頭頸部外傷例にみられる眼の愁訴とめまい, 平衡失調;

これら愁訴に対する Diphenidol の有効性についての神経耳科学的検討

まつうけん じろう さいじょう ひてあき うし お のぶ や
松浦健次郎 ・西条 秀明* ・牛尾 信也**

ひのき まなび なかにし かずひと
檜 学 ・中西 和仁***

は じ め に

Diphenidol (Cephadol®) は非フェノチアゼン系の制吐剤として合成されたが, その後の検討の結果, この薬剤に抗めまい作用が存することが明らかにされてきた. 特に, 末梢前庭迷路障害に由来するめまいの抑制に効果が高いことが, 多くの研究者により指摘されている (Smoot 1965³⁰⁾, Leonard ら 1966¹⁵⁾, Rowman 1968²⁸⁾, Corvera ら 1970¹⁾, 松永 1971¹⁶⁾, 二木ら 1972⁴⁾).

この薬剤で末梢迷路起源のめまいが抑制される機序に関しては2つの考えがある. その1つは, 松岡 (1972)¹⁸⁾ が主張する *neural mechanism* による機序であろう. すなわち, 松岡によると, ネコの前庭神経の電気刺激で生ずる外側前庭神経核の *discharge* は Diphenidol の投与で有効に抑制されるという. この成績は, 片側末梢迷路の障害でおこるめまい抑制を説明する場合極めて説得力のある成績といえる. というのは, この成績はこの薬剤で末梢前庭迷路よりの異常な求心性インパルスは第2次ニューロンで遮断され, かくして左右前庭迷路核活動性不均衡は是正され, めまいが抑制されることを意味しているからである.

ヒトにおいてもこの考えに相当する成果があげられている. 例えば, 二木ら (1972)⁴⁾ は Diphenidol を末梢迷路障害によるめまい例に投与し, 温度眼振検査成績の変動を観察している. 彼らによると, この薬剤の投与で温度眼振の左右差は是正されるという.

一方, Rubin (Cit. by 二木ら 1972)²⁹⁾ はイヌ, サル, ヒトに Diphenidol を投与し, 温度眼振検査を行っているが, この眼振の持続時間およびその *intensity* は減少するという. このこともまた松岡の実験成績と矛盾しない.

さて, 稲岡ら (1971)¹¹⁾ は Doppler 効果を利用した器機を用い, 椎骨動脈血流の測定を行い各種めまいの機序を考察しているが, 片側末梢迷路障害を有し, かつ椎骨動脈血流障害をみるめまい例では Diphenidol の投与でめまいの改善をみることが多いことを報告している. この際次の成績が得られてその客観的裏付けをなしている. すなわち, この薬剤を投与すると, 患耳側の血流量は有

Clinical evaluation of Diphenidol in the management of ocular dysfunction and vertigo due to head and neck injuries.

Kenjiro Matsuura, Hideaki Saijo,* Nobuya Ushio,** Manabi Hinoki and Kazuhito Nakanishi.***

*麻植協同病院耳鼻咽喉科

**Laboratoire de Statokinésimétrie, Centre Psychiatrique Sainte-Anne, Paris.

現天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科

***京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室

意に改善するが、健耳側でのそれは有意の変動なく、かくして椎骨動脈血流量の左右差が是正されるという。周知のように、内耳動脈は椎骨動脈の分枝である。従って、以上の所見は左右の内耳動脈の血流量が均衡化することを意味し、かくして左右前庭迷路活動性の不均衡に由来して成立していためまいは寛解または消失することになる。このように、本剤は末梢迷路起源のめまいに対しては効果も高いし、またその治癒の機転を説明しうる基礎的または臨床的成績も少なくない。

それでは中枢神経系の障害に由来するめまいに対してこの薬剤の効果はいかかなものであろうか？また、その治癒の機転を説明するに足る成果はあげられているであろうか？松岡 (1972)¹⁸⁾によると、Diphenidol を大量に投与する場合、大脳皮質脳波や深部脳波に変化があらわれ、脳の活動性低下を示唆する所見が出現する。しかし、その量はヒトに換算する場合、日常投与量をはるかにこえている。従って、ヒトのめまい例の場合中枢神経系の機能がこの薬剤により変化し、かくして中枢性めまいが改善することの説明にこの実験成績を採用する訳にはいかない。

Corvera (1970)¹⁾ は正常人10名を対象とし Diphenidol 投与の際の視運動眼振の変動を観察しているが、そのうちの3例に抑制効果をみたという。彼はこの成績を基としてこの薬剤の site of action は脳幹に存すると述べている。二木ら (1972)⁴⁾ はこの薬剤は視運動眼振の DP 現象を促進するよう作用することを指摘し、その成績より本剤は脳幹に作用機序を有するものであろうと推測している。

さて、鈴木 (1963)²¹⁾によると、延髄など下位脳幹の障害では視運動眼振の異常はおこりがたく、上位脳幹の障害に際してこの眼振は異常を来たしやすという。この考えを参照すると、Diphenidol の中枢性作用機序は橋、中脳などをふくめたより上位の眼球運動系にも影響を有すると考えざるをえない。

それではこの考えに相当する他の臨床成績は報告されているであろうか？この問題を究明した研究者の多くは脳循環障害によるめまい例を対象として研究している。その成績に関して水越ら (1974)²¹⁾ の報告を参照すると次の通りである。すなわち、器質的脳血管障害を有するめまい例ではこの薬物の効果は少なく、機能的脳血管障害によるめまい例では有効率が高いという。もっとも、この成績が直ちにこの薬剤の上位脳幹への影響力の存否を示すものではない。しかし、末梢迷路障害に由らないめまいにもこの薬剤の効果がみられることを見出したことは貴重であり、この薬剤の抗めまい作用の一つを上位脳幹への影響力行使に求めることの可能性を示唆するものとして注目したい。

しかし、只今までの報告を参照すると、この薬剤の抗めまい作用の説明は椎骨動脈循環状態の測定、特発眼振、実験的迷路眼振、視運動眼振などの平衡機能検査に依存し、不思議と自律神経反射を指標とした観察はない。上述した様に、この薬剤はもともと中枢性制吐剤として開発されている。そして、その site of action は延髄網様体中に存する嘔吐中枢の抑制にあるといわれている。

(疋田ら 1961)⁵⁾。従って、この薬剤の抗めまい作用を説明する場合、自律神経反射を指標とする検索はもっとなされてよい。そして、この場合その平衡系への作用機序の一つが、上位脳幹に対するものであることを明らかにするには、その反射中枢が上位脳幹に存する自律神経反射を指標として採用すればより好都合であろう。この報告では瞳孔反射（その皮質下中枢は中脳の Edinger-Westphal 核に存するといわれている）を指標として採用した。また、中枢神経系、特に上位脳幹の活動状況を相当度に忠実に表示しうる各種平衡機能検査、例えば視運動眼振検査、視標追跡眼球運動検査などを同時に行っている。

以下得られた成績を申し述べたい。

成 績

(1)検査の対象

昭和51年1月より同年12月までに麻植協同病院耳鼻咽喉科を受診した症例で **Diphenidol** 投与し, その経過を観察し得た頭, 頸部外傷22症例を検査の対象とした. その内訳は男子13例, 女子9例, その年齢分布は最少20才, 最高56才平均39才である.

(2)検査項目

1) 問診: **Diphenidol** 投与による愁訴の変動を問診で確かめたが, ここでは特にめまい, 蝸牛症状 (特に耳鳴), 自律神経症状 (眼の愁訴並びに悪心, 嘔吐) について記述することとする.

2) 用いた検査法

(a)瞳孔反応を指標とする観察

(i) 暗室内での瞳孔面積の左右差並びに光刺激に対する瞳孔反応 (潜時, 縮瞳よりの回復状況) の測定を行った. このため石川ら (1973)¹²⁾ の考案した赤外線電子瞳孔計を使用した.

①瞳孔面積の不均衡の測定; 暗室内で被検者を椅坐させ瞳孔面積の変動が収まってから, 約30秒を経て測定を開始した. なお, 瞳孔面積の左右差の判定は著者の一人松浦が報告した方法 (松浦1976)¹⁹⁾ に準じて行った.

②閃光刺激による縮瞳潜時および光刺激に対して成立した縮瞳よりの回復状況 (回復曲線) の測定; 用いた光刺激は上述の電子瞳孔計に付属した装置で作られる. すなわち, パルスモーターが用いられ, チョップ方式で作られた閃光が5秒間隔で各1秒間宛加えられ, 計10回の光刺激が負荷される. この際, 光刺激でひきおこされる縮瞳の潜時並びに暗室内で縮瞳が漸次軽快し, 刺激前の瞳孔面積に回復する状況 (回復曲線) が測定の対象とされている. なお, その規準価およびある操作がその規準価に変動を与える場合, どの程度を有意のものとするかなどについては松浦 (1976)¹⁹⁾ の報告を参照とした.

