薬 物

メニエール病に対するカルナクリンの薬効検定

(二重盲検による効果判定)

(猪 初男教授開講10周年記念論文)

いの 猪 初男・小池 吉郎・水越 鉄理・長場 雅男
か・とう 加藤 功・石川 和光・青柳 まさる わたなべ ゆきお*1
のず 野 末 道 彦・水 野 まさ ひろ*2
とく 徳 増 厚 じ*3
おか もと けん よし だ あき お*4
つばき 椿 しげかず すすき ひろし おかだ じゆん こしま ゆきえ*6
茂和 鈴木 博*5 岡田 諄・小島 幸枝

メニエール病およびこれと類似の症状をもつメニエール症候群に対する薬物療法は一般に、末梢迷路前庭系に対して、前庭神経系抑制剤、循環改善剤、代謝賦活剤、ビタミン剤などが主として利用されているが、内耳の内リンパ水腫に対しては利尿剤やステロイド剤が、さらに、発症素因に対しては自律神経調整剤なども利用されている(猪, 水越, 長場1970, 松永1972)。

従って、これら薬剤の効果判定については従来は全般的な客観的判定に頼ってきたが、めまいやその他の自覚症状の経過と他覚的機能検査所見の推移について客観的に判定すべきである。

今回、私共はメニエール病(12例)、ならびにこれと類似の症状を示した耳性めまい症例(35例)について、循環系ホルモン剤カルナクリンと inactive placebo とを使用し、交叉法(cross over design)により二重盲検検定(Double-blind controlled trial)を行ない、カルナクリン優位の判定を得たので、その大要を報告する。さらに、メニエール病に対する薬物効果やその判定基準その他の問題点についても若干の考察を加えた。

A Double-blind Controlled Trial of Carnaculin in the Cases with Meniere's Disease
K. Mizukoshi, H. Ino, Y. Koike, M. Nagaba, K. Ishikawa, M. Aoyagi, Y. Watanabe
M. Nozue, M. Mizuno,
K. Tokumasu.
K. Okamoto, A. Yoshida, S. Tsubaki, H. Suzuki, J. Okada, Y. Kojima.

*1新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*2東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*3北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*4国立東京第二病院耳鼻咽喉科

*5国立東京第一病院耳鼻咽喉科

*6東邦大学医学部耳鼻咽喉科学教室

対 象 症 例

メニエール病およびこれと類似の症状をもつメニエール症候群を対象としたが、原則として蝸牛症状を随伴して反復する耳性めまい症例と限定した、蝸牛症状として難聴を伴なわないも

のも含めたが、これらの条件を満たした症例は第 1 表のごとくである。

このうち、メニエール病の診断基準としては反復する激しい（回転性）めまい発作で、耳鳴・難聴などの蝸牛症状が随伴し、内耳性難聴をきたし、めまいと直接関連した器質的病変や中枢神経障害を認めないもの（吉本1969、加藤他1971）としたが、これに該当する症例は12例のみであった。また、検定中、急性めまい発作を起したものの、発作直後の症例も他の薬物投与を必要とするため、原則として除外した。なお、中耳炎症、SM、KM の治療中、その他めまい発来と直接関係あると考えられる疾患を合併している症例も除外した。

第 1 表 対象疾患：疾患別分類

疾患名		
メニエール病	: 12例	(10例)
反復性聴平衡障害 (非定型メニエール)	: 15例	(11例)
反復性平衡障害	: 4例	(1例)
メニエール症候群	: 8々	(8々)
突発性聴平衡障害	: 2々	(2々)
単発平衡覚障害、レルモワイエ症候群		
反復性めまい、耳性めまい、中耳炎術後	(4々)	
両内耳性難聴：夫々 1 例		
計	: 47例	(36例)

(* 括弧内は検定症例数)

試 験 方 法

薬剤の投与法：カルナクリンカプセル（50生物単位）と inactive placebo（乳糖）とを使用し、何れも 2 週間（6 錠/日）ずつの交叉法（cross over design）とし、投与開始 1 週間前 wash out とし、ノイロビタン（3 錠/日）を投与した。なお、先行薬 2 週間と後続薬 2 週間との間には wash out の期間なく、併用薬剤として 検定全期間にノイロビタン（3 錠/日）を投与した。その他の併用治療は原則として行わず、症状悪化などにより併用治療を必要としたものは脱落症例とした（第 2 表）。

第 2 表 薬剤投与と症状の評価時点

試験方法：カルナクリンカプセル(50生物単位)と inactive placebo (乳糖) を使用し、併用薬剤として試験全期間にノイロビタンを投与した。

wash out	A 剤投与 (6 T/日)	B 剤投与 (6 T/日)
ノイロビタン (3 T/日)	ノイロビタン (3 T/日)	ノイロビタン (3 T/日)
← (1 w) →	← (2 w) →	← (2 w) →
	↑ 投薬開始	↑ 中間チェック
		↑ 投薬終了

症状の評価：試験期間中、投薬開始、先行薬（A 剤）投与後の中間チェック、後続薬（B 剤）

第 3 表 症状評価用紙（患者用）

整理番号

症状調査用紙 A

あなたの病気についてくわしく調べ、できるだけ良い治療をしたいと思いますので、下の質問に答えて下さい。

氏名 昭和 年 月 日 男 女 才 記入

I めまい

① 初めてのめまいはいつ頃起こりましたか。

昭和 年 月 日 午前 午後

② 現在、めまいは何回くらい起こりますか。

- 1 月に 回くらい起こる.
- 2 週に 回くらい起こる.
- 3 毎日 回くらい起こる.
- 4 いつも起こる.

㊦ そのめまいの種類は次のどれにあたりますか.

1. まわりのものがぐるぐるまわる.
2. からだが舟に乗ったようにふわふわする. 物がゆれる.
3. たちくらみ, 目の前が暗くなる.
4. その他 ()

㊧ そのめまいの程度は次のどれにあたりますか.

1. めまいはするがあまり気にならない.
2. 気になるが仕事(家事)は普通にできる.
3. 非常に気になるが, なんとか仕事(家事)ができる.
4. 非常に強く何もできない.

