薬 物

メニエール病に対するケタス®の使用経験

—ステロイド代替薬として—

二 木 隆

Treatment of Meniere's Disease

—Comparison of Prednisolone and Ketas®—

Takashi Futaki

(University of Tokyo)

Since Hanser's first report (1959), there have been a few reports describing steroid therapy of Meniere's disease. The first aim of this study is the demonstration of the effectiveness of a steroid, prednisolone, in the treatment of Meniere's diseases.

In 13 patients (12 with Meniere's disease, one with delayed endolymphatic hydrops), the oral administration of prednisolone (average 15 mg/day) caused significant ($p < 0.005$) reduction of low-tone hearing loss, vertigo, dizziness and tinnitus.

The second aim of this study is the search for and confirmation of an effective alternative to steroids to avoid their side effects and dependency. A new anti-allergic and vasodilator agent, Ketas®, which is antagonistic to leukotriene D_4 and potentiated the activity of prostacyclin, was given in a dose of 3 capsules/day immediately after steroid therapy to the same patients. There was a significant ($p < 0.005$) improvement of hearing and reduction of dizziness and tinnitus. In a single dose given to 19 patients it caused significant ($p < 0.005$) reduction of the same symptoms.

The importance of an alternative to steroids in the treatment of Meniere's disease is emphasized, and the contribution of autoimmunity in the etiology of Meniere's disease is discussed.

Key words: Meniere's disease, steroid, anti-allergic agent, autoimmunity

緒 言

メニエール病の保存的治療におけるステロイド療法は、慢性関節リウマチ (RA) の治療における位置づけほど公認され、整った形とはなっていない¹⁾。しかしながら、メニエール病の治療に積極的にとりくんでいる多くの臨床家は、多

かれ少なかれ、ステロイド剤を使用しているのが現状である (50%—矢沢による²⁾)。特に難治性の両側罹患例、長期例、梅毒性内リンパ水腫や遅発性内リンパ水腫などでは、これが唯一の有効薬剤ともなり易く「ステロイド依存性」(神崎ら)³⁾に陥っていく傾向すらある。加えて、徒

らに連用長期投与を行なうと、副作用の発現はもとより、有効性の漸減が生じて来るので、それにかわる何らかの方法又は補助薬・代替薬での離脱を企図しなくてはならない。

この様な必要性から経口剤での代替効果のある薬剤を探していたところ、偶々、抗アレルギー剤のアゼプチン®(エーザイ)⁴⁾およびロメット®(日研化学)⁵⁾が、既報の如く、この目的に叶うものであることがわかった。今回はそれに次ぐ試みとして、同じく抗アレルギー剤イブジラスト製剤ケタス®(杏林薬品)を用いて、プレドニゾロンの補助・代替薬として使用できるか検討したところ、open trial ながらかなり満足すべき結果を得たので報告する。

対象と方法

1) 対 象

平成元年4月から12月までの9カ月間、東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来で通院治療をうけた一側メニエール病患者(uMd)24例、両

側メニエール病患者(bMd)9例、遅発性内リンパ水腫患者1名、計34名を対象に投薬した。一側メニエール病患者1名および両側メニエール病患者1名は、2週間以上の休薬期間後の再来院であったので、脱落とした。従って32名を集計の対象とした。

男性19名、女性13名、年齢17歳から80歳(平均51.1歳)であるが、これらを2群に分けた。すなわち、Ⅰ群はケタス®単独投与群で19名、Ⅱ群はプレドニゾロン投与にケタス®投与が続く13名で、この2群のtrialの結果が集計された。

