

20020711

厚生労働科学研究研究費補助金
特定疾患対策研究事業

急性高度難聴に関する調査研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 **喜多村 健**

平成15(2003)年4月

急性高度難聴に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	喜多村 健	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
分担研究者	福田 諭	北海道大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
	村井 和夫	岩手医科大学 耳鼻咽喉科	教 授
	岡本 牧人	北里大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
	宇佐美 真一	信州大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
	星野 知之	浜松医科大学 耳鼻咽喉科	教 授
	中島 務	名古屋大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
	暁 清文	愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科	教 授
	福島 邦博	岡山大学医学部 耳鼻咽喉科	講 師
研究協力者	美野輪 治	理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター	上級研究員
事 務 局	戸叶 尚史	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-5803-5308 FAX 03-3813-2134	助 手

目 次

I. 総括研究報告

- 主任研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大) 3

II 分担研究報告

- 1 2001年発症の急性感音難聴全国疫学調査
中島 務 (名古屋大) 9
- 2 ケースクロスオーバーデザインを取り入れた突発性難聴症例対照研究 ―中間報告―
星野 知之 (浜松医大) 12
- 3 急性低音障害型感音難聴再発例の平成12, 13年全国疫学調査
岡本 牧人 (北里大) 14
- 4 急性低音障害型感音難聴 ―典型例と非典型例の比較―
村井 和夫 (岩手医大) 16
- 5 ムンプス難聴診断基準について
福田 諭 (北海道大) 18
- 6 非特異的経過を呈したムンプス難聴症例
福田 諭 (北海道大) 20
- 7 日本人難聴患者におけるGJB2遺伝子変異 (SNPsを用いた解析)
宇佐美真一 (信州大) 22
- 8 脊髄小脳変性症を伴う症候群性遺伝性感音難聴
喜多村 健 (東京医科歯科大) 24
- 9 当科におけるミトコンドリア遺伝子変異症例の検討
岡本 牧人 (北里大) 27
- 10 人工内耳手術時における蝸牛血流の測定 (40例の解析から)
中島 務 (名古屋大) 30
- 11 外リンパ瘻における外リンパ漏出の画像診断
中島 務 (名古屋大) 32
- 12 急性難聴を契機に診断に至った大動脈炎症候群の1例
暁 清文 (愛媛大) 34
- 13 虚血性内耳障害に対するフリーラジカルスカベンジャーの効果
暁 清文 (愛媛大) 36

14	蝸牛多発障害モデルに対するフリーランカルスカヘンジャーの効果 星野 知之 (浜松医大)	38
15	虚血性内耳障害に対する再生治療の基礎的研究 暁 清文 (愛媛大)	40
16	内耳における水チャンネルの局在 分布の検討 星野 知之 (浜松医大)	42
17	実験的内リンパ水腫動物の聴覚に対する脱水負荷の影響 岡本 牧人 (北里大)	44
18	聴覚路におけるCdk5によるシナプス伝達の制御 喜多村 健 (東京医科歯科大)	46
19	マウスミュータシオネンによる難聴モデルマウス樹立の試み 美野輪 治 (理化学研究所)	48
20	老齢マウスにおけるミトコントリア遺伝子変異の出現 岡本 牧人 (北里大)	50
21	iRNAを用いた培養細胞における <i>GJB2</i> 発現抑制 福島 邦博 (岡山大)	52
22	RT-PCRを用いた <i>Tecta, Coch, Eya4</i> および <i>Strc</i> 遺伝子の培養マウス内耳における発現 福島 邦博 (岡山大)	54
Ⅲ	研究成果の刊行に関する一覧表	57

I. 総括研究報告

平成14年度総括研究報告

主任研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

突発性難聴とムンプス難聴の疫学研究として、疫学調査研究班と協力して4回目の突発性難聴の全国調査を施行し、全国の耳鼻咽喉科から無作為抽出した838病院を対象として2001年の突発性難聴とムンプス難聴の全国疫学調査を行った。その結果、突発性難聴、ムンプス難聴罹患数の増大が同定された。

急性低音障害型感音難聴の疫学調査は、本研究班に所属する施設を対象にして、診断基準に合致する典型例と合致しない非典型例の比較検討を行った。さらに、急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、平成12年度、13年度症例を収集し解析した。この検討から、高音障害をも示す急性低音障害型感音難聴症例は、高音障害を伴わない典型例と、臨床特徴は本質的には大きな差は認めなかった。一方、急性低音障害型感音難聴の再発例は、診断基準に合致しない例が多く認められた。

集積された感音難聴症例の遺伝子解析を行い、原因不明の両側性感音難聴の原因としては、*GJB2* 遺伝子変異が最多であることが確認された。

実験動物モデルを用いて、フリーランカルスカヘンジャーあるいは神経幹細胞が、虚血により生じた内耳障害を予防する可能性について検討し、いずれも、虚血障害の抑制効果を示した。

研究目的

難聴は様々な原因で生じるが、先天性には約1000の出生当たり1人が高度難聴で、ヒトの先天性障害のなかでは、最も頻度が多い臨床症状である。一方、後天的に急性発症し、高度難聴をきたす代表的な疾患に突発性難聴と急性低音障害型感音難聴がある。突発性難聴の発症者数は年間約2,400人、人口100万人対して1924人の罹患率と考えられている。本疾患の病因 病態の解明はいままたなされておらず 標準的な治療方針も定まってい

ない。本研究事業では、難聴発症メカニズムの解明を第一の目標として、急性高度難聴の病態解明を行う。難聴は両耳に発症すると、重篤なコミュニケーション障害を来す。しかし、このハンディキャップが適切に克服できれば、多くの難聴者は全身疾患を伴っていないため、通常の社会生活に復帰可能である。従って、国民の保健 医療福祉の観点からも、その病態解明は重要な研究テーマのひとつである。突発性難聴とならなくて急性発症する難聴で、頻度が多い疾患が急性低音障害型感音難聴である。本研究では、これらの疾患を対象として、その疫学、発症機構、診断、治療について研究を行う。

一方、難聴を主徴とし、難病に指定されている特発性両側性感音難聴は、急性発症を呈することは少ないが、難聴の原因となる難聴遺伝子の変異が多数同定されている。したがって、これらの難聴遺伝子の研究にもよって、聴覚の生理学的機構ならびに、難聴発症のメカニズムが解明され、急性に発症する難聴の病態解明に寄与すると予想される。

研究方法

1 全国疫学調査

突発性難聴とムンプス難聴の疫学研究として、疫学調査研究班と協力して4回目の突発性難聴の全国調査を施行し、全国の耳鼻咽喉科から無作為抽出した838病院を対象として2001年の突発性難聴とムンプス難聴の全国疫学調査を行った。

