

# イソソルビド早期離脱のための 漢方薬活用術

臨床 § 症候

今中 政支



# はじめに

メニエール病はその病態が内リンパ水腫とされ、第一選択薬を浸透圧利尿薬としている医師は多い

具体的にはイソソルビドが長期に亘って処方されるが、副作用に困っている患者は少なくない

漢方薬によりその救済に成功したので報告する



## メニエル病 病因の歴史的変遷

「めまい卒中」と呼ばれ、すべて脳血管障害によるものとされていた

1

1861年

フランス人の医師・メニエールが内耳の病変でめまいが起こることを報告した

その症例は、白血病の少女で、めまいを起こして死亡。病理解剖を行い、内耳に出血を発見した

（実は、現在のメニエール病とは関係のない白血病の内耳出血を見ただけのものである）

2

1914年

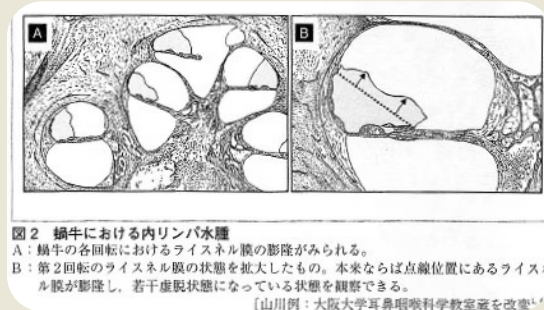
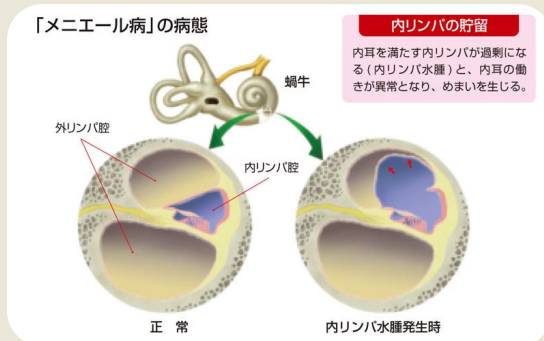
オーストリアの耳鼻咽喉科医・バラニーが三半規管のリンパ流の検査法などで、ノーベル医学賞を受賞

3

1938年

大阪大学耳鼻咽喉科の山川強四郎教授がよくめまいを起こす産婦人科の教授（友人）の側頭骨を採取して標本を作製し、メニエール病の病態が内リンパ水腫であることを発見した

# メニエール病の病態は内リンパ水腫



## 外リンパ

内耳で生成されるものと、髄液由来のものがある  
吸収は鼓室階壁で行われる  
一般の細胞外液や脳脊髄液と同様の化学組成 高Na 低K

## 内リンパ

蝸牛血管条から分泌され、また血管条に吸収される  
内リンパ嚢でも吸収される  
膜迷路でも分泌・吸収される  
感覚細胞を栄養している  
細胞内液に近い組成 高K 低N  
ちなみに血管条の構造は、興味深いことに腎の尿細管や毛様体、脈絡膜と類似している

## ライスネル膜

内・外リンパを境界する選択的な透過性を有する  
能動輸送の場となる膜  
蛋白代謝が極めて旺盛  
酸素消費量は腎や脳髄より高い  
内・外リンパ間のNa-K濃度勾配を維持している

# メニエル病診断の手引き

## 1) 回転性めまい発作を反復すること

(突発的で立つことも出来ないほどの激しい回転性で、嘔気・嘔吐を伴い、数分ないし数時間持続する)

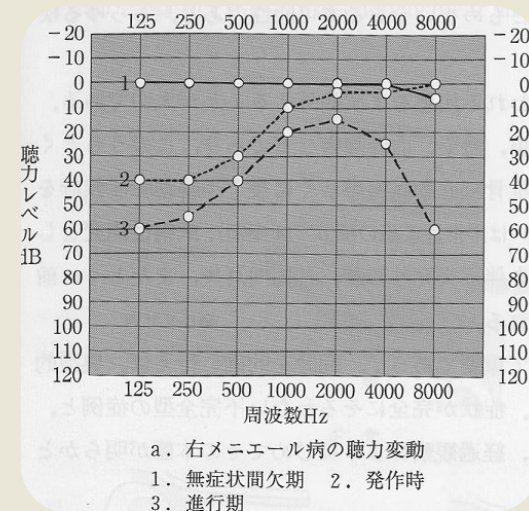
## 2) 耳鳴、難聴（特に低音域が障害される）などの蝸牛症状が反復、消長すること