(b)用いた平衡機能検査

特発並びに頭位眼振検査, 視運動眼振検査, 視標追跡眼球運動検査を用いて眼反射の異常が検査されている. そして, いずれの場合にも眼振電計で眼反射が記録測定されているが, 特発並びに頭位眼振検査では肉眼的観察を同時に行っている. この他に体平衡反射検査としては立直り検査 (特に **Mann** 氏検査), 遮眼書字法が行われている. また, 参考資料として同時期に来院し, **Diphenidol** 投与を行った症例の温度眼振検査成績およびアドレナリン負荷による平衡試験 (遮眼書字法) の成績を採用した. なお, 聴力については, これまでの報告で **Diphenidol** の投与でほとんど有意の変動がないとされ (二木ら 1972)⁴⁾, また私達の検査の場合でも, 難聴に関してはこの薬剤投与で明瞭な自覚症の変動がなかったので, 聴力検査を用いてその変動を追及しなかった. 但し, 耳鳴の変動に関しては問診で詳しく調査した.

3) **Diphenidol** の投与法

1日6錠 (1錠; 3mg) を3回に分服する方法を用い, 最低2週間, 最高8週間連日投与した.

(3)得られた成績

(A)問診で得た **Diphenidol** 投与による愁訴の変動:

Diphenidol を投与する場合, 頭頸部外傷例の各種の愁訴にしばしば有意の変動をみるが, そのうちめまい, 蝸牛症状 (耳鳴), 自律神経症状 (悪心, 嘔吐) 並びに眼の愁訴の変動を一括示したのが表1の成績である. 表に示してある様に, 眼の愁訴 (特に羞明) の改善は高率 (72.2%) であり, 次のめまいのそれである (68.1%). これに比して, 悪心, 嘔吐 (50%), 蝸牛症状 (37.5%) の改善率は低い. なお, 眼の愁訴および蝸牛症状の増大を示すものがそれぞれ1例みられたが, この薬剤投与前に愁訴がなく, 投与後にそれが出現したものはなかつ

表 1 Diphenidol 投与による愁訴の変動
——頭頸部外傷22症例における観察——

経過 愁訴	改善	不変	悪化	投与前後 ともに正常
めまい	15	7	0	0
耳 鳴	6	9	1	6
悪心, 嘔吐	10	10	0	2
眼の愁訴	11	6	1	4

た.

(B)瞳孔反応を指標とする観察:

1) 瞳孔面積の左右差を指標とする観察

a) 代表症例 54才♂ 頭部外傷.

昭和50年8月18日仕事中に高さ約2mのところより転落し、頭部、顔面を打撲する。約10時間の意識の喪失と 頭部裂傷、顔面鼻背部の裂傷、鼻骨骨折を来す。受傷当初はこれらの治療を外科にて行っていた。その間、頭痛、頭重感の訴えはあったが、めまいを自覚していない。しかし、受傷後約2ヶ月頃よりめまい感(ふらふら感)、流涙、羞明、嘔気などを来すようになり、当科を受診した。

本例の瞳孔面積を示したのが図1である。図示したように、Diphenidol 投与前には左眼は右眼に比して瞳孔面積が有意に大である。この

例に Diphenidol (1日6錠)を2週間投与すると、図下段に示したように、瞳孔面積の左右差をほとんど認めがたくなっている。なお、本例は Diphenidol の投与により、潜時の延長および縮瞳よりの回復曲線の異常も正常化の傾向を示した。また、この薬剤投与により上述の眼の愁訴は消失した。

その他の検査成績の変動については次の成績が得られた。すなわち、①自発並びに頭位性眼振は改善されることなく、そのまま残存した。②治療前遮眼書字法でみられた右偏書と振戦文字が軽快した。③しかし、立直り反射障害は軽度ではあるが増強の傾向を示した。④視運動性眼振の解発抑制は著明に改善した。⑤視標追跡眼球運動の異常はそのまま残った。

以上を要するに、この例では眼の愁訴の改善と共に瞳孔面積の不均衡や光一瞳孔反射の異常が正され愁訴の改善と平行している。そして、同時に行った各種の平衡機能検査成績の推移は全面的に瞳孔反応の正常化と平行していないが、視運動眼振の改善がこれに伴われていることが注目される。

b) その他の症例で得られた成績

瞳孔面積の異常を電子瞳孔計を用いて測定したところ、以上の代表例を除いて21例中9例に異常(anisocoria)が認められた。Diphenidol

図 1 Diphenidol の瞳孔面積の左右差に及ぼす影響

を投与すると、異常を示した9例中4例(44.4%)はその異常の改善(瞳孔不均衡の軽減または消失)がみられ、3例(33.3%)は異常がそのまま残り、2例(22.3%)では却って瞳孔面積不均衡が増大している。残りの12例はDiphenidol投与前後いずれも瞳孔面積に左右差をみず、正常値を示した。

さて、今回取扱った頭頸部外傷22例中眼の愁訴を有したものは18例である。そして、Diphenidolの投与でこれらのうち11例は愁訴の改善を認め、6例は愁訴がそのまま残り、1例は却って愁訴の増大をみた。しかし、Diphenidol投与前に眼の愁訴なく、投与後にそれが現われたものはなかった。Diphenidol投与による瞳孔面積、特にその不均衡の変動と眼の愁訴の変動の間には表2に示すような相関が認められ

表2 Diphenidol投与による眼の愁訴の変動と瞳孔面積の変動の相関
——頭頸部外傷22症例における観察——

眼の愁訴 瞳孔面積	改善	不変	悪化	投与前後 ともに正常
改善	4	1	0	0
不変	2	1	0	0
悪化	1	0	1	0
投与前後 ともに正常	4	4	0	4

た。すなわち、両者にある程度の正相関が存することが判明した。

2) 光刺激に対する縮瞳潜時を指標とする観察

a) 代表症例 38才♂むち打ち損傷。

投与前(a)

投与後(b)

38才♂むち打ち損傷

図2 Diphenidolの光刺激に対する縮瞳潜時に及ぼす影響

昭和51年5月26日, 追突を受ける. その際, 意識消失はなく, 頭部打撲も自覚していない. しかし, 受傷後, 頭痛, 後頭部痛, 頭重感, めまい感(フラフラ感), 耳鳴(両側), 嘔気, 眼の奥がチカチカするような感じ, 霧視, 眼精疲労を来すようになり, 項部痛, 肩凝りも加わってきたので当科を受診した.

本例で検査した光刺激に対する縮瞳潜時を図2に示してある. 図2aに示したように, Diphenidol 投与前では大多数の光刺激(10回中9回)時にその縮瞳潜時は 400 msec. を越えている. これに対し, Diphenidol(1日6錠)を2週間投与すると, 図2bに示したように大多数(10回中9回)はその潜時を短縮し, 400 msec. 以下となっている. なお, 本例では瞳孔回復曲線の異常および瞳孔面積の左右差も本剤の投与により改善を示している. また, 上述の眼の愁訴はDiphenidol 投与後に著しい改善を示した.

その他の検査成績について述べると次の通りである. すなわち, ①軽度の立直り反射障害はそのまま残存した. ②自発並びに頭位性眼振は軽減した. ③視標追跡眼球運動および視運動性眼振は改善することなく, 異常が残った. ④遮眼書字検査の成績も異常を残した.

以上の成績を要約すると次のようになる. すなわち, Diphenidol の投与により眼の愁訴は改善し, かつこれに対応して瞳孔面積の左右差が是正され, 光一瞳孔反応(潜時及び回復曲線)にも改善が認められた. しかし, 特発眼振検査を除いて他の平衡機能検査成績には有意の改善をみていない.

b) その他の症例で得られた成績

光刺激に対する縮瞳潜時の延長をみたものは, 以上の代表症例を除いて21例中14例ある. Diphenidol を投与すると, 異常を示した14例中11例(78.6%)は潜時が短縮, 正常化の傾向を示し, 2例(15%)は異常をそのまま残し, 1例(6.4%)は却って潜時延長をみた. なお, 残りの7例はDiphenidol 投与前後何れも縮瞳

表 3 Diphenidol 投与による眼の愁訴の変動と縮瞳潜時の変動の相関
——頭頸部外傷22症例における観察——

眼の愁訴 縮瞳潜時	眼の愁訴				投与前後 ともに正常
	改善	不変	悪化		
改 善	7	1	1		3
不 変	1	0	0		1
悪 化	1	0	0		0
投与前後 ともに正常	2	5	0		0

潜時に異常を認めなかった.

