

これらの KCI を元にして CQ を作成した：

①外リンパ瘻の診断基準

- ・特徴的な自覚症状は？
- ・問診、標準純音聴力検査、眼振検査、鼓膜所見、CTP 検査、画像診断は有用か？

②保存的治療の有効性

- ・治療の開始時期は？
- ・保存的治療に何があるか？
- ・有用性が示されている保存的治療は？
- ・安静、ベッドアップ、ステロイド、血流改善剤は有用か？

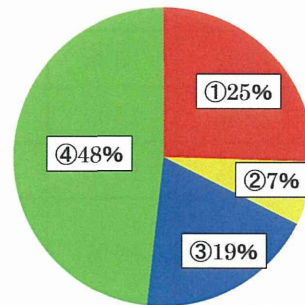
③外科的治療の有効性

- ・手術適応は？
- ・手術時期は？
- ・内耳窓閉鎖術、中耳ブラッドパッチは有効か？
- ・内耳窓閉鎖術で使用する閉鎖材料は？

また CQ 作成に必要となる外リンパ瘻の臨床的特徴を検討するため、CTP 検出検査を施行した 377 症例から下記の結果が得られた。

■カテゴリー別割合：今年度検討した 377 症例の内訳はカテゴリー①が 25%、カテゴリー②が 7%、カテゴリー③が 19%、カテゴリー④が 48%だった。カテゴリー④の idiopathic 例が半数近くであり、これは過去の報告と同様であった。

- カテゴリー①：外傷、中耳・内耳疾患
- カテゴリー②：外因性の圧外傷
- カテゴリー③：内因性の圧外傷
- カテゴリー④：明らかな誘因なし (idiopathic)



■カテゴリー別 CTP 陽性症例率：今後手引きの対象とするカテゴリー②、③、④の 281 症例について検討した。カテゴリー別の陽性率は 12~26%で、全症例の陽性率は 22%だった。カテゴリー間の陽性率に有意差は無かった。

疫学的調査としては、今回の結果では 61 症例が CTP 陽性であった。これは全国約 70 施設で施行した結果であり、全国の病院数が約 8500 施設であることを考えると、年間発症数は多く見積もって 7000 人程度と推定される。学会調査と DPC 統計では、内耳窓閉鎖術はおおよそ約 100 件行われている。手術適応は 5%程度であり、年間発症総数は 2000 人程度と推定される。

この結果からは、外リンパ瘻の年間発症総数は数千人と推定される。

カテゴリー	$0.8 \leq \text{CTP}$	$0.4 \leq \text{CTP} < 0.8$	$\text{CTP} < 0.4$
② 26 例	12%	15%	73%
③ 73 例	26%	19%	55%
④ 182 例	22%	19%	59%
②～④ 281 例	22%	19%	59%

■カテゴリー②～④の症例を対象に外リンパ瘻の「特徴的症状」と従来から指摘されている症状の診断能を検討した。流水様耳鳴のみ陽性症例で有意に多く認めた（回二乗検定： $p=0.01$ ）。

難聴			めまい			眼振		
	陽性	陰性		陽性	陰性		陽性	陰性
有り	58	156	有り	39	102	有り	35	80
無し	3	11	無し	21	63	無し	23	77

陽性尤度比:1.02 陽性尤度比:1.05 陽性尤度比:1.18
陰性尤度比:0.75 陰性尤度比:0.92 陰性尤度比:0.81
P値:0.64 P値:0.66 P値:0.22

瘻孔症状			Pop音			流水様耳鳴		
	陽性	陰性		陽性	陰性		陽性	陰性
有り	1	9	有り	4	6	有り	13	14
無し	50	119	無し	51	149	無し	44	136

陽性尤度比:0.28 陽性尤度比:1.88 陽性尤度比:2.44
陰性尤度比:1.05 陰性尤度比:0.96 陰性尤度比:0.85
P値:0.18 P値:0.31 P値:0.01

D. 考察

本年度の検討では、カテゴリー2、3、4での陽性率は2割程度と予想以上の陽性率であった。さらに全く誘因が認められないカテゴリー4の idiopathic 症例でも陽性率が22%という結果は、誘因が無いからと

言って外リンパ瘻を除外できないことを示している。

難聴はほぼ全例に認めたが、3例ではめまいのみを自覚しており、難聴が無い場合も外リンパ瘻は否定できない。海外での認識同様、外リンパ瘻が慢性めまいの原因になっていることが本邦でも明らかになった。今後は難聴を認めない症例を蓄積することが重要と考える。