㊨ それはどのくらい続きますか.

1. 瞬時的(5~6秒以内)
2. しばらく続く(1~5分くらい)
3. 1~2時間くらい
4. 半日以内
5. 半日以上
6. 1日以上 (日くらい)

㊩ めまいはどのようなときに起こりますか.

1. 原因がはっきりしない
2. 立ち上ったとき
3. 頭や首を回した時
4. 起床時
5. 風呂上がり
6. 肉体的・精神的疲労後
7. その他 ()

II 次のことについてお答え下さい.

㊪ 平衡障害(ふらつきなど)	あり	なし
㊫ 耳鳴り	あり(右・左)	なし
㊬ 難聴(きこえが悪い)	あり(右・左)	なし
㊭ 耳がつまった感じ	あり(右・左)	なし
㊮ 気分が悪い, 又ははきけ	あり	なし
㊯ 頭痛・頭重感	あり	なし
㊰ その他		

上でありと答えた人は, 次のそれぞれのところに○印をつけて下さい.

㊪ 平衡障害(ふらつきなど)

1. 歩いたり頭を動かしたりするとよろける感じがする.
2. 歩いたり頭を動かしたりするとよろける.
3. 立ち上って歩こうとすると一方に倒れてしまい, ものにつかまってやっと歩ける.
4. 全く寝たきりで, 眼も開けられず頭も動かせない.

㊫ 耳鳴り どんな音ですか ()

1. 耳鳴りはするがあまり気にならない.
2. 気にはなるが仕事(家事)は普通にできる.
3. 非常に気になるが, なんとか仕事(家事)ができる.
4. 非常に強くても何もできない.

㊬ 難聴(きこえが悪い)

1. 小声が聞きとれない.
2. 会議のとき不自由, 電話が聞きとりにくい.
3. ラジオ・テレビの音が聞きとりにくい.
4. ほとんど聞えない.

㊭ 耳がつまった感じ

1. 耳がつまった感じはあるが, あまり気にならない.
2. 気にはなるが, 特に不愉快という程ではない.
3. 不愉快ではあるが, なんとかがまんできる.
4. つまった感じが強く, 非常に不愉快で耐えられない.

㊮ 気分が悪い, 又ははきけ

1. とときどき軽く感じる.

	右耳	左耳
1		
2		
3		
4		

	右耳	左耳
1		
2		
3		
4		

	右耳	左耳
1		
2		
3		
4		

- 2. たびたび感じるが、それ程強くない.
- 3. 気分が悪く、はき気があり食欲がない.
- 4. 非常に気分が悪く、おう吐する.

㊦ 頭痛・頭重感

- 1. 軽く感じるがあまり気にならない.
- 2. かなり強いが仕事（家事）は普通にできる.
- 3. 強いが何とか仕事（家事）ができる.
- 4. 非常に強く何もできない.

第4表 カルナクリンカプセル臨床録

薬剤番号

		病院名											
外来番号	昭和4, No.	医師名											
氏 名		男 女	M T S	・	・ (才) 外来・入院								
初 診	昭和 年 月 日	治 療 期 間		年 月 日	年 月 日								
診 断 名													
他 科 診 断													
主 症 状	メマイ(回・浮・暗), 平衡障害, 耳鳴, 難聴, 耳閉感, 悪心, 嘔吐, 頭痛, 頭重.												
治 療 期 間	Wash out	月	日	月	日								
	先行治療 A 剤	月	日	月	日								
	後続治療 B 剤	月	日	月	日								
	備 考												
◇メマイ													
最終発作 昭和 年 月 日 AM PM													
性 状	1. 回 転	2. 浮 動	3. 眼前暗黒	4. その他 ()									
動 機	1. 誘因なし	2. 起立時	3. 頭頸部運動	4. 起床時									
随 伴	5. 風呂上がり	6. 肉体的精神的疲労後	7. その他 ()										
経 過	1. 平衡障害	2. 耳 鳴	3. 難 聴	4. 耳閉感									
	5. 悪心・嘔吐	6. 頭痛・頭重感	7. その他 ()										
	1. 突発性	2. 緩徐性	3. 発作性	4. 反復性	5. 単発性								
	6. 一過性	7. 持続性	8. 自発性	9. 誘発性									
◇聴 覚 難 聴：経 過													
耳 鳴：右 (+) (±) (-) 具体的 ()													
左 (+) (±) (-)													
dB													
右	dB				左								
-20					-20								
-10					-10								
0					0								
10					10								
20					20								
30					30								
40					40								
50					50								
60					60								
70					70								
80					80								
90					90								
100					100								
110					110								
120					120								
130					130								
125	250	500	1000	2000	4000	8000	Hz						
						125	250	500	1000	2000	4000	8000	Hz

投与後終了の3回にわたって、自覚症と他覚症に分けて評価した（第2表）。

1）評価項目：

- a）自覚症状：患者用の症状調査用紙（第3表）と医師用の経過記録用紙（第4表）を使用し、めまい（感）（初発，性状，程度，持続，随伴症状など），平衡障害，耳鳴，難聴，耳閉感，悪心，嘔吐，頭痛，頭重感について検定した。
- b）他覚症状：他覚的平衡機能検査として，Frenzel 眼鏡下の自発眼振，頭位眼振，頭位変換眼振，さらに，Mann 検査，足踏検査についても3回検定し，聴力検査も気導・骨導について純音聴力所見の推移を検定した。

第5表 症状の検定表：（自覚・他覚症）

			開始時	2 週 後	4 週 後	優劣判定	改 善 度	
							A	B
自 覚 的 所 見	メ マ イ	程 度	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
			0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6			
			0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
			0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6			
			0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
			0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6	0 1 2 3 1 5 6			
	平 衡 障 害 (ふらつき)		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
		耳 鳴	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3			
			左 0 1 2 3	左 0 1 2 3	左 0 1 2 3			
		難 聴	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3			
			左 0 1 2 3	左 0 1 2 3	左 0 1 2 3			
	耳 閉 感	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3	右 0 1 2 3			
		左 0 1 2 3	左 0 1 2 3	左 0 1 2 3	左 0 1 2 3			
	悪 心・嘔 吐		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
	頭 痛・頭 重 感		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3			
他 覚 的 検 査 所 見	自 発 眼 振		遮眼 Frenzel 閉眼	明 遮 F 閉 暗	明 遮 F 閉 暗			
	注 視 眼 振		rt lt	rt lt	rt lt			
	頭 位 眼 振		rt lt	rt lt	rt lt			
	頭位変換眼振		rt lt	rt lt	rt lt			
	Mann' Test(30秒)		+ ± -	+ ± -	+ ± -			
	足 踏 (50歩・30秒)		L R	L R	L R			

