急性低音障害型感音難聴における内リンパ水腫の関与について

今村 俊一^{1,2)}, 本田 英幸²⁾, 水越 昭仁¹⁾, 矢崎 裕久¹⁾, 増山 敬祐¹⁾

¹⁾山梨大学耳鼻咽喉科

²⁾諏訪中央病院耳鼻咽喉科

要旨：急性低音障害型感音難聴274症例中のグリセロールテストを施行後に予後判定が可能であった131例について、グリセロールテスト結果と聴力改善の関係を検討した。

グリセロールテストは静注法で、2周波数以上で10dB以上の閾値の改善を検査陽性と判定すると77例53%が陽性であった。グリセロールテストによる聴力改善周波数が多いほど最終的な聴力予後が良い傾向が認められた。

治療として、96例にイソソルビドが投与されていた。274症例全体では、イソソルビド投与は、聴力の改善に対する有意な影響は認めなかった。しかし対象をグリセロールテストで3周波数以上の改善がみられた症例に限定すると、イソソルビド投与例の聴力の改善が未投与例に比較して有意に良好であった。

この結果は内リンパ水腫の関与が強く疑われる症例ほどイソソルビドの投与が有効であり、予後も良い傾向であること示唆している。

－キーワード－

急性低音障害型感音難聴, グリセロールテスト, 内リンパ水腫, イソソルビド

はじめに

近年、急性低音障害型感音難聴（Acute low tone sensorineural hearing loss：ALHL）に関する認識は、実地臨床の場において耳鼻咽喉科医の間に広く普及し、その臨床像に関する報告も多数見られる。しかしその病因については、諸説があり未だに明らかにされていない。従来より内リンパ水腫が原因の一部として関与している可能性が示唆されており^{1,2,3,4)}、我々も自験症例の臨床像の検討から、ALHLの一部に内リンパ水腫が関与している可能性を報告してきた^{5,6,7)}。しかし、その病態としてはメニエール病と同一と考えてよいのか、メニエール病と違いなぜ水腫が蝸牛のみにとどまり前庭症状が起こらないのかなど未だに明らかにされていない点も少なくない。また治療として利尿剤やステロイドホルモン剤は、どの程度有効なのか治療法の選択基準に関しても明確な回答は無い。今回我々は厚生労働省の急性

高度難聴に関する調査研究班の診断基準に従い、山梨大学附属病院耳鼻咽喉科、およびその関連病院である諏訪中央病院耳鼻咽喉科を受診した低音3周波数の聴力レベルの合計70dB以上のALHL症例の集計を行った。これらの中から本疾患への内リンパ水腫の関与について検討するため、静注法によるグリセロールテストを試行し得た144症例、もしくは治療に浸透圧利尿剤としてイソソルビドを使用した96症例を抽出して、その臨床像と治療結果につき検討した。なお予後判定に寄与する因子の検定にはStat View Ver. 5.0を用いたカイ2乗検定による。

対 象

我々はすでに過去何回か低音障害型感音難聴の検討^{5,6,7)}を行っているが、いずれも低音3周波数聴力レベルの合計を90dB以上の症例を対象に集計し、高音域に生理的な聴力障害を認める非典型例も一部含まれていた。今回は、厚生労働省の急性高度難聴に関

する調査研究班の診断基準に従い、低音3周波数の聴力レベルの合計が70dB以上で高音3周波数の聴力レベルの合計が60dB以内のいわゆる典型例のみに限定し集計を行った。山梨大学附属病院開院の1984年から2003年までの195症例に対して、カルテおよび検査結果を再確認し、聴力経過を含む臨床像を集計し再検討した。諏訪中央病院耳鼻咽喉科を1996年6月から2003年5月までに受信した同様の条件を満たした79症例を合わせた総数274症例(男性58例,女性216例)の中から、グリセロールテストを施行し得た両側例18症例(今回は自覚症状、聴力判定の両者が両側であるものを両側例とした。)を含む144症例(男性28例,女性116例)を抽出し今回の検討対象とした。グリセロールテストは静注法で可能な限り初診時に行った。原則として純音聴力検査後にグリセオール500mlを2時間で点滴静注し、終了時、1時間後と、2時間後に純音聴力検査を施行し、周波ごとに点滴前と比較し10dB以上の閾値の改善を有意な変化として、2周波数以上で改善がみられた場合を検査陽性と判定した。両側例の場合は、聴力改善の数値データの処理には左右別に2耳として扱ったが、治療選択の際に片側でも陽性であれば利尿剤投与を考慮するため、判定においては改善周波数の多い方の耳を代表として用いた。

