めまい疾患に対する抗不安薬 etizolam の有効性†

——二重盲検比較試験による臨床成績——

荻 野 仁・肥 塚 泉
武 田 憲 昭・松 永 亨

緒 言

めまい疾患の治療にはさまざまな薬剤が用いられる。抗不安薬も汎用される薬剤のひとつであるが、その臨床効果については、現在のところ結論はでていない。実際に臨床的には抗不安薬が奏効する症例も決して稀ではなく、また神経症などの際のめまいに対して有効とする報告もあるが、めまいは一般的に自制的であり、placebo効果とも関係し、抗不安薬はめまいに対して、本当に有効な薬剤なのかどうかは不明であると言える。

そこで今回、抗不安薬として etizolam (Depas®錠、以下D錠と略)を用い、二重盲検法によりめまいに対する有効性を検討するとともに、顕在性不安尺度 (MAS)を用いて、不安の程度と臨床効果との関係について検討し、興味ある結果が得られたので報告する。

対象および方法

1. 対象

昭和63年1月から6月までに当科めまい外来を受診した患者で、本試験に先立ちその内容を説明し、試験の承諾が得られたものを対象とした。

原則として成人の初診患者のみを対象とし、前治療がなされている場合は1週間の休薬期間を設けた。ただし前治療により症状が改善している場合やめまいが高度で本試験に不適当と考えられる症例は除外した。その他性別、診断名、障害部位は不問とした。

2. 試験薬剤

試験薬剤としてD錠 0.5 mg を用い、対照薬として外観識別不能な inactive placebo (以下P錠と略)を用い、二重盲検比較試験を行った。

試験薬剤の識別不能性の確認、薬剤の無作為割付けおよび key code の保管はコントローラー (松永) が行った。

3. 投与方法

D錠およびP錠は、1日3回食後経口投与とした。その際には、この薬剤は精神的な緊張を和らげてめまいを軽快させる作用を有すること、および副作用として眠気が出現する可能性のあることを説明して、薬剤を投与した。

併用薬剤は原則として禁止したが、合併症のため薬剤投与が必要な場合は、試験期間中その投与量を変更せずに併用をおこなった。

4. 評価項目および方法

自覚症状 (回転性めまい、非回転性めまい、耳鳴り、難聴、耳閉塞感、音過敏、悪心・嘔吐、頭痛、首・肩こり)および他覚所見 (自発眼振、頭位眼振、頭振後眼振)の重症度を投与前、投与1週間後 (自覚症状のみ)、2週間後、4週間後に高度 (3)、中等度 (2)、軽度 (1)、症状なし (0) の4段階で評価し、症状別改善度を改善 (重症度で1段階以上の改善)、不変 (重症度が投与前と変わらない)、悪化 (重症度で1段階以上の悪化) の3段階で判定した。

投与前後の自・他覚症状の推移を総合的に評価し、表1の基準に従い、最終全般改善度を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で判定した。投与前後ともに他覚所見が正常な場合は、自覚症状の推移のみで最終全般改善度を求めた。なお、薬剤投与時に表2に

表1 最終全般改善度判定基準

著明改善	著しく良好な経過を示し、自・他覚症状がほとんどまたは完全に消失したもの
中等度改善	自・他覚症状が全般に良好な改善経過を示したもの
軽度改善	自・他覚症状が投与前に比べ、やや改善したもの
不変	自・他覚症状の重症度が投与前と変わらないもの
悪化	自・他覚症状の重症度が投与前より悪化したもの

†Clinical Effect of an Anti-anxiety Drug on Vertigo-Double-blind Comparison of Etizolam and Placebo-Hitoshi Ogino, Izumi Koizuka Noriaki Takeda and Toru Matsunaga

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

〔週後に記入して下さい。〕

記入要領 { 症状がひどいときは ◎, 症状がややひどいときは ○
症状が軽いときは △, 症状がないときは -

●この治療をはじめる前と比較して、全体的に症状はどうなりましたか。

月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
症状								
回転性めまい								
非回転性めまい								
耳 鳴	左							
	右							
難 聴	左							
	右							
耳がつまった感じ	左							
	右							
音が耳にひびく	左							
	右							
はきけ・嘔吐								
頭 痛								
耳・首すじのこり								
医師の指示した通り薬をのみましたか	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)	のんだ わすれた (回)

