突発性難聴に対するバトロキシビン製剤の効果

弘重 光一・山田洋一郎・田中 正美
山内 由紀・大塚 健司・池田 稔

The Efficacy of Batroxobin Preparation for Treatment of Sudden Deafness

Kouichi Hiroshige, Yoichiro Yamada, Masami Tanaka,
Yuki Yamauchi, Kenji Otsuka and Minoru Ikeda
(Nihon University School of Medicine)

Substantiated treatment methods for sudden deafness have not been established. We administered a batroxobin preparation (Defibrase®) with a steroid to 17 patients with sudden deafness, most of whom were resistant to a steroid therapy regimen in previous treatment, and observed symptom improvements in 17 respective ears. Results showed 76.5% mild or better improvement. Because the majority of the subjects were steroid resistant, this rate can be considered relatively high. No side effects were detected, but plasma fibrinogen levels decreased to 50 mg/dl or below in 8 patients during the treatment regimen. This point remains to be investigated to confirm the drug's safety. Steroid and batroxobin are assumed to act via different modes of action. It is worthwhile to try batroxobin for patients with sudden deafness whose symptoms and disease are intractable when administering steroids.

Key word : sudden deafness, batroxobin, fibrinogen

はじめに

突発性難聴の原因にはウィルス感染、循環障害をはじめ多くの説があるが、いまだ決定的な単一の見解はない。治療法としてはステロイド剤と高圧酸素療法が有効な方法とされるが、日常診療においては、これに加えていくつかの治療法が併用されているのが現状である。

バトロキシビン製剤(デフィブラーゼ®)は血漿フィブリノゲン濃度を減少させ末梢循環改善をもたらすとされ、突発性難聴に対するその有用性がいくつか報告されている^{1)~4)}。今回われわれはステロイド剤に本剤を併用し、その効果を検討したので報告する。

対象および方法

対象は1992年1月より1994年8月までに当科を受診し

た突発性難聴患者のうち、ステロイド剤による治療効果が不十分と思われデフィブラーゼ®を使用した17症例17耳である。それらは男性7例、女性10例で年齢は17歳から68歳、平均51.5歳、発症より受診までの日数は発病当日から第21病日、平均第5.5病日であった。突発性難聴の診断および聴力改善の判定は厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班の基準に基づいておこなった(表1, 2)。

他院にてステロイド剤を投与されていた1例を除き初診時よりステロイド療法をおこなった。ステロイド投与に関しては難聴の程度により初回量を決定し、以後1~2週間の漸減投与を原則とした。初回量は外来加療の場合、経口にてプレドニゾロン一日量40~60 mgより開始(10例)、入院加療の場合点滴にてメチルプレドニゾン125~500 mgまたはデキサメタゾン8 mgから開始

表 1 突発性難聴の診断基準(昭和48年厚生省班研究報告書)

I. 主症状

1) 突然の難聴

文字通り即時的な難聴, または朝, 目が覚めて気付くような難聴. ただし, 難聴が発生したとき“就寝中”とか“作業中”とか, 自分がそのとき何をしていたかが明言できるもの.

2) 高度な感音難聴

必ずしも“高度”である必要はないが, 実際問題としては“高度”でないと突然難聴になったことに気付かないことが多い.

3) 原因が不明, または不確実

つまり, 原因が明白でないこと.

II. 副症状

1) 耳鳴

難聴の発生と前後して耳鳴を生じることがある.

2) めまい, および吐き気, 嘔吐

難聴の発生と前後してめまいや, 吐き気, 嘔吐を伴うことがあるが, めまい発作を繰り返すことはない.

〔診断の基準〕全条件を満たすものを確実例

確実例 I. 主症状, II. 副症状の全事項をみたすもの.

疑い例 I. 主症状の1) 2) の事項をみたすもの

〔参考〕

1) Recruitment 現象の有無は一定せず.

2) 聴力の改善・悪化の繰り返しはない.

3) 一側性の場合が多いが, 両側性に同時罹患する例もある.

4) 第Ⅷ脳神経以外に顕著な神経症状を伴うことはない.

