

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高 橋 正 紘

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 班員名簿	1
II. 報告会プログラム	2
III. 総括研究報告	
前庭機能異常に関する調査研究	高橋 正紘 5
IV. 分担研究報告	
1. メニエール病の病因と再発予防に関する研究	高橋 正紘 11
性, 年齢がマッチしたメニエール病患者群と地域住民群の行動特性比較	
メニエール病群と低音障害型難聴群の行動特性比較	
文献検索からみたメニエール病研究の課題	
睡眠制限が疲労や ADH (血漿バソプレッシン値) に与える影響	
2. めまいを伴う遺伝性難聴 (DFNA9) の病因遺伝子 COCH に関する 基礎的・臨床的調査研究	池園 哲郎 32
COCH 遺伝子の発現特異性	
慢性外リンパ瘻	
めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン 酸二ナトリウムの治療効果比較	
3. 幹細胞移植による内耳障害治療に関する研究	伊藤 壽一 42
薬剤局所投与による内耳障害治療	
4. めまいの病因および治療に関する研究	久保 武 46
Meniere 病の遺伝子解析—遺伝的バリエーション SNP と臨床症状の相関—	
難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内投与の長期成績	
前庭代償の分子機構: Microarray および real-time PCR を用いた検討	
5. メニエール病の遺伝子解析と良性発作性頭位性めまい症の 発症メカニズムに関する研究	鈴木 衛 58
メニエール病患者における HSP70 の遺伝子解析	
摘出卵形囊および摘出後半規管を用いた BPPV のモデル実験	
6. メニエール病の病態と治療に関する研究	工田 昌也 72

エダラボンによる内耳障害の予防・治療効果

抗酸化剤によるメニエール病の治療—難聴に対する効果のまとめ—

メニエール病の聴力変動—特に対側聴力との関係—

7. メニエール病における内耳水代謝に関する研究…………… 竹田 泰三………… 85
抗利尿ホルモン拮抗薬 OPC-31260 の蝸牛および全身におよぼす影響
—全身投与と鼓室内投与の比較—
急性内リンパ水腫の外リンパ腔 K^+ 濃度(第3報)
リチウムの全身投与が内耳におよぼす影響—内リンパ水腫との関連について—
8. メニエール病の難聴の長期予後と BPPV における眼振の性状と
治癒期間に関する研究…………… 武田 憲昭………… 98
メニエール病の難聴の長期予後
良性発作性頭位めまい症における眼振の性状と治癒期間
9. 薬物輸送システムを用いためまい治療に関する研究…………… 山下 裕司………… 106
AMPA 末梢前庭障害モデルとエダラボン内耳局所投与方法
モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み
可逆性前庭入力遮断モデルの開発に関する研究
10. 前庭機能異常症例の疫学, 病態評価, 内リンパ水腫疾患治療に関する研究
…………… 渡辺 行雄………… 121
メニエール病確実例の疫学的特徴の年次推移(2004年メニエール病
疫学調査報告)
内リンパ水腫推定検査からみたメニエール病周辺疾患の病態
難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧治療の有効性
一側前庭障害例の三次元動作解析による経過観察
- V. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 137

前庭機能異常に関する調査研究班名簿

主任研究者	高橋 正紘	東海大学医学部耳鼻咽喉科	教授
分担研究者	池園 哲郎	日本医科大学耳鼻咽喉科	講師
	伊藤 壽一	京都大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	久保 武	大阪大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	鈴木 衛	東京医科大学耳鼻咽喉科	教授
	工田 昌也	広島大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	竹田 泰三	高知大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	武田 憲昭	徳島大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	山下 裕司	山口大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	渡辺 行雄	富山医科薬科大学耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	宮地 勇人	東海大学医学部臨床検査医学	教授

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班
平成16年度 報告会

班 長 高橋 正紘

日 時：平成17年2月5日（土）9：00～15：50

場 所：日精ホール

〒141-0032 東京都品川区大崎1-6-3

TEL：03-3779-7488 FAX：03-3779-7491

発表時間：1題12分（発表7分、討論5分）

発表方法：プロジェクタ映写のみ（各自パソコンをご持参下さい）

Dsub15pinのケーブルは用意します。これ以外の方はケーブル
をご持参ください。

連絡先：東海大学医学部耳鼻咽喉科

〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台

TEL：0463-93-1121 FAX：0463-94-1611

平成16年度報告会プログラム

班長挨拶 8：50～9：00

高橋正紘

第1群 9：00～10：00

座長 山下裕司

1. AMPA末梢前庭障害モデルとエダラボン内耳局所投与法
下郡博明、竹本 剛、折田浩志、田中邦剛、山下裕司（山口大）
2. edaravoneによる内耳障害の予防・治療効果
工田昌也、夜陣紘治（広島大）、Matti Anniko（ウプサラ大）
3. 急性内リンパ水腫の外リンパ腔K⁺濃度（第3報）
柿木章伸、竹田泰三（高知大）
4. 可逆性前庭入力遮断モデルの開発に関する研究
原 浩貴、竹野研二、下郡博明、山下裕司（山口大）
5. 薬剤局所投与による内耳障害治療
伊藤壽一（京都大）

第2群 10：00～10：48

座長 竹田泰三

6. モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み
橋本 誠、竹野研二、原 浩貴、綿貫浩一、下郡博明、山下裕司（山口大）
池田卓生（鼓ヶ浦こども医療福祉センター）
7. 摘出卵形囊および摘出後半規管を用いたBPPVモデル実験
稲垣太郎、鈴木 衛、北島尚治、大塚康司、古屋正由、小川恭生、竹之内剛（東京
医大）
8. リチウムの全身投与が内耳におよぼす影響－内リンパ水腫との関連について－
竹田泰三、柿木章伸（高知大）
9. 抗利尿ホルモン拮抗薬OPC-31260の蝸牛および全身におよぼす影響－全身投与と鼓
室内投与の比較－

柿木章伸、竹田泰三 (高知大)

小休憩 10:48~11:05

第3群 11:05~11:43

座長 久保 武

10. 前庭代償の分子機構: Microarray および real-time PCR を用いた検討
増村千佐子、堀井 新、久保 武 (大阪大)
11. メニエール病・低音障害型感音難聴患者の HSP70 の遺伝子解析
河口幸江、萩原 晃、鈴木 衛 (東京医大)
12. COCH 遺伝子の発現特異性
李 麗淑、池園哲郎、新藤 晋、八木聰明 (日本医大)、渡邊 淳 (日本医大第2
生化)
13. KCNE1・KCNE3 遺伝子 SNP 解析とメニエール病 Genotype との相関
土井勝美、佐藤 崇、倉増俊宏、久保 武 (大阪大)

