

表1 急性低音障害型感音難聴の診断基準（試案）

| |
|---|
| <p>主症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性あるいは突発性に蝸牛症状（耳閉塞感、耳鳴、難聴など）が発症する。 2. 難聴は低音障害型感音難聴である。 3. 難聴の原因は不明または不確実である。 4. めまいを伴わない。 <p>参考事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 難聴に関しては以下の基準による。 <ol style="list-style-type: none"> (1) オーディオグラム低音域3周波数（125、250、500Hz）の聴力レベルの合計が70dB以上。 (2) 同様に高音域3周波数（2000、4000、8000Hz）の聴力レベルの合計が60dB以下。 2. 蝸牛症状が反復する例がある。 3. 反復発症時に聴力レベルが診断基準に合致しない例、または聴力型が変化する例がある。 4. メニエール病に移行する例がある。 5. 時に両側性の例がある。 6. 上気道炎、過労、ストレスなどが先行することがある。 <p>駐1. 本症は突発性難聴とは基本的に異なる疾患と考えられる（突発性難聴診断基準参照）。</p> <p>駐2. 本症の診断にあたって、しばしば耳管狭窄症、滲出性中耳炎などのオーディオグラムが酷似することがあるので、低音域の骨導値を正確に測定することが重要である。また、鼓膜所見やティンパノグラムも参考にする。</p> <p>駐3. 発症時に明らかな眼振はみられないが、軽いめまい感、浮動感を訴えることがある（特に眼振の検査法は問わない）。</p> <p>駐4. 予後の判定は以下のように定める。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 治癒 低音3周波数（125、250、500Hz）の聴力レベルがいずれも20dB以内にもどったもの。あるいは健側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未満のもの。 (4) 悪化 (1) (2) (3) 以外のもの。 反復発症例で聴力レベルが診断基準に合致しない例、または聴力型が変化する例の予後判定基準は別に定める。 </p> <p>駐5. 1000Hzの聴力レベルについては、予後に対する影響があり、また35dB以下とするという意見もあるが、さらに検討する必要がある。</p> |
|---|

当科受診例（平成元年～平成18年）で検討してみると、確実例326例中145例（44.5%）、準確実例109例中83例（76.1%）、合計435例中228例（52.4%）が「連続する3周波数で少なくとも30dBHL以上」の基準を満たしている。したがって、海外の突発性難聴の報告例には急性低音障害型感音難聴症例が多く含まれている可能性があり、治療成績を評価する際には注意が必要である。

メニエール病の診断基準とALHL

メニエール病の診断基準は「メニエール病診断の手引き」（厚生省特定疾患調査研究班，1974年）が長らく用いられてきたが、昨年改定された⁴²⁾。この改定に伴い、めまいを伴わない蝸牛症状の反復例は「メニエール病疑い例」から「メニエール病非定形例（蝸牛型）」に分類されることとなった。したがってこの新しい診断基準に従えばALHLの反復、再発例はすべてメニエール病非定形例（蝸牛型）に含まれることになる。ALHLの再発例（初回発作が治癒後、6ヵ月以上経過して同様の症状を呈するもの^{43,44)}）では、再発時の聴力型がALHLの基準を満たさない例がしばしばみられるが^{18,19,21,43,44)}、この点はALHL診断基準の参考事項3にも明記されており、このような症例はどちらの診断基準にも該当する。一方、AAO-HNS（1995）の基準⁴⁵⁾ではメニエール病見込み例（Possible Meniere's disease）は、「感音難聴（変動または固定）で、はっきりした発作はないが平衡障害がある」と明記されており、平衡障害の有無を明記していない「メニエール病非定形例（蝸牛型）」と同じではない。逆に、眼振はなくめまい感、浮動感を訴えるALHLの反復、再発例は平衡障害を有すると考えるなら、AAO-HNS（1995）の基準⁴⁵⁾ではPossible Meniere's diseaseに含まれることになる。ALHLの病態の1つとして内リンパ水腫が有力視されている理由には、①反復、再発、メニエール病への移行があること^{2,4,5-8,9,11,12,17,18-23,34,43,44)}、②グリセロールテスト陽性例が25%～83.3%と多いこと^{18,46,47)}、③蝸電図で-SP/AP比の増大例が27%～54%にみられること^{46,48)}、④相対的内リンパ水腫と考えられる脳髄液圧の低下で低音障害型感音難聴が認められること^{39,49,50)}、⑤病理組織学的に内リンパ水腫の確認さ

れた前庭症状を伴わない低音障害型感音難聴例が報告されていること⁵¹⁾、⑥両側罹患が突発性難聴に比べ多くメニエール病と類似すること⁵²⁾、などが挙げられる。ALHLの反復、再発例はメニエール病に移行するものが多く^{44,53)}、内リンパ水腫を病態とするものは確実に存在するといつてよい。メニエール病をめまい、平衡障害を伴う疾患とみなす立場からは、平衡障害のないALHL反復例はメニエール病見込み例（Possible Meniere's disease）にも該当しない。一方、メニエール病は内リンパ水腫をきたす疾患とみなす立場からは、メニエール病非定形例（蝸牛型）に分類される。いずれも病態は共通すると思われるが、めまいを伴わない反復性難聴をどのような観点で捉えるかという考え方の違いが、各々の診断基準に反映されており、名称や分類については今後も議論が必要といえる。

難治例について

ALHLの難治例には①難聴の回復までに長期間を要する例、②反復例、③メニエール病移行例、④高音または全周波数の悪化例、などが含まれる⁴⁴⁾。突発性難聴では発症後およそ4週経過すると聴力は固定するが、ALHLでは発症後4週以上経過した例でも治癒または改善する例は多く、1年間不変のまま経過した後には初回発作時より聴力の改善が認められた例も報告されている。したがって、聴力の回復まで長期間を要する例が必ずしも難治とはいえないが、短期間で回復しないという点では難治例といつてよい。また、短期的な予後の不良な例では再発率も高い（図1）。反復例の頻度は9.2%～81.3%^{4,11,12,17-20,54)}と報告による様々であるが、これは川島らが指摘しているように登録例数、経過観察例数、経過観察期間の違いが主な要因と考えられ、これらの報告をもとに考えると2～3割程度と見積もられる。このような反復例はメニエール病に移行しやすく^{44,53)}、反復回数が多くなるほど聴力予後は不良になる^{11,44)}。メニエール病の移行率は反復例の頻度と同様に2.0%～22%^{4,12,17,20,18,19,21,53,54)}と幅があるが、2～3年の経過で5～10%程度と推測される¹⁷⁾。メニエール病の移行例の多くは2年以内に発症していることから¹⁷⁾、少なくとも2年は経過観察を行うべきであるが、実際には外来通院を継続させ

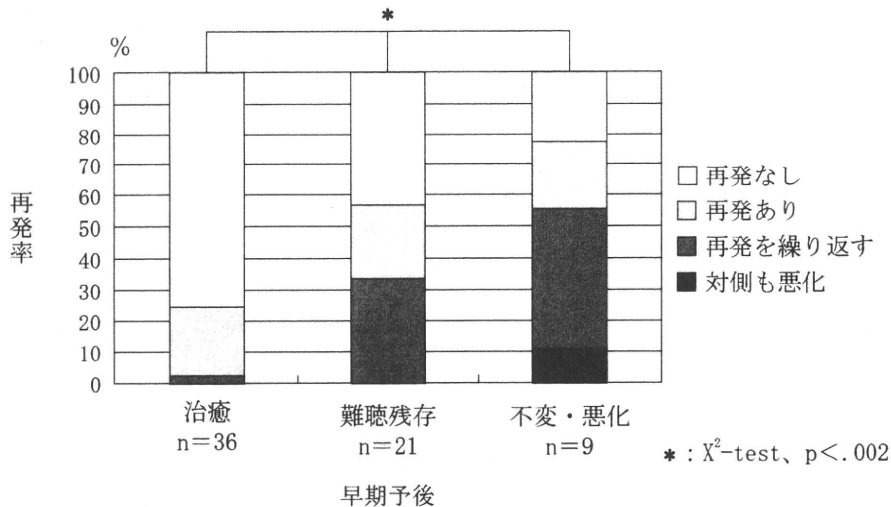


図1 ALHLの短期的な予後と4年後の再発率

ることは難しく、班研究のアンケート調査では約2/3の症例でめまいがあっても医療機関を受診していない⁵⁴⁾。現実的な対応としてはALHLの長期予後を説明し、症状の再発やめまいが出現した場合は受診するよう促す他にない。現在のところ初診時にメニエール病移行例や反復、再発例を予測するよい指標はないが、メニエール病では前庭水管の發育不良例が多いことが知られており⁵⁵⁻⁵⁹⁾、ALHLでも前庭水管の發育と予後との間に相関がみられることから⁶⁰⁾、画像診断によりある程度は予後の推測が可能である(図2, 3)。他には蝸電図で反復型は単発型に比べSP/AP比が有意に高く、予後予測に有用との報告⁶¹⁾や反復例で難聴の進行がみられる例はそうでない例に比べ陽性率が有意に高いとする報告があるが⁶²⁾、一方でグリセロールテストや蝸電図の結果とメニエール病への移行には相関がないとの報告¹⁸⁾もありまだ評価は定まっていない。高音域あるいは全周波数の閾値上昇を認めるが回転性めまい発作がなくメニエール病の診断に至ってない難治例の報告は多く、45例中4例¹⁸⁾、46例中10例¹⁹⁾、357例中8例²¹⁾、195例中7例⁴⁴⁾など頻度は様々であるが長期観察例では決して少なくない。高音域に聴力障害が生じたものは、全例で改善がみられなかったとの報告や⁴⁴⁾、グリセロールテストが陰性であった例⁶³⁾も報告されており、いわゆるALHLとは異なる病態と考えられる。このような難治例の原因は不明であるが、低音障害型の急性感音難聴として発症する

