
薬 物

耳鳴に対する Tofisopam の臨床効果

市川 恭介・服部 康夫・中村 賢二

Clinical Evaluation of Tofisopam
in the Treatment of Tinnitus

—Tinnitus and Autonomic Dysfunction—

Kyosuke Ichikawa, Yasuo Hattori and Kenji Nakamura
(Nippon Medical School)

Our previous reports dealt with tinnitus and impaired hearing as autonomic dysfunction in the field of otorhinolaryngology. In 46 patients, tinnitus without hearing loss or with impaired hearing of low-pitched sounds was the manifestation of autonomic dysfunction, as diagnosed by Schellong's test and T.M.I. These patients were treated orally with Tofisopam 150 mg daily (50 mg three times a day), and changes in the severity of tinnitus were monitored. The treatment was markedly effective or somewhat effective in 32 (70%) of the 46 patients. Schellong's test done at intervals of 2 weeks became negative in 70% of the 20 patients. These results indicate that Tofisopam is effective in the treatment of tinnitus.

Key words: tinnitus, autonomic dysfunction, Tofisopam

はじめに

日常診療では耳鳴・耳閉塞感・難聴感・自声強調を主訴として耳鼻科医を訪れる症例を数多く経験するが、そのような症例のうち代表的なものは耳管狭窄症である。そして外来が繁雑なために十分な検査を施行せず、耳管通気療法のみを反復していることも少なくないのが現状であろう。しかしながら、このような症例のなかには鼓膜所見が正常でティンパノグラムもA型であり、また耳管通気後も自覚症状が全く改善されないかまたは一時的にしか改善されない症

例もみられる。そして短期間のうちに症状が軽快または消失してしまうこともあり、その発症原因を内耳の循環障害とするのが合理的のように思われる症例も存在する。そして、内耳の循環障害と考えられる症例のなかには、不眠・ストレス・疲労を感じた時に発症し、また全身的にも動悸・頭痛・手足の冷え・便秘・下痢などの自律神経失調症による症状を訴える症例も少なくないことから、著者らは以前より耳鳴と自律神経失調症との関連性に注目してきた¹⁾²⁾。そして、今回は無難聴性耳鳴症例と低音障害型

感音難聴（以下低障型）を有する耳鳴症例のうち「自律神経失調症」と診断し得た症例に対して、自律神経調整剤 Tofisopam（商品名：Grandaxin®）を使用し、耳鳴の変化と自律神

表 1 患者背景

因 子		無難聴性耳鳴	低音障害型	
症 例	男	8	4	
	女	14	20	
平 均 年 齢		36.1歳	47.3歳	
耳 鳴 側	左	4	10	
	右	8	7	
	両側	10	7	
発症から受診までの 期 間	1ヶ月未満	5	11	
	1ヶ月～1年未満	11	11	
	1年以上	6	2	
周 波 数	低音(125～500Hz)	9	19	
	中音(800～2 KHz)	7	2	
	高音(3 ～8 KHz)	5	3	
耳鳴の大きさ	0 dB	0	0	
	5 dB	10	13	
	10 dB	4	9	
	15 dB～	7	2	
	不 明	0	0	
聴 力 (4分法)	0	22	10	
	1	0	10	
	2	0	4	
	3	0	0	
耳 症 状	耳 閉 感	あ り	10	14
		な し	12	10
	難 聴 感	あ り	9	14
		な し	13	10
	自 声 強 調	あ り	6	9
		な し	16	15
	耳にひびく	あ り	4	11
		な し	18	13
回転性めまい	あ り	5	4	
	な し	17	20	
動 揺 感	あ り	9	12	
	な し	13	12	
内耳機能検査		陽 性	9	15
		陰 性	13	8
T M I		I	6	2
		Ⅱ	7	12
		Ⅲ	3	5
		Ⅳ	6	5
Schellong test		陽 性	19	13
		陰 性	3	11
うつ病質問表		≤14	11	13
		≥15	9	7
全 身 症 状	ス ト レ ス	あ り	18	13
		な し	4	10
	頸 こ り	あ り	13	16
		な し	8	6
	睡 眠 不 足	あ り	15	13
		な し	7	10