また1990年の外リンパ瘻診断基準に記載がある、瘻孔症状、pop音、流水様耳鳴について検討してみると、いずれも診断能（陽性、陰性尤度比）は低かった。今回は $0.4 \leq \text{CTP} < 0.8$ の intermediate 例を除いて検討したが、ある程度の診断有用性を示す陽性尤度比5以上もしくは陰性尤度比0.2以下を示す症候は無かった。

②保存的治療の有効性・③外科的治療の有効性に関する CQ に対する答えを作成するため、今後 CTP 検査を施行した症例の治療効果を検討する必要がある。

今後はシステマティックレビューによっても外リンパ瘻の臨床的特徴を検討する必要がある。その際に最も留意する点は、それぞれのレビューが、外リンパ瘻のどのカテゴリーを対象としているか確認することである。なぜならば、海外では外リンパ瘻が特に頭部外傷後にめまいを引き起こす疾患と考えられているため、対象にカテゴリー1が多数含まれていることが考えられる。科学的議論にはカテゴリー分類が必須と考えるため、カテゴリーに注意して手引き作成を行う。

E. 結論

CTP 検査を施行した症例の検討で外リンパ腫の特徴が明らかになってきた。今後は診療手引き作成上必要となる治療効果の検

討も行う。またシステマティックレビューから得られた結果とともに、診療の手引きを作成する。

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者 檜尾 明憲（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

アミノ配糖体や白金製剤による薬剤性難聴は臨床的にも動物実験的にも知られているが、本邦における全国的な実態調査はされていない。今回東大病院における症例の検討と文献レビューから全国調査として必要な項目、問題点を検討した。アミノ配糖体による薬剤性難聴の症例は母集団も少なくそのほとんどが陳旧症例であり、調査は困難と考えられた。白金製剤による難聴検索には化学療法施行前後の聴力評価が必要と考えられた。白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・他剤併用の有無重点的調査項目として全国調査を行うことが必要と考えられた。

A. 研究目的

抗生剤の一種であるアミノ配糖体や抗がん剤の一種である白金製剤などは内耳障害をきたすことが臨床的にも動物実験的にも知られている。しかしながら、本邦における薬剤性難聴の実態の詳細はまだ明らかとなっていない。今後、本邦における薬剤性難聴の実態を調査し、難聴の発生頻度・重症度などを検討することが必要である。本研究では東大病院における過去の薬剤性難聴症例を検討するとともに、白金製剤による難聴の文献的レビューを行い、今後全国的な調査として必要な項目を検討することを目的とした。

B. 研究方法

過去6年間に東大病院難聴外来を受診し、薬剤性難聴と診断された症例の聴力型、難聴原因、難聴発生の時期、進行の有無を検討した。また過去の文献報告を渉猟し、白金製剤に伴う難聴の出現率・リスク因子などを調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は東大病院倫理委員会の承認を得て施行した。個人の情報は匿名化を行い、資料は鍵のかかる場所に保管管理を行った。発表に際しては個人が特定できない形で行

った。

C. 研究結果

2010年より2015年に当科難聴外来を受診して薬剤性難聴の診断を受けた物は11名であった。原因薬剤は抗がん剤5名(白金製剤4名、シクロホスファミド1名)、抗結核治療薬4名(ストレプトマイシン・カナマイシン各1名)、心臓術後感染に対するアミカシン1名、原因不明熱に対するストレプトマイシン1名であった。聴力型の多くは高音漸傾型を呈したが、一部水平、谷型聴力も存在した。アミノ配糖体による薬剤性難聴は心臓術後感染を除いて全例20年以上前に投薬された陳旧例であった。抗がん剤による難聴者は薬剤投与後2日と比較的短期に発症したのから投薬2ヶ月後に難聴を自覚したものもあり、発症までの期間は多岐にわたった。

D. 考察

東大病院における薬剤性難聴の症例数は非常に少なく、いずれも陳旧例であった。アミノ配糖体については現在使用がかなり制限されており、母集団が少ないためと予想される。従って、アミノ配糖体における難聴の詳細な評価は、本邦では困難と思われる。一方で、抗がん剤(特に白金製剤)については現在も多くの患者に使用されている。文献的には白金製剤による難聴の出現率は、24%~79%に生じるとも報告されており(Theunissen et. al. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014)、当院における症例数とは大

きな乖離が存在した。この原因としては当科では化学療法を施行する患者に対して、ルーチンでの聴力評価がなされていなかった点が考えられる。文献を詳細に検討すると、難聴は観察されるもの日常生活に影響の無い症例も多く、その場合難聴を訴えることをせず検査がなされていないという可能性がある。また、抗がん剤治療の対象となる患者の多くは老人性難聴も合併しており、難聴があっても薬剤に起因するものかどうか評価が困難である点なども一因であろう。これについては、多施設からのデータの解析を待つ必要があると思われる。

