薬 物

セロクラール錠 (Ifenprodil) のめまい 患者に対する二重盲検法による検討

松永 喬¹⁾・山中 泰輝²⁾・三好 俊二²⁾・田口喜一郎³⁾
調 重昭⁴⁾・徳増 厚二⁵⁾・五島 一吉⁵⁾・岡本 健⁶⁾
吉田 昭男⁶⁾・小沢 光⁷⁾

Double Blind Study of Ifenprodil on Vertigo and Dysequilibrium

Takashi Matsunaga, et al.

(Nara Med. college)

The therapeutic effects and safety of Ifenprodil on vertigo and dysequilibrium were compared with Diphenidol using a double blind method, on 105 patients in 6 different hospitals. Ifenprodil (20 mg×3/day×2 weeks) was given to 52 randomly allocated patients and Diphenidol (50 mg×3/day×2 weeks) to 53 patients. Subjective and objective symptoms were checked every week.

The following results were obtained.

1) Considering the final global improvement rating, Ifenprodil was effective in 76.9% of the patients, while Diphenidol was effective in 62.3% at the 2nd week (non-significant). However, with regard to each symptom, Ifenprodil was superior to Diphenidol.

2) As to the results of stratified analysis, Ifenprodil was effective for dysequilibrium ($p<0.05$), tinnitus ($p<0.10$) and heavy feeling of the head ($p<0.10$) due to central vestibular disorders.

3) Side effects were observed in 9.6% of the Ifenprodil ingesting group, and 28.3% in the Diphenidol ingesting group ($p<0.05$).

4) In light of these results, Ifenprodil appears to be effective for the treatment of central vertigo.

1) 大阪大学耳鼻咽喉科 (現奈良県立医科大学)
2) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科
3) 信州大学耳鼻咽喉科
4) 福岡大学耳鼻咽喉科
5) 北里大学耳鼻咽喉科
6) 国立東京第二病院耳鼻咽喉科 (現産業医科大学)
7) 東北大学薬学部 (現富山医科薬科大学)

セロクラール：開発コード F X-505

は じ め に

最近数年来, めまい平衡障害を訴える患者は, 社会情勢の複雑化, 大型化, 機械化に伴い, 増加の傾向にある. しかも, メニエール病以外に頭頸部外傷後遺症としてのめまい¹⁰⁾, 脳動脈硬化症, 高血圧症, 低血圧症, 椎骨脳底動脈循環不全症やその他原因不明の眩暈症が多くなってきた⁴⁾⁵⁾⁶⁾. そのうちでも脳循環障害によるめまい, 平衡障害が多く, なかでも椎骨脳底動脈系の循環障害は, 内頸動脈系よりもめまいと最も関係が深く, 今日では, また Doppler 法による超音波診断法の発展⁸⁾ などにより, 比較的容易に診断されるようになり, 椎骨動脈系の循環障害によるめまいが, 注目されるようになってきた.

そこで椎骨動脈に選択的に働き, その異常な循環動態を改善するような薬理作用を有する薬剤が, 抗めまい剤として, 広く望まれる訳である.

この Ifenprodil は, その基礎的臨床的研究³⁾から, 椎骨動脈に選択的に作用し, 正常な椎骨動脈に対しても, その血管拡張作用 (vasodilator) により血流を増加させ, 一方, 障害側椎骨動脈に対しては, 血管の攣縮を取り除く作用 (vasorelaxant) により, 血管抵抗を低下させ, 両側椎骨動脈血流のバランスをとるといわれている. また大友ら⁹⁾ は Ifenprodil が脳循環障害に有効であることを報告し, さらに松永⁷⁾ も Ifenprodil の臨床予備試験 (pilot study) を行い, Ifenprodil はメニエール病より, 椎骨脳底動脈循環不全症に薬剤有効性が高かったことを報告した.

以上のことから, 我々は, Ifenprodil を抗めまい剤として価値あるものと判断し, 臨床的に多い椎骨脳底動脈循環障害によるめまいをはじめ, メニエール病確実例⁴⁾⁶⁾, メニエール病疑い例⁴⁾⁶⁾, 眩暈症などでの Ifenprodil の臨床的效果および薬剤投与の安全性を, active placebo として Diphenidol を対照に二重盲検法で検討し, その有効性を認めたので報告する.

なお, Ifenprodil は 2-piperidino alkanol 誘導体で, 化学名は 4-benzyl- α -(p-hydroxyphenyl)- β -methyl-1-piperidine ethanol であり, 図 1 の構造式を有する.

図 1 Ifenprodil tartrate の構造式

薬理作用として, 抗アドレナリン作用, 抗ヒスタミン作用, パパベリン様作用が認められ, 脳血管拡張, 抗不整脈, 冠血管拡張作用があるといわれ, フランスでは“抗脳虚血剤”として市販されている.

投与対象ならびに調査方法

本調査は, 表 1 に示した実施要項に従って行った.

A. 投与対象

奈良県立医科大学, 信州大学, 福岡大学, 北里大学, 国立東京第二病院, 大阪大学の 6 施設の耳鼻咽喉科で昭和 50 年 7 月より 10 月までの 4 か月間に, めまいを主訴として受診した患者について受診順に対象群に組み入れた. 但し, 重

篤な合併症を有する患者, 脳腫瘍, 慢性内耳炎, 慢性中耳炎, 低血圧症並びにうつ病などの精神病を有する患者は対象とはしないこととした.

B. 調査方法

Ifenprodil の薬効判定のため, 二重盲検群間比較試験法を行った.

