 池園哲郎、八木聡明、大森彬

特許番号: EP 1533319 B1 (2011年1月12日)

公開番号: EP 1533319 A1 (2005年5月25日)

出願番号: 03736265.4 (2003年6月26日)

6. 発明の名称: 眼振誘発装置

出願番号: 特願2005-179515 出願日: 2005年6月20日

公開番号: 特開2006-346346 公開日: 2006年12月28日

特許番号: 特許第4625973号 登録日: 2010年11月19日

発明者：加藤政利、新藤晋、野原秀明、池園哲郎、八木聡明

特許権者：学校法人日本医科大学

特許満了予定日：2025年6月20日

特許番号：無し

公開番号：W0/2012/133898（2012年10月4日）

出願番号：PCT/JP2012/058988（2012年4月2日：優先日：2011年3月31日）

（特許申請中）

【PCT】発明の名称：未変性Cochlin-tomoprotein（CTP）
に反応する抗体及びそれを用いたCTPの測定方法

出願人：学校法人埼玉医科大学

発明者：池園哲郎、志風沙登美

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

H. 健康危険情報について
なし

外リンパ瘻確実例の検討

松田帆 杉崎一樹 新藤 晋 柴崎修 井上智恵 伊藤彰紀 池園哲郎 (埼玉医科大学)
松村智裕、斎藤志ほ (日本医科大学)

はじめに：

外リンパ瘻は、様々な蝸牛、前庭症状を呈する疾患である。本邦では、最近まで1990年に作成された、「外リンパ瘻診断基準案」をもとに診断していた。2012年に厚生労働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 (cochlin tomoprotein) を用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班が合同で「外リンパ瘻診断基準改訂案」を作成した。改訂案では、外リンパ瘻確実例を、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 CTP が検出できたもの、のいずれかを満たすものとした。

今回、外リンパ瘻の症状、検査所見を明らかにするため、CTP を中耳から検出することによって外リンパ瘻と診断された症例を検討した。

方法：2009年4月から2014年1月に受領した検体で、ELISA法でCTP検出法を施行した1300検体のうち、人工内耳、血液など基礎的検討検体を除いた573症例745検体を対象とした。

まず、臨床的な外リンパ瘻の誘因・原因分類(下記カテゴリー1~4)に基づき症例を分類した。さらにCTP検査陽性率、陽性症例の症状、検査所見の検討を行った。

カテゴリー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。

カテゴリー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。

カテゴリー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。

カテゴリー4：明らかな原因、誘因がないもの。

*このうち、従来の本邦の外リンパ瘻診断基準が対象としたのは、カテゴリー2、3、4である。

結果：

カテゴリー別割合：カテゴリー1が47%、カテゴリー2が8%、カテゴリー3が11%、カテゴリー4が35%だった。

カテゴリー別CTP陽性症例率：カテゴリー1については細分化されているため現在検討中である。カテゴリー2は29%、カテゴリー3は44%、カテゴリー4は35%だった。

CTP陽性症例(110例)の症候：難聴は97%、めまいは79%、眼振は65%に認めた(各

症候の有無の記載がないもの、確認できなかったものは症例数から除外した)。

CTP 陽性症例 (110 例) の聴力経過: 突発性が 32%、突発進行性が 7 例、再発性・反復性が 13%、進行性が 16%、変動性が 15%、聴力の経過が不明であった症例が 15%、難聴を認めなかったが症例が 3%だった。

外リンパ瘻の「特徴的症状」と従来から指摘されている症状の診断能について カテゴリー2~4 の症例を対象に検討した: 瘻孔症状の感度は 22%、特異度は 81%、陽性尤度比は 1.19、陰性尤度比は 0.96 だった。Pop 音の感度は 10%、特異度は 97%、陽性尤度比は 2.88、陰性尤度比は、0.93 だった。流水様耳鳴の感度は 26%、特異度は 81%、陽性尤度比は 1.32、陰性尤度比は 0.92 だった。

