

図 1

障害後の自発眼振数の経時的変化を示す。ビタミンE低濃度群では、自発眼振が遷延している。

\* $p < 0.05$

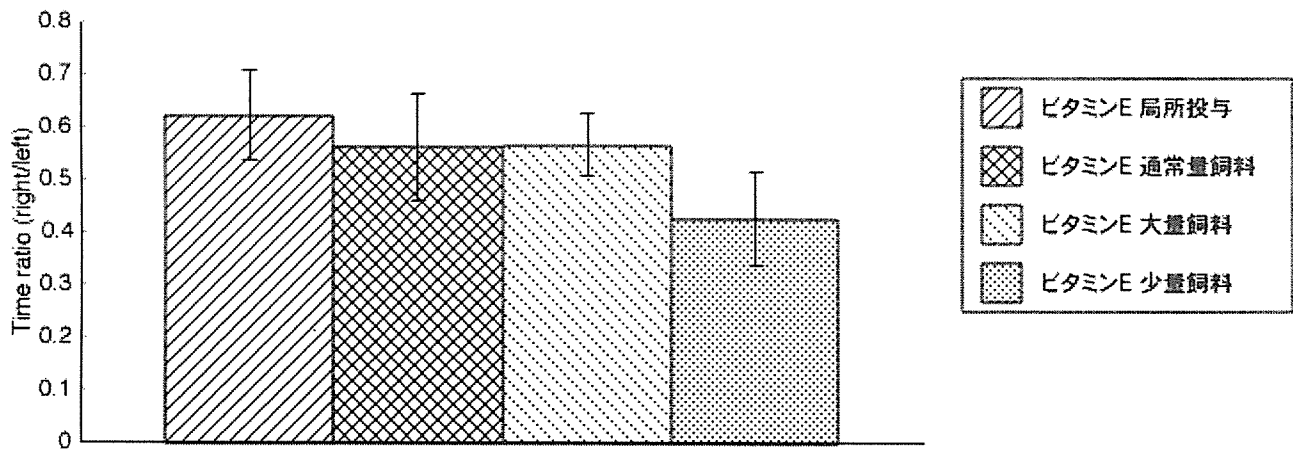


図 2

障害後1週間における温度眼振検査の眼振持続時間の左右比を示す。各群間で統計学的に有意差を認めない。

Time ratio ; 障害側の眼振持続時間 / 健側の眼振持続時間

# 13. コエンザイム Q10 による感覚細胞保護について

菅原一真, 広瀬敬信, 竹野研二, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司  
(山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野)

## [はじめに]

内耳感覚細胞の障害にフリーラジカルが深く関与することは以前から報告されている。これまでに、多くの抗酸化剤が内耳障害を抑制することが知られているが(1-3)、今回、我々は、その抗酸化作用から健康食品として注目されているコエンザイム Q10 に着目した。コエンザイム Q10 は体内で生合成される補酵素であるが、生体が酸化ストレスに曝露されると、比較的早くに減少する(4)。よって、過剰に投与することで、内耳においても組織保護作用を示す可能性がある。今回はアミノグリコシドによる内耳障害に対するコエンザイム Q10 の影響を検討した。

## [対象と方法]

生後 4 週から 6 週の CBA/N マウスを用いた。ペントバルビタールによる深麻酔下に、無菌操作で両側の卵形嚢を摘出し、培養液 (BME/EBSS 2:1 %v) に浮遊させ、CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養した。有毛細胞死を誘導するためには培養液に 1 mM のネオマイシンを加えた。また、コエンザイム Q10 の影響を評価するために、水様性のコエンザイム Q10 を培養液に溶解させて用いた。培養終了後、組織を 4%パラホルムアルデヒドで固定し、PBS で洗浄した後、シリンジポンプと 27G の注射針による水流にて卵形嚢膜や耳石膜を除去し、感覚上皮を露出させた。その後、標本は以下の検討に用いた。

### 1. 残存有毛細胞数の評価

組織を、ブロック液 (1% アルブミン, 0.4% 正常ヤギ血清, 0.4% 正常ウマ血清, 0.4% Triton X-100 を含む) に浸した後、抗カルモデュリン抗体 (Sigma, 1 : 150), 抗カルビンディン抗体 (Chemicon, 1 : 250) に反応させた。2 次抗体として、Alexa 488 抗マウス Ig-G 抗体, Alexa 594 抗ヤギ Ig-G 抗体を用いて、感覚細胞を標識した。洗浄後、スライドガラス上に封入し、蛍光顕微鏡下に単位面積あたりの残存有毛細胞数を評価した。

### 2. 4-ハイドロキシ-2-ノネラルに対する免疫組織学検討

組織を、4°C のブロック液中で処理した後、抗 4-ハイドロキシ-2-ノネラル抗体 (OXIS International, 1 : 100) で反応させた。洗浄後、2 次抗体として Alexa 488 抗マウス Ig-G 抗体を使用した。また、Texas red conjugated phalloidin (Sigma, 1 : 100) にて多重染色した。洗浄、封入の後に、蛍光顕微鏡下に観察した。その際、phalloidin にラベルされたアクチンにて、有毛細胞層を同定し、同部位での 4-ハイドロキシ-2-ノネラルの信号強度を評価した。

## [結果]

残存有毛細胞数を評価した結果を図 1 に示す。1 mM のネオマイシンを添加した培養液中では、コントロールの培養液中で培養した卵形嚢と比較して、24 時間後に約 30% の有毛細胞死が観察された。コエンザイム Q10 を、ネオマイシンに曝露する 2 時間前より培養液に加えておくことで、有毛細胞死は抑制される傾向を認めた。コエンザイム Q10 の効果は濃度依存的であり、10 μM と 30 μM のコエンザイム Q10 を加えた場合の残存有毛細胞密度は、ネオマイシンのみを加えた場合に比べて有意に大きかった。4-ハイドロキシ-2-ノネラルに対する免疫組織学検討では、卵形嚢をネオマイシンの存在下で培養

すると、有毛細胞に一致して、4-ヒドロキシ-2-ノネラルに対する染色性が上昇することが確認された (data not shown)。また、この信号は、コエンザイム Q10 を同時に加えることで減弱した。

#### [考察]

アミノグリコシド系抗生剤による有毛細胞障害時には、比較的早期に、フリーラジカルが産生され、それに続いて、細胞死のシグナルが活性化されると報告されている 5)。過去には、様々な抗酸化物質を用いた有毛細胞保護の試みがなされてきた 1-3)。しかし、実際に臨床応用を考えた際、使用される薬剤の安全性は重要な問題となる。コエンザイム Q10 は、脂溶性のビタミン様物質であるが、1990 年代からは世界各国で健康食品として使用され始めた。最近では、加齢、高脂血症治療薬の使用によって減少することが明らかになり、世界中で販売量が増加している。コエンザイム Q10 は大量に摂取しても、副作用をほとんど認めないことから、比較的安全な物質と考えられており、疾患治療への応用が期待されている。

コエンザイム Q10 が持つ作用の一つとして抗酸化作用が報告されている (図 2)。今回の我々の実験系でも、ヒドロキシラジカルの産生が抑制されており、保護的に作用した機序の一つと考えた。

今回の結果は、コエンザイム Q10 の内耳疾患への有用性を示唆するものであり、今後、in vivo での実験を継続する予定である。

#### [結論]

コエンザイム Q10 によって、ネオマイシンによる有毛細胞死が抑制された。機序のひとつとしてコエンザイム Q10 の抗酸化作用の関与が推測された。

#### [参考文献]

- 1) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol.* 487:113-6, 2004.
- 2) Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, Suzuki M. Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift. *Neurosci Lett* 380:234-8, 2005.
- 3) McFadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res.* 202:200-8, 2005.
- 4) Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G. An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. *Biofactors* 25:165-74, 2005.
- 5) Matsui JI, Gale JE, Warchol ME. Critical signaling events during the aminoglycoside-induced death of sensory hair cells in vitro. *J Neurobiol.* 61:250-66, 2004.
- 6) 山本順寛. 生体内フリーラジカル反応とその抑制. *harma Medica* 23:190-194, 2005.

