Cephadol の臨床使用経験

まつ なが たかし ない とう とし
松 永 喬・内 藤 僇*

I. は じ め に

めまい、平衡障害の病態の一つには、椎骨動脈領域の循環不全が関与する事が、白石¹⁾、稲岡²⁾や著者ら³⁾⁴⁾の Doppler 法による超音波椎骨動脈循環血流測定法の研究により究明されてきた。したがって血流障害特に椎骨動脈に働き、循環動態を改善するような薬理作用を有する薬剤があれば、めまい、平衡障害の改善にも希望がもてる訳である。

第 1 図

一般名：Diphenidol 塩酸塩

化学名：1, 1, -diphenyl-4-piperidino-1-butanol
hydrochloride分子式：C₂₁ H₂₇ NO・HCl (M.W. 345.89)

融 点：220° (分解)

この Cephadol は、その基礎的ならびに臨床的研究から、循環障害特に椎骨動脈の血流障害に対して、特異的に働らき、循環動態を改善するという。

幸いにも、今回日本新薬より Cephadol (25 mg 錠) の試供をうけたので、その臨床治験を報告する。

なお本剤は第 1 図の如き構造式を有する非フェノチアジン系薬剤で、1 錠中 Diphenidol 塩酸塩 25mg を含有している。

II. 使 用 目 的

今回の臨床使用の目的は

① Cephadol の臨床的効果の検討、さらに従来の医師の経験的評価による薬効判定と、新しい vertigo score (後述の使用方法で説明する) による素点評価方式による薬効判定との相異。

② Cephadol の臨床的および血清学的副作用の有無。

③ Cephadol 投与前後における Doppler 法による超音波椎骨動脈血流検査法にみられる血流動態の変化を臨床的に検討する事である。

III. 使 用 方 法

① 使用対象

昭和46年4月より9月までの6ヶ月間に、大阪大学耳鼻咽喉科めまい外来を受診しためまい患者のうち、特に循環障害に起因すると思われるめまい患者22名を無作為的に撰出し使用した。そのうち1名は入院させ使用した。疾患の

内訳は第1表の如くである。すなわちメニエール病7名、椎骨脳底動脈循環不全症8名、脳動脈硬化症によるめまい3名、眩暈症4名で、最低13才より最高54才までの男子12名、女子10名、計22名である。

② 投与方法

Clinical Trial of Cephadol

Takashi Matsunaga and Toshi Naitō

*大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

第1表 Cephadol 使用症例

対象症例

♂	12名	} 22名
♀	10名	

対象疾患

メニエール病	7名
めまい症（椎骨脳底動脈循環不全症）	8名
めまい症（脳動脈硬化症）	3名
めまい症	4名

Cephadol（1錠25mg）を1日3錠1回1錠宛毎食後、14日乃至94日間、平均28日間連日内服せしめた。まそ1部の患者には、1日6錠1回2錠宛毎食後14日間連用せしめた。

③ 効果判定

(a) 従来の医師の経験的評価判定により、投与前後の自覚症状（めまい）、平衡機能検査成績が、どの程度改善されたかを主眼とした。すなわち、めまいおよび平衡機能検査成績が著しく改善されたか、またはめまいが全く消失したものを著効とし、めまいおよび平衡機能検査成績がある程度軽快したものを軽快とし、ほとんど効果の認められなかったもの、または逆に悪化したものを無効とした。

第2表 vertigo score

A. 自覚症状

めまい発作

症状程度(grade)	内 容	score
重 症	激しい発作が度々ある	3
中 等 度	激しい発作がまれにある 又は軽い発作が度々ある	2
軽 症	軽い発作がまれにある	1
全く症状なし	全くない	0

めまい感

症状程度(grade)	内 容	score
重 症	フラフラして立っられない	3
中 等 度	立ってはいられるが不安 定で歩けない	2
軽 症	生活には支障はないが軽い フラフラ感がある	1
全く症状なし	全くない	0

基 準

- 3：非常に強くほとんど何もできない(非常に強い)
 2：強いがなんとか我慢できている(強い)
 1：明らかに自覚しているが、それ程気にしない(軽い)
 0：なし