表 2 聴力改善の判定基準(昭和59年改)

1. 治癒

1) 250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz の聴力レベルが 20 dB 以内にもどったもの

2) 健側聴力が安定と考えられれば, 患側がそれと同程度まで改善したとき

2. 著明回復

上記 5 周波数の算術平均値が 30 dB 以上改善したとき

3. 回復(軽度回復)

上記 5 周波数の算術平均値が 10~30 dB 改善したとき

4. 不変(悪化を含む)

上記 5 周波数の算術平均値が 10 dB 未満の変化

(6例)とした. 発症よりデフィブラーゼ®投与までの日数は, 第3病日から第22病日で平均12.2病日であった. デフィブラーゼ®の使用にあたっては, 全症例を入院加療とした. デフィブラーゼ®の投与方法は, 初回量を10(12例)または20(4例)パトロキソピン単位(以下 BU)と

し(但し1例のみ5 BU), 2回目以降は血漿フィブリノゲン濃度が100 mg/dl 以上であることを確認後, 10 BU 投与とした.

初診時, 血液検査として血算, 生化学検査に加え, 出血・凝固機能検査としてはフィブリノゲン濃度, プロトロンビン時間(以下 PT), 部分トロンボプラスチン時間(以下 APTT), 出血時間を施行した. デフィブラーゼ®の投与開始後は頻回にフィブリノゲン濃度, PT, APTT を測定した.

結 果

1. 聴力の変動

初診時, デフィブラーゼ®投与前, デフィブラーゼ®投与1週後, 2週後および1カ月後の純音聴力の変動を検討した. 平均聴力としては250 Hz から4000 Hz までの5周波数の算術平均値を用いた. 全症例の平均値は, 初診時よりそれぞれ85.2 dB, 88.7 dB, 77.0 dB, 70.5 dB, 66.1 dB であった(図1). 各症例の経時的聴力変動を(図2)に示す.

2. 聴力の改善度

聴力改善の評価は, 治癒1例(6%), 著明回復5例(29%), 軽度回復7例(41%), 不変4例(24%)であり, 軽度回復以上は13例, 76.5%であった.

図 1 聴力の範囲とその平均値

図2 各症例の聴力変動

3. 副作用

17症例中8例において、血漿フィブリノゲン濃度が50 mg/dl 以下に低下し、またそのうちPT, APTT 値が有意に延長した症例を2例認めたが、出血の持続等の臨床問題となる所見は認められなかった。

4. デフィブラーゼ®の著効を示した症例

デフィブラーゼ®併用により著明な聴力改善を示した代表的症例を1例呈示する。

症例：51歳，女性。

現病歴：1992年4月21日午前11頃突然右難聴および耳鳴が出現。夕方近医耳鼻咽喉科を受診。4月22日起床時より回転性眩暈が出現し当科紹介受診となり即日入院となる。

既往歴：特記すべきことなし。

経過：初診時の平均聴力は右側39 dB，左側15 dBであった。平衡機能検査はRomberg 現象陽性，足踏み検査右方偏位，右向きの水平回旋混合性の頭位眼振を認め，温度眼振検査では右CPを認めた。一般血液および生化学検査等に異常なく，またCTおよびMRI 検査でも異常所見は認められず突発性難聴と診断した。初診時よりデキサメタゾン8 mg からのステロイド療法を開始。受診後5日目の平均聴力は94 dB と悪化し以後回復傾向はみられず，第14病日にデフィブラーゼ®の投与を開始した。デフィブラーゼ®の初回投与量は5 BU(投与前の

血漿フィブリノゲン濃度が200 mg/dl と正常値下限であったこと，患者が合併症の説明に対し不安感を示したことによる)で，投与開始翌日には平均聴力45 dB となり著明な聴力改善が認められた。4日後の第18病日には聴力は35 dB とさらに改善しており，デフィブラーゼ®10 BU の追加投与を施行した。しかしその後の聴力改善は認められず30 dB でほぼ固定し，治療を終了した(図3)。

考 察

バトロキソピン製剤(デフィブラーゼ®)は，蛇毒より精製された分子量約36,000の糖蛋白で，トロンビン類似作用を持ちフィブリノゲンに直接作用しフィブリン様物質を形成する。これはトロンビンにより形成されたフィブリンと異なり，凝固血栓の架橋形成ができず結合力が脆弱で，線溶系の働きにより速やかに血中から分解・消失する。このため血管内凝固を発生させることなく血漿フィブリノゲン濃度の減少が得られる。血漿フィブリノゲン濃度の減少は血液粘稠度を低下させ⁵⁾，それに伴う血流速度の上昇が得られ⁶⁾，また，抗2次血栓効果が加わり末梢循環を改善するとされている⁷⁾。