経機能検査の経時的变化を調べ、興味ある知見を得た。

研究対象と方法

(1)対象者

昭和61年1月より昭和62年8月までの間に、日本医科大学第二病院耳鼻咽喉科に耳鳴を主訴として来院し、聴力障害を全く認めないかまたは低障型の聴力像を示した症例のうち、Schellong test が陽性か TMI (Tōhō Medical Index) でⅡ型かⅣ型を示し、自律神経失調症

と診断し得た症例を対象とした。対象者数は無難聴性耳鳴22例、低障型による耳鳴24例で合計46例であった。

(2)治療方法

患者に対して病態を詳細にまたわかりやすく説明し、軽度の全身運動（なわとび、水泳、ジョギングなど）をすすめた。内服療法は Tofisopam 50mgを1日3回、計150mg内服させた。併用薬としては、循環調節剤、抗不安薬、睡眠剤などを使用した。

(3)治療の効果判定

治療前の耳鳴の大きさを10点として、その自覚的な耳鳴の大きさの変化を表現させた。つまり治療後に0～3点になったものを著効、4～6点を有効、7～10点を無効とした。また Schellong test の陽性例から無作為に20例選び、投与後、原則として2週ごとに陰性になるまで検査を反復し、Schellong test と耳鳴の経時的变化を調べ、Tofisopam の効果を判定した。

結 果

(1)患者背景

患者背景を表1に示す。全症例46例のうち男性12例、女性34例と女性が多く、年齢は20歳代から50歳代までほぼ均等に分布していた。

(2)Tofisopam の有効性（耳鳴の改善効果）

無難聴性耳鳴22例では著効9例（41%）、有効3例（14%）、無効10例（45%）であった。低障型24例では著効13例（54%）有効7例（29%）、無効4例（17%）であった。両者を合計すると総数46例のうち、著効22例（48%）、有効10例（22%）、無効14例（30%）であった。そして、著効、有効をあわせて有効例とすると、46例のうち32例（70%）が有効例であった（表2）。

(3)Schellong test と耳鳴の経時的变化

図1のごとく、Schellong test を反復施行した20例のうち、陽性から陰性になった症例は14例（70%）、陽性のままであった症例は6例（30%）であった。陰性化した症例の方が早期

表2 Tofisopam の有効性
（耳鳴の改善効果）

	著 効	有 効	無 効	計
無難聴性耳鳴	9 (41%)	3 (14%)	10 (45%)	22
低音障害型	13 (54%)	7 (29%)	4 (17%)	24
計	22 (48%)	10 (22%)	14 (30%)	46

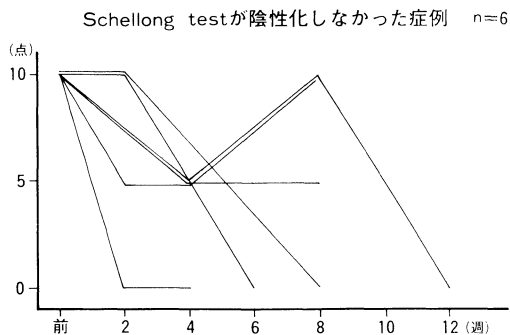
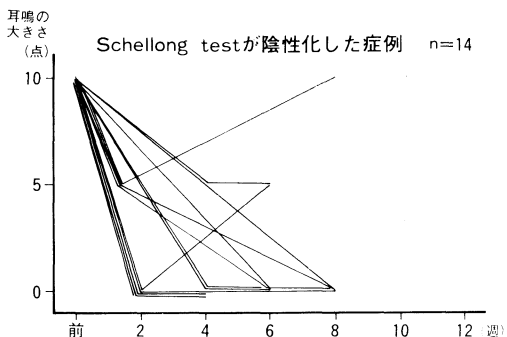


図1 Schellong test と耳鳴の
程度の経時的变化

に耳鳴が改善する傾向がみられた。

次に Tofisopam が著効したと考えられる症例を紹介する。

(症例) 30歳, 女性, 主婦。

主訴: 右耳鳴, 自声強調, 右耳に周囲の音が

響く。

現病歴: 以前より仕事上のストレスおよび睡眠障害があったが, 2週間前より右耳鳴, 自声強調, 周囲の音が右耳に響き, 肩こりもひどくなった。某病院を受診し軽度の難聴を指摘され, 耳管通気療法と内服薬(薬剤不明)投与を受けるも改善しないため当科を受診した。