第3表 自覚症状の score

grade	score	悪心（嘔吐）	耳 鳴	難 聴	頭重（頭痛）	肩 こ り	倦 怠 感
重 症	3	激しい悪心があり嘔吐する	かなり大きい耳鳴がある	ほとんど聞えない	激しい頭痛のため仕事ができない	いつも肩がこり痛みを感じる	気力、集中力なく身体がだるく何もする気にならない
中 等 度	2	悪心があり食欲がない	気になる程度の耳鳴がある	テレビの音が聞きとりにくい	たびたび起るが我慢できる	仕事などすぐ肩がこる	新聞、本を見ているとボーとして疲れる
軽 症	1	まれに軽い悪心がある	わずかに耳鳴がある	小声が聞きとりにくい	時々気になる程度の頭重がある	時々軽い肩こりを感じる	まれに軽い身体のだるさを感じる
症状なし	0	全くない	全くない	全くない	全くない	全くない	全くない

基 準

- 3：非常に強くほとんど何もできない(非常に強い)
 2：強いがなんとか我慢できる(強い)
 1：明らかに自覚しているがそれ程気にしていない(軽い)
 0：なし

第4表 vertigo score

B. 平衡機能検査

異常程度(grade)	足 踏 検 査	遮 眼 書 字	自 発 眼 振	頭 位 眼 振	score
高 度	高 度 異 常 (検査不能)	高 度 異 常 (失調性文字)	眼振とめまい, 自律 神経症状あるもの	眼振とめまい, 自律 神経症状あるもの	3
中 等 度	回 転 角 90° 以上	偏 倚 角 10° 以上	眼振を認めるもの	眼振を認めるもの	2
軽 度	回 転 角 45°~90°	偏 倚 角 6°~9°	眼振傾向	眼振傾向	1
正 常	回 転 角 0~44°	偏 倚 角 0~5°	眼振なし	眼振なし	0

(b) 各医師間の主観的な評価差をできるだけ除くため自覚症状と他覚症状とに vertigo score なる新しい素点評価方式³⁾⁵⁾ をとり入れた. すなわち第2表の如く自覚症状については, たとえばめまい発作, めまい感は基準の如く重症3, 中等度2, 軽症1, 全く症状なし0とし, 悪心(嘔吐), 耳鳴, 難聴, 頭重感(頭痛), 肩こり, 倦怠感などは, 基準にもとづいて第3表の如く grade づけをし, 平衡機能検査も臨床的に簡単にできる自発眼振, 頭位眼振, 足踏検査, 書字検査について第4表の如く平衡神経学会の基準に準じて score をきめた. ついで自覚症状および平衡機能検査成績の改善度または悪化度を第5表の如く, score 3→0, 2→0 を+3 その逆を -3, score 3→1, 1→0 を+2 その逆を -2, score 2→1, 3→2 を+1, その逆を -1 と決めた. そして, 各項目の和で割り, その平均改善度を求め, 第6表の如く著効は+2を越え+3まで, 有効は+1を越え+2まで, やや有効は0を越え+1まで,

第5表 改善度, 悪化度の規定

改 善 度	scoreの変化	scoreの変化	悪 化 度
+ 3	3 → 0 2 → 0	0 → 3 0 → 2	- 3
+ 2	3 → 1 1 → 0	1 → 3 0 → 1	- 2
+ 1	3 → 2 2 → 1	2 → 3 1 → 2	- 1
0	変化なし	変化なし	0

第6表 global judgement の判定基準

著 効	平均改善度が+2を越え+3まで
有 効	平均改善度が+1を越え+2まで
やや有効	平均改善度が0を越え+1まで
無 効	平均改善度が0以下-1まで
悪 化	平均改善度が-1未満
無効は0以下-1まで, 悪化は-1未満とした. かく便宜上きめた vertigo score による薬効判定と, 従来の経験的評価判定との比較を試みた.	

IV 検 査 方 法

① 薬効判定のため投与前後および1週間毎に, 自覚症状の変動, 平衡神経学会の基準に準じた自発眼振, 頭位眼振, 書字検査, 足踏検査および血圧測定 (Schellong test) を行った.

