

図1 43歳男性の左突発性難聴。  
3D-FLAIR MRIにて造影所見が明らかな1例。  
a: ガドリニウム造影前に患側内耳に陰影 (矢印)  
b: ガドリニウム造影にて、陰影増強 (矢印)

の高信号が増強したのは16例あった。造影前に高信号を呈し造影しても信号強度が変化しなかった15例の高信号の原因は、破壊された内耳組織が内耳液に浮かんでいるか、血液迷路関門の破綻とまでいかなくても、血液のタンパク質、あるいは微量の出血が内耳液に出現したと推察している。いずれにしても少なくとも突発性難聴の3分の1の症例では、内耳血管系に異常があると考えられた。

## 2) 突発性難聴耳と正常耳の形態的差異

突発性難聴耳のCT所見やMRIT2所見を対側耳と比較しても一見とくに変わりはない。しかしながら、実際に内耳のサイズをいろいろな観点から測定し、その平均と標準偏差を突発性難聴耳と正常耳と比較すると統計学的に差があることが報告されている<sup>6,7)</sup>。前庭水管の大きさは、突発性難聴では大きい傾向がある<sup>8)</sup>。この点、メニエール病では前庭水管の発育が悪い症例が多く対照的である<sup>9,10)</sup>。蝸牛軸の大きさは、突発性難聴では小さい傾向がある<sup>7)</sup>。蝸牛の外形には差がないので、蝸牛における内耳液の体積は、突発性難聴耳で大きい傾向がある。半規管でも突発性難聴ではその体積が大きいと推察され<sup>7)</sup>、前庭水管も含めて内耳液の体積が突発性難聴では大きい傾向を認める。

内耳液の体積が大きいことと突発性難聴罹患との関係は不明であるが、網膜剥離が大きい眼球(硝子体の体積が大きい眼球)に起こりやすいということと原因論的に類似のものがあるかもしれない<sup>11)</sup>。網膜剥離は、突然の視力障害をおこす疾患の中で最も頻度的に多いものである。

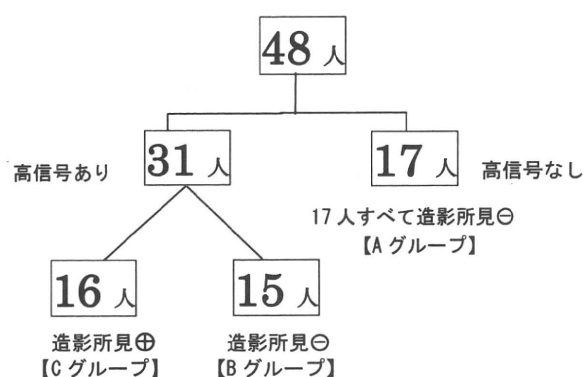


図2 突発性難聴症例における3D-FLAIR MRI所見  
48例の突発性難聴のうち、ガドリニウム造影効果がなかったAグループ、造影前に患側内耳に高信号を認めるも造影効果がなかったBグループ、造影前に患側内耳に高信号を認め、造影後にさらに信号の増強を認めたCグループは、数的にほぼ同じであった。造影効果がなかったAグループは、造影前にも内耳信号を認めなかった。(文献5より作成)

## 血液迷路関門と血液脳関門

血液迷路関門 (blood-labyrinthine barrier) は、脳でいえば血液脳関門にあたる。血液脳関門において重要な役割を担うP糖タンパクは、血液迷路関門においても同様な役割を担っている<sup>12)</sup>。血液脳脊髄液関門 (blood-CSF barrier) という言葉があり、これは内耳でいえば血液内耳液関門にあたる。血液内耳液関門には、血液外リンパ関門 (blood-perilymph barrier) と血液内リンパ関門 (blood-endolymph barrier) という区別があるが、血液内リンパ関門は血液外リンパ関門に比してはるかに強い。しかし、Jahnke<sup>13)</sup> は、トレーサーを用いモルモットの内耳血管を電子顕微鏡的に観察し、血液外

リンパ関門は構造的に血液脳関門と同様であると述べている。また、外リンパ内リンパ関門 (perilymph-endolymph barrier) という言葉があるが、実際、外リンパに入った薬剤はなかなか内リンパには到達しない。MRI のガドリニウム造影剤は、外リンパに入っても、ほとんど内リンパには入らない<sup>14)</sup>。

血液内耳関門 (blood-inner ear barrier) とも表現される血液迷路関門は血液内耳液関門と区別されるべきものである。血液内の成分が血管条に漏れても内リンパには漏れない状態では、血液迷路関門に破綻があっても血液内リンパ関門には破綻がないことになる<sup>15)</sup>。しかし、内耳実質組織の内耳液に対する体積比は、脳の脳脊髄液に対する体積比にくらべて圧倒的に小さく、また内耳の大きさ自体も脳にくらべて圧倒的に小さい。現段階の MRI では、血液内耳液関門と血液迷路関門を区別することがむずかしく、広義の血液迷路関門は、血液内耳液関門を含むとしている。

### 実験的内耳障害と血液迷路関門

血液迷路関門の破綻がどのようなときにおこるのか基礎的研究がなされている。血液迷路関門の破綻もしくは異常は、自己免疫モデルマウス<sup>16)</sup>、内耳への光刺激を用いて作成した微小循環障害<sup>17)</sup>で認められたが、ラットにおけるシスプラチンやゲンタマイシンによる内耳障害では認められなかった<sup>18)</sup>。音響外傷では血液迷路関門の異常がおこったとする報告<sup>15, 19)</sup>とおこらなかったとする報告<sup>20)</sup>の両者がある。内耳音響外傷に内耳血流障害が関与しているとする報告があるが<sup>21)</sup>、血液迷路関門にまで影響があるかどうかは実験条件の違いにより異なるものと考えられる。

### 突発性難聴以外の内耳障害における MRI 所見 (臨床例)

急性髄膜炎、急性中耳炎などの炎症がひきがねとなった急性感音難聴や Wegener 肉芽腫<sup>22)</sup>、血管拡張サインであるシュワルツェ徴候を伴う蝸牛耳硬化症<sup>23)</sup>では、血液迷路関門の破綻が認められた。また、中耳真珠腫による内耳瘻孔から感音難聴やめまいがおきた症例にも血液迷路関門の破綻がある<sup>24)</sup>。

Ramsay Hunt 症候群では、造影効果は顔面神経

に認められることが多いが、内耳にも認められることがある<sup>25, 26)</sup>。ムンプス難聴では、造影前に内耳に陰影が認められた<sup>27)</sup>。ウイルス性内耳炎であるので血液迷路関門の破綻がおきていると思われるが、ムンプス難聴の多くが子供であり、まだ造影効果については検討されていない。

内耳出血では、内耳に陰影が認められても造影効果はみられないのが原則である<sup>1, 2)</sup>。SLE による内耳出血と思われる症例でも、血液迷路関門の破綻は認められなかった<sup>28)</sup>。

聴神経腫瘍では、内耳液にコロイド様物質が貯留しやすいことが側頭骨病理所見から報告されている。聴神経腫瘍の 3 テスラ MRI では、造影前、内耳液の高タンパクを示す内耳陰影所見があり、造影効果を認めることが多い。この内耳造影効果は、腫瘍が内耳道底を充満するように存在する症例では著明であることが多く聴神経腫瘍における内耳循環障害を示唆する所見である。なお、急性低音障害型感音難聴の初発時に画像的に内リンパ水腫がどの程度存在するかは、まだ報告されていないが、その後、聴力の変動をきたした例では、めまいがなくても 8 例すべてに内リンパ水腫が認められた<sup>29)</sup>。

### 血液迷路関門の破綻と病態

動物実験および突発性難聴以外の臨床例の検討から、血液迷路関門の破綻は内耳血管障害または内耳炎に伴うものと理解できる。内耳血管の梗塞でも血液迷路関門の破綻<sup>17)</sup>がおきるが、内耳出血だけでは、血液迷路関門の破綻は認められない<sup>28)</sup>。しかし、内耳出血でも、内耳血管系に影響が大きければ、血液迷路関門に影響がでると思われる。炎症の本態は血管透過性の亢進であり、内耳炎でも血液迷路関門の破綻がおきるが、耳毒性薬物による内耳障害では血液迷路関門への直接的影響は認められない<sup>18)</sup>。側頭骨外傷による急性感音難聴例でも我々の経験では内耳造影効果は認められなかった。

突発性難聴の 3 分の 1 の症例では、血液内のガドリニウム造影剤が内耳に漏れるので、突発性難聴の少なくとも 3 分の 1 の症例で内耳血管系の異常があると考えられる<sup>5)</sup>。この内耳血管系の異常には、血管系以外の原因から二次的に血管系に異常がおこっているものも含まれていると思われる。

同じ感覚器障害として網膜疾患における血管透過性に関する状況も参考になる。直接眼底が観察できる網膜疾患での血管透過性の異常は、フルオレスチンやインドシアニングリーンを静注し、それが網膜の血管外に漏れてくるかどうかで調べられる。網膜でも血管系の異常や炎症で血管透過性の異常亢進（血液網膜関門の破綻）がおきると理解され、血管系に異常がなければ、血管透過性には異常がおこらないと考えられている。

### 血管障害関連遺伝子と突発性難聴

欧米では突発性難聴患者において遺伝子多型検索により突発性難聴発症リスクとなる候補遺伝子が発表されている。欧米で突発性難聴発症リスクを高めると報告された遺伝子には下記のようなものがある。

- ・ platelet glycoprotein Ia (GPIa) の C807T<sup>30)</sup>
- ・ Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の C677T, A1298C<sup>31, 32, 33)</sup>
- ・ methionine synthase (MTR) の A2756G<sup>31)</sup>
- ・ factor V Leiden の G1691A, R506Q<sup>32, 34)</sup>