白金製剤に伴う難聴の危険因子は白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・多剤併用の有無(Yasui N, et al. J.Pediatr Hematol Oncol. 2014)などが挙げられており、今後全国的な調査で重点的に調査する必要があると考えられた。また、白金製剤使用中後も進行することも報告されている(Einarsson EJ, et al. Int J Audiol.2010)。当科における症例も発症時期が多岐にわたっており同様の傾向がうかがわれ、長期の経時的聴力経過観察が必要だと考えられた。

薬剤耳毒性の重症度分類基準についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 4 (CTCAEv4) や、the American Speech Language Hearing Association (ASHA) system が海外では提唱されている。しかしながら、聴力閾値による分類であり、日常生活におけるQOLの低下は反映されていない。抗がん剤投与中止は生命予後に影響を及ぼすので、聴力レベ

ルよりも QOL の低下の重症度という面からの重症度分類を検討するべきであると考えられる。

抗がん剤の使用は耳鼻咽喉科以外でも頻繁に施行されているが、施設においては聴力検査を行うこともできない場合もある。重症度分類・ガイドラインを作成することは訴訟の問題へとも発生する危険性をはらんでおり、慎重に行う必要がある。

E. 結論

東京大学耳鼻咽喉科における薬剤性難聴症例の検討と文献的レビューから、今後全国調査を行う点での問題点を検討した。アミノ配糖体による薬剤性難聴は母集団も少なく、調査は困難と思われた。白金製剤による難聴検索には化学療法施行前後の聴力評価が必要と考えられた。白金製剤の投与総量・放射線の併用の有無・年齢・多剤併用の有無重点的調査項目として全国調査を行うことが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shotaro Karino, Shin-ichi Usami, Kozo Kumakawa, Haruo Takahashi, Tetsuya Tono, Yasushi Naito, Katsumi Doi, Ken Ito, Mitsuya Suzuki, Hideaki Sakata, Yutaka Takumi, Satoshi Iwasaki, Akinobu Kakigi, Tatsuya Yamasoba. Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss. *Auris Nasus Larynx* in press.

Makoto Kinoshita, Yayoi S Kikkawa, Takashi Sakamoto, Kenji Kondo, Kazuhiko Ishihara, Tomohiro Konno, Nick Pawsey, Tatsuya Yamasoba. Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. *Acta oto-laryngologica*. 135: 320-327, 2015

T Kamogashira, C Fujimoto, T Yamasoba. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed research international*. 617207, 2015

T Sakamoto, T Yamasoba. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. *J Clin Exp Pathol* 5 (250), 2161-0681.1000250

Yamasoba T. Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss. Josef Mille, Colleen G Le Prell, Leonard Rybak (Eds) *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer International Publishing 335-349, 2015

山嵜達也 感覚器領域の機能評価と加齢変化に対するサプリメントの効果. *FOOD STYLE* 21 222:48-51,2015

山嵜達也 : 老人性難聴 : 疫学. 病態、治療戦略. *都耳鼻会報* 146:34-38,2015

2. 学会発表

山嵜達也. 老人性難聴 ～臨床所見、疫学、発症機序. 対策～千葉市医師会学術講演会 2015.6.17 千葉

Yamasoba T. Prevention of cochlear damage due to GeO₂-induced mitochondrial dysfunction by antioxidants. *CORLAS*

annual meeting 2015.8.23-26 San Francisco	含む。)
Yamasoba T. The effect of mitochondrial damage on hearing loss Gwangju Otology & Neurotology Symposium 2015.11.1 Gwaungju, Korea	1. 特許取得 なし
	2. 実用新案登録 なし
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を	3.その他

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及
および改正に向けて

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
分担研究者：曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科）
共同研究者：藤原 圭志（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）
共同研究者：森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）

研究要旨

ムンプス難聴は片側性の高度感音難聴を特徴とし、大多数は回復困難であり、ワクチンによる予防が重要と考えられている。また、唾液腺腫脹などのムンプス特有の症状を呈さず難聴のみで発症する例があること、小児例においては片側性の難聴のため本人・家族とも発症を認知しにくいことなどがその疫学の正確な把握を困難にしている。ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患者20,000～30,000人に1人の頻度と考えられていたが、近年では1,000人に1人と従来よりも多く難聴を発症しているとする報告まで様々である。

本邦では旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班による診断基準が1987年より20年以上にわたって用いられてきたが、ムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の試薬の変更に伴い、2013年に改訂された。今回、当科症例において、試薬変更後の急性感音難聴症例のムンプスIgM陽性率について検討を行った。本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及に向けて、ムンプス難聴に関する全国的な調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

