 薬 物

テルネリン®のめまい、耳鳴に対する効果

—多施設共同臨床研究成績—

浅井 美洋¹⁾¹³⁾・峯田 周幸¹⁾・野末 道彦¹⁾・武林 悟²⁾・岩崎 聡³⁾
 宮下 弘⁴⁾・天野 肇⁵⁾・荻野 哲史⁶⁾・宮嶋佳世子⁷⁾・伊藤 久子¹⁾
 芹澤 泰博⁸⁾・中村 孝昭⁹⁾・加藤 高行¹⁰⁾・末木 義人¹¹⁾・向高 洋幸¹²⁾
 名倉三津佳¹²⁾・森 泰雄³⁾・関 郭郎²⁾

 Clinical Evaluation of Tizanidine Hydrochloride (Ternelin®)
 in the Treatment of Vertigo and Tinnitus

Yoshihiro Asai, Hiroyuki Mineta and Michihiko Nozue
 (Hamamatsu University School of Medicine), et al

The clinical effects of tizanidine hydrochloride on vertigo and tinnitus were investigated in 91 patients (33 males, 58 females).

1) The rate of overall improvement of subjective symptoms and objective findings was 74.7% and 74.0%, respectively.

2) The rate of improvement of vertiginous symptoms was 90.2% for vertigo and 75.0% for dizziness (non-vertigo), respectively.

3) The rate of improvement of tinnitus was 40.5%, higher in those with than in those without stiffness of the neck and shoulders.

4) Of the accompanying symptoms, shoulder stiffness was reduced in 72.0%, neck stiffness in 69.8% and headache in 76.7% of the patients.

5) The rates of overall improvement and usefulness were 82.5% and 83.6%, respectively.

6) Multiple regression analysis showed that the presence of rotatory vertigo, stiffness symptoms and nystagmus significantly contributed to the overall improvement and usefulness score. Therefore we estimated that Ternelin® was more effective in cases of vertigo or tinnitus with stiffness symptoms than in those without these symptoms.

7) It is speculated that this drug alleviates vertiginous symptoms by reducing vestibular imbalance through inhibition of γ -motorneuron activity and relieves tinnitus by inhibiting auditory systems through α_2 -adrenergic receptors.

8) The side effects of this drug were observed in 1.9% of 106 patients, but none were severe.

Key words: Ternelin®, vertigo, tinnitus, clinical evaluation

- 1) 浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 3) 榛原総合病院耳鼻咽喉科
- 5) 浜松赤十字病院耳鼻咽喉科
- 7) 磐田市立総合病院耳鼻咽喉科
- 9) 静岡厚生病院耳鼻咽喉科
- 11) 富士宮市立総合病院耳鼻咽喉科
- 13) 共立湖西総合病院耳鼻咽喉科

- 2) 聖隷三方原病院耳鼻咽喉科
- 4) 焼津市立病院耳鼻咽喉科
- 6) 遠州総合病院耳鼻咽喉科
- 8) 沼津市立総合病院耳鼻咽喉科
- 10) 共立蒲原総合病院耳鼻咽喉科
- 12) 聖隷浜松病院耳鼻咽喉科

はじめに

めまい、耳鳴を訴える患者に肩こり、頭重感などの筋緊張異常に基づく愁訴が多いことは日常診療においてよく経験される¹⁾。これはめまい、耳鳴を訴えて受診する患者の年齢層が40～50歳代にピークを持つためにそれらの症状を合併しやすいという背景もあるかもしれないが、前庭系の不均衡が前庭脊髄路を通して筋緊張異常を起こしたり²⁾³⁾、めまいという症状の自覚やそれに対する不安感が引き金となり筋緊張という一種の防御反応を引き起こすことも考えられる。逆に頸部の筋緊張異常により前庭系の不均衡を誘発、増悪させることもある³⁾。これは頸性めまいはもちろんのこと、他のめまい疾患にも多かれ少なかれあてはまるものと思われる。この悪循環を断ち切ることはめまいの治療に有用であり、めまいと肩こりとの間に直接の因果関係がない場合にも全般的な症状の軽減に役立つことが臨床的に認められ、筋弛緩薬がめまい疾患の治療に用いられ、その有用性が報告されてきた^{4)～6)}。またこれら筋弛緩薬が耳鳴に対しても有効であることが報告されている⁵⁾⁷⁾⁸⁾。最近、中枢性筋緊張緩和剤である塩酸チザニジン製剤(テルネリン®)も耳鳴に対する治療に用いられその有用性が報告されてきているが⁸⁾⁹⁾、めまいに対する臨床研究成績はまだ報告されていない。今回我々はテルネリン®のめまい、耳鳴に対する多施設共同臨床治験を行う機会を得、その結果を統計学的に解析したところ本薬剤の有用性を認めたので若干の考察を加えてここに報告する。

