ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療

工田 昌矢・平川 勝洋・夜陣 紘治

Intratympanic Gentamicin for Meniere's Disease

Masaya Takumida, Katsuhiro Hirakawa and Koji Yajin

(Hiroshima University Graduate School of Medicine)

To review the literature relating to intratympanic gentamicin injection therapy for Meniere's disease to detect consistencies and differences that might suggest optimal technique. Twenty-seven papers from the literature regarding clinical experience with intratympanic gentamicin injections for treatment of Meniere's disease were reviewed and tabulated. All papers reported high success rate in treating episodic vertigo of Meniere's disease, but technique, dose, duration, and treatment philosophy varied considerably. Hearing loss was typically reported in about 26% of patients. Based on our review, a titration protocol may be most suitable. The dose should be less than 10 mg at each administration and total dose should be less than 50 mg.

Key words : Meniere's disease, hearing loss, aminoglycoside, treatment

はじめに

メニエール病の治療において急性期には炭酸水素ナトリウム、鎮静剤、鎮痛剤などが用いられるが、発作自体は長くても数日程度で軽快する。しかし、発作を繰り返すためその予防として利尿剤、内耳循環改善剤、自律神経調節剤、鎮静剤、抗不安剤、抗うつ剤などが用いられ、なかでも内リンパ水腫の改善のためにイソソルビドが多く使用されている。メニエール病の3大症状のうちめまい発作は長期経過でみると自発的に寛解していく傾向があるが、なかにはめまい発作が反復し、制御し難い例も存在する。このような薬物療法に抵抗する例に対して内リンパ嚢手術、前庭神経切断術などの手術療法やアミノグリコシド系薬剤の鼓室内投与が行われている。メニエール病に対するアミノグリコシド系薬剤の投与は1957年に Schuknecht¹⁾ がストレプトマイシンを患耳の鼓室内に投与し、次いで Lange²⁾, Beck ら³⁾ などによりゲンタマイシン (GM) の鼓室内投与が行われて以来広く行われるようになっていく。しかしながら、具体的な GM の投与方法に関しては投与方法、投与回数、最大投与量など

にも報告により大きな差があり、その手技についていまだ確立されたものはない。また、治療効果としてのめまい改善率には報告によりそれほど差が認められないものの、副作用としての聴力低下率には大きな差がある。今回は、メニエール病に対する安全な GM 鼓室内投与の方法を確立するため、これまでのゲンタマイシン鼓室内投与によるメニエール病の治療について報告された論文^{4)~10)} のレビューを行い検討した。

対象と方法

1997 ~ 2003 年のメニエール病に対する GM 鼓室内投与による治療成績を述べた論文、計 27 編のレビューを行った。評価項目は GM の投与方法、すなわち、1 回投与量、投与回数、最大投与量、投与経路 (鼓膜穿刺、経鼓膜チューブ、マイクロカテーテル、など)、めまい改善率、聴力低下の割合であり、聴力低下については各々の論文の聴力低下のパーセンテージと実際の症例数 (総計 960 人) の両者を用いて比較検討した。

結 果

今回, 27 論文の検討を行った結果, GM の投与経路については鼓膜穿刺により投与した報告が 17 編, 経鼓膜チューブ 6 編, マイクロカテーテル 4 編であった。投与間隔は短いものでは 1 日 1 ~ 3 回から長いもので 1 ~ 4 週おきに 1 回までさまざまであり, 総投与回数は 1 ~ 21 回, 1 回投与量は 1.25 ~ 720 mg, 総投与量は 3.55 ~ 720 mg であった (図 1)^{4) ~ 10)}。

めまい改善率は 72.7 ~ 100% (平均 $86.5 \pm 8.8\%$) と報告により大きな差は認められなかったが, 聴力低下の割合は 0 ~ 95% (平均 $26.3 \pm 24.1\%$) と報告によりばらつきが非常に多かった。GM の投与方法とめまい改善率に関しては GM の 1 回投与量, 総投与量, 投与回数, などいずれの評価項目において治療成績に影響を与えるものは認められなかった。

