臨 床

突発性難聴に対する ATP 大量療法

清水 猛史・大川 親久・臼井 智子
林 琢巳・増田佐和子・坂倉 康夫

Effects of High Dose ATP Therapy in Patients with Sudden Deafness

Takeshi Shimizu, Chikahisa Ohkawa, Satoko Usui,
Takumi Hayashi, Sawako Masuda and Yasuo Sakakura

(Mie University School of Medicine)

We studied 146 patients with sudden deafness, treated in our University hospital over a 10 year period from June 1987 to May 1997. Most of these patients (126 patients, 86.3%) were treated with a course of intravenous administration of high dose ATP (maximum 360 mg/day for 2 or 3 weeks), and complete recovery occurred in 44.6% of patients, definite improvement in 23.1%, slight improvement in 14.9%, and no improvement in 17.4%. There were no severe complications during the course of ATP therapy. Important prognostic factors were time between the onset and the beginning of initial treatment, age, configuration of the initial audiogram, severity of the initial hearing loss, vertigo, hearing status of the opposite ear, and other diseases, including diabetes mellitus, heart disease, and chronic renal failure. The authors concluded that high dose ATP therapy is an additional therapeutic modality for patients with sudden deafness.

Key words : ATP, sudden deafness, prognosis

はじめに

突発性難聴の成因として血液循環障害やウイルスによる炎症などがあげられるが、その病因病態については不明な点が多く、臨床経過も症例によって様々である。こうした病態に基づいた治療法も多彩で、各施設によって種々の治療が試みられている。当科では以前より、ステロイド剤に加えて ATP 大量点滴療法を中心とした治療を行っている。今回、過去10年間の突発性難聴症例146例の治療成績について、その予後に関する要因を中心に retrospective な検討を行った。

症例および方法

1) 症 例

1987年6月から1997年5月までの10年間に三重大学耳鼻咽喉科で治療を行い経過観察が可能であった突発性難聴新鮮例146例を対象とした。そのうち男性71例、女性75例で、両側同時罹患例が1例認められた。ただし、いわゆる低音型突発性難聴¹⁾(急性低音障害型感音難聴²⁾)は対象に含めなかった。突発性難聴の診断は厚生省調査研究班の診断基準³⁾に従った。

2) 方 法

年齢、聴力型、発症から治療開始までの日数、初診時平均聴力レベル、めまいの有無、反対側の平均聴力レベル、合併症の有無、治療法、の各因子について、その予

後との関係について検討した。聴力については 250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz の各聴力レベルの算術平均を用いて検討した。

予後は厚生省調査研究班の突発性難聴の聴力回復判定基準³⁾に従って、治癒、著明回復、回復、不変、に分け、患者全体に対する治癒症例の割合を治癒率、治癒症例と著明回復症例を合わせた割合を改善率として表示した。尚、両側同時罹患例は両側とも著明回復しており、1例として集計した。統計学的検討は χ^2 独立性の検定を用いて行った。

3) 治療法(表1)

めまいなどのため通院が不可能であった症例を除いて、原則として外来通院加療を行った。治療法はATP大量療法が72例、ATP大量療法とステロイド内服の併用例が54例で、両者で合わせて126例86.3%を占めていた。その他、ステロイド内服が7例、ビタミンB群、循環改善剤、代謝賦活剤などの内服のみ行った症例が11例、PGE₁製剤内服の併用が16例、低分子デキストランの併

用が2例、星状神経節ブロックを行ったのが1例、妊娠による無治療群2例であった。当科におけるATP大量療法はビタミンB製剤、5%ブドウ糖500mlとともに初回120mgより点滴開始し、毎日40mgずつ増量して7日目の360mgを維持量として2～3週間連日投与した(表2)。まれに、心悸亢進や熱感を訴える症例が認められたが、点滴速度を遅くしたり、ATPの維持量を減らすことで問題なく対処し得た。点滴終了後は聴力が固定するまでビタミンB群、循環改善剤、代謝賦活剤などの内服投与を続けた。ステロイド剤の投与はプレドニゾン[®]30mg/日あるいはリンデロン[®]3～4mg/日から内服投与を開始し、3～4日毎に減量して10日から2週間で漸減終了した。

治療成績と諸因子

1) 年齢(図1)

発症年齢は最低14歳、最高77歳で、40～50歳代に発症する例が多く、両者で全症例の56.8%を占めていた。20～40歳代の予後は良好であるが、60歳以上の症例では改善率が有意に低く($p<0.01$)、70歳以上の症例では改善