2) 比較項目

比較項目は次の5つとした。(1)聴力、pure

図1 ケタス® (Ibudilast) の化学構造式

表1 Ⅰ群ケタス® 単独投与群のまとめ

番号	氏 名	年齢	性別	診 断	Ibudilast 投与前					Ibudilast 投与後					
					N	V	D	T	聴力	N	V	D	T	聴力(差)	投与期間
1	S. T.	46	F	u Md *	0	0	1.0	1.0	53.3	0	0	0	0.5	38.3 (16.0)	8
2	K. K.	67	M	b Md *	1.0	1.0	1.0	0.5	85.0	0	0	0	0.5	75.0 (10.0)	8
3	T. K.	27	M	u Md *	0	0	1.0	1.0	45.0	0	0	0.5	0.5	46.7(−1.7)	6
4	S. H.	56	F	u Md *	0	0.5	1.0	1.0	43.3	0	0	0	0.5	41.7 (1.6)	6
5	K. S.	50	M	b Md	0	0	0.5	0.5	50.0	0	0	0	0.5	48.3 (1.7)	4
6	M. S.	53	F	u Md	0	0	1.0	1.0	21.7	0	0	0	0	10.4 (11.3)	8
7	T. K.	48	F	u Md	0	0	0.5	1.0	38.3	0	0	0	0	20.0 (18.3)	8
8	T. M.	35	M	u Md *	0	0.5	1.0	1.0	63.3	0	0	1.5	1.0	56.7 (6.6)	6
9	S. Y.	46	M	u Md	0	0	0	1.0	38.3	0	0	0	0.5	38.3 (0)	8
10	S. E.	41	M	u Md *	0	1.0	1.0	1.0	30.0	0	0	0	0.5	23.3 (6.7)	6
11	A. N.	36	M	u Md *	1.0	0.5	1.0	1.0	35.0	0	0	0.5	0.5	30.0 (5.0)	2
12	K. S.	48	M	u Md *	0.5	0.5	1.0	1.0	41.7	0	0	0	0.5	35.0 (6.7)	4
13	S. H.	64	F	b Md *	0	0	0.5	0.5	30.0	0	0	0	0.5	30.0 (0)	2
14	T. E.	61	M	u Md	0	0	0	1.0	43.3	0	0	0	0	21.6 (21.7)	4
15	T. M.	63	F	u→bMd ?	0	1.0	1.0	0.5	10.0	0	0	0.5	0	5.0 (5.0)	6
16	K. S.	54	F	u Md	0	1.0	0.5	0.5	66.6	0	0	0	0.5	66.6 (0)	6
17	Y. H.	17	M	u Md	0	1.0	0.5	0.5	20.0	0	0	0	0.5	20.0 (0)	8
18	K. A.	64	M	u Md	0	0	0	1.0	28.3	0	0	0	0	20.0 (8.3)	4
19	Y. H.	46	M	u Md	0	1.0	0.5	0.5	68.3	0	0.5	0	0	50.0 (18.3)	3

N : nystagmus V : vertigo D : dizziness T : tinnitus
uMd : 一側メニエール病 bMd : 両側メニエール病 * : 既手術例

tone average (PTA) は、メニエール病での変動は低音域が主なので、250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz の平均値とした。(2)眼振, N(nystagmus) は、自発・頭位眼振が観察されたら1, なければ0とした。(3)回転性めまい発作, V (vertigo) は、definitive spell であろうが adjunctive spell であろうが (AAO-HNS 1985)⁶⁾ あれば1, 「まわりそう」「横に流れる」等は0.5, あとは0とした。(4)ふらつき, D (dizziness) は、はっきりあれば1, 「何となく不安定」などは0.5, あとは0とした。(5)耳鳴, T (Tinnitus) は、「強くなった」「不変」は1, 「軽くなった」「弱くなった」は0.5, 「殆んど気にならない」「なくなったみたいだ」を0とした。

3) 投与方法

ケタス® (図1) は10 mg カプセル1日3カプセル食後服用とし、漸減はしなかった。プレドニゾロンは1日量15 mg から2週きざみの漸減を原則とした。併用薬はラシックス®(40mg) 朝食前を多用した。

4) 合併症

免疫・アレルギーに関係すると思われる疾患を合併したものはなかった。

結 果

I 群すなわちケタス® 単独投与群を表1にまとめてみた。投与期間は2～8週 (平均5.6週)

表3 I 群各項目の t 検定結果 (* 有意差あり)

N 合 計	P=0.048*
V 合 計	P=0.0004*
D 合 計	P=4.13×10 ⁻⁷ *
T 合 計	P=2.50×10 ⁻⁵ *
聴 力	P=0.0002*

であった。この群の合計値および平均値をまとめると表2の如くなり、t 検定の結果は表3の如くなる。これを図示したものが図2である。すなわち、I 群においては聴力の有意な (平均7.08 dB のアップ, p=0.0002) 改善はもとより、眼振 (N), めまい発作 (V), ふらつき (D) および耳鳴 (T) にも有意な改善が示され、ケタス® は単独にてもメニエール病に有効であったと結論できる。

