薬 物

釣藤散, メリスロン®, セレナル® による耳鳴治療

西岡 慶子¹⁾・松岡 寿子¹⁾・西岡 滋子²⁾
山本 眞美³⁾・一原 直人⁴⁾・一原由美子⁴⁾

Clinical Efficacy of Choto-san with Merislon® and Sereanal® on Tinnitus

Keiko Nishioka and Hisako Matsuoka

(Takinomiya General Hospital)

Shigeko Nishioka and Mami Yamamoto

(Okayama University)

Naoto Ichihara and Yumiko Ichihara

(Kagawa Prefectural College of Health Sciences)

Forty-two patients complaining of tinnitus were treated orally with Choto-san (a Chinese medicine), Betahistine Mesilate, and Oxazolam for one month. Overall effectiveness ratings: Twenty-four (57.1%) patients seemed to improve in tone volume, twenty-two (52.4%) in durability, and sixteen (38.1%) in worrying. Even in the early stage of this experiment, twenty-six percent of the subjects seemed to have a greater improvement in tinnitus than those treated with only one of the medicines. It is suggested that these medicines are promising in the treatment of tinnitus because there is a synergic effectiveness in their combination.

Key words : Choto-san, tinnitus, Merislon®, Sereanal®, clinical effect

はじめに

耳鳴の治療は、早くも紀元前 400 年の頃からすでにヒポクラテスによって記載されていたといわれる¹⁾。しかし、聴覚系の複雑な構成や発生部位の特定が困難なこと、発症機序の不明確性²⁾、さらに動物実験の困難なこと、また耳鳴に関する客観的検査法の遅れや患者側の心理的要因に左右されることなどから、病態に応じた的確な治療法はいまだ確立されたとはいえない。

現在までに報告された薬物療法の主たるものは、塩酸リドカインの静脈内注射や³⁾⁴⁾、ステロイド剤とメコバミンの中耳腔内注射⁵⁾、内服薬ではカルバマゼピン（テ

グレートール）などの抗てんかん剤⁶⁾、血管系に作用のある血管拡張剤、脳代謝賦活剤、循環賦活調整剤、血液凝固阻止剤³⁾、抗不安薬⁷⁾⁸⁾などを挙げることができる。

近年このような難治性の耳鳴に対する薬物療法として、漢方薬による治療が注目されている。なかでも釣藤散⁹⁾と牛車腎気丸¹⁰⁾の耳鳴に対する治療が報告されているが、これらの薬剤はいずれも単独投与が行われている。

今回われわれは耳鳴患者に釣藤散と併せてメシル酸ベタヒスチン（メリスロン®）、オキサゾラム（セレナル®）を 1 日 2 回投与し、その薬効を調査したのでここに報告する。

1) 香川県厚生連滝宮総合病院耳鼻咽喉科

3) 岡山大学耳鼻咽喉科学教室

2) 岡山大学薬学部大学院自然科学研究科

4) 香川県立医療短期大学

対象と方法

I. 対象患者と調査方法

耳鳴を主訴に1998年10月より2000年10月までに当科外来を受診した40～82歳までの、感音難聴以外に明らかに耳鳴の原因と考えられる耳科学的あるいは他科疾患のない42名（男性22名、女性20名）の患者を対象と

して治療を行った。

また感音難聴で左右差を認めた者は、MRIによって聴神経腫瘍その他の脳内病変を否定した。

総コレステロール値のほぼ正常範囲の者を対象とした。

患者には薬剤の投薬前に以下の諸検査を実施し、日本

表1 耳鳴の音の種類

耳鳴の部位	(右の耳 左の耳 両方の耳 その他)		
音の高さ	(高い音 低い音 どちらともいえない)		
音の清濁	(澄んだ音 濁った音 どちらともいえない)		
種類	(1種類 2種類 3種類 その他)		
耳鳴以外の症状	(不眠 めまい 耳のつまった感じ 頭痛 肩凝り その他)		
いつから耳鳴が起こっていますか	(日前から	ヵ月前から	年前から)
今何か薬を飲んでいますか	(	の薬)	
あなたの耳鳴に一番よく似ている音に○をつけてください			
ジー	ブーン	キューン	ツー
キーン	チー	グアー	ジーン
ピー	ウーン	リー	サー
ミーン	ワーン	ミー	ブー
シーン	ビー	シュー	ボー
ツーン	ガー	ヒュー	スー
ジャー	ゴー	トントン	ガーン
ザー	シャー	ジリジリ	ワー

