

【考察】

メニエール病の病因はいまだ不明であるが、ストレスが関係すると考えられている。以前の報告では内リンパ水腫患者群と一企業の勤労者群の調査結果を比較していた。行動特性で著しい違いが見られたが、経過のより良好な低音障害型感音難聴と一緒に扱うことに、疑問が示された。さらに、以前の調査は性や年齢を考慮せずに、対照群と比較していた。今回は、対照群に様々な職種や学生、専業主婦、退職者などを含む、地域住民を選び、性と年齢を厳密に1対1で対応させた2群で結果を検定した。今回の方法によっても、以前の結果が再確認され、日常の過ごし方で両群の違いは少なく、行動特性で大きな違いが見られた。

男女共通に対照群と1%の危険率で有意差を示す行動特性項目は、勝気、イライラしやすい、徹底的にやらないと気がすまない、熱中しやすい、何もしないと落ち着かない、周囲の目が気になる、周囲の期待に沿うように努める、嫌なことでも我慢する、事前にいろいろ心配しやすい、の9項目であった。言い換えると、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。これらの行動に対し、周囲の評価が見合わないとイライラするのであろう。これら患者の行動特性は一言でいうと、上位や力のある人に対し、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、家父長制度への適応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、病因は環境よりも個人的要因にある、にも矛盾せず、巷間のメニエール病患者像にも合う。

上司や主人、権力者に逆らうことが、個人の存在を脅かし、これらの人々の期待に沿う行動が選択されてきた結果であろう。自己主張の弱さは日本人の国民的傾向と言われてきたが、患者群はこの顕著な集団と見ることが出来る。しかし、メニエール病は欧米においても、日本と同程度の有病率が報告されている。病因が周囲への献身に対する報酬不足と解釈すれば、似た状況は欧米でも十分にあり得るであろう。今回の結果は、メニエール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、可能性を強く示唆している。過度に我慢したり、他人に負けずに頑張る行動や、周囲に報酬(感謝や高い評価)を期待することは、メニエール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。

【結語】

メニエール病患者の行動特性を性・年齢を厳密に対応させた地域住民群と比較した。1%危険率で有意な行動特性項目が、男性で9項目37.5%、女性で14項目58.3%に見られた。日常生活の過ごし方で特異な傾向は見られなかった。男女で共通の行動特性は、周囲の期待に応え、自分を抑えて熱心に仕事に取り組み、イライラしやすい、という内容であった。これらより、メニエール病は、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して、発症する可能性が強く示唆された。

【参考文献】

- 1) 大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子. 異なる地域対象群における行動特性の調査. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成15年度報告書2004, pp.15-17.
- 2) 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子. 一般勤労者と内リンパ水腫患者のライフスタイル・アンケートの比較. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成13年度報告書2002, pp.77-81.
- 3) 高橋正紘, 小田桐恭子, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫の発症増悪要因と治療への応用. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成14年度報告書2002, pp.53-55.
- 4) 大貫純一, 高橋正紘, 山下裕司. 勤労者3400名における行動特性, ストレス源ならびに身体症状のアンケート調査結果. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成12年度報告書2001, pp.57-60.
- 5) 山下裕司, 下郡博明, 綿貫浩一, 高橋正紘. メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床1997;90:120-123.
- 6) 山下裕司, 菅原一真, 下郡博明, 高橋正紘. メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—. *Equilibrium Res* 1998;57:428-434.
- 7) 高橋正紘, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫患者の行動特性. 耳鼻臨床2004;97:85-92.

表1. 患者群と対照群の χ^2 検定結果, 危険率の値

行動特性	項目	男性 (n=62)	女性 (n=123)
攻撃行動	気性が激しい	*0.0248	**0.0076
	勝気である	**0.001	**0.0062
	仕事その他で, 他人と競争する気持ちを持つ	*0.0169	*0.028
	イライラしたり怒りやすい	**<0.0001	**0.0004
	自分の意見を通そうとする	ns	ns
	つい人を批判してしまう	ns	ns
熱中行動	徹底的にやらないと気がすまない	**<0.0001	**<0.0001
	仕事その他に熱中しやすい	**0.0009	**<0.0001
	熱中すると周囲が見えなくなる	*0.0156	**<0.0001
	話したくなると一気に話さずにはいられない	*0.0296	*0.0331
時間切迫行動	毎日の生活で, 時間に追われる感じがする	ns	**0.0061
	歩くのや食べるのが速い	*0.0209	ns
	休んで何もしないと, 気持ちが落ち着かない	**0.0054	**0.0019
	一度に二つのことをしようとする	ns	**<0.0001
自己抑制行動	周囲の目が気になる	**0.0007	0.002
	人前で緊張しやすい	*0.0141	**<0.0001
	人の意見に合わせる方である	ns	*0.0143
	親や上司の期待にそうように努める	**0.0004	**<0.0001
	嫌なことがあっても我慢する	**0.0026	**0.0001
	取り掛かる前に, いろいろ心配しやすい	**<0.0001	**0.0002
逃避行動	辛いことがあると, 避けようとする	ns	ns
	問題が生じると, 他人のせいにし勝ちである	ns	ns
	機嫌が悪いと, つい人を責めてしまう	ns	ns
	アルコールやカラオケで憂さを晴らす方である	ns	ns

*P<0.05, **P<0.01

表2. 日常の過ごし方, 患者群と対照群の比較

調査項目	メ病男性群	メ病女性群
睡眠時間	*	ns
帰宅時間	ns	**
休日数/週	*	ns
週末の過ごし方	ns	ns
夕食時間	ns	ns
帰宅後の過ごし方	ns	**
充実した時間帯	ns	ns
不足する時間帯	ns	ns

* : P<0.05, ** : P<0.01

メニエール病群と低音障害型難聴群の行動特性比較

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

【はじめに】

これまでに我々は、ライフスタイルのアンケート調査を内リンパ水腫患者群に実施し、勤労者群あるいは地域住民群を対照群として、結果を比較してきた。この結果、患者群に特異な行動特性傾向のあることが判明した。同じ内リンパ水腫でも、低音障害型感音難聴はメニエール病に比べて一般に予後良好といわれている。今回は、厳密に性と年齢をマッチさせた地域住民群と比較することにより、両疾患の行動特性の違いの有無を調べたので報告する。

【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 名と, 低音障害型感音難聴患者の男性 57 名 (16~75 歳, 平均 46.9 歳), 女性 87 名 (20~81 歳, 平均 49.2 歳) の合計 144 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内リンパ水腫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。めまい発作を伴う症例をメニエール病, めまいを伴わない症例を低音障害型感音難聴と診断した。

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。行動特性項目の内容を表 1 に示す。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。

【結果】

各疾患群と対照群の違いを危険率の値で判定した。今回は男女ともに 5% 未満の危険率で有意差を認めた項目について比較した (表 2)。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 62.5%, 女性群で 70.8%, 低音障害型感音難聴の男性群で 50%, 女性群で 45.8% であった。同様に 1% 危険率ではメニエール病男性群で 37.5%, 女性群で 58.3%, 低音障害型感音難聴男性群で 29.2%, 女性群で 25% であった。全般的に, メニエール病群で行動特性の著しい傾向があり, メニエール病でも女性が男性よりもこの傾向の強いといえる。

1. 攻撃因子

男女ともに 5% 未満の危険率を認めた項目は, メニエール病群の 4 項目 (66%) に対し, 低音障害型感音難聴群では 1 項目 (17%) であった。さらに, メニエール病群では勝気であるの項目で 1% 未満, イライラしやすいの項目で 0.5% 未満の危険率で有意差が認められており, 両疾患の違いが明らかであった。

2. 熱中因子

メニエール病群では, 男女ともに危険率 5% 未満で有意差を示した項目は 4 項目 (100%), うち 2 項目

(50%)が0.5%未満であり、対照群と著しい違いを示した。低音障害型感音難聴群では男女ともに危険率5%未満で有意差を示した項目は2項目(50%)、うち1項目(25%)が0.5%未満の危険率となっており、メニエール病群の半数という結果であった。