急性低音障害型感音難聴の疫学調査は、本研究班に所属する施設を対象にして、診断基準に合致する典型例と合致しない非典型例の比較検討を行った。さらに、急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、平成12年度、13年度の症例を収集し解析した。

2 突発性難聴症例対照研究

突発性難聴と生活習慣との関連が報告されてお

り ケースクロスオーバーデザインを取り入れた症例対照研究を施行した。

3 難聴遺伝子の検索

集積された感音難聴症例の遺伝子解析を行い、新たな難聴遺伝子の同定を行い、本年度は高頻度にみられる難聴遺伝子である*GJB2*遺伝子変異、ミトコンドリア遺伝子変異、さらに特殊な難聴遺伝子が原因と想定される脊髄小脳変性症と難聴を呈する家族例の解析を行った。

さらに、Mutagenesisにより作成された各種の内耳奇形動物の検索により、新たな難聴遺伝子の同定を計画した。老齢マウスではミトコンドリア遺伝子変異の有無を検討した。

4 内耳虚血動物モデルを用いた循環障害に起因する内耳障害の治療

循環障害は、突発性難聴等の急性高度難聴の原因と想定されている。実験動物モデルを用いて、フリーランカルスカヘンジャーあるいは神経幹細胞が虚血により生じた内耳障害を予防する可能性について検討した。

5 実験動物を用いた感音難聴発症機構の解明

内耳における水チャネル(aquaporins AQP)の局在および発達過程における発現量の変化、Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5)の聴覚上行路の発現、マウス蝸牛の器官培養における遺伝子発現の経時的な変化を検討した。

6 ヒト蝸牛血流の測定

ヒトの蝸牛血流を*in vivo*で測定するために、人工内耳手術時にレーザードプラー法により40名の蝸牛血流を測定した。

(倫理面への配慮)

ゲノムDNAを採取する際には、対象症例からは、インフォームトコンセントを書面で得た後に採取した。インフォームトコンセントは、厚生労働省、文部科学省等から提唱された「ヒトゲノム 遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したものである。実験動物を用いた研究は、それぞれ所属の実験動物センターの承認を得て施行されている。

研究結果

1 全国疫学調査

厚生労働省急性高度難聴調査研究班は、疫学調査研究班と協力して全国の耳鼻咽喉科から無作為抽出した838病院を対象として、2001年の突発性難聴とムンプス難聴の全国疫学調査を行った。1次調査より突発性難聴は403施設より12,468人の患者が、ムンプス難聴では415施設より294人の患者が

報告された。2001年の全国推定受療患者数は、突発性難聴35,000人(95%信頼区間32,000~38,000人)、ムンプス難聴650人(95%信頼区間540~760人)であった。人口100万対の受療率は突発性難聴2750、ムンプス難聴51と推定された。全国推定受療患者数は1987年の調査では、突発性難聴16,750人(13,900~19,600人)、ムンプス難聴300人(200~400人)、1993年の調査では突発性難聴24,000人(21,000~27,000人)、ムンプス難聴400人(300~500人)であり、両疾患とも増加していることが示された。

ムンプス難聴は、単一施設からも罹患数の増大(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)が報告され、さらに、1987年に本研究班が提唱した「ムンプス難聴診断基準」の改訂の必要性が示唆された。具体的には従来の診断基準にある確実例の(2)(ペア血清による2~3週間後の診断)は除き、準確実例(抗ムンプスIgM抗体陽性)を確実例の(2)にする提案がされた。また、ムンプス難聴は治療に反応しない例が多いが、中には早期治療により聴力改善の可能性があることが報告された。

平成12、13年全国疫学調査の登録例を対象として急性低音障害型感音難聴の診断基準試案を満たす一側性典型例298例と高音域の基準を満たさない一側性非典型例76例の疫学的特徴を比較検討した。非典型例76例の平均年齢は、56歳と典型例298例の37.9歳に比へ高く、高音域の聴力障害は主に加齢による影響と考えられた。典型例は、非典型例に比へ有意に予後良好で、両群の年齢差が原因と推測された。両群とも①女性に多い、②発症時期は春~夏に多い、③低音3周波数の聴力悪化レベルに差はない、④初診時聴力レベルは予後と相関する、など共通した疫学的特徴が認められた。一方、典型例では年齢および発症から受診までの日数と予後との間に相関が認められたが、非典型例では相関がなく異なる点も認められた。急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、平成12年度、13年度の症例を収集し解析した。2年間に96例101耳の症例を得た。再発例では、年齢、再発時聴力レベル、再発の期間で予後に差はなかった。しかし、早期受診例は予後良好で、再発後初診までの日数を、8日以後と7日以内とすると、7日以内に受診した群は有意に予後良好であった。再発例の特徴として、再発時も急性低音障害型の診断規準に合致するものは再発例の約60%に過ぎなかった。

2 突発性難聴症例対照研究

ケースクロスオーバーデザインを取り入れた症例対照研究では、症例対照の20ペアが有効回答として報告された。生活習慣では、症例で睡眠時間が短い傾向が見られたが有意差は見られなかった。

3 難聴遺伝子の検索

*GJB2*遺伝子変異では、日本人を始めとするアジア系民族には235delCが高頻度で見出されることが報告されている。今回、日本人難聴患者1,227名における*GJB2*変異を検討するとともに日本人難聴患者に高頻度に見出される235delC変異に関して*GJB2*の近傍のSNPs (single nucleotide polymorphisms)を用いた解析によりfounder effectの有無を検討した。その結果、日本人の変異部位は欧米人に見出された変異部位と大きく異なっていることが明らかとなった。また、SNPs解析により235delCが高頻度で見出されるのはfounder effectによるものであることが示唆された。さらに、*GJB2*遺伝子に対するsiRNAを設計し、ヒト腎由来の培養細胞293細胞での*GJB2*発現抑制効率について検討した。その結果、最大で80%の遺伝子発現が抑制され、この方法が*GJB2*の*in vitro*機能解析の手段として有用であることが示された。

現在までに数種類のミトコンドリア遺伝子変異が難聴と関連を持っていることが知られているが、その中でもミトコンドリアDNAの塩基番号3243位と1555位におけるアデニン(A)→グアニン(G)点突然変異(以下3243変異、1555変異と略す)は比較的高頻度に認められ、特発性両側性感音難聴の原因のひとつとしても注目されている。本研究では、両側性感音難聴症例に対し上記2種のミトコンドリア遺伝子変異の有無を検索し、3243変異と1555変異を同定した。

脊髄小脳変性症は脊髄および小脳に病変の主座を持つ変性疾患であり、聴力障害を伴うことはないと考えられている。今回、原因不明両側性感音難聴患者のうち脊髄小脳変性症を伴う症例を解析して、小脳性失調と難聴を生じる原因遺伝子の可能性を示唆した。