対象および方法

対象は平成元年4月から平成2年3月までの1年間に本研究に参加した13施設の耳鼻咽喉科外来を訪れた各種めまい、耳鳴症例117例である。原則として筋緊張症状(肩こり、首すじのこり、頭痛)を伴う症例とした。この中から全期間服薬が不足していた例や初診日以降来院しなかった例を除外した106例を解析採用例とし、さらに2週間未満の投与例やめまい、耳鳴とも

自覚しなかった症例を除いた91例を完全採用例として統計学的解析を行った(図1)。テルネリン®(図2)の用法、用量はチザニジンとして1日3mgを1回1錠(1mg)1日3回毎食後経口投与し、治験期間は最長8週間連続投与とした。評価の時期は投与前、2週、4週、8週および最終の5回とし2週以上観察し得た症例について採用することとした。原則としてテルネリン®の単独投与としたが、併用薬については自律神経用剤、筋弛緩作用を有する薬剤の併用を禁止した以外、他剤投与で他覚所見が変化しない例については治験期間中の用法用量を変更しないこととして併用を許可した。評価方法として自覚症状は4段階評価(4:高度、3:中等度、2:軽度、1:なし)を行い、症状改善度として投与前と最終判定時とを比較して3段階改善した場合を著明改善、2段階改善を中等度改善、1段階改善を軽度改善、改善の見られなかったものと悪化したものをそれぞれ不変、悪化と判定した。他覚所見としてめまい症例に対して直立検査、足踏検査、注視眼振検査、頭位および頭位変換眼振検査を施行し、4段階評価(3:高度、2:中等度、1:軽度、0:なし)を行

図1 症例の内訳

図2 塩酸チザニジン(テルネリン®)の構造式

って自覚症状と同様に改善度を判定した．耳鳴については自覚症状のみで評価した．投与前と最終週とを比較して自覚症状と他覚所見の全般的な改善度としてそれぞれ自覚症状全般改善度，他覚所見改善度を判定し，さらにそれらを総合的に判断し最終全般改善度とした．加えて有用度として本剤の有用性を自覚症状，他覚所見の改善度並びに副作用および臨床検査値の異常変動を総合して主治医が判定することとした．また，どのような症例にテルネリン®が最も有効であったかを推測するため，表1の如く今回の

調査対象となった症例の最終全般改善度および有用度を目的変数に，年齢層，併用薬の有無，めまいの性状，発症様式，耳鳴の有無，筋緊張症状の有無，眼振所見の有無，体平衡異常(直立検査あるいは足踏検査での陽性所見の有無)を説明変数にとり，多変量解析の一手法である重回帰分析にステップワイズ変数選択法を組み合わせて解析した．

患者背景

図3は完全採用となった症例の男女別年齢分布である．50歳代にピークがあり30歳代～70歳

表1 重回帰分析

目的変数 ; 最終全般改善度 (or 有用度)	
年齢層	(1 ; 45歳以下 2 ; 46歳～64歳 3 ; 65歳以上)
併用薬	(0 ; なし 1 ; あり)
回転性めまい	(0 ; なし 1 ; あり)
非回転性めまい	(0 ; なし 1 ; あり)
発作性めまい	(0 ; なし 1 ; あり)
持続性めまい	(0 ; なし 1 ; あり)
誘発性めまい	(0 ; なし 1 ; あり)
耳 鳴	(0 ; なし 1 ; あり)
筋緊張症状	(0 ; なし 1 ; あり)
眼振所見	(0 ; なし 1 ; あり)
体平衡異常	(0 ; なし 1 ; あり)
説明変数

