

総 説**内耳疾患にたいする治療法の開発
—動物モデルと臨床応用—**

山下裕司

山口大学医学部特殊専門領域腫瘍病態学講座 宇部市南小串1-1-1 (〒755-8505)
(耳鼻咽喉科学講座)**Key words :** 内耳疾患, メニエール病, 正円窓, 浸透圧ポンプ**はじめに**

近年の神経系における可塑性の研究の進歩には目を見張るものがある。内耳における可塑性の研究も、これらの研究の展開と相まって新しい段階を迎えている。我々も、内耳の可塑性の研究を行ってきたが、これらの知見を実際の臨床に応用するには幾つかの問題点があった。第一の問題点としては、内耳への薬物の移行をどのようにして行うかである。また、第二の問題点は、薬剤の効果や安全性を確認するための方法である。

本稿においては、第一の問題点の解決として、鼓室内への薬物投与方法の紹介とともに、山口大学医学部耳鼻咽喉科において臨床研究として行っている正円窓窩カテーテル留置による薬物の内耳への持続的投与方法について紹介する。

また、第二の問題点の解決として、モルモットの内耳にカテーテルを留置し、浸透圧ポンプを使用して薬物を持続的に内耳へ投与する動物モデルを作成した。この動物モデルの作成について紹介するとともに、このモデルにおける内耳機能の検査法について解説する。

内耳への薬物投与方法

現在、山口大学医学部耳鼻咽喉科において行っている内耳への薬剤注入法について表1および表2示す。鼓室内は、内耳と薄い正円窓膜により隔てられており、正円窓を透過して外リンパに薬剤が移行する。ステロイドは、突発性難聴やメニエール病において用いられているが、その薬理作用は不明な点が残されている。従来の方法では、経口または点滴により、ステロイドを全身投与していた。この方法では、内耳へ高濃度のステロイドの移行を期待するには、多量のステロイドの投与が必要であった。表1に示す方法では、局所に投与するため、ステロイドの全身投与が困難な糖尿病患者などにも応用が可能である。また、高濃度のステロイドの内耳への移行が期待できるため、一層の効果が期待できる。しかしながら、耳管より鼓室内のステロイドが排出するため、内耳へ移行するステロイドの量が一定でない。また、内耳へ移行するステロイドの量が多すぎると、短期的に内耳障害を引き起こし、めまいを生じることもある。当科ではステロイドの効果を出来るだけ一定にするため、入院させて表1のプロトコールに従っている。主に、コントロール不良な初期段階のメニエール病にたいして行っているが、病状の進行、特に、難聴の進行の停止に効果を得ている。

表2の方法は、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に対して行っている。メニ

平成12年9月6日受理

入院1日目

平衡機能検査, 聴力検査, 手技説明
使用薬剤処方 (デキサメサゾン)

入院2日目

ステロイド中耳腔注入

1. 患側耳の鼓膜麻酔 (仰臥位, 患側耳がやや上の体位)
2. 鼓膜切開後, 中耳腔内へ溶液を1~0.5ml注入する。
3. 注入後, 嚔下を我慢させ30分経過観察する。
以後, 3日おきにステロイドの鼓室内注入を繰り返す。
入院6日目, 入院9日目, 入院12日目に行う。
以後, 外来で経過観察を行う。

表1 水溶性ステロイド鼓室内注入プロトコール

入院1日目

平衡機能検査, 聴力検査, 手技説明
使用薬剤処方 (ストレプトマイシン,
制吐剤)

入院2日目

制吐剤内服開始

ストレプトマイシン中耳腔注入

1. 患側耳の鼓膜麻酔 (仰臥位, 患側耳がやや上の体位)
 2. ストマイ1gを生食1.0mlに溶解する。
 3. 鼓膜切開後, 中耳腔内へ溶液を1~0.5ml (入るだけ) 注入する。この際, 切開を大きめにするか, 空気抜きのための切開を行っておく。
 4. 注入後, 嚔下を我慢させ30分経過観察する。
- 入院3~5日目**
この間に多くの症例に, めまい, 嘔気
が出現する。起立可能であればできるだけ起立させ, 平衡訓練を行う。
- 入院5日目 (可能であれば)**
平衡機能検査, 聴力検査, 結果説明
(必要あれば1週あけて, 再注入)
- 入院8日目**
退院
以後, 外来で経過観察。

表2 硫酸ストレプトマイシン鼓室内注入スケジュール

エール病では, 緩解憎悪を繰り返しながら難聴が進行する。症例の中には, 高度難聴を呈し, さらに, 回転性めまいを繰り返す。このような症例に対し, 手術的に迷路を破壊したり, 前庭神経を切断してめまいを止める治療が欧米で行われている。表2の方法は, 薬物による内耳破壊術であり, 前庭障害の強い硫酸ストレプトマイシンを用いている。この方法により, 硫酸ストレプトマイシン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