さて, 今回とりあつかった頭頸部外傷22例中眼の愁訴を有したものは18例であるが, Diphenidol 投与による愁訴の変動と光刺激に対する縮瞳潜時の変動の間には表3にみるような相関がみられた. すなわち, 両者に相当度の正相関の存することが判った. 特に, 瞳孔の縮瞳潜時の短縮がみられたものに眼の愁訴の改善がみられたものが多いことが注目される(58.3%).

3) 縮瞳よりの回復曲線を指標とする観察
a) 代表症例 M. M. 34才♀むち打ち損傷.

昭和51年5月8日追突事故に遭遇する. その際, 頭部打撲を自覚せず, 意識も明瞭であった. 事故直後より某外科医にて加療を受けるも, めまい感(フラフラ感), 頭痛, 頸部痛, 霧視, 眼精疲労などが次第に強くなり, 当科を受診した. 本例の治療前後の瞳孔反応曲線のsuperimposeを図3に示してある. 治療前の回復能力は明かに不充分であり, かつ回復過程を示す曲線は円滑でない. これに対して, Diphenidol(1日6錠)を2週間投与してその経過を観察したが, 図3の下段に示したように, 光刺激による縮瞳よりの回復能力が正常化し, かつその回復過程を示す曲線も円滑となっている. しかし, 本例の他の瞳孔反応, すなわち潜時の延長や瞳孔面積の左右差は本剤投与によるも改善せず, 異常をそのまま残していた. なお, この例の眼の愁訴(霧視, 眼精疲労)は消失した.

図3 Diphenidol の縮瞳よりの回復曲線に及ぼす影響

平衡機能検査の成績の推移は次の通りである。すなわち，①既存の自発および頭位性眼振は軽減し，②遮眼書字法の成績は治療前後ともに正常．③立直り反射障害は改善し，④視運動眼振の解発抑制は改善した．⑤また，視標追跡眼球運動の異常（saccadic eye movements）の改善も認められた．

以上を要約すると，この例では Diphenidol の投与により，瞳孔面積の不均衡，光刺激に対する潜時延長には有意の改善を認めえなかったが，縮瞳よりの回復曲線には著しい改善がみられた．また，本剤投与前にみられた霧視，眼精疲労は消失した．本例での各種平衡機能検査成績は改善しているが，中でも視運動眼振，視標追跡眼球運動の改善がおこっていることが注目される．

b) その他の症例で得られた成績

光刺激に対する縮瞳よりの回復曲線に異常をみたものは代表症例を除いて21例中9例ある．Diphenidol を投与すると異常を示した9例中4例（44.4％）はその異常を改善し，4例（44.4％）は異常がそのまま残り，1例（11.2％）

表4 Diphenidol 投与による眼の愁訴の変動と縮瞳よりの回復曲線の変動の相関
——頭頸部外傷22症例における観察——

眼の愁訴 回復曲線	眼の愁訴			投与前後 ともに正常
	改善	不変	悪化	
改善	5	0	0	0
不変	0	2	1	1
悪化	0	0	0	1
投与前後 ともに正常	6	4	0	2

は却ってその異常の増大をみた．残りの12例では光刺激に対する縮瞳よりの回復曲線はDiphenidol 投与前後いずれも正常所見を示した．さて，今回取扱った頭頸部外傷22例中眼の愁訴を有したものは18例であるが，Diphenidol の投与による愁訴の変動と縮瞳よりの回復曲線の変動の間には表4のような相関がみられた．すなわち，両者にある程度の正相関の存することが判った．

(c) Diphenidol 投与による各種平衡機能検査成績の変動

(1)立直り反射検査を指標とする分析

頭頸部外傷22症例にDiphenidol を投与すると，上述したようにめまいの訴えにも変動がおこる．すなわち，15例68.1％にめまいの改善がおこり，有意の変動を示さなかったものは7例31.9％である．但し，めまいの増大例はなかった．これに対応する立直り反射検査（Mann 検査）の成績を述べると，22例中11例50％は立直り反射障害が改善し，8例36.3％は有意の変動なく，3例13.7％に却って立直り反射障害の増強が認められた．

(2)特発眼振検査および頭位眼振検査を指標とする分析

先ず代表例について申し述べたい．

a) 症例 38才♂，むち打ち損傷．

停車中追突をうけたが，頭部打撲の自覚なく，意識障害などの重篤な脳症状はなかった．受傷後，頭痛，頭重感，項部痛，浮動感，両側

耳鳴, 嘔気と眼の奥がチカチカするような感じ, 羞明, 霧視, 眼精疲労を来すようになる. この例では, 軽度の立直り反射障害があり, 視運動眼振検査で眼振の解発が抑制され, また視標追跡眼球運動検査で眼運動は **saccadic eye movement** を示した. なお, 遮眼書字法で軽度の失調を伴う右への偏書をみた. さて, この例では **Diphenidol** を 1 日 6 錠, 2 週間投与すると上述の各種の愁訴に好転がみられた. すなわち, 浮動感は軽減し, 眼の愁訴は著しい寛解を示した. この症例での平衡機能検査の推移をみると, 立直り反射障害はなお残存し, 視運動眼振, 視標追跡眼球運動の異常にも有意の改善なく, 遮眼書字法の成績も好転をみていない. しかし, 図 4 a, b に示した様に, 特発眼

振はなお残存したが, その度合いが有意に減少している. 因みに, この例では **Diphenidol** の投与により縮瞳潜時は正常化し, 瞳孔の不均衡や縮瞳よりの回復曲線の異常も是正され, 眼の愁訴改善を裏付けている.

b) その他の症例における特発並びに頭位眼振検査成績:

以上の代表症例を除いた 21 症例のうち特発または頭位眼振検査で異常をみたものは 16 例ある. このうち, 11 例 (70.5%) は **Diphenidol** の投与で眼振の消失または軽減を認め, 5 例 (29.5%) は異常をそのまま残した. 残りの 5 例は **Diphenidol** 投与前にこれらの検査で眼振を認めず, この薬剤投与後にもその出現をみなかった.

以上を要約すると次のようになる. すなわち特発並びに頭位眼振検査を指標として **Diphenidol** の頭頸部外傷によるめまい, 平衡失調への影響を観察すると, 本剤は相当度の好影響を期待しうることが判明した.

(3) 遮眼書字検査を指標とする分析

先ず代表症例について申し述べたい.

a) 症例 49 才 ♂, 頭部外傷,

交通事故で前頭部を打撲し, 意識喪失 2 日間 (荒木Ⅲ型) を来した. 初診時の診断は頭蓋底骨折である. 受傷後, 何時とはなしに浮動感, 後頭部痛, 肩こり, 耳鳴と眼の愁訴 (流涙, 羞明) を伴うようになっている. 当科受診までに各種の治療をうけているが症状の好転をみていない.

この症例での平衡機能検査成績を要約すると次の通りである. ①立直り反射検査を **Mann** 検査で行うと, 閉眼時動揺が強く, 中等度の立直り反射障害の存在がうかがわれた. ②特発並びに頭位眼振検査を行うと, 方向固定型頭位眼振をみた. ③温度眼振検査に明瞭な異常所見なく, 視運動眼振検査, 視標追跡眼球運動検査成績も正常値を示した.

本例に **Diphenidol** を 1 日 6 錠 4 週間服用させると, めまいは減少した. 本剤投与後の平衡

図 4 **Diphenidol** の特発眼振, 頭位眼振に及ぼす影響

投与前(a)

投与後(b)

■■■■. 頭部外傷, 49才, ♂

図5 Diphenidol の上肢偏倚に及ぼす影響

機能検査成績を要約すると次のようになる。すなわち、④既存の立直り反射障害には有意の変動がなかったが、⑩頭位眼振検査では眼振の消失をみている。①また、図5 a, b に示した様に、Diphenidol の投与により右への偏書(25°)が正常化した。⑤温度眼振検査、視運動眼振検査、視標追跡眼球運動検査の成績は Diphenidol 投与によっても有意の変動なく、いずれも正常値を示した。因みに、本剤の投与で上述の眼の愁訴は著しく改善したが、縮瞳潜時の短縮化、瞳孔不均衡の正常化でその裏付けがなされている。

b) その他の症例における遮眼書字検査の成績：

以上の代表症例を除いた21症例について遮眼書字検査の成績を述べると、異常を示したものは16例である。そのうち、10例(64.6%)は

Diphenidol の投与で遮眼文字の異常(偏書または失調文字)が消失または軽減し、5例(31.2%)は遮眼文字の異常がそのまま残り、1例(5.9%)は却って異常が増大した。残りの5例は Diphenidol 投与前に遮眼文字に異常なく、投与後にも正常所見を示した。

以上を要約すると次のようになる。すなわち、遮眼書字法を指標として Diphenidol の頭頸部外傷によるめまい、平衡失調への影響を観察すると、本剤はかなりの好影響を期待してよいことが判明した。

