メニエール病に対するイソソルビド長期治療

野沢 出・橋本かおり・霜村 真一
菊島 一仁・今村まゆみ・今村 俊一
久松 建一・村上 嘉彦

Long-Term Isosorbide Therapy for Meniere's Disease

Izuru Nozawa, Kaori Hashimoto, Shin-ichi Shimomura,
Kazuhito Kikushima, Mayumi Imamura, Shun-ichi Imamura,
Ken-ichi Hisamatsu and Yoshihiko Murakami
(Yamanashi Medical College)

Isosorbide, an osmotic diuretic, has been used in the medical treatment of Meniere's disease since Kitahara et al first described it in 1980. Since then, there have been several reports on the efficacy of this drug for Meniere's disease, but there have been few long-term clinical evaluations.

The long-term therapeutic effect of Isosorbide was evaluated clinically in 19 patients (9 males and 10 females) followed in our clinic for more than 2 years. Isosorbide was given orally continuously or intermittently for 27 to 183 weeks, depending on each patient's condition. The effectiveness of the drug was determined by the AAOO and AAO-HNS evaluation criteria.

Definite dizzy spells were successfully controlled in 8 (73%, according to the AAOO criteria) or 9 (82%, according to the AAO-HNS criteria) of the 11 patients who received Isosorbide continuously, and in 6 (75%, according to both criteria) of the 8 patients given the drug intermittently. Hearing improved in 4 (21%) and tinnitus was reduced in 9 (47%). Among the patients who responded well to treatment, the dosage of Isosorbide could be tapered to a daily dose of 21 g (30 ml), less than one-third of the usual daily dose of this drug, but in a few patients episodes of vertigo were not well controlled despite continuous medication for more than 6 months.

These results suggest that most patients should continue medical management for several months before a decision can be made that the medical response is good or poor and that the long-term use of Isosorbide is often effective in stabilizing the disabling symptoms of Meniere's disease.

Key words: Isosorbide, Meniere's disease, therapeutic effect, AAOO, AAO-HNS

はじめに

メニエール病の薬物療法の一つとして、浸透圧利尿剤であるイソソルビドの有効性に関しては多くの報告があり、現在メニエール病に対してまず最初に用いられる薬となりつつある。しかし、今までの報告は短期観察例が多く、2年以上の長期にわたる報告は極めて少なく¹⁾²⁾、その投与期間、投与量に関しては明確にされていないのが現状である。

今回我々は、イソソルビドを半年以上投与し、2年以上経過観察し得たメニエール病症例に関して、その治療経過を検討したので、若干の考察を加え報告する。

対象と方法

対象は、1983年10月より1991年10月までの8年間に、山梨医科大学附属病院耳鼻咽喉科めまい外来にて、厚生省メニエール病研究班の診断基準により確実例と診断された19例、男性9例、女性10例で、年齢は22歳から72歳までで、平均年齢は男性47.2歳、女性46.8歳で、全体では47.0歳であった(表1)。

投与方法は、北野ら³⁾の方法に準じ、イソソルビドを、120 ml, 90 ml, 75 ml, 60 ml と1週間ごとに順次減量し、症状の推移により 45 ml,

30 ml と減量もしくは継続投与したが、その方法は症例により適宜変更した。

投与期間は、継続投与群では、半年以上1年未満が3例、1年以上2年未満が6例、2年以上が2例、断続投与群では、半年以上1年未満が4例、1年以上2年未満が0例、2年以上が4例であり、投与期間を週数で示すと、27週から183週であり、平均80.3週であった(表2)。

結 果

1) 治療効果判定基準とその成績

めまいに対する治療効果判定には、AAOO および AAO-HNS の判定基準を用いた。AAOO の判定基準では、継続投与群では、class A 3 例, class B 4 例, class C 1 例, class D 3 例で有効率73%, 断続投与群では、class A 1 例, class B 5 例, class C 0 例, class D 2 例であり、有効率75%であった。

