

図1 人工内耳術後めまい発生率の比較  
1998年までの統計と2000年4月までの発生率を比較した。

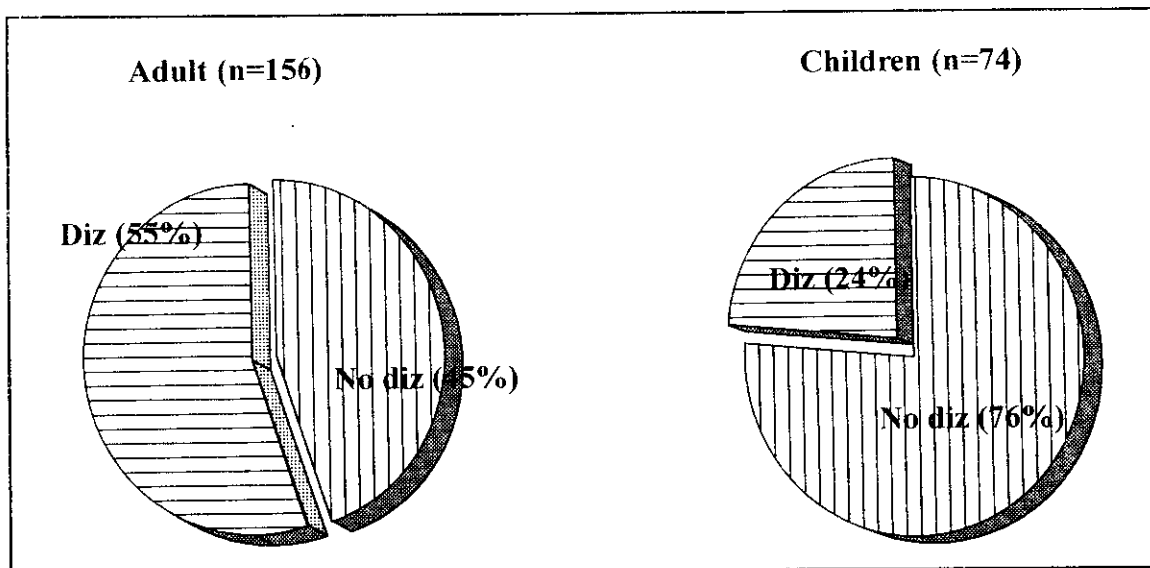


図2 人工内耳術後めまい発生率の年次推移

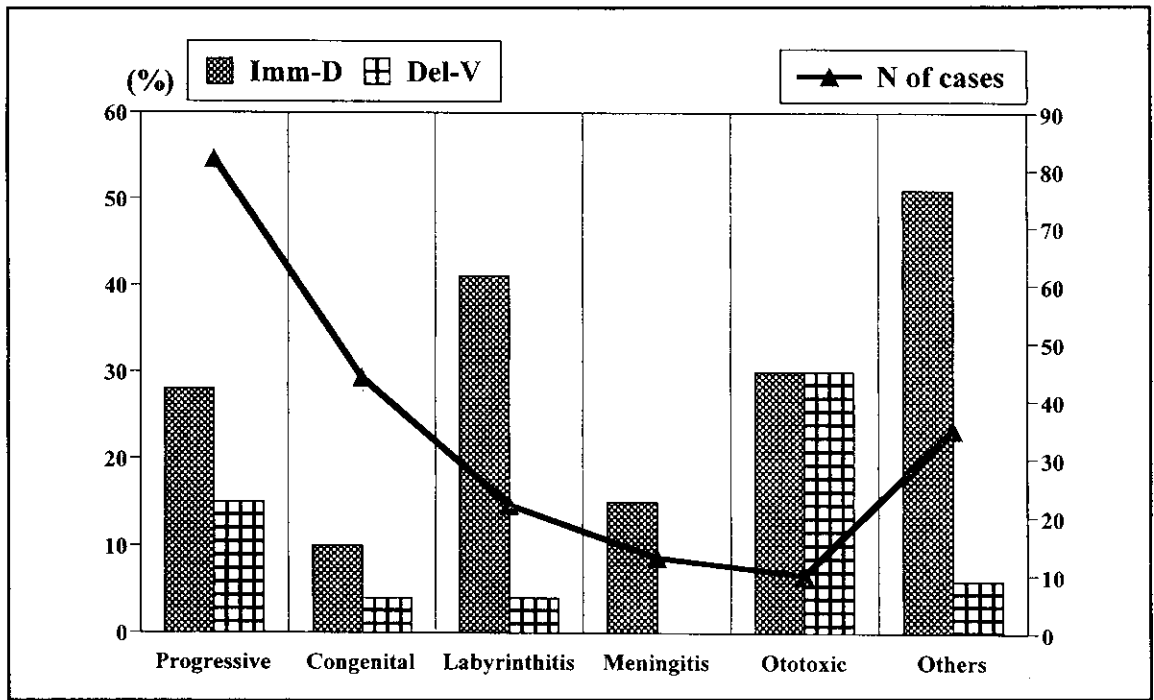


図3 人工内耳術後めまいの失聴原因別発生率

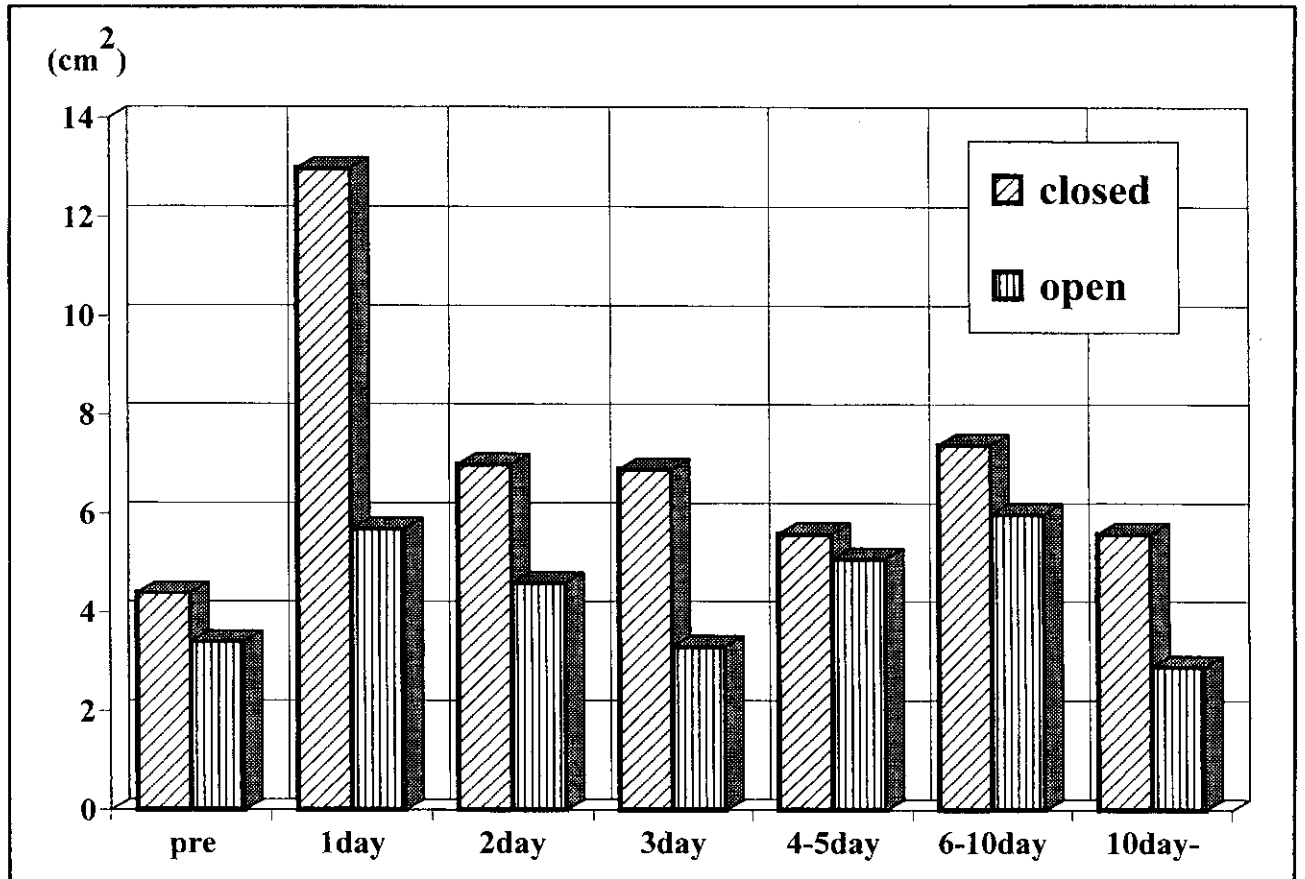


図4 術直後型めまいと遅発性めまいの持続時間比較

## 5. メニエール病の遺伝子解析

久保 武、土井勝美、布施愉香、松代直樹、西村将人、雑賀孝昇、西池季隆、堀井 新

### [Abstract]

Gene analysis in Meniere's disease

Takeshi Kubo, Katsumi Doi, Yuka Fuse, Naoki Matsushiro, Masato Nishimura, Takanori Saik, Suetaka Nishiike, Arata Horii

Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Otolaryngology and Sensory Organ Surgery

[Purpose] The aim of this study was to investigate the presence of mutations in GJB2, COCH and KCNE1 genes of Meniere's disease (MD) patients for better understanding of molecular mechanism underlying the formation of endolymphatic hydrops. [Method] GJB2 and KCNE1 genes and exon4 of COCH gene of 36 MD patients were amplified by PCR. Each DNA fragment was purified and its nucleotide sequence was analyzed to detect possible mutations. [Results] No mutation was found in GJB2 gene and exon4 of COCH gene of 36 MD patients. Homozygous and heterozygous G38S mutation (single nucleotide polymorphism; SNP) was detected in KCNE1 gene of 20 MD patients. [Conclusion] The result suggests that G38S SNP in KCNE1 gene may be related to the cause of Meniere's disease by affecting volume regulation of the endolymph.