② 本剤の長期間使用例の臨床的副作用を検討するため, 患者に第7表の如き質問表を手渡し, 毎日めまいの経過, 本剤の内服の有無, 副作用などを記録させ, 特に副作用について詳しく問診した.

第7表 質 問 表

氏名：	第 週： カルテ No.
-----	-----------------

あなたの治療の参考とするために、この一週間のおもな症状についてお尋ねしたいと思います。毎日正しく記入して、次の診療のときに担当の先生に御提出下さい。

記入要領：症状がひどいときは〇〇〇 症状が軽いときは〇 症状がややひどいときは〇〇 症状がないとき×

月 / 日	/	/	/	/	/	/	/
医師の指定した通り薬をのみましたか	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)	ハ イ イ エ 回 (わすれた)
病院でもらった以外の薬をのみましたか	薬の名前	薬の名前	薬の名前	薬の名前	薬の名前	薬の名前	薬の名前
めまいの発作							
めまい感（フラフラ感）							
はき気（嘔吐）							
みみなり（耳鳴）							
なんちょう（難聴）							
肩こり							
頭がおもい（頭痛）							
からだのだるさ							
よくねむれない							
その他気のついたこと何んでも書いて下さい							

この治療をはじめる前と比較して、全体的に症状はどうなりましたか（あなたの思うところに○をつけて下さい）。 1 非常によくなった。 2 よくなったがまだ少し症状がある。 3 少しは楽になったがまだ症状が続いている。 4 わからない。 5 わるくなった。

③ 症例のあるものには、本剤投与前後に検尿、一般検血、GPT、GOT、アルカリフォスファターゼ、血清蛋白、血液化学などの検査を行った。

④ 可能な症例には、本剤投与前後に Doppler 法による椎骨動脈血流速度²⁾⁴⁾⁶⁾を測定し比較した。

V 使用結果

① 臨床使用成績

① 1日3錠乃至6錠投与した使用症例は、第8表の如くである。3錠投与群では最低14日間から最高94日間まで連用、平均28日間内服している。6錠投与群は14日間連日内服であった。症例1, 3, 7はCephadolを休薬するとめまい症状の悪化が認められ、再投薬によりめまいの改善がみられた。

② 医師の経験的評価にもとづく薬効判定で

は、第8, 9表の如く著効2名、軽快9名、無効11名なる臨床成績を得た。また vertigo score による薬効判定では第8, 10表の如く著効3名、有効4名、やや有効5名、無効10名となった。しかも第8表より分るごとく、両者の判定基準での効果は大体において一致を示していた。

② Doppler法による検査成績

本剤の有効例、無効例を Doppler 法により

第8表 Cephadol 使用症例

症 例	性 年令	病 名	投与量	副作用	併 用 薬	効果 平均 改善度	備 考
1.	♀ 47	メニエール病	3錠×20日	—	ビタメジン ユベラ	軽快 +0.83	1週間休薬するとめまい悪化する
2.	♀ 30	メニエール病	3錠×14日	頭がふわ ふわする		不変 -1.00	
3.	♀ 41	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×60日	—	最初の2週間 カリクレイン・プリン ペラン	著効 +2.75	休薬によりめまい悪 化する。再投与で改 善する。
4.	♂ 23	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×35日	—	メイロン, メリスロン アプラクタン ビタメジン	軽快 +2.25	
5.	♂ 49	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×14日	—	ポボン S イノシー F	不変 -0.33	
6.	♂ 21	めまい症	3錠×18日	—		著効 +2.25	
7.	♀ 54	めまい症 (脳動脈硬化症)	3錠×94日	—	ルシドリール ヘクサニシット	軽快 +1.60	1週間休薬してめま い少し悪化する。
8.	♂ 28	めまい症	3錠×14日	—		不変 0	
9.	♂ 54	めまい症 (脳動脈硬化症)	3錠×35日	—	アプラクタン ビタメジン ヘクサニシット	軽快 +1.33	
10.	♂ 50	メニエール病	3錠×14日	—	ビタメジン コントロール	軽快 +0.80	
11.	♀ 13	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×14日	—	メリスロン ルシドリール	軽快 +0.33	
12.	♀ 44	めまい症	3錠×14日	—		不変 0	
13.	♀ 14	メニエール病	3錠×14日	—	カルニゲン	不変 0	
14.	♂ 38	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×21日	胃部膨 満 感	メトキナール ヒデルギン カリクレイン, エホチール	不変 0	
15.	♂ 43	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	3錠×42日	—		軽快 +0.40	
16.	♂ 48	メニエール病	3錠×24日	—		不変 +0.17	
17.	♂ 48	メニエール病	3錠×21日	—	ビタメジン カルニゲン カリクレイン	不変 0	
18.	♂ 46	めまい症	3錠×35日	—	ニコリン ビタメジン ネルフェンルー	不変 0	大脳萎縮症
19.	♀ 38	メニエール病	3錠×14日	—	メリスロン ビタメジン セルシン	不変 0	
20.	♀ 22	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	6錠×14日	—		軽快 +1.15	
21.	♀ 38	めまい症 (脳動脈硬化症)	6錠×14日	—	ユベラ ビタメジン ネルフェンルー	不変 0	
22.	♂ 38	めまい症 (椎骨脳底動脈 循環不全症)	6錠×14日	—		軽快 +1.75	

