薬 物

メニエール病に対するイソソルバイドの効果について

草刈 潤・鈴木 茂・河本 和友

Effect of Isosorbide in Meniere's Disease

Jun Kusakari, Shigeru Suzuki and Kazutomo Kawamoto

(Tohoku University)

Isosorbide (Isobide[®], Nikkenkagaku) was given to 13 patients with Meniere's disease and one with delayed hydrops syndrome, and its effects on vertigo, tinnitus and hearing loss were evaluated. Seventy ml of 70% Isobide was given daily in 3 divided doses.

The duration of medication ranged from 4 to 10 weeks. Although Isobide was not effective for tinnitus or hearing loss, vertigo was well controlled in 71.4% of cases. There were no appreciable side effects.

は じ め に

メニエール病の治療は、まず薬剤投与などを試みこれでコントロール出来ない症例に手術療法が行なわれるのが通常のものである。

最近薬剤療法の一つとして Isosorbide の経口投与が有効との報告がある (山崎等¹⁾, Kitahara et al²⁾, 北野等³⁾). 最近我々もメニエール病にこの薬剤を投与する機会があったので我々の経験を紹介する。

対象症例と Isosorbide 投与法

対象症例は昭和56年12月より昭和58年2月までに当科を受診したメニエール病患者13例と Delayed hydrops の1症例の合計14症例である。メニエール病の診断は、厚生省メニエール病調査研究班の診断基準に従った。投与前後又症例によっては投与中に聴力、平衡機能検査を行ないこれに自覚的所見も考慮して薬剤の効果を検討した。対象症例の内訳は表(1)に示す如く、男子7名女子7名で発症から本剤投与までの期

間は1カ月から7年までいろいろである。

投与方法は70mlの70% Isosorbide (イソバイド日研化学) を1日3回に分けて服用させ投与期間は4週間を原則としたが症状に応じて延長し最も長いものでは78日投与した(表1)。症例によってはまず4週投与し中止した所、再びメマイ発作が生じたためその後断続的に1~5週投与したものもある。投与の前後には一般尿検査や血清電解質も調べたが異常所見は認めら

表Ⅰ 対象疾患と Isosorbide 投与方法

症例	年齢・性別	疾 患 名	発症から投薬までの期間	薬 剤 効 果			投与期間
				眩 暈	難 聴	耳 鳴	
1	57 女	右メニエール病	3 カ 月	著 効	無 効	無 効	56日
2	34 女	左メニエール病	1 週 間	著 効	無 効	有 効	61日
3	54 女	左メニエール病	7 年	やや有効	無 効	有 効	28日
4	30 男	右メニエール病	3 カ 月	著 効	著 効	著 効	28日
5	37 男	左メニエール病	9 カ 月	著 効	無 効	無 効	56日
6	50 男	左メニエール病	3 カ 月	著 効	無 効	有 効	21日
7	49 女	左メニエール病	9 カ 月	やや有効	無 効	無 効	42日
8	29 女	左 delayed hydrops	2 年	著 効	無効(?)	無 効	59日
9	59 男	右メニエール病	3 年	著 効	無 効	無 効	64日
10	53 男	左メニエール病	11 カ 月	やや有効	無 効	有 効	71日
11	44 女	左メニエール病	1 カ 月	著 効	無 効	無 効	63日
12	31 女	左メニエール病	4 年	著 効	無 効	無 効	56日
13	45 男	右メニエール病	2年3 カ月	著 効	無 効	有 効	37日
14	59 男	右メニエール病	1 カ 月	無 効	無 効	無 効	78日

れず又本剤によると思われる副作用も認められなかった。又本剤投与中は他剤投与を中止し

た。聴力改善の有無は、立木等⁴⁾の判定規準により判定した。

治 療 成 績

治療効果は、投与前のメマイ発作の頻度、聴力像、耳鳴の程度などを参考にして投与中及び後の状態から判定した。まずメマイに関しては、投与中止後全くメマイがないか、あっても極めて軽いものが数回あるにすぎない状態が6カ月以上続いているものを著効、メマイ発作はあるが明らかに投与前より減少したものを有効、投与中は良かったが投与中止後再びもとの状態にもどったものをやや有効、以前より悪化したものを悪化とした。聴力に関しては投与後はほぼ正常化し、この状態が持続しているものを著効、正常のレベルまではもどらぬが明らかに改善したものを有効、投与中のみ改善を示したものをやや有効、改善を示さぬものを無効、悪