### [はじめに]

我々は常染色体性劣性遺伝形式を示す非症候性感音難聴におけるGJB2遺伝子の変異について直接シーケンス法による解析を行い、3種類の新規の遺伝子変異を同定した<sup>1)</sup>。米国では、GJB2遺伝子変異を原因とする感音難聴患者の側頭骨病理にて、メニエール病の本態と考えられている内リンパ水腫の存在が確認されている<sup>2)</sup>。また、メニエール病と類似の前庭症状を有する非症候性感音難聴を示すDFNA9のゲノムでは、COCH遺伝子に遺伝子変異が報告されている<sup>3)</sup>。GJB2遺伝子は、ギャップジャンクションを構成する膜蛋白質であるコネキシン26をコードしており、内耳においてはK<sup>+</sup>イオン輸送において重要な役割を果たすとされている<sup>4)</sup>。COCH遺伝子については、その生理的意義は十分には解明されていないが、やはり同様に、内耳におけるK<sup>+</sup>イオン輸送に関連するものと推察されている<sup>5)</sup>。K<sup>+</sup>イオン輸送は、内耳電位の発生に必須の機能であるが、同時に、内リンパ液の産生・吸収においても重要な機能を果たしていると考えられ、例えば、KCNE1と称されるK<sup>+</sup>チャネルのノックアウトマウスでは内リンパ腔の消失が報告されている<sup>6)</sup>。KCNE1は、同時に、感音難聴、心電図異常、失神を伴うJervell-Lange-Nielsen症候群の原因遺伝子であることも確認されている<sup>7)</sup>。以上のことから、我々は、メニエール病内リンパ水腫の発症にGJB2遺伝子、COCH遺伝子およびKCNE1遺伝子が関与している可能性を考慮し、これら3種類の遺伝子について、その変異の有無を直接シーケンス法により解析した。

### [対象と方法]

厚生省前庭研究班、AAO-HNSの診断基準に従い、メニエール病確実例と考えられる患者36症例よりゲノム抽出を行った。静脈血の採取に先立ち、患者には十分なインフォームド・コンセントを与えて研究内容に了解を得た。非症候性感音難聴患者で同定された3種類のGJB2遺伝子変異(233delC変異、134G-A変異、408C-A変異)、DFNA9のCOCH遺伝子exon4で同定された208C-T変異は、共に、制限酵素処理後の電気泳動パターンを観察と直接シーケンス法の両者により確認がなされた。KCNE1遺伝子については、その塩基配列の全長を直接シーケンス法により決定した。

## [結果]

1. メニエール病患者36名において、感音難聴患者で同定された3種類の変異（233delC変異、134G-A変異、408C-A変異）を含め、GJB2遺伝子に変異を認めなかった。
2. DFNA9で同定された208C-T変異を含め、COCH遺伝子のexon4に遺伝子変異を認めなかった（図-1）。
3. メニエール病患者36名中20名にて、KCNE1遺伝子にG38S変異を確認した。内訳は、ホモ接合体が6例、ヘテロ接合体が14例であった（図-2）。G38S変異は正常者でも検出されたことから、いわゆる single nucleotide polymorphism (SNP) であると推察された。

## [考案・結論]

メニエール病内リンパ水腫の形成機構は現在も不明であるが、内耳液の産生・吸収に関与する分子、すなわち、水代謝、電解質代謝に関与するチャネル、トランスポーターなどの質的・量的な異常がその形成に密接にからんでいるものと推察される。K<sup>+</sup>イオンは内耳電位の発生および内耳液の産生に必須のイオンであり、内耳におけるK<sup>+</sup>イオン輸送の障害から難聴・めまいが発症することは容易に想像される。今回解析を行ったGJB2遺伝子は、ギャップジャンクションを構成する膜蛋白であるコネキシン26をコードするが、同蛋白のラット蝸牛、前庭での発現が報告され、内耳のK<sup>+</sup>イオン輸送において重要な役割を果たしていることが推察されている<sup>4)</sup>。また、同遺伝子の変異により非症候性感音難聴が発症することも確認されている<sup>1)</sup>。メニエール病患者のゲノム中にGJB2遺伝子の変異は検出されなかったが、解析を行った症例数が少ないこと、同遺伝子変異症例の側頭骨に内リンパ水腫が確認されたとの報告<sup>2)</sup>があることから、今後も検討を行っていく予定である。メニエール病様の前庭症状と感音難聴を示すDFNA9では、内耳に特異的に発現するCOCH遺伝子に変異が報告され、特に、exon4に遺伝子変異が高率に同定されている<sup>3)・5)</sup>。今回の解析では、同遺伝子のexon4に変異を確認することはできなかったが、他のexonについても変異の有無を検討していきたい。KCNE1遺伝子では、メニエール病患者36名中、G38S変異のホモ接合体を6名、ヘテロ接合体を14名で同定した。しかしながら、同変異は正常者においても検出されることからSNPと考えられ、メニエール病の発症と同SNPがどの程度関連するかは、今後、正常者での解析数を増やし統計学的な処理を行う必要がある。メニエール病内リンパ水腫の形成には、いくつかの異なった遺伝子の変異が関与する可能性が高く、メニエール病患者ゲノムの遺伝子解析のさらなる進展が望まれる。

## [参考文献]

- 1) Fuse Y, Doi K, Hasegawa T, et al : Three novel connexin 26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. *NeuroReport* 1999 ; 10 : 1853-1857.
- 2) Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, et al : Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. *Laryngoscope* 2000 ; 10 : 269-275.
- 3) Fransen E, Verstreken M, Verhagen WIM, et al : High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1425-1429.
- 4) Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, et al: Gap junction in the rat cochlea : immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol Berl* 1995 ; 191 : 101-118.
- 5) Robertson NG, Lu L, Heller S, et al: Mutation in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nature Genet* 1998 ; 20 : 299-303.
- 6) Vetter DE, Mann JR, Wangemann P, et al ; Inner ear defects induced by null mutation of the *Isk* gene. *Neuron* 1996 ; 17 : 1251-64.
- 7) Huang L, Bitner-Glindzicz M, Tranebjaerg L, et al : A spectrum of functional effects for disease causing mutations in the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Cardiovasc Res.* 2001 ; 51 : 670-80.

## 6. ゲンタマイシン鼓室内投与の治療効果について～3年間のまとめ～

久保 武、堀井 新、雑賀孝昇、西池季隆、北原 紘、宇野敦彦

### [Abstract]

In this prospective study, intratympanic injection of gentamycin (GM therapy) was performed for 29 patients with Meniere's disease (MD) and ipsilateral type of delayed endolymphatic hydrops (DEH) which had not been controlled by conservative medical means. Endolymphatic sac surgery was conducted for two patients due to the poor control of vertigo after GM therapy. Of 25 patients who have been carefully followed after GM therapy, 15 patients have not experienced vertigo at all after GM therapy. Vertigo index of these 25 patients was 0.04, suggesting that GM therapy is very useful therapy for uncontrollable MD and DEH. In terms of vertigo control, there was no difference in effectiveness between the two protocols for GM therapy, i.e. the shot gun protocol and the titration protocol. However, 4 out of 13 patients conducted with the shot gun protocol showed more than 20dB decrease in pure tone audiogram, whereas no patients showed more than 20dB decrease after the titration protocol. Based on the similar effectiveness in vertigo control between the two protocols and the possibility of hearing loss after the shot gun protocol, the titration protocol is superior to the shot gun protocol. However, the number of cases is small and further studies are necessary to make a conclusion. Among several auditory and vestibular tests performed before and after GM therapy including caloric test, glycerol test, electrocochleogram, plasma vasopressin level, and head shaking after nystagmus, we could not find any factor which can predict the outcome of the GM therapy. However, it should be noted that GM therapy failed to control vertigo in some patients with psychological disorder and with subsequent contralateral lesion.

