副甲状腺機能低下症患者における聴力障害

東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：高坂知節教授）

池田 勝久, 小林 俊光, 草刈 潤, 高坂 知節

HEARING DISTURBANCE IN PATIENTS WITH HYPOPARATHYROIDISM

KATSUHISA IKEDA, M.D., TOSHIMITSU KOBAYASHI, M.D., JUN KUSAKARI, M.D.
and TOMONORI TAKASAKA, M.D.

Department of Otolaryngology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Twenty-one patients with hypoparathyroidism were investigated with pure tone audiometry, short increment sensitivity index (SISI) test, Békésy audiometry, speech audiometry and auditory brainstem response (ABR) and the following results were obtained.

(1) Seven patients (13 ears) with severe hypocalcemia for a relatively long term or with uncontrolled serum calcium level, were proved to have hearing impairment.

(2) The inner ear was thought to be responsible site for hearing loss because of the high SISI score, positive recruitment and prolongation of the wave I (N_1) latency.

(3) The cause of hearing loss in hypoparathyroidism was supposed to be low Ca level in inner ear fluid and/or direct effect of vitamin D deficiency upon the inner ear.

Key words：副甲状腺機能低下症，聴力障害，低Ca血症，ビタミンD欠乏，

A90—1191—23621

I波(N_1)潜時

はじめに

全身疾患によって惹起される聴覚障害はその基礎疾患に治療の主眼が置かれるため、しばしば放置されることがある。古くから、糖尿病¹⁾、甲状腺機能低下症²⁾、脂質代謝異常³⁾、腎疾患⁴⁾などについての臨床または動物実験の報告は多く認められる。我々は透析を行っている腎不全患者に生じる内耳障害が透析以前に発現していることを報告し⁵⁾、外科的に作成した腎不全モデルモットにおいて内耳障害が生じていることを立証した⁶⁾。さらに、腎不全の合併症としてCa代謝異常に注目しビタミンD（以下V.Dと略す）欠乏ラットの内耳障害を確認した⁷⁾。今回、Ca代謝異常の疾患として副甲状腺機能低下症に着目し、難聴の判明した症例について報告するとともに、それらを集計、検討を加えた。

対象と方法

対象患者は当院第二内科にて診断された副甲状腺機

能低下症患者21例（男10例，女11例），年齢12～68歳（平均41.4歳）で，さらに細分類された診断は特発性12例，偽性4例，術後性5例である。耳毒性薬剤使用，騒音暴露の既往の症例は除いた。

検査項目として，全症例に純音聴力検査を施行し，異常例に対して short increment sensitivity index test（以下，SISI 検査と略す），ティンパノメトリー，耳X-pを施行した。純音聴力検査の異常の有無は1972年に木村⁸⁾が報告した正常人の年齢別の純音聴力損失値を聴力レベルに換算したものによって判定した。SISI 検査は1～4 kHzにおいて70%以上を陽性，15%以下を陰性，16～69%を疑陽性とした⁹⁾。自記オーディオメトリーは減衰速度2.5dB/秒，掃引速度12mm/分で検査を行い，4 kHzの持続音において振幅値が3 dB以下となった場合を補充現象陽性とし，さらに Jerger ら¹⁰⁾¹¹⁾に従って分類した。ABRの測定法はOkitsu ら¹²⁾，Kusakari ら¹³⁾に準じ，115dB pe SPL 刺激時のI波(N_1)

潜時、I-V間隔を指標とし、当教室における正常値はそれぞれ 1.34 ± 0.10 (平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差) msec, 4.18 ± 0.23 (平均値 $\pm 1 \times$ 標準偏差) msecである。語音聴力検査では最高明瞭度90%以上を正常、それ未満を異常とした。また副甲状腺機能低下症の病態と比較する上で、血清Ca、P値、白内障、頭蓋内石灰化、傍脊柱骨化の有無、推定病期間と難聴との関係についても検討した。