第6表 自他覚症の

症例番号	年齢	性別	病名	初発年齢	経過	自覚	他覚	自覚	他覚	自覚	他覚
1	15	女	突発性中耳炎(左側)	1.12	2.16	G	G	G	G	✓	✓
2	33	女	メニエール病	1.19	2.22	G	-	G	G	✓	✓
3	70	男	耳鳴、めまい	1.19	2.22	P	G	G	G	✓	✓
4	41	女	メニエール病	2.16	3.16	G	-	G	-	G	✓
5	15	男	メニエール病	2.15	3.16	P	G	G	-	G	✓
6	50	女	突発性中耳炎	2.8	3.9	P	P	P	-	-	✓
7	15	男	メニエール病	2.2	3.1	G	G	G	-	G	✓
8	35	女	メニエール病	2.7	3.6	G	-	G	-	G	✓
9	15	男	メニエール病(右側)	2.9	3.2	G	-	G	G	✓	✓
10	12	女	メニエール病	2.16	3.16	P	P	P	✓	P	✓
11	50	男	メニエール病	2.16	3.16	G	G	G	✓	G	✓
12	61	男	突発性中耳炎	3.8	3.30	P	G	G	✓	G	✓
13	15	女	突発性めまい	3.29	-	-	-	-	-	-	✓
14	21	女	メニエール病	4.5	5.1	P	P	P	P	✓	✓
15	66	女	メニエール病(右)	4.27	5.25	P	G	G	G	✓	✓
51	31	男	突発性中耳炎	1.19	2.21	G	G	G	G	-	✓
52	29	男	突発性中耳炎(左側)	1.26	3.8	P	G	G	-	G	✓
53	28	男	突発性中耳炎(左側)	2.2	3.9	G	G	-	✓	-	✓
54	18	男	右中耳炎、鼓	2.16	3.1	G	G	G	G	G	✓
55	33	男	メニエール病	2.22	3.21	P	-	-	P	G	✓
56	31	男	突発性中耳炎(左側)	3.2	3.26	P	-	P	✓	P	✓
57	33	女	突発性中耳炎	3.2	3.29	G	G	-	✓	-	✓
58	50	男	突発性中耳炎	3.1	3.11	-	-	-	-	-	✓
59	19	男	突発性中耳炎	4.6	5.3	突発性中耳炎		-	-	-	✓
60	51	女	突発性中耳炎	4.26	5.6			-	-	-	✓
61	25	女	レクリワイパー(鼓膜)	4.27	5.21	P	-	P	✓	P	✓
62	59	男	左メニエール病	5.11	5.19	G	G	G	G	✓	✓
71	28	男	右メニエール病	1.19	2.16	G	-	-	✓	-	✓
72	28	女	右突発性中耳炎	1.26	2.22	G	G	G	✓	G	✓
73	51	男	右メニエール病	2.9	3.9	G	G	G	✓	G	✓
74	45	女	メニエール病(左側)	2.23	3.23	P	-	P	P	✓	✓
75	51	男	突発性中耳炎	3.2	-	P	-	-	-	-	✓
76	17	男	メニエール病、メニエール	3.16	4.13	G	G	G	G	✓	✓
77	32	女	右突発性中耳炎	3.23	-	G	-	-	-	-	✓
78	19	女	メニエール病(左)	4.20	5.17	P	G	G	G	✓	✓
79	41	女	中耳炎、中耳炎	5.18	6.11	P	G	-	✓	✓	✓
131	39	男	メニエール病(左側)	1.16	2.12	P	G	G	-	G	✓
132	72	男	メニエール病(左側)	2.6	3.5	G	-	-	✓	✓	✓
133	63	男	メニエール病(左側)	2.7	3.6	G	P	P	✓	P	✓
134	42	男	メニエール病	2.2	3.1	-	-	-	-	-	✓
135	51	女	メニエール病(左側)	3.1	3.28	G	G	G	✓	G	✓
136	30	男	メニエール病(左側)	3.9	4.5	G	G	G	✓	G	✓

優劣判定(症例別)

平衡 障害	耳鳴	めまい	眩暈	頭痛	顔面 感覚障害	手足 感覚障害	視力 障害	聴力 障害	位置 覚	変位 覚	Mann Test	足踏	聴力	備 考
C	=	C	/	C	P	C	C	/	=	=	=	=	=	Drop out
C	C	P	/	/	/	C	C	/	P	C	=	=	=	
=	=	=	/	C	P	C	=	/	/	C	=	=	=	
C	=	=	P	P	P	=	=	/	=	C	C	=	=	
=	=	C	C	=	P	C	=	/	=	P	C	=	=	
/	C	P	C	P	P	P	=	P	=	P	=	=	=	
=	C	C	C	/	/	=	=	/	=	=	=	C	=	
P	=	P	=	P	P	C	=	/	=	C	=	=	=	
P	C	C	/	P	P	P	=	/	=	P	=	P	=	
C	=	C	C	P	=	C	C	=	=	=	=	C	=	
C	C	=	C	/	=	C	=	/	C	C	P	=	=	Drop out
/	/	P	P	C	=	=	=	/	C	=	=	=	=	
/	C	=	C	/	/	C	/	/	C	/	P	=	=	Drop out
C	C	/	C	C	/	C	C	/	/	=	=	=	=	
/	C	/	/	/	=	=	P	/	P	P	=	C	=	Drop out
C	=	/	/	C	=	=	/	/	/	/	=	=	=	
/	C	=	=	C	/	C	P	/	P	=	=	=	=	Drop out
P	C	P	=	P	=	=	C	/	P	=	P	=	=	
/	/	P	P	C	P	C	/	=	C	C	=	C	=	Drop out
/	=	/	/	C	/	C	/	/	C	=	=	P	=	
	/	/	/	/	/	/	/	/						Drop out
P	C	/	C	P	P	P	P	=	C	=	P	P	=	
*	*	*	*	/	*		/	/	*	*	*	*		Drop out
=	=	=	/	/	=	C	=	/	=	=	C	=	=	
G	=	=	=	C	=	C	=	=	=	P	C	=	=	Drop out
/	=	=	/	=	=	C	/	=	C	C	C	=	=	
/	C	=	/	/	/	P	=	=	=	=	P	P	=	Drop out
C	C	=	=	C	C	C	/	/	C	C	P	=	=	
														Drop out
C	P	P	P	P	=	C	/	/	/	C	P	=	=	
C	/	/	/	C	C	C	P	/	P	C	=	C	=	Drop out
P	/	/	C	/	=	C	/	/	/	/	P	C	=	
/	=	=	=	/	/	C	=	/	C	C	=	=	=	Drop out
=	P	/	P	=	/	=	/	/	/	C	P	=	=	
C	=	=	=	C	=	C	=	=	=	C	C	=	=	Drop out
C	/	/	/	C	=	C	=	/	C	C	C	=	=	

