臨 床

突発性難聴における高感度 CRP の検討

濱田 聡子¹⁾・朝子 幹也¹⁾・宗本 由美¹⁾²⁾
久保 伸夫¹⁾²⁾・山下 敏夫¹⁾・高橋 伯夫³⁾

A Study of the High-sensitive CRP Level
in Sudden Deafness

Satoko Hamada, Mikiya Asako, Toshio Yamashita and Hakuo Takahashi

(Kansai Medical University)

Yumi Munemoto and Nobuo Kubo

(Kansai Medical University, Otokoyama Hospital, Kansai Medical University)

Numbers of patients with sudden deafness who are complicated with atherosclerotic risk factors such as diabetes mellitus and hypertension have been increasing. We measured the level of high-sensitive C-reactive protein (hs CRP), which is approximately hundred-times more sensitive than conventional CRP. There is much evidence to suggest that inflammation evidenced by increased levels of hs CRP is associated with acute coronary syndromes such as myocardial infarction and unstable angina. Therefore, hs CRP has been used to predict the risk of acute events in patients with atherosclerosis.

We investigated the relationship between hs CRP and hearing grade/prognosis in 39 patients with sudden deafness. The value of hs CRP in the hearing grade was not significantly different. On the other hand, the value of hs CRP increased according to the worsening of the hearing prognosis. Even in cases without any atherosclerotic risk factors, we noted a value of hs CRP higher than the reference value in 35.7% of the patients.

These findings suggest that sudden deafness may be caused by circulatory disturbance due to vascular inflammation in the inner ear, and that hs CRP could be a novel marker of the hearing prognosis in sudden deafness.

Key words : high-sensitive CRP, sudden deafness, hearing prognosis

はじめに

突発性難聴は突然発症する感音難聴のなかで、明らかな原因が存在しないもの、または不確実なものをいい、現在有力視されている病態は内耳のウイルス感染¹⁾や蝸牛の血流障害²⁾で、複数の病態が混在している可能性が

考えられている³⁾。一方で突発性難聴患者には、疫学調査において、動脈硬化の危険因子である高血圧、糖尿病などの合併症を持つ患者は増加傾向にあり^{4)~6)}、また循環障害の治療が突発性難聴の治療として有用であるという報告^{7)~9)}もみられる。これらのことは突発性難聴の

1) 関西医科大学耳鼻咽喉科

2) 関西医科大学附属男山病院耳鼻咽喉科

3) 関西医科大学臨床検査医学科

病態と循環障害との関係を示唆する根拠となりうると思われる。

また一方で、動脈硬化病変を有する患者で上昇する指標の一つである高感度 CRP が、虚血性心疾患や虚血性脳血管障害の有力な予知因子として注目を集めている。

CRP は肺炎球菌の C 多糖体と沈降反応する蛋白質であり、炎症の急性相反応物質として感染症など炎症性疾患の診断、治療に汎用されている。従来頻用されてきた免疫比濁法 (TIA) は、その測定感度下限が 0.3~0.5 mg/dl であり、これにラテックス粒子を適応して感度を高めても 0.1 mg/dl 程度の測定が限界であり、これらの測定値が基準値として使用されてきた。近年ラテックスレーザネフェロメトリー法、EIA 法、改良 Latex 免疫比濁法などを適応することにより、さらに 2 桁程度感度を向上させることに成功し、測定感度が 0.02 mg/dl 以下の低値でかつ 0.10 mg/dl 付近における変動係数 (CV) が 10 %未満の高感度 CRP と呼ばれる方法が実用化された。高感度 CRP の登場により、低濃度域でのきわめて軽微な変動が正確に測定されるようになり、動脈硬化に伴うわずかな炎症反応をも捉えることが可能となり、健康人での基準範囲を算出すると 0.3 mg/dl よりはるかに低値で、0.04 mg/dl 程度未満であることが明らかにされた。以前より診断が容易でない新生児や未熟児などの感染症の早期マーカーとして有用性が指摘されてきたが、急性炎症の場合 CRP は正常の 1000 倍程度に上昇するため高感度測定法の必要性は乏しかった。近年、動脈硬化病変が血管の炎症である可能性が指摘され、その指標として高感度領域の CRP の上昇が報告され、心筋梗塞など冠動脈疾患のリスク評価として高感度 CRP の高値に従い相対危険度が増加することが報告されるようになり、高感度 CRP が心血管系病変の予知因子として重要視されるようになってきた^{10)~13)}。

