めまい疾患に対する Tofisopam の効果†

秋 定 健・折 田 洋 造・半 田 徹
吉 弘 剛・林 琢 巳

はじめに

複雑化する現代社会のなかで、日常生活において各個人にかかるストレスは、一段と増加していると思われる、それに伴い耳鼻咽喉科においても、めまい患者などで多くの不定愁訴を持って受診する患者が増加しており、そのような患者に対し、抗めまい剤などに加えてトランキライザー等を併用することは、治療上かなり効果があると思われる、しだいに必要不可欠となってきた。

Tofisopam (グラндаキシン®) はハンガリーで合成され、わが国で薬理学的特性が明らかにされた新しい benzodiazepine 系の化合物であり、視床下部に作用し各種ストレスにより生じた自律神経系の緊張不均衡を是正し多彩な身体症状を幅広く改善するとされ、眠気や脱力感など副作用が少なく使いやすく、自律神経失調症などに効果が報告されている¹⁾²⁾ 耳鼻咽喉科領域でも Tofisopam の使用経験が報告されているが^{3)~7)}、今回めまいを主訴とした患者を対象に Tofisopam をできるだけ単独で投与し、めまいを主訴とした自律神経失調症だけでなくメニエール病などの末梢性めまいに対してもその効果を検討してみたので若干の考察を加え報告する。

対象および方法

平成元年7月から平成2年10月までに、めまいを主訴に川崎医科大学附属病院耳鼻咽喉科を受診し、平衡機能検査を施行した39例を対象とした。背景因子および疾患名は表1の如くである。

投与法は Tofisopam 錠 50 mg を1回1錠、1日3回毎食後服用として8週間投与した。原則として単独投与としたが、以前から服用していたり、やむをえない場合はビタミン剤、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤などに限って併用可としたが、他のトランキライザーなどは使用しなかった。

効果の判定は4週間後と8週間後に行い、自覚症状としてめまい感と随伴症状に分け、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階評価を行い得点化した。

† Tofisopam Treatment of Patients with Vertigo and Dizziness

Takeshi Akisada, Yozo Orita, Toru Handa, Tsuyoshi Yoshiro and Takumi Hayashi
川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室

表1 患者背景

年 齢	13 歳 ~ 79 歳 (平均 48.2 歳)	
性 別	男 性	16 例
	女 性	23 例
診 断 名	メニエール病	11 例
	良性発作性頭位眩暈症	5 例
	前庭神経炎	2 例
	ハント症候群	1 例
	末梢性 (原因不明)	3 例
	自律神経失調症	11 例
	脳循環不全	3 例
	頭頸部外傷後遺症	2 例
	心因性	1 例
罹病期間	1 日 ~ 10 年 (平均 15.2 カ月)	
合 併 症	あ り	7 例
	な し	32 例
併 用 薬	あ り	22 例
	な し	17 例

他覚所見は平衡機能検査として立直り反射検査、眼振検査 (注視、自発、頭位、頭位変換)、温度眼振検査、視標追跡検査、視運動性眼振検査を4週間後と8週間後に施行し、自覚症状と同様5段階評価を行い得点化した。聴力検査は8週間後のみ施行した。また自律神経機能の検査として Schellong's test も4, 8週間後で施行し、収縮期血圧低下 21 mmHg 以上、脈圧狭小化 16 mmHg 以上、脈拍数増加 21 以上を陽性と判定した。自覚症状、他覚所見共に全体の改善度を5段階で評価し、全般改善度を検討した。得点化と評価法は表2に示し、有意差検定は χ^2 検定を使用した。副作用については4, 8週間後に詳細な問診と一般血液検査、肝機能検査、電解質検査尿検査を行い検討した。

結 果

39 例中 36 例は 8 週間後まで検討を行ったが、3 例は 4 週間後までの検討とした。全症例の全般改善度は 4 週間後で著明改善が 4 例 (10.3%)、中等度改善が 9 例 (23.1%)、軽度改善が 20 例 (51.3%) で中等度改善以上を有効率とすると 33.3%、軽度改善以上を改善率とすると 84.6

