

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～

分担研究者：福島邦博（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科）

研究要旨

17歳で発見されたステロイド依存性感音難聴の一例について報告する。ステロイド投与がしばしば有効な変動する感音難聴に、頭部MRIで同定された無症候性多発性脳梗塞を呈する症例であり、循環障害が根底に存在する可能性が考えられた。こうした症例についての検討を重ねて、ステロイド依存性感音難聴の病態について検討したい。

研究目的

いわゆるステロイド依存性感音難聴 (steroid-dependent sensorineural hearing loss) の病態については未だに不明な点が多い。自己免疫難聴 (Autoimmune hearing loss) は、その中心的な病態の一つと考えられているが、この概念についてはまだ整理が必要な段階である。全身性の自己免疫疾患 (RA SLE 多発性血管炎など) は15～30%の患者に認められると言われ。病態には、I型アレルギーの関与 (メニエール病合併患者が減感作療法で改善すること)、内耳特異的抗原に対する抗体産生、免疫複合体の産生、血管炎に続発する二次的な変化などの病態が考えられているが、現実にはその詳細な病態は不明である。今回は、血流障害に伴うステロイド依存性感音難聴と考えられる一例について検討したので、報告する。

研究方法

1. 症例

17歳男性 変動する感音難聴を主訴に、近医より紹介の上当院受診となる。

既往歴・加増歴には特記すべきことは無く、また難聴ないしは自己免疫疾患の既往歴・家族歴はなかった。当院受診時には軽度の感音難聴を示すのみであった。

(図1) 前医からの情報では、聴力の変動を繰り返しており、特にステロイドを使用すると改善するものの、使用を中止すると聴力が悪化する所見を繰り返していたとのことであった。当院受診後、1ヶ月程度をかけながら緩やかにステロイドを減量し、現在は、軽度の難聴を残すのみで経過観察を行っている(図2)。補聴器の試用も行って見たが、本人は継続使用を希望せず、現在は、教室内での着座位置など環境調整のみを行っている。

2. 検査所見

末梢血液検査では、特に目立った所見は認めなかった。OTOBLTおよびその他の本研究班における血清学的検査については現在実施中である。

3. 画像

前医にて、側頭骨CT等を実施したが、前庭水管拡大症や、上半規管裂隙症候群

など、変動する感音難聴の原因と考えられる所見を認めなかった。頭部MRIでは、無症候性多発性脳梗塞巣が認められ、10代後半という年齢からは病的所見と考えられた。このため、この春休みを利用して神経内科入院の上、さらに精査を行う予定である。

研究結果

内耳型ステロイド依存性感音難聴と考えられる一例を報告した。無症候性多発性脳梗塞の存在からは、血流障害に由来する感音難聴の存在（自己免疫関連ステロイド依存性感音難聴）が推測されるが、現時点では詳細不明である。

結論

自己免疫性内耳炎の概念は、1979年にMcCabeが最初に急速進行性の特異的な感音難聴を報告したことに始まる。ステロイド投与によって聴力が速やかに改善し、かつ投与中止によって再燃・再増悪を繰り返すために、自己免疫性の病態が想定されており、「ステロイド依存性感音難聴」の病態を示す主要な疾患の一つと考えられている。自己免疫性内耳疾患と言う名称 (autoimmune inner ear disease: AIED) は、内耳への直接の病態の存在を示唆するが、直接的な病態だけでなく、典型的には大動脈炎症候群で見られる病態のように、主たる病態を血管炎として有し、これによる循環障害によって間接的に難聴が生じる場合もあるので、自己免疫関連難聴の用語の方が望ましいとも

考えられる。いずれにしても、「ステロイド依存性」がそのまま根本的に「自己免疫性」であるのか、「自己免疫関連」であるのか、さらにもっと他の病態に由来する難聴であるのかという概念の整理はまず行われるべきものであると考える。

今回の症例では、1) 前医からの報告ではステロイド依存性感音難聴と考えられる臨床経過を示し、2) 若年者の無症候性多発性脳梗塞の合併という循環障害合併症例を経験したので、この症例についての現状での血清学的検査による診断の可能性について検討した。本研究の進展による病態の確認が望ましいと言える。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

分担研究者：佐野 肇（北里大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：岡本牧人（北里大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：大橋健太郎（北里大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

今回感音難聴の治療のために継続的あるいは反復するステロイド投与を必要とした症例4例より血液サンプルを採取した。診断名はそれぞれ、ステロイド依存性感音難聴、特発性難聴、Cogan症候群、大動脈炎症候群であった。それぞれの症例の経過および採血時の状況について報告した。