これら遺伝子は、血管障害もしくは血流障害の関連遺伝子である。Factor V Leiden については、追試では必ずしも有意ではないとする報告<sup>35)</sup>もあるが、遺伝子検査からは突発性難聴発症に血管系の異常が関与しているとする論文が多い。遺伝子多型による発症リスクの検討は、民族、国ごとに検討される必要があり、遺伝子多型の面から日本でも突発性難聴発症リスクを検討する必要がある。

### 突発性難聴の成因・病態の解明へのアプローチ

突発性難聴の成因・病態の解明へのアプローチを図3に示した。画像検査、遺伝子検査は比較的最近になって行われるようになってきたが、この両者は突発性難聴における血管、血流障害の関与を示唆している。

以前から行われている疫学調査でも、最近の発症数の増加、生活習慣病との関連から血管障害との関連が推察できる。突発性難聴発症の年齢的ピークは、50歳代から60歳代に多くなってきており、ここ30年間でみると年齢別の人口比でも高い年齢層にだんだん発症率が増えてきている<sup>36)</sup>。糖尿病や高

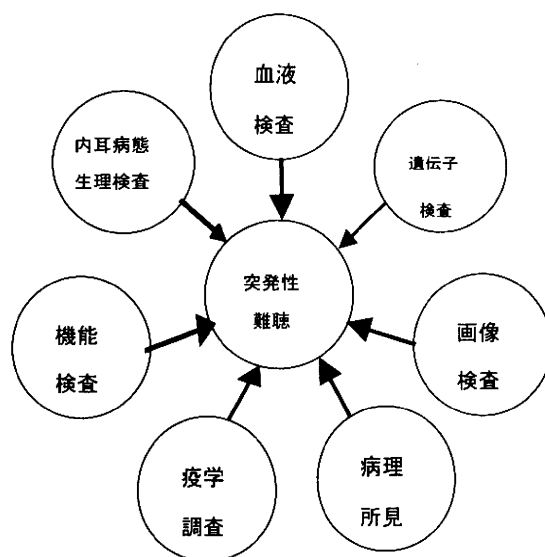


図3 突発性難聴の原因、病態解明へのアプローチ  
病態解明の画像検査と遺伝子検査は、最近になって研究が行われるようになった。

血圧を持っている人に多く発症する傾向があり<sup>36)</sup>、食事では日本食より西洋型の食事を好む人に発症リスクが高くなる傾向を認める<sup>37)</sup>。

一方、側頭骨病理からの報告では、循環障害よりウイルス性内耳炎が多いと報告されている<sup>38)</sup>。しかし、最近、循環障害でもウイルス性でもないとする1例報告がなされた<sup>39)</sup>。この報告をした Merchant らは、突発性難聴の多くは血管性でもウイルス性でもないと推察している<sup>39)</sup>。

突発性難聴患者の外リンパ酸素分圧測定では、その値が低い例が報告されており<sup>40)</sup>、両側突発性難聴にて人工内耳手術が行われたときのレーザードップラー法による血流測定でも蝸牛血流が低い例がある<sup>41)</sup>。

### 画像所見と聴力の予後

図2の3つのグループのうち造影前に FLAIR で内耳に陰影が認められなかったグループは認められたグループより聴力の回復が良かった。年齢、初診時聴力、めまいの有無、発症から受診までの日数などの因子を含めて多変量的に解析しても造影前に内耳に陰影を認めないことは、独立して予後を良くする因子であった。逆にいうと造影前に内耳に陰影を認めることは独立して予後を悪くする因子であっ

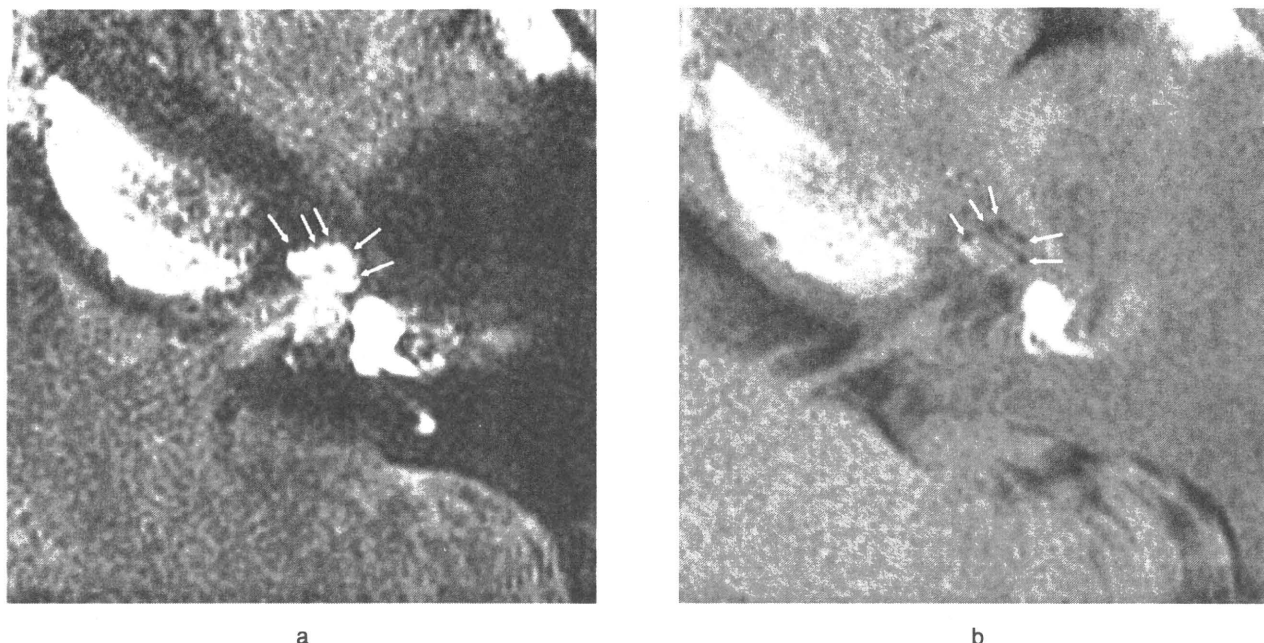


図4 54歳男性の左変動性感音難聴。

回転性めまいの経験は1度もないが、左蝸牛に内リンパ水腫を認める（矢印）。はじめ急性低音障害型感音難聴の診断で、聴力は正常にもどったが、その後、再発し、低音部を中心に聴力の変動を繰り返している。

a : 3D-FLAIR MRI。FLAIR 画像では、蝸牛内リンパと外側壁がともに黒くみえるので、水腫所見は、矢印のようにくさび型のくぼみにみえる。正常では、このようなくぼみは認められない。

b : 3D real inversion recovery (3D real IR) MRI。

real IR MRI では、水腫と外側壁が区別され、水腫の形をとらえやすい。ただし、ガドリニウムの陰影が、FLAIR より薄く描出されるので、ガドリニウムの内耳への移行が少ない例ではコントラストが悪く不鮮明になりやすい。矢印は、蝸牛の拡大した内リンパ腔。内リンパ腔にはガドリニウムが入らないので黒くみえる。

た<sup>5)</sup>。ただし、造影前に陰影を認めた中で、造影所見陽性か陰性かは予後とは直接の関係を認めなかった<sup>5)</sup>。

図2のほとんどすべての症例にステロイドが用いられており、ステロイド効果を比較することはできないが、内耳造影効果があってもなくても予後が変わらなかったのは、ステロイド効果による可能性がある。仮説として、造影効果のある内耳は血管透過性の亢進にステロイドの抗炎症作用が効いたが、血管透過性に異常がない例にはステロイドの効果はなかったと考えることができる。ただし、血管透過性に異常があってもムンプス難聴のようにコルチ器まで高度に障害がおこっていればステロイドの効果は期待できない。

#### 内耳 MRI 画像検査の今後

突発性難聴の3テスラMRIによる3D-FLAIR画像の評価は東大からも報告された。8例中1例では

造影前に内耳陰影像がみとめられ、8例中7例にガドリニウム造影剤による内耳造影効果が認められた<sup>42)</sup>。用いる機種、撮影条件などによる違いがあると思われるが、3D-FLAIR画像が、内耳病態の検索や治療法の選択に有用であることが明らかになれば、今後、多くの施設から報告されることになる。

最近、内耳陰影の程度を半定量的に評価することが可能になり、造影効果についても、ある程度客観的に評価可能になってきている。突発性難聴の内耳造影効果にはかなりの幅があり、その程度評価も必要と考えている。

内リンパ水腫の評価には、ガドリニウム造影剤を鼓室内に入れる必要があったが(図4)、ガドリニウム造影剤を静脈内に投与し、内耳ガドリニウム濃度上昇のため4時間待ってMRIを撮り内リンパ水腫を評価する試みが行われている<sup>43,44)</sup>。現在のところ、静脈内への造影剤投与によって内リンパ水腫の程度を評価するには、ガドリニウム造影剤の通常量

では不足で、造影剤を倍量用いる必要がある。この倍量投与は、転移性脳腫瘍の評価では保険で認められているが、通常量の投与で内リンパ水腫の程度が評価できるようになると、血液迷路関門の状態も、より高いレベルで評価できるようになると考えている。内リンパ水腫の有無、程度、血液迷路関門の評価がガドリニウム造影剤の静脈内投与後のMRIで評価できるようになれば、内耳疾患における画像診断の意義は飛躍的に高まると思われる。

