

メニエール病難治例の診療指針について

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班（2011-2013年度）

研究代表者：鈴木 衛（東京医科大学）

1974年に発足した厚生省特定疾患メニエール病調査研究班で、疫学、基礎、臨床の3分野でメニエール病の研究が行われてきた。病態は内リンパ水腫とされて久しいが、真の原因はなお不明である。しかしながら、一連の基礎研究から水代謝関連受容器の内耳内局在、ストレス遺伝子や抗利尿ホルモンの内リンパ水腫への関与などが解明されてきた。また、新しい内リンパ水腫動物モデルも作成されている。治療面では、有酸素運動や薬物療法に加え、水分摂取療法、中耳加圧療法、手術的治療の有効性が評価され選択の幅が広がっている。めまいは休業や転職を余儀なくされるなど就業や社会生活への影響が大きく、速やかにめまいを取り去ることが望まれる。種々の治療の組み合わせから、めまいは比較的良好にコントロールできることが判ってきた。しかし、少数ながら難治例が存在するのも事実で、これには適切な対応が必要とされる。

平成23-25年度の本研究班では、難治例への対応を中心テーマとした。研究成果と過去の文献をあわせて、このたび難治例の診療指針を策定するに至った。新しい研究成果を取り入れながら今後も継続的に見直していく必要はあるが、日本めまい平衡医学会会員諸先生方のご参考になれば幸いである。

メニエール病難治例の診療指針

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班（2011-2013年度）

研究代表者：鈴木 衛（東京医科大学）

研究分担者：池園哲郎（埼玉医科大学）、伊藤壽一（京都大学）、柿木章伸（東京大学）、

北原 糺（大阪大学）、肥塚 泉（聖マリアンナ医科大学）、將積日出夫（富山大学）、

高橋克昌（群馬大学）、工田昌也（広島大学）、武田憲昭（徳島大学）、土井勝美（近畿大学）、

山下裕司（山口大学）

研究協力者：青木光広（岐阜大学）、宇佐美真一（信州大学）、

高橋正紘（横浜中央クリニック・めまいメニエール病センター）、

長沼英明（北里大学）、渡辺行雄（富山大学）

メニエール病治療選択のアウトライン（メニエール病診療ガイドライン2011を改変）

①保存的治療：生活指導，心理的アプローチ，薬物療法

→②中耳加圧治療

→③内リンパ嚢開放術

→④選択的前庭機能破壊法

低侵襲の治療から開始し，有効性が確認されない場合に次の段階へ進む。症例によっては①から③または④へ，または②から④へ進む場合もある。

難治例の疫学

難治例を客観的に定義することは困難な点が多い。自覚的な重症度，生活・就業支障度，めまい係数，保存的治療への抵抗性などが一応の基準となる。また，施設による取り扱い患者や治療法のばらつきもある。それらを踏まえた上で，班員各施設での難治例の割合を算出した。難治例が多くない施設もあるが，少ない施設で3%，多い施設で48%であった。内訳は，0-10%が5施設，11-20% 3施設，21-30% 1施設，41-50% 1施設であり，10%前後の割合と思われる。富山大学による富山県の調査では，A病院35.0%，B病院11.1%，C病院では61.1%，3総合病院全体では35.7%が難治例とされた。なお，各病院の背景

は以下のとおりである。

・A病院：新潟県糸魚川市（人口46,523）の急性期総合病院，220床，市内唯一の耳鼻咽喉科診療施設。富山県との県境に位置。

・B病院：新潟県上越市（人口199,252）の急性期総合病院，318床，市内には2つの総合病院，複数の診療所が存在。

・C病院：富山市（人口420,226）の急性期総合病院，435床，県庁所在地である市内には大学病院，5つの総合病院，多数の診療所が存在。

難治例への対応

1. 鼓膜換気チューブ留置術

耳管狭窄によって生じる中耳腔の陰圧が内リンパ腔を拡大させるとの仮説に基づいて，Tumarkin¹⁾，Lall²⁾らが有効性を報告した。しかし，Cinnamond³⁾，Hall and Brackmann⁴⁾によって耳管機能障害とメニエール病の関連は否定された。その後Montandonら⁵⁾により再び有効性が報告された。

1) 作用機序

内リンパ水腫軽減のメカニズムについて，Kimuraら⁶⁾はモルモットを鼓膜穿孔群，チューブ留置群，および未処置群に分け，内リンパ管閉鎖後の内リンパ腔容積を計測した。その結果，未処置群に比較して鼓膜穿孔，チューブ留置の両群

とも内リンパ腔拡大が有意に軽減し、中耳腔の大気への開放が内リンパ水腫を軽減させたと報告している。その機序としては、大気への開放によって中耳腔の陽圧が解消されて内外リンパ腔圧が調整され、水腫を抑制したとしている。また中耳腔の大気圧化によって酸素分圧が上昇し、内耳の酸素分圧も上昇して血管条機能が改善し、内リンパ水腫が抑制されたと述べている。