註(1) 効果：医師の経験的評価判定によるもの、平均改善度：vertigo score によるもの

第9表 使用成績（医師の経験的評価判定による）

効果判定	著 効	軽 快	無 効	計
病名				
メニエール病	0	2	5	7
椎骨脳底動脈循環不全症	1	5	2	8
脳動脈硬化症	0	2	1	3
めまい症	1	0	3	4
計	2	9	11	22
	11			

第10表 使用成績（vertigo score による）

効果判定	著 効	有 効	やや有効	無 効	計
症 例 数	3	4	5	10	22

第11表 有効例の検討

症 例	現 病 歴	治療前検査	調 査 項 目	経過	治療後検査	効果	備 考
1. 47才 女	メニエール病	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 3 Eccent -12 DoPT:血流右小 反転:右不良 血流量170-40値: 200mmHg 聴感:正常	めまい感 2-1 めまい感 1-0 悪 心 1-0 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 2-2 平均 改善度 10.83	めまい感 2-1 めまい感 1-0 悪 心 1-0 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 2-2 平均 改善度 10.83	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 3 Eccent -12 DoPT:血流右小 反転:右不良 血流量170-40値: 200mmHg 聴感:正常	軽快	1週間 体感 悪化
3. 41才 女	めまい症 (椎骨脳底動脈循環不全症)	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -8 Eccent -2 DoPT:血流良好 反転:右不良 EMG:右小脳型 血流170-40値: 200mmHg 聴感:正常	めまい感 2-0 めまい感 2-0 悪 心 2-0 耳 鳴 0-0 難 聴 0-0 頭 重 1-0 平均 改善度 12.75	めまい感 2-0 めまい感 2-0 悪 心 2-0 耳 鳴 0-0 難 聴 0-0 頭 重 1-0 平均 改善度 12.75	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -8 Eccent -2 DoPT:血流良好 反転:右不良 EMG:右小脳型 血流170-40値: 200mmHg 聴感:正常	著効	体感により めまい消失 再び 投与により 改善した
4. 23才 男	めまい症 (椎骨脳底動脈循環不全症)	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -1 Eccent -11 DoPT:血流良好 (左>右) 反転:右不良 EMG:両側小脳型	めまい感 3-0 めまい感 2-0 悪 心 2-0 耳 鳴 0-0 難 聴 2-2 頭 重 0-0 平均 改善度 12.25	めまい感 3-0 めまい感 2-0 悪 心 2-0 耳 鳴 0-0 難 聴 2-2 頭 重 0-0 平均 改善度 12.25	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -1 Eccent -11 DoPT:血流良好 (左>右) 反転:右不良 EMG:両側小脳型	軽快	3224358
15. 43才 男	めまい症 (椎骨脳底動脈循環不全症)	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 4 Eccent 6 DoPT:血流右側型 反転:右不良 血流量170-40値: 187mmHg 聴感:正常	めまい感 2-1 めまい感 1-1 悪 心 1-1 耳 鳴 2-1 難 聴 2-2 頭 重 0-0 平均 改善度 10.4	めまい感 2-1 めまい感 1-1 悪 心 1-1 耳 鳴 2-1 難 聴 2-2 頭 重 0-0 平均 改善度 10.4	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 4 Eccent 6 DoPT:血流右側型 反転:右不良 血流量170-40値: 187mmHg 聴感:正常	軽快	3324478

