

総説

めまい診療における薬物療法の位置づけ

井田裕太郎

東邦大学医療センター大森病院耳鼻咽喉科・助教

要約:めまい診療において、薬物療法は生活指導とリハビリテーションの下支えとなるような存在であると考え、最も多く使われる抗めまい薬は質の高い evidence が乏しいのが現状である。めまい患者の薬物療法は、その病態を勘案してなされるものであり、適正な診断に基づいてなされなければならない。“めまい”に対する画一的な治療は、治療のタイミングを失わせ慢性化させたり、時にはかえって重症化させたりする場合もある。しかしながら、実際には診断の確定しがたい場合も少なくない。

可能な限り根拠となる比較試験のデータをもとに、薬物の使い方に留意する必要があると考える。近年発表された論文等を参考に現状のめまい診療における薬物療法の位置づけについて発表する。また最近のトピックであり、めまい診療と密接に関係するベンゾジアゼピン系抗不安薬の依存性や離脱症状についても解説する。

東邦医学会誌 66(2): 105-107, 2019

KEYWORDS : dizziness, medical therapy, otorhinolaryngology

はじめに

めまい診療における薬物療法は、生活指導や運動療法を下支えする役割を担っていると考える。しかしながら、抗めまい薬には質の高い evidence が乏しいのが現状である¹⁾。必ずしも質が高いとは言えないが、多くの抗めまい薬に関する比較試験が行われ論文として報告されている²⁾。それらを参考とし、耳鼻咽喉科における臨床的な側面からめまい診療の薬物療法の位置づけについて論ずる。

めまいに対して使用する薬剤について

抗めまい薬

ベタヒスチン (メリスロン[®]) のメニエール病や関連めまい疾患に関するメタ解析では、ベタヒスチンがめまい発作の程度や頻度を低下させる効果が示唆されているものの、質の高いエビデンスとは言えないと結論されている。

日本の比較試験では、ベタヒスチンやジフェニドール(セ

ファドール[®])がメニエール病を含むめまい疾患に対して、偽薬と比較して自覚症状の有意な改善を認めている。しかし、平衡機能検査の改善は認めていない。

抗めまい薬はめまいの自覚症状を軽減させる目的で急性期や亜急性期を中心に用いられるべきであり、平衡機能の改善を目的とした抗めまい薬の長期投与には根拠がない。

本邦では betahistine mesilate (分子量 328.41) が1日3錠 (18 mg) ~6錠 (36 mg) で用いられているが、欧米では betahistine dihydrochloride (分子量 209.12) が1日24~48 mg で用いられていることから本邦の betahistine mesilate は3錠 (18 mg) では効果が少ない可能性がある。

めまいの自覚症状の抑制に、疾患によらず幅広く用いられているのが7% 炭酸水素ナトリウム (メイロン[®]) の静脈内投与である。

メイロンはもともと動揺病を予防する薬物として開発されたが、現在では急性期のめまいの治療薬として用いられている。

しかし、メイロンの抗めまい作用についての比較試験は行われておらず、外国ではめまいに対して使用されていない日本独自の治療法である。また、その薬理作用についても不明な点が多い。(1) 血流改善作用、(2) 局所のアシドーシスの是正、(3) 前庭神経系に対する直接作用、(4) 内リンパ水腫に対する作用によるともいわれる。

しかし、最近の全国アンケート調査でも耳鼻咽喉科医、神経内科医、脳外科医などを問わず、最も効果がある薬物として半数以上の医師がメイロン[®]を挙げている⁵⁾。

このことから、メイロン[®]には臨床経験から抗めまい作用があるものと推定される。

脳循環改善薬

以前は多くの脳循環代謝改善薬がめまいの治療に用いられていたが、厚生労働省の再評価の結果、現在、脳梗塞後のめまいに適応のある脳循環代謝改善薬は Ibudilast (ケタス[®]) と ifenprodil (セロクラール[®]など) のみである。

海外でのランダム化比較試験でめまいに対する有効性が報告されている脳循環代謝改善薬は、カルシウム拮抗薬である flunarizine (フルナール[®]) であるが、本邦では発売中止となっている。

制吐薬

めまいに伴う悪心・嘔吐は、動揺病 (乗り物酔い) と同じメカニズムで発症すると考えられている。

抗動揺病薬のメタ解析で evidence があるのは、抗コリン薬である scopolamine の経皮吸収薬である。本邦では発売されていない。抗ヒスタミン薬である dimenhydrinate (ドラマミン[®]) も、scopolamine TTS と同等の効果があるとの evidence がある。血管脳関門を通過しない第2世代の抗ヒスタミン薬には効果がない。

本邦における急性期のめまいに伴う悪心・嘔吐の治療は第1世代の抗ヒスタミン薬 (dimenhydrinate, diphenhydramine トラベルミン[®], promethazine ピレチア[®]) を用いる。

Metoclopramide (プリンペラン[®]など), doperidone (ナウゼリン[®]など) は、CTZ のドーパミン D2 受容体をブロックして制吐作用を示すが、動揺病の嘔吐には効果がない。しかし、胃や腸管の蠕動を促進する作用もあり、間接的に効果がある。セロトニン 5HT₃ 拮抗薬はめまいに伴う嘔吐には効果がない。

