

厚生省特定疾患

急性高度難聴調査研究班
平成11年度研究業績報告書

平成12年3月

分科会長 星野 知之

急性高度難聴調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	星 野 知 之	浜松医科大学耳鼻咽喉科	教 授
分 科 会 員	福 田 諭	北海道大学耳鼻咽喉科	助 教 授
	宇佐美 真 一	信州大学耳鼻咽喉科	教 授
	喜多村 健	東京医科歯科大学耳鼻咽喉科	教 授
	神 崎 仁	慶應大学耳鼻咽喉科	教 授
	中 島 務	名古屋大学耳鼻咽喉科	教 授
	東 野 哲 也	宮崎医科大学耳鼻咽喉科	助 教 授
	福 島 邦 博	岡山大学耳鼻咽喉科	助 手
	村 井 和 夫	岩手医科大学耳鼻咽喉科	教 授
	岡 本 牧 人	北里大学耳鼻咽喉科	教 授
	阪 上 雅 史	兵庫医科大学耳鼻咽喉科	教 授
	暁 清 文	愛媛大学耳鼻咽喉科	教 授
(事 務 局)	星 野 知 之	浜松医科大学耳鼻咽喉科 〒431-3192 静岡県浜松市半田町 3600 電話 (053) 435-2252 FAX (053) 435-2253	

目 次

I 総括研究報告	分科会長 星野 知之 (浜松医大)	1
II 分担研究報告		
1. 突発性難聴と EBM (Evidence-Based Medicine)	福田 諭 (北海道大)	5
2. 突発性難聴の重症度分類におけるめまいの有無と聴力との関係	中島 務 (名古屋大)	7
3. 前庭水管拡大症における聴力と蝸牛軸所見	中島 務 (名古屋大)	11
4. 前庭水管拡大症における高気圧酸素療法	中島 務 (名古屋大)	15
5. 突発性難聴に対する単剤療法の効果	神崎 仁 (慶應大)	17
6. 突発性難聴重症度基準別アミドトリゾアート単剤治療成績	東野 哲也 (宮崎医大)	21
7. 突発性難聴症例の内耳 3 次元 MRI 所見	東野 哲也 (宮崎医大)	23
8. 急性低音障害型感音難聴 — 診断基準について —	村井 和夫 (岩手医大)	25
9. 急性低音障害型感音難聴の診断基準の比較検討	神崎 仁 (慶應大)	29
10. 急性低音障害型感音難聴における蝸電図所見 — メニエール病早期例との比較 —	喜多村 健 (東京医科歯科大) ...	31
11. 6 ヶ月以上経過観察できた急性低音障害型感音難聴の検討	岡本 牧人 (北里大)	35
12. 外リンパ瘻確実例の聴力	阪上 雅史 (兵庫医大)	39
13. GM1 を用いた外リンパ瘻診断の試み (第 1 報)	神崎 仁 (慶應大)	41
14. MPO-ANCA 陽性を示した自己免疫性感音難聴症例	福田 諭 (北海道大)	45
15. 当科におけるムンプス難聴例の検討	福田 諭 (北海道大)	47
16. EYA-1 の mutation が同定された Branchio-Oto syndrome の一家系	福田 諭 (北海道大)	51
17. 前庭水管拡大症にみられた Pendred 症候群遺伝子変異	喜多村 健 (東京医科歯科大) ...	53
18. DFNA16 候補遺伝子解析 SCN2A を中心として	福島 邦博 (岡山大)	57
19. 第 7 番染色体部分欠損症例と難聴	福島 邦博 (岡山大)	61
20. コネキシン 26 遺伝子異常の迅速診断法	福島 邦博 (岡山大)	65
21. 難聴の原因遺伝子に関する研究	宇佐美真一 (信州大)	69

22. 内耳奇形マウスで同定された Plasma Membrane Ca-ATPase 遺伝子変異	喜多村 健 (東京医科歯科大) …	73
23. 急性音響外傷における内耳組織転写因子活性の変化 (第一報)	神崎 仁 (慶應大) ………	75
24. 一過性虚血による内耳障害	暁 清文 (愛媛大) ………	79
25. 耳毒性薬物投与による急性感音難聴モデルの内耳グルタミン酸動態 —細胞外カルシウム依存性の検討—	東野 哲也 (宮崎医大) ………	83
26. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide の蝸牛内発現とその局在	東野 哲也 (宮崎医大) ………	87
27. 限局性蝸牛障害モデルにおける NMDA 受容体の役割	星野 知之 (浜松医大) ………	89
28. Ws ラット蝸牛の走査電顕観察	星野 知之 (浜松医大) ………	91
Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表	……………	93

I 總括研究報告

総括研究報告

分科会長 星野知之
(浜松医科大学耳鼻咽喉科)

A. 研究目的

この研究班は発足して20年以上になるが、当初より原因不明の急性感音難聴である突発性難聴と特発性両側性感音難聴の原因、発症機構の解明、治療法の確立を目指している。突発する難聴で低音領域が特に障害される低音障害型感音難聴とよぶ一群が近年注目され、この疾患と突発性難聴との関係が特に問題とされている。本年はこの疾患の診断基準案の作成を行ない、平成12年度には班員の施設において診断基準に合致する患者の疫学的調査を行なう準備を始める。突発性難聴の単剤による治験を前々班から開始しているが諸般の事情で遅れているので、この完了をめざして本年度も協同作業を進めた。感音難聴の発症機構の解明は治療に結び付く最重要の課題であり、内耳循環障害を中心として動物実験をおこなっている。原因の可能性のとして循環障害とともに重視されるウイルスについては、急性感音難聴患者からのウイルスDNAの検出を試みるとともに、予防接種とムンプス難聴発生頻度との関連も調査している。遺伝子変異による病気の発現はどの領域においても検討され、成果をあげつつある。当班でも家族性難聴を手始めに難聴と遺伝子変異の検討を前期から開始している。変異遺伝子の同定、非症候群性の難聴における遺伝子変異の感音難聴者全体での頻度などの検討は原因不明の感音難聴の解明に極めて重要である。実際に当班の扱うもう一つの疾患、特発性両側性感音難聴のなかには、遺伝子異常からくるものがかなりの数あることが、次第に明らかになりつつある。

B. 研究方法

1. 低音障害型感音難聴

分担研究者の2名が中心となり診断基準の試案を作成し、総会において班員全員による検討をおこなう。その意見を参考に基準案をつくる。この案にあう患者の実態調査を班員の関係する施設で平成12年の一年間でおこなう。