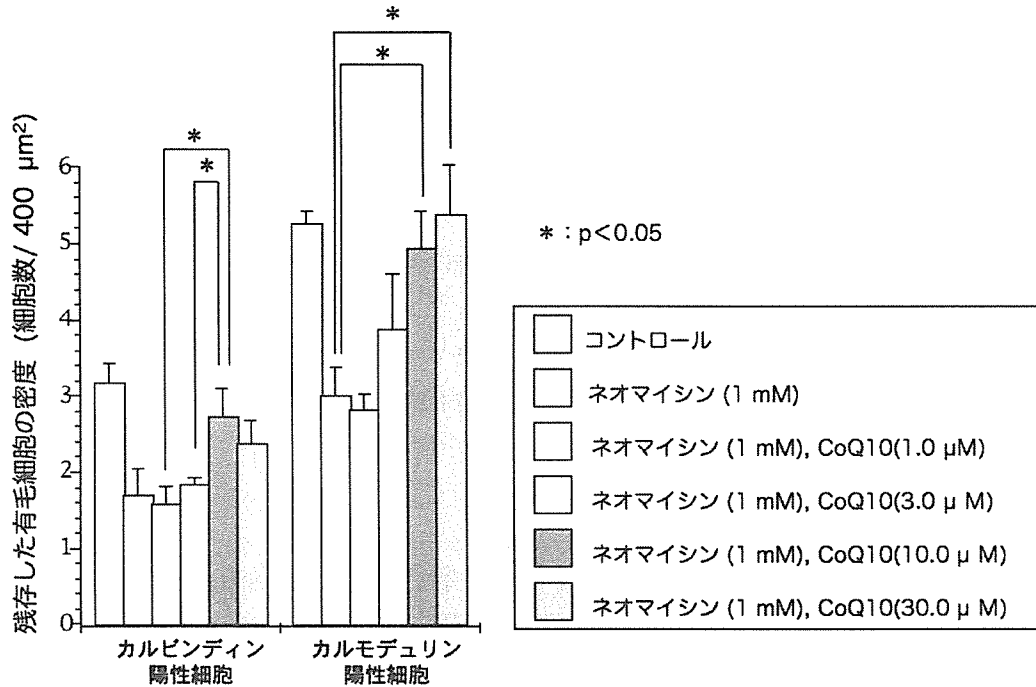


図1 残存有毛細胞密度の検討

コエンザイム Q10 (CoQ10) は, ネオマイシンによる有毛細胞障害を, 濃度依存的に抑制していた.

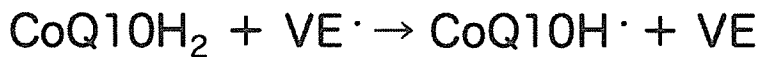
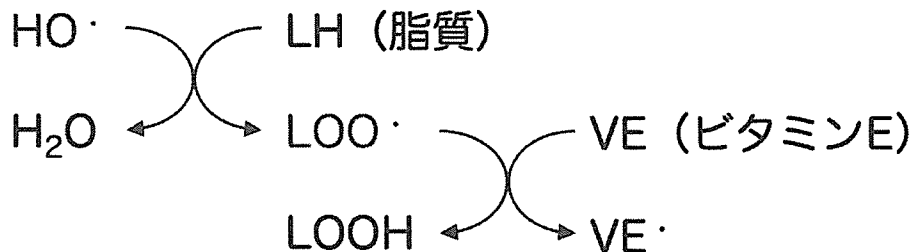


図2 脂質酸化とビタミンE, コエンザイム Q10 の作用

ヒドロキシラジカル (HO·) が産生されると, より障害性の強い脂質過酸化物が産生される. ビタミン E は, 脂質過酸化物と結合することで消去し, 消費される. コエンザイム Q10 は, ビタミン E ラジカルを還元し, 結果として脂質過酸化物の蓄積を予防するとされる. (文献 6 より改編引用)

## 1 4. 高度内耳障害に対するハイドロゲル IGF-1 療法臨床試験に向けて

伊藤壽一

(京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

### [はじめに]

めまい・平衡障害、難聴などは内耳の感覚細胞の障害に起因することが多い。しかし内耳の感覚細胞は一度障害を受けると回復困難とされている。一方、メニエール病などを含めた内耳障害の治療が困難な理由に、内耳への薬物投与の困難性が挙げられる。我々はこれまで内耳へ直接薬物を投与する方法を報告してきた。今回は内耳保護薬物の中でインスリン様細胞成長因子 (IGF-1) を生体吸収性徐放ゲルを担体として障害内耳に投与する研究を行った。

### [対象と方法]

IGF-1 を障害を与えた動物の内耳に投与した。IGF-1 はこれまで *in vitro* の系で内耳保護作用があると報告されている。内耳に障害を与えたモルモットに IGF-1 を組み込んだ徐放性ハイドロゲルを正円窓に留置した。動物の聴力は電気刺激聴性脳幹反応にて検討した。その後内耳を摘出し、内耳の有毛細胞の障害、ラセン神経節細胞の障害、薬物での保護効果を組織学的機能的に検討した。

### [結果]

IGF-1 を投与した動物の内耳ラセン神経節細胞の障害はコントロールに比べ有意に減少した。また、機能的には IGF-1 を投与した動物の聴力閾値の上昇を有意に抑えることができた。

### [考察]

内耳の感覚細胞などを保護する薬物はいくつか報告されているが、内耳へ効果的にこれらを投与する方法は皆無であった。今回使用した方法は動物実験の段階では内耳に薬物を効果的に投与し、しかも全身的な副作用は認められなかった。これにより内耳の有効に薬物を投与する方法が開発されたと考えられる。

### [結論]

内耳には特殊な解剖学的構造があり、内耳保護に効果のある薬物があってもそれが内耳に到達しないことが問題である。今回使用した徐放性ハイドロゲルを用いた IGF-1 投与法は内耳に薬物を効果的に投与する新しい方法である。本法を利用すればこれまで回復困難とされていた内耳障害に対し、効果的な治療方法になりうる可能性がある。

### [参考文献]

- 1) Nakagawa T, Ito J: Drug delivery systems for the treatment of sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 557, 30-35, 2007.

## 15. 難治性頭位眼振症例の内耳 3D-MRI

堀井 新, 北原 糺, 大崎康宏, 福田和泰, 久保 武  
(大阪大学大学院耳鼻咽喉科)

### [はじめに]

BPPV の多くは自然軽快するが, 中には難治性のものや再発を繰り返す例が存在する. 本研究ではまず, 難治性の頭位性眼振を訴える症例をその眼振パターンによって, 下眼瞼向き眼振型, 方向交代性上向性眼振型, 方向交代性下向性眼振型, 後半規管型に分類し, 難治例に占める頻度を検討した. 次に, 下眼瞼向き眼振型では SPECT により脳血流低下の有無を検討し, その他のタイプでは内耳 3D-MRI により, 半規管の形態異常について検討した.

### [対象と方法]

眼振は赤外線 Frenzel 眼鏡を用いて観察し, 頭位眼振が 3 ヶ月以上続いて確認された症例を対象とした. 脳単純 MRI で異常のないことを確認した上で, 下眼瞼向き眼振型には脳血流 SPECT 検査を, その他の眼振型には内耳 3D-MRI を施行した. SPECT の核種は TcHMPMO を用い, 3D-MRI は 1.5 テスラの MR ユニットでスライス幅 1mm で撮像した T2 強調画像を FIESTA を用いて 3次元構築を行った.

### [結果]

5 年の研究期間の間に 3 ヶ月以上続く頭位眼振を確認できた難治/再発性頭位眼振症例は 27 例あった. 当科では年間約 100 名の BPPV およびその疑い患者の新患登録があり, 難治/再発例の全 BPPV に占める割合は約 5%であった. 27 例の内訳は下眼瞼向き眼振型 10 例 (平均眼振持続期間 24.3 ヶ月), 方向交代性上向性眼振型 12 例 (同 20.1 ヶ月), 方向交代性下向性眼振型 2 例 (同 3.5 ヶ月), 後半規管型 3 例 (同 47 ヶ月) であった.

下眼瞼向き眼振型 10 例の最終診断は脊髄小脳変性症および薬物中毒が 1 例ずつで, 残る 8 例は特発性であった. 最終的に眼振が消失したものは 10 例中 3 例であった. 10 例全例で SPECT を施行したが, うち 3 例で小脳の血流低下を認めた.