図3 男女別年齢分布
(完全採用91例)

代の中高齢層が中心で, 女性が男性の約1.8倍であった. 図4は現症の症悩期間である. 50%以上が1カ月以内の比較的短い病悩期間であったが, 一方約20%は半年以上前から症状が持続している症例であった. 疾患の内訳であるが, 表2にめまい症例の診断名を, 表3には聴覚障害例の診断名を示した. めまい症例では末梢性疾患が全体の47.1%を占め, 中でも良性発作性頭位めまい症, メニエール病が多かった. 本調査の対象はめまい症例が主体であるが, めまいおよび耳鳴の両方を併せ持つ症例が全体の11.0%を占めた. 聴覚障害例に限ってみるとその中の32.3%が同時にめまいをも訴えていた例であったことは留意されるべきである. 併用薬につ

いては全体の70.3%の症例に抗めまい薬, 精神安定剤, ビタミン剤, 入眠剤, 循環改善剤等が併用されていた.

結 果

1) 自覚症状改善度

図5に各症状別の最終的な改善度(投与前と

表2 めまい症例診断名

良性発作性頭位めまい症	17例 (24.3%)
メニエール病	9例 (12.9%)
前庭神経炎	5例 (7.1%)
頸性めまい	4例 (5.7%)
椎骨脳底動脈循環不全	3例 (4.3%)
脳血管障害	3例 (4.3%)
頭頸部外傷後遺症	2例 (2.9%)
突発性難聴	1例 (1.4%)
眩暈症	26例 (37.1%)
計	70例 (100%)

表3 聴覚障害例診断名

耳鳴症	18例 (58.1%)
突発性難聴	7例 (22.6%)
原因不明の感音難聴	6例 (19.3%)
計	31例 (100%)

図4 病悩期間

図5 自覚症状改善度

最終判定時との比較)の内訳を示す。めまいについては回転性めまいにて90.2%, 非回転性めまいで75.0%, 発作性めまいで76.2%, 持続性めまいで68.2%, 誘発性めまいで82.9%の改善(軽度改善以上)を示した。めまいの性状別では回転性めまいが非回転性めまいよりも統計学的に有意に改善度が高かったが(Mann-WhitneyのU検定 $p < 0.05$), 発症様式別では有意な差は認められなかった。耳鳴(55例, 74耳)については軽度改善以上が全体の40.5%であった。筋緊張症状の有無で耳鳴の改善度を比較したところ, 筋緊張症状を伴う群の方が改善度が高い傾向が認められたが, 症例数が少ないこともあり統計学的有意差には至らなかった(Mann-

WhitneyのU検定 $p = 0.068$)。筋緊張症状において軽度改善以上を示した割合は肩こりで72.0%, 首すじのこりで69.8%, 頭痛については76.7%であった。肩こりの改善度が過去の報告より高い数値を示した^{8)~10)}。自覚症状全般改善度を図6に示したが, これによると自覚症状全般については74.7%の症例に, ある程度の改善が認められたことになる。

2) 他覚所見改善度

図7にめまい症例について行った平衡機能検査結果の改善度を示す。各検査結果の改善度に統計学的有意差は認められない(Kruskal-Wallis検定)。総合的な他覚所見全般改善度を図8に示す。軽度改善以上を示した例は全体の74.0%

図6 自覚症状全般改善度

図8 他覚所見全般改善度

図7 他覚所見改善度

を占め、自覚症状全般改善度とはほぼ同程度の改善率を示した。

3) 最終全般改善度

図9に最終全般改善度を示す。著明改善が20.9%, 中等度改善が27.5%, 軽度改善が34.1%, 不変が17.5%を占め、悪化例は認められなかった。全体として82.5%に改善(軽度改善以上)が認められた。

