 薬 物

めまい、耳鳴に対するミオナールの効果

—多施設共同臨床研究成績—

野末 道彦¹⁾・宇佐神 篤²⁾・和田 好弘³⁾・村山 玲子⁴⁾
 内田 郁⁵⁾・藤島 肇⁴⁾・原 誠彦⁶⁾・仲神みつ子⁶⁾
 山内 盛雄⁷⁾・松岡 出⁸⁾・田口 清隆⁹⁾・岩崎 幸司⁸⁾
 西田 吉直⁸⁾・梅村 和夫⁹⁾・川谷 敦子¹⁰⁾・小川 郁¹¹⁾
 岡本 亮二¹¹⁾・矢島 洋¹²⁾・木村 廣行¹²⁾・森園 徹志¹³⁾
 福島 英行¹⁴⁾・稲井 英樹¹⁴⁾・峯田 周幸¹⁵⁾・南波 孝守¹⁵⁾
 田路 正夫¹⁶⁾・望月 元博¹⁷⁾・清水佐和道¹⁸⁾

 Clinical Evaluation of Eperisone H-Cl
 (Myonal®) in the Treatment of Vertigo
 and Tinnitus

Michihiko Nozue (Hamamatsu University School of Medicine),

Izuru Matsuoka (Shizuoka General Hospital),

Hiroshi Yajima (Shizuoka Saiseikai General Hospital), et al

Eperisone H-Cl has been found to be improve blood circulation and metabolic activity in the brain and also to be a muscle relaxant. Eperisone H-Cl (150 mg a day) was orally given to 132 patients with vertigo and 149 patients with tinnitus for 4 weeks. The rate of effectiveness in the patients with vertigo and tinnitus was 76.7 % and 47.5% respectively. Eperisone H-Cl was effective for patients with benign

1) 浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室, 2) 県西部浜松医療センター耳鼻咽喉科, 3) 元・県西部浜松医療センター耳鼻咽喉科, 4) 浜松労災病院耳鼻咽喉科, 5) 元・浜松労災病院耳鼻咽喉科, 6) 掛川市立総合病院耳鼻咽喉科, 7) 市立島田市民病院耳鼻咽喉科, 8) 静岡県立総合病院耳鼻咽喉科, 9) 元・静岡県立総合病院耳鼻咽喉科, 10) 静岡赤十字病院耳鼻咽喉科, 11) 元・静岡赤十字病院耳鼻咽喉科, 12) 静岡済生会総合病院耳鼻咽喉科, 13) 元・静岡済生会総合病院耳鼻咽喉科, 14) 市立静岡病院耳鼻咽喉科, 15) 元・清水厚生病院耳鼻咽喉科, 16) 清水市立清水総合病院耳鼻咽喉科, 17) 元・社保桜ヶ丘総合病院耳鼻咽喉科, 18) 元・富士市立中央病院耳鼻咽喉科

paroxysmal positional vertigo, cervical vertigo and Meniere's disease. In regard to the period of disease, Eperisone H-Cl was effective for fresh cases with an onset not later than 3 months. Furthermore, it was highly effective for rotatory vertigo. The usefulness of Eperisone H-Cl for tinnitus could be adequately evaluated 8 weeks after the administration of the drug. For the accompanying symptoms, it was effective for nausea, vomiting, stiff shoulder and head heaviness. The side effects of this drug were observed in 2.3% of 281 patients, however, no serious side effects was note.

Key words: vertigo, tinnitus, treatment, myonal

はじめに

めまいや耳鳴を愁訴として耳鼻咽喉科外来を訪れる患者は多いが、その大部分は重篤な基礎疾患をもたないことから、薬物療法等の保存的治療が一般に行われている。

めまいの治療法としては薬物療法が一般的であり、抗めまい薬、マイナートランキライザー、循環改善剤、ビタミン剤等が使用されている。それらの薬剤の薬理作用を大別すると、イ) 内耳や椎骨動脈の血流改善作用、ロ) 前庭神経核レベルなど神経系への作用、ハ) 不安・緊張の緩和作用、ニ) 神経の代謝改善作用に分けることができる。今回めまいに対する臨床評価を行ったミオナールは、上記イ), ロ) の作用を発揮する¹⁾²⁾ ことと共に、筋紡錘の過敏性を緩和する³⁾ ことにより骨格筋の異常緊張を緩和して、体の平衡異常を改善すること、また後頸部諸筋深部受容器(筋紡錘)からの異常刺激制御による頸眼反射系異常の改善などが期待される。

