

耳鳴症に対するペインクリニック的治療の 奏効機序に関する検討

村上 晴也

近畿大学医学部麻酔科学教室

抄 録

耳鳴症に対するペインクリニック的治療の有用性, その奏効機序についての検討を行った。種々の治療法に抵抗性を示す耳鳴症患者127名を対象として, 塩酸リドカインまたは酢酸フレカイニド 1 mg/kg の静脈内注入を行い, その後, 1%塩酸リドカイン 5 ml による星状神経節ブロック, 1%塩酸リドカインまたは1%酢酸フレカイニド 2 ml を用いた外耳道内イオントフォレーシスを各々施行した。さらに, 対照試験として, 耳鳴症患者12名で生理食塩水による外耳道内イオントフォレーシスを行い, ボランティア10名および耳鳴症患者10名において星状神経節ブロック前後での鼓膜温の変化をみた。結果, ①静脈内注入によって耳鳴の軽減をみたが, 酢酸フレカイニドでの効果が塩酸リドカインによるものよりも持続した。②星状神経節ブロックの連続施行により耳鳴は有意に改善し, 鼓膜温は非ブロック側に比してブロック側で有意に上昇した。③外耳道内イオントフォレーシスの連続施行により耳鳴は有意に改善したが, 生理食塩水を用いた対照試験では効果を認めなかった。④各治療による効果の比較では, 統計学的に関連性を認めず, 各々の奏効機序は異なることを確認した。⑤治療効果との因果関係を探る目的で, 難聴の有無, 病悩期間, 原因疾患別に比較検討したが, 治療効果との間に関連性は認めず, 奏効機序にこれらの因子は関与しないと考えられた。なお, 耳鳴症に対する奏効機序として, 静脈内注入は中枢作用, 星状神経節ブロックは聴覚伝導路の血流増加による障害部位の修復, 外耳道内イオントフォレーシスは鼓膜を介する内耳への直接作用が示唆された。

Key words: tinnitus, intravenous injections, lidocaine, flecainide, stellate ganglion block, iontophoresis

緒 言

耳鳴の原因は多岐にわたり, その発生機序については不明な点が多い。この耳鳴症に対しては, 塩酸リドカインの静脈内注入¹⁻⁷, 塩酸メキシレチン^{8,9}, カルバマゼピン^{10,11}, 血流改善薬, ビタミン剤などの内服薬による薬物治療¹²をはじめとして, 耳鼻科領域では通気療法¹³, 塩酸リドカインやステロイド薬の鼓室内注入¹⁴, ペインクリニック領域では星状神経節ブロック (stellate ganglion block: SGB)^{13,15,16}, 低周波置鍼療法^{13,15} など様々な治療法が試みられているが, 十分な効果を挙げているとは言い難い。

耳鳴症患者127名を対象として, 塩酸リドカインおよび酢酸フレカイニドの静脈内注入, SGB, 外耳道内イオントフォレーシスを施行し, その治療効果を

検討した。さらに, 対照試験として, 耳鳴症患者12名で生理食塩水による外耳道内イオントフォレーシスを行い, ボランティア10名および耳鳴症患者10名において星状神経節ブロック前後での鼓膜温の変化をみた。以上の結果より, 各々の治療の奏効機序についての分析を行った。

方 法

(対象)

近畿大学医学部附属病院麻酔科外来を受診した耳鳴症患者127名(男性49名, 女性78名)を対象とした。また, 対照試験を健常ボランティア10名(男性7名, 女性3名)ならびに耳鳴症患者の22名(男性9名, 女性13名)で行った。

なお, 治療期間中は向精神薬や血流改善薬などの薬物療法の併用は行わなかった。

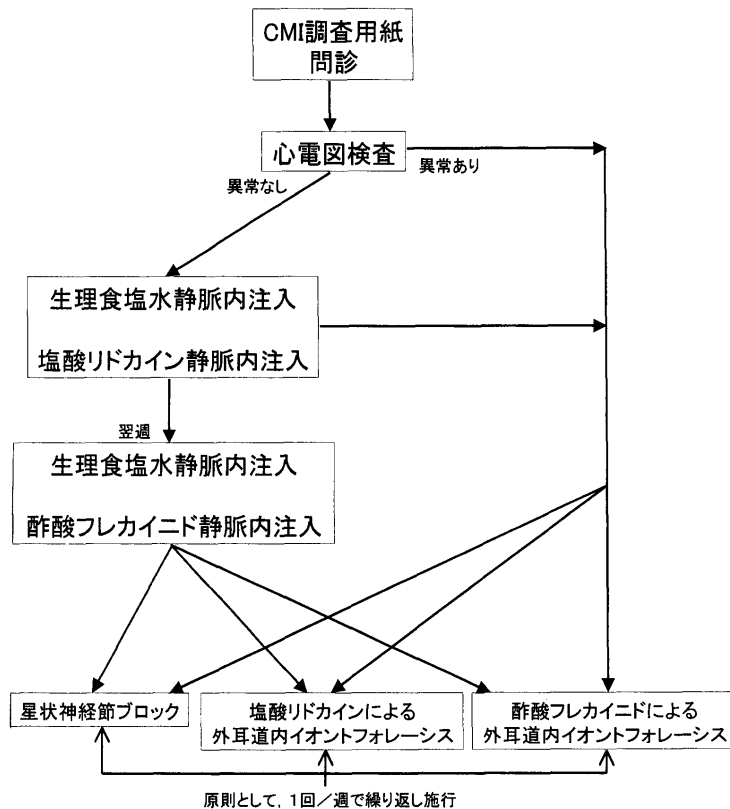


図1 本研究の protocol

- ・初診時の問診, CMI による 4 段階の心理的評価および心電図検査による重篤な心疾患の既往を確認
- ・静脈内注入(塩酸リドカイン and/or 酢酸フレカイニド) の施行
- ・星状神経節ブロックまたは外耳道内イオントフォレーシスを原則として 1 回/週で施行