3) 1)、2) の症状をきたす中枢神経疾患、ならびに既知のめまい、難聴を主訴とする疾患が除外できる

確実例：1) + 2) + 3)

非定型例：1) + 3) (前庭型) または 2) + 3) (蝸牛型)

この診断基準を満たさず、単に、「繰り返し起こる難治性のめまい」を「メニエル病」として、東洋医学の世界で発表しているのを散見するが、それは間違い



# 薬物療法1

メニエール病の特効薬（内リンパ水腫の発症の是正の薬剤）はない

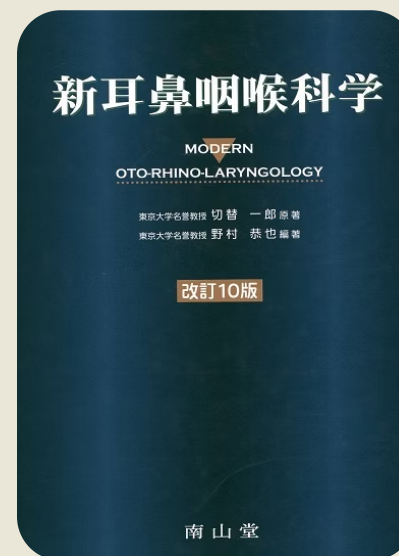
## 《急性発作期》

悪心・嘔吐 → 内服できないことが多いので、点滴・注射

- 炭酸水素ナトリウム（メイロン） 浸透圧利尿薬（グリセリン）
- 硫酸アトロピン    メトクロプラミド（プリンペラン）
- 不安・興奮にはベンゾジアゼピン系

## 《間欠期》

浸透圧利尿薬（イソソルビド） 抗めまい薬 抗不安薬



2008年発刊

## 薬物療法2

### メニエール病の治療

| 目的        | 作用                        | 治療薬                                                                            |
|-----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 内リンパ水腫の改善 | 利尿薬<br>内耳循環の改善<br>神経障害の改善 | イソソルビド（イソバイド®）<br>アデノシン三リン酸（アデホス®コーワ顆粒）<br>炭酸水素ナトリウム（メイロン®）<br>ビタミンB12（メチコバル®） |
| 感音障害の改善   | 難聴・耳鳴改善（急性期）              | プレドニゾロン（プレドニン®）                                                                |
| 心身の安定     | 不安・ストレス解消                 | エチゾラム（デパス®）<br>クロチアゼパム（リーゼ®）                                                   |
| 睡眠の改善     | 不眠の改善                     | 不眠内容によって選択                                                                     |

メニエール病は、内リンパ水腫による内耳病態の改善と、内耳障害をもたらす日常の疲労やストレス改善に向けた治療を進めてゆく。



2014年発行

経口浸透圧利尿・メニエール病改善剤

イソソルビド内用液70%「CEO」

イソソルビド内用液70%分包30ml「CEO」

効能・効果

脳腫瘍時の脳圧降下、頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下、腎・尿管結石時の利尿、緑内障の眼圧降下、メニエール病

薬効薬理

内リンパ管と嚢を閉塞して作製した雌性モルモットの内リンパ水腫モデル※において観測された歪成分音放射（Distortion-product otoacoustic emission; DPOAE）の低下は、70%イソソルビドの投与により術前の健常応答まで回復した。

※メニエール病の病態モデルのひとつと位置付けられる。

添付文書に、薬効薬理も記載され、効能・効果の欄にも名前があるようにイソソルビドはメニエール病の特効薬的存在であり、実際の臨床効果も誰もが認めるところである。

ところが、副作用も、もちろん存在し、発疹や消化器症状といったわかりやすいものから、**長期連用による電解質異常**というわかりにくいものもある

副作用

本罪は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）。

（１）重大な副作用（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下、動悸等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（２）その他の副作用

| 頻度不明  |                  |
|-------|------------------|
| 消化器   | 嘔気、悪心、下痢、嘔吐、食欲不振 |
| 精神神経系 | 不眠、頭痛            |
| 過敏症   | 発疹、紅斑            |

長期運用：電解質異常（頻度不明）を起こすことがある。

このような副作用があらわれた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。発疹、紅斑の副作用については投与を中止すること。