研究目的

感音難聴の治療には広くステロイドが使用されるが、聴力悪化が反復しステロイドを頻繁に使用する必要がある症例やステロイドを継続的に使用する必要がある症例などを経験する。また、そうした症例では他の全身症状を併発して膠原病と診断できる症例と、難聴だけが症状のため膠原病とは確定診断ができない症例が存在する。今回感音難聴の治療のために耳鼻咽喉科にてステロイドを継続的または頻回に投与する必要があった症例4例についてその経過、特徴を調査することにした。

研究方法

各症例の診療記録を調査した。定期的な外来受診の際にインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。

本研究はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に準拠し北里大学・病院B倫理委員会にて承認された。

症例1 61歳女性。診断：ステロイド依

存性難聴

2001年に当科を初診した。1995年より前医で難聴の治療を受けていて当科に転院になった。1995年1月前医初診時の平均聴力は右39dB（250から4000Hzの5周波数平均聴力、以下同様）、左16dBであった。以後両側の悪化を繰り返しながら進行したため、転院時プレドニゾロン（PSL）が継続投与されていた（2.5mg隔日）。

2001年2月に当科に転院した時の聴力は右48dB、左64dBの高音障害性感音難聴であった。その後左1000Hzの聴力を中心に変動が認められPSL量の増減があったが、安定時右約45dB、左約55dB程度で経過していた。一時PSLの継続投与を中断し、聴力悪化時にPSL10～30mgから漸減する内服をするようにしたこともあったが、悪化の頻度が多くなったためPSL2.5～3mgの維持投与を再開した。維持投与後も聴力悪化を年に数回繰り返してPSLを増量したが、その頻度は2009年に1回、2010年に2回に減少していた。聴力ではやはり左1000Hzの変動があり、全体とし

ては高音部より障害が進んでいる。採血は2011年1月17日に行った。前年12月に左聴力悪化があり12月11日から16日までPSL20mgより漸減し17日以後3mgで維持していた。採血時(2011年1月)聴力は57dB、左73dBであり、過去一年の安定期の聴力に相当していた。

症例2 49歳女性。診断：特発性難聴

2000年1月、5年前からの両側難聴を訴えて初診した。右平均聴力35dB、左52dBであった。一か月の間変化なくその後受診が途切れていたが、1年4か月後再診した際に左聴力が85dBまで悪化していた。左側の聴力悪化を本人ははっきり自覚しておらず緩徐に進んだものと推測された。その後定期的に通院し聴力はほぼ安定していたが、3年後の2004年3月に右の聴力悪化(36→52dB)を認めベタメタゾン4mgからの漸減投与を行い回復した。その後右の聴力悪化に対し同様の治療を繰り返している(2004年9月、2006年1、6、7月、2007年1月、2008年8月、2009年2、4、7、9、11月、2010年2、9月)。治療により聴力は改善する傾向を示すが、必ずしも速やかに反応する場合ばかりではなかった。また徐々に聴力の悪化傾向が認められている。採血時(2011年1月)はおおむね安定期の聴力で右約45dB、左約85dBで薬の内服はしていなかった。

症例3 46歳女性。診断：Cogan症候群。

2006年3月に約3ヶ月間の関節痛、発熱に続き難聴が出現し初診した。初診時軽い結膜炎も認めた。WBC高値、Hb低値、血小板数高値、血沈亢進、CRP陽性で膠原

病が疑われたが、ANA、p-ANCA、RFなどの自己抗体検査はいずれも陰性であった。TPLA、PRPも陰性であった。症状の経過よりCogan症候群が疑われた。当初内科でステロイド投与がされており、結膜炎、関節炎、発熱などの症状が時に出現していたが2008年以降難聴が主たる症状になりPSLは耳鼻科で投与することになった。以後、内科ではメソトレキセートを6~8mg/週で投与しながら耳鼻科にてPSLを投与している。

聴力は初診時右31dB、左31dBの高音漸傾型であった。PSLの継続内服により聴力は8000Hzを除いて10dB程度で経過していたが、2007年12月左軽度の悪化、2008年10月左悪化、2009年6月、10月に右の悪化、2010年8月両側の悪化ありPSL増量により回復している。採血時(2011年2月)PSL16mg内服中で右に軽度の悪化傾向が認められていた。聴力は右31dB、左17dBであった。

症例4 41歳女性。診断：大動脈炎症候群

1986年内科にて大動脈炎症候群の診断。その後内科的には安定し症状は消失したが、感音難聴が変動するため耳鼻咽喉科にてPSL継続投与することになった。PSL10mg/日で維持していて、この5年間で聴力は安定している。採血時(2011年2月)の聴力は右91dB、左64dBであった。

考察と結論

症例1、2は他の全身症状の合併がなく変動、進行する感音難聴を呈していた。一方、症例3、4は当初全身症状があり

膠原病の診断がなされたが、ステロイドの継続投与により難聴のみが症状として変動している経過を呈していた。症例3、4のステロイド継続投与後の経過は症例1、2と類似していた。したがって難聴の初発時に全身症状の詳細な聴取をし、炎症反応や自己抗体の検査を行う必要性が示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