### [はじめに]

メニエール病のうちイソパイド等の保存的治療に抵抗性の難治症例に対する対処法として、前庭神経切断術、内リンパ嚢手術、ゲンタマイシン（GM）鼓室内投与などが行われている<sup>1)</sup>。これらのうちGM鼓室内投与は最も簡便であるが、副障害としての難聴を来たさず確実にめまい発作を予防する手技の確立が望まれる。本研究では難治性メニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫29例に対し prospective study を行い、GM鼓室内投与が確かにめまい発作抑制効果があるのか、副障害としての難聴の出現率はどれくらいか、処置前にめまい予後を予測できる因子があるのか、の3点につき検討した。

### [対象と方法]

対象は原則として6ヶ月間以上保存的治療に抵抗するメニエール病25例、同側型遅発性内リンパ水腫4例で男性9例、女性20例、平均年齢 $47.1 \pm 14.3$ 才でGM処置後の平均観察期間は $13.9 \pm 9.4$ ヶ月である。GM投与のプロトコルは、1. Shot gun protocol では臥位で鼓膜切開後、23Gカテラン針で硫酸GM (26.7-40mg/ml) を0.2-0.4ml鼓室内投与し20分間そのままの頭位を保ち、嚥下禁止とする。これを3日連続で行い、めまいがコントロールできなければもう1コース追加する。2. Titration protocolでは上記と同じ投与を1回のみ行い、めまいが再発するならその度に注入を繰り返す。めまいの判定にはめまい係数の算定<sup>2)</sup>、および大阪大学で開発しためまいふらつきのアンケート<sup>3)</sup>によった。聴力の判定はGM処置前6ヶ月の間の最悪およびGM処置後最新の平均聴カレベル (250-2000Hzの4分法) を検討した。CPに関してはCP%>20%でCPありと判定した。グリセロールテストでは10dB以上の改善が2周波数以上で認められた場合陽性とした。蝸電図は鼓室外誘導法で行い、概ね-SP/AP>0.45で陽性と判定した。

## [結果]

29例中めまいコントロール不良で内リンパ嚢手術を行った例が2例あり、ドロップアウトしたが2例、うち1例は追跡調査にてコントロール不良と判明した。これらを除いた25例ではGM処置前6ヶ月の月平均めまい発作回数は $2.45 \pm 0.5$ 回であった。GM処置後12ヶ月の月平均めまい発作回数は $0.10 \pm 0.04$ 回と有意に減少し、めまい係数は0.04であった。25例中15例ではめまい係数ゼロ、即ち処置後にめまい発作を一度も起こさなかった。めまいふらつきのアンケート（19例に施行）では因子1（社会活動性の障害）、因子2（頭位、視覚による増悪）、因子3（身体活動の制限）、因子4（感情障害）、因子5（対人関係の障害）の全ての因子についてGM処置後自覚的改善を認めた。shot gun protocolを行った16例中めまい係数ゼロは11例で、titration protocolを行った9例中めまい係数ゼロは4例であった。両者の間ではめまい発作抑制に関してめまい係数、アンケート法ともに有効率に差はなかった。両投与方法ともに全症例を平均するとGM処置前後で聴力の悪化は認めなかったが、shot gun protocolでは13例中4例に20dB以上の閾値上昇を認めた。Titration protocolでは20dB以上の閾値上昇を認めた症例はなかった。CPに関してはGM処置前にCPを認めなかった場合、処置後に認めるようになった例が多いがCP(-)のままでもめまい発作が抑制される例を認めた。グリセロールテスト陽性、陰性例の間でGM投与の効果に差はなかった。GM処置前に蝸電図にてdominant-SPを認めた症例で処置後にdominant-SPが消えた症例と残存した症例の間でGM投与の効果に差はなかった。GM処置後に患側向きの頭振後眼振を認めるようになる症例が多かったが、この眼振の出現の有無と治療効果に差はなかった。血中バゾプレッシン値はGM処置後に低下する傾向を認めたが、処置前高値症例が必ずしもめまい予後が悪いというわけではなかった。GM処置後コントロール不良例5例のうち3例では、心因反応としてけいれん発作を起こした症例やストレスが強く就業困難で精神科を受診した症例があった。またこれらのコントロール不良例5例のうち2例では対側罹患を続発し両側罹患例となった症例を認めた。

## [考察・結論]

保存的治療に抵抗性のメニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫29例にGM鼓室内投与を行った。29例中2例ではめまいのコントロールが不良で内リンパ嚢手術を必要とした。これらを除き追跡可能であった25例のうち15例ではGM処置後一度もめまい発作を認めず、25例のめまい係数の平均は0.04であった。また、アンケート法においては日常生活における自覚症状の有意な改善も認め、GM鼓室内投与は難治性内リンパ水腫疾患に対し非常に有効な治療法であった。Shot gun protocolとtitration protocolの間にめまい発作抑制の有効性について差はなかった。今回の検討では症例数はやや少ないものの、この結果は他の報告<sup>4)</sup>と同様であり妥当な結果と思われる。shot gun protocolを行った13例中4例に20dB以上の閾値上昇を認め、以上の結果よりtitration protocolの方が難聴出現の危険性が少ないという点で優れた投与方法であると思われた。グリセロールテスト、蝸電図、温度眼振、頭振後眼振、血中バゾプレッシン値について処置前後で検討した。しかし、GM無効例が少ないためか、これらの結果からGM治療の有効性を処置前に推定することは不可能であった。数少ないGM無効例の検討では、精神疾患を合併した症例や対側罹患を続発した症例でめまいコントロール不良となる例がみられた。このことより精神疾患を合併した症例ではGM処置に抗不安薬を併用し、必要なら精神科もコンサルトする必要があると思われた。対側罹患の続発を予見することは困難であるが、少しでも両側罹患が疑われる症例では内リンパ嚢手術を先行させるなどの工夫が必要であると思われる。

[参考文献]

- 1) 久保武：メニエール病の外科的治療. 耳鼻咽喉科診療プラクティス 6EBMに基づくめまいの診断と治療 (文光堂)、2001年、pp140-143
- 2) 水越鉄理ほか：めまいに対する治療効果判定の基準案 (メニエール病を中心に) -1993年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申- Equilibrium Res Suppl. 10, 117-122, 1994
- 3) 西池季隆ほか：めまい患者の日常生活障害度 多変量解析を用いた評価. 日耳鼻98：31-40, 1995
- 4) Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. Laryngoscope 110：236-240, 2000

