原 著

一側性メニエール病の両側移行例の検討

: ゲンタマイシン鼓室内注入療法の適応検討の観点から

松崎 真樹・室伏 利久

A Clinical Study of the Progression to Bilateral Meniere's Disease from Unilateral Meniere's Disease: From the Viewpoint of the Indication of Intratympanic Gentamicin Injection Therapy

Masaki Matsuzaki, Toshihisa Murofushi

Department of Otolaryngology, Tokyo Postal Services Agency Hospital

Intratympanic gentamicin injection has been used as a treatment of intractable Meniere's disease (MD). Although this therapy is supposed to be applied to unilateral MD, it should be noted that unilateral MD progresses to bilateral MD at a rate of 10–40%. Involvement of the contralateral ear after gentamicin injection could cause the serious problem of bilateral inner ear disfunction. To predict the future involvement of the contralateral ear, we reported a prospective study of patients that were diagnosed with unilateral MD at the first examination. Among 71 patients with unilateral MD, 9 (12.6%) showed fluctuating hearing loss in the contralateral ear. The average interval of the contralateral involvement after the unilateral involvement was 8.7 years. Although the prediction of the contralateral involvement was difficult from the results of the pure tone audiometry, caloric test and vestibular evoked myogenic potential, these bilateral cases tended to be seen more in females and in patients of older ages at the onset of the disease. The results of this study revealed that there is a possibility of contralateral involvement for more than 10 years, and the incidence of bilateral involvement is high in female patients who were over 60 at the onset of the disease.

Key words: Meniere's disease, bilateral, gentamicin

はじめに

メニエール病（以下、MD）に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法（以下、ゲンタマイシン療法）は現在広く行われているが、適応条件としては一般の薬物療法に抵抗性であること、一側性であること、良聴耳でないことなどが挙げられる^{1)~5)}。

ここで問題となるのは一側性 MD として加療

中に両側性に移行した場合で、一側内耳破壊後に反対側の難聴・前庭機能低下（対側発症）を生じた場合、長期的には両側高度難聴・前庭機能廃絶をきたす可能性がある。これに対し、対側発症の危険性をあらかじめ予測できればこうしたリスクを減少させられると考えられる。

ゲンタマイシン療法施行時の注意点を再確認することを目的に、初診時一側性 MD であった症例の経過中对側発症をきたした症例について、そ

の特徴の有無を調べ、文献報告と比較検討した。

対象と方法

対象は東京大学附属病院耳鼻咽喉科を1994年に以降に初診し、この時点で一側性 MD と診断された後、最低1年以上経過観察ができた71症例である。診断基準には厚生省研究班のマニュアル病診断基準を採用した⁶⁾。平均約35ヵ月の経過観察中反対側に聴力変動が出現した場合を対側発症と定義した。経過中对側聴力に変動をきたさなかった一側性症例と以下の項目について比較検討した。

男女比／初診時年齢／発症から初診までの罹病期間／カロリックテスト・前庭性頸筋電位 (VEMP) の結果 (施行例のみ)

対側発症例については加えて以下の項目を検討した。

対側発症までの期間／初発耳と後発耳 (対側耳) の難聴のタイプ／対側発症時のめまいの有無

なお、経過中ゲンタマイシン療法を施行した症例は除外した。

結 果

1) 一側例

経過中对側発症を認めなかった一側例は全71例中62例 (男：女=32：30) であった。初診時平均年齢は49.6歳 (男48.4歳, 女50.9歳) であり、発症から初診までの罹病期間は平均3.8年 (0年～27年) であった (表1)。

カロリックテストは56例において以下の通りのデータを得られた (図1a)。CP なし (数値不明) および CP 20%未満 30例 (54%), CP+ (数値不明) 3例 (5%), CP 20%以上50%未満 14例 (25%), CP 50%以上 9例 (16%)。

VEMP については20例において以下の通りの

データを得られた (図1b)。患側振幅低下は (患側 p13-n23 の振幅／健側 p13-n23 の振幅) < 0.5, 患側振幅増大は (健側 p13-n23 の振幅／患側 p13-n23 の振幅) < 0.5と定義した。正常：5例 (25%), 患側振幅低下 6例 (30%), 患側無反応 4例 (20%), 患側振幅増大 1例 (5%), 両側無反応 4例 (20%)。

2) 対側発症例

経過中反対側に聴力変動を生じた対側発症例は全71例中9例 (男：女=2：7) であり、今回の検討で初診時一側性 MD とされた症例が経過中に対側発症した割合は9／71=12.6%となった。初診時平均年齢は66.0歳であり、発症から初診までの罹病期間は平均7.1年 (0年～11年) であった (表1)。