老化とミトコンドリア遺伝子変異の関連性が示唆されている。本研究では、正常老齢マウスの臓器よりミトコンドリアDNAを抽出し、ミトコンドリア遺伝子の4236、3867、3723、3660bp欠失を認めた。

4 内耳虚血動物モデルを用いた循環障害に起因する内耳障害の治療

虚血性内耳障害の動物モデルを用いて、虚血性内耳障害後の進行性内毛細胞脱落に対するフリーランカルスカヘンジャーの効果を検討した。15分間の内耳虚血負荷1時間後にフリーランカルスカヘンジャーであるエダラホンを経脈内投与し、コントロール群と比較した。その結果、エダラホンによる虚血7日後のABR閾値上昇、有毛細胞脱落割合の抑制効果が有意に認められた。虚血性内耳障害の動物モデルを用いて、蝸牛内に投与した神経幹細胞がコルチ器へ移行し有毛細胞に分化する、内耳における再生治療の可能性についても検討を行った。その結果、内耳虚血翌日に神経幹細胞を蝸牛内に投与すると、虚血4日目のコルチ器において脱落した内毛細胞の部位に、幼弱な神経細胞のマーカであるネスチン陽性の細胞の存在が確認された。すなわち、虚血性内耳障害に対し、神経幹細胞は脱落した有毛細胞として再生する可能性があることが証明された。

5 実験動物を用いた感音難聴発症機構の解明

内耳における水チャネル(aquaporins AQP)の局在および発達過程における発現量の変化を検討した。これまで報告のあったAQP1、4、5に加えて、AQP3、7、9の発現を認め、多くの場合細胞特異的な局在を認めた。また、AQP1、4の発現量は生後劇的に増加した。内耳には内リンパ、外リンパという組成の異なる液体が存在し、80mVの強大なendocochlear potentialを発生させるために強力な電解質輸送システムがあり、多数のAQPの存在が予想されていたか、今回の結果はそれを裏付けるものである。また、内リンパ、外リンパが整然と局在している蝸牛におけるAQPの発現量が前庭の発現量より多いという事実も興味深い。以上より、内耳におけるAQPの重複しない局在分布は、高度に洗練された水輸送に重要な役割を果たしていると想定される。

内リンパ水腫の発生に、内リンパ嚢におけるVasopressinに対するV₂-receptorや水チャネルAQP2が関与している報告がみられる。本研究では、内リンパ水腫動物モデルを作製し、聴覚の経時的变化を観察し、同モデルにおいて脱水負荷の聴覚に対する影響について検討し、Vasopressinが内リンパ水腫疾患における聴覚低下に関係する結果が得られた。

Cyclin-dependent kinase 5(Cdk5)は細胞分裂を行わない神経細胞に特異的に分布し、成長円錐の伸長、タウ蛋白のリン酸化によるapoptosisの誘導などに関与することが知られている。本研究では、

聴覚伝導路においてCdk5がシナプス伝達の制御に関与している可能性が示唆された。

マウス蝸牛の器官培養を行い、遺伝子発現の経時的な変化を検討した。内耳に比較的特異的に発現する、*tecta*, *coch*, *eya4*および *strc* 遺伝子とコントロールとしての*GAPDH*の遺伝子発現をRTPCR法を用いて半定量的に検討した。その結果、*tecta* など、相当する胎生期に発現量が急速に増加する遺伝子では、こうしたサーンは認められず、むしろ低下する傾向が認められ、*eya4*でも同様に発現の有意な低下が認められた。*strc* 遺伝子では明らかな低下は認められなかった。コントロールの*Gapdh*では短期的にはむしろ発現が増強していた。

6 ヒト蝸牛血流の測定

対象とした40名は、原因不明の先天聾、特発性進行性感音難聴、ワーデンブルグ症候群、先天性サイトメガロウイルス感染症 髄膜炎後の難聴、内耳道狭窄 その他であった。人工内耳電極を挿入するため蝸牛に穴を開ける所にレーザートンプラーのプローブ先端を置き、蝸牛骨壁を開ける前、開ける途中、開けた後の蝸牛血流を測定した。特発性進行性感音難聴の高年齢者では低年齢者に比し血流が低値であった。髄膜炎後の症例では、石灰化を認める例で血流が低値であった。

考察

突発性難聴の難聴発症メカニズムは明らかにされなかったが、2001年の全国疫学調査から、依然として症例数の増大が認められた。人口100万対の受療率は突発性難聴2750 ムンプス難聴51と推定された。突発性難聴の人口100万対の受療率は1987年で64、1993年で192と推定されている。ここ14年で、受療率は4倍以上になったことになる。この症例数の増大が、どんな要因によるものか、症例対照研究を含めた今までの本研究班の検討では明らかにされていないか、病因解明の手がかり、ならびに今後の国民の厚生行政を考慮する上で重要となる。ムンプス難聴の増大は、ワクチン接種率の減少と密接に関連している。厚生労働省業務局のムンプスワクチン供給数は、1989年から1993年までMMRワクチンとして接種された時期は、54万人から165万人分であったのに対し、2001年には52万人分となっている。ムンプス難聴は早期治療により聴力改善する症例もみられるが、多くの症例は高度難聴を呈する。ワクチン接種でこの高度難聴の予防効果は明らかであり、今後の大きな検討課題である。さらに、本研究班で提唱した診断

基準の見直しも今後検討する必要がある。

急性低音障害型感音難聴は、新たに本研究班で診断基準を提唱した疾患である。加齢に伴う高音障害を有するため、診断基準試案を満たさない非典型例の検討から、典型例との大きな差はみられなかった、今後、さらに診断基準の訂正が必要か否かについて検討を進める。一方、急性低音障害型感音難聴の再発例は、再発時も急性低音障害型の診断基準を満たすものは再発例の約60%に過ぎず、病変の進行に伴うものか、あるいは初発時から異なる病態の疾患であるのか、今後の解析の必要が示唆された。

難聴遺伝子の研究では、我が国においても、原因不明の両側性感音難聴の原因としては、*GJB2* 遺伝子変異が最多であることが確認された。しかし、欧米とは変異部位が大きく異なる点も明らかにされた。今後も難聴遺伝子の解明は、難聴発症の分子メカニズムの解析に有効な研究手法であり、本研究班でも引き続いて検討を進める予定である。

循環障害は、突発性難聴の原因と想定されている。内耳虚血動物モデルを用いた循環障害に起因する内耳障害の治療では、大きな成果が得られた。すなわち、フリーランカルスカヘンノヤーであるエタラオンが、内耳障害を有意に抑制した。さらに、蝸牛内に投与した神経幹細胞がコルチ器へ移行し有毛細胞に分化する成果も得られ、今後のさらなる解析ならびに臨床応用が課題となる。