3. 時間切迫因子

低音障害型感音難聴群では2項目(50%)が男女ともに危険率0.5%未満で有意差を示し、1項目(25%)で有意差を認めたメニエール病群よりも、時間切迫行動の強い傾向が示唆された。

4. 自己抑制因子

男女ともに危険率5%未満で有意差を示した項目は、メニエール病群で5項目(83%)に対し、低音障害型感音難聴群で1項目(17%)であり、両疾患の著しい違いが見られた。さらに、メニエール病群では4項目(66%)が危険率0.5%未満で有意差を示しており、自己抑制行動はメニエール病に特徴的であることが裏づけられた。

5. 逃避因子

男女ともに有意差を示した項目は両疾患で見られず、この因子に関しては対照群との違いは認められなかった。

【考察】

メニエール病群は対照群と比較して有意差を示す項目が多く、その中でも特に攻撃因子、熱中因子、自己抑制因子の強い傾向があるといえる。一方、低音障害型感音難聴群の方が有意差を示す項目が少なく、メニエール病に特徴的な自己抑制因子の弱いことが判明した。同時に、メニエール病群と比較すると、時間切迫行動がより強い傾向があった。

これらの結果より、メニエール病患者は、周囲の期待にこたえて高い評価を得るために、自分を抑え熱中行動をとる可能性が示唆される。これに対し低音障害型感音難聴患者は、自己抑制行動は弱いものの、環境的要因により時間に追われると考えられる。一般に低音障害型感音難聴の方が、メニエール病よりも予後良好とされている。これらの臨床経過が、行動特性の内容を反映している可能性は否定できない。

今回の調査から、熱中行動、自己抑制行動はメニエール病のリスクファクターであり、熱中行動と時間切迫行動は低音障害型感音難聴のリスクファクターといえる。熱中行動、自己抑制行動、時間切迫行動が強い例や、これらの行動が強いられる状況は、内リンパ水腫を発症させたり増悪させる可能性があるため、生活指導に生かされるべきであろう。

【結語】

1. メニエール病患者と低音障害型感音難聴患者に対してアンケート調査を行い、性・年齢を厳密に対応させた地域住民群と比較した。
2. メニエール病患者は対照群と比較して、自己抑制行動、熱中行動、攻撃行動の強い傾向が見られ、とくに女性患者群で著しかった。
3. 低音障害型感音難聴患者は、メニエール病に特徴的な自己抑制因子はるかに弱く、時間切迫行動がより強いことが判明した。
4. 行動特性の調査からも、メニエール病と低音障害型感音難聴は背景が異なる可能性が示唆された。メニエール病はより生来の性格や気性が関わり、低音障害型感音難聴は環境的要因が大きい、と推測された。

【参考文献】

- 1) 大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子. 異なる地域対象群における行動特性の調査. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成15年度報告書2004, pp.15-17.
- 2) 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子. 一般勤労者と内リンパ水腫患者のライフスタイル・アンケートの比較.

厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成13年度報告書2002, pp.77-81.

- 3) 高橋正紘, 小田桐恭子, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫の発症増悪要因と治療への応用. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成14年度報告書2002, pp.53-55.
- 4) 大貫純一, 高橋正紘, 山下裕司. 勤労者3400名における行動特性, ストレス源ならびに身体症状のアンケート調査結果. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会平成12年度報告書2001, pp.57-60.
- 5) 山下裕司, 下郡博明, 綿貫浩一, 高橋正紘. メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床 1997;90:120-123.
- 6) 山下裕司, 菅原一真, 下郡博明, 高橋正紘. メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—. *Equilibrium Res* 1998;57:428-434.
- 7) 高橋正紘, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫患者の行動特性. 耳鼻臨床 2004;97:85-92.

1. 行動特性についてのアンケート調査

性格や行動についておたずねします。該当するものに○印をつけてください。			
0:そうではない 1:まあまあそうである 2:おおいにそうである			
1. 気性が激しい.	0	1	2
2. 勝気である.	0	1	2
3. 仕事その他で他人と競争する気持ちを持ちやすい.	0	1	2
4. イライラしたり怒りやすい.	0	1	2
5. 自分の意見を通そうとする.	0	1	2
6. つい人を批判してしまう.	0	1	2
7. 徹底的にやらないと気がすまない.	0	1	2
8. 仕事その他に集中しやすい.	0	1	2
9. 熱中すると周囲が見えなくなる.	0	1	2
10. 話したくなると、一気に話さずにはいられない.	0	1	2
11. 毎日の生活で、時間に追われる気がする.	0	1	2
12. 歩くのや食べるのが速い.	0	1	2
13. 休んで何もしないと、気持ちが落ち着かない.	0	1	2
14. 一度に二つのことをしようとする.	0	1	2
15. 周囲の目が気になる.	0	1	2
16. 人前で緊張しやすい.	0	1	2
17. 人の意見に合わせる方である.	0	1	2
18. 親や上司の期待にそうように努める.	0	1	2
19. 嫌なことがあっても我慢する.	0	1	2
20. 取り掛かる前に、いろいろ心配する方である.	0	1	2
21. 辛いことがあると避けようとする.	0	1	2
22. 問題が生じると、他人のせいにしがちである.	0	1	2
23. 機嫌が悪いと、つい人を責めてしまう.	0	1	2
24. アルコールやカラオケで憂さを晴らす方である.	0	1	2

攻撃因子:1-6 熱中因子:7-10 時間切迫因子:11-14

自己抑制因子:15-20 逃避因子:21-24

表2. 危険率の大きさ

行動特性	メニエール病		低音障害型感音難聴	
	男性	女性	男性	女性
I. 攻撃因子				
気性が激しい	*	**		
勝気である	***	**	*	*
競争心が強い	*	*		
イライラしやすい	***	***		***
意見を通す				
人を批判する				
II. 熱中因子				
徹底的にやる	***	***	*	***
熱中しやすい	***	***	***	***
周囲が見えない	*	***		*
一気に話す	*	*	***	
III. 時間切迫因子				
時間に追われる		**	***	***
歩くのが早い	*		*	
落ち着かない	**	***	***	***
歩くのが早い		***		*
IV. 自己抑制因子				
周囲を気にする	***	***		*
緊張しやすい	*	***		*
人に従う		*		
期待に沿う	***	***	*	
嫌なことも我慢	***	***	***	
心配する	***	***	***	***
V. 逃避因子				
辛いことを避ける				
他人のせいにする				
人を責める			***	
酒で憂さを晴らす				

危険率 * 5%未満 ** 1%未満 *** 0.5%未満

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, 佐藤梨里子, 和田涼子
(東海大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

厚生省特定疾患メニエール病調査研究班が1974年に発足してから、2004年で丁度30年間が経過する¹⁾⁸⁾。この間、研究班、その他の国内外で様々な研究が実施されてきたが、いまだにメニエール病の原因は不明で、根本的な治療方法も確立されていない。膨大な研究にもかかわらずなぜ原因が解明されないか、様々な治療が試みられながらなぜ長期予後が不良か、などの素朴な疑問が生まれる。これに答えるために、今回は過去の厚労省研究班の成果を調べ、学術文献のテーマの変遷をたどることにより、メニエール病解決の将来を展望した。

【対象と方法】

まず、1974年度から2004年度までの厚生省(厚労省)研究班の年度ごとの報告書を調べ、研究課題や研究内容の推移、成果を確認した¹⁾⁸⁾。全体の流れを知るために、特に研究班長の年度ごとの総括、3年間ごとの総括の記述内容に注目した。