2) 適応

保存的治療でめまいのコントロールが不良な症例に対し、中耳加圧療法、内リンパ囊開放術、ゲンタマイシン (GM) 鼓室内注入を施行する前段階の治療として試みる価値があると考えられる。

3) 治療効果 (図)

AAO-HNSによるめまい評価は、治療後18-24か月の月平均発作回数を治療前6か月間の月平均めまい発作回数で除してめまい係数を算出し、0 : class A, 1-40 : class B, 41-80 : class C, 81-120 : class D, >120 : class E, 制御不良のため次の治療を開始したもの : class Fとしている。

Montandon ら⁵⁾ は難治性メニエール病28例に鼓膜換気チューブを留置し、完全コントロール (Class A) は20例 (71.4%)、改善 (Class B) は1例 (3.5%) と報告している。Thomsen ら⁷⁾ は、メニエール病29例のうち14例に鼓膜換気チューブ留置、15例に内リンパ囊開放を行い、めまいの完全コントロールは、チューブ留置群で35.7%、内リンパ囊手術群で33.3%、改善はそれぞれ20%と両群の治療効果に差はなかったとしている。しかし、内リンパ囊開放群で術後に高度の感音難聴を呈した症例が2例あったため、鼓膜換気チューブ留置は難治例の外科的治療の第一選択として検討すべきとした。Barbara らも20例の検討で10例が完全コントロール、8例が改善とした⁸⁾。また Sugawara ら⁹⁾ は、7例のうちチューブ留置後24か月では改善が5例 (71.4%)、42か月で4例 (57.1%) で、2年程度の短期経過では有効と報告している。一方、Park らはめまい症状は約68%で改善したものの、AAO-HNSの評価ではClass Aは9.1%、Class Bは22.7%としている¹⁰⁾。

聴力に関しては、Montandon ら⁵⁾ はチューブ留置後28例中3例で10 dB以上の聴力改善があり、3例で10 dB以上の悪化、その他の症例に関しては変化がなかったと報告している。Thomsen

ら⁷⁾ も鼓膜換気チューブ群、内リンパ囊開放術群とも術後聴力に大きな変化はなかったとした。過去の報告では、鼓膜換気チューブ留置に聴力改善の効果はないという見解で一致している。

鼓膜換気チューブ留置は保存的治療に抵抗するメニエール病に対し、めまい発作頻度の減少を目的として中耳加圧治療、内リンパ囊開放術、GM鼓室内投与に先立って試みる価値があると考えられる。また低侵襲的で後遺障害も少ないため、侵襲的的外科治療を希望しない症例へも適応される。

文 献

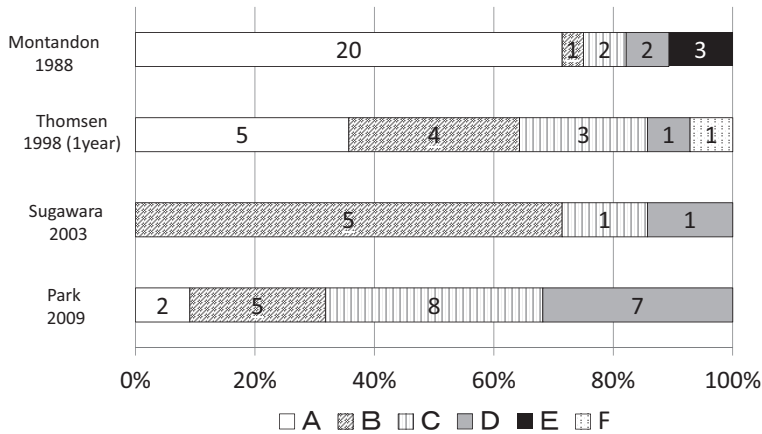
- 1) Tumarkin A: Thoughts on the treatment of labyrinthopathy. *J Laryngol Otol* 80: 1041-1053, 1966
- 2) Lall M: Meniere's disease and the grommet (survey of its therapeutic effects). *J Laryngol Otol* 83: 787-791, 1969
- 3) Cinnamon MJ: Eustachian tube function in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 89: 57-61, 1975
- 4) Hall M, Brackmann DE: Eustachian tube blockage and Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 103: 355-357, 1977
- 5) Montandon P, Guillemin P, Häusler R: Prevention of vertigo in Ménière's syndrome by means of transtympanic ventilation tubes. *ORL* 50: 377-381, 1988
- 6) Kimura RS, Hutta J: Inhibition of experimentally induced endolymphatic hydrops by middle ear ventilation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254: 213-218, 1997
- 7) Thomsen J, Bonding P, Becker B, et al: The non-specific effect of endolymphatic sac surgery treatment of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 118: 769-773, 1998
- 8) Barbara M, Consagra C, Monini S, et al: Local pressure protocol, including Meniett, in the treatment of Meniere's disease: short-term results during the active stage. *Acta Otolaryngol* 121: 939-944, 2001
- 9) Sugawara K, Kitamura K, Ishida T, et al: Insertion of tympanic ventilation tubes as a treating modality for patients with Meniere's disease: a short- and long-term follow-up

study in seven cases. *Auris Nasus Larynx* 30: 25-28, 2003

10) Park JJ, Chen YS, Westhofen M: Meniere's

disease and middle ear pressure: vestibular function after transtympanic tube placement.

