メニエール病に対するATP長期投与の効果

—— 1年間以上投与例の臨床成績 ——

香取 早苗*・高安 勲次**

Effect of long-term Administration of ATP for Meniere's Disease

Sanae Katori and Shoji Takayasu

(Tachikawa National Hospital)

The effect of long-term administration (more than one year) of ATP with a dose of 300 mg/day was examined in 20 patients with Meniere's disease.

The rate of improvement of more than a moderate degree was 100% for subjective symptoms such as vertigo and/or dizziness, hyperacousis and head heaviness, while objective symptoms including the results of auditory and equilibrium examinations improved at an effective rate of 25.0%. They were statistically superior compared to a short-term administration (4 weeks).

When comparing the annual numbers of vertigo attacks before and after treatment, it was also confirmed that long-term administration of ATP markedly reduced the incidence of vertigo. Furthermore, despite its continued administration over one year, no appreciable side effects were observed, indicating its high safety.

This kind of treatment seems to be an extremely useful measure for Meniere's disease which has the characteristic of repeated attacks over long term.

はじめに

耳性めまいを筆頭に、各種めまい疾患に対する薬効治験の報告は多数あるが、その大部分は2週ないし4週間投与後の効果判定であり、6週間以上の治験報告は極めて少なくなる¹⁾。かかる短期間の薬効評価では、判定材料は必然的にその時点での自・他覚所見の改善度に限定されるにもかかわらず、その効果は疾患別、薬剤別はもちろん、同一疾患に対する同一薬剤ですら報告者による差が大きく、薬効評価のむつかしさを示唆しているが、めまい疾患全体としてみると、有効以上の確実な効果は2週間投与で約20~30%、4週間投与で40~50%、6週間以上投与で50~60%が平均的数値であり¹⁾、投与期間の延長で有効率が増加している。

この事実は、更に長期間投与すれば有効率が一層上昇するものなのか、あるいは平均で60%がめまいに対する薬物治療の限界を意味しているのかという問題や、耳性めまいのように発作を反復す

*国立立川病院めまいセンター

**国立立川病院耳鼻咽喉科

る疾患では、短期治療の効果が発作間隔の延長につながるのかという問題を残しているが、この点に関する研究は見当たらない。

我々は、以前から耳性めまいに対するATP (Kowa) の薬効を、併用薬剤別効果²⁾、単独使用によるOpen Trial³⁾、二重盲検法による用量別効果⁴⁾、他剤との二重盲検法による効果の比較⁵⁾など、一連の研究を続けてきたが、いずれも4週間投与法による2週終了時と4週終了時の効果に関するものであった。

そこで今回は、1年以上の長期間連続投与例について、自・他覚所見の改善率と共に、発作間隔の延長効果を主目的に、同じATPの短期間投与法における薬効との比較から、長期連用時の薬効を評価すると共に短期治験成績のもつ臨床的意義についても考察した。

対 象 と 方 法

〔対象〕

症例はメニエール病（厚生省特定疾患メニエール病調査研究班の診断基準⁶⁾による確実例）12例と、末梢前庭性めまい（同基準の疑い例に相当する）8例の合計20例（表1）で、年齢分布、平均年齢及び性別分布は表2のごとく、25才から70才、平均46.0±11.96才、男性8例、女性12例であった。20例中15例は合併症なく、

表1 長期投与の対象

メニエール病確実例	12例
末梢前庭性めまい（同上疑い例）	8例
計	20例

表2 対象の年齢階層および性別

年 代	♂	♀
20才代 1例	0	1
30才代 6例	3	3
40才代 3例	0	3
50才代 7例	3	4
60才代 2例	1	1
70才代 1例	1	0
平 均 46.0±11.96才	8	12

表3 合併症

あ り	5	起立性調節障害 神経症	4 1
な し	15		
計	20		

4例に起立性調節障害、1例に神経症が合併していた（表3）。

〔薬剤投与方法〕

ATPの投与法は、先の用量別効果の治験⁴⁾と同一で、ATP・2Na 300mg/日を分3内服とし、単独投与を原則としたが、1年以上の長期投与の間には対象疾患と無関係な、不眠、胃腸障害、不安感や、内耳および自律神経症状以外の随伴症状である肩凝り、項部痛などを訴える時期があり、それが治療上に心理的悪影響を及ぼすと判断した場合に限り、短期間だけ他剤を併用したり、また合併症自体がめまいの原因となり得る場合には、その合併症が改善されるまで、適応薬を併用したので、全経過をATP単独投与で終った症例は5例であった。