今回、著者らは突発性難聴患者の高感度 CRP を測定し、初診時聴力レベルと聴力回復を測定しその相関関係を検討した。

対象と方法

2004 年 9 月~2006 年 3 月までに関西医科大学附属男山病院耳鼻咽喉科を受診し、突発性難聴と診断された患者のうち、発症後 2 週間以内に外来を受診し、かつ他の急性炎症性疾患に罹患しているものを除いた 39 例 39 耳を対象とした。対象症例は男性 15 例、女性 24 例、発症

表 1 突発性難聴の重症度分類 (1998 年厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班より)

Grade 1: 初診時純音聴力 (HL) が 40 dB 未満
Grade 2: 40 dB ≤ HL < 60 dB
Grade 3: 60 dB ≤ HL < 90 dB
Grade 4: 90 dB ≤

注 1) 聴力は 0.25, 0.5, 1, 2, 4 kHz の 5 周波数の閾値の平均とする。

注 2) この分類は発症後 2 週間までの症例に適用する。

注 3) 初診時めまいのあるものでは a を、ないものには b を、2 週間過ぎたものでは ' をつけて区分する。

表 2 聴力回復の判定基準 (1984 年厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班より)

5 周波数の算術平均値の改善量と正常値を指標に聴力回復の基準を設定している。

I. 治癒 (完治)

① 0.25, 0.5, 1, 2, 4 kHz の聴力レベルが 20 dB 以内に戻ったもの

② 健側聴力が安定と考えられれば、患側がそれと同程度まで改善したとき

II. 著明回復

上記 5 周波数の算術平均値が 30 dB 以上改善したとき

III. 回復

上記 5 周波数の算術平均値が 10 ~ 30 dB 未満改善したとき

IV. 不変

上記 5 周波数の算術平均値が 10 dB 未満の変化

後初診までの期間は 1 日 ~ 14 日までで平均 4.0 日、患者年齢は 15 歳 ~ 85 歳まで平均 51.3 歳であった。初診時めまいを 12 例に伴っており、聴力像は水平型 8 名、低音障害型 6 名、高音障害型 15 名、全聾型 9 名、谷型 1 名であった。既往症として高血圧 9 名、糖尿病 4 名、慢性腎炎 1 名、陳旧性心筋梗塞 1 名、脳梗塞 1 名であった。

検査方法は初診時にラテックスレーザネフェメトリー法 (BNII, デイドベーリング社) により高感度 CRP を測定した。また初診時聴力および現在までにおける固定聴力 (0.25, 0.5, 1, 2, 4 kHz の閾値の平均) を測定し、1998 年厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班による重症度分類 (表 1) にしたがって Grade 1~4 に分類した。治療後効果判定を 1984 年厚生省特定疾患急性高度感音難聴調査研究班による分類 (表 2) に従い、治癒、著明回復、回復、不変の 4 段階に分類し評価した。治療は基本的にステロイド薬漸減点滴療法 (ハイドロコルチン 300 mg × 2 日, 200 mg × 2 日, 100 mg × 2 日) を行い、聴力回復が不十分な場合プロスタグランジン点滴療法

(アルプロスタジル $5\mu\text{g}\times 5$ 日)を追加した。また基礎疾患として糖尿病などがあるが入院が不可能な症例には、プロスタグランジン単独点滴療法を施行した。全例ビタミン B12, ATP 内服投与した。なお、統計学的解析には ANOVA を用い、危険値 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 初診時聴力重症度と高感度 CRP

初診時聴力重症度分類では高感度 CRP は Grade 1 群では $0.11\pm 0.23\text{ mg/dl}$, Grade 2 群は $0.10\pm 0.14\text{ mg/dl}$, Grade 3 群は $0.12\pm 0.14\text{ mg/dl}$, Grade 4 群は $0.14\pm 0.16\text{ mg/dl}$ を示した。各群間において高感度 CRP に有意差はなかった (図 1)。

2. 聴力予後と高感度 CRP

高感度 CRP と聴力予後の関係において、治癒群の高感度 CRP は $0.03\pm 0.04\text{ mg}$, 著明回復群は $0.05\pm 0.06\text{ mg/dl}$, 回復群は $0.14\pm 0.14\text{ mg/dl}$, 不変群は $0.16\pm 0.23\text{ mg/dl}$ であった。聴力回復に関して、不変群は治癒群、著明回復群、回復群に比して高感度 CRP は有意に高値であり、聴力回復の程度が悪くなるにしたがって高感度 CRP は増加する傾向にあった (図 2)。