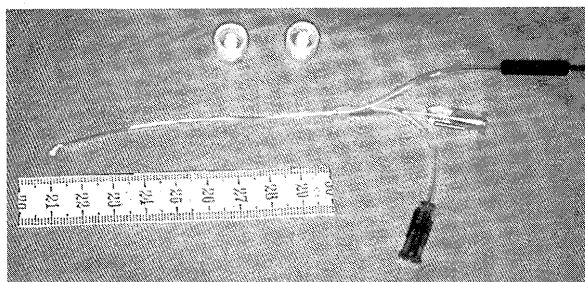


図1 正円窓窩留置用カテーテルを示す。先端にあるチップは, 正円窓窩に留置することが可能になるよう設計されている。



図2 カテーテルを留置したところを示す。図のように外部固定し, 薬剤をマイクロポンプにて持続的に投与する。

た後には, 回転性めまい発作を押さえることが出来る。当科においても, 難聴の進行した症例にたいしてこの方法を用いているが, めまい発作のコントロールは良好である。しかしながら, この方法は難聴の進行例しか用いることが出来ず, 施行後にしばらくふらつきが残るため, この治療法を患者によく理解させる必要がある。治療後に, ふらつきの解消のため, 平衡訓練を行っている。

正円窓窩カテーテル留置による持続的薬物注入療法

本年度より, 山口大学医学部の臨床研究として本方法を施行している。本方法は, 簡単な手術を必要とするが, 内耳への薬物を持続的にかつ定量的に投与できる。したがって, 内耳へ移行する薬剤をコントロールすることが可能である。この点が, 鼓室内への薬剤の投与に比べ優れている。具体的な例をあげると, 表2に示した方法では, 一次的に硫酸スト