第二に、メニエール病研究の時代的な変遷を知るために、PubMedでMeniere's diseaseをキーワードとしてコンピュータ検索した。すべての文献リストをタイトルから、メニエール病研究に関係のあるもの、関係の薄いものに分類し、さらに関係文献を次のカテゴリーと項目に分類した。1)総説、2)病態・病因、3)検査・診断、4)治療、5)その他。病態・病因はさらに a)病理・形態・計測、b)実験的内リンパ水腫(サメ・モルモット・ラット・ネコ)、c)内耳生化学、d)バソプレッシン・水代謝・ホルモン、e)心理・心身症・ストレス、f)免疫・免疫異常、g)遺伝・遺伝子、h)ウイルス。検査・診断のカテゴリーには聴力、平衡機能、その他の診断のための検査、診断基準、症状を含めた。

治療は保存的治療と手術治療に分け、保存的治療を a)薬物治療、b)局所薬物投与(アミノグリコシド・ステロイドなど)、c)その他の治療(神経節ブロック・圧治療など)に分けた。手術治療を、a)前庭器破壊術(迷路破壊術・超音波手術・クライオサージェリー・レーザー手術など)、b)内リンパ嚢開放術、c)前庭神経切断術に分類した。その他のカテゴリーには、a)統計的研究、b)症例報告、c)QOL 関連論文を含めた。各カテゴリー、項目に分類した後、年代別にそれぞれの論文数を集計した。

【結果】

1. 厚生省(厚労省)研究班の研究活動(表1)

スモン病解決の成果を考慮し、厚生省は多数の難治疾患を特定疾患に指定し、研究班を立ち上げた。メニエール病調査研究班も1974年に渡辺勲氏を班長として、疫学、臨床、基礎の各分科会を設けて発足した。6年間の成果としては、診断基準(メニエール病診断の手引き)、大規模な疫学調査、追跡調査などがある¹⁾。診断基準は当初、暫定的なものとしたが、30年後の現在も改定されていない。疫学調査から、1)男性は40代、女性は30代にピークがある、2)確実例は専門技術職に多く、単純生産労働者や農林漁業に少ない、3)確実例に男女差はないが、疑い例に女性が多い、4)対照群に比べ、精神的、肉体的過労や睡眠不足の傾向がある、5)発症に地域的偏りはない、6)有意な家族内発生や合併症はみられない、7)明瞭な季節性はない、ことが判明した。一連の疫学調査から、メニエール病の病因は環境要因よりも個人的要因が大きいと結論された。

1980年の榎学班長から名称が前庭機能異常調査研究班と改められ、対象疾患が拡大されたため、研究班の目標が曖昧となった²⁾。メニエール病関連では、治療効果の判定基準が作成され、浸透圧利尿剤が導入された。1986年の北原正章班長は、グリセロール試験やフルオセミド試験など内リンパ水腫の診断検査に力を注いだ³⁾。この頃から実験的内リンパ水腫の研究が盛んになる。1986年の原田康夫班長では、重症メニエール病が調査

され、リハビリ治療が盛んになった⁴⁾。1994年の石井哲夫班長は病因として免疫異常やウイルスに注目した⁵⁾。1997年の八木聡明班長は、さらに自己免疫疾患の可能性を追求した⁶⁾。この頃より、アポトーシスや活性酸素による内耳障害機構の研究が盛んになった。

2002年からの高橋正紘班長では、生活習慣病の観点から患者の生活実態や行動特性、ストレスの関与が研究された⁷⁻⁹⁾。患者に特異な行動特性のあることが判明し、治療として生活指導が提唱された。また、八木班長時代からの内耳障害機構の研究が成果を挙げ、欧米で実用化された drug delivery system と結びつき、種々の薬剤の内耳局所投与による治療が実用化目前となった。さらに、内リンパ水腫の成因としてバソプレッシンが注目され、阻害薬による治療の可能性が検討されている。

2. コンピュータサーチによる世界的な研究動向

1950-2004年の各カテゴリー、項目別の論文数を表に示した(表2)。総検索数は5,551件で、このうち関係ありと判定された4,531件を分類した。総説、統計、症例を除くと、全年度を通じて治療の論文が最多で、ついで検査・診断、病態・病因であった(図1)。この3つのカテゴリーの総計は50年代から80年代までは増加しているが、以降はほぼ横ばいである。病因・病態の919件の内訳では、全年代を通じて病理・形態・計測の論文数が頭抜けて多い(図2)。それぞれのピークは心理、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年代にあり、免疫・免疫異常が90年代以降増加し、2000年に入ってからでは遺伝子関連が増加している(図2, 3)。

治療では、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(図4, 5)。論文数でみる限り、90年代以降圧倒的多数は、内耳局所への薬物投与(ゲンタマイシン)である。迷路破壊や神経切断など破壊的手術や内リンパ嚢手術は今後さらに減少し、薬剤の局所投与に集約されることを予測させる⁹⁾。

【考察】

初代厚生省研究班の3年目の報告書の中で、病因分科会長が総括で「疫学調査結果は、メニエール病発症に遺伝よりも環境的因子が関係することを示唆している」と述べている¹⁾。心身疲労や睡眠不足傾向が対照群よりも割合が高く、家族内発症や特定の合併症が見られなかったためである。しかし、疫学調査の最終判断は、環境要因よりも個人的要因が発症に関わる、であった¹⁾。心身医学的に70-80年代当時の研究手法は、病気が心身に与える影響の評価に終わり、病因を探る手段としては未熟であった¹⁰⁾。その後、メニエール病の心身医学的研究は下火となる。60年代のRobert Kimuraの内リンパ水腫モルモットの研究手法が普及し¹¹⁾、80年代以降は全世界的に内耳局所、特に内リンパ嚢に研究が集中した。形態学、電気現象、生化学、免疫学、水代謝、ウイルスと様々な観点から研究され、90年代以降は局所の免疫異常(自己免疫)となり¹²⁾、現在は局所の水代謝や関係遺伝子に向かっている。

しかし、内リンパ嚢犯人説を前提とした内耳研究は、今のところ成功していない。内リンパ水腫そのものではなく、内リンパ水腫になる人間の研究が必要であろう。現在メニエール病はかつての中間管理職病から、兼業主婦の中年から初老の女性の病気になりつつある。改めて患者の日常実態の科学的調査や社会医学的調査、すなわち本来の意味での心身医学的研究が望まれている。しかし、この方面の研究はきわめて不十分である。治療も、病因研究と同様に時代とともに変遷してきたが、再発や進行の予防の決め手に欠ける。これらを早急に具体化する必要がある。

【結論】

過去30年間の厚生(労働)省研究班の報告書、ならびに過去54年間の研究論文の主題から、メニエール病の病因と治療の研究推移を調べた。病因研究は、内耳局所とりわけ内リンパ嚢を中心とした形態学、生化学、免疫学、水代謝と推移し、現在は遺伝子に移行しつつある。膨大な内耳研究で有力な病因が判明していない一方、ストレスや情動に関係した患者の日常実態調査はきわめて不十分である。今後、根本的な病因解明には、一層の行動科学的アプローチや、ストレスや情動の脳科学を発展させる必要がある。同時に、病気の再発や進行を予防する研究を推進し、予防策の早急な具体化が望まれる。

【文献】

- 1) 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班, 昭和 49-54 年度報告書(渡辺勲班長).
- 2) 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 昭和 55-60 年度報告書(檜学班長).
- 3) 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 昭和 61-平成 2 年度報告書(北原正章班長).
- 4) 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 平成 3-5 年度報告書(原田康夫班長).
- 5) 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 平成 6-8 年度報告書(石井哲夫班長).
- 6) 厚生労働省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 平成 9-13 年度報告書(八木聡明班長)
- 7) 厚生労働省特定疾患前庭機能異常調査研究班, 平成 14 年度報告書(高橋正紘班長)
- 8) 厚生労働省難治性疾患克服前庭機能異常調査研究班, 平成 15 年度報告書(高橋正紘班長)
- 9) Hillman TA, Chen DA, Arriaga MA. Vestibular nerve section versus intratympanic gentamicin for Meniere's disease. Laryngoscope 2004;114:216-22.
- 10) Coker NJ, Coker RR, Jenkins HA, et al. Psychological profile of patients with Meniere's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;115:1355-7.
- 11) Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops. Ann Otol Rhinol Laryngol 1967;76:664-87.
- 12) Riente L, Bongiorno F, Nacci A, et al. Antibodies to inner ear antigens in Meniere's disease. Clin Exp Immunol 2004;135:159-63.

