

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

急性高度難聴に関する調査研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 喜多村 健

平成 16(2004)年 3 月

目次

I. 平成 15 年度急性高度難聴に関する調査研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告	5
喜多村 健 (東京医科歯科大)	
III. 分担研究報告	13
1. 2001 年発症の突発性難聴全国疫学調査 - 2 次調査の解析 -	15
中島 務 (名古屋大)	
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: 第 2 報	19
岩崎 聡 (浜松医大)	
3. 突発性難聴の社会的問題—新たな難聴の発生源—	21
岡本牧人 (北里大)	
4. 突発性難聴症例に対するエダラボンの使用経験	24
岡本牧人 (北里大)	
5. 突発性難聴に対する低体温療法の試み	27
暁 清文 (愛媛大)	
6. 循環障害リスクを有する突発性難聴患者の治療成績について	29
福島邦博 (岡山大)	
7. 神奈川県と岩手県における急性低音障害型感音難聴の疫学調査	31
喜多村 健 (東京医科歯科大)	
8. 急性低音障害型感音難聴における前庭水管の 3D-CT 所見	33
佐藤宏昭 (岩手医大)	

9. 急性低音障害型感音難聴の治療内容と予後に関する検討・・・35
佐藤宏昭（岩手医大）
10. ムンプス難聴診断基準について -第2報-・・・37
福田 諭（北海道大）
11. 非突発難聴者における抗ムンプス IgM 抗体の検討・・・39
福田 諭（北海道大）
12. 非特異的経過を呈したムンプス難聴症例の検討・・・41
福田 諭（北海道大）
13. 難聴の原因遺伝子に関する研究
—日本人難聴患者における SLC26A4 (PDS) 遺伝子変異について—・・・44
宇佐美真一（信州大）
14. 難聴の原因遺伝子に関する研究
—日本人難聴患者における COCH 遺伝子変異について—・・・46
宇佐美真一（信州大）
15. 前庭水管拡大を認める遠位尿細管アシドーシス症例の遺伝子解析・・・48
喜多村 健（東京医科歯科大）
16. 網膜色素変性症と聴覚障害の全国疫学調査・・・50
岩崎 聡（浜松医大）
17. グリセロールテスト前後の内耳 MRI 画像の検討・・・52
佐藤宏昭（岩手医大）
18. 複視と後迷路性難聴を来した Wegener 肉芽腫の一例・・・54
暁 清文（愛媛大）
19. 内耳奇形症例における急性感音難聴・・・56
中島 務（名古屋大）

20. 一過性内耳虚血の血管条への影響	59
	暁 清文 (愛媛大)
21. Vasopressin 投与動物モデルの蝸牛形態	62
	岡本牧人 (北里大)
22. ミュータジェネシスによる聴覚変異体マウスの探索と解析	64
	美野輪 治 (理化学研究所ゲノム科学総合研究センター 動物ゲノム機能情報研究グループ)
23. siRNA を用いた内耳遺伝子治療に関する基礎的研究	66
	福島邦博 (岡山大)
24. マウス内耳と腎におけるペンドリンの発現	68
	中島務 (名古屋大)
25. 聴覚路のシナプス前部にも AMPA 受容体は存在する (聴覚路におけるグルタミン酸興奮毒性についての検討)	71
	喜多村健 (東京医科歯科大)
26. ゲンタマイシンによる蝸牛有毛細胞障害に対するテプレノンの効果	74
	岡本牧人 (北里大)
27. 蝸牛正円窓経由マイクロカテーテル薬剤注入法によるカナマイシン蝸牛 障害の検討	76
	岩崎 聡 (浜松医大)
28. 中耳炎による蝸牛外側壁障害に対する薬剤局所投与治療	78
	中島 務 (名古屋大)
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	81

I. 急性高度難聴に関する調査研究班

班員名簿

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
	佐藤宏昭	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
	小川 郁	慶応大学医学部 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
	岩崎 聡	浜松医科大学 耳鼻咽喉科	講師
	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	美濃輪 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
経理事務 担当者	庄司義則	東京医科歯科大学経理部 契約室 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL:03-5803-5944 FAX:03-5803-0271 e-mail:devil.adm@tmd.ac.jp	掛長

II. 総括研究報告

平成 15 年度 総括研究報告

主任研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大)

研究要旨

2001 年に発症した突発性難聴症例を対象に全国調査を行い、15 年度は二次調査の結果につき、多変量解析を用いて検討した。初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。また、発症年齢は過去 30 年間で 10 歳以上高齢化したのが、発症時ならびに固定時の平均聴力レベルは改善していた。

突発性難聴症例対照研究から、糖尿病が突発性難聴の発症リスクを高める要因として観察された。

突発性難聴の治療として低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが、有用であるというデータを示した。

「ムンプス難聴診断基準」の改訂が示唆されており、今回同抗体の cut off 値に検討課題があることを明らかにした。

急性低音障害型感音難聴の受療者数を推定するために、神奈川県および岩手県の全耳鼻咽喉科施設を対象にアンケート調査を依頼し、急性低音障害型感音難聴の患者数の推計と臨床的疫学特性の把握を行うことにした。また、平成 12～14 年度全国疫学調査の登録例のうち、急性低音障害型感音難聴症例新鮮例を対象として治療内容と予後について検討をおこなった。予後を左右する因子として年齢、治療開始日数、1 kHz 聴力レベル、初診時の Grade 分類が関与していた。無投薬群の予後は不良であり、多剤投与群では投与薬剤が多いほど予後が不良であった。