表2 得点化と評価法

①症状・所見の評価

0 …… 症状・所見なし (Schellong 陰性)

1 …… 軽度

2 …… 中等度

3 …… 高度 (Schellong 陽性)

②改善度 (得点)

3 → 0 (3) — 著明改善

3 → 3 (0)

2 → 3 (-1)

2 → 2 (0)

2 → 2 (0)

1 → 2 (-1)

1 → 1 (0)

1 → 1 (0)

1 → 3 (-2)

0 → 0 (0)

0 → 0 (0)

0 → 1 (-1)

0 → 2 (-2)

0 → 3 (-3)

3 → 2 (1)

2 → 1 (1)

1 → 0 (1)

軽度改善

不変

悪化

Schellong's test

0 → 0 (0)

不変

3 → 3 (0)

3 → 0 (3) — 陰性化

0 → 3 (-3) — 陽性化

③全般改善度評価法 (25項目の合計得点)

～ -6 …… 悪化

-5 ～ 0 …… 不変

1 ～ 5 …… 軽度改善

6 ～ 9 …… 中等度改善

10 ～ …… 著明改善

表3 全般改善度

	著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不 変 (%)	合 計	有効率	改善率
4 週間後	4 (10.3)	9 (23.1)	20 (51.3)	6 (15.4)	39	33.3 %	84.6 %
8 週間後	11 (30.6)	7 (19.4)	15 (41.7)	3 (8.3)	36	50.0 %	91.7 %

表4 疾患別改善度

		著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不 変 (%)	合 計	有効率	改善率
末梢性めまい	4 週間後	3 (13.6)	5 (22.7)	11 (50.0)	3 (13.6)	22	36.4 %	86.4 %
	8 週間後	6 (30.0)	4 (20.0)	9 (45.0)	1 (5.0)	20	50.0 %	95.0 %
自律神経失調症	4 週間後	1 (9.1)	2 (18.2)	6 (54.5)	2 (18.2)	11	27.3 %	81.8 %
	8 週間後	4 (40.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	0 (0)	10	60.0 %	100 %

表 5 性別改善度

		著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不 変 (%)	合 計	有効率	改善率
男 性	4 週間後	2 (13.4)	4 (26.6)	5 (33.4)	4 (26.6)	15	40.0 %	73.3 %
	8 週間後	2 (14.3)	4 (28.6)	6 (42.8)	2 (14.3)	14	42.9 %	85.7 %
女 性	4 週間後	2 (8.3)	5 (20.9)	15 (62.5)	2 (8.3)	24	29.2 %	91.7 %
	8 週間後	9 (40.9)	3 (13.6)	10 (45.5)	0 (0)	22	54.5 %	100 %

表 6 年齢別改善度

		著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不 変 (%)	合 計	有効率	改善率
49歳以下	4 週間後	0 (0)	5 (26.3)	13 (68.4)	1 (5.3)	19	26.3 %	94.7 %
	8 週間後	4 (25.0)	6 (37.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	16	62.5 %	93.8 %
50歳以上	4 週間後	4 (20.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	20	40.0 %	75.0 %
	8 週間後	7 (35.0)	1 (5.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	20	40.0 %	90.0 %

表 7 投与法別改善度

		著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不 変 (%)	合 計	有効率	改善率
単 独	4 週間後	2 (11.8)	7 (41.2)	5 (29.4)	3 (17.6)	17	52.9 %	82.4 %
	8 週間後	5 (31.3)	2 (12.5)	9 (56.3)	0 (0)	16	43.8 %	100 %
併 用	4 週間後	2 (9.1)	2 (9.1)	15 (68.2)	3 (13.6)	22	18.2 %	86.4 %
	8 週間後	6 (30.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	2 (10.0)	20	60.0 %	90.0 %

%と高く 8 週間後では著明改善が 11 例 (30.6%)、中等度改善が 7 例 (19.4%)、軽度改善が 15 例 (41.7%) で有効率 50.0%、改善率 91.7% とさらに高率であったが有意差は認められなかった (表 3)。