あなたの症状について気をついたことをなんでも書いて下さい

1. 非常によくなった。 2. よくなくなったが、まだ少し症状がある。
3. 少しは薬になったが、まだ症状は続いている。 4. よくなくなったり、
わるくなったりしている。 5. かわらない。 6. わるくなった。
7. その他()

生活状況について

旅行：1. なし	2. あり（　　月　日～　月　日　日間）
飲酒：1. 飲まなかった	2. 時々飲んだ
喫煙：1. 吸わなかった	2. 吸う場合………1日　平均　本
期間中の病氣など特殊なできごと（　　）	

表 3

①

やり方
65の質問項目が印刷してあります。これをよく読んで、あまり深く考えないで、気楽にやってみてください。答えは「そう」「ちがう」のどちらか1つ、自分に当るはまるものに○印をつけて下さい。「どちらでもない」ときは両方の□に×印をして下さい。ビニール袋の上からボールペンで書いて下さい。

© 1943
日本版MMPI
MAS
構成者 J. 高橋
Taylor, 龍石
博士

氏名	男女									
職業	学歴									
昭和	年	月	日	実施	未婚	既婚				
年	月	日	生	年齢						

1. 手足はいつも ほどよく暖かい。
2. 仕事するときは たいへん緊張してやります。
3. ゲーム（遊貨事）には負けるとは断らないと思います。
4. 月に2回か下痢（はらぐだし）します。
5. 便秘で困るようなことは めったにありません。
6. 急に気分が悪くなって 吐いたりするので困ります。
7. 選挙のとき 私はほとんど知らない人に投票することが 時々あります。
8. 2, 3 日に一度は悪夢（いやな夢）でうなされます。
9. 一つの仕事に打ち込むことは なかなかできません。
10. 時たま 私は口だけで言えないような 良くないことを考えます。
11. 眠りがとぎれがちで よく眠れません。
12. 自分ほかの人のように 幸福なつたらなと思います。
13. 気がよくないと 気がすかしくなることがあります。
14. 断ずかしくて 断るようになることはほとんどありません。
15. 私はたしかに自信にかけています。
16. 私はいつも 幸福です。
17. 胃のぐあいは ひどく悪い。
18. 切符を買わないで映画館にはいつでも 見つかる心配がないなら 私は たぶんそうするでしょう。
19. 自分は役に立たない人間だと思うことが 時々あります。
20. すく私は泣くほうです。
21. 時々 口きたなく のしりたくなります。
22. 寝るやすいほうではあります。
23. 何かしようとする時に 手がふるえることがよくあります。
24. 頭がいたくなることは めったにありません。
25. 困ったときなど 汗がうんと出て困ることが 時々あります。
26. 私は知っている人全部が全部 好きだとはかきません。
27. 何かにつけて よく心配する方です。
28. 胸がドキドキしたり 息切れしたことはほとんどありません。
29. じっと坐っておられないくらい 気持ちが高ぶらないことがありません。
30. 私はほかの人よりも 神経質ではないと思います。
31. 時々 人のうわさをします。
32. 涼しい日でも すぐに汗をかきます。
33. 私は目前に落ちています。

②

34. 友達にくらべると かわいもの知らずのほうです。
35. 私はいつでも ほんとうのことを言うとはかぎりません。
36. 危険や困難なことにぶつかること しりておします。
37. 私はいつも 毎を張りつめて暮らしています。
38. 下品な冗談を即座で 笑うことがたまにあります。
39. 私はたいていの人よりも 感じやすいほうです。
40. ちよっとしたことでも すぐごっつくほうです。
41. お金と仕事のことで よく悩みます。
42. 人よりは前向きなほうです。
43. はとんといつも何か（誰か）について よくよく心配しています。
44. 私は偉い人と知り合いたい——自分までも偉くなったような気がするから。
45. 時々 眠れなくなるほど緊張することがあります。
46. 私は自分に昔がないとわかっていて 物（人）でも かわります。
47. 新聞の社説を毎日全部 読むとはかきません。
48. 自分の能力の足りなさを考えて仕事をあきらめたことが何度かあります。
49. 哲事をむづかしく考える方です。
50. 人並み以上に 人前を演じるにはかみやではあります。
51. 打ち勝つことが出来ないほど 困難なことが多いと時々思います。
52. ふだんは断りており めったに取り戻しません。
53. 時々 自分が余く良くないと思うことがあります。
54. その目的内にやらなければならぬことを 翌日まで延期することが時々あります。
55. いつも すきっぱら（空想）のような感じがします。
56. 私はよく夢をみます。
57. 何か不幸なことが起こりたはしないかと 少々心配です。
58. 家で食事をする時は 人前で食事する時は 行儀は良くありません。
59. 待たされるといらいます。
60. 心配で眠れないことがありません。
61. 時々自分の身体がバラバラになるのではないかと 思うことがあります。
62. 私は時々 腰を立てます。
63. はんとうは前でもないことを 必要以上に心配することが時々あります。
64. 私はひどく興奮する方です。
65. 赤面する人じゃなくと よく気にするほうです。