2. 突発性難聴の単剤治験

すでに治療薬として一般に使用されている内服薬、注射薬の6剤について、20歳以上の成人、発症後2週以内の条件で封筒法により600例の治療効果を集計する。

3. 感音難聴患者での遺伝子変異の検索

前期の研究班では日本を東西にわけ、班員を中心とした東西2箇所のセンターをもうけて、難聴患者の検体と情報をつめて検索した。今期は班員の移動にともない、東京、松本、岡山の研究分担者が責任者となり、他からの依頼に対応して検索をおこなう。

4. 感音難聴発症機構の解明

主任研究者と分担研究者がそれぞれの施設で、機構の解明につとめる。検討の主なものは蝸牛の限局性および一過性循環障害、障害とグルタミン酸、NO、アミン類などとの関連、ウイルスとの関連等である。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異検索の場合の患者へのインフォームドコンセントはすでに前期に作成配布されており、各施設の倫理委員会の同意をえてこれを用い患者に説明する。動物実験についても、各施設の実験動物取扱規則にのっとり、最小の数で結果を出すべく務める。

C. 研究結果

1. 低音障害型感音難聴は原因が不明、急性に発症、めまい無し、低音に限局した感音難聴という特徴をもつ。この条件をみたく症例の臨床症状を検討し、案の叩き台を作った。難聴に関しての基準をどこに設定するか

が、おおいに議論された。一応低音域3周波数（125, 250, 500Hz）の聴力レベルの合計が70dB以上、高音域（2000, 4000, 8000Hz）の聴力レベルの合計が60dB以下とした。しかしいくつかの問題点がある。高齢者で高音低下のある例はどうするか、125Hzを測定しない施設があり、これをどうするかなどである。対案として、低音3周波数と高音3周波数の差が40dB以上あるいは、低音3周波数中の最大閾値が30dB以上で2kHz, 4kHzが20dB以下という基準案も報告された。これらの問題を整理して、早急に案を作る。

2. 単剤治験については、検討の遅れている施設の分担分を他施設に再配分し、検討をすすめているが、脱落例があったりして、まだ最終の結果の集計にまでは至っていない。今期中に結論をだすべく作業を急いでいる。
3. 非症候群性の難聴でもっとも多い異常はコネキシン26の異常で、日本人では欧米人とは異なり、235delCが多いことが判明した。235delCの異常を迅速かつ簡便に検出する方法の開発が進められた。ミトコンドリア遺伝子1555変異は外来感音難聴の約3%のものにみられること。ミトコンドリア遺伝子3243変異をもつMELAS症例の側頭骨標本の所見が報告されたのも本年の成果である。DFNA16の候補遺伝子の解析、EYA 遺伝子、PDS 遺伝子の異常例、外来における遺伝子異常のスクリーニングの方式についても発表された。
4. 突発性難聴の原因として重要と考えられる蝸牛血行障害については、スナネズミの椎骨動脈閉塞による一過性虚血のさいの機能と形態の変化、光増感反応によるモルモットの側壁限局障害への薬物軽減効果が検討された。両障害ともグルタミン酸の興奮毒性も働いて変化がおこると考えているが、感覚細胞変性の態度などに違いがあり、さらに検討をすすめれば難聴発現に新たな知見を加えるものと期待される。グルタミン酸と耳毒性薬剤との検討もおこなわれた。ウイルス感染については予防接種の任意化の影響がムンプス難聴発症頻度にどの程度影響しているか検討され、ひき続き監視することになった。臨床面では突発性難聴にたいするアミドトリゾアート、高気圧酸素治療が有効であった例の報告があった。

D. 考 察

低音障害型感音難聴は突発性難聴とやや異なる臨床像を示すので、診断基準をもとに病像を確立し、突発性難聴との異同を明確にする計画であるが、検討の初期の段階でもあり、かなり広く疾患を取り込み検討することが望ましい。したがってメニエール病に移行する例などが混じることになるが、やむおえないことと思われる。平成12年度は班員の施設で症例を集め疫学的検討を始める。この疾患は治り易いという特徴があるが、治療法は一定していない。進行中の突発性難聴の単剤治験はこの疾患の治療にとっても重要で、遅れている作業をすすめ、突発する難聴治療の一つのエビデンスを提供したい。

遺伝子異常と難聴の関連については研究は確実にすすんでいる。家族性難聴のみならず、原因不明で家族歴のない難聴にも遺伝子異常がかなりあることが判明した。まだ治療に結びつく段階ではないが、遺伝相談により予防、進行の阻止のためにはすでにかなり役立つ情報となりつつある。遺伝子変異は国により現われ方に違いがあるので、さらに症例を集めて検討する必要がある。動物の難聴モデルの検討も有用な手法であり、引き続き検討を加えてゆく。

感音難聴発症機構の解明にむけての研究は蝸牛循環障害についてかなり検討がすすんだ。突発性難聴は治りうる例が多いという特徴があり、この特徴を説明しうる病態を作り出す必要がある。モルモットでの限局障害モデル、スナネズミの一過性虚血モデルはともにこの点のある程度説明しうるものである。循環障害は活性酸素やNO、グルタミン酸の異常産生を誘発するので、この面での実験も行なわれており、治療薬の検討にも結びつく研究であり、成果が期待される。

E. 結 論

突発性難聴については永年の研究にかかわらず、その原因が突き止められていない。2つの有力な説として内耳循環障害とウイルス感染があげられる。循環障害については蝸牛に作成した限局障害でみられる蝸牛内電位（EP）の変化から臨床病態に近いモデルが作られた。今年度はさらに椎骨動脈の一過性の虚血が検討され、蝸牛全体の短時間の虚血では内耳はどんな変化をきたすかが解明されはじめた。循環障害にはその広がりや違い、さまざまな程度があると考えられるので、病態解明に一步近づいたといえる。低音域のみが障害される感音難聴が近年注目され、突発性難聴との関係、鑑別などが問題になっている。本年度は低音障害型感音難聴の診断基

準の検討試案を作成し、これから1年この試案にそって、班員内での疫学的調査をおこなう。本研究班の扱うもう1つの疾患に特発性両側性感音難聴がある。この疾患の原因として、遺伝子変異のある率が高いことが明らかになりつつある。かつて行った調査例のその後の経過を検討する予定である。遺伝子変異の検討はどの領域でも驚く程の進歩があるが、当研究班でも確実な成果が上がりつつある。欧米とは異なる型の変異が日本では高率であることがわかり、その変異を迅速に見いだす方法の開発も行われた。

Ⅱ 分担研究報告

突発性難聴と EBM (Evidence-Based Medicine)