疾患別にはメニエール病などの末梢性眩暈では 4 週間後で改善率が 86.4%、8 週間後で 95.0% で、自律神経失調症の 4 週間後の 81.8%、8 週後の 100% と同様高率で

あり、有効率でも有意差は認められなかった (表 4)。

性別による比較では 4, 8 週間後でそれぞれ男性が 73.3%, 85.7% で、女性が 91.7%, 100% と有意差は認められなかったが女性で改善率が高率であった (表 5)。

年齢別の検討では 4, 8 週間後共に 49 歳以下の若年者に比べ 50 歳以上でやや改善率が低い傾向が認められたが、著明改善例は高齢者に多く認められた (表 6)。

Tofisopam 単独投与 17 例と、併用投与 22 例で成績の比較をしたが、単独投与では 4 週間後で有効率 52.9%，改善率 82.4%，8 週間後で有効率 43.8%，改善率 100%，併用投与では 4 週間後で有効率 18.2%，改善率 86.4%，8 週間後で有効率 60.0%，改善率 90.0% と単独併用共に高い改善率を示し有意差は認められなかった（表 7）。

自覚症状の変化において、めまい感はいずれも 50% 以上の高い改善率を示したが、特に 8 週間後で高率となっており、頭位変換時のめまい、歩行時の不安定感について中等度改善以上が多く認められた（図 1）。随伴症状では熱感、のぼせ、肩凝り、首の凝り、四肢のしびれ、頭痛などの改善率が 40～50% 以上の高率で特に 8 週間後では高率であった。耳鳴、難聴、不眠については比較的低率であった（図 2）。

他覚所見の改善度について、立直り反射検査においては Romberg 検査では異常例が少ないが、改善率が 4 週間後で 33.3%，8 週間後で 100%，Mann 検査では 4 週間後で 39.3%，8 週間後で 48.0%，単脚起立検査では 4 週間後で 27.0%，8 週間後で 42.4% といずれも 8 週間後でかなり高い改善率を示した（図 3）。

眼振検査では、注視眼振、頭位眼振、頭位変換眼振な

どで自覚症状の改善を支持する眼振の消失や軽減例が 50% 以上の高率に認められた。温度眼振、視標追跡検査、視運動性眼振などでは異常例が少ないため参考程度であるが、改善例が認められた（図 4）。

Schellong's test についても検討したが、4 週間後では陽性例 8 例中 4 例（50%）は陰性化し、8 週間後では 10 例中 8 例（80.0%）が陰性化と、高率に有効例が認められた（図 5）。また Tofisopam 投与前の Schellong's test 陽性の 10 例中 8 週間後の改善度で 5 例が著明改善で改善率 100% と高率であった（図 6）。さらに Schellong's test が 8 週間後に陰性化した 8 例中 5 例が著明改善で、陰性化しなかった 2 例に比較して改善度が良好であった（図 7）。

聴力検査では 4 分法で 10 dB 以上の改善、悪化例は認められなかった。

副作用については、69 歳の女性で、4 週間後に軽度肝機能障害を認めたが、8 週間後には正常に回復していた。その他の副作用は認められなかった。

考 按

自律神経の研究は 1898 年に Langley が脳支配から比較的独立しているとの考えから、脳脊髄神経に対し自律神経系と命名して以来、数多くの研究がなされている。

図 1 自覚症状の変化（めまい感）。

図2 自覚症状の変化 (随伴症状)。

図3 平衡機能検査の変化 (立ち直り反射検査)。

図4 平衡機能検査所見の変化 (眼振検査)。

図5 Schellong's test の変化。

また自律神経失調症をはじめ自律神経の失調性疾患に対する薬物療法もさまざまな検討が加えられている。耳鼻咽喉科領域でも岩田⁸⁾が自律神経について詳細な報告をしており、その後アレルギー、咽喉頭異常感症、めまい等との関係について検討が進められている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。自律神経機能とめまいについては松永¹¹⁾が詳しく検討し、メニエール病を含めめまい患者において、全身循環動態に関