## 症例1 39才、女性

身長166cm 体重53kg

主訴：回転性めまい

既往歴：メニエール病と思われるめまい発作

現病歴：前日から、回転性めまいと両耳鳴（ワーン）を自覚し、平成27年2月10日に受診した。

問診：胃腸虚弱（±）冷え（±）便秘 ストレス イライラ 睡眠不足雨天で悪化

鼓膜所見：異常なし

聴力検査：右；31.3dB 左；11.3dB 右低音部の聴力が低下

頭位変換眼振：異常なし

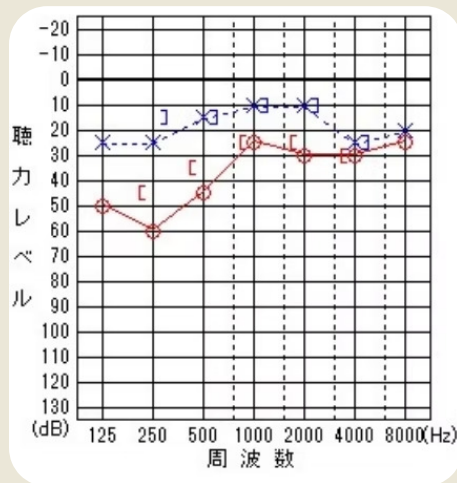
舌診：胖大（++）

腹診：腹力 弱 右軽度胸脇苦満

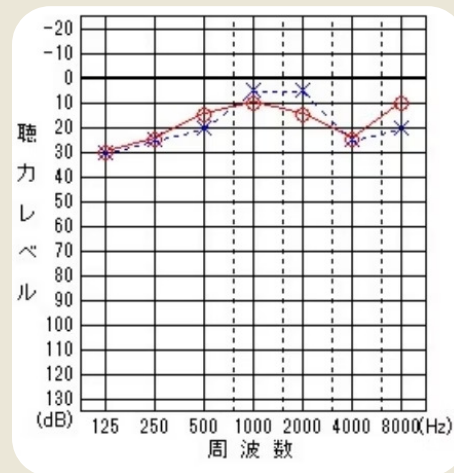
処方：柴苓湯8.1g・食前・分2 +イソソルビド90ml・食後・分3

臨床経過：3日後、聴力は正常に回復、めまい感も改善 処方を苓桂朮甘湯加天麻末とし、イソソルビドを60mlに減量した。17日後、さらにめまいは軽減したが、体がだるいと訴えた。加味逍遙散4g・食後分2を追加処方した。

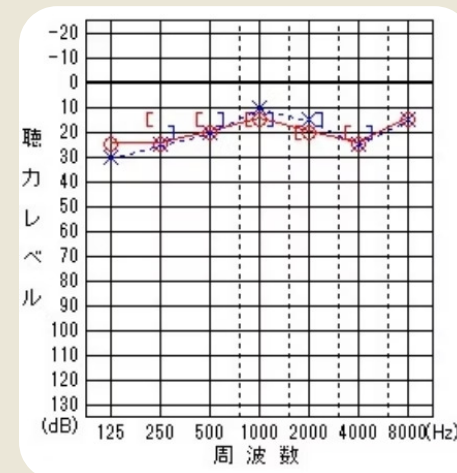
6週間後、4週間後にイソソルビドを中止したことにより、体のだるさや疲労感が改善した。10週間後、めまいの消失を確認し、廃薬。2年間、再発を認めていない。



