

報 告

感覚器医学ロードマップ 改訂第二版  
感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間



平成 20 年（2008 年）8 月 28 日

日本学術会議 臨床医学委員会 感覚器分科会

この報告は、第 20 期日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会の審議結果を  
取りまとめ公表するものである。

#### 日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会

|      |              |                                 |
|------|--------------|---------------------------------|
| 委員長  | 田野 保雄（第二部会員） | 大阪大学医学部眼科 教授                    |
| 副委員長 | 加我 君孝（連携会員）  | 国立病院機構東京医療センター感覚器<br>センター センター長 |
|      | 飯野ゆき子（連携会員）  | 自治医科大学附属大宮医療センター<br>耳鼻咽喉科 教授    |
|      | 石橋 達朗（連携会員）  | 九州大学医学部眼科 教授                    |
|      | 伊藤 壽一（連携会員）  | 京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授        |
|      | 小林 俊光（連携会員）  | 東北大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授        |
|      | 坪田 一男（連携会員）  | 慶應義塾大学医学部眼科 教授                  |
|      | 樋田 哲夫（連携会員）  | 杏林大学医学部眼科 教授                    |
|      | 福田 諭（連携会員）   | 北海道大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部<br>外科 教授      |
|      | 松村 美代（連携会員）  | 関西医科大学眼科 前教授                    |
|      | 八木 聡明（連携会員）  | 日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>教授         |
|      | 山下 英俊（連携会員）  | 山形大学医学部眼科 教授                    |

#### 制作協力者

|       |                          |
|-------|--------------------------|
| 池園 哲郎 | 日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>准教授 |
| 岩崎 聡  | 浜松赤十字病院耳鼻咽喉科 部長          |
| 宇佐美真一 | 信州大学医学部耳鼻咽喉科学 教授         |

|       |                                   |
|-------|-----------------------------------|
| 大鹿 哲郎 | 筑波大学臨床医学系眼科 教授                    |
| 大橋 裕一 | 愛媛大学医学部眼科 教授                      |
| 川北 哲也 | 慶應義塾大学医学部眼科 講師                    |
| 木下 茂  | 京都府立医科大学眼科 教授                     |
| 熊川 孝三 | 虎の門病院耳鼻咽喉科 部長                     |
| 近藤 峰生 | 名古屋大学医学部眼科 准教授                    |
| 榛村 重人 | 慶應義塾大学医学部眼科 准教授                   |
| 鈴鹿 有子 | 金沢医科大学耳鼻咽喉科 准教授                   |
| 園田 康平 | 九州大学医学部眼科 講師                      |
| 高橋 政代 | 理化学研究所発生・再生科学総合研究<br>センター チームリーダー |
| 谷原 秀信 | 熊本大学医学部眼科 教授                      |
| 中川 隆之 | 京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>講師          |
| 中村 誠  | 神戸大学医学部眼科 講師                      |
| 平塚 義宗 | 順天堂東京江東高齢者医療センター<br>准教授           |
| 不二門 尚 | 大阪大学大学院医学系研究科医用制御<br>工学講座 教授      |
| 山嵜 達也 | 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授                   |

## 感覚器医学分科会報告書(要旨)

### 1. 名称

感覚器医学ロードマップ（改訂第二版）：

感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間

### 2. 内容

#### (1) 作成の背景

現代社会における各種情報の重要性は、その質・量ともに日々に増大している。個人の生活における情報交換の大半は、視覚と聴覚とを介して行われていることから、視聴覚にかかわる能力の低下は、個人やその周囲に種々の社会的経済的不利益をもたらす。すなわち、視聴覚を中心とする感覚器障害の予防や効率的治療、さらには、感覚器障害を持つ人々とのより自然で調和の取れた共生社会の実現は、超高齢化社会における最重要課題の一つであると認識されるべきである。然るに、我が国では世界でも類を見ないほどに優れた医療環境の中にあって、感覚器の健康に対する関心は未だ必ずしも高いとはいえない現状がある。幸い、我が国の感覚機能障害に対する医学・医療の水準は高く、世界をリードして来た。さらに、これからもこの分野で世界のリーダーであり続けるために、かつそのリーダーシップを我が国の医療環境に反映させるために、最近、とみに多様化細分化している感覚器医学・医療に関する分野を俯瞰しながら、感覚器医療にかかわる、医師、医学研究者、看護師、視能訓練士、言語聴覚士、感覚器関連医療機器・製薬企業研究者、感覚器障害者団体構成員など、関係者の協調を計ろうとするものである。

#### (2) 現状及び問題点

我が国の感覚器疾患の医療水準は高い。にもかかわらず、標準的医療がまだ十分に確立されたとは言い難く、ガイドラインに準拠した無駄のない治療が行われるような体制作りに取り組むことを、学協会をはじめ、関係省庁、基幹医療施設、基幹教育機関に要望する。その臨床展開のもととなる研究の緊急性と重要性に優先順位をつけ、専門内専門化した分野が互いに協調できるようにする必要がある。また、高齢者の Quality of Life (QOL) は、最近、重要視されつつあるものの、それが社会や経済に及ぼす甚大な影響については理解が不足しており、未だ十分とはいえない。感覚器の健康および感

覚器障害の予防と治療の重要性については、公開講演会、出版、報道メディアなどを通じた啓発運動を活発化させていかねばならない。さらに、我が国の視聴覚障害者に対するバリアフリー化が不十分であること等からも分かるように、感覚器障害者の社会適合を推し進めるためには、社会全般、とりわけ感覚器障害に関心の高い関係者への具体的提言が必要とされている。

### (3) 改善策、提言等の内容

感覚器医学、医療に携わる者たちが、これから 10 年間に何をなすべきか、関連学会の動向を調整し、限りある研究費や医療費がこの分野で効率的に使われるよう、このロードマップは作成されたものである。専門内専門家が、10 年という期間を区切って各々の到達点を示し合うことにより、関連の研究者、医療者が互いの姿が見える形で前進できることのメリットはきわめて大きい。

## 目 次

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| I. 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間のロードマップの必要性 | 1  |
| 1. 感覚器医療の現状                         | 2  |
| 2. 感覚器医療と医療経済                       | 2  |
| 3. 社会啓発活動の重要性                       | 3  |
| 4. 感覚器医学の今後 10 年                    | 3  |
| II. 視覚障害の医療                         | 5  |
| 1. 外眼部                              | 5  |
| 1) 角膜移植                             | 5  |
| 2) 前眼部感染症                           | 8  |
| 3) スチーブンス・ジョンソン症候群                  | 9  |
| 4) 円錐角膜                             | 9  |
| 5) ドライアイ                            | 9  |
| 6) アレルギー性結膜疾患                       | 9  |
| 7) コンタクトレンズ                         | 10 |
| 8) 角膜創傷治癒機転の解明                      | 10 |
| 2. 白内障・屈折矯正                         | 10 |
| 1) 白内障                              | 10 |
| 2) 屈折矯正                             | 14 |
| 3. 緑内障                              | 15 |
| 1) 疫学的研究                            | 15 |
| 2) 新しい緑内障（眼圧降下）薬物療法の開発              | 17 |
| 3) 神経保護・賦活作用のある緑内障治療薬の開発            | 17 |
| 4) 手術療法の改善                          | 17 |
| 5) 早期発見体制とリハビリテーション方法の構築            | 20 |
| 6) ガイドラインの確立と EBM に基づいた診療体制の普及      | 20 |
| 4. 網膜硝子体疾患                          | 20 |
| 1) 網膜色素変性に対する有効な治療法の確立              | 21 |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 2) 加齢黄斑変性に対する視力向上を目指した治療の確立                       | 21 |
| 3) 糖尿病網膜症による失明の阻止                                 | 23 |
| 4) 病的近視のメカニズム解明と治療                                | 24 |
| 5) 黄斑浮腫に対する効果的な治療法の開発                             | 24 |
| 6) 難治性網膜硝子体疾患に対する外科的治療法の確立と普及                     | 25 |
| 5. ぶどう膜                                           | 25 |
| 1) 新しい副腎皮質ステロイド薬局所投与法の開発                          | 27 |
| 2) 小児・高齢者難治性ぶどう膜炎の克服<br>：生物製剤による眼炎症コントロール         | 28 |
| 3) ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の克服                             | 28 |
| 4) 遺伝子治療による眼炎症のコントロール                             | 29 |
| 5) 新しいぶどう膜炎診断システムの開発                              | 30 |
| 6. 神経眼科                                           | 31 |
| 1) 総論                                             | 31 |
| 2) 眼科内医療・研究連携の推進                                  | 33 |
| 3) 神経内科・脳神経外科との診療連携の円滑化                           | 34 |
| 4) 眼窩疾患の診断と治療に関する多施設共同研究ネットワークの構築                 | 35 |
| 5) 神経保護による重篤な視神経症治療の確立                            | 35 |
| 6) 高次視機能障害の理解と病態解明                                | 36 |
| Ⅲ. 聴覚障害・平衡障害の医療                                   | 38 |
| 1. 外耳                                             | 38 |
| 1) 先天奇形（外耳道閉鎖）                                    | 38 |
| 2) 手術治療                                           | 38 |
| 3) 骨導補聴器, Bone Anchored Hearing Aid (BAHA)による難聴改善 | 38 |
| 2. 中耳                                             | 39 |
| 1) 中耳炎（急性・慢性）                                     | 39 |
| 2) 中耳奇形                                           | 42 |
| 3) 外傷                                             | 43 |
| 4) 耳硬化症                                           | 44 |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 5) 補聴器, BAHA の適応                          | 45 |
| 6) 人工中耳開発                                 | 47 |
| 3. 内耳・蝸牛神経                                | 49 |
| 1) 先天性難聴                                  | 49 |
| 2) 後天性難聴                                  | 58 |
| 3) 人工内耳                                   | 65 |
| 4) Auditory Brainstem Implant (ABI) とその適応 | 67 |
| 5) 蝸牛神経障害                                 | 70 |
| 4. 前庭障害 (平衡覚障害)                           | 70 |
| 1) 平衡障害への対応と現状                            | 70 |
| 2) 平衡障害の病態生理                              | 71 |
| 3) 平衡覚障害の予防医学, 疫学                         | 73 |
| 4) 平衡障害患者の実像と QOL                         | 74 |
| 5) 平衡障害の治療戦略                              | 74 |
| 6) 平衡障害の臨床疫学研究の必要性                        | 77 |
| 7) 平衡障害の研究とその動向                           | 78 |
| <b>IV. 疫学予防医学 10 年後に向けてのロードマップⅡ</b>       | 79 |
| 1. 感覚器の予防医学                               | 79 |
| 1) 感覚器の健康増進に何が必要か                         | 79 |
| 2) 視覚障害の予防医学                              | 80 |
| 3) 聴覚障害の予防医学                              | 81 |
| 2. 感覚器の疫学                                 | 83 |
| 1) 視覚障害の疫学                                | 83 |
| 2) 聴覚障害の疫学                                | 84 |
| 3. 医療経済                                   | 84 |
| 1) 視覚障害と医療経済                              | 84 |
| 2) 聴覚障害と医療経済                              | 85 |
| 4. 国際協力                                   | 87 |
| 1) 視覚障害における国際協力                           | 87 |
| 2) 聴覚障害における国際協力                           | 87 |
| 5. 公衆衛生との連携                               | 88 |



|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>V. 感覚器研究今後の10年の基本戦略</b>       | 89  |
| 1. 視覚障害編                         | 89  |
| 1) 背景および目的                       | 89  |
| 2) 眼科学研究の推進の目的の明確化と研究推進          | 89  |
| 3) 戦略的眼科学研究を推進するためのシステム構築とその問題   | 92  |
| 4) ロービジョンケアの重要性                  | 93  |
| 2. 聴覚・平衡障害編                      | 94  |
| 1) 背景および目的                       | 94  |
| 2) 機能面からの基礎研究のあり方                | 95  |
| 3) 分子生物学的研究の推進                   | 95  |
| 4) 探索医療としての視点                    | 96  |
| 5) 統計学的研究の重要性                    | 96  |
| 6) 診療ガイドラインの作成を進める               | 96  |
| 7) リハビリテーションの重要性                 | 96  |
| <b>VI. 感覚器医学の卒前教育と専門医教育の改革</b>   | 99  |
| 1. 専門医取得前感覚医学教育                  | 101 |
| 2. 専門医試験制度の見直し                   | 101 |
| 1) 背景                            | 101 |
| 2) 専門医試験の改訂                      | 102 |
| 3) 専門医受験資格の見直し                   | 102 |
| 4) 専門医更新条件の見直し                   | 102 |
| 5) 専門医研修施設基準の見直し                 | 102 |
| 6) 専門医指導責任者の基準の見直し               | 102 |
| 7) 専門医教育プログラムの見直し                | 103 |
| 3. 卒前教育                          | 103 |
| <b>VII. 10年後以降のロードマップはどうなるのか</b> | 104 |
| 1. 視覚                            | 104 |
| 2. 聴覚・平衡覚                        | 104 |

## I. 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間のロードマップの必要性

情報の 90%は視聴覚を中心とする感覚器を介するものであり、その障害が個人にもたらす損失は健常人には想像できないほどのものである。身体面のみでなく精神面においても個人の生活の質を高めるうえで、感覚器の重要性は、現代文明社会、情報社会においてますます大きくなっている。到来しつつある長寿社会にあって豊かな老後生活を送るために、また他の身体障害によって生活範囲の制限を余儀なくされるものにとって、視聴覚は社会復帰のよりどころである場合が多い。Quality of Life (QOL), Quality of Death (QOD)そして Quality of Vision (QOV)の重要性を意識するようになった現代社会において、感覚器障害の予防や早期発見・早期治療は最優先に考慮していかなばならない。また、不幸にして医学的治療の及ばない障害をもつ者に対するリハビリテーションや各種補填具の開発などは単に感覚器医学のみならず、社会医療面の大きな課題である。すべての感覚器医療従事者は日々の臨床にとどまることなく、真に豊かな社会を形成すべく共に歩むことを社会に働きかけている。このような責務を意識し、これに向けて発案する者、行動する者でなくてはならない。

人間のコミュニケーションの言語を中心とする高次機能のインプットは視覚と聴覚である。アウトプットは書く・話すであるが、まずインプットが正しく機能をする必要がある。物を見たり、聴いたりして話す能力は言語の表層の活動である。発展途上国で学校教育の機会を失った子供達は文字を読んだり、書いたり、計算したりできずに育つ。このような現状に対して、我が国も援助し、識字教育が行われている。すなわち、言語の深層の活動は、読み・書きである。我が国では、江戸時代以来、“読み・書き・算盤”の教育が熱心に行われたのは、この言語の深層の教育が-“思考力、表現力”の鍵であることが分かっていたからである。一方、先天性の視聴覚の障害があると、放置すると、見えない、聴こえないどころか、特別な教育をしない限り、読み・書きの能力を身に付けることに深刻に影響がある。先天性の視覚障害は、2,000 人に 1 人、先天性の聴覚障害は 1,000 人に 1 人出生する。全国に盲学校は 71、ろう学校は 100 ある。その教育は生徒数人に対して教師 1 名である。

一方、通常の学校では生徒 40 人に対して教師 1 人であるから、その教育費を単純に見積もると、先天性の視聴覚の障害児に対しては人件費だけでも生徒 1 人当たり 10 倍以上の経費がかかることになる。さらに卒業後の進路は、視聴覚の障害のために職業の選択を限定されざるを得なくなっており、視聴覚障害者にとっては活動範囲の制限や生涯収入増の限界につながっている。

一方、後天性の視聴覚の障害は、髄膜炎や代謝疾患などを伴うが、言語の深層の読む・書く能力には問題は生じない。むしろ、言語の表層レベルの、物を見たり、聴いたりして表現して話すことが制限されるために不便となる。そのための見えるようにする、聴こえるようにする保存的治療や手術的治療、感覚の補助や代行の手術の開発が必要となる。いずれにしても、医療にしても、感覚

の補助や代行の手段の利用は大きな費用を必要としている。

## 1. 感覚器医療の現状

戦後高度成長期から現在に至るまで感覚機能障害に対する医療は質的にも量的にも安定した発展を遂げてきた。現在の日本の感覚器医療水準は欧米諸国のそれに比較して決して劣るものではなく、むしろ先端的手術技術に関しては多くの部分でリードをしてきたといえる。欧米諸国に比して保険医療が早くから広く普及、充実してきたことを相まって、我が国の感覚器医療の質は概ね平均化しており、平均レベルの点でも欧米に勝るとも劣らぬものである。我々はこれまでの日本の感覚器医学、感覚器医療の進歩と現状を誇りにしつつも、感覚器医学における多方面での世界的リーダーを目指し、さらなる発展に向けて努力しなくてはならない。

一方、旧態依然とした感覚器医療が一部で行われている現状も否定はできない。感覚器医学に携わる医療従事者と研究者の数もこれまで順調に増加してきたが、医師数については都市部において人口比で過剰になりつつある。逆に地方、特に過疎地における医師不足は他の分野と同様である。とりわけ初期臨床研修制度の導入がこの状況に拍車をかけ、地方大学では卒前卒後教育が危機に瀕しているばかりか、診療科の存続自体が危ぶまれているほどになっている。

卒後研修面においては米国のレジデント、フェロー教育システムのような標準化され、充実したものは皆無に近い。研修施設、大学によって専門分野が著しく偏る傾向も無視できないのが現状である。今後10年をめぐり、専門家としてすべてをカバーするためのレジデント制度、専門内専門化した分野別の上級の研修システム構築を考えるべきである。初期臨床研修制度自体は、感覚器医学研修に適しているとはいいがたい。しかし医局制度がより開かれたものに変化すれば、施設間交流は容易になり平均的な質の高い研修システムの構築が可能となろう。また、初期臨床研修制度の強制力を活用し、基幹病院における標準化された初期卒後教育を一定期間義務化し、将来のレジデント制度の確立につなげようとする試みを始めている。感覚器医学は全身疾患との関連もきわめて重要である。初期研修が感覚器医学研修の土台となるよう、制度改善の提言を心がける必要がある。研修後の評価、その後の水準維持を目的とした専門医制度の充実を図り、専門医教育機関の評価と認証を制度化するとともに、専門医制度試験を通して水準を高位に保ちつつ専門医数を安定維持させなくてはならない時にきている。

## 2. 感覚器医療と医療経済

感覚器医療の経済的影響と費用対効果比は他の医療に比較してきわめて大きい。しかし、現状では社会と行政に十分な理解を得られていない。先に述べた感覚器医学の重要性にもかかわらず現保険医療制度内での優位性は低く、むしろ増大する国民医療費に対する抑制政策の重点的対象診療科として位置づけられ、診療報酬点数は抑制される傾向にある。感覚器医療の低侵襲化努力と感染予防対策に関連したディスポーザブル製品増加に伴う材料経費率の著しい増加傾向に対する認識は甚だ不十分である。外科的治療における医療費の増大に診

療報酬は対応できずにより、感覚器医療の質的低下を今後余儀なくされる可能性が懸念される。感覚器医療は薬剤費が医療経費に占める率が少なく、多種多岐にわたる検査を含めて診断と治療が概ね単科で完結することから、診療報酬制度上は他科に比して国民総医療費への圧迫要因がむしろ低いことが理解されねばならない。

一方、標準的医療がまだ確立されていない疾患のガイドラインを作成、周知するとともに定期的に見直し改訂をし、ガイドラインに準拠した医療を標準化し無駄のない治療効果が得られるような体制を確立する必要があるが出てきている。

### 3. 社会啓発活動の重要性

高齢者の QOL が重視される背景とともに、一般社会において感覚器医学の重要性に対する認識は高まりつつあるが、まだ十分とはいえない。マスメディア、インターネット、公開講演会、出版などを通じた啓発活動を活発化させることが必要である。また、低視力者、視覚障害者、聴覚平衡覚障害者に対するバリアフリーは現在不十分である。実に豊かな社会とすべく、他国にないバリアフリー社会を実現すべきである。このことはむしろ社会との連携を最重要課題とし、感覚器障害者のリハビリテーションに関する研究を奨励していく必要が出てきた。中途失明者や聴覚障害者の生活支援と雇用対策も不十分である。この面でも感覚器医療従事者は施策を政策化すべく働きかけていくことになるだろう。

### 4. 感覚器医学の今後 10 年

感覚器医学を取り巻く問題は山積しており、現状は厳しい。しかし過去 10 年間に於ける目覚ましい感覚器医学の進歩をさらに凌駕する発展を今後の 10 年間に求め、感覚器障害の克服と支援を目指すために、我々がこれから 10 年間に明確な指針が必要である。第 19 期日本学術会議の感覚器医学研究連絡委員会において、第 19 期学術会議会員本田孔士を委員長とし、感覚器医学研究連絡委員 8 名と作成協力者 11 名からなる感覚器医学ロードマップ作成委員会を編成し、「感覚器医学ロードマップ-中間報告- 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間」を作成し平成 17 年 6 月 23 日に発行した。計 800 部印刷し、日本学術会議会員、関係省庁、日本眼科学会と日本耳鼻咽喉科学会の役員と大学教授、さらには関連学会・団体、他に配布した。しかし、より詳述した内容を求められ、第 20 期日本学術会議感覚器分科会において全面的な見直しを行い、「感覚器医学ロードマップ-改訂版- 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間」として報告するものである。

このロードマップは、できるだけ広く関連学会の考えや動向を整理、調整し、限りある研究費や医療費、療養費がこの分野で効率的に使われることを目的として作成されたものである。感覚器医学の教育、研究、診療に携わる関係者が、10 年という期間を区切って到達点を示し合うことにより、協調できることは多い。このロードマップによれば、関連の研究者、医療者が互いの姿が見える形で前進できる。教育においては、標準化された感覚器医学卒前コアカリキュラムや調整と e-ラーニング制度の導入などに、研究においては、すべての感覚器

医学関係者が参画できる大規模疫学調査を軸にした共同研究などに、診療においては人工感覚器開発や再生医学研究の臨床応用などの土壌育成に活用されることになろう。一方、この報告書では感覚器障害者の立場や社会的問題にも配慮がはらわれており、これに従って進めば、感覚器障害の克服と障害者の社会との共生の手助けが効率的に進むはずである。例えば、感覚器障害の認定作業を感覚器医学関係者が連携しながら進められる環境を整備する一助としても、この報告書の利用価値は非常に大きいと考える。

## Ⅱ．視覚障害の医療

### 1．外眼部

#### 1) 角膜移植

日本では年間に約 3,000 件の角膜移植が行われているが、ドナーの供給不足は深刻であり、国内ドナーが 50%、海外ドナーが 50%と後者に依存しているのが現状である。一方、米国では年間に約 40,000 件もの角膜移植が行われているが、人口比率から、これを我が国に置き換えるならば、年間に少なくとも約 10,000 件の角膜移植が行われている勘定となる。近年、角膜内皮障害が原因で角膜移植を受ける患者が増加傾向にある。これは白内障手術、緑内障手術、網膜・硝子体手術などの内眼手術の増加とも関係しており、超高齢化社会を迎える日本では、角膜移植のニーズが今後ますます高まると予想される。また、以前は角膜移植が禁忌とされた重症眼表面疾患に対しても、角膜上皮移植などのパーツ角膜移植が可能となっており、この方向での発展も大いに期待できる。今後は、以下のようなアプローチが必要である(図1)。

#### a. 社会的なドナー角膜の確保

日本におけるアイバンク活動を見直し、ドナー角膜の確保につながるような抜本的再編を行う必要がある。まず、角膜移植にかかわる保険点数を大幅に増額し、アイバンク活動を強力に支援する必要がある。また、日本アイバンク協会と連携し、ドナー角膜の必要性を厚生労働省、日本医師会に働きかける必要がある他、コーディネーターなどの人材育成、職場環境整備を含めた抜本的な構造改革を、米国アイバンク協会の事例に倣って実施していく必要がある。

#### b. 再生医療的アプローチの推進

角膜のパーツ(角膜上皮シート、角膜内皮シートなど)を生体外で作製し、障害された組織と置き換える手法の臨床応用が一部で始まっている。その中でも、培養角膜上皮シート移植は既に重症の瘢痕性角結膜疾患に臨床応用され、良好な成績を収めている。また、口腔粘膜上皮から角膜上皮類似の上皮シートを作製する技術も開発され、両眼性の瘢痕性角結膜疾患に臨床応用されている。

このような手法の特徴は、少ない細胞ソースから質の高い組織を作製できることにある。また、同種移植から自家移植に完全に移行することができれば、術後に拒絶反応を起こさないという利点もある。今後、以下のような試みが必要と思われる(図2)。

①角膜上皮幹細胞の同定、採取、培養法の確立

②角膜内皮幹細胞の同定、採取、培養法の確立

③培養内皮移植法の確立

再生医療的アプローチについては、文部科学省トランスレーショナルリサーチプロジェクトなどで、年間1億円規模の競争的資金が投入されているが、今後ともこのプロジェクトが継続されれば、いくつかの臨床応用可能な方法が生み出されるものと考えられる。一方で、厚生労働省より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が平成18年に発表されたが、これにより、新規の再生医療は厚生労働省における審議が必要となった。今後、安全性を考慮した対策

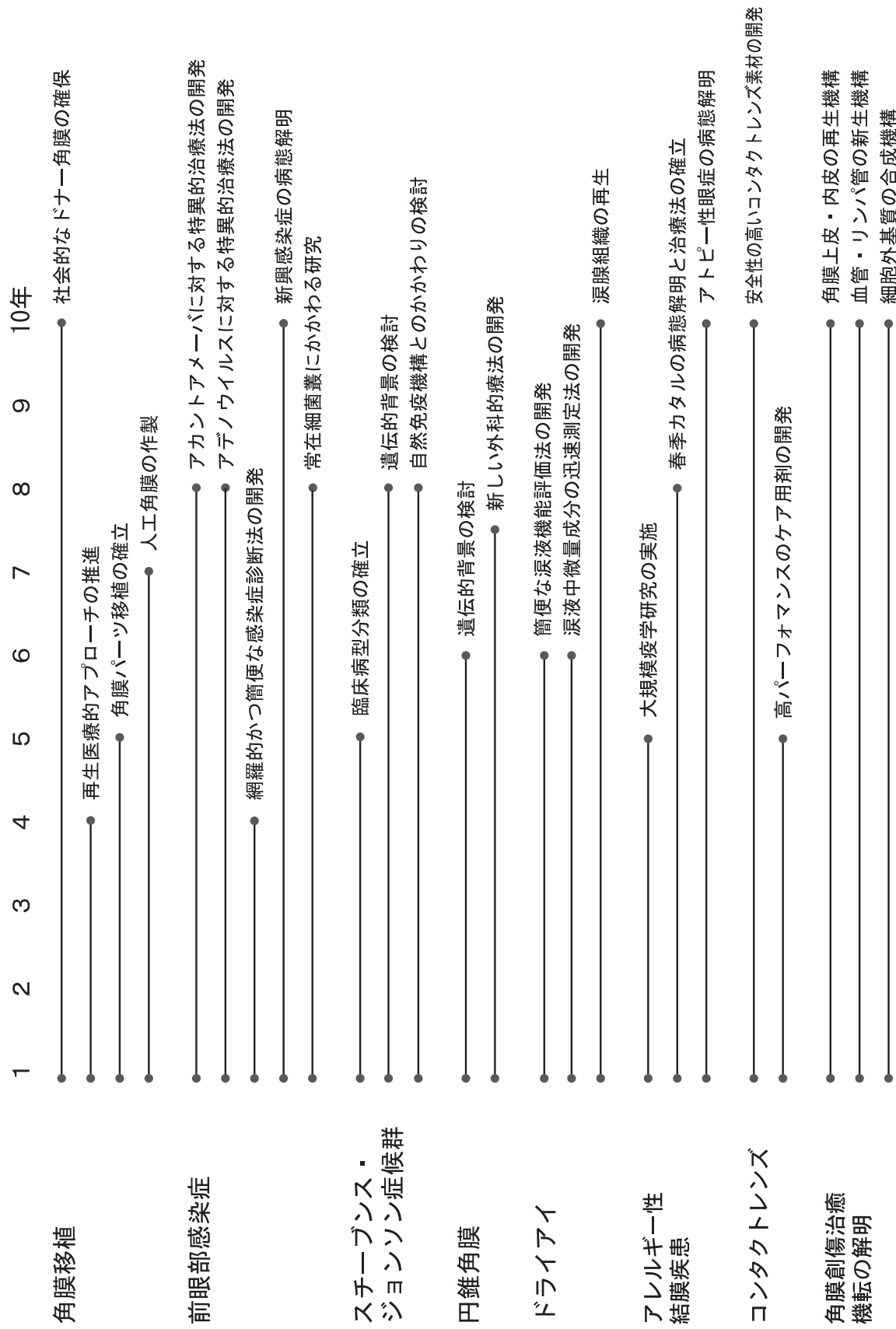


図 1 角膜疾患克服のためのロードマップ

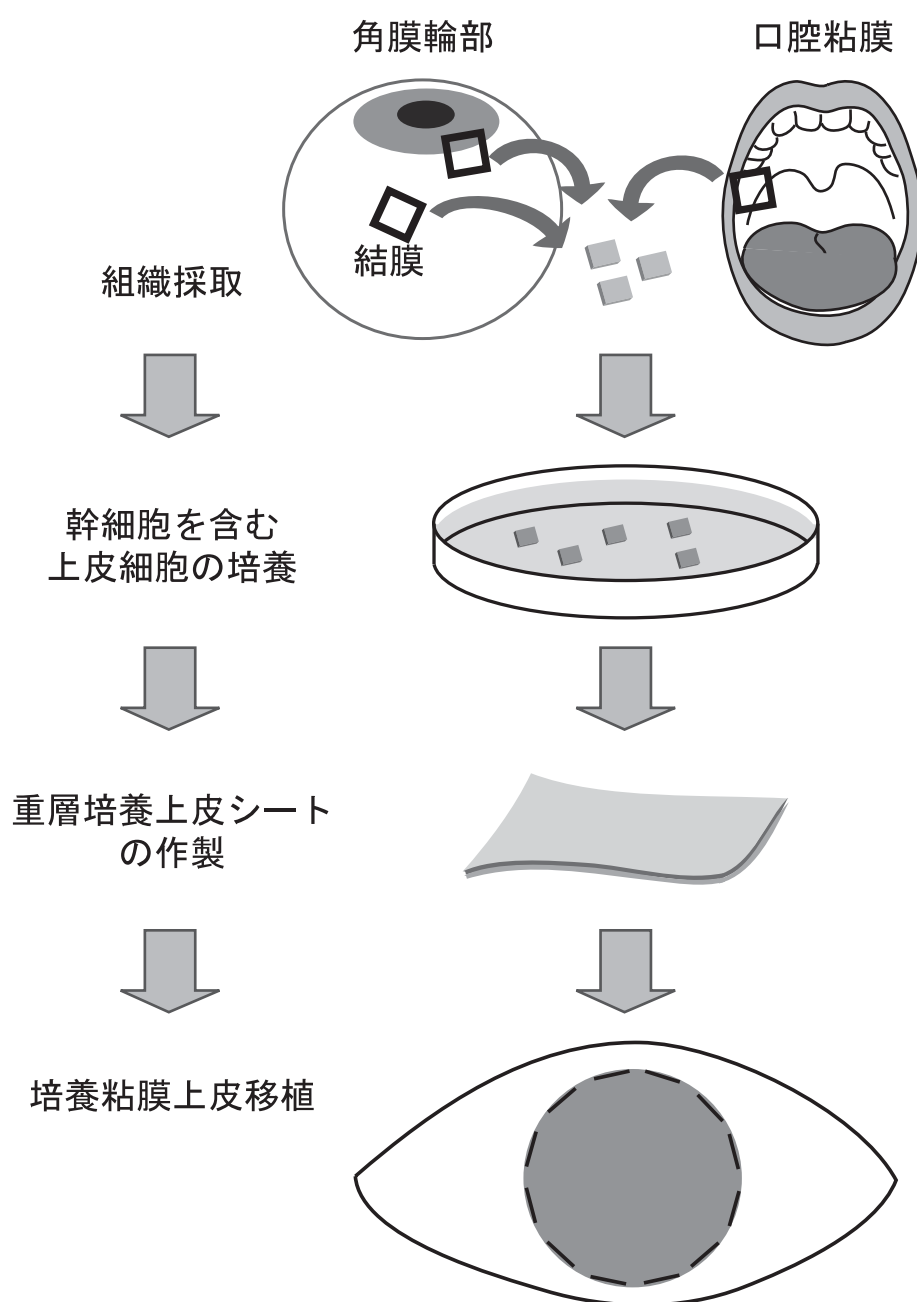


図2 新しい粘膜上皮移植法の開発

を構築しておく必要がある。

#### c. 角膜パーツ移植の確立

「障害された部位（パーツ）のみを取り替える」という概念の手技であり，現在次第に国内外に普及している。角膜上皮移植，深層角膜移植，内皮移植などがその代表であるが，前述の上皮シート移植なども，このパーツ移植に含まれるものである。全層角膜移植と比較すれば，移植組織の量が減るため，手術



侵襲や拒絶反応の発生率の低下が予想される。しかし、手技にはかなりの習練を要するため、普及には術者育成プログラムの確立が必要である。これまで全層角膜移植の適応であった疾患のうちの多くは、このパーツ移植により、より安全に施行できると考えられる。

①角膜パーツ移植手技の確立（特に角膜内皮移植）

②角膜パーツ移植術者の育成

#### d. 人工角膜の作製

もしも、優れた人工角膜があれば、ドナーなどの心配なしに多くの失明患者を救うことが可能である。しかしながら、透明性を維持し、生体適合性の良好な、感染も脱落も起こさない人工角膜はいまだ登場していない。しかしながら、合成高分子、天然高分子素材にかかわる研究開発については飛躍的な進歩が予想されるため、今後10年内に実現する可能性もある。以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①高分子素材による人工角膜の作製

②細胞による全層再構築角膜の作製

#### 2) 前眼部感染症

眼表面の感染症のうち、結膜炎と角膜炎は、依然として数多くの患者を苦しめている。感染には、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫とさまざまな病原体が関与しており、今後、新興感染症や再興感染症が生じる可能性は十分に考えられる。

結膜炎では、アデノウイルス結膜炎が、患者数の多さ、伝染力の強さからきわめて大きな問題であり、特異的治療法の開発は急務である。また、性行為感染症の一つである淋菌性結膜炎については、ニューキノロン耐性であることが大部分で、角膜穿孔を来たしやすい点から、今後の発生動向に注目する必要がある。

角膜炎では、コンタクトレンズ装用者における感染症の増加が、患者が若年層に多い点で、大きな社会的問題ともなっている。特に、難治性のアカントアメーバ角膜炎について、病態の解明、確実な診断・治療法の開発が必要である。一方で、ヘルペスウイルス群による角膜内皮炎患者の増加も気になるところである。アシクロビルの登場により、角膜ヘルペスはほぼ鎮静化されたが、おそらくは、ウイルスの組織親和性の変化に伴って、より深部での感染が拡大しつつあるという印象である。その他、メチシリン耐性ブドウ球菌をはじめとする薬剤耐性菌による感染症への監視も怠ってはならない。角膜という透明組織での感染症が視機能に与える影響は甚大であり、迅速診断法の開発、効果的な治療法の確立が望まれる。

また、白内障術後眼内炎の起炎菌である外眼部の常在細菌叢にかかわる知見の集積、種々の患者背景における眼表面の自然免疫の動態解析も重要と思われる。特に、後者においては、新たな感染症予防あるいは治療薬の開発も期待できる。

結論として、以下のような研究が、是非とも必要である。

①網羅的かつ簡便な感染症診断法の開発

②アカントアメーバに対する特異的治療法の開発

③アデノウイルスに対する特異的治療法の開発

④常在細菌叢にかかわる研究

⑤新興感染症の病態解明

### 3) スチーブンス・ジョンソン症候群

本疾患は、抗菌薬を主としたさまざまな薬剤の服用で生じる薬害と考えられている。我が国では年間三百人程度の患者数とされてきたが、実際には何千人規模で生じている可能性も指摘されている。現段階では発症を予見すること、あるいは防止することは不可能であり、いったん発症すれば、発病時の破壊的な炎症所見が収まっても、程度の差はあれ、視機能低下を残すことがほとんどである。病因解明のために、以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①他領域と連携した臨床病型分類の確立

②遺伝的背景の検討

③眼表面の自然免疫系とのかかわりの検討

### 4) 円錐角膜

円錐角膜は若年者に生じる原因不明の角膜変形疾患であり、数多くの患者が視力障害に悩んでいる。角膜トポグラフィなどの診断機器の開発普及により、早期診断が可能となり、コンタクトレンズ装用により、角膜移植を要する症例は減少したが、病態を解明するとともに、進行を阻止するために、角膜移植以外の外科的治療戦略の出現が待ち望まれる。以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①遺伝的背景の検討

②新しい外科的療法の開発

### 5) ドライアイ

現在、我が国には、2,000万人以上のドライアイ患者が存在するとされている。高齢化、VDT作業などとドライアイ発症の関連が深いことから、超高齢化社会を迎えようとしている日本では、ドライアイ人口は増加の一途を辿ると予想される。そこで、以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①簡便な涙液機能評価法の開発

②涙液中微量成分の迅速測定法の開発

③涙腺組織の再生

### 6) アレルギー性結膜疾患

アレルギー性結膜疾患のうち、季節性アレルギー性結膜炎はまさに国民病であり、全体像を把握するために、疫学的な視点からの検討が必要である。また、特に、アトピー性皮膚炎患者における白内障、網膜剥離、角結膜炎などの眼合併症（アトピー性眼症）の発症頻度が我が国において高い点は世界的にも特殊な状況であり、日本の眼科医が解決すべきである。さらに、重症型のアレルギー性結膜疾患である春季カタルは、学童期に好発し、時に高度の視機能低下をもたらすが、これに対する有効な治療戦略の確立は重要である。

結論として、以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①アレルギー性結膜疾患の大規模疫学研究の実施

②春季カタルの病態解明と治療法の確立

③アトピー性眼症の発症機構の解明

## 7) コンタクトレンズ

コンタクトレンズは屈折異常を矯正する医療用具である。近年のシリコンハイドロジェルレンズの登場により、ようやく角膜へ十分な酸素を供給できるようになったが、今後は、より角膜形状に合致した、合併症の少ないコンタクトレンズの開発が望まれる。また、感染症予防の観点から、コンタクトレンズのケアに用いられるMPS（多目的用剤）についても、装用の安全性を確保しうるような高パフォーマンスの製品の登場が待たれる。産業界での開発が主ではあるが、今後のロードマップには必要なプロジェクトの一つである。

①安全性の高いコンタクトレンズ素材の開発

②高パフォーマンスのケア用剤の開発

## 8) 角膜創傷治癒機転の解明

角膜は眼球の最前面にあり、生体のなかで唯一、血管のない組織である。その透明性の維持は、視機能に重要であり、この組織における上皮あるいは内皮再生、血管新生、リンパ管新生、コラーゲン新生などの機構の解明はきわめて重要なプロジェクトであり、他分野に対しても有用な情報を発信できる。

結論として、以下のようなプロジェクトが必要と思われる。

①上皮あるいは内皮再生機構の解明

②血管新生・リンパ管の新生過程の解明

③コラーゲンなどの細胞外基質の合成機構の解明

## 2. 白内障・屈折矯正

### 1) 白内障

人口の高齢化に伴い、白内障の手術件数は年々増えており、近年は年間約 90 万眼に達していると推定されている。超高齢化社会を迎えるにあたり、白内障手術をさらに効率よく、安全なものにし、また手術後の視覚の質（QOV）を高めていくことは重要である。白内障の治療は、今後、以下のように展開していくと考えられる。

#### a. 低侵襲手術の確立

白内障手術を行うためには、眼球を切開し、創口を作製して、内眼操作を行う必要がある。現在は 3.0 mm の創口から手術が行われることが多いが、その創口をさらに小さくすることによって、眼に対する手術侵襲を少なくすることができる。極小切開創手術と呼ばれる方法であるが、これには 2 つのアプローチがある。

一つは同軸法（コアキシャル法）と呼ばれるもので、従来と同じようにスリーブ付きの超音波チップを使用するが、チップやスリーブの改良により、創口を小さくするものである。現在、1.8 mm 程度まで創口を小さくすることが可能となっており、機器や技術の改良により、さらに小切開創化していくものと考えられる。

もう一つは、二手法（バイマニユアル法）と呼ばれるものであり、超音波手術装置の灌流と吸引を 2 本に分けることによって、1.4 mm 程度の創口から水晶体を除去する。現在も一部の術者が取り入れている術式であるが、手技の安定性の問題から、一般化するには至っていない。理論的には、二手法の方がより