(方法)

図1に示すように、初診時に、問診および心電図検査により重篤な心疾患を有していないことを確認し、抑うつ状態の簡便指標であるCMI (Cornell medical index)¹⁷ 調査用紙による心理的評価 (I, II, III, IVの4段階で評価) を行った。また、聴力検査を行ったか、行った場合は難聴を指摘されたか、鼓膜に異常がないかを問診にて確認した。局所麻酔薬や抗不整脈薬を使用した治療方法であること、起こり得る副作用につき説明し、了解を得た。さらに、SGBについては、その概要と合併症を1枚の用紙に図示し、ブロック後の安静時間および飲水制限などにつき説明した。その後、塩酸リドカインおよび酢酸フレカイニドの静脈内注入を施行し、その効果を確認した上で、各治療を原則として1回/週で行った。また、SGBと外耳道内イオントフォレーシスは同時に施行しないこととした。

・静脈内注入

22G翼付静注針にて静脈路を確保した後、生理食塩水の持続注入を行い、側管よりプラセボの生理食塩水5mlを注入(C-L-IV群:106名, C-F-IV群:29名)し、耳鳴に変化がないことを確認した。続いて塩酸リドカイン1mg/kgの静脈内注入(L-IV群:106名)または酢酸フレカイニド1mg/kgの静脈内注入(F-IV群:29名)を施行した。うち28名で

は、塩酸リドカインと酢酸フレカイニド双方の静脈内注入を施行し、両薬剤の有効性につき比較した。なお、塩酸リドカインの投与量については、山中ら¹の報告に従い1mg/kgとし、注入時間は、木村⁴の報告に従って90秒とした。一方、酢酸フレカイニドは、副作用の発現も考え、投与量¹⁸は不整脈に対する通常使用量の下限である1mg/kgとした。また、用法¹⁸によると2mg/kgを10分間かけて投与することあることから、1mg/kgを5分間かけて投与することとした。

・星状神経節ブロック

1%塩酸リドカイン5mlを、耳鳴側(両側の場合はより強度の側)の星状神経節(第6頸椎横突起基部上)へ注入した(SGB群:90名)。効果の確認は、ホルネル徴候(眼球陥凹、縮瞳、眼瞼下垂)、注入側の顔面の温感の有無によった。

・外耳道内イオントフォレーシス

耳鳴側(両側の場合はより強度の側)を上とした側臥位をとり、36°Cに温めた1%塩酸リドカイン2ml(L-ION群:31名)または1%酢酸フレカイニド2ml(F-ION群:23名)を外耳道内に注入した後に、鼓膜麻酔用プローブを挿入留置した。外耳道内の鼓膜麻酔用プローブを陽極、側頸部の生理食塩水を浸した対極パッドを陰極として、イオン浸透局部麻酔器(イオントフォレイサーUI-2060, ビーエスメディ

カル社)を用いて20分間の通電を行い、電流値は0.5~1.0 mAの間で設定した。また、対照試験として、36°Cに温めた生理食塩水2 ml (C-ION群:12名)による外耳道内イオンフォレーシスも行った。施行中に重篤なめまいなどの症状をきたした場合は、即座に治療を中止し、専門医の診察を依頼することとした。

・星状神経節ブロック前後の鼓膜温測定

健常ボランティア10名 (V-SGB群)、耳鳴症患者10名 (T-SGB群)に対して、1%塩酸リドカイン5 mlによるSGBを施行し、両側の鼓膜温をSGB施行直前と施行後60分まで10分ごとの7点において測定した。鼓膜温の測定には放射鼓膜温計(ジニアス、日本シャーウッド社)を用いて、2回の測定により平均値を求めた。

・効果の判定

各治療の効果は、客観的評価法が確立されていないため、耳鳴が最も強度であった時点を10点満点とする自覚的耳鳴スコア (tinnitus score: TS) 値の変化により判定し、耳鳴の軽減をみたものを有効、それ以外を無効とした。

・統計学的検討

統計学的検討は、コンピュータ解析ソフト StatView® for Windows 5.0 日本語版 (HULINKS社)を用いて行った。関連2群間の比較にはウィルコクソンの符号付順位検定 (Wilcoxon signed-ranks test) を、独立2群間の比較にはマン・ホイットニのU検定 (Mann-Whitney's U test) を、1要因で分類される多群間の比較にはクラスカル・ウォリス検定 (Kruskal-Wallis test) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。また、多群間の組み合わせの検定には、多重比較検定 (post-hoc test) の Scheffe 法を用いた。2要因の独立性(関係があるか否か)の検定にはフィッシャーの直接確率計算法 (Fisher's exact probability test) を用い、 $p < 0.05$ をもってその2要因に関連性があるものとした。

本文中および表中の、X(Y-Z)の各データは、Xを中央値、(Y-Z)をパーセンタイル値(Y:25%値、

Z:75%値)として表した。また、X±Yの各データは、Xを平均値、Yを標準偏差として表した。

成 績

1. 患者背景 (表1, 2)

年齢は 59.2 ± 11.0 歳、体重 55.8 ± 8.9 kg、耳鳴側は右側36名、左側39名、両側52名であり、うち73名で難聴を伴っていた。病悩期間は6カ月未満16名、6カ月~1年未満24名、1年~5年未満46名、5年~10年未満18名、10年以上23名で、種々の治療法によっても軽快を得ず、長期間にわたり耳鳴に苦しんでいるとする患者が多かった。

