尿素定期的内服によるメニエール病治療†

関 守 広¹⁾・石 田 博 義²⁾・石 川 紀 彦³⁾
奥 野 秀 次³⁾・奥 常 幸³⁾・三 宅 一 範⁴⁾
渡 辺 勲⁵⁾

はじめに

従来から、メニエール病の保存的治療としてナトリウム制限（減塩食療法）、カリウムの補給、利尿剤の投与など、水分・電解質の調整が広く行われてきたが、メニエール病の剖検例の多くに内リンパ水腫の存在が認められたことから、その一時的な軽減をねらって、グリセロールテストや尿素の投与¹⁾が考案された。しかしながら、それらは臨床検査の一部であったり、発作の抑制をねらった短期間の使用であり、継続長期使用の報告はみられなかった。今回、私共は、尿素投与後1年以上の経過を観察し得たメニエール病確実例について、その治療効果を検討したので報告する。

方 法

1) 対象

取手協同病院耳鼻咽喉科、中野総合病院耳鼻咽喉科、東京医科歯科大学耳鼻咽喉科外来受診のメニエール病確実例で、尿素を中心とした保存的療法を施行し、外来にて1年以上臨床経過を観察し得た32例を対象とした。年齢は27歳から77歳まで、性別は男性11例（11耳）、女性21例（両側例2例、23耳）であった（腎不全、腎疾患のあるもの、血中尿酸値の高いものは除外した）。罹患年数は平均5.4年で1年未満が15耳であった。メニエール病の診断は、厚生省メニエール病調査研究班の診断基準²⁾と神経耳科学所見（蝸電図、平衡機能検査など）に従った。

2) 投与方法

尿素 10～20 g を投与開始時は週2回空腹時（起床時あるいは就寝前）に内服させその後臨床症状の安定とと

もに週1回投与として経過を観察した。症例によっては尿素投与開始前後で循環改善剤や ATP、各種ビタミン剤（B₁, B₂, B₁₂, C, E）等の投与を併用したが、長期投与例では尿素単独とした。

3) 治療効果判定

(I) 主な症状、難聴の程度の表現方法

1. 1時間以上持続する回転性めまい発作の回数
2. 耳鳴（0：消失，1：間欠的，2：持続的，3：強度耳鳴）
3. 耳閉塞感（0：消失，1：間欠的，2：持続的，3：強度耳閉塞感）
4. 難聴

$$\text{低音部平均聴力} : \frac{125 \text{ Hz} + 250 \text{ Hz} + 500 \text{ Hz}}{3}$$

$$\text{中音部平均聴力} : \frac{500 \text{ Hz} + 1000 \text{ Hz} + 2000 \text{ Hz}}{3}$$

$$\text{高音部平均聴力} : \frac{2000 \text{ Hz} + 4000 \text{ Hz} + 8000 \text{ Hz}}{3}$$

として算出した。

の4点で1から3についてはスコア化して分析した。

(II) AAOO (1972) のメニエール病治療効果判定基準³⁾にもとづき、検討を加えた。なお、聴力については会話音域 (Speech range) とあるのみで特定の周波数指定がないため、本邦で常用されている 500, 1000, 2000 Hz の4分法を用いた。

結 果

1) 経過観察症例の平均聴力レベル（低音部、中音部、高音部の3つの聴力レベル平均）を図1に示す。投与開始後、3ヶ月、6ヶ月では尿素投与前と比較して全音域にわたって、約 10 dB 平均の聴力改善が認められる。投与一年経過した時点では、低音部、中音部では改善がみられるが高音部では、ほとんど差がみられなかった。次に、投与開始時の聴力を基準値として改善を+、悪化を-で個々の症例について算出した。図2に示すように9ヶ月、12ヶ月では低音部聴力に関しては尿素投与前と比較して改善を示している。中音部、高音部聴力に関しては9ヶ月では尿素投与前に比較して改善を示して

†Long-term Treatment of Meniere's Disease with Urea

Morihiro Seki¹⁾, Hiroyoshi Ishida²⁾, Kazuhiko Ishikawa³⁾, Hideji Okuno³⁾, Tsuneyuki Oku³⁾, Kazunori Miyake⁴⁾ and Isamu Watanabe⁵⁾