表2 耳鳴問診表

	月 日	月 日
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	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	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. たまにとまる 5. いつも鳴っている	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. たまにとまる 5. いつも鳴っている
気になる	1. ほとんど気にならない 2. 仕事中は忘れている 3. 仕事でも時々気になる 4. 気になるが仕事はできる 5. 気になって仕事手がつかない	1. ほとんど気にならない 2. 仕事中は忘れている 3. 仕事でも時々気になる 4. 気になるが仕事はできる 5. 気になって仕事手がつかない
耳鳴のため眠れない (あり, なし) 頭痛 あり (軽度, 中等度, 高度), なし 血圧 / , QW85, CBC, audio		耳鳴のため眠れない (あり, なし) 頭痛 あり (軽度, 中等度, 高度), なし 血圧 / , QW85, CBC, audio

副作用 ()

表3 患者の平均聴力 (4分法)

dB	右 耳	左 耳
0-10	0	1
15-20	10	12
25-30	8	3
35-40	8	8
45-50	2	5
55-60	5	4
65-70	3	3
75-80	1	1
85-90	0	1
95-100	0	0
105-110	1	0
計	38	38

聴覚医学会耳鳴研究会作成による「標準耳鳴検査法1993」に準じて作成した表1,2に示すような問診表に記入させた。約1ヵ月後、1ヵ月間薬剤の服用を完了したことを確認後、同様の問診項目について表に記入させた。耳鳴の評価は投与前後に患者が記入した問診表に従って判定した。

II. 対象患者背景

1) 標準純音聴力検査における患者の平均聴力 (4分法) は10～110 dBでその多くは15～70 dBの範囲にあったが、なかには85 dB, 110 dB (各1名) などきわめて高度

の難聴者もいた (表3)。

2) 投与前のピッチマッチ検査

各周波数に近似した耳鳴音に関してピッチマッチ検査を行ったところ4, 6, 8, 10, 12 kHzなどの高音域に近い耳鳴を訴える患者が33名 (78.6%)を占め、そのうち自覚的に高音と思っている患者は19名 (57.6%), むしろ低音としたものは10名 (30.3%)であり (表4), 表現の曖昧さが窺えた。

3) 耳鳴の音に関する問診, すなわち耳鳴の部位, 耳鳴以外の症状, 耳鳴の清, 濁, 音の種類, 耳鳴の特徴に関する患者数を表5に示した。

4) 耳鳴の改善度と罹病期間との関連性を表6に示した。

5) 耳鳴音の表現について問診表から得た患者数は表7のごとくジー17名 (25.8%), キーン8名 (12.1%), ピー6名 (9.1%), 次いでジャー, ジーンなどがみられた。また清音と答えた患者の耳鳴音の表現はキーン6名, ジー5名, ピー4名, 次いでシャー, ビー, シーンであり, 一方濁音と答えた患者のそれはジー4名, シャー2名, ゴー2名, その他となった。

III. 施行した検査

1) 標準純音聴力検査

2) 耳鳴テスト

ラウドネスバランス検査, ピッチマッチ検査

3) 血液学的検査

4) 血清学的検査

T-CHO, HDL-CHO, TG

表4 ピッチマッチ検査による耳鳴の周波数と自覚的耳鳴

周波数 Hz	患者数	自覚的耳鳴音		
		高音	低音	どちらともいえない
125	4	0	2	2
250	1	1	0	0
500	0	0	0	0
1000	4	2	0	2
2000	0	0	0	0
4000	3	3	0	0
6000	7	2	3	2
8000	14	8	6	0
10000	7	5	0	2
12000 以上	2	1	1	0
計	42	22	12	8