全部記入したかしらべて下さい。

ビニール袋の上からボールペンでつよく書いて下さい。インキがかかってもかまいません。

図1 症例構成

表4 除外・脱落の内訳

		最終全般改善度 有用度		概括安全度	
		D群	P群	D群	P群
除外	対象選定基準外 まったく来院なし	2	1 3	2	3
	小計	2	4	2	3
脱落	副作用による中止	3	3		
	小計	3	3		
計		5	7	2	3
解析対象例		21	16	24	20

示す内容のめまい日誌を患者に渡し、次回来院時に回収し、自覚症状の重症度評価の参考とした。

副作用が出現した場合は適切な処置をとり、発生時期、程度、処置、経過などについて詳細に調査表に記載することとし、概括安全度を極めて安全、安全、ある程度安全、安全とはいえないの4段階で判定した。また特に重篤な副作用が出現した場合は直ちにコントローラーと連絡を取り、投与症例のみのkey codeを開封し適切な処置を取ることとした。

有用度は最終全般改善度と概括安全度を勘案して、極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、好ましくないの5段階で判定した。

不安の程度はMAS(表3)を用い、投与開始時に評価した。MASはMMPIから不安に関係した項目(A項目)を50項目抽出し、さらに回答の信頼性を判定するために15項目の虚偽項目(L項目)からなっている¹⁾。今回はA項目に「はい」と答えた項目を1点としてMAS

得点を算出し、MAS得点が20点以下を不安なし、21点以上を不安ありと判定した。なおL項目の得点が10点以上の場合は、回答の信頼性にかけるため、判定から除外した。

試験成績

1. 症例構成

本試験の対象として試験薬剤が投与された症例は49例であった(図1)が、このうち表4に示す理由により除外・脱落となった症例を除いた37例(D群21例、P群16例)が最終全般改善度、有用度の解析の対象となり、44例(D群24例、P群20例)が概括安全度の解析の対象となった。またD群、P群ともに1例が2週間投与例であり、他は4週間投与例であった。

2. 解析対象の背景

表5-1、5-2に全般改善度、有用度の解析対象となった37例の背景および試験開始時の症状重症度を試験薬剤別に示す。

性別、年齢、診断名、罹病期間、MAS得点、めまいの形態、合併症、既往歴、併用薬剤の有無について両群間に有意差を認めなかった。まためまい、耳鳴り、難聴、耳閉塞感などの自覚症状、自発眼振、頭位眼振などの他覚所見の試験開始時の症状重症度についても、耳鳴りを除いて両群間に有意差はなく、めまいに対する臨床効果を比較するのに両群は均質な患者群であり、両群の試験成績を比較検討することは妥当であると考えられた。

2. 総合判定

1) 最終全般改善度(表6)

D群21例の最終全般改善度は著明改善1例、中等度改善10例、軽度改善6例、不変4例で悪化例はなく、P群16例ではそれぞれ1例、2例、6例、5例、2例であり、中等度改善以上の改善率はD群52.4%、P群18.8%で、 χ^2 検定で有意傾向($P<0.10$)を認めた。またU

表 5-1 患者の背景 (最終全般改善度, 有用度の解析対象例)