137		42	男	メニエール病	3.7	4.3	P	P	P	P	P	/
138		60	女	メニエール病	3.9	4.5	P	P	P	/	P	/
139		64	女	メニエール症候群	3.13	4.9	C	C	C	C	=	/
140		58	男	メニエール症候群	3.22	4.20	P	C	C	C	/	/
141		51	女	メニエール病	3.23	4.21	C	=	=	/	=	/

*：不明 /：症状なし

2) 症状の評価：

自覚症，他覚症の評価には予め作成した症状調査用紙と経過記録用紙に記入した後，症状の検定表（自覚症，他覚症）に従って評価した（第5表）。

a) 自覚症の評価：自覚症としてはめまいを重点的に評価し，第5表のごとく，その性状により，回転性，浮動性，眼前暗黒に分け，さらに，頻度（日/日，週，月），程度（0．めまいなし，1．軽いめまい，2．強いめまい，3．非常に強いめまい），持続（0．めまいなし，1．5～6秒，2．しばらく（1～5分），3．1～2時間，4．半日以内，5．1日以上）に分けて検討した．その他の自覚症状も原則として，0．まったくない，1．明らかに自覚するが，気にしない，2．強いがなんとか我慢できる，3．非常に強くほとんど何もできないの4ランクに分類して評価した（第3表）。

b) 他覚症の評価：他覚症の判定は眼振の出現・消失を一応の目安としたが，振巾，頻度の推移も参考とした．自発眼振は Frenzel 眼鏡下暗所開眼を原則とし，頭位眼振は仰臥位，側

頭位（左右），懸垂頭位，前屈位について検査し，頭位変換眼振は Hallpike 法，Stenger 法について検定した．Mann 検査は閉眼30秒間，4回以上の接地を陽性とし，足踏検査は遮眼50歩/30秒で10°以上の偏倚を有意差とし，45°以上の偏倚を陽性とした．聴力所見は 10dB 以上

の推移（平均聴力 $\frac{a+2b+c}{4}$ ）を有意差としたが，全体として自発・頭位眼振所見を重視して他覚症の総合判定とした．

なお，薬効の判定については原則的に，同一症例は同一医師が終始一貫して行なうことにした．

優劣の判定は検定表に記入された所見を基とし，先行薬(A)，後続薬(B)の効果を比較検討し，自覚症の総合判定，めまいの総合判定，他覚症の総合判定に分けて解析し，1例ずつの優劣判定を逐次検定表 (Armitage) に記入して検定した．さらに，各症状，各検定項目についても優劣判定するとともに，二項検定法 (binomial test) を用いて推計学的にも処理した．

判 定 結 果

治験例の対象症例47例中，脱落例11例で，36例について検定したが，各症例別の自・他覚症を第6表に纏めて示した．

1) 自覚症の優劣判定について

a) 自覚症の総合的優劣判定について

検定表第36例の優劣判定の結果を第7表に示した．自覚症の総合判定ではカルナクリン（実薬）対 placebo は21：6で，Armitage の逐次検定表 (22=0.05)（第1図）においても実薬優位の判定が得られた．

二項検定 (binomial test) でも $p=0.003$ でカルナクリン優勢の結果が得られた．

さらに，めまいのみについて，相対的概括判定 (Global comparative judgement, G.C.J.) をみると，Armitage の逐次検定図（第2図）においてカルナクリン優勢の結果はみられていないが，二項検定で $p=0.012$ でカルナクリン優位とみられた．

b) 自覚症の症状別優劣判定：めまい以外の自覚症状別に，耳鳴，難聴，悪心，嘔吐，頭

=	/	/	/	/	=	P	=	=	P	P	=	C	=
P	=	P	C	=	C	P	/	/	/	/	=	P	=
=	C	C	C	C	=	=	=	/	C	=	P	=	=
C	C	=	=	=	P	=	=	P	=	=	P	=	=
=	=	C	/	P	P	C	=	=	=	C	=	=	=

第7表 自・他覚症の優劣判定表(36例)

自覚症状	総合	めまい	耳鳴	難聴	悪心嘔吐	頭痛頭重	平衡障害
実薬優	21	21	14	7	12	3	13(例)
placebo優	6	8	2	7	9	9	5〃
tied	9	7	15	13	5	16	8〃

他覚症状	総合	自発眼振	頭位	頭位変換	注視	Mann	足踏
実薬優	20	4	10	11	0	7	8(例)
placebo優	6	5	6	4	2	13	5〃
tied	10	19	15	16	10	16	23〃

第1図 自覚症の逐次検定表 (Armitage の Restricted Design による)

第2図 めまいの逐次検定図 (Armitage の Restricted Design による)

