薬 物

末梢性眩暈症に対するイソプロテレノール徐放剤(K I P)の使用経験

二木 隆・森本 正紀・与座 朝義

An Open Trial of Isoproterenol (KIP) for Peripherally Induced Vertigo.

Takashi Futaki, Masanori Morimoto and Tomoyoshi Yoza

(Kyoto National Hosp.)

In several controlled trials, sustained release preparation of isoproterenol, a beta-adrenergic stimulant proved to be safe and effective for vertiginous patients, especially in cases of peripheral disorders. We determined the effectiveness of this drug in 30 patients with peripheral vertigo, in an open trial. Concerning vestibular symptoms, i.e. vertigo and dizziness, 80% of the patients experienced relief while on 6 tab/day (45 mg/day) for 2 weeks.

The most significant result as determined by the caloric tests was a restoration of the disequilibrium in labyrinthine excitability on the level of 1% of significance. Three patients complained of slight tachycardia, headache and drowsiness (11%).

は じ め に

中枢性の眩暈症では、間接的に血流障害が関与するとしても、直接的に症状、障害の発現を示すのは、neural pathway の damage であって、degeneration や compression によるものが多い。一方、末梢性の眩暈症では、内耳動脈の終動脈的特性からして、より一層、血流障害の影響を受け易いものと考えられている。また、これらとは別に低血圧症、高血圧症、起立性調節障害といった循環障害も多く眩暈を随伴している。

こういった眩暈症に対する保存的療法として、鎮静剤、安定剤、代謝賦活剤、鎮吐剤と共に血流改善剤も用いられて来たのであるが、今回、各地の報告者により眩暈に対して有効性が報告されているカテコールアミンの一つであるイソプロテレノール徐放剤(K I P)を用い、末梢性眩暈患者に対して open trial 行なう機会を得たので、その結果を報告する。

対象ならびに試験方法

(i) 対象

国立京都病院耳鼻咽喉科・めまいセンターを

受診した30名の末梢性眩暈症で、表1にみる如

く、蝸牛症状を伴はない回転性眩暈患者、即

表 1 自覚症状及び副作用

症 例 番 号	イニシャル	年 令	性 別	病 名	症 状									副 作 用	
					回 転 性 眩 暈	ふ ら つ き 平 衡 不 安	耳 鳴	難 聴	嘔 気	の ぼ せ	頭 痛	複 視	意 識 消 失		
1	[REDACTED]	37	男	左末梢 hyppo	—	+	+	—	—	—	+	—	—	—	頭痛・嘔気
2		42	女	右不全×病	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3		34	女	左末梢 hyppo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4		60	男	右末梢 hyppo	+	+	+	—	+	—	—	—	—	—	
5		38	男	左頭位眩暈	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6		71	女	右不全×病	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
7		16	女	左不全×病	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
8		44	男	左末梢 hyppo	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	
9		55	女	左不全×病	+	+	+	—	+	—	—	—	—	—	
10		25	女	左不全×病	+	—	+	—	+	—	—	—	—	—	
11		51	女	左不全×病	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	
12		47	女	右末梢 hyppo	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	
13		39	男	右末梢 hyppo	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	
14		52	女	(左) 頭位眩暈	+	+	—	—	+	—	—	+	—	—	
15		61	女	左末梢 hyppo	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
16		67	女	眩暈症	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
17		50	男	卒中型×病	+	+	—	+	—	—	—	+	—	—	
18		58	女	眩暈症	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	
19		24	女	左不全×病	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20		49	女	左定型×病	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	
21		59	女	左定型×病	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
22		43	男	右末梢 hyppo	+	+	—	—	—	—	—	+	—	—	
23		56	女	左定型×病	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
☆24		47	女	左不全×病	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	
☆25		56	女	眩暈症											
☆26		32	女	不全×病											
27		51	女	眩暈症	—	+	—	±	+	—	—	—	—	—	
28		33	女	右末梢 hyppo	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
29		37	女	頭位眩暈	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
30		25	女	右定型×病	+	+	+	±	+	—	—	—	—	—	

註1. 症状コラム, 左は授与前, 右は授与後.

