

8. 抗めまい薬の作用メカニズム

武田 憲昭

Pharmacological Basis of Drug Therapy for Vertigo

Noriaki Takeda

Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine

In the acute period, the goal of drug therapy for vertigo is suppressing the sensation of vertigo, preventing vomiting and helping restore normal balance. Intravenous injection of NaHCO_3 is effective against the sensation of vertigo. Since histamine H_1 -receptors are involved in vomiting that is associated with vertigo, antihistamines could prevent it. Benzodiazepines may restore normal balance by stimulating the initial development of vestibular compensation, in addition to their antianxiety effects. In the chronic period, vasodilators such as diphenidol or betahistine could prevent recurrent attacks of vertigo. Benzodiazepines may act on the limbic system and relieve psychotic triggering of vertigo attacks. Meniere's disease, in which the primary pathology is endolymphatic hydrops, is specifically managed by an osmotic diuretic, isosorbide. Steroids may be helpful in patients with vestibular neuronitis.

Key words: vertigo, medical management, Meniere's disease, vestibular neuronitis

目 次

1. はじめに
2. 急性期のめまいの薬物治療
 - 2.1. メイロン
 - 2.2. 制吐薬
 - 2.3. 抗不安薬
3. 慢性期のめまいの薬物治療
 - 3.1. 循環改善薬
 - 3.2. 抗不安薬
4. めまい疾患別の薬物治療
 - 4.1. メニエール病
 - 4.2. 前庭神経炎
 - 4.3. 良性発作性頭位めまい症
 - 4.4. 起立性調節障害

4.5. 椎骨脳底動脈循環不全症

5. おわりに

1. はじめに

めまいの薬物治療に関して教科書をひもとくと、薬品名の羅列に、作用機序として前庭系の抑制が書かれていることが多い。しかし、最近の研究から、多くの薬物の抗めまい作用のメカニズムが明らかになってきている。本稿では、めまいに共通の治療について急性期と慢性期に分けて解説し、疾患別の治療についても言及する。

2. 急性期のめまいの薬物治療

2.1. メイロン

メイロン（7%炭酸水素ナトリウム注射液）は抗めまい薬として、主にめまいの発作期の治療に耳鼻咽喉科医はもちろん、内科などの他科の医師

にも広く用いられている。メイロンは炭酸水素イオン (HCO_3^-) とナトリウムイオン (Na^+) を 833 mEq/l を含む pH 7.9 のアルカリ性高浸透圧 (1800 mOsm/l) 溶液であり、20 ml または 40 ml の注射あるいは 250 ml の点滴で静脈内に投与される。

メイロンはもともと動揺病の予防薬として、大阪大学の長谷川高敏教授により開発された。長谷川は海軍の特別研究員として、兵員輸送やパイロットの訓練で問題となる動揺病の予防薬としてメイロンを開発した。メイロンは迷路から名付けられた。戦後、メニエール病などのめまい疾患にも有効であることが明らかになり、広く用いられるようになった¹⁾。

メイロンの作用機序には不明な点が多いが、いくつかの仮説がある。1つは血流改善作用である。メイロンが内耳血流を増加させ²⁾、内耳虚血時の酸素分圧の低下を抑制する作用³⁾によりめまいを抑制している可能性が考えられている。その作用機序として血中 CO_2 の増加による血管拡張

や、高浸透圧による循環血液量の増加による血流増加が推定されている。また、前庭系に機能的に左右差がある場合にアンドーシスがめまいの発症の誘因になるとの報告があり⁴⁾、メイロンが局所のアンドーシスを是正してめまいを抑制する可能性も考えられる。メイロンが末梢および中枢前庭系に作用して、めまいを抑制するとの報告もある⁵⁾。メイロンの高浸透圧がメニエール病の内リンパ水腫を軽減する可能性も考えられる⁶⁾。

メイロンの炭酸水素ナトリウムの濃度が下がると抗めまい作用が減弱するとされており、他の基液に混合して投与すると効果が少なくなるので、注意が必要である。

2.2. 制吐薬

めまいに伴う悪心・嘔吐の抑制には抗ヒスタミン薬 (H_1 ブロッカー) が有効である⁷⁾⁸⁾。脳幹にある嘔吐中枢に作用して、めまいに伴う前庭性の悪心・嘔吐を特異的に抑制する (図1)。急性期には promethazine (ピレチア) の筋注が使用し

