突発性難聴に対する prostaglandin E₁ 療法

西原 信成・佐藤 英光・暁 清文・柳原 尚明

Treatment of Sudden Deafness with Prostaglandin E₁

Shinsei Nishihara, Hidemitsu Sato, Kiyofumi Gyo and Naoaki Yanagihara

(School of Medicine Ehime University)

Fifteen patients with sudden deafness were treated with prostaglandin (PG) E₁ (120 µg/day) in combination with other medicines such as corticosteroids, methyl mecobalamin and ATP. These patients were compared with a control group consisting of 41 patients treated without PGE₁. The results showed that the incidence of recovery and marked improvement of hearing was 60.0% in the PGE₁ group and 48.8% in the control group; there was no significant difference between these two groups. PGE₁ was more effective in patients over 50 years of age, patients with severely impaired hearing or protracted cases, compared with the conventional therapy. There were no serious side effects associated with PGE₁ administration.

Key words : sudden deafness, prostaglandin E₁, combination therapy

はじめに

プロスタグランディン(以下PG) E₁の突発性難聴に対する効果についてはこれまで多くの検討がなされているが、その有効性については従来の治療法よりも優れているとする報告¹⁾²⁾と治療成績に有意差はないとする報告^{3)~5)}があり必ずしも一定の見解は得られていない。これらの報告はいずれもPGE₁ 60 µgを1日1回1時間半から2時間かけて点滴静注している。しかし、末梢血流障害が高度な場合は1日あたり120 µgを2回に分けて投与することが推奨されており、突発性難聴に対しこのような増量投与が有効であるかどうかは検討されていない。今回、突発性難聴に対しPGE₁ 120 µg/日投与による治療を行い、聴力改善に対する効果や聴力予後に関する因子について検討した。

対象と方法

1993年10月から1995年3月までの間に当科にて突発性難聴と診断し、入院してPGE₁投与を行った15例15耳(以下PGE₁投与群)を検討対象とした。男性7例、女性8

例で、年齢は16歳から73歳、平均53歳であった。合併症としては糖尿病が2例、進行性全身性硬化症、皮膚筋炎が各1例であり、後2者には発症前よりステロイド治療が行われていた。発症から治療開始までの期間は1日から81日、平均19日であった。発症から1週以後に受診した7例は、いずれも他院で治療を受けたが聴力が改善しないか改善が不十分であるために当科を受診した症例であった。治療前の聴力レベルは5分法で44 dBから105 dB、平均72 dBであった。聴力型は水平型6耳、高音障害型4耳、低音障害型2耳、山型1耳、ろう型2耳であった。

PGE₁の投与は60 µgを低分子デキストラン250 mlあるいは維持輸液製剤200 mlに溶解し、1日2回12時間おきにそれぞれ2時間かけて点滴静注した。投与は原則として14日間連日行うこととしたが、聴力改善が不良なため途中で他の治療法に変更した例が2例、14日を経過しても依然聴力が改善しつつあったためさらに投与を続けた例が1例あった。このため、実際の投与期間は6日から17日であり平均は12日であった。併用薬剤はステ

ロイド, ビタミン B₁₂, ATP, 脳循環改善剤であり症例ごとにこれらを組み合わせて使用した. ステロイドは糖尿病を合併した2例と発症から当科での治療開始までの期間が81日と長かった1例を除く全例に併用した.

治療効果を比較するためのコントロールは, 1985年8月から1993年4月までの間に PGE₁ 以外の薬剤で入院治療を行った41例41耳(以下 PGE₁ 非投与群)とした. PGE₁ 非投与群は男性17例, 女性24例で, 年齢は7歳から78歳, 平均47歳であった. 発症から治療開始までの期間は1日から7カ月, 平均14日で, 治療前の聴力レベルは5分法で21 dBから115 dB, 平均77 dBであった. 聴力型は水平型22耳, 高音障害型3耳, 低音障害型3耳, 山型1耳, ろう型10耳, 谷型2耳であった. 治療法はステロイドの投与を中心に, 脳循環改善剤, 代謝改善剤, アミドトリゾアート, カーボジェン吸入療法, 高圧酸素療法, 星状神経節ブロックなどを組み合わせて併用した.

なお, 有意差検定にはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの直接確率計算法を使用した.

結 果

治療効果の判定は厚生省突発性難聴研究班の聴力回復判定基準に従った. その結果, PGE₁ 投与群では治癒5例, 著明回復4例, 回復3例, 不変3例であったのに対し, PGE₁ 非投与群では治癒12例, 著明回復8例, 回復7例, 不変14例であった. 著明回復以上の有効率は PGE₁ 投与群が60.0%, PGE₁ 非投与群が48.8%であり, 両群間に統計学的には有意差はなかった.

初診時年齢別の治療成績を図1に示す. 症例数が少な

図1 初診時年齢別治療成績

く, また両群の年齢分布が異なるため単純な比較はできないが, PGE₁ 投与群では PGE₁ 非投与群に比べて高齢者で有効例の割合が高かった. 50歳以上例を対象に著明回復以上の有効率を比較すると, PGE₁ 投与群60% (6/10例), PGE₁ 非投与群25% (4/20例)であり, 前者の方が有意に高かった ($p < 0.05$).

