薬 物

塩酸チザニジンによる耳鳴治療の経験

西原 信成¹⁾・篠原 孝之¹⁾・暁 清文¹⁾
柳原 尚明¹⁾・佐藤 英光²⁾・有友 宏³⁾
横井 隆司⁴⁾・藤原 康雄⁵⁾・柴原 豊弘⁶⁾

Treatment of Tinnitus with Tizanidine Hydrochloride

Shinsei Nishihara, Takayuki Shinohara,
Kiyofumi Gyo and Naoaki Yanagihara
(Ehime University)

Hidemitsu Sato
(Ehime Prefectural Central Hospital)

Hiroshi Aritomo
(Matsuyama Red Cross Hospital)

Takashi Yokoi
(Yoshida Municipal General Hospital)

Yasuo Fujiwara
(Ehime Prefectural Niihama Hospital)

Toyohiro Shibahara
(Juzen General Hospital)

The clinical effects of tizanidine hydrochloride were evaluated in 58 patients with tinnitus. The subjective improvement rate was 60.0%. A better effect was obtained when the loudness of the tinnitus was more than 10 dB and when treatment was continued for over 4 weeks. Treatment with tizanidine hydrochloride alone was as effective as combined treatment with other drugs.

Shoulder stiffness improved in 47.5% of the patients and in these patients tinnitus responded better. Side effects were observed in 15.5%, but none were serious.

Key words: tizanidine hydrochloride, tinnitus, clinical study

1) 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 柳原尚明教授)

3) 松山赤十字病院耳鼻咽喉科

5) 愛媛県立新居浜病院耳鼻咽喉科

2) 愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

4) 町立吉田総合病院耳鼻咽喉科

6) 十全総合病院耳鼻咽喉科

はじめに

耳鳴は日常臨床において非常に多い訴えであるが、発症機序が明らかな場合は稀で治療法も確立されていないのが現状である。これに対して、最近、中枢性筋弛緩作用を有する薬剤が耳鳴治療に有効であるという報告がなされている。

今回、我々は塩酸チザニジン(テルネリン®)を種々の耳鳴患者に投与し、自覚症状を中心としてその有効性について検討を行ったので若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

1. 対 象

平成元年8月から平成2年9月までの間に愛媛大学医学部附属病院、愛媛県立中央病院、松山赤十字病院、町立吉田総合病院、愛媛県立新居浜病院、十全総合病院のいずれかの耳鼻咽喉科外来を受診した耳鳴患者58名を対象とした。このうち7名では塩酸チザニジンの投与開始直後に眠気、腹部症状などの副作用が出現したため直ちに投与を中止した。これらの例では耳鳴に対する薬剤の効果判定は不可能であったため、これらを除いた男性29名、女性22名、計51名75耳で効果を判定した。これら51名の年齢は19歳から82歳に及び平均59.2歳で、疾患構成は感音性難聴57耳、無難聴性耳鳴10耳、中耳炎4耳、突発性難聴3耳、メニエール病1耳であった。投与開始前に全例に純音聴力検査を行ない、さらに20耳では耳鳴検査も行なった。

2. 投与方法

塩酸チザニジンは1錠当たり1mgの錠剤であ

る。投与方法は1回1錠を、1日3回、毎食後に服用させた。投与期間は原則として4週間以上としたが、症例によっては4週経過前に耳鳴症状が著明に改善したため、その時点で投与を中止した。その結果、投与期間は1週から24週で平均5.6週であった。薬剤は単独投与を原則としたが、投与開始前にすでに投薬を受けていた症例には塩酸チザニジンのみを追加投与した。また、塩酸エペリゾン投与中の症例には、投薬中止後3日間以上の期間をおいた上で、塩酸チザニジンの投与を開始した。併用薬剤としてはビタミンB₁₂、脳循環改善剤、マイナートランキライザーを用いた。

3. 効果判定

耳鳴の自覚症状については、表1の間診表を用いて耳鳴の大きさ、持続時間、社会生活での支障度を問診し、それぞれ5段階で評価した。これを投薬前後で比較し、以下の方法により薬剤の耳鳴に対する効果を判定した。

効果判定は1項目で1段階の改善があったものを軽度改善、2項目で1段階ずつ改善があったもの、もしくは1項目で2段階の改善があったものを中等度改善、合わせて3段階以上の改善のあったものを著明改善とした。また、合わせて2段階以上の悪化があったものを悪化、それ以外を不変とした。