分科会員 福田 諭 (北海道大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 千田 英二・黒田 努
犬山 征夫 (北海道大学耳鼻咽喉科)

[要 旨]

近年脚光を浴びてきている Evidence-Based Medicine (EBM) の概念と、その考え方から突発性難聴のデータを検討してみた。最新の客観的情報を収集できるメリットは大きく、最終的には科学的最新情報に常に眼を配りながら、それぞれの医師の臨床経験と個々の患者の心身の状態を考えオプションを選んでいくのが、医師と患者の共同作業としての望ましい意志決定の姿であると考ええる。

[目 的]

Evidence-Based Medicine (EBM) という新しい臨床疫学的手法・理念が最近脚光を浴びてきている。起源は米国のアポロ計画のテクノロジー・アセスメントにあり、「短期・長期にわたり、意図しないものや間接的・社会的な影響までを含め、批判的に技術を評価する手法」とされる。したがって医学分野とりわけ臨床医学においては、医師の知識・直観と臨床経験に頼ってきた「従来の医療」を改善するため科学的な根拠に基づいた安全で効果的な薬の使い方の指針であり、大規模な臨床研究 (randomized controlled trial: RCT) など科学的に裏付けられたデータから、患者にとって最も有益で害の少ない治療法を選ぶ医療とされる (表-1)。

表1 EBMのプロセス

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者の問題の定式化 (問題の定式化) 2) 能率的で質の高い情報収集 (情報収集) 3) 情報の批判的吟味 (批判的吟味) 4) 研究課題の抽出 (患者への適用) |
|---|

一方で、突発性難聴 (突難) の原因は依然として不明とされ、現在の処、推定原因も一元的ではない疾患群と考えられている。その上聴力は発症後約1ヶ月で固定すること、自然治癒する症例もあること、

症例数がそれほど多くないこと (1993年の当班研究資料:24000例) などより二重盲検法による治療の比較が困難であることから、どの治療法が特に優れているのか判断するのは非常に困難である。こうした背景において、突難につきEBMの概念に基づいて1つの施設において、まとまった結論を出すのは現在の処、不可能ではあるが、自験例を含めて突発性難聴とEBMについても若干の検討を加えた。

[倫理面への配慮]

本臨床解析的研究においては、特に倫理的に問題となることはない。

[対象と結果]

1) 当科における突難の治療データ

1975年～1999年までの307耳 (男性:177耳, 女性130耳, 平均年齢:46歳) の解析ではステロイド群, ATP+vitamineB群, 低分子デキストラン群, PGE1群, PGI2群で聴力の改善率に有意差はなかった。従来指摘されているように、どの群でも治療病日が早い程、改善率は高かった。

2) 当研究班では突難に対する薬物療法の有効性を確立するために、ATP, betamethasone, hydrocortisone, beraprost sodium (PGI2), alprostadil (PGE1), amidotrizoateの6薬剤を単剤投与しその有効性の比較検討を行っている。1998年11月時点での291例の治療効果の解析では単剤治療終了時、聴力固定時のいずれにおいても各薬剤につき治癒例数と非治癒例数に有意差は認めていない。

3) 厚生省「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」班はEBMの考え方を取り入れた研究班であるが、昨年臨床試験のデザイン別エビデンスのレベル別分類をした。突難に対する医薬品でエビデンス1b (少なくとも1つのRCTによる) としてATP, alprostadil, hydrocortisone, betamethasoneの4種があがった。

- 4) Stokroosらは最近突難への抗ウイルス剤の効果を検討し、動物実験では抗ウイルス剤の効果はあったという結果を得たが、ヒトでの臨床試験ではステロイドへの上乘せ効果はなかったとしている。
- 5) コクランライブラリーによると約25万件登録されたRCTの中で突難は1件のみ、検索にかかり、ステロイドの有効性を弱いながら支持している。

一方、EBMの問題点としては、EBM=ランダム割付至上主義、エビデンスが揃えば臨床の問題がすべて解決するわけではない、などの指摘もされてきている。

[結 論]

いずれにしても、インターネット、コクランCD-ROMなどで最新の客観的情報を収集できるメリットは大きく、最終的には科学的最新情報に常に眼を配りながら、それぞれの医師の臨床経験と個々の患者の心身の状態を考えオプションを選んでいくのが医師と患者の共同作業としての望ましい意志決定の姿であると考えられる。

[参考文献]

- 1) 神崎 仁, 星野知之, 中島 務, 福田 諭他: 突発性難聴に対する単剤療法の効果. 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成10年度調査報告書(班長: 星野知之) 21, 1999
- 2) Gibbin KP : Editorial review—Evidence based medicine in Otolaryngology—. J Laryngol Otol 111 : 415, 1997
- 3) Gates GA : Commentary—So where's the evidence?—. Otolaryngol Head and Neck Surg 120 : 619, 1999
- 4) Stokroos RJ et al : The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Am J Otol 19 : 447, 1998
- 5) Stokroos RJ et al : Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : A prospective, randomized, double-blind clinical trial. Acta Otolaryngol (Stockh) 118 : 488, 1998
- 6) Stokroos RJ et al : Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : Antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 108 : 423, 1999

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

第9回日本耳科学会総会

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

突発性難聴の重症度分類におけるめまいの有無と聴力との関係

分科会員 中 島 務 (名古屋大耳鼻咽喉科)

共同研究者 植 田 広 海・三 澤 逸 人
伊 藤 彰 英・富 永 光 雄 (名古屋大耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

厚生省急性高度難聴調査研究班は、平成10年度に突発性難聴の重症度基準を決めた。この分類によれば聴力の程度は、4段階(Grade)にわけられ、それぞれの段階でめまいの有無により計8つのカテゴリーにわけられる。今回、我々は突発性難聴の全国疫学調査結果をGradeごとにめまいの有無にわけて初診時、固定時聴力につき検討した。めまいのあるa群は、めまいのないb群より聴力は悪い傾向が認められた。その傾向はGrade3, 4の高い周波数のところで明らかであった。

【研究目的】

厚生省急性高度難聴調査研究班は、平成10年度に表1のような突発性難聴の重症度基準を決めた。この分類によれば聴力の程度は、4段階にわけられ、それぞれの段階でめまいの有無により計8つのカテゴリーにわけられる。今回、我々は、この聴力重症度分類4段階ごとのめまいの有無別にみた聴力が初診時、固定時どう異なるのかあるいは同じかを検討しようとした。

