突発性難聴に対する高気圧酸素併用療法の比較

鈴木 秀明・宇高 毅・橋田 光一・森 貴稔
平木 信明・若杉 哲郎・永谷 群司

Hyperbaric Oxygen in Combination with Other Therapies
for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss

Hideaki Suzuki, Tsuyoshi Udaka, Koichi Hashida, Takanori Mori,
Nobuaki Hiraki, Tetsuro Wakasugi and Gunji Nagatani

(University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine)

Hyperbaric oxygen (HBO) therapy combined with steroid administration is an effective treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL), but is sometimes unfeasible for patients with underlying diseases, particularly for those with steroid-intolerance. We conducted a controlled retrospective analysis of patients with ISSNHL who received HBO in combination with stellate ganglion block (SGB), prostaglandin (PG) E₁, or steroid therapy in order to identify possible alternative regimens.

Three hundred and six consecutive patients with ISSNHL (average hearing levels of 5 frequencies (250–4000 Hz) ≥ 40 dB; time from the onset of hearing loss to the start of treatment ≤ 30 days) were enrolled. One hundred and ten, 95, and 101 patients underwent SGB+HBO (SGB group), PGE₁+HBO (PG group), and steroid+HBO therapy (steroid group), respectively. Hearing recovery was evaluated by grade assessment, by hearing gain, and by hearing improvement rate compared to the unaffected contralateral ear.

The overall hearing outcome did not differ among the three groups. In patients with initial hearing levels < 80 dB, the PG group tended to show a higher cure rate, recovery rate, hearing gain, and hearing improvement rate compared to those of the other groups. In contrast, in patients with initial hearing levels ≥ 80 dB, the SGB group tended to show a higher recovery rate, hearing gain, and hearing improvement rate compared to those of the other groups, and the hearing improvement rate was significantly higher in the SGB group than in the PG group ($53.0 \pm 5.0\%$ vs. $35.3 \pm 6.8\%$; $p < 0.05$).

We concluded that both SGB+HBO and PGE₁+HBO are promising alternative regimens for ISSNHL, and that SGB+HBO and PGE₁+HBO are recommended for patients with initial hearing levels ≥ 80 dB and < 80 dB, respectively.

Key words : hyperbaric oxygen, idiopathic sudden sensorineural hearing loss, steroid, stellate ganglion block, prostaglandin E₁

はじめに

突発性難聴は特発性の急性感音難聴であり、その病態に関しては循環障害説、ウイルス感染説、内耳窓破裂説、自己免疫説などが提唱されている¹⁾。原因が不明である

ことから、ステロイド、抗凝固・血栓溶解薬、脱線維素原療法、プロスタグランジン (PG) 製剤、インターフェロン、高気圧酸素療法 (HBO)、星状神経節ブロック (SGB)などを主体とした種々の治療法が行われている

が、決め手となる治療法は確立されておらず、いくつかを組み合わせた治療法の優劣についても議論が続いている。加えて、無治療例の中にも自然治癒が少なからず認められる²⁾ことが、本疾患の治療をさらに混乱させる要因となっている。当科では突発性難聴に対し、1989年まではステロイド単独投与を行い、1990年以降はHBOを基本としてこれにSGB, PGE₁, またはステロイドを併用した治療を行ってきた。そしてこれまでに、ステロイド + HBO 治療群の有効性がステロイド単独投与群に比して有意に優れていることを報告した³⁾。今回われわれはHBOを含んだ併用療法群間の有効性の違いについて検討した。

対象と方法

当科を受診した突発性難聴患者のうち、重症な基礎疾患を有する場合や治療拒否例を除いた全例に対し、入院のうえ、下記の治療法を施行した。このうち5周波数(250～4000 Hz)の平均聴力レベルが40 dB以上(Grade 2以上)で発症から治療開始までの期間が30日以内の306症例306耳について検討を行った。

全例に対しHBOを行い、これに加えて1990～1996年はSGBを(SGB群; n=110), 1997～2001年はPGE₁を(PG群; n=95), 2002年以降はステロイドを(Steroid群; n=101)併用した。HBOは100%O₂吸入下に2.5気圧, 60分を1日1回×週5回×2週間(計10回), 平日午後に施行した。SGBとPGE₁投与(20～40 µg/100 ml