重、頭重感、平行障害の個々についての優劣判定の結果は第6表のごとくである。

この中、カルナクリンが比較的優れていた項目は耳鳴(14：2)、平衡障害(13：5)のみであった。特に、耳鳴は Armitage の逐次検定表(第3図)においてもカルナクリンが圧倒的優位の結果を示した。

その他の項目は placebo 効果が著しい傾向のためか、有意差は認められなかった。

- 2) 他覚症の優劣判定について
- a) 他覚症の総合的優劣判定：他覚症の総合判定では第12表のごとく、カルナクリン対 placebo の比は 20：6 でカルナクリン優勢を示しており(二項検定 $p=0.004$)、Armitage の逐次検定表(第4図)でもカルナクリン優位の判定が得られた。
- b) 他覚症の症状別優劣判定：他覚症検査項目の中、個々の自発眼振、注視眼振、頭位眼

第 3 図 耳鳴の逐次検定図：(Armitage の Restricted Design による)

第 5 図 頭位変換眼振の逐次検定図 (Armitage の Restricted Design による)

第 4 図 他覚症の逐次検定表 (Armitage の Restricted Design による)

振、頭位変換眼振、Mann 検査、足踏検査の各項目別に優劣を判定した結果は第 7 表のごとくで、自覚眼振 (4 : 5)、注視眼振 (0 : 2)、頭位眼振 (10 : 6)、頭位変換眼振 (11 : 4)、Mann 検査 (7 : 13)、足踏検査 (8 : 5) で何れも実薬優勢の判定は得られなかった。

この中、比較的有効であるとみられた頭位変換眼振についてみても逐次検定図 (第 5 図) でも有意差とはみられなかった。

これらの所見は他覚的所見の総合判定の重要性を示唆する所見とみられた。

3) 疾患別の優劣判定について

メニエール病 (12 例) とメニエール病以外の耳性めまい症例 (36 例) に分けて、自覚・他覚

症の総合判定について検定してみた。

a) 自覚症の疾患別優劣判定：疾患別に 2 分した優劣判定において、自覚症の総合的優劣判定をみると、第 8 表のごとく、

第 8 表 自覚症の総合優劣判定 (疾患別)

	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
メニエール病	4	3	3	2	12
メニエール以外の疾患	17	3	6	9	35
計	21	6	9	11	47

binomial test... $p=0.003$

メニエール病では実薬優位はみられないが、他の耳性めまいでは 17 : 3 でカルナクリン優位を示した。

めまいについての優劣判定を疾患別に分析してみると、第 9 表のごとく、

第 9 表 めまいの優劣判定 (疾患別)

	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
メニエール病	4	3	3	2	12
メニエール以外の疾患	17	5	4	9	35
計	21	8	7	11	47

binomial test... $p=0.012$

メニエール病では差がないが、他の耳性めまい症例では17 : 5でカルナクリン優位を示していた。

また、耳鳴について、疾患別に優劣判定をみると、第10表のごとく、

第10表 耳鳴の優劣判定表

	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	不明	計
メニエール病	3	1	5	1	1	11
メニエール病以外の疾患	11	1	10	7	／	29
計	14	2	15	8	1	40

binomial test $p=0.002$

メニエール病でも3 : 1、他の耳性めまいでは11 : 1でカルナクリンが圧倒的な優位を示した。

その他の自覚症について、疾患別にみると、悪心、嘔吐ではメニエール病で0 : 5、他の耳性めまいで12 : 4で、両者に差がみられることもあり、メニエール病で悪化していた。また、頭痛、頭重感ではメニエール病で1 : 2、他の耳性めまいで3 : 9で placebo 優位を示していた。

b) 他覚症の疾患別優劣判定：疾患別に他覚症の総合優劣判定をみると、第11表のごとく。

メニエール病、他の耳性めまいの何れも実薬優位を示していた。

第11表 他覚症の優劣判定表

	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
メニエール病	6	3	1	2	12
メニエール病以外の疾患	14	3	9	9	35
計	20	6	10	11	47

binomial test $p=0.004$

しかしながら、個々の検査項目について疾患別に検討してみると、自覚眼振ではメニエール病でカルナクリン対 placebo が2 : 0、他の耳性めまいで4 : 5と placebo でも変動がみられている。比較の変動が多かった頭位眼振、頭位変換眼振をみると、頭位眼振でカルナクリン対 placebo がメニエール病で2 : 2、他の耳性めまいで8 : 4、頭位変換眼振ではメニエール病3 : 2、他の耳性めまい8 : 2で、比較カルナクリン優位を示したが、症例数が少なく有意差とみられていない。

4) 順序効果の検討について

薬剤の投与順序によって placebo とカルナクリンとの効果に差があるか否かについて検討した。

第12表 順序効果の検討

a) 自覚症の総合優劣判定

先行治療	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
Carnaculin	12	1	6	4	23
Placebo	9	5	3	2	19
計	21	6	9	6	42

Fisher の直接確率法 $P=0.446$

b) めまいの総合優劣判定

先行治療	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
Carnaculin	13	2	5	4	24
Placebo	7	7	2	2	18
計	20	9	7	6	42

Fisher の直接確率法 $P=0.041$

c) 他覚症の総合優劣判定

先行治療	Carnaculin 優	Placebo 優	Tied	脱落	計
Carnaculin	13	0	6	4	23
Placebo	7	6	4	2	19
計	20	6	10	6	42

Fisher の直接確率法 $P=0.007$

a) 自覚症の総合判定についての検討：先行薬カルナクリンと placebo に分けて、優劣判定をみると、第12表 a) のごとく。

比較的先行薬優位の傾向がみられた。特に、カルナクリン先行の時は圧倒的にカルナクリン優位を示しており、placebo 先行の時もカルナクリン優位を示したが、placebo 優位も若干みられた。この点、めまいの総合優劣をみると第12表 b) のごとく、placebo 先行薬の時はカルナクリン対 placebo は 7：7 で両者に差がみられず、先行薬有利の傾向がみられた。

b) 他覚症の総合判定についての検討：他覚症について順序効果を検討してみると、第12表 c) のごとく、先行薬カルナクリンの場合、カルナクリン優位13例、placebo 優位 0 例、tied 6 例で圧倒的に先行薬実薬優位を示した。これに対して placebo が先行薬の場合、placebo 優位 6 例、カルナクリン優位 7 例で、比較的先行薬優位の優向がみられた。

5) 脱落症例について

症 例 検 討

症例11. 小○文○, 50才, 男子.