全 症 例		D 群	P 群	χ^2 検定
性 別	男 女	2 1	1 6	—
		8 (38) 13 (62)	8 (50) 8 (50)	NS
年 令	~29歳 ~39歳 ~49歳 50歳~	4 (19) 2 (10) 8 (38) 7 (33)	4 (25) 3 (19) 3 (19) 6 (38)	NS
	平 均 年 令	45.3 歳	45.6 歳	NS (T-検定)
診断名	中枢性眩暈発作症	1 (5)	1 (6)	NS
	一過性脳虚血発作症	0	1 (6)	
	末梢性眩暈発作症	4 (19)	1 (6)	NS
	メニエール病	3 (14)	1 (6)	
	良性発作性頭位眩暈症	1 (5)	0	NS
	前庭型メニエール病	4 (19)	4 (25)	
	前庭神経炎	8 (38)	7 (44)	NS
	中 枢 性 性 明	1 (5) 8 (38) 12 (57)	2 (13) 5 (31) 9 (56)	
罹 病 期 間	~6ヶ月 ~1 年 ~3 年 3 年~	4 (19) 5 (24) 7 (33) 5 (24)	7 (44) 1 (6) 3 (19) 5 (31)	NS
* MAS点数	2 1 点 2 6 点	11 (55) 2 (10) 7 (35)	9 (60) 3 (20) 3 (20)	NS
めまい の形態	回 転 性 浮 動 性 回 転 性 + 浮動性	5 (24) 8 (38) 8 (38)	2 (13) 5 (31) 9 (56)	NS

(*: 未施行を除く)

誘因 (0%)		D 群	P 群	χ^2 検定
めまい の形態	回転性 ・な ・体・頭位変換 ・過 ・睡眠不足 ・不	6 (46) 6 (46) 0 0 1 (8)	6 (55) 4 (36) 1 (9) 2 (18) 0	NS
	浮動性 ・な ・体・頭位変換 ・過 ・睡眠不足 ・ス ・長期の立位 ・不	5 (31) 9 (56) 0 0 2 (13) 0 0 1 (6)	4 (29) 9 (64) 1 (7) 2 (14) 0 0 0	NS
性状	回転性 ・突 ・徐 ・持	11 (85) 0 2 (15)	10 (91) 1 (9) 0	NS
	浮動性 ・突 ・徐 ・持	9 (56) 0 7 (44)	10 (71) 1 (7) 3 (21)	NS
合併症	無 有	15 (71) 6 (29)	15 (94) 1 (6)	NS
既往歴	無 有	10 (48) 11 (52)	12 (75) 4 (25)	NS
投与前 治 療	無 有	13 (62) 8 (38)	12 (75) 4 (25)	NS
併 用 治 療	無 有 (前からの継続)	17 (81) 4 (19)	16(100) 0	NS

NS: 有意差なし

表 5-2 試験開始時症状重症度

		D群	P群	χ^2 検定
回 転 性 め ま い	症 状 な し	12 (57)	7 (44)	NS
	軽 度	6 (29)	9 (56)	
	中 等	3 (14)	0	
	高 度	0	0	
非 回 転 性 め ま い	症 状 な し	3 (14)	3 (19)	NS
	軽 度	15 (71)	12 (75)	
	中 等	3 (14)	1 (6)	
	高 度	0	0	
耳 鳴	症 状 な し	12 (57)	8 (50)	P<0.05
	軽 度	3 (14)	5 (31)	
	中 等	6 (29)	0	
	高 度	0	3 (19)	
難 聴	症 状 な し	15 (71)	11 (69)	NS
	軽 度	5 (24)	1 (6)	
	中 等	1 (5)	2 (13)	
	高 度	0	2 (13)	
耳 閉 塞 感	症 状 な し	14 (67)	14 (88)	NS
	軽 度	2 (10)	2 (13)	
	中 等	5 (24)	0	
	高 度	0	0	
音 過 敏	症 状 な し	14 (67)	13 (81)	NS
	軽 度	1 (5)	2 (13)	
	中 等	6 (29)	1 (6)	
	高 度	0	0	

		D群	P群	χ^2 検定
悪 心 ・ 嘔 吐	症 状 な し	16 (76)	13 (81)	NS
	軽 度	4 (19)	3 (19)	
	中 等	1 (5)	0	
	高 度	0	0	
頭 痛	症 状 な し	8 (38)	7 (44)	NS
	軽 度	9 (43)	6 (38)	
	中 等	3 (14)	2 (13)	
	高 度	1 (5)	1 (6)	
首 ・ 肩 の こ り	症 状 な し	1 (5)	3 (19)	NS
	軽 度	7 (33)	5 (31)	
	中 等	7 (33)	5 (31)	
	高 度	6 (29)	3 (19)	
自 発 眼 振	症 状 な し	21(100)	16(100)	NS
	軽 度	0	0	
	中 等	0	0	
	高 度	0	0	
頭 位 眼 振	症 状 な し	21(100)	15 (94)	NS
	軽 度	0	1 (6)	
	中 等	0	0	
	高 度	0	0	
頭 振 後 眼 振	症 状 な し	20 (95)	13 (81)	NS
	軽 度	0	0	
	中 等	1 (5)	3 (19)	
	高 度	0	0	