方向交代性上向性眼振型 12 例の最終診断は脊髄小脳変性症 1 例, 眼振型が後半規管型あるいは方向交代性下向性眼振型に変化した難治性 BPPV 確実例が 3 例, 残る 8 例が特発性であった.

方向交代性下向性眼振型および後半規管型はそれぞれ 2 および 3 例存在した. 後者は全例で外側半規管型の眼振を呈した時期があり, 難治性 BPPV であると思われた.

健常人コントロール 14 例 (計 84 本の半規管) における内耳 3D-MRI では 2 例, 3 本の半規管で断絶所見がみられ, 異常検出率はそれぞれ 14.3% および 0.4% であった.

方向交代性上向性眼振型, 方向交代性下向性眼振型, 後半規管型 17 例のうち 14 例 (半規管 84 本) で内耳 3D-MRI を施行した. 半規管断絶例は 11 例, 22 本の半規管で観察され, 異常検出率はそれぞれ 79%, 26% で, 健常人コントロールと比し共に有意に高率であった. 方向交代性上向性あるいは下向性眼振型では外側半規管に断絶を認めることが多かったが, 必ずしも眼振型と異常を認める半規管とは一致せず, 上半規管に断絶を認めることも多かった.

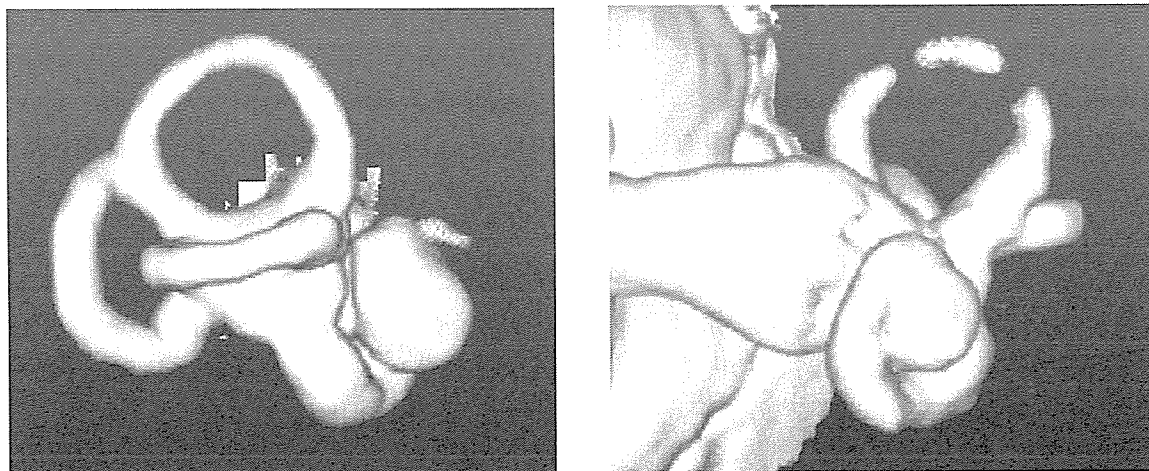
### [結論]

難治性頭位性眼振 27 例の眼振型では下眼瞼向き眼振型が 44%, 方向交代性上向性眼振型が 37% と両

者が多数を占めた。2例で脊髄小脳変性症を発症したが、残る25例では眼振は継続するものの中枢病変は検出されなかった。下眼瞼向き眼振型では33%で小脳の血流低下がみられ、眼振発症と何らかの関連が考えられた。方向交代性上向性あるいは下向性眼振型、後半規管型では高率に内耳3D-MRIで半規管断絶が観察された。半規管断絶が何を反映しているのかは不明だが、難治性BPPV症例では半規管内に何らかのplugが生じ、半規管内浮遊物の供給源となっている可能性があると思われた。

【参考文献】

- 1) Schratzenstaller et al. High-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging of the vestibular labyrinth in patients with atypical and intractable benign positional vertigo.



図

左図は健常人コントロールの右内耳を、右図は方向交代性上向性眼振例に見られた左内耳を示す。右図では左上半規管に2カ所の断絶を認める。

## 16. 前庭水管拡大症の3D-MRI画像診断

土井勝美, 佐藤 崇, 西村将彦, 倉増 俊宏, 久保 武

(大阪大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学教室)

福田和泰, 小西雅樹, 古川雅史

(医誠会病院耳鼻咽喉科)

### [はじめに]

前庭水管拡大症(LVAS)は, Valvassoriらによって提唱された疾患概念<sup>1)</sup>で, 内リンパ嚢・内リンパ管の拡大を特徴とする最も頻度の高い内耳奇形である. LVASの発症に関連する原因遺伝子としてSLC26A4, EYA1, SIX1などが同定されている<sup>2)</sup>. LVASを伴う疾患として, 非症候性難聴DFNB4, Pendred症候群, BO/BOR症候群, Waardenburg症候群, 遠位尿細管性アシドーシスなどが知られている. LVASの臨床的な特徴は, ①乳幼児期からの変動性・進行性の両側性難聴, ②感音難聴を呈するが, 低音部に気導—骨導差を伴う場合がある, ③難聴の程度は中等度—高度と多様, ④頭部外傷, Valsalva手技などを誘因として突発的, 段階的に難聴が進行, ⑤めまいの随伴は1/3以下, 性状は回転性から浮動性まで多様である.

LVASの診断は, 中耳2D-CT・MRI検査において前庭水管中間点での管径が1.5mm以上であるものとするのが一般的である<sup>1, 3-6)</sup>. 2D-MRI検査のT2強調画像では内リンパ液を含む内リンパ管の描出はより鮮明で, また, 側頭骨外に局在する内リンパ嚢遠位部の描出はMRI検査においてのみ可能であり, LVAS診断における2D-MRI検査の意義は大きい. 一方で, 3D-MRI検査によるLVASの診断が始まり, 内リンパ嚢・内リンパ管の拡大はもちろんのこと, 蝸牛, 前庭, および半規管の形態異常を, 一画像上で, 同時に, 瞬時に, 視覚的・感覚的に容易にとらえることが可能となってきた<sup>5)</sup>. 最近, 我々はLVAS症例の内耳形態を3D-MRI画像により再評価することにした<sup>7)</sup>.

### [対象と方法]

3D-MRI画像は, GE Medical System社のSIGNA EXCITE HD(1.5T)を用いて撮影された. 撮影モードとしては, FIESTA(Fast Imaging Employing Steady State Acquisition)が選択され, スライス厚1.0mm, オーバーラップ0.5mmの条件でaxial画像の取り込みを行った.

MRI画像の3D-MRIへの処理では, Medical Image社(株)の支援を受けた. 3D-MRI画像への実際の処理は, GE Medical System社のAdvantage Workstation上で施行された. 使用したソフトはVolume Analysisで, Volume Renderingの3D構築技法による処理を行った.

### [症例]

14歳の女性. 3歳時健診で両側難聴を指摘され, 平成8年6月阪大耳鼻科を初診した. ABR検査では右60dB, 左70dBと両側の難聴が確認された. 平成9年~10年と徐々に左聴力低下が増悪し, CT検査で両側LVASの診断を受けた. 左聴力が徐々に低下し浮動感も出現してきたため, 平成10年5月, 左内リンパ嚢開放・塞栓術を施行した. 術後の2D-MRI検査では左内リンパ嚢・内リンパ管は塞栓され(図1), 左聴力は90-95dBでほぼ安定, 固定した.