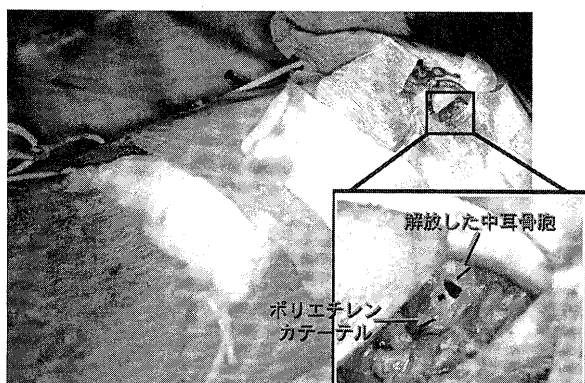


図3 モルモットの中耳骨胞を開放し、カテーテルを鼓室階に挿入した所を示す。

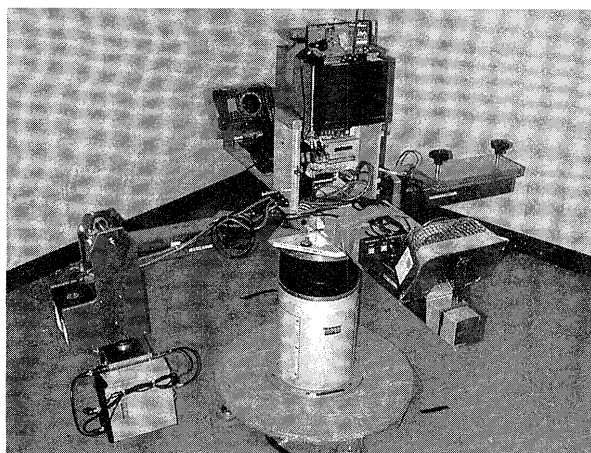


図4 当科で用いている動物実験用の回転装置。

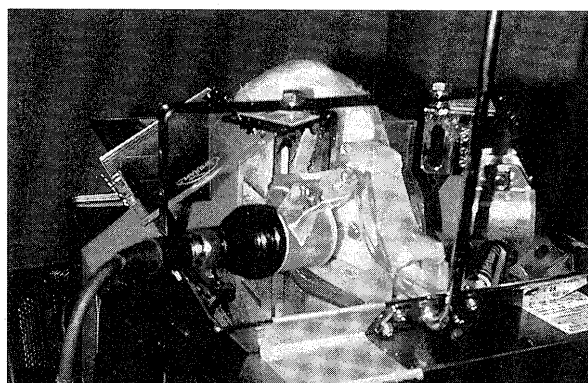


図5 モルモット頭部固定器。赤外線CCDカメラにて、モルモットの眼球運動を観察できる。

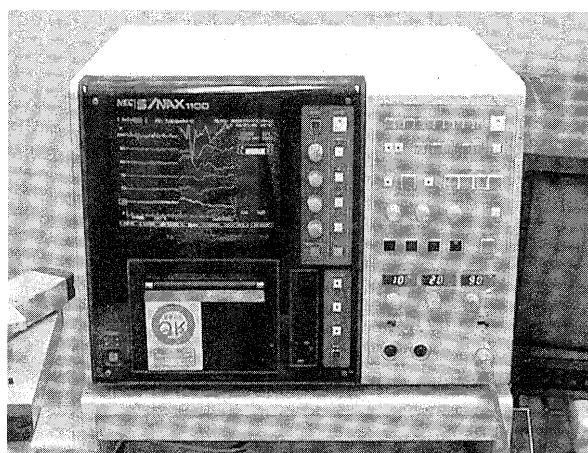


図6 聴性脳幹反応の測定装置。

レプトマイシンを鼓室内へ投与するため、強いめまいが生じる。また、残存した聴力がさらに悪化する危険がある。一方、この新しい方法を用いると、微量な薬物が持続的に投与されるため、めまい症状もほとんど出現せず、聴力低下を生じさせない薬物投与量の設定が可能である。メニエール病に対し本法を用いる際の投与量として、0.1g/mlのゲンタマイシンを0.7 μ l/hrの投与速度で投与している(図1, 2)。

内耳への薬物投与動物モデルの作成

以上述べてきた方法により、臨床的に内耳へ直接的に薬物を投与できる方法を確立できたが、効果的な薬剤の同定、その投与量などについて解決しなければならない問題点が多い。これを解決するため、数年前から動物モデルを作成し、内耳機能の評価法について検討してきた。

実験動物としては、蝸牛鼓室階にカテーテル留置可能な大きさの動物として、モルモットを用いている。浸透圧ポンプを皮下に留置し、カテーテルの先端を蝸牛鼓室階に挿入している(図3)。これらの操作によっても、内耳機能にはほとんど影響を受けない。機能評価法として、回転検査を用いて前庭機能を評価している(図4)。モルモットを固定の上、回転刺激を加えた後に発現する回転後眼振を観察している(図5)。また、聴覚機能として、聴性脳幹反応検査または耳音響放射を用いて測定している(図6)。

以上のモデルを作成し、種々の内耳障害(薬剤、音響など)にたいする各種薬剤の効果についての検討が可能となった。

今後の展望

内耳の機能回復を促進させる可能性のある薬剤と

しては、現在使用されている、ステロイド、ATP製剤などがある。さらに、神経栄養因子、活性酸素消去剤などの多くの薬剤の効果が期待されているが、作用部位や安全性などに問題がある。

今後の方針として、1) 現在使用されている薬物を内耳へ直接的に投与する際の至適濃度、投与量を設定するために、動物モデルを用いる。2) 正円窓窩カテーテルによる内耳への持続的投与を行い、臨床例においてその効果を判定する。3) 認可を受けていない薬物に関して、動物モデルを用い、その効果および安全性に対し検討し、臨床応用を目指す。

内耳疾患に対して、遺伝子治療の可能性が論じられているが、難聴やめまいなどの生命に関係しない疾患に対して遺伝子治療が現実のものとなるには、時間がかかると思われる。一方、工学の発達に伴い、人工内耳などの医療器械の発達は、多くの福音を難聴者にもたらすであろう。しかしながら、本来持っている内耳機能を回復させることが、最も患者にとっては望ましいことである。さらに、治療対象としては、これらの患者が最も多い。我々の教室では、数年前より基礎実験を行い、臨床応用に備えてきた。今後、臨床応用に向けて、更なる展開を目指していきたいと考えている。

Clinical Study and Animal Model of the Drug Delivery System to the Inner Ear

Hiroshi YAMASHITA

*Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

Recently, some kinds of the drug delivery system to the inner ear were devised, and actually these systems were used clinically in USA. We also try to use this new system. However, only a few drugs (gentamicin, steroid, etc.) were used for the inner ear diseases. Study about the plasticity of the inner ear has been advanced, and many kinds of drugs may be useful for the recovery of the inner ear function. Because these drugs will be used in practice, we made the animal model of the drug delivery system and have examined the effect of these drugs for the functional recovery of the inner ear, about both vestibular and cochlear functions.

Guinea pigs have been used for this animal model. Fine catheter was inserted into the tiny hole which was made adjacent to the round window. The catheter connected to an osmotic pump filled with saline (control) or drugs. Hearing threshold was evaluated with ABR before and after pump implantation. ABR hearing thresholds in these animals didn't change. To investigate the effect of some drugs on vestibular function, we observed post-rotatory nystagmus changes as a maker of vestibular function after administration of some drugs to the guinea pig inner ear.

We demonstrated that a few drugs are effective for the recovery of the inner ear function. In future, these new drugs may be useful for the patients that complain of inner ear symptoms.