聴神経腫瘍の報告もあり³⁷⁻³⁸⁾、除外診断のための画像診断が必要となる。

治療をめぐる問題点

ALHLの特徴として、①短期的には予後良好例が多いこと、②長期的には反復、再発例が多いこと、③長期間経過していても回復する例が多いこと、④自然治癒例も少なくないこと^{9, 64)}、などから治療効果を評価する際に、投薬期間や効果の判定時期、最終的な予後の判定時期などを決めるのはなかなか難しい。予後についての報告は数多くなされているが、投薬期間や効果判定の時期について明記されていない報告も多く、報告間の治療成績の比較や評価が難しい。無作為比較試験の報告は少なく、真鍋ら、鳥谷ら、Kitajiriらの報告があるのみで、単剤で比較しているのは真鍋の報告だけである。そのため、単剤の治療効果に関してはエビデンスが得られていないのが現状である。ALHLの治療には、原因不明の急性感音難聴という突発性難聴との共通点やメニエール病と同様な内リンパ水腫が病因として想定されていることなどから、副腎皮質ステロイド薬、イソソルビド、代謝賦活薬(ATP)、ビタミン薬などが複数用いられている^{17, 65, 66)}。副腎皮質ステロイドについては有効とする報告^{68, 69-72)}、無効とする報告⁶⁷⁾、必要性は少ない^{65, 66, 73, 74)}とする報告など様々である。また、有効とする報告の中でも大量投与が有効とするもの^{69, 72)}、標準量の方が効果は高いとす

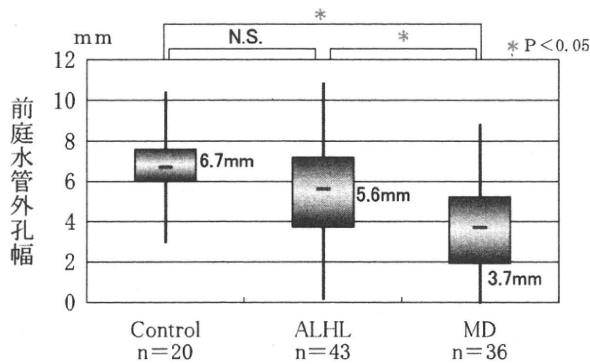


図2 前庭水管外孔幅の比較

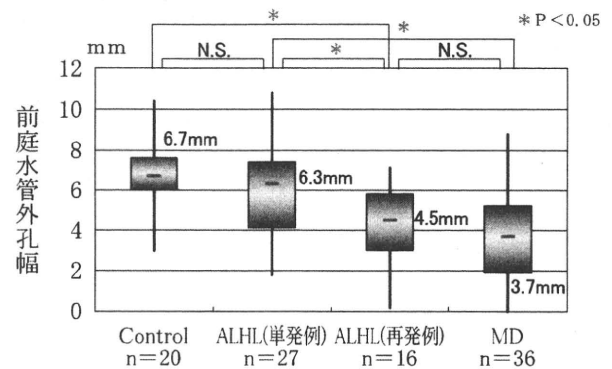


図3 単発例, 再発例における前庭水管外孔幅の比較

るもの⁶⁸⁾の両者がみられる。さらにプレドニゾロンのようなミネラルコルチコイド活性を有するステロイドを大量投与すると聴力は一時的に悪化するという報告もみられる⁷⁵⁾。これらの報告の多くは比較試験ではなく、前向きは無作為比較試験は Kitajiriら⁶⁷⁾、真鍋ら⁶⁸⁾、鳥谷ら⁷³⁾の報告のみである。Kitajiriら⁶⁷⁾、鳥谷ら⁷³⁾は多剤併用の中でステロイド併用の有無を比較しており、単剤での比較は真鍋らの報告⁶⁸⁾だけである。いずれの報告も症例数は36例~62例と少なく、投薬内容も異なるため単純に比較することはできないが、このように全く異なる結果が複数みられる以上ステロイドの有効性については疑問を持たざるを得ない。イソソルビドについても有効とする報告⁶⁴⁾、グリセロールテスト陽性例には有効⁷⁶⁾、効果に乏しいとする報告^{68,74)}など様々で、メニエール病ではもともと難聴に対する効果は高くないこと⁷⁷⁾もあり、有効性の評価は定まっていない。

文頭で述べた①, ③, ④の点からALHLでは短期間の単剤投与による比較試験は倫理的にも問題が少ないため、厚生労働省研究班では副腎皮質ステロイド薬、イソソルビド、ATPの単独投与による多施設共同の比較試験を行っている⁷⁸⁾。まだ目標症例数に達していないため、中間報告の段階であるが、2週間投与直後の聴力改善はプレドニゾロン(38例, 84%)、イソバイド(67例, 73%)投与群に比べ、ATP投与群(39例, 90%)で良好な傾向が認められている。

おわりに

ALHLの疫学的特徴として若年者に多いとされて

きたが、オーディオグラムの診断基準で加齢による高音部の難聴を有する高齢者が除外されてきたためとも考えられる。このような症例を正確な事例として扱うことで、好発年齢や発症数などのより正確な疫学データが得られると思われる。また、最近改訂されたメニエール病の診断基準では、めまいを伴わない蝸牛症状の反復例は「メニエール病非定形例(蝸牛型)」と明記されているため、ALHLの反復、再発例とオーバーラップすることになり混乱を招きかねない。単発例はALHLで問題はないが、反復、再発例についてはこの点に関する注釈が必要になると思われる。難治例とくに進行性に高音部や全周波数の聴力悪化を有する例の頻度は少ないが、ALHLとは異なる病態と考えられ、その解明も今後の課題である。また、ALHLは定型的な聴力型から比較的単純な一つの病態が想定され、薬効の評価は突発性難聴よりも容易と考えられてきたが、ステロイド、イソソルビドのいずれの薬剤も報告により結果は様々で有効性の評価は定まっていない。この点は臨床的にも重要な問題であり、現在進行中の厚生労働省研究班で行われている単剤投与による多施設共同比較試験の結果に期待したい。

Clinical issues regarding diagnostic criteria, retractable cases, and treatment of acute low-tone sensorineural hearing loss

Hiroaki Sato

Department of Otolaryngology, Iwate Medical

University

In 2000, the Acute Profound Deafness Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan proposed diagnostic criteria for acute low-tone sensorineural hearing loss (ALHL). Based on these criteria, elderly people with high-tone loss resulting from presbycusis are not included in the ALHL category. This situation has produced a bias in the epidemiological features of ALHL. Therefore, the criteria should include these cases as probable ALHL. The short-term outcome of ALHL is generally good, but the long-term prognosis is not necessary good, as recurrences occur in 20-30% of patients and 5-10% of patients develop Ménière disease. In addition, some patients develop hearing deterioration across the frequencies. Among these intractable cases, the possibility of an acoustic tumor exists. An imaging study is required in such intractable cases to rule out such rare diseases. Steroids and isosorbide are the standard medications for the treatment of ALHL; however, reliable evidence of their efficacies has not been obtained to date. A prospective randomized controlled study examining the use of these drugs is needed in the future.

参考文献

- 1) 阿部隆：低音障害型突発難聴。耳喉 54：385-392, 1982
- 2) 小林央雄, 小林玲子：急性低音障害型感音性難聴。耳鼻 24：656-659, 1978
- 3) 守口孝和, 本間利美：突発性低音性感音難聴について。岩手医誌 31：571-576, 1979
- 4) 阿部隆, 近芳久, 村井和夫, 他：低音型突発難聴の臨床像。日耳鼻 91：667-676, 1988
- 5) 阿部隆, 立木孝, 村井和夫, 他：低音型突発難聴の診断基準の再検討。日耳鼻 95：7-14, 1992
- 6) 伊藤真郎, 季雅次, 新井雅之, 他：低音型突発難聴の臨床観察。耳鼻臨床 82：1055-1062, 1989
- 7) 市村恵一, 池田利昭, 田山二郎, 他：耳閉感と急性低音障害型感音難聴。耳鼻臨床 82：529-535, 1989
- 8) 山唄達也, 菅沢正, 八木昌人, 他：蝸牛水腫の示唆される急性低音障害型感音難聴の臨床的観察。日耳鼻 93：219-228, 1990
- 9) 田中映子, 佐々木修, 坂口正範, 他：急性低音障害型感音難聴の臨床統計。耳鼻臨床 補38：128-134, 1990
- 10) 志津木健, 小川郁, 井上泰宏, 他：急性低音障害型感音難聴の診断基準の比較検討。Audiology Japan 43：242-249, 2000
- 11) 佐藤賢太郎, 佐野肇, 新田光邦, 他：6ヵ月以上経過観察できた急性低音障害型感音難聴の検討。Audiology Japan 43：220-225, 2000
- 12) 佐藤宏昭, 村井和夫, 岡本牧人, 他：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
- 13) Williams HL, Horton BT, Day LA：Endolymphatic hydrops without vertigo. Arch Otolaryngo 51：557-579, 1950
- 14) 切替一郎, 松崎力, 星野知之：眩暈を伴わない反復性聴力障害の1例。耳喉 39：1059-1068, 1967
- 15) 神崎仁, 猪忠彦, 高橋正紘, 他：変動する聴力障害の臨床的観察—めまいを伴わない症例について—。Audiology Japan 18：88-98, 1975
- 16) Kitahara M, Takeda T, Yazawa Y, et al：Pathophysiology of Meniere's disease and its subvarieties. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl. 406：52-55, 1984
- 17) 川島慶之, 佐藤宏昭, 岡本牧人, 他：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（厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究）。Audiology Japan 49：373-380, 2006
- 18) 山唄達也, 菊地茂, 八木昌人, 他：急性低音障害型感音難聴の予後について。日耳鼻 95：41-50, 1992
- 19) 平山方俊, 設楽哲也, 岡本牧人, 他：低音障害型感音難聴長期観察例の検討。Audiology Japan 37：142-149, 1994
- 20) 野出美知子, 瀬尾徹, 野間晶子, 他：急性低音障害型感音難聴長期観察例の検討。Audiology Japan 45：192-196, 2002