治療前の聴力レベル別の治療成績を図2に示す. 治療前平均聴力が60 dB以下あるいは91 dB以上の群では, PGE₁ 投与群と PGE₁ 非投与群の有効率に差はなかったが, 61~90 dBの群では PGE₁ 投与群の方が有効率が高かった ($p < 0.01$).

聴力型別に治療成績を比較したが, 水平型で PGE₁ 投与群の方が有効率が高かった ($p < 0.05$) もの他の聴力型では差はみられなかった(図3).

また, めまいの有無で治療効果を比較したが, PGE₁ 投与群と PGE₁ 非投与群のいずれにおいてもめまいの有無で有効率に差はなかった.

発症から当科での治療開始までの期間と治療成績との関係を図4に示す. 治療開始時期は発症から7日以内, 8日から14日, 15日から1カ月, 1カ月以上の4群に分けた. 発症から14日以内に治療を開始した前2群では PGE₁ 投与群, 非投与群の間に有効率の差はなかった. 発症から1カ月以上経過した例では PGE₁ 投与群4例のうち1例は回復, 1例は治癒であったが, PGE₁ 非投与群2例は不変であった.

本剤の副作用に関して, 投与中に数例で点滴部位の血管痛が認められたがいずれも軽度で点滴終了後は消失し, 投与中止に至る例はなかった. その他の副作用は認めら

図2 治療前聴力レベルと治療成績

図3 聴力型と治療成績

図4 発症から治療開始までの期間と治療成績

れなかった。

考 察

PGE₁は強力な末梢血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有するため、内耳の血流障害を改善する目的で従来より突発性難聴の治療に应用されている^{2)3)6)~9)}。その有効率は43.3%から76.9%と報告間の差が大きく、従来からのステロイドなどによる治療に比べて必ずしも有効率が高いとはいえない。

これらの報告では、PGE₁ 60 μ g を1時間半から2時間で点滴静注し、これを1日1回、連日あるいは隔日繰り返す方法が行われている。一般にPGE₁の血流増加作用は容量依存的である¹⁰⁾が、野井ら¹¹⁾はモルモットを用いた実験で10~50 ng/kg/分の速度でPGE₁を静注し

た場合には蝸牛血流は増加したが、100 ng/kg/分の速度で投与した場合には血流の変化はみられず、200 ng/kg/分ではむしろ血流は減少したと報告している。臨床でのPGE₁の投与方法、すなわち60 μ gを1時間半から2時間で点滴静注した場合、PGE₁の単位時間当たりの投与量は約10 ng/kg/分となり野井ら¹¹⁾が示した蝸牛の血流増加がみられる量と一致する。

また、この投与量での血流増加作用は投与終了後約3時間持続する¹⁰⁾が血流の増加作用は個体差が大きく¹¹⁾、血行再建術後の血流維持や振動病、閉塞性動脈硬化症などで血流障害が高度であると考えられる場合には1日あたり120 μ gを2回に分けて投与されている。そこで今回、従来から行われている投与方法を1日2回12時間おきに行い、1日あたりの投与量を120 μ gとしてこれを連日繰り返す方法を試みた。その結果、聴力改善における有効率は60.0%であったが、PGE₁非投与群の48.8%と比べて有意に高い結果は得られず、全症例の比較では1日あたり120 μ g投与の効果は明らかではなかった。

そこで、患者の年齢、聴力レベル、聴力型、めまいの有無、治療開始までの期間など聴力予後に影響する因子について検討した。発症時の年齢別にみると50歳以上の症例ではPGE₁投与群の方がPGE₁非投与群より有効率が高かった。一般に高齢者では動脈硬化や脳血管障害の発症頻度が高く、これらの患者では血流障害が突発性難聴の発症原因あるいは治療遅延因子としてかかわっている可能性がある。そのため、高齢者ではPGE₁の効果がある程度期待できると思われるが、今回は若年者が少ないためPGE₁が高齢患者にだけ特異的に有効であるのかわかるとは不明である。

次に、治療前の難聴の程度について検討を行った。治療前の平均聴力レベルが61~90 dBの例ではPGE₁投与群の方がPGE₁非投与群に比べて有効率が高かったが、60 dB以下の例、91 dB以上の例では両群に差はみられなかった。この結果は前者すなわち聴力レベルが61~90 dBの例では後2者に比べて血流障害が病態に関与している可能性が高いことを示唆し、聴力障害の程度と病態の関係を示すものとして興味深い。馬場ら²⁾は突発性難聴に対してプレドニゾロン、低分子デキストラン、PGE₁の併用治療を行い、我々の症例と同様に治療前の平均聴力レベルが61~90 dBの群で有効率が高かったと述べている。一方、神崎ら⁷⁾は低分子デキストランとPGE₁の併用治療を行い、治療前聴力レベル別には聴力

改善度に差はないと報告しており、この点については今後さらに検討を要すると思われる。

聴力型別の検討では水平型の症例で PGE_1 群の方が PGE_1 非投与群より有効率が高かったが、他の聴力型については症例が少ないこともあり有意差はなかった。また、めまいの有無についても検討したが聴力改善度との間に相関はみられなかった。