1) 取手協同病院耳鼻咽喉科

2) 自衛隊中央病院耳鼻咽喉科

3) 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学教室

4) 中野総合病院耳鼻咽喉科

5) 神経耳科学研究室

図1 低音部, 中音部, 高音部の平均聴力の経過

図2 低音部, 中音部, 高音部の聴力改善値の経過

いるが, 12ヶ月では投与前と比較してほとんど差がみられなかった。

自覚症状の経過を図3に示す。めまい発作回数を6ヶ月間に相当させるために尿素的の投与前の観察期間1ヶ月では6倍し, 3ヶ月では2倍して表示した。めまい発作回数は投与前は平均3.2回/6ヶ月で投与後は平均0.3

回/6ヶ月となった。また, 耳内圧迫感もめまい症状の消失とともに軽減するが, 耳鳴は連続的, 断続的を含めて残る者が多かった。

II) 表1は1972年 AAOO criteria による overall levelを示す。Class A は7例 (23%), class B は19例 (61%), class C は2例 (6%), class D は4例 (13%)

図3 尿素投与後の自覚症状の経過を示す
12ヶ月経過後めまい発作は改善しているが、耳鳴は、ほとんど変化していない。

表1 AAOO の診断基準の適用結果
AAOO(1972) N=32

Class	CASES	%
A	7	23%
B	19	61%
C	2	6%
D	4	13%

であった。めまい発作は85%に消失をみている。なお今回尿素を投与した症例において、とくに投与を中止するような問題（内服継続に際し、副作用や苦味、大量などのための服用困難）もなく、血液生化学的異常も認められなかった。

考 案

メニエール病における内リンパ水腫の存在は、数多くの剖検例を通して実証され、一般的に認められている。このため、内リンパ水腫の軽減を目的に減塩食や各種の利尿剤等が治療及び検査に使用され、検討されている⁴⁾⁵⁾。しかし我々のように尿素を長期間投与した報告は、まだ少なくともその薬効評価を AAOO の診断基準に基づいて報告した例はまだみられない。

聴力においては、3ヶ月、6ヶ月では尿素投与前と比較して全音域にわたって、約 10 dB 平均の聴力改善が認められる。投与一年経過した時点では、低中音部では、改善がみられるが高音部では、ほとんど差がない。この原因として、第一に、対症例の加齢、さらに尿素による内リンパ圧の軽減あっても、微弱な内リンパ圧の亢進が

図4 40歳女性右耳メニエール症例の聴力経過を示す
尿素内服後18ヶ月経過後も改善した聴力は保存された。

存在すれば、コルチ器基底膜に対して少なからず影響を与え有毛細胞の機能を障害しているためと考えている。しかしながら実際には、著明な聴力改善を示し、尿素内服後1年経過した時点でも高音部の聴力が保存できている症例が数例ある（図4参照）。このことは我々の治療効果判定方法では、聴力の平均値を比較する方法をとっているため、聴力改善を示した例と悪化を示した例が相殺されて、全体としては、あまり聴力変化がないように、みえるものと考えられる。そこで、このように改善したものが、改善しないものと比較してどのような臨床的特徴をもっていたか、次の問題となる。

耳鳴に関しては、自覚症状の経過をみても尿素が特に効果的とはいえ今後の課題の1つになると思われる。北原⁶⁾は電気刺激治療として Shulman の Theraband を改良し、難治性の耳鳴に対して効果があると報告している。また、増田⁷⁾は、25 Hz のパルスレインによる外耳道の断続的電気刺激によって他の治療が無効であった陳旧メニエール病症例の耳鳴の改善がみられた例を報告している。今後は電気刺激治療、バイオフィードバック、減塩食などの治療を併用し耳鳴の改善を検討したいと考えている。

めまいに関しては、投与期間1年に限定すれば回転性眩暈に関しては85%に消失をみている。このことは Iso-sorbide のめまいに対する効果、山崎ら⁸⁾の71%、北野ら⁹⁾の68%の成績と単純に比較は出来ないが、尿素のめまいに対する有効性を示しているものと考えられる。

Stahle¹⁾はメニエール病患者に対して尿素の長期内服方法として尿素 25 g を隔日又は週2日投与法を勧めて

いる。実際に数例の両側メニエール病に対して、尿素を投与し聴力改善に対して効果的であり、まためまい発作時に尿素を内服することにより、効果がみられた症例を同時に報告している。しかしながら尿素の長期的投与に関しては、多くの問題（腎機能を中心とする副作用、飲みくさ、携帯上の不便など）があり、まだ満足する効果はえられていないと述べている。

Wright¹⁰⁾ はナトリウムの摂取量を 10 g/day とし尿素 10 g を隔日で 6 日間投与し、臨床症状の安定化のもとに内リンパ嚢開放術を行うと述べている。この際術前に使用した利尿剤の中で尿素がもっとも効果的であったと報告している。