聴力障害に関しては GM の総投与量が大きくなるにつれて聴力障害の割合が大きくなる傾向が認められた (図 2)。GM の最大投与量と聴力低下の割合との関係については最大投与量 50 mg 未満のものの聴力低下の割合は $12.7 \pm 10.1\%$ (実数 20.3%), 50 ~ 100 mg では $35.8 \pm 34.8\%$ (実数 33.3%), 101 mg 以上では $36.4 \pm 23.9\%$ (実数 30.2%) と 50 mg 未満のもの有意に ($p < 0.05$)

聴力低下の割合が少なかった (図 3)。また, 1 回投与量に関しては 1 回投与量が 10 mg 以下のものでは $7.3 \pm 7.1\%$ (実数 6.0%), 10 mg を超えるものでは $33.9 \pm 24.4\%$ (実数 30.4%) と 10 mg 以下のもので有意に ($p < 0.05$) 聴力低下の割合が少なかった (図 4)。投与回数に関しては持続投与では $14.5 \pm 10.6\%$ (実数 17.1%), 1 日複数回の投与で $27.8 \pm 20.3\%$ (実数 25.2%), 1 日 1 回投与で $38.4 \pm 35.5\%$ (実数 30.5%), 週 1 回投与で $20.5 \pm 10.7\%$ (実数 13.2%) (図 5)。投与経路に関しては鼓膜穿刺 $25.2 \pm 22.8\%$ (実数 24.5%), 経鼓膜チューブ $30.9 \pm 23.0\%$ (実数 25.7%), マイクロカテーテル $28.6 \pm 35.3\%$ (実数 23.0%) (図 6) であり, いずれの方法, 経路でも有意差は認められなかった。また, GM 投与をあらかじめ決められた回数, 方法で行う fixed dose 法と治療経過をみながら行う titration 法との比較では fixed dose 法で $31.0 \pm 27.8\%$ (実数 31.6%), titration 法 $17.2 \pm 11.5\%$ (実数 20.1%) と titration 法で有意に ($p < 0.05$) 聴力低下の割合が少なかった (図 7)。

考 察

メニエール病の治療としての GM 鼓室内投与を行うにあたっては最初に GM 投与による内耳障害についての基

筆頭著者	投与方法	投与量	最大投与量	めまい改善	聴力低下	人数
Ching (2003)	1 日 1 回	10mg	70mg	90%	3%	34
Martin (2003)	週 1 回	13-40	40	83.1	32.4 (改善 21)	71
Bottrill (2003)	1 日 1 回	18-45	45	82	24 (改善 8)	83
Harner (2001)	1 日 1 回	20-30	30	82	11 (改善 9)	55
Hoffer (2001)	週 1 回 (2-3 週)	1.25	3.75	92.6	3.7	27
Sennarogu (2001)	1 日 3 回 x 7 日	20	420	73	35	16
Schonendorf (2001)	1 日 1 回 x 6.7 日	40	268	72.7	81.8	11
Quaranta (2001)	1 日 2 回 x 1 回のみ	10	20	93	7	15
Thomsen (2000)	持続投与	0.24-90		81	22	27
Longridge (2000)	1 日 1 回 x 2 日	135	27		4.3	23
Leone (2000)	週 1 回 (2-3 週)	16	48	100	20	29
Hone (2000)	1 日 3 回 x 4 日	26.7	320		18	103
Charabi (2000)	持続投与	4-14		93	7	14
Kaplan (2000)	1 日 3 回 x 4 日	18.7-21.4	257	93.4	25.6	90
Silverstein (1999)	1 日 1 回	5.34-8		75	0	12
Silverstein (1999)	5 日 1 回 x 2 回	5.34-8.01	16	71.4	20	10
Silverstein (1999)	1 回のみ	5.34-8.01		77.8	10	10
Quaranta (1999)	週 1 回 (2 週)	40	80	100	27	11
Miror (1999)	週 1 回 (1-6 週)	96		91	32	34
Mc Feely (1998)	1 日 3 回 x 4-5 日	26.7	320	100	20	25
Kaasinen (1998)	1 日 1 回 x 1-4 日	9-15	160	92	39	93
Mc Feely (1998)	1 日 3 回 x 4 日	320		88	20	25
Pfleider (1998)	1 日 3 回 x 4 日	320		87	12	25
Corsten (1997)	1 日 3 回 x 4 日	216		81	75	21
Rauch (1997)	1 日 2 回 x 2 回 (2 週ごと)	720		95	38	21
Driscoll (1997) 1 回のみ + isosorbide		80	84	95	23	
Yamazaki (1988, 1999)	1 日 1 回, 週 1 回	2mg	60mg	73	22 (改善 21)	75

