

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Characteristics of audiogram configuration in multiple-system atrophy C and cortical cerebellar atrophy

(多系統萎縮症[multiple-system atrophy showing a cerebellar predominance および cortical cerebellar atrophy]における純音聴力検査像の検討)

大道亮太郎、前田幸英、菅谷明子、片岡祐子、假谷 伸、長安史江、中川敦子、山下 徹、阿部康二、西崎和則

Acta-Otolaryngologica 136(3): 266-270, 2016

平成 27 年 12 月 第 13 回 日本台湾耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会議に発表

主 論 文

Characteristics of audiogram configuration in multiple-system atrophy C and cortical cerebellar atrophy

(多系統萎縮症[multiple-system atrophy showing a cerebellar predominance および cortical cerebellar atrophy]における純音聴力検査像の検討)

[緒言]

脊髄小脳変性症(SCD)は、小脳及び脳幹、それが関係する神経系統の変性を起こす疾患群と定義され、その臨床症状もしくは遺伝子型により多くのサブタイプに分類される。

中でも多系統萎縮症 (multiple-system atrophy: MSA) は、臨床症状からMSA showing a cerebellar predominance (MSA-C)、parkinsonism predominance (MSA-P)、predominance in the autonomic nervous system (Shy-Drager syndrome)、cortical cerebellar atrophy (CCA)に分類される。それらの臨床症状としては、しばしば成人期に発症し、進行する運動失調、自律神経失調、脳神経症状を特徴とする。

近年、西日本に多く認められる、SCDの1亜型であるSCA36において、成人後期に発症する感音難聴を認めることが明らかとなった。小脳、脳幹と聴覚の関連については、functional magnetic resonance imaging (fMRI)やpositron emission tomography (PET)、他覚的聴覚検査であるauditory brainstem response (ABR)などを用いた研究で、これまでいくつかの報告はあるが、多系統萎縮症における、純音聴力検査による聴力の体系的な検討はされていない。

また、神経耳科学的にも、脊髄小脳変性症などの中枢神経変性疾患について、どの様にすればより効率的に聴覚症状を評価できるか、確立されたものはない。一般に成人期以降に進行する病的難聴については、加齢性の難聴との区別が問題となる。加齢性の難聴は高音部の難聴に始まることから、感音難聴の聴力型を周波数ごとに分類し、その頻度などを検討した先行研究が報告されている (Demeester, et al. Int J Audiol, 2009)。そのような研究は、成人期以降に進行する遺伝性感音難聴の評価などのためにも、必要とされるものである。

我々は脊髄小脳変性症の聴力像を、周波数分類に基づき体系的に検討した。当科に受診した脊髄小脳変性症患者で、純音聴力検査を施行した患者の聴力像を、特に障害され

ている音域を分類し、年齢調整コントロール群と比較し、後方視的に統計学的解析を行った。

【材料と方法】

2006年から2014年の間に当科を受診したMSA-C及びCCA患者を対象に、後方視的に統計学的解析を行った。

MSA-C 診断群 (n=47; 男性23名, 女性24名; 年齢平均値 61.6±8.9歳)及びCCA診断群 (n=16; 男性7名,女性9名; 年齢平均値 62.8±8.9歳)は岡山大学神経内科にて神経学的、生理学的、画像的に診断を受けていた。年齢調整コントロール群 (n=169; 年齢平均値 62.5±10.7歳)には、当科を受診され化学療法や耳疾患（手術、突発性難聴などを含む）の既往のない方を対象とした。両群ともに顕微鏡下耳鏡検査、純音聴力検査を行い、中耳や鼓膜の疾患を除外した上で、聴力検査像を評価した。

聴力検査像については、Demeesterらの診断基準を参考に、以下の5つの群に分類した。500と1000Hzの平均値と比較して4000と8000Hzの平均値が15dBよりも低下している場合を高音低下型 (HFS: high frequency sloping)、250と500Hzの平均値、1000と2000Hzの平均値、4000と8000Hzの平均値の差が15dB以内のものを水平型 (Flat)、低音域でより低下のある方と高音域で最も良い音域の聴力差が15dBより大きい場合を低音漸減型 (LFA: low frequency ascending)、中音域における最も悪い聴力が低音域と高音域の聴力と比較して15dBよりも悪い場合をU字型 (MFU: mid-frequency U-shape)、その逆を逆U字型 (MFRU: mid-frequency reversed U-shape)とした。またLFAとMFRUのどちらか、もしくは同時に含む聴力像で、125、250、500Hzの低音域の平均値が25dBより大きいものを低音障害型 (LTHL: low tone hearing loss) とした。

また、目視による、これらの聴力像の判定には経験年数14年以上の言語聴覚士及び神経耳科医の3人が、各々別に判定し、全員が同様に判定したもののみをLTHLと判定した。

MSA-C、CCA及びコントロール群の聴力について、Kruskal-Wallis検定及びMann-Whitney U検定 ($p<0.05$) を用いて統計的に解析した。またLTHLについてのオッズ比と95%信頼区間をMSA-C、CCA、コントロール群で検討した。ピアソンのカイ2乗検定とフィッシャーの正確検定を用いてLTHLの頻度を検討した ($p<0.05$)。これらはSPSS version 22.0を用いて解析した。