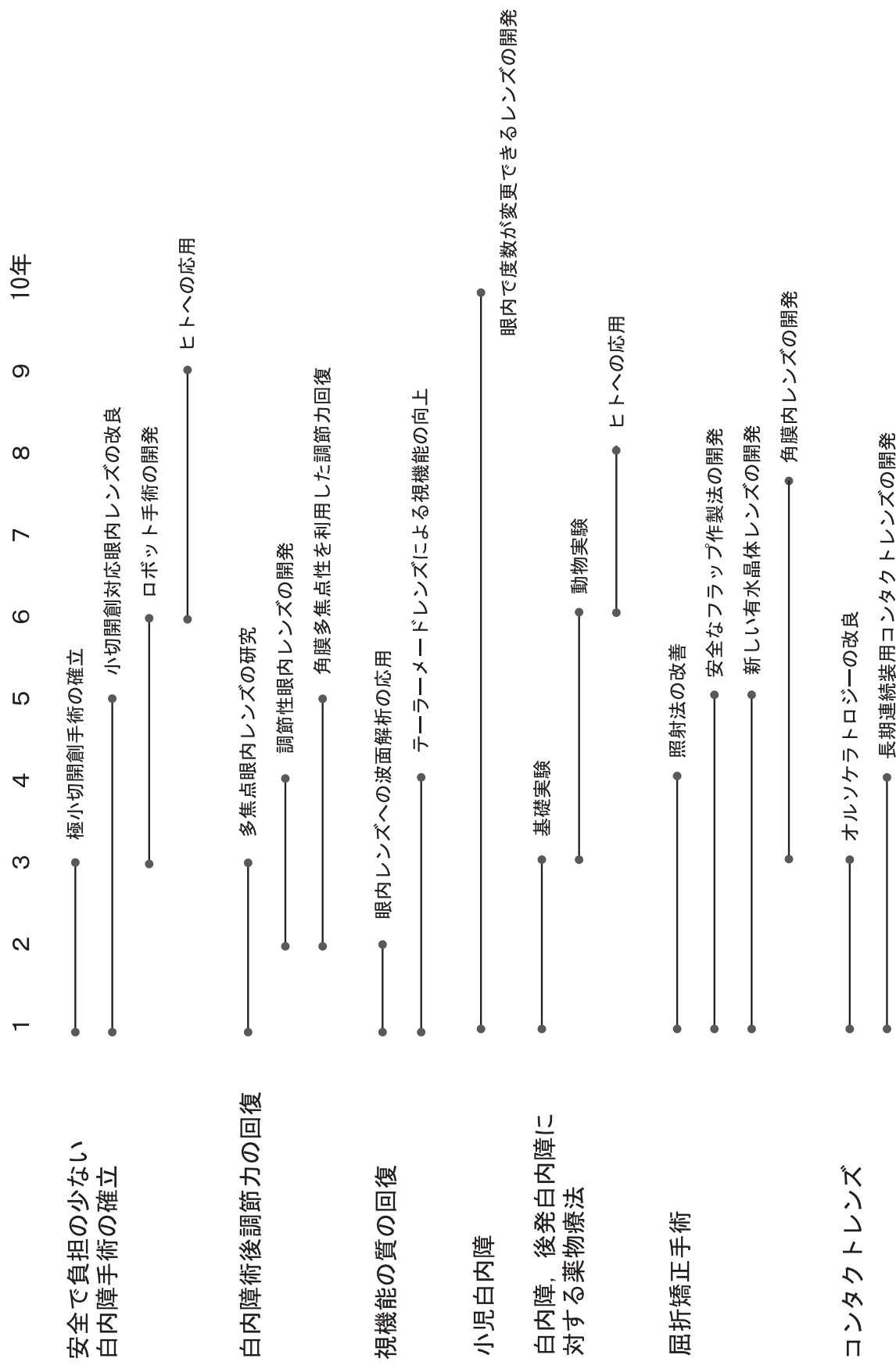


図3 白内障・屈折矯正におけるロードマップ

小さな創口に適応可能であり、今後の進展が期待される。

一方、眼内レンズの側では、光学部や支持部の形状を工夫することにより、小さな創口から挿入できる眼内レンズが開発されていく。挿入用インジェクターの開発が進み、現在 1.8 mm 程度から挿入できる眼内レンズシステムが利用可能になっている。今後は、さらに高屈折率の素材を用いたり、光学部に回折技術を取り入れたり、折りたたみ法を工夫することにより、一層小さな創口から挿入できるようになるであろう。

これらにより、手術の眼に対する侵襲は格段に軽度となり、術後の炎症も軽減することから、患者の負担は軽くなり、術後の安静の必要もなくなる。高齢者や他に疾患を有する患者であっても安心して手術を受けられるようになる。また、働いている患者でも、手術後にすぐに仕事に復帰できることから、社会生産性に対する貢献も大きい。

#### b. 従来の超音波法に代わる手術方式の開発

チップの縦方向の振動によって核を破砕する方法がこれまでの主流であったが、チップを横方向に回転させて核を破砕する方法が開発され、実用化されている（図4）。これにより、非常に進行して硬くなった白内障でも、効率よく手術が行えるようになった。

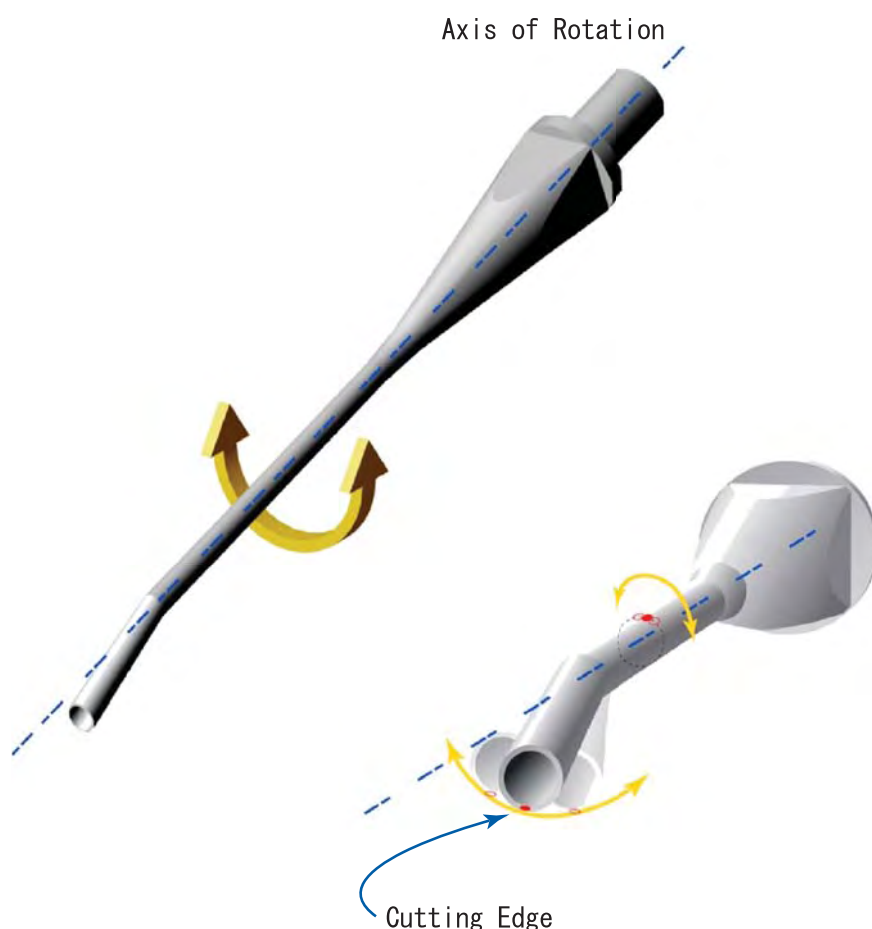


図4 チップを横方向に回転させて核を破砕する方法

水流によって水晶体核を切削除去する方法が開発されており、数年のうちに実用化されるであろう。現在の超音波方式は、眼内で金属チップが高速に動いており、常に後嚢破損や創口熱傷など術中合併症の危険性があったが、水流方式は眼内での可動部がなく、また水流そのものでは後嚢は破損しないことから、合併症の危険性がきわめて低い。この方法の採用によって、白内障手術の安全性が格段に高くなる。

#### c. 調節力の回復

現在主流の単焦点眼内レンズは、調節機能を持っておらず、術後はすべからず老視・無調節力の状態となる。これを解決し、術後眼に調節機能を持たせようとの試みがいくつか行われている。いくつかのアプローチがあるが、調節力の完全な回復までは困難としても、明視域を大幅に拡大することは可能になりつつある。

##### i) 多焦点眼内レンズ

屈折型の多焦点眼内レンズに加えて、回折型多焦点眼内レンズに関する研究が進み、新しい世代の多焦点レンズが臨床応用された。以前のものより生理的な多焦点機能が得られるようになってきているが、視覚の質などの点で今後さらに改良されていくものと考えられる。

##### ii) 調節性眼内レンズ

眼内で前後に移動することにより、調節力を持たせようとする眼内レンズである。実際に前後移動するかどうかは不明であるが、一つの試みとしてこれからも研究が進んでいくであろう。

##### iii) 角膜の多焦点性

角膜の光学特性と偽調節の関係について研究が進んでおり、角膜の多焦点性とコマ収差が、術後の偽調節に関与していることが明らかになっている。今後は、手術などの操作によって角膜に生理的な多焦点性を持たせることができるかどうか、研究課題となる。角膜の光学特性と眼内レンズの多焦点性の相乗効果によって、調節力の回復を図るという方向も必要である。

#### d. 度数可変眼内レンズ

眼内に挿入してから度数を変更する眼内レンズの開発が行われている。光感受性のあるシリコン分子が光学部中に埋め込まれているレンズで、眼内に挿入してから 365 nm の近紫外線で照射することにより、形状を変化させ、度数を変更させる。

これにより、術後の度数ずれの問題がなくなる。また眼内に挿入してから、乱視矯正、不正乱視矯正、収差矯正などを行うことが可能になる。さらに開発が進めば、小児白内障に対して挿入し、眼の成長に応じて度数を変更させていくことができるようになる可能性がある。

#### e. 手術用ロボットによる超精密手術

眼科の顕微鏡手術は 0.1 mm 単位で行われているが、波面解析に対応した手術を行おうとすれば、さらに精緻な手術操作が求められる。これに応じて、マイクロ操作を行うための手術ロボットが開発される。マイクロメートル単位の手術操作を、再現性良く、かつ安定して行うことができるようになる。さらにテレメディスンとの融合により、遠隔操作での手術を行うことが可能となり、地

域医療に資するようになる。

#### f. 薬物療法

水晶体混濁の分子メカニズムおよび遺伝的背景が明らかになることにより、白内障の発症をある程度予防し、進行を抑制する薬が作られる。また、先天白内障の遺伝解析は急務であり、予防法の確立が望まれる。一方で、水晶体上皮細胞の増殖による後発白内障は最大の術後合併症であるが、それに対してもそのメカニズムが詳細に研究され、予防・抑制のための薬物療法が行われるようになるであろう。

#### 2) 屈折矯正

社会的に注目の高い分野でありながら、その適応や安全性など、まだ広く認知されているとはいえない。比較的歴史の浅い分野であり、まだまだ課題は多いが、研究の進歩により今後急速な発展が期待される。

##### a. エキシマレーザー

現在はエキシマレーザーで角膜を切削・整形する方法が手術の主流であるが、さらに洗練された照射法の開発が望まれる。現在も眼球位置の自動追尾法およびウェーブフロント照射が行われているが、さらに眼の回旋やZ軸方向のずれに対応した照射方法が確立されていく。照射中の乾燥や温度変化による組織反応は、矯正結果に影響を及ぼすが、それらの反応をリアルタイムで測定し、エキシマレーザー照射にフィードバックする方法が開発されれば、治療結果はさらに精密さを増すであろう。

エキシマレーザー照射によって角膜は薄くなり、術後角膜は脆弱になるが、それを最低限とするための新たな照射アルゴリズムが求められる。

##### b. LASIK (レーシック)

LASIKでは、マイクロケラトームによるフラップ作製が必要だが、ここで合併症が起こることが少なくない。これに代わって、フェムト秒レーザーによる非機械的フラップ作製や、角膜上皮だけをマニュアルで分離する方法などが臨床応用されている。今後、さらに確実に、高価な機器を必要としない方法が検討されていくであろう。

また、LASEKやEpi-LASIKなど、LASIKを発展させた形の術式が今後さらに検討され、より良い術式として確立されていくと考えられる。

##### c. 眼内レンズ

エキシマレーザーによる角膜手術は強度近視に対応できないことから、有水晶体眼内レンズ（水晶体を除去しないで挿入する眼内レンズ）、あるいは年齢に応じて透明水晶体摘出術が行われるようになっていく。有水晶体眼内レンズとしては、これまでに開発された後房型レンズ、虹彩支持型レンズに加えて、新しい非圧迫型軟性隅角支持レンズがラインアップに加わり、臨床応用が広がっていくと考えられる。

##### d. 角膜内レンズ

角膜の生理的代謝や物質移動を妨げない素材が開発されれば、角膜内にレンズを挿入することにより屈折矯正が可能となる。角膜フラップ下に挿入するだけなので、容易に除去・交換することができ、真の意味での可逆性のある治療方法となる。屈折異常の経年変化にも対応して入れ替えていくことなどができ

る.

e. オルソケラトロジーの発展

夜間のみハードコンタクトレンズを装用して、角膜の形状を一時的に変形させることにより、軽度近視を矯正する方法で、既に我が国でも行われている。さらにセンタリングがよいレンズが開発され、中等度近視まで対応できるよう矯正度数の幅が拡大すれば、手術に抵抗のある患者、あるいは手術適応とならない若年者に対する選択肢の一つとして広がっていくと思われる。

f. 新世代のコンタクトレンズ

長期間連続して安全に装用することができるコンタクトレンズが開発されれば、手術的矯正法は不要となる。酸素交換や涙液交換の生理的バランスに影響を与えない素材の開発、汚れの蓄積しない素材あるいは溶液の開発により、昼夜連続装用が可能となる。

g. 近視の予防

近視の発生メカニズムに関する研究がさらに発展すれば、近視の予防法あるいは近視進行の抑制法が完成する可能性がある。実験的近視眼における研究は着々と進んでいることから、この分野の発展が期待される。

### 3. 緑内障

#### 1) 疫学的研究

緑内障領域では、国際的な意見の収束と標準化に向けての活動が活発に行わ

表1 1級（失明）の主原因疾患

| 主原因疾患  | 1 級 | 割合 (%) |
|--------|-----|--------|
| 緑内障    | 90  | 25.5   |
| 糖尿病網膜症 | 74  | 21.0   |
| 網膜色素変性 | 31  | 8.8    |
| 高度近視   | 23  | 6.5    |
| 白内障    | 16  | 4.5    |
| 黄斑変性症  | 15  | 4.2    |
| 脳卒中    | 10  | 2.8    |
| 外傷     | 6   | 1.7    |
| 角膜混濁   | 4   | 1.1    |
| 先天性の障害 | 3   | 0.9    |
| 全 体    | 353 | 100.0  |

%：原因疾患別総数に対する割合

(厚生労働省「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究」班

平成 17 年度研究報告書より)



れつつある。緑内障の疾患定義は、「緑内障性視神経症（glaucomatous optic neuropathy：GON）」の存在をもって規定するという考え方が世界的に合意形成されつつある。これにより、（旧来の定義による）原発閉塞隅角緑内障は、緑内障性視神経症を有する原発閉塞隅角緑内障（primary angle-closure glaucoma：PACG）とそれを有さない原発閉塞隅角症（primary angle-closure：PAC）に分離されることとなった。これらの概念と用語の修正を軸として、日本における緑内障診療ガイドラインは改訂された。第二版緑内障診療ガイドラインでは、上記の概念が記載されるとともに、日本緑内障学会による疫学調査（多治見スタディ）による緑内障有病率は、5.0%と認められた。日本においては、眼圧が統計学的に正常範囲（その国民における眼圧分布で求められた平均値に標準偏差値の2倍を増減した上下限値の範囲）にあるにもかかわらず緑内障性視神経症を発症する「正常眼圧緑内障」が最多の緑内障病型である（図5）。またアジア人種においては、原発閉塞隅角症・緑内障が欧米諸国よりも高い頻度にあることも知られている。

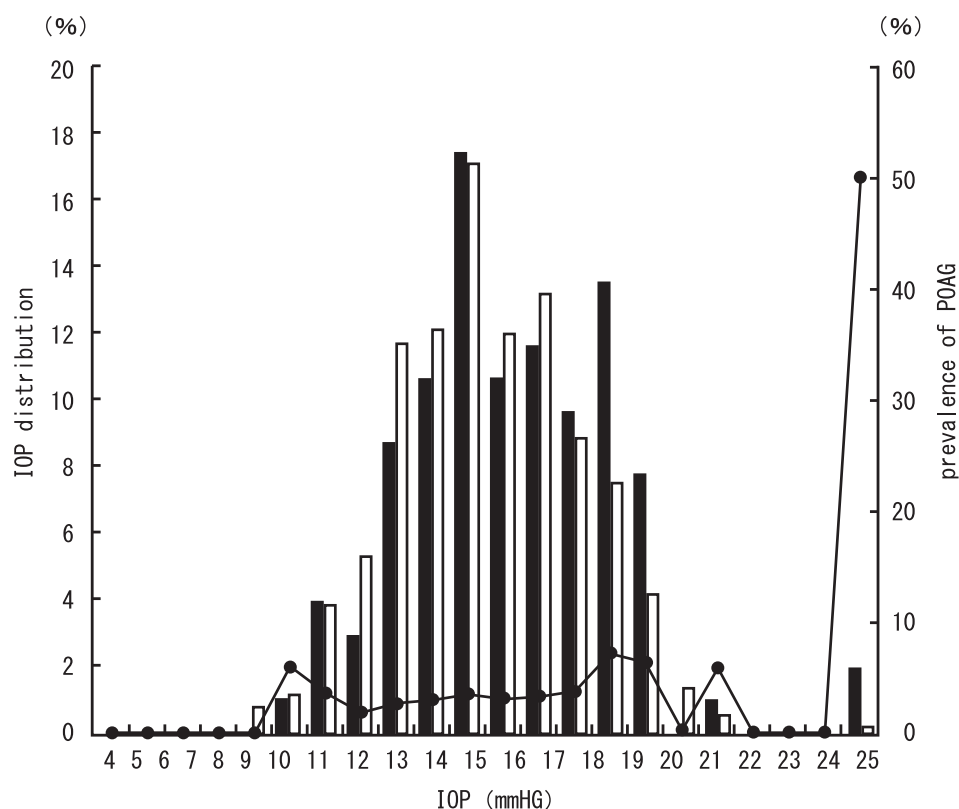


図5 日本における眼圧分布（多治見スタディ）

■：原発開放隅角緑内障（広義），□：全体。

日本人では、正常眼と緑内障眼の眼圧分布が重なり、正常眼圧範囲でも視神経が障害される、いわゆる正常眼圧緑内障（NTG）が多い。

（Iwase A, et al：Ophthalmology, 2004）

このような現状において、膨張する医療費を抑制し、限られた医療資源を最大効率で国民の幸福のために提供するためには、evidence-based medicine (EBM) に基づいた適正な診療指針を確立することが重要である。特に、緑内障領域では、欧米諸国の大規模な臨床調査に依存する部分が大きく、本邦において、大規模な無作為臨床調査や疫学調査を推進していくことが重要である（図6）。

- ①緑内障（特に正常眼圧緑内障）に関連したゲノム解析研究の推進
- ②日本における正常眼圧緑内障の診療指針の確立
- ③後期緑内障の臨床研究
- ④最適の治療指針を確立するための大規模な無作為臨床試験の推進と支援
- ⑤緑内障に対する大規模疫学調査による地理・人類学的要因や環境要因の解析
- ⑥正常眼圧緑内障の経過観察調査と治療応答性の検証

## 2) 新しい緑内障（眼圧下降）治療薬の開発

緑内障治療薬として、プロスタグランジン関連薬、交感神経 $\beta$ 遮断薬、交感神経 $\alpha$  $\beta$ 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経 $\alpha_1$ 遮断薬などが既に市販されており、現在もブリモニジンやROCK阻害薬などが開発中である。主要な失明原因である緑内障に対する適切な診療指針を確立するためには、国内企業・研究施設による主導的な創薬研究とそのトランスレーショナルリサーチが重要である。これらに関連して、下記の試みが必要である。

- ①経シュレム管経路（主経路）における房水流出制御機構の解明
- ②房水流出抵抗の評価系の確立とそれを用いた薬物スクリーニング手法の構築
- ③新しい簡便で臨床応用性の高い緑内障モデル眼の作製
- ④ぶどう膜強膜流出路（副経路）の解析
- ⑤房水流出路や房水産生機構に作用する薬物の開発

## 3) 神経保護・賦活作用のある緑内障治療薬の開発

既に欧米では、グルタミン酸受容体阻害薬であるメマンチンの緑内障に対する神経保護効果に関して、大規模な臨床試験が開始された。日本においては、カルシウムチャネル遮断薬などで小規模な神経保護治療薬に対する臨床研究はなされているが、EBMの観点から信頼性の高い科学的根拠を提供できる大規模臨床研究の展開が急務であろう。正常眼圧緑内障の多い日本においては、眼圧下降に依存しない神経保護・賦活治療の開発がきわめて重要な臨床課題となる。今後、10年間にわたって、以下のような試みが必要であると思われる。

- ①視神経血流改善薬の開発と臨床評価
- ②網膜神経節細胞および視神経軸索を保護・賦活できる薬物の開発と臨床評価
- ③虚血、免疫、興奮性アミノ酸、フリーラジカルなどの眼圧以外の危険因子群の研究

## 4) 手術療法の改善

緑内障の手術療法には、より安定して、そして安全に眼圧下降を得るために改善する余地が大きい。非穿孔性手術については、長期的な眼圧下降効果に限界があることが解明されており、緑内障手術については、現時点では、濾過手

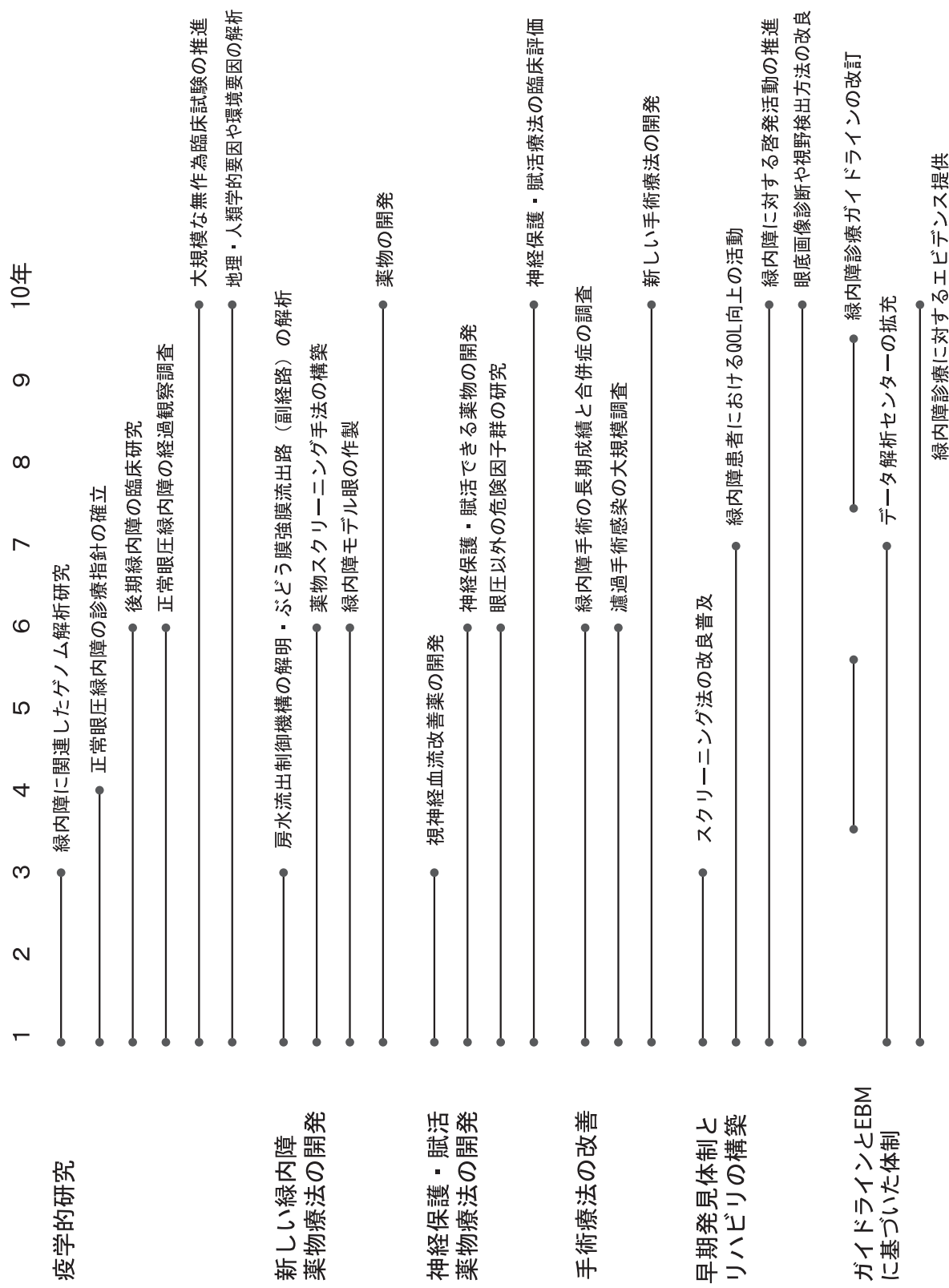
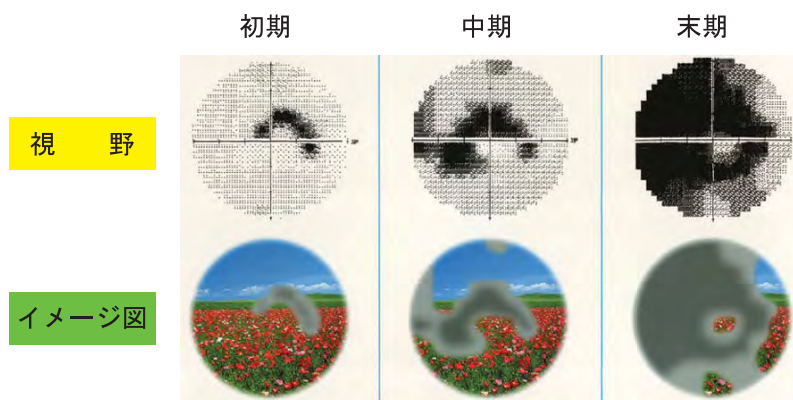
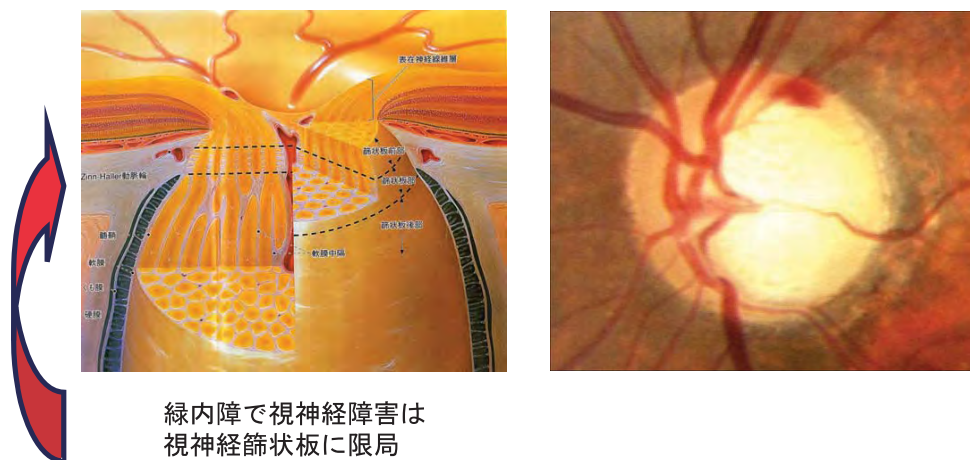


図 6 緑内障克服のためのロードマップ

現在の疾患概念：「緑内障」＝「緑内障性視神経症のある状態」



緑内障は、

- ・多因子性眼疾患であり、正常眼圧でも生じる
- ・特徴的な視野と視神経の変化を示す

図7 緑内障の疾患概念

術が最も安定した眼圧下降効果を得る手法として一般化している。しかし晩発感染は、濾過効果に本質的に関連して出現する合併症であり、失明にチャネル重篤なものである。そこで、その診療指針を確立するためには、大規模な臨床試験が既に開始されており、その長期にわたる研究維持が重要となる。また過剰濾過、低眼圧、脈絡膜剥離なども濾過手術につきまとう諸問題である。従来の発想法にとらわれない新しい手術概念を考案することが期待される。また、手術療法に対する創傷治癒機転などの応答性は、個人差が大きく、それらを術前に解明しておく評価手法を構築することで、より正確に手術予後を行うことが期待される。今後10年間の課題としては、以下のような試みが必要と考えられる。

- ①緑内障手術の術式ごとの長期成績と合併症の調査
- ②濾過手術感染に関する大規模な臨床調査

③新しい手術療法の開発と評価

④手術応答性に関連するテーラーメイド医療の構築

5) 早期発見体制とリハビリテーション方法の構築

多治見スタディを代表とする優れた疫学的研究とさまざまな啓発活動によって、緑内障、特に正常眼圧緑内障の国民における認識度は高まっている。そこで、今後の大きな課題としては、日本における緑内障早期発見のできるスクリーニング体制を構築することが考えられる。また日常生活における緑内障の及ぼす影響を詳細に解析し、残存する視機能を最大限に活用できるリハビリテーションやロービジョンケアの手法を確立することが重要である。以下の試みが必要であると思われる。

①人間ドックによるスクリーニング法の改良普及

②眼底画像イメージング技術や視野検出方法の改良と開発

③客観性の高い定量的診断装置の開発普及

④緑内障患者における QOL 向上の活動

⑤緑内障に対する啓発活動の推進

6) ガイドラインの確立と EBM に基づいた診療体制の普及

日本緑内障学会は、既に緑内障診療ガイドライン、その改訂版（緑内障診療ガイドライン第二版）の作成と発表を終えている。正常眼圧緑内障の有病率の高い日本において、正確な眼底評価による緑内障診断は重要である。これらを背景として、視神経乳頭所見判定ガイドラインは既に作成され、第二版ガイドラインに組み込まれた。また日本において緑内障は、主要な失明原因であるとともに、きわめて有病率の高い眼疾患である。そのため、学会や行政が連携する形で、ガイドラインの確立と EBM に基づいた診療体制を普及していくことが重要である。今後展開されることが期待されている大規模な臨床調査・研究、および国際的な議論を組み入れていくことで、最新で適切な診療指針を常に提供していくために、適宜リニューアルしていくことが必要となる。以下のような試みが必要であると思われる。

①「緑内障診療ガイドライン」の定期的なリニューアル

②データ解析センターの拡充

③新しい診断装置・治療手段の客観的評価によるエビデンス提供

#### 4. 網膜硝子体疾患

網膜硝子体疾患には重篤な視覚障害に至る疾患が多く存在する。平成 18 年に報告された視覚障害の主原因の調査（中江ら、2006）では、第 1 位が緑内障（20.7%）、第 2 位が糖尿病網膜症（19.0%）、第 3 位が網膜色素変性（13.7%）、第 4 位が加齢黄斑変性を主とする黄斑変性疾患（9.1%）、第 5 位は高度近視（7.8%）、であった。つまり、本邦における視覚障害の主原因の第 2 位から第 5 位は網膜硝子体疾患が占めており、これらを合計すると全体の約半数が網膜硝子体疾患であることが分かる。近年の眼科薬物療法、レーザー治療、手術療法の進歩により、かつては難治であった網膜硝子体疾患の多くは治療可能となってきた。しかしながら、さらなる治療法の開発と予防・啓蒙活動の徹底により、今後 10 年でさらに網膜硝子体疾患による失明を減少させる必要がある。

今後の10年を見据えた網膜硝子体疾患の目標を以下の4点に置く。

- ①網膜色素変性に対する有効な治療法の開発
- ②加齢黄斑変性に対する視力向上を目指した治療の確立
- ③糖尿病網膜症による失明の阻止
- ④近視の進行予防と強度近視による網膜症の治療法確立

以下に、他の項目も含めた具体的な達成目標と方法を示す。

#### 1) 網膜色素変性に対する有効な治療法の開発

網膜色素変性症(RP)は、世界に約200万人の患者がいるといわれている遺伝性・進行性・難治性の網膜疾患である。本邦においても視覚障害者の約14%を占めており、患者は進行性の夜盲、視野狭窄、視力低下に苦しみ、最終的に重度の視覚障害に至りうる。しかしながら現在まで有効な治療法が確立されておらず、今後10年間にその病態の解明と治療法の確立が強く望まれる疾患の一つである。原因となる遺伝子は多岐にわたり、また遺伝子変異や遺伝形式が不明な例も多い。今後10年のRPの治療に向けて、まずは本邦における遺伝子変異型の調査(効率的な迅速スクリーニング法の確立を含む)が、次いで遺伝子変異により視細胞が細胞死に至るメカニズムの解明に関する基礎研究の積み重ねが必要である。

実際の治療法の開発においては、以下の4つが柱となる。

- ①神経栄養因子の投与療法
- ②遺伝子治療
- ③再生治療、細胞移植療法
- ④人工眼

神経栄養因子の投与に関しては既に動物実験の成功例が多く報告されているが、このような因子の有効濃度を長期間維持させるためのドラッグデリバリーシステムの開発が必要である。遺伝子治療は、米国においてRPE65遺伝子異常のRPに対して大型動物実験が成功しており、ヒト臨床試験が既に始まっている。本邦でも国産ウイルスベクターを用いて栄養因子の遺伝子を網膜に導入する動物実験が成功しており、臨床試験申請の段階に達している。また新たな試みとして、光受容と電位発生を同時に行う蛋白質(チャネルロドプシン)をコードする遺伝子を網膜に導入する試みも進行している。網膜の再生治療・細胞移植療法は、将来のRP治療法として最も期待されているものの一つである。最近の研究成果により、網膜の傷害・変性過程でグリア細胞が網膜前駆細胞としての性質を獲得して網膜神経に分化することが確認されており、その促進因子も見つかっている。細胞移植は、その移植細胞源としてサルおよびヒトES細胞が注目されており、今後は移植細胞の機能確認(シナプス形成と情報伝達)、安全性、生着率の向上が課題である。骨髄系幹細胞を眼内に移植することにより視細胞の変性を遅らせる効果があることも確認されている。人工眼の開発は、重症なRP患者に対する唯一の治療となりうるという点で重要である。現在も本邦オリジナルの人工眼の開発や移植技術の研究が行われている。今後はさらなる医学-工学連携と大型動物における基礎実験の積み重ねが必要で、そのための研究資金確保が必要である。

#### 2) 加齢黄斑変性に対する視力向上を目指した治療の確立

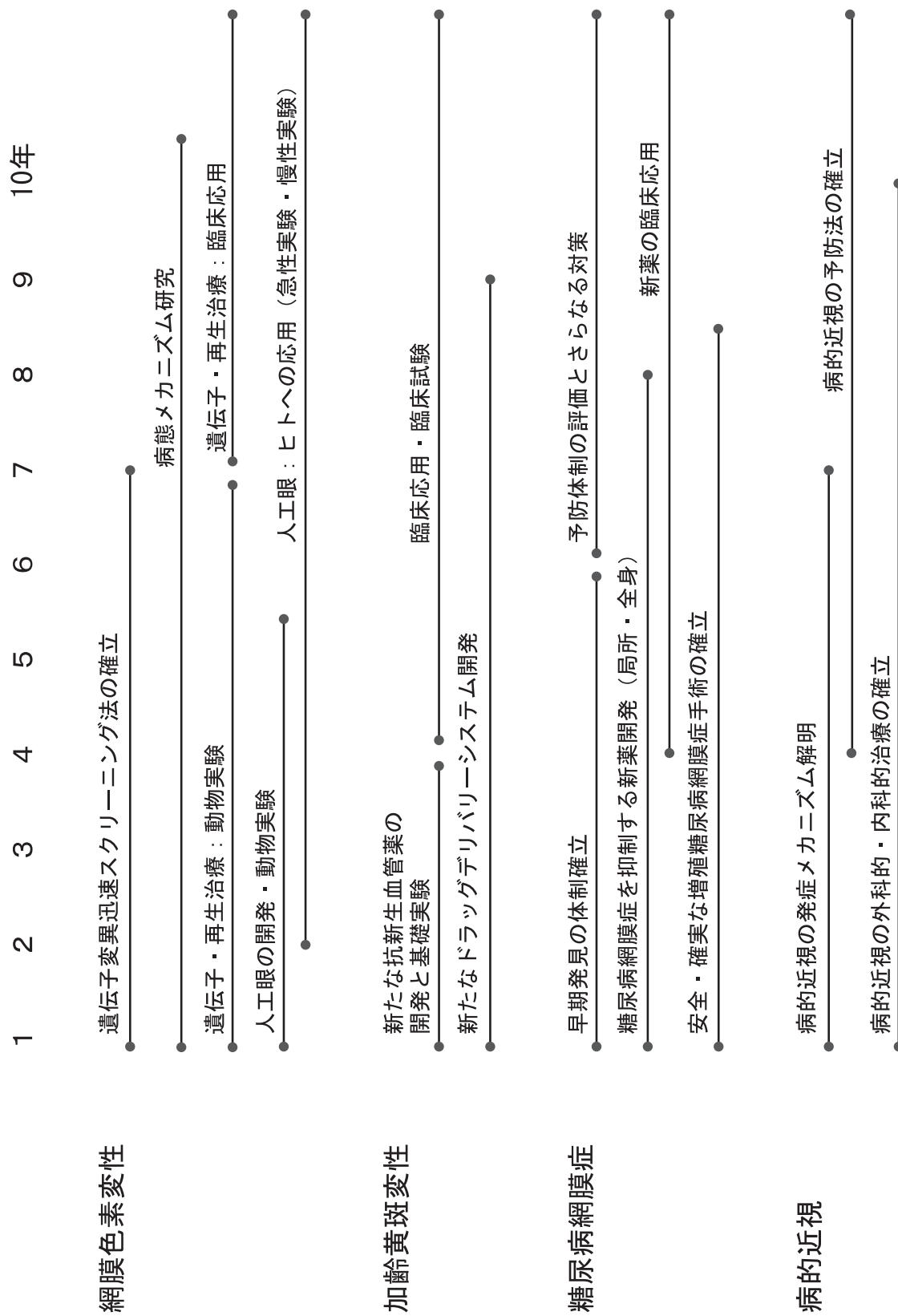


図 8 網膜硝子体疾患の今後10年のロードマップ

加齢黄斑変性（AMD）は高齢者の失明原因として増加傾向にあり、将来は本邦における失明の主因となることが予想されている。本邦で行われた 50 歳以上の疫学調査の結果（久山町研究）でも、AMD の有病率が男性で 17.7%、女性で 13.3% と非常に高いことが報告された。この AMD の治療として、これまでレーザー治療、手術治療、経瞳孔温熱療法、光線力学的療法が施行されてきた。特に光線力学的療法は、現在の AMD 治療の主流となっており、無治療群に比較すると視力低下の程度は確実に抑制される。しかし、実際に患者が期待している視力改善を達成するには至っていないのが現状である。そこで今後推進すべき治療は、AMD に対する薬物療法である。AMD の新生血管の発症、伸展に重要な因子である血管内皮増殖因子（VEGF）を抑制する核酸分子や抗体などを眼内に注入する治療、眼局所の副腎皮質ステロイド薬治療、その他の抗新生血管薬物療法が今後の AMD 治療の主流になっていくことが予想される。本症における今後 10 年の課題は、以下の 5 点である。

- ①AMD の原因となる脈絡膜新生血管の発生メカニズムおよび発症因子の研究
- ②強力、有効、かつ長期作用を有する抗新生血管薬物の創薬
- ③眼内への安全で効率的なドラッグデリバリーシステムの開発
- ④本邦における抗 VEGF 剤（および併用療法）の成績の検討
- ⑤AMD のタイプ別治療選択の確立

上に挙げた 5 点の中で、ドラッグデリバリーシステムの開発は今後の AMD 治療の鍵を握る重要な課題である。現在臨床で使用されている抗 VEGF 剤の局所投与は複数回の繰り返し投与が必要であり、高齢患者にとって大きな負担となる。そこで AMD 治療薬の徐放剤の開発、特に硝子体内徐放剤や強膜上および強膜内インプラント徐放剤などの開発が強く望まれる。この他に、siRNA や遺伝子治療を用いた AMD 治療も次世代の治療候補として期待される。

### 3) 糖尿病網膜症による失明の阻止

糖尿病患者数は現在も増加の一途を辿っており、現在の患者数は約 600～800 万人といわれている。このような中で、予防医学が功を奏すべき疾患であるにもかかわらず、現在においても糖尿病網膜症による失明は後を絶たない。今後 10 年の目標の一つに、「糖尿病網膜症による失明の阻止」を掲げ、糖尿病網膜症の早期発見と早期治療のための体制の確立を目指す。そのために、まずインターネット、マスメディア、講演会、出版による、一般社会に対する啓蒙活動を強化する。次に内科医との連携を緊密化し、糖尿病患者の定期的眼科検診を義務づける。さらに効果的・経済的な眼底スクリーニング法の開発、およびスクリーニングに携わる眼科医の教育を徹底していく。

現在の糖尿病網膜症患者に対する眼科的治療法としては、レーザー光凝固と硝子体手術の二つが主である。今後 10 年は、さらに糖尿病網膜症の発症と進行を予防する薬物療法の開発を含めた以下の 5 点を重要課題とする。

- ①糖尿病網膜症の早期発見のための内科との連携およびスクリーニング法の確立
- ②糖尿病網膜症に関する啓蒙活動の促進
- ③糖尿病網膜症の進行を抑制する新規薬物療法（局所・全身）の開発



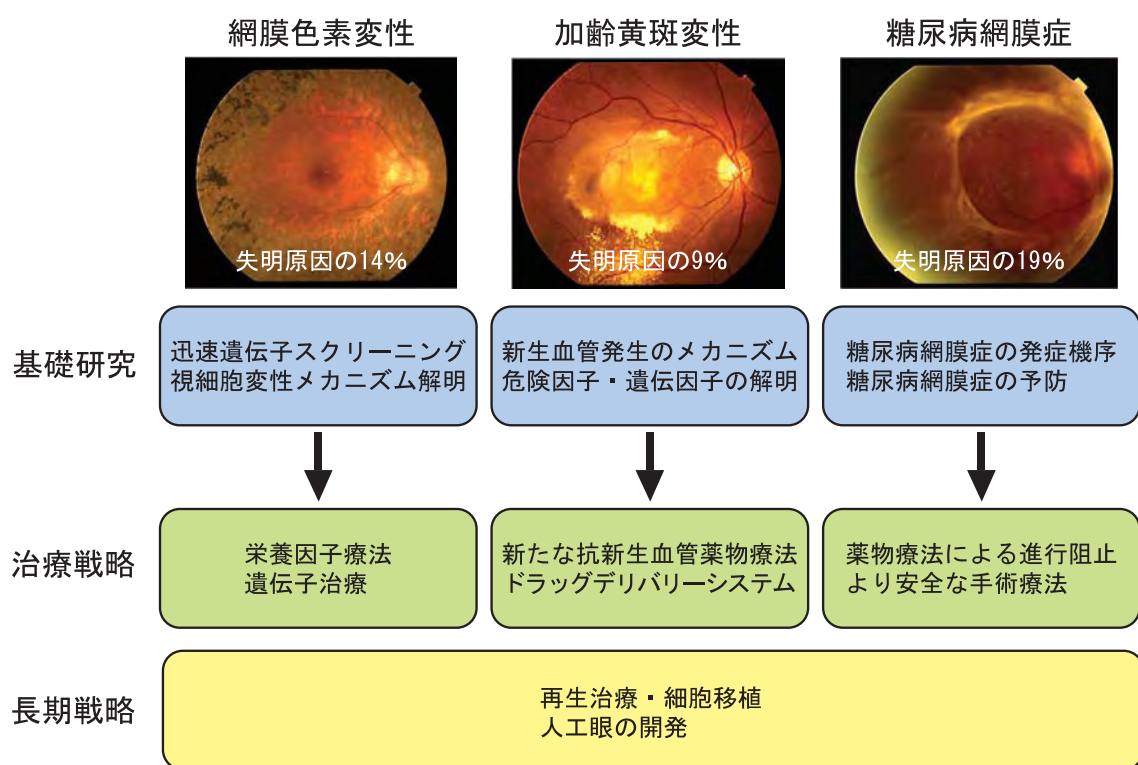


図9 網膜硝子体疾患の研究，治療戦略

④レーザー治療の改良，および薬物との併用療法

⑤増殖糖尿病網膜症に対する，安全で確実な手術療法の開発

#### 4) 病的近視のメカニズム解明と治療

近視は日本人を含むアジア人に頻度が高く，発症年齢が近年低年齢化しており，社会的関心度も高い。屈折度が $-8$  diopterを超える強度近視では，網脈絡膜萎縮や新生血管，視神経症などにより著しい視力障害を合併する確率が高くなり，本邦における視覚障害の原因の6%を占めるに至っている。このような強度近視による視機能障害は，眼軸長の過度の伸長に伴うものであるが，発症のメカニズムの解明とその予防法の確立が求められている。