表1 ステロイド投与のプロトコール

日		
1	コハク酸ヒドロコチゾン	400 mg 点滴静注
2	コハク酸ヒドロコチゾン	400 mg 点滴静注
3	コハク酸ヒドロコチゾン	400 mg 点滴静注
4	コハク酸ヒドロコチゾン	200 mg 点滴静注
5	コハク酸ヒドロコチゾン	200 mg 点滴静注
6	コハク酸ヒドロコチゾン	200 mg 点滴静注
7	コハク酸ヒドロコチゾン	100 mg 点滴静注
8	コハク酸ヒドロコチゾン	100 mg 点滴静注
9	コハク酸ヒドロコチゾン	100 mg 点滴静注
10	プレドニゾン	10 mg 経口
11	プレドニゾン	10 mg 経口
12	プレドニゾン	10 mg 経口
13	プレドニゾン	5 mg 経口
14	プレドニゾン	5 mg 経口

表2 判定基準

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班報告書⁴⁾)

治癒: 5周波数(250～4000 Hz)すべての聴力レベルが20 dB以内に回復, または健側聴力レベルと同程度まで改善したもの。
著明回復: 5周波数平均聴力レベルの改善が30 dB以上のもの。
回復: 5周波数平均聴力レベルの改善が10 dB以上30 dB未満のもの。
不変(悪化を含む): 5周波数平均聴力レベルの改善が10 dB未満のもの。

生理食塩水, 点滴静注)はHBO施行に合わせ, その直前に行った。ステロイド投与は表1に示したように, コハク酸ヒドロコチゾンを400 mg/日より2週間かけて漸減投与した。9日目までのコハク酸ヒドロコチゾンは午前中に, 10～14日目のプレドニゾロンは朝食後に1日1回投与した。

治療開始後1ヵ月の時点の聴力を治療後聴力とし, 治療成績については厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班報告書の判定基準⁴⁾に従い5周波数(250～4000 Hz)の平均聴力レベルに基づいて段階評価した(表2)。治癒の割合を治癒率, 著明回復以上の割合を有効率とし, 初診時聴力レベルと治療後聴力レベルの差を聴力利得とした。さらに健側聴力を基準にした聴力改善の割合を聴力改善率として次の式により算出した⁵⁾。

$$\text{聴力改善率} = (\text{初診時患側聴力レベル} - \text{治療後患側聴力レベル}) / (\text{初診時患側聴力レベル} - \text{健側聴力レベル}) \times 100 (\%)$$

データは, 平均±標準誤差として表記した。平均値の差は両側 Student t 検定で, 比率の差は χ^2 検定にて統計学的解析を行い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

各群のプロフィールを表3に示す。年齢とめまいの合併率はSGB群とSteroid群との間で有意差があった。男女差と初診時聴力はPG群とSteroid群の間で, 治療開始までの期間はSGB群とPG群の間でそれぞれ有意差が認められた。全体の治療成績を表4に示す。治癒率, 有効率, 聴力改善率, 聴力利得いずれについても3群間で差がなかった。次に, 初診時聴力が80 dB未満と80 dB以上の症例に分けて検討した結果を表5に示す。80 dB未満の場合には, PG群が他の2群に比べて治癒率, 有効率, 聴力改善率, 聴力利得いずれも, 有意ではないが高

表 3 各群のプロフィール

	SGB 群	PG 群	Steroid 群	Statistics
症例数	110	95	101	
年齢 (歳)	48.6±1.8 ^a	51.6±1.7	54.1±1.6 ^a	^a p<0.05
男:女	62:48	59:36 ^b	46:55 ^b	^b p<0.05
めまい合併	11/110 (10.0%) ^c	12/95 (12.6%)	23/101 (22.5%) ^c	^c p<0.02
初診時聴力 (dB)	79.1±1.8	83.5±1.9 ^d	74.7±1.9 ^d	^d p<0.001
治療開始前期間 (日)	7.8±0.5 ^e	5.2±0.5 ^e	6.4±0.5	^e p<0.001

表 4 全体の治療成績

	SGB 群	PG 群	Steroid 群	Statistics
治癒率	23/110 (20.9%)	27/95 (28.4%)	29/101 (28.7%)	NS
有効率	61/110 (55.5%)	52/95 (54.7%)	54/101 (53.5%)	NS
聴力利得 (dB)	31.8±2.1	31.2±2.2	27.2±2.3	NS
聴力改善率	57.3±3.9%	48.4±5.1%	53.9±4.2%	NS

NS ; not significant

表 5 初診時聴力別の治療成績

	SGB 群	PG 群	Steroid 群	Statistics
初診時聴力<80 dB				
症例数	52	38	63	
治癒率	15/52 (28.8%)	19/38 (50.0%)	21/63 (33.3%)	NS
有効率	26/52 (50.0%)	23/38 (60.5%)	34/63 (54.0%)	NS
聴力利得 (dB)	25.7±2.5	32.2±3.1	24.9±2.7	NS
聴力改善率	62.0±6.2%	68.1±6.6%	59.5±5.5%	NS
初診時聴力≥80 dB				
症例数	58	57	38	
治癒率	8/58 (13.8%)	8/57 (14.0%)	8/38 (21.1%)	NS
有効率	35/58 (60.3%)	29/57 (50.9%)	20/38 (52.6%)	NS
聴力利得 (dB)	37.2±3.3	30.8±3.1	30.9±4.2	NS
聴力改善率	53.0±5.0%*	35.3±6.8%*	44.5±6.2%	*p<0.05