1). 薬剤およびその投与方法

a. 薬剤

表 I F X—505 臨床調査実施要項

F X—505 臨床調査実施要項	重症度 score	症 状
〔目的〕		
眩暈症に対する F X—505 錠の臨床効果、並びに安全性について二重盲検法により塩酸シフェニドール錠と比較検討する。	重 症 3	非常に強く殆んど何もできない (非常に強い)
〔実施方法〕	中 等 症 2	強いがなんとか我慢できる (強い)
1) 対象	軽 症 1	明らかに自覚しているがき程気にならない (軽い)
イ. 疾 患: めまいを主訴とする患者 (原疾患は不問)	症状なし 0	な し
ロ. 患 者: 性, 年齢, 入院・外来の別は不問 (但し, 重症例, 重篤な合併症を有する患者, 脳腫瘍, 慢性内・中耳炎, 低血圧症並びにうつ病などの精神病を有する患者は除く。)	概括判定 (Global Judgement) は次の 5 段階で評価する。	
	著明改善	
	改 善	
	軽度改善	
2) 調査方法	不 変	
イ. 方 法: 二重盲検群間比較試験法	悪 化	
ロ. 調査薬剤: 1 錠中 ifenprodil tartrate 10mg を含有する錠剤	ヌ. 脱 落: 脱落については可能な限り追跡調査を行ない, 脱落理由の解明と脱落時における評価判定, 並びに 2 週後の推定評価も行なう。	
ハ. 比較薬剤: 1 錠中 diphenidol HCl 25mg を含有する錠剤	ル. 留意事項: 改善度評価は必ず投薬開始時と比較し投与期間中の症状経過を考慮して判定する。	
ニ. 投薬方法: 1 回 2 錠 1 日 3 回	〔コントローラー〕	
ホ. 投薬期間: 2 週間 (前, 1 週, 2 週の評価)	東北大学薬学部	小 沢 光 先生
ヘ. 調査例数: 1 群 60 例, 合計 120 例	〔調査期間〕	
ト. 併用薬剤: 次の薬剤の併用は禁止	昭和 50 年 7 月～10 月	
塩酸パパベリン, ベリーナ, カリクレイン, カピラン, アプラクタン, ズファジラン, チトクローム C, ニコリン, ルシンドリール, エンボール, ニコチン酸製剤, メリスロン, 副腎皮質ホルモン, A C T H, 抗ヒスタミン, マイナートランキライザーなど。	〔調査施設〕	
チ. 調 査 表: めまい治療経過記録用紙	奈良県立医科大学 耳鼻科	山中 泰輝 先生
経過調査表 1. (自覚的所見)	大阪大学耳鼻科	松永 喬 先生
経過調査表 2. (他覚的所見)	信州大学耳鼻科	田口喜一郎 先生
質問表	福岡大学耳鼻科	調 重昭 先生
リ. 評価方法: 自覚症状重症度は下記の 4 段階で評価する。	北里大学耳鼻科	徳増 厚二 先生
	国立東京第二病院 耳鼻科	岡本 健 先生

調査薬剤セロクラール錠(Ifenprodil 錠, 以下 I 錠と略す)は, 1 錠中酒石酸 Ifenprodil 10mg を含有する錠剤である。比較薬剤として, 1 錠中塩酸 Diphenidol 25mg を含有する錠剤(以下 D 錠と略す)を用い, active placebo とした。この D 錠は, その規格および試験方法²⁾に適合するものを, フナイ薬品工業が製造し, コントローラー(東北大学薬学部 小沢光教授)が, I 錠と共に製剤試験を受託し, 両剤とも今回の二重盲検試験の調査サンプルとして妥当であると保証されたものである。

b. 薬剤の割付けおよびコントローラーの役割

薬剤の割付けは, コントローラーが, 乱数表を用いて, I 錠および D 錠の各 60 例 計 120 例分を割付け, 一連の薬剤番号を付した。Key table は, コントローラーが厳重に管理し, 調査終了時まで, 開封されなかったことを確認した。またコントローラーは, 薬剤の割付け以外に識別性の有無, 抜き取り検査などを行い, 公平性の維持について, 特に指摘される点はなかった。

c. 投薬量, 投薬期間および併用薬剤

pilot study⁷⁾において, I 錠(10mg 錠) 1 回 2 錠 1 日 3 回(食後)の 6 錠投与で, 約 2 週間後, 臨床的効果が顕在化し, また副作用が見られなかったことが確認されたので, 投薬量は, 1 回 2 錠, 1 日 3 回食後服用とし, 1 週間分ずつ, 2 週間まで連続投与することにした。

併用薬剤は原則として用いないこととしたが, やむを得ず用いた場合はその旨調査表に記入することとした。その場合でも, 表 1 に記載してある薬剤の併用は禁止し, 該当症例は本調査より脱落させることとした。

2). 調査項目および検査項目

自覚的所見および他覚的所見の症状調査表, 経過調査表および患者用質問表を作成した。症状調査表(表 2-1)には, 初診時に診断名, 合併疾患, 主訴, 初診時のめまいの種類, 病歴, 前治療について記入し, 経過調査表には, 自覚

症状として(表 2-2), めまい発作, めまい感, 身体動揺, 悪心(嘔吐), 耳鳴, 難聴, 頭重(頭痛), 肩こり, 倦怠感, 不眠の 10 項目, 他覚所見として(表 2-3, 2-4, 2-5), 自発眼振検査, 頭位眼振検査, 足踏検査, 遮眼書字検査の 4 項目について, 投与前および投与 1 週後, 2 週後に, そのそれぞれの項目について重症度を記入した。その他に注視眼振検査, 頭位変換眼振検査, caloric test, rotation test, 直立検査, マン検査, 立脚起立検査, 聴力検査, schellong 試験の各検査, 副作用, 臨床検査についても調査し, 参考所見とした。患者質問表(表 3)は, 患者自身に毎日の症状の変化を記入させ, 1 週間毎に回収し, 経過を観察するとともに, 効果判定の参考とした。

3). 評価方法

a. 自覚的所見

自覚的所見の効果判定は, 1 週目, 2 週目に行った。表 2-2 の自覚的所見の経過調査表に示すごとく, 各症状は重症, 中等症, 軽症, 症状なしの 4 段階の重症度で評価した。例えば, めまい発作については, 重症(激しい発作がたびたびおこる)を重症度 3 とし, 中等症(激しい発作がまれにある, または軽い発作がたびたびある)を重症度 2 とし, 軽症(軽い発作がまれにある)を重症度 1 とし, 全く症状がない場合は, 重症度 0 とした。この重症度段階の変化をもって改善度または悪化度を規定した。改善群は, +1, +2, +3 の 3 段階, 不変群は 0, 悪化群は -1, -2, -3 の 3 段階とした。