初診時



3日後



6週間後

### 症例1から得られた教訓：

イソソルビドに良く反応して、早期から減量が可能となったさらに、イソソルビドを中止したことにより、残っていた体のだるさや疲労感が改善した。

→ イソソルビドは、漢方の併用により早期離脱を図るべし

## 症例2 57才、女性

身長157cm 体重54kg

主訴：右難聴、右自声強聴

既往歴：高血圧

現病歴：

2ヵ月前から右難聴と自声強聴を来し、大学病院耳鼻咽喉科を受診した。

グリセロールテストは陰性であったが、蝸牛型メニエール病と診断され、イソソルビドとアデホス、メチコパールを処方されている。

イソソルビド内服による気分不良に困り、平成24年10月24日、当院を受診した。

問診：胃腸虚弱 冷え（++） 肩こり（++） ストレス 夜間尿1回

鼓膜所見：異常なし

聴力検査：右；43.8dB 左；8.8dB 右低音部の聴力が低下

舌診：白苔 紅舌 紅点 脈診：沈、やや弦

腹診：腹力 やや弱 軽度の胸脇苦満 小腹不仁

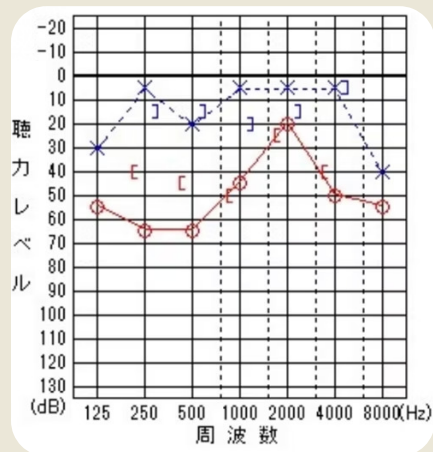
処方：五苓散7.5g・食前・分3＋加味逍遙散5g・食後・分2 イソソルビドは中止させた

臨床経過：

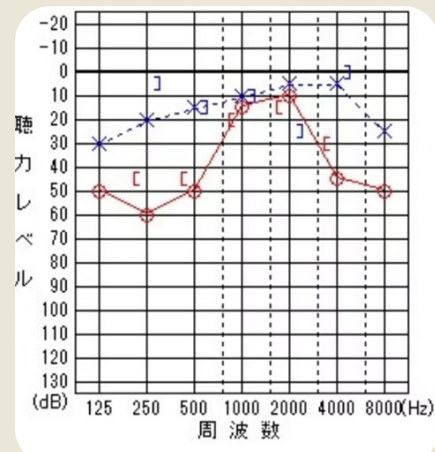
1週間後、イソソルビドを中止しても耳症状の増悪はなく、指の関節の動きがスムーズになった。2週間後、体が楽になった。5週間後、ゴスペルが歌えた。

6週間後、胃もたれを認めた。処方を半夏白朮天麻湯＋当帰芍薬散とした。

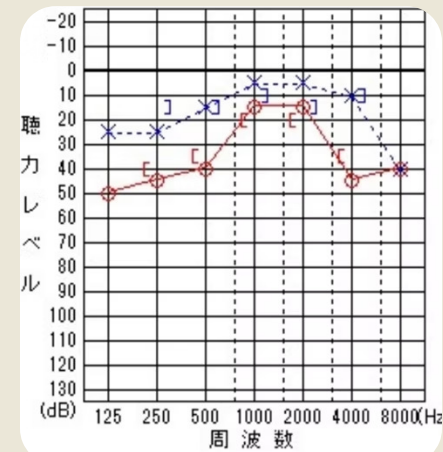
11週間後、調子が良いため、内服を自己中止し、中断。



初診時



4週間後



6ヶ月後

症例2が示唆したこと：

副作用として、消化器症状の出ているイソソルビドを中止させ代替として漢方治療を施行したところ、自声強聴が改善した。  
聴力にも改善の兆しがみられた。

# イソソルビドには

消化器症状や電解質異常といった副作用があるため、早期離脱を図るべきと考える。

症例1と2により、イソソルビドの弊害を無視できないと考え、他院から転医の経過不良例には積極的に「offする」ようになった。抄録には書かなかったが、症例3と4を続いて提示する。

ただ、イソソルビドの効能・効果を否定するものではなく、現在も内リンパ水腫推定の検査にも用いているし、必要を感じたら処方している。

漢方薬の選択については、内リンパ水腫という病態から（自責の念も込めつつ）耳鼻咽喉科医は短絡的に、「利尿剤で水滯を捌く」ことばかりを重視しがちであるが、水滯を生じた背景となっている体質的欠陥を矯正する視点を持って四診合診し、次のようにアプローチすることは有用であった。