今後10年に以下のような研究を推進する。

- ①眼軸延長の分子メカニズムの解明
- ②病的近視発症に関与する遺伝子群の発見
- ③後部ぶどう腫発症の疫学的調査
- ④近視進行防止法の確立と社会的啓蒙
- ⑤近視に伴う新生血管発症の機序解明と治療法の確立
- ⑥近視に伴う網脈絡膜萎縮予防のための治療法の確立
- ⑦近視に伴う視神経症発症の機序解明と治療法の確立

#### 5) 黄斑浮腫に対する効果的な治療法の開発

黄斑浮腫は糖尿病網膜症，網膜中心静脈閉塞，ぶどう膜炎，白内障術後などに合併し，重篤な視力低下の原因となる。従来は黄斑浮腫に対する有効な治療法

に乏しかったが、近年、副腎皮質ステロイド薬（トリアムシノロンアセトニド，TA）や抗 VEGF 薬の局所投与が行われるようになり，良好な成績が報告されている。この治療法は外来にて比較的簡単かつ低コストで行えるという利点があるが，投与後に再発が多くみられるという欠点が残っている。黄斑浮腫に対する硝子体手術は主に本邦で広く普及しているが，この成績についての他の治療法との比較が必要である。今後 10 年間には，黄斑浮腫の治療に関して以下のようなプロジェクトが必要である。

- ①各疾患に伴う黄斑浮腫の発症にかかわる因子の解明
- ②副作用が少なく，かつ長期効果が期待できる局所副腎皮質ステロイド剤の開発
- ③長期効果が期待できる抗 VEGF 薬の開発
- ④副腎皮質ステロイド薬や抗 VEGF 薬以外の黄斑浮腫治療薬の開発（全身・局所）
- ⑤硝子体手術と局所療法と比較研究

#### 6) 難治性網膜硝子体疾患に対する外科的治療法の確立と普及

近年の硝子体手術法と手術機器の改良により，かつては難治であった多くの網膜硝子体疾患が治療可能となってきた。本邦における硝子体術者の数も確実に増加している。今後 10 年は，さらに安全かつ確実な手術技術や機器の開発を進め，硝子体手術のさらなる普及と成績向上を目標とする。それには以下のようなプロジェクトが必要とされる。

- ①手術に用いる有効な補助剤（硝子体液化剤，抗新生血管剤）の開発
- ②ロボット，あるいはマイクロマシーンを用いた手術の研究
- ③小切開創からの手術方法と器具の開発
- ④新しい眼内観察法の開発
- ⑤硝子体手術の教育の推進

## 5. ぶどう膜

ぶどう膜とは虹彩・毛様体・脈絡膜の総称である。ぶどう膜は眼球内での占有体積はわずかであるが，豊富な血流を有する。外界からの投光を感受するため，角膜・水晶体・硝子体など眼の構成部位の多くは透明であるが，ぶどう膜は唯一豊富な血流を有するパーツである。単位体積あたりの血管が多く，さまざまな全身血管病に伴う眼炎症の起炎部位になりやすい。毛様体から産生される房水によって角膜の栄養が供給され，また網膜黄斑部の栄養は主に脈絡膜から供給される。ぶどう膜を起点とする眼内炎症といっても，炎症は容易に眼内に拡散する。ゆえにぶどう膜炎といっても単にぶどう膜の炎症のみを指すのではなく，臨床的には眼球内炎症の総称をぶどう膜炎と呼ぶ。以上のような考えから，最近は広く眼全体の炎症状態を代表する呼び名として「内眼炎」といわれることが多い。つまりぶどう膜炎とは狭義にはぶどう膜の炎症であるが，広義のぶどう膜炎（内眼炎）は，「眼内のすべての炎症」を指す。

ぶどう膜炎の原因病態は感染，自己免疫疾患，血液疾患，悪性腫瘍など多岐にわたる。なかには眼ベーチェット病など高率に中途失明に至るものもある。ぶどう膜炎の多くは再発する可能性のある慢性病であり，姑息的に眼炎症をコ

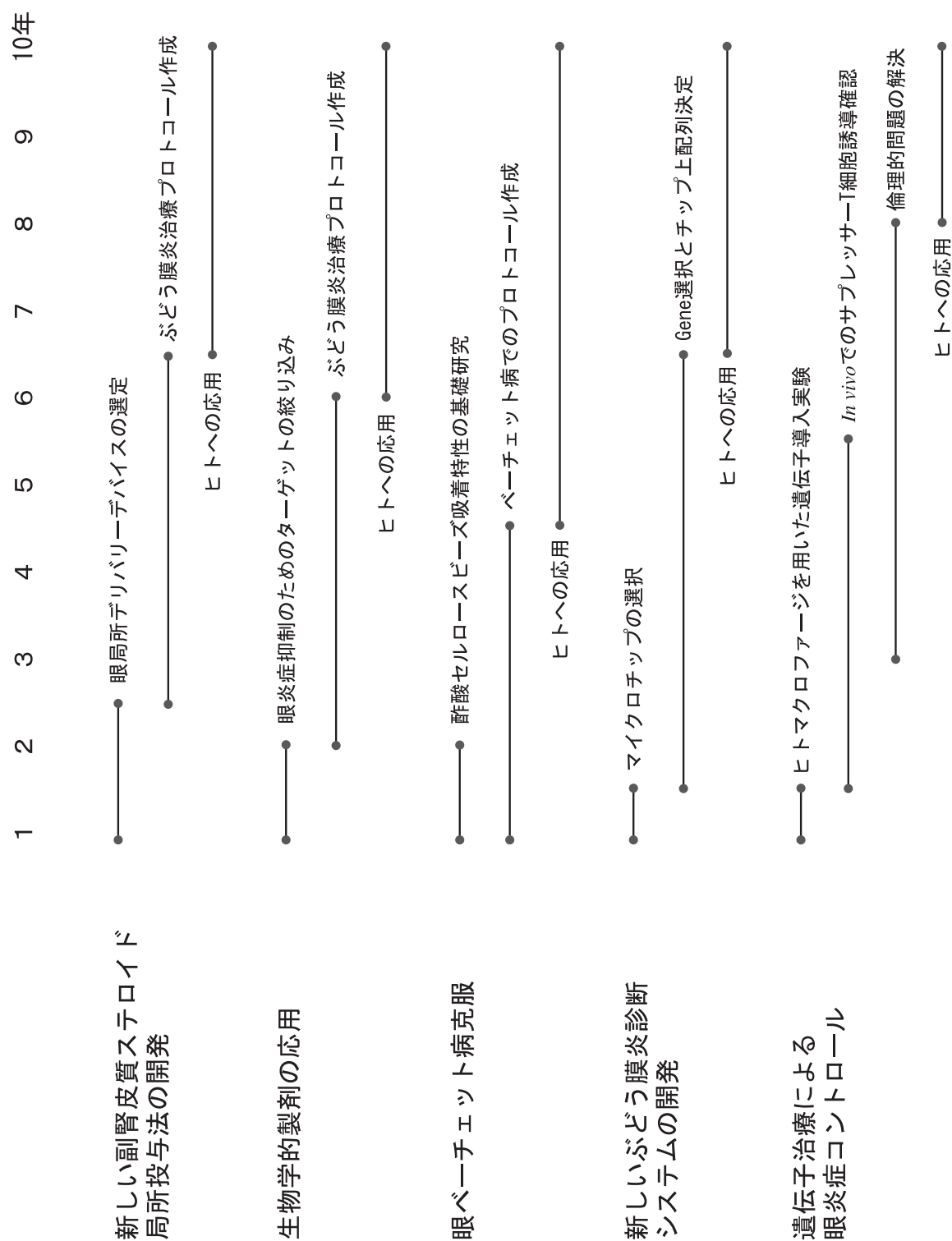


図10 ぶどう膜炎克服のためのロードマップ

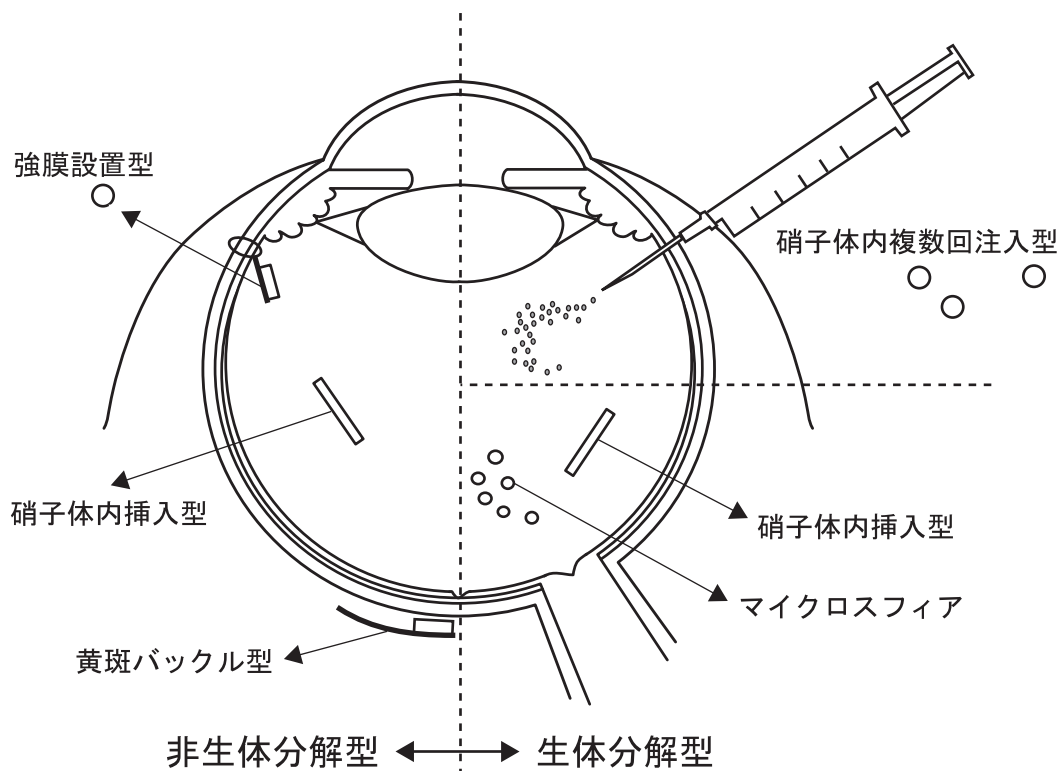


図 11 ぶどう膜炎治療のためのドラッグデリバリーシステム

ントロールするだけでなく，長期的観点から患者の quality of vision を考える必要がある。今後のぶどう膜炎診療は，難治性ぶどう膜炎の克服と同時に，さらなる診断精度向上と副作用の少ない治療法開発が求められる。

#### 1) 新しい副腎皮質ステロイド薬局所投与法の開発

眼の消炎を行う際，常に念頭に置かなければならないことは「眼は高度に機能的臓器である」ということである。搬痕を残して治癒させても，それは視機能の維持にはつながらない。搬痕化が問題になるのは特に眼に限ったことではないが，眼は機能上問題となる閾値が他の臓器に比べかなり低い。病原体駆逐のため生体が反応性に起こす炎症はそれ自体非常に合目的であるが，遷延化した炎症は整然とした細胞骨格によって保たれている微細構造をいとも簡単に変化させ，視機能を失わせる。病原体を駆逐し治癒しても失明することになる。このように細やかな構造を持つ眼組織は，一度機能が損なわれると不可逆的な状態となる。ぶどう膜炎患者でもいたずらに炎症を引き延ばすのではなく，時には全身大量副腎皮質ステロイド薬投与などで速やかに消炎を図る必要に迫られるケースもある。

副腎皮質ステロイド薬は副作用の明らかな薬剤であり，投与する際に常にそのリスクとベネフィット比を考えなくてはならない。特に前述のように大量の副腎皮質ステロイド薬を使う場合，全身管理の面から他科との連携は不可欠で

ある。感染症、糖尿病、骨粗鬆症、精神疾患など全身基礎疾患がある患者への投与は副作用の発現に注意しながら慎重に行っているのが現状である。

眼球は機能的閉鎖空間であるため、薬効発現のためには各種薬剤が網膜・血液関門などのバリアを通過する必要がある。そのため全身投与する場合は時に副腎皮質ステロイド薬大量投与を余儀なくされる。しかし別の見方をすれば、眼球内に直接薬物を注入できれば、ぶどう膜炎の治療効果は同程度でも全身副作用は大いに軽減できることになる。ただ眼球内注入手技により、網膜剥離・感染症・眼内出血など各種眼合併症を併発する危険性があり、これまで躊躇されてきた。

この10年間で、眼内選択的な薬剤投与法が進歩すると考えられる。眼内に安全にかつ継続的に、有効濃度の副腎皮質ステロイド薬を投与できれば、ぶどう膜炎治療の大きな変革となる。事実フルオロシノロンを特殊なフィルターを介して3年間硝子体腔に徐放し続ける製剤の治験が行われている。今後用途別に徐放期間の異なるデバイスや副腎皮質ステロイド薬以外の製剤にも拡大されていく可能性が高い。

## 2) 小児・高齢者難治性ぶどう膜炎の克服：生物製剤による眼炎症コントロール

前述のようにぶどう膜炎は全身病と関連してさまざまな要因により発症する。未だ病態が把握されていない疾患も多く、現時点で原因病名を特定しうるぶどう膜炎は全体の60%程度に留まる。一方で、原因不明ぶどう膜炎の多くは臨床的に小児と高齢者に集中している。原因が特定できない病態に対しては副腎皮質ステロイド薬全身投与が施行されることが多く、小児の発育障害や高齢者の骨粗鬆症などの全身副作用の原因になる。

抗 tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) 治療が慢性関節リウマチの治療で劇的な治療革命を起こした。副腎皮質ステロイド薬使用頻度が大幅に減り、患者の予後が改善している。抗 TNF  $\alpha$  以外にも、IL-1, IL-6, CD20, CTLA-4 など多くの液性因子や細胞表面分子をターゲットにした生物学的製剤が開発され、その全身投与により多くの炎症性疾患がコントロールされつつある。眼科領域でも加齢黄斑変性を対象に、VEGF をターゲットにした製剤が眼内注射剤として臨床応用されつつある。また、後述するようにベーチェット病に伴う難治性ぶどう膜炎に対して、インフレキシマブが保健適用になり、大きな成果をあげている。

ぶどう膜炎治療への生物学的製剤の応用は、ベーチェット病の次には小児・高齢者の原因不明ぶどう膜炎治療を目的とした治療に移行すると思われる。最初は全身投与が行われるが、徐々に各種眼内投与デバイスを組み合わせた局所投与に移行するであろう。10年後ぶどう膜炎で副腎皮質ステロイド薬の使用頻度が激減している可能性がある。

## 3) ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の克服

ベーチェット病は眼症状、皮膚症状、口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍を主症状とする原因不明疾患である。中近東、中国そして日本に多く、シルクロード病とも呼ばれる。発症遺伝素因として HLA-B51 が挙げられ、20~40 代の若年に発症する。急性期には副腎皮質ステロイド薬局所投与、緩解期にはコルヒチンや免疫抑制剤で治療されるが、特に網膜ぶどう膜炎型は治療に反応せず失明に

至る症例が多い。若年失明を来たすため社会的関心も高く、日本では早くから難病特定疾患に指定されている。現時点で手の施しようのないベーチェット病に対し、この10年で有効な治療法を確立する。

ベーチェット病は、①口腔内難治性アフタ潰瘍、②結節性紅斑などの皮膚症状、③虹彩毛様体炎・網脈絡膜炎（ぶどう膜炎）、④外陰部潰瘍を主症状とする原因不明疾患である。なかでも眼症状は重篤で失明に至るケースが多く、本症患者のQOLを著しく低下させている。ベーチェット病眼病変の本態は網膜・ぶどう膜・視神経・強膜の閉塞性血管炎である。前眼部発作時には、しばしば境界線が明瞭な前房蓄膿がみられる。前房蓄膿の臨床的特徴は「さらさら」していることであり、体位により容易に移動する。前房水スメアをギムザ染色すると、前房蓄膿の構成細胞はほとんどが分葉核を持つ好中球である（非肉芽腫性虹彩ぶどう膜炎）。後眼部発作時には、網膜血管炎および滲出斑が網膜のあらゆる部位に出現しうる。同時に視神経乳頭が発赤し、硝子体混濁で眼底の透見が悪くなる。本症の最大の特徴は「発作と緩解を繰り返すこと」である。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎では急性発作が落ち着いた緩解期に、発作頻度減少を目的とした治療として免疫抑制剤や生物学的製剤が使用される。まず、コルヒチンを0.5mg～1.5 mg経口投与する。コルヒチン単独で無効の場合、シクロスポリンを5 mg/kg/day併用内服する。それでも反応しない重症例に対してインフレキシマブ（商品名：レミケード）が処方される。インフレキシマブ(5 mg/kg)は0, 2, 6, 14週（以後、8週おき）で長期持続投与を行う。本剤投与の際、全身副作用に関して、内科医との連携が重要である。インフレキシマブの保険適用で頻回に発作を起こし急速に失明に至る重症型の管理が従来に比べて容易になった。しかし、慢性病であるベーチェット病を長期管理するに当たり、リスクの少ない治療の開発が今後10年で必要である。

数々の基礎研究からベーチェット病に伴うぶどう膜炎発作に、活性化型顆粒球（主に好中球）が深くかかわることが知られる。ベーチェット病と同様に顆粒球が発作にかかわる潰瘍性大腸炎患者に対し顆粒球除去治療が行われ、副腎皮質ステロイド薬が効きにくい重症患者でも一定の効果を上げている。この治療は患者血液を酢酸セルロースビーズカラム内に体外循環させ、病的顆粒球を末梢血から除去するものである。潰瘍性大腸炎で保険適用になっており、安全性は確立されている。事実、眼ベーチェット病に対して2002年から行われた予備的臨床試験でもその有効性が確認された。眼ベーチェット病は眼発作を繰り返すたびに進行する。ゆえに潰瘍性大腸炎のように一律のプロトコルでなく、眼発作の発症を予測したうえで、患者の状態に応じた治療を行うことで、精度の高い安定した治療成績が得られると考えられる。今後、患者血液から得られる何らかの発作マーカーを使用して、発作が起こると予想できる状況のときのみ顆粒球除去を行うことで発作コントロールが可能になるかもしれない。

#### 4) 遺伝子治療による眼炎症のコントロール

遺伝子治療技術の発展によりさまざまなウイルスベクター、リポソーム法、アンチセンス法等の遺伝子導入法（または病因遺伝子抑制法）が開発され、その有用性が確認されている。今後ぶどう膜炎に対しても、遺伝子治療は有用なツールになろう。ただし、眼炎症部位に直接遺伝子を導入するのはリスクが大

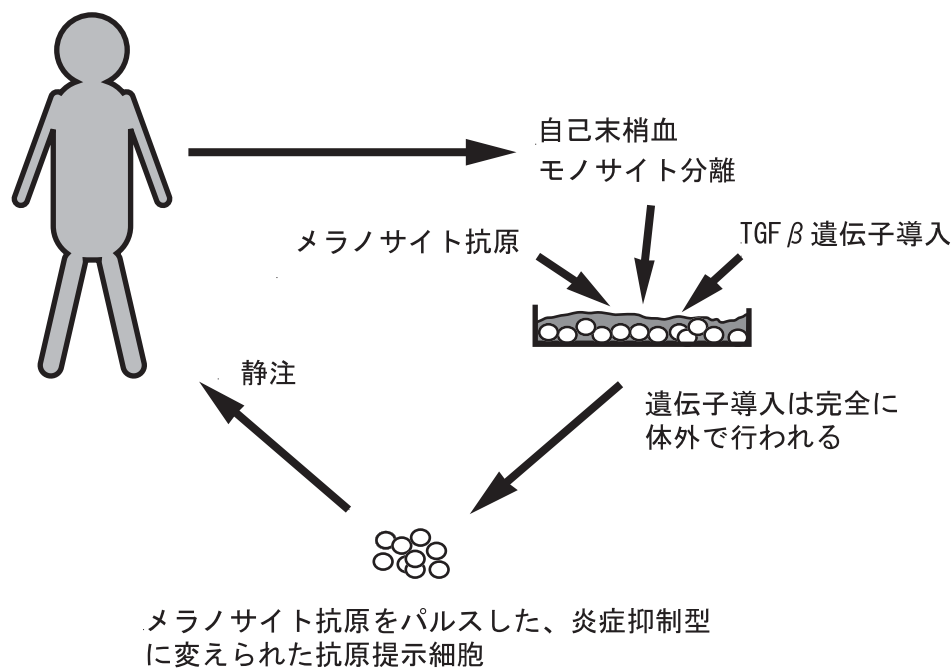


図 12 原田病，交感性眼炎の遺伝子治療プロトコール

きい。ぶどう膜炎で遺伝子治療を行うには，そのデザインに工夫が必要である。

現実的に遺伝子治療が可能と思われる疾患に原田病・交感性眼炎がある。この2つはメラノサイトに対する自己反応性 T リンパ球により発症する。生体には病的エフェクター T リンパ球とともに，必ずそれを抑えるサプレッサー T リンパ球が存在する。メラノサイト特異的サプレッサー T リンパ球を選択的に増強すれば，病態に対応しかつ副作用の少ない治療法となる。

T リンパ球の抗原特異的免疫応答は，抗原提示細胞表面の主要組織適合抗原分子 (MHC) に提示された抗原ペプチドを認識することで成立する。ゆえにサプレッサー T リンパ球を増強するには，抗原提示細胞を「炎症抑制指向の性格」に変えるとよい。マウスでは網膜抗原をパルスした抗原提示細胞を，免疫抑制性のサイトカインである transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) で前処理した後に生体に戻すと，網膜自己免疫反応を抑制することが知られている。そこで自己末梢血由来のモノサイトに TGF  $\beta$  遺伝子を導入し，メラノサイト抗原をパルスしたうえで患者に戻すという遺伝子治療が考えられる。レンチウイルスベクターなど特定の細胞に恒久的に遺伝子導入できるベクターを用いて TGF  $\beta$  遺伝子を抗原提示細胞に組み込むと，単純に TGF  $\beta$  で処理した場合より確実に効果が安定・持続する。この方法は①自己末梢血を使い，②遺伝子導入は完全に体外で行われ健全な生体組織に全く遺伝子は導入されないため，遺伝子治療に伴う副作用・倫理的問題等も軽減された優れた戦略である。

##### 5) 新しいぶどう膜炎診断システムの開発

前述のとおり，ぶどう膜炎は多種多様な要因により惹起される。ゆえに現状



の診断は担当医の経験にゆだねられ、施設間での精度のばらつきが問題になっている。また多忙な日常診療で、必要なスクリーニング検査をすべて網羅することは現実的に不可能で、診断がつかぬまま漫然と副腎皮質ステロイド点眼薬を投与し続けるケースもある。今後簡便かつ網羅的なぶどう膜炎診断システムの開発が求められる。

DNA マイクロアレイは病因遺伝子を網羅的に検索し得る技術としてリサーチで用いられてきた。数千の遺伝子を同時に同一チップで解析することが可能で、一部臨床応用されている。最マイクロチップの改良により、DNA のみでなく各種プロテインチップも開発され、同時にチップの小型化と解析装置の簡便/低コスト化も進んでいる。この 10 年で、マイクロアレイを用いたぶどう膜炎診断キットの開発が進展するであろう。

現実的にはぶどう膜炎の病因を大きく自己免疫疾患、感染症、悪性疾患などに分類し、それぞれのカテゴリーで必要な検査項目や原因遺伝子、原因蛋白質を DNA・プロテインチップを併用して頻度順に網羅する。

## 6. 神経眼科

### 1) 総論

神経眼科の扱う領域は、厳密な定義はないが、両眼立体視に関与する高次中枢、中継中枢、脳神経（視神経、動眼神経、滑車神経、三叉神経、外転神経、顔面神経）、自律神経、骨・筋および周囲組織と考えられる。視神経は、網膜神経節細胞の軸索の集合体であり、その細胞体は網膜に存在する。また網膜は視細胞、双極細胞、神経節細胞の直列回路を基本ユニットとした神経組織であるから、広義には神経眼科の対象に含めうる。さらに、透光体である角膜や水晶体の機能も、三叉神経や自律神経の制御下にあるので、神経眼科的領域に置かれうる。ほんの一例を挙げても、三叉神経鞘腫切除後の神経栄養因子欠乏性角膜潰瘍や外傷性頭頸部症候群における調節障害などがある。つまるところ、眼球を構成するほとんどすべての成分は神経眼科の対象といえる。考えてみればこれは至極当然で、両眼立体視は、個々の眼球からもたらされる視機能が良好であることが大前提であり、そのうえで、正常対応にある両眼球が共同眼球運動を行えて初めて達成される以上、何らかの視機能障害を来たしうる眼内、眼外の病態は、すべて神経眼科の範疇に入れざるをえない。他の眼科領域の診療が、比較的縦割りの各組織に特化されているのに比し、神経眼科は、その意味できわめて横断的、網羅的に対象を取り扱う使命を負っている。横断的というのは、臨床的に眼科領域全般にまたがって、ないし耳鼻咽喉科・口腔外科・神経内科・脳神経外科・精神神経科といった他科診療科領域にもまたがって俯瞰するという意味だけではなくて、扱う主要組織が中枢ないし末梢神経である以上、基礎的な神経科学分野の進歩に関する知識にも精通し、それを臨床の場に応用する責務があるという意味をも含んでいる。しかしながら、実際には、各分野における急速な知見の集積・技術革新の結果、その専門性は一層細分化され、上述のような、巨視的に、横断的に神経眼科を俯瞰できる態勢からは程遠いのが現状である。したがって、眼科内および関連他科や基礎医学分野との円滑な研究・診療連携の構築が急務である。



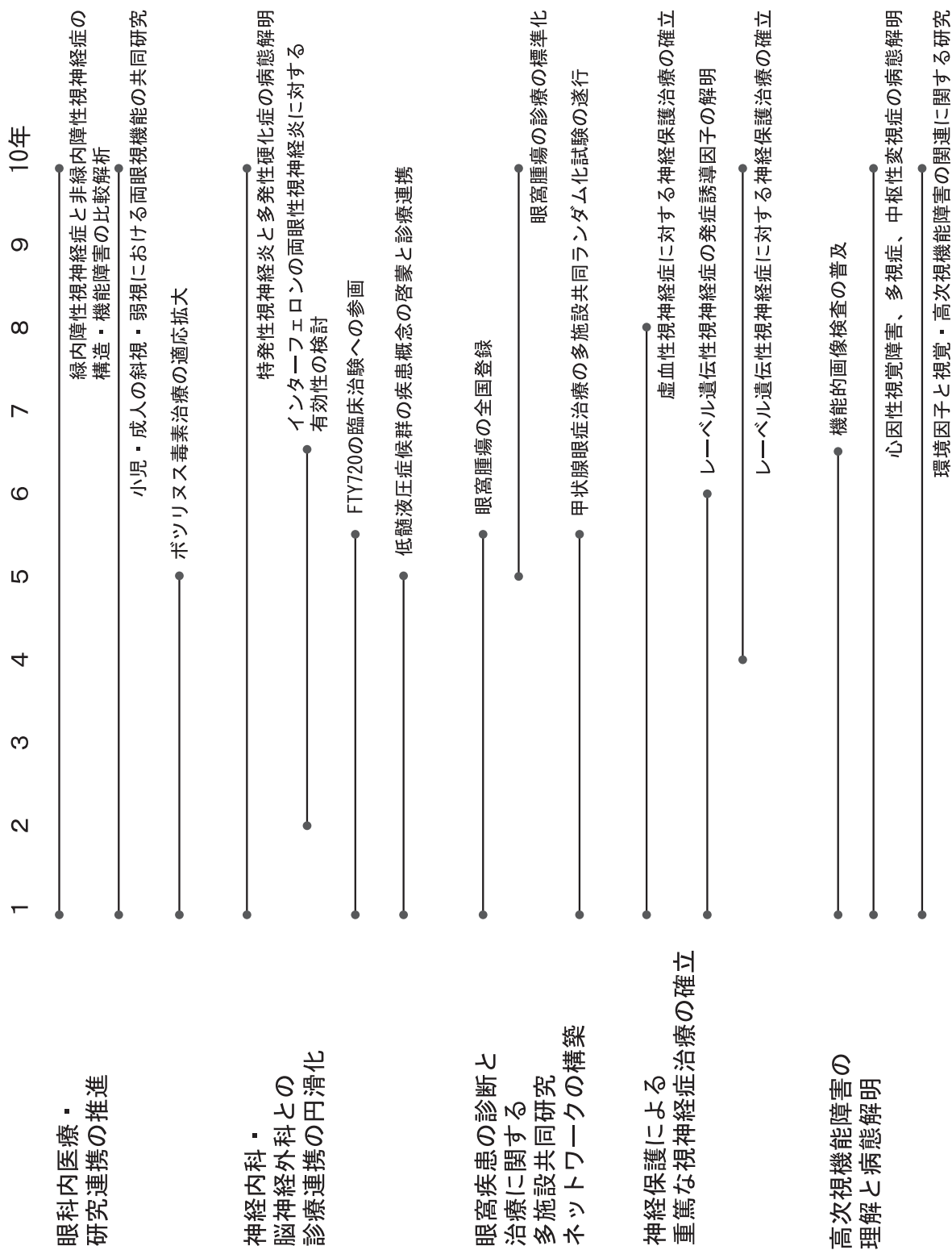


図13 神経眼科のロードマップ

扱う対象が多岐にわたることに由来する神経眼科のもう一つの特徴は、個々の疾患の絶対数が比較的少ないことである。そのため、各疾患の診断・治療の施設間格差が大きく、これらの標準化が遅れている傾向にある。このことは、神経眼科領域において、近年叫ばれているエビデンスに基づく医療の実践を困難にしている。また有病率を調べるにも、多くの対象疾患が、確定診断に頭蓋内・眼窩内画像検査や補助検査を必要とするため、一般人口に対する疫学調査を施行することも難しい。したがって、大学病院を中核とした、神経眼科専門医の在籍する拠点病院が連携して多施設共同研究を行えるシステム作り、いわば縦断的な診療連携の構築が必要不可欠である。

以下の各論で、神経眼科医療における横断的かつ縦断的診療ネットワークを整備するうえでの重要課題について述べる。

## 2) 眼科内医療・研究連携の推進

### a. 緑内障性視神経症と非緑内障性視神経症の構造・機能障害の比較解析

緑内障のセクションでも述べられているが、近年の疾患概念の変遷に伴い、緑内障は視神経症、すなわち視神経疾患の一つとみなされるようになった。他の視神経疾患との大きな違いは、視神経乳頭陥凹拡大に代表される視神経乳頭部の構造変化とそれに対応する網膜神経線維束の障害を呈する点にある。視神経線維走行という構造と視野異常という機能の間の対応関係については、実際のところ不明な点も多い。しかも網膜神経線維は均一な集団ではなく、おおまかに言っても、3種類の機能的に異なる線維に区分され、視覚の情報は、色・形・動き・光の明滅などの情報に細分化された後に、この異種の線維の中を、並列的に運ばれる。緑内障性および非緑内障性視神経症では、このいわばデジタル化された情報伝達回路の中で、傷害される回路に選択性のあることが知られている。これらの回路を司る網膜神経節細胞とその軸索は、細胞生物学的に、ストレス応答や細胞死のメカニズムに差のあることも知られつつある。なぜ同じ視神経疾患の範疇に入る両方で臨床像・組織像が異なるのかを比較解析すれば、個々の疾患の絶対数が緑内障に比べ圧倒的に少ない視神経疾患の解明を迅速にすることが期待される。そのうえで、ある神経保護候補薬剤の有効性を、患者数の多い緑内障性視神経症において多施設前向きランダム化試験によって検討し、それを視神経疾患に転用することも考えられる。こうしたアプローチもこれまで皆無だったわけではないが、緑内障研究者と神経眼科研究者間の連携を一層緊密にすることで、このような研究を加速させることが可能となる。

### b. 小児・成人の斜視における両眼視機能の共同研究

ヒトの究極の視機能は良好な両眼視にある。総論で述べたように、両眼視の成立には、良好な視機能と共同眼球運動、正常な網膜対応と融像、視中枢での両眼視細胞の良好な発達が不可欠である。斜視・弱視の分野では非常によく研究されたテーマであるが、主に視覚発達の著しい乳幼児期が対象であり、成人の斜視に関してはその研究は十分とはいいがたい。疾患や外傷による麻痺性斜視や、視中枢の加齢性変化に伴う両眼視機能障害は、患者のQoVを著しく損なう。超高齢化社会を迎える我が国においては、今後このような両眼視機能障害に悩む患者数の急増が予想される。斜視・弱視研究の知見を積極的に取り入れ、成人斜視患者の治療指針の標準化を目指すことが必要である。

### c. ボツリヌス毒素治療の適応拡大

A型ボツリヌス毒素は、神経・筋接合部に作用して、神経伝達物質であるアセチルコリンの伝達を阻害することで薬理効果を発揮する。眼科領域においては、根本的な治療法の確立されていない眼瞼痙攣や片側顔面痙攣の治療薬として多くの患者に福音を与えている。しかしながら、ボツリヌス毒素療法は、欧米では、例えば麻痺性斜視における手術適応時期までの代用療法や手術のできない例に対する治療法としても使用されている。高齢化が進むにつれ、麻痺性斜視とそれに伴う複視による両眼視機能障害を有する患者が増加することが予想される。b項とも関連するが、斜視研究者と共同して本治療の我が国における適応拡大を目指すことが望ましい。

### 3) 神経内科・脳神経外科との診療連携の円滑化

#### a. 特発性視神経炎と多発性硬化症における病態解明と予防法の確立

神経眼科の主要疾患の一つである特発性視神経炎は、若年から壮年期の女性に好発し、時に多発性硬化症に移行する。我が国においては、視神経と脊髄に病巣が限局するいわゆる Devic 病の頻度が高いとされるが、多発性硬化症との異同が問題となっている。最近、水チャンネルであるアクアポリン、ことにアクアポリン4に対する自己抗体が、Devic 病の誘因となる一方、多発性硬化症との鑑別の生物学的マーカーである可能性が指摘されつつある。他の神経症状・所見を呈さない特発性視神経炎に抗アクアポリン抗体が関連しているのか、あるいは Devic 病・多発性硬化症への移行の予測マーカーとなりえるのかなどを検討することは重要なテーマであり、神経眼科医と神経内科医が積極的に情報交換・診療連携していかなければならない。

多発性硬化症の急性増悪期の治療方法は副腎皮質ホルモンのパルス投与であるが、寛解期には再燃予防を目的として、インターフェロン $\beta$ 1b ないし 1a が使用されることが多くなった。しかしながら、両眼性視神経炎が時間を変えて再燃した場合、他に臨床所見や画像変化がなければ、現在の診断基準では多発性硬化症とは呼べない。このような例では再発・寛解を予防する目的でインターフェロンを投与することは認められていないし、その有効性も検討されていない。実際には QOV が著しく障害される可能性がありながら、境界領域のため予防的治療の確立がなされていない病態に対して、神経眼科医は内科医との連携のうえで積極的に診療に携われるようなシステムを構築していくべきである。

さらに多発性硬化症に対して、リンパ球ホーミング促進剤で経口投与可能な FTY720 の臨床治験が開始されたが、視神経炎に対しての有効性については神経眼科医がともに研究に参画して検討していくべき課題である。

#### b. 低脊髄液圧症候群の疾患概念の啓蒙と診療連携

交通事故による外傷性頭頸部症候群ないし、いわゆる、むち打ち症では、慢性的な頭痛や不快感に加えて、受傷後数か月してから調節障害や原因不明の視力低下を呈することが知られている。しかし、これまでは明らかな他覚的所見がないため、詐病や心因性視覚障害との鑑別が困難で、患者・医師ともに対応に苦慮することが少なくなかった。近年、画像検査の発達に伴い、こうした患者の中には、一種の髄液漏による低脊髄液圧症候群が含まれている可能性が指摘されている。この場合、自己血パッチなどの治療法が有効なときもあるが、

未だ眼科医や患者にはその疾患概念すらよく認知されていない。こうした患者の多くは働き盛りの青壮年期にあるので、彼らの救済は社会経済学的にも重要である。正確な診断とそれに基づく治療のため、神経内科医・脳神経外科医との密な情報交換と一般眼科医と社会への啓蒙を行っていく。

#### 4) 眼窩疾患の診断と治療に関する多施設共同研究ネットワークの構築

##### a. 眼窩腫瘍の全国登録事業の推進

眼窩疾患ことに眼窩内腫瘍性疾患は、各々の頻度は低いが、患者の QOV はおろか生命予後すら左右する医学的にはきわめて重要な領域である。しかしながら、部位的に脳神経外科や耳鼻咽喉科との境界領域にあるうえ、眼科医や確定診断の役を担うべき病理医も、眼窩腫瘍にはあまり精通していないため、診療の標準化が大きく立ち遅れている分野である。発生頻度すらはつきりしない腫瘍も少なくない。個々の施設が取り扱うよりも、最終的には基幹施設を設けて、集約的に診断・加療する方が望ましい。それに向けてまず、全国の大学病院や主要関連病院で、各眼窩腫瘍性疾患を登録し、発生頻度・治療内容・経過・予後の情報を交換・集積できるネットワークを構築していくべきである。

##### b. 甲状腺眼症治療の多施設共同ランダム化試験の遂行

眼窩疾患の中で最多は甲状腺眼症である。甲状腺眼症は、眼窩内脂肪組織、外眼筋、眼瞼を標的とした自己免疫異常であり、必ずしも甲状腺機能とは相関しない。甲状腺眼症は、眼球運動障害による複視、視神経障害による視力低下、眼瞼後退や眼球突出による角膜障害や整容の問題など、多彩な神経眼科的な症状を引き起こす。診断は比較的容易であるが、治療に関しては、急性期と慢性期の時期的に、および主たる障害部位によって、方法やアプローチが一定していない。例えば、副腎皮質ホルモンの投与方法、放射線療法の併用の有無についても施設間で異なっている。頻度の高い疾患であるからこそ、より標準化された治療方法の確立が望ましく、多施設共同の臨床試験を行っていく必要がある。

#### 5) 神経保護による重篤な視神経症治療の確立

##### a. 虚血性視神経症に対する神経保護治療の確立

虚血性視神経症は、短後毛様動脈の梗塞による急性発症の視神経障害であり、高齢者における失明原因の第1位である。有効な治療法は今のところ確立されていないが、超高齢化社会を迎える我が国においては今後患者数の急増が予想され、看過できない疾患である。いったん発症すると、ある程度視機能回復することもあるが、視神経萎縮となって重篤な後遺症を残すことが多い。ただし、萎縮に至る経過は個人差が強く、段階的に悪化していくものも少なくない。また片眼性発症であるが、平均5年のうちに約15%で反対眼にも発症するので、当面の治療目標は、一眼が発症した場合の他眼発症予防である。小乳頭など、視神経乳頭の構造的問題がベースにあることが多く、一方で糖尿病が発症と進行の危険因子とされるので、このような危険因子の評価を正確に行う診断技術の確立と知識の啓蒙を行い、可能な限り速やかに危険因子を排除する。次に段階的に進行していく発症眼に早期に介入して、その進行を阻止する神経保護治療薬とドラッグデリバリーの開発を行う必要がある。視神経は中枢神経であるので、虚血性視神経症は一種の脳梗塞といえる。脳神経の虚血・再還流細胞死

とその抑制に関する近年の著しい研究の進歩を応用して、有効な薬物のスクリーニングを行っていく一方、眼内使用の安全性に関する研究を行う必要がある。テノン嚢下注射や硝子体注射によって、短期間であれば、薬理学的に有効な濃度で薬剤を網膜ないし視神経乳頭部位に到達させることが可能であり、その意味では、虚血性視神経症のような急性期疾患は、糖尿病網膜症や緑内障のような慢性疾患よりむしろ神経保護の格好の対象と思われる。また、経角膜電気刺激による網膜内 IGF の賦活化が虚血性視神経症に有効である可能性が示唆されており、多施設のランダム化試験を行う必要がある。

#### b. レーベル遺伝性視神経症の発症誘導因子の解明

レーベル遺伝性視神経症は、若年男性に好発する母系遺伝視神経疾患である。ミトコンドリア遺伝子異常が母系遺伝に関連しているが、視神経症の発症には、他の遺伝的要因と環境因子の関与が必要である。両眼性疾患であるが、多くの場合、一眼が発症してから他眼に移行するまで数週～数か月程度の時間差がある。また、他の遺伝性眼底疾患と異なり、発症後長期を経過してからでも視機能が回復する例がある。すなわちこれは、一眼発症後に確定診断してから、他眼の発症予防するまでに比較的時間の余裕があること、何らかの発症調節因子をコントロールできれば発症を予防できる可能性があること、および一度発症しても障害部位の網膜神経節細胞がすべて死に絶えているわけではなく、機能停止している時期があり、これを賦活できる可能性があることを意味している。ミトコンドリアと核を交換したサイブリッド細胞などを用いた基礎研究が近年格段に進歩しており、またミトコンドリアの酸化的リン酸化酵素を阻害したモデル動物では、遺伝子治療に反応することも報告されている。これらの基礎研究のエビデンスをさらに積み重ね、臨床応用への道を切り開いていくことが必要である。

