

201024261A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ステロイド依存性感音難聴の新しい診断
方法および診断基準に関する検討

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井上 泰宏

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ステロイド依存性感音難聴の新しい診断
方法および診断基準に関する検討

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 平成 22 年度ステロイド依存性感音難聴の新しい診断方法および診断基準に関する 検討班班員名簿	1
II. 総括研究報告	5
	井上 泰宏 (慶應大)
III. 分担研究報告	
1. 東京医科歯科大学におけるステロイド依存性感音難聴症例	13
	喜多村 健 (東京医科歯科大)
2. ステロイド依存性難聴—岩手医科大学病院における長期経過観察例の検討—	16
	佐藤 宏昭 (岩手医大)
3. ステロイド依存性感音難聴の一例～病態についての一考察～	20
	福島 邦博 (岡山大)
4. 継続的または反復するステロイド投与が必要であった両側進行性感音難聴の 4 症例	22
	佐野 肇 (北里大)
5. 杏林大学におけるステロイド依存性感音難聴症例	25
	武井 泰彦 (杏林大)
6. 内視鏡を用いた鼓室内投与に関する研究	28
	神崎 晶 (慶應大)
7. ステロイド依存性感音難聴症例	30
	五島 史行 (慶應大)
8. ステロイド依存性感音難聴の新しい診断法および診断基準に関する研究	32
	山下 大介 (神戸大)
9. ステロイド依存症難聴例の画像評価に関する研究	36
	曾根 三千彦 (名古屋大)
10. ステロイド依存症感音難聴の二例～グリセロール陽性例について～	38
	中川 尚志 (福岡大)
11. 防衛医科大学校におけるステロイド依存症感音難聴症例	40
	松延 毅 (防衛医科大)
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	45

I .ステロイド依存性感音難聴の新しい診断方法
および診断基準に関する調査研究班
班員名簿

急性高度難聴に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	井上 泰宏	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	准教授
研究分担者	小川 郁	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	喜多村 健	東京医科歯科大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	神崎 晶	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	講師
	梅澤 明弘	国立成育医療研究センター	部長
	松延 毅	防衛医科大学医学部 耳鼻咽喉科	准教授
	武井 泰彦	杏林大学医学部 耳鼻咽喉科	准教授
	五島 史行	慶應大学医学部 耳鼻咽喉科	非常勤講師
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	佐野 肇	北里大学 耳鼻咽喉科	准教授
	中川 尚史	福岡大学医学部 耳鼻咽喉科	教授
	福島 邦博	岡山大学医学部 耳鼻咽喉科	講師
	山下 大介	神戸大学医学部 耳鼻咽喉科	助教
	曾根 三千彦	名古屋大学医学部 耳鼻咽喉科	准教授
事務局	福田 千尋	慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科	秘書
		〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地	
		TEL 03-5863-3827 FAX 03-3353-1211	
経理事務担当者	光永 明弘	慶應義塾大学医学部研究支援センター	職員
		〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地	
		TEL 03-5363-3879 FAX 03-5363-3610	
		e-mail ras-shinanomachi-kourou@adst.keio.ac.jp	

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括 研究報告書

ステロイド依存性感音難聴の新しい診断法および診断基準に関する研究

研究代表者 井上 泰宏 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科准教授

研究要旨

ステロイド依存性感音難聴は免疫異常に関連した両側進行性難聴と考えられており、一定量の副腎皮質ステロイドの投与を持続的に行わないと聴力を維持することができず、高度から重度の難聴を生じる疾患である。我が国においては、すでにステロイド依存性感音難聴の診断基準が存在するものの、実際に副腎皮質ステロイドを長期投与することで診断することになっているため、担当医が本疾患を念頭において診療を行わないと診断がつかないという欠点がある。また、本疾患によって難聴が進行するとコミュニケーションがとれなくなり、補聴器や人工内耳による補聴を検討しなくてはならなくなるため、社会的・経済的インパクトは非常に大きい。本研究ではステロイド依存性感音難聴の病態を明らかにして、より分かりやすい新たな診断基準を作成し、学会や論文を通じて国内外に提唱することを目的としている。さらに疫学・臨床研究指針にのっとり、既に本疾患と診断されている症例および、その疑い例から血液を採取して、現在、欧米で広く使用されているものの、我が国には導入されていない診断キットを用いて検査を行い、その有用性を検討するとともに、特徴的な因子（白血球数や炎症反応、抗核抗体や免疫グロブリンおよび炎症性サイトカインなど）を検索して、本疾患の診断・治療のための新しい客観的な検査法を確立したいと考えている。