表1 突発性難聴の重症度基準

Grade1	初診時鈍音聴力が40dB未滿
Grade2	40dB以上60dB未滿
Grade3	60dB以上90dB未滿
Grade4	90dB以上

- 注1 聴力は0.25, 0.5, 1, 2, 4KHzの5周波数の閾値の平均とする。
- 注2 この分類は発症後2週間までの症例に適用する。
- 注3 初診時めまいのあるものではaを、ないものではbを、2週間を過ぎたものでは'をつけて区分する。(例: Grade3a, Grade4b')

【研究方法】

突発性難聴の全国疫学調査結果は、1971年から1974年にかけて発症したのを対象に第1回目、1987年に発症したのを対象に第2回目、1993年に発症したのを対象に第3回目と今まで3回行われている。これらの症例の初診時、固定時聴力、めまいの有無などが名古屋大学のコンピュータセンターのコンピュータに入力してあるので、各全国疫学調査ごとの重症度分類におけるめまいの有無と聴力との関係について検討した。

【倫理面への配慮】

コンピュータに入力してあるデータは、個人名は特定せず解析を行っている。

【研究結果】

表2～4は、初診時の各Grade a, bごとの初診時聴力レベルを示し、それが固定時に聴力でどのGradeになったか、また固定時の聴力レベルがどうであったかを示している。表2が、70年代、表3は、80年代、表4が90年代の結果である。これをみると同じGrade内でもめまいのあるaのほうがめまいのないbより特にGradeが大きいと初診時聴力レベルが悪いことがわかる。また、固定時聴力レベルではその差はさらに大きくなっているがGrade1の場合はaでもbでも差はほとんどなかった。

つぎに周波数別に各Grade a, bの初診時聴力レベルがどうであったかを調べた。図1に低周波の代表として250Hz、図2は会話領域の代表として1kHz、図3は高周波の代表として4kHz、図4は5周波平均を示したものである。図1～4はみるとめまいのあるaとめまいのないbとの聴力レベルの差は特に高い周波数のところで明らかであることがわかる。

70年代、80年代、90年代の比較では、表2～4の症例数nのところでも明らかのように70年代はGrade1の比率が低く聴力が悪い症例が相対的に多

表2 突発性難聴の初診時・固定時Grade関係(70年代)

Grade	初診時 聴力レベル(dB)	固定時 Grade (人)				固定時 聴力レベル(dB)
		1	2	3	4	
1 a	31.4±4.2 (n=14)	14	0	0	0	20.4±6.5 (n=14)
	b	30.5±5.7 (n=29)	28	0	1	0
2 a	49.9±6.2 (n=28)	19	7	2	0	33.6±18.1 (n=28)
	b	50.4±6.3 (n=95)	79	12	3	1
3 a	75.9±8.7 (n=106)	31	31	39	5	52.5±23.1 (n=106)
	b	74.5±8.6 (n=253)	141	53	55	4
4 a	97.6±4.1 (n=113)	6	13	60	34	77.2±18.5 (n=113)
	b	95.8±4.0 (n=76)	20	18	27	11
計		338	134	187	56	714

** p<0.01 *** p<0.001

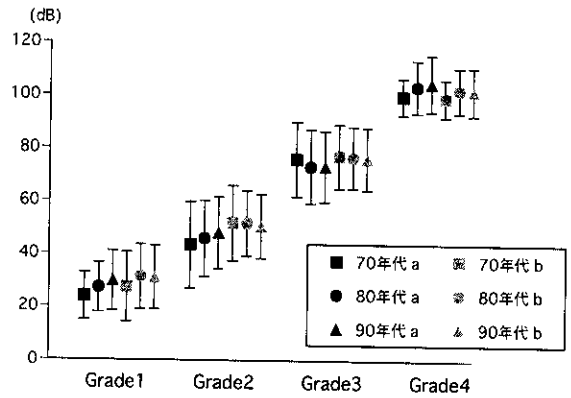


図1 3回の突発性難聴全国疫学調査におけるGrade別 a, b群の初診時聴力レベル(250Hz)

表3 突発性難聴の初診時・固定時Grade関係(80年代)

Grade	初診時 聴力レベル(dB)	固定時 Grade (人)				固定時 聴力レベル(dB)
		1	2	3	4	
1 a	29.7±6.0 (n=48)	48	0	0	0	17.9±9.8 (n=48)
	b	30.3±6.1 (n=161)	160	1	0	0
2 a	49.9±5.8 (n=73)	60	8	5	0	30.0±14.0 (n=73)
	b	49.9±5.8 (n=224)	192	30	2	0
3 a	75.4±8.8 (n=151)	56	41	50	4	49.4±21.9 (n=151)
	b	73.5±8.2 (n=391)	258	80	52	1
4 a	100.9±6.5 (n=170)	16	25	88	41	74.1±22.3 (n=170)
	b	97.5±6.1 (n=95)	33	19	31	12
計		823	204	228	58	1,313

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

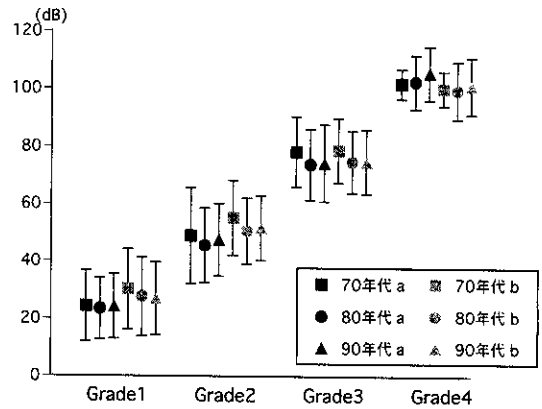


図2 3回の突発性難聴全国疫学調査におけるGrade別 a, b群の初診時聴力レベル(1kHz)

表4 突発性難聴の初診時・固定時Grade関係(90年代)

Grade	初診時 聴力レベル(dB)	固定時 Grade (人)				固定時 聴力レベル(dB)
		1	2	3	4	
1 a	30.8±5.6 (n=92)	85	6	0	1	19.9±13.7 (n=92)
	b	30.8±5.7 (n=237)	230	6	1	0
2 a	50.8±6.3 (n=120)	83	30	5	2	32.6±18.4 (n=120)
	b	49.5±5.8 (n=416)	335	71	10	0
3 a	74.8±8.6 (n=202)	77	64	56	5	47.2±22.1 (n=202)
	b	73.6±8.2 (n=629)	407	112	102	8
4 a	102.8±7.0 (n=229)	19	30	119	61	74.2±22.7 (n=229)
	b	98.9±6.7 (n=171)	51	32	54	34
計		1,287	351	347	111	2,096