A. 背景

ムンプス難聴の発生率は、ムンプス罹患者20,000～30,000人に1人と稀な疾患とされている一方で、近年においては1,000人に1人と従来よりも多く難聴を発症していると

する報告まで様々である¹⁾²⁾。約90%の大多数が一側性高度難聴を占め、日常生活上深刻な影響を与えることは少ないとされているものの³⁾、一側性高度難聴が後遺症として残存した場合においては、健聴者と比較して雑音下での聴取能や音源定位性が低下す

るためQOL (quality of life) に悪影響を及ぼす。また高度難聴が両側性に起こったとする報告も散見され、その場合には補聴器装用効果が乏しく深刻なコミュニケーション障害が発生する⁴⁾。聴覚予後に関しては、軽度から中等度感音難聴を呈した症例の一部において、突発性難聴に準じた治療を行い、聴力の改善を認めたとする報告があるものの、一般的には予後不良であり効果的な治療法が確立されていない⁵⁾。そのため現時点では、ワクチン接種による予防対策の重要性が提唱されている⁶⁾。本邦においては、1989年から三種混合MMR (measles, mumps, rubella) ワクチン接種が義務付けられたが、接種後の無菌性髄膜炎の発生が社会的問題となったことから、1993年に三種混合MMRワクチンの接種は中止された。ワクチン接種率低下に伴いムンプス難聴罹患者数の増加が懸念され、全国推定受療患者数は、1987年の調査で300人(95%信頼区間200~400人)、1993年で400人(95%信頼区間300~500人)、2001年で650人(95%信頼区間540~760人)とされている⁷⁾。2015年度現在においてもムンプスワクチン接種は任意であるため、今後もムンプスおよびムンプス難聴罹患者数の増加が予想される。ムンプス難聴の診断基準としては、1987年に旧厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって診断基準が定められ、長年用いられてきた(表1)⁸⁾。しかしながら、実臨床においてペア血清を用いた診断は時間を要

するという問題点や、ムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の普及に伴い、持続感染していないにも関わらず長期間IgM抗体が検出される例⁹⁾や健常成人においてもIgM抗体が非特異的に検出される¹⁰⁾ことがあり、臨床経過と一致させるためにムンプスEIA-IgM抗体検出試薬の特異度を高めることやカットオフ値の検討が求められた。このため、2009年12月よりデンカ生研は新しいキットを導入し、偽陽性率の低下と特異度が向上され、臨床経過とIgM抗体推移の相関が良好なものとなった¹¹⁾。それに伴い、20年以上用いられてきたムンプス難聴診断基準は、2013年に改訂されることとなった(表2)¹²⁾。これまで、急性感音難聴症例の5-7%にムンプスIgMが陽性となる、と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。試薬変更後の2009年以降、当科の急性感音難聴症例38例においてムンプスIgMを測定したところ、36例が陰性、2例が判定保留であり、陽性例は認められなかった。特異度の向上による感度の低下、ムンプス流行の周期の影響も考えられるが、従来よりは不顕性感染によるムンプス難聴の頻度は低い可能性も考えられる。文献的には、ムンプス難聴に関して海外の診断基準や治療方針を明確に示したものは渉猟しえた範囲では認められない。

B. 研究目的

本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及および改正に向けて、ムンプス難聴に関す

る全国的な調査を施行し、臨床情報および科学的根拠の集積・分析を行う。

C. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

多施設共同観察研究による症例集積（前向きおよび後向き）

(2) 観察の対象となる調査方法

参加施設の耳鼻咽喉科において、過去および現在から3年の期間内に新規に確認されたムンプス難聴患者の臨床データを症例登録する。ムンプス難聴に関する全国統一の症例登録レジストリを構築する。各参加施設の研究分担者が対象者を連結可能匿名化した後に所定の調査項目を入力する。対応表は各参加施設で厳重に管理し、施設外に個人情報の持ち出しは行わない。分担研究者はそのデータの利用・解析を行い、定期的に行われる「難治性聴覚障害に関する調査研究班」による研究成果報告会で検討する。

(3) 観察および検査項目

- ①背景情報：現病歴、家族歴、既往歴、ワクチン接種歴、生活歴、年齢、性別
- ②初診時および最終受診日の自覚的聴力検査または他覚的聴力検査
- ③初診時および最終受診日の平衡機能検査
- ④ムンプスIgM およびIgG 抗体値の推移
- ⑤治療内容
- ⑥補聴器や人工内耳など補装具装用の有無
- ⑦CT・MRI などの画像所見

D. 展望

- ・2013年に改訂されたムンプス難聴診断基準の妥当性を検討する。
- ・近年における全国推定受療患者数を把握し、ムンプスワクチン接種による予防法の啓蒙・普及に努める。

E. 参考文献

- 1) Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48: 379-403.
- 2) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H et al. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 173-175.
- 3) 小田 恂. ムンプス難聴—流行性耳下腺炎に伴う聴力障害— . *耳喉頭頸* 2000; 72: 199-202.
- 4) 坂 直樹、足達 治、奥中 美恵子ら. 両側ムンプス聾例. *耳鼻臨床* 2004; 97 :197 ~ 200.
- 5) Vuori M, Lahikainen EA and Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps; a study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol* 1962; 55: 231-236.
- 6) 福田 諭. ムンプス難聴と予防接種—難聴予防の立場から—. *日耳鼻専門医通信* 1999; 60: 6-7.