静脈内注入を行わなかった患者は20名(心電図異常13名、希望しなかった患者7名)、SGB施行中に外耳道内イオンフォレーシスへの治療を希望した患者は17名(L-ION群へ10名、F-ION群へ7名)であった。

L-IV群、F-IV群、SGB群、L-ION群、F-ION群の比較では、年齢、体重には有意差を認めなかった。また、対照試験を行ったT-SGB群、V-SGB群、C-ION群の比較では、V-SGB群の年齢が有意に低かったが、体重には有意差を認めなかった。

CMIの結果、I群32名、II群51名、III群33名、IV

表2 対照試験:耳鳴症患者ならびにボランティアの背景

	星状神経節ブロック 前後の鼓膜温測定		生理食塩水による 外耳道内
	耳鳴症患者	ボランティア	イオンフォレーシス
	T-SGB群	V-SGB群	C-ION群
患者数	10	10	12
男:女	4:6	7:3	5:7
年齢(歳)	62.0 ± 7.0	$30.3 \pm 4.0^*$	52.3 ± 10.9
体重(kg)	59.4 ± 11.3	60.8 ± 12.2	56.7 ± 7.9

*: $p < 0.05$

- ・年齢、体重は平均値±標準偏差で表した。
- ・体重は各群間で有意差 (Kruskal-Wallis test) を認めなかったが、年齢はV-SGB群で有意に低かった。

表1 患者背景

	静脈内注入		星状神経節ブロック	外耳道内イオンフォレーシス	
	L-IV群	F-IV群	SGB群	L-ION群	F-ION群
患者数	106	29	90	31	23
男:女	41:65	9:20	34:56	14:17	7:16
年齢(歳)	58.6 ± 10.8	60.4 ± 9.3	60.2 ± 10.9	55.6 ± 10.6	60.5 ± 10.1
体重(kg)	55.5 ± 8.7	54.4 ± 8.5	56.2 ± 9.1	56.9 ± 9.9	54.3 ± 8.8

- ・年齢、体重は平均値±標準偏差で表した。
- ・年齢、体重は各群間で有意差 (Kruskal-Wallis test) を認めなかった。

表3 各治療による即時効果

	L-IV 群	F-IV 群	SGB 群	L-ION 群	F-ION 群
患者数	106	29	90	31	23
有効数/軽減	60 (56.6%)	22 (75.9%)	50 (55.6%)	17 (54.8%)	16 (69.6%)
無効数/不変+増強	46 (43.4%)	7 (24.1%)	40 (44.4%)	14 (45.2%)	7 (30.4%)
/増強	19 (17.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
施行前 TS 値	10 (10-10)	10 (8-10)	10 (10-10)	10 (10-10)	9 (8-10)
施行後 TS 値	7 (1.3-10)	5 (2-8)	8 (5-10)	8 (7-10)	7 (6-8)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

- ・ L-IV 群で19名に耳鳴の増強をみたが、その他の群では耳鳴の増強を認めなかった。
- ・ TS 値は中央値 (25%-75%パーセンタイル値) として表した。
- ・ TS 値は施行前と比較して施行後に有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。

表5 塩酸リドカインならびに酢酸フレカイニドの静脈内注入と各治療による即時効果の関連性

	SGB 群			L-ION 群			F-ION 群		
	有効数	無効数	p	有効数	無効数	p	有効数	無効数	p
L-IV 群	有効数 13	16 18	0.10	10 5	6 5	1.0	8 3	3 1	1.0
F-IV 群	有効数 4	8 1		0.29	0 2		3 0	0.1	

- ・ 塩酸リドカインならびに酢酸フレカイニドの静脈内注入による効果と他の治療による効果との比較では、関連性 (Fisher's exact probability test) を認めなかった。

群11名で、難聴の有無は、有73名、無34名、不明20名であった。原因疾患は、中耳炎16名、突発性難聴19名、不明62名、その他30名であった。

2. 静脈内注入による即時効果 (表3)

L-IV 群106名中60名 (56.6%) で速やかな耳鳴の軽減を認め、TS 値は施行前10(10-10)から施行後には7(1.3-10)へと有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。また、F-IV 群29名中22名 (75.9%) で耳鳴の軽減を認め、TS 値は施行前10(8-10)が施行後には5(2-8)へと有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。いずれによっても注入時および注入後に重篤な副作用を認めなかったが、L-IV 群中19名 (17.9%) で一過性の耳鳴の増強を認めた。一方、F-IV 群では耳鳴の増強は認めず、耳鳴抑制の発現時間も比較的速やかで、注入が終了する頃に「スーッと静かになりました」と表現する患者が多かった。有効であった患者の効果持続時間は、L-IV 群では1(0.5-1)時間であるのに対して、F-IV 群では施行後24(12-24)時間にわたり耳鳴の軽減を得た。なお、対照試験として生理食塩水の静脈内注入を施行した C-L-IV 群および C-F-IV 群では、耳鳴の変化を認めなかった。

3. 塩酸リドカインと酢酸フレカイニドの静脈内注入による効果の関連性 (表4)

L-IV 群と F-IV 群での効果には、有効無効数か

表4 塩酸リドカインと酢酸フレカイニドの静脈内注入による効果の関連性

	F-IV 群		
	有効数	無効数	p
L-IV 群	有効数 13	3	0.66
	無効数 8	4	

- ・ 塩酸リドカインと酢酸フレカイニドの静脈内注入による効果には関連性 (Fisher's exact probability test) を認めなかった。

らみると統計学的に有意な関連性 (Fisher's exact probability test) を認めなかった。

4. 星状神経節ブロックと外耳道内イオントフォレーシスの即時効果 (表3)

SGB 群、L-ION 群、F-ION 群ともに、治療施行後に TS 値は有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。各治療の施行中および施行後には重篤な副作用、合併症を認めず、一過性の耳鳴の増強も認めなかった。また、対照試験として生理食塩水による外耳道内イオントフォレーシスを行った C-ION 群では、施行中および施行後とも耳鳴の変化を認めなかった。