化したものは悪化とした。耳鳴もこれに従い全く消失したものを著効、明らかに軽くなったものを有効、投与中のみ軽減をやや有効、全く変らぬものを無効、悪化したものを悪化とした。
結果は表（2）に示す如くである。メマイに関しては著効10例（71.4%）であった。投与中は良かったが中止後再び以前と同様の状態にもどったものが3例あった。無効の1例は症例（Ⅳ）として後述してあるが手術によりようやくメマイ発作から解放された例である。聴力に関しては、著効は1例のみであとは全て効果は認められなかった。耳鳴に関しては完全に消失したものは認められなかったが5例（35.7%）では明らかに軽減していた。次に代表的な4症

例について述べる。

症例〔I〕45才，男子，

診断：右メニエール病。

病歴：昭和54年9月初回発作あり，以後1～2回発作があったが，55年の暮頃から更に悪化したため昭和56年1月14日当科受診。初診時聴力は別紙の如くで蝸電図所見としては図（1）に示す如く **dominant negative SP** を認める。平衡機能検査では図（2）の如く所見なし，メニエール病の診断のもとにまず薬剤療法

施行。4月頃にはメマイ発作もなく聴力もやや改善し良好であったが，5月頃から軽いメマイが生じ始め6月には激しいメマイ発作が5回出現，その後も月に2～6回出現するようになったため昭和56年12月12日 **Isosorbide** 投与開始。投与直後2回ほどメマイ発作があったが，その後良好で昭和57年1月19日投与中止。その後の経過は良好で，メマイもなく耳鳴もあまり

表2 成績

症状 薬剤の 効果	眩 暈	難 聴	耳 鳴
著 効	10 (71.4%)	1 (7.1%)	0 (0%)
有 効	0 (0%)	0 (0%)	5 (35.7%)
やや有効	3 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)
無 効	1 (7.1%)	13 (92.9%)	9 (64.3%)
悪 化	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

平衡機能検査

自発，注視眼振
頭位，頭位変換眼振 } 初診時，投与前後に
O.K.P. ETT } 所見なし

Calorigram (Hallpike's method)

血清電解質

検査日	電解質	Na	K	Cl
56. 3. 24		138	4.4	103
56. 5. 28		142	4.5	101
57. 1. 19		140	4.7	105

図2 症例〔I〕検査所見

※クリック使用，外耳道誘導

56.1.27

図1 症例〔I〕蝸電図所見
Dominant Negative SP あり

気にならぬ程に減少, 聴力は図(3)に示す如く, 投与前に比べれば, わずかに改善はしている。最後に診察したのが, 昭和57年12月4日で聴力像は2月28日と大差なくメマイ発作もないため経過観察を中止した(図4)。

症例〔Ⅱ〕29才, 女子, [REDACTED]

診断: Delayed hydrops syndrome

病歴: 5才頃左全聾となる。

昭和55年11月初回メマイ発作出現。昭和56年9月7日, 昭和57年10月25日と続きその後10月28日, 11月1日, 11月23日と多発するようにな

図4 症例〔Ⅰ〕メマイ発作の経過を示す。矢印はメマイ発作のあった日を, 斜線の部分はイソバイド投与期間を示す。(以下7, 9, 15も同様)

ったため昭和57年12月1日 Isosorbide 投与開始。投与前の検査所見は図(5, 6)の如し。以後経過良好であったが, 12月28日激しいメマイ発作が生じたため58年2月1日まで2カ月投与した。途中1月だけ数日休薬してみたが軽い

図3 症例〔Ⅰ〕聴力像

聴力検査

右 正常 左 全聾

平衡機能検査

自発, 注視眼振
頭位, 頭位変換眼振 } 投与前後共所見なし
OKP, EIT

Calorigram (Hallpike's method)

血清電解質

検査日	電解質	Na	K	Cl
57. 12. 1		139	3.9	102
57. 12. 25		140	4.4	102
58. 2. 1		139	3.9	103

図5 症例〔Ⅱ〕検査所見

メマイ感が出て来たりするので当人の希望もあり投与期間を延長した。その後約6カ月にわたりメマイ発作は生じていない(図7)。

図6 症例〔Ⅱ〕 蝸電図所見

図7 症例〔Ⅱ〕 メマイ発作の経過

症例〔Ⅲ〕 53才, 男子, [REDACTED]