- 7) Kawashima Y, et al. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32: 125-128.
- 8) 野村 恭也. 総括研究報告 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班昭和62 年度研究報告 1988:10.
- 9) 福田 諭. 非特異的経過を呈したムンプス難聴症例の検討. 厚生労働省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15 年度総括・分担研究報告書1/2 冊2004:41-43.
- 10) 内田 真哉、鈴木 敏弘、久 育男. 健常者及び急性感音性難聴患者の抗ムンプス IgM 抗体陽性率. *Audiology Japan* 2003; 46:291-292.
- 11) 庵原 俊昭、中野 貴司、落合 仁、渡辺 正博. 改良されたムンプス酵素免疫法 (EIA)-IgM 抗体検査法の臨床評価. *小児感染免疫* 2011; 23: 123-129.
- 12) 小川 郁. 診断基準改定案. 厚生労働省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25 年度総括・分担研究報告書 2014:17-18.
- 13) Nomura Y, et al. Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1988; 456: 9-11.
- 14) Okamoto M, et al. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1994; 514:45-48.
- 15) Fukuda S, et al. An anti-mumps IgM antibody level in the serum of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 28 (Suppl) 2001: 3-5.

表1. 1987 年厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって作成されたムンプス難聴診断基準⁸⁾

1. 確実例

(1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹発現4日前より発現後18日以内に発症した急性高度感音難聴の症例

(この場合必ずしも血清学的検査は必要ではない)

(2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度感音難聴発症直後から2～3週間後にかけて血清ムンプス抗体価が有意の上昇を示した症例

注1：(1)においては、はじめの腫脹側からの日をいう

注2：(2)において有意とは、同時に、同一キットを用い測定して4倍以上になったものをいう

注3：難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある

2. 準確実例

急性高度感音難聴発症後3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

3. 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

注1：家族・友人にムンプス罹患があった症例など

注2：確実例(1)における日数と差のあった症例

表2. 2013 年厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班によって改訂されたムンプス難聴診断基準¹²⁾

1. 確実例

(1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現4日前より出現後18日以内に発症した急性高度難聴の症例

(2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度難聴発症直後から3ヵ月以内にムンプスIgM抗体が検出された症例

2. 参考例

臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例

(1) 家族・友人にムンプス罹患があった症例

(2) 確実例(1)における日数と差のあった症例

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

音響外傷の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）
研究協力者 和田哲郎（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科）
岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

本研究では、急性音響性聴器障害（広義の音響外傷）の診断、治療、予防までを包括した診療ガイドライン（手引き）の策定をめざす。昨年、音響外傷の診断基準を作成し、それに合致する症例の集積を各施設で開始した。この疾患における診療ガイドラインは海外でもまだ整備されていないことに加えて、海外の報告の多くは軍隊など銃火器関連の強大音による音響外傷について述べたものであり、日本国内とは事情が異なる。国内の症例集積に基づいたガイドラインの策定は極めて重要と考えられた。

A. 研究目的

音響外傷では、これまで明確な診断基準がなく、一施設当たりの症例数も限られていることから、適切な治療法の確立や聴力経過の予測が困難であった。国内の多施設からの症例を基に診療ガイドライン（手引き）の策定をめざす。

ティックレビューの体制を構築する。

（倫理面への配慮）

施設の倫理委員会の承認を得て研究を進めた。データはすべて匿名とし、個人のプライバシーに十分配慮した。

B. 研究方法

研究班で作成した診断基準に基づき症例登録シートを整備し、参加施設から症例集積を開始する。蓄積された症例を検討する。診断・治療から予防までを包括的に含む診療ガイドラインの策定に向けて、システム

C. 研究結果

爆発音などで瞬間的に難聴になる狭義の音響外傷とコンサートなどで一定の暴露時間の後に生じる急性音響性難聴を含んだ概念として音響外傷の診断基準を作成した。症例集積を開始し、数多くの症例が登録されてきている。この疾患におけるクリニカ