次にII 群, すなわちプレドニゾロンからケタス® に切替えて、ステロイドの補助・代替薬として使えるか否かを検討した群の結果を表4に示す。投与期間は先行ステロイドが1～8週,

図2 I 群のまとめの図

Ibudilast (Ib) 投与前後の聴力 (PTA), 眼振 (N), 回転性めまい (V), ふらつき (D) および耳鳴 (T) の変化 (PTA 図の右端の点は同一数値症例を表す)

表2 I 群の合計値及び平均値

	N 合計	V 合計	D 合計	T 合計	聴力平均	聴力差の平均 (S.D.)
Ibudilast 投与前	2.5	8.0	13.0	15.5	42.7	7.08 (7.08)
Ibudilast 投与後	0	0.5	2.0	7.0	35.6	

平均3.1週、切替後のケタス®投与が2～8週、平均4.5週であった。本群の合計値および平均値をまとめると表5の如くなり、そのt検定をしたものが表6に示されている。これらⅡ群の結果をまとめて図示すると図3および図4の如

くなる。すなわち、Ⅱ群プレドニゾロン先行投与では、聴力平均は6.31 dB よくなり有意 (p = 0.004) な改善のみならず、めまい発作 (V)、ふらつき (D) および耳鳴 (T) もそれぞれ有意な改善がもたらされた。ただ、眼振 (N) はいずれ

表4 Ⅱ群プレドニゾロン先行投与からケタス®投与への切替のまとめ

番号	氏名	年齢	性別	診断	Prednisolone 開始時					Prednisolone → Ibudilast						Ibudilast 終了時					
					N	V	D	T	聴力	N	V	D	T	聴力 (差)	期間	N	V	D	T	聴力 (差)	期間
1	T.S.	39	M	bMd*	0	0	1.0	1.0	30.0	0	0	0.5	0.5	5.0 (25.0)	2	0	0	0	0	5.0 (0)	4
2	I.H.	57	M	bMd*	0	0	1.0	1.0	46.7	0	0	0.5	0.5	43.3 (3.4)	8	0	0	0	0	33.3 (10.0)	6
3	K.N.	29	F	DEH	0	0	0	1.0	58.3	0	0	0	0.5	50.0 (8.3)	2	0	0	0	0	43.3 (6.7)	4
4	Y.U.	48	F	uMd	0	0.5	1.0	1.0	61.7	0	0	0.5	0.5	60.0 (1.7)	6	0	0	0	0.5	43.3 (16.7)	8
5	S.M.	55	M	uMd	0	0.5	1.0	1.0	60.0	0	0	0.5	1.0	60.0 (0.)	2	0	0	0	0.5	53.3 (6.7)	6
6	S.M.	63	F	uMd	0	0.5	0.5	1.0	33.3	0	0	0.5	0.5	25.0 (8.3)	4	0	0	0	0.5	21.7 (3.3)	6
7	M.K.	41	M	bMd*	0	1.0	1.0	1.0	16.7	0	0.5	0.5	0.5	15.0 (1.7)	4	0	0	0	0.5	10.0 (5.0)	2
8	H.I.	53	F	bMd*	0	0	0	1.0	51.7	0	0	0	0.5	50.0 (1.7)	3	0	0	0	0.5	53.3 (-3.3)	3
9	M.T.	48	M	uMd*	0	0.5	1.0	1.0	50.0	0	0	0.5	0.5	40.0 (10.0)	2	0	0	0	0.5	36.7 (3.3)	3
10	T.M.	69	M	uMd	0	0.5	0.5	0.5	80.0	0	0	0	0.5	76.7 (3.3)	2	0	0	0	0.5	76.7 (0)	2
11	R.S.	69	F	uMd	0	0	1.0	1.0	33.6	0	0	0.5	0.5	33.3 (0.3)	2	0	0	0.5	0.5	30.0 (3.3)	4
12	T.S.	80	F	uMd	0	1.0	1.0	1.0	30.0	0	0.5	1.0	0.5	26.7 (3.3)	1	0	0	0	0	26.7 (0)	6
13	K.T.	63	M	uMd	0	0.5	0.5	1.0	55.0	0	0	0.5	0.5	40.0 (15.0)	2	0	0	0	0	30.7 (10.0)	4

