メニエール病めまい発作期および間欠期の

TTS-スコポラミン療法†

森 裕 司・森 崎 嘉 章・稲 守 徹
池 田 利 夫・町 塚 博 文・雲 井 健 雄

はじめに

メニエール病患者の眩暈発作及び、それに伴う悪心、嘔吐、冷汗などの自律神経症状は、患者にとってはかなりの苦痛であり、またそのために病院を受診できないこともしばしばある。このような不快な症状に対して、古くから動揺病の薬として知られている抗コリン作動性のスコポラミンが、症状軽減の効果があることはよく知られている。しかし、その作用持続時間が短いこと、および副作用の強いことがその普及を妨げていた。この欠点を補う投与方法として、最近 TTS-スコポラミンが開発された。この投与方法では少量の薬剤を長期間にわたって投与することができ、またその副作用も軽減できることは、諸家により報告されている²⁻⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾。私達は前報において TTS-スコポラミンをメニエール病患者の発作直前の時期に貼布させてその有用性、効果、副作用、使用対象等につき検討した。本報告はこれを受け継いで、メニエール病発作期の成績を補遺するとともに間欠期状態にある患者に対する効果も試みた。

要 約

メニエール病に対する TTS-スコポラミン（経皮的スコポラミン製剤）の効果を検討して次の結果を得た。すなわち、メニエール病確実例で、めまい発作の前駆症状が比較的明らかなで、かつ数時間前に患者がそれを自覚でき、また発作時の自律神経症状が強く、また治療に抵抗する症例では、TTS 製剤を急性発作期の直前に使用することは有用な治療法となることが確認されたが、メニエール病間欠期にある患者では、口渴その他の副作用が前景に出現する傾向が強く、その治療効果は顕著でなかった。

目的と研究対象

1986年度の本研究報告¹³⁾にひきつづいて、メニエール病確実例に対する TTS-スコポラミン経皮剤の効果を急性発作期症例の追加補遺と、新たに発作間欠期にある症例に対する効果検討をも目的に加えて調査研究を行なった。急性期の対象条件は前報と同様で次の如くである。

1. メニエール病確実例。
2. めまい発作の前駆症状が比較的明らかなで、かつこれを発作の数時間前に患者が自覚できるもの。
3. めまい発作時の自律神経症状が比較的強いもの。
4. 内リンパ水腫を軽減させられると思われる治療（イソソルビド内服、内リンパ嚢開放術など）に抵抗してめまい発作が出現するもの。

間欠期にあるメニエール病患者に対する対象条件

メニエール病確実例のうち、最近 6 カ月以上発作のない症例で、発作が起ころうな予感を持つ人々の中で TTS 剤を使用してみたいと申し出たもの。

ただし、以上のうちで急性期の症例については、TTS 剤投与の時点でそれまでに服用していた薬剤は中止してもらい、また間欠期の症例では常用している薬剤があればそれらは継続してもよいこととした。昭和62年1月から昭和63年1月末までの間に、兵庫医科大学耳鼻咽喉科平衡外来を受診したメニエール病患者のうち、前述の条件を満たした21症例に対して TTS-スコポラミンの使用法、使用上の注意事項などについてよく説明し、使用パンフレットとともに TTS 剤を交付した。投与方法は前述の通りで、めまい日誌も手渡した。TTS スコポラミンは肌色の円形のシールでプラスチックフィルム之支持層、薬物貯留層、放出を調整する細孔のある膜、そして粘着層の4層から成る直径 2.5 cm、厚さ 0.2 mm の貼付剤である。（図1）一回の貼付で3日間で総量スコポラミン 0.5 mg 放出吸収される。今回、TTS-スコポラミンを投与した症例は、急性期が12症例、間欠期が9症例の計21例であった。薬剤を貼る部位は一侧の耳後部で、（図2）急性期では前駆症状即ち、耳閉感、耳鳴増

† Transdermal scopolamine in the treatment of acute and intermittent phases of Meniere's disease
Hiroshi Mori, Toru Inamori, Yoshiaki Morisaki,
Toshio Ikeda, Hirofumi Machizuka and Takeo Kumoi
兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室