このようにして各症状の重症度の変化より, 各医師によって自覚的所見の global judgement(概括判定)を行い, 自覚的所見の総合改善度を著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化の 5 段階で評価した。

b. 他覚的所見

他覚的所見の判定も 1 週目, 2 週目に行った。他覚的所見の症状調査表(表 2-3, 2-4)に示すごとく, 自発眼振, 頭位眼振, 遮眼書字, 足踏の各平衡機能検査の異常度判定につ

表 2 めまい治療経過記録用紙

(表 2-1)

薬剤番号 組 番

めまい治療経過記録用紙

< F X-505 >

病院名	整 理	区 外 来
科 名	No カルテ	分 入 院
患者名	年 令	才
診 断	合 併 疾 患	
主 訴	めまい、身体動揺、耳鳴、難聴、頭痛(重)、悪心、嘔吐 神経症状()	
初診時 めまい の種類	1. 発作性・持続性 2. 半発作性・反復性 3. 回転感・浮動感・眼前暗黒感・身体動揺	
病 歴	(発病 S 年 月)	
前 治 療	薬物・理学療法	投与量 治療期間 効果および推移
備 考		

(表 2-3)

<他覚的所見>

自 発 眼 振 ・Frenzel ・ENG	投薬開始前(月 日)	投薬1週後(月 日)	投薬2週後(月 日)	備 考
頭 位 眼 振 (どちらか一方) ・Frenzel ・ENG				
足踏検査(50歩)	回転角度	回転角度	回転角度	
遮眼書字	偏倚角度	偏倚角度	偏倚角度	
失調文字	+	+	+	
注 視 眼 振 ・Frenzel ・ENG				
頭位変換眼振				
Caloric test				
Rotation test				
直立検査	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	
開 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
閉 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
マン検査	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	
開 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
閉 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
車脚検査	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	身体動揺 転倒	
開 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
閉 眼	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	正常 軽度 高度 有無	
聴力検査	聴力像	聴力像	聴力像	
6.5+1x2+2+4 6	db	db	db	
聴力型	臥位 急速立位 立位 10分	臥位 急速立位 立位 10分	臥位 急速立位 立位 10分	
Schellong 試験	///	///	///	

(表 2-2)

<自覚的所見>

該当するところに○を記入する

めまい発作	投与前	1W 後	2W 後
3 激しい発作がたびたびある			
2 激しい発作がたまにあり、 または軽い発作がたびたびある			
1 軽い発作がたまにある			
0 全くない			
身体動揺	投与前	1W 後	2W 後
3 足に力が入らず立っていられない			
2 立ってはいられるが不安定で歩けない			
1 歩行時右方又は左方へかたよる			
0 なし			
耳 鳴	投与前	1W 後	2W 後
3 かなり大きい耳鳴がある			
2 5になる程度の耳鳴がある			
1 わずかに耳鳴がある			
0 全くない			
頭 重 (頭痛)	投与前	1W 後	2W 後
3 激しい頭痛のため仕事が出来ない			
2 たびたび起こる我慢出来る			
1 時々気になる程度の頭痛がある			
0 全くない			
倦 怠 感	投与前	1W 後	2W 後
3 体力、集中力なく身体がだるく何をする気にならない			
2 新聞、本を見ているとボロとして寝れる			
1 まれに軽い身体のだるさを感じる			
0 全くない			
めまい感	投与前	1W 後	2W 後
3 立ちくらみやめまい感がある			
2 立てはいるがフラフラして歩けない			
1 生活に支障はないが軽いフラフラ感がある			
0 全くない			
悪 心 (嘔吐)	投与前	1W 後	2W 後
3 激しい悪心があり嘔吐する			
2 悪心があり食欲がない			
1 まれに軽い悪心がある			
0 全くない			
難 聴	投与前	1W 後	2W 後
3 はほとんど聞かない			
2 ジョロの音が聞きとりにくい			
1 小音が聞きとりにくい			
0 全くない			
肩 こ り	投与前	1W 後	2W 後
3 いつも肩がこり痛みを感じる			
2 仕事中等など、すぐ肩がこる			
1 時々軽い肩こりを感じる			
0 全くない			
不 眠	投与前	1W 後	2W 後
3 一晩中一睡も出来ない			
2 一晩中うとうとすると目がさえて寝られない			
1 時々目がさめる			
0 なし			

(表 2-4)

薬剤番号 組 番

患者名

自 発 眼 振	投与前	1W 後	2W 後
3. 著明な眼振のあるもの (眼振とめまい、自律神経 症状のあるもの)			
2. 眼振を認めるもの			
1. 眼振傾向			
0. 眼振なし			
頭 位 眼 振	投与前	1W 後	2W 後
3. 著明な眼振のあるもの (眼振とめまい、自律神経 症状のあるもの)			
2. 眼振を認めるもの			
1. 眼振傾向			
0. 眼振なし			
足 踏 検 査	投与前	1W 後	2W 後
3. 高度異常 (検査不能)			
2. 回転角90°以上			
1. 回転角45°-90°			
0. 回転角44°迄			
遮 眼 書 字	投与前	1W 後	2W 後
3. 高度異常 (失調性書字)			
2. 偏倚角10°以上			
1. 偏倚角6°-9°			
0. 偏倚角5°迄			

(表 2-5)

投薬開始～投薬 1 週後		投薬 1 週後～投薬 2 週後	
併用薬剤			
臨床検査	赤血球数	投薬開始前(月 日)	投薬 2 週後(月 日)
	白血球数		
	血小板数		
	アルカリフォスファターゼ		
	G O T		
	G P T		
	コレステロール		
	中性脂肪		
	尿タンパク		
	ウロビリノーゲン		
副作用	発生日時、症状、程度、消失日時、処置等を具体的に記入して下さい。		
総合改善度	I 自覚的所見総合改善度	投薬 1 週後(月 日) 1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化	投薬 2 週後(月 日) 1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化
	II 他覚的所見総合改善度	1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化	1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化
	III 自・他覚的所見全般改善度	1. 著明改善 2. 改善 3. 不変 4. 悪化	1. 著明改善 2. 改善 3. 不変 4. 悪化
	IV 脱 落 日	1. 副作用 2. 拒否 3. 合併症併発 4. 転院 5. 他治療切替 6. 完治 7. 不明	
脱落時における判定	1. 軽快 2. 不変 3. 悪化		
追跡経過			