考察

カテゴリー2、3、4 は否定され非難されてきた疾患である²⁾が、以前からの報告で、このカテゴリーが実在する事を示してきた。外リンパ瘻は、突発性難聴、メニエール病、自己免疫性難聴、などの原因や診断法が確立されていない疾患の鑑別診断として重要である。今後は、聴神経腫瘍、遺伝性難聴など、診断法が確立している疾患とならび、内耳疾患の重要な鑑別診断として確立されることが期待される。

外リンパ瘻は瘻孔閉鎖術によって完治できる可能性がある疾患であるため、その正確な診断は重要である。急性感音難聴患者に内耳窓閉鎖を行った症例で、難聴が改善した報告もある³⁾。外リンパ瘻の症候、検査所見の特徴を明らかにすることが、今後の外リンパ瘻早期診断・治療につながると考え、以前の本邦の外リンパ瘻に該当するカテゴリー2~4 の検討を行った。

カテゴリー別での陽性率は、それぞれ 3、4 割程度と、我々の予想以上の陽性率であった。全く誘因が認められないカテゴリー4 の idiopathic 症例でも陽性率が 35%という結果は、誘因が無いからと言って外リンパ瘻を除外できないとことを示している。

しかしながら、本検討結果は「日常臨床において診察する内耳性難聴やめまいの 3-4 割が外リンパ瘻である」という意味ではない。なぜなら今回の検討症例には、「担当医が外リンパ瘻を疑った症例」という選択バイアスがかかっている。本邦の耳鼻咽喉科医師は、従来の厚労省難聴班の研究成果を臨床に取り入れており、外リンパ瘻を疑う臨床力に長けていると解釈される。

上記の選択バイアスがかかっていることを前提にして、CTP 陽性症例の検討を行った。

難聴はほぼ全例に認めたが、3 例ではめまいのみを自覚しており、難聴が無い場合も外リンパ瘻は否定できない。めまい、眼振はそれぞれ 79%、65%で認めており、蝸牛症状に加えて前庭症状を認める患者が多かった。

難聴の経過は多岐にわたり、突発性、進行性、変動性様々な経過をたどっている。外リンパ瘻は以前から突発性難聴、メニエール病との鑑別が必要と考えられていたが、進行性難聴という上記 2 疾患とは鑑別になりにくい聴力経過でも、外リンパ瘻が存在する事が示された。

また 1990 年の外リンパ瘻診断基準にも記載がある、瘻孔症状、pop 音、流水様耳鳴について検討したが、いずれも診断能（陽性、陰性尤度比）は低かった。

今回は、選択バイアスがかかった症例の検討で上記の結果が得られた。今後は、突発性難聴、メニエール病などでの前向き検討を行うことによって、外リンパ瘻の疫学を確立していきたい。

結論:CTP 検査を施行した 573 症例の検討で外リンパ瘻の特徴が明らかになってきた。今後は、前向き検討を行う必要がある。

我々の研究は、突発性難聴などの急性高度難聴を呈する症例において、外リンパ瘻を疑い検査することが極めて重要な意義を持つことを証明した。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。

参考文献

- 1) Ikezono T, Sekiguchi S, Morizane T et al: The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol* 15: 168-174. 2010
- 2) Meyerhoff WL: Spontaneous perilymphatic fistula: Myth or fact. *Am J Oto* 14: 478-481, 1993
- 3) Kampfner D, Anagnostos A, Luers JC. et al: Analysis of 101 patients with severe to profound sudden unilateral hearing loss treated with explorative tympanotomy and sealing of the round window membrane. *Eur Arch Otorhinolaryngol* : 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]

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

分担研究者：宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

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、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。

研究目的

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。これらの疾患に関して、従来から種々のアプローチで研究されているにもかかわらず、未だ発症メカニズムは不明である。本研究では、突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に加え、急性低音障害型感音難聴および良性発作性頭位めまい症を対象に、原因の特定、発症メカニズムの解明等の