研究分担者

小川 郁・慶應義塾大学医学部教授
喜多村 健・東京医科歯科大学医学部教授
佐藤宏昭・岩手医科大学医学部教授
中川尚志・福岡大学医学部教授
梅澤明弘・成育医療研究センター部長
曾根三千彦・名古屋大学医学部准教授
佐野 肇・北里大学医学部准教授
武井泰彦・杏林大学医学部准教授
福島邦博・岡山大学医学部講師
神崎 晶・慶應義塾大学医学部講師
松延 毅・防衛医科大学医学部講師
五島史行・慶應義塾大学医学部非常勤講師
山下大介・神戸大学医学部助教

A. 研究目的

ステロイド依存性感音難聴の診断は、治療を兼ねて副腎皮質ステロイドを投与し、聴力改善の有無を調べることで行われている。この方法では副腎皮質ステロイドの長期投与を伴うため、副作用が出現するリスクが高く、診断が確定するまでに時間を要する。また、その疾患概念が必ずしも明確でないために、臨床の現場では混乱が生じている。そのような理由から、本疾患に対する新しい診断基準が必要と考えられる。本研究では研究代表者および研究分担者の施設で、すでにステロイド依存性感音難聴と診断されている症例の臨床像を比較検討することで、本疾患の実態を

明らかにし、新たな分かりやすい診断基準を作成することを第一の目的にしている。

一方、海外では我が国のような診断基準が確立されていないにもかかわらず、本疾患の研究の第一人者であるサンディエゴ大学のHarris教授が開発した検査キット (Otblot®) が診断に有用であると考えられており、広く使用されている。しかしながら、我が国内では本キットに対して保険認可がされていないため、臨床的には使用されていない。本研究では、このキットが我が国の症例においても有用であるかを検討するとともに、症例から採取した血液データを分析して、Otblot® 以外の検査を用いた客観的な診断法を開発したいと考えている。

B. 研究方法

本研究期間中、研究会議を2回開催した他、メール会議などを行って、各施設で「ステロイド依存性感音難聴」もしくは「疑い例」と診断した症例の臨床像を比較検討した。

また、これらの症例に対して血液検査を行い、白血球数や炎症反応、抗核抗体の有無や免疫グロブリン、炎症性サイトカイン (IL17 など) 等について検討を行った。さらに血清の一部を用いて、Otblot® による検査を行い、その有用性について検討した。ステロイド依存性感音難聴と診断されている症例の多くは、既に副腎皮質ステロイドが投与されており、血液データが修飾されている可能性が高いことが予想される。しかしながら、副腎皮質ステロイドが投与されている途中でも体調の変化によって聴力低下を認める症例が存在することから、聴力低下が生じた前後において採血を行うことで、その特徴を検討できる可能性があると考えられる。したがって今回の研

究では副腎皮質ステロイドの投与の有無にかかわらず、まずは経過観察中のすべての症例を対象に採血を行い、さらに聴力が変化するごとに検体を採取して、その変化を検討することとした。一方、副腎皮質ステロイド未投与で、確定診断のついていない変動性感音難聴症例も、将来的にステロイド依存性感音難聴と診断される可能性があることから、「疑い例」に加えて検討した。

(倫理面での配慮)

血液検体の取り扱いに関しては臨床研究の指針に則って、書面を用いて十分な説明と同意をとることとし、検体は匿名化して処理をした。慶應義塾大学では平成22年9月28日に倫理委員会の承認を得て、検査を行っている。一部を除き、研究分担者の施設においても、すでに倫理委員会の承認が得られ、検査が行われている。

C. 研究結果

1. 疾患概念の確立と診断基準案の作成

平成22年10月9日に第1回研究会議を開催し、それぞれの施設において「ステロイド依存性感音難聴」もしくは「疑い例」と診断し、治療を行っている症例の資料を持ち寄って検討を行った。その結果、研究分担者の施設間においても本疾患の概念に微妙に違いがあることが判明したことから、これらの症例を、その病態をもとに整理、分類した。さらに平成23年2月6日の第2回研究会議の際に、その内容を修正し、表1のような分類を作成した。

今後は、従来の診断基準に、この新たな分類表を「参考事項」として付記することを学会、研究会などで提唱していきたいと考えている。

表1：ステロイド依存性感音難聴の分類

内耳型	<p>1) 内耳に対する免疫異常 (真のステロイド依存性感音難聴)</p> <p>2) ステロイドが有効な感音難聴</p> <p>a. 低音障害型感音難聴の一部</p> <p>b. メニエール病の一部</p> <p>c. 遺伝性難聴の一部 など</p>
全身型	<p>1) 自己免疫異常に関連する難聴 (難聴の機序が自己免疫ではない可能性のあるものを含む)</p> <p>a. 大動脈炎症候群</p> <p>b. SLE</p> <p>c. Cogan 症候群</p> <p>d. 抗リン脂質抗体症候群</p> <p>e. 多発性軟骨膜炎 など</p> <p>2) 肉芽腫性疾患に伴う難聴</p> <p>a. ANCA 関連疾患</p> <p>b. 潰瘍性大腸炎</p> <p>c. クロウン病 など</p> <p>3) 遺伝性疾患に伴う難聴 前庭水管拡大症、CINCA 症候群 など</p> <p>4) その他 梅毒、多発性硬化症、SAPHO 症候群 など</p>