第4群 11:43~12:31

座長 工田昌也

14. 難治性のメニエール病、遅発性内リンパ水腫症例に対する中耳加圧治療の有効性
渡辺行雄、将積日出夫、本島ひとみ (富山医薬大)
15. 難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内投与の長期成績
堀井 新、北原 紘、久保 武 (大阪大)
16. 抗酸化剤によるメニエール病の治療—難聴に対する効果のまとめ—
工田昌也、立川隆治、夜陣紘治 (広島大)
17. めまい及び随伴症状に対するカルナクリン、アデホスの治療効果比較
池園哲郎、小川千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤 晋、八木聰明 (日本医大)

昼食と班員連絡会 12:31~13:30

第5群 13:30~14:06

座長 池園哲郎

18. 良性発作性頭位めまい症における眼振の性状と治癒期間
武田憲昭、佐藤 豪、関根和教 (徳島大)
19. 慢性外リンパ瘻
池園哲郎、新藤 晋、李 麗淑、松田 帆、小泉康雄、齋藤明彦、馬場俊吉
八木聰明 (日本医大)
20. 一側前庭障害患者の動作解析による経過観察
小林健二、浅井正嗣、渡辺行雄 (富山医薬大)

第6群 14:06~14:54

座長 武田憲昭

21. メニエール病の聴力変動—特に対側聴力との関係—
工田昌也、夜陣紘治 (広島大)、柿木章伸、竹田泰三 (高知大)
22. メニエール病の難聴の長期予後
武田憲昭、関根和教、上枝仁美、佐藤 豪 (徳島大)
23. メニエール病群と低音障害型難聴群の行動特性比較
小田桐恭子、高橋正紘、和田涼子、佐藤梨里子 (東海大)
24. 性、年齢のマッチしたメニエール病患者群と地域住民群の行動特性比較

和田涼子、高橋正紘、小田桐恭子、佐藤梨里子（東海大）

第7群 14：54～15：42

座長 渡辺行雄

25. 文献検索からみたメニエール病研究の課題

高橋正紘、小田桐恭子、左藤梨里子、和田涼子（東海大）

26. メニエール病確実例の年次推移（2004年メニエール病疫学調査報告）

將積日出夫、渡辺行雄、坪田雅仁、藤坂実千郎（富山医薬大）池園哲郎（日本医大）、
伊藤寿一（京都大）、久保 武（大阪大）高橋正紘（東海大）、工田昌也（広島大）、
竹田泰三（高知大）山下裕司（山口大）、石川和夫（秋田大）、鈴木 衛（東京医大）

27. 内リンパ水腫推定検査所見からみたメニエール病周辺疾患の病態

十二町真樹子、麻生 伸、木村 寛、渡辺行雄（富山医薬大）

28. 睡眠制限が疲労やADH（血漿バソプレッシン値）に与える影響

佐藤梨里子、高橋正紘、関根基樹、小田桐恭子（東海大）、
宮地勇人（東海大臨床検査）

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

主任研究者 高橋 正紘 東海大学教授

研究要旨 最近の疫学調査で、高齢発症と有病率の増加が見られたが、罹病率には変化が見られない。厳密な対照群との比較により、メニエール病患者群に特異な行動特性(習慣)のあることが確認された。メ病群では自己抑制と熱中行動、一部の攻撃行動(勝気, イライラ)が強いものに対し、低音障害群は熱中と時間切迫行動は強いものの、自己抑制と攻撃行動は弱かった。これらの結果は、発症における人間関係や社会環境の関与、両疾患の予後の違い、メ病における大きな性差や高齢発症の増加を説明している。メ病患者における水腫生成の局所要因ははまだ不明であるが、Vasopressin-AQP2 系阻害薬や拮抗薬は実験的内リンパ水腫の予防や軽減に有効であった。今後、難治性の内リンパ水腫治療対策として臨床応用が望まれる。水代謝やストレス関連遺伝子の SNP の頻度がメ病群で有意に高いことが報告されたが、意味付けは観察例数の増加を待たなければならぬ。抗酸化剤(エダラボン)の内耳局所投与により、異なる毒素の障害に対しても進行が予防された。内耳障害の画期的な知見であるが、障害開始と同時に投与する必要があり、いったん起こった障害には無力である。今後、優れた徐放媒体(ハイドロゲル)と組み合わせ、不可逆性病変の予防手段となり得る。過去 30 年間の厚労省班研究ならびに過去 54 年間のメ病文献の検索から、メ病の病因、治療の研究の変遷を調べた。内外ともに、病因研究は内耳局所に集中し、ストレスや情動に関係した研究、社会医学的研究の乏しいことが判明した。迷路破壊術、内リンパ嚢開放術、神経切断術は近年行われなくなり、難治なめまいには局所のゲンタマイシン投与に収束しつつあることが判明した。自験例でも良好な成績が得られている。

分担研究者

池園哲郎	日本医科大学	講師
伊藤寿一	京都大学	教授
久保 武	大阪大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
工田昌也	広島大学	講師
竹田泰三	高知大学	教授
武田憲昭	徳島大学	教授
山下裕司	山口大学	教授
渡辺行雄	富山医科薬科大学	教授

A. 研究目的

主な研究目的は次の通りである。

- 1) メ病患者で判明している特異な行動特性を、厳密な対照群を用いて改めて比較調査し、低音障害型感音難聴患者との違いを明らかにした。
- 2) 特定地域ならびに班員所属施設のメ病有病率、罹病率を調査し、過去の調査結果と比較した。
- 3) メ病と非メ病患者で、K⁺イオン輸送に関連する KCNE1 と KCNE3 遺伝子の1塩基変異(SNP)、ならびにストレス関連遺伝子 HSP70 の一つ HSPA1L の SNP を調べた。
- 4) 実験的内リンパ水腫モルモットを用いて、

Vasopressin-AQP2 系阻害薬の塩化リチウムの効果を調べ、ならびに V2 リセプター拮抗薬の OPC-31260 の投与方法を比較調査した。

5) 内耳障害における抗酸化剤の効果と投与時期の影響を、ラットの全身投与ならびにモルモットの内耳局所投与で調べた。局所投与の媒体としてハイドロゲルの有効性を調べた。