表1. 厚生(労働)省の研究班の年度, 班長, 主な研究内容

研究班	班長, 年度	研究内容
特定疾患メニエール病調査研究	渡辺 勲 1974-79 年	診断基準の確立, 疫学調査, 追跡調査
特定疾患前庭機能異常調査研究	檜 学 1980-85 年	治療効果の判定, 浸透圧利尿剤の利用
同	北原正章 1986-90 年	診断検査法, 実験的内リンパ水腫
同	原田康夫 1991-93 年	重症メニエール病の調査, リハビリ
同	石井哲夫 1994-96 年	内リンパ水腫成因, 免疫, ウィルス
同	八木聡明 1997-2001	自己免疫, 内耳障害機構の解明
同, 難治性疾患克服	高橋正紘 2002-04 年	行動特性, 生活指導, 内耳障害の予防

表2. コンピュータ・サーチによる検索論文数(4,531件)の内訳と年代推移.

カテゴリー	項目	50年代	60年代	70年代	80年代	90年代	00年代
	総説	93	182	147	133	66	24
病因・病態	病理・形態・計測	28	53	74	122	95	33
	実験的内リンパ水腫	0	10	20	41	49	18
	内耳生化学	4	8	8	19	11	7
	水代謝・ホルモン	0	5	7	5	13	12
	心理・心身症・ストレス	6	13	22	12	12	4
	免疫・免疫異常	8	8	18	30	66	27
	遺伝・遺伝子	0	2	1	5	7	12
	ウイルス	0	1	4	4	11	4
検査・診断	診断・検査・基準・症状	59	182	221	294	273	146
治療	薬物治療	50	65	78	71	29	21
	局所薬物投与	7	6	6	23	85	71
	その他の治療	24	33	32	33	38	22
	内リンパ嚢開放術	10	30	82	111	58	17
	迷路破壊術	42	96	77	43	25	7
	前庭神経切断術	10	15	63	70	72	17
その他	統計	5	13	22	37	29	11
	症例	15	19	12	17	26	11
	QOL	0	2	4	5	16	9
	計	361	743	898	1075	981	473

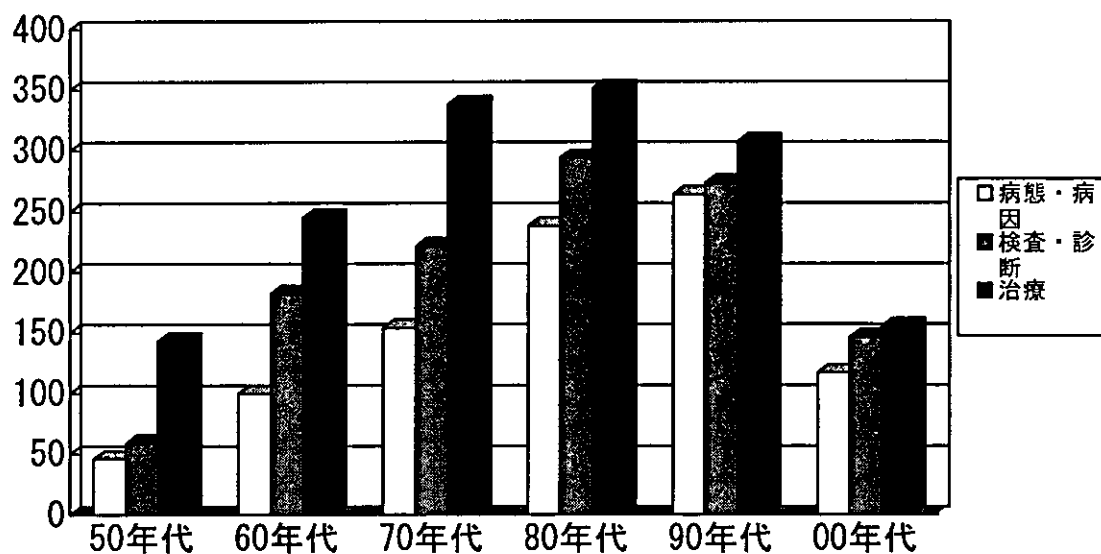


図1. 研究論文数(縦軸)の内容別, 年代推移.

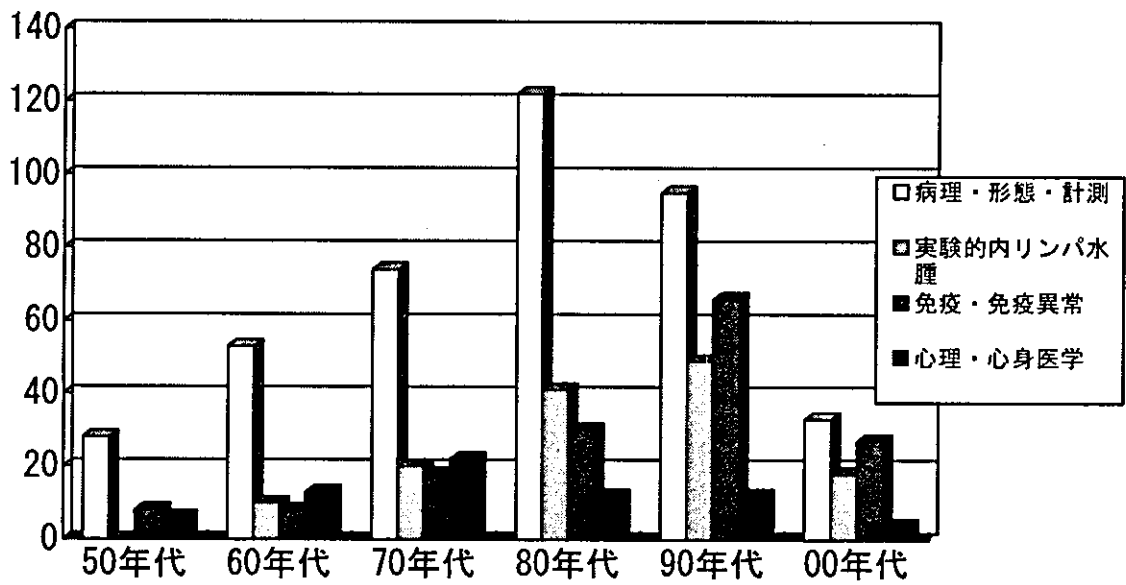


図2. 病因・病態の研究論文数(縦軸)の内容別, 年代推移(1).

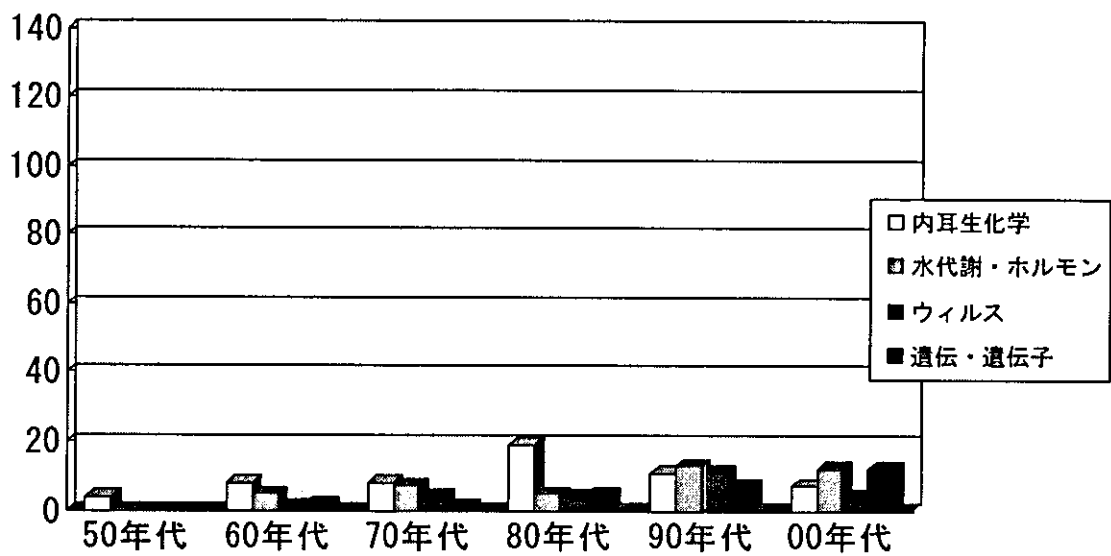


図3. 病因・病態の研究論文数(縦軸)の内容別, 年代推移(2).

