原 著

騒音職場従業員の選別聴力検査結果と末梢血 リンパ球サブセットとの関連性

小 森 真由美*, 三 輪 正 人*, 森 田 まゆみ*
新 谷 良 英*, 浜 松 昭 男*, 丹 羽 珠 実*
小 森 義 隆*, 皿 井 進*, 岩 田 重 信**

RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOCYTE SUBSETS OF THE PERIPHERAL BLOOD AND NOISE INDUCED HEARING LOSS

Mayumi KOMORI,* Masato MIWA,* Mayumi MORITA,* Yoshihide NIUYA,*
Akio HAMAMATSU,* Tamami NIWA,* Yoshitaka KOMORI,*
Susumu SARAI* and Shigenobu IWATA**

Biochemical examination and two-color flow cytometric analysis of lymphocyte subsets of the peripheral blood were carried out in 107 healthy males working in high noise environments. The level of hearing disorder was compared with these results. By audiometry at six frequency levels, 51 of the 107 healthy males showed hearing loss. Their mean value of hearing ability was 30 dB and/or above.

Among the peripheral lymphocyte subsets, helper T cells of CD4+CD45R- were significantly increased and the CD4/CD8 ratio tended to be elevated.

CD20 that indicate B cells were reduced. These results suggested a relationship between susceptibility to acoustic trauma and cell-mediated immunity.

Key words: noise induced hearing loss; lymphocyte subset; two-color flow cytometry; steel mill worker

I. は じ め に

騒音下作業者の難聴の発症機序は、いまだ不明な点が多い。特に同じ騒音作業下でありながら難聴を起こしにくい人、容易に永久的な難聴に陥る人が存在する。文献的に、音響性耳小骨筋反射の微弱な個体は音響外傷による受傷性が高いといわれている。しかし、内耳有毛細胞の障害に関しては、微小血管の血流障害などがいわれているが、そのメカニズムについては、ほとんど解明されていない。

われわれは、騒音職場である、某製鋼工場従業員の末梢血免疫生化学検査に加え、末梢血リンパ球サブセット百分率の解析を行い、検診時の聴力検査データと比較し

慢性騒音ストレスに対する生体の感受性と免疫機能との関連性について若干の検討を試みた。

II. 対象および方法

対象は某製鋼工場に勤務する20代から50代の健康な男子従業員107名である。同工場従業員の中から問診により医学的治療を受けている者、耳鼻咽喉科的既往歴のある者を除外し、さらに聴力検査で難聴のある者には耳鼻咽喉科検診を行い、鼓膜所見正常とみなされた者からサンプリングし、年齢によるマッチングを行った。

工場内には5基の電気炉（アーク炉）が作動しており、主な騒音源になっている。騒音レベル（ L_{eq} dB (A)）の測定は炉の前10 m、騒音発生源からおよそ15 mの地点でリオン NA-32 を用いに行った。また、騒音の周波数分析も同じ場所でリオン SA-27 を用いに行った。また、107名の末梢血を採取し、その血清中の免疫グロブリン、補体をラテックス凝集法で測定し、さらにリンパ球サブセットを two-color flow cytometry で解析した。聴力検査は、リオン AA-30 W にて行い500, 1,000,

* 大同病院

** 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室
平成4年1月24日受付

* Daido Hospital

** Department of Otolaryngology, Fujita Health University

Received for publication, January 24, 1992

2,000, 4,000, 8,000 Hz の気導, 骨導聴力を測定している。リンパ球サブセットの百分率測定には, EPIC-CS (コールター社製, アルゴンレーザー使用) のフローサイトメーターを, モノクローナル抗体は, T3, T4, Th, Ti, T8, Tc, Ts, T11, B1 (コールター社製) の9種類を用い, より正確な分析を行うために two color 解析を行った。Table 1 に各モノクローナル抗体と CD 番号との対比を示した。統計処理は, t 検定および Mann-Whitney の U 検定を用い, 5% の危険率をもって有意とした。

