

ミンB₁₂の投与をしたが聴力の変動は認めなかった。

その後、1997年に左聴力の悪化、1999年には右耳、2001年には左耳、2003年には右耳といずれも全周波数域の難聴の進行を認め、治療抵抗性であり聴力の一時的改善すら認めず、両側高度難聴に至った。

高度難聴後の2005年に左向き眼振を認める回転性めまいを生じた。カロリック検査では左CPであった。その後軽度の浮動性めまいを繰り返していたが、2009年に再び強い回転性めまいを認めた。めまいの経過中はいずれも蝸牛症状の随伴はなく、聴力検査上も聴力変動は見られなかった。

以上めまい発作は3回あり、蝸牛症状の随伴したものは1回、随伴しなかったものは高度難聴になり2回あり、さらに一時浮動性めまいが続いた。めまいを伴った症例であるが、難聴の進行様式から特難と判断した。

考 察

1) 対象症例について

八木らは10年以上の経過観察できた特難症例を検討した報告の中で、その進行速度について隣接する2周波数で最も遅いものは0.8dB/年であったと述べ、さらに観察期間として10年未満と10年以上の症例では、後者の進行速度が遅くなる可能性があるとして延べている³⁾。野村らは5年以上経過観察をした特難12症例の聴力悪化速度について、測定周波数の算術平均で、最速8dB/年、最遅0.8dB/年であったと報告している⁴⁾。今回の検討にあたり対象症例として、我々は一部の周波数域のみの難聴の進行症例を排除したいと考え、5周波数平均聴力で検討した。進行速度については10年以上の観察期間を設けたことや、八木、野村らの報告を参考に、5周波数平均聴力で1dB/年以上の悪化を基準とした。そして、急速型における聴力の急速悪化については、厚生省研究班の報告に1年以内に隣接した2周波数で平均15dB以上悪化したものとした^{5,8)}とあるため、それに準じたものとした。

2) 結果について

発症時年齢分布では緩徐型は、0～9歳と40～70歳代に分布の多く認める2峰性を示し、これは今ま

での報告^{6,7,9,11,13,14)}と一致していた。一方、急速型では40歳代をピークとした一峰性を示した。この分布はメニエール病や突発性難聴に類似しており、特難のなかでも急速型は緩徐型と病態が異なる可能性が示唆された。

男女比はこれまでの報告^{6,7,9,11,13,14)}と同様であり、急速型と緩徐型との間に差は認められなかった。聴力型についても、急速型と緩徐型に明らかな差はなく高音漸傾型が最も多く、水平型および低音障害型がそれに次いで多い傾向も今までの報告^{6,7,10,12)}と一致していた。男女比や聴力型からは、急速型、緩徐型ともにメニエール病とは異なる疾患であることを推測した。

初診時および最終時の難聴の程度について、緩徐型は初診時で30dB付近、60dB付近、最終時の60～70dB付近の対角線上に分布している症例が多く、左右聴力が等しい症例が多くみられた。立木らは特難の進行様式について、両耳がほぼ等しい障害でしかも同様に進行し、両耳がほぼ等しいままに経過する型が最も多かった¹⁵⁾と述べている。緩徐型の聴力散布図には段階的に対角線上の分布が多かったことから、先の報告と同様の進行の仕方であった可能性が考えられる。聴力悪化のきっかけについて岡本ら¹⁶⁾や平山ら¹²⁾は、年齢の要素よりもある特定聴力域値に達すると悪化するのではないかと述べている。緩徐型の症例は主として30および60～70dB付近に多く認められており、やはり安定した聴力レベルと変動しやすい聴力レベルがあるのではないかと考えられた。急速型の聴力散布図では、緩徐型と比較して初診時、最終時ともに対角線を中心に広く分布し、初診時で10～60dBの範囲に、最終時で50～110dBの範囲に分布していた。急速型では、初診時の聴力域値は聴力の急性悪化時に受診する症例が多いため左右不同聴力が多く、最終時の聴力分布はまだ難聴の進行の途中であったために左右不同聴力が多かったのではないかと考えられた。立木らの報告した特難の進行様式¹⁵⁾のE型(両側不同難聴→両側不同進行→両側不同難聴)、F型(両側不同難聴→両側不同進行→両側同程度難聴)の一時期を示しているのではないかと考えられた。

めまい症状について今回は回転性めまいのみでなく、患者の訴えたもののうち、立ちくらみなどを除

くすべてをめまいとして計数した。急速型ではめまい症状を一回でも認めた症例は52% (27/51例)であり、複数回繰り返した症例は37% (19/51例)であった。めまいの頻度について、特難の急速進行例について検討した平山ら¹¹⁾は25% (5/25例)、川端ら¹⁹⁾は20% (3/15例)に認められたと報告している。今回の検討ではこれまでの報告よりもめまいの頻度が多く認められた。平山、川端らの報告では難聴の悪化時の随伴症状としてのめまい症状であったが、我々はその経過観察中にめまい症状のあった回数も計数したためであると思われる。緩徐型では30% (18/54例)にめまいを認め、複数回繰り返したのは25% (16/54例)であり、めまい症状は急速型に多く認められた。急速型よりも緩徐型にめまい症状が少なかったのは、聴力障害は左右同程度難聴症例が多かったように、前庭障害も両側に生じたため、一側耳が悪化する急速型よりもめまい症状の出現が少なかったのではないかとと思われる。

一条らは、特難の前庭機能について5例を報告し、3例に前庭障害が強く認められ、そのいずれも成人型であり、進行様式は立木のE型(両側不同難聴→両側不同進行→両側不同難聴)1例、F型(両側不同難聴→両側不同進行→両側同程度難聴)2例であり、前庭機能が比較的温存されていた残りの2例は若年型であり、その難聴の進行様式はA型(両側同程度難聴→両側同様進行→両側同程度難聴)C型(両側同程度難聴→両側不同進行→両側不同難聴)であったと報告している¹⁸⁾。今回、急速型は発症時年齢分布では成人の割合が多く、初診時および最終時の聴力散布図では左右不同聴力症例の割合が多かった。逆に緩徐型は若年の占める割合が多く、聴力散布図も左右の聴力が等しい症例が多く認められ一条の報告と類似していると思われる。

3) 提示症例について

今回提示した症例は、主として高音前傾型を示していたこと、難聴の進行時の周波数域が全周波数域に及んでいたこと、めまい症状を反復していたがその際の聴力検査に聴力変化が見られなかったこと、グリセロールテストが陰性であったこと、難聴の進行時に繰り返して行った治療に対して強い抵抗性を示したこと、最終聴力が重度難聴に至ったこと、以上の点から特難ではないかと考えた。両側メニエ