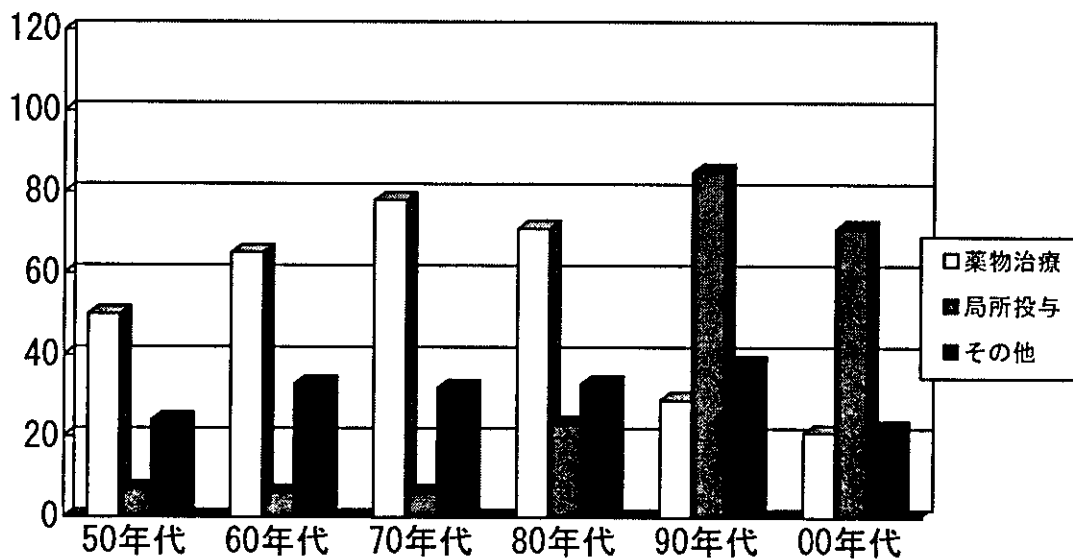


図4. 保存的治療の研究論文数(縦軸)の内容別, 年代推移

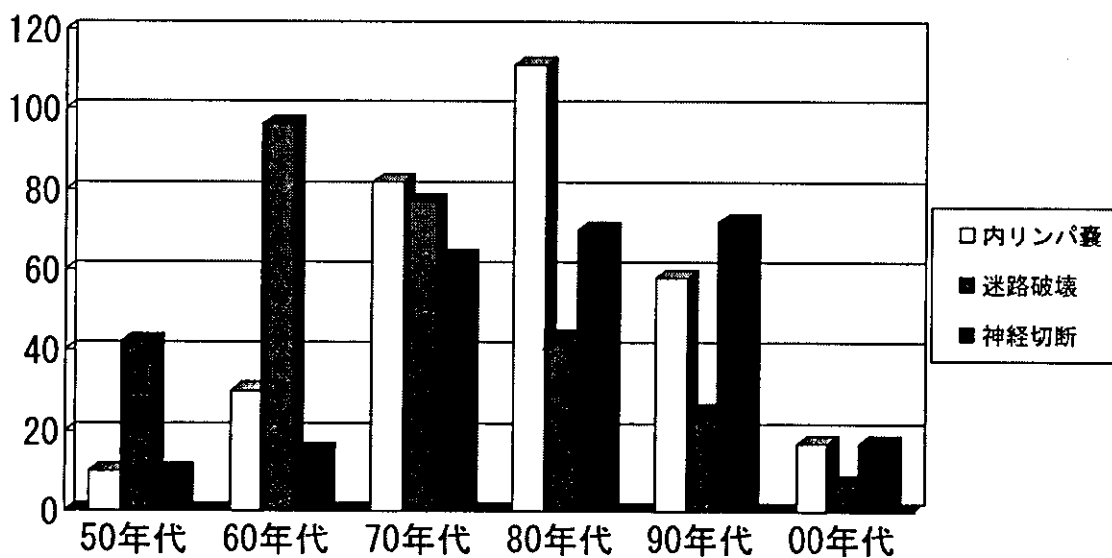


図5. 手術治療の論文数(縦軸)の内容別, 年代推移.

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, (東海大学医学部耳鼻咽喉科)
宮地勇人(東海大学医学部臨床検査)

【はじめに】

メニエール病を含む内リンパ水腫患者で、発症や増悪の自覚的な要因として、疲労は大きな割合を占めている。筆者らの種々のアンケート調査から、内リンパ水腫患者が正常集団ともっとも異なる点は行動特性であるが、疲労は発症や増悪の契機となっている可能性が高い。近年、バソプレッシンが内リンパ水腫の起因物質であることが示唆されている。しかし、内耳レベルの動物実験の知見に比べ、日常生活やストレスとバソプレッシン値の変動についての報告は少ない。我々は、昨年からこれらを明らかにする目的で、看護師(看護師群)において夜間勤務が、各種ストレスマーカーに及ぼす影響を調べてきた。今回はそれに加えて、健常成人が業務という形ではなく純粋な徹夜状態で、ADH がどのように変動するか(徹夜群)を調査したので、看護師の結果と合わせて報告する。

【対象・方法】

看護師群の対象は、夜間勤務を行う健康な看護師15名(男性1名, 女性14名)である。年齢は 21 歳から 39 歳で、勤務年数は 1 年から 14 年に及んでいた。

徹夜群の対象は、健康成人 10 名(男性 6 名, 女性 4 名)で、年齢は 20 歳から 25 歳である。

予め検査内容を説明し、同意が得られた後に検査を実施した。調査内容は、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, その他の生化学的検査として Na, K, 血糖値, 尿素窒素, 血漿浸透圧である。採血時間は午前 9:30-12:00 とし、検査前日, 当日は自由飲水とし、食事制限や睡眠時間を制限しなかった。看護師群では、同一対象で 1 日夜勤明けを 4 回(60 例), 2 日連続夜勤明けを 4 回(60 例), 休日明けの日勤開始前を 8 回(120 例)採血し調べた。徹夜群では、同一対象で 7 時間以上睡眠をとった日の午前を 1 回, 睡眠制限をした日の午前(徹夜後)を 1 回採血した。採血時の疲労度を調べるため、日本産業衛生学会産業疲労研究会撰(2002)の表より抜粋した自覚症をアンケート調査した。本調査表は疲れ, 眩暈, 倦怠感など全身症状と、頭痛, 肩こり, 目の乾燥感など局所症状あわせて 25 項目からなり、まったくあてはまらないを 0 点, わずかにあてはまるを 1 点, すこしあてはまるを 2 点, かなりあてはまるを 3 点, 非常によくあてはまるを 4 点とし、0-100 点の合計点で表した。