Acta Otolaryngol 129: 1408-1413, 2009



Numerous value=100 x (治療後18-24か月の平均めまい発作回数 / 治療前6か月の平均めまい発作回数)
 A=complete control 0, B=1 to 40, C=41-80, D=81 to 120, E> 120 F= Secondary treatment

難治性メニエール病に対する鼓膜換気チューブ留置術の治療効果

2. 中耳加圧治療

1) 中耳加圧治療の変遷

中耳加圧療法は1970年代からスウェーデンを中心に試みられ、初期には減圧室に鼓膜正常の患者を入れ、室内の気圧を徐々に減圧させることで相対的に中耳圧を陽圧にして加圧を行った¹²⁾。減圧室という大規模施設が必要であったが、後に携帯型中耳加圧治療器具 (Meniett®) が開発され³⁾、簡便に中耳加圧治療が行えるようになった。1999年、FDAに許可され、欧米ではメニエール病の新しい治療法として広く行われており、二重盲検比較試験および長期成績での有用性が報告されている。2011年版メニエール病診療ガイドライン⁴⁾では、保存的治療に抵抗する症例の手術治療前に行う治療と位置づけている。しかし、現在のところ医療機器としては未承認のため、滲出性中耳炎治療装置である鼓膜マッサージ機を Meniett® の代替器として使用する試みもある。

2) Meniett® の作用機序

2つの作用機序が考えられている。第一は、内リンパの longitudinal flow への影響である。1997年、Gibson と Arenberg⁵⁾ は、内リンパ水腫の発

生について新しい仮説を提唱した。drainage theory と呼ばれる仮説では、内リンパ水腫は前庭水管が耳石などの debris によって閉塞したため内リンパの longitudinal flow が障害され、内リンパ液が過剰に貯留するとした。一方、めまい発作は、内リンパ圧の上昇により前庭水管を閉塞している debris が内リンパ嚢へ排出された時の急激な圧変化によって生ずるとしている。Meniett® による中耳加圧療法では、中耳から正円窓を介して内耳に波及した圧波⁶⁾ が内リンパ圧を振子様に変化させることで debris の内リンパ嚢への排出を促し、longitudinal flow が回復し、内リンパ水腫が改善すると考えられている⁷⁾。

第2の説は circulatory flow への影響である。Sakikawa と Kimura⁸⁾ は前庭水管を閉塞したモット内リンパ水腫モデルへの効果を検討した。加圧刺激を2週間行った群では、行わなかった群に比較して蝸牛管面積の増加率が有意に低く、加圧刺激が内リンパ水腫形成を軽減させたとした。さらに前者では蝸牛感覚細胞の萎縮が少なく、加圧刺激による感覚細胞の機能低下防止効果も示唆された。彼らの実験では前庭水管がすでに閉塞さ

れているため、加圧刺激は longitudinal flow ではなく、ライスネル膜を介する内リンパの代謝や血管条の分泌を低下させる circulatory flow に影響した可能性があるとしている⁷⁾。

3) Meniett® 治療の適応

Meniett® 治療は、保存的治療と手術療法の間中に位置づけられ、侵襲性の面からは保存的治療の一部と考えられる。難治例に対して侵襲的手術療法の前に考慮する治療である。

4) Meniett® 治療の効果

ランダム化二重盲検比較試験 (RCT) は 3 編報告されている。Odkvist ら⁹⁾ は、メニエール病 56 例を Meniett® 治療群とプラセボ群の 2 群に分け評価した。その結果、めまい発作、めまい感、日常生活支障度、耳閉塞感および耳鳴において治療群ではプラセボ群よりも有意に改善したことを報告した。聴力は、低音域の 2 周波数 (500 Hz, 1000 Hz) で改善していた。Gates ら¹⁰⁾ は、メニエール病 67 例を治療群とプラセボ群に分け、4 か月目にめまい発作が有意に減少し、聴力検査で低音域の平均聴力に両群間で差がないこと、蝸電図検査にも変化がないことを報告した。Thomsen ら⁷⁾ は、メニエール病 40 例において、2 か月後に Meniett® 治療群でめまいスコアと前庭機能が有意に改善したとした。蝸牛症状は両群で差はなかった。