AAO-HNS の判定基準では、継続投与群では、完治2例、有効5例、やや有効2例、不変2例、悪化0例で、有効率82%, 断続投与群で

表3 めまいに対する治療効果判定
—AAOO の判定基準—

評 価 \ 投与法	継続投与群	断続投与群
class A	3	1
class B	4	5
class C	1	0
class D	3	2
合 計	11例	8例

—AAO-HNS の判定基準—

評 価 \ 投与法	継続投与群	断続投与群
完 治	2	0
有 効	5	4
やや有効	2	2
不 変	2	1
悪 化	0	1
合 計	11例	8例

表1 対 象

	男 性	女 性	合 計
メニエール病 (確実例)	9例	10例	19例
平均年齢	47.2歳	46.8歳	47.0歳

表2 投与方法と投与期間

投与法 \ 投与期間	継続投与群	断続投与群
半年以上1年未満	3	4
1年以上2年未満	6	0
2年以上	2	4
合 計	11例	8例

は、完治0例、有効4例、やや有効2例、不変1例、悪化1例で、有効率75%であった(表3)。

2) 耳鳴、聴力障害に対する効果と維持量

耳鳴に対しては、患者自身の自覚的訴えより判定し、消失3例、軽快6例、不変9例、悪化1例であり、全体で47%の有効率であった。

聴力に対しては、今回は、実際に得られた聴力検査成績から、500, 1000, 2000 Hzの4分法を用いて検討し、治療後18~24カ月間で最も悪化した時と治療前6カ月間で最も悪化した時の聴力をそれぞれ比較したところ、平均10 dB以上の改善を示したのは4例、不変10例、悪化5例で、21%の有効率であった(表4)。

また、現在も本剤投与中の14例についての維持量に関しては、30 ml 3例、45 ml 2例、60 ml 4例、75 ml 3例、90 ml 2例であり、少量投与でも回転性めまい発作がコントロールされている症例がみられた(表5)。

3) 長期投与症例(2年以上)の検討結果

さらに、2年以上の長期にわたりイソソルビドを投与している6例について検討した。

結果は下記の通りである。

症例1は、22歳、女性。左メニエール病症例で、118週間、断続投与した。30~60 mlの量で投与中に数回、回転性めまい発作が出現したため、コントロール不良と判断し、患者と相談の上、坂田⁴⁾の方法に準じ、4%塩酸リドカインの鼓室内注入療法を施行した。AAOOの判定基準ではclass D、AAO-HNSでは不変であった。

症例2は、68歳、女性。右メニエール病症例で、142週間、継続投与した。75 mlで1度回転性めまい発作が出現したが、その後は発作が出現しないため、現在は90 mlで継続投与中である。AAOOの判定基準ではclass B、AAO-HNSでは有効であった。

症例3は、52歳、女性。右メニエール病症例で、154週間、断続投与した。投与終了後6カ月と8カ月に、2度回転性めまい発作が出現し、現在も60 mlの維持量で投与中である。AAOO

の判定基準ではclass B、AAO-HNSではやや有効であった。

症例4は、59歳、女性。両側メニエール病症例で、158週間、断続投与した。投与終了後3カ月に、また30 mlおよび60 ml投与中にも回転性めまい発作を繰り返すため、コントロール不良と判断し、患者と相談の上、4%塩酸リドカインの鼓室内注入療法を施行した。AAOOはclass D、AAO-HNSは不変であった。

症例5は、32歳、女性。左メニエール病症例で、158週間、断続投与した。投与終了後、2週間および6カ月に回転性めまい発作が出現したため、60 mlを継続投与中である。AAOOの

表4
耳鳴に対する治療効果判定

評価	例数
消失	3
軽快	6
不変	9
悪化	1
合計	19例

聴力に対する治療効果判定

評価	例数
改善	4
不変	10
悪化	5
合計	19例

表5 維持量の検討

維持量	例数
30 ml	3
45 ml	2
60 ml	4
75 ml	3
90 ml	2
合計	14例

判定基準では class C, AAO-HNS では有効であった。

症例 6 は, 62 歳, 男性. 左メニエール病症例で, 183 週間, 継続投与した. 15 ml の投与量の際と投与中止直後に回転性めまい発作が出現し, 現在 30 ml で継続投与中である. AAOO の判定基準では class C, AAO-HNS では有効であった(表 6)。