一方、耳鳴の治療法においても、その原因や障害部位の診断方法が確立していないことから、未だ模索状態といっても過言ではない。そのような状況下でミオナールの臨床評価を行うことにしたのは、本剤が脳血管障害や頸椎症の痙攣麻痺に随伴した耳鳴に対して有用性が示唆され⁴⁾ その後、本剤が他剤との併用により耳鳴りに有効であるという報告⁵⁾⁶⁾ が散見されているためである。

今回、めまい並びに耳鳴に対して多施設によるミオナールの臨床評価を行い、若干の知見を得たのでここに報告し、ご批判を仰ぎたい。

めまいに対して

1. 対象と方法

本研究に参加した13施設の耳鼻咽喉科外来を訪れた各種めまい症例 132 例を対象とした。

患者背景にみると、年齢は18~83才にまたがり平均52.2才であり、性別は男性54例、女性78例であった。

診断名別では、良性発作性頭位眩暈症が最も多く28例、続いてメニエール病25例、以下頸性めまい9例、頭頸部外傷後遺症6例、椎骨脳底動脈循環不全5例、眩暈症4例、脳血管障害1例、その他58例であった。

ミオナールの用法・用量は、塩酸エペリゾンとして1日100~150mgを分3経口投与し、原則として4週間連続投与することとした。薬物療法は原則として単独投与としたが、合併症がある場合には合併症に対する適正薬剤の併用は認め、薬剤名、投与量、投与期間を明記することとした。

なお、本臨床研究以前にすでに他剤で治療し、自・他覚所見に変化の認められている症例については1週間の wash out 期間をおくこととした。また他剤で自・他覚所見に変化が認められない症例については、同一薬剤を引き続き使用し、途中変更がなければ本剤を上乗せすることができるものとした。

観察時期は自覚症状、他覚症状については投与前、投与2週間後、投与4週間後に行うこととした。

評価方法では、自覚症状は5段階評価(著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化)を行い、めまい検査は直立検査, 注視眼振, 頭位眼振,

頭位変換眼振の検査を行って改善の有無を調べ、めまい検査所見改善度として5段階評価(上記自覚症状に同じ)を行った。有用度は自覚症状とめまい検査所見の改善度並びに副作用および臨床検査値異常変動を総合して主治医が判定することとした。

2. 結果

1) 有用度(図1)

各種めまい症例132例に対する本剤の有用度は、極めて有用20例(15.5%)、有用47例(36.4%)、やや有用32例(24.8%)であり、やや有用以上で76.7%であった。

用以上で76.7%であった。

2) 診断名別有用度(図2)

良性発作性頭位眩暈症27例での有用度は極めて有用6例(22.2%)、有用14例(51.9%)、やや有用5例(18.5%)であり、やや有用以上で92.6%であった。メニエール病25例では極めて有用5例(20.0%)、有用11例(44.0%)、やや有用6例(24.0%)であり、やや有用以上で88.0%であった。また頸性めまいでは9例のうち5例(55.6%)が極めて有用、3例(33.3%)が有用であった。

3) 重症度別有用度 (図3)

めまいの重症度別有用度成績の検討では、軽症、中等症、重症の各群で有用度に有意な差は認められなかった。

4) 罹病期間別有用度 (図4)

罹病期間別有用度成績をみると、罹病1カ月並びに3カ月を境としてそれ以前の病期群の有用度はそれ以後と比べ有意 (U検定: $P < 0.05$) に高かった。

5) 併用薬有無別有用度 (図5)

ミオナール単独治療群と他剤併用群の有用度

はやや有用以上で79.7%並びに72.7%であり、両者間に有意な差はなかった。

6) 投与期間別有用度 (図6)

投与期間別有用度は各群において有意な差を示さなかった。

7) めまいの性質別改善度

めまいの性質別改善度を高い順に並べると、回転性めまい (82.4%, 一段階改善以上), 浮動感 (54.2%, 同), 動揺感 (45.5%, 同), 立ちくらみ (29.4%, 同) であり、回転性めまいの改善率は有意 (χ^2 検定: $P < 0.001$) に高か

