原 著

上咽頭癌照射後，晩期に感音難聴と嚥下障害を発症した1例

横山有希子¹⁾ 三枝 英人¹⁾ 八木 聡明¹⁾ 新美 成二²⁾

要 約：今回われわれは，上咽頭癌に対する放射線照射後，その晩期障害によると考えられる緩徐進行性の感音難聴および嚥下障害をきたした1例を経験したので報告する．難聴の自覚は放射線照射後12年で出現し，その後徐々に進行した．聴覚機能検査の結果から，難聴は初期には，主として聴神経が障害され，その後徐々に蝸牛も含む障害へと進展したものと考えられた．嚥下障害も同様に，放射線照射後12年経過してから出現し，徐々に進行した．萎縮した舌右側のオトガイ舌筋の筋電図では，放射線障害の際に観察されるミオキミー放電が確認された．

これらに対して，副腎皮質ホルモンやプロスタグランジンE₁製剤による治療，さらにワーファリン®による抗凝固療法を行ったが，感音難聴，嚥下障害ともその進行を食い止めることができなかった．

索引用語：放射線晩期合併症，感音難聴，嚥下障害，抗凝固療法

A Case of Progressive Sensorineural Hearing Impairment and Dysphagia Induced as Late Complications of Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer

Yukiko Yokoyama¹⁾, Hideto Saigusa¹⁾, Toshiaki Yagi¹⁾ and Seiji Niimi²⁾

Abstract: We reported a case of progressive sensorineural hearing impairment and dysphagia induced as late complications of radiotherapy for nasopharyngeal cancer.

The patient was a 64-year-old male who had received radiotherapy for nasopharyngeal cancer at the age of 37. Twelve years after the radiotherapy, he complained of gradually progressive bilateral hearing impairment and dysphagia.

The structures of the oral cavity, pharyngeal cavity, and larynx were found to be atrophic. The hypoglossal nerve on the right side was also affected. Electromyographic examination of the genioglossus muscle on the right side showed a pattern of myokymic discharges. Chronic radio-dermatitic change was observed around the upper neck and the submandibular regions.

Pure tone audiometry revealed bilateral sensorineural hearing impairment particularly for higher frequencies. Maximum speech recognition scores were worse than the results of the audiometry indicated, and there were no auditory brainstem responses. DP-OAE

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室¹⁾：〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5

国際医療福祉大学言語聴覚学科²⁾：〒324-8501 栃木県大田原市北金丸2600-1

¹⁾Department of Otolaryngology, Nippon Medical School: 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602

²⁾Department of Speech and Hearing Sciences, International University of Health and Welfare: 2600-1, Kitakanemaru, Ohtawara, Tochigi 324-8501

2004年12月13日受稿 2005年2月26日受理

response was not disturbed, however. These results indicated that the sensorineural hearing impairment originated mainly from disturbance of the fibers of the auditory nerves. Administrations of Prednisolone, PGE₁ and Warfarin were unable to stop the bilateral hearing impairment and dysphagia from progressing.

Key words: sensorineural hearing loss, dysphagia, radiotherapy, Warfarin

はじめに

放射線治療技術の進歩により頭頸部悪性腫瘍患者の長期生命予後が改善する一方で、放射線誘発癌や組織壊死¹⁾、また下位脳神経障害²⁾や脊髄症³⁾などの放射線照射による晩期合併症が報告されている。

今回われわれは、上咽頭癌に対する放射線治療後、その晩期合併症と思われる緩徐進行性の感音難聴と嚥下障害を発症した1例を経験したのでその詳細を報告する。

症 例

患者: 64歳、男性。

主訴: 緩徐進行性の両側難聴および嚥下障害。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 37歳時；他院にて上咽頭癌に対してコバルトによる根治照射を受けた（詳細不明）。

62歳時；脳梗塞（検診にて指摘されたもので特に症状はなかった）。

現病歴: 49歳頃から左耳難聴を、56歳頃から右耳難聴を自覚し、その後両側とも徐々に悪化した。また、49歳頃から嚥下困難を自覚し、その後徐々に悪化した。4年前からは食事が鼻腔に逆流するようになり、年に数回、肺炎を繰り返すようになった。さらに62歳頃から、しゃべりにくさも自覚するようになっていた。