結論

- 1 突発性難聴、ムンプス難聴罹患数の増大が同定された。
- 2 高音障害をも示す急性低音障害型感音難聴症例は、高音障害を伴わない典型例と、臨床特徴は本質的には大きな差は認めなかった。
- 3 急性低音障害型感音難聴の再発例は、診断基準に合致しない例が多い。
- 4 原因不明の両側性感音難聴の原因としては、*GJB2* 遺伝子変異が最多である。
- 5 内耳虚血動物モデルにおいては、フリーランカルスカヘンノヤーが虚血障害の抑制効果を示した。

II. 分 担 研 究 報 告

2001年発症の急性感音難聴全国疫学調査

分担研究者 中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
主任研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
分担研究者 福田 諭 (北海道大学耳鼻咽喉科)
村井 和夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)
宇佐美真一 (信州大学耳鼻咽喉科)
星野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)
暁 清文 (愛媛大学耳鼻咽喉科)
福島 邦博 (岡山大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 富永 光雄、杉浦 淳子 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
中村美詠子、青木 伸雄 (浜松医科大学衛生学)
玉腰 暁子 (名古屋大学医学推計判断学)

研究要旨

厚生労働省急性高度難聴調査研究班は疫学調査研究班と協力して全国病院の耳鼻咽喉科から無作為抽出した838病院を対象として2001年の突発性難聴とムンプス難聴の全国疫学調査を行った。1次調査より突発性難聴は403施設より12,468人の患者か、ムンプス難聴では415施設より294人の患者か報告された。2001年の全国推定受療患者数は、突発性難聴35,000人(95%信頼区間32,000~38,000人)、ムンプス難聴650人(95%信頼区間540~760人)であった。人口100万対の受療率は突発性難聴275.0、ムンプス難聴5.1と推定された。全国推定受療患者数は1987年の調査では、突発性難聴16,750人(13,900~19,600人)、ムンプス難聴300人(200~400人)、1993年の調査では突発性難聴24,000人(21,000~27,000人)、ムンプス難聴400人(300~500人)であり、両疾患とも増加してきていることが示された。

研究目的

難聴の臨床疫学の把握は、病態の解明、予防法や治療法の確立のため必須である。厚生省研究班による全国調査は過去に、1971~73年(突発性難聴)、1987年(突発性特発性両側性感音ムンプス難聴)、1993年(突発性特発性両側性感音ムンプス免疫異常に伴う難聴)と行われてきた。

今回、2001年を対象として突発性難聴とムンプス難聴の年間患者数を推計し、臨床的疫学的特性を把握しようとした。

研究方法

2001年(平成13年)1月1日から12月31日までの1年間に、突発性難聴、ムンプス難聴の2疾患で受療した全患者を対象として、郵送法による全国調査を実施した。対象診療科は全国病院の耳鼻咽喉科である。まず1次調査として、2002年1月に全国の2016病院から規模別に層化無作為抽出した838病院を対象として(抽出率41.6%詳細は表1)、両疾患の患者の有無と男女別人数を調査した。調査においては依頼文書、両疾患の診断基準返信用のがき(表2)を送付した。期限を過ぎても回答の得られなかった施設に対して3月に再度調査を依頼した。その後5月に1次調査で「患者あり」と回答した施設を対象として、患者の臨床的疫学的特性に関する2次調査を実施した。この際、ムンプス難聴については1次調査で報告された患者全員に対して2次調査票(個人票)(表3)の記入を依頼したが、一病院あたりの患者数が多い突発性難聴については各病院担当者の負担を考慮して、無作為に抽出した受療患者のほぼ半数の患者について個人票の記入を依頼した。なお、患者数約半数の無作為抽出の標準法として、患者誕

生日の奇数日抽出法を提示した。その他の調査法、患者数の推計法等については基本的に全国疫学調査マニュアルに従った。

(倫理面への配慮)

この全国疫学調査の実施に先立って、名古屋大学及び順天堂大学倫理委員会の承認を得た。

研究結果

表1には、1次調査の病院規模別の抽出数のほか、回収率(返答率)が示されている。大学病院の対象数は119となっているが、これは全国の大学病院(分院を含む)すべてを対象としたことを示している(抽出率100%)。回収率は大学病院が一番よく、病院の規模が小さくなると回収率がさがる傾向があった。

2001年一年間の全国の受療患者数は、突発性難聴(確実例、疑い例)35,000(95%信頼区間32,000~38,000)、ムンプス難聴(確実例、準確実例、参考例)650(95%信頼区間540~760)と推計された。

この推計患者数を分子、2001年推計人口を分母として計算した推定受療率は、人口100万対突発性難聴2750、ムンプス難聴51であった。

考察

全国推定受療患者数は1987年の調査では、突発性難聴16,750人(13,900~19,600人)、ムンプス難聴300人(200~400人)、1993年の調査では突発性難聴24,000人(21,000~27,000人)、ムンプス難聴400人(300~500人)であり、両疾患とも増加していることが示された。

突発性難聴患者数は1970年代に比し、80年代、90年代と増加したことか報告されていたか、今回の2001年対象の調査により増加傾向は21世紀のはじめまで認められた。突発性難聴の病態解明、予防法、治療法の向上が真に求められている。2次調査のデータはすべてコンピュータに入力したので、次年度は2次調査のデータを解析する予定である。

表1 急性高度難聴全国疫学調査(2001年1~12月)の一次調査回収状況と報告患者数

規模	対象数	抽出数	抽出率	一次調査回収施設数	一次調査回収率	突発性難聴			ムンプス難聴		
						有効回答数	有効回答率	報告患者数	有効回答数	有効回答率	報告患者数
99床以下	314	63	(20.1)	25	(39.7)	25	(39.7)	170	25	(39.7)	1
100~199床	452	68	(15.0)	24	(35.3)	22	(32.4)	160	23	(33.8)	3
200~299床	373	75	(20.1)	28	(37.3)	28	(37.3)	309	28	(37.3)	6
300~399床	346	138	(39.9)	65	(47.1)	61	(44.2)	1221	65	(47.1)	33
400~499床	182	145	(79.7)	69	(47.6)	64	(44.1)	1728	68	(46.9)	37
500床以上	230	230	(100.0)	119	(51.7)	114	(49.6)	5053	117	(50.9)	82
大学病院	119	119	(100.0)	89	(74.8)	89	(74.8)	3827	89	(74.8)	132
計	2016	838	(41.6)	419	(50.0)	403	(48.1)	12468	415	(49.5)	294

表2 一次調査返信用はがき

記載年月日 2002年 月 日					
突発性難聴	1	なし	2	あり	男 例 女 例
ムンプス難聴	1	なし	2	あり	男 例 女 例

記入上の注意事項

- 2001年1年間(2001年1月1日~2001年12月31日)に貴診療科を受診した上記疾患の患者数(突発性難聴 確実例 疑い例 ムンプス難聴 確実例 準確実例 参考例全て)についてご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので 該当する患者のない場合でも「1 なし」に○をつけ ご返送ください。
- 後日、各症例について第二回調査を行いますのでご協力ください。
- ご住所、貴施設名 貴診療科名に誤りがありましたら お手数ですがご訂正をお願いします。