表 3 患者質問表

質 問 表

氏名:	第 通目 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：症状のひどいときは ○○○ 症状が軽いときは ○
症状がややひどいときは ○○○ 症状がないときは ×

月 / 日	ハ イ	ハ イ	ハ イ	ハ イ	ハ イ	ハ イ	ハ イ
医師の指定した通り薬をのみましたか。	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた	ハ イ 回 わすれた
病院で処方された薬の量をのみましたか	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(ふらつき)							
歩行時のふらつき							
はき気(嘔吐)							
みみなり(耳鳴)							
なんじょう(難聴)							
胸こり							
頭が重い(頭痛)							
からだのだるさ							
よくおられない							
その他別の不快事は 何でも書いて下さい							

この治療をはじめる前と比較して、全体的に症状はどうになりましたか(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は残っている。 4. かわらない。 5. わるくなった。

いては、日本平衡神経科学会の基準に従って行い、異常所見を、高度(重症度 3)、中等度(重症度 2)、軽度(重症度 1)、正常(重症度 0)の 4 段階に分けた。各検査の改善度および悪化度の規定は、自覚的所見の場合と同様とし、これを参考として、各医師により他覚的所見の global judgement を自覚的所見の global judgement と同様に 5 段階の総合改善度で評価した。

c. 自・他覚的所見全般改善度

自覚的および他覚的所見総合改善度を参考にして、1 週目、2 週目に各医師が著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階の全般改善度で評価した。なお臨床症状の把握および治療効果の判定は、各施設ごとに内部で協議し、同一基準で表 1 の各施設の代表者が行った。

4). 集計

今回の調査中 Key table を途中で開票しなければならなかった症例は 1 例もなかった。また、調査の結果をゆがめる症例報告もなく、120 例中、施設の都合による未調査を除く 111 例が無事に調査を終了した。

除外例、欠損データ例の処理については本調査終了後、Key table の開票前に全担当医師による症例検討会を行い、経過観察中に脱落した症例については、できるだけ原因を追求した。除外例は表 4 に示すごとく 6 例であった。欠損データ例(表 5)は 6 例あったが、合議判定を行い集計にとり入れた。結果 111 例中 6 例を除外し、開票後 105 例について集計を行った。

なお、本調査集計成績の推計学的処理は、自覚的所見、他覚的所見の総合改善度および自・他覚的所見全般改善度について χ^2 検定(Yate's の補正式)で行った。

表 4 除外症例一覧 (集計より除外)

薬剤番号 (薬剤)	氏名	性	年齢	入・外	診 断 名	除外理由	参考：医師の判定
1 組 2 番 (Diphenidol)		女	41	外	メニエール病	1 週分処方後來院せず (住所遠方の為か) 全データ欠損のため	1WGIR 不明 2WGIR 不明 脱落時判定 不明
2 組 9 番 (Ifenprodil)		女	50	外	メニエール病	服薬 4 日後より制限薬剤 (ステロイド) 処方	1WGIR 改善 2WGIR 改善 脱落時判定 (3 日後) 軽快
9 組 3 番 (Diphenidol)		男	62	入	メニエール病 の疑い	1 週分処方後來院せず全データ欠損のため	1WGIR 不明 2WGIR 不明 脱落時判定 不明
11 組 7 番 (Ifenprodil)		女	33	入	メニエール病	服薬期間中 (毎日) 制限薬剤 (メイロン) を静注投与	1WGIR 改善 2WGIR 改善
12 組 1 番 (Diphenidol)		女	49	外	メニエール病	1 週分処方後來院せず全データ欠損のため	1WGIR 不明 2WGIR 不明 脱落時判定 不明
12 組 10 番 (Ifenprodil)		女	60	入	メニエール病	服薬期間中 (毎日) 制限薬剤 (メイロン) を静注投与	1WGIR 改善 2WGIR 改善

GIR: 自・他覚的所見全般改善度

成 績

A. 患者特性

効果判定し得た総投与例数は、I 錠投与群の判定可能例 52 例と、D 錠投与群の判定可能例 53 例の計 105 例であった。その対象診断名は表 6 に、性別は表 7 に、年齢構成は表 8 にそれぞれ示した。表 6, 7, 8 から分るように、I 群と D 群との間に、疾患構成、年齢構成、性別に χ^2 検定で有意の差はなく、両群における患者特性は、等質と認められた。

B. 臨床成績

表 4 に除外例を、表 5 に欠損データ例をあげた。除外例は 6 例で、そのうち 3 例は、投薬後全く来院しないため全データ欠損し、他の 3 例は制限薬剤を併用投与したため、いずれも除外症例とした。また欠損データ例は 6 例であったが、開票前の医師の判定および合議判定で、不

変悪化例 4 例、改善例 2 例として判定し、集計および推計学的処理を行った。従って本調査の解析は、111 例中、除外例 6 例を除いた 105 例について行った。

1. 全般改善度

自・他覚的所見をあわせた全般改善度および層別全般改善度の成績を、それぞれ表 9, 10, 17 に示す。著明改善、改善を改善例 (以下特別の記述のない限り、著明改善、改善および軽度改善を改善例とする) とすると、1 週間後の改善率は I 群 63.5%, D 群 65.4%, 2 週間後の改善率は I 群 76.9%, D 群 62.3% で、推計学的に χ^2 検定では、両群間に有意の差が認められなかった。また対象疾患を末梢性疾患、中枢性疾患、眩暈症、頸性めまいと層別した場合の全般改善度の改善率は、末梢性疾患、眩暈症、頸性

