

201324024B

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～平成 25 年度 **総合** 研究報告書

主任研究者 小川 郁

平成 26(2014)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～平成 25 年度 総括研究報告書

# 目 次

I. 平成 23～平成 25 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	
急性高度難聴に関する調査研究……………	3
	小川 郁
III. 診断基準改定案……………	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	19
V. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	173

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
研究代表者	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口聴覚器学講座	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

## 1. 研究目的

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、加齢性難聴(老人性難聴)、騒音性感音難聴)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。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。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。一方、遺伝性難聴や個人差の大きい加齢性難聴(老人性難聴)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、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適切に克服されれば、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)新しい治療法としての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。これらの多様なアプローチから有効な診断法、治療法の可能性が生じた場合には多施設での検証を行う。

図1に急性高度難聴調査研究班の流れ図を示した。

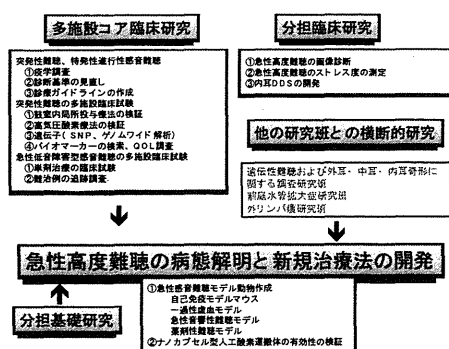


図1：急性高度難聴調査研究班の流れ図

## 2. 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回の全国疫学調査の時期にあたり、初年度に準備を行い、2013年に2回目の全国疫学調査を行う。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、前年度までの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(中島、喜多村、小川、全施設)。

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(中島、小川)。

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(中島、岡本、全施設)。

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う(福田、小川、全施設)。

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（中島、佐藤、暁、宇佐美）。  
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（小川、全施設）。

## 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（喜多村、山嵜）。
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（岡本）。
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（暁）。
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（暁、岡本、福田）。
5. 急性音響性難聴モデルに対する IL6 阻害薬の効果を検証する（小川）。
6. 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（喜多村、宇佐美、山嵜、小川）。
7. 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（原）。

## 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。欧米、韓国などから突発性難聴発症と関連する遺伝子多型が報告されたが、日本人はどうか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（宇佐美、福島、喜多村、山嵜、全施設）。
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イクスルーが期待される（宇佐美、福島、喜多村、小川、全施設）。

3. 加齢性難聴（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（佐藤、山嵜、全施設）。

## 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、Free Radical Analysis System を用いて血中酸化ストレス代謝物を多施設で測定する（小川、佐藤、岡本、暁）。
2. 急性感音難聴の発症および予後に関わるバイオマーカーについて継続して検討する（小川、福島、全施設）。

## 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多施設臨床試験を行う（小川、中島、福田、山嵜、全施設）。
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（喜多村、佐藤）。
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する（暁、小川、山嵜）。
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する（小川）。

### （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る。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、承諾を得る。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する。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する。