図6 めまい：投与期間別有用度

図7 肩こりの有無別めまい改善度

った。

8) その他の自覚症状改善度

その他の自覚症状の改善度は、耳鳴（右：30.3%，左22.9%），悪心・嘔吐（76.7%），肩こり（60.0%），首すじのこり（61.2%），頭痛（67.7%）などであった。

9) めまい検査所見の改善度（表1）

直立検査の改善度（28.1%）は注視眼振，頭位眼振，頭位変換眼振の各々の改善度と比べ有意（ $P < 0.05$ ）に低かった。

10) めまいと肩こりの相関（図7）

ミナオール単独治療におけるめまい改善度を肩こりの有無別で比較すると，肩こりを伴う群における改善率は87.2%であり，肩こりを伴わない群の改善率65.2%を有意（U検定： $P < 0.05$ ）に上回った。

耳鳴に対して

1. 対象と方法

めまいの場合と同一の施設の耳鳴症例149例を対象とした。

表1 めまい検査所見の改善度

検 査	改 善 率
直 立 検 査	9/32 (28.1%)
注 視 眼 振	11/14 (78.6%)
頭 位 眼 振	20/34 (58.8%)
頭位変換眼振	21/35 (60.0%)

患者背景をみると，年齢は20～83才であり，性別は男性78例，女性71例であった。

なお，耳鳴に関して5年以上症状の経過が固定したと思われる症例，並びに急性・慢性中耳炎で耳鳴のある症例は対象から除外することとした。

薬物治療や用法・用量についてはめまいの場合と同様に行った。臨床調査はめまい検査に該当するものとして聴力・耳鳴検査を行い，めまいの場合と同様自覚症状，検査所見の改善度並びに副作用および臨床検査異常変動を総合して有用度を判定した。

2. 結果

1) 有用度（図8）

各種耳鳴症例149例に対する本剤の有用度は，極めて有用8例（5.4%），有用29例（19.7%），やや有用33例（22.4%）であり，やや有用以上で47.5%であった。

2) 罹病期間別有用度（図9）

耳鳴の罹病期間別有用度成績の検討では，各期間群別有用度に有意差は認められなかった。

3) 重症度別有用度（図10）

耳鳴の重症度別有用度成績では，各群間に有意差は認められなかった。

4) 投与期間別有用度（図11）

本剤の投与期間別有用度成績をみると，6週及び8週を境としてそれ以後の有用度はそれ以前と比べ有意（U検定： $P < 0.05$ ）に高かった。

図8 耳鳴：有用度

5) 併用薬有無別有用度 (図12)

本剤と他剤の併用の有無別有用度成績をみると、両群間に有意差を認めなかった。

6) その他の自覚症状改善度

その他の自覚症状の改善率では悪心・嘔吐の

改善率は100%, めまいでは88.2%, 首すじのこりでは73.5%, 肩こりでは67.4%, 頭重では68.7%, 頭痛では61.1%であった。

7) 耳鳴検査並びに聴力検査所見の改善度

耳鳴検査所見の改善度はやや改善以上で26.4

図9 耳鳴：罹病期間別有用度

図10 耳鳴：重症度別有用度

%, 聴力検査所見はやや改善以上で21.8%であった。

8) 耳鳴と肩こりの相関

ミオナール単独治療群における耳鳴改善率を肩こりの有無別で群間比較したところ, 両群間に有意差は認められなかった。

副 作 用

めまい並びに耳鳴症例281例中6例(2.3%)に副作用が報告された。副作用としては, 胃部不快感2例, 皮疹1例, 動悸1例, 後頸部の張り1例, 気分不良感1例であった。その予後は, 5例では休薬にて軽快及び回復, 1例では継続投与2日後に軽快した。

図11 耳鳴：投与期間別有用度

図12 耳鳴：併用薬有無別有用度

考 察

めまいを起こす原因はいろいろあるが、その1つとしてめまいの症状発現には神経の異常興奮や脳・内耳微小循環の異常が関与し、その結果身体の筋緊張異常が生じてめまいを感じると考えられる。従って抗めまい薬としては、主として神経系に作用する薬剤と循環系に作用する薬剤に大別することができる。