【結果】

疲労度の点数は、徹夜群, 看護師群のどちらも、徹夜及び夜勤による睡眠制限後は増加が見られた。しかし、徹夜群でも看護師群でも睡眠制限による ADH の有意な変動はみられなかった(図1, 2)。他のストレスマーカーについても同様に、コルチゾールもフィブリノーゲンも疲労度と明らかな相関は見られなかった(図3, 4)。

【考察】

内リンパ水腫患者と一般勤労者のアンケートによる日常の過ごし方の比較からは、患者群で休息日が有意に少ない($P < 0.0001$)ほかは大きな違いはなく、睡眠時間に差は見られなかった。しかし患者群で自覚的な発症や増悪の要因を調べると、多忙, 睡眠不足が 1, 2 位を占め、10-20 代ではそれぞれ 62.5%, 56.3%と高い割合を示す。環境条件として、睡眠不足は発症や増悪に何らかの影響している可能性は高い。

今回は、健常成人で徹夜および夜勤における睡眠制限後のストレスマーカーの変動を比較した。自覚的疲労度は夜勤明けで有意の変化を示したが、測定したすべてのストレスマーカーは有意の変化を示さなかった。

今回の結果として、睡眠制限は疲労の原因にはなるが、ADH を変動させるほどのストレス要因にはならないのではないかと考えられた。また明らかな変動が見られなかった理由には、ADH 値については自由飲水, 喫煙, 日

内変動, 採血時の体位による変動がある. さらに看護師群について, 勤務状況のばらつき, 睡眠時間の違い, 看護師の経験年数の違いがあり, 睡眠不足の影響よりも生理的変動が上回った可能性が考えられる.

【まとめ】

睡眠不足がストレスマーカーと疲労度に与える影響を調べるために, 20代, 30代の健康な成人を対象として, 徹夜明けと夜間勤務明けで ADH, コルチゾール, フィブリノーゲン値を測定し, 通常の睡眠後の結果と比較した. 自覚的疲労度の値との関係を調べたが, 有意な相関を示したストレスマーカーはなかった.

【参考文献】

- 1) 高橋正紘 他. メニエール病の生活指導. 耳鼻咽喉科プラクティス 2001;134-138.
- 2) Takeda T, et al. Antidiuretic hormone(ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 1995;Suppl 519:219-222.
- 3) 竹田泰三 他. メニエール病とバソプレッシン. Otology Japan 1998;8(2) 58-63.
- 4) Shona J Kelly, et al. Finding a stress measure in the literature and taking it into the field. Everyday biological stress mechanisms. Adv Psychosom Med 2001;22:7-16.
- 5) 城憲秀 他. 産業疲労評価指標としての「自覚症しらべ」の有用性. 名市大医誌 2003;54:77-82

