

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 喜多村 健

疾 患 名； 急性高度難聴に関する調査研究班

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1 昭和 57～62 年度 野村恭也	突発性難聴の疾患群に、不顕性感染によるムンプス難聴が約 6%含まれていると判明し、さらに外リンパ瘻の疾患概念を独立させた。	
2 平成 3～5 年度 神崎 仁	特発性両側性感音難聴の症例のなかから、ステロイド依存性感音難聴の疾患概念を確立した。	
3 平成 8～13 年度 星野知之	突発性難聴から急性低音障害型感音難聴を疾患群として独立させ、特発性両側性感音難聴の成因が、難聴遺伝子の変異と同定した。	
4 平成 14～19 年度 喜多村 健	突発性難聴の全国疫学調査により、過去 30 年間の罹患率増大を同定した。急性低音障害型感音難聴の罹患率を始めて推計し、急性発症する感音難聴では最多の疾患であると明らかにした。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1 昭和 57～62 年度 野村恭也	突発性難聴のヒト側頭骨病理で、ウイルス感染に特徴的な病理を同定し、突発性難聴の病因のひとつとしてウイルス感染を推測した。	
2 平成 8～13 年度 星野知之	ミトコンドリア遺伝子変異による血管条障害、GJB2 遺伝子変異によるギャップ・ジャンクションの障害による難聴など、当該遺伝子の機能障害による難聴発症メカニズムを解明した。	
3 平成 14～19 年度 喜多村 健	突発性難聴症例の内耳は 3 テスラ MRI にて高信号を呈することから、発症機序として血液迷路閉門の障害が示唆された。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成3~5年度 神崎 仁	突発性難聴症例は、睡眠時間が短く朝食を取らず、西欧型食事を好む傾向があり、これらを避けることが予防となると判明した。	
2	平成6~7年度 設楽哲也	突発性難聴の予後は、聾、高齢者、めまいを伴う例、治療開始時期が遅いほど不良で、予後の推定が可能となった。	
3	平成14~19年度 喜多村 健	疫学調査からムンプス難聴の発症はムンプスワクチン接種で予防されると証明した。	

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成3~5年度 神崎 仁	突発性難聴に ATP, PGI2, PGE1, Hydrocortisone, amidotrizoate, betamethasone の単剤投与で有意な臨床効果がみられなかった。ネガティブデータであるが、本疾患の治療上貴重な報告となった。	
2	平成14~16年度 喜多村 健	2001年の突発性難聴の全国疫学調査から、予後は、初診時難聴の程度、めまいを伴う例、治療開始時期が遅いほど予後が不良である点が再確認された。	
3	平成17~19年度 喜多村 健	急性低音障害型感音難聴は、早期受診症例の予後が良好で早期治療の有用性を示唆した。突発性難聴症例に鼓室内ステロイド注入が有効であると示した。	

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成8~13年度 星野知之	ケースクロスオーバーデザインによる症例対照研究を施行し、糖尿病が突発性難聴の発症リスクを高める事が判明した。	
2	平成8~13年度 星野知之	内耳の一過性虚血動物モデルを確立して、虚血由来の内耳障害の治療メカニズム解析と効果判定が可能となった。	
3	平成14~19年度 喜多村 健	難聴を呈する実験動物モデルに <i>irNA</i> を用いた難聴治療に世界で初めて成功し、一過性内耳虚血モデルの内耳障害は低体温、骨髄幹細胞、GinsenosideRb1 で保護されると証明し、ヒトへの臨床応用の可能性を示した。	

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1	ヒト側頭骨病理の検討で、ウイルス感染が突発性難聴の原因と報告した。	Schuknecht HF et al. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Arch Otorhinolaryngol 1986;243:1-15
2	ヒト側頭骨病理の検討で、循環障害が突発性難聴の原因と報告した。	Gussen R. Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976;85:94-100
3	ヒト側頭骨病理の検討で、膜迷路の破裂が突発性難聴の原因と報告した。	Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture: two human temporal bone reports. Arch Otolaryngol 1981;107:598-600

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1	Willis 動脈輪の後交通動脈循環不全が突発性難聴の原因と報告した。	De Felice C et al. Non-functioning posterior communicating arteris of circle of Willis in idiopathic sudden hearing loss. Lancet 2000;356:1237-8
2	HLA クラスが、突発性難聴の予後推測に有用であり、発症機序に遺伝的背景を推定した。	Yeo SW et al. Different distribution of HLA class 2 alleles according to response to corticosteroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:945-9
3	ヒト側頭骨病理から、突発性難聴の病因はウイルス感染と想定した。	Vasama J-P et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Temporal bone histopathologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:527-31
4	HSP70 値が、突発性難聴症例ではコントロールに比較して有意に高値を示し、高値ほど予後不良となる。	Park S-N et al. Serum heat shock protein 70 and its correlation with clinical characteristics in patients with sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2006;116:121-5

