

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21390457

研究課題名（和文）部分的内耳切断時の内耳保護に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Basic Research on the Inner Ear Protection During Partial Destruction of the Inner Ear

研究代表者

小林 俊光 (KOBAYASHI TOSHIMITSU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80133958

研究成果の概要（和文）：

部分的内耳破壊に対する内耳機能の変化とその保護について、主に電気生理学的手法を用いて解明をおこなった。

(1) 内リンパにおいて音伝達に重要な役割を果たすカリウムイオンは、外側半規管の破壊では変化が認められなかったが、前庭まで破壊した場合に濃度の低下が認められ、内耳破壊時の聴力低下の原因として示唆された。

(2) 内外リンパの急激な漏出を防止することにより、前庭開放時の蝸牛機能のある程度温存する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

1) Disturbance of the mechanism of cochlear function caused by vestibular labyrinth destruction may involve reduction in the $[K^{+}]$ concentration in the endolymph.

2) Stopping endolymphatic leakage may be the most important factor to prevent acute phase hearing impairment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2012年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：

キーワード：内耳切断、内耳保護、内耳電位、イオン、モルモット、耳毒性

1. 研究開始当初の背景

内耳は聴覚と平衡覚をつかさどる感覚器管であり、骨迷路の中に外リンパ、さらに膜

迷路の中に内リンパを入れている。内耳の脆弱性は昔からよく知られており一部例外的な症例を除けば骨迷路の破綻は直ちに高度

難聴を招来すると信じられ耳科手術の際の内耳保護は最重要事項とされてきた。しかし近年、このような内耳の不可侵性についての定説は変化してきており、中耳手術においては真珠腫による迷路瘻孔の治療が積極的に行われてきている。また、めまい手術においても聴力を温存しながら内耳操作を行う経験が耳鼻咽喉科医の間に集積されてきている。さらに、人工内耳手術における内耳開窓操作や頭蓋底外科の普及が、この傾向に拍車をかけている。

2. 研究の目的

頭蓋底疾患の中には、内耳を削除すると外科的治療が行いやすい疾患がある。しかし、内耳は一部が損傷されると聾になる場合が多いため、周到な対策が必要である。

そこで、内耳を部分的に切断した際の内耳保護に関する研究を行う。

単一半規管（たとえば外側半規管）は切断しても聴力保存が可能であることは、既に申請者らが証明している（1991）が、今回は同一の実験系を用いて未だ結論が出ていない、より広範囲に内耳を削除（半規管膨大部、前庭へと削除）または、半規管と蝸牛に複数の削除部位を作成した場合の蝸牛機能の変化について検討し、蝸牛機能低下の防止対策、内耳骨壁再建を検討する。

3. 研究の方法

（1）内耳破壊に対する内耳機能特に内リンパ液の病態生理の解明。

外側半規管、半規管膨大部、前庭破壊に対する内リンパ電位（EP）、カリウム（K⁺）並びにカルシウム（Ca²⁺）濃度を測定した。

ハートレーモルモットの外側半規管、半規管膨大部、前庭を、ドリルを用いてそれぞれ破壊し、蝸牛の第二回転よりダブルパレル電極を用いて測定を行った

（2）部分的な内耳破壊に対する蝸牛保護機能を検討。

前庭開放時に、人工外リンパ、人工内リンパ、蒸留水のそれぞれの液体を用いて急性期における内耳保護の可能性をEP、並びにK⁺濃度を指標とした。測定においてはハートレーモルモットを用いて、蝸牛の第二回転よりダブルパレル電極を用いて測定を行った。

（3）前庭開放時における蝸牛保護の検討。

ハートレーモルモットを用いて、前庭開放直後に bone wax にてリンパの漏出を抑えた群、並びに前庭開放を 30 分間継続した群を用いて行った。蝸牛機能は ABR (tone burst: 4000Hz, 8000Hz, 16000Hz, 32000Hz) の測定

で評価した。

（4）薬剤を用いた内耳破壊に対する検討。

ハートレーモルモットを用いてダプトマイシンの耳毒性を検討した。蝸牛機能は ABR (tone burst: 4000Hz, 8000Hz, 16000Hz, 32000Hz) の測定で評価した。鼓膜ドレイン (Dタイプ) を留置し、ダプトマイシンを 1 日 2 回、1 週間鼓室内投与した。最初の鼓室内投与から 2 週間後に ABR にて聴力を評価した。

4. 研究成果

（1）外側半規管の破壊並びに外リンパ液の吸引では EP、K⁺、Ca²⁺ともに変化を認めなかった。半規管膨大部の破壊では EP の低下は認めなかったが、K⁺の一時的な低下を認めた Ca²⁺はほとんど変化を認めなかった。前庭破壊では、EP の永続的な低下並びに K⁺の一時的な低下、Ca²⁺の一時的な上昇を認めた。