診断: 左メニエール病。

病歴: 昭和55年1月初回発作あり, その後3月に1回あったが昭和56年に入り週に1~2回発作があるようになり他医での治療で軽快せず昭和56年12月7日来院。初診時所見は(図8)の如く左感音難聴蝸電図で左に Dominant negative SP, (図9) 平衡機能検査では右DP(図10)を示す所見であった。昭和56年12月26日イソソルバイド投与開始。服用を始めてからは明らかに発作回数は減少し又あってもメマイの程度も軽くなった。昭和57年1月24日に中止した所, 翌日激しいメマイを生じ来院したため1月25日より再開2月11日に中止した。ところが2月25日職場へ復帰した所メマイを生じ2月28日より3月24日まで再び投与した。その後しばらく良好であったが昭和57年5月15日再びメマイ発作生じ始め再び発作頻発するようになった。7月18日まで当科に通院していたがその後他医に転じたためその後の詳細は不明であるが, 昭和58年に入ってから数日に1回メマイ発作が生ずるようになり58年8月22日 Rosen の手術施行現在経過良好である。これは投与中は確かに良かったが中止することにより又再発した例である(図11)。

図8 症例〔Ⅲ〕 聴力像

症例〔Ⅳ〕59才, 男子, [REDACTED]

診断: 右メニエール病.

昭和57年7月中旬, メマイ, 難聴, 耳鳴の発作が始まり, 以来3日に1回位生ずるようにな

56. 12. 12

57.11.22

図9 症例〔Ⅳ〕蝸電図.
Dominant Negative SP あり.

った. 8月2日入院. 初診時検査所見は図(12, 13, 14)の如くである. 8月13日 Isosorbide 処方. 8月24日まで服用しメマイ発作消失したためその後服用しなかった. 8月30日再び発作がありその後激しい発作があったため9月27日 Isosorbide 再開. その後12月2日まで服用するもメマイ発作多発するため, 12月14日ローゼン氏手術施行. 術直後2回ほど発作があったがその後は全くメマイはない. 最終診断日は58年7月21日である(図15).

平衡機能検査

Calorigram (Hallpike's method)

図10 症例〔Ⅳ〕検査所見

図11 症例〔Ⅲ〕メマイ発作の経過

平衡機能検査

血清電解質

検査日	電解質	Na	K	Cl
57. 8. 11		139	4.2	104
57. 9. 9		141	3.8	100
57. 11. 14		142	3.9	104
58. 5. 26		140	4.0	103

図13 症例〔Ⅳ〕検査所見

図12 症例〔Ⅳ〕聴力像

図14 症例〔Ⅳ〕蝸电图所見

図15 症例〔Ⅳ〕メマイ発作の経過

考 察

メニエール病は、メマイ、難聴、耳鳴などが発作性に反復する疾患で、このような患者の側頭骨標本を調べると内リンパ水腫が生じていることは良く知られた事実である (Schuknecht⁹⁾ 1976). この内リンパ水腫がいかなる機序で生じ、更にどのような機序によりこのような臨床症状が発症するのかに関しては従来多数の研究報告があるが、十分には解明されておらず今後の研究発展が期待される所である。しかしながら内リンパ水腫が存在するということだけはまぎれもない事実であるので、この状態を解消して症状改善をはかろうとすることはいくつか試みられている。Isosorbide 投与もこれらのうちの1つである。Isosorbide は1927年 Muller and Hoffmann により合成され6価の糖アルコールのソルビトールから2分子の水が脱水されたもので (イソバイド資料⁹⁾, 日研科学), その浸透圧作用を利用して緑内障 (百瀬, 他⁷⁾), 上部尿路結石症 (大北⁸⁾) や脳圧降下 (高木, 他⁹⁾) などに使用されている。

この薬剤をメニエール病に用いた報告は Yamazaki et al⁹⁾ Kitahara et al²⁾ などが主なものである。動物実験では、実験的に作製した水腫