3. 基礎疾患と高感度 CRP

高感度 CRP 増加が報告されている心筋梗塞、糖尿病、高血圧などの基礎疾患を有さない症例 (28 例) において

も、高感度 CRP が基準値 (0.04 mg/dl) より増加している症例が 10 例と 35.7% にみられた。

考 察

今回著者らは、突発性難聴患者において、動脈硬化など血管炎症のもっとも優れた指標として注目されている高感度 CRP に着目し、初診時聴力レベル、聴力予後などとの関係について検討した。ただし、CRP 測定は初診時のみであり、CRP 高値症例が発症前から高値であったのか、発症で変動したのか、さらに聴力回復に伴って低下したのかなどは今回は検討していない。

動脈硬化病変が慢性炎症として認識され、その指標として高感度 CRP の上昇が報告されており、心筋梗塞など心血管系病変の予知因子として重要視されるようになってきた。つまり、高感度 CRP の継続的な微増が認められた場合、血管の慢性炎症による動脈硬化プラークの不安定化があるので、心筋梗塞になる相対危険度が増すという判断が可能となる。また高感度 CRP でその後の経過を予測することも可能であると報告されており心血管病変の一次予防および二次予防の分野で注目されている¹⁰⁾¹³⁾。

CRP の生理的役割の詳細は不明であるが、組織学的研究では CRP は動脈硬化病変部位に集積し、一部は泡沫細胞に取り込まれていることなどから、炎症により壊死した細胞のマーカーとして組織を標識し、マクロファージ

図 1 初診時聴力重症度と高感度 CRP (HSCRP)

初診時聴力分類では高感度 CRP に有意差はなかった。

図2 聴力予後と高感度 CRP (HSCRP)

高感度 CRP と聴力予後の関係においては、聴力回復に関して、不変群は治癒群、著明回復群、回復群に比して高感度 CRP は有意に高値を認め、聴力回復の程度が悪くなるにしたがって高感度 CRP は増加する傾向にあった。

の標的となっている可能性が考えられていた。しかし、その後の研究で、CRP は単なるマーカーではなく、血管内皮細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞に積極的に作用してさまざまな影響を及ぼし、動脈硬化を促進していることが明らかにされてきた。

このことを裏付けるように、高感度 CRP の測定法により従来の基準範囲下限である 0.3 mg/dl 程度の微増が継続的に認められた場合には、心筋梗塞の発症頻度が高まることが判明した^{10) ~ 13)}。

今回の検討結果より、突発性難聴患者の高感度 CRP は初診時聴力には大きく影響しないが、高感度 CRP と聴力予後の関係においては不変群に比して、聴力回復の程度が良くなるにしたがって高感度 CRP は減少し、高感度 CRP は聴力予後に深くかかわっているものと推察された。つまり、突発性難聴の予後は高感度 CRP と相関すると考えられた。この現象を循環器疾患で実証されている知見とあわせ考えると、重症度が高く、予後が不良の突発性難聴症例では動脈硬化病変が進行し、局所の血流動態を悪化させていることが推測される。ただし、増加した CRP が内耳などの局所の炎症を反映するものであるとの確証はなく、むしろ発症の素因である全身の動脈硬化の指標と考えるのが妥当であると思われる。確かに動脈硬化は全身の病変であるが、冠動脈疾患のようにある臓器に偏重する例が少なくなく、その意味では突発性難聴例では他の臓器に比べて内耳の動脈硬化が進展している

可能性は否定できない。

過去に突発性難聴患者において CRP が増加するという報告はなく、本研究が突発性難聴と CRP に対して検討を行った初めての報告になる。今回の検討においては高感度 CRP が高い群において聴力予後が悪いという結果が得られた。さらに高感度 CRP の増加が報告されている基礎疾患を有さない症例においても高感度 CRP が基準値より上昇しているものが 35.7% にみられた。このことより、突発性難聴患者において蝸牛内微小循環の血管内炎症および血栓が関与して、高感度 CRP の増加がみられた可能性、あるいは血管内の慢性炎症をもち、蝸牛内微小循環に問題がある素因をもつ症例が突発性難聴の予後を悪くする可能性が示唆された。いずれにしても高感度 CRP は突発性難聴の重要な予後判定因子となりうると考えられた。

ただし高感度 CRP が増加している原因として、ウイルス感染の可能性が否定はできないが、一般的に CRP はウイルス感染には反応して増加することはないので、その可能性は低く、突発性難聴発症の原因として血管系を中心とした蝸牛内微小循環障害の関与が示唆される結果となった。なお、動脈硬化の危険因子としての基礎疾患(高血圧、糖尿病、高脂血症等)の有無に加え、加齢、性別、肥満、喫煙、慢性感染症などが交絡因子として関与している可能性も考えられるため、今後はより多数例で慢性炎症の有無を複数回の検査で調べ検討を加えていく必要