(4)視運動眼振検査を指標とする分析

まず代表例について申し述べたい。

a) 症例 ■■■■ 34才♀ むち打ち損傷。

停車中追突される。その際、頭部打撲の自覚なく、明瞭な脳症状を伴っていない。事故直後より加療をうけているが、フラフラ感、頭痛、項部痛が次第に強くなり、また霧視、眼精疲労を伴うようになってきたので、当科を受診した。

この症例での平衡機能検査成績を要約すると次のようになる。①立直り反射検査を Mann 検査で行うと、閉眼時中等度の身体の左右への動揺と転倒傾向をみる。②頭位眼振検査で方向交代性頭位眼振を認める。③遮眼書字検査では異常所見なし。④視標追跡眼球運動検査で saccadic eye movement を認めた。⑤視運動眼振は眼振の解発抑制が著しかった(図6 a)。この症例に Diphenidol を1日6錠2週間投与すると、めまい感は軽快し、頭痛、霧視、眼精疲労などの眼の症状も好転した。Diphenidol 投与後の平衡機能検査成績について申し述べると次のようになる。すなわち、①立直り反射障害はほぼ消失、②頭位眼振検査では左右への微細な眼球運動を散発的に認めるが、眼振は消失している。③遮眼書字検査は有意の変動なく、正常所見を示した。④視標追跡眼球運動検査では、Diphenidol 投与前に存した saccadic eye movement が有意に減少した。⑤視運動眼振検査では図6 b に示してあるように、眼振の解

■ むち打ち損傷, 34才, ♀

図 6 Diphenidol の視運動眼振に及ぼす影響

発が良好となった。因みに、この例では上述の眼の愁訴は Diphenidol の投与で改善した。それを裏付けるのは閃光刺激による縮瞳よりの回復曲線の好転である。

b) その他の症例における視運動眼振検査の成績

以上の代表症例を除いて視運動眼振検査の成績について述べると次のようになる。すなわち、眼振に異常を示したものは20症例ある。このうち、Diphenidol の投与で眼振所見の改善(その多くは眼振解発の促進化)が明瞭に認められたものは7例(35%)であり、9例(45%)は異常がそのまま残り、4例(20%)はこの薬剤の投与で却って眼振解発が抑制された。残りの1例はDiphenidol 投与で有意の変動なく、正常値を示した。

以上を要約すると次のようになる。すなわち、視運動眼振検査を用いて Diphenidol の頭頸部外傷によるめまい、平衡失調への影響を観察すると、この薬剤は視運動眼振の異常所見の改善には余り期待しえないことが判った。

(5) 視標追跡眼球運動検査を指標とする分析、まず代表症例について申し述べたい。

a) 症例 ■ 52才 ♀ 頭部外傷。

自転車で行走中オートバイにはねられ、頭部および全身を打撲した。但し、その際、意識

喪失など重篤な脳症状を来したことはなかった。受傷後6カ月頃より浮動感が1日、1~2回(1回10分位)発現するようになり、また仕事中突然視力障害がおこるようになったので当科を受診した。

この症例の平衡機能検査成績を要約すると次のようになる。④立直り反射検査を Mann 検査で行うと、閉眼時左右への動揺があり、軽度の立直り反射障害がみられた。㊤特発、頭位眼振検査に異常所見なく、㊦遮眼書字法で右への失調を伴う偏書が出現し、㊧視運動眼振の解発は抑制され、㊨視標追跡眼球運動検査では、図 7a に示したように、眼球運動軌跡の諸々に鋸歯状または階段状の異常波が認められた。

この症例に Diphenidol 1日6錠2週間の投与を行うと、浮動感は改善し、眼の愁訴も好転した。この際の平衡機能検査成績を要約すると次のようになる。④立直り反射障害はそのまま残存したが、㊤偏書は軽減し、遮眼文字にみられた失調は消失した。㊦また、視運動眼振の解発は活発化し、㊧図 7b に示したように、視標追跡眼球運動は正常化した。㊨なお、特発並びに頭位眼振検査成績は Diphenidol 投与前後共に異常所見を示さなかった。

b) その他の症例における視標追跡眼球運動検査の成績

図 7 Diphenidol の視標追跡眼球運動に及ぼす影響

表 5 Diphenidol 投与による瞳孔反応と各種平衡機能検査成績の変動
——頭頸部外傷22症例における観察——

経 過		改 善	不 変	悪 化	投与前後ともに正常
検 査					
瞳 孔 反 応	面積左右差	5	3	2	12
	縮瞳潜時	12	2	1	7
	回復曲線	5	4	1	12
平 衡 機 能 検 査	立直り反射検査	11	8	3	0
	特発並びに頭位眼振検査	12	5	0	5
	遮眼書字法	11	5	1	5
	視標追跡眼球運動検査	4	5	2	11
	視運動眼振検査	8	9	4	1
	※温度眼振検査	6	8	6	0
	※アドレナリン平衡試験	8	3	1	3

注： ※は同時期に Diphenidol を投与した他の症例群の成績

以上の代表症例を除いた21症例での視標追跡眼球運動検査成績について述べると次のようになる。すなわち、異常所見を示したものは10例あるが、この10例中3例(30%)はDiphenidolの投与でその成績が好転し、5例(50%)は異常をそのまま残し、2例(20%)では却って異常所見が増大した。残りの11例は本剤の投与前後、いずれも正常所見を示し、有意の変動がなかった。

以上を要約すると次のようになる。すなわち、視標追跡眼球運動検査を用いてDiphenidolの頭頸部外傷によるめまい、平衡失調への影響を観察すると、この薬剤は視標追跡眼球運動の異常所見の好転には余り期待しえないことが判った。

(D) Diphenidol 投与による瞳孔反応と各種平衡機能検査成績の推移の総括

表5に一括して本剤投与による瞳孔反応と平衡機能検査成績の推移を表示してある。瞳孔反応の推移に関して述べると、Diphenidol投与前瞳孔反応(瞳孔面積の左右差、縮瞳潜時、縮瞳よりの回復曲線)に異常を示したものでは、この薬剤投与を行うと改善、不変、悪化いずれの場合もおこりうる。そして、どの指標を用いても異常の改善する割合が高く、次いで有意の変動なく異常がそのまま残る場合であり、瞳孔の異常反応が増強するものは最も低頻度である。特に、この傾向は閃光刺激による縮瞳潜時を指標として分析した場合、最も明瞭にうかがえる。

次に、この薬剤を用いた際の平衡機能検査成績についてその要約を申し述べると次のようになる。すなわち、特発または頭位眼振検査でみられた眼振または異常眼球運動が好転する頻度が最も高く、次いで遮眼書字検査成績、立直り反射検査成績の改善の頻度が高い。これに対し、視運動眼振検査や視標追跡眼球運動検査で得られた異常所見はDiphenidolを投与するも好転する傾向が少ない。また、これらの検査で得られた異常所見がこの薬剤投与で却って増大する頻度も前3者の検査でのそれに比べると高

率である。

なお、表5の下端に示した(※印の項)温度眼振検査成績はほぼ同じ時期に当院耳鼻科を受診した頭頸部外傷20症例についてDiphenidolを同量投与し、その際得た温度眼振成績の推移を示してある。表示するように、有意の変動を示さないものが最も多く(40%)、温度眼振所見の改善したもの(30%)と悪化したもの(30%)が相半ばした。因みに、ここでいう改善とは、温度眼振の左右差の短縮化、特にCPまたはCP傾向の消失を意味し、悪化とはそれと対照的推移を示した場合を意味している。

また、同じ症例群でのめまいの推移を述べると、20例中12例(60%)ではめまいが改善し、5例(25%)では有意の変動なく、3例(15%)では却ってめまいの増大を認めた。従って、めまいの推移と温度眼振の正常化、特にCPまたはCP傾向の消失は全面的な一致を示していない。

また、この表には上述の温度眼振検査を行った症例群(15例に検査実施)でのアドレナリン負荷による平衡試験(遮眼書字法)の成績を示してある(※印の項)。表示するように、15例中12例はDiphenidol投与前この検査で異常所見を示したが、この12例中8例(66.6%)は本剤投与後その成績が改善し、3例(25%)は異常がそのまま残り、1例(7.4%)は却ってその異常を増大している。さて、この際のめまいの推移は7例(68.3%)が改善を示し、3例(25%)はめまいをそのまま残し、1例(6.7%)は却ってめまいが増大している。因みに、アドレナリン負荷による遮眼書字法の成績が好転した8例中7例(87.5%)はめまいを改善し、前者の成績に有意の変動のなかった3例は全例めまいの好転をみず、また前者の成績が増悪した1例はめまいも増大している。すなわちDiphenidol投与を行う際、アドレナリン負荷による平衡試験の成績の推移とめまいの推移は高い正相関を示しているといつてよい。