註2. ☆印は脱落.

ち不全型メニエール病 9 例, 多くは耳鳴, 時に軽度難聴といった蝸牛症状のどちらかを伴うが, Trias を示さない C P 例, 即ち末梢迷路機能低下症 9 例, 良性発作性頭位眩暈 3 例, メニエール病 (定型的) 5 例, 中枢所見はないが, 眩暈症としか診断できないもの 4 例の内訳となる. 年齢は 16 才から 71 才で, 男 7 名, 女 23 名であった. 全て外来治療である.

(ii) 投与法:

1 日 6 カプセルに D-M 文 3.0 を加え, 2 週間服用せしめた. 極力単味とすべく努めたが, 治療前から投与していた塩酸 ジフエニドール (セファドール®) について 6 例は 3 錠 / 1 日に半減して併用した. 他にはビタミン剤併用 (口内炎, 舌炎各 1 例) 2 名. 鎮吐剤 (プリンペラン屯用) 2 名であった.

(iii) 判定方法:

① 自覚症状;

4 段階の程度分けとした. 即ち, 強度・中等度・軽度・なし (十・十・十・一) の記号を投与前, 投与後のチャートに記入した.

自覚症として採用した項目は, ①回転性眩暈 ②ふらふら感, 平衡不安定感 ③耳鳴 ④難聴 ⑤嘔気 ⑥のぼせ感 ⑦頭痛 ⑧複視 ⑨意識喪失の 9 項目であった.

成

自覚症状を中心とした成績を表 1 に, 他覚所見のそれは表 2 に一括して示す.

この一括総表より主要症状の要約をまとめたのが表 3, であり, 主要他覚所見要約は表 4 に示す.

まず自覚症状では, 回転性めまい及びふらつきが, いずれも 80% 以上という高率の改善を示し, 同時に随伴症状としての嘔気も 69% 改善している. また, 頭痛の消失が 30% みられるのも注目してよい.

一方, 蝸牛症状の方では耳鳴の改善が $\frac{1}{3}$ にみられたのみで, 聴力は自覚的には反応はみられなかった.

末梢障害の検定シリーズで, 何故 ⑧ ⑨ の如き項目を設定したかといえ, 一つは中枢障害の混入を除外する為であり, もう 1 つは, 副作用チェックの意味も含めてあるからである.

⑩ 他覚所見;

① 注視眼振の有無

② フレンツェル眼振鏡下での自発眼振

③ 足踏検査 (Körperdrehung)

④ 温度試験持続時間 (フレンツェル眼振鏡下 30°C)

⑤ 視運動性眼振 (手動回転ドラムのスクリーニング)

⑥ 純音聴力 (250, 500, 1000 Hz の平均) 参考項目として耳レ線所見を比較してみた.

この様に, 本治験は精密平衡機能検査による ENG その他の ME 機器より連続数量として得たデータを解析する型の「重装備」ではなく, 二重盲検法等の論文は既に報告されているので, 「外来治療の間のスクリーニング的検索でもその効力がピックアップ出来るか」という点に的をしぼった「軽装備」の治験を意図した.

⑪ 副作用及び脱落:

副作用は後試験の折に嚴重にチェックした. また, 脱落理由の問合せは行なはなかった.

績

次に他覚所見であるが, 純音聴力には見るべき変化なく, 足踏検査で 60% の改善だが, これも 2 段階改善は 10% 止りである. また, 自発眼振も, 無→無を含めると 13% の軽快に止る. 但し, 有, のみでいくと 75% ($\frac{3}{4}$) に軽減がみられたことになる.

しかし, 本治験中で一番説得力をもつ成績は温度試験のそれである. 表 4, 4 の (a) にみる如く, 前後の対応のある個体間の t 検定で 1% の有意水準で, 前庭反応不均衡の回復が示された事である. 群間, 即ち対応のないものを群として含めて比較しても, 5% 以下の有意水準である.