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

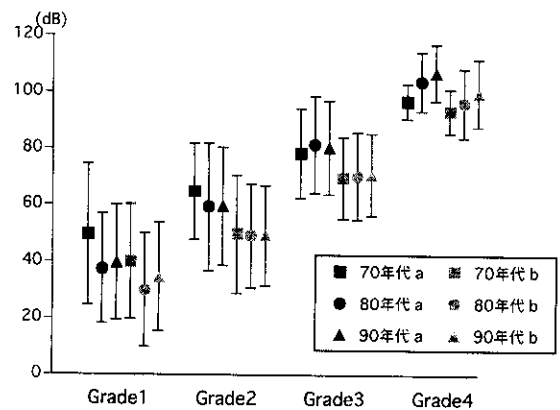


図3 3回の突発性難聴全国疫学調査におけるGrade別 a, b群の初診時聴力レベル(4kHz)

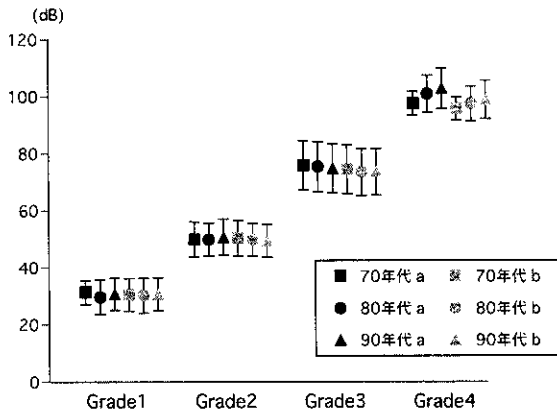


図4 3回の突発性難聴全国疫学調査におけるGrade別 a, b 群の初診時聴力レベル (5 周波平均)

かった。同じGrade 1 でも各年代の聴力レベルの差は特に高周波で70年代は悪い例が多かったことが図1～3を比較するとわかった。逆にいうと70年代はGrade 1 で低音障害型が少なかったと思われる。

[考 察]

突発性難聴のめまいは、特に高周波の聴力の悪い例に多いといわれてきたが、今回、全国疫学調査結果の各Gradeごとの検討でもそのような傾向が明らかにあることがわかった。このことは耳石系や三半規管は、高周波の感覚をつかさどる蝸牛の基底回転と解剖学的に近いことによるためと考えられる。

70年代、80年代、90年代の年代別の検討で70年代はGrade1の比率が小さく、周波数別の比較では低音障害型が少なかった。このことは最近特に低音障害型の感音難聴が増加してきたことを示唆しているのかもしれない。突発性難聴の全国疫学調査は今ま

で3回行われてきて突発性難聴の発症数は最近増加してきていることが報告されている。

低音障害型の感音難聴は全国的な疫学調査が行われていないためその疫学的な調査は今後の研究を待たなければいけないが突発性難聴よりさらに増加してきているのかもしれない。

[結 論]

突発性難聴のめまいは、特に高周波の聴力の悪い例に多いといわれてきたが、今回、全国疫学調査結果の各Gradeごとの検討でもそのような傾向が明らかにあることがわかった。このことは解剖学的位置関係によるためと考えた。

[参考文献]

中島 務, 植田広海, 三澤逸人, 伊藤彰英, 富永光雄. 突発性難聴の重症度分類 *Audiology Japan* 42 : 351-352, 1999.

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

第44回日本聴覚医学会

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

前庭水管拡大症における聴力と蝸牛軸所見

分科会員 中 島 務 (名古屋大耳鼻咽喉科)

共同研究者 植 田 広 海・古 橋 篤
佐 藤 栄 祐 (名古屋大耳鼻咽喉科)
長 縄 慎 二 (名古屋大放射線科)

【研究要旨】

前庭水管拡大症における難聴の程度は様々である。今回、我々は、前庭水管拡大症におけるMRIでの蝸牛軸の大きさと聴力の関係につき検討した。その結果、蝸牛軸の発育度と聴力の間には有意な相関は認められなかった。

【研究目的】

CT, MRIなど画像診断の進歩により前庭水管拡大症と診断される症例が最近増加してきた。前庭水管拡大症は、Pendred症候群との関連が報告され遺伝子の検索が行われている。遺伝子異常がある場合もいくつかのタイプがあるようで、難聴の程度の差がどこからきているのか、今後遺伝子異常との関連が注目されている。一方、前庭水管拡大症では蝸牛軸の発育が悪い症例が多いことが知られているが、蝸牛軸の発育度と聴力との関係についてはあまり検討されていない。そこで今回、我々は、前庭水管拡大症において蝸牛軸所見と聴力との関係につき検討した。

【研究方法】

内リンパ嚢と蝸牛の間の内リンパ管のmid-portionのところMRI上1.5mm以上の径がある例を前庭水管拡大症と診断した。このうち、12例においてMRI画像から蝸牛軸の面積を測定した。蝸牛軸の面積はMRI画像で蝸牛のmid-modiolar sectionから測定した¹⁾。

語音聴力は、67-S語表を用いて検査したが、1例のみ年少のため幼児用の単語リストを使った。共振周波数は、中耳アナライザー(Grason-Stadler, GSI 33)を用いて測定した。

純音、語音聴力、共振周波数と蝸牛軸面積との関係を調べた。

【倫理面への配慮】

患者さんにはMRI、聴力検査は診断に必要である旨説明を行った。共振周波数の測定を含め今回の聴

力検査においては副作用は問題にはならない。

【研究結果】

表1に12例の500Hz, 1 kHz, 2 kHzの3分法による純音聴力、最高語音明瞭度、共振周波数、蝸牛軸面積の結果を示した。症例9の右耳は、鼓膜のごく小さい穿孔のため共振周波数の測定ができなかった。共振周波数は、 $778 \pm 215\text{Hz}$ で、正常耳に比しやや小さい。

図1は、蝸牛軸面積と3分法による純音聴力との関係を示したものである。正常耳の蝸牛軸面積は、 4mm^2 前後にあり¹⁾、前庭水管拡大症では、かなりの症例で蝸牛軸の発育が悪いことがわかる。しかし、蝸牛軸面積が 4mm^2 前後の症例でも純音聴力は同様に悪い例がほとんどである。図2は、蝸牛軸面積と67-S語表による最高語音明瞭度との関係を示したものである。蝸牛軸面積と最高語音明瞭度とは、ほとんど関係がないようである。図3は、3分法による純音聴力と最高語音明瞭度との関係を示したも