SLC26A4 遺伝子変異が Pendred 症候群で 90%、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴で 78.1% に認められた。また、遠位尿管細管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例で *ATP6B1* 遺伝子変異を認めた。

Mutagenesis で得られた難聴マウスで *Atp2b2/Pmca2* 遺伝子上に変異を確認した。

スナネズミを用いた一過性内耳虚血による血管条障害は可逆性であると証明し、臨床応用される成果を得た。

研究目的

難聴は様々な原因で生じるが、先天的には約 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、2001 年の全国調査で年間約 35,000 人、人口 100 万人対で 275 人の罹患率と考えられている。本疾患の病因・病態の解明はいまだなされておらず、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されれば、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。突発性難聴とならんで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

究は、この 2 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 年の突発性難聴の全国疫学調査を行った。患者の臨床的疫学的特性に関する二次調査では、症例ごとに個人票に初診時、固定時のオーディオグラムの結果などを含めて記載を依頼した。この際、各病院担当者の負担を考慮して、患者誕生日が奇数の場合のみ、

二次調査票に記載を依頼した。得られた調査結果は、コンピュータに全項目入力し解析した。対象症例は、一側性の突発性難聴確実例で発症日、初診時および固定時オーディオグラムがすべて記載されていた1285名（男600名、女685名）で、聴力の予後に及ぼす因子について検討した。

低音障害型感音難聴の全国疫学調査は、研究班の施設でのみ施行されており、推定受療患者数は不明である。そのため、受療患者数を推定するために、2004年4月1日から2005年3月31日までの1年間に、急性低音障害型感音難聴で神奈川県および岩手県内の全耳鼻咽喉科施設を受診する症例を対象として郵送法によるアンケート調査を実施することとした。このための準備として調査票を作成した。

また、急性低音障害型感音難聴の治療内容と予後を検討した。対象症例は、発症から治療開始までの期間が3週間以内の新鮮例である。平成12年1月から平成14年12月までの登録患者300例300耳を対象とし、①年齢②発症から治療開始までの日数③1kHz聴力レベル④Grade分類⑤投与薬剤など、予後を規定する因子について検討をおこなった。

2. 突発性難聴症例対照研究

突発性難聴と生活習慣、循環器疾患リスクファクターとの関連が報告されているため、突発性難聴症例対照研究を実施した。対象症例は、突発性難聴を新規発症したもの、対照は急性感染症状のない耳鼻科手術患者（鼓室形成術、耳癭孔摘出術、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）で、症例と性、年齢（±5歳以内）をマッチした者である。生活習慣等については自記式の調査票により検討した。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ンクして分析に用いた。血液検査は、症例では初診時、対照では入院前検査時に施行した。

3. 突発性難聴の治療

エダラボンはフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用、血管内皮細胞障害抑制作用を有し、脳梗塞急性期の脳保護剤として現在臨床で広く用いられている。突発性難聴においても内耳の虚血がその病態として推測されていることから、その有用性が期待されている。スナネズミにおける動物実験においては、一過性虚血後の内毛細胞死に対してエダラボンが保護効果を有したことが報告されている。今回、今まで

の治療で満足な回復が得られていない突発性難聴のGrade4の2症例に対して、エダラボンを投与しその有用性を検討した。

低体温は障害時に発生する活性酸素やNOSなどDNA障害物質の合成を阻害し、二次的に拡大する組織障害範囲を縮小する効果がある。これまでの基礎研究において、低体温が内耳においてもアポトーシス防御効果を示すことが実証されている。そのため、突発性難聴の入院患者に対し、従来法による治療（ステロイド60mgの漸減療法+プロスタグランディン120ug/day+高濃度酸素吸入）を行った11名（平均50.4歳）と、従来法に加え氷枕による頸部冷却を行った6名（平均51.3歳）で治療成績を比較した。

循環障害は突発性難聴の原因と想定されている。突発性難聴症例の治療前後の聴力が、循環障害リスクの有無によって違いがあるかどうかをretrospectiveに検討した。対象としたのは、循環障害のハイリスク群として空腹時血糖200mg/dl以上の8例と、血中コレステロール値240mg/dl以上の17例を選択し、86例を対照として、治療前後の3分法聴力平均値を求め比較した。また、治療前後の平均聴力の差を平均聴力改善度として、これについてもretrospectiveに検討した。

4. ムンプス難聴

ムンプス難聴の診断には、抗ムンプスIgM抗体価測定が重要であり、この抗体のcut off値を検討した。すなわち、急性難聴の既往がなく、過去3カ月の間に感染症の症状を有さない、150名の同一検体において、異なる2つの測定キットを使用し、抗ムンプスIgM抗体をそれぞれ測定した。

5. 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、本年度は高頻度にみられる難聴遺伝子であるPendred症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴のSLC26A4遺伝子、遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例のATP6B1遺伝子、COCH遺伝子に関して検討を行った。いずれも、当該遺伝子のエクソンの部分の特異的なプライマーにより増幅し直接シークエンス法により遺伝子変異を検索した。