聴力に関しては, 4 例が不変, 2 例が悪化で, 耳鳴に関しては 1 例が消失, 3 例が軽快, 2 例が不変であった(表 6)。グリセロールテストは, 5 例で陽性であり, 全例がめまい発作のために何度か入院の既往があり重症例が多かった。

考 按

イソソルビドは, 1927 年 Muller と Hoffman によって, 初めて合成された物質で, 6 価の糖アルコールである D-ソルビトールから 2 分子の水が脱水された物質である。そして, 経口投与により速やかに吸収され, 体内において代謝されず 24 時間でほとんど尿中に排泄され, 血清浸透圧を高め, その結果, 利尿作用, 脳圧降下作用, 眼圧降下作用, 内リンパ圧降下作用を示す。

また, 実験的にも, 1965 年 Treon ら⁵⁾は, イヌにイソソルビドを投与し, 本物質が浸透圧利尿作用を有することを報告した。

メニエール病に対しても, 北原⁶⁾, 矢沢^{7,8)}らは, モルモットにおいて実験的内リンパ水腫を

作製し, イソソルビドを経口投与として 75 W/V % 液 4 ml/kg (3 g/kg, 1 日人体投与量の約 2 倍相当), 静脈内投与として 85 W/V % 液 1.6~2.2 ml/kg (1.36~1.87 g/kg, 1 日人体投与量にほぼ相当) を投与し, 対照群と比較して, 有意にライスネル膜の伸展と水腫の軽減が認められ, 前庭内リンパ系の水腫に対しても有意に軽減が認められたとし, その作用機序として, 形質孔の直径より小さい径をもつイソソルビドの分子は, 容易に血管条の辺縁細胞に移行し, その浸透圧を上昇させる。そこで生じた内リンパ液との浸透圧勾配によって, 内リンパ液の吸収が起こるとしている。そしてその働きは, グリセオールにほぼ匹敵するもので, その内リンパ水腫軽減作用は十分評価に値するものであると報告した。また, 最近矢沢ら⁹⁾は, さらにレーザードップラー法を用いて, イソソルビドを 1.6 ml/kg 投与し, 内リンパ囊および蝸牛壁血流変化を検討し, 内リンパ囊血流に対しては約 1.8 倍, 蝸牛壁血流に対しては約 1.6 倍の血流の増加作用のあることも報告している。

本製剤の組成は, 100 ml 中にイソソルビドを 70 g 含んでおり, 臨床的には, 通常成人 1 日量として 70~140 ml を 2~3 回に分けて経口投与し, 脳腫瘍時の脳圧降下, 頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下, 腎尿管結石時の利尿, 緑内障時の眼圧降下, メニエール病の内リンパ水腫の軽減などを目的として, その治

表 6 イソソルビドの長期投与例(2 年以上)の検討

症例	年齢 (歳)	性別	患側	投与方法と 期間(週間)	めまい発作 出現時の量 (ml)	維持量 (ml)	AAOO	AAO-HNS	聴力	耳鳴
1	22	女	左	断続 118	30~60		D	不変	不変	不変
2	68	女	右	継続 142	75	90	B	有効	不変	消失
3	52	女	右	断続 154	0	60	B	やや有効	不変	不変
4	59	女	両	断続 158	0~60		D	不変	不変	軽快
5	32	女	左	断続 158	0	60	C	有効	悪化	軽快
6	62	男	左	継続 183	0~15	30	C	有効	悪化	軽快

(空白は他治療へ変更したことを示す)