5. 塩酸リドカインならびに酢酸フレカイニドの静脈内注入と各治療による即時効果の関連性 (表5)

L-IV 群と、SGB 群、L-ION 群、F-ION 群での即

時効果との比較では、有効無効数からみると統計学的上明らかな関連性 (Fisher's exact probability test) を認めなかった。また、F-IV群と、SGB群、L-ION群、F-ION群での即時効果との比較でも、明らかな関連性 (Fisher's exact probability test) を認めなかった。

6. 星状神経節ブロックと外耳道内イオントフォレーシスの連続施行による効果 (表6)

連続施行により効果を得た患者のうち、SGB群では3名、F-ION群では2名で、耳鳴の消失をみた。

表6 星状神経節ブロックと外耳道内イオントフォレーシスの連続施行による効果

	SGB群	L-ION群	F-ION群
患者数	90	31	23
施行回数	12.2±13.5	19.1±15.6	12.3±14.3
有効数	71(78.9%)	27(87.1%)	20(83.3%)
無効数	19(21.1%)	4(12.9%)	4(16.7%)
耳鳴消失数	3(3.3%)	0(0%)	2(8.3%)
初診時 TS 値	10(10-10)	10(10-10)	9(8-10)
最終 TS 値	8(5-10)	8(7-10)	7(6-8)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001

- ・施行回数は平均値±標準偏差で表した。
- ・SGB群で3名に、F-ION群で2名に耳鳴の消失をみた。
- ・TS値は中央値(25%-75%パーセンタイル値)として表した。
- ・各治療の最終TS値は初診時と比較して有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。

表7 CMIの結果別にみた各治療 (連続施行) の効果

CMI	SGB群		L-ION群		F-ION群	
	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値
I	25	7 (2-8)	5	7 (7-8)	10	7 (3-8)
II	33	6 (5-8)	11	5.5 (5-8)	6	5 (4.5-6.5)
III	24	7 (7-8)	10	7 (6.5-8)	2	7 (7-7)
IV	8	10 (9.5-10)*	3	10 (9-10)	2	9 (8.5-9.5)

* : p<0.05 vs I, II (SGB群)

- ・TS値は中央値(25%-75%パーセンタイル値)として表した。
- ・CMIの結果別の比較では、SGB群での最終TS値は、IV群においてIおよびII群より有意 (Kruskal-Wallis test) に高値であった。また、L-ION群およびF-ION群での最終TS値は、IV群がI~III群よりも高い傾向にあった。

表8 難聴の有無別にみた各治療 (連続施行) の効果

難聴	SGB群		L-ION群		F-ION群	
	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値
有	52	7 (5-9.3)	17	7 (6-9)	8	5.5 (3.8-8)
無	23	8 (7-8)	10	7 (7-7.8)	11	7 (7-8)

- ・TS値は中央値(25%-75%パーセンタイル値)として表した。
- ・難聴の有無別の比較では、各治療による最終TS値には有意差 (Mann-Whitney's U test) を認めなかった。

平均12.2回のSGB施行により、最終TS値は初診時と比較して有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。また、平均19.1回のL-ION施行および平均12.3回のF-ION施行によっても、最終TS値は初診時と比較して有意 (Wilcoxon signed-ranks test) に低下した。

7. CMIの結果別にみた各治療 (連続施行) の効果 (表7)

CMIの結果別の比較では、SGBの連続施行後の最終TS値は、CMIのIV群がIならびにII群よりも有意 (Kruskal-Wallis test) に高値であり、IV群ではSGBによる効果は不十分と考えられた。また、L-ION群、F-ION群での最終TS値は、IV群がI~III群よりも高値であった。

8. 難聴の有無別にみた各治療 (連続施行) の効果 (表8)

難聴の有無別の比較では、各治療の連続施行後の最終TS値には有意差 (Mann-Whitney's U test) を認めなかった。

9. 病悩期間別にみた各治療 (連続施行) の効果 (表9)

病悩期間別の比較では、各治療の連続施行後の最終TS値には有意差 (Kruskal-Wallis test) を認めなかった。

10. 原因疾患別にみた各治療 (連続施行) の効果 (表10)

原因疾患別の比較では、各治療の連続施行後の最終TS値には有意差 (Kruskal-Wallis test) を認め

表9 病悩期間別にみた各治療（連続施行）の効果

病悩期間	SGB 群		L-ION 群		F-ION 群	
	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値
6 カ月未満	15	5 (3-8)	2	4.5 (4.3-4.8)	4	6 (3-8)
1 年未満	17	6 (3-8)	5	7 (4-8)	3	8 (7.5-8)
5 年未満	32	8 (6.8-10)	12	8 (7.5-8)	7	5 (5-5.5)
10年未満	11	7 (7-9)	5	7 (7-8)	8	7 (2.5-7.8)
10年以上	15	7 (6-8)	7	7 (6-8)	2	6.5 (4.8-8.3)

- TS 値は中央値（25%-75%パーセンタイル値）として表した。
- 病悩期間別の比較では、各治療による最終 TS 値には有意差（Kruskal-Wallis test）を認めなかった。

表10 原因疾患と各治療（連続施行）の効果

原因疾患	SGB 群		L-ION 群		F-ION 群	
	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値	患者数	最終 TS 値
中耳炎	13	5 (3-8)	4	6.5 (4.8-8)	5	5 (4-8)
突発性難聴	13	6 (3-8)	4	7.5 (4.8-10)	3	6 (3-7)
不明	45	8 (6-9)	13	7 (6-8)	8	7 (2.5-8)
その他	19	7 (7-8.5)	10	7 (5.5-7.8)	8	6 (5-7.8)