総括と考案

(1) Diphenidol 投与による愁訴の推移

上述したように, Diphenidol は頭頸部外傷によるめまいの愁訴に対しても相 当 度 に 効 果 (68%) がある. 既に多くの研究者に指摘されているように, 耳性めまいに対して本剤は強力な抑制効果を有するが, 中枢性めまいに対するそれは前者の様に強力ではない. このことは, 松永 (1971)¹⁶⁾ がメニエール病のめまいには有効 (12例中10例, 83%) であるが, 中枢性めまいに対してはそれに比して効果が劣る (13例中7例, 53%) と述べていることよりも納得が行く. 同様のことは朴沢 (1972)¹⁰⁾ も指摘しており, 末梢迷路障害に由来する *cervico muscular syndrome* には有効であるが, 中枢前庭障害に由来するそれには有効度が劣るという. そして, 山崎ら (1974)³³⁾ は上位脳幹に病巣を有するめまいには下位脳幹にそれを有するめまいに比して Diphenidol の効果が低いと指摘している. 竹田 (1972)³²⁾ によると, 頭部外傷例で迷路振盪によると考えられるめまいに Diphenidol は非常に有効度が高いが, *extralabyrinthine vertigo* にはそれに比して効果が劣ると述べている. すなわち, 外傷, 非外傷を問わず下位脳幹までにその主病巣が存するめまいに比して, 上位脳幹にその主病巣が存するそれでは, この薬剤の効果が劣るというのが定説のようである.

さて, 今回私達が取扱った頭頸部外傷によるめまいは, 勿論その主病巣が内耳または頸部深部受容器に存するものもあろうし, 中枢神経系, 特に脳幹, 小脳, 視床下部など平衡に深い関連のある脳分野にそれが存するものもあろう. 従って, Diphenidol が以上のいずれの分野に優位に作用して上述の成績を得たかを直ちに決定する訳には行かない. しかし, 一般的に言って頭頸部外傷によるめまい例にこの薬剤が相当度の有効性を有することを確かめえたことは貴重と考えている. また, 私達の今回得た成績を上

述の諸報告, 特に竹田のそれを参照に考察すると, 頭頸部外傷によるめまいは, 従来考えられているように, 末梢前庭迷路障害にのみ由来せず, 私達がしばしば述べているように, 末梢平衡器としては頸部 (または腰部) 深部受容器, 中枢神経系としては上位脳幹, 視床下部あるいは小脳などにもその責任分野を考慮すべきとの考えは妥当と思う.

さて, 頭部外傷例でみられる蝸牛症状に対する Diphenidol の効果については系統的研究が少ない. 今回の私達の検索では, 耳鳴に対して本剤は約37%の抑制効果 (16例中6例) しか認めていない. このことはこの薬剤の蝸牛症状への効果は頭頸部外傷例を対象としても余り期待できるものではないことを物語っている.

この薬剤の自律神経系, 特に悪心, 嘔吐に対する効果については詳細な研究がある. 例えば, 二木ら (1972)⁴⁾, 稲岡ら (1971) の報告によると本剤の悪心, 嘔吐に対する効果は期待された程強力でないという. 一方, 松岡 (1972)¹⁸⁾ は末梢前庭迷路起源の悪心, 嘔吐に対する本剤の抑制効果は強力であるが, 非前庭迷路性のそれに対しては, それが末梢性制吐作用であれ, 中枢性制吐作用であれ, Chlorpromazine に比しその効果が有意に劣ると述べている. そして, 松岡はその成績を踏まえて, 二木らの報告で本剤の制吐作用が期待されたほど有効でないのは, 彼らの対象としためまい例が末梢前庭迷路起源のものに限定されていない故であろうと推察している.

さて, 私達が今回取扱った頭頸部外傷22症例での本剤の制吐効果を要約すると次のようになる. すなわち, 悪心, 嘔吐を随伴した20例中10例 (50%) に抑制効果をみている. この所見は, 頭頸部外傷例でみる悪心, 嘔吐に対して本剤は予想されるほど有効でなく, 従ってこれらの愁訴改善のために本剤は **first choice** の薬剤ではないと考えるべきであろう. そしてこのこと

は、また頭頸部外傷によるめまいについて述べた上述の私達の考えを異なった角度から支持したものとして注目したい。

最後に、自律神経症状としての眼の愁訴に対する **Diphenidol** の効果について言及したい。上述した様に、今回私達が取扱った頭頸部外傷22症例中眼の愁訴を有したものは18例ある。この18例中11例61.1%は本剤の投与により眼の愁訴(羞明, 眼精疲労, 眼痛, 流涙など)を改善している。この成績より案ずると, **Diphenidol** は頭頸部外傷に由来する眼の愁訴に特にすぐれた有効性を示すものではないにしても, 臨床的に使用してもよい薬剤の一つといってよい。そして, この薬剤の投与で眼の愁訴を増強するものが少なく(18例中1例, 5.6%), また薬剤投与前眼の愁訴を有せずこの薬剤投与で眼の愁訴の出現をみたことのない点もこの薬剤の利点の一つと考えてよい。従来, **Diphenidol** の眼の愁訴への効果, 特に頭頸部外傷に起因するそれについて系統的に記載したものは少ない。この点で今回の成績は貴重と思う。次の項目ではこの問題について更に深く掘り下げて考察することとする。そして, このことは本剤の眼の愁訴への使用規準を更に正確にするばかりでなく, 頭頸部外傷によるめまいの機序解明にも役立つはずである。

(2) **Diphenidol** の眼の愁訴に及ぼす効果

疋田らはマウスを用い **Diphenidol** を投与しその瞳孔径を測定し次のような成績を述べている。すなわち, **Diphenidol** の少量投与では瞳孔径にほとんど影響を与えないが, 5 mgの投与で1.5倍, 10mg~20mgの投与で2~3倍に瞳孔径の増大をみるという, 換言すると, 大量投与で散瞳のおこることを報告している(疋田ら1961)⁵⁾。中西, 桧ら(in press)²⁶⁾²⁷⁾はウサギを用いその頸部または腰部脊柱起立筋に反覆電気刺激を加えると眼振をみるようになるが, この際眼振とともに瞳孔は散大し, かつ不均衡を呈するようになることが少なくないと述べている。このようなウサギに **Diphenidol** を投与す

ると, 縮瞳がおこり, かつ不均衡を消失する。しかし, 初期には一定時間(約10分)を経ると再び不均衡な瞳孔散大に復帰する。**Diphenidol** の投与を更に繰返すと, 縮瞳がおこるが再び瞳孔散大をみず, 遂にはこの薬剤を投与しても縮瞳も成立しがたくなるという。すなわち, 腰部脊柱起立筋に反覆電気刺激を加えて出現していた散瞳傾向は **Diphenidol** の投与で抑制されることを明らかにしている。この事実は私達が今回行った頭頸部外傷例の瞳孔異常を説明する場合大いに参考となる。というのは, 頸部または腰部脊柱起立筋の反覆電気刺激により特発眼振を来たしている動物は各種の検査(視運動眼振検査, 脳波検査など)で脳幹平衡中枢に機能異常がもたらされていることが明らかにされているからである。そして, これまで私達がしばしば述べてきた様に頭頸部外傷によるめまいの多くはこの脳分野の機能異常を要因の一つとして成立している。

さて, 今回私達が頭頸部外傷22症例において得た **Diphenidol** 投与時の瞳孔反応の変動を要約すると次のようになる。すなわち, 22症例中この薬剤の投与で愁訴改善をみたものは11例61.1%であり, 有意の愁訴の変動をみなかったものは6例33.3%, そして却って愁訴の増大をみたものは1例5.6%であった。また, この薬剤投与前に眼の愁訴のなかった4例はこの薬剤を投与しても眼の愁訴の出現をみていない。そして, これに対応する瞳孔反応について再度要約すると次のようになる。すなわち, 表5に示してあるように, ④瞳孔面積の左右差, 閃光刺激に対する縮瞳潜時, 縮瞳よりの回復過程(回復曲線)何れを指標としても, それらが改善するものと, 有意の変動を示さないものと, 却って増悪するものがある。⑤しかし, 改善する頻度は変動のないものまたは増悪を示すものの頻度に比して常に大であり, 特にこの傾向は縮瞳潜時を指標とする分析において明瞭である。⑥そして, この薬剤の投与前に瞳孔反応に異常をみなかったものは投与後異常を出現したものはな

い。

以上のように, 自覚症を指標としても, また瞳孔反応を指標としても頭頸部外傷にみる瞳孔反応異常はこの薬剤で相当度に改善することが明らかにされたことは注目されてよい。というのは, この問題についてはこれまでに系統的報告をみない故である。