ル病ではその経過の中で聴力の消長が見られ、最終聴力はメニエール病よりも悪く高度難聴に至る症例が多くみられるといわれている¹⁷⁾。今回の症例でもめまいを反復し最終的に高度難聴に至る点は類似していると思われた。しかし、その難聴の進行は両側ともに悪化するのみで聴力の消長は見られず、治療に対しても効果はなく、その後の頻回の聴力検査においても聴力変動がみられなかったことは、内リンパ水腫という病態では考えにくいと思われた。

特難の診断基準ではめまいを反復するものは除外される。この主たる意図はメニエール病の混在または鑑別にある。実際今回の検討で、急速型の初診時年齢分布は40歳を中心とした1峰性を示し、これはメニエール病の年齢分布に似ている。また、急速型では初診に聴力分布も最終時聴力分布も左右不同症例が多いなど従来特難として考えられている特難とは異なる傾向も見受けられた。急速型の方がめまい随伴例も反復例も多かったことから、とくにめまいを伴う急速型ではメニエール病との鑑別を慎重に行うべきである。しかし、逆にメニエール病とすると、めまい、難聴、耳鳴を同時に反復することは少なく、めまいも回転性であることは少なかった。また、蝸牛症状だけみても改善することが少なく変動(改善、悪化)というよりも悪化一方向のものが多かった。さらに、低音が主として変動するということは少なく全周波数または中高音域の悪化が多いなど、臨床像からはメニエール病とかけ離れた印象である。特難がろうに至るのに対し、多くのメニエール病では60~70dBで留まるものが多い。もちろんメニエール病でも重度難聴に至るものもあり、両側例では多いといわれている¹⁷⁾ので、絶対的鑑別点ではない。ただ、内耳の病態を推測すると、たとえば、ストレプトマイシンによる蝸牛障害を想定すると、初期には有毛細胞のみが主として障害されるが、末期状態ではコルチ器、血管条、らせん神経節すべてが破壊(変性・萎縮)されるし、内耳全体で見ると蝸牛だけでなく前庭・半規管も破壊される。そうであれば、特難で高度難聴や重度難聴になった内耳が蝸牛だけでなく前庭・半規管も障害され、あるいは内リンパ水腫の病態を生じることも十分に考えられることである。示したような症例について臨床家がメニエール病と考えるか特難と考えるか、あるいは

いずれとも異なるという場合はどのような診断を考えて行くか、その根拠は何かは、さらに議論を続けていかねばならない点である。解決には臨床経過をさらに追うことも必要であるし、同様の症例の蓄積や解析がさらに求められるが、何よりも問題の存在を提起することが必要と考え、めまいを反復する特難もあるのではないかと提唱した。特難はろうに至るため社会的にも重要な疾患であるので、その上めまいも繰り返すとなるとさらに深刻だからである。

最後に、緩徐型については年齢分布、聴力散布図などからは典型的特難の様子を示していると思われた。しかし、その中にもめまい症状を反復する症例は25% (16/56例) 認められた。全体の約1/4の症例にめまい症状の反復例があったというのはかなり多いと思われた。今まで特難についてめまいの反復した症例についての検討はほとんど行われておらず、今後は緩徐型のめまい反復例についても個々の症例について検討していく必要があると思われた。

ま と め

1. 10年以上観察した特発性両側性感音難聴107例について検討し、急性聴力悪化のある症例（急速型）と緩徐型を比較した。
2. 年齢分布では、緩徐型は0～9歳と40～70歳代の年齢層に分布の多く認める2峰性を示し、急速型では40歳代をピークとした一峰性を示した。
3. 初診時と最終時の難聴の程度は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30～60dBの対角線付近、最終時には60～80dBの対角線付近に多く分布していた。急速型は初診時では10～60dBの範囲に、また最終時では50～110dBの範囲に対角線を中心として緩徐型より広く分布していた。
4. 急速型は緩徐型と比べ、めまいを伴う症例が多かった。
5. 以上から急速型は両側メニエール病との鑑別が必要と考え、急速型でめまいを反復した19例38耳について、初診時聴力型の割合、聴力急性悪化時の周波数域について検討した。
6. 急速型でめまいを反復した症例の初診時聴力型の割合は、急速型全体と比較し高音障害型が増え低音障害型、水平型は減少した。そして難聴の急速悪

化は全周波数域の悪化により進行していく症例が多く認められた。

7. 以上、メニエール病と異なる点は、低音部の悪化が少ないこと、聴力は変動ではなく悪化の一方であること、めまいと難聴を同時に起こすことは少ないことであり、特難であっても、めまいを反復する症例があると思われた。

本研究は急性高度難聴に関する調査研究班の研究の一環として行われた。

Idiopathic bilateral sensorineural hearing loss (IBSH) : Clinical study of cases with rapidly progressive and slowly progressive deafness.

Yuichi Ono¹⁾, Hajime Sano²⁾, Takayuki Kamijou²⁾, Takeshi Ino²⁾, Hiroyuki Makino²⁾ and Makito Okamoto²⁾

¹⁾Tsukui Red Cross Hospital

²⁾Department of Otolaryngology, Kitasato University, School of Medicine

We investigated the clinical differences between a group of IBSH patients with rapidly progressive hearing loss and a group of these patients with slowly progressive hearing loss. A total of 107 patients of IBSH followed up at the hearing clinic in our department for more than 10 years were enrolled. Of the 107 patients, 51 were classified into the rapidly progressive deafness group and 56 into the slowly progressive group. In regard to the age distribution, a high incidence in the 40–49 years age group was seen in the rapidly progressive deafness group and a high incidence in the 0–9 years and over 40 years age groups was found in the slowly progressive deafness group. The number of patients with vertigo in the rapidly progressive deafness group was 27 (52%), and that in the slowly progressive deafness group was 17 (30%).

Next, we investigated 19 patients of the rapidly progressive deafness group who presented with re-

current episodes of vertigo. In regard to the type of audiograms at the first visit, 28 ears (74%) showed a high-tone hearing loss pattern. When the cases were classified according to the frequency area of rapid deterioration in the audiograms, deterioration in the all-frequencies (250Hz-8kHz) area was found to be the most frequent.

We considered that in many cases in this study, recurrent vertigo were needed to be?? differentiated from Meniere's disease.