与する自律神経機能検査の結果から副交感神経活動度が全般的に低下し交感神経反射機能が亢進していると結論しており、めまいに対する自律神経作用剤使用の必要性も高まっていると考えられる。自律神経作用剤は原沢¹²⁾らの分類で、そのほとんどが交感神経終末および副交感神経終末を興奮させるものと抑制させるものに大別されるが、 γ -オリザノールのように、自律神経系の中樞である間脳視床下部および大脳辺縁系に作用してその機能を賦活する薬物もある。今回使用した Tofisopam の薬理学的検討は、伊藤¹³⁾、大西ら¹⁴⁾、佐藤ら¹⁵⁾などにより行われ、視床下部の電気刺激によって生じる交感神経中枢の興奮による異常反応の改善や、ストレス負荷時の交感および副交感神経間の緊張不均衡の改善や末梢血流量の増加作用などが認められるが、筋弛緩作用および睡眠増強作用はほとんど有しないとされている。臨床上の効果については、長谷川ら⁹⁾の自律神経失調症に対する検討や、小林ら¹⁶⁾の更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対する検討で明らかになっている。また耳鼻咽喉科領域での検討も主にめまい疾患に対していくつか検討され良好な成績を収めているが、併用投与がほとんどで2~4週間の短期間の検討が多い。今回はできるだけ単独投与とし、また8週間投与として4週間投与との比較も行い長

図6 Schellong's test 陽性例の全般改善度 (8週間後)。

図7 Schellong's test 改善例の全般改善度 (8週間後)。

期投与の効果についても検討した。また、めまいを主訴とする自律神経失調症と末梢性めまいとの比較なども行い Tofisopam のめまいに対する効果について多くの新知見を得たと思われる。

まず全般改善度において、軽度改善以上の改善率は4週間投与ですでに84.6%と高率だが、著明改善率は10.3%と低率で、二木³⁾の報告(2~4週間投与)の6%と同様であるが、8週間後では33.3%と有意に増加しており、中等度改善以上の有効率も33.3%から50.0%に増加している。自覚症状や他覚所見別にみても4週間後より8週間後で明らかに改善が認められており、また副作用も認められず、8週間の長期投与の有効性と共に、2~4週間で効果がなくても、8週間からそれ以上投薬を続ける意義と安全性が確認された。

メニエール病などの明らかな末梢性疾患とめまいを主訴とした自律神経失調症との比較でも全般改善度では有意差がなく、松永¹⁾が述べているように、内耳を責任器官とするメニエール病など末梢性めまい患者においても自律神経緊張異常は存在し、めまい発症に関係していることから、二木³⁾が報告したように自律神経失調症と同様好成績なのは納得できる結果といえる。

性別での検討では女性で改善率が高かったが、女性の場合内耳性めまいにおいても、多くの症例で諸症状に更年期障害の影響が入っていると予想され、平井ら¹⁾が自律神経失調症に対する効果で、中高年層の女性で更年期障害を背景とした患者に有用度が高いと報告しているように Tofisopam の効果が発現しやすいと考えられる。

年齢別では二木³⁾、清田ら⁴⁾は50歳以上の症例に比較的效果が高いと報告しており、今回は高齢者でやや改善

率は低いが、著明改善例は高齢者で多く認められており、Tofisopam の効果がある程度どの年齢層にも偏りなく発現されるという証明にもなると思われる。

薬剤の効果を判定するには単独投与が最も望ましく、今回もできるだけ併用投与を避けたが、前医での処方等のため結局単独投与は17例となった。併用投与群との比較検討では単独投与群が4週間後で有効率が高かったが有意差を認めず、めまい症例に対しても Tofisopam 単独で十分効果が期待されることが確認された。