- 21) 今村俊一, 本田英幸, 宮田政則, 他: 急性低音障害型感音難聴予後不良例の検討—典型例と非典型例の比較—. 日耳鼻 **110**: 520-526, 2007
- 22) 千田英二, 佐藤信清, 犬山征夫: 低音障害型感音難聴の検討. *Audiology Japan* **33**: 571-572, 1990
- 23) 神永千織, 石川和宏, 石田孝, 他: 当科における急性低音障害型感音難聴. *Audiology Japan* **37**: 116-120, 1994
- 24) 原田博文, 小倉朋子, 田中雅博, 他: 急性低音障害型感音難聴の予後因子. *Audiology Japan* **45**: 149-154, 2002
- 25) 朝隈真一郎: 急性低音障害型感音難聴—10年間, 241例の検討—. 日耳鼻 **102**: 299-304, 1999
- 26) 厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班 平成11年度研究業績報告書. 2000
- 27) 阿部隆, 立木孝: 低音域の急性感音難聴と急性低音障害型突発難聴. *Audiology Japan* **45**: 167-175, 2002
- 28) 西田吉直: 急性低音障害型感音難聴類似疾患の取り扱い. *Audiology Japan* **45**: 182-186, 2002
- 29) 佐藤宏昭, 村井和夫, 岡本牧人, 他: 急性低音障害型感音難聴典型例と非典型例の比較. *Audiology Japan* **47**: 258-262, 2004
- 30) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006
- 31) 水川敦裕, 水川知子, 佐藤宏昭: 当科における急性低音障害型感音難聴—18年間の臨床統計—. *Audiology Japan* **51**: 14-18, 2008
- 32) 服部浩: 低音障害型感音難聴に関する臨床的ならびに実験的研究. 耳鼻臨床 **62**: 215-227, 1969
- 33) 神崎仁: ステロイド依存性難聴—免疫複合体性感音難聴. 感音難聴 update, 野村恭也(編), 医学教育出版社, 東京, 103-135, 1984
- 34) 深谷卓, 畑裕子: 低音障害型の感音難聴の検討. *Audiology Japan* **37**: 112-115, 1994
- 35) 杉浦真: 急性低音障害型感音難聴と画像. *MB ENT* **78**: 27-34, 2007
- 36) Fukaya T, Nomura Y, Fukushima T: Transient retrocochlear low-frequency sensorineural hearing loss: a new clinical entity. *Laryngoscope* **101**: 643-647, 1991
- 37) 今村俊一, 宮田正則, 水越昭仁, 他: 初診時急性低音障害型感音難聴とした3例. 耳鼻臨床 **100**: 793-800, 2007
- 38) 野口佳裕: 急性低音障害型感音難聴. よくわかる聴覚障害—難聴と耳鳴のすべて, 小川郁(編), 永井書店, 大阪, 167-173, 2010
- 39) 中島成人: 特発性低髄液圧症候群に伴った両側急性低音障害型感音難聴の1例. *Audiology Japan* **45**: 187-191, 2002
- 40) 朝隈真一郎, 村井和夫: 突発性難聴—診断・治療の問題点とそれに対する対応—. *Audiology Japan* **53**: 46-53, 2010
- 41) Wilson WR, Byl FM, Laird N: The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A doubleblind clinical study. *Arch Otolaryngol* **106**: 772-776, 1980
- 42) 厚生労働省難治性疾患克服事業 前庭機能異常に関する調査研究班代表研究者 渡部行雄: メニエール病診断基準改定にあたって. *Equilibrium Res* **68**: 101-106, 2009
- 43) 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年, 13年全国疫学調査. *Audiology Japan* **46**: 241-248, 2003
- 44) 川島慶之, 佐藤宏昭, 岡本牧人, 他: 平成12・13年度登録の急性低音障害型感音難聴症例の平成19年時点での経過調査(厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業による急性高度難聴に関する調査研究). *Audiology Japan* **51**: 200-207, 2008
- 45) Monsell EM: Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation. Otolaryngol Head Neck Surg* **113**: 181-185, 1995
- 46) Yamasoba T, Kikuchi S, Sugawara M, et al: Acute low-tone sensorineural hearing loss without vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **120**: 532-535, 1994
- 47) Nozawa I, Imamura S, Mizukoshi A, et al: Clinical study of acute low-tone sensorineural hearing loss; survey and analysis of glycerol test

- and orthostatic test. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **111**: 160-164, 2002
- 48) Noguchi Y, Nishida H, Tokano H, et al: A comparison of acute low-tone sensorineural hearing loss versus Meniere's disease by electrocochleography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **113**: 194-199, 2004
- 49) Allen G, Habibi M: The effect of increasing the cerebrospinal fluid pressure upon the cochlear microphonics. *Laryngoscope* **72**: 423-434, 1962
- 50) Walsted A, Nielsen OA, Borum P: Hearing loss after neurosurgery. The influence of low cerebrospinal fluid pressure. *J Laryngol Otol* **108**: 637-641, 1994
- 51) Lindsay JR, Schulthess G von: An unusual case of labyrinthine hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **49**: 315-324, 1958
- 52) 今村俊一, 本田英幸, 宮田政則, 他: 急性低音障害型感音難聴における両側性の検討。日耳鼻 **108**: 214-221: 2005
- 53) 阿部隆, 立木孝, 村井和夫, 他: 低音型突発難聴のメニエール病移行例に関する検討—いわゆるメニエール病前駆期の蝸牛障害について—。日耳鼻 **95**: 1352-1359, 1992
- 54) 佐藤宏昭, 村井和夫, 岡本牧人, 他: 急性低音障害型感音難聴の長期予後に関するアンケート調査。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16年度総括・分担研究報告書: 41-43, 2005
- 55) Valvassori GE, Dobben GD: Multidirectional and computerized tomography of the vestibular aqueduct in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93**: 547-550, 1984
- 56) Sando I, Ikeda M: The vestibular aqueduct in patients with Meniere's disease. A temporal bone histopathological investigation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **97**: 558-570, 1984
- 57) Hebbard GK, Rask-Anderson H, Linthicum FH: Three-dimensional analysis of 61 human endolymphatic ducts and sacs in ears with and without Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **100**: 219-225, 1991
- 58) Yamamoto E, Mizukami C, Isono M, et al: Observation of the external aperture of the vestibular aqueduct using three-dimensional surface reconstruction imaging. *Laryngoscope* **101**: 480-483, 1991
- 59) Shea JJ, Ge X, Warner RM, et al: External aperture of the vestibular aqueduct in Meniere's disease. *Am J Otol* **21**: 351-355, 2000
- 60) 佐藤宏昭, 水川敦裕, 桑島秀, 他: 急性低音障害型感音難聴における前庭水管発育の検討。厚生労働省特定疾患 急性高度難聴調査研究班 平成21年度研究報告書: 63-65, 2010
- 61) 十二町真樹子, 麻生伸, 木村寛, 他: 突発性難聴の蝸電図所見—低音障害型との比較—。Audiology Japan **41**: 142-146, 1998
- 62) 麻生伸, 木村寛, 十二町真樹子, 他: メニエール病へ移行した急性低音障害型感音難聴の特徴。Audiology Japan **45**: 155-160, 2002
- 63) 小川郁, 井上泰宏, 新田清一, 他: 高度難聴まで進行した急性低音障害型感音難聴の2症例。Audiology Japan **44**: 60-65, 2001
- 64) 佐野肇, 設楽哲也, 岡本牧人, 他: 低音障害型感音難聴の臨床経過からみた病因の検討。Audiology Japan **37**: 105-111, 1994
- 65) 木谷芳晴, 福島英行, 中村一, 他: 急性低音障害型感音難聴の検討。耳鼻臨床 **95**: 999-1004, 2002
- 66) 石井哲夫, 高山幹子: 低音障害型感音難聴にステロイドを使うのは適切か?—使用しない立場から—。JOHNS **21**: 1635-1637, 2005
- 67) Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al: Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? *Arch otolaryngol Head Neck Surg* **128**: 365-367, 2002
- 68) 真鍋恭弘, 鈴木弟, 斎藤武久, 他: 急性低音障害型感音難聴の治療薬剤について—ステロイド剤とイソソルビドの比較—。耳鼻臨床 **98**: 9-14, 2005
- 69) Suzuki M, Otake R, Kashio A: Effect of corticosteroids or diuretics in low-tone sensorineural hearing loss. *ORL* **68**: 170-176, 2006

