メニエール病の治療

——イソソルバイドとステロイドの併合療法——

北野 博也・北原 正章

Treatment of Meniere's Disease with Isosorbide and Steroid

Hiroya Kitano and Masaaki Kitahara

(Shiga University of Medical Science)

The combined effect of Isosorbide and steroid on Meniere's disease was examined compared with that of Isosorbide only. Thirty-one cases were treated with Isosorbide only and nineteen cases treated with Isosorbide and steroid.

The results were as follows. Headache and shoulder-stiffness could be controlled in ninety% of the patients by the administration of Isosorbide only. Dizziness and tinnitus were significantly reduced by Isosorbide and steroid compared with Isosorbide only. Hearing was not improved by Isosorbide.

＜緒 言＞

1980年12月第17回京滋合同地方会に於て、我々はメニエール病に対する滲透圧利尿剤イソソルバイドの使用経験を報告したが、以来第82回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告¹⁾、その他^{2,3)}でこの問題が検討されてきた。今回イソソルバイド投与後6カ月以上の観察期間を経たメニエール病症例を中期観察例として報告する。同時にイソソルバイド単独使用例と、ステロイド剤併用例との比較検討を行った。

＜対 象＞

滋賀医科大学耳鼻咽喉科に入院ないし外来通院中のメニエール病症例の内、イソソルバイドを服用し、6カ月以上経過観察した50症例で、

イソソルバイド単独使用31例、ステロイド剤併用19例である(昭和56年12月時点)。ステロイド剤の併用は、主に重症例を対象とした。

＜投与方法と効果判定＞

全症例にイソソルバイドの70W/V %濃度液を内服させた。その原則的投与法を表1に示すが、症例により適宜投与期間を変更した。ステ

ロイド剤(プレドニゾロン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン)は、その投与期間、投与量、投与方法(経口又は点滴静注)にかかわらず、

表 1

Isobide (Isosorbide 70 w/v%) 投与方法

1 日 量	持続期間
30 ml × 3 回	1 週間
20 ml × 3 回	2 週間
15 ml × 3 回	1 週間
10 ml × 3 回	1 週間

尚、症状の推移により適時変更

投与した全症例 (19例) をステロイド剤併用例とした。

効果の判定にあたっては、患者の主観的評価に基づき、回転性眩暈、非回転性眩暈、耳鳴、頭痛頭重、肩こりの 5 症状について消失、軽減、不変、悪化の 4 段階に分類した。聴力については、純音聴力検査の 4 分法にて経過を追跡した。

＜結 果＞

図 1～5 に各症状別の効果を、イソソルバイド単独使用例、ステロイド剤併用例、全症例に基づき記載した。症状の消失ないし軽減した例を有効、不変ないし悪化した例を無効とすると、回転性眩暈では単独使用例の有効率が 68% であり、併用例有効率は 33% であった (図 1)。非回転性眩暈での有効率は単独使用例で 61%、

併用例で 88%、全体として 71% であった (図 2)。耳鳴については、単独使用例の有効率が 64%、併用例 84% であった (図 3)。しかし耳鳴の消失率でみた場合、単独使用例で 19% であったが、併用例で耳鳴の消失した例はなかった。

頭痛、頭重感に対しては有効率は、単独使用例、併用例とも 92% であり (図 4)、肩こりに

メニエール病の回転性眩暈に対する効果

図 1

メニエール病の非回転性眩暈に対する効果

図 2

メニエール病の耳鳴に対する効果

図 3

メニエール病の頭痛・頭重感に対する効果

図 4

メニエール病の肩こりに対する効果

図 5

対する有効率は、単独使用例で89%，併用例で64%であった（図5）。

聴力については、横軸に時間の経過、縦軸に聴力域値の変動をとり、起点は、イソソルバイドを投与し始めた日とした。イソソルバイド投与中を点線、投与後を実線として記載した。ステロイド投与期間は、症例により様々であった

め特に記載していない。尚、記載した症例は、最低1カ月に1度以上聴力検査を受けた症例のみとしたため、単独投与例19例、併用例11例となった（図6，7）。聴力の改善、悪化の基準を各々15 dB とすると、単独使用例、併用例とも経過中に聴力の変動は認められるが、最終的には特に聴力改善の効果は認められなかった。

図 6

図 7

＜考 按＞

イソソルバイドは、1927年に Müller と Hoffman により合成された無色吸湿性の浸透圧利尿剤であり、緑内障や⁴⁾、脳浮腫の治療⁵⁾ に用いられてきた。イソソルバイドの特徴としては、1) 内服可能である。2) 尿素等と比較しても投与濃度を 70 W/V % と高くできる。3) 脱水効果に秀れている。4) 効果持続時間が長い。

5) 反跳現象が少ない。6) 排泄が早い。7) 副作用が少ない、等があげられる。

我々は、以上の特徴を持つイソソルバイドをメニエール病に対して薬物学的減荷の目的で投与し、前回その短期観察例を報告した³⁾。イソソルバイド単独使用例について、前回の短期観察例と、今回の中期観察例を比較検討すると、