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51年度研究業績報告書: 1-3, 1977
- 2) 神崎仁: 臨床分科会報告—昭和51年度臨床分科会総括および個人調査集計結果—. 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年度研究報告書: 7-26, 1977
- 3) 八木昌人, 原田勇彦, 山唄達也, 他: 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—. 耳鼻臨床 85: 1207-1213, 1992
- 4) 野村恭也, 八木昌人, 原田勇彦, 他: 特発性両側性感音難聴における長期観察例の検討. 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: 179-182, 1979
- 5) 神崎仁: 臨床分科会報告—昭和52年度臨床分科会総括および個人調査集計結果—. 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: 7-12, 1978
- 6) 三宅弘, 坂堂正生, 伊藤明和, 他: 特発性両側性感音難聴の臨床的研究. 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: 55-59, 1979
- 7) 柳田則之, 中島務, 設楽哲也, 他: 急性高度難聴全国疫学調査成績. *Audiology Japan* 35: 64-76, 1992
- 8) 岡本牧人, 西端慎一, 設楽哲也: 原因不明の進行性難聴—難聴の進行について—. 厚生省特定疾患特発性の難聴調査研究班 昭和56年度研究業績報告書: 189-195, 1982
- 9) 岡本牧人, 平山方俊: 特発性両側性感音難聴. *JOHNS* 6: 75-78, 1990
- 10) 岡本牧人, 設楽哲也, 平山方俊: 特発性両側性感音難聴の臨床象. *JOHNS* 8: 37-41, 1992
- 11) 平山方俊, 設楽哲也, 岡本牧人, 他: 特発性両側性感音難聴の検討—急速進行例について—. *日耳鼻* 96: 903-913, 1993
- 12) 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
- 13) 東辻英郎, 北村溥之, 斎藤春雄, 他: 特発性両側性感音難聴—発症年齢と聴力変化—. *耳鼻臨床* 74: 増1: 698-705, 1981
- 14) 立木孝: 新難聴の診断と治療. 中外医学社: p 152-155
- 15) 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—オーディ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: 23-27, 1979
- 16) 岡本牧人, 設楽哲也, 佐野肇, 他: 同一個人の5年間の聴力経過からみた加齢変化. *日耳鼻* 95: 1035-1041, 1992
- 17) 水越鉄理, 石川和光, 渡辺行雄: 両側メニエール病の疫学・臨床的研究. *耳鼻臨床* 73 増2: 1010-1022, 1980
- 18) 一条宏明, 藤田繁俊, 斉藤慎一, 他: 特発性両側性感音難聴—特に前庭機能について—. *日耳鼻* 97: 457-465, 1994
- 19) 川端五十鈴, 小田恂, 庄司稔: 特発性両側性感音難聴の難聴進行, とくに急速進行例について. *耳喉* 58: 149-154, 1986

(原稿受付 平成22.2.10)

別冊請求先: 〒220-0207

神奈川県相模原市津久井町中野256

津久井赤十字病院 耳鼻咽喉科

小野 雄一

Reprint request:

Yuichi Ono

Department of Otolaryngology, Tsukui Red Cross Hospital, 256 Nakano, Tsukui-cho, Sagami-hara city, Kanagawa, 220-0207, 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、オーディオグラムの対称性、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¹⁾。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¹⁾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²⁾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³⁾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⁴⁾。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⁵⁾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⁶⁾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⁷⁾。1555A>Gと3243A>G変異に関してはPCR-RFLP, 蛍光ビーズ・アレイPCR-Luminex[®]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⁸⁻¹⁰⁾。統計学的な検定にはFisher exact検定, χ^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 ± 15.4 歳 (2~47歳), 家族例 22.3 ± 15.2 歳 (3~48歳)であった。疑い例群では孤発例 24.7 ± 14.3 歳 (1~49歳), 家族例 22.5 ± 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^{11,12)}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 (χ^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

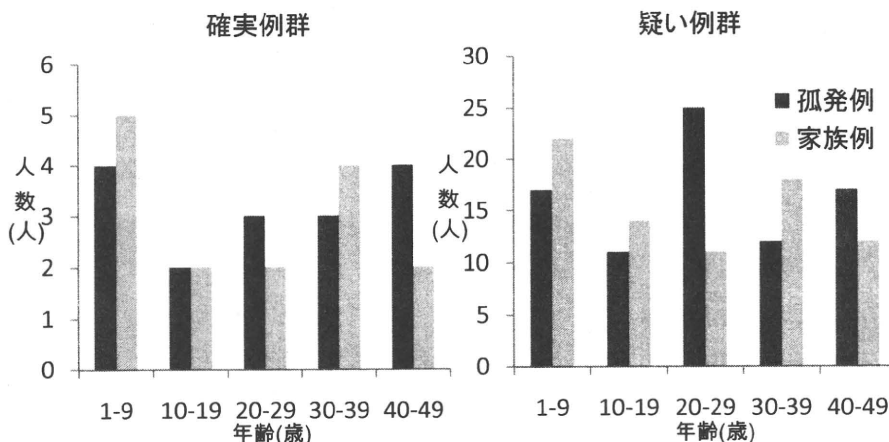


図1 難聴発症の年齢分布
 両群ともに家族例では10歳未満と30歳代に二峯性のピークを認める。
 一方、疑い例群の孤発例では20歳代にピークを認める。

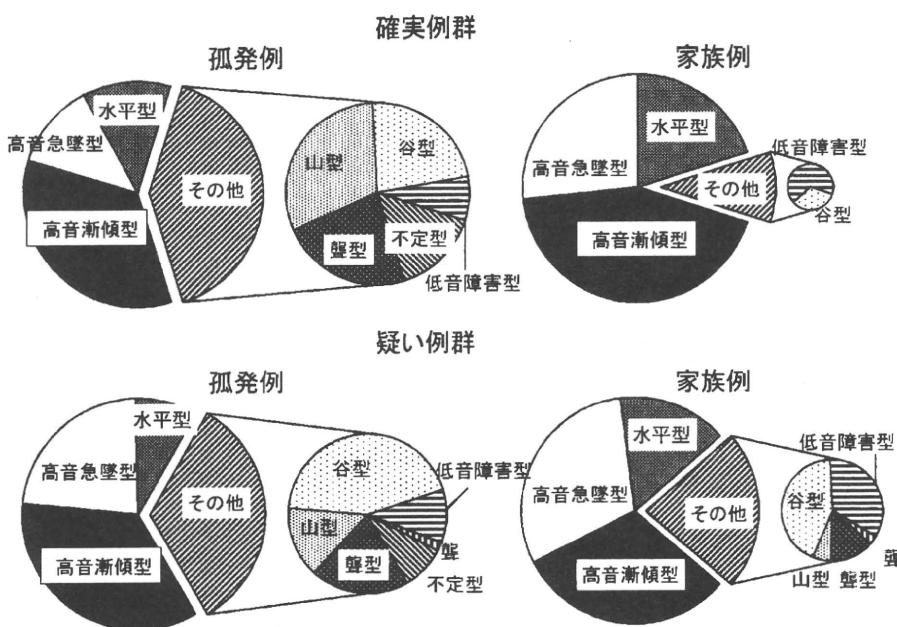


図2 初診時聴力像の内訳
 両群において、家族例では初診時聴力像が
 高音漸傾型、高音急墜型、水平型を示す割合が高い。

群では孤発例 57.9 ± 22.5 dB, 家族例 46.5 ± 18.3 dB であった。疑い例群では孤発例 57.9 ± 23.0 dB, 家族例 55.1 ± 19.3 dB であった。特難の重症度基準⁵⁾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 ± 6.0 年 (3~25年), 家族例 6.9 ± 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 ± 3.5 dB/年, 家族例 3.9 ± 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⁶⁾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