3D-MRI画像では, 2D-MRI検査にて観察された両側の内リンパ嚢・内リンパ管の拡大が立体的に描出された(図1). 内リンパ嚢の拡大範囲やその容積もより視覚的・感覚的にとらえることが可能であ



り、手術時に左内リンパ嚢遠位部・内リンパ管に塞栓を行った部位の識別も容易であった（図1）。

#### [考察]

LVAS では、内リンパ嚢・内リンパ管の拡大以外に、蝸牛、前庭、半規管の形態異常をしばしば合併することが知られており、thin-section による 2D-HRCT・MRI 画像を詳細に検討することでそれらの病態が診断されることになる 3-6) . 3D-MRI 画像診断では、内リンパ嚢・内リンパ管の拡大はもちろん、蝸牛、前庭、および半規管の形態異常についても、一画像上で、同時に、瞬時に、視覚的・感覚的に容易にとらえることが可能となる。内リンパ嚢・内リンパ管の拡大を立体的に把握できるため、その拡大の程度を左右の内耳で比較検討することも容易である。

また、3D-MRI 画像では対応する voxel の数と空間を専用ソフトにより解析することで、内リンパ嚢・内リンパ管の容積を極めて簡単かつ正確に算出することが可能で、LVAS 症例の同容積の平均値は 0.67 mL、同容積が 1 mL を越える症例では高度の聴力低下を伴うといった新知見も得られた 5) . LVAS 症例における進行性の聴力低下の機序は現在も不明であり、聴力変動・低下に関連する内耳病態の変化を、3D-MRI 検査により正確に、詳細に評価していく必要がある。

#### [結論]

前庭水管拡大症の 3D-MRI 画像診断では、内リンパ嚢・内リンパ管の容積を極めて簡単かつ正確に算出することも可能である。LVAS 症例における進行性の感音難聴の機序は現在も不明であり、聴力変動・低下に関連する内耳病態の変化を、今後、3D-MRI 検査により正確に、詳細に評価していく必要がある。

#### [参考文献]

- 1) Valvassori GE, Clemis JD: The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 88: 723-728, 1978.
- 2) 喜多村健: 内耳病態の解明と展開. 善光堂, 2006.
- 3) Dahlen RT, Harnsberger HR, Gray SD, et al: Overlapping thin-section fast spin-echo MR of the large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Neuroradiol* 18: 67-75, 1997.
- 4) Davidson HC, Harnsberger HR, Lemmerling MM, et al: MR evaluation of vestibulocochlear anomalies associated with large endolymphatic duct and sac. *Am J Neuroradiol* 20: 1435-1441, 1999.
- 5) Berrettini S, Forli F, Bogazzi F, et al: Large vestibular aqueduct syndrome: audiological, radiological, clinical, and genetic features. *Am J Otolaryngol* 26: 363-371, 2005.
- 6) Koesling S, Rasinski C, Amaya B: Imaging and clinical findings in large endolymphatic duct and sac syndrome. *European J Radiol* 57: 54-62, 2006.
- 7) 土井勝美, 久保武: 3D-MRI 画像による前庭水管拡大症の診断. *JOHNS* 22: 1215-1219, 2006.

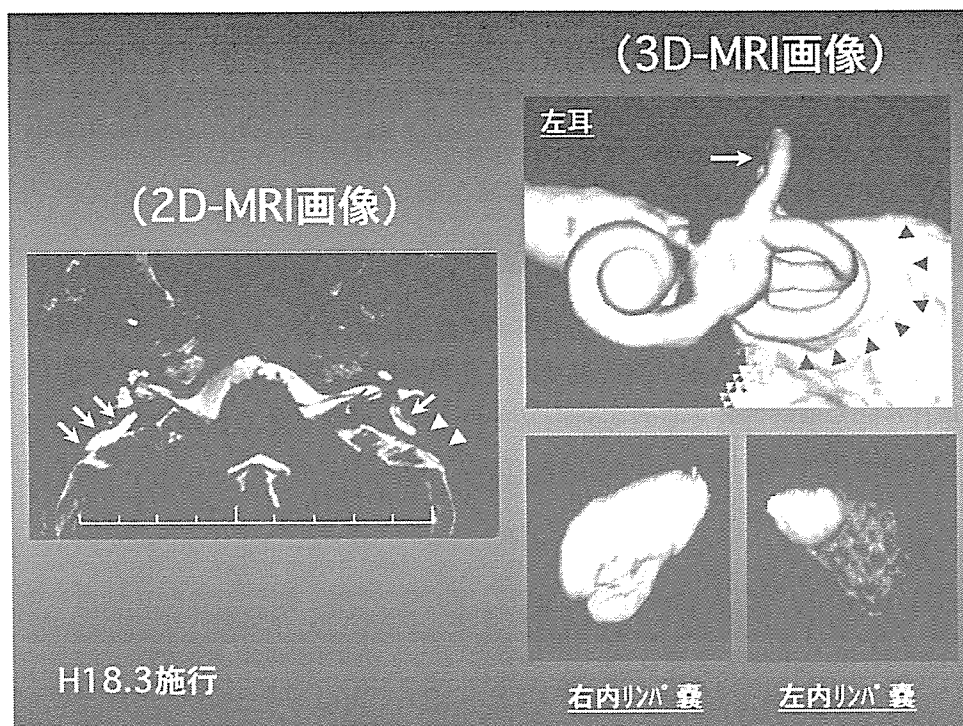


図1 LVAS 症例の 3D-MRI 画像

2D-MRI 画像上，LVAS の診断は可能である（矢印）．3D-MRI 画像では，蝸牛，前庭，半規管の立体的な観察が容易で，左右の内リンパ嚢・内リンパ管の拡大範囲やその容積もより視覚的・感覚的にとらえることが可能となり，手術時に左内リンパ嚢遠位部および内リンパ管に塞栓を行った部位（矢頭）の識別も容易である．内リンパ嚢・内リンパ管の容積は，右 0.78 mL，左 0.12 mL と測定された．

## 17. 特定地区メニエール病確実例の推移

將積日出夫, 渡辺行雄, 藤坂実千郎, 坪田雅仁, 小林健二  
(富山大学耳鼻咽喉科)

### [はじめに]

厚生省メニエール病調査研究班で行われた全国調査以来, メニエール病の疫学調査はこれまで数回行われてきた(1)~(6). その結果, メニエール病の様々な疫学的特徴が明らかとなってきた. 今回は, 比較的受療圏が限定された特定地区と考えられる新潟県糸魚川市と富山大学で再調査を行い, メニエール病患者数の推計と疫学的指標推移の検討を中心に行ったので報告する.

### [対象と方法]

メニエール病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差, 両側化比率, 職業分布の6項目を検討した. 2006年1月1日から12月31日までに新潟県糸魚川市耳鼻咽喉科を開設する医療機関を受診したメニエール病20例(以下糸魚川市調査), 1980年から2006年までの間に富山大学耳鼻咽喉科を受診したメニエール病(メ病)確実例中調査可能であった345例(以下富山大調査), を対象とした. 糸魚川市は新潟県西部に位置しており, 旧西頸城郡能生町, 糸魚川市, 青海町の1市2町が合併により新糸魚川市が誕生した. 総人口は5万2千人より成り立っている. 同地区には耳鼻咽喉科の開業医がないため調査医療機関は耳鼻咽喉科を開設する2つの総合病院とした. なお, 調査毎の年齢別人口比率の年次変化は, 糸魚川市調査では西頸城地区, 富山大調査では富山県の国勢調査結果を用いて補正した.

### [結果]

糸魚川市調査により得られた有病率は, 人口10万人対39.5人であり, 2003年調査(40.1人)と同程度であった. 調査初年度(1994年)に比較すると倍増(人口10万人対21人)していた. 日本国全体では, メニエール病患者数が44000人と推定された. 一方, 罹患率は人口10万人対5.9人と倍増しており, 年間に新規発生する患者数は6000人と推定された. 男女比は1:5.6(糸魚川市調査), 1:1.2(富山大調査)であり, いずれも女性優位であった.

発症時の平均年齢(富山大調査)は, 男女とも40歳台で明らかに変化はみられなかったが, 60歳以上発症患者の割合は, 糸魚川市調査(男女一括), 富山大調査(男女別)のいずれも調査開始当初に比べ増加傾向を示していた. 近時, 人口の高齢化が進み, その影響が表れている可能性があるため, 調査毎の年齢別人口にて人口の高齢化現象を補正したが, 発症年齢の高齢化傾向に変化はみられなかった. 高齢新規発症の背景として, めまい発症時点で社会的責任のある仕事に従事している例や一人暮らしの肉親の世話をしている例などストレスの存在がみられた.

両側化率, 職業分布には変化がみられなかった.