初発耳発症から対側発症までの期間は平均8.7年 (2年～14年) で、5年以内 2例 (22%), 6～9年 2例 (22%), 10年以上 5例 (56%) であった。初発耳 (初診時) と後発耳 (対側発症時) の難聴のタイプの比較を表2に示したが、初発耳の難聴に様々なタイプが認められるのに対し、後発耳では低音障害型の割合が比較的多かった。対側発症時にめまいを伴ったのは4例、伴わなかったのは5例で、ほぼ同数であった。

カロリックテストは全例において以下の通りのデータを得られた (図1a)。初発側 CP なし (数値不明) および CP 20%未満 6例 (67%), CP 20%以上50%未満 2例 (22%), CP 50%以上 1例 (11%)。

VEMP については5例において以下の通りのデータを得られた (図1b)。正常：2例 (40%), 初発側振幅低下：1例 (20%), 初発側無反応 2

表1 一側例と対側発症例の疫学的比較

	一側例 (N=62)	対側発症例 (N=9)
男：女	32：30	2：7
初診時平均年齢	49.6 歳	66.0 歳
初診までの罹病期間	3.8 年	7.1 年
初発時から対側耳発症までの期間	—	8.7 年

a. カロリックテスト

b. VEMP

図1 カロリックテストと前庭性頸筋電位 VEMP の結果

表2 対側発症例における初発耳と後発耳の難聴のタイプの比較

	初発耳（初診時）	後発耳（発症時）	後発耳発症時	後発耳聴力
1	低音障害型	低音障害型	めまいなし	変動あり
2	高音急壁型	低音障害型	あり	あり
3	水平型	高音急壁型	あり	あり
4	Dip 型	低音障害型	なし	あり
5	水平+高音急壁型	水平型	なし	あり
6	水平型	水平型	なし	あり
7	高音急壁型	水平+高音急壁型	なし	あり
8	水平型	高音漸傾型	あり	あり
9	水平+高音急壁型	水平+高音急壁型	あり	あり

例 (40%)。

考 察

一側性 MD の対側発症については過去多くの報告がある^{7)~12)}。平均約10年の経過観察期間での報告をみると対側発症率は10~40%とややばらつきがある。今回初診時一側性 MD が経過観察中に対側発症した割合は12.6%であり、文献報告に比べ比較的少なかった。観察期間を最低1年と短く設定したことによる総症例数の増加も影響していると思われる。

一側性 MD 症例にゲンタマイシン療法を行うにあたり、将来の対側発症のリスクを予見できるかどうかが今回の検討の目的である。まず疫学的にみると今回対側発症例は一側性に比べ女性に多く、初診時年齢が高く、発症から初診までの罹病期間が長い傾向にあった。初診時年齢から初診までの罹病期間を引いた値が発症時年齢となるが、こちらも一側例が約46歳であるのに対し両側例では約59歳で両側例が高かった。初発から対側発症までの罹病期間については多くの報告で2年以内に約半数が発症するとされているが、5年以上を経て対側発症する症例も決して少なくはない。Paparella and Griebie⁷⁾の360人の患者についての報告では2年以内51.6%、3~5年21%、5年以上27.4%であったとされるが、今回の結果は平均8.7年とさらに長い傾向にあり、10年を超える症例が過半数であった。Grevén and Oosterveld⁸⁾は両側例の初発から対側発症までの期間は男性4.5年に対し女性8.4年と女性の方が長いと報告しており、今回も対側発症例に女性の割合が多かったことが影響しているのかもしれない。両側例の男女比は今回記載のあった文献ではいずれも女性に多く^{7)~10)}、さらに Kitahara ら¹¹⁾によれば60歳以上の発症例の割合は一側性中4.9%に対し両側性では14.1%と高値であるという。これらも参考にすると、高齢発症の女性において対側発症のリスクが増加する可能性があり、長期の経過観察が必要なのではないかと考えられた。

発症から初診までの罹病期間が長いことについては、治療歴がある症例も混在していると考えられるが、治療の詳細は不明である。早期の適切な治療があるいは対側発症の予防となるのではないかという可能性も考えられる。

内耳機能検査の結果については、まず聴力型か

ら対側発症例の特徴は得られなかった。初発耳の聴力型に低音障害が少ないのは、初診時既に罹病期間が長い症例が多く、病態が進行していたためと考えられる。これに対し後発耳は低音障害の割合が比較的多く、初期病態を示している。

対側発症時にめまいを伴わない症例は両耳の病態が異なる可能性も否定できず、一側性 MD に対側の聴力変動を合併した症例として報告している文献もある¹⁰⁾。ただし今回の対側発症例では対側にも低音障害が認められ、単純な進行性感音難聴ではなく聴力変動を認める点からも病態は同様であり、初期病変のためめまいを伴わない場合があるのではないかと考察した。対側発症後にグリセロールテストで内リンパ水腫を確認するのも一つの手段と考えられる。