図1 TTS-スコボラミンの構造

図2 実際にTTS-スコボラミンを貼付したところ

強が出現した時点で貼るように指示し、また間欠期の症例では5日おきに貼り替えるよう指示した。効果判定は、自覚的效果判定と他覚的效果判定とで行なった。

結 果

急性期と間欠期との合計の対象症例は男性11名、女性10名、平均年齢47.0才であった。発作期症例(表1)のめまい感は、TTS-スコボラミン貼付によって12症例中10例は著明に改善し、1例は軽度改善を示したが、1例のみ不変であった。難聴と耳鳴に対しては、症例4で著明な改善が見られた。症例2, 4, 5, 12でも耳鳴が軽度に改善した。自律神経症状に対しては、12例中10例

で著明改善が認められ、1例は不変であった。他覚的所見では、症例2, 12で聴力の改善が認められた程度で、眼振所見などには特に変化は認められなかった。副作用に関しては、眠気が1例に軽度認められた。口渇感は、症例2, 9, 11に強く、1例は舌炎をも伴って会話しにくいと訴えた。他の3例にも中等度から軽度の口渇感を認め、視覚異常(像がぼやける)は重度3例、軽度4例に認めた(表2)。間欠期症例については、(表3, 表4)耳鳴の軽度改善が1例あったのみで殆んどが不変であった。ただしめまいの予感があるTTS-スコボラミンを貼付した症例で、めまい発作を抑制し得ず急性発作をむかえてしまったものはなかった。自律神経検査として全例にシェロングテストを施行し、4例の改善、1例の悪化を認め、その他では大きな変化は認めなかった。副作用の出現は急性期症例に使用するよりは多い傾向にあった(表5)。

考 案

Belladonna Alkaloid の一種であるスコボラミンは乗り物酔いの薬として古くから知られていたが、その効果の持続時間が短いこと及び、十分な効果を長時間得ようとすると用量依存性の副作用が強く出現することから、あまり長期間投与することが困難であり、実用的でない一面があった。この欠点をカバーするために、簡単な投与方法で長時間一定濃度のスコボラミンを持続投与できる方法が必要とされていた。この条件を満たす投与方法として、最近薬物送達システム (Drug Delivery System, 略して DDS) が考えられ、その応用の一つとして TTS スコボラミンが開発された。TTS スコボラミンは、耳後部の皮膚に貼付することによって、約5—6時間後から $0.7 \mu\text{g}$ づつのスコボラミンを3日間放出することができる。この徐放効果を利用して、TTS スコボラミンは、多数の科学者達によって、動揺病の予防に用いられている。TTS スコボラミンの効果を検討するために、被験者に与える刺激として例えば、航海などの海上生活(動揺病)⁹⁾¹⁰⁾、その他の方他としては、回転刺激を与える、カロリックテストを行なうなどによって船酔いに似た嘔気、嘔吐、或いはめまいを起こさせることによって、その投与前後の差を調べている²⁻⁵⁾⁷⁾¹²⁾。その際の客観的なデータとして眼振を観察しているが、眼振もかなり抑制され、またこれらの検査結果をプラセボ効果と比較したり、他の薬剤を経口または注射による投与を行なったものと比較している。これらの研究結果から見ると、同じ抗動揺病薬で経口投与される Dimenhydrinate とほぼ同様の効果を得ることができ、また副作用の点でも大幅に軽減することができ、持続性においても優れていると述べており、また、局麻剤である Lido-

表1 TTS スコポラミンを使用したメニエール症例（急性期症例）

症例	Age	Sex	患側	罹患期間	発作期間	初診日	治療	経過
1	56	♀	右	14年	4回/年	S.55.4.14	・イソバイド ・ボナミン ・ビタメジン	S.61年末よりめまい発作頻発
2	47	♀	右	3年	1～4日	S.61.2.17	・イソバイド ・ボナミン	治療により発作間隔40日
3	43	♂	左	2年8か月	2～3回/月	S.61.6.12	・イソバイド	S.61年11月よりめまい発作頻発
4	41	♂	右	3か月	5日	S.61.12.16	・イソバイド ・メチコパール	治療にて発作間隔が延長
5	44	♂	右	2年	10～30日	S.61.2.4	・イソバイド ・コメリアン	治療により最近では発作間隔3か月
6	39	♀	右	5年	1年	S.60.4.12	・ステロイド ・ボナミン	S.62.3月になって頻発
7	60	♀	右	1年	2か月	S.61.11.11	・イソバイド ・メチコパール	S.62.1月になって頻発
8	23	♀	右	3年	S.54.初期 S.57.より Vertigo 頻発	S.54.5.1	・メリスロン ・セフエドール ・イソバイド	S.62.2月よりdizziness
9	50	♀	右	4年	S.58.3か月に1回 S.61.より1回/週	S.62.2.12	・イソバイド	S.61.頃より1回/週
10	38	♂	左	2年	1年	S.62.4.17	・イソバイド	治療によりめまい発作減少
11	48	♂	右	13年	1年 ↓ 1～2か月	S.59.8.14	・カルナクリン ・イソバイド	S.60.7.22 右内リンパ嚢開放術
12	51	♀	左	5年	2年	S.61.3.11	・イソバイド	S.61.9.17 左内リンパ嚢開放術 術後も dizziness あり