検討した。第11表に投与前後に Doppler 法検査を行ったもののうち、めまいの改善が認められた症例1, 3, 4, 15の4例をあげる。投与量はいずれも1日3錠で、夫々20, 60, 35, 42日間と連続内服させた。投与前 Doppler 法で

第12表 無効例の検討

症 例	現 病 歴	治療前検査	調 査 項 目	経過	治療後検査	効果	備 考
2. 43才 女	メニエール病	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 5 Eccent -4 DoPT:血流両側型 反転:左不良 血流量170-40値: 169mmHg	めまい感 0-1 めまい感 0-1 悪 心 0-1 耳 鳴 2-2 難 聴 2-2 頭 重 1-1 平均 改善度 -1.0	めまい感 0-1 めまい感 0-1 悪 心 0-1 耳 鳴 2-2 難 聴 2-2 頭 重 1-1 平均 改善度 -1.0	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -9 Eccent -15 DoPT:血流両側型 反転:左不良	不変	頭のつらさ
14. 38才 男	めまい症 (椎骨脳底動脈循環不全症)	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent 6 Eccent 4 DoPT:血流右不良 反転:右不良 EMG:正常 血流170-40値: 186mmHg 聴感:正常	めまい感 2-2 めまい感 1-1 悪 心 0-0 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 0-0 平均 改善度 0	めまい感 2-2 めまい感 1-1 悪 心 0-0 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 0-0 平均 改善度 0	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -12 Eccent -12 DoPT:血流左不良 反転:左不良 EMG:右小脳型 血流170-40値: 247mmHg	不変	胃部膨満感あり
17. 48才 男	メニエール病	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -4 Eccent 24 DoPT:血流右不良 反転:左不良 EMG:右小脳型 血流170-40値: 247mmHg 聴感:正常	めまい感 2-2 めまい感 2-2 悪 心 1-1 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 2-2 平均 改善度 0	めまい感 2-2 めまい感 2-2 悪 心 1-1 耳 鳴 2-2 難 聴 1-1 頭 重 2-2 平均 改善度 0	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -4 Eccent -12 DoPT:血流左不良 反転:左不良 EMG:右小脳型 血流170-40値: 247mmHg	不変	胃部膨満感あり
18. 46才 男	めまい症 (大脳基底核病)	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -28 Eccent -27 DoPT:血流右不良 反転:左不良 EMG:左小脳型 (左>右) PEG:大脳基底核病 血流170-40値: 159mmHg	めまい感 2-2 めまい感 3-3 悪 心 2-2 耳 鳴 3-3 難 聴 1-1 頭 重 3-3 平均 改善度 0	めまい感 2-2 めまい感 3-3 悪 心 2-2 耳 鳴 3-3 難 聴 1-1 頭 重 3-3 平均 改善度 0	OKP:正常 ETT:正常 振子検回転: Cent -28 Eccent -27 DoPT:血流右不良 反転:左不良 EMG:左小脳型 (左>右) PEG:大脳基底核病 血流170-40値: 159mmHg	不変	胃部膨満感あり

椎骨動脈血流に左右差があり、患側の血流不良の認められていたものが、本剤投与後症例15をのぞいて、血流の左右差がなくなり、患側の血流も改善が認められ、いずれも自覚症状としてのめまいの改善が認められた。