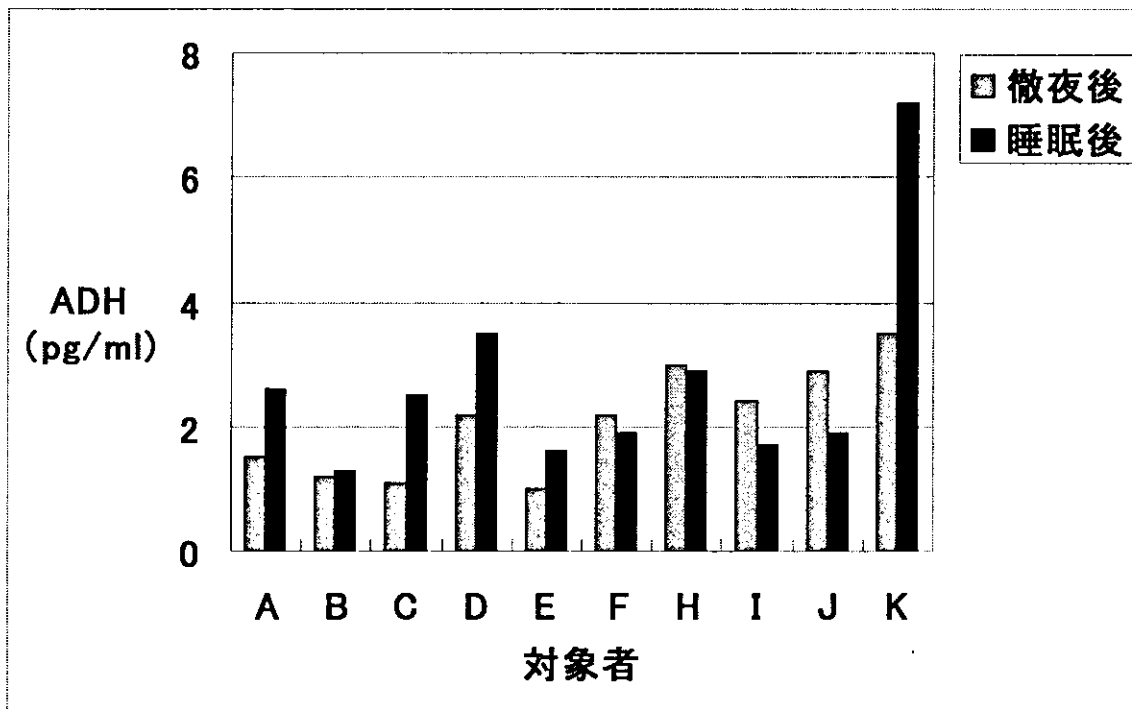


図1 睡眠制限によるADHの比較
徹夜による睡眠制限においてADHの変動はみられなかった。

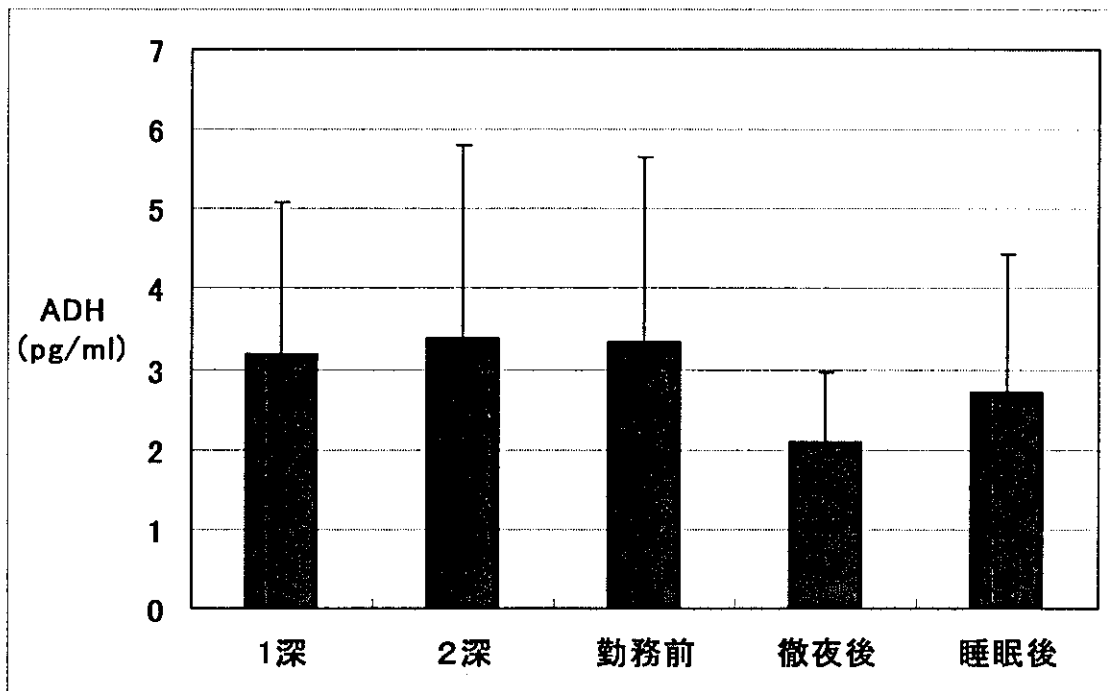


図2 ADHの比較
睡眠制限によるADHの増加はみられなかった。

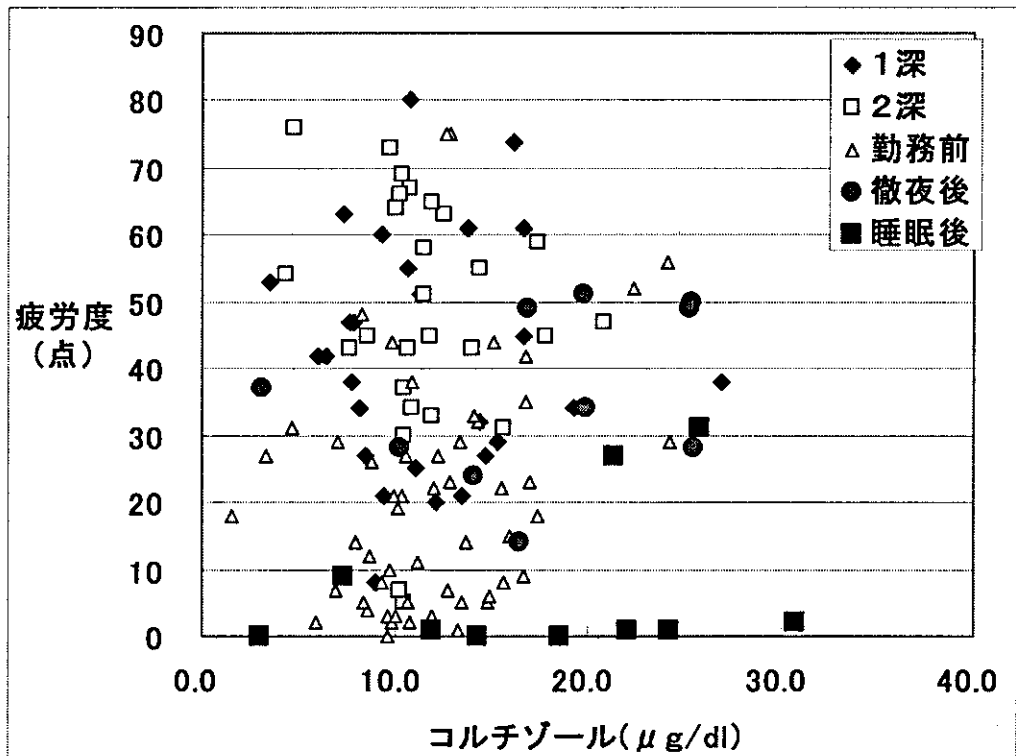


図3 ADHと疲労度の関係(コルチゾール)

疲労度は、夜勤明けおよび徹夜後が上昇したが、コルチゾールに有意差は認められなかった。

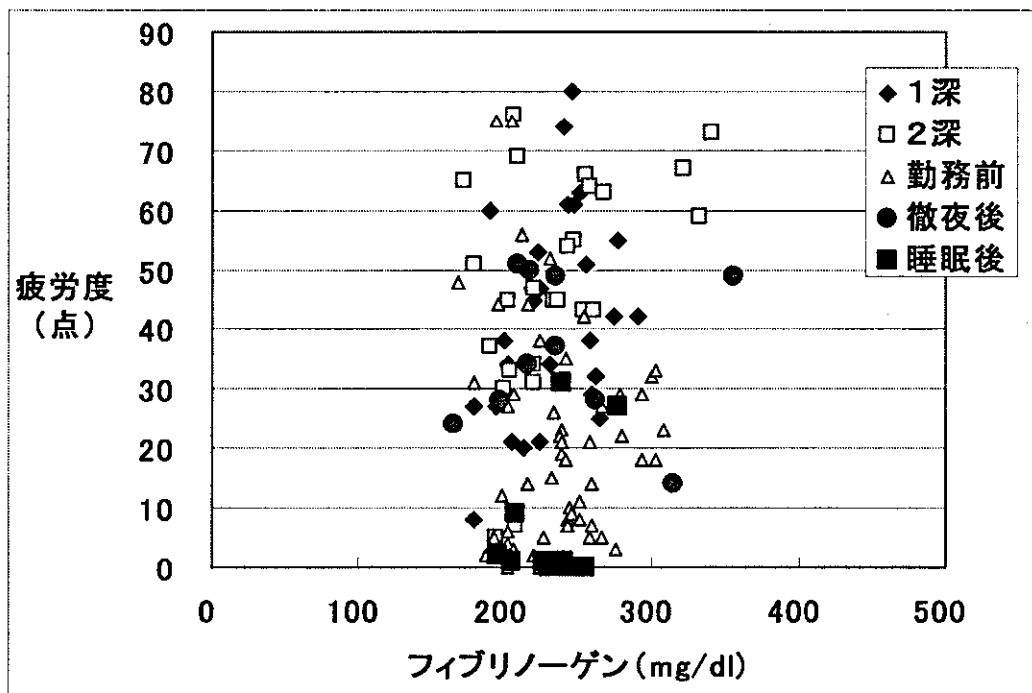


図4 ADHと疲労度の関係(フィブリノーゲン)

夜勤明け、徹夜後も変動は見られず、正常範囲にとどまった。

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

分担研究者 池園 哲郎 日本医科大学講師

研究要旨 本研究の目的はメニエール病の病態解明, メ病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいを伴う遺伝性難聴(DFNA9)の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状, 所見はメ病と一致しており, メ病研究の観点からも近年非常に注目されている疾患である。我々は内耳プロテオーム解析を用いて COCH 遺伝子の発現メカニズム, 蛋白レベルでのアイソフォーム解析を報告してきた。今回は COCH 遺伝子の発現特異性を遺伝子レベル, 蛋白レベルから明らかにした。また, Cochlin アイソフォームCTPの外リンパ瘻発現特異性を利用し外リンパ瘻確定診断法を開発中である。臨床例の検討から外リンパ瘻, とりわけ慢性外リンパ瘻がメ病の重要な鑑別診断となることを示した。

メ病を特異的に診断する診断法はいまだ開発されていない。メ病診断基準が除外診断であることに留意して除外すべき疾患を十分に検査しなければ「真のメ病」は診断できない。メ病の治療法を明らかにするには「真のメ病」のみを対象としたコントロールスタディーが必要である。

A. 研究目的

本研究の目的はメ病の病態解明, メ病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいをきたす遺伝性難聴(DFNA9)の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状, 検査所見は診断基準上メ病と診断されることから近年注目されている疾患である。我々は内耳プロテオーム解析を用いて COCH 遺伝子の発現メカニズム, 蛋白レベルでのアイソフォーム解析を報告してきた。今回我々は, COCH 遺伝子の発現特異性を遺伝子, 蛋白レベルから検討する。また CTP 検出法によるあらたな外リンパ瘻の臨床診断法を確立させ, メ病の鑑別診断のエビデンス構築に寄与する。

さらに, めまい治療薬の臨床評価も行った。

B. 研究方法

1. COCH 遺伝子発現について

ウイスターラットを用いて, 内耳並びに内耳以外の臓器(大脳, 小脳/脳幹, 眼, 脾臓, 肝臓, 腎臓, 肺, 胸腺, 腸)における COCH 遺伝子の発現を調べた。検討は COCH 遺伝子の発現を mRNA レベル, Cochlin の発現を蛋白アイソフォームレベルで検討した。mRNA レベルの検討には RT-PCR 法とそのPCR産物を Southern blot で検出した。Cochlin アイソフォームは Cochlin アイソフォーム特異抗体を用い

た Western blot 法より解析した。

2. 慢性外リンパ瘻の診断治療について

過去に報告されている慢性外リンパ瘻の特徴を示し臨床症例の治療経験を提示する。

3. カリジノゲナーゼのめまい及び随伴症状に対する治療効果を検討するため, 過去に多施設二重盲検試験が報告されているアデノシン三リン酸二ナトリウムを対照(実薬(陽性)同時対照 Active(positive) concurrent control)とした臨床試験を行った。