耳鳴、頭痛頭重感、肩こりに対する効果はほとんど不変であった。しかし持続性主症状の1つである非回転性眩暈については、短期観察例の有効率91%と比較すると、今回の検討では61%と低下している。実際、服用中止後即非回転性眩暈が起きる症例もみられ、服用中止後の持続効果については更に検討を要する。また今回は、経過観察期間が6カ月を越えたため、前回行わなかった回転性眩暈について調査してみたが、有効率68%、消失率41%であった。大沢によると観察期間は不明であるが、眩暈発作再発抑制に対する各薬剤の効果は有効率44%であったが、消失率は11%以下となっている⁹⁾。イソソルバイド単独投与例は後述するように軽症メニエール病であるが、イソソルバイドは回転性眩暈に対して効果があると思われる。

次に単独使用例とステロイド併用例を比較してみると、不定愁訴である頭痛頭重、肩こりに対しては、統計的にみても両者に有意の差はなく、イソソルバイド単独にて十分な抑制効果が認められた。耳鳴については、併用例の方が単独使用例より効果がある傾向を認めた（危険率15%）。又主たる持続症状である非回転性眩暈に対しても、ステロイド剤併用例の方が有効である傾向を認め（危険率10%）後で述べる作用機序の点からも、ステロイド併用の方が相乗効果が期待できると思われる。しかし回転性眩暈に対する有効率では、単独使用例の方が効果がある傾向を（危険率10%）認めた。これは、個々の症例につき検討してみると、ステロイド剤併用例に、より重症例が多かった為だと思われる。いずれにせよ、本剤の回転性眩暈に対する有効率は、北原による内リンパ嚢外壁翻転法の5年観察例の有効率95%と比較すると、効果の点ではおに及ばない¹⁾。

ところでイソソルバイドが、内リンパ水腫モ

ルモットを用いた実験で、内リンパ水腫軽減作用を示すことは、すでに矢沢が報告しているが⁷⁾、臨床的にイソソルバイドのめまい、耳鳴、頭痛頭重、肩こり等に対する効果は、この内リンパ水腫軽減作用によるものと推察される。この作用機序は、現在の所以下のように説明される。即ち、イソソルバイドの分子の大きさは、長径7.94Å、短径3.72Åで形質膜の孔の直径8.0Åより小さいので、血管条の辺縁細胞内に移動して細胞内浸透圧を上昇させる。その結果内リンパ液との浸透圧勾配が生じ、内リンパ液を吸収することが可能になる。吸収された液は血管条の浮腫を来とし、やがて血管内に吸収されると推察される。同様の作用がグリセロール（直径6.2Å）にもあり、むしろ水腫軽減効果はイソソルバイドより強いが、グリセロール内服には副作用と反跳現象が伴うため、治療としては用いられていない。

イソソルバイドの聴力改善効果は今回の調査では認められなかったが、竹田による内リンパ水腫モルモットを用いた実験⁸⁾でも、イソソルバイド投与では、グリセロール投与後に認められるAP域値の低下は認められなかった。この実験的事実は、イソソルバイドとグリセロールの臨床的効果の差を指示するものと推察される。

一方、ステロイド剤の作用機序については浮腫性変化の除去以外にも、脳末梢血流の改善、抗炎症作用、抗アレルギー作用等の報告がある⁹⁾。この為、Sheaはステロイド剤を、メニエール病の聴力改善の目的で用いている¹⁰⁾。我々もイソソルバイドの水腫軽減作用との相乗効果を期待して、ステロイド剤の併用投与を行なったが、非回転性めまい、耳鳴に対して有効である傾向を認めたが、特に聴力改善に有効との結果は得られなかった。

＜ま と め＞

- 1) 頭痛・頭重感、肩こり、に対してイソソルバイドは有効であった。
- 2) 非回転性眩暈、耳鳴にはステロイド剤併用の方が有効である傾向があった。

- 3) イソソルバイドに聴力改善効果は認められなかった。
- 4) 回転性眩暈に対してもある程度の効果を認めた。

文 献

- 1) 北原正章：メニエール病の基礎と臨床。第82回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告：1981。
- 2) 山崎 勤，他：メニエール病とイソソルルビド（経口滲透圧利尿剤）。耳鼻 27：559-569，1981。
- 3) 北野博也，斉藤春雄，北嶋和智：メニエール病に対する薬物学的減荷について。耳鼻臨床 74：2406-2412，1981。
- 4) 行徳勝明，他：イソソルビドの眼圧下降効果。眼科臨床医報 62：25-27，1968。
- 5) 高木卓爾，他：Isosorbide の髄液圧下降効果。外科診療，10：115-118，1968。
- 6) 大沢林之助，他：メニエール氏病症候群の薬物療法。臨床 10：121-129，1962。
- 7) 矢沢代四郎：内リンパ水腫に関する組織学的研究。耳鼻臨床 74：2450-2506，1981。
- 8) 竹田泰三：メニエール病の聴覚に関する実験的研究。耳鼻臨床 74：2507-2561，1981。
- 9) 平田正五：Meniere 氏病に対する Predonine の使用経験。耳鼻臨床 56：6-11，1963。
- 10) J. J. Shea, and R. E. Bowers.: Diagnosis and treatment of fluctuant hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 8：431-438，1975。

（別刷請求先：北野博也
〒520-21 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室）