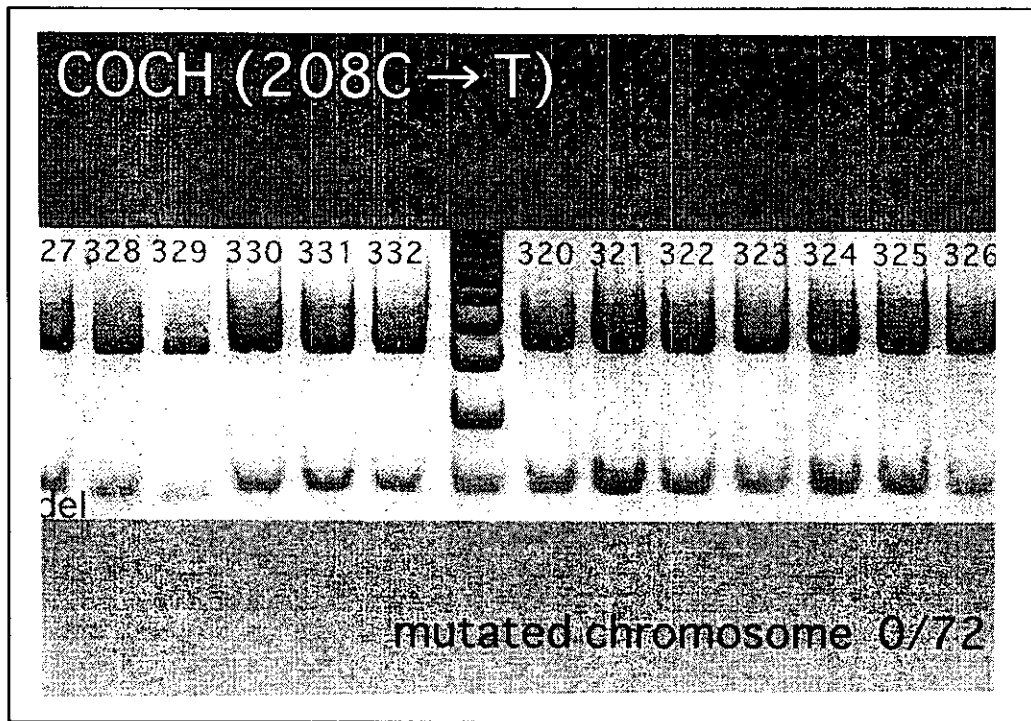


図 1

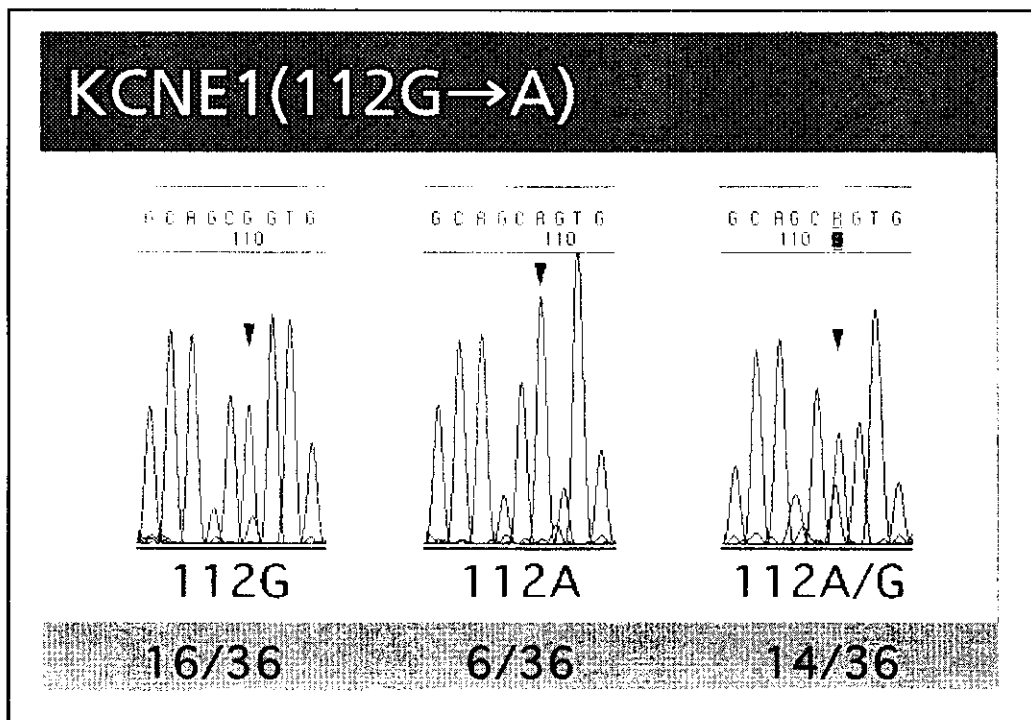


図 2

## 7. ステロイド内耳直接投与の短期及び長期効果 —実験的末梢前庭障害モデルによる検討—

高橋正紘

下郡博明、山下裕司、池田卓生、堀池 修 (山口大学医学部耳鼻咽喉科)

### [Abstract]

Short term and long term effects of intracochlear steroid administration on vestibular function in guinea pig with peripheral vestibular disorder

Hiroaki Shimogori (1), Hiroshi Yamashita (1), Takuo Ikeda (1), Osamu Horiike (1), Masahiro Takahashi (2)

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine (1)

Department of Otolaryngology, Tokai University School of Medicine (2)

[Purpose] The aim of this study was to evaluate the short term and long term effects of steroid hormone on vestibular function in a guinea pig of peripheral vestibular disorder. [Method] The right lateral semicircular canal was surgically damaged, and after surgery, animals were treated with 1 mg/ml of betamethasone in saline, or saline only, which was administrated directly into the scala tympani by osmotic pump. Rotation tests were performed, and the post-rotatory nystagmus (PRN) ratio (PRN number after counterclockwise rotation/PRN number after clockwise rotation) was calculated before treatment and at 3, 5, 7, 10, and 14 days after treatment. Vestibulo-ocular reflex (VOR) gains were calculated at 1 and 4 months after treatment. [Results] The PRN ratio was recovered to normal at 5 days after treatment in the betamethasone administrated group, but it did not recover to normal until 14 days after treatment in the saline administrated group. Furthermore, animals in betamethasone administrated group showed stable recovery with respect to VOR gains at 4 months after treatment, while, some animals in saline administrated group showed low VOR gain values at 4 months after treatment. [Conclusion] Results indicate that in the vestibular periphery steroid hormones may play an important role in recover of vestibular function.

### [はじめに]

我々は、耳鼻咽喉科日常診療で急性のめまいに対し、しばしばステロイド投与を行っている。しかしその有効性についてはっきり言及した報告は少なく<sup>1, 2)</sup>、基礎的データの裏付けもない。本研究では、急性前庭障害に対してステロイド内耳投与を行うことで、短期、長期に前庭機能に与える影響を、実験的に明らかにすることを目的とした。

### [方法]

実験には、ハートレイ系白色モルモットを用いた。モルモットの右外側半規管を手術的に切断することで、一側前庭障害モデルを作成した。ステロイドは1 mg/mlベタメタゾンを、コントロールには生食を用いた。障害作成直後より、浸透圧ポンプで障害側蝸牛基底回転鼓室階から1週間持続微量注入を行った。処置前、処置後3, 5, 7, 10, 14日で、台形方式回転検査で回転後眼振を観察記録し、反時計方向回転後眼振数/時計方向回転後眼振数をpost-rotatory nystagmus ratio (PRN ratio) として解析した。処置後1, 4ヶ月には、振り様回転検査で前庭眼反射利得 (vestibulo-ocular reflex gain: VOR gain) を解析した。



## [結果]

ベタメタゾン投与群では、PRN ratioは処置後5日目には正常範囲内に回復したが、生食投与群では正常範囲内に回復するまで14日かかった。さらに VOR gain に関しては、ベタメタゾン投与群では4ヶ月で均一に安定して回復傾向を示したが、生食投与群では回復を示すもの、示さないものとはばらつきがあった。

## [考案・結論]

ステロイドを急性前庭障害に対し、内耳に直接投与することで、急性期のめまい感が軽減され、長期的には前庭機能がより左右のバランスがとれた状態となる可能性が示唆された。

## [参考文献]

- 1) Yamashita H, Sekitani T, Okami K, Endo S : Evaluation of steroid therapy for vestibular neuronitis. Bull Yamaguchi Med Sch 1989 ; 36 : 37-41.
- 2) Ariyasu L, Byl FM, Sprague MS, Adour KK : The venefitical effect of methylpredonisolone in acute vestibular vertigo. Arch Otolarygol Head Neck Surg 1990 ; 116 : 700-703.

## 8. 内リンパ水腫の病態進行度

高橋正紘、大貫純一、小田桐恭子、  
山下裕司、菅原一真（山口大学 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Progress of hearing loss in patients with endolymphatic hydrops

Masahiro Takahashi (1), Junichi Ohnuki (1), Kyoko Odagiri (1), Hiroshi Yamashita (2), Kazuma Sugawara (2)

Department of Otolaryngology, Tokai University School of Medicine (1)

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine (2)

[Purpose] The aim of this study was to investigate progress of hearing loss in endolymphatic hydrops. [Methods] We classified pathology of hearing loss into 4 grades, i.e., normal hearing, low tone loss, high tone loss and low-to-high tone loss. Using the classification, we evaluated 407 cases (audiograms) in 128 patients. [Results] Whereas 41% of low tone loss recovered to normal hearing, 37% of normal hearing progressed again to low tone. After several cycles of recovery and relapse, 4.4% of low tone loss progressed to high tone loss. Once hearing loss involved high tone, the pathology became irreversible and 13% of these cases further progressed to low-to-high tone loss. [Conclusion] Low tone loss easily recovers to normal hearing, but recovered normal hearing easily progresses to low tone loss. Considering that irreversible pathology of high tone loss is caused by several episodes of recovery and relapse, prevention of relapse in the early stage may be the most important to cure the disease.

### [はじめに]

メニエール病が難病である理由は、根本的な治療がなく、罹病期間と共に病態が不可逆性となり、苦痛の増すことにある。どの段階まで治癒の可能性があり、何が原因で不可逆性となるかはいまだ判然としていない。今回は、病態進行度を多数の内リンパ水腫例に適用し、病態進行に潜む規則性を調べた。病態進行度の指標としては、先に八木らが報告した「メニエール病の重症度分類について」を参考に<sup>1)</sup>、オーディオグラムの所見の分類を利用した。

### [対象と方法]

メニエール病、急性低音障害型感音難聴を含む内リンパ水腫128例を対象とした。両者の違いはめまいの有無のみであり、基本的に同一疾患と考えられるためである。128例の全てのオーディオグラムに次の病態進行度の分類を左右耳毎に当てはめた。病態進行度0点：聴力正常（20dB以内）、1点：低（中）音部に限局した感音難聴、2点：40dB以上の高音の感音難聴、3点：全音域の中等度以上の感音難聴。右耳が低音障害、左耳が高音障害とすると、病態進行度はR1L2となる。同一症例で経時的に進行度が変化する度に、変化のない場合は原則として2カ月に1度だけ進行度を記載していった。同一例の進行度の時間的推移がA→B→C→Dとすると、AB、BC、CDの組み合わせが出来る。BはAに比べ改善か、不変か、悪化かを判定し、BC、CDについても同様に判定する。128例407オーディオグラム全てでこの判定を行い、時間的に前の進行度0－3点別に集計した。要は、ある病態進行度にある例が、次にどの程度の確率で改善、不変、悪化するかを知ることにある。