また治療としては274症例中96例にイソソルビドが投与されており、これらの症例については治療と予後の関係について検討した。イソソルビドの投与は体格に応じて、通常一日量90ml(体重60kg未満)~120ml(体重60kg以上)を3回分服から開始し、経過により一週間単位で適時減量後に終了されている。

1カ月以上経過観察が可能であった症例に対して厚生労働省の急性高度難聴に関する調査研究班の診断基準に従いその予後を判定した。判定時期は治療例、改善例を中心とした連続的に観察でき短期的に経過が良かった症例に限定すると平均33日(標準偏差43日)であった。一方変動、悪化例などは1000日を越える経過観察例もあり極めてバラつきが大きく、すべてを含むと平均175日(標準偏差487日)であった。

患側(自覚症状があり聴力判定に合致した側)いづれもが低音3周波数聴力レベルがいずれも20dB以内に改善したときを治療とした。また健側(患側

と判定されなかった側)が自覚症状もなく判定基準にも合致しない場合は健側の聴力レベルとほぼ同等(すべて5dB以内)に戻った時に治癒と判定した。今回両側例については、左右の判定が同一である場合はそのまま判定し、左右が異なる場合には、片側のみでも悪化もしくは変動例がある場合にはそれぞれ悪化、変動と判定し、それ以外の場合(治癒・改善、治癒・不変、改善・不変の組み合わせ)は改善と判定した。

結 果

グリセロールテストによる改善周波数をみると、どの周波数でも全く有意な改善の見られなかった症例が検査施行144例中48例(33.3%)であった。2周波数以上での改善は77例53%(161耳中82耳50.9%)にみられた。今回の検討は低音に限らず全検査周波のうち2周波数以上の改善を認めた症例を陽性とし以後の検討を行った。また予後との関連を詳細に調べるため3周波数以上の改善を認めた症例48例を抽出し追加検討した。

両側例は11例陽性と判定したが、その内訳は両側とも陽性であったものは5例、陽性と陰性の組み合わせが6例であった。

患側の周波数別にみる(図1)とグリセロールテスト陽性率は250Hzで最も高く、聴力改善の平均値では125Hzがやや大きい結果であった。また患側の高音、健側の低音においても聴力の改善傾向が見られ、両側例を除いた片側例の健側126耳中で19耳(15%)が陽性と判定された。周波数別に見ると患側、健側いずれとも1000Hzがもっとも聴力の変化が少なかった。

予後判定は全症例274例中、228例で可能であり、160例(70.5%)が治癒判定であった。今回検討したグリセロールテスト施行例144例のうち131例で予後判定可能であった。結果92例(70.2%)が治癒、22例(16.8%)が改善、8例(6.1%)が不変で1例(0.7%)が悪化を認めた。また8例(6.1%)で聴力の変動を認めた。

これをグリセロールテストによる改善周波数別に見ると、その改善周波数が多いほど聴力予後が良い傾向を認めた(図2)。グリセロールテスト判定結果で見ても陽性例では治癒症例の比率が高く($p=0.06$),

図1 グリセロールテストによる周波数別聴力改善

図2 グリセロールテストと予後

逆に陰性群では不変症例が多い傾向 ($p=0.08$) が統計学的にも確認された。さらにグリセロールテストによる改善周波数が3周波数以上の症例に限定すると治癒率が高い傾向はさらに顕著 ($p<0.01$) であっ