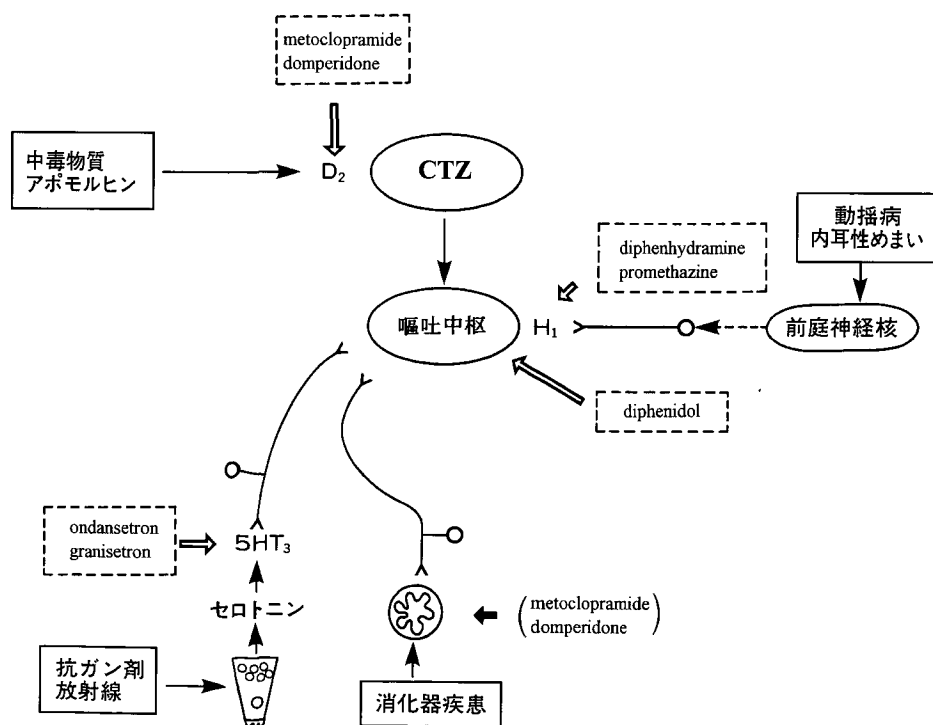


図1 嘔吐反射の3つの経路と関係するレセプター

H_1 : ヒスタミン H_1 レセプター, D_2 : ドーパミン D_2 レセプター, 5HT_3 : セロトニン 5HT_3 レセプター, CTZ: chemoreceptor trigger zone.

やすい。Diphenhydramine (トラベルミン) の内服も有効である。副作用は眠気であるが、急性期にはむしろ好ましいことが多い。ただし、眠気の少ない新しい抗ヒスタミン薬は、脳-血管関門を通過せず中枢神経系に作用しないので、制吐作用を持たない。

抗ヒスタミン薬は、前庭性の嘔吐以外の嘔吐には抑制作用はない。嘔吐反射を引き起こす経路は大きく3つに分かれている(図1)⁷⁾⁸⁾。1つは前庭性の刺激による嘔吐である。第2の経路は血中の有害物質などが第4脳室底の最終野(area postrema)にあるCTZ(chemoreceptor trigger zone)を刺激して嘔吐を生じる経路である。最後は、胃・腸管の粘膜刺激がそれを支配する自律神経内の求心線維を介して嘔吐を生じる経路である。この3つの経路は薬理学的に独立しているため、抗ヒスタミン薬は他の経路の嘔吐には無効なのである。いわゆる制吐薬である domperidone (ナウゼリン) や metoclopramide (プリンペラン) は D_2 ブロッカーであり、CTZにある D_2 レセプターを抑制するため、前庭性の嘔吐を直接的には抑制しない。しかし、これらの薬物は胃・腸管の蠕動を促進して胃内容を減少させる作用も持つため、嘔吐閾値を下げることで間接的に前庭性の嘔吐に効果を示す。抗癌剤による嘔吐は、抗癌剤が胃・腸管粘膜に存在するクロム親和性細胞からセロトニンを遊離させ、自律神経の求心線維を刺激して生じる。抗癌剤の副作用を防ぐ制吐薬である $5HT_3$ ブロッカーである ondansetron (ゾフラン) や granisetron (カイトリル) は、前庭性の嘔吐には無効である。

抗めまい薬として分類されている diphenidol (セフェドール) も強い制吐作用を持つ。延髄にある嘔吐中枢を直接抑制することにより、前庭性嘔吐を含むさまざまな嘔吐を抑制する⁹⁾¹⁰⁾ことから、外国では鎮暈薬だけではなく制吐薬の適応も持つ(図1)。めまい以外のさまざまな悪心・嘔吐に対する無作為化比較試験で、diphenidol は偽薬と比べ有意な改善を認めている¹¹⁾。制吐作用は50 mg (2錠) 投与でより強いが、副作用(眠気、口渇、目の調節障害)の発現頻度も高くなる。抗めまい作用も持つため、めまい発作時の頓用薬として使いやすい。

2.3. 抗不安薬

急性期のめまいの治療には、めまい発作に対する不安を取り除く抗不安薬も有効である。Diazepam (セルシン) の筋注が使用されることが多い。抗不安作用だけでなく、末梢性めまい疾患に対しては積極的な抗めまい作用も持つと考えられる。一側の内耳前庭機能が障害されると、中枢前庭系はその可塑性に基づく前庭代償を進行させる。最近の動物実験から、前庭代償の初期過程では前庭小脳が GABA 作動性に健側の前庭神経核を抑制し、前庭機能の左右差を軽減させる¹²⁾¹³⁾ことが明らかになった(図2)。抗不安薬は GABA 作動性の抑制機構を増強し、前庭代償の初期過程を促進することにより、めまいを抑制するものと考えられる。