# めまいに対する漢方的アプローチ

## 水滯

体液（内耳・内リンパ）が偏在した状態（五苓散 苓桂朮甘湯 半夏白朮天麻湯 真武湯 などの利水剤）

さらに、患者さんの背景的な歪みを取り除く視点で漢方治療に取り組む

## 瘀血・血虚

血液の停滞や血液の栄養不足によって起こる諸種の病的状態

（桃核承気湯 通導散 桂枝茯苓丸 加味逍遥散 当归芍薬散 当归四逆加呉茱萸生姜湯 四物湯）

## 腎虚

『腎』の機能が衰えている状態（六味丸 牛車腎気丸 八味地黄丸）

## 肝の失調

『肝』の機能失調による自律神経系の過亢進（過緊張）の状態

（柴胡剤 加味逍遥散 抑肝散 抑肝散加陳皮半夏 釣藤散）

## 気滯・気うつ

気の停滞や抑うつ状態に陥っている状態

（香蘇散 半夏厚朴湯 柴胡剤）

## 症例3 47才、女性

身長158cm 体重45kg

主訴：右耳鳴（ジー）

既往歴：貧血 レディスクリニックで西洋薬とともに当帰芍薬散が処方されている。

現病歴：2ヵ月前から右耳鳴を来たし、近医耳鼻咽喉科を受診した。

蝸牛型メニエール病と診断され、柴苓湯とイソソルビドとアデホス、メチコバルを処方されている。

軽快しないため、平成30年12月21日、当院を受診した。

問診：冷え（±） 夫に対するストレスとイライラ 夜間尿1～2回

鼓膜所見：異常なし

聴力検査：右；12.5dB 左；8.8dB 低音部の聴力が低下

舌診：白苔 胖大

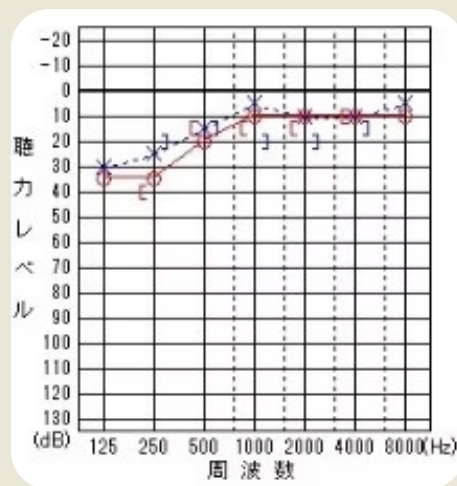
脈診：沈、やや弦

腹診：腹力 やや弱 軽度の胸脇苦満

処方：五苓散5g・食前・分2＋加味逍遙散4g・食後・分2

イソソルビドは中止させたが、他院の当帰芍薬散は一緒に継続させた。

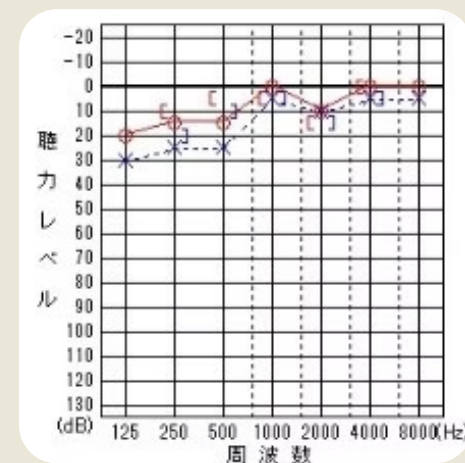
臨床経過：4週間後、イソソルビドを中止しても耳症状の増悪はないどころか、右耳鳴は消失し、イライラ感も軽減を認めた。