今回、平成12年8月2日、両側の急激な聴力悪化に気づき、近医で加療受けるも改善しないため、同年9月26日当科へ紹介され入院した。

耳鼻咽喉科所見: 骨部外耳道は陥凹し、外耳道全体が拡大していた(図1a)。なお、鼓膜は正常であった。また、舌下神経麻痺(図1b)と、口腔内から軟口蓋および咽・喉頭全体の萎縮を認め、鼻咽腔閉鎖不全の状態であった(図1c)。下咽頭梨状陥凹には唾液が貯留し、そのクリアランスは不良であった(図1d)。両側上頸部から下顎全体が萎縮し、皮膚表面の毛細血管の拡張を伴う、いわゆる慢性放射線性皮膚炎の状態であり(図1e)、この領域に上咽頭癌に対する対向二門の放射線照射が行われたことが推測された。構音は開鼻声であ

り、構音全体が弱音化していた。なお、上咽頭癌の再発や頸部リンパ節の腫脹は認めなかった。

神経耳科学的検査所見: 純音聴力検査では図2aのような高音漸傾型両側感音難聴を認めた。SISI検査は両側とも4000 Hzで100%であった。自記オーディオメトリーでは、右耳はJerger分類のI型、左耳はIV型を示した。また、最高語音明瞭度は右側で55%(60 dB)、左側で50%(90 dB)と純音聴力検査の聴力レベルに比較して悪い結果であった。ABRは両側無反応であり、蝸電図では右側に小振幅のAPを認めたが、SP/AP比などの詳細は測定できなかった。しかし、歪成分耳音響放射では両側とも良好な反応を示した。

なお、眼振は認めず、温度眼振検査も両側正常であった。

血液生化学検査: 有意な異常所見は認めず、SCCなどの各種腫瘍マーカーも陰性であった。また、傍腫瘍性症候群で上昇することが多い抗Hu抗体も陰性であった。

オトガイ舌筋針筋電図: 舌下神経麻痺を認めた右側では、安静時にいくつかの運動単位がバラバラに放電するミオキミー放電を認めた(図3)。なお、左側はほぼ正常であった。

嚥下透視検査: 舌の運動性の低下により、食塊の咽頭への送り込みが悪く、舌骨および喉頭の前上方への挙上距離が短縮し、異常咽頭蠕動波の出現が指摘された。この時点では誤嚥は観察されなかったが、食道入口部開大が悪く、造影剤の喉頭流入を認めた(図4a)。

頸部CT検査: 放射線照射部と思われる領域の皮膚、筋肉、骨、粘膜の萎縮を認めた。なお、上咽頭腫瘍の再発や頸部リンパ節の腫脹は認めなかった(図5)。

頭部MRI検査: 以前より脳ドックで指摘されていた皮質下の微小梗塞像以外は特に異常を認めなかった。

以上のことから、この症例の緩徐進行性の感音難聴および嚥下障害は放射線治療後の晩期合併症によるものと診断した。

経過: 入院後、突発性難聴の治療に準じてプレドニ

ゾロン 60 mg からの漸減投与, プロスタグランディン E_1 製剤, 低分子デキストラン等による治療を 10 日間試みたが, 全く反応しなかった。

そこで, 放射線晩期合併症による脳壊死や脊髄症に対してワーファリン®やヘパリン®による抗凝固療法が有効であったとの報告^{4,5)}があったことから, ワーファリン療法を開始した。ワーファリンの投与量はプロトロンビン時間が投与前の 1.5 倍程度になるように 3

mg 前後をその維持量として投与した。ワーファリン療法開始後より, 左の純音聴力閾値は徐々に改善したが(図 2 b), 本人の自覚では, 「音の聴こえは若干良くなったが, 言葉の聴き取りはむしろ悪くなった。」とのことで, 実際治療開始 4 ヶ月後の最高語音明瞭度は右側 25% (100 dB), 左側 35% (90 dB) と両側とも悪化していた。このため, 抗凝固療法は 5 ヶ月で終了した。その後, 純音聴力検査の聴力閾値は両側とも徐々に上昇し, 語音明瞭度検査もそれに伴い悪化した(図 2 c)。また, 歪成分耳音響放射も両側無反応となった。現在は, 両耳に補聴器の装用を行っているが, 聴覚を用いたコミュニケーションはきわめて困難な状態となっている。