さらに、Mutagenesisにより作成樹立された26の優性聴覚異常系統の原因遺伝子探索を行った。

6. 実験動物を用いた研究

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。スナネズミを用いて、一過性内耳虚血を惹起させ血管

糸を電気生理学的ならびに免疫組織学的に検討した。

Pendred 症候群と前庭水管拡大症の原因遺伝子の *SLC26A4* がコードするペンドリンに対する抗体を作成し、マウスの内耳におけるその発現部位を検討した。

(倫理面への配慮)

調査研究の報告に際して、個人名などの個人が特定できるものは重複例の除外確認に用いた後、分析当初に除外して検討した。突発性難聴の二次調査の実施は、順天堂大学及び名古屋大学倫理委員会の承認を得た。

ゲノム DNA を採取する際には、対象症例からは、インフォームドコンセントを書面で得た後に採取した。インフォームドコンセントは、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

突発性難聴の二次調査で対象とした 1285 名の性別は、男 600 名、女 685 名で、年齢分布は 50 歳代、60 歳代にピークがあった。平均と標準偏差は、男 50.8 ± 16.4 歳、女 51.7 ± 16.2 歳、全体で 51.3 ± 16.3 歳であった。1285 名の 5 周波数の初診時平均聴力レベルは、 57.4 ± 24.9 dB で固定時平均聴力レベルは 33.3 ± 23.6 dB であった。多変量解析を用いて検討を行い、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。耳鳴、耳閉塞感の有無と予後との間には関係は認められなかった。

対象とした急性低音障害型感音難聴は、男 95 例 95 耳 (平均年齢 38.3 歳)、女 205 例 205 耳 (平均年齢は 36.9 歳) で男女比は 1:2.2、また Grade 分類では Grade 1 が 99 例、Grade 2 が 109 例、Grade 3 が 92 例であった。治療内容は、単剤投与群 87 例で ATP 製剤 26 例、ステロイド剤 18 例、イソソルビド 13 例、低分子デキストラン 13 例であった。妊娠中であった等の理由で無投薬となった例は 17 例であった。

単剤投与群の比較検討で、各種薬剤間において予後の差異はみられなかったが、無投薬群は有意に予後不良であった。年齢、治療開始日数、1 kHz 聴力レベル、初診時の Grade も、有意に予後に関与する因子で

あった。

2. 突発性難聴症例対照研究

有病状況との関連では、糖尿病は突発性難聴患者で 27.5%、対照で 5.0% と突発性難聴で有意に高く、オッズ比は 5.5 (95% 信頼区間 1.3-23.3) であり、糖尿病は突発性難聴の発症リスクを高める要因として観察された。

3. 突発性難聴の治療

突発性難聴の治療においてエダラボンが有効である可能性が示された。

低体温治療では、従来法群 (N=11) の治療前平均聴力は 71.4 dB、治療後は 42.7 dB であり 28.4 dB の改善がみられた。一方、低体温群 (N=6) の治療前平均聴力は 80.9 dB、治療後は 50.8 dB であり、37.1 dB 改善した。したがって内耳低温群の予後は従来法よりも良好であると結論した。

循環障害リスクの検討では、糖尿病群 (空腹時血糖 200 mg/dl 以上) の平均聴力改善度は平均 37.34 dB、非糖尿病群では 18.83 dB であり、5% 危険率で有意の差を認めた。また、高コレステロール血症群 (血中コレステロール 240 mg/dl 以上) の平均聴力改善度が平均 30.59 dB であるのに対し、非高コレステロール血症群では 17.56 dB と有意な差を認めた。

4. ムンプス難聴

150 例中 13 例 (8.7%) で、判定結果が不一致であった。そのため、抗ムンプス IgM 抗体を用いてムンプス難聴の診断を行う際には注意が必要である。さらに、最も頻用されているデンカ生研キット (ムンプス IgM 抗体 EIA 「生研」) で陽性と判定された症例の測定値が、低値であったことより、同キットの判定基準の再評価が求められる。

5. 難聴遺伝子の検索

日本人の Pendred 症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴患者の中に 7 種類の新規遺伝子変異を含む 18 種類の *SLC26A4* 遺伝子変異が見出された。変異は Pendred 症候群で 90%、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴で 78.1% に認められた。また、遠位尿管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例の *ATP6B1* 遺伝子のエクソン 10 と 15 において変異を認めた。また、常染色体優性遺伝形式をとる日本人家系 1 家系 (1 症例) にこれまで報告のない新しい *COCH* 遺伝子変異が同定された。

Mutagenesis で得られた 26 系統のうち 12 系統について、SNP 解析による rough mapping を実施した。この内、3 系統で、候補遺伝子が chromosome 6 に高い存在可能性を示し *Atp2b2/Pmca2* 遺伝子上に変異を確認

し、この変異が難聴表現型の原因であると結論した。

6. 実験動物を用いた研究

スナネズミを用いた一過性内耳虚血による血管条障害は、EP(Endocochlear Potential)の測定ならびに免疫組織学的検討から、数日間は持続するが、7日目には回復することから、血管条障害は可逆的であると結論した。