〔薬効の評価方法〕

薬効の判定法のうち、自・他覚所見に関しては、先の用量別治験⁴⁾や他剤との二重盲検法による効果比較⁵⁾の判定法に従い、図1のProtocolを応用して、本治験開始前の自・他覚所見を重症度指数で表示し、3（高度）、2（中等度）、1（軽度）及び0（なし）の4段階とし、治療期間終了時の重症度指数との比較から、主持医が各症状や所見のもつ臨床的意義の軽重を勘案した上で、Ⅰ（著明改善）、Ⅱ（中等度改善）、Ⅲ（軽度改善）、Ⅳ（不変）およびⅤ（悪化）の5段階に評価したが、過度な主観混入を防止する意味で表4および表5に示した計量的判定基準を充分考慮に入れて評価した。

薬剤番号			
カルテ番号	入院 外来		

ATP 治療経過表

病院名				医師名		
患者名				男・女	才	明治昭和 年 月 日生
承諾	有・無	職業	(具体的に)			
診断名						
病歴	それぞれ該当する番号を()内より選ぶ					
	既往歴 ()		1. 不明 2. 高血圧症 3. 高脂血症 4. 低血圧症 5. 起立性低血圧症 6. 糖尿病 7. 感染症・結核 (SM, KM使用) 8. 梅毒 9. 頭頸部外傷 10. 変形性脊椎症 11. 乗りもの酔い 12. その他 ()			
	発病日			過去の治療法 または薬剤名	薬剤名・用量・期間	
	初診日					
今回の発症後、本 剤投与までの期間	日 週 月					
投薬方法	ATP 顆粒 1回 1g 1日3回 毎食後服用					
投薬期間	年 月 日 ~ 年 月 日 (週間)					
本剤の投与		I. 完了 II. 投薬予定期間以内に投与中止				
中止または脱落の理由		理由 (該当番号を()で囲む)				
中止または脱落日 (年 月 日)		1. 副作用 5. 転医 8. その他 2. 服薬違反 6. 来院せず 3. 拒薬 7. 完治 4. 合併症併発				
併用薬	薬剤名・用量・期間					

効果判定	項目	投与 週 後					投与 週 後				
	自覚症状	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
	概括改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
	他覚所見	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
	概括改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
	総合改善度	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
定	副作用	無・有 ()									
	全般有用度	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
		大変満足 できる	満足できる	やや満足 できる	どちらでも ない	不満足 である	大変満足 できる	満足できる	やや満足 できる	どちらでも ない	不満足 である

図 1-1

自 覚 症 状

経 過 項 目			投 薬 前				週 後				週 後				改 善 度					
			月 日				月 日				月 日				度					
重 症 度			症 状 な し	軽 度	中 等 度	高 度	症 状 な し	軽 度	中 等 度	高 度	症 状 な し	軽 度	中 等 度	高 度	著 明 改 善	中 等 改 善	軽 度 改 善	不 変 化	悪 化	
め ま い 感	回 転 感	程 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		頻 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
		持 続	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	動揺感など	程 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		頻 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
		持 続	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	眼前暗黒感	程 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		頻 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
		持 続	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
		程 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		頻 度	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
		持 続	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	めまい感概括重症度			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3					
	めまい感全般改善度							I II III N V				I II III N V								
随 伴 症 状	耳 鳴	右	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		左	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	難 聴	右	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		左	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	耳 閉 感	右	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		左	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	音 過 敏	右	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
		左	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
	悪 心・嘔 吐		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	頭 痛		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	頭 重 感		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	肩・首凝り		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	動作・息切れ		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	倦怠感		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	のぼせ感		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	I II III N V					
	随伴症状概括重症度			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3					
随伴症状全般改善度							I II III N V				I II III N V									
自覚症状概括改善度							I II III N V				I II III N V									