表3 急性高度難聴（突発性難聴・ムンプス難聴）全国疫学調査個人票（二次調査）

NO

貴院施設名
所在地
記載者御氏名

記載年月日

患者イニシャル	性() 名()	性別 (男 女)	貴施設カルテ番号	
生年月日	年 月 日	年齢 ()歳		
患者住所	1 ()都道府県 ()市郡区 2不明			
診断	1 突発性難聴 (1確実例 2疑い例) 2 ムンプス難聴 (1確実例 2準確実例 3参考例)→ムンプス予防接種 (1なし 2あり 3不明)			
初診医療機関	1 貴施設 2 他施設 (施設名) 3 不明			
診断した医療機関	1 貴施設 2 他施設 (施設名) 3 不明			
推定発症年月日	平成 年 月 日	難聴罹患耳	1 右耳 2 左耳 3 両耳	
貴施設初診年月日	平成 年 月 日			
受療状況	1 主に入院 2 主に通院 3 入院と通院			
発症時の喫煙状態	1 非喫煙 2 喫煙 3 不明	発症時の飲酒状況	1 非飲酒 2 飲酒 3 不明	
発症前の状況	風邪様症状	1 なし 2 あり 3 不明	強い疲労感 1 なし 2 あり 3 不明	
	睡眠不足	1 なし 2 あり 3 不明	その他 ()	
	食欲不振	1 なし 2 あり 3 不明		
随伴症状	めまい	1 なし 2 あり 3 不明	眼 振 1 なし 2 あり 3 不明	
	耳鳴り	1 なし 2 あり(右左両) 3 不明	耳閉感 1 なし 2 あり 3 不明	
既往歴	高血圧	1 なし 2 あり	糖尿病 1 なし 2 あり	
	高脂血症	1 なし 2 あり	梅毒 1 なし 2 あり	
	心疾患	1 なし 2 あり	アレルギー性疾患() 1 なし 2 あり	
	脳卒中	1 なし 2 あり	自己免疫疾患() 1 なし 2 あり	
家族歴(同症)	1 なし 2 あり 【該当者を○で囲んでください 父母兄弟姉妹子()】 3 不明			
オーシオグラム	初診時 (平成 年 月 日)	気道(左右) 骨道(左右)	125,250,500,1k,2k,4k,8kHzのdB値 250,500,1k,2k,4k,8kHzのdB値	
発症日か第1病日	(発症 病日)			
	固定時または最終時 (平成 年 月 日)	気道(左右) 骨道(左右)	125,250,500,1k,2k,4k,8kHzのdB値 250,500,1k,2k,4k,8kHzのdB値	
貴施設での治療	1 なし			
	2 あり→行った治療の番号を○で囲んでください 1 ヒタミン 5 ウロクラフィン 9 L-V療法 2 プロスタグランティン 6 ウロキナーゼ 10 その他 3 APT 7 高気圧酸素療法 () 4 ステロイド 8 星状神経節遮断			

ムンプス難聴の増加にはムンプスの予防接種が
責任となり 予防接種を受ける率の減少が影響し
ている可能性が高い。予防接種との関係を含めた
疫学的調査を遂行していく必要がある。

結 論

突発性難聴 ムンプス難聴は 依然増加傾向にあ
る。早急な発症予防についての提言が必要である。

研究発表

- 1 論文発表
なし
- 2 学会発表
なし

謝 辞

日常診療、教育 研究に忙しい中 本調査の主
旨にご賛同くださり、調査にご協力を賜りました
全国の耳鼻咽喉科の先生方に深く感謝致します。

ケースクロスオーバーデザインを取り入れた突発性難聴症例対照研究 —中間報告—

分担研究者 星野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 中村美詠子、青木 伸雄 (浜松医科大学衛生学)
岩崎 聡、名倉三津佳 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)
岡村 純、伊東 由幾、林泰広、姜洪仁、種田泉、川名弓美
(聖隷浜松病院耳鼻咽喉科)
林原 能子、関 敦郎 (聖隷三方原病院耳鼻咽喉科)
新村久美子、水田 邦弘 (磐田市立総合病院耳鼻咽喉科)
釣田美奈子、中崎 浩一 (榛原総合病院耳鼻咽喉科)
熊切 健一 (静岡済生会病院耳鼻咽喉科)

研究要旨

突発性難聴と生活習慣との関連が報告されている。今回、ケースクロスオーバーデザインを取り入れた症例対照研究を計画した。現在までに症例対照の20ペアが有効回答として報告された。今後さらにデータ収集を継続し、突発性難聴と生活習慣、及び血液検査所見との関連について検討する予定である。

研究目的

突発性難聴と生活習慣 血液検査所見との関連を症例対照研究により検討する。また、特にケースクロスオーバーデザインを取り入れることにより発症直前の生活習慣との関連を検討する。

研究方法

症例は、突発性難聴（厚生省研究班診断基準1973年の確実例）を新規発症したもの、対照は（1）急性感染症状のない耳鼻科手術患者（鼓室形成術、耳瘻孔摘出術、慢性副鼻腔炎手術、扁桃摘出術、声帯ポリープ摘出術、鼻中隔彎曲症、甲状腺半切除術等）、あるいは（2）難聴のないめまいの患者である。生活習慣等については自記式の調査票により把握した。直前の生活習慣と発症との関連を検討するために、一部の生活習慣については、期間A（症例、対照2については発病前、対照1については入院前の1週間。以下同様）、期間B（1週間前から4週間前までの3週間）、期間C（4週間前から12か月前までの11か月）の3つの期

間の状況をそれぞれ把握した（図1）。オーディオグラム、血液検査所見等は主治医に記入を依頼し施設内整理番号により自記式調査票とデータリネケンさせて分析に用いた。

（倫理面への配慮）

自記式調査票に、研究の目的、内容、調査は治療とは独立して実施されること、調査に協力しない場合でも治療上の不利益はないことを明記して対象者に調査協力を依頼し、了承が得られた患者について調査を実施した。また、本調査のプロトコールは、聖隷浜松病院研究審査会の承認を受けたものである。

研究結果

平成14年1月より収集を開始し、11月までに、突発性難聴患者40人、耳鼻科手術患者（対照1）33人 めまいの患者（対照2）5人が報告された。突発性難聴患者40人のうち疑い例を除外し、性年齢階級（±5歳）をマッチした対照（対照1）が得られ、かつオーディオグラムや血液検査所見（一部でも可とした）を得られたのは20人であった。対照2とマッチしてきた突発性難聴患者はいなかった。そこで 突発性難聴とマッチした対照1の20ペアについて検討した。