III. 結 果

工場内の騒音レベルを Table 2 に示した。Table 2 で下線をひいてある部分の周波数分析の結果を Fig. 1 に示した。

従業員 107 名のうち, 6 分法による平均聴力レベル 30 dB 以上の聴力障害を示した者は 51 名であった。聴力正常者, 難聴者の平均年齢は, それぞれ 47.3 歳, 48.3 歳であり両者の有意差は認めなかった。

難聴者の聴力型は C5 dip 型 18 名 35 耳, 高音障害型 23 名 45 耳, 水平型 10 名 20 耳であった。

平均聴力は Fig. 2 のように高音障害型を示した。

末梢血の免疫グロブリンは IgM は有意に高値を示したが, IgG, IgA, 補体は両者間の有意差を認めなかった。

リンパ球サブセットの結果は, Table 3 に示すように CD4 の T4, CD4+CD45R- の helper T cell, CD4+CD45R+ の inducer T cell の比率が有意に増加しており, CD4/CD8 比は, 難聴者で高い傾向を示した。

pan B cell を示すとされる CD20 の比は逆に難聴者で有意に低下していた。

IV. 考 察

騒音下作業者の難聴は, 平成元年 10 月の労働安全衛生規則の改正による聴力検査法の具体化により, より実態が明らかになろうとしている。そして, 同じ時間, 同じ音響に暴露されたとき, 難聴を起こしやすい人, 起こしにくい人がおり, 音響外傷の易受傷性に個体差があることが知られている。また, 音響性耳小骨筋反射の微弱な個体は音響外傷の受傷性が大きい¹⁾ こともいわれている。しかしながら, 易受傷性の指標は予防医学の観点からも重要な課題であるにもかかわらず, ほとんど明らかにされていない。

中井ら²⁾ は, 強大音響の暴露により, 内耳の血管条, ラセン血管に vasoconstriction を認めると報告してお

Table 1. Monoclonal antibodies used in this study.

	CD Number	Distribution of antigen
T3	CD3	Mature T Cell
T4	CD4	Inducer/Helper T Cell
Th	CD4+CD45R-	Helper T Cell
Ti	CD4+CD45R+	Inducer T Cell
T8	CD8	Suppressor/Cytotoxic T Cell
Tc	CD8+CD11b-	Cytotoxic T Cell
Ts	CD8+CD11b+	Suppressor T Cell
T11	CD2	T Cell, NK Cell
B1	CD20	Be Cell

Table 2. The noise levels in the factory.

Time	Mean(dB)	L_{eq} (dB)
Sep. 15		
11:45	90	93.2
12:00	81	83.4
12:15	82	87.8
12:30	<u>103</u>	<u>104.5</u>
12:45	100	100.7
13:00	83	87.2
13:15	82	84.0
13:30	99	103.2
13:45	100	101.1
14:00	98	100.9
14:15	95	99.7
14:30	101	102.0
14:45	96	97.8
15:00	85	86.0
15:15	101	101.6
15:30	102	103.4
15:45	103	105.1
16:00	91	97.5

Underline shows the point of analysis of the noise frequency.

り, 騒音が内耳血流の減少を来す可能性を示唆している。しかし, これは主として急性音響外傷によるもので, 慢性的騒音暴露との関連ははっきりしない。

また, 騒音難聴の C5 dip の成因についても血管の走行が関与しているといわれている。

ところで, 騒音難聴の聴力型は, C5 dip が有名であるが, 騒音下作業の期間が長くなるにつれて, その聴力

Fig. 1. Analysis of the noise frequency.

Fig. 2. Audiogram shows the mean and SD of the hearing levels in hearing loss group. $n=51$.