NS : 有意差なし

表 6 最終全観改善度

NS: 有意差なし

		症 例	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改 善		率 (%)		χ ² 検定		悪化率 (%)		U 検定
									著明改善	中等度改善	中等度改善以上	軽度改善以上	悪化	悪化 以下			
全 年 齢	症 例	D P	1 10 6 4 0	2 6 5 2 2	16	21	4.8% 6.3%	NS	52.4% 18.8%	P<0.10	81.0% 56.3%	0% 12.5%	NS	P<0.05			
		~39歳	D P	0 3 1 2 0	1 3 1 1 1	7	6	0% 14.3%	NS	50.0% 28.6%	NS	66.7% 71.4%	0% 14.3%	NS			
中 枢 末 梢	40歳~	D P	1 7 5 2 0	3 4 1 1 1	15	9	6.7% 0%	NS	53.3% 11.1%	NS	86.7% 44.4%	0% 11.1%	NS	P<0.05			
	中枢性眩暈	D P	0 1 0 0 0	1 1 1 1 1	2	1	0% 0%	NS	100% 0%	NS	100% 50.0%	0% 0%	NS				
罹 病 期 間	末梢性眩暈	D P	1 5 1 1 0	3 1 1 1 1	8	5	12.5% 0%	NS	75.0% 0%	P<0.05	87.5% 60.0%	0% 20.0%	NS				
	不明	D P	0 4 5 3 0	1 3 3 1 1	12	9	0% 11.1%	NS	33.3% 33.3%		75.0% 55.6%	0% 11.1%					
罹 病 期 間	1 年 以 内	D P	0 3 2 4 0	1 5 1 1 1	8	9	0% 0%	NS	33.3% 12.5%	NS	55.6% 75.0%	0% 12.5%	NS	NS			
	1 年 を 越 え る	D P	1 7 4 0 0	1 1 4 0 0	12	12	8.3% 12.5%	NS	66.7% 25.0%	NS	100% 37.5%	0% 12.5%	NS	P<0.05			
MAS 点数	~20点 (不安なし)	D P	1 4 3 3 0	1 2 4 1 1	11	9	9.1% 11.1%	NS	45.5% 22.2%	NS	72.7% 44.4%	0% 11.1%	NS	NS			
	2.1点~ (不安あり)	D P	0 6 2 1 0	3 1 1 1 1	9	6	0% 0%	NS	66.7% 16.7%	NS	88.9% 66.7%	0% 16.7%	MS	P<0.10			
めまいの性状	回 転 性	D P	0 3 2 0 0	1 0 1 0 0	5	2	0% 0%	NS	60.0% 50.0%	NS	100% 50.0%	0% 0%	NS				
	浮 動 性	D P	0 4 2 2 0	1 1 3 1 1	8	5	0% 0%	NS	50.0% 0%	NS	75.0% 20.0%	0% 20.0%	NS				
回 転 性 + 浮 動 性	回 転 性 + 浮 動 性	D P	1 3 2 2 0	1 5 1 1 1	8	9	12.5% 11.1%	NS	50.0% 22.2%	NS	75.0% 77.8%	0% 11.1%	NS	NS			
	無	D P	1 7 4 3 0	1 2 5 3 2	15	15	6.7% 6.7%	NS	53.3% 20.0%	NS	80.0% 53.3%	0% 13.3%	NS	P<0.10			
合併症	有	D P	0 3 2 1 0	2 1 0 0 0	6	1	0% 0%	NS	50.0% 0%	NS	83.3% 100%	0% 0%	NS				
	無	D P	0 5 2 3 0	2 4 3 3 2	10	12	8.3% 0%	NS	50.0% 25.0%	NS	70.0% 58.3%	0% 16.7%	NS	NS			
既往歴	有	D P	1 5 4 1 0	2 2 1 1 1	11	4	9.1% 0%	NS	54.5% 0%	NS	90.9% 50.0%	0% 0%	NS				
	無	D P	0 5 1 1 1	3 4 1 1 1	13	12	8.3% 0%	NS	38.5% 16.7%	NS	76.9% 58.3%	0% 8.3%	NS				
投与薬剤	有	D P	1 5 1 1 0	1 1 1 1 1	8	4	12.5% 0%	NS	75.0% 25.0%	NS	87.5% 50.0%	0% 25.0%	NS	NS			
	無	D P	1 7 6 3 2	6 6 3 3 2	17	16	5.9% 6.3%	NS	47.1% 18.8%	NS	82.4% 56.3%	0% 12.5%	NS	P<0.10			
併用薬剤	有	D P	0 3 0 0 0	1 0 0 0 0	4	0	0% 0%		75.0% 0%		75.0% 0%	0% 0%					