た。

これを逆に予後判定結果から見たグリセロールテスト判定結果を図3に示す。治癒症例ほど陽性率が高く、逆に不変症例では陽性率が低い結果が確認

図3 聴力予後とグリセロールテスト判定

表1 イソソルビドの使用と予後の関係

予後判定総数228例			治癒	改善	不変	悪化	変動
イソバ イド投 与 93例	グリセ オール テスト	陽性53例 ()は3周波以上 改善例	41 (29)	8 (5)	1 (0)	0 (0)	3 (1)
		陰性30例	19	6	3	1	1
		未施行10例	7	2	0	0	1
	合計		67	16	4	1	5
イソバ イド未 投与 135例	グリセ オール テスト	陽性19例 ()は3周波以上 改善例	15 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
		陰性29例	17	7	3	0	2
		未施行87例	61	16	6	2	2
	合計		93	24	10	2	6

*治療および改善の割合において有意差あり $p < 0.05$

された。聴力の変動に関してはグリセロールテスト結果との関連は認めなかった。

治療法としては、循環改善剤、ビタミン剤に加え、16症例がステロイド（プレドニゾロン）と利尿剤（イソソルビド）の併用、45症例でステロイド（プレドニゾロン）、80症例に利尿剤が用いられていた。その

他、自律神経調節剤、昇圧剤などの投与がなされ、未治療で経過観察された症例も含まれていた。イソソルビド投与を含め、治療法の違いによる予後判定結果の差は認めなかった。イソソルビド投与例をグリセロールテスト結果で分類して予後を検討した結果を表1に示した。グリセロールテストで3周波数

以上の改善が見られた症例（表1の（ ）内の数値）に限定するとイソソルビド使用例は同様の条件の未投与例に比較して予後が良い傾向が有意差($p=0.04$)を持って確認された。

考 察

グリセロールテストについて：

グリセロールテストの原法は内服によるものであるが国内外の報告^{8,9,10)}にも見られるように、内服が困難なこと、副作用の問題、また薬剤の入手の困難さから当科においてもグリセロールの点滴静脈注射法(静注法)を用いている。本法については投与法、判定法については議論の余地があるが、メニエール病判定における有効性については、すでに詳細な報告^{8,9,11)}がある。また本法により、低音障害型感音難聴における内リンパ水腫の関与を検討した報告^{3,12,13,14)}も散見される。水越⁸⁾らは、静注法によるメニエール病確実例9例中の6例が陽性であったと報告しており、後に麻生ら⁹⁾も128例中(52.3%)で2周波以上の改善が見られ陽性と判定している。当科における2周波数での陽性率(53%)はほぼこれと同様であり、諸家における低音障害型感音難聴例におけるグリセロールテスト陽性率と比較してやや高率であった。実際に、丹羽ら¹²⁾は34%(50例中17例)、麻生ら¹³⁾は反復例で21.4%(14例中3例)、木村ら¹⁴⁾は27.9%(43例中12例)と陽性率を報告している。これは、自験例は5例の陳旧例(他施設での既治療剤)を含むが、全例が初回発作例で、ほとんどがその初診時(発症からの期間は新鮮例では平均9.5日であった)に施行されている点、聴力検査を点滴終了2時間後まで継続している点、両側例の判定に関する点、すべての周波数を判定対象とした点などが影響している可能性が考慮される。

また3周波数以上で改善した症例に限定すると予後への関与が大きくなるという今回の結果は今後、診断基準の検討においても参考となるものと考ええる。

グリセロールの静注を検査のみでなく治療として用いその有効例を報告している論文も見られる^{12,15)}。実際に我々も検査として施行した、グリセオール静注にて治療判定になる聴力改善が得られそのまま経過した症例を5例経験している。

内リンパ水腫について：

内リンパ水腫により低音が有意に障害される理由はTonndorf⁶⁾の説に始まり多くの検討がなされている⁴⁾。聴力障害が低音部に限局した症例を対象とした結果であるので、当然ともいえるがグリセロールテスト結果を周波数別に見ると低音部での改善が有意である。このことは、内リンパ水腫の改善により聴力が直接的に改善している結果であり、ALHLの少なくとも半数に及ぶ症例において内リンパ水腫が聴力障害の主因であったことを示唆している。しかし聴力障害がないと判定した高音部でも聴力の改善が見られる症例もあり、水腫自体は蝸牛全体に及んでいた可能性が推測される。