表2 他覚所見

症 例 番 号	純 音 聴 力						足踏検査		自発眼振	
	250 Hz		500 Hz		1000 Hz					
	R	L	R	L	R	L				
1	-5 0	0 0	0 0	-5 0	0 0	-5 0	R 30	R 45	-	-
2	10 10	10 5	10 5	10 10	10 10	10 10	L 30	L 20	-	-
3	15 15	10 10	10 5	5 0	5 5	0 0	L 30	L 15	R ±	-
4	10 0	5 10	0 5	5 5	5 5	5 5	0	R 40	-	
5	5 0	5 5	0 0	0 0	-5 0	-5 -5	R 30	R 60		
6	15 15	0 0	20 25	10 15	30 25	20 20	R 80	L 30	-	-
7	-5 0	-5 -5	0 -5	-5 0	-5 -5	-5 0	0金	R 30	-	-
8	10 10	0 5	0 5	0 0	0 -5	0 0	L 30	L 30	-	-
9	5 5	5 5	5 10	5 10	10 5	5 5	L 30	R 5	R ±	-
10	5	5	0	0	0	0	R 90		-	
11	0 5	0 5	-5 0	-5 0	-5 -5	-5 0	L110	R230	-	-
12	10 10	30 30	5 5	25 25	10 5	5 5	R 45	R 30	-	-
13	0 0	0 -	- 0	0 -5	0 0	0 0	L 50	R 10	-	-
14	20 15	15 15	10 10	5 5	0 0	-5 0	L 10	R 30	-	-
15	0 0	0 0	5 0	0 0	10 5	-5 0	R 70	R 30	-	-
16	70	15	70	15	70	10			-	-
17	45 35	45 50	45 35	50 50	10 30	30 35	R 30	R 15	-	-
18	20 15	25 25	20 20	30 35	25 20	30 35	L120	R 45	-	-
19	5	0	5	0	5	0	L 5	L 5	-	-
20	30	35	35	35	30	30	L 10	R 5	-	-
21	20 20	15 15	15 15	20 20	15 15	15 15	L 10	R 40	L + L ±	
22	5	10	5	10	5	10			-R ±	
23	20 15	20 35	20 10	20 30	15 20	25 30	L 45	R 45	-	-
☆24	15	15	15	10	10	5	R 10		±	
☆25	20	30	20	25	15	35				
☆26	10	5	15	10	10	0				
27	25	20	25	20	30	25			-	-
28	10	10	10	5	15	10	R 30	R 5	-	-
29							R 30	R 30	-	-
30							L 90	R 20	-	-

$\frac{n}{X}$

☆印は脱落

温 度 試 験						注視眼振	O K N	
前			後					
R	L	$\frac{ R \sim L }{R + L}$	R	L	$\frac{ R \sim L }{R + L}$			
130	120	0.040	95	74	0.124	— —	n	n
140	150	0.034	98	91	0.037	— —	n	n
100	22	0.639	120	125	0.020	— —	n	n
130	180	0.161	135	165	0.100	—	n	n
105	100	0.024	130	140	0.037			
113	130	0.069	130	126	0.016	— —	n	n
105	100	0.024	90	86	0.023	— —	n	n
122	98	0.109	170	130	0.129	— —	n	
91	78	0.077	95	100	0.026	— —	n	n
190	110	0.267				—	n	
96	35	0.466	95	103	0.040	— —	n	n
53	112	0.357	85	80	0.030	— —	n	n
69	132	0.313	110	130	0.083	— —	n	n
125	100	0.111	73	113	0.215	— —	n	n
104	44	0.405	98	96	0.010	— —	n	n
43	0	0.000	0	0		— —	n	n
43	72	0.252	64	74	0.072	— —	n	n
85	95	0.056	74	118	0.229	— —	n	n
38	0	1.000	70	37	0.308	— —	n	n
	68		78	62	0.114	± —	n	n
56	0	1.000	81	0	1.000	— —	n	n
0	0		0	98	1.000	— —	n	n
82	82	0.000	81	51	0.227	— —	n	n
53	62	0.782				—	n	
98	62	0.202						
71	39	0.290						
66	69	0.022	55	56	0.009	— —	n	n
0	67	1.000	59	57	0.017	— —	n	n
84	84	0.000	80	52	0.212	— —	n	n
0	74	1.000	65	51	0.121		n	n

