薬 物

突発性難聴における塩酸ビフェメランの治療

— 実験データを基にして —

柳田 則之¹⁾・中島 務¹⁾・森崎 博伸¹⁾
中井 義明²⁾・小西 一夫²⁾・枡谷 治彦²⁾
佐藤 喜一³⁾

Bifemelane Hydrochloride Therapy for Sudden Deafness

Noriyuki Yanagita, Tsutomu Nakashima and Hironobu Morisaki

(Nagoya University)

Yoshiaki Nakai, Kazuo Konishi and Haruhiko Masutani

(Osaka City University)

Kiichi Sato

(Japanese Embassy to Thailand)

Various therapeutic regimens have been used in the treatment of sudden deafness, one of the sensori-neural hearing losses in which recovery is generally considered to be possible in the early stage of the disease. Drugs which improve the blood flow of the inner ear, cerebral metabolism activators and anti-neuritis agents are widely used. We used bifemelane hydrochloride, a cerebral function improver, to treat 80 patients suffering from sudden deafness. The drug was found to be as effective as other medications. Since combination therapies are popular for the treatment of sudden deafness, bifemelane may be a positive drug in combination therapy.

Animal experiments were also performed to clarify the mechanism of action of bifemelane. The results indicate that bifemelane dilates cochlear blood vessels and increases blood flow.

Key words: sudden deafness, bifemelane hydrochloride, cochlear blood flow and vessels, hearing recovery

1) 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) タイ国日本大使館参事 (元：公立羽咋病院耳鼻咽喉科)

はじめに

突発性難聴は、その初期においては聴力回復が期待できる数少ない感音難聴であることから、その病態や治療について数多く報告されてきた^{1)~3)}。

実際の治療に当っては、図1に示す如くその原因・病態を考慮して行うべきことは当然であ

るが、肝心のこの点に関しては、尚不明な点が多い。

現在行われている主な治療法を年代順に表1に示した。これらは殆どが併用療法で行われている。これら治療の方法について種々の意見があるが、その中でも内耳循環の改善、脳・内耳代謝の賦活、抗神経炎の治療薬は広く使用されている。

今回、脳血管性精神症状改善剤(脳神経伝達改善作用, 脳エネルギー代謝賦活作用を有する)である塩酸ビフェメラン(商品名アルナート®)を突発性難聴に使用する機会を得たので、著者らが行ってきた基礎的実験データと併せて、その有効性、安全性および有用性についてその成績を報告する。

基礎的実験成績

著者のうち中井・杓谷らはWister系ラット15匹を用いて塩酸ビフェメラン10 mg/kgあるいは20 mg/kgを頸静脈より投与し、3分後に左心室より5%ホルマリンにて灌流固定、内耳血管鑄型を作成し、SEMにて蝸牛各部の血管を写真撮影し、血管内径(直径)を測定した。その成績は表2に示す如くであり、ラセン靱帯動静脈吻合において塩酸ビフェメラン10 mg/kg、20 mg/kg静注群の両群とも各回転においてコントロール群と比較して血管径に有意の拡張を認めた。図2は静注後の血管径の拡張を示すものである。この拡張作用により蝸牛血流が増加することを結論づけた。尚、固有蝸牛動脈、放射状細静脈、血管条毛細管、集合静脈、後ラセン静脈の各血管径においてはコントロール群と比較して有意の差を認めなかった。

森崎らはモルモット22匹を用いてレーザードップラー法により塩酸ビフェメラン静注による蝸牛血流、脳血流の影響を全身血圧を測定しながら観察した。

図3の如く実験1として、はじめに生食、次に塩酸ビフェメランを1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kgと濃度の低い順に約20分間の間隔をあけて1分間で体重1 kg 当り1 ml

← 治療薬の目的

図1 突発性難聴の原因・病態と治療

表1 治療法

1) 血管拡張剤, ATP, ビタミンB
2) SGB
3) ステロイドホルモン
4) ウロキナーゼ
5) 低分子デキストラン
6) ウログラフィン
7) 極超短波
8) 高気圧酸素
9) L-V 療法
10) カルシウム拮抗剤
11) Batroxobin (DF)
12) PGE ₁

表2 塩酸ビフェメラン 10 mg/kg, 20 mg/kg 静脈内投与における蝸牛血管径

(a)				(b)				(c)			
	血管	回転	血管径(μ) 〈平均値〉		血管	回転	血管径(μ) 〈平均値〉		血管	回転	血管径(μ) 〈平均値〉
コントロール群 N=5	固有蝸牛動脈	1	58.8	コントロール群 N=5	血管 毛細血管	1	8.9	コントロール群 N=5	集合静脈	1	18.5
		2	41.5			2	9.0			2	23.8
		3	33.1			3	8.1			3	16.0
	放射状 細動脈	1	18.9		ラセン 動脈吻合	1	5.4		後ラセン 静脈	1	66.8
		2	17.7			2	5.7			2	54.0
		3	16.6			3	5.9			3	26.6
塩酸ビフェメラン 10 mg/kg 静注群 N=5	固有蝸牛動脈	1	52.5	塩酸ビフェメラン 10 mg/kg 静注群 N=5	血管 毛細血管	1	9.5	塩酸ビフェメラン 10 mg/kg 静注群 N=5	集合静脈	1	18.2
		2	29.0			2	8.2			2	19.4
		3	34.2			3	8.9			3	16.2
	放射状 細動脈	1	19.2		ラセン 動脈吻合	1	9.1*		後ラセン 静脈	1	55.8
		2	16.1			2	8.7*			2	33.8
		3	16.5			3	8.7*			3	35.4
塩酸ビフェメラン 20 mg/kg 静注群 N=5	固有蝸牛動脈	1	48.8	塩酸ビフェメラン 20 mg/kg 静注群 N=5	血管 毛細血管	1	9.1	塩酸ビフェメラン 20 mg/kg 静注群 N=5	集合静脈	1	25.3
		2	34.6			2	7.4			2	18.4
		3	28.4			3	7.4			3	11.1
	放射状 細動脈	1	18.0		ラセン 動脈吻合	1	9.1**		後ラセン 静脈	1	43.8
		2	16.3			2	8.7*			2	51.0
		3	13.9			3	8.2**			3	24.0

* : p<0.01 ** : p<0.05

を投与した. 実験 2 として無呼吸を 2 分間かけたのち約 20 分後に生食, 次に塩酸ビフェメラン 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg を濃度の低い順に同様に静注し, その 20 分後に無呼吸を 2 分間施行した. 図 4 に示す如く塩酸ビフェメラン静注後, 蝸牛血流, 脳血流, 血圧は増加した. いずれの濃度でも蝸牛血流および脳血流のピークは血圧より早くなっていた. 無呼吸の負荷では, 図 5 に示す様に塩酸ビフェメラン投与前と投与後と比較すると, 塩酸ビフェメラン投与後の無呼吸負荷では蝸牛血流, 脳

血流, 血圧は高く維持される傾向を示した. また, 奴久妻, 佐藤ら⁵⁾は酸素欠乏モルモットにおいて ABR を測定し, 塩酸ビフェメランが有効であることを報告している.

以上 3 施設における実験成績から塩酸ビフェメラン静注により蝸牛血流は増加を示すことが明らかとなった.

臨床成績

対象は 1990 年 1 月より 1992 年 2 月までの 26 カ月間に名古屋大学耳鼻咽喉科および大阪市立大学耳鼻咽喉科を受診し, 塩酸ビフェメランを投与した突発性難聴患者 80 例 (名古屋大学 34 例, 大阪市立大学 46 例) である.

投与方法としては, 塩酸ビフェメラン (アルナート®) 1 錠 50 mg を 1 日 3 回経口投与した.

患者の性別, 年齢構成, 発症から治療までの期間, 初診時の平均聴力レベル (250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz 5 周波数の平均), めまいの有無, 患側および投与期間は表 3 に示した如くである.

投与期間は患者の聴力回復の状態にもよるが, 1 週間未満は 1 例のみで, 他の全ての症例は 1 週間以上投与した. 年齢構成は他の報告³⁾とあまり差はみられなかった.

全患者の詳細は表 4 に示した. 全症例において他剤との併用療法が施行された. 尚, 聴力回復の判定は厚生省班研究の判定基準 (1984 年改正) に基づいて行った.

まず, 治療前 (初診時) と最終検査時の聴力の回復の状態すなわち聴力改善度を発症からの期

図 2 塩酸ビフェメラン投与後の外側蝸牛壁の血管

ラセン靱帯血管の拡張がみられる.

大きい矢印: ラセン靱帯の血管

小さい矢印: 血管条の血管

図 3 レーザードップラー法による蝸牛血流測定

塩酸ビフェメラン投与のプロトコール (実験 1 と実験 2) .

図4 塩酸ビフェメラン 0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg, 5 mg/kg 静注後の脳血流, 蝸牛血流, 血圧への影響

図5 塩酸ビフェメラン投与前後の無呼吸負荷(2分間)時の脳血流, 蝸牛血流, 血圧への影響

間別にみたのが表 5 である. 初診時平均聴力 (5 周波数の平均) が 30 dB 以内のごく軽度のものは除外して 1～4 病日, 5～7 病日, 8～14 病日, 15～30 病日, 31 病日以上に区分して検討したが, 早期のもの程聴力回復は良好である. これを更に各病日における聴力回復の推移を平均聴力レベルについてグラフで示すと図 6 のようになる.

すなわち, 1～4 病日に投与したものについて

表 3 背景因子

		症例数	名古屋大	大阪市大
性 別	男	38	16	22
	女	42	18	24
年 齢 (歳)	～10	0	0	0
	11～39	23	8	15
	40～59	42	20	22
	60～	15	6	9
発症から 治療まで の期間 (日)	0～ 4	39	18	21
	5～ 7	16	6	10
	8～14	11	4	7
	15～30	9	3	6
	31～	5	3	2
平均聴力 レベル	～59	39	15	24
	60～79	18	8	10
	80～90	9	4	5
	91～	14	7	7
めまい	無	65	30	35
	回転性	5	1	4
	非回転性	9	2	7
	不 明	1	1	0
患 側	右	27	13	14
	左	50	20	30
	左・右	3	1	2
投与期間	1 週間未満	0	0	0
	1 週間以上	15	12	3
	2 週間以上	24	6	18
	3 週間以上	6	1	5
	4 週間以上	17	8	9
	5 週間以上	2	1	1
	6 週間以上	16	6	10

ては図 6 (a) の如くで, 聴力回復を認めたものでは, その大部分が投与後 2 週間で著明な回復を認めている. しかし, 聴力低下の高度なものでは投与後 3～4 週間まで回復する症例もみられた. しかし, 3 週間を過ぎると回復がみられるものは少なくなった. また 2 症例では副作用のため 1 週間で投与を中止した.

5～7 病日に投与したものでは図 6 (b) の如くである. この時期に投与したものでは多くの症例に聴力の回復が認められるが, その期間は 1～4 病日のものと同様, 投与後 2 週間が大部分を占めている.

8～14 病日に投与したものでも図 6 (c) の如く聴力回復はみられるが, そのスピードは 1～4, 5～7 病日のものに比べて悪くなる. 更に 15～30 病日に投与したものでは図 6 (d) の如く聴力回復は極めて悪くなり, 31 病日以後になると図 6 (e) の如く, もはや聴力回復は望めない. 次に, 14 病日以内 (15 病日以後の経過したものを除く) のものについて, 初診時平均聴力が 30 dB 以内のごく軽度のものを除いて, 初診時聴力レベルと聴力回復との関連をみた. その成績は表 6 に示す如くである. これをみると 31～59 dB と 60～79 dB のものではむしろ 60～79 dB の方が聴力回復が良いという成績が得られたが, 80 dB 以上の難聴が高度のものになると治癒するものは極めて少なくなる.

次に 14 病日以内のものについて年齢と聴力回復との関連をみた. 表 7 に示す如く 60 歳以上の症例には治癒症例が認められず, 予後は有意差をもって悪くなるが, 39 歳以下と 40～59 歳ではそれ程の差はみられない.

耳鳴の改善について, 耳鳴の記載のあるもの 53 例について関連をみた. 耳鳴の予後を著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変の 4 段階に区分して検討した. 表 8 に示す如く著明改善が 13 例 (24.5%) 認められるが, 一方不変も 10 例 (18.9%) みられた. 耳鳴の改善は聴力の回復と併行することが多く, 聴力回復を第一に考慮することが重要である.

表 4 症例一覧表

<名古屋大学>

No.	氏名	性別	年齢	患側	発症から治療までの期間(日)	聴力(5周波数の平均)		めまい	併用薬	投与開始	投与終了	投与期間(判定迄)	聴力改善度	備考
						初診時	最終時							
1		男	46	右	3	71	26	無	メチコバール®	5/7	7/4	6週	著明回復	
2		男	44	左	6	92	29	無	メチコバール®	4/16	6/6	4週	著明回復	
3		男	42	左	2	83	27	無	メチコバール®	4/2	4/9	1週	著明回復	
4		女	67	左	4	76	16	無	メチコバール®	5/21	5/25	4週	著明回復	(合併症) 糖尿病, 高血圧
5		女	30	右	2	99	72	無	メチコバール®	7/5	8/1	4週	回復	
6		男	59	左	3	37	19	無	メチコバール®	7/19	7/26	1週	回復	
7		女	27	左	32	17	15	無	メチコバール®	7/12	7/19	1週	回復	
8		女	50	左	7	86	28	非回転性	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	3/18	4/15	4週	著明回復	
9		男	41	左	1	78	44	無	メチコバール®, ノイキノン®, アデホス®, ビタノイリン®	8/29	9/18	2週	著明回復	右: 慢性中耳炎 左: 真珠腫性中耳炎
10		男	59	左	3	37	15	無	メチコバール®, ビタノイリン®	7/19	8/16	6週	治癒	右: 慢性中耳炎
11		女	47	右	1	72	16	無	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	8/25	10/10	4週	治癒	(合併症)糖尿病
12		男	27	右	1	55	15	無	カリクレイン®, ノイロビタン®, ビタノイリン®	8/23	8/30	1週	治癒	
13		男	69	右	3	51	38	無	カリクレイン®, ノイロビタン®	9/4	10/17	2週	回復	
14		女	18	右	3	19	9	無	メチコバール®	10/8	10/22	1週	治癒	
15		女	69	左	7	40	36	無	メチコバール®	10/22	11/17	2週	不変	

(表 4 のつづき) <名古屋大学>

No.	氏名	性	年 齢	患 側	発症から 治療までの 期間(日)	聴力(5 周波数の平均)		めまい	併 用 薬	投与 開始	投与 終了	投与期間 (判定迄)	聴 力 改善度	備 考
						初診時	最終時							
16	[REDACTED]	男	50	右	2	40	35	無	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	2/4	2/22	1 週	不 変	
17		女	42	右	1	60	10	無	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	1/9	1/25	1 週	治 癒	(合併症) ネフローゼ
18		女	30	右	1	100	70	無	メチコバール®, ビタノイリン®, アデホス®, ハイドロコトソン®	7/5	11/7	4 カ月	著明回復	
19		男	47	左	5	98	91	無	メチコバール®, アデホス®, ビタメジン®	1/31	2/27	4 週	不 変	
20		女	43	左	3	84	37	無	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	2/4	2/12	1 週	著明回復	
21		女	56	左	8	43	14	無	メチコバール®	11/19	12/9	2 週	治 癒	
22		女	76	右	8	83	40	混 濁	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	8/20	9/17	4 週	著明回復	
23		女	34	左	14	96	87	回転性	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	2/25	3/11	1 週	不 変	
24		男	59	右	20	53	46	無	メチコバール®, ATP, ビタノイリン®	9/1	9/28	1 週	不 変	
25		男	47	左	24	67	63	無	メチコバール®, アデホス®, ビタノイリン®	3/4	3/12	1 週	不 変	
26		男	50	左	36	59	56	有 り	メチコバール®, プレドニソン®, ビタノイリン®	10/8	11/21	7 週	不 変	
27		女	54	左 右	30	31	29	無	メチコバール®, ミオナール®	11/5	11/19	2 週	不 変	

(表 4 のつづき)

<名古屋大学>

No.	氏名	性	年 齢	発症から 治療までの 期間(日)	聴力(5 周波数の平均)		めまい	併 用 薬	投与 開始	投与 終了	投与期間 (判定迄)	聴 力 改善度	備 考
					初診時	最終時							
28	[redacted]	女	65 左	58	100	101	無	メチコバール®, ミオナール®	9/17	10/15	2 週	不 変	
29		女	48 右	4	59	59	無	メチコバール®	5/27	6/3	1 週	不 変	
30		男	43 左	6	66	21	無	メチコバール®, カラン®, ATP ピタノイリン®, ソルコテフ®	9/27	10/21	3 週	著明回復	
31		女	30 右	2	75	56	非回転性	メチコバール®, アデホス® ピタノイリン®, ソルコテフ®	4/13	7/8	8 週	回 復	
32	[redacted]	男	41 左	6	49	52	無	メチコバール®, カラン® ピタノイリン®	10/7	11/11	5 週	不 変	
33		女	23 左	10	50	41	無	メチコバール®, ピタノイリン® ミオナール®, アデホス®	2/3	2/23	4 週	不 変	
34		男	63 左	4	96	66	無	メチコバール®, ピタノイリン® アデホス®, ソルコテフ®	5/13	9/12	19 週	著明回復	

<大阪市立大学>

No.	氏名	性	年 齢	発症から 治療までの 期間(日)	聴力(5 周波数の平均)		めまい	併 用 薬	投与 開始	投与 終了	投与期間 (判定迄)	聴 力 改善度	備 考
					初診時	最終時							
1	[redacted]	女	53 左	2	85	17	無	L-V 療法 リンデロン®, ノイロビタン® メチコバール®, ATP ローザグッド®	1/10	1/24	4 週	治 癒	
2		男	64 左	5	42	25	非回転性	L-V 療法 リンデロン®, ノイロビタン® メチコバール®, ATP ローザグッド®	6/21	7/16	4 週	回 復	(合併症)高血圧

〈大阪市立大学〉

(表 4 のつづき)

No.	氏名	性別	年齢	年患側	発症から 治療までの 期間(日)	聴力(5 周波数の平均)		めまい	併用薬	投与 開始	投与 終了	投与期間 (判定迄)	聴力 改善度	備考
						初診時	最終時							
3	[redacted]	女	62 左		15	39	39	非回転性	L-V 療法 リンデロン [®] , ノイロビタン [®] メチコバール [®] , ATP ローザグッド [®]	5/16	6/3	2 週	不変	(合併症)慢性肝炎のため薬物療法実施 内科主治医の判断で 投薬, 2 週後発疹の 副作用で投薬中止
4		女	31 左		4	75	11	無	L-V 療法 リンデロン [®] , ノイロビタン [®] メチコバール [®]	9/29	11/10	2 週	治癒	慢性腎不全にて透析
5		男	15 左		5	16	8	無	L-V 療法 メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	12/19	12/29	2 週	回復	
6		男	26 左		2	20	4	無	L-V 療法 メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	9/27	10/2	1 週	治癒	
7		女	48 左		4	57	21	無	L-V 療法, リンデロン [®] メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	9/5	9/19	2 週	著明回復	
8		男	50 右		6	54	28	無	L-V 療法 メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	10/11	10/25	2 週	回復	
9	[redacted]	男	34 左		3	50	41	無	L-V 療法, リンデロン [®] メチコバール [®] , ノイロビタン [®] ガスロンN [®]	8/23	9/26	4 週	不変	1 週後, 背中に湿疹 のためリンデロンの 点滴への混入中止
10		男	49 右		7	34	32	無	メチコバール [®] , ノイロビタン [®] メイラックス [®]	9/6	9/20	2 週	不変	
11		男	64 右		5	83	83	無	L-V 療法, リンデロン [®] メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	8/27	9/10	2 週	不変	
12		男	42 右		3	65	68	無	メチコバール [®] , ノイロビタン [®]	12/27	1/24	1 週	不変	

〈大阪市立大学〉

(表4のつづき)

No.	氏名	性別	年齢	年患側	発症から治療までの期間(日)	聴力(5周波数の平均)		めまい	併用薬	投与開始	投与終了	投与期間(判定迄)	聴力改善度	備考
						初診時	最終時							
13	[redacted]	女	65	左	10	43	42	非回転性	メチコバール®	9/1	9/22	3週	不変	動悸のため投薬中止
14		女	54	右	10	56	56	無	ノイロビタン®, メチコバール®, リンデロン®	9/3	9/17	2週	不変	
15		女	54	左	21	51	55	無	L-V療法 メチコバール®, ノイロビタン®	10/11	11/7	2週	不変	
16		男	41	左	30	59	60	無	L-V療法, コランチル®, メチコバール®, ノイロビタン®	9/13	10/17	2週	不変	
17		女	75	左 右	41	96 96	88 90	回転性	L-V療法, プロミド®, メチコバール®, ノイロビタン®, セレスタミン®	10/11	11/28	2週	不変	
18	[redacted]	男	66	右	48	31	34	回転性	L-V療法 ノイロビタン®, ローザグッド®	11/26	12/15	2週	不変	(合併症)高血圧
19		男	45	左	19	24	20	なし	メチコバール®, リンデロン®, ノイロビタン®, コランチル®	5/9	5/23	2週	不変	(合併症)アレルギー性鼻炎
20		女	22	左	1	97	96	なし	メチコバール®, リンデロン®, ノイロビタン®, コランチル®, ローザグッド®	12/20	1/20	4週	不変	
21		女	61	右 左	30	50	36	—	メチコバール®, リンデロン®, ノイロビタン®, コランチル®	4/25	5/6	2週	回復	胃痛によりコランチル以外を中止
22		女	28	左	1	47	16	なし	ローザグッド®, ノイロビタン®, メチコバール®, リンデロン®	12/13	1/6	3週	治癒	
23	[redacted]	男	73	左	3	72	46	なし	ローザグッド®, ノイロビタン®, ATP	3/20	6/7	10週	著明回復	

(表 4 のつづき) <大阪市立大学>

No.	氏名	性	年齢	年患側	発症から治療までの期間(日)	聴力(5周波数の平均)		めまい	併用薬	投与開始	投与終了	投与期間(判定迄)	聴力改善度	備考
						初診時	最終時							
24														
	男	32	左	11	90	63	非回転性		メチコパール [®] , リンデロン [®] ノイロピタン [®]	10/24	10/27	1週	回復	
25	女	40	左	5	78	20	なし		メチコパール [®] , リンデロン [®] ノイロピタン [®]	10/22	11/18	4週	治癒	
26	女	52	右	4	27	20	なし		なし	11/7	11/25	2週	不変	
27	男	59	左	2	65	54	なし		ローザグッド [®] , ノイロピタン [®] メチコパール [®] , リンデロン [®]	12/13	1/22	4週	回復	
28	女	26	左	1	97	52	なし		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] リンデロン [®]	6/19	8/28	9週	著明回復	
29	女	47	右	10	31	19	なし		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] リンデロン [®]	7/6	8/5	4週	回復	
30	男	63	右	2	88	75	なし		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] リンデロン [®]	11/12	12/16	4週	回復	(合併症)高血圧
31	女	20	左	3	97	77	非回転性		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] リンデロン [®]	11/5	12/17	6週	回復	
32	女	41	左	5	38	19	回転性		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] リンデロン [®] , チオクタス [®] トリノジン [®] , ラシックス [®] ヌトラゼ [®] , パントシン [®]	2/16	3/15	4週	治癒	
33	女	14	左	2	92	58	非回転性		L-V療法, ノイロピタン [®] リンデロン [®]	1/24	3/29	8週	著明回復	
34	女	58	左	5	87	34	なし		ノイロピタン [®] , メチコパール [®] セルベックス [®]	6/12	9/25	12週	著明回復	

(表 4 のつづき) <大阪市立大学>

No.	氏名	性別	年齢	年患側	発症から 治療までの 期間(日)	聴力(5周波数の平均)		めまい	併用薬	投与開始	投与終了	投与期間 (判定迄)	聴力 改善度	備考
						初診時	最終時							
35		女	39	右	4	96	39	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®]	8/22	10/1	5週	著明回復	
36		女	55	右	2	73	15	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®] , デタントール [®] アダラート [®]	4/15	12/31	26週	治癒	(合併症)高血圧
37		女	27	左	5	69	25	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®]	10/21	11/4	3週	著明回復	
38		男	48	左	17	64	41	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®]	4/26	5/13	17週	回復	(合併症)アレルギー 性鼻炎
39		男	41	左	10	24	12	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®]	9/24	11/8	2週	治癒	
40		女	24	右	4	72	8	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®]	10/1	10/14	2週	治癒	
41		男	51	右	10	47	27	回転性	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] ケルナック [®]	10/17	12/26	2週	回復	
42		男	44	左	3	40	22	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®]	8/29	10/25	6週	治癒	
43		男	32	左	2	43	15	なし	ノイロビタン [®] , メチコバール [®] リンデロン [®]	8/20	12/4	15週	治癒	
44		女	42	左	4	76	13	なし	なし	7/13	9/26	8週	治癒	(合併症)高血圧
45		男	26	左	7	38	11	なし	リンデロン [®] , メチコバール [®]	9/26	10/11	3週	治癒	
46		男	58	右	10	97	97	非回転性	L-V療法, ノイロビタン [®] リンデロン [®] , メチコバール [®]	8/20	9/4	3週	不変

図 6 突発性難聴の発症から治療開始までの期間別にみた各症例の聴力(5 周波数平均)の推移

表 5 発症から治療までの期間別にみた聴力の経過

発症からの期間 (日)	治 癒	著明回復	回 復	不 変	計
1～4	10	13	6	5	34
5～7	2	5	3	5	15
8～14	1	2	2	5	10
15～30	0	1	1	7	9
31～	0	0	0	4	4
計	13	21	12	26	72

※ 初診時平均聴力が 30 dB 以内のごく軽度のものを除く.

表 6 初診時聴力レベル(5 周波数平均)と聴力の経過

初診時聴力レベル (dB)	治 癒	著明回復	回 復	不 変	計
31～59	7	1	7	9	24
60～79	7	6	3	1	17
80～99	1	10	4	5	20
100～	0	1	0	0	1
計	15	18	14	15	62

※ 発症後14病日以内のもの.

初診時平均聴力が 30 dB 以内のごく軽度のものを除く.

表 7 年齢と聴力の経過

年 齢(歳)	治 癒	著明回復	回 復	不 変	計
～39	6	5	4	4	19
40～59	9	9	7	9	34
60～	0	4	3	2	9
計	15	18	14	15	62

※ 発症後14病日以内のもの.

初診時平均聴力が 30 dB 以内のごく軽度のものを除く.

表 8 耳鳴の改善度と聴力の経過

聴力改善度 耳鳴改善度	治 癒	著明回復	回 復	不 変	計
著 明 改 善	8	3	1	1	13
中 等 度 改 善	3	2	3	1	9
軽 度 改 善	4	9	5	3	21
不 変	1	0	0	9	10
計	16	14	9	14	53

一方、副作用についてみると投与中止したものが表 9 に示す如く大阪市立大学における投与例のうち 3 例にみられた。これら 3 例はいずれも単独の投与ではなく他の薬剤との併用療法であり、塩酸ビフェメランによる副作用か否かの判定は困難である。

一方、名古屋大学における投与例では副作用のため投与中止したものは 1 例も認められなかった。

総括並びに考案

突発性難聴の治療においては、その原因と病態を考慮して行うことは当然であるが、原因は尚不明な点が多く、しかも一元的ではないと考えられている¹⁾²⁾。しかしながら、図 1 にあげた如く内耳循環障害、ウイルス感染が疑われ得る場合でも、二次的には内耳循環障害を来すことが考えられ、内耳循環障害とそれに基づく蝸牛の障害に対する治療が中心に行われ、自然の治癒過程を促進すると共に、経過により可逆的病変から不可逆的病変になる過程を少しでも阻止することに主眼がおかれている。本薬剤における著者ら⁴⁾、奴久妻ら⁵⁾の動物実験成績からは蝸牛の血管・血流の改善に対して好成績が得られており、この点からみても本薬剤は合目的な治療薬と考えられる。

さて、一般に薬物の有効性を検討するには、できるだけ同一の条件においてプラセボとの二重盲検試験を行うことが望ましいことはいうまでもない。

しかし、本疾患の性質からみて発症後できるだけ早期に治療を開始することが望ましく、2 週間を過ぎると聴力の回復が悪くなり、約 1 カ月で聴力が固定して、それ以後は聴力回復が期待できない疾患であることを考慮すると、人道上二重盲検を行うことは困難である。

従って有効と思われる他の薬剤との比較検討をすることが望まれるが、原因が不明で、しかも一元性でないと思われること、個々の症例で予後に特に重要な因子である聴力レベルや聴力の型が異なること、その他めまいの有無、年齢など予後に関係のある因子が様々であること、その上に自然治癒症例も存在すること等の理由から厳密に同一条件下に症例別に比較することは極めて難しい。

その上、現在の治療法の齟齬が、今回の治療も含めて単独でなく、併用療法で行われていることも考慮に入れなければならない。

そこで、併用療法ではあるが、予後に最も強く関与する因子である聴力低下の程度、病日を考慮して聴力回復の推移を図 6 の様にグラフで

表 9 副作用による投与中止例 〈大阪市立大学〉

No.	性別	年齢	内 容	併 用 治療法	関連性	処 置	コ メ ン ト	安全度
3	女	62	顔面発疹 肝機能増悪 (GOT117, GPT 160, ChE0.53, TTT>8.0, ZTT>20.0)	有	不明	中止	慢性肝炎(肝硬変)について 2 週に一度近医内科で経過 観察しており GOT, GPT 30~50 と言われている。肝 機能については内科主治医 の承諾を得て行ったが、顔 面発疹出現した為中止した。	判定不能
13	女	65	動悸	有	—	中止	服薬後、動悸のため投薬21 日で中止した。	やや問題
21	女	61	胃痛	有	疑わしい	中止	投薬12日後朝 9 時胃痛と電 話あり。コランチル以外の 服薬を中止した。	やや問題

示した結果、好成績がみられている。オープントライアルであり、その上併用療法であるため他の薬剤との厳密な比較にはならないが、他の薬剤の有効性に関する多くの文献²⁾⁶⁾⁷⁾にみられる治療成績と比べても決して劣るものではなく、むしろ良好な成績であると思われる。

勿論、早期に治療すればするほど、また聴力低下の程度が軽度のものほど、治療成績が良いこと、60歳以上の高齢層では予後が悪いこと等も他の治療法と同様である。

その上、副作用が殆ど認められず安全性の高い薬剤で、外来でも安全かつ簡便に投与でき、患者の精神的肉体的負担も少ない点を考慮すれば⁸⁾、発症後少しでも早い時期に治療開始を必要とする突発性難聴の治療に第一選択として併用療法の薬剤の一つに利用することが期待できる。

結 語

今回、突発性難聴の治療に塩酸ビフェメラン(商品名アルナート®)を投与し、その治療効果を検討した。

単独治療でなく併用療法のため、単独での治療効果を明らかにすることは不可能であるが、他の治療法と比べて文献的に差はみられず、しかも副作用が少なく、簡単に使用できる点からみて、少なくとも併用療法の第一選択の一薬剤として積極的に使用してよい薬剤と考えられる。

参考文献

- 1) 柳田則之：突発性難聴の臨床 一病態，治療，予後に関する最近の所見一．耳鼻臨床 78 : 299～311, 1985.
- 2) 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.
- 3) 柳田則之，中島 務，設楽哲也，他：急性高度難聴全国疫学調査成績．Audiology Japan 35 : 64～76, 1992.
- 4) Morisaki H, Nakashima T and Yanagita N : The effects of bifemelane hydrochloride on cochlear and cerebral blood flow. Auris Nasus Larynx 19 Suppl 1 : 67～73, 1992.
- 5) 奴久妻聡一，佐藤 一，山下公一，他：酸素欠乏モルモットにおける ABR に対するビフェメランの効果と蝸牛の変化．Ear Res Jpn 19 : 520～525, 1988.
- 6) 設楽哲也，小田 恂，立木 孝，他：突発性難聴に対する薬剤効果の評価 —Neuquinon 療法の統計的な観察—．耳鼻 24 : 1006～1027, 1978.
- 7) Nakashima T, Kuno K and Yanagita N : Evaluation of prostaglandin E₁ therapy for sudden deafness. Laryngoscope 99 : 542～546, 1989.
- 8) 枅谷治彦，山根克雄，小西一夫，他：めまい症例とビフェメラン(アルナート®)．耳鼻臨床 83 : 487～493, 1990.

(原稿受付：平成5年3月1日
原稿採択：平成5年3月5日
別刷請求先：柳田則之
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室)