### 病態にあった治療法の開発

突発性難聴の成因、病態には種々のものが含まれており、それぞれの病態にあった治療法を選択する必要がある。MRIによる血液迷路関門の破綻は少なくとも3分の1の症例にあり、血液迷路関門の破綻の有無で、ステロイドの効果がどのようになるか検討すべき課題である。今まで、突発性難聴の3D-FLAIR MRIはステロイドの治療後に撮影されていたが、今後、ステロイド治療前後のMRIも検討していくつもりである。ステロイドは、血液迷路関門に影響を与えないシスプラチンによる内耳障害には効果がない<sup>45)</sup>。抗炎症作用を持つステロイドの効果があるとすれば、血液迷路関門に異常がある症例であろうと考えている。また、我々の経験したステロイド依存性感音難聴（聴力変動例）でも、血液迷路関門の破綻が認められた。

原因不明の突発性難聴の病態を血液迷路関門の面からある程度分類できるMRIは、治療法、とくにステロイドの効果につき予測できる可能性を持っている。

### 突発性難聴におけるステロイド治療

ステロイドの作用で重要なものは抗炎症作用と免疫抑制作用であり、免疫抑制作用は抗炎症作用よりも多量のステロイドを必要とする。ステロイドの投与量について、突発性難聴において二重盲検にてステロイドの有効性を報告したWilsonらは、初期量としてデキサメタゾン（デカドロン）4.5mg内服を用いている<sup>46)</sup>。一方、ドイツ耳鼻咽喉科学会は、突発性難聴の治療に初期量としてプレドニン250mg内服をすすめている<sup>47)</sup>。プレドニン250mg（プレドニン5mg錠で50錠）は、全身への影響を考慮

すべき量であり、全身への影響を抑え、内耳のステロイド濃度を高くするために、ステロイドを鼓室内に投与する報告が多くなされている<sup>48,49)</sup>。鼓室内投与では、薬剤が正円窓を通過して内耳に入っていくが、13%の症例では正円窓の透過性が無いか透過性が悪い<sup>50)</sup>。突発性難聴でのステロイド鼓室内投与の効果については、有効とする報告が多い<sup>48,49)</sup>が、その効果については今後さらに検討すべきである<sup>47,51)</sup>。鼓室内投与で事前に正円窓の透過性が悪い症例を除けば、鼓室内投与の有効率は、もう少し上がる可能性がある。

ステロイド静脈内投与、鼓室内投与でどの程度内耳にステロイドが到達するか検討する必要がある。一般的に、プレドニン250mg内服より鼓室内投与で、内耳ステロイド濃度をより高くすることができる。

### 結 語

突発性難聴の臨床において、病態にあった治療法を選択できる指標が求められている。MRIは、ガドリニウム造影効果をみることにより血液迷路関門の破綻（血管透過性の亢進）を描出できる。抗炎症作用を持つステロイドが突発性難聴に有効かどうか血液迷路関門異常の有無別に検討する必要がある。現在、MRIによる内リンパ水腫の描出が可能であり、MRIは、内耳病態の解明に今後さらに貢献すると思われる。

### 謝 辞

名古屋大学での内耳画像の読影は、共同研究者の名古屋大学放射線科 長縄慎二教授による。本論文は、文部科学省 基盤研究（B）突発性難聴における血液迷路関門の破綻と血管障害関連遺伝子（21390460）の補助を受けた。

### Disrupted blood-labyrinthine barrier revealed by MRI in patients with sudden sensorineural hearing loss

Tsutomu Nakashima

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya

University

Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR) magnetic resonance imaging (MRI) has recently been developed to detect high concentrations of protein or hemorrhage. Two-thirds of patients with sudden sensorineural hearing loss showed high-intensity signals in the affected inner ear on precontrast 3D-FLAIR at 3 Tesla. Postcontrast enhancement was recognized after intravenous gadolinium administration in a half of the inner ears showing precontrast high-intensity signals. Abnormal passage of the gadolinium reflects increased permeability of blood vessels or disruption of the blood-labyrinthine barrier in the inner ears. We hypothesized that glucocorticoids, which have anti-inflammatory actions and suppress the increased permeability of blood vessels, are effective in some cases showing postcontrast enhancement. Experimental and clinical reports on disrupted blood-labyrinthine barrier were reviewed.

#### 参考文献

- 1) Weissman JL, Curtin HD, Hirsch BE, et al : High signal from the otic labyrinth on unenhanced magnetic resonance imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **13** : 1183-1187, 1992
- 2) Shinohara S, Yamamoto E, Saiwai S, et al : Clinical features of sudden hearing loss associated with a high signal in the labyrinth on unenhanced T1-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **257** : 480-484, 2000
- 3) Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, et al : Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* **116** : 1451-1454, 2006
- 4) 吉田忠雄, 杉浦 真, 寺西正明, 他 : 内耳性難聴における血液迷路関門の破綻症例について。 *Audiology Japan* **50** : 157-162, 2007
- 5) Yoshida T, Sugiura M, Naganawa S, et al : Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* **118** : 1433-1437, 2008
- 6) Sugiura M, Nakashima T, Naganawa S, et al : Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear anomaly. *Otol Neurotol* **26** : 241-246, 2005
- 7) Ishida IM, Sugiura M, Naganawa S, et al : Cochlear modiolus and lateral semicircular canal in sudden deafness. *Acta Otolaryngol* **127** : 1157-1161, 2007
- 8) Sugiura M, Naganawa S, Ishida IM, et al : Vestibular aqueduct in sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* **122** : 887-892, 2008
- 9) Lorenzi MC, Bento RF, Daniel MM, et al : Magnetic resonance imaging of the temporal bone in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* **120** : 615-619, 2000
- 10) Krombach GA, van den Boom M, Di Martino E, et al : Computed tomography of the inner ear : size of anatomical structures in the normal temporal bone and in the temporal bone of patients with Meniere's disease. *Eur Radiol* **15** : 1505-1513, 2005
- 11) 中島 務 : 突発性難聴の原因。 *学士会会報 No.870* : 104-109, 2008
- 12) Saito T, Zhang ZJ, Tsuzuki H, et al : Expression of P-glycoprotein in inner ear capillary endothelial cells of the guinea pig with special reference to blood-inner ear barrier. *Brain Res* **767** : 388-392, 1997
- 13) Jahnke K. The blood-perilymph barrier : *Arch Otorhinolaryngol* **228** : 29-34, 1980
- 14) Nakashima T, Naganawa S, Katayama N, et al : Clinical significance of endolymphatic imaging after intratympanic gadolinium injection. *Acta Otolaryngol Suppl* **560** : 9-14, 2009
- 15) Suzuki M, Yamasoba T, Ishibashi T, et al : Effect of noise exposure on blood-labyrinth barrier in guinea pigs. *Hear Res* **164** : 12-18, 2002
- 16) Lin DW, Trune DR : Breakdown of stria vascu-

- laris blood-labyrinth barrier in C3H/lpr autoimmune disease mice. *Otolaryngol Head Neck Surg* **117**: 530-534, 1997
- 17) Zhang X, Wang J: Effects of microcirculatory disorders of inner ear on blood-labyrinth barrier permeability in guinea pigs. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* **35**: 339-341, 2000
- 18) Laurell G, Viberg A, Teixeira M, et al: Blood-perilymph barrier and ototoxicity: an in vivo study in the rat. *Acta Otolaryngol* **120**: 796-803, 2000
- 19) Hukee MJ, Duvall AJ, 3rd: Cochlear vessel permeability to horseradish peroxidase in the normal and acoustically traumatized chinchilla: a re-evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **94**: 297-303, 1985
- 20) Laurell GF, Teixeira M, Duan M, et al: Intact blood-perilymph barrier in the rat after impulse noise trauma. *Acta Otolaryngol* **128**: 608-612, 2008
- 21) Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al: Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev* **43**: 17-28, 2003
- 22) Sone M, Mizuno T, Naganawa S, et al: Imaging analysis in cases with inflammation-induced sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* **129**: 239-243, 2009
- 23) Sugiura M, Naganawa S, Sone M, et al: Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in a patient with cochlear otosclerosis. *Auris Nasus Larynx* **35**: 269-272, 2008
- 24) Sone M, Mizuno T, Sugiura M, et al: Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging investigation of inner ear disturbances in cases of middle ear cholesteatoma with labyrinthine fistula. *Otol Neurotol* **28**: 1029-1033, 2007
- 25) Jonsson L, Tien R, Engstrom M, et al: Gd-DPTA enhanced MRI in Bell's palsy and herpes zoster oticus: an overview and implications for future studies. *Acta Otolaryngol* **115**: 577-584, 1995
- 26) Sugiura M, Naganawa S, Nakata S, et al: 3D-FLAIR MRI findings in a patient with Ramsay Hunt syndrome. *Acta Otolaryngol* **127**: 547-549, 2007
- 27) Otake H, Sugiura M, Naganawa S, et al: 3D-FLAIR magnetic resonance imaging in the evaluation of mumps deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **70**: 2115-2117, 2006
- 28) Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, et al: Inner ear hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* **116**: 826-828, 2006
- 29) Teranishi M, Naganawa S, Katayama N, et al: Image evaluation of endolymphatic space in fluctuating hearing loss without vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (in press)
- 30) Rudack C, Langer C, Stoll W, et al: Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost* **95**: 454-461, 2006
- 31) Gross M, Friedman G, Eliashar R, et al: Impact of methionine synthase gene and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on the risk of sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* **11**: 287-293, 2006
- 32) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al: Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* **117**: 547-551, 2007
- 33) Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, et al: Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **118**: 205-210, 2009
- 34) Gorur K, Tuncer U, Eskandari G, et al: The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* **26**: 599-601, 2005
- 35) Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, et al: Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurootol* **14**: 139-145, 2009
- 36) Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, et al:

- Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngol* **127**: 1259-1265, 2007
- 37) Nakamura M, Whitlock G, Aoki N, et al: Japanese and Western diet and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls. *Int J Epidemiol* **30**: 608-615, 2001
- 38) 野村恭也: 突発性難聴の病理。 *Audiology Japan* **49**: 777-781, 2006
- 39) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB, Jr: Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* **26**: 151-160, 2005
- 40) Nagahara K, Fisch U, Yagi N: Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* **96**: 57-68, 1983
- 41) Nakashima T, Hattori T, Sone M, et al: Blood flow in the ears of patients receiving cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **113**: 426-430, 2004
- 42) 山唄達也, 安井拓也, 青木茂樹: 急性感音難聴におけるMRI所見の検討。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研究 平成20年度総括・分担研究報告書 48-52, 2009
- 43) Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, et al: Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *Eur Radiol* **16**: 733-737, 2006
- 44) Carfrae MJ, Holtzman A, Eames F, et al: 3 Tesla delayed contrast magnetic resonance imaging evaluation of Meniere's disease. *Laryngoscope* **118**: 501-505, 2008
- 45) 川出和彦, 横井久, 柳田則之: 抗腫瘍剤(ナイトロミン, シスプラチン)による蝸牛障害とステロイドの影響。 *日本耳鼻咽喉科学会会報* **81**: 177-191, 1986
- 46) Wilson WR, Byl FM, Laird N: The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* **106**: 772-776, 1980
- 47) Plontke SK, Lowenheim H, Mertens J, et al: Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* **119**: 359-369, 2009
- 48) Ho HG, Lin HC, Shu MT, et al: Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* **114**: 1184-1189, 2004
- 49) Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, et al: Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* **134**: 940-945, 2006
- 50) Yoshioka M, Naganawa S, Sone M, et al: Individual difference of permeability of the round window: evaluation of movement of intratympanic gadolinium into the inner ear. *Otol Neurotol* (in press)
- 51) Nakashima T, Teranishi M, Yoshida T: In Reference to Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* (in press)

(原稿受付 平成21.7.7)

別冊請求先: 〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学医学部耳鼻咽喉科

中島 務

Reprint request:

Tsutomu Nakashima

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya University School of Medicine

65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan



## 特発性両側性感音難聴の検討

### —孤発例と家族例の違い—

伊藤 卓, 野口佳裕, 大野十央, 喜多村 健  
東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

**要旨:** 遺伝性難聴を除外した特発性両側性感音難聴(特難)の特徴を明らかにするため、孤発例と家族例に分類し、臨床所見の差異を検討した。対象は、聴力検査にて難聴の進行を確認できた確実例群31例と、自覚的進行のみの疑い例群159例とした。両群ともに、性差、発症年齢、オージオグラムの対称性、初診時聴力レベルは、孤発例と家族例の間で有意差を認めなかった。しかし、従来特難の特徴とされてきた高音漸傾・急墜型、水平型の聴力像を示す割合や両耳の難聴が同様に進行する様式を示す割合は、家族例で有意に高かった。*GJB2* 変異、ミトコンドリア DNA 1555A>G 変異、3243A>G 変異についての遺伝学的検査では、家族例にのみ2つのミトコンドリア遺伝子変異が同定された。従来報告されてきた特難の特徴は遺伝性難聴が示唆される家族例の病態を反映している可能性があり、遺伝性でない特難の臨床像の解明には孤発例の特難に絞った病態解析が重要である。

#### —キーワード—

特発性両側性感音難聴, 原因不明感音難聴, 遺伝性難聴

#### はじめに

特発性両側性感音難聴(以下、特難)は、昭和51年以降の厚生省特定疾患研究班によって広く知られるようになった疾患概念である。特難は、(1)進行性、(2)原因不明、(3)両側性という3条件によって規定されている<sup>1)</sup>。当初、特難は原因不明であることから遺伝的要因をもつものや家族内発症のものも含まれていたが、最近の遺伝子研究の進歩により遺伝子変異によることが明らかな特難は遺伝性難聴として除外されつつある。従って、遺伝性難聴を除外した上での特難の臨床像はこれまでに報告されてきたものと異なっている可能性がある。そこで、今回われわれは家族歴の有無に着目し、孤発例と家族例で臨床所見にどのような差異が認められるか、孤発例の特徴とはどのようなものかを検討した。また、特難における *GJB2* 変異、ミトコンドリア DNA 1555A>G 変異、3243A>G 変異の有無について検討

した。

#### 対象と方法

2000年2月から2009年3月の間に、東京医科歯科大学耳鼻咽喉科難聴外来に登録された2445例の中で、3年以上経過観察し、昭和52年度厚生省特難研究班の診断基準<sup>1)</sup>に従って特難と診断された31例を確実例群として対象にした。他の合併症を認め明らかな症候群性難聴と考えられる症例や、CT、MRIにて内耳奇形を認める症例は除外した。難聴の進行速度については、同研究班臨床分科会報告<sup>2)</sup>に従って、片側あるいは両側が1年以内に隣接した2つ以上の周波数で平均15dB以上悪化を示すものとした。一方、観察期間が3年未満であり純音聴力検査では難聴の進行を確認しえなかったが、初診までの期間に自覚的には進行を認めた159例を疑い例群として検討に加えた。さらに、それぞれの群を孤発例と1家系内に2名以上の難聴者が存在する家族例に

分類した。孤発例の頻度は確実例群で51.6% (16/31), 疑い例群で51.6% (82/159) であった。

両群に対して, 孤発例と家族例の間で 1) 性差, 2) 発症年齢, 3) 聴力像, 4) オーディオグラムの対称性, 5) 聴力レベルを比較検討した。難聴の発症年齢については, 平均年齢と年齢分布を比較した。その際, 1歳未満と50歳以上の症例はそれぞれ先天性難聴, 老人性難聴との鑑別が困難であることから今回の検討から除外した。聴力像については, 神崎らが定めた聴力像の分類<sup>3)</sup>に従って10型に分類した。オーディオグラムの対称性に関しては, 左右の気導曲線の一致しているものを対称とし, 2つ以上の周波数で15dB以上の不一致なものは非対称とした<sup>4)</sup>。聴力レベルについては, 4分法平均聴力レベルを用い, 特難の重症度基準<sup>5)</sup>に基づき分類した。ここで, 4分法平均聴力レベルの算出にあたり, スケールアウト時には最大音圧に5dB加算した。さらに, 確実例群に対しては難聴の進行速度と様式について検討した。難聴の進行速度については, 4分法平均聴力レベルと125~8000Hzの7周波数の各聴力レベルを評価した。難聴の進行様式は, 立木らの進行様式による分類<sup>6)</sup>に従って分類した。確実例群20例と疑い例群119例に対して, *GJB2* 遺伝子変異, ミトコンドリアDNA1555A>G変異, 3243A>G変異に対する遺伝学的検査を施行した。遺伝学的検査は東京医科歯科大学倫理審査委員会の承認を得たのち, 全例書面による同意の上, 全血を採取し分離したリンパ球よりDNAを抽出した。*GJB2* に関しては翻訳領域とエキソン・イントロン境界をPCRにて増幅後, 直接シーケンス法にて塩基配列を同定した<sup>7)</sup>。1555A>Gと3243A>G変異に関してはPCR-RFLP, 蛍光ビーズ・アレイPCR-Luminex<sup>®</sup>法にて変異の有無をスクリーニングし, 変異を認めた例では直接シーケンス法で確認した<sup>8-10)</sup>。統計学的な検定にはFisher exact検定,  $\chi^2$ 検定, Mann-Whitney U検定, およびFriedman検定を用い,  $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

### 1) 性差

確実例群における性別は, 孤発例が男性5例, 女性11例であり, 家族例が男性4例, 女性11例であっ

た。疑い例群では, 孤発例が男性40例, 女性42例であり, 家族例が男性34例, 女性43例であった。両群ともに性差は女性にやや多い傾向を認めたが, 孤発例と家族例の間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher exact検定; 確実例群:  $p = 0.55$ , 疑い例群:  $p = 0.34$ )。確実例群と疑い例群を全体としてみると, 孤発例の男女比は1:1.18, 家族例は1:1.42となり, 孤発例と家族例の間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher exact検定; 全体:  $p = 0.34$ )。

### 2) 発症年齢

難聴を自覚した, あるいは保護者が気付いた発症年齢の平均は, 確実例群では孤発例 $25.1 \pm 15.4$ 歳 (2~47歳), 家族例 $22.3 \pm 15.2$ 歳 (3~48歳)であった。疑い例群では孤発例 $24.7 \pm 14.3$ 歳 (1~49歳), 家族例 $22.5 \pm 13.7$ 歳 (1~49歳)であった。両群ともに, 孤発例と家族例の年齢間に統計学的有意差は認められなかった (Mann-Whitney U検定; 確実例群:  $p = 0.61$ , 疑い例群:  $p = 0.40$ )。年齢分布は, 確実例群と疑い例群の家族例では10歳未満と30歳代に二峰性のピークを認めた。一方, 確実例群の孤発例では年齢分布に明らかな傾向を認めなかったが, 疑い例群の孤発例では20歳代にピークが認められた (図1)。

### 3) 聴力像

初診時の左右それぞれの聴力像の内訳を図2に示した。特難に多いとされている高音漸傾型, 高音急墜型, 水平型<sup>11,12)</sup>を示す割合は, 確実例群では孤発例59.4%, 家族例90.0%であり, 家族例で有意に高かった (Fisher exact検定;  $p = 0.006$ )。一方, 疑い例群で高音漸傾型, 高音急墜型, 水平型を示す割合は, 孤発例65.7%, 家族例77.3%であり, 同様に家族例で有意に高かった ( $\chi^2$ 検定;  $p = 0.032$ )。