低下は 6 kHz, 8 kHz の高音域に進展し, 高音漸傾型となる。騒音難聴全体では dip 型と高音漸傾型はほぼ同じ割合でそのおよそ 8 割を占めるといわれている³⁾。また, dip 型の聴力障害も 4 kHz の dip のみでなく, 5 kHz, 6 kHz の dip を呈することが知られている⁴⁾。Fig. 2 の聴力の結果はこの高音漸傾型に近く, 騒音難聴とみなしてよいと思われる。

一方, 強大な音響は生体にストレッサーとして働くことが知られている。音響暴露により視床下部-下垂体-副腎系の反応に変化を来す報告がある⁵⁾。加えて, ストレスによる免疫反応の変化も報告されており⁶⁾, 騒音ストレスは生体に何らかの免疫学的影響を与え, それが難聴

Table 3. The results of two-color flow cytometry of lymphocyte subsets, immunoglobulins and complements.

	Normal hearing	Hearing loss
n	56	51
Age	47.268 $\pm$ 5.133	48.294 $\pm$ 8.068
T3	64.5 $\pm$ 91.93	65.059 $\pm$ 8.981
T4	43.143 $\pm$ 7.489	48.882 $\pm$ 9.322*
Th	23.123 $\pm$ 6.514	34.412 $\pm$ 8.971*
Ti	20.018 $\pm$ 7.702	14.19 $\pm$ 6.304*
T8	27.661 $\pm$ 6.751	28.608 $\pm$ 8.188
Tc	20.268 $\pm$ 6.778	22.51 $\pm$ 7.176
Ts	7.393 $\pm$ 4.233	6.098 $\pm$ 4.263
T11	80.25 $\pm$ 3.801	81.25 $\pm$ 8.56
B1	15.107 $\pm$ 4.535	10.314 $\pm$ 3.535*
IgG	1,682.61 $\pm$ 306.618	1,710.571 $\pm$ 233.618
IgA	371.22 $\pm$ 113.158	341.143 $\pm$ 86.576
IgM	169.585 $\pm$ 50.848	211.000 $\pm$ 41.336*
C3	76.829 $\pm$ 10.789	75.143 $\pm$ 76.03
C4	26.416 $\pm$ 8.61	29.143 $\pm$ 10.668
CH50	37.732 $\pm$ 4.376	37.286 $\pm$ 4.821

Values are mean $\pm$ SD. Mann-Whitney U test of group difference between normal hearing and hearing loss. * $p<0.05$.

発症に関与している可能性があると思われる。

免疫と難聴⁷⁾との関係についての研究は, 1958 年 Lehnhardt⁸⁾ が両側突発性難聴の症例は免疫反応が原因であると提案したのを嚆矢とする。1 年遅れて, 1959 年

菊池⁹⁾の手術した耳と反対側の耳に大きな影響をおよぼした症例の報告があり、それは、自己免疫反応が原因でありうると示唆している。1963年 Beickert¹⁰⁾、続いて、1963年 Terrayama ら¹¹⁾はモルモット蝸牛における実験的自己免疫反応に関する初めてのデータを示した。

自己免疫性感音難聴という言葉は、1979年 McCabe¹²⁾により新しい臨床的概念として紹介され、内耳基底膜のリンパ球浸潤像を病理組織学的に証明している。それ以降、症例報告や、病因病理学的な仮説、動物実験モデル、免疫学的検査、治療指針についての報告がある。

また、Kanzaki ら¹³⁾はステロイド依存性難聴という概念を提唱し、やはりある種の感音難聴と免疫との関連性を示唆している。

しかしながら、騒音難聴と免疫についての報告は皆無に等しく、その関連性について、現在のところ明らかにされていない。

今回われわれの flow cytometry でのリンパ球サブセット百分率の解析の結果では、helper T cell が難聴者では有意に増加しており、また CD4/CD8 比の上昇を認めた。これらの結果から、騒音ストレスが、一部の人に細胞性免疫の変化を来し、その結果内耳の免疫反応が生じ、難聴を惹起した可能性が示唆された。