29	30	28	26	26	25
82.48	76.26	0.3215	85.80	85.19	0.168
44.12	45.49	0.3578	36.63	41.02	0.264

表 3 自覚症状要約

1. 回転性めまい：			
消失	7	36.8%	} 84.2%
軽快	9	47.4%	
無効	3		
19			
2. ふらつき・平衡不安定：			
消失	7	30.4%	} 82.6%
軽快	12	52.2%	
無効	4		
23			
3. 嘔気：			
消失	5	38.5%	} 69.2%
軽快	4	30.8%	
無効	2		
悪化	2	(投与前に訴えない)	
13			
4. 耳鳴：			
消失	1	0.7%	} 33.3%
軽快	4	26.7%	
無効	10		
15			
5. 頭痛：			
消失	3	30%	} 40%
軽快	1	10%	
無効	5		
悪化	1	(投与前に訴えなし)	
10			
6. 難聴：			
消失	0	%	} %
軽快	0	0 %	
無効	8		
8			

表 4 他覚所見要約

1. 純音聴力：			
◦ 1つの周波数でも10dB			
以上の改善をみたもの…… 2 11%			
◦ 1つの周波数でも 10dB			
以上の低下を示したもの… 3			
◦ 不変……………13			
18			
2. 足踏検査（45° 区分）：			
3段階改善	0	0 %	} 60%
2 “ “	1	10%	
1 “ “	5	50%	
1 “悪化	3		
無効	1		
10			
3. 自発眼振：			
有→軽減又は消失	3	13%	
有↑不変	0		
有→悪化	0		
無→出現	1		
無→無	10		
27			
4. 温度試験： $\frac{ R-L }{R+L}$			
a) 個体間の t 検定；			
	前	後	
n	23	23	
$\bar{x}$	0.3114	0.1403	
S D	0.341	0.2064	
$p=0.0104^{**}$			
b) 群間の t 検定；			
	前	後	
n	28	25	
$\bar{x}$	0.3215	0.1681	
S D	0.3578	0.2641	

$p=0.0424^{*}$

(**= 1 %で有意差あり，*= 5 %で有意差あり)

即ち、本剤の投与により、迷路興奮性のアンバランスが、有意 (1%) に改善される事が示された事になる。

脱落は3例 (来院せず) あったので、残りは27例となり、3例の副作用症例のパーセンテ

考 按

K I Pは β -adrenergic stimulant であるが、これを徐放性製剤としたもので、①心拍出量の増大②血流量を増大せしめ③脳血管抵抗を有意に減少せしめ④脳代謝を促進せしめるという薬理作用があるとされた¹⁾。また、森満ら²⁾の実験では内耳液の生産・吸収にかなり促進的な効果を持つとされている。

臨床効果については、controlled trial では、既に有効性の立証されている Diphenidol やシ克蘭デレートとの active placebo による二重盲検法試験において、これと同等或いは項目によっては、わずかに優れたものがある事が有意差をもって立証されている^{3) 4) 5) 6) 7)}。これらの二重盲検々定による労作的知見は、その質のみならず論文の多い点に関しても、抗めまい剤のうち随一のものであろう。この事は controlled trial が本邦でも定着しつつある事を示す表われともいえる。

めまいに対する薬効検定をいう場合、例えばメニエール病に代表される如く、発作期或いは急性期、亜急性期、間ケツ期 (森本) を反復し、かつ、これが不規則に表われるのであるから、薬効による症状の改善と自然寛解とを区別できる様な trial が不可欠のものとなる。少くとも cross-over とか matched pair を使ったものの方が、より一層正確であろう。特に起伏の激しい定型的メニエール病では、controlled trial でないと正しい結果は得られないと思う¹⁴⁾。