### 4) オーディオグラムの対称性

初診時のオーディオグラムが対称を示したものは, 確実例群では孤発例50.0%, 家族例66.7%であった。疑い例群では孤発例63.9%, 家族例62.4%であった。両群ともに, 孤発例と家族例の間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher exact検定; 確実例群:  $p = 0.28$ , 疑い例群:  $p = 0.49$ )。

### 5) 聴力レベル

初診時における4分法平均聴力レベルは, 確実例

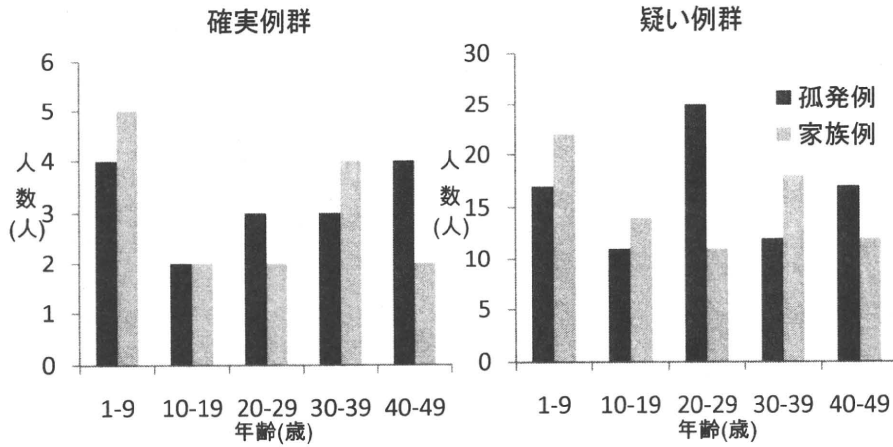


図1 難聴発症の年齢分布  
 両群ともに家族例では10歳未満と30歳代に二峯性のピークを認める。  
 一方、疑い例群の孤発例では20歳代にピークを認める。

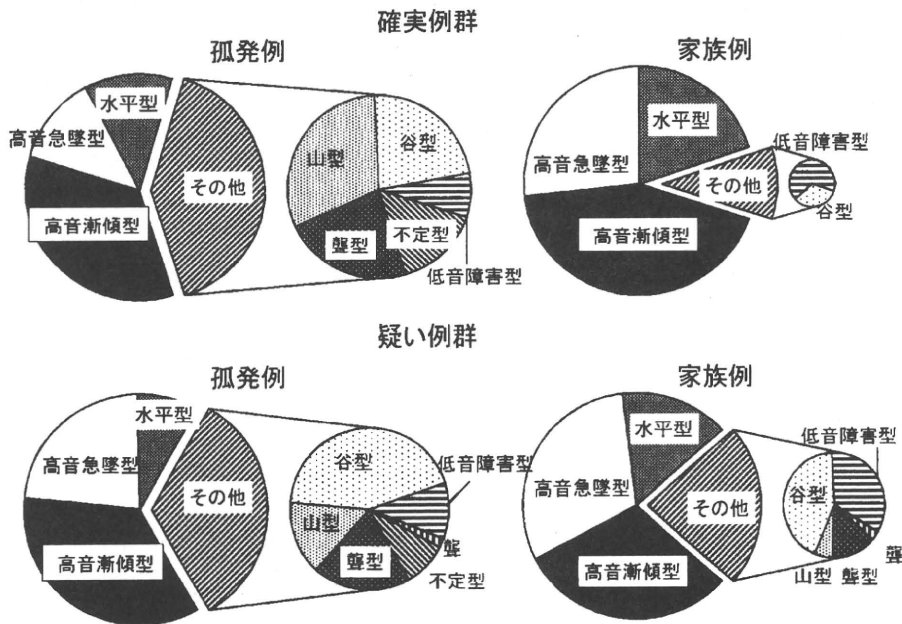


図2 初診時聴力像の内訳  
 両群において、家族例では初診時聴力像が  
 高音漸傾型、高音急墜型、水平型を示す割合が高い。

群では孤発例  $57.9 \pm 22.5$ dB, 家族例  $46.5 \pm 18.3$ dB であった。疑い例群では孤発例  $57.9 \pm 23.0$ dB, 家族例  $55.1 \pm 19.3$ dB であった。特難の重症度基準<sup>5)</sup>に従って分類した初診時聴力レベルの内訳を表1に示した。両群ともに4分法平均聴力レベルと重症度分類に関して、孤発例と家族例の間に統計学的有意差は認められなかった (Mann-Whitney U 検定; 確

実例群, 4分法平均聴力レベル:  $p=0.20$ , 重症度分類:  $p=0.49$ ; 疑い例群, 4分法平均聴力レベル:  $p=0.49$ , 重症度分類:  $p=0.27$ 。

6) 難聴の進行速度と様式

確実例群における平均観察期間は、孤発例  $7.1 \pm 6.0$ 年 (3~25年), 家族例  $6.9 \pm 6.4$ 年 (3~25年) であった。4分法平均聴力レベルの進行速度は、孤

発例  $2.9 \pm 3.5$  dB/年, 家族例  $3.9 \pm 4.7$  dB/年であり, 統計学的有意差は認められなかった (Mann-Whitney U 検定;  $p=0.31$ )。125~8000Hz の 7 周波

数の各聴力レベルの進行速度を図3に示した。7周波数の各聴力レベルの進行速度は, 孤発例, 家族例いずれにも各周波数の間に統計学的有意差を認めなかった (Friedman 検定; 孤発例:  $p=0.056$ , 家族例:  $p=0.82$ )。難聴の進行様式による分類を表2に示した。両側同程度難聴が両側同様進行を示すもの (A型) は, 孤発例では6例 (37.5%), 家族例では10例 (66.7%) であった。また, 両側同程度難聴が両側不同進行を示し両側不同難聴となるもの (C型) と両側不同難聴が良聴側進行し左右で聴力レベルが逆転するもの (H型) は, 孤発例ではそれぞれ2例 (12.5%), 1例 (6.3%) であったが, 家族例には認められなかった。一方, 特難進行の基本パターン<sup>6)</sup>とされるA型およびE型の占める割合は, 孤発例10例 (62.5%), 家族例13例 (86.7%) であり, 家族例で有意に高かった (Fisher exact 検定;  $p=0.003$ )。結果として, 経過観察期間中最終

表1 初診時聴力レベルの重症度分類

	確実例群		疑い例群	
	孤発例	家族例	孤発例	家族例
Grade 1	11	12	55	57
Grade 2	3	1	10	8
Grade 3	0	2	8	9
Grade 4	2	0	9	3

Grade 1 純音聴力が両耳とも 70dB 未満  
 Grade 2 一側耳 70dB 未満, 他側耳 70dB 以上  
 Grade 3 両耳とも 70dB 以上 90dB 未満  
 Grade 4 両耳とも 90dB 以上  
 注 聴力は 0.5, 1, 2KHz の 3 周波数の域値の 4 分法平均とする

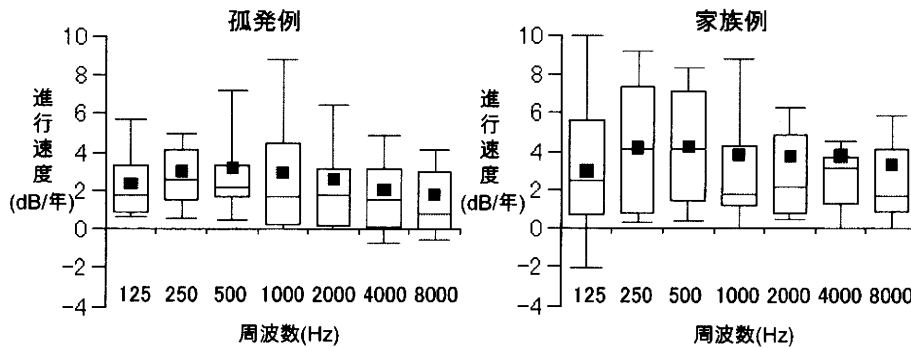


図3 7周波数の各聴力レベルの進行速度  
 孤発例, 家族例いずれにも各周波数の間に統計学的有意差を認めない。

表2 立木らの進行様式による分類

				孤発例	家族例
A	両側同程度難聴	→	両側同様進行	→	両側同程度難聴 6 10
B	両側同程度難聴	→	両側不同進行	→	両側同程度難聴 0 0
C	両側同程度難聴	→	両側不同進行	→	両側不同難聴 2 0
D	両側同程度難聴	→	一側進行	→	両側不同難聴 0 0
E	両側不同難聴	→	両側不同進行	→	両側不同難聴 4 3
F	両側不同難聴	→	両側不同進行	→	両側同程度難聴 2 2
G	両側不同難聴	→	一側進行	→	両側同程度難聴 0 0
H	両側不同難聴	→	良聴側進行	→	両側不同(逆転) 1 0
I	一側ろう	→	対側進行	→	1 0

表3 遺伝学的検査結果

変異	確実例群		疑い例群	
	孤発例	家族例	孤発例	家族例
<i>GJB2</i>	0/7	0/13	0/52	0/67
1555A<G	0/7	3/13	0/52	3/67
3243A<G	0/7	1/13	0/52	5/67

のオーディオグラムが対称となる症例は、孤発例では8例(50.0%)と初診時と変わらなかったのに対し、家族例では12例(80.0%)と時間とともに左右差がなくなっていく傾向が認められた。