杏林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：武井 泰彦（杏林大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

当施設における症例（52歳女性）を提示した。当院内科にて再発性多発軟骨炎と診断された。耳介の発赤腫脹とごく軽度の関節炎を生じたが、気管支の症状は生じていない。年に数回、両耳の聴力低下が生じ、ステロイドの増量により軽快した。現在はステロイドの維持量を内服中である。本疾患は「ステロイドの投与に反応して増悪・軽快を繰り返す」という経過を示す疾患の総称であり、単一の疾患ではない。膠原病をはじめとする自己免疫疾患に合併することも多い。聴力の悪化を阻止するためにも、適切なステロイドの使用法（聴力悪化時の増量、維持）が認識されなければならない。

研究目的

ステロイド依存性感音難聴は小生数が少ない疾患であるため、多施設で症例検討を行い、よりの確な診断基準や治療法を確立する。

研究方法

杏林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症例を提示した。

症例呈示

症例1：発症時52歳、女性

既往歴：なし

現病歴と経過：2003年に左右の耳介が腫れたことがあるが、2週間で治癒した。2004年4月24日、歯磨きや食べ物を噛むときに左耳に響く感じが生じ、次第に左耳痛と腫脹感が増強したため、4月28日に当科を受診した。鼓膜所見、純音聴力検査で異常を認めなかった。以後痛みは軽減したが、6月3日朝より再度右耳閉感と音の響き、耳痛が生じ6月14日に当科を受診した。聴力検査でごく軽度の右感音難聴を認めたため、軽症の突発性難聴と診断し、プレドニン（30mgより漸減）等を処方した。6月28日より発熱（37.5度）、頭痛、右眼痛、めまい感、悪心があり、当院眼科を受診したが、異常を認めなかった。11

月18日より左耳鳴増強し当科を受診、左感音難聴（33.8 dB）を認めた。再度プレドニン（30mgより漸減）、イソバイド等を投与し、左聴力は徐々に改善した。12月13日右耳介が、12月末には左耳介が腫脹し、皮膚科にて丹毒を疑い、治療した。2005年1月11日夕方よりめまいが生じ、翌12日当科を受診、右向き定方向性眼振を認め、当科に入院し（1月12日より20日まで）治療した。退院後もふらつきが続いたが、眼振は認めなかった。10月7日より左耳鳴、全身倦怠、ふらつきが生じ、内服（プレドニン20mgより漸減、イソバイド等）を再開した。11月26日より右聴力悪化（33.8 dB）、耳閉塞感あり、プレドニンを再開（30mgより漸減）した。2006年1月11日、膠原病精査のため膠原病科を受診、再発性多発軟骨炎を疑われた。気管支にはCT上異常を認めなかった。膠原病内科にて、ステロイド内服を開始した。11月18日朝より回転性めまい（2回目）と右聴力低下あり、多摩南部地区病院に入院し、プレドニンを30mgより漸減内服した。2007年5月7日夕方より右聴力低下（7日：31 dB→8日：52 dB）したため、プレドニン30mgより漸減投与した。5月8日帰宅後さらに悪化したが、2～3日後に回復した。ふらつきを自覚した。6月9日に右聴力がさらに悪化したため（6月6

日：38.8 dB→6月9日：48.8 dB)、プレドニンを30mgに増量したところ、12日に右聴力は回復した。6月27日、30日、7月2日、5日に左耳聴力低下したが、いずれも3~4時間で回復した。10月11日にプレドニン15mgに減量したところ、10月19日より両側耳鳴、自声強調、耳閉が生じ、10月26日には右37.5 dBに悪化していた。プレドニン量15mgは変えず、MTXを2mg/週から4mg/週に増量し、12月4日には聴力改善(右23.8 dB、左43.8 dB)した。2008年1月末より右耳鳴増強、2月3日より右聴力低下、2月4日左聴力低下した(2月5日、右36.3 dB、左61.3 dB、めまいなし)。プレドニンを30mgに増量し、漸減した。3月4日には耳閉感、耳鳴は軽減し、右28.8 dB、左53.8 dBと軽快していた。以後、プレドニンを漸減しているが、聴力は悪化することなく安定している。2010年10月現在、プレドニン4mg/日を内服中である。11月16日の聴力は、右30.0 dB、左63.8 dBである。

考察

耳症状で発症した、再発性多発軟骨炎の症例である。再発性多発軟骨炎は耳以外にも関節、気管支、眼にも症状を呈するが、本症例は他の症状は無いかごく軽微で、耳症状が主体であった。両耳罹患であり耳痛と音の響きで発症し、軽度の感音難聴を示した。以後ステロイドの漸減を図るが、年数回聴力低下をきたし、その度にステロイドを増量し、聴力は改善した。数か月に1mgと徐々にステロイ

ドを減量し、2008年3月以降は聴力が低下することなく安定している。

本疾患は「ステロイドの投与に反応して増悪・軽快を繰り返す」という経過を示す疾患の総称であり、単一の疾患ではない。膠原病をはじめとする自己免疫疾患に合併することも多い。聴力の悪化を阻止するためにも、適切なステロイドの使用法(聴力悪化時の増量、維持)が認識されなければならない。

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.