### 3. 研究結果

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、疫学調査班の事情によって今回は岩手、愛知、愛媛県での地域調査を行なうことにした。限定した地域の疫学調査ということもあり、診療所も含めた調査を行なった。その結果、突発性難聴の発症数は人口10万人対60.9人であった。この発症率から全国での発症率に換算すると年間発症は約8万人と推定された。(2) 外リンパ嚢調査研究班と協力して外リンパ嚢の診断基準の見直しを行った。また、新しい診断基準案に基づいて外リンパ嚢調査研究班が行なった573症例745検体の検討に協力した。(3) 突発性難聴をはじめとする急性感音難聴のQOLについて調査票を用いての調査を行い、その結果を報告した。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。(4) 先天性または幼少児期に発症した片側高度難聴症例と突発性難聴症例（高度難聴が残った症例、以下SD群）の2群で、QOL（SF36）、ハンディキャップ（HHIA）、症状について比較検討し以下の結果を得た。①片側難聴群のQOLは日本人平均と比較して差はみられなかった。一方、SD群では主に精神面のQOLが低下していた。②片側難聴群のHHIA平均値はハンディキャップなしのレベルであった。SD群のハンディキャップは中等度の障害レベルであった。③症状の比較では全般にわたってSD群の有症頻度が高かったが、両耳聴の障害に関する症状では片側難聴群でも比較的頻度が高く、両群の間で差はみられなかった。(5) 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。(6) 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。(7) Vogt-小柳-原田病（患者85例170耳）の聴力像の特徴および聴力予後の検討を行った。自覚症状として難聴および耳鳴を訴えていた症例は、それぞれ23例（27.1%）、29例（34.1%）であった。一方、純音聴力検査にて難聴を指摘された症例は、76例（89.4%）であり、有意に多かった。聴力像の特徴としては、両側かつ左右差を認めないもの、程度においては軽度難聴、聴力型においては高音障害型が最も多かった。ステロイド大量投与後3～6ヵ月の時点で、全ての周波数で平均気導聴力閾値は改善を認めた。聴力予後因子としては、年齢、発症から治療開始までの期間、初診時の平均聴力閾値などがあげられた。(8) 小児一側性感音難聴88例を対象に難聴の原因について、特に先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症について検討した。保存臍帯によるCMV DNA解析の結果、一側性感音難聴児の約9%にCMV DNA（+）が認められたが、難聴遺伝子変異は1例もみられなかった。(9) 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トと役割分担を決めた。

II. 実験動物モデルによる検討：(1) ゲンタマイシン、シスプラチンによる蝸牛有毛細胞障害に対する各種スフィンゴ脂質の関与を検討した。セラミド、スフィンゴシンは本障害を増悪し、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）は障害を軽減した。また、スフィンゴシンよりS1Pへの代謝を担うスフィンゴシンキナーゼの阻害薬によっても、蝸牛有毛細胞障害が増悪された。S1P受容体（S1PR）

の検討ではコルチ器にはS1PR1、2、3の発現が確認され、S1PR2 阻害薬によりゲンタマイシンによる有毛細胞障害が増悪された。また、ゲンタマイシン投与によりスフィンゴミエリナーゼが活性化され、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬投与により、ゲンタマイシンによる有毛細胞障害が軽減された。

(2) カドヘリンファミリーに属する蛋白カドヘリン11の遺伝子改変マウス(Cad11<sup>-/-</sup>マウス)について、聴力像および側頭骨組織の解析を行った。聴力検査を行なったところ、Cad11<sup>-/-</sup>マウスでは20-40 dB程度のABR 閾値上昇およびDPOAE 反応の減弱・消失が観測され、中程度の難聴があることが判明した。組織解析では光学および電子顕微鏡による解析を行ったが内耳には異常は認められず、中耳の発達異常・間葉組織残存に伴う含気化の遅れが見出された。Cad11<sup>-/-</sup>マウスはこれまで詳細が不明であった伝音性難聴や中耳奇形の原因解明のための有望なマウスモデルになり得ると考えられた。(3) 内リンパ嚢閉塞術と抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレシンを投与し、めまい発作を誘発するメニエール病モデル動物を作製した。このメニエール病モデル動物の聴覚障害の有無に関しDPOAEを指標に検討したところ、抗利尿ホルモンV2作用はDPOAEの出力を低下させた。特に内リンパ嚢閉塞術後にデスマプレシンを投与すると、より高度の聴力障害を認めた。この結果はメニエール病の発作における難聴の発現に、内リンパ嚢の機能低下と抗利尿ホルモンが関与していることを示唆した。(4) 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。内耳局所投与は、徐放されることで1回投与でも長時間薬剤が放出されるような薬剤形態が求められている。ヒアルロン酸の粘度を変えて鼓室内投与を行ったが、粘度が高まっても徐放効果が高まる傾向を認めたものの、粘度の条件間で有意な差を認めなかった。しかし、薬剤のらせん神経節への到達におけるヒアルロン酸の徐放効果が示唆された。ヒアルロン酸の粘度差により薬物動態が異なっていたことから、粘度によって特有の内耳徐放効果が期待されると考えられた。(5) 急性高度感音難聴の治療薬として用いられるステロイドの鼓室内投与によって、蝸牛局所で発現変動する蛋白質をiTRAQ(isobaric Tags Relative and Absolute Quantification)標識法と質量分析計を用いて11種類同定した。さらに急性感音難聴発症、ステロイド全身投与モデル