### 6) 高次視機能障害の理解と病態解明

#### a. 機能的画像検査の普及

近年の画像検査の進歩により、眼窩内および頭蓋内の構造的変化は非常に精緻に解析できるようになった。しかし一方で、機能障害に関する解析は、古くから臨床応用されている視覚誘発電位に加えて、機能的磁気共鳴画像 (functional MRI), 脳磁図 (MEG), ならびに SPECT や PET が臨床応用されるようになった。ただしこれまでのところ、どちらかといえば研究目的に使用されており、適応疾患・施行時期や、結果の解釈などについて一般眼科医にはなじみが薄く、日常臨床に普及しているとはいえない。しかしながら、これからの高齢化社会においては高次視機能障害を持つ患者が、眼科を初診したり、神経内科医や精神神経科医から紹介される頻度が急増すると思われる。またテクノロジーの進歩に伴い、比較的解像度の低かったこれら機能的検査の分解能の向上が期待されるなか、神経眼科医が主導して、こうした検査のオーダーや読み方、その原理などの知識を広く一般眼科医に啓蒙していく必要がある。また、機能的検査からはやや逸脱するが、拡散テンソル画像では、脳内の神経線維走行を詳細に可視化できるようになっているので、例えば、緑内障性視神経症において、近年話題に上っているように、外側膝状体や第一次視覚野にも萎縮性変化が生じているのかどうか、あるいはこのような経シナプスの変性が他の視

神経疾患にも生じているのかなどの病態のさらなる理解にも用いていくべきである。

b. 心因性視覚障害、多視症、中枢性変視症などの病態解明

神経眼科疾患の一つの特徴として、いわゆる機能的疾患が挙げられる。すなわち明らかな器質的病変がないにもかかわらず、視機能障害を訴える患者が存在する。その代表が心因性視覚障害である。年齢層を問わず、またはっきりとした誘因もなく発症し、他覚的な異常所見がみられないため、詐病との鑑別が難しく、しばしば患者にとっては医学的・社会的に、二重の意味で苦しめられる。本来ならば詐病とは異なり、真に機能的に視機能が障害されているはずにもかかわらず、これまでの検査ではそれを捉える手段がなかった。しかしながら近年、SPECT や PET で、心因性視覚障害の患者では高次中枢に機能障害のある可能性が指摘されるようになった。a の項目とも関連するが、こうした機能検査の普及が望まれる。

一方、一つの視対象が複数に見える現象を複視というが、主に光学的原因に由来する単眼性複視、眼球運動障害に起因する両眼性複視がよく知られている。また、ものが歪んで見える変視症は、加齢黄斑変性などの網膜疾患でよく訴えられる症状である。これとは別に、高次中枢の障害により、多くの物体が見える多視症 (polyopia) や変視症が存在するが、一般眼科医にとっての馴染みは薄い。高齢化社会においては光学的ないし眼球内の病変に加えて、高次中枢性多視症や変視症を生じる患者が増加するものと見込まれ、機能的検査法の充実とあわせ、疾患概念の啓蒙と、治療・ケアの確立を目指さなければならない。

c. 環境因子と視覚・高次視機能障害の関連に関する研究

さまざまな化学物質 (環境ホルモンを含む)、IT 産業の隆盛、バーチャルな視環境への接触機会の増加、心的ストレスの増加とそれに対応する向精神薬使用の増加など、21 世紀においては視覚情報へ及ぼすさまざまな環境因子の変質が一層進み、若年者にあつては視覚野の可塑性への影響、高齢者にあつては適応障害などがより深刻化すると思われる。しかし、これに対応できるチーム医療の構築はあまりに貧弱である。総論で述べたように、神経眼科医・神経内科医・精神神経科医・心療内科医の垣根を越えた診療連携の構築が急務と思われる。

### Ⅲ. 聴覚障害・平衡障害の医療

#### 1. 外耳

##### 1) 先天奇形（外耳道閉鎖）

小耳症、外耳道閉鎖は、第1鰓弓症候群に属する。片側性は1万人の出生に1人、両側性は10万人の出生に対し1人の割合であり、全国には毎年片側性が約100人、両側性が約10人出生する換算となる。第1鰓弓症候群に下顎の低形成も合併する場合が少数例であるが存在し、Treacher Collins 症候群がその代表的な疾患である。難聴の種類は多くが伝音難聴であり、手術により改善できる可能性が高い。しかし両側性の場合、生後1年前後から骨導補聴器を用いて、言語発達を促す。これまで片側性の骨導補聴器が主流であったが両耳骨導補聴器が新たに開発され、両耳聴が実現されている。従来の骨導補聴器の周波数特性は、30年以上前に決められたもので、狭く音楽を聴くには不十分である。最近、超磁歪型骨導補聴システムが開発され、実用化が進んでいる。

##### 2) 手術治療

肋軟骨を利用した耳介形成術が行われている。この手術は主に形成外科医によって行われるが、外耳道形成はほとんどの形成外科医は勧めない傾向にある。もし外耳道を造設すると一生、耳漏で苦しむことになると説明している。しかし、2度目の手術、すなわち耳介挙上術の際に耳科医が合同手術に参画し、外耳道形成と聴力改善を同時に行う方式が行われつつある。この術式では耳漏はコントロール可能であり、問題ない。片側性の場合、反対側の聴力がほとんど正常であるが、両側性の場合、ヘアバンドで骨導震動子を固定し、ワイヤで補聴器本体をつないでいる。これは生活上、きわめて不便である。これを解消する目的で両耳外耳道形成術を実施し、両耳にカナル型補聴器を使用するようにし、両耳聴を実現する。今後カナル型骨導補聴器の開発が必要である。手術の進歩で小耳症・外耳道閉鎖に対する手術は、近年著しく進歩し、美しい耳介・外耳道入口部が作られ機能的にも満足できるようになっている。

##### 3) 骨導補聴器、Bone Anchored Hearing Aid (BAHA)による難聴改善

骨固定型補聴器（Bone Anchored Hearing Aid : BAHA）は手術で耳介後部の側頭骨に埋め込むチタン製のインプラントと外部に装着するサウンドプロセッサからなり、音声情報を骨振動として中耳を介さず直接蝸牛に伝播し、聞き取る方法である。これまでの骨導補聴器は音振動子を側頭部の皮膚に当て、音の振動エネルギーが皮下組織を介して骨に伝わっていくため、皮下組織で高周波数成分や振動エネルギーが吸収される欠点があった。そのため装着具合で聞こえが変化し、安定した聞こえを得にくいことと圧迫するためのヘッドバンドやメガネが必要になり、審美性にも問題があった。チタンの特徴である骨結合（Osseointegration）により生体骨とチタン表面が緊密に結合されることで、これまでの骨導補聴器に比べ、安定した語音の聴取が可能となった。

適応は適切な耳科手術にても耳漏制御が困難で、気導補聴器を装用すると外耳・中耳の炎症を悪化させ、気導補聴器の装用が困難な混合性難聴または伝音性難聴（骨導閾値が45 dB以内）を生じる外耳道閉鎖症や外耳・中耳疾患、さらに片側90 dB以上の高度感音難聴（良聴耳は20 dB以内）となる。先天性の

外耳道閉鎖症は中耳奇形や耳介奇形を伴うことが多く、外耳道形成術を施行しても外耳道の再狭窄や再び難聴を伴うことがあり、補聴器の装用も困難となる場合は適応となる。

骨固定型補聴器（BAHA）は現在治験が行われている段階である。今後慎重に適応を判断し、有効性が確認できれば新たな難聴の改善手段になると考えられる。

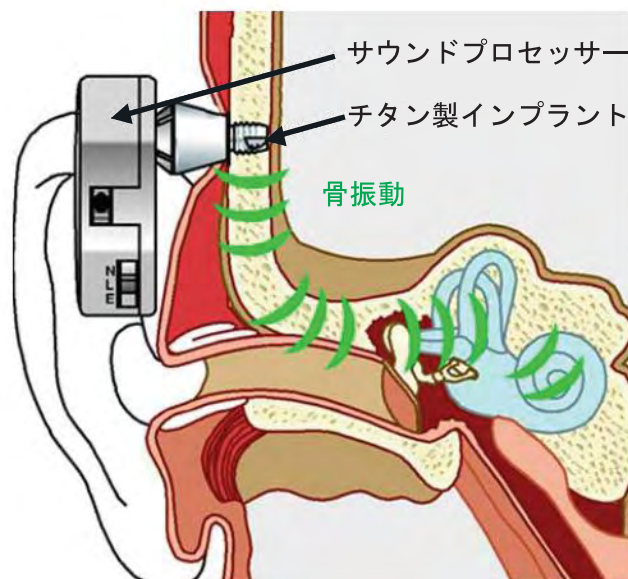


図 14 骨固定型補聴器（BAHA）.

## 2. 中耳

### 1) 中耳炎（急性・慢性）

#### a. 急性化膿性中耳炎（acute suppurative otitis media）

急性上気道炎に伴って生じる中耳の化膿性炎症で、幼少児に発症しやすく、上気道炎に罹患しやすい秋から冬に多い。また、乳幼児が保育園などの集団保育の施設で感染するため、入園からしばらく経過した5月の発症も多く、特に3歳以下の乳幼児では重症化しやすい。

#### i) 症状

耳痛、発熱、耳閉感、軽度難聴を呈するが、乳幼児の場合には訴えが少なく、不機嫌などの症状を示すのみのことがある。

感染経路は経耳管感染であり、肺炎球菌、インフルエンザ菌が主たる起炎菌である。近年、これらの細菌の耐性化が大きな問題となっている。ペニシリン系やセフェム系抗菌薬の耐性化により治癒までの日数が遅延し、乳様突起炎、顔面神経麻痺、その他の合併症を来す症例が少なからずみられる。

#### ii) 診断

主として鼓膜所見による。初期には鼓膜の発赤のみだが、次第に中耳腔への膿の貯留のために鼓膜は膨隆する。著しく膨隆し内圧が高まるとやがては鼓膜



に穿孔が生じ耳漏を来す。精密な鼓膜所見の観察が、診断の鍵になるため顕微鏡あるいは内視鏡の使用が勧められる。順調な経過の場合には 1 か月程度で治癒するが、遷延例も少なくない。治癒の診断には、鼓膜所見の観察の他に、インピーダンスオージオメトリーが有用である。ティンパノグラムが B 型または C2 型であれば貯留液の存在が疑われ、滲出性中耳炎への移行の可能性があるので、慎重に経過観察を行う。

### iii) 治療

軽症例は保存的に行い、抗菌薬と鎮痛剤の投与を主体とする。発熱や耳痛に加え鼓膜が膨隆している場合には鼓膜切開を行い排膿する。鼓膜切開によって痛みがとれ、解熱される。自然に鼓膜穿孔を生じて排膿されても、鼓膜穿孔が小さい場合には排膿が十分でないので、鼓膜切開を追加する必要がある。数日で穿孔が閉鎖して、引き続き膿の貯留をみる場合には、繰り返して鼓膜切開する必要があることも少なくない。また、外耳道から耳漏を吸引排除したり、点耳薬を使用するなど中耳の局所治療も行う。加えて感染源である鼻の治療も重要である。鼻腔および鼻咽腔が清潔に保たれないと中耳炎は治癒せず、いったん寛解してもすぐに再発を繰り返すことになる。副鼻腔炎があればこれを治療し、アデノイドの肥大があれば切除の適応を判断する。

抗菌薬は細菌検査に基づいて使用する。なかにはウイルス性の中耳炎も含まれているので、軽症例では抗菌薬を投与せず、鎮痛解熱剤のみで経過を観察できる症例もある。我が国ではかつてセフェム系抗菌薬が濫用された結果耐性菌が蔓延したとの反省から、特に近年は必要症例のみに抗菌薬を投与することが薦められる。そのためには、中耳貯留液は可及的に細菌検査に提出し、検査結果に基づいて使用中の抗菌薬が有効か否かを判断し、細菌学的に効果が期待できない場合には速やかに変更する。検体量が少ない中耳貯留液からは時には菌が検出されないことが多い。したがって、中耳炎の原因菌の供給源である鼻咽腔からも同時に検体を採取しておくといよい。肺炎球菌に加えて、最近はとくにインフルエンザ菌の耐性化 (BLNAR など) が進んでおり、治療に難渋する場合が少なくない。

### iv) 合併症

急性化膿性中耳炎は抗菌薬が有効であれば、速やかに治癒に向かうことが多い。しかし、耐性菌が検出された場合には、治癒が遷延したり、乳様突起炎、内耳炎、髄膜炎、顔面神経麻痺などの合併症を起こすこともある。上述の幼小児における肺炎球菌、インフルエンザ菌の耐性化が合併症のリスクを増している。これに加え、成人ではムコイド型肺炎球菌が激しい耳痛で発症し、内耳障害を来すことが多いので注意が必要である。

### v) 今後の展望 (急性化膿性中耳炎)

中耳炎は人口の 80% が生涯に一度は罹患する疾患であるから、国民医療費の観点からも予防策が重要である。耐性菌を増やさない対策 (薬剤使用法、集団保育環境の改善を含む)、肺炎球菌やインフルエンザ菌に対するワクチン療法の実用化などが必要である。

### b. 慢性中耳炎 (chronic otitis media)

慢性中耳炎は一般に慢性化膿性中耳炎と真珠腫性中耳炎に分類される。これ

らの疾患は保存的治療により症状の軽減が可能であるが、最終的に治癒させるためには手術が必要となることが多い。

#### c. 慢性化膿性中耳炎 (chronic suppurative otitis media)

##### i) 現状

一般に慢性中耳炎といわれる状態である。中耳に感染が持続し、中耳組織に不可逆性の炎症性変化が起きた状態で、通常は急性中耳炎の反復後に生じ鼓膜穿孔がみられる。耳漏は上気道感染に伴って生じたり、増悪する。

起炎菌としては黄色ブドウ球菌が約 40%を占め、その他には緑膿菌なども重要である。複数の菌による混合感染も多い。

中耳粘膜の肥厚、粘膜下組織の線維化、石灰化、肉芽形成、耳小骨の脱灰・吸収の所見も認められる。

難聴の原因は鼓膜穿孔の存在が主体となるが、加えて耳小骨周囲の粘膜の石灰化による耳小骨可動性制限が起こることもあり、これを鼓室硬化症 (tympanosclerosis) という。また、炎症による耳小骨の吸収の結果、ツチ、キヌタ、アブミの耳小骨連鎖の離断が起こると顕著な難聴が生じる。その他に、鼓膜の鼓室腔への内陥・癒着も難聴の原因となりうる。以上のような中耳が原因の難聴を伝音難聴というが、さらに炎症が内耳に波及して内耳障害を起こすと (感音難聴成分が加わり)、混合性難聴を呈する。

伝音難聴は手術によって改善可能であるが、内耳障害に対しては有効な治療法がないため、混合性難聴となった場合には手術の効果は限定的である。

したがって、慢性中耳炎に起因する難聴を訴える患者には、鼓膜穿孔を薄膜で試験的に閉鎖して、その効果をみる (パッチテスト)。もし、聴力が自覚的に有用なレベルまで改善されれば鼓膜形成術 (鼓室形成術 1 型) の適応である。

手術適応を考えるうえで、もう一つ重要なものは耳管機能検査である。つまり、鼓膜穿孔を閉鎖すると、それまで大気圧そのものであった中耳腔が耳管経由の換気に委ねられる。したがって、耳管を介する換気機能が不良であると、鼓膜形成術後に中耳腔に滲出液が貯留したり、鼓膜の陥凹や再穿孔を来たすこととなる。

パッチテストで聴力の改善が認められない場合には、耳小骨連鎖の異常が存在することになる。それらの多くは、耳小骨の部分的な吸収による連鎖の離断と耳小骨周囲の石灰化による連鎖の固着のどちらかである。これらに対しては、耳小骨をリモデリングして、連鎖の再建を行う鼓室形成術が行われる。連鎖の再建法によっていくつかに分類されているが、最も使用機会の多いのは 1 型、3 型、4 型である。1 型は連鎖が正常の場合にそれを維持して行うもの、3 型はアブミ骨と鼓膜またはツチ骨の連絡を形成するもの、4 型はアブミ骨の底板と鼓膜またはツチ骨の連絡を形成する術式である。一般には 1 型、3 型、4 型の順に成績がよい。

##### ii) 今後の展望 (慢性化膿性中耳炎)

鼓室形成術の限界も明らかとなっている。耳管機能が不良であり、中耳腔が保持できない場合 (耳管狭窄症)、粘膜病変が高度であり粘膜で覆われた良好な鼓室腔ができない場合 (癒着性中耳炎など)、鼓室硬化症の再発などである。これらの鼓室形成術が成功しにくい病態に対しては、近年の埋め込み型補聴器 (人

工中耳)や埋め込み型骨導補聴器 (bone anchored hearing aid : BAHA) が実用化されつつあり、今後急速に普及するものと考えられる。また、中耳粘膜の再生医療、耳管形成術などによって、従来困難であった中耳腔の正常化を図ることが可能となる時代がくることが期待される。

#### d. 真珠腫性中耳炎 (middle ear cholesteatoma)

##### i) 現状

慢性中耳炎のうち、中耳腔に表皮が嚢胞状に形成されることによって起こる病態であり、周囲の肉芽と骨破壊が特徴である。

先天性真珠腫と後天性真珠腫があり先天性真珠腫は先天的に中耳に遺残した表皮成分から発生し、後天性真珠腫は鼓膜の後天的な陥凹から発生する。

症状は耳漏と難聴が主体であるが、骨破壊が進むと内耳瘻孔を来し、めまいと高度の難聴を生じることがある (約 10%にみられる)。また、顔面神経麻痺を生じたり、炎症の波及によって脳膿瘍、髄膜炎、S 状静脈洞血栓症などの頭蓋内合併症を起こすこともまれにある。

真珠腫性中耳炎に対しては、保存的治療により炎症の沈静化と病態の進行をある程度防止できるが、基本的には手術療法を行う必要がある。病変の清掃時に外耳道後壁の削除を行うか否かなどで術式選択の議論がなされてきており、種々の術式が行われているが、病変の進展度や個々の症例の特徴 (小児か成人が、両側性か片側性か、聴力障害の程度の如何、味覚異常の有無、など) に応じて術式が選択される。すなわち、小児の真珠腫に対しては、再発が多いことから手術を 2 度に分けて行う段階手術の方針がとられることが多い。また、中耳粘膜の障害が高度であり、感音難聴を伴う症例に対しては、聴力改善を目指さず、耳漏停止を目的として手術術式が決定される。鼓室形成術の分類は、二期的手術の頻度が高い以外は耳小骨連鎖再建法の分類を含めて慢性化膿性中耳炎と同様である。

##### ii) 今後の展望 (真珠腫性中耳炎)

真珠腫形成の直接の原因は鼓膜の陥凹であるが、その成因は十分に解明されていない。真珠腫の形成に耳管閉鎖障害に起因する鼻すすり癖が重要であることが判明しているが、その全真珠腫に占める頻度は 30~40%と考えられ、残りの多くの真珠腫の成因を説明することはできない。真珠腫の成因に関する今後のさらなる研究が必要である。

#### 2) 中耳奇形

中耳奇形は難聴を呈する疾患であるが、その原因は主に耳小骨の離断と固着である。奇形は耳小骨単独でも生じるが、外耳道、耳介あるいは顎・顔面の奇形と合併することも多い。また、中耳奇形には耳小骨以外にも鼓室内の形態異常が合併しうる。特に重要なものは顔面神経の走行異常であり、手術を行う場合には損傷の危険があることから、術前診断に際して細心の注意が必要である。中耳奇形の原因には遺伝的なものと、胎生期の母体の風疹などの感染によるものがある。

##### i) 症状

難聴が主症状であるが、一側性の場合には、言語発達に異常がないことから、本人が訴えることができる年齢になるまで、気づかれずに過ぎる。両側例では

難聴のために言語発達遅滞を起こすため早期に療育が必要であり、補聴器の装用とともに鼓室形成術あるいはアブミ骨手術が行われる。

手術による聴力成績は奇形の種類・程度によって異なる。一般的に、固着の成績が劣る。特にアブミ骨固着例またはアブミ骨の可動性が良好な症例（他部位での固着または離断例）に比較して成績が劣る。アブミ骨固着例に対してはアブミ骨手術が行われるが、その成績は大人の耳硬化症に対するそれに劣る。アブミ骨を含む前庭窓周囲の形態あるいは顔面神経管の走行異常などのためである。

## ii) 診断

正常鼓膜所見、オージオグラムの Stiffness Curve, A 型 Tympanogram (TG) ならびにアブミ骨筋反射検査などから診断する。通常はアブミ骨筋反射は陰性となるが、まれに陽性となる特殊な奇形もある。固着部位の鑑別には中耳 CT を行う。アブミ骨固着の場合には画像診断では捉えられない。したがって、他の検査で固着を示唆する所見があり、画像診断で異常が検出されなければ、アブミ骨固着と診断する。3D-CT の利用も試みられている。2D-CT に比較して診断精度の向上をもたらすものではないが、患者などへの説明上、有用である。

確定診断は鼓室を開放して最終的につけることができる。90%以上の症例で術前診断が正しいが、一部には誤診も存在し、現状では100%確定診断を術前につけることは困難である。内視鏡を利用し、鼓膜切開孔から観察して診断する方法が試みられている。しかし、通常は小児の疾患であるから、全例に行いうるものでもない。また、内視鏡を利用した確定診断と同時に治療も可能な一部の症例を除けば、二度手間ともなり、全例に適応されるものではない。

## iii) 治療

中耳手術の適応となる。特に両側例では難聴が言語発達遅滞を招くため、迅速な対応が必要である。しかし、画像診断などで中耳奇形が高度であると判明したときは、補聴器、埋め込み型骨導補聴器 (BAHA) などの使用の方が安全であるから、むやみに手術にこだわることは避けるべきである。また、難度の高い中耳奇形に遭遇した場合には、経験豊富な術者に紹介することも、考慮すべきことである。

## 3) 外傷

### i) 現状

中耳の外傷は、直達性外傷と介達性外傷に分けられる。直達性外傷は器物による直接の損傷で、最も多いのは耳掃除中に誤って耳搔きで鼓膜を損傷するものである。特に、耳掃除中に子供がぶつかったときに、耳搔き棒が深部に達することが原因としてしばしば見られる。鼓膜の穿孔を生じ難聴を呈する他、損傷が鼓膜にとどまらず、耳小骨連鎖の離断やアブミ骨の前庭窓からの脱臼により、外リンパ瘻が起こることもある。

介達性外傷は外耳道の圧力が瞬間的に高まることで起こる。平手打ち、爆風による鼓膜穿孔が知られている。平手打ちでは、利き手が右手の人が多いため左耳への外傷が多い。爆風は工事現場や災害などにおける爆発事故の他、祭りに使われる爆竹などでも起こる。鼓膜穿孔による伝音難聴を起こす他、内耳障害によりめまい・耳鳴を起こすことも多い。

この他、航空機あるいは潜水などの大気圧環境と異なる圧環境にさらされたことによる気圧外傷もある。

#### ii) 今後の展望 (外傷)

耳搔きによる中耳外傷は予防のための広報活動が必要である。もともと、耳搔きは日本と台湾など限られた地域の習慣であるので、頻繁な耳掃除の必要がないことと、耳搔きを使用しない耳のケアについての啓蒙が予防的見地から必要である。

#### 4) 耳硬化症

##### i) 疫学

耳硬化症は、発症当初は伝音難聴を示すが次第に骨導閾値が上昇し混合難聴を呈する進行性疾患である。ほとんどが両側性である。有病率は白人成人において 0.2~1%と報告されており、東洋人ではそれより低いとされている。発症年齢の平均は 30 代で患者の 90%は 50 歳になるまでに診断されている。中等度難聴に進行した場合、日常生活にかなり支障を生じるため、何らかの治療あるいは補聴器の装用が必要となる。加齢とともに高度難聴を示すことが多いため、これらの患者の QOL は著しく障害される。

##### ii) 病態と病因

耳硬化症は迷路骨胞の中層 (enchondral layer) の海綿様変化による硬化病巣が生じるために発症する。以下の 4 段階により病変が進行する。①ライソゾーム、破骨細胞の活動による中層の破壊と吸収、②骨吸収部位にムコ多糖類の沈着、類骨の形成 (好塩基性)、③骨吸収と骨新生の繰り返し (remodeling)、④石灰化しモザイク様好酸性骨の形成。骨硬化病巣は主としてアブミ骨前脚付近から始まるためアブミ骨の固着が生じ伝音難聴を呈する。

病因としてはさまざまな説がある。麻疹ウイルス感染説、ホルモン説、Human leukocyte antigen (HLA) 依存説、サイトカイン異常説、自己免疫説などが報告されている。また以前より家族性に発症する耳硬化症家系が存在することから、遺伝的素因の関与が知られていた。近年の遺伝子解析の発展により、数々の関連遺伝子が同定されている。OTSC1, OTSC2 がイタリアの耳硬化症家系で発見された。さらにコラーゲン関連遺伝子の COL1A1 の single-nucleotide polymorphisms (SNPs : 一塩基多型) が耳硬化症発症の感受性と関係していると報告されている。よってある遺伝子異常を有するものにおいて、麻疹ウイルス感染を含む複合的な要因によってこの耳硬化症が発症すると考えられる。

##### iii) 治療の現状

耳硬化症は中等度以上の難聴を示した場合は治療の対象となる。現在のところ保存的治療で病勢の進行を止めることは不可能である。手術療法としてはアブミ骨手術、人工中耳埋め込み術がある。

アブミ骨手術は固着しているアブミ骨の上部構造を摘出後、アブミ骨底板に開窓し、種々の材質のプロテーゼを挿入してキヌタ骨長脚と連結するものである。従来はワイヤー-テフロンピストン、あるいはテフロン-テフロンピストンが使用されていたが、欧米では近年チタン製ピストンやプラチナ製ピストンなど新しい材質のピストンがその音響学的な利点から主流となりつつある。

手術を希望しない患者に対しては補聴器を適合する。気骨導差がありかつ耳漏

のない耳硬化症患者は補聴器装用の良い適応となる。

#### iv) 新しい治療と今後の展望

近年、アブミ骨手術に用いるプロテーゼが改良され試験的に用いられている。アブミ骨手術の難易点の一つは、プロテーゼのワイヤーフックをキヌタ骨長脚に締めつける手技である。また、ワイヤーフックの締めすぎによるキヌタ骨長脚の壊死も長期的合併症として挙げられてきた。この点を解消するために考案されたのが、チタンとニッケルからなる形状記憶合金を使用したプロテーゼである。ある一定の加熱をするとワイヤーフックが開き、長脚にとりつけた後、そのまま放置すると体温に冷却され 0.1 mm の直径までフックが締まる。このプロテーゼは手技の簡便さ、また長脚の壊死も起こりにくく、さらに 1.5 テスラの MRI でも移動しないとの利点もあり、今後普及するものと思われる。

また高度の感音難聴を伴った耳硬化症患者ではアブミ骨手術のみでは気骨導差は縮まるものの、十分な聴力改善が得られない場合が多い。この際アブミ骨手術に加え後述の人工中耳埋め込みを行い、さらに音響効果を上げることが可能である。裸耳での骨導閾値以上の気導閾値が得られるという。

病因の一つとして麻疹ウイルス感染が挙げられている。事実、耳硬化症患者の硬化病変では麻疹ウイルス抗原が蛋白質レベルあるいは mRNA で検出されており、さらに外リンパ液からも麻疹ウイルス IgG が検出されている。よって予防医学として小児期の麻疹ワクチン接種の徹底、さらには遺伝家系においては麻疹ウイルス抗体価を追跡し、抗体価が低値を示した場合、ワクチンの再接種をするなどの方策をとるべきである。

耳硬化症では骨吸収が亢進するが、同様の病態が骨粗鬆症でもみられる。よって骨粗鬆症治療薬が耳硬化症の治療薬として有望である。臨床治験が必要であり、もしこの有効性が確かめられれば、これまで保存治療はないといわれていた耳硬化症に対して手術を必要としない時代が到来する可能性がある。

#### 5) 補聴器, BAHA の適応

##### i) 補聴器の適応

日本はこれから超高齢化社会に突入する。高齢化に伴って難聴者が増加するのは確実である。一方、現在の日常生活のコミュニケーションの大部分は音声言語によって賄われている。よってこの音声言語によるコミュニケーションを円滑に維持するために、今後の日本社会においてさまざまな取り組みが必要である。難聴を改善するための手段として補聴器がある。しかし、すべてのその難聴者が不具合なくこの補聴器で聴覚障害を克服できるわけではない。

補聴器の装用は、手術（鼓室形成術、アブミ骨手術、人工内耳挿入術など）によって聴力改善が見込まれる場合はどちらを選択するのかを検討する必要がある。また耳漏がある場合は補聴器の使用に支障を来す場合が多いため治療も必要である。手術による聴覚改善の可能性がない場合、あるいはそれを選択しなかった場合の補聴器装用の適応は“その利益が不利益を上回ったとき”とされる。

利益： ことばがはっきり聞こえる

小さい音も楽に聞こえる

会話のリズムを感じる

読唇と併用して会話ができる  
集会などに積極的に参加するようになる  
警告音などが聞こえるので安心である

不利益：雑音が気になる

難聴の種類によってことばがはっきりしない  
衝撃音が響くことがある  
格好が悪い  
装用や操作がわずらわしい  
購入、維持にかかる費用の問題がある

## ii) 補聴器の進歩と今後の展望

工学技術の進歩により、種々の機能を有する補聴器が次々と開発され、より難聴者にとって使用しやすいものとなってきた。開発の方向は、小型化 (completely in the canal : CIC, deep canal 型など)、ノンリニア化 (入力音圧が小さいときは大きく増幅し、大きいときは小さく増幅する特性。感音難聴耳の補充現象に対応する)、マルチメモリ (音を聞く環境にあわせて最適の特性を選択できる)、多チャンネル化 (入力音信号をいくつかの周波数帯域に分割し、それぞれの帯域に適した信号処理を行う補聴器)、デジタル信号処理 (子音対母音の強さの比の調整、雑音を除去した音声処理、ハウリング防止機構、など) である。

機能が増えれば補聴器はそれだけ高価なものとなる。中等度以上の難聴者は裕福な階層よりはむしろ社会の底辺に属する者が多い。さらに高齢者は年金暮らしで生計を維持しているものが大多数を占める。今後の課題としては、このような難聴者に高性能の補聴器を安価に提供できるよう、補聴器業界と社会福祉医療の両面から努力していく必要がある。

また補聴器は一般的に最高語音明瞭度が 40%以上のものが適応となる。すなわち語音弁別能が悪い難聴者ではその補聴効果は低い。特に高齢者、後迷路性難聴があるものは語音弁別能が悪く、補聴器装用が困難である。このような難聴者に対してもことばの聞き取りが良好な補聴器をデジタル信号処理、音声加工技術で実現する必要がある。

また補聴器が使用できない最重度難聴者は通常人工内耳が適応となる。しかし人工内耳は手術を有することから、種々の理由により人工内耳埋め込みができない場合がある。このような最重度難聴者に対する聴覚活用の研究がなされている。その一つが超音波を使用した最重度難聴者用の補聴器である。最重度難聴者でも超音波が知覚でき、また言語音で変調された超音波を聴取することによって言語音の相違が識別可能であることが分かってきた。今後 10 年間でこの超音波補聴器が実用化し、再重度難聴者の聴覚活用の手段が人工内耳と超音波補聴器に広がることが期待される。

## iii) 中耳疾患に対する BAHA の適応

BAHA (bone-anchored hearing aid) は側頭骨にチタン・インプラントを行い、その一部を対外に露出させて振動子を装着する半埋め込み式の骨導補聴器であり、我が国においては埋め込み型骨導補聴器と称されている。最も良い適応は先天性両側性外耳道閉鎖症であるが、中耳疾患も適応となる。すなわち気導補



聴器装用が困難である持続性あるいは反復性の耳漏を有する慢性中耳炎症例や外耳道後壁削除などにより有効な補聴効果が得られない場合である。また、術後耳などでイアモルドの作製が困難である場合には、ハウリングが起きにくい  
ため適応となる。

BAHA を装着するためには側頭骨の皮質骨の厚さが 3 mm 以上あることが望ましい。小児では皮質骨が薄く、インプラント固定部の側頭骨の厚さが十分となるのは 5 歳以上とされているため、幼児には現在のところ適応とならない。しかし tissue generation などによって骨の発育を促進することにより、今後幼小児に対しても装着可能となることが期待される。

#### 6) 人工中耳開発

##### i) 人工中耳の概要

人工中耳埋め込みは従来の補聴器による聴覚活用に対して満足していない難聴者が対象である。広義には、体内に埋め込まれた振動子で直接耳小骨を駆動することにより音の情報を振動エネルギーに変換して内耳に伝える装置、と定義される。また 1993 年に世界に先駆けて我が国で製品化され、高度先進医療技術として認可されたリオン型人工中耳を指す場合がある。しかしこのリオン型人工中耳は諸事情により生産中止を余儀なくされたため、現在では新たな装用者はいない。現在、欧米を中心に開発が進んでいる人工中耳の多くは 50～75dB 程度の感音難聴患者を適応としている。

現在世界で臨床応用されている人工中耳は振動子の種類によって圧電式と電磁式に分類される。圧電式は加えられた電圧の変化により体積が変化する圧電セラミックの一端を耳小骨に連結させて駆動させる方式である。また電磁式は電気音響信号により発生する磁界の交流変化でマグネットが振動し耳小骨を駆動する方式である。電磁式の 2 種が既に米国食品医薬品局 (FDA) の認可を受けており、欧米では既に埋め込みが実施されている。

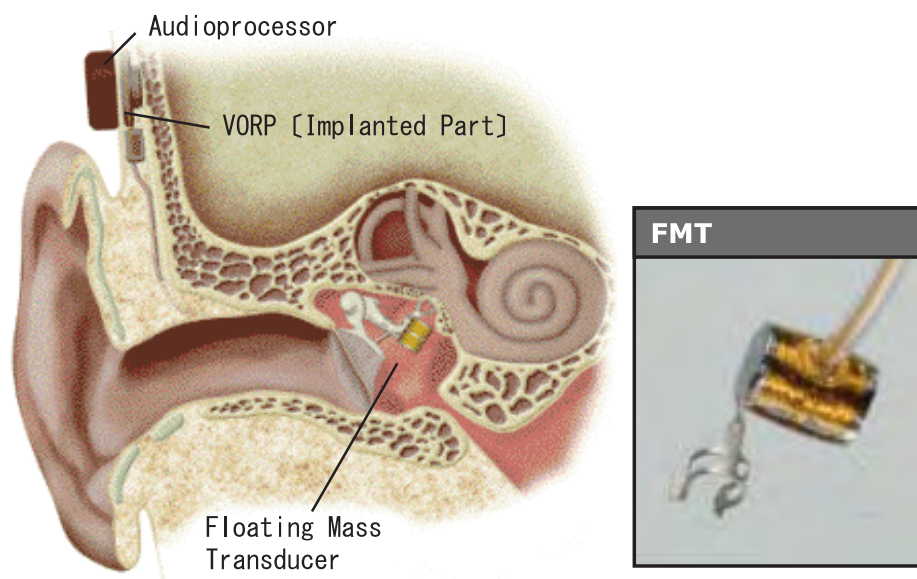


図 15 電磁式人工中耳 (Vibrant soundbridge, MED-EL 社製)



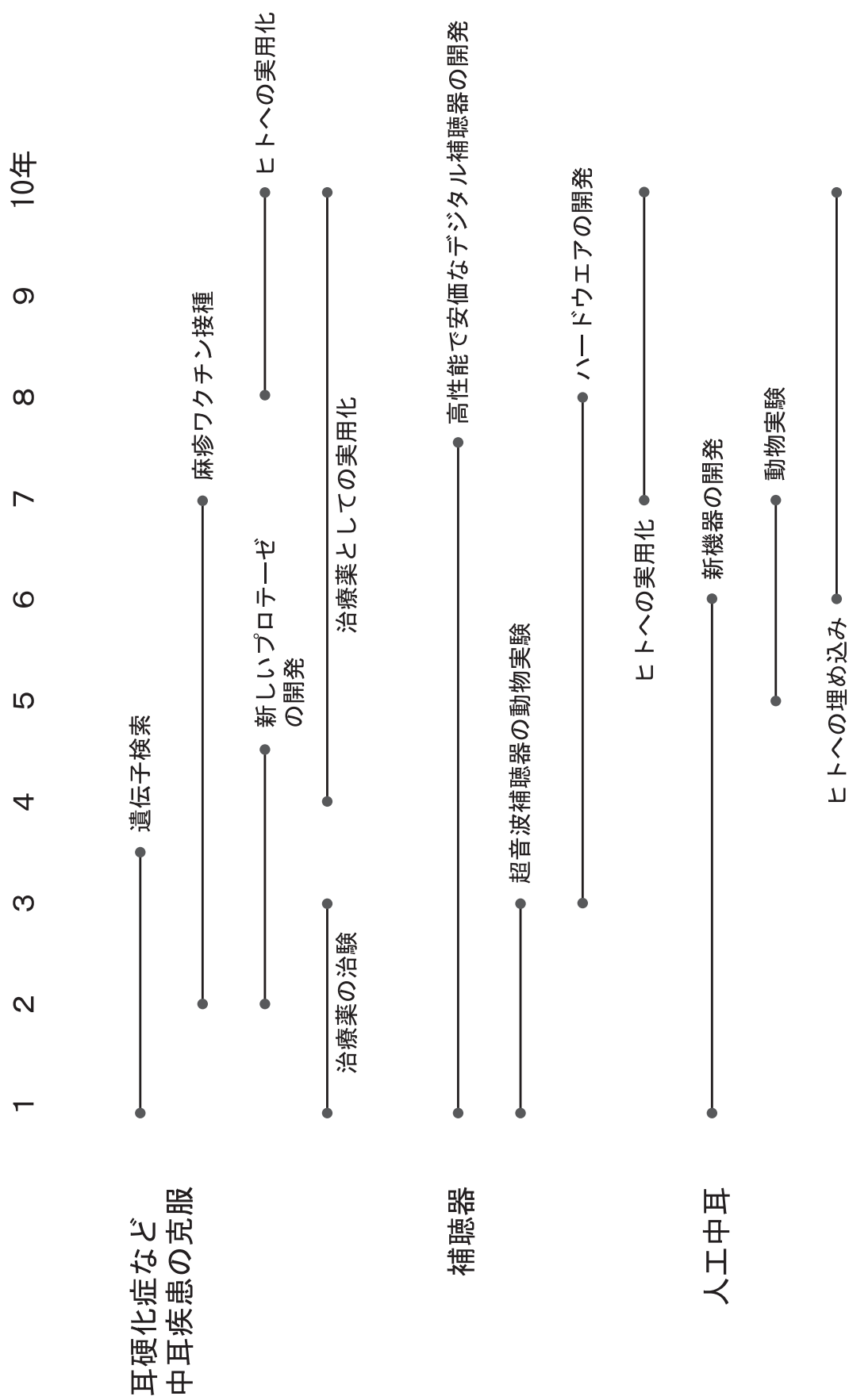


図16 中耳障害に対するロードマップ

人工中耳は補聴器に比べ、音が自然である、大勢のなかでも会話がはっきり聞こえる、耳に装着している感じがなく長時間使用しても疲れない、ハウリングが生じない、などの利点がある。

#### ii) 人工中耳機器

人工中耳でも代表的な機器であり、世界で最も多く埋め込まれている Vibrant soundbridge (MED-EL 社製)についてその原理を示す(図 15)。超軽量の電磁コイル(フローティングマストトランスデューサー)で耳小骨連鎖を保った状態でキヌタ骨を駆動する。低周波数域はそのまま耳小骨連鎖によって内耳に振動を伝達し、高周波数域は人工中耳が補う。左右同程度の高音漸傾型中等度感音難聴が最も良い適応となる。

#### iii) 人工中耳の今後の展望

現在世界で適応となっているのは中等度の感音難聴症例である。しかし前項でも述べたごとく、高度混合難聴を示す耳硬化症に対してもアブミ骨手術と併用してこの人工中耳を埋め込むことにより良好な補聴効果が得られている。我が国では主に鼓室形成術で十分な聴力改善が期待できない高度～中等度の混合難聴耳に対してリオン式人工中耳が適応されていた。この機器が生産販売中止に追い込まれた背景には、高度管理医療機器として厳格な安全管理体制が求められるようになってきたこと、アナログ伝送方式であるため、医療機器の電磁は障害耐性に関する規制に適合できないことが挙げられる。今後はこの点の改良をし、さらに感音難聴例のみならず中耳炎による混合難聴例にも補聴効果の高い新たな人工中耳の開発が必要である。

### 3. 内耳・蝸牛神経

#### 1) 先天性難聴

##### a. 遺伝子解析による先天性難聴の解明

##### i) 先天性難聴の頻度と原因

先天性難聴の発生頻度は、出生 1,000 人に約 1 人といわれており、先天性疾患の中で最も高頻度に認められる疾患の一つである。疫学的な研究により、このうち明らかな環境要因(感染、外傷、薬物など)によるもの以外は遺伝子変異によるものの可能性が高いといわれている。実際、我々はこれまでに 1,000 例以上の先天性難聴患者に対して遺伝子検索を行ってきたが、約 30%の患者に何らかの遺伝子変異が見出されている。これに未知の原因遺伝子を加えると約半数は遺伝子が関与しているという疫学的なデータを支持する結果となっている。したがって、遺伝子変異による難聴というのは耳鼻咽喉科の日常診療で遭遇する可能性の高い一般的な疾患であるという認識を持つことが必要になってきた。

従来原因不明であった難聴に関してもヒトゲノムの全貌が明らかになるに伴い、この10年で多くの原因遺伝子座および原因遺伝子が報告されている。原因遺伝子の数に関しては従来から数十～100ほどの原因遺伝子が推測されてきたが、難聴のみが症状である非症候群性難聴に関しては既に100以上の原因遺伝子座が報告され、このうち現在までに36個の原因遺伝子が同定されている。難聴はこのように多種類の遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとる(遺伝子異質