#### 7) 遺伝学的検査

遺伝学的検査結果を表3にまとめた。確実例群と疑い例群をまとめると、家族例では1555A>G変異が6例(7.5%)、3243A>G変異が6例(7.5%)に認められたが、孤発例にはいずれの遺伝子変異も同定されなかった。一方、*GJB2*変異は両群いずれにも認められなかった。*GJB2*変異、1555A>G変異、3243A>G変異のいずれかが認められる頻度は、家族例は12例(15.0%)であり、孤発例に比べ有意に高かった(Fisher exact 検定;  $p=0.002$ )。

### 考 察

特難と遺伝性難聴の関係については疾患概念が確立された当時からよく知られており、若年型特難では8割以上の症例が何らかの形で遺伝的要因とかわりがあると報告されている<sup>13)</sup>。その後、近年の分子遺伝学の進歩により、非症候群性遺伝性難聴の原因遺伝子として最初に1555A>G変異が報告<sup>14)</sup>されて以来、多くの難聴遺伝子が同定されてきた。これら難聴遺伝子の中で、難聴が生下時には認められず後天性に進行するような原因遺伝子も数多く知られており、このような遺伝性難聴の多くが特難に組み込まれていたものと思われる。実際には、非症候群性遺伝性難聴の原因遺伝子だけでもこれまでに40種以上が報告されており<sup>15)</sup>、すべての難聴遺伝子に対して遺伝学的検査を行い、遺伝性難聴を除外することは困難である。しかし、常染色体劣性遺伝性難聴は孤発に発症する可能性はあるものの、多くは先天性高度難聴や言語習得期以前からの非進行性難聴を示す<sup>15)</sup>ため、特難の病態をとることは少ないと考え

られる。一方、常染色体優性遺伝性難聴では、多くは言語習得後に特難と同様の進行性の難聴を示す<sup>15)</sup>が、家族歴が得られるため特難から除外することは比較的容易である。また、ミトコンドリア遺伝子変異による難聴は、特難や先天性難聴、原因不明感音難聴などの様々な病態を取りうる<sup>8)</sup>が、母系遺伝のため家族性を明らかにしやすい。以上より、孤発例の中に遺伝性難聴が含まれる可能性は少ないと思われる。これまでに特難を孤発例と家族例で比較した報告<sup>4)</sup>は少ないが、同様の手法を用いた今回の研究は遺伝性難聴を除外した特難の病像を評価するのに有用であると考えた。

特難の性差については、無いか女性にやや多い程度とされている<sup>11-13)</sup>。今回の検討においても、やや女性に多い傾向が認められたが、性差について孤発例と家族例の間に有意差は認められなかった。一方、難聴の発症年齢は、一般に家族例と比較して孤発例でやや高い傾向があると報告<sup>9)</sup>されているが、今回の検討では有意差は認められなかった。また、特難の年齢分布は、20歳以下の若年発症型(若年型)と30歳以降の成人発症型(高年型)の二峰性を示すことが知られている<sup>16)</sup>。今回の検討では、家族例で二峰性を示したものの、孤発例では明らかな二峰性を示さなかった。従って、年齢分布が二峰性を示すとする従来の特難の特徴は、遺伝性難聴が示唆される家族例の特徴を表している可能性が否定できない。聴力像で頻度の高いものは、順に高音漸傾型、水平型、高音急墜型とされている<sup>11,12)</sup>。今回の検討でこれらの3つの聴力像を示す割合は、確実例群の孤発例が59.4%であったのに対して、家族例では90.0%と大きな値を示し、この傾向は疑い例群でも同様であった。多くの遺伝性難聴では、高音障害型の聴力像を示すことが知られている<sup>17)</sup>。今回の検討においても、ミトコンドリア遺伝子変異が認められた12例24耳中20耳(83.3%)が高音障害型の聴力像を示していた。従って、高音漸傾型、高音急墜型、水平型が多いとされる特難の特徴についても、遺伝性難聴が示唆される家族例の特徴を反映している可能性が示唆された。オーディオグラムの対称性については、初診時では約50~75%の症例が対称を示す<sup>4,11)</sup>とされており、今回も同様な結果であった。また、対称性を示す割合について、確実例群、疑い例群と



もに孤発例と家族例の間で有意差を認めなかった。初診時平均聴力レベルについて、八木らの報告<sup>18)</sup>によれば、発症年齢が50歳未満の特難例における全7周波数平均聴力レベルは約68dBであった。今回の検討では4分法平均聴力レベルを用いたが、やや小さな値を示した。そして、聴力レベルに関して、孤発例と家族例で有意差は認められなかった。

難聴の進行速度については、岡本ら<sup>19)</sup>は難聴の生理的な加齢変化が年に1.5~2.5dBであり、特難の進行速度はそれよりも早いことを報告している。今回の検討でも、進行速度は孤発例約3dB、家族例約4dBであり、いずれも年間2.5dB以上の値を示した。難聴の進行様式については、初診時の聴力像がそのままの形で両側進行するA型およびE型が特難の基本パターン<sup>6)</sup>とされている。今回A型もしくはE型に分類された割合は、孤発例62.5%に対して家族例86.7%と有意に高かった。このことは、孤発例では左右の難聴の進行速度が異なる症例が多く含まれることを示唆するものと考えられた。

日本人難聴患者に認められ、特難の病態をとりうる遺伝性難聴として常染色体優性遺伝性難聴では*KCNQ4*, *TECTA*, *COCH*, *WFS1* 変異によるもの、常染色体劣性遺伝性難聴では*CDH23*, *SLC26A4* 変異によるもの、ミトコンドリア遺伝子変異では1555A>Gと3243A>G変異によるものが報告されている<sup>7,8,20,21)</sup>。しかし、*CDH23* 変異と*SLC26A4* 変異では孤発に生じる可能性があるものの、多くの場合先天性高度難聴を呈するため、特難から除外される可能性が高い<sup>15)</sup>。さらに、*SLC26A4* 変異では多くが前庭水管拡大を呈するため、画像診断により特難から除外することが可能である<sup>20,22)</sup>。遺伝性難聴の原因遺伝子で最も頻度の高い*GJB2*は、先天性高度難聴を示し難聴の進行は認めないことが多いため、特難の病態を呈しうる難聴遺伝子としては考えにくいと思われた。今回の検討で、家族例においては比較的高頻度(15.0%)に2つのミトコンドリア遺伝子変異が同定された。1555A>G変異の遺伝形式は母系遺伝であるが、変異が認められても正常聴力や軽度難聴を示す例も存在するため、発症様式において常染色体劣性遺伝形式を示す家系や孤発例においても変異が認められることがある<sup>8)</sup>。また、3243A>G変異は、ミトコンドリア脳筋症のみならず、糖尿病

と合併する難聴、腎不全と合併する難聴<sup>23)</sup>の原因にもなるため、症候群性遺伝性難聴ではなく臨床的に特難と診断される可能性がある。従って、1555A>Gと3243A>G変異を遺伝学的検査により否定することは、特難の除外診断として重要である。

今回対象とした家族例からは、既知のミトコンドリア遺伝子変異が同定され、また、未知の難聴遺伝子変異の可能性も否定出来ない。一方、家族例は、従来特難の特徴とされていた二峰性の年齢分布、聴力像、難聴の進行様式を示した。すなわち、従来特難の特徴とされていた臨床像は遺伝性難聴が示唆される家族例の臨床所見を反映していたと考えられる。特難孤発例では遺伝性難聴の関与は少ないとする仮定のもとに検討を行ったが、孤発例においても、全ての既知の難聴遺伝子解析は困難であり、いまだ同定されていない原因遺伝子も存在すると考えられる。しかし、今回の検討により、特難の臨床病態を解析するには、孤発例を対象とする必要があり、今後は様々なアプローチにより特難孤発例の病態を解明していく必要がある。

## ま と め

1. 特難確実例群31例と疑い例群159例を対象にし、孤発例と家族例で臨床所見の違いを検討した。
2. 両群ともに、性差、発症年齢、オーディオグラムの対称性、聴力レベルについては、孤発例と家族例で有意差を認めなかった。しかし、初診時聴力像において、従来頻度が高いとされてきた高音漸傾型、高音急墜型、水平型を示す割合は家族例で有意に高かった。また、年齢分布の二峰性は、家族例にのみ認められた。
3. 確実例における4分法平均聴力レベルの進行速度は、孤発例 $2.9 \pm 3.5$  dB/年、家族例 $3.9 \pm 4.7$  dB/年であり、有意差は認められなかった。進行様式の分類において、基本パターンとされるA、E型を示す割合は、孤発例よりも家族例で高い傾向が認められた。
4. 遺伝学的検査では、家族例の15%において2つのミトコンドリア遺伝子変異が同定されたが、孤発例には*GJB2*変異、1555A>G変異、3243A>G変異は認められなかった。
5. 従来報告されてきた特難の特徴は遺伝性難聴が

示唆される家族例の病態を反映している可能性があり、遺伝性でない特難の臨床像の解明には、孤発例の特難に絞った病態解析が重要である。

本論文の要旨は第54回日本聴覚医学会総会学術講演会（横浜）において口演した。本研究の一部は、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」（H20-難治一般-021）により行われた。

### Evaluation of idiopathic bilateral sensorineural hearing loss : Comparison between solitary and familial cases

Taku Ito, M.D., Yoshihiro Noguchi, M.D., Kazuchika Ohno, M.D., Ken Kitamura, M.D.

Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

The purpose of this retrospective study was to evaluate the clinical features of solitary and familial cases of idiopathic bilateral sensorineural hearing loss (IBSH), after exclusion of patients suspected to have hereditary hearing loss. We enrolled 31 patients (definite group) who were diagnosed to have IBSH by pure-tone audiometry and had been followed up for more than 3 years, and 159 patients (suspected group) who were suspected to have IBSH based on subjective symptoms. No significant differences were found in relation to the gender, age of onset, ratio of symmetric configuration in audiometry, or results of pure-tone average between the solitary and familial cases. The percentage of patients showing high-frequency or flat hearing loss in audiometric configurations was significantly higher in the familial group than in the solitary group. The hearing loss tended to progress bilaterally while keeping the same audiometric configuration in the familial cases. In the genetic analysis of *GJB2*, mitochondrial DNA 1555A>G and 3243A>G mutations, both mitochondrial mutations,

were detected only in the familial cases. The characteristics of conventional IBSH may reflect those of the familial cases. The clinical features of solitary cases of IBSH should be evaluated to clearly elucidate the nature of IBSH.