療に用いられている。

メニエール病に対するイソソルビドの治療効果に関しては臨床的にも多くの報告があり^{1)~3)10)~17)}、めまいに対しては68~91%の有効率とされるが、その多くは短期観察例である。北野ら³⁾¹¹⁾は、短期の観察症例ではめまいに対して91%の有効率であるが、1年以上の観察例では、めまいに対して68%の有効率とし、投与開始後6カ月以内に回転性めまい発作が再発しない症例では、1年以上でも起こりにくいが、そのコントロールのためには長期に連用しなくてはならないとしている。我々の症例も同様で、長期投与症例は、短期投与症例と比較して結果的に重症例が多く、めまい発作は投与前に比べてコントロールされているが、発作予防のためには長期投与をせざるを得ない状態となっている。また、将積ら¹⁾は、2年以上の長期観察でAAO-HNSの判定基準により84%の有効率が得られたとし、イソソルビドは、短期だけでなく長期にわたりめまい発作を軽減できると報告している。

聴力に対しては7~29%の有効率であり、我々の症例も含めて、聴力に関してはあまり効果的でないという報告が多いが、報告者によってその判定法も自覚的訴えによる評価と純音聴力検査による定量的評価によるものとがあり、一定していない。したがって、以前著者ら²⁾が報告したように自覚的に改善していると患者が訴えていても、実際に純音聴力検査を施行すると改善していない場合もあることも考慮しなくてはならない。一方、最近田矢ら¹⁷⁾は、メニエール病症例にイソソルビドを1日90ml投与し、聴力の改善した例が多いと報告している。ただし、投与期間、観察期間、判定基準の問題などもある上、メニエール病の聴力は、よく知られているようにしばしば変動することが多いので、今後長期にわたり観察し検討する必要があるものと思われる。

耳鳴に対しては、15~67%の有効率で、報告者により差が大きい。北野ら¹¹⁾は、短期およ

び中期観察では、それぞれの有効率は66%と72%であったのに対し、1年以上では31%と報告している。一方、将積ら¹⁾は、2年以上の観察で耳鳴に対する有効率は15%とし、報告により差異があるのは観察対象の相違も考えられるが、メニエール病長期化による難聴の進行を完全に防止できないことと平行して、それに付随して耳鳴も改善しない可能性があるために有効率が低いとしている。我々の症例では、2年以上の長期観察例でも47%と耳鳴に対する有効率が高いのは、あくまで患者自身の自覚的訴えからの判定であるために、長期経過することにより患者自身の耳鳴に対する慣れの問題が生じてくるものとも考えられ、耳鳴の判定の困難さも考慮する必要があるものと思われる(表7)。したがって、今後はさらに自覚的な訴えによる評価のみでなく、他覚的評価としてのビッチマッチ検査、ラウドネスバランス検査、遮蔽検査等も施行し、より客観的に検討する必要性を示唆するものであると考えられる。

投与量に関しては、メニエール病の場合は、1日1.5~2.0 ml/kgとして、90~120 mlを毎食後3回に分けて経口投与するのが適当とされている。北原ら¹⁰⁾は、92例のメニエール病に対する用量検討試験で、投与期間が4週間、観察期間が2週後および4週後での判定で検討し、めまい全体を通しての改善度やめまいの性質に対する改善度に関しては、120 ml投与群が30 ml投与群を有意に上回り、随伴症状全体を通しての改善度は、90 ml投与群の改善度の方が30 ml投与群のそれよりも有意に上回り、以上の結果から、イソソルビドの1日あたりの至適投与量と用法は、副作用も考え合わせると、120 mlよりも90 mlとし、毎食後3回に分けて経口投与するのが望ましいと判断している。野地ら¹⁶⁾は、入院したメニエール病患者90例に対して、イソソルビドの1日投与量を45~90 mlとし、投与観察期間を7日から351日間として検討したところ、すべての投与量で80%近くのめまい発作の抑制率を得たとし、60, 45 ml

