

蝸電図では、44例のうち $-SP/AP$ 比の増大を認めた症例は16例(36%)であり、めまい発作の持続時間が長い群では11例(42%)、短い群では5例(28%)と長い群で陽性率が高い傾向を認めた。

3. イソソルビドの治療効果

蝸電図で $-SP/AP$ 比の増大を認めた症例に限ってイソソルビドの効果を検討したところ、発作持続時間の長く、同時に $-SP/AP$ 比の増大を認めた4例は全例イソソルビドにより発作が抑制されており、一方、発作持続時間が短く、同時に $-SP/AP$ 比の増大を認めた2例はともに無効であった。

4. メニエール病への移行

メニエール病確実例へ移行した症例は6症例(14%)であった。メニエール病確実例に移行した6例の特徴は、1)めまい発作の持続時間は6例全てが20分以上、2)蝸電図検査の陽性例は6例中5例、3)蝸電図で $-SP/AP$ 比の増大を認めた5例では全て同側のCPを認めた、4)蝸電図で $-SP/AP$ 比の増大を認めた2例にイソソルビドを投与しめまい発作が抑制された、の4点である。

検討2

1. めまい発作の持続時間

発作性(120分以上)が25例に対して、一過性(120分未満)が19例であった。

2. 蝸電図検査

蝸電図で $-SP/AP$ 比が陽性を呈した症例は17例、陰性は25例であった。めまい発作持続時間が120分以上の症例に蝸電図所見が陽性の症例を有意に多く認めた。

3. PGI2の治療効果

日本めまい平衡医学会の治療効果判定基準案に基づくめまい係数で判定しためまい発作に対する効果は44例中、著明改善29例(65.9%)、改善8例(18.2%)、軽度改善5例(11.4%)、不変2例(4.5%)であった。このうち著明改善29例に注目すると、有意に蝸電図陰性例が多く、めまい発作持続時間が120分未満の症例が多い傾向を認めた。

4. メニエール病への移行

メニエール病へ移行した症例は4症例(9%)であった。メニエール病確実例に移行した4例は有意に蝸電図陽性例が多く、めまい発作の持続時間が120分以上の症例が多い傾向が認められた。

[考察]

前庭型メニエール病はメニエール病確実例と比較してめまい発作の持続時間が短い症例が含まれていることが報告されており、本研究でも検討1で41%、検討2で43%と、一過性のめまいが約半数を占めた。内リンパ水腫によるめまい発作は発作性であると考えられており、めまい発作の持続時間は10数分以上あるいは時間単位で持続すると考えられている。このことから、前庭型メニエール病でめまい発作が一過性の患者には内リンパ水腫以外の病態が推定される。

蝸電図検査では、検討1において蝸電図陽性が36%であり、発作性めまい(10数分以上)では42%、一過性めまいでは28%と、発作性めまいに蝸電図陽性症例が多い傾向を認めた。検討2では、発作性めまい(120分以上)では76%、一過性めまいでは35%と、同様に発作性めまいに蝸電図陽性症例が有意に多く認められた。この結果から、前庭型メニエール病でめまい発作が発作性の症例の病態として内リンパ水腫が考えられる。

検討1のイソソルビドの治療効果では、発作性めまいで蝸電図陽性の症例では有効で、一過性めまいでは蝸電図陽性であっても効果がなかったこと結果は、前庭型メニエール病でめまい発作が発作性の症例の病態が内リンパ水腫との考えを支持すると考えられる。

一方、検討2のPGI₂誘導体の治療効果では、発作性めまいは53%でめまい係数が著明改善を示したのに対して、一過性めまいでは76%が著明改善を示し、イソソルビドとは逆に一過性めまいにPGI₂誘導体が有効な症例が多い傾向を認めた。さらに、蝸電図検査で陽性症例では47%でめまい係数が著明改善を示したのに対して、一過性めまいでは91%が著明改善を示し、蝸電図陰性例にPGI₂誘導体が有効な症例が有意に多く認められた。以上の結果から、前庭型メニエール病でめまい発作が一過性の症例の病態として内耳・脳幹の循環不全が推定される。さらに、前庭型メニエール病でめまい発作は発作性の症例や蝸電図陽性症例にも約半数にPGI₂が有効であることから、内リンパ水腫の発生に内耳の循環不全が関与している可能性が示唆される。

前庭型メニエール病を長期に経過観察すると、検討1では平均観察期間6.7か月間で14%の症例が、検討2では平均観察期間8.0か月間で9%がメニエール病確実例に移行した。前庭型メニエール病からメニエール病確実例に移行した症例は、めまい発作の持続時間が長く、蝸電図で陽性所見が多く認められた。

[結論]

前庭型メニエール病のうち、めまいが発作性で発作時間が長く蝸電図陽性の症例はイソソルビドが有効で、一部がメニエール病確実例に移行した。めまい発作時間の長い前庭型メニエール病の病態は内リンパ水腫と考えられた。一方、めまいが一過性で発作時間が短い症例ではイソソルビドが有効ではなく、メニエール病への移行を認めなかった。さらに、PGI₂誘導体で著明改善した前庭型メニエール病症例には、めまい発作時間が短く、蝸電図陰性例が多かった。めまい発作時間の短い前庭型メニエール病の病態として内耳・脳幹の血流不全が推定された(図1)。

[参考文献]

- 1) 渡辺 勲：厚生省研究班のメニエール病診断基準について。耳鼻臨床 69：301-303, 1976
- 2) Committee on hearing and equilibrium: Committee on hearing and equilibrium guidelines for diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. Otolaryngol Head Neck surge 113: 181-185, 1995
- 3) 水越鉄理, 松永 喬, 徳増厚二：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 11：80-85, 1995
- 4) 武田憲昭, 芦田健太郎, 田矢直三, 肥塚泉, 阪上雅史, 土井勝美, 荻野仁, 松永亨：前庭型メニエール病と内リンパ水腫。Equilibrium Res. 52: 175-180, 1993.
- 5) 北原 糾, 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁：前庭型メニエール病に対するプロスタグランディン I₂ 誘導体の治療効果。Equilibrium Res 65: 116-121, 2006.
- 6) Slater R: Benign recurrent vertigo. J Nerol Neurosurg Psych 42：363-369, 1979

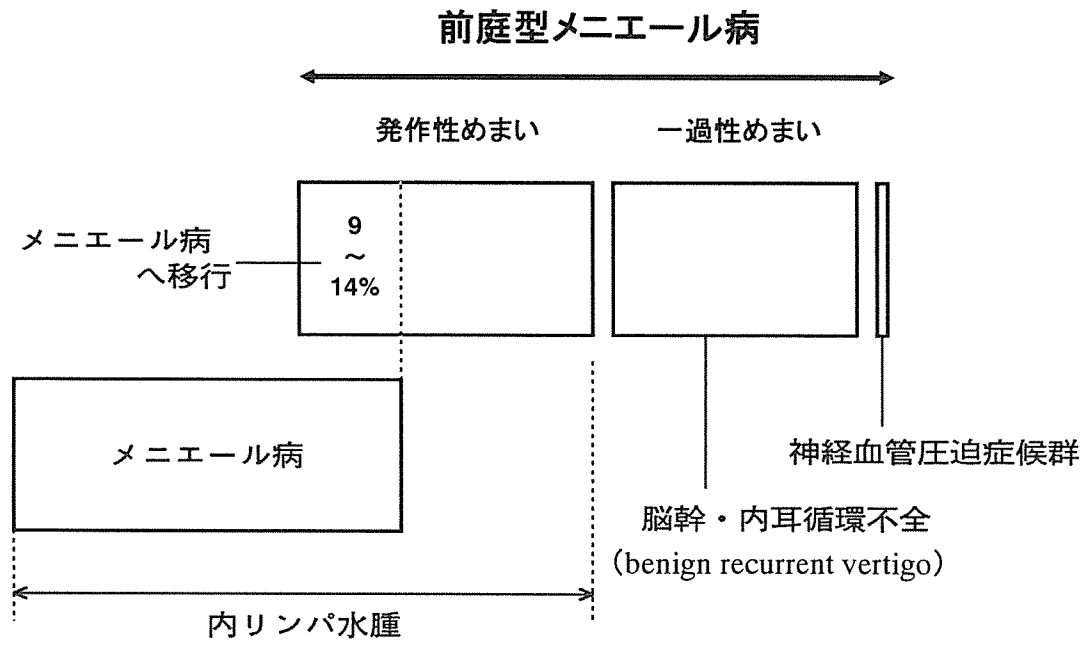


図1

2 2. 若年発症のメニエール病

落合 敦, 長沼英明, 徳増厚二, 岡本牧人
(北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

[はじめに]

眩暈自体を主訴に耳鼻咽喉科を受診する患者は中高年に多く, 若年者は少ない. 眩暈の代表的疾患であるメニエール病にも同様のことが言える. 今回我々は若年発症のメニエール病に関して検討を行なったので報告する.