RCT の報告は評価判定が比較的短期のものが多。3 論文ともめまい発作の制御には有効としたが、聴力改善の評価は分かれている。

AAO-HNS の判定基準¹¹⁾ で 2 年間の長期成績を検討した報告では、Densert ら¹²⁾ は 37 例中 19 例 (51%) で class A, 15 例 (41%) で class B, 残る 3 例 (8%) は class F でゲンタマイシン鼓室内注入を行ったとしている。Gates ら¹³⁾ は、58 例中 26 例 (45%) で class A, 13 例 (32%) で class B, Barbara ら¹⁴⁾ は 36 例中 25 例 (69%) で class A, 11 例 (31%) では効果がなかったと報告している。Huang ら¹⁵⁾ は、18 例中 10 例 (56%) で class A, 8 例 (44%) で class B, Shojaku ら¹⁶⁾ は、28 例中 16 例 (57%) で class A, 9 例 (32%) で class B と報告した。

以上から、AAO-HNS の判定基準による長期成績からみた Meniett® の効果は、class A 45-69%, class A と B を合わせると 69-100% の有効性となった。

AAO-HNS の判定基準に準じて Meniett® 治療前の 6 か月間の最悪平均聴力レベルと治療後 18-24 か月の最悪平均聴力レベルを比較した論文は 4 編報告されている。Rajan ら¹⁷⁾ は 17 耳中 3 耳 (18%) に 10 dB 以上の改善を認め、14 耳 (82%) では変化なかったと報告している。Dornhoffer ら¹⁸⁾ は、6 耳中 2 耳 (34%) で不変、4 耳 (66%) で悪化、また Huang ら¹⁵⁾ は、17 耳中 9 耳 (53%) に 10 dB 以上の聴力改善を認め、8 耳 (47%) で変化がなかったと報告している。Shojaku ら¹⁶⁾ は、29 耳中 3 耳 (11%) に 10 dB 以上の改善を認め、21 耳 (71%) で不変、5 耳 (18%) で悪化を認めたと報告した。

以上をまとめると、改善 15 耳 (22%), 不変 45 耳 (65%), 悪化 9 耳 (13%) であり、聴力の長期成績においては Meniett® の明らかな効果は認められなかった。

日本めまい平衡医学会の治療効果判定基準案 (1993)¹⁹⁾ で評価した研究では、將積ら²⁰⁾ は、めまいは 8 例中 1 例 (13%) が著明改善、6 例 (78%) が改善、1 例が不変で、聴力が改善した例はなく、7 例 (87%) が不変、1 例 (13%) で悪化したと報告した。青木ら²¹⁾ は、めまいは 7 例中 6 例 (86%) が改善、聴力は 2 例 (29%) が改善、3 例 (43%) が不変とした。五島ら²²⁾ は、めまいは 4 例中 2 例 (50%) が改善、2 例 (50%) が軽度改善と報告した。

以上をまとめると、めまい発作に関しては、著明改善 1 例 (5%), 改善 14 例 (74%), 軽度改善 3 例 (16%), 聴力に関しては不変が多かった。めまい発作には Meniett® の効果が認められたが、聴力改善の明らかな効果はなく、AAO-HNS の判定基準による報告と同様の結果であった。

5) 鼓膜マッサージ器について

Meniett® は本邦では医療機器として未承認のため、Watanabe ら²³⁾ は滲出性中耳炎治療装置である鼓膜マッサージ器を Meniett® の代替として使用した。Meniett® を使用した 16 耳と鼓膜マッサージ器を使用した 12 耳の検討で、12 か月後に両群ともめまい発作回数が有意に減少し、めまい症状の経時的変化も両群間に違いはなかったとしている。鼓膜マッサージ器は Meniett® と同等の治療効果が期待でき、さらに入手が容易で安価、鼓膜換気チューブ挿入が不要という利点がある。