N : nystagmus V : vertigo D : dizziness T : tinnitus
uMd : 一側メニエール病 bMd : 両側メニエール病 DEH : 遅発性内リンパ水腫
* : 既手術例

表5 Ⅱ群の各時点 (①, ②および③) での合計値及び平均値

	N 合計	V 合計	D 合計	T 合計	聴力平均	聴力差の平均 (S.D.)
① Prednisolone 開始時	0	5.0	9.5	12.5	46.7	6.31 (7.15)
② Prednisolone → Ibudilast	0	1.0	5.5	7.0	40.4	
③ Ibudilast 終了時	0	0	0.5	4.0	35.6	4.75 (5.36)

表6 Ⅱ群の各時点, 各項目の t 検定結果 (* 有意差あり)

N 合計	① : ② P=0.5	② : ③ P=0.5
V 合計	① : ② P=0.0004*	② : ③ P=0.08 (傾向差)
D 合計	① : ② P=0.0004*	② : ③ P=0.0003*
T 合計	① : ② P=1.6×10 ⁻⁶ *	② : ③ P=0.004*
聴 力	① : ② P=0.004*	② : ③ P=0.004*

投 与 前

投 与 後

図3 II群プレドニゾン先行投与のまとめの図
Prednisolone (Pr) 投与前後の各症例
(PTAで右端の点は重複を表す)

投 与 前

投 与 後

図4 II群ケタス®切替後のまとめの図 (PTAは切替時を0とした)
Ibudilast (Ib) 切替前後の各症例の推移
(PTAで右端の点は重複を表す)

の時点の集計も0であった。そして、プレドニゾンからケタス®に切替えても、聴力は4.75 dB よくなり ($p=0.004$)、ふらつき (D) と耳鳴 (T) も有意に改善されめまい発作 (V) においても、或る程度先行のプレドニゾンでよくなってしまったので傾向差 ($p=0.08$) としての改善であるが、これらの結果から結論できることは、プレドニゾンはメニエール病に有効であるが、ケタス®はプレドニゾンに匹敵する効力もち、十分その補助・代替薬として用い得ることが示されたといえよう。

ステロイド投与期間中には、若干例で多少の moon face 傾向を示したものもあったが、ケタス®投与期間中には、32例のいずれにおいても副作用は認められなかった。II群症例番号10 (T. M.) において皮疹が出たが、当院皮膚科の診断において、本剤によるものではないとされた。

考 案

はじめてステロイド剤をメニエール病に用いたのは Hauser (1959)⁷⁾ であり、2名に対しデキサメサゾン 0.75 mg/day から投与しはじめ、いずれも“striking”な改善もたらされたという。しかし、この報告はほとんど追試されず、今日の如く、active な臨床家の50%もがこれを用いるようになるのは、歴史的な曲折があったが、詳細は、既報を参照願いたい。要するに、Duke (1923)⁸⁾ によるメニエール病のアレルギー原因説とそれに対応する抗アレルギー療法とは、食物アレルギーを出発点とした為に、その後の報告も atopic allergy を離れられず、最近の免疫学の進歩の洗礼を受ける以前に、Stahle⁹⁾ によって、(Type I の) アレルギーは原因ではないとされてしまったといえよう。

こういった状況の中から再びステロイド療法が登場するのは、McCabe (1979)¹⁰⁾ により、“autoimmune sensorineural hearing loss”なる新たなカテゴリーが提唱されたことが端緒となった。彼は18例にデキサメサゾン経口で16 mg/日という大量投与を行って効果を得たが、

Shea¹¹⁾はこれを受けて、定型的メニエール病の10%はデキサメサゾン療法によって聴力の改善と劇的なめまい消失がみられ、メニエール病の病理を成立せしめる何らかの機序が自己免疫反応の引き金になるとした(1982). 同様に Yoo ら¹²⁾は耳硬化症とメニエール病は Type II コラーゲンに対する自己免疫に関連すると発表しており、翌1983年には、Hughes ら¹³⁾は、メニエール病のうちのあるものはその原因として自己免疫もありうると発表した。