### [考察]

本研究では, 糸魚川市調査, 富山大調査をもとに, メニエール病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差, 両側化頻度, 職業分布の年次推移について検討を行った. メニエール病の患者数は前回調査と同様に変化がみられなかったが, 新規発生患者数は倍増した. これは, 調査期間が短いことによる影響の可能性も否定できない. 人口の高齢化とともに高齢のメニエール病患者が増えているが, メニエール病の長期観察例が単に高齢になっただけでなく, 高齢新規発症例も増加していることが明らかとなった. ストレ

スの多い社会的に責任のある職業を有する高齢者や高齢者が高齢者の世話をする症例で新規発症しているため、ストレスを有する高齢者の増加は高齢者におけるメニエール病の発症増加を引き起こす背景になるもの7)・8)と考えられる。メニエール病患者の高齢化とともに、高齢発症患者が増加していることは、高齢化社会が進む我が国において大きな問題となる可能性がある。

#### [結論]

近時、メ病確実例患者数、特に、ストレスをもつ高齢者でメニエール病新規発症の増加傾向がみられた。今後の推移をさらに注意する必要がある。

#### [参考文献]

- 1) 水越鉄理, 猪初男, 石川和光 他: 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 耳鼻臨床 70:1669-1686, 1977
- 2) 渡辺 勲, 水越鉄理, 大久保 仁 他: 前庭機能異常に関する疫学調査報告—個人調査票を中心に— 耳鼻臨床 76:2420-2457, 1983
- 3) 渡辺行雄, 水越鉄理, 中川 肇 他: メニエール病の症例 対照症例調査結果 Equilibrium Res Suppl 7:1-10, 1991
- 4) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 519:206-210, 1995
- 5) 將積日出夫, 渡辺行雄, 伊東宗治 他: メニエール病確実例の有病率調査に関する研究 Equilibrium Res 55:314-320, 1996.
- 6) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 528:94-96, 1997.
- 7) 池田元久, 渡辺 勲: 高齢者のメニエール病—70 歳前後における聴力経過の検討 日耳鼻 98:380-390, 1995.
- 8) Mizukoshi K, Shojaku H, Aso S, Watanabe Y.: Clinical study of elderly patients with Meniere's disease and related diseases. Auris Nasus Larynx. 27:167-173, 2000.

## 18. 多施設におけるメニエール病行動特性調査

高橋正紘（横浜中央クリニック）、池園哲郎（日本医大）  
伊藤八次（岐阜大）、久保 武（大阪大）、鈴木 衛（東京医大）  
竹田泰三（高知大）、武田憲昭（徳島大）、工田昌也（広島大）  
長沼英明（北里大）、山下裕司（山口大）  
渡辺行雄（富山大）、保坂 隆（東海大・精神科）

### 〔はじめに〕

メニエール病の病因はいまだ不明であるが、近年、発症や増悪要因としてストレスが注目されている。ストレスは、ストレス源（職場や家庭内のトラブルなど）がそのままイライラの原因になるのではなく、日常の行動習慣（行動特性）や対処行動から生まれる。高橋らは、日常の過ごし方 8 項目、行動特性 24 項目、ストレス源（イライラを生む事象）22 項目、気分転換手段の 11 項目、身体症状 5 項目からなるアンケート調査を、メニエール病患者群と対照群で比較してきた。この結果、日常の過ごし方、ストレス源、気分転換手段は、患者群と対照群で明らかな差を示さなかった。しかし、行動特性のうち自己抑制（我慢）行動と熱中行動、攻撃行動のうちの勝気、イライラしたり怒りやすいが、患者群で有意に強い ( $p < 0.01$ ) ことが判明した。この結果を踏まえ、今回の多施設の調査ではストレスの対処様式 (stress-coping styles) を調べる項目を中心に、一般的事項を加えたアンケートを実施した。

### 〔対象と方法〕

平成 18 年度初めに、本研究班の班員と研究協力者の 13 施設にアンケート調査を依頼した。平成 19 年 1 月時点で 11 施設から 5-50 例、計 216 名のアンケート結果が回収された。このデータベースを元に集計したが、調査項目により未記入があり、項目ごとに対象数は少し異なる。なお質問 4、5 は集計数が 194 名の時点で検定した。アンケート内容（表 1）は以下の項目からなる。

質問 1. 一般事項：患者の性、年齢、教育歴、職種。

質問 2. 患者の現症と背景：初発症状、罹病期間、現在の症状苦痛度（無自覚、少し苦痛、しばしば苦痛、常に苦痛の 4 段階評価）、ストレスと発症の関わり（無関係、少し関わる、関わる、深く関わるの 4 段階評価）、発症誘因（9 項目から選択）。

質問 3. 日常生活の満足（充足）度：睡眠、休日や休養、仕事（家事、育児を含む）、家庭環境、友人や隣人関係、趣味や気分転換（満足（十分）、少し不満（不十分）、不満（不十分）、著しく不満（不十分）の 4 段階評価）。

質問 4. ストレスの対処行動：積極行動 4 項目、積極認知行動 4 項目、気晴らし行動 4 項目、あきらめ絶望行動 4 項目、否認回避行動 4 項目。各項目で全くない（1 点）、ほとんどない（2 点）、時々ある（3 点）、しばしばある（4 点）、いつもある（5 点）の 5 段階から選択する。各項目の集計点は 4-20 点となる。

質問 5. タイプ A 行動：11 項目からなり、各項目で 3-4 個の回答から選択する。欧米のアンケート調査との比較に基づき、各項目の回答に個別の重み付けの係数を掛けた値を 11 項目集計する。

質問 4 と 5 の結果を評価するために、既知の対照群の結果を用いた。某健診センターの受診者 500 名のうち、内科診察所見、空腹時血糖値が高値の者、肥満、高血圧者、心電図異常のある者などを除き、

健診時に「正常」と判定された者 290 名を対照群とした。両群間で t 検定した。

## 【結果】

### 1. 一般事項 (図 1, 2)

216 名のうち男性 72 名, 女性 144 名で, 男女比は 1:2 であった。女性は 50 代がピークで, 30 代, 40 代, 60 代, 70 代がほぼ同数であるのに対し, 男性は加齢とともに増加し 60 代がピークで, 70 代は少数であった。総数では 50 代, 60 代, 40 代, 30 代, 70 代, 20 代の順であった。罹病期間 (n=215) は 1 年以内が 33.5%, 1-3 年が 19.1%, 3-10 年が 24.2%, 10 年を越えるものが 22.8% であった。3 年を越えるものが全体の 47% を占めた。教育歴 (n=214) は高校 36.9%, 大学 27.6%, 専門学校 15%, 短大 12.6%, 中学 7.9% であった。職種 (n=201) は家事 33.3%, 技術専門職 19.4%, 事務職 16.4%, サービス業 12.4%, 管理職 8%, 現場 4.5%, 自由業 2.5%, 農漁業 0.5% であった。

### 2. 現症と背景 (図 3, 4)

初発症状 (n=216) はめまい 66.7%, 耳鳴 61.6%, 難聴 38.9%, 耳圧迫感 31%, 音の不快 17.1% であった。現在, 常に苦痛・苦痛の割合は, 耳鳴 48.1%, 難聴 41.5%, 耳圧迫感 31.1%, めまい 22.5% と, めまいの低い値が際立っている。ストレスと発症の関わりは, ストレスが発症に深く関わる 20.6%, 関わる 40.7%, 少し関わる 30.8%, 無関係 7.9% であった。深く関わる・関わるは全体の 61.3% を占める。発症誘因の上位は, 男性では多忙, 職場問題, 睡眠不足, なしに対し, 女性では睡眠不足, 多忙, 職場問題, 家庭内トラブルであった。総数では, 多忙, 睡眠不足, 職場問題, 家庭内トラブルの順であった。

### 3. 日常生活の満足 (充足) 度 (図 5)

満足 (十分) の割合は友人関係 61.9%, 家庭環境 53.1%, 休養 52.3% で, この項目までは 50% 以上であり, 回答の順が満足 (十分), 少し不満 (不足), 不満 (不足), 著しく不満 (不足) の順であった。しかし, 仕事 39.5%, 睡眠 38%, 気分転換 31% と, これらの項目は 50% を下回り, いずれも少し不満 (不足) が最多であった。