- TS 値は中央値（25%-75%パーセンタイル値）として表した。
- 原因疾患別の比較では、各治療による最終 TS 値には有意差（Kruskal-Wallis test）を認めなかった。

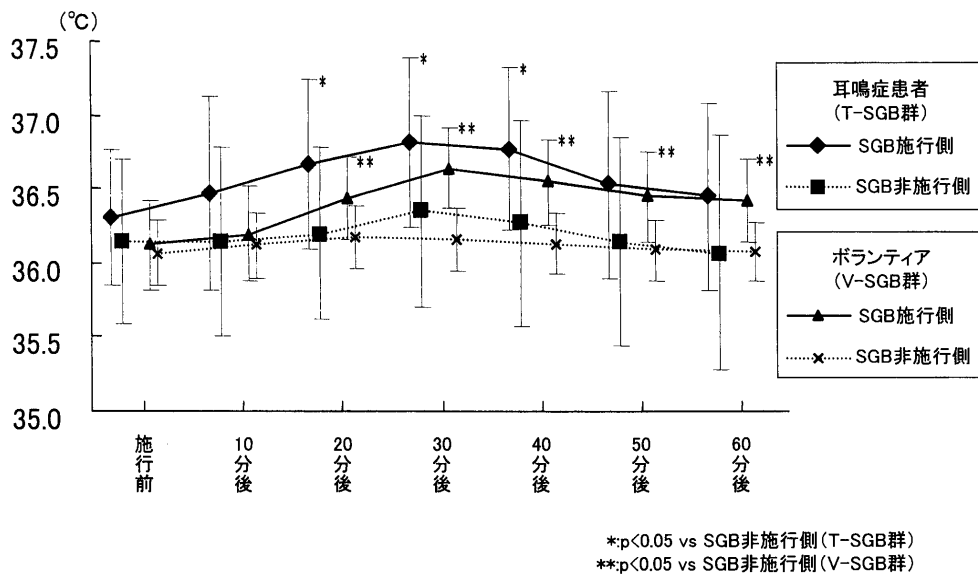


図2 星状神経節ブロック前後の鼓膜温の変化
 • SGB 施行側の鼓膜温は、SGB により T-SGB 群では20~40分後、V-SGB 群では20分~60分後に SGB 非施行側よりも有意（Mann-Whitney's U test）に上昇した。

なかった。

11. 星状神経節ブロック前後の鼓膜温の変化(図2)

SGB 施行により、T-SGB 群では20~40分後、V-SGB 群では20分~60分後に SGB 施行側の鼓膜温が SGB 非施行側よりも有意（Mann-Whitney's U test）に上昇した。

考 察

耳鳴は日常診療において遭遇する頻度の高い症候であり、外耳、中耳、内耳、中枢聴覚路に至るすべての聴覚路障害により生じるとされている¹⁹。その原因としては、一般に、蝸牛神経求心性神経における自発電の異常増加および同期、蝸牛神経遠心性

神経の障害による脱抑制的な内蔵細胞の興奮、心因性要因の関与などが考えられている¹⁹ものの、未だ解明されておらず、決定的な治療法がないのが現状である。これに対して、ペインクリニック外来にて頻用される星状神経節ブロックおよびイオントフォレーシスを耳鳴症患者に施行し、塩酸リドカイン、酢酸フレカイニドの静脈内注入による効果と併せて、その有用性および奏効機序を検討した。

・塩酸リドカインの静脈内注入

1935年、Barany²⁰が、鼻中隔手術の際にプロカインの局所投与を行い耳鳴の消失をみたとして報告して以来、局所麻酔薬を用いた治療²¹が試みられている。特に塩酸リドカインの静脈内注入が広く行われており、その治療効果も多く報告されているが、この塩酸リドカインによる耳鳴抑制効果は持続点滴注入⁶を含めて一過性¹とされている。本研究においても、塩酸リドカイン静脈内注入による耳鳴の抑制時間は1時間以内と短時間であった。しかし、効果が一時的であれ患者に与える精神的効果は大きく⁵、反復して行うことで耳鳴が軽減する場合もあることから施行意義は大きいとする報告¹もある。なお、塩酸リドカインの1回注入後の即時効果は65~80%と報告されているが、本研究では56.6%であった。

本研究では、この静脈内注入を疼痛治療に用いられているドラッグチャレンジテスト²²と同様、他の治療法の効果および奏効機序を分析する目的で施行した。この点に関しては、塩酸リドカインの静脈内注入後の耳鳴の変化により耳鳴自体の成因を分析する試みが成されており、朝隈ら²は、塩酸リドカインにより減弱または消失する耳鳴は、内耳を含めた聴覚伝導路の異常によると推察している。また、清田ら³は、塩酸リドカインの静脈内注入により増強する臨床的耳鳴の特徴が、無響室内耳鳴の特徴と極めて類似しており、耳鳴の病態診断に有用であるとしている。

塩酸リドカインの作用部位としては中枢⁷と、抗てんかん作用²³や内耳の血管攣縮の緩解²⁴による末梢²と考えられているが、その奏効機序の詳細は確立されていない。そこで本研究では、作用機序を鑑別する目的で、塩酸リドカインの静脈内注入と後述する外耳道内イオントフォレーシスの効果とを比較したが、両者の治療効果に統計学上関連性を見出さなかったこと、後述する外耳道内イオントフォレーシスの効果が末梢への局所的なものと推察されたことから、塩酸リドカインの作用部位は、末梢を否定できないものの、主として中枢である可能性が高いと考えられた。