血液検査所見では、総コレステロール、血糖、白血球数は症例で高く、CRP、血小板数は対照で高い傾向が見られた。（表1）生活習慣では、症例で睡眠時間が短い傾向が見られたか、発症との時間的関連は観察されなかった。また 飲酒習慣

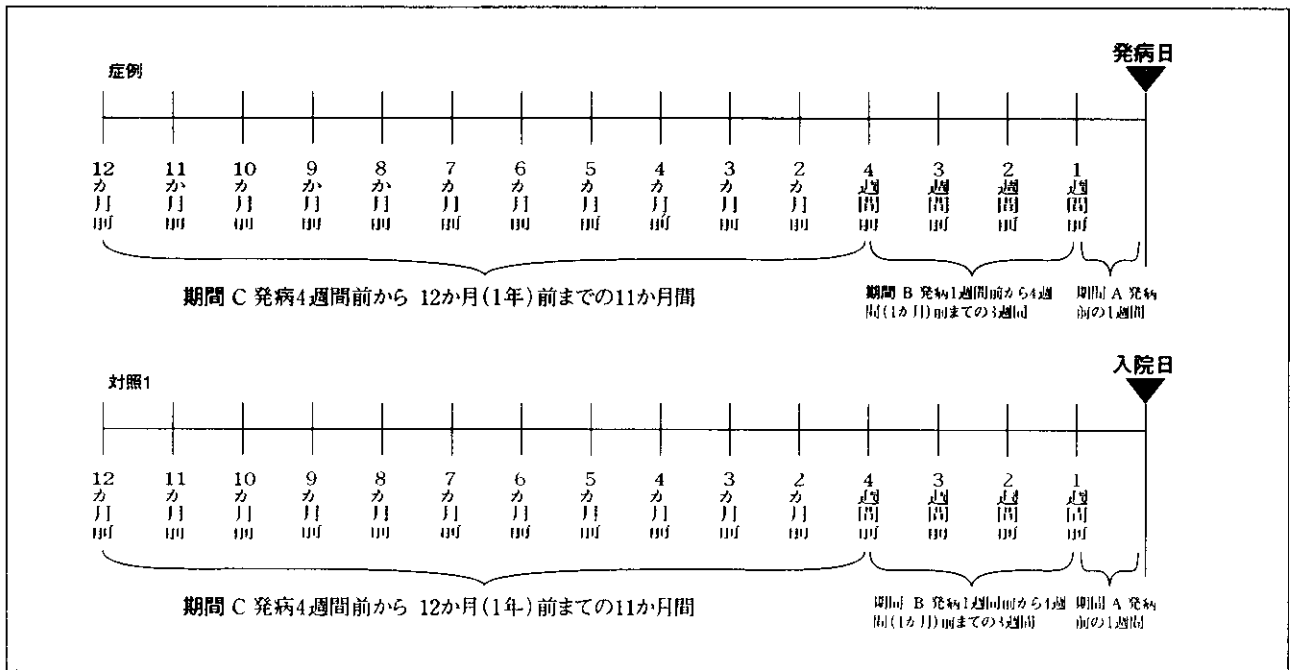


図1 生活習慣の把握期間

表1 症例と対照の比較—血液検査所見

	症例	対照
総蛋白 mg/dl (11ヘア)	7.2	7.3
総コレステロール/mg/dl (5ヘア)	230	222
血糖 mg/dl (12ヘア)	129	114
CRP mg/dl (11ヘア)	0.1	0.7
赤血球数 $10^4/\mu\text{l}$ (14ヘア)	446	450
ヘモグロビンg/dl (14ヘア)	13.6	13.6
ヘマトクリン% (14ヘア)	41.0	41.3
白血球数 $/\mu\text{l}$ (14ヘア)	7339	6487
血小板数 $10^4/\mu\text{l}$ (14ヘア)	22.1	24.1

表2 症例と対照の比較—生活習慣

		過去 1週間	過去 2~4週間	過去 2~11か月
		睡眠時間 (n=19ヘア)	症例 405分 対照 420分	症例 405分 対照 417分
風邪をひいた (n=20ヘア)	症例	25% 5人/週	10% 0.7人/週	60% 0.5人/週
	対照	20% 4人/週	25% 2.3人/週	65% 0.7人/週

		習慣あり
飲酒 (n=20ヘア)	症例	30%
	対照	15%
喫煙 (n=20ヘア)	症例	10%
	対照	15%

のある者は症例が多かった。(表2)今回はデータ数が限られた初期的検討であるため、統計学的な検討は行わなかった。

考察

突発性難聴と生活習慣、血液検査所見に関する疫学研究は非常に少ない。

今後、更にデータ数を増やし、オーディオグラム所見を考慮した検討を行う予定である。

結論

現在までに症例 対照20ペアが収集された。今後もデータ収集を継続する。

健康危険情報

なし

研究発表

- 1 論文発表
なし
- 2 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

急性低音障害型感音難聴再発例の平成12、13年全国疫学調査

分担研究者 岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 中島 正己、佐野 肇 (北里大学耳鼻咽喉科)
村井 和夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
星野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、平成12年度、13年度症例を収集し解析した。2年間に96例101耳の症例を得た。再発例では、早期受診例で予後良好であったか、年齢、再発時聴力レベル、再発の期間で予後に差はなかった。再発例の特徴として、再発時も急性低音障害型の診断規準をクリアするものは再発例の約60%に過ぎなかった。

研究目的

全国個人調査票により平成12年度、13年度の再発例について症例を収集し解析する。

研究方法

厚生労働省急性高度難聴調査研究班により、平成11年度に作成された診断規準にしたがい、平成12年度に急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、全国12大学から症例を収集した。その解析の結果を検討し、平成12年度末に調査票を一部改訂した。改訂版調査票により、平成13年度の症例を収集し、解析した。

ここで採用した再発例は、治癒後6ヶ月以上経過して原則として初回発作と同様の症状をきたした例とした。

聴力予後の判定には、急性高度難聴調査研究班で提唱している聴力の予後判定基準に従った。(倫理面への配慮)

調査用紙の集計にあたっては、個人を特定できる情報は削除した。

研究結果

1) 年齢、性差

2年間に96例101耳の症例を得た。再発時の平均

年齢は男性45.7歳、女性42.0歳だった。初回発作時年齢不詳の6例を除くと発作間隔は平均2.6年だった。

2) 自覚症状

主訴は多い順に耳閉塞感(36例)、難聴(28例)、耳鳴(23例)だった。

3) 合併症

合併症、既往歴として最も多かったのは高血圧(11例)だった。逆に、低血圧は1例もなかった。

4) 治療

治療としては、複合治療されているものが多く、多い順にビタミン剤72例、ATP製剤71例、イソノルビル44例、ステロイド38例だった。

5) 予後

全体の聴力予後は、治癒41耳(43%)、改善24耳(25%)で治癒と改善をあわせると全体の68%だった。その中で再発時にも診断規準に合致した例は64例65耳だった。その予後は、治癒と改善あわせ72%で、全体との差はなかった。また、経過中メニエール病に移行したと考えられた症例は6例あり全体の6%を占めた。