3. 慢性期のめまいの薬物治療

メニエール病をはじめとする末梢性めまい疾患から、責任病巣が不明なめまい症までのさまざまなめまい疾患に対して、循環改善薬と抗不安薬が有効である。その背景には、めまい発症の共通のメカニズムが考えられる。松永^{14)~16)}はこのようなめまいの発症機序として、ストレスによる自律神経機能異常が椎骨動脈の血流の左右差を引き起こし、内耳・脳幹の循環不全からめまいが発症するとする、以下のような仮説を提唱している。

めまい患者の全身的な自律神経機能異常は副交感神経機能の低下であり、またストレスに対する

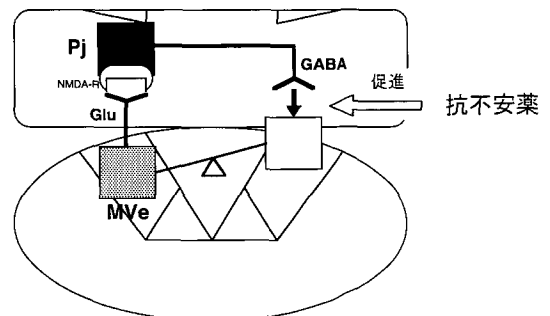


図2 前庭代償の初期過程における前庭小脳-前庭神経核抑制系

内耳が障害された側の前庭神経核より、グルタミン酸 (Glu) の NMDA レセプター (NMDA-R) を介して前庭小脳のプルキンエ細胞 (Pj) に入力し、健側の前庭神経核を GABA 作動性に抑制する。

交感神経機能の反応性の低下が存在している。交感神経機能の反応性の低下は椎骨動脈の自動調節機能の低下を来し、ストレス負荷時に椎骨動脈血流の左右差が生じ、内耳・脳幹の血流の左右差による左右の前庭神経系の興奮性の違いがめまいを発症させる。さらに、めまい患者では潜在的に交感神経機能の左右差が存在しており、何らかの誘因により交感神経機能の左右差が大きくなると椎骨動脈血流の左右差が増大し、めまいが引き起こされる(図3)¹⁷⁾。

なお、椎骨動脈血流の左右差に基づく内耳・脳幹の循環不全とは、椎骨動脈系の一過性脳虚血発作である椎骨脳底動脈循環不全とは異なり、めまい以外の神経症状は伴わない。同様の病態を血行動態性椎骨脳底動脈循環不全と呼ぶ提案もある¹⁸⁾。

3.1. 循環改善薬

抗めまい薬(鎮暈薬)として分類されているのは diphenidol (セファドール), betahistine (メリスロン), isoproterenol (イソメニール) である。メニエール病患者を含むめまい患者を対象とした diphenidol の無作為化比較試験では、実薬群は偽薬群と比べて有意な改善を認めた¹⁹⁾²⁰⁾。Betahistine の二重盲検法による交叉試験でも、実薬群は偽薬群と比べて有意な改善を認めた²¹⁾²²⁾。

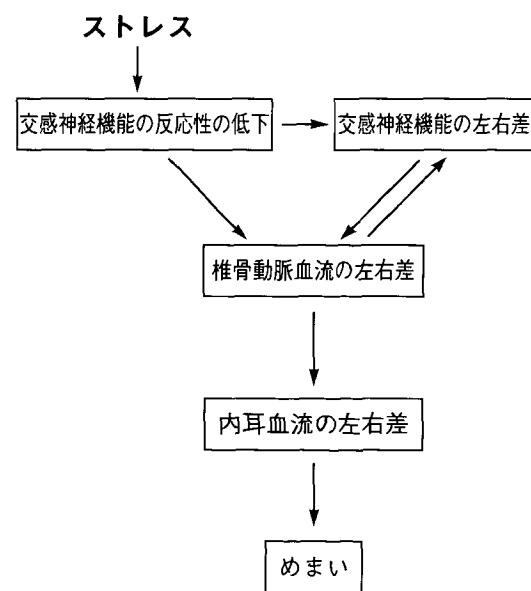


図3 めまいの発症因子としても自律神経機能異常

Isoproterenol については, diphenidol との二重盲検法による比較試験で, 同等の効果を認めている²³⁾。めまいは自然軽快することのある疾患であり, また, めまいは心身症の側面を持つので, 偽薬効果があると思われる。しかし, 抗めまい薬には偽薬効果以上にめまいの, 特に自覚症状を抑制する作用がある。