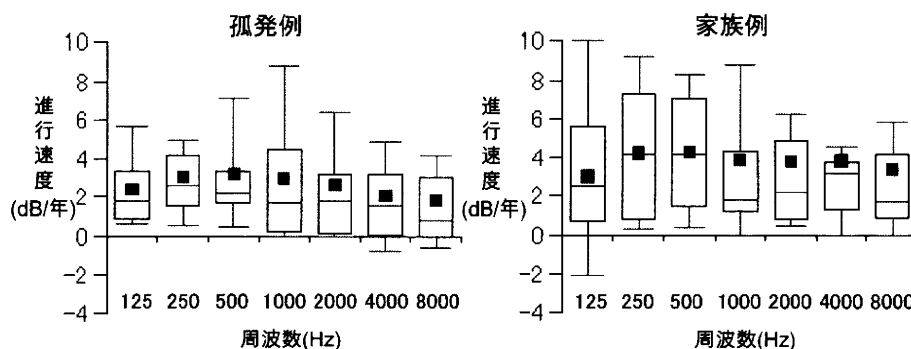


図3 7周波数の各聴力レベルの進行速度
 孤発例, 家族例いずれにも各周波数の間に統計学的有意差を認めない。

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かわりがあると報告されている¹³⁾。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¹⁴⁾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¹⁵⁾、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¹⁵⁾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¹⁵⁾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⁸⁾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⁴⁾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¹¹⁻¹³⁾。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⁴⁾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¹⁶⁾。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^{11,12)}。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¹⁷⁾。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^{4,11)}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¹⁸⁾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¹⁹⁾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⁶⁾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^{7,8,20,21)}。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¹⁵⁾。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^{20,22)}。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⁸⁾。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²³⁾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 ± 3.5 dB/年、家族例 3.9 ± 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, 山嵜達也: 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

長期観察した特発性両側性感音難聴の検討

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

¹⁾北里大学耳鼻咽喉科

²⁾津久井赤十字病院耳鼻咽喉科

要旨：10年以上観察できた特発性両側性感音難聴107例について疫学, 臨床像を検討した。発症年齢のピークは過去の報告と変わりはなく10歳未満と40歳代であった。若年発症型, 成人発症型と分けて比較すると若年発症型に家族歴が多く, 聴力障害も高度なものが多かった。めまいを訴え, また中にはめまいをくり返しメニエール病との鑑別が困難な症例もあった。初診時はGrade1 (両側 70dB 未満) と2 (一側 70dB 未満) で95%を占めていたものが最終受診時には半数近い46%の症例がGrade3 (両側 70dB 以上) となっており, 本疾患の社会的影響の大きさを示す結果であった。

—キーワード—

若年発症型, 成人発症型, 重症度基準, めまい, QOL

はじめに

特発性両側性感音難聴 (以下, 特難と略す) は昭和51年から53年まで厚生省特定疾患として特発性両側性感音難聴調査研究班が設けられ診断基準が作られた。特難は診断基準の性質上, オーディオグラムでの複数回の経過観察が必須で, 長期にわたれば診断基準からはずれずる症例や逆に加わる症例がある。過去には3年や5年という観察期間での報告¹⁾はあるがさらに長期観察した報告はない。今回われわれは10年以上の長期にわたり経過観察を行った感音難聴症例を再度特難の診断基準に照らし合わせ, 従来の報告と比較検討した。ただしめまいについては従来の基準ではめまいのくり返すものは除外されるが, 長期経過をみているとメニエール病などの疾患よりも特難と考えた方がよい症例もみられたのでめまい反復例も含めて検討することとした。

対象と方法

1976年から1999年に当科難聴外来に受診した症例

で, オーディオグラムから両側進行性の感音難聴で難聴の原因が特定できず特難の可能性があるので, 10年以上経過観察されているものを抽出し, 生理的加齢変化と思われるものと年平均の5周波数平均聴力レベル (250, 500, 1000, 2000, 4000Hz) の悪化が1dB 未満のものを除外した。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性悪化がみられた症例は対象に入れた。急性悪化とは1年以内に隣り合う2周波数以上で15dB 以上の聴力悪化したものとした。

以上の条件で抽出された症例は全107例, 性別は男性48例, 女性59例であった。対象の観察期間は10年から36年, 平均17年であった。難聴の平均進行度は全耳では1.6dB/年, 急性悪化などで対象に含めたが, 年平均1dB 未満の悪化であった耳を除くと2.0dB/年であった。

これらの症例の疫学, 臨床像を従来の報告と比較した。とくにめまいについては診療録で経過を追跡し, 立ちくらみや眼前暗黒感以外のものは眼振がな

くてもめまいとした。数日間続くものもめまいの回数は1回として計数した。

結 果

1. 初診時診断名

当科初診時の診断名で当初から特難と診断されたものは16例(15%)のみであり多くは感音難聴や突発性難聴であった(表1)。そのほかメニエール病や一側聾などもあり初回診断の困難さとフォローアップの重要性を示す結果であった。

2. 年齢分布

発症年齢の分布は10歳未満と40歳代にピークを持つ二峰性の分布となった。男女比はほぼ全年齢で女性が多い結果であった(図1)。

3. 家族歴

難聴の家族歴は25例(23%)に認められた(図2)。20歳未満を若年発症型とすれば18例中9例(50%)に家族歴があり, 成人発症型の89例中16例(18%)と比べ有意に高頻度であった(χ^2 検定 $p < 0.01$)。

家族歴の内訳は若年発症型では親が5例, 兄弟姉妹が2例(重複なし)であり, 成人発症型では親が10例, 兄弟姉妹が8例であった(重複あり)。

4. 純音聴力検査結果

全107例の聴力分布を図3に示した。聴力レベルは5周波数の平均とした。初診時聴力は左下, および左右差の大きい左上や右下に分布していたものが, 最終受診時聴力は左右差が少ない右上に多く分布し両側が悪化していく状況が見てとれた。初診時聴力レベルは両側一致例が55例, 不一致例が52例とほぼ半数ずつで特に傾向はみられなかった。