・酢酸フレカイニドの静脈内注入

酢酸フレカイニド (タンボコール[®])^{18,25}は、Vaughan Williams分類のI c群に属する抗不整脈薬で、塩酸リドカインなどのI b群に比べてNa⁺チャンネルの抑制効果がより強力に持続性があり、麻酔作用も有することより、疼痛治療の分野でも使用され始めている²⁶。さらに、この酢酸フレカイニドの経口投与による耳鳴治療に関する報告も成されており、FortnumとColesは、22名の耳鳴症患者に対して100~200 mg/日を経口投与したところ、5名(23%)で耳鳴の抑制をみたとしている。1998年11月に、注射剤の酢酸フレカイニドが発売されたが、未だこの注射剤を用いた耳鳴症治療は行われていない。本研究では、この酢酸フレカイニドと塩酸リドカインの静脈内注入による効果の比較を行い、その有用性および奏効機序について検討したが、結果、F-IV群では75.9%で耳鳴の軽減を認め、L-IV群に比べて効果が持続した。耳鳴症に対する酢酸フレカイニドの至適静脈内投与量については報告がないものの、1 mg/kgでも十分な耳鳴抑制効果を発現し、耳鳴症治療に有用であることが判明した。

酢酸フレカイニドは、Na⁺チャンネルの抑制により細胞間のインパルスの伝導速度の低下をきたし、興奮伝導の遅延および局所麻酔作用を発現し、耳鳴を軽減するものと考えられる。一般薬理作用一覧表¹⁸において、酢酸フレカイニドは塩酸リドカインと同等の局所麻酔作用を有するとされている。しかし、L-IV群との効果の比較では、統計学的に有意な関連性を認めず(表4)、酢酸フレカイニドと塩酸リドカインとの作用機序を識別するには至らなかった。

・星状神経節ブロック

SGBはペインクリニック領域で多用される治療手技²⁸であり、耳鳴症に対しても用いられているが、その治療効果や奏効機序についての報告は少ない。森本ら^{13,15}は、耳鳴症患者138名に対してSGBならびに低周波置鍼療法を施行した結果、SGB単独施行群での治療効果が高く、かつ発症期間をあまり経ていない群での改善度が高いと報告している。筆者ら¹⁶は、66名の耳鳴症患者での検討において、塩酸リドカインの静脈内注入とSGBの治療効果との間に明らかな関連性を認めず、塩酸リドカインの静脈内注入により初回即時効果を得たものではSGBの連続施行による治療効果が高い傾向であると報告した。さらに、本研究において、SGBの初回および連続施行により耳鳴の有意な軽減を得たものの、塩酸リドカインの静脈内注入とSGBによる効果には統計学上明らかな関連性を認めなかった。従って、塩酸リドカインの静脈内注入とSGBは異なる奏効機

序によって耳鳴の軽減をもたらすと考える。

SGBの耳鳴に対する奏効機序をさらに明らかにするために、対照試験として鼓膜温の変化をみた。鼓膜温の変動は視床下部の温度変化に相似²⁹し、内頸動脈血流量の変化に影響されると報告³⁰されている。SGBによる鼓膜温の変化については、梅山ら³¹、世良ら³²、村川ら³³が、SGB施行側の血流増加により視床下部が冷却され、鼓膜温は低下するとしている。一方、福田ら³⁴は、SGB施行側および非施行側ともに鼓膜温に有意差を認めなかったと報告している。また、Matsukawaら³⁵は、鼓膜温の軽度上昇を認めたとしており、一定の見解は得られていない。本研究では、SGB施行により、T-SGB群では20~40分後、V-SGB群では20~60分後にSGB施行側の鼓膜温が有意に上昇した(図2)。このことは、頸動脈の閉塞により鼓膜温が低下するとの事実³⁶と併せて、SGBによる内頸動脈の血流量増加により、鼓膜温が上昇したことを示している。以上より、SGBは、内頸動脈の血流増加により聴覚伝導路への血流をし、その障害部位を修復して、耳鳴を改善する可能性があると考えられた。

・外耳道内イオントフォレーシス

電気刺激による耳鳴抑制効果についての検討も多く成されている。例えば、岬角電気刺激による耳鳴治療³⁷は、刺激電極を正円窓に置くために鼓膜に電極を刺入するといった侵襲的な操作が必要である。一方、非侵襲的な治療法として、外耳道内イオントフォレーシスも試みられている。イオントフォレーシスとは、通電によりイオン化した薬液を経皮的にかつ痛みを伴わずに病変部位に浸透させる局所薬液投与方法で、ペインクリニック領域では帯状疱疹後神経痛³⁸や各種難治性疼痛疾患³⁹に対して応用され、良好な成績を得ている。BrusisとLoennecken⁴⁰は、50名の耳鳴症患者に塩酸リドカインによる外耳道内イオントフォレーシスを施行し、31名(62%)で良好な効果を得たとしている。一方、Laffreeら⁴¹は、46名の耳鳴症患者に対してリグノカインによる外耳道内イオントフォレーシスを行ったが効果を認めなかったとしている。また、斉藤ら⁴²は、デキサメサゾンとリドカインの混和液を用いた外耳道内イオントフォレーシスを行い、その効果は蝸牛機能への影響によると考察している。

本研究において、L-IV群とL-ION群との即時効果に統計学上明らかな関連性を認めなかった(表5)ことより、耳鳴に対して、外耳道内イオントフォレーシスは静脈内注入とは異なった機序で奏効するものと考えられる。また、対照試験として行ったC-ION群で、耳鳴が全く変化しなかったことより、奏

効機序は、通電によりイオン化した塩酸リドカインが鼓膜を介して内耳に直接作用したものと考えられた。

なお、酢酸フレカイニドによる外耳道内イオントフォレーシスに関する報告はなく、至適濃度、通電時間、電流値に関するデータもないが、塩酸リドカインによるものと同様の条件で行い、69.6%に即時効果を、連続施行により83.3%に効果を得た。