[対象と方法]

1971年の北里大学病院開院から2006年までの35年間に耳鼻咽喉科めまい外来で診断した20歳未満の若年発症のメニエール病患者を対象とした.

メニエール病の診断はAAO-HNSのガイドライン¹⁾に従った.

聴力の評価方法は同ガイドライン¹⁾によれば0.5, 1, 2, 3kHzの平均聴力を求め, 25dB未満, 26~40dB, 41~70dB, 70dB以上の4群に分類するが, 本邦では通常3kHzは検査しないため代わりに4kHzを用いて分類した.

[結果]

年齢分布は7~19歳, 平均年齢は15.3歳であった.

性別は男性7例, 女性9例であった.

35年間のめまい外来新患は24,225であり, その内年齢を問わずメニエール病と診断されたのは1,663例, 6.9%であった. 若年発症のメニエール病は16例, 0.07%であった.

初発症状は難聴が7例で最多であった. 続いて耳鳴, 耳閉感の順であり, 眩暈で発症した症例は1例のみであった.

初発症状出現から当院初診までの病悩期間は1~6ヶ月が5例で最多であった.

めまい外来初診後の経過観察期間は最短で11日, 最長で20年8ヶ月であった.

初診時聴力は25dB未満が最多であり, 70dB以上の症例は認められなかった. 治療は全て同一ではないが, 経過観察期間内の最終聴力も25dB未満が最多であり, 70dB以上の症例は認められなかった.

[考察]

全メニエール病症例中, 20歳未満で発症した割合についてCrowe²⁾は138例中16例, 2.2%, 水越ら³⁾は510例中27例, 5.3%と報告している. 自験例では1,663例中16例, 1.0%で, これらの報告よりも少なかった.

Hausler⁴⁾は小児メニエール病9例中2例に家族歴を認めたと報告しているが, 自験例では家族歴は認められなかった.

小児メニエール病の素因としてHarrison⁵⁾, 名越ら⁶⁾, Meyerhoffら⁷⁾は自律神経の不安定やアレルギーを挙げ, また, 安田ら⁸⁾は頭部外傷の既往を挙げている. 自験例では既往歴にアレルギー疾患を有する症例は認められなかったが, 出生時に鉗子分娩による頭部外傷の既往を有する症例が1例認められた.

治療はHarrison⁵⁾は小児のメニエール病は治療によく反応し, 聴覚・平衡機能とも完全に回復するも

のが多く、pseudo-Meniere's disease と呼んでいる。Filipo ら⁹⁾は小児でも積極的に利尿剤を使用すべきであると主張している。小児であるからといって特別な治療があるわけではないのが現状である。自験例では経過観察期間が短くガイドライン¹⁾による2年の判定基準の評価期間を満たしていない症例が多いため評価は出来ないが、Harrison⁵⁾が述べた通り治療によく反応している症例が多く、治療抵抗性のため手術を施行したのは1例のみであった。

[結論]

当院開院以来35年間に当科めまい外来で診断した20歳未満の若年発症のメニエール病に関して検討を行なった。従来指摘されている素因保有者は少なかった。pseudo-Meniere's disease という名の通り治療によく反応し、治療抵抗性のため手術を施行したのは1例のみであった。

[参考文献]

- 1) Committee on Hearing and Equilibrium. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 181-185.
- 2) Crowe SJ. Meniere's disease: A study based on examinations made before and after an intracranial division of the vestibular nerve. *Medicine* 1938; 17: 1-36.
- 3) 水越鉄理, 渡辺行雄. メニエール病, 疫学・野村恭也, 本庄 巖, 松永 亨編. 頭頸部外科MOOK7 メニエール病とその周辺疾患. 4~13頁、金原出版, 東京, 1988.
- 4) Hausler R, Toupet M, Guidetti G, et al. Meniere's disease in children. *Am J Otolaryngol* 1987; 8: 187-193.
- 5) Harrison MS. Vertigo in childhood. *J Laryngol Otol* 1962; 76: 601-616.
- 6) 名越好古, 宮崎 和, 道下和美, 他. 小児のMeniere氏病. *日耳鼻* 1965; 68: 1609-1616.
- 7) Meyerhoff WL, Paparella MM, Shea D. Meniere's disease in children. *Laryngoscope* 1978; 88: 1504-1511.
- 8) 安田宏一, 石沢博子. 3歳児に見られたメニエール病様発作. *Equilibrium Res* 1974; 33: 120-122.
- 9) Filipo R, Barbara M. Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 193-196.

2 3. 特発性両側性感音難聴に伴う両側前庭障害例

湯川久美子, 萩原 晃, 小川恭生, 北島尚治
稲垣太郎, 中村珠里, 鈴木 衛
(東京医科大学耳鼻咽喉科)

[はじめに]

特発性難聴(特難)は原因不明で種々の治療にもかかわらず比較的早期に進行し, 両側の高度感音難聴をきたす疾患である。前庭障害は比較的軽度であることが多いが, われわれは特難に著しい前庭障害を伴った症例を経験したので, その神経耳科学的所見と今後の治療方針について検討した。

[対象と方法]

- ・症例: 34歳 女性
- ・既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし
- ・職業: 水泳のインストラクター
- ・現病歴: 2001年3月右耳鳴出現し, 5月30日当科初診。
- ・経過: 初診時右25dBの軽度感音難聴を認めたが, 難聴, めまいの自覚はなかった。その後徐々に右感音難聴が進行し, 同年10月頃からは, はっきりしためまい発作はないが, 歩行時の左偏倚, 水泳時のターンがしにくくなるなどの平衡障害が出現した。眼球運動は正常で, 明らかな眼振はなかった。右聴力は徐々に悪化し, その都度ステロイド, プロスタグランディン, グリセロール等を点滴加療していたが進行した。2002年9月には左耳鳴出現し, 左難聴も進行, 2003年6月には右聴力110dB, 左100dBとなった(図1)。2004年6月には右人工内耳手術を施行し, 聴取能は良好であった。

平衡障害は高度難聴となった頃から悪化し, 2003年7月から神奈川リハビリテーション病院にて平衡リハを開始した。2004年12月には歩行時の左偏倚, 直立時の頭位の左偏倚などが著しくなり(図2), 異常眼球運動が出現した(図3-1)。日常生活には問題なく, めまい発作に対しては点滴治療で改善していた。本人の職場復帰への希望が強かったため2005年4月には平衡リハのため入院し, 職能訓練も行い, 歩行時の偏倚は改善した。しかしその後次第にめまい発作を頻発するようになり, 内服, 点滴でコントロールができなくなり, 2006年8月, めまいの病巣診断とコントロールのため当科へ入院した。

- ・検査所見: 聴力検査, 重心動揺検査は図1, 2に示した。経過を通じて異常眼球運動と体平衡障害のほかは神経学的に異常なし。採血上軽度の貧血あるほかは異常なし。免疫グロブリン, 抗核抗体, ウイルス抗体などは検出されなかった。遺伝子検索は行っていない。内耳3DMRIで蝸牛, 前庭, 半規管, 前庭水管, 内耳道などに異常なし。頭部MRI, MRAにて大脳, 小脳, 脳幹に異常なし。

ENG記録を図3に示す。異常眼球運動は2004年12月頃から出現し, 次第に頻度を増した(図3-1)。このため患者は指標を固定できなくなった。頭位, 頭位変換ではこの動きに明らかな変化はなかった。指標追跡検査では異常眼球運動が重なり, スムーズな指標追跡は困難であった(図3-2)。視運動眼振検査も異常眼球運動によってパターンが不明瞭になった(図3-3)。左右差は明らかではなかった。温度眼振検査は2006年4月の時点で20°C, 20mlで弱いながら反応を認めたが, めまいの自覚はなかった。氷水20mlでは右20°/sec, 左24°/secの眼振の解発を認めた(図3-4)。この眼振は, 座位下向きにて向きは逆転しなかった。VEMP検査では(図4)右側反応なし, 左はほ