2. 採血の結果について

本報告書を記載する時点で、計41例の対象に対して49回採血を行った(8例に対して聴力悪化時と改善時の2回の採血が可能であった)。検査項目は、白血球数、赤血球数、血小板数、好酸球数、白血球像、赤血球形態、フィブリノーゲン、IgG、IgM、IgA、抗核抗体、高感度CRP、MMP-3、MPO-ANCA、PR3-ANCA、補体価、および各種サイトカインとした。これらのうち、41例49検体中

で明らかな異常値を示した項目と、その検体数は以下の通りである。

- 1) 白血球数高値：8件(16%)
- 2) 白血球数低値：2件(4%)
- 3) 白血球左方移動：16件(33%)
- 4) フィブリノーゲン増加：7件(14%)
- 5) 好酸球数減少：26件(53%)
- 6) MMP-3高値：17件(35%)
- 7) 補体高値：14件(29%)
- 8) IgG高値：3件(6%)
- 9) IgG低値：6件(12%)
- 10) IgM高値：4件(8%)
- 11) IgM低値：3件(6%)
- 12) IgA高値：2件(4%)
- 13) Pro-ANCA高値：2件(4%)
- 14) CRP高値：2件(4%)

なお、聴力悪化時と改善時の2回採血が行えた8症例のうち、副腎皮質ステロイド投与後に白血球数が減少したものが5例、好酸球数が減少したものの、MMP-3が減少したものがそれぞれ4例あった。

血清中のサイトカインは、Bio-Plex suspension array systemを用いIL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1(MCAF), MIP-1 β , TNF- α を測定した。その結果、IL-2, GM-CFSに関しては、内耳型の1例を除いて測定限界値以下であり、他の検査項目についても一定の傾向は認められなかった。しかしながら、聴力悪化時と改善時の2回の採血が可能であった症例においては、IL-7, IL-17, TNF- α が聴力改善時に明らかに低下していた。また大動脈炎に伴う「全身型」の症例で、副腎皮質ステロイドを内服中の症例と内服していない症例を比較すると、内服していない症例でIL-6, IL-10

が有意に高値を示した。

Otoblot®による検討では、49 検体中 20 検体 (41%) で 70kD に一致するバンドが認められた (陽性)。これらの内訳は内耳型 14 検体、全身型 6 検体であったが副腎皮質ステロイド内服中の症例でも陽性例が認められた。また、聴力悪化時と改善時の 2 回採血が行えた症例のうち、聴力悪化時には陽性であった (バンドが認められた) ものが、聴力改善時に陰性になった (バンドが消失した) 症例が 1 例認められた。

D. 考察

1. 疾患概念の確立と診断基準案の作成

以前から、「ステロイド依存性感音難聴」は、難聴以外に全身的な症状を持たない「内耳型」と、難聴以外の症状を持つ「全身型」があると考えられており、「全身型」には、大動脈炎症候群 (高安病) や SLE などに伴う難聴があるとされてきたが、本研究を通じて、「内耳型」には、内耳に対する免疫異常が生じているために難聴が生じ、副腎皮質ステロイドの投与によって聴力が改善、維持できるもののほかに、繰り返し悪化する聴力が副腎皮質ステロイドの投与によって改善するものの、必ずしも副腎皮質ステロイドの持続投与を必要としないもの (仮称: ステロイド反応性難聴) も「ステロイド依存性感音難聴」として扱われていることが明らかになった。なお、これらにはメニエール病や低音障害型感音難聴、DFNA16 といった遺伝性難聴などが含まれていた。

一方、「全身型」においても、1) 全身的な症状は自己免疫異常による可能性が高いものの、難聴の発症機序は必ずしも自己免疫異常によるものではないと考えられるもの (仮

称: 自己免疫疾患関連難聴) や、2) 原疾患に ANCA 関連疾患や潰瘍性大腸炎、クローン病などがあり、ステロイドの投与によって難聴の悪化・改善を繰り返すもの (仮称: 肉芽腫性疾患関連難聴)、3) 前庭水管拡大症や CINCA 症候群などの遺伝性疾患に伴って生じる難聴のようなものといった、種々の病態がステロイド依存性感音難聴として扱われている可能性があると考えられた。