文 献

- 1) Densert O, Ingelstedt S, Ivarsson A, et al: Immediate restoration of basal sensorineural hearing (Mb Meniere) using a pressure chamber. *Acta Otolaryngol* 80: 93-100, 1975
- 2) Ingelstedt S, Ivarsson A, Tjerstrom O: Immediate relief of symptoms during acute attacks of Meniere's disease, using a pressure chamber. *Acta Otolaryngol* 82: 368-378, 1976
- 3) Densert B, Densert O: Overpressure in treatment of Meniere's disease. *Laryngoscope* 92: 1285-1290, 1982
- 4) メニエール病診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業前庭機能異常に関する調査研究班 (2008~2010) 編, 金原出版, 東京, 2011
- 5) Gibson WP, Arenberg IK: Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 30: 961-967, 1997
- 6) Feijen RA, Segenhout JM, Wit HP, et al: Monitoring inner ear pressure changes in normal guinea pigs induced by the Meniett 20. *Acta Otolaryngol* 120: 804-809, 2000
- 7) Thomsen J, Sass K, Odkvist L, et al: Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 26: 68-73, 2005
- 8) Sakikawa Y, Kimura RS: Middle ear overpressure treatment of endolymphatic hydrops in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 59: 84-90, 1997
- 9) Odkvist LM, Arlinger S, Billermark E, et al: Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Ménière's disease—a clinical multicentre placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 99-101, 2000
- 10) Gates GA, Green JD Jr, Tucci DL, et al: The effects of transtympanic micropressure treatment in people with unilateral Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 718-725, 2004
- 11) Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 181-185, 1995
- 12) Densert B, Sass K: Control of symptoms in patients with Meniere's disease using middle ear pressure applications: two years follow-up. *Acta Otolaryngol* 121: 616-621, 2001
- 13) Gates GA, Verrall A, Green JD Jr, et al: Meniett clinical trial: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1311-1316, 2006
- 14) Barbara M, Monini S, Chiappini I, et al: Meniett therapy may avoid vestibular neurectomy in disabling Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 127: 1136-1141, 2007
- 15) Huang W, Liu F, Gao B, et al: Clinical long-term effects of Meniett pulse generator for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 129: 819-825, 2009
- 16) Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, et al: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol* 130: 1135-1140, 2010
- 17) Rajan GP, Din S, Atlas MD: Long-term effects of the Meniett device in Ménière's disease: the Western Australian experience. *J Laryngol Otol* 119: 391-395, 2005
- 18) Dornhoffer JL, King D: The effect of the Meniett device in patients with Ménière's disease: long-term results. *Otol Neurotol* 29: 868-874, 2008
- 19) 水越鉄理, 渡辺行雄, 将積日出夫, 他: めまいに対する治療効果判定の基準案 (メニエール病を中心に) —1993年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申—. *Equilibrium Res Suppl* 10: 117-122, 1994
- 20) 将積日出夫: メニエール病研究に関する最近の話題 治療を中心に 中耳加圧療法. *Equilibrium Res* 62: 121-124, 2003
- 21) 青木光広, 西堀丈純, 浅井雅幸, 他: メニエール病に対する Meniett による中耳加圧療法の

臨床的検討. *Equilibrium Res* 69: 418-423, 2010

- 22) 五島史行: メニエール病 Update 中耳加圧治療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 84: 1007-1010, 2012
- 23) Watanabe Y, Shojaku H, Junicho M, et al: Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: a preliminary report. *Acta Otolaryngol* 131: 1178-1186, 2011

3. 内リンパ嚢開放術

内リンパ嚢開放術 (endolymphatic sac decompression: ELSA) は、保存的治療や中耳加圧治療に抵抗する難治性メニエール病の外科的治療法の中では第一選択の位置を占める。ELSA は内リンパ嚢を軽減させる直接的な治療であるとともに、ゲンタマイシン鼓室内注入、前庭神経切断術、迷路破壊術などの外科的治療に比べて機能が温存できることがその理由である。

ELSA 術後1～2年目のめまい制御率は92～94%の高率と報告されている¹⁾²⁾。しかし4年以上の長期成績では64.5～79%に低下する^{3)～5)}。肉芽や癒痕による内リンパ管の再狭窄から再閉鎖に至る報告もある⁶⁾⁷⁾。そこで再狭窄を来さない工夫がされてきた。内リンパ嚢外壁のL字切開、翻転⁸⁾に加え、ゼルフィルムを開放部から内リンパ腔内に挿入して狭窄を予防したり⁹⁾、側頭筋膜で翻転した内リンパ嚢外壁を挙上固定する¹⁰⁾などの試みがある。癒痕防止のため開放部にマイトマイシンを塗布する報告もある¹¹⁾。また、内リンパ腔へ高濃度ステロイドを局所投与することで、めまい制御のみでなく聴力の改善や悪化防止も期待できるという⁴⁾。

ELSA に懐疑的な意見もある。ELSA と sham surgery である乳突削開術¹²⁾、さらに鼓膜換気チューブ挿入とを比較したランダム化比較試験 (RCT)¹³⁾ では、ELSA のめまいに対する効果は否定的であった。しかし、Pullens らは systematic review で、両論文とも研究手法や統計処理などに問題点があり、さらなる検討が必要とした¹⁴⁾。また、Thomsen らの論文¹²⁾ は再解析されており、ELSA は乳突削開以上にめまい制御の効果がある

とされている¹⁵⁾。同論文のデータ解釈の問題点をまとめた報告もされており、めまい、耳鳴などに対する効果も示された¹⁶⁾。ELSA は内耳機能温存手術ではあるが感音難聴のリスクはあり、短期成績では21%、長期成績では29%に合併するという報告がある¹⁷⁾。

メニエール病の病態は初期には可逆性である。よって保存的治療が第一選択であるが、それに抵抗する難治例が存在することは疑いのないところである。難治例に対してむやみに保存的治療を継続することは避けるべきであるが、機能回復の可能性はあるため機能廃絶を目的とした外科手術は避けたい。またメニエール病の側頭骨病理の検討で約30%で両側性に内リンパ嚢腫があるといわれ¹⁸⁾、長い経過をたどると両側性に移行する可能性がある¹⁹⁾ ことから、外科的治療にはまず機能温存を考慮した手術を選択すべきである。