6) 予後と各因子との相関

①性差と予後

治癒・改善率は男性72%、女性65.7%で互いに有意差は認めなかった。

②再発時年齢と予後

29歳以下(17例)、30歳代(31例)、40歳代(17例)、50歳以上(31例)の4群に分けて予後を比較したが、その治癒・改善率に有意差は認められなかった。

③再発後初診までの日数と予後

再発後3日以内に受診した例(38例)、4~7日に受診した例(17例)、8日以後に受診した例(36例)で3群に分けて予後を比較した。

再発後8日以後に受診した例は、他の群に比へ有意に予後不良だった。

④低音3周波数聴力レヘルの合計と予後

再発時低音3周波数聴力レヘルの合計が、95dB以下(34例)、100~125dB(27例) 130dB(29例)で3群に分けて予後を比較したか、有意差は認められなかった。

⑤再発期間と予後

初発時から再発までの期間が、1年以下(27例)、1~3年(37例)、4~10年(20例)、11年以上(5例)の4群で予後を検討したが、有意差は認められなかった。

考 察

1) 年齢、性差

平成12年度のみで比較すると、再発例は、初発例に比へ、約1/4の症例数であった。

再発時の発症年齢は、20歳~40歳に多く、また女性に多く認められた。この結果は、初発例やこれまでの報告と同様である。

2) 自覚症状

主訴も、初発例やこれまでの報告と同様、耳閉感が最多を占めた。

3) 合併症

合併症 既往歴で低血圧は1例もなかったのが特徴的であった。岡本らによると急性低音障害型感音難聴では低血圧による循環障害が考えられると述べており、この差か、問診上の問題なのか、ネロテストや血圧測定を施行していないことによるのかについては この点を主眼に調査を継続して見る必要があると考えられる。

4) 治療

治療では複合治療が多く、個々の治療法を評価できないか、突発性難聴と比へてイノソルヒトの使用例が多いのは特徴の一つといえる。

5) 予後

再発例全体の聴力予後は、治癒と改善をあわせると全体の68%と良好な結果になった。その中で再発時も急性低音障害型の診断規準をクリアするものは再発例の約2/3(64.5%)に過ぎなかった。また、再発例の経過中メニエール病に移行したと考えられた症例は、6例あり全体の6%と無視できない割合を占めた。これらのことは、再発時に聴力型が変化したものを本疾患と捉えるのか、別な疾患とするのかという問題が生じてくる。

そのため、固定時聴力についても、別の判定規準が必要と思われる。診断規準に合致しない例の

中には、診断規準に合致しないほど軽いものも含まれており、その取り扱いも検討課題と考えられる。

6) 予後と各因子との相関

予後と性別、再発時年齢、再発時聴力レヘル、再発期間との間に相関は認められなかった。再発後初診までの日数と予後との相関では、再発後8日以後に受診した例は、他の群に比へ有意に予後不良だった。これは、初発例の結果と一致する。

結 論

2年間に96例101耳の症例を得た。再発例全体の聴力予後は、治癒と改善をあわせると全体の68%と良好な結果になった。

予後と性別、再発時年齢、再発時聴力レヘル、再発期間との間に相関は認められなかったが再発後初診までの日数か、再発後8日以後に受診した例は、7日以内に受診した群に比へ有意に予後不良だった。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

中島 正己、岡本 牧人、佐野 肇 他 急性低音障害型感音難聴再発例の平成12、13年全国疫学調査 Audiology Japan 45 513-514、2002

2 学会発表

第47回日本聴覚医学会学術講演会(平成14年10月3日 仙台市)

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

急性低音障害型感音難聴 — 典型例と非典型例の比較 —

分担研究者 村井 和夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
岡本 牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 佐藤 宏昭 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

平成12、13年全国疫学調査の登録例を対象として急性低音障害型感音難聴の診断基準試案を満たす一側性典型例298例と高音域の基準を満たさない一側性非典型例76例の疫学的特徴を比較検討した。非典型例76例の平均年齢は56歳と典型例298例の37.9歳に比べ高く高音域の聴力障害は主に加齢による影響と考えられた。典型例は非典型例に比べ有意に予後良好で、両群の年齢差が一因と推測された。両群とも①女性に多い、②発症時期は春～夏に多い、③低音3周波数の聴力悪化レベルに差はない、④初診時聴力レベルは予後と相関する、など共通した疫学的特徴が認められた。一方、典型例では年齢および発症から受診までの日数と予後との間に相関が認められたが、非典型例では相関がなく異なる点も認められた。

研究目的

低音障害型感音難聴の診断基準は高音域3周波数の聴力が正常と規定しているため、もともと高音域に難聴を有する例、特に加齢により高音域に難聴を有する例は除外されてしまう。しかし、この中にも診断基準を満たす例と同様な病態が存在することか指摘されている。今回我々は、高音域3周波数の診断基準を満たさない非典型例と満たす典型例の相違点・類似点を明らかにするため、平成12～13年度全国調査(北海道大、岩手医大、東京医大、慶応大、北里大、信州大、浜松医大、名古屋大、兵庫医大、愛媛大、岡山大、宮崎医大)の登録例を基に比較検討を行った。

研究方法

低音域3周波数(125、250、500Hz)の合計が70dB以上かつ高音域3周波数(2000、4000、8000Hz)の合計が60dB以下を急性低音障害型感音

難聴典型例、低音域の基準は満たすが高音域の合計が65dB以上で基準を満たさないものを非典型例として検討した。

平成12年1月から平成13年12月までの登録患者のうち一側性典型例298例と一側性非典型例76例を対象として1)年齢分布・性差、月別発症例数、2)自覚症状、3)聴力悪化レベル、4)経過、5)予後を規定する因子について検討した。統計学的有意差の検定には χ^2 検定、t検定を用い、危険率0.05未満を有意差ありと判定した。なお、予後判定には以下の基準を用いた。

- 1) 治癒 低音3周波数(125、250、500Hz)の聴力レベルがいずれも20dB以内に戻ったもの。あるいは健側聴力と同程度まで回復したとき。
 - 2) 改善 低音3周波数の聴力レベルの平均が10dB以上回復し、かつ治癒に至らないもの。
 - 3) 不変 低音3周波数の聴力レベルの平均が10dB未満の変化。
 - 4) 悪化 (1)(2)(3)以外のもの。
- (倫理面への配慮)

