

## 論文の内容の要旨

論文題目 高周波領域におけるシスプラチンの聴器毒性および聴力の加齢変化に関する研究  
氏名 坂本 雅之

### 1. 研究目的

これまで行われていた 8 kHz 以下の通常の聴力検査結果からも、加齢による聴力閾値の上昇はより高い周波数から起こり、徐々により低周波域の聴力閾値が上昇することが知られている。今回の研究の目的は、高周波領域における聴力閾値の加齢変化を測定し、その規則性を解明することにある。

加齢変化などの聴力の変動を評価するためには、簡便な聴力評価方法を開発する必要がある。そこで高周波聴力閾値の加齢変化について検討する前に、予備研究として、20 歳台ボランティアを用いて聴力の測定を行い、高周波聴力閾値の標準値を求め、高周波聴力の簡便な聴力評価方法を開発する。また、高周波聴力検査の持つ制限や限界を解明する。さらに、高周波聴力閾値の加齢変化について検討を行う前にシスプラチンの投与前後における高周波聴力閾値を測定し、その変化について考察する。

### 2. 対象と方法

予備研究として、耳疾患の既往、騒音の被曝歴がなく、聴器障害を引き起こす可能性のある薬物の投与を受けたことなく、通常の聴力検査にて聴力が正常閾値内にある 20 歳台のボランティアを本研究の被験者として採用した。ついで、聴器障害を有する薬剤であるシスプラチンの投与による高周波聴力閾値の変化を測定するため、8 kHz 以下の通常の聴力閾値が年齢・性別の正常範囲内にある頭頸部腫瘍患者の初回シスプラチン投与前後の高周波聴力閾値を測定した。最後に 8 kHz 以下の通常の聴力閾値が

年齢・性別の正常範囲内にある 10 歳台から 60 歳台のボランティアの高周波聴力閾値を測定した。

高周波聴力検査装置として Demlar Model 20K EHF Audiometer を使用，刺激波形としてトーンバーストを採用した。測定は通常聴力検査で使用されている聴力検査用無音室にて行った。

聴力閾値と周波数の間に相関がある場合，聴力閾値は最小自乗法を用いて周波数の一次関数に近似することができる。今回の研究では，聴力閾値の回帰直線を 8 kHz から 10 kHz までと，14 kHz から 19 kHz までの二つの区間に分け最小自乗法を用いて計算した。年齢が増加するにつれて聴力閾値が測定範囲よりも大きくなり測定できなくなる傾向があったため，80%以上の被験耳で測定ができた場合にのみ回帰直線を計算し検討することとした。また，シスプラチン投与による高周波聴力閾値の変化を評価するために各被験者のそれぞれの区間における投与前後の回帰直線を算出し，検討することとした。

### 3. 結果

20 歳台の平均高周波聴力閾値は 8 kHz から 10 kHz までの区間と 14 kHz から 19 kHz までの区間において単調増加し，12 kHz において一時減少，19 kHz 以上では増減がなくなった。それぞれの区間における周波数と聴力閾値の間には相関が認められたため，回帰直線式は最小自乗法より，

$$Th = 14.4 (f - 8) + 6.4 \quad (8 - 10 \text{ kHz})$$

$$Th = 18.0 (f - 14) + 46.9 \quad (14 - 19 \text{ kHz})$$

と近似することができた。また，この二つの回帰直線は統計学的に同一の直線ではないことが示された。

トーンバーストは純音とは異なり，刺激電圧波形には主成分に対して約-90 dB の白色雑音が含まれている。また，電気音響変換器であるダイナミック・イヤホーンの周波数特性は高周波においてはほぼ一定ではあったが，5 kHz において約 20 dB の増強がみられ，刺激音波形内にはこの周波数の低周波雑音約-70dB が混入していることになる。

シスプラチン投与後，12 例中 1 例のみに聴力閾値の上昇をみた。

各年代の周波数別の平均聴力閾値は 20 歳台の場合と同様に 12 kHz では閾値が低下，19 kHz 以上では平坦となり，8 kHz から 10 kHz の区間と 14 kHz から 19 kHz の区間においては周波数の増加とともに閾値が単調に増加した。また，各周波数とも年齢が増加するに伴って聴力閾値が増加した。t 検定により 8 kHz から 13 kHz の範囲において 50 歳台，60 歳台の聴力閾値は 40 歳台以下の聴力閾値より有意に高く，14 kHz においては 40 歳台の聴力閾値は 30 歳台以下の聴力閾値より有意に高いことが示された。

各年代の最大の標準偏差となる周波数は年齢の増加に伴って低くなる傾向があった。また、30歳台以下では聴力閾値が測定外となる被験者はなかったが、40歳台以上では周波数が高くなるにつれて測定範囲外となる割合が増加していた。また、各周波数でみると、年代が増加するにつれて測定外となる割合は増加していた。