初診時

## 耳鳴のピッチマッチ検査

右 大きい時 125Hz 55dB  
小さい時 125Hz 45dB



4週間後

### 症例3から得られた教訓：

イソソルビドを中止させ、活血と利水を増強しつつ疏肝も重視した漢方治療を施行したところ、耳鳴と聴力が改善した。

→ イソソルビドはむしろ飲まないほうが良かったのでは！

## 症例4 41才、女性

身長163cm 体重62kg マッサージ師

主訴：左耳鳴（キーン・ボー） 非回転性めまい

既往歴：出生時、動脈管開存症 現在、加療なし

現病歴：7ヵ月前から右耳鳴を来たし、近医耳鼻咽喉科を受診した。

メニエール病と診断され、柴苓湯、イソソルビドゼリーとアデホス、メリスロン、メチコバルを処方されるも軽快せず当院を受診

問診：冷え肩こり（++）、腰痛下痢、ストレスとイライラあり、雨天で悪化

鼓膜所見：異常なし

聴力検査：右；11.3dB 左；7.5 dB 左低音部の聴力が低下

舌診：胖大 舌下静脈の怒張

脈診：沈、弱

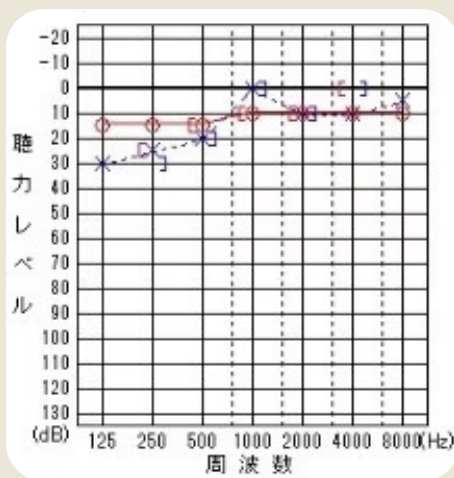
腹診：腹力 やや弱 軽度の右胸脇苦満 左臍傍部の圧痛

処方：五苓散7.5g・食前分3+加味逍遙散4g・食後・分2

イソソルビドは中止。

臨床経過：1週間後、イソソルビドを中止しても耳症状の増悪はないどころか、左耳鳴は消失し、めまいも認めなくなった。下痢も軽快した。

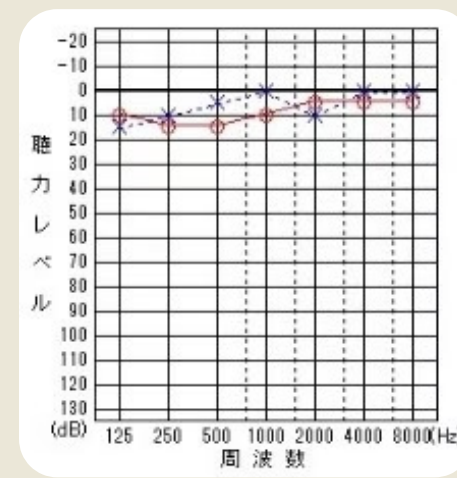
その後もストレスと疲労に影響されるも、職場の環境を整備し、5ヵ月後の現在、イソソルビドなしで良好に経過している。



初診時

## 耳鳴のピッチマッチ検査

左 125Hz 35dB



1週間後

症例4が示唆したこと：

イソソルビドを中止させ、漢方治療を施行したところ、半年も持続していた耳鳴と聴力が一週間で改善した。

→やはりイソソルビドを飲まないほうが良い症例も存在する

## 水滯以外の病証に注意

星野通隆らの報告によると最新の画像診断（Gdを用いた3T-MRI）で、内リンパ水腫と診断された11例を漢方専門医と中医師が四診し、八綱弁証・気血津液弁証・臓腑弁証して分類したところ、

- 津液の病証（痰湿、痰熱） 7例（63.6%）
- 腎の病証（腎陰陽両虚、肝腎陰虚、脾腎陽虚） 8例（72.7%）
- 肝の病証（肝陽上亢、肝腎陰虚、肝気鬱結） 5例（45.5%）
- 脾の病証（胃熱） 1例

であり、寺澤の水滯スコア（13点以上が水滯）を満たすものは5例（45.5%）であったという。

# メニエル病11例の水滯スコア（表）

日東医誌 Kampo Med Vol.67 No.3 251-256, 2016

原著

内リンパ水腫の東洋医学的病態について

—内リンパ水腫は水毒なのか, MRI で内リンパ水腫と診断された症例について中医学による弁証と水毒の眩暈の病態に関する文献的考察—

星野 通隆<sup>abc</sup> 胡 曉宸<sup>b</sup> 佐藤 寿一<sup>b</sup>  
寺西 正明<sup>c</sup> 中島 務<sup>cd</sup>

a 星野耳鼻咽喉科クリニック, 愛知, 〒470-1207 豊田市碧穂町向山173-1

b 名古屋大学大学院医学系研究科総合診療医学分野, 愛知, 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

c 名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野, 愛知, 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