- 70) Alatas N: Use of intratympanic dexamethasone for the therapy of low frequency hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **266**: 1205-1212, 2009
- 71) Hillman TM, Arriaga MA, Chen DA: Intratympanic steroids: Do they acutely improve hearing in cases of cochlear hydrops? *Laryngoscope* **113**: 1903-1907, 2003
- 72) Fuse T, Aoyagi M, Funakubo T, et al: Short-term outcome and prognosis of acute low-tone sensorineural hearing loss by administration of steroid. *ORL* **64**: 6-10, 2002
- 73) 鳥谷龍三, 江浦正郎, 大磯正剛, 他: 急性低音障害型感音難聴の初期治療—ステロイド剤使用の是非について—。耳鼻 **52**: 271-277, 2006
- 74) 朝隈真一郎: 急性低音障害型感音難聴: その治療と最近の動向。Audiology Japan **49**: 156-161, 2006
- 75) 真鍋恭弘, 斎藤武久, 斎藤等: 急性低音障害型感音難聴に対する異なるステロイド剤による効果の相違について。Audiology Japan **45**: 176-181, 2002
- 76) 今村俊一, 本田英幸, 水越昭仁, 他: 急性低音障害型感音難聴における内リンパ水腫の関与について。Audiology Japan **47**: 251-257, 2004
- 77) 将積日出夫, 水越鉄理, 麻生伸, 他: メニエール病の長期経過観察例の推移—AAO-HNSの判定基準による Isosorbide の治療効果について—。Equilibrium Res Suppl **4**: 120-123, 1988
- 78) 小川郁, 宇佐美真一, 岡本牧人, 他: 低音障害型感音難聴に対する単剤治療における共同研究。厚生労働省特定疾患 急性高度難聴調査研究班 平成21年度研究報告書: 52-55, 2010
(2010年6月28日受稿 2010年7月6日受理)

別冊請求先: 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学耳鼻咽喉科

佐藤宏昭

Hiroaki Sato

Department of Otolaryngology, Iwate

Medical University 19-1 Uchimaru,

Morioka, Iwate 020-8505, Japan

突発性難聴の社会的問題

岡本牧人¹⁾, 佐野 肇¹⁾, 上條貴裕¹⁾, 小野雄一²⁾

¹⁾北里大学医学部耳鼻咽喉科

²⁾津久井赤十字病院

要旨: 目的: 突発性難聴罹患者の治療成績と聴力固定期の難聴状況を検討した。

方法: 1995年-2004年に北里大学で治療した突発性難聴の予後を検討し, 過去の全国疫学調査結果と比較検討した。健側聴力を含めて固定期の聴力を検討した。

結果: 全646例で治癒例は44.1%, 発症2週間以内治療開始例で47.7%, 発症1週間以内治療開始例で49.8%であった。また, 固定時, 2.2%が両側40dB超の難聴であった。

考察: 1973年以降, 治癒率は徐々に増加したが, 50%以上の患者に難聴が残存した。全国疫学調査(2001)における推定患者数は35,000人であり, 約20,000人が難聴を残すと推定された。突発性難聴の平均罹患年齢は50歳台であり, 患者の平均余命は30年以上あることを考えると突発性難聴による難聴は数十万人に及ぶ可能性もあり, 難聴の成因としても重要と思われた。治らなかった患者に対して聴覚管理を含めた診療が必要である。

—キーワード—

突発性難聴性難聴, 治癒率, 治療成績, 難聴の成因, 聴覚管理

はじめに

昭和48年に突発性難聴が厚生省特定疾患として指定され, 診断基準が制定され¹⁾, 3年間の班研究の成果が三宅の宿題報告²⁾として報告された。その後も耳鼻咽喉科の各学会および医師の努力によって, 疾患概念は耳鼻咽喉科以外の医師および一般にも普及してきた。このように耳鼻咽喉科が努力してきたのは, 突発性難聴が感音難聴であるにも関わらず, 治る可能性のある難聴であり, しかも, 治るには発症より概ね2週間以内に治療を開始された場合という, 治療のゴールデンタイム, すなわち緊急性があったためである。この37年間, 突発性難聴は治る難聴として宣伝され, 早期の受診が呼び掛けられてきた。実際, その努力によって多くの患者が救われてきた。一方で耳鼻咽喉科は専門科として, 原因の解明と治療法の開発や成績の向上にも努力してきた。

実際, ウイルス性の難聴(たとえばムンプス不顕性感染による難聴³⁾)や外リンパ瘻および免疫異常による難聴⁴⁾やステロイド依存性難聴⁵⁾などの診断基準が作成され, 従来突発性難聴とされていたものの中から, 原因の解明や治療法が解決されたものもある。しかし, 大部分は依然として原因不明の突発性難聴として残っており, 残された突発性難聴に対して決定的治療法が開発されていないのも事実である。そして, 原因の解明や治癒率が上がらないという壁にぶつかってあらためて気づいたことは, 治らなかった患者の存在である。

突発性難聴の予後判定基準は, 治癒, 著明回復, 回復, 不変に分けられる。多くの報告では治癒と著明回復を合計して, 「良くなった」と報告している。治療効果の判定方法として一つの方法とは思われるが, そもそも治癒以外は著明回復であれ, 回復であれ, 難聴が残存しているということを忘れては

ならない。そして、その難聴は永久に続くのである。そこで、本論文では非治療例に着目し、従来から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突発性難聴を俯瞰することを目的として検討を行った。

対象と方法

1. 1995年から2004年までの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例を対象として、全体の予後を検討した。また、発症から2週間以内の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²⁾、1987年⁶⁾、1993年⁷⁾で発症1週間以内の症例と上記の北里大学10年間の対象のうち、発症1週間以内の440例についての予後を比較検討した。

3. 北里大学646例について、健側の聴力を含めて固定時の難聴の程度の分布を検討した。固定時とは患側聴力が治癒となったかあるいは治療後の直近の2回の聴力が同じになった時点(概ね発症から3-4か月)とした。聴力は突発性難聴予後判定基準との整合性を考慮して、250Hzから4000Hzの5周波数の平均聴力を用いた。判定基準を参考にして20dBを超えるものを難聴ありとした。

結果

1. 予後の検討

全646例について治癒は44.1%、2週間以内の535例の治療率は47.7%であった(図1)。つまり、非治療例はそれぞれ、55.9%、52.3%であり、50%以上に難聴の残存がみられることがわかった。また、両群は χ^2 検定(2×4)で1%の危険率で有意差がみられた。予後の4段階のうち、本論文では特に治癒と非治療を問題としているので、治癒と非治療で χ^2 検定(2×2)を行うと有意差はみられなかった。

ちなみに、2週間以内の535例と2週間超の111例の予後の比較では、4段階比較でも2段階比較でも、 χ^2 検定で0.1%以下の危険率で有意差がみられた。

2. 全国疫学調査との比較

発症1週間以内に限った全国調査の年代別推移を

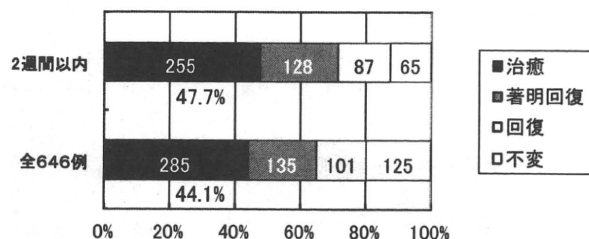


図1 北里大学の突発性難聴の予後

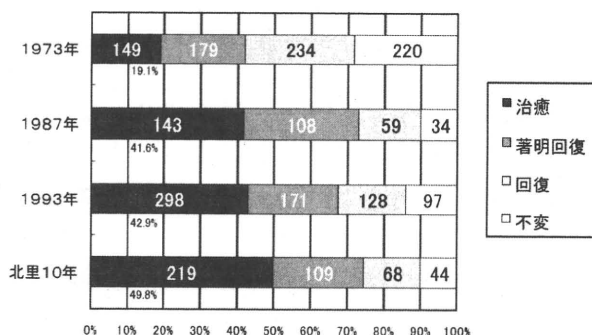


図2 全国疫学調査の年代別治療成績と北里大学の最近10年間の成績

1973年と比べると、1987年、1993年の治療率は向上しているが、1987年と1993年では大きな変化は無い。北里大学(2000年前後)でもさらに治療率は向上しているが、1993年の疫学調査と比べて、有意差はなく、また、治療率も50%に達していない。

みると、治癒例は増加傾向にあった(図2)。1973年と比較すると、1987年、1993年および北里大学10年のいずれも χ^2 検定(2×4)で0.1%の危険率で有意差がみられた。しかし、1987年、1993年および北里大学10年のいずれの2群間については有意差はみられなかった。

治癒と非治療の χ^2 検定(2×2)では1987年と北里大学10年(p=0.0222)および1993年と北里大学10年(p=0.0244)でも有意差がみられた。