また健常側と判定した耳でもグリセロールテストにより聴力の改善が見られる症例も存在した。我々は突発性難聴と比較してALHLに両側例が多いこと、以前よりALHL患者に低血圧症、起立性調節障害などの合併する患者が多いことなどからこれらの全身的要因が難聴の発症になんらかの形で関与している可能性を示唆してきた^{5,6)}。これらの事実とも関連し、内リンパ水腫の成因に片側蝸牛局所のための要因でなく、両側におよぶ全身的な要因が関与している可能性が推測された。

イソソルビド投与について：

イソソルビドはメニエール病の治療剤として汎用されており、厚生労働省の研究班でもその使用を推奨している。当科においても過去に長期投与によるめまい発作予防の効果を報告している¹¹⁾。ALHLの治療としてイソソルビド有効例の存在を認める論文は多いが^{3,13,17,18)}我々の検討でも症例全体としてのイソソルビド投与による聴力予後に関して有意差は得られなかった。しかしグリセロールテストで陽性周波数の多い(3周波数以上)症例はイソソルビドに反応する傾向が高い($p=0.04$)ことが確認された。この結果より原因として内リンパ水腫が主体である症例を厳密に選択をすることでイソソルビドなどの浸透圧利尿剤治療がより有効性をあげる可能性が示唆された。ステロイドは治療の選択枝として一般的に考慮され得るが、ミネラルコルチコイド活性による内リンパ水腫の増悪の可能性も考慮する必要がある、その種類による差もあり必ずしもその効果に関しては一定した見解がない^{12,19,20)}。当科においてもステロイド剤(プレドニゾロン)の使用の有無による予後

の有意差は得られなかった。これは病状、検査結果により治療法が選択されていることもあり（つまり重症例にステロイドが選択されている傾向がある）、治療法による予後の差は確認できなかった。ステロイド使用により改善しない症例においてイソソルビドが有効であったとする症例の報告^{13, 18)}も見られ今後の治療の選択の一助となるものと思われた。

謝 辞

英文抄録および論文作成にご協力いただいた鈴木治子医師および検査結果の収集を担当していただいた諏訪中央病院中央検査科の小池とも先生と萩原陽子先生に深謝する。

Relation between endolymphatic hydrops and acute low-tone sensorineural hearing loss

Shun-ichi Imamura^{1), 2)}, Hideyuki Honda²⁾, Hirohisa Yazaki¹⁾, Akihito Mizukoshi¹⁾, Keisuke Masuyama¹⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Yamanashi University

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Suwa Central Hospital

The clinical features of acute low-tone sensorineural hearing loss (ALHL) were examined in 274 patients treated at our hospitals. One-hundred and thirty-one patients received a Glyceol test and were included in the final evaluation. Seventy-seven out of 131 patients (53%) received a positive Glyceol test result (a hearing improvement of 2 or more frequencies). We examined the relation between the Glyceol test results and the final hearing outcome. Our results indicated that patients with a clear reaction on the Glyceol test tended to have a better prognosis.

Isosorbide was administered to 96 out of the 274 cases. A significant difference was not observed between outcome and the administration of Isosor-

bide in all the cases. However, when the subjects were limited to patients who showed a hearing improvement of 3 or more frequencies on the Glyceol test, the administration of Isosorbide and a favorable outcome were correlated.

Our results suggest that endolymphatic hydrops may be involved in the mechanism of ALHL. In cases where a strong contribution of endolymphatic hydrops is suspected, favorable prognosis and response to Isosorbide administration can be expected.