診療録からの疫学調査であるか、結果の匿名性は保たれており対象患者に不利益を与える恐れはない。

研究結果

1) 年齢分布・性差、月別発症例数

平均年齢は典型例で37.9歳(13～71歳)、非典型例で56歳(23～82歳)と非典型例で約20歳高く、典型例では20歳～40歳、非典型例では50歳～60歳にピークを認めた。性別は典型例(男性93例、女性205例、男女比は2.2:1)、非典型例(男性28例、女性48例、男女比は1.7:1)とも女性に多く認められた。発症時期は典型例で4月(38例)、7月(34例)、非典型例で6月(13例)、8月(10例)にピークを有し両群とも春～夏に多い傾向を認めた。

2) 自覚症状

5項目の自覚症状（耳閉感、耳鳴、難聴、聴覚過敏、自声強調）の頻度は典型例でそれぞれ81.4%、71.7%、64%、39.3%、33%、非典型例で77.2%、76.6%、60.1%、17.5%、26.8%であった。このうち、主訴は典型例では耳閉感（41%）、非典型例では難聴（37.3%）が最も多かった。

3) 聴力悪化レベル

典型例の7周波数（125～8000Hz）における患側 健側気導差はそれぞれ25.6±10.8dB、28.6±14.3dB、20.5±12.9dB、7.0±10.3dB、2.8±6.5dB、1.8±7.2dB、2.5±8.2dB、非典型例は27.1±11.2dB、28.9±12.2dB、24.0±14.1dB、10.2±11.8dB、7.7±8.0dB、6.5±9.2dB、9.7±13.4dBであり低音域3周波数の聴力悪化レベルに差は認められなかった。

4) 経過

治癒は典型例で181例（63.5%）、非典型例で29例（38.2%）、改善は典型例51例（17.9%）、非典型例34例（36.8%） 不変は典型例35例（12.3%）、非典型例13例（17.1%）、悪化は典型例2例（1%）、非典型例2例（2.6%） その他は典型例16例（5.6%） 非典型例2例（2.6%）であり、典型例の予後は非典型例に比へ有意に良好であった。

5) 予後を規定する因子

①初診時聴力（低音3周波数の合計）を100dB未満、100dB以上130dB未満、130dB以上の3群に分け治癒率を比較すると典型例、非典型例ともに聴力障害が軽度なほど有意に予後良好であった。②発症から受診までの日数を3日以内、4～7日以内、8～14日以内、15日以後の4群に分け日数と治癒率について比較すると典型例では発症から受診までの日数が短いほど有意に予後は良好であったか、非典型例では相関が認められなかった。③年齢を30歳未満、30歳代、40歳代、50歳以上の4群に分けて予後と比較すると典型例では年齢が若いほど予後は良好で年齢との相関が認められたか非典型例では相関がみられなかった。

考 察

非典型例の平均年齢は典型例に比へ約20歳高く、非典型例における高音域の聴力障害は主に加齢による影響と考えられた。非典型例の予後は典型例に比へ不良であったか、この相違は両群の年齢差が一因と推測された。両者の疫学的特徴には類似点（①女性に多い、②発症時期は春～夏に多い、③低音3周波数の聴力悪化レベルに差はない、④初診時聴力レベルは予後と相関する）が多いが、

相違点（①年齢と予後との相関の有無、②発症から受診までの日数と予後との相関の有無）もあり病態が異なる可能性が示唆された。

結 論

非典型例の平均年齢は典型例に比へ約20歳高いが、両群には①女性に多い、②発症時期は春～夏に多い、③低音3周波数の聴力悪化レベルに差はない、④初診時聴力レベルは予後と相関する など類似した疫学的特徴が認められた。一方、典型例には年齢および発症から受診までの日数と予後との相関が認められたか、非典型例には認められず異なる点も認められた。非典型例の予後は典型例に比へ不良であったか、この相違は両群の年齢差が一因と推測された。

健康危険情報

なし

研究発表

1 論文発表

- 1) 佐藤宏昭、村井和夫、星野知之、岡本牧人
急性低音障害型感音難聴の平成12年全国疫学調査結果。Audiology Japan 45 161-166,2002
- 2) 村井和夫 急性低音障害型感音難聴。耳喉頭頸74 843-850,2002

2 学会発表

- 1) 佐藤宏昭、村井和夫、星野知之、岡本牧人
急性低音障害型感音難聴の全国疫学調査。第103回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成14年5月16日（東京都）
- 2) 佐藤宏昭、佐藤文俊、桑島 秀、村井和夫
突発性難聴における高気圧酸素療法。平成14年7月13日 第51回東北地方連合会（福島市）

知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

ムンプス難聴診断基準について

分担研究者 福田 諭

(北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学分野)

共同研究者 千田 英二、坂本 徹、松村 道哉、古田 康

(北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学分野)

研究要旨

当研究班が定めた「ムンプス難聴診断基準」(表1)については昭和62年度案(1987)の後約15年間変更改訂なしで経過してきているのが現状である。抗ムンプスIgM抗体価測定の普及などに伴い、改めて改訂を検討した方が良いことを示唆するとともに、同抗体測定の問題点についても言及した。

表1 ムンプス難聴診断基準(1987年改訂、厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班)

1 確実例
(1)耳下腺 顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で 腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度感音難聴の症例(この場合 必ずしも血清学的検査は必要ではない)
(2)臨床的にはムンプスが明らかでない症例で 急性高度感音難聴発症直後から2~3週間後にかけて血清ムンプス抗体価が有意の上昇を示した症例
主1 (1)においては 初めの腫脹徴からの日をいつ
主2 (2)において有意とは 同時に 同一キットを用いて測定して4倍以上になったものをいつ
主3 難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある
2 半確実例
急性高度難聴発症後3か月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例
3 参考例
臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例
主1 家族 友人にムンプス罹患があった症例など
主2 確実例(1)における日数と差のあった症例
(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班)

研究目的・方法

ムンプス難聴診断基準については昭和58年度案があるが、一部の字句を改めてムンプス難聴診断基準 昭和62年度改訂としている。この時は、「昭和58年度案と異なる箇所は2の推定例を正確実例としたことである。難聴発症後、比較的早期にIgM抗体が高値を示した症例では正確実例とみることができると、このように改めた」と述べられている。最近では、日常診療においてムンプス疑い例などで抗ムンプスIgM抗体価測定はルーチン検査となり、また測定のはらつきも少ないとされ

ている。こうした状況で、自験例、文献などからムンプス難聴の現況を踏まえ診断基準について再検討を加えた。

研究結果

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良く知られている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) 高度感音難聴一聾を呈する、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良く15000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%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)となっており 最近の報告もあつたない。

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業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のに比し、2001年は任意接種の始まった1981年と同じ程度の52万人分となっている(図1)。また限局した地域、施設での調査では20%台後半の接種率が報告されており、接種率の低さを裏付けている。ムンプスワクチンによる抗体陽転率は93-95%程度とされ、維持率も良く 接種後の罹患率は1.6%と低いとされる。