

原 著

酸化ストレス度および抗酸化力測定による 突発性難聴の予後推測

獨協医科大学越谷病院 耳鼻咽喉科

大出 茂典

要 旨 突発性難聴は原因不明の疾患である。近年活性酸素はさまざまな疾患や老化と関係があることがわかってきている。活性酸素そのものは短い寿命と高い反応性のために生体内の状態を測定するのは極めて困難であったがFree Radical Analytical System 4は活性酸素より生じた血中ヒドロペルオキシド濃度 (d-ROMs test) を簡便に測定することができ、同時に抗酸化力 (活性酸素・フリーラジカル除去能, BAP test) も測定できる。突発性難聴患者群は対照群と比較して血清の酸化ストレス度が上昇または抗酸化力が低下しているか検索した。さらにステロイドとPGE₁点滴治療1週間後の値 (d-ROMs 値, BAP 値) から突発性難聴の予後が推測できるか検証した。初診時結果, 突発性難聴群は対照群と比較してd-ROMs 値が高値 ($p < 0.05$) でBAP 値が低値を示した ($p < 0.01$)。d-ROMs 値はステロイドとPGE₁の点滴治療1週間後に初診時と比べ有意に低下した ($p < 0.01$)。治療1週間後の血液状態の改善は最終的な聴力治療と有意な相関が認められた ($p < 0.05$)。突発性難聴患者は活性酸素と関連があり, ステロイドとPGE₁の点滴治療1週間後のスコア改善度は予後推測に有用であると考えられた。

Key Words : 活性酸素, 酸化ストレス, 抗酸化力, 突発性難聴, 予後推測

緒 言

近年活性酸素やフリーラジカルが老化や疾患と関係する事が明らかになってきた¹⁾。過剰に発生した障害因子としての活性酸素が様々な疾患に関わっていると考えられる。全身疾患では生活習慣病といわれる動脈硬化, 糖尿病, 肥満, 高血圧, 梗塞性疾患 (心筋梗塞, 脳梗塞など), 痛などで酸化ストレスが亢進していると報告されている²⁾。内耳障害においてもフリーラジカルが関与しており^{3,4)}、感染, 耳毒性薬剤, 騒音などの内耳障害性刺激によりコルチ器有毛細胞や血管条でフリーラジカルが発生することが報告されている^{5~8)}。突発性難聴の発症原因については諸説が提唱されているがいまだに不明である。しかし, 突発性難聴は内耳障害であるため活性酸素やフリーラジカルが何らかの関与をしていることが考えられる。ところが今まで活性酸素そのものは短い寿命と

高い反応性のために生体内の状態を測定することが極めて困難であった。イタリア製活性酸素・フリーラジカル自動分析装置であるFree Radical Analytical System 4 (Wismerll社製) (以下FRAS4) は活性酸素により生じた血中ヒドロペルオキシド濃度を測定し, 酸化ストレス度測定 (Reactive Oxygen Metabolites Test) (以下d-ROMs test) を簡便に行うシステムである^{9~11)}。このシステムは活性酸素・フリーラジカル除去能である抗酸化力測定 (Biological Antioxidant Potential Test) (以下BAP test) も同時に施行できる。今回われわれはこのシステムを用いて突発性難聴患者に対する活性酸素およびフリーラジカルの関与を検討した。FRAS4による検討項目は以下の3点である。①正常者と突発性難聴患者のd-ROMs 値とBAP 値を比較検討し突発性難聴発症と活性酸素の関係を検討した。②突発性難聴患者の治療前と治療1週間後, 治療1ヶ月後の血中d-ROMs 値とBAP 値を測定し, 経時的变化の比較検討をおこなった。③突発性難聴患者の血中d-ROMs とBAP 値を治療前と治療1週間後に測定し, 1週間後のスコア改善度が予後推測の指標になるかを検討した。