6) ゲンタマイシンの局所投与の治療効果を、中長期観察例で調べた。

7) 過去 30 年間の厚労省班研究ならびに過去 54 年間のコンピュータ検索による論文タイトルから、メ病研究の変遷をたどり、研究の課題を分析した。

B. 研究方法

- 1) メ病患者 185 名(男性 62 名, 平均 49.8 歳; 女性 123 名, 平均 51.4 歳)と、性、年齢の厳密に対応した地域住民の対照群の間で、行動特性 24 項目、日常生活の過ごし方 8 項目のアンケート調査結果を χ^2 乗検定した。低音障害型感音難聴 144 名(男性 57 名, 平均 46.9 歳; 女性 87 名, 平均 49.2 歳)で同様に対照群と比較した。これらより、メ病患者の行動特性と、低音障害型感音難聴との違いを明らかにした。

2) 特定施設と特定地域また班員所属施設における、最新のメ病患者の有病率、罹患率、発症年齢、性差を調査し、過去の報告と比較した。

3) メ病確実例 63 名について KCNE1 遺伝子の 112G/A 変異を調べ、非メ病患者の結果と比較した。さらに、メ病と低音障害型感音難聴 35 名で、HSPA1L 遺伝子の 119, 190 領域の SNP を調べ、ストレスの程度を心理テスト(POMS)で調べた。

4) ラットで 60mmol/kg の塩化リチウム含有飼料を与え、内リンパ嚢内の AQP2 発現量を、普通飼料のラットと比較した。実験的内リンパ水腫モルモットに塩化リチウム飼料を与え、内リンパ水腫の変化を計測した。さらに、実験的内リンパ水腫モルモットで、V2リセプター拮抗薬の OPC-31260 を全身投与した群と鼓室内投与した群で効果を比較した。

5) 正常成熟ラット鼓室に緑膿菌合成毒素 PaExoA2 μ g を投与し、エダラボン 3mg/kg, 3 日間の静脈投与群と 0.8mg 鼓室内投与群の効果を比較した。エダラボンを PaExoA と同時、1 時間後、24 時間後に投与し、PaExoA 投与前、投与 2, 5, 9 日に ABR を測定した。10mM の AMPA を鼓室階注入した内耳障害モルモットに、直後、12 時間後、24 時間後にエダラボンのゼルフォームを正円窓に留置した。一部は 24 時間後、その他は 7 日後に温度刺激検査¹⁾を行い組織検索した。神経栄養因子 BDNF を含んだハイドロゲルをモルモット正円窓に留置し、内耳リンパ液の濃度を計測することにより、ゲルの内耳媒体の有効性を調べた。

6) 難治性メ病、同側型遅発性内リンパ水腫患者にゲンタマイシンを鼓室内投与し、投与後 1 年以上経過した 40 例のめまい係数、の推移、聴力変化を調べた。

7) 1974-2004 年の厚労省、メ病と前庭機能異常の調査研究班の年度別の報告書の内容を調べた。PubMed でメ病のキーワードで検索した 5,551 件から、関係ある 4,531 の論文タイトルを内容別に分類し、年代推移を調べた。両者から、病因研究、治療の変遷を明らかにし、今後を展望した。

C. 研究結果

1) メ病群の有意差項目 ($P < 0.05$) は男性で 62.5%, 女性群で 70.8% に上った。とりわけ、自己抑制行動、熱中行動、一部の攻撃行動が著しく、全体に女性が男性よりも強い傾向が見られた。行動特性に比べ、日常の過ごし方の有意差項目は 25% に過ぎなかった。メ病群に比べ低音障害群は、熱中行動

に加え時間切迫行動が著しかったが、メ病群に特徴的な自己抑制行動や一部の攻撃行動ははるかに弱かった。

2) メ病確実例の 60 歳以上の発症患者割合は、すべての調査群で増加傾向を示した。特定地域(富山県西頸城地区)で年齢構成を補正して過去の結果と比較したが、高齢化傾向は同様であった。特定地域の 10 万人当たりの有病率は、1994 年の 21 人から 2003 年の 40 人と倍増していた。日本のメ病患者は 44,000 人と推定される。罹患率は人口 10 万人当たり 3 人と不変であり、1 年間に新たに 3,000 人が発症すると推測される。

3) KCNE1 遺伝子の SNP の発生頻度をメ病確実例 63 例と非メ病群 237 例と比較した。KCNE1 遺伝子に 112A を有する割合はメ病群で有意に高かった。HSP70 遺伝子の 110, 190 領域に SNP が見られ、190 領域では対照群に比べ患者群に遺伝子型 GC が有意に多かった。精神的ストレスのある患者群で遺伝子型 GC が有意に多かった。

4) 塩化リチウム投与動物では AQP2 の mRNA 発現量が有意に減少し、内リンパ水腫は有意に減荷された。OPC の全身、局所投与いずれも内リンパ水腫の軽減が見られた。OPC 局所投与群で血管条、コルチ器ともに電顕レベルで組織損傷はなく、EP 低下も見られなかった。

5) エダラボン単独投与で ABR 閾値上昇はなかった。PaExoA 鼓室内投与で閾値上昇が見られたが、投与と同時にあるいは 1 時間後にエダラボンを鼓室内投与した群と、投与直後から 3 日間静注した群で、閾値上昇が有意に予防された。AMPA による内耳障害は、エダラボンの同時局所投与群で機能的、組織学的に完全に抑制された。ハイドロゲル留置群では BDNF が外リンパ液に一定濃度で検出された。針で正円窓から投与した群では 3 日後には検出されなかった。

6) 1 ヶ月のめまい発作回数は、ゲンタマイシン投与前の平均 2.31 回から投与後 0.17 回に減少した。満足度アンケートもこれを裏付けた。遅発性内リンパ水腫を除く 33 例の聴力平均(250-2k Hz)は、投与前 49.1 dB, 投与後 45.7 dB で変化はなかった。投与後のふらつきは 1 年後に 93% で軽快していた。

7) 過去 30 年の厚労省研究班では、初期に大規模な疫学調査が実施され、環境要因よりも個人的要因が発症に関わるとされた。局所の形態、自己免疫、水代謝、ストレスが研究されてきており、現在は局所水代謝、行動特性、遺伝子 SNP が研究されている。

病因文献は全年度を通じて病理・形態・計測が多く、研究のピークは心理・心身医学 70 年代、病理・形態 80 年代、実験的内リンパ水腫 90 年代、免疫異常 90 年代以降、2000 年に入って遺伝子関連など。治療のピークは、迷路破壊術 60 年代、薬物治療 70 年代、内リンパ嚢開放術 80 年代、前庭神経切断術 70-90 年代であった。90 年代以降、圧倒的多数が内耳局所のゲンタマイシン投与である。