4) 有用度

図10は有用度であるが、極めて有用と判断されたものが全体の16.5%, 有用と判断されたものが31.9%, やや有用が35.2%, 有用とは思われないと判断されたものは16.4%であった。全体として83.6%の症例に有用性(やや有用以上)が認められた。

5) 最終全般改善度および有用度に対する各要因の寄与(多変量解析)

図9 最終全般改善度

図10 有用度

最終全般改善度および有用度を目的変数に、年齢層、併用薬の有無、めまいの性状、発症様式、耳鳴の有無、筋緊張症状の有無、眼振所見の有無、体平衡異常(直立検査あるいは足踏検査での陽性所見の有無)を説明変数にとりステップワイズ変数選択法(変数選択の基準となるF値を2に設定)を組み合わせた重回帰分析により解析した(表1)。その結果、説明変数の標準化偏回帰係数を図11に示した。重回帰式のあてはまりは統計学的に有意($p < 0.001$)であり、自由度修正済み決定係数は0.21であった。最終全般改善度および有用度については値が小さい程、効果が高いことを示すため、標準化偏回帰係数は負の値を示すものが改善度および有用度に寄与していると考えられる。統計学的に有意であったのは発作性めまい、筋緊張症状、眼振所見の存在の3つであった($p < 0.05$)。改善度

図11 改善度および有用度に寄与している因子

図12 副作用の有無
(解析採用例106例)

および有用度を良くする方向に寄与しているのは発作性めまい、筋緊張症状、眼振所見の存在であり、逆に治りにくくする方向に働いているのは統計学的には有意でなかったものの非回転性めまいの存在であった。また、併用薬の有無は改善度に寄与していなかった。

6) 安全性

図12に解析採用例106例の副作用の有無について示した。2例(1.9%)に副作用と思われる症状(いずれも眠気)を認めたが、これらについては投与中止により速やかに消失をみた。その他重篤な副作用は認められなかった。また、臨床検査データにおける異常変動は報告されなかった。

考 察

テルネリン®はサンド社(スイス)で開発されたイミダゾリン骨格を有する筋緊張緩和剤、塩酸チザニジン製剤である(図2)。塩酸チザニジンは種々の動物実験により、脊髄および脊髄上位の中枢に作用し固縮緩和作用、脊髄反射抑制作用等の筋緊張緩和作用を有することが確かめられている^{11~13)}。国内では1981年より臨床試験が行われ、頸肩腕症候群、腰痛症による頸肩腕部、腰背部の筋緊張症状を有する患者および脳性・脊髄性疾患に伴う痙性麻痺患者を対象にした二重盲検比較試験において有用性が示されてきた¹⁴⁾¹⁵⁾。耳鼻咽喉科領域においては近年耳鳴に対する効果が報告されてきているが⁸⁾⁹⁾、めまい、平衡障害に対する臨床研究の報告はまだない。今回我々の行った臨床治験の結果、テルネリン®はめまい、平衡障害に対して高い改善率を示したが、耳鳴については過去の報告より低い改善率を示した⁸⁾⁹⁾。先にも述べたように今回対象となった群はめまいを主訴とした症例が多く、耳鳴症例の中の3割近くがめまい、平衡障害を合併していた。従って過去の報告で対象としている耳鳴のみを主訴とした症例群とは病変の広がり、程度、性質などが若干異なっていると考えられ、耳鳴については評価法を含めてさらに検討が必要と思われる。しかし、経