参考文献

- 1) 大沢広秀, 隅上秀伯, 国村光春・他: 低音障害型感音難聴の蝸電図。Audiology Japan. **28**, 749-757, 1985
- 2) Yamasoba T, Sugawara M, Kikuchi S, et al: An electrocochleographic study of acute low-tone sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngology **250**: 418-422, 1993
- 3) 佐野 肇, 設楽哲哉, 岡本牧人・他: 低音障害型感音難聴の臨床経過からみた病因の検討。Audiology Japan. **37**, 105-111, 1994
- 4) 朝隈真一郎: 急性低音障害型感音難聴の病態について—内耳生理の立場からの推理—。耳鼻 **45**: 565-572, 1999
- 5) 今村俊一, 今村まゆみ, 白倉真人・他: 急性低音障害型感音難聴の臨床像(続報)。Otol Jpn **3**: 340-345, 1993
- 6) Imamura S, Mozawa I, Imamura M, et al: Clinical observation on acute low-tone sensorineural hearing loss. Survey and analysis of 137 patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. **106**: 746-750, 1997
- 7) Nozawa I, Imamura S, Mizukoshi A, et al: Clinical study of acute low-tone sensorineural hearing loss: survey and analysis of glycerol test and orthostatic test. Ann Otol Rhinol Laryngol. **111**: 160-164, 2002
- 8) 水越鉄理, 渡辺行雄, 大橋直樹・他: メニエール病に対するグリセオール静注試験について。耳鼻臨床 **75**: 2278-2284, 1982

- 9) 麻生 伸, 水越鉄理, 渡辺行雄・他: グリセオール静注試験. *Audiology Japan*. **32**, 207-211, 1989
- 10) Padoan S: Oral versus i. v. administration of the glycerol test: side-effect and usefulness. *Acta Otolaryngol* **123**: 482-487, 2003
- 11) Nozawa I, Nakayama H, Hashimoto K, et al: Efficacy of long-term administration of isosorbide for Meniere's disease. *ORL* **57**: 135-140, 1995
- 12) 丹羽英人, 横井 久, 今村はつ江・他: 低音障害型感音難聴の検討—治療効果について—. 急性高度難聴調査研究班平成6年度研究業績報告書: 137-139, 1995
- 13) 麻生 伸, 木村 寛, 十二町真樹子・他: メニエール病に移行した急性低音障害型感音難聴の特徴. *Audiology Japan*. **45**: 155-160, 2002
- 14) 木村 寛, 麻生 伸, 藤坂実千郎・他: 急性低音障害型感音難聴の内リンパ水腫推定検査成績. *Audiology Japan* **44**: 90-91, 2001
- 15) 大野芳裕, 富藤雅之: 急性低音障害型感音難聴症例—グリセロール静注療法の試み—. *耳鼻臨床* **94**: 973-977, 2001
- 16) Tonndorf J: The mechanism of hearing loss in early case of endolymphatic hydrops. *Ann Otol* **66**: 766-784, 1957
- 17) 山嵜達也, 菅沢 正, 八木昌人・他: 蝸牛水腫

の示唆される急性低音障害型感音難聴の臨床的観察. *日耳鼻* **93**: 219-228, 1990

- 18) 真鍋恭弘, 斎藤武久, 斎藤 等: 急性低音障害型感音難聴に対するイソソルビド有効例の早期選別について. *Audiology Japan*. **41**: 599-600, 1998
- 19) Fuse T, Aoyagi M, Funakubo T, et al: Short-term outcome and prognosis of acute low-tone sensorineural hearing loss by administration of steroid. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spe* **64**: 6-10, 2002
- 20) 真鍋恭弘, 斎藤武久, 斎藤 等: 急性低音障害型感音難聴に対する異なるステロイド剤による効果の違いについて. *Audiology Japan*. **44**: 401-402, 2001

(原稿受付 平成16.6.11)

別冊請求先: 〒409-3821 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110

山梨大学耳鼻咽喉科

今村 俊一

Reprint request:

Shun-ichi Imamura:

1110 Shimokato, Tamaho, Nakakoma, Yamanashi Prefecture, Japan, 409-3898, Department of Otorhinolaryngology, Yamanashi University.