D. 考察

1) 疫学と病因: メ病の疫学調査では、高齢発症の割合の増加が判明した。人口に占める高齢者の増加以外にも、社会的、環境的要因の関与が示唆された。メ病患者で特異な行動特性のあること、日常の過ごし方に大きな違いのないことが、地域住民群との比較で裏付けられた。調査結果から、メ病患者は周囲の評価を意識して励み、低音障害患者は環境に強いられて励む、と理解される。ともに周囲からの報酬(感謝や高い評価)不足が発症要因である可能性を思わせる。メ病群は性格的要因が強く、環境要因のより強い低音障害群よりも予後が不良と理解される。遺伝子関連で、水代謝やストレス関連遺伝子の SNP 割合がメ病患者に有意に高い結果が報告されたが、例数がいまだ少なく、評価は今後の問題であろう。

2) バソプレッシン-AQP2 系阻害による水腫治療: これまで実験的動物で内耳 AQP2 の存在が立証されている。今回はリチウム系のバソプレッシン-AQP2 系の阻害作用と、OPC 局所投与の内リンパ水腫減荷作用が機能的に無害であることが確認された。一連の実験から、バソプレッシン-AQP2 系の内リンパ水腫への関与、AQP2 抑制による水腫軽減や予防の可能性が示された。阻害薬や拮抗薬の内耳局所投与は、腎機能に影響の少ない水腫治療として期待される。しかし、実験室から臨床応用には高いハードルがあり、今後、産学協同研究が不可欠であろう。

3) 抗酸化剤による内耳障害の進行予防: 理論的な考察から発展してきた抗酸化剤の投与実験は、緑膿菌の合成毒素 PaExoA でも、グルタミン酸神経毒作用の AMPA でも、内耳障害の予防に抗酸化剤の有効なことが確認された。正円窓経由のエダラボン投与は局所に無害であり、優れた進行予防策といえる。従来、ステロイドの全身投与しかなかった内耳障害では画期的な成果である。障害予防効果はきわめて早期(1 時間以内)投与に限られるが、局所の徐放投与による不可逆病変の移行阻止が可能となる。数日あるいは数週にわたり一定濃度で薬剤を投与する

手段として、ハイドロゲルがきわめて優れていることが判明した。今後は、障害修復作用のある生体物質の同定や、効果薬剤の長期的な内耳投入方法の確立が課題となる。

4) メ病のめまい治療: コンピュータの文献検索から、メ病の外科治療は迷路破壊術、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術と推移し、90 年代以降は急激に手術治療文献が減少し、局所のゲンタマイシンの鼓室内投与に一本化されつつある。患者の苦痛度の調査(H13 年度報告)からは、罹病 3 年以降は耳閉塞感、耳鳴、難聴、めまいのなかで、めまいの苦痛度はもっとも軽い。発症早期例の生活指導で、もっとも早期に軽快するのがめまいでもある。これらより、早期例は投薬と生活指導による再発予防、これらに抵抗するめまい頻発例にはゲンタマイシンの局所少量投与が適当である。近い将来、回復しにくい低音障害例には、AQP2 阻害薬や抗酸化剤の局所投与により進行予防がはかられるべきであろう。

E. 結論

厳密な対照群との比較により、メ病患者群の特異な行動特性(習慣)である強い自己抑制と熱中行動、一部の攻撃行動(周囲の目を気にし、嫌なことも我慢し、他人に負けないよう仕事に励む、イライラしやすい)が確認された。めまいを欠く低音障害群は強い熱中と時間切迫行動を示したが、自己抑制と攻撃行動は弱かった。これらの結果は、両疾患が人間関係や社会環境に深く関わることを示し、両疾患の予後の違い、メ病における有病率の大きな性差や高齢発症の増加を説明している。

メ病患者における水腫生成の局所要因はいまだ不明であるが、バソプレッシン-AQP2 系阻害薬や拮抗薬は実験的内リンパ水腫の予防や軽減に有効であった。今後、難治性的内リンパ水腫治療対策として臨床応用が望まれる。水代謝やストレス関連遺伝子の SNP の頻度がメ病群で有意に高かったが、意味付けは観察例数の増加を待たなければならない。

抗酸化剤(今回はエダラボン)の内耳局所投与により、異なる毒素の障害に対しても進行が予防された。従来、治療法のない内耳障害に画期的な知見といえるが、障害開始と同時に投与する必要があり、いったん起こった障害には無力である。しかし、徐放媒体(ハイドロゲル)との組み合わせによって、不可逆性病変への移行を予防できる可能性が開けた。早急な臨床への応用が期待できる。

過去 30 年間の厚労省班研究ならびに過去 54 年

間のコンピュータによる文献検索から、メ病の病因、治療の研究の変遷を調べた。内外ともに、病因研究は内耳局所や実験的内リンパ水腫に集中し、ストレスや情動に関係した研究、社会医学的研究の乏しいことが判明した。迷路破壊術、内リンパ嚢開放術、神経切断術は近年行われなくなり、難治なめまいには局所のゲンタマイシン投与に収束しつつある。

F. 健康危険情報

今回の調査から、周囲の評価を期待して自分を抑え頑張る行動は、メ病のリスクファクターと言える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Sato R. A comparative study of the dairy lifestyle of Meniere's disease patients and controls. *Ann Otol Rhinol laryngol*, 2005, 投稿中
- 2) Pawankar R, Tomiyama S, Ikezono T, Nonaka M, Jinnouchi K, Yagi T. Interferon-gamma expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004; 553:6-12.
- 3) 池園哲郎 内耳プロテオーム解析と COCH 遺伝子アイソフォーム—基礎研究の臨床応用をめざして— 耳喉頭頸 2004;76(12)838-849.
- 4) 池園哲郎 外リンパ瘻の診断 耳鼻咽喉科診療プラクティス13 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の外傷と異物 岸本誠司編 文光堂, 東京 2004; p85-87.
- 5) Endo T, Nakagawa T, Iguchi F, Kita T, Okano T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J. Elevation of superoxide dismutase increases acoustic trauma from noise exposure. *Free Rad Biol Med* 2005; 38: 492-498.
- 6) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Shiga A, Iguchi F, Lee SH, Ito J. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1131-1135.
- 7) Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Shiga A, Lee SH, Ito J. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL* 2004;66:111-8.
- 8) Horii A, Russell NA, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK. Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp. Brain Res* 2004; 155: 245-250.
- 9) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol. Neurotol* 2004; 25: 536-543.
- 10) Horii A, Masumura C, Smith PF, Darlington CL, Kitahara T, Uno A, Mitani K, Kubo T. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. *J. Neurochem* 2004; 91: 975-982.
- 11) Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Mishiro Y, Kubo T. Surgical management for special cases of intractable Meniere's disease: unilateral cases with intact canals and bilateral cases *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 2004; 113: 399-403.
- 12) 北島尚治, 鈴木 衛, 堀口利之, 市村彰英, 小川恭生, 清水重敬, 竹之内 剛: 頭位変換療法後の BPPV の経過について. *Equilibrium Research* 2004;63:28-33
- 13) 工田昌矢: 中耳炎による内耳障害の発症機序と治療について. *Otol Jpn* 2004;14:36-38.
- 14) Takumida M, Anniko M: Localization of endotoxin in inner ear following inoculation of endotoxin in the middle ear. *Acta Otolaryngol* 2004;124:772-777.
- 15) Takumida M, Anniko M: Functional significance of nitric oxide in the inner ear. *In Vivo*. 2004;18:345-50.
- 16) Takumida M, Anniko M: Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death. *Acta Otolaryngol*; 2005, in press.
- 17) Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeuchi S, Sawada S, Higashiyama K, Azuma H,