それではこの機序をどのように理解すべきであろうか? 既に, 松浦 (1976)¹⁹⁾ が指摘しているように, 頭頸部外傷, 特にむち打ち損傷で頸部痛を有するものはしばしば瞳孔反応に異常を来す。そして, 頸部有痛部への **procaine** 注射はこの反応異常を是正する傾向がある。松浦はこの成績を踏まえてこの反応は頸部又は腰部, 特に前者の深部受容器の活動性亢進が“引き金”的役割を果し, 脳幹, 視床下部を中心とする中枢神経系を介して異常な自律神経反射が成立することにあると考案している。すなわち, この反応を **proprio-vegetative reflex** の表現と理解している。

さて, この際の瞳孔反応の異常の機序は④異常な深部受容性インパルスで誘発される縮瞳中枢 (**Edigern-Westphal** 核) の活動低下により出現する, ⑤深部受容性インパルスが中脳中心灰白質, 更には視床下部を介しておくる交感神経反射の活動性亢進による, ⑥両者の合併した機序による。以上3つの機序を推定している。従って, **Diphenidol** の投与で瞳孔反応の異常が改善する機序も上述の3つの機序に関連したものと考えらるべきであろう。因みに, 宮上ら (1971)²⁰⁾ は椎骨動脈循環不全の診断をうけ, しかもこの血管系に器質的障害が強く, **Diphenidol** の投与で血流改善を期待しがたい症例でもこの薬剤で霧視の改善がおけると述べている。周知のように, 本剤は選択的に椎骨動脈血流改善をひきおこす薬剤である。従って, 本剤による瞳孔反応の異常の改善は, 椎骨動脈血流改善による脳幹機能改善に由来するものもあろう。しかし, 宮上らの成績を参照すると④⑤⑥に述べた **neural mechanism** は重視されてよ

いと考える。

従来, この薬剤の自律神経系への影響が述べられる場合は, 悪心, 嘔吐などが対象とされることが多い。そして, その **site of action** は下位脳幹 (延髄) にあるとされている。この薬剤がそれ以上高位の中枢神経系に存する自律系に影響力を行使しうるか否かは不明の点が多く, 僅かに松永ら (1973)¹⁷⁾ が前庭性インパルスを視床下部の高さで **block** する作用があることを動物で明らかにしているにすぎない。今回, 私達が得た成績よりすると, 本剤は中脳および視床下部のレベルの自律系にも作用しうることが推定される。しかし, その自律系として交感系が主としてこの薬剤の影響をうけやすいのか, または副交感系がこの影響をうけやすいのか, なお問題が残されている。

さて, これまでの報告ではこの薬剤の自律系への影響はめまい例においては主として末梢自律系を対象として分析されている。例えば, 朴沢 (1972)¹⁰⁾ はこの薬剤の投与と椎骨動脈周囲交感神経剝離術の効果は相似すると述べている。また, 稲岡ら (1971)¹¹⁾ はこの薬剤の主なる効果は交感神経緊張亢進による血管 (特に椎骨動脈) の攣縮の寛解にあるとしている。この様に, 本剤が末梢交感神経の活動性亢進を抑制し, 正常化する作用を有することについては多くの支持者がいる。しかし, **Diphenidol** が中枢自律系のうち交感, 副交感いずれの系により優位に作用しうるのはなお不明の点が多い。中西, 桧ら (*in press*)²⁶⁾ は腰部脊柱起立筋操作 (反覆電気刺激) ウサギの海馬を電気刺激して誘発される眼振の持続日数はこの薬剤を投与することにより有意に短縮されることを見出している。そして, 中西, 桧ら (1976)²⁵⁾ の経験によると, この種眼振が誘発されているウサギはアドレナリンに鋭敏に反応し, この薬剤の投与で眼振の増強を来すという。換言すると, この種ウサギの中枢自律系は交感神経活動亢進の状態にあると考えてよい。従って, **Diphenidol** の投与で眼振の持続日数が短縮するという上述の

中西らの成績はこの薬剤の自律系への作用は、中枢自律系に対しても交感神経系に優位であり、その緊張亢進を抑制する作用であると理解される。

さて、上述したように中西、絵ら (to be published)²³⁾²⁴⁾ の成績では Diphenidol の投与により、頭頸部外傷によるめまい例のアドレナリン耐性は向上し、アドレナリンによる平衡失調が出現しがたくなる。そして、アドレナリンは後部視床下部 (交感帯) に作用し、脳幹にも影響を与えることが明らかにされている (Kawamura and Oshima 1962)¹⁴⁾。この事実はまた Diphenidol が中枢自律神経系のうちでも交感神経系に作用し、その活動性亢進を是正するよう作用することを物語っている。

このような事実を参照すると、本剤を投与する際頭頸部外傷例にみられる瞳孔反応の異常の改善は中枢性交感神経緊張亢進の寛解によると言ってもよい。すなわち、上述の④の機序と深い関連を有するものと推定したい。

以上の所見は臨床的には頭頸部外傷による眼の愁訴 (特に羞明など) に本剤が用いられてよいことを更に明らかにした点で注目されるばかりでなく、頭頸部外傷でおこる各種の愁訴の出現にも視床下部、脳幹などの脳分野の関与があることを示唆している点でも貴重である。そして、この結論は私達がこれまで繰返し述べてきた考え、すなわち “頭頸部外傷によるめまいの成立に視床下部、脳幹の機能障害は重要な因子の一つである” とする考えを、異なった角度から支持する点で貴重である。

(3) Diphenidol の平衡失調に及ぼす効果。

冒頭に述べたように Diphenidol が末梢前庭迷路からの異常な求心性インパルスを前庭神経核のレベルで遮断し、左右前庭迷路核の活動性不均衡を均等化し、かくして耳性めまいが抑制されることは松岡 (1972)¹⁸⁾ のネコを用いた研究で明らかにされている。そして、ヒトに関しては、二木ら (1972)⁴⁾ が耳性めまい例を対象とし、Diphenidol の効果を温度眼振検査を指

標として分析し、また Rubin (Cit. by 二木ら 1972)²⁹⁾ がイヌ、サル、ヒトに本剤を投与し、温度眼振の持続時間、眼振の intensity の変化を指標として分析している。その結果、両者もまた松岡の得た考えを支持する結果に達している。一方、稲岡ら (1971)¹¹⁾ は椎骨動脈血流測定を行い、片側末梢迷路障害でおこるめまい例では患側椎骨動脈血流は Diphenidol の投与で増加し、かくして内耳血行は改善し、めまいの寛解に連なると述べている。因みに、彼らはこの際、この薬剤の椎骨動脈への作用はこの動脈に分布する交感神経活動性亢進の抑制機序を介して行われると述べている。

以上のように、その機序が neural mechanism であれ、neurovascular mechanism であれ、内耳より前庭迷路核 (下位脳幹) にいたるまでの神経組織の機能障害に起因するめまいに対する抑制効果についての研究は多い。

それでは、この薬剤は頭頸部外傷による平衡失調に対してどのような効果を有するものであろうか？ 私達の得た成績を再度要約し、それに対する私見を述べてみたい。

1) 特発眼振、頭位眼振に対する Diphenidol の効果；上述したように、この種の眼振に対して本剤は相当度に有効に抑制効果を示す。勿論、頭頸部外傷症例で出現する特発または頭位眼振は必ずしも内耳または下位脳幹 (特に前庭神経核) の障害によるとは限らない。というのは、頭頸部外傷症例では外傷による頸部または腰部脊柱起立筋深部受容器の障害でおこる眼振もありえてよい。頸部、腰部脊柱起立筋深部受容器から眼振が出現することは正常人やウサギで明らかにされている故である (福井 1971³⁾, 石田 1972³⁹⁾, Hinoki, Ushio 1975)⁹⁾。また、頭蓋への直接的外力や頸部の急激な運動でおこる脳実質の機能的または器質的障害に起因する眼振を無視する訳には行かない。従って、頭頸部外傷例の特発性眼振または頭位眼振に対する Diphenidol の抑制機序は、そのそれぞれの分野に由来する眼振を対象とし系統的に究明す

必要がある。さて, 中西, 桧ら (in press)²⁶⁾によると, ウサギの腰部深部受容器起源の特発眼振は **Diphenidol** の投与により, その持続日数を有意に短縮するという。ヒトでも同様の効果が得られるか否かはなお研究の余地を残しているが, 上述の中西らの成績はその可能性を示唆する成績として貴重と思う。ところで, 実験的におこした脳幹, 特に上位脳幹眼球平衡中枢の障害に由来する眼振に **Diphenidol** がどのような効果を有するか, それを明らかにした報告には遭遇していない。しかし, 中西, 桧ら (in press)²⁷⁾によると, 海馬電気刺激で誘発される眼運動中枢起源の眼振の持続日数は **Diphenidol** の投与で有意に短縮されるという。以上の成績は, この薬剤が内耳または下位脳幹(特に前庭神経核)までの神経組織の障害に由来しておくる特発または頭位眼振に有効な抑制作用を示すばかりでなく, 深部受容器起源の眼振や大脳辺縁系, 視床下部, 上位脳幹の障害に由来しておくる眼振にも抑制効果を有することを示し, 示唆に富む所見である。というのは, 頭頸部外傷によるめまい, 平衡失調はしばしばこれらの神経組織の障害によっても発現しうからである。