マウスにおいて、ステロイド投与により蝸牛局所で難聴関連蛋白Myelin protein zeroの発現量が増加し、Heat shock protein 70が減少することをウエスタンブロットで明らかにした。(6) 虚血性内耳障害に対するIGF 鼓室内投与の効果について検討した。一過性内耳虚血を負荷したスナネズミにインシュリン様細胞増殖因子1(IGF-1)を投与し、その内耳障害保護効果を検証した。IGF-1を含む浸させたゼラチンハイドロゲルを用意し、虚血負荷30分後に正円窓に留置したところ、IGF-1投与群ではABRの閾値上昇は有意に抑制され、組織学的にも有毛細胞の脱落は軽減した。この結果からIGF-1の局所持続投与は虚血による急性内耳障害の防御に有効であると結論した。(7) 骨髄幹細胞の静脈内投与による虚血性内耳障害の治療の可能性について検討した。虚血直後に骨髄幹細胞投与群のABR 閾値上昇は軽微であり、内有毛細胞の脱落率は有意に抑制されていた。骨髄幹細胞は蝸牛軸の血管内やその周辺で認められ、栄養因子蛋白の発現が亢進していた。以上の結果から、幹細胞より分泌された神経栄養因子により内耳障害が抑制されたと結論した。

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異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288例の検体を登録した。(3) 前庭水管拡大症は、最も多い内耳奇形であると同時に、変動し進行する難聴、反復するめまいという臨床特徴がある。本疾患の臨床徴候とSLC26A4、ATP6V1B1、SIX1の遺伝子変異を解析し、臨床徴候は、前庭水管拡大の解剖学的所見と関連しない事を見出した。また、これらの変異例における聴平衡機能について検討し、聴平衡症状にはSLC26A4やATP6V1B1が担うと考えられる内リンパpHホメオスタシスの破綻が関与する可能性が考えられた。(4) ミトコンドリアDNA3243A>G変異は、ミトコンドリア脳筋症や母系遺伝形式の糖尿病、難聴などの多彩な臨床徴候を示す。今回、家族歴聴取上は母系遺伝の遺伝性難聴が疑われず、耳小骨奇形を有していて、網羅的解析で初めて変異を確定診断した家系を経験し、ミトコンドリア変異による表現型が様々である点を報告した。ホルマリン固定、EDTA脱灰、パラフィン包埋のヒト側頭骨3検体を対象に、レーザーマイクロダイセクションの手法により、ラセン靱

帯、外有毛細胞、ラセン神経節、血管条を採取し、RNAを抽出するのに成功した。この手法は、ヒト側頭骨パラフィン包埋切片から、内耳の特定の細胞から特定のmRNAを抽出可能としたもので、ヒトの内耳障害のRNA解析法の確立に道筋をつけた。また、耳小骨奇形を合併したミトコンドリア3243変異症例が網羅的解析により診断されたので、その詳細を検討した。

#### IV. 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。GE社製の7T-MRI (Discovery MR950 7T)、32-channel surface coilを用い3D TOF-SPGR法で突発性難聴患者の内耳動脈の描出、評価を行った。18名の突発性難聴患者と対照として32名の健聴者に撮影を行った結果、突発性難聴患者では36耳/36耳(100%)、対照では63耳/64耳(98.4%)で内耳動脈が描出された。これらの結果から、7T-MRIにより内耳動脈の描出が可能なこと、突発性難聴において内耳動脈レベルでの血行障害は稀なことが明らかとなった。