表5 耳鳴の部位, 耳鳴以外の症状, 耳鳴の清, 濁, 音の種類, 特徴

耳鳴の部位		耳鳴以外の症状	
部位	耳数	耳鳴以外の症状	患者数
両耳	18	不眠	5
右耳	10	めまい	3
左耳	14	耳閉感	10
その他	0	頭痛	11
計	42	肩こり	11
		クラクラ感	1
			41

耳鳴の清濁		音の種類	
	患者数	種類	患者数
清	19	1種類	27
濁	10	2種類	7
どちらともいえない	13	3種類	3
計	42	その他	5
		計	42

耳鳴の特徴	
種類	患者数
脈をうつ感じ	7
音色が変わる	3
大きさが変わる	6
計	16

5) 血圧測定

IV. 薬剤投与

以下の処方により, 1ヵ月間投薬した。

1 日分として

ツムラ釣藤散	5.0 g
メシル酸ベタヒスチン	12 mg
オキサゾラム	10 mg

分2

なお, 特に釣藤散の投薬に際して, 漢方では患者の証を重視するが今回は特にこだわらず投与した。

V. 統計学的方法

耳鳴検査におけるラウドネスバランステストの音圧と自覚的耳鳴の大きさとの相関に関して統計学的処理を行った。相関係数は相関表により, 検定はF分布により行った。抵抗直線のあてはめは相関散布図からサブパッ

チ法として行った。なお直線回帰式は抵抗直線のあてはめより求めた。

結 果

本剤の投与に先立ち, 耳鳴に最も近い音圧と自覚的な耳鳴の大きさを調査した結果, 25 名 (61%) が 60 ~ 95 dB の音圧に近い耳鳴の大きさを訴えていた。また自覚的耳鳴の大きさとラウドネスバランス検査との関連性を検討すると, 音圧の上昇に伴い, 自覚的にも大きい耳鳴を感じている傾向はあるが, 自覚的大きさの表現は必ずしも耳鳴テストの検査結果と合致しなかった。しかしながら問診表から得た自覚的耳鳴の大きさの程度と耳鳴テストによる音圧との統計学的な相関関係を求めると $Y = 0.0631X - 0.813$ (相関係数 0.52) となり危険率 0.1% 以下で有意の相関があった (図 1)。

耳鳴の改善度と罹病期間との関連性は希薄であった。

本剤投与による耳鳴に対する効果

本薬剤投与前後の耳鳴の評価は, 記入された問診表に従った。その判定は, 1 から 3 段階で標示し, 1 段階改善をやや改善, 2 段階改善を改善, 3 段階以上消失までを著明改善とした。同様に 1 段階の悪化をやや悪化, 2 段階を悪化, 3 段階以上を著明悪化とし, 全体として不変を入れると 7 段階の評価とした。

その結果耳鳴の大きさでは著明改善 7 名 (消失 2 名) (16.7%), 改善 4 名 (9.5%), やや改善 13 名 (31.0%), 不変 15 名 (35.7%), やや悪化 2 名 (4.8%), 悪化 1 名 (2.4%) であり, やや改善以上の全般改善度は 24 名 (57.1%) であった。持続性については著明改善 4 名 (9.5%), 改善 7 名 (16.7%), やや改善 11 名 (26.2%) であり, 不変 19 名 (45.2%), やや悪化 1 名 (2.4%) で全般改善度は 22 名 (52.4%) であった。

気になり方の程度については, 著明改善 2 名 (4.8%), 改善 4 名 (9.5%), やや改善 10 名 (23.8%) であり, 不変 24 名 (57.1%), やや悪化 2 名 (4.8%) であり, 全般改善度は 16 名 (38.1%) であった (図 2)。さらに以上の 3 項目のうちで 1 項目でも, 何らかの程度で改善した症例を求めると 33 例 (78.6%) となった。

またカルテの記載から耳鳴が何らかの程度で改善したことを自覚した日数は本剤服用後 2 日目 1 名, 4 日目 1 名, 2 週間以内 8 名となった。さらに引き続いて服用を希望した者のうち, 服用後 2ヵ月以内に改善を自覚した者を含めると 27 名 (64.3%) となり, 4ヵ月以内では 29