図 1-2

他 覚 所 見

経 過 項 目		投 薬 前 月 日	週 後 月 日	週 後 月 日	改 善 度				
					著明改善	中度改善	軽度改善	不変	悪化
平 衡 機 能 所 見	○立直り反射	Romberg : III Mann : III Monopodal : III	Romberg : III Mann : III Monopodal : III	Romberg : III Mann : III Monopodal : III	I	II	III	IV	V
	○偏倚現象 (足踏試験)				I	II	III	IV	V
		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3					
	肉眼 ○注視眼振				I	II	III	IV	V
	ENG	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3					
	Frenzel ○自覚眼振				I	II	III	IV	V
	ENG	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3					
	Frenzel ○頭位眼振				I	II	III	IV	V
	ENG	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3					
	Frenzel 頭位変換眼振				I	II	III	IV	V
ENG	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3						
Frenzel 温度眼振 (CP, DP, 多)				I	II	III	IV	V	
ENG									
平衡機能概括重症度	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3						
平衡機能全般改善度		I II III IV V	I II III IV V						
聴 覚 機 能 所 見	○聴力	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> 右 </div> <div style="text-align: center;"> 左 </div> </div>			治療前 (月 日) 週後 (月 日)				
	聴覚機能重症度	0 1 2 3		0 1 2 3	註) オージオグラムは本欄に記入するかわりにコピーを添付してもよい				
	聴覚機能改善度			I II III IV V					
	他覚所見概括改善度		I II III IV V		I II III IV V		○座の検査は必須		

図 1-3

表 4 委員会判定基準

自覚症状改善度，他覚所見改善度

後 前	3	2	1	0
	3	2	1	0
3	Ⅳ	Ⅴ	Ⅴ	Ⅴ
2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅴ
1	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	

また，“発作間隔の延長”に対する評価方法としては，おおむね逆数関係とみなせる“年間発作回数の減少効果”を指標とした。即ち，A T P 300mg/日投与開始前一年間の各症例のめまい発作回数を可及的詳細に調査してそれを基準

表 5 委員会判定基準

総合改善度

他覚 自覚	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅴ
Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅴ
Ⅲ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Ⅳ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ
Ⅴ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅴ

値とし，本治験開始後の1年間および次の1年間のそれぞれの発作回数との間に有意差があるか否かを t 検定法によって判定し，その効果を評価した。

結 果 と 検 討

〔臨床症状について〕

全対象の性，年齢，診断名，合併症，併用薬剤およびA T P 1年間以上投与後の臨床効果を表 6 に症例別一覧表として示した。

A T P 300 mg/日 長期投与の効果を中等度改善以上（ⅡとⅠ）でみると，自覚症状で100%，他覚所見で25.0%，総合効果及び有用度で80.0%であった。このうちの自・他覚所見を更に細分し，めまい感（種類）各随伴症状，平衡機能検査項目及び聴力検査のそれぞれに関する改善度を症例ごとに示したものが表 7 で，症例番号は表 6 のそれと同じである。

表 7 から明らかなように，表 6 の自覚症状の改善率はめまいの消失に負う所が大きい。表 8 は表 6 の治療効果判定結果を改善度別に集計したもので，表 9 ～12は表 7 の治療効果をめまいの性質別，随伴症状項目別，聴平衡機能検査項目別に集計したものである。表 8 ～12 の“改善率”欄には上下 2 段に百分率が記してあるが，上段は本治験（1 ヶ年以上投与群）のものであり，下段は比較検討の意味で，我々を含む多施設で実施した“用量別二重盲検薬効比較”の，A T P・2 Na 300mg/日，4 週間投与後の改善率である。

表 8 の総括的效果判定の結果は，自覚症状改善度で全例が（Ⅱ）以上，即ち有効及び著効と判定され，4 週間投与後の効果と比べ，危険率 0.1% 以下で有意の高率を示した。この高改善率の影響により，総合改善度及び全般有用度も 4 週間投与後に比して危険率 5 % 以下で有意の高率を示した。しかし，従来繁用されている（Ⅲ）即ち軽度改善又はやや有効以上を採用すると，4 週間投与との間に有意差がなくなり，長期投与が短期治療で得られた症状改善の程度を一層高めていることを示唆した。

この自覚症状に対する著るしい有効性は，表 9 及び表10から明らかなように，主としてめまいの改善に負っている。表 9 はめまいの性質の別効果を示したものである。本研究の対象が長期に反復する耳性めまいであるため，めまいの性質も回転性のほか，動揺感や足下不安定感など多彩となっているが，いずれもめまいの完全消失をみており，4 週間投与の改善率と比較すると動揺感に著るしい有意差（危険率 0.1%）が認められ，回転感でも危険率 5 % 以下の有意差をもって長期投与の効果が優れていた。これに対し，表10の随伴症状別効果では（Ⅱ）以上の改善率が50%を越すのは耳閉感と音過敏