検定で両群間に有意差 ($P<0.05$) を認め、D群の方が優れていた。

また各背景因子別の層別解析も行ったが、いくつかの項目で有意でないし有意傾向をみると、いずれもD群の方が優れている結果であった。特に MAS 得点で、不安ありと判定された症例でD群の方が優れている傾向 ($P<0.10$) にあった。

2) 副作用および概括安全度 (表7)

副作用はD群3例、P群5例で、眠気が主であった。いずれの副作用も程度は軽度で、投薬中止D群3例、P群3例、継続投与P群2例で、特別な処置なく副作用は消失した。副作用発現率、概括安全度ともに両群間には有意差を認めなかった。

3) 有用度

両群の有用度は表8に示す如くで、有用以上でD群52.4%、P群18.8%で両群間に有意傾向 ($P<0.10$) を

表7 副作用および概括安全度

	D群	P群	χ^2 検定
副作用発現例数	3例 (12.5%)	5例 (25.0%)	—
眠気・頭痛・腹痛	3件	3件 1 1	NS
計	3件 (12.5%)	5件 (25.0%)	—

	極めて安全	安全	ある程度安全	安全とはいえない	計	副作用発現率	χ^2 検定
D群	21 (87.5)	0	0	3 (12.5)	24	12.5%	NS
P群	15 (75.0)	0	2 (10.0)	3 (15.0)	20	25.0%	

NS: 有意差なし

表8 有用度

								有用率 (%), χ^2 検定				好ましくない		U検定
								極めて有用	有用以上	やや有用以上		以下		
全症例	D/P	1	10	6	4	0	21	4.8%	NS	52.4%	$P<0.10$	81.0%	NS	$P<0.05$
		1	2	6	5	2	16	6.3%		18.8%		56.3%		

NS: 有意差なし

認めた。またU検定で両群間に有意差 ($P<0.05$) を認め、D群の方が優れていた。

3. 症状別改善度

自覚症状の経時的な改善度を表9に示す。回転性めまいは両群間に差は認めなかったが、非回転性めまいではD群が投与1週間で有意に優れていた。その他の自覚症状では耳鳴り、悪心・嘔吐、頭痛などの項目で高い改善率を示したが、いずれも両群間に有意差は認めなかった。なお他覚所見は投与前から大多数の症例で異常を認めず、投与後の改善度でも両群間に有意差は認めなかった。

考 察

めまい患者にはうつ傾向を示すものや、神経症傾向を示すものが多いことが知られており、その治療として抗うつ剤や抗不安薬が投与されることが多い²⁾。しかし、その有効性に関しては現在まで必ずしも結論は出ていない。そこで今回、二重盲検比較法によりめまい疾患に対する抗不安薬の検討を行った。

今回、抗不安薬として etizolam を用いた。etizolam は thienodiazepine 系の抗不安薬であり、抗不安作用が diazepam より3～5倍強力であり、鎮静・催眠作用や

筋緊張緩和作用などは diazepam よりやや強い³⁾。また抗うつ作用も認められ⁴⁾⁵⁾、各種神経症や心身症に対する二重盲検比較試験により、その有効性が報告されている⁶⁾⁷⁾。それらの報告のなかで、神経症や心身症に伴うめまい感、ふらつきに対し、etizolam は有効であるとされている。その他頸性めまいに対する有効性が報告されている⁸⁾が、めまい一般に対する報告はまだない。しかし、前述の薬理作用を有する etizolam は、うつ傾向や頭痛、肩こりなどの筋緊張の異常を高率に伴うめまい患者に対して適切な薬剤と考えられるため、二重盲検比較試験の試験薬剤として etizolam を採用した。

最終全般改善度は etizolam 投与群 (D群) で中等度改善以上 52.4%、軽度改善以上 81.0% と高い改善率を示した。一方 placebo 投与群 (P群) では中等度改善以上18.8%、軽度改善以上56.3%にすぎず、12.5%の悪化も認められた。今回の検討は少数例にもかかわらず、両群の最終全般改善度はU検定で有意差 ($P<0.05$) を示し、etizolam の有効性が証明された。