表1 突発性難聴に対する治療法

ATP大量療法	72例
ATP大量療法+ステロイド内服	54例
ステロイド内服	7例
ビタミンB群、循環改善剤など 内服のみ	11例
無治療	2例
その他の併用療法	
PGE ₁ 製剤内服	16例
低分子デキストラン	2例
星状神経節ブロック	1例

表2 ATP大量療法の実際

第1日	5%ブドウ糖 500ml
	ATP(アデホス [®]) 120mg
	ビタメジン [®] あるいはビタノイリン [®] 1V
約2時間かけて点滴静注	
第2日はATP(アデホス [®])を160mgに増量、以後ATP(アデホス [®])は毎日40mgずつ増量して7日目の360mgを維持量として2～3週間連日点滴す。

図1 年齢と予後

率はわずかに18.2%であった。

2) 聴力型(図2)

聴力型は、水平型が74例50.7%を占め、次いで高音漸傾型、低音障害型の順に多く認められた。治癒率は谷型が87.5%、低音障害型が72.2%で予後が良く、山型、高音漸傾型、高音急墜型、聾型は予後不良で水平型に比べて改善率が低く($p<0.01$)、聾型では治癒率は0%であった。

3) 発症から治療開始までの日数(図3)

第7病日までに治療を開始できた症例が106例72.6%を占め、治癒率44.3%、改善率68.8%であった。第8から第14病日までに治療を開始した症例は26例17.8%で、治癒率42.3%、改善率53.8%であり、この両者で総症例数の90.4%を占めていた。2週間以上経過した症例では予後が悪く、統計学的にも改善率が有意に低下し($p<0.01$)、4週間以上経過したものでは不変例が62.5%を占めていた。よって以下は、第14病日までに治療を開始

できた症例に限って検討した。

4) 初診時平均聴力レベル(図4)

初診時の聴力レベルが30~90 dBの症例が多く、30 dB未満のものは15例であったが全例が治癒していた。逆に90 dB以上の症例では治癒率が16.0%と極端に低下していたが、著明改善まで含めた改善率では30 dB以上の症例で差を認めなかった。

5) めまいの有無(図5)

めまい有症例は全症例の21.5%であった。めまいの有無と予後の関係について、初診時の聴力レベル別に検討すると、初診時の聴力が悪いほどめまいを合併する例が多く認められた。90 dB未満の症例ではめまいの有無と予後に関連が認められなかったが、90 dB以上の症例で、めまいを伴わない例の治癒率が25.0%、改善率が87.5%であるのに対して、めまいを伴う例の治癒率は0%、改善率22.2%で改善率が有意に低く($p<0.01$)、めまいを伴う高度難聴例では極めて予後が悪かった。

図2 聴力型と予後

図3 発症から治療開始までの日数と予後

6) 反対側の平均聴力レベル(図6)

反対側の平均聴力レベルと予後の関係について、初診時平均聴力が 30 dB 以上の例について検討すると、反対側の平均聴力が悪いほど、治癒率、改善率ともに低下し、反対側の平均聴力 20 dB 未満の症例では 20 dB 以上の症例に比べて、改善率が有意に低下していた ($p < 0.01$).

7) 合併症の有無(図7)

高血圧、糖尿病、心疾患、慢性腎不全の合併と予後の関係について、初診時平均聴力が 30 dB 以上の症例について検討すると、高血圧のみの合併例では合併症を認めない症例と比べて予後に差を認めなかった。糖尿病、心疾患、慢性腎不全のいずれかを合併する症例では治癒率 23.3%、改善率 46.6% で予後が悪い傾向が認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。

8) 治療法(図8)

ATP 大量療法を施行した121例の治癒率は44.6%、改

善率67.7%、回復まで含めた有効率は82.6%であった。ステロイド内服の有無について初診時聴力レベル別に検討すると、60 dB 以上の高度難聴例でステロイドを併用した症例が多く、ATP とステロイド併用例では ATP 単独例に比べて、いずれの聴力レベルにおいても予後が悪い傾向が認められた。実際の臨床では、ATP 大量療法で改善傾向が認められない例や予後不良と考えられる症例でステロイドを併用するケースが多く、こうした投薬方法を反映してステロイド併用例で予後が悪くなったと考えられる。

考 察

突発性難聴の成因として、主に血液循環障害とウイルス感染が考えられているが、その臨床病態は症例によって様々であり、いくつかの異なった病態を含んでいると考えられる。少なからず自然治癒する症例があることも報告されており⁴⁾⁵⁾、その治療に当たっては、個々の症