PGE_1 は陳旧例でも効果があるとされている²³⁾¹²⁾ が、今回の検討対象でも発症後1カ月以上経過してから PGE_1 治療を行った4例のうち1例は回復、1例は治癒した。このうち治癒例については詳細をすでに報告した¹³⁾。これに対して PGE_1 非投与群は2例であるがいずれも不変であった。陳旧例の一部に PGE_1 により聴力が改善する例があることから、突発性難聴では血流障害が治癒遅延の1因子である可能性が考えられる。ただし、このような例ではメニエール病や外リンパ瘻などの疾患を考慮しつつ長期の経過観察を行い、治療効果の判定に際しては慎重にならなければならない。

以上から、突発性難聴患者のうち高齢者や高度難聴例、陳旧例など従来治療が困難とされていた症例の中には PGE_1 が奏効する例があることが明らかになった。また、突発性難聴の中には糖尿病や消化性潰瘍などの合併症のためにステロイド剤が投与できないことがあり、このような患者に対しても PGE_1 は安全に投与できる⁵⁾。今回の検討でも重篤な副作用は認めず、本剤は症例を選んで投与すれば突発性難聴の有用な治療薬であり、他剤無効例においても使用する価値のある薬剤であると考えられる。

最近、 PGE_1 以外のアラキドン酸カスケード関連物質が突発性難聴の治療に有用であるとして、トロンボキサン A_2 合成酵素阻害剤や PGI_2 誘導体の有効性が報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。実験的にも PGI_2 は外リンパ酸素分圧を一定に保ち内耳への酸素供給を安定化させる¹⁶⁾ などの新たな薬理作用が解明されつつあり、これらの関連薬剤の有効性についても今後さらに検討すべきであると考えられる。

まとめ

突発性難聴例15例15耳に PGE_1 を1日あたり120 μg 投与し、聴力改善の効果について非投与群41例41耳と比較検討した。全体の有効率では PGE_1 投与群と非投与群との間に有意差はみられなかったが、高齢者や高度難聴例、陳旧例で PGE_1 が有効であった。また、重篤な副作

用はみられなかった。

参考文献

- 1) 湯佐祐子：突発性難聴に対する高気圧酸素療法と星状神経節ブロックまたはプロスタグランディン E_1 の併用療法。日高圧医誌 23: 65~69, 1988.
- 2) 馬場俊吉, 大河原大次, 八木聡明, 他：血流改善剤による突発性難聴の治療成績。耳鼻 37: 1068~1072, 1991.
- 3) 後藤治典, 馬場廣太郎, 森 郎子, 他：当科における突発性難聴の治療成績について。耳展 補4: 391~396, 1988.
- 4) Nakashima T, Kuno K and Yanagita N: Evaluation of prostaglandin E_1 therapy for sudden deafness. Laryngoscope 99: 542~546, 1989.
- 5) 荻野哲史, 小野寺正芳, 藤森俊也, 他：突発性難聴の治療成績 —予後に関する因子について—。耳鼻臨床 補60: 9~15, 1992.
- 6) 新原信子, 目時 隆, 増田 豊, 他：突発性難聴に対するプロスタグランディン E_1 の使用経験。現代医療 15: 897~902, 1983.
- 7) 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 E_1 の点滴静注療法。耳展 27 補1: 103~106, 1984.
- 8) 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.
- 9) 蓼原東紅, 溝尻源太郎, 柴 裕子, 他：突発性難聴に対するステロイド・プロスタグランディン E_1 併用療法。耳鼻 36: 632~637, 1990.
- 10) Scheffler P, de la Hamette D and Leipnitz G: Therapeutic efficacy of intravenously applied prostaglandin E_1 . VASA Suppl 28: 19~25, 1989.
- 11) 野井 理, 牧本一男, 川上理郎, 他：内耳血流に対する Prostaglandin E_1 の効果。Audiology Japan 30: 615~616, 1987.
- 12) 小野洋子, 伊藤真郎, 細谷 睦, 他：突発性難聴に対するプロスタグランディン E_1 の治療成績。現代医療 16: 2113~2116, 1984.
- 13) 古賀健一郎, 上甲英生, 曉 清文：突発性難聴陳旧例の治療 —多剤療法が有効と思われた1例—。耳鼻臨床 89: 919~922, 1996.
- 14) 田代智彦, 上村隆雄, 白木直也, 他：トロンボキサン A_2 合成阻害剤による急性感音難聴の1治験例。耳鼻臨床 補73: 25~33, 1994.
- 15) 千田英二, 佐藤信清, 依田明治, 他：突発性難聴に対するベラプロストナトリウム (PGI_2 誘導体) 内服療法。Otol Jpn 5: 153~158, 1995.
- 16) 永原國彦, 青山卓史, 牧本一男, 他：蝸牛の酸素化に対するプロスタサイクリンの効果。Ear Res Jpn 18: 236~238, 1987.

原稿受付：平成9年2月20日

原稿採択：平成9年4月2日

別刷請求先：西原信成

〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室