ペンドリンの内耳発現が、従来から報告のある外ラセン溝、卵形囊、球形囊、内リンパ囊・管以外に、新たに Hensen 細胞、Claudius 細胞で同定された。

考察

1970年代より施行されている突発性難聴の全国調査と比較して、初診時5周波の平均聴力レベルならびに固定時5周波の平均聴力レベルが軽快している現状が同定された。また、発症年齢は、1971-73年が39.1歳、1987年が45.4歳、1993年が49.3歳、今回が51.3歳と、30年間で12歳以上年齢が高くなった。日本の人口の高齢化、年齢層ごとの発症率も高齢層により高くなってきたことが、その原因と考えられる。突発性難聴の予後に関して初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが影響するといわれてきた。今回、多変量解析を用いた検討でも、それぞれの因子は独立的に予後に関係していることが示された。めまいがあると特に高音域の予後が悪くなると報告されているが、今回の調査でも同様な傾向がみられた。

糖尿病は心血管疾患、脳血管疾患等のリスクファクターとして確立されているが、本研究では突発性難聴のリスクが5.5倍と強い関連が観察された。糖尿病は自記式調査票の記載に基づいて判定されたものではあるが、血液検査所見もこれを支持しており、糖尿病と本疾患との関連を示唆するものである。狭心症についても高いオッズ比が観察されたが、狭心症の有病率は糖尿病等に比較して低いため、さらにサンプルサイズを増やして検討する必要がある。また、循環障害リスクのある症例の聴力改善の程度が有意に大である成績からも、突発性難聴の原因に循環障害が深く関わっていると想定される。

低音障害型急性感音難聴の検討では、年齢、治療開始日数、1kHzの聴力レベル、Grade分類は予後を左右する因子であり、諸家の報告通りであった。単剤投与群の検討では各種薬剤での比較では差はみられず、無投薬群のみ予後が不良という結果となった。本研究はrandomized controlled studyではないため、この点については更なる検討が必要である。

突発性難聴の治療は、未だ明確にされていない。低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが有用であるというデータは、細胞障害の進行の抑制が突発性難聴の治療に効果があるという点で、大きな成果となりうる。

難聴遺伝子の検討では、*SLC26A4* 遺伝子変異は、古典的な Pendred 症候群から前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴に至るまで幅広い表現型をもつ疾患群の責任遺伝子であることが確認された。また、日本人難聴患者に見出される遺伝子変異は、欧米での報告とは異なることが明らかになった。さらに、前庭水管拡大は、*ATP6B1* 遺伝子変異によっても生じることが明らかとなった。

一過性の内耳虚血による血管条障害は可逆性であると実験動物で証明され、一過性循環障害による内耳障害の治療について、臨床応用される成果が得られた。

ペンドリンが、Hensen 細胞と Claudius 細胞に発現しており、これらの細胞は内リンパの産生と同時に Cl^- や HCO_3^- イオンバランスの恒常性の維持に関与していることが示唆された。

結論

- 2001年に発症した突発性難聴症例の二次調査を行い、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。発症年齢は過去30年間で10歳以上高齢化した。発症時ならびに固定時の平均聴力レベルは改善していた。
- 糖尿病が突発性難聴の発症リスクを高める要因として推測された。
- 突発性難聴の治療として低体温治療ならびにフリーラジカル消去作用があるエダラボンが有用であった。
- 急性低音障害型感音難聴の受療者数を推定するために、神奈川県および岩手県の全耳鼻咽喉科施設を対象にアンケート調査を行うことにした。
- 急性低音障害型感音難聴症例の予後を左右する因子として年齢、治療開始日数、1kHz聴力レベル、初診時の Grade 分類が関与していた。無投薬群の予後は不良であり、多剤投与群では投与薬剤が多いほど予後が不良であった。
- SLC26A4* 遺伝子変異が、Pendred 症候群で90%、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴で78.1%に認められた。また、遠位尿細管アシドーシスと前庭水管拡大を呈した症例で *ATP6B1* 遺伝子変異を認めた。
- Mutagenesis で得られた難聴マウスで

Atp2b2/Pmca2 遺伝子に変異を確認した。

8. 一過性内耳虚血による血管条障害は可逆性であると証明した。

Ⅲ. 分担研究報告

2001年発症の突発性難聴全国疫学調査

- 2次調査の解析 -

分担研究者	中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	富永光雄 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
	イエーダマリアイシダ (名古屋大学耳鼻咽喉科)
	内田育恵 (国立中部病院耳鼻咽喉科)
	寺西正明 (市立半田病院耳鼻咽喉科)
	戸田潤二 (尾西市民病院耳鼻咽喉科)
主任研究者	喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	中村美詠子 (浜松医科大学衛生学)