- Yamakawa K, Seguchi H. Endocytosis in the epithelial cells of the endolymphatic sac. *Acta Histochem Cytochem* 2004; 37:241-245.
- 18) Kakigi A, Takeda S, Takeda T, Sawada S, Azuma H, Higashiyama K, Yamakawa K, Takeuchi S. Time course of dehydrating effects of isosorbide on experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. *ORL* 2004; 66: 291-296.
- 19) Azuma H, Sawada S, Takeuchi S, Higashiyama K, Kakigi A, Takeda T. Immunohistochemical Localization of histamine receptors in rat cochlea. *Laryngoscope*. 2004 ;114:2249-2251.
- 20) Sekine K, Imai T, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Takeda N: Dynamics of vestibulo-ocular reflex in patients with horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 587-594.
- 21) Sekine K, Imai T, Morita M, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo Y and Takeda N: Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 1046-1052.
- 22) Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K and Kubo T: Natural course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J. Neurol.*, 2005, in press.
- 23) Sugahara K, Shimogori H, Okuda T, Takemoto T, Hashimoto M, Yamashita H. Cochlear administration of adenosine triphosphate facilitates recovery from acoustic trauma (temporary threshold shift). *ORL*, 2004; 66: 80-84.
- 24) Sugahara K, Shimogori H, Okuda T, Takemoto T, Yamashita H. Novel method for homogeneous gene transfer to the inner ear. *Acta Otolaryngol*, 2004; 553:19-22.
- 25) Horiike O, Shimogori H, Yamashita H. Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. *The Laryngoscope*, 2004; 114:1630-1632.
- 26) Shimogori H, Yamashita H. Peripheral vestibular disorder induced by (±)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA). *Neuroscience Lett*, 2004; 371: 69-72.
- 27) 將積日出夫, 本島ひとみ, 丸山元祥, 十二町真樹子, 安村佐都紀他: 中耳加圧療法の問題点. *Otology Jpn* 2004;14:240-243.
2. 学会発表
- 1) 和田涼子, 高橋正紘, 小田桐恭子, 佐藤梨里子. メニエール病と急性低音障害型感音難聴の行動特性比較. 第14回日本耳科学会, 2004.10.
- 2) Ikezono T, Shindo S, Lishu L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9 (hereditary hearing loss and vestibular disorder). 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004.7.7-9.
- 3) Ikezono T, Shindo S, Li L, Hanprasertpong C, Pawankar R, Omori A*, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Yagi T. Proteomic analysis identified Cochlin isoforms in the inner ear and perilymph. *The Molecular Biology of Hearing and Deafness*, Bethesda MD, USA, 2004.9.30-10.3.
- 4) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Role of SSRIs in the treatment of dizziness. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004.7.
- 5) Uno A, Nakagawa A, Horii A, Mitani K, Takeda N, Kubo T. Effects of an NK1 receptor antagonist on motion sickness in rats and its putative sites of action. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004.7.
- 6) Mitani K, Horii A, Kubo T. Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004.7.
- 7) Otsuka K, Suzuki M, Furuya M, et al: Model experiment of semicircular canal function of BPPV. The 23rd Barany Society

- meeting. Paris, 2004.7.
- 8) Inagaki T, Suzuki M, Otsuka K, et al: Fuctional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog utricle. The 23rd Barany Society meeting. Paris, 2004. 7.
 - 9) Suzuki M: Application of basic research for understanding BPPV mechanism. "Influence of basic science research on the otological practice" Amplifon Workshop Debrecen, 2004. 9.
 - 10) 工田昌矢, 夜陣紘治: 抗酸化剤による老人性難聴の治療効果. 第 14 回日本耳科学会, 京都, 2004, 10
 - 11) 工田昌矢, 夜陣紘治: メニエール病の聴力変動- 特に対側聴力との関係-. 第 62 回日本めまい平衡医学会. 高崎, 2004, 11.
 - 12) Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Sawada S, Azuma H, Higashiyama K, Takeuchi S. Time-course of dehydratic effects of isosorbide on experimentally-induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. 3rd International Symposium Inner Ear Pharmacology.
 - 13) Takeda T, Takeda S, Takumida M, Kakigi A, Sawada S, Azuma H, Higashiyama K.. The effect of edravone on endolymphatic hydrops in guinea pigs. 40th Inner Ear Biology Workshop.
 - 14) Takeda T. Symposium: Update Clinical Problem: Hormonal aspects of Meniere's disease on basis of clinical and molecular studies. The 7th Japan-Taiwan Conference in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
 - 15) Sekine K, Imai T, and Takeda N: Effects of Epley and Lempert maneuvers on positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. 23rd Barany Society Meeting, Paris, France, 2004. 7.
 - 16) Imai T, Ito M, Takeda N, Matsunaga T and Kubo T: Benign paroxysmal positional vertigo affects both the horizontal and posterior semicircular canal simultaneously: combination of P-BPPV and H-BPPV. 23rd Barany Society meeting. Paris, 2004. 7.
 - 17) 上枝仁美, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: メニエール病の長期の聴力変化. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
 - 18) Shimogori H, Sugahara K, Tanaka K, Takemoto T, Takeno K, Yamashita H. Rapid administration of edaravone protects vestibular periphery from AMPA-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. ARO, 2005. 2.
 - 19) Mikuriya T, Takemoto T, Tanaka K, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Single dose of geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cochlea. ARO, 2005. 2.
 - 20) Takeno K, Shimogori H, Hara H, Sugahara K, Takemoto T, Tanaka K, Mikuriya T, Yamashita H. A guinea pig model for blockage of vestibular input with intact vestibular endorgans using TTX by osmotic pump. ARO, 2005. 2.
 - 21) Tanaka K, Takemoto T, Shimogori H, Mikuriya T, Takeno K, Yamashita H. Post-exposure administration of edaravone, a free radical scavenger, attenuates acoustic trauma. ARO, 2005. 2.