Futaki ら¹⁴⁾は、内リンパ嚢開放術中に嚢内リンパを採取し有意に高い IgG 濃度を示し、また内リンパ嚢外壁の上皮内および上皮下に、コントロールにはみられなかった IgG deposit を免疫組織化学的に証明し¹⁵⁾、内リンパ腔における何らかの免疫機構の異常を示唆した。

Brookes¹⁶⁾は66例のメニエール病の54.5%に有意に高値の循環免疫複合体価を検索し、Type III の hypersensitivity reaction に注目すべきとして、target tissue を血管条と想定した発症メカニズムを提唱した。

自己免疫説に関しては、もう一つの注目すべき組織は内リンパ嚢である。Rask-Andersen と Stahle (1980)¹⁷⁾は、内リンパ嚢でのリンパ球—マクロファージ相互作用を明らかにして、内リンパ嚢を immuno-defensive organ と推定した。彼らはロスアンゼルスで人の標本を用い、Wackym ら¹⁸⁾と共に、内リンパ嚢の免疫機能をまとめた。すなわち、内リンパ嚢の主要な機能は「非自己」(nonself) 抗原を認識して、そこから除去するというものである。但し「自己抗体」については解っていないという。そして、内リンパ嚢の正常な免疫機能が障害されて機能不全に陥ると水腫が生じるだろうと説いた。

自己免疫説といっても、target tissue が血管条なのか、内リンパ嚢なのか、その両方なのか、現在のところまだ断定する訳にはいかないが、澤田¹⁹⁾は、免疫反応の場を内リンパ嚢に求め、モルモットの内リンパ嚢に challenge を行ない、65%に内リンパ水腫の発現をみた。またその内

リンパ嚢所見は肉芽性変化とそれによる閉塞で、なおかつ、IgG, C₃ の沈着も観察できたという注目すべき発表を行った。これを受けて北原、内田²⁰⁾は、ステロイドを実験的内リンパ水腫モルモットに投与し、水腫の軽減作用のあることを明らかにし、早期投与ほど効果的であったと報告した。そして、そのメカニズムとして、ステロイドの免疫抑制作用が早期投与群ほど肉芽の形成を抑制した為とした。

さて、この様に若干の文献学的考察を進めて来ると、メニエール病に対してステロイド剤は有効であるという事実は、かなりの確度で信じてよいと思われるし、本シリーズのII群でプレドニゾロンすなわちステロイド剤が有効であったことは肯定できることである。しかし、ステロイド剤の抗炎症作用又は免疫抑制作用のどちらのどういったメカニズムが、メニエール病の病態を構成する病的機構の、どこに、どういった形で作用するのか、確信にみちたシェーマは、残念ながらまだ書きおろせないのも現実である。

メニエール病におけるステロイド剤の使われ方は概ね少量投与法に属し、感染症、冠動脈アテローム硬化、骨粗鬆症、無菌性骨壊死やステロイド潰瘍といった副作用大症状は滅多に出ず、出ても副作用の小症状たる moon face や多毛、皮膚線条などである²¹⁾。これとても出ない方がのぞましいし、依存性、習慣性、効果の漸減を生じない様に早期に中止して、イソソルバイドなどを用いた維持療法に持込みたいのであるが、それに至るまでの間、何を補助・代替薬として用いたらよいかという問題に永いこと悩まされて来た。慢性関節リウマチ(RA)では、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)はしっかりその治療体系に組み込まれているが²²⁾、筆者のメニエール病にこれらを用いた経験では、有効との感觸はつかめず、唯々胃腸症状のみが目立っただけであった。

偶々、その様な薬剤を探索中、「アレルギー基礎治療剤」なるアゼラスチンが登場したが、その薬理作用はステロイドに近い抗炎症作用を

有するものであったので、本剤と同様Ⅰ群、Ⅱ群に分けて投与したところ、いずれにおいても有意な効力が示された⁴⁾。これに次ぐシリーズとして、さらにヒスタミン遊離抑制、PAF産生抑制という抗アレルギー薬レピリナスト製剤も同様に治験を行って有効であった⁵⁾。これに勇気を得て、今回はイブジラスト製剤ケタス®を用いて検索することとしたわけである。