図4 初診時平均聴力レベルと予後(初診1~14病日)

図5 めまいの有無と予後(初診1~14病日)

図6 反対側平均聴力レベルと予後(初診1～14病日, 患側平均聴力30 dB 以上)

図7 合併症の有無と予後(初診1～14病日, 患側平均聴力30 dB 以上)

図8 治療法と予後(初診1～14病日)

例の病態や予後を考慮しながら、治療法を選択する必要がある。このため近年では、初診時の臨床像からその病態と予後を推測しようとする報告が多くみられ、発症から治療開始までの日数、年齢、聴力型、初診時平均聴力

レベル、めまいの有無^{9)～8)}、反対側聴力レベル、合併症の有無⁹⁾、などと予後の関係について検討されている。

今回の集計では、発症から治療開始までの日数が短いほど予後が良く、2～4週間以上経過した症例では予後

不良であったが、これは、この期間に内耳組織の不可逆的変性が進行するためと推測され、諸家の報告と一致する。年齢との関係では、60歳以上の高齢者で予後不良であったが、これは、加齢に伴って生じた内耳のぜい弱性が原因と考えられる。聴力型では、谷型、低音障害型で予後が良く、山型、高音障害型、聾型で予後不良である点は諸家の報告と同様で、聴力型により異なった病態が存在することが推測できる。初診時聴力レベルでは、30 dB 未満の軽度難聴例では全例が治癒していた。一方、90 dB 以上の高度難聴例では治癒率は16.0%と低かったが、改善率は、30~60 dB で54.0%、60~90 dB で71.4%、90 dB 以上の症例で64.0%とあまり差がなく、中等度と高度難聴例では必ずしも難聴の程度と予後の間に関連は認められなかった。

一般に、めまいを伴う症例では高度難聴を伴うことが多く、特に回転性めまいを伴う症例で予後が悪いとする報告が多い⁶⁾。今回は、軽度と中等度難聴例ではめまいの有無と予後に関連は認められなかったが、90 dB 以上の高度難聴例でめまいを伴う場合、極めて予後不良であった。また、反対側の聴力レベルが悪いほど予後不良になる傾向が認められたが、これは、内耳のぜい弱性の存在を表し、回復能力が低下していることが原因と考えられる。さらに、合併症を伴う症例で予後が悪いのは、各疾患に伴う全身的な血液循環障害などが要因になっていると推測される。

突発性難聴の治療については様々な病因病態を反映して、各施設により数多くの方法が試みられている。その病因の如何に関わらず、最終的には内耳の循環不全を改善し、障害された細胞や神経組織を賦活化して、内耳機能の回復を助ける目的で、種々の循環改善剤や代謝賦活剤が最も多く用いられる。ATP には、血管拡張作用、代謝賦活作用があり、内耳の循環不全を回復し組織代謝を改善させると考えられる。また近年では、内耳外有毛細胞などに対する神経調節物質としての役割も注目されている¹⁰⁾。しかし、体外から与えられた ATP がいかなる機序で作用するかはいまだに不明な点が多い。1976年石神ら¹¹⁾は、突発性難聴38例を含む急性感音性難聴症例に対して、200 mg を維持量とした ATP 療法の有効性を報告したが、ブドウ糖の同時投与で脳血流量がより増加するとした報告をもとに、5%ブドウ糖に溶かした点滴静注を行っている。海外でも古くから突発性難聴に対する ATP 動注療法の有効性が報告されている¹²⁾。最

近でも ATP は、内服薬としてあるいは100~200 mg/日以下の点滴で、他の治療法との併用で最もよく使用される薬剤の1つである¹³⁾¹⁴⁾。

しかし、これまで360 mg/日の大量点滴療法についての報告はなく、突発性難聴の予後因子まで考慮した、多症例における ATP の効果も検討されていない。今回、ATP 大量療法を中心とした治療により、他の治療法と同等かそれ以上に良好な臨床効果が得られることが確認され、突発性難聴に対する ATP 投与の有効性が裏づけられた。また、360 mg/日の大量投与でも、問題となる副作用はほとんど認められず、ATP 大量療法は突発性難聴に対する治療法の一選択肢になり得ると考えられるが、その有効性の確立には ATP 投与量の違いによる、さらなる比較検討試験が望まれる。