以上の結果から、本研究期間では暫定的に前述の表に示したような疾患を「ステロイド依存性感音難聴」として考えることとした。このような分類を行うことによって、疾患概念をより明確にすることができるようになるため、その後の治療方針が考えやすくなり、無駄な副腎皮質ステロイドの長期投与を防げる可能性があると考えられる。

2. 採血の結果について

今回採血を施行した 41 例を今回暫定的に定めた診断基準で分類すると、「内耳型確実例」が 11 例、「内耳型疑い例」が 21 例、「全身型確実例」が 5 例、「全身型疑い例」が 4 例であった。

Otoblot®では 49 検体中 20 検体 (41%) に陽性所見が認められたが、内耳型の確実例 11 例中における陽性例は 2 例のみであったことから、Otoblot®は必ずしも有効な診断キットであるとは言えないのではないかと考えられた。しかしながら、聴力悪化時に陽性だった症例が副腎皮質ステロイドの内服量を増量して聴力が改善した時点で陰性になったことから、今後も、さらに症例を増やし、今回新たに分類した病態ごとに分けて、詳細に検討していく必要があると考えられた。

一方、他の検査項目では、約半数の症例で好酸球数が減少していたとともに、MMP-3 の

上昇が 35%の症例で認められた。MMP-3 は線維芽細胞や滑膜細胞、軟骨細胞から分泌される蛋白分解酵素で関節リウマチの活動性や関節病変の進行の指標として用いられているほか、SLE の症例でも高値を示すとされている。他方、副腎皮質ステロイドの投与によっても、好酸球数が減少するとともに、MMP-3 値が上昇することが報告されている。ただし今回の症例では、好酸球低値を示した 26 検体中 13 検体、MMP-3 高値を示した 17 検体中 5 検体で副腎皮質ステロイドが投与されていなかったこと、聴力悪化時と改善時の 2 回採血が行えた症例で、副腎皮質ステロイドの投与後に白血球数、および MMP-3 値の減少を示したものがあったことから、関節リウマチと同様に、ステロイド依存性感音難聴においても病変の増悪に MMP-3 が関与している可能性があると考えられた。

血清中サイトカインの検討では、全ての症例に共通するような特徴的な所見は認められなかったが、聴力変化に伴って、IL-6、IL-7、IL-8、IL-17、TNF- α といった、自己免疫疾患に関与すると考えられている因子に変化が認められた症例が多数あった。したがって、さらに多くの症例について検体を採取し、それぞれの病態を分類整理したうえで、これらの因子が客観的な診断法として応用できるか否かについて、さらに検討する必要があると考えられた。

従来の「ステロイド依存性感音難聴」の診断基準には、具体的な病態が明らかではないこと、副腎皮質ステロイドに対する聴力の変化を観察しなければならず、診断が確定するまで時間がかかること、などの問題があった。実際、本班研究の班会議においても、その疾患概念は研究者によって微妙に異なっていた。

さらに本疾患は、海外の文献においても、autoimmune inner ear disease もしくは autoimmune sensorineural hearing loss、steroid-responsive sudden sensorineural hearing loss といった様々な名称で報告されており、副腎皮質ステロイドの投与によって悪化した聴力が改善、維持できる疾患と、自己免疫異常によると考えられる疾患に伴って生じた難聴とが混同して論じられている。

一方、本疾患の治療に用いられる副腎皮質ステロイドには、副腎皮質機能低下、骨粗鬆症、骨髄炎、骨頭無菌性壊死、ミオパチー、緑内障、白内障、血栓、偽アルドステロン症、糖尿病、消化管潰瘍などといった重篤な副作用があることから、漫然と投与されるべき薬剤ではない。本疾患の診断基準を明確にして、疾患概念を確立することは、本疾患が疑われる症例に対する副腎皮質ステロイド持続投与の適応をより厳密にし、不必要な副作用を回避できるという点からも重要であると考えられる。特に、内耳型の症例に対しては、副腎皮質ステロイドを内服させる代わりに鼓室内に投与することで、全身投与によって生じる副作用を軽減しながら聴力を維持できる可能性があることから、正確な病態の分類を確立するとともに、今後は、その治療法の確立についても検討していきたいと考えている。

E. 結論

1. 国内外において疾患概念が確立していないステロイド依存性感音難聴の新たな分類を行い、暫定的な診断基準を作成した。
2. 既にステロイド依存性感音難聴、もしくは、疑い例と診断されている症例に対して血液検査を行い、客観的な診断法について検討した。その結果、Oto blot[®]で陽性を示