平成22年1月18日受付, 平成22年3月29日受理
別刷請求先: 大出茂典

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 耳鼻咽喉科

表 1

症例	年齢	性	患側	初診時病日	聴力型	初診時聴力	治療法	予後検討症例
1	54	女	左	1	水平	88	点滴PG	
2	71	男	左	2	聾	96	点滴PG	
3	80	女	左	2	高音	60	点滴PG	
4	63	男	左	4	谷型	72	点滴PG	
5	39	男	右	4	水平	86	点滴PG	
6	71	女	左	7	高音	54	点滴PG	
7	57	女	左	5	谷型	62	点滴ステ	
8	45	女	左	2	聾	95	点滴	
9	65	女	右	2	聾	95	点滴	○
10	59	女	左	3	低音	39	点滴	○
11	71	女	右	3	聾	97	点滴	○
12	39	男	左	4	水平	64	点滴	○
13	13	女	左	4	高音	79	点滴	○
14	54	女	右	4	谷型	57	点滴	
15	60	女	左	4	水平	55	点滴	
16	24	女	右	5	水平	77	点滴	○
17	23	男	右	5	水平	64	点滴	○
18	32	男	左	5	低音	25	点滴	○
19	72	女	左	5	聾	96	点滴	○
20	70	女	左	5	水平	49	点滴	○
21	37	男	右	5	水平	47	点滴	○
22	75	男	左	6	水平	77	点滴	○
23	53	女	右	6	高音	38	点滴	○
24	45	女	右	6	低音	47	点滴	○
25	66	女	左	6	聾	106	点滴	○
26	18	女	右	6	水平	56	点滴	○
27	16	男	右	6	聾	104	点滴	
28	66	女	右	6	聾	106	点滴	○
29	58	女	左	6	水平	71	点滴	○
30	68	男	左	8	聾	106	点滴	○
31	21	男	左	8	聾	97	点滴	○
32	81	女	左	8	水平	53	点滴	○
33	57	女	右	8	低音	28	点滴	○
34	62	女	左	8	水平	52	点滴	○
35	55	女	右	8	高音	69	点滴	○
36	58	男	左	10	水平	66	点滴	○
37	73	男	左	11	聾	101	点滴	○
38	53	男	右	11	聾	106	点滴	○
39	64	女	右	11	聾	106	点滴	○
40	67	女	左	13	山型	53	点滴	○
41	75	女	左	14	山型	39	点滴	○
42	56	女	左	19	水平	57	点滴	○
43	51	女	右	28	低音	18	点滴	○
44	78	男	左	2	高音	62	内服ビタミン	
45	59	男	右	5	水平	86	内服ステ	
46	52	女	左	9	高音	40	内服ステ	
47	39	男	左	14	高音	39	内服ステ	
48	51	女	左	2	低音	39	なし	

