

平成 22 年 6 月 12 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間： 2008 ～ 2009

課題番号：20791236

研究課題名（和文） 糖尿病による内耳障害に関する研究

研究課題名（英文） Effects of diabetes mellitus on inner ear structure.

研究代表者

福島 久毅（FUKUSHIMA HISAKI）

川崎医科大学 医学部 講師

研究者番号：70309574

研究成果の概要（和文）：糖尿病による内耳障害に関する研究

研究成果の概要（英文）：Effects of diabetes mellitus on inner ear structure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：耳科学

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者に感音難聴が合併することは 1 世紀以上も昔から多く報告されている。加齢と共に徐々に進行し、両側性の感音難聴ときたすとする報告が一般的である。経過が長く、加齢性変化との鑑別も困難なために、研究が進みにくく、現在でも不明な点が多い。糖尿病患者では突発性難聴を発症する頻度が高く、また難治性であるとの報告も多くある。

2. 研究の目的

糖尿病モデル動物を用いた実験でも多くの論文が難聴との関連を報告している。しかし、その障害部位は毛細血管基底膜、蝸牛外有毛細胞、蝸牛内有毛細胞、螺旋神経節細胞、血管条とさまざまな報告がなされている。一方、変化が認められなかったとする報告もあり、これまでに糖尿病が引き起こす感音難聴の原因部位の定説はない。ヒト側頭骨を用いた研究は、高齢者を対象とした症例報告のみで、加齢性変化を否定できない。そこで、ミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて糖尿

病患者群とコントロール群で統計学的に比較検討し、障害部位を同定する。

3. 研究の方法

ミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて連続切片を作成する。糖尿病患者群とコントロール群での蝸牛病理を統計学的に比較検討し、障害部位を同定する。カルテ上に耳毒性のある薬物の使用経験、中耳疾患の記載があるものは除外する。

4. 研究成果

研究1：ヒトの側頭骨連続切片を用いて形態学的変化を検討した。加齢変化を除くために一般的に若年発症する1型糖尿病群26耳(平均37.5歳)とコントロール群30耳(平均38.4歳)を比較した。

結果1：糖尿病患者で血管壁の肥厚、全蝸牛回転で血管条の萎縮、基底回転の外有毛細胞の有意な障害を認めた。中回転および頂回転で螺旋靭帯の有意な萎縮を認めた。螺旋神経節細胞、内有毛細胞の障害は認めなかった。

蝸牛内の電位の形成には血管状だけでなく、さらに外側の螺旋靭帯も大きく関与していることが知られているが、これまでに我々が検討していなかった。そこで螺旋靭帯についても追加検討した。螺旋靭帯を繊維細胞のタイプによってI,II,III,IV,Vのエリアに分け、それぞれのエリアの細胞密度の低下を0:消失、1:0から1/3、2:1/3から2/3、3:2/3以上残っているとして、各蝸牛回転ごとに判定して糖尿病患者とコントロール群で比較検討した。その結果、中回転および頂回転ですべてのエリアで有意な螺旋靭帯の萎縮を認めた。

研究2：同様に2型糖尿病によりインスリンによる治療を要した重症群11症例(年齢

44-65歳、平均51.9歳)と経口血糖降下剤で治療し得た軽症群7症例(年齢45-64歳、平均54.4歳)、糖尿病を有しないコントロール群26症例(平均52.9歳)の側頭骨連続切片を光学顕微鏡下に観察した。血管条毛細血管と螺旋血管の壁の厚さ、血管条の面積、有毛細胞および螺旋神経節細胞の数について蝸牛回転別に計測し比較した。また、血管条毛細血管の壁の肥厚と血管条の面積、螺旋血管の壁の厚さと有毛細胞の障害との関連についても検討した。

結果2：重症群でコントロール群と比較して血管条毛細血管と螺旋血管の壁の有意な肥厚を全回転で認めた。血管条の萎縮は重症群でほぼ全回転コントロール群と比較して有意な萎縮を認めた。重症群および軽症群の両群の基底回転でコントロール群と比較して有意な外有毛細胞の欠損を認めた。糖尿病の重症度が増すにつれ、これらの障害も重症化する傾向を認めた。各群間に内有毛細胞および螺旋神経節細胞は有意な差は認められなかった。螺旋血管の壁の肥厚と傷害された外有毛細胞の割合、血管条毛細血管の壁の肥厚と血管条の面積の間にそれぞれ相関関係は認められなかった。