表 5 欠損データ症例一覧表

薬剤番号 (薬剤)	氏 名	性	年 令	入・ 外	診 断 名	脱落理由	判 定			
							項 目	医 師 判 定	合 議 判 定	合 議 判 定
1 組 6 番 (Diphenidol)		女	66	外	椎骨脳底動脈循環不全	副作用, 拒薬: 服薬 2 日後, 嘔気, 嘔吐のため服薬中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	不 明 不 明 不 変	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変
2 組 3 番 (Diphenidol)		女	52	外	眩 暈 症	副作用, 拒薬: 服薬 5 日後口渇, 鼻出血のため服薬中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	(不変) 不 明 軽 快	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変
4 組 5 番 (Diphenidol)		女	33	外	眩 暈 症	副作用: 初日より口渇動悸, 気分が悪くたっている。めまいの増悪により 1 日で服薬中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	不 明 不 明 悪 化	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変
7 組 1 番 (Diphenidol)		男	43	外	良性発作性頭位眩暈症	副作用: 投薬翌日より嘔吐, めまいが増強し, 4 日後服薬中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	(悪化) (不変) 悪 化	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変	不変・悪化扱い 不変・悪化扱い 不変
12組 2 番 (Diphenidol)		女	49	外	メニエール病の疑い	完治: 1 週後でめまいは全く消失したため服薬中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	不 明 不 明 軽 快	改善扱い 改善扱い 改善	改善扱い 改善扱い 改善
12組 6 番 (Diphenidol)		女	62	外	メニエール病の疑い	合併症併発: 服薬 10 日後発疹を気にするの で中止	1WGIR 2WGIR 脱落時判定	改 善 (改善) 軽 快	改 善 改 善 改 善	改 善 改 善 改 善

GIR: 自・他覚的所見全般改善度
合議判定による「不変・悪化扱い例」は不変例として, 「改善扱い例」は改善例として集計および検定を行なった。

表 6 対象疾患名および例数

疾 患 群	I	D	計	診 断 名	I	D	計
末 梢 性 疾 患	38	34	72	メニエール病	13	15	28
				メニエール病疑い例	15	11	26
				良性発作性頭位眩暈症	8	6	14
				前庭神経炎	2	2	4
中 枢 性 疾 患	9	15	24	低血圧症によるめまい		1	1
				高血圧症によるめまい		1	1
				椎骨脳底動脈循環不全症	7	8	15
				脳循環障害		3	3
				脳動脈硬化症		1	1
				起立性調節障害	2	1	3
眩 暈 症 (中枢性・末梢性の 区別できないもの)	4	3	7	眩 暈 症	4	3	7
頸性めまい	1	1	2	頸性めまい	1	1	2
合 計	52	53	105	合 計	52	53	105

表 7 対象症例の性別

性 別	I	D	計
男	18	21	39
女	34	32	66
合 計	52	53	105

表 8 対象症例の年齢分布

年 令	I	D	計
～19	4	2	6
20～29	7	4	11
30～39	14	11	25
40～49	12	15	27
50～59	5	10	15
60～69	8	10	18
70～	2	1	3
合 計	52	53	105

表 9 自・他覚的所見全般改善度

評時 価期	薬 剤	著改 明善	改 善	不 変	悪 化	計	改善例 計	改善 率 ^(%)	χ^2 検定
1 週	I	6	27	18	1	52	33/52	63.5	N S
	D	8	26	18	0	52	34/52	65.4	
2 週	I	12	28	11	1	52	40/52	76.9	N S
	D	9	24	19	1	53	33/53	62.3	

NS : Non-significance

めまい性めまいでは、両群間に推計学的に有意の差は認められなかったが、中枢性疾患の2週間目判定では、I群の改善率は88.9%，D群は40.0%で、 χ^2 検定の10%水準で両群間に有意の差が認められた。中枢性疾患の中でも、椎骨脳底動脈循環不全症に χ^2 検定の10%水準で有意の差が認められた。

2. 自覚的所見

a. 自覚的所見総合改善度

自覚的所見の総合改善度の成績一覧を表11に示した。1週間目の改善率は、I群75.0%，D群66.7%，2週間目の改善率はI群82.7%，D群78.7%で、両群間に推計学的に有意の差は認められなかった。

b. 自覚的所見各項目別改善度

自覚的所見各項目別の改善度の成績一覧を表12に示した。表中両群間に有意差のあった項目は、耳鳴についてだけで、2週間目の改善率が、

I群44.7%，D群20.0%となり、10%水準で有意の差があった。その他の項目については、両群間に推計学的に有意差は認められなかった。

c. 疾患群別自覚的所見総合改善度

表13、17に疾患群別自覚的所見についての層別解析の成績を示した。末梢性疾患群の自覚的所見については、両群間に推計学的に有意の差は認められなかった。中枢性疾患群で、身体動揺の2週間目判定(5%水準)、耳鳴の1週間目判定(10%水準)、頭重感の2週間目判定(10%水準)で、それぞれ有意にI群がD群より優れていた。

3. 他覚的所見

a. 他覚的所見総合改善度

他覚的所見の総合改善度の成績一覧を表14に示した。1週間目の改善率は、I群60.0%，D群62.2%，2週間目の改善率はI群76.0%，D群65.9%でいずれも推計学的に有意差は認めら

表10 疾患群別自・他覚の所見全般改善度

疾患群	評価時期	薬剤	著明改善	改善	不変	悪化	計	改善例/計	改善率(%)	χ^2 検定
末疾梢性患	1週	I	4	21	12	1	38	25/38	65.8	N S
		D	8	18	8	0	34	26/34	76.5	
	2週	I	10	20	7	1	38	30/38	78.8	N S
		D	7	19	7	1	34	26/34	76.5	
中疾枢性患	1週	I	2	5	2	0	9	7/9	77.8	N S
		D	0	7	7	0	14	7/14	50.0	
	2週	I	2	6	1	0	9	8/9	88.9	I > D (p < 0.10)
		D	2	4	9	0	15	6/15	40.0	
眩暈症	1週	I	0	0	4	0	4	0/4	0	—
		D	0	0	3	0	3	0/3	0	
	2週	I	0	1	3	0	4	1/4	25.0	N S
		D	0	0	3	0	3	0/3	0	
頸めま性い	1週	I	0	1	0	0	1	1/1	100	—
		D	0	1	0	0	1	1/1	100	
	2週	I	0	1	0	0	1	1/1	100	—
		D	0	1	0	0	1	1/1	100	

