

頭鳴の線溶酵素による治療的診断

森 満 保

The treatment of tinnitus cerebri with a fibrinolytic enzyme

Tamotsu MORIMITSU

耳鼻と臨床 63 卷 4 号 別刷

2017 年 7 月

OTOLOGIA FUKUOKA Vol.63, No.4, JULY, 2017

症例報告

頭鳴の線溶酵素による治療的診断

森 満 保

約 20 年持続した筆者自身のホワイトノイズ様頭鳴に対し、アカミミズから発見された線溶酵素剤であるルンプロキナーゼを服用したところ、数日で頭鳴の明らかな減弱を認めた。増量効果も確認され、2 年後の現在も自覚的にほぼ消失している。この効果からの治療的診断によって、頭鳴症例の中に、大脳聴覚野での血小板凝集性のフィブリン血栓症 (thrombotic microangiopathy) によるものの存在が推測された。その機序について文献的考察を行った。

Key words: 頭鳴、線溶酵素、3 者間シナプス、聴皮質血小板血栓症

はじめに

筆者自身が 20 年来、ホワイトノイズに類似した頭鳴を自覚している。頭鳴の他に左右の耳で別々に純音と同様のピッチの耳鳴を感じている。ルンプロキナーゼは線溶酵素剤であり、フィブリンのみを溶解するだけで他の薬効は何も認められていない。ルンプロキナーゼの内服により著者の頭鳴が消失した。その経過とともに薬効よりその機序について考察したので、報告する。

症 例

症例: 86 歳、男性、筆者本人

病歴: 60 歳後半に、弱いと「シャー」、強いと「ジャー」という、ホワイトノイズ様の頭鳴を頻繁に感じるようになった。業務多忙のためと考え、加療無しで過ごした。頭鳴の持続時間が次第に延びて 24 時間持続するようになった。72 歳で退任し、業務は軽減したが、頭鳴は全く不変であった。

検査結果: 2015 年 1 月 (84 歳) の純音聴力検査の結果を示した (図 1)。1,000 Hz までは 40 dB 以下の聴力レベルであるが、2,000 Hz では右耳

55 dB、4,000 Hz では左耳 55 dB、右耳 80 dB、8,000 Hz では左耳 80 dB、右耳 95 dB と高音漸傾型の聴力像であった。頭鳴はマスキング用 8 k 強調ホワイトノイズと同じピッチで、ラウドネスは閾値上 5 - 10 dB であった。めまいやふらつきなど自覚的に前庭系の機能不全を示唆する所見はなかった。

既往歴: 50 歳後半より、降圧剤を常用し、血圧は 130 - 70 mmHg にコントロールされている。左眼の黄斑変性症で左眼のみ視力障害があり、右眼は正常で、右眼の単眼視である。

経過: 線溶酵素であるルンプロキナーゼ^{1), 2)}は実験動物舎の尿処理目的で開発、導入された。アカミミズ (*Lumbricus terrestris*) から、偶然、発見された物質で、加齢性の諸症状を中心に有効である^{1), 2)}。ルンプロキナーゼによる頭鳴への効果を試みた。

2013 年 12 月 1 日から 1 日 4 カプセルを、朝夕 2 回に分服した。翌日の起床時から頭鳴の大きさを点数化し、記録した。自覚したラウドネスが最大の場合を 5 点、その半分を 3 点、ほとんど無しを 1 点とし、それぞれの中間が 4 点と 2 点で、5