我々の尿素の投与法は、尿素 10～20 g を週 2 回で始め、その後臨床症状の安定とともに週一回に減量していく方法である。めまい発作及び聴力保存という点からも十分効果があり、その理由として、週 1～2 回程度の内服で内リンパ圧の減圧効果はみられ、それに随伴する内耳血流の改善、イオン組成の正常化が、内耳機能の回復をうながし、めまい発作、聴力保存、耳鳴、などを軽減し、臨床症状の安定化をもたらすものと考えている。

Richard ら¹¹⁾ は、メニエール病患者に対し尿素 20 g を内服することにより一過性の聴力改善及び頭位眼振所見の改善がみられ、さらに、副作用の一つである頭蓋内圧低下による頭痛に関してもグリセロールと比較して少なく、メニエール病の診断薬としてはグリセロールよりもすぐれていると報告している。

一方基礎実験においては、奥ら¹²⁾ は、家兎体液浸透圧の変化を測定し、尿素の投与法として静脈内投与と比較して経口投与で充分効果があると報告している。また秋吉¹³⁾ らが実験的内リンパ水腫を起こしたモルモットに尿素を投与して、尿素投与後に内リンパ腔面の毛細管の変化の改善がみられ、同時に外有毛細胞のホルマジン形成障害にも改善がみられたと報告している。

Duvall ら¹⁴⁾¹⁵⁾ によれば、正常のチンチラにグリセロール 6 g/kg、尿素 4 g/kg を静注後、辺縁細胞の膨満、血管状の浮腫が認められたと報告している。

Wright ら¹⁶⁾ も同様の実験においてチンチラにグリセロール 2 g/kg、尿素 1.2 g/kg を皮下注後、辺縁細胞の減少が認められたが、血管状の浮腫は、認められなかったと報告している。最近基礎耳科方面の研究では、内耳血流の増加もグリセロールによって生ずることが実験的に観察されている。

長谷川ら¹⁷⁾ はレーザードップラー法を用いて内耳血流の増加が、各種の血管拡張剤によって認められたことを報告している。

今回、AAOO (1972) の診断基準に準じて治療効果を判定したが、この診断基準には多くの問題点があること

が、指摘されている。

牧¹⁸⁾ はめまいが頻発して平均発作間隔が短く計算される症例では、その10倍の制御期間で薬剤の効果があつたと判定してよいのかと疑問を述べている。また発作が週に1～2回規則的に現われる症例においては10年近い観察を行わないと治療効果の確定はできないとも述べている。さらに二木¹⁹⁾ はメニエール病の治療というものを考える時、AAOO 診断基準はめまいがあれば失敗という迷無律に従うもので、難聴、耳鳴という症状が従属的に扱われる点を指摘している。

北原ら²⁰⁾ は経過観察は長期にわたる程よいが、あまり長期にわたると、聴力や体平衡に加齢変化が加わると述べている。ただし、現時点においては、AAOO の判定基準のほかに、AAO-HNS (1985)²¹⁾ が新しく提案されているが、比較的広く使われるものがなく、今回はAAOO に準じて使用したわけである。

今回、我々は内リンパ水腫の改善を目的に利尿剤の一つである尿素を使用し、治療効果を判定したが、1年経過した時点においてはメニエール病に改善がみられたが、そのことがメニエール病の本質的な病態である内リンパの生成、循環吸収障害が治癒したわけではなく、尿素治療を中止すれば再発する例は、少なからず存在すると考えている。しかしながら、我々が尿素に対して考えている効果は単に内リンパ圧の減圧にとどまらず、それに伴う内耳組織の代謝、血流の改善、イオン組成の正常化などの2次的効果などを考えている。このことは今後、尿素が内耳に及ぼす影響を動物実験の結果を詳細に検討するとともに、臨床的検討を行なうことにより臨床への応用がなされるものと考えている。

ま と め

1. 尿素の週 1～2 回の定期的投与によるメニエール病確実例32例の1年以上の比較的長期の臨床経過を観察した。
2. 自覚的な臨床症状では、めまいや耳内圧迫感是有意の改善を示し、その効果は投与期間中は持続した。
3. 聴力は1～12ヶ月で改善傾向を示した。
4. AAOO の判定基準では、CLASS A は7例 (23%)、CLASS B は19例 (61%)、CLASS C は2例 (6%)、CLASS D は4例 (13%) を示した。