があると思われる。さらに、CRP を減少させることが明らかにされている非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID)、レニン-アンギオテンシン系の阻害薬 (ACE 阻害薬, AT₁ 受容体拮抗薬)、高脂血症治療薬 (スタチン、フィブラート剤) などの治療薬による難聴への効果などが検証されることが望ましい。また、虚血性心疾患においては、*Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter Pylori*, *Cytomegalovirus* などの慢性感染症による血管壁の炎症が病変の進展に重要な役割を演じるとされている^{10)~13)}。これらの要素の複合的な関与が突発性難聴の予後を左右している可能性が示唆された。

今後突発性難聴に関する新しい知見が報告され、突発性難聴の病態解明が進めば、突発する感音難聴疾患がさらに細分化されることも考えられる。また高感度 CRP が突発性難聴の予後判定因子として確立されれば、治療選択において重要な役割を担っていくであろうと推測される。

まとめ

1. 突発性難聴患者 39 例における高感度 CRP を測定し、初診時聴力重症度および聴力回復との関連を検討した。
2. 初診時の聴力重症度に関して各群間に有意差はなかった。
3. 高感度 CRP と聴力予後の関係では、聴力回復に関して不変群は治癒群、著明回復群、回復群に比べて高感度 CRP が有意に高値であり、聴力回復の程度が悪くなるにしたがって高感度 CRP は高くなる傾向にあった。
4. 高感度 CRP 増加が報告されている基礎疾患を有さない症例においても 35.7% で高感度 CRP が基準値よりも上昇していた。
5. 今回の結果より、突発性難聴の予後は高感度 CRP と相関すると考えられたが、原因であるか結果であるかはさらに検討を要すると考えられた。突発性難聴は炎症症状を伴わない疾患であるが、蝸牛内微小循環の血管内炎症および血栓が関与している可能性が推測された。

本論文の要旨は第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2006 年 5 月、東京) において口演した。

参考文献

- 1) Gussen R : Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85 : 94 ~ 100, 1976.
- 2) Schuknecht HF, Benitez J, Beekhuis J, et al. : The pathology of sudden deafness. *Laryngoscope* 72 : 1142 ~ 1157, 1962.
- 3) 福田成司 : 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド. 突発性難聴の病因, 病態, 最新の治療法 (野村恭也編). 58 ~ 59 頁, 中山書店, 東京, 1995.
- 4) 中島 務, 寺西正明, 片山直美, 他 : 突発性難聴の危険因子—4 度の全国調査から—厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 急性高度感音難聴に関する調査研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書 : 15 ~ 17, 2005.
- 5) 岩崎 聡, 中村美詠子, 青木伸雄 : ケースクロスオーバーデザインを取り入れた突発性難聴症例対照研究; 第 2 報. 厚生労働科学研究費補助金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 : 19 ~ 20, 2004.
- 6) Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. : Idiopathic sudden hearing loss in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 63 : 205 ~ 211, 2004.
- 7) 神崎 仁, 斎藤成司 : 突発性難聴に対するプロスタグランジン E₁ の点滴静注療法. *耳鼻展望* 27 : 103 ~ 106, 1984.
- 8) 深澤啓二郎, 阪上雅史, 小田隆造, 他 : 突発性難聴におけるパルクスの使用経験. *耳鼻臨床* 91 : 415 ~ 420, 1998.
- 9) 武林 悟, 浅井美洋, 関 敦郎, 他 : 突発性難聴に対するリボ PGE₁ の治療経験. *耳鼻臨床* 85 : 1677 ~ 1683, 1992.
- 10) 高橋伯夫 : 高感度 CRP 自動測定法の進歩と CRP の新たな病態生理学的意義. *日臨検自動化会誌* 25 : 699 ~ 706, 2000.
- 11) 坂野章吾 : 高感度 CRP の臨床的意義. 炎症と免疫 10 : 690 ~ 696, 2002.
- 12) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. : Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344 : 1959 ~ 1965, 2001.
- 13) 齋藤憲祐 : 高感度 CRP 測定法と新しい展開. *Lab Clin Pract* 20 : 10 ~ 16, 2002.

原稿受付 : 平成 20 年 4 月 3 日

原稿採択 : 平成 20 年 5 月 15 日

別刷請求先 : 濱田聡子

〒573-1191 枚方市新町 2-3-1

関西医科大学耳鼻咽喉科