表 6 耳鳴の罹病期間と大きさの改善度

罹病期間	患者数	大きさの改善度				
		著明改善 (消失)	改善	やや改善	不変	悪化 (やや悪化)
0 ~ 10 日	7	2	1		2	2
11 ~ 20 日	6	1		2	2	1
21 ~ 30 日	6	2	1		3	
2ヵ月	2			1	1	
3ヵ月	5			3	2	
4ヵ月						
5ヵ月	1		1			
6ヵ月	2	1			1	
1 年	2			2		
2 年	1			1		
3 年	3	1		1	1	
4 年						
5 年	3		1	2		
10 年						
20 年	1			1		
30 年以上	1				1	
不明	2				2	
計	42	7	4	13	15	3

表 7 自覚的耳鳴音の表現と症例数

ジー	17
キーン	8
ピー	6
ジャー	5
ジーン	4
ミーン	3
シャー	3
シーン	2
ウーン	2
ゴー	2
ザー	2
ツーン	1
ビー	1
トントン	1
ガー	1
リー	1
ブー	1
ブーン	1
キューン	1
ヒュー	1
シュー	1
ジリジリ	1
ワーン	1
計	66

名 (69.0%) が改善を自覚した。

頭痛に関しては特に服用による改善傾向はなかった。

血圧に対する本剤の影響を調査する目的で内服前後に血圧を測定し、変動を比較したが特に低下の傾向は認められなかった。副作用では1名が胃部不快感を訴えた。

考 察

今回の調査では自覚的な耳鳴に対して耳鳴検査を行い、耳鳴音の強さと閾値を測定したが、厳密には自覚的耳鳴と検査結果は一致しなかった。しかしながら両者の相関を求めると統計学的には有意の相関がある。大まかな5段階の自覚的な耳鳴の表現にもある程度の傾向は窺えるが、各被検者に大きな差があることがわかる。耳鳴検査における応答に際しても若干の不明確性が存在することも否定できない。また耳鳴音の表現もジーが17名で最も多かったが23種の耳鳴音が表現されている。種々の耳鳴音と耳鳴発症の機序や発生部位などの関連性は、耳鳴に対する客観的な表現法がきわめて困難なため、いまだ確立されていないが、今後可能となれば治療法の開発にも寄与するであろう。

釣藤散は11種の生薬からなり(表8)、古くは中国、宋

図1 ラウドネスバランス検査と自覚的耳鳴の大きさとの相関

代の「本事方」に記載されている処方といわれる¹¹⁾。各生薬の薬理作用に関して現在までに多くの報告が行われている。特に中枢神経抑制作用、血圧降下作用、血液凝固阻止作用が最も重要視されており、なかでもその要薬とされている釣藤鈎には多くのアルカロイドが含有され¹²⁾、動物実験により以下のような特徴的な作用機序が認められている。すなわち 1) 中枢神経に対する作用、鎮静作用、末梢神経に対し自律神経節遮断作用 2) 心血管系に対しては血圧の降下作用¹³⁾、心拍数を下げ血管拡張作用により血流量が増大すること^{13) ~ 15)}、またヒト脳底動脈に対し動脈壁の弛緩作用などである¹⁶⁾ (表9)。釣藤散は数種の漢方薬の合剤であることから、各薬剤の薬理

作用はもとより、それから単離された各成分の作用と相互の協調的な予想外の相乗効果が期待されているが、これに関しては今後次第に明らかにされるであろう。同時に用いられたメシル酸ベタヒスチンの薬効、薬理の主たるものは 1) 内耳循環障害の改善 2) 内リンパ水腫の除去 3) 脳内血流量の改善が挙げられている¹⁷⁾¹⁸⁾。本調査の症例の26.2%に数日から2週間以内に著明改善があった症例のなかで、あるいはこの薬剤の即効性が顕著に作用したのではないかと推測される。また同時に併用した抗不安薬のオキサゾラムは馴化作用、静穏作用、自律神経失調改善、抗痙攣作用が認められているので¹⁹⁾ 耳鳴症にかかわる心身症的要素の改善に奏効した可能性があ