表2 難聴原因遺伝子のカテゴリー分類

| 原因遺伝子               | 遺伝子がコードする物質                         | 疾患名                                |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 細胞骨格蛋白              |                                     |                                    |
| NF2                 | Merkin                              | Neurofibromatosis type I           |
| MYO7A               | Myosin VIIA                         | Usher症候群1b型、DFNA11、DFNB2           |
| MYO15               | Myosin XV DFNB3                     |                                    |
| Diaphanous          | Diaphanous 1 DFNA1                  |                                    |
| 細胞外マトリックス           |                                     |                                    |
| COL4A3, -A4         | Type IV collagen                    | Alport症候群（常染色体劣性）                  |
| COL4A5, -A6         | Type IV collagen                    | Alport症候群（X連鎖性）                    |
| COL2A1              | Type II collagen                    | Stickler症候群                        |
| KAL                 | Anosmin-1                           | Kallmann's症候群（X連鎖性）                |
| NDP                 | Norrin                              | Norrie症候群                          |
| TECTA               | $\alpha$ -Tectrin                   | DFNA8/12                           |
| COCH                | COCH DFNA9                          |                                    |
| 酵素                  |                                     |                                    |
| IDUA                | L-iduronidase                       | Hurler症候群                          |
| IDS                 | Iduronate-2-sulfate                 | Hunter症候群                          |
| ERCC3               | Helicase                            | Cockayne's症候群                      |
| イオンチャネル、イオントランスポーター |                                     |                                    |
| KCNQ4               | KCNQ4                               | DFNA2                              |
| GJB2 (Cx26)         | Connexin 26                         | DFNA3、DFNB1                        |
| GJB6 (Cx30)         | Connexin 30                         | DFNA3                              |
| Cx31                | Connexin 31                         | DFNA2                              |
| KvLQT1              | KvLQT1                              | Jervell and Lange-Nielsen Syndrome |
| KCNE1/Isk           | KCNE1/Isk                           | Jervell and Lange-Nielsen Syndrome |
| SLC26A4 (PDS)       | pendrin                             | Pendred症候群、前庭水管拡大を伴った非症候性難聴        |
| ATP6B1              | ATP6B1                              | 腎尿細管アシドーシスを伴う難聴                    |
| レセプター               |                                     |                                    |
| FGFR2               | Fibroblast growth factor receptor 2 | Crouzon症候群                         |
| EDNRB               | Endothelin-B receptor               | Waardenburg-Hirschsprung症候群        |
| EDN3                | Endothelin 3                        | Waardenburg-Hirschsprung症候群        |
| 転写因子関連              |                                     |                                    |
| PAX3                | PAX3                                | Waardenburg症候群 type 1/3            |
| MITF                | MITF                                | Waardenburg症候群 type 2              |
| SOX10               | SOX10                               | Waardenburg-Hirschsprung症候群        |
| EYA1                | EYA1                                | Branchio-Oto-Renal症候群              |
| SALL1               | SALL1                               | Townes-Brocks症候群                   |
| POU3F4              | POU3F4                              | DFN3                               |
| POU4F3              | POU4F3                              | DFNA15                             |
| 核リン酸化蛋白             |                                     |                                    |
| TCOF1               | Treacle                             | Treacher-Collins症候群                |
| ミトコンドリア遺伝子          |                                     |                                    |
| tRNA leu(UUR)       | transfer RNA leu(UUR)               | NIDDM、MELAS                        |
| tRNA lys            | transfer RNA lys                    | MERRF、MERRF/MELAS                  |
| tRNA ser(UCN)       | transfer RNA ser(UCN)               | palmo-plantar keratodermaを伴う難聴     |
| 12S rRNA            | ribosomal RNA                       | 非症候性難聴                             |

性：locus heterogeneity) ために、正確な診断や将来的な特定の遺伝子をターゲットとした治療法の開発のために現在盛んに遺伝子検索が行われている。

## ii) 難聴の原因遺伝子のカテゴリー分類

難聴の原因遺伝子がコードする物質は細胞外マトリックス，転写因子，細胞骨格蛋白質，イオンチャネル，レセプター，トランスポーターなど多岐にわたっており，それらをカテゴリー分類すると表2のようになる。従来，遺伝性難聴は随伴する症候の有無により症候群性・非症候群性に，あるいは遺伝形式により分類されてきたが，難聴の原因遺伝子の同定が進むとともに今後難聴の臨床分類も原因別に整理されていくと思われる。

## iii) 分子生物学的アプローチによる難聴メカニズムの解明

人体はおおよそ 60 兆個の細胞から成り立っているとされるが，それぞれの細胞で転写される mRNA が異なる結果，その細胞の機能に必要な蛋白質が作られる仕組みになっている。内耳／蝸牛でも非常に多くの種類の細胞がそれぞれ異なる蛋白質を作り出すことによりそれぞれの機能的役割分担をすることにより複雑な聴覚受容機構を担っている。図 17 は難聴の原因遺伝子がコードする蛋白質の蝸牛内での局在を示している。遺伝子変異があるとそれらの機能を分担している正常蛋白質が作られなくなるために正常な機能を果たせなくなり難聴が起きることが分子メカニズムの面から明らかになってきている。

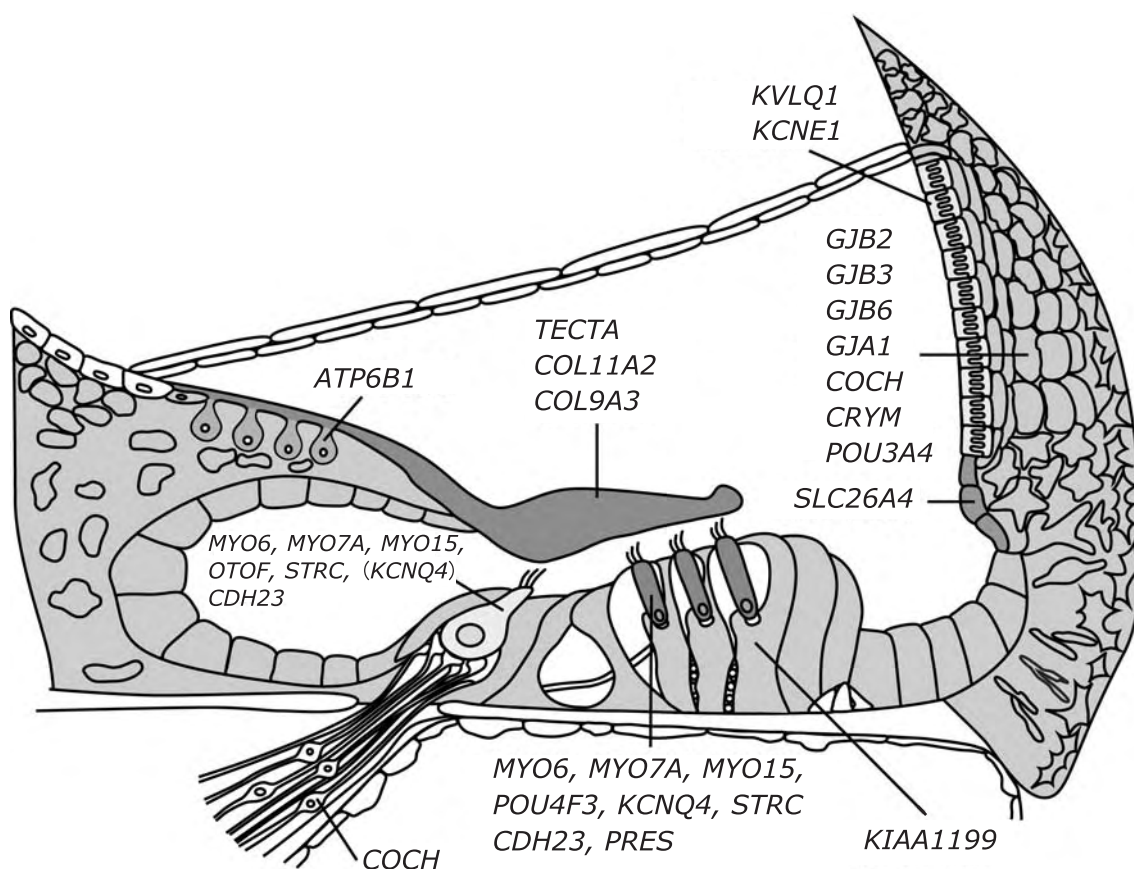


図 17 主な難聴の原因遺伝子がコードする蛋白質の局在

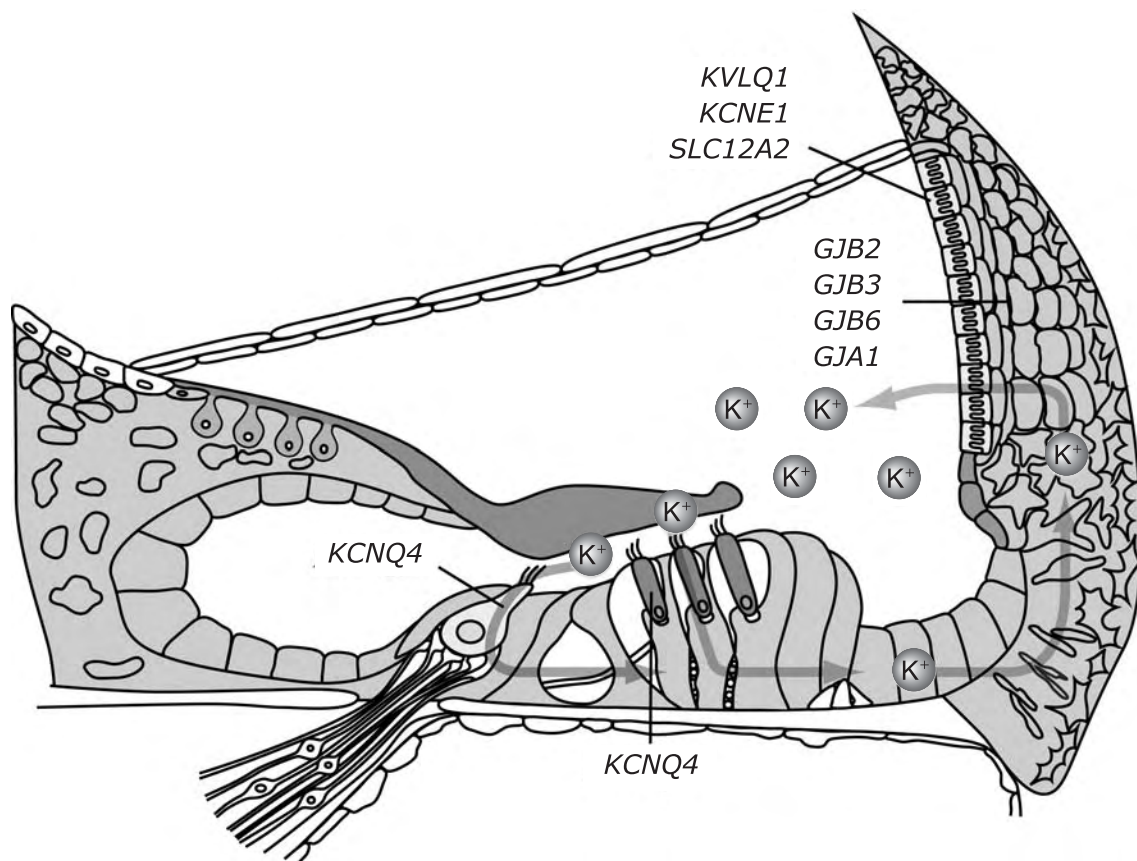


図 18 カリウムイオンリサイクルに関連する遺伝子による難聴

iv) カリウムイオンリサイクルに関連する遺伝子による難聴

これらの原因遺伝子のうち特に種々のイオンチャネルやイオントランスポーターをコードする遺伝子の変異が次々に報告され臨床症状との関連性が明確になってきた。内リンパ液の組成の特徴としてカリウムイオンが高くナトリウムイオンが低いことが知られてきたがそのイオンバランスを保つために内耳には種々のイオンチャネル、イオントランスポーターが分布し機能していることが明らかになってきた（図 18）。音刺激によって聴毛の機械電気変換チャネルが開くと内リンパ液中に高濃度に存在するカリウムイオンが有毛細胞に流入し細胞を脱分極させ神経伝達物質を放出させる。内リンパ液中のカリウムイオンを高濃度に維持するためにはカリウムイオンをリサイクルする必要がある。近年、このカリウムイオンのリサイクルに関与する遺伝子の変異が次々と報告されている。これらのチャネルやトランスポーターは内耳の中で特徴ある分布を示し内耳の機能と密接に結びついていることが推測されている。

① *KCNQ4*

外有毛細胞に発現するカリウムチャネルをコードする遺伝子で優性遺伝形式をとる進行性難聴 DFNA2 の原因遺伝子として報告され日本人難聴家系も報告されている。このチャネルは細胞内に流入したカリウムイオンを細胞外に運び出

す働きをしていると考えられているが、卵母細胞に *KCNQ4* 遺伝子を発現させ電気生理学的に検討した実験では変異遺伝子は dominant-negative 効果によりチャネル機能の低下を引き起こすとされる。近年、老人性難聴にも関連性が指摘されており注目されている遺伝子である。

## ②コネキシン

細胞間の結合様式の一つであるギャップ結合はコネクソンと呼ばれる6つのサブユニット（コネキシン：Cx）からなるチャネルで低分子物質は自由に細胞間を移動することができる。コネキシンファミリーにはいくつかのサブタイプが知られているがアミノ酸配列には互いに相同性が大きいのが特徴である。このうち内耳にはCx26, Cx30, Cx31, Cx32, Cx43の存在が知られ、これらをコードする遺伝子の変異が難聴の原因となることが明らかになっている。各々のコネキシンは内耳の支持細胞, fibrocyte に分布し、これらの細胞間にネットワークを形成している。有毛細胞に流入したカリウムイオンのリサイクルをするためにギャップ結合を通じて血管条に運ぶ役割をしていると考えられている。このうちCx26をコードする *GJB2* 遺伝子は先天性難聴の原因遺伝子として現在最も高頻度で見出される遺伝子として臨床レベルで遺伝子変異スクリーニングが行われている。日本人の先天性難聴患者の約15~20%程度にこの遺伝子変異が見出されており、先天性難聴児を診察する際にまず念頭に置かなければならない遺伝子の一つである。

## ③ *SLC12a2*

蝸牛血管条辺縁細胞の基底側に分布しているNa-K-Cl トランスポーターをコードする遺伝子で辺縁細胞内にカリウムイオンを取り込む働きをしていると考えられている。この遺伝子変異を持つマウスは Endocochlear Potential (EP) を保つことはできないことが報告されている。

## ④ *KvLQT1*, *KCNE1/Isk*

この2つの遺伝子は難聴と心電図上QT延長を伴う Jervell Lange-Nielsen 症候群の原因遺伝子として同定された。*KvLQT1* (= *KCNQ1*) は6回膜貫通型のカリウムイオンチャネルをコードしチャネルのポアを中心とて四量体を形成している。1回膜貫通型のカリウムチャネルの *Isk* (= *KCNE1*, *MinK*) は補助的な subunit として相互作用を必要とし、*KvLQT1* と機能的チャネルを形成していることが知られている。この *Isk/KvLQT* チャネルは前庭暗細胞と蝸牛血管条の辺縁細胞の内リンパ腔に面した細胞膜に分布していることが知られ、カリウムイオンを内リンパ腔に戻し Endocochlear Potential (EP) を保つのに重要な働きを演じているチャネルと考えられている。

## v) 難聴の遺伝子解析の目的と将来展望 (図19)

難聴の場合、多種類の遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとる（遺伝子異質性：locus heterogeneity）ため、表現型（臨床症状）から原因を絞り込むことは不可能である。したがって、その患者の難聴の正確な原因を知るためには遺伝子の検索が必要不可欠となる。遺伝子検索は難聴の正確な診断ばかりでなく、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、予防、遺伝カウンセリングなどに関して多くの情報が得られるため、現時点でも遺伝子検査が日常診療に重要な役割を担うようになっている。



## 遺伝子診断から広がる難聴治療の今後の展開・発展

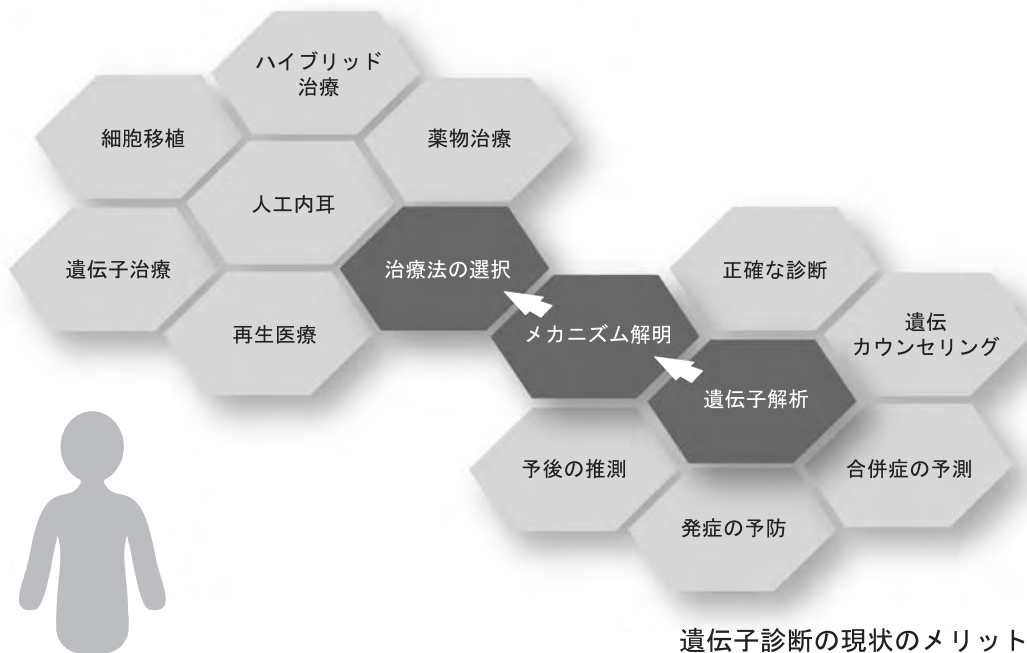


図 19 遺伝子診断から広がる難聴治療の今後の展開・発展

前述のカリウムイオンのリサイクルに関連する遺伝子変異による難聴の例で分かるように、遺伝子検索によりその患者の難聴のメカニズムが分子レベルで理解できるようになった。従来治療法がなかった高度難聴に対して、現時点でも補聴器、人工内耳などの発達により聴覚を活用した言語習得、コミュニケーションが可能な時代になっている。現在のところ難聴に対する根本的な治療は開発途上にあるが、現在加速度的に難聴の原因が遺伝子レベルで明らかになってきていることを考えると、将来的には患者ごとに正確な診断がなされるとともに、分子メカニズムに基づいたテーラーメイド（ピンポイント）の治療法が開発されることが期待される。

### b. 先天性難聴の治療

#### i) 高度難聴の再生医療

先天性感音難聴を含む多くの感音難聴に対する積極的な治療は現時点では皆無であり、代替手段としての補聴器や人工内耳が用いられている。補聴器は中等度から高度の難聴を主なターゲットとして用いられ、難聴がさらに進行して補聴器装用効果が得られなくなると人工内耳の適応となる場合が多い。近い将来の治療展開としては、軽度の難聴も含めて幅広い応用が期待される内耳薬物療法や、進行した難聴に対する内耳再生の臨床応用を実現する（図 20）。

#### ii) 再生医療の戦略

感音難聴の内耳において障害されている代表的な部位として、コルチ器（特に有毛細胞）、ラセン神経節、ラセン靱帯・血管条が挙げられるが（図 21）、こ

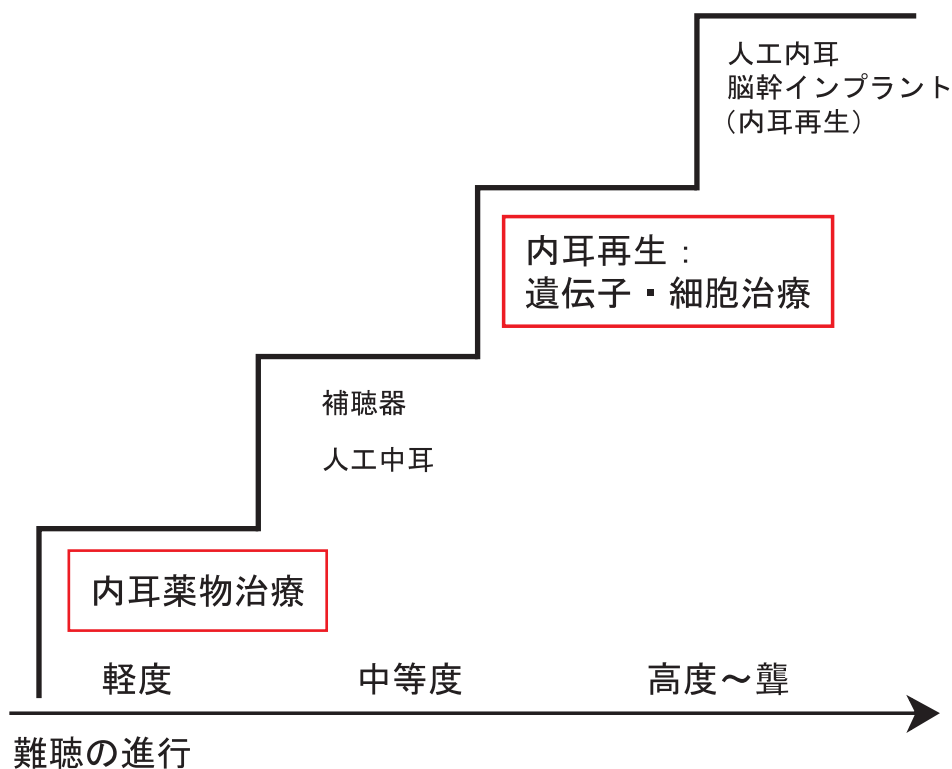


図 20 段階に応じた感音難聴治療

れらは通常再生することはないとされている。内耳再生医療とは、これらの組織に対してさまざまな手法を用いて再生を促すことで難聴を治療しようとするもので、中等度以上の難聴がそのターゲットとなる。

内耳再生医療が成立する背景には、内耳発生に関する発生学、内耳独特の生理学、内耳障害の病理病態学などの知識が必要であり、この分野での基礎研究の必要性は今後さらに増大する。また、これらの知識を統合して再生医療に関する研究を行うときには、*in vitro* 系、*in vivo* 系それぞれにおいて、病態に対応した内耳障害モデルを確立することが不可欠である。ここでは、有毛細胞（内有毛細胞または外有毛細胞）ラセン神経節細胞、ラセン靱帯の線維細胞をそれぞれ特異的・定量的に障害した実験動物を作製する。内耳はサイズが小さく、構造も複雑で、アプローチ自体が難しい。手術侵襲を最小限に抑えながら特定の材料（薬剤、遺伝子、細胞など）を導入するという技術の改良が必要である。これらの試みは、齧歯類と鳥類を用いた動物実験として行われているが、臨床応用へ向けてその有効性を霊長類で示していく段階に来ている（図 21）。

#### ① 感覚細胞の再生

齧歯類において、内耳有毛細胞の分化を司る遺伝子の一つある *Atho1* をウイルスベクターを用いて強制発現することで有毛細胞が再生することが明らかになった。しかし、その場合も聴力の回復は十分ではなく、直接臨床応用するにはウイルスベクターの利用などを含めて今後解決すべき問題点が多い。これらを踏まえ、より臨床応用しやすい方法として、*Atho1* の上流に位置するシグナ



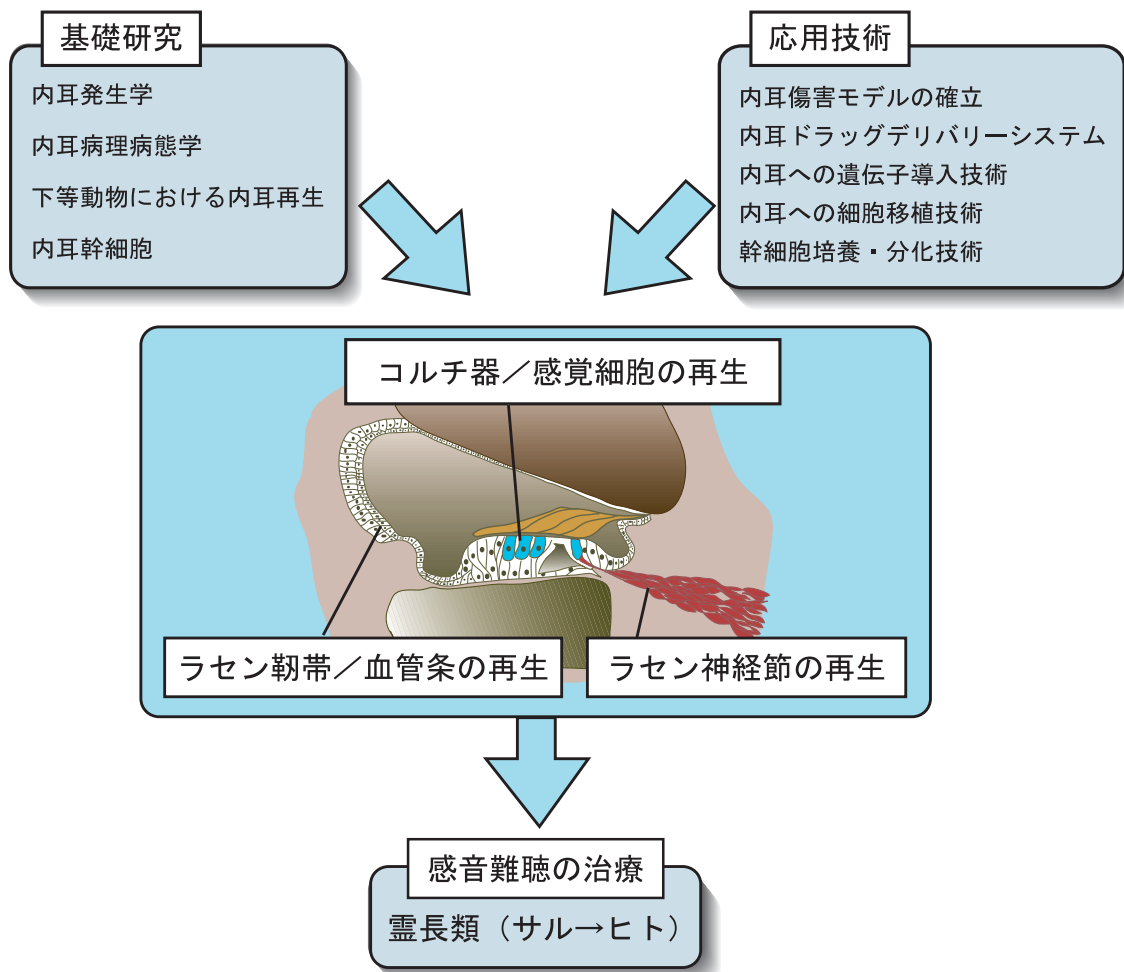


図 21

ル経路である Noth 伝達系を薬物を用いて制御することで、有毛細胞の自発的再生を促す。障害を与えた内耳組織において有毛細胞を誘導することができれば、次には機能的回復がみられることを確認する必要がある。細胞レベルでは、再生有毛細胞が振動に応じたイオンチャネルの開大と細胞内カルシウム濃度の上昇を確認し、生体レベルでは聴性脳幹反応の閾値の低下によって聴力の改善を確認する。

またこれ以外にも、有毛細胞の発生過程で有毛細胞を増加させるようないくつかの因子が知られており、これらについても同様のアプローチを行う。例えばインスリン様成長因子 1 (IGF-1) は有毛細胞発生において有毛細胞の増殖、分化、生存に必要であることが知られており、内耳障害モデルラットの中耳に徐放製剤を置くことで内耳に投与したところ、音響外傷による聴力低下を防止できた。同様の効果がヒトの難聴においても期待されるので、臨床試験を行う。

内耳幹細胞の同定・培養・増殖について、あるいは内耳原器から感覚細胞を誘導させる研究なども一定の成果を上げている。しかし内耳の構造は周波数特

性に応じて有毛細胞が配列するなど、構造が機能に直結しており、単純にこれらを内耳に導入するだけで聴覚再生が得られるとは限らないので、ここから得られた発生学的知見を用いた遺伝子導入や薬物治療へと展開させていく。

## ② ラセン靱帯の再生

ラセン靱帯に発現する Connexin 26 (ギャップ結合蛋白質 2, Gjb2) の変異は、非症候性先天性難聴の原因の半数を占める頻度の高いものである。蝸牛に対する遺伝子導入はこの疾患に対する治療として有望である。また、骨髄移植で造血幹細胞を置換した後の内耳を評価した研究から、造血幹細胞由来の細胞が比較的選択的にラセン靱帯に生着していることが分かった。すなわち、遺伝子導入した造血幹細胞を移植することで、ラセン靱帯に特異的に蛋白質を分泌させるという cell gene therapy が可能である。

## iii) 内耳への移植ドナー細胞としての幹細胞技術

内耳再生医療のドナー細胞を生産するための基盤技術を開発する。内耳有毛細胞、ラセン神経節細胞、内耳に栄養因子を供給する細胞を目的とし、これらの前駆細胞となる移植ドナー細胞を開発する。臨床的に供給可能な移植ドナー細胞の材料は、胎児組織、胚性幹細胞、骨髄由来間葉系細胞、羊膜細胞、脂肪幹細胞などがあげられる。これらの材料から目的とする細胞を分化誘導、分離培養し、量産化のための至適培養条件を決定する。

## iv) 内耳への薬物・遺伝子・細胞導入技術

薬剤や遺伝子導入による内耳再生を目的として、あるいは内耳への細胞移植を行った場合にはその細胞が生存、生着、分化し、さらに機能するための支援技術として、内耳への薬物・遺伝子導入技術を開発する。他の組織において有効性が確認されている徐放ゲルの内耳への適用、ウイルスベクターおよび非ウイルスベクターの内耳応用について研究する。

内耳への薬物治療は、従来薬物の全身投与を中心に行われており、局所治療は比較的限られた場面で用いられてきた。硬い内耳骨包と血液内耳関門で隔離された内耳への薬物投与であり、全身投与では薬物移行は決して良いとはいえない。また、局所投与は内耳の破壊を伴う直接投与か、あるいは中耳に薬剤を充填して内耳への移行を期待するというものである。蝸牛の正円窓は内耳と中耳が1枚の膜で隔てられている例外的な部位であり、ここから内耳への薬物移行が起こると考えられている。中耳経由で薬物を投与しても耳管を通じて急速に中耳から薬液が失われるので効果が持続しない。そこで、適切な薬物放出プロフィールを持つ徐放製剤を作製し、極細径中耳内視鏡を用いて正円窓膜を明視下に置き、直接、確実に、徐放性剤を投与することで内耳への薬物の持続的な投与を可能とするシステムを開発する。この方法は、鼓膜切開という低侵襲かつ反復可能な処置で行えるという点も注目に値する。

## v) 研究モデルの検証

内耳再生医療実現に向けての知見が集積してきており、これらが実際に臨床応用可能であるかどうかを検証する必要がある。IGF-1を含む内耳薬物療法は、ヒト臨床試験を開始したので、これを進めていく。薬物による感覚細胞の自発的再生はモルモットなどの齧歯類で再生が定性的には確認されているので、今後、薬物投与の至適条件を見出すとともに、サルの有毛細胞障害動物において

の実験を検討する。ラセン神経節の再生では、齧歯類のラセン神経節変性モデルに各種の幹細胞由来神経前駆細胞を移植してきた。今後、ヒトにおいて利用可能となることを前提に、骨髄由来間葉系幹細胞、脂肪幹細胞由来の神経前駆細胞を用いた検証を重ねる、サルをレシピエントとした実験を継続していくことでヒト臨床応用の基盤とする。ラセン靱帯再生はまだ齧歯類での確認の段階であり、これを進めていく。

## 2) 後天性難聴

### a. 髄膜炎による両側高度感音難聴

髄膜炎による難聴の原因として、ウイルス性、細菌性、真菌性の報告がある。Vuori らは298人の臨床的に確実なムンプス感染例全例に脳脊髄液検査を施行した。ウイルス性髄膜炎が証明された症例は約30%であったが、髄膜炎所見を呈した患者と聴力障害には全く相関が認められなかったとした。Azimi らはムンプス脳脊髄膜炎が確認された51例を検索し、聴力障害を示したものはなかったと報告している。またNadol は、547例という多数例の髄膜炎患者つき聴力障害の有無について追跡調査し、細菌性の場合(236例)は21%、真菌性の場合(7例)には43%が聴力障害を示すが、ウイルス性の場合(304例)には1例も聴力障害を示さなかったとし、いずれもウイルス性脳脊髄膜炎の際には聴力障害は起こりにくいと報告した。Guiscafre らは236人の髄膜炎児の聴力を脳幹反応で急性期(236例)と6か月後(193例)に調べ、細菌性髄膜炎の場合には、聴力障害は急性期で30例(25.4%)、6か月後で8例(8%)と比較的多いのに対し、ウイルス性の場合、急性期で7例(7.5%)、6か月後で2例(2.6%)しか聴力障害を起こさず、急性期においては統計学的に有意差を認めたとした。村上は52例のムンプス難聴症例のうち新鮮例7例の脳脊髄液を検査し、ウイルス性脳脊髄膜炎を示唆する所見は全くなかったとした。

以上から、髄膜炎による難聴の今後の展開としては、細菌によるものの制御である。中耳炎などで有効だとされている細菌に対するワクチン接種による予防が肝要であろう。

### b. ムンプス難聴

盲・聾・啞のヘレンケラー女史が「神が今あなたに1つだけ復活の恵みを与えてあげると言われたら、あなたはどれを望みますか？」と問われ、ためらうことなく「聴覚を望みますー聞こえるようにして欲しい」と答えた話は、感覚器としての聴覚の重要性を裏付ける逸話として有名である。

この重要な感覚器ー聴覚ーを守るためには、予防ならびに高度先進的医療が必要である。ここでは聴覚の予防という立場からムンプス難聴について述べる。

#### i) ムンプスについて

ムンプスは「流行性耳下腺炎」、「おたふく風邪」とも呼ばれる急性ウイルス性伝染性疾患でムンプスウイルス(パラミキソウイルス群に属するRNAウイルス)による。易感受性の臓器としては腺組織と中枢神経系が挙げられ、腺組織としては唾液腺、脾臓、睾丸、副睾丸、卵巣などが、中枢神経系の一つに内耳(蝸牛、前庭)が挙げられる。好発年齢は3~6歳、感染すると終生免疫を獲得するが不顕性感染が約30~40%であるので、成人でも免疫がなければ罹患する。

#### ii) ムンプスの疫学



図 22 流行性耳下腺炎患者報告数の推移

日本において、ムンプスワクチンは 1981 年から任意接種の形式で開始され、また 1989 年からは三種混合 MMR（麻疹・ムンプス・風疹）ワクチンが導入されたため 1 回接種で済むことより接種率のさらなる向上が期待されていた。しかし、接種後の無菌性髄膜炎などの問題から 1993 年 4 月に MMR ワクチン接種は中止された。厚生省感染症サーベイランスによるムンプスの定点観測の値をみると図 22 に示すように 3～4 年の間隔で流行を起こしており、1982、1985、1989 年に大きな山があった。1994 年の流行の山は、前回の山の約 2 分の 1 の発生で、この減少は 1989 年から 1993 年までの約 180 万人の MMR ワクチン接種の影響が大きいとされる。ワクチンの影響も次第に小さくなり、1994 年の流行の山の後、1998 年、2002 年にも山が出ている（図 22）。

### iii) ムンプス難聴

流行性耳下腺炎の合併症の一つとしての難聴発現はよく知られており、ムンプス難聴と総称され、一般的臨床像として、①急性に発症する、②一側性が多い、③高度感音難聴～聾を呈する、④改善しない、の 4 点がある。ムンプス罹患時の難聴の発生頻度をみると成書ではよく 15,000 人に 1 人という記載があるが、最近の局地的な調査や 1 診療所での耳鼻科・小児科の新しいデータとしては 0.2～1.1%すなわち 100～500 ムンプス罹患に対して 1 件の難聴発生と決して低率ではない結果が報告されている。

また厚生省研究班の調査結果によると、ムンプス難聴は年間 295 例（1987）、400 例（1993）、650 例（2001）と増加傾向を示している。

両側性ムンプス難聴もまれではなく、人工内耳の適応になる症例も経験している。

### iv) ムンプスワクチン接種率

ムンプスは任意接種であるため接種率の正確な把握は難しいが厚生省薬務局によるとムンプスワクチン供給数は MMR ワクチンが 1989 年 4 月から 1993 年 4 月までに 183 万人が接種された時期には単独を含め 54 万～165 万人分であった

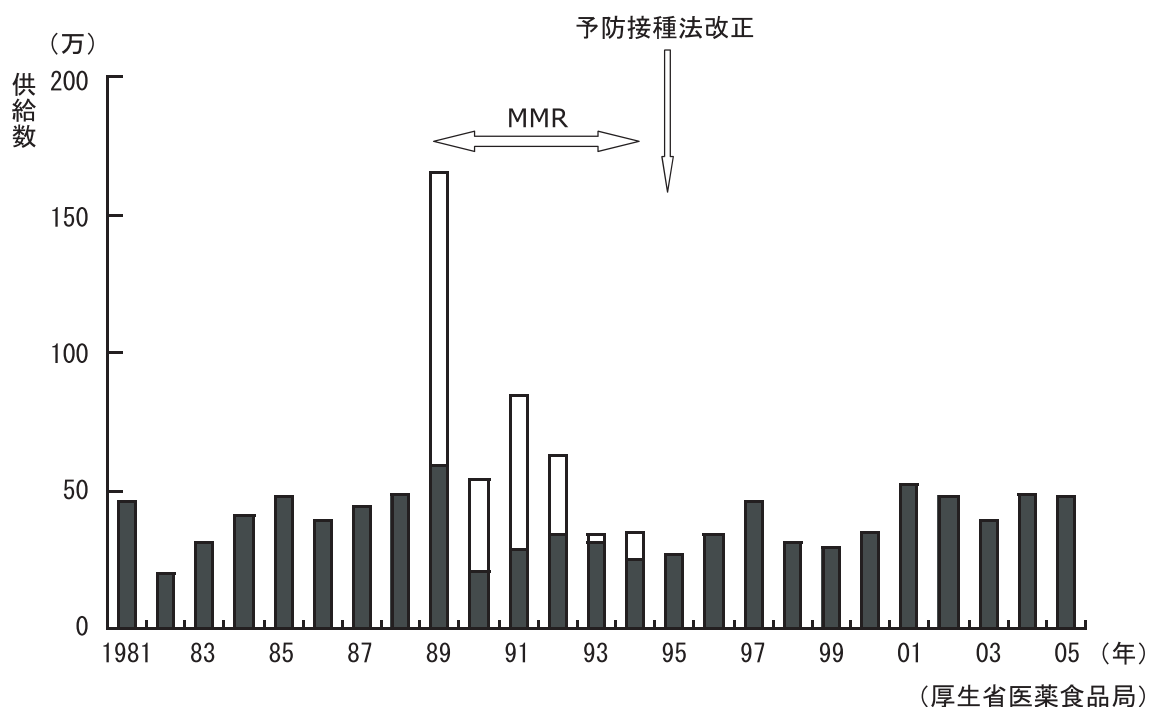


図 23 ムンプスワクチン供給数

□ : MMR ワクチン, ■ : ムンプスワクチン単独

のに比し、2005 年は任意接種の始まった 1981 年とほぼ同等の 47 万 9 千人分となっている(図 23)。接種率は低く 30%前後とされる。

v) 水痘ワクチンをベースとした新規多価ワクチン開発の試み

医薬基盤研究所(森康子プロジェクトリーダー、山西弘一理事長)では、水痘ワクチン用の遺伝子に、ムンプスウイルスの HN 遺伝子を組み込み、一回の予防接種で水痘と流行性耳下腺炎の両方を一度に予防するワクチンを開発、動物実験で効果を確認した。現在日本ではそれぞれ別のワクチンが接種されているが、新技術を応用すればまとめて済むので接種率の向上が期待できるとされる。現在の我が国の制度では任意接種のため接種率はそれぞれ 3 割程度にとどまっている。モルモットに接種した実験では、それぞれに対する免疫の抗体が体内に作られ、従来の個別のワクチンと同等の効果が得られた。一回の接種で数種類に対応できるワクチンを作る構想である。接種率の向上を見据え 10 年後の実用化を目指している。

vi) おわりに

1998 年時点でのムンプスウイルスを含むワクチン(MCV: mumps containing vaccine)の定期接種が行われている国は 82 か国であり、世界の国の 38%となる。これらの国のうち、1 回接種が 52 か国、2 回接種が 30 か国であり、いわゆる先進国で MCV の定期接種を行っていないのは日本とフランスの 2 か国だけである(表 3)。ムンプスによる難聴は一般的に予後が悪いとされるが、他の感音

表3 ムンプスワクチンが定期接種されている国

| 国分類 <sup>*1)</sup>    | 定期接種国数 <sup>*2)</sup> / 対象国数 (%) |
|-----------------------|----------------------------------|
| 先進国                   | 23/25 <sup>*3)</sup> 92          |
| 経済過渡期国 <sup>*4)</sup> | 19/22 86                         |
| 発展途上国                 | 40/168 24                        |

\*1) : WHO United Nations country classification scheme(1996)による.

\*2) : 1 回接種 52 カ国, 2 回接種 30 カ国.

\*3) : 日本は先進国の内, 定期接種していない 2 カ国のうちの 1 つ.

\*4) : 主に旧ソ連から独立した新しい国など.