研究要旨

2001年に発症した突発性難聴症例を対象に全国調査が行われ、一次調査の結果は、昨年度の報告書¹⁾にまとめられたが、今年度は二次調査の結果につき解析した。一側性の突発性難聴確実例で発症日、初診時および固定時オーディオグラムがすべて記載されていた1285人(男性600人、女性685人)を対象に、聴力の予後に及ぼす因子について検討した。1285人の5周波数の初診時平均聴力レベルは、 57.4 ± 24.9 dB で固定時平均聴力レベルは 33.3 ± 23.6 dB であった。多変量解析を用いて検討を行い、初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オーディオグラムの傾きが独立的に予後に関係していることが示された。耳鳴、耳閉塞感の有無と予後との間には関係は認められなかった。治療法として複数の方法が組み合わされていた例が多かったが、ビタミンは91.8%、ATPは87.2%、ステロイドは85.3%、プロスタグランディンは32.6%、高気圧酸素療法は11.1%、星状神経節ブロックは7.9%の症例に用いられていた。

研究目的

厚生省(厚生労働省)の難聴調査研究班は、突発性難聴の全国調査を、1970年代(1971~73年)、80年代(1987年)、90年代(1993年)と行ってきた²⁾。今回2001年に発症した症例を対象として4回目の調査が行われた。全国的に突発性難聴の推移を調査し、予後に及ぼす因子につき検討しようとした。

方法

患者の臨床的疫学的特性に関する二次調査

では、症例ごとに個人票¹⁾に初診時、固定時のオーディオグラムの結果などを含めて記載を依頼した。この際、各病院担当者の負担を考慮して、患者誕生日が奇数の場合のみ、二次調査票に記載を依頼した。得られた調査結果は、コンピュータに全項目入力し解析した。

なお、匿名化された個人情報扱う二次調査の実施に先立って、順天堂大学及び名古屋大学倫理委員会の承認を得た。

結果

二次調査で得られた突発性難聴は2815

例あった。このうち男性が1307人、女性1507人、不明1人で、確実例は2096人(74.5%)、疑い例は706人(25.1%)、回答無しが13人(0.5%)であった。確実例2096例のうち男性は999人、女性は1097人で、平均年齢は52.2±16.5歳、患側は右が997例、左が1083例、両側が10例、記載なしが6例であった。

二次調査で得られた突発性難聴のうち、一側性の確実例で発症日、初診時、固定時オーディオグラムがすべて記載されており、同じ症例の重なり合った報告などを整理した2001年発症例は1285人であった。このうち発症から4日以内に来院したのが650人(50.6%)、5～7日に来院したのが277人(21.6%)、8～14日に来院したのが248人(19.3%)、15～21日に来院したのが60人(4.7%)、22～28日に来院したのが28人(2.2%)、29～56日に来院したのが22人(1.7%)であった。1285人の性別は、男性600人、女性685人で、年齢分布は図1の如くで50歳代、60歳代にピークがあった。平均と標準偏差は、男性50.8±16.4歳、女性51.7±16.2歳、全体で51.3±16.3歳であった。

1285人の5周波の初診時平均聴力レベルは、57.4±24.9 dB(男性58.5±23.6 dB、女性56.5±26.0 dB)で固定時平均聴力レベルは33.3±23.6 dB(男性33.5±22.2 dB、女性33.1±24.7 dB)であった。

初診時と固定時の聴力レベルの関係を発症当日と翌日に来院した293人のドットグラフでみたのが図2である。図2での聴力は5周波数平均であるが、初診時聾または聾型に近い症例では、たとえ発症からごく早期に来院しても治癒は困難であったことを示している。発症当日と翌日に来院した症例で初診時聴力レベルと改善率の関係をみたのが図3である。初診時聴力レベルが90 dBを超えると、改善率が100%になる例はなかった。

図3で初診時聴力レベルが50 dB以内でも改善率が50%に達しなかった例が16例あった。この16例の初診時オーディオグラムをみると、聴力型に谷型、山型も含まれていてオーディオグラムに特別な傾向を認めることはできなかった。ただし、この16例の4 kHzと8 kHzの比較では、8 kHzの聴力レベル値の方が大きいのが13例、同じであるのが1例、小さいのが2例と8 kHzが

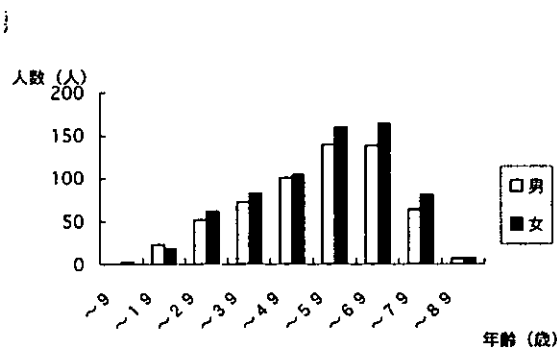


図1. 男女別の年齢分布

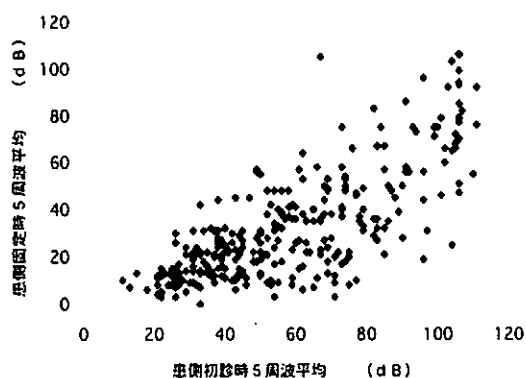


図2. 初診時聴力レベルと固定時聴力レベルの関係。聴力レベルは250Hzから4kHzまでの5周波数の平均。発症当日およびその翌日に来院した293人。初診時80 dBをこえると治癒は困難になる。