と漸減するに従い若干抑制率が低下する傾向が認められたとしている。そして、回転性めまい発作、非回転性めまい発作、頭痛、頭重感が主な症例では、1 日 90 ml または 120 ml を開始量とし、次いで、75 ml の中等度を維持量として相当期間投与するのが望ましいとしている。

また、厚生省特定疾患前庭機能異常研究班のメニエール病に対するイソソルビド使用のための参考資料(表 8)では、使用の対象として、めまい頻発例とグリセロール試験陽性例には特に有効とし、60～90 ml 投与が適量であって、1 日 30 ml 程度では効果が少ないとしている。また、服用に際して患者が飲みにくいとする欠点に対しては、氷で冷やしたり、レモンで味付けしたりするが、また液を薄める場合もあるが、3～4 回服用後には患者は比較的容易に服用できるようになると記してある。

しかし、現実問題として 2 年以上の長期にわたり服用している我々の症例でも、慣れたとはいえその服用しづらさを訴えていることも事実である。また、19 例中 6 例は、指示に従わずに服用を中止し、その結果とみられる回転性めまい発作を再度起こして受診してきていた。この

ことを考え合わせると、我々の症例で、現在イソソルビドを継続投与中の 14 例中 5 例(36%)において、30 ml および 45 ml という少量でもめまい発作をコントロールできているということは、症例を選べば、長期少量持続投与という治療方法も考慮してもよいものと思われる。しかし、30, 45 ml という少量ではたしてメニエール病の内リンパ水腫に対して、その軽減効果が実際に期待できるのかという疑問が残ることも事実であるが、これを考える理由としては、

1) 個人差の問題、2) メニエール病の病期との関連性、3) 心理的な問題、その他が考えられる。

1) 個人差の問題としては、北原¹⁰⁾が、1 日量 30～45 ml の少量投与でも、軽度以上の改善が 2 週間後で 26.1%、4 週間後で 30.4% にみられたとしているように、同じ量を投与しても内耳への移行性もしくはそのほかの理由による有効性が個人により異なる可能性が考えられる。

2) メニエール病の病期との関連性では、活動期と非活動期では、積極的に治療する場合の投与量と、予防的に治療する場合のそれとの間

表 7 メニエール病の 3 主要症状に対するイソソルビドの有効率と投与量、投与期間の関係

報 告 者	対象(例数)	年齢(歳)	投与量 (ml)	投与期間	観察期間	めまい(%)	聴力(%)	耳鳴(%)
北野ら (1981)	52		30～90			91		66
山崎ら (1981)	14		70	3 日～1 カ月	6.7 カ月	71		
石川ら (1983)	22	41～71	90	6 週～20 週		83	20	31
北野ら (1983)	66	32～72	45～90	6.1 カ月(平均)	1 年以上	68	13	36
草刈ら (1984)	14	29～59	70	21 日～78 日		71	7	36
調 (1985)	25	27～66	90	4 週～		84	32	36
北原ら (1987)	57	23～65	50～140	4 日～449 日	51 日	83	29	48
野地ら (1987)	90	22～74	45～90	7 日～351 日	1.3 日	83		67
将積ら (1988)	19	36～65	90		2 年以上	84	26	15
野沢ら (1992)	43	14～72	30～120	6 週～8 週	8 週	86	21	43
野沢ら (1993)	19	22～72	30～90	27 週～183 週	2 年以上	79	21	47

(空白は、明確に記載されていないことを示す)

に、有効性を発揮するための投与量として量的に差がある可能性も考えられる。

3) 心理的な問題としては、長期投与している症例は、メニエール病に対してイソソルビドが効果のあることを自覚している患者が多く、有効量とはいえないような少量でも、それを服用していることが回転性めまい発作に対して効果的であると思込んでいる可能性もあるものと考えられる。事実、回転性めまい発作の出現した投与量も、症例によっては 90 ml でも起こる場合もあり、長期投与症例に対しては、個々の患者の自覚的訴えと他覚的所見を十分に観察しながらイソソルビドの投与量を決定することが望ましいと思われる。