図2 釣藤散その他の薬剤投与による耳鳴の改善度

表 8 釣藤散の構成生薬

	主成分	薬 能	薬理作用
釣藤鈎（釣棘）	rhynchophyline hirsutine	平肝止癢	血圧降下作用，抗セロトニン作用，認知機能改善作用，中枢作用，腸管血流量増加作用
菊 花（頭花）	borneol quercetin	疏散風熱，清熱解毒，明目，平肝陽	中枢抑制作用，解熱作用
防 風（根茎）	deltoid hamaudol	去風解表，去湿解癢，止瀉止血	抗炎症作用，血圧降下作用，中枢抑制作用，抗潰瘍作用，免疫賦活作用
石 膏（鉱物）	CaSO ₄ ・2H ₂ O	清熱瀉火，解渴・除煩	止渴作用，利尿作用
人 参（根茎）	ginsenoside panaxynol	大補元氣，安神益智，健脾益氣	疲労回復作用，抗ストレス作用，強壯作用，血糖降下作用
茯 苓（菌核）	pachyman eburicoic	利水滲湿，健脾和中，寧心安神	利尿作用，抗腫瘍作用，免疫賦活作用，腎障害改善作用
甘 草（根茎）	glycyrrhizin liquiritin	補脾益氣，清熱解毒，潤肺止咳	鎮静・鎮癢作用，鎮咳作用，抗炎症作用，ステロイド様作用
陳 皮（果皮）	d-limonene hesperidin	理氣健脾，燥湿化痰	抗炎症作用，抗アレルギー作用，抗癢作用
甘 夏（塊茎）	homogentisic-acid	和胃止嘔，燥湿去痰，散結消腫	抗ストレス作用，鎮静・鎮痛作用，鎮吐作用，抗アレルギー作用
生 姜（根茎）	zingiberol zingerol	発汗解表，解毒，温中止嘔	解熱作用，唾液分泌促進作用，鎮吐作用，抗消化潰瘍性作用
表門冬（塊茎）	ophipogonin ohipogonone	潤燥生津，化痰止咳	鎮咳作用，抗炎症作用，血糖降下作用，抗アレルギー作用

表9 釣藤鈎アルカロイドの薬理スペクトル
(矢野眞吾：現代東洋医学 8：1987¹⁴⁾ より引用)

[illegible]

る。

今回「証」は敢えて不問に付したが、漢方医学ではその薬効を論じる場合、証は決して軽視してはならない身体的条件であり、今後、治験では避けて通れない課題であろう。

田口²⁰⁾は漢方薬と西洋薬の併用の原則について、急性症状に対しては西洋薬を適用し、漢方薬は併用または西洋薬に引続いて適用し、漢方薬の遅効性と西洋薬に予想される副作用の軽減に治療上の有用性が期待されることを述べている。今回われわれの症例では投与を始めてかなり早期(2日～2週間)に効果が得られた例があり(26.2%)、釣藤散単独投与の報告例ではみられなかった効果を得た。これは釣藤散以外に用いたメシル酸ベタヒスチンやオキサゾラムの相乗効果も大きいのではないかと推定された。過去において耳鳴に対する漢方薬、単剤による治験では釣藤散の改善率は50%以下が多く⁹⁾、一方、牛車腎気丸ではやや改善以上が66.7%であった¹⁰⁾。これらの薬剤に共通していることは1ヵ月以上用いると効果が発現することが多く、なるべく長期の服用が薦められていることである。また本調査における1ヵ月後の問診表からは、やや改善以上の全般改善度は大きさでは57.1%、持続性では52.4%、気になり方の程度では38.1%であったが、問診3項目のいずれかの1項目でも改善した症例は33名(78.6%)であり、予想外に効果があった結果となった。今後はやはり小青竜湯におけるがごとく、厳密にはプラセボとの比較試験を要し、また脱落例の追跡調査を行うべきであろう。またメシル酸ベタヒスチンやオキサゾラムの単独投与の成績との比較を要する。