点滴PGはPGE₁の点滴とATP製剤内服とビタミンB₁₂内服したもの。

点滴ステはステロイドの点滴とATP製剤内服とビタミンB₁₂内服したもの。

点滴はPGE₁の点滴とステロイドの点滴とATP製剤内服とビタミンB₁₂内服したもの。

内服ビタミンはATP製剤内服とビタミンB₁₂内服したもの。

内服ステはステロイド内服とATP製剤内服とビタミンB₁₂内服したもの。

点滴に脱落症例があり予後検討症例は32例となった。

方 法

平成18年7月から平成20年4月までの突発性難聴患者48例(男性31例, 女性17例)(13~80歳, 平均54.5歳)について検討した. 発症から1ヶ月が経過したものと他院にて既にステロイド加療を受けた症例は除外した(表1). 対照群はボランティアで集まった正常者45例(男性30例, 女性15例)(24~90歳, 平均48.6歳)で過去に急性感音難聴に罹患している患者, 現在健康に不安を持っている者および現在特定疾患で通院している者は正常者から除外した. また2群とも活性酸素の影響をうける動脈硬化, 糖尿病, 高血圧, 心筋梗塞, 脳梗塞などの全身疾患は除外した. 酸化ストレス度測定に際して倫理委員会の承認と患者からは文書による同意を得た上で採血は指先から行った. 聴力型は高音型(高音漸傾型と高音急墜型)8例, 水平型16例, 谷型3例, 低音障害型6例, 山型2例, 聾型13例であった. 点滴加療を行った43例のうちステロイドとPGE₁を併用したものは32例でこれらを点滴加療群とし予後の検討を行った. 点滴加療群(32例)は全例コハク酸ヒドロコルチゾンとPGE₁の併用を行い, コハク酸ヒドロコルチゾンは300mgより開始し, 1週間かけて漸減した. ビタミンB₁₂, ATP製剤内服は治療開始から治癒または聴力固定まで継続した. 酸化ストレス度および抗酸化力測定はFRAS4を使用し来院時, 治療開始1週間後, 1ヶ月後に血中d-ROMs値とBAP値を測定した. d-ROMsテストの測定原理は20 μ lの全血より血中ヒドロキシペルオキシド濃度をクロモゲン呈色反応で定量的に測定することによって生体内のフリーラジカル量を推測するもので, d-ROMsテストの単位はU.CARR(ユニット・カール)とされる. 欧州にて約7000人のサンプリングの結果から測定数値が300 U.CARR以下なら正常, それ以上の数値では酸化ストレス度が高い状態を示すとしている^{10,12}. BAPテストの測定原理について述べる. 三価鉄塩FeCl₃は, ある特定のチオシアン酸塩誘導物を含む無色の溶液に溶解すると三価鉄Fe³⁺イオンの機能として赤くなるが, 血漿を添加すると血漿中の抗酸化物質の作用で二価鉄Fe²⁺イオンに還元され脱色される. 色の変化を光度計で測定し, 血漿の抗酸化力を評価する方法で10 μ lの血漿または血清を採取するために指先から100~150 μ l採血する. BAPテストの単位は μ mol/lで2200 μ mol/l以上なら正常, それ以下の数値では抗酸化力すなわち活性酸素除去能が低い状態を示している. またFRAS MATRIXを用いてABCD4つのゾーン別に分類し検討を行った. d-ROMsが300 U.CARR以下でBAPが2200 μ mol/l以上のものをA, d-ROMsが300 U.CARR以上でBAPが2200

表2 d-ROMsとBAPの解釈 (FRAS MATRIX)

		BAP		
		Aゾーン	Bゾーン	
2200			d-ROMs	
			Cゾーン	Dゾーン
				300

Aゾーン: 酸化ストレス度(正常) 抗酸化力(正常) 最適な状態.

Bゾーン: 酸化ストレス度(高い) 抗酸化力(正常) 酸化ストレス度が抗酸化力によって相殺された状態.

Cゾーン: 酸化ストレス度(正常) 抗酸化力(低い) 全体的に免疫活動が低下している.

Dゾーン: 酸化ストレス(高い) 抗酸化力(低い) 自己防衛機能の低下の可能性あり.

μ mol/l以上のものをB, d-ROMsが300 U.CARR以下でBAPが2200 μ mol/l以下のものをC, d-ROMsが300 U.CARR以上でBAPが2200 μ mol/l以下のものをDと分類した(表2).

結 果

突発性難聴群48例と対照群45例における2群間での年齢, 性差による有意差は認められなかった(スチューデントのt検定).

①対照群45例と突発性難聴群48例の初診時のd-ROMs値とBAP値の比較.

まずFRAS MATRIXを用いてABCD4つのゾーン別に分類し検討を行った. 突発性難聴群ではAが4%, Bが4%, Cが38%, Dが54%であった. また対照群ではAが16%, Bが9%, Cが44%, Dが31%と突発性難聴群ではD群が最も多かったが対照群ではCが最も多かった(図1).

またd-ROMs値とBAP値が両方良いA群, 片方が良く他方が悪いB+C群, 両方が悪いD群の3群にわけクラスカル・ワリス検定を施行したところ対照群と突発性難聴群で有意差を認めた($p < 0.05$). 突発性難聴群は対照群に比べAが少なくDが多いことを示した.

初診時のd-ROMs値は突発性難聴群が平均 332 ± 78 U.CARR, 対照群は平均値 297 ± 71 U.CARRで突発性難聴群では有意に高値を示した(スチューデントのt検定 $p < 0.05$).

BAP値は突発性難聴群の平均値が 1886 ± 229 μ mol/l, 対照群の平均値は 2036 ± 212 μ mol/lで突発性難聴群では有意に低値を示した(スチューデントのt検定 $p < 0.01$)(図2).