## 【結果】

同じ病態進行度1点でもR1L0、R0L1、R1L1の3通りがあり、3点ではR3L0、R3L1、R3L2、R3L3、R0L3、R1L3、R2L3の7通りがある。表1に407件のそれぞれの変化の実数を\*印で示した。詳細な分析はかえって混乱を招くので、今回は一側性、両側性を問わず、重症側の進行度で集計した(図1)。図1横軸の1,0は病態進行度が1点→0点の件数(縦軸)を意味する。407件のオーディオグラムの中、病態進行度0点が102件、1点が160件、2点が84件、3点が61件であった(表1)。各病態進行度別に改善、不変、悪化の割合(%)を集計し直すと(図2、表2)、1点→1点(不変)の割合は55%、1点→0点は40.6%、1点→2点は4.4%であった。0点→0点は62.7%、0点→1点は37.3%であった。2点→2点は81%、2点→1点が6%、2点→3点が13%であった。3点→3点は95.1%、3点→2点は4.9%であった。各進行度における両側性の割合は、病態進行度1点で12%、2点で18%、3点で48%であった(表2)。

## 【考察・結論】

メニエール病患者の聴力は通常、発症初期には低音部あるいは中低部に限局している。しかし、改善と再発を繰り返すうちに高音部が低下し、その後も中低部の変動を繰り返しつつ全音域が低下してゆく。発症後の観察期間を限ると、めまいを伴わない例も多数に上る。1、2回の耳症状のみで再発のない例がある一方、めまいを頻発し進行する例もある。今回の調査はこの多様な経過を裏付けると同時に、具体的な数字で病態進行の確率を示している。低音障害は41%の確率で正常に改善するが、改善例は確率37%で再発する。発症初期は改善と再発の確率がほぼ等しく、この循環の過程で低音障害の4%が高音障害に移行する。一旦高音障害に移行すると、不可逆性となり、ある確率(13%)でさらに全音域が低下してゆく。

低音障害は病態が可逆性と思われるが、この状態が長く続くと、あるいは改善と再発を繰り返すと、病態が変化し、不可逆性に移行するのであろう。低音障害が高音障害に悪化する確率は、改善する確率の約1/10であった。再発と改善を10回繰り返すと1回の確率で病態が進行する可能性があると言える。メニエール病は一般に、罹病期間が10年を超えると両側性の占める割合が10-20%に上ると言われている<sup>31) 32)</sup>。今回の集計で両側性の割合は、左右耳を合わせた進行度1点で12%、2点で18%、3点で48%であった。従来考えられていたよりも両側性病変は多く、1耳が全音域障害になると他耳も半数近くが病変を免れない、と結論できる。

## 【参考文献】

- 1) 八木聡明ほか：メニエール病の重症度分類について. *Equilibrium Res* 1999 ; 58 : 61-4.
- 2) 渡辺いさむほか：難病としてのメニエール病の全国実態調査報告. *耳鼻臨床* 1980 ; 73 : 1001-9.
- 3) 水越鉄理：メニエール病調査研究班の疫学的研究のまとめ(1977-1979). *耳鼻臨床* 1982 ; 75 : 1145-9.

表 1 病態進行度の移行の内訳

病態進行度 0 からの変化 (102件)	
病態進行度 0点→0点 (64件) 62.7%	
R0L0→R0L0	*****
病態進行度 0点→1点 (37件) 36.3%	
R0L0→R0L1	*****
R0L0→R1L0	*****
R0L0→R1L1	*
病態進行度 0点→2点 (1件) 1.0%	
R0L0→R2L0	*
病態進行度 1 からの変化 (160件)	
病態進行度 1点→0点 (65件) 40.6%	
R0L1→R0L0	*****
R1L0→R0L0	*****
R1L1→R0L0	**
病態進行度 1点→1点 (88点) 55%	
R0L1→R0L1	*****
R1L0→R1L0	*****
R1L1→R1L1	*****
R0L1→R1L1	**
R1L1→R0L1	**
R1L1→R1L0	*
R1L0→R0L1	*
R0L1→R1L0	*
R1L0→R1L1	*
病態進行度 1点→2点 (7件) 4.4%	
R0L1→R0L2	*****
R1L0→R2L0	*
病態進行度 2 からの変化 (84件)	
病態進行度 2点→1点 (3件) 3.6%	
R0L2→R0L1	**
病態進行度 2点→0点 (2件) 2.4%	
R2L0→R0L0	*
R0L2→R0L0	*
病態進行度 2点→2点 (68件) 81.0%	
R0L2→R0L2	*****
R2L0→R2L0	*****
R2L2→R2L2	*****
R2L2→R0L2	*
R0L2→R2L2	*
病態進行度 2点→3点 (11件) 13.0%	
R0L2→R0L3	*****
R2L0→R3L0	*****
病態進行度 3 からの変化 (61件)	
病態進行度 3点→2点 (3件) 4.9%	
R3L0→R2L0	**
R0L3→R0L2	
病態進行度 3点→3点 (58件) 95.1%	
R0L3→R0L3	*****
R3L0→R3L0	*****
R3L1→R3L1	*****
R3L3→R3L3	*****
R3L2→R3L2	*****
R2L3→R2L3	*****
R3L2→R3L3	*
R3L0→R3L1	*
R3L1→R3L2	*

表2 病態進行度の移行と一側・両側性の割合

病態進行度の移行							
	62.7%		55%		81.0%		95.1%
	↑	37.3%	↑	4.4%	↑	13.0%	↑
病態	進行度0	⇄	進行度1	⇄	進行度2	⇄	進行度3
		40.6%		6.0%		4.9%	
一側性、両側性の割合							
病態進行度1点	一側性：両側性 = 87.9%：12.1%						
2点	82.1%：17.9%						
3点	52.5%：47.5%						

病態推移の件数 (n=407)  
1,0：進行度1→0

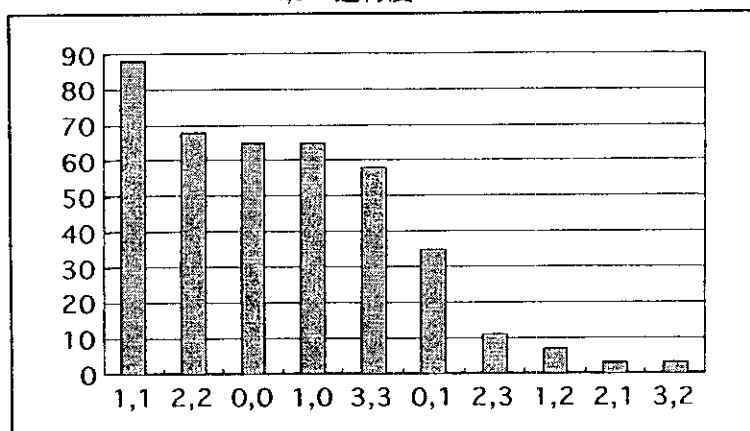


図1 病態推移の件数

病態進行度の推移 (n=407)

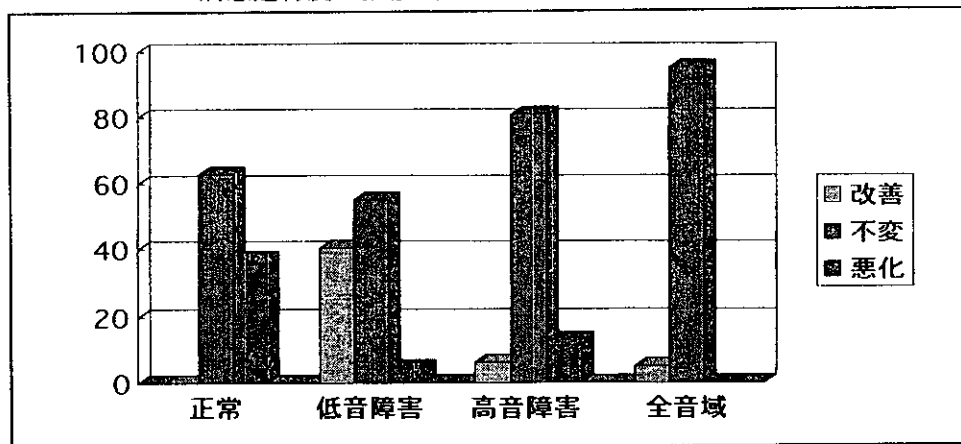


図2 病態進行度の推移

## 9. 内リンパ水腫患者の苦痛度

高橋正紘、大貫純一、小田桐恭子  
山下裕司、菅原一真（山口大学 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Pain in patients with endolymphatic hydrops

Masahiro Takahashi (1), Junichi Ohnuki (1), Kyoko Odagiri (1), Hiroshi Yamashita (2), Kazuma Sugawara (2)

Department of Otolaryngology, Tokai University School of Medicine (1)

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine (2)

[Purpose] The aim of this study was to quantify pain of various symptoms in patients with endolymphatic hydrops. [Methods] We mailed questionnaires to 128 patients. A questionnaire consisted of 11 questions such as initial symptoms, duration of disease, severity of pain (ear fullness, vertigo, tinnitus and hearing loss), daily activity restraint, effect of countermeasures on stress, relationship to stress and provocative factors. In this study, we analyzed 91 answers regarding the severity of pain of various symptoms. [Results] Tinnitus was first noticed by 49% of patients, vertigo by 45%, hearing loss by 33%, ear fullness by 28% and discomfort of sound by 15%. The longer the duration of disease, the more severe pain did patients complain. Whereas pain was either lost or remarkably improved within one year after onset, pain tended to continue at least for one symptom in the patients with longer duration. Daily activity was frequently or always restricted in 15% of patients who had suffered for 10 years or longer duration. [Conclusion] The present study indicates that the disease must be cured within one year after onset, otherwise patients may be distressed by various symptoms.