表4 ムンプス難聴の今後の展開

- ・ 予防可能
- ・ 唾液からの迅速感染診断
- ・ ワクチンの任意接種から勧奨接種へ (接種率の上昇)
- ・ ワクチンの改良 (副反応の軽減)
- ・ 遺伝子工学に基づいた新しいワクチンの開発  
例: 遺伝子組込み新規多価

難聴と異なり明らかにワクチン接種で予防が可能である。

米国科学アカデミーは, “21 世紀の医学研究のフロンティアは, 感染症のワクチン開発である” と規定し, 現在までの医学・生物学分野の成果と知識, さらに研究費を投入して対応すべきであるとの大方針を出した。感染症の動向を知ること, またジェンナーによってもたらされたワクチンの恩恵を忘れるべきではなく, ワクチン接種による疾病, 難聴の予防は非常に重要であると考え耳鼻咽喉科医もムンプスワクチン接種を積極的に勧めるべきであると考え (表 4)。

#### c. NF II の治療戦略

神経線維腫症 2 型 (Neurofibromatosis type 2 : NFII) は von Recklinghausen 病 (神経線維腫症 1 型) とは異なり café-au-lait spot を呈さない両側性聴神経腫瘍を特徴とする。腫瘍は両側の前庭神経から発生し, その他の神経原性腫瘍や眼病変も合併しうる, 常染色体優性の遺伝性疾患である。散発的に発症する例も少なくない。聴神経腫瘍は良性であるが両側に発生するため, 第 7・8 脳神経の機能保存の観点から治療の時期や方法に関して一定の見解に達していないのが実情である。一般に, ①聴覚および前庭機能の状態, ②腫瘍径, ③腫瘍の増大速度, ④神経症状を悪化させる他の因子の有無, などを考慮し, さらに患者の社会的背景 (職業, 家族構成など) も考慮して治療方針を考える必要がある。有効な化学療法や遺伝子療法がないため, 現在主に行われる治療法は外

科的切除とγナイフである。

腫瘍のサイズが小さく、かつ聴力低下のないまたは軽度の症例に対しては積極的な外科手術よりも定期的な画像・聴力検査による経過観察が適している。脳幹を圧迫するような大きな腫瘍や経過観察中に明らかな増大傾向を示す腫瘍に対しては外科的切除を検討する。外科的切除に際しては、聴力（および可能ならば前庭機能）をできるだけ保存するような手術術式を採択し、亜全摘にとどめることも考慮する。ただし脳幹・小脳を強く圧迫し生命予後が危惧される場合にはこの限りではない。γナイフについては近年良好な成績が報告されてきている。ただしγナイフ施行後に腫瘍の増大などの理由で手術的治療を行う場合、照射の影響による癒着や血行障害のために聴覚機能の保存が困難になることを念頭に置く必要がある。手術時に蝸牛神経が温存できれば、高度難聴になった場合でも人工内耳埋め込み術により聴力を回復させることが期待できる。また、両側の蝸牛神経を失って両側聾となった患者に対して聴性脳幹インプラント（Auditory Brainstem Implant：ABI）が使用されるようになってきている（項目Ⅲ－３－４）を参照）。人工内耳では蝸牛内に埋め込んだ電極が蝸牛神経を電気刺激するのに対し、ABIでは脳幹にある蝸牛神経核を電気刺激して聴覚を回復させる。

#### d. Auditory Neuropathy とその治療

Auditory Neuropathy (AN) は、①難聴（純音聴力レベルに比べて語音弁別能が悪い）、②聴性脳幹反応（ABR）が無反応、③外有毛細胞機能の検出〔耳音響放射（OAE）または蝸牛マイクロホン電位（CM）が陽性〕、の3条件を満たす聴覚障害である。遺伝性疾患、中毒・代謝性疾患（酸素欠乏、高ビリルビン血症）、免疫反応、ウイルス感染などが原因として考えられているが、多くは原因不明である。

ANの障害部位として蝸牛神経、内有毛細胞、有毛細胞と樹状突起の間のシナプスなどが考えられる。また内有毛細胞の脱分極により多くの蝸牛神経が一斉に興奮するが、この同期化の障害（auditory dys-synchrony）という病態も提唱されている。これらの障害を鑑別する検査法がないのが現状であり、病態解明に向けて内有毛細胞や樹状突起の選択的障害モデルの作製やシナプスでの情報伝達物質であるグルタミン酸の調節機構の研究などが進められている。最近では遺伝性ANの原因遺伝子も同定されてきている。例えば劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴家系から見出された Otoferlin 遺伝子が内有毛細胞のシナプス機能にかかわることが明らかになっている。

ANの聴覚障害に対する保存的治療法は現在のところ存在しない。人工内耳が有効との報告があり、特に小児のANにおいて人工内耳の良好な成績が海外から報告されている。ただし、人工内耳が有効ではない症例の存在も知られている。人工内耳が有効な症例では電気刺激によりラセン神経節細胞の興奮が同期して聴取能が向上することが示唆されている。成人例で行われることが多い岬角電気刺激検査の他にも人工内耳の効果を予測しうる術前検査法の開発が待たれている。

#### e. 外リンパ瘻：診断法の開発と治療法

外リンパ瘻は、外リンパが前庭窓、蝸牛窓、内耳骨折部などから漏出して、

難聴、耳鳴、めまい、平衡障害などさまざまな症状を来す疾患である。内耳性感音難聴のなかでも外科治療（瘻孔部位修復術、内耳窓閉鎖術）により治癒が望める非常にまれな疾患であること、特発性内耳疾患の一部の症例の原因となっていることが指摘されたことから大きな注目を集め、特に 1980～90 年代には多くの論文が発表された。しかし、外リンパ瘻の確定診断、すなわち外リンパ漏出の有無の判断が「術者の術中診断」にゆだねられていることから、その主観的診断が批判され、さらに術者により診断率が大きく異なることが論争的となった。そのため、外リンパ瘻という疾患の存在自体を否定する意見も出された。この結果、外リンパ瘻肯定論者は外リンパ瘻疑い例に手術治療を施行し、否定論者はこの治療法を批判するという事態をもたらした、この状況は基本的に現在でも変わらない。他覚的、あるいは客観的な外リンパ漏出の診断方法が望まれるところとなった。

幸い、最近になって外リンパ漏出の客観的確定診断に用いる新しい生化学的診断マーカーとしての CTP (cochlin-tomoprotein) が報告された。CTP は cochlin 蛋白質 (常染色体優性遺伝性難聴・DFNA9 の原因遺伝子 COCH の蛋白質産物) の 4 種類のアイソフォームのうち、外リンパ中に発現している蛋白質である。CTP は PLF の生化学的診断マーカーとして十分な外リンパ発現特異性を兼ね備えていることが判明した。CTP は、実地臨床レベルで実用化される可能性が非常に高い世界初の外リンパ瘻診断マーカーとなりつつある。

この検査を用いて、既に提唱されている下記学説が検証されている。

- ①外リンパ瘻発症原因として、頭部外傷、耳小骨外傷、耳科手術、圧外傷（鼻かみ、くしゃみ、ダイビング、航空機搭乗）、真珠腫性中耳炎などの骨破壊病変、内耳・中耳奇形などがあり、さらに何ら誘因のない特発性外リンパ瘻も存在する。
- ②外リンパ瘻がその発症原因の一部を構成すると考えられている疾患は、突発性難聴、メニエール病、進行性難聴、小児変動性進行性難聴、などである。
- ③臨床経過から、受傷直後に発症する急性発症型、数か月から数年後発症する遅発性発症型、症状が慢性に経過する慢性型がある。
- ④外リンパ漏出がなくても、瘻孔があるとそれが慢性めまいの原因となる (3rd mobile window 説)。

その結果、従来から提唱されながらも批判され、証明し得なかった上記の学説が正しかったことが証明され、さらに、今までには知り得なかった外リンパ瘻の診断・治療にかかわる新知見が蓄積中されつつある。

外リンパ瘻は適切で的確な診断による迅速な治療が治癒率を上昇させることが分かっており、外リンパ瘻確定診断法を用いた研究が進み、診断治療ガイドラインなどが作成されれば、今後 10 年で克服可能な疾患と思われる。

現在提唱されている、外リンパ瘻克服のロードマップを前期と後期に分け記載する。

#### i) 診断法

前期は、生化学的確定診断マーカー (CTP) を用いた確定診断法の確立、各検査方法における診断特異性、感受性の検討を行う。現行のウェスタンブロッティ



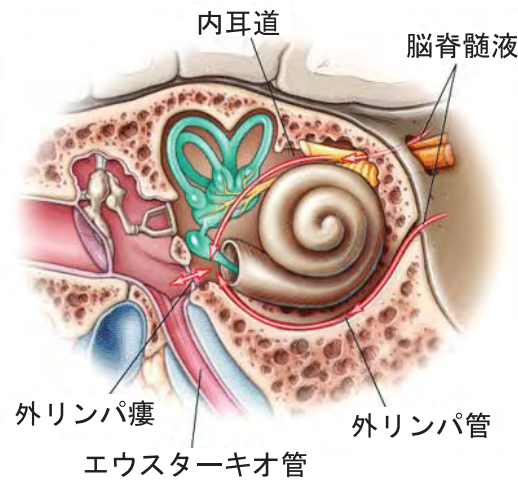


図 24 正円窓に生じた瘻孔をイラストで示す

(N Engl J Med 2001 を引用)

ングを用いた CTP 検出法は、外リンパ瘻診断のゴールドスタンダードであった「術中の顕微鏡観察による漏出の確認」よりも、より高感度であることが知られている。さらに ELISA を用いた CTP 検出法を確立させることで、発光シグナルの定量化により漏出量の半定量化がもたらされる。普及型検査、すなわち迅速・簡便診断技術（イミュノクロマト法）の開発も必要で、臨床の現場で結果が出ることからより迅速な治療が可能となる。さらに、超高感度・高特異度検査法の開発（マススペクトロメーター法）により、上咽頭ぬぐい液を検体としたより低侵襲な検査の可能性が検討されている。

現行受託検査から一般普及型臨床検査とする制度上の手続きとして、高度先進医療登録、さらに保険収載が求められる。

上記検査を用いて「外リンパ瘻疑い例」の臨床症例の検討を行い、今まで不明だった発症率、自然経過、発症原因の解析、臨床像の詳細な検討を行う。

後期には、国内・海外施設によるマルチセンタースタディの結果から、診断指針を作成する。さらに、特発性内耳疾患（突発性難聴、メニエール病など）のうち、外リンパ瘻によるものがどの程度含まれているのか、その実態を把握し、疫学的検討を行い、適切な治療を行う臨床情報を蓄積する。

## ii) 治療法

前期には、外リンパ瘻手術適応基準の作成を行う。外リンパ瘻の発症原因に基づいて、臨床所見を解析し、外リンパ瘻確定例における特徴的な臨床経過、生理学的検査所見を明らかにする。これをもとに手術治療適応基準を作成し、至適手術時期、手術手技の検討を行う。保存治療と手術治療の治療成績の比較検討を行う。

後期では、国内・海外施設によるマルチセンタースタディにより治療指針の作成を行う。外リンパ瘻の治療法、治療時期による治療効果を評価し、より

良い治療指針を作成していく。特発性内耳疾患（突発性難聴，メニエール病など）のうち外リンパ瘻によるものを治療対象とし，治療効果の検討を行う。

### 3) 人工内耳

#### a. 新しい人工内耳

人工内耳は 1960 年ごろの蝸牛神経電気刺激による研究により始まり，1970 年代にシングルチャネルモデル，1980 年代にはマルチチャネルモデルが実用化され，順調に進化を遂げてきた。機器の進化に伴って電極を刺激するコード化法も改良され，現在は患者の多くが，静寂環境下での一対一の会話が可能なレベルとなっている。しかしながら，近年も人工内耳は徐々に改良されつつあるものの，飛躍的な進化を遂げているとはいえない。現在の技術の有用性を確保しつつ，あらたな技術の導入により今までとは異なったアプローチにより一層の躍進を目指す。

##### i) 新しい電極の開発

人工内耳の電極数に関しては，8 個程度以上に増やしても成績向上にはつながらないとされてきた。電極間の距離も最適な距離があり，あまり電極を密に置いて電極間距離が短くなると逆に成績が低下するとの報告もある。その理由として電極間の距離が短くなると電極ごとに異なった部位の蝸牛神経を刺激できなくなることが示唆されている。しかしながら，現在の人工内耳電極は蝸牛軸に近接して留置され，かつ電極の間にセパレーターが置かれているため，電極の距離が短くても別部位のラセン神経節細胞を刺激できる可能性がある。現に近年中国語においては最大 16 個まで電極数を増やしたところ，語音聴取成績が向上したとの報告もなされており，音の種類や刺激方法によっては電極数の増加が語音聴取成績向上にチャンネル可能性がある。そのため，電極数の増加と，近接した電極が別個のラセン神経節細胞を刺激できるような人工内耳の開発が必要である。

電極数は，薄膜技術といった小型化技術の応用により，従来の 8～22 個から一気に数百の電極もつ超多電極システムが可能となる。それに伴って短くなった電極間距離を補うため，電極が蝸牛軸・もしくは聴神経に直接接するような装置を開発する。また，従内耳再生技術を応用して電極上に幹細胞を移植し，その細胞がラセン神経節と電極を有機的に連結することにより，より精密な tonotopy が再現できる可能性がある。これらの技術が実用化されれば，音質の向上と同時に，音感を得るのに必要な電流が少なくなり電池の寿命を長くすることにもチャネル。

##### ii) 新しいアルゴリズムとプロセッサ開発

従来，人工内耳は言語を問わず同一の装置と刺激アルゴリズムが使用されてきた。これは人工内耳が未熟なため，言語による差を反映できる性能に達していなかったためと考えられる。先に述べたように，言語によっては最適な電極数も異なっており，電極の刺激アルゴリズムも言語によって最適ものが異なる可能性がある。近年の人工内耳では，刺激頻度を上げる方向でアルゴリズムとプロセッサの開発が進んでいる。しかしながら，ACE 法などの周波数情報を重視するアルゴリズムでは刺激頻度を上げて成績向上につながらないことが報告されており，さらに細かな周波数情報を処理できるアルゴリズムの開発が今

後の課題となる。特に、子音が多く音情報の時間変化が重要となる欧米の言語と異なり、日本語は多くの母音を含むため、むしろ多電極装置の開発とともに周波数情報を重視するアルゴリズムの開発は重要な意味を持つ。

先に述べた超多電極システムにおいては微細な振幅・周波数変調を再現できるため、語音のカテゴリー化に重要なマイクロモジュレーションを組み込むことができる可能性があり、これを司るアルゴリズムも検討が必要である。また、補聴器との同時装用・両耳人工内耳同時装用においても、新たな刺激アルゴリズムの開発の余地がある。

現在のプロセッサは箱型と耳掛け型があるが、技術躍進により両者の性能の差は小さくなっている。今後も外部装置は小型化・高性能化が予想され、最終的な目標は完全埋め込み型である。完全埋め込み型プロセッサの問題点は電力の供給であるが、これはペースメーカーのような電池交換と、電磁場誘導による内部での発電が考えられている。電極の改良によって必要な電力が小さくなれば、これらの従来の方法に加えて体の動きによる自動発電も選択肢となりうる。

### iii) 人工内耳による聴覚改善

人工内耳によって多くの患者は聴覚を獲得できるが、残念ながらラセン神経節より中枢に障害のある後迷路性難聴の患者は十分な聴覚を獲得できないことも多い。蝸牛への人工内耳電極挿入の手技を内耳への薬剤・細胞投与の機会と捉えれば、ラセン神経節細胞の減少した患者においても再生医療の応用により人工内耳の効果を向上させることができる可能性がある。

ラセン神経節細胞に対する生存促進効果および機能的な保護効果を発揮する脳由来神経栄養因子や内耳感覚上皮の保護および再生を誘導する効果が期待できる薬物であるリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1を人工内耳電極挿入時に蝸牛内に投与する、あるいは有毛細胞や神経細胞への分化能を持つ幹細胞を導入することにより、ラセン神経節細胞の再生を促し人工内耳の効果を高めることが期待される。これらの技術は既にマウスでは実証されているものの、人工内耳との相乗効果をみるためには大型動物での検討が必要である。霊長類において人工内耳埋め込み術と内耳への薬剤・幹細胞移植術を同時に行い、その有用性を検証する。

人工内耳のもう一つの方向性としては、残聴のある患者への人工内耳埋め込み術の適応である。現在の人工内耳は、あくまで聴覚をほとんど有していない患者に聴覚を付与するものである。これは人工内耳挿入に伴い蝸牛有毛細胞が障害を受けるため、聴力が残存していてもその悪化が免れないためである。しかしながら、残存聴力温存のため蝸牛に障害を与えることの少ない装置や手技が開発されれば、中等度難聴患者にも人工内耳を埋め込み、聴覚をさらに改善することが可能となる。装置の改良点としては、素材を柔軟なものとし、蝸牛軸に圧のかからない範囲で近接するような電極の開発が考えられる。

手術手技としては、現在の盲目的な電極挿入手技を改良する。コーンビーム型CTをはじめ、三次元再構成による術前の内耳評価の技術も進んでいるため、あらかじめ最も内耳への障害の少ない電極挿入経路を推定し、ナビゲーションシステムで推定した経路を手術中に同定し、そこから透視下や細径内視鏡下で

電極を挿入することにより、愛護的な人工内耳手術が可能となる。これらの手技の臨床応用は、ロボット手術の良いモデルとなる。さまざまな画像と術野を連動して提示し、術前に検討した手術経路と術野を連動し、緻密な解剖学的位置を示すことのできるロボット手術システムを開発する。

#### 4) Auditory Brainstem Implant (ABI) とその適応

高度な感音難聴の外科的治療法として、内耳周囲のラセン神経節を電気刺激する人工内耳は既に臨床応用されているが、より中枢の蝸牛神経の障害に対して、脳幹レベルで蝸牛神経核を電気刺激する Auditory Brainstem Implant (以下 ABI と略す) という人工聴覚臓器を開発する。

人工内耳と ABI は、埋め込む位置こそ違うが、難聴者の聴神経路を電極で刺激して聴覚を再獲得するという共通の発想に基づくものである。

##### i) 脳幹への移植の基礎的研究

Shannon によれば脳組織に損傷を与えない許容電流値と電極板の大きさとの間には、正の直線的な相関があり、電極板が大きいほど大きな電流を流すことができる。実験では  $100\ \mu\text{s}$  幅の電流パルスを与えた場合、直径  $1\ \text{mm}$  の電極板では  $4\ \text{mA}$  までが許容される電流値であるが、ABI の場合、刺激電流量は  $1.5\ \text{mA}$  以下が許容範囲である。

人工内耳が内耳（蝸牛）に埋め込まれるのに対し、ABI はさらに中枢にある脳幹の蝸牛神経核 (cochlear nucleus : CN) の表面に置かれる (図 25)。このためには人工内耳のリング状電極と異なり、ディスク状電極が適している。

蝸牛神経核は蝸牛神経に連続して延髄にあり、そこには第 iv 脳室に連なる lateral recess を経由して到達可能である (図 26)。蝸牛神経核は lateral recess 底部で延髄外側に位置し、背側蝸牛神経核と腹側蝸牛神経核の 2 つに分けられる。その大きさは全体で幅  $2\ \text{mm}$ 、長さ  $12\ \text{mm}$  である。ただし、直接にこれを見ることは難しいため、適切な位置確認には電気刺激による ABR モニタリングによって決定する。

##### ii) 新しい電極の開発

電極数を増やすことは電極を小さくすることになり、許容電流値も小さくなることにつながり、必ずしも良いわけではない。そこで適切な電極数と効率よい電気刺激の関係を明らかにする。

蝸牛周囲のラセン神経節が蝸牛周囲で部位別に周波数に応じて並んでいる。蝸牛神経核内においても神経細胞は周波数に従って配列しているものの、その配列は蝸牛ほど整然としたものではない。さらに、蝸牛神経核では部位のみならず深度における配列も存在するため、表面電極による周波数情報の付与には限界がある。したがって、表面電極による周波数情報の付与には限界がある。

そこで、長さの異なる複数の電極を核に刺入する電極を用いた電気刺激が有用と考えられる (図 27)。動物実験では、ディスク型電極と刺入型電極の両者について、閾値とダイナミックレンジを検討する。さらに長期の電極周囲の変化や安全性についても動物実験で確認する。

##### iii) 新しいアルゴリズムとプロセッサの開発

ABI 電極が蝸牛神経核上の適切な位置にあるか否かは、術後の副作用を減らし、聴取成績を上げるために必須である。この位置決定するために、術中の電極刺

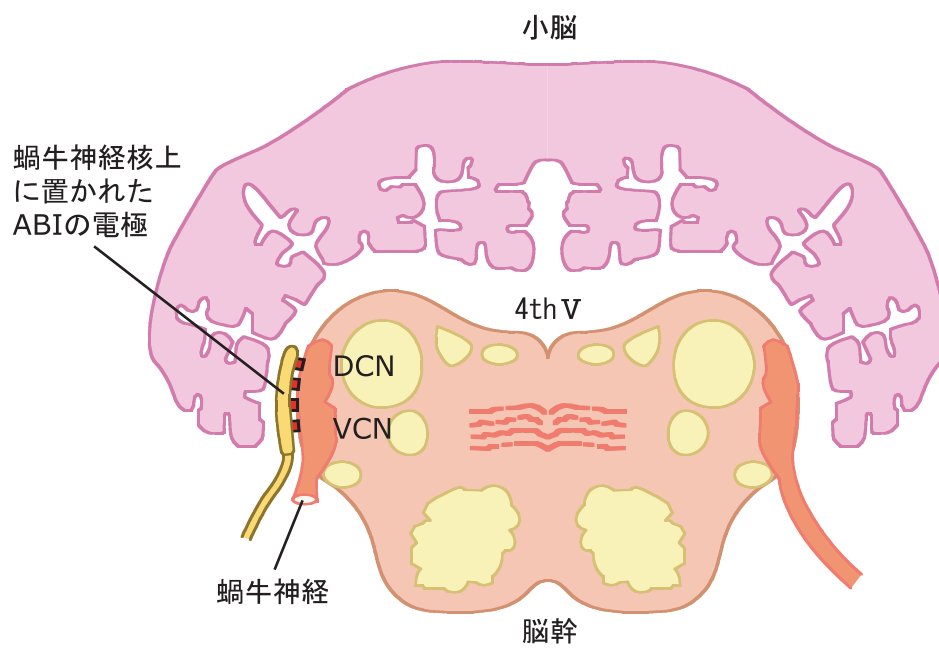


図 25 聴性脳幹インプラントの模式図

Auditory Brainstem Implant (ABI) は脳幹の蝸牛神経核の表面に置かれ、これを電気刺激して直接に音声信号を伝える。

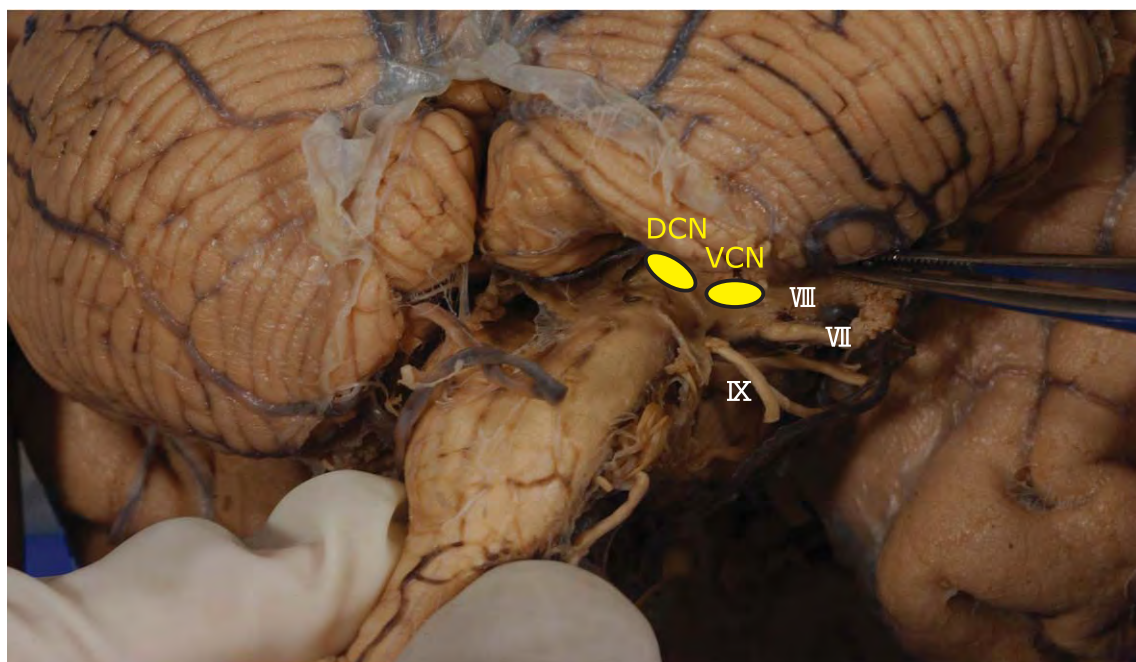


図 26 右側の蝸牛神経核とその付近の解剖

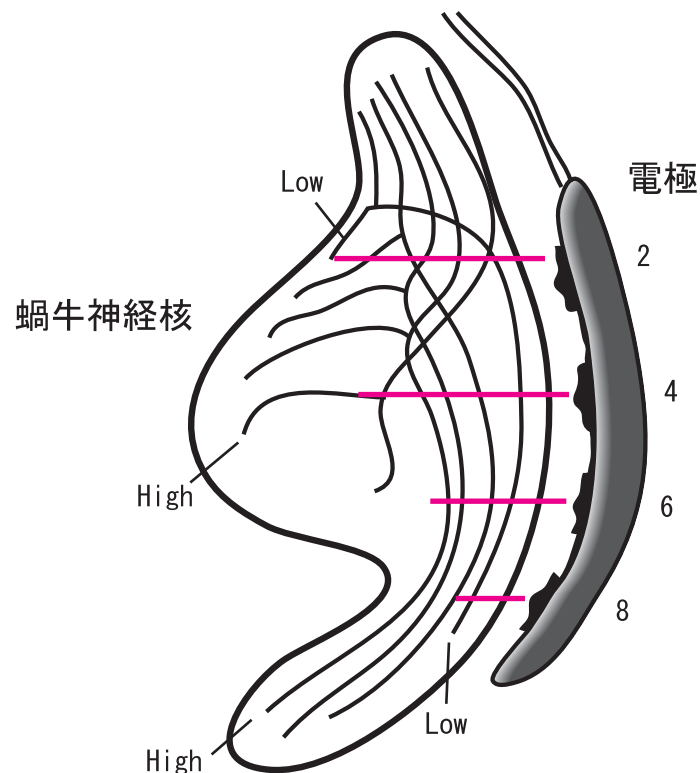


図 27 刺入型聴性脳幹インプラントの電極

部位と深さとの両方の神経核細胞の配列を利用して、周波数情報を伝達する試みとして、刺入型電極を応用する。

激による EABR モニタリングはきわめて重要である。人工内耳では EABR のⅡ波以降が記録されるが、ABI では蝸牛神経核とそれ以降の中樞聴覚路が刺激されることによって、EABR の第Ⅲ波以降が誘発される。そこで、電極の中心部が蝸牛神経核の中心に位置するように設置できる自動的なナビゲーションシステムを確立することによって、手術成績の改善を図る。

また、蝸牛神経核よりもさらに上位中枢にある下丘 inferior colliculus に電極を置く Auditory Midbrain Implant (AMI) が開発可能である。これによって、延髄の蝸牛神経核よりも電気刺激の副作用が少なく、聴覚路を電気刺激できる可能性がある。

#### iv) ヒトへの臨床応用

ABI の適応基準の対象例は両側の聴神経腫瘍の障害によって高度の難聴となる場合であり、ほとんどは神経線維腫症第 2 型となろう。これは常染色体優性遺伝の形式をとり、両側性聴神経腫瘍の他、脳や脊髄にさまざまな腫瘍が発生する難病である。皮膚病変も 30% 以上にみられ、いずれも神経鞘腫である。染色体 22 番の遺伝子異常に基づくもので、男女差はなく、若年（10 代後半から 20 代）に発症する。



原則として聴神経腫瘍摘出時に電極埋め込み手術を行う。さらには、先天的な内耳、聴神経の形成不全の小児、外傷で聴神経が切断された場合、あるいは、両側内耳の完全骨化なども適応となり、人工内耳が適応されない症例の救済手術としての大きな発展性が考えられる。

#### 5) 蝸牛神経障害

##### a. 蝸牛神経発生異常

蝸牛神経は外胚葉から発生する。蝸牛神経の数は 3 万本である。内耳奇形のうち、蝸牛の奇形ではその神経の数が少ないことが多い。内耳道が狭窄している場合、神経の数は必然的に少なくなる。そのため MRI による、内耳道内の神経の最終評価が重要となる。蝸牛神経発生異常は人工内耳手術の際に、術後の聴覚の到達レベルに強く関係するので評価が重要である。

##### b. 蝸牛神経の変性

###### i) 老人性難聴

加齢による難聴でも蝸牛神経が変性するタイプが存在する。主に老人性難聴は外有毛細胞の障害であり、進行すると内毛も組織が障害される。そのためリクルートメントが強く中枢聴覚伝導路の障害は少ないことが分かっている。しかし、老人性難聴で蝸牛神経が変性するタイプでは、内外有毛細胞が保存される例が存在する。このような例では、語音明瞭度が低値を示す。

###### ii) Auditory Neuropathy (Auditory Nerve Disease)

1996 年に Starr らと Kaga らが別々に報告した新しい難聴の疾患概念である。純音聴力検査では両耳の低音障害型感音難聴を示すが、DPOAE は正常、ABR は無反応、語音明瞭度は 50%以下を呈する。補聴器の効果はないが人工内耳手術の効果があると報告されている。感覚組織と蝸牛神経の間のシナプスの障害が疑われている。他に蝸牛神経が変性する疾患に、シャルコー・マリー、アドレノロイコディストロフィーが知られているが、これらとは全く異なる病態である。

##### c. 蝸牛神経の再生

蝸牛神経（ラセン神経節細胞）はその障害自体が感音難聴の原因になる他、有毛細胞障害に引き続いて二次的にも障害を受ける。人工内耳で聴力を再獲得した場合でも、徐々にラセン神経節細胞が失われることによって、人工内耳の効果が低下していく可能性がある。脳由来神経成長因子（BDNF）や神経栄養因子 3（NT3）など、ラセン神経節細胞の細胞死を抑制するいくつかの因子が知られており、これを直接用いる、あるいは人工内耳と組み合わせて用いるような形で再生医療を展開する。

また、ラセン神経節は蝸牛軸に存在し、ここに中耳経由で、あるいは脳幹側から細胞が移植できることが分かった。さまざまな幹細胞から神経を作製できることが知られており、胚性幹細胞（ES 細胞）由来の神経細胞をコルチ器とともに培養すると神経細胞の突起が有毛細胞の方向に伸長して有毛細胞とのシナプスを形成する、あるいは中枢側にも伸長して中枢側でも接続することを確認し、機能評価を行う。

#### 4. 前庭障害（平衡覚障害）

##### 1) 平衡障害への対応と現状

平衡覚の障害は、動物界ではまさに生死にかかわる問題である。敵からの攻撃に瞬時に対応できない、あるいは逆に餌を獲るための行動ができないことなどが原因である。しかし、幸い人間界では、そのような必要性がないことから生死にかかわる障害には一般になりえない。しかし、高度の両側前庭機能障害者では、歩行中に周囲の景色が上下して見えて歩けない、あるいは暗闇で行動できないなどの問題が起こる。また、軽度～中等度障害者では、立ったまま靴下が履けない、ゲートボールなどの運動がうまくできないなどの障害が起こる。しかし、多くの場合、これらの障害は筋力低下のため、年のせい、気のせいなどとされ片付けられているのが現状である。

平成 15 年度の東京都福祉保健局の調べでは、都の身体障害者手帳交付総数 391,411 のうち、聴覚・平衡機能障害への交付数は 38,483 である。平衡機能障害による障害認定については明確に示されていないが、その認定数は聴覚障害に比してきわめて少ないものと考えられる。しかし、平成 16 年 11 月発表の東京都社会福祉基礎調査「障害者の生活実態」によれば、「障害のためにあきらめたり妥協したりしたこと」ということへの身体障害者からのアンケート回答で多いもの上位 3 つは、①旅行や遠距離の外出 (40.2%)、②スポーツ・文化活動 (22.6%)、③近距離の外出 (19.3%) である。これらの数字は、平成 10 年度の調査に比して、①では 13.0 ポイント減、②では 9.7 ポイント減、③では 10.4 ポイント減と、社会環境の変化で改善しているものの、平衡障害が強くかかっているものとの想像は難くない。一方、筆者の大学附属病院の耳鼻咽喉科外来の年間初診者数は 6,000 人程度であるが、そのうち 800 人程度、すなわち 10% 以上がめまい・平衡障害を主訴として来院した患者である。このことから、平衡障害者が如何に多いかが推定できる。しかし、残念ながら、平衡障害という面から行ったこのような調査は、今のところないのが現状である。

## 2) 平衡障害の病態生理

聴覚と平衡覚のセンサーは内耳にある。ただし、聴覚と異なり、平衡感覚は内耳からの情報だけでなく、他の情報、すなわち視覚とか深部知覚（関節や筋肉の感覚）も利用している。内耳のセンサーの最も大切な部分は、人類の祖先が水中から陸に上がってきた名残で、液体（内リンパ）の中に浮いているように存在する。したがって、その液体の運動がセンサーを刺激する原動力になっている。平衡覚は発生的にきわめて古い、原始的な感覚である。言い方を代えれば、生物の行動にとって本質的に重要な感覚だといえる。平衡覚センサーには、頭部回転などの回転加速度を感受する 3 つの半規管と直線加速度（代表的なものは重力）を感受する 2 つの耳石器がある。それぞれが頭部の両側に一対あるので、計 10 のセンサーから成り立っている。これらのセンサーが刺激されても通常は我々の感覚（意識）には上らない。遊園地の乗り物、例えばコーヒーカップ、ジェットコースター、あるいはバイキングなどでこれらのセンサーが過大に刺激されると、初めて意識に上り、時として酔いなどの症状となって現れる。平衡覚障害は、主としてこれら内耳センサーの部分的あるいは全体の障害、または聴覚のセンサーも巻き込んだ全内耳の障害によって起きる。平衡覚障害は、他のセンサーやそれらの情報の統合場所である脳幹の前庭神経核や小脳の病変によっても生じる。



平衡覚障害の中で、聴覚障害も伴う全内耳障害の代表疾患には、メニエール病、突発性難聴、内耳炎（中耳炎の波及や髄膜炎性のもの）、外リンパ瘻、などがある。また、平衡覚センサー部分だけの障害の代表疾患には、前庭神経炎、薬物性障害（全内耳障害のものもある）などが挙げられる。一方、内耳の部分的障害の代表疾患としては、良性発作頭位めまい症が有名である。

#### a. メニエール病

ぐるぐる回るめまいが突然起こり、30分から2時間程度続く。また、めまいに先立って、あるいはめまいと同時に耳鳴りや難聴などの聴覚症状が起こり、めまいの消失とともに軽快する。このような聴覚症状を伴っためまいを繰り返すのが、メニエール病の特徴である。メニエール病の病態は、内耳の内リンパが過剰になり内リンパ水腫という水ぶくれ状態である。しかし、この病態を引き起こす原因は明らかでない。長期にわたって、発作を繰り返すと平衡覚障害は高度になり不可逆性になる。この病気は片側の内耳に生じるのが一般的であるが、長期罹患例ではしばしば両側の内耳が障害され、重症の両側性平衡覚障害に発展する。今後、以下のような研究が必要である。

- ①患者のライフスタイルの検討とその改善による再発の防止
- ②遺伝子（アクアポリンなど）の解析と治療法開発
- ③新たな薬物療法の開発
- ④内耳へのドラッグデリバリーシステムの開発
- ⑤外科的療法の確立

#### b. 薬物中毒

治療の目的で用いられた薬物や化学物質が、内耳やニューロンの組織変性を引き起こすものである。耳毒性のある薬物としては、例えばストレプトマイシンのような抗菌薬（アミノ配糖体抗菌薬）、シスプラチンのような抗癌剤、フロセミドなどの利尿薬など多くの薬物がある。薬物によって、内耳などの障害部位にも差のあることが分かっている。聴覚障害と平衡覚障害を同時に来すものや、どちらかの障害が強い薬物がある。薬物の内耳毒性によって生じる障害の特徴は、両側の内耳が侵されることである。しかも、この平衡障害は除々に進行する。薬物によって一度障害が起きると、障害は不可逆性になり、治療の面からはきわめて厄介な状態になる。最近の遺伝子解析の進歩によって、ミトコンドリア遺伝子の変異をもつ患者では、アミノ配糖体抗菌薬によって容易に難聴を来すことが分かってきた。今後、薬物中毒を減らすためには以下のような研究が必要である。

- ①内耳毒性薬物のスクリーニング方法の開発
- ②遺伝子解析による内耳易障害者の鑑別
- ③薬物と内耳障害の関係解析による投薬前内耳障害診断法の開発
- ④薬物中毒の可逆的治療法の開発

#### c. 前庭神経炎

何の誘因もなく突然激しいぐるぐる回るめまいが起こり、3日くらいから1週間程度持続する。めまいが激しいため、多くの場合吐き気や嘔吐が起こる。めまいが起きる前に上気道感染の症状（風邪症状）のある例が比較的多いため、何らかの感染が本症の原因ではないかと考えられている。メニエール病のよう

に難聴や耳鳴などの聴覚症状を伴わず、また、めまいを繰り返さないのが特徴である。片側の末梢前庭器に急激な機能低下が生じる疾患であり、その機能障害は回復する場合にも長期間を要し、平衡覚障害は長く続くのが一般的である。前庭神経炎としているがその病態は不明であるし、病巣局在に関しても前庭神経と考えられているが明確な証拠のないのが現状である。今後、以下のような研究が必要である。

①病巣局在の探求のために眼振の三次元解析

②病態解明のための方法論の確立

③新しい治療法の確立

④早期の平衡覚障害の回復方法の開発

#### d. 良性発作性頭位めまい症

平衡覚センサー障害の中で最も頻度が高い疾患である。寝返りや朝起床時に頭を持ち上げたときなど、頭の位置の変化によって起こる回転性めまいが特徴である。めまいの持続時間は数秒から十数秒と短い、激しいめまいであるため、しばしばそれよりも長く感じる。難聴や耳鳴などの聴覚症状は伴わない。めまいは激しいが、一般に平衡障害が不可逆性になることはない。めまいは自然に軽快することもあるが、頭部の運動を行うこと（運動療法）が功を奏する。本症の病態にも諸説があり、これらの解明も含め、今後、以下のような研究が必要である。

①病巣局在探求のために眼振の三次元解析

②病態解明のための方法論の確立

③運動療法の違いによる治療効果の検討

④より効果的な運動療法の開発

#### 3) 平衡覚障害の予防医学、疫学

平衡障害を来す疾患のうち、厚生労働省特定疾患研究事業として長期的に調査されてきたものにメニエール病がある。したがって、メニエール病に関する疫学調査のデータはある程度蓄積されており、学会などでも報告されている。しかし、このように名前がよく知られ調査が重点的に行われている疾患でさえ、信頼できる全国的な疫学調査結果は示されていない。その理由は、メニエール病の診断基準が明確であるにもかかわらず、メニエール病という診断名があまりにも有名なために起こっている事態が関与している。すなわち、めまいや平衡障害を専門としている医師以外の多くの医師では、めまいを起こして受診した患者に与える診断名がほとんどの場合、メニエール病になってしまっているためである。すなわち、調査結果に真のメニエール病以外の疾患があまりにも多く混入しているために、疫学調査としては不適切なものになってしまっているわけである。そのため、メニエール病に関して信頼できる疫学調査は、一定の地域や施設限定のものになっている。めまい疾患としてきわめて有名なメニエール病でさえこのような状態であることから、それ以外のめまいや平衡障害を来す疾患の疫学調査は皆無に近いのが現状である。また、平衡障害に対する治療、リハビリテーションに関する研究はある程度なされている部分もあるが、予防医学に関してはほとんどその実績がないのも残念ながら現状である。したがって、これらに関する調査などは、今後積極的に行っていくべき課題であ

る。例えば、先にあげた薬物中毒を起こしやすい人を薬物投与前に遺伝子解析を行って確定し予防することや、メニエール病の再発をライフスタイルの改善によって予防したり、drug delivery system を用いて再発を抑制したりするなどの方法が一層研究され、実用化されるであろう。

#### 4) 平衡障害患者の実像と QOL

両側の前庭機能を喪失すると、人を除く動物界で個体は生き延びることはできない。摂食行動が困難になることや、他の動物の攻撃から身を守ることができなくなるからである。一方、人間界では幸いにしてそのようなことは起こらない。人では、前庭感覚が一見生活の前面に出るような状況がみられないためと解釈できる。しかし、動物界で生死に直結する機能障害が人間では、何らの障害を起こしていないとは考えられない。事実、両側前庭機能を途中で喪失した人は、歩行中に外界が上下に揺れて見えて歩くのに困難を感じず。また、暗闇で歩行ができない、立ったまま靴下がはけない、運動が上手くできないなどの症状が起こる。しかし、多くの場合、これらの症状は他の原因の結果、例えば年のせい、筋力低下のせい、あるいは気のせいとして片づけられている。他人からこのように思われるには、それなりの理由がある。それは、平衡の維持が、両側前庭機能だけでなく、視覚や深部知覚も関与する multi-sensory system によって成り立っているからである。先天的に両側前庭機能が喪失している子どもは、一見健常な子どもと区別できにくいように運動を行うことができる。しかし、他の情報、例えば視覚が働かない状況（暗闇）では、突然平衡覚の破綻が生じることはよく知られているところである。両側前庭機能喪失は、このように、一定の環境ではきわめて強い生活への支障が、また普段の状況では QOL の維持に大きな影響を与える。

平衡覚は片側前庭機能喪失では、その急性期を除いては明確な異常は現れない。急性の一側前庭機能喪失では、激しいめまいと平衡障害、さらに自律神経症状としての嘔気、嘔吐などが認められるが、多くの場合数週間で軽快し、1 年程度でほとんど正常に復する。平衡覚は聴覚と異なり、正常に機能している反体側前庭器からの情報が脳幹や小脳のレベルで統合され、そこで前庭代償が成り立つためである。

両側前庭機能喪失の原因としては、先天性のものと後天性のものが挙げられる。先天性のものは、先に述べたように、一見健常者と変わらない行動をするので、他人から目に見えて障害者とは分らない。また、それが大きな問題であるともいえる。後天性のものは、内耳を含めた部位の感染、薬物障害、あるいは加齢による前庭感覚器の機能低下などが挙げられる。後天性の多くが、先にも述べたように、その平衡覚障害が他の原因によるものと誤解され、老人介護の対象になったり、社会から疎外されるために人的にも経済的に大きな損失になったりしているが、それが認知されていない現状がある。前庭機能喪失者をより健常に近づけることは、対費用効果の意味（介護費用等の減少、高齢化対策）でも重要である。しかし、両側前庭機能喪失自体が十分に認知されていないのが現状である。先に述べた、他の原因として片づけられている人が多く、実態がつかめていないためと思われる。

