

岩永 哲論文内容の要旨

主 論 文

Does topical application of 5-fluorouracil ointment influence inner ear function?

(5-FU 軟膏の局所投与は内耳機能に影響を及ぼすか?)

岩永 哲・田中藤信・塚崎尚紀・寺門万里子・海江田 哲・高崎賢治
隈上秀高・高橋晴雄

Otolaryngology-Head and Neck Surgery・134 巻 6 号 961-5 2006 年
〔5 ページ〕

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：高橋晴雄教授)

緒 言

鼓膜の陥凹及び上皮成分の異常増殖が真珠腫性中耳炎の主な病因と考えられている。1985 年 Smith らは真珠腫性中耳炎に対し、その異常増殖を抑制するべく 5-FU を局所投与し臨床的有效性を報告した。1991 年 Wright らは動物実験で、1994 年 Sala ら・1998 年船曳ら・2005 年高橋らが臨床追試し、有効性を報告した。臨床的に重篤な副作用を認めなかったとするが、内耳障害の詳細な検討を行った報告はない。今回我々は 5-FU 軟膏局所投与に伴う内耳障害の有無を検討した。

対象と方法

ハートレー系モルモットオス 17 匹 (体重 295 g ~ 365 g) を使用した。

5-FU 軟膏 5% を用い、外耳道投与した A 群 (7 匹) と中耳腔・外耳道投与した B 群 (10 匹) で実験を行った。軟膏は左耳のみ投与し、コントロールの右耳は非投与とした。A 群約 100mg、B 群約 200mg を投与した。全耳軟膏投与 1 週間後に蝸牛内直流電位 (以下 EP) を測定した。A 群 (7 匹)・B 群 (7 匹) の両蝸牛を用い走査電子顕微鏡 (以下 SEM) 下に Korver 法で外有毛細胞残存率 (以下 OSR)・内有毛細胞残存率 (以下 ISR) を基底・中・頂回転で観察した。残りの B 群 (3 匹) の両蝸牛を用い光学顕微鏡 (以下 LM) 下に血管条を観察した。実験結果は T 検定及び U 検定を用いて比較検討した。

結 果

EP 値は A 群の 5-FU 耳 90.0 ± 7.3 (mean \pm SD) mV、コントロール耳 87.9 ± 6.9 mV で両耳間に統計学的有意差を認めなかった。B 群の 5-FU 耳 57.5 ± 36.7 mV、コントロール耳 86.2 ± 9.9 mV で両耳間に統計学的有意差を認めた ($P < 0.05$)。B 群の 5-FU 耳 4 耳に EP 低値を認めた。

SEM での有毛細胞残存率は以下に示す。

A 群の 5-FU 耳で基底・中・頂回転の OSR は順に 97.7 ± 2.9 、 97.3 ± 4.8 、 $93.3 \pm 5.4\%$ 、ISR は順に 98.8 ± 2.9 、 98.8 ± 3.1 、 $98.6 \pm 3.4\%$ であった。

A 群のコントロール耳で OSR は順に 99.4 ± 1.6 、 95.2 ± 7.9 、 $86.4 \pm 15.6\%$ 、ISR は順に 98.6 ± 3.8 、 98.6 ± 3.8 、 $98.6 \pm 3.8\%$ であった。

B 群の 5-FU 耳で OSR は順に 98.0 ± 3.2 、 99.0 ± 1.3 、 $93.5 \pm 6.4\%$ 、ISR は順に 100 ± 0 、 100 ± 0 、 $100 \pm 0\%$ であった。

B 群のコントロール耳で OSR は順に 98.8 ± 3.1 、 98.6 ± 2.7 、 $94.6 \pm 6.4\%$ 、ISR は順に 98.8 ± 3.1 、 100 ± 0 、 $98.6 \pm 3.8\%$ であった。

両群の両耳間で OSR・ISR に統計学的有意差を認めなかった。

LM では B 群の両耳ともに血管条の変性を認めなかった。

考 察

B 群の 5-FU 耳 4 耳に EP 値の低下を認め、これらで正円窓膜に軟膏の付着・粘膜浮腫を認めたが、他耳では同所見を認めなかった。よって正円窓または卵円窓経由で 5-FU が内耳に透過し、EP 低値をきたしたと推測した。しかし SEM・LM で形態学的変化を認めなかった為、内耳の機能的障害をきたしたと推測した。例えば菊池らが内耳でのギャブジャンクションシステムの破綻に伴い K^+ の輸送が中断され難聴を引き起こすと報告している。5-FU が同システムの破綻を引き起こした可能性がある。

一方で須藤らは 5-FU が血管炎を引き起こすと報告しており、血管条での血管炎が EP 低値を引き起こす可能性もある。透過電子顕微鏡 (以下 TEM) で観察する必要がある。

軟膏基材の耳毒性も検討する必要がある。奥野らや野村は 445000MW のフェリチンは正円窓膜を透過すると報告している。5-FU は 130.8MW で、軟膏の基材はプロピレングリコール (76.09MW)、ステアリルアルコール (270.40MW)、ワセリン (分子量は規定されず) から構成されいずれも正円窓膜を透過する。

しかしフェダースピルは低濃度の抗生剤軟膏を中耳腔投与し内耳障害を認めなかったと報告しており、軟膏より 5-FU による内耳障害の可能性が高いと推測した。

今回は臨床的に使用する 500~1000 倍量の 5-FU 軟膏を実験で使用した。しかし内耳障害を引き起こすには、容量よりも濃度や正円窓膜への接触時間が重要であると考えられる。また

実験中に耳小骨離断やリンパ液の漏出を認めず、手技的に EP 低値をきたした可能性は低いと推測した。

仮に軟膏投与期間を延長すれば血管条・有毛細胞障害が観察されたかもしれない。しかし臨床的に 5-FU 軟膏を投与する最低の間隔が 1 週間であり、同期間で実験を行った。

今回の結果から真珠腫性中耳炎に対して 5-FU 軟膏を使用する際、鼓膜穿孔・蝸牛半規管瘻孔を伴う例では要注意で、正円窓膜周囲には塗布すべきではないと考える。今後 5-FU 軟膏局所投与に伴う内耳障害の原因究明には、TEM での血管条の観察や長期間投与の検討も必要である。