共分散分析法を用いると、8 kHz から 10 kHz の区間における 8 kHz の聴力閾値（理論値）は 30 歳台以下では有意な差はないものの 30 歳台以上では年代が増加するに従って有意に増加していた。また、14 kHz から 19 kHz の区間における 14 kHz の聴力閾値（理論値）は年代が増加するにつれて有意に増加していた。傾きについては、8 kHz から 10 kHz までの区間において、共分散分析法では二つの連続した年代間で統計学的に有意差は認められなかった。また、14 kHz から 19 kHz までの区間においても、同様に二つの連続した年代間で統計学的に有意な差は認められなかった。

#### 4. 考察

聴力閾値は 8 kHz から 10 kHz までの区間と 14 kHz から 19 kHz までの区間において単調に増加することを示された。19 kHz 以上で聴力閾値に増減がみられなくなった原因として、被験者が刺激音に含まれている低周波雑音と刺激信号との区別がつかなくなったためと考えられ、臨床的意義は乏しいものと考えられる。

鼓膜面での音圧は、理論的には外耳道における共振の影響により 12.5 kHz と 17.5 kHz にピークを持つ。本研究において 12 kHz における聴力閾値が低下したように測定された理由として、外耳道での共振の影響により鼓膜面での音圧が上昇したためと考えられる。17 kHz の刺激音は中耳伝音効率の低下のため共振の影響が相殺されてしまい聴力閾値の低下が見られなかったものと思われる。

以上の結果より、高周波聴力検査を臨床応用する際は外耳道の共振や刺激音の低周波雑音の影響を考慮する必要があり、12 kHz 周囲および 19 kHz 以上の聴力閾値についてはその評価には注意を要するものと考えられる。この結論を踏まえて、高周波聴力閾値は 8 kHz から 10 kHz までの区間と 14 kHz から 19 kHz までの区間に分けて検討することとする。

シスプラチンの投与を受けた 12 症例中唯一の聴器障害を示した症例では 8 kHz より聴力閾値の上昇が認められ、通常の聴力検査でも検出し得たことになる。しかし、聴器障害を示した症例が一例しかないため、これだけで高周波聴力検査が不要であるとは言えないものと思われる。シスプラチンの投与量

と聴器障害による難聴には比例関係はなく個体差が大きく、いったん難聴が出現すると治癒はほとんど見られないことから、高周波聴力検査を行うことによって、高音領域に生じた聴器障害による難聴が会話領域に及ぶ前に聴器障害が起こっていることを示すことができるものと思われる。

今回の研究では、年齢が増加するにつれて高周波の中でも高い周波数領域で、聴力閾値が大きく、測定外となる割合が増加していた。平均聴力閾値は測定された聴力閾値の単純平均から求められている。このため、聴力閾値が測定できない場合は計算に入れてはいないが、今回使用した測定装置よりも大きな閾値まで測定できる装置を使用した場合、今回除外した測定範囲外となった高度難聴の症例も含めることができるはずであり、その場合の平均聴力閾値はさらに大きくなる。このような影響を排除するため、回帰直線を用いた検討は披験耳の80%以上が測定可能であった周波数まで行うものとした。

回帰直線を用いた解析の結果、高周波聴力閾値は8 kHz から10 kHz の区間においては30歳以下では変化はなく、30歳台以上において年齢の増加に伴って平行に増加し、14 kHz から19 kHz の区間においては計算し得た40歳台以下の全年代とも年齢の増加に伴って平行に増加することが示された。組織学的研究によると、加齢による変性は内耳全体に起こるものと考えられている。老化による難聴の側頭骨病理所見として Schuknecht らは、①ラセン器感覚細胞の消失（有毛細胞の障害）、②蝸牛神経（ラセン神経節細胞）の変性、③血管条（血管条を構成する辺縁細胞、中間細胞、基底細胞）の変性による代謝障害、④基底板の動特性の変化（組織変性による基底板の弾性変化）に分類した。これらの変性は基底回転ほど著明であるとされている。8 kHz から10 kHz の区間の高周波聴力閾値が30歳台以上において年齢の増加に伴って平行に増加し、14 kHz から19 kHz の区間では全年代とも年齢の増加に伴って平行に増加することを示した回帰直線による解析結果は組織学的研究結果と矛盾しないものと考えられる。

今回新たに導入された回帰直線を用いた聴力閾値の解析は8 kHz、14 kHz の聴力閾値（理論値）、2つの傾きというわずか4つのパラメータで高周波聴力閾値の加齢変化を表現することができた。また、聴力閾値が加齢とともに平行に増加することから、8 kHz から10 kHz までの区間、および14 kHz から19 kHz までの区間の代表の周波数における聴力閾値を測定することでスクリーニングとして臨床に応用できるものと考えられる。今回の結果から8 kHz から10 kHz までの区間は全年代で閾値が測定し得た最大の周波数である10 kHz が、14 kHz から19 kHz までの区間としては50歳台以下で80%以上測定し得た14 kHz がスクリーニングのための周波数に適しているものと考えられる。