一般的に血漿フィブリノゲン濃度が60 mg/dl 以下になると，諸種の凝血検査の凝固時間が延長し，出血傾向も現れることがあるとされている⁸⁾。またデフィブラー

図3 症例の経時的聴力変動

ゼ®は、血小板に対してはほとんど影響をおよぼさないとされているが、動物実験において血漿フィブリノゲン濃度が50 mg/dl以下になると血小板凝集能が低下するという報告⁹⁾やアスピリン併用時に毛細血管出血が68.0%に増加したという報告¹⁰⁾もあり注意が必要である。一方、慢性動脈閉塞症患者のフィブリノゲン濃度を100~50 mg/dlに減少させたとき、血液粘稠度が25~42%低下を示したと報告¹¹⁾されていることより、フィブリノゲン濃度を一定以上減少させることは、末梢循環動態を改善させるために重要と思われる。これらのことより安全性、あるいはその治療効果を考慮すれば、デフィブラーゼ®投与に際しては血漿フィブリノゲン濃度を50~100 mg/dl程度に維持するのが理想と思われる。

突発性難聴に対するデフィブラーゼ®投薬は、内耳の末梢循環不全の存在を仮定し、その改善を目的として使用されるわけである。突発性難聴の病態は依然不明であり、このような末梢循環障害の存在はあくまで推測でしかなく、デフィブラーゼ®の使用にあたっては、安全性に対する配慮がより重要である。健常者におけるデフィブラーゼ®投与では24時間後にフィブリノゲン濃度は最低値を示し、0.1 BU/kgと0.2 BU/kg投与でそれぞれ24時間値で50%と70%、48時間値で30%と43%の減少が得られるとされる¹²⁾。今回、バトロキソビン製剤の再投与にあたっては頻回に血液検査を施行し、フィブリノゲン濃度100 mg/dl以上を確認後10 BU(約0.2 BU/kg)を再投与することを原則とした。しかし8症例において

はデフィブラーゼ®投与後に血漿フィブリノゲン濃度が50 mg/dl以下に低下した。急性効果を期待し初回量として20 BUを投与した4症例中3例と、2回目以降の10 BU投与後の5例である。臨床症状に出血傾向はみられなかったが反省すべき点であり、今後20 BUの投与は控えるとともに、2回目以降の投与は0.1 BU/kgを基準とし、5 BU程度の投与が適当であろう。また複数回の投与に際し、連続2回のデフィブラーゼ®投与で聴力改善がみられない症例は、それ以後のデフィブラーゼ®投与により聴力が改善した例は今回みられず、無意味な投与を控える意味で中止すべきと思われる。

突発性難聴の病因として側頭骨病理所見からはウィルス説が有力であるが¹³⁾、可逆性の病変を示す例が多いこと、循環改善剤に反応し急速に難聴が改善する症例がみられることなど、既存のウィルス性難聴と異なる経過がみられることなどから循環障害説も支持されている。しかしいずれにしても突発性難聴の原因はいまだ明らかとはなっていない。突発性難聴に対する治療の立場からは、ステロイド療法はその抗浮腫作用・抗アレルギー作用・抗炎症作用により有効性が確立されており^{14)~16)}、わが国においてはステロイド剤を軸にビタミン剤や各種の循環改善剤が併用される場合が多い。施設は限られるが高圧酸素療法も聴力の改善に有意の有効性を認めている¹⁷⁾。