d 一宮医療教育センター, 愛知, 〒494-0018 一宮市富田字流筋1679-2

表3 各症例の四診所見, 弁証結果, 水滯スコア

| 症例 | 舌診     |       |            |        | 脈診       |          | 大便      | 弁証                                                     | 水滯<br>スコア |
|----|--------|-------|------------|--------|----------|----------|---------|--------------------------------------------------------|-----------|
|    | 色      | 苔     | 形態         | 舌下静脈怒張 | 右        | 左        |         | 津液の病証 <sup>a</sup> 腎の病証 <sup>b</sup> 肝の病証 <sup>c</sup> |           |
| 1  | 紅      | 白 薄   | 胖大 歯痕 軽度振戦 | なし     | 沈 滑 尺弱   | 弦 尺弱     | 毎日1, 2回 | 痰湿 <sup>a</sup> 腎陰陽両虚 <sup>b</sup>                     | 6         |
| 2  | 淡紅 舌尖紅 | 黄 薄   | 歯痕         | なし     | 沈 滑      | 沈 滑 尺弱   | 毎日1, 2回 | 痰熱 <sup>a</sup> 腎陰陽両虚 <sup>b</sup> 肝陽上亢 <sup>c</sup>   | 0         |
| 3  | 淡紅 舌尖紅 | 黄 やや厚 | 歯痕 裂紋      | 軽度     | 滑 緩      | 滑 関尺弱    | 毎日1, 2回 | 痰湿 <sup>a</sup> 肝腎陰虚 <sup>bc</sup> 肝陽上亢 <sup>c</sup>   | 39        |
| 4  | 紅      | 黄 薄   | 軽度歯痕 裂紋 振戦 | 中等度    | 細 弦 やや数  | 細 弦 やや数  | 毎日1, 2回 | 肝腎陰虚 <sup>bc</sup> 肝気鬱結 <sup>c</sup> 心陰虚               | 16        |
| 5  | 淡白     | 黄 やや厚 | 軽度胖大       | 軽度     | 沈 細      | 寸滑 関細弦   | 毎日2回    | 脾腎陽虚 <sup>b</sup>                                      | 8         |
| 6  | 淡黒     | 白 薄   | 軽度歪斜       | なし     | やや虚 緩    | やや虚 緩    | 毎日1回    | 気虚                                                     | 0         |
| 7  | 淡紅 舌尖紅 | 黄 薄   | 歯痕         | 中等度    | 浮 滑 弦    | やや弱      | 毎日1回    | 痰湿 <sup>a</sup> 気滯 瘀血                                  | 10        |
| 8  | 暗紅     | 黄 やや厚 | 軽度裂紋 軽度歪斜  | 軽度     | 弦 とくに尺   | 滑 緩      | 週2, 3回  | 痰湿 <sup>a</sup> 腎陰陽両虚 <sup>b</sup> 肝気鬱結 <sup>c</sup>   | 25        |
| 9  | 紅      | 黄 厚   |            | 軽度     | 緩 尺弱     | 緩 弦軽度    | 毎日1回    | 肝腎陰虚 <sup>bc</sup> 胃熱                                  | 7         |
| 10 | 淡紅 舌尖紅 | 黄 やや厚 | 歯痕 裂紋      | なし     | 滑 弦 数    | 滑 弦 数    | 週1, 2回  | 痰熱 <sup>a</sup>                                        | 18        |
| 11 | 暗紅     | 黄 厚   | 歯痕         | なし     | 沈 細 滑 尺弱 | 沈 細 滑 尺弱 | 毎日1, 2回 | 痰湿 <sup>a</sup> 腎陰陽両虚 <sup>b</sup>                     | 21        |

# 成書による、メニエール病の病因論

結論として、自律神経系の機能異常を基調とした迷路血管の機能失調説が最有力

## 1. 前庭水管、内リンパ囊の形態、機能異常説

前庭水管、内リンパ囊の発育不全線維化により内リンパの吸収が障害 しかし、側頭骨病理標本では証明されていない

## 2. 自律神経系の緊張異常説

内耳の小動脈、毛細血管に運動失調をきたし血管壁の変化、内耳液の分泌異常、最後に迷路水腫の状態を引き起こすとされる また自律神経系の一定の傾向があり、その対応としての身体的・精神的特徴すなわち 低血圧傾向・痩身・神経質・几帳面 などがみられる

## 3. アレルギー説

血管変化の原因として主張されてはいるが、根拠に乏しい

## 4. 免疫不全説

内リンパ囊が内耳の免疫に関わっているので、その異常とする考え

## 5. 塩分・水分代謝障害説

メニエール病患者には塩分・水分を貯留する傾向がある これらの負荷によって、発作を誘発したとの観察もみられる 血漿抗利尿ホルモンが高値を示すことがある

## 6. ストレス学説

近年、増加しているため、神経症と同じく一種の現代病とみなす考え方

## 7. 感染説

ウイルス感染により内リンパ囊の機能が障害されたとする考え

# イソソルビドの長期投与に対する警鐘

- a) 前庭水管、内リンパ嚢の機能異常説
- b) 自律神経系の緊張異常説（低血圧傾向・痩身・神経質・几帳面など）がみられる
- c) 塩分・水分代謝障害説

特に近年、内耳血管条や内リンパ嚢に存在するAQP2水チャネル蛋白の作用で外リンパから内リンパへの内耳液の移行が内リンパ水腫に繋がっていることがわかっており、磯濱洋一郎らによって「AQPに作用することが判明している蒼朮や猪苓」を含んだ五苓散などを活用しない手はない

