突発性難聴に対する長期間の脱線維素原療法

望月 隆一¹⁾・牟田 弘¹⁾・小野 淳二¹⁾
坂田 義治²⁾・土井 勝美³⁾・久保 武³⁾

Long Term Defibrinogenation Therapy for Sudden Deafness

Ryuichi Mochizuki, Hiroshi Muta and Junji Ono

(Osaka National Hospital)

Yoshiharu Sakata

(Suita Municipal Hospital)

Katsumi Doi and Takeshi Kubo

(Osaka University)

The etiology of sudden deafness is unknown, but ischemia of the inner ear is believed to be one of the major causes of sudden deafness. We administered Batroxobin for over 28 days at dosages of over 150 B.U., to 10 patients with sudden deafness. After this treatment, the hearing level improved significantly in 9 out of the 10 patients. The less satisfactory result in the one patient could be attributed to a failure in the control of his plasma fibrinogen levels. We believe that this therapy can be very effective, provided that the side effects of this therapy are well understood by both patients and the medical staff.

The treatment of sudden deafness with Batroxobin is discussed in this report, based on our experiences with long term defibrinogenation therapy.

Key words : long term defibrinogenation therapy, sudden deafness, Batroxobin, plasma fibrinogen levels

はじめに

突発性難聴は突然に発症する原因不明の一側または両側の高度の感音性難聴である。その病因についてはいまだ定説がなく、循環障害説(血管障害説)、ウイルス説、内耳窓破裂説、内リンパ水腫説、アレルギー説など多くの説がある¹⁾。循環障害説は、裏付けとなる病理学的データはないが、有力な原因として考えられており²⁾、内耳の血液循環の改善をはかることは、突発性難聴の治療法として意義があると考えられる。

Batroxobin (以下 BX と略す)を用いた、脱線維素原

療法(defibrinogenation therapy)は末梢循環改善を目的として突発性難聴、慢性動脈閉塞症、振動病に用いられている。本治療法では血漿フィブリノーゲンの減少による血液粘稠度の低下、抗血栓効果が末梢循環改善をもたらす^{3)~5)}と考えられている。久保ら⁶⁾、浅井ら⁷⁾は突発性難聴に対して脱線維素原療法を施行し、BXを10~14日間で50~70単位投与することによって著明な聴力の改善を認めたと報告している。さらに松永ら⁸⁾、Shiraishiら⁹⁾によると、ステロイド療法を対照とした二重盲検比較法によって、聴力改善度などにおいて脱線維素原療法

1) 国立大阪病院耳鼻咽喉科

2) 市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

3) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

の効果が優っているとされ、ステロイドとともに第1選択の治療法の1つであると報告している。

今回著者らは、ステロイド療法などの既治療後の亜新鮮例、および陳旧例などにおいても、BX投与により聴力の改善が得られている⁶⁾点に注目し、突発性難聴10例に対し長期間の脱線維素原療法を施行し、その治療成績について検討を行った。なお、ここでいう長期間とはBXを28日間以上または合計150単位以上使用したものと定義した。

これら長期間の脱線維素原療法10症例の経験に基づき、本治療の有効性およびその適応について考察を加えて報告する。

対象および方法

従来、著者らの施設においてもステロイド治療に抵抗した症例、合併症によりステロイド治療が好ましくないと思われた症例について、これまでに発表されているBXを10～14日間で合計50～70単位投与する方法^{6)～9)}で脱線維素原療法を施行してきた。今回報告する10例は、BX投与14日目以降も聴力改善率の上昇傾向を認めた症例など、BX投与を継続することによってさらに聴力改善が期待できた症例であり、最終的にBXを28日以上または合計150単位以上投与した症例である。10症例各々の投与日数、総BX投与量、BX投与前後の聴力変化、血漿フィブリノーゲン濃度の変化を検討した。

また、全10症例について治療前と治療後に眼底検査を施行した。

突発性難聴の聴力改善の判定は以下の2つの判定基準を用いた。

1) 厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班の基準¹⁰⁾に基づいた判定。

2) 聴力改善率(%)=(初診時聴力レベル-判定時聴力レベル)/(初診時聴力レベル-健側聴力レベル)×100(泰地ら¹¹⁾)