### 参考文献

- 1) 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52年度研究報告書, pp1-4, 1978
- 2) 神崎仁：臨床分科会報告。厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班 昭和52年度研究報告書, pp7-12, 1978
- 3) 神崎仁, 福田宏之, 斎藤誠次：聴神経腫瘍の外科的治療。耳展 33: 203-528, 1990
- 4) 神崎仁：臨床分科会報告。厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班 昭和53年度研究報告書, pp8-20, 1979
- 5) 星野知之：突発性難聴, 特発性両側性感音難聴の重症度分類案の作成。厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班 平成10年度研究報告書, p 37, 1999
- 6) 立木孝, 神崎仁：特発性両側性感音難聴の進行様式について —オージオグラムによる両耳の関係からの考察—。厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班 昭和53年度研究報告書, pp 23-27, 1979
- 7) Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, et al: A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 125: 1189-1194, 2005
- 8) Noguchi Y, Yashima T, Ito T, et al: Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A 1555G mutation. *Laryngoscope* 114: 344-348, 2004
- 9) Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H, et al: Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 338-342, 1997
- 10) Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, et al: Extensive and Rapid Screening for Major Mitochondrial

- DNA Point Mutations in Patients with Hereditary Hearing Loss. *J Hum Genet*, in press
- 11) 岡本牧人, 設楽哲也, 平山方俊: 最近話題の耳鼻咽喉科疾患 特発性両側性感音難聴の臨床像。JOHNS 8: 37-41, 1992
- 12) 柳田則之, 中島務, 設楽哲也: 急性高度難聴全国疫学調査成績。Audiology Japan 35: 64-76, 1992
- 13) 佐藤護人, 河島寛, 二井一成: 若年型特発性両側性感音難聴の臨床的研究。耳鼻と臨床 28: 751-755, 1982
- 14) Prezant T, Agopian J, Bohlman M, et al: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4: 289-294, 1993
- 15) Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G: Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutat Res* 681: 189-196, 2009
- 16) 岡本牧人, 平山方俊: 特発性両側性感音難聴。JOHNS 6: 75-78, 1990
- 17) Ito T, Noguchi Y, Yashima T, et al: Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan. *J Med Dent Sci*, in press
- 18) 八木昌人, 原田勇彦, 山唄達也: 特発性両側性感音難聴の長期経過観察例 難聴の進行様式と進行速度に関する考察。耳鼻咽喉科臨床 85: 1207-1213, 1992
- 19) 岡本牧人: 老人性難聴の特徴。JOHNS 5: 1723-1727, 1989
- 20) 平山方俊: 特発性両側性感音難聴の聴力像。日耳鼻 96: 18-23, 1993
- 21) Kitamura K, Takahashi K, Noguchi Y, et al: Mutations of the Pendred syndrome gene (PDS) in patients with large vestibular aqueduct. *Acta Otolaryngol* 120: 137-14, 2000
- 22) Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446-454, 2008
- 23) Kitamura K, Takahashi K, Tamagawa Y, et al: Deafness genes. *J Med Dent Sci* 47: 1-11, 2000
- 24) Fujii H, Mori Y, Kayamori K, et al: A familial case of mitochondrial disease resembling Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 12: 159-163, 2008  
(原稿受付 平成22. 2. 15)

---

別冊請求先: 〒113-8519

東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

伊藤 卓

**Reprint request:**

Taku Ito

Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan



## 特発性両側性感音難聴の検討

### —進行様式の差による検討—

小野雄一<sup>1)</sup>, 佐野 肇<sup>2)</sup>, 上條貴裕<sup>2)</sup>, 猪 健志<sup>2)</sup>, 牧野寛之<sup>2)</sup>, 岡本牧人<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>津久井赤十字病院耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>北里大学医学部耳鼻咽喉科

**要旨:** 10年以上経過観察できた特難107例を抽出し, 急速型(51例) 緩徐型(56例)に分けて検討した。発症時年齢分布は緩徐型が10歳未満と40~70歳代に多く2峰性を示し, 急速型は40歳代をピークとした1峰性を示した。初診時聴力型は高音障害型が半数を占め, 低音障害型, 水平型が次に多く両型で差は認めなかった。初診時と最終時の聴力は, 緩徐型は初診時30~60dB, 最終時には60~80dBに分布し聴力の左右差が少ない症例が多く, 急速型は初診時10~60dB, 最終時50~110dBに広く分布していた。めまいを認めたものは急速型27/51例, 緩徐型17/56例, 複数回繰り返したのは急速型19/51例, 緩徐型14/56例であった。メニエール病鑑別のため急速型でめまいの反復例19例を検討した。初診時聴力型では高音障害型が増加し低音障害型, 水平型は減少した。聴力急性悪化時の周波数域は全周波数域の悪化が多く低音域は少なかった。めまいを伴う特難症例もあると考えた。

#### —キーワード—

急速型, 緩徐型, めまい, メニエール病

#### はじめに

原因不明の進行性両側性感音難聴の疾患群に対して, 昭和51年に厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班が発足し, 特発性両側性感音難聴(以下特難と略す)の診断基準と解説が示された。その際の診断基準の除外条件として‘めまい発作を繰り返すもの’<sup>1)</sup>とある。また, 特難には臨床的に難聴の進行速度から急速進行型, 緩徐進行型があるといわれている<sup>2)</sup>。特に急速進行型の特難の経過にめまいを繰り返す症例は, メニエール病を第一に考えなければならないが, その難聴の進行様式や検査結果からはメニエール病よりも特難が疑われ診断に苦慮する場合を経験する。そこで, 10年以上経過観察できた原因不明で両側進行性感音難聴の中で特難と思われる症例を抽出し, 急速進行型と緩徐進行型でどのような違いがあるか, その中でめまいはどの程度

認められるのかを検討した。

#### 対象, 方法

当科難聴外来開設以来の症例でオーディオグラムから両側進行性感音難聴で, 難聴の原因が特定できておらず, 特難の可能性のあるもので10年以上経過観察されているものを抽出した。このうち生理的加齢変化と思われるものと5周波数(250Hz~4kHz)の聴力域値の算術平均で年平均の聴力悪化が1dB未満のものを除外した。ただし, 年平均1dB未満の悪化であっても経過中どちらかの耳に急速悪化のみられた症例は対象に入れた。以上の条件に合う107例を対象とした。

1年以内に隣り合う2周波数以上で15dB以上の聴力悪化を確認できた症例を急速型とし, それ以外を緩徐型と分類した。急速型51例, 緩徐型56例であった。

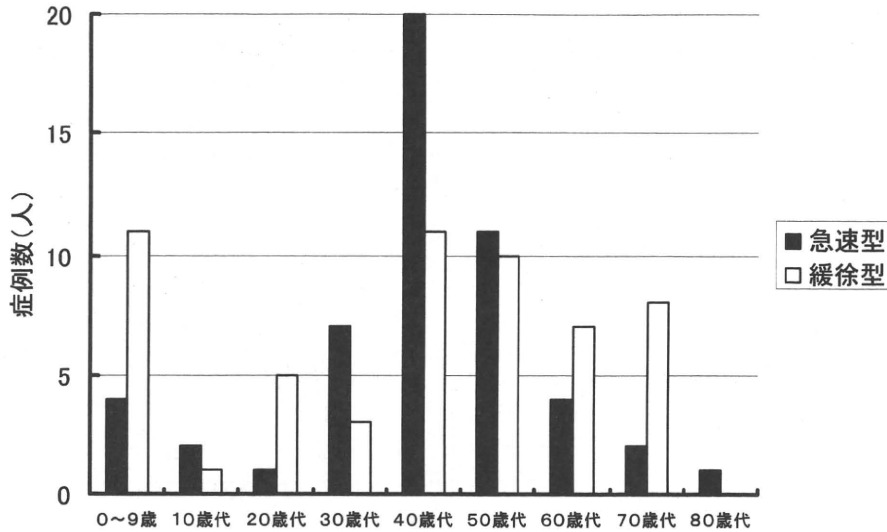


図1 発症時年齢分布

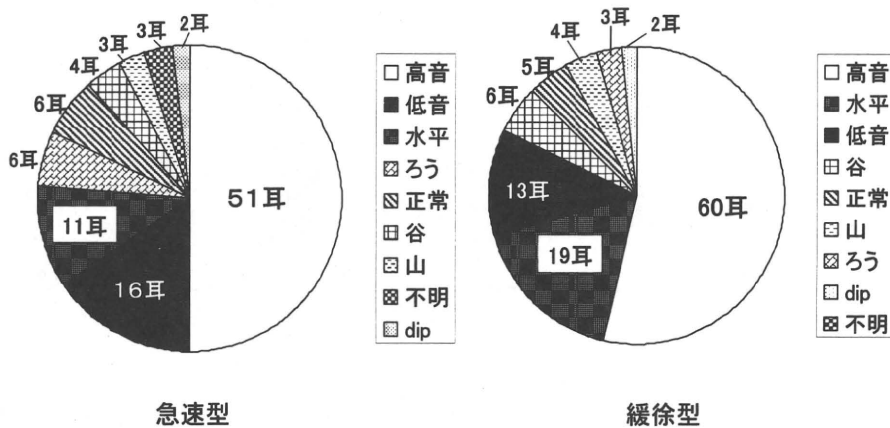


図2 初診時聴力型の割合

進行型, 緩徐型それぞれの1. 発症時年齢分布, 2. 男女比, 3. 初診時聴力型, 4. 初診時, 最終時の難聴の程度, 5. めまい (回転性めまい以外の浮動性めまいも含めた。患者の訴えを中心とし眼前暗黒感や立ちくらみは除外した) の有無について検討した。