### 4. ストレスの対処行動 (n=194) (図 6, 7, 8)

積極行動は, ストレスに会うと克服して頑張ろうとする行動で, タイプ A の典型的な対処行動である。患者群平均は 11.57, 対照群平均は 11.78 で, 両群間に差がなかった ( $p=0.438$ )。積極認知行動は, 原因を突き止め解決しようとする理性的な対処行動である。対照群の結果がないため, 有意差検定できなかった。気晴らし行動は, 気分転換や発散を実践してストレスに対処する行動である。患者群平均は 11.32, 対照群平均は 12.31 で, 患者群が有意に低い値を示した ( $p<0.01$ )。あきらめ絶望行動は文字通りの対処行動で, 患者群平均 11.99, 対照群平均 11.87 で有意差はなかった ( $p=0.696$ )。否認回避行動は, 現状に目を向けず避ける対処行動である。患者群平均は 8.94, 対照群平均 8.57 で有意差はなかったが, 危険率は 8% であった。患者群は若干, 否認回避の傾向があるといえる。

### 5. タイプ A 行動 (n=194) (図 8)

タイプ A 行動の患者群平均は 44.97, 対照群平均は 44.18 で有意差は見られなかった ( $p=0.347$ )。

## 【考察】

行動特性については, これまでに攻撃行動 6 項目, 熱中行動 4 項目, 時間切迫行動 4 項目 (以上タイプ A 行動), 自己抑制行動 6 項目, 逃避行動 4 項目について, メ病患者群 (n=185) と対照群が男女別に厳密に比較された。この結果, 攻撃行動 6 項目中の 2 項目 (勝気, イライラしたり怒りやすい), 熱中行動 4 項目中の 2 項目 (仕事その他に熱中しやすい, 徹底的にやらないと気がすまない), 時間切迫行動 4 項目中の 1 項目 (何もしないと気分が落ち着かない), 自己抑制項目 6 項目中の 4 項目 (周囲

の目が気になる、親や上司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)が、男女共に対照群よりも患者群で有意に強かった ( $p < 0.01$ , 表2)。これより、周囲の評価に敏感で、他人に負けまいと、自分を抑えて熱心に励み、イライラしやすい人物像が浮かぶ。この結果は、奉仕的な行動が周囲から適切な報酬(感謝や高い評価)で代償されないと、ストレスとなり身体症状を誘発させる、と解釈された。

調査をさらに発展させるため、今回はメ病患者のストレス対処行動に焦点を絞って、アンケート調査を実施した。この結果、気晴らし行動のスコアが対照群よりも有意に小さくことが判明した ( $p < 0.01$ )。しかし、積極行動、あきらめ絶望行動、否認回避行動のスコア、さらにタイプA行動のスコアは対照群と違いを示さなかった ( $p > 0.05$ )。表2に示すように、これまでの調査で日常の過ごし方、ストレス源は患者群と対照群の間に違いは見られていない。日常の過ごし方や環境は、患者群と対照群で差はないと言える。過去の調査で、気分転換手段11項目の該当の有無を回答してもらったが、患者群と対照群で差はなかった。定性評価で感度が低かったためと想像される。調査結果は、以前から風聞的に言われてきた、メ病患者は几帳面で真面目、遊び下手という内容を忠実に反映している。強い自己抑制行動と熱中行動が几帳面と真面目であり、少ない気晴らし行動が遊び下手である。この傾向は日常生活の満足(充足)度にも反映されている。満足や十分の割合が、相手のいる友人関係や家庭環境で50%以上であるのに対し、自分の問題である仕事、睡眠、気分転換では50%を割っている。

Friedman と Rosenman の調査で有名になったタイプA行動は、メニエール病には該当しない。典型的なタイプAは、自分の目標達成のために他人と競い、時間を惜しんで仕事に励む。調査から浮かぶメ病患者は、周囲の評価を得るために、自分を抑えて、仕事に励む。今回、気分転換や発散が患者群で有意に少ないことが立証された意味は大きい。自己抑制が強いにも拘わらず発散の少ない生活が続けば、ストレスは蓄積し、身体症状が進行するのは当然であろう。メ病患者の聴力が初期には自然寛解するが、次第に固定、進行する理由も、これらの行動特性で説明可能である。同時に、発症初期におしゃべりや歌唱、汗をかく有酸素運動、趣味など気晴らしを実践すれば、病状が進行しない可能性も示唆される。

これまでの調査と今回の調査から、メ病患者の特徴が置かれた環境ではなく、個人的な行動特性にあることが確認された。この結果は、1974年から3年間実施されたメニエール病調査研究班の疫学調査結果である「メ病の発症要因は環境要因ではなく、個人的な要因にある」の結論とも矛盾しない。当時は行動科学が未熟で、盲撃ち的に物理的な環境要因や、肉体的、精神的過労や睡眠不足の有無が定性的に調べられた。補足的に宮城音弥の性格分類も調査された。これらの調査から患者群に有意な特徴は判明しなかったが、その後、行動科学的な調査は実施されなかった。1974年当時の調査で患者群の特徴が判明しなかったのは、むしろ当然であった。当時の疫学調査で「患者は専門技術職に多く、農林漁業、技術生産単純労働者に少ない」という結果がある。当時は中間管理職病といわれたが、今回の216名の統計では、最多の職種は家事であり、メ病は今や兼業主婦や夫が退職後の初老の妻の病気といえる。今後、行動科学的な調査結果の治療への応用が望まれる。

#### [結論]

1. 11施設でメニエール病患者のアンケート調査を実施し、回収された216名の結果を集計分析した。罹病期間3年を超える遷延例が全体の47%を占めた。男女比は正確に1:2であった。男性は加齢とともに増加し60代がピークで、70代は僅少であった。女性は50代がピークで、30代、40代、60代、70代がほぼ同数であった。職種別では家事が最多で、次いで技術専門職、事務職、サービス業、管理職であった。

2. ストレスと発症の関わりは、深く関わる・関わるの回答が全体の61.3%であった。発症誘因は多

忙, 睡眠不足, 職場問題, 家庭内トラブルの順であった。日常生活の満足(充足)度は, 友人関係, 家庭環境, 休養では満足(十分)が50%以上であったが, 仕事, 睡眠, 気分転換では50%を割り, この順に低下した。

3. ストレス対処行動の4型とタイプA行動の調査結果を, 対照群290名の結果とt検定した。気晴らし行動は患者群で有意に( $p<0.01$ )低値を示したが, 積極行動, あきらめ絶望行動, 否認回避行動, タイプA行動は有意差を示さなかった。

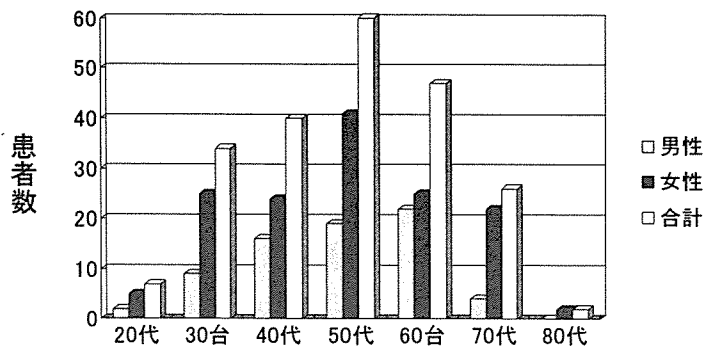
4. これまでの調査結果から, メ病患者群( $n=185$ )は対照群に比べ, 自己抑制(我慢)行動, 熱中行動が強く, イライラしたり怒りやすいこと( $p<0.01$ )が判明している。今回の調査結果を総合すると, 患者群は周囲の評価に敏感で, 自分を抑えて仕事に励み, 気分の転換や発散が下手で, イライラしやすいプロフィールが浮かぶ。これまでの調査結果はいずれも, メニエール病の発症要因が患者の特異な行動特性にあることを強く示唆している。

#### [参考文献]

- 1) Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Sato R. Comparative study of the daily lifestyle of patients with Meniere's disease and controls. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 927-933.
- 2) Takahashi M, Odagiri K, Sato R, Wada R, Onuki J. Personal factors involved in onset or progression of Meniere's disease and low-tone sensorineural hearing loss. *ORL* 2005; 67: 300-304.
- 3) 高橋正紘. 内リンパ水腫患者の行動特性. *耳鼻臨床* 2004; 97: 85-92.
- 4) 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 飯田政弘. 内リンパ水腫の聴力変動に見られる規則性. *Otol Jpn* 2003; 13: 135-140.
- 5) Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular disease. *JAMA* 1959; 169: 1286-1296.
- 6) 保坂 隆, 平井 啓, 杉山洋子, 堀 三郎, 高橋為生. 健診受診者用ストレスコーピング・テストの妥当性の検討. *日健診誌* 2001; 28: 11-15.
- 7) 保坂 隆, 平井 啓, 福原裕一, 高橋為生, 堀 三郎. 健診受診者のコーピングスタイルと血液生化学指標との関連. *日健診誌* 2004; 31: 601-608.
- 8) 保坂 隆, 田川隆介, 大枝泰彰, 他. A型行動パターンと虚血性心疾患一質問表の作成. *心身医学* 1984; 24: 23-30.