健康危険情報

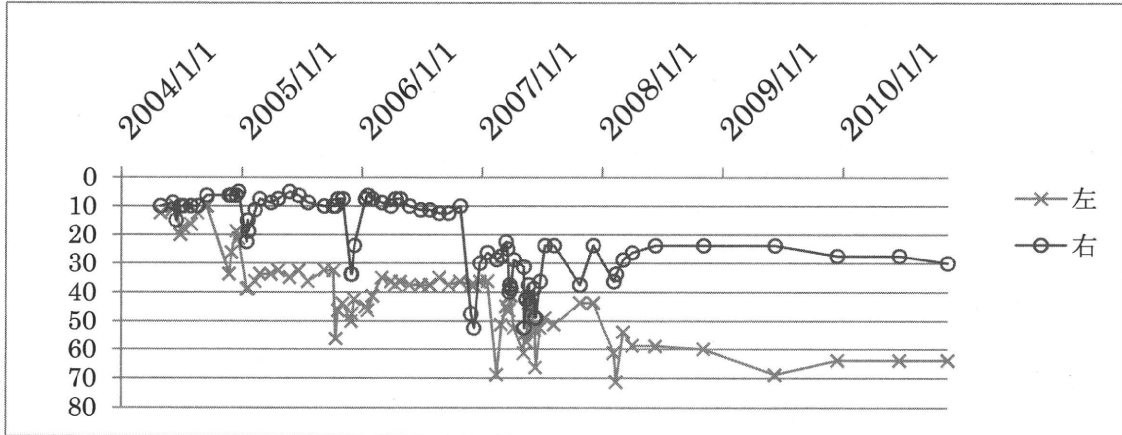
なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし



症例1 (59歳女性) の聴力の推移

内視鏡を用いた鼓室内投与に関する研究
分担研究者：神崎 晶（慶應義塾大学耳鼻咽喉科講師）

研究要旨

ステロイド依存性難聴に対して副作用を軽減させる上で鼓室内投与法は魅力的な治療法と考えられる。今回は確実な投与法確立のため、内視鏡を用いた鼓室内投与法を開発した。

研究目的

今回は内視鏡を用いて鼓室内、特に正円窓周囲を観察しながら投与する方法を進展させるべく関する検討を行った。ステロイド依存性難聴は長期に全身性にステロイドが投与される可能性がある。全身投与には副作用が伴うため、内耳局所投与することができれば、その副作用は軽減される。一方で、鼓室内投与は、正円窓経由でステロイドが投与される方法であるものの、正円窓周囲に偽膜など結合織がふさいでいる例が 20-30%ほど存在することが報告されている。

研究方法

鼓室内投与において内視鏡使用の長所を残しつつ短所を最低限にすべく、新たに2種類の内視鏡の開発を試みて、従来の内視鏡(オリンパス製)と比較した。

- 1)極細内視鏡の開発：0.5mmの内視鏡を用いて正円窓を観察する。
- 2)内視鏡のチャンネル経由で針付きカテーテルから注入する方法：ワーキングチャンネルをつけた内視鏡を用いると、正円窓膜を観察しながら薬液を注入できる。チャンネルの中にカテーテルを通し、カテーテル先端に 26G 注射針を装着することにより、その針で正円窓膜上の結合織を

貫通して注入することが可能になる。

(倫理面への配慮)

試験は全て未固定ご遺体を用いて施行した。本研究は全て当大学倫理委員会の承認を得て、ご遺族の承諾が得られている。

結論

ご遺体を使用した経験では、いずれの内視鏡を用いても正円窓の観察は可能であり、特に針を用いて偽膜を貫通させることも可能であった。

考察とまとめ

確実な診断を行うこと、治療の奏効率上げる可能性があること、以上の2点から鼓室内投与の際には内視鏡を用いる必要がある。この目的を達成させるために、解像度を高めた高精度の細い内視鏡の開発が必要となる。同時に、医師側にも内視鏡を用いた鼓室内投与法に関してはトレーニングが必要である。ステロイド依存性難聴に対する鼓室内投与の効果は今まで報告がないが、ステロイドによる効果が見込まれる難聴であり、副作用軽減の面からも重要な治療法であると考えられる。