層別解析においても、いくつかの項目 (年齢40歳以上、罹病期間1年を超えるもの) で有意差を認め、いずれもD群が優れている結果であった。また MAS 得点で不安

表9 症状改善度

	投与1週	投与2週	投与4週	最終評価	改善	不変	悪化	計	改善率	χ^2 検定	悪化率	χ^2 検定	U検定
音過敏	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	5	2	1	8	62.5%	NS	12.5%	NS	
	D	P	D	P	5	2	1	8	62.5%	NS	12.5%	NS	
悪心・嘔吐	D	P	D	P	2	1	1	4	50.0%	NS	25.0%	NS	
	D	P	D	P	4	0	2	6	66.7%	NS	33.3%	NS	
	D	P	D	P	3	1	1	5	60.0%	NS	20.0%	NS	
	D	P	D	P	4	1	1	6	66.7%	NS	16.7%	NS	
頭痛	D	P	D	P	5	8	0	13	38.5%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	7	6	0	13	53.8%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	8	4	2	14	57.1%	NS	14.3%	NS	
	D	P	D	P	8	4	2	14	57.1%	NS	14.3%	NS	
胃・のこり	D	P	D	P	6	14	0	20	30.0%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	8	12	0	20	40.0%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	11	8	0	19	57.9%	NS	25.0%	NS	
	D	P	D	P	11	9	0	20	55.0%	NS	23.1%	NS	

NS:有意差なし

	投与1週	投与2週	投与4週	最終評価	改善	不変	悪化	計	改善率	χ^2 検定	悪化率	χ^2 検定	U検定
回転性めまい	D	P	D	P	5	4	0	9	55.6%	NS	0%	NS	NS
	D	P	D	P	7	2	0	9	77.8%	NS	0%	NS	NS
	D	P	D	P	4	4	0	9	50.0%	NS	10.0%	NS	NS
	D	P	D	P	7	2	1	10	70.0%	NS	10.0%	NS	NS
非回転性めまい	D	P	D	P	5	4	0	9	55.6%	NS	0%	NS	NS
	D	P	D	P	6	10	1	17	35.3%	P<0.05	5.9%	NS	P<0.05
	D	P	D	P	10	6	2	18	55.6%	P<0.10	11.1%	NS	P<0.10
	D	P	D	P	9	7	1	17	52.9%	NS	5.9%	NS	NS
耳鳴	D	P	D	P	10	7	1	18	55.6%	NS	5.6%	NS	NS
	D	P	D	P	2	7	1	10	20.0%	NS	10.0%	NS	NS
	D	P	D	P	3	6	0	9	33.3%	NS	0%	NS	NS
	D	P	D	P	6	3	0	9	66.7%	NS	0%	NS	NS
難聴	D	P	D	P	4	3	1	8	50.0%	NS	12.5%	NS	NS
	D	P	D	P	6	3	0	9	66.7%	NS	0%	NS	NS
	D	P	D	P	0	6	0	6	0%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	0	6	0	6	0%	NS	0%	NS	NS
耳閉感	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	
	D	P	D	P	3	4	0	7	42.9%	NS	0%	NS	

ありと判定された症例ではD群の中等度改善以上 66.7%, 軽度改善以上88.9%であったが、P群の中等度改善以上16.7%, 軽度改善以上66.7%と比較し、優れる傾向を認めた。このことは etizolam の薬理作用から考えて妥当であり、また極めて興味深い結果と言える。

症状別の改善をみると、回転性めまいは両群間に有意差は認められなかったが、非回転性めまいは投与1週間後では有意に、2週間後では有意傾向をもってD群が優れていた。すなわち etizolam は非回転性めまいを早期に改善させると言える。その他の症状では耳鳴り、悪心・嘔吐、頭痛などで高い改善率を認めたが、両群間に有意差は認めなかった。逆に言うと、これらの症状は placebo 効果がおこりやすいと考えられる。

副作用はD群で3例(12.5%), P群で5例(25.0%)に認められ、両群間に有意差は認められなかった。副作用の内容も重篤なものはなく、眠気が主であり、P群でもD群と同様な副作用が出現した。これはP群投与の際にもD群で起こりうる副作用の説明をしたことによると考えられる。