NS : Non-significance, — : 検定不能

表11 自覚の所見総合改善度

評価時期	薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善例/計	改善率(%)	χ^2 検定
1週	I	4	13	16	10	1	44	33/44	75.0	N S
	D	3	9	16	13	1	42	28/42	66.7	
2週	I	11	17	15	8	1	52	43/52	82.7	N S
	D	7	19	11	9	1	47	37/47	78.7	

れなかった。

b. 他覚的所見各項目別改善度

他覚的所見の各項目別改善度を表15に示すが、いずれの項目も1, 2週間目とも、両群間に推計学的に有意の差は認められなかった。

c. 疾患群別他覚的所見総合改善度

表16, 17に示したごとく、椎骨脳底動脈循環

不全症で2週間目の遮眼書字検査の改善率が1%水準でI群の方がD群より有意に優れていたが、他の他覚的所見は、両群間に推計学的に有意の差は認められなかった。

4. 副作用

表18に投薬後発現した副作用の一覧を示した。I群は52例中5例 9.6%, D群は53例中15

表12 自覚的所見各項目別改善度

項目	評価時期	薬剤	改善			不変	悪化			計	改善例/計	改善率(%)	χ^2 検定
			+3	+2	+1		-1	-2	-3				
めまい発作	1週	I D	1 1	5 6	27 19	15 19	3 2	0 0	0 0	51 47	33/51 26/47	64.7 55.3	N S
	2週	I D	4 3	14 13	23 22	7 4	1 1	0 0	0 0	49 43	41/49 38/43	83.7 88.4	N S
めまい感	1週	I D	2 0	5 6	18 13	25 30	1 1	1 0	0 0	52 50	25/52 19/50	48.1 38.0	N S
	2週	I D	4 0	6 5	21 23	19 17	1 1	0 0	0 0	51 46	31/51 28/46	60.8 60.9	N S
身体動揺	1週	I D	1 0	3 2	13 17	19 20	3 1	0 0	0 0	39 40	17/39 19/40	43.6 47.5	N S
	2週	I D	1 0	5 5	19 20	12 13	0 1	0 0	0 0	37 39	25/37 25/39	67.6 64.1	N S
悪心	1週	I D	0 3	7 1	10 20	13 10	2 2	0 1	0 0	32 37	17/32 24/37	53.1 64.9	N S
	2週	I D	2 3	7 4	13 17	7 8	3 2	0 0	0 0	32 34	22/32 24/34	68.8 70.6	N S
耳鳴	1週	I D	0 0	1 1	8 2	19 24	1 1	1 0	0 0	30 28	9/30 3/28	30.0 10.7	N S
	2週	I D	0 1	0 0	13 5	15 23	1 1	0 0	0 0	29 30	13/29 6/30	44.7 20.0	I > D (P < 0.10)
難聴	1週	I D	0 0	0 0	3 2	18 25	0 0	0 0	0 0	21 27	3/21 2/27	14.3 7.4	N S
	2週	I D	0 0	0 0	4 2	17 26	1 0	0 0	0 0	22 28	4/22 2/28	18.2 7.1	N S
頭重	1週	I D	0 0	2 2	11 12	26 22	2 3	0 0	0 0	41 39	13/41 14/39	31.7 35.9	N S
	2週	I D	0 0	5 5	13 10	20 19	3 2	0 0	0 0	41 36	18/41 15/36	43.9 41.7	N S
肩こり	1週	I D	0 1	2 2	12 7	20 19	1 1	0 0	0 0	35 30	14/35 10/30	40.0 33.3	N S
	2週	I D	0 2	4 5	14 6	15 15	1 2	1 0	0 0	35 30	18/35 13/30	51.4 43.3	N S
倦怠感	1週	I D	0 0	1 2	12 7	28 24	0 0	1 0	0 0	42 33	13/42 9/33	31.0 27.3	N S
	2週	I D	0 0	4 3	19 13	19 17	1 0	0 0	0 0	43 33	23/43 16/33	53.5 48.5	N S
不眠	1週	I D	0 0	1 2	5 4	14 16	0 0	1 1	0 0	21 23	6/21 6/23	28.6 26.1	N S
	2週	I D	0 0	1 2	7 7	11 14	1 2	1 0	0 0	21 25	8/21 9/25	38.1 36.0	N S

表13 疾患群別自覚の所見総合改善度

疾患群	評価時期	薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善例/計	改善率(%)	χ^2 検定
末疾 梢 性患	1週	I	2	8	12	7	1	30	22/30	73.3	N S
		D	2	5	12	6	0	25	19/25	76.0	
	2週	I	8	12	11	6	1	38	31/38	81.6	N S
		D	5	15	8	3	1	32	28/32	87.5	
中疾 枢 性患	1週	I	2	5	0	2	0	9	7/9	77.8	N S
		D	1	4	3	5	1	14	8/14	57.1	
	2週	I	3	4	0	2	0	9	7/9	77.8	N S
		D	2	3	2	6	0	13	7/13	53.8	
眩 暈 症	1週	I	0	0	3	1	0	4	3/4	75.0	N S
		D	0	0	0	2	0	2	0/2	0	
	2週	I	0	1	3	0	0	4	4/4	100	—
		D	0	1	0	0	0	1	1/1	100	
頸め ま 性い	1週	I	0	0	1	0	0	1	1/1	100	—
		D	0	0	1	0	0	1	1/1	100	
	2週	I	0	0	1	0	0	1	1/1	100	—
		D	0	0	1	0	0	1	1/1	100	

表14 他覚的所見総合改善度

評価時期	薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善例/計	改善率(%)	χ^2 検定
1週	I	7	10	7	13	3	40	24/40	60.0	N S
	D	5	10	8	13	1	37	23/37	62.2	
2週	I	11	14	13	9	3	50	38/50	76.0	N S
	D	8	14	7	14	1	44	29/44	65.9	

例28.3%に副作用が発現し、これは5%水準で有意にI群と比し、D群に副作用が多く発現した。項目別でも、嘔気・悪心・嘔吐がI群0例であるのに対し、D群7例で、5%水準で有意