しかし、発症1週間以内に限ってもなお50%は難聴が残存した。

3. 健側聴力を含めた検討

突発性難聴が固定した状態で、健側を含めて聴力の実態を検討した(図3)。

両側聴力が20dB以内は227例(35.1%)であり、全体の約3分の2(64.9%)は難聴を有していた。

患側20dB以内は248例(38.4%)であったが、このうち21例(8.5%)は健側のみに難聴があった。

| 健側 | 患側 | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| | 20dB以内 | 40dB以内 | 70dB以内 | 90dB以内 | 110dB以内 | 111dB以上 |
| 20dB以内 | 227 | 116 | 106 | 34 | 14 | 9 |
| 40dB以内 | 19 | 41 | 42 | 10 | 4 | 1 |
| 70dB以内 | 0 | 6 | 8 | 1 | 0 | 1 |
| 90dB以内 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 110dB以内 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 111dB以上 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |

図3 突発性難聴患側の固定時聴力と健側の聴力

健側 20dB 以内は506例 (78.3%) であった。

両側 40dB 以内は403例 (62.4%)，両側 70dB 以内は565例 (87.5%) であった。つまり，37.6%は少なくとも一側は 40dB を超える難聴，12.5%は少なくとも一側は 70dB を超える難聴を有していた。

両側 40dB を超えるものは14例 (2.2%)，両側 70dB を超えるものは1例と少なかった。

考 察

突発性難聴の臨床的重要性は治りうる感音難聴であることと治療にゴールデンタイムがあることである。そのため，診断基準が作成されて40年近く，耳鼻咽喉科医にはもちろん，耳鼻咽喉科以外の医師にも，また一般に対しても，広く本疾患を理解してもらうよう努力してきた。その成果が，疫学調査の結果に治癒率の改善として表れてきたことは，耳鼻咽喉科として誇りとして良いことであろう。ただ，今後も年と共にさらに治癒率が向上していくかについては否定的である。その理由の一つは北里大学の最近10年間の成績は全国疫学調査の成績よりも約10年新しい症例であるが，予後判定 (2×4) では有意差はみられなかったからである。また，当教室の以前の報告⁸⁾と比較しても，予後はそれほど改善しているとはいえない。いずれにしても本論文の主眼は治癒率の向上ではなく，どの時代にも非治癒が存在したということであり，今回の症例においても，全体例の55.9%，発症2週間以内に治療を開始した例の52.3%，また発症1週間以内に治療を開始した例の50.2%に難聴が残存していた。こういう事実は，治療成績の中で数値として挙げられてはいたが，治癒率の向上の方に焦点が当てられ，正面だっ取り上げられてこなかった。

非治癒に関して社会的問題は二つある。一つは突発性難聴は「治る」ということを強調，宣伝してきたあまり，治らなかったのは何かミスがあったのではないかという疑念を患者から抱かれるようになったことである。ところが実際は，発症1週間以内に治療した場合でさえも，半数以上の人は治っていないのである。したがって，治らなかったからといって，治療の不適を問われるものではないし，補償すべき性質のものではない。治療が悪かった (ある特定の治療をしなかった) から治らなかったというクレームを受けることがあるかもしれないが，治療成績を多数例で検討すればするほど，治療法の如何を問わず，治療成績は一定のレベルに収束するといわれている⁹⁾。治療法の差は治療成績に関与しないというのが現時点の結論である。そもそも突発性難聴は感音難聴であって，感音難聴は治らない疾患であるという原則を知らないか，忘れていたためにこのようなトラブルが生じるのである。

もう一つの重要な問題は，治らなかった人は難聴者として蓄積されていく事実が見逃されていることである。つまり，突発性難聴は，それ自体が独立した疾患 (たとえ症候群であったとしても) であるが，疫学的にみるとあらたな難聴の原因として増加しつつある。たとえば2001年の疫学調査によると我が国の突発性難聴の年間発症患者数は推定で約35,000人であった⁷⁾。図1の北里大学の非治癒率55.9%をかけると約20,000人 (19,565人) が難聴を残存したことになる。感音難聴は治らないので，これらの人は難聴者として生きて行くことになる。突発性難聴患者の平均年齢が50歳代とすると，平均余命は30年以上あるので，現在においても突発性難聴による難聴者は数十万人存在することになる。もちろん，正確な患者数は男女別，年齢別患者数から検討すべきであるが，引用文献には詳細なデータは示されていないため，正確な患者数は別の機会に検討したい。いずれにしても，難聴の成因を考えると突発性難聴非治癒例による感音難聴者の数は疫学的に無視のできない数字といえる。高齢化社会を迎え，今後一番増加するのは老人性難聴であると思われるが，突発性難聴も高齢者に多い疾患であり，新たな発生を加えて今後さらに増加すると思われるからである。

感音難聴の成因として一番多いのは原因不明の難聴である。突発性難聴も原因不明の疾患であるが、成因の分類をする場合に原因不明に含めて分類するかというと、別個に統計を取るのが一般的である。これについての異論を唱える人は少ないであろう。また、突発性難聴は一部治るために、発症数でみる統計と固定した難聴でみる統計は異なる。病院の受診統計では前者が用いられるが、一般的な難聴の調査では後者の方が実態を表している。どちらも突発性難聴として出て来るので誤解を招きやすい。固定した突発性難聴は突発性難聴による感音難聴または「突発性難聴性（感音）難聴」または陳旧性突発性難聴というべきものであるが長たらしい。当面は統計上、どのように計上されているかを判断して解釈する必要がある。いずれにしても突発性難聴が治らず固定した状態で存在する人が年々蓄積されていることが重要である。

これまで、突発性難聴は一側性難聴なので、生活上難聴が残存しても大きな問題は無いと思われてきた。しかし、難聴の残存だけでなく耳鳴りなどの随伴症状を伴うことにより、QOLが低下することも報告されている¹⁰⁾。また、今回の調査でも反対側に難聴を有する例が21.7%も存在することがわかった。患側が治癒しても、もともと健側に難聴があった人が8.5%いた。もちろん、両側の繰り返す進行性の難聴は特発性両側性感音難聴¹¹⁾（以下、特難）として突発性難聴から除外されるため、今回の検討症例では両側高度難聴例はわずか1例しかいなかったが、実臨床では特難と最終的に判定されるまでは、突発性難聴として扱われていることが多い。また、特難という疾患を知らないで突発性難聴として診断をしている医師もいると思われるので、実際には両側難聴者はもっと多い可能性がある。突発性難聴罹患者のうち、両側20dB以内になった人は35%と少なく、65%は難聴を有して生活していることから、急性期の突発性難聴としての治療時期を脱した後も、難聴者として、また、生活上の問題（QOL）等についてケアしていく必要があると思われる。

結 論

突発性難聴の聴力固定後の難聴の残存に注目し

た。早期治療開始例でも50%以上の人に難聴が残存することがわかった。全国的には年間20,000人の難聴者が新たに発生していることになり、感音難聴の成因として無視できない数であると思われた。また、非罹患側に難聴を有するものが21.7%あり、2.2%は両側40dB超の難聴者であった。

耳鼻咽喉科としては、早期受診・早期治療の啓蒙に引き続き力を注ぐとともに、治らなかった患者の存在に着目し、彼らの抱えている問題に対して聴覚管理を含めた診療が求められていると考察した。

本論文は平成15年、平成21年、平成22年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の援助のもとに施行された。

Social impact of sudden deafness

Makito Okamoto¹⁾, Hajime Sano¹⁾, Takahiro Kamijo¹⁾, Yuichi Ono²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kitasato University School of Medicine

²⁾Tsukui Red Cross Hospital

We conducted this study to evaluate the final hearing levels in sudden deafness.

Patients with sudden deafness treated at the Kitasato University Hospital between 1995 and 2004 were analyzed. The treatment effects were evaluated and compared with the results of the National Epidemiological Survey of the same patient group in Japan.

The final hearing status of both the involved and uninvolved ears after the treatment were also analyzed. Complete recovery of hearing was noted in 44.1%, and persistent hearing loss in the involved ear was noted in 55.9% of the 646 patients; hearing loss of the uninvolved ear was also noted in 21.7% of the patients. 2.2% of the patients showed bilateral hearing loss by more than 40dB.

After 1973, the hearing recovery rate in patients with deafness of sudden onset in Japan has gradu-

ally improved. However, even now, incomplete hearing recovery is observed in over 50% of patients with sudden deafness. In the 2001 National Epidemiological Survey, an estimated 35000 patients developed sudden deafness each year, of which 20000 are estimated to fall in the category of hearing handicapped. Sudden deafness predominantly involves subjects in their 50's; the patients can generally be expected to live for another 30 years or more years, which suggests that a significant number will suffer additional hearing loss.