症 例

純音聴力検査で難聴の判明した7症例についてその病歴を述べる。

症例1：33歳，男

昭和59年11月頃から四肢のしびれ感と硬直発作が出現した。中学生頃より難聴に気づき、近医耳鼻科で加療を受けるも、徐々に進行した。

症例2：49歳，女

昭和54年頃より手のビリビリした異常知覚と下肢倦怠感が出現し、昭和60年1月11日にてんかん様発作出現した。難聴の自覚はない。

症例3：28歳，女

身長142cm, 37.5kgと小柄で、10歳頃から転倒しやすく、12歳時にけいれん様の不随意運動、四肢のしびれや硬直が出現した。15歳時より視力低下し18歳時に白内障の手術をした。

症例4：42歳，女

症例3の姉であり、12歳頃より意識喪失発作が出現し、てんかんとして服薬を開始したが、効果はなかった。40歳頃より視力障害が出現し、白内障として手術を受けた。

症例6：44歳，男

昭和55年より全身倦怠感、易疲労感、四肢のしびれ感が出現し、下痢の主訴にて当院受診時に、低Ca血症を発見された。

症例7：56歳，男

昭和40年に交通事故による骨盤骨折に遭遇し、両側腎、膀胱結石の手術と同時に副甲状腺全摘出術を施行された。以来、テタニー発作を繰り返すようになった。

症例8：46歳，男

昭和45年頃よりてんかん様発作が出現し、以来抗痙攣剤を使用してきたが、年に2、3回の発作を繰り返し、昭和57年当院受診した。

図1 難聴症例の純音オーディオグラム

表1 難聴症例の聴覚検査の一覧表

語音聴力検査とABRでの下線は異常所見を示す。

症例	性	年齢(才)	側	聴力値	聴力平均値 (dB HL)	ISI	自記オーディオグラム	語音聴力	ABR (msec)
							補聴現象	Jensen分類	1(N)潜時
1.	男	33	右	音	54	+	+	II	95
			左	音	49	+	+	II	85
2.	女	49	右	水平	24	±	—	I	100
			左	水平	30	±	—	I	100
3.	女	28	右	高音漸強	16	+	+	II	100
			左	高音漸強	15	+	+	II	100
4.	女	42	右	水平	29	±	—	I	100
			左	水平	14	±	—	I	100
6.	男	44	右	低音障害	14	±	—	I	100
7.	男	56	右	水平	54	—	—	I	95
			左	水平	29	—	—	I	100
8.	男	46	右	山	35	+	—	I	100
			左	山	48	+	—	I	90

表2 全症例の副甲状腺機能低下症に関する特徴的所見
病型のIは特発性、Sは術後性、Pは偽性を示す。

症 例	病 型	初 診 時 (mg/dl)		聴力検査時 (mg/dl)		脳内石灰化	傍脊柱骨化	白 内 障	推定病期 間 (年)
		Ca	P	Ca	P				
1.	I	5.6	5.6	5.0	5.5	—	+	—	8
2.	I	5.8	7.4	6.2	7.2	+	—	—	6
3.	I	5.7	6.9	5.0	8.1	+	—	+	17
4.	I	4.7	6.2	6.0	7.0	+	+	+	30
5.	I	6.9	4.7	7.2	4.0	—	—	—	< 1
6.	I	6.9	4.3	8.1	4.1	—	—	—	< 1
7.	S	7.3	4.1	9.0	3.3	—	+	+	16
8.	I	6.6	4.7	8.7	2.3	+	—	—	12
9.	I	5.5	7.9	7.7	6.5	+	—	—	< 1
10.	S	4.2	7.2	8.7	4.6	+	—	+	11
11.	I	4.5	6.3	8.8	3.7	—	—	—	1
12.	S	5.1	7.7	8.5	4.2	+	—	+	17
13.	S	6.3	5.7	7.0	5.4	—	—	—	2
14.	S	5.5	6.9	8.5	4.1	—	—	—	< 1
15.	I	5.8	6.0	8.1	3.4	—	—	+	2
16.	P	7.6	7.0	8.4	4.6	+	—	—	—
17.	P	6.9	5.3	10.1	3.1	+	+	+	2
18.	P	7.3	6.2	9.2	3.6	+	—	+	3
19.	P	7.3	5.5	8.6	3.5	+	—	—	—
20.	I	6.0	7.6	8.9	3.9	—	—	—	< 1
21.	I	6.6	6.9	8.4	3.9	—	—	—	—