にD群はI群に比し多かった。しかしこれらの副作用は重篤なものではなかった。また、臨床検査値には、両群とも異常値はみられなかった。

表15 他覚的所見各項目別改善度

項目	評価時期	薬剤	改善			不変	悪化			計	改善例 計	改善率 (%)	χ^2 検定
			+3	+2	+1		-1	-2	-3				
自発眼振	1週	I D	1 1	3 0	8 5	6 10	1 0	0 0	0 0	19 16	12/19 6/16	63.2 37.5	NS
	2週	I D	1 2	9 5	7 8	7 5	1 0	0 0	0 0	25 20	17/25 15/20	68.0 75.0	NS
頭位眼振	1週	I D	1 2	8 7	12 7	11 13	1 1	1 1	0 0	34 31	21/34 16/31	61.8 51.6	NS
	2週	I D	4 3	12 10	16 12	10 10	0 0	0 1	0 0	42 36	32/42 25/36	76.2 69.4	NS
足踏検査	1週	I D	0 0	2 2	12 7	5 7	4 1	0 0	0 0	23 17	14/23 9/17	60.9 52.9	NS
	2週	I D	1 0	4 4	16 12	5 4	4 3	0 0	0 0	30 23	21/30 16/23	70.0 69.6	NS
遮眼書字	1週	I D	0 0	3 2	6 2	10 11	3 1	0 1	0 0	22 17	9/22 4/17	40.9 23.5	NS
	2週	I D	0 1	6 8	12 2	8 11	1 1	0 2	0 0	27 25	18/27 11/25	66.7 44.0	NS

表16 疾患群別他覚的所見総合改善度

疾患群	評価時期	薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善例/計	改善率 (%)	χ^2 検定
末梢性疾患	1週	I D	5 5	6 5	5 4	11 10	2 0	29 24	16/29 14/24	55.2 58.3	NS
	2週	I D	8 7	10 9	11 6	7 8	1 1	37 31	29/37 22/31	78.4 71.0	NS
中枢性疾患	1週	I D	2 0	4 4	1 3	1 3	1 1	9 11	7/9 7/11	77.8 63.6	NS
	2週	I D	3 1	4 4	1 1	1 5	0 0	9 11	8/9 6/11	88.9 54.5	NS
眩暈症	1週	I D	0 0	0 1	0 0	1 0	0 0	1 1	0/1 1/1	0 100	NS
	2週	I D	0 0	0 0	0 0	1 1	2 0	3 1	0/3 0/1	0 0	—
頸めまい性	1週	I D	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	1 1	1/1 1/1	100 100	—
	2週	I D	0 0	0 1	1 0	0 0	0 0	1 1	1/1 1/1	100 100	—

表17 層別解析結果一覧

疾患群		末梢性疾患	中枢性疾患	眩量症	頸性めまい	全群	備考	
検定項目								
自・他覚の所見 全般改善度	1W	NS	NS	—	—	NS	椎骨脳底動脈循環不全症 2WGIR I>D (p<0.10)	
	2W	NS	I>D (p<0.10)	NS	—	NS		
自覚の所見 総合改善度	12	NS NS	NS NS	NS —	— —	NS NS		
他覚の所見 総合改善度	12	NS NS	NS NS	NS —	— —	NS NS		
自覚的所見	めまい発作	12	NS NS	NS —	— —	NS NS		
	めまい感	12	NS NS	— NS	— NS	NS NS		
	身体動揺	12	NS NS	NS I>D (p<0.05)	— NS	NS —	NS NS	
	悪心	12	NS NS	NS NS	— NS	— —	NS NS	
	耳鳴	12	NS NS	I>D (p<0.10) NS	— —	NS NS	NS I>D (p<0.10)	
	難聴	12	NS NS	NS NS	— —	— —	NS NS	
	頭重	12	NS NS	NS I>D (p<0.10)	NS —	— —	NS NS	
	肩こり	12	NS NS	NS NS	— NS	— —	NS NS	
	倦怠感	12	NS NS	NS NS	NS NS	— —	NS NS	
	不眠	12	NS NS	NS NS	— —	— NS	NS NS	
他覚的所見	自発眼振	12	NS NS	NS NS	— —	NS —	NS NS	
	頭位眼振	12	NS NS	NS NS	NS —	— —	NS NS	
	足踏検査	12	NS NS	NS NS	— —	— —	NS NS	
	遮眼書字	12	NS NS	NS NS	— —	NS —	NS NS	椎骨脳底動脈循環不全症 2 WIR I<D (p<0.01)

NS : Non-significance, — : 検定不能

表18 副作用一覧

副作用項目	発現件数 (発現率%)		χ^2 検定
	I : 52例中	D : 53例中	
口渇・口内乾燥感	3 (5.8)	6 (11.3)	NS
のどの渇き	0 (0)	1 (1.9)	NS
口内炎・口内ざらつき	1 (1.9)	0 (0)	NS
胸 や け	1 (1.9)	0 (0)	NS
嘔 気・悪 心・嘔 吐	0 (0)	7 (13.2)	$\chi^2=5.389$ ($p<0.05$)
胃 腸 障 害	2 (3.8)	3 (5.7)	NS
食 欲 不 振	0 (0)	1 (1.9)	NS
下 痢	1 (1.9)	1 (1.9)	NS
鼻 出 血	0 (0)	1 (1.9)	NS
発 疹	0 (0)	1 (1.9)	NS
睡 眠 障 害	0 (0)	1 (1.9)	NS
動 悸	0 (0)	1 (1.9)	NS
め ま い	0 (0)	1 (1.9)	NS
ふわっとした感じ	0 (0)	1 (1.9)	NS
副作用発現症例数	5 (9.6)	15 (28.3)	$\chi^2=4.793$ ($p<0.05$)

総括および考按

Ifenprodil の脳循環改善作用³⁾は、序論でも述べたごとく、特に椎骨動脈系に選択的であるので、臨床的には椎骨動脈系の脳幹障害症状への有効性を推測しうる。松永⁷⁾の行った pilot-study でも、前述のごとく Ifenprodil の有効性は、メニエール病確実例より、メニエール病疑い例や椎骨脳底動脈循環不全症の方に高かった。また本調査の結果でも、自覚・他覚的所見をあわせた全般改善度では、Ifenprodil は Diphenidol に比して、推計学的に有意の差はなかったとはいえ、全般的に改善率が高く、内でも中枢性疾患群では、 χ^2 検定の10%水準で有意に Ifenprodil は Diphenidol に比べ優れている成績を得、特に椎骨脳底動脈循環不全症で、その傾向がよくみられた。これらの事実は Ifenprodil の椎骨動脈系への有効性を示唆するものと思われる。