岩田ら⁴³は、ウサギの右大腿部外側広筋に1%酢酸フレカイニドを投与し、筋肉障害の有無を検討したところ、肉眼的観察および組織学的検索によってグレード3に分類される筋肉刺激性を有しており、血管外への漏出には十分注意すべきと報告している。本研究においては、酢酸フレカイニドによる外耳道内イオントフォレーシスの施行中および施行後に、鼓膜周辺の刺激感を訴えたものはなく、安全に施行することができた。

・他因子の関連

このような種々の治療によっても耳鳴が改善しない場合には、ストレス⁴⁴や悩み⁴⁵、抑うつ状態⁴⁶などの心因性要因の関与を考慮する必要がある。筆者の施設では、抑うつ状態の補助的評価として、初診時にCornell medical index (CMI)健康調査表¹⁷によるスクリーニングを行っている。この点に関して、山際と新山⁴⁷は、耳鳴症やめまいなどを訴える患者240名を対象に、その抑うつ状態をCMI健康調査表、Self-rating depression scale (SDS)、Self-rating questionnaire for depression (SQR-D)により評価し、CMIによる評価と他の2つの評価の間に有意の関連性を認めたことから、CMI健康調査表は抑うつ状態の簡便評価法として利用できると結論している。さらに、山際と服部⁴⁸は、これら3つによる評価を行い、耳鳴の苦痛度と抑うつ状態とは相関する傾向にあったとしている。

本研究では、SGB群での最終TS値が、抑うつ状態が極めて強いと考えられるCMIのIV群で、I、II群よりも有意に高値であった。さらに、L-ION群とF-ION群での最終TS値も、IV群で高値であったことから、抑うつ状態がこれらの治療効果に影響をもたらしているものと考えられた。

また、他の耳鳴症治療に関係する因子として、難聴の有無、病悩期間および原因疾患の関与について検討したが、各因子と治療効果との間に統計学上明らかな関連性を認めなかった。従って、本研究で用いた各治療では、これらの因子に関係なく効果を期待できるものと考えられる。

以上より、塩酸リドカインおよび酢酸フレカイニドの静脈内注入、星状神経節ブロックおよび外耳道

内イオントフォレーシスは、耳鳴の軽減に有効であることを確認した。なお、奏効機序としては、星状神経節ブロックでは、静脈内注入による効果との比較ならびに鼓膜温の上昇を確認したことより、聴覚伝導路の血流増加による障害部位の修復が考えられた。同じく、外耳道内イオントフォレーシスでは、鼓膜を介する内耳への直接作用が示唆された。また、特に酢酸フレカイニドの静脈内注入では、1 mg/kgで持続的な耳鳴抑制効果を発現し、重篤な副作用を認めないことから、耳鳴症治療に極めて有用であると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました近畿大学医学部麻酔科学教室古賀義久教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに本研究を直接御指導下さいました森本昌宏講師、御協力いただきました教職員各位ならびに外来スタッフ各位に心から感謝いたします。

本論文の要旨は、第22回日本麻酔・薬理学会学術大会(平成12年6月, 東京)、第34回日本ペインクリニック学会大会(平成12年7月, 東京)、第48回日本麻酔科学学会大会(平成13年4月, 神戸)、第23回日本麻酔・薬理学会学術大会(平成13年6月, 東京)、第35回日本ペインクリニック学会大会(平成13年7月, 岐阜)において発表した。