H. 知的財産権の出願状況

特許出願

国内出願

発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

出願番号 : 特願 2003-182860

出願日 : 平成 15 年 6 月 26 日

出願人 : 日本医科大学, 三菱化学株式会社

外国出願

国際出願番号 : PCT/JP03/08123

出願日 : 2003 年 6 月 26 日

指定国 : 全指定

分 担 研 究 報 告

メニエール病の病因と再発予防に関する研究

主任研究者 高橋 正紘 東海大学教授

研究要旨 1) メニエール病患者群を男女に分け、年齢を厳密に対応させた地域住民群の対照群と、行動特性を比較した。この結果、患者群で熱中行動、時間切迫行動、自己抑制行動の著しいことが再確認された。2) メ病群と低音障害型感音難聴群の間で、それぞれに年齢に対応させた地域住民の対照群との比較により、行動特性の違いを調べた。両群ともに熱中行動が著しいが、メ病群に特徴的な自己抑制行動は低音障害型感音難聴群では弱く、発症要因の違いを示唆していた。3) 1950年から2004年までのメ病関連論文のコンピュータサーチ、ならびに1974年以降の厚労省研究班の報告書を調べ、研究内容の時代推移を調べた。病因、治療論文数はともに、各テーマの増加、ピーク、減少をたどり、次のテーマに移行していた。4) 夜勤勤務看護師ならびに睡眠時間を極端に制限した健康若年者で、ADH その他のストレスマーカーの血漿濃度を調べた。いずれの群においても、有意のADH値の上昇は確認されなかった。

A. 研究目的

1) 内リンパ水腫患者群あるいはメ病患者群の行動特性が特異なことを報告してきたが、これまでは対照群の性や年齢を考慮していなかった。今回は、メ病患者群と性、年齢が厳密に対応した対照群の間で、行動特性の調査結果を比較した。

2) 同じ内リンパ水腫でも低音障害型感音難聴群は、メ病群に比較して、予後の良好なことが報告されている。今回は両疾患の違いの有無を、行動特性の調査結果を比較することで調べた。

3) 厚労省研究班でも30年間が経過するが、メ病の成因や根本的な治療方法は解明されていない。この理由を探り今後を展望するために、過去54年間の研究論文の時代推移を明らかにし、過去30年間の厚労省研究班の調査報告書を総括した。

4) 抗利尿ホルモン(ADH)が内耳水代謝に関わることが報告されている。内リンパ水腫はしばしば睡眠不足や不眠症がきっかけで発症する。そこで、夜勤明け看護師と、極端な睡眠制限を課した若年者で、ADH その他のストレスマーカーの血漿濃度を調べた。

B. 研究方法

1) メ病男性62名(22歳から73歳、平均49.8歳)、女性123名(21歳から78歳、平均51.4歳)を対象とした。対照群として、アンケート調査を実施し有効な回答の得られた地域住民799名の、男女別、年齢順の一覧表を作成し、患者1名ずつ性、年齢が対応した対照者を無作為に選択した。アンケート調査項目

のうち、行動特性24項目それぞれについて、そうではない、まあまあそうである、大いにそうであるの回答割合を両群間で χ^2 乗検定し、有意差を危険率5%、1%で判定した。

2) メ病185名(研究1と同一対象)と低音障害型感音難聴144名、男性57名(16歳から75歳、平均46.9歳)、女性87名(20歳から81歳、平均49.2歳)の行動特性を比較した。両群の性、年齢の構成は少し異なるので、それぞれの群で性別に、年齢の対応した対照者を無作為に選択し、対照群との比較により、両患者群の違いを調べた。1)と同様に、検定し、判定した。

3) 厚生省特定疾患メ病調査研究班が1974年に発足し、厚労省難治性疾患前庭機能異常調査研究班として2004年度まで継続している。この間班長は7代にわたっているが、年度ごとの総括報告書の内容から、研究内容の変遷を調べた。メ病のキーワードでコンピュータ検索し、1950年から2004年までの5,551件のうち、関係ありと判定された4,531件の論文のタイトルから内容を分類し、年代毎の論文数の推移の一覧表を作成した。これより、メ病の病因研究テーマの世界的な変遷ならびに治療の変遷をたどった。これら2つの調査から、メ病研究の課題を探った。

4) 夜間勤務を行う健康な看護師15名(男性1名、女性14名、年齢21-39歳、勤務年数は1-14年)、ならびに健康成人10名(男性6名、女性4名、20-25歳)を対象とした。検査の同意を得た後、看護師では同一対象で、1日夜勤明けを4回、2日連続

夜勤明けを4回、休日明けの日勤勤務を8回、午前中に採血した。健康者では、徹夜を課した翌日の午前と、7時間以上睡眠をとった翌日の午前に採血した。同時に日本産業衛生学会産業疲労研究会撰(2002)の表で疲労度を調べた。血液は、ストレスマーカーとしてADH、コルチゾール、フィブリノーゲン、その他の生化学検査としてNa、K、血糖値、尿素窒素、血漿浸透圧である。

C. 研究結果

1) 危険率5%で有意差のある行動特性項目は、メ病の男性群で24項目中15項目62.5%、女性群で17項目70.8%であった。同様に1%危険率ではメ病男性群で9項目37.5%、女性群で14項目58.3%であった。1%の危険率で有意差を示した項目の割合は、攻撃行動で男性33.3%、女性50%、熱中行動で男性50%、女性75%、時間切迫行動で男性25%、女性75%、自己抑制行動で男性66.7%、女性83.3%、逃避行動で男女ともに0%であった。男性よりも女性で行動特性の有意差の割合が高く、自己抑制行動が一番顕著で、次いで熱中行動であった。

日常の過ごし方では、男性で有意差を示したのは睡眠時間($P < 0.05$ 、患者群で長い)、休日($P < 0.05$ 、患者群で少ない)、女性では帰宅時間($P < 0.01$ 、患者群で遅い)、帰宅後の過ごし方($P < 0.01$)であった。有意差項目に男女共通のものはなく、ともに全項目の25%に過ぎなかった。

2) 危険率1%で有意差のある行動特性項目の割合は、男性のメ病群と低音障害型群でそれぞれ37.5%、29.2%、女性の各群で58.3%、25%であった。各行動別に危険率1%の項目の割合を見ると、男性のメ病群と低音障害型群で攻撃行動は33.3%、0%、熱中行動はともに50%、時間切迫行動は25%、50%、自己抑制行動は66.7%、33.3%、逃避行動はともに0%であった。女性の攻撃行動は50%、16.7%、熱中行動は75%、50%、時間切迫行動は75%、50%、自己抑制行動は83.3%、16.7%、逃避行動はともに0%であった。