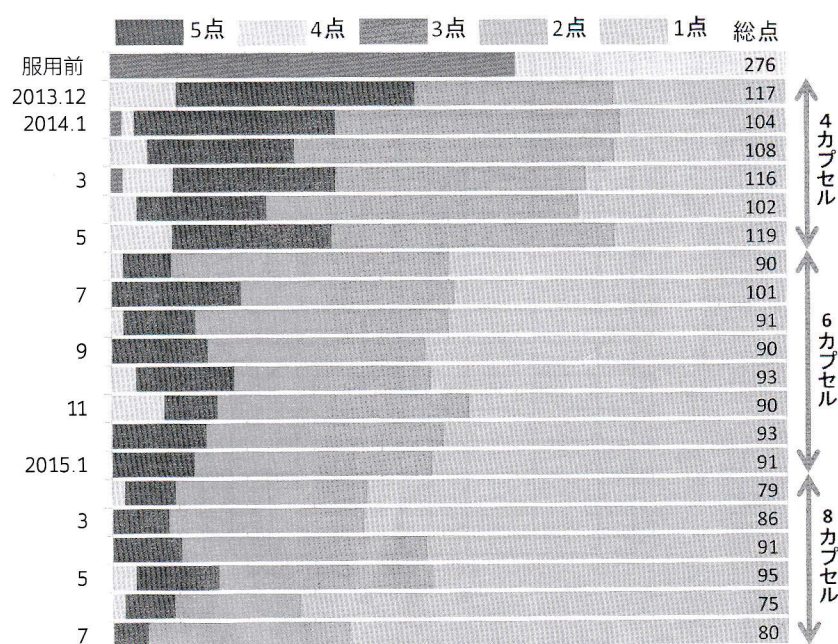


図2 ルンブロキナーゼによる頭鳴の治療成績

ただいている東京薬科大学工藤佳久名誉教授が、頭鳴と飛蚊症で悩んでいるとのことで、早速本剤を試していただいたところ、両症状が完全に消滅し、かつその事実の公表を積極的に承知いただけた。

筆者は1931年生まれの耳鼻咽喉科医である。専門領域は耳科学であるが、大学病院勤務中には、患者の頭鳴に有効であった薬剤の経験は全く無かった。耳鼻咽喉科医の立場上、頭鳴のことは一切他言せず、「紺屋の白袴」「医者の不養生」に徹してきた。当初は原因が教授職や学長職など多忙かつストレスがかかる業務のためと考えていたが、業務が軽減しても継続し、原因が業務過多のためではないことが判明した。聴力レベルが関係することも原因の候補として考えていた。著者の高音域は右耳の聴力閾値が10 - 20 dB 高いが、右利きなので騒音源に近いための差と思われた。男声は問題ないが、女声の聴取は困難で、特に裏声はむしろ苦痛である。全体的には85歳という

超高齢者並みのレベルである。身体機能には問題は無いが、短期記憶力や氏名想起力の低下は否めない。しかしながら、今回服用した線溶酵素剤であるルンブロキナーゼは有効であり、その効果は服用の翌日に頭鳴の確かな減弱に気付いた。治療的診断法は、ある原因不明の疾患に対して、薬効の明らかな薬剤を投与して、その結果から、病態および病因を特定する手法である。頭鳴の治療に線溶酵素剤であるルンブロキナーゼは効果があった。この結果に基づき、「頭鳴の原因は、大脳聴覚野でのフィブリン血栓症である」との治療的診断に基づいた仮説のもとに、頭鳴の発症機序を考察した。

線溶酵素剤であるルンブロキナーゼの生化学分析の結果を表1に引用した。18種類のアミノ酸が3種類6通りの成分比で含まれていることは判明したが、アミノ酸配列の確定は、多様性のために、明らかになっていない。頭鳴に関して、線溶酵素剤であるルンブロキナーゼ有効であったとい

表1 ルンプロキナーゼに含まれるアミノ酸組成（文献2より引用）

残基	I - 1	I - 2	I - 3	II	III - 1	III - 2
アスパラギン酸	12.26	15.65	16.06	14.81	15.25	14.99
トレオニン	12.22	8.25	8.46	8.40	6.09	6.24
セリン	9.38	11.30	10.85	12.05	10.08	10.39
グルタミン酸	3.97	6.05	6.13	6.04	7.04	7.63
プロリン	0.40	0.37	0.41	0.44	0.55	0.57
グリシン	13.48	15.39	15.41	14.48	12.66	12.89
アラニン	12.95	9.49	9.45	10.27	6.90	6.57
システイン	1.44	1.09	1.67	0.80	1.36	1.40
バリン	7.03	5.46	5.51	7.77	10.33	10.67
メチオニン	0.55	0.97	0.82	0.98	1.36	1.34
イソロイシ	5.38	6.54	6.64	5.96	7.89	7.62
ロイシン	7.47	7.95	8.01	7.46	3.73	3.41
チロシン	3.91	3.69	3.79	3.24	4.63	4.83
フェニルアラニン	2.00	1.11	1.11	0.58	3.09	2.67
トリプトファン	0.64	0.98	ND	1.63	0.83	1.09
リシン	0.04	0.50	0.53	0.45	1.65	1.67
ヒスチジン	2.45	2.75	2.73	2.30	2.37	2.12
アルギニン	3.98	2.46	2.42	2.34	4.19	3.90

う文献を検索したが、見当たらなかった。聴覚学専門の医師自らが頭鳴持ちで、かつ確実に効いたと断言できた治療薬との遭遇例が、今までに無かったからであろう。効果判定評価の開始時に0点を設けなかったのは、人間は常に大脳の存在を何かしら感じているものと思ったからであった。ある夜半に覚醒したのと同時に、頭鳴が消えていくのに連れて、大脳が消えていく感覚が起こったため、これを0点と評価した。