病名：メニエール病.

現病症：昭和41年度頃より回転性めまい発作が反復し、悪心、嘔吐も伴った。聴力も悪化し、耳鳴を伴っており、3～4カ月に1回の発作を繰り返し、最近は浮動性めまいとなってきた。

経過：

1) 自覚症

	(投与前)	(A 剤後)	(B 剤後)	判定
めまい {程度 (浮動性) 頻度 持続	3 2/日 1	1 1/週 1	0 0 0	(A)
平衡障害	2	1	1	(A)
耳 鳴	3	3	3	=
難聴(右)	3	2	2	(A)
耳 閉 塞	3	2	2	(A)
頭重、頭重感	2	2	0	(B)

総合判定： A>B

対象症例47例中、11例みられたが、第13表に示すごとく、

第13表 脱落症例

脱落理由	薬剤番号	計
1) 投薬の規約違反	No. 9, 13, 56, 59, 60, 62, 134,	7(例)
2) 症状の悪化：	No. 75, 77,	2
3) 症状の改善：	No. 58	1
4) 理由不明：	No. 51	1
	(計)	11(例)

投薬の規約違反に基ずくものが多く(7例)、投薬期間の違反が多い傾向がみられた。その他、症状の悪化2例、症状の改善によるもの1例、不明1例であった。

5) 副作用：

副作用は何れもカルナクリン(実薬)によるもので、衄血 (No. 6), 不眠 (No. 1) の2例のみであった。

2) 他覚症

検査項目	(投与前)	(A 剤後)	(B 剤後)	判定
自発眼振	左向	φ	φ	(A)
注視眼振	φ	φ	φ	=
頭位眼振	左向固	左向固	左向固	=
頭位変換眼振	左向	(左向)	(左向)	=
Mann 検査	(+)	(+)	(+)	=
足踏検査	0°	0°	90°右偏	(B)悪化
聴 力	右30～80 dB	同左	同左	不変

総合判定： A>B

薬剤：先行薬 (A)：昭47.2.16～3.1 (実薬)
後続薬 (B)：昭47.3.2～3.16
(placebo)

症例12. 樋○勇○郎, 61才, 男子.

病名：反復性平衡障害.

現病症：昭和37年頃より時々回転性めまい発作反復し、耳鳴を伴ない、約3日間継続した。

経過：

1) 自覚症

	(投与前)	(A 剤後)	(B 剤後)	判定
めまい(程度) (浮動性)頻度 持続	1 1/週 2	1 1/週 2	0 1/2週 1	(B)
平衡障害	1	1	0	(B)
耳 鳴	1	1	0	(B)
難 聴	2	2	2	=
耳 閉 塞	1	1	0	(B)
頭重感、頭重	1	1	1	=
総合判定：				(B)

昭和47年12月，感冒罹患後，再び浮動性めまいが反復し，両耳閉塞を伴う。

既往症：肺結核に罹患，高血圧あり。

考

メニエール病に対する薬物療法は第14表に示すごとく。

前庭神経系の抑制剤，循環改善剤，代謝賦活

第14表 メニエール病の薬物療法

1) 中枢神経鎮静催眠効果：(バルビタール)，(沃度カリ)，(ドラマミン)，(トラベルミン)，(アタラックス)
2) 前庭神経系抑制効果：(プロカイン)，(キシロカイン静注)，(ストマイ)，(抗ヒスタミン剤)，(β -ヒスチン)
3) 血管拡張・循環改善効果：(ニコチン酸)，(イミダリン)，(カルナクリン)，(アトラキシン)，(ATP)，(メイロン)，(セファドール)，(ヒデルギン)
4) 中枢鎮静，血管拡張，前庭系抑制などの多効果：(クロルプロマジン)，(アトラキシン)，(トリオミン)，(レセルビル)
5) ビタミン剤：Vit. A～B：上皮細胞保護 Vit. C～P：毛細管分離防止
6) 電解質平衡の改善(細胞内浮腫と血管毛細管障害に対して)：(メイロン)，(塩化カリウム)，(ペレストンN)
7) 内耳迷路水腫に対して：利尿剤(ダイアモックス)，(ラシックス)
8) 発症要因に対して：自律神経調整，(ベレルガール)，(ハイゼット)

2) 他覚症

検査項目	投与前	A 剤後	B 剤後	判定
自発眼振	ϕ	ϕ	ϕ	=
注視眼振	ϕ	ϕ	ϕ	=
頭位眼振	左向固	左向固	ϕ	(B)
頭位変換眼振	左向	左向(?)	ϕ	A<B
Mann 検査	(±)	(-)	(-)	(A)
足踏検査	(-)	(-)	(-)	=
総合判定：				⑥>A

薬剤：先行薬(A)：昭47. 3. 8～3. 21 (placebo)

後続薬(B)：昭47. 3. 22～4. 5 実薬

自覚・他覚症の何れもカルナクリン優位を示した2症例である。

按

剤，ビタミン剤などが使用されている(猪，水越，長場1970)。

第15表 血管平滑筋弛緩剤の分類

1) 血管平滑筋弛緩剤：
a) ニコチン酸系製剤：
i) イノシトールヘキサニコチネート：(ヘクサニシット)
ii) 酒石酸ニコチニクアルコール：(ロニコールタイムスパン)
iii) トコフェロールニコチネート：(ユベラニコチネート)
iv) クエン酸ニカメラート：(ユークリダン)
b) パパペリン様作用薬：
i) シ克蘭デレート：(カピラン)
ii) シンナリジン：(アプラクタン)
iii) 塩酸パパペリン：(塩酸パパペリン)
2) β 受容体興奮剤：
i) 塩酸バメタン：(バスクラート)
ii) 塩酸イソクスプリン：(ズファジラン)
iii) 塩酸ナイソドリン：(ベリーナ)
3) α 受容体抑制剤：
i) 塩酸トラゾリン：(イミダリン)
ii) ジヒドロエルゴットアルカロイド：(ヒデルギン)
4) 循環ホルモン剤：
(カルナクリン)，(カリクレイン)，(サークレチン)