* 聴力レベルは250 Hz～4 kHzの5周波数(算術)平均レベルを用いた。

BXは、1症例を除いた9症例で、初回量10～20単位、隔日に10単位を投与した。1症例は、この投与方法では血漿フィブリノーゲン濃度の低下が不十分であったため、治療途中より、10単位を2日連続投与して1日休業するという投与方法を用いた。

結 果

平成3年1月から平成6年12月までの4年間、国立大阪病院耳鼻咽喉科を受診し治療を行った突発性難聴新鮮例74例のうち、BXを投与した症例は合計31例(表1)である。

今回はその中から、28日以上または合計150単位以上BXを投与した長期投与症例10例を対象とした。

10症例の性別、年齢、既往歴の有無、患側、発症後初回治療までの日数、BX投与量と聴力の変化を表2に示す。聴力の変化は、初診時、BX投与開始時、BX投与2週間後、BX長期投与後の聴力(250 Hz～4 kHzの5周波数平均聴力レベル)とその判定、および聴力改善率を示す。

今回の10症例中、男性は5例、女性は5例で平均年齢は46.5歳であった。10症例中7症例は、初診以後当科にてステロイド治療を行ったか、もしくは他施設にてステロイド治療を行った後に当科を受診した。ステロイド治療を行わなかったのは3症例で、2症例については糖尿病の既往歴があったため、1症例は全聾型でステロイド治療による聴力の改善が期待できなかったため、初回治療からBXを投与した。

1) BX投与量

いずれの症例も、投与期間28日以上または総BX投与量150単位以上である。最高投与量は症例3の41日で220単位、平均投与期間は31.9日、平均投与量は174単位であった。

2) 聴力変化

BX長期投与後の聴力改善の判定は、症例8の1例を除いて、すべて著明回復となった。10症例中の4症例は、投与2週間後の判定から、長期投与後の判定までさらに改善した。特に症例1, 3では、投与2週間後の判定は不変であったが、長期投与後の判定で著明回復まで改善した。

表1 突発性難聴 BX投与症例

	全症例	長期投与症例
治癒	7例 (23%)	
著明回復	13例 (42%)	9例
回復(軽度回復)	5例 (16%)	
不変(悪化を含む)	6例 (19%)	1例
計	31例 (100%)	10例

表2 症 例 一 覧

症 例			発 症		BX 投与		聴 力 の 変 化									
							初診時	BX 開始時		BX 2 週間後			BX 長期投与後			
性	年 齢	既往歴	患側	日数*	期間 (日間)	総量 (BU)	聴力**	聴力**	判定	聴力**	判定	改善率	聴力**	判定	改善率	
1	男	50	なし	右	3	32	170	104	96	不変	96	不変	9%	63	著明	44%
2	女	51	なし	左	4	33	180	95	98	不変	84	軽度	16%	59	著明	53%
3	男	59	なし	左	1	41	220	111	106	不変	104	不変	9%	77	著明	41%
4	男	14	なし	左	2	28	160	85	88	不変	46	著明	48%	34	著明	63%
5	男	60	糖尿病	左	6	31	170	91	91	++	55	著明	52%	34	著明	83%
6	女	64	なし	右	14	29	150	110	110	++	78	著明	36%	63	著明	53%
7	男	54	なし	左	4	30	160	79	82	不変	56	軽度	40%	40	著明	68%
8	女	53	内痔核	左	15	27	170	67	66	不変	60	不変	12%	61	不変	10%
9	女	15	なし	右	4	40	210	79	52	軽度	49	著明	46%	48	著明	48%
10	女	45	糖尿病	左	6	28	150	74	74	++	36	著明	61%	34	著明	65%

日数*: 発症後初回治療までの日数

聴力**: 5 周波数平均聴力レベル (dB)