基礎研究の推進に必要不可欠な遺伝子バンクを構築し、それらの疾患の発症メカニズムを解明することを目的としている。我々は前回までに予備的解析として、分譲用のサンプルが解析に十分なクオリティを有することを確認することを目的に、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てきた。今回の検討ではその結果をまとめるため、統計学的に2段階にわけて候補遺伝子の

絞り込みを行う手法を用いて解析を行った。また本遺伝子バンクではサンプルの臨床データの集積もかねており、臨床データと遺伝子多型の関連性についてもあわせて解析し、有用性について検討を行った。

研究方法

(1) 遺伝子バンク構築

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班」、「前庭機能障害に関する調査研究班」の研究代表者および研究分担者の所属する機関（全国 23 施設）との共同研究により、突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫に加え、急性低音障害型感音難聴および良性発作性頭位めまい症患者の遺伝子および臨床データの収集を行った。収集された遺伝子は GenomiPhi v2 (Genome Healthcare Bio) を用いて全ゲノム増幅を行いサンプル分譲に備えた。

(倫理面への配慮)

患者選定基準を満たす患者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査・採血を行った。各研究機関においては、採血時に匿名化を行い個人情報保護に配慮を行った。

(2) 遺伝子相関解析

分譲用のサンプルが解析に十分なクオリティを有することを確認することを目的

に、集積されたサンプルの一部を用いて、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多型 (SNP) との遺伝子相関解析を実施した。SNP の解析には Applied Biosystems 社の TaqMan Genotyping Assays および Step One Plus 装置を用いた。また解析ではアレル頻度を基に χ^2 検定を実施した。

(3) 臨床データの利用

上記遺伝子相関解析の結果、有意差のあった SOD1 遺伝子の 2 遺伝子多型について、突発性難聴の臨床像（重症度・耳鳴やめまいの有無・治療効果）との関連性を検討した。

研究結果

① 遺伝子バンクの構築について

2014 年 1 月現在までに、本遺伝子バンクに集積されたサンプル数は 250 に達した。当該領域の遺伝子バンクとしては文献報告などを参考にした結果、世界でも最大規模のバンクと考えられた。

② 遺伝子相関解析

1 段階目の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 GWAS Database (<https://gwas.lifesciencedb.jp/cgi-bin/gwasdb/startJ.cgi>) を用い、アレル頻度について比較を行った。

対象とした遺伝子は、31 遺伝子 39 遺伝子多型である（表 1）。

その結果 SOD1、PRKCH・GSTP-1 遺伝子にてアレル頻度に有意差を認めた（表 2）。一方、過去に突発性難聴との関連が報告されていた MTHFR、NOS3、LTA 遺伝子などでは差を認めなかった。2 段階目の解析として、解析対象症例数を 192 例に増やし、信州大学で収集した聴力正常で突発性難聴等の耳疾患の既往のない成人のコントロール（285 例）のデータベースとの間で SOD1 遺伝子に関して解析を行ったところ、SOD1 遺伝子の rs4998557 多型について優性遺伝モデルで有意差を認めた（表 3）。

③臨床データの利用

遺伝子バンクに収集されたサンプルのうち SOD1 遺伝子の関連解析に用いた 2 遺伝子多型について、遺伝子型と突発性難聴の重症度（Grade 分類）・耳鳴の有無・めまいの有無との関連性について統計学的に解析した。

結果として rs4998557 多型については 60dB 以上の重症例や耳鳴のある症例について、より発症への関連性が示唆される結果となった（表 3）。また rs1041740 多型については、コントロールとの間に有意差は認めなかった。

考察

SOD1（Superoxide dismutase 1）遺伝子は酸化ストレス応答の遺伝子として報告されており、主に、活性酸素の処理に関

連する遺伝子として報告されている。内耳の障害に酸化ストレス応答が関連している可能性は動物モデル等でも示されており、また騒音性難聴との関連性も近年報告されてきている。突発性難聴との関連に関する報告はなく、更なる解析により、原因との関連性などについて究明していくことが望まれる。