初診時聴力で両側 20dB 以内となっているものがあるがこれらは 4kHz や 8kHz の閾値上昇があり全くの正常聴力の症例はなかった。

若年発症型と成人発症型とで聴力を比較すると

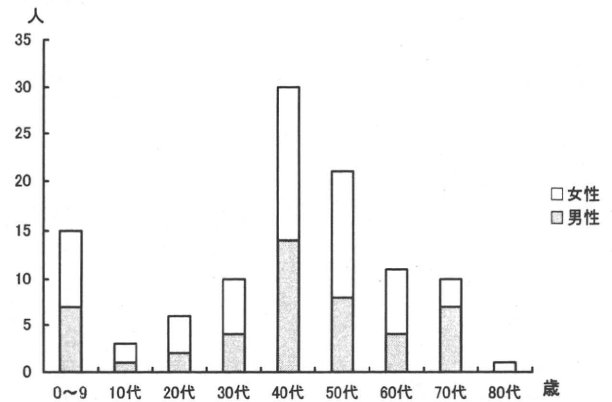


図1 年齢分布

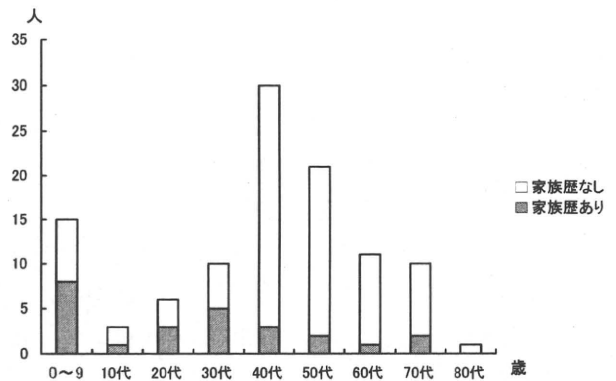


図2 家族歴

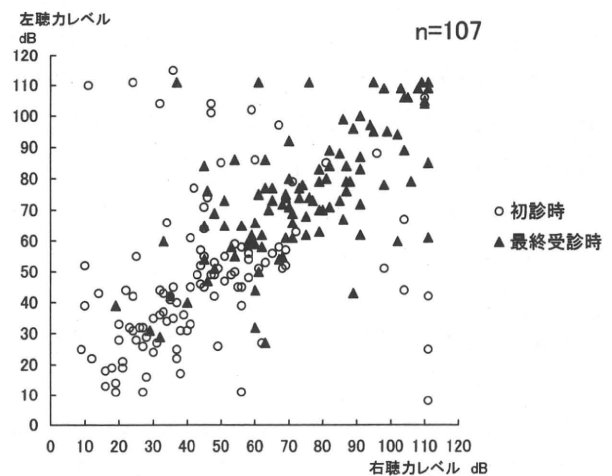


図3 聴力分布 (全例)

表1 初診時診断名

	症例数
感音難聴	62
突発性難聴	17
特難	16
メニエール病	3
家族性難聴	4
一側聾	3
先天性難聴	2
計	107

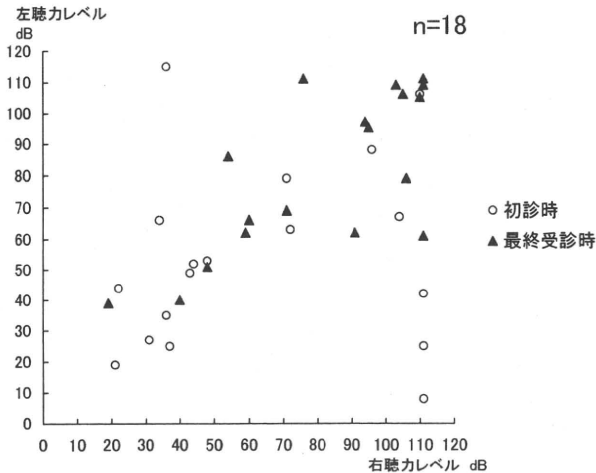


図4 聴力分布 (若年発症型)

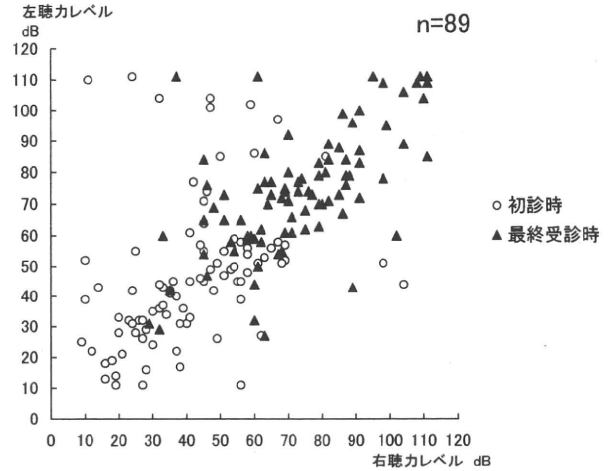


図5 聴力分布 (成人発症型)

表2 特発性両側性感音難聴の重症度基準 (4分法)

Grade1	純音聴力が両耳とも 70dB 未満
Grade2	〃 一側耳 70dB 未満, 他側耳 70dB 以上
Grade3	〃 両耳とも 70dB 以上 90dB 未満
Grade4	〃 両耳とも 90dB 以上

表3 初診時・最終受診時 Grade

初診時 Grade	最終受診時 Grade				計
	1	2	3	4	
1	30	19	22	10	81
2	3	5	9	4	21
3	0	1	0	1	2
4	0	0	0	3	3
	33	25	31	18	107

(図4, 5) 初診時聴力は若年発症型の方が右上に分布するものが多く, 5周波数の平均で比較しても有意差 (U検定 $p < 0.05$) をもって若年発症型の方が高度の聴力障害を認めた。最終受診時聴力では差は認められなかった。初診時聴力レベルは両側一致例と両側不一致例の比は若年発症型と成人発症型いずれもほぼ半数ずつで傾向はみられなかった。

対象を厚生省研究班にて作られた重症度基準²⁾ (表2) で分類し, 初診時と最終受診時で比較した (表3)。重症度が改善するものはほとんどなく, 逆に初診時は Grade1 と 2 で95%を占めていたものが最終受診時には半数近い46%の症例が身体障害者手帳の基準レベル (Grade3 以上) に悪化していた。本疾患が社会的に重要であることを示す結果であった。

5. めまい

めまいは, 経過中に半数近い44例 (41%) が訴えていた (図6)。めまいの回数の分布を図7に示す。めまいを訴えた例の75%が2回以上で, 中には10回以上も起こしているものがいた。しかしめまい反復例の中で発作に難聴や耳鳴の増悪を伴うものは