また嚥下障害に対しては, 喉頭挙上位を保つようなメンデルゾーン手技や反復嚥下, 息こらえ嚥下などの

図 1 初診時の耳鼻咽喉所見

- a : 耳鏡所見。骨部外耳道は陥凹し (矢印部), 皮膚の毛細血管拡張を認める (* は鼓膜を示す)。
- b : 口腔所見。口腔内は全体的に萎縮し, また右側舌下神経麻痺を認める。
- c : 上咽頭内視鏡所見。上咽頭, 軟口蓋の萎縮を認め, 鼻咽腔閉鎖不全の状態である。なお, 上咽頭癌の再発は認めなかった。
- d : 喉頭内視鏡所見。喉頭, 下咽頭全体が萎縮し, 下咽頭梨状陥凹への唾液の貯留を認める。
- e : 頸部側面皮膚の所見。両側上頸部～下頸部の皮膚は萎縮, 色素沈着, 血管拡張を伴い慢性放射線皮膚炎の状態であった。この領域 (矢印) に対向二門の放射線照射が行われたことが推測された。

純音聴力検査

a

b

c

SISI	両側 4000 Hz で 100%	—	—
	両側 1000 Hz で 0%	—	—
自記 audiogram	右側 I 型, 左側 IV 型	—	—
最高語音明瞭度	右側 55% (60 dB)	右側 25% (100 dB)	右側 20% (130 dB)
	左側 50% (90 dB)	左側 35% (90 dB)	左側 26% (130 dB)
歪成分耳音響放射	両側反応良好	—	両側無反応
ABR	両側無反応	—	—

図2 本症例の聴覚機能検査結果の推移

- a: 平成 12 年 9 月 26 日. 両側高音域に強い感音難聴を認める. 純音聴力検査に比較して最高語音明瞭度は悪い. ABR は無反応であったが, 歪成分耳音響放射の反応は良好であった.
- b: 平成 13 年 2 月 15 日. ワーファリン治療後, 左側の純音聴力閾値はやや改善するも, 最高語音明瞭度は両側悪化した.
- c: 平成 15 年 9 月 17 日. 両側の純音聴力閾値, 語音明瞭度ともに悪化した. また, 歪成分耳音響放射も無反応になった.

図3 右側オトガイ舌筋の針筋電図所見

安静時に単一もしくは複数の運動ユニットが比較的ランダムに放電するミオキミー放電を認める. これは, 放射線末梢神経障害で認められることが多い.

機能訓練⁶⁾を行い経過観察していたが, 聴力と同じくワーファリン療法に反応せず徐々に悪化し, 舌下神経麻痺も両側性となった. 治療開始後 9 ヶ月後の嚥下透視検査では, 舌骨, 喉頭の運動性はさらに低下, 食道入口部の開大も不良となり, 梨状陥凹に造影剤が多量に貯留し, 高度の下降期型誤嚥を認めた(図 4 b). この

ため, 平成 13 年 6 月から, 間欠的口腔食道経管栄養法⁷⁾ (oro-esophageal the feeding; OE 法)を導入した(図 6). 現在, 若干の楽しみ程度の経口摂取と OE 法を併用し, 経過観察中である.

考 察

上咽頭癌に対する放射線治療後の晩期の神経系への障害については, 脳膿瘍¹⁾や脊髄症³⁾, 脳神経障害²⁾などが報告され, その多くは放射線照射後数年から 10 年後に発症し, 緩徐進行性であると報告されている⁸⁻¹⁰⁾.

一般に, 神経組織は放射線照射に対して比較的抵抗性が高いとされ, 放射線による晩期神経障害の発症は, 放射線感受性の高い小血管の内皮細胞が障害されることで内膜の線維化, 硝子化などによる血管内腔の狭窄性病変が起こった結果, 二次的に発症するものと考えられている¹¹⁾. また, その変化は持続し, 進行性狭窄性血管病変から進行性神経障害を招くと報告されている¹¹⁾.

図4 嚥下透視検査（連続写真）の推移

- a：平成12年9月28日。食道入口部の開大が悪く、下咽頭に造影剤の貯留を認める。喉頭流入は認めるが、誤嚥にはいたっていない。
- b：平成13年6月14日。食道入口部の開大はさらに悪化し、高度の下降期型誤嚥を認めるようになった。

図5 初診時の頸部CT所見（中咽頭レベル）。両側上頸部～下頸部の放射線照射部位と思われる領域の皮膚、皮下組織、筋肉、粘膜が広範に萎縮している。

図6 間欠的口腔食道栄養法（OE法）を施行している場面。平成13年6月より、間欠的口腔食道栄養法（OE法）を導入した。本法はこのような嚥下障害に有用と思われる

本症例の放射線照射後12年経過して緩徐進行性に発症した両側性感音難聴と嚥下障害は、頬部から上頸部にかけて慢性放射線皮膚炎を認めたこと、オトガイ舌筋の針筋電図で放射線末梢神経障害で認められることが多いミオキミー放電が確認されたことと併せて、放射線治療後の晩期神経障害に起因したものと診断した。なお、上咽頭癌の再発を思わせる所見はなく、抗Hu抗体陰性であったことから傍腫瘍性症候群による神経障害¹²⁾は否定的された。