3段階の増量で、効果も明らかに3段階に向上したことは、本剤の有効性を支持するものといえる。なお起床時に3点台の頭鳴があり、朝食後の服薬時に、前夜、飲み忘れのカプセルを発見することが少なくない。特に前夜に会食があった時に多いが、本剤の体内代謝がかなり速いことを示すものである。いずれにしても、現在は、後述する

ように頭鳴の本態も確認されたので、頭鳴が少々大きくなっても、全く気にすることは無くなっている。

中枢性失聴の症状は全く無いので、脳神経細胞死を伴う通常の終末動脈性の血栓梗塞症でないことが推測される。とすれば、既述のように、毛細血管領域での血小板凝集血栓症（thrombotic microangiopathy）ということになる。すなわち、血管壁の損傷による血栓ではなく、毛細血管網の中で、流速の早い動脈領域でのズリ応力によって血小板が活性化されて凝集し始め、流速の遅い静脈域で、フィブリンで固められて完成するフィブリン血栓症である。この種の血小板凝集血栓は、25歳以上の健康成人の諸臓器や組織内の毛細血管網で、無症状下に常に形成されていることが確認されている²⁾。一方で、正常血液内には、損傷

血管の修復が終って既に用済みとなった血栓による血流障害を排除するため、フィブリン溶解酵素も用意されている。すなわち血管内皮細胞からプラスミノゲンアクチベーターが分泌され、プラスミンができて、用済みのフィブリンは溶解されてフィブリン分解産物となり、全身の血流は正常に維持されているのである。血小板凝集血栓症はフィブリン血栓形成能に比し、フィブリン溶解能が低いために生じることがさまざまな慢性疾患や病態が明らかになりつつある。例えば2型糖尿病、甲状腺ホルモン欠乏症などは、ホルモン分泌細胞が貧血状態で十分に活動できないための病態である。軽いものでは、高度の冷え性、霜焼け、飛蚊症、加齢性黄斑変性症などが、同じ範疇に入る。また筆者も工藤先生も禿頭であるが、恐らく壮年期後半に、頭皮の血小板フィブリン血栓症が起こり、頭髮毛根が死滅したためであろうと思っている。

頭鳴に関しても、同様に大脳皮質聴覚野での血小板凝集血栓症が推測される。図3は、大脳皮質聴覚野での毛細血管網・アストログリア・ニューロンが構成するネットの模式図である。アストログリアは、突起を毛細血管に巻き付け、同時にニューロンとも接触して、綿密な連携網を形成している。実際には、この図のように隙間は無く、毛細血管でできた目の詰まったスポンジ様血管網の隙間に、6層の脳神経細胞がネットを形成し、その隙間には、約十倍もの無数のアストログリアが、ギッシリと配置されている。このアストログリア群は、ニューロンの活動状況に応じて組織呼吸と物質代謝に必要な血流量をコントロールしている。

大脳皮質の中でも聴覚野は、24時間休みなく活動し続けている。たとえ睡眠中でも、外耳道内に音が入ってくると、否応なく、中耳・内耳・聴神経路・大脳聴覚野・前頭前野へと、音波は神経活動電流に変換されて伝達されてくる。前頭前野が熟睡中ならそのまま捨てられるが、重要な信号なら呼び起こされて、信号内容に応じた反応が起こ

ることになる。大脳皮質では、前後のニューロンと、それを取り巻く沢山のグリア細胞とが連結部でありシナプスを構成して活動している。シナプスの前ニューロンがグルタミン酸をシナプス間隙に放出し、後ニューロンがそれを受け取ると活動電位が発生し、次のニューロンへ情報が送られる。放出されたグルタミン酸は、次の興奮に備えて急速に排除されなければならないが、ごく少量が前ニューロンによって処理されて、大部分はグルタミン酸トランスポーターを持っているアストログリアが、グルタミン酸を吸収して、グルタミンに変えて、さらにニューロンに再供給されている。このようにして、3者間シナプスが形成されている(図4)。このアストログリアによるグルタミン酸-グルタミン-サイクルが十分に活躍するためには、十分な血液供給が不可欠なのである。

アストログリアはニューロンの活動エネルギー源である大量のグリコーゲンの供給や、外部からの物質の侵入を防ぐ血液脳関門の役目も担当している。要するに、ニューロンは大脳皮質での主役として情報伝達の任務達成に専念し、アストログリアがその支援をしているのであるが、そのためには十分な血液の供給が必要である。皮質表層動脈網がその役割を果たしている。