#### 5) 平衡障害の治療戦略

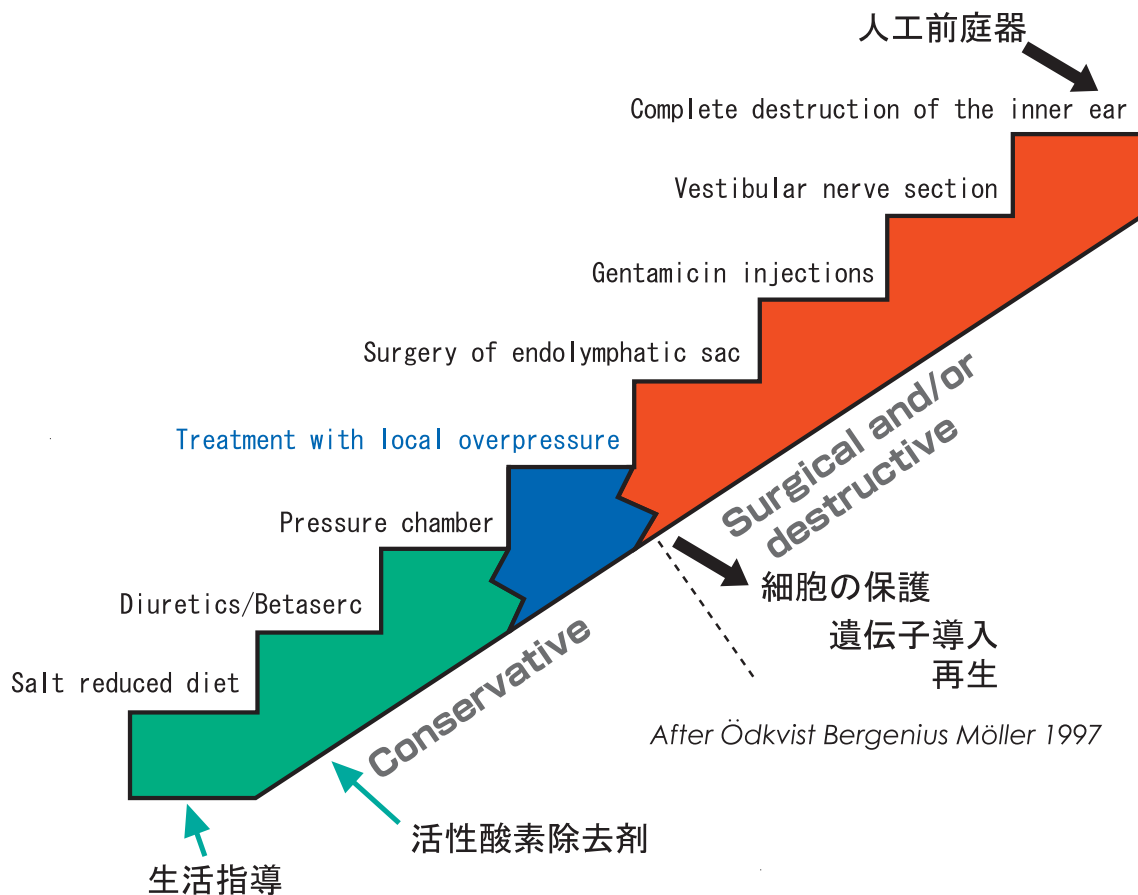


図 28 メニエール病に対する治療戦略

後天性両側前庭機能喪失者の治療に当たっては、その程度あるいは進行程度によって対応しなければならない。一方、先天性の両側前庭機能喪失者の治療に関しては後天性と異なり、後に述べる人工前庭器の開発と応用によらなければならない。図 28 は、前庭機能障害の代表的疾患であるメニエール病に対する治療戦略（Ödkvist BM による）に手を加えたものである。メニエール病は一般には片側性疾患であるが、後天性両側前庭機能喪失者の治療戦略を考えるうえでもよい参考になる。両側前庭機能喪失の治療に関しては、特に治療段階の外科的あるいは破壊的治療の段階がこれに当たる。すなわち、再生医療的アプローチ（細胞保護、遺伝子導入、再生）であり、内耳の完全破壊のさらに上流に存在する人工前庭器によるアプローチである。ここで述べた治療法は、現在はまだ現実のものではないが、今後 10 年を目処に開発が可能なものである。

#### a. 再生と遺伝子治療のハイブリット型治療

内耳の感覚細胞が障害され、可逆的障害と不可逆的障害が混在するような状況がその適応になる。動物実験などによって、内耳の神経細胞は再生することが確認されてきている。そこで、細胞保護遺伝子を内耳に導入し、可逆的障害を受けている細胞を保護する。同時に、不可逆的障害を受けている細胞には神

経再生を惹起する遺伝子を導入する。細胞レベルの保護や再生がなされれば、その後生じる両側前庭機能喪失を防ぐことができる。内耳への細胞などの導入は、血液—内耳関門があることから、他の細胞導入方法としてよく用いられる経血管的導入は用いられない。しかし、経内耳窓（卵円窓、正円窓）は最も直接的で、しかも確実な方法であることから、導入経路として選択されることになる。

#### b. 細胞レベルでの内耳障害機能回復と再生幹細胞導入による前庭細胞保護と再生

内耳の感覚細胞が不可逆的障害を来した状況では、再生幹細胞導入による前庭細胞の再生が必要である。また、再生された細胞が障害を受けないような保護作用も同時に導入する。これは、神経細胞の再生にとどまらず、前庭神経の再生をも視野に入れている治療戦略である。

#### c. 人工前庭器開発によるアプローチ

##### i) 内耳機能廃絶の代行

両側前庭機能喪失が完全に固定してしまった状態では、再生医学的アプローチが不可能な場合が多いと考えられる。また、先天性両側前庭機能喪失については、再生医療の適応にはなり得ないと考えられる。そのような場合、この失われた前庭感覚器を人工のもので置き換えることが可能であれば最も理想的である。高度難聴に対する人工内耳の前庭版ということが出来る。そこで、人工前庭器の開発が必要になる。

##### ii) 人工前庭器の開発

図 29 に示すように前庭器には、回転（角）加速度センサーである 3 つの半規管（外側、前、後の半規管）と直線加速度センサーである 2 つの耳石器（卵形囊と球形囊）があり、それが左右それぞれ 1 対備わっている。人工前庭器では左右一対の必要性はないが、生体で 2 つの感覚器で賄っている耳石器機能（直線加速度センサー）は、三次元での対応のため 3 つのセンサーが必要である。したがって、人工前庭器では、合計 6 個（回転加速度センサー 3 個と直線加速度センサー 3 個）のセンサーを備えなければならない。直線加速度センサーは、他の目的によく使われているために、容易に手に入れることができる。実際に使用するとすると、一層の小型化と軽量化が必要になる。一方、回転加速度センサーは、一般に広く用いられるものではない。また、その性能面から形態が大きく、重量の重いものが一般的である。したがって、それを例えば頭部に固定するためには、軽量・小型化のために相当の機械的工夫が必要になる。現在は、これらセンサーの小型・軽量化が行われているが、今後一層の発展が期待される。

##### iii) 人工前庭器の応用

人工前庭器を数年で開発したのち、これを実際に両側前庭機能喪失者に応用する段階に入る。当然、開発と応用の間には、動物実験含めた人工前庭器の安全性などの実証を行う過程が必要になる。第 1 段階としては、人工前庭器から出力される 6 つの信号、あるいはその統合信号（電気信号）を例えば振動に変換して手掌や上肢、あるいは下肢に与える方法が試されるべきであろう。これらの実験は、試行と修正の繰り返し作業になり、一步一步の着実な前進が必要

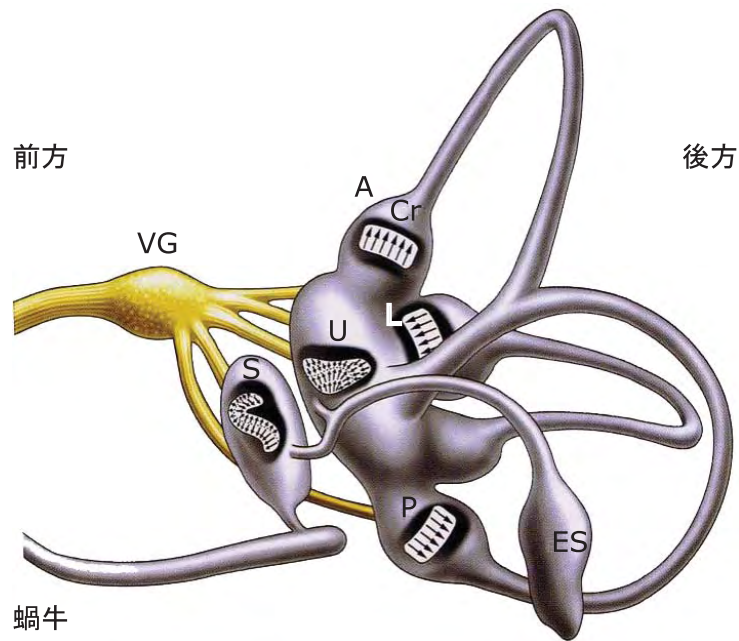


図 29 前庭器.

A : 前半規管膨大部, Cr : 膨大部稜, L : 外側半規管膨大部, P : 後半規管膨大部, U : 卵形嚢, S : 球形嚢, VG : 前庭神経節, ES : 内リンパ嚢

になる。第2段階では、電極を各半規管膨大部や耳石器（卵形嚢斑，球形嚢斑）付近に植え込み，これに人工前庭器からの出力刺激を与える方法である。これが成功すれば，本来の意味の人工前庭器の開発と応用ということができる。

#### 6) 平衡覚障害の臨床疫学研究の必要性

先に述べたように，平衡覚障害に関する予防医学はまだ研究の緒に就いたばかりであり，ほとんど実績がないのが現状である。一部，メニエール病の発症の予測などに関する検討がなされている程度である。しかし，すべての障害に共通であるが，障害の予防ができればこれに越したことはない。しかし，そのためには疫学調査を含め大きなプロジェクトが必要であり，そのための大きな公的研究費補助金が必要になる。学会が中心になり，まず，平衡覚障害の代表であるメニエール病や良性発作頭位めまい症に関して，共通の診断基準に則った前向き調査を行う必要がある。今までのような，少数施設を中心とした後ろ向き調査をいくら行っても新たな展開は望めないであろう。前向き調査には，厳正な施設の選定を行い，5年程度で結果の集計が行えるように，調査項目について1年間程度かけた研究計画を立てる必要がある。これらのよく計画された前向き調査の結果から，予防につながる事項が明らかになる可能性が十分にあると期待される。そのためには，研究者の協力が必須であることは論を待たないが，同時に潤沢な研究費の補助という裏づけも当然のこととして必要である。

#### 7) 平衡障害の研究とその動向

平衡覚の研究を主体としている学会として日本めまい平衡医学会があり、1957年の発足以来、本年で第67回の学術講演会を迎えている。会員数は2,000名であり、そのうち約170人の専門会員を有している。会員は、耳鼻咽喉科医、神経内科医、脳神経外科医、生理学者、解剖学者などで構成されており、多くの基礎的、臨床的研究がなされている。また、世界的規模としてバラニー学会がある。この学会は、平衡覚に関する業績からノーベル賞を受賞したバラニー教授を称えて設立された平衡覚研究の学会である。研究業績等の審査を経た会員数は、現在世界で約600名であるが、そのうち日本人研究者は約1/4を占めている。過去に日本から、このバラニー学会で Hallpike-Nylen Prize を1名、Hallpike-Nylen Medal を1名（2年ごとに1名）、Barany Gold Medal（6年ごとに1名）を2名が受賞している。また、これらの研究従事者の研究に対して、文部科学省関係の科学研究費や、厚生労働省関係の科学研究費などが補助されているが、感覚器障害の重大性から鑑みると、これらの公的研究費は、世界規模からみてもまだ少額であると言わざるを得ない現状である。この状況が続けば、今後この方面の研究者が減少することが危惧される。

## IV. 疫学予防医学 10 年後に向けてのロードマップⅡ

### 1. 感覚器の予防医学

我が国の視聴覚障害・平衡覚障害における予防医学は欧米諸国に比較して劣っており、関連研究も少ないのが実情である。今後 10 年間に於ける大いなる進歩が期待されている。

#### 1) 感覚器の健康増進に何が必要か

年齢を超えて感覚器の正常機能を維持し、十分に聴き、見、味わいたいのはすべての人間の希望と権利である。しかし支障のない場合は、これ当然としてさほど気にもしないし、感覚器を保護するという心掛けもない。さてこの感覚器を保護し、さらに機能増進ということは可能であるのか。現在、感覚器の健康増進という概念は一般的であるとはいえない。感覚器障害因子は多くの研究により証明されているが、機能増進因子に関しては仮説の部分もあり、このプラスの研究こそが快適な人生にダイレクトにつながる。感覚器に対して負のストレスがかかりやすい現代社会環境においてこそ正の影響を及ぼす因子の研究が期待される。個人差で済まされてきた弁解を科学的に証明するために、疫学的データから仮説づけられる要素に対する基礎実験が必要とされる。個人と社会とつながり方にかかわる大きな背景因子にも注目する必要がある。感覚器に対する栄養、運動、休養、心の健康、また環境などについて感覚器医学的観点からの関連の有無を検証する研究を推進する。そして、将来的に感覚器の健康増進を世の中の常識とする。栄養学やスポーツ医学、心理学、環境衛生などとも連携し、他分野からの感覚器に対する興味を惹きつける。ひとたび関連性が明らかになれば、多くの研究が自発的に行われるようになり感覚器医学領域の裾野の広がりが期待できる。ビジネスにつながれば新しい市場が形成される。

視聴覚は眼で認識し、言葉を聞いて理解し、次の返答あるいは動作を脳で考えて行動する環境のなかに存在する。聴覚に関しては片側の耳への音刺激も、左右大脳半球に入力され、脳活動が起こることが証明されている。脳の刺激こそが脳の老化を防ぐために最優先される。どの世代においても加齢変化は既に始まっており、それは生理的現象で決して病気とはいえない。加齢変化をできるだけ自然に受け容れることができるよう、支障の少ない快適な生活が送れるよう、年齢に負けない心身というアンチエイジングの概念が近年急激に普及している。今後世界で最も早く超高齢化社会を迎える日本では抗加齢対策が社会のニーズとして高まる。感覚器障害における抗加齢対策を積極的に研究、推進する。

基本的には脳の健康的な食生活は重要なポイントである。脳に不可欠なぶどう糖やビタミン B 群—ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 以外に、神経細胞の膜を柔軟に保ち、神経伝達物質のスムーズな回路に DHA が注目されている。その他レシチンなどがある。ポリフェノール、カロチノイド、加齢性変化に関与しているといわれるフリーラジカルの活性酵素を抑制する抗酸化物質、その中でも NAC はヒアリングピルといわれ海外では市場に出回っている。またコエンザイム Q10 も注目されている。これらをサプリメントとして摂取することの有用性も示され、ま



た漢方にも期待は大きく需要も盛んである。感覚器医療において効果にエビデンスがあり、全身的にも使用に問題がないと評価できる治療は積極的にアピールしていく。アンチエイジングに関しては一般の人々の関心も高く、研究の成果が形になりやすい分野だと考えられる。感覚器を保護、さらに機能増進ということは可能であるのかをEBMで示し、アピールし、導くことが我々の仕事の1つであり、そこには医学的な解析と基礎研究が必要とされる。

人口の高齢化は今後世界中が経験することになるが、世界で最も早く高齢化が訪れるということはその分早く対策が立てられるということである。感覚器の抗加齢対策を世界に先駆け標準化し、高齢化社会対策の世界のリーダーとなるチャンスでもある。

成熟した社会では感覚器医学領域においても治療、予防の他に「より便利に、より美しく、より快適に」というニーズが生まれてくる。疾患にまでは至らないが、「負のストレス」は多くそれを取り除くという概念も必要である。多くの国民のニーズに対して、安全に、医学的に対応できるような体制を整える。

## 2) 視覚障害の予防医学

### i) 早期発見・早期治療が重要である

現在日本における失明の第一原因は緑内障である。緑内障は眼圧を低下させることで視野障害の進行を遅くすることができる。早期発見とその後の適切な治療により緑内障失明を減少させることは可能である。光凝固により失明を回避できる糖尿病網膜症がいまだに日本の失明原因の第2位であることは大きな問題である。糖尿病網膜症対策も早期発見・早期治療が最も有効である。現在、全国の区市町村で行われている基本健康診査には選択検査として高血圧・動脈硬化性変化をチェックするための眼底検査が含まれている。基本健康診査を有効利用し、このシステムの中に視神経乳頭所見からの緑内障検出や糖尿病網膜症診断の強化という概念を組み込むことが効率的な対策の一つである。従来の高血圧・動脈硬化性変化も含めて computer-assisted なより正確な評価に移行していくべきである。また、基本健康診査の受診率は40%弱なのでこれを引き上げるような施策の必要性を行政に訴える。糖尿病網膜症の失明に関しては内科医への啓蒙も重要である。内科から紹介された糖尿病患者の紹介のタイミングが遅かったと判断されるものが25%という報告もある。

母子保健事業として行政とタイアップした3歳児視力検診は小児の視力障害を早期に発見するという世界に誇れるシステムである。この意義のある制度の重要性を行政に認知させ、継続・発展の必要性をアピールする。同時に検診受診率を上昇させ弱視の早期発見の見落としをなくす対策も必要である。3歳児検診、学校検診と効果の高い検診も検診結果が必ずしも治療に反映されていないことがあり、検診後の事後指導の充実も課題である。その際、学校医や教師が結果の意味を理解している必要があり、眼科医による学校医、教師への教育も必要となる。また学校の授業で基本的な眼の疾患に関する情報や予防の必要性を教育しておくことは将来的に知識となつて残るので、学童にこのような教育を授業の枠で行うことは長期的には非常に費用対効果の大きい投資であるといえる。学校医を中心にこのような活動を積極的に行っていく必要がある。

また、一般の感覚器障害検診、VDT（ディスプレイ画面を見ることからくる疲

労など）健診の充実，感覚器ドックの導入・普及などを推進し，国民全員が定期検診を受けられ感覚器の健康を享受できる体制を整える。

一方でインターネット，マスメディア，公開講演会，出版などを通じ社会との連携を強化することにより，感覚器障害の早期発見・早期治療の社会的支援を高め，自らが自分の感覚器の健康に気を配り，必要に応じて気軽に受診し相談できるような社会風潮を形成する。

#### ii) リハビリテーションと障害者のアフターケアが重要である

視覚障害におけるリハビリテーションはロービジョンクリニックとしていくつかの施設では積極的に行われているが，未だ眼科一般には浸透していない。ロービジョンの議論は視機能を改善するための技術的なテクニックに偏りがちなので，今後は眼科リハビリテーションのシステムづくりに注力する必要がある。一般の眼科医は失明の宣告と拡大鏡処方などの最低限のケアを行い，特別な技術を要するものはリハビリテーションの高次施設に紹介できるようなシステムが望まれる。すべての眼科施設が手の込んだロービジョンケアを行うのは効率も悪く無理がある。また，ロービジョンが一般的にならない理由の一つが低経済効率である。ロービジョンは多くの時間と労力が必要とされるが，保険点数が認められていないため，実際に導入したときの時間・金銭的成本は甚大である。ロービジョンケアの保険点数化を行う。また，ロービジョンケアによる生活改善結果の評価も必要である。

また，バリアフリー社会への関心は高まってきているが，まだ真のバリアフリー社会の構築には至っていない。「失明」という言葉は社会にアピールする。感覚器障害のリハビリテーションに関する研究を奨励するとともに，感覚器障害を社会における重点項目とし，社会，他業種からの協力者を参入させる。インフラ整備を中心に「他国に例のない真のバリアフリー社会」を実現する。

低視力者，視覚障害者，軽～中等度難聴者，高度難聴の聴覚障害者に対する生活支援は不十分であり，両者に対する雇用促進が必要である。感覚器障害者の適正な職業選択の指針を作成し，行政と一般社会に提供する。そして感覚器障害者の失業を解消する。

### 3) 聴覚障害の予防医学

#### i) 聴覚障害予防は予防できるか

感覚器障害を来すリスクファクターの研究を推進する。すべての先天性疾患の中でも難聴の発生率はかなり高い。しかし遺伝子の解明されているものはごく一部である。そこでますますの研究の成果が期待できるフィールドであるといえる。

その他のリスクファクターとして，騒音曝露での難聴の発症は確実である。そのため騒音障害防止のためのガイドラインも騒音作業に従事する労働者のためとして策定され，これには労働安全衛生法令に基づく措置も含まれている。しかし騒音職場は移動しているという現状がある。つまり大工場ではロボット作業も普及し，組み立て，検査，管理などに職場編成され，騒音を発する作業は健康管理の不十分な従業員 50 人以下の中小工場に委託されている。ここでは産業医もなく事業主としては個人の管理に任せている。現在，聴力レベル 30dB 未満は健常者とされ，高音域 30dB 以上 50dB 未満は要観察者として前駆症状と

みなす。高音域 30dB 以上は聴力低下と診断され、必要な措置がとられるよう規定されているが、管理システムがどこまで充実しているかはあいまいな点が多い。規模の大小にはとられない騒音作業従事労働者に対しての雇入時健康診断、定期健康診断の徹底と、適切な事後措置が義務づけられるよう、行政の関与が必要である。このように騒音性難聴の防止には事業者の対策とともに、従業員みずからの意識と予防が必要である。騒音性難聴、この予測できる聴覚障害については医療側からの強いアピールと徹底的な指導が必要である。日本耳鼻咽喉科学会も騒音性難聴対策への責務を重視し、聴覚管理マニュアルを作成し、産業医、耳鼻咽喉科医師に広く浸透させ、騒音性難聴担当医を育成、認定して、それぞれの地域産業保健センターに登録し積極的に活用できるよう構成されている。聴覚障害に関して産業医とコラボレーションするためには専門を越えた協調性が必要で、これには行政の介入も必要とされる。

近年までに多種多様の耳栓、イヤーマフなどの防音保護具の開発がされてその普及についても推進すべきである。また、最近若者で iPod などによる携帯音楽プレーヤーによる難聴が急増し、米国では医療関係者の懸念を強めている。世界の情報に通じ、コミュニケーションすることは今や容易なことで、マスメディアやインターネットを通じて、聴力に関しては騒音障害などの事実を強調し、個人の知識を高め、感覚器障害を予防する意欲を高める必要がある。難聴予防の推進は、聴覚を担当する医師としての基本的使命である自覚を徹底するよい機会であるといえる。

#### ii) 難聴の早期発見・早期治療

難聴は見えない障害として視覚障害やその他四肢の障害に比べ、対策の遅れが懸念されてきた。聴覚障害も重度であれば 6 か月検診前に、また家族の訴えにより 1 歳前後で明らかになる場合が多いが、中等度の場合は言語発達遅延として発覚するので 2 歳以降になる。聴覚障害は言語獲得機能も障害されるので、その障害の重大さは倍増する。聴覚障害の早期発見の必要性については古くから認識されており、発見方法の試みは以前から行われてきたが、検定法にも問題があった。有効な検査法としての聴性脳幹反応 (ABR) が出現したのは 1970 年である。初めはハイリスクベビーのみが対象であった。平成 13 年より厚生労働省の新生児聴覚スクリーニングのモデル事業が始まり、徐々に全国へ広がった。新生児聴覚スクリーニングには自動聴性脳幹反応や耳音響放射などが用いられて睡眠時に検査できる方法が普及してきた。新生児聴覚スクリーニングで要再検と判定されたものは、すみやかに精密聴力検査を受ける必要があり、日本耳鼻咽喉科学会は全国に 190 施設を精密診断機関として指定した。このように難聴の早期発見が急速に確実なものになってきたが、全出生児にいきわたるよう、また地域格差がないよう、これには耳鼻咽喉科の医師のみでなく、産婦人科、小児科の協力、また学会単位での支援、厚生労働省も含む大きなシステム作りのうえでの協調性がますます大切である。

#### iii) 聴覚障害者へのケアが重要である

聴覚障害におけるケアとしては補聴器の適合と装用が第一である。補聴器の技術の進歩は著しく、そのため適応範囲も拡大した。快適な装用感と確実な利得、また年齢に応じた使いやすさを追求する技術の向上はますます期待できる

だろう。日本耳鼻咽喉科学会では補聴器活用に関する専門的な助言・指導ができるように一定の研修を終了した会員に、補聴器相談医を委嘱し、難聴者が補聴器を適切に活用することに貢献する活動を行っている。日本耳鼻咽喉科学会の専門医講習会や所属地方会が開催する講習会で、その知識や技量は更新されなければならない規則になっている。また、補聴器販売店の整備も必要で、学会の基準による認定店の徹底が不可欠である。また学会では3月3日を「耳の日」と制定し、難聴相談、補聴器相談などを無料で行い、難聴に関する講演会を市民規模で行い、地域ごとに多彩なプログラムが用意され、聴力の大切さを啓蒙する大事な機会となっている。このように文化活動を通じての教育はますます必要とされる。

乳幼児の聴覚障害者の場合においても、正常聴力者と同様の環境で育成させるのが望ましいが、コミュニケーション方法の早期獲得、言葉の獲得のためには特殊な教育が必要で、難聴幼児通園施設、聾学会幼稚部などが設置され、現在全国に120余りある。方針としては出来るだけ早期に補聴器の装用、コミュニケーションを助ける方法、手話などの習得、また人工内耳の手術の概念も教育されるべきである。それには保護者間のネットワークも確立される必要がある。乳幼児への教育法にも手話によるコミュニケーションを優先する方法と、補聴器を早期装用する方法とそれぞれに意見が分かれているのも現状である。ろう学校の難聴児への教育もまちまちで聾啞教育にも数々の変遷があった。未だ人工内耳に対しては消極的な意見の方が多いのも確かで、聾啞者、全聾者、中途失聴者と障害の時期や程度により意見が分かれている。しかし、人工内耳は科学の進歩の賜物であるのは事実で、年々器具も進化し、それにつれて人工内耳手術の適応も変わってきた。欧米の方が人工内耳の手術には積極的で、日本では成人のみに適応されていた2001年ころ、欧米においては小児手術症例の方が増さっていた。高度難聴者にとっては、まず手話によって文字を習得し自由に手話でコミュニケーションができるようになり日常生活が円滑になるのは確かで、それが普通的手段と考えられていた。しかし手話を用いると、言語の獲得が困難になることがしばしば指摘されている。日本では手術を受けるかどうかは親の判断に委ねられている以上、心理的な理由で選択の有無が決定される現実がある。ここには永年の研究を通じてのEBMが必要で、科学的に人工内耳の適応を決定する手段と正しい指導が出来るようなシステムの存在が不可欠である。

感覚器障害者の快適な生活は科学の進歩、医療の発達、行政の支援に加え、訓練や装具を使つてのリハビリテーションを遂行するという各自の意欲なしでは成りたたず、そこに先導者としての我々の存在を自覚しなければならない。

## 2. 感覚器の疫学

### 1) 視覚障害の疫学

我が国における感覚器医学の疫学は欧米に比べて大きく遅れていたが、近年多くの報告が出始めている。福岡県の久山町研究による加齢黄斑変性や糖尿病網膜症などに関する調査結果や、岐阜県の高治見スタディによる緑内障や失明・低視力者の統計結果が報告されている。また、山形の舟形スタディから網

膜血管病変に関する疫学調査の報告がある。久山町研究からは加齢黄斑変性の5年発生率も明らかになった。感覚器医学におけるこれらの基本データを今後多くの疾患について明らかにし、日本人における独自のデータを蓄積していく。また、それらの結果に基づいた感覚器障害医療への介入優先順位の設定、研究推進と臨床指針作成を行う必要がある。大規模な前向きコホート研究を行うに際しては、すべてを感覚器医学領域だけで行うのは膨大なコストと労力がかかり、将来にわたる持続性も危うい。感覚器障害だけに特化したコホートを設定するのは理想だが、現実的には現在既に実施されている大規模コホート研究に積極的に参加していく形で前向き研究、横断研究を推進する。

## 2) 聴覚障害の疫学

### a. 先天性難聴

新生児聴覚スクリーニングにより世界的に先天性感音難聴の発生頻度が明らかになり、世界共通であることが分かってきた。すなわち、1,000の出生に対し1の割合とみなされている。我が国の近年の出生数が約100万であることから、毎年1,000人の先天性感音難聴児が生まれるとみなすことができる。近年の遺伝子研究では、COX26が最も多く、次にミトコンドリア遺伝子異常と報告されている。なお、NICUで治療を受けた乳幼児での感音難聴の合併率は1~5%とされ頻度が高い。

### b. 中途失聴

我が国での感覚器医学に対する疫学は十分なされているとはいえない。聴覚障害に関してもその有病率、発症率に関するデータはほとんどない。現在の我が国における聴覚障害者の把握は身体障害者手帳を交付されている者を基礎データとしているが、それによると同手帳を交付されている中等度および高度難聴者は全国では約36万人となる。しかし実態は、聴力が衰えた高齢者「話すのにやや不便を感じる」というレベルのものまで含めると、約500~600万人いるといわれるが正確なデータではない。比較的正確な調査がなされているのは、特定疾患に限られた調査である。例えば「突発難聴」の場合は、ここ数年の調査では、「全国受療者数は年間約35,000人(人口100万人対で275.0人)。統計的には40代~50代が多いが、近年10代~30代の例も少なくなく、年齢や性別において大きな偏差はみられない」などの結果がある。

一方、先天性難聴児に関しては新生児聴覚スクリーニングの意義が認知され、1歳半健診、3歳児健診などによりかなりその数は正確に把握されるようになった。しかし、聴覚障害全般、特に中途失聴者の把握は上述のように限られた範囲のみしかなされていない。現在補聴器の使用頻度も含め、ある特定の地域を選び難聴者の把握を行う研究が散発的に開始されている。今後はまず、特化した人口集団を選び、その地域での調査を行い、その後横断的研究を行っていく必要がある。

## 3. 医療経済

### 1) 視覚障害と医療経済

現在国民医療費32兆円に対して視覚障害医療費は9,800億円(3.1%)に過ぎない。しかしWHOの世界疾病負担調査によると人々が疾患をかかえて生きてい

くことによって生じている世界負担のトータルのうち 12%が感覚器疾患によるものであるということが明らかになっている。一方、視覚障害疾患治療に対する費用対効果は他の疾患に比べ高く、白内障手術は世界で最も費用対効果の高い治療の一つであると世界銀行からも認定されている。費用対効果の高い治療に重点的に医療費を投入することは、医療を効率良く、より広く提供することにつながる。今後、超高齢小児化社会の到来で医療費財源の枯渇化が懸念されるにつれ、その考え方の是非はともかく医療経済学的評価が重要となる。欧米では、特に医薬品に関して費用対効果研究の結果により公的保険支払い対象が決められている国も増えてきている。今後は日本における感覚器疾患医療における費用対効果を明らかにしていく必要があり、またそれが社会からの要請となる。その際、治療や予防施策に対する結果として従来は矯正視力のみが評価の基準となっていたが、今後は QOL 改善という観点からの評価も取り入れる必要がある。視力だけでなく治療の結果得られる効用を考慮した感覚器医療に価値をおいていく必要がある。一方で、効率とトレードオフの関係にある平等についての検討も重要である。国民皆保険のもと感覚器医療は日本全国公正に提供されているのか、偏りはないかなど、効率と平等の両面からの評価を行う。

## 2) 聴覚障害と医療経済

### a. 先天性難聴

学校教育における教師の 1 クラスあたりの生徒数は、普通小中高校には約 30～40 名、ろう学校では約 1～2 名である。もし、先天性難聴が早期発見され、早期教育の結果、普通小中高校に進学すると、教育資源も教育のマンパワーもろう学校に比し著しく少なく済み、経済的に教育の予算が低くなる。人工内耳によって普通小学校に就学し、その後も中学・高校・大学そして普通の社会人として広く活躍することができるならば、本人の QOL ならびに満足度が高くなることが期待できる。補聴器や人工内耳は患者自身の活躍する世界を広げるだけでなく、社会全体にとっても経済的効果が著しく大きくなる。

### b. 中途失聴

欧米などの先進国において、国民の医療に対する要求水準が高まると同時に、社会全体の高齢化進行による医療費増大が大きな問題となっていることは周知の事実である。限られた財源の中から、良質な医療をいかに効率的に提供していくかが重要な課題となっているが、残念ながら我が国では生命予後 (life years) と生活の質 (QOL) を組み合わせた概念である質調整生存年 (QALY) に基づいた医療経済学的アプローチによる EBM はほとんど存在しないのが実情であり、聴覚障害に関しても例外ではない。

一方、欧米では最近聴覚障害治療、特に人工内耳治療に対する費用対効果に関する報告が多数認められ、人工内耳治療は概ね費用対効果が高い治療であると認められている。米国ジョンスホプキンス大学の報告では 50 歳以上の高齢者 (平均 63 歳) の言語習得後失聴者 (中途失聴者) の人工内耳治療の QALY 当たりの費用は約 9,500 ドルであり、小児人工内耳治療の約 5,000 ドル～9,000 ドルに比べても大きな遜色がなく、許容上限とされる 20,000 ドル～25,000 ドルに対して満足すべき費用対効果であるとされる。またこの効果は術後の言語聴取能改善と強い相関が認められ、言語聴取能がよい場合ほど医療経済面でも利得が大き

いことが示されている。また英国での 13 施設での前向きコホート研究では成人言語習得後患者に対する人工内耳治療の QALY 当たりの費用は約 27,000 ユーロであり、約 67%で許容上限とされる 50,000 ユーロ以内に収まっていた。治療前の聴覚活用が悪かった例ほど QALY 当たりの費用が低く、費用対効果が良好であった。また 30 歳以下の患者では QALY 当たりの費用が約 19,000 ユーロであるのに比べ、70 歳以上では約 45,000 ユーロと費用対効果の悪化があるが、高齢者が対象であっても人工内耳治療はなお満足すべき費用対効果を示していると結論づけている。同様に英国での小児人工内耳治療に対する研究でも、QALY 当たりの費用は平均約 25,000 ユーロであり、生命予後が 15 年以上あり、術前聴力が悪く、手術年齢が低いほど費用対効果が良好であると報告している。

これらの欧米での研究を踏まえて、我が国においても QALY に基づいた人工内耳をはじめとする高度難聴治療の費用対効果に関する全国規模での多施設参画の医療経済的 EBM を早急に構築する必要がある。欧米では QOL の評価指数として、Health utilities Index Mark 3 システム (HUI-3) や EuroQol などが用いられているが、我が国独自の評価法、特に難聴者の QOL をよりの確に表現できる評価法の開発が必要かもしれない。また、今後人工内耳治療がさらに普及するに従い、初期治療費用だけでなく人工内耳維持にかかわる費用の増加も見込まれ、英国では 2000～2001 年から 2015～2016 年の 15 年間に人工内耳治療関連費用に対する維持費の割合が 22%～63%と約 3 倍に増加するとの試算もある。我が国においても、2006 年 1 月の時点で人工内耳装用者数は 4,200 人を突破し、年間 450 人以上の新規装用者が生じていることから、今後同様な経過を辿る可能性を十分に考慮する必要がある。

医療経済の面からみて、今後我が国では高齢者社会がさらに進行することが確実であり、老人性難聴者の増加に伴い補聴器の果たす役割はますます重要になると考えられる。平成 17 年 4 月から施行された「薬事法の改正」(厚生労働省)で、補聴器は単なる医療機器ではなく、「管理医療機器」に変更された。その結果、補聴器の製造販売業者と販売業者には管理者の設置などの義務が課せられるようになった。また平成 16 年 11 月から施行された「特定商取引に関する法律等の改正」(経済産業省)によって誇大な広告や勧誘を行っている業者に対しては行政庁が効能、効果の裏付けとなる根拠資料の提出を求め、その資料の提出がない場合には行政処分の対象とすることができるようになった。このような状況を踏まえ、耳鼻咽喉科医が医療経済面から費用対効果に優れた補聴器を選択する手助けをする必要性が以前にも増して重要になっている。高価なデジタル補聴器がすべての患者に必ずしも必要なわけではなく、個別に聴力障害に見合った費用対効果に優れた機種を選択しなければならないが、現実的には我が国の補聴器全体に占めるデジタル補聴器の出荷比率は 2006 年には約 75%に達しているとされる。新規開発されるデジタル補聴器に付加されるさまざまな音響学的新機能が現実的に難聴者 QOL をどの程度改善したかを評価する具体的データの収集が必要である。補聴器の費用対効果に関する我が国のデータは乏しいが、オランダの前向き研究によると、適応基準を満たした成人補聴器使用者の QALY 当たりの費用は約 16,000 ユーロであり、補聴器フィッティングは費用対効果に優れたヘルスケアへの介入であると結論づけている。



また米国 Better hearing Institute の報告によると、難聴をもつ世帯の収入は難聴の程度に相関して減少し、最も重い難聴者の家庭と軽度難聴者の家庭間には 12,000 ドルの年間所得格差があり、補聴器による適切な補聴を行わない場合、米国全体での世帯所得減が 1,220 億ドルに達すると見込まれ、それに伴う税収入が 180 億ドル減少するとされる。聴覚障害対策として今後補聴器に投入される医療費、公的資金の適正な評価のためにも、医療経済学的見地に立った我が国におけるデータの蓄積が必要である。

#### 4. 国際協力

##### 1) 視覚障害における国際協力

現在の視覚障害における国際協力は、少数の施設が個別活動を各自独立して行っているのが現状である。タイにアジア各国の視覚障害医療従事者を集めての教育コースやワークショップ、小規模のアイキャンプ、現地での手術教育などがある。規模は全体に小さく世界から日本の眼科に期待されている役割を達成できていない。日本は世界第 2 の経済大国として、少なくともアジア太平洋地域の良き兄貴分となりアジア感覚器医療全体の底上げに貢献し、名実ともに感覚器医療におけるアジアのリーダーの責を全うする必要がある。そのためには、日本眼科学会が中心となって国際協力の音頭をとりアジア太平洋地域の感覚器医学拠点となる学会体制を樹立する必要がある。現在、日本眼科学会戦略企画会議第五（外的関係）委員会において視覚障害医療国際協力の連絡会が設立されている。

実際の協力においては、感覚器検査機械や手術機械提供のみの協力ではなく、人と人とが触れあう顔の見える国際協力が望まれる。内容は中長期的に協力相手国が自らの力で独り立ちできるような教育を中心とした協力が重要である。現地教育と留学生支援、学会支援などが柱となる。またその際注意が必要なことは日本の視覚障害医療スタンダードをそのままアジアに持ち込むような先進国＝途上国協力ではなく、医療レベルの比較的近い途上国＝途上国協力を推進し、日本はその良きアドバイザーとなることが地域の現状に即した効率の良い国際協力となる。台湾、韓国も巻き込み共同で国際協力を推進する。圧倒的な資金を誇る CBM（ドイツの失明問題 NGO）やライオンズクラブなどからの外部資金導入も実現していく。

##### 2) 聴覚障害における国際協力

耳鼻咽喉科の国際協力に関する最も太いパイプは、国際耳鼻咽喉科連合（International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies：IFOS）を通じたものである。IFOS は世界を 6 つの地域（Africa / The Middle East, Central- / South America, Europe, North America/ The Carabian, South- / Western Asia, South-East Asia / Oceania）に分け、それぞれに 1 人ずつ Regional Secretary を配している。日本は South-East Asia / Oceania に属しており、そのうちの East-Asia の 2 人の理事のうちの一人を占めている。この IFOS を通して、世界的な耳鼻咽喉科に関する事業に参加・協力している。また、IFOS と深い関係を持ち、WHO との協力関係も深い Hearing International (HI) にも参加し、開発途上国の難聴の治療や予防に関する事業も行っている。



また、アメリカ合衆国（USA）の耳鼻咽喉科最大の組織である American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO)の International Corresponding Country の一つとして、その事業に協力している。

一方、日本には財団法人国際耳鼻咽喉科学振興会（The Society for International Promotion of Oto-Rhino-Laryngology : SPIO）があり、海外からの留学生の助成・支援、国際学会の助成、若手研究者への国際学会出席助成、あるいは国際的に評価される学術論文に対する SPIO Award の授与など、国際貢献事業に対して広く助成を行っている。SPIO と日本耳鼻咽喉科学会は、その設立当初から深い関係がある。

これらの国際協力は、社団法人日本耳鼻咽喉科学会の事業として、力を入れて行っているものの一つであり、IFOS, HI, AAO, SPIO と役員の派遣などを含め深くかかわっている。今後も、積極的にこれらの組織に関与し、国際協力をさらに充実させていく。

## 5. 公衆衛生との連携

現在まで感覚器医学は公衆衛生との連携が十分であったとはいいいにくい。上記の4項目はすべて公衆衛生分野とのつながりが深い。疫学、統計学、経済学、環境衛生、栄養学、外傷予防、精神衛生、職業衛生、国際保健などと連携し積極的に共同研究を行っていく必要がある。また、これらの他分野の人材を感覚器疾患に関連する仕事に引き込む必要がある。これが社会からのニーズとしての感覚器医療を実践につながる。

## V. 感覚器研究今後の10年の基本戦略

### 1. 視覚障害編

#### 1) 背景および目的

日本は急速に高齢化社会を迎えつつあり、感覚器疾患の頻度は急速に上昇すると考えられる。これにより高齢者の quality of Life は高度に障害されると同時に、障害をもつ高齢者の介護に大きな労力（人的、物的資源）を振り分ける必要があると考える。視力障害者、特に中途失明者は普通の生活を行うだけのリハビリテーションの効果が先天性の視力障害者に比較して限られており、現在の眼科医療の対応ではまだ十分ではない状況にあることは確かである。

このような時代に向けて今後の10年でなすべきことは：

- ①加齢に伴う視力障害の原因を把握し、視力障害者増加を抑制するための一次予防、二次予防の戦略的な取り組みを企画し、実行に移す。
- ②視力障害を引き起こす眼疾患に対する新しい治療法開発、普及、視力障害者が視力回復もしくは視力の代替手段の提供の戦略的な取り組みである。

前者については、失明統計の制度化、重点眼疾患の割り出しと予防医学的アプローチの研究・対策の策定が必要である。後者については、現在、大きな進歩がみられる眼疾患の診断学、治療学の新たな展開、人工視覚や再生医療などによる視力回復を目指す医療の確立が必要である。このような取り組みを具体的に推進するための生命科学、基礎医学、臨床医学、テクノロジーは日本において大きな進歩がみられているので、今後10年において目指すべきは、現時点で利用可能な関連各分野を統合して研究、実践を行う明確な目標の設定、推進の中核となる機関の明確化と強化、必要な資金の確保を恒常的に行う機関の設置と強化などを経て、実際の成功例を作り出すことにありと考える。

#### 2) 眼科学研究の推進の目的の明確化と研究推進

##### a. 視力障害の現状と問題点と今後のターゲット

視力障害の社会的な重要度をその患者数のみによって決することは妥当ではないが、限られた資源（人材、資金など）を効率的にそして社会への説明責任を果たしつつ行うためには、定期的に視覚障害統計を集計し、quality controlを行いつつ諸外国との比較ができるような統計（視力障害の定義の見直し）を取る必要がある。現時点では身体障害者手帳の発給のデータを基本データとして日本人における視力障害の原因についての統計が報告されている（厚生労働科学研究「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究。平成17年度総括・分担研究報告書；主任研究者石橋達朗九州大学大学院教授）。しかし、今後も同様の方法で定期的に視力障害の有病率、原因の内訳を眼科における基本統計として蓄積していくためには恒常的なシステムの構築が是非とも必要である。個人情報取り扱い、生命にかかわる疾患についての死亡統計に匹敵する性格からして公的な機関での取り組み（厚生労働省による厚生労働白書への取り込みなど）が期待される。