放射線照射後の感音難聴については、急性期のものと晩期のものに分けられる。急性期のものは、放射線照射後比較的早い時期に発症し、その後回復しやすい

という特徴があると報告されている¹¹⁾。Borsanyiら¹³⁾は、放射線照射後早期に出現した感音難聴の患者の多くに補充現象を認めたことを報告している。またKelemen¹⁴⁾はラットで放射線照射による外リンパ水腫様病変を認めたことを報告している。山本¹¹⁾は、モルモットで、中耳炎の内耳波及を認め、放射線照射後、急性期に発症した感音難聴の原因は放射線照射による内耳の血管内皮細胞障害による透過性亢進が原因であると推測している。

一方、放射線照射後晩期に発症する感音難聴は、照射後数年を経て発症し、緩徐進行性で、かつ不可逆性であるといわれている¹¹⁾。Leach¹⁵⁾は上咽頭腫瘍に対する放射線治療後晩期に高度感音難聴をきたした症例の病理で、コルチ器の消失、ラセン神経節細胞の萎縮を、Schuknecht¹⁶⁾は血管の狭窄性変化による膜迷路、特にラセン靱帯、輪状靱帯の萎縮を認めている。山本¹¹⁾はモルモットで基底回転における外有毛細胞の変性脱落、血管条の萎縮、蝸牛軸内の血管の狭窄を確認し、その病態は、進行性狭窄性の血管性病変による感覚細胞や神経節細胞の虚血に伴う変性によるものであると述べている。また、晩期に発症した感音難聴は高音障害型が多いことを提示し、モルモットによる実験モデルで蝸牛基底部に障害が強いことと関連があると推測している。金川¹⁷⁾は、その原因として蝸牛基底部付近では蝸牛頂付近に比べて一定組織重量あたりの血液供給量が約6倍であることや、基底回転では生化学的代謝が活発であることなどを挙げている。

本症例でも、初診時の純音聴力検査は高音漸傾型の感音難聴であったが、純音聴力検査の聴力レベルに比較し最高語音明瞭度が悪かった。また、ABRは両側無反応にもかかわらず、耳音響放射は両側とも反応良好という結果であった。これらの所見は、いわゆる auditory nerve disease^{18,19)}や auditory neuropathy²⁰⁾と呼ばれる聴神経の障害時に認められる場合と類似している。恐らく、本症例の初期の感音難聴は聴神経線維がより優位に障害されていたことに起因するものと推察される。その後、純音聴力レベルと最高語音明瞭度がさらに悪化した時点では、耳音響放射も無反応となったが、これは、放射線照射後の進行性狭窄性の血管病変に伴う二次的な進行性神経障害が、徐々に蝸牛を含む全体の障害へと進展したことを示唆しているものと考えられる。

嚥下障害についても、オトガイ舌筋の筋電図にて放射線による末梢神経障害で認められることの多いミオキミー放電²¹⁾を認めた。舌下神経麻痺は当初右側だけであったものがその後両側性となり、併せて舌骨、喉頭の挙上運動も徐々に低下していった。これらのことから、感音難聴と同様に放射線による進行性狭窄性の血管病変から二次的な進行性の末梢神経障害が徐々に悪化した結果、嚥下障害も進行性の一途をたどったものと考えられる。

現在のところ、放射線晩期神経障害に対する有効な治療法は確立されておらず、難治性と考えられている。しかし、一部で副腎皮質ホルモンの投与による改善例

の報告²²⁾や、前述の脳壊死や脊髄症に対するワーファリン[®]やヘパリン[®]による抗凝固療法の有効例^{4,5)}も報告されている。また、神経障害ではないが、放射線照射後再発例に対する喉頭部分切除後の血流障害に対してプロスタグランディンE₁製剤が有効であったという報告²³⁾もある。そこで、われわれも本症例に対し当初ステロイド剤、プロスタグランディンE₁製剤等による治療を、次にワーファリンによる治療を行った。しかし、感音難聴、嚥下障害ともその進行を食い止めることができなかった。