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期	内容	文献
1	ステロイドの全身投与で改善のみられなかった突発性難聴症例に鼓室内ステロイド投与が有効と報告。	Gianoli GJ et al. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;125:142-6
2	突発性難聴の治療で、ステロイドの有効性を報告した。	Alexiou C et al. Sudden sensorineural hearing loss. Does application of glucocorticoids make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:253-8
3	血漿低分子リポ蛋白とフィブリノーゲンの血漿交換治療で聴力の改善が得られた報告である。	Suckfull M et al. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:59-61

## イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	内容	文献
1	二重盲検ランダム化比較試験で、偽薬投与と dextran/pentoxifylline 投与の比較を行い、有意差を認めず、薬剤による効果がないと報告した。	Probst R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. Acta Otolaryngol 1992;112:435-43
2	突発性難聴の治療のメタアナリシスで、治療のコンセンサスはなく、ステロイドの効果も疑問と報告した。	Haberkamp TJ et al. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1999;20:587-95
3	ランダム化比較試験で、フィブリノーゲン・血漿交換とステロイド治療を比較して予後に有意差なし。	Suckfull M, for the Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomized multicentre trial. Lancet 2002;360:1811-1817
4	突発性難聴の普遍的な治療と認める良いエビデンスはないが、高気圧酸素療法は難聴を改善する。	Bennett MH et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4

## ウ その他根本治療の開発についてもの

時期	内容	文献
1	実験動物モデルにて、ヘルペスウイルスで迷路炎を惹起させ、アシクロビルとステロイドが障害の回復に有効と同定した。	Stokroos RJ et al. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:423-8
2	突発性難聴の治療にステロイド投与は勧められず、用いる場合も 30mg/日以下を推奨した。	Minoda R et al. Initial steroid hormone dose in the treatment of idiopathic sudden deafness. Am J Otol 2000;21:819-25
3	突発性難聴の治療は確定しておらず、大多数の症例は投薬なしで改善すると報告した。	Schweinfurth JM et al. Current concepts in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 1996;253:117-21
4	相反するランダム化比較試験の成績から、突発性難聴の治療にステロイドの有効性は不明である。	Wei BPC et al. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4

### 3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

#### (1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	突発性難聴の原因解明	1970年代からの疫学調査により、症例の増加が確認されており、循環障害が発症原因に関わっていると想定される。	遅くとも2009年には疫学調査班との共同研究で受療者の全国調査を行う。
2	急性低音障害型感音難聴の発症原因の解明	現時点では、解決の目処は確立していない。	内リンパ水腫が病態と想定されており、メニエール病の病因解明と共同研究となり、時期は明示できない。
3	特発性両側性感音難聴の発症原因	数多くの難聴遺伝子の関与が同定され、発症原因が同定されている。	毎年、同定された難聴遺伝子から難聴発症の分子機構を解明する。

#### (2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	突発性難聴の発症機序	世界中の研究者が努力しているが、発症機序の解明には至っていない。	内耳虚血ならびに音響負荷による急性難聴の実験動物モデル、MRIによるヒト内耳高信号を手がかりに検討するが、解明時期は明示できない。
2	急性低音障害型感音難聴の発生機序	内リンパ水腫が病態である可能性が高く、MRIで明視化可能となり、解決の可能性が増した。	内リンパ水腫は、メニエール病の病態でもあり、解決への糸口がつかめたが、時期は明示できない。
3	特発性両側性感音難聴の発生原因	すでに、有毛細胞、血管条等の機能障害によると同定されている。	難聴遺伝子変異から、分子細胞レベルでの機能障害を同定し治療につなげる予定である。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	急性低音障害型感音難聴の治療法の確立	比較的予後良好の本疾患では、対象症例の理解を得やすく可能性が高い。	平成 17 年 4 月より実施中の単剤治験の結果を解析して有用な薬剤を同定する。
2	特発性両側性感音難聴の治療	難聴遺伝子の変異による障害と同定されており、極めて可能性が高い。	iRNA を用いた難聴治療のヒトへの臨床応用を計画する。
3	循環障害による突発性難聴の治療	確立した内耳虚血動物モデルに薬剤投与を行い障害の回復が同定されている。	低体温、エダラボン投与等の実験動物で成果が得られた治療法の臨床応用中である。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5 年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	突発性難聴発症後の早期受診	極めて可能性が高い。		難病情報センターのホームページ、マスコミによる広報活動で、広く国民の認識が深まっている。
2	急性低音障害型感音難聴症例の早期受診	極めて可能性が高い。		難病情報センターのホームページ、マスコミによる広報活動で、今後広報活動を行う。
3				
4				