験的に耳鳴は非常に治りにくい症状という印象があり、何らかの改善が全体の4割以上に認められたという成績は決して低いとも思われない。また、統計学的に有意ではなかったものの、筋緊張症状を伴う耳鳴症例に、より高率に改善が認められたことは本剤の効果を物語るものと解釈した。今回の治験はいわゆる臨床第Ⅳ相試験であり対照群と比較した試験ではない。従って厳密な意味での薬効評価は不可能であるが、本剤がどのような症例に、より効果があるかを推測することは可能である。そこで我々は多変量解析の一手法である重回帰分析にステップワイズ変数選択法を組み合わせ最終全般改善度および有用度に寄与している要因を解析してみた。その結果、発作性めまい、筋緊張症状、眼振を伴う症例において、より改善度および有用度が高く、逆に非回転性めまいの存在は改善度および有用度を低くしているという結果を得た。発作性めまいを訴える例は元来自然に軽快する例が多く、本剤の薬効以外の影響(前庭代償、病変の可逆性)を考えなければならないが、筋緊張症状を持つ例に改善度、有用度が高い傾向をみたことは間接的ながら本剤が筋緊張異常を伴う症例に、より効果的であることを裏付けるものと考えた。塩酸チザニジンの前庭系、聴覚系に対する効果を基礎的に検討した報告はまだないが、現在までに得られた知見をもとに本剤のめまい、耳鳴に対する効果の薬理学的作用機序について以下に考察を加えてみた。

1) 前庭系に対して

Onoら¹¹⁾はラットを用いた基礎的検討において、塩酸チザニジンは遠心性支配を保存した筋の筋紡錘からの求心性放電から間接的に検出した自発および誘発の γ 運動活動を減少させたことから、本剤の筋弛緩効果の一部はこの γ 運動ニューロン活動を減少させることによると考察している。一方、檜³⁾、伊藤ら¹⁶⁾は頭頸部外傷によるめまいや実験的に頸捻転により誘発される眼振の発生機序について検討した報告の中で、頸部深部受容器より眼球運動核に伝えられ

るインパルスの求心路として脊髄網様体路を重要視し、障害を受けたり負荷がかけられた部位の筋紡錘から発生したインパルスが脳幹、特に前庭神経核を中心とする眼球運動系に作用し、それらの部位に設定されている潜在性不均衡を顕在化することによってめまいや眼振を惹起するのではないかとしている。これらの事実から塩酸チザニジンのめまいに対する効果の作用機序の一つとして γ 運動ニューロン活動を抑制することにより筋紡錘からの入力を減少させ前庭系の不均衡を軽減する可能性を考えた。このように考えると多変量解析の結果、眼振所見の存在が最終全般改善度に有意に寄与していたことが興味深い。

2) 聴覚系に対して

Ono ら¹¹⁾はラットを用いた実験の中でチザニジンが α 固縮の相動性成分に対する抑制効果を持つことを示したが、これはクロニジン様の α_2 -アドレナリン受容体に選択的に親和性を持つためではないかと考察している。一方、近森ら¹⁷⁾は蛍光組織学的検討より蝸牛神経背側核にノルアドレナリン性結節状構造を認め、青斑核刺激による電気生理学の実験より青斑核に由来するノルアドレナリン性投射が蝸牛神経背側核ニューロンのうち多シナプス性ニューロンに対して抑制的に働き、聴覚入力を制御していると結論している。また増井¹⁸⁾はラット ABR における検討の結果、青斑核より蝸牛神経核に至るノルアドレナリン性ニューロンは α_2 受容体を介して蝸牛神経核の活動性を低下させると考察している。以上の事実より塩酸チザニジンの耳鳴に対する作用機序の一つとして、 α_2 -アドレナリン受容体を介した聴覚系への抑制作用を考えた。今後、前庭系あるいは聴覚系に対する塩酸チザニジンの薬理作用についての基礎的検討が待たれる。

まとめ

塩酸チザニジン製剤(テルネリン®)を投与した91例のめまい、耳鳴症例につき検討した結果、以下の如き結果を得た。

1) 自覚症状全般改善度、他覚所見全般改善度ではそれぞれ74.7%, 74.0%に改善(軽度改善以上)が認められた。

2) めまい症状については回転性めまいで90.2%, 非回転性めまいで75.0%の改善(軽度改善以上)を示した。

3) 耳鳴については40.5%に改善(軽度改善以上)が認められた。筋緊張症状を伴う群の改善度の方が高い傾向が認められた。

4) 筋緊張症状では肩こりで72.0%, 首すじのこりで69.8%, 頭痛で76.7%の改善(軽度改善以上)が認められた。

5) 最終全般改善度および有用度ではそれぞれ82.5%, 83.6%に改善(軽度改善以上)、有用性(やや有用以上)が認められた。

6) 多変量解析(重回帰分析)の結果、最終全般改善度および有用度に寄与している因子として発作性めまい、筋緊張症状、眼振所見の存在が上げられ、本薬剤が筋緊張症状を伴う症例に、より有効であると解釈した。