参考文献

- 1) 三宅弘: 突発性難聴の疫学・病因・治療に関する研究。厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班昭和48年度研究報告書: 1974
- 2) 三宅弘: 突発性難聴の臨床。日本耳鼻咽喉科学会第76回総会宿題報告モノグラフ, 名鉄局印刷, 1975
- 3) Nomura Y, Harada T, Sakata H, et al: Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl* **456**: 9-11, 1994
- 4) 古賀慶次郎: 臨床分科会。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成2年度研究業績報告書: 15-20, 1991
- 5) Kanzaki J, O-Uchi T: Steroid-responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes. *Arch Otorhinolaryngol* **230**: 5-9, 1981
- 6) 柳田則之, 設楽哲也, 大野良之, 他: 急性高度難聴 第一次調査成績。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班 (班長 神崎仁) 平成元年度研究業績報告書: 175-177, 1990
- 7) 中島務: 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 (班長 喜多村健) 平成14年度総括・分担研究報告書: 9-11, 2003
- 8) 岡本牧人, 設楽哲也, 古沢慎一, 他: 最近の突発性難聴—教室15年間の検討から—。耳鼻臨床 **81**: 1259-1266, 1988
- 9) 朝隈真一郎, 村井和夫: 突発性難聴—診断・治療の問題点とそれに対する対応—。Audiology Japan **53**: 46-53, 2010
- 10) 岡本牧人, 上條貴裕, 佐野肇, 他: 突発性難聴患者のQOLの検討。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 (班長 喜多村健) 平成17年度総括・分担研究報告書: 26-28, 2006
- 11) 立木孝: 総括研究報告。厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班 昭和51年度研究業績報告書: 1-3, 1977
(2010年5月25日受稿 2010年7月13日受理)

別冊請求先: 〒252-0374

神奈川県相模原市南区北里1-15-1
北里大学医学部耳鼻咽喉科

岡本牧人

Makito Okamoto

Department of Otorhinolaryngology,
Kitasato University School of Medicine
1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagami-
hara, Kanagawa, 242-0374, Japan

突発性難聴における酸化ストレスの検討

菊池 淳, 大塚尚志, 山崎一春, 佐藤宏昭
岩手医科大学耳鼻咽喉科学教室

要旨: 突発性難聴患者39例の酸化ストレスについてFRAS4を用いて測定し検討した。健聴対照群13例に比べ突難群の酸化ストレス度は高く、抗酸化力は低値だったが、いずれも統計学的有意差は認めなかった。対照群・突難群ともに酸化ストレス度・抗酸化力の正常な例が最も多く、次いで酸化ストレス度は高いものの、抗酸化力は正常である例が多かった。酸化ストレス度について突難の重症度別に検討した結果、Grade1では酸化ストレス度が有意に高値だったが、他のGradeでは有意差を認めなかった。また聴力改善度別の検討において、それぞれの改善度群と対照群の間に有意差は認めなかった。さらに突難群において基礎疾患の有無で検討を行ったが、有意差は認めなかった。今回の検討方法で得られた結果からは、突発性難聴の発症に全身の酸化ストレス度や抗酸化力は関与しないことが示唆された。ただし聴力障害の軽度な突発性難聴例においては酸化ストレスが発症に関与している可能性も示唆された。

—キーワード—

突発性難聴, 酸化ストレス, 活性酸素種, 抗酸化力, FRAS4

はじめに

近年多くの疾患において活性酸素・フリーラジカルとの関連が研究されており、内耳障害に関しても、動物実験における音響外傷や耳毒性薬物、加齢による内耳の活性酸素・フリーラジカルの増加が報告されている^{1), 2), 3)}。しかし、酸化ストレスは必ずしもすべて生体に有害なわけではなく、低レベルの酸化ストレスは生体機能の維持に重要とされており、酸化ストレスが抗酸化酵素や抗酸化物質による抗酸化力を上回ると様々な傷害が現れると考えられている。

突発性難聴の病態は、循環障害やウイルス感染などが推測されているものの未だ明らかではないが⁴⁾、他臓器における虚血再灌流傷害や炎症などの病態には活性酸素・フリーラジカルが関与している^{5), 6)}とされており、突発性難聴患者の内耳においても同様

の機序が推測される。しかし蝸牛内で生成される活性酸素・フリーラジカル自体は量が少なく寿命も短いため、突発性難聴患者の内耳における活性酸素・フリーラジカルの増加を直接的に証明することは困難である。

一方、局所における活性酸素・フリーラジカルの役割とは別に、生体における慢性的な酸化ストレス状態は発癌や老化と関連があるとされており、酸化ストレス状態と疾患の関わりについても注目されている^{7), 8), 9)}。

突発性難聴の誘因として精神的・肉体的なストレスが挙げられていることから、我々は化学的なストレスである酸化ストレス度に着目し、その評価を試みた。

対 象

平成19年9月1日から平成20年8月31日までに当

院を受診し、突発性難聴と診断された39例（以下突発性難聴群、男性23例、女性16例、17歳から75歳、平均年齢53.1歳）を対象とした。また、対照群は現疾患ならびに過去に耳疾患を持たない健聴者13例（男性10例、女性3例、29歳から54歳、平均年齢34.2歳）とした。なお測定に当たっては当院倫理委員会承認の同意書を用いて本研究内容を説明し文書による同意を得た。

突発性難聴の内訳は、新鮮例が31例、発症から1か月以上経過した陈旧例が8例であった。前医での治療歴を有していたのは17例で、未治療の症例は22例で、重症度別の内訳は、Grade1：5例、Grade2：7例、Grade3：16例、Grade4：11例であった。聴力の改善度は、治癒5例、著明回復7例、軽度回復9例、不変18例であった。

突発性難聴において、39例中14例は基礎疾患を有していた（糖尿病1例、糖尿病・高血圧症2例、糖尿病・高脂血症・睡眠時無呼吸症候群1例、糖尿病・脳梗塞1例、高血圧症・狭心症1例、高血圧症4例、高脂血症1例、慢性腎不全1例、慢性腎不全・糖尿病1例、高血圧症・高脂血症・甲状腺機能低下症・骨粗鬆症1例）。

治療は、基本的に低分子デキストラン（LMDXL）、ステロイド、高気圧酸素療法（HBO）を組み合わせて用いた（LMDXL+HBO+ステロイド4例、LMDXL+ステロイド4例、HBO+ステロイド7例、LMDXLのみ1例、HBOのみ15例、ステロイドのみ8例）。

なお、LMDXLは250mlを5日間連続点滴投与し、ステロイドは、リンデロン®を4mg/日から1mg/日ずつ3日間ごとに漸減投与した。HBOは2.5 ATA、純酸素10リットル/分、60分間の条件で15回を標準とし、聴力の改善が認められる間は最大20回まで継続した。

方 法

酸化ストレス度、抗酸化力の測定にはWISMERLL社製Free Radical Analytical System4（FRAS4・活性酸素・フリーラジカル自動分析装置）を使用した。

酸化ストレス度の測定はd-ROMs（Diacron-Reactive Oxygen Metabolites）テスト、抗酸化力の測定

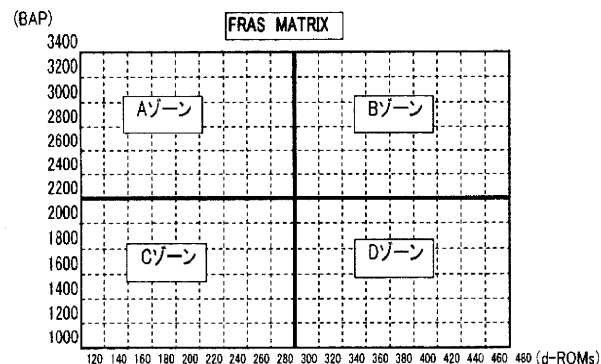


図1 FRAS MATRIX
（横軸は酸化ストレス度、縦軸は抗酸化力を表す）

はBAP（Biological Antioxidant Potential）テストと呼ばれる。酸化ストレス度測定は、活性酸素・フリーラジカルによる副産物であるヒドロペルオキシドを測定する（ヒドロペルオキシドは活性酸素・フリーラジカルにより酸化反応を受けた脂質・たんぱく質・アミノ酸・核酸などの総称で酸化ストレス度のマーカーとされている）。また抗酸化力測定は三価鉄イオンが血漿中の抗酸化物質の作用で二価鉄イオンに還元される反応を利用して行われ、血漿中の抗酸化物質が活性酸素・フリーラジカルに電子を与え、酸化反応を止める還元能力を計測し抗酸化力を評価するものである。

測定に当たっては患者の指先から約20μlの全血を採取し直ちに分析装置にかけた。検体を採取した時期については、治療開始前が8例、治療開始後が31例であった（前医での治療歴がある症例も治療開始後に含めた）。治療開始後に採取した31例のうち、1週間以内が12例、2週間以内が6例、4週間以内が7例、8週間以内が6例であった。また、これとは別に39例を発症後の採取時期で見ると、1週間以内の採取は18例、2週間以内が8例、4週間以内が7例、8週間以内が6例だった。

d-ROMsテスト、BAPテストの結果の解釈については、それぞれの検査結果の検討の他に、FRAS MATRIXと呼ばれるグラフを用いて評価した（図1）。FRAS MATRIXは酸化ストレス度と抗酸化力を併せて評価するもので、d-ROMsテストの結果は横軸に示され、この数値は酸化ストレス度の強さを表している（正常値は300U.CARR以下、数値が高いほど酸化ストレス度が高い）。BAPテストの結