ば正常であった。SVVは2006年4月の時点で -44.5° と大きな偏倚を示した。

- ・入院後の経過：両側鼓膜切開，左鼓膜チューブを留置し，リドカイン鼓室内注入を行ったが両耳とも反応はなかった。左4%リンデロン®鼓室内注入にて眼球運動抑制あり（図5），それに伴いめまいも改善した。SVV検査は注入前 -44.5 から注入後 -35 となった。歩行時のゆれも減少したが重心動揺検査はできなかった。この効果は3-4日で消失した。2006年9月効果延長のためケナコルト®注入を行うが効果不十分であった。同年10月鼓膜切開によるリンデロン®加ゼルフォーム留置を行ったが，同年11月左急性中耳炎起こし鼓膜チューブを抜去した。ステロイド鼓室内注入によるめまいの抑制時間は次第に短縮し，週2回投与から徐々に増加して6回となり，2007年1月現在，ステロイド副作用のため漸減を余儀なくされている。

[考案]

両側前庭障害をきたす原因に関しては中枢系の変性疾患・神経障害，特発性，薬剤性，髄膜炎後，自己免疫性，悪性新生物などがあげられる(1,2)。本症例の場合，特異な眼球運動のため特に中枢疾患は否定すべきであるが，現在のところ神経学的所見，血液学的所見など他の全身検索や，内耳・頭部のMRI，MRA，CTなどの画像検査からも多発性硬化症や脊髄小脳変性症などの変性疾患や自己免疫疾患などは見つかっていない。しかしステロイドの効果があったことから何らかの自己免疫的要素は否定しきれない。

本症例のめまいの責任部位は左鼓室へのステロイド注入で眼球運動，自覚的めまいとも改善することから左内耳と考えられた。また，めまいが発作的に出現することやリハビリテーションの効果が少ないことから，単純な前庭機能低下のみでなく，内リンパ水腫のような変動する前庭の病態も疑われる。温度眼振は弱いながらも解発され，内耳機能は左右とも残っていると思われる。さらに温度眼振の方向が座位下向きで逆転しなかったことから，この温度眼振のメカニズムは対流ではなく容積変化や前庭神経への直接刺激の可能性がある(3,4)。温度眼振全体に占める，内リンパの対流によらない成分の割合については25% (5)，34% (6)とする報告があり，pluggingで対流を遮断した後に冷水刺激で解発される温度眼振が観察されている。しかし，本例において内リンパの対流が起こらなくなったメカニズムは不明である。

また本例はリドカインにはまったく反応しなかったが，ステロイドではめまいの抑制効果を認めた。両者は同じ前庭感覚器に作用するものであるが，その作用機序は異なるものと考えられる。Itohら(7)も難治性めまい患者322例に対してステロイドの鼓室内注入とリドカインによる内耳麻酔を行い，メニエール病に対しては内耳麻酔よりステロイドが効き，迷路障害例には内耳麻酔のほうが効いたと述べており，両者の作用機序による差を反映するものと思われる。リドカインの作用機序は末梢と中枢があるが，実験では，高濃度のリドカインは前庭器の感覚毛での癒合など内耳破壊効果があるといわれている(8)。また，正円窓膜の透過性には個人差があり，神経も麻痺することも考えられ，リドカインで反応がなかったことが迷路廃絶とは断定できない。一方ステロイドの作用はアクアポリン1を介した水代謝による内耳液のホメオスタシスに対する影響(9)や，投与後30秒以内の30%血流増加(10)などが考えられており，これらが投与後早期に異常眼球運動の抑制につながったと考えられる。今のところリドカインとステロイドの反応の差は，感覚器への到達性とその作用機序に差があることなどが考えられるが，明確ではない。

今後の治療方針としては，ステロイドのめまい抑制効果には限界があり，ゲンタマイシンの鼓室内投与も異なる作用機序として考慮される。その効果によっては，内耳破壊術，前庭神経切断術なども考えなければならない。しかしその適応に際しては両側障害であるため慎重であるべきであろう。原因不明

なため将来的に反対側が患側になる可能性も考えられる。一方、めまい発作がコントロールできれば、再度平衡リハを併用していくことになる。本症例はこの疾患のために失職し、日常生活もかなり制限されているが、社会復帰の希望も強い。若年のこのような症例に一日も早く適切な治療を選択していくことが私どもの急務である。

[参考文献]

- 1) Rinne T, Bronstein P, Rudge P et al : Bilateral loss of vestibular function.. *Acta Otolaryngol Suppl.* 520: 247-50. 1995
- 2) Telian SA, Shepard NT, Smith-Wheelock M et al.: Bilateral vestibular paresis: diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 104:67-71. 1991
- 3) 鈴木衛, 小川恭生, 竹之内剛; 半規管遮断術後の温度眼振反応. *Equilibrium Res*62 : 190-193. 2003
- 4) Harada Y, Ariki T, Suzuki M : A new theory on thermal endolymphatic flow. In eds Graham MD, Kemink JL. *The Vestibular System: Neurophysiologic and Clinical Research.* pp107-114. Raven Press, New York, 1987
- 5) Paige GD: Caloric responses after horizontal canal inactivation.. *Acta Otolaryngol* 100:100:321-7. 1985
- 6) Hood JD. : Evidence of direct thermal action upon the vestibular receptors in the caloric test. *Acta Otolaryngol.*; 107: 161-5. 1989
- 7) Itoh A, Sakata E. : Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*481:617-23. 1991
- 8) Ishikawa T, Ishiyama E, Saito Y et al: Scanning electron microscopic studies of the membranous labyrinth after transtympanic infusion of local anesthetics (lidocain). *ANL.* 13 Suppl 1:59-68.1986
- 9) Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, et al: Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol* 122: 600-606. 2002
- 10) Shirwany NA, Seidman MD, Tang W: Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 19: 230-235. 1998