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の準備を行った。(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。(3) 突発性難聴の治療法としての高気圧酸素療法、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した。突発性難聴 grade4 新鮮例に対して、通常ステロイド治療に加えたエダラポ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。

#### 4. 考察

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。診断基準の改訂も行なったことから、これまでの疫学調査結果との単純な比較はできないが、今回は診療所も含めた調査であり、より実態に近いデータが得られたと考えられる。(2) 外リンパ嚢調査研究班と協力して外リンパ嚢の診断基準の見直しを行った。新しいコクリン蛋白による診断を組み込み、画期的な診断基準になったと考えられる。(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た調査を行い、その結果を報告し、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。両側難聴、突発性難聴(高度難聴)、小児期発症の片側高度難聴でのハンディキャップの違い、および耳鳴の有無によるハンディキャップの違いが明らかになった。今後、ハンディキャップの違いによって対応を考える必要がある。さらに、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が、RSESは難聴者のQOL評価法として有用と考えられた。(4) 突発性難聴症例の固定期に症状が残る要因や経時的な変化について検討したが、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。長期的には難聴への対応が重要であるといえる。(5) 突発性難聴の発症へのストレスが関与では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。予防および治療におけるストレスへの対応が重要であることが確認された。(6) Vogt-小柳-原田病の聴力像について検討した。Vogt-小柳-原田病国際ワークショップ(2001)において作成された診断基準によると、蝸牛前庭神経症状の項目には耳鳴の有無しか含まれていないが、難聴の評価も重要なものとなることが示唆された。(7) 一側性感音難聴の約9%が先天性サイトメガロウイルス感染症に由来するものと考えられ、今後の鑑別診断で考慮すべきであることが明らかになった。

II. 実験動物モデルによる検討：実験動物モデルによる突発性難聴をはじめとする急性高度難聴の病態解明の検討、新しい治療法、薬剤投与方法についての検討などを様々な視点から行なった。特に突発性難聴モデル、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が、いずれも今後の治療戦略に加わる可能性が示唆されたが、実際の臨床応用にはさらなる検討が必要である。

#### III. 難聴遺伝子による難聴発症機構の解析

(1) 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した。

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。(2) 前庭水管拡大症は、最も多い内耳奇形であると同時に、変動し進行する難聴、反復するめまいという臨床特徴がある。本疾患の臨床徴候とSLC26A4、ATP6V1B1、SIX1の遺伝子変異を解析し、臨床徴候は、前庭水管拡大の解剖学的所見と関連しない事を見出した。また、これらの変異例における聴平衡機能について検討し、聴平衡症状にはSLC26A4やATP6V1B1が担うと考えられる内リンパpHホメオスタシスの破綻が関与する可能性が考えられるなど、病態解明にも有用な手法と考えられた。(4) レーザーマイクロダイセクションの手法により、ラセン靭帯、外有毛細胞、ラセン神経節、血管条を採取し、RNAを抽出するのに成功した。この手法は、ヒト側頭骨パラフィン包埋切片から、内耳の特定の細胞から特定のmRNAを抽出可能としたもので、ヒトの内耳障害のRNA解析法の確立に道筋をつけた。

#### IV. 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。突発性難聴における内耳動脈の評価が可能だが確認できたが、今回の検討では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。しかし、MRI を用いた内耳動脈の描出および突発性難聴における画像を用いた血行障害の評価は世界初の研究であり、継続して検討する必要がある。(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。今回は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、今後の臨床応用が期待できる。

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の準備を行った。予備試験の結果、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と考えられた。(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。(3) 突発性難聴の治療法としての高気圧酸素療法、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。