さらにもう一つの大きな問題としては、イソソルビドの投与をいつ終了するかということである。今までは、投与量についての報告はあ

ほとんどない。田矢ら¹⁷⁾は、聴力改善の時期を目安として、投与開始後 2 週ないし 1 カ月でイソソルビドの投与を継続するかどうかを決めるのがよいとしている。我々は、以前 2 年以上観察し得た症例において AAOO では、半年以上投与群 69%、半年以内投与群 91%、AAO-HNS では、半年以上投与群 77%、半年以内投与群 91% の有効率であり、半年以上投与群で有効率が低下するのは重症例が多いためであることを報告した²⁾。以上より考えてみると 1 カ月を投与持続、半年を投与終了するか否かの目安として、他の治療法や薬物に変更もしくは併用を考慮するのも一つの方法であると思われる。

今回、イソソルビドのメニエール病に対する効果を AAOO および AAO-HNS の判定基準によって報告した。特に、AAO-HNS の判定基準では 2 年以上の長期にわたって観察しなければならず、また、本症の様な慢性疾患において

表 8 メニエール病に対するイソソルビド使用のための参考資料

1. 使用の対象

メニエール病、いわゆる続発性内リンパ水腫など。すなわち内リンパ水腫の推定される症例に有効であるが、中でもめまい頻発例、グリセロール試験陽性例は特に有効とされている。単なるめまい症例は有効な使用対象例とならない。

2. 投与量

体重 60 kg を標準として 70 W/V% のイソソルビドを含む水溶液 90~120 ml を 1 日量とし、3 回に分けて投与する。しかし 120 ml は胃もたれ等の副作用のものであることも多いので、60~90 ml 投与が普通である。1 日 30 ml 程度の投与では効果は少ない。

3. 投与方法

一般に 4 週間以上長期連続投与を行う。年余にわたり投与する場合もあるが、この場合は症状にあわせて投与量を加減する。発作を予防する意味でのめまい前兆時にのみ投与する場合もある。

4. 副作用と副作用防止のための対策

消化器症状(胃もたれ、胸やけ、腹部膨満、便秘など)が主体である。イソソルビドは一般に食後投与されるが、食前投与でもよい。飲みにくい人には、氷で冷やしたり、レモンの味を付けたり、70 W/V% 液を薄める場合もある。しかし、その様なことをせずとも、3~4 回服用後には容易に飲めるようになることが多い。電解質異常は長期投与でもまず見られないが、定期的な血液検査が望ましい。急性頭蓋内血腫には投与しない。また脱水状態、腎機能障害、鬱血性心不全には慎重に投与する。

5. 備考

グリセオール試験でグリセオールの代わりにイソソルビド 120 ml を使用することもある。

薬物の効果を判定するにはなるべく長期にわたり投与する必要がある, 多忙な日常臨床ではその正確な効果判定は, 必ずしも容易ではないことも事実である. 事実, 二木¹⁸⁾はメニエール病患者の場合, 3 カ月を経過すると患者が受診しなくなるか, 他の治療方法に変更する必要があると指摘している. 我々もイソソルビドをメニエール病の治療のためにこれまで61例に投与してきているが, 半年以上投与し, かつ2年以上経過観察し得たのは19例(31%)に止まっているのが現状である. したがって, 特に薬物療法による治療効果判定の場合, その長期観察の困難さも考慮し, 将積りも述べているように, 薬物の投与期間, 投与量も含めて, 今後はより現実的, 実証的な効果判定基準を検討する必要があるものと思われた.

ま と め

メニエール病確実例19例(男性9例, 女性10例)にイソソルビドを半年以上投与し, 2年以上経過観察し得た症例について検討し, 以下の結果を得た.

1) 投与期間は27週から183週であり, 平均投与期間は80.3週であった.

2) AAOO の判定基準では, 継続投与群で73%, 断続投与群では75%の有効率であり, AAO-HNS の判定基準では, 継続投与群で82%, 断続投与群では75%の有効率であった.