した症例は49検体中20検体(41%)であった。

3. Otoblot®以外の方法による血液検査では、好酸球数、MMP-3、IL-6、IL-7、IL-8、IL-17、TNF- α など、いくつかの項目で特徴的な所見が認められた。

F. 研究発表

1. Oishi N, Inoue Y, et al. Long-term prognosis of low-frequency hearing loss and predictive factors for the 10-year outcome, Otolaryngol HeadNeck Surgery 142; 565-569, 2010.
2. 福田宏治、佐藤尚徳、佐藤宏昭、他：小脳梗塞による急性感音難聴2例に対するステロイド治療。耳喉頭頸 82(9):585-590, 2010
3. 佐藤宏昭：急性低音障害型感音難聴をめぐる諸問題 AudiologyJapan 53(4):241-250, 2010
4. Hajime Sano, Takahiro Kamijo, et al. Edaravone, a free radical scavenger, in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. AurisNasus Larynx 37:42-46,2010
5. 小野雄一、佐野 肇、岡本牧人、他：特発性両側性感音難聴の検討ー進行様式の差による検討ー。Audiology Japan 53:142-149, 2010
6. 上條貴裕、佐野 肇、岡本牧人、他：長期観察した特発性両側性感音難聴の検討。Audiology Japan 53:158-163, 2010
7. Ito T, Noguchi Y, Yashima T, Ohno K, Kitamura K: Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan. J Med

Dent Sci, 57, 1-10, 2010.

8. Sone M, Naganawa S, et al. Changes in endolymphatic hydrops in a patient with Meniere's disease observed using magnetic resonance imaging AurisNasus Larynx. 2010 37;220-222.
9. Nakashima T, Sone M, et al. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Ménière's disease. Acta Otolaryngol 2010;130:338-43.
10. Hayashi K, Goto F, Ogawa K, et al. A novel model for prognosis of Meniere's disease using oxidative stress susceptibility of lymphoblastoid cell lines. Biosci Trends. 2010 Apr;4(2):72-8.

G. 知的所有権の取得状態

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

Ⅲ. 分担研究報告

東京医科歯科大学におけるステロイド依存性感音難聴症例

分担研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：高橋 正時（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

ステロイド依存性感音難聴は原因不明の疾患であるが重度難聴に進行する例もあり、原因の解明、よりの確な診断基準、治療法の確立などが必要である。本研究では当施設での3症例の臨床所見を検討した。全例が女性であり、2例は全身型、1例は局所型であった。聴覚症状は、2例が突発難聴として発症していた。単一施設での症例数は必ずしも多くはなく、全国レベルでの症例の収集と臨床所見の検討が必要と考えられた。

研究目的

ステロイド依存性感音難聴は、自己免疫的機序が想定されるものの、いまだ原因不明の変動性感音難聴である。高安病などの自己免疫性疾患に合併する全身型と、聴覚症状を主症状とする局所型に分類されるが、文献上の報告例は必ずしも多くはない¹⁾。症例の中には両重度難聴に進行する症例もあることから、原因の解明、よりの確な診断基準、治療法の確立などが必要と考えられる。

研究方法

過去5年間に東京医科歯科大学耳鼻咽喉科を受診し、現在も外来通院中のステロイド依存性感音難聴3例を対象として、臨床所見を検討した。

症例呈示

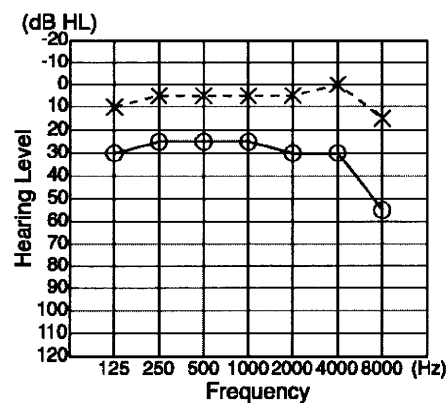
症例1：発症時36歳、女性

既往歴：甲状腺機能亢進症

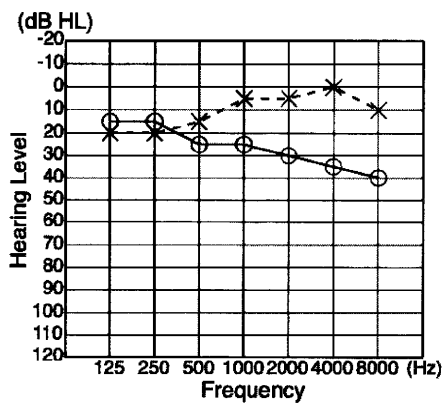
現病歴と経過：2006年6月、突然の右耳閉塞感で前医受診し、右軽度感音難聴（図1）を認めた。プレドニゾロン（PSL）にて治療したが、1週間後より感音難聴が再発したため、7月に当科を紹介受診した。右高音障害型感音難聴（図2）を認め、ベタメタゾンの10日間漸減療法にて治療した。しかし、1週間