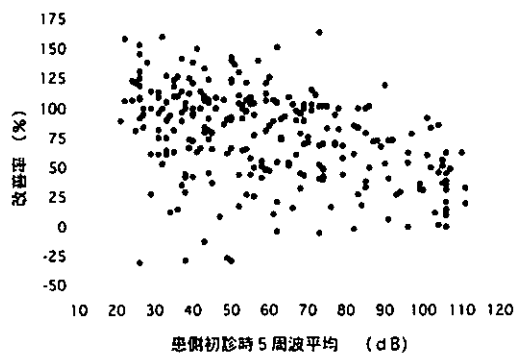


図3. 発症当日か翌日に来院した症例の初診時聴力レベルと改善率の関係。横軸に5周波平均聴力レベル。縦軸にその改善率(%)を示す。図3から初診時5周波平均聴力レベルの患側と健側の差が10 dB以内の26例と改善率がマイナス136%であった1例を除いている。

聴力の予後に影響する因子には、初診時聴力レベルの他、発症から受診までの日数、めまいの有無、年齢などが挙げられている。

固定時の5周波数平均聴力レベル (dB) を Y、初診時の5周波数平均聴力レベル (dB) を X1、発症からの日数を X2 (発症当日の場合1、翌日が2)、年齢を X3、めまいの有無を X4 (めまい有の時1、めまい無の時0) として多変量解析を行ったところ下記の近似式が得られた。

$$Y = 0.583X1 + 0.673X2 + 0.290X3 + 8.10X4 - 21.8$$

寄与率は0.538であり、初診時の聴力レベル、初診からの日数、年齢、めまいの有無から固定時の聴力レベルは54%程度決まるといえる。

その他、聴力の経過に有意に影響を与える因子としてオージオグラムの傾きがあった。すなわち、たとえば初診時2kHzの聴力レベルから1kHzの聴力レベルを引いた値は、固定時聴力に有意に寄与した。同様に初診時4kHzの聴力レベルから1kHzの聴力レベルを引いた値も固定時聴力に有意に寄与した。初診時1kHzの聴力が同じであっても2kHzや4kHzの聴力が悪い例ほど固定時1kHzの聴力は悪くなる結果であった。なお、近似式に耳鳴の有無、耳閉塞感の有無を加えて検討したが、耳鳴の有無、耳閉塞感の有無と予後との間には関係を見つけることはできなかった。

治療法として複数の方法が組み合わされていた例が多かったが、ビタミンは91.8%、プロスタグランディンは32.6%、ATPは87.2%、ステロイドは85.3%、ウログラフィンは1.2%、ウロキナーゼは0.1%、高気圧酸素療法は11.1%、星状神経節ブロックは7.9%、LV療法は2.3%、その他の治療法は19.5%の症例に用いられていた。

考案

突発性難聴の全国調査は、今まで平均10年に1度のわりで行われ今回で4回目であった。初診時5周波の平均聴力レベルは、今回57.4dBで、前回、同様に調査した値65.4dBと比し8dB小さかった²⁾。一方、固定時5周波の平均聴力は、今回33.3dBで前回39.4dBと比べ6.1dBの差があった。初診時聴力、固定時聴力とも、1970年代の1回目(5周波平均初診時73.0dB、固定時50.1dB)からだんだん

軽快してきている。ただし、1980年代の2回目と、1990年代の3回目との差が初診時2dB以内、固定時1dB以内と極めて小さかったのに対し今回初診時で、前回と8dBもの差があったことは注目すべきことである。調査にあたって突発性難聴の診断基準を送付しているが、その診断基準は1970年代から、まったく同じものである。推定受療患者数が、2001年は35000人(95%信頼区間32000~38000人)と前回1993年24000人(95%信頼区間21000~27000人)と比べ、明らかに増加しており、この増加は初診時聴力が軽度の例が増加したのが一因と考えられる。突発性難聴の診断基準に難聴は高度の感音難聴と記載されているにもかかわらず、3回目の全国調査でもいわゆる急性低音障害型感音難聴が10%近く混入していた³⁾。急性低音障害型感音難聴が最近特に増加してきている可能性があり今後の調査が期待されることである。

発症年齢は、平均で1回目の調査が39.1歳、2回目45.4歳、3回目49.3歳、今回が51.3歳と、30年間で12歳以上年齢が高くなった。日本の人口の高齢化、年齢層ごとの発症率も高齢層により高くなってきたことが、その原因と考えられるが、今回の調査では3回目と比し発症年齢の高齢化は鈍化してきている。

突発性難聴の予後に関して初診時聴力レベル、来院までの日数、年齢、めまいの有無、オージオグラムの傾きが影響するといわれてきた。今回、多変量解析を用いた検討でも、それぞれの因子は独立的に予後に関係していることが示された。めまいがあると特に高音域の予後が悪くなると報告されているが⁴⁾、今回の調査でも同様な傾向がみられた。