3) 過去30年間の厚生労働省研究班では、初代で大規模な疫学調査が実施され、環境要因よりも個人的な要因が発症に関わる、と結論された。病因として、局所の形態、免疫異常、自己免疫、水代謝、ストレスなどが研究されてきた。しかし、病因として、自己免疫など局所要因は特定されていない。現在は局所の水代謝が活発に研究されているほか、患者群の生活実態調査から特異な行動特性が報告されている。

文献的には、病因・病態の919件の年次推移から、全年度を通じて病理・形態・計測の論文が頭抜けて多かった。研究のピークは、心理・心身医学が70年代、病理・形態が80年代、実験的内リンパ水腫が90年代、免疫・免疫異常が90年代以降に、2000年に入ってから遺伝子関連が増加している。治療文献では、迷路破壊術が60年代にピークがあり、薬物治療は70年代、内リンパ嚢開放術は80年代、前庭神経切断術は70-90年代にそれぞれピークがあった。90年代以降は圧倒的多数が、内耳局所への薬物(ゲンタマイシン)投与である。

4) 疲労度の点数は、看護師群、徹夜群いずれも、夜勤明け、徹夜明けで値が増加していた。しかし、両群ともにADHの値の有意な変動は見られなかった。他のストレスマーカー、フィブリノーゲンも疲労度と明らかな相関を示さなかった。

D. 考察

1) 男女共通では9項目で、対照群と1%の危険率で有意差を示した。まとめると、周囲に気遣いして嫌なことでも我慢し、周囲の期待に応えるために熱心に仕事をこなし、他人に負けまいと注意深く準備する、であった。これらの行動に対し周囲の評価が見合わないために、イライラすると解釈される。これらの行動は、上位や周囲に対し、信頼や愛顧を得るための行動といえる。女性にこの傾向の強いことは、家父長制度や儒教的倫理観の流れを思わせる。以前の疫学調査の結果、病因は個人的要因にあるや、巷間のメ病患者像にも合う。今回の結果は、メ病が社会的な人間関係に根ざすストレスあるいは報酬不足を背景とする、可能性を示唆している。過度の我慢や頑張る行動、これらで周囲に報酬(感謝や高い評価)を期待することは、メ病のリスクファクターといえる。これらの結果は生活指導に生かされるべきであろう。

2) メ病群は対照群に比べ、有意差を示す行動特性項目が多く、自己抑制行動、熱中行動、攻撃行動が明らかに強いことが判明した。一方、低音障害群はメ病群に比べ、熱中行動は同様に強いが、対照群と有意差を示す項目が少なかった。とりわけ、メ病群に特徴的な自己抑制行動はるかに弱く、時間切迫行動が比較的強い、ことが注目される。メ病群が自分の意志で、我慢行動や熱中行動をとるのに対し、低音障害群は環境的要因で、熱中行動や時間切迫行動をとる、と理解される。低音障害群はメ病群に比べ、予後が良好なことが報告されている。メ病が生活的要因が強いのにに対し、低音障害型感音難聴は環境的

要因が発症により深く関わることを示唆される。しかし、いずれの場合も、周囲からの報酬不足を仮定すると、理解は容易である。

3) メ病は、国内では1974年以來、厚労省研究班で研究され、世界的には1950年から54年間に4,000余編の研究論文が報告されている。この間、内耳の形態計測(前庭水管の構造)、病理、心理・心身医学、実験的内リンパ水腫、内耳生化学、水代謝・ホルモン、ウィルス、免疫異常、遺伝子など、さまざまな可能性が検討されてきた。しかし、病因はいまだ不明である。研究者は、健康成人に発症すること、膨大な局所の研究で解明されないこと、ストレスとの関係が常に指摘されていること、に改めて注目すべきであろう。

治療も対症的なものを出していない。めまい頻発例に対しては、以前の破壊的治療や内リンパ嚢開放術は次第に実施されなくなり、ゲンタマイシンの局所少量投与が定着している。浸透圧利尿剤も効果は一過性に過ぎない。病因は別として進行予防策として、抗酸化剤その他薬剤のdrug delivery systemによる内耳投与が実験レベルで成果を挙げつつある。早急に臨床に具体化すべきであろう。

4) 内リンパ水腫患者で発症誘因のアンケート調査を行うと、上位は多忙、睡眠不足、職場対人関係、家庭内トラブルなどである。看護師の夜勤明けも徹夜実験も疲労度を増大させたが、ストレスマーカーを変化させなかった。これが被験者の条件(飲水など)や採血条件によるのか、本来この程度の睡眠制限では変化のでないものかは、判定できない。しかし、疲労度は明らかに増大しているのだから、肉体的な疲労をADHは反映しない、といえよう。内耳水代謝にADHが関わるのは明らかなので、ADHの過剰分泌は肉体的疲労の他にあることを示唆している可能性が高い。

E. 結論

1) メ病患者群185名と性、年齢が厳密に対応した地域住民185名で、行動特性と日常の過ごし方のアンケート調査結果を比較した。患者群は自己抑制行動と熱中行動が著しく、時間切迫行動と攻撃行動でも違いが見られた。この傾向は男性よりも女性により強かった。一方、日常の過ごし方には明らかな違いは見られなかった。これより、我慢し熱心に励む行動に対する周囲からの報酬不足、つまり社会的な人間関係のストレスが発症誘因である可能性が示唆された。

2) メ病185名と低音障害型感音難聴144名で、

性と年齢が対応する地域住民の対照群との比較により、行動特性の調査結果を比較した。低音障害群は、メ病群と比較して熱中行動は同様に強いが、自己抑制行動ははるかに弱く、時間切迫行動はむしろ強い傾向を示した。これより、メ病群の行動が生来の資質に由来するのに対し、低音障害群の行動はより環境的要因の影響の強いことが示唆された。

3) 厚労省研究班の報告書ならびにPubMedによる文献検索により、メ病研究の変遷を調べた。内耳局所は詳細に研究されているが、ストレスや情動に関係した研究や社会医学的研究に乏しい。今後、患者の立場に立った、再発予防や進行予防の実践的な研究が求められている。

4) 夜勤明け看護師と徹夜実験で睡眠制限が疲労度とADH、フィブリノーゲンに与える影響を調べた。いずれでも疲労度は増大したが、ストレスマーカーの値の変化は観察されなかった。

F. 健康危険情報

今回の調査から、周囲の評価を期待して自分を抑え頑張る行動は、メ病のリスクファクターと言える。周囲に報酬(感謝や高い評価)を期待する行動は、これが裏切られたときストレス(イライラ)を生むからである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi M, Sekine M, Ikeda T, Watanuki K, Hakuta S, Takeoka H. Effect of microgravity on spatial orientation and posture regulation during Coriolis stimulation. *Acta Otolaryngol* 2004;124: 495-501.
- 2) Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Sato R. A comparative study of the dairy lifestyle of Meniere's disease patients and controls. *Ann Otol Rhinol laryngol*, 2005, 投稿中
- 3) 高橋正紘. 身体平衡における視覚と前庭覚の統合. *Vision* (日本視覚学会機関誌) 2005;17:11-22.