本治験では、勿論 open trial であるので、二重盲検論文の精度に比すべくもないが、ただし起伏の激しい定型的メニエール病より、比較的緩慢な経過を示す蝸牛症状のないC P型の末

ジは従って11%となる。これは353例中36例と集計した報告の10.2%と近似した数値である。本剤の主たる副作用の心悸亢進も1例にみたが、程度の軽いもので、3例の副作用は投薬終了により軽快した。

梢例を中心の対象とした。従って、とり込みの段階でも、自発眼振をみるものは3例に止っている。

こういった対象群に本剤を投与して、回転性眩暈、ふらつきの2項目で共に80%以上の改善率をみたのは、既報の一般試験論文^{8) 9) 10) 11) 12) 13)}の数値と同等か或いは、やや良好であって、自然寛解をさし引いても、やはり本剤の血流改善効果により招来されたものと首肯できると思う。同時に頭痛 (40%)、嘔気 (69%) も軽快しており、本剤の総合的效果と考えられる。ただし蝸牛症状のある定型的メニエール病を少なくした対象群である為か、蝸牛系への効果は見るべきものを示すに至っていない。他覚所見の中の純音聴力でも、従って変動例そのものが群全体で極めてわずかであって、効果については言及できない。自発眼振も、とり込み時にわずか3例にみたのみであるが、これらは全例、軽減または消失している。足踏検査でも45°区分だから60%の改善であるが、90°以上の断点を設定すれば、たったの1例となつて了う。

抗めまい剤の検定における他覚所見の撰択と criteria の設定は、確たる Standardization のない現在、全く個々の機関によって別々であり、論義のある処である。二重盲検法においても、自発眼振、頭位眼振、マン試験、足踏試験遮眼書写が採用項目の全てであり、Aschner, Schellong 等は、自律神経に用いられている³⁾。一般試験も同様であり、唯二つの竹田¹²⁾と松岡ら¹³⁾のみが、温度試験を入れているにすぎない。著者は本剤の治験論文を通覧して、この他覚所見の項目選定が「低感度」のものを並べて了ったのではないかと危惧するものである。

検定担当者に他覚所見の検索にまで労苦をかけたくないと考えれば、当然スクリーニング的なものに止まらざるを得ないが、折角、自覚症状では有意に効力が示されるのに、おしまれる。Active placebo とだけの二重盲検法では、他覚所見で有意差なしとしても、有意差なく同等に効くのか、或いは感度が低いために効力の差を検出し得ないための、有意差なししか判然としない。この点、唯一つ松永論文のみが、実薬（本剤）と Active placebo (Diphenidol) と inactive placebo の三者相互の推計学的検定がしてあり、これによると、本剤の方が10%の有意差で inactive placebo に優るとされている。

さて本治験で強調しておきたいことは、やはり他覚所見のうち温度試験において、「本剤は

1%の有意水準で、迷路興奮性のアンバランスを改善する」事が示された事である。同様の結果は上述の竹田論文¹³⁾にも示されており、open trial ながら、本剤の抗めまい剤としての有効性を有力に物語る結果といえる。Diphenidol (Futaki et al)¹⁵⁾ では controlled trial でこの温度試験で同様のアンバランス是正が有意に示されたのであるが、本剤のこの結果から、同様の試みをすれば、同様の結果が得られるだろうと予想し得る。

さて、脱落の3例であるが、2例は来院せずであり、1例は本人以外の者（家人）が薬だけとりに来た為のものであり、副作用による中止は一例もない。この副作用も、他の報告とその発生率や症状そのものに特に変わったことはなかった。

要 約

1. 末梢性眩暈症30例に対しイソプロテレノール徐放剤（K I P）を2週間、6カプセル1日の投与をし、自覚症状、並に他覚所見に関する open trial を行った。