少なく, また初診時メニエール病のように低音障害型の難聴であったのは66耳中3耳 (5%) と少なかった。めまい反復例の重ね合わせオーディオグラムを図8に示した。

考 察

特難の発見率はフォローアップ数に比例し, かつ年数とともに増加すると立木ら³⁾ が報告しているように, 本検討は対象を10年以上としたことで特難としてより精度の高い症例を捉えられたと思われた。しかし逆に観察期間の短い症例は検討しておらずその旨留意しなければならない。

対象の選定については, 特難の聴力の悪化をどのように考えるかが問題となる。八木ら⁴⁾ は特難の進行速度は隣接する2周波数で最も遅いものは0.8dB/年であり, 観察期間として10年未満と10年以上の症例では後者の進行速度が遅くなる可能性があるとして述べている。さらに生理的加齢変化すなわち老人性

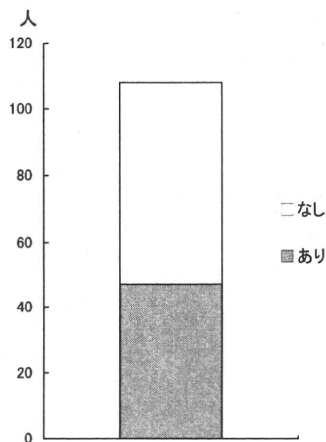


図6 めまいの有無

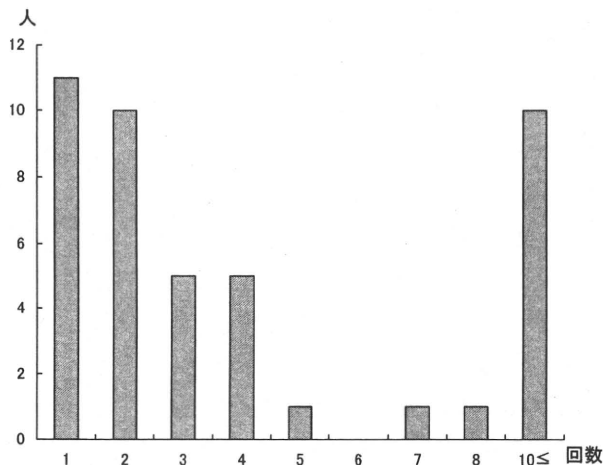


図7 めまいの回数

難聴との鑑別も必要となるが、岡本⁵⁾は老人性難聴は1.5dB/年ないし2.5dB/年の進行であると述べている。これらの報告を参考に今回の対象は、5周波数平均聴力で1dB/年以上の悪化を基準とした。そして聴力検査結果から聴力型が高音障害型で検査時の年齢からみて生理的加齢変化と思われる症例は除外した。

一方、本検討では一側聾の症例も対象とした。これは聾耳はスケールアウトであれば難聴の進行は捉えられない、しかし検査上捉えられなくとも難聴が進行していないとは言えず聾耳の難聴の原因が不明で、対側の難聴が進行しているものに特難とすべきものがあるのではないかとこの観点からである。そこで問題となるのは対側型の遅発性内リンパ水腫との鑑別である。対側型の遅発性内リンパ水腫の聴力変化は「良聴耳聴力が変動」とされている。よって内リンパ水腫を疑わせるような聴力の変動がみられるものではなく、一方向な悪化を示した症例を特難に含むべきと考え対象とした。

対象数は107例で当科の同期間の突発性難聴（以下、突難と略す）患者数（約1300名）と比べ1:12と過去の全国疫学調査⁶⁾の（1:34）よりも特難の比率が高い結果であった。これは突難よりも特難の方が大学病院などの比較的大きな施設に紹介される割合が高いためと考えた。

発症年齢は過去の報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾と同様、10歳未満と40歳代にピークを認めた。

性差は本検討ではやや女性の方が多い程度でほと

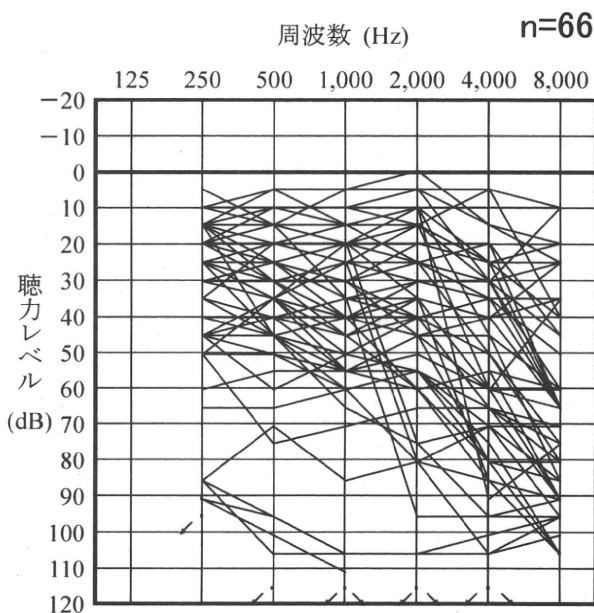


図8 めまい反復例の重ね合わせオーディオグラム（初診時）

んどなく、過去の報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾も同様であった。

年齢について過去の報告⁷⁾は57%（165例中94例）などと半数以上が若年発症型であったが本検討では成人発症型が83%と逆転していた。これは今回観察期間を10年以上としたことで特難の不良な予後が反映され成人で捉えられる症例が増したためと思われる。

若年発症型に家族歴があるものが多く、聴力障害

も成人発症型よりも高度であったがこの結果は過去の報告⁷⁾⁸⁾と同様であった。これは改めて若年発症型が遺伝性素因の強いことを示唆する結果と思われた。今後遺伝子検査がさらに普及して行く中で原因が明らかにされていく可能性がある。

初診時・最終受診時のGradeを見ると過去の報告では聴力の改善を含めて特難はかなり変動する¹¹⁾とされていたが、本検討では多くの症例で変動もみられたがほとんどが悪化であった。

