



図8 メニエール病の薬物治療・手術的治療の再発率

各治療のめまい制御率の平均値を100%から引き算したもの。

Sac：内リンパ嚢手術（短期と長期成績）、

GM：鼓室内GM治療、

M：Meniett中耳加圧治療、VN：前庭神経切断術、L：迷路破壊術。

あったが、最終的にこの症例は前庭神経切断術の適応となった。

## 2) ゲンタマイシン・ストレプトマイシン (GM・SM) 治療

最近の10-20年間、難治性メニエール病の手術的治療として最も注目されてきた鼓室内GM治療は、いわゆる外来診療（office procedure）の一つとして施行可能であり、低侵襲かつ低コスト（医療費）が特徴である。1948年にFowlerが全身的なSM投与を行い、1957年にはSchuknechtが8例のメニエール病症例に対して中耳腔へのSM灌流を行い、めまいは全例で制御できたが、5例は高度難聴を発症した<sup>8)10)</sup>。外側半規管SM灌流術は1988年にSheaによって開発された手術法で、低濃度の硫酸SMを内耳前庭部の外リンパ腔に灌流し、聴力を保存し前庭部のみの機能を低下させようとするものである。1981年にLangeがより前庭系細胞に親和性の高いGMを用いたGM鼓室内注入術を報告した<sup>8)10)</sup>。

GM鼓室内注入術では、鼓膜切開を行ってチュービングを施行して数回にわけて鼓膜経由で25G針ツベルクリンシリンジを用いて注入する、微小カテーテルを正円窓に留置して持続灌流する、Microwickを正円窓窩に接着させて持続投与するなどの方法が行われている。使用するGM濃度（-40mg/ml）、投与回数・期間、治療中止の決

定などの点で術者により異なっており、さらなるデータ蓄積を要する。外側半規管SM灌流術では、耳後部皮膚切開の後、単純性乳突削開術を行い、外側半規管膨大部を明視下に置く。ドリルを用い膨大部よりできるだけ遠位部にて骨性半規管に小孔を開け、膜迷路半規管を露出させる。半規管外リンパ腔部に、極細の注射針（30G）を用い、リンゲル液にて薄めた硫酸SM（25μg/ml）を注入する。注入後10分間放置、その後SMを洗浄するため、リンゲル液にて同様の操作を行う。

70-100%の高いめまい制御率が報告され、内リンパ嚢手術と同等かそれ以上の良好な治療効果が確認されてきた<sup>8)10)16)</sup>。化学的な迷路破壊術でありながら、前庭機能の保存を目指し、内リンパ液の産生機構にのみ影響を与え得る手法として期待されている。一方で、聴力への影響（悪化）に関しては、今後も長期的な検討が不可欠で、鼓室内投与の方法と回数、GMの使用濃度とpH調整、治療終了時点（end-point）の設定等にさまざまな改良がなされた現在でも、20-30%の症例で難聴の進行が指摘されている。

GM治療の特性を理解して、前庭神経切断術に代わり、内リンパ嚢手術後の再発例に対する追加の手術的治療としての報告もなされるようになった。症例数は未だそれほど多くはないが、75-100%と良好なめまい制御率が確認されている<sup>17)18)</sup>。

## 3) 中耳加圧治療

鼓膜への換気チューブ留置後に、Meniett<sup>®</sup>を用いて+120daPaの陽圧パルスの中耳に与える治療が、1999年米国FDAの承認を受けた<sup>8)10)</sup>。同様の処置を行うものの加圧を行わない対照群（placebo）を用いて、double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trialがいくつか施行され、75-90%と良好なめまい制御率が確認されている<sup>19)20)</sup>。一方で、鼓膜チューブ留置のみでも同等の治療効果が得られたとして、同治療にプラセボ効果以上の治療効果はないとする報告もある。動物実験では、中耳から内耳へ伝達された陽圧パルスが内リンパ水腫を軽減すること、内耳液の恒常性にさまざまな変化をもたらすことが確認されてきている。

現時点では、中耳への加圧の強さ、パルス頻度、治療期間等の設定に関して十分な検討がなさ

れておらず、本治療法の有効性の評価にはもう少し時間を要するものと考えられる。本治療の安全性と低侵襲性を考えると、将来的により広く普及する可能性を有する治療の一つである。