2. 自覚症状では、回転性眩暈（84.2%）、ふらつき（82.6%）、嘔気（69.2%）と比較的良好な成績を得たが、蝸牛症状に見るべきものはなかった。

3. 他覚所見としては、温度試験において1%の有意水準で、左右迷路興奮性のアンバランスが改善されることが示された。

4. 聴力、自発眼振、足踏試験等、他の他覚所見には見るべき改善はなかった。

5. 脱落は3例、副作用は3例だが重篤なものはなかった。

6. 本剤は抗めまい剤として優ると考えられる。

文 献

1) 科研化学・学術部：抗めまい剤イソメニールカプセル。医薬ジャーナル，10月，1976。

2) 森満保，平島直子，松元一郎：NaCl 蝸牛窓膜投与による Cochlear Microphonics の変化に対する交感神経作用薬の影響。耳鼻 19：20～30，1973。

3) 松永亨，松永喬，藤崎茂己，内海重光，辰己敏文，塙富雄，生方雪子：めまいにおけるカテロールアミンの意義—めまい症に対するイソプロテレノール徐放剤（K I P）の薬効，二重盲検法を中心として—耳鼻臨床 66：1049～1075。1973。

4) 伊藤博隆，馬場駿吉，高須照男，宮崎瞭，横井武

，三村幸弘，細川隆，月山昌夫，小町清彦：末梢型めまい症に対するイソプロテレノール徐放剤の二重盲検法による試験。耳鼻臨床 67：175～183 1974。

5) 鮫島桃子，道下和美，小島幸枝，海保葉子：めまい症に対するイソプロテレノール徐放剤（K I P）の二重盲検法による使用経験。耳展 16：599～605，1973。

6) 太田文彦，藤崎茂己，中山一英，永谷憲，沖中熙：二重盲検法を用いためまい症に対するイソメニールの薬効検定—diphenidol との対比試験—薬理と治療 4：1369～1379，1976。

- 7) 小松崎篤, 野末道彦: 末梢及び中枢前庭系の障害によるめまいに対する徐放性塩酸 isoproterenol と塩酸 diphenidol との比較臨床試験 (二重盲検法による観察). 臨床成人病 6: 1571~1580, 1976.
- 8) 藤崎茂己, 谷口武彦: 眩暈症に対する「K I P」使用試験. 診療と新薬 10: 2933~2941, 1973.
- 9) 坂田英治, 梅田悦生, 高橋邦正: 各種脳循環障害によるめまいに対する Isoproterenol 徐放剤 (K I P) の治療効果. 薬物薬物療法 7: 1813~1820, 1974.
- 10) 神崎仁, 高橋正紘: めまいに対する Isoproterenol 徐放剤 (K I P) の使用経験診療と新薬 11: 2549~2554, 1974.
- 11) 岡本健, 吉田昭男, 小名愛, 脇畿久子: めまい患者に対するイソプロテレノール (K I P) の使用経験. 診療と新薬 13: 1285~1288, 1976.
- 12) 松岡秀樹, 西村武重, 川本智, 伊達敬一, 鈴木由一, 鈴木政昭: 末梢性めまい疾患に対するイソメニールの使用経験. 新薬と臨床 26: 1533~1537 1977.
- 13) 竹田泰三: イソプロテレノール徐放剤の使用経験耳鼻臨床 70: 741~745, 1977.
- 14) 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——交叉試験に基づく逐次検定法による推計学的考察と他覚所見の判定に関する諸問題について. 耳鼻臨床 65: 1: 85~105, 1972.
- 15) Futaki, T., Kitahara, M. and Morimoto M.: Ménière's disease and diphenidol —A critical analysis of symptoms and equilibrium function tests— Acta Otolaryng. Suppl. 330: 120~128, 1975.

原稿到着: 昭和54年5月1日

別刷請求先: 二木隆

〒612 京都市伏見区深草向畑町1-1

国立京都病院耳鼻咽喉科めまいセンター