表6 症例別一覧表

症 例 No.	患 者 氏 名	性別	年令	診 断 名	合 併 症	一日投 与量 (mg)	投与 期間 (月)	併 用 薬	効 果 判 定					
									自覚症状 改善度	他覚所見 改善度	総合 改善度	副作用 全有用度		
1	<div></div>	♂	50	左メニエール病	無	300	12	無	I	III	I	なし	I	
2		♂	53	末梢前庭性眩暈症	"	"	12	ビタメジン	I	IV	III	"	III	
3		♀	60	右メニエール病	"	"	12	プロモチン	I	IV	III	"	III	
4		♂	32	両メニエール病	"	"	12	メノパトール	I	III	I	"	I	
5		♀	49	末梢前庭性眩暈症	"	"	12	無	I	I	I	"	I	
6		♀	57	右メニエール病	起立性調節障害	"	12	メノパトール	I	IV	III	"	III	
7		♀	38	末梢前庭性眩暈症	"	"	12	ジヒデルゴット	I	III	I	"	I	
8		♀	25	"	無	"	12	ジヒデルゴット	I	III	I	"	I	
9		♀	43	右メニエール病	"	"	12	ジヒデルゴット・セル シン	I	III	I	"	I	
10		♀	50	"	"	"	12	プロモチン	I	III	I	"	I	
11		♀	37	左メニエール病	起立性調節障害	"	12	無	I	IV	III	"	III	
12			69	"	無	"	12	"	"	I	III	"	I	
13		♂	35	右メニエール病	"	"	12	"	"	I	I	"	I	
14		♀	34	"	"	"	12	ジヒデルゴット	"	III	I	"	I	
15		♀	53	左メニエール病	"	"	12	ムスカラム・セルシン	"	III	I	"	I	
16		♀	49	"	"	"	12	Hi-Z ビタメジン	"	I	I	"	I	
17		♂	70	末梢前庭性眩暈症	"	"	12	コランチル・7 E	"	I	III	"	"	I
18		♀	53	"	"	"	12	メノパトール	"	I	III	"	"	I
19		♂	37	"	起立性調節障害 神経症	"	12	ジヒデルゴット	"	I	I	"	"	I
20		♂	56	"	神経症	"	12	メノパトール	"	I	I	"	"	I
中 等 度 以 上 の 例 数									20	5	16	/	16	
そ の 百 分 率									100%	25.0%	80.0%	/	80.0%	

表8 総括的效果判定

項 目 \ 改善度	I	II	III	IV	V	計	改善率 (%)		検定 (χ^2)	
							II 以上	III 以上	II 以上	III 以上
自覚症状改善度	3	17	0	0	0	20	100 44.2	100 90.9	***	N・S
他覚所見改善度	0	5	11	4	0	20	25 44.6	80 8.1	N・S	N・S
総合改善度	3	13	4	0	0	20	80 46.1	100 89.5	*	N・S
全般有用度	3	13	4	0	0	20	80 50.0	100 89.5	*	N・S

+ P<0.1
 * P<0.05
 ** P<0.01
 *** P<0.001 (以下同じ)

表9 めまいの性質別効果

項 目 \ 改善度	I	II	III	IV	V	計	改善率 (%)		検定 (χ^2)	
							II 以上	III 以上	II 以上	III 以上
回 転 感	10	0	0	0	0	10	100 52.3	100 88.6	*	N・S
動 揺 感	11	0	0	0	0	11	100 37.1	100 82.3	***	N・S
足下不安感	5	0	0	0	0	5	100	100	/	/
眼前暗黒感	1	0	0	0	0	1	100 0	100 60.0	N・S	N・S
頭 軽 感	1	0	0	0	0	1	100	100	/	/

性の2項目にすぎず、また4週間投与群に比して、悪心・嘔吐、動悸・息切れ及びのぼせ感の3項目以外は2倍以上の改善率を示しながら χ^2 検定では両群間に有意差が認められず、音過敏性と頭痛・頭重感にU検定で危険率5%以下の有意差をもって長期投与群に“より改善の傾向”が示されたに過ぎなかった。

他方、他覚所見の改善度のうち、平衡機能に関する検査項目別の効果は表11のごとくで、(II)以上の改善率が50%を超えたのは自発眼振、頭位眼振及び頭位変換眼振の3項目で、その中の頭位変換眼振の改善率が僅かに危険率10