難聴者の末梢血リンパ球サブセットの検索については、1989年の Ikeda ら¹⁴⁾、1991年の Bumm ら¹⁵⁾の研究がみられる。Bumm らは感音難聴者の末梢血リンパ球サブセットの single color 解析を行い、CD4/CD8 比の上昇するものは予後不良であると報告しており、われわれの報告と一致する。しかし、騒音難聴、慢性音響ストレスとリンパ球サブセットとの関連性についての研究はまったくみられない。

今回、騒音職場従業員の聴力と末梢血リンパ球サブセットの解析を行うことによって、騒音ストレスによりリンパ球サブセットの動態が変化し難聴をひき起こした可能性があることが示唆された。

今後、さらに例数をふやし、経時的観察も加えて詳細な検討が必要であると思われる。

V. ま と め

1) 騒音職場従業員聴力検査の成績と末梢血免疫生化学検査、リンパ球サブセットの解析の結果を比較した。

2) 免疫グロブリンの中では、IgM が有意に高値を示した。

3) リンパ球サブセットでは、難聴者で helper T cell の増加、CD4/CD8 比の上昇を認め難聴と細胞性免疫との関連が示唆された。

なお、本論文の要旨は、第10回日本聴覚医学会騒音研究会、第66回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会、平成3年度日本産業衛生学会東海地方会学会にて口演した。

文 献

- 1) 河田政一. 音響性外傷としての騒音問題. 耳鼻 1991; 37: 407-529.
- 2) 中井義明, 森本明子, 頭司研作, 山本 馨, 時本孝行. 実験的音響障害による蝸牛の病態. Audiol Jpn 1976; 19: 67-77.
- 3) 立木 孝. 第5回日本耳鼻咽喉科学産業環境保健研究会講演集. 1992: 81-85.
- 4) 志多 享. 産業耳鼻咽喉科学. 東京: 医歯薬出版, 1990: 131-153.
- 5) Beloevic G, Nicolice M, Kecman G. Failure of industrial noise to change the patterns of vanil-mandelic acid and 17-hydroxycorticosteroids in the urine of the female weavers with hearing loss. Int Arch Occup Environ Health 1990; 62: 441-444.
- 6) Weisse CS, Pato CN, McAllister CG, et al. Differential effects of controllable and uncontrollable acute stress on lymphocyte percentages in humans. Brain Behav Immun 1990; 4(4): 339-351.
- 7) Plaster D, Soliman MA. Autoimmune hearing loss. Am J Otol 1989; 10(3): 188-192.
- 8) Lehnhardt E. Plötzliche Hörstörungen, auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. Z Laryngol Rhinol Otol 1958; 37: 1-16.
- 9) 菊池三通男. 交感性耳炎ありや. 耳鼻臨床 1959; 52: 600-605.
- 10) Beickert P. Zur Frage der Empfindungsschwerhörigkeit und Autoallergie. Z Laryngol 1961; 54: 837-842.
- 11) Terrayama Y, Sasaki Y. Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pigs. Acta Otolaryngol 1963; 58: 49-85.
- 12) McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol 1979; 88: 585-589.
- 13) Kanzaki J, Ouchi T. Circulating immune complexes in steroid responsive sensorineural hearing loss and the long term observation. Acta Otolaryngol 1983; 393(suppl): 77-84.
- 14) Ikeda K, Kobayashi T, Itou Z, Suzuki H, Kusakari J. Immunological abnormality of the serological tests in bilateral hearing loss. ORL 1989; 51: 268-275.
- 15) Bumm P, Müller C, Grimm-Müller, U, Schlimok G. T-Lymphozytensubpopulationen und HLA-DR-Antigene beim Hörsturz, der Neuropathia vestibularis, dem Morbus Ménière und der Bellschen Parese. Laryngo Rhino Otol 1991; 70: 260-266.

著者への通信先: 小森真由美, 〒457 名古屋市南区白水町 9 大同病院耳鼻咽喉科 Reprint requests to Department of Otolaryngology, Daido Hospital, 9 Hakusui-cho, Minami-ku, Nagoya, 457 Japan (M. Komori)