このうち、血管拡張、循環改善剤としては血管拡張剤、血流改善剤、血管強化剤、循環賦活剤などが使用されており、その効果も多岐にわたっている(第15表)。

今回、私共が使用したカルナクリンは1925年 E.K. Frey と H. Kraut により脾臓より抽出された一連の Kallikrein 製剤であり、循環調節ホルモン剤として広く臨床的に利用されている(馬杉他1973, 大竹他1973, 古田他1973, 佐々木他1972, 百瀬1972)。この Kallikrein-Kinin 剤は血流中では inactivator と結合して不活性型であるが、活性化されると Kallidin を生じ降圧作用と共に、強力な血管拡張・血流増加作用を有し、血圧調節、血流調整、血流分布調整などの作用を発現することが知られている。

従って、耳鼻咽喉科領域でも末梢血行障害によるとみられる疾患、例えば、末梢性顔神麻痺(大竹他1973)、感音難聴(突発難聴、内耳性難聴)、メニエール病など(熊沢1972)に使用されている。特に、末梢性顔神麻痺に対しては大竹他(1973)が23例に使用し、有効率が約74%と高率を示しており、内頸動脈より椎骨・脳底動脈を経た迷路動脈の血流改善によるものと考察され、自然緩解率50~60%を考慮しても明らかに有効を示したものと考察された。

しかしながら、これらの薬効判定は何れも経験的評価判定によるもので、自覚症・他覚症の推移、さらに誘発・負荷検査を含めて、二重盲験による薬効判定は行なわれていない。

この点、今回、私共が行なった薬効判定はカルナクリンと placebo による二重盲験であり、交叉法により比較的短期間(4週間)の検定を目指した。その結果、自覚症の総合判定、めまいの総合判定、他覚症の総合判定において、placebo に比してカルナクリン優位の結果が得られたが、メニエール病およびこれと類似の症状をもつメニエール症候群ではめまい発作が反復し、発作間歇期には自然治癒・中枢性代償などの機序もみられるので、これらを考慮に入れ

て薬効の検定を行なう必要があり、色々の問題点が含まれている。

従って、私共が行なった薬効検定ではこれらの点を考慮し、めまい発作中の症例は除外し、比較的短期の検定とし、先行薬、後続薬の wash out も除外して直ちに後続薬に移行した。この点、先行薬の持越し効果(carry over effect)も考慮して、順序効果について検討したが、先行薬カルナクリンの場合、自覚症、めまい、他覚症の何れもカルナクリンが圧倒的に優位を示しており、特に他覚症ではカルナクリン対 placebo が13:0と実薬優位を示し、持越し効果は全く認められなかった。

また、自覚症、他覚症の判定は個々の症状のみでなく、総合的評価に頼ったので、実薬有効との判定に有利になったものと考察される。特に、本試験の目的の意義は、メニエール病の検査の総合判定と同様に有意義であり、その重要性が再確認された。

一般に、めまいに対する治療効果の判定には自覚症としてのめまいの推移が第一指標とされているが、薬効の判定を客観的に行なうために、自覚症と他覚症とに vertigo score なる評価方式が採用されている(松永, 1972)。

この点、私共も自覚症の評価を客観化するために、めまいばかりでなく、個々の症状についても4段階に分けて評価判定した。また、他覚症の評価には総合的な平衡機能検査により他覚的所見を摘発し、自覚的めまいの改善が単に対症的なものであるか、自然治癒によるものか、原疾患の改善を意味するものであるかを明らかにする必要がある(時田1964, 1966)。

この点、他覚的所見を示す指標として最も合理的なものとして、時田(1964, 1966)はメニエール病の治療効果の判定に、自発眼振、前庭性眼振の抑制のみならず、視運動眼振の観察を強調しており、上村は ENG による頭位眼振、朴沢(1966)は誘発眼振、Cupulometry 検査の推移を挙げている。また、二本他(1972)は ARG-Tilt test、眼球偏位、温度反応などを挙

げており、松永（1972）は自覚眼振、頭位眼振、足踏検査、書字検査について score を決め、その改善度または悪化度を計測して評価している。しかしながら、松永（1972）は自覚所見よりの判定は比較的容易であるが、他覚所見よりの判定は適切な平衡機能検査を選ぶことが大切であり、前述の4項目の平衡機能検査では薬効を十分に評価し得ないことがあるとも述べている。

今回、私共が行なったカルナクリンの薬効判定では自覚症ばかりでなく、他覚症の評価も検定し、それぞれ総合的判定により有意差を認めている。この際、自覚症の推移は4段階に分けて評価するばかりでなく、他覚症については、自覚眼振、注視眼振、頭位眼振、頭位変換眼振、足踏検査、Mann 検査の6項目にわたる総合的な平衡機能検査と気導・骨導の聴力検査についても評価している。しかしながら個々の検査結果では placebo との有意差はみられず、総合的判定により実薬優位が決定づけられており、特に合理的な一指標は見出されなかった。また、自覚症の推移と他覚症の推移が比較的一致した症例が多く、中枢性疾患にみられるめまいと眼振所見との解離、すなわち nystagmus-sensation-dissociation（鈴木1961）はほとんどみられず、耳性めまいとして比較的判定が容易であったと考察される。

最後に、めまいに対する薬効検定について一

般的な問題点について考察してみる。その大要を第16表に示したが、

このうち、特に、めまいそのものが極めて心因性要素が強い主観的症状であるため placebo 効果が出やすいので、各種の他覚的検査と症状の検定により患者が漠然とした治療効果を期待する Hawthorne 効果を高める点についての注意が必要である。また、めまいをきたす疾患はその発現機序も異なり極めて多方面にわたっているため、非典型例を集める機会が多くなり、経過の長い症例が多くなるので、この点についても注意を要する。その上、メニエール病のように発作が反復し、症状の推移変動が著しく、自然治癒や中枢性代償の過程なども考慮に入れねばならず、その判定は難しい。