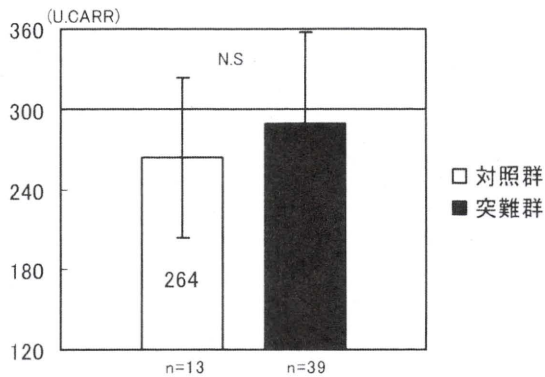


図2 d-ROMs テスト

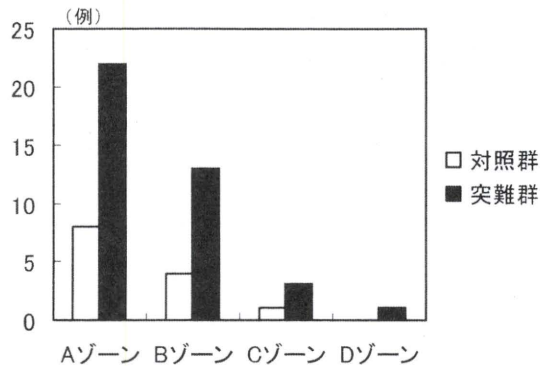


図4 FRAS MATRIX による各ゾーン別の症例数

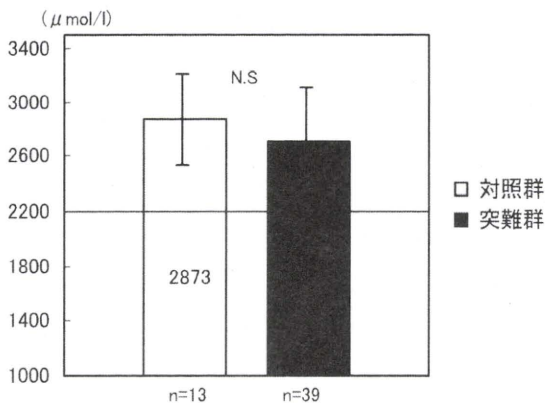


図3 BAP テスト

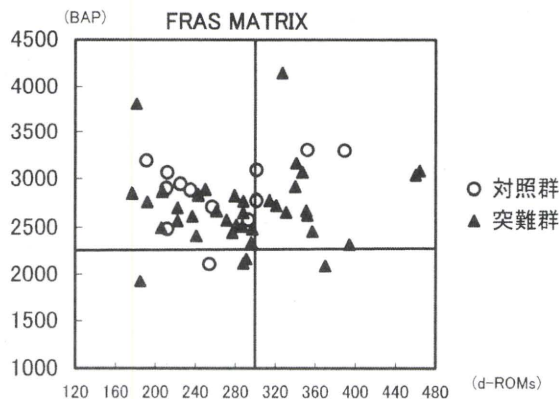


図5 FRAS MATRIX による分布

果は縦軸に示され、この数値は抗酸化力の強さを表している（正常値は2201μmol/l以上、数値が高いほど抗酸化力が高い）。この2項目の組み合わせにより4つの区域に分類され、FRAS MATRIXではAゾーンが正常な状態であり、Bゾーンは酸化ストレス度が抗酸化力によって相殺されている状態で、改善しないと将来的に問題が起こる可能性があると考えられている。Cゾーンは全体的に免疫活動が低下しており、慢性疾患の可能性があるとされている。Dゾーンは自己防衛機能が低下している可能性があり注意が必要な状態と判定される。突難群と対照群の統計学的な検定にはStudent's t-testを用い、P<0.05を有意と判定した。重症度別・改善度別・基礎疾患の有無における検定は、対照群との比較にStudent's t-testを用い、さらに多重比較として一元分散分析法も用い、P<0.05を有意と判定した。

結 果

1) d-ROMs テストの数値は、突難群で 289.2 ±

69.3 U.CARR、対照群で 264.1 ± 59.9 U.CARR と突難群の値が高かったが統計学的な有意差は認められなかった（図2）。

2) BAP テストの数値は、突難群で 2702.8 ± 411.1 μmol/l、対照群で 2873.3 ± 342.6 μmol/l と突難群の値が低かったが、統計学的な有意差は認められなかった（図3）。

3) FRAS MATRIX による評価法では、対照群、突難群ともに酸化ストレス度・抗酸化力の両方が正常であるAゾーンに分類される症例が最も多く見られ、次いでBゾーン、Cゾーン、Dゾーンの順だった（対照群ではAゾーン8例、Bゾーン4例、Cゾーン1例、Dゾーンに該当する症例はなかった。疾患群では、Aゾーン22例、Bゾーン13例、Cゾーン3例、Dゾーン1例であった）（図4、5）。

4) 突難の重症度別に見たd-ROMs テストの結果を比較した（BAP テストが低下しているCゾーン、Dゾーン症例が少なかったため、d-ROMs テストのみ検討を行った）。対照群との比較で Grade1 で

は統計学的有意差を認めしたが、それ以外の Grade では有意差は認められなかった (Grade1 359.4 ± 71.2 U.CARR, Grade2 287.1 ± 102.2 U.CARR, Grade3 282.5 ± 52.7 U.CARR, Grade4 268.4 ± 52.9 U.CARR)。また、一元分散分析法による Grade 間の検定では、統計学的有意差を認めなかった。

5) 聴力の改善度別に d-ROMs テストの結果を比較した。それぞれの群を対照群と比較したが、いずれも有意差は認められなかった (治療群 312.8 ± 97.2 U.CARR, 著明回復群 287 ± 63.4 U.CARR, 軽度回復群 305.9 ± 92.9 U.CARR, 不変群 275.2 ± 50.2 U.CARR)。また、一元分散分析法による改善度別の検定では、統計学的有意差を認めなかった。

6) 基礎疾患自体が酸化ストレス度に影響を与えるため、基礎疾患の有無で d-ROMs テストの結果を比較した。突難群において、基礎疾患を持つ群のほうが基礎疾患を持たない群に比べ高い数値を示したが、統計学的有意差は認められなかった (基礎疾患あり 311.9 ± 90.1 U.CARR, 基礎疾患なし 276.5 ± 52.4 U.CARR)。また対照群を含めた一元分散分析法による検定では、統計学的有意差は認められなかった。

7) 基礎疾患や前医での治療による検査結果への影響を考慮し、基礎疾患を持たない、未治療の13例 (発症時点での酸化ストレスを検討するため、陳旧例も除外した) について検討を行ったが、d-ROMs テスト・BAP テストともに、対照群との比較において統計学的有意差は認められなかった (d-ROMs テスト 281.4 ± 58.3 U.CARR, BAP テスト $2669.5 \pm 503.8 \mu\text{mol/l}$)。

考 察

近年酸化ストレスと様々な疾患との関わりが注目されている。活性酸素・フリーラジカルと内耳障害の関わりについては、音響外傷や、アミノ配糖体やシスプラチンなどの耳毒性薬剤による内耳障害において活性酸素・フリーラジカルが増加することが報告されている¹²⁾。また虚血再灌流傷害¹⁰⁾や炎症・老化³⁾といった病態によっても活性酸素・フリーラジカルが増加することが報告されており、さまざまな内耳疾患の病態に活性酸素・フリーラジカルが関与していると考えられている。炎症においては、炎症

組織に集積・浸潤してきた好中球やマクロファージから産生された活性酸素やフリーラジカルが炎症を増大させたり、抗炎症反応を示したりするとされている⁵⁾。また、臓器が一定時間虚血に陥った場合、そのまま虚血が持続すれば最終的に細胞死に至るが、虚血に引き続いて酸素が再び組織に供給されると、虚血単独時よりもさらに大きな傷害をもたらす得ることが知られており、この虚血再灌流傷害に関しては活性酸素・フリーラジカルが大きく関与していると考えられている⁵⁾。突発性難聴の原因は未だ明らかではないが、臨床像や病理学的所見から循環障害やウイルス感染などが推測されており、突発性難聴患者の内耳においても活性酸素・フリーラジカルの関与が推測される。

活性酸素・フリーラジカルは、反応性が高くその寿命が短いため生体内で検出することは困難とされている。そのため活性酸素・フリーラジカルが生体成分と反応して生成された物質を酸化ストレスマーカーとして間接的に測定する方法が開発され用いられている。酸化ストレスのマーカーはいくつか知られているが、その中で FRAS4 によるヒドロペルオキシドの測定は、酸化ストレス度を短時間で簡便に測定できることから近年臨床研究における報告が増加している。また測定結果は日内変動が少なく再現性も高いとされており、酸化ストレス度と同時に抗酸化力の測定も行うこともできるという特徴がある。FRAS4 は、臨床において予防医学の指標や医薬品・サプリメントの効果の検証、抗加齢・アンチエイジング治療のモニタリング、抗酸化剤の効果の判定などへの利用が考えられており、さまざまな疾患における酸化ストレス度の測定に関する報告が多くなされている。FRAS4 を用いた研究では高血圧、血液透析患者などにおいて酸化ストレス度が高いと報告されており、それらの疾患の病態において活性酸素・フリーラジカルが関与していることから、生成された活性酸素・フリーラジカルを反映しているとされている。しかし脳や心臓など酸素が多く利用される重要な臓器の傷害や全身的な疾患とは異なり、内耳障害のように局所的な傷害で生成される活性酸素・フリーラジカルは少量と考えられ FRAS4 の測定結果には直接反映されないと考えられる。