NS ; not significant

い傾向がみられた。これに対し 80 dB 以上の症例では、SGB 群が他の 2 群に比べて有効率、聴力改善率、聴力利得が高い傾向にあり、聴力改善率は PG 群に比べて SGB 群が有意に高かった (35.3±6.8% vs. 53.0±5.0%)。

考 察

突発性難聴の治療にはステロイドがもっとも広く用いられているが、その科学的根拠は 1980 年に Wilson ら⁶⁾が報告した無作為化二重盲検不活性プラセボ比較試験に

基づいている。突発性難聴に対する治療法で、このような厳密な水準により有効性が立証されたものは他になく、ステロイド治療の重要性については論を俟たない。しかし、その有効率は 60～70% 止まりであることや、基礎疾患の併存のため投与困難な場合があることなどから、依然として他の治療法が模索されているのが現状である。われわれの施設でも 1989 年まではステロイド単独投与を行っていたが、その後治療成績のさらなる向上を目指して HBO を導入した。

突発性難聴の病態は循環障害であるという説に基づいて、1970年代後半からHBOがその治療に使われはじめた⁷⁾⁸⁾。Nakashimaら⁹⁾、Hornら¹⁰⁾は突発性難聴に対するHBOを報告したが、これらの研究では対照群が設定されていない。Aslanら¹¹⁾、Racicら¹²⁾、Naroznyら¹³⁾は後ろ向き比較解析によって、さらにFattoriら¹⁴⁾、Topuzら¹⁵⁾は無作為化比較試験によって、HBOの有効性を検証した。

HBOと同様にSGBも循環障害の改善を目的とした治療法である。Haugら¹⁶⁾はSGBを受けた突発性難聴患者の70%が回復したのに対し、他療法では15～20%の患者しか回復しなかったと述べた。さらにGotoら⁸⁾は、SGBとHBOの併用によって通常の薬物療法よりも良好な治療成績が得られたことを示し、とくに初診時聴力が80dB以上の患者で有効性が高かったことを報告した。

PGE₁は強力な血管拡張作用を持つエイコサノイドであり、この他にも細胞保護作用、抗炎症作用、線溶系促進作用、血小板凝集抑制作用などを有し、循環障害を病態とする諸疾患に優れた効果を発揮する。しかし、突発性難聴に対するPGE₁の臨床的効果は明らかではない。Nakashimaら¹⁷⁾やSuzukiら¹⁸⁾¹⁹⁾が行った後ろ向き比較解析やOgawaら²⁰⁾による無作為化二重盲検比較試験では、対照群に優るPGE₁の有効性は示されなかった。Ahnら²¹⁾は、遊離型PGE₁よりも生物学的半減期が長く、より高い効果が期待できるlipo-PGE₁とメチルプレドニゾロンとの併用投与を行ったが、メチルプレドニゾロン単独投与群との間に有効性の差を見いだすことができなかった。

これに対して動物実験では、PGE₁の類似体であるPGE₂の椎骨動脈内投与や鼓室内投与は蝸牛血流量を増加させることが知られている²²⁾²³⁾。さらにラットを使った蝸牛微小血管塞栓モデルでは、PGE₁の静注が蝸牛神経の複合活動電位の低下を防ぐ効果を発揮することが報告されている²⁴⁾。突発性難聴に対するPGE₁の臨床的有効性が確認できない理由は不明であるが、投与方法、投与量、併用療法などを調整することにより効果を引き出すことができる可能性は残されているだろう。

われわれの最近の検討ではステロイド+HBOはステロイド単独投与よりも優れており³⁾、現在、当施設における標準レジメとしているが、重症の糖尿病、消化性潰瘍、肝炎、緑内障、感染症などの基礎疾患を有する症例には適応しにくいという欠点がある。今回の検討で、全

体の治療成績からみて、ステロイド+HBOの代替レジメとしてSGB+HBOとPGE₁+HBOはともに有望であると考えられた。そして、初診時聴力別の治療成績からみて初診時聴力が80dB以上の場合はSGB+HBOを、80dB未満の場合にはPGE₁+HBOを適応するのがよいと考えられた。