症例の解析

21例(42耳)中、純音聴力検査上で感音難聴が認められたのは7例(13耳)で33.3%(31.0%)であった。このうち、4例は副甲状腺機能低下症の未治療例であった。難聴の13耳の純音オーディオグラムを図1に示した。症例6, 7を除いて、すべて左右の聴力像は等しく、水平型6耳、高音漸傾、谷、山型がそれぞれ2耳、低音障害型1耳であった。

難聴症例の聴力平均値(4分法)、SISI検査、自記オーディオグラム、語音聴力検査、ABRの結果を表1に示した。SISI検査の陽性は13耳中6耳(46.2%)、疑陽性5耳(38.5%)で計84.6%であった。自記オーディオグラムによる補充現象の陽性及びJerger II型はどちらも13耳中4耳(30.8%)であった。語音聴力検査による異常は13耳中1耳(7.7%)であった。ABRの所見はI波(N_1)潜時の延長は13耳中10耳(76.9%)、I-V間隔の延長は13耳中1耳(7.7%)であった。またティンパノグラム、耳X-pでは異常所見は認めなかった。以上の所見から個々の症例の難聴部位の鑑別診断をすると、症例1の左耳の語音聴力検査と症例7の左耳のI-V間隔の延長が中枢性を示唆する以外は、内耳性を支持する所見であり、総合的に判断すると内耳性難聴が主と判断される。

表2に初診時と聴力検査施行時の血清Ca、P値と頭蓋内石灰化、傍脊柱骨化、白内障の有無と推定病恹期間を示した。症例1から5は副甲状腺機能低下症の未治療例であり、病恹期間の短い症例5のみ難聴が存在しなかった。治療により血清Ca、P値がほぼ正常化している症例のうち、難聴のあった症例6から8と他の症例を比較すると症例7と8は推定病恹期間が長い傾向にあった。また頭蓋内石灰化、傍脊柱骨化、白内障と難聴発現との関係は認めなかった。

考 察

副甲状腺機能低下症は低Ca血症と高P血症を示す全身の代謝性疾患で、大別すると原因不明の副甲状腺ホルモン(以下、PTHと略す)の分泌低下による特発性副甲状腺機能低下症、手術による副甲状腺の損傷に基づく術後性副甲状腺機能低下症、PTHに対する標的臓器の反応性の低下による偽性副甲状腺機能低下症である。

本疾患の症状、所見は低Ca血症に基づくテタニー、四肢のしびれ、白内障、脳内石灰化などであり、聴覚系に関する報告は非常に少ない。Yumitaら¹⁴⁾は家族性の特発性副甲状腺機能低下症に感音難聴を合併した2

家系を報告し、副甲状腺機能低下症の治療後も難聴が進行し、さらに同家系に副甲状腺機能低下症を伴わない感音難聴があることから報告例の難聴はいわゆる家族性進行性感音難聴であり、その原因は副甲状腺機能低下症による低Ca血症ではないと結論した。またLehnhardt¹⁵⁾は偽性副甲状腺機能低下症と感音難聴の合併例の難聴の原因を内耳のadenylate cyclaseに関与したPTHに対する受容体の遺伝的欠損であると推定した。さらに、岩永ら¹⁶⁾は副甲状腺機能低下症を含んだ低Ca血症の患者のABRを施行し、I波(N_1)潜時の延長を報告した。

今回の検査では、副甲状腺機能低下症においてSISI検査、自記オーディオグラムで、さらにABRにおいてもI波(N_1)潜時延長という内耳障害を示唆する所見¹⁷⁾¹⁸⁾を得た。一部で内耳障害だけでなく、中枢性障害を示唆する所見を合併した症例もあり、後述するCa代謝異常が内耳よりも上位の聴覚伝導路にも何らかの影響を及ぼしている可能性がある。また、難聴は未治療例では5例中4例(80.0%)と高率に認められ、本疾患が原因となって発症したと考えられる。一方、副甲状腺機能低下症の既治療例では難聴の発現16例中3例(18.8%)とわずかであり、この難聴が可逆的である可能性がある。症例7, 8は長時間の副甲状腺の機能低下状態にさらされており、不可逆性の難聴となっているのかも知れない。Yumitaらの報告例は家族性進行性感音難聴と家族性の副甲状腺機能低下症が偶然合併したと考えられているが、副甲状腺機能低下症の内耳に及ぼす影響は決して否定できないと思われる。またSchacht¹⁹⁾はPTHによってマウスの血管系のadenylate cyclaseの活性の上昇は生じなかったと報告しており、PTHと内耳との関係は薄いように考えられる。