4. 肩こりに対する効果の判定

耳鳴患者には肩こりを伴う症例が多い。そこで表1の間診表を利用して本剤の肩こりに対する効果についても同時に評価を行い、耳鳴に対する効果との相関関係を検討した。

5. 耳鳴検査と薬剤効果の関係

投与前に耳鳴検査を行った20耳について、耳鳴の周波数、ラウドネスと耳鳴改善度の関係を調べた。

結 果

1. 全般改善度

耳鳴全般改善度を図1に示す。著明改善18耳(24.0%)、中等度改善6耳(8.0%)、軽度改善21耳(28.0%)、不変30耳(40.0%)で、軽度改善

表1 耳鳴問診表

大 き さ	1:とても小さい 2:小さい 3:中くらい 4:大きい 5:とても大きい
持続時間	1:ほとんど鳴らない 2:たまに鳴る 3:鳴ったり止まったり 4:たまに止まる 5:いつも鳴っている
社会生活 支障度*	1:ほとんど気にならない 2:仕事中は忘れている 3:仕事中でもときどき気になる 4:気になるが仕事はできる 5:気になって仕事が手につかない

* 肩こりの程度についても同様に問診した。

以上のものは60.0%であった。悪化例は認められなかった。また、患者の年齢、性別による改善度に差は認められなかった。

2. 耳鳴自覚症状項目別の改善度

図2は耳鳴の大きさ、持続時間、社会生活支障度につき、それぞれの項目ごとに耳鳴改善度を示したものである。1段階以上改善した例の割合は耳鳴の大きさで32耳(42.7%)、持続時間

で14耳(18.7%)、社会生活支障度で33耳(44.0%)であり、大きさや生活支障度にくらべて持続時間の改善率が低かった。

3. 疾患別改善度

図3は疾患別の耳鳴改善度を示す。軽度改善以上の効果を示した例の割合は感音性難聴で61.4%、無難聴性耳鳴で60.0%、中耳炎で25.0%、突発性難聴で66.7%であった。

図1 耳鳴全般改善度

図2 自覚症状項目別耳鳴改善度(75耳)

図3 疾患別耳鳴改善度

4. 耳鳴経過年数別の改善度

耳鳴の自覚が始まってからの経過年数別に改善度を調べた(図4). 経過年数が長いほど中等度以上の改善例の割合が少なかったが, 軽度改善を含めた場合には経過年数による差はなかった.

5. 耳鳴周波数, ラウドネスと耳鳴改善度

投薬前の耳鳴検査では1例のみが純音性で他はすべて雑音性耳鳴であった. 表2は耳鳴周波数およびラウドネス別の改善度を示す. 耳鳴周波数は1kHz未満, 1kHz以上4kHz未満, 4kHz以上の3群に分類して検討したが, 耳鳴改善度との間には明らかな相関は認められなかった. ラウドネスは10dB未満と10dB以上の2群に分類したが, 軽度改善以上の例の割合は10dB未満の群で58.3%, 10dB以上の群で100%であり, ラウドネスの大きい群で改善率

が高かった.

6. 投与期間と耳鳴改善度

4週間を越えて投与した23耳について, 4週投与時の改善度と最終判定時(平均8.0週)の改善度との関係を図5に示した. 軽度改善以上の症例は4週投与時には12耳(52.2%)だが, 最終判定時には20耳(87.0%)とその割合は高くなり, 4週を越えて投与を継続することにより改善率は上昇した. 投与を継続することによって悪化した症例はなかった.

7. 併用薬の有無と耳鳴改善度

塩酸チザニジン単独投与例と併用薬を使用した例で改善度を比較した. 図6はその結果をまとめたものであるが, 併用薬の有無によって軽度改善以上の症例の割合に差はなく, 著明改善のみに限るとむしろ単独投与群の方が改善度は高かった.

図4 経過年数別耳鳴改善度

表2 耳鳴周波数およびラウドネス別耳鳴改善度 (耳)

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変
周波数	1kHz未満	1	1	1	1
	1kHz以上4kHz未満		1		
	4kHz以上	1		10	4
ラウドネス	10dB未満	1		6	5
	10dB以上	1	2	5

図5 4週投与時と最終判定時の耳鳴改善度の関係

図6 併用薬の有無による耳鳴改善度

図7 肩こり改善度と耳鳴改善度の関係

考 察

耳鳴の薬物治療にはビタミン剤、循環改善剤、代謝改善剤、精神安定剤などが使用されるが、その治療成績は必ずしも良好ではない。これに対して最近、中枢性筋弛緩剤の投与が試みられ、耳鳴に対して有効であると報告されている。このうち塩酸エペリゾンの耳鳴に対する効果についてはすでに多くの検討がなされ、ある程度の有効性が確認されている^{1)~5)}。塩酸チザニジンはこれと比べてもさらに有効率が高い薬剤であると報告されている⁶⁾。

塩酸チザニジンは、脊髄および脊髄上位の中枢に作用し固縮緩解作用、脊髄反射抑制作用等の筋緊張緩和作用を有するとともに疼痛緩和作用を有する薬剤である。さらに α_2 刺激作用を有し、かつ血液脳関門を通過する。青斑核から蝸牛神経核にいたるノルアドレナリン作動性ニューロンは α_2 受容体を介して蝸牛神経核の活動性を抑制するとされている⁷⁾。したがって、直接本剤が聴覚路に作用することにより耳鳴を抑制する可能性がある⁸⁾。