結 果

1. 発症時年齢分布

緩徐型は0~9歳と40~70歳代の年齢層にピークを認める2峰性を示した。急速型では40歳代をピークとした一峰性を示した。(図1)

2. 男女比

急速型, 緩徐型ともにほぼ同数か若干女性が多い程度であった。各年代毎の男女比も同様であった。

3. 初診時聴力型

急速型, 緩徐型ともに高音障害型がもっとも多くほぼ半数を占めていた。低音障害型と水平型が次に多く見られた。(図2)

4. 初診時から最終時までの難聴の程度

250Hz~4kHzまでの5周波数平均聴力を散布図で検討した。緩徐型は初診時には主として30~60dBの対角線付近に多く分布し, 最終時には60~80dBの対角線付近に多く分布していた。急速型は初診時

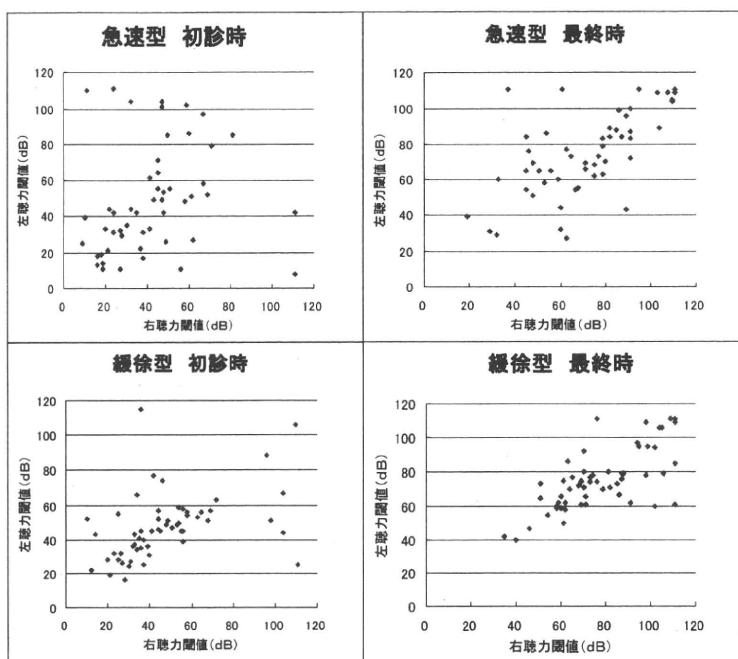


図3 5周波数平均聴力の分布

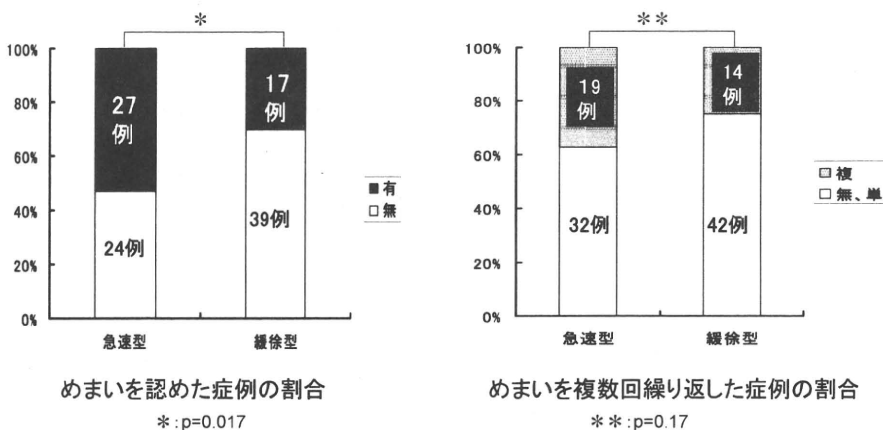


図4 めまいの頻度

では10~60dBの範囲に、最終時には50~110dBの範囲に対角線を中心として広く分布していた。急速型は緩徐型に比べ初診時、最終時ともに幅広く分布していた(図3)。

5. めまいの有無

経過中、一回でもめまいがあったものは急速型52% (27/51例)、緩徐型30% (17/56例)で急速型に多くみられた( $\chi^2$ 検定 p=0.017)。めまいを複数回繰り返したものは、急速型37% (19/51例)、緩徐型25% (14/56例)であった( $\chi^2$ 検定 p=0.17)。

(図4)

6. めまい反復例

急速型でめまいを反復する例はメニエール病との鑑別が問題になると考え、その初診時聴力型を検討した(図5)。図3の急速型の全体像と比較して高音障害型の割合が増え、低音障害型は8% (3/38耳)にすぎなかった。

めまい反復例の難聴の進行様式として急性聴力悪化(発作)時の周波数域の変動を検討した(図6)。初診時聴力型別にみると、高音障害型は47回の急性

聴力悪化（発作）がみられたが29回（62%）が全周波数域の悪化であり，低音域，低中音域の悪化は12回（25%）にすぎなかった。初診時低音障害型では9回の悪化のうち3回（33%）が低中音域の悪化であった。初診時水平型は5回の悪化のうち3回が全周波数域，低音域は1回（33%）であった。

7. 症例

難聴進行の経過やめまいの生じ方，治療に対する経過などから臨床的に両側メニエール病よりは特難と考えられた例を提示する。

症例は61歳女性（1927年生まれ），既往歴に高血

圧，甲状腺機能亢進症を認めた。難聴の家族歴はなかった。（図7）

2週間前より続く右耳鳴を主訴に1992年3月13日に当科を初診した。聴力検査では右中高音域の低下した高音漸傾型であった。ステロイド剤，循環改善剤，ビタミンB<sub>12</sub>の投与を行ったが，聴力の変動（改善，悪化）は認めなかった。

2年後の1994年9月に左耳閉塞感と浮動性めまいを認め，当科を再診した。眼振は認められず聴力検査では左低音域の悪化を認め，グリセロールテストは陰性であった。浸透圧利尿剤，循環改善剤，ビタ

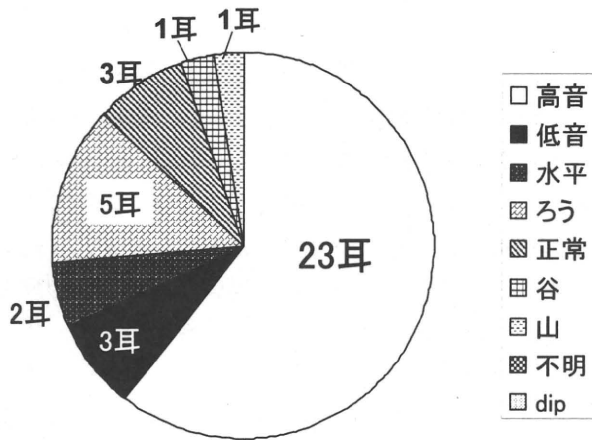


図5 初診時聴力型の割合  
急速型 めまい反復症例

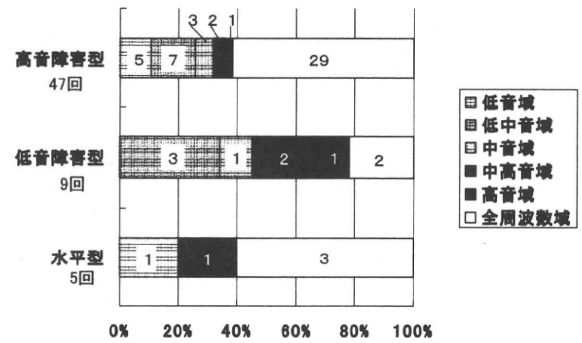


図6 聴力急性悪化時の悪化周波数域

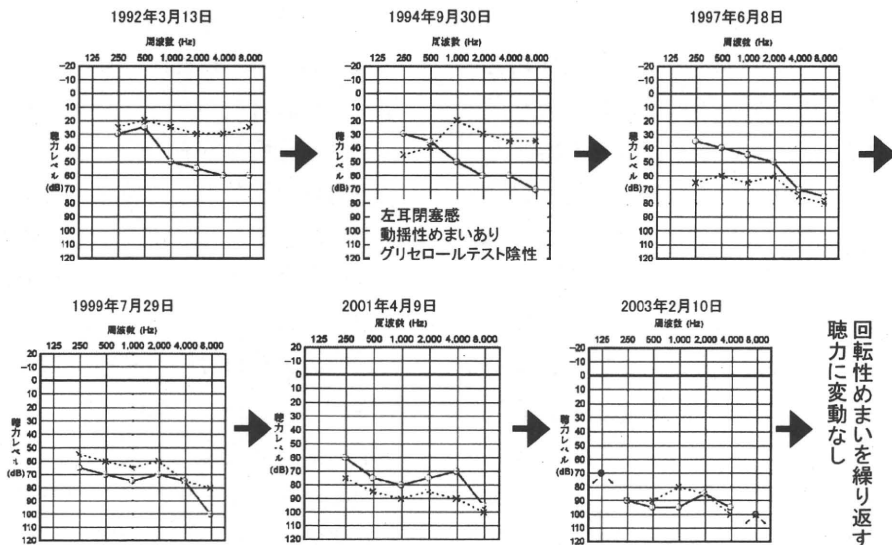


図7 症例 61歳 女性 1927年生