2. 学会発表

- 1) 小田桐恭子, 高橋正紘, 和田涼子, 大貫純一, 飯田政弘. 行動特性調査から見たメニエール病の治療. 第107回日耳鼻, 2004.5.

- 2) 大貫純一, 高橋正紘, 小田桐恭子, 和田涼子, 飯田政弘. メニエール病に対する生活指導の効果. 第 107 回日耳鼻, 2004.5.
- 3) 関根基樹, 高橋正紘. 脳疲労が起立に及ぼす影響. 第 107 回日耳鼻, 2004.5.
- 4) Sekine M, Takahashi M. Perceived surrounding space determines posture, eye movement, and sensation under 1G and microgravity. XXIII International congress of Barany Society. Paris, 2004.7.
- 5) Ohnuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R. Patients of Meniere's disease possesses singular behavioral characteristics. XXIII International congress of Barany Society. Paris, 2004.7.
- 6) 小田桐恭子, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子. メニエール病, 治療の問題点. 第 14 回日本耳科学会, 2004.10.
- 7) 和田涼子, 高橋正紘, 小田桐恭子, 佐藤梨里子. メニエール病と急性低音障害型感音難聴の行動特性比較. 第 14 回日本耳科学会, 2004.10.
- 8) 関根基樹, 高橋正紘, 佐藤梨里子. 睡眠制限や疲労が揺らぎに与える影響. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 9) 佐藤梨里子, 高橋正紘, 小田桐恭子. メニエール病患者ならびに夜勤看護師の ADH 測定結果. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 10) 小田桐恭子, 高橋正紘, 和田涼子. 生活指導によるメニエール病のめまい治療成績. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 11) 高橋正紘, 小田桐恭子, 和田涼子, 佐藤梨里子. メニエール病はなぜ解決されないか. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 12) 和田涼子, 高橋正紘, 小田桐恭子. 低音障害型感音難聴とメニエール病の聴力予後の比較. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 13) 高橋正紘, 関根基樹. 外界知覚を元にした画一的動作制御. 第 4 回姿勢と歩行研究会, 2005.3.
- 14) 高橋正紘, 関根基樹. 環境医学的にみたメニエール病の成因. 第 50 回宇宙航空環境医学会, 2004.11.
- 15) 高橋正紘. 身体平衡における視覚と前庭覚の統合. 日本視覚学会 2005 冬期大会, 2005.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

性、年齢がマッチしたメニエール病患者群と地域住民群の行動特性比較

小田桐恭子, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子
(東海大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

これまでに我々は、内リンパ水腫患者群と一企業の勤労者群のアンケート調査結果を比較し、患者群の行動特性に特異な傾向のあることを報告してきた。しかし、患者群にメニエール病と低音障害型感音難聴が含まれていること、対照群が一企業の従業員であること、性と年齢が両群で対応していないことは、調査結果の信頼性を低下させていた。そこで今回は、メニエール病患者群のみを対象とし、性と年齢を厳密に対応させた対照群の行動特性を比較した。

【対象】

複数施設を受診し、アンケート調査を施行できたメニエール病患者の男性 62 名 (22~73 歳, 平均 49.8 歳), 女性 123 名 (21~78 歳, 平均 51.36 歳) の合計 185 名である。問診, 純音聴力検査, 必要に応じて平衡機能検査, 内耳機能検査, 画像診断などの結果より, 難聴とめまいの原因としてメニエール病以外の疾患を除外できた症例のうち, 3 ヶ月以上の経過を観察できたものを対象とした。

患者群と調査結果を比較するため, それぞれの群と性・年齢を厳密に対応させた地域住民群を対照とした。地域住民群の選出方法としては, 3 つの異なる地域の住民を対象にアンケート調査を行い, 集計された 822 名のうち有効であった 799 名 (男性 445 名, 女性 354 名, 年齢 15~88 歳) のうち, 各群の患者の年齢に一致した (一致しない場合は, 一番近い年齢の) 対照者 185 名を無作為に選択した。

【方法】

我々が従来行ってきたライフスタイルに関するアンケート調査表を用いた。このアンケートは日常生活の過ごし方 8 項目, 行動特性 24 項目, ストレス源 22 項目, 気分転換手段 11 項目, 自律神経失調的愁訴 5 項目から成る。今回調査した行動特性は, 攻撃行動が 6 項目, 熱中行動が 4 項目, 時間切迫行動が 4 項目, 自己抑制行動が 6 項目, 逃避行動が 4 項目である。各項目について, そうではない, まあまあそうである, 大いにそうであるの 3 段階で評価してもらった。各評価の占める割合を, 集団間で χ^2 検定で比較した。参考に, 日常の過ごし方 8 項目についても比較した。内訳は, 睡眠時間, 帰宅時間, 休日の過ごし方, 週末の過ごし方, 夕食時間, 帰宅後の過ごし方, もっとも充実した時間帯, もっとも不足する時間帯である。各項目について, 複数項目から一つを選択してもらった。

【結果】

行動特性各項目について, 対照群との検定結果を危険率の値で示した (表 1)。危険率 5% で有意差のある項目は, メニエール病の男性群で 24 項目中 15 項目, 女性群で 17 項目であった。同様に 1% 危険率ではメニエール病男性群で 9 項目, 女性群で 14 項目であった。1% の危険率で有意差を示した項目の割合は, 攻撃行動で男性 33.3%, 女性 50%, 熱中行動で男性 50%, 女性 75%, 時間切迫行動で男性 25%, 女性 75%, 自己抑制行動で男性 66.7%, 女性 83.3%, 逃避行動で男女ともに 0% であった。全般的に, 男性よりも女性で行動特性の有意差の割合が高かった。行動特性内容では, 自己抑制行動が一番顕著で, 次いで熱中行動であった。

日常の過ごし方では, 男性で有意差を示したのは睡眠時間 ($P=0.0322$, 患者群で長い), 休日 ($P=0.023$, 患者群で少ない), 女性では帰宅時間 ($P=0.0066$, 患者群で遅い), 帰宅後の過ごし方 ($P=0.0072$) であった。有意差を示した項目は, 男女で共通のものはなく, 男女ともに全項目の 25% に過ぎなかった (表 2)。