表1 前庭水管拡大症における聴力と蝸牛軸との関係

患者番号	性	年齢	聴力レベル (dB)	最高語音明瞭度 (%)	共振周波数 (Hz)	蝸牛軸面積 (mm ²)	
1	男	23	右	77	65%	410	1.98
			左	92	0%	540	1.81
2	女	20	右	82	55%	490	1.86
			左	80	60%	690	1.56
3	女	14	右	57	100%	600	1.67
			左	105	0%	710	1.86
4	女	31	右	12	100%	1110	5.86
			左	62	65%	1040	1.95
5	女	35	右	100	0%	770	4.0
			左	88	40%	560	4.0
6	男	4	右	80	80%	880	4.0
			左	88		970	4.0
7	女	6	右	65	90%	820	1.95
			左	85		1030	1.46
8	女	23	右	107	0%	1200	1.46
			左	88	45%	960	1.46
9	男	8	右	82	50%		4.51
			左	82	50%	690	1.47
10	男	6	右	88	17%	870	1.08
			左	92		940	1.96
11	男	21	右	90	30%	460	1.96
			左	98	0%	560	1.86
12	女	10	右	103		820	3.22
			左	85		770	1.27

聴力レベルは、500 Hz, 1 kHz, 2 kHzの3周波平均。
最高語音明瞭度は、67-S語表使用。

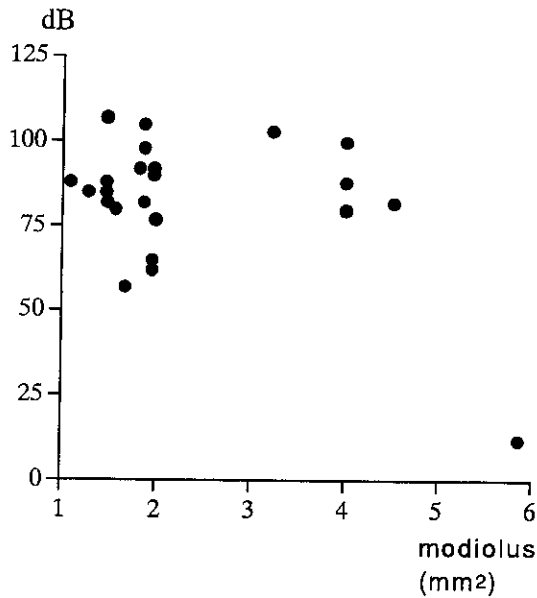


図1 MRIでの蝸牛軸面積と純音聴力（3分法）との関係

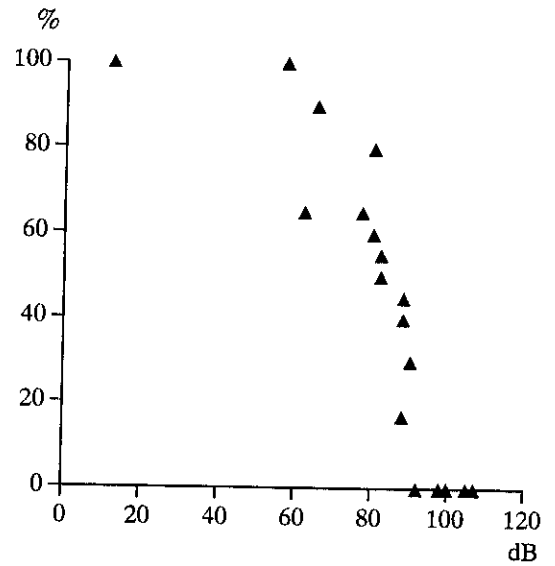


図3 純音聴力（3分法）と語音聴力（最高語音明瞭度）との関係

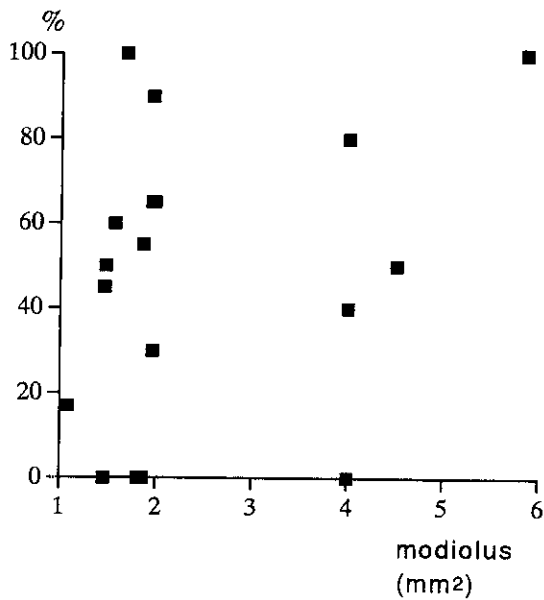


図2 MRIでの蝸牛軸面積と語音聴力（最高語音明瞭度）との関係

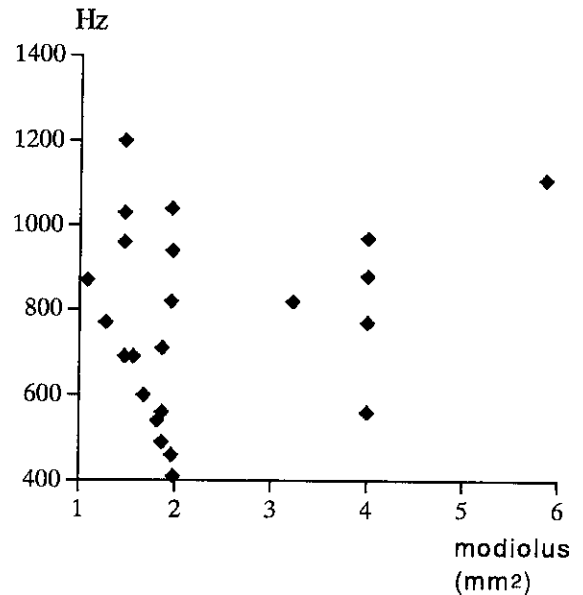


図4 MRIでの蝸牛軸面積と共振周波数との関係

のであるが、両者の相関は明らかである。3分法による純音聴力が60～90dBのところでは最高語音明瞭度が100%から0%に急激に低下していくことがわかる。図4は、蝸牛軸面積と共振周波数との関係を見たものであるが、これも両者の間にはほとんど関係が認められなかった。

[考 察]