健康危険情報

総括研究報告書参照

研究発表

1. 論文発表

Sho Kanzaki, et al A new device for delivering drugs into the inner ear: otoendoscope with microcatheter Auris nasus larynx “Short Communication” (in revision)

2. 学会発表

2010年耳科学会シンポジウム 感音難聴は治るのか？ 内視鏡を使用した鼓室内投与方法について 神崎晶 2011年日本耳科学会 (印刷中)

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ステロイド依存性感音難聴症例

分担研究者：五島史行（慶應義塾大学 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症例のステロイド依存性感音難聴の疑い例を検討した。全例が女性であり、3例とも局所型であった。いずれの症例も突発難聴として発症しており、めまいを伴っていた。いずれの症例も他院でステロイド依存性感音難聴の疑いと診断されていた。

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¹⁾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。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

慶應義塾大学の関連病院である市中病院の日野市立病院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。

結果

結果を表に示す。全例女性で46才から67才、聴力変動回数は2回から6回であった。ステロイドを継続的に内服している症例はなかった。家族歴に関節リウマチを認めた症例があった（症例1）。症例2では難聴を反復するうちにステロイドに対する治療効果が十分得られなくなり高度難聴まで進展した。免疫抑制剤であるエンドキサンを試験投与したものの聴力改善は得られなかった。

考察

いずれの症例も難聴を反復し、めまいを併発していた。ステロイドの内服によって聴力は改善するため他院でステロイド依存性感音難聴の疑いと診断されていた。欧米では免疫抑制剤やステロイドの大量投与が行われている。症例2では免疫抑制剤を投与したが効果は得られず今後の検討が必要である。

表1 症例一覧

症例	年	聴力変動	家族歴	右聴力	左聴力
1	46	3回	母 RA	5	5
2	67	6回	なし	scale out	62.5
3	58	2回	なし	5	5

結論

ステロイド依存性感音難聴の症例数は市中病院レベルでは必ずしも多くなく、全国レベルでの症例収集が必要である。

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.

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者：山下大介（神戸大学医学部耳鼻咽喉科 助教）

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をのみ続け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。この疾患の診断は、治療を兼ねて副腎皮質ステロイドを使用した際に聴力が改善するかどうか、その後副腎皮質ステロイドの量を増減することで聴力が変化するかどうかを調べることで行われている。しかしながら、この方法では長期間、副腎皮質ステロイドを使用し続けることになるため、副作用が生じることもあり、一般の医師には判断が困難であることが多く、他の急性感音難聴や変動性感音難聴と誤診されてしまうことも少なくない。そこで本研究では疫学・臨床研究指針にのっとり、すでにステロイド依存性感音難聴と診断されている患者や、原因不明の急性高度難聴あるいは変動性感音難聴と診断された患者から血液を採取し、本疾患に特徴的な因子（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、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。

研究目的

本研究の目的は、疾患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することにある。さらに、ステロイド依存性感音難聴の診断方法の見直しやより効率的な治療を可能にすることを目的としている。

研究方法

「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、Oto blot による検査を行い、その有用性について検討した。

（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。

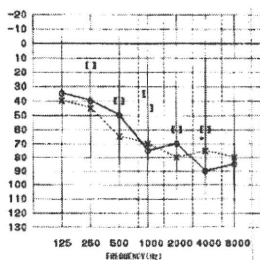
研究結果

計 6 名の患者から採血を行った。以下に各症例における臨床経過や聴力像について記載する。

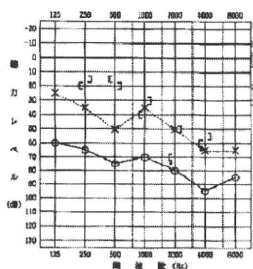
症例 1) 76 歳 男性

臨床経過：ホルモン抵抗性前立腺癌に対して、2010 年 3 月 9 日からドセタキセルを点滴 投与される。その際、間質性肺炎になりステロイドパルス療法が開始となった。プレドニン 30mg より漸減内服が開始され、9 月 28 日から現在に至るまでは デカドロン 1mg 内服中である。下記の如く、聴力変動を認め、2010 年 11 月 30 日に採血施行した。

以後、ステロイド投与量の変更に合わせ聴力域値に変動がみられた時点で採血を予定している。



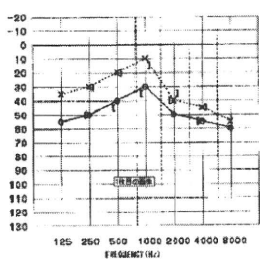
2010年6月15日



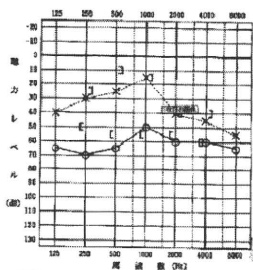
2010年11月30日

症例2) 58歳 男性

臨床経過：3年前から年に4,5回のペースでふらつき・耳閉感を自覚し、近医にてその都度ステロイドが処方され、内服していた。2010年11月1日に再度悪化を認め、PSL 30mgより漸減投与される。一時改善みられるも、11月30日に再度悪化(4分法で66.3dB)を認め、当科にて採血施行。2010年12月8日より当科にてPSL 30mgより漸減投与を開始。