文 献

- 山中栄三, 暁 清文, 佐伯忠彦, 柳原尚明(1989)キシロカイン静注による耳鳴治療効果の検討. 日耳鼻 92: 566-573
- 朝隈真一郎, 平島健二郎, 日高道雄, 久 和孝(1988)キシロカインによる耳鳴診断の可能性. 耳鼻 34: 967-971
- 清田流二, 渡辺莊郁, 他(1990)キシロカイン静注による耳鳴増強例について. Audiol Jpn 33: 355-356
- 木村 寛(1990)耳鳴に対する塩酸リドカイン静注法の検討. 米子医誌 41: 287-293
- 吉野清美, 戸田行雄, 佐久間惇, 渡来潤次, 竹山 勇(1987)耳鳴に対するキシロカイン静注療法. 聖マリアンナ医科大学雑誌 15: 100-105
- 小川 郁, 伊藤まり, 神崎 仁(1994)耳鳴に対するリドカイン持続点滴療法の検討. Otol Jpn 4: 304-309
- Coyas A, Bossinacou M (1969) Xylocaine and its effect on vertigo. J Laryngol Otol 83: 735-736
- McCormick MS, Thomas JN (1981) Mexiletine in the relief of tinnitus: a report on a sequential double-blind crossover trial. Clin Otolaryngol 6: 255-258
- 斉藤憲治, 斉藤武久, 黒川泰資, 大坪俊雄, 津田豪太, 藤枝重治, 真鍋恭弘, 齋藤 等(1987)塩酸メキシレチン(メキシチールR)の耳鳴に対する効果の検討. 耳鼻臨 80: 1307-1312
- Shea JJ, Harell M (1978) Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. Laryngoscope 88: 1477-1484
- 中川五男, 前原康宏, 和泉博通, 藤井聖士, 黒川博己, 楠真二(1992)耳鳴症に対するカルバマゼピン投与の効果. ペインクリニック 13: 231-234
- 北原正章, 鈴木幹夫(1992)耳鳴の薬物治療. 耳鼻・頭頸部外科 MOOK, 22: 95-101
- 森本昌宏(1999)耳鳴: 病態・診断・評価・治療. 鍼灸 OSAKA 15: 41-50
- 坂田英治(1993)デキサメサゾン鼓室内注入療法: リドカイン注入・静注療法とともに. JOHNS 9: 87-99
- 森本昌宏, 大中仁彦, 河内 明, 古賀義久(1997)耳鳴症に対する低周波鍼置療法ならびに星状神経節ブロックの治療効果. 東医とペイン 26: 315-319
- 村上晴也, 森本昌宏, 河田圭司, 土屋典生, 蔵 昌宏, 古賀義久(2001)耳鳴症に対する星状神経節ブロックの臨床効果: リドカイン静脈内注入による効果との相関について. 日本麻酔・薬理学会誌 13: 140-142
- 金久卓也, 深町 建. 日本語版コーネル・メディカル・インデックス その解説と資料. 京都: 三京房, 1980
- 頻脈性不整脈治療剤タンボコール®注50 mg: 酢酸フレカイニド製剤. 東京, エーザイ株式会社, 2000
- 小川 郁(2000)難聴, 耳鳴, 耳閉感の診断と治療. 日医新報 3998: 19-26
- Barany R (1935) Die Beeinflussung des Ohrensausens durch intravenos injizierte Lokal Anesthetica. Acta Otolaryngol 23: 201-203
- Lewy RB (1937) Treatments of tinnitus aurium by the intravenous use of local anaesthetic agents. Arch Otolaryngol 25: 178-183
- 小川節郎(1996)ニューロパシフィックペインに対するドラッグチャレンジテストと治療への応用. ペインクリニック 17: 855-861
- Meldings PS, Goodey RJ (1979) The treatment of tinnitus with oral anticonvulsants. J Laryngol Otol 93: 111-122
- Fowler Jr EP (1953) Intravenous procaine in the treatment of Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 62: 1186-1200
- Holmes B, Heel RC (1985) Flecainide: A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs 29: 1-33
- 一万田正彦, 野口隆之(2001)酢酸フレカイニド(タンボコール®). ペインクリニック 22: 995-997
- Fortnum HM, Coles RRA (1991) Trial of flecainide acetate in the management of tinnitus. Clin Otolaryngol 16: 93-96
- 梅田信一郎, 若杉文吉(1981)わが国におけるペインクリニックの現況. ペインクリニック 2: 205-209
- Brinnel H, Cabanac M (1989) Tympanic temperature is a core temperature in humans. J Theor Biol 14: 47-53
- 内野欽司(1989)ヒト鼓膜温の生理学的意義. 日生理誌 51: 387
- 梅山孝江, 釘宮豊城, 小川徳雄, 一石典子, 花岡一雄, 若杉文吉(1992)星状神経節ブロックによる同側鼓膜温の低下. ペインクリニック 13: 59-61
- 世良和子, 瀬浪正樹, 濱田 宏, 藤井聖士(1993)星状神経節ブロックによる同側鼓膜温の変動. 広島医学 46: 1341-1344

33. 村川和重, 野間研一, 石田克浩, 松田真也, 前田成夫, 西村匡司, 太城力良, 和泉良平 (1995) 星状神経節ブロックによる鼓膜温の変化. *麻酔* 44: 824-827
34. 福田恭子, 関 誠, 堀内美佐, 塚田裕一, 内山正教, 山本 亨 (1992) *臨床体温* 12: 108-112
35. Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Yamaguchi T, Imamura M, Kumazawa T (1998) Stellate ganglion block does not change the tympanic membrane temperatures of either block or unblock sides in male volunteers. *J Clin Anesth* 10: 619-622
36. Randall WC, Rawson RO, McCook RD, Peiss CN (1963) Central and peripheral factors in dynamic thermoregulation. *J Appl Physiol*: 1861-1864
37. Matsushima J, Fujimura H, Sakai N, Suganuma T, Hayashi M, Ifukube T, Hirata Y, Miyoshi S (1994) A study of electrical promontory stimulation in tinnitus patients. *Auris Nasus Larynx* 21: 17-24
38. 森本昌宏 (1991) イオントフォレーシス療法についての検討. *ペインクリニック* 12: 193-202
39. 大中仁彦, 森本昌宏, 森本悦司, 栗岡真美, 大塚美実, 兵藤正義 (1992) ペインクリニックにおけるイオントフォレーシス療法: PHN 以外の難治性疼痛疾患に対する効果. *ペインクリニック* 13: 660-663
40. Brusic T, Loenneken I (1985) Die Behandlung von Ohrgerauschen mit der Iontophorese-Lokalanästhesie: treatment of tinnitus with iontophoresis and local anesthesia. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 64: 355-358
41. Laffree JB, Vermeji P, Hulshof JH (1989) The effect of iontophoresis of lignocaine in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol* 14: 401-404
42. 斎藤久樹, 渡辺貴和子, 細川美佳 (1996) 耳鳴に対するイオン浸透法によるステロイド療法. *Audiol Jpn* 39: 663-664
43. 岩田達男, 中野渡純一, 川口 隆, 塩野谷博, 山津清實 (1994) 酢酸フレカイニドのウサギにおける単回筋肉内投与による局所障害性試験. *基礎と臨* 28: 1615-1621
44. 小川 郁 (1999) ストレスと耳鳴り: その対応. *総合臨* 48: 2239-2240
45. Halford JB, Anderson SD (1991) Anxiety and depression in tinnitus sufferers. *J Psychosom Res* 35: 383-390
46. Rizzardo R, Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Salvadori L (1998) Psychological distress in patients with tinnitus. *J Otolaryngol* 27: 21-25
47. 山際幹和, 新山玲子 (1999) Cornell Medical Index 健康調査表を用いた抑うつ状態の簡便評価. *日農医誌* 48: 26-30
48. 山際幹和, 服部玲子 (2000) 耳鳴の苦痛度と心理検査成績の関連性の検討. *耳喉頭頸* 72: 131-134