我々はV.D欠乏ラットにおいて電気生理学的実験から内耳性難聴が生じ、V.D欠乏状態つまり低Ca血症が長期間続くにつれて、これら蝸牛電位の病的変化(CMの低下、 N_1 潜時の延長)も進行することを報告したが⁷⁾、これは今回の副甲状腺機能低下症の場合に類似した所見である。副甲状腺機能低下症では偽性の場合を除いて、低Ca血症、PTHの低下、V.Dの低下を、V.D欠乏症では低Ca血症、PTHの上昇、V.Dの低下を呈し、両者とも共通の原因で感音難聴が生じていると仮定すれば、低Ca血症またはV.D欠乏が原因と考えることができる。

内耳液の Ca^{2+} は聴覚機能に重要な役割を担っている^{20)~22)}。低Ca血症の状態では二次的内耳の外リンパ

図2 副甲状腺機能低下症の難聴発現の機序

の Ca^{2+} 濃度も低下し²³⁾, また外リンパの低 Ca^{2+} 状態では CM の低下と N_1 潜時の延長が生じた²⁴⁾, これらの所見は低 Ca 血症を示す副甲状腺機能低下症患者と V.D 欠乏ラットの両者での内耳性難聴と I 波 (N_1) 潜時の延長が外リンパの Ca^{2+} の低下に起因する可能性を示唆している。

Brookes²⁵⁾ は進行性両側性感音難聴の原因に V.D 欠乏を提唱し, 川端ら²⁶⁾ も同様な臨床例の報告をしている。また家族性 V.D 抵抗性くる病²⁷⁾ にも感音難聴が報告されており, V.D 自体の欠乏や作用不全が内耳障害を引き起こす可能性は否定できない。従って, 現時点では副甲状腺機能低下症の内耳障害の原因は低 Ca 血症, V.D 欠乏またはその両者と考えることができる(図 2)。

副甲状腺機能低下症が適切に治療されている症例では難聴が認めなかったことは, この難聴が可逆的であることを意味しているのかも知れず, 現在これらの症例の治療後の聴力を検討中である。

ま と め

副甲状腺機能低下症患者において聴力検査を施行した結果, 下記の結論を得た。

1. 21 例中 7 例, 42 耳中 13 耳に感音難聴が認められた。難聴は長期間の高度の低 Ca 血症を有する症例に発現する傾向があった。
2. SISI 検査, 自記オーディオメトリー, 語音聴力検査, ABR の所見から内耳性難聴と考えられた。
3. 本疾患における難聴の原因は内耳の外リンパの Ca^{2+} 濃度の低下や V.D 欠乏による内耳への障害にあると推定された。