最終受診時、約半数の症例がGrade3, 4となっており特難症例のQOLの低下がうかがえ、本症例が社会的に重要であることを示す結果であった。

めまいに関しては多くが回転性ではなく浮動性のもので眼振が捉えられた症例はほとんどなかった。このように今回は広義のめまい症状を複数回きたしたのも対象に含めたが、めまい反復症例が多いことがわかった。中には回転性めまいを繰り返す症例も数例みられたが、それらはメニエール病との鑑別が必要であろうと思われた。メニエール病診断基準¹²⁾によると聴覚症状の特徴として聴覚症状はめまい発作と同時に、または発作前、発作後など発作に関連して増強し、めまいの軽減とともに軽快することが多い。また発作初期には低音域を中心とした可逆性であるが、経過年数の長期化とともに次第に中、高音域に及び、不可逆性となることが多いとされている。今回、めまいを繰り返していても特難とした症例はめまい発作に伴った難聴や耳鳴の悪化がないか、伴っていたとしても低音域以外の変化であったり、治療しても難聴が不可逆性であったりとメニエール病診断基準に合致し難いものであった。一方、メニエール病診断基準には一側または両側の難聴などの聴覚症状にめまい発作を反復するメニエール病非定型例(前庭型)とされる疾患も記されているが、この疾患の聴覚症状は固定性であるとされ、両側進行性の難聴を呈す特難との鑑別点であろうと思われた。以上、めまいに聴覚症状を伴うか、低音域を中心とした難聴か、難聴は消長をくり返すかなどがメニエール病との鑑別点と考えるがそれでも診断に迷う症例もあり、めまいとの関連については今後も同様の症例の蓄積や解析が必要であると考えられた。

本研究は急性高度難聴に関する調査研究班の研究の一環として行われた。

Examination of idiopathic bilateral sensorineural hearing loss followed up over the long-term

Takahiro Kamijo¹⁾, Hajime Sano¹⁾, Yuuichi Ono²⁾, Takeshi Ino¹⁾, Hiroyuki Makino¹⁾, Makito Okamoto¹⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kitasato University School of Medicine

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Tsukui Red Cross Hospital

The epidemiology and the clinical features were examined in 107 patients with idiopathic bilateral sensorineural hearing loss who could be followed up for ten years or more. The peak age of incidence existed a past neither report nor change and was in one's forties with less than ten years old. These cases were divided into the adult-onset from and the young appearance of disease type. As for the young appearance of disease type, there were a lot of people who have family medical histories of hard hearing, and were advanced auditory disorder. There was a case who repeated dizziness and was difficult to discriminate with Meniere's disease. Grade1 and Grade2 accounted for 95% at the first medical examination, but finally examination, the half was Grade3 or Grade4. So, it was a result of showing that this disease social influence was large.

参考文献

- 1) 野村恭也, 八木昌人, 原田勇彦, 他: 特発性両側性感音難聴における長期経過観察例の検討。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: 179-182, 1991
- 2) 星野知之, 福田諭, 宇佐美真一, 他: 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難聴調査研究班平成10年度研究業績報告書: 37, 1999

- 3) 設楽哲也: 疫学分科会報告。厚生省特定疾患特発性両側性感音難聴調査研究班, 1976
- 4) 八木昌人, 原田勇彦, 山唄達也, 他: 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—。耳鼻臨床 85: 1207-1213, 1992
- 5) 岡本牧人: 老人性難聴の特徴。JOHNS 5: 1723-1727, 1989
- 6) 柳田則之, 設楽哲也, 中島務, 他: 急性高度難聴の全国疫学調査(1)—第一次調査について—。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成7年度研究業績報告書: 215-218, 1995
- 7) 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, 1978
- 8) 岡本牧人, 平山方俊: 特発性両側性感音難聴。JOHNS 6: 75-78, 1990
- 9) 神崎仁, 柳田則之, 設楽哲也, 他: 急性高度難聴全国疫学 第二次調査成績(2)—特発性両側性感音難聴—。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: 175-177, 1991
- 10) 柳田則之, 設楽哲也, 中島務, 他: 急性高度難聴の全国疫学調査(2)—第二次調査について—。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成7年度研究業績報告書: 219-224, 1995
- 11) 中島務, 伊藤彰英, 三澤逸人: 全国疫学調査における突発性難聴, 特発性感音難聴の重症度基準からの検討。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成10年度研究業績報告書: 15-19, 1999
- 12) 渡辺行雄: メニエール病診断基準改定にあたって。Equilibrium Research 68: 101-106, 2009
(原稿受付 平成22.3.8)

別冊請求先: 〒228-8555

神奈川県相模原市北里1-15-1
北里大学医学部耳鼻咽喉科
上條 貴裕

Reprint request:

Takahiro Kamijo
Department of Otorhinolaryngology, School of
Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sa-
gamihara city, Kanagawa 228-8555, Japan

総 説

山唄 達也

東京大学大学院医学系研究科
外科学専攻感覚運動機能講座
耳鼻咽喉科学分野

日耳鼻 112: 414-421, 2009

「第109回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」
内耳疾患の治療をめざして—基礎研究の最前線
—加齢による内耳変性 老人性難聴の予防に向けて—

加齢に伴うミトコンドリア DNA 変異蓄積・ミトコンドリア機能低下が老人性難聴の発症に関与する可能性について研究を行った。まず老人性難聴モデルである DBA/2J マウスの蝸牛における遺伝子発現変化を検討した。このマウスは2カ月齢では軽度難聴、8カ月齢で聾となるが、8カ月齢の蝸牛を2カ月齢のそれと比較すると、約2,200の遺伝子の発現が低下し、約1,900の遺伝子の発現が亢進していた。特にミトコンドリア機能に関する15のカテゴリーでの遺伝子発現低下が顕著であり、加齢に伴う難聴発現におけるミトコンドリア機能低下の関与が示唆された。次にミトコンドリア DNA 変異が加齢に伴い増加する POLG マウスを作成したところ、早期から様々な老化症状を呈した。野生型では9カ月時には聴力は正常であったが、POLG マウスでは中等度難聴が生じ、蝸牛に著明な変性とアポトーシスの増加が見られた。9カ月齢の POLG マウスの蝸牛では野生型に比べて、聴覚、エネルギー代謝などに関与する遺伝子の発現が低下し、アポトーシスなどに関与する遺伝子の発現が増加していた。最後に C57BL/6 マウスに26%のカロリー摂取制限を行い、加齢に伴う難聴が予防できるか検討した。通常量の食事を与えた対照群では15カ月齢までに中等度難聴および蝸牛組織の変性、アポトーシスが生じたが、同月齢のカロリー制限群では聴力は正常に保たれ、組織変性も少なく、アポトーシスも抑制されていた。15カ月齢のカロリー制限群では同月齢の通常食群に比べ、聴覚機能・ミトコンドリア機能などに関与する遺伝子発現が増加し、アポトーシスなどに関与する遺伝子発現が低下していた。以上の一連の結果から、ミトコンドリア DNA 変異の蓄積によりミトコンドリア機能が加齢とともに低下し、蝸牛内の重要な細胞のアポトーシスが誘導されて老人性難聴の生じることが示唆された。