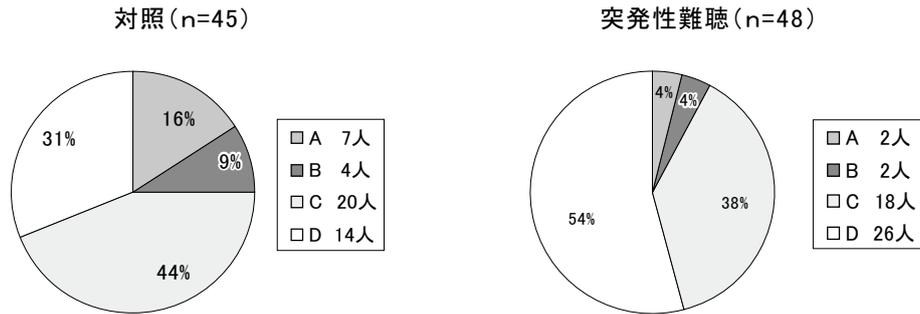


図1 突発性難聴と対照のゾーン別比較

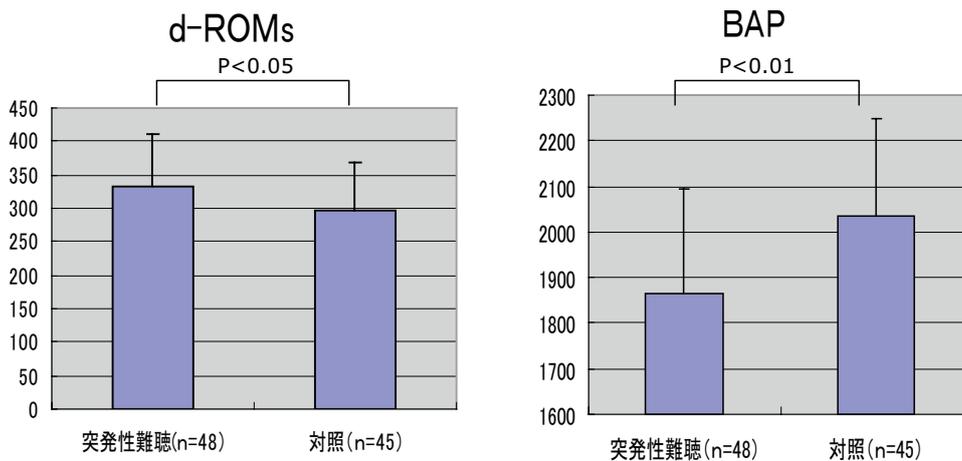


図2 突難初診時と対照の比較

②突発性難聴群48例のうちステロイドとPGE₁製剤で点滴加療を行なった32例の治療前、治療1週間後、治療1ヶ月後の血中d-ROMs値とBAP値の経時的変化。

1) d-ROMs値

平均は初診時 327 ± 88 U.CARR, 1週間後 277 ± 56 U.CARR, 1ヵ月後 346 ± 45 U.CARRであった。初診時と1週間後、1週間後と1ヵ月後で有意差($p < 0.01$)を認めたが治療前と1ヵ月後の有意差は認めなかった(図3)。

2) BAP値

平均は初診時 1913 ± 249 $\mu\text{mol/l}$, 1週間後 1869 ± 245 $\mu\text{mol/l}$, 1ヵ月後 1902 ± 324 $\mu\text{mol/l}$ で、それぞれにおいて有意差を認めなかった。

③突発性難聴患者(点滴加療群32例)の血中d-ROMs値とBAP値を治療前と治療1週間後に測定、スコア化した(表3)。治療前と1週間後のスコアを比較し1週間後のスコア改善度が突発性難聴における予後推測の指標になるかを検討した。正常者を3回連続して測定し、その変動幅からd-ROMs値は ± 50 U.CARR, BAP値は \pm