年齢(n=216)  
 男性 72名  
 女性 144名



罹病期間  
 (n=215)

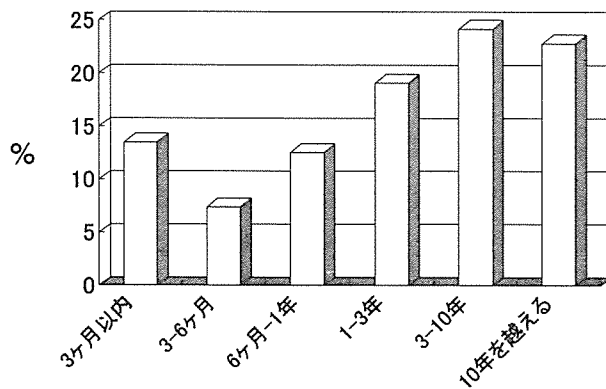
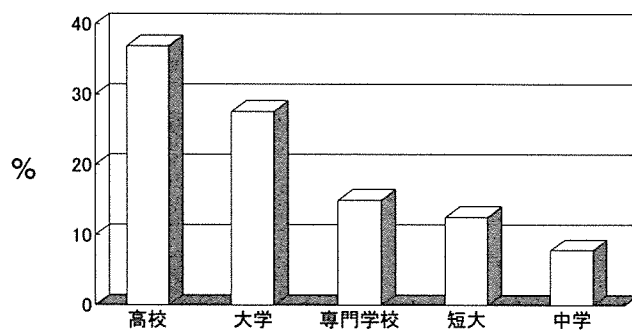


図 1

教育歴(n=214)



職種(n=201)

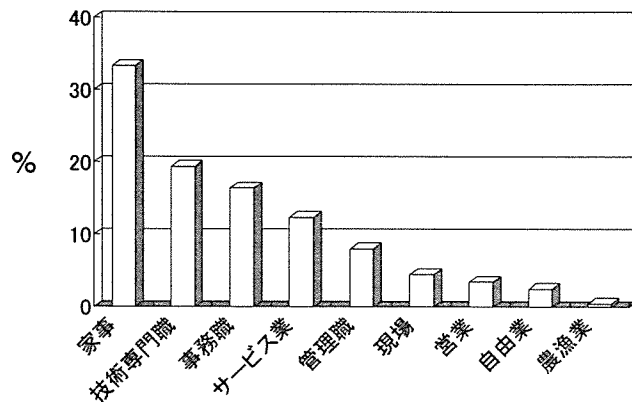


図 2

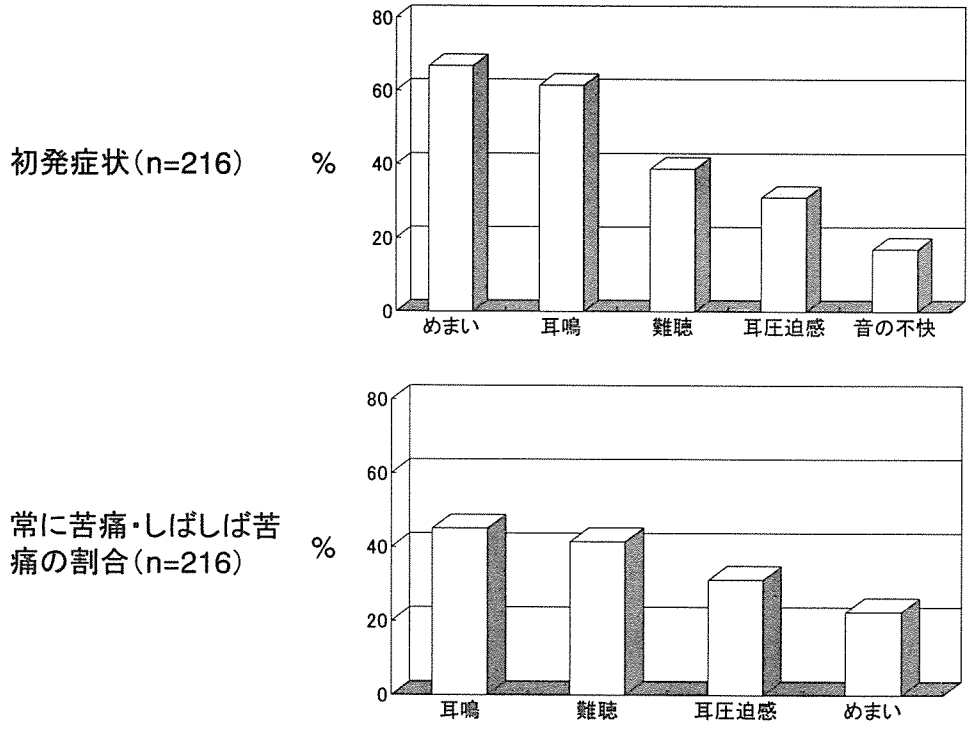


図 3

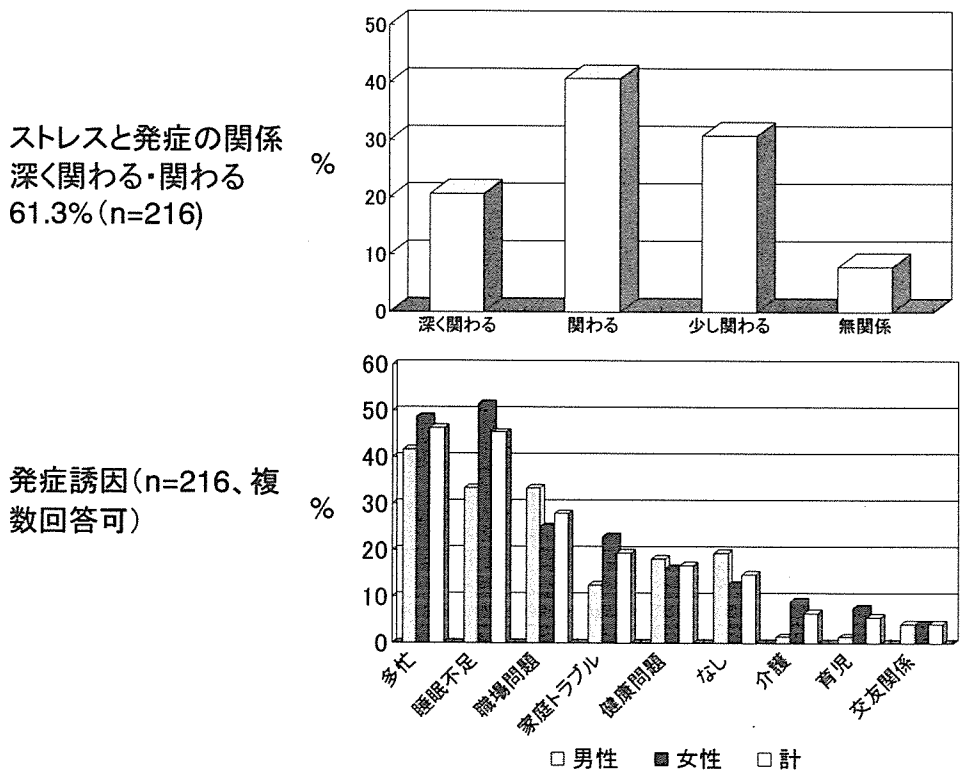


図 4

日常生活充足度(%、現在の状況)