図 1 ゲンタマイシンの投与方法

図2 ゲンタマイシンの最大投与量と成績

図4 ゲンタマイシンの1回投与量と聴力低下の割合

図3 ゲンタマイシンの最大投与量と聴力低下の割合

図5 ゲンタマイシンの投与回数と聴力低下の割合

礎的事項を理解しておく必要がある。これまでの詳細な研究によりアミノ配糖体の耳毒性については、程度の差はあれ蝸牛、前庭の両方に障害が起こること、投与量が増せば障害の程度は大きくなること、投与終了後も障害が進行するいわゆる delayed ototoxicity が存在すること、動物の個体差、種差が非常に大きいこと、などが挙げられている。また、感覚細胞の障害様式に関しては前庭ではI型細胞のほうがII型細胞よりも障害を受けやすく、蝸牛では外有毛細胞のほうが内有毛細胞よりも障害を受

けやすいことなどが知られている⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。また、鼓室内投与に関しては中耳腔より高率に薬剤が内耳に移行すること、鼓室内投与でも、蝸牛、前庭の療法に障害が生じ、delayed ototoxicityが存在することなどが明らかにされている^{4)6)11)~13)}。さらにわれわれが蛍光標識LPSを用いて鼓室内に注入した物質の内耳への移行を検討した結果でも注入3時間後には、蝸牛(コルチ器、蝸牛軸、ラセン神経節、蝸牛側壁)、前庭器、顔面神経にLPSが移行しているのが観察されている。さらに蛍光強度を時系列で

図6 ゲンタマイシンの投与経路と聴力低下の割合

図7 ゲンタマイシンの投与計画と聴力低下の割合

観察した結果, LPS は蝸牛側壁, コルチ器では基底回転から頂回転に向かって順次移行していくことが明らかとなった。一方, 前庭器, 顔面神経, 蝸牛軸, ラセン神経節などでは比較的早い時期に LPS が移行することが明らかとなった。以上により, 中耳腔内の LPS は内耳に移行し, その移行経路はこれまでいわれているような正円窓経由だけでなく, 卵円窓経由, 血行性, interscala exchange, 中耳腔より上皮結合組織を通して直接的に, など複数の経路が存在することが明らかとなった¹⁴⁾。これらの点から考えると, アミノグリコシドの鼓室内注入によりメニエール病の治療を行うための基礎的条件として, 難聴の出現を完全になくすることは不可能であるが,

その頻度を軽減させるためには治療効果を減らさないという条件下で使用するアミノグリコシドの量をできるだけ少なくすることが必要になる。

アミノグリコシド鼓室内投与によるメニエール病の治療は初期には主として患耳の前庭機能廃絶を目的として行われていた。すなわち, 病状の進行したメニエール病で, 難聴の程度が高度の症例や同側型の遅発性内リンパ水腫に対して行われていた。この目的でアミノグリコシドを投与すると一過性のめまい発作を生じるものの, 内耳機能が低下した後は回転性めまい発作を抑えることができ, めまい発作のコントロールは良好である。しかし, 前庭機能を廃絶する程度まで治療を行うと聴力が低下することがあり, 難聴の進行例にしか用いることができない。また, 治療施行後にしばらくふらつきが残ることがあり特に高齢者で著明であることなどからいったんはあまり行われなくなった時期があった。しかし, 近年になり再び, 主として米国においてメニエール病に対して少量の GM の鼓室内投与が行われるようになった。この理由の主なものとしては, 少量 GM の鼓室内投与により聴力障害を抑える可能性が出てきたことによる。また, 前庭機能が残存している症例でもめまいがコントロールされている症例の存在することが明らかとなり, 近年行われている少量 GM の鼓室内投与法は必ずしも患耳の前庭機能廃絶を期待して行っていない。この作用機序としては, 内リンパの産生の抑制などが考えられているがいまだ不明な点が多く今後の検討が必要である¹⁵⁾。