後に右難聴が出現し、ステロイド依存性感音難聴の診断にて、PSL30mgより漸減し、8月からは10mgで維持した。その後、柴苓湯を併用し、PSLを1mgずつ減量していった。2007年5月よりPSL2mgに減量したところ、2週間後に右難聴が再発し、1週間5mgに増量した。その後PSLを2mgに維持しえたが、2008年6月に妊娠を機にPSLを中止した。しかし、2008年12月に両難聴を認めたため、PSL30mgより開始し、その後少しずつ漸減し、2009年8月に中止とした。現在までに難聴の再発は認められない。経過中、ACTH、コルチゾル値の異常は認められなかった。

（図1）



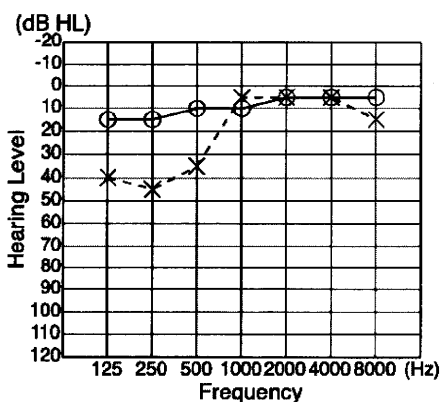
（図2）



症例2：発症時16歳、女性

現病歴と経過：16歳より高安病と診断され、PSL17.5mgにて維持されていた。高安病と診断される直前に両耳閉塞感がときどき認められたが、PSL服用後より消失していた。2007年10月にPSL15mgに減量した直後から左難聴、耳閉塞感、めまいが出現し、2007年11月に当科を初診となった。PSL17.5mgに増量後は、左難聴は治癒した。高安病は当院循環器内科にて経過観察がなされ、2009年4月にPSL13mgまで減量しえた。2010年4月に左難聴、耳閉塞感が出現し、左低音障害型感音難聴(図3)を認めたが、PSL増量せず2日で治癒した。

(図3)



症例3：59歳、女性

現病歴と経過：2008年5月、両難聴のため前医を受診した。両混合難聴を認め、両鼓膜切開、副腎皮質ステロイド剤含有薬剤投与にて軽快した。7月に両難聴が再発し、PSL投与

にて軽快した。その後、PSLに反応する難聴を繰り返したが、眼圧の上昇指摘後はPSLを中止していた。2009年1月に当科を紹介受診し、ステロイド依存性感音難聴の診断にて、眼科併診にてPLS30mgより再開した。その後は、両難聴の変動を認めたが、2009年10月からはPSL6mgに減量し、現在右聴力は年齢相応、左は軽度難聴を維持している。ホルモン検査ではコルチゾルは正常であったがACTHの低下を認め、2010年12月に左緑内障と診断された。

考察

現在も通院中のステロイド依存性感音難聴症例は3例と少なかったが、全例が女性であり、多くの自己免疫性疾患が女性に多いことと一致した結果であった。症例1は既往歴に甲状腺機能亢進症が認められ、甲状腺機能亢進症に難聴の合併は少ないものの全身型である可能性は否定できないと考えられた。一方、症例2は全身型、症例3は局所型と考えられた。聴覚症状の発症様式は、症例1、2は突発難聴で初発していた。従って、本疾患の診断には耳鼻咽喉科医が本疾患を念頭に置くこと、突発性難聴例の長期経過観察は重要¹⁾と考えられた。本疾患の治療については、PSL長期投与にあたり必要十分なインフォームドコンセントが必要である。合併症については、もともと素因のみられた症例3に緑内障が発症したが、適宜眼科的診察を行う必要がある。

結論

ステロイド依存性感音難聴の症例数は単一施設では必ずしも多くなく、全国レベルでの症例収集が、本疾患の病態解明と治療方針の決定などに重要と考えられた。

参考文献

1. 神崎 仁、神崎 晶：ステロイド依存

性感音難聴、小川 郁 編 よくわかる聴
覚障害 難聴と耳鳴のすべて、永井書店、
大阪、2010、pp181-189.

研究発表
なし

健康危険情報
なし

知的財産権の出願・登録状況
なし

ステロイド依存性難聴－岩手医科大学病院における長期経過観察例の検討－

分担研究者：佐藤宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科 教授）

共同研究者：福田宏治（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科で治療したステロイド依存性難聴 2 例の聴力の長期経過観察を行ったので報告する。症例 1 は 57 歳の女性。症例 2 は既往歴に大動脈炎症候群を有する 15 歳の女性。2 症例とも、当初は一側の突発性難聴と診断されてステロイド加療で改善していたが、徐々に悪化。経過中に対側の難聴も出現し、ステロイド投与による治療を繰り返し、聴力の改善、悪化を繰り返したためステロイド依存性難聴と診断された。現在、2 症例とも徐々に聴力は低下してきており、ステロイドは減量しているが投与を中断できない状態である。