両側化についてはメニエール病の初期に手術を行えば対側発症を予防できるとする報告もある²⁰⁾。北原らも本研究班の成果として、ELSA は対側に内リンパ嚢腫のあるメニエール病の両側化を抑制する傾向があると述べており注目される²¹⁾。

ELSA による QOL の改善率は80～87%と高い⁵⁾²²⁾。しかし、機能温存手術であるがゆえに再発のリスクも伴う。内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後の再手術所見では、乳突洞粘膜の増生による内リンパ腔の閉塞がみられたとの報告もある²³⁾。手術法の改善などによる内リンパ腔の確実な開存が治療成績の向上に重要であろう。

文 献

- 1) Kitahara M, Kitajima K, Yazawa Y, et al: Endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: eighteen years' experience with the Kitahara sac operation. *Am J Otol* 8: 283-286, 1987
- 2) Huang TS, Lin CC: Endolymphatic sac ballooning surgery for Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 389-394, 1994
- 3) Ostrowski VB, Kartush JM: Endolymphatic sac-vein decompression for intractable Meniere's disease: long term treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 550-559, 2003

- 4) Kitahara T, Kubo T, Okumura S, et al: Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease: a long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope* 118: 854-861, 2008
- 5) Hu A, Parnes LS: 10-year review of endolymphatic sac surgery for intractable Meniere disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 39: 415-421, 2010
- 6) Paparella MM, Sajjadi H: Endolymphatic sac revision for recurrent Meniere's disease. *Am J Otol* 9: 441-447, 1988
- 7) Huang TS, Lin CC: Revision Endolymphatic Sac Surgery for Recurrent Meniere Disease. *Acta Otolaryngol* 485 (Suppl): 131-144, 1991
- 8) 北原正章: メニエール病手術の適応. 内リンパ嚢手術. 耳喉頭頸 1974; 67: 1171-1184
- 9) Kitahara M, Goto E: Sac Expanding surgery for Meniere's disease. In *Proceedings of the 4th International Symposium on Meniere's Disease*. pp 819-822 Kugler Publications, Hague, the Netherlands, 2000
- 10) 関 聡, 山本 裕, 高橋 姿: 内リンパ嚢開放術の問題点. 頭頸部外科 15: 5-9, 2005
- 11) 矢沢代四郎: 内リンパ嚢手術治療の長期成績. *Equilibrium Res* 63: 142-148, 2004
- 12) Thomsen J, Breatlau P, Tos M, et al.: Placebo effect in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 107: 271-277, 1981
- 13) Breatlau P, Thomsen J, Tos M et al: Placebo effect in surgery for Meniere's disease: nine-year follow-up. *Am J Otol* 10: 259-261, 1989
- 14) Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, et al: Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 20; CD 005395, 2010
- 15) Welling DB, Nagaraja HN: Endolymphatic mastoid shunt: a reevaluation of efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 340-345, 2000
- 16) 矢沢代四郎: 内リンパ嚢手術の再評価 Thomsen 論文の問題点. *Equilibrium Res* 61: 435-445, 2002
- 17) Convert C, Franco-Vidal V, Bebear JP, et al: Outcome-based assessment of endolymphatic sac decompression for Ménière's disease using the Ménière's disease outcome questionnaire: a review of 90 patients. *Otol Neurotol* 27: 687-696, 2006
- 18) Yazawa Y, Kitahara M: Bilateral endolymphatic hydrops in Meniere's disease: review of temporal bone autopsies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 524-528, 1990
- 19) House JW, Doherty JK, Fisher LM, et al: Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 27: 355-361, 2006.
- 20) Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J et al: Bilateral Meniere's disease in surgical versus non-surgical patients. *Am J Otol* 12: 336-340, 1999
- 21) 北原 紘, 宇野敦彦, 今井貴夫, 他: 一側メニエール病の両耳移行に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成24年度 総括・分担研究報告書: 164-165, 2013
- 22) Kato BM, LaRouere MJ, Bojrab DI, et al: Evaluating quality of life after endolymphatic sac surgery: The Ménière's disease outcomes questionnaire. *Otol Neurotol* 25: 339-344, 2004
- 23) 北原 紘, 久保 武, 三代康雄: 内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の再手術所見. 頭頸部外科 16: 171-175, 2007

4. 選択的前庭機能破壊術

難治性のめまいに対して、前庭機能を低下させる目的の前庭機能破壊は古くから行われてきた。手術的に内耳を摘出する方法や前庭神経切断などがある。薬物の全身投与で前庭機能を破壊する方法はFowlerにより試みられた¹⁾。Schuknechtはより局所的な作用を目的として鼓室内投与を始めた²⁾。ストレプトマイシンが使用されることもあった³⁾が、近年ではより前庭系への作用が大きいゲンタマイシン (GM) が使われている。ここではGM鼓室内注入法について述べる。