2010年11月16日

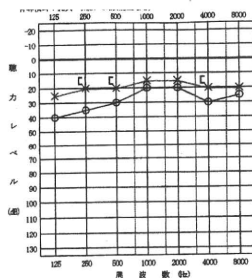


2011年1月5日

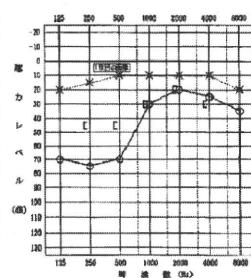
症例3) 49歳 男性

臨床経過：1997年から神経炎(右正中神経麻痺)に対して、ステロイド治療開始。その後ステロイドは使用したり、中止したりを繰り返す。2010年4月7日に突然右難聴を発症(その際PSL 2.5mg)。近医で4-6月にイソバドを内服するも改善なく、7月に神経炎に対してPSLが35mgに増量された際に聴力が改善する。その後ステロイドは漸

減され、現在15mg内服中。漸減に伴い聴力も低下を認め、12月1日の段階で採血施行。



2010年7月29日

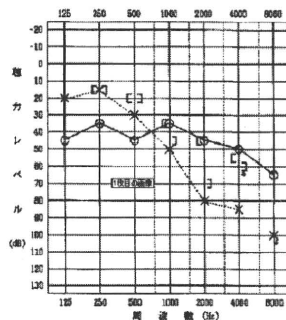


2010年12月1日

症例4) 58歳 男性

臨床経過：大動脈炎症候群にて当院免疫内科を紹介受診。他、既往に糖尿病あり治療中。12月8日よりPSL 70mg大量投与開始。徐々に漸減し、2月3日からはPSL 35mg投与。

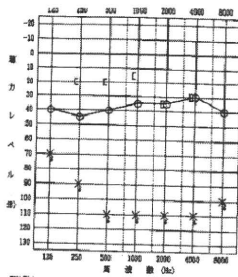
ステロイド投与開始前(2010年12月1日)に採血施行。聴力に変動みられた時点で採血施行予定である。



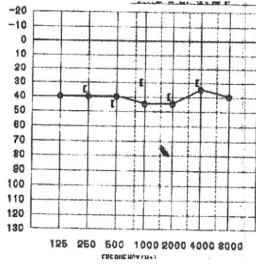
2010年12月1日

症例5) 61歳 女性

臨床経過：2001年より当科にて、ステロイド依存性難聴として、プレドニンを長期服用。2007年7月にステロイドをoff後、現在のところ聴力像に大きな変化なし。2010年12月7日の時点で採血施行。左は先天性高度難聴(詳細不明)。



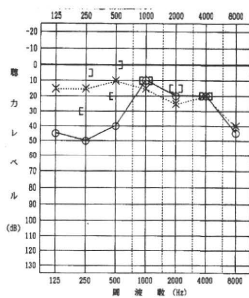
2001年2月7日



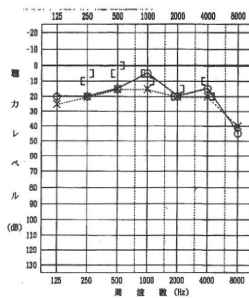
2010年12月7日

症例6) 50歳 女性

臨床経過：2010年4月に突然右難聴になり、近医を受診。イソバイド内服にて改善なくその後、ステロイド漸減加療にて改善を認めた。再び2010年10月25日に聴力の悪化がみられステロイドを内服したところ改善を認めた。聴力改善の2010年12月10日時点で採血施行。以後聴力の悪化みられた際に再度採血予定である。



2010年10月25日



2010年12月10日

考察

今回採血を施行した6例を暫定的に定めた診断基準で分類すると、「内耳型確実例」が3例、「全身型疑い例」が3例であった。Oto blotでは1例にしか陽性所見が認められず、その有効性はあまり高くないと考えられたが、さらに症例を増やして検討する必要があると考えられた。

一方、他の検査項目では、好酸球数の

減少と、MMP-3の上昇が約半数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、好酸球数が減少すること、MMP-3値が上昇することも報告されている。今後はさらに症例を重ね、また聴力変動時の採血データを比較することが重要であると考えられた。

結論

今回ステロイド依存性難聴、もしくは疑い例と診断した6症例に血液検査を行い、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6検体中1例であった。また他の血液検査では好酸球やMMP-3などいくつかの項目で特徴的な所見が認められた。

研究発表

〔雑誌論文〕

1. Cui Y, Sun G, Yamashita D, Kanzaki S, Matsunaga T, Fujii M, Kaga K, Ogawa K. Noise-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice. *European Arch. Oto.* 2011; (in press)
2. Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Shibata S, Yamashita D, Masuda M, Mihara M, Ohsugi Y, Ogawa K, Okano H. Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in

noise-damaged mice cochlea.