2) 視運動眼振, 視標追跡眼球運動の異常に対する **Diphenidol** の効果; 鈴木 (1963)³¹⁾によると, 視運動眼振の発現は下位脳幹の障害では影響をうけがたいという。しかし, これまでの報告によると, 上位脳幹の機能障害はこの眼振の発現に重篤な悪影響を及ぼす。さて, 今回私達が得た成績よりすると, 頭頸部外傷22症例中12症例56%において本剤は視運動性眼振の解発に有意の影響を与えている。この所見はこの薬剤が上位脳幹の活動性にも影響を与えることを示し, 注目される。もっとも, 上述の12例中視運動眼振の解発が活発となったものは8例(36.3%)であり, 眼振の解発が却って抑制されたものは4例(18.1%)である。この成績よりすると, 視運動眼振の解発促進化を期待して **Diphenidol** を使用することは有意義ではな

い。さて, 前項で私達は特発または頭位眼振が本剤の投与により有効に抑制されうること, 並びにこれらの眼振が内耳または下位脳幹(前庭神経核)までの神経組織の障害によってのみ成立せず, 頸部または腰部深部受容器の障害あるいは大脳辺縁系, 視床下部, 上位脳幹などの中枢神経系の機能的または器質的障害によっても出現しうることを申し述べた。そして, 上述した様に, これらの組織, 特に上位脳幹の活動性と関係の深い視運動眼振の解発促進化に **Diphenidol** は期待してよいほどの効果を有しない。

この一見矛盾する成績をどのように説明すればよいであろうか? 私達はこの問題の解明に十分な資料を目下持合せている訳ではない。しかし, ここで次の考えを提起しておくことはゆるされてよいことと思う。すなわち, 特発または頭位眼振は眼球平衡中枢の活動性の不均等に由来しておこることが多く, 眼運動系の静的平衡機能の失調の表出として理解されう。これに対し, 視運動眼振はこの系の動的平衡機能の表出と考えてよい。このように, 眼球の平衡中枢の機能を静的, 動的に2大別してよいかどうかはなお問題を残している。しかし, 上述の2種の眼振への **Diphenidol** の効果の相違を説明しようとする場合, この作業仮説は最も好都合と言える。そして, この仮説は次の成績とも矛盾しない。

長島ら (1968)²²⁾によると, 視標追跡眼球運動は脳幹眼運動系の機能状態を忠実に表出するという。そして, 上述したように, **Diphenidol** の投与を行ってもこの眼球運動の障害は好影響をうけがたい。視運動眼振と視標追跡眼球運動の発現に関与する **neural elements** が全面的に相似するものでないことは事実であろう。しかし, 両眼球運動はともに外界の事物の像の移動を **fovea** に把握しようとする眼球の平衡反射である点においては共通点があり, いずれも眼球運動中枢の動的平衡機能と深い関連を有するものと考えるべきであろう。

以上を要約すると、眼球平衡中枢の機能を静的、動的の2つの面に分別し、Diphenidol は前者の障害には有効性をもつが、後者の障害にはその効果を期待しがたいとの仮定をおくと、上述の2種の眼球運動の障害（特発、頭位眼振と視運動眼振、視標追跡眼球運動障害）への本剤の効果の相違は説明可能となる。

最後に、この項目で、次の事実に対する私見を附言しておきたい。さきに述べたように、

Corvera (1970)¹⁾は正常人に Diphenidol を投与する場合、視運動眼振の解発が抑制されることがあると言う（10名中3名、33.3%）。私達が今回得た成績では、本剤は視運動眼振の解発促進が38%、その抑制が19.2%であった。すなわち、眼振促進効果が抑制効果を上回っており、Corvera の成績と私達が得た成績は相違を示している。しかし、彼の成績は正常人を対象として得た成績であり、私達のそれは頭頸部外傷例を対象として得た成績である。頭頸部外傷例に他の薬剤を投与しても視運動眼振の解発に関してこれと相似の所見が得られることがある。例えば、私達の経験によると、頭頸部外傷例に CDP-choline（脳幹賦活剤）を投与すると、正常所見を示した視運動眼振は抑制されることがあるが、視運動眼振の抑制をうけた例に CDP-choline を投与すると、この眼振の促進化をみることが多い。同一薬剤が同じ眼振に対照的效果を示す機序は十分に説明されていない。しかし、一般的に言って、脳幹の活動性に関連のある操作（例えば、薬剤の投与）を脳幹機能障害例に行う場合、しばしば paradoxical response と考えてよい現象が惹起される (Faust 1957)²⁾。正常人と頭頸部外傷例でみた Diphenidol の視運動眼振に対する効果の対照性は、あるいはこのような背景に立って成立しているものかもしれない。

3) 温度眼振の異常に対する Diphenidol の効果；繰返し述べたように、末梢迷路障害に対する Diphenidol の効果については多くの研究があり、この眼振への抑制効果を述べる研究者

が多い。しかし、これらの研究は動物や正常人を対象とするものか、または耳性めまい例を対象としたものであり、上位脳幹にも障害を有する頭頸部外傷例を対象として行われた検索は少ない。

上述したように、中西、桧ら（未発表）²³⁾²⁴⁾は頭頸部外傷によるめまい例に Diphenidol を投与し、めまいの推移と温度眼振の変動を観察している。その結果、温度眼振がこの薬剤の投与により有意の変動を示したものは60%であり、そのうち30%はこの眼振所見の改善がみられ、30%はこの眼振所見の異常の増大が認められている。因みに、ここで言うこの眼振の異常の改善とは温度眼振の左右差の縮小、特に CP 現象の軽減または消失を言い、異常の増大とはそれと対照的成績を示した場合を示している。

さて、私達の得た成績はこれまでに報告されている耳性めまい例での温度眼振の推移とは相違している。この相違より案ずると、頭頸部外傷による温度眼振の異常は、末梢前庭迷路や下位脳幹（前庭神経核）の障害でのみ成立しているものではないと言うべきであろう。そして、この考えは私達がこれまでもしばしば述べてきた考え、すなわち、“頭頸部外傷によるめまいは内耳障害によるものばかりでなく、頸部、腰部深部受容器の亢奮性増大や上位脳幹、視床下部、小脳などの平衡に関係する中枢神経系の機能異常を契機として成立する”との考えと矛盾しない。

4) アドレナリン負荷による平衡試験（遮眼書字法）で検出された遮眼文字の異常に対する Diphenidol の効果：中西、桧ら（未発表）²³⁾によると、Diphenidol の投与は被検者のアドレナリン耐性を向上し、この薬物投与で惹起されていた平衡失調の出現あるいは増大を抑制する作用を有するという（表5参照）。アドレナリンが、視床下部、脳幹（特に、中脳被蓋）に作用し、それらの部位の機能異常を増大し、めまい、平衡失調の出現または増強に関与することについては桧らの報告（桧ら1967⁸⁾、Hinoki

1971⁶⁾, Hinoki ら 1971⁷⁾) に詳しい. このような報告を参照すると, 中西, 桧らが得た上述の成績は示唆に富む. というのは, Diphenidol がヒトにおいても視床下部, 上位脳幹にも作用機序を有することを明らかにし得ているからである. また, 同時に上述の成績は, 本剤がこれらの脳分野の中でも交感系の活動性亢進に抑制的に作用し, めまい, 平衡失調の改善に關与しうことを明らかにしているからでもある. 因みに, Diphenidol が頭頸部外傷例にみる瞳孔反応の異常に効果的に作用する機序も, 本剤のもつ中枢交感系の活動亢進の抑制作用に求めるべきとの考案は先に述べた項目で詳述した.

5) 体平衡障害(立直り反射障害, 上肢偏倚)に対する Diphenidol の効果; Diphenidol を投与することにより, 頭頸部外傷例でみられた立直り反射障害は約50%の改善がみられ, 上肢偏倚(遮眼文字にみられる偏書または失調文字)は64.6%の改善が認められた. 勿論, この成績より頭頸部外傷によるめまい, 平衡失調が主として脳幹, 特に上位脳幹の障害に起因していると考えることには飛躍がある. しかし, 少なくとも頭頸部外傷による体平衡障害に対して, そ

れが末梢迷路障害によるものにはいうまでもなく, 上位脳幹の障害によるものであっても, Diphenidol が相当度に効果的であることが明らかにされたことは注目されてよい.