$300 \mu\text{mol/l}$ を変化なしとしてスコア0と定義した。この数値は1SDにはほぼ一致する。初診時と比較して1週間後にd-ROMs値が減少したものを酸化ストレス度改善と考え(+), 増加したものを酸化ストレス度悪化と考え(-), BAP値は反対に増加したものを抗酸化力改善と考え(+), 減少したものを抗酸化力悪化と考え(-)とした。スコア合計(+)=血液状態の改善と考えた。例として初診時d-ROMs値が499 U.CARR, 1週間後380 U.CARRとすると差が-119 U.CARRでスコアは+2, 初診時BAP値が216 $\mu\text{mol/l}$, 1週間後198 $\mu\text{mol/l}$ とすると差が-177 $\mu\text{mol/l}$ でスコアは0で、d-ROMs値とBAP値のスコア合計は(+2) + (0) = (+2)となり血液状態改善群として検討した。なお合計スコア0は血液状態改善群に入れて検討した。今回突発性難聴の予後は治癒症例を予後良好症例として検討した。治癒の判定には急性難聴・聴力改善の判定基準(厚生省急性高度難聴班会議, 1984年改正)を用いた。治療1週間後のスコア改善の有無と聴力治癒の有無はフィッシャーの直接確率P値が0.0199と有意であった。すなわち治療1週間後のスコアが0以上であれば最終的に有意に治癒することを示した。また1週間後にスコアが改善し、しかも最終的に聴

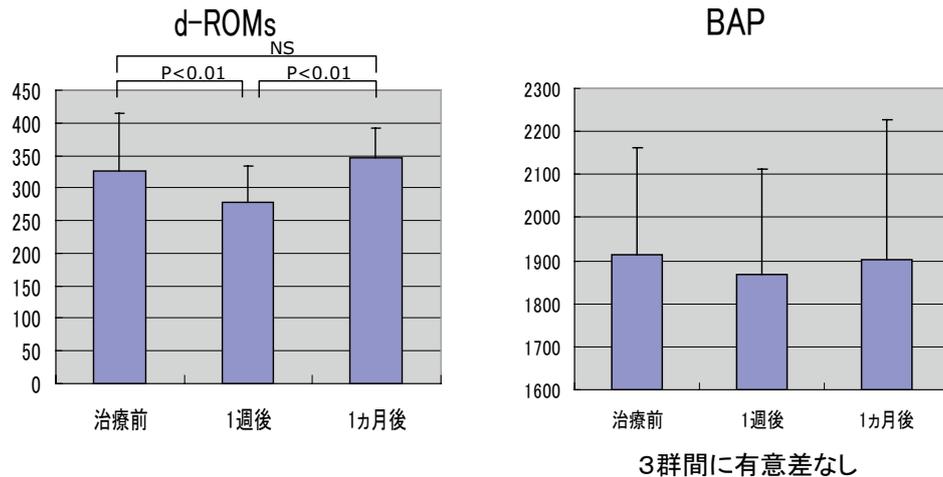


図3 d-ROMsとBAPの経時的変化 (n=32)

表3 d-ROMsとBAPのスコア

d-ROMsの変化	BAPの変化	スコア
201以上	-501以下	-3
101～200	-401～-500	-2
51～100	-301～-400	-1
50～-50	-300～300	0
-51～-100	301～400	1
-101～-150	401～500	2
-150以下	501以上	3

表4 聴力とスコアの検定

治療1週間後スコア改善の有無

聴力改善の有無	治療1週間後スコア改善の有無	
	+	-
+	19	0
-	9	4

フィッシャーの直接確率P値: 0.0199⇒有意

1週間における予後の正答率23/32=71.9%

1週後にスコア改善がないと0%の治癒率

力が治癒したものと1週間後スコアが悪化し最終的に聴力が治癒しなかったものの数を全体数で割ったものを正答率と定義すると71.9%の正答率があった。また1週後に合計スコアが悪化した症例の中に治癒症例はなかった(表4)。

なおスコア改善群(28例)とスコア悪化群(4例)間で平均年齢、平均聴力、発症から初診までの日数、男女比において有意差は認めなかった(スチューデントのt検定 $p < 0.05$)。また聴力予後を目的変数、初診時聴力、年齢、発症から受診までの日数、d-ROMs値、BAP値、1週間後のスコア改善の有無を説明変数とし多変量解析を行うと、予後の予測に役立つ説明変数は、年齢と1週間後のスコア改善の有無と初診時聴力であった。(変数選択-重回帰分析)