#### 4) 前庭神経切断術・迷路破壊術

末梢前庭から中枢への神経入力を遮断することを目的として、前庭神経切断術および迷路破壊術は施行される。メニエール病の手術的治療の中で、最も治療効果が高く、最も侵襲の大きな治療法である。Krauseが耳鳴に対して第8神経切断術を最初(1898年)に行った。耳性めまいに対しては、Frazierが1908年に行ったのが最初で、続いてDandyが1924年より始め、生涯で587例に手術を行っている。1936年にMackenzieが前庭神経のみの切断を行う部分切断術を報告。1960年代にHouse, Fischらが選択的前庭神経切断術を報告して、再びこの手術がメニエール病に対する最終的な手術法として発展してきた<sup>9)10)</sup>。前庭神経に到達するアプローチ法により、経中頭蓋窩法、後迷路法、後S状静脈洞法に分類される。

後S状静脈洞法では、後頭下開頭の後、S状静脈洞の後縁にそって硬膜を切開、直下に小脳片葉が露出するので、これを軽く内方へ圧排すると小脳橋角部が明視下に入る。前方に第5脳神経、続いて第6、7脳神経、後方に第10-11脳神経を見る。ここで、第8脳神経を吻側の前庭神経と尾側の蝸牛神経とに分けるが、2つの神経に間隙がはっきりとみられる例は少なく、形態学的特長(前庭神経は蝸牛神経に比べやや青く見える)や手術中に行う機能検査から2つの神経の区別をする。蝸牛神経と前庭神経の区別ができれば、微小手術用の尖刀にて前庭神経のみの切断を行う(図5)。

経中頭蓋窩法では、側頭部に4×5センチ開頭の後、側頭葉を剥離・挙上して錐体骨上面を露出させ、顔面神経を膝神経節・迷路部より内耳道方向へ追いかけるか、弓状隆起(前半規管)との位置関係から同定する。内耳道硬膜を切開すると、前方に顔面神経、Bill's barをはさんで、後方に前庭神経が存在する。まず、内耳道底側で上前庭神経を切断した後、直下に存在する下前庭神経も続いて切断する。内耳孔側に十分距離を取り、中枢側でも前庭神経の切断を行う(図6)。

迷路破壊術(labyrinthectomy)は、最も古く

からなされていた手術法で、1895年Jansenの記述まで遡ることができる(図7)。経乳突法で迷路破壊術を行った後、内耳道を開放し経迷路法による前庭神経切断するが、耳鳴、聴覚過敏などの蝸牛症状が強い時には蝸牛神経も同時に切断することで内耳機能の全てが廃絶する。

これまでに紹介してきたさまざまな治療に抵抗性を示す難治性メニエール病の症例に適応となる究極の治療と言える。前庭神経切断術では90%以上のめまい制御率が報告され、再発は極めて稀とされる。しかしながら、蝸牛神経と前庭神経の分離や前庭神経の切断が不十分な場合、再発する可能性がある。一方、迷路破壊術の成功率は97-100%と極めて高い。聴力が良好なメニエール病若年症例では前庭神経切断術が、すでに聴覚の廃絶した高齢者ではより低侵襲の迷路破壊術が選択される傾向にある。

これらの治療では、それぞれ2-3%の危険率で、髄液漏、顔面神経麻痺、聴力低下、頭痛等の発症が報告されている。また、特に高齢者では、術後のリハビリテーションによっても前庭代償が十分に開発されなければ、社会生活上で障害となる平衡失調が治療後も持続することになる。

#### 外科治療による聴力改善

難治性メニエール病症例の一部は外科治療を選択することになるが、発症初期に外科治療が選択されることは稀であるため、必然的に病期がある程度進行した段階での手術適応となる。従って、その時点で感音難聴も中等度以上に増悪、固定化している症例が多く、めまい制御に対する効果は認められても、聴力改善について大きな効果は期待できない。

外科治療の第一選択とされる内リンパ嚢手術では、治療後の短期成績で、聴力改善は30-50%に留まり、聴力改善と不変を合わせても70-80%、残りの20-30%が悪化の評価である<sup>21)</sup>。内リンパ嚢手術の長期成績では、自然経過(手術なしの群)と比較して、聴力改善の割合は手術後12年目まで、聴力改善と不変を合わせた割合は手術後13年目まで手術群で優位に良好であるものの、その成績は短期成績よりも低下する(北原紘、論文投稿中)。ステロイド剤/ゲンタマイシン鼓室内注入術では、使用される薬剤の種類、投与法、投与量、そして投与期間と治療終了点など、そのプロ

トコールには施設によりかなりの違いがあるが、概ね、聴力改善は10-40%、聴力改善と不変を合わせて70%前後、30%前後が悪化の評価であり、前庭神経切断術でも聴力改善と不変を合わせて50-80%の聴力評価となっている<sup>21)~23)</sup>。