一方めまいの改善が認められなかった無効な症例2, 14, 17, 18では第12表の如く、Doppler 法による椎骨動脈血流の改善が認められなかった。

③ 副作用

④ 臨床症状

1日3錠を最高94日間まで連続内服させたが、格別な副作用は特に認められなかった。第8表から解ることく22名のうち症例2で本剤を内服し頭がふわふわする訴えと症例14で胃部膨満感の訴えがあっただけで、1日6錠内服例でも、何ら臨床的副作用を認めなかった。

⑤ 血清学的検査

比較的長期連続内服させた症例3, 4, 9について、すなわち60, 35, 35日間内服させた症例につき、投与前後に、一般検血、肝機能、血

第13表 長期投与後の臨床検査

No.	症 例	病 名	治療前検査	投 与 量	治 療 後 検 査	副作用	効 果
3	■ ♀ 41	めまい症 (椎骨脳底 動脈循環 不全症)	検尿：正常 検血：正常	3錠×60日	検尿：蛋白(±), 糖(-) ウロビリノーゲン正常 沈渣正常 検血：赤血球 400万 白血球 6400 血色素 13.1g/dl 肝機能：GPT 16, GoT 13 Al. p. 6.5 血液化学：Na 139, K 4.0 Cl 100, Urea N16mg/dl		著 効
4	■ ♂ 23	めまい症 (椎骨脳底 動脈循環 不全症)	検尿：正常 検血：正常 血液化学：正 常	3錠×35日	検尿：蛋白(±), 糖(-) ウロビリノーゲン正常 沈渣正常 検血：赤血球 482万 白血球 3500 血色素 16.7g/dl 肝機能：GPT 20, GOT 25 Al. p 7.0 血液化学：Na 138, K4.0 Cl 97 Urea N 17mg/dl		軽 快
9	■ ♂ 54	めまい症 (脳 動 脈) 硬 化 症)		3錠×35日	検尿：蛋白(-), 糖(-) ウロビリノーゲン正常 検血：赤血球 389万 白血球 4400 血色素 13.1g/dl 肝機能：GPT 11, GOT 26 Al. P 7.0 血液化学：Na 142, K4.4 Cl 100 Urea N 17mg/dl		軽 快

液化学, 血清蛋白などの検査を行ったが, 第13表の如く, いずれも正常範囲内であった.

◎ その他の検査

血圧は全例共に, 投与後血圧下降などの異常を示さなかった. また検尿も正常範囲であった.

VI 総 括 と 考 按

本剤は主として平衡機能障害時に見られる循環不全を改善することによって中枢前庭機能や末梢迷路機能を賦活する新しい機序に立脚した抗めまい剤である. 従来この領域に使われてい

るトランキライザーや抗ヒスタミン剤, あるいは単なる血管拡張剤と異なり, 鎮静作用, 催眠作用, 自発運動量の抑制や, 抗ヒスタミン作用, 血圧下降作用などほとんど認められず, ク

ロールプロマジンとしての作用と、トラベルミンとしての作用を有する特異な薬剤であり、めまいおよび悪心、嘔吐に対して有効であるといわれている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。その臨床的、基礎的諸研究より、本剤の特長の一つに循環不全、特に椎骨動脈の血流障害に対して特異的に働らき、循環動態を改善し、血管の平滑筋の攣縮を抑え、血流を促進し、さらに実験的に誘発した眼振に対して、特異な抑制作用（眼振発現頻度の抑制）を呈するといわれている。

我々は Doppler 法による椎骨動脈循環動態測定法¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁶⁾より、めまい、平衡障害の病態の一つには、椎骨動脈領域の循環障害が関係する事を述べて来た。したがって椎骨動脈血流を改善する本剤のような薬剤が望まれていたのである。

白石¹⁾、稲岡²⁾らの研究で、Cephadol 塩酸塩40mgを筋肉注射後、Doppler 検査を行うと、健側の椎骨動脈血流はほとんど変化を示さないが、患側の椎骨動脈血流は増加を示し、左右両椎骨動脈の血流の差がなくなり、めまいの改善が認められた事や、我々の有効例（第11表参照）でも投与前に椎骨動脈血流に異常あったものが、是正され、無効例（第12表参照）で