まとめ

1. 突発性難聴に対するHBOと他療法(SGB, PGE₁, ステロイド)との併用群間の有効性の違いについて検討した。
2. 全体の治療成績は3群間で差がなかった。
3. 初診時聴力が80dB未満の症例では、PG群が他の2群に比べて治療成績が良い傾向であったのに対し、80dB以上の症例では、SGB群が他の2群に比べて有効率、聴力利得、聴力改善率が高い傾向にあり、聴力改善率はPG群に比べてSGB群が有意に高かった。
4. Steroid+HBOの代替レジメとしてSGB+HBOとPGE₁+HBOはともに有望であり、初診時聴力に応じてSGB+HBOとPGE₁+HBOを使い分けるのがよいと考えられた。

参考文献

- 1) Eisenman DJ and Arts HA : Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126 : 1161 ~ 1164, 2000.
- 2) Mattox DE and Simmons FB : Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 86 : 463 ~ 480, 1977.
- 3) Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, et al. : Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 264 : 861 ~ 866, 2007.
- 4) 野村恭也 : 総括研究報告書。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班昭和59年度研究業績報告書 : 1 ~ 3, 1985.
- 5) Suzuki H, Furukawa M, Kumagai M, et al. : Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. Acta Otolaryngol 123 : 46 ~ 50, 2003.
- 6) Wilson WR, Byl FM and Laird N : The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. Arch Otolaryngol 106 : 772 ~ 776, 1980.
- 7) Vincey P : Application and use of hyperbaric oxygenation in ENT. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 99 : 619 ~ 634, 1978.
- 8) Goto F, Fujita T, Kitani Y, et al. : Hyperbaric oxygen and stellate ganglion blocks for idiopathic sudden hearing loss. Acta

- Otolaryngol 88 : 335 ~ 342, 1979.
- 9) Nakashima T, Fukuta S and Yanagita N : Hyperbaric oxygen therapy for sudden deafness. Adv Otorhinolaryngol 54 : 100 ~ 109, 1998.
 - 10) Horn CE, Himel HN and Selesnick SH : Hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss: a prospective trial of patients failing steroid and antiviral treatment. Otol Neurotol 26 : 882 ~ 889, 2005.
 - 11) Aslan I, Oysu C, Veyseller B, et al. : Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? Otolaryngol Head Neck Surg 126 : 121 ~ 126, 2002.
 - 12) Racic G, Maslovara S, Roje Z, et al. : Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 65 : 317 ~ 320, 2003.
 - 13) Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, et al. : Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. Otol Neurotol 25 : 916 ~ 923, 2004.
 - 14) Fattori B, Berrettini S, Casani A, et al. : Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. Ear Nose Throat J 80 : 655 ~ 660, 2001.
 - 15) Topuz E, Yigit O, Cinar U, et al. : Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? Eur Arch Otorhinolaryngol 261 : 393 ~ 396, 2004.
 - 16) Haug O, Draper WL and Haug SA : Stellate ganglion blocks for idiopathic sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol 102 : 5 ~ 8, 1976.
 - 17) Nakashima T, Kuno K and Yanagita N : Evaluation of prostaglandin E₁ therapy for sudden deafness. Laryngoscope 99 : 542 ~ 546, 1989.
 - 18) Suzuki H, Fujimura T, Ikeda K, et al. : Prostaglandin E₁ in combination with hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 128 : 61 ~ 65, 2008.
 - 19) Suzuki H, Fujimura T, Shiomori T, et al. : Prostaglandin E₁ versus steroid in combination with hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Auris Nasus Larynx 35 : 192 ~ 197, 2008.
 - 20) Ogawa K, Takei S, Inoue Y, et al. : Effect of prostaglandin E₁ on idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a double-blinded clinical study. Otol Neurotol 23 : 665 ~ 668, 2002.
 - 21) Ahn JH, Kim MR and Kim HC : Therapeutic effect of lipoprostaglandin E₁ on sudden hearing loss. Am J Otolaryngol 26 : 245 ~ 248, 2005.
 - 22) Umemura K, Takiguchi Y, Nakashima M, et al. : Effect of arachidonic acid on the inner ear blood flow measured with a laser Doppler flowmeter. Ann Otol Rhinol Laryngol 99 : 491 ~ 495, 1990.
 - 23) Rhee CK, Park YS, Jung TT, et al. : Effects of leukotrienes and prostaglandins on cochlear blood flow in the chinchilla. Eur Arch Otorhinolaryngol 256 : 479 ~ 483, 1999.
 - 24) Umemura K and Nakashima M : Effect of prostaglandin E₁ on the rat inner ear microvascular thrombosis. Gen Pharmacol 28 : 221 ~ 224, 1997.
-
- 原稿受付 : 平成19年11月 6 日
原稿採択 : 平成20年 4 月 9 日
別刷請求先 : 鈴木秀明
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
産業医科大学医学部耳鼻咽喉科