以上1)より5)で得られた成績を通覧すると, 次のような要約がなされる. すなわち, その効果に大小があるにせよ, Diphenidol は頭頸部外傷によるめまい, 平衡失調の改善に有効性をもち, 臨床的に採用してもよい薬剤であると. 勿論, その効果は一般的にいて純耳性めまい例に対する抑制効果に比べると劣るというのが実状であろう. しかし, 特発, 頭位眼振への抑制効果, アドレナリン負荷による平衡試験(遮眼書字法)による異常所見の改善などには本剤は相当度に効果を有する. 従って, それらの異常の改善を目指す場合は本剤は積極的に使用してよいことになる. これに対し, 視運動眼振, 視標追跡眼球運動の異常の改善に対して本剤は有効性が少ない. 従って, これらの眼球運動の異常が顕著な頭頸部外傷例では, 他剤を優先するか, または他剤との併用を考慮する必要があると考える.

ま と め

Diphenidol (1日6mg)を一定期間(2~4週間)投与し, その前後で問診を詳細に行い, かつ瞳孔反応(瞳孔面積の左右差, 閃光刺激に対する縮瞳潜時, 縮瞳よりの回復過程, 回復曲線)及び各種平衡機能検査を併せ行い, 次の成績を得た.

(1)問診所見より, 頭頸部外傷による眼の愁訴の改善に Diphenidol は効果的であるが, 悪心, 嘔吐などの自律神経症状には期待したほど効果的でなかった. めまいに対しても相当度に有効性がみられたが, 蝸牛症状(耳鳴)には効果を期待しえなかった.

(2) Diphenidol の投与により瞳孔反応が改善することが少なくなかったが, 特にこの傾向は縮瞳潜時を指標とする観察で明瞭に認められた.

(3)特発眼振, 頭位眼振など眼球平衡中枢の活動性不均衡によると考えられる眼球の平衡障害, 上肢偏倚など体平衡中枢の活動性不均衡に由来する体平衡失調に Diphenidol は有効に作用し, その異常を改善する頻度が高かった. また, 立直り反射障害に対する効果もみられたが, 視運動眼振, 視標追跡眼球運動など眼運動系の動的平衡機能の障害に対してこの薬剤は効果的でなかった. 温度眼振検査成績の改善は純耳性めまい例のそれに比して良好でないが, アドレナリン負荷による平衡試験の異常の改善率は高かった.

(4)1), 2), 3)で述べた成績より, 頭頸部外傷によるめまい, 平衡失調の主病巣を内耳または

下位脳幹（前庭神経核）に限って考えるべきでなく，視床下部，上位脳幹の関与を重視すべきと考える。

文

献

- 1) Corvera, I., Torres, S. and Zepeda, I.: Evaluation of Diphenidol in the symptomatic treatment of labyrinthine vertigo. *The Eye, Ear, Nose, Throat Monthly* 49 : 64, 1970.
- 2) Faust, C. : 脳外傷後遺症（太田幸雄，元村宏訳）．医学書院，東京，p. 57. 1957.
- 3) 福井堅二：頸部深部受容器と眼運動系の連繋に関する実験的研究；片側項筋 procainization により誘発される眼振，眼運動と項筋活動の変化を指標とする観察．耳鼻臨床 74 : 626, 1971.
- 4) 二木隆，北原正章，森本正紀：二重盲検法による末梢性眩暈に対する Diphenidol の薬効検定．耳鼻臨床 65 : 85, 1972.
- 5) 疋田英昭，野村彰，久保山賢二，大幡勝也：1，1—Diphenil—4—Piperidino—1—Butanol—hydrochloride (Diphenidol hydrochloride) の薬理作用について．現代の臨床 5 : 32, 1961.
- 6) Hinoki, M. : Equilibrium tests with adrenaline loading. *Tokushima J. Experimental Med.* 18 : 1, 1971.
- 7) Hinoki, M., Hine, S. and Tada Y. : Neurological studies on vertigo due to whiplash injury. *Equilibrium Res. Suppl.* 1 : 1, 1971.
- 8) 松学，寺山邦昭，宮内康博，野口五，中村央樹：頭部外傷における頸性「めまい」発現機転に関する考察．耳鼻臨床 60 : 14, 1967.
- 9) Hinoki, M. and Ushio, N. : Lumbomuscular proprioceptive reflexes in body equilibrium. *Acta Otolaryng. (Stockholm) Suppl.* 300 : 185, 1975.
- 10) 朴沢二郎：椎骨動脈起始部周囲交感神経剝離術の適応症に対するセファドールの使用成績．耳鼻臨床 65 : 499, 1972.
- 11) 稲岡長，金子二郎，白石純三，関山正彦，松永亨：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 : 1353, 1971.
- 12) 石川哲，袴田祐治，倉沢一男：新しい電子瞳孔計「イリスコーダ」とその応用．電子医学 8 : 1, 1973.
- 13) 石田美夫：Cervico-muscular vertigo 成立機転に関する実験的研究；むち打ち 損傷例のめまい，平衡失調成立機序解明への一つの approach. 耳鼻 75 : 70, 1972.
- 14) Kawamura, H. and Oshima, K. : Effect of adrenaline on the hypothalamic activating system. *Jap. J. Physiol.* 12 : 225, 1962.
- 15) Leonard, C. A., Fujita, T., Tedeschi, D. H., Zirkie, C. L. and Fellows, E. J. : Observations on the pharmacology of Diphenidol ; A potent antiemetic. *J. Pharm. and Exp. Therap.* 154 : 339, 1966.
- 16) 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 : 1075, 1971.
- 17) 松永亨，久保武，俣野彰三：前庭性視床下部誘発電位からみた Diphenidol (Cephadol) の作用機序の知見補遺．耳鼻臨床 66 : 883, 1973.
- 18) 松岡出：セファドールの中枢神経系に及ぼす影響について．耳鼻臨床 65 : 179, 1972.
- 19) 松浦健次郎：平衡機能との関連からみた深部受容器—自律神経反射；むち打ち損傷例における瞳孔反応を指標とする分析．耳鼻臨床 69 : 1391, 1976.
- 20) 宮上祐，片山容一，坪川考志，森本信雄：Cephadol の臨床使用経験；椎骨脳底動脈血流不全によるめまい，眼振に対する治療効果．薬理と治療 3 : 6, 1971.
- 21) 水越鉄理，猪初男，加藤功，石川和光，青柳優，渡辺行雄：脳血管障害による“めまい”症例に対する Diphenidol の使用経験．耳鼻臨床 67 : 729, 1974.
- 22) 長島親男，他：椎骨及び脳底動脈循環不全による眩暈症の研究．耳展 11 : 79, 1968.
- 23) 中西和仁，松学：めまい症例の adrenaline 耐性と Diphenidol；頭頸部外傷によるめまい例での観察 (to be published) .
- 24) 中西和仁，松学：頭頸部外傷例に対する Diphe-

- nidol の効果; 温度眼振を指標とする分析 (to be published) .
- 25) 中西和仁, 桧学, 今井義礼: 神経の化学伝達物質からみた海馬起源の眼球運動について. 第77回日耳鼻総会, 東京, 1976.
- 26) 中西和仁, 桧学, 牛尾信也, 今井義禮: 眼に現われる平衡障害と自律神経の異常反応 (瞳孔) に対する Diphenidol の効果の検討 (その1). 耳鼻臨床 70: 1839, 1977.
- 27) 中西和仁, 桧学, 牛尾信也: 海馬刺激と瞳孔反応; Diphenidol 投与による瞳孔径の変動と特発眼振の推移の相関についての観察. 耳鼻臨床 (in press).
- 28) Rowan, N. M.: Diphenidol in vertigo; A controlled clinical evaluation. J. Amer. Geriat. Soc. 16: 618, 1968.
- 29) Rubin: Cit. by 二木隆, 他: 二重盲検法による末梢性眩暈に対する Diphenidol の薬効検定. 耳鼻臨床 65: 85, 1972.
- 30) Smoot, A. G.: Labyrinthine vertigo; Symptomatic treatment with Diphenidol. Delaware. Med. J. 37: 234, 1965.
- 31) 鈴木智雄: 中枢性平衡障害例の視運動眼振の研究. 耳喉 35: 609, 1963.
- 32) 竹田保: Cephadol の使用経験. 新薬と臨床 21: 2199, 1972.
- 33) 山崎勤, 渡辺幸枝, 山崎芳夫, 阿部隆夫, 山田一男: めまい, 平衡障害に対するセファドールの使用経験. 新薬と臨床 23: 457, 1974.
- 原稿到着: 昭和52年7月5日
別刷請求先: 松浦健次郎
〒776 徳島県麻植郡鴨島町
麻植協同病院耳鼻咽喉科