Diphenidol は椎骨動脈血流増加作用, betahistine と isoproterenol は脳および内耳血流増加作用を持つ薬物であり, メニエール病を含むめまい疾患に共通する病態として循環障害が考えられる。事実, 抗めまい薬以外にも脳循環改善薬がめまいの治療に用いられており, 高い有効率が報告されている²⁴⁾。めまい患者では, 健常人と比べて椎骨動脈血流の左右差が有意に大きく, めまいの発症因子の1つと考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。また, メニエール患者では, めまいの発作期の方が間歇期と比べて椎骨動脈血流の左右差が大きい¹⁶⁾。Vinpocetine (カラン) などの脳循環改善薬は, さまざまなめまい疾患に対して70~80%の有効率を示し, 椎骨動脈血流を増加させて左右差を是正し, 特に椎骨動脈血流の血流あるいは左右差の改善を認めた症例に有効率が高かった(図4)²⁴⁾²⁵⁾。このように, 循環改善薬の抗めまい効果の一部はめまいの発症因子の1つである椎骨動脈血流の, 特に左右差の改善に基づくものと考えられる。

ATP (アデホス) もさまざまなめまい疾患に対して有効である。ATP は投与されると直ちに adenosine となり, プリン受容体を介して血管を拡張させる。椎骨動脈の血流増加作用も報告されている²⁶⁾。なお, ATP の用量については, 1日量として 300 mg 投与群が 150 mg および 30 mg 投与群と比べ有意な改善を認めている²⁷⁾²⁸⁾。

最近, 脳循環代謝改善薬の多くが, 慢性期の脳血管障害時の治療における有用性は確認できなかったとの再評価の結果, 製造・販売が中止された。めまいに対しては有効であるだけに, 残念である。

なお, 循環改善薬のめまいに対する有効率は2週間投与よりも4週間投与で増加するが, 4週間投与で無効な場合はそれ以上の投与で有効となる可能性は低く, 薬物の変更が必要である²⁹⁾。循環改善薬と別の循環改善薬との併用効果は明らかではない。めまいが完全に消失してから1ヵ月は服

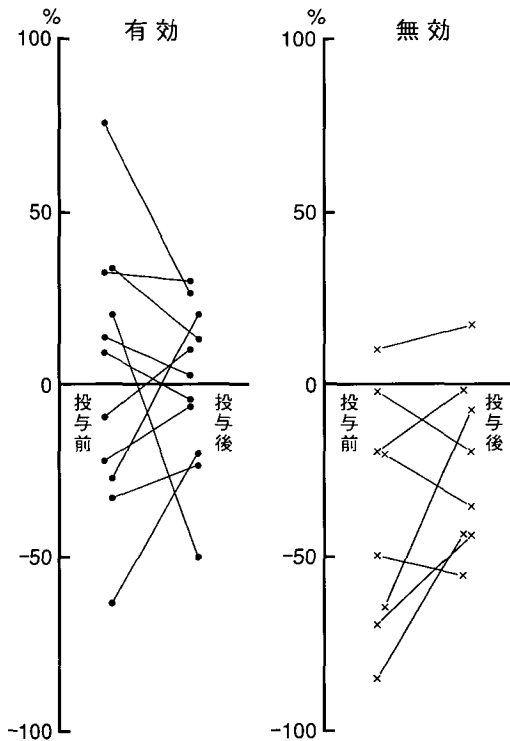


図4 Vinpocetine 投与前後の椎骨動脈血流量の左右差の変化
有効例(左), 無効例(右)。
縦軸は左右の椎骨動脈血流量の左右差を $\{(R-L)/(R+L) \times 100\} \%$ で表している。
R: 右椎骨動脈血流, L: 左椎骨動脈血流。

用させて投与をやめる方が再発が少ない印象を持っているが、投与中止の明確な指標は報告されていない。

Diphenidol が延髄の嘔吐中枢を抑制することはすでに述べた。Diphenidol は前庭神経刺激による前庭神経核の誘発電位を抑制することも報告されている³⁰⁾。抗めまい薬の薬理学的根拠として、かつてはこのような薬物の前庭神経核の活動性の抑制や前庭性眼振の抑制が数多く報告されていた。抗めまい薬を vestibular suppressant (前庭抑制薬) と分類する外国の教科書もまだある。しかし、薬物で前庭機能を低下させるとさらに強い平衡障害が生じるはずで、このような理論は根拠がない。前庭抑制薬はメニエール病の発作期にのみ用いるべきであろうが、臨床的には不可能である。また、たとえば動物の回転後眼振を抑制す

る薬理効果と臨床的にめまいを抑制する効果との間をつなぐ理論的根拠も明確ではない。このような研究は、最近では報告されなくなってきた。

Betahistine は H_1 レセプターの作動薬と分類され、脳や内耳の血管を拡張させると考えられていた。最近になってヒスタミンの H_3 レセプターの存在が明らかになり、betahistine が H_3 ブロッカーであることが報告された。 H_3 レセプターはシナプス前性にヒスタミンの遊離を抑制すること、ヒスタミン作動性神経線維が前庭神経核に存在すること、前庭神経核においてヒスタミンは H_2 レセプターを介して興奮性に作用することから、betahistine は前庭神経核においてヒスタミンの遊離を促進して活動性を亢進させ、左右差を減少させることによりめまいを抑制している可能性が考えられている³¹⁾。