ルクエスチョンを整理し、システマティックレビューを行う準備を進めた。

D. 考察

銃火器類の影響の少ない日本における音響外傷発症頻度等の解析は日本でなければ得難いデータになると推測される。一般に銃火器による場合には負荷音圧が強く、それらが中心となる海外からの報告は必ずしも日本の症例の参考にならない。全国の多施設からのデータ集積は非常に貴重なものと考えられる。

クリニカルクエスチョンとしては、受傷性に関与する因子や望ましい治療法が挙げられ、今後レビューを進めることとした。

E. 結論

音響外傷の診断基準を作成し、症例集積を開始し、システマティックレビューの準備を進めた。これらを基にした今後の解析が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

和田哲郎. 職域に生かす耳鼻咽喉科の最新知識 騒音性難聴①. 産業医学ジャーナル 38 : 77-82, 2015.

2. 学会発表

和田哲郎, 他. 音響外傷の診断基準・診療の手引き作成に向けて 難治性聴覚障害に関する調査研究 研究成果報告会 2016年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

特発性両側性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

研究分担者 佐野 肇（北里大学医療衛生学部）

研究協力者 岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）、牧 敦子（北里大学医学部耳鼻咽喉科）、中川貴仁（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

特発性両側性感音難聴は若年発症型と成人発症型がある。前者の一部は若年発症型特発性両側性感音難聴として難病に指定された。成人発症型では老人性難聴や突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などとの鑑別を要する。そのためには経過観察が必要で、難聴の進行速度、進行様式（急性悪化型か緩徐進行型か）、難聴の程度、めまいの性状などが鑑別のポイントとなる。いずれにしても両側重度難聴に至る疾患であり、上記の点を中心に診断基準および重症度分類を見直すことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

新たに難病の中に若年発症型特発性両側性感音難聴が指定された。この疾患の診断基準の中には40歳未満で発症し難聴の原因遺伝子が同定されているという条件が含まれており、原因不明の特発性両側性感音難聴からその一部が独立した形になった。残された特発性両側性感音難聴（以下「特難」とする）の中には、若年発症だが原因遺伝子が同定されていない症例と40歳以上で難聴が発症した症例とが含まれることになる。今回は40歳以上で発症する特難について、昭和48年の突発性難聴調査研究班

以来続いて来た原因不明の難聴研究の中から関連する重要な報告を振り返り、診断基準の修正あるいは補充と重症度分類の策定に向けた検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

過去の報告書のレビューから、成人発症の特難で問題となる他の疾患との鑑別のポイントについて検討する。

当科で集積された特難の診断に至るまでの経緯について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は主として文献レビューと疫学調

査であるが、北里大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

40歳以降に発症する両側の感音難聴では、突発性難聴に類似した急性悪化を反復する例とそれほど急速な悪化ではないものの比較的急速な進行をきたす例とが含まれる。前者の場合は突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などとの鑑別が必要になる。突発性難聴に関しては発症後4か月で聴力は固定しその後変動しないことより、その後の変動が無ければ突発性難聴、変動するようであれば特難の可能性を考えてさらに経過を追う。メニエール病はめまいを反復するが、めまいの性状が典型的でない場合は特難の可能性も考えて経過を追う。外リンパ瘻の場合には症状経過からの診断のみでは鑑別が困難であることが多いが、中耳腔洗浄液からのCTP検出検査が可能になったことによって確定診断できる確率が高まっている。

急性悪化を示さない症例の場合には老人性難聴との鑑別が問題になる可能性がある。1978年特難の診断基準を作成したときに、オーディオグラムは1時点での判断でなく、進行を2時点以上で確認できた場合としている。もちろん老人性難聴も加齢とともに進行するが、老人性難聴は特難のように重度難聴に至ることはない。進行速度も以前の報告で、老人性難聴は年0.25dB、特難は緩徐進行型でも1.5dBであり、2時点以上で進行速度を計測すれば鑑別できる可能性

がある。このことは逆にいうと、2時点以上の観測が必要で、そのために確定診断までに時間を要することになる。また、周波数も重要で、特難は全周波数が悪化するのに対し、老人性難聴は高音域、とくに8kHz、次いで4kHzの悪化が特徴的である。結論として進行の速度や最終時の難聴の程度について具体的数値を示すことが望ましいと思われる。

以上の点を中心に診断基準や重症度分類を見直すのが良いと考える。

E. 結論

特難はろうに至る可能性のある疾患であり、聴覚コミュニケーションの障害により著しいQOLの低下を来す。治療法として補聴器や人工内耳しかないことからより明確な診断基準および重症度分類を作成し対応を行うことが望まれる。

F. 参考文献

- 小野雄一、佐野肇、上條貴裕、猪健志、牧野寛之、岡本牧人：特発性両側性感音難聴の検討—進行様式の差による検討—
AUDIOLOGY JAPAN 53(2)142-149. 2010.4
- 上條貴裕、佐野肇、小野雄一、猪健志、牧野寛之、岡本牧人：長期観察した特発性両側性感音難聴の検討.
AUDIOLOGY JAPAN 53(2)158-163. 2010.4
- 小野雄一、岡本牧人、佐野肇、鐵田晃久：高齢突発性難聴者の検討.
Audiology Japan 43: 409-410, 2000.
- 岡本牧人：特発性両側性難聴と加齢.