ステロイドホルモンには、抗炎症作用や浮腫除去作用、細胞レベルでの代謝賦活作用などがあり、突発性難聴に対して極めて多くの施設で使用されている¹⁴⁾。その効果は報告によって様々であるが¹⁵⁾、柳田ら⁸⁾は、高度難聴例での有効性から高度難聴例では初期より積極的に使用し、発症から少なくとも3週間以内に終了することを提唱している。ただ、ウイルス感染が疑われる症例ではステロイドの免疫抑制作用を考慮して、発症後3~7日を過ぎてからの慎重な投与を勧める意見もある¹⁶⁾。今回の検討では、いずれの聴力レベルにおいても、ステロイド剤使用例で予後が悪い傾向が認められたが、retrospective に検討すると、実際の臨床では、高度難聴例や聴力型などから予後不良と考えられる症例、軽度難聴例でも ATP 大量療法を1週間行って改善傾向が認められない症例などでステロイド剤を併用した 경우가多く、この結果は、ステロイド剤の有効性を否定するものではないと考えられる。今後も高度難聴例や予後不良と考えられる例では初期から積極的にステロイド剤を併用する方針である。

ま と め

1. 最近10年間に当科で経験した突発性難聴新鮮例で、聴力経過を観察し得た146例について検討した。
2. 40~50歳代に多く発症し、60歳以上の高齢者で予後不良であった。
3. 谷型、低音障害型は予後良好で、山型、高音障害型、聾型で予後不良であった。
4. 発症から治療開始までに2~4週間以上経過した

症例では予後不良であった。

5. めまいを伴う高度難聴例では極めて予後が不良であった。

6. 反対側の平均聴力が悪いほど予後不良であった。

7. 糖尿病, 心疾患, 慢性腎不全の合併例で予後不良であった。

8. 当科で第14病日までに治療を開始できた症例の ATP 大量療法での治癒率は44.6%, 改善率67.7%, 有効率82.6%であった。

参考文献

- 1) 阿部 隆, 立木 孝, 村井和夫, 他: 低音型突発難聴の診断基準の再検討. 日耳鼻 **95**: 7~14, 1992.
- 2) 湯川久美子, 佐藤春城, 青木信子, 他: 急性低音障害型感音難聴. JOHNS **10**: 943~949, 1994.
- 3) 野村恭也: 総括研究報告. 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頁, 1985.
- 4) Mattox DE and Simmons FB: Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol **86**: 463~480, 1977.
- 5) 中村興治, 寺山吉彦, 山地誠一, 他: 突発性難聴の自然治癒例と治療例の比較. 日耳鼻 **84**: 983~998, 1981.
- 6) 角田保雄, 大河内幸男, 唯木 享, 他: 突発性難聴の予後に関する検討. 耳鼻臨床 補68: 81~87, 1993.
- 7) 今村俊一, 今村まゆみ, 菊島一仁, 他: 突発性難聴の治療成績. 耳鼻臨床 **84**: 287~296, 1991.
- 8) 柳田則之, 丹羽英人, 中島 務, 他: 突発性難聴の治療. 耳鼻臨床 **82**: 1347~1359, 1989.
- 9) Byl Jr FM: Sudden hearing loss; eight years' experience and suggested prognostic table. Laryngoscope **94**: 647~661, 1984.
- 10) Chen C, Nenov A and Bobbin RP: Noise exposure alters the response of outer hair cells to ATP. Hear Res **88**: 215~221, 1995.
- 11) 石神寛通, 磯島愿三, 種村恭夫, 他: 急性感音性難聴に対する ATP 大量療法の効果. 耳鼻臨床 **69**: 875~896, 1976.
- 12) Jakobi H, Spinar H, Kuhl KD, et al: Clinical and experimental use of ATP in internal ear diseases. Acta Otolaryngol **83**: 195~199, 1997.
- 13) 石谷保夫, 有沢嘉朗, 幸田純治, 他: 突発性難聴治療法の評価. 耳鼻臨床 **79**: 2083~2088, 1986.
- 14) 柳田則之: 治療. 突発性難聴の正しい取り扱い. 62~82頁, 金原出版, 東京, 1997.
- 15) 松井和夫, 野末道彦, 関 敦郎, 他: ソルメドロール®による突発性難聴の治療. 耳鼻臨床 **84**: 1333~1338, 1991.
- 16) 村井和夫: 突発性難聴 —その診断と治療—. 日本医事新報 **3446**: 25~29, 1990.

(原稿受付: 平成9年9月4日
原稿採択: 平成9年11月11日
別刷請求先: 清水猛史
〒514-8507 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)