3.2. 抗不安薬

めまい疾患の背景にある神経症は不安神経症と抑うつ神経症である。これらは、めまいの発症の原因となったストレスによるものと、めまいが発症した結果として生じたものがある。めまいと神経症はどちらが原因でどちらが結果であるかは明確に区別はできないが、抗不安薬で悪循環を断ち切ることができると思われる。しかし、めまいの治療に抗不安薬はよく用いられているものの、不安を和らげて二次的にめまいを防いでいるのか、あるいは直接的な抗めまい作用があるのかは必ずしも明らかではなかった。

抗不安薬である etizolam (デパス) を用いてメニエール病を含むめまい疾患を対象とした無作為化比較試験では、実薬群は偽薬群と比べ有意な改善を認めた。また、MAS スコアで判定した不安を伴うめまい患者では、実薬群は偽薬群と比べ、めまいの自覚症状の改善に優れる傾向を示した。この結果から、抗不安薬には偽薬効果以上にめまいの自覚症状を抑制する作用があると考えられる³²⁾。すなわち、抗不安薬は、めまい患者、特に不安の強い患者の治療に有効である。なお、すでに述べたように、動物実験からは抗不安薬は前庭代償の初期過程を促進することが報告されており、積極的な抗めまい作用を持つ可能性も考えられている¹²⁾¹³⁾。抗不安薬は循環改善薬より効果発現が早く、2週間投与で効果が明らかでない場合は薬物の変更が必要である。

不安神経症はストレスや病気による精神・神経過敏であるため、病気のことをよく説明して不安を取り除くことも必要である。単なる休養や安静は、よけいにストレスになるので勧めない方がよい。趣味や好きなことに熱中させ、運動で身体を疲労させるなど、ストレスや病気に注意が向かないように指導する必要がある。

抗不安薬は、抗不安作用の強さと作用時間により分類されている³³⁾。効果があっても弱い場合には、抗不安作用の強い薬物を選択する。副作用としての眠気が強い場合には、抗不安作用の弱い薬物か、作用時間の長い薬物を選択する。循環改善薬と同様に、めまいが完全に消失してから1ヵ月は服用させて投与をやめるように指導しているが、抗不安薬は服用の継続を希望する場合が多い。その場合は減量して服用をやめるよう指導するか、作用時間の長い薬物に切り替えてから中止する。

抑うつ神経症や仮面うつ病によるめまいについては、抗うつ薬が著効する。うつ傾向は問診表でおよその判断ができ、抗うつ薬の効果判定にも使用できる³⁴⁾。また、明らかに心因的要因が関与していると思われても抗不安薬で効果がない場合には、抗うつ薬を試みてもよい。抗うつ薬としてはsulpiride（ドグマチール）は1日150 mg用量で消化性潰瘍の適応があり、耳鼻咽喉科医でも使用しやすい。しかし、抑うつ神経症や仮面うつ病には300 mg投与の方が効果が強い。副作用として口渇や乳汁分泌などがある。薬理学的常識として抗うつ薬は作用発現までに2～3週間かかる다고されているので、効果判定には注意が必要である。しかし、sulpirideは抗不安薬と同じくめまいに対する効果は2週間以内に現れる印象を持っている。4環系さらに3環系の抗うつ薬を使用する必要がある場合には、早目に精神・神経科にコンサルトすべきである。抑うつ神経症はストレス病気による精神疲労であるため、元気づけは逆効果であり、行ってはいけない。患者に精神が疲労していることを理解させ、「頑張らねば！」のような自らの元気づけもやめさせる。心身の安静を保たせ、休養を取らせるよう指導することも重要である。

めまいの保存的治療には、薬物療法に加え、患者への生活指導を通じてライフスタイルを変更

し、めまいを抑制するセルフ・コントロールを獲得できるよう指導することも重要である。

4. めまい疾患別の薬物治療

4.1. メニエール病

メニエール病の治療には、その病態である特発性内リンパ水腫の改善のため、浸透圧利尿薬であるisosorbide（イソバイド）が第1選択として用いられる。Isosorbideの用量比較試験の結果から、メニエール病に対するisosorbideの効果は1日90 ml投与と120 ml投与はほぼ同等で、60 mlを上回り、30 ml投与ではほとんど効果がない。しかし、120 ml投与では副作用（胃もたれ、頭痛）の発現が高頻度となる。1日90 ml分3が至適用量と考えられる³⁵⁾。ただし、内リンパ水腫以外の病態を持つめまい疾患には無効である。飲みにくい場合には、冷やしたり、レモンをしぼるとよい。なるべく薄めずに服用するように指導する（表1）。