鈴木ら⁶⁾は本剤の耳鳴抑制機序として、筋弛緩作用や局所麻酔作用を挙げるとともに、強力な疼痛緩和作用が肩こり、頭痛、頭重感などの随伴症状を改善し、これが耳鳴を改善するのであろうと考察している。実際、耳鳴患者では肩こりを伴う例が多い。鈴木ら⁶⁾は耳鳴患者の75%の例が肩こりを訴えたと言っているが、自験例でも78.4%に肩こり症状があった。また、今回の検討結果から塩酸チザニジンの投与により耳鳴改善と肩こり改善とが相関することが認め

8. 肩こり改善度と耳鳴改善度

初診時に随伴症状として肩こりを訴えたのは51名中40名(78.4%)であり、両側耳鳴例が20耳含まれているので耳数は60耳であった。このうち本剤の投与によって19名(47.5%)で肩こりの改善がみられた。図7は肩こりの改善度と耳鳴の改善度の関係をみたものである。本剤の投与により肩こりが改善した例では耳鳴も改善した例が多く、逆に肩こりが改善しなかった例では耳鳴も改善しない例が多かった。

9. 副作用

副作用は9名(15.5%)に認められ、うち7名は投薬開始直後に症状が現われたため直ちに投与を中止した。このため、先述のように耳鳴に対する効果の判定対象からは除外した。残り2名では、4週および6週経過後に副作用が生じたので効果判定の対象に含めた。副作用の内訳は眠気3例、腹部症状3例、ふらつき2例、血小板増加1例であった。これらはいずれも軽度のもので、投与を中止することにより消失した。

られた。このような相関は同じ中枢性筋弛緩剤である塩酸エペリゾンでも示されており⁵⁾, 耳鳴と肩こりが何らかの関係を有していることが示唆される。

さて、今回の検討結果からは鈴木らが示したほどの高い耳鳴改善率は得られなかったものの、単剤投与でも他剤併用時と同程度の改善度が得られ、塩酸チザニジンは単独でも耳鳴に有効であると考えられた。また、投与期間を延長することによって改善度の向上がみられる場合があり、継続投与による効果も期待できると思われた。

本剤は多彩な薬理作用を有する薬剤であるが、耳鳴軽減の作用機序についてはいまだ不明な点が多く、今後の研究課題であろう。

まとめ

耳鳴患者58名に塩酸チザニジンを投与し、その治療成績を検討した。

1. 耳鳴の全般改善度は、著明改善18耳(24.0%), 中等度改善6耳(8.0%), 軽度改善21耳(28.0%), 不変30耳(40.0%)で、投与例全体の60.0%で軽度改善以上の効果がみられた。

2. 耳鳴の自覚症状別では大きさや生活支障度に比べて持続時間の改善率が低かった。

3. 耳鳴周波数と改善度には明らかな関係は認めなかったが、ラウドネスの大きい例で改善率が高かった。

4. 4週を越えて投与を継続することによって改善率が上昇した。

5. 併用薬の有無によって改善度に差はみられなかった。

6. 本剤の投与によって47.5%に肩こりの改

善がみられたが、肩こりの改善と耳鳴の改善が相関する症例が多かった。

7. 副作用は9例(15.5%)で、重篤なものは認めなかった。

本論文の要旨は、第16回日耳鼻中国四国地方部会連合学会(岡山)にて口演した。

文 献

- 1) 栗山一夫, 栗山純一: 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.
- 2) 内田 郁, 北原正章, 水上千佳司, 他: 筋弛緩剤による耳鳴の治療. 耳鼻臨床 78: 1549~1555, 1985.
- 3) 山際幹和, 坂倉康夫, 増田佐和子, 他: 筋弛緩剤塩酸エペリゾンの耳鳴に対する効果. 耳鼻臨床 79: 1531~1534, 1986.
- 4) 野末道彦, 宇佐神鷹, 和田好弘, 他: めまい, 耳鳴に対するミオナールの効果 一多施設共同臨床研究成績一. 耳鼻臨床 80: 1461~1471, 1987.
- 5) 吉田昭男, 永野隆治, 岡本 健: 耳鳴に対する塩酸エペリゾン(ミオナール®)の臨床的検討. 耳鼻臨床 81: 1065~1075, 1988.
- 6) 鈴木幹男, 北原正章, 北野博也, 他: 塩酸チザニジンの耳鳴に対する臨床的検討. 耳鼻臨床 83: 137~144, 1990.
- 7) 増井裕嗣: ラット ABR におけるノルアドレナリン性ニューロンの制御について. 日耳鼻 90: 1363~1373, 1987.

(原稿受付: 平成3年2月22日

原稿採択: 平成3年3月1日

別刷請求先: 西原信成

〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川
愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室)