自覚症状の変化について、随伴症状の熱感のぼせ、肩や首の凝り、四肢のしびれ、頭痛などについては長谷川ら²⁾や、平井ら¹⁾の自律神経失調症に対する検討で良好な改善度が認められており、今回のめまいを主訴とする症例においても、これらの自律神経症状は伴っており、かつ Tofisopam が効果を発揮して当然と考えられた。しかし、めまい感に関しては詳細に検討した報告はなく、今回すべてのめまい感に対して高い改善率を示し、特に頭位変換時のめまいや、改善しがたいと思われる慢性的な歩行時の不安定感に有効であったことは特記すべきことであろう。耳鳴に関しては改善率25%と低率であったが、改善例5例すべてがメニエール病と興味深い結果を示し、自律神経失調症例の耳鳴に効果があったと市川ら⁵⁾は報告しているが、明らかな内耳疾患であるメニエール病においても自律神経異常の関連した症例においては耳鳴に対しても効果が期待できるのではないだろうか。随伴症状のうち不眠に関しては27.8%と低率であったが、これは Tofisopam の薬理作用で睡眠増強作用はほとんど無いためと考えられ、不安や不眠が強い症例には他のトランキライザーや催眠剤を併用すれば良いと思わ

れる。

他覚所見については、二木³⁾が足踏検査および眼振検査を施行し、検出率が低いが自覚症状の改善をサポートする結果を報告しているが、今回は立直り反射検査で4週間後で30%、8週間後で50%と高率な改善率を示し、歩行時の不安定感などの高率の改善を他覚的に支持する結果と考えられる。また異常出現例が少ないものの頭位眼振や頭位変換眼振の消失も高率に認められ、眼振を誘発している内耳の障害や脳血流障害の改善を示していると思われる。温度眼振検査や視標追跡検査、視運動眼振検査は異常例が少なく定量的な診断が困難であるが、自律神経機能の改善に伴う内耳や脳を主とする全身循環動態の改善がこれらの正常化に働いていると考えられる。

Schellong's test について、陽性例が高率に陰性化したことはある程度当然の結果と考えられるが、清田ら⁴⁾は陽性例に Tofisopam の著効例が多かったと報告しており、今回も陽性例10例中8週間後の著明改善例が5例で、全例が軽度改善以上と同様の結果を示し、自律神経機能検査としての Schellong's test の有用性と陽性例に対する Tofisopam の有効性が確認された。

副作用に関して1例に肝障害を認めたがすぐに回復しており、8週間後でもその他の副作用は認められず、Tofisopam は極めて安全な薬剤と考えられた。

まとめ

めまいを主訴として当科を受診した39例に対し Tofisopam (グランダキシン[®]) を8週間投与し、その効果を検討した。

1. 全般改善度は、中等度改善以上を有効率とすると4週間後で33.3%、8週間後で50.0%、軽度改善以上を改善率とすると4週間後で84.6%、8週間後で91.7%と高率であった。

2. 改善率は、末梢性めまいと自律神経失調症共に高率で、性別では女性が高率で、年齢別では50歳以上でやや低率であった。Tofisopam 単独投与と他剤併用投与では有意差を認めなかった。

3. 自覚症状において、めまい感の高い改善率を示し、熱感、のぼせ、肩や首の凝り、四肢のしびれ、頭痛などでも高い改善率を示した。

4. 他覚所見では、立直り反射検査、眼振検査で自覚症状の改善を支持する高い改善率を示した。Schellong's test 陽性例は高率に陰性化し、また陽性例の全般改善率は高率であった。