表2 治療結果と副作用（急性期症例）
結果（急性期）

	めまい感	難聴	耳鳴	自律神経症状	他覚的所見
著明改善	10	1	0	10	1
中等度改善	0	2	1	0	0
軽度改善	1	0	3	0	9
不変	1	9	8	2	2
悪化	0	0	0	0	0

副作用（急性期）

	眠気	口渇感	視覚異常
重 度	0	3	3
中 等 度	0	1	0
軽 度	1	3	4
認めず	11	5	5

caine, tocinide（静脈内投与）などに比べると嘔気、嘔吐などの自律神経症状及びめまい感を抑制する作用が強く、長く効果を持続させることができると報告している²⁾。この結果について、Pyykko ら²⁾は、Scopolamine, Dimenhydrinate は、脳幹のある部位（Shute, Lewis ら¹⁾によれば脳幹網様体）と、前庭核との間の神経連絡経路を遮断することによって効果を表わし、Lidocaine や tocinide の局麻剤は前庭末梢器官機能の抑制作用を持つとはいいいながら、カロリック刺激による眼振が局麻剤静注によって影響されないことから、 TENT 上の脳皮質に作用しているのではないかと述べ、動揺病に対しては無効であったという。そして Pyykko 達は、脳幹部と前庭核との間の連絡はコリン作動性に機能しているらしいから、ここで抗コリン作用をもつスコポラミンが抑制効果を示すのであると結論している。Pyykko ら（1985）²⁾は、16例の volunteer に対して、カロリック、回転検査、視運動刺激に及ぼす TTS の効果を調べ、TTS-スコポラミンは、1枚貼る（放出量は 5 μg/1

表3 TTS スコボラミンを使用したメニエール症例（間欠期症例）

症例	年	性別	患側	罹患期	発作間隔	初診日	治療	経過
1	71	♂	右	6年	3ヶ月	S.57.12.2	ベルジピン セロクララル アバン カラン	S.60年より vertigo (-)
2	45	♂	左	3年	2週	S.61.6.12	メチコパール ATP	S.61.12.20より vertigo (-)
3	62	♀	右	2年	3ヶ月	S.62.4.10	イソバイド メチコパール ジヒデルゴット	S.62年より vertigo (-)
4	52	♂	両	3年	4ヶ月	S.62.12.28	イソバイド	2年前より vertigo (-)
5	37	♀	右	2年	1週	S.62.11.24	イソバイド メチコパール	dizziness のみあり
6	59	♀	右	20年	3ヶ月	S.61.8.22	ボナミン ストミンA	S.62.8.6より vertigo (-)
7	30	♂	左	1年	6ヶ月	S.62.3.18	イソバイド	S.62.3.21より vertigo (-)
8	61	♂	左	10年	2年	S.62.5.20	イソバイド メチコパール	S.62.5月より vertigo (-)
9	31	♂	右	3年	3年	S.61.12.5	イソバイド メチコパール	S.61.9月より vertigo (-)

表4 治療結果

	急性期		間欠期	
	難聴	耳鳴	難聴	耳鳴
著明改善	1	0	0	0
中等度改善	2	1	0	0
軽度改善	0	3	0	1
不変	9	8	9	8
悪化	0	0	0	0

表5 副作用

	急性期			間欠期		
	眠気	口渇感	視覚異常	眠気	口渇感	視覚異常
重 度	0	3	3	0	0	0
中 等 度	0	1	0	0	4	0
軽 度	1	3	4	1	0	1
認めず	11	5	5	8	5	8

時間)よりも、2枚(放出量は10 μ g/1時間)貼ったほうが、著明な効果を得ることができ、Dimenhydrinateより有意に、カロリックテストにより誘発される嘔気、嘔吐、眩暈を抑制することができるが、1枚のTTS-ス