Audiology Japan 39: 122-129, 1996.

なし

岡本牧人、設楽哲也、佐野 肇、古沢慎一、
平山方俊：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.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

岡山大学耳鼻咽喉科における両側性特発性感音難聴の検討

研究分担者 西崎和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

研究要旨

両側性特発性感音難聴は成人以降に発症し、両側に徐々に進行する、感音難聴を呈する原因不明の疾患である。従来は両側性に特発性に進行する感音難聴一般を両側性特発性感音難聴と呼称していたが、平成 27 年度には該当する疾患群から 40 歳以下に発症する症例が若年発症型両側性感音難聴と定義され、医療費助成の対象疾患として認められた。これらの症例に関しては遺伝子変異が同定されていても、若年発症型両側性感音難聴と認められることになる。また、発症年齢を 40 歳以下と定義したのは、両側性特発性感音難聴症例のなかでも、徐々に進行して、人工内耳埋め込み術の対象になる症例を意識したものとも考えられる。これらの視点から、両側性特発性感音難聴についても診断基準、診療ガイドライン策定が求められている。当研究では 2007 年から 2014 年度までに当科を受診した両側性特発性感音難聴のカルテを後方視的に検討した。また 1992 年から 2014 年までの成人の人工内耳埋め込み術患者のカルテも後方視的に検討した。両側性特発性感音難聴では 50 歳代から高度難聴を呈する症例も多い一方で、10 年以上の長期経過の末に重度難聴を呈するようになる症例もある。これらの症例はいずれも、人工内耳埋め込み術のよい適応となると考えられる。

A. 研究目的

両側性特発性感音難聴の症状、治療法、予後などを検討することにより病像を明らかにする。診断基準、診療ガイドラインの策定に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

2007 年から 2014 年度までに当科を受診

した両側性特発性感音難聴患者のカルテを後方視的に検討した。また 1992 年から 2014 年までの成人の人工内耳埋め込み術患者のカルテも後方視的に検討した。これにより両側性特発性感音難聴で受診している患者の病像、進行の経過、人工内耳患者に閉める割合、成人人工内耳患者の予後を検討した。診断は 2015 年厚生労働省研究班診断基

準（案）に準拠した。

（倫理面への配慮）

当研究は岡山大学倫理委員会の承認を経ておこなった。対象者には当研究（非侵襲的後ろ向き観察研究）を行うことをインターネットなどで報告した。個人情報法の保護は暗号化して厳重に行った。

C. 研究結果

両側性特発性感音難聴の病名で外来受診している 23 名、および当科で人工内耳埋め込み術を行った成人 137 症例。そのうち両側性特発性感音難聴と考えられる 83 名、について検討した。

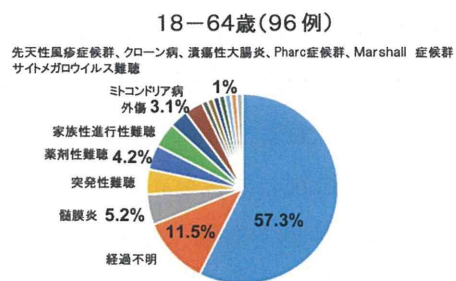
外来受診時の年齢は両側性特発性感音難聴では平均 56.9 歳±8.4 歳であった（若年発症型両側性感音難聴患者を除く）、外来受診時の両側平均聴力はすでに 79.8±16.8 dBnHL と高度難聴を呈していた。両側性特発性感音難聴患者では加齢性難聴とは明らかに異なり、50 歳代ですでに高度難聴を呈する傾向があること、また段階的に聴力が悪化するという病歴の後に、両側性特発性感音難聴の診断が行われていると考えられた。

またこれらの症例の 34.8%では増悪時にステロイド全身投与が行われことがカルテ上で確認できた。

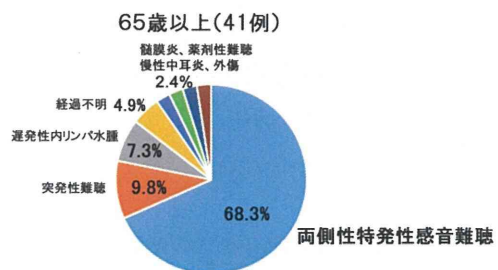
当科における成人の人工内耳埋め込み術症例のうち、埋め込み時の年齢が 64 歳以下の症例のうち 57.3%が両側性特発性感音難聴患者であった。また埋め込み時の年齢が 65 歳以上の症例の 68.3%が両側性特発性感