これまでGM鼓室内注入のメニエール病への応用には多くの報告がある。しかしながら、ラン

ダム化比較試験 (RCT) は少なく、系統的な systemic review も少数である。これには難治例自体が少ないこと、薬剤投与量・濃度が一定しないこと、内耳への吸収量に個体差が大きいこと、投与方法が多様なことなどの要因があげられる。

1) 適応

保存的治療、鼓膜換気チューブ挿入、中耳加圧治療、さらに内リンパ嚢開放術に反応しない難治性の一側性メニエール病である。原則として聴力低下例とする。少なくとも6か月間、他の治療で経過をみる必要があるとされる。年齢も適応決定の要素であるが、詳しく検討した報告はない。80歳代に施行した報告⁴⁾もあるが、75歳以上は少ない。高齢者ではふらつきが長引きやすいため注意が必要とされる⁵⁾。70歳以前を一応の適応とするのが安全と思われる。遅発性内リンパ水腫の適応条件も基本的に同じである。

2) 方法

1回注入、少量注入、titration、持続注入法などがある。GMの1回注入濃度は10-40 mg/ml、titration法では20-40 mg/mlが多い。一回注入量は0.4~1.0 mlである。GMの内耳への吸収は、内耳窓の透過性、蝸牛小管のサイズ、感覚細胞の薬剤感受性、遺伝子異常など種々の要素で左右されるので、一回注入量や回数を一律に規定できないのが実情である。東京医科大学では一層の安全を確保するため1回10 mg/mlの低濃度としている。

3) 効果

RCTは2編^{6,7)}知られており、Pullensらによるreviewもある⁸⁾。それによると両者ともプラセボに比して有意にめまいを抑制し、聴力の変化はわずかであった。Postemaら⁶⁾は毎週1回計4回、GMとプラセボを28例に投与し、前者でめまいは有意に抑制され、聴力低下は前者で平均8 dB、後者は0 dBとした。また、Stokroosら⁷⁾はtitration法でGMとプラセボを22例に投与し、やはりGMでめまいが有意に抑制され、有意の聴力低下はなかったとした。なお、平均注入回数は1.5回であった。

Cohen-Keremら⁹⁾は1985年から2003年までのsystemic reviewを行った。15の文献から16の患者群の研究結果について解析し、AAO-HNSのガイドラインにそった診断と治療効果を判定した。

このうち前向き研究と後ろ向き研究がそれぞれ8研究ずつであった。全体のめまい発作の抑制効果はclass Aで74.7%、class AとBとをあわせて92.7%であった。また、1回注入法とtitration法で効果を比較したところ、注入法にかかわらず約90%以上が効果ありと判定された。聴力の変化は1回注入法で平均5.4 dB、titration法で0.02 dBで、他の報告と同様、後者の方が聴力への影響が少ないとした。ただ、これらの研究はRCTでないえ、メニエール病のめまいや聴力が変化することから、解釈は慎重であるべきとした。また、GMの内耳組織中の半減期が30日という実験データがあることから¹⁰⁾、短期間に反復投与するよりも少量を十分な間隔で投与するかtitrationで投与する方が耳毒性を回避しやすいと考察している。

Chiaら¹¹⁾もmeta-analysisによって5つの注入経路と効果を27の研究群で比較した。Class Aのめまいのコントロールは全体で73.6%、AとBで90.2%であった。有意の聴力悪化は全体で25.1%あり、複数回の連日注入で悪化する傾向があった。また、1週1回の注入や少量注入法では聴力への影響が最小であったが、めまい抑制効果も小さかったという。titration法ではめまい抑制効果は他よりも有意に高かったが、聴力への影響は他と変わりなかった。GMに対する前庭器の感受性や薬剤浸透性の個人差を考慮すると、titration法が安全かつ有効な投与方法と考えられる。工田らも27編の論文のレビューから、めまいの改善率は平均86.5%であるが、難聴の発生率の低さからtitration法を推奨している¹²⁾。ただ、Chiaら¹¹⁾も述べるように、患者の症状、眼振所見、前庭機能などを詳細かつ経時的に追う必要があるため、医療者側への負担は比較的大きい。

勝部らは2004年から2011年の難治性メニエール病と遅発性内リンパ水腫の9例に対し、GM鼓室内注入を施行した¹³⁾。GM 10 mg/ml (1回)を8例にtitration法、1例に1回注入法で施行した。titration法の注入回数は3回から10回で、3回が多く4例あった。日本めまい平衡医学会のめまい係数を指標にした効果は、著明改善10例、改善1例で、100%の有効性であった。聴力は1例で悪化、1例で改善、他は不変であった。