%以下の有意差で4週間投与群より高率の傾向を示した以外は両群間に有意差なく、特に注視眼振の改善率は4週間投与群の方が高率であった。

以上の自・他覚所見の改善度を、めまい感全般、随伴症状全般、平衡機能全般および純音聴力としてまとめた時の改善度が表12に示してある。4週間投与群と有意差を示したのはめまい感全般改善度のみで、危険率0.1%以下で1カ年投与群の改善率が高いといえたが、聴力に関しては、むしろ4週間投与群の改善率の方が高い数値を示していた。

表10 随伴症状別効果

項 目 \ 改善度	I	II	III	IV	V	計	改善率 (%)		検定 (χ^2)	
							II 以上	III 以上	II 以上	III 以上
耳 鳴	2	3	4	5	0	14	35.7 18.8	64.3 56.3	N・S	N・S
難 聴	1	1	1	9	0	12	16.7 6.5	25 28.3	N・S	N・S
耳 閉 感	1	3	2	1	1	8	50 22.2	75 52.8	N・S	N・S
音 過 敏	2	0	1	0	0	3	66.7 18.2	100 50.0	N・S ^{※1}	N・S
悪 心・嘔 吐	0	4	8	1	0	13	30.8 39.1	92.3 87.0	N・S	N・S
頭 痛・頭重感	1	2	6	0	0	9	33.3 14.8	100 71.6	N・S ^{※2}	N・S
肩・首 凝 り	0	4	6	3	0	13	30.8 12.5	76.9 56.3	N・S	N・S
動 悸・息切れ	0	1	3	0	0	4	25 26.7	100 53.3	N・S	N・S
倦 怠 感	0	1	3	1	0	5	20 11.1	80 40.7	N・S	N・S
の ぼ せ 感	0	0	2	0	0	2	0 22.2	100 66.7	N・S	N・S

※1 $Z_0=2.2478^*$ ※2 $Z_0=2.0574^*$ (U検定)

表11 平衡機能検査項目別効果

項 目 \ 改善度	I	II	III	IV	V	計	改善率 (%)		検定 (χ^2)	
							II 以上	III 以上	II 以上	III 以上
立 直 り 反 射	1	3	3	3	1	11	36.4 25.8	63.6 67.7	N・S	N・S
偏 倚 現 象	0	4	4	3	0	11	36.4 36.6	72.7 68.3	N・S	N・S
注 視 眼 振	0	0	1	0	0	1	0 71.4	100 100	N・S	N・S
自 発 眼 振	1	8	5	2	2	18	50 45.0	77.8 77.5	N・S	N・S
頭 位 眼 振	4	6	6	1	2	19	52.6 37.3	84.2 81.4	N・S	N・S
頭 位 変 換 眼 振	2	6	3	1	1	13	61.5 29.4	84.6 70.6	+	N・S

表12 自覚症状・他覚所見全般改善度

改善度 項 目	I	II	III	IV	V	計	改善率 (%)		検定 (χ^2)	
							II 以上	III 以上	II 以上	III 以上
めまい感全般改善度	20	0	0	0	0	20	100 48.7	100 89.5	***	N・S
随伴症状全般改善度	0	3	16	1	0	20	15 28.9	95 76.3	N・S	N・S
平衡機能全般改善度	0	10	6	3	1	20	50 45.2	80 82.2	N・S	N・S
聴 力	0	0	1	11	1	13	0 5.6	7.7 24.1	N・S	N・S

〔発作間隔について〕

ATP 300mg/日の1カ年以上の投与による発作間隔の延長効果を、おおむね逆数関係になる発作回数の減少効果として表現し、本治験開始前1カ年間の発作回数と開始後最初の1年間及び次の1年間の発作回数とを比較し、薬剤の有効性を評価した。その結果が表13である。対象20例のめまいの経過をみると、①最初から回転性めまいの性質が変らなかった群が4例、②治験開始前も開始後も回転性めまいと非回転性めまいが混在した群が2例、③治験開始前に回転性めまいであったものが、開始後の途中から非回転性に性質が変わった群が8例、そして④治験開始前も開始後も一貫して非回転性であった群が6例となっていたので、各群ごとの検定と全体としての検定とを行なった。尚、非回転性めまいは一般に程度が軽い割には頻発する傾向にあるため、治験開始前の発作回数を正確に調査することが困難であったが、“最低限週1回”、“最低限月1回”は必ずあったという患者の申告に従って、実際の回数を上廻らないことを考慮して計上した。また*の症例は脚註に示したように1～1.5年で投薬を止めたが観察は2年以上継続したものである。

表13から明らかなように、めまいの性質別評

尿 一 般 (蛋白, 糖, 潜血, ウロビリノーゲン)

血液一般 (R. W. Hb. Ht. MCV. MCH.