結論

難治性内耳疾患のメカニズムの解明を目的に遺伝子バンクの構築を継続して実施しするとともに、収集された遺伝子を基に予備的な遺伝子解析を実施した。今後の継続により更なるサンプルの収集と遺伝子解析の成果が期待される。

健康危険情報

なし

研究発表

日本聴覚医学会 2012（学会発表・京都）

知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 解析对象遺伝子

Gene	SNPs	Minor Allele	MAF of control (%)	function of the gene
1) Genes reported of the association with Sudden Sensorineural hearing loss				
<i>MTHFR</i>	rs1801133	T	39.0	remethylation of homocysteine to methionin
	rs1801131	G	18.6	
<i>F2</i>	rs2070850	C	47.7	coagulation factor 2
<i>F5</i>	rs2227244	C	18.8	coagulation factor 5
<i>ITGB3</i>	rs3851806	C	35.3	association for platelet activation
<i>LTA</i>	rs1041981	A	40.9	cytokine in the inflammation process (TNF-β)
<i>NOS3</i>	rs1799983	T	6.8	modulating flow-mediated vasodilation
<i>PRKCH</i>	rs2230500	A	1.3	one of the protein kinase C family
<i>IL1A</i>	rs1800587	A	11.1	inflammatory cytokine
				regulatory protein during complement activation
<i>CFH</i>	rs1329423	A	48.8	activation
	rs800292	A	41.6	
<i>IL4R</i>	rs1801275	G	12.4	regulate IgE antibody production in B cells
<i>UCP2</i>	rs660339	C	44.2	control of mitochondria-derived ROS
<i>EDN1</i>	rs5370	T	26.5	one of isoforms of human endothelin
2) Ischemic disease related genes				
<i>APLNR</i>	rs948847	G	32.3	regulation of blood pressure
<i>PDE4D</i>	rs702531	A	41.9	member of the phosphodiesterase
<i>SURPINE1</i>	rs2227631	A	42.3	plasminogen activator inhibitor type 1
3) Oxidative stress related genes				
<i>GSTP-1</i>	rs1695	G	8.8	conjugation of glutathione with xenobiotics

<i>SOD1</i>	rs4998557	A	45.6	convert superoxide anion into H ₂ O ₂
	rs1041740	T	39.4	
<i>GPX</i>	rs1800668	A	10.2	catalyzes breakdown of H ₂ O ₂ to H ₂ O and O ₂
<i>CAT</i>	rs769217	T	49.1	catalyzes breakdown of H ₂ O ₂ to H ₂ O and O ₂
	rs475043	G	2.7	
<i>GSR</i>	rs3779647	T	37.2	reduces oxidized glutathione
	rs2253409	G	14.8	
	rs2251780	T	18.2	
<i>GCLM</i>	rs7549683	T	21.2	glutamate-cysteine ligase modifier subunit
<i>SOD2</i>	rs4880	G	9.7	convert superoxide anion into H ₂ O ₂
<i>MPO</i>	rs7208693	A	14.3	produces strong oxidant, hypochlorous acid
<i>PON1</i>	rs662	T	28.4	hydrolyze specific oxidized lipids

4) Steroid hormone receptors and inflammation related genes

<i>IL7R</i>	rs6897932	T	18.3	T-cell development
<i>ESR1</i>	rs2234693	C	42.0	estrogen receptor
	rs9340799	G	16.7	
<i>NR3C1</i>	rs4912910	A	40.7	glucocorticoid receptor
<i>NR3C2</i>	rs2070951	G	30.5	mineralocorticoid receptor
	rs5522	C	21.7	
<i>FKBP5</i>	rs9470080	T	33.5	glucocorticoid upregulates FKBP5 in cochlear

5) Inner ear receptor genes

				maintaining intracellular/extracellular water
<i>AQP4</i>	rs3763043	T	37.3	balance
<i>KCNE1</i>	rs2070358	T	38.5	K ⁺ ion channel