ミオナールの抗めまい作用としては次の3つの作用があげられる。即ち、1つ目は γ -運動系に作用して筋紡錘の過敏性を緩和することによる筋緊張亢進の緩和作用³⁾、2つ目は椎骨動脈などの血管拡張作用¹⁾、3つ目は前庭神経内側核ニューロン異常興奮の抑制作用²⁾である。従来の抗めまい薬においてはこれら3つの作用を併せもつ薬剤はない。そこで今回多施設による共同臨床研究を実施してミオナールの有効性と安全性を評価した。種々のめまい症例132例に対する有用度はやや有用以上で76.7%であった。またミオナール単独治療群では79.7%、他剤併用治療群では72.7%であり両群に有意差はなかった。このことから、ミオナールの抗めまい薬としての有効性が推察できる。また、馬場⁷⁾らは同様に種々のめまい症例36例に対して大部分(33例)の症例にミオナール単独投与を行った結果81.3%の有効性を報告しており今回の成績とはほぼ一致している。

めまい診断名別有用度をみると、良性発作性頭位眩暈症では92.6%、頸性めまいでは88.9%、メニエール病では88.0%の高い数値を示した。頸性めまいについては高安⁸⁾らはミオナール8週間投与により、97.6%の改善成績を報告している。

めまいの罹病期間別にみた有用度を比較すると、罹病1カ月以内の症例群の有用度は1カ月上回る症例群の有用度と比べ有意に高かった。また同じく罹病3カ月以内の症例群の有用度は3カ月上回る症例群の有用度と比べ有意に高かった(いずれも $P < 0.05$)。このことから、少なくとも罹病が3カ月以内のめまい症例

すなわち比較的新鮮なめまい症例においてミオナールは有用性を発揮すると言える。

なお、めまいの重症度別にみた有用度では、軽症、中等症、重症の各群において有意な差を認めなかった。また、ミオナールの投与期間別の有用度においても各群間の有意差は認められなかった。このことから、本剤の有用性はめまいの重症度や投与期間に関係しないと言える。

一方めまいの性質、すなわち回転性、浮動性、動揺性、立ちくらみなどについて改善率を比較してみると、本剤は回転性のめまいに対して有意に高い改善率を示すことが明らかとなった。一般に激しい回転性めまいは薬剤投与により軽快し、次第に浮動性、動揺性といっためまいに移行するが、このような浮動感、動揺感は完全にはなおりにくい。従って本剤もめまいに対して他の薬剤とはほぼ同様の傾向を示していると云ってよい。

めまい以外の自覚症状の改善率で高いものは悪心・嘔吐、肩こり、頭痛などであった。中でも、とくに、ミオナール単独によって治療された肩こりを伴うめまい症例39例と、肩こりを伴わないめまい症例23例とのめまい改善度を比較したところ、有意に肩こりを伴うめまい群の改善率が高いことが確認できた。

一般にめまい患者は肩こりや首すじこりを訴える場合が多く、肩こりが強いとめまいが起こりやすいという。これにはストレスや循環障害が関与していることが考えられ、本剤が肩こりを伴うめまいに対して、より有効であったことは、大変興味深い。

一方めまい検査所見では、注視・頭位ならびに頭位変換眼振に対して高い改善率を示したのに対して、直立検査の改善度は低値を示した。このことは回転性めまいが改善しやすいのに対して、浮動感や動揺感がなおりにくいということと一致している。一般にめまい患者とくに高齢者は、めまいは改善しても歩行中や体位変換時のふらつきがなおりにくいと訴える。回転性めまいや眼振は、時間の経過と共に、次第に減

少する傾向を示すが, 上記の結果から本剤が前庭脊髓反射系よりも, 前庭眼反射系に対してより有効に作用すると考えると, これまた興味深い所見といえよう。

耳鳴について

耳鳴を訴えて来院する患者は多いが, その原因は未だに不明と言ってよく, 従って治療法としても確立したものがないのが現状である。

今般検討したミオナールは, 最初脳血管障害や頸椎症などによる痙性麻痺患者に随伴した耳鳴に対して, 対照薬剤と比べ有意に高い改善効果を示したことが, 本剤が耳鳴に臨床応用されるきっかけとなった。その後, 北原⁵⁾ らや栗山⁶⁾ らは本剤は他剤と併用投与することにより有用性が認められる旨の報告をしている。ミオナールが耳鳴を改善する可能性がある薬理としては, 筋緊張異常亢進に伴う耳鳴が存在するとすればそれに対して筋緊張緩和作用によるもの, 内耳等の循環障害の改善によるもの¹⁰⁾等が考えられる。