これらの点をふまえて, 現在考えられる最適な GM 投与法を検討する目的で実際の報告での聴力障害の発現頻度を検討してみると, 1 回投与量, 総投与量が少ないほど難聴の発生率が少ないという当然の結果であった。また, fixed dose 法と経過をみながら行う titration 法との比較では⁹⁾ titration 法で有意に聴力低下の割合が少なかった。以上の点から現在の時点で推奨される方法としては鼓膜穿刺により 1 回投与量は 10 mg 未満とし, 経過をみながら 3~4 週おきに投与を繰り返す, めまい発作の消失, 聴力障害の出現, 自発眼振の出現, head shaking test, head thrust test の異常などの前庭機能低下のサインの出現などを投与終了の目安として¹⁰⁾, 総投与量は 50 mg 未満とするのが妥当であると考えられた。さらに, 適応についてであるが, 本療法では必ずしも完全に聴力障害の予防が可能でない点を患者に十分理解させること, 回転性めまい発作の予防には有効であるが, ふらつきには効

果が少ないことなど本療法の効果を十分患者に説明した上で納得の得られた症例に対して施行する必要がある。また、前庭機能廃絶を起こしたときのふらつきは高齢者ではより著明になることから高齢者での施行はより慎重にすべきであると考えられた。

参考文献

- 1) Schuknecht HF : Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 132 : 1 ~ 42, 1957.
- 2) Lange G : Die indication zur intratympanalen gentamicin-behandlung der menieresche krankheit. *HNO* 29 : 49 ~ 51, 1981.
- 3) Beck C and Schmidt CL : 10 years experience with intratympanally applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus meniere. *Arch Otorhinolaryngol* 221 : 149 ~ 152, 1978.
- 4) Blakley BW : Clinical forum: A review of intratympanic therapy. *Am J Otol* 18 : 520 ~ 526, 1997.
- 5) Blakley BW : Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 110 : 236 ~ 240, 2000.
- 6) Bottrill I, Wills AD and Mitchell AL : Intratympanic gentamicin for unilateral Meniere's disease: results of therapy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28 : 133 ~ 141, 2003.
- 7) Assimakopoulos D and Patrikakos G : Treatment of Meniere's disease by intratympanic gentamicin application. *J Laryngol Otol* 117 : 10 ~ 16, 2003.
- 8) Obholzer RJ and Wareing MJ : Intratympanic gentamicin for Meniere's disease; a survey of current UK practice. *J Laryngol Otol* 117 : 459 ~ 461, 2003.
- 9) Martin E and Perez N : Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 24 : 800 ~ 806, 2003.
- 10) Wu IC and Minor LB : Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 113 : 815 ~ 820, 2003.
- 11) Lundquist PG and Wersäll J : The ototoxic effect of gentamicin—an electron microscopic study. In: *Gentamicin, First International Symposium*. Basel. pp 26 ~ 46, Schwabe, Switzerland, 1967.
- 12) Sera K, Harada Y and Tagashira N : Morphological changes in the vestibular epithelia and ganglion induced by ototoxic drug. *Scanning Microsc* 3 : 1191 ~ 1197, 1987.
- 13) Plontke SK, Wood AW and Salt AN : Analysis of gentamicin Kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* 23 : 967 ~ 974, 2002.
- 14) Takumida M and Anniko M : Localization of endotoxin in inner ear following inoculation into the middle ear. *Acta Otolaryngol* 124 : 772 ~ 777, 2004.
- 15) 山下裕司 : 経中耳薬物投与. *耳喉頭頸* 74 : 101 ~ 105, 2002.

別刷請求先 : 工田昌矢
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
広島大学耳鼻咽喉科