ちなみに、調査対象となった全例 (111例)即ち、除外例 6 例を、本調査集計に算入して検定すれば、Diphenidol 群が 3 例共悪化例、Ifen-

prodil 群が 3 例共改善例となり(表 4 参照)、2 週間目の改善率は、Ifenprodil 78.2%、Diphenidol 58.9%となり、 χ^2 検定 ($\chi^2 = 3.914$) の 5 %水準で、Ifenprodil 群が Diphenidol 群に比し有意に優れている結果となった。勿論 Ifenprodil 群の改善例では、いずれも制限薬剤であったメイロン、ステロイドの併用投与をしていたので、これらの総合効果と考えねばならないだろうが、今回の調査成績の傾向から考えて、Ifenprodil の方が Diphenidol より、有効性が高かったことを物語るデータと思う。

今回の調査で、active placebo として用いた Diphenidol も、椎骨動脈系への特異性・選択性が示された薬剤であり、障害側の椎骨動脈の血管の攣縮を取り除く vasorelaxant 作用により、両側椎骨動脈のバランスを保つように働くといわれている¹⁾。いま Ifenprodil が、この Diphenidol より、本調査で、やや優れた結果が得られたのは、Ifenprodil が vasorelaxant 作用以外に序論にも述べた vasodilant 作用

により, 両者相まって循環改善の作用が一段とすぐれ, 薬剤有効性が優れたのであろう。

自覚的所見の総合改善度の改善率については, Ifenprodil 群が Diphenidol 群より有効であった。耳鳴は一般に治り難い症状であり, 両群間に有意差はなかったが, 耳鳴にだけ Ifenprodil が中枢性疾患の耳鳴に有効であったことは, 本剤の脳循環とくに椎骨動脈系の循環障害にもとづく耳鳴への有用性が今後期待される。また, 中枢性疾患の身体動揺, 頭重感にも Ifenprodil の方が Diphenidol より有効であったことも同じようなことがいえるのではないだろうか。

副作用に関しては, Ifenprodil は Diphenidol に比べて副作用発現率が少なかった。Diphenidol は通常 1 日 3～6 錠内服であるが, 我々は, 長期内服の際は主に 3 錠投与を行なっている。投与量の多寡の点で副作用発現が多かっ

たのかも知れない。

Ifenprodil の副作用として, 口渇, 口内乾燥感, 胃腸障害, 口内のざらつき, 胸やけ, 下痢などがあったが, 特に重篤な症状はなく, Ifenprodil は副作用の少ない安全性の高い薬剤と考えられる。

以上 active placebo である Diphenidol と調査薬剤である Ifenprodil の有効性を比較し述べてきた。中枢性疾患での有効性以外に, 決定的な推計学的に有意の差のみられた項目は少なかったが, 全体に Ifenprodil の方に優れた有効性を示すデータを得たことから, 少なくとも 2 週間の短期間投与では, Ifenprodil は, Diphenidol と同等乃至は, Diphenidol より副作用が少なかったことも考えあわせ, さらに優れた有効性を持つ薬剤と言いうる。今後, 長期間, また多数例の臨床症例による評価がさらに必要と思われる。

結 語

A. 奈良県立医科大学, 信州大学, 福岡大学, 北里大学, 国立東京第二病院, 大阪大学の 6 施設の耳鼻咽喉科において, 調査薬剤 F X-505 (Ifenprodil) 投与例 52 例と, active placebo (Diphenidol) 投与例 53 例による二重盲検群間比較試験を行った。

B. 2 週目の自覚・他覚的所見をあわせた全般改善度で, Ifenprodil は Diphenidol に比し推計学的に有意の差は認められなかったが, 全般的に有効性が高かった。

C. 中枢性疾患とくに椎骨脳底動脈循環不全症に, χ^2 検定の 10% 水準で, Ifenprodil は Diphenidol に比し有意に優れていた。

D. 中枢性疾患の身体動揺 (5% 水準), 耳鳴 (10% 水準), 頭重感 (10% 水準) についても有意に優れていた。

E. 副作用は, Ifenprodil 52 例中 5 例に認められたが, Diphenidol に比して 5% 水準で有意に少なかった。

F. 以上の結果より, Ifenprodil は Diphenidol より中枢性めまい疾患群に有意性のあることが推測された。

参 考 文 献

- 1) 稲岡長, 他: 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: 1353~1360, 1971.
- 2) 世一義隆, 他: 1, 1'-Diphenyl-4-piperidino-1-butanol hydrochloride (DPD-0) の物性および品質規格. 医薬品研究 3: 60~68, 1972.
- 3) 近藤秀樹, 他: Ifenprodil の臨床薬理学的研究 2 -Ifenprodil の脳循環動態に及ぼす影響. 臨床評価 3: 377~385, 1975.
- 4) 松永喬, 他: 阪大におけるめまい患者の受診動態. 耳鼻臨床 68: 1205~1213, 1975.
- 5) 松永喬: めまい (シンポジウム) 一神経耳科医の

立場より—日本医師会医学講座. 金原出版, 昭和47年刊: 237~249, 1972.

- 6) 松永喬, 他: メニエール病の受診実態. 耳鼻咽喉科 48: 41~47, 1976.
- 7) 松永喬: めまい患者に対する Ifenprodil (FX-505) の使用経験. 薬物療法 9: 357~374, 1976.
- 8) Matsunaga, T. et al.: Ultrasonic blood rheography in vertebral artery of vertigo patients (Doppler method)—with the glass model experiments, Med. J. Osaka Univ. 25: 43~56,

1974.

- 9) 大友英一, 他: FX-505 (Ifenprodil) の脳血管障害患者に対する二重盲検法による検討—第二相試験—. 臨床評価 3: 387~415, 1975.
- 10) 杉本侃, 他: 鞭打ち損傷—その病態と治療—. 永井書店, 1971.

原稿到着: 54年10月18日
別刷請求先: 松永 喬
〒634 橿原市四條町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室