### [はじめに]

先に厚生省の要請でメニエール病の重症度分類の試案が、八木らにより「メニエール病の重症度分類について」として報告された<sup>1)</sup>。この試案は、オーディオグラムを元にした病態進行度と苦痛度（耳症状）と日常活動の制限（平衡障害）の3つを組み合わせ、総合的に疾患の重症度を分類しようとするものであった。しかし、この分類を実際に適用すると難点のあることが判明した。病態進行度が等しくても、苦痛度は個人差が大きく、同一人でも時間経過で大きく変動し、苦痛の基準も変化してしまう。苦痛度と日常活動の制限の項目を入れても、総合的の重症度は病態進行度に依存するからである。これらの理由から、重症度の評価は病態進行度を基準とし、苦痛度と日常活動の制限を併記することが望ましい。今回は、内リンパ水腫の多数例を病態進行度別に分類し、各進行度における苦痛度と日常活動の制限を明らかにした。従来、メニエール病はめまい発作が治療効果の指標とされる傾向がある。しかし、耳の圧迫感や耳鳴、難聴はめまいよりも持続的であり、苦痛度という点でめまいに並ぶものである。

### [対象と方法]

メニエール病、急性低音障害型感音難聴を含む内リンパ水腫128例を対象とした。受診後、少なくとも3カ月以上経過した時点で、表1の項目から成るアンケートを郵送し、91名より解答があった。ここではアンケート項目のうち、初発症状の内容、耳の圧迫感、めまい、耳鳴、難聴の過去最重症時と現在の苦痛度（無自覚、時に苦痛、しばしば苦痛、常に苦痛）、めまいや揺らぎによる日常活動の制限の結果を、罹病期間別に集計した。

## [結果]

罹病期間の分布は、発症1年以内が26例、3年以内が26例、10年以内が25例、10年を超えるものが14例であった。初発症状は耳鳴が48.9%、めまいが44.6%、難聴が32.6%、耳の圧迫感が28.3%、音の不快が15.2%であった(図1)。図に過去最重症時と現在のしばしば苦痛と常に苦痛の割合を、症状別、罹病期間別に示した(図2-5)。いずれの症状も罹病期間が長くなるに従い、苦痛の割合が増加する傾向がある。発症1年以内の耳圧迫感とめまいの苦痛は、過去最重症時はそれぞれ50%、39%であるが現在は3.8%、0%であるのが注目される。一方、罹病期間が10年を超えると現在も症状により30-60%の苦痛があり、耳圧迫感も苦痛が50%に達している。いずれか一症状でも苦痛の割合は、過去最重症時では罹病期間を問わず80%以上に達する(図6)。この割合は現在は発症1年以内で15%と小さいが、1年以上3年以内では58%と急激に増大する。日常活動の制限は過去最重症時は区々であるが、現在は発症1年以内で0%、10年を超えると15%であった(図7)。

## [考察・結論]

初発症状は耳鳴、めまいが45-50%で最も高く、耳圧迫感や音の不快は15-30%と比較的低かった。当初、耳圧迫感が最も高頻度と予想していたのと大きく違っていた。しかし、めまいや難聴、耳鳴など、より強い症状の陰に隠された見掛け上の現象かもしれない。過去にメニエール病患者の聴力や温度刺激反応の時間的推移は報告されているが、各症状の苦痛度を指標とした今回のような調査は行われいない<sup>2) 3)</sup>。苦痛は主観であり定量化が難しい。今回は無自覚、時に苦痛、しばしば苦痛、常に苦痛の4段階に評価した。無自覚と常に苦痛は普遍的尺度であるが、時にしばしば苦痛の表現は抽象的である。しかし、これをさらに具体化すると選択が難しくなり、アンケートの長所も失われる可能性がある。同様のことが日常活動の制限のアンケートについても言える。集計結果に過去最重症と現在が明快に区別され、罹病期間別にも一定の傾向が現れているので、今回の苦痛度の指標選択は成功であろう。

罹病期間を今回は、発症1年以内、3年以内、10年以内、10年を超えるの4期間に分類した。この理由は細かい区分は該当数が減ってしまうこと、発症後長くなると患者の記憶も不確実になること、などによる。各症状を通じて、罹病期間の延長と共に苦痛度は増強し、全ての症状で10年を超えるものが最も苦痛度が高かった。特に難聴、耳圧迫感、めまいは、他の期間よりも苦痛度の割合が遥かに大きかった。10年を超えた例では現在も、耳圧迫感やめまいの苦痛(しばしば、常に)が30-50%に上る。10年を超えると、病態進行度3点(全音域障害)の割合が増し、両側障害の比率も高くなる。これらの結果は改めて、難病としてのメニエール病を性格を示している。1年を超えると一症状でも苦痛の割合が急増することから、1年以内に治癒させることが肝要であり、これを超えると難治となることを物語っている。

## [参考文献]

- 1) 八木聡明ほか：メニエール病の重症度分類について、Equilibrium Res 1999；58：61-4.
- 2) 渡辺いさむほか：難病としてのメニエール病の全国実態調査報告、耳鼻臨床1980；73：1001-9.
- 3) 北原正章：メニエール病の基礎と臨床(第82回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告)、1981.

表1 アンケート内容

[ ]内の該当するものを○で囲んでください。

- 1 初発症状は[耳の圧迫感 耳鳴 音が不快 難聴 めまい]であった
- 2 発症後[3月以内 6月以内 1年以内 3年以内 10年以内 11年以上]経過
- 3 はっきりした症状の発現以前に、類似症状は[なかった あった 忘れた]
- 4 耳の圧迫感は、現在[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であり、  
最悪時は[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であった
- 5 めまいは、現在[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であり、  
最悪時は[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であった
- 6 耳鳴は、現在[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であり、  
最悪時は[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であった
- 7 難聴は、現在[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であり、  
最悪時は[無自覚 時に苦痛 しばしば苦痛 常に苦痛]であった
- 8 めまいや揺らぎによる日常生活の制限が、  
現在は[ない 時にある しばしばある 常にある]が、  
最悪時は[なかった 時にあった しばしばあった 常にあった]
- 9 ライフ・スタイルの工夫や気分転換手段の実践で、  
症状は[消失した 軽くなった 変わらない むしろ悪くなった]
- 10 あなたの耳症状、めまいの発症や増悪には、  
ストレスが[深く関わる 関わる 少しは関わる 無関係 不明]と思う
- 11 あなたの場合、発症誘因として可能性が高いのは、  
[睡眠不足 多忙 冠婚葬祭 健康問題 職場対人関係 配置転換 業績不振  
失業 家庭トラブル 介護 昇進 役員就任 結婚 出産 育児 特になし]

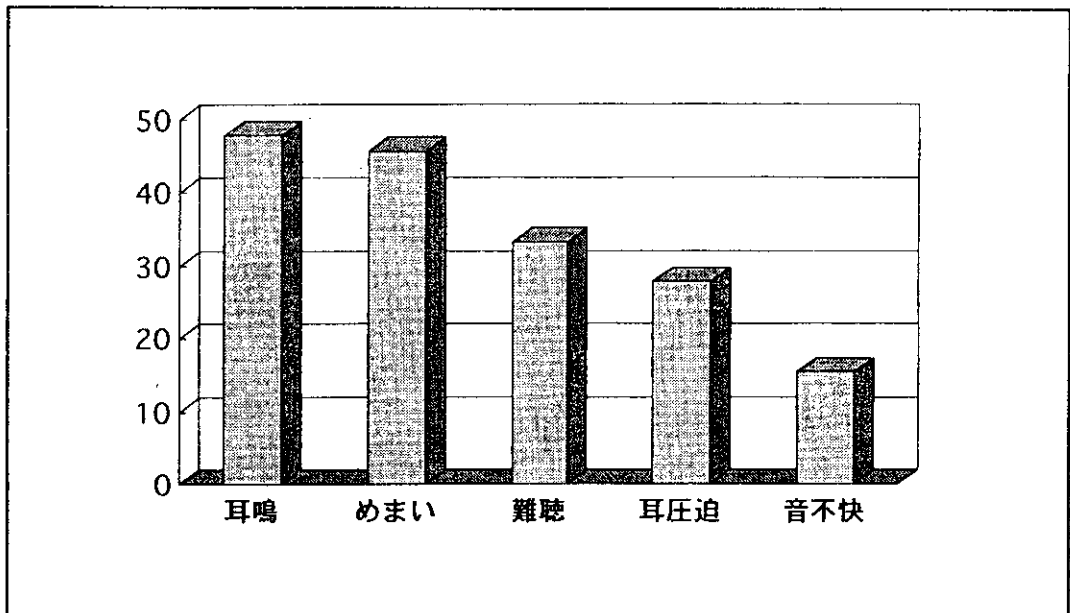


図1 初発症状の出現頻度  
(n=91)



