

氏名(本籍)	たか はし かず ひこ 高橋和彦(千葉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,333号
学位授与年月日	平成9年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	急性音響性聴器障害に関するステロイドの効果について
主査	筑波大学教授 医学博士 吉田 薫
副査	筑波大学教授 理学博士 坂内 四郎
副査	筑波大学教授 医学博士 工藤 典雄
副査	筑波大学教授 医学博士 能勢 忠男
副査	筑波大学助教授 医学博士 山口 巖

論文の内容の要旨

(目的)

近年、音響機器の発達に伴い強大音に曝される機会が増大し、ディスコ難聴に代表される急性音響性聴器障害が社会的な問題となってきている。急性音響性難聴の一部は回復不能であることを考慮すると、その予防と治療法の確立は重要な課題である。現在、日常診療ではステロイドを用いた薬物療法が広く受け入れられている。しかしながら、音響性聴器障害に対するステロイドの作用に関する基礎的研究は極めて限られ、その有効性は未だ十分に検証されていない。本研究は、急性音響性聴器障害に対するステロイドの効果を明らかにすることを目的とし、1) 急性実験では、ステロイドを強大音負荷前に予防的に投与し、音響受傷性にどのような影響を与えるかを検討し、2) 慢性実験では、強大音負荷後にステロイドを連続投与し、急性音響性聴器障害に対して治療効果を示すか否かを検討した。

(対象と方法)

白色モルモットを用い、強大音負荷により急性音響外傷のモデルを作成した。負荷音として2 kHz 正弦波を用い、音圧は110, 115, 120 dB SPL, 負荷時間は10分間とした。音響受傷性を定量的に表す指標として、聴覚閾値に相当するCAP (compound action potential) 閾値を用いた。CAPの測定には、刺激音として持続時間10 msec, 周波数2, 4, 6, 8, 12, 16 kHzのtone burstを200 msec間隔で与えた。128回の反応を加算平均し、101 μ VのCAP電位を誘発する音圧を閾値とした。

ステロイド剤として、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone sodium succinate: mPSL) を使用した。急性実験では、静注5分後に強大音を負荷し、CAP閾値を30分毎に3時間まで測定し、周波数毎に閾値の変化を調べた。標準投与量は12mg/kg, 最大投与量は40mg/kgとした。慢性実験では、右耳に強大音を負荷した後、mPSLを1週間連日腹腔内に投与した。負荷後1週の時点で両耳のCAP閾値を測定し、閾値上昇を両者の差として求めた。mPSLの最大投与量は40mg/kgとし12mg/kg, 6mg/kg投与量の効果についても調べた。対照群には、mPSLの代わりに生理食塩水を1週間腹腔内投与した。

(結果)

1) 予備実験: 本研究では、強大音負荷に防衛的に作用するあぶみ骨筋反射の影響を除くため顔面神経を抜去

した。予備実験では、顔面神経抜去前と抜去後3時間でのCAP閾値を比較し、抜去による閾値変化のないことを確認した。また、mPSL12mg/kg、40mg/kgの静脈内投与前と投与後180分でCAPを測定し、その閾値に直接影響を与えないことを予め確認した。

2) 急性実験：対照群では、強大声の負荷により、測定した全時点において各周波数ともCAP閾値の上昇が認められた。負荷音圧が110、115、120dB SPLと大きくなるにつれて、閾値の上昇も大きくなる傾向を示した。負荷前mPSL投与の効果を、負荷音圧120 dB SPLでは12mg/kg、110dB SPLでは12mg/kgと40mg/kgの投与量で調べた。いずれの投与群でも対照群と比較して、CAP閾値上昇に有意差はなく、ステロイドの音響外傷に対する予防効果は認められなかった。

3) 慢性実験：負荷音圧120 dB SPLではmPSLを12mg/kg、および40mg/kg、負荷音圧115 dB SPLでは12mg/kg、負荷音圧110 dB SPLでは12mg/kgおよび6 mg/kgを1週間連日腹腔内投与した。負荷音圧が120および115 dB SPLの場合はmPSLの効果は認められなかった。一方、負荷音圧110 dB SPLでは、mPSL投与によりほぼ全ての周波数でCAP閾値上昇の改善が認められた。CAP閾値上昇の改善は12mg/kgおよび6 mg/kg投与群のいずれにも認められ、臨床的に用いられる投与量のmPSLが治療効果を有することが明らかにされた。

(考察)

今回の実験より、ステロイドは急性音響性聴器障害に対する予防・防御効果はないものの、障害によるCAP閾値上昇の改善効果を有することが確認された。この効果は負荷音圧の小さい場合に認められた。急性実験の結果が示すように内耳障害の程度は負荷音圧に依存し、負荷の小さいときは代謝障害を主とするのに対し、負荷が大きくなると形態変化を伴う機械的障害が強くなることが報告されている。ステロイドによる治療は、急性音響性聴器障害が比較的軽度で、代謝障害を主とする症例に対して有効と考えられる。ステロイドの内耳に対する作用機序は未だ不明の点が多く、細胞膜・ライソゾーム膜の安定化、血管拡張・組織灌流の増加、酸素運搬と利用の促進、ミトコンドリア機能の保持、活性酸素産生抑制などが示唆されているが、急性音響性聴器障害に対する効果がいずれの機序と関連するかは今後の課題である。

審査の結果の要旨

本論文は、急性音響聴器障害に対するステロイドの予防効果ならびに治療効果を、動物実験モデルと電気生理学的手法により解析したものである。その結果、ステロイドは急性音響性聴器障害に対する予防・防御効果は示さないものの、比較的軽度の急性音響性聴器障害に対する治療効果を有することを明らかにした。日常診療でステロイドによる薬物療法が広く受け入れられているにもかかわらず、その効果については実験的な検証がなされていなかったことから、客観的なデータによりステロイドの有効性を明らかにし臨床適用の根拠を示した成果は高く評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。