さらに、中枢神経障害に伴うめまいでは自覚症と他覚症とが一致しない症例も多く、心因性要素も考慮に入れて判定する必要がある（鈴木（哲）1965）。

従って、現段階ではめまいに対する薬効の判定は自覚症としてのめまいの推移を客観的に適正に評価すると共に、他覚症としてのめまいそのものを客観化する平衡機能検査の総合判定によるべきであり、できれば、cross-over 法または matched pair 法による二重盲験による検定が望ましい。さらに、めまい発現の素因について、血圧、自律神経系障害、代謝異常などの検討も必要であり、めまいの客観化に対して、眼振所見以外の四肢の身体平衡障害の数量化を示す parameter（重心動揺計など）の検討も今後の問題点として残されている。

また、めまいの原疾患に対する治療機転を解明するためにも、典型例の集計が必要であり、疾患の診断基準の適正化が益々望まれる。

第16表 “めまい”に対する薬効判定の問題点

- 1) 主観的なものの評価：Hawthorne 効果
- 2) 自然治癒・代償傾向の評価：
- 3) 他覚症と自覚症との不一致：
- 4) 疾患の病期・程度の評価：

む す び

メニエール病およびこれと類似の症状を示した耳性めまい症例（47例）に対して、循環系ホルモン剤カルナクリン（1錠500生物単位×6錠×2週間）を使用し、inactive placebo（乳糖6錠/日×2週間）との比較対照試験を交叉法（cross-over design）に従って二重盲験（double-blind trial）した結果、次の検定結果が得られた。

1) カルナクリンはメニエール病その他の耳性めまいに対し、自覚症の総合判定、めまいの総合判定、さらに他覚症の総合判定において placebo に比して、有意の症状改善が認められた。

2) カリナクリンはメニエール病その他の耳性めまいに使用されてもほとんど副作用は認められず、めまいばかりでなく、耳鳴にも有効である。

3) メニエール病その他これと類似の耳性めまいの薬効判定には 自覚症としてのめまいの推移を客観的に検定すると共に、めまいを客観化する他覚的平衡機能検査の総合的判定が必要である。

稿を終るにあたり、本試験のコントローラーとして終始御助力を戴いた新潟大学医学部第二内科、斎藤秀晃助教授に深く感謝します。

なお、本論文の一部は第32回日本平衡神経科学会に発表した。本剤は三和化学研究所から提供されたものを使用した。

参 考 文 献

- 1) Armitage, P. : 佐久間昭親 : 医学における逐次実験法 : 東大出版会, 1967.
- 2) Elia, J.C. : Double-blind evaluation of a new treatment for Ménière's syndrome. J.A.M.A. 196 : 2 : 187~189, 1966.
- 3) 二木 隆他 : 二重盲検法による末梢性眩暈に対する Diphenidol の薬効検査 : 耳鼻臨, 65 : 85~105, 1972.
- 4) 朴沢二郎 : ルーチンテストとしての平衡機能検査の問題点, 治療指針の考察 : 耳鼻臨, 59 : 337~356, 1966.
- 5) 猪 初男, 水越鉄理, 長場雅男 : 平衡神経学における最近の進歩 : 耳鼻 : 15 : 3 : 169~189, 1970.
- 6) 加藤 功他 : メニエール病の診断基準 Equil. Reseach. 28 : 101~102, 1971.
- 7) 熊沢忠躬 : 耳鼻咽喉科領域の循環障害に対する治療 : カルナクリン Cap. 文献集, No. 2. 97~104, 1972.
- 8) 馬杉則彦, 他 : カルナクリンの脳血管収縮への作用および臨床使用経験 : 診療新薬, 10 : 2087~2090, 1973.
- 9) 松永 喬, 他 : アンケートよりみた我国におけるめまい患者の治療傾向 : 耳鼻臨 : 65 : 4 : 332~338, 1972.
- 10) 松永 喬 : めまいに対する薬物療法の撰択と効果 : 耳鼻臨 : 65 : 653~671, 1972.
- 11) 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作用機序について : 耳鼻臨 : 64 : 1095~1105, 1971.
- 12) 水越鉄理他 : 眩暈症における薬物効果の判定について (二重盲検試験より) : Vestibular Research. 25 : 45~46, 1969.
- 13) 森本正紀, 本庶正一編 : 平衡神経の検査法金原出版, 1970.
- 14) 大竹欣哉, 他 : 末梢性顔面神経麻痺の保存的療法について : 新薬臨床, 22 : 663~668, 1973.
- 15) Siegel, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences : McGraw-Hill Book Comp. INC, New York, Toronto, London, Kōgakusha Tokyo.
- 16) Suzuki, J. : A study on pendular nystagmus. Acta oto-laryng. (Stokh.) 53 : 382~390, 1961.
- 17) 鈴木哲哉 : 薬効の判定について : 内科 : 12 : 929~936, 1963.
- 18) 鈴木哲哉 : 臨床薬理学, 南江堂, 1965.
- 19) 時田 喬 : 内耳性めまいの素因とその治療. 日耳鼻 : 67 : 375~377, 1964, 第65回日耳鼻総会シンポジウム別冊.
- 20) 時田 喬, 他 : めまい治療効果判定の検査 (附, メニエール病治療の遠隔成績) 耳鼻臨 : 59 : 139~152, 1966.
- 21) 上村卓也 : めまい治療剤の効果判定に因して : 耳鼻喉科 : 37 : 1003~1009, 1965.
- 22) 渡辺 勉, 他 : 眩暈症例に対する Betahistine の薬効試験 : 耳鼻喉科 : 39 : 1237~1260, 1967.
- 23) 吉本 裕 : メニエール病の診断をめぐる諸問題 : 耳鼻臨 : 62 : 1431~1438, 1969.
- 24) 三和化学編 : カルナクリンカプセル文献集, No. 2, 1~116, 1972.

(原稿到着 : 昭和49年1月28日)
(別刷請求先 : 水越鉄理)