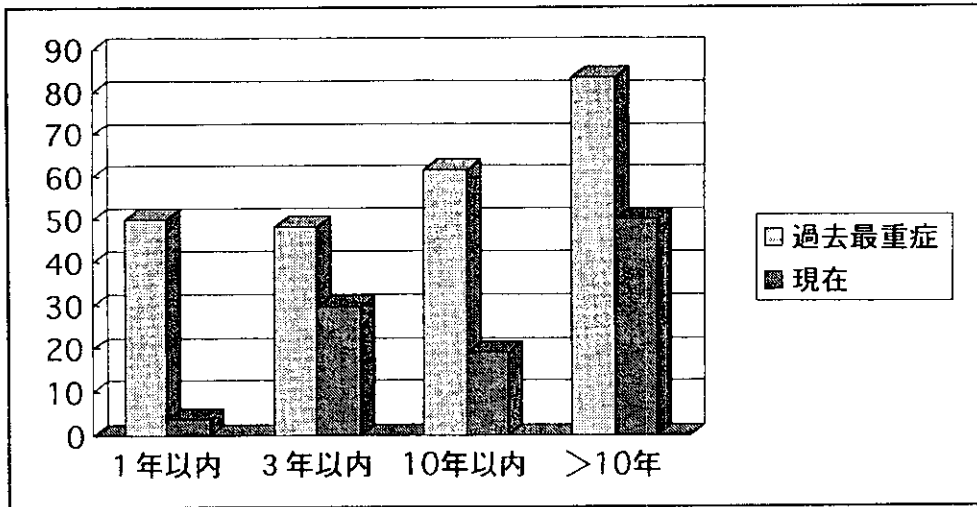


図2 しばしば・常に苦痛の割合%  
耳圧迫感 (n=91)

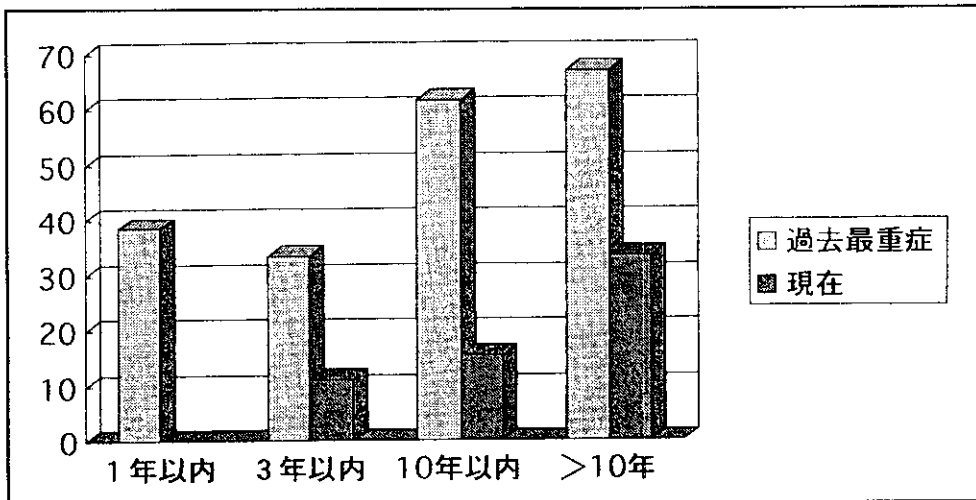


図3 しばしば・常に苦痛の割合%  
めまい (n=91)

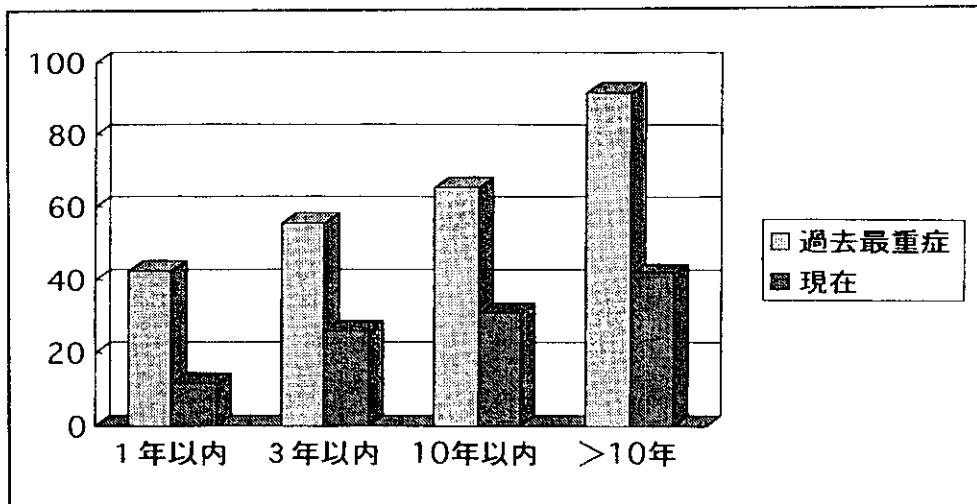


図4 しばしば・常に苦痛の割合%  
耳鳴 (n=91)

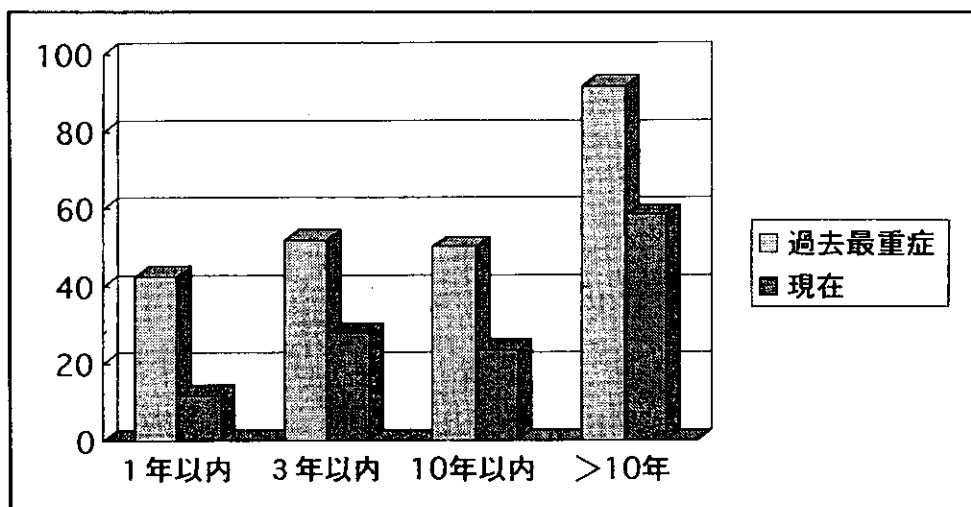


図5 しばしば・常に苦痛の割合%  
難聴 (n=91)