考 察

フリーラジカルが関与する疾患は呼吸器では気管支喘息、循環器では心筋梗塞、高血圧、代謝疾患では糖尿病、高脂血症など種々の疾患が挙げられる。突発性難聴の原

因についてはウイルス感染説や内耳循環障害説、自己免疫障害説、内リンパ水腫説などさまざまな説が提唱されている¹³⁾。前庭器の病的変化に関しては一酸化窒素(NO)や活性酸素(ROS)などのフリーラジカルが関わっていることがすでに報告されている^{5,6)}。またAMPA(alpha-amino-3-hydro-methyl-isoxazole-4-propionic acid)を用いて内耳障害を起こす動物実験では抗酸化剤であるエダラボンを投与すると聴力障害は抑制されたとの報告がある⁶⁾。また音響外傷後の動物実験ではエダラボンなど抗酸化剤を投与すると内耳機能の改善がみられた報告¹⁴⁻¹⁶⁾。難聴モデルモルモットに抗酸化剤であるビタミンC、ビタミンEを投与すると上昇したABRの閾値が低下した報告¹⁷⁾。ビタミンCはモルモットの耳における騒音暴露後の一酸化窒素(NO)産生を抑制した報告がある¹⁸⁾。感染や耳毒性薬剤または騒音など内耳障害性刺激によるコルチ器有毛細胞や血管条でのフリーラジカルの発生³⁻⁵⁾に対し、抗酸化剤による内耳でのフリーラジカル産生制御が聴力の改善に影響を与えたと考えられている^{16,17)}。メニエール病患者の臨床試験において抗酸化剤は聴力の低音域と高音域を改善したとの報告があ

り、臨床例ではフリーラジカルを消去するにはビタミンC、ビタミンE、コエンザイムQ10^{19,20)}など抗酸化力のある物質の投与が効果的であると報告されている。突発性難聴の治療薬としてはステロイド²¹⁾やプロスタグランジンE1^{22,23)}の全身投与が挙げられるが、ビタミンEを併用したところ改善率が上昇したという報告もある²⁴⁾。臨床研究において採血により全身の活性酸素量や抗酸化力を調査することは可能であるが、内耳の活性酸素を直接測定することは困難なため、内耳疾患で内耳から活性酸素が直接産生されるかどうかは動物実験での検討が必要である。しかし実際にはフリーラジカルは不安定なため直接内耳のフリーラジカルの測定はもちろん血中のフリーラジカル測定も非常に難しい。そこで今回はWismerll社により開発されたFRAS4による検討を行った。このシステムは活性酸素の代謝産物である安定したヒドロペルオキシドを測定するものである。今回の検討ではFRAS MATRIXを用いたABCD分類において対照群ではCゾーンが最も多く、突発性難聴群ではDゾーンが50%を超えていた。Dゾーンというのは酸化ストレス度が増加し、しかも活性酸素除去能が低下しているゾーンである。突発性難聴患者では過半数がDゾーンにあったことは突発性難聴と酸化ストレスとの深い関係を示唆している。また突発性難聴群では対照群と比較して有意にd-ROMsが増加しており、BAPは低下していることから突発性難聴患者では抗酸化力が低下して活性酸素を除去できない状態であるかまたは活性酸素が過度に増加した状態と考えられる。もともと正常であった抗酸化力が消費されてしまった状態であるのかもしれない。活性酸素除去物質(エダラボンやビタミンCやビタミンEなど)が突発性難聴の治療薬として有効である可能性が考えられる。d-ROMs値が治療1週間後で有意に減少していることは、ステロイドおよびPGE₁全身投与は活性酸素産生を抑制し、活性酸素を減少させる作用^{25~27)}があることが示唆される。しかしd-ROMs値は1週間のステロイドやPGE₁の点滴加療後改善するが投与を中止すると1ヶ月で再び上昇してしまう。BAP値は治療前と治療1週間後、治療1ヵ月後と有意な変化がみられないことからステロイドやPGE₁はフリーラジカルの発生を抑制するのが主で抗酸化力が増加する効果は乏しいと考えられる。一般的には活性酸素量が低下すれば生体反応として抗酸化力も不必要になり低下する可能性がある。治療1週間後活性酸素が低下したにもかかわらずBAP値を維持したということは相対的にはBAP上昇に寄与したとも考えられる。血清中フリーラジカルは治療中に低下させることができるが治療終了とともにその値は上昇してしまうので、この期間に実際の聴力は正常に復し