Mondini型内耳奇形、Pendred症候群、前庭水管拡大症では、蝸牛軸の発育が悪い例が多いと報告され

てきた。我々のMRIの評価では、Mondini型内耳奇形では、すべて蝸牛軸の発育が悪く¹⁾、前庭水管拡大症では蝸牛軸の発育が悪い例と蝸牛軸面積が4mm²前後の正常範囲にあるものとの2群にわかれる傾向を認めた。右と左で蝸牛軸の発育が大いに異なる例があることより遺伝子がすべて蝸牛軸の発育度を規定しているわけではないことがわかる。しかし、Mondini型内耳奇形で前庭水管が拡大している例や²⁾、Pendred症候群でMondini型内耳奇形が認められることが報告されており、それぞれの関係につき今後臨

床的、遺伝学的に検討されなければならない。すでに Pendred 症候群では前庭水管拡大症と共通の遺伝子異常を認めるという報告がなされているが、遺伝子異常にも様々なタイプがあるようで難聴がどうしておきるのか臨床的、遺伝学的に検討していくことが重要と考えている。今回、我々は蝸牛軸の発育度と聴力の関係についてみてみたが、両者の間にはあまり相関は認められなかった。すなわち、前庭水管拡大症における聴力障害は蝸牛軸の形では決まらず別の要因が大きいことを示唆している。

[結 論]

前庭水管拡大症において蝸牛軸の発育度と聴力の関係について検討したところ両者の間にはあまり相関は認められなかった。すなわち、聴力障害は蝸牛軸の形では決まらず別の要因が大きいことを示唆している。

[参考文献]

- 1) Naganawa S, Ito T, Iwayama E, Fukatsu H, Ishigaki T, et al : MR imaging of the cochlear modiolus : Area

measurement in healthy subjects and in patients with a large endolymphatic duct and sac. Radiology 213 : 819-823, 1999

- 2) Schuknecht HF. Mondini dysplasia. A clinical and pathological study. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.65 : 1-23, 1980.

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

第100回日耳鼻東海地方部会

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

前庭水管拡大症における高気圧酸素療法

分科会員 中 島 務 (名古屋大耳鼻咽喉科)

共同研究者 古 橋 篤・佐藤 栄 祐
植 田 広 海 (名古屋大耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

近年、画像診断学の進歩に伴い以前には原因不明の感音難聴とされてきた患者の中に前庭水管拡大症と診断可能となった症例もある。今回我々は本症の聴力悪化時に点滴治療が無効であった症例に対して高気圧酸素療法を施行し、聴力の改善が見られた症例を経験した。高気圧酸素療法は本症の聴力悪化時に試みるべき治療と考えられた。

【研究目的】

前庭水管拡大症の聴力は変動することが多いが、聴力の悪化時には突発性難聴など急性感音難聴に準じた薬物治療が行われていることが多い。しかし、なかにはこれにあまり反応しないものもあり、そのような症例に対する治療法は確立されていない。今回我々は前庭水管拡大症の急激な聴力悪化時に高気圧酸素療法を施行し、有効であった症例を経験したので報告する。

【研究方法】

名古屋大学耳鼻咽喉科に通院中の前庭水管拡大症の患者で、聴力の急激な悪化時にビタミンB群、ATPや副腎皮質ステロイドなどを含む内服ないし点滴治療が無効であった5症例に対して本療法を施行した。高気圧酸素療法は同時に10名を収容できる大型のチャンバーで行われ、7分で2 ATAまで加圧した。その後、2 ATAの状態でも60分維持され、13分で1 ATAまで減圧した。また、各患者にはマスクを通じて酸素を供給した。高気圧酸素療法施行前、施行中、そして施行後に純音聴力検査を行いそれぞれを比較した。

【倫理面への配慮】

薬物治療を施行するも有効でなかった症例に対して治療前に本療法の方法、副作用等について説明し、理解を得た上で高気圧酸素療法を行った。

【研究結果】

症例の内訳と聴力(3分法)を表1に示す。症例1については我々は以前に報告している¹⁾。症例2は6歳女性。3歳頃より両側感音難聴にて聴覚管理・聴能訓練を受けていた。平成10年12月25日のMRIの結果(図1)から前庭水管拡大症と判明している。平成11年6月23日感冒症状を認め、翌日両側難聴、ふらつき出現。6月25日よりステロイドを含む点滴治療を行ったが、右耳が僅かに改善するに留まったため、7月9日から高気圧酸素療法を行った。本療法施行前後の右耳の聴力経過を図2に示す。左耳は改善がみられなかったが、右耳は5回行った7月19日の時点で500Hz以上の全周波数にわたって改善がみられ以前と同程度までに回復した。症例3～5は12～21年間の長期経過観察中に何度も聴力悪化を来し、その都度薬物治療を行うも改善が乏しかった際に高気圧酸素療法を施行した。我々は約20回を1クール

表1 症例の内訳

症例	年齢	性別	HBO回数	HBO前聴力 (dB)	HBO後聴力 (dB)
1	14	女	15	右: 110	63.3
				左: 111.6	108.3
2	6	女	5	右: 98.3	65
				左: 111.6	105
3	32	女	21	右: 6.6	6.6
				左: 71.6	58.3
				17	右: 10
4	21	女	18	右: 96.6	80
				左: 76.6	80
				19	右: 98.3
5	21	男	45	右: 98.3	78.3
				左: 80	78.3
				39	右: 98.3
5	21	男	45	右: 81.6	78.3
				左: 93.3	93.3
				15	右: 98.3
5	21	男	45	右: 98.3	96.6
				左: 98.3	96.6
				37	右: 108.3
5	21	男	45	左: 98.3	96.6
				37	右: 108.3
5	21	男	45	左: 98.3	96.6
				37	右: 108.3

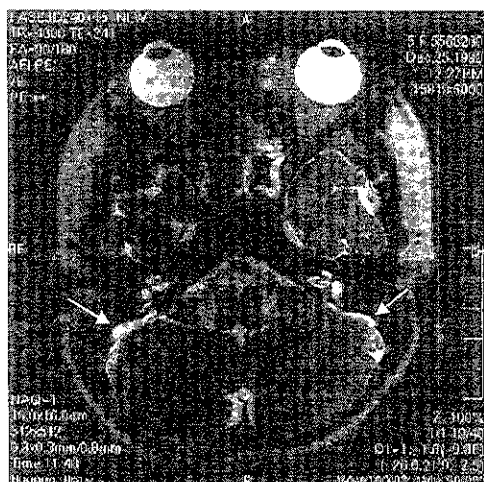


図1 MRI所見 両側に拡大した内リンパ管, 内リンパ嚢を認める。(矢印)

と考えており, 症例5は2度の高気圧酸素療法でも改善がみられず人工内耳もすすめたが, 本人が希望されなかったためこのように回数が多くなっている。

[考 察]