研究1および2の考察：糖尿病患者における難聴は蝸牛内の細小血管症と蝸牛外側壁(血管条および螺旋靭帯)、外有毛細胞の障害により起こると考えられた。内有毛細胞、螺旋神経節細胞の障害は認められなかった。また、糖尿病の重症度が増すにつれ、これらの障害も重症化する傾向を認めた。血管障害と血管状、有毛細胞の障害に相関は認められなかった。糖尿病による血管壁(基底膜)の肥厚による虚血状態が二次的に血管条および外有毛細胞の障害を引き起こしているだけでなく、高血糖状態そのものが血管条およ

び外有毛細胞をも直接傷害している可能性が考えられる。これまでに各臓器で糖尿病とアポトーシスの関連が報告されている。特に腎臓では、糖尿病による腎障害が毛細血管の障害からだけでなく、高血糖状態そのものがアポトーシスを来し、これにより細胞障害がおこることが知られている。血管条には毛細血管が密集し、膜蛋白通して多くのミネラル、水が輸送されている点で腎臓によく似た構造をもっている。また、内耳においては、加齢、シスプラチン負荷、アミノグリコシド負荷、騒音暴露などの内耳障害にアポトーシスが関与していることは報告されている。しかし、糖尿病と内耳のアポトーシスに関連する報告はこれまでにない。蝸牛においても同様に高血糖状態そのものが血管条および外有毛細胞のアポトーシスを誘導している可能性が考えられる。

研究1および2のまとめ：糖尿病患者における難聴は蝸牛内の細小血管症と血管条および外有毛細胞の障害により起こると考えられた。細小血管症が引き起こす血流障害だけでなく、高血糖状態による他の要素も血管条および外有毛細胞の障害を起している可能性が示唆された。

研究3：糖尿病患者では突発性難聴を発症する頻度が高く、また難治性であるとの報告も多くある。そこで2005-2008年に当院で入院加療した、突発性難聴患者100例を対象に糖尿病の有無と治癒率について検討した。

結果3：2群間に有意差を認めなかった。現在さらに対象範囲を広げて、検討中である。

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4件)

- ① Fukushima H, Harada T, Morita N,

Trisomy 13 syndrome: Temporal bone study, *Otol Neurotol*. 査読有、29(8):1209-10、2008

- ② Fukushima H, Temporal bone study of trisomy 13 syndrome. *Laryngoscope*, 査読有 118(3):506-7, 2008

- ③ Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H. vascularis of patients with unilateral or bilateral Ménière's disease: a histopathologic temporal bone study. *Otol Neurotol*. 査読有、30(7)1006-12. 2009

- ④ Nishiike S, Hyo Y, Fukushima H, pneumolabyrinth. *J Laryngol Otol*. 査読有、122(4):419-21. 2008

[学会発表] (計5件)

- ① Fukushima H, Detection of postoperative residual cholesteatoma with MR imaging, AAO-HNSF Annual Meeting 2008, シカゴ市

- ② 福島 久毅, トリソミー13症候群の側頭骨病理, 日本耳科学会, 2008, 神戸市

- ③ 福島 久毅, 真珠腫性中耳炎に対するMRIの有用性, 日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 大阪市

- ④ Hisaki Fukushima, Cochlear Changes in Patients with Diabetes Mellitus, AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO 2009, サンディエゴ市

- ⑤ Hisaki Fukushima, Postoperative Residual Cholesteatoma: Value of MR Imaging, AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO 2009 サンディエゴ市、

- ⑥ 福島 久毅, 真珠腫性中耳炎に対するMRIの有用性, 耳鼻咽喉科臨床学会, 2009, 旭川市

〔図書〕(計 0 件) ,
〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島 久毅 (FUKUSHIMA HISAKI)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 70309574