まとめ

1) 耳鳴を訴えた患者42名にツムラ釣藤散とメシル酸ベタヒスチン、オキサゾラムを1ヵ月間投与した後、日本聴覚医学会、標準耳鳴検査法(1993)に準じて作成した問診表から患者の自覚症状より、その効果を判定した結果を報告した。

2) 薬剤投与1ヵ月後の改善度は、やや改善以上の全般改善度は大きさでは24名(57.1%)であり、持続性では22名(52.4%)、気になり方の程度では16名(38.1%)であった。

3) 釣藤散ほか2剤の併用薬剤の投与で、早期に改善が自覚された例が10名(23.8%)あり薬剤間の相乗効果が

期待された。

本論文の要旨は第63回耳鼻咽喉科臨床学会(2001年6月)において口演した。

参考文献

- 1) Shea JJ and Harell M : Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. *Laryngoscope* 88:1477 ~ 1484, 1978.
- 2) 村井和夫:耳鳴の病因・成因. 耳喉頭頸 61:977 ~ 982, 1989.
- 3) 小田 恂:耳鳴の薬物療法. 耳喉頭頸 61:989 ~ 992, 1989.
- 4) Melding PS, Goodey RJ and Thorne PR : The use of intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 92 : 115 ~ 121, 1978.
- 5) 坂田英治, 中沢 宏, 岩下菜穂子, 他:ステロイド剤・メコバロミン溶液中耳腔注入による耳鳴の治療成果. 耳展 27:86 ~ 94, 1984.
- 6) 東 博二, 磯野道夫, 玉木克彦, 他:フェニトイン継続投与による耳鳴の治療. 耳鼻臨床 88:1415 ~ 1420, 1995.
- 7) 小田 恂:耳鳴. *JOHNS* 13:368 ~ 370, 1997.
- 8) 細川 智, 大野吉昭, 北条和博, 他:耳鳴症92例 Oxazolamでの検討. 耳鼻臨床 72:1047 ~ 1057, 1979.
- 9) 田中耕一, 津田 緑, 小西一夫, 他:難治性の耳鳴に対する釣藤散の薬剤効果について. 耳鼻臨床 74:1775 ~ 1780, 1981.
- 10) 大西信治郎, 澤木修二, 土屋幸造, 他:TJ-107 (ツムラ牛車腎気丸)の多施設共同臨床試験による耳鳴に対する効果. 耳展 37:371 ~ 379, 1994.
- 11) 丁 宗鐵:方剤薬理シリーズ 釣藤散(2). 漢方医学 21:154 ~ 157, 1997.
- 12) 相見則郎:釣藤の化学. 現代東洋医学 8:53 ~ 58, 1987.
- 13) 矢野眞吾:高血圧. 代謝 29:198 ~ 205, 1992.
- 14) 矢野眞吾:釣藤の薬理. 現代東洋医学 8:47 ~ 52, 1987.
- 15) 丁 宗鐵:方剤薬理シリーズ 釣藤散(1). 漢方医学 21:124 ~ 127, 1997.
- 16) 日笠 穰, 羽竹勝彦, 日笠久美, 他:ヒトの脳底動脈に対する釣藤散の影響. 脈管学 27:453 ~ 456, 1987.
- 17) Ohsaki K, Ueno M, Zheng HX, et al. : Evaluation of tinnitus patients by peroral multi-drug treatment. *Auris Nasus Larynx* 25:149 ~ 154, 1998.
- 18) 斉藤 等, 鈴木政昭, 星谷 徹, 他:内耳微小循環を中心としたE-220の基礎実験. 耳鼻臨床 60:1112 ~ 1115, 1967.
- 19) 堀口申作, 古屋英彦:Serenal (Oxazolam)の耳鼻咽喉科領域への応用. 耳鼻臨床 65:291 ~ 296, 1972.
- 20) 田口喜一郎:東洋医学と西洋医学の融合ー耳科分野よりー. 耳鼻臨床 補 98:1 ~ 6, 1998.

原稿受付:平成13年4月2日

原稿採択:平成13年10月31日

別刷請求先:西岡慶子

〒761-8078 高松市仏生山町甲480