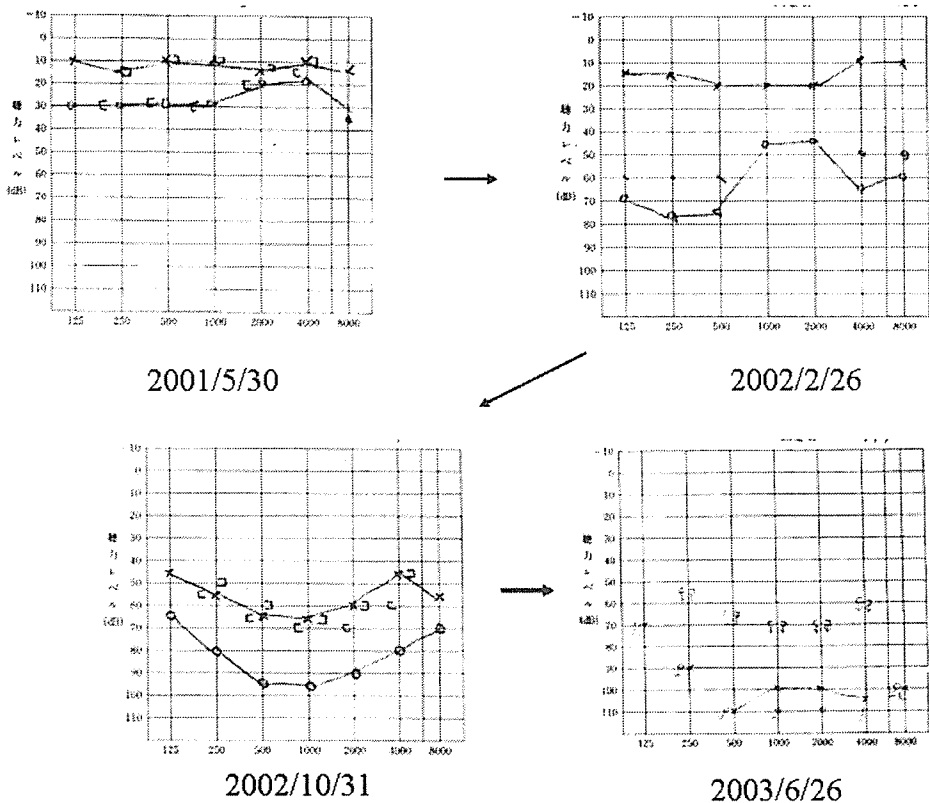


図1. 聴力検査の推移

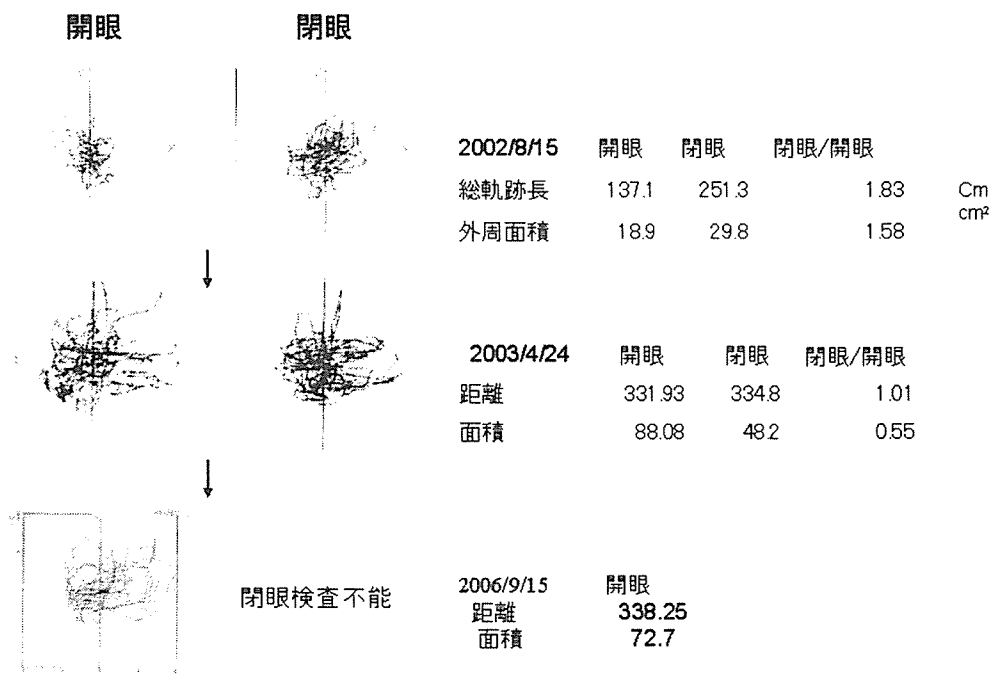
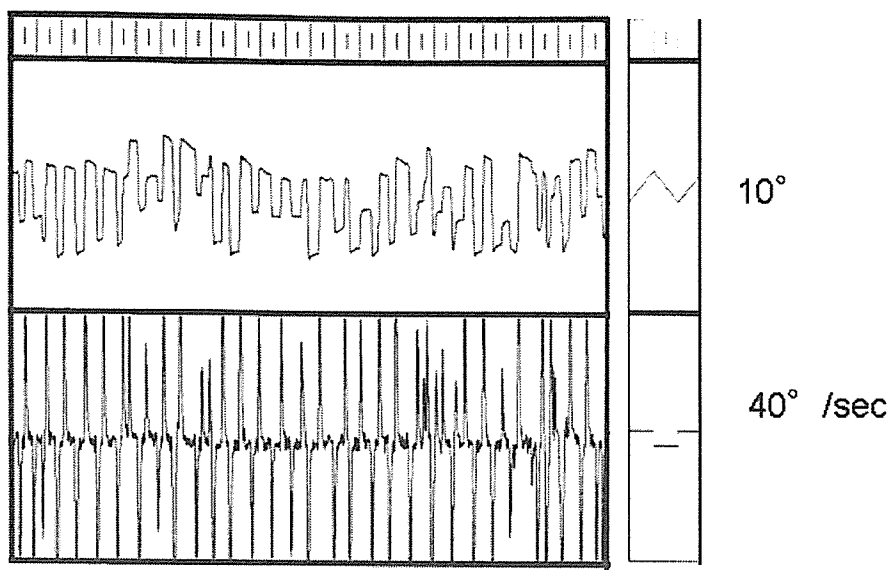


図2. 重心動揺検査の推移

総軌跡長と外周面積などの増大を認める. 2006年9月15日には閉眼は困難となり, その後重心動揺検査自体が施行不能となった.



2006/8

図 3 - 1 . 異常眼球運動

異常眼球運動は 2004 年 12 月から出現し，次第に頻度を増した．この記録では頻度は約 1.2Hz.