本剤の薬理作用の概要は、抗アレルギー剤としての特性のほかに、脳血流・代謝改善作用をも併せ持つという二面性のあることで、内耳血流に対する作用も期待できる。

まず、抗アレルギー作用としては、気管支喘息において気道攣縮、気道過敏性亢進、気道炎症をおこすロイコトリエンに対し、強い拮抗作用²²⁾²³⁾と遊離抑制作用²⁴⁾を有する。その結果ロイコトリエンが関与する喘息モデル（モルモット）において気道の攣縮抑制²⁵⁾や血管透過性亢進抑制作用²⁶⁾を示す。

もう一つの抗アレルギー作用としては、抗PAF（血小板活性化因子）作用をもつことで、同じく喘息モデルにおいて気道の攣縮や血管透過性亢進の抑制²⁶⁾や、過敏症亢進を抑制する²⁷⁾。

これらの基礎的な薬理作用の知見に基づいて行なわれた臨床試験においても、優れた抗アレルギー作用を発揮し、即時型喘息反応²⁸⁾も遅発型喘息反応²⁹⁾も共に抑制するが、後者は特にメニエール病との関連で興味深い。また気道の過敏性もメサコリン吸入試験で改善効果を示した³⁰⁾という。

アゼプチン®や、ロメット®に無かったもう一つの本剤の薬理効果は、一口でいうと、プロスタサイクリン(PGI₂)の作用を増強し³¹⁾³²⁾、脳循環を改善するということである。かなり早い時期からメニエール病の原因の一つに数え上げられているものに、内耳の血流障害説がある。ストレス等により内耳の血管の spasmus がおこり易くなり、血液の粘性が上ってスラッジ現象を生じ易くし、anoxia がおこる結果、細胞外液腔における水腫、すなわち内リンパ水腫が生じ

るという説で、今だに棄てがたい直截性をもつ説明である。現実にも、こういった機序の関与は否定できないと思われるので、本剤の①脳局所血流量増加作用³³⁾³⁴⁾、②脳代謝改善作用³⁴⁾、③抗血栓作用³⁵⁾、④血小板凝集塊解離作用³²⁾は、もう一つの側面からメニエール病に対して奏効するものと期待できる訳である。実際の脳血管障害における臨床試験においても、脳皮質血流量³⁶⁾を増加させ、病巣側³⁷⁾や虚血部近傍³⁸⁾での血流を増加せしめている。

この様な薬剤なので、症状の悪化が比較的マイルドな群に対して「代替薬先行」と、ちょうどRAにおけるNSAID先行の如き状況を着想して、Ⅰ群として投与したところ、聴力(p=0.0002)、眼振(p=0.048)、回転性めまい発作(p=0.0004)、ふらつき(p=4.13×10⁻⁷)および耳鳴(p=2.50×10⁻⁵)と全ての項目において有意な改善が示された。すなわち本剤は単独でもメニエール病に有効な薬剤でありNSAIDの如き先行使用も可能なことが示されたわけである。

一方、一側例ながら急激な症状の悪化がおこったり、両側例やDEHでの良聴耳の悪化が懸念されたりしてステロイド剤先行投与とせざるを得なかったⅡ群において、補助・代替薬として切替投与したところ、聴力(p=0.004)は勿論のこと、ふらつき(p=0.0003)および耳鳴(p=0.004)において有意な改善が得られたわけで、本剤はステロイドの補助・代替薬として十分使用しうることが示されたといえよう。すなわち、ステロイド剤の副作用発現を軽減し、依存性を脱却させ、反復による効力低減傾向を防止しうる方法(an alternative)が、更に1つ加えられたという意義は大きいと思われる。

既報の2剤にくらべ本剤のもつプロスタサイクリンの作用を増強するという薬理効果がどの位の割合で効いたのか、抗アレルギー作用から分離して論ずることは出来ないが、将来的にはメニエール病予備群とか「不確実例」に対しても本剤が奏効する可能性は否定できないものと思われる³⁹⁾。

なお、本治験中1例において皮疹をみたが本剤によるものではないとされ、副作用をみとめたものは1例もなく、安全なものといえる。

結 語

1) 19例のメニエール病患者に対してケタス®3カプセル/日を単独先行投与したところ、聴力、眼振、回転性めまい発作、ふらつきおよび耳鳴において有用な改善が示された。