ただし、発症当日か翌日に来院し、初診時聴力レベルも平均50dB未満で、予後は比較的良好と当初考えられていた可能性のある症例で改善率が50%に達しなかった症例のオージオグラムを選び出して検討したところ、オージオグラムの傾きには一定の傾向を認めなかった。今後、予後が特に悪かった症例を選び出して充分検討することも重要なことと考えられた。

糖尿病は、予後に悪影響を及ぼす因子であるが、糖尿病は年齢が高い層に多く、年齢因子を考慮すると、その影響力はそれほど大きくはない。しかしながら、突発性難聴では、そもそも糖尿病の合併率が高いといわれており糖尿病と突発性難聴との関係は今後さらに検討を要する。

治療法と予後との関係については、経過が良くないから、その治療法が試みられた可能性があり、今回の調査からは治療法と予後との関係を検討することは、不可能であった。

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。

参考文献

- 1)中島 務、喜多村 健、他：2001年発症の急性感音難聴全国疫学調査。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年度研究報告書。p9-11.
- 2)中島 務. 突発性難聴. 21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床5(星野知之担当編集) 内耳・内耳道(中山書店) pp.259-269, 2001
- 3)松田京子、三澤逸人、寺西正明、他：急性低音障害型感音難聴の疫学検討 ―突発性難聴全国疫学調査から―。Audiology Japan 45:197-202, 2002.
- 4) Nakashima T, Yanagita N. Outcome of sudden deafness with and without vertigo. Laryngoscope 103: 1145-1149, 1993.

研究発表

1. 論文発表

中島 務、富永光雄、イエダマリアイシダ、内田育恵、寺西正明、喜多村 健、中村美詠子。2001年発症の突発性難聴全国疫学調査 ―聴力の予後に及ぼす因子の検討―。Audiology Japan 2004 (印刷中)

2. 学会発表

2001年発症の突発性難聴全国疫学調査
第48回日本聴覚医学会 平成15年9月25, 26日(東京)

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：第2報

分担研究者 岩崎 聡（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）
浜松医科大学突発性難聴症例対照研究グループ*

研究要旨

突発性難聴と生活習慣、循環器疾患リスクファクターとの関連が報告されている。今回、浜松医科大学耳鼻咽喉科関連病院受診患者を対象として突発性難聴症例対照研究を実施した。今回、現在までに有効回答が報告された症例・対照 40 ペアを対象として検討を行ったところ、糖尿病が突発性難聴の発症リスクを高める要因として観察された（OR=5.5、95% CI=1.3-23.3）。

研究目的

突発性難聴と生活習慣、循環器疾患リスクファクターとの関連を症例対照研究により疫学的に検討する。

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、対照は急性感染症状のない耳鼻科手術患者（鼓室形成術、耳漏孔摘出術、慢性副鼻腔炎手術、扁桃摘出術、声帯ポリープ摘出術、鼻中隔湾曲症、甲状腺半切除術等）で、症例と性、年齢（±5歳以内）をマッチした者である。生活習慣等については自記式の調査票により把握した。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ンクして分析に用いた。ただし、血液検査所見については、症例では初診時、対照では入院前検査時となっている。

（倫理面への配慮）

昨年度の報告書に記載したとおりである。

研究結果

平成14年1月より収集を開始し、平成16年1月までに、突発性難聴患者（症例）40人、耳鼻科手術患者（対照）40人の計40ペアが有効回答として報告された。40

ペアの性別内訳は男性20ペア、女性20ペアであり、平均年齢は症例 55.3±15.0歳（23-76歳）、対照 55.3±16.0歳（19-80歳）であった。

有病状況との関連では、糖尿病は突発性難聴患者で27.5%、対照で5.0%と突発性難聴で有意に高く（ χ^2 検定、 $p<0.05$ ）、オッズ比は5.5（95%信頼区間1.3-23.3）であり、糖尿病は突発性難聴の発症リスクを高める要因として観察された。高血圧は突発性難聴患者で40.0%、対照で25.0%、オッズ比1.60（0.83-3.09）、高脂血症は突発性難聴患者で12.5%、対照で10.0%、オッズ比1.25（0.36-4.32）であり、有意な関連は見られなかった。一方、狭心症は対照における有病者が0人であったため（突発性難聴患者7.5%）、全セルに0.5人を加えて求めたオッズ比は7.0であった。

血液検査所見との関連を表1に示した。突発性難聴患者の血糖の平均値は129mg/dL（標準偏差46mg/dL）であり、対照（108mg/dL）に比べ高く、有病状況の結果と一致していた。

その他、睡眠時間、風邪の罹患状況、飲酒、喫煙、食事（食品摂取頻度）との関連を検討したが、いずれも統計学的に有意な関連は観察されなかった。

表1 突発性難聴と対照の比較—血液検査所見

	ベア数	突発性難聴		対照		
		mean	SD	mean	SD	
総蛋白	g/dL	26	7.0	0.5	7.2	0.4
総コレステロール	mg/dL	13	222	35	205	44
HDLコレステロール	mg/dL	0				
中性脂肪	mg/dL	5	87	27	114	89
血糖	mg/dL	28	129	46	108	20
ヘモグロビンA _{1c}	%	0				
赤血球沈降速度	mm/hr	0				
CRP	mg/dL	9	0.3	0.4	0.2	0.3
赤血球数	x10 ⁴ /μL	33	435	53	454	51
ヘモグロビン	g/dL	33	13.4	1.7	13.7	1.6
ヘマトクリット	%	33	40.5	4.8	41.4	4.6
白血球数	/μL	33	7306	2943	6267	1785
血小板数	x10 ⁴ /μL	31	23.2	6.5	24.2	7.9
PT	sec	8	19.0	14.7	20.5	14.9
APTT	sec	8	20.8	38.5	18.3	32.2
フィブリノーゲン	mg/dL	10	331	135	303	70