大脳皮質での血小板凝集血栓症の人では、血流量減少のために、放出されたグルタミン酸の回収が不十分となり、聴覚野のシナプス周辺には、グルタミン酸が溢れて、すべての後ニューロンが、常時興奮し続けることになる。これは常時ホワイトノイズを聞いているのと同じ状態である。前頭前野で、周囲にホワイトノイズは実在していないことが認識されると、頭鳴がすると判断されることになる。頭鳴だけで終わって、それ以上の脳障害が発生しないのは、毛細血管静脈域の内皮細胞壁に傷がないために、血栓が付着できないと推測した。また静脈の内腔はだんだん太くなるので、血栓が詰まることもないからであり、その内に溶解酵素で分解されると思われる。

聴力検査でのマスキングと同じホワイトノイズ

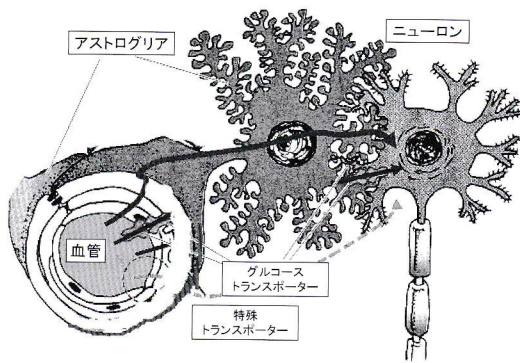


図3 アストログリア・ニューロン・毛細血管の連携（文献3より引用）

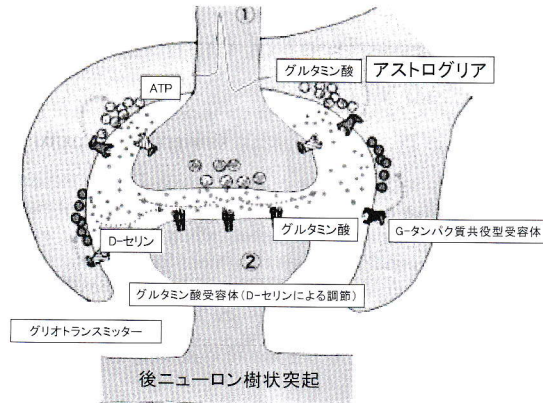


図4 アストログリアと前後ニューロンの3者間シナプス（文献3より引用）

がしていても、日常の会話や音楽鑑賞が邪魔されることは全くない。頭鳴では内耳の基底板は振動していないので、実際の会話や音楽を聴くには、何の問題も起きないのである。事実、頭鳴は聴覚野に6層ある脳神経の、第1層目の後ニューロンで先ず発症しているので、脳神経の数さえ十分にあれば、邪魔にはならないのであろう。なお、頭鳴が消えたら、言語聴取能が改善するのではとの期待は完全に外れた。考えてみると、頭鳴では、ラセン器は全く活動しないので、外来音の好転を期待する方が間違っていると悟らされた。

最近の脳神経科学の進展は日進月歩の勢いである。頭鳴や耳鳴といった、極めて抽象的病態が、活動的な人間の脳内で手に取れそうに、具象的な病態として説明できるようになった。美原恒名誉教授によって、アカミミズから偶然発見されたフィブリン溶解酵素であるルンプロキナーゼの内服で、筆者と工藤佳久氏の永年の頭鳴が消滅した

事実からの治療的診断の成果である。頭鳴、あるいは両側同耳鳴者の追試を期待したい。

利益相反に該当するもの無し。

謝辞

本論文の要旨は、第60、61回日本聴覚医学会、第26回日本耳科学会、第117回日本耳鼻咽喉科学会総会で、各々研究の途中経過を報告した。なお、ルンプロキナーゼカプセルは、美原エルアル研究所より提供された。

文 献

- 1) 美原 恒：ミミズの線溶活性物質とその有用性. 日本生理学誌 **53**：211-243, 1991.
- 2) 美原 恒：ミミズ酵素のちから. メディカルパースペクティブ, 2008.
- 3) 工藤佳久：脳とグリア細胞. 技術評論社, 東京, 2011.

(受付 2017年3月28日、受理 2017年5月11日)

The treatment of tinnitus cerebri with a fibrinolytic enzyme

Tamotsu MORIMITSU

Emeritus Professor, Miyazaki University, Miyazaki 889-1692, Japan

My own tinnitus cerebri, which I have experienced for 20 years, was treated with a fibrinolytic enzyme, lumbrokinase, which is extracted from a type of earthworm. The tinnitus clearly decreased over a few days, and disappeared almost completely when the dosage was increased. Thrombotic microangiopathy at the Wernicke area should be considered as a treatment for tinnitus cerebri. This anoxic condition at the tripartite synapse results in the constant overflow of glutamic acid (due to the decreased function of the astroglia), causing glutamine - glutamic - acid recycling. The neurons are then constantly excited, resulting in tinnitus without audio stimulation.