なお、嚥下障害については、喉頭挙上術や輪状咽頭筋切断術などによる嚥下機能改善術を施行することも検討した。しかし、放射線照射に伴い骨、筋肉、結合組織ともに萎縮しており、血流も悪いことが予想され、術後の喉頭の軟骨壊死などを誘発する危険があるとの報告¹⁰⁾もあることから行わなかった。胃瘻造設も検討したが同意が得られず、OE法⁷⁾を導入した。その後、肺炎も起こさず、全身状態については順調に経過している。本法は、本症例のように頭頸部領域に障害が限局し、身体その他の部位のADLが保たれている場合には自己施行が可能であり、栄養注入時以外のときはチューブフリーになることができる点で有用であると思われる。また、チューブ先端が食道内にあるので、経管栄養を注入する時間も、胃内や小腸内に直接注入する場合よりもはるかに短時間で済み（本症例では500 mlを20分ぐらいで注入できた）、痛みや下痢などの合併症も起こらなかった。本法は、その適応と施行法を確実に選択すれば、このような嚥下障害症例に対して今後検討してみる価値のある方法であると思われる。

謝辞：本稿をまとめるにあたり貴重な助言を下さった馬場俊吉先生、中溝宗永先生、渡邊健一先生、ならびに国際医療福祉大学言語聴覚センターの金子 忍先生、西尾正輝先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 宇野芳史, 斎藤龍介, 金谷 真, 他：放射線障害による側頭骨壊死から脳膿瘍を起こした1例。耳喉頭頸, 67(5)：450-455, 1995.
- 2) Lin YS, Jen YM and Lin JC: Radiation-related cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 95(2): 404-409, 2002.
- 3) 石原真木子, 安西好美, 伊丹 純, 他：放射線脊髄障害のMRI。日磁医誌, 12(5)：294-300, 1992.
- 4) Glanz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin

- and warfarin. *Neurology*, 44: 2020-2027, 1994.
- 5) Rizzoli HV and Pagnanelli DM: Treatment of radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg*, 60: 589-594, 1984.
 - 6) 三枝英人：嚥下障害のリハビリテーション。耳喉頭頸, 73(10)：674-680, 2001.
 - 7) 三枝英人, 愛野威一郎, 八木聰明, 他：当科で行っている間欠的口腔食道経管栄養法(OE法)とその適応について。耳展, 46：90-91, 2003.
 - 8) 村上正文, 小針仁美, 菅野秀貴, 他：頭頸部悪性腫瘍照射例の感音難聴。耳鼻臨床, 補 32：61-66, 1989.
 - 9) Cheng VST and Shulz MD: Unilateral hypoglossal nerve atrophy as a late complication of radiation therapy of head and neck carcinoma. *Cancer*, 35: 1537-1544, 1975.
 - 10) 伊藤裕之, 久保田彰, 森山 寛：放射線照射による嚥下障害 1 症例とそのリハビリテーション。日気食会報, 46(5)：437-442, 1995.
 - 11) 山本松紀：放射線照射によって生じる感音難聴に関する臨床的および実験的研究。耳鼻臨床, 72：979-997, 1979.
 - 12) 田中恵子, 田中正美：抗体からみた傍腫瘍性神経症候群。神経内科, 53：191-198, 2000.
 - 13) Borsanyi S, et al: The effect of ionizing radiation on the ear. *Ann Otolaryng*, 70: 255-262, 1961.
 - 14) Kelemen G: Radiation and ear. *Acta Otolaryngol, Suppl* 184: 1-48, 1963.
 - 15) Leach W: Irradiation of the ear. *J Laryngol*, 79: 870-880, 1965.
 - 16) Schuknecht H: Irradiation injury. *Pathology of the ear*. A Common Wealth Fund Book, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, pp 311-315, 1974.
 - 17) 金川清人：放射線の内耳に及ぼす影響。日耳鼻, 86：539-550, 1983.
 - 18) 佐藤恒正, 鈴木秀明, 八幡則子, 他：本態性後迷路障害の聴力像。Audiology Japan, 28：758-771, 1985.
 - 19) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brain-stem response, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*, 25: 233-238, 1996.
 - 20) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al: Auditory neuropathy. *Brain*, 119: 741-753, 1996.
 - 21) Wang V, Liao K-K, Ju TH, et al: Myokymia and neurotomytonia of the tongue. A case report of complication of irradiation. *Chin Med J*, 52: 413-415, 1993.
 - 22) Shaw PJ and Bates D: Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47: 1338-1341, 1984.
 - 23) 志賀清人, 館田 勝, 横山純吉, 他：喉頭部分切除術後における PGE₁の有効性。現代医療, 31(増II)：142-144, 1999.
- 別刷請求先：〒 270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅 1715
日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科
横山有希子
-