厚生省班研究の報告では、メニエール病に対してisosorbideの4週間以上の長期連続使用を勧めている³⁶⁾。投与中止の時期についての明確な指標はない。内リンパ水腫推定検査、少なくとも蝸電図のisosorbide投与による陰性化はメニエール病の治療効果とは関係がなく、治療中止の指標とはなり得ないと報告されている³⁷⁾。

長期的な予後の改善のためには、内耳機能の回復が必要である。特に、メニエール病における長期予後の最も大きな因子は難聴である。しかし、isosorbideは聴力には影響を与えないとされている³⁵⁾。急速に難聴が進行したり聴力変動が著しいメニエール病に対しては、厚生省の班研究の報告ではステロイドの使用を勧めている³⁶⁾。しかし、薬物治療や手術が、メニエール病の長期経過にどのような影響を与えるかについての系統的な検討は行われていない。

4.2. 前庭神経炎

前庭神経炎の予後は、前庭代償のために良好とされている。一般に前庭神経炎の治療は、急性期にめまいに対する対症療法を行い、前庭代償の進行によるめまいの消失を待つことが多い。しかし、長期的に見て温度刺激検査でのCPの回復率は40～50%であり、CPが残存している症例では前庭代償が進行しても誘発性のめまいは完全には消失しない³⁸⁾³⁹⁾。前庭神経炎では、急性期にステ

表1 メニエール病に対するイソソルビドの使用のための参考資料³³⁾ (抜粋, 改変)

1. 使用の対象

メニエール病、遅発性内リンパ水腫などの内リンパ水腫の推定される症例に有効である。めまい発作頻発症例、グリセロールテスト陽性症例に特に有効とされている。単なるめまい症は有効な使用対象ではない。

2. 投与量

体重 60 kg を標準として、70 % イソソルビド溶液 90 ml～120 ml を1日量とし、3回に分けて投与する。しかし、120 ml では副作用の出ることも多いので、60 ml～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発作前兆時のみに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、腹部膨満感、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。飲みにくい人は、氷で冷したり、レモンで味付ける。70 % 溶液を薄める場合もあるが、そのようなことをせずとも、3～4回服用後には容易に飲めるようになることが多い。長期投与でも電解質異常はまず見られないが、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。

ロイドなどにより、前庭機能を回復させCPを消失させることを目的とした治療を行うことが予後の改善に必要と思われる⁴⁰⁾。コントロールされた臨床試験が望まれる。

急性期の前庭代償の初期過程の促進に抗不安薬が有効であることについては、すでに述べた。慢性期で前庭代償の進行が不十分な場合に、前庭代償を促進する薬物の開発が望まれる⁴¹⁾。抗コリン薬は動揺病の慣れの現象を促進するとされており、スコポラミンの経皮吸収薬が動揺病の予防薬として用いられている⁴²⁾⁴³⁾。スコポラミンは前庭代償も促進すると考えられており、メニエール病などにも有効であるとの報告がある⁴⁴⁾。しかし、本邦では経皮製剤は発売されていない。Ca⁺⁺拮抗薬は動物実験で前庭代償を促進することが報告されている⁴⁵⁾。しかし、内耳破壊前に投与すると前庭代償が促進されるものの、破壊後に投与しても効果はなく、臨床的には用いられない。

4.3. 良性発作性頭位めまい症

良性発作性頭位めまい症は自然に治癒する疾患である。薬物治療により頭位めまいの消失は早くなるかについて、diphenidolを用いた検討では、良性発作性頭位めまい症に対する薬物治療は頭位めまいの消失時期を早めなかった⁴⁶⁾。しかし、浮動感や頭位めまいに伴う悪心などの随伴症状には

効果があると思われる。理学療法としての浮遊耳石置換法が有効であり、頭位めまいの消失を促進するとの報告が多い⁴⁷⁾。

4.4. 起立性調節障害

低血圧症や起立性低血圧症の立ちくらみに、交感神経作動薬であるamezimium(リズミック)やmidodrine(メトリジン)が有効である。めまい患者では低血圧や起立性低血圧を示す症例は必ずしも多くないが、シェロングテストで陽性を示す症例が約半数に認められる¹⁴⁾。また、めまい患者では、起立負荷に対する交感神経機能の反応性の低下が認められる⁴⁸⁾。このような事実から、メニエール病を含むさまざまなめまい疾患に対してリズミックやメトリジンを投与し、有効性が報告されている⁴⁹⁾。

4.5. 椎骨脳底動脈循環不全症

椎骨脳底動脈循環不全症は椎骨動脈系の一過性脳虚血発作であり、めまい以外の神経症状を伴う。神経症状は前庭神経核周辺の神経核の虚血による機能障害によるものであり、複視(外転神経核)、口の周りのしびれ(三叉神経脊髄路核)、口のもつれ(迷走神経背側運動核)などが多い⁵⁰⁾。脳梗塞を防ぐために抗血小板療法を行う必要がある。Aspirin(アスピリン)やticlopidine(パナルジン)が用いられ、無作為化比較試験で有効性