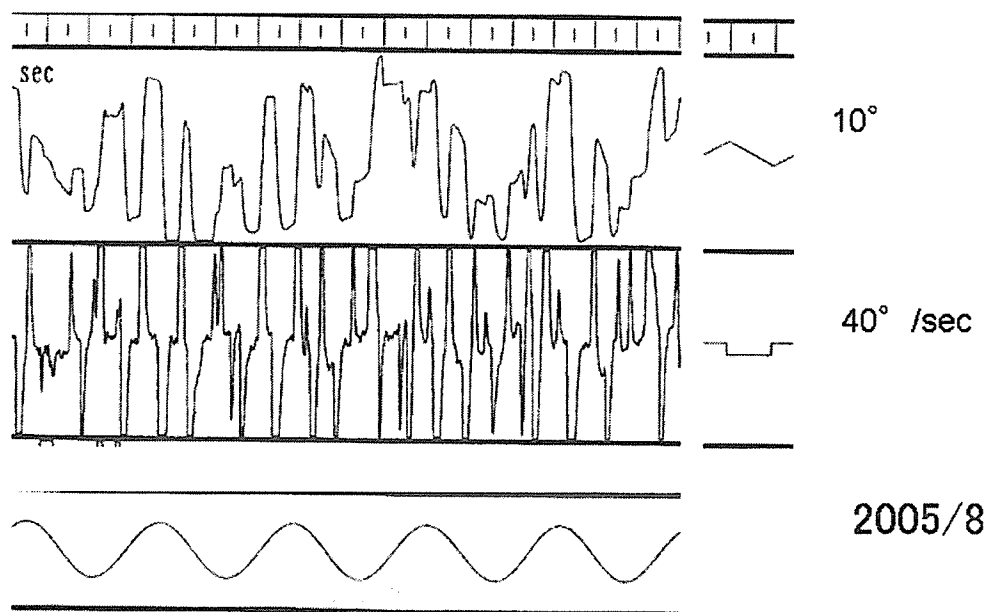


図 3 - 2 . ETT 所見

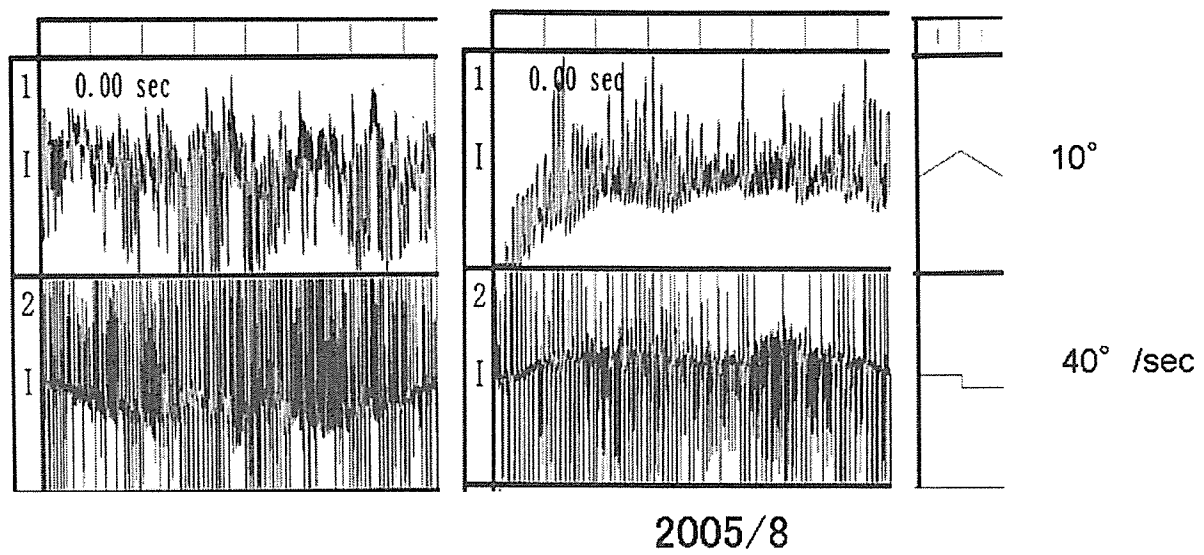


図3-3. OKP 所見

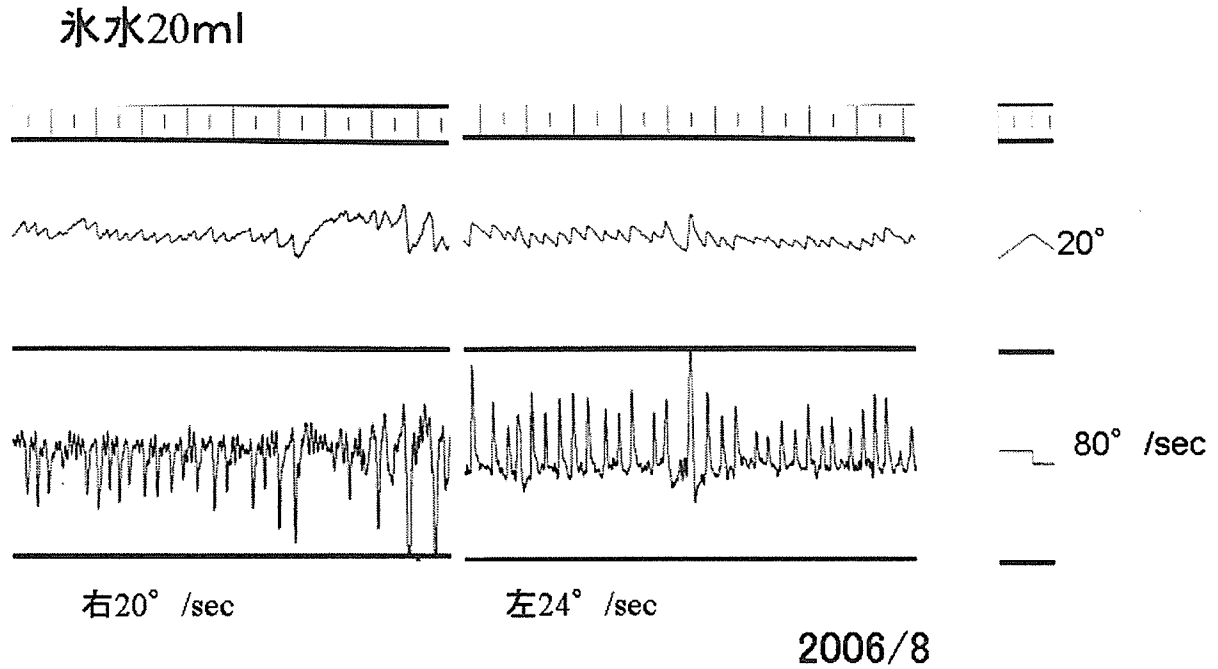


図3-4. 温度刺激検査

両耳とも冷水で反応をみとめる。緩徐相速度は、右 $20^{\circ} / \text{sec}$ 、左 $24^{\circ} / \text{sec}$ 。この眼振は座位下向き頭位で逆転しなかった。

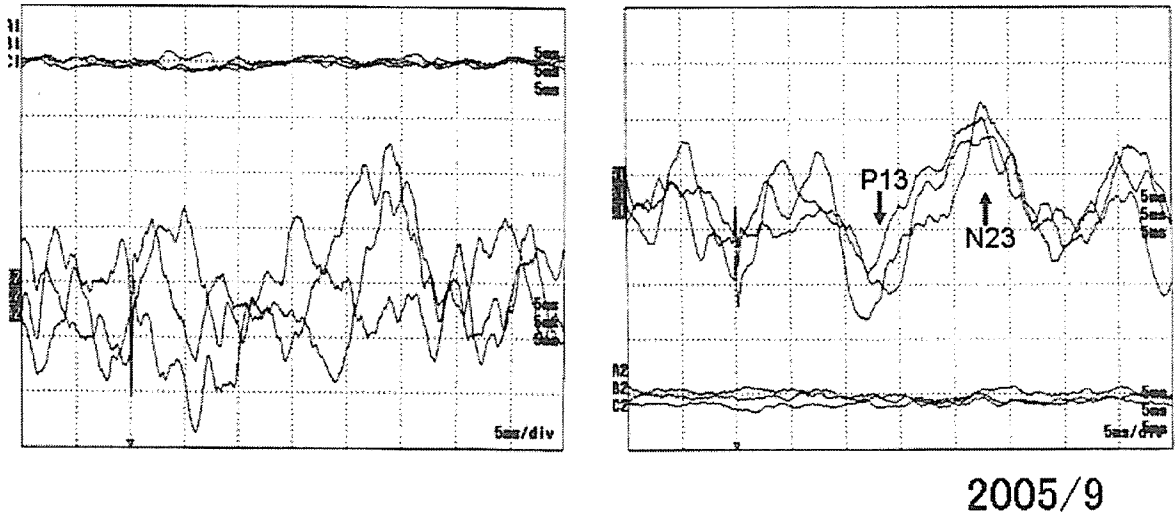


図4. VEMPの結果

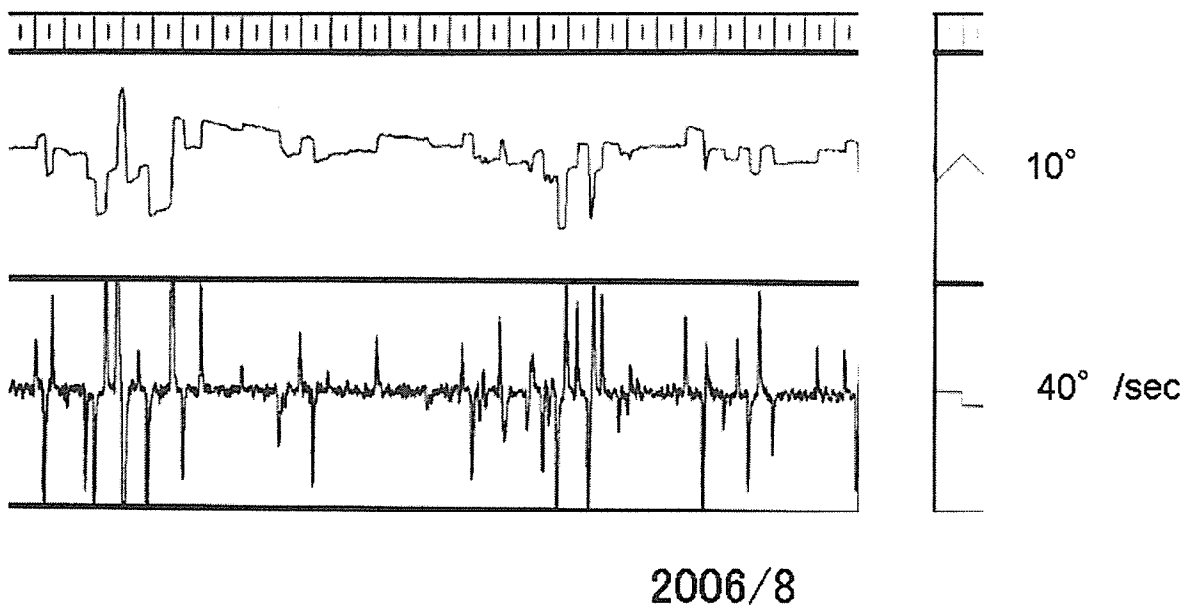


図5. ステロイド鼓室内投与後の異常眼球運動
異常眼球運動は著明に抑制されている。

24. メニエール病の情報伝達とインターネット

工田昌也, 平川勝洋
(広島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

【はじめに】

近年, インターネット(IT)の発達により医療者側だけでなく患者自身も病気に対する情報を簡単に速やかに入手できるようになってきた. このことはめまい診療の場においても例外ではなく, 実際に患者は IT から多くの情報を入手している. 例えば, 医師の選択においても, 日本めまい平衡医学会のホームページの専門医リストを見てその医療機関を訪れる患者も増加してきている. IT には一般向けに病気を説明したサイトが数多くあり, その発信元は医療機関, 当事者自身と様々であり, その信頼性も様々である. その中には, 同じ状況に置かれた人同士のコミュニケーションを目的に, 掲示板やメーリングリストを運営するサイトがあるが, これが治療や病状に悪影響を与えることがある. 特に治療法が確立していない病気だと, 個々の状態によっては治療が一般的な治療とずれることがある. 医師は診察と検査を続けながら, 個々の患者に合わせた治療方針を立てているわけであるが, たった1つの投稿により, 主治医への不信感が生まれ, 治療方針に影響を与えることもあり, 現実に掲示板の投稿により, 主治医とのコミュニケーションが悪化したケースもある. また, 一般的でない治療をあたかも画期的な治療のように思わせるようなサイトもあり色々な問題が起こっているのが現状である. そこで, 今回, 我々はメニエール病を対象として IT での情報伝達における現状を分析し, その問題点や今後の活用法について検討したので報告する.

【対象と方法】

今回, IT を利用してメニエール病, めまいに関するサイトを閲覧, 情報を収集して現在のネット上での問題点, 今後の IT の活用方法を検討した. 検索サイトには主として Google を利用した.