Neuroscience Res. 2010;

66(4):345-352

[学会発表]

1. Yamashita D. Watada Y. Kanzaki S.
Hasegawa S. Nibu K. Ogawa K.
Detection System for Transplanted
Bone Marrow Stem Cells in Inner Ear
by SPI0
ARO (第33回) H22.2.8
2. 山下大介、松永達雄、藤田岳、長谷川
信吾、丹生健一 音響外傷性難聴に対
する SA4503 の内耳防御機能 日本耳
鼻咽喉科学会総会(111回) H22.5.7
3. 山下大介、和多田有紀子、神崎晶、小
川郁 内耳における Ogg1 ノックアウト
マウスの機能解析 日本耳科学会
(20回) H22.10.7

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

ステロイド依存性難聴例の画像評価に関する研究

分担研究者：曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

ステロイド反応性難聴例において、MRI 上蝸牛の高信号とともに内リンパ管・内リンパ嚢に高信号を認めた。ステロイド依存性難聴の一病態として内リンパ嚢の関与を示す所見と考えられた。

研究目的

ステロイド依存性難聴の障害部位の探索手段として、ステロイド反応症例に対して画像による評価の有用性を検討する。

研究方法

聴力悪化にて入院されステロイド反応に対する反応が良好な症例において、FLAIRMRIにて内耳評価を行った。

（倫理面への配慮）

MRI 検査も含めて所属に倫理委員会の承認を得た上で、情報は承諾書とともに厳重に保管している。

研究結果

30歳男性、幼少時より高度難聴であったが左聴力の悪化があり初診された。2年前に聴力悪化し他院でステロイド投与にて改善した既往があった。聴力検査にて左 scale out であった（図1）。MRIにて両側蝸牛の高信号を認めたが造影効果はなかった。また内リンパ管/内リンパ嚢も高信号を認め、造影にて信号増強を示した（図2）。ステロイド投与にて左聴力とともに右聴力も改善した。数ヶ月後に再度両側聴力低下を来し再入院。造影剤倍量投与によるMRI検査にて、右前庭に内リンパ水腫を認めた。蝸牛には内リンパ水腫は確認されなかった。ステロイド投与にて両側聴力は改善した。その後も、聴力低下を生じたが、ステロイドに良好な反応を示した。現在聴力は安定し外来で経過観察中である。

考察

ステロイド依存性難聴の障害部位として蝸牛外側壁等が考えられ、メニエール病ではステロイド反応良好な症例も存在する。

内リンパ嚢は自己免疫応答の反応の場され、本症例のMRI所見はステロイド反応良好例に内リンパ水腫が存在していることと、内リンパ管/内リンパ嚢の高信号から、同部位の障害を示しステロイドの反応部位である可能性が示唆された。一方、自己免疫疾患であるSLEもステロイドが有効であるが、薬剤無反応であった感音難聴併発例ではMRIにて内耳出血が確認されている。自己免疫に伴う難聴であっても、ステロイド無効例の病態把握は、ステロイド依存性難聴のガイドライン作成にあつたて必要と考えられた。

結論

ステロイド反応性難聴例において、MRI上蝸牛の高信号とともに内リンパ管・内リンパ嚢に高信号を認めた。ステロイド依存性難聴の一病態として内リンパ嚢の関与を示す所見と考えられた。

研究発表

1. 論文発表

Changes in endolymphatic hydrops in a patient with Meniere's disease observed using magnetic resonance imaging. Sone M, et al. *Auris Nasus Larynx*. 2010 37;220-222.