最終全般改善度、概括安全度を勘案した有用度もD群の方が有意に優れており、今回の二重盲検比較試験の結果より、etizolam はめまい疾患に対して有効であり、安全性にも問題なく、極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

結 語

thienodiazepine 系の抗不安薬である etizolam のめまい疾患に対する有効性を二重盲検試験により検討し、以下の結果を得た。

1. 最終全般改善度は etizolam 投与群で中等度改善以上 52.4%, 軽度改善以上 81.0%, placebo 投与群では中等度改善以上 18.8%, 軽度改善以上 56.3% で、12.5%に悪化例も認められ、両群間に有意差($P<0.05$)を認めた。(U検定)
2. 不安を伴うめまい患者に対して、etizolam は placebo に比較して優れる傾向 ($P<0.10$) を認めた。
3. 非回転性のめまいに対して、etizolam は placebo に比較して有意 ($P<0.05$) に早期の改善をもたらした。
4. 副作用は etizolam 投与群で 12.5%, placebo 投与群で 25.0% に認められたが、両群間に有意差はなく、両群ともに重篤な副作用は認めなかった。
5. 最終全般改善度と概括安全度を勘案した有用度は、etizolam 投与群が placebo 投与群に比較して有意に優れていた。

本論文の要旨は、第47回日本平衡神経科学会(昭和63年、山口)において発表した。

なお試験に使用した etizolam および placebo は吉富製薬株式会社より提供を受けたものである。

文 献

- 1) Taylor JA, 阿部満洲, 高石 昇: 顕在性不安検査(MAS)使用手引. 三京房, 京都, 1985
- 2) 田中美由紀, 荻野 仁, 松永 享: めまい患者におけるうつ傾向—うつ症状質問紙を用いて—, 耳鼻臨床 補8: 184-190, 1986
- 3) Tsumagari T, Nakajima T, Fukuda S, et al: Pharmacological properties of 6-(o-chlorophenyl)-8-ethyl-1-methyl-4H-s-triazolo [3,4-c] thieno [2,3-e] [1,4] diazepam (Y-7131), a new anti-anxiety drug. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 28: 1158-1164, 1978
- 4) Itli TM, Menon GN, Itil KZ: Computer EEG drug data base in psychopharmacology and in drug development. *psychopharmacol Bull* 18: 165-172, 1982
- 5) Setoguchi M, Takehara S, Nakajima A, et al: Effects of 6-(o-chlorophenyl)-8-ethyl-1-methyl-4H-s-triazolo [3,4-c] thieno [2,3-e] [1,4] diazepam (Y-7131) on the metabolism of biogenic amines in brain. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 28: 1165-1169, 1978
- 6) 鈴木仁一, 並木正義, 川上 澄, 他: Thienodiazepine 誘導体Y-7131の神経症, 心身症に対する臨床第II相試験. *臨床と研究* 54: 3398-3404, 1977
- 7) 鈴木仁一, 並木正義, 川上 澄, 他: Thienodiazepine 誘導体Y-7131の神経症, 心身症に対する臨床第III相試験. *臨床と研究* 56: 3425-3442, 1979
- 8) 寺本 純: 頸性眩暈にたいするエチゾラム(デパス®)の臨床効果. *新薬と臨牀* 37: 70-73, 1988

Abstract

The effect of etizolam, a thienodiazepine, was compared with that of a placebo in a double-blind controlled study of patients with vertigo.

- 1) The final global improvement rate in the etizolam group was moderate to excellent in 52.4%, and slight to excellent in 81.0%.

The final global improvement rate in the placebo group was excellent in 18.8% and slight to excellent in 56.3%, and worsening of vertigo occurred in 12.5% of the placebo group. The difference between the two groups are significant.

- 2) Etizolam was significantly more effective than placebo in treating patients with anxiety.
- 3) Etizolam was significantly more effective than placebo for non-rotatory vertigo in the first and

second weeks of treatment.

4) Side-effects were observed in 12.5% of the etizolam group and in 25.0% of the placebo group, not a significant difference. None of the side-effects were severe.

5) The global utility rate of etizolam was significantly greater than that of placebo.

Key words : Vertigo, Anti-anxiety Drug, Etizolam,
Double-blind Study

(原稿到着：平成2年3月8日
別刷請求先：荻野 仁
〒540 大阪市中央区大手前1-5-34
大手前病院耳鼻咽喉科)