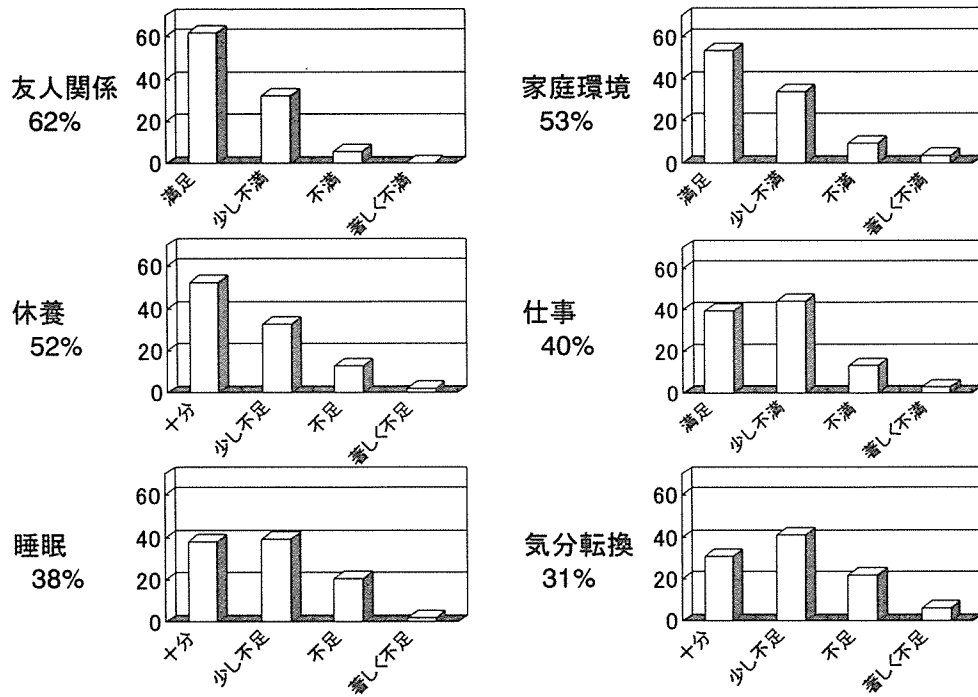


図 5

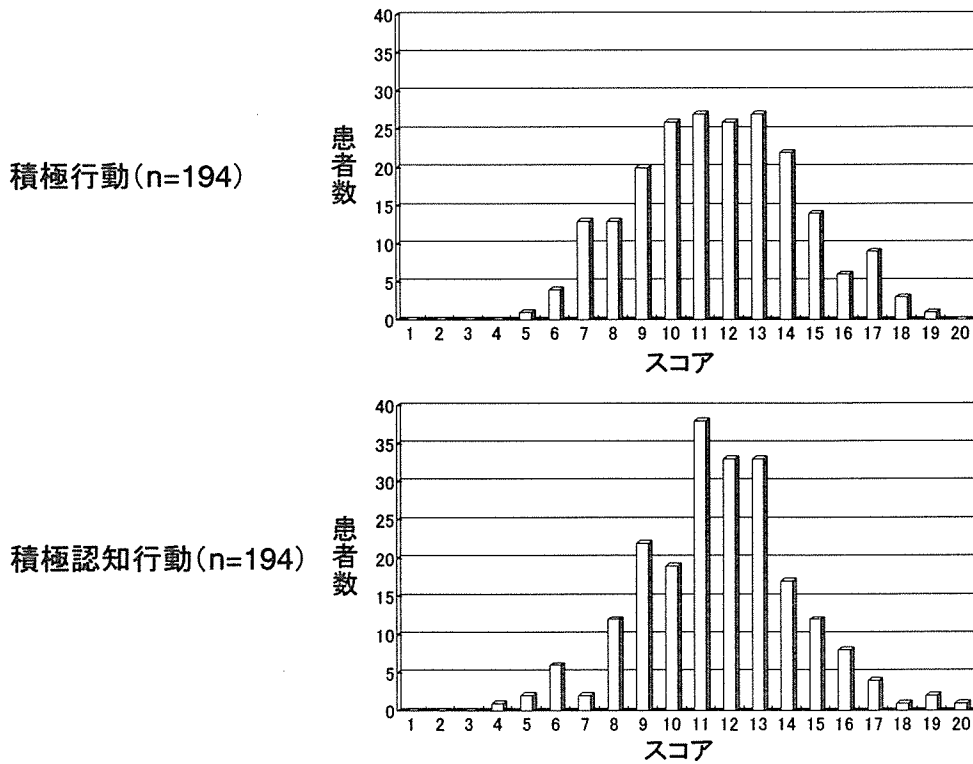
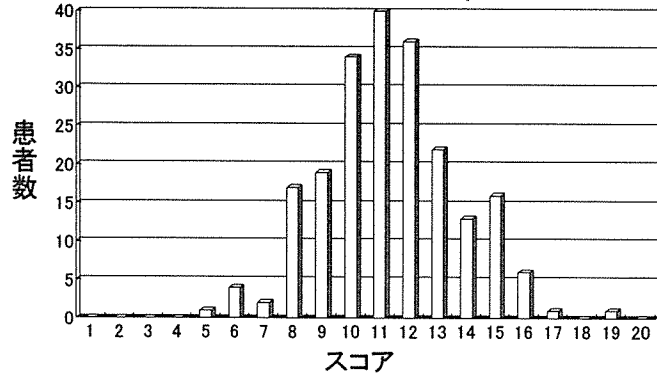


図 6

気晴らし行動(n=194)



あきらめ絶望行動  
(n=194)

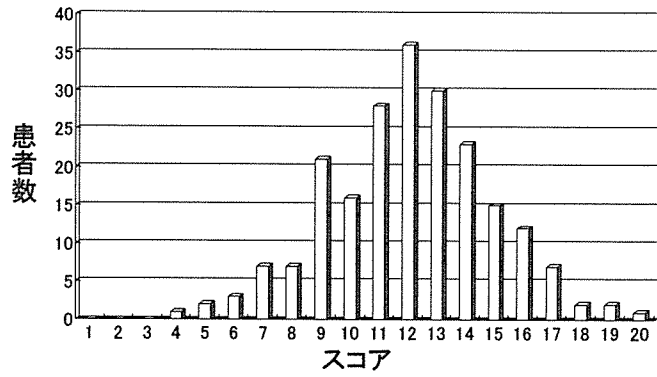
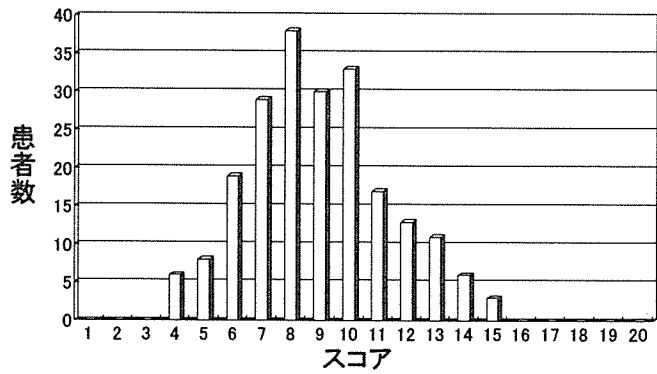


図 7

否認回避行動(n=194)



タイプA行動(n=194)

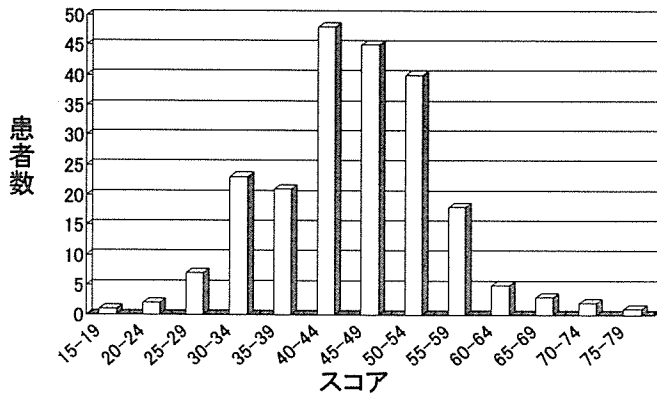


図 8