内耳の炎症とMRI評価 曾根 三千彦 耳鼻・頭頸外科 82 : 741-748; 2010

2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況
特になし

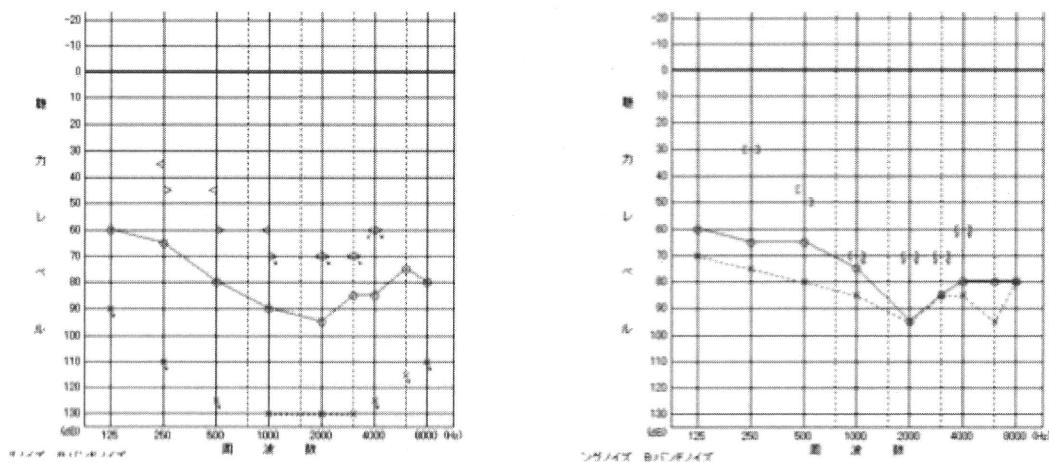


図1
聴力低下時の聴力所見（左）とステロイド投与後の聴力所見（右）



図2
両側内リンパ管、内リンパ嚢に造影効果（矢印）を認める

ステロイド依存性感音難聴の二例 ～グリセロールテスト陽性例について～

分担研究者：中川尚志（福岡大学 医学部 耳鼻咽喉科）

研究要旨

メニエル病診断に補助的に使われるグリセロールテストが陽性であったステロイド依存性感音難聴の二例について報告する。前庭障害を伴わないステロイド投与がしばしば有効な変動する感音難聴で内リンパ水腫が背景にある可能性が示唆された。また内リンパ水腫の原因にステロイド依存性の関与が推測された。こうした症例についての検討を重ねて、ステロイド依存性感音難聴の病態について検討したい。

研究目的

いわゆるステロイド依存性感音難聴の病態概念は不明な点が多い。このため、その中心的な病態の一つと考えられている自己免疫難聴以外にも、現在の疾患概念にあてはまる病態が含まれている。本研究はステロイド依存性感音難聴の病態概念について整理をし、疾患概念を確立することが主目的である。今回は、メニエル病の診断に補助的に用いられるグリセロールテスト陽性を示したステロイド依存性感音難聴と考えられる二例について検討したので、報告する。

研究方法

1. 症例

症例1：54歳女性 変動する感音難聴を主訴に、2年前に近医受診。ステロイド投与により改善するが、数ヶ月に1回の頻度で再発を繰り返していた。精査目的で当院紹介となる。既往歴・家族歴には特記すべきことは無く、また難聴ないしは自己免疫疾患の既往歴・家族歴はなかった。リクルートメント現象陽性で内耳性難聴

が示唆された。グリセロールテストでは右側で陽性であった。ステロイドを投与し、2週間後、再来時、難聴は改善していた。

症例2：50歳女性 変動する感音難聴を主訴に、5年前に近医受診。ステロイド投与により改善するが、再発を繰り返していた。精査目的で当院紹介となる。既往歴・家族歴には特記すべきことは無く、また難聴ないしは自己免疫疾患の既往歴・家族歴はなかった。リクルートメント現象陽性で内耳性難聴が示唆された。グリセロールテストでは両側とも陽性であった。温度眼振検査にて両側で半規管麻痺なし。当院通院中であるが、ステロイドを投与により、難聴は改善している。

2. 検査所見

症例1、2とも末梢血液検査では、特に目立った所見は認めなかった。OTOBLotおよびその他の本研究班における血清学的検査については聴力閾値上昇時およびステロイド投与後の改善時の2回採決が行われており、現在実施中である。

3. 画像

症例1、2とも側頭骨CT、頭部MRI等を実施したが、前庭水管拡大症や、上半規管裂隙症候群、中枢病変など、変動する感音難聴の原因と考えられる所見を認めなかった。

研究結果

内耳型ステロイド依存性感音難聴と考えられる二例を報告した。グリセロールテスト陽性という検査結果からは、内リンパ水腫による感音難聴が推測されるが、現時点では詳細不明である。

結論

「ステロイド依存性感音難聴」はステロイド投与によって聴力が速やかに改善し、かつ投与中止によって再燃・再増悪を繰り返す疾患である。自己免疫性内耳疾患が主たる病態と考えられており、内耳の病態の存在が考えられている。しかし、内耳のどこに作用して病態が生じているか不明である。内リンパ水腫も側頭骨病理より、自己免疫の関与が疑われている。このため、前庭症状を伴わない変動する感音難聴はメニエル病の診断基準にあてはまらない。しかも、ステロイド

に反応することが予想される。グリセロールテスト陽性ということより今後、前庭症状が発症し、メニエル病確定例となる可能性はある。しかし、内耳型ステロイド依存性感音難聴の一部に内リンパ水腫が混在していることを示唆している。この2症例についての現状での血清学的検査による診断の可能性について検討した。本研究の進展による病態の確認が望ましいと言える。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし