リポ PGE₁ を用いた耳鳴治療

— 特に老人性難聴に伴う耳鳴について —

寒川 高男¹⁾・山中 昇⁴⁾・藤原 啓次²⁾・木村 貴昭³⁾
與田 順一⁴⁾・九鬼 清典⁴⁾・林 泰弘⁴⁾Treatment of Tinnitus with LipoPGE₁

Takao Samukawa

(Hashimoto Municipal Hospital)

Keiji Fujihara

(Naga Hospital)

Takaaki Kimura

(Arida Municipal Hospital)

Noboru Yamanaka, Junichi Yoda, Kiyonori Kuki and Yasuhiro Hayashi

(Wakayama Medical College)

Severe tinnitus in 32 patients with senile deafness was treated with Lipoprostaglandin E₁ 10 μ g i.v. once a week. The tinnitus score was significantly decreased from 10 to 3.9 ± 2.4 . Slight to marked improvement was recorded in 90.6% of the patients. Early treatment, within 4 weeks of the onset of tinnitus, was more effective than later treatment. There were 4 patterns of improvement. No severe side effect was observed.

The results of this study suggest that Lipoprostaglandin E₁ is very useful in the treatment of tinnitus.

Key words : Lipoprostaglandin E₁, tinnitus score, senile deafness

はじめに

耳鳴は、外来診療において頻繁に遭遇する疾患であるが、その治療に苦渋することが少なくない。一般に耳鳴は、他覚的耳鳴と自覚的耳鳴に分類されるが、自覚的耳鳴がその大部分を占めている。そしてこの耳鳴に対してこれまで、種々の治療薬あるいは治療法が報告されているが、治療が長期に及んだり特殊な器械が必要であったりして、決定的な治療法がないのが現状である¹⁾。

耳鳴の治療は、耳鳴の消失か、あるいは耳鳴の消失が

得られなくても、日常生活でその耳鳴が気にならなくなるところまで耳鳴をコントロールすることであると考えられる。

今回、以前より突発性難聴でその有効性が示されているプロスタグランディン E₁ の内耳血流増加作用や血小板凝集抑制作用に注目し、このことを耳鳴症例に応用できないかと考え、感音性難聴、特に頻度的に多いとされる老人性難聴に伴う重症の耳鳴症例32例に対して、リポプロスタグランディン E₁ (以下 LipoPGE₁; パルクス[®] :

1) 橋本市民病院耳鼻咽喉科
3) 有田市立病院耳鼻咽喉科

2) 那賀病院耳鼻咽喉科
4) 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

大正製薬)製剤を用いて治療を行ったところ, 良好な結果が得られたので報告する.

対象および方法

対象: 耳鳴研究会作成の標準耳鳴検査法1993の自覚的表現検査の耳鳴問診で、『耳鳴の気になり方』が、『気になるが仕事はできる』、『気になって仕事が手につかない』を選択した重症と思われる32例(男性12例, 女性20例)を対象とした. 平均年齢は, 68.6 ± 5.7 歳, 耳鳴歴は, 2週から数年で, 耳鳴が発症あるいは増強してから今回の治療までの期間は1週から4年であった. また, 標準耳鳴検査法1993の耳鳴問診において, 耳鳴の大きさの平均は, 3.8 ± 0.7 , 持続の平均は, 4.5 ± 0.6 , 耳鳴の気になり方の平均は, 4.1 ± 0.1 , ピッチマッチ検査では, 125 Hz~8000 Hz と広範囲におよび, ラウドネスバランス検査では, 5 dB ステップ法を用いた時の平均が 14 ± 4.0 dB であった. さらに, 耳鳴側の平均聴力レベルは, 44.0 ± 17 dB であった.

方法: lipoPGE₁ 10 μ g, Vit B₁₂ 1A を生食 20 ml に溶解し, 1 分以上かけて静注した. この治療を外来通院にて毎週 1 回, 原則として合計 4 回行った. その後, 4 週の経過観察期間において, 治療効果を判定した.

効果判定は, 耳鳴スコアの10点法を用いた. すなわち, 治療前, 治療終了直後, 治療終了後4週経過した時, すなわち治療終了4週後の計3回の耳鳴スコアを問診し, 比較検討した. すなわち治療後, スコアが10あるいは10以上のときを不変あるいは悪化とし, 6~9を軽度改善, 3~5を改善, 0~2を著明改善とした.

結 果

lipoPGE₁ の平均投与回数は, 4.1 ± 1.1 回で, 4 回が最も多く, 次いで3回であった(図1). そして, 耳鳴の大きさの減弱までに要した平均投与回数は, 2.7 ± 1.0 回であった.

効果判定では, 29例(90.6%)に耳鳴の大きさの減弱が認められた. 即ち, 著明改善12例(耳鳴消失5例含む)(37.5%), 改善13例(40.6%), 軽度改善4例(12.5%), 不変3例(9.4%)であった(図2).

また耳鳴スコアの平均値の検討では, 投与前の耳鳴スコア10 (n=32) が, 治療終了直後には平均値 3.9 ± 2.4 (n=32) と有意に小さくなった (Wilcoxon signed-rank test $p=0.0001$). そして, 治療終了4週後のスコアも

3.7 ± 2.5 (n=24) と治療終了直後のスコアとほとんど差は認められなかった(図3).

次に, lipoPGE₁ の耳鳴早期治療に対する効果を検討したところ, 発症あるいは耳鳴増強から lipoPGE₁ 治療までの期間が4週以内の早期治療群(耳鳴スコア 3.2 ± 3.0)の方が, 5週以上の群(耳鳴スコア 4.8 ± 2.9)に比べ, 耳

図1 lipoPGE₁ の投与回数

図2 lipoPGE₁ 治療の改善率

図3 lipoPGE₁ 治療前後の耳鳴に対する効果

鳴に対する減弱効果が大きい傾向が認められた (t test $p=0.07$) (図4)。

耳鳴の持続については、著明改善例、改善例では、『いつも鳴っている』が『たまに止まる』や『たまに鳴る』というように耳鳴持続の改善が認められたが、その他の症例では一定の傾向を示さなかった。

lipoPGE₁ の効果と年齢、聴力レベル、聴力型、耳鳴の大きさ、ラウドネスバランス等との間には関連を認めなかった。

図4 lipoPGE₁ 治療の早期治療の効果

また、lipoPGE₁ は老人性難聴の難聴の程度に、全例影響を認めなかった。

次に、lipoPGE₁ の投与と耳鳴スコアの関係を図5に示した。耳鳴の治療経過には、大別して4つのタイプが認められた。タイプAは、lipoPGE₁ の初回投与で、耳鳴が著明に改善され、その後も効果が持続するもの。タイプBは、lipoPGE₁ の投与を行う毎に、耳鳴が段階的に改善されていくタイプであり、タイプCは、lipoPGE₁ の投与後2～3日は、耳鳴が消失あるいは著明に減弱するが、4日目ぐらいで再び増強し、またlipoPGE₁ を投与すると投与後2～3日間耳鳴が消失あるいは著明に減弱するということを繰り返しながら耳鳴が改善して行くタイプである。そして、タイプDは、4回のlipoPGE₁ 投与にも全く反応を示さないタイプである。この4つのタイプとその頻度は図6に示した。すなわち、タイプBが32名中16名、50%と最も頻度が高く、次にタイプC(9名、28.1%)、タイプA(4名、12.5%)、タイプD(3名、9.4%)の順になっていた。

副作用としては、約30%の症例において静注時に一過性の顔面のほてりや全身のほてりを訴えたが、全例1分以内に消失した。その他特に有意なものは認められなかった。

図5 lipoPGE₁ の治療経過タイプ

考 察

老人性難聴に伴う耳鳴は、耳鼻咽喉科外来でよく見かける疾患である²⁾が、難治性であることも少なくない。しかし、その程度、即ち耳鳴の生活に及ぼす支障度(生活支障度)は、低いものから高いものまで様々である。つまり、耳鳴はあっても、その大きさが小さかったり、その持続が鳴ったり止まったりしているような症例では、生活支障度は低いと考えられる。また逆に、比較的小さな耳鳴であっても、気になって仕事が手につかない場合などは、生活支障度は高いと考えられる。この生活支障度は、耳鳴研究会作成の標準耳鳴検査法1993の自覚的表現検査の耳鳴問診での『耳鳴の気になり方』で、調べることができる。著者らは、この『耳鳴の気になり方』で、『気になるが仕事はできる』、『気になって仕事が手につかない』を選択した症例を生活支障度が高いとし、重症例と考えた。一般に、老人性難聴に伴う耳鳴は、この生活支障度が低いものが多いと思われるが、そのような中で10%~20%に生活支障度の高い症例がある(データ未)。今回、このような重症耳鳴症例のみを対象にして検討した。

lipoPGE₁は、プロスタグランディン E₁を微細脂肪粒子に封入した製剤で、近年、ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)の内、病巣血管へのターゲット効果が注目されている薬剤³⁾である。現在、慢性動脈閉塞症、進行性全身性硬化症、振動病、および突発性難聴⁴⁾等を使用され、その効果および有用性が認められている。一方、耳鳴に対するプロスタグランディン E₁の効果は、Brner, House ら⁵⁾が報告しているが、著者らは、lipoPGE₁の内耳血流増加作用⁶⁾、血小板凝集抑制作用、さらに病巣血管へのターゲット効果に注目し、耳鳴症例に応用し効

果を検討した。

耳鳴治療の効果判定については、小田^{7,8)}が述べているように、治療終了4週目の検討を加えた。結果は、耳鳴問診における重症例において耳鳴スコアが有意に減少し、軽度改善以上が90.6%と、極めて良好な成績が得られ、治療終了4週後でもほぼその効果が持続していた。治療終了4週後まで経過を追えた24例中、2例は再発をきたしたが、その大きさは初診時よりも小さく、さらにlipoPGE₁の再投与、あるいは再々投与を行ったところ、2例とも著明改善を認め、再投与終了後4週でも再発はない。耳鳴が完全消失した5症例は、治療終了4週以上6カ月経過しても再発は認められていないが、治療終了4週後の判定で耳鳴スコアが4であった症例の内2例は、治療終了後2カ月して再発した。これらの症例に対してもlipoPGE₁の再投与を行うことで耳鳴のコントロールができています。

また、lipoPGE₁の耳鳴早期治療に対する効果の検討では、耳鳴出現後4週以内の早期に、lipoPGE₁の投与を行った方が成績が良いという印象を受けた。

lipoPGE₁の治療経過タイプの検討から、初回のlipoPGE₁投与の効果判定することで、ある程度、それ以降の耳鳴に対する効果の予測が可能であると考えられる。即ち、初回投与で耳鳴の改善が少しでも認められるようであれば、それ以降も耳鳴の改善が期待できるのではないと思われる。逆に、初回投与で反応が認められない場合は、それ以降の治療に対する効果は、期待し難いのではないと思われる。しかし、3~4回目の投与で初めて、耳鳴の改善が認められた症例も著者らは経験しているので、初回投与のみで完全な予測ができるわけではないことは言うまでもない。これらの治療経過タイプからも理解できるとおり、この治療法は、他の内服療法に比べ、効果の有無が比較的早くわかるという特徴を持っていた。

今回の検討では、原則として4回のみのlipoPGE₁投与であったが、治療中改善傾向にあるのなら、続けて投与した方がよいのかも知れない。投与量、投与方法、投与回数、投与間隔等については更なる検討の余地があると思われる。

lipoPGE₁の効果発現機序については、大村ら⁶⁾のモルモットを用いた実験から、内耳血流増加作用が最も考えやすい。一過性の血流改善であったとしても、内耳細胞の細胞代謝を改善し、耳鳴を抑制した可能性が推測さ

図6 治療経過タイプとその頻度

れる。これら動物実験の結果と今回の臨床成績とから、老人性難聴に伴う耳鳴のなかには内耳血流不全が関与しているものがある可能性が示唆された。しかし、不変例のように lipoPGE₁ に反応しない症例と消失例のように良く反応する症例の違いは何か、あるいはどのような症例が再発をきたすのかは現在不明であり、今後の検討課題であると思われる。

以上より、lipoPGE₁ は老人性難聴に伴う耳鳴に対して試みる価値のある薬剤であると思われる。

まとめ

1. 老人性難聴に伴う重症の耳鳴患者32例を対象に lipoPGE₁ 10 µg, Vit B₁₂ 1A の静注療法を行った。
2. 結果、29例(90.6%)に耳鳴の大きさの減弱が認められた。著明改善12例(耳鳴消失5例含む)(37.5%), 改善13例(40.6%), 軽度改善4例(12.5%), 不変3例(9.4%)であった。
3. 耳鳴スコア(10点法)では、治療終了直後と治療終了4週間後に有意な低下が認められた。
4. lipoPGE₁ 静注療法は、耳鳴発症早期に行った方が効果的である印象を受けた。
5. lipoPGE₁ 静注療法の治療経過には、4つのタイプが認められた。

本論文の要旨は第56回耳鼻咽喉科臨床学会(1994年、鹿児島)にて発表した。

文 献

- 1) 北原正章, 北嶋和智, 竹田泰三: 耳鳴研究を進めるにあたって. 耳鼻臨床 79: 515~523, 1986.
- 2) 村井和夫: 老人の耳鳴. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No 12 老年者と耳鼻咽喉科(野村恭也, 本庄 巖, 設楽哲也編). 109~118頁, 金原出版, 東京, 1989.
- 3) Mizushima Y, Yanagawa A and Hoshi K: Prostaglandin E₁ is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of periferal vascular diseases in man. J Pharm Pharmacol 35: 666~667, 1983.
- 4) 笹木 収, 寺沢和貴: 突発性難聴に対するリポPGE₁の使用経験. 新薬と臨床 39: 137~142, 1990
- 5) Brner W, House J and O'Leary M: Synthetic prostaglandin E₁ misoprostol as a treatment for tinnitus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 652~654, 1993.
- 6) 大村正樹, 山本悦生, 水上千佳司, 他: ADP 誘発血管条血栓に対するリポプロスタグランディン E₁ の効果. Otol Jpn 3: 608, 1993.
- 7) 小田 恂: 耳鳴の評価について. 耳鼻臨床 87: 291~297, 1994.
- 8) 小田 恂: 耳鳴の評価. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No 22 耳鳴(野村恭也, 本庄 巖, 北原正章編). 74~83頁, 金原出版, 東京, 1992.

(原稿受付: 平成6年9月5日
原稿採択: 平成6年10月19日 急載
別刷請求先: 寒川高男
〒646 田辺市湊510
紀南総合病院耳鼻咽喉科)