このような基本統計に基づいて、日本学術会議、日本眼科学会を中心に眼科

学，眼科医療についての研究の重点分野，重点項目を検討し提言を行い，公的研究費，民間からの研究費の適正な配分を受けるための要求を行っていくことが必要であり，眼科の取り組みについての国民，社会への説明責任を果たすことになると考えられる。

#### b. 推進すべき眼科学研究の分野とそのシステム

背景の項で述べたように眼科学研究により視力障害の有病率を減少させるためには，①加齢に伴う視力障害の原因を把握し，視力障害者増加を抑制するための一次予防，二次予防の戦略的な取り組み，②視力障害を引き起こす眼疾患に対する新しい治療法開発，普及，視力障害者が視力回復もしくは視力の代替手段の提供の戦略的な取り組み，の両面からの研究推進が必要と考えられる。

##### i) 加齢に伴う視力障害の原因を把握し，視力障害者増加を抑制するための一次予防，二次予防の戦略的な取り組み：予防医学の推進

現時点で視力障害を引き起こす疾患として，緑内障，糖尿病網膜症，加齢黄斑変性などが多くを占める。その発症の危険因子には多くの生活習慣病に関連する因子が認められる。生活習慣についての疫学的な研究成果は人種，文化，生活環境などに大きく依存しており，日本人における危険因子の同定，それに対する対処法などの対策（生活習慣の改善＝食生活，日常生活での運動，有効で安全なサプリメントの利用など）は日本における疫学研究に基づくエビデンスの確立が必要である。今後 10 年において以下の点での整備を推進する必要がある。

- ①既存の疫学研究のリストアップ（これには眼科のみでなく，内科など他分野の研究も含む）
- ②上記研究の提携，連合により大きな規模での研究の方針の企画，実行。連携には眼科以外の分野の疫学研究との提携も考える。
- ③上記，成果をもとに，現時点で考えられる予防のための方針について社会に発信をしていく。
- ④上記の実績をもとに新たな疫学研究の企画，実行のための戦略的な取り組みを行う。

疫学的な研究には膨大な資源（人材，資金など）が必要であり，これが大きな問題となる。疫学研究のうち，一次予防（発症の抑制）のためには一般住民を対象にした疫学研究(population-based study)が必要であり，二次予防（発症者の重症化抑制）にはさらに医療機関受診者を対象にした疫学研究(hospital-based study)が必要である。いずれも日本においても質の高い研究が行われており，これらを推進し，さらに質の高いものとし，さらに関連する研究が連携する道を模索することも必要になると考えられる。特に，糖尿病，高血圧，動脈硬化症を対象とした研究において眼疾患と各分野での疾患の関連を検討するための研究では新たに研究を開始するより既存の他の分野の研究への参加という形で拡充する方針での取り組みも検討の価値があると考ええる。このような疫学研究を推進するためには，研究グループの中核となり，研究の企画，データ集積と解析，資金の管理運用などを行う中核研究組織が常設している必要があると考える。米国における種々の大規模疫学研究を成功に導いた National Institute of Health (NIH) の中の National Eye Institute (NEI) の

ような機能を果たす組織が必要と考えられる。

ii) 視力障害を引き起こす眼疾患に対する新しい治療法開発、普及

日本における眼科における臨床研究は高度に推進されるシステムは十分に確立されている。これは眼科学のカバーする全分野（前眼部、水晶体、緑内障、網膜硝子体疾患、ぶどう膜疾患、神経眼科など）において世界をリードしている。この眼科学研究により提案された課題を解決するシステムの確立、すなわち問題解決のために戦略的な取り組みを行う中核が必要である。現在でも眼科学研究を行っている組織、機関と基礎医学や眼科以外の臨床研究を行っている組織、機関の共同研究は活発に行われている。これを推進していくことが重要である。必要なことは、①十分な資金獲得ができる環境の整備、②学際的な研究推進のための機能を有する機関の整備、③継続的な若手研究者の育成（後述）である。研究はテーマの選定を含めて本来自由な発想で行うものであり、中央での制御になじまない面もあるが、限られた資源を利用して実績を上げるためには、前項のような手順で設定された priority の高いテーマについて戦略的に研究を推進していくいわば日本における眼科学研究の headquarter ともいえる機関の充実が必要と考える。米国では NEI があり、多くの研究が双方向に最新情報が伝達され世界の眼科医療に貢献する治療薬などの開発研究が行われている。このような研究機関の強化が必要である。

今後 10 年において眼科学研究において基礎研究と臨床研究の融合により大きな成果が今後期待できる分野として、具体的には分子細胞生物学、分子疫学、バイオインフォマティクス、医用工学などとの連携が考えられ、眼科医とそれぞれの専門家との連携により、眼科のテーマが解決される研究システムの確立が大切である。これにより今後 10 年で新しい診断法、治療法が開発が期待される分野としては、オキュラーサーフェス感染症、緑内障、糖尿病網膜症・加齢黄斑変性症、および緑内障や網膜硝子体疾患の網膜神経障害による視力障害に対する網膜神経保護治療などが考えられる。

iii) 視力障害者が視力回復もしくは視力の代替手段の提供の戦略的な取り組み

現時点ではまだ眼科診療の現場で応用実績は少ないが、今後世界の眼科の中で解決すべき大きなテーマであり、探索的研究の戦略的な発展が期待できる分野として人工視覚、遺伝子治療、再生医療がある。これらの分野は、

- ①高度な生命科学の研究成果を基盤として進歩してきた分野であること。
- ②眼科学の問題がその解決目的の中心として認識されており、その解決には多くの他分野の協力が必要であり、膨大な資源（人材、資金）の確保に加えて、研究を安定的に継続するための法的な整備が必要とされること。
- ③その問題解決が社会的に大きな関心となり、社会貢献としてのアピール度が高いこと。

などから、公的な資金をもとにして眼科学研究者が中心となった研究推進プログラムの設置が推奨される。このような取り組みには、これまでも日本における先端的指導的研究機関（大阪大学眼科、京都大学眼科、名古屋大学眼科、理化学研究所神戸、京都府立医科大学眼科など）が多くの成果を世界に発信してきており、研究実績、研究を推進する人材も多く確保できることから成果が期待できる。遺伝子治療、再生医療、人工網膜という先端医療の分野でいうと、

眼という臓器が小さいということが非常に有利であり、他の臨床医学の分科で量的問題が解決できずに困っている間に眼科的治療が先行して応用において実績をあげることにより、臨床医学分野における先端医療の可能性と問題点を解決する良質のモデルとなり他の分野の当該研究に波及効果があると考えられる。この波及効果は日本のトランスレーショナルリサーチの推進力になりうる。対象となる疾患は、他の治療法での代替のできない疾患、病態でありオキュラーサーフェス疾患に対する再生医療、網膜硝子体疾患や緑内障における網膜、視神経神経障害による視力障害に対する神経再生医療や人工視覚である。

### 3) 戦略的眼科学研究を推進するためのシステム構築とその問題点

#### a. 研究の中核となる機関の整備

現在、感覚器研究を専任に行う公的研究機関としては感覚器研究センターがある。ここでは実際の感覚器領域の総合的、体系的、戦略的な研究を行うとともに、関連領域との共同研究の企画、オーガナイズ、研究資金獲得と配分などを行う機関として機能できるように体制整備が必要と考える。

#### b. 次世代を担う若手研究者の継続的な育成

平成16年度から開始された新臨床研修制度導入後、大学病院を中心とした臨床研究へ取り組む若い医師の減少が危惧されている。実際に平成19年度に初期研修終了後、大学病院で、後期研修（専門医教育）を受けるために入局したのは同年研修修了者の半数を割っている。今後、大学病院に対する社会からの要求が優秀な臨床医の育成であることをきわめて限定的に考え、臨床研究、特に基礎医学や関連臨床医学領域との共同での広がりを持つ学際的な研究に従事する人材を確保することは困難になる可能性がある。今後は日本眼科学会、日本学術会議感覚器分科会を中心に戦略的に眼科学研究の将来必要なビジョンを本ロードマップのように策定し、必要な人材の育成に必要な制度設計をする必要があると考えられる。

このためには、

- ①前項に示した感覚器医学研究のためのセンターを強化し、大学院の共同研究施設または総合研究大学院大学に属する研究機関として位置づけられるようにして、研究センターにおける研究により博士の学位が取得できるようなシステムを構築する。
- ②眼科臨床から抽出したテーマを上記の視覚障害の priority によって選択し、重点的な研究を推奨し成果を挙げて社会的にアピールする仕事を継続的に行う。これにより、臨床に即した研究のすばらしさを若い眼科医、眼科を目指す臨床研修医にアピールする。
- ③人材を学会全体で育成するという姿勢を示し臨床研修と学際的な研究とともに含みこむ新しい大学院教育コース（いわゆる臨床大学院コース）を充実し臨床マインドを主としつつも研究マインドをもつ眼科医を多数育成する。

などが考えられる。

#### c. 眼科学研究の社会的なアピール：戦略的広報

一部はこれまでの議論と重なるが、日本における眼科学の臨床レベル、臨床研究レベルは世界をリードしている。さらに、まだ大きな問題が残っておりそ

れの解決のために高度な研究を行っていることを正確に有効に社会に向けてアピールする必要があると考える。このような広報活動を体系的、継続的、戦略的に行う。

#### 4) ロービジョンケアの重要性

全盲患者への視覚リハビリテーションは、社会的支援も含め現状において充分であるかという点で疑問はあるものの、その重要性については広く認識されていると考えてよい。感覚器医療としての眼科医療の中で、眼科医を中心としてこれにかかわる専門家が今後認識を広め取り組むべき重要な領域としてロービジョンケアがある。

##### a. ロービジョンの定義

眼科学的に失明とは光覚なしを意味する。これに対して法的盲すなわち“社会的失明”という基準があり、我が国での厚生労働省の定義では指数弁以下とされている。WHOの失明基準は両眼視矯正視力が0.05未満もしくはそれに相当する視野障害(10度以内)、米国では矯正視力0.1以下である。これらは我が国の身体障害者福祉法の規定する1級と2級に相当する。この法的盲の基準の違いが、我が国の視覚リハビリテーションが盲人を主な対象として発達したのに対して、諸外国では盲を含んだ視覚障害者を広く対象としているという差を生んだ遠因でもある。

一方、視覚障害という用語は示すものは、視力の点からはその程度から失明(盲)と弱視に分けることができる。しかし弱視には斜視弱視などの眼科学的な機能的弱視ないし医学的弱視と社会的弱視があり、医療と教育・福祉の間で混乱が生じている。さらに視覚障害には視野障害というまでもなく、色覚異常、調節障害を含んだ幅広いものが存在する。

ここにロービジョンという共通語の生まれた意義が存在するが、しかしその定義として明確に統一されたものは未だない。定量的な基準は別として、ケアの対象という点からすれば視覚を全く使用していない状態を盲とするのに対し、成長・発達あるいは日常生活・社会生活に何らかの支障を来す視機能または視覚を指すものとすべきであり、日本語訳は“低視力”ではなく“低視覚”とすべきである。

##### b. ロービジョンケアの意義と歴史的経緯

我が国でロービジョンへの積極的な取り組みが始められたのは1960年代と比較的古いが、当初の医療と教育現場や行政との連携は発展することなくむしろ切れてしまっていた。これには視覚障害向けのサービス全般が全盲に傾斜して発展した歴史が影響している。弱視児は障害が軽いという扱いを受け、障害の重い児童生徒より後回しにされる傾向があった。また医学の進歩により盲学校の在籍児童数が減少すると、視覚障害だけでなく複数の障害をもつ児童の割合が増え、盲学校の関心は視覚からそれて知的障害、・情緒障害・重度障害などへ向かった。中途視覚障害の人を対象にしたリハビリテーション施設もまた全盲中心の長期入所型サービスを主体としていた。この結果、ロービジョンへの関心は薄れていった。1990年代後半からロービジョンケアへの関心が再興してきたが、これには高齢者人口の急増に伴い、医療の目的が単に身体の異常状態を治療するだけでなく、QOLの維持・改善への支援にも向けられるように変化して

きたことがもとになっている。視機能が低下や異常があっても、訓練・環境改善の提案・調整を行うことで支援し、かつ機能回復を図るのがロービジョンケアである。そこには眼科医がかかわるべき全人的医療、社会的医療の側面がある。ロービジョンケアは今後の眼科医療における、眼疾患治療と異なるもう一つの軸となるべきものといつてよい。

#### c. 眼科医の役割

従来医療は疾患と機能障害の診断と治療、すなわち“キュア”を担当し、これが原因となって生じる二次的な日常生活や社会生活上の障害、これによって被る社会的不利についての“ケア”は教育・福祉が担当していた。しかし医療と教育・福祉の間の垣根は高く、互いの情報交換はきわめて不十分である。広義のロービジョンケアは機能的障害や能力障害に対するケアにとどまらず、社会的不利まで包括し Quality of Vision の向上を目指す。このようなケアにまで眼科医が関与することは、疾病を背負って生活する個人としての患者に対する医療として本来の姿と捉えるべきである。これまでは疾病に対する手術や薬物による治療方法とその結果ばかりが注目され、やむなく残った視覚障害が生み出す患者の社会的障害や不利には眼を向けることは少なかった。視覚的不自由についての患者の訴えに初めて接する立場にあり、症状からそれを想像、理解し科学的にこれを評価、解析できる眼科医こそが、患者との信頼関係を構築しつつ自然にロービジョンケアの導入開始にかかわるべきである。単に視覚障害者として教育・福祉へ紹介するにとどめず、疾病や障害の受容に対するケアにかかわり、患者が時間的に無駄なく、社会的・教育的リハビリテーションに早く辿りつけるように支援しなくてはならない。

ただし眼科医だけではロービジョンケアは決してできない。非医師専門家とチームでケアにあたり、情報連携にとどまらず行動連携を構築、発展させることで、障害をかかえた患者の Quality of Life の向上まで進めていくことが可能となる。

#### d. ロービジョンケアと社会

疾病とこれによる障害は患者個人の問題だけでなく、社会的不利益にまで及ぶものと考えられている。このような不利益を軽減し、障害をかかえる人もできる限り自然に生活のできるバリアフリーの社会構築ができてこそ、真に豊かな社会といえるだろう。そのためには医学的側面だけでなく患者の希望、行政、福祉など多角的側面から患者に有利となるような広い意味でのケアを考えなくてはならない。

障害を持つ人との豊かな共生社会を築くための社会インフラ整備を急ぐ一方、その考え方を根付かせるために、医療のみならず学会、行政、社会への発信に関して議論を進めていく必要がある。

## 2. 聴覚・平衡障害編

### 1) 背景および目的

我が国の少子高齢化は耳鼻咽喉科領域にもこれまでにない激変をもたらしつつある。

小児の難聴は新生児聴覚スクリーニングがまだ部分的にしか実施されてお

らず、旧態依然たる地域が少なくない。そのために本来、高いレベルの聴覚と言語力を獲得できるはずのものができないでいる。人工内耳手術に対して多くのろう学校では無関心を粧っているため医学の進歩を享受できていない、先天聾の幼小児も少なくない。ワクチン接種が導入されていないために髄膜炎による中途失聴も相変わらず出現している。風疹はワクチンがあるが母体感染による難聴児も少数ながら出現している。サイトメガロウイルスによる難聴に現在のところワクチンが開発されていないために、予防のしようがない状況である。

加齢による難聴は必然的なものであるがその程度はさまざまで、なぜ人によって差が生じるのか分かっていない。補聴器も次々新たな発想のデジタル型補聴器が開発され、世界的メーカーから発売されるが、価格は高く高齢者には手が出ないことが多い。

両側聴神経腫瘍による聾に対する脳幹インプラントは好成績を示すことが分かってきた。しかし国内では10例以下の経験しかない。患者は少なくなく、QOL向上のためにルーチンの医療にすべく取り組むことが焦眉の急である。

以上、代表的な問題を示したが、単に医療だけではなく、教育、経済、社会、倫理、人権などと絡みあった解決すべき問題の多いのが“難聴”の特徴である。今後の10年の基本戦略は、これまでの歴史の上に立脚した新しい時代作りのための挑戦を意味することになる。

## 2) 機能面からの基礎研究のあり方

難聴の機能面の向上のためには工学的技術開発が必要である。例えば、気導補聴器が役に立たない両側外耳道閉鎖、あるいは感染のある耳では骨導補聴器が便利である。しかし、現在使われている骨導補聴器は周波数特性も音質もよくない。気導補聴器はデジタル化し大きな進歩を示しているが、使用する人口の少ない骨導補聴器はこの何十年もコンセプトも技術も進歩が少ない。少数の患者のための医療と技術を進歩させることも我々の責務であろう。

補聴器のデジタル化が進歩ではあるが、医療そのものも進歩させなければならない。失聴に対する人工内耳埋め込み術は画期的な成果をあげている。しかし、先天聾の人工内耳手術での長期フォローアップでは、聴覚と発声・発語は良好であるが、構文力のような言語力の成長が遅れがちであることが気づかれるようになった。これは人工内耳の性能や療育方法や脳の可塑性の影響によるものと考えられる。NFⅡでは左右の聴神経に生じた神経線維腫により蝸牛神経も前庭神経も障害され、聴力と平衡機能が障害される。失われた聴力に対しては聴覚脳幹インプラントが実用化されている。ただし、それによって保たれる聴覚はシングルチャネル人工内耳程度ではあるが有用である。平衡障害については頭位めまい症に対する耳石置換法によるリハビリテーションがこの10年間大きな進歩を示した。今後の10年は予防法の確立と、障害が重度である場合は人工前庭器の開発が待たれる。

このように現在の医療と技術によって患者のQOLを健康な人に大幅に近づけたが、まだ大きなギャップがあり、機能面を向上させるため研究が期待される。それには大学・研究機関と産業界がもっともっと共同で研究開発を行うことが必要になる。

## 3) 分子生物学的研究の推進



近年の分子遺伝子学的研究で次々と難聴の遺伝子が発見されている。コルチ器の構造の細部障害別の難聴の遺伝子が分かってくるにつれ、より問題が複雑であることが分かってきた。例えば、先天性難聴の遺伝子異常はコネキシン 26, ミトコンドリア 1555, PDS などが多いことが分かってきたが、予防と遺伝子治療に結びつける方向はまだ未確立である。逆に米国のろう者の間には、難聴遺伝子異常のもの同士が結婚して、難聴児を産み Deaf Culture を維持しようという動きがあり、これも医学の進歩を活かしたもので皮肉といわざるをえない。

この 10 年は DNA を中心とする分子遺伝学的研究が発展したが、次の 10 年はプロテオミクスが新たに発展する見込みである。そこに注目されるのは側頭骨病理標本である。連続切片を作製する際、10 枚に 1 枚しか染色しておらず、他の 9 枚は無染色のまま保存されている。これを利用して難聴やめまい・平衡障害の原因を蛋白質のレベルで解明することができるであろう。

#### 4) 探索医療としての視点

基礎的な発見を診断・治療につなげる探索医療は、これまで日本では遅れていた分野である。統計学者、コーディネーター、評価委員会などの組織を全国規模で立ち上げて、日本人に対して有効な、感覚器障害の治療法を根拠に基づいて行う必要がある。中途失聴者の会、人工内耳の患者の会、先天性難聴児を持つ親の会など、いずれも現在のところ学会は関与していない。聴覚障害者ネットワーク作りを応援し、かつ聴覚障害の研究の進歩の情報を伝えるとともに、患者からの要望を聞くシステム作りを行う。

感覚器障害の基礎的な発見を実際の医療に結びつける試みは、再生医療や人工感覚器開発研究などで試みられているが、まだ萌芽状態であり、基礎研究者との連携を密にして強力に推進する必要がある。推進のためには「産官学+患の連携」すなわち、産学、行政、大学、研究機関だけでなく患者団体との交流も重要となろう。

#### 5) 統計学的研究の重要性

本邦の感覚器障害の臨床疫学的研究は全国的なデータが乏しい。例外的にメニエール病については富山県における臨床疫学的な研究があるが、今後前向きな研究を計画し、データを得、予防や診療や医療経済に役に立てるようになる必要がある。そのためには個々の大学病院独自ではなく、ネットワークを作り、少数側から多数側の統計学的研究を行い、特に米国に比肩されるようなレベルに高めることが重要である。

#### 6) 診療ガイドラインの作成を進める

日本耳鼻咽喉科学会のガイドライン委員会は、関連する学会の作成する診療ガイドラインが一定基準に沿うように、平成 16 年「診療ガイドライン作成の手引」を発刊し、参考にするようお願いしている。これまで「小児急性中耳炎のガイドライン」が完成し、刊行されている。現在各種の聴覚障害、ならびにめまい平衡障害に関するガイドラインの作成準備中である。

#### 7) リハビリテーションの重要性

##### a. 聴覚障害のリハビリテーション・ハビリテーション

先天性高度難聴に対するものと、後天性高度難聴に対するものでは、全くその意味や内容が異なる。先天性の高度障害に対しては、残存聴力を最大限に活

かしたり、聴覚を新たに獲得したり、それにより言語体系を創造するためのリハビリテーションやハビリテーションが必要である。先天性高度難聴では、言語獲得時に、その主たる入力元である聴覚情報がほとんど、あるいは全くないために言語の獲得に大きな支障が生じる。人の思考過程や他の人とのコミュニケーション手段として、言語はきわめて重要な役割を果たしていることは周知のことである。したがって、先天性高度難聴者には早期に言語獲得のための策を講じなければならない。

残存聴力があり、それを活用することができる場合には、補聴器を用いることによって言語発達遅滞を少しでも解消するためのリハビリテーションやハビリテーションを行う。その手段としては、残存聴力と主として視覚を用いた方法が最も広く行われている。残存聴力があっても、音信号のみで音声信号として捕らえることが不可能な場合や、ほとんど聴力がない場合には、その診断を生後1年程度までに行い、早期に人工内耳手術を施行して、言語獲得のためのハビリテーションを行う。人工内耳を通した言語の獲得の教育であり、これによって少し以前までは不可能とされていた先天性高度難聴に対する言語獲得というハビリテーションが可能となった。今後、手術法の改良と内耳へ挿入する電極や、音声信号をその電極に伝えるためのプロセッサ（ソフトウェア）の改良・進歩が期待されている。

一方、後天性高度難聴者へは、補聴器や人工内耳を用いたリハビリテーションが積極的に行われるようになってきた。人工内耳の適応者は、薬物中毒による難聴、髄膜炎後の難聴、慢性中耳炎の内耳波及などによる高度感音難聴者が多い。しかし、中等度難聴に対する補聴器の普及は欧米に比して低率なのが現状である。その主たる原因は、難聴による障害よりも補聴器を装着することへの抵抗が強いためであり、補聴器装着すなわち老人と思われることが原因になっている。難聴によるコミュニケーション障害がいかに日常生活に影響し、社会からの孤立を加速してしまうことに対する認識が薄いためである。加齢とともに難聴が進行することは、人による差は大きいにしても、現状ではこれは避けられない事実である。抗加齢の研究は一方で進めなければならないが、現状に対する対応も同時に大切なことである。後天性難聴者、特に最も人数の多い加齢による難聴に対する補聴器を用いたリハビリテーションは、最も重要な感覚器障害克服のための戦略の一つである。また、補聴器の装着は、医師の正しい診断の上に則ったものでないと決して良い結果を生まない。日本耳鼻咽喉科学会に認定している、補聴器相談医への受診が必要である。

社会に向け、感覚器障害の恐ろしさを早急に認識してもらうための活動が大切になっている。

#### b. 前庭覚障害のリハビリテーション

前庭覚障害のリハビリテーションについては、比較的急性期障害に対する方法が行われているのが現状である。例えば、前庭神経炎などで一側前庭覚が急激に損なわれた場合、如何に早急に社会復帰させるかという点にその主眼が置かれている。一方で、加齢による平衡覚障害に対するリハビリテーションについては、全く注意が払われていないのが現状である。そもそも、加齢による平衡障害の実態が明らかにされていない。そのわけは、加齢による平衡覚障害は、

他の障害，例えば加齢による筋力の低下など，いわゆる年のせいと片付けられているため思われる。加齢による平衡障害の実態を明らかにし，これに対するリハビリテーションの方法を確立して施行することが，今後，強く求められる。

c. その他のリハビリテーション

感覚器障害にリハビリテーションとして，主として聴覚，次いで平衡覚について述べた。感覚器には味覚や嗅覚もあるが，これらの障害について直接的なリハビリテーションはほとんど行われていない。しかし，味覚に関係のある嚥下（飲み込み）に関するリハビリテーションは，生活の質を高めるためにも積極的に行われなければならない。現在，耳鼻咽喉科医が主体となって，そのリハビリテーションに関する取り組みが進められているところである。また，高度難聴と直接的に関係のある言語障害に対するリハビリテーションも，耳鼻咽喉科医を中心に言語聴覚士も加わって積極的に行われている。特に，先天性高度難聴者は，人工内耳手術により新しい聴覚を得，それを通して新しい言語を獲得する作業が必要になるため，（リ）ハビリテーションなくして言語獲得は不可能である。今後，この方面のリハビリテーションは一層の発展が望まれている。

## VI. 感覚器医学の卒前教育と専門医教育について

平成 16 年 4 月より新医師臨床研修制度が施行され、原則として、医師国家試験合格後の 2 年間のあいだに、厚生労働省が定める卒後初期臨床研修を修了することが義務付けられるようになった。したがって、眼科や耳鼻咽喉科（感覚器医学）を目指す医師は、卒後後期臨床研修の一環として卒後 3 年目から研修を開始することとなった。一方、米国では、現在は医学部卒業とともに、専門医教育を受けられるようになっている。この背景には、米国の場合、学部教育が臨床中心に変わり、問題解決能力を育成し、クリニカルクラークシップで、我が国の研修医に匹敵する臨床技能を身につけ、卒業の時点ですぐに役に立つようになっていることによる。我が国でも問題解決型教育やクリニカルクラークシップという卒前臨床教育が少しずつ普及しつつあり、始まったばかりの新医師臨床研修制度は数年後に再評価されることになる。数多くの臨床科は、再評価の時点で、今少し早く専門医教育が開始できるようになることを願っている。“鉄は熱いうちに打て”という言葉は、専門医教育にも当てはまり、卒後 3 年目からでは遅すぎるとの懸念があるからである。

さて、このような卒後医師臨床研修制度を取り巻く環境の中で、日本眼科学会は「眼科医トレーニング」「資格認定と施設許可」などの戦略企画会議を立ち上げ、眼科専門医志向者へ提供する充実した臨床教育プランを練り上げつつある。「眼科医トレーニング」委員会が掲げる目的は、「日本における上質な眼科医療を担保し国民の目の健康保持に寄与するため、一定数の眼科専門医志向者を確保するとともに、志向者の研修教育システム、環境を向上させることを目指し、この改革が、他領域の医療の範となるべく、一般社会ならびに政府機関の認知を得るように努めること」である。「資格認定と施設許可」委員会が掲げる目的は「より質の高い診療能力を有する眼科医を育成するために、専門医認定試験の受験資格、試験の方法、研修施設の認定方法を改善する。さらに、専門医を取得する利点を明確にして、相応の専門医数を確保するとともに、資格更新制度により、質の高い診療能力を維持し、眼に関する良質で安全な医療を提供することを目指す」である。一方、日本耳鼻咽喉科学会においても、理事会を軸に、専門医制度委員会、学術委員会が①専門医教育を受ける motivation あるいは incentive（報酬）、②専門医の将来、③専門医教育の教育カリキュラム、④専門医試験の現状（試験方法や合格率）、⑤専門医の更新期間と方法、⑥必要な専門医数などにつき常に現状に即して前向きな対応をしている。例えば平成 19 年度からは日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会に医学部学生、初期研修医の無料参加を認め耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の魅力をアピールしている。早速平成 19 年 5 月金沢市において開催された第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会において実施した。専門医講習会、夏期講習会の参加対象、プログラム、評価方法などについても積極的な再検討を行っている。このような感覚器医学にかかわる戦略企画会議での討議を踏まえながら、感覚器医学における卒前教育と卒後専門医教育に関する現時点での中期および長期目標をここに掲げる。

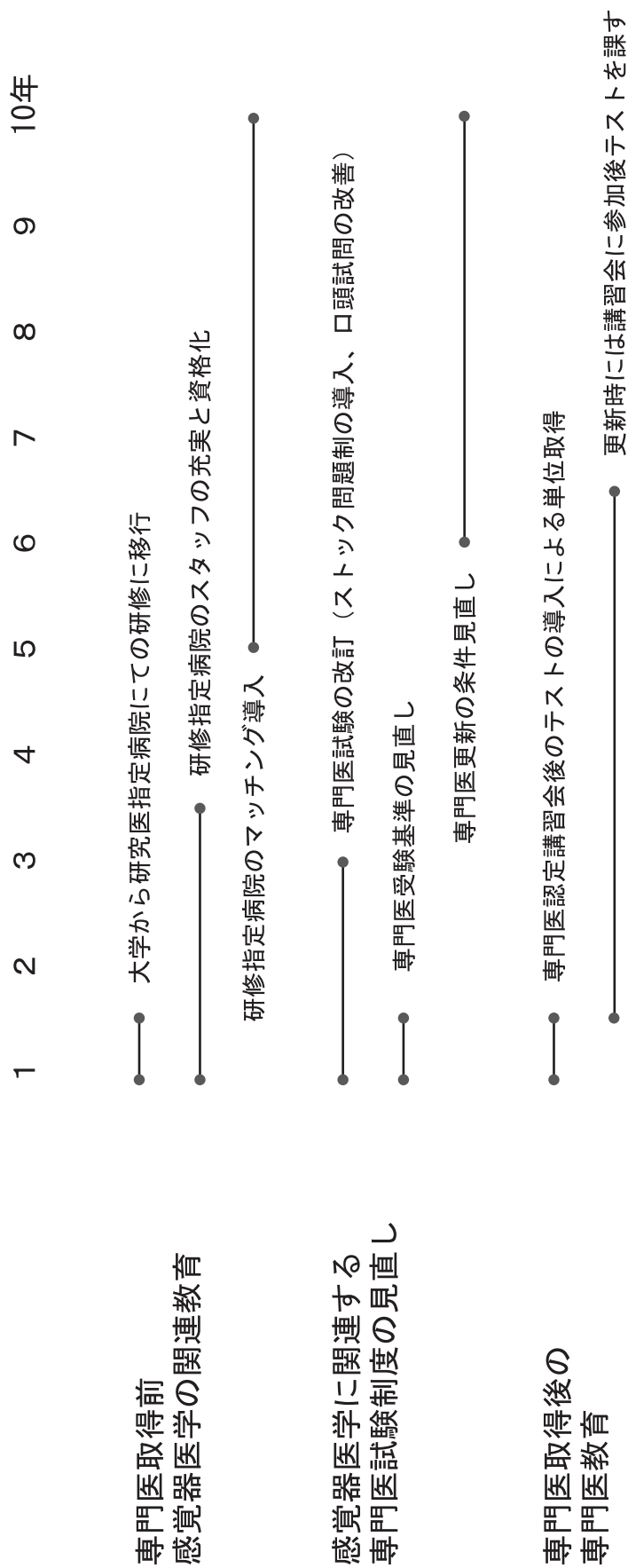


図30 感覚器専門医教育改革のロードマップ

## 1. 専門医取得前感覚器医学教育

卒後初期臨床研修の2年目は選択であり、数か月～8か月間の間、眼科・耳鼻咽喉科（感覚器医学）を選択することが可能である。このために臨床研修病院ならびに臨床研修協力病院では、眼科・耳鼻咽喉科研修を選択科として支援することになる。眼科専門医志向者は、その後の後期臨床研修4年間の眼科研修を経て専門医受験資格を得るが、その際、後期研修4年間のうちの当初2年間において、眼科専門医制度委員会が認定した眼科研修プログラム施行施設で1年間以上の研修を行うことが平成19年4月から義務付けられた。眼科研修プログラム施行施設には眼科専門医が6名以上常勤していることが必須要件とされている。これは眼科研修教育プログラムの質の向上と全国的な標準化を図るためである。耳鼻咽喉科・頭頸部外科においては“感覚器のエキスパート”，“豊富なサブスペシャリティ”を副題とした「耳鼻咽喉科医を目指そう」という小冊子を既に作成し、医学部学生，初期研修医を中心に配布し全国的な耳鼻咽喉科・頭頸部外科医のマンパワーアップの一助にしている。今後は、感覚器医学の専門医志向者向けプログラムを充実させ標準化させるという中期目標達成のために、①感覚器医学研修医ガイドラインにおける初期必修習得項目の実地トレーニング項目の決定，②感覚器医学専門医志向者の到達度および研修施設の評価方法の検討，③感覚器医学専門医志向者のための学会における教育プログラムの検討，④感覚器医学専門医志向者の指導者側プログラムの作成，⑤女性医師，病欠者の研修への対応策の設定，⑥サブスペシャリティ志向への対応，などが検討される。現在の卒後臨床研修のマッチング導入が少なからず感覚器医学専門医志向者に対して影響するものと推定され，初期臨床研修期間における学会主導の適切なガイダンスが必要とされ，課題となっている（図30）。なお，大学院と感覚器医学専門医志向制度の整理，博士号取得を積極的に支援するシステムの構築，clinician scientist 制度などの新システムの検討などを通して，感覚器医学専門医志向者の研究への意欲を活性化させる方法を模索中である。

## 2. 専門医試験制度の見直し

### 1) 背景

学会認定の専門医が，社会に対して信頼するに足る十分な質を有していることを担保することはきわめて大切なことである。厚生労働省による専門医の広告の実施もその流れの1つとして認識できる。また，中間法人日本専門医認定制機構（現・社団法人日本専門医制評価・認定機構）による各学会の専門医に対するアンケート調査や，その結果に関する各学会へのフィードバックもその1つである。これらの流れを受け，また厚生労働省の専門医広告で求められている外形基準だけではなく，感覚器疾患の医療にかかわる日本眼科学会と日本耳鼻咽喉科学会とは専門医の質をより一層向上させ，より社会への貢献を高めるために専門医制度の全体の見直しを行う。このことは，現在我が国で行われている自由標榜科性を廃止し，専門医教育（研修）を受けた者のみが専門領域の診療（検査，処置，手術）を行うように改革することへとつながり，医療の質を高め，それを維持するために必要不可欠である。さらに具体性のある研修内

容の評価法を検討中である。

## 2) 専門医試験の改訂

新医師臨床研修制度が開始され、それ以前には 5 年間で行われてきた専門医研修（一般臨床研修も含む）が、新医師臨床研修で行われる 2 年間の初期臨床研修に加えて 4 年間の後期専門領域研修が求められるようになった。これにつれて、眼科も耳鼻咽喉科も専門領域研修にかかわる教育目標の変更や改訂が行われ、また専門医試験の内容や方法についても検討されている。眼科では、現在の専門医試験合格率は約 70%となっている。眼科学会では口頭試問の存続の是非と改善を検討しており、耳鼻咽喉科学会では従来の記述式問題に加えて、より客観的な多肢選択問題（MCQ）を昨年から導入した。一昨年は 70 題であったが、昨年度からは 90 題と問題数を増やした。今後は、実技試験の導入などについても検討し、10 年以内の実行を目指したい。

## 3) 専門医受験資格の見直し

日本眼科学会では、平成 19 年 4 月より、眼科専門医志向者の受験資格をさらに高めるため、全国 91 の眼科研修プログラム施行施設での研修の義務化という高いハードル課した。このことにより、臨床で必須とされる実技能力を高められると考えている。具体的な見直しとしては、臨床研修実績において研修目標に上げられた、主たる手術、処置、検査について、実施数について再検討する。学会発表、原著、症例報告などの見直しも行い、国際化を鑑み、英文原著や海外発表を受験資格としてどのように扱うかについて検討する。また、受験資格の審査を、研修記録簿等の自己申告だけによるか、手術などについては実地審査を取り入れるかなどについても 10 年以内に結論を出す予定である。

## 4) 専門医更新条件の見直し

日本耳鼻咽喉科学会では研修記録簿の全面的改正を行い、専門領域研修の目標や内容などを見直し、専門医にとって必要最小限の「経験すべき検査」と「自ら執刀すべき手術」の項目を新たに設けた。

専門医制度の単位認定事業のうち各種講習会などでは、終了時に簡単なテストを義務付けるなどの工夫が必要である。全国的規模の学会では従来どおりとし、教育講演、スキルトランスファーなどに参加しテストを受けた者に対しては新たに単位を与えることを検討していく。また、知識や技術の講習を企画し、その出席単位を高く設定する。更新申請に当たっては、上記の諸点以外に専門医としての社会貢献についても報告させ、その面からの評価を加味することを目指す。最終的には、更新における試験導入の是非を検討する。

## 5) 専門医研修施設基準の見直し

専門医研修施設では、専門医志向の医師が十分に研修目標に沿った研修ができるかどうかを主眼とした基準を明確にするために、その見直しを行う。すなわち、指導に十分な医師数、他科との連携体制、関連施設の基準、研修対象の症例内容と症例数の明示などである。実際、日本眼科学会では厳しい基準で眼科研修プログラム施行施設を定め、平成 19 年度から試行している。その結果を踏まえて、再度検討する必要があるが、最終的にはこの制度を 4 年間に適用するシステムを構築する。

## 6) 専門医指導責任者の基準の見直し

指導責任者は専門医がそれに当たっているのが現状である。指導責任者の資格認定基準を明確にすることと同時に、その資格認定制度を定めることが必要となる。日本眼科学会では平成 20 年度から新しく指導医認定制度を創設し、各研修施設において指導医として登録される専門医の認定を開始した。今後は指導医の認定を受けた者の資格更新条件の検討、指導医研修会の実現が課題である。

#### 7) 専門医教育プログラムの見直し

専門医制度総体としての専門医教育目標の見直しと同時に、各専門医研修施設で教育プログラムを明確にするための作業を支援するための体制作りを検討する。また、学会主催のプログラム作成ワークショップなどの開催を定着させる。

### 3. 卒前教育

各大学医学部における感覚器医学卒前教育の質を向上させること、また標準化を図ることは必須であり、教育方法と教材の標準化を目指している。実際、前述の日本眼科学会戦略会議では、卒前教育、ポリクリ教材などの一部標準化、インターネットによる配信を検討している。このことを実現するためには、各大学のコアカリキュラム作成委員との合同作業が必要である。また、感覚器医学の魅力を広報できる素材作成にも取り組む。



## VII. 10年後以降のロードマップはどのようなのか

### 1. 視覚

時代とともに医療とそのニーズは移り変わる。この10年で我が国における視覚器医療は高度な進歩を遂げることは疑いの余地がない。これまで治らなかった病態が解明され、治療が進歩し、それゆえに生産的な視力を永く保てるようになる。一方で、現存する視機能低下をもたらす病態が10年後にすべて解決されているわけでも決してない。既に失われた視機能を再生医療で取り戻せるような、一種夢のような状況には10年後にはならないと思われる。つまり「治る病態」と「治らない病態」の二極化が現在にもまして明確になっているであろう。また団塊の世代が長寿を享受する中で、quality of vision への関心は否が応でも高まるはずである。その世代を支えるワーキング世代の負担増は必至で、それゆえ視覚医療に対する医療経済的な締め付けはさらに厳しくなる。「十分なqualityを安く目に見える形で提供する」ためのいっそうの工夫が必要である。

「治る病態」に対しては、さらに quality of vision を上げるための早期発見・早期治療が求められよう。手術先行の現状の眼科医療は見直しを余儀なくされるとともに、予防治療が医療経済的に有利であるため、疫学的研究や予防医学推進に多くの公的資金が注入されることが予想される。糖尿病網膜症や緑内障などの予防的治療への認識の高まりと、神経障害予防を念頭に置いた治療薬開発の競争が行われるであろう。

一方で「治らない病態」や既に低下した視機能をサポートする人工視覚などの工学的デバイスの開発の重要性がクローズアップされているであろう。また、たとえ視覚障害者でも通常に近い社会生活を送れるよう、社会的なリハビリテーションおよびサポート体勢に関心が集まっている。これはとりもなおさず視覚障害者が健常者と同等の社会的生産が可能となり、またそれを社会から求められる時代が到来することであり、大変喜ばしいことである。10年後のロードマップには視覚補助デバイスの画期的な進歩を踏まえた機械工学系科学者とのコラボレーションや、リハビリテーション、社会基盤整理のための項目が多数みられることであろう。

10年後には中国・韓国はじめアジアの国々との連携が強まり、グローバルな医師・医療スタッフそして患者の動きが加速する。また発展途上地域への人的・技術的・経済的サポートが現状よりも増えると予想される。視覚医療における我が国の国際的な役割はさらに上昇する。この中で我が国だけにとどまらぬ、国際的な視野での視覚障害撲滅への責任が明確にされ、それがロードマップに組み込まれることになるだろう。

### 2. 聴覚・平衡覚

10年以降のロードマップがどのようなのかは、今回のロードマップがどの程度達成されるかに掛かっている。日本学術会議感覚器分科会の役割は大きいですが、同時に行政と国民・社会の感覚器障害に対する認識や、それを克服しようとする意識が大きく関与する。10年以降は、日本の人口構成も社会情勢も現在とは

大きく変化している可能性がある。人口は、予測されているように減少が始まると同時に、超高齢化が進行する。したがって、加齢による感覚器障害は現在以上に深刻なものになる。これを、乗り越えることは、単に暦年齢の高い人口層の増加から、社会貢献の可能な高齢人口層の増加への大きな推進力になることが予測される。同時に、少子化の進む中、感覚器障害を持って生まれてきた子供達に、それを克服するための感覚器ハビリ・リハビリテーションを早期に行い、一般社会において一層活躍できるようにすることは、広く社会的な意味でより重要性が増すものと思われる。

聴覚障害の克服手段の一つとしての補聴器や人工内耳などは、医療工学の発展によって、おそらく長足の進歩を遂げるものと思われる。現在、主流になってきているデジタル補聴器の後にはどのような補聴器が開発され、感音難聴者により効果的に適合できるようになっているだろうか。この進歩によって、難聴によるコミュニケーション障害を主体とする高齢者の閉じこもりが減少し、社会貢献の可能な高齢者人口が確実に増加すると思われる。また、両側聴神経障害による難聴に対する脳幹インプラントや大脳インプラントの改良により、さらに多くの中途失聴者への恩恵がもたらされるものと思われる。一方、先天性難聴に対する人工内耳は、そのハード部分とソフト部分（プロセッサ）の改良により、より若年者への植え込みが可能になる。現在は、1歳半以降を大体の植え込み年齢としているが、単にことばの獲得のみでなく文章の組み立てなどを考慮したプロセッサなどの開発により、より若年者への植え込みが進むものと思われる。

一方、両側前庭機能廃絶者への人工前庭器の開発が進み、これを装着した人の増加により、そのフィードバックが得られるようになり、新たな段階の人工前庭器開発へと進むことになると思われる。