7) 本剤の作用機序としてめまいについては γ 運動系抑制による前庭系の不均衡軽減を、耳鳴については α_2 -アドレナリン受容体を介した聴覚系抑制作用を考えた。

8) 解析採用例106例中1.9%(2例)が眠気を訴えたのみで特に重篤な副作用は認められず、本剤の臨床使用は概して安全であると思われた。

参考文献

- 1) 北村博之: 首のこりと平衡障害. 耳鼻臨床 補 7: 1~11, 1986.
- 2) 安田宏一: メニエール病に伴う頭痛と肩こり. 耳鼻臨床 68 増 7: 1423~1426, 1975.
- 3) 檜 学: Trigger-and-Target Relationship の考え方からみた頭頸部外傷によるめまい、平衡失調. 耳鼻臨床 69: 1641~1663, 1976.
- 4) 馬場俊吉, 八木聰明, 小林 謙, 他: 塩酸エペリゾンによるめまい疾患の治療効果. 耳展 28: 239~248, 1985.
- 5) 野末道彦, 宇佐神篤, 田田好弘, 他: めまい、耳鳴に対するミオナール®の効果. 耳鼻臨床 80: 1461~1471, 1987.

- 6) 渡辺 晋: メニエール病の肩こり, 頭重感と平衡失調に対する塩酸エペリゾンの効果. 基礎と臨床 **19** : 1855~1864, 1985.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 白石孝之, 久保 武, 松永 亨, 他: テルネリン®の耳鳴に対する有効性の検討. 耳鼻臨床 **84** : 1173~1178, 1991.
- 10) 寺本 純, 陸 重雄, 榊原敏正, 他: 筋収縮性頭痛に対する Tizanidine(テルネリン®)の臨床効果. 診と薬 **26** : 759~767, 1989.
- 11) Ono H, Matsumoto K, Kato K, et al : Effects of tizanidine, a centrally acting muscle relaxant, on motor systems. Gen Pharmacol **17** : 2; 137~142, 1986.
- 12) Davies J : Selective depression of synaptic transmission of spinal neurons in the cat by a new centrally acting muscle relaxant, 5-chloro-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2, 1, 3, -benzothiodazole (DS103-282). Br J Pharmacol **76** : 473~481, 1982.
- 13) Davies J, Johnston SE, Hill DR, et al : Tizanidine (DS103-282), a centrally acting muscle relaxant, selectively depressed excitation of feline dorsal horn neurons to noxious peripheral stimuli by an action at α_2 -adrenoceptors. Neurosci Lett **48** : 197~202, 1984.
- 14) 柳田知司, 山村秀夫, 五十嵐省吾: 中枢性筋弛緩薬 Tizanidine (DS103-282) の健常人における自覚効果の検討 —Diazepam, Placebo との二重盲検比較試験—. 臨床薬理 **17** : 509~525, 1986.
- 15) 安井昌之, 羽山和生: 特に脳血管障害に伴う痙性麻痺に対する DS-103-282(塩酸チザニジン)の臨床使用試験. 診と薬 **22** : 2825~2835, 1985.
- 16) 伊藤信輔, 檜 学: 姿勢と眼振; 正常ウサギの頸捻転で誘発される眼振を指標とする観察. 耳鼻臨床 **73** : 1321~1341, 1980.
- 17) 近森義則, 松岡 出, 笹 征史: 蝸牛神経核および前庭神経核ニューロン活動に及ぼす青斑核由来ノルアドレナリン性神経の影響. 耳鼻臨床 **73** : 1631~1644, 1980.
- 18) 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10月31日
原稿採択: 平成3年11月8日 急載
別刷請求先: 浅井美洋
〒431-31 浜松市半田町3600
浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室)