耳鳴 149 例に対する本剤の有用度はやや有用以上で 47.5% であり, めまいの場合と比べ明らかに低かった。他剤非併用群と他剤併用群の有用度はそれぞれ 47.7%, および 47.6% であり, 両者間に差はなかったものの, 両者ともに低値を示したことは本疾患の治療の困難性を裏づけるものと言えよう。

耳鳴の罹病期間別有用度に有意差を示さなかった点はめまいの場合と異なる。また重症度別有用度においてはめまいの場合と同様に有意差を認めなかった。一方, 本剤の投与期間別有用度をみると, 投与期間 6 週及び 8 週を境としてそれ以前とそれ以降での有用度には有意な差が認められ, 本剤の投与期間は少なくとも 8 週間は投与すべきであることが明らかとなった。

耳鳴以外の自覚症状改善度をみると, 悪心・嘔吐, めまい, 首すじ・肩のこり, 頭重の改善度が耳鳴の改善度より高かった。

また耳鳴検査所見改善度 (26.4%) と聴力検査所見改善度 (21.8%) はいずれも低値であっ

た。

耳鳴においても肩こりを伴う群と肩こりを伴わない群でのミオナールによる改善率を比較したものの有意差は認められず, 今後さらに症例を増加して種々の観点から検討を行う必要があらう。

副作用について

副作用は 6 例に認められたが重篤なものはなく, 安全性の高い薬剤であるといえる。

ま と め

1. ミオナールの有用度は, めまいに対してやや有用以上で 76.7%, 耳鳴に対してやや有用以上で 47.5% であった。

2. めまいのなかで, とくに良性発作性頭位眩暈症, 頸性めまい, およびメニエール病に対して高い有用度を示した。また, 罹病 3 カ月以内の症例に対して高い有用度を示し, めまいの性質では“回転性めまい”に高い有用度を示した。

3. 耳鳴に対する本剤の有用度は 8 週間投与後に判定することが適切である。

4. めまい, 耳鳴の随伴症状のうち, 悪心, 嘔吐, 肩・首すじのこり, 頭痛, 頭重に対して高い改善率を示した。

5. 副作用は 6 例 (2.3%) と少なく, 重篤なものは認められなかった。

参考文献

- 1) 杉本秀芳, 他: エペリゾンの脳血流・末梢血流に対する影響. 第 28 回脳循環代謝研究会発表, 1985.
- 2) NOMA S, et al: Effects of eperisone applied by microiontophoresis on neurons in the medial and lateral vestibular nuclei. Japan J Pharmacol 40: 283~290, 1986.
- 3) 間野忠明, 他: ヒトの筋紡錘求心性発射に及ぼす筋弛緩剤 EMPP の作用について—微小神経電図による解析—. 脳と神経 33: 3; 237~241, 1981.
- 4) 黒岩義五郎, 他: 痙性麻痺に対する E-0646 の効果について—とくに塩酸トルペリゾンとの二重盲

- 検法による比較一. 臨床評価 9: 2; 391~419, 1981.
- 5) 北原正章: 耳鳴の問診と治療. 耳鼻臨床 76: 3051~3052, 1983.
- 6) 栗山一夫: 耳鳴に対するミオナール単独および他剤との併用投与の効果. 耳鼻臨床 78: 433~437, 1985.
- 7) 馬場俊吉, 他: 塩酸エペリゾンによるめまい疾患の治療効果. 耳展 28: 3; 239~248, 1985.
- 8) 高安勲次, 他: 頸性めまいに対する Myonal 臨床治験. Prog Med 4: 6; 1293~1304, 1984.
- 9) 渡辺 晋: メニエール病の肩こり. 頭重と平衡失調に対する塩酸エペリゾンの臨床効果. 基礎と臨床 19: 3; 585~594, 1985.
- 10) 北野 仁: メニエール病の内耳血流量に関する実験的研究 (続). 耳鼻臨床 78: 1615~1226, 1985.

(原稿採択: 昭和62年5月1日 急載
別刷請求先: 野末道彦
〒431-31 浜松市半田町3600
浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室)