経過: 鼓膜所見は正常で耳管通気度は良好であり, 通気後も自覚症状は変化しなかった。耳X線検査は異常なし。純音聴力検査は図2のごとく軽度の右側低音障害型感音難聴であった。耳鳴は低音性(250Hz)であり, 内耳機能検査は ABLB test, SISI test とともに陽性であった。また Schellong test は陽性で, TMI はⅡ型であった。血圧は96/60と低かった。以上より, ストレス, 不眠がひきがねとなって自律神経失調症の状態となり, そのために内耳循環障害が生じたための症状と考えたため, Tofi-

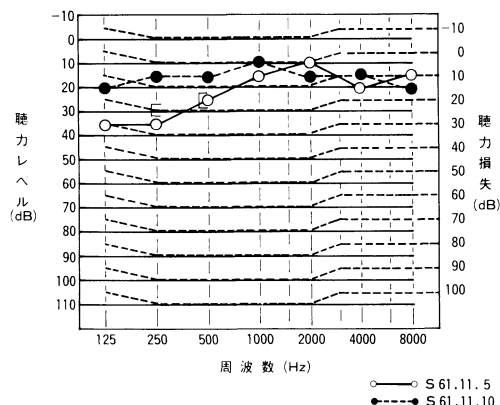


図2 オージオグラム(純音聴力検査)

表3 自律神経失調症の診断基準

〈定義〉

種々の自律神経系の不定愁訴を有し, しかも器質的变化を見出しえず, 顕著な精神障害のないもの

〈診断基準〉

- 1) 全身倦怠感, めまい, 頭痛, 頭重, 動悸, 胸部圧迫感, 下痢などの不安定で消長しやすい自律神経性身体的愁訴を訴えるもの
- 2) 自律神経機能検査で異常を認めるもの
 - Aschner 試験 • Schellong 起立試験
 - 皮膚紋画症 • 立位心電図
 - Microvibration • 心電図 R-R 間隔

除外診断

- 1) 面接などにより, 神経症を含む精神障害を除外する。
- 2) 器質的疾患の除外
 - 一般理学的, 神経学的所見に異常を認めない。
 - 血算, 血液生化学, 検尿, 血清反応, 甲状腺などのホルモンに異常を認めない。
 - 心電図, 胸部X線, 脳波などに異常を認めない。

〈参考事項〉

- 1) 多愁訴を示すことが多く, 種々の異なった系統臓器の機能障害を訴え, しばしば症候移動を呈する。
- 2) 性格面の歪みはとぼしい。
- 3) 自律神経調整剤, 抗不安薬などにより症状の軽快がしばしばみられる。
- 4) 心理的ストレスにより症状の変動ないし増悪をきたしやすい。

sopam の内服させるとともに循環改善のため全身運動を勧めた。患者は1日5分間程なわとびを行った。その結果、3日目には症状が消失し、5日目には純音聴力検査成績も正常範囲となり、2週間内服後には Schellong test も陰性となった。本例は、Tofisopam 投与により、自律神経失調症が改善されたために内耳循環が正常に回復し、耳鳴などの症状が消失したと考えられた一例である。

考 察

自律神経は言うまでもなく交感神経と副交感神経からなり、自律神経失調症はこの2つの神経のアンバランスにより引き起こされる病態である。その定義について、筒井³⁾は「種々の自律神経系の不定愁訴を有し、しかも器質的変化を見出し得ず、顕著な精神障害のないもの」と述べている。また自律神経失調症の発症機序を筒井⁴⁾は次のようにわかりやすく説明している。即ち、ストレス状態が長時間続いたり、また不眠のために緊張状態が長く続くと、神経系はだんだん疲労し、交感神経と副交感神経のスイッチの切り替えがうまくいけなくなり、「自律神経失調症」の状態となる。このような症例は女性が圧倒的に多く、思春期や更年期に多い。またその症状を①全身性愁訴（全身倦怠感・熱感）②神経筋性愁訴（めまい・頭痛・頭重）③心血管性愁訴（動悸・胸内苦悶）④胃腸性愁訴（胃重感・胸部不快感）のごとく分類している。診断基準は筒井が表3³⁾のごとく簡潔にまとめているが、神経症・抑うつ症・心身症との鑑別が必要である。また治療法は薬物療法（自律神経調整剤・抗不安薬・催眠剤など）、心理療法（自律訓練法・バイオフィードバック法など）も重要であるが、患者の訴えをよく聞き、病態をわかりやすく説明し、そしてストレス・不眠に対する対応などの生活指導が基本と考えられる。