一方、発癌は化学物質 (アルコール, アスベス

ト、タバコなど)・炎症 (Crohn 病, 潰瘍性大腸炎, H.pylori, B 型・C 型肝炎ウイルスなど)・物理的因子 (火傷, 放射線, 紫外線など) などの慢性的な酸化ストレス状態を背景として, 酸化的に DNA を損傷するなどして起こると考えられており^{8),9)}, また老化においては活性酸素・フリーラジカルなどによる細胞傷害の蓄積が原因のひとつと考えられている。生体における酸化ストレス状態はさまざまな傷害を引き起こすと考えられているが, 酸化ストレスが直接的原因となって発症する疾患の報告はなく, その意義については不明な点が多いとされている。今後, FRAS4 などにより酸化ストレスを定量的に評価する方法が確立され, 臨床応用されることで生体における酸化ストレス状態と疾患との関係が明らかになる可能性がある。

急性に感音難聴を引き起こす疾患の誘因については, 急性低音障害型感音難聴やメニエール病などは, 心理的ストレスや疲労などが誘因となっていると考えられる例が少なくなく, 全体の 3 割から 5 割程度存在することが報告されている¹¹⁾。突発性難聴では, 厚生省特定疾患調査研究班昭和 50 年度研究報告書において, 精神的疲労が 13.65%, 肉体的疲労が 22.53%に見られたと報告されている。精神的なストレスと同様に化学的なストレスである酸化ストレスの評価も必要と考えられる。

今回我々はそのような観点から, 突発性難聴患者において酸化ストレスを調査した。結果は, 酸化ストレス度・抗酸化力ともに統計学的有意差は認めなかった。しかし対照群と比べ酸化ストレス度は高く抗酸化力は低い傾向を示し, 突発性難聴患者の背景には酸化と抗酸化のバランスが崩れた状態が存在する可能性が考えられた。

また, 高血圧症や糖尿病, 腎不全などの基礎疾患を有している例において, これらの疾患において酸化ストレス度は増加することが報告されているが, 今回の我々の検討では対照群との比較で統計学的有意差を認めなかった。

重症度別の検討では, Grade1 の群において統計学的有意差を認めたが, それ以外の Grade では有意差を認めなかった。内耳障害が高度であるほど活性酸素・フリーラジカルの生成も増加するものと推測されるが, 逆に障害が軽度な例において酸化スト

レス度が高値だったことは, 局所における活性酸素・フリーラジカルの生成を反映したものではないことを示していると考えられ, なんらかの原因による慢性的な酸化ストレス状態が軽度な聴力障害を呈する例において発症のリスクファクターとなっている可能性が考えられる。最近, 伊藤ら¹²⁾ は急性感音難聴 13 例で FRAS4 による酸化ストレス度の測定を行い, 有意に高値を示したことを報告した。Grade の記載がないため, 今回の結果との比較は困難であるが, 対象となった 13 例の中には低音障害型難聴が 6 例含まれており, 軽度難聴が多く含まれていた可能性がある。

今回の検討では治療開始後に検体を採取した例が全体の 79.5%と多かった。このうちの多くは前医での治療歴を有する症例であったが, 前医での治療では主にステロイド・低分子デキストランが投与されており, 特にステロイド投与による検査結果への影響は否定できないものと考えられる。また, 発症から 1 週間以内に採取し得た症例は全体の 46.2%であり, 今回の測定結果が厳密に発症時の酸化ストレスを反映しているとは言い切れない。

突発性難聴における酸化ストレスの関与が明らかになれば, 今後疾患の予防や抗酸化剤を用いた治療の可能性にもつながる可能性があり, 引き続き症例を集積し検討する意義があると考えられる。

ま と め

1. 突発性難聴患者 39 例について FRAS4 を用いた酸化ストレス度, 抗酸化力の評価を行った。
2. 突発性難聴患者においては対照群に比べ酸化ストレス度が高く, 抗酸化力が低い傾向を認めたが統計学的有意差は認められなかった。
3. 聴力障害が軽度な例では酸化ストレス度が有意に高値であり, これらの症例では酸化ストレス度の増加が発症に関与している可能性が考えられた。

本論文の要旨は第 53 回日本聴覚医学会 (2008 年 9 月, 東京都) で口演した。

本研究の一部は, 厚生労働省難治性疾患「急性高度難聴」克服研究事業研究費により行われた。

Evaluation of oxidative stress in patients with sudden sensorineural hearing loss

Jun Kikuchi, Takashi Ohtsuka, Kazuharu Yamazaki, Hiroaki Sato

Department of Otolaryngology, Iwate Medical University

In recent years, many studies have been reported on the relationship between oxidative stress and various diseases. In this study, oxidative stress was assessed in 39 patients with sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) using FRAS 4 (free radical analytical system 4). No statistical significance was observed for oxidative stress between SSNHL patients and 13 healthy volunteers (control), however, patients with mild hearing loss exhibited significantly higher values for oxidative stress than that of control, suggesting oxidative stress could be a risk factor for SSNHL, especially in the case of mild hearing loss.

参考文献

- 1) Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, et al: The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* **27**: 1-19, 2006
- 2) Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, et al: Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* **226** (1-2): 156-167, 2007
- 3) Jiang H, Talaska AE, Schacht J, et al: Oxidative imbalance in the aging inner ear. *Neurobiol Aging* **28**: 1605-1612, 2007
- 4) 神崎仁, 神崎昌: 突発性難聴の諸問題。耳鼻展望 **48**: 336-342, 2005
- 5) 吉川敏一他: 酸化ストレスの医学。診断と治療

社, 164-174, 183-190, 2008

- 6) 吉川敏一編集: 酸化ストレス Ver.2。別冊医学のあゆみ, 134-155, 2006
- 7) Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A.: The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing* **125** (10-11): 811-826, 2004
- 8) Kawanishi S, Hiraku Y: Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal* **8**: 1047-1058, 2006
- 9) Toyokuni S, Akatsuka S: What has been learned from the studies of oxidative stress-induced carcinogenesis: proposal of the concept of oxygenomics. *J Clin Biochem Nutr* **39**: 3-10, 2006
- 10) Ohlemiller KK, Dugan LL: Elevation of reactive oxygen species following ischemia-reperfusion in mouse cochlea observed in vivo. *Audiol Neuro-Otol* **4**: 219-228, 1999
- 11) 阿部隆, 立木孝: 低音域の急性感音難聴と低音障害型感音難聴。Audiology Japan **45**: 167-175, 2002
- 12) 伊藤まり, 相馬啓子, 安藤麗子: 急性感音難聴症例における酸化ストレス度の検討。耳鼻臨床 **101**: 743-748, 2008

(原稿受付 平成21. 3. 11)

別冊請求先: 〒020-8505

岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学耳鼻咽喉科

菊池 淳

Reprint request:

Jun Kikuchi

Department of Otolaryngology, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

突発性難聴の画像所見と病態

中島 務

名古屋大学医学部耳鼻咽喉科

要旨：3テスラ 3D-FLAIR MRIにより突発性難聴の約3分の2の症例で患側内耳に異常陰影を認めた。異常陰影を認めた内耳の約半数は、ガドリニウム造影陽性であった。血管内に入れたガドリニウムが内耳に漏れるということは、内耳の血管透過性が亢進しており、血液迷路関門の破綻を意味する。炎症では血管透過性が亢進するが、突発性難聴において抗炎症作用を持つステロイドが有効な症例は、ガドリニウム造影陽性症例の中にあるという仮説を述べ、血液迷路関門破綻の病態につき、実験的、臨床的データをもとに概説した。

—キーワード—

突発性難聴, 血液迷路関門, MRI

はじめに

内耳出血ではMRIT1にて内耳に陰影を認め、ガドリニウム造影効果がない^{1,2)}。蝸牛内聴神経腫瘍や前庭内聴神経腫瘍では、聴神経腫瘍全般に共通するが、辺縁が明瞭に造影される。内耳炎では、辺縁が不鮮明に造影される。突発性難聴と思われた症例の画像診断において、聴神経腫瘍がみつかれば診断は突発性難聴から除外されるが、内耳出血所見がみつかったも、現状では突発性難聴から除外されることは少ない。それは「内耳出血の疑い」と画像診断される例が多いからである。

突発性難聴におけるMRI画像において、最近内耳液内の微量の出血、あるいは微量のタンパク質が3D-FLAIRという方法により描出されるようになり³⁻⁵⁾、内耳異常の検出率が飛躍的に高まってきた。本稿では、突発性難聴やその周辺疾患における画像所見と病態との関係を実験的データも紹介しつつ述べる。

突発性難聴の画像所見

1) MRIにおける単純および造影所見

MRIのFluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像は、最近、脳の血管性病変の描出に広く用いられるようになってきているが、3テスラMRIの3D-FLAIRで突発性難聴内耳の約3分の2の症例において内耳液のタンパク質濃度の上昇、もしくは微量の内耳出血が認められた⁵⁾。3D-FLAIRでは、内耳液の微量のタンパク質を描出でき、微量の内耳出血によるタンパク質濃度の上昇も検出できる。さらに、ガドリニウム造影剤を静脈内に投与すると、この3分の2の症例のうち約半数でガドリニウムが内耳に漏れてくることがわかった⁵⁾。図1は、ガドリニウム造影前に患側内耳に陰影を認め、ガドリニウム造影で陰影がさらに増強した例を示す。

我々の48例の突発性難聴のMRI結果を示すと図2のようであった。ガドリニウム造影剤を静脈に投与する前から、患側内耳が健側内耳に比し高信号であったのが48症例中31例あり、造影後、さらに内耳