参 考 文 献

- 1) Jorgensen MB: The inner ear in diabetes mellitus. Arch Otolaryngol 74: 373-381, 1961.
- 2) Ritter FN and Lawrence M: Reversible hearing loss in human hypothyroidism and correlated changes in the chick inner ear. Laryngoscope 70: 393-407, 1960.
- 3) Spencer, J T Jr: Hyperlipoproteinemias in the etiology of inner ear disease. Laryngoscope, 83: 639-678, 1973.
- 4) Kusakari J, Kobayashi T, Rokugo M, Arakawa E, Ohyama K et al: The inner ear dysfunction in hemodialysis patients. Tohoku J exp Med 135: 359-369, 1981.
- 5) 草刈 潤, 池田勝久, 河本和友: 腎透析患者聴力の長期間観察について. Andiology Japan 27: 349-350, 1984.
- 6) 池田勝久, 草刈 潤, 荒川栄一, 大山健二, 稲村直樹 他: 実験的腎不全動物における蝸牛電気生理学的研究. Audiology Japan 28: 8-13, 1985.
- 7) 池田勝久, 草刈 潤, 河本和友: ビタミン D 欠乏によるラットの蝸牛電位への影響. 耳鼻臨床 79: 765-771, 1986.
- 8) 木村淑志: 聴覚の年齢的な変化. 日耳鼻 75: 170-190, 1972.
- 9) Jerger J, Shedd JL and Harford E: On the detection of extremely small changes in sound intensity. Arch Otolaryngol 69: 200-211, 1959.
- 10) Jerger JF: Békésy audiometry in analysis of auditory disorders. J Speech Hearing Res 3: 275-287, 1960.
- 11) Jerger JF and Herer G: Unexpected dividend in Békésy audiometry. J Speech Hearing Dis 26: 390-391, 1961.
- 12) Okitsu T, Kusakari J, Ito K and Tomioka S: Study of a simultaneous lobe-vertex recording technique in auditory brainstem response. ORL 42: 282-291, 1980.
- 13) Kusakari J, Okitsu T, Kobayashi T, Rokugo M, Tomioka S et al: ABR audiometry in the diagnosis of cerebellopontine angle tumor. ORL 43: 336-344, 1981.
- 14) Yumita S, Furukawa Y, Sohn HE, Unakami H, Miura R et al: Familial idiopathic hypoparathyroidism and progressive sensorineural deafness. Tohoku J exp Med 148: 135-141, 1986.

- 15) Lehnhardt E: Special items of sensorineural hearing Loss. 臨床耳科 12: 458-467, 1985.
- 16) 岩永迪孝, 山本悦生, 山内盛雄: 甲状腺, 副甲状腺疾患とAP・ABR-カルシウム変動を中心として-. Audiology Japan 26: 171-177, 1983.
- 17) 草刈 潤, 小林俊光, 六郷正暁, 荒川栄一, 大山健二
他: 内耳障害モデル動物における N_1 潜時の検討. 耳喉 55: 461-468, 1983.
- 18) Ikeda K, Kusakari J and Kawamoto K: The N_1 latency prolongation in the guinea pig cochlea treated with nitrogen mustard-N-oxide studied by narrow-band analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986 in press.
- 19) Schacht J: Hormonal regulation of adenylate cyclase in the stria vascularis of the mouse. Hearing Res 20: 9-13, 1985.
- 20) Konishi T and Kelsey E: Effect of calcium deficiency on cochlear potentials. J Acoust Soc Am 47: 1055-1062, 1970.
- 21) Tanaka Y, Asanuma A and Yanagisawa K: Effect of EDTA in the scala media on cochlear potentials. Proc Japan Acad 55(B): 31-36, 1979.
- 22) 池田勝久, 草刈 潤, 高坂知節, 斎藤禎隆: 内リンパ Ca^{2+} 濃度の測定-酸素欠乏, フロセマイド, アセタゾラミドの影響-. Audiology Japan 投稿中.
- 23) 池田勝久, 草刈 潤, 小林俊光, 河本和友: ビタミン D 欠乏ラットにおける外リンパ液 Ca^{2+} 濃度. Audiology Japan 28: 844-847, 1985.
- 24) Ikeda K, Kusakari J and Takasaka T: The effect of the cationic composition in perilymph upon the N_1 latency of the guinea pig. Acta Otolaryngol (Stockh) in press.
- 25) Brookes G: Vitamin D deficiency-a new cause of cochlear deafness. J Laryngol Otol 97: 405-420, 1983.
- 26) 川端五十鈴, 小田 恂, 林田哲郎, 折茂 肇: 特発性両側性感音難聴の血清生化学的研究. Audiology Japan 28: 377-388, 1985.
- 27) O'Malley S, Ramsden RT, Latif A, Kane R and Davis M: Electrocochleographic changes in the hearing loss associated with X-linked hypophosphataemic osteomalacia. Acta Otolaryngol (Stockh) 100: 13-18, 1985.

本論文の一部は第13回臨床耳科学会にて口演した。稿を終えるにあたり、本研究に御協力及び御助言頂いた東北大学医学部第二内科古川洋太郎講師と弓田滋博士に感謝致します。

(原稿受付 昭和61.9.18日)

別刷請求先 〒980 仙台市星陵町1-1

東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室 池田勝久