血小板, 血液像)

血液医化学 (ALP. GOT. GPT. LDH.

LAP. γ -GTP. TTT. ZTT.

T-cho. TG. PL. Ch・E. BIL.

TP. 蛋白分画)

図2 副作用検査

価では、回転性めまい群の危険率10%以下の有意差傾向を除けば、治療開始後1年間の発作頻度が1%以下の危険率で有意に減少、即ち発作間隔の延長効果が認められ、全体的評価でも危険率1%以下で著効と判定された。この効果は次の1年間で更に高まり、めまいの性質別はもちろん、全体としても0.1%以下の危険率で著効と判定され、長期投与によってATPの薬効の本領が発揮されたとみることが出来た。

〔副作用について〕

ATP・2Na 300mg/日の1年以上の長期連用にもかかわらず、対象全例のうちATPによると推測される副作用を認めた例は1例もなく、また我々がほぼ定期的 (通常4～6ヶ月ごと) に実施している“副作用検査 (図2)”でも全例に異常値は認められず長期投与でも安全性の高いことが示唆された。

表13 発作回数に対する効果（発作間隔延長効果）

めまいの回数 めまいの性質	治療前1年間	治療中の1年間	t 検 定	次の1年間	t 検 定
回転性（4例）	6	3	t =2.61 P<0.1	2	t =5.66 P<0.01
	4	3		1	
	2	1		1	
	6	1		0	
平 均	4.5	2.0		1.0	
回転性と非回 転性（2例）	58	2	t =111.0 P<0.01	0	t =20.3 P<0.05
	64	7		0	
平 均	61	4.5		0.0	
回転性が治療中 に非回転性に変 化した（8例）	6	3	t =3.69 P<0.01	2	t =3.46 P<0.01
	12*1	6		0	
	2	1		1	
	9	2		2	
	12*2	3		0	
	3	3		2	
	12	6		2	
平 均	4	3		3	
	7.5	3.38		1.5	
非回転性（6例）	12*3	5	t =4.31 P<0.01	0	t =3.74 P<0.01
	52	4		0	
	24	4		2	
	52	4		0	
	24	2		1	
	52	2		0	
平 均	36	3.5		0.5	
全 発 作 数	416	65	t =3.73 P<0.01	19	t =4.13 P<0.001
平 均	20.8	3.25		0.95	

*1：12ヶ月で投薬中止
*2：17ヶ月で 〃
*3：16ヶ月で 〃

考 按

各種めまい疾患に対する，いろいろな薬物の治療成績を比較する場合には，同一病名の診断基準が報告者間で統一されているか，病名が異っても薬理作用が適応する病態としては同一であるか否か，疾患の病期と治験期間の関係から自然治癒の占める割合が同じか否か，自・他覚所見の重症度のとり方や眼振方向が逆転した時

の臨床的意味のとり方などの“重症度評価基準”に差がないか，有効率を左右する薬効評価基準が統一されているか否か，併用薬剤があればどこまで許容するか基準が統一されているか否か，など，さまざまな問題を充分考慮しなければならず，また，一般に耳性めまいでは発作期と間歇期では使用する薬剤が異なり，前者

ではキシロカイン静注、メイロン静注、ステロイド内服のほか内耳代謝改善剤、利尿剤、前庭神経抑制剤など、後者では循環改善剤、血管拡張剤、代謝改善剤のほか背景因子に対する治療が行なわれる⁷⁾など、病態は必ずしも明確でない。