これらの外科治療を、メニエール病の発症初期、感音難聴がより軽微で変動性である時期に行った場合、どのような聴力成績が得られるかは現時点では不明である。将来的には、遺伝子解析等により内科治療に抵抗性を示すいわゆる難治性メニエール病の診断マーカーが同定されれば、それらの難治症例に対して早期の介入を行うことで、感音難聴に関してより優れた聴力評価が得られる可能性は高いと推察される。

#### まとめ

メニエール病に対するさまざまな治療の平均的な再発率を図8にまとめてみた。めまいを反復する難治性メニエール病、メニエール病の再発例について見てみると、薬物治療の再発率は約30%で、これらの症例の一部は手術的治療を選択することになる。手術的治療の中で、内リンパ嚢手術の再発率は短期で10-15%と良好であるが、長期では30-40%に達し、同再手術や別の手術的治療が追加される。鼓室内GM治療や中耳加圧治療は、比較的侵襲が小さくエビデンスの蓄積が始まっているが、やはり20-30%の再発率が示唆されている。前庭神経切断術と迷路破壊術の再発率は10%以下と極めて低率であるが、一方で、大きな侵襲を伴い、重篤な合併症の発現や前庭代償不全の可能性も心配される。

めまいを反復するメニエール病への対応に関してEBMに基づいて論ずるためには、良質のdouble-blind, randomized, placebo-controlled studyから得られた情報の蓄積が不可欠である。手術的治療の一部には、適切な対照群の設定が困難なものもあるが、今後、メニエール病の薬物治療・手術的治療に関して、周期的な自然緩解やプラセボ効果にも十分に配慮がなされた良質のtrialが推進されることが必要である。

#### 文献

- 1) Stahle J, Friberg U, Svedberg A: Long-term progression of Meniere's disease. *Am J Otol* 10: 170-173, 1989
- 2) Green JD Jr, Blum DJ, Harner SG: Longitudi-

nal follow-up of patients with Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104: 783-788, 1991

- 3) Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez Paz, et al.: Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 1149-1154, 2008
- 4) Havia M, Kentala E: Progression of symptoms of dizziness in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 431-435, 2004
- 5) Committee on Hearing and Equilibrium: Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation on therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 181-185, 1995
- 6) 前庭機能異常に関する調査研究班(2008-2010年度, 渡辺行雄班長): メニエール病診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2011
- 7) Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM, et al.: Hearing Assessment in Meniere's disease. *Laryngoscope* 121: 622-626, 2011
- 8) Gates GA: Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol* 17: 16-26, 2006
- 9) Thomsen J, Bretlau P, Tos M, et al.: Placebo effect in surgery for Meniere's disease. A double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. *Arch Otolaryngol* 107: 271-277, 1981
- 10) Ghossaini SN, Wazen JJ: An update on the surgical treatment of Meniere's disease. *J Am Acad Audiol* 17: 38-44, 2006
- 11) Kim HH, Wiet RJ, Battista RA: Trends in the diagnosis and the management of Meniere's disease: results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 722-726, 2005
- 12) Smith WK, Sankar V, Pfliegerer AG: A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 119: 102-105, 2005
- 13) Ostrowski VB, Kartush JM: Endolymphatic sac-vein decompression for intractable Meniere's disease: long term treatment re-

- sults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 550-559, 2003
- 14) Paparella MM: Revision of endolymphatic sac surgery for recurrent Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 35: 607-619, 2002
  - 15) Schwager K, Baier G, El-Din MN, et al.: Revision surgery after saccotomy for Meniere's disease: does it make sense? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259: 239-242, 2002
  - 16) Perez N, Martin E, Garcia-Tapia R: Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 113: 456-464, 2003
  - 17) Narzo SJ, Leonetti JP: Intratympanic gentamicin therapy for persistent vertigo after endolymphatic sac surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 31-33, 2002
  - 18) Gouveris H, Lange G, Mann WJ: Intratympanic gentamicin treatment after endolymphatic sac surgery. *Acta Otolaryngol* 125: 1180-1183, 2005
  - 19) 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
  - 20) 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
  - 21) Moody-Antonio S, House JW: Hearing outcome after concurrent endolymphatic shunt and vestibular nerve section. *Otol Neurotol* 24: 453-459, 2003
  - 22) Shea PF, Richey PA, Wan JY, et al.: Hearing results and quality of life after streptomycin/dexamethasone perfusion for Meniere's disease. *Laryngoscope* 122: 204-211, 2012
  - 23) Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, et al.: Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere's disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146: 430-437, 2012