なくても内耳障害の改善にとって重要な1週間と考えられる。

ステロイドやPGE₁点滴治療1週間後の血液状態(d-ROMs, BAP)が改善すると最終的に聴力が有意に改善するという結果は予後判定が治療1週後に可能であることを示唆している。治療1週間後の予後正答率が71.9%であり、1週間後のスコアが悪化した場合全例治癒しないことを考えるとステロイドとPGE₁点滴加療1週間後の血液状態(今回は治療1週間後のd-ROMs値, BAP値)は予後推測の指標になることが考えられる。場合によっては治療1週間後の血液状態が悪化した場合に限り、さらなる期間PGE₁の点滴加療を追加したりエダラボンなど活性酸素を除去する物質を追加することにより1週間の点滴加療では改善がない患者が治癒することがありうるかもしれない。聴力予後の推測にはその他に初診時聴力、年齢、発症から受診までの日数、初診時のd-ROMs値およびBAP値などが重要な因子と考えられる。そこでこれらに1週間後のスコア改善度の有無を加えたものを説明変数とし、どの変数が最終的聴力予後の推測に役立つかを多変量解析で検討した。その結果、年齢、初診時聴力および1週間後のスコア改善の有無が役立つ説明変数であることが示された。したがって今回検討した1週後のスコア改善の有無は予後推測の上で多変量解析の結果からも重要であることが示されたことになる。

活性酸素の測定は突発性難聴の予後推測のみならず治療法の選択や治療期間の選択にも有用であることが明らかになった。

結 論

- 1) 突発性難聴患者のd-ROMs値とBAP値の検討を行った。
- 2) 突発性難聴患者のd-ROMs値は正常者に比べ有意に高く、BAP値は有意に低かった。(疾患有意性があった。)
- 3) FRAS MATRIXを用いてd-ROMs値とBAP値を分析した結果、突発性難聴群は対照群に比較しDが多くAが少なかった。
- 4) ステロイドおよびPGE₁の点滴治療によりd-ROMs値は有意に低下したがBAP値に変化はなかった。
- 5) 突発性難聴患者では初診時に比べ点滴治療により1週間後のd-ROMs値が有意に低下したが、1ヶ月後には再び上昇した。(治療期間や治療法に検討の余地がある可能性を残した。)
- 6) 治療開始1週間後のd-ROMs値とBAP値による合計スコアの改善は突発性難聴治癒の予後推測に有用である可能性が示唆された。(突発性難聴患者の

病態に活性酸素の関連が示唆された。)