さて、耳鼻咽喉科領域の疾患と自律神経失調症の関係はあまり注目されていないのが現状であるが、めまいについては多くの報告がある。

松永⁵⁾による第84回日本耳鼻咽喉科学会総会の宿題報告をはじめ、安田⁶⁾は軽症難治なメニエール病には、一般のメニエール病に比べて自律神経失調症のタイプが多いと述べている。またアレルギー性鼻炎にも自律神経失調症が関係している可能性も考えられている。

著者らは、以前より自律神経失調症と耳鳴・難聴などの関連について報告してきた¹⁾²⁾。今回は耳鳴症例のうち、無難聴性耳鳴と低降型を有する耳鳴を対象として、Schellong test と TMI を施行し、自律神経失調症と診断し得た46例について、自律神経調整剤である Tofisopam を用いて Schellong test と耳鳴の経時的な変化を検討した。その結果、著効・有効をあわせた有効例は46例中32例（70%）であった。また、Schellong test 陽性例について2週間毎に検査をくり返した結果、70%の症例が陰性化しており Tofisopam が有効であったと考えられた。Tofisopam はハンガリーで開発された benzodiazepin 系化合物であるが、従来の minor tranquilizer と異なり、睡眠増強作用、筋弛緩作用は極めて弱いとされている⁷⁾。すなわち、従来の minor tranquilizer は大脳辺縁系に作用し、抗不安作用、筋弛緩作用、睡眠増強作用等の薬理学的特徴を有するのに対し、Tofisopam は自律神経系の高位中枢である視床下部に作用し、交感・副交感神経間の緊張・不均衡を改善する作用を特徴としている⁸⁾⁹⁾。

今回の対象症例の病態を著者らは次のように考えている。患者の多くに、嫁姑のこじれ、子供の受験、家族の看病など精神的緊張が持続する要因があり、その結果、不眠および疲労の蓄積がみられ、交感神経優位となった自律神経失調症の状態となり内耳循環障害を生じ、そのために耳鳴をはじめ耳閉塞感・難聴感・周囲の音が耳に響くといった蝸牛症状を引き起こした。そしてこの悪循環を絶つために Tofisopam をはじめとした内服療法と、水泳、テニス、なわとびなどの全身運動により、短期間のうちに

自律神経失調症が改善され, 内耳循環が正常に復したために症状が軽快した.

最後に, 耳鼻科医も自律神経失調症が全身的な愁訴を有する病態であるため, 耳鼻咽喉科領域の疾患にも関連することが少なくないため適切な診断, 治療を心がける必要性を強調したい.

まとめ

無難聴性耳鳴症例および低音障害型感音難聴を有する耳鳴症例のうち, Schellong test およびTMIにて, 自律神経失調症と診断できた46例に対して, 自律神経調整剤である Tofisopam (商品名 Grandaxin®) を使用した. その結果耳鳴の改善率は, 著効例, 有効例あわせて, 70%であった. また Schellong test 陽性例20例について, Tofisopam 内服後2週毎に検査を反復施行した結果, 14例(70%)が陰性化した.

参考文献

- 1) 市川恭介, 中村賢二, 服部康夫, 他: 変動する低音障害型感音難聴について (第2報). *Audiology Japan* 27: 715~716, 1984.
- 2) 市川恭介, 服部康夫, 中村賢二: 当科における無

難聴性耳鳴について. *Audiology Japan* 30: 415~416, 1987.

- 3) 筒井末春: 自律神経失調症. *医学と薬学* 14: 871~882, 1985.
- 4) 筒井末春: 自律神経失調症をなおす. 19~25頁, 保健同人社, 東京, 1985.
- 5) 松永 亨: めまいの発症機序—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, 1983.
- 6) 安田宏一: 軽症難治のメニエール病患者のタイプ耳喉 42: 12; 1007~1011, 1970.
- 7) 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. *東医大誌* 39: 369~384, 1981.
- 8) 大西治夫, 伊藤千尋, 鈴木和男, 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.
- 9) 佐藤正己, 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.

(原稿採択: 昭和63年8月5日 急載
別刷請求先: 市川恭介
〒152 東京都目黒区鷹番2-5-2
市川診療所)