[結果]

SCD群とコントロール群にて、各音域の平均値は右耳(男性SCD: 36.9 ± 17.7 dB nHL vs 女性SCD: 32.8 ± 17.5 dB nHL; 男性コントロール: 36.5 ± 12.9 dB nHL vs 女性コントロール: 34.2 ± 14.7 dB nHL)、左耳(男性SCD: 36.9 ± 14.5 dB nHL vs 女性SCD: 33.1 ± 17.4 dB nHL; 男性コントロール: 37.2 ± 14.3 dB nHL vs 女性コントロール: 36.1 ± 14.3 dB nHL)で男女差は認めなかった($p > 0.05$)。LTHLの出現頻度に、男女での性差によるバイアスも認めなかった (SCD群でのmale-to-female オッズ比:1.06; コントロール群でのmale-to-female オッズ比: 0.98)。

コントロール群における聴力型としてはFlat(水平型)およびHFS(高音障害型)が85%以上をしめた。

一方、MSA-C、CCAとコントロール群で、Demeesterの診断基準のみに従ったLTHLのオッズ比はコントロール群と比較し、MSA-C群で有意に高かった (オッズ比=2.492; CI=1.208-5.139; $p=0.015$ 、ピアソンのカイ2乗検定)。CCA群でのコントロール群と比較したLTHLのオッズ比は2.194 (95% CI=0.709–6.795)であった。Demeesterの診断基準に加えて、言語聴覚士及び神経耳科医の聴力検査上の診断を加えたものでは、MSA-CでのLTHLのオッズ比は3.243 (95%CI=1.320-7.969; $p=0.014$ 、カイ2乗検定)、CCAでは3.692 (95%CI=1.052-12.957; $p=0.054$ 、カイ2乗検定)であった。

[考察]

MSA-CとCCAにおいて、LTHLが有意に多いことを明らかにした。HFSについては老年期に見られる、最も一般的かつ、高頻度に認められる聴力像である。我々のデータでは、コントロール群における聴力型としてはFlatおよびHFSが85%以上をしめた。Demeesterらの報告でも、HFSの55-65歳における頻度は65-75%にのぼるとされている。神経変性疾患においては、聴覚症状を呈することがあるが、脊髄小脳変性等は成人期から老年期にかけて進行する。そのため純音聴力検査で感音難聴を認めても、加齢性の難聴であるのか、病的意義がみとめられるかの判断は従来難しかった。特に高音部の難聴においては、病的意義の判断は困難である。

一方、Demeester 分類における LFA 及び MFRU は頻度の低い聴力像である。Demeester らの集計によると 55 歳-65 歳の対象者における LFA, MFRU の頻度は 1%以下と報告されている。典型的に低音部の障害を認める病的難聴としては、すでに知られている病態としては、メニエール病や、急性低音障害型感音難聴といった疾患に限られる。当研究では、神経変性疾患の難聴の評価の際に、低音部の難聴に注目することが有効であることを示した。

今回のデータは純音聴力検査に重点を置いており、LTHL がどのように小脳優位の SCD に

において中枢性もしくは末梢性聴覚路に影響されているかについては、直接的な言及はできない。一般にABRでのI-V波については内耳神経の末梢から下丘の神経活動を反映している。MSA-C患者におけるABRの異常は、I-V波の頂点間潜時の延長として72.7%の患者に見られるとの報告がある。また家族性SCD患者でもI波の潜時の延長及びI-V波の頂点間潜時の延長が見られると報告されている。病理解剖学的には家族性SCDの一種であるSCA2の患者で、重度の神経萎縮及びミエリンの消失が、聴神経の末梢及び蝸牛神経核の背腹で認められる。またfMRIやPETからは小脳の中のlateral crus Iと呼ばれる特定の領域が聴覚に関与しているのではないかとされている。これらの研究結果から末梢及び中枢の双方の聴覚路がLTHLの発症に関与していることが示唆される。

なぜMSA-CとCCA患者においてLTHLが多いのであろうか。今回のデータではLTHLは年齢とともに、その中枢神経症状とともに進行していることが観察された。このことは少なくとも、LTHLの病理学的起源として中枢性聴覚路に関与していることが示唆される。蝸牛神経核、台形体、下丘などの中枢聴覚路にも周波数特異的な、層状の、解剖学的な構造が存在する。中枢神経路においても特定の構造の変性で、低音障害型感音難聴が惹起される可能性がある。

[結論]

MSA-C及びCCA群においてLTHLの頻度が年齢調整コントロール群と比較し、有意に多いことを発見した。このことから、LTHLの病理学的起源について少なくとも中枢聴覚路に関与していることが示唆された。

臨床において、MSA-C及びCCA患者でLTHLを認めた場合には、MSA-C及びCCA患者の神経症状の進行を反映している可能性があり、聴力検査によるフォローが推奨される。

当研究を通じて、神経変性疾患の聴力像の耳科学的な診療において、低音部の障害に注目することを提案した。今後もさらなるLTHLの発症機序に関する研究が必要と思われる。