今回のわれわれの検討では、ステロイド療法にデフィブラーゼ®を併用し、軽度回復以上76.5%の治療結果を得た。今回はステロイド療法に抵抗した突発性難聴症例

を中心にデフィブラーゼ®を使用したことを考慮すれば、その併用効果は比較的高いものであったと思われる。しかし聴力の改善を症例全体の平均聴力で検討した場合、投与前聴力が約 89 dB であるのに対し投与 1 カ月後の聴力は約 66 dB で、ステロイド漸減中の症例もあり、突発性難聴の自然回復等も考慮すると、デフィブラーゼ®が極めて高い有効性を示したとはいいいがたい。またデフィブラーゼ®使用に際し、日本耳鼻咽喉科学会専門医通信¹⁸⁾で慎重に対応するよう注意がなされており、本剤の使用には少なからず制限がある。従ってその適応決定の条件あるいは比較強い副作用の問題からも、突発性難聴の第一選択薬剤とするには難しい点がある。しかし、ステロイド療法の効果が得られず治療に難渋する突発性難聴のなかに、デフィブラーゼ®投与後より急速に難聴の改善する症例がみられたことも事実である。このことは、デフィブラーゼ®はステロイドとは異なった機序で治療効果を有すると推測され、ステロイドが無効である症例にデフィブラーゼ®を使用してみる価値が充分あることがわかる。その際、デフィブラーゼ®は二次的な治療方法と考え、その副作用に精通し、より安全な投与方法が選択されることが重要であろう。適切な投与方法のもとに使用することで、特殊な薬理作用を持つ本剤の適応症例は広がることになり、結果として突発性難聴の治療成績を向上させることが期待される。

まとめ

1. ステロイド剤の効果が不十分であった突発性難聴症例を中心にバトロキシビン製剤(デフィブラーゼ®)を併用し、その効果を検討した。

2. 17症例に対する聴力改善の評価は、治癒 1 例(6%)、著明回復 5 例(29%)、軽度回復 7 例(41%)、不変 4 例(24%)で、軽度回復以上は13例、76.5%であった。

3. デフィブラーゼ®投与により、17例中 8 例が血漿フィブリノゲン濃度が 50 mg/dl 以下に減少したが、臨床問題となる副作用は認めなかった。

4. 安全性、有効性を考慮すれば、血漿フィブリノゲン濃度を 50~100 mg/dl に保つことが重要と思われた。

5. 安全性を重視し、適切な投与方法のもとに使用することで、本剤は突発性難聴の治療成績の向上が期待される。

本論文の要旨は、1994年 9 月、第104回日耳鼻東京都地方部会で口演した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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を対照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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 梶谷文彦, 伯耆徳武, 友永 轟, 他: 光ファイバ・レーザシステムによる動脈血流計測装置(下), 薬剤効果の検討. 新医療 8: 11~13, 1981.
- 7) 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ゲン濃度の影響. 日本血液学会雑誌 44: 726~731, 1981.
- 8) 藤巻道男, 羽田雅夫: フィブリノゲン. 内科 61: 1219~1220, 1988.
- 9) Egberg N and Nilsson SEG: Treatment of central retinal vein thrombosis with Defibrase induced defibrination. Defibrinierung mit thrombin-ähnlichen Schlangengiftenzymen (ed by Martin M). pp 231~232, Bern-Stuttgart-Wien, 1975.
- 10) Olsson P and Johnsson H: Inteference of acetyl salicylic acid, heparin and fibrinogen degradation products in haemostasis of Reptilase-defibrinogenated dogs. Thrombos Res 1: 135~146, 1972.
- 11) Völker D: Rheologische Veränderungen unter der Therapie mit defibrase. Defibrinierung mit thrombin-ähnlichen Schlangengiftenzymen (ed by Martin M and Schoop W). pp 171~178. Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1975.
- 12) 福武勝博, 藤巻道男, 長沢 洋, 他: 蛇毒酵素 Batroxobin (Defibrase) の健康人における安全性および臨床薬理学的検討. 日本血液学会雑誌 44: 1178~1194, 1981.
- 13) Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM: The pathology of sudden deafness. Acta Otolaryngol 76: 75~97, 1973.
- 14) 柳田則之, 三宅 弘: 突発性難聴の治療. 耳鼻 24: 28~42, 1978.

- 15) 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. 耳鼻 **24**: 1006~1027, 1978.
- 16) Moskowitz D, Lee KJ and Smith HW: Steroid use in
idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Laryngo-
scope **94**: 664~666, 1984.
- 17) 柳田則之, 丹羽英人, 榊原文作, 他: 突発性難聴に対する
高圧酸素療法. 耳喉 **45**: 539~551, 1973.
- 18) 岡本途也, 曾田豊二: 突発性難聴に対するバトロキシビン
製剤(デフ ィ ブラーゼ®)の保険薬収載の経緯. 日本耳鼻咽
喉科学会専門医通信 **20**: 11~12, 1989.

(別刷請求先: 弘重光一
〒173 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室)