謝 辞 本研究を行うにあたり、終始適切なお指導をいただいた渡辺建介教授に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 吉川敏一：炎症と酸化ストレス。日内会誌 **95**：1970-1875, 2006.
- 2) 谷口直之, 淀井淳司：酸化ストレス・レドックスの生化学。シリーズ・バイオサイエンスの新世紀第5巻。日本生化学会208頁, 2006.
- 3) Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, et al : Oxidative stress nitric oxide endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res* **40** : 615-618, 2006.
- 4) Yamane H, Takayama M, Sunami K, et al : Nitric oxide induces apoptosis of the hair cells of cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* **554** : 6-11, 2004.
- 5) Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, et al : The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* **27** : 1-19, 2006.
- 6) Shimogori H, Takemoto T, Mikuriya T, et al : Edaravone protects the vestibular periphery from free radical-induced toxicity in response to perilymphatic application of (+/-) alpha-amino-3-hydroxy 5-methyl-isoxazole-4-propionic acid. *Eur J Pharmcol* **554** : 223-228, 2007.
- 7) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, et al : The clinical free-radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol* **487** : 113-116, 2004.
- 8) Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, et al : Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* **522** : 116-121, 2005.
- 9) 相馬啓子：フリーラジカルと抗酸化。 *Equilibrium Res* **65** : 252-253, 2006.
- 10) Cornelli U, Cornelli M, Terranova R : Free-radical and vascular disease. *The International Union of Angiology's Bulletin* **15** : 7-10, 1999.
- 11) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al : A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* **18** : 127-130, 1997.
- 12) Belcaro G, Carratelli M, Cesarone MR, et al : Oxygen free-radicals : a method, a product, an application. *Proceedings of the SFRR Europe Summer Meeting. Abano Terme* ; pp183-184, 1997.
- 13) Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al : Disorder of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev* **43** : 17-28, 2003.
- 14) Minami SB, Yamashita D, Ogawa K, et al : Creatine and tempol attenuate noise-induced hearing loss. *Brain Res* **1148** : 83-89, 2007.
- 15) Duan M, Qiu J, Laurell G, et al : Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res* **192** : 1-9, 2004.
- 16) Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, et al : Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift. *Neurosci Lett* **380** : 234-238, 2005.
- 17) Maruyama J, Yamagata T, Ulfendahl M, et al : Effects of antioxidants on auditory nerve function and survival in deafened guinea pigs. *Neurobiol Dis* **25** : 309-318, 2007.
- 18) UR Heinrich, I Fischer, J Brieger, et al : Ascorbic Acid Reduces Noise-Induced Nitric Oxide Production in the Guinea Pig Ear. *Laryngoscope* **118** : 837-842, 2008.
- 19) 広瀬敬信, 菅原一真, 御厨剛史, 他 : コエンザイム Q10 の音響保護効果のメカニズム。 *Otol Jpn* **17** : 267, 2007.
- 20) 相馬啓子, 大築淳一, 吉田昭男, 他 : ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病と聴力。 *Audiol Jpn* **38** : 603-604, 1995.
- 21) Haynes DS, Malley MO, Cohen S, et al : Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* **117** : 3-15, 2007.
- 22) 小川郁 : 突発性難聴の治療法。 *耳鼻・頭頸外科* **78** : 205-211, 2006.
- 23) 井上庸夫, 山口晋太郎, 徳丸晶子, 他 : 突発性難聴におけるリボの有用性。 *耳鼻咽喉科臨床* **96**, **6** : 503-508, 2003.
- 24) Joachims HZ, Segal J, Golz A, et al : Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol* **24** : 572-575, 2003.
- 25) Arshag D : Antioxidant properties of steroids. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol* **45**, **6** : 509-511, 1993.
- 26) 三川勝也, 仁科かほる, 志賀真, 他 : プロスタグランディン E₁ と周期管理。 *現代医療* **28** : 1475-1480, 1996.
- 27) Szczeklik A, Gryglewski RJ, wandzilak M, et al : Effects of Prostanoids on generation of superoxide ion by human neutrophils. *Prostanoids in Clinical Research* **215-219**, 1987.

The Relationship between Free-radical and Prognosis of Sudden Deafness

Shigenori Ode, M.D.

Department of Otolaryngology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Japan

I investigated the relationship between sudden deafness and oxidative stress. Serum level of hydroperoxide as a marker of oxidative stress was measured by FRAS4 system (Free Radical Analytical System 4, Wismerll). The test detected the derivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROMs). Biological antioxidant potential (BAP) was also measured by the same system. The patient with sudden deafness were administered glucocorticoid and PGE₁ for one week. The d-ROMs level and BAP level were measured at three times (before, one week after and one month after administration). The d-ROMs of sudden deafness was significantly higher than healthy persons ($P < 0.05$). And BAP of sudden deafness was significantly lower than

healthy persons ($P < 0.01$). The d-ROMs level significantly decreased one week after treatment but returned to original level after one month. BAP was no significant change at three different points after treatment. The patients whose score based on both d-ROMs and BAP improved one week after treatment, finally cured ($P < 0.05$).

This results show that we can predict the prognosis if we measure the score based on d-ROMs and BAP one week after the treatment.

Key words : oxidative stress, sudden deafness, Free Radical Analysis System 4, prognosis