が確認されている⁵¹⁾。抗血小板療法の副作用（消化管出血など）に十分注意を払う必要がある。また、高血圧、糖尿病、高脂血症などの管理も重要であり、内科医とよく相談して治療する必要がある。

一方、メニエール病を含むめまい患者では、血小板凝集能が亢進していることが報告されている¹²⁾⁵²⁾。この事実から、さまざまなめまい疾患に対して ticlopidine を投与し、有効性が報告されている⁵³⁾。また、ibudilast（ケタス）は血小板凝集抑制作用と脳循環改善作用を持ち、めまい疾患に有効であることも報告されている²⁶⁾。

5. おわりに

本稿が、薬理学的ならびに臨床疫学的根拠に基づき、めまいの薬物治療の理解に役立てば幸いである。

文 献

- 1) 長谷川高敏：加速度病。永井書店、大阪、1977
- 2) 矢沢代四郎，北原正章：浸透圧利尿剤等の蝸牛壁血流に対する作用—実験的内リンパ水腫モルモットと正常モルモットの比較—。Equilibrium Res Suppl 6: 56-60, 1990
- 3) 堀井 新，久保 武：メイロンがめまいに奏功する理由は。耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド part 2。野村恭也，本庄 巖，平出文久編。132-133頁，中山書店，東京，1998
- 4) Morinaka S: Effect of experimental acidosis on nystagmus in rabbits. Acta otolaryngol (Stockh) 114: 130-134, 1994
- 5) Kawabata A, Sasa M, Takaori S, et al: Inhibition of intravenously administrated sodium bicarbonate of neural activity in medial vestibular nucleus neurons. Jpn J Pharmacol 54: 383-389, 1990
- 6) Yazawa Y: Experimental endolymphatic hydrops in guinea pigs. Oto Jpn Suppl 1: 27-30, 1991
- 7) 武田憲昭：動揺病と嘔吐のメカニズム。耳鼻臨床 補 41: 197-207, 1991
- 8) Takeda N, Morita M, Hasegawa S, et al: Neuropharmacology of motion sickness and emesis. A review. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 501: 10-15, 1993
- 9) Takeda N, Hasegawa S, Morita M, et al: Neuropharmacological mechanisms of emesis. I. Effect of antiemetic drugs on motion- and apomorphine-induced pica in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 17: 589-596, 1995
- 10) Takeda N, Hasegawa S, Morita M, et al: Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Effects of antiemetic drugs on cisplatin-induced pica in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 17: 647-652, 1995
- 11) Small MD: Diphenidol, a new antiemetic: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Dig Dis 11: 648-651, 1966
- 12) 武田憲昭：前庭代償の分子メカニズム。高橋正紘，武田憲昭編。神経耳科学。67-78頁，金芳堂，京都，1998
- 13) Kitahara T, Takeda N, Kiyama H, et al: Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system: review. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 539: 19-27, 1998
- 14) 松永 亨：めまいの発生機序：自律神経系の関与について。第84回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告。大阪大学医学部耳鼻咽喉科教室，1983
- 15) 松永 亨：自律神経機能とめまい。耳鼻臨床 80: 865-878, 1987
- 16) 松永 亨：メニエール病の自律神経機能補遺。耳鼻展望 37: 505-512, 1994
- 17) 武田憲昭：めまいと自律神経機能。自律神経 32: 241-243, 1995
- 18) 松永 喬：椎骨脳底動脈循環障害におけるめまいの病態生理。診断と治療社，東京，1997
- 19) 松永 亨，伊藤 弘，富山要二，他：二重盲検法を用いためまい症に対する Diphenidol の薬効試験とその問題点について。耳鼻臨床 65: 1-21, 1972
- 20) 二木 隆，北原正章，森本正紀：二重盲検法による末梢性眩暈に対する Diphenidol の薬効検定：交叉試験に基づく逐次検定法による推計学的考察と他覚所見の判定に関する諸問題について。耳鼻臨床 65: 65-87, 1972
- 21) Wilmot TJ, Menon GN: Betahistine in Meniere's disease. J Laryngol Otol 90: 833-840,