以上の結果より尿素は内リンパ水腫によると考えられる自覚症状すなわちめまい発作やめまい感、耳内圧迫感などに対してかなり有効な薬剤である。しかし聴力の長期的保存、耳鳴の軽減と言う点においては今後さらに治療法の改善が必要であると結論した。

文 献

- 1) Stahle J: Medical Treatment of Fluctuant Hearing Loss in Meniere's Disease. Am J Otol 51:

529-533, 1984

- 2) 渡辺 勲: 厚生省研究班のメニエール病診断基準について. 耳鼻臨床 69: 301-303, 1976
- 3) Alford BR: Report of subcommittee on equilibrium and its measurement. Meniere's disease: Criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 76: 1462-1464, 1972
- 4) Imoto T, Stahle J: The clinical picture of Meniere's disease in the light of glycerin and urea test. Acta Otolaryngol 95: 247-256, 1983
- 5) Sandra M: Van de Water, Auditory dehydration testing: Glycerol versus urea. Am J Otol 7: 200-203, 1986
- 6) Kitahara M: Tinnitus 9 combined treatment for Tinnitus. TINNITUS. pp 114-116, 医学書院, 東京, 1988
- 7) 増田芳子: メニエール病の非音響性アブミ骨筋反射—外耳道電気刺激誘発法とその診断, 治療上の意義についての考察—. 耳鼻臨床 34: 1458-1481, 1988
- 8) 山崎 勤, 他: メニエール病とイソソルビト (経口高滲透圧利尿剤). 耳鼻 27: 559-569, 1981
- 9) 北野博也, 北原正章: メニエール病の治療. 耳鼻臨床 76: 702-707, 1983
- 10) Wright JW Jr, Wright JW III, Hicks CW: Valve implants: Comparative analysis of the first year's experience with results in other sac operation. Otolaryngol Clin North Am 16: 175-179, 1983
- 11) 奥 常幸, 池田元久, 渡辺 勲: 尿素による家兎体液浸透圧の変化. Ear Res Jpn 13: 178-180, 1982
- 12) Richard WB, Robert MB: Urea test and vestibular dysfunction in suspected Meniere's disease. J Otolaryngol 93: 202-206, 1980
- 13) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美: モルモットの実験的內リンパ水腫に及ぼす尿素の影響に関する形態学的, 組織化学的研究. 耳鼻臨床 75: 1189-1197, 1982
- 14) Duvall AJ III, Santi PA, Hukee MJ: Cochlear fluid balance. A clinical research overview. Ann Otol Rhinol Laryngol 89: 335-341, 1980
- 15) Duvall AJ III, Hukee MJ: Morphological aspects of stria dysfunction. In ed Vosteen KH, Schuknecht H, Pfaltz CR, et al. Meniere's disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. pp 86-98, Thieme-stratton, New York, 1981
- 16) Charles G, Wright PHD, David H Lee, Ms William L Meyerhoff Md PHD, et al: Morphologic effects of glycerol and urea on cochlear tissues of the chinchilla. Ann Otol Rhinol Laryngol 97: 67-73, 1988
- 17) Hasegawa M, Yokoyama K, Kobayashi N, et al: Blood Pressure and Cochlear Blood Flow in the Guirer Pig. Acta Otolaryngol 107: 413-416, 1989
- 18) 牧 達夫: メニエール病の経過. 耳鼻臨床 77: 259-282, 1984
- 19) 二木 隆: メニエール病の治療効果判定について. Equilibrium Res 46: 238-248, 1987
- 20) 北原正章, 北嶋和智, 矢沢代四郎, 他: メニエール病に対する内リンパ囊反転術の予後. Equilibrium Res Supple 2: 118-120, 1987
- 21) Peason BW, Brackmann DE: Committee on Hearing and equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. Otolaryngol HNS 93: 579-581, 1985

Abstract

In this Paper we studied the clinical effects of long-term urea medication in patients with Meniere's disease. The subjects were 32 patients with Meniere's disease whose main symptoms were recurrent vertigo, deafness, tinnitus and aural pressuresensation.

Urea (10~20 g) was given orally before breakfast twice a week at the start of the therapy, then once a week as the clinical symptoms stabilized.

The patients were followed for 12 months. In accordance with the 1972 criteria of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, 23% had class A, 61% class B, 6% class C, and 13% class D results.

Vertigo was well controlled in 90% of cases, but tinnitus persisted intermittently in many patients.

There was no appreciable side effects.

Key words: urea, Meniere's disease, AAOO

(原稿到着: 平成1年12月1日
別刷請求先: 関 守広
〒302 茨城県取手市大字寺田5901番地1
取手協同病院耳鼻咽喉科)