【結果】

Google で「メニエール病」を検索すると 12,6000 件がヒットし, その先頭に表示されるのは「メニエール病について」という京都大学のホームページであった. 「めまい」で検索するとヒット数は 3,220,000 件でその最初に表示されるのは「日本めまい平衡医学会・めまい, メニエール病専門医」という日本めまい平衡医学会のホームページであった. サイトの種類としては, 学会, 大学病院, 一般病院など医療機関のホームページ, 企業のホームページ, 個人のホームページなどがあり, 個人のホームページの中には医師が開設しているものと, めまいやメニエール病などの患者自身が開設しているものとが認められた. また, 個人のホームページの特徴としては, その中に掲示板を開設しているサイトが数多くあり, 自由なコミュニケーションが可能となっていた.

ホームページのなかの情報の正確さについて, 医療機関のホームページについては, その内容が現在の一般的な医学常識とかけ離れたものは少なく概ね正しい情報が掲載されていた. しかし, 個人のホームページの中の医療情報の質はまちまちであり, 必ずしも正しい情報のみが掲載されているわけではなかった.

次にインターネットの活用状況について検討を加えた. 検討項目としては, 1)病気の一般的情報の収集, 2)専門医, 病院の検索, 3)ネット上での病気に対するアンケート, などについて検討した.

1)病気の一般的情報の収集, に関しては前述したように Google で「めまい」, 「メニエール病」などの語句で検索を行なうことで比較的信頼性の高い医療機関のサイトなどを用意に探すことが可能であった。

2)専門医, 病院の検索, では「メニエール病+専門医」で検索を行なうことで容易に, 日本めまい平衡医学会の専門医リストにたどり着くことができ, 自分の居住地での専門医の所在を確認することが可能であった。さらに個人のホームページの中には, めまい専門医が勤務する病院のホームページに直接リンクさせ, より詳細な医療機関の情報が簡単に獲得できるものも認められた (<http://www.asahi-net.or.jp/~uc7m-mzn/>) (メニエルさん, 頭位めまいさんたちのおしゃべりパーティー) (図1)。

3)ネット上でのアンケート, について, 個人のホームページ上でメニエール病についての公開アンケートを行なっているものがあり (http://www.geocities.jp/rascal_fh/MENIERE.htm) (メニエール病と鬱病), 305 件の回答が得られ, その結果が公開されていた (図2)。アンケートの回答者は女性が 70% 以上, 年齢は 20 代から 40 代の若年層が多く, メニエール病以外のものが混在している, などの問題はあるものの, めまいの程度, 誘引, 随伴症状などについて十分な情報が得られた。

最後に掲示板についての検討を行った。基本的に掲示板はだれもが自由に書き込みが可能なため様々な問題が最も出て来やすい場所である。当事者サイトの掲示板では患者自身が自由に意見を書き込むことができ, 問題や悩みについてお互いに相談するという形式がほとんどであった。その内容は病気についての情報交換, 互いの励ましの他, 間違った知識の普及や解説などが数多く認められた。さらに, 特定の個人や病院に対する誹謗, 中傷, 標準的でない治療法の紹介など患者の治療や病状に悪影響を与える可能性のある書き込みも多かった。投稿者の種類は患者自身が多数を占めていたが, 中には相談の回答を医師 (耳鼻科医も含む) が行なっているものも認められた。

[考察]

めまいやメニエール病だけでなく一般的に患者が必要とする情報には 1)自分の病気とその治療についての知識, と 2)その病気になった患者の闘病と生き方の実際を知ること, の 2 種類があり, そのなかには病気の原因や治療法, 具体的にはどの病院へ行けばよいか, どの医師がよいか, もっと良い治療法はないか, などの情報が含まれる。これらの情報を得るための方法としては 1.書籍, 雑誌の購入, 2.図書館 (公共図書館, 医学図書館, 病院図書室) の利用, 3.患者コミュニティの利用, 4.IT の利用, などがあげられるが中でも近年, 急速に普及しているのが IT による情報収集である^{1,2)}。

日本国内の IT 人口普及率は, 総務省の発表によると, 2003 年末の時点で 60.6% で, 世帯普及率は 88.1%, 事業所普及率は 82.6%, 企業普及率は 98.2% であった。IT の影響はあらゆるところに及んでいるが, そのひとつには情報収集に対する考え方の変化がある。同じく総務省の調査結果によると, 迅速性をメリットと考えるが 80.3%, 情報収集や情報検索には最初に IT を利用するが 68.1% (総務省『情報通信白書 2004』³⁾) から分かるように, 情報をアクティブに取りに行く人が増えている。その結果, 患者自身が自分の病気に対する情報を迅速に居ながらにして獲得することが可能となってきた。IT には, 一般向けに病気を説明したサイトが数多くあり, その内容は医療機関から発信されているものから, 当事者自身が発信しているものまであり, その信頼性は様々である。IT サイトでの問題点として, 当事者サイトの内容には, 自らの体験談, 掲示板やメーリングリストなどがあり, 掲示板では病気についての情報が交換でき, また, 励まし合うことができ, 外出の機会が減ってしまう患者にとっては, 大革命ともいえる。その一方でネットコミュニケーションが, 治療や病状に悪影響を与えることがある。具体的には, 主治医への不信感, (掲示板の投稿により, 主治医とのコミュニケーションが悪化したケースも

ある), 特定の個人や病院に対する誹謗, 中傷, 標準的でない医療知識の普及などがあげられる。その主な理由としては IT により得られた情報が正しいかどうかの判断が困難なことが大きい。実際, IT により標準的でない治療がさも特効薬のように宣伝され, その治療法に使用される薬剤がネットにより販売されているなどの事例も認められる。また, サイトによっては明らかに間違った医学知識の流通も認められる。これらの問題を解決するには, 日本めまい平衡医学会などの学会や厚生労働省研究班などの信頼の置ける機関からホームページを利用した積極的な情報提供を行なうことが必要であると考えられた⁴⁾。

次に IT の積極的な活用についてであるが, 患者の知りたい情報の中で, どこの病院, どの医師に受診すればよいかについては IT は迅速な情報収集が可能であった, 実際, 日本めまい平衡医学会の専門医リストには容易にたどり着くことができた。しかし, このリストには医師の名前, 病院の住所などは掲載されているものの, 病院の詳細や, 医師の診察日などの情報は載っておらず患者のほしい情報がすべて得られるものではなかったが, 当事者のサイトのなかで専門医リストから各々の病院へリンクを張ったものも認められ, 学会などよりさらに利便性を追求したものも認められた。今後は患者の利便を考え, 学会などの更なるホームページの充実が必要と考えられた。

病気の疫学的調査という面からは, 当事者自身が病気についてのアンケートを行なっているサイトも存在していた。IT でのアンケートでは回答者に偏りが認められ, 母集団が不明確, 適切なサンプリングが困難, 調査結果の代表性あるいは信頼性が必ずしも充分でない, 統計的に意味のある数値が調査結果から導き出しにくい, などの欠点はみとめられるものの, 調査所要機関が短い, 費用が安い, 特定の対象者への調査がやりやすいなどの長所もあり今後の疫学調査にメール, 携帯電話でのネットの利用も含めて積極的に検討していくことが必要であるとかんがえられた。

最後に, 掲示板についてであるが, ネットによる問題が最も起きやすいのがここであり, その解決方法は簡単ではない, すべての掲示板を学会などの公的機関がチェックするのは現実的には不可能であり, 現在のところ積極的に正しい情報を開示していくことが唯一の道であると思われた。

なお, この検討を行うにあたり, ホームページの掲載を快く了承くださったゆんこさん (メニエールさん, 頭位めまいさんたちのおしゃべりパーティー), 福田弘司さん (メニエール病と鬱病) らの協力を感謝いたします。

[参考文献]

- 1) 柳田邦男: 元気が出る患者学.2003年, 新潮社, 東京
- 2) 日本インターネット医療協議会 (JIMA) 第3回会員研究会 2001.5.20
<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/sak/yasuko/jima.htm>
- 3) 総務省: 平成16年「情報通信に関する現状報告」(情報通信白書)
- 4) 工田昌矢, 平川勝洋: インターネットによるメニエール病の情報伝達における問題点. *Equilibrium Res* 64:423, 2005.