キーワード: アポトーシス, カロリー制限, マウス, ミトコンドリア DNA
 老化

はじめに

老人性難聴は加齢により進行する両側性の感音性難聴である。聴力は一般に高周波数から障害され、徐々に低中音域まで侵されるが、個人差は大きい。悪化は高齢者になるほど早く進む傾向にあり、女性に比べ男性の難聴が、特に高音域で重い傾向にある¹⁾。疫学的には65歳以上の25~40%、75歳以上の40~66%、85歳以上の80%以上に老人性難聴があるとされている²⁾。また日常生活上不自由を感じるレベルと思われる500Hzから4kHzの平均聴力が41dB以上の難聴を示す割合は65歳以上の約

8.3%と報告されている³⁾。

老人性難聴は主に蝸牛の障害によって生じ、中枢性聴覚経路の変性は蝸牛のそれに比して軽度である。側頭骨病理所見では、蝸牛変性は感覚上皮障害、神経障害、血管条障害に分けられ、また蝸牛基底板の弾性低下も難聴の原因に提唱されている⁴⁾。これらの変性は単独で存在する場合も併存する場合もある。このように様々な病理学的所見が混在することから、老人性難聴が遺伝的にも環境要因の点からも複雑な病態であることが示唆される。

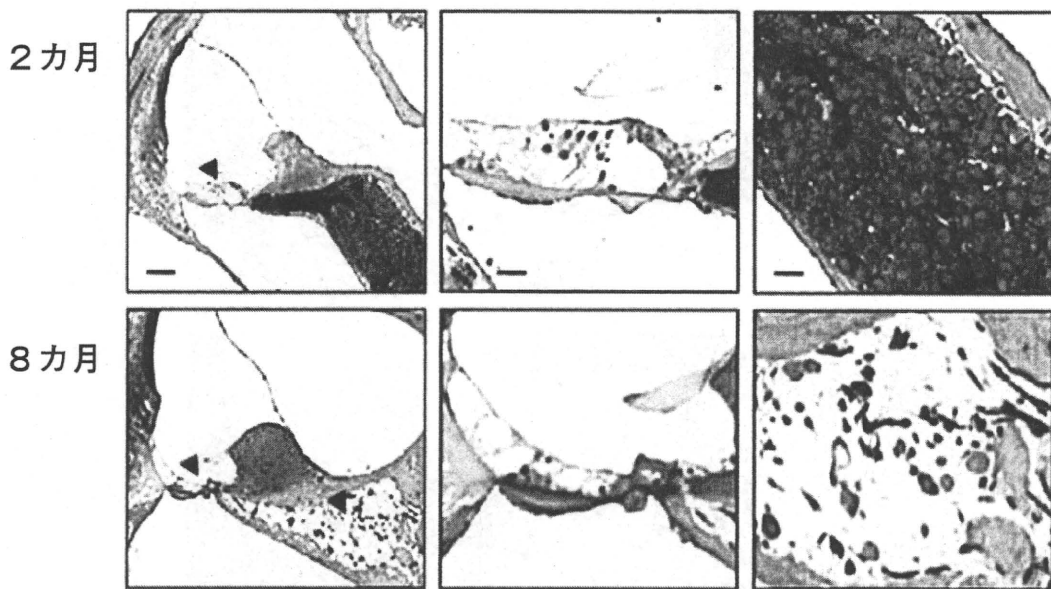


図1 DBA/2J マウスの蝸牛基底回転組織所見
上段は2カ月齢，下段は8カ月齢（文献7）より引用改変）

加齢に伴う老化現象の一般的な発症機序については、現在、フリーラジカル過剰産生による酸化ストレスとこれに伴うミトコンドリアDNAの損傷集積が主に考えられている。老人性難聴の発症に影響を与える因子として、騒音曝露、喫煙、飲酒、環境化学物質曝露、糖尿病・循環器疾患等の合併、食事、性ホルモン、遺伝的要因などが挙げられている⁵⁾が、老人性難聴の発症機序に関する基礎的な研究報告は少ない。われわれは加齢に伴うミトコンドリアDNA変異の蓄積・ミトコンドリア機能の低下が老人性難聴の発症に関与する可能性に着目して研究を行ってきた。本論文ではその研究成果の一部を報告し、同時に老人性難聴の発症に関して現在われわれが考えている仮説について述べる。

老人性難聴におけるミトコンドリア機能の関与

まず老人性難聴発症における分子メカニズム、特にミトコンドリア機能がどのように影響されるか検討するため、DBA/2Jマウスを用いて蝸牛内の遺伝子発現が加齢に伴う難聴進行によりどのように変化するかを検討した。このマウスは進行性に感音難聴を呈するため老人性難聴のモデルとして用いられているが、最近の研究ではstereociliaで重要な働きをするcadherinタンパクをコードする遺伝子*Cdh23*に変異を持つことが示されている⁶⁾。

このマウスの聴力を、4, 8, 16kHzで聴性脳幹反応(auditory brain stem response, ABR)を用いて計測したところ、2カ月齢では軽度～中等度の難聴であったが、8

カ月齢では聾となっていた。蝸牛の組織学的検討では、2カ月齢では有毛細胞およびラセン神経節細胞はほぼ正常か軽度の変性にとどまっていたのに対し、8カ月齢では有毛細胞、ラセン神経節細胞ともに高度に変性していた(図1)。

このマウスの加齢に伴う蝸牛の遺伝子発現の変化についてDNAマイクロアレイを用いて評価したところ、2カ月齢に比べて8カ月齢では2,224の遺伝子が発現低下し、1,928の遺伝子の発現が亢進していた。特にミトコンドリア機能やエネルギー代謝に関与する遺伝子の発現低下が顕著であった。例えばミトコンドリア機能に関するカテゴリーでは、mitochondrion, mitochondrial inner membrane, mitochondrial electron transport chain, oxidative phosphorylation, respiratory chain complex I, IV, Vなど15のカテゴリーで遺伝子発現が低下しており、このうち9つのカテゴリーがミトコンドリア呼吸鎖に関与するカテゴリーに属していた。またこのカテゴリー全体では851ある遺伝子のうち、360の遺伝子が発現低下していた。呼吸鎖複合体I～Vを構成する遺伝子の中では31の遺伝子の発現が低下しており、このうち各呼吸鎖複合体から一つ遺伝子(*Ndufa1*, *Sdhc*, *Uqcrb*, *Cox7a1*, *Atp5k*)を選んで定量的Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction(RT-PCR)を行ったところ、DNAマイクロアレイの結果と同様に、その発現低下が確認された。このほか、energy metabolismに関するカテゴリーでは101の遺伝子中35の遺伝子が、ATP(adenosine triphosphate) biosynthesis processに関するカテ