3) 耳鳴に関しては47%の有効率, 聴力に関しては21%の有効率であった.

4) 長期投与例(2年以上)では, 回転性めまい発作を継続投与中もしくは, 投与終了後にも起こす例があり, 結果的に重症例と判定される症例が多かった.

5) 投与維持量に関しては, 個々の症例によりその投与量を決定するのが望ましいと思われた.

本論文の要旨は, 第50回日本平衡神経科学会(横浜)で発表した.

参考文献

- 1) 将積日出夫, 水越鉄理, 麻生 伸, 他: メニエール病の長期間観察例の推移 —AAO-HNS の判定基準による Isosorbide の治療効果について—. *Equilibrium Res* 47 : 120~123, 1988.
- 2) 野沢 出, 今村俊一, 村上嘉彦, 他: メニエール病の保存的治療に対する検討 —イソソルビドの使用経験—. *Equilibrium Res* 51 : 260~264, 1992.
- 3) 北野博也, 南 文香: メニエール病に対する Isosorbide の効果 —1年以上の観察例について—. *耳鼻臨床* 76 : 2737~2740, 1983.
- 4) 坂田英治: キシロカインならびにステロイド剤鼓室内注入による耳鳴の治療. *耳鼻臨床* 76 : 3052~3055, 1983.
- 5) Treon JF, Congwer LE and Rueggeberg WHC : Isosorbide, a new oral osmotic diuretic. *Proc Soc Exp Biol Med* 119 : 39~42, 1965.
- 6) 北原正章: メニエール病の基礎と臨床. 第82回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告. 1359頁, 1981.
- 7) 矢沢代四郎: 内リンパ水腫に関する組織学的研究. *耳鼻臨床* 74 増 5 : 2450~2506, 1981.
- 8) 矢沢代四郎: 内リンパ嚢硝酸銀腐蝕法により作製したモルモット実験的内リンパ水腫に対するイソソルビド, グリセロール, フロセミドの影響. *薬理と治療* 13 : 275~284, 1985.
- 9) 矢沢代四郎, 北原正章: 浸透圧利尿剤等に関するモルモット内リンパ嚢血流に対する変化. *Otology Japan* 2 : 76, 1992.
- 10) 北原正章, 渡辺 勲, 水越鉄理, 他: Isosorbide のメニエール病に対する用量検討試験. *薬理と治療* 15 : 2975~2990, 1987.
- 11) 北野博也, 斎藤春雄, 北嶋和智: メニエール病に対する薬物学的減荷について. *耳鼻臨床* 74 増 5 : 2406~2412, 1981.
- 12) 草刈 潤, 鈴木 茂, 河本和友: メニエール病に対するイソソルビドの効果について. *耳鼻臨床* 77 : 2443~2451, 1984.
- 13) 石川保之, 中西和仁: メニエール病に対するイソソルビドの使用経験. *耳鼻臨床* 76 : 2177~2186, 1983.
- 14) 調 重昭: メニエール病に対する高浸透圧利尿剤イソソルビドの適用について. *耳鼻* 31 :

1017~1022, 1985.

- 15) 山崎 勤, 林奈美江, 渡辺幸枝, 他: メニエール病とイソソルビド(経口高浸透圧利尿剤) — 臨床蝸电图による効果判定 —. 耳鼻 27: 559~569, 1981.
- 16) 野地あおい, 北野博也, 北原正章: メニエール病に対するイソソルビドの Dosis について — イソソルビドの効果 —. 薬理と治療 15: 547~551, 1987.
- 17) 田矢直三, 武田憲昭, 肥塚 泉, 他: イソソルビドのメニエール病の難聴に対する効果. 第50

回日本平衡神経科学会総会学術講演会プログラム予稿集. 221頁, 1991.

- 18) 二木 隆: メニエール病の治療効果判定について. Equilibrium Res 46: 238~248, 1987.

原稿受付: 平成4年6月3日
原稿採択: 平成4年8月19日
別刷請求先: 野沢 出
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町
下河東1110
山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室