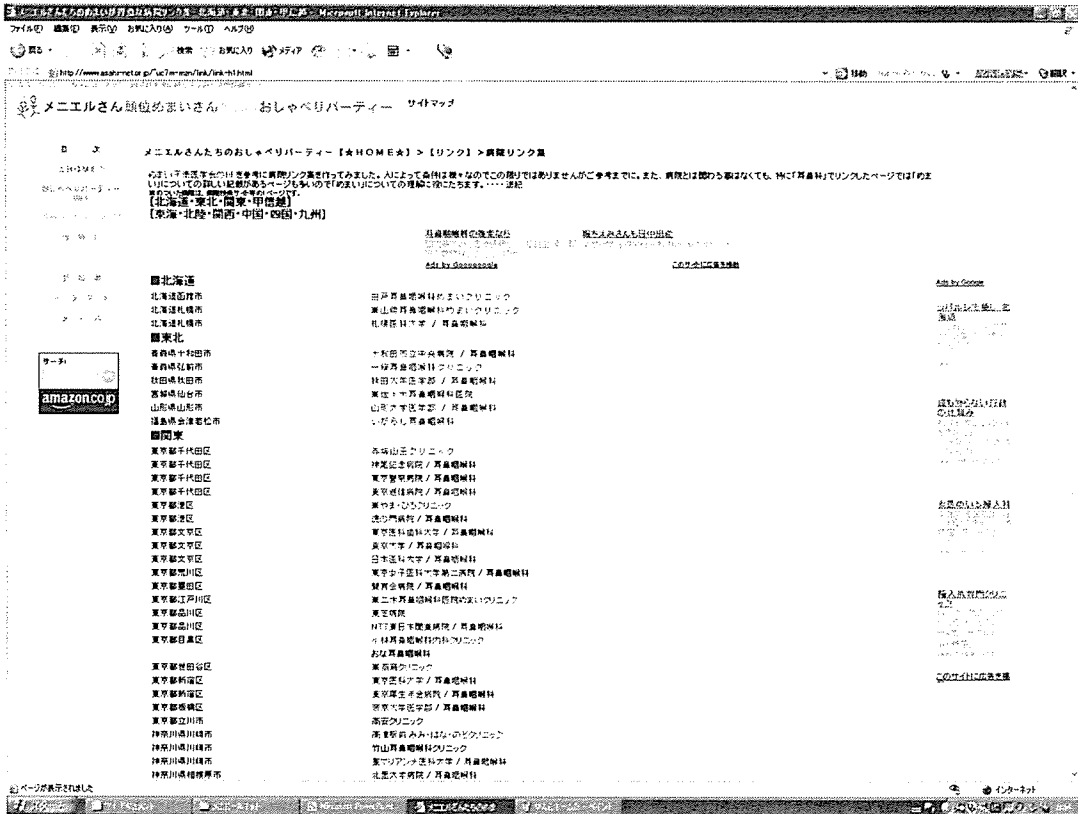


図 1

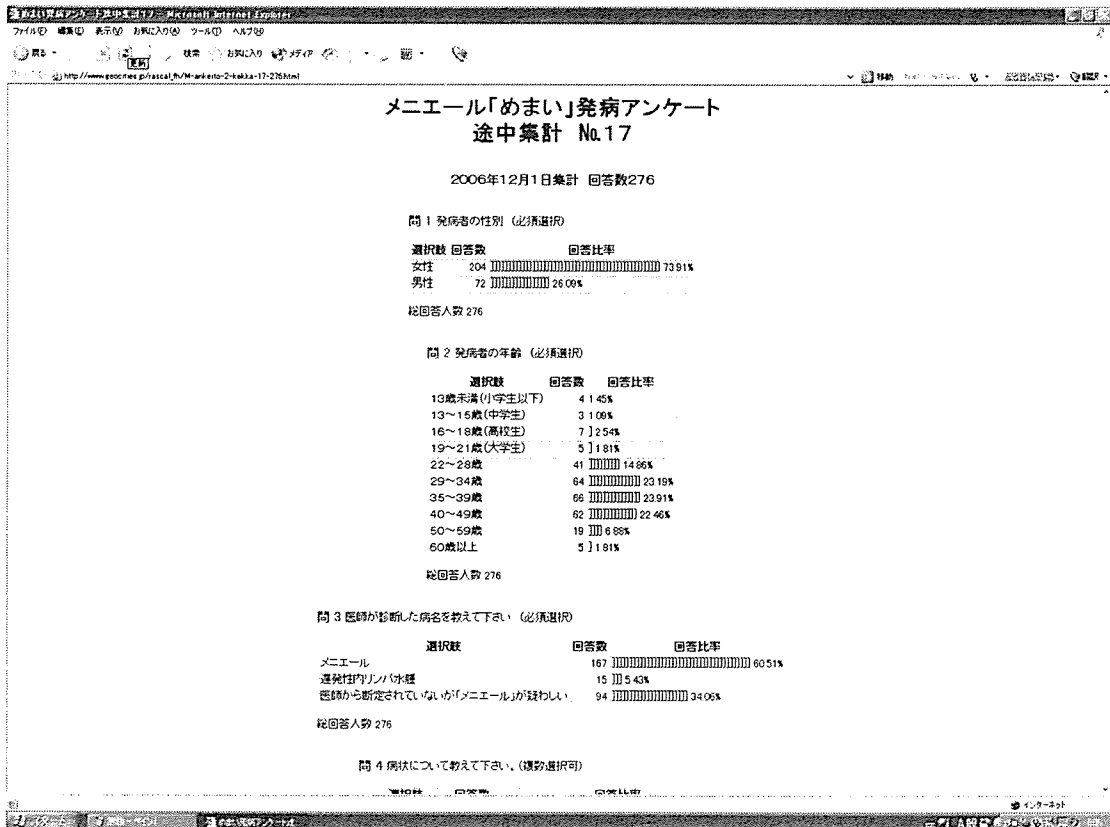


図 2

25. メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子の網羅的解析 — ストレス関連遺伝子について —

土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 北原 紘, 西村雅彦, 久保 武
(大阪大学大学院耳鼻咽喉科)

[はじめに]

多因子疾患であるメニエール病の本態である内リンパ水腫は、蝸牛血管条・半規管膨大部暗細胞における内リンパ液の産生と内リンパ嚢における内リンパ液の吸収の不均衡により生じると推察されているが、その形成機構は現在も十分には解明されていない¹⁾。これまで我々は、血管条および内リンパ嚢に発現するカリウムチャンネル KCNE 遺伝子に焦点をしばり、メニエール病確実例において同遺伝子の SNP 解析を行ってきた。その結果、KCNE1 および KCNE3 遺伝子上の SNP のパターンは、メニエール病の発症すなわち内リンパ水腫の形成に大きな影響を与えることが確認された²⁾。KCNE 遺伝子上のバリエーションは、メニエール病発症の決定因子ではないが、その危険因子となる可能性が示唆されたのである。メニエール病の発症には、KCNE 遺伝子上のバリエーション以外の多くの遺伝的な素因と、ストレス・食事・生活パターン等のさまざまな環境因子が複雑に絡み合っていることが推察される³⁾。メニエール病の遺伝的素因をさらに詳細に検討するためには、膨大な数の遺伝子の中から内リンパ水腫の形成に深く関与する可能性が高い遺伝子群を抽出し、それらの遺伝子群における変異・バリエーションとメニエール病発症の関連を調べていく必要がある。

本研究では、メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する多数の遺伝子の動態を、同時に網羅的に観察することが可能な DNA マイクロアレイ法を用いて解析することとした。今回は、メニエール病確実例の内リンパ嚢において発現量が著明に低下する遺伝子群の中に含まれるストレス関連遺伝子について検討を行った。

[対象と方法]

当科で手術を施行したメニエール病確実例、聴神経腫瘍の症例よりヒト内リンパ嚢の採取を行った。本研究の目的、内容、成果等に関して各症例に十分な説明を行い、各症例より文書によるインフォームドコンセントを得た。採取したヒト内リンパ嚢より total RNA の抽出を行った後、Affymetrix 社製 Gene chip とのハイブリダイゼーションを行った。Human Genome (HG) Focus Array 上で 8793 遺伝子の発現量が一度に測定可能である。得られたデータは解析ソフト Gene Spring を使用して処理を行った。

[結果]

1) 聴神経腫瘍症例 (control1) とメニエール病症例 (MD1) の内リンパ嚢に発現する遺伝子量の比較

HG Focus Array の chip 上に存在する 8793 遺伝子の内、control1 および MD1 いずれの内リンパ嚢でも発現が確認できた 7579 遺伝子について、両者間で発現量を比較した。MD1 において 0.33 倍 (1/3 倍) 以下に発現量の低下を示した遺伝子群が 1214 遺伝子 (1214/7579=16%) あった。