#### 5. 評価

##### 1) 達成度について

研究班のロードマップを図2に示した。終了した課題は横線を付記した。疫学調査は疫学調査班(小橋元研究協力者)と準備したが、疫学調査班の事情から今回は岩手、愛知、愛媛県での地域調査を行なった。現在、データの解析中で本年度内に報告する予定である。突発性難聴をはじめとする診断基準の見直しを行った。外リンパ嚢調査研究班と協力して外リンパ嚢の診断基準の見直しを行った。突発性難聴診療ガイドラインの作成を始めたが、現在作成中である。予定した本年度内の作成は困難であるが、本年中には作成を終了する予定である。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。動物モデルによる病態と新しい治療法の解明では、副腎皮質ステロイドの鼓室内投与に関する実験的検討や突発性難聴モデル、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が、いずれも検討を継続中である。難聴遺伝子による難聴発症機構の解析としては(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異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。突発性難聴をはじめとする急性高度難聴の遺伝子バンクは世界でも類がなく、今後の発展が期待できる。新しい治療法の多施設臨床試験としてはステロイド鼓室内注入療法の多施設臨床試験、高気圧酸素療法の有効性の検討を準備したが、実際の臨床試験は来年度以降に開始する予定である。急性低音障害型感音難聴の単剤治療の臨床成績を解析し、終了した。以上、新しい治療法の多施設臨床試験は予定が遅れたが、これは疫学調査やQOL調査、難聴遺伝子に関する多施設臨床試験などの優先順位によるもので、突発性難聴診療ガイドラインが完成すればほぼ予定した課題は達成できたものと考えられた。

ドイツなどから発表されたが、現在作成中の診療ガイドラインのクオリティはこれらの診療ガイドラインより高く、期待できる。さらに、突発性難聴の発症と予後に関わる関連遺伝子の検索のための遺伝子バンクの構築も世界に先駆けたものである。このように、突発性難聴を始めとする急性高度難聴研究は本研究班を中心に世界をリードしており、学術的・国際的・社会的意義は高い。

### 3) 今後の展望について

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ことが可能である。是非、本研究が継続できることを期待したい。

### 4) 研究内容の効率性について

研究班の組織規模、研究課題の多様性と研究費から、概ね研究課題は効率的に実施されたと考えられる。今回の疫学調査班との問題など、研究班の横断的な連携が機能すれば、さらに効率性が高くなると考えられる。

## 6. 結論

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なる。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。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

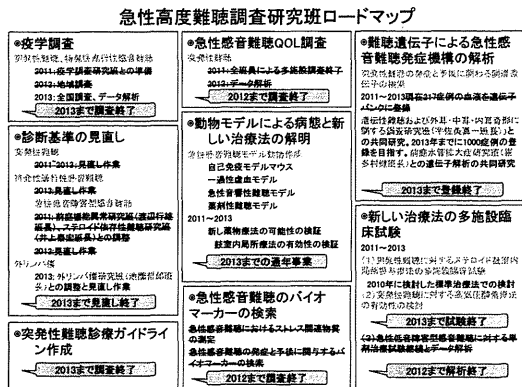


図2：ロードマップと達成度

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

10年毎に行なっている突発性難聴の疫学調査は世界でも類がなく、貴重なデータとして国際的にも評価されている。また、各疾患の診断基準、重症度分類が整備されているのも我が国の特徴である。診療ガイドラインについては近年、米国や

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。これら難聴に係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。

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。

また、今回は突発性難聴などの急性高度感音難聴を来す疾患の診療ガイドラインの作成を大きな目的にしている。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。

### Ⅲ. 診斷基準改定案

# 突発性難聴：診断基準

(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、2013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



# 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 2013)]

## *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

# 特発性両側性感音難聴：診断基準

(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、2013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 2013)]

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.

# 急性低音障害型感音難聴：診断基準

(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、2013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