コボラミンでは、Dimenhydrinateよりも効果が劣ることを示す報告を行なっている³⁾⁴⁾。その報告では、カロリックテストによって誘発された眼振の最大緩徐相速度はTTS貼付によって有意に低下するが、眼振の頻度には有意差がなく、回転検査ではTTS-スコボラミン2枚とDimenhydrinateでは有意に前庭系の反応が低下するが、1枚のTTS-スコボラミンでは有意差がなく、Optokinetic nystagmusでも2枚のTTS-スコボラミンのみが有意に反応を抑制したと述べている。これらの結果からPyykkoらは、TTSスコボラミンの標的部位は前庭神経核であろうとし、前庭系と視覚系入力とが混在している統合部を抑制することによってTTS-スコボラミンやDimenhydrinateが動揺病の症状を抑制するのではないかと結論し、前庭系の興奮の抑制と同様に視覚入力の抑制も大切な効果であると報告している。これらの報告の事実からメニエール病の特に発作期の患者に対する私達の使用経験において自律神経症状を抑制できた事は、スコボラミンの直接的な薬効のみならず、発作期のめまい自体をも軽減できたのは、前庭核から脳幹部への連絡を遮断（これはカロリックテストでの緩徐相速度の減少する事実で理解できる）、視運動性眼振の抑制効果を示した実験より考えて、視性入力と前庭入力との統合部である前庭神経核の抑制によってめまいを軽くすることができたのであろうと類推される。また使用枚数についてい

ば、彼らの用いた TTS 剤の量は、私達の用いた量（3 日間 0.5 mg, 約 7 μ g/1 時間）は彼らの用いた 1 枚（5 μ g/1 時間）と（10 μ g/1 時間）との中間位にあり、欧米人との体格の違いも考慮したうえで、私たちのメニエール病に対する投与経験では 1 枚の TTS で十分な効果を得ることができると考えているが、もし 1 枚で十分な効果が得られない場合は副作用の出現状態に注意しながら増量しても良いのではないかと考えている。Robert Mayer ら⁹⁾は抗癌化学療法後（例えば CDDP など）の嘔気、嘔吐に対して TTS-スコポラミンを使用し、その作用は、孤束核、蝸牛、迷走神経、などのコリン作動性あるいは、ヒスタミン作動性の部分に作用するのではないかと述べており、制吐作用としても十分に効果があると結論している。Joseph¹¹⁾、Bruce ら⁹⁾は TTS-スコポラミンの副作用について、体重に対しての投与量の関係のみではなく、子供に投与する際には細心の注意が必要で、精神的な副作用例えば失見当識なども可逆性ではあるが存在すると注意を呼びかけている。

TTS-スコポラミンの効果持続時間については、W. F. van Morion, Joseph, ら⁹⁾が 3 日間は効果が持続するが、強い効果は、最初の 2 日間であると述べており強い自律神経症状を示している患者に対しては 2 日ごとに貼り替えるほうが良いのではないかと考えられる。

最後に TTS-スコポラミンを使用できない人はスコポラミンに対する薬物過敏性のある人、妊婦、高血圧の人達で、子供に投与するときは十分な注意を要することを付け加えたい。

まとめ

メニエール病患者に対して TTS という方法を使ってスコポラミンを投与する機会を得た。今回 TTS-スコポラミンを投与した症例は、急性期が 12 症例、間欠期が 9 症例の計 21 例であった。急性期の強い自律神経症状および、めまい感を 12 例中 10 例で抑えることができた。スコポラミンの強い副交感遮断作用はメニエール病発作期の自律神経症状を軽減または消失させることによって、患者の不安感の軽減に対して非常に有用であった。同時に、耳鳴、難聴なども軽減する例が認められた。たとえばめまい発作が起こったあとに使用しても、嘔気や悪心などを鎮静する効果がありまた前庭迷路系と中枢神経系との連絡経路を遮断することによって自律神経症状のみならず、めまい感やめまい発作さえも軽減させることができるということが確かめられた。TTS という微量持続的製剤投与の応用によって、スコポラミン自身の副作用の程度も全般的に軽減させることができたが、1 例のみは強度の口渇と、それに伴う舌炎を起こした。ただし、間欠期の患者では、発作期の患者に対するほど著明な効