その点ATPの薬理作用は、代謝賦活改善作用⁸⁾、循環改善作用⁹⁾¹⁰⁾、及び前庭機能障害軽減作用¹¹⁾を備えているので、耳性めまいの病期いかなを問わずに使用が可能であり、本治験の対象も厚生省特定疾患メニエール病調査研究班の診断基準による確実例と疑い例に限定されており、対照群も同じ診断基準によるメニエール病が主体の耳性めまいであるから、対象の選択にも問題はなかった。また自・他覚所見の重症度判定基準も薬効評価の判定基準も、共に我々を含む多施設で実施した治験(対照群)¹²⁾と全く同じ基準であり、この点に関しても問題はなかった。ただ効果判定の“有効率”については、本治験では有効以上のみを取り上げ、通常採用されている軽度改善は該当例が多いために、逆に有効性をあいまいにすることから棄却したので、対照の短期治験群の効果についても有効以上の改善率だけを比較の対象とした。

また本治験では1年以上の長期投与のため、その間にさまざまな理由から他剤の併用を余儀なくされた症例が15例に及んだが、表6または表14から明らかなように、好改善度は単独使用例により多く、Fischerの確率計算法では他剤

併用例との間に有意差なく、少なくとも併用薬剤がより有利に作用していることは否定できた。

以上の諸条件下において、先の用量別治験4週間投与後の成績と比較した結果が、自覚症状に関しては長期間連続投与で有意の著明改善を認め(表8)、特に動揺性めまい($P<0.001$)、回転性めまい($P<0.05$)のほか、音過敏などの蝸牛症状にもU検定で“より改善の傾向”を示し、頭痛・頭重にも同様の傾向が示され(表9)明らかに慢性期耳性めまい疾患に効果のあることが判明した。

特に注目すべき知見は発作間隔の延長効果であった。上述のように自覚的めまい感に対する著明な効果は、発作回数に当然影響を与えるものとの考えから、短期治験では評価できないこの問題を検討するべく、年間発作回数を治験開始前1年、開始後1年及び次の1年の3年間に亘って調査し、めまいの性質やその変化などで若干の相違はあっても、危険率5~0.1%以下の有意差をもって、ATP長期連用で発作が抑制され、著効と判定できたことはATPの新たな薬効を提示したものであった(表13)。

自覚症状の著明な改善に比べると他覚的所見の改善率は低く、検定では有意差こそないが数値上では4週間投与群の方が好成績であった。この一見奇異な結果は、次の理由から“対象の病期”の違いによるものと考えられた。即ち、用量別治験の4週間投与群では、表10の随伴症状別効果が示すごとく、蝸牛症状や頭痛・頭重感の改善率は本治験より低率であるのに、悪心・嘔吐、動悸・息切れなどの自律神経症状の改善率が本治験より高率であること、表11の平衡機能検査項目別効果のうち、末梢性障害では、発作時またはその後短時にしか認め難い注視眼振の改善率のみが、本治験より高い(検定ではN.S)こと、明確な聴力改善例があること(表12)などから対照群(4週間投与群)の中には比較的急性期の症例が混在していることは確かであるのに対し、本治験の対象例は、全例

表14 併用薬効果の検定

条 件	ATP単独 (5例)	他剤併用 (15例)	検 定 Fischer 法
自 覚 症 状 改善度Ⅰ	2 (40.0%)	1 (6.7%)	N S
他 覚 所 見 改善度Ⅰ以上	2 (40.0%)	3 (20.0%)	N S
総合改善度 Ⅰ以上	4 (80.0%)	12(80.0%)	N S
全 般 有 用 度 Ⅰ以上	4 (80.0%)	12(80.0%)	N S

がすでに1年間以上の断続的治療を余儀なくされていた慢性めまい例といえ、その聴力検査成績が示すように、内耳にはすでに不可逆的な病変が生じていることは十分に推測でき、その病態下ではENGで始めて記録される程度の眼振が“癥痕”的意味で常在している可能性が強いのである。

このように、対象症例の病期に違いがあれば他覚所見の改善率に相異の出ることはむしろ当然である(表8)。従って平衡機能検査項目別効果(表9)の改善率が4週間投与群と有意差を示さないといっても、薬効のもつ臨床的意義には大きな違いがあると考えられ、特に誘発眼振検査(頭位、頭位変換)における、長期投与群のより高い改善傾向は慢性めまいの改善効果を他覚的に証明しているといえた。重症度評価のもつ臨床的意義の相違は、薬効判定基準の上にも存在する。我々の評価法⁴⁾では、比較的急性期の方が重症度指数が高いだけに著明な改善が期待できるのに対し、慢性期では最初から重症度が低いため、たとえその自・他覚症状が完全に消失したと仮定しても、その評価値が高くなることはない(表4及び表5)。即ち急性期