（2）いずれの群においてもコントロール群と比較し内リンパ電位の低下を有意に抑えることができたが、各群での有意な差は認められなかった。K⁺は人工内リンパ群において他の群と比較してやや高い傾向が認められたが、測定終了時の濃度には各々の群において有意な差を認めなかった。急性期においては、用いる液体のイオン濃度にかかわらず液体を障害部位周囲に十分に満たすこと、すなわちリンパの急激な漏出を防止することが、前庭開放時の蝸牛機能のある程度温存することに寄与する可能性が示唆された。

（3）前庭開放直後に bone wax にてリンパ漏出を抑えた群は全ての周波数において 30 分間継続した群と比較して有意に ABR の閾値上昇を抑えることができた。急性期においては、リンパ液の急激な漏出を防止することが前庭開放時の蝸牛機能温存に最も寄与する可能性が示唆された。

（4）ダプトマイシンの鼓室内投与群は陰性コントロール群と比較して、16000Hz において有意な閾値上昇がみられた。これにより、ダプトマイシンの鼓室内投与による蝸牛への耳毒性が示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

① Ikeda R, Kobayashi T, Kawase T, Oshima T, Sato T.: Risk factors for aggravation of bone conduction hearing in cases with labyrinthine fistula caused by middle ear cholesteatomas. Ann Otol Rhinol

Laryngol. 2012 Mar;121(3):162-167. 査読あり

②Ikeda R, Nakaya K, Oshima H, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. : "Effect of aspiration of perilymph during stapes surgery on the endocochlear potential of guinea pig." Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Nov;145(5):801-805. 査読あり

③Ikeda R, Nakaya K, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. : "Preventative effect of various fluids used in the epitympanic bulla on deterioration of cochlear function during labyrinthectomy." Acta Otolaryngol. 2011 Jun;131(6):572-578. 査読あり

④池田 怜吉、小林 俊光 “耳科・神経耳科手術における内耳操作—特に聴力保存的部分的迷路切除術について—” 耳鼻咽喉科臨床. 2011(104):759-769 査読あり

⑤Ikeda R, Nakaya K, Yamazaki M, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. : "Effect of vestibular labyrinth destruction on endocochlear potential and potassium concentration of the cochlea" Hear Res. 2010 Jun 14;265(1-2):90-95 査読あり

⑥Ikeda R, Nakaya K, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. : "Calcium concentration in cochlear endolymph after vestibular labyrinth injury." Neuroreport. 9. 651-655 (2010) 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

①Muneharu Yamazaki, Hidetoshi Oshima, Kazuhiro Nomura, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi, "Ototoxic effect of daptomycin applied to the guinea pig middle ear" Inner ear biology. 2012(20121002), Germany(Tübingen)

②Ryoukichi Ikeda, Kazuhiro Nakaya, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi: "Effect of Aspiration of Perilymph During Stapes Surgery on the Endocochlear Potential in the Guinea Pig" ARO 2012(20120225), USA(San Diego)

③Ryoukichi Ikeda, *Kazuhiro Nakaya (presentation), Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi. :

"Preventative Effect of Various Fluids Filled in the Epitympanic Bulla on Deterioration of Cochlear Function During Labyrinthectomy" ARO 2011 MidWinter Meeting. (20110220). Baltimore, USA

④Ryoukichi Ikeda, Kazuhiro Nakaya, Muneharu Yamazaki, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi: "Preventative effect of various fluids filled in the epitympanic bulla on deterioration of cochlear function during labyrinthectomy." Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. (20100909). Seoul, Korea

⑤Ryoukichi Ikeda, Kazuhiro Nakaya (presentation), Muneharu Yamazaki, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi: "Potassium and calcium concentration in cochlear endolymph after vestibular labyrinth injury." Inner ear biology. (20100830). Prague, Czech Republic

⑥Ryoukichi Ikeda, Kazuhiro Nakaya, Muneharu Yamazaki, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi: "Effect of Vestibular Labyrinth Destruction on Endocochlear Potential and Potassium Concentration of the Cochlea" The Thirty-Third Annual MidWinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology. (20100206-20100210). Anaheim, USA

⑦Ryoukichi Ikeda, Kazuhiro Nakaya, Muneharu Yamazaki, Takeshi Oshima, Tetsuaki Kawase, Toshimitsu Kobayashi: "Effect of Vestibular Labyrinth Destruction on Endocochlear Potential and Potassium Concentration of the Cochlea" 10th Taiwan-Japan Otolaryngology Head & Neck Conference. (20091204-20091205). Yilan, Taiwan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 俊光 (KOBAYASHI TOSHIMITSU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80133958

(2) 研究分担者

川瀬 哲明 (KAWASE TETSUAKI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：50169728

大島 猛史 (OSHIMA TAKESHI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40241608

鎌倉 慎治 (KAMAKURA SHINJI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：80224640

中谷 和弘 (NAKAYA KAZUHIRO)
東北大学・病院・助教
研究者番号：60466563

日高 浩史 (HIDAKA HIROSHI)
東北大学・病院・講師
研究者番号：40302103