研究目的

今回の報告は、当科で経験したステロイド依存性難聴症例の診断までの経過と、その後の長期にわたる聴力検査の結果をまとめることを目的とした。

研究方法

岩手医科大学耳鼻咽喉科外来で加療中のステロイド依存性難聴 2 症例を検討対象とした。純音聴力検査の結果を平均聴力（5 周波数）経過の変動と、ステロイド投与量との関係、および副作用の有無について検討した。ステロイドの投与量はヒドロコルチゾン換算とした。

研究結果

症例 1：57 歳 女性。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：H15 年近医で左突発性難聴と診断され治療。その後左難聴は徐々に

進行しほとんど自覚的に聞こえなくなった。H18 年 3 月某大学病院にて右突発性難聴で治療し、自覚的に改善。以後、岩手県内の県立病院耳鼻科で内服（メチコバル、ATP）治療と聴力の経過観察がされていたが、閉診となり放置していた。徐々に右耳難聴が進行し、補聴器装用を希望し、H18 年 12 月 19 日に当科を受診した。**聴力と治療経過**：初診時の聴力検査で、5 周波平均右 55dB、左 107dB の感音難聴を認めた。H19 年 1 月 23 日に、リンデロン 4mg より 4 日ごと 1mg 漸減治療を開始し、H19 年 2 月 6 日の、聴力検査では 5 周波平均右 45dB、左 95dB と改善を認めた。経過よりステロイド依存性難聴と診断された。以後ステロイド投与を継続し経過観察中である。徐々に聴力は悪化している。ステロイドは減量し、現在プレドニゾロン 10mg の維持量であるが投与を中断できない（表 1）。

表1) 症例1の聴力経過(5周波平均)とステロイド量

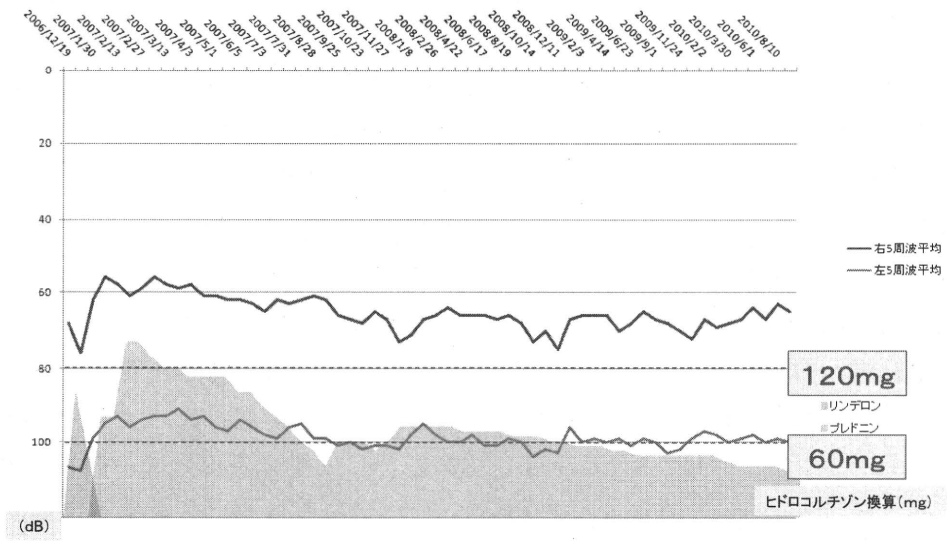
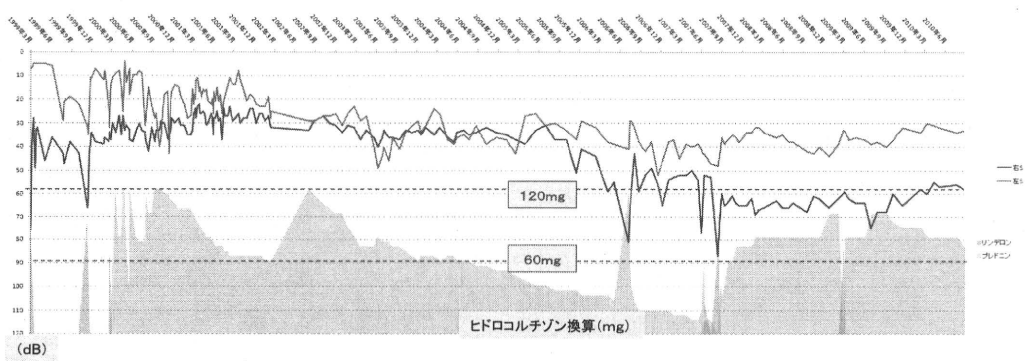


表2) 症例2の聴力経過(5周波平均)とステロイド量



症例 2 : 15 歳 女性。

既往歴 : 大動脈炎症候群

経過 : H11 年 3 月 19 日に右難聴、右耳鳴を訴えて当科を受診した。右感音難聴 (5 周波平均右 76 dB)、を認め、右突発性難聴としてリンデロン 4mg より 4 日ごと 1 mg 漸減し右聴力は改善 (5 周波平均右 28 dB) した。H11 年 12 月 2 日に一週間前より両耳の難聴があると訴え受診。めまい症状はない。

検査 : 聴器 MRI は異常所見なし。冷温交互温度眼振検査は正常。

聴力と治療経過 : H11 年 12 月 2 日の聴力検査で、両側感音難聴 (5 周波平均右 66 dB、左 32 dB) を認め、両側急性感音難聴としてリンデロン 4mg より 4 日ごと 1 mg 漸減加療し両耳聴力は改善 (5 周波平均右 34 dB、左 11 dB) した。H12 年 3 月 8 日に 2 日前より左耳の難聴、耳鳴があると訴え受診。聴力検査で左側の感音難聴 (5 周波平均左 32 dB) を認め、左側の急性感音難聴としてリンデロン 3mg より 3 日ごと 1mg 漸減加療し左耳聴力は改善 (5 周波平均左 11 dB) した。経過よりステロイド依存性難聴と診断された。聴力検査で徐々に難聴は進行している。ステロイドは減量して、現在プレドニゾロンは 20mg で維持しているが投与を中断できない (表 2)。

副作用 : moon face, acne, central obesity を認めている。

考察

ステロイド依存性難聴は、30~40 歳代の女性に多く発症するといわれ、難聴は急性に発症し、一側が高度の難聴を認め、

他側の難聴が悪化し来院することが多いとされている¹⁾。当科の症例は 15 歳の若年例と 54 歳のやや高齢の発症であった。

ステロイド依存性難聴には自己免疫に関係するものと、自己免疫と関係なく難聴のみがステロイドに依存する例があり¹⁾、当科の例も症例 2 が前者であり、症例 1 が後者であると考えられた。現在全身疾患を背景に持つ疾患の中でステロイド依存性難聴は大動脈炎症候群に合併した感音難聴のみである¹⁾。大動脈炎症候群の血管障害は、血管壁の Fc レセプターを介し、免疫複合体が血管壁に付着し、血管壁の障害を引き起こすと考えられている²⁾。大動脈炎症候群の難聴の発生機序は内耳動脈における血管炎による局所の循環不全が考えられているが、これを証明することは困難で詳細は不明である³⁾。症例 2 は温度眼振検査で CP はなく、前庭機能障害が認められなかったため、迷路動脈よりさらに分岐した固有蝸牛動脈の血管炎によって難聴が起きていると推測された。

ステロイド依存性難聴の治療については、プレドニゾロン 40mg より 4~5 日ごとに 15mg 位まで漸減し、それ以降の漸減は 4 ヶ月に 1mg の割合で減量し、投与中に聴力が悪化した場合は 50% の増量をおこなうことが推奨されている¹⁾。また紫苓湯の併用でステロイド投与量の減量に有用という意見もある⁴⁾。当科の症例ではこれ以上のステロイドの減量は困難と考えられ、今後紫苓湯の併用も考慮すべきと考えられた。大動脈炎症候群の感音難聴で、ステロイドに反応せず、両側高度難聴となり人工内耳手術を

おこなった症例の報告⁵⁾もあり、今後も
嚴重に経過観察の必要があると考えられ
た。

知的財産権の出願・登録状況
なし

結論

現在ステロイド依存性難聴と診断され
るまで或る程度の経過観察期間が必要で
あり、ステロイド依存性難聴はステロイド
により聴力をある程度維持しているが、
聴力も徐々に増悪する疾患でありステロ
イド投与を中断することができず長期の
投与が必要である。今後、ステロイドの
他の治療の検討も必要と考えられた。

参考文献

- 1) 神崎 仁：突発性難聴とステロイド
依存性難聴. JOHNS15, 319-322, 1999
- 2) 松田秀樹, 他：変動する感音性難聴
を伴った大動脈炎症候群の一例.
Audiology Japan37, 565-567, 1994
- 3) 寺岡正人, 他：難聴を契機に診断に
至った大動脈炎症候群. 耳鼻臨床 96,
859 - 864, 2003
- 4) 土橋信明, 他：ステロイド依存性難
聴における紫苓湯の併用効果. 臨床
耳科 16, 48-52, 1989
- 5) 青木光広, 他：高安動脈炎症例に対
する人工内耳手術. 耳鼻臨床 99, 275
- 278, 2006

研究危険情報

なし

研究発表

なし