例の軽度改善(+またはⅢ)と慢性期例のそれとは臨床的意義が大いに違うことがあり、本治療対象のように慢性めまい例では実際の効果より低く評価されているのは事実で、そこに計量的判定の欠点がある。

幸に本治療では長期間投与であるため、この欠点が“発作間隔の延長”効果によって十分に上に補促されており、年間発作回数が危険率1~0.1%以下の有意差で減少し、著効と判定されたことで慢性めまいに対するATPの有効性が証明できた。

このように、長期間投与法をとった我々の治療結果は、ATP・2Na 300mg/日投与が治療期間の延長に従ってその薬効をますます発揮し、自覚症状の消退、特にめまいの消退に著効を示すだけでなく、発作間隔延長にも著効を示すこと、1年以上の連続投与でも殆んど副作用を認めない、高い安全性をもつこと、他覚的所見に対しても改善率を上廻る臨床的効果をもつことなどを明らかにし、メニエール病をはじめとした末梢性めまいに対する薬剤として既存の評価^{3,4)}以上に有用性の高いことを示した。

ま と め

メニエール病確実例12例、疑い例8例の計20例に対するATP・2Na(アデホス・コーワ顆粒)300mg/日の1カ年以上に亘る長期投与による薬効を、我々が先に報告した二重盲検法による用量別薬効試験の300mg/日4週間投与群を対照として、同一評価法に従って自・他覚症状改善度、全般改善度、有用性を、また年間発作回数減少度から“発作間隔延長”効果を検討し、次の成績を得た。

1) 対照群に比べて、1年以上投与群では中等度以上の改善率に著明な上昇を認め、長期投与の有効性が立証された。

2) 自覚症状のうち、動揺感、回転感、音過敏症及び頭痛・頭重の改善率が特に高く、推計学的にも対照群との間に有意差または有意傾向を認めた。

3) 年間発作数を指標とした時、発作間隔延長効果に著効を示し、ATPの新たな薬効として注目した。

4) 自覚症状の改善率に比べると他覚所見の改善率は低い、慢性めまいにおける“癥痕”的所見を考慮すれば数値が示す以上の効果があると考えられた。

5) 1年以上の連続投与の間、見るべき副作用は1例もなく、高い安全性が立証された。

6) 以上より総合改善度80%、全般有用度80%の高率が得られ、メニエール病の治療薬として高い有用性が認められた。

参 考 文 献

- 1) 松永 喬, ほか: 国内文献によるめまい疾患に対する抗めまい剤の有効率. 耳鼻臨床 75:1301~1326, 1982.
- 2) 高安勲次, ほか: 末梢第8神経障害とATP—特にその用法について—. 耳喉科 34:1083~1088, 1962.
- 3) 水越鉄理, ほか: めまい症例に対するATPの臨床治験. 耳鼻臨床 72:1621~1638, 1979.
- 4) 渡辺 勲, ほか: 末梢性耳性めまい症例に対するATPの薬量効果の検討—二重盲検試験による用量別薬効の検定—. 耳鼻臨床 75:393~415, 1982.
- 5) 水越鉄理, ほか: 末梢性耳性めまいに対するAdenosine triphosphateの臨床評価—多施設二重盲検法によるBetahistine mesylateとの比較—. (未発表)
- 6) 渡辺 勲: 厚生省研究班のメニエール病診断基準について. 耳鼻臨床 69:301~303, 1976.
- 7) 高安勲次: めまい, その成因. 診断と治療—保存的治療—. 医学と薬学 7:1007~1013, 1982.
- 8) Thalmann, R. et al: The influence of ischemia upon the energy reserves of inner ear tissue. Laryngoscope 82:2249~2272, 1972.
- 9) 秋吉正豊, ほか: ATPの内耳末梢血管系に及ぼす形態学的研究. Audiology Japan 21:519, 1978.
- 10) 佐野光仁, ほか: 脳幹部脳局所血流に及ぼすめまい治療薬の作用について. 日耳鼻 78:1278~1285, 1975.
- 11) 中村政記: 回転後眼振および前庭機能障害に対するATPの効果. 日薬理誌 75:487~494, 1979.

原稿到着: 昭和58年1月13日

別刷請求先: 香取早苗

〒190 立川市曙町1-32-1

国立立川病院めまいセンター