は、投与前後において椎骨動脈血流の改善が認められなかった事などより、この Cephadol は、椎骨動脈の血流を改善し、めまいを治し得る薬剤であると考えられる。

また今回の使用症例22名の従来の経験的評価による薬効判定では、著効2名、軽快9名、無効11名で、有効率50%であった。これは薬剤の有効率からすれば、少し悪いが、今回の使用症例が大学病院受診患者という特殊性から新鮮例が少く、大体難治例で、めまい症状が慢性のもの、頑固なものが多く、さらに今までに色々な抗めまい剤を内服している症例が多かった事と、効果判定にめまい症状と他覚所とを見併わせて判定したために50%という、きびしい有効率になったと考えられる。本剤を内服させながら、今まで内服していた薬剤を併用剤として投与している症例の中に、本剤を途中1、2週間休薬した症例1、3、7（第8表）では、めまい症状が、かえって悪化し、本剤の再投与で、めまいが改善した事より、めまい症状の流動性という事を割りいても、本剤の有効性を示すものと考えている。この様に考えてくると、本剤はめまいに対する一般薬というよりも撰択薬としての価値がある様に思われる。

第14表 阪大耳科における抗めまい剤の使用経験

商 品 名	一 般 名	例数	有効率	薬 効 判 定
Toriomin	perphenazine	22	64%	経験的評価判定
Contol	chlordiazepoxide	26	67%	〃
Capilan	cyclandelate	10	80%	〃
Meylon	7%重曹水 50cc	67	59%	〃
Meylon	7%重曹水点滴	26	92%	〃
Vasculat	vamethansulfate	22	72%	〃
Vasculat	vamethansulfate	6	50%	single blind, cross over
Merislon	betahistine	30	50%	経験的評価判定
Merislon	betahistine	12	75%	double blind, cross over
Merislon	betahistine	135	79%	*vertigo score
Cephadol	diphenidol	22	50%	経験的評価判定
Cephadol	diphenidol	43	67%	double blind, single dose, *vertigo score
Centolase		29	69%	経験的評価判定
	isoproterenol			double blind, single dose, *vertigo score

我々は過去10年間に第14表の如き抗めまい剤の治験を行って来た。従来の医師の経験的評価による薬効判定より最近の傾向として、色々な推計的处理を行って来ている。めまいのような主観的なものの薬効判定に、何よりも大切な事は、医師、患者、薬剤の三者の関係から心理的影響による placebo 効果を常に考え自覚症状と他覚所見とを併わせた比較試験が今日では理想的であろうと思われる。

この際、各医師、各患者間の主観による差をできるだけ少くするため我々は vertigo score による統計的处理法を考えた。もちろん、この vertigo score の各 score の間には、各自覚症状、他覚所見共 weighting を行っておらず、規定した改善度または悪化度は本来加法性をもつものでないので、平均改善度または平均悪化度は数値として意味を持つものでないが、一応の目安になると思っている。この vertigo

score による統計的处理法で行った結果は第10表の如く著効3名、有効4名、やや有効5名、無効10名で大体上述の経験的評価判定による薬効と同じで、しかも症例個々について両者の効果判定が大体一致していた事より、臨床経験に熟得せる医師ならば、経験的評価判定でも、他覚所見を加味して行えば、さほど客観的評価に欠ける事はないと思われ、意を強くした次第である。

最後に副作用については、臨床的に胃部膨満感1例、めまいがやや悪化したのが1例あったが、投与を中止すれば、すぐ緩解し、特別な事はなかった。また検尿、一般検血、肝機能、血清蛋白また鋭敏な反応である GPT, GOT, アルカリフォスファターゼでも、60日間の連続投与で何ら異常な所見がなく、この点でも安全性が確認されたと考えられる。

Ⅶ ま と め

① 22名のめまい患者（メニエール病7名、椎骨脳底動脈不全症によるめまい8名、脳動脈硬化症によるめまい3名、眩暈症4名）に Cephadol (25mg 錠) を使用し自覚症状、他覚症状を併わせて判定し著効2名、軽快9名、無効11名という臨床成績を得た。