カロリックテスト・VEMP の結果と対側発症については一定の傾向は認められず、これらの検査結果から初診時に対側発症を予測することは困難と考えられた。どちらも基本的に左右の相対値を比較する検査であり、絶対値を評価するのは難しい。ただし利尿剤を負荷することによる反応の変化については、グリセロールテストが聴力正常耳に行えないのに対し一考の余地がある。グリセロール負荷 VEMP の絶対値の変化は聴力正常耳の内リンパ水腫の診断に有効との報告があり¹³⁾、未来の発症予測は困難としても、治療の時点における健側の内リンパ水腫の除外診断に有益である可能性が示唆される。

ゲンタマイシン療法は施設により様々な投与量・投与方法が採用されており^{1)~5)}、大別して一定量を数日かけて投与する方法 (Shotgun 法) と患者の反応をみながら少量ずつ期間をおいて投与する方法 (Titration 法) があるが、めまいのコントロール率はいずれも良好である。ちなみに東京大学耳鼻咽喉科では前者の方法を採用しており、ゲンタマイシン 1 アンプル 40 mg を重曹水で 30 mg/ml に希釈して 1 日 1 回連続 5 日間鼓膜切開創より鼓室内に注入している。この処置により長期的には大半で温度眼振は消失する。これに対し機能廃絶をきたさない程度の濃度・回数により機能低下にとどめることを目的とした場合、両側性 MD も必ずしも禁忌とはいえないとしている文献もある^{14)~16)}。両側例14例を治療後2年経過観察した Pykko ら¹⁵⁾の報告では4例に持続的

な歩行困難が残存したが、他は重心動揺の悪化が徐々に改善したという。ただし両側例への適用は至適投与量の決定が困難であり、めまいの責任耳が決定しにくいという問題がある。

副作用としての難聴については病状の自然経過との区別が困難ではあるが、注入後明らかに難聴が進行した症例が20～40%に認められたと報告されている^{1)～5)}。聾になる確率も数%とされている。本療法の適応・禁忌についてはやはり各施設の判断に委ねられているというのが現状のようである。

結 論

今回の結果では、一側性 MD の対側発症を検査値で予見することは困難であったが、疫学的傾向は認められた。これらからゲンタマイシン療法の注意点をまとめると『一側発症後10年を経過しても両側移行が起きる可能性は充分あることを念頭におかねばならず、かつ高齢発症した女性には特に注意が必要』となる。ただし保存的治療でめまい発作のコントロールが不可能な症例が対象という点を考えると、両側移行のリスクを恐れて破壊的治療を先延ばしにするのは現実的ではない。治療の有益性が両側移行のリスクを上回ると判断された場合には、データに基づくインフォームドコンセントを得た上でかつ high risk と考えられる場合は投与量を調節するのが实际的であろうと考えられた。

本論文の要旨は第62回めまい平衡医学会にて発表した。

文 献

- 1) Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA: Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: results of therapy. *Am J Otol* 18: 52-57, 1997
- 2) Kaasinen S, Pyrkko I, Ishizaki H, et al: Intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 118: 294-298, 1998
- 3) Youssef TF, Poe DS: Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease. *Am J Otol* 19: 435-442, 1998
- 4) Atlas JT, Parnes LS: Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Meniere's disease. *Am J Otol* 20: 357-363, 1999
- 5) Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, et al: Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope* 110: 1298-1305, 2000
- 6) 渡辺 勲: 厚生省研究班メニエール病基準について. *耳鼻臨床* 69: 301-303, 1976
- 7) Paparella MM, Griebie MS: Bilaterality of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 97: 233-237, 1984
- 8) Greven AJ, Oosterveld WJ: The contralateral ear in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 101: 608-612, 1975
- 9) Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J, et al: Bilateral Meniere's disease in surgical versus nonsurgical patients. *Am J Otol* 12: 336-340, 1991
- 10) Kitahara M: Bilateral aspects of Meniere's disease. Meniere's disease with bilateral fluctuant hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 485: 74-77, 1991
- 11) Kitahara M, Matsubara H, Takeda T, et al: Bilateral Meniere's disease. *Adv Otorhinolaryngol* 25: 117-121, 1979
- 12) Stahle J, Friberg U, Svedberg A: Long-term progression of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 485: 78-83, 1991
- 13) Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H: Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 28: 205-208, 2001
- 14) Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, et al: Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope* 110: 1298-1305, 2000
- 15) Pyrkko I, Ishizaki H, Kaasinen S, et al: Intratympanic gentamicin in bilateral Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110: 162-167, 1994
- 16) Mcfeely WJ Jr, Singleton GT, Rodriguez FJ, et al: Intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 589-596, 1998

原稿到着：平成16年 4 月23日

別刷請求先：松崎真樹

〒140-8522 東京都品川区東大井6-3-22

東芝中央病院耳鼻咽喉科