++ : ステロイド剤未使用

症例 8 では聴力はほぼ不変であった。

症例 9 ではステロイド治療によって、BX 投与開始時に著明回復まで改善し、このあとの BX 投与による効果

はあまり認められなかった。

聴力改善率の変化を図 1 に示す。10 症例中 7 症例で長期投与の効果が認められている。2 週間後の聴力改善率が 20% 以下であった 3 症例では、特に著明な効果が認められた。

3) 血液検査結果(血漿フィブリノーゲン濃度)

BX 投与開始前、BX 点滴静注 24 時間後の血漿フィブリノーゲン濃度の症例ごとの平均を表 3 に、投与日数による推移を図 2 に示す。

症例 8 を除いた 9 症例では、BX 投与開始後の血漿フィブリノーゲン濃度は、投与期間中を通じて 50~100

図 1 聴力改善率の変化

10 症例中 7 症例で長期投与の効果が認められた。2 週間後の改善率が 20% 以下であった 3 症例では、特に著明な効果が認められた。症例 8 では満足できる結果が得られなかった。

表 3 血漿フィブリノーゲン濃度

症例	BX 投与前	投与中平均
1	325	68.8
2	186	50.7
3	253	56.1
4	256	67.8
5	283	57.9
6	305	79.3
7	239	61.5
8	526	*131.6
9	330	90.7
10	286	60.8

単位: (mg/dl)

*: 治療法変更前の平均を示す。

図2 血漿フィブリノーゲン濃度の推移

症例8を除いた9症例では、血漿フィブリノーゲン値は投与期間中を通じて50～100 mg/dlに保たれた。症例8では通常の投与方法では100 mg/dlまで低下しなかったため、投与方法を途中から変更した。

mg/dlに保たれている。

症例8では通常のBX投与方法では血漿フィブリノーゲン濃度が100 mg/dl以下まで低下しなかったため、投与方法を途中から変更し、100 mg/dl以下にコントロールできているが、その後の副作用の出現により投与中止を余儀なくされている。

4) 副作用

症例8において、BX投与方法を変更した数日後より内痔核からの出血傾向を認め、BX投与を中止した。投与中止後数日で出血傾向は改善し、内痔核からの出血は完全に止血した。その他の症例では出血傾向、その他の副作用は認めなかった。

5) 眼底検査

糖尿病合併の2症例を含めすべての症例において、BX投与前後での眼底所見に異常を認めなかった。

考 察

脱線維素原療法は毒蛇の持つ溶毒素から精製されたトロンビン類似酵素を用いることによって末梢循環を改善しようとする治療法であり、トロンビン類似酵素としてBatroxobin (BX) が現在臨床応用されている。BXはそ

のトロンビン様作用によって、血漿フィブリノーゲン濃度を低下させる働きを持っている。惹起される低フィブリノーゲン血症により血液の粘稠度は約20%減少するとされ⁴⁾、また抗2次血栓効果⁵⁾が加わることによって末梢循環を改善するとされている。

BXを用いた脱線維素原療法は、慢性動脈閉塞症や振動病などの四肢の末梢循環障害に対して利用されている治療法である^{12)～15)}。内耳の循環障害が原因の1つと考えられている突発性難聴においても、脱線維素原療法により良好な結果が得られている^{6)～8)16)}。従来から著者らの施設においても突発性難聴に対し脱線維素原療法を積極的に行っており、特に糖尿病を合併した症例では、ステロイド剤が使用しにくいということから、西村ら¹⁷⁾と同様に本療法を第1選択とする症例も少なくない。

これら脱線維素原療法を行った突発性難聴の中から、今回は28日以上または150単位以上BXを長期投与した10症例の治療成績について報告した。長期投与を行った理由として、8症例ではこれまで投与終了予定としていた14日後(50～70単位投与)もなお聴力改善率の上昇傾向を認めたためであり、また2症例では患者自身がBXの継続投与を希望したためである。これまで報告されてい