② 従来の経験的評価による薬効判定と、我々の提唱した vertigo score による統計的处理法による薬効判定との結果は、ほぼ一致した。

③ 1日3錠長期投与例（最高94日まで）でも臨床的副作用を認めず、検査し得た症例では検尿、検血、肝機能などにも特に異常はなかった。

④ 1日6錠投与例でも特に臨床的副作用を認めなかった。

⑤ 有効例では Doppler 法による椎骨動脈血流の改善を示すものがあった。

本論文の要旨は昭和46年10月23日、セファドール研究会（京都市）にて発表した。

参 考 文 献

- 1) 白石純三：MH-1021 の眩暈患者の頭部循環動態に及ぼす影響，セファドール文献集，1971（昭46）
- 2) 稲岡 長，白石純三ほか：一側前庭系機能障害と椎骨動脈血流の関係について，耳鼻臨床64：11；2353～1360，1971（昭46）
- 3) 松永 喬：めまいに対する薬物の撰択と効果，第29回平衡神経科学会シンポジウム，平衡神経科学29：93～，1971（昭46）
- 4) 川本浩康，松永 喬，ほか：超音波血流検査法の耳科領域への応用，平衡神経科学29：31～，1971（昭46）
- 5) 松永 亨，松永 喬，ほか：二重盲検法を用いためまい症に対する Diphenidol の薬効試験とその問題点について，耳鼻臨床65：1；1972（昭47）
- 6) 白石純三：超音波血流検査法，最新医学25：6；1332～1338，1970（昭45）

- 7) 松永 亨：めまい症に対する Diphenidol の使用
経験と動物実験からみたその作用機序について、
耳鼻臨床64 : 10 ; 1095~1105, 1971 (昭46)
- 8) Leonard, C.A., et al : Observations on the
Pharmacology of Diphenidol, A Potent Anti-
emetic, Jour. Pharm. & Exp. Therap. 154 : 2 ;
339~, 1966
- 9) Smoot, A.C. : Labyrinthine Vertigo : Sympto-
matic Treatment with Diphenidol, Delaware

Medical Jour. 37 : 234~, 1965

- 10) Rowan, N.M. : Diphenidol in Vertigo : A Con-
trolled Clinical Evaluation Jour. of Amer.
Geriat. Soc. 16 : 5 ; 618~, 1968

(原稿到着 昭和47年2月12日急載
別刷請求先 松永 喬
〒553 大阪市福島区堂島浜通
大阪大学附属病院耳鼻咽喉科)

[抄 録]

先天性両側性顔神経麻痺

Congenital Bilateral Facial Paralysis

Masaki Shuya (Matsumoto)

Arch. Otolaryng. 94 : 3 : 260, Sept. 1971

同一家系内に発生したいわゆる Möbius syndrome と推定される両側先天性顔神経麻痺を紹介し、該症候群に対して若干の検討を加えたものである。

症例について、本症発生家族は両親と2子の4人家族で家族内発生は、父(34才、林業)、第1子(5才、男児)、第2子(4カ月、女児)の3名である。3者ともに、顔面無表情で仮面様顔貌を呈しており、口を完全に閉じることは不可能であり、したがって、口唇音発音は不能であった。この他に第1子は両側耳介の異型(cup ear)を伴っていた。顔神検査として、EMG, NET を父と第1子に実施した。成績は、両者共 NET は欠、EMG では口輪筋に微弱放電を認めた。ほかに、聴力・前庭検査および血液その他の一般検査には異常なく、両親は近親・結婚ではなかった。

Möbius syndrome について、成因は、核形成不全に基因するという説と、中胚葉の欠損、すなわちまず顔面筋が欠如し、逆行性に筋を支配している神経の変性、さらに神経核の変性を惹起するとの2説である。遺伝関係については、文献上確証されていないが、本例では濃厚な遺伝関係ありと考えられる。つぎに侵襲され易い神経は、顔面・外転・三叉・舌下神経であり、症状はこれら脳神経障害のくみ合せがみられる。他の畸型併発は、時に耳介、四肢、軀幹、口腔などにみると云う。知能障害は時に伴うこともあるが、重症はない。

治療は現在のところ根治的療法なく、純対症的に患者の苦痛を軽減することにつとめるのみである。

(簗和田抄)