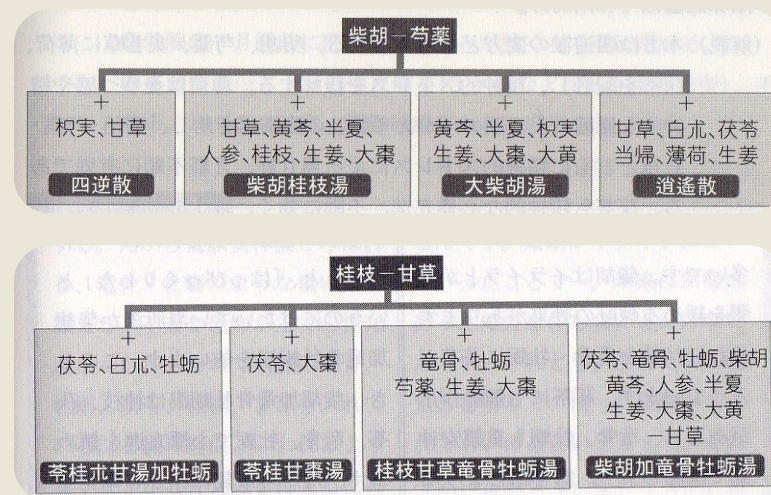
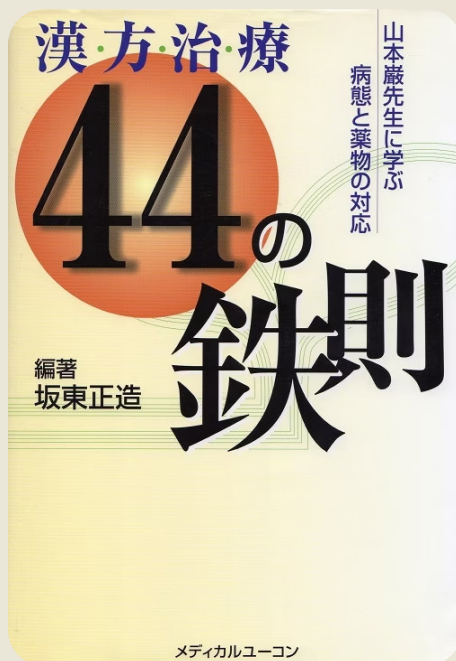
- d) ストレス学説

耳鼻咽喉科の成書に、「イソソルビドによるメニエール病の予防効果の維持には長期にわたる連用が必要」と記載されているが、エキスパート達は早くから警鐘を鳴らして来た。長沼英明は長期連用するとバゾプレッシン系の機能を亢進し、かえって内リンパ水腫の形成を助長するとした。しかし、西洋医学的にはイソソルビドに取って替わる薬剤はないため、「水分摂取療法」という過酷な治療法を提唱している。（例 男性 2.5L/day 女性 2L/day）

自律神経系の機能異常を基調とした迷路血管の機能失調説が最有力とした高橋正紘は「メニエール病をストレス病」と位置づけ、イソソルビドを中止させ、「ストレス対策と有酸素運動」による治療を提唱している。

## 自律神経系失調症に効く漢方薬とは？

問診票の既往歴に『自律神経失調症』と記載されていると つい、こちらも身構え、山本巖先生の本を引っ張り出して来て、「柴胡-芍薬」や「桂枝-甘草」の組み合わせの方剤から と考え出したりもするが「気・血・水」を整えることや「肝・心・脾・肺・腎」を整えることが自律神経の調整に働くので、答えとしては全ての漢方薬であることに改めて気づかされる。



## まとめ



1. イソソルビドには消化器症状や電解質異常といった副作用があるため、早期離脱を図るべきと考える。その代替えとして、漢方薬を活用することは大いに有効であった。
2. 漢方薬の選択にあたっては、病態が「内リンパ水腫」であるからといって、利尿剤で水滯を捌くだけでなく、水滯を生じた背景となっている体質的欠陥を矯正する視点を持って漢方医学的にアプローチし、気・血・水のバランスや臓腑の機能異常を改善していくことは有用であった。