る突発性難聴に対する脱線維素原療法では、いずれも10～14日間で50～70単位を投与している^{6)～8)16)}ものばかりで、著者らのように長期間の脱線維素原療法を行ったものはこれまでに報告がない。慢性動脈閉塞症や振動病ではBXを4～6週間投与し、良好な結果が得られ、特に重篤な副作用も起こっていないことから、突発性難聴に対してもこのような治療法は有効であると考えられる。突発性難聴の原因を循環障害説(血管障害説)と考えるならば、長期間の脱線維素原療法によって、内耳血液循環を持続的にしかも長時間良好に保つことは、その病態改善のために極めて有効な方法であると考えられる。

内耳血液循環改善を目的として突発性難聴の治療に用いられるPGE₁¹⁸⁾やリポPGE₁¹⁹⁾などの循環改善剤では、BXのように持続的な循環改善をはかることは難しく、BXの効果が優るのではないかと考えられる。また一般的に突発性難聴の治療薬として第1選択と考えられているステロイド剤は長期投与が困難であり、特に糖尿病合併症例への使用は、森戸ら²⁰⁾の報告にある合併症の危険性からも投与がためらわれる。その一方で、糖尿病合併症例の突発性難聴の発症原因が、糖尿病性細動脈障害による内耳循環障害であると推測するならば、これらの症例に対する脱線維素原療法は、血液粘稠度の低下による血流改善の点からも第1選択の治療方法と考えられる。

安全性と治療効果の観点から血漿フィブリノーゲン濃度の測定は不可欠である。久保ら⁶⁾は血漿フィブリノーゲン濃度を50～100 mg/dlに維持するのが好ましいとしており、著者らの経験からも適切な値であると考えられる。安永ら⁴⁾の報告によると、著者らが目標とする値は、初回量0.4～0.8単位/kgで、その後隔日にその半量を投与することで達成できる。また、BXの単回投与(20単位)後の血漿フィブリノーゲン濃度は、投与後12時間で最低値になった後、48時間後で投与前の約6割に回復する²¹⁾ことから、隔日投与にて持続的な末梢循環改善が期待できると考えられる。臨床的にも、これまで著者らの施設において、初回20単位投与後隔日に10単位投与し、ほとんどの症例で目標値に維持することができている。しかし今回の症例8では、治療前の血漿フィブリノーゲン濃度が高値を示し、これまでの投与方法では目標値に維持することができなかった。これは、内痔核という易出血状態が、代償的に普段の血漿フィブリノーゲン濃度を上昇させ、脱線維素原効果を低下させたのではないかと推測される。治療前の血漿フィブリノーゲン

濃度による投与方法の変更や、投与量の増減による血漿フィブリノーゲン濃度のコントロールは今後も必要と思われる。

血漿フィブリノーゲン濃度の低下に伴う副作用について、著者らは十分な注意を払って本治療を行っている。今回報告した症例については、すべて入院にて治療を行い、血液凝固検査を適宜施行し、眼底のスクリーニングを、糖尿病合併症例をはじめとする全症例で行っている。また患者自身にも本治療法について充分な説明を行うようにしている。

著者らは、これら10症例の経験をもとに突発性難聴症例のうち、1)ステロイド治療に抵抗する例、2)糖尿病を合併する症例に対しては、積極的に脱線維素原療法を行うべきと考えている。投与2週間後においても聴力改善を示す反応の良好な症例に対しては、さらに長期の脱線維素原療法を用いることにより、著明な聴力の改善が得られることを提言したい。

ま と め

1) Batroxobin (BX) を、28日以上または150単位以上投与した、長期間の脱線維素原療法を施行した突発性難聴10症例について報告した。

2) 10症例中9症例で、長期投与により聴力は著明回復し満足できる結果が得られた。

3) 今回施行した長期間の脱線維素原療法では、持続的に内耳循環を改善し、それを長期間維持する事により良好な聴力改善を得ることができたと推察された。

本論文の要旨は、第248、250回日耳鼻大阪地方部会、第57回耳鼻咽喉科臨床学会(東京)において講演した。

参考文献

- 1) 三宅 弘, 柳田則之, 勝見清子: 突発性難聴の成因説と治療法, 耳鼻 24: 1～11, 1978.
- 2) Feldmann F: Sudden hearing loss; a clinical survey. Adv Otorhinolaryngol 27: 40～69, 1981.
- 3) 古川欽一, 石丸 新, 高橋雅俊: 血栓性疾患に対する脱線維素原療法(Defibrinogenation Therapy) — 蛇毒酵素の臨床応用 —. 循環器科 6: 159～171, 1979.
- 4) 安永幸二郎, 熊田 肇, 松田香苗: 蛇毒 batroxobin (Defibrase) による治療患者の凝血学的検討. 内科宝函 26: 465～474, 1979.
- 5) 上野達雄, 田中 広, 竹内秀雄, 他: 実験的血栓形成に対