2) 聴神経腫瘍症例 (control1) とメニエール病症例 (MD2) の内リンパ嚢に発現する遺伝子量の比較

同様に、HG Focus Array の chip 上に存在する 8793 遺伝子の内、control1 および MD2 の内リンパ

囊のいずれにも発現が確認できた 7399 遺伝子について、両者間で発現量を比較したところ、MD2 において 0.33 倍以下に発現量の低下を示した遺伝子群は 502 遺伝子 (502/7399=6.8 %) だった。

3) メニエール病症例 (MD1・MD2) の内リンパ囊で遺伝子発現量の低下する遺伝子群

MD1 において 0.33 倍 (1/3 倍) 以下に発現量の低下を示した遺伝子群が 1214 遺伝子、MD2 において 0.33 倍以下に発現量の低下を示した遺伝子群は 502 遺伝子で、両者に重なって含まれる遺伝子群は 322 遺伝子であった (図 1)。HG Focus Array 上でストレス関連遺伝子のフォルダ内に含まれる遺伝子は 138 遺伝子で、上述の 322 遺伝子群内に含まれるものとして HSP90 など 13 遺伝子が同定された (図 1)。

[考察]

DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病症例の内リンパ囊では、聴神経腫瘍症例の内リンパ囊における各遺伝子の発現量と比較して、その遺伝子発現量が低下する遺伝子群が多数確認された。MD1 で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したものが 1214 遺伝子 (16 %)、MD2 で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したものが 502 遺伝子 (6.8 %) だった。Control1 と比較して、MD1 と MD2 の両者で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したのは 322 遺伝子であった。これらの遺伝子群における発現量の変化が、内リンパ水腫の形成に関係するものなのか、あるいは、存在する内リンパ水腫の結果であるのかは、現時点では不明である。

メニエール病症例で遺伝子発現量の変化するこれらの遺伝子群をさらに機能別に分類して検討することが可能であり、ストレス関連遺伝子として HSP90 など 13 遺伝子が同定された。メニエール病の発症とストレスとの関係についてはこれまでに十分なデータが蓄積され、内リンパ水腫の形成に密接な関連を有することが示唆されている³⁾。これらのストレス関連遺伝子上の変異・バリエーションを解析することで、メニエール病の遺伝的素因と環境因子の双方についてさらに検討を加えていく予定である。

[結論]

DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病症例の内リンパ囊ではその遺伝子発現量が著明に低下する遺伝子群が多数確認された。ストレス関連遺伝子、カリウムチャネル遺伝子など、これらの遺伝子群の内リンパ囊における質的・量的変化が、内リンパ囊における水・イオン輸送における機能的変化を惹起することで、内リンパ水腫の形成やメニエール病発症の遺伝的素因となる可能性が推察された。

[参考文献]

- 1) Morrison AW: Anticipation in Meniere's disease. *J laryngol Otol* 1995; 109: 499-502.
- 2) Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Horii A, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T: Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, *KCNE1* and *KCNE3*. *ORL* 2005; 67: 289-293.
- 3) 高橋正紘: めまいとストレス. *日本医師会雑誌* 134: 1467-1470, 2005.

MD#1・2で遺伝子発現量が1/3以下に低下した
遺伝子群（ストレス関連遺伝子）

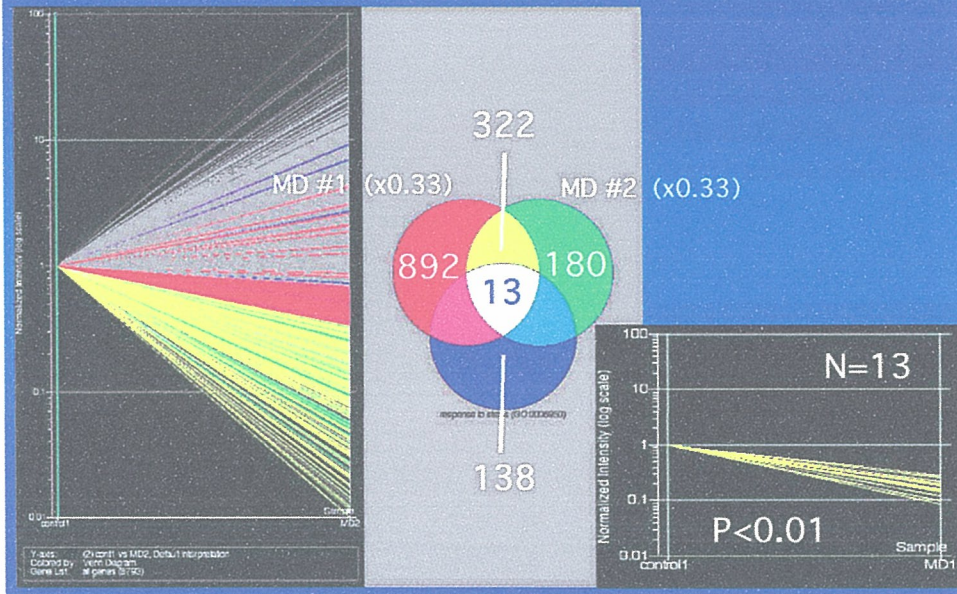


図 1

聴神経腫瘍症例 (control1) とメニエール病症例 (MD1・MD2) の内リンパ嚢に発現する遺伝子群

メニエール病症例 (MD1・MD2) で遺伝子発現量が 1/3 以下に低下する遺伝子群は 322 遺伝子, その内 13 遺伝子がストレス関連遺伝子であった.

26. DFNA9 患者組織を用いた発症メカニズムの解明

池園哲郎, 八木聰明 (日本医科大学耳鼻咽喉科)

N Robertson (Department of Pathology, Harvard Medical School)

[はじめに]

DFNA9 における聴平衡覚障害の発症機序は分子生物学的に優性ネガティブ効果という言葉で説明されている。変異蛋白が内耳に好酸性物質として沈着し機能を妨げる, もしくは変異蛋白が周囲の組織の蛋白と反応し, 二次的に異常蛋白を作り細胞の変性をきたす, というプロセスが推察されている。今回我々はヒト DFNA9 患者の組織を用いた研究で従来からのこの仮説をある程度証明することができた (1) ので報告する。

[対象と方法]

今回我々は, ヒト病理組織が DFNA9 発症メカニズムを解明する鍵となると考え, 患者組織を用いてハーバード大学ロバートソン医師と共同研究を行った。

P51S 変異をもつ DFNA9 患者内耳組織, age match した正常人内耳, マウス内耳, COCH ノックアウトマウス内耳を対象とした。我々が作成した抗 Cochlin 抗体を用いて, 免疫組織学的検討, ならびにプロテオーム解析を行った。

[結果]

1. DFNA9 病理所見

まず本症例の内耳病理所見を検討した。DFNA9 では線維芽細胞の変性消失と細胞外好酸性物質沈着, それに伴い神経組織の変性が特徴的であるが, 本症例でも同様の所見が得られた。蝸牛では, 線維芽細胞の変性消失と細胞外好酸性物質沈着が spiral ligament, spiral limbus, osseous spiral lamina において, 神経組織の変性が organ of Corti, neural processes in the osseous spiral lamina においてみられた。前庭では, 線維芽細胞の変性消失と細胞外好酸性物質沈着が ampullary stroma において, 神経組織の変性が sensory epithelium, ampullary nerve に観察された。ampullary wall の肥厚がみられた。

2. 正常成獣マウスの Cochlin 発現を抗 Cochlin 抗体で染色したところ下記の所見が得られた。蝸牛における Cochlin 陽性部位は, spiral ligament, spiral limbus, Rosenthal's canal に沿った細胞, channels of osseous spiral lamina, 蝸牛管全体の蝸牛軸の血管を囲む pericytes, であった。また, Cochlin 陰性部位は, cochlear ganglion cell bodies と neural processes of organ of Corti などであった。

前庭においては, Cochlin 陽性部位は, cristae, ampullary wall であった。Cochlin 陰性部位は sensory epithelium, ampullary stroma の neuronal processes などであった。

成人正常内耳の Cochlin 染色所見は基本的に成獣マウスと同じであった。Cochlin ノックアウトマウスでは Cochlin は染色されなかった。

3. DFNA9 患者内耳の免疫組織所見

免疫染色部位は, 同年齢の正常ヒト内耳の免疫組織所見と非常に似通っていた。特に強く染色されたのは spiral ligament, spiral limbus, stroma of the crista ampullaris, ampullary wall であった。