どの時点で注入を中止するかは重要な問題であ

る。GMの内耳への吸収は、前述の種々の要素で左右されるので、GMの濃度と投与回数は一律に規定できない。投与中は慎重に自覚症状、聴力、前庭機能をモニターし、総合的に判定して中止の時期を決定する。温度眼振反応とめまい抑制効果には直接の関係はない¹⁴⁾。温度刺激検査が半規管感覚細胞機能のすべてを反映しないことも要因であろう。感覚細胞障害のほか暗細胞の機能低下もGMの作用メカニズムとして知られている⁹⁾。前庭機能が廃絶しなくても反応閾値が上昇するか、暗細胞の機能が低下すればめまいはコントロールできると考えられる。勝部らの報告でも温度刺激検査でCPであったものは有効であったが、CPがなくてもC-VEMPが低下した症例は有効であった¹³⁾。温度刺激検査でのCPを必ずしも投与中止の条件にする必要はないと考えられる。前庭機能が低下する速度が遅ければ中枢代償も作用しやすく⁴⁾⁵⁾、Pullensらも十分な間隔をあけた少量投与法を推奨しているように⁸⁾、少なくとも急激に前庭機能を低下させることは避けるべきと考える。なお、Stokroosら⁷⁾は具体的な中止の目安として、めまい症状の改善、GM総投与量が360 mg以上、6か月以上の治療期間、連続した2周波数域での15 dB以上の聴力低下、反対側での発症の疑い、中耳病変の発生をあげている。工田らはさらに安全を考慮して総投与量を50 mg未満とした¹²⁾。

以上から、難治性メニエール病に対しては、慎重に病態を評価し、十分なインフォームド・コンセント(IC)を取得した上で、titrationによる投与が適当と判断したい。

なお、以下にICのポイントをあげる。Assimakopoulosらも同様の内容を報告している⁵⁾。

- ・めまい発作の改善が目的であること
- ・投与後の浮遊感持続の可能性
- ・聴力低下の可能性
- ・耳鳴が変化する可能性
- ・鼓膜穿孔残存の可能性
- ・平衡リハビリテーションが必要となる可能性(とくに高齢者)
- ・薬物のdelayed toxicity

文 献

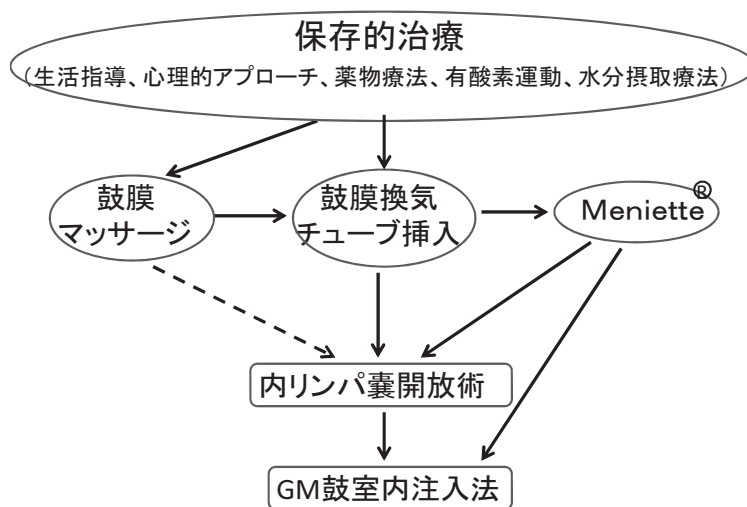
- 1) Fowler EP: Streptomycin treatment of vertigo. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 57: 239-301, 1948
- 2) Schuknecht HF: Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 132: 1-42, 1957
- 3) Beck C, Schmidt CL: 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol* 221: 149-152, 1978
- 4) Bauer PW, Macdonald CB, Cox LC: Intratympanic Gentamicin therapy for vertigo in non-serviceable ears. *Am J Otolaryngol* 22: 111-115, 2001
- 5) Assimakopoulos D, Patrikakos G: Treatment of Meniere's disease by intratympanic gentamicin application. *J Laryngol Otol* 117: 10-16, 2003
- 6) Postema RJ, Kingma CM, Wit HP et al: Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 128: 876-880, 2008
- 7) Stokroos R, Kingma H: Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 124: 172-175, 2004
- 8) Pullens B, van Benthem PP: Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* : Mar 16, 2011
- 9) Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, et al: Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 114: 2085-2091, 2004
- 10) Tran Ba Huy P, Bernard P, Schacht J: Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 77: 1492-1500, 1986
- 11) Chia SH, Gamst AC., Anderson JP, et al: Intratympanic Gentamicin therapy for Ménière's

disease: A Meta-analysis. Otol Neurotol 25: 544-552, 2004

- 12) 工田昌矢, 平川勝洋, 夜陣紘治: ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療. 耳鼻臨床 補117: 7-11, 2007
- 13) 勝部泰彰, 小川恭生, 岡吉洋平, 他: 当科における難治性メニエール病の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事

業 前庭機能異常に関する調査研究 平成24年度 総括・分担研究報告書: 166-167, 2013

- 14) Bodmer D, Morong S, Stewart C et al: Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Meniere's disease. Otol Neurotol 28: 1140-1144, 2007



まとめ (治療のアウトライン)