音難聴患者であった。年齢が高齢になるに従い、両側性特発性感音難聴患者の割合が増加し、全患者の 7 割にいたる背景には、両側性特発性感音難聴が次第に増悪し、比較的長期の経過をもって、人工内耳埋め込み術が行われる症例が多いことが示唆される。（下図）

成人人工内耳埋め込み術対象者の失聴原因



人工内耳埋め込み前補聴器装用: 66.7%
装用期間: 14.7±10.3年



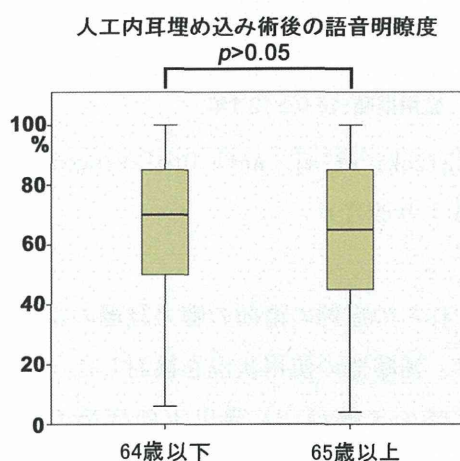
人工内耳埋め込み前補聴器装用: 82.9%
装用期間: 13.0±12.1年

(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol. 2015 より改変)

これらの症例の術前の聴力経過の指標として、補聴器の使用状況を検討した。埋め込み時の年齢が 64 歳以下の症例のうち 66.7%が術前に補聴器を使用していた。また埋め込み時の年齢が 65 歳以上の症例の 82.9%が補聴器を使用していた、補聴器使用期間は 64 歳以下の症例では 14.7±10.3 年間、65 歳以上の症例では 13.0±12.1 年間

であった。補聴器を装用していた期間、つまり難聴のため日常生活に困難をきたしていた期間は、個人差が大きい。10年以上の長期間にわたって補聴器を装用し、次第に聴力が悪化して人工内耳埋め込み術が行われる例も多いと考えられる。これらの症例では急性に高度難聴をきたすわけではないため、単に“失聴期間”を決定し、失聴期間の長さから人工内耳の適応を判断することは難しい。次に10年以上の長期間にわたって、徐々に難聴をきたした症例の人工内耳埋め込み術後の成績を評価するため、当科での成人症例を対象に埋め込み術 64歳以下の症例と、65歳以上の症例で、語音明瞭度と単語の聞き取りの成績を比較した。

語音明瞭度には64歳以下の症例と(65.9±24.8%)、65歳以上の症例(61.4±25.5%)で有意差を認めなかった。(Mann-Whitney U-test, $p>0.05$) (下図)

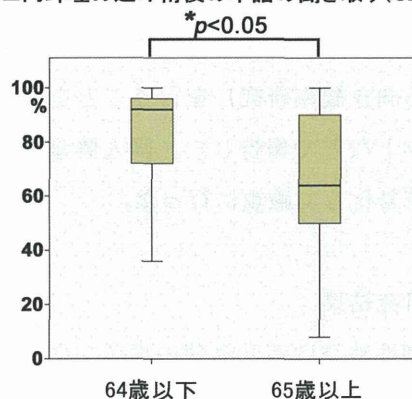


(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol. 2015 より改変)

単語の聞き取りは64歳以下の症例よりも(80.4±25.9%)、65歳以上の症例(64.3

±28.1%)で有意に悪かった。(Mann-Whitney U-test, $p<0.05$) (下図)

人工内耳埋め込み術後の単語の聞き取り(CI2004)



(Nishizaki et al. Acta Otolaryngol. 2015 より改変)

D. 考察

両側性特発性感音難聴では50歳代から高度難聴を呈する症例も多かったが、10年以上の長期経過の末に重度難聴を呈する様になる症例もある。術後語音明瞭度の観点からはこれらの症例は、人工内耳埋め込み術のよい適応となると考えられる。単語の聞き取りの成績は、難聴が進行する期間が長くなり、高齢になるに従って悪くなるが、これは中枢聴覚路の機能低下によると考えられる。

E. 結論

両側性特発性感音難聴では50歳代から高度難聴となる例も多いが、10年以上の経過を経て重度難聴となる例もある。これらはいずれも人工内耳埋め込み術のよい適応と考えられる。当科では65歳以上で人工内耳埋め込み術をおこなった症例の68.3%