5. 軽度の肝機能障害以外に副作用は認めず、めまい疾患に対しても Tofisopam は極めて安全で有用性の高い薬剤と考えられた。

本論文の要旨は、第49回日本平衡神経科学会（平成2年12月1日、大宮）にて発表した。

文 献

- 1) 平井愛山, 寺野 隆, 西川哲男, 山田研一, 田村 泰, 他: 自律神経失調症を中心とした tofisopam (グランダキシン[®]) の使用経験. 医学と薬学 19: 1577-1582, 1988
- 2) 長谷川和夫, 筒井末春, 森 温理, 石川 中, 桂 載作, 他: Tofisopam (MER-19) の自律神経失調症に対する2重盲検比較試験成績 臨床と研究 62: 283-298, 1985
- 3) 二木 隆: 末梢性めまい患者に対する Granda-xin[®] (Tofisopam) の使用経験. 新薬と臨床 37: 143-151, 1988
- 4) 清田隆二, 鯉坂孝二, 岩淵康夫, 村野健三, 大山 勝, 他: めまい, 耳鳴に対するグランダキシン[®]. 耳鼻臨床 84: 113-120, 1991
- 5) 市川恭介, 服部康夫, 中村賢二: 耳鳴に対する Tofisopam の臨床効果. 耳鼻臨床 82: 133-138, 1989
- 6) 坂田英治, 伊藤彰紀, 中沢 宏, 中井川 弘毅, 伊藤靖郎, 他: めまいの治療 — トフィソパムの試験とともに —. 基礎と臨床 22: 1171-1187, 1988
- 7) 稲留欣一, 北中 創, 前田秀夫, 町塚道夫, 毛利 純: 耳鼻咽喉科領域における Tofisopam (Granda-xin[®]) の使用経験. 新薬と臨床 37: 1242-1246, 1988
- 8) 岩田逸夫: 耳鼻咽喉科自律神経学概論. 耳鳴 32: 927-937, 1960
- 9) 馬場廣太郎: 鼻アレルギーと自律神経. JOHNS 5: 849-853, 1989
- 10) 斎藤洋三: 耳鼻咽喉科領域における自律神経失調症. 臨床と研究 55: 1760-1766, 1978
- 11) 松永 亨: 自律神経機能とめまい. 耳鼻臨床 80: 865-878, 1987
- 12) 原沢秀樹, 木津純子, 今井一洋: 自律神経作用剤. JOHNS 5: 875-880, 1989
- 13) 伊藤千尋: Benzodiazepine 誘導体の構造活性相関に関する行動薬理学的研究 — 2,3-benzodiazepin 類を中心として —. 東医大誌 39: 369-384, 1981
- 14) 大西治夫, 伊藤千尋, 鈴木和男, 仁保 健, 下良 実, 他: ストレス負荷および視床下部刺激に対する生体反応に及ぼす Tofisopam の影響. 日薬理誌 78: 139-144, 1981
- 15) 佐藤正巳, 喜多川久人, 藤原元始: Tofisopam の胃機能に及ぼす影響. 日薬理誌 79: 307-315, 1982
- 16) 小林拓郎, 岩崎由雄, 藤原幸郎, 呉 成豊, 斎藤 幹, 他: 更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対する

Tofisopam の臨床評価 — γ -oryzanol および placebo を対照薬剤とした多施設二重盲検比較試験 —. 産科と婦人科 49: 260-278, 1982

Abstract

The therapeutic effect of Tofisopam (150 mg/day p.o) was evaluated in 39 patients with vertigo or dizziness. The subjective symptoms and objective findings were recorded before and four and eight weeks after the start of treatment. After eight weeks there was marked improvement in 30.6%, moderate improvement in 19.4%, slight improvement in 41.7%, and no change in 8.3%. Clinical improvement was not quite so high after four weeks of treatment. There was no significant difference in response between peripheral vertigo and autonomic dysfunction. Clinical improvement tended to be slightly lower in patients over 50 years old than in younger patients and higher in females than in males.

Many subjective symptoms, as well as vertigo and dizziness, were also reduced, such as stiff shoulder, stiff neck, headache, paresthesia and feverish sensation. The objective signs which were greatly improved were: righting reflex and gaze and positional and positioning nystagmus. Schellong's test, which had been positive in ten patients, became negative in eight of them. Only one patient had any side effects: abnormal liver function tests. Tofisopam is considered to be useful in the treatment of vertigo and dizziness.

Key words: vertigo, dizziness, Tofisopam, Schellong's test, high rate of effectiveness

(原稿到着: 平成3年10月25日)
(別刷請求先: 秋定 健)
〒701-01 倉敷市松島577
(川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室)