- 1976
- 22) 渡辺 勲, 深美淳一, 吉本 裕, 他: 眩暈症例に対する Betahistine の薬効試験: Double-blind test および判別分析 (多変量解析) による. 耳鼻咽喉 39: 1237-1250, 1967
 - 23) 藤崎茂巳, 太田文彦, 中山一英, 他: 二重盲検法を用いためまい症に対するイソメニールの薬効検定: diphenidol との対比試験. 薬理と治療 4: 1366-1379, 1976
 - 24) 荻野 仁: めまいの治療—循環改善剤. Equilibrium Res 49: 22-25, 1990
 - 25) 田矢直三, 荻野 仁, 後藤和彦, 他: めまいに対する Vinpocetine (カラン®錠) の臨床的検討—椎骨動脈血流量と臨床効果について—. Equilibrium Res 46: 387-393, 1987
 - 26) 後藤和彦, 津田 守, 佐野光仁, 他: ATP 顆粒内服による椎骨動脈, 頸動脈血流の変化: ドプラー法による検討. 基礎と臨 16: 3617-3620, 1982
 - 27) 渡辺 勲, 大久保仁, 奥 常幸, 他: 末梢性耳性めまい症例に対する ATP の薬量効果の検討. 二重盲検試験による用量別薬効の検定. 耳鼻臨床 75: 392-415, 1982
 - 28) 松永 喬, 水越鉄理, 松永 亨, 他: めまいに対する ATP 顆粒の臨床効果: ATP 300 mg と 30 mg の群間比較. 耳鼻臨床 75: 1711-1726, 1982
 - 29) 武田憲昭, 西池季隆, 田矢直三, 他: めまいに対するイブジラストの治療効果—医師の評価と患者による日常生活の障害の改善から評価した治療効果の比較—. Equilibrium Res 53: 437-445, 1994
 - 30) Matsuoka I, Takaori S, Morimoto M: Effects of diphenidol on the central vestibular and visual systems of cats. Jpn J Pharmacol 22: 817-825, 1972
 - 31) Timmerman H: Pharmacotherapy of vertigo: Any news to be expected? Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 513: 28-32, 1994
 - 32) 荻野 仁, 肥塚 泉, 武田憲昭, 他: 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—. Equilibrium Res 49: 301-311, 1990
 - 33) 小曾根基裕, 伊藤 洋: 安定剤と抗うつ剤の使い分け. 耳鼻展望 39: 671-677, 1996
 - 34) 田中美由起, 荻野 仁, 松永 亨: 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
 - 35) 北原正章, 渡辺 勲, 檜 学, 他: Isosorbide のメニエール病に対する用量比較試験. 薬理と治療 15: 2975-2990, 1987
 - 36) 北原正章: メニエール病の診断・検査・治療に関する資料. Equilibrium Res Suppl 7: 147-149, 1991
 - 37) 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁: メニエール病に対する浸透圧利尿薬の長期連続投与の治療効果と蝸電図に及ぼす効果. (投稿準備中)
 - 38) 今手祐二, 関谷 透, 山下裕司, 他: 前庭神経炎の全国疫学調査—調査結果と調査・集計上の問題点—. Equilibrium Res Suppl 8: 15-19, 1992
 - 39) 武田憲昭, 肥塚 泉, 河野幹子, 他: 前庭神経炎の診断および治療における問題点: 突発性めまい症例の臨床的検討からの考察. 日耳鼻 98: 951-958, 1995
 - 40) Ariyasu L, Byl FM, Sprague MS, et al: The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116: 700-703, 1990
 - 41) Smith PF, Darlington CL: Can vestibular compensation be enhanced by drug treatment? J Vestib Res 4: 169-179, 1994
 - 42) Morita M, Takeda N, Hasegawa S, et al: Effects of anti-cholinergic and cholinergic drugs on habituation to motion in rats. Acta Otolaryngol (Stockh) 110: 196-202, 1990
 - 43) 武田憲昭: 動揺病の神経機序. 高橋正紘, 武田憲昭編. 神経耳科学. 173-190頁, 金芳堂, 京都, 1998
 - 44) 森 裕司, 森崎嘉章, 稲守 徹, 他: メニエール病めまい発作期および間欠期の TTS-スコボラミン療法. Equilibrium Res Suppl 4: 124-129, 1988
 - 45) Gilchrist DPD, Darlington CL, Smith PF: Effects of flunarizine on ocular motor and postural compensation following peripheral vestibular deafferentation in guinea pigs. Pharmacol Biochem Behav 44: 99-105, 1993

- 46) 武田憲昭, 肥塚 泉, 西池季隆, 他: 良性発作性頭位めまい症の臨床的検討と耳石器機能. 日耳鼻 100: 449-456, 1997
- 47) Lynn S, Pool A, Rose D, et al: Randomized trial of the canalith repositioning procedure. Otolaryngol Head Neck Surg 113: 12-20, 1995
- 48) 川崎良明: めまい患者の自律神経機能: 心拍変動のスペクトル分析を用いて. 日耳鼻 96: 444-456, 1993
- 49) 武田憲昭, 北原 紘, 肥塚 泉, 他: めまいに対するアメジニウムの治療効果. 耳鼻臨床 11: 1281-1286, 1997
- 50) 武田憲昭: 急性期のめまいの診断と治療. 耳鼻臨床 92: 106-107, 1999
- 51) Antiplatelet trialist's Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 308: 81-106, 1994
- 52) 加藤 功, 朝倉美弥: めまい症例の血小板凝集能. 耳鼻臨床 90: 975-980, 1997
- 53) 神島俊子, 守田雅弘, 武田憲昭, 他: めまい疾患の血小板機能. Equilibrium Res Suppl 4: 91-93, 1988

(原稿到着: 平成11年8月2日
別刷請求先: 武田憲昭
〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室)