が、Isosorbide 投与により軽減し内リンパ圧が減少したり (Kitahara et al)²⁾ 外リンパ圧の低下、酸素分圧の上昇 (永原等)¹¹⁾ などが認められるのでこの薬剤が内耳にも作用することは確実と思われる。今回の我々の成績では、メマイに対してはかなり有効、耳鳴は約1/3が軽減、聴力に関してはほとんど効果なしと言う結果であった。聴力に関しては本来本疾患の場合変動するものであるため薬剤の効果を知ることは極めて困難である。しかし初診時以来の聴力像や立木等⁴⁾ の判定基準を参考にして判断すると低音難聴が投与中に正常化した1例を除き明らかに改善を示したと思われるものは1例もなかった。提示した症例のうち〔Ⅰ〕と〔Ⅱ〕はメマイに関し著効であったと思われる例で〔Ⅲ〕はやや有効例つまり投与中は良かったが中止後再びもとの状態にもどってしまった例である。〔Ⅳ〕は無効と思われた例で投与中もメマイ発作は改善しなかった。初回投与時メマイ発作がなかったので患者の希望も強く第2回目の投与は比較的長期になったがメマイ発作は依然として継続していたため鼓索神経切断 (ローゼンの手術) を行なった。結局、今回の調査による Isosorbide

の有効率はメマイ 71.4%, 耳鳴 35.7%, 難聴 7.1% ということになる。この結果を従来との報告と比較してみると、まずメマイに関する有効率は71%(山崎等¹⁾1981) 71%(Kitahara et al²⁾1982), 68%(北野等³⁾1983), などと不思議に一致する。耳鳴に関しては、72%(Kitahara et al²⁾1982), 64%(北野等³⁾1983) などで今回の我々の報告よりも大部良い。難聴に関してはいずれの報告でもあまり効果はないようである。とにかくこの薬剤は蝸牛症状よりも前庭症状に効

果を有すると言える。渡辺等¹²⁾(1980) の報告によると、メニエール病患者のうちメマイ発作が3カ月以上にわたって月1回以上反復しているものは34.6%, 発作後ふらふら感などが持続しているものは13.0%に認められるとのことである。メニエール病患者の場合、蝸牛症状も勿論であるが、メマイ発作を何とかすることが急務であると思われる。この目的のためには本剤は極めて有効なものと考えられる。

結 語

- (1) 13例のメニエール病と1例の Delayed hydrops 症例に Isosorbide を投与した。
- (2) メマイ発作に関しては有効率71.4%, 難聴に関しては7.1%, 耳鳴は35.7%であった。
- (3) Isosorbide は、メマイ発作に対しては有効な薬剤と言える。

文 献

- 1) 山崎勤, 他: メニエール病とイソソルビト (経口高滲透圧利尿剤). 耳鼻 27: 559~569, 1981.
- 2) Kitahara, M., et al.: Treatment of Ménière's disease with isosorbide. ORL 44: 232~238, 1982.
- 3) 北野博也, 北原正章: メニエール病の治療. 耳鼻臨床 76: 702~707, 1983.
- 4) 立木 孝, 一戸孝七: オージオグラムによる聴力変化 (改善と悪化) の判定基準について. オージオロジー 21: 190~194, 1978.
- 5) Schuknecht, H.F.: Pathophysiology of endolymphatic hydrops. Arch Oto-Rhino-laryngol 212: 253~262, 1976.
- 6) イソバイド資料. 日研化学, 1968.
- 7) 百瀬 皓, 他: Osmotherapy の最近の進歩について. 眼科臨床医報 63: 44~48, 1969.
- 8) 大北健逸: 上部尿路結石症に対する経口滲透圧利尿剤 Isobide の臨床経験. 診療と新薬 11: 213~219, 1974.
- 9) 高木卓爾, 他: Isosorbide の髄液圧下降効果. 外科診療 10: 515~519, 1968.
- 10) Yamazaki, Y., et al.: Meniere'sche Krankheit und Isosorbid. Arch Otorhinolaryngol 234: 97~104, 1982.
- 11) 永原国彦, 他: Isosorbide の内耳酸素分圧, 外リンパ圧に対する効果. Ear Research Japan 13: 187~188, 1982.
- 12) 渡辺 勲, 他: 難病としてのメニエール病の全国実態調査報告—厚生省特定疾患調査研究メニエール病班疫学分科会—. 耳鼻臨床 78: 1001~1009, 1980.

原稿到着: 昭和59年4月25日
 別刷請求先: 草刈 潤
 〒980 仙台市星陵町1-1
 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室