各疾患における薬物療法について

BPPV においては、抗めまい薬は頭位めまいの消失を促進する効果はないとされる。

一方、BPPV 患者の耳石器機能の左右差に基づくと思われるふらつきに対しては、抗めまい薬の効果があると考えられる。

メニエール病においては、内リンパ水腫の軽減を目的と

して利尿薬が用いられる。

日本ではメニエール病を対象としたイソソルビドの比較試験が行われ、メリスロンと比較してめまいの自覚症状を有意に改善している。

イソソルビド (イソバイド[®]) はメニエール病の難聴には効果がなく、めまいに対する長期的な効果や予防効果についても明らかではない。

イソソルビドは浸透圧利尿薬のため、効果発現に時間がかかる。厚生労働省研究班では、4週間以上の長期投与を推奨している。

前庭神経炎においては、前庭神経炎に対するステロイドの効果についてのメタ解析では、効果を認めないと結論されている。しかし、このうちの質の高い3つの比較試験のメタ解析では、ステロイドは半規管麻痺を発症1か月後、12か月後に有意に改善させるとのエビデンスがある。

前庭神経炎に対しては、急性期からステロイドを投与することが望ましい。

前庭機能の回復だけでなく、前庭代償を促進することにより、長期的なめまいやQOLの改善が期待できると考えられる。

バラアシクロピルの効果を検討した比較試験では、半規管麻痺の回復に対して効果がなかったと報告されている。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬について

めまい発作が何度か繰り返されると、患者によっては外出すらできないほどの恐怖感と不安感に襲われる。そのため、肩こりや首のこり、悪心や体の冷えなどの身体症状や不眠を招く。その身体症状や不眠がさらに不安感を増悪させる。抗不安薬はこの悪循環を断つ効果があるため使用される。

不安からくる身体症状は、大半が自律神経症状である。めまい発作自体による「症候性不安」と疾患そのものに罹患したために起こる「反応性不安」の2種類がある。

抗不安薬によって不安や身体症状が取れてくると、医師と患者との信頼関係が生じ、とても良い患者-医師関係を形成しやすくなる。

2000年の前半から、ベンゾジアゼピン系薬剤の長期使用に関して、欧米より相次いで使用制限がかかってきており、使用上の注意が喚起されている。その理由は、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の依存性の問題である。

通常の内服量 (常用薬) の反復投与を長期間にわたって行うと、精神的依存が次第に起こってくる。とくに常用量の2倍の量を3か月以上にわたって反復投与すると、身体的依存も生じてくる。ベンゾジアゼピン系抗不安薬を長期に反復投与し、急激に内服を中断すると、退薬症状 (離脱症状) が出現する。いわゆる薬物の長期連用による反跳現象の1つである。

退薬症状は、身体症状は投与期間が長いほど生じやすく、さらに血中半減期の短いものほど比較的早期に依存が生じる。すなわち、短時間作用性のベンゾジアゼピン系の使用に注意が必要ということになる。

退薬症状は、中断して2~3日をピークに、発汗の過多や振戦が出現し、7~10日以内に消失する。不眠や不快感の増加、絞扼感、咽頭異物感、冷汗、下肢の脱力感、易刺激性の増加。時にはせん妄、意識混濁、離人症などもみられる。

実際の診療では、まず、頓服的な服用を勧め、必ず長期連用による依存性の可能性を一言述べる。長期連用になった場合は、いきなりは減量せずに、緩徐に減らすことをお勧めする。

具体的には、1日3回の内服を1~2週ごとに2回に減らし、離脱症候群がないかどうか確認。もし出なければ、1日1~2回の内服に減らす。

このとき、長時間作用や超長時間作用の薬剤に置き換え、さらに1日おきにするなどして離脱する。必要あれば、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬やSSRI等に変更を検討する。

精神科や心療内科との連携も検討する。

おわりに

めまい患者の薬物療法は、その病態を勘案してなされる

ものであり、適正な診断に基づいてなされなければならない。

“めまい”に対する画一的な治療は、治療のタイミングを失わせ慢性化させたり、時にはかえって重症化させたりする場合もある。しかしながら、実際には診断の確定しがたい場合も少なくない。可能な限り根拠となる比較試験のデータをもとに、薬物の使い方に留意する必要があると考える。

向精神薬については、必要あれば専門科の介入を検討すべきと考える。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) 中村 正. めまいの薬物治療のエビデンス：その現状と問題. *Equilibrium Res* 2002; 61: 224-30.
- 2) 武田憲昭. めまいの薬物治療のEBM評価. *ENTONI* 2007; 75: 31-6.
- 3) 武田憲昭. めまいとEBM. *JHONS* 2012; 28: 167-71.
- 4) 武田憲昭. 抗めまい薬のEBM. *ENTONI* 2014; 162: 1-4.
- 5) 肥塚 泉, ほか. めまい治療に関するアンケート結果. *Equilibrium Res* 2003; 62: 242-50.