C. 研究結果

1. COCH 遺伝子発現について

COCH mRNA は, 脾臓には低レベルに, 大脳, 小脳/脳幹, 眼, 肝臓, および腎臓では極微量の mRNA が検出された。蛋白アイソフォームレベルの検討では, Cochlin の3つの isoform, p63s, p44s, p40s のセットは内耳のみに発現していた。全長 Cochlin p63s は内耳以外の組織では発現していなかった。

2. 慢性外リンパ瘻の診断治療について

慢性外リンパ瘻はメ病の重要な鑑別診断の一つであることを示した。今回検討した症例では内耳窓閉鎖術後めまいは完全に消失し, さらに聴力も回復した。

3. カリジノゲナーゼはめまいに対してアデノシン三リン酸二ナトリウムとほぼ同等の治療効果, 随伴症状に関してはアデノシン三リン酸二ナトリウム以上の治療

効果があることが示された。

D. 考察

我々は1998年より、内耳に発現する遺伝子を蛋白レベルで解析するためウシ内耳を用いたプロテオーム解析を開始した。発現蛋白の種類、量は各臓器に特異的なパターンを呈する事が知られている。我々は内耳蛋白の中でも特に Cochlin に着目しそのアイソフォーム、p63, p44, p40を同定、遺伝子発現の多様性を明らかにした。さらに研究を進め、外リンパ中に新たなアイソフォーム Cochlin-Tomoprotein (CTP)を見いだした。今回 COCH 遺伝子の発現パターンを解析した結果、p63 は内耳特異的に発現していた。このことは、今後 DFNA9 の発症メカニズムの解明及び内耳における COCH 遺伝子の機能解析に非常に重要な所見になると考えられる。同時に、Cochlin が「内耳特異的自己免疫疾患」である自己免疫性感音難聴の発症にかかわる自己抗原、つまり内耳特異抗原となりうることを示す知見である。

メ病を特異的に診断する方法は未だ見いだされていない。特異的診断法が確立していない現状でメ病の治療法を見いだすためには、メ病と確実例と診断する際に器質的疾患が含まれていないか十分注意を払う必要がある。なかでも慢性外リンパ瘻はメ病に臨床経過、検査所見が類似しており、なおかつ確かな診断と内耳窓閉鎖術で著明な治療効果が望める疾患であることが示された。

めまいに対する治療薬は適切な臨床評価計画のもとにその治療効果が適切に判断されていくべきものと思われる。

E. 結論

めまいを伴う遺伝性難聴(非症候性優勢遺伝性難聴 DFNA9)の病因遺伝子、COCH 遺伝子に関する分子生物学的・基礎的研究は今後も新たな臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) Baba S, Ikezono T, Pawankar R, Yagi T. Congenital malformations of the middle ear with an intact external ear: a review of 38 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2004;66:74-9.
- 3) Baba S, Fukumoto A, Aoyagi M, Koizumi Y, Ikezono T, Yagi T. A comparative study on the observation of spontaneous nystagmus with Frenzel glasses and an infrared CCD camera. *J Nippon Med Sch.* 2004;71:25-9.
- 4) 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: 838-849.
- 5) 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; pp85-87.
- 6) 高橋優二, 寺門万里子, 山野辺滋晴, 池園哲郎, 山本典生, 高橋晴雄. プタ内耳抗原を用いた内耳特異的自己抗体の検索・内耳自己免疫疾患が疑われた3症例. 免疫アレルギー 2004;22: 25-29.
- 7) 池園哲郎 Bell 麻痺と Ramsay Hunt 症候群 耳喉頭頸 2005;77:29-33.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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, USA, 2004.9-10.*
- 3) 池園哲郎, 李麗淑, 新藤晋, 小泉康雄, 馬場俊

吉, 斎藤明彦, 小林俊光, 八木聡明 外リンパ
特異的蛋白 Cochlin-tomoprotein(CTP)の外リ
ンパろう診断における有用性 第 105 回日本耳
鼻咽喉科学会総会 2004.5.

- 4) 池園哲郎 「教育講演」めまいと分子生物学 -
基礎研究のトランスレーション- 第 62 回日本平
衡神経科学会総会, 2004.11.

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

COCH 遺伝子の発現特異性

李 麗淑, 池園哲郎, 新藤 晋, 八木聰明(日本医科大学耳鼻咽喉科),
渡邊 淳(日本医科大学第2生化)

【はじめに】

非症候性遺伝性難聴の症例では難聴以外に異常所見がないが, 原因遺伝子は内耳以外の多くの臓器にも発現しているのが一般的である。これに対して DFNA9 の原因遺伝子 COCH は, ヒト内耳と脳の cDNA を用いて subtractive hybridization & differential screening を行った結果, 内耳により多量に発現している遺伝子として同定された(1)。牛内耳蛋白の二次元電気泳動解析からは, Cochlin は内耳構成蛋白の 70%を占めており, Cochlin は内耳発現優位性が高い事が示されている(2)。

一方, 我々は内耳組織中に3つの異なったN末端を持つ分子量と等電点の異なる3種類の isoform p63s, p44s, p40s に分類されている事を報告した。DFNA9 で見られる全ての突然変異部位はこれらの isoform の中で全長の Cochlin である p63s のみに含まれ, 他の Cochlin isoform p44s と p40s には含まれていない事がわかった(3)。今まで蛋白アイソフォームレベルからの臓器別発現優位性の検討は行われていない(4)。

一方, Cochlin が内耳自己免疫疾患の自己抗原であることを示唆する論文が最近発表された(5)。Cochlin, テクトリンを抗原としてマウスリンパ球を感作し SWXJ マウスに移入した結果, CD4+ T 細胞が関与する自己免疫性組織障害による難聴が発症することが示された。以上のように Cochlin アイソフォーム発現の検討は, Cochlin の機能解析, DFNA9 の発症メカニズムの検討のみならず, 未だ確定診断法が解明されていない自己免疫性難聴の診断・治療にも大きく寄与するテーマと考えている。

【対象と方法】

ウイスターラットを用いて, 内耳並びに内耳以外の臓器(大脳, 小脳/脳幹, 眼, 脾臓, 肝臓, 腎臓, 肺, 胸腺, 腸)における COCH 遺伝子の発現を調べた。検討は COCH 遺伝子の発現を mRNA レベル, Cochlin の発現を蛋白アイソフォームレベルで検討した。mRNA レベルの検討には RT-PCR 法とそのPCR産物を Southern blot で検出した。Cochlin アイソフォームは Cochlin アイソフォーム特異抗体を用いた Western blot 法より解析した。

【結果】

COCH mRNA は, RT-PCR 法単独では内耳のみに検出された。そこでさらに微量の mRNA を検出するために, この RT-PCR products を Southern blot 法によりさらに検討した。脾臓には低レベルに, 大脳, 小脳/脳幹, 眼, 肝臓, および腎臓では極微量の mRNA が検出された。蛋白アイソフォームレベルの検討では, Cochlin の3つの isoform, p63s, p44s, p40s のセットは内耳のみに発現していた。内耳以外の臓器では複数の Cochlin 様蛋白が極微量に検出された。もっとも注目すべき事には, 全長 Cochlin p63s は内耳以外の組織では発現していなかった。

【考案・結論】本研究で COCH 遺伝子発現は, 遺伝子レベルでは内耳優位性, 蛋白レベルでは全長 Cochlin の p63s の内耳発現特異性が認められた。DFNA9 で見られた全ての突然変異部位を含んでいる唯一の Cochlin である p63s の内耳特異性は, 今後 DFNA9 の発症メカニズムの解明及び内耳における COCH 遺伝子の機能解析に非常に重要な所見になると考えられる。同時に, Cochlin が「内耳特異的自己免疫疾患」である自己免疫性感音難聴の発症にかかわる自己抗原であるかどうか, つまり内耳特異抗原となりうることを示す知見である。

【参考文献】