本症の急激な聴力悪化時には突発性難聴など急性感音難聴に準じた点滴治療が行われていることが多い。また, 副腎皮質ステロイドが有効であったという報告も見られているが, 今回のようにこれにあまり反応しないものもあり, 点滴などの薬物治療には限界があると考えられる。

外科的治療については内リンパ嚢充填閉鎖術²⁾や内リンパ嚢-前庭水管閉鎖術³⁾のように眩暈を軽減したり, 聴力が安定したという報告はあるが, 今のところこれらにより聴力の改善が見られたという報告はみられていない。

前庭水管拡大症の内リンパ嚢の壁は, 正常の嚢壁と比較して菲薄となっているため, 頭蓋内圧に大きな変動が生じた場合, この圧変動は拡大した前庭水管を通じて容易に蝸牛中央階に伝わり, その結果, 機械的あるいは化学的にらせん器が傷害されて難聴が生ずるものと考えられている⁴⁾。高気圧酸素療法はこれらに対する循環障害の改善及び脳圧低下作用¹⁾によって有効であると推察された。

[結 論]

前庭水管拡大症の聴力悪化時に点滴治療が無効であった症例に対して高気圧酸素療法を施行し, 聴力の改善が見られた症例を経験した。高気圧酸素療法

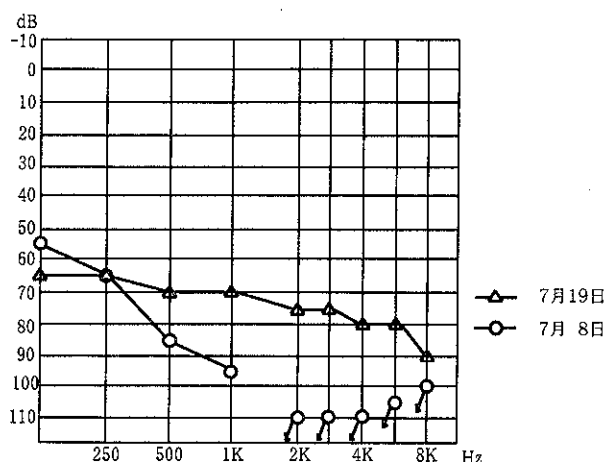


図2 高気圧酸素療法後の聴力の経過

は本症の聴力悪化時に試みるべき治療と考えられた。

[参考文献]

- 1) Nakashima T, Ueda H, Furuhashi A, Yasue M, Beppu R, et al : Large vestibular aqueduct syndrome treated by hyperbaric oxygen. *Int. J. pediatr. Otorhinolaryngol.* 51 : 207-210, 1999
- 2) Wilson DF, Hodgson RS, Talbot JM : Endolymphatic sac obliteration for large vestibular aqueduct syndrome. *Am. J. Otol.* 18 : 101-107, 1997
- 3) 内藤 泰, 高橋晴雄, 藤原敬三, 他 : 前庭水管拡大症に対する内リンパ嚢・前庭水管閉塞術の経験. *Otol. Jpn.* 6 : 284, 1996
- 4) Jackler RK and De La Cruz A : The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 99 : 1238-1243, 1989

[研究発表]

- <論文発表>
なし
- <学会発表>
なし

[知的所有権の取得状況]

- <特許取得>
なし
- <実用新案登録>
なし
- <その他>
なし

突発性難聴に対する単剤療法の効果

分科会員	神 崎	仁	(慶応大耳鼻咽喉科)
班 長	星 野	知之	(浜松医大耳鼻咽喉科)
分科会員	中 島	務	(名古屋大耳鼻咽喉科)
	福 田	諭	(北海道大耳鼻咽喉科)
	東 野	哲也	(宮崎医大耳鼻咽喉科)
	喜多村	健	(東京医科歯科大耳鼻咽喉科)
	宇佐美	真一	(信州大耳鼻咽喉科)
	福 島	邦博	(岡山大耳鼻咽喉科)
	村 井	和夫	(岩手医大耳鼻咽喉科)
	岡 本	牧 人	(北里大耳鼻咽喉科)
共同研究者	柳 原	尚 明	(愛媛大耳鼻咽喉科)
	石戸谷	淳一	(国立国際医療センター耳鼻咽喉科)
	丹 羽	英 人	(国立名古屋病院耳鼻咽喉科)
	野 村	恭 也	(昭和火耳鼻咽喉科)
	小 田	恂	(東邦大耳鼻咽喉科)
	武 井	聡	(慶応大耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

突発性難聴に対し経験的に使用されてきたATP, betamethasone (BM), hydrocortisone (HC), beraprost sodium (PGI2), alprostadil (PGE1), amidotrizoate (Urografin: UG) の6薬剤を封筒法により選択し、それぞれ単剤投与することによりその有効性の比較検討を行った。7日間の単剤治療終了時と聴力固定時のそれぞれの聴力に関して、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班の診断基準に基づいて治療効果を判定した。単剤治療終了時の検討では、各薬剤につき治療例数と非治療例数とで有意差は認められなかった。同様に聴力固定時の検討でも、治療例数と非治療例数とでは各薬剤間に有意差は認められなかった。

【研究目的】

突発性難聴に対する薬物治療は今のところ、ステロイド、ウログラフィン、循環改善薬などが使用されているがその有効性は確立されていない。今回、厚生省特定疾患急性高度難聴研究班では、突発性難聴に対する薬物治療の有効性を確立するために、これまで突発性難聴に対し経験的に使用されてきたATP, betamethasone (BM), hydrocortisone (HC), beraprost sodium (PGI2), alprostadil (PGE1), amidotrizoate (Urografin: UG) の6薬剤を封筒法に

より選択し、それぞれの単剤投与による聴力変化を検討した。

【研究方法】

対象は突発性難聴新鮮例で1) 年齢は満20歳以上、2) 発症より14日以内に受診、3) 250から4000Hzの5周波数の算術平均が40dB以上、90dB以下、4) 対側聴力は年齢相応正常、5) 他院で治療を受けた症例は除外、6) 眩暈の有無は問わない、の各条件を満たした症例である。調査は目標症例数を600例とし、12施設が各50症例づつ担当する予定でスタートした。調査は平成6年4月より開始し、当初は平成8年3月終了予定であったが、開封の進行が予想より遅いため、封筒が全例開封されその治療が終了した時点までと変更した。進行を早めるため、平成11年より新たに3施設を加え参加施設は15施設である。

【倫理面への配慮】

患者へは本臨床試験の趣旨を十分に説明し、同意の得られた症例にのみ施行している。

【研究結果】

平成11年12月の時点で総登録症例数は計453例、目標症例数の75.5%であり1年間で24例増加した。