果はなく、副作用は強いように思われる。これは急性期の患者では、発作時の強い自律神経症状のために、副作用としての口渇感、羞明などがあまり気にかからないが、間欠期の患者では副作用が冷静に評価されるためと思われた。以上の結果から、TTS の使用上の適応は、前駆症状が比較的はっきりして自律神経症状の強い患者に使うのが良いと考えた。

尚、本研究は厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の研究費援助により行われたものである。

文 献

- 1) Scute CC, Lewis PR : Cholinesterase containing pathways of the brain of the rat. *Neture* 199 : 1160-1164, 1963
- 2) Pyykko I, Padoan S : The effect of TTS-Scopolamine. Dimenhydrinate. Lidocaine, and Tocainide on Motion Sickness. Vertigo, and Nystagmus, Aviation. Space, and Environmental Medicine 56 : 777-782, 1985
- 3) Pyykko I, Schlen L : Transdermally Administered scopolamine vs. dimenhydrinate I. Effect on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness : *Acta Otolaryngol* (Stockh) 99 : 588-596, 1985
- 4) Pyykko I, Schlen L : Transdermally Administered scopolamine vs. dimenhydrinate II. Effect on different types of nystagmus. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 99 : 597-604, 1985
- 5) Pyykko I, Schlen L : Reduction of Vestibulo-visual integration during transdermally administered scopolamine and dimenhydrinate. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl. 406 : 167-173, 1984
- 6) Mayer BR, O'Mara V : A Controlled clinical trial of the addition of transdermal scopolamine to a standard metoclopramide and dexamethasone antiemetic regimen. : *J Clinical Oncology* 5 : 1994-1997, 1987
- 7) Graybiel A, Cramer DB : Antimotion-sickness efficacy of scopolamine 12 and 72 hours after transdermal administration. *Aviat Space Environment Med* 53 : 770-772, 1982
- 8) Klein BL, Ashenburg CA : Transdermal scopolamine intoxication in a child. *Pediatric Emergency Care* 1 : 208-209, 1985
- 9) Marion WF, Bongaerts MCM : Influence of transdermal scopolamine on motion-sickness during 7 days' exposure to heavy seas. *Clin*

Pharmacol Ther 38 : 301-305, 1985

- 10) Gordon AJ, Ribak C : Efficacy of transdermal scopolamine against seasickness : A 3-day study at sea. Aviat Space Environ Med 58 : 60-62, 1987
- 11) Wilkinson JA : Side Effect of transdermal scopolamine. J Energ Med 5 : 389-392, 1987
- 12) Schmitt LG, Shaw JE : Alleviation of induced vertigo. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 88-91, 1986
- 13) 雲井 健雄 : メニエール病のめまい発作期における TTS-スコポラミンの使用検討. Equilibrium Res Suppl 2 : 126-129, 1987

Abstract

The efficacy of transdermal scopolamine (TTS-scopolamine) was evaluated in 21 patients, 10 females and 11 males, with confirmed Meniere's disease. Twelve patients in the acute phase who could recognize relatively definite prodromal symptoms, such as a sensation of ear fullness and/or tinnitus, etc., several hours before the onset of intractable vertigo accompanied by severe autonomic nerve disturbances and nine patients in the intermittent phase were included in this study. For the acute phase patients, one sheet of TTS scopolamine (TTS 1.5) (7 μ g/h release) was prescribed for application to the postauri-

cular skin to be left for three days when the prodromal symptoms occurred. In the intermittent phase patients, one sheet of TTS scopolamine was applied as indicated.

TTS scopolamine significantly reduced vertigo and autonomic nervous symptoms (nausea, vomiting) in 10 of the 12 acute phase patients. In the intermittent phase patients, tinnitus and hearing loss were virtually unchanged by TTS-scopolamine application. TTS-scopolamine, with scopolamine released for up to 3 days, generally did not cause scopolamine's usual side effects, such as drowsiness and sedation, but minor reactions of blurred vision and dry mouth were observed.

In conclusion, our objective in the present study was to evaluate TTS-scopolamine efficacy and its side effects in the treatment of attacks of Meniere's disease. In acute phase patients, TTS provided satisfactory relief and the side effects were minor and tolerable.

Key words: TTS-scopolamine, Meniere's disease

(原稿到着 : 昭和63年 3 月31日
別刷請求先 : 森 裕司
〒663 西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室)