- する血漿フィブリノーゲン濃度の影響. 日本血液学会誌 44: 726~731, 1981.
- 6) 久保 武, 奥村新一, 浅井英世, 他: 突発性難聴に対する脱線維素原療法について. 耳鼻 31: 1231~1236, 1985.
- 7) 浅井英世, 久保 武, 白石孝之, 他: 突発性難聴に対する脱線維素原療法と既存療法との比較検討. 臨床医薬 1: 1189~1199, 1985.
- 8) 松永 亨, 久保 武, 河本和友, 他: 突発性難聴に対する脱線維素原療法(Batroxobin)の治療効果—betamethasoneを対象とした二重盲検比較法による検討—. 医学のあゆみ 137: 499~508, 1986.
- 9) Shiraishi T, Kubo T and Matsunaga T: Chronological study of recovery of sudden deafness treated with defibrinogenation and steroid therapies. Acta Otolaryngol (Stockh) 111: 867~871, 1991.
- 10) 野村恭也: 総括研究報告. 急性高度難聴調査研究班昭和59年度研究業績報告書. 1~3頁, 1985.
- 11) 泰地秀信, 神崎 仁: 突発性難聴の予後の回帰分析. 日耳鼻 91: 1023~1030, 1988.
- 12) 沼野藤江, 古田典子, 丸山義明, 他: 末梢循環障害に対する脱線維素原療法. 臨床医薬 1: 1429~1436, 1985.
- 13) 古川欽一, 三島好雄, 坂口周吉, 他: 慢性動脈閉塞症に対する脱線維素原療法(batroxobin)の治療成績—niceritolとの二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1: 1413~1427, 1985.
- 14) 古川欽一, 三島好雄, 田辺達三, 他: 慢性動脈閉塞症に対する脱線維素原剤(Batroxobin)の治療成績. 医学と薬学 10: 2046~2057, 1983.
- 15) 阿岸祐幸, 井出 肇, 浅沼義英, 他: 振動障害患者におけるBatroxobin (Defibrase)の臨床生理機能および血液凝固・線溶系に及ぼす影響について. 臨床医薬 1: 1169~1187, 1985.
- 16) 鈴木幹男, 北西 剛, 佐伯紀子, 他: 突発性難聴に対する脱線維素原療法の経験. 耳鼻臨床 87: 711~717, 1994.
- 17) 西村将人, 白石孝之, 大草方子, 他: 糖尿病患者にみられた突発性難聴症例. 耳鼻臨床 88: 569~574, 1995.
- 18) 神崎 仁, 斉藤成司: 突発性難聴に対するプロスタグランディンE1の点滴静注療法. 耳展 補1: 103~106, 1984.
- 19) 武林 悟, 浅井美洋, 関 敦郎, 他: 突発性難聴に対するリボPGE₁の治療経験—リボPGE₁非使用例との比較検討—. 耳鼻臨床 85: 1677~1681, 1992.
- 20) 森戸佳代子, 横田 明: 突発性難聴治療中に重症感染症をひきおこした糖尿病患者の一例. 名古屋市立病院紀要 9: 107~110, 1986.
- 21) 菅井憲一, 今村 康, 上地俊徳, 他: 健常人におけるBatroxobinの生体内動態. 薬学雑誌 106: 335~342, 1986.

原稿受付: 平成7年11月30日
原稿採択: 平成8年1月24日
別刷請求先: 望月隆一
〒540 大阪市中央区法門坂2-1-14
国立大阪病院耳鼻咽喉科