岡村純、伊東由幾、林泰広、姜洪仁、種田泉、川名弓美、林原能子、関敦郎、浜田登、森田祥、新村久美子、水田邦弘、釣田美奈子、中崎浩一、熊切健一、名倉三津佳、野口健治、宝積健、袴田桂、瀧澤義徳、山元理恵子、土屋智、久保田賢三、渡辺高弘、植田洋、細川誠二、黄永信理、小田切恵三郎、伊藤光成、林理佐子、大和谷崇、施海龍
(順不同)

考察

糖尿病は心血管疾患、脳血管疾患等のリスクファクターとして確立されているが、本研究では突発性難聴のリスクを5.5倍にするという強い関連が観察された。糖尿病は自記式調査票の記載に基づいて判定されたものではあるが、血液検査所見もこれを支持しており、糖尿病と本疾患との関連を示唆するものである。狭心症についても高いオッズ比が観察されたが、狭心症の有病率は糖尿病等に比較して低いため、さらにサンプルサイズを増やして検討する必要がある。

結論

糖尿病が突発性難聴の発症リスクを高める要因として観察された。現在調査中のデータ収集が完了次第、最終報告を行う予定である。

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

浜松医科大学突発性難聴症例対照研究グループ*

突発性難聴の社会的問題

—新たな難聴の発生源—

分担研究者 岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者 佐野 肇、橋本大門、上條貴裕、牧 敦子（北里大学医学部耳鼻咽喉科）小野雄一（津久井赤十字病院）

研究要旨

突発性難聴の治癒率は 40%に過ぎず、毎年約 20000 人が新たに難聴者となっている。このことは難聴の疫学からみても問題である。一方、突発性難聴の多くは一側性であるが、両側罹患や他の原因による他側難聴の合併もあり、両側 40dB 以上の難聴者は 23.1%ある。突発性難聴患者の平均余命や加齢による影響を考えると、今後突発性難聴による難聴は数が多いことも含めて社会的に問題になることが予想される。

研究目的

突発性難聴は改善が期待できる感音難聴として研究が進められ、研究班の成果として、一般にも知られるようになり、早期診断・早期治療が進められた結果、予後の改善も認められるようになった。しかし一方で、治癒率が 100%でないということは、難聴が残存していることを意味しており、突発性難聴による難聴が新たな難聴者として年々蓄積されているのではないかと懸念される。本研究では、従来からの最近の治療成績やいかに治るか、治せるかという視点に変えて、残存する難聴という観点から検討した。

研究方法

1. 過去 10 年間に北里大学耳鼻咽喉科難聴外来に登録された突発性難聴 646 例を対照として、全体の予後を検討した。また、発症から 2 週間以内（第 15 病日以内）の 535 例についても同様の検討を行った。
2. 突発性難聴全国調査（1973 年、1987 年、1993 年）で発症 7 日以内と北里大学最近 10 年間の発症 7 日以内について、調査年による予後を検討した。
3. 北里大学 646 例について、健側を含めて難聴の程度の分布を検討した。

研究結果

1. 全体で治癒は 42%、15 病日以内で 48%であった。つまり、著明改善例を含め 50%以上に難聴の残存がみられることがわかった。（図 1）

2. 発症早期に限った全国調査の年代別推移をみても、治癒例は増加傾向にあることがわかる。北里大学の治癒例はこれらより若干多いが、しかし、発症早期でもなお 50%は難聴が残存することがわかった。（図 2）
3. 難聴残存例の状況をチェックするために、健側を含めて聴力の実態を検討した。患側聴力が 20dB 以内は 248 例（38.4%）であった。健側 20dB 以内は 506 例（78.3%）であり、本疾患が一側性難聴であることを反映している。しかし、両側 20dB 以内は 227 例（35.1%）に過ぎず、両側 40dB 超は 149 例（23.1%）、両側 70dB 超は 79 例（12.2%）あった。（図 3）

考察

突発性難聴の研究が開始されて 30 年が経過した。未だに、完全な病因の解明がなされないことは我々の責任であるが、しかし、本疾患が一般にも知られるようになり、早期受診、早期治療が行われるようになり、ひいては予後の改善につながってきたことは、本研究班の継続的努力によるものであり、評価されてもよいであろう。このような状況の中で、突発性難聴をめぐる二つの社会的問題が発生している。一つは、訴訟に関する問題で、早期診断ができなかったとか、治らなかったとか、あるいは、後に診断が類縁疾患に変更になったのは診断ミスではないかという内容である。医学的には判断が難しいところもあり、本研究班で、今後