2) プレドニゾロンを先行投与した13名(メニエール病12名, DEH 1名)において、聴力、回転性めまい発作、ふらつきおよび耳鳴において有意な改善が示された。

3) 同一の13名に対して、補助・代替薬として、ケタス®3カプセル/日を引きつづき切替投与したところ、聴力、ふらつきおよび耳鳴において有意な改善がみられた。

4) ケタス®による副作用は認められなかった。

5) メニエール病に対するステロイドの有効性につき若干の文献学的考察を加えた。

6) 本剤の薬理を述べると共に、補助・代替薬の重要性を強調した。

文 献

- 1) 安部千之：慢性関節リウマチ。薬理療法の実際 第3版第1編 薬物療法(山村雄一，他編)。532～537頁，第一製薬，東京，1986。
- 2) 矢沢代四郎：免疫学的観点よりみたメニエール病。Equilibrium Res **44** : 37～40, 1985。
- 3) 神崎 仁，大内利昭：ステロイドに反応する感音難聴の血中免疫複合体と長期観察。耳鼻 **28** : 950～958, 1982。
- 4) 二木 隆：メニエール病のステロイド療法と補助・代替薬—Prednisolone と Azelastine—。耳鼻臨床 **82** : 357～373, 1989。
- 5) 二木 隆：メニエール病に対するロメット®の使用経験—ステロイドと抗アレルギー薬—。耳鼻臨床 **83** : 145～154, 1990。
- 6) Pearson BW and Brackmann D : Guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg **93** : 579～589, 1985。
- 7) Hauser E : Meniere's disease ; a new therapeutic approach. J Amer Geriat Soc **7** : 874～876, 1959。
- 8) Duke WW : Meniere's syndrome caused by allergy. JAMA **81** : 2179～2181, 1923。
- 9) Stahle J : Allergy, immunology, psychosomatic, hypo-and hypertonus. Arch Oto-Rhino-Laryngol **212** : 287～292, 1976。
- 10) McCabe BF : Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol **88** : 585～589, 1979。
- 11) Shea JJ : Autoimmune sensorineural hearing loss as an aggravating factor in Meniere's disease. Adv Otorhinolaryngol (Karger-Basel) **30** : 254～257, 1983。
- 12) Yoo TJ, Stuart JM, Kang E, et al : Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. Science **217** : 1153～1155, 1982。
- 13) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al : Autoimmune reactivity in Meniere's disease ; a preliminary report. Laryngoscope **93** : 4 ; 410～417, 1983。
- 14) Futaki T, Yamane M, Shirahata A, et al : Immunological analysis of IgG and other protein fractions in endolymph obtained from endolymphatic sac of Meniere's patients and control. Acta Otolaryngol Suppl **419** : 71～89, 1985。
- 15) Futaki T, Nagao Y and Kikuchi S : Immunohistochemical analysis of the lateral wall of the endolymphatic sac in Meniere's patients. Adv Oto-Rhino-Laryng **42** : 129～134, 1988。
- 16) Brookes GB : Circulating immune complexes in Meniere's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **122** : 5 ; 536～540, 1986。
- 17) Rask-Andersen H and Stahle J : Immuno defence of the inner ear. Lymphocyte-macrophage interaction in the endolymphatic sac. Acta Otolaryngol **89** : 283～294, 1980。
- 18) Wackym PA, Linthicum FH, Rask-Andersen H, et al : Human endolymphatic sac ; morphologic evidence of immunologic function. Ann Otol **96** : 276～281, 1987。
- 19) 澤田 泉：内リンパ局所免疫法による実験的内リンパ水腫。Equilibrium Res **45** : 231～251, 1986。
- 20) 北原正章，内田 郁：ステロイド剤投与時期とその効果—水腫動物による実験—。厚生省特定疾患