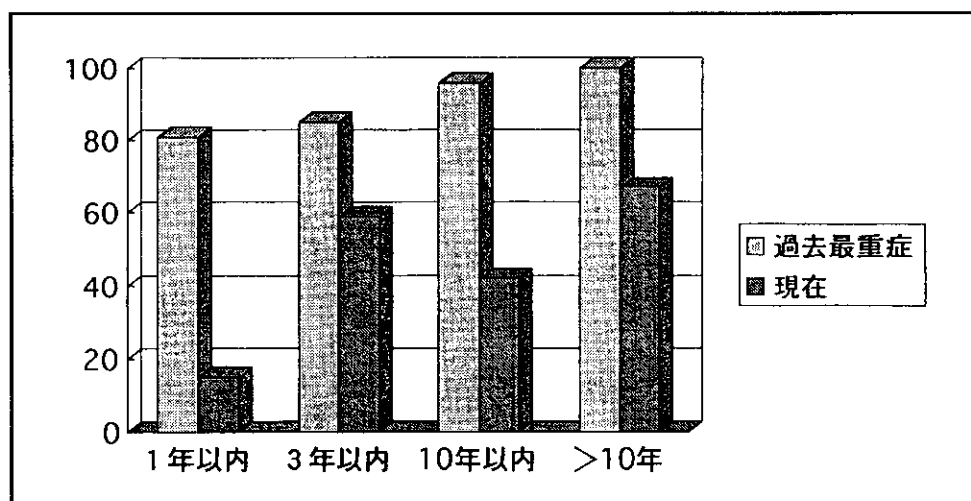


図6 一症状でもしばしば・常に苦痛の割合%

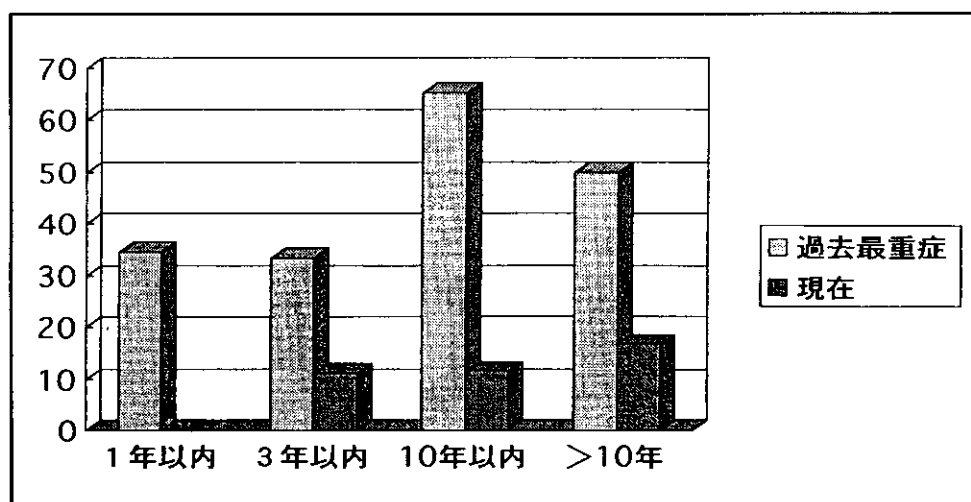


図7 めまい・揺らぎによる日常活動制限の割合% (n=91)

## 10. リンパ水腫患者の発症誘因

高橋正紘、大貫純一、小田桐恭子  
山下裕司、菅原一真（山口大学 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Provocative factors in patients with endolymphatic hydrops

Masahiro Takahashi (1), Junichi Ohnuki (1), Kyoko Odagiri (1), Hiroshi Yamashita (2), Kazuma Sugawara (2)

Department of Otolaryngology, Tokai University School of Medicine (1)

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine (2)

[Purpose] The aim of this study was to clarify provocative factors in patients with endolymphatic hydrops. [Methods] We mailed questionnaires to 128 patients of endolymphatic hydrops. In this study, we analyzed 91 answers regarding items of effectiveness of countermeasures, relationship between stress and onset and provocative factors. [Results] Many patients had an impression that stress was either related or deeply related to onset and aggravation of disease (52-92%). Countermeasures to stress such as a change of lifestyle, enjoying sports and recreation were effective to improve symptoms (48-77%), particularly in the patients at an early stage. Provocative episodes were short of sleep (45%), pressure of business (44%), personal relations at a working place (28%), family tiff ((18%) (any of these in 77%). They were followed by no episode (15%), healthy problem (11%), change of employment (10%), childcare (9%) and care of aged family (8%). Such episodes were clearly found in young patients (n=19) as well.

[Conclusion] Although stress has been thought to play an important role to provoke Meniere's disease, there are few scientific studies that support such relation. The present study indicates not only that both mental and physical stresses are related to onset and a change for the worse of the disease, but also that countermeasures to stress are effective to improve symptoms.

### [はじめに]

過去の疫学調査で、発症誘因として睡眠不足や多忙、精神的ストレスが報告されている<sup>1)</sup>。しかしこれら肉体的、精神的ストレスが加わると、メニエール病や他の心身症が発症するという訳でもない。我々は外的ストレスが個人の発症要因となるためには、個体の感受性が重要と考えている。この最大要因として個人の行動特性（タイプA、自己抑制、逃避）を仮定し、調査研究してきた<sup>2) 3)</sup>。一般勤労者集団とメニエール病（内リンパ水腫）を比較すると、行動特性の点数が有意に高く、自律神経失調的な身体症状も有意に強いことが判明している<sup>4) 5)</sup>。さらに一般勤労者においても、行動特性点数の高い人々ほどイライラの程度が優位に高く、イライラの程度が高いほど身体症状が有意に強い傾向がある。同じ環境あるいはストレッサーが発症誘因となるか否かは、行動特性が鍵を握ると言える。ここでは、患者自身がストレスの関与をどう受け止めているか、ストレッサーとして頻度の高いのは何かを知るためのアンケート項目を集計分析した。

### [対象と方法]

「内リンパ水腫患者の苦痛度」で示した郵送アンケートの3項目について報告する。具体的には、<sup>1)</sup>ライフスタイルの工夫や気分転換手段の実践で、症状が（消失した、軽くなった、変わらない、むしろ悪くなった）、<sup>2)</sup>耳症状、めまいの発症や増悪に、ストレスが（深く関わる、関わる、少しは関わる、無関係、不明）、<sup>3)</sup>発症誘因として可能性が高いのは（睡眠不足、多忙、冠婚葬祭、健康問題、職場対人関係、配置転換、業績不振、失業、家庭トラブル、介護、昇進、役員就任、結婚、出産、育児、特になし）である（複数

解答可)。解答のあった91名の結果を集計分析した。発症誘因を分析する上で参考となる、本アンケートの母体となる128例の年齢、男女分布も示した。さらに30代以降に比べ体力があり、ストレスも一般に少ないと考えられる10代20代の患者について、診療録から行動特性と発症誘因を調べた<sup>6)</sup>。

## [結果]

発症や症状の増悪にストレスが深く関わる、関わるの解答の割合は、罹病期間の区分により52-92%と異なっていた(図1)。1年以内を除くと罹病期間と共に増大し、10年を超える群で92%と最も高率であった。印象のフレッシュな1年以内では65%であった。一方、ライフスタイルの工夫や気分転換手段の実践で、症状が消失した、軽くなったの割合は48-77%で、1年以内が77%と最も高率であった(図1)。10年以内の群、10年を超える群においても、これらの対策が半数以上で有効なことが注目される。発症誘因は多忙45%、睡眠不足44%、職場対人関係27.5%、家庭トラブル17.6%で、以上いずれかに該当が76.7%に上った(図2) 続いて、不明15.4%、健康問題11%、配置転換・転職9.9%、育児8.8%、介護7.7%であった。

今回の母集団の128例の患者の年齢分布(実数)を図3に示す。10代は少なく(3名)、20代から40代まで漸増し、50代が図抜けて高く、60代、70代と減少している。女性が患者の69%を占め、70代を除く各世代で女性が男性を上回っていた。男女の年齢分布(%)は極めて類似するが、10代は全て女性であり、60代の比率が男性に比べ女性は約2倍と高率である(図4)。

128名のうち10代20代の患者は19名(14.8%)で男性7名、女性12名であった。表1に年齢、性、疾患の内訳、行動特性点数、発症要因を示す。急性低音障害型感音難聴が8例(平均年齢24歳)、メニエール病が11例(24.4歳)であった。行動特性の平均は23±7.9、急性低音障害型感音難聴で25.8点、メニエール病で21点であった。発症誘因として睡眠不足、多忙や過労、出産や育児など肉体的要因が多数に見られた。さらに家庭や職場のストレス、現場実習、家族の事故などが見られた。行動特性の点数が6点、11点、13点と一般勤労者の平均15-16点と比べても低い患者が3名含まれていた。これらはそれぞれ、医療事故直後に発症した病棟看護婦、乳児の母、長時間労働のシステム・エンジニアであった。

## [考察・結論]

今回の調査結果では、患者の半数以上が発症や症状の増悪にストレスは深く関わる、あるいは関わりと自覚していた。この割合は10年を超える群で92%に達し、長い闘病生活者は心身症であることを実感している。これを裏付けるように、帰宅時間を早めるなどライフスタイルの工夫や、週末の過ごし方の変更で、症状の改善を自覚している。この治療効果は発症1年以内で特に効果が高く、再発予防の重要性を示している。誘因は多忙や睡眠不足(多くの場合連動する)が最多で、職場の対人関係、家庭トラブルが続く。これらで全体の77%を占め、肉体的精神的疲労が誘因という従来の疫学調査の報告を裏づけている。育児、介護などの該当症例もあるが絶対数は少なく、大きなストレスャーと思われる配置転換、業績不振、失業はわずかであった。

これらより、メニエール病や低音障害型感音難聴の発症誘因として、肉体的あるいは精神的疲労以上に特別な環境要因があるとは言えない。環境がきっかけにはなるが、個人的な要因がさらに重要なことを示唆している。我々の従来の調査は、メニエール病患者の行動特性の点数は一般勤労者よりも有意に高く、発症に重要な役割を演じる可能性を示している<sup>3) 4) 5)</sup>。今回の10代、20代の患者19名の分析はこの関係を一層明らかにしている。一般に若年者は心身共に健康でタフであるが、30歳未満の患者全てに環境要因が認められ、74%は行動特性点数が20点以上であった。低い点数の患者は例外なく高度の肉体的精神的疲労状態であった。これらより、環境要因が小さくても行動特性点数が高い個人は、また、たとえ行動特性点数が低くても高度な疲労や深刻な環境要因があれば、内リンパ水腫は発症し得る、と結論できる。