- 前庭機能異常班昭和62年度研究報告書. 135~137 頁, 1988.
- 21) 市川陽一: ステロイド剤の上手な使い方予後改善にも有効な“両刃の剣”. モダンメディシン 89 : 9 ; 22~25, 1988.
- 22) Nagai H, Iwamoto T, Nishiyori T, et al : Pharmacological studies on newly synthesized anti-allergic agents, 2-methy-3-piperidino- β -propionaphnone hydrochloride (KZ-111) and 3-isobutyl-2-isopropylpyrazolo-[1, 5-a] pyridine (KC-404). Japan J Pharmacol 33 : 1215~1223, 1983.
- 23) Nishino K, Okubo H, Ohashi M, et al : KC-404 ; a potential anti-allergic agent with antagonistic action against slow reacting substance of anaphylaxis. Japan J Pharmacol 33 : 267~278, 1983.
- 24) 田村 弦, 大津 浩, 藤本由美子, 他 : Ca-Ionophore A23187 刺激によるヒト末梢白血球からの Leukotriene C₄ ならびに B₄ 遊離に対する KC-404 の抑制作用について. 基礎と臨床 20 : 1 ; 181~185, 1986.
- 25) Ohashi M, Kito J, Eda K, et al : Effect of KC-404 on anaphylactic bronchoconstriction in guinea pig ; involvement of endogenous slow reacting substance of anaphylaxis. Am Rev Respir Dis 133 : A213, 1987.
- 26) Eda K, Ohashi M and Nishino K : Effect of KC-404 on antigen-induced increase in vascular permeability in guinea pig airway smooth muscles. Japan J Pharmacol 43 Suppl : 178~185, 1987.
- 27) Eda K, Nishino K and Ohashi M : Effect of KC-404 on PAF-induced airway hyperreactivity in guinea pigs. Japan J Pharmacol 46 Suppl : 282, 1988.
- 28) 高納 修, 戸谷康信 : アレルゲン吸入誘発に対する KC-404 の効果. 薬理と治療 13 : 12 ; 489~497, 1985.
- 29) 足立 満, 今井俊道, 岡沢 明, 他 : 遅発性気管支反応 (LAR) に対する KC-404 の抑制効果. 薬理と治療 14 : 2 ; 549~558, 1986.
- 30) 榊原博樹, 末次 勸, 梅田博道 : 気管支喘息の気道過敏性に対する KC-404 の効果. 薬理と治療 13 : 12 ; 481~488, 1985.
- 31) Ohashi M, Kito J and Nishino K : Mode of cerebral vasodilating action of KC-404 in isolated canine basilar artery. Archiv Int Pharmacodyn Ther 280 : 2 ; 216~229, 1986.
- 32) Ohashi M, Okubo H, Kito J, et al : A new vasodilator 3-isobutyl-2-isopropylpyrazolo [1, 5- α] pyridine (KC-404) has a dual mechanism of action on platelet aggregation. Archives Int Pharmacodyn Ther 283 : 2 ; 321~334, 1986.
- 33) 工藤善隆, 平山隆士, 山西 洋, 他 : KC-404 の実験的脳アノキシアに対する作用. 薬理と治療 13 : 11 ; 207~216, 1985.
- 34) 工藤善隆, 市川吉光, 杉浦浩幸, 他 : 実験的ラット脳梗塞モデルに対する KC-404 の効果. 日薬理誌 85 : 435~441, 1985.
- 35) Ohashi M, Kudo Y, Ichikawa Y, et al : Anti-thrombotic effect of KC-404, a novel cerebral vasodilator. Gen Pharmac 17 : 4 ; 385~389, 1986.
- 36) 篠原幸人, 高木繁治 : KC-404 静脈内投与の脳血流値に及ぼす影響—慢性期脳血管障害例における検討—. 臨床成人病 13 : 9 ; 529~532, 1983.
- 37) 吉田 茂 : KC-404 の内頸動脈血流に及ぼす影響について. 基礎と臨床 17 : 6 ; 187~193, 1983.
- 38) 遠藤英雄, 江尻孝夫, 久保直彦, 他 : 脳血管障害における KC-404 静脈内投与の局所脳循環動態に及ぼす影響 — 3次元測定法 (SPECT) を用いて—. 基礎と臨床 19 : 13 ; 51~62, 1985.
- 39) 二木 隆 : 眩暈症患者に対するセレポート®の使用経験. 耳鼻臨床 83 : 1117~1131, 1990.
- 原稿受付 